

# 外泌体在糖尿病心肌病中的研究进展

魏荧 孙丽 刘洋 李悦

**【摘要】** 糖尿病心肌病是糖尿病患者的主要死亡原因之一,发病机制尚不明确。外泌体具有细胞通讯作用,其携带生物活性物质通过旁分泌影响靶细胞及器官表型,参与糖尿病心肌病的发生发展。外泌体可用于靶向药物载体和干细胞疗法,该文从外泌体参与糖尿病心肌病发病机制出发,介绍外泌体在糖尿病心肌病诊疗中的研究进展。

**【关键词】** 糖尿病心肌病;外泌体;代谢重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.003

流行病学研究发现,糖尿病(DM)可增加心力衰竭的发生风险及发生率。心力衰竭作为 DM 患者的主要死亡原因,多见于没有明显冠状动脉疾病的 DM 患者,表现为射血分数保留型心力衰竭<sup>[1]</sup>。这种有 DM 相关心脏结构功能改变的心肌病被称为糖尿病心肌病(DCM)。心肌胰岛素信号转导受损、线粒体功能障碍、氧化应激、钙调节受损、炎症反应、微血管功能障碍等都与 DCM 的发生和发展有关<sup>[2]</sup>。DCM 起病隐匿,最初特征为心肌能量代谢异常、心肌纤维化、重构导致心肌舒张功能障碍,最终进展为有明显症状的难治性心力衰竭。目前 DCM 的治疗采用常规的抗心力衰竭治疗方法,缺乏针对其机制的有效治疗方法,且强化降糖治疗并没有改善 DM 患者心功能或降低心力衰竭的发生率<sup>[3]</sup>,因此,需要深入探究 DCM 发病机制并转化为临床干预措施。

外泌体是直径为 30~150 nm、具有双层磷脂膜结构的细胞外囊泡(EVs),由多囊泡体与质膜融合释放至胞外。外泌体携带蛋白质、脂质、核酸及代谢产物等多种生物活性分子,并可将其传递至受体细胞<sup>[4]</sup>。有研究发现循环中微小 RNA(miRNA)主要来源于脂肪组织,以外泌体形式在组织间传递,且这种形式的 miRNA 更加稳定<sup>[5]</sup>。不同病理生理条件下,外泌体成分、数量及动力学发生变化,可反映细胞和微环境的状态,独特的生物学特性使外泌体在心血管领域显示出良好的临床前景<sup>[6]</sup>。本文回顾外泌体与 DCM 发病、诊疗相关的研究进展。

## 1 外泌体在 DCM 发生中的作用

### 1.1 外泌体与心肌代谢重构

DCM 本质是代谢性心脏病。健康的心肌细胞利用脂肪酸(60%~70%)、葡萄糖和酮体等作为产生三磷酸腺苷(ATP)的主要原料,心肌细胞根据生理条件的变化,改变底物供应以适应代谢需求。DM 时胰岛素绝对或相对缺乏,心肌细胞胰岛素信号转导受损,葡萄糖利用障碍,而脂肪酸代谢增多,心肌细胞几乎全部以  $\beta$  氧化为能量来源,耗氧量增加而 ATP 生产效率降低,引起脂质蓄积,进而导致脂肪酸诱导线粒体解偶联,钙处理异常损伤线粒体氧化呼吸链,使生成的活性氧超出清除能力,加重心肌细胞、线粒体功能损伤和自噬。心肌丧失底物利用的灵活性及由此产生的下游损伤是 DCM 代谢重构的关键<sup>[7]</sup>。外泌体可在周围组织和器官中协调胰岛素信号转导级联反应,Katayama 等<sup>[8]</sup>发现 DM 患者外周血中外泌体 miR-20b-5p 水平增加,在人原代骨骼肌细胞中过表达 miR-20b-5p 可抑制人蛋白激酶 B 相互作用蛋白(AKTIP)、信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)及糖原合成酶的表达,损伤胰岛素介导的葡萄糖代谢。有研究发现,肥胖小鼠血浆<sup>[9]</sup>、DM 鼠脂肪组织<sup>[10]</sup>和 DM 鼠巨噬细胞<sup>[11]</sup>中的外泌体 miRNA 可降低肝脏、骨骼肌等靶器官的胰岛素敏感性,干扰葡萄糖稳态。Wen 等<sup>[12]</sup>发现肥大的脂肪细胞来源的外泌体 miR-802-5p 可降低大鼠原代心室肌细胞葡萄糖摄取及蛋白激酶 B(AKT)磷酸化水平,通过生信分析筛选,双荧光素酶报告基因确认 miR-802-5p 靶向抑制热休克蛋白(HSP)60 表达。敲除 HSP60 或过表达 miR-802-5p 可增加心肌细胞氧化应激水平

基金项目:国家自然科学基金(81800332)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科

通信作者:李悦, E-mail:ly99ly@vip.163.com

和未折叠蛋白反应,导致心肌胰岛素抵抗,应用胞吞抑制剂细胞松弛素 D (cytochalasin D) 或抑制 miR-802-5p 表达可逆转上述变化。外泌体不仅参与胰岛素信号转导,还携带葡萄糖及脂类代谢相关分子,有研究发现循环 EVs 数量与三酰甘油水平呈正相关,反映葡萄糖和脂代谢状态<sup>[13]</sup>。在缺乏葡萄糖的条件下,心肌细胞来源外泌体装载葡萄糖转运蛋白 (GLUT4) 和糖酵解酶类,并将其转运至内皮细胞,参与心肌与内皮细胞的通讯,实现应激下蛋白质互补<sup>[14]</sup>。Li 等<sup>[15]</sup>发现自发性 2 型糖尿病 (T2DM) db/db 小鼠及 DM 心力衰竭人群心脏及循环中 miR-320 表达上调,通过重组腺相关病毒载体抑制 miR-320 表达可改善 db/db 小鼠心脏功能,减少心肌细胞凋亡,富集在心肌细胞核的 miR-320 可增强脂肪酸转运蛋白 (CD36) 转录,可能通过促进心肌脂质蓄积加重 DCM 舒张功能障碍。心肌脂肪变性是 T2DM 患者心脏舒张功能的独立预测因子<sup>[16]</sup>,其发生早于心脏功能异常。1 项纳入 86 例受试者的研究发现,循环 miR-1 和 miR-133a 可预测 T2DM 心肌脂肪变性,miR-133a 水平与心肌脂肪变性程度呈正相关<sup>[17]</sup>。高脂喂养小鼠体内及脂质处理的 HL-1 心肌细胞外泌体中也发现了 miR-133a 水平增加,miR-133a 有望成为 T2DM 亚临床心血管并发症的标志物。

外泌体中线粒体功能蛋白高达 10%,肥胖 DM 大鼠脂肪组织来源外泌体内线粒体蛋白、脂质和核酸含量更高<sup>[18]</sup>。外泌体线粒体内容物转运在 DCM 中的作用尚不明确。肿瘤相关研究发现,肿瘤细胞释放的含有线粒体功能障碍的外泌体转移至受体细胞,可介导化疗耐药<sup>[19]</sup>;癌细胞微环境产生的包裹线粒体 DNA 的外泌体促进癌细胞增殖、转移;利用外泌体输出线粒体可实现细胞内容物的质量控制,恢复细胞内稳态。外泌体调节 DCM 心肌细胞线粒体功能还需要进一步研究。

## 1.2 外泌体与冠状动脉微循环功能障碍

DCM 患者的心肌病变与冠状动脉粥样硬化无关,可能与冠状动脉微循环障碍有关<sup>[2]</sup>,表现为毛细血管密度降低,心肌纤维化,炎症反应水平增加,一氧化氮 (NO) 等内皮舒张因子介导的血管舒张功能降低,内皮和平滑肌细胞功能障碍,冠状动脉血流储备减少。db/db 小鼠血清中有富含精氨酸酶 -1 的外泌体,可被内皮细胞摄取并损害内皮依赖性血管舒张功能<sup>[20]</sup>。DM 心肌可分泌损伤内皮功

能的外泌体,从非肥胖型 T2DM 大鼠中分离的心肌细胞衍生外泌体富含 miR-320,可降低内皮细胞中 HSP20、胰岛素样生长因子 -1 (IGF-1) 的表达,抑制内皮细胞增殖和迁移,减少血管生成<sup>[21]</sup>。DM 内皮细胞来源外泌体同时也可调节心肌细胞功能,Hu 等<sup>[22]</sup>发现高糖培养的心肌微血管内皮细胞分泌的外泌体富含哺乳动物 STE20 相关激酶 1 (MST1) 蛋白,可抑制心肌细胞自噬,促进细胞凋亡,干扰 GLUT4 膜转位,进而抑制葡萄糖摄取;在体实验也证实与野生型 DM 鼠相比,内皮特异性 MST1 转基因小鼠的胰岛素抵抗更严重,心脏舒张功能更差。

## 1.3 外泌体与心脏结构重构

心肌纤维化和肥厚是 DCM 的主要病理结构改变,影像学检查及尸检组织病理学证实 DM 相关心力衰竭患者早期出现左室质量增加及心肌纤维化。DM 异常代谢状态、炎症反应等激活转化生长因子 - $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 通路,改变凋亡相关分子的表达,使正常自噬受损、细胞外基质降解失调,导致过量的基质蛋白在心肌间质聚积<sup>[23]</sup>。心肌细胞与成纤维细胞、脂肪细胞通过外泌体间接参与心肌纤维化进程,血管紧张素 II (Ang II) 增加心肌成纤维细胞来源外泌体中 miR-21-3p 水平并促进外泌体释放增加,外泌体 miR-21-3p 可上调心肌细胞 Ang II 受体和肾素、血管紧张素水平,加重心肌病理性肥大<sup>[24]</sup>。在冠状动脉结扎和阿霉素诱导心力衰竭大鼠模型中均可观察到心肌细胞外泌体 miR-208a 表达上调,可被成纤维细胞摄取,并抑制双特异性酪氨酸磷酸化调控激酶 2 (DYRK2) 的表达,进而参与心肌纤维化<sup>[25]</sup>。Zou 等<sup>[26]</sup>利用 miRNA 芯片技术确定高脂与正常饮食小鼠心脏差异性表达的 miRNA,证实脂肪源性 miR-410-5p 下调心肌中 Smad7 表达,激活 TGF- $\beta$ /Smad2 信号通路,促进纤维化的发生,抑制 miR-410-5p 可减轻肥胖小鼠的心肌纤维化。体外高糖处理的巨噬细胞的外泌体中人抗原 R (HuR) 含量更高,利用短发夹 RNA (shRNA) 降低 HuR 表达可减轻炎症反应及成纤维细胞的纤维化水平;将 C57BL/6 分为两组,分别给予 db/db 小鼠骨髓源巨噬细胞 (BMM $\phi$ ) 来源外泌体和 HuR 缺乏的 db/db 小鼠 BMM $\phi$  来源外泌体后发现,后者可显著减轻 Ang II 诱导的心肌纤维化,外泌体携带 HuR 可能成为 DM 心肌纤维化的靶标<sup>[27]</sup>。研究发现部分外泌体 miRNA 具有保护作用,心力衰竭人群及动物模型中循环 miR-30d 水平



降低, Li 等<sup>[28]</sup>利用慢病毒、转基因等方法减少 miR-30d 表达, 结果显示缺血性心力衰竭鼠模型心肌纤维化程度及心肌细胞凋亡减少; 体外实验中, 原代心室肌细胞在缺氧早期分泌富含 miR-30d 的 EVs, 通过靶向整合素  $\alpha 5$  抑制成纤维细胞增殖活化。运动可增加 DM 小鼠心肌细胞外泌体 miR-29b、miR-455 水平, 这些 miRNA 与基质金属蛋白酶-9 存在结合位点, 可抑制其表达, 进而减轻心肌纤维化<sup>[29]</sup>。

## 2 外泌体在 DCM 中的诊断潜力

DCM 无典型的形态学改变、血清标志物和临床表现, 症状通常与其他并发症相互重叠, 诊断尚无统一标准。外泌体形成高效、靶向、非免疫原性细胞间通讯系统, 使其有望用于 DCM 机制研究和诊治。DM 与 DM 伴心力衰竭患者血液中外泌体内容物的种类及含量存在差异<sup>[30]</sup>, 可提示 DM 相关的心脏病理改变, 如 EVs 中 Rap1 蛋白(一种小 GTP 酶)数量与代谢综合征严重程度呈正相关, 可用于预测高风险人群心血管事件风险<sup>[31]</sup>, T2DM 患者循环中的多种外泌体中血管生成相关 miRNA (miR-193b-3p、miR-199a-3p 等)表达失调<sup>[32]</sup>。目前利用外泌体对 DCM 进行早期诊断的研究较少, 主要集中在寻找 DCM 患者的 miRNA 生物标志物, 而循环中 miRNA 主要存在于外泌体中<sup>[5]</sup>。对参加 CECSID 临床试验的男性 DM 患者及年龄匹配的非 DM 患者进行 5 年纵向研究, 发现 DCM 心脏重构进展程度与循环血浆 miR-122-5p 水平呈正相关 ( $P=0.03$ ), 原因可能是 miR-122-5p 能调节基质金属蛋白酶进而影响细胞外基质水平<sup>[33]</sup>。Tao 等<sup>[34]</sup>观察 266 例 T2DM 患者发现, DCM 患者血浆 miR-21 较非 DCM 患者更低, miR-21 对 DCM 的预测和诊断效率明显优于糖化血红蛋白等参数, 过表达 miR-21 可有效改善线粒体生物发生, 减少心肌细胞凋亡。影像学结合生物标志物如外泌体 miRNA 检测有望成为预测、诊断及评估 DCM 进展的新工具。另外, 不同的外泌体和 miRNA 分离技术、测序平台会影响实验结果, 细胞外 RNA 通讯联盟 (ERCC) 正努力解决这些问题, 开发基于外泌体 miRNA 的诊疗方法<sup>[30]</sup>。

## 3 外泌体与 DCM 治疗

经过基因修饰的外泌体可逆转心肌损伤。在心脏中特异性过表达 HSP20 可显著降低链脲霉素

诱导 DCM 模型的心功能异常和心室重构, 这种保护作用可被外泌体抑制剂 GW4869 减弱, HSP20 可能通过增加外泌体保护性蛋白磷酸化 AKT (pAKT)、超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 等水平, 减少高糖条件下的心肌和内皮细胞损伤。从心脏特异性过表达 HSP20 转基因动物中分离出的心肌细胞可通过外泌体自分泌及旁分泌方式改善 DCM 心脏功能<sup>[35]</sup>。Wang 等<sup>[21]</sup>利用荧光素酶报告基因发现 DM 心肌细胞来源外泌体 miR-320 可负向调节内皮细胞 HSP20 表达, 抑制血管生成。外泌体 miR-320/HSP20 信号途径或将成为 DCM 治疗的新靶标。Gan 等<sup>[36]</sup>发现存在 DM 时脂肪细胞来源 EVs 中的 miR-130b-3p 是介导心肌缺血/再灌注损伤的关键分子, 心肌内注射 miR-130b-3p 抑制剂可减少 DM 小鼠心肌梗死面积及心肌细胞凋亡水平。miR-130b-3p 负向调节靶基因 5'-腺嘌呤核苷酸依赖性蛋白激酶  $\alpha 2$  (AMPK $\alpha 2$ ), 可抑制多种抗凋亡、心脏保护分子的表达, 阻断病理条件下 EVs 介导的脂肪组织与心肌信号交流, 减轻 DM 心脏损伤。

近年来干细胞疗法在 DCM、缺血性心脏病损伤等心血管疾病治疗中受到广泛关注。干细胞和祖细胞来源的外泌体生物疗法目前仍处于实验阶段, 成年人心肌祖细胞、人胚胎干细胞和间充质干细胞来源的外泌体在减轻心肌缺血/再灌注损伤、减少心肌细胞凋亡和改善免疫调节等方面显示出治疗潜力<sup>[37]</sup>。Barile 等<sup>[38]</sup>检测 22 例无冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心房组织, 发现心肌祖细胞 EVs 中外泌体为主要成分, 可改善心肌梗死小鼠心脏功能, 增加血管生成。高血糖可刺激内皮祖细胞、骨密质来源干细胞及心脏祖细胞 EVs 的转录组改变<sup>[39]</sup>。研究发现, 注射间充质干细胞来源的外泌体可显著降低 DM 鼠左室胶原蛋白水平, 减少脂肪酸转运蛋白和  $\beta$  氧化酶的表达, 通过抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad2 信号通路改善 DM 鼠心肌损伤及纤维化。内皮祖细胞外泌体可显著降低 DM 鼠血清中氧化应激及炎症标志物水平, 改善内皮依赖的舒张功能<sup>[40]</sup>。

外泌体参与 DCM 的多种发病机制, 人工改变外泌体内容物及利用干细胞来源外泌体对 DCM 的治疗作用在体内外实验中得到证实。此外, 外泌体靶向输送药物也成为近期研究热点, 但仍缺乏大型临床试验研究, 在优化外泌体分离方法、体内检测追踪方面仍存在问题, 不良反应尚不明确。

## 参 考 文 献

- [1] Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11):1501-1525.
- [2] Jia GH, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624-638.
- [3] Nirengi S, Peres Valgas da Silva C, Stanford KI. Disruption of energy utilization in diabetic cardiomyopathy; a mini review[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 54:82-90.
- [4] Yang D, Zhang W, Zhang HY, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8):3684-3707.
- [5] Thomou T, Ma MR, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642):450-455.
- [6] De Abreu RC, Fernandes H, Da Costa MP, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11):685-697.
- [7] Chong CR, Clarke K, Levelt E. Metabolic remodeling in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4):422-430.
- [8] Katayama M, Wiklander O, Fritz T, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p is elevated in type 2 diabetes and could impair insulin action in human skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2019, 68(3): 515-526.
- [9] Castaño C, Kalko S, Novials A, et al. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(48):12158-12163.
- [10] Yu Y, Du H, Wei S, et al. Adipocyte-derived exosomal mir-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPAR $\gamma$ [J]. *Theranostics*, 2018, 8(8):2171-2188.
- [11] Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2):372-384.
- [12] Wen Z, Li J, Fu Y, et al. Hypertrophic adipocyte-derived exosomal miR-802-5p contributes to insulin resistance in cardiac myocytes through targeting HSP60[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(10):1932-1940.
- [13] Kobayashi Y, Eguchi A, Tempaku M, et al. Circulating extracellular vesicles are associated with lipid and insulin metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(4): E574-E582.
- [14] 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[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(3):397-408.
- [15] Li HP, Fan JH, Zhao YR, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart[J]. *Circ Res*, 2019, 125(12):1106-1120.
- [16] Peterson LR, Gropler RJ. Metabolic and molecular imaging of the diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11):1628-1645.
- [17] de Gonzalo-Calvo D, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, et al. Serum microRNA-1 and microRNA-133a levels reflect myocardial steatosis in uncomplicated type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):47.
- [18] Lee JE, Moon PG, Lee IK, et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles released by adipocytes of otsuka Long-Evans tokushima fatty (OLETF) rats[J]. *Protein J*, 2015, 34(3): 220-235.
- [19] Montgomery MK. Mitochondrial dysfunction and diabetes: Is mitochondrial transfer a friend or foe?[J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8(2):33.
- [20] Zhang H, Liu J, Qu D, et al. Serum exosomes mediate delivery of arginase 1 as a novel mechanism for endothelial dysfunction in diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(29): E6927-E6936.
- [21] Wang X, Huang W, Liu G, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74:139-150.
- [22] Hu J, Wang S, Xiong Z, et al. Exosomal Mst1 transfer from cardiac microvascular endothelial cells to cardiomyocytes deteriorates diabetic cardiomyopathy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11):3639-3649.
- [23] Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, et al. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3):339-351.
- [24] Lyu L, Wang H, Li B, et al. A critical role of cardiac fibroblast-derived exosomes in activating renin angiotensin system in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B):268-279.
- [25] Yang J, Yu XF, 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.
- [26] Zou T, Zhu M, Yc M, et al. MicroRNA-410-5p exacerbates high-fat diet-induced cardiac remodeling in mice in an endocrine fashion[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8780.
- [27] Govindappa PK, Patil M, Garikipati V, et al. Targeting exosome-associated human antigen R attenuates fibrosis and inflammation in diabetic heart[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):2238-2251.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Prattichizzo F, Maccacchione G, Giuliani A, et al. Extracellular

- vesicle-shuttled miRNAs: a critical appraisal of their potential as nano-diagnostics and nano-therapeutics in type 2 diabetes mellitus and its cardiovascular complications[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3):1031-1045.
- [31] Perdomo L, Vidal-Gómez X, Soleti R, et al. Large extracellular vesicle-associated rap1 accumulates in atherosclerotic plaques, correlates with vascular risks and is involved in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(6):747-760.
- [32] Stępień EL, Durak-Kozica M, Kamińska A, et al. Circulating ectosomes: determination of angiogenic microRNAs in type 2 diabetes[J]. *Theranostics*, 2018, 8(14):3874-3890.
- [33] Pofi R, Giannetta E, Galea N, et al. Diabetic cardiomyopathy progression is triggered by miR122-5p and involves extracellular matrix: a 5-year prospective study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(6):1130-1142.
- [34] Tao L, Huang X, Xu M, et al. Value of circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518:110944.
- [35] Wang X, Gu H, Huang W, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10):3111-3128.
- [36] Gan L, Xie D, Liu J, et al. Small extracellular microvesicles mediated pathological communications between dysfunctional adipocytes and cardiomyocytes as a novel mechanism exacerbating ischemia/reperfusion injury in diabetic mice[J]. *Circulation*, 2020, 141(12):968-983.
- [37] Balbi C, Vassalli G. Exosomes: beyond stem cells for cardiac protection and repair[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(11):1387-1399.
- [38] 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.
- [39] Huang G, Garikipati V, Zhou Y, et al. Identification and comparison of hyperglycemia-induced extracellular vesicle transcriptome in different mouse stem cells[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2098.
- [40] Lin Y, Zhang F, Lian XF, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve diabetes mellitus-induced myocardial injury and fibrosis via inhibition of TGF- $\beta$ 1/Smad2 signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol*, 2019, 65(7):123-126.
- ( 收稿:2021-03-04 修回:2021-11-17 )  
( 本文编辑:胡晓静 )

