

· 综述 ·

外泌体在糖尿病心肌病中的机制研究进展

吴怀亮, 李维, 冷燕, 夏中元

武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430061

摘要: 糖尿病心肌病随糖尿病发病率的增高而增加,最初表现为心肌纤维化、功能失调性重塑和相关的舒张功能障碍,随后表现为收缩功能障碍,最终表现为临床心力衰竭。外泌体是细胞外膜囊泡的一个亚组,富含多种生物活性脂质、受体、转录因子、表面蛋白、DNA 和非编码 RNA。它们通过从宿主细胞传递生物活性分子来调节受体细胞的生理过程,在介导细胞间信号方面发挥着重要作用。研究表明,来自不同类型心肌细胞的外泌体携带的细胞蛋白和非编码 RNA 在心室肥大等疾病条件下的心脏重塑中具有关键作用。本研究综述外泌体在糖尿病心肌病中的发病机制研究进展。

关键词: 外泌体; 糖尿病心肌病; 发病机制; 微小核糖核酸; 心脏微血管内皮细胞; 心室重塑; 钙黏蛋白

中图分类号: R587.2 R542.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)05-0713-05

Research on mechanism of exosome in diabetic cardiomyopathy

WU Huai-liang, LI Wei, LENG Yan, XIA Zhong-yuan

Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430061, China

Corresponding author: XIA Zhong-yuan, E-mail: xiazhongyuan2005@aliyun.com

Abstract: The incidence of diabetic cardiomyopathy increases with the increasing rate of diabetes mellitus. Diabetic cardiomyopathy is initially characterized by myocardial fibrosis, dysfunctional remodeling and associated diastolic dysfunction, followed by systolic dysfunction, finally leading to clinical heart failure. Exosomes are a subgroup of extracellular vesicles, which are enriched in a variety of bioactive lipids, receptors, transcription factors, surface proteins, DNA and non-coding RNA. They regulate the physiological process of recipient cells by carrying bioactive molecules from host cells and play an important role in mediating intercellular signals. Studies have shown that the cellular proteins and non-coding RNA carried by exosomes from various types of cardiomyocytes play a key role in cardiac remodeling of the patients with ventricular hypertrophy and other diseases. This review summarizes the research progress of exosomes in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.

Keyword: Exosome; Diabetic cardiomyopathy; Research progress; miRNA; Cardiac microvascular endothelial cell; Ventricular remodeling; Cadherin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970722)

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,主要由于胰岛素分泌作用缺陷或胰岛素抵抗所致。全球糖尿病患病率正逐年升高,预计到2030年糖尿病的患病率将上升到10.2%(5.78亿),其中绝大多数为2型糖尿病^[1]。亚洲是新兴糖尿病流行的关键中心,中国是糖尿病患者人数最多的国家。经济发展、现代化、不健康饮食、人口老龄化和久坐的生活方式是导致糖尿病流行加剧的主要因素。糖尿病与多种并发症有关,心血管疾病是糖尿病患者发病率和死亡率的最重要原因^[2]。

糖尿病心肌病(DCM)发生率也在升高,最初表现为单纯的舒张功能障碍,但随着时间的推移,逐渐发展为收缩功能障碍,其特征是各种代谢和神经体液途径紊乱。尽管1型和2型糖尿病的病因不同,但两种疾病都会出现系统性代谢紊乱,如高血糖和血脂异常。因此DCM有共同的病理生理机制,即

代谢紊乱,包括高血糖、血脂异常,其相关的糖毒性、脂毒性和氧化应激等是导致DCM发展的主要病理机制,但目前其潜在的细胞和分子机制仍然未完全阐明^[3]。外泌体是细胞分泌的携带生物学信息的小囊泡,通过内体/质膜途径产生,参与多种生理和病理过程。其具有细胞间通讯功能,可以完成细胞间遗传物质、脂质和蛋白质的交换。研究显示在外泌体参与DCM病理进程^[4]。本文结合最新文献,对外泌体在DCM发病机制中作用及其作为心脏治疗潜在用途的前景进行讨论,本文将分两部分进行讨论即目前DCM发病机制研究概述和外泌体参与其中的进展。

1 DCM发病机制概述

DCM是一种特殊形式的心肌病,其特征是心肌纤维化、

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.05.025

基金项目: 国家自然科学基金(81970722)

通信作者: 夏中元, E-mail: xiazhongyuan2005@aliyun.com

出版日期: 2022-05-20

心肌细胞肥大和凋亡的发生,且不直接归咎于的大血管和微血管并发症。胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高血糖是 DCM 发生的独立危险因素^[5]。左心室肥厚是糖尿病患者常见的结构异常,氧化应激、胰岛素抵抗和高血糖促进某些心肌细胞肥大基因的表达,如胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 受体、 β -肌球蛋白重链以及 B 型脑钠肽等^[6]。研究认为心肌纤维化可能参与心力衰竭和心律失常的发病机制,增加心室硬度和延迟传导。糖尿病心肌纤维化涉及高血糖、脂毒性和胰岛素抵抗对心脏成纤维细胞的影响,直接导致基质分泌增加,并激活心肌细胞、免疫细胞和血管细胞中释放成纤维细胞激活介质的旁分泌信号^[7]。高血糖本身可触发诸多不良后果比如胰岛素抵抗、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 耗竭、AGEs 累积、FFA 氧化变化、钙处理改变、RAAS 激活、活性氧物种 (ROS) 生成、心脏自主神经病变等。在糖尿病的早期阶段,缺乏胰岛素或胰岛素抵抗会导致心肌细胞胰岛素代谢发生改变,心肌细胞通过增加脂肪酸摄入和 β -氧化来维持足够水平的 ATP 生产,然而 β -氧化不能充分代谢掉所有摄入的脂肪酸,导致细胞内脂质积累和脂毒性,细胞内脂肪酸浓度增加和线粒体功能障碍导致 ROS 和活性氮物种 (RNS) 的生成增加,共同增加氧化应激和内质网 (ER) 应激同时抑制自噬。外泌体源性 miRNA 正在成为糖尿病进展的关键调节因子,主要表现在胰腺 β 细胞损伤和胰岛素抵抗方面。晚期糖基化终产物的形成是存在于脂质、蛋白质或糖部分的胺的非酶结合的结果,并导致氧化应激产生,随后产生血栓形成、炎症和纤维化等后果。此外神经激素类物质激活、线粒体氧化应激与功能障碍、钙离子调节障碍与内质网应激等亦参与到 DCM 发病机制中^[8-10]。

2 外泌体参与 DCM 发病机制

外泌体是细胞外双层膜纳米囊泡的一个亚组,富含多种生物活性脂质、受体、转录因子、表面蛋白、DNA 和非编码 RNA。它们通过从宿主细胞传递生物活性分子来调节受体细胞的生理过程,在介导细胞间信号方面发挥着重要作用。在心脏病方面,越来越多的研究表明,外显子携带来自不同类型心脏细胞的细胞蛋白和非编码 RNA,包括心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞、脂肪细胞和干细胞,在心脏肥大、DCM 和心肌梗死等疾病条件下的心脏重塑中起关键作用^[11]。外泌体可能对心肌产生有害或有益的影响,这取决于所含的成分。

2.1 糖尿病外泌体源微小 RNA (miRNA, miR) 失调 某些外泌体源 miRNA 的富集可以调节相关基因,这些基因在糖尿病早期对胰腺 β 细胞稳态具有重要的维持作用。相反,长期暴露于高浓度的葡萄糖和脂肪酸会对这些外源性 miRNA 的表达产生负面影响。外泌体特异性 miRNA 的富集与糖尿病患者的 β 细胞功能失调或损伤有关^[12]。外源性 miRNA 转移是免疫细胞和胰岛素分泌细胞之间的一种通讯方式。研究显示啮齿动物和人类 T 淋巴细胞释放含有 miR-142-3p、miR-142-5p 和 miR-155 的外泌体,这些外泌体可以以活性形式促进 β

细胞凋亡,进一步研究证实 T 淋巴细胞外泌体仅在 β 细胞中触发细胞凋亡和参与趋化因子信号传导的基因表达,包括 Ccl2、Ccl7 和 Cxcl10。这些基因的诱导可能促进免疫细胞的募集,并加剧自身免疫攻击期间的 β 细胞死亡^[13]。Qian 等^[14] 研究发现 M1 巨噬细胞源性外泌体通过靶向 SIRT2 和抑制小鼠 Akt/GSK-3 β / β -连环蛋白途径,通过 miR-212-5p 损害 β 细胞胰岛素分泌。

胰岛素抵抗即靶组织或细胞对胰岛素的敏感性或反应性降低。胰岛素抵抗的过程与胰岛素信号传导缺陷有关,其机制包括炎症、氧化应激和自噬等。研究表明,外泌体中的 miRNA 参与胰岛素抵抗的病理过程^[15-17]。Katayama 等^[18] 发现在 2 型糖尿病患者的外泌体源 miR-20b-5p 高度表达,并通过 AKT 信号调节人类骨骼肌细胞的糖代谢,从而调节胰岛素抵抗的发生。Li 等^[19] 发现在高脂饮食诱导的糖尿病大鼠模型中骨髓巨噬细胞源性外泌体 miR-143-5p 表达显著上调,进而导致 AKT 和 GSK 的磷酸化和糖原合成减少,进一步研究发现其通过抑制 MKP5 参与肝细胞胰岛素抵抗。脂肪组织是一种内分泌器官,通过分泌脂肪因子、激素和外泌体参与能量代谢的管理。研究显示脂肪组织来源的外体 miRNA (miR-29a、miR-34 等),通过抑制 PPAR γ 和 IRS1 或巨噬细胞的 M1 极化影响代谢过程,导致各种组织的胰岛素抵抗^[20-21]。同样聚焦于高脂饮食降低胰岛素敏感性机制研究,Kumar 等^[22] 发现瘦老鼠在服用从高脂饮食诱导的肥胖老鼠或 2 型糖尿病患者的粪便中分离出的外泌体后,会产生胰岛素抵抗,进一步研究,发现外泌体源性磷酸酰胆碱结合并激活 AhR,导致抑制胰岛素信号通路激活所必需的基因的表达,包括 IRS-2 及其下游基因 PI3K 和 Akt。从而证实高脂饮食诱导的外泌体是胰岛素抵抗发生的潜在因素。

2.2 参与微血管内皮细胞损伤与血管生成失调 DCM 以心脏微血管内皮细胞 (CMEC) 损伤和心肌细胞 (CM) 功能障碍为特征。外泌体介导的 CMEC 和 CM 之间的细胞通讯在 DCM 的发病机制中起着新的作用。研究发现内皮特异性 Mst1 转基因小鼠 (Tg-Mst1) 与非转基因 (NTg) 糖尿病小鼠相比,Tg-Mst1 小鼠心脏功能更差,胰岛素抵抗加重。从糖尿病 Tg-Mst1 小鼠分离的 CM 中,Mst1 蛋白含量增加,而 Mst1 mRNA 没有显著变化。在体外,CM 吸收 CMECs 衍生的外泌体,并增加 Mst1 蛋白含量,从而抑制自噬,并增强高糖培养心肌细胞中的细胞凋亡。此外,Mst1 通过减少 Daxx 和 GLUT4 之间的相互作用以及增强 Mst1 和 Daxx 之间的关联来破坏 GLUT4 膜易位,从而抑制糖尿病条件下的葡萄糖摄取。因而证实 CMEC 释放的富含 Mst1 的外泌体在抑制自噬、促进细胞凋亡和抑制糖代谢方面的多效性作用^[23]。心血管生成的失调是糖尿病心血管病的关键原因。Wang 等^[24] 发现,当与成年 GK 大鼠 (一种常用的 2 型糖尿病动物模型) 分离的心肌细胞共同培养时,小鼠心脏内皮细胞 (MCEC) 的增殖和迁移均受到抑制。进一步研究发现外泌体源 miR-320 在受体 MCEC 中功能性下调其靶基因 (IGF-1、Hsp20 和 Ets2),并且 miR-320 的过度表达抑制 MCEC 迁移和导管形成。该研究表明,在 2 型糖尿

病大鼠中,心肌细胞通过 miR-320 的外体转移到内皮细胞中发挥抗血管生成功能。热休克反应是一种公认的细胞内防御机制。热休克反应蛋白的丧失会导致细胞功能障碍和异常。糖尿病心肌细胞可以分泌有害的外泌体,其中 Hsp20 水平明显降低,在特异性过表达 Hsp20 的转基因糖尿病小鼠模型中,发现 Hsp20 的过表达能显著改善 DCM 小鼠的心功能不全,并减少心肌肥大、细胞凋亡、纤维化和微血管生成障碍等^[25]。

2.3 参与 DM 诱导心室重塑 心脏成纤维细胞介导的细胞外基质重塑是糖尿病心肌病发生发展的重要病理基础。内皮细胞是循环和心肌细胞之间的重要屏障,在高糖条件下,来自心脏微血管内皮细胞(CMECs)的外泌体可被心肌细胞吸收,并调节自噬、凋亡和糖代谢。高糖条件下 CMECs 的外泌体富含 TGF- β 1 mRNA,显著促进心成纤维细胞的活化。进一步研究发现高糖条件下来源于 CMECs 的外泌体加重了链脲佐菌素建模小鼠的血管周围和间质纤维化^[26]。程序性细胞死亡 4(PDCD4)是一种新的炎症和凋亡基因,研究显示 PDCD4 的下调改善了 2 型 DCM 大鼠的胰岛素抵抗、心脏重塑和功能障碍,并改善了心肌肥厚、纤维化、炎症和凋亡^[27]。心脏祖细胞衍生的外泌体 miR-21 通过靶向下调 PDCD4 阻止心肌细胞凋亡。利用 CPC 衍生的外泌体修复 miR-21/PDCD4 通路可以保护心肌细胞免受氧化应激相关的凋亡影响^[28]。然而研究发现与非 DCM 病组相比,DCM 组的循环 miR-21 水平显著降低^[29],因此 DM 条件下外泌体 miR-21/PDCD4 信号轴可能参与了 DCM 的胰岛素抵抗和心室重塑。基质金属蛋白酶 9(MMP9)参与基质降解并导致纤维化和心肌细胞解偶联,研究显示运动可增加 db/db 小鼠模型中心肌细胞源性外体 miR-455 和 miR-29b 的水平,并降低 miR-455 和 miR-29b 基因靶点 MMP9 的表达,揭示了干细胞和其他类型细胞(包括心肌细胞)分泌的外体 miRNA 在心脏细胞再生和心脏功能调节中起着重要作用。间接证实了在 DM 条件下细胞源性外体 miR-455 和 miR-29b 的水平下降参与到了 DCM 发病中。当然更多研究有待去进一步揭示。

3 外泌体在糖尿病诊断及治疗中的价值

来自不同类型细胞(包括心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞、脂肪细胞和常驻干细胞)的外泌体携带的细胞蛋白和非编码 RNA 在心脏肥大、DCM 等疾病条件下的心脏重塑中具有关键作用。与蛋白质相比,外泌体 miRNA 更容易提取,并且具有更高的特异性。使用 qRT-PCR 和原位杂交检测外体 miRNA 也比使用抗原-抗体反应检测蛋白质更具特异性和敏感性。基于此其在糖尿病及其并发症诊断潜力得以重视。研究者观察到循环 miRNAs 作为心肌脂肪变性的替代生物标记物的潜力,而心肌脂肪变性是 DCM 的标志之一。研究分析了控制良好的 2 型糖尿病患者血清中心肌细胞源 miRNA 特征,循环 miR-1 和 miR-133a 水平与 2 型糖尿病患者心肌脂肪变性密切相关。与心肌脂肪变性类似,与健康受试者相比,2 型糖尿病患者的 miR-133a 水平升高。动物实验得到了相同

结果,基于此,外泌体源 miR-133a 和 miR-1 是心肌脂肪变性的独立预测因子。结果强调了循环 miRNA 作为亚临床 DCM 诊断工具的价值^[30]。

T-钙黏蛋白(T-cad)是一种糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定的钙黏蛋白,介导脂联素诱导外泌体生物发生和分泌。一项临床研究验证了人类血清中 T-cad 形式的存在,并调查与 2 型糖尿病患者临床参数的相关性。鉴定了 3 种新形式的可溶性 T-cad。它们作为脂联素功能的疾病标志物和/或生物标志物具有重要意义^[31]。外泌体作为 DCM 的一种生物标记物,在疾病检测和预后观察中发挥作用^[32],但无创、低成本、高特异性的临床应用仍然有开发^[33]。

前述外泌体可能对心肌产生有害或有益的影响,这取决于所含的成分,研究表明外源性外泌体治疗 DCM 是可行的^[34-35]。RNA 结合蛋白如人类抗原 R(HuR)是在多种病理生理条件下转录后基因表达控制的关键调节因子,糖尿病对单核细胞/巨噬细胞生物学和功能产生不利影响。研究发现暴露于高糖环境的巨噬细胞产生的外泌体能显著增加成纤维细胞的炎症和促纤维化反应以及小鼠的心脏纤维化,进一步研究发现巨噬细胞 HuR 基因敲除可阻断这一效应。靶向外泌体相关人类抗原 R 可减轻糖尿病心脏纤维化和炎症^[34]。来自干细胞的外泌体成分已被证明有利于心脏的再生潜能。Lin 等^[36]研究发现糖尿病组小鼠 TGF- β 1 和 Smad2 mRNA 及其相关蛋白的表达水平显著升高,间充质干细胞源性外泌体治疗能显著降低其表达水平。间充质干细胞源性外泌体通过抑制 TGF- β 1/Smad2 信号通路减轻糖尿病诱导的心肌损伤和纤维化。miRNA 在糖尿病心脏中的表达发生变化,并非所有在糖尿病心脏中表达改变的 miRNA 在 DCM 中都有重要作用,然而基于 miRNA 功能丧失和功能获得研究的经验证据显示,部分 miRNA 调节 DCM,例如在糖尿病心脏中,心肌细胞衍生的外泌体具有升高的 miR-320 水平,这对心脏有害,外泌体分泌抑制剂如 GW4869 可能是缓解糖尿病心脏外泌体介导的心功能不全的潜在治疗策略^[35]。糖尿病心脏的高血糖调节一些 miRNA 的表达。通过生物计算数据库初步筛选和双荧光素酶分析验证,可以确定 miRNA 的靶分子。靶向外泌体 miRNA 被认为是缓解糖尿病相关心血管疾病的有效治疗措施^[37]。探索 miRNA 的靶点和生物标记物可能为心脏纤维化的发病机制和诊断提供更多信息,并为治疗 DCM 提供新的靶点^[38]。更多研究有待进行以进一步发掘潜在价值。

4 展望

外泌体含有蛋白质、脂质、核酸和其他物质,在介导细胞间信号方面发挥着重要作用。其广泛存在于各种体液中,包括尿液、乳汁、唾液和血清等。体液中的外泌体循环允许它们进入附近或远处的靶细胞,并通过直接融合、内吞和受体配体的结合在有效载荷的传递中发挥作用。外泌体的研究最初比较集中于疾病诊断和监测,随着研究深入,人为外源性调控外泌体介导的病理生理机制,为糖尿病相关心血管并发症治疗

带来了新思路^[39-40]。其在 DCM 发病机制中的作用和无创、高效的临床运用价值有待进一步挖掘。

参考文献

- [1] Lemieux I. Reversing type 2 diabetes; the time for lifestyle medicine has come! [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):1974.
- [2] Verma AK, Goyal Y, Bhatt D, et al. A compendium of perspectives on diabetes: a challenge for sustainable health in the modern era [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:2775-2787.
- [3] Tan Y, Zhang ZG, Zheng C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):585-607.
- [4] Salem ESB, Fan GC. Pathological effects of exosomes in mediating diabetic cardiomyopathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998:113-138.
- [5] Jia GH, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1):21-28.
- [6] 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.
- [7] Tuleta I, Frangogiannis NG. Fibrosis of the diabetic heart: clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176:113904.
- [8] Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3):375-415.
- [9] Kaludercic N, di Lisa F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:12.
- [10] Dia MY, Gomez L, Thibault H, et al. Reduced Reticulum-mitochondria Ca²⁺ transfer is an early and reversible trigger of mitochondrial dysfunctions in diabetic cardiomyopathy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6):74.
- [11] Nguyen BY, Azam T, Wang X. Cellular signaling cross-talk between different cardiac cell populations: an insight into the role of exosomes in the heart diseases and therapy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(4):H1213-H1234.
- [12] Pfeifer P, Werner N, Jansen F. Role and function of microRNAs in extracellular vesicles in cardiovascular biology [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:161393.
- [13] Guay C, Kruit JK, Rome S, et al. Lymphocyte-derived exosomal microRNAs promote pancreatic β cell death and may contribute to type 1 diabetes development [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2):348-361.e6.
- [14] Qian B, Yang Y, Tang NY, et al. M1 macrophage-derived exosomes impair beta cell insulin secretion via miR-212-5p by targeting SIRT2 and inhibiting Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway in mice [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(9):2037-2051.
- [15] Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues [J]. *Nature*, 2017, 542(7642):450-455.
- [16] Aswad H, Forterre A, Wiklander OPB, et al. Exosomes participate in the alteration of muscle homeostasis during lipid-induced insulin resistance in mice [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2155-2164.
- [17] Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents [J]. *Metabolism*, 2021, 125:154892.
- [18] Katayama M, Wiklander OPB, 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.
- [19] Li LF, Zuo HY, Huang XQ, et al. Bone marrow macrophage-derived exosomal miR-143-5p contributes to insulin resistance in hepatocytes by repressing MKP₅ [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(12):e13140.
- [20] Liu T, Sun YC, Cheng P, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(2):352-358.
- [21] Pan Y, Hui XY, Hoo RLC, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2):834-849.
- [22] Kumar A, Sundaram K, Mu JY, et al. High-fat diet-induced upregulation of exosomal phosphatidylcholine contributes to insulin resistance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):213.
- [23] Hu JQ, Wang SJ, Xiong ZY, 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.
- [24] Wang XH, Huang W, Liu GS, 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.
- [25] Wang XH, Gu HT, 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.
- [26] Zhang Y, Zhu ZR, Wang TT, et al. TGF- β 1-containing exosomes from cardiac microvascular endothelial cells mediate cardiac fibroblast activation under high glucose conditions [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(6):693-699.
- [27] Zhang J, Zhang M, Yang Z, et al. PDCD4 deficiency ameliorates left ventricular remodeling and insulin resistance in a rat model of type 2 diabetic cardiomyopathy [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e001081.
- [28] Xiao J, Pan Y, Li XH, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4 [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6):e2277.
- [29] Tao LC, Huang XL, Xu M, et al. Value of circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518:110944.
- [30] 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.

- Chen WC, Zhou HY, Liu GZ, et al. The diagnosis value of contrast-enhanced ultrasound with magnetic resonance maging in morbidly adherent placenta [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2017, 17(6): 916-919.
- [24] 何雪冬, 朱赛华, 何美娥. 胎盘植入产后超声监测及临床诊治分析[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2013, 10(10): 58-62.
- He XD, Zhu SH, He ME. Ultrasound monitoring and clinical diagnosis and treatment after placenta implantation [J]. *Chin J Med Ultrasound Electron Ed*, 2013, 10(10): 58-62.
- [25] 方莉. 胎盘滞留患者行彩色多普勒超声诊断的临床价值分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(12): 2826.
- Fang L. Clinical value analysis of color Doppler ultrasound diagnosis in patients with placental retention [J]. *Mod Diagn Treat*, 2014, 25(12): 2826.
- [26] 吴莉莉, 吕燕, 沈悦. 超声评估心肌做功指数和血流频谱对胎儿生长受限及妊娠结局的预测价值[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(8): 1039-1044.
- Wu LL, Lyu Y, Shen Y. Ultrasound evaluation of MPI and related blood flow spectrum in fetal growth restriction and pregnancy outcome [J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(8): 1039-1044.
- [27] 吴慧捷. 新生儿脐血气分析在胎儿窘迫预后中的临床应用[D]. 恩施: 湖北民族大学, 2019.
- Wu HJ. Clinical application of neonatal cord blood gas analysis in the prognosis of fetal distress [D]. Enshi: Hubei University for nationalities, 2019.
- [28] 杜惠霞. 胎儿宫内缺氧辅以胎儿脐血流指标超声监测的意义探究[J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(11): 185, 188.
- Du HX. Significance of fetal intrauterine hypoxia combined with fetal umbilical cord blood flow index ultrasonic monitoring [J]. *Medical dietotherapy and health*, 2020, 18(11): 185, 188.
- [29] Eslamian L, Tooba K. Doppler findings in intrapartum fetal distress [J]. *Acta Med Iran*, 2011, 49(8): 547-550.
- [30] 楚静. 宫内窘迫诊断中彩色多普勒超声检测胎儿脐血流的价值[J]. *中外女性健康研究*, 2019(9): 187-188.
- Chu J. Value of color Doppler ultrasound in detecting fetal umbilical cord blood flow in the diagnosis of intrauterine distress [J]. *Chinese and Foreign Women's Health Research*, 2019(9): 187-188.
- [31] 陈燕红, 张金艳. 超声动态检查在实行阵痛分娩产程中的应用效果观察[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(17): 2633-2634.
- Chen YH, Zhang JY. Observation on the application effect of ultrasonic dynamic examination in labor process of labor with labor pains [J]. *J Med Theory Pract*, 2018, 31(17): 2633-2634.
- 收稿日期: 2021-10-31 修回日期: 2021-11-25 编辑: 王宇

(上接第 716 页)

- [31] Fukuda S, Kita S, Miyashita K, et al. Identification and clinical associations of 3 forms of circulating T-cadherin in human serum [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5): 1333-1344.
- [32] Tao LC, Shi J, Yang XY, et al. The exosome: a new player in diabetic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(1): 62-67.
- [33] Vitorino R, Ferreira R, Guedes S, et al. What can urinary exosomes tell us? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(7): 3265-3283.
- [34] Govindappa PK, Patil M, Garikipati VNS, et al. Targeting exosome-associated human antigen R attenuates fibrosis and inflammation in diabetic heart [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2238-2251.
- [35] Sahoo S, Emanuela C. Exosomes in diabetic cardiomyopathy: the next-generation therapeutic targets? [J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 2829-2831.
- [36] 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- β 1/Smad2 signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2019, 65(7): 123-126.
- [37] Zhao SM, Wang HQ, Xu HQ, et al. Targeting the microRNAs in exosome: a potential therapeutic strategy for alleviation of diabetes-related cardiovascular complication [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105868.
- [38] Jin ZQ. microRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105941.
- [39] Wang C, Li ZL, Liu YN, et al. Exosomes in atherosclerosis: performers, bystanders, biomarkers, and therapeutic targets [J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3996-4010.
- [40] 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.
- 收稿日期: 2021-09-29 修回日期: 2021-11-29 编辑: 李方