

外泌体在静脉血栓治疗中的机制与应用进展

朱恩鹏^{1,2,3}, 尹姣姣^{1,2,3}, 马登琴¹, 哈小琴^{3*}

(1. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃 兰州 730030;

2. 甘肃省妇幼保健院, 甘肃 兰州 730050;

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃 兰州 730050)

【摘要】 外泌体作为天然纳米级囊泡, 凭借其低免疫原性、生物屏障穿透能力及载物多样性等特点, 在静脉血栓栓塞症的治疗中展现出突破性潜力。本综述系统阐述外泌体在静脉血栓形成中的调控机制, 包括表面分子介导的血栓启动与放大、核酸物质调控的凝血-炎症网络、免疫细胞交互与血栓微环境重塑、影响内皮细胞与促进纤溶; 以及外泌体治疗静脉血栓的应用进展, 包括天然外泌体的优劣势、工程化改造的新突破、智能输送系统的创新以及临床转化中的挑战, 为未来治疗静脉血栓提供新思路。

【关键词】 外泌体; 静脉血栓; 治疗; 临床转化

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 04-0021-06

Advances in mechanisms and applications of exosomes in treatment of venous thrombosis

Zhu Enpeng^{1,2,3}, Yin Jiaojiao^{1,2,3}, Ma Dengqin¹, Ha Xiaoqin^{3*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu, China;

2. Gansu Provincial Maternal and Child Care Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China;

3. The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu, China)

【 Abstract 】 Exosomes, as natural nanoscale vesicles, demonstrate breakthrough potential in the treatment of venous thromboembolism (VTE) due to their low immunogenicity, ability to penetrate biological barriers, and diverse cargo. This review systematically elucidates the regulatory mechanisms of exosomes in venous thrombosis formation, including surface molecule-mediated thrombus initiation and amplification, nucleic acid-mediated regulation of coagulation-inflammation networks, immune cell interactions, and the remodeling of the thrombus microenvironment, effects on endothelial cells, and promotion of fibrinolysis. It also covers the advancements in the application of exosomes in treating venous thrombosis, including the advantages and disadvantages of natural exosomes, breakthroughs in engineered modifications, innovations in intelligent delivery systems, and challenges in clinical translation. This provides new perspectives for future treatments of venous thrombosis.

【 Keywords 】 Exosomes; Venous thrombosis; Treatment; Clinical translation

收稿日期: 2025-06-20; 修回日期: 2025-10-14

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (25JRR4424); 甘肃省卫生健康行业科研项目 (GSWSKY2025-67)

通信作者: 哈小琴 (1968-), 女, 甘肃陇南人, 教授, 主要从事脐带间充质干细胞治疗糖尿病和高原病的机制研究,

E-mail: haxiaoqin2014@163.com

0 前言

静脉血栓栓塞症 (Venous Thromboembolism, VTE) 是第三种最常见的心血管疾病, 影响约 5% 的人口^[1]。静脉血栓形成通常表现为下肢深静脉血栓形成或肺栓塞。许多 VTE 患者需要长期抗凝治疗, 导致出血风险增高。外泌体作为细胞间通信的关键信使, 承载并传递细胞来源的复杂信息, 为疾病治疗提供了前所未有的“窗口”。外泌体凭借其精准的靶向性、低免疫原性、多机制协同治疗的潜力, 以及作为高效药物递送系统的能力, 为静脉血栓的治疗提供了新的方向和策略。本综述收集近几年的相关研究数据, 分析总结了外泌体治疗静脉血栓的机制及其前沿应用, 旨在为未来治疗血栓提供新的思路。

1 外泌体与静脉血栓

1.1 静脉血栓形成的发病机制与临床困境

静脉血栓形成的核心病理机制遵循 Virchow 三要素: 血管内皮损伤、血流淤滞及血液高凝状态。目前临床常规治疗依赖抗凝药物如肝素、华法林, 和溶栓剂如组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-

type Plasminogen Activator, tPA)、尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase-type Plasminogen Activator, uPA) 等, 但这些药物存在出血风险高、治疗时间窗窄和半衰期短等局限。VTE 发病率为 115~269 例/10 万人年, 全球每年 VTE 发病人数超过 1 000 万, 且发病率呈显著上升趋势^[2-3]。因此, 开发兼具靶向性、高效性和安全性的新型血栓治疗策略迫在眉睫。

1.2 外泌体的生物学特征

外泌体是直径 30 ~ 150 nm 的脂质双层囊泡, 由细胞内多泡体与质膜融合后释放至细胞外环境。几乎所有类型的细胞均可分泌外泌体, 其携带蛋白质、脂质、核酸等多种生物活性物质, 介导细胞间通讯。外泌体表面存在特异性标记蛋白如 CD63、CD81、CD9、TSG101 和 ALIX^[4-5], 这些分子可作为外泌体分离纯化的识别标志。外泌体具有低免疫原性、高生物相容性以及穿越生物屏障的能力, 使其成为理想的药物递送载体。与合成纳米载体相比, 外泌体的天然起源赋予其更长的血液循环半衰期和更好的组织靶向性, 为静脉血栓疾病的治疗提供了新策略。不同来源外泌体在血栓治疗中的应用特点见表 1。

表 1 不同来源外泌体在血栓治疗中的应用特点
Table 1 Application characteristics of exosomes from different sources in thrombosis treatment

来源	核心优势	潜在局限	代表活性成分	作用机制
间充质干细胞	强抗炎、促修复特性	规模化生产难度高	miR-146a, TSG-6	抑制炎症因子释放, 促进巨噬细胞向 M2 型极化 ^[6]
植物 (桑叶等)	低成本、高安全性、“药食同源”特性	靶向性需人工修饰	天然抗氧化物质	清除活性氧, 重塑静脉微环境 ^[7]
血小板	天然血栓靶向能力	可能激活凝血系统	P-选择素, 整合素	靶向结合活化血小板, 富集于血栓部位 ^[8]
癌细胞	高侵袭性、研究价值突出	促血栓形成风险	整合素 $\beta 2$, 组织因子	激活血小板聚集, 形成“促血栓生成微环境” ^[9]
脂肪干细胞	抗炎特性	规模化生产难度高	miR-483-5P	靶向 MAPK1 调控下游 DRP1-NLRP3 的表达而发挥抗炎作用 ^[10]

miR-146a: 微小核糖核酸-146a, microRibonucleic Acid-146a; TSG-6: 肿瘤坏死因子刺激基因-6, Tumor Necrosis Factor-Stimulated Gene-6; miR-483-5P: 微小核糖核酸-483-5p, microRibonucleic Acid -483-5p; MAPK1: 丝裂原活化蛋白激酶 1, Mitogen-Activated Protein Kinase 1; DRP1-NLRP3: DRP1 蛋白和 NLRP3 炎症小体信号通路, Dynamin-Related Protein 1-NACHT、LRR and PYD Domains-Containing Protein 3。

2 外泌体在静脉血栓形成中的关键机制

2.1 表面分子介导的血栓启动与放大

外泌体表面蛋白在血栓启动中扮演关键角色。整合素 $\beta 2$ 是外泌体促血栓效应的核心分子, 在癌症相关血栓形成中, 肺部间质巨噬细胞分泌的携带

整合素 $\beta 2$ 的外泌体, 通过与血小板表面糖蛋白 GPIb 特异性结合, 直接激活血小板聚集, 形成“促血栓生成微环境”^[9]。这种效应在胰腺癌患者中尤为显著, 其血浆外泌体整合素 $\beta 2$ 水平与血栓发生率呈正相关关系。此外, 肿瘤外泌体高表达的组织因子可通过激活凝血因子 VII 启动外源性凝

血途径^[11]。乳腺癌来源外泌体还能诱导血小板 P-选择素表达上调, 促进血小板-白细胞聚集体形成, 加剧血管内凝血级联反应^[12]。其作用机制概况见图 1。

2.2 核酸物质调控的凝血-炎症网络

外泌体内含的核酸物质 (尤其是 miRNA) 通过表观遗传学调控影响血栓形成。

血小板来源外泌体携带的 miR-223 可抑制内皮细胞 ICAM-1 表达, 减轻血栓部位炎症反应^[13], 但该分子在糖尿病合并缺血性脑卒中却表现出促血栓形成作用^[14], 提示其功能具有环境依赖性。血小板来源的外泌体过表达 miR-25-3p 可减轻 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠模型中氧化性低密度脂蛋白诱导的冠状动脉血管内皮细胞炎症^[15]。

间充质干细胞外泌体富含 miR-146a, 通过靶向 TRAF6/IRAK1 轴抑制 NF- κ B 通路, 降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放, 减轻血栓相关炎症损伤^[16]。肺癌来源外泌体中的环状泛素特异性蛋白酶 7 可抑

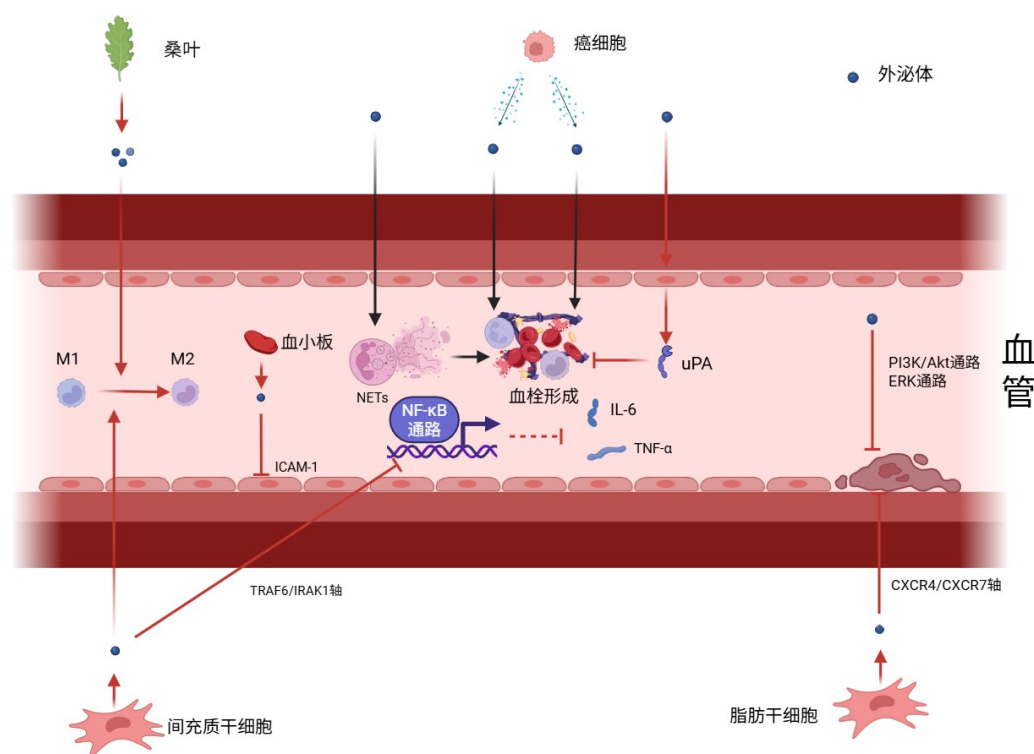
制 CD8⁺ T 细胞分泌 TNF- α 和 IFN- γ , 削弱免疫监视功能, 间接促进高凝状态^[17]。

值得注意的是, 外泌体 miRNA 的功能具有双重性: 同一 miRNA 在不同病理环境下可能发挥相反的调控作用。例如, 外泌体 miR-23a-3p 在动脉粥样硬化中通过激活 MAPK 途径加重内皮炎症, 而在缺血再灌注损伤中却表现出心脏保护作用^[18-19]。

2.3 免疫细胞交互与血栓微环境重塑

2.3.1 巨噬细胞极化

M1 型和 M2 型巨噬细胞在深静脉血栓的形成和消退过程中扮演着截然不同又紧密关联的角色。简单来说, M1 型巨噬细胞主要“促炎促血栓”, 而 M2 型巨噬细胞则倾向于“抗炎促消退”。桑叶外泌体 (Mulberry Leaf Exosome, MLE) 能有效促进巨噬细胞从促炎 M1 型向修复 M2 型转化, 上调 CD163 的表达, 降低血栓形成部位的炎症反应。研究表明, 经五元环肽, 即环状精氨酸-甘氨酸-天



红色线表示抑制血栓生成, 黑色线表示促进血栓生成。M1: M1 型巨噬细胞, M1 Macrophage; M2: M2 型巨噬细胞, M2 Macrophage; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1, Intercellular Adhesion Molecule-1; NETs: 中性粒细胞胞外陷阱, Neutrophil Extracellular Traps; NF- κ B 通路: 核因子 κ B 信号通路, Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B cells Signaling Pathway; TRAF6/IRAK1 轴: 肿瘤坏死因子受体相关因子 6/白细胞介素-1 受体相关激酶 1 信号轴, Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor 6/Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1 Axis; IL-6: 白介素-6, Interleukin-6; uPA: 尿激酶型纤溶酶原激活剂, Urokinase-type Plasminogen Activator; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α , Tumor Necrosis Factor- α ; PI3K/AKT 通路: 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Signaling Pathway; ERK 通路: 细胞外信号调节激酶通路, Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway; CXCR4/CXCR7 轴: CXC 趋化因子受体 4 型/CXC 趋化因子受体 7 型信号轴, C-X-C Chemokine Receptor Type 4/C-X-C Chemokine Receptor Type 7 Axis。

图 1 外泌体作用于静脉血栓机制图

Figure 1 Mechanisms of exosomes in venous thrombosis

冬氨酸[cyclo(Arg-Gly-Asp), cRGD]多肽修饰的MLE负载uPA (uPA/MLE@cRGD)处理的静脉血栓中M2型巨噬细胞比例较对照组提高8.7%^[7]。

2.3.2 中性粒细胞胞外陷阱 (Neutrophil Extracellular Traps, NETs)

NETs的形成是中性粒细胞一种特殊的细胞死亡方式,其DNA纤维网能够提供支架,促进血小板的黏附与活化;其携带的组蛋白和中性粒细胞弹性蛋白酶等成分本身具有细胞毒性和促凝活性。研究表明,在葡聚糖硫酸钠诱导的炎性肠病小鼠中,中性粒细胞胞外陷阱的形成显著增加,富含LINC00668的外泌体与中性粒细胞弹性蛋白酶以序列特异性的方式相互作用,促进中性粒细胞弹性蛋白酶从胞浆颗粒移位到细胞核,从而诱导NETs释放和血栓形成^[20]。

2.3.3 T细胞功能抑制

T细胞在静脉血栓的发生发展中扮演着活跃的角色,它们通过介导炎症反应、直接促凝、与其他免疫细胞相互作用等多种方式参与其中。这打破了传统观念的局限,揭示了静脉血栓是一种与免疫密切相关的“血栓炎症性疾病”。例如:肿瘤来源的外泌体携带程序性死亡配体1,它与T细胞上的程序性细胞死亡蛋白1结合,抑制局部和全身的免疫反应^[21],间接支持了血栓持续存在。这种免疫调节形成“凝血-炎症恶性循环”:血栓形成引发局部炎症,炎症反应又进一步激活凝血系统,而外泌体在此循环中充当关键的“信息传递者”。

2.4 影响内皮细胞与促进纤溶

2.4.1 保护内皮与促进内皮修复

外泌体中的miRNA(如miR-126, miR-21)和蛋白质可激活内皮细胞的生存信号通路(如PI3K/Akt, ERK),抑制凋亡相关通路(如caspase),保护内皮细胞免受血栓形成过程中炎症因子、缺氧等造成的损伤^[22-23]。外泌体可传递促血管生成和修复相关的因子(如VEGF, FGF, Angiopoietin-1相关的miRNA或蛋白),刺激内皮细胞增殖、迁移和管腔形成,加速受损内皮层的修复,恢复其正常的抗血栓功能^[24]。通过调节内皮型一氧化氮合酶表达和活性,增加一氧化氮生成,改善内皮依赖性血管舒张功能,抑制血小板活化和白细胞黏附^[25]。

2.4.2 促进纤溶功能

外泌体携带的分子可以刺激内皮细胞或循环细胞增加纤溶酶原激活物(如tPA)的表达和释放,或抑制纤溶酶原激活物抑制物-1的活性,从而促进纤溶酶生成,加速纤维蛋白凝块的溶解^[26]。某些外

泌体或其内容物可能具有直接或间接激活纤溶酶原转化为纤溶酶的能力。

3 外泌体在静脉血栓治疗中的应用策略

3.1 天然外泌体的治疗潜力

天然来源的外泌体凭借其固有的生物活性,在血栓治疗中展现出独特优势。

脂肪干细胞(Adipose-Derived Stem Cells, ADSC)来源的外泌体高表达基质细胞衍生因子-1 α (Stromal Cell-Derived Factor-1 α , SDF-1 α),通过激活CXCR4/CXCR7轴募集内源性修复细胞,促进血管新生与组织修复。在心肌缺血模型中,与模型对照组相比,工程化ADSC外泌体治疗使血管密度增加1.7倍,并使心肌细胞凋亡率降低64%^[27]。虽然该研究聚焦心脏修复,但其揭示的促进血管再生的机制在静脉血栓后血管再通中也有很好的借鉴意义。

西南大学陆飞团队^[7]开发的MLE具有显著抗氧化特性。其表面富含的天然多酚类物质能有效清除活性氧,减轻氧化应激损伤。更重要的是,MLE生产成本仅为哺乳动物细胞外泌体的1/10,且无血清携带病原体风险,符合“药食同源”理念。

血小板具有天然的血栓靶向能力,其分泌的外泌体表面保留P-选择素等黏附分子,可特异性结合血栓部位活化的内皮细胞和血小板,是理想的药物递送“载体平台”^[8]。

3.2 工程化改造策略

通过基因工程和化学修饰手段,可优化外泌体的靶向性和治疗效果(见表2)。陆飞团队^[7]开发的uPA/MLE@cRGD是工程化植物外泌体的典范。该体系通过cRGD肽修饰MLE,使其特异性结合血栓部位活化血小板的 α IIB β 3受体。体外实验证实,cRGD修饰使外泌体在活化血小板周围的聚集量提高3倍以上。在股静脉血栓模型中,uPA/MLE@cRGD实现血栓近乎完全溶解,而游离uPA组仍有残余血栓^[7]。

3.3 智能递送系统的创新

为克服外泌体静脉注射后易被肝脏清除的难题,新型响应性递送系统应运而生。

超声靶向递送:武汉大学团队设计了一种搭载ADSC外泌体的靶向纳米泡(TNBCD81-cRGD)。该纳米泡以全氟丙烷(C₃F₈)为气核,表面共价结合靶向肽cRGD和外泌体锚定抗体(抗CD81)。在低强度脉冲超声触发下,纳米泡在梗死区定向爆破释放外泌体。活体成像显示,与未修饰靶向配体(cRGD)和未采用超声触发的游离ADSC外

表 2 外泌体工程化改造策略及其在血栓治疗中的应用

Table 2 Engineering modification strategies for exosomes and their applications in thrombosis treatment			
改造策略	技术方法	代表性研究成果	治疗效果
表面修饰靶向肽	cRGD 肽偶联 (靶向活化血小板)	桑叶外泌体 uPA/MLE@cRGD	血栓靶向能力达 74.3%, 溶栓效率较游离 uPA 提高 3 倍 ^[7]
装载治疗性药物	电穿孔/冻融法载 uPA、tPA 等溶栓剂	负载 uPA 的桑叶外泌体	延长 uPA 半衰期至 4 h, 减少给药频率 ^[7]
过表达功能蛋白	慢病毒转染上调 SDF-1α 表达	高表达 SDF-1α 的 ADSC 外泌体	促进内源性干细胞归巢, 加速血管再生 ^[27]
膜融合技术	与合成脂质体融合增强稳定性	pH 响应导电水凝胶	实现二甲双胍与外泌体的智能控释 ^[28]

cRGD: 环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸, cyclic Arginine-Glycine-Aspartic Acid Peptide; uPA: 尿激酶型纤溶酶原激活剂, urokinase-type Plasminogen Activator; tPA: 组织型纤溶酶原激活剂, tissue-type Plasminogen Activator; MLE: 桑叶外泌体, Mulberry Leaf Exosome; SDF-1α: 基质细胞衍生因子-1α, Stromal Cell-Derived Factor-1α; ADSC: 脂肪干细胞, Adipose Derived Stem Cells。

泌体静脉注射策略相比, 该靶向纳米泡递药系统使心脏外泌体摄取量增加 5.8 倍, 滞留时间延长至 72 h^[27]。

水凝胶控释系统: 暨南大学团队开发了可注射的 pH 响应导电水凝胶, 将二甲双胍与间充质干细胞外泌体共装载于 OHA/Col-CDH/MWCNT 支架中^[28]。在心肌缺血再灌注损伤区域, 酸性微环境触发水凝胶智能释放治疗因子, 协同改善心电传导和促进血管新生。该技术同样适用于静脉血栓的局部微环境调控。

仿生双修饰系统: 西南大学 uPA/MLE@cRGD^[7]平台融合了植物外泌体的低毒性与 cRGD 肽的靶向

性, 其流体力学粒径约 119.4 nm, 多分散指数仅 0.174, 符合理想纳米药物载体标准。

4 挑战与未来方向

4.1 临床转化瓶颈与对策

尽管外泌体治疗前景广阔, 其临床转化仍面临多重挑战 (见表 3)。特别值得关注的是, 外泌体的双重角色使安全性评估复杂化。例如, 肿瘤来源外泌体本身可能携带促凝物质 (如整合素 β2), 在治疗应用中需严格排除。此外, 外泌体作为药物载体的长期体内命运仍有待阐明, 包括其生物分布、代谢途径和潜在免疫毒性等。

表 3 外泌体治疗静脉血栓临床转化的主要挑战与应对策略

Table 3 Key challenges and strategies in the clinical translation of exosome therapy for venous thrombosis			
挑战类别	具体问题	潜在解决方案	研究进展
生产工艺	规模化扩增困难、产量低	生物反应器三维培养、植物外泌体开发	桑叶外泌体实现公斤级原料提取
质量控制	异质性大、标准化缺失	微流控分选技术、多参数质控标准	CD63 ⁺ /CD81 ⁺ 比率作为关键质控指标
靶向精准性	非特异性器官滞留	双重靶向修饰 (如 cRGD+超声)	TNBCD81-cRGD 靶向纳米泡可将 ADSC 外泌体的心脏靶向摄取效率提升 5.8 倍
安全性评价	长期生物分布未知、促瘤风险	基因编辑敲除致癌 miRNA、增强免疫原性监测	临床前研究显示桑叶外泌体无致癌性

cRGD: 环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸, cyclic Arginine-Glycine-Aspartic Acid Peptide; ADSC: 脂肪干细胞, Adipose Derived Stem Cells。

4.2 新兴技术融合方向

多组学整合分析: 结合外泌体转录组、蛋白质组与代谢组数据, 发现分子标志物, 助力于早期诊断, 阐释病理新机制, 揭示治疗靶点, 构建调控网络, 梳理复杂互作。例如, 西安交大的研究团队通过对 680 例骨折患者血浆进行代谢组学分析, 找到了一个由 9 种血浆代谢物 (包括十六烷二酸、丙酮酸、左旋肉碱等) 组成的预测模型, 对创伤后深静

脉血栓展现出良好的预测能力^[29]。

人工智能辅助设计: 利用深度学习预测最佳靶向肽-外泌体组合, 优化药物装载方案。如通过神经网络分析外泌体表面蛋白构象, 指导 cRGD 修饰位点选择, 避免功能结构域遮挡。

器官芯片与类器官模型: 在仿生微系统中模拟血栓微环境, 评估外泌体疗效。血管芯片可实时观测外泌体与内皮细胞、血小板的相互作用, 加速治

疗方案的临床前筛选。

多功能集成平台：开发“诊断—治疗一体化”外泌体系统。如整合血栓靶向肽、造影剂 ($\text{Gd}^{3+}/\text{Fe}_3\text{O}_4$) [30] 和溶栓药物，实现血栓的精准定位与同步治疗。

5 总结与展望

外泌体作为天然的“生物信息胶囊”，在静脉血栓治疗领域展现出巨大潜力。通过深入解析其介导血栓形成的关键机制——表面分子介导的血栓启动、核酸物质调控的凝血—炎症网络以及免疫细胞交互驱动的微环境重塑，已开发出多种工程化改造策略和智能递送系统。特别是植物源外泌体（如MLE）和干细胞外泌体的应用，为血栓治疗提供了更安全、高效的解决方案。

未来研究应着力于建立标准化的外泌体生产与质控体系，推进靶向递送系统的临床转化，并深入开展基于多组学的机制研究。随着纳米技术、合成生物学和人工智能等领域的深度融合，外泌体有望成为静脉血栓治疗的“颠覆性工具”，最终实现从“被动抗凝”到“主动修复”的范式转变。正如陆飞团队所展示的“药食同源”植物外泌体策略，这种跨界融合思维将为解决血栓这一古老疾病带来全新突破。

参考文献

- [1] DUFFETT L. Deep venous thrombosis[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2022, 175(9): ITC129-ITC144.
- [2] WENDELBOE A M, RASKOB G E. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(9): 1340-1347.
- [3] RASKOB G E, ANGCHAIKUSIRI P, BLANCO A N, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2014, 34(11): 2363-2371.
- [4] VAN NIEL G, D' ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(4): 213-228.
- [5] ISAAC R, REIS F C G, YING W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(9): 1744-1762.
- [6] LIU Y, ZENG R, WANG Y, et al. Mesenchymal stem cells enhance microglia M2 polarization and attenuate neuroinflammation through TSG-6[J]. *Brain Research*, 2019, 1724: 146422.
- [7] GUAN P, YUAN C, LI J, et al. Delivering urokinase-type plasminogen activator using mulberry leaf exosomes enables thrombolysis and remodeling of venous microenvironments[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282 (Pt 2): 136866.
- [8] VAN DER MEIJDEN P E J, HEEMSKERK J W M. Platelet biology and functions: New concepts and clinical perspectives[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, 16(3): 166-179.
- [9] LUCOTTI S, OGITANI Y, KENIFIC C M, et al. Extracellular vesicles from the lung pro-thrombotic niche drive cancer-associated thrombosis and metastasis via integrin beta 2[J]. *Cell*, 2025, 188(6): 1642-1661.e24.
- [10] 范靖. 含 miR-483-5p 的外泌体改善深静脉血栓形成诱导的炎症反应[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [11] LIMA L G, LEAL A C, VARGAS G, et al. Intercellular transfer of tissue factor via the uptake of tumor-derived microvesicles[J]. *Thrombosis Research*, 2013, 132(4): 450-456.
- [12] GOMES F G, SANDIM V, ALMEIDA V H, et al. Breast-cancer extracellular vesicles induce platelet activation and aggregation by tissue factor-independent and-dependent mechanisms[J]. *Thrombosis Research*, 2017, 159: 24-32.
- [13] 郭漫丽. 血小板 microRNA-223 调控内皮细胞 ICAM-1 表达在川崎病血管炎的作用机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2022.
- [14] 郭夏青. miR-223、miR-210 在糖尿病合并缺血性脑卒中患者血浆中的表达及意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(7): 722-725.
- [15] YAO Y, SUN W, SUN Q, et al. Platelet-derived exosomal microRNA-25-3p inhibits coronary vascular endothelial cell inflammation through Adam10 via the NF- κ B signaling pathway in ApoE^{-/-} mice[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2205.
- [16] MENG W T, ZHU J, WANG Y C, et al. Targeting delivery of miR-146a via IMTP modified milk exosomes exerted cardioprotective effects by inhibiting NF- κ B signaling pathway after myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 382.
- [17] CHEN S W, ZHU S Q, PEI X, et al. Cancer cell-derived exosomal circUSP7 induces CD8⁺ T cell dysfunction and anti-PD1 resistance by regulating the miR-934/SHP2 axis in NSCLC[J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 144.
- [18] LI S, YANG K, CAO W, et al. Tanshinone IIA enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury via up-regulating miR-223-5p[J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 358: 13-26.
- [19] PENG M, SUN R, HONG Y, et al. Extracellular vesicles

(下转第43页)