

## 室性期前收缩性心肌病

黄勇洪<sup>1,2</sup> 田龙海<sup>1</sup> 杨龙<sup>1</sup>

(1. 贵州省人民医院心内科, 贵州 贵阳 550002; 2. 菏泽市立医院心内科, 山东 菏泽 274000)

**【摘要】**室性期前收缩是一种常见的心律失常, 频繁发作可导致室性期前收缩性心肌病, 但该心肌病目前发病机制及相关风险因素仍不甚明确。现就室性期前收缩性心肌病的研究进展做一综述。

**【关键词】**室性期前收缩; 心律失常; 心肌病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.015

## Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy

HUANG Yongqi<sup>1,2</sup>, TIAN Longhai<sup>1</sup>, YANG Long<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China; 2. Department of Cardiology, Heze Municipal Hospital, Heze 274000, Shandong, China)

**【Abstract】** Premature ventricular contraction (PVC) is a common arrhythmia. Frequent PVC may lead to premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy (PVC-CMP). The pathogenesis and related risk factors of PVC-CMP are still unclear. The purpose of this paper is to review the research progress of PVC-CMP.

**【Key words】** Premature ventricular contraction; Arrhythmia; Cardiomyopathy

室性期前收缩 (premature ventricular contraction, PVC) 是一种常见的心律失常, 可引起不同程度的症状, 甚至导致心功能不全。约 50% 的 PVC 患者通过临床检查未发现合并器质性心脏疾病, 曾被认为是良性疾病。直至 20 世纪 80 年代末, 一项多危险因素分析试验<sup>[1]</sup>提示, 频繁 PVC 可增加心源性猝死风险。1998 年, Duffee 等<sup>[2]</sup>研究发现, 对合并左心室功能减退的 PVC 患者, 治疗成功抑制 PVC 发作能显著改善患者的左心室收缩功能; 并首次提出室性期前收缩性心肌病 (premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy, PVC-CMP) 的概念。但是, 迄今对 PVC-CMP 的定义仍无明确的标准。Tajrishi 等<sup>[3]</sup>认为, 频发 PVC 诱导的左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低 (<50%) 和/或左室舒张末期内径大于正常值, 并排除其他病因即可诊断 PVC-CMP。

### 1 PVC-CMP 的发病机制

由于缺乏足够的前瞻性研究, PVC-CMP 的确切病理生理学机制仍不清楚。早期的研究<sup>[4-5]</sup>认为, 该病的发生机制可能包括心室舒缩失同步、心室扭力的变

化和心室率的增加几个方面。之后的动物实验和临床研究揭示了更多的机制。

几项动物研究<sup>[6-8]</sup>显示, 给予 PVC 二联律刺激右心室或左心室, 几周即发展为心肌病。而在人类, 频发 PVC 导致心肌病改变需要数月甚至数年的时间<sup>[9]</sup>。Walters 等<sup>[10]</sup>发现, 与右心室游离壁或右心室心尖部心内膜起搏相比, 心外膜起搏导致左心室功能更大程度的下降, 并随着时间的推移左心室非同步化更加严重; 与对照组相比, 心室起搏诱导 PVC-CMP 的动物出现心室肌纤维化改变; 并且, 心外膜起搏组心室肌纤维化程度较心内膜起搏组更为严重; 这一研究结果支持左心室非同步化与 PVC 诱导心肌病的发生相关。另有动物实验<sup>[8]</sup>显示, 通过对比猪心内膜纤维化相关基因表达, 可发现 PVC-CMP 组 I 型胶原蛋白水平较对照组显著上升。临床上亦有部分频发 PVC 患者未出现心脏功能减退, 不排除基因遗传易感性差异影响 PVC-CMP 发生的可能<sup>[11]</sup>。

PVC-CMP 的发生涉及  $\text{Ca}^{2+}$  交换的众多调控因子的参与。在猪 PVC-CMP 动物模型中发现, 钙通道相关的磷酸化兰尼碱受体 2、钠钙交换蛋白 1、 $\text{Ca}^{2+}$ /钙调

蛋白依赖的蛋白激酶 II- $\alpha$  和受磷蛋白表达上调,肌浆网和内质网  $\text{Ca}^{2+}$ -三磷酸腺苷酶 2 $\alpha$  下调<sup>[10]</sup>。在犬的 PVC-CMP 模型中发现心肌细胞兴奋-收缩耦联障碍,被认为与 L 型钙通道的 Cav1.2 蛋白表达下调和该通道功能降低,以及 Cav1.2 和兰尼碱受体 2 的协作失调有关<sup>[12]</sup>。在另一项 PVC-CMP 动物模型研究<sup>[13]</sup>中也发现 Cav1.2 蛋白表达下调,并伴随着亲联蛋白-2 和桥接整合因子 1 的下调。目前对 PVC-CMP 心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  调节相关蛋白表达,以及其对  $\text{Ca}^{2+}$  平衡的影响的研究尚不充分。其改变可能与慢性心力衰竭的心肌细胞相似:纤浆网  $\text{Ca}^{2+}$  储备减少,肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  摄取能力下降,影响细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,导致心肌收缩和舒张功能受损<sup>[14]</sup>。

## 2 PVC-CMP 的风险因素

目前仍不完全清楚为什么一些频发 PVC 的患者会发展为心肌病,而另一些患者却没有。大多数 PVC-CMP 患者的 PVC 负荷较高,但单纯 PVC 负荷并不能完全预测 PVC-CMP 的发生<sup>[15]</sup>。其他危险因素主要包括 PVC 持续时间、无症状状态、QRS 波群时限、PVC 起源部位、插入性 PVC、PVC 负荷的昼夜节律变化、局灶性瘢痕及性别等<sup>[16]</sup>。这些危险因素均基于横截面数据分析,仍需进一步行纵向数据分析的比对。

### 2.1 PVC 负荷

对于 PVC 负荷目前仍未有明确的界限,可以区分 PVC-CMP 的高风险或低风险,且多项因素均会在一定程度上影响患者的总体风险。既往有研究<sup>[17]</sup>认为,24% 的 PVC 负荷作为一个临界值,可更好地评估诱发心肌病的风险。然而有报道显示,部分 PVC 负荷较高的患者并未出现显著心功能减退,而一些 PVC-CMP 患者的 PVC 负荷可低至 4%<sup>[17]</sup>。一项动物实验<sup>[18]</sup>表明,随着 PVC 负荷逐渐增加,PVC-CMP 的风险显著升高,在平均 33% 的 PVC 负荷持续 8 周后,近 50% 的犬出现了显著心功能减退。目前认为,PVC 负荷 > 10% 的患者有较高的 PVC-CMP 风险,需定期随访评估左心室内径及 LVEF;并应评估是否进行 PVC 治疗<sup>[19]</sup>。

### 2.2 PVC 持续时间及症状

长期频繁 PVC 且无症状者发生心肌病的风险更高,可能是因为患者就诊概率较低。而对于有明显症状的 PVC 患者,症状持续时间较长者患 PVC-CMP 的风险较大,心功能受损程度同 PVC 持续时间呈正比<sup>[20]</sup>。但既往部分研究<sup>[16,21]</sup>却仍存争议,显示心功能减退患者同心功能正常患者症状持续时间无显著差异。值得注意的是,PVC 诱发心肌病是一个长期的过程,可能长达数月甚至数年。PVC 的自然病史尚未见确切的研究结果,少数患者(尤其是儿童)可能自发性消退;但如未

系统治疗,大多数患者 PVC 负荷并不会减少。

### 2.3 PVC 起源位置

较早期 PVC-CMP 的研究多针对右心室流出道起源 PVC 患者,并认为是同左束支传导阻滞或右心室起搏患者具有相似的病理生理机制。Walters 等<sup>[10]</sup>的动物模型研究亦支持左心室运动不同步同 PVC-CMP 发生密切相关。有研究<sup>[22]</sup>认为,诱导心肌病需右心室起源 PVC 负荷  $\geq 10\%$ ,而左心室起源需 PVC 负荷  $\geq 20\%$ 。对于心外膜起源 PVC,研究<sup>[23]</sup>证实其为 PVC-CMP 的独立危险因素。

### 2.4 QRS 波群时限、PVC 形态学及联律间期

有研究表明,PVC-QRS 时限  $\geq 140$  ms 可引起左心功能减退<sup>[22]</sup>, $\geq 150$  ms 可诱导心肌病<sup>[24]</sup>,且 PVC-QRS 时限为诱导 PVC-CMP 的独立危险因素<sup>[16]</sup>,其机制可能也是 QRS 波群时限较长者心室不同步收缩更加明显,故更易导致左心功能损害。尽管有报道<sup>[22]</sup>提出相比左心室起源 PVC,右心室起源者更容易导致左心功能损害,但 PVC-QRS 形态呈左束支传导阻滞或右束支传导阻滞对 LVEF 影响并无显著性差异。PVC 联律间期是否会影响心肌病的产生尚无定论。一项对于无症状 PVC 患者的调查<sup>[25]</sup>显示,PVC 短联律间期组患者 LVEF 值显著减低。而另一项研究<sup>[26]</sup>却表明 LVEF < 50% 患者的 PVC 最大联律间期明显长于 LVEF 正常患者,但多因素回归分析未证实最大联律间期为独立危险因素;该研究分析了联律间期离散程度,证实其为诱导心肌病的独立危险因素。

### 2.5 性别、年龄与 PVC 负荷昼夜节律变化

同 PVC-CMP 高风险相关的其他危险因素还包括性别和 PVC 负荷的昼夜节律变化。男性较女性 PVC 患者的心肌病风险有升高趋势,其是否与代谢性或激素性别差异相关仍不清楚<sup>[4]</sup>。Altıntaş 等<sup>[27]</sup>的研究提出年龄亦可作为 PVC-CMP 的独立预测因子。大多数患者 PVC 负荷在一段时间内基本一致,但具体每小时的 PVC 负荷分配可有显著差异<sup>[28]</sup>。PVC 负荷昼夜节律变化可独立预测心肌病的风险,而与 24 h 总负荷无关<sup>[29]</sup>。

### 2.6 其他危险因素

插入性 PVC 也同 PVC-CMP 风险相关,插入性 PVC 无明显代偿间期,这部分患者平均心率增加,将更易出现心功能减退,机制之一可能与心动过速性心肌病类似。但 Olgun 等<sup>[30]</sup>的研究却发现尽管存在插入性 PVC,但该组患者的平均心率与对照组患者的心率未见显著差异。Ban 等<sup>[21]</sup>的报道提出,左心室功能减退组患者逆传 P 波存在的比例显著高于对照组,多因素回归分析亦表明逆传 P 波为 PVC-CMP 的独立危

险因素。

### 3 PVC-CMP 的诊断及管理

关于 PVC-CMP 的诊断标准目前尚无明确依据, 仍为排他性诊断。在排除其他器质性心脏病的基础上, 经药物或导管消融治疗成功抑制 PVC, 左心结构及功能较前恢复, 可考虑诊断 PVC-CMP。PVC 同心肌病可互为因果关系, 对于疑似病例, 应对其心功能损害的性质和持续时间进行诊断性评估, 识别可能导致其恶化或缓解的因素均可能有助于其管理。所有频繁 PVC 患者均应接受动态心电图监测, 以评估 PVC 负荷及 PVC 形态。必要时可采用更长时间的心电图监测, 更有助于获得准确的 PVC 负荷和昼夜节律变化情况。同其他非实时成像方式相比, 采用超声心动图评估心室大小和功能更加准确, 并可同时监测心室收缩同步性及其瓣膜功能情况。心脏磁共振成像有助于鉴别结构性心脏病, 识别心肌瘢痕。

### 4 治疗及随访

PVC-CMP 患者的治疗应包括心力衰竭的药物治 疗及 PVC 的干预, 消除 PVC 通常可以改善或完全恢 复心功能。虽然并非所有患者均可以完全消除 PVC, 但有报道<sup>[31]</sup>提示 PVC 负荷降低到 10% 以下即可显著 改善左心室功能。行为管理亦是控制 PVC 发生的基础策略(包括戒烟、限酒和压力调节等), 但单纯采用 行为管理仅少部分患者 PVC 负荷能够减轻, 大多数患 者仍需进一步服用抗心律失常药(antiarrhythmic drugs, AADs)或消融治疗。导管消融已被证实可有效 消除 PVC, 术后左心功能可显著好转<sup>[32-33]</sup>。随着消融 技术和方法的改进, 对于 AADs 疗效欠佳及不耐受长 期服用药物的患者, 导管消融已成为 PVC 患者的一线 治疗。不同部位起源 PVC 消融的成功率不同, 其中右 心室流出道起源 PVC 成功率较高, 可达 96% 以上<sup>[34]</sup>。

在未发生 PVC-CMP 的情况下, AADs 可作为抑制 频繁 PVC 的合理初始策略。使用  $\beta$  受体阻滞剂或钙 通道阻滞剂可减少 PVC 负荷, 但效果有限。同  $\beta$  受体 阻滞剂和钙通道阻滞剂相比, 在减少 PVC 负荷方面, 膜活性 AADs 往往具有更好的疗效。AADs 的选择受 到心肌病和心力衰竭的影响。无器质性心脏病的情 况下, IC 类药物的总体疗效较好, 但该类药增加器 质性心脏病患者死亡风险; 出于这个原因, 在 PVC-CMP 患者中, 通常首选 III 类 AADs 抑制 PVC。

### 5 结论

PVC-CMP 是一项排他性、回顾性诊断, 确切的发 病机制及病理生理过程尚不完全清楚。所有频繁 PVC 的患者均应积极评估相关心室重塑, 治疗目标应 为减少甚至消除 PVC, 积极改善心功能。

### 参 考 文 献

- [1] Abdalla IS, Prineas RJ, Neaton JD, et al. Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men [J]. *Am J Cardiol*, 1987, 60(13):1036-1042.
- [2] Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73(5):430-433.
- [3] Tajrishi FZ, Asgardoost MH, Hosseinpour AS, et al. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement after radiofrequency catheter ablation in patients with PVC-induced cardiomyopathy: a systematic review [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16(4):315-325.
- [4] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5):e247-e346.
- [5] Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8):1259-1265.
- [6] Akoum NW, Daccarett M, Wasmund SL, et al. An animal model for ectopy-induced cardiomyopathy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011, 34(3):291-295.
- [7] Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(4):543-549.
- [8] Tanaka Y, Rahmutula D, Duggirala S, et al. Diffuse fibrosis leads to a decrease in unipolar voltage: validation in a swine model of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(2):547-554.
- [9] Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function [J]. *Heart*, 2009, 95(15):1230-1237.
- [10] Walters TE, Rahmutula D, Szilagyi J, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(23 Pt A):2870-2882.
- [11] Wilber DJ. Ventricular ectopic beats: not so benign [J]. *Heart*, 2009, 95(15):1209-1210.
- [12] Wang Y, Eliot JM, Kaszala K, et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(11):2064-2072.
- [13] Jiang M, Zhang M, Howren M, et al. JPH-2 interacts with Ca<sup>2+</sup>-handling proteins and ion channels in dyads: contribution to premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(3):743-752.
- [14] Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca<sup>2+</sup> handling in heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 113(6):690-708.
- [15] Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(5):537-550.
- [16] Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(7):865-869.
- [17] Shanmugam N, Chua TP, Ward D. 'Frequent' ventricular bigeminy—A reversible cause of dilated cardiomyopathy. How frequent is 'frequent'? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(8):869-873.

- [18] Tan AY, Hu YL, Potlay J, et al. Impact of ventricular ectopic burden in a premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy animal model [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(3):755-761.
- [19] Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias [J]. *Europace*, 2019, 21(8):1143-1144.
- [20] Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(1):92-95.
- [21] Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease [J]. *Europace*, 2013, 15(5):735-741.
- [22] del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(7):791-798.
- [23] Hamon D, Blaye-Felice MS, Bradfield JS, et al. A new combined parameter to predict premature ventricular complexes induced cardiomyopathy: impact and recognition of epicardial origin [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(6):709-717.
- [24] Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(9):1460-1464.
- [25] Sun Y, Blom NA, Yu Y, et al. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2003, 19(4):295-299.
- [26] Kawamura M, Badhwar N, Vedantham V, et al. Coupling interval dispersion and body mass index are independent predictors of idiopathic premature ventricular complex-induced cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(7):756-762.
- [27] Altıntaş B, Özkalaycı F, Çinier G, et al. The effect of idiopathic premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(2):e12702.
- [28] Koca H, Kucukosmanoglu M, Icen YK, et al. A new approach to radiofrequency catheter ablation of premature ventricular contractions: the diurnal variation index [J]. *J Electrocardiol*, 2020, 59:106-111.
- [29] Bas HD, Baser K, Hoyt J, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1):98-102.
- [30] Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(7):1046-1049.
- [31] Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(10):1608-1614.
- [32] Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(2):172-175.
- [33] El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(4):706-713.
- [34] Zhang J, Tang C, Zhang Y, et al. Pulmonary sinus cusp mapping and ablation: a new concept and approach for idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(1):38-45.

收稿日期:2021-12-21

## (上接第 343 页)

- [17] Cai G, Cai G, Zhou H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome miR-542-3p suppresses inflammation and prevents cerebral infarction [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):2.
- [18] Ma Y, Mouton AJ, Lindsey ML, et al. Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction [J]. *Transl Res*, 2018, 191:15-28.
- [19] Deng S, Zhou X, Ge Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating SIP/SIP1 signaling and promoting macrophage M2 polarization [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114:105564.
- [20] Xu R, Zhang F, Chai R, et al. Exosomes derived from pro-inflammatory bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and myocardial injury via mediating macrophage polarization [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11):7617-7631.
- [21] Wu D, Zhang K, Hu P. The role of autophagy in acute myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:551.
- [22] Zhang CS, Shao K, Liu CW, et al. Hypoxic preconditioning BMSCs-exosomes inhibit cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction by upregulating microRNA-24 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15):6691-6699.
- [23] Cheng H, Chang S, Xu R, et al. Hypoxia-challenged MSC-derived exosomes deliver miR-210 to attenuate post-infarction cardiac apoptosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):224.
- [24] Sun XH, Wang X, Zhang Y, et al. Exosomes of bone-marrow stromal cells inhibit cardiomyocyte apoptosis under ischemic and hypoxic conditions via miR-486-5p targeting the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Thromb Res*, 2019, 177:23-32.
- [25] Bailly AP, Perrin A, Serrano-Macia M, et al. The balance between mono- and NEDD8-chains controlled by NEDP1 upon DNA damage is a regulatory module of the HSP70 ATPase activity [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(1):212-224. e8.
- [26] Zou L, Ma X, Lin S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against myocardial infarction by promoting autophagy [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):2574-2582.
- [27] Li Y, Yang R, Guo B, et al. Exosomal miR-301 derived from mesenchymal stem cells protects myocardial infarction by inhibiting myocardial autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1):323-328.

收稿日期:2021-11-30