

缺血性心脏病中的外泌体：生物信息的新型载体

高冬冬 黄苛伊 王 淇

(新疆维吾尔自治区石河子大学 新疆 石河子 832000)

【摘要】从潜在危险因素到明显的临床疾病，缺血性心脏病（IHD）的发生是一个多步骤的过程。血管细胞、血细胞、心肌细胞和干细胞均通过以下途径参与病理生理联系：连续和多项串扰。外泌体作为细胞间通讯的强大载体，已经成为基础和临床研究的热点。大量证据表明，外泌体在很大程度上参与了 IHD 的发展，包括内皮功能障碍，脂质沉积，动脉粥样斑块形成和破裂，心肌缺血再灌注（I / R）损伤和心力衰竭（HF）。对该连续疾病不同阶段的详细沟通仍知之甚少。这篇综述将系统地描述不同时期不同细胞之间的外泌体串扰的特征，并阐明外泌体作为治疗靶点的潜力和挑战，希望为后续研究提供支持背景。

【关键词】外来体；细胞间通讯；缺血性心脏病

一、介绍

尽管目前有治疗进展，但基于冠状动脉粥样硬化，缺血性心脏病^[1]（IHD）仍然是全球范围内死亡的主要原因。原发性经皮冠状动脉介入治疗（PCI）或搭桥手术尽管能促进及时优化的血流恢复，但仍不能阻止动脉粥样硬化（AS）的发展。此外，诸如心肌缺血-再灌注（I / R）损伤和微循环功能障碍等不良并发症可能随后导致心室重构和心力衰竭（HF）。因此，探索更有效的干预目标具有重要的临床价值。细胞疗法在临床前或临床试验开辟了 IHD 治疗的新途径，但是受到有限的细胞存活和传输挑战的阻碍。

外来体是源自多囊泡体（MVB）的小膜结构（直径 30 - 100 nm），可以由许多细胞类型产生，并通过将生物活性 RNA 分子和蛋白质水平转移至靶细胞而触发广泛的细胞间通讯。有证据表明，外泌体在缺血性心血管疾病的多个环节中起着关键作用，例如内皮功能障碍，脂质沉积，动脉粥样斑块形成和破裂，心肌缺血-再灌注（I / R）损伤以及心室重塑。在斑块组织，缺血性心脏和外周血中检测到，其含量被认为是心血管疾病患者早期诊断和预后监测的有意义的生物标志物。所有这些数据都表明，外泌体在 IHD 的靶向干预中具有潜在的应用潜力，但是尚未全面探索信息传递和信号转导的具体机制。

二、外来体：一种新的消息传递媒介

单元间通信对于不同类型的单元正常工作至关重要。传统观点认为细胞通过直接接触或细胞因子实现信息交换。近年来，大量证据断言存在另一种交流环境，称为外泌体。外来体是一种纳米级的膜囊泡^[2]，曾被誉为细胞碎片的“垃圾袋”，但由于其强大的信息传输潜力，如今已引起关注。它们几乎可以通过所有类型的细胞（例如干细胞，心肌细胞，血管细胞）释放，并形成广泛的交流网络。由于低的免疫原性，高的稳定性和良好的生物相容性，外泌体已被认为是理想的生物信息转运蛋白，其组成随细胞来源，细胞状态和环境压力而变化，并最终达到通过递送调节受体细胞功能的某些材料。

三、IHD 连续体中的外泌体

血管内皮功能障碍是 AS 发作时的重要初始事件，据报道，外来体介导的细胞间通讯在很大程度上参与了这一病理过程。首先，内皮细胞（EC）本身可以释放小泡，并且在氧化应激下也可以摄取 EC 衍生的小泡，从而导致保护性一氧化氮（NO）的产生减少。此外，根据最近对冠状动脉疾病^[3]（CAD）患者

的循环内皮微囊^[4]（EMV）的研究。发现在 CAD 患者中微囊结合的 miR-92a-3p 被选择性上调，极大地调节了内膜完整性和血管性能。体外同样，诸如 ox-LDL（氧化的低密度脂蛋白）或 IL-6（白介素-6）之类的动脉粥样硬化刺激物也可以特异性促进 miR-92a-3p，以及 EMV 介导的 miR-92a 转移-3p 最终通过 THBS1（血小板反应蛋白 1）依赖性机制促进了靶 EC 的血管生成反应。

四、结论与观点

迄今为止，它们的诊断和治疗潜力已受到越来越多的关注，特别是在癌症和 IHD 领域。所有细胞都可以分泌特定的外泌体，并且外泌体的组成在时间和空间维度上都非常灵活，因此，通过组学分析捕获主要表达或变异的货物可能是实现精确干预的有效方法。目前，关于外泌体的研究主要集中在干细胞上。此外，通过归巢肽（IMTP 缺血性心肌靶向肽）工程改造 MSC-exos 可能导致缺氧心肌更有效地内化，与空白 exos 相比，可减少炎症，凋亡和纤维化。除了使用 microRNA 进行工程改造外，一种新的基于外泌体的蛋白质靶向递送工具—通过光学可逆的蛋白质-蛋白质相互作用（EXPLORs）进行蛋白质负载的外泌体也已有效地应用于蛋白质特异性外泌体的生物发生。所有这些都是临床前试验中的成功探索。但是，在人类相应的病理状态下，很难掌握细胞间的交流规则，难以实现临床转化。到目前为止，很少有报道关注去除有害的外泌体或驱动有益的外泌体，这暗示着将内源性外泌体作为干预目标时可能难以克服的一些障碍。

参考文献：

- [1] 翟恒博. 缺血性心脏病再认识 %Rethinking of Ischemic Heart Disease[J]. 心血管病学进展, 2016, 037(004): 395-400.
- [2] 于朋飞, 郭海祥, 宋帅, et al. 细菌外膜囊泡在预防医学的研究进展 [C]// 中国畜牧兽医学学会 2014 年学术年会. 0.
- [3] 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识专家组. 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识 (2018) [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5): 344-351.
- [4] 钱丽, 蒋凤荣, 张旭, et al. 川芎嗪微囊对血管内皮细胞生长的研究 [J]. 南京中医药大学学报 (自然科学版), 2007, 23(3).