

## • 综述 •

## 应用外泌体 microRNA 诊治心肌梗死的研究进展

王晓童<sup>1</sup>, 董杨勇<sup>1</sup>, 王冉<sup>1</sup>, 张毓萱<sup>1</sup>, 陈静宜<sup>1</sup>, 王同尧<sup>1</sup>, 邱小燕<sup>2</sup>, 肖雄<sup>1\*</sup>

(1. 西南大学动物医学院, 重庆 400715; 2. 西南大学动物科学技术学院, 重庆 400715)

**摘要:** 心肌梗死会严重危害人类和动物健康, 亟待提升其诊断速度和治疗效果。外泌体作为天然的细胞信息载体, 其包含的一些微小 RNA (microRNA, miRNA) 能够反映或作用于心肌梗死所致病理变化, 进行有效诊治。本文就不同来源的外泌体 miRNA 作为心肌梗死诊断物 (如 miR-4516、miR-203 和 miR-1915-3p) 的可行性, 以及通过细胞凋亡 (如 miR-21a-5p、miR-30e 和 miR-210)、细胞自噬 (如 miR-125b-5p、miR-301 和 miR-143-3p)、细胞焦亡 (如 miR-182-5p、miR-133a 和 miR-100-5p) 和铁死亡 (如 miR-26b-5p 和 miR-23a-3p) 减缓细胞死亡, 促进新生血管的形成 (如 miR-29b-3p、miR-210-3p 和 miR-494-3p) 和抑制炎症反应 (如 miR-25-3p、miR-182-5p 和 miR-671) 等作用对心肌梗死进行干预治疗的研究进展进行了综述, 旨在为心肌梗死的诊断和治疗提供新策略。

**关键词:** 外泌体; microRNA; 心肌梗死; 机制; 诊治

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)05-1285-12

## Research progresses in diagnosis and treatment of myocardial infarction with exosomal microRNA

WANG Xiao-tong<sup>1</sup>, DONG Yang-yong<sup>1</sup>, WANG Ran<sup>1</sup>, ZHANG Yu-xuan<sup>1</sup>, CHEN Jing-yi<sup>1</sup>,  
WANG Tong-yao<sup>1</sup>, QIU Xiao-yan<sup>2</sup>, XIAO Xiong<sup>1\*</sup>

(1. College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

**Abstract:** Human and animal health will be seriously harmed by myocardial infarction, the diagnostic speed and the therapeutic effect of this disease need to be improved urgently. As the natural carrier for delivering cell information, some microRNAs (miRNAs) found in exosomes can reflect and act on the pathological changes caused by myocardial infarction for effective diagnosis and treatment. The feasibility of exosomal miRNAs (e.g. miR-4516, miR-203, and miR-1915-3p) from different sources as diagnostic agents for myocardial infarction, as well as the research progresses in relief of cell death *via* apoptosis (e.g. miR-21a-5p, miR-30e, and miR-210), autophagy (e.g. miR-125b-5p, miR-301, and miR-143-3p), pyroptosis (e.g. miR-182-5p, miR-133a, and miR-100-5p), and ferroptosis (e.g. miR-26b-5p and miR-23a-3p), promotion of forming new blood vessels (e.g. miR-29b-3p, miR-210-3p, and miR-494-3p), and inhibition of inflammatory response (e.g. miR-25-3p, miR-182-5p, and miR-671) for intervention therapy of myocardial infarction were reviewed here to provide new strategies for the diagnosis and treatment of myocardial infarction.

**Key words:** exosome; microRNA; myocardial infarction; mechanism; diagnosis and treatment

收稿日期: 2024-11-05; 修回日期: 2025-01-15.

基金项目: 重庆市教委科学技术研究项目 (KJZD-K202200208); 西南大学研究生科研创新项目 (SWUS24191, SWUS23138); 重庆市研究生科研创新项目 (CYS22246).

\*通讯作者 Tel: 13996009270, E-mail: y1982@swu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1093

心血管疾病在我国已成为第一大致死性疾病,被称为危害人类健康的“第一大杀手”。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)往往因冠状动脉持续缺氧、缺血而造成心肌的坏死,一旦发病,需立刻进行救治。因此,提升AMI的诊断速度,延缓其发病进程,进行有效治疗是目前急需解决的问题。外泌体作为细胞外囊泡的一种类型,可以进行细胞间信息的有效传递,其包含的miRNA已被证明在心脏细胞的通讯中占有重要地位,特定外泌体miRNA的含量会根据心脏的生理或病理过程而发生改变,在多种心血管疾病中发挥重要作用。AMI的病理特征主要体现在心肌缺血后的细胞死亡、梗死区域的剧烈炎症和缺血再灌注后的损伤,而外泌体中的miRNA可以参与并作用于这些病理变化通路(如NF- $\kappa$ B p65/caspase-9、VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt/eNOS和TLR4/NF- $\kappa$ B)的关键靶点,发挥调节功能<sup>[1]</sup>。本文综述了不同来源外泌体miRNA作为AMI诊断标志物的价值以及治疗AMI的作用机制,为研发诊治该病的新策略提供参考。

## 1 外泌体miRNA作为AMI的诊断标志物

当前AMI的诊断主要依赖于血清中的心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)等。肌钙蛋白的水平在AMI发生后的1~2 h内尚未升高,2~4 h后开始上升。其中,cTnI可以在症状出现后的90 min内被检测到。12 h后,AMI患者的肌钙蛋白水平均会明显升高。此外,肌钙蛋白的高水平会在AMI发生后持续保持1~2周,其中cTnT可能在10天内仍处于高水平,而cTnI会在4~5天内保持高水平。因此,在发病早期可能无法检测到可测量的肌钙蛋白水平,临床上通常采用在入院后3~6 h内多次测量,以提高检测率。CK在AMI发生后大约3~6 h开始释放入血,并在9~30 h内达到峰值,这一高峰期为其临床检测提供了关键参考。在24~48 h后,CK水平逐渐下降,并在3~4天内恢复到正常水平,这一恢复期可以有效评估AMI的严重性和患者的恢复情况。

AMI后,心肌缺血的持续时间越长,心肌细胞损伤就越严重,及时对患者进行抢救可以有效保留其较多的心肌功能,减少并发症的发生,有效降低死亡率,但以往的数据显示大量的AMI患者在到达医院之前就已经死亡<sup>[2]</sup>。因此,需要能够更早、更迅速地预警AMI发作的诊断标志物。

此外,由于AMI患者病情的复杂性,其并发的急性心包炎、心肌炎、心力衰竭和血压亢进等疾病也会导致目前已有传统标志物的水平升高。外泌体作为细胞间通讯的一种重要介质,其内包含的miRNA参与调节

各种细胞功能,与传统标志物相比,不同疾病产生外泌体中的miRNA具有特异性和及时性等优势,有望成为AMI的新型生物标志物。目前已有的研究显示,在AMI发生后,不同来源的外泌体miRNA会在心肌损伤、心脏脂质稳态调节和炎症反应3个方面产生差异性的表达,可为AMI的诊断提供一定的帮助。

### 1.1 心肌损伤

心脏特异性miR-499的水平与心肌损伤相关指标呈线性相关,且能在AMI发生后的4 h内检测到。Gensini评分是用来评估冠状动脉狭窄程度的指标之一,miR-499与该评分呈正相关( $r = 0.52, P < 0.01$ );此外,AMI患者的血浆miR-499水平与cTnI( $r = 0.384, P < 0.01$ )和肌酸激酶同工酶MB(creatine kinase-MB, CK-MB)( $r = 0.402, P < 0.01$ )呈正相关<sup>[3]</sup>。后续研究发现缺血心肌释放的miR-499可以通过靶向CXCR4,促进骨髓祖细胞的修复作用,从而进一步修复受损的心脏组织<sup>[4]</sup>。

Guo等<sup>[5]</sup>通过小RNA高通量测序对健康人群、冠心病(coronary artery disease, CAD)患者和AMI患者进行分析,研究发现与健康人群相比,AMI患者存在18个差异性表达的miRNA(miR-1227-3p、miR-5010-5p、miR-1976、miR-23b-5p、miR-1843、miR-33a-5p、miR-3127-3p、let-7i-5p、miR-143-3p、miR-1180-3p、miR-3615、miR-144-5p、miR-3186-5p、miR-203a-3p、miR-1273h-3p、miR-106b-5p、miR-17-5p和miR-629-3p),其中14个中高丰度的miRNA(miR-1227-3p、miR-5010-5p、miR-1976、miR-23b-5p、miR-1843、miR-33a-5p、let-7i-5p、miR-143-3p、miR-1180-3p、miR-3615、miR-3186-5p、miR-106b-5p、miR-17-5p和miR-629-3p)能够以77%的特异性和84%的敏感性诊断AMI。曲线下面积(area under the curve, AUC)可以有效评估某一指标预测的准确性。在该实验中,健康组的AUC为0.93,AMI组为0.87,表明这18个miRNA能够准确预测AMI的发生。这些差异表达的miRNA靶向蛋白的表达与心脏的发育和收缩能力相关,提示其参与了心血管系统功能的调节。

同样采用高通量测序方法检测健康人群、术前AMI患者、术后1天AMI患者和术后3天AMI患者的差异性外泌体miRNA,发现5种与AMI相关的miRNA:miR-6718-5p、miR-4329、miR-1207-3p、miR-34b-3p和miR-296-5p。其中,miR-6718-5p和miR-4329的水平在术前显著低于对照组( $P < 0.05$ ),术后显著高于对照组( $P < 0.05$ ),表明了两种miRNA的特异性,进一步研究发现这两种miRNA可能作用于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路

和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号通路调控心肌细胞的分化和凋亡等过程<sup>[6]</sup>。Su 等<sup>[7]</sup>进一步分析了 AMI 和 CAD 患者的外泌体 miRNA 谱,发现在 AMI 患者有 13 个 miRNAs (miR-4507、miR-3656、miR-6803-5p、miR-7108-5p、miR-6850-5p、miR-4486、miR-6741-5p、miR-1227-5p、miR-3195、miR-4634、miR-7975、miR-6798-3p 和 miR-1915-3p) 的表达显著下调,其中 miR-1915-3p、miR-4507 和 miR-3656 的表达量能较为准确地预测 AMI,其 AUC 分别为 0.772 ( $P < 0.01$ )、0.68 ( $P = 0.02$ ) 和 0.771 ( $P < 0.01$ ),三者分别对应心肌收缩能力、细胞凋亡和炎症反应的损伤指标,其靶基因主要参与心脏的康复和重构,调节 NGF 信号通路和激活下游 FGFRs 信号通路等。

## 1.2 心脏脂质稳态调节

低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 等脂类物质指标是动脉粥样硬化形成和发展的主要推动因素,与动脉硬化程度密切相关,动脉硬化严重时即可能发生 AMI。在一项对 AMI 患者血浆外泌体的研究中发现,AMI 患者组血浆外泌体中 miR-4516 和 miR-203 的水平分别极显著 ( $P < 0.001$ ) 和显著 ( $P < 0.05$ ) 高于对照组,且二者靶蛋白分泌性卷曲相关蛋白 1 (secretory frizzled-related protein 1, SFRP1) 的表达水平显著升高。外泌体 miR-4516 和 miR-203 的 AUC 分别为 0.980 9 ( $P < 0.000 1$ ) 和 0.682 3 ( $P = 0.006$ ),AMI 组血浆 SFRP1 的 AUC 为 0.960 3 ( $P < 0.000 1$ )。miR-4516 与 SYNTAX 评分 (冠状动脉评分) 呈正相关, SFRP1 与 cTnI、LDL 的水平呈正相关,表明三者可能是 AMI 的候选诊断生物标志物,暗示了三者 AMI 后脂质稳态调节的功能,且 SFRP1 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制因子,提示了该通路在 AMI 过程中的可能作用<sup>[8]</sup>。通过收集 135 例 CAD 患者和 150 例健康受试者的数据样本发现,miR-21-3p 与 CAD 患者的生化因子超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、LDL-C 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,miR-21-5p 与生化因子的相关性结果与 miR-21-3p 相反,但效果并不显著。此外,通过 AMI 造模的小鼠进行动物实验,验证发现 miR-21-3p/5p 在 AMI 组的表达与对照组相比显著上调,AUC 评分分别为 0.82 ( $P = 0.000 2$ ) 和 0.92 ( $P = 0.004$ ),提示这两种 miRNA 对于 AMI 的显著预测能力<sup>[9]</sup>。

## 1.3 炎症反应

由于免疫细胞大量参与心脏疾病的各阶段修复,中性粒细胞已成为传统的生物标志物,同时中性粒细

胞引起的急性炎症反应是 AMI 的核心病理过程。因此,评估中性粒细胞炎症反应的生物标志物可以有效预测 AMI 的发生。通过生物信息学方法测序比较 AMI 患者、CAD 患者和健康人员的外泌体 miRNA 和免疫细胞富集图谱,发现在 AMI 患者体内中性粒细胞和单核细胞显著富集,证实了 AMI 的急性炎症反应生物学过程。此外,结果显示外泌体 miRNA、ALPL 和 CXCR2 与免疫细胞富集图存在大量重叠,约有 175 个外泌体 miRNA 参与了中性粒细胞介导的急性炎症反应,可作为诊断 AMI 的潜在生物标志物<sup>[10]</sup>。

综上所述,外泌体 miRNA 可以从心肌损伤、心脏脂质稳态和炎症反应 3 个方面预测心肌梗死的发生 (表 1)<sup>[3-10]</sup>。然而,目前有关外泌体 miRNA 诊断 AMI 方面的研究较少,其确切的诊断机制尚不明确,而已有的研究中临床试验样本数量较少,仍需大量的研究对外泌体 miRNA 诊断的准确性进行更为深入的探讨。

## 2 外泌体 miRNA 对 AMI 的治疗机制

本课题组前期开展了应用 nanoLC-ESI-MS-MS 质谱检测分析 3D 培养的细胞祖细胞中外泌体的蛋白质组,分离外泌体中的 miRNA,挖掘了外泌体治疗 AMI 的相关机制。结合本课题组的前期工作,从细胞死亡、促进血管生成和炎症反应 3 个方面对外泌体 miRNA 治疗 AMI 的机制进行比较和总结。

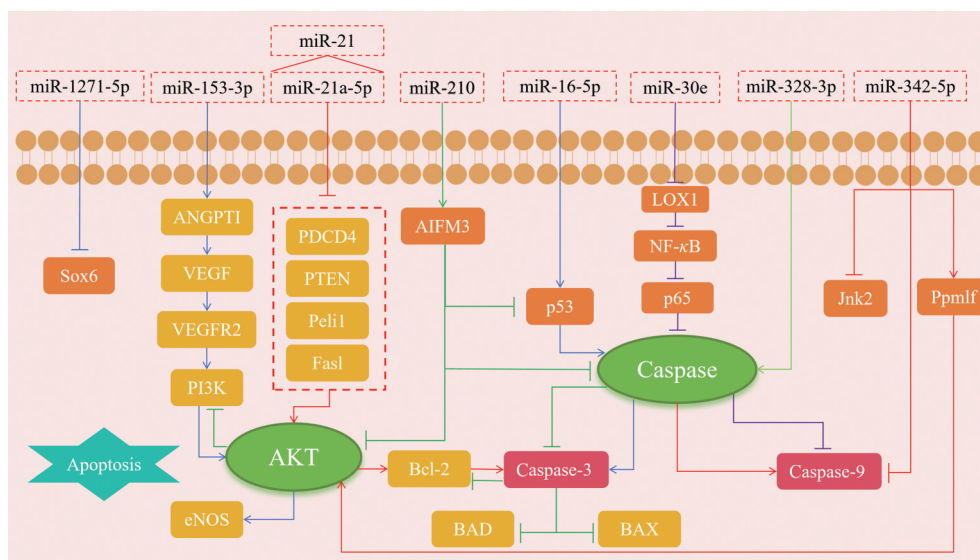
### 2.1 细胞死亡

**2.1.1 细胞凋亡** 细胞凋亡是指为了维持内环境的稳定从而进行的由基因控制的细胞程序性死亡。AMI 发生后,缺血、缺氧和其后的再灌注过程均会引起心肌细胞的凋亡。心肌细胞的凋亡在心室重构和心功能调控中起到了关键作用,同时心肌细胞作为难以再生的细胞,其受损后的修复较为困难。因此,通过减缓心肌细胞的凋亡过程,可以有效控制 AMI 的病情发展,其调节信号通路主要聚焦在 Akt 和 caspase 相关通路 (图 1)。

外泌体携带的 miRNA 可以进入心肌细胞内,参与并调控心肌细胞凋亡的过程。人子宫内来源间充质干细胞 (endometrial-derived mesenchymal stem cells, EnMSCs) 的外泌体可选择性地增强 miR-21 的表达,增强心肌细胞抗凋亡和促进血管生成的作用;同时,阻断 miR-21 会使 PTEN 和 Akt 磷酸化失活,降低受体细胞中 VEGF 和 Bcl-2 的表达,提示了 miR-21 可通过 PTEN/Akt 信号通路提高心肌细胞的存活率,成为心血管疾病细胞疗法的优先选择<sup>[11]</sup>。此外,通过进行深度的 miRNA 测序,发现 miR-21a-5p 是心脏中含量最丰富的且具有心脏保护性的 miRNA。在氧-葡萄糖剥夺 (oxygen and glucose deprivation, OGD) 模型中,骨髓间

**Table 1** Exosomal miRNAs as markers of myocardial infarction

Item	miRNA	Key miRNA	Signal pathway	Ref.
Myocardial damage		miRNA-449	CXCR4	[3,4]
	miR-1227-3p, miR-5010-5p, miR-1976, miR-23b-5p, miR-1843, miR-33a-5p, miR-3127-3p, let-7i-5p, miR-143-3p, miR-1180-3p, miR-3615, miR-144-5p, miR-3186-5p, miR-203a-3p, miR-1273h-3p, miR-106b-5p, miR-17-5p and miR-629-3p	miR-1227-3p, miR-5010-5p, miR-1976, miR-23b-5p, miR-1843, miR-33a-5p, let-7i-5p, miR-143-3p, miR-1180-3p, miR-3615, miR-3186-5p, miR-106b-5p, miR-17-5p and miR-629-3p		[5]
	miR-6718-5p, miR-4329, miR-1207-3p, miR-34b-3p and miR-296-5p	miR-6718-5p and miR-4329	MAPK signal pathway and PI3K signal pathway	[6]
	miR-4507, miR-3656, miR-6803-5p, miR-7108-5p, miR-6850-5p, miR-4486, miR-6741-5p, miR-1227-5p, miR-3195, miR-4634, miR-7975, miR-6798-3p and miR-1915-3p	miR-1915-3p, miR-4507 and miR-3656	NGF signal pathway and FGFRs signal pathway	[7]
Lipid homeostasis regulation		miR-4516 and miR-203	Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway	[8]
Inflammatory reaction		miR-21-3p and miR-21-5p		[9]
		About 175		[10]



**Figure 1** Mechanism of apoptosis regulated by exosome miRNA

充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 中的外泌体可以有效传递 miR-21a-5p 进入心脏组织, 下调心肌组织中促凋亡基因 *PDCD4*、磷酸酶和紧张蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)、*Peli1* 和 *FasL* 的表达。经 300  $\mu$ g 外泌体蛋白处理后, H9c2 细胞的死亡率降低了  $60.5\% \pm 4.4\%$ , 有效减少了 AMI 后细胞的凋亡情况<sup>[12]</sup>。miR-21a-5p 的前体 miR-21 已被证明在缺血再灌注 (ischemia reperfusion, I/R) 和缺氧/再氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 时期存在相同的心肌细胞保护机制, 其可以通过抑制 *PTEN* 的表达来上调 Akt 的信号活性, 增加 Bcl-2 蛋白的表达量, 进一步抑制凋亡基因 *caspase-3* 的表达, 实现对心肌细胞凋亡的保护<sup>[13]</sup>。源自 BMSCs 的外泌体作用于 AMI 大鼠的心肌细胞后, 有效提高了 miR-30e

的表达, 后者显著抑制 LOX1 的表达, 从而下调大鼠 NF- $\kappa$ B p65/*caspase-9* 信号通路的活性, 改善 AMI 后的细胞凋亡和纤维化程度<sup>[14]</sup>。低表达的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 外泌体 miR-153-3p 靶向作用于 *ANGPT1* 基因, 进一步促进 VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt/eNOS 通路, 有效减轻了 OGD 模型中心肌细胞和血管内皮细胞的凋亡, 提高了细胞活力, 而 VEGFR2 抑制剂的干预显著逆转了 miR-153-3p 对血管内皮细胞和心肌细胞的保护作用<sup>[15]</sup>。

AIFM3 是一种线粒体相关蛋白, 与凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 的序列相似性为 35%, 广泛存在于各种类型的细胞或组织中, 通过 *caspase* 依赖方式诱导细胞凋亡<sup>[16]</sup>。过表达 miR-210 能减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 减轻氧化应激

作用下的心肌细胞死亡,降低凋亡诱导因子线粒体相关3 (apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 3, AIFM3) 的水平,但在 miR-210 过表达的情况下, AIFM3 的过表达不会降低细胞活力<sup>[17]</sup>。而在后续的实验中发现,通过向大鼠 AMI 模型中直接注射 MSC 外泌体发现,中介物质 miR-210 有效增加了心肌细胞的存活率,激活了下游靶点 AIFM3,随后抑制了磷酸化 p53、Akt 和 PI3k 的表达。此外,随着 AIFM3 的上调, Bcl2 表达水平上升, caspase-3、BAD 和 BAX 等凋亡因子的水平显著降低,抑制了心肌细胞的凋亡,减少了 AMI 的面积<sup>[18]</sup>。

其他细胞来源的外泌体 miRNA 也有效发挥了对 AMI 后心脏的保护作用。来源于巨噬细胞外泌体的 miR-1271-5p 直接作用于下游靶点 SOX6,下调其表达,降低了缺氧诱导梗死后心肌细胞的凋亡<sup>[19]</sup>。一项有趣的运动试验显示,通过比较接受了4周游泳训练和久坐不动的大鼠血浆循环中外泌体的情况,运动大鼠血浆循环外泌体中的 miR-342-5p 能够降低 caspase-9 和 Jnk2 的表达水平,抑制 H/R 诱导的心肌细胞凋亡,其还靶向作用于磷酸酶基因 *Ppm1f*,增强生存信号通路 p-Akt,表明长期的运动可以有效增强机体对心脏的保护作用<sup>[20]</sup>。

然而,并不是所有的外泌体 miRNA 都能对心脏有保护作用。在一种由骨骼肌减少症诱导的 AMI 模型中,研究发现其心脏的循环外泌体 miR-16-5p 的分泌水平显著升高,体外培养的心肌细胞在 miR-16-5p 模拟物的作用下, p53 和 caspase-3 基因表达上调,增加了细胞凋亡,证明了心脏修复紊乱伴随骨骼肌减少症的作用机制<sup>[21]</sup>。通过分析正常心肌细胞、AMI 细胞和邻近的正常心肌细胞中外泌体 miRNA 的表达差异, miR-328-3p 在邻近的正常心肌细胞中显著升高,在后续实验中证实了 miR-328-3p 在梗死后细胞的外泌体中增加并进入正常心肌细胞中。通过过表达 miR-328-3p 的慢病毒载体处理心肌细胞,发现其增加了肌纤维之间的空间,心肌细胞凋亡水平增加, caspase-3 表达升高,说明 miR-328-3p 激活 caspase 通路是心肌细胞凋亡和 AMI 的重要机制<sup>[22]</sup>。

**2.1.2 细胞自噬** 细胞自噬是真核生物将细胞内一些损坏的蛋白质、细胞器等进行降解再循环的一种重要代谢过程。基本的细胞自噬对于维持正常的心脏功能发挥了作用,甚至可以在 AMI 发生后产生一定的保护效果,但是,自噬的过度激活会对心肌细胞造成损伤<sup>[23]</sup>。

研究显示,大量的外泌体 miRNA 可以抑制细胞的过度自噬,实现对心脏的保护作用。将 BMSCs 外泌体 miR-125b-5p 注射到小鼠 AMI 模型后,结果显示由巴

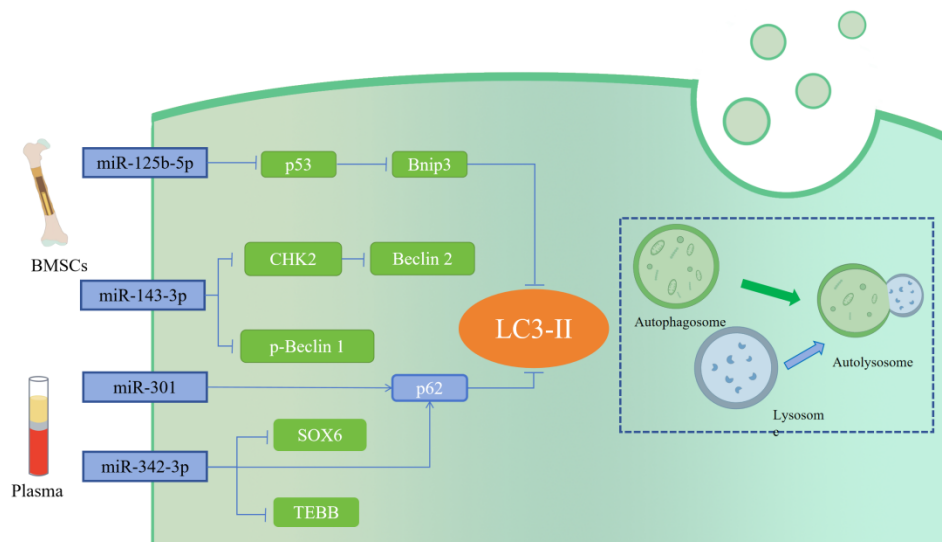
菲霉素 A1 (bafilomycin A1, BafA 1) 诱导的 LC3-II 自噬通量的积累显著降低,抑制了细胞死亡,而注射了 miR-125b-5p 抗体处理组的小鼠并未显示出对心脏的保护作用。p53 作为 miR-125b-5p 的下游靶点可以负调控 Bnip3 的表达水平,在经过 miR-125b-5p 处理后, p53 和 Bnip3 的蛋白水平均降低,表明外泌体中的 miR-125b-5p 通过 p53 和 Bnip3 信号通路对自噬进行调控<sup>[24]</sup>。p53 作为传统的促凋亡蛋白,却能够在缺氧的情况下抑制细胞的死亡。定位于线粒体的 p53 会以一种依赖于 Bcl-2、Bnip3 蛋白的方式引发线粒体的自噬, Bnip3 作为 p53 可能的下游基因,其功能的丧失可以完全抵消 p53 诱导的自噬,二者相互依赖,在高度缺氧或缺血条件下,对心肌细胞的自噬和死亡起到双重调控作用<sup>[25]</sup>。

在体外实验中,通过将 MSCs 与 H/R 模型的 H9c2 细胞的共培养,发现 MSCs 外泌体中 miR-143-3p 显著抑制了自噬相关蛋白 CHK2、p-Beclin 1 和 LC3 的表达,通过介导 CHK2-Beclin 2 通路,抑制细胞自噬,减轻细胞凋亡,有效保护 AMI 对心肌细胞的损伤<sup>[26]</sup>。此外,对注射了经 miR-301 转染后的 BMSCs 外泌体大鼠进行观察发现,大鼠心功能参数中左心室射血分数和左心室缩短分数明显升高,左心室收缩末期直径和左心室舒张末期直径明显降低,有效改善了心肌功能。免疫组织化学结果显示,外泌体 miR-301 处理组的 LC3-II/LC3-I 比值明显降低, p62 蛋白的相对表达量明显升高,自噬囊泡数量明显降低,表明 miR-301 能够抑制 AMI 中的细胞自噬<sup>[27]</sup>。

在一项对比健康志愿者和 AMI 恢复患者血浆外泌体功能情况的调查显示,恢复期患者的血浆外泌体 miR-342-3p 含量显著下降,而 miR-342-3p 通过分别靶向 *SOX6* 和 *TEBB* 基因,减轻细胞的缺氧损伤,降低自噬通量 LC3-II 的表达,增加 p62 的表达水平,减少细胞凋亡和自噬,从而导致 AMI 患者后期心脏自然修复功能上调<sup>[28]</sup>。

外泌体对 AMI 后细胞自噬的调控主要通过自噬通量 LC3-II 的变化进行检测。自噬过程中脂溶性 LC3-II 作为微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 的一种,在自噬过程中由 Atg 4 降解形成,会与自噬体膜表面结合,同时 p62 作为一种选择性自噬受体,通过形成蛋白聚集体促进泛素化蛋白的组装和去除,最终与自噬体一起降解<sup>[29]</sup>。因此, p62 蛋白的表达下降也被认定为自噬增强的标志 (图 2)。

**2.1.3 细胞焦亡** 细胞焦亡是机体中一种重要的天然免疫反应,细胞会不断涨大直至破裂,导致内容物的释

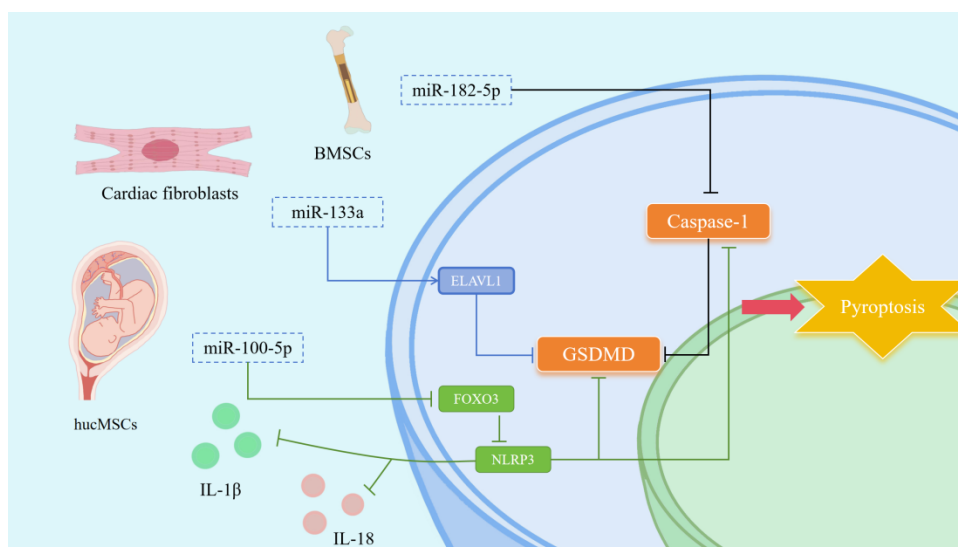


**Figure 2** Regulation mechanism of exosomal miRNA on autophagy. BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells

放进而激活强烈的炎症反应。相较于细胞凋亡, 细胞焦亡的发生速度更快, 伴随的反应更加剧烈。细胞焦亡的主要发生机制为 caspase-1 的激活会裂解 gasdermin D (GSDMD), 导致细胞膜上产生 N 端片段聚合物, 形成较大的孔隙, 导致细胞焦亡。心肌 I/R 会导致 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体的激活, 并通过 caspase-1 依赖性焦亡过程增加炎症和心肌细胞死亡 (图 3)。

GSDMD 是参与 NLRP3 炎症诱导的细胞焦亡配体蛋白, 也是 BMSCs 外泌体 miR-182-5p 的下游靶基因, miR-182-5p 通过抑制 GSDMD 的表达, 降低了心肌细胞中 caspase-1 前体和 caspase-1 蛋白的水平, 进而抑制

心肌细胞的焦亡和损伤<sup>[30]</sup>。心肌成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 作为心肌细胞中最大的细胞群, 已被证实能够有效保护心肌 I/R 后的损伤。在 CFs 分泌的外泌体中, miR-133a 的水平较高, 其传送至心肌细胞后, 靶向作用于 ELAVL1 (一种促炎的 miRNA 结合蛋白), 下调了包括其本身在内和 NLRP3、caspase-1 等细胞焦亡标志蛋白的表达, 降低了心肌细胞死亡率, 从而抑制心肌细胞的焦亡<sup>[31]</sup>。同样, 在人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord MSCs, hucMSCs) 的外泌体中富含 miR-100-5p, 抑制了 H/R 损伤导致的 NLRP3 表达, 激活 caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放。其参与调控的主要机制为 miR-100-5p 靶向抑制 NLRP3 上游因子 FOXO3 的表达, 实现对心肌细胞焦亡的保护作用<sup>[32]</sup>。



**Figure 3** Regulation mechanism of exosome miRNA on pyrodeath of cells. hucMSCs: Human umbilical cord mesenchymal stem cells

**2.1.4 抑制铁死亡** 铁死亡作为一种调节铁依赖的死亡形式,其特征是由于脂质 ROS 的积累,引起细胞膜的过氧化损伤以及铁代谢稳态的破坏。AMI 会造成谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 依赖性抗氧化应激系统失活,引起 ROS 的积累,同时缺血会导致心肌中铁的积累,铁作为一种自由基也会引起氧化应激,进而引起心肌细胞的铁死亡。

铁死亡抗性基因 SLC7A11 可介导胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白活性,在胱氨酸摄取、GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 合成和铁垂病抗性中发挥重要作用 (图 4)。敲除 AMI 患者血浆外泌体中的 miR-26b-5p 可上调 SLC7A11、GSH 和 GPX4 的表达,降低细胞内 Fe<sup>2+</sup> 和 ROS 的水平,延缓心肌细胞的铁死亡进程,证明了外泌体 miR-26b-5p/SLC7A11 轴可通过调控铁死亡对心肌细胞产生保护作用<sup>[33]</sup>。二价金属转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 作为 Fe<sup>2+</sup> 的转运载体,是铁代谢稳态的关键因子。来自 hucMSCs 的外泌体通过传递 miR-23a-3p 有效抑制 DMT1 的表达,细胞内 ROS、Fe<sup>2+</sup> 和 GSH 的含量显著降低,细胞活力提高,但 miR-23a-3p 对 GPX4 的表达无明显作用。因此,外泌体 miR-23a-3p 通过靶向 DMT1 抑制心肌细胞的铁死亡,保护 AMI 后的心肌损伤<sup>[34]</sup>。

**2.2 促进血管生成**

动脉粥样硬化和血栓等均会引起 AMI,其造成的冠状动脉闭塞会引起局部的微循环障碍,进而导致梗死区的缺血和缺氧。因此,促进梗死区的血管生成和建立侧支循环的供血是治疗 AMI 的关键措施<sup>[35]</sup>。本课题组前期采用体外血管形成实验试剂盒评估了外泌体对血管形成的作用,证实了外泌体促进血管生成的作用。

在 BMSCs 来源的外泌体中,其传递的 miR-29b-3p 能够有效改善血流动力学,增加毛细血管的密度,并促

进了血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,从而改善 AMI 的血管生成和心室重构。ADAMTS16 作为 miR-29b-3p 的下游基因,其过表达会加速 AMI 的病理进程,miR-29b-3p 的存在起到了很好的保护作用<sup>[36]</sup>。同样来自 BMSCs 外泌体的 miR-153-3p 却有相反的调节作用。当 miR-153-3p 的表达下调时,会靶向作用于调节血管生成和心肌细胞凋亡的重要调控因子 ANGPT1,从而激活 VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt/eNOS 通路,促进血管的生成并恢复心肌细胞的功能,减缓 AMI<sup>[15]</sup>。Pu 等<sup>[37]</sup>在体外利用烟酰胺核苷酸对 BMSCs 的外泌体进行优化,与未优化组相比,优化组显著增进了人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 的增殖、迁移和血管生成。测序结果表明 miR-210-3p 在优化的外泌体中含量丰富,且靶向作用于 EFNA3。因此,miR-210-3p 对 AMI 具有治疗潜力。来源于脂肪间充质干细胞外泌体的 miR-205 能促进微血管内皮细胞的增殖和迁移,活化血管生成蛋白缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α) 和 VEGF 的表达,显著改善左心室的射血分数,缓解 AMI 引起的心脏衰竭<sup>[38]</sup>。

除了干细胞的外泌体 miRNA 能够有效促进血管生成外,其他来源的外泌体 miRNA 也能够发挥相应作用,从而减轻 AMI 的损害。将提取的树突状细胞来源的外泌体注入 AMI 模型小鼠后,与对照组相比,miR-494-3p 的表达上调,VEGF 表达上升,增加了心脏微血管的形成,提示了 miR-494-3p 在血管生成方面的作用<sup>[39]</sup>。Liao 等<sup>[40]</sup>在研究心脏端粒细胞对 AMI 的作用时发现,心脏端粒细胞外泌体 miR-21-5p 能靶向沉默细胞凋亡基因 *cdip1*,下调活化的 caspase-3,抑制心肌微血管内皮细胞的凋亡,促进 AMI 后的血管生成。从 AMI 患者血清中分离提取外泌体,与 HUVECs 共培养后发现,过表达和敲除 miR-143 可以分别抑制和增强

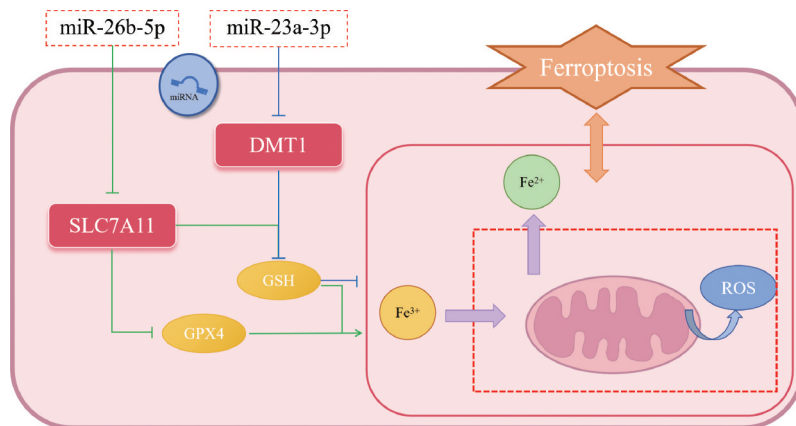


Figure 4 Regulation mechanism of exosome miRNA on cellular ferroptosis

血管的生成,而这种作用主要是由靶向基因胰岛素样生长因子1受体介导<sup>[41]</sup>。

综上,外泌体 miRNA 促进AMI后血管生成的主要作用靶点为 VEGF (图5)。缺氧是最经典的 VEGF 上游调节因素之一, HIF 转录家族在缺氧条件下通过激活多种通路实现对生理功能的调控,其中就包括 VEGF、HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  会与 VEGF 基因上的一个高度保守的缺氧反应元件结合,实现血管通透性的增加,血管内皮细胞的增殖、迁移和黏附,以及血管的生成<sup>[42]</sup>。

### 2.3 减轻炎症反应

**2.3.1 促炎因子和抑炎因子** AMI发生时,在梗死区的边缘部分会出现大量的巨噬细胞和中性粒细胞等炎性细胞的浸润,在这种情况下,通常以促炎因子和抑炎因子的变化为指标来确认炎症的发展情况(图6)。因此,可将减轻心肌的炎症反应作为AMI的治疗方向

之一。

MSCs 外泌体中的 miR-25-3p 直接靶向促凋亡基因 *FASL* 和 *PTEN*, 并降低二者的表达水平,减少细胞凋亡; miR-25-3p 还可以降低 *EZH2* 的表达水平,恢复心脏保护基因 *eNOS* 和抗炎基因 *SOCS3* 的表达,从而减轻炎症反应<sup>[43]</sup>。TLR4 在心肌炎症中发挥着重要作用,长期的 AMI 会导致 TLR4 的表达上升,加剧炎症和病情。来自 BMSCs 外泌体的 miR-182-5p 能显著降低心脏组织中 TLR4 的表达,促进磷酸化 p65 的下调,抑制了 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的激活,显著降低促炎因子 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 MCP-1 的表达水平,抑制 AMI 的炎症反应<sup>[44]</sup>。来自脂肪间充质干细胞的外泌体 miR-146a 通过抑制早期生长因子 1, 同样可以逆转 AMI 后 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,降低细胞的炎症反应<sup>[45]</sup>。脂肪干细胞来源的外泌体 miR-671 作用于小鼠 OGD 模型后,促炎因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放显著降

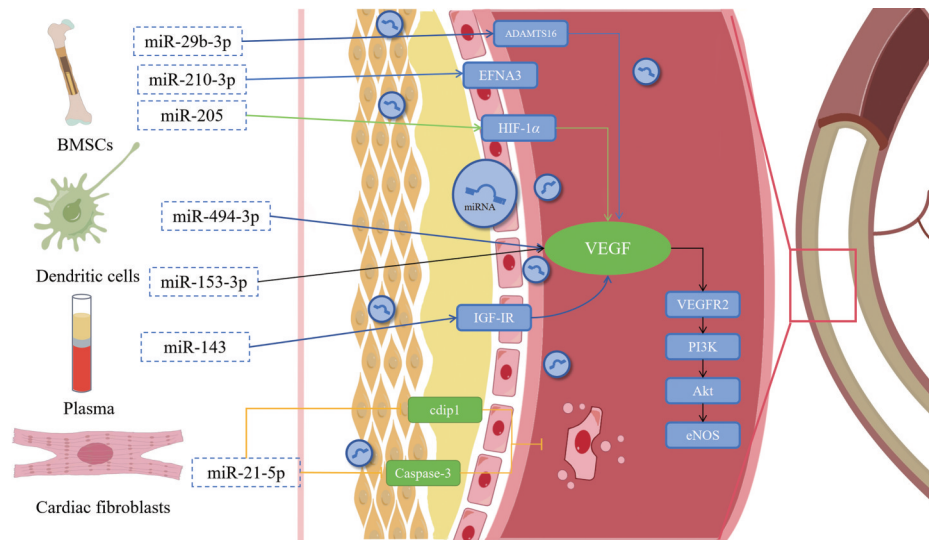


Figure 5 Regulation mechanism of exosomal miRNA on angiogenesis

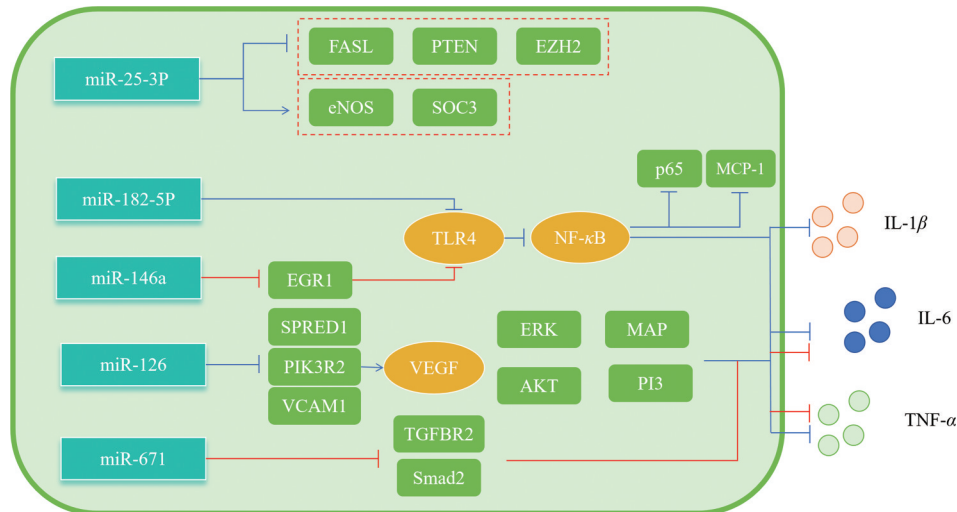


Figure 6 Regulation mechanism of exosome miRNA on inflammatory factors

低。主要的作用机制为 miR-671 降低了细胞中 TGFBR2 的蛋白水平和 Smad2 的磷酸化水平, 从而抑制了炎症因子的分泌<sup>[46]</sup>。在 AMI 的大鼠模型中过表达脂肪干细胞外泌体 miR-126, 可显著降低血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌, 表现出对 AMI 后炎症反应的保护作用<sup>[47]</sup>。miR-126 作为内皮细胞中一种高度富集的 miRNA, 通过抑制其靶基因 *SPRED1*、*PIK3R2* 和 *VCAM1* 的表达, 响应 VEGF 因子的激活, 促进血管的生成, 减轻血管内皮炎症。此外, 经过后续的检测发现, VEGF 激活了 ERK 和 AKT 的磷酸化, 推测可能激活了 MAP 和 PI3 通路的运行<sup>[48]</sup>。目前, 已有研究通过构建免疫脂质体装载 miR-126 以减轻心血管疾病引发的血管内皮炎症, 其可以直接靶向产生炎症的血管内皮膜表面的血管细胞黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), 抑制其蛋白表达, 有效缓解炎症反应<sup>[49]</sup>。

**2.3.2 巨噬细胞的极化** 巨噬细胞的极化通常是指当机体内环境稳态遭到破坏后, 巨噬细胞在不同的作用刺激下, 产生不同功能的表型, 以应对病原体的攻击和炎症反应等病理过程。外泌体 miRNA 可通过调控巨噬细胞的极化减轻 AMI 对心脏的损伤 (图 7)。使用 MSCs 外泌体中的 miR-182 对 AMI 小鼠模型进行治疗时, 可减少心脏内 M1 表型巨噬细胞的数量, 促使其向 M2 表型的巨噬细胞转化, 通过转录调控抑制其靶基因 *TLR4* 的表达, 减少心脏中中性粒细胞的浸润, 降低促炎因子 IL-6 的表达, 增加抑炎因子 IL-10 的浓度, 减轻心肌缺血再灌注后的损伤<sup>[50]</sup>。从新生小鼠心肌细胞收集富含 miR-146-5p 的外泌体处理巨噬细胞, 可促进 M1 巨噬细胞的极化, 抑制 M2 巨噬细胞的极化, 同时当 miR-146-5p 被激活时, 其靶向基因肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 的表达显著降低, 发挥抗炎作用<sup>[51]</sup>。

de Almeida Oliveira 等<sup>[52]</sup>运用高通量筛选平台验证了来自脂肪干细胞外泌体的 miR-196a-5p 和 miR-425-5p 对心肌细胞、CFs、内皮细胞和巨噬细胞的协同反应, 结果表明这两种 miRNAs 能够有效阻止 AMI 后线粒体的功能障碍和 ROS 的产生, 促进血管生成; 通过生物信息学的分析发现, miR-196a-5p 可诱导 *IFN- $\gamma$*  基因的下调, 而 *IFN- $\gamma$*  基因相关通路往往与巨噬细胞 M1 的极化有关, miR-425-5p 的过表达会抑制 TGF- $\beta$  家族的激活素 A, 进而促进巨噬细胞向 M1 表型的转化, 抑制其向 M2 表型的转化, 实现抗炎作用。

目前, 部分药物治疗 AMI 时, 其主要的药理作用机制也是通过外泌体介导。如芪参益气滴丸中的皂苷 Rh2 成分对 AMI 有一定的治疗作用, 在使用该药物后, 通过 HMGB1/NF- $\kappa$ B 通路增强了外泌体对 NLRP3 炎症小体激活的抑制作用, 赋予心肌细胞保护作用<sup>[53]</sup>。

### 3 小结与展望

随着对外泌体研究的不断深入, 其对 AMI 的发生发展过程的重要调控作用已经得到了证实。外泌体以其传递信息的稳定性和其携带的 miRNA 可以发挥多种特异性生物学功能等优点, 为 AMI 的诊断提供了更加高效的方法。此外, BMSCs、脂肪干细胞等来源的外泌体 miRNA 可通过减缓细胞死亡、促进血管新生和减轻炎症反应等途径治疗 AMI (表 2)<sup>[11,12,14,15,17-22,24,26-28,30-34,36,38-41,43-46,48,50-52]</sup>。但是, 采用细胞上清液提取外泌体的难度较大, 成本高, 提取含量往往难以满足实际应用, 且外泌体的提取和 miRNA 的检测方法尚未完全标准化, 可能影响结果的重复性和可靠性, 故有必要更为深入地优化外泌体的分离技术, 或使用人造外泌体替代物等。而且, 外泌体 miRNA 尽管在 AMI 中存在潜在的特异性, 但不同个体间的差异性问题会影响其作为诊断标志物的可靠性。另外, 应用外

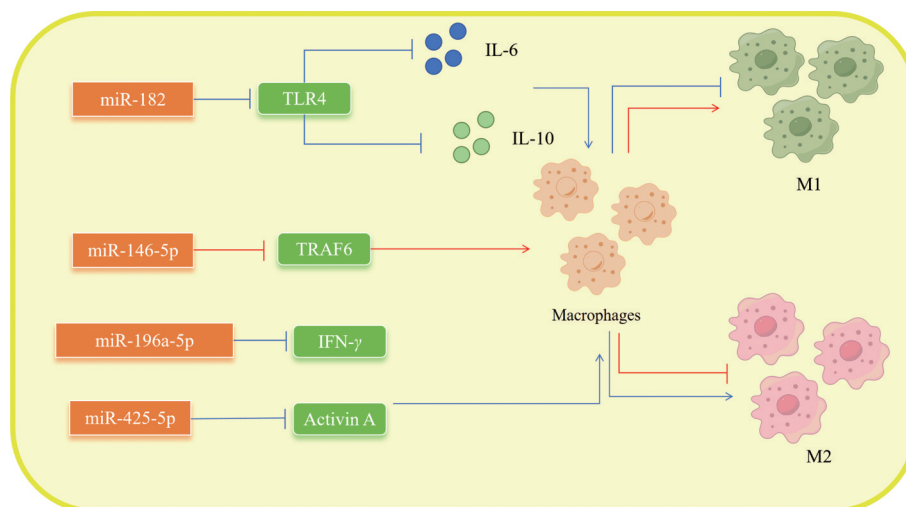


Figure 7 Regulation mechanism of exosomal miRNA on macrophage polarization

**Table 2** Roles of exosomal miRNA in treating myocardial infarction. ADSCs: Adipose-derived stem cells

Source	miRNA	Target gene and/or signal pathway	Effect	Ref.	
BMSCs	miR-21a-5p	PDCD4, PTEN, Peli1, Fas1	Slow down apoptosis of cardiomyocytes	[11,12]	
	miR-30e	LOX1; NF- $\kappa$ B p65/caspase-9	Slow down apoptosis and the degree of fibrosis of cardiomyocytes	[14]	
	miR-153-3p	ANGPT1; VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt/eNOS	Slow down apoptosis of cardiomyocytes and vascular endothelial cells	[15]	
	miR-210	AIFM3	Slow down apoptosis	[17,18]	
	miR-125b-5p	p53, Bnip3	Inhibit autophagy	[24]	
	miR-301	p62	Inhibit autophagy	[27]	
	miR-143-3p	CHK2, p-Beclin 1, LC3; CHK2-Beclin 2	Inhibit autophagy	[26]	
	miR-29b-3p	VEGF, ADAMTS16	Promote neovascularization	[36]	
	miR-210-3p	EFNA3	Promote neovascularization	[38]	
	miR-205	HIF-1 $\alpha$	Promote neovascularization	[39]	
	miR-25-3p	FASL, PTEN, E2H2	Reduce inflammation	[44]	
	miR-146-5p	TRAF6	Promote the polarization of M1 macrophages into M2	[52]	
	miR-182	TLR4	Promote the polarization of M1 macrophages into M2	[51]	
	miR-205	HIF-1 $\alpha$	Promote neovascularization	[38]	
	miR-25-3p	FASL, PTEN, E2H2	Reduce inflammation	[43]	
	BMSCs	miR-146-5p	TRAF6	Promote the polarization of M1 macrophages into M2	[51]
		miR-182	TLR4	Promote the polarization of M1 macrophages into M2	[50]
miR-182-5p		GSDMD, caspase-1; TLR4, p65-TLR4/NF- $\kappa$ B	Slow down apoptosis of cardiomyocytes and reduce inflammation	[27,30,44]	
Plasma	miR-16-5p	p53, caspase-3	Slow down apoptosis of cardiomyocyte	[21]	
	miR-328-3p	Caspase	Slow down apoptosis of cardiomyocytes	[22]	
	miR-342-5p	Caspase-9, Jnk2, P-Akt	Slow down apoptosis of cardiomyocytes	[20]	
	miR-342-3p	SOX6, EBB	Inhibit autophagy	[28]	
	miR-26b-5p	SLC7A11	Inhibit ferroptosis	[33]	
ADSCs	miR-143	IGF-IR	Promote neovascularization	[41]	
	miR-671	TGFBR2, Smad2	Reduce inflammation	[46]	
	miR-146a	EGR1; TLR4/NF- $\kappa$ B	Reduce inflammation	[45]	
	miR-126	MAP and PI3 signal pathway	Reduce inflammation	[48]	
	miR-196a-5p, miR-425-5p	IFN- $\gamma$ , activin A	Promote the polarization of M1 macrophages into M2	[52]	
Macrophages	miR-1271-5p	SOX6	Slow down apoptosis of cardiomyocytes	[19]	
Dendritic cells	miR-494-3p	VEGF	Promote neovascularization	[39]	
Cardiac fibroblasts	miR-133a	ELAVL1, NLRP3, caspase-1	Inhibition scorched cell death of cardiomyocytes	[31]	
Myocardial cells	miR-21-5p	cdip1, caspase-3	Promote neovascularization	[40]	
hucMSCs	miR-100-5p	FOXO3, NLPR3, caspase-1	Inhibit scorched cell death of cardiomyocytes	[32]	
	miR-23a-3p	DMT1	Inhibit ferroptosis	[34]	

泌体 miRNA 进行治疗的靶向性和安全性仍有待进一步的评估, 其应用仍然缺乏相关的伦理和法规指导。后续应进一步探索外泌体 miRNA 发挥作用的相关机制, 集中在外泌体 miRNA 的标准化检测、机制探索及临床转化应用上, 开发出更为精准的诊断工具和治疗策略, 以提高心肌梗死的早期诊断率, 改善患者预后, 使外泌体 miRNA 在 AMI 的诊断和治疗中发挥更大作用。

**作者贡献:** 王晓童具体负责完成文章构思、文献检索、图片制作及综述撰写与修改; 董杨勇和王冉参与完成文献检索和综述撰写; 张毓萱和陈静宜参与图片制作; 王同尧参与表格制作与内容修改; 邱小燕参与图表制作指导和修改; 肖雄负责文章整体构思和修改, 并对文章撰写质量进行把关和审校。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Mohammed OA, Alghamdi M, Alfaiji J, et al. The emerging role of miRNAs in myocardial infarction: from molecular signatures to therapeutic targets [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 253: 155087.
- [2] Zhang YC, Huang LL, Zhou XH, et al. Influence of prehospital emergency care on rescue success rate and complication rate of senile patients with acute myocardial infarction [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 7557288.
- [3] Chen X, Zhang LZ, Su T, et al. Kinetics of plasma microRNA-499 expression in acute myocardial infarction [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7: 890-896.
- [4] Cheng M, Yang JJ, Zhao XQ, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells [J]. *Nat Commun*, 2019,

- 10: 959.
- [5] Guo M, Li R, Yang LF, et al. Evaluation of exosomal miRNAs as potential diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction using next-generation sequencing [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 219.
- [6] Chen SY, Fang HC, Liu RZ, et al. MiR-6718-5p and miR-4329 can be used as potential biomarkers for acute myocardial infarction [J]. *J Card Surg*, 2021, 36: 3721-3728.
- [7] Su J, Li JY, Yu QL, et al. Exosomal miRNAs as potential biomarkers for acute myocardial infarction [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72: 384-400.
- [8] Liu P, Wang SY, Li KY, et al. Exosomal microRNA-4516, microRNA-203 and SFRP1 are potential biomarkers of acute myocardial infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 27: 124.
- [9] Sahebi R, Gandomi F, Shojaei M, et al. Exosomal miRNA-21-5p and miRNA-21-3p as key biomarkers of myocardial infarction [J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7: e2228.
- [10] He GD, Huang YQ, Liu L, et al. Association of circulating, inflammatory-response exosomal mRNAs with acute myocardial infarction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 712061.
- [11] Wang K, Jiang Z, Webster KA, et al. Enhanced cardioprotection by human endometrium mesenchymal stem cells driven by exosomal microRNA-21 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 209-222.
- [12] Luther KM, Haar L, McGuinness M, et al. Exosomal miR-21a-5p mediates cardioprotection by mesenchymal stem cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 119: 125-137.
- [13] Yang Q, Yang K, Li AY. MicroRNA-21 protects against ischemia-reperfusion and hypoxia-reperfusion-induced cardiocyte apoptosis *via* the phosphatase and tensin homolog/Akt-dependent mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 2213-2220.
- [14] Pu LM, Kong XY, Li H, et al. Exosomes released from mesenchymal stem cells overexpressing microRNA-30e ameliorate heart failure in rats with myocardial infarction [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 4007-4025.
- [15] Ning WL, Li SH, Yang WG, et al. Blocking exosomal miRNA-153-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates hypoxia-induced myocardial and microvascular damage by targeting the ANGPT1-mediated VEGF/PI3k/Akt/eNOS pathway [J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109812.
- [16] Chua-On D, Prongvitaya T, Techasen A, et al. Bioinformatic prediction of novel signaling pathways of apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 3 (AIFM3) and their roles in metastasis of cholangiocarcinoma cells [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2022, 19: 35-49.
- [17] Mutharasan RK, Nagpal V, Ichikawa Y, et al. MicroRNA-210 is upregulated in hypoxic cardiomyocytes through Akt and p53 dependent pathways and exerts cytoprotective effects [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: H1519-H1530.
- [18] Cheng H, Chang SF, Xu RD, et al. Hypoxia-challenged MSC-derived exosomes deliver miR-210 to attenuate post-infarction cardiac apoptosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 224.
- [19] Long R, Gao L, Li YP, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry miR-1271-5p to alleviate cardiac injury in acute myocardial infarction through down-regulating SOX6 [J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 26-35.
- [20] Hou ZX, Qin XH, Hu YY, et al. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p: a novel exerkine for cardioprotection [J]. *Circ Res*, 2019, 124: 1386-1400.
- [21] Hayasaka T, Takehara N, Aonuma T, et al. Sarcopenia-derived exosomal microRNA-16-5p disturbs cardio-repair *via* a proapoptotic mechanism in myocardial infarction in mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 19163.
- [22] Huang JC, Wang FR, Sun XT, et al. Myocardial infarction cardiomyocytes-derived exosomal miR-328-3p promote apoptosis *via* caspase signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 2365-2378.
- [23] Wu D, Zhang KF, Hu PF. The role of autophagy in acute myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 551.
- [24] Xiao CC, Wang K, Xu YC, et al. Transplanted mesenchymal stem cells reduce autophagic flux in infarcted hearts *via* the exosomal transfer of miR-125b [J]. *Circ Res*, 2018, 123: 564-578.
- [25] Wang EY, Gang H, Aviv Y, et al. p53 mediates autophagy and cell death by a mechanism contingent on Bnip3 [J]. *Hypertension*, 2013, 62: 70-77.
- [26] Chen GC, Wang MX, Ruan ZB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-143-3p suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating autophagy [J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119742.
- [27] Li Y, Yang R, Guo BY, et al. Exosomal miR-301 derived from mesenchymal stem cells protects myocardial infarction by inhibiting myocardial autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514: 323-328.
- [28] Wang B, Cao C, Han DJ, et al. Dysregulation of miR-342-3p in plasma exosomes derived from convalescent AMI patients and its consequences on cardiac repair [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112056.
- [29] Hussain Y, Singh J, Meena A, et al. Escin-sorafenib synergy up-regulates LC3-II and p62 to induce apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39: 840-856.
- [30] Yue RC, Lu SZ, Luo Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-182-5p alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting GSDMD in mice [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 202.
- [31] Liu NN, Xie L, Xiao PX, et al. Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477: 1249-1260.
- [32] Liang CY, Liu Y, Xu HF, et al. Exosomes of human umbilical cord MSCs protect against hypoxia/reoxygenation-induced pyroptosis of cardiomyocytes *via* the miRNA-100-5p/FOXO3/

- NLRP3 pathway [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 8: 615850.
- [33] Li HL, Ding JX, Liu W, et al. Plasma exosomes from patients with acute myocardial infarction alleviate myocardial injury by inhibiting ferroptosis through miR-26b-5p/SLC7A11 axis [J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121649.
- [34] Song YF, Wang BC, Zhu XL, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37: 51-64.
- [35] Pan JL, Li C. Study progress on promoting angiogenesis mechanism of Chinese materia medica in prevention and treatment of myocardial infarction [J]. *Shandong J Tradit Chin Med (山东中医杂志)*, 2023, 42: 1234-1239.
- [36] Zheng JL, Zhang XJ, Cai WF, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p promotes angiogenesis and ventricular remodeling in rats with myocardial infarction by targeting ADAMTS16 [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22: 689-700.
- [37] Pu YN, Li CY, Qi X, et al. Extracellular vesicles from NMN preconditioned mesenchymal stem cells ameliorated myocardial infarction *via* miR-210-3p promoted angiogenesis [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19: 1051-1066.
- [38] Wang TT, Li T, Niu XL, et al. ADSC-derived exosomes attenuate myocardial infarction injury by promoting miR-205-mediated cardiac angiogenesis [J]. *Biol Direct*, 2023, 18: 6.
- [39] Liu HB, Zhang YM, Yuan J, et al. Dendritic cell-derived exosomal miR-494-3p promotes angiogenesis following myocardial infarction [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47: 315-325.
- [40] Liao ZF, Chen YL, Duan CC, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdip1 silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11: 268-291.
- [41] Liu YH, Xu JM, Gu R, et al. Circulating exosomal miR-144-3p inhibits the mobilization of endothelial progenitor cells post myocardial infarction *via* regulating the MMP9 pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 16294-16303.
- [42] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24: 816-834.
- [43] Peng Y, Zhao JL, Peng ZY, et al. Exosomal miR-25-3p from mesenchymal stem cells alleviates myocardial infarction by targeting pro-apoptotic proteins and EZH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 317.
- [44] Sun C, Li W, Li YH, et al. MiR-182-5p mediated by exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cell attenuates inflammatory responses by targeting TLR4 in a mouse model of myocardial infarction [J]. *Immune Netw*, 2022, 22: e49.
- [45] Pan JJ, Alimujiang M, Chen QY, et al. Exosomes derived from miR-146a-modified adipose-derived stem cells attenuate acute myocardial infarction-induced myocardial damage *via* downregulation of early growth response factor 1 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 4433-4443.
- [46] Wang X, Zhu YH, Wu CC, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes carry microRNA-671 to alleviate myocardial infarction through inactivating the TGFBR2/Smad2 axis [J]. *Inflammation*, 2021, 44: 1815-1830.
- [47] Luo QC, Guo DF, Liu GR, et al. Exosomes from miR-126 overexpressing adscs are therapeutic in relieving acute myocardial ischaemic injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44: 2105-2116.
- [48] Hu J, Zeng L, Huang J, et al. miR-126 promotes angiogenesis and attenuates inflammation after contusion spinal cord injury in rats [J]. *Brain Res*, 2015, 1608: 191-202.
- [49] Tang YY, Chen Y, Guo QQ, et al. miR-126-loaded immunoliposomes against vascular endothelial inflammation *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 1379.
- [50] Zhao JX, Li XL, Hu JX, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115: 1205-1216.
- [51] Chen C, Cai SD, Wu M, et al. Role of cardiomyocyte-derived exosomal microRNA-146a-5p in macrophage polarization and activation [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 2948578.
- [52] de Almeida Oliveira NC, Neri EA, Silva CM, et al. Multicellular regulation of miR-196a-5p and miR-425-5 from adipose stem cell-derived exosomes and cardiac repair [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136: 1281-1301.
- [53] Qi ZW, Yan ZP, Wang YY, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits NLRP3 inflammasome activation and improves exosomes to alleviate hypoxia-induced myocardial injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 8839.