

外泌体在心血管疾病中的研究进展

张斯文 孙轶华

摘 要 外泌体是细胞激活或损伤释放到细胞外液中的一种囊泡状物质,其内部装载了多种蛋白质、脂质和 mRNA/microRNA,在机体细胞间的通讯过程中起着重要作用。前期关于外泌体的研究大多集中在肿瘤的发病机制、诊断和治疗领域,而近年来外泌体在心血管系统疾病中的作用也越来越受到关注。目前,外泌体在糖尿病心肌病、心肌梗死、动脉粥样硬化、心力衰竭等疾病中取得了较多进展,可能成为临床心血管疾病治疗的一个潜在的新方向。

关键词 外泌体 糖尿病心肌病 心肌梗死 动脉粥样硬化 心力衰竭

中图分类号 R542.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.003

心血管疾病是指与心脏功能丧失相关的一组疾病,每年约有 1770 万人死于心血管疾病,这给人们的生命健康带来了较大的负面影响,由于不健康的生活方式和人口老龄化现象,预计心血管疾病的病死率将进一步攀升^[1]。近年来,随着冠状动脉介入治疗技术和电生理技术的发展,心血管疾病的治疗取得了长足的进步,但仍存在局限性和不可满足性。因此,探索一种新型高效的治疗方式就显得极为重要。值得注意的是,外泌体作为一种重要的细胞间信息交流载体,广泛参与了心血管疾病的血管新生、心肌纤维化及免疫炎症反应等病理生理过程,可能成为临床心血管疾病治疗的新靶点^[2]。本文将对外泌体形成和释放的特征及其在心血管疾病中的研究进展做一综述,以期今后的研究和治疗提供理论基础。

一、外泌体的概述

外泌体是一种直径为 30 ~ 150nm 的分泌型囊泡,具有经典的脂质双层膜结构,由 Johnstone 于 1989 年在研究网织红细胞时发现。外泌体几乎可被所有类型的细胞分泌,在电子显微镜下表现为磷脂双层包裹的扁平球体,呈特征性杯状外形^[3]。外泌体的形成机制比较复杂,首先,细胞膜向内出芽形成早期核内体,随后早期核内体的内体膜二次向内出芽形成晚期核内体,最后,晚期核内体与质膜融合以胞吐方式释放到细胞外的腔内囊泡即是外泌体。此过程主要由内吞体分选转运复合体(endosomal sorting complex

required for transport, ESCRT) 完成,但是当机体内 ESCRT 耗竭时,则可通过 CD63 蛋白介导的非依赖 ESCRT 途径完成^[4]。外泌体从细胞释放后可广泛分布于血液、唾液、脑脊液、乳汁、腹腔积液、支气管灌洗液、胆汁、尿液等体液中,并通过机体循环到达全身各处^[5]。

外泌体作为一种重要的细胞间信息交流的载体,其内部含有大量不同功能的蛋白质,主要包括:①四跨膜蛋白超家族(CD9、CD53、CD63);②热休克蛋白(Hsp60、Hsp70、Hsp90);③细胞内源性蛋白(Alix 蛋白、TSG101 蛋白);④转膜蛋白及融合蛋白(GTPases、脂筏标志性蛋白、膜联蛋白);⑤骨架蛋白(肌动蛋白、微管蛋白);⑥脂质相关蛋白、磷脂酶。此外,外泌体中还含有多种不同类型的 RNA 分子,如 mRNAs、circRNAs 和 miRNAs 等,这些 RNA 分子可通过转运、内吞传递给相应的受体细胞,从而发挥其生物学功能^[6]。研究报道,外泌体还具有稳定性、广泛性、特异性、靶向性、生物相容性、低免疫源性等特性^[7]。这些特征都为其作为临床心血管疾病的治疗工具提供了潜在的可能性。

二、外泌体与糖尿病心肌病

糖尿病是一种以代谢功能障碍为表现的疾病,其并发症是目前最紧迫的健康问题之一。据报道,包括糖尿病心肌病在内的心血管并发症占糖尿病死亡人数的 80% 以上^[8]。然而,关于糖尿病心肌病的发病机制尚不明确,这就严重限制了临床防治策略的制定。近年来,外泌体在糖尿病心肌病的研究中取得了突出的进展,有望为糖尿病心肌病的治疗提供新策略。

Mst1(mammalian sterile 20-like kinase 1)是一

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81772253)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院检验科

通讯作者:孙轶华,教授,博士生导师,电子信箱:syh200415@126.

com

种参与调节细胞凋亡和自噬 Hippo 途径的蛋白质。Hu 等^[9]研究发现,将糖尿病大鼠心肌微血管内皮细胞提取的外泌体 Mst1 注入心肌细胞后,心肌细胞凋亡数目增加、自噬水平减低,胰岛素抵抗水平加重。然而,沉默外泌体中 Mst1 蛋白,这种对心肌细胞损伤的作用就会消失。进一步研究证实,心肌微血管内皮细胞衍生的外泌体 Mst1 是通过减少心肌细胞内葡萄糖转运蛋白 4 和死亡结构蛋白之间的相互作用以及增加 Mst1 和死亡结构蛋白的结合来抑制糖尿病患者的葡萄糖摄取,从而加速了糖尿病心肌病的发生。此外,Wang 等^[10]的研究证实,糖尿病心肌细胞源性的外泌体 miR-320 可通过功能性下调心肌微血管内皮细胞的靶基因胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、热休克蛋白 20 (heat shock protein 20, Hsp20) 的表达来抑制心肌微血管内皮细胞的增殖、迁移和管状形成。这一研究为解释糖尿病引起的心肌血管生成障碍提供了一种新的分子机制。同一研究中还发现,敲除基因 miR-320 即可消除心肌细胞外泌体对糖尿病心血管生成的抑制作用,从而遏制糖尿病心肌病的进展。

通过前述研究发现,糖尿病状态下,心肌细胞、血管内皮细胞衍生的外泌体均有促进糖尿病心肌病进展的作用,但是,当沉默糖尿病状态下心脏细胞外泌体中相关的 miRNA 或蛋白质后,外泌体的不利作用即会消失。基于此,临床监测外泌体内有关 RNA 或蛋白质等指标的数值变化以及研发低表达不利内容物的外泌体药物可能对糖尿病心肌病的诊断和治疗具有重大现实意义。但目前,外泌体对糖尿病性心肌病作用的一系列研究仍局限在动物实验,还需要更多的基础研究和临床实验去验证。

三、外泌体与心肌梗死

心肌梗死是缺血性心脏病/冠状动脉疾病的常在表现,其特点是冠状动脉血流突然中断,导致供血心肌细胞缺血缺氧性坏死。此外,心肌梗死常伴有心肌收缩力下降和心排出量减少等表现。在晚期,心肌梗死严重时也可能导致心律失常、心源性休克、心力衰竭的发生^[11]。尽管原发性冠状动脉成形术及药物治疗可在一定程度上修复心肌梗死后受损的心功能,但此方面的研究仍需要进一步探索。最近,越来越多的证据表明,外泌体在心肌梗死的病理生理过程中起重要作用。一些来源于干细胞的外泌体被证明能够改善心肌梗死后的心功能,可能是通过抑制心肌炎性反应、减少心肌细胞凋亡和控制心肌纤维化发挥作用

的。然而,一些外泌体也可能加重心肌梗死后的心肌损伤,并与血管损伤和心血管风险相关。

Shao 等^[12]研究发现,间充质干细胞衍生的外泌体 (mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo) 可通过下调 CD68 的表达减少梗死区的炎性细胞浸润,从而改善心肌梗死后的心脏功能。为了增强其心肌保护作用,可以应用缺氧、基因编程或药物干预等对外泌体进行预处理。Pan 等^[13]研究证实,miR-146a 修饰的脂肪间充质干细胞的外泌体可通过下调早期生长反应因子 1 (early growth response factor 1, EGR1) 的表达来抑制 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的释放,进而减轻心肌局部炎症反应,改善急性心肌梗死所致的心肌损伤。在同一研究中还发现,抑制 EGR1 的表达可逆转心肌梗死诱导的 NF- κ B 信号激活,从而阻止心肌细胞凋亡,减轻心肌纤维化,缩小心肌梗死面积,改善心功能。此外,Huang 等^[14]研究发现,将阿托伐他汀预处理 MSC-Exo 应用于大鼠急性心肌梗死模型后,心肌梗死区的血管密度明显增加、心肌细胞凋亡数目大大减少,心功能得到显著恢复。相关研究人员认为,这一系列心肌的保护作用是由 MSC-Exo 中 lncRNA H19 进行调控的。鉴于干细胞源性外泌体对心肌梗死后受损心脏具有强大的修复作用,可以此为切入点进行更深入的研究,这将为临床制定高效的心肌梗死治疗方案提供新思路与方法。

近年来研究发现,缺氧条件下高分化的成年心肌细胞分泌的外泌体 Hsp60 对急性心肌梗死时期的心肌细胞有害。进一步研究证实,缺氧预处理的心肌细胞外泌体 Hsp60 是通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4) 来加重心肌梗死时心肌细胞凋亡水平的^[15]。此外,Wang 等^[16]在心肌梗死小鼠模型中观察到,巨噬细胞衍生的外泌体中的 miR-155 表达显著上调,此种外泌体可被转移到心脏成纤维细胞内,进而抑制成纤维细胞增殖并促进心肌梗死状态下心脏炎症反应进展。对外泌体中的 miR-155 进行抑制或敲除是控制心肌梗死恶性进展的方法之一。值得注意的是,越来越多的研究发现,外泌体内部 miRNA 与心肌梗死时的疾病进展呈高度相关,因此,有人试图把血清或血浆外泌体中的 miRNA 作为诊断心肌梗死进展的生物学标志物。例如,在心肌梗死发生的早期阶段,循环中的多种 miRNA (miR-208b、miR-499、miR-34a) 明显上升,且以外泌体包裹的形式释放到外周血液循环中,尤其是 miR-34a 还与

心肌梗死后左心室舒张末期内径密切相关,这提示 miR - 34a 可作为心肌梗死患者心力衰竭发展的预测因子^[17]。

四、外泌体和动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种脂质沉积引起的以慢性炎症为特征的血管壁损伤性疾病,严重威胁了人类的生命健康。近年来的研究发现,外泌体作为重要的细胞间通讯介质,在动脉粥样硬化发展及潜在治疗中发挥着重要作用。

在动脉粥样硬化的发展方面,Lu 等^[18]研究发现,巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血小板衍生的外泌体可通过激活 NF - κ B 途径向受体细胞传递炎症细胞因子及 miRNAs(如 miR - 155、miR - 223),从而导致内皮炎症及动脉粥样硬化的进展。有趣的是,Wang 等^[19]研究发现,炎症刺激下,内皮细胞会分泌大量富含 miR - 92a - 3p 的外泌体,当其被转移到血管平滑肌细胞后,可通过影响细胞的增殖和迁移来进一步增强动脉粥样硬化的免疫炎症。此外,随着动脉粥样硬化炎症的进展,富含胆固醇、神经酰胺及甘油磷脂的外泌体数目也会明显增多,它能够通过促进内皮细胞凋亡来进一步的加速动脉粥样硬化的恶性进展。

值得注意的是,越来越多的研究发现,干细胞的外泌体在动脉粥样硬化的治疗中具有潜在的修复作用。Li 等^[20]研究证实,MSC - Exo 可通过上调 miR - let7 的表达来诱导 M2 型巨噬细胞的极化,从而逆转动脉粥样硬化的进展。MSC - Exo 主要是通过 miR - let7/HMGA2/NF - κ B 途径来发挥作用的。此外,Xing 等^[21]研究发现,脂肪干细胞源性的外泌体可通过抑制 miR - 343 - 5p 来保护内皮细胞,进而防止动脉粥样硬化的恶性进展。

五、外泌体与心力衰竭

心力衰竭是一种复杂的异质性综合征,它是由心室充盈或血液排出障碍引起的,常伴有呼吸困难、疲劳以及肺水肿等临床症状。心力衰竭是一个重大和日益严重的公共卫生问题,导致了较高的发生率和病死率,而对抗心力衰竭的斗争正在给卫生保健系统带来前所未有的成本负担。尽管循证药理学和器械疗法得到广泛应用,但仍有 50% 的心力衰竭患者将在 5 年内死亡。心力衰竭患者可出现一系列症状,其严重程度从相对无症状到明显功能障碍^[22]。心力衰竭的发病机制主要包括肾素 - 血管紧张素系统的激活、心脏血管生成减少、心肌纤维化等。诸多研究结果表明,外泌体可通过影响上述病理机制来参与心力衰竭

的发生与发展。

1. 外泌体和肾素 - 血管紧张素系统:肾素 - 血管紧张素系统是一种多肽级联系统,除了对血压和钠稳态具有经典的调节作用外,还参与了心力衰竭的疾病进展。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是该系统的主要效应激素,它即可以作为全身激素,又可以作为局部产生因子来发挥作用。最近一项研究发现,肾素 - 血管紧张素系统的激活时,Ang II 的表达会显著上调,上调的 Ang II 会进一步刺激心肌成纤维细胞分泌大量富含 miR - 21 的外泌体,此后,成纤维细胞源性的外泌体 miR - 21 被递送到心肌细胞内,从而导致了心力衰竭的发生。另一方面,心肌成纤维细胞源性的外泌体也可通过激活丝裂原活化蛋白酶和蛋白激酶 B 来下调肾素、血管紧张素原的表达而促进 Ang II 的生成,这种效应也会引发心力衰竭的发生^[23]。由此可知,抑制 Ang II 诱导的外泌体分泌可在一定程度上控制心力衰竭的发生。

2. 外泌体与血管生成:血管生成是已有的内皮细胞形成新血管的过程,它在心肌修复中起重要作用。最近的一项研究报道,慢性心力衰竭患者外周血 CD34 阳性干细胞源性的外泌体 miR - 126 和 miR - 130a 表达显著减少,进一步的研究证实,外泌体 miR - 126 和 miR - 130a 能够通过下调血管生成阴性调节因子 SPRED1 和 HOXA5 来刺激血管生成^[24]。与此同时,Qiao 等^[25]开展的研究也发现,与正常人心脏组织分离的基质细胞比较,心力衰竭患者心脏组织分离的基质细胞能够显著抑制心肌细胞增殖及体外管腔的形成。该现象的具体原因是由正常人基质细胞富含外泌体 miR - 21,它可通过 PTEN / AKT 信号通路促进细胞增殖与血管生成,而心力衰竭患者基质细胞由于低表达外泌体 miR - 21,从而使血管生成受到了抑制。以上研究表明,心力衰竭时的血管生成障碍与其疾病状态下衍生的外泌体中相关 miRNA 减少密切相关,这一发现为临床治疗心力衰竭患者的血管生成障碍提供了新思路。

3. 外泌体与心肌纤维化:心肌纤维化是一种不良的心脏重塑,往往是由多种不同形式的心脏损伤(包括血流动力学)引起的,也是导致心力衰竭发展的一个重要因素。转化生长因子 β 1 (transforming growth factor - β 1, TGF - β 1) 作为一个致心肌纤维化的主要因子,心力衰竭时它的含量会明显升高。研究证实,心力衰竭状态下,外泌体 miR - 425 可通过结合 TGF - β 1 的 3' 非翻译区,而抑制心肌纤维化和心力

衰竭的发展^[26]。然而, Yang 等^[27]在大鼠心力衰竭模型中研究发现, 心肌细胞衍生的外泌体 miR-208a 可通过靶向调控 Dyrk2 来促进心脏纤维化进展。综上所述, 心力衰竭疾病状态下, 心肌细胞来源的外泌体在心肌纤维化中扮演着双重角色, 其具体作用效果与携带的内容物密切相关。

五、展 望

自外泌体发现以来, 关于外泌体的研究层出不穷, 尤其是近年来外泌体在心血管疾病领域的研究受到了广泛关注。外泌体可通过传递自身携带的内容物来干预糖尿病心肌病、心肌梗死、动脉粥样硬化、心力衰竭的发生与发展。但是, 鉴于外泌体来源、产生途径以及富含内容物的多样性, 其在心血管疾病中作用也各不相同。一方面, 干细胞源性或其他含有有利内容物源性的外泌体可通过影响炎症反应, 细胞凋亡、心肌纤维化、血管生成来发挥心脏保护作用。另一方面, 疾病病灶刺激或携带有害内容物的外泌体也可通过影响相关分子机制来加重心血管疾病的进展。因此, 外泌体在心血管疾病的病理生理进程中发挥着重要作用, 应用得当可成为临床心血管疾病治疗的一个潜在的有力武器。尽管如此, 但其在治疗方面还存在一系列挑战: ①现有的提取方法难以一次性制备大量外泌体; ②外泌体对心血管疾病体内治疗的安全性、生物有效性仍缺乏严格的科学验证; ③关于外泌体在心血管疾病中的研究仍处在起步阶段, 还有很多外泌体的功能或者作用具体机制还需要进一步探索。相信随着临床医学的进步和发展, 外泌体在心血管领域一定会有更广泛的应用前景。

参考文献

- Adamiak M, Sahoo S. Exosomes in myocardial repair: advances and challenges in the development of next-generation therapeutics[J]. Mol Ther, 2018, 26: 1635-1643
- Zhou H, Wang B, Yang Y, et al. Exosomes in ischemic heart disease: novel carriers for bioinformation[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109451
- Pathan M, Fonseka P, Chitti SV, et al. Vesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47: D516-D519
- Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. Cell Biosci, 2019, 9: 19
- Wang H, Lu Z, Zhao X. Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12: 133
- Jiang W, Wang M. New insights into the immunomodulatory role of exosomes in cardiovascular disease[J]. Rev Cardiovasc Med, 2019, 20: 153-160
- Wang X, Chen Y, Zhao Z, et al. Engineered exosomes with ischemic myocardium-targeting peptide for targeted therapy in myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7: e8737
- Parim B, Sathibabu UV, Saravanan G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy[J]. Heart Fail Rev, 2019, 24: 279-299
- Hu J, Wang S, Xiong Z, et al. Exosomal Mst1 transfer from cardiac microvascular endothelial cells to cardiomyocytes deteriorates diabetic cardiomyopathy[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864: 3639-3649
- Wang X, Gu H, Huang W, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice[J]. Diabetes, 2016, 65: 3111-3128
- Pan W, Zhu Y, Meng X, et al. Immunomodulation by exosomes in myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2019, 12: 28-36
- Shao L, Zhang Y, Lan B, et al. MiRNA-sequence indicates that mesenchymal stem cells and exosomes have similar mechanism to enhance cardiac repair[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4150705
- Pan J, Alimujiang M, Chen Q, 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
- Huang P, Wang L, Li Q, et al. Atorvastatin enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells-derived exosomes in acute myocardial infarction via up-regulating long non-coding RNA H19[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116: 353-367
- Henning RJ. Cardiovascular exosomes and microRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, doi: https://doi.org/10.1007/s12265-020-10040-5
- Wang C, Zhang C, Liu L, et al. Macrophage-Derived mir-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. Mol Ther, 2017, 25: 192-204
- Gholamin S, Pasdar A, Khorrami MS, et al. The potential for circulating microRNAs in the diagnosis of myocardial infarction: a novel approach to disease diagnosis and treatment[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22: 397-403
- Lu M, Yuan S, Li S, et al. The Exosome-Derived biomarker in atherosclerosis and its clinical application[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2019, 12: 68-74
- Wang H, Xie Y, Salvador AM, et al. Exosomes: multifaceted messengers in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22: 57
- 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: 565-572

(下转第 16 页)

- 9 Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, *et al.* Clinical features and outcomes of takotsubo (Stress) cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2015, 373(10): 929–938
- 10 Topal Y, Topal H, Dogan C, *et al.* Takotsubo (stress) cardiomyopathy in childhood [J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(4): 619–625
- 11 Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, *et al.* Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(8): 1085–1089
- 12 Baur V, Hänggi J, Jäncke L. Volumetric associations between uncinate fasciculus, amygdala, and trait anxiety [J]. BMC Neuroscience, 2012, 13(4), Doi: 10.1186/1471-2202-13-4
- 13 Templin C, Hänggi J, Klein C, *et al.* Altered limbic and autonomic processing supports brain – heart axis in Takotsubo syndrome [J]. Eur Heart J, 2019, 40(15): 1183–1187
- 14 Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, *et al.* Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy [J]. Circ J, 2014, 78(1): 256–258
- 15 Klein C, Hiestand T, Ghadri JR, *et al.* Takotsubo Syndrome – Predictable from brain imaging data [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5434
- 16 Hiestand T, Hänggi J, Klein C, *et al.* Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system [J]. J Am College Cardiol, 2018, 71(7): 809–811
- 17 Krakoff LR, Dziedzic S, Mann SJ, *et al.* Plasma epinephrine concentration in healthy men; correlation with systolic pressure and rate – pressure product [J]. J Am College Cardiol, 1985, 5(2 Pt 1): 352–356
- 18 Lyon AR, Rees PS, Prasad S, *et al.* Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine – induced acute myocardial stunning [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(1): 22–29
- 19 Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences [J]. Science (New York, NY), 2005, 308(5728): 1583–1587
- 20 Sabisz A, Treder N, Fijałkowska M, *et al.* Brain resting state functional magnetic resonance imaging in patients with takotsubo cardiomy-

- opathy an inseparable pair of brain and heart [J]. Int J Cardiol, 2016, 224: 376–381
- 21 Nayeri A, Rafla – Yuan E, Farber – Eger E, *et al.* Pre – existing psychiatric illness is associated with increased risk of recurrent takotsubo cardiomyopathy [J]. Psychosomatics, 2017, 58(5): 527–532
- 22 El – Sayed AM, Brinjikji W, Salka S. Demographic and co – morbid predictors of stress (takotsubo) cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2012, 110(9): 1368–1372
- 23 Nayeri A, Rafla – Yuan E, Krishnan S, *et al.* Psychiatric illness in takotsubo (Stress) cardiomyopathy: a review [J]. Psychosomatics, 2018, 59(3): 220–226
- 24 Frank EC, Mary CK, Geetha J. Four cases of takotsubo cardiomyopathy linked with exacerbations of psychiatric illness [J]. Innov Clin Neurosci, 2011, 8(7): 50–53
- 25 Shams YH. Serotonin norepinephrine re – uptake inhibitor (SNRI) –, selective norepinephrine reuptake inhibitor (S – NRI) –, and exogenously administered norepinephrine – induced takotsubo syndrome: analysis of published cases [J]. Int J Cardiol, 2017, 231: 228–233
- 26 Nikisch G, Mathe AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy [J]. Eur Psychiatry, 2008, 23(5): 356–359
- 27 Ciutac AM, Dawson D. The role of inflammation in stress cardiomyopathy [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, Doi: 10.1016/j.tcm.2020.03.005
- 28 Scally C, Dawson DK. Response by scally and dawson to letters regarding article, "myocardial and systemic inflammation in acute stress – induced (takotsubo) cardiomyopathy" [J]. Circulation, 2019, 140(13): e698–e699
- 29 Oras J, Redfors B, Ali A, *et al.* Anaesthetic – induced cardioprotection in an experimental model of the Takotsubo syndrome – isoflurane vs. propofol [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(3): 309–321

(收稿日期: 2020 – 06 – 23)

(修回日期: 2020 – 08 – 18)

(上接第 12 页)

- 21 Xing X, Li Z, Yang X, *et al.* Adipose – derived mesenchymal stem cells – derived exosome – mediated microRNA – 342 – 5p protects endothelial cells against atherosclerosis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12: 3880–3898
- 22 Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The many faces of heart failure[J]. Card Electrophysiol Clin, 2019, 11: 11–20
- 23 Bang C, Batkai S, Dangwal S, *et al.* Cardiac fibroblast – derived microRNA passenger strand – enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2014, 124: 2136–2146
- 24 Bei Y, Chen T, Banciu DD, *et al.* Circulating exosomes in cardiovascular diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 998: 255–269

- 25 Qiao L, Hu S, Liu S, *et al.* microRNA – 21 – 5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. J Clin Invest, 2019, 129: 2237–2250
- 26 Du X, Pan Z, Li Q, *et al.* SMAD4 feedback regulates the canonical TGF – beta signaling pathway to control granulosa cell apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9: 151
- 27 Yang J, Yu X, Xue F, *et al.* Exosomes derived from cardiomyocytes promote cardiac fibrosis via myocyte – fibroblast cross – talk[J]. Am J Transl Res, 2018, 10: 4350–4366

(收稿日期: 2020 – 09 – 15)

(修回日期: 2020 – 10 – 13)