

## 细胞外囊泡在心血管疾病中的应用

李睿宁<sup>1</sup> 刘艺硕<sup>2</sup> 李忠衡<sup>1</sup> 孙丽杰<sup>1</sup>

(1. 北京大学第三医院心内科 卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 北京 100191; 2. 北京大学医学部, 北京 100191)

**【摘要】** 心血管疾病(CVD)位居中国城乡居民疾病死亡构成比之首。细胞外囊泡(EV)通过运载生物活性物质参与多种 CVD 的病理生理机制,并在细胞通讯中发挥重要作用。在精准医学的时代背景下,EV 已逐渐成为 CVD 诊断、预后、治疗的生物标志物。现对 EV 在 CVD 中的研究进展及应用现状进行综述,以期为 CVD 的基础研究及临床应用提供新的视角和思路。

**【关键词】** 细胞外囊泡;心血管疾病;生物标志物

**【DOI】**10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 01. 002

### Application of Extracellular Vesicle in Cardiovascular Disease

LI Ruining<sup>1</sup>, LIU Yishuo<sup>2</sup>, LI Zhongheng<sup>1</sup>, SUN Lijie<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Beijing 100191, China; 2. Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Cardiovascular disease(CVD) is the leading cause of death among urban and rural residents in China. Extracellular vesicle (EV) is involved in various pathophysiological mechanisms of CVD and plays an important role in cell communication by carrying bioactive substances. In the era of precision medicine, EV has gradually become a biomarker for the diagnosis, prognosis and treatment of CVD. This paper reviews the research progress and application of EV in CVD, in order to provide new perspectives and ideas for the basic research and clinical application of CVD.

**【Keywords】** Extracellular vesicle; Cardiovascular disease; Biomarker

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是一种高度异质性的分泌膜囊泡,既能作为清除废物的载体,也可参与细胞通讯,根据发生方式可分为外泌体、微囊泡或微颗粒、凋亡小体,其中外泌体由多泡体与质膜融合后被释放到胞外,微囊泡由质膜直接出芽形成,凋亡小体则由凋亡细胞的胞核与胞质迅速包裹形成,释放后可在组织及体液中被检测到,并通过其特定的表面分子识别起源细胞,因而被称为“液体活检”。EV 最初作为正常血浆中血小板来源的促凝颗粒于 20 世纪 60 年代被报道,目前已先后被发现其在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、肿瘤性疾病等领域的诊治价值。诸多研究表明 EV 参与不同 CVD 的发生发展,并可作为 CVD 诊断、预后的潜在生物标志物,甚至是治疗的载体。现就 EV 在 CVD 生物学功能中的研究进展进行综述,以期为 CVD 的基础研究及临床应用提供新的视角和思路。

#### 1 EV 在 CVD 中的应用

带有特异性表面标志物的 EV 运输蛋白质和核酸等物质,在不同条件下表现出高度稳定性,该特征使 EV 更适于生物标志物的鉴定及检测<sup>[1]</sup>。来源于内皮细胞、心脏祖细胞、心脏成纤维细胞、心肌细胞等的 EV 参与多种心血管病理过程。

##### 1.1 EV 在动脉粥样硬化和冠状动脉性心脏病中的应用

冠状动脉性心脏病仍是目前全球范围内死亡的主要原因,外泌体携带微 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、蛋白质等多种物质均参与冠状动脉粥样硬化的病理生理过程,具有诊断、预后评估以及靶向治疗的潜力。

###### 1.1.1 EV 在动脉粥样硬化和冠状动脉性心脏病中的诊断

已有多项研究表明 EV miRNA 参与血管生成、炎

共同第一作者:李睿宁,刘艺硕

通信作者:孙丽杰, E-mail:lijiesun@126.com

症反应等过程,可协助诊断及预测动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>。血清外泌体 miR-122-5p 与不稳定型心绞痛患者冠状动脉狭窄程度呈正相关,可预测冠状动脉病变严重程度并协助诊断急性冠脉综合征<sup>[3]</sup>。EV miRNA 在评估心肌梗死的预后及转归方面也有重要意义。例如,外泌体 miR-192、miR-194 和 miR-34a 作为 p53 反应性 miRNA,能抑制缺氧诱导因子-1 活性及抗血管生成,急性心肌梗死后其水平升高可能提示心力衰竭(heart failure, HF)进展<sup>[4]</sup>。M2 型巨噬细胞释放含有 circUbe3a 的小 EV,并通过 circUbe3a/miR-138-5p/RhoC 轴介导心肌梗死后的心肌纤维化<sup>[5]</sup>。

除核酸外,外泌体运载的蛋白质,例如前列腺特

异性膜抗原 6、前列腺特异性膜抗原 7、膜联蛋白 A2、血管细胞黏附分子-1、内皮型一氧化氮合酶在动脉粥样硬化患者及健康人之间存在差异,提示其可能作为预防和治疗动脉粥样硬化的靶点<sup>[2]</sup>。

### 1.1.2 EV 在动脉粥样硬化和冠状动脉性心脏病中的治疗

目前,动脉粥样硬化的治疗核心是调脂及稳定斑块,而斑块中血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移是导致血管重构的重要原因,也是动脉成形术后再狭窄的重要机制,研究发现 EV 参与内皮炎症、平滑肌细胞迁移、巨噬细胞吞噬等病理过程,为寻找干预靶点提供了线索(见表 1)。

表 1 动脉粥样硬化治疗的潜在靶点

疾病	分子	EV 来源	机制	参考文献
动脉粥样硬化	miRNA-99a/146b/378a	骨髓来源巨噬细胞	靶向核因子 $\kappa$ B 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 信号转导抑制炎症反应,稳定斑块	Bouchareychas 等 <sup>[6]</sup> (2020 年)
冠状动脉性心脏病	—	M2 型巨噬细胞	激活 c-Jun/AP-1 信号通路,促进血管平滑肌细胞去分化和血管组织修复,促进支架植入后的再内皮化	Yan 等 <sup>[7]</sup> (2020 年)
肥胖相关动脉粥样硬化	miR-27b-3p	脂肪组织	抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ ,促进内皮炎症和动脉粥样硬化	Tang 等 <sup>[8]</sup> (2023 年)
非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化	miR-30a-3p	脂肪肝细胞	通过 miR-30a-3p/ABCA1 轴促进泡沫细胞形成	Chen 等 <sup>[9]</sup> (2023 年)

急性心肌梗死发生后,心肌细胞坏死继发侧支血管形成及炎症级联反应,微循环血流阻力增加、功能异常以及血液灌注受损是梗死后心肌损伤、修复、

重塑的重要病理机制。表 2 总结了部分与上述过程相关的分子,可能具有改善急性心肌梗死预后的潜力。

表 2 急性心肌梗死治疗的潜在靶点

分子	EV 来源	机制	临床意义	参考文献
miRNA-21-5p	心脏 telocyte 间质细胞	沉默 Cdp11,抑制心脏微血管内皮细胞凋亡	改善心肌梗死的血管生成	Liao 等 <sup>[10]</sup> (2021 年)
miR-148a	M2 巨噬细胞	下调硫氧还蛋白互作蛋白和失活 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症体信号通路	减轻心肌缺血再灌注损伤	Dai 等 <sup>[11]</sup> (2020 年)
miR-378a-3p	M2 巨噬细胞	抑制人抗原 R 表达及其向细胞质异位,阻断 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 途径活化	减轻心肌梗死后心肌细胞焦亡	Yuan 等 <sup>[12]</sup> (2022 年)
CircWhsc1	心脏内皮细胞	激活 TRIM59/STAT3 信号转导,诱导心肌细胞增殖	促进心肌梗死后心脏结构及功能恢复	Wei 等 <sup>[13]</sup> (2023 年)
miR-139-3p	经阿托伐他汀预处理的骨髓间充质干细胞	抑制信号转导及转录激活蛋白 1 的表达和活化,促进 M2 巨噬细胞极化	促进心肌梗死后心脏修复	Ning 等 <sup>[14]</sup> (2023 年)

除运载活性物质外,由过表达特定分子的细胞分离出的 EV 也可发挥相应生物学作用。例如,过表达缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的间充质干细胞可通过上调促血管生成因子,促进血管新生<sup>[15]</sup>。携载巨噬细胞移动抑制因子的间充质干细胞,其外泌体可促进急性心肌梗死后血管生成、抑制细胞凋亡、减少纤维化及保护心脏功能,内含的 miR-133-3p 及其下游 Akt 信号通路亦参与此过程<sup>[16]</sup>。

此外,外泌体已逐渐应用于心肌的再生医学研究

中,常见的给药途径包括向心包腔内、心肌或冠状动脉内注射等。在动物模型中,向心包腔内注射的间充质干细胞来源外泌体被主要组织相容性复合体 II<sup>+</sup> 抗原呈递细胞摄取,激活抗原呈递细胞中 PP2A/p-Akt/Foxo3 通路,进而诱导 Tregs 细胞进行心脏修复,缩小心肌梗死面积,增加瘢痕厚度<sup>[17]</sup>。直接向动物模型心肌注射富含 miR-21<sup>[18]</sup>、miR-486-5p<sup>[19]</sup> 的 EV 能减小梗死面积,促进心功能恢复。目前尚无 EV 用于治疗人类心肌梗死的研究。

## 1.2 EV 在 HF 中的应用

HF 是大多数 CVD 的最终结局,利尿钠肽仍是目前最广泛用于诊断及评估 HF 进展的生物标志物。循环 EV miRNA 作为 HF 非侵入性诊断及预后生物标志物的潜在临床价值已逐渐被认识。

### 1.2.1 EV 在 HF 中的诊断及预后

HF 患者血液中 EV 及其内容物浓度对疾病进展具有提示意义。研究<sup>[20]</sup>发现失代偿性 HF 患者血浆 EV-hERG1 和 EV-Hsp47 水平下降,可能作为 HF 的诊断标志物,但具体机制尚待进一步验证。此外,外泌体 miR-34a 通过 Smad4/TGF- $\beta_1$ 、Foxo3/PUMA、Notch1/ETBR、PTEN/PI3K/SIRT1 和 FOXM1/NRF2/HO-1 等信号转导途径参与控制细胞凋亡、自噬、炎症、衰老、纤维化和重塑等过程<sup>[21]</sup>,在 HF 预后评估中具有一定价值。

### 1.2.2 EV 在 HF 中的治疗

在缺血性 HF 急性期,心肌细胞来源的 EV-miRNA-30d 通过旁分泌作用向心脏成纤维细胞传导信号,作用于整合素  $\alpha_5$ ,从而抑制成纤维细胞的增殖和活化,改善心脏不良重构<sup>[22]</sup>。EV 包被腺相关病毒可通过向细胞递送基因发挥疗效,例如可将 SERCA2a 等基因递送至心肌,从而改善心肌梗死后心脏重构、促进心功能恢复,为 HF 的基因疗法开辟新途径<sup>[23]</sup>。此外,EV 可通过向心肌内递送线粒体改善细胞内能量,提供了载体转移生物能量治疗 HF 的可行性<sup>[24]</sup>。目前 EV 治疗 HF 已有 I 期临床试验案例报告,向继发于非缺血性扩张型心脏病的严重难治性 HF 患者反复静脉注射心脏祖细胞来源的 EV,患者在治疗后 6 个月心功能分级下降,超声心动图参数改善,利尿剂需求减少<sup>[25]</sup>。EV 疗法的安全性及有效性仍需更多临床试验评估。

## 1.3 EV 在心律失常中的应用

心律失常的病理机制复杂,EV miRNA 通过促炎、促纤维化作用,参与心脏电重构、结构重构、神经激素代谢紊乱等致心律失常的病理机制。心外膜脂肪组织内含可调节静息膜电位的 miRNA, EV 运载的 miR-1-3p、miR-133a-3p 是心外膜脂肪组织致心律失常的潜在介质,可能成为抗心律失常的治疗靶点<sup>[26]</sup>。EV 在心律失常尤其是心房颤动的严重程度及预后方面报告较多。循环中大 EV (如微囊泡或微颗粒) 中 miR-106b-3p、miR-590-5p、miR-339-3p、miR-378-3p、miR-328-3p、miR-532-3p 水平升高可预测非瓣膜性心房颤动高危患者<sup>[27]</sup>。血清外泌体 lncRNA-LOC105377989、lncRNA-LOC107986997 上调可预测及早期诊断心房颤动<sup>[28]</sup>,这些都将成为预防高危患者的心

房颤动发作并拟定更积极的治疗策略发挥指导作用。

抗心律失常药的疗效有限,部分致命性快速性心律失常不能通过射频消融或者植入型心律转复除颤器而得到根治。因此,积极寻找心律失常新治疗策略具有重要的临床意义。过表达核转录因子红系 2 相关因子 2 的骨髓间充质干细胞外泌体通过 NRF2/HO-1 通路抑制心房颤动大鼠的心肌纤维化、细胞凋亡和炎症反应<sup>[29]</sup>,人心包液中外泌体所含的 miR-382-3p、miR-450a-2-3p、miR-3126-5p 通过抑制其靶基因 (如 MAPK1 和 AKT1) 的表达而调节心肌纤维化<sup>[30]</sup>,可能作为预防及治疗心房纤维化的靶点。目前尚未见 EV 在更多类型心律失常中的研究。

## 1.4 EV 在心肌病中的应用

心肌病是指由于遗传、代谢、感染等因素导致心肌功能障碍或结构异常的一组疾病。心肌细胞损伤伴随 EV 释放增加,体循环中 EV 可作为心肌病诊断和预后的标志物。

### 1.4.1 EV 在心肌病中的诊断及预后

多项研究通过蛋白质组学分析显示,与对照组相比,扩张型心肌病患者所分泌 EV 中纤维蛋白原、血清转铁蛋白酶、 $\alpha_1$  抗胰蛋白酶、热激蛋白及多种载脂蛋白水平显著升高<sup>[31]</sup>。其中,热激蛋白不仅能作为诊断标志物,还能反映扩张型心肌病进展。在肥厚型心肌病中,成纤维细胞 EV miR-21-3p 可能通过靶向山梨醇、含 SH3 结构域的蛋白 2 和 PDZ-LIM 结构域蛋白 5 诱导心肌细胞肥大<sup>[32]</sup>。

除蛋白质外,EV 携带的特定 miRNA 也可作为心肌病诊断和预后的标志物。脓毒症所致的心肌病中,来源于中性粒细胞的 EV miR-150-5p、miR-21-5p 等基因与心肌损伤的严重程度有关<sup>[33]</sup>。

### 1.4.2 EV 在心肌病中的治疗

目前,研究发现可用于心肌病治疗的 EV 主要来源于间充质干细胞和心脏祖细胞。间充质干细胞来源 EV 主要通过调节 lncRNA/miRNA 等方式改善心肌的炎症微环境,发挥损伤后修复及心脏保护作用<sup>[34]</sup>。永生心肌细胞来源 EV 可调节免疫反应,减弱核因子  $\kappa B$  磷酸化,从而抑制炎症过程,改善致心律失常性心肌病患者的心脏功能,减少心律失常的发生<sup>[35]</sup>。此外,血小板和内皮细胞等已分化细胞分泌的 EV 同样在心肌病治疗中发挥重要作用<sup>[36]</sup>。

## 1.5 EV 在结构性心脏病中的应用

结构性心脏病是指心脏结构异常导致的 CVD,包括先天性心脏病和后天瓣膜性心脏病等。

目前已有研究发现 EV 可表达或携带先天性心脏病相关分子,并能在母体和胎儿之间双向转运<sup>[37]</sup>,可

实现非侵入性产前检测且无需进行 DNA 分析。目前,针对瓣膜病的主要治疗方法是瓣膜置换,但其耐久性、生物相容性等仍存在不足。EV 可作为纳米递送载体将特定的分子信号传递至病变瓣膜组织,以减少炎症并促进钙化组织的吸收,从而改变其形态和生理状态<sup>[38]</sup>。但具体可行性和安全性仍待更多前瞻性研究验证。

## 1.6 其他

除 CVD 本身, EV 还可参与心脏与其他器官的交互作用。例如,血浆 EV 中的胱抑素 C 和 CD14 与呼吸困难患者肾功能不全及 HF 相关,提示 EV 蛋白可能参与心肾综合征,并作为预防及治疗的潜在靶点<sup>[39]</sup>。富含 miR-23-27-24 簇的 EV 导致脂肪细胞内质网应激和内分泌功能障碍,因此靶向 EV 介导的心肌细胞-脂肪细胞病理性细胞通讯,可能具有预防心肌缺血再灌注后代谢功能障碍的潜力<sup>[40]</sup>。EV 引起其他组织器官重塑及病理改变的机制及其潜在应用价值仍需进行大量深入研究。

## 2 总结与展望

近 10 年来, EV 在心血管病理生理学中重要作用的研究已取得重大进展,但在实现广泛应用前仍有大量问题亟待解决。首先,虽然相较于细胞治疗, EV 疗法具有更低的免疫原性以及更为良好的生物相容性,同时能一定程度保护所携带物质免受酶促降解,是理想的药物递送载体,但尚无有效的特异性标记用于区分 EV 的起源和亚型,体液样本中的 EV 尚无标准化的分离及纯化方法,阻碍了特异性 EV 生物学表征及其在细胞间发挥交互作用机制的深入探索;其次,在治疗方面,尽管目前已有研究证明通过静脉注射、心包膜、心肌或冠状动脉内注射 EV 以及心脏外泌体贴片等方式在实验动物体内的疗效,但实验结果可重复性尚待明确,且需通过大量研究证实其可行性及安全性。EV 广泛应用于 CVD 的研究和诊治存在诸多挑战,这些领域的进展不仅有助于揭示未知的 CVD 机制,而且可能推动疾病诊治水平的提升,带来新的治疗方法,进而改善临床结局。

### 参考文献

- [1] Huda MN, Nafujjaman M, Deaguero IG, et al. Potential use of exosomes as diagnostic biomarkers and in targeted drug delivery: progress in clinical and preclinical applications[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(6):2106-2149.
- [2] 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(1):68-74.
- [3] Ling H, Guo Z, Du S, et al. Serum exosomal miR-122-5p is a new biomarker for both acute coronary syndrome and underlying coronary artery stenosis[J]. *Biomarkers*, 2020, 25(7):539-547.
- [4] Zhou R, Wang L, Zhao G, et al. Circulating exosomal microRNAs as emerging non-invasive clinical biomarkers in heart failure: Mega bio-roles of a nano bio-particle[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(12):2546-2562.
- [5] Wang Y, Li C, Zhao R, et al. CircUbe3a from M2 macrophage-derived small extracellular vesicles mediates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13):6315-6333.
- [6] Bouchareychas L, Duong P, Covarrubias S, et al. Macrophage exosomes resolve atherosclerosis by regulating hematopoiesis and inflammation via microRNA cargo[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(2):107881.
- [7] Yan W, Li T, Yin T, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote the c-KIT phenotype of vascular smooth muscle cells during vascular tissue repair after intravascular stent implantation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23):10712-10728.
- [8] Tang Y, Yang LJ, Liu H, et al. Exosomal miR-27b-3p secreted by visceral adipocytes contributes to endothelial inflammation and atherogenesis[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1):111948.
- [9] Chen X, Chen S, Pang J, et al. Hepatic steatosis aggravates atherosclerosis via small extracellular vesicle-mediated inhibition of cellular cholesterol efflux[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6):1491-1501.
- [10] Liao Z, Chen Y, Duan C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted *cdip1* silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):268-291.
- [11] Dai Y, Wang S, Chang S, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 142:65-79.
- [12] Yuan W, Liang X, Liu Y, et al. Mechanism of miR-378a-3p enriched in M2 macrophage-derived extracellular vesicles in cardiomyocyte pyroptosis after MI [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(4):650-664.
- [13] Wei G, Li C, Jia X, et al. Extracellular vesicle-derived CircWhsc1 promotes cardiomyocyte proliferation and heart repair by activating TRIM59/STAT3/Cyclin B2 pathway[J]. *J Adv Res*, 2023, 53:199-218.
- [14] Ning Y, Huang P, Chen G, et al. Atorvastatin-pretreated mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote cardiac repair after myocardial infarction via shifting macrophage polarization by targeting microRNA-139-3p/Stat1 pathway[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):96.
- [15] Sun J, Shen H, Shao L, et al. HIF-1 $\alpha$  overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):373.
- [16] Zhu W, Sun L, Zhao P, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):61.
- [17] Zhu D, Liu S, Huang K, et al. Intrapericardial exosome therapy dampens cardiac injury via activating Foxo3[J]. *Circ Res*, 2022, 131(10):e135-e150.
- [18] Song Y, Zhang C, Zhang J, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(8):2346-2360.
- [19] Li Q, Xu Y, Lv K, et al. Small extracellular vesicles containing miR-486-5p promote angiogenesis after myocardial infarction in mice and nonhuman primates [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(584):eabb0202.
- [20] Osorio LA, Lozano M, Soto P, et al. Levels of small extracellular vesicles containing hERG-1 and Hsp47 as potential biomarkers for cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4913.
- [21] Hua CC, Liu XM, Liang LR, et al. Targeting the microRNA-34a as a novel therapeutic strategy for cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:784044.
- [22] Li J, Salvador AM, Li G, et al. MiR-30d regulates cardiac remodeling by intracellular and paracrine signaling[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1):e1-e23.

[23] Li X, la Salvia S, Liang Y, et al. Extracellular vesicle-encapsulated adeno-associated viruses for therapeutic gene delivery to the heart [J]. *Circulation*, 2023, 148(5):405-425.

[24] Ikeda G, Santoso MR, Tada Y, et al. Mitochondria-rich extracellular vesicles from autologous stem cell-derived cardiomyocytes restore energetics of ischemic myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(8):1073-1088.

[25] Menasché P, Renault NK, Hagège A, et al. First-in-man use of a cardiovascular cell-derived secretome in heart failure. Case report [J]. *EBioMedicine*, 2024, 103:105145.

[26] Ernault AC, de Winter R, Fabrizi B, et al. MicroRNAs in extracellular vesicles released from epicardial adipose tissue promote arrhythmogenic conduction slowing[J]. *Heart Rhythm O<sup>2</sup>*, 2023, 4(12):805-814.

[27] Siwaponanan P, Kaewkumdee P, Phromawan W, et al. Increased expression of six-large extracellular vesicle-derived miRNAs signature for nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):4.

[28] Kang JY, Mun D, Kim H, et al. Serum exosomal long noncoding RNAs as a diagnostic biomarker for atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(9):1450-1458.

[29] Xu L, Fan Y, Wu L, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells with overexpressed Nrf2 inhibit cardiac fibrosis in rats with atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022:2687807.

[30] Liu L, Chen Y, Shu J, et al. Identification of microRNAs enriched in exosomes in human pericardial fluid of patients with atrial fibrillation based on bioinformatic analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10):5617-5627.

[31] Roura S, Gámez-Valero A, Lupón J, et al. Proteomic signature of circulating extracellular vesicles in dilated cardiomyopathy[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(10):1291-1299.

[32] Rizzuto AS, Faggiano A, Macchi C, et al. Extracellular vesicles in cardiomyopathies: a narrative review[J]. *Heliyon*, 2024, 10(1):e23765.

[33] Ye R, Lin Q, Xiao W, et al. miR-150-5p in neutrophil-derived extracellular vesicles associated with sepsis-induced cardiomyopathy in septic patients[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):19.

[34] Zhuang L, Xia W, Chen D, et al. Exosomal lncRNA-NEAT1 derived from MIF-treated mesenchymal stem cells protected against doxorubicin-induced cardiac senescence through sponging miR-221-3p [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):157.

[35] Lin YN, Mesquita T, Sanchez L, et al. Extracellular vesicles from immortalized cardiosphere-derived cells attenuate arrhythmogenic cardiomyopathy in desmoglein-2 mutant mice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3558-3571.

[36] Beetler DJ, Bruno KA, Watkins MM, et al. Reconstituted extracellular vesicles from human platelets decrease viral myocarditis in mice [J]. *Small*, 2023, 19(49):e2303317.

[37] Adamova P, Lotto RR, Powell AK, et al. Are there foetal extracellular vesicles in maternal blood? Prospects for diagnostic biomarker discovery [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(1-2):65-81.

[38] Salazar-Puerta AI, Kordowski M, Cuellar-Gaviria TZ, et al. Engineered extracellular vesicle-based therapies for valvular heart disease [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2023, 16(4):309-324.

[39] Verbree-Willemsen L, Zhang YN, Ibrahim I, et al. Extracellular vesicle Cystatin C and CD14 are associated with both renal dysfunction and heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5):2240-2249.

[40] Gan L, Liu D, Xie D, et al. Ischemic heart-derived small extracellular vesicles impair adipocyte function [J]. *Circ Res*, 2022, 130(1):48-66.

收稿日期:2024-09-22

## 本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部