

· 综述 ·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2021.03.1457

外泌体在运动心血管保护中的作用及机制

蒲锐^{1),2)}, 陈子扬^{1),2)}, 袁凌燕²⁾*

(¹⁾长江大学教育与体育学院, 湖北荆州 434023; (²⁾上海师范大学体育学院运动人体科学教研室, 上海 200234)

摘要 外泌体是一种能被大多数细胞分泌,并能通过特定信号分子的转移实现细胞间信息交流的囊泡类小体。越来越多的研究表明,外泌体广泛参与心血管疾病的发生发展,例如高血压、心力衰竭和心肌梗死等。近年的研究表明,运动对体液及血液循环中的外泌体的生物功能有较大的影响。不同运动方式均可促进外泌体的释放,并影响其 miRNA 和蛋白质的表达。现阶段研究发现,运动促进外泌体的释放可能与血流诱导的层流剪切力、Ca⁺水平上升、运动中各类细胞间的信号传递以及机体生理状态的激活有关,但运动促进外泌体释放的机制仍有待完善。此外,外泌体的释放及其内容物的改变也被认为是机体适应性变化的标志。最新的研究表明,运动促进外泌体释放并调节其 miRNA 和蛋白质的表达,从而发挥促进血管新生、抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化和保护内皮细胞功能等关键作用,为运动防治心血管疾病提供了新方向。本文综述了不同细胞来源外泌体在心血管疾病中的作用;并围绕运动对外泌体的调控,以及运动调控外泌体在心血管保护中的分子机制进行深入分析,旨在为心血管疾病的预防和治疗提供新思路。

关键词 外泌体; 运动; 微 RNA; 心血管

中图分类号 R87;R714.252;Q291

The Role and Mechanism of Exosomes in Exercise Cardiovascular Protection

PU Rui^{1),2)}, CHEN Zi-Yang^{1),2)}, YUAN Ling-Yan²⁾*

(¹ College of Education and Sports Sciences, Yangtze University, Hubei Jingzhou 434023, China;

² Department of Human Movement Sciences, Institute of Physical Education, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

Abstract Exosome is a kind of vesicular body which can be secreted by most cells and can communicate information between cells through the transfer of specific signal molecules. More and more studies have shown that exosomes are widely involved in the occurrence and development of cardiovascular diseases, such as hypertension, heart failure and myocardial infarction. In recent years, studies have shown that exercise has a great impact on the biological function of body fluids and blood circulation exosomes. Different exercise modes can promote the release of exosomes and affect the expression of miRNA and proteins. At present, studies have found that exercise promotion of exosome release may be related to the laminar shear force induced by blood flow, the increase of Ca⁺ levels, the signal transduction between various cells during exercise and the activation of body physiological states, but the mechanism of exercise promotion of exosome release still needs to be improved. In addition, the release of exosomes and changes in their contents are also considered to be markers of adaptive changes in the body. Recent studies have shown that exercise promotes the release of exosomes and regulates the expression of miRNAs and proteins, thus playing key roles in promoting angiogenesis, inhibiting myocardial apoptosis, inhibiting myocardial fibrosis and protecting endothelial cells, providing a theoretical basis for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Herein the role of exosomes from different cell sources in cardiovascular

收稿日期: 2020-08-18; 修回日期: 2021-02-17; 接受日期: 2021-03-01

国家自然科学基金 (No. 31371196) 资助

* 通讯作者 Tel: 021-64322311; E-mail: yanziyuan@shnu.edu.cn

Received: August 18, 2020; Revised: February 17, 2021; Accepted: March 1, 2021

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 31371196)

* Corresponding author Tel: 021-64322311; E-mail: yanziyuan@shnu.edu.cn

diseases is reviewed in this paper. We analyze the regulation of exercise exosomes and the molecular mechanism of exercise regulation exosomes in cardiovascular protection, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key words exosomes; exercise; microRNA(miRNA); cardiovascular

我国心血管病患病率及死亡率逐年上升,已成为社会重大的公共卫生问题并面临着巨大挑战^[1-2]。大量的研究表明,各种细胞来源的外泌体能够通过细胞间信号传递,参与各种疾病的生理病理过程^[3]。早期关于外泌体的研究主要集中在外泌体作为癌症诊断的生物标记物方向。随着研究的深入人们发现,不同细胞来源的外泌体广泛参与心血管疾病的发生发展,在高血压诊断和治疗、延缓由炎症和心肌纤维化等因素引起的心力衰竭、促进心肌梗死后的心肌修复中发挥关键作用。新兴研究表明,运动影响着循环外泌体的生物功能,且不同运动方式均可促进外泌体释放。此外,运动促进外泌体释放,并通过细胞间通讯作用促进血管新生与血液循环、抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化和保护内皮细胞,进而在心血管保护中发挥有益效应^[4]。本文梳理了不同细胞来源外泌体在高血压、心力衰竭以及心肌梗死中的作用,并全面总结了不同运动方式对外泌体及其内容物的影响,以及运动调控外泌体发挥心血管保护作用的具体分子机制,以期外泌体在心血管疾病的诊疗和运动调节外泌体保护心血管作用的有关研究提供参考。

1 外泌体概述

外泌体是细胞通过内吞外排等形式产生并主动分泌到细胞外的微小囊泡,直径为 30~100 nm。其本质为脂质双分子层,含有其母细胞来源的蛋白质、脂质、核酸等各种分子^[5-6]。外泌体中的蛋白质含量丰富,例如转膜和融合相关蛋白(Ras-like in rat-brain, RAB)、膜联蛋白(annexin)、脂筏标记蛋白(flotillin, Folt)和热休克蛋白(heat shock protein, HSP)等常见蛋白质^[7-8];CD9、CD37 和 CD63 等四跨膜蛋白质也是外泌体重要组成成分^[9],外泌体还含有例如胆固醇、神经酰胺和磷酸甘油等相关脂质^[10]。mRNA 和微 RNA(microRNA, miRNA)也是外泌体的重要组成成分^[11]。Ratajczak 等^[12]发现,外泌体含有 mRNA 并被递送至靶细胞,最后被翻译成蛋白质;Valadi 等^[13]首次鉴定出外泌体中含有 miRNA,并证明外泌体被靶细胞摄取后可发挥正常的生物学活性。由此掀起了人们对于它们在疾病的预防与治疗,以及作为生物标志物的研究热潮。此

外,Thakur 等^[14]报道,外泌体还携带有基因组 DNA。根据细胞或组织的来源,外泌体的生物学功能是多种多样的^[15]。1996 年,Raposo 等^[16]发现,B 淋巴细胞分泌抗原并呈递的外泌体,能促进 T 细胞的增殖并抑制肿瘤细胞的生长;此后的研究也证明,外泌体通过并携带细胞特异性内容物,主要发挥促进抗原呈递、细胞间通讯和转移遗传物质等作用^[17-18]。

2 外泌体在心血管系统中的作用

外泌体已被证明是心血管疾病诊疗的新方向^[19]。近年的研究也表明,各种细胞来源的外泌体在心血管疾病中发挥着关键作用,包括高血压、心力衰竭和心肌梗死,正如 Table 1 所示。下文就外泌体在这三类心血管疾病中的作用进行归纳总结。

2.1 外泌体与高血压

高血压是诱导心血管疾病最主要的危险因素^[20]。外泌体参与高血压的进程中,蛋白质-钠离子转运体系统与炎症反应发挥关键作用。蛋白质-钠离子转运体系统相关的尿液外泌体,主要作用于高血压诊断的生物标记物领域,这可能是高血压的病理机制主要由肾、血管和内分泌系统的调控有关^[21]。有研究发现,大多数肾钠转运体能在尿液外泌体中检测到,尿液外泌体中相应蛋白质也发生相应变化,伴随着蛋白质-钠转运功能逐渐丧失。并且在醛固酮增多症和假性醛固酮增多症等特殊类型高血压病人中发现,尿液外泌体的磷酸化水平相比于正常者显著升高^[22]。表明外泌体蛋白质-钠离子转运体系统功能降低与尿液外泌体磷酸化水平升高,在一定程度上可作为高血压的病理依据,提示尿液外泌体可作为诊断高血压的生物标记物。

炎症反应在外泌体参与高血压进程中具有两面性,既可延缓高血压发展,又可加速高血压病理进程,其关键在于外泌体对相关炎性细胞因子的调控。Cambier 等^[23]研究表明,心肌细胞来源外泌体(exosomes derived from cardiomyocytes, CMs-EXs)在长期注射血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)诱导的高血压和肾损伤模型中可减轻心肌肥厚,并减轻心血管和肾的炎症及纤维化。进一步研究发现,这些有益效应与血浆、心血管、脾和肾中白细胞介素-10

(interleukin-10, IL-10)的表达受 CMs-EXs 抑制有关。表明心肌细胞来源外泌体能在高血压条件下抑制炎症细胞因子的表达,延缓高血压进程。但也有研究得出不一样的结果:外泌体在高血压条件下并未产生有益作用,反而会加剧高血压的病理进程;血浆外泌体在高血压条件下通过上调内皮细胞中细胞粘附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM1)与纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等炎症细胞因子的表达,显著降低 ICAM1 表达的负调控因子(miR-17)的水平,从而诱导内皮细胞发生炎症反应。同时该研究还发现,巨噬细胞来源外泌体(exosomes derived from macrophagocytes, MPs-EXs)在高血压条件下也会诱导内皮细胞发生炎症反应^[24]。

上述研究说明,外泌体在高血压条件下对于炎症细胞因子的调控具有差异性。同时也提示,不同来源外泌体的生物学功能不同。有学者认为,外泌体是潜在的治疗高血压等心血管疾病和肾损伤的新方法^[25]。但外泌体在治疗高血压中是把“双刃剑”,正如上述研究中的血浆外泌体和 MPs-EXs 可促进炎症反应这一不利现象,对于治疗高血压仍不可忽视。为进一步研究外泌体在高血压中诊疗方案,仍需更深层的研究。

2.2 外泌体与心力衰竭

心力衰竭是指由于心肌收缩或舒张功能障碍而引起的心血管循环障碍症,且其病因多种多样^[26]。而各种细胞来源的外泌体可通过抑制炎症反应、心肌纤维化和肾素-血管紧张素系统的激活以达到延缓心力衰竭的目的。

炎症反应是引起心力衰竭的重要原因。研究发现,白细胞外泌体经正反馈调节抑制炎症因子的表达,促进转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF β_1)的释放,并抑制巨噬细胞的激活,从而减缓心力衰竭的发生发展。同时也发现,外泌体是白细胞在炎症早期释放的强有力抗炎物质,为炎症的消除提供驱动力^[27]。此外,有研究揭示了外泌体诱导炎症的新机制,发现慢性心力衰竭病人中血浆外泌体含量上升,并携带 mtDNA 通过调节 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9)/核转录因子(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路发生炎症反应,而且炎症作用可被 TLR9 抑制剂——氯喹(CQ)阻断^[28]。上述研究表明,外泌体通过调节 TLR9 表达,可能成为延缓心力衰竭的关键。需要指出的是,虽然血浆外泌体通过调节 TLR9 表达会触发炎症反

应,但外泌体抑制剂的应用可能为干预和治疗慢性心力衰竭提供新的视角。

心肌纤维化是导致心力衰竭的重要原因,外泌体 miR-425 在抑制心力衰竭中扮演重要角色。外泌体 miR-425 可与转化生长因子 B 受体-2 (transforming growth factor B receptor-2, TGFBR2)的 3'非翻译区相互作用,调节母亲 DPP 同源物 4 (recombinant mothers against decapentaplegic homolog 4, SMAD4)/TGF- β 1 信号通路及其受体蛋白质的表达,从而抑制心肌纤维化,减轻心力衰竭症状^[29]。说明外泌体参与心力衰竭的进程。

肾素-血管紧张素系统的激活与心力衰竭密切相关,它主要提高血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)的水平诱导心力衰竭,而外泌体则通过抑制 Ang II 的表达以延缓心力衰竭。有研究通过主动脉缩窄建立小鼠压力超负荷模型,发现骨髓间充质干细胞来源外泌体(exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs-EXs)显著降低心肌细胞凋亡,在体内抑制 Ang II 的激活并引起心肌细胞的肥大,在体外促进心肌成纤维细胞的提前衰老,表明外泌体在心力衰竭中具有抗心肌纤维化作用^[30]。此外,外泌体 miR-21-5p 通过抑制磷酸酶和 Ang II 同源物表达,增强 Akt 激酶的活性,进而促进血管生成和心肌细胞的存活^[31]。这些研究表明,外泌体通过保护心肌细胞抑制病理性肥大和抑制心肌纤维化,为心力衰竭的治疗提供可行方案。然而,外泌体促进心力衰竭中心肌修复的分子机制尚未完全揭示,仍需进一步深入探讨。

2.3 外泌体与心肌梗死

心肌梗死是心血管疾病发生的重要原因,可造成心肌细胞不可逆的损伤。间充质干细胞来源外泌体(exosomes derived from mesenchymal stem cells, MSCs-EXs)、CMs-EXs 以及血清外泌体通过 miRNA 和蛋白质的调控,能降低心肌梗死模型动物的损伤,进而在心肌保护中发挥有益效应。

间充质干细胞因其具有多向分化的潜能,在外泌体保护受损心肌中被广泛研究^[32]。Feng 等^[33]通过建立缺血再灌注模型,发现 MSCs-EXs 中 miR-22 直接靶向甲基 CpG 结合蛋白 2 (methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)递送至心肌细胞,从而减少心肌梗死面积与心肌纤维化。MSCs-EXs 也可通过改变巨噬细胞的极化状态在心肌梗死中发挥保护受损心肌作用。通过外泌体 miR-182 调节其下游靶 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4),将巨噬细胞从

M1 型转化为 M2 型,从而减少心肌梗死面积,降低心血管和血清的炎症水平^[34]。上述两项研究提示, MSCs-EXs 参与心肌梗死后的心肌修复。

硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 可抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,参与心血管疾病的发展。研究发现,间充质干细胞来源外泌体中 miR-148a 下调硫氧还蛋白互作蛋白的表达,并使 TLR4/NF- κ B/含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLR Pyrin domain protein 3, NLRP3) 信号通路失活,从而保护受损心肌^[35]。另有研究表明,心肌细胞来源外泌体中 miR-208a 在心肌梗死模型和氧化还原酶诱导的心肌病大鼠中均被上调,从而抑制心肌纤维化,改善心血管功能,并确定了双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 2 (dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2, Dyrk2) 为 miR-208a 的靶基因^[36]。表明心肌细胞来源外泌体在保护受损心肌和改善心血管功能中发挥关键作用。

Gao 等^[37]通过建立小鼠心肌梗死模型,发现血清外泌体 miR-1956 通过 Notch 同源物 1 (Notch homolog 1, Notch1)/血管内皮生长因子 (endothelial growth factor, VEGF) 通路促进血管新生。同时,该研究还揭示了缺血性心肌细胞和肾可能是心肌梗死

后循环外泌体的主要来源。此外,另有研究发现,心肌缺血病人的冠状动脉血清外泌体中 miR-939-5p 显著下调,并靶向一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 调节血管生成,抑制了 iNOS 的表达和活性,并减弱了内皮细胞一氧化氮的产生,最终影响血管生成^[38]。上述研究表明,循环外泌体通过调节相关 miRNA 的表达,促进心肌梗死后的血管生成。

有学者建立大鼠心肌梗死模型,对比子宫内膜间充质干细胞来源外泌体 (exosomes derived from endometrium mesenchymal stem cells, ENMSCs-EXs)、BMSCs-Exs 和脂肪间充质干细胞来源外泌体 (exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells, ADMSCs-EXs) 对心血管保护的作用,发现 ENMSCs-Exs 较骨髓间充质干细胞来源外泌体和脂肪间充质干细胞来源外泌体,在抑制心肌细胞凋亡和心肌纤维化作用中更为显著。同时发现,miR-21 通过调节 PTEN/Akt 途径提高心肌细胞的存活^[39]。研究提示,各种细胞来源外泌体对心血管保护作用存在差异,但均能抑制心肌损伤动物模型导致的心肌损伤和心肌凋亡,可能成为心肌梗死的潜在治疗方法。

Table 1 The role of exosomes and miRNAs of the same origin in cardiovascular diseases

Origin	Model	miRNA	Protein	Functional effect	References
Plasma	Hypertension	miR-17	ICAM1	Regulate inflammatory cytokines	[24]
Plasma	Heart failure	mtDNA	TLR9, NF- κ B	Trigger inflammation	[28]
Blood serum	Heart failure	miR-425	TGFBR2, SMAD4, TGF- β 1	Inhibit myocardial fibrosis	[29]
Myocardial cells	Heart failure	miR-21-5p	Akt	Promotes angiogenesis and cardiomyocyte survival	[31]
MSCs	Ischemia reconstitution	miR-22	Mecp2	Inhibit cell apoptosis and reduce myocardial fibrosis	[33]
MSCs	Myocardial infarction	miR-182	TLR4	Reduce myocardial infarction area and inflammation	[34]
Macrophage	Myocardial infarction	miR-148a	TXNIP, TLR4, NF- κ B, NLRP3	Protect the damaged myocardium	[35]
Myocardial cell	Myocardial infarction	miR-208a	Dyrk2	Inhibit myocardial fibrosis and improve heart function	[36]
Serum	Myocardial infarction	miR-1956	Notch1, VEGF	Promote angiogenesis	[37]
Serum	Myocardial infarction	miR-939-5p	iNOS, NO	Affect angiogenesis	[38]
EnMSCs	Myocardial infarction	miR-21	PTEN, Akt	Promote cardiomyocyte survival	[39]

MSCs: Mesenchymal stem cell; UCMSCs: Umbilical cord mesenchymal stem cells;

EnMSC: Endometrial mesenchymal stem cells

3 运动对外泌体的调控

运动对外泌体影响的研究仍处于起步阶段。研究表明,不同运动方式均可促进外泌体释放并改变其内容物(miRNA和蛋白质)的表达。外泌体形态和大小在运动过程中并未发生显著变化。此外,外泌体的释放及其内容物的改变也被认为是系统适应性变化的标志。因此,下文就不同运动方式对外泌体释放和内容物影响的最新研究进行归纳总结,结果正如Table 2所示。

3.1 运动对外泌体释放及内容物的影响

目前研究表明,急性运动可促进外泌体和特定miRNAs大量释放^[40]。Oliveira等^[41]研究表明,急性运动未改变外泌体的大小,但会促进外泌体的释放,并发现有12种外泌体miRNA在运动前后的表达具有显著性差异,且这些具有差异性表达的miRNA靶向调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的相关基因。MAPK通路负责接收来自细胞表面的信号,并将信号转导到细胞核中的DNA,它们通过向邻近的蛋白质添加磷酸基团来激活或失活蛋白质^[42]。这也进一步阐明了外泌体miRNA参与细胞间信息交流的机制。另有研究发现,急性抗阻运动促进了循环外泌体的释放,并增加血浆外泌体包裹的miRNA(miR-206和miR-146a)的表达^[43]。以上研究提示,急性运动可促进外泌体释放,并影响外泌体中miRNA的表达。

研究人员发现,递增负荷跑台运动与功率自行车均能促进血浆外泌体的快速释放。相较于跑台运动,自行车运动90 min后外泌体的数量会再次下降,并认为外泌体在运动过程中机体适应性反应发挥着关键作用^[44]。此外,Whitham等^[45]发现,一次性急性运动会使血浆中外泌体及其标记蛋白质显著上升,但这种影响只是短暂的。上述两项研究表明,急性运动促进外泌体的释放具有时效性,外泌体在运动结束后会恢复到基线水平,但具体恢复时长有待研究。

在慢性运动与外泌体研究中,血浆外泌体数量显著增加^[46-47]。Bei等^[46]发现,小鼠游泳3周后,外泌体的大小未发生显著性变化,但数量增加了1.85倍。同时也发现,循环外泌体中,白细胞分化抗原81(cluster of differentiation 81, CD81)、脂筏标记蛋

白-1(flottillin-1, Flot1)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl2)和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)等蛋白质在运动诱导下显著增加。Lasser等^[48]也表明,有氧运动增加了糖尿病小鼠心血管和血清中细胞外囊泡水平。此外,包含miR-29b和miR-455的外泌体在长期有氧运动下也得到了释放,并发现高强度有氧运动相比于低强度更能促进外泌体释放的水平,具体机制仍需进一步研究。由此可见,长期有氧运动也可促进外泌体大量释放,并影响其内容物的表达。

上述研究表明,急性与慢性运动均会促进机体释放外泌体,从而提高循环外泌体的水平。此外,运动也会影响外泌体miRNA和蛋白质的水平,并增加其标志物表达,如ALG-2-相互作用蛋白X(ALG-2-interacting protein X, ALIX)、白细胞分化抗原63(cluster of differentiation 63, CD63)、白细胞分化抗原81、肿瘤易感基因101(tumor susceptibility gene 101, TSG101)和脂筏标记蛋白-1。但目前关于不同运动方式对外泌体的影响的研究尚少,若对此进行深入研究,可为运动诱导外泌体促进机体健康提供更科学的依据。

3.2 运动促进外泌体释放的可能机制

关于运动促进外泌体释放的机制,目前研究甚少。有限的研究表明,运动促进外泌体的释放可能与血流诱导的层流剪切力(laminar shear stress, LSS)、Ca⁺水平上升、运动中各类细胞间的信号传递以及机体生理状态的激活有关。层流剪切力是一种与运动有关的生理刺激,被认为是运动改善内皮细胞功能的中枢信号机制。Hou等^[47]将人脐静脉内皮细胞分别置于静止条件和层流剪切力条件中培养,并发现层流剪切力不仅增加miR-342-5p的表达,还增加了外泌体的分泌。研究表明,运动诱导的层流剪切力能直接刺激内皮细胞产生并释放外泌体,进一步阐述了运动促进外泌体释放的机制。此外,多泡体与其质膜的融合依赖于Ca²⁺,外泌体的释放也可能与Ca²⁺水平上升有关。Savina等^[53]发现,运动神经元通过刺激骨骼肌细胞,使肌浆网中Ca²⁺释放通道打开引起胞内Ca²⁺激增,从而促进外泌体的释放。若进一步探讨运动对外泌体Ca²⁺的影响,可对运动促进外泌体释放的机制进行更完整的阐述。以上2项研究说明,运动促进外泌体释放可能与层流剪切力和Ca²⁺增加有关。

Table 2 Effects of different exercise modes on exosomes and their contents

Exosomes Origin	Exercise model	Release of exosomes	Changes in exosome composition	References
Plasma	High intensity interval cycling	Increase	miR-1-3p, miR-16-5p, miR-222-3p, miR-21-5p, miR134-3p, miR-107, miR-23a-3p, miR-208a-3p, miR-105-5p, miR-186-5p, miR-126-3p (↑)	[40]
Serum	Acute aerobic exercise	Increase	CD63(↑) miR-128-3p, miR-03-3p, miR-148a-3p, miR-191a-5p, miR-93-5p, miR-25-3p, miR-142-5p, miR-3068-3p, Rno-miR-330-5p, miR-10b-5p, miR-142-3p, miR-410-3p (↑)	[41]
Plasma	Resistance exercise	Increase	miR-206, miR-146a (↑)	[43]
Plasma	Incremental load treadmill exercise/ Power bike	Increase	Flot1, Hsp70, IntαIIb, cfDNA(↑)	[44]
Plasma	One-time acute exercise	Increase	ALIX, RAB, HSP, Flot1/2 (↑)	[45]
Serum	3-Week aerobic exercise	Increase	Bcl2, ERK1/2, HSP27, ALIX, RAB35(↑) CD63, Bax(↓)	[46]
Serum	Long-term aerobic exercise	Increase	CD81, Flot1(↑) miR-455, miR-29b(↑)	[49]
Plasma	Acute exercise of low and medium intensity	Increase	miR-1(The most expressive), miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-208b, miR-486, miR-499a(↑), miR-31(24 h↓)	[50]
Plasma	Long-term aerobic exercise	Increase	CD9(↑) miR-19b, miR-148a, miR-150, miR-221, miR-361, miR-486 (1-month, ↑) miR-19b, miR-150, miR-223, miR-320a, miR-361 (2-month ↑), miR-223(4/7-month ↑)	[51]
EPCs	Long-term aerobic exercise	Increase	CD63, Tsg101, CD34, VEGFR2(↑) miR-126(↑)	[52]

EPCs: endothelial progenitor cells

Brahmer 等^[54]发现,运动诱导外泌体向血液循环中释放,与血小板、内皮细胞和白细胞等细胞间的信息传递有关。在人体运动过程中到达有氧-无氧过渡状态时,可观察到外泌体的大量释放,并认为,这些外泌体是未被血液-组织屏障阻隔的细胞通过细胞间信号传递释放出来的,但并未对其具体分子机制进行阐述。此外,运动中外泌体的释放水平在不同的受试者之间存在差异。虽然造成这种个体差异的因素仍然未知,但可以预见的是,外泌体的释放水平在一定程度上取决于受试者的身体机能,并可能受到年龄、免疫状态、激素水平和代谢状态等因素的影响。

血液循环中,外泌体水平的升高可能与机体在运动过程中生理状态的激活有关。为了揭示外泌体释放与恢复动力学之间的关系,Frühbeis 等^[44]在自行车运动方案的每个阶段采集血浆样品并提取外泌

体。最终发现,在到达个体无氧阈值之前外泌体就已开始大量释放,且释放速度快于 HSP70 和 cfDNA,说明外泌体在有氧阶段的起始阶段就已参与细胞间通讯,并处理细胞产生的代谢废物,维持细胞代谢平衡,且外泌体的恢复与运动方式有关。

由此可见,外泌体是运动应激下机体通过各种途径产生的适应性调节产物,运动促进外泌体释放水平在不同人群中存在差异。此外,外泌体也被认为是有效的信号载体,在免疫调节、抑制炎症反应和心血管保护中发挥重要作用。有鉴于此,学者们推测,运动释放到血液循环的外泌体通过信号传递有助于调节机体生理适应过程。但目前尚未见报道对运动调控外泌体的具体机制进行系统性的描述。因此,需要进一步探讨运动诱导的外泌体释放的细胞来源、目标和信号通路,这些问题的揭示将有助于更好的理解运动促进外泌体释放的途径和具体机制。

4 运动调控外泌体对心血管保护的分子机制

运动是治疗心血管疾病的首选方法,可以降低心血管疾病的发生率和死亡率,并提供直接的内源性心血管保护。目前主流观点认为:运动通过促进外泌体的释放,再进一步发挥心血管系统的保护作用,正如 Fig. 1 所示。

4.1 运动调控外泌体促进血管新生

血管新生与心血管疾病发生发展密切相关,是运动发挥心血管保护作用的重要标志^[55]。Bertoldi 等^[56]通过跑台运动研究证实,细胞外囊泡提取物中含有外泌体,且跑台运动通过调控循环外泌体中 CD63 蛋白表达并提高乙酰胆碱酯酶(acetylcholine esterase, AchE)活性,诱导外泌体产生有益的调节作用,从而促进血管新生。Lansford 等^[57]研究表明,急性有氧运动可调节对人脐静脉内皮细胞外泌体中 TLR4 和肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)的表达,从而促进血管生成。上述 2 项研究表明,有氧运动可调节外泌体中蛋白质的表达促进血管新生。

适度有氧运动可诱导内皮细胞来源外泌体调节 miR-126/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/Akt 信号通路,在慢性期促进血管新生并增强神经发生,从而减轻动脉缺血模型诱导的缺血性损伤。其机制可能与有氧运动促进外泌体 miR-126 的释放,促进 PI3k/Akt 的表达有关^[58]。研究提示,外泌体 miR-126 在运动促进血管新生和心血管保护中扮演着重要角色。

4.2 运动调控外泌体抑制心肌细胞凋亡

心肌细胞凋亡是研究心血管损伤的重要内容。心肌细胞凋亡程度也可反映高血压、心力衰竭和心肌梗死等心血管疾病的病理情况^[59]。运动可诱导外泌体释放,从而增强心肌细胞对心血管缺血再灌注的内源性保护。而胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)与 miR-342-5p 则是治疗心肌损伤的突破口。

Bei 等^[46]通过对小鼠进行 3 周游泳后发现,运动诱导血清外泌体的释放,并通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)从而提高热休克蛋白 27(heat shock protein, HSP27)信号调控的 H₉C₂ 心肌细胞的抗凋亡作用,进而增强对心血管缺血再灌注损伤保护。最后,通过用 IGF-1 处理 H₉C₂ 心肌细胞以在体外模

拟运动刺激,发现心肌细胞促进外泌体释放机制可能与 ALG-2-相互作用蛋白 X 和转膜和融合相关蛋白 35(Ras-like in rat-brain 35, RAB35)的激活有关。Hou 等^[47]从 4 周游泳运动和安静大鼠血浆中提取外泌体,发现来自运动大鼠分离的血浆外泌体可抑制心肌缺血再灌注 MI/R 损伤的损伤。在人体研究中,也观察到来自经一年赛艇训练的男性中血清外泌体 miR-342-5p 的升高。进一步研究发现,外泌体 miR-342-5p 通过靶向调节来抑制心肌细胞中胱天蛋白酶-9(caspase-9)和 c-Jun 氨基末端激酶 2(c-Jun N-terminal kinase 2, Jnk2)的水平,以及下调 Mg²⁺/Mn²⁺ 依赖性蛋白磷酸酶 1F(protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1F, PPM1F)信号的表达以增强心肌细胞中存活信号(p-Akt)的磷酸化,降低 H/R 诱导的心肌细胞凋亡,防止缺血心肌再灌注带来的损伤。

上述 2 项研究表明,IGF-1 和外泌体 miR-342-5p 是有效的心血管保护因子,二者通过降低心肌细胞的凋亡以增强心血管保护功能。因此,外泌体靶向调节 IGF-1 和 miR-342-5p,可成为防治缺血心肌再灌注损伤的潜在方法。

此外,人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)可分泌外泌体,且 AMPK 激动剂 AICAR(5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside)能显著促进 H9C2 心肌细胞对 HUVECs 来源外泌体的内吞,并抑制 H9C2 心肌细胞凋亡。由此推测,有氧运动可能通过促进心肌细胞外泌体内吞,抑制心肌细胞凋亡,从而改善心肌梗死后的心血管功能^[60]。这也为有氧运动调控外泌体抑制心肌细胞凋亡提供了新的见解。

4.3 运动调控外泌体抑制心肌纤维化

心肌纤维化是心血管疾病的另一个重要病理特征,抑制心肌纤维化有利于心血管功能的改善^[61]。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)可通过降解细胞外基质参与多种心血管疾病的进程。有氧运动调控外泌体可通过抑制心肌纤维化等作用来改善糖尿病性心血管并发症的症状^[62]。Chaturvedi 等^[49]建立 2 型糖尿病小鼠模型,并进行为期 8 周的有氧运动,发现含 miR-455 和 miR-29b 的外泌体在运动促进下得到了释放,并通过结合 MMP9 的 3'非翻译区域下调其表达,减轻 MMP9 的有害作用,从而抑制心肌细胞解偶联和心肌纤维化的发展。这一研究提示,有氧运动调控外泌体改善心血管并发症与运动促进外泌体释放和体

内 MMP9 的清除有关。

4.4 运动调控外泌体改善内皮细胞功能

内皮细胞功能障碍是心血管疾病的危险因素,增强内皮细胞功能具有保护心血管的作用^[63]。研究发现,运动可诱导外泌体释放并调节内皮细胞功能,在心血管保护中发挥有益效应。Ma 等^[52]通过建立缺氧诱导的内皮细胞损伤模型,发现运动增加内皮祖细胞来源外泌体(exosomes derived

from endothelial progenitor cells, EPCs-EXs)的释放,并诱导 miR-126 上调,通过调节 SPRED1/VEGF 信号通路减少内皮细胞凋亡,以增强对内皮细胞的保护作用。这一研究表明,运动可通过调控 EPCs-EXs 参与心血管保护。此外,血管内皮细胞也是运动后促进循环外泌体释放的主要来源,这也为揭示运动调控外泌体在心血管保护中奠定重要理论基础^[47]。

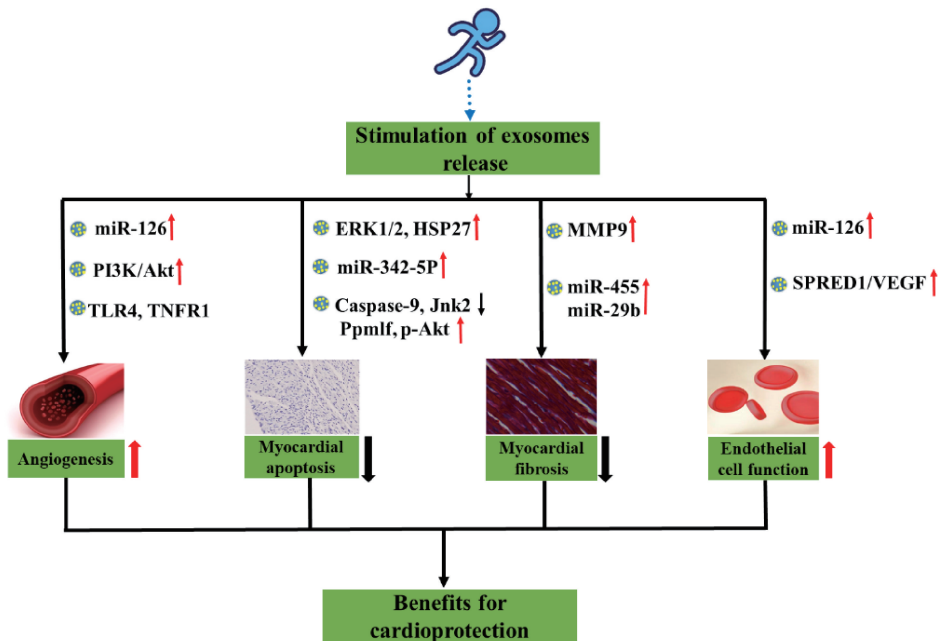


Fig.1 The protective effect of exercise-regulated exosomes on the cardiovascular system Exercise promotes the release of exosomes, and regulates the expression of miRNA and proteins, and plays a role in protecting the cardiovascular system in the following four ways: (1) Promote angiogenesis; (2) Inhibit cardiomyocyte apoptosis; (3) Inhibit myocardial fibrosis; (4) Improve endothelial cell function

5 问题与展望

综上所述,多项研究表明,不同细胞来源外泌体通过细胞间通讯在高血压、心力衰竭和心肌梗死的发生发展中发挥关键作用,使得外泌体在心血管疾病研究中的作用日益受到重视,并提示外泌体可能成为心血管疾病诊疗的新靶点。此外,运动诱导外泌体释放,通过促进血管新生、抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化及保护内皮细胞功能发挥对心血管的保护作用,突出了运动调控外泌体在心血管疾病的预防和治疗潜力。因此,这些结果提示,运动可能是外泌体促进机体健康的新靶点。

目前对于外泌体、心血管与运动之间的研究中仍有诸多问题未得到有效解决:(1)外泌体如何调控 miRNA 和蛋白质发挥其生物活性;(2)不同来源外泌体对心血管疾病作用具体分子机制仍需完善;

(3)需要对各种外泌体的提取鉴定方法进行额外研究,排除不同提取方法对外泌体释放的干扰;(4)不同运动方式及时间对于外泌体释放的影响及差异性;(5)运动促进外泌体释放与外泌体恢复的时效性;(6)运动时外泌体及其内容物的表达与心血管保护的相互作用机制等问题尚未阐明。相信对这些问题探究与完善能为外泌体与运动之间联系以及在防治心血管疾病的研究中提供新的视角与科学依据。

参考文献 (References)

- [1] WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions [J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7 (10): e1332-e1345
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志* (Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of China Cardiovascular Disease Report 2018 [J]. *Chin Circul*

- J), 2019, **34**(3): 209-220
- [3] LeBleu VS, Kalluri R. Exosomes exercise inhibition of anti-tumor immunity during chemotherapy [J]. *Immunity*, 2019, **50**(3): 547-549
- [4] Pluchino S, Smith JA. Explicating exosomes: reclassifying the rising stars of intercellular communication [J]. *Cell*, 2019, **177**(2): 225-227
- [5] van Niel G, D' Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(4): 213-228
- [6] Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication [J]. *J Proteomics*, 2010, **73**(10): 1907-1920
- [7] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, *et al.* Reassessment of exosome composition [J]. *Cell*, 2019, **177**(2): 428-445.e18
- [8] Wei D, Zhan W, Gao Y, *et al.* RAB31 marks and controls an ESCRT-independent exosome pathway [J]. *Cell Res*, 2021, **31**(2): 157-177
- [9] Khushman M, Bhardwaj A, Patel GK, *et al.* Exosomal markers (CD63 and CD9) expression pattern using immunohistochemistry in resected malignant and nonmalignant pancreatic specimens [J]. *Pancreas*, 2017, **46**(6): 782-788
- [10] Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, *et al.* Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology [J]. *J Lipid Res*, 2019, **60**(1): 9-18
- [11] Izumi H, Tsuda M, Sato Y, *et al.* Bovine milk exosomes contain microRNA and mRNA and are taken up by human macrophages [J]. *J Dairy Sci*, 2015, **98**(5): 2920-2933
- [12] Ratajczak J, Miekus K, Kucia M, *et al.* Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors; evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery [J]. *Leukemia*, 2006, **20**(5): 847-856
- [13] Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(6): 654-659
- [14] Thakur BK, Zhang H, Becker A, *et al.* Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection [J]. *Cell Res*, 2014, **24**(6): 766-769
- [15] Vlassov AV, Magdalen 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
- [16] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, *et al.* B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles [J]. *J Exp Med*, 1996, **183**(3): 1161-1172
- [17] Meldolesi J. Exosomes and ectosomes in intercellular communication [J]. *Curr Biol*, 2018, **28**(8): R435-R444
- [18] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**(8): 569-579
- [19] Haider KH, Aramini B. Mircrining the injured heart with stem cell-derived exosomes: an emerging strategy of cell-free therapy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, **11**(1): 23
- [20] Lee H, Yano Y, Cho SMJ, *et al.* Cardiovascular risk of isolated systolic or diastolic hypertension in young adults [J]. *Circulation*, 2020, **141**(22): 1778-1786
- [21] Barros ER, Carvajal CA. Urinary exosomes and their cargo: potential biomarkers for mineralocorticoid arterial hypertension? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, **8**: 230
- [22] Salih M, Fenton RA, Zietse R, *et al.* Urinary extracellular vesicles as markers to assess kidney sodium transport [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, **25**(2): 67-72
- [23] Cambier L, Giani JF, Liu W, *et al.* Angiotensin II-induced end-organ damage in mice is attenuated by human exosomes and by an exosomal Y RNA fragment [J]. *Hypertension*, 2018, **72**(2): 370-380
- [24] Osada-Oka M, Shiota M, Izumi Y, *et al.* Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions [J]. *Hypertens Res*, 2017, **40**(4): 353-360
- [25] Fujioka Y, Otani K, Okada M, *et al.* Plasma small extracellular vesicles in hypertensive rats impair reactivity of isolated blood vessels [J]. *J Vet Med Sci*, 2020, **82**(7): 897-902
- [26] Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, *et al.* Heart failure drug treatment [J]. *Lancet*, 2019, **393**(10175): 1034-1044
- [27] Gasser O, Schifferli JA. Activated polymorphonuclear neutrophils disseminate anti-inflammatory microparticles by ectocytosis [J]. *Blood*, 2004, **104**(8): 2543-2548
- [28] Ye W, Tang X, Yang Z, *et al.* Plasma-derived exosomes contribute to inflammation via the TLR9-NF- κ B pathway in chronic heart failure patients [J]. *Mol Immunol*, 2017, **87**: 114-121
- [29] Du X, Pan Z, Li Q, *et al.* SMAD4 feedback regulates the canonical TGF- β signaling pathway to control granulosa cell apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(2): 151
- [30] Chen F, Li X, Zhao J, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cardiac hypertrophy and fibrosis in pressure overload induced remodeling [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, **56**(7): 567-576
- [31] 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**(6): 2237-2250
- [32] Ju C, Shen Y, Ma G, *et al.* Transplantation of cardiac mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes repair in ischemic Myocardium [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, **11**(5): 420-428
- [33] 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
- [34] Zhao J, Li X, Hu J, *et al.* Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, **115**(7): 1205-1216
- [35] 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- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, **142**: 65-79
- [36] 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**(12): 4350-4366
- [37] Gao L, Mei S, Zhang S, *et al.* Cardio-renal Exosomes in Myocardial Infarction Serum Regulate Proangiogenic Paracrine Signaling in Adipose Mesenchymal Stem Cells [J]. *Theranostics*, 2020, **10**(3): 1060-1073
- [38] Li H, Liao Y, Gao L, *et al.* Coronary Serum Exosomes Derived from Patients with Myocardial Ischemia Regulate Angiogenesis through the miR-939-mediated Nitric Oxide Signaling Pathway [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(8): 2079-2093
- [39] Wang K, Jiang Z, Webster KA, *et al.* Enhanced Cardioprotection by Human Endometrium Mesenchymal Stem Cells Driven by Exosomal MicroRNA-21 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, **6**(1): 209-222
- [40] D'Souza RF, Woodhead JST, Zeng N, *et al.* Circulatory exosomal miRNA following intense exercise is unrelated to muscle and plasma miRNA abundances [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, **315**(4): E723-E733
- [41] Oliveira GP Jr, Porto WF, Palu CC, *et al.* Effects of acute aerobic exercise on rats serum extracellular vesicles diameter, concentration and small RNAs content [J]. *Front Physiol*, 2018, **9**: 532
- [42] MacPherson REK, Baumeister P, Peppler WT, *et al.* Reduced cortical BACE1 content with one bout of exercise is accompanied by declines in AMPK, Akt, and MAPK signaling in obese, glucose-intolerant mice [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2015, **119**(10): 1097-1104
- [43] Annibaldi G, Contarelli S, Lucertini F, *et al.* Muscle and systemic molecular responses to a single flywheel based Iso-inertial training session in resistance-trained men [J]. *Front Physiol*,

- 2019, **10**: 554
- [44] Frühbeis C, Helmig S, Tug S, *et al.* Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, **4**: 28239
- [45] Whitham M, Parker BL, Friedrichsen M, *et al.* Extracellular Vesicles Provide a Means for Tissue Crosstalk during Exercise [J]. *Cell Metab*, 2018, **27**(1): 237-251
- [46] Bei Y, Xu T, Lv D, *et al.* Exercise-induced circulating extracellular vesicles protect against cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, **112**(4): 38
- [47] Hou Z, Qin X, Hu Y, *et al.* Longterm Exercise-Derived Exosomal miR-342-5p: A Novel Exerkine for Cardioprotection[J]. *Circ Res*, 2019, **124**(9): 1386-1400
- [48] Lässer C, Eldh M, Lötvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes [J]. *J Vis Exp*, 2012, **9**(59): e3037
- [49] Chaturvedi P, Kalani A, Medina I, *et al.* Cardiosome mediated regulation of MMP9 in diabetic heart; role of mir29b and mir455 in exercise [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, **19**(9): 2153-2161
- [50] Lovett JAC, Durcan PJ, Myburgh KH. Investigation of circulating extracellular vesicle microRNA following two consecutive bouts of muscle-damaging exercise [J]. *Front Physiol*, 2018, **9**: 1149
- [51] Muroya S, Ogasawara H, Hojito M. Grazing affects exosomal circulating microRNAs in cattle [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0136475
- [52] Ma C, Wang J, Liu H, *et al.* Moderate exercise enhances endothelial progenitor cell exosomes release and function [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, **50**(10): 2024-2032
- [53] Savina A, Furlán M, Vidal M, *et al.* Exosome release is regulated by a calcium-dependent mechanism in K562 cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**(22): 20083-20090
- [54] Brahmer A, Neuberger E, Esch-Heisser L, *et al.* Platelets, endothelial cells and leukocytes contribute to the exercise-triggered release of extracellular vesicles into the circulation [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, **8**(1): 1615820
- [55] Morse MA, Sun W, Kim R, *et al.* The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(3): 912-920
- [56] Bertoldi K, Cechinel LR, Schallenger B, *et al.* Circulating extracellular vesicles in the aging process; impact of aerobic exercise [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, **440**(1-2): 115-125
- [57] Lansford KA, Shill DD, Dicks AB, *et al.* Effect of acute exercise on circulating angiogenic cell and microparticle populations [J]. *Exp Physiol*, 2016, **101**(1): 155-167
- [58] Wang J, Liu H, Chen S, *et al.* Moderate exercise has beneficial effects on mouse ischemic stroke by enhancing the functions of circulating endothelial progenitor cell-derived exosomes [J]. *Exp Neurol*, 2020, **330**: 113325
- [59] Ma H, Du J, Feng X, *et al.* Rosiglitazone alleviates myocardial apoptosis in rats with acute myocardial infarction via inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, **19**(4): 2491-2496
- [60] 吴方南, 李卓, 田振军. 有氧运动通过心肌细胞吞运内皮细胞来源外泌体抑制细胞凋亡[J]. *体育科学* (Wu FN, Li Z, Tian ZJ. Aerobic exercise suppresses apoptosis by promoting endothelial exosomes [J]. *Chin Sports Sci*), 2020, **40**(10): 82-90
- [61] Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, *et al.* Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, **13**(5): 1221-1234
- [62] Yadav SK, Kambis TN, Kar S, *et al.* MMP9 mediates acute hyperglycemia-induced human cardiac stem cell death by upregulating apoptosis and pyroptosis in vitro[J]. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(3): 186
- [63] Lee DD, Schwarz MA. Cell-cell communication breakdown and endothelial dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2020, **36**(2): 189-200