

心肌梗死研究中的内皮祖细胞异质性：外泌体疗法的挑战与机遇

彭 田^{1*}, 杨 璞^{2#}, 刘朝丰¹, 彭 维¹, 王小琴¹, 初钰洁¹

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院心血管内科, 云南 大理

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月14日

摘 要

背景: 内皮祖细胞(EPCs)有促血管新生的能力, 可以对心肌梗死修复有帮助。但“EPCs”是一个功能性统称而非可精确定义的细胞类型, 不同实验室采用不同的分离方法和表面标志物, 获得的是生物学特性迥异的细胞混合物。这一异质性导致研究结论碎片化, 制约了临床转化。目的: 本文将梳理EPCs异质性的来源及研究结论的影响, 并探讨将外泌体作为标准化治疗可行性。主要内容: EPCs定义的演变, 通过亚型的生物学特征和功能差异, 分析分离方法、表型鉴定策略对细胞亚群组成的影响及结论冲突。以EPCs来源外泌体递送miR-126激活PTEN/PI3K/AKT通路为例, 讲述外泌体如何绕过细胞异质性, 并且提出从“细胞身份定义”转向“外泌体内容物定义”的框架。结论: EPCs异质性阻碍了临床转化, 外泌体治疗有望绕过EPCs异质性, 为心肌梗死的标准化治疗提供新思路, 加速临床转化。

关键词

内皮祖细胞, 异质性, 外泌体, miR-126, 心肌梗死, 标准化

Endothelial Progenitor Cell Heterogeneity in Myocardial Infarction Research: Challenges and Opportunities for Exosome Therapy

Tian Peng^{1*}, Ying Yang^{2#}, Chaofeng Liu¹, Wei Peng¹, Xiaoqin Wang¹, Yujie Chu¹

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Cardiology Department, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 14, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 彭田, 杨璞, 刘朝丰, 彭维, 王小琴, 初钰洁. 心肌梗死研究中的内皮祖细胞异质性: 外泌体疗法的挑战与机遇[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1481-1491. DOI: 10.12677/acm.2026.1693187

Abstract

Background: Endothelial progenitor cells (EPCs) have angiogenic potential and may aid in the repair of myocardial infarction. However, “EPCs” is a functional umbrella term rather than a precisely defined cell type; different laboratories use varying isolation methods and surface markers, yielding cell mixtures with markedly different biological characteristics. This heterogeneity leads to fragmented research findings and hinders clinical translation. **Objective:** This paper will examine the sources of EPCs heterogeneity and the implications of research findings, and explore the feasibility of using exosomes as a standardized treatment. **Main Content:** The evolution of the definition of EPCs; an analysis of the impact of separation methods and phenotypic identification strategies on the composition of cell subsets, as well as conflicting conclusions, based on the biological characteristics and functional differences among subtypes. Using the example of miR-126 delivery via EPCs-derived exosomes to activate the PTEN/PI3K/AKT pathway, this section explains how exosomes circumvent cellular heterogeneity and proposes a framework that shifts from a “cell identity-based definition” to an “exosome content-based definition”. **Conclusion:** EPCs heterogeneity hinders clinical translation; exosome therapy holds promise for overcoming this heterogeneity, offering a new approach to standardized treatment for myocardial infarction and accelerating clinical translation.

Keywords

Endothelial Progenitor Cells, Heterogeneity, Exosomes, miR-126, Myocardial Infarction, Standardization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是心血管疾病死亡的主要原因[1] [2]。通过经皮冠状动脉介入治疗能够及时开通闭塞的动脉、实现心肌再灌注[3]，但并不能逆转已经坏死的心肌，再灌注本身可能诱发心肌顿抑、微血管阻塞和再灌注损伤，导致“无复流”现象的发生[4]，进一步削弱心肌修复效果。因此，在恢复心外膜大血管血流的基础上，如何有效促进心肌修复、改善微循环功能，仍是心血管领域待解决的问题[5]。

内皮祖细胞(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)因其具有血管新生的潜力被视为心肌修复的新希望[6]。自 1997 年 Asahara 等首次提出以来，“EPC”一直是笼统的操作性名称，而非可以精确定义的细胞类型[7]。不同实验室用的分离方法不一样比如根据贴壁时间：早期 EPC 培养 4~7 天获得，晚期 EPC 要 2~4 周[8]，表面标志物的组合也不同如 CD34、CD133、VEGFR2、CD45 等[8]，结果得到的细胞混合物在生物学特性和功能上差异很大[8]。2017 年 Medina 等提出的国际共识命名法将 EPC 明确分为两大亚型：髓源性血管生成细胞(Myeloid Angiogenic Cells, MACs)和内皮集落形成细胞(Endothelial Colony-Forming Cells, ECFCs)，并建议摒弃含义模糊的统称“EPC”[7]。本文后续将严格遵循这一共识，统一使用 ECFCs 和 MACs 两个术语，不再使用“EPC”作为细胞类型的称谓。但这一共识在后续研究中贯彻不彻底，仍在使用“EPC”术语，导致研究结论阻碍了该领域的临床转化。STEMI 患者由于自身 EPC 存在严重的数量减少与功能衰竭[9] [10]，可能会影响自体 EPC 细胞治疗的可行性[11]。外泌体作为细胞旁分泌的核心

介质[12], 因其低免疫原性、可工程化修饰、可标准化生产等优势, 成为替代细胞治疗的新方向[13][14]。EPC 来源的外泌体携带多种促血管生成成分[14], 能够模拟 EPC 的治疗效应, 同时减少细胞异质性带来的不可控因素[15]。近年来, 工程化外泌体的发展进一步推动了这一领域的标准化进程[16], 通过优化的制备方法和严格的质量控制, 不同批次之间的治疗效能得以保证[15]。但外泌体疗法并非完全“绕过”细胞异质性, 细胞来源依然重要, 不同来源的 EPC (ECFCs vs MACs) 所产生的外泌体在内容物和功能上确实存在差异。外泌体策略的核心价值在于将一个难以标准化的活细胞产品, 转化为一个更易于进行多维度质量控制和工程化改造的无细胞生物制剂, 从而在承认细胞来源重要性的前提下, 通过对最终产品功能性指标的量化质控, 实现治疗的稳定性和可预测性。

因此本文旨在系统梳理 EPC 异质性的来源及其对研究结论的影响, 并探讨外泌体作为标准化治疗策略的潜力。我们将回顾 EPC 定义的演变与命名混乱的历史根源, 分析不同分离方法和鉴定策略对细胞亚群组成的影响, 总结 EPC 异质性导致结论碎片化和可重复性, 以 miR-126 调控 PTEN/PI3K/AKT 通路为例子讲述外泌体内容物标准化策略的可行性, 并提出从“细胞身份”转向“外泌体内容物”的方法学框架。

2. EPC 定义的演变

1997 年, Asahara 及其合作者在《Science》杂志上发表了一项里程碑式的研究。他们从成人外周血中分离出 CD34 阳性单个核细胞, 发现这些细胞在体外能分化为内皮细胞表型, 在体内缺血模型中也能参与新生血管形成[6]。研究者将这群细胞命名为“内皮祖细胞”, 并提出了“出生后血管新生”的概念[16]。既往认为出生后血管新生只能通过已有内皮细胞出芽来实现[6]。“出生后血管新生”概念的提出, 掀起了 EPC 研究热潮, 从基础生物学到临床试验的各个层面的论文相继发表。但随着研究深入, 发现不同实验室报告的 EPC 特征和功能差异很大[17][18]。有一部分研究报道 EPC 增殖能力强, 成血管功能明确, 能在体外形成典型的内皮细胞集落, 在体内也能整合到新生血管中[19][20]; 另一些研究发现, 所谓的 EPC 增殖能力有限, 无法形成内皮细胞集落, 其在体内的作用主要靠旁分泌机制实现[19]-[21]。这些矛盾结论并非实验误差或偶然所致, 而是因为不同实验室用了不同的方法分离和鉴定 EPC, 实际得到的是生物学特性完全不同的细胞群体[8][17][21][22], 却都统称为“EPC”[7]。

2004 年, 首次报道人类外周血中存在两种形态和增殖能力不同的 EPC 亚群, 分别是早期贴壁后 3~7 天出现的“纺锤形”细胞和晚期贴壁后 2~3 周出现的“鹅卵石样”细胞[23]。早期 EPC 具有造血细胞的特征但增殖能力有限; 晚期 EPC 不表达造血标志物增殖能力强并且能形成血管样结构[8]。区分具有生物学意义, 但未被广泛采纳, 仍笼统使用“EPC”一词。为了梳理定义混乱的问题, 2017 年 Medina 等人代表国际血管生成与细胞治疗专家小组发表了命名共识[7]将其区分为两类细胞, 一类是内皮集落形成细胞 (ECFCs), 属于真正的内皮前体细胞, 表面标志为 CD34⁺/CD31⁺/VEGFR2⁺/CD45⁻/CD14⁻, 能够直接分化为内皮细胞并整合到新生血管中, 另一类是髓源性血管生成细胞 (MACs), 来源于单核/巨噬细胞系, 表面标志为 CD45⁺/CD14⁺, 通过旁分泌机制促进血管生成。近年研究进一步细化了 ECFCs 与 MACs 的功能边界, ECFCs 具有明确的体内血管形成能力, 在缺血模型中能够直接整合到新生血管内皮层[19][20]。而 MACs 主要通过旁分泌机制释放 VEGF、SDF-1 等细胞因子, 募集宿主细胞参与修复[21]。不仅如此 MACs 还具有抗炎表型, 能够减轻血管紧张素 II 诱导的心力衰竭[21]。通过这种功能互补性在未来的治疗策略上可以根据病理阶段灵活组合。共识建议研究者不要笼统使用“EPC”一词, 而应根据免疫表型、功能潜能和细胞来源进行精确命名[7]。但由于共识文件只是建议性的[22]; 大量已发表的历史文献中使用的“EPC”无法重新定义[8]。所以共识发表至今已超过七年, EPC 命名的混乱状况并未得到根本改善[8], 并持续影响着该领域的研究进展。

3. 异质性的来源与后果

EPC 的异质性来源于多个层面：细胞来源、分离方法、表型鉴定、培养条件和供体变异性，渐这些因素相互叠加导致了研究结论的混乱和临床转化难。从细胞来源来看，EPC 可以从骨髓、外周血、脐带血以及血管壁中分离出来[8]。自 Asahara 等证明 EPC 起源于骨髓以来[17]，后续研究进一步明确了不同来源的 EPC 亚群组成差异，骨髓中造血来源的细比例较高，而真正的内皮前体细胞 ECFCs 比例很低[8]，外周血中 EPC 含量本来就少，其组成还受供体年龄、健康状况和用药情况的影响[9]；脐带血是目前已知的 ECFCs 最丰富的来源，血管壁中也存在 ECFCs [8]。不同来源的 EPC，不仅在亚群组成上存在差异，功能特性也各不相同[8]。另一方面，分离方法的选择同样关键，密度梯度离心的参数会影响单个核细胞的得率和活力[8]；免疫磁珠分选时是否排除 CD45，直接决定了能否区分 ECFCs 和 MACs [7]。贴壁培养法虽然最常用，但可变因素很多。一项 2023 年的国际调查显示，在不同实验室的 ECFCs 的起始细胞来源、培养基底还是换液时间等关键步骤存在巨大差异，所以需要标准化[24]。从表型鉴定和培养条件的差异来说，不同研究使用的标志物组合差别很大，仅用 CD34⁺/VEGFR2⁺的最小组合无法区分三大亚群[8]，加入 CD45⁻可以排除 MACs，但早期文献中所称的非共识术语 EOCs 本身不表达 CD45⁻，无法将其排除[8][25]，只有再加入 CD14⁻的完整组合，才能主要捕获 ECFCs [26]。而且许多研究根本不进行流式鉴定，仅凭“贴壁细胞”的形态就将其称为 EPC [19]。在培养条件方面，氧气浓度若是低氧通过 HIF-1 α 通路增强 EPC 功能可能改变其表型[27]、血清浓度可能影响细胞分化方向[8]以及若传代数 P0 是混合群体，P3 以上 ECFCs 才能得到纯化[8]，以上因素均会显著影响细胞的性质。另一因素，供体本身的变异性也不容忽视，高龄供体的 EPC 数量减少、功能衰退[28]以及冠心病、糖尿病、高血压等心血管危险因素均与 EPC 功能障碍相关[28]。Edwards 等人指出，在心血管高炎症风险下，循环髓系血管生成细胞(MACs)和内皮集落形成细胞(ECFCs)均存在功能缺陷，且这种缺陷的性质和程度因细胞亚型而异[29]。近期 Liu 等人证实糖尿病状态下 ECFCs 功能受损，对自体移植构成挑战[30]。Negri 等人则揭示了衰老过程中 ECFCs 通过氧化应激和细胞衰老等机制损害血管修复能力[31]。供体年龄对 EPC 功能的影响已得到广泛证实。在 STEMI 患者中，高龄与循环 EPC 数量减少、增殖和迁移能力下降显著相关，且与血浆 IL-18、IL-23 水平呈负相关[9]。在骨髓层面，衰老可导致骨髓微环境改变，使 EPC 的端粒酶活性和自我更新能力受损[28]。此外，心衰患者骨髓中的造血祖细胞存在选择性功能耗竭，进一步限制了自体 EPC 治疗的可行性[10]。

EPC 异质性带来的后果是深远的。研究结论难以直接比较，例如，实验室 A 采用贴壁培养 14 天的方案获得 ECFCs，发现细胞治疗心梗有效[32]；实验室 B 采用贴壁培养 7 天的方案获得早期文献中所称非专业术语 EOCs，发现治疗无效。两个实验室都发表了标题相似的论文，读者如果不仔细阅读方法部分，就会得出相互矛盾的印象[33]。其次是可重复性危机，部分原因在于流式设门策略不同，循环 EPC 数量与心血管预后的关系一直存在争议。Rigato 等人的 Meta 分析显示，较低水平的循环 CD34⁺/KDR⁺细胞与心血管死亡和主要不良心血管事件风险增加相关，但不同研究间的异质性极高 ($I^2 > 80\%$) [34]。这种异质性至少部分来源于流式设门策略的差异——是否排除 CD45 阳性细胞直接影响计数结果[34]。第三，这对 Meta 分析造成了明显干扰，EPC 相关 Meta 分析的异质性检验(I^2 统计量)常常出现极高的值($I^2 > 80\%$)，提示研究间的差异远大于随机误差所能解释的范围[34]。如果实验室 A 研究的是 ECFCs，实验室 B 研究的是 EOCs，那么将两者数据合并后得到的“平均效应”，既不反映 ECFCs 的真实效果，也不反映 EOCs 的真实效果[35]。最后是阻碍临床转化，从监管角度看一种细胞治疗产品必须有明确的身份定义和稳定的生产工艺[36]。如果“EPC”本身就是一个模糊的概念，那么不同批次之间细胞亚群组成是否一致、放行标准如何设定等问题都难以回答[37]。早期 EPC 临床试验使用的正是高度异质性且定义不清的细胞群，被

认为是导致阴性结果、延缓整个领域的进展[38]。直到现在, 尚未有真正基于 ECFCs 的临床试验正式开展[39]。除此之外, EPC 异质性也给领域内的新研究者造成了很大困扰, 面对相互矛盾的文献, 新人很难建立一个清晰的认知框架, 也难以决定自己的实验方案。

4. 现有解决方案的局限

Medina 等人于 2017 年发表的命名共识是该领域迄今最重要的标准化尝试, 此项命名共识明确区分了 ECFCs 和 MACs 两大类细胞, 提供了各类细胞的表面标志物组合和功能定义[7]; 建议研究者不再笼统使用“EPC”一词, 而应根据免疫表型、功能潜能和细胞来源进行精确命名[7]。但是该共识也存在局限性。共识文件是建议性的而非强制性的, 期刊的稿约通常不要求作者遵守该命名规范[24], 审稿人也不会因为作者使用“EPC”这一笼统术语而拒稿; 共识主要针对的是从血液或骨髓中分离的 EPC, 而对组织驻留的内皮前体细胞(如血管壁中的 ECFCs)涉及较少, 这导致适用范围局限性。共识发表至今已逾七年, 该领域已积累了许多新知识, 如不同内皮细胞来源的 ECFCs 是否存在功能差异等[40], 共识并未涉及导致滞后性的问题。而相比国际细胞外囊泡学会(ISEV)发布的 MISEV 指南(MISEV2018, MISEV2023)为外泌体研究提供了详细的最低实验要求[41][42], 且许多主流期刊要求作者在投稿时填写 MISEV checklist [43]。所以在 EPC 命名混乱问题上如果期刊能够采纳 Medina 共识的建议, 要求作者在方法部分明确报告 EPC 的分离方法、培养条件和表型鉴定结果[7], 并在标题和摘要中使用精确的亚型术语, 相信在未来会减少这种差异。但是改变研究习惯需要时间和动力, 以及许多资深研究者已经使用“EPC”这一术语发表了大量论文, 改用新术语意味着需要重新定位自己的研究, 也可能影响其论文的被引频次和学术影响力[24]。部分研究者对 EPC 异质性问题的严重性认识不足, 认为“只要在自己的实验系统中保持一致, 异质性就不是问题”, 而忽略了跨研究比较和临床转化对标准化的要求[24]。已经发表的历史文献中使用的“EPC”无法重新定义, 这仍为新研究者阅读文献带来了持续的困扰[7]。但是如果在进行文献综述或 Meta 分析时, 根据方法部分的详细信息对研究进行分类, 区分那些可能研究的是 ECFCs、早期文献所称非共识术语的 EOCs 还是 MACs [44], 这或许有助于减少命名混乱带来的影响。

5. 绕过 EPC 异质性的新策略

外泌体是一种直径 40~150 nm 的细胞外囊泡, 外泌体通过内体途径产生, 携带来源细胞的蛋白质、脂质和核酸。进入循环后, 外泌体通过表面配体与受体细胞相互作用, 经由内吞、巨胞饮或直接膜融合被摄取[45]。这一过程的效率取决于外泌体表面蛋白和受体细胞状态, 在细胞内吞过程中形成并在胞外环境中释放, 它们携带来源细胞的蛋白质、脂质和核酸[46], 可受体细胞摄取并调节其功能[45]。与细胞治疗相比, 外泌体治疗使用的是细胞分泌的纳米级囊泡而非活细胞, 因此可以规避细胞异质性、免疫排斥和肿瘤发生等问题。外泌体包含细胞的主要治疗成分, 同时又避免了细胞的复杂性和不确定性[46]。所以无论 EPC 的亚型是 ECFCs 还是 MACs, 其分泌的外泌体都有助于新生血管形成, 而且外泌体的免疫原性更低, 可以降低活细胞移植的相关风险, 不依赖于细胞的精确身份[47]。这样的话外泌体可以通过特定刺激、基因修饰等工程化手段来富集特定分子, 从而减少批间差异并增强靶向性, 具备标准化生产的潜力[48]。为了实现外泌体研究的标准化, 国际细胞外囊泡学会(ISEV)发布了 MISEV2023 指南, 提供了从分离到表征的最低实验要求[41]。近年, 商业化的外泌体参考物质(如从不同细胞系来源的标准品)开始出现, 可用于不同实验室间的方法校准[48]。Poudel 等人对多种商用外泌体参考物质进行了系统表征, 发现粒径、浓度和标志物表达存在批间差异, 而外泌体的质量可以通过颗粒数、粒径分布、标志物表达和特定分子的载量来量化, 实现可量化的质量控制[48]。

EPC 来源的外泌体通过多种机制发挥心脏保护作用, 包括抗炎、抗氧化、抗凋亡等[47]。促进血管生

成方面, EPC 外泌体携带 miR-126、miR-130a、miR-210 等多种促血管生成 miRNA 和 VEGF、SDF-1、eNOS 等蛋白质能够被内皮细胞摄取并促进其增殖、迁移和血管形成[13] [14]。抑制细胞凋亡方面, EPC 外泌体通过递送抗凋亡分子或激活生存通路, 保护心肌细胞和内皮细胞免受缺血再灌注损伤。此外 EPC 外泌体还具有免疫调节功能, 能够抑制炎症反应、促进巨噬细胞向 M2 型极化、减少梗死区域的免疫细胞浸润[26]。更重要的是, EPC 外泌体携带的 SDF-1 等趋化因子能够动员和招募骨髓来源的 EPC 到梗死区域, 参与血管修复[14] [47]。现有证据表明, ECFCs 和早期文献所称的非共识术语 EOCs 分泌的外泌体在 miRNA 表达谱上存在差异, 如果从功能角度看, 两者都能够促进血管生成, 只是效能的强弱可能有所不同[47], 且存在的差异可以通过工程化手段来调控的[49]。如果研究者希望获得富含 miR-126 的外泌体, 可以选择 ECFCs 作为来源细胞, 使用某些特定刺激如黄芪甲苷 IV 来上调 miR-126 表达, 或通过基因修饰过表达 miR-126 [50]。这些工程化策略可以实现对特定分子的富集, 从而减少批间差异[51]。除了 Yu 等人使用的硅酸盐离子刺激法, 还有其他工程化策略可用于富集 miR-126。从基因修饰方面看, Luo 等人构建了 CXCR4 过表达的 HEK293T 细胞, 通过电穿孔装载 miR-126 模拟物, 实现了向巨噬细胞的靶向递送[52], 这些策略为不同应用场景提供了灵活选择。Park 等人总结了外泌体临床转化的关键障碍, 包括规模化生产的稳定性、纯化工艺的可重复性以及监管路径的清晰度[53]。这些挑战与 EPC 异质性问题类似, 提示我们在建立外泌体标准化策略时需要吸取 EPC 领域的历史教训。虽然外泌体并不能“自动”绕过细胞异质性, 但外泌体技术的工程化潜力可以标准化, 而细胞治疗产品很难实现这一点。

6. 以 miR-126 为范例的 EPC 外泌体标准化策略

在当前研究中, miR-126 是内皮细胞中表达最丰富的 miRNA 之一, 在血管生成和血管稳态维持中发挥关键作用[54]。基于 miR-126 在内皮细胞和 EPC 中高表达[54]的特异性、通过抑制多个靶基因促进血管生成[54]的功能明确性、EPC 来源的外泌体中含量丰富[54]的富集性、qPCR 方法稳定[55]的成熟检测技术以及循环 miR-126 水平与心血管疾病预后相关[56]临床相关性, 所以选择 miR-126 作为 EPC 外泌体标准化范例是可行的, 但 miR-126 来源于同一个前体 pre-miR-126, 经过 Dicer 酶切割后产生 miR-126-5p 和 miR-126-3p 两条成熟 miRNA, 这两条 miRNA 的序列不同, 靶基因也有差异[54]。Woźniak 等人的最新综述系统总结了两者的区别: miR-126-3p 在内皮细胞中丰度更高, 靶向 SPRED1、PIK3R2 和 VEGF, 主要调控血管生成; 而 miR-126-5p 丰度较低, 但靶向 SETD5、SLC7A5 等, 参与线粒体功能和代谢调控[54]。虽然 miR-126-5p 的丰度较低, 同样具有生物学功能[57]。但在撰写综述时需要明确区分使用的是-5p 还是-3p [58]。大部分证据支持 miR-126-3p 是主要效应分子, 但两者可能存在协同作用, 需更进一步的证据。

PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog)是 PI3K/AKT 通路的负调控因子[59]。通过将 PIP3 去磷酸化为 PIP2, 拮抗 PI3K 的活性, 从而抑制 AKT 的激活。miR-126 通过靶向 PTEN 的 3'UTR 抑制其表达, 从而解除对 PI3K/AKT 通路的抑制, 这一机制在内皮细胞、EPC 和心肌细胞[54]中得到了验证。PI3K/AKT 通路激活后通过多条下游途径促进心肌修复, AKT 磷酸化 BAD 和 caspase-9 抑制细胞凋亡, 激活 eNOS 产生 NO 促进血管舒张和内皮细胞存活, 上调 HIF-1 α 和 VEGF 表达, 驱动血管生成。而激活 mTOR 促进蛋白质合成可以保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤[59]。此外, AKT 还可通过抑制 GSK-3 β 减轻线粒体通透性转换孔的开放, 从而减少心肌细胞坏死。Yu 等人的研究发现硅酸盐离子刺激能够显著增加 EPC 分泌的外泌体数量, 并上调 EPC 中 miR-126a-3p 的表达, 使其富集到外泌体中, 硅酸盐离子刺激的 EPC 来源外泌体 CS-EPC-EVs 相比普通 EPC-EVs 具有更强的促血管生成活性。miR-126a-3p 通过抑制 RGS16、激活 SDF-1/CXCR4/PI3K/AKT/eNOS 通路发挥作用, 将 CS-EPC-EVs 装载到水凝胶微球中实现缓释, 能够显著改善心梗小鼠的心功能[14], 为工程化外泌体策略提供了思路。miR-126 的作用不仅发现心肌梗死在 Takotsubo 心肌病中发现内皮细胞来源的外泌体来源, 还发现在应激性心肌病的致病中 miR-126-3p 通

过靶向 RGS3 诱导心肌细胞离子通道功能障碍[60]。在房颤合并糖尿病患者中,循环小细胞外囊泡中的 miR-126 水平显著降低与血栓事件风险相关[61]。这些进一步支持 miR-126 作为心血管疾病生物标志物和治疗靶点的价值。

Yu 等人的研究不仅证实了工程化外泌体的有效性,更展示了从“细胞身份定义”向“外泌体内容物定义”转变的可能性。需要明确的是,外泌体疗法并非完全“绕过”细胞异质性,不同来源的 EPC 所产生的外泌体在内容物和功能上确实存在差异。外泌体策略的核心价值在将一个难以标准化的活细胞产品,转化为更易于进行多维度质量控制和工程化改造的无细胞生物制剂,从而在承认细胞来源重要性的前提下,通过对最终产品功能性指标的量化质控,实现治疗的稳定性和可预测性。在未来有望不再需要争论“EPC 是什么”,而是明确“所使用的外泌体含有高水平的 miR-126”。上述机制为外泌体的标准化提供了思路。miR-126/PTEN/PI3K/AKT 通路中,miR-126 通过靶向 PI3K/AKT 通路的负调控因子发挥作用。理论上,不同批次的外泌体如果含有相似水平的 miR-126,应该产生相似的 AKT 激活效应和促血管生成效应[57]。AKT 的磷酸化水平可以通过 Western blot 定量检测,作为外泌体功能活性的指标帮助实现批次间的一致性评价。

7. 未来框架

EPC 领域当前的核心问题在于过度关注“细胞身份”,而忽视了“功能输出”。如果将研究焦点从“细胞身份”转向“外泌体内容物”作为新框架,那研究者无需争论细胞是 ECFCs、早期文献所称的非共识术语 EOCs 还是 MACs,只需要明确报告 EPC 的分离培养方法,对外泌体的粒径、标志物、miRNA 谱进行全面表征,并以 miR-126 等关键效应分子的载量作为外泌体质控的核心指标。建议根据 EPC 相关信息包括细胞来源、供体特征、分离方法、培养条件、亚群比例;EV 相关信息包括分离方法、表征结果、miR-126 水平、功能验证去建立 EPC 外泌体研究的最低报告标准。建议借鉴 ISEV 发布的 MISEV2023 指南外泌体研究报告框架[41],使 EPC 外泌体研究在投稿时也提供标准化的 checklist,具体内容需要包括细胞来源特征(供体年龄、疾病状态)、分离纯化方法(超速离心、尺寸排阻色谱、PEG 沉淀)、表征数据(NTA 粒径、TEM 形态、CD9/CD63/CD81 表达)、miR-126 定量(qPCR 或 ddPCR,归一化方法)。Saint-Pol 等人指出,MISEV 指南作为工具箱能够显著提升研究的可重复性[42]。在质控指标方面,通过多批次生产确定平均载量和可接受范围;使用 qPCR 或数字 PCR 定量,标准化内参;规定载量下限和变异系数上限;每批次记录载量用于追溯优化等方法将 miR-126 载量作为 EPC 外泌体质控的核心指标。研究表明,sEV-miR-126 水平可作为疾病诊断和疗效监测的生物标志物,且可通过 qPCR/ddPCR 准确定量[61]。三种工程化策略可获得高 miR-126 载量的外泌体,例如使用硅酸盐离子、低氧、细胞因子等刺激法处理 EPC [60]、慢病毒或 CRISPR 过表达 miR-126 [52]等基因修饰法、电穿孔、超声或化学转染直接装载。患者分层策略方面,STEMI 患者 EPC 功能存在个体差异,轻度功能障碍患者对常规剂量反应良好,重度功能障碍或合并糖尿病、高龄患者可能需要更高剂量或工程化增强的外泌体。基线循环 miR-126 水平可预测治疗反应,患者分层是实现个体化治疗的关键。基于现有证据,建议分层依据包括:1) 基线循环 miR-126 水平,有研究显示 STEMI 患者治疗后 miR-126 的变化与心功能改善程度相关[56];2) 合并症类型,糖尿病患者 EPC 功能受损更严重,可能需要更高剂量或工程化增强的外泌体[9];3) 年龄,高龄患者对常规剂量反应较差,需调整方案[9]。建议开展剂量递增研究以确定不同亚组的最佳治疗窗。治疗后 miR-126 水平变化可作为疗效监测指标[61]。

8. 结论与展望

EPC 命名和分离方法的异质性长期阻碍了临床转化。Medina 共识因某些原因未得到根本改命名混乱。

近年来发现 EPC 来源的外泌体携带促血管生成分子,可模拟 EPC 的治疗效应并规避细胞复杂性。以 Yu 等研究为例,硅酸盐离子刺激、富集 miR-126 等工程化外泌体展示了标准化治疗的潜力。需明确的是,外泌体疗法并非完全“绕过”细胞异质性,而是将难以标准化的活细胞产品转化为易于质控和工程化改造的无细胞生物制剂,在承认细胞来源重要性的前提下实现功能标准化。建议未来通过建立 EPC-EV 最低报告标准、以 miR-126 载量为质控指标、采用工程化策略富集关键分子、开展患者分层个体化治疗,加速从“血管开通”到“心肌有效修复”的转化,但上述理念仍需更多实验验证。具体措施包括:1) 期刊要求作者使用精确的 ECFCs/MACs 亚型术语并报告分离培养条件;2) EPC 外泌体研究强制报告 miR-126 载量作为批间一致性质控指标;3) 鼓励采用刺激、基因修饰、直接装载等工程化策略富集治疗性分子;4) 开展前瞻性临床试验验证基于 miR-126 载量的患者分层策略。通过多方协同推进,有望将 EPC 研究积累的生物学知识真正转化为可重复、可规模化的临床治疗方案。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(项目编号:2026Y1303)。

参考文献

- [1] GBD 2023 Disease and Injury and Risk Factor Collaborators (2025) Burden of 375 Diseases and Injuries, Risk-Attributable Burden of 88 Risk Factors, and Healthy Life Expectancy in 204 Countries and Territories, Including 660 Subnational Locations, 1990-2023: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 1873-1922.
- [2] GBD 2023 Causes of Death Collaborators (2025) Global Burden of 292 Causes of Death in 204 Countries and Territories and 660 Subnational Locations, 1990-2023: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 1811-1872.
- [3] Byrne, R.A., Rossello, X., Coughlan, J.J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., *et al.* (2023) 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal*, **44**, 3720-3826.
- [4] Ndrepepa, G. and Kastrati, A. (2023) Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention—Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5592. <https://doi.org/10.3390/jcm12175592>
- [5] Pagliaro, P., Penna, C., Femminò, S. and Welt, F.G.P. (2026) Insights in Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection: Neglected and Emerging Pathways and Therapeutic Targets for a Personalized Therapy. *Basic Research in Cardiology*, **121**, 321-350. <https://doi.org/10.1007/s00395-026-01167-8>
- [6] Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., *et al.* (1997) Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science*, **275**, 964-966. <https://doi.org/10.1126/science.275.5302.964>
- [7] Medina, R.J., Barber, C.L., Sabatier, F., Dignat-George, F., Melero-Martin, J.M., Khosrotehrani, K., *et al.* (2017) Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem Cells Translational Medicine*, **6**, 1316-1320. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0360>
- [8] Ye, G., Song, Y., Weng, Y., Lian, J., Zhou, J. and Dong, Z. (2025) Unlocking the Potential of Endothelial Progenitor Cells: A Comprehensive Review of Definitions, Applications, and Future Directions. *PeerJ*, **13**, e20128. <https://doi.org/10.7717/peerj.20128>
- [9] Zhu, Y., Cai, G., Lin, L., Fu, H., Zhang, C., Zeng, L., *et al.* (2024) Age-Associated Declined Function of Endothelial Progenitor Cells and Its Correlation with Plasma IL-18 or IL-23 Concentrations in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article ID: 1351567. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1351567>
- [10] Kissel, C.K., Lehmann, R., Assmus, B., Aicher, A., Honold, J., Fischer-Rasokat, U., *et al.* (2007) Selective Functional Exhaustion of Hematopoietic Progenitor Cells in the Bone Marrow of Patients with Postinfarction Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 2341-2349. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.095>
- [11] Aggarwal, P., Oza, R.R., Solanki, H., Charan, J., Kaur, R.J., Deora, S., *et al.* (2025) Efficacy & Safety of Stem Cell Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review & Meta-Analysis. *The Indian Journal of Medical Research*, **161**, 647-664. https://doi.org/10.25259/ijmr_2185_2024
- [12] McMullan, E., Joladarashi, D. and Kishore, R. (2025) Unpacking Exosomes: A Therapeutic Frontier for Cardiac Repair.

- Current Cardiology Reports*, **27**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02225-8>
- [13] Chen, D., Lu, C., Na, N., Yin, R. and Huang, F. (2024) Endothelial Progenitor Cell-Derived Extracellular Vesicles: The World of Potential Prospects for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Cell & Bioscience*, **14**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01255-z>
 - [14] Yu, B., Li, H., Zhang, Z., Chen, P., Wang, L., Fan, X., *et al.* (2023) Extracellular Vesicles Engineering by Silicates-Activated Endothelial Progenitor Cells for Myocardial Infarction Treatment in Male Mice. *Nature Communications*, **14**, Article No. 2094. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37832-y>
 - [15] Deng, K., Chen, Z., Zhang, X., Li, Y., Cheng, F., Wang, Z., *et al.* (2025) Harnessing Engineered Exosomes for Transformative Therapy of Cardiovascular and Cerebrovascular Disorders: Opportunities and Challenges. *Materials & Design*, **256**, Article 114243. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2025.114243>
 - [16] Huang, Y., Li, H., Xiong, J., Wang, X., Lv, J., Xiong, N., *et al.* (2025) Optimizing Extracellular Vesicles for Cardiac Repair Post-Myocardial Infarction: Approaches and Challenges. *Biomolecules*, **16**, Article 58. <https://doi.org/10.3390/biom16010058>
 - [17] Asahara, T., Masuda, H., Takahashi, T., Kalka, C., Pastore, C., Silver, M., *et al.* (1999) Bone Marrow Origin of Endothelial Progenitor Cells Responsible for Postnatal Vasculogenesis in Physiological and Pathological Neovascularization. *Circulation Research*, **85**, 221-228. <https://doi.org/10.1161/01.res.85.3.221>
 - [18] Fadini, G.P., Losordo, D. and Dimmeler, S. (2012) Critical Reevaluation of Endothelial Progenitor Cell Phenotypes for Therapeutic and Diagnostic Use. *Circulation Research*, **110**, 624-637. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.243386>
 - [19] Dai, Y., Fan, T., Huangfu, N., Xu, Q. and Chen, T. (2026) Endothelial Progenitor Cells in Vascular Remodeling. *Vessel Plus*, **10**, Article No. 12. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2025.124>
 - [20] Schwarz, N. and Yadegari, H. (2023) Potentials of Endothelial Colony-Forming Cells: Applications in Hemostasis and Thrombosis Disorders, from Unveiling Disease Pathophysiology to Cell Therapy. *Hämostaseologie*, **43**, 325-337. <https://doi.org/10.1055/a-2101-5936>
 - [21] Kanayasu-Toyoda, T., Tanaka, T., Yoshihara, K., Matsumura, G., Hayashi, K., Okura, H., *et al.* (2025) Anti-Inflammatory Myeloid Angiogenic Cells (MIL4-MACs) Attenuate Angiotensin II-Induced Heart Failure in Mice. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 34809. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18702-7>
 - [22] Al Heijani, S., Khalil, M.N., Haque, S., Hickson, L.J., Lerman, A. and Lerman, L.O. (2025) Endothelial Progenitor Cells: Disease Markers and Potential Therapy in Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **36**, 2295-2308. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000792>
 - [23] Hur, J., Yoon, C.H., Kim, H.S., Choi, J.H., Kang, H.J., Hwang, K.K., *et al.* (2004) Characterization of Two Types of Endothelial Progenitor Cells and Their Different Contributions to Neovascularogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 288-293. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000114236.77009.06>
 - [24] Blandinières, A., Randi, A.M., Paschalaki, K.E., Guerin, C.L., Melero-Martin, J.M. and Smadja, D.M. (2023) Results of an International Survey about Methods Used to Isolate Human Endothelial Colony-Forming Cells: Guidance from the SSC on Vascular Biology of the Isth. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **21**, 2611-2619. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.06.014>
 - [25] Timmermans, F., Van Hauwermeiren, F., De Smedt, M., Raedt, R., Plasschaert, F., De Buyzere, M.L., *et al.* (2007) Endothelial Outgrowth Cells Are Not Derived from CD133⁺ Cells or CD45⁺ Hematopoietic Precursors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 1572-1579. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.144972>
 - [26] Hassanpour, M., Salybkov, A.A., Kobayashi, S. and Asahara, T. (2024) Anti-Inflammatory Prowess of Endothelial Progenitor Cells in the Realm of Biology and Medicine. *npj Regenerative Medicine*, **9**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1038/s41536-024-00365-z>
 - [27] Lee, S.H., Lee, J.H., Yoo, S.Y., Hur, J., Kim, H. and Kwon, S.M. (2013) Hypoxia Inhibits Cellular Senescence to Restore the Therapeutic Potential of Old Human Endothelial Progenitor Cells via the Hypoxia-Inducible Factor-1 α -Twist-P21 Axis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 2407-2414. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301931>
 - [28] Rurali, E., Bassetti, B., Perrucci, G.L., Zanobini, M., Malafronte, C., Achilli, F., *et al.* (2016) BM Ageing: Implication for Cell Therapy with EPCs. *Mechanisms of Ageing and Development*, **159**, 4-13. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.04.002>
 - [29] Edwards, N., Langford-Smith, A.W.W., Wilkinson, F.L. and Alexander, M.Y. (2018) Endothelial Progenitor Cells: New Targets for Therapeutics for Inflammatory Conditions with High Cardiovascular Risk. *Frontiers in Medicine*, **5**, Article No. 200. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00200>
 - [30] Liu, Y., Lyons, C.J., Ayu, C. and O'Brien, T. (2024) Enhancing Endothelial Colony-Forming Cells for Treating Diabetic Vascular Complications: Challenges and Clinical Prospects. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1396794. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1396794>
 - [31] Negri, S., Reyff, Z., Troyano-Rodriguez, E., Milan, M., Ihuoma, J., Tavakol, S., *et al.* (2025) Endothelial Colony-

- Forming Cells (ECFCs) in Cerebrovascular Aging: Focus on the Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment and Dementia (VCID), and Treatment Prospects. *Ageing Research Reviews*, **104**, Article 102672. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102672>
- [32] Dubois, C., Liu, X., Claus, P., Marsboom, G., Pokreisz, P., Vandenwijngaert, S., *et al.* (2010) Differential Effects of Progenitor Cell Populations on Left Ventricular Remodeling and Myocardial Neovascularization after Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 2232-2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.081>
- [33] Chan, K.H., Simpson, P.J.L., Yong, A.S., Dunn, L.L., Chawantanpipat, C., Hsu, C., *et al.* (2014) The Relationship between Endothelial Progenitor Cell Populations and Epicardial and Microvascular Coronary Disease—A Cellular, Angiographic and Physiologic Study. *PLOS ONE*, **9**, e93980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093980>
- [34] Rigato, M., Avogaro, A. and Fadini, G.P. (2016) Levels of Circulating Progenitor Cells, Cardiovascular Outcomes and Death: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *Circulation Research*, **118**, 1930-1939. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308366>
- [35] Bou Khzam, L., Bouchereau, O., Boulahya, R., Hachem, A., Zaid, Y., Abou-Saleh, H., *et al.* (2015) Early Outgrowth Cells versus Endothelial Colony Forming Cells Functions in Platelet Aggregation. *Journal of Translational Medicine*, **13**, Article No. 353. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0723-6>
- [36] Chambers, S.E.J., Pathak, V., Pedrini, E., Soret, L., Gendron, N., Guerin, C.L., *et al.* (2021) Current Concepts on Endothelial Stem Cells Definition, Location, and Markers. *Stem Cells Translational Medicine*, **10**, S54-S61. <https://doi.org/10.1002/sctm.21-0022>
- [37] Liu, Y., Lyons, C.J., Ayu, C. and O'Brien, T. (2024) Recent Advances in Endothelial Colony-Forming Cells: From the Transcriptomic Perspective. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 313. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05108-8>
- [38] Medina, R.J. and Smadja, D.M. (2020) Editorial: Recent Advances in Endothelial Progenitor Cells toward Their Use in Clinical Translation. *Frontiers in Medicine*, **6**, Article ID: 290. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00290>
- [39] Paschalaki, K.E. and Randi, A.M. (2018) Recent Advances in Endothelial Colony Forming Cells toward Their Use in Clinical Translation. *Frontiers in Medicine*, **5**, Article ID: 295. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00295>
- [40] Smadja, D.M., Mauge, L., Rancic, J., Gaussem, P., Feraud, O., Oudrhiri, N., *et al.* (2025) Comparative Evaluation of Endothelial Colony-Forming Cells from Cord and Adult Blood vs. Human Embryonic Stem Cell-Derived Endothelial Cells: Insights into Therapeutic Angiogenesis Potential. *Stem Cell Reviews and Reports*, **21**, 581-588. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10830-3>
- [41] Welsh, J.A., Goberdhan, D.C.I., O'Driscoll, L., Buzas, E.I., Blenkiron, C., Bussolati, B., *et al.* (2024) Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles (MISEV2023): From Basic to Advanced Approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, **13**, e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>
- [42] Saint-Pol, J. and Culot, M. (2025) Minimum Information for Studies of Extracellular Vesicles (MISEV) as Toolbox for Rigorous, Reproducible and Homogeneous Studies on Extracellular Vesicles. *Toxicology in Vitro*, **106**, Article 106049. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2025.106049>
- [43] Lötval, J. (2024) Publishing the MISEV Guidelines; The Editorial Process. *Journal of Extracellular Vesicles*, **13**, e12443. <https://doi.org/10.1002/jev2.12415>
- [44] Balistreri, C.R., Buffa, S., Pisano, C., Lio, D., Ruvolo, G. and Mazzei, G. (2015) Are Endothelial Progenitor Cells the Real Solution for Cardiovascular Diseases? Focus on Controversies and Perspectives. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 835934. <https://doi.org/10.1155/2015/835934>
- [45] Xiang, H., Bao, C., Chen, Q., Gao, Q., Wang, N., Gao, Q., *et al.* (2024) Extracellular Vesicles (EVs)' Journey in Recipient Cells: From Recognition to Cargo Release. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, **25**, 633-655. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2300566>
- [46] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [47] Salybekov, A.A., Kunikeyev, A.D., Kobayashi, S. and Asahara, T. (2021) Latest Advances in Endothelial Progenitor Cell-Derived Extracellular Vesicles Translation to the Clinic. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 734562. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.734562>
- [48] Poudel, S., Nelson, D.L., Yen, J.H., Wang, Y., Zhang, H., He, Z., *et al.* (2025) Intermethod Characterization of Commercially Available Extracellular Vesicles as Reference Materials. *Biomolecules*, **16**, Article 66. <https://doi.org/10.3390/biom16010066>
- [49] Liu, C., Wen, W., Qu, M., *et al.* (2025) Engineering Exosomes for Ischemic Heart Disease Therapy. *Journal of Regenerative Medicine & Biology Research*, **6**, 1-5.
- [50] Xiong, W., Zhang, X., Zhou, J., Chen, J., Liu, Y., Yan, Y., *et al.* (2024) Astragaloside IV Promotes Exosome Secretion of Endothelial Progenitor Cells to Regulate PIK3R2/SPRED1 Signaling and Inhibit Pyroptosis of Diabetic Endothelial

- Cells. *Cytotherapy*, **26**, 36-50. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.08.013>
- [51] Mendonca, S.R., Bangera, P.D., Keerikkadu, M., Tippavajhala, V.K. and Rathnanand, M. (2025) Multifunctional Engineering of Exosomes for Precision Therapeutics: Strategies for Targeted Delivery, Barrier Evasion, and Clinical Translation. *Pharmaceutical Research*, **42**, 1931-1952. <https://doi.org/10.1007/s11095-025-03961-w>
- [52] Luo, H., Chen, D., Li, R., Li, R., Teng, Y., Cao, Y., *et al.* (2023) Genetically Engineered CXCR4-Modified Exosomes for Delivery of miR-126 Mimics to Macrophages Alleviate Periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01863-w>
- [53] Park, S.J. and Jung, H. (2025) Critical Challenges and Future Direction in Extracellular Vesicle Research and Commercialization. *BioChip Journal*, **19**, 411-423. <https://doi.org/10.1007/s13206-025-00232-z>
- [54] Woźniak, O., Mierzejewski, B. and Brzoska, E. (2025) MicroRNA-126: A Key Regulator of Angiogenesis, Inflammation, and Tumorigenesis—Exploring Its Multifaceted Functions in Vascular Health and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article 167984. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167984>
- [55] Campomenosi, P., Gini, E., Noonan, D.M., Poli, A., D'Antona, P., Rotolo, N., *et al.* (2016) A Comparison between Quantitative PCR and Droplet Digital PCR Technologies for Circulating MicroRNA Quantification in Human Lung Cancer. *BMC Biotechnology*, **16**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12896-016-0292-7>
- [56] Yushanjiang, P., Maimaiti, A., Asikaer, G., *et al.* (2024) Expression Levels and Clinical Significance of miR-126 in Circulating Endothelial Microparticles and the Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Clinical Cardiology*, **40**, 731-736.
- [57] Rodzoń-Norwicz, M. (2026) Translational Insights into miR-126 and miR-423: Biomarkers and Therapeutic Targets in Cancer, Cardiovascular, Metabolic and Kidney Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **13**, Article ID: 1813285. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2026.1813285>
- [58] Maegdefessel, L., Boon, R.A. and Dimmeler, S. (2024) Noncoding RNAs in the Vasculature: Basic Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **44**, 3-6. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.123.319564>
- [59] Ba, G. and Chen, M. (2025) Signaling Pathways and Therapeutic Approaches in Post-Myocardial Infarction Fibrosis. *Medical Science Monitor*, **31**, e949030. <https://doi.org/10.12659/msm.949030>
- [60] Fan, X., Yang, G., Wang, Y., Shi, H., Nitschke, K., Sattler, K., *et al.* (2025) Exosomal miR-126-3p Derived from Endothelial Cells Induces Ion Channel Dysfunction by Targeting RGS3 Signaling in Cardiomyocytes: A Novel Mechanism in Takotsubo Cardiomyopathy. *Stem Cell Research & Therapy*, **16**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04157-0>
- [61] Siwaponanan, P., Kaewkumdee, P., Sudcharee, P., Udompunterak, S., Chomanee, N., Udol, K., *et al.* (2023) Increased Small Extracellular Vesicle Levels and Decreased miR-126 Levels Associated with Atrial Fibrillation and Coexisting Diabetes Mellitus. *Clinical Cardiology*, **46**, 1326-1336. <https://doi.org/10.1002/clc.24115>