

外泌体在动脉粥样硬化中的研究进展

沐嘉馨 林 利*

同济大学附属东方医院心血管内科, 上海 200120

摘要: 外泌体 (Exosomes) 是多种细胞在一定条件下分泌的纳米级膜颗粒, 大小在30~100 nm之间, 可将信息从一个细胞传递到另一个细胞, 参与细胞间通讯、物质转运和交换等生理过程, 由此发挥调节细胞功能的作用。近年多项研究发现表明外泌体在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发生发展中发挥着重要作用, 因此其可能为AS的诊疗提供重要的切入点。本文就外泌体在AS发展过程中的生物标记物作用和治疗潜力进行综述。

关键词: 外泌体; 动脉粥样硬化; miRNA; 生物标记物; 治疗

一、前言

随着社会发展迅速, 各种健康问题也接踵而来, 其中心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD) 已然成为全人类的主要死因。到2030年, 约五分之一的世界人口将65岁或以上, CVD患病率将呈指数增长^[1]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管疾病相关死亡和发病的主要原因, 占全球所有死亡的五分之一^[2]。多年来研究者们尝试各种方法, 寻找到多种心血管疾病诊治的有效切入点。Jung等^[3]发现诱导多能干细胞来源的心肌细胞分泌的微囊泡 (例如外泌体) 通过转移内源性分子来调节细胞凋亡, 炎症, 纤维化和血管生成来挽救受损的邻近细胞, 从而发挥保护作用。Lai等^[4]发现间充质干细胞 (MSC) 通过分泌外泌体 (Exosomes) 介导心肌缺血/再灌注损伤期间的心脏保护作用, 外泌体的这种新作用突显了细胞间介导的组织损伤和修复的新观点, 是心血管疾病治疗手段的新发现。近年有研究发现, 外泌体是在与AS相关的慢性炎症中起着重要的细胞间通讯介质的作用^[5]。因此外泌体作为治疗心血管疾病如AS的潜力受到极大的注意, 为AS提供了有效地治疗靶点。

二、外泌体概述

(一) 外泌体的产生机制

外泌体是多囊体 (multivesicular body, MVB) 与细胞质膜融合后释放的细胞外囊泡。到目前为止, 对于外泌体形成机制已有一些认识, 但具体发生机制仍不明确, 其中被广泛认为最典型的是内吞体分选转运复合体 (Endosomal sorting complex required for transport, ESCRT) 途径。内吞小泡通过内吞作用出现在质膜的脂筏域中, 导致早期内体的细胞内形成^[6]。早期内体膜内陷后形成小囊泡, 之后在胞内选择性接收蛋白质和脂质, 形成MVB^[7]。MVB与质膜融合后, 多个囊泡释放到细胞外环境中, 释放出来的腔内囊泡称为外泌体^[8]。

(二) 外泌体的组成和功能

外泌体是1983年首次由Pan和Johnstone在哺乳动物成熟的网织红细胞培养基中发现, 大小在30~100 nm之间, 是具有脂质双分子层结构的纳米级膜颗粒, 其内部包含蛋白质和核酸等多种物质, 是细胞之间发生信号传导的重要介质, 故其能发挥调节细胞功能的作用^[9, 10]。外泌体膜为脂质双分子层结构, 可以保护其内容物稳定而不被降解。外泌体膜上及膜内含有多种蛋白, 包括四跨膜蛋白CD9, CD63, CD81和CD82, 还有肌动蛋白, 膜联蛋白, TSG101 (肿瘤易感基因101), 纤连蛋白-1和VAMP8 (囊泡相关膜蛋白8) 等, 它们参与细胞的运动, 组装和形态^[11]。外泌体内携带的核酸分子包括微小RNA (MicroRNA, miRNA)、非编码的RNA及信使RNA (mRNA) 等, 其中miRNA主要参与信号分子及靶细胞的激活, 参与复杂的细胞间通讯^[12]。人体内多种细胞都可分泌外泌体, 包括血小板、内皮细胞、肥大细胞、树突细胞、成纤维细胞、间充质干细胞等^[6]。外泌体在多种体液中均有分布, 如唾液、尿液、血液、精液及脑脊

*通讯作者: 林利, 1975年1月, 女, 汉族, 就职于同济大学附属东方医院心血管内科, 副教授, 博士。研究方向: 动脉粥样硬化; 高脂血症; 高血压; 心肌重构。

基金项目: 国家自然科学基金 (81570237, 81870197); 上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设资助项目 (PWZxq2017-05)。

液。外泌体是细胞间信息交流的载体,其所携带的核酸和蛋白将信号传递到受体细胞内并影响受体细胞的功能^[13]。外泌体参与细胞的多种生理病理过程,包括炎症,免疫调节,血管生成等^[14-16]。近年来,多项研究表明外泌体在心血管领域发挥了巨大潜力。

(三) 外泌体的提取和鉴定

近年来,技术人员们利用外泌体的物理化学特性,开发了很多分离方法,外泌体的分离技术取得飞跃发展。目前主要有五种分离方法:基于超速离心的分离技术、基于大小的隔离技术、基于免疫亲和捕获的技术、外来体沉淀和基于微流体的隔离技术^[17]。外泌体的特征可以通过其大小,蛋白质和脂质含量来概括,通常可以通过检测外泌体表面的形态,粒径和表面标记来识别它们^[18]。目前关于外泌体的鉴定方法主要有电镜鉴定法,免疫印记法,动态光衍射法,纳米粒子追踪分析法,流式细胞技术和酶联免疫法^[19]。

三、外泌体在 AS 中的生物标志物作用

生物标志物是可提供客观测定和评价的生化指标,有利于在临床病症出现前更早地发现疾病,这可以提前指导治疗干预。细胞释放到循环和体液中的外泌体数量和内物可能受疾病的影响而发生明显改变,会显示出不同的蛋白质和RNA含量,因此可以将其视为潜在的诊断标志物^[20]。外泌体携带的核酸分子miRNA性质稳定,广泛参与心血管疾病的发生发展过程,是充满前景的心血管疾病的潜在生物学标志物。

miRNA可以包装并分泌到外泌体中,在那里它们参与细胞间通信,miRNA已被认为是动脉粥样硬化斑块起始,发育和破裂各个阶段的关键角色。Wang等^[21]检测了42例冠状动脉粥样硬化患者的血浆外泌体和年龄、性别配对的健康对照者血浆标本,并确定了9种候选miRNA,其中miR-30e和miR-92a水平显著增高,且miR-30e与胆固醇呈负相关,因此,miR-30e水平可能是一种新的冠状动脉粥样硬化诊断生物标志物。miR-133a可参与调节AS关键细胞中的脂质和炎症信号,Escate等^[22]分析研究了患有心血管事件(Cardiovascular event, CVE)的家族性高胆固醇血症(Familial Hypercholesterolemia, FH)患者(FH-CVE)和不患有CVE的FH患者(FH-nCVE)的循环中的miRNA(包括血浆,外来体和微泡),发现FH-CVE患者的miR-133a明显高于FH-nCVE患者,并证实循环中miR-133a的高水平可预测FH患者AS斑块进展和临床事件表现。内源性miR-146a在人的AS斑块中表达升高,并且miR-146a前体的多态性与冠心病的风险有关,另外,miR-146a可通过抑制内皮细胞和骨髓衍生细胞中的促炎信号传导,来调节胆固醇代谢并缓解AS的慢性炎症反应^[23]。miR-21在晚期动脉粥样硬化中通过促进厚纤维帽的形成来稳定斑块,且动脉粥样硬化患者的血清中miR-21水平升高与血管阻塞有关;miRNA-210在动脉斑块不稳定性中起重要作用,miRNA-210模拟物在递送到颈动脉斑块破裂模型后,斑块破裂减少^[24]。

血管对动脉粥样硬化因子的反应是一个涉及内皮细胞(Endothelial Cell, EC),巨噬细胞(Macrophage, MAC)和平滑肌细胞平滑肌细胞(Smooth Muscle Cell, SMC)的多因素过程。EC在受到许多刺激(例如氧化的低密度脂蛋白和炎症)刺激时,在维持血管的稳态方面起着关键作用,这些刺激触发的EC的激活和功能障碍是动脉粥样硬化进程的开始。单核巨噬细胞来源性外泌体长非编码RNA生长停滞特异性转录本5(lncRNA GAS5)增强EC的凋亡,提示抑制lncRNA GAS5可能是治疗动脉粥样硬化的有效方法^[25]。血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle Cell, VSMC)衍生的外泌体介导Krüppel样因子5(KLF5)诱导的miR-155从SMC向EC的转移,进而破坏紧密地连接和内皮屏障的完整性,导致内皮通透性增加和动脉粥样硬化进程增强^[26]。miRNA-221/222抑制VSMC收缩表型,增加增殖和迁移,miRNA-21促进VSMC增殖并减少其凋亡^[24]。外泌体可转运细胞间的miR-143/145,miR-143/145是VSMC生理学的关键调节剂,其可响应血管损伤和重塑而调节VSMC分化和表型转换,并在复杂分子网络中调节VSMC增殖,迁移和凋亡^[27]。

四、不同细胞来源外泌体在 AS 中的治疗潜力

外泌体内部含有多种生物活性物质,它们参与细胞间的病理生理过程,进而影响细胞功能,外泌体是近年来治疗心血管疾病的热点。外泌体作为心血管疾病的治疗剂,与细胞疗法相比有着诸多优点,其具有生物相容性,非免疫原性和非致瘤性,它们在生理上比细胞更稳定,可以在全身循环,并能够穿过血脑屏障^[28]。近年来多项研究发现,不同细胞来源的外泌体参与AS的发生发展,为AS的治疗提供新思路。

(一) 内皮细胞来源的外泌体

一般认为,AS起始是由于EC受到各种危险因素刺激时发生EC功能障碍所导致。内皮屏障功能被破坏会加速泡沫细胞的形成,推进AS的进展。EC参与AS的发生发展,EC来源的外泌体在AS中也发挥重要作用。白细胞介素3(IL-

3) 增加EC释放外泌体, EC衍生的外泌体能够诱导促血管生成^[29]。近年来发现了几种miRNAs发挥调节EC功能和抑制血管炎症的作用。内皮细胞释放出含miR-214的外泌体可控制EC功能和血管生成, 在外泌体介导的EC之间的信号传导中起主导作用, 并可刺激血管生成^[30]。Krüppel样因子2 (KLF2) 是由AS保护因子, 其高表达于EC中, KLF2转导的人脐静脉血管内皮细胞分泌的外泌体富含miR-143/145, 并在共培养的平滑肌SMC中调节靶基因的表达, 控制SMC表型, 且能参与EC与SMC之间的通讯, 减缓AS病程^[31]。He等^[32]研究发现, KLF2可调节人脐静脉内皮细胞中miR-155的表达, 接受KLF2转导的实验小鼠的促炎性M1巨噬细胞减少, 抗炎性M2巨噬细胞增加, 实验小鼠的AS病程减缓。另有研究发现, 缺氧环境下EC来源的外泌体中高表达miRNA-126和miRNA-210, 这些miRNA使心脏组细胞在低氧胁迫下具有更高的耐受性, 减少缺血条件下心脏组细胞的细胞损伤, 延缓AS发展^[33]。

(二) 血管平滑肌细胞来源的外泌体

VSMC是血管中的主要细胞, 参与构成血管壁结构并维持血管张力, VSMC的结构和功能上的异常是增生性心血管疾病(包括AS和血管成形术后再狭窄)发病机理的关键。miR-155在过表达Krüppel样因子5 (KLF5) 的VSMC中表达和分泌, VSMC衍生的外泌体介导KLF5诱导的miR-155从SMC转移至EC, 进而破坏紧密连接和内皮屏障的完整性, 从而导致内皮通透性增加, 促进了AS的发展^[34]。因此, 阻滞外泌体介导的miR-155在SMC和EC之间的转移可作为AS的治疗靶标。VSMC来源的外泌体是血管修复过程以及病理性血管血栓形成和钙化的新型参与者, 因此鉴定调节VSMC外泌体分泌的信号通路, 为深入了解血管重塑过程开辟了新途径^[35]。

(三) 血小板来源的外泌体

血小板可粘附在AS斑块的破裂部位, 是联系炎症和AS之间的重要桥梁。有研究发现, 心肌梗塞患者和对照患者的血小板miRNA含量之间存在差异, 在血小板衍生的外泌体miR-320b有明显差异, 并发现miR-320b可减少细胞间粘附分子1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达来抑制炎症反应^[36]。Li等^[37]在AS小鼠模型中证实, 在凝血酶激活的血小板外泌体中, miR-223, miR-339和miR-21的水平升高, 且miR-223抑制炎症过程中ICAM-1的表达, 对AS和内皮炎症具有保护作用。Yao等^[38]建立动脉粥样硬化小鼠模型, 并用凝血酶诱导外周血小板外泌体, 发现血小板衍生的外泌体miR-25-3p通过核因子- κ B (nuclear factor kappa beta, NF- κ B) 信号通路减轻了氧化的低密度脂蛋白诱导的冠状血管内皮细胞炎症和脂质沉积。这些外泌体miRNA可能是预测血栓形成的生物标志物, 其能通过引起或抑制炎症反应来引起或延迟AS的发展。Sun等^[39]通过评估了急性冠状动脉综合征患者和健康供体的血小板来源外泌体, 发现活化的血小板来源外泌体通过miR-126促进人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移, 并促进血管生成因子的过度表达, 这可能是斑块内血管生成的潜在新治疗靶点。

(四) 免疫细胞来源的外泌体

EC炎症在AS中起重要作用, 减轻炎症反应是AS治疗的有前途的策略。低强度脉冲超声检查处理的树突状细胞衍生的外泌体通过抑制NF- κ B信号通路来抑制肿瘤坏死因子- α 诱导的内皮炎症^[40]。免疫细胞释放的内源性miRNA在免疫细胞之间进行功能转移, 并构成调节炎症反应的机制, 树突状细胞来源的外泌体内的miR-155和miR-146a是调节炎症的关键miRNA, 其释放后被受体树突状细胞吸收, 并重新编程细胞对内毒素的反应, 外泌体miR-146a抑制而miR-155促进内毒素诱导的小鼠炎症^[41]。miR-126-5p可以挽救内皮功能并促进EC增殖, 从而限制AS病变的形成, 髓样来源的抑制性细胞在病理微环境下起源于未成熟的髓样细胞, 它对促炎细胞具有很强的免疫抑制能力, 对EC炎症有很大的治疗意义, 有利于EC功能的恢复, 表明MDSC衍生的外泌体miR-126a可能具有相同的抗动脉粥样硬化能力^[42]。Liu等^[43]研究发现, 增加单核细胞源性外泌体中miRNA-223的表达可减弱EC的炎症反应, 由此发挥AS的作用。

(五) 干细胞来源的外泌体

近年来干细胞疗法已经在临床试验中取得令人鼓舞的成果, 但依然存在挑战, 例如免疫排斥, 移植细胞的低植入率和存活率等, 而基于外泌体的疗法可以避免与细胞疗法相关的这些问题。各种来源的移植干细胞可分泌心脏保护性外泌体miR, 包括胚胎干细胞, 诱导性多能干细胞, 间充质干细胞和心脏干/祖细胞, 基于干细胞分泌的外泌体miRs的新型无细胞疗法可被视为治疗CVD的干细胞疗法的一种安全有效的替代工具^[44]。间充质干细胞衍生的外泌体对缺血/再灌注诱导的EC损伤和血管损伤具有保护作用, 可增强损伤的EC的存活和血管生成功能^[45]。有研究发现, 接受高脂饮食的AS小鼠, 在接受来自间充质干细胞的外泌体静脉注射12周后, 间充质干细胞-外泌体治疗降低了实验小鼠的斑块面积并大大减少了巨噬细胞的浸润, 并进一步证实, 间充质干细胞来源外泌体通过miR-let7途径促进斑块中M2巨噬

细胞极化并抑制巨噬细胞浸润^[46]。间充质干细胞来源外泌体提供了预防AS的潜在方法,其有望作为治疗剂以减少AS及其相关疾病的风险。

五、结论

综上所述,外泌体内部包含蛋白质和核酸等多种活性物质,能发挥调节细胞功能的作用,且广泛参与AS的发生发展过程,是充满前景的潜在生物学标志物,同时也为AS的治疗提供了有潜力的治疗靶点。外泌体被认为是治疗心血管疾病的新靶点,但对于外泌体的研究还处于起步阶段,其许多作用与功能尚待挖掘,外泌体的提纯分离技术也待提高。为充分了解外泌体,挖掘其在心血管疾病中的更多作用,还需大量的基础和临床研究。

参考文献:

- [1]Costantino S,Paneni F,Cosentino F.Ageing, metabolism and cardiovascular disease[J].J Physiol-London, 2016,594(8):2061-2073.
- [2]Lu MM,Yuan SF,Li SC.The Exosome-Derived Biomarker in Atherosclerosis and Its Clinical Application[J].J Cardiovasc Transl, 2019,12(1):68-74.
- [3]Jung JH,Fu XB,Yang PC.Exosomes Generated From iPSC-Derivatives New Direction for Stem Cell Therapy in Human Heart Diseases[J].Circ Res, 2017,120(2):407-417.
- [4]Lai R C, Arslan F, Lee M M, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Stem Cell Res, 2010,4(3):214-222.
- [5]Hulsmans M,Holvoet P.MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease[J].Cardiovasc Res, 2013,100(1):7-18.
- [6]He CJ,Zheng S,Luo Y.Exosome Theranostics: Biology and Translational Medicine[J].Theranostics, 2018,8(1):237-255.
- [7]Kowal J,Tkach M,Thery C.Biogenesis and secretion of exosomes[J].Curr Opin Cell Biol, 2014,29:116-125.
- [8]Hessvik NP,Llorente A.Current knowledge on exosome biogenesis and release[J].Cell Mol Life Sci, 2018,75(2):193-208.
- [9]Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor [J]. Cell, 1983, 33(3): 967-978.
- [10]Thery C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: Composition, biogenesis and function [J]. Nature Reviews Immunology, 2002,2(8):569-579.
- [11]Zhao W, Zheng XL, Zhao SP. Exosome and its roles in cardiovascular diseases [J]. Heart Fail Rev, 2015,20(3):337-348.
- [12]Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: Current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials [J]. Bba-Gen Subjects, 2012,1820(7):940-948.
- [13]魏晓晶,胡晓.外泌体功能与临床应用研究进展[J].中国医药导报, 2018,15(34):45-48.
- [14]Li X, Liu LY, Yang J. Exosome Derived From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Mediates MiR-181c Attenuating Burn-induced Excessive Inflammation [J]. Ebiomedicine, 2016,8:72-82.
- [15]Syn N, Wang L, Sethi G. Exosome-Mediated Metastasis: From Epithelial-Mesenchymal Transition to Escape from Immunosurveillance [J]. Trends Pharmacol Sci, 2016,37(7):606-617.
- [16]Yang HO, Zhang HY, Ge SH. Exosome-Derived miR-130a Activates Angiogenesis in Gastric Cancer by Targeting C-MYB in Vascular Endothelial Cells [J]. Mol Ther, 2018,26(10):2466-2475.
- [17]Li P, Kaslan M, Lee SH. Progress in Exosome Isolation Techniques [J]. Theranostics, 2017,7(3):789-804.
- [18]Yang XX, Sun C, Wang L. New insight into isolation, identification techniques and medical applications of exosomes [J]. J Control Release, 2019, 308:119-129.
- [19]郝海宁,仝令君,张兰威,易华西.乳源外泌体的提取及鉴定方法研究进展[J].食品安全质量检测学报, 2019,10(14):4582-4588.
- [20]袁近松,石蓓.外泌体microRNAs作为心血管疾病生物标志物的研究进展[J].中国老年学杂志, 2019,34(3):754-757.

- [21]Wang Z, Zhang J, Zhang S. MiR30e and miR92a are related to atherosclerosis by targeting ABCA1 [J]. *Mol Med Rep*, 2019,19(4):3298-3304.
- [22]Escate R, Padro T, Suades R. High miR-133a levels in the circulation anticipates presentation of clinical events in familial hypercholesterolemia patients [J]. *Cardiovasc Res*(in press), 2020.
- [23]Cheng HS, Besla R, Li A. Paradoxical Suppression of Atherosclerosis in the Absence of microRNA-146a [J]. *Circ Res*, 2017,121(4):354-367.
- [24]Raju S, Fish J E, Howe K L. MicroRNAs as sentinels and protagonists of carotid artery thromboembolism [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020,134(2):169-192.
- [25]Chen L, Yang W, Guo Y, et al. Exosomal lncRNA GAS5 regulates the apoptosis of macrophages and vascular endothelial cells in atherosclerosis [J]. *Plos One*, 2017, 12(9): e0185406.
- [26]Zheng B, Yin W N, Suzuki T, et al. Exosome-Mediated miR-155 Transfer from Smooth Muscle Cells to Endothelial Cells Induces Endothelial Injury and Promotes Atherosclerosis [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [27]Vacante F, Denby L, Sluimer J C, et al. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112:24-30.
- [28]Bellin G, Gardin C, Ferroni L, et al. Exosome in Cardiovascular Diseases: A Complex World Full of Hope [J]. *Cells-Basel*, 2019, 8(2):166.
- [29]Lombardo G, Dentelli P, Togliatto G, et al. Activated Stat5 trafficking Via Endothelial Cell-derived Extracellular Vesicles Controls IL-3 Pro-angiogenic Paracrine Action [J]. *Sci Rep-Uk*, 2016, 6:25689.
- [30]van Balkom BWM, de Jong OG, Smits M, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells [J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3997-4006.
- [31]Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249-256.
- [32]He S, Wu C, Xiao J, et al. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: Potential implications in atherosclerosis [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(4):e12648 .
- [33]Ong SG, Lee WH, Huang M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer [J]. *Circulation*, 2014, 130: S60-S69.
- [34]Zheng B, Yin WN, Suzuki T, et al. Exosome-Mediated miR-155 Transfer from Smooth Muscle Cells to Endothelial Cells Induces Endothelial Injury and Promotes Atherosclerosis [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [35]Kapustin AN, Shanahan CM. Emerging roles for vascular smooth muscle cell exosomes in calcification and coagulation [J]. *J Physiol*, 2016, 594(11): 2905-2914.
- [36]Gidlöf O, van der Brug M, Ohman J, et al. Platelets activated during myocardial infarction release functional miRNA, which can be taken up by endothelial cells and regulate ICAM1 expression [J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3908-3917, S1-S26.
- [37]Li J, Tan M, Xiang Q, et al. Thrombin-activated platelet-derived exosomes regulate endothelial cell expression of ICAM-1 via microRNA-223 during the thrombosis-inflammation response [J]. *Thromb Res*, 2017, 154:96-105.
- [38]Yao Y, Sun W, Sun Q, et al. Platelet-Derived Exosomal MicroRNA-25-3p Inhibits Coronary Vascular Endothelial Cell Inflammation Through Adam10 via the NF-kappaB Signaling Pathway in ApoE(-/-) Mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2205.
- [39]Sun Y, Liu XL, Zhang D, et al. Platelet-Derived Exosomes Affect the Proliferation and Migration of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Via miR-126 [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(4): 379-387.
- [40]Li X, Li X, Lin J, et al. Exosomes Derived From Low-Intensity Pulsed Ultrasound-Treated Dendritic Cells Suppress Tumor Necrosis Factor-Induced Endothelial Inflammation [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(8): 2081-2091.
- [41]Alexander M, Hu R, Runtsch MC, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7321.
- [42]Wu R, Gao W, Yao K, et al. Roles of Exosomes Derived From Immune Cells in Cardiovascular Diseases [J]. *Front*

Immunol, 2019, 10:648.

[43]Liu Y, Li C, Wu H, et al. Paeonol Attenuated Inflammatory Response of Endothelial Cells via Stimulating Monocytes-Derived Exosomal MicroRNA-223 [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:1105.

[44]Moghaddam AS, Afshari JT, Esmaeili SA, et al. Cardioprotective microRNAs: Lessons from stem cell-derived exosomal microRNAs to treat cardiovascular disease [J]. Atherosclerosis, 2019, 285:1-9.

[45]Pan Q, Wang Y, Lan Q, et al. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hypoxia/Reoxygenation-Injured ECs via Transferring MicroRNA-126 [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:2831756.

[46]Li J, Xue H, Li T, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE(-/-) mice via miR-let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 510(4): 565-572.