

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.034>

干细胞源外泌体治疗缺血性心脏病的近况

何尤夫 综述 石蓓 审校

(遵义医学院附属医院心血管内科, 贵州 遵义 563000)

[摘要] 外泌体富含各类蛋白及遗传物质, 其介导细胞间的信息交流及信号转导。大量研究表明各类干细胞源的外泌体可通过其内富集的各类特异性蛋白及以microRNA为首的各类遗传物质参与各类心血管疾病, 并对其治疗具有深远的临床意义。对此, 本文就外泌体与缺血性心脏疾病的关系展开综述, 从各类干细胞源外泌体的microRNA、蛋白、离子通道及其他方面, 探讨外泌体在缺血性心脏疾病中发挥的功能和作用。

[关键词] 缺血性心脏病; 外泌体; 干细胞

Treatment of ischemic heart disease by stem cell-derived exosomes

HE Youfu, SHI Bei

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi Guizhou 563000, China)

Abstract Exosomes are rich in various proteins and genetic material, it can mediate cell-to-cell information exchange and signal transduction. A large number of studies showed that exosomes of stem cell source, through the enrichment of specific protein and various kinds of genetic substances, involves in cardiovascular disease and has profound clinical significance for the treatment. In this regard, the relationship between exosomes and ischemic heart disease is reviewed, and the function and role of exomes in ischemic heart disease is investigated from microRNA, protein and ion channel of various types of stem cells derived exosomes.

Keywords ischemic heart disease; exosomes; stem cells

近年来缺血性心脏疾病, 特别是因各种原因导致的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)及冠状动脉疾病的发病率一直居高不下, 是当今心脏衰竭和心源性死亡的主要原因^[1]。相关研究表明在心肌梗死后会诱发各类包括但不限于心脏干细胞(cardiac stem cells, CSCs)向梗死区域归巢聚集进而使得死亡心肌再生^[2], 但由于局部区域

的缺血缺氧使得归巢或人为注入的各类干细胞难以存活^[3], 故而确保干细胞的存活成为细胞移植治疗的当务之急。2009年Lai等^[4]首次证实在缺血再灌注损伤中注入间充质干细胞源的外泌体能促进心肌细胞存活, 诱导梗死心肌内血管再生, 修复损伤心肌, 明显减少梗死面积, 而随后的2010年Stastna等^[5]也相继证实了CSC其实是通过分泌富含

收稿日期 (Date of reception): 2016-11-14

通信作者 (Corresponding author): 石蓓, Email: shibei2147@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81560041)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81560041).

蛋白、微泡和microRNA的某种囊泡物质,即外泌体(exosomes)来发挥其主要作用的,且有研究^[6]证实间充质干细胞源的外泌体仅经静脉注射入心肌梗死模型的小鼠体内便可减少约45%的心肌梗死面积。外泌体这一治疗的新策略逐渐为人所熟知。

外泌体是一类直径30~100 nm,发源于胞内晚期体(late endosome)或多囊泡体(multivesicular body, MVB)的细胞外分泌囊泡,由Alix, Rab家族为主的可调节膜骨架蛋白共同作用而形成^[7]。而众所周知,在人体内环境中,间质细胞和实质细胞向其所在的周围环境分泌一些信号分子比如细胞因子、细胞递质以及激素,同时也会向周围环境中分泌大量的大小不一的囊体结构(vesicles),包括外泌体、微泡体(microvesicles)、微粒体(microparticles)以及凋亡小体等,而其中其最主要效应的便是外泌体^[8]。因为外泌体具备部分细胞膜结构,故而相较于外分泌或旁分泌的单一蛋白或遗传物质而言更具有稳定性及靶向性。外泌体其本身并不具备明确的生物学功能,其主功能是一种载体而存在,通过介导期内富含的脂质、蛋白质、核酸,通过明确的靶向作用而作用于临近细胞或者靶器官而使得这类效应物质的功能更为明确。外泌体内所含物质甚杂,基于外泌体数据库exocarta (<http://exocarta.org/index.html>),已知各类外泌体内共含有的microRNA就有1 424种,mRNA 3 314种,蛋白9 699种。那它究竟是通过哪些物质对缺血缺氧时的心脏发挥效应的呢,下面笔者将就这个问题展开综述。

1 外泌体与 microRNA

缺血性心脏疾病是一类复杂的病理过程,它包含血液流变学、代谢、炎症反应、氧化应激以及随后而来的不良心脏重塑(adverse cardiac remodeling)等几大方面。在急性心肌梗死导致心肌缺血缺氧后,首当其冲的是缺血缺氧的应激反应。众所周知,细胞在抵抗缺氧引起的应激反应时,其最主要的效应蛋白之一是HIF-1 α ,它可通过对血管生成、内皮细胞功能、细胞凋亡和炎症反应等多方面机制的调节来调控低氧平衡。在相应的临床研究中,Yang等^[9]发现:急性心肌梗死病人血清中miR30a富集,缺氧可诱导HIF-1上调,进一步上调外泌体内的miR-30a,进而抑制自噬相关蛋白-1(becn1-1),自噬相关基因-12(Autophagy related genes-12, Atg12)和Atg-8的同源物LC3II/LC3I来抑制缺氧后心肌细胞的自噬反应。另一方面,Ong等^[10]将转染了HIF-1 α 的心肌祖细胞(cardiac progenitor cells, CPCs)移植入心肌梗死小鼠模型,发现可明显促进CPCs在缺

血区域的存活,而这一效应或与心脏内皮细胞源的外泌体内富集的miR-126和miR-210相关。而在更进一步的研究中,基于Sze等^[11]在间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可通过旁分泌作用分泌各类蛋白对各类疾病产生影响的研究报道,Yu等^[12]的团队进一步发现MSC源外泌体内miR-221/222家族可直接抑制心肌梗死区域心肌细胞内的P53上调凋亡调控因子(P53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA),从而抑制P53来达到抗细胞凋亡的目的。随后,Feng等^[13]发现MSC源的外泌体对心肌梗死的治疗效果是基于其内高表达的miR-22来发挥作用的,他们同时还发现miR-22可直接抑制甲基化的CG序列结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, Mecp2)从而抵抗心肌梗死区域心肌细胞的凋亡效应。此外,MSC源的外泌体内过表达miR-19a,后者通过抑制下游的抑癌基因PTEN来激活Akt/ERK通路,从而抑制心肌梗死区域心肌细胞的凋亡^[14]。与之类似的,Essandoh等^[15]发现MSC源的外泌体内富集miR-223,它们以心肌细胞的脑信号蛋白3A(Semaphorin3A, Sema3A)和信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)为靶点,从而发挥抑制心肌细胞内的炎症反应来达到心肌保护效应。

在干细胞领域,除了最著名的MSC外,近年来CPCs及CSCs因其来源于心脏自身的特殊性,也逐渐受到人们的关注,并因其可再生修复受损心肌而引起人们的惊叹。随着对干细胞移植治疗心肌梗死的逐步深入,研究人员发现CPC与CSC同样可以像MSC一样通过释放外泌体来对临近细胞发挥调控作用。最初的研究^[16]发现CPC源的外泌体内富集miR-451,它以caspase3/7为靶点,在抑制急性心肌梗死后心肌细胞凋亡具有强大疗效。Ibrahim等^[17]的团队则在此基础上发现CPC源的外泌体也可发挥同样功效,即抑制心肌梗死后心肌细胞的凋亡、促进其增殖分化并促进局部区域血管新生,并且进一步明确其内的miR-146a发挥了主要作用。而CPC源的外泌体内除miR-146a-3P外,同时还会过表达miR210和miR-132,二者分别通过下调心肌梗死区域心肌细胞内的肝配蛋白配体A3(ephriin A3)、蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase-1B, PTP-1B)和RasGAP-p120(P120-Ras GTPase activating protein)来发挥其抗凋亡、促增殖并改善心肌梗死后心肌射血分数的主要功能^[18]。随后,Gray等^[19]进一步探索了CPCs源的外泌体内microRNA变化,并发现模拟心肌梗死环境的缺氧诱导CPCs后,约有337个microRNA水平发生变化,其中以miR-210, miR-17, miR292, miR146为主的11个microRNA表

达上调并发挥了主要作用,引起下游效应蛋白结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、1型胶原蛋白、3型胶原蛋白和波形蛋白(vimentin)表达的改变,另有miR-320, miR222, miR-185等水平明显下降,但具体机制仍待进一步研究。

虽然MSC和CPC/CSC的干细胞治疗和非细胞治疗是当前心血管疾病研究的热点,但是其它类别的干细胞及其外泌体在缺血性心脏病的治疗上也不可小觑。研究^[20]显示诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, IPS)也具有分泌外泌体的功能。IPS源的外泌体内高表达miR-21和miR-210,可抑制心肌梗死区域心肌细胞的caspase3/7来发挥促增殖、抗凋亡功能。当然,作为最早被人们发现的干细胞,胚胎干细胞(embryonic stem cells,

ESCs)自然也具备类似效果。Khan等^[21]将ESC源的外泌体与骨髓间充干细胞特异性抗体c-kit⁺的CPC共培养后发现,与外泌体共培养的CPC在心肌梗死区域存活能力和增殖能力明显增强,并进一步证实外泌体内超高表达miR290-295家族,其中miR-294过表达最明显。虽然ESC因为其致畸性而为人们所共知,但经过为期8周的观察,Khan等发现ESC源的外泌体视乎并没有这方面的隐患。

综上所述,各种类型干细胞源外泌体中富含的miRNA,但发挥抗心肌缺血作用的microRNA不尽相同,并且在不同环境中,同一细胞源外泌体中microRNA可发生差异表达,甚至由于不同的处理方式,细胞分泌的外泌体内物质含量也会有所差异。为此,本文将近年来不同干细胞源外泌体内发挥抗心肌缺血microRNA整理如表1。

表1 miRNA在干细胞源外泌体对缺血性心脏病治疗中的效应概览

Table1 Effect of stem cell-miRNA in the treatment of ischemic heart disease

来源细胞	microRNA	靶点	作用细胞	效应	引文
MSC	miR-221/222	Puma、P53	心肌细胞	抗凋亡	[12]
	miR-22	Mecp2	心肌细胞	抗凋亡/显著降低心肌纤维化	[13]
	miR-923和let-7家族	—	心肌细胞	—	[22]
	—	miR-147, let-7i-3p, miR-503-5p, miR-362-3p等17种microRNA上调, miR-326-5p, miR-328a-5p, miR-207, miR-760-3p, miR-702-5p共计5种microRNA下调	CSC	促血管新生、减少心肌纤维化、改善心功能	[23]
CSC/CPC	miR-210, miR-146a-3P, miR-132	ephrin A3和PTP1B, rasgap-p120	心肌细胞、内皮细胞	抗凋亡、促血管形成、改善左室射血分数	[18]
	MiR-451	caspase 3/7	心肌细胞	抗凋亡	[16]
	MiR-146a	—	心肌细胞	抗凋亡、促增殖、促血管新生	[17]
	miR-210, miR-17, miR292, miR146, miR15, miR103, miR20a-star	CTGF, COL1, COL3, vimentin	CPC	改善心功能、减少心肌纤维化、促血管生成	[19]
	miR-22, 24, 146, 210	TGF-β信号通路	CSC	抑制心肌纤维化、抗凋亡、改善心功能	[24]
	miR-210, miR-146, miR-132	—	心肌细胞	抗凋亡、促血管新生、改善心功能	[25]

表1 (续表)

来源细胞	microRNA	靶点	作用细胞	效应	引文
内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)	miR-126, 296	—	内皮细胞	促血管新生	[26]
	总RNA	PI3K/Akt/eNOS通路	心肌细胞	抵抗AngII引起的细胞肥大和凋亡	[27]
ESC	miR290-295, 以miR-294为主	—	CPC、心肌细胞	促血管新生、细胞增殖和存活, 减少梗死后心肌纤维化和增生反应、加快细胞周期改变	[21]
IPS	miR21, miR210	Caspase3/7	心肌细胞	促增殖、抗凋亡, 抵抗心肌缺血再灌注损伤	[20]

2 外泌体与蛋白

除大量的microRNA外, 外泌体内同样含有大量的蛋白质, 如四跨膜蛋白、肌动蛋白、微管蛋白、信号转导相关蛋白、膜联蛋白、热休克蛋白等, 而外泌体内又是哪些蛋白在缺血性心脏疾病的发生发展中真正发挥了效应呢?

众所周知, 热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)家族是一类应激保护蛋白, 它广泛纯在于各类细胞中, 当细胞处于氧化损伤、热休克、缺血缺氧等应激状态时通过HSP70家族来发挥主要的细胞保护作用, 在心肌梗死后也被证明为发挥主要保护效应的蛋白之一^[4,28]。基于此, Feng等^[29]发现热休克处理干细胞抗原-1阳性(stem cell antigen-1, Sc1)的CSC后, 其分泌的外泌体内富含大量HSP70, 从而发挥抗凋亡作用, 同时Vicencio等^[30]则证明了血清内含有富含HSP70及TLR-4的外泌体, 可在缺血再灌注中保护心肌细胞。而作为心肌梗死后另一类保护作用蛋白——GATA4(GATA binding factor-4), 以促进梗死后血管新生及干细胞向心肌分化为主要作用为人们所熟知^[31], 研究^[14,16]表明外泌体可通过表达GATA-4来调节心肌细胞存活及心肌梗死后心肌梗死区域的修复, 从而减少急性心肌梗死大鼠心肌梗死面积, 减少细胞凋亡, 促进局部区域的细胞存活, 甚至可保护缺氧环境中心肌细胞的线粒体膜电位稳定。同样胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)作为重要的促分化蛋白也存在于外泌体内, 且包含IGF-1的外泌体对心脏的作用同样也被人所证明^[32]。而作为抗凋亡家族最经典的蛋白之一, Bcl-2在各类细胞的抗凋亡效应中占

有举足轻重的地位, Zhao等^[33]发现人脐带间充质干细胞源的外泌体, 可增加急性心肌梗死大鼠心肌细胞内的Bcl-2家族, 显著增加心肌梗死后大鼠的左室射血分数, 减少心肌纤维化, 另外还增加了核糖体RNA转录相关蛋白Ki67及 α 激动蛋白在心肌梗死边缘区细胞内的表达, 增强了细胞的增殖。同样是在心肌梗死后发挥保护作用, 趋化因子受体4(chemokine receptor-4, CXCR4)及其所在的SDF-1/CXCR4轴所具有的促心肌梗死后干细胞归巢效应被人们所广泛关注^[34], Kang等^[35]也着实证明了间充质干细胞源外泌体内CXCR的存在及其在心肌梗死后的心脏保护作用。Lai的团队^[36]发现MSC分泌的外泌体内含有某种由3个 β 亚基组成的20S蛋白酶体, 这种蛋白酶体的存在似乎是MSC源的外泌体治疗心肌梗死的主要原因。而最近, Foglio等^[37]在心肌梗死后的心包积液中发现了富含丛生蛋白(clusterin)的外泌体, 并进一步证明它来自于心外膜祖细胞, 可使MI小鼠小动脉长度和密度明显增强, 且降低心肌梗死周围区域的凋亡率, 这也是目前首次在心包积液中发现外泌体并明确其来源及作用。

3 外泌体与离子通道相关

目前这方面暂未见到明确报道, 但是确有不少文献记载相关事实。2011年Kuwabara等^[38]曾报道这么一则有趣事实, 他们发现心肌梗死区域的miR-133a表达明显减少, 而心肌细胞源的外泌体内miR-133a同样减少, 这与A23187(一种钙离子载体)的刺激呈剂量反应关系, 过表达miR-133a会明显减少心肌梗死面积。当然, 钙离子可刺激各类

细胞内的Alix相关通路并引起外泌体的释放这也是逐渐被人们所接受的事实^[39-41], 而相应的, 也有人在临床实验^[42]中发现人血浆中的外泌体可引起巨噬细胞内的钙离子浓度变化, 进而进一步引起WNT5A/Ca²⁺通路的激活。

我们都知道MSCs是一种具有极其强大旁分泌功能, 并且可分泌大量外泌体的干细胞, 有研究^[43]发现: MSC与小鼠心肌细胞共培养后, 心肌细胞共培养的MSCs可剂量依赖性地降低新生大鼠心肌细胞的兴奋性, 减慢传导, 延长动作电位时程, 复极90%(action potential duration at 90% repolarization, APD90)上升, 同时, Transwell实验表明: 骨髓间充质干细胞剂量依赖性地增加APD90并导致APD90分散、并影响的特定离子通道蛋白的水平, 从而导致心肌细胞兴奋性的改变。另外, 虽然来源并不明确, 但是也有人^[44]在尿液中检测出携带有水通道蛋白2(Aquaporin2, AQP2)的存在, 这是一种受血管加压素直接调控的通道蛋白, 大量实验表明它与一系列炎症甚至充血性心力衰竭相关。此外, 还有人^[45]发现尿中的外泌体内含有大量Na-Cl共转运体NCC, 这是一种对氢氯噻嗪类药物极其敏感的通道蛋白。

4 外泌体与其他

外泌体内除了蛋白和极大量的microRNA外, Lai等^[4]也发现里面含有大量胆固醇、鞘磷脂和磷脂酰胆碱, 它们也在外泌体对心肌梗死区域的修复作用中发挥着作用, 例如, MSC源的外泌体内还存在大量<300 nt的微小RNA以及大量的pre-RNA, 例如hsa-let-7b和hsa-let-7g等, 这些pre-RNA最终都可作用于心肌细胞并发挥效应作用^[22]。除此之外, 急性心肌梗死及随后的再灌注损伤的早期是以ATP减少为特征的氧化应激反应^[46]。间充质干细胞源的外泌体作用于心肌梗死及缺血再灌注损伤的小鼠心脏后, 可使局部区域ATP及烟酰胺腺嘌呤二核武酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)增加^[47]。当心脏缺血缺氧时, 内皮细胞会向心肌细胞释放富含功能性葡萄糖转运体(functional glucose transporters)及糖酵解酶, 从而心肌细胞葡萄糖摄取及糖酵解活性, 增加保证心肌细胞的相对充足供能^[48]。另外, 干细胞源的外泌体还被证明含有大量mRNA及mRNA的变体形式^[49], 在外泌体来源一途上, 也有人^[50]证明不同细胞源的外泌体可能含有源细胞的特征性mRNA。因此, 深入挖掘外泌体内各种物质

以及其功能效应, 可能对今后更好的利用外泌体治疗缺血性心肌病带来福音。

5 结语

除了以上几点外, 作为细胞间信号物质的传输枢纽, 其实各类干细胞源的外泌体内有效物质还有很多, 最近Lai等^[51]就发现仅MSC分泌的外泌体就有3种甚至更多, 基于对源细胞的处理不同及靶细胞的不同, 各类外泌体的作用也可能千差万别, 但它对于心肌梗死及其相关的缺血性心脏病的治疗效果在越来越明确的同时越来越受到人们的重视。目前干细胞源的外泌体对于缺血性心脏病的治疗尚处于起步阶段, 在miRNA一方面虽有一定量文献的报道, 但仍未取得突破性进展, 且人们对于离子通道和蛋白及其他遗传物质的了解还知之甚少, 尚有待进一步探索。

参考文献

1. Lalit PA, Hei DJ, Raval AN, et al. Induced pluripotent stem cells for post-myocardial infarction repair: remarkable opportunities and challenges[J]. *Circ Res*, 2014, 114(8): 1328-1345.
2. Wu J, Li J, Zhang N, et al. Stem cell-based therapies in ischemic heart diseases: a focus on aspects of microcirculation and inflammation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(3): 317-324.
3. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials[J]. *Circulation*, 2005, 112(9 Suppl): I150-I156.
4. Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Stem Cell Res*, 2010, 4(3): 214-222.
5. Stastna M, Chimenti I, Marbán E, et al. Identification and functionality of proteomes secreted by rat cardiac stem cells and neonatal cardiomyocytes[J]. *Proteomics*, 2010, 10(2): 245-253.
6. Yuan M J, Maghsoudi T, Wang T. Exosomes mediate the intercellular communication after myocardial infarction[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(2): 113-116.
7. Martín-Jaular L, de Menezes-Neto A, Monguió-Tortajada M, et al. Spleen-dependent Immune Protection Elicited by CpG adjuvanted reticulocyte-derived exosomes from malaria infection is associated with changes in T cell subsets' distribution[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4: 131.
8. Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: current

- knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940-948.
9. Yang Y, Li Y, Chen X, et al. Exosomal transfer of miR-30a between cardiomyocytes regulates autophagy after hypoxia[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(6): 711-724.
 10. 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(11 Suppl 1): S60-S69.
 11. Sze SK, de Kleijn DP, Lai RC, et al. Elucidating the secretion proteome of human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2007, 6(10): 1680-1689.
 12. Yu B, Gong M, Wang Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73304.
 13. Feng Y, Huang W, Wani M, et al. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88685.
 14. Yu B, Kim HW, Gong M, et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 349-360.
 15. Essandoh K, Yang L, Wang X, et al. Blockade of exosome generation with GW4869 dampens the sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(11): 2362-2371.
 16. Chen L, Wang Y, Pan Y, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(3): 566-571.
 17. Ibrahim AG, Cheng K, Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy[J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 2(5): 606-619.
 18. Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(4): 530-541.
 19. Gray WD, French KM, Ghosh-Choudhary S, et al. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology[J]. *Circ Res*, 2015, 116(2): 255-263.
 20. Wang Y, Zhang L, Li Y, et al. Exosomes/microvesicles from induced pluripotent stem cells deliver cardioprotective miRNAs and prevent cardiomyocyte apoptosis in the ischemic myocardium[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 192: 61-69.
 21. Khan M, Nickoloff E, Abramova T, et al. Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2015, 117(1): 52-64.
 22. Chen TS, Lai RC, Lee MM, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(1): 215-224.
 23. Zhang Z, Yang J, Yan W, et al. Pretreatment of cardiac stem cells with exosomes derived from mesenchymal stem cells enhances myocardial repair[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(1): e002856.
 24. Vandergriff AC, de Andrade JB, Tang J, et al. Intravenous cardiac stem cell-derived exosomes ameliorate cardiac dysfunction in doxorubicin induced dilated cardiomyopathy[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 960926.
 25. Cervio E, Barile L, Moccetti T, et al. Exosomes for intramyocardial intercellular communication[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 482171.
 26. Ranghino A, Cantaluppi V, Grange C, et al. Endothelial progenitor cell-derived microvesicles improve neovascularization in a murine model of hindlimb ischemia[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012, 25(1): 75-85.
 27. Gu S, Zhang W, Chen J, et al. EPC-derived microvesicles protect cardiomyocytes from Ang II-induced hypertrophy and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85396.
 28. Valen G, Kawakami T, Tähepöld P, et al. Glucocorticoid pretreatment protects cardiac function and induces cardiac heat shock protein 72[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(2): H836-H843.
 29. Feng Y, Huang W, Meng W, et al. Heat shock improves Sca-1+ stem cell survival and directs ischemic cardiomyocytes toward a prosurvival phenotype via exosomal transfer: a critical role for HSF1/miR-34a/HSP70 pathway[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2): 462-472.
 30. Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(15): 1525-1536.
 31. Snyder M, Huang XY, Zhang JJ. Stat3 directly controls the expression of Tbx5, Nkx2.5, and GATA4 and is essential for cardiomyocyte differentiation of P19CL6 cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(31): 23639-23646.
 32. Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, et al. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178: 239-246.
 33. Zhao Y, Sun X, Cao W, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve acute myocardial ischemic injury[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 761643.
 34. Kucia M, Reza R, Miekus K, et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(7): 879-894.
 35. Kang K, Ma R, Cai W, et al. Exosomes secreted from CXCR4 overexpressing mesenchymal stem cells promote cardioprotection via

- Akt signaling pathway following myocardial infarction[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 659890.
36. Lai RC, Tan SS, Teh BJ, et al. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome[J]. *Int J Proteomics*, 2012, 2012: 971907.
37. Foglio E, Puddighinu G, Fasanaro P, et al. Exosomal clusterin, identified in the pericardial fluid, improves myocardial performance following MI through epicardial activation, enhanced arteriogenesis and reduced apoptosis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 197: 333-347.
38. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4): 446-454.
39. Didiysova M, Zakrzewicz D, Magdolen V, et al. STIM1/ORAI1-mediated Ca²⁺ influx regulates enolase-1 exteriorization[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(19): 11983-11999.
40. Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(20): 6838-6851.
41. Hurley JH, Odorizzi G. Get on the exosome bus with ALIX[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(7): 654-655.
42. Li D, Ren YN, Yang J, et al. A preliminary study on the influence of human plasma exosomes-like vesicles on macrophage Wnt5A-Ca²⁺ pathway[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2011, 32(6): 404-407.
43. Askar SF, Ramkisoensing AA, Atsma DE, et al. Engraftment patterns of human adult mesenchymal stem cells expose electrotonic and paracrine proarrhythmic mechanisms in myocardial cell cultures[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(2): 380-391.
44. Radin MJ, Yu MJ, Stoedkilde L, et al. Aquaporin-2 regulation in health and disease[J]. *Vet Clin Pathol*, 2012, 41(4): 455-470.
45. Gonzales PA, Pisitkun T, Hoffert JD, et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 363-379.
46. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11): 1121-1135.
47. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Stem Cell Res*, 2013, 10(3): 301-312.
48. Garcia NA, Moncayo-Arlandi J, Sepulveda P, et al. Cardiomyocyte exosomes regulate glycolytic flux in endothelium by direct transfer of GLUT transporters and glycolytic enzymes. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(3): 397-408.
49. Yousaf N, Low WY, Onipinla A, et al. Differences between disease-associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) isoforms in cellular expression, interactions with tumour necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) and regulation by cytokines[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(2): 289-304.
50. Aliotta JM, Pereira M, Johnson KW, et al. Microvesicle entry into marrow cells mediates tissue-specific changes in mRNA by direct delivery of mRNA and induction of transcription[J]. *Exp Hematol*, 2010, 38(3): 233-245.
51. Lai RC, Tan SS, Yeo RW, et al. MSC secretes at least 3 EV types each with a unique permutation of membrane lipid, protein and RNA[J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5: 29828.

本文引用：何尤夫, 石蓓. 干细胞源外泌体治疗缺血性心脏病的近况[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(2): 422-428. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.034

Cite this article as: HE Youfu, SHI Bei. Treatment of ischemic heart disease by stem cell-derived exosomes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 422-428. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.034