

外泌体在动脉粥样硬化中的作用

吕桐巍 侯攀 李攀 郭志福

【摘要】 外泌体 (EXO) 是微小的双层脂质囊泡, 可由人体内多种细胞分泌, 其中富含多种分子, 可对人体的多种生理功能进行调控或作为细胞间信号传递的一环。动脉粥样硬化 (AS) 是心脑血管疾病的基本病理基础, 目前已经对我国居民的健康产生了严重威胁。该文介绍 EXO 的特性, 及其在 AS 的发生机制、诊断与治疗方面的研究进展。

【关键词】 动脉粥样硬化; 外泌体; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.006

外泌体 (EXO) 是细胞分泌的细胞外囊泡, 大小为 30~100 nm, 可由不同类型的细胞释放且富含多种生物活性分子。目前已发现 EXO 中的生物活性物质能够利用 EXO 细胞间信号传递功能有效预测动脉粥样硬化 (AS), 抑制 AS 在患者体内的进展。这对于 AS 的预防和治疗有着积极的作用^[1]。

1 EXO概述

细胞膜含有特定膜蛋白的区域内陷形成早期内涵体, 其与细胞内部的蛋白和核酸结合形成晚期内涵体, 并在胞膜中进一步内陷形成腔内囊泡 (ILV)。ILV 进一步发展可最终形成细胞内多囊泡体 (MVB)。MVB 在细胞内部有 2 种结局, 与质膜融合, 通过胞吐作用释放 EXO; 与溶酶体结合并被降解。MVB 分泌过程主要依赖内吞体分选转运复合体 (ESCRT) 完成, 若其耗竭, 则可通过 CD63 等穿膜蛋白介导的非依赖 ESCRT 途径完成^[2-3]。

在细胞外, EXO 通过 3 种机制与靶细胞识别: 与靶细胞膜表面的细胞受体结合、直接与靶细胞膜融合或在靶细胞的内吞作用下直接进入胞内。EXO 分泌过程中获得的与细胞膜成分相似的外膜使其具有高生物相容性和低免疫原性, 是有应用前景的药物载体或实验工具^[4]。EXO 所具有的靶向性及高生物相容性的特点可以降低药物用量或者减少治疗次数, 减少患者在接受治疗时可能产生的不良反应, 有助于提高患者生活质量, 比传统的药物治疗有明显优势。

EXO 通常的内容物有蛋白质、核酸, 包括信使核糖核酸 (mRNA)、微小核糖核酸 (miRNA)、核糖体核糖核酸 (rRNA)、长链非编码核糖核酸 (lncRNA) 和脱氧核糖核酸 (DNA), 其中 lncRNA 是运输的主要 RNA 类型。EXO 富含多种 RNA 是其发挥信号传递和通路调节的物质基础^[3]。

2 EXO与AS发生机制

AS 是复杂的病理变化过程, 血管内皮细胞损伤与功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和表型转换、局部炎症等因素均参与了 AS 的形成。斑块的稳定性在 AS 的进展中十分重要, 急性冠脉综合征、脑血管意外的发生与斑块的稳定性密切相关^[5]。

EXO 可由多种细胞产生, 包括内皮细胞, 平滑肌细胞, 巨噬细胞等。根据细胞来源的不同, EXO 内容物也有所差异, 其对疾病的演变也有不同的作用。

2.1 EXO与血管内皮细胞

在 AS 发展的过程中, 血管内皮是首先受到损伤的部位, 进而产生功能障碍。在这一过程中, 内皮细胞产生的 EXO 进行旁分泌等行为, 调节周围细胞和组织的生理状态, 与 AS 的演变密切相关。

内皮细胞除了产生 EXO, 调节其他细胞内部的生化过程, 还可作为 EXO 的靶点进而调节自身状态, 例如巨噬细胞来源的含有 miR-342-5p 的 EXO 通过抑制内皮细胞蛋白激酶 B (Akt) 信号通路加速血管炎症和 AS, 最终诱导泡沫细胞出现并聚集形成脂纹^[6]。而泡沫细胞产生的 EXO 可以促进血管平滑肌细胞迁移至 AS 斑块上进而导致疾病进展。平滑肌细胞在受到内皮细胞 EXO 刺激后可产生含有 miR-150 的 EXO, 从而调控内皮细胞中血管

作者单位: 200433 上海, 中国人民解放军海军军医大学第一附属医院心内科 (吕桐巍, 李攀, 郭志福); 430070 武汉, 中国人民解放军中部战区总医院心内科 (侯攀)
通信作者: 郭志福, E-mail: guozhifu@126.com

内皮生长因子 A (VEGF-A) 的表达和 Akt 的磷酸化,影响内皮细胞的迁移和增殖^[7]。

因此可以利用内皮细胞 EXO 对于血管重构的重要作用,调控疾病进程,影响 AS 患者预后。已有实验研究证实心肌梗死小鼠给予敲除 *IL-10* 的内皮祖细胞 EXO,可以增加梗死心肌细胞的血供,改善预后^[8]。

2.2 EXO与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞通过表型转化调控 AS 中膜钙化过程,在不同阶段的 AS 具有不同的意义。由血管平滑肌细胞分泌产生的薄纤维帽在 AS 的病变早期容易钙化导致斑块受损,但在晚期由于斑块钙化程度高且范围小,纤维帽的增厚反而有助于维持斑块稳定性。这种双向作用可以通过不同表型的血管平滑肌细胞 EXO 进行调节,血管平滑肌细胞由收缩表型向成骨表型转化是调节血管钙化的重要病理过程^[7]。

血管平滑肌细胞 EXO 中不同的内容物是调节钙化等生理过程的物质基础,不同内容物有不同的调控作用。如含有异常分泌 miRNA 的 EXO 可诱导 Runt 相关转录因子 2 (RUNX2)、Smad1、成骨细胞特异性转录因子 (Osterix)、组织非特异性碱性磷酸酶和促炎性细胞因子等成骨标志物的基因表达,促进钙化形成^[9]。

血管平滑肌细胞还可作为 EXO 靶点,受内容物中不同 miRNA 的调控,其表型或分泌的 EXO 内容物均会产生变化。一些 miRNA (miR-16-5p、miR-17-5p、miR-20a-5p 和 miR-106b-5p) 已被证实慢性肾病患者体循环的 EXO 中减少。这些 miRNA 的靶基因为 *VEGF-A* 和血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2),二者增加 RUNX2 在 S451 位点的磷酸化,进而上调 RUNX2 的转录活性,促进成骨标记基因的转录,加速血管的钙化^[10]。

2.3 EXO与炎症

在 AS 发展过程中,单核细胞和巨噬细胞是主要炎症因子和 EXO 的释放者。多数血管疾病危险因素导致 AS 发生的过程均与单核细胞和巨噬细胞相关。例如吸烟作为 AS 的危险因素,烟草中的尼古丁可以诱导单核细胞产生含有 miR-155 的 EXO,通过靶向 B 淋巴细胞瘤 -2 (BCL2)、髓样细胞白血病 1 (MCL-1)、MMP 组织抑制物金属肽酶抑制因子 3 (TIMP3)、B 淋巴细胞瘤 -6 (BCL6) 和激活核因子 κ B (NF- κ B) 通路,导致内皮细胞功能障

碍,加速 AS 的进展^[11]。

巨噬细胞有 2 种表型 M1 和 M2, M1 具有促炎作用,而 M2 具有抗炎作用,二者相反的作用可以调控 AS 斑块的稳定性。M1 分泌的 EXO 在 AS 早期可以促进脂纹、泡沫细胞生成,导致 AS 的进展;在 AS 晚期发挥促炎作用可以维持斑块厚度,维持斑块稳定性,避免斑块破裂导致的不良结局^[12-13]。M2 分泌的 EXO 在 AS 早期可以阻止泡沫细胞生成、钙化形成等不良现象;在 AS 晚期发挥抗炎作用可导致斑块厚度不稳定,钙化形成减少和斑块破裂,产生不良结局^[14-16]。

2.4 EXO与斑块稳定性

AS 斑块稳定性与多种因素相关,例如炎症的水平、钙化的数量与程度。在斑块发展早期,随着炎症的进展以及不同细胞向损伤处的迁移与增殖,斑块会逐渐增厚变得稳定、范围也会扩大。有研究发现在尼古丁的刺激下,巨噬细胞来源的含有 miR-21-3p 的 EXO 通过靶向 PTEN 通路可以影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移,最终促进 AS 的进展^[17]。这表明 EXO 可以促进 AS 进展,增强斑块稳定性,降低意外事件的发生概率。在 AS 晚期,由于长时间炎症刺激作用,斑块钙化程度会增加,厚度和范围却不再变化。但是斑块的高稳定性也表明血管管腔面积狭窄,增加组织缺血的严重程度及意外事件发生的概率。同时斑块过大会使斑块稳定性下降,大范围纤维帽与周围组织间的应力变大,易造成纤维帽破裂并产生不良结局^[18]。由于斑块稳定性对疾病结局的重要影响,利用 EXO 调控斑块稳定性可以降低患者发生意外事件的概率。

3 EXO对疾病的诊断、治疗及预防

血管损伤后导致 AS 进而产生疾病是心脑血管疾病的常见发病过程。疾病早期可能没有明显的临床表现,易造成医生对患者的误诊漏诊,而常规检测方法仍有一些不足。目前临床上尚无 AS 普适性的生化指标,更多依靠医生的经验来进行确诊。

而利用 EXO 易获取的特性可改善这一现象。从患者血液中分离出 EXO 后,检测 EXO 中 miRNA 水平可以作为有效的辅助确诊手段^[19-20]。如 miR-208 在正常受试者中无法检测到,但在冠状动脉阻塞后 1 h 内的患者体内显著升高,3~4 h 达到峰值,6~12 h 后下降,24 h 时无法检测到。急性冠状动脉阻塞患者中 miR-208a 的检测灵敏度为 90.9%,特异度为 100%,而肌钙蛋白 I 仅在

85% 的患者中可被检测到^[21]。这表明在急性冠状动脉阻塞后的前 4 h 内, miR-208a 的敏感度高于肌钙蛋白 I, 可以更好地预警患者是否会产生不良结局。

EXO 还可以促进患者预后。已知冠状动脉的粥样硬化病变会导致心肌供氧和需氧量的失衡, 进而引起心肌缺血缺氧, 最终导致冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生。EXO 中含有多种物质, 可以传递细胞间交流的信号。利用该特性可以保护心肌细胞, 防止心肌细胞在缺血缺氧的微环境下死亡, 例如含有 miR-214 的 EXO 可以通过下调编码钠/钙交换器 1 的 mRNA 来防止心肌细胞钙过载和细胞死亡; 血管内皮细胞释放含有 miR-144 的 EXO, 通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt 和 p44/p42 促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路等作用增强心肌保护作用^[22]。因此根据 Aurora 等^[22]的研究, 可以将富含以上 miRNA 的 EXO 对患者进行注射给药, 促进患者预后。

在降低心脑血管疾病对我国居民健康损害中, 预防比单纯对疾病进行治疗更加有效。Kruppel 样因子 2(KLF2) 是内皮细胞中抗 AS 信号调节通路中的关键调节因子。内皮细胞转染 KLF2 后能分泌含有 miR-143/145 的 EXO, 可以抑制 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉 AS 病变形; 内皮细胞在 KLF2 基因调控下分泌 EXO, 可调控血管平滑肌细胞的多个靶基因, 进而促进血管平滑肌细胞在 AS 中的表型转化^[23-24]。因此, 在疾病进展早期, 为患者注射含有特定 miRNA 的 EXO, 可阻止疾病进展, 防止血管损伤。

4 工程化 EXO 对 AS 的治疗

虽然 EXO 的提纯、分离等技术目前已非常成熟, 且其具有归巢功能, 已证实非工程化 EXO 在疾病治疗上有很大的潜力, 但动物实验证实, 其靶向性差, 最常用的给药方式为静脉注射, 是非工程化 EXO 的缺陷^[25]。利用工程技术可对 EXO 进行修饰以增强靶向性, 且让其携带标记, 便于临床进行监测。见图 1。

目前, 大多数使 EXO 具有靶向性的方法是使用特定的配体/受体结合策略, 促进 EXO 与靶细胞偶联, 增强内吞作用。已有研究证实, 干细胞表面的某些分子可以在 EXO 的靶向性中发挥作用^[26]。但是单纯利用已有分子难以扩大 EXO 的应用范围,

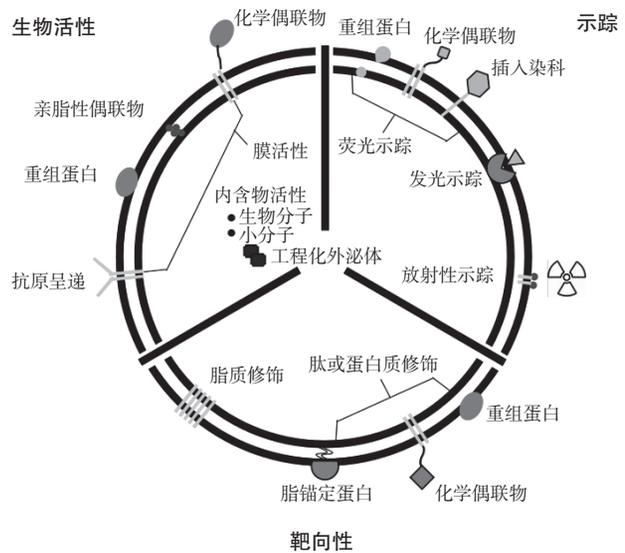


图1 工程化 EXO 多种特性

因此可以利用不同方法对 EXO 膜表面分子进行修饰。常见方法是利用基因工程技术使受体细胞表达特定的蛋白或者多肽, 进而使其分泌靶向特异性 EXO。Liang 等^[27]发现使用 THLG 作为人类表皮生长因子受体 2(HER2) 的配体可以显著增强 EXO 与靶细胞的结合能力, 降低癌细胞的耐药性, 提高抗癌药物的疗效。

利用生物化学工程也可以提高 EXO 的靶向性。一种策略是通过膜融合或疏水插入直接修饰, EXO 的表面特性可以很容易地与嵌入多肽或抗体的脂质体融合。另一种策略是直接使用化学方法将功能配体偶联到 EXO 表面。目前工程化 EXO 仍未在临床应用, 但是已有实验证实乳源性 EXO 可促进糖尿病患者伤口愈合^[28]。

要想将工程化 EXO 真正应用于临床, EXO 的生物安全性也是不可忽视的。EXO 通常在生物体中的结局是与细胞溶酶体融合, 或是在这之前与自噬体融合^[29-30]。工程化 EXO 同样也可继承 EXO 这些特性, 以避免其携带的载荷长时间在靶点外游荡造成难以预知的不良反应。同时还可以反向利用 EXO 结局的机制, 避免其被溶酶体或自噬体吞噬, 延长其在不同环境存在的时间, 进而增强工程化 EXO 及其携带载荷的治疗作用。

工程化 EXO 除了携带具有治疗作用的载荷, 还可以携带信号分子, 促进生物体自身内调节机制以治疗疾病。有不同的研究证实, 患者体内的 EXO 对多种疾病的进展有促进作用, 通过工程化 EXO

拮抗患者体内的 EXO, 包括但不限于促进 EXO 被溶酶体吞噬、抑制患者体内 EXO 的分泌等可以抑制疾病的进展^[31-33]。

工程化 EXO 不仅方便应用, 而且具有可编程性。这对于精准医疗以及个性化医疗有着至关重要的作用。目前我国老龄化人口占比呈上升趋势, 老年人常患有多种疾病, 治疗中更加需要个性化医疗方案。如果使用传统手段进行个性化医疗, 费用是一般收入人群难以承受的。但是利用工程化 EXO 便于编程的特性, 可以使其辅助个性化医疗平价化。工程化 EXO 具有易编程、易给药及靶向性的特性, 可以降低治疗时出现不良反应或其他意外事件的可能性。EXO 中可包含多种内容物来治疗多种疾病, 更加有利于医疗人员制定个性化诊疗方案, 减少可能出现的意外事件。

5 小结

EXO 因为可以在细胞间传递信号的特性, 对于刺激或抑制靶细胞活性、心肌细胞的死亡和保护、血管新生和 AS 都有着特殊的作用, 所以在 AS 进展过程中起重要作用。特别是 EXO 可以无创取样以及良好的生物相容性的特点, 使其在疾病预防、检测以及治疗方面都有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Bellin G, Gardin C, Ferroni L, et al. Exosome in cardiovascular diseases: a complex world full of hope[J]. *Cells*, 2019, 8(2):166.
- [2] Mathieu M, Martin-Jaulat L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1):9-17.
- [3] Abels ER, Breakefield XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3):301-312.
- [4] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478):eaau6977.
- [5] Wang C, Li ZL, Liu YN, et al. Exosomes in atherosclerosis: performers, bystanders, biomarkers, and therapeutic targets[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3996-4010.
- [6] Wei YY, Nazari-Jahantigh M, Chan L, et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2013, 127(15):1609-1619.
- [7] Zhao Y, Li Y, Luo PY, et al. XBP1 splicing triggers miR-150 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells via extracellular vesicles[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28627.
- [8] Yue YJ, Wang CL, Benedict C, et al. Interleukin-10 deficiency alters endothelial progenitor cell-derived exosome reparative effect on myocardial repair via integrin-linked kinase enrichment[J]. *Circ Res*, 2020, 126(3):315-329.
- [9] Kapustin AN, Chatrou MLL, Drozdov I, et al. Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion[J]. *Circ Res*, 2015, 116(8):1312-1323.
- [10] Koide T, Mandai S, Kitaoka R, et al. Circulating extracellular vesicle-propagated microRNA signature as a vascular calcification factor in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(4):415-431.
- [11] Wang C, Liu C, Shi JX, et al. Nicotine exacerbates endothelial dysfunction and drives atherosclerosis via extracellular vesicle-miRNA[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(3):729-742.
- [12] 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.
- [13] Gunassekaran GR, Poongkavithai Vadevoo SM, Baek MC, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages[J]. *Biomaterials*, 2021, 278:121137.
- [14] Wu GH, Zhang JF, Zhao QR, et al. Molecularly engineered macrophage-derived exosomes with inflammation tropism and intrinsic heme biosynthesis for atherosclerosis treatment[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(10):4068-4074.
- [15] He ZW, Wang J, Zhu CH, et al. Exosome-derived FGD5-AS1 promotes tumor-associated macrophage M2 polarization-mediated pancreatic cancer cell proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 548:215751.
- [16] Wang Z, Zhang CJ, Meng JQ, et al. A targeted exosome therapeutic confers both CfDNA scavenging and macrophage polarization for ameliorating rheumatoid arthritis[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(48):e2302503.
- [17] Zhu JM, Liu B, Wang ZY, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(23):6901-6919.
- [18] Hsu JJ, Lim J, Tintut Y, et al. Cell-matrix mechanics and pattern formation in inflammatory cardiovascular calcification[J]. *Heart*, 2016, 102(21):1710-1715.
- [19] Chiva-Blanch G, Suades R, Crespo J, et al. CD3⁺/CD45⁺ and SMA- α ⁺ circulating microparticles are increased in individuals at high cardiovascular risk who will develop a major cardiovascular event[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208:147-149.
- [20] Zhao L, Wang H, Fu J, et al. Microfluidic-based exosome isolation and highly sensitive aptamer exosome membrane protein detection for lung cancer diagnosis[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 214:114487.
- [21] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6):659-666.
- [22] Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca²⁺

- overload and cell death[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1222-1232.
- [23] Sindi HA, Russomanno G, Satta S, et al. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1185.
- [24] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3):249-256.
- [25] Xu M, Feng T, Liu BW, et al. Engineered exosomes: desirable target-tracking characteristics for cerebrovascular and neurodegenerative disease therapies[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18):8926-8944.
- [26] Fernandez-Trillo F, Grover LM, Stephenson-Brown A, et al. Vesicles in nature and the laboratory: elucidation of their biological properties and synthesis of increasingly complex synthetic vesicles[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(12):3142-3160.
- [27] Liang GF, Zhu YL, Ali DJ, et al. Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):10.
- [28] Yan CQ, Chen J, Wang C, et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):214-228.
- [29] Fitzner D, Schnaars M, Van Rossum D, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 3):447-458.
- [30] Mondal J, Pillarisetti S, Junnuthula V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications[J]. *J Control Release*, 2023, 353:1127-1149.
- [31] Liu DA, Tao K, Wu B, et al. A phosphoinositide switch mediates exocyst recruitment to multivesicular endosomes for exosome secretion[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6883.
- [32] Wu B, Liu DA, Guan L, et al. Stiff matrix induces exosome secretion to promote tumour growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3):415-424.
- [33] Mi BB, Chen L, Xiong Y, et al. Osteoblast/osteoclast and immune cocktail therapy of an exosome/drug delivery multifunctional hydrogel accelerates fracture repair[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1):771-782.

(收稿:2023-09-23 修回:2024-03-22)

(本文编辑:洪玮)

=====

(上接第 136 页)

- [27] Sen J, Chung E, Neil C, et al. Antihypertensive therapies in moderate or severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10):e036960.
- [28] Rodríguez-Gabella T, Catalá P, Muñoz-García AJ, et al. Renin-angiotensin system inhibition following transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(5):631-641.
- [29] Chen S, Redfors B, Nazif T, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(8):943-954.
- [30] Stewart RA, Kerr AJ, Cowan BR, et al. A randomized trial of the aldosterone-receptor antagonist eplerenone in asymptomatic moderate-severe aortic stenosis[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(2):348-355.
- [31] Hansson NH, Sörensen J, Harms HJ, et al. Metoprolol reduces hemodynamic and metabolic overload in asymptomatic aortic valve stenosis patients: a randomized trial[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(10):e006557.
- [32] Bang CN, Greve AM, Rossebø AB, et al. Antihypertensive treatment with β -blockade in patients with asymptomatic aortic stenosis and association with cardiovascular events[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12):e006709.
- [33] Saeed S, Mancia G, Rajani R, et al. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers in patients with moderate or severe aortic stenosis: relationship with all-cause mortality[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 298:122-125.
- [34] Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2013, 128(12):1349-1353.
- [35] Amat-Santos IJ, Sánchez-Luna JP, Abu-Assi E, et al. Rationale and design of the Dapagliflozin after Transcatheter Aortic Valve Implantation (DapaTAVI) randomized trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(3):581-588.

(收稿:2023-06-30 修回:2024-02-20)

(本文编辑:王群)