

携带 mtDNA 的细胞外囊泡及其在冠心病中的诊断价值*

闫博睿¹, 张鹏², 方雪纯², 黄凯月³, 刘伟², 李博²

1. 南方医科大学检验与生物技术学院, 广东广州 510515; 2. 南方医科大学南方医院检验医学科, 广东广州 510515; 3. 南方医科大学南方医院输血医学科, 广东广州 510515

摘要: 细胞外囊泡(EVs)是细胞间通信的核心关键介质,其携带的蛋白质、核酸等生物活性物质,既能精准反映来源细胞的生理病理状态,又能通过跨细胞传递直接调控受体细胞功能。近年来,线粒体 DNA(mtDNA)作为一种重要的细胞损伤相关分子,被发现可被包装进 EVs 中进行传递,在冠心病特别是动脉粥样硬化的发生发展中扮演了促炎放大器的重要角色。得益于 EVs 脂质双层膜对 mtDNA 的稳定保护作用, EVs 包裹的 mtDNA (EVs-mtDNA)作为一种新型生物标志物,具有无创检测、早期筛查与动态监测的特点。该文旨在综述携带 mtDNA 的 EVs 在冠心病中的致病机制,并对其在冠心病临床诊断、风险评估中的应用前景进行展望。

关键词: 细胞外囊泡; mtDNA; 冠心病; 致病机制; 诊断标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.001 **中图法分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)03-0257-08

文献标志码: A



李博

Role of extracellular vesicles carrying mtDNA in coronary heart disease and their value as diagnostic biomarkers*YAN Borui¹, ZHANG Peng², FANG Xuechun², HUANG Kaiyue³, LIU Wei², LI Bo²

1. School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Department of Blood Transfusion Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

Abstract: Extracellular vesicles (EVs) serve as critical mediators in intercellular communication. They carry bioactive molecules, such as proteins and nucleic acids, which reflect the state of their parent cells and influence the function of recipient cells. In recent years, mitochondrial DNA (mtDNA), an important cell damage-associated molecular, has been found to be packaged into EVs and transmitted between cells. Several studies have shown that mtDNA plays a key role as a pro-inflammatory amplifier in the development of atherosclerosis and coronary heart disease. Moreover, due to the ability of EVs to stabilize mtDNA, EVs-mtDNA exhibits favorable features such as being noninvasive and amenable to early, dynamic monitoring. EVs-mtDNA has emerged as a kind of highly promising novel liquid biopsy biomarker. This review aims to summarize the latest research progress on pathogenic mechanisms of EVs-mtDNA in coronary heart disease and to discuss their potential application in diagnosis and risk assessment.

Key words: extracellular vesicles; mitochondrial DNA; coronary heart disease; pathogenic mechanisms; diagnostic marker

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82172371)。

专家简介: 李博, 南方医科大学南方医院检验医学科党总支副书记、教育培训组组长、教授、博士生导师、博士后合作导师、荷兰阿姆斯特丹大学医学研究中心访问学者; 中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会委员兼秘书, 中华医学会检验医学分会临床生物化学学组成员, 广东省精准医学应用学会细胞外囊泡分会常务委员, 《Interdisciplinary Medicine》学术编辑(JCR 1 区, IF: 13.6), 《国际检验医学杂志》青年编委; 聚焦于细胞外囊泡临床诊疗新技术与标准化研究, 主持国家自然科学基金项目 3 项、省市级科研项目 5 项, 南医科技攀登青年人才培养专项计划、南方医院杰青培育计划 A 类项目入选者, 以第一或通信作者在《J Extracellul Vesicles》《Adv Mate》《ACS Nano》《Adv Sci》发表论文 20 余篇, IF>10 的有 15 篇, 申请国家发明专利 16 项, 已授权 6 项, 参与起草细胞外囊泡团体标准 2 项, 以第一执笔人发布《细胞外囊泡分离与检测技术专家共识》, 获得广东省高等教育优秀教学成果奖一等奖、广东省科技进步奖一等奖和二等奖、国际细胞外囊泡学会青年学者奖、中国国际大学生创新大赛金奖(指导教师)等荣誉。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260202.1033.002\(2026-02-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260202.1033.002(2026-02-02))

冠心病(CHD)是全球范围内导致死亡的主要心血管疾病之一,其病理生理基础是动脉粥样硬化导致的冠状动脉狭窄或闭塞,对全球公共卫生构成严重威胁^[1-3]。

目前,CHD 诊断主要依赖心电图、影像学检查(如冠状动脉造影、冠状动脉 CT 血管造影)和血清学标志物检测。心电图对早期或非典型心肌缺血的诊断敏感性较低,对非 ST 段抬高的心肌梗死易造成漏诊;冠状动脉造影是有创检查,且无法评估血管内皮功能和微循环,也无法识别危险的类脂斑块^[4-5]。无创性影像学技术如冠脉 CT 血管成像已成为重要的替代手段,但冠状动脉重度钙化时判断狭窄程度困难、设备分辨率不够高和受检者需经受 X 线照射使其应用受限^[6-7]。传统血清学标志物如肌钙蛋白,在心肌损伤发生后才升高,无法实现疾病的早期预警与风险前瞻性评估^[8-9]。因此,开发更灵敏、特异、无创的早期诊断与风险评估技术,已成为心血管领域亟待解决的关键问题。

细胞外囊泡(EVs)是细胞主动分泌的膜性囊泡结构,它们与受体细胞表面的特定受体或配体相互作用,高效实现细胞间的信息传递与物质转移^[10]。越来越多的研究显示,EVs 携带的线粒体 DNA(mtDNA)与包括 CHD 在内的多种心血管疾病发生发展密切相关^[1,11-14]。临床研究显示,CHD 患者的循环 mtDNA 水平存在明显异常,而多数循环 mtDNA 可通过 EVs 实现稳定存在,这表明 EVs 包裹的 mtDNA(EVs-mtDNA)具备作为 CHD 潜在生物标志物的应用潜

力^[15-17]。EVs-mtDNA 的来源、结构和功能受到疾病的不同条件和阶段的影响,目前,如何从血液、尿液等体液中高效、特异地分离 EVs 并精准检测其中的 mtDNA,仍是制约 EVs-mtDNA 走向临床应用的核心技术瓶颈^[13]。此外,EVs-mtDNA 调控炎症反应与氧化应激的作用机制,亦是该领域亟待阐明的关键科学问题。

本文围绕 EVs-mtDNA 的生物学特性、在 CHD 中的致病机制、检测技术进展、临床应用价值及未来展望五个方面进行系统阐述,旨在为 CHD 的诊断与治疗提供新的思路与方向。

1 EVs-mtDNA 的组成和生物学特性

1.1 EVs 的分类

EVs 根据其大小、起源和生物发生途径可分为多种类型,主要包括外泌体、微囊泡和凋亡小体^[1,12]。

外泌体是直径为 30~150 nm 的小囊泡,起源于细胞内多泡体与细胞膜融合^[14]。它们包含蛋白质、核酸和脂类等多种生物活性分子,是细胞间通信的重要功能载体^[1,11-12]。微囊泡是直径为 100~1 000 nm 的囊泡,通过细胞膜直接出芽释放,在大小和内容物组成上与外泌体存在明显差异,主要参与血管重构和炎症反应调控^[1,11]。凋亡小体是细胞凋亡过程中形成的囊泡,直径为 1~5 μm,包含细胞碎片和凋亡相关分子,参与清除死亡细胞和调节免疫应答^[18]。不同类型的细胞,包括内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞、血小板、脂肪细胞、免疫细胞和干细胞,均可释放 EVs^[1,12,18]。EVs 的细胞来源对其生物学功能具有重要影响^[19]。见表 1。

表 1 EVs 的类别及其特征

特征	外泌体	微囊泡	凋亡小体
直径范围	30~150 nm	100~1 000 nm	1~5 μm
形成机制	内吞途径,多泡体与细胞膜融合释放	细胞膜直接出芽、胞吐	细胞凋亡过程中细胞膜起泡断裂形成
表面标记 ^[20]	CD9、CD63 和 CD81	整合素、选择素和细胞特异性标记	—
功能特点	细胞间通信、免疫调节、肿瘤发展、药物递送系统	细胞间通信、信号传导、炎症反应	清除凋亡细胞、调节免疫反应

注:—为此项无数据。

1.2 EVs 的结构

EVs 外层是由脂质双分子层构成的封闭膜结构,主要成分包括磷脂、胆固醇、鞘磷脂等。这些脂类物质赋予 EVs 一定的膜流动性和选择渗透性,可有效保护内部生物活性成分免受外界核酸酶、蛋白酶的降解。脂质膜的组成对 EVs 的稳定性、靶向性和功能有重要影响^[21-22]。EVs 的膜表面包含多种蛋白质,如整合素、四次跨膜蛋白(如 CD9、CD63、CD81)、MHC 分子、细胞黏附分子等。这些蛋白不仅是 EVs 的特征性标志物,更在 EVs 的靶向识别、细胞结合及信号转导过程中发挥关键作用,例如四次跨膜蛋白可调控 EVs 的形成、运输及与靶细胞的特异性相互作用^[23-24]。

1.3 EVs 的组成和功能

EVs 包含的蛋白质、脂类、核酸(如 mRNA、miRNA 和 mtDNA)等生物活性分

子在 EVs 介导的细胞间通信中发挥关键作用^[1,12,18]。EVs 中的蛋白质种类繁多,膜蛋白、细胞骨架蛋白、信号分子和酶等,广泛参与细胞信号传导、膜运输、细胞黏附和免疫反应的蛋白质^[1,11-12]。EVs 中的脂类成分包括胆固醇、鞘脂、磷脂酰丝氨酸等。这些脂类分子影响 EVs 的膜结构和稳定性,并参与信号转导过程^[25]。EVs 携带的 mRNA、miRNA、lncRNA 和 DNA(包括 mtDNA)等核酸分子能够调控靶细胞的基因表达和功能^[11,12,18,26]。

面对影响线粒体功能的外部刺激,细胞会启动选择性装载机制,将线粒体相关成分包裹进入 EVs 以应对应激。这类线粒体衍生的 EVs 具有自主膜电位,携带线粒体内容物以与其他细胞器通信^[27]。在 EVs 中的 mtDNA 可以以多种形式存在,可以是完整的线粒

体基因组,也可以是 mtDNA 的片段,甚至可以包裹整个线粒体^[28-31]。EVs 中的 mtDNA 同样可能来源于多种途径,包括细胞凋亡、细胞损伤和细胞主动分泌。当细胞受到损伤或发生凋亡时,线粒体可能释放 mtDNA 到细胞质中,进而进入 EVs。此外,细胞也可能主动将 mtDNA 包装到 EVs 中,通过细胞间通信将 mtDNA 传递给其他细胞^[13]。因此,线粒体衍生的 EVs 可以在正常细胞或生理条件下释放,也可以在受到外部应激后释放,例如,人类免疫缺陷病毒感染增加了血浆 EVs-mtDNA 水平^[32],长期接触乙醇也会诱导产生富含 mtDNA 的 EVs,并通过细胞凋亡信号调节激酶 1/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)依赖性途径导致脂肪肝^[33]。

2 EVs-mtDNA 在 CHD 发生发展中的机制

EVs-mtDNA 在 CHD 发生发展中的机制复杂且具有多面性,涉及炎症反应激活、血管内皮细胞功能障碍、动脉粥样硬化形成等多个环节,体现为拷贝数量增加、拓扑形式改变和突变等。值得注意的是,mtDNA 损伤在动脉粥样硬化进程的早期阶段即已存在,甚至早于组织学层面病变的出现^[34-36]。EVs 携带的 mtDNA 可通过激活免疫系统进一步加剧炎症反应^[37-38],并影响血管功能和心肌细胞的存活^[39-40]。

在 CHD 的发生发展中,炎症反应是疾病进展的关键驱动因素之一,在缺血损伤或心力衰竭后,还会出现继发的“心脏无菌性炎症”,加速血管损伤和斑块形成,显著影响病程与临床预后。mtDNA 的促炎功能最早由 COLLINS 等^[41]于 2004 年报道,该研究发现将 mtDNA 而非细胞核 DNA 在注入小鼠的关节腔后,可以通过诱导脾脏细胞分泌肿瘤坏死因子- α 来促进关节的炎症反应。mtDNA 具有类似细菌的基因组基序,从受损细胞或线粒体释放并被 EVs 携带时,会被免疫细胞识别,激活炎症通路。mtDNA 作为炎症介质,与以下物质相互作用,产生应激反应并引发炎症。

2.1 Toll 样受体 9(TLR9)介导的炎症通路

在动脉粥样硬化血浆和斑块中发现 mtDNA 与人类抗菌肽 LL37 形成大量复合物,后者对脱氧核糖核酸酶 2 的降解具有抵抗力,并逃避自噬的识别,激活 TLR9 信号通路介导的炎症反应^[42]。研究发现,EVs 将 mtDNA 递送至内皮细胞,从而作为一种损伤相关分子模式(DAMPs)激活 TLR9 信号通路,导致内皮细胞产生过多的活性氧(ROS)^[43],促进内皮细胞受损和功能障碍。TLR9 等模式识别受体被激活后,促进炎症细胞释放强效促炎细胞因子,如白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18,从而加剧炎症反应,在 CHD 的发生发展中起着重要作用^[39]。

研究表明,急性心肌梗死会导致循环 mtDNA 水平升高,激活心肌细胞 TLR9-核因子- κ B 通路,触发先天免疫反应,进而导致心肌损伤^[44]。急性心肌梗死释放的 mtDNA 还可能通过 TLR9-p38 MAPK 途径加重缺血再灌注损伤,从而加重心肌损伤^[45]。

2.2 NOD、LRR 和 PYD 结构域的蛋白 3 受体(NLRP3)与炎症小体激活通路

mtDNA 通过 NLRP3 促进炎症小体的组装。细胞内和细胞外 mtDNA 在激活 NLRP3 炎症小体中起着不同的作用。细胞内 mtDNA 易于氧化并转移到细胞质中,直接与 NLRP3 结合激活 NLRP3 炎症小体。在线粒体内,氧化型 mtDNA 要么被 DNA 糖苷酶 OGG1 修复,要么被内切酶 FEN1 切割成 500~650 bp 片段,这些片段通过 mPTP 和 VDAC 依赖性通道离开线粒体,以启动细胞质 NLRP3 炎症小体激活^[46]。

细胞外 mtDNA 作为 DAMP 参与 NLRP3 炎症小体的启动和激活^[47]。其结合和释放的过程如下:(1)泄漏到细胞质中的氧化 mtDNA 与 NLRP3 的 LRR 结构域结合,促进 NLRP3 二聚化。(2)NLRP3 二聚体通过 PYD 结构域与凋亡相关斑点样蛋白(ASC)相互作用。(3)ASC 招募和激活前胱天蛋白酶-1。(4)活性胱天蛋白酶-1 分别切割 IL-1 β 和 IL-18 中的 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,并产生 gasdermin D 的 N-末端结构域(GSDMD)。(5)GSDMD 的 N 端结构域在质膜上寡聚,形成孔,允许细胞因子和氧化 mtDNA 释放到细胞外空间,形成炎症放大循环。

NLRP3 炎症小体的长期激活导致细胞焦亡裂解,从而将氧化 mtDNA 释放到细胞外基质中^[48]。研究发现,线粒体氧化损伤引起的环鸟苷酸-腺苷酸酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)通路的激活和游离脂肪酸诱导的 mtDNA 逃逸以 NLRP3 炎症小体依赖的方式促进了心肌细胞的焦亡和促炎反应,促进了心肌肥大和心功能障碍^[49]。研究还发现,非氧化性 mtDNA 可以通过激活炎症小体如 AIM2 来诱导 IL-1 β 分泌^[50]。

2.3 环状 GMP-AMP 合成酶 cGAS-STING 通路

EVs-mtDNA 作用于靶细胞后,可以通过多种模式识别受体炎症通路。其中,细胞质内的 cGAS 能够特异性识别 mtDNA,并催化产生第二信使 3',3'-环状鸟苷酸-腺苷酸(cGAMP),进而激活 STING 通路,导致 I 型干扰素的产生从而加剧炎症反应^[40,51-52]。在动脉粥样硬化中,含 GTP 酶激活蛋白 1 的 IQ 基序(IQ-GAP1)促进氧化应激和 mtDNA 释放,激活 cGAS-STING,并导致 NLRP3 介导的焦亡^[53]。靶向 cGAS-STING 途径对于包括 CHD 在内的心血管疾病非常重要,cGAS 和 STING 拮抗剂可能是有用的治疗工具。

2.4 PCSK9 介导的调控通路

脂多糖等促炎刺激可以刺激前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)并诱导 mtDNA 损伤,此外 mtDNA 损伤本身是 PCSK9 表达的有效驱动因素。mtDNA 损伤在动脉粥样硬化发生的最早期阶段就已经存在,甚至在组织学病变出现之前^[34-36]。实验证据表明,利用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤人为诱导 mtDNA 损伤,会进一步增强 PCSK9 的表达;反之,使用雷帕霉素促进自噬以抑制 mtDNA 损伤,则能降低 PCSK9 水平^[34-36]。抑制脱氧核糖核酸酶 II(可减轻 mtDNA 损伤)同样能降低 PCSK9 的

表达。因此, mtDNA 损伤诱导剂可以增强 PCSK9 的表达, 而 mtDNA 损伤抑制剂可以降低 PCSK9 的表达。有研究显示, 抑制 PCSK9 可以减少 mtDNA 损伤, 而增强 PCSK9 则会增加 mtDNA 损伤, 表明 PCSK9 和 mtDNA 损伤之间可能存在双向相互作用^[54]。

2.5 其他 最近的研究发现, mtDNA 的不同拓扑形式可能对炎症反应产生不同的影响。例如, 低超螺旋 mtDNA 主要通过 Z-DNA 结合蛋白 1 激活核因子- κ B 通路, 而高超螺旋 mtDNA 则显著影响信号传导和信号传导转录激活因子 1 和信号传导转录激活因子 2 通路。细胞质中 mtDNA 超螺旋与松弛环的比例与 IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子水平呈正相关, 显示 mtDNA 构象调控可能成为影响 CHD 炎症程度的新机制^[55]。

衰老心肌细胞中 ROS 水平升高, 导致 DNA 和蛋白质氧化/硝化增强、炎症反应激活、细胞死亡和内质网应激。由于 ROS 诱导 mtDNA 和蛋白质损伤导致的线粒体功能障碍会损害呼吸链效率, 进一步产生恶性循环, 最终影响能量产生和心肌功能^[56]。

此外, 有研究指出, EVs-mtDNA 影响血管平滑肌细胞(VSMCs)的表型和功能, 进而促进 VSMCs 的增殖和迁移, 导致血管壁增厚和管腔狭窄, 最终导致动脉粥样硬化斑块的形成和进展, 这一过程涉及复杂的细胞间通信、炎症信号通路和 VSMCs 代谢调控^[35-36, 57]。

3 EVs-mtDNA 的检测方法

EVs-mtDNA 诊断方法是目前的研究热点, 核心在于“高纯度分离”和“高灵敏度检测”两大技术环节。对 EVs-mtDNA 的分析通常需要依次完成两个关键步骤^[58]: 首先从复杂生物标本中分离出 EVs, 随后针对 EVs 内所含的 mtDNA 进行特异性检测。目前, 尚罕见能够跳过分离步骤、直接在原始标本中特异性识别并定量 EVs-mtDNA 的一体化技术。在检测环节, 依据分析目标的不同, 主要采用两类策略: 对于 EVs 群体中 mtDNA 的平均含量或特定序列的检测, 主要依赖于以 PCR 为核心的技术[如定量 PCR(qPCR)、数字 PCR(dPCR)]; 若需在单 EV 水平分析 mtDNA 的分布或异质性, 则需借助单 EV 分析技术, 如高灵敏度的纳米流式检测等。

3.1 EVs-mtDNA 高纯度分离 选择合适的分离方法是保证后续核酸分析准确性、纯度和效率的关键。在常用分离技术中, 尺寸排阻层析法因具有较高的分离效率、操作简便、可自动化且对 EVs 结构影响小等优势, 能较好地保持 mtDNA 的完整性, 尤其适用于小体积生物体液(如血浆、血清)标本, 并与下游 qPCR 或 dPCR 等检测技术具有良好的兼容性, 可作为首选方法^[59]。超速离心法适用于处理大体积标本且成本较低, 虽存在回收率偏低及可能损失部分 EVs 亚群的局限性, 但在成分相对简单的标本(如细胞培养上清液)中仍表现稳定, 广泛用于各类核酸检测^[60]。因此, 若以常规 EVs-mtDNA 定量(如 qPCR/dPCR)为目标, 推荐综合使用尺寸排阻层析法或超速离心法, 二

者在 EV 完整性保护、操作可控性及与下游分析平台的兼容性方面能达到较好的平衡。

3.2 EVs-mtDNA 高灵敏度检测 当前, EVs-mtDNA 的检测主要依赖于以 PCR 为核心的技术体系。qPCR 及逆转录定量 PCR(RT-qPCR)可用于检测 EVs 中特定的 mtDNA 序列或线粒体编码 RNA 的表达水平, 是目前最常用的 EVs 核酸定量手段^[61]。然而, 这类技术仅能反映 EVs 群体中 mtDNA 的平均水平, 无法解析 mtDNA 在不同 EVs 亚群间的分布异质性, 且对低丰度靶标的检测灵敏度有限。与传统的 qPCR 相比, dPCR 基于微流控分区原理, 可实现单分子水平的 mtDNA 绝对定量, 具备高灵敏度、强抗干扰能力及不依赖标准曲线等优势, 尤其适用于稀有 mtDNA 突变或低丰度 EVs-mtDNA 的检测, 在早期诊断与液体活检等临床应用中展现出重要潜力^[62-63]。

综合而言, 当前 EVs-mtDNA 检测技术呈现多样化发展态势: 高通量测序适用于标志物发现与异质性解析, qPCR/RT-qPCR 胜任常规相对定量, 而 dPCR 则在精准绝对定量与痕量检测方面表现突出。

在单 EV 层面, 以单 EV 流式细胞术为代表的平台, EVs-mtDNA 的检测将向着更高分辨率、更高通量及更贴近临床实用方向持续演进。单 EV 分析技术为揭示 EVs-mtDNA 的异质性提供了关键手段。以单 EV 流式细胞术为代表的平台, 不仅可将检测灵敏度提升至 40 nm, 还能在单 EV 水平同步分析表面标志物与核酸分布^[64-65], 从而解析 mtDNA 在不同 EVs 亚群间的异质性特征。尽管该技术在 mtDNA 特异性标记与准确定量方面仍面临挑战, 但其已在疾病相关 EV 亚群的检测中展现出临床潜力。未来, 结合单分子检测与微流控技术, 单 EV 分析有望推动 EVs-mtDNA 在精准诊断中的应用^[66]。

4 EVs-mtDNA 在 CHD 领域的临床应用

EVs-mtDNA 的检测应用正从癌症扩展到神经、心血管系统疾病等多个领域。

4.1 EVs-mtDNA 拷贝数 EVs 中 mtDNA 的拷贝数与 CHD 的发生和发展密切相关。研究发现, 心血管疾病患者的血浆 EVs 中 mtDNA 拷贝数高于体检健康者, 且 EVs-mtDNA 拷贝数的丰度与 SCORE2(一个被视为心血管疾病长期预测因子的国际指数)之间存在相关性。即使调整了 EVs 的特性和血液成分, EVs-mtDNA 拷贝数仍与心血管疾病相关, 这表明心脏病发作后发生的生物现象可能关键在于 EVs-mtDNA 拷贝数, 而非 EVs 的数量和大小。因此, EVs-mtDNA 拷贝数的变化可能反映了心血管疾病的进展^[67]。

研究发现, EVs-mtDNA 水平与 CHD 的严重程度密切相关, 可能反映了心肌细胞的损伤程度和功能障碍^[68-69]。CHD 患者的 mtDNA 随着冠状动脉狭窄病变的严重程度的增加, mtDNA 水平降低^[68]。

低 mtDNA 拷贝数在预测主要不良心血管事件(MACE), 如心脏性猝死和心肌梗死方面具有独特价值。mtDNA 拷贝数的恢复可能反映心脏细胞代谢和

功能的改善,有望成为评估治疗效果的客观生物学指标^[51]。

外周血常见线粒体缺失(mtDNA4977)和 mtDNA 拷贝数减少,反映长期 MACE 和全因死亡率的预后作用^[70]。此外,一项纳入 8 252 例病例和 20 904 例对照的研究发现,心血管疾病患者的 mtDNA 标准化拷贝数水平低于对照者,因此,mtDNA 的低拷贝数提示心血管疾病风险增加^[71]。

4.2 EVs-mtDNA 的特定突变和单倍群 此外,通过对 EVs 中 mtDNA 进行测序,可以检测到与 CHD 相关的特定突变^[31,72]。研究发现,CHD 患者的 mtDNA 中存在一种东亚单倍型组 M7b'c 的 tRNA^{Thr15910C>T} 突变,该突变与母系遗传相关。这表明,特定的 mtDNA 突变可能作为 CHD 的遗传风险标志物^[73]。mtDNA 单倍群是指具有共同祖先的人群中 mtDNA 的遗传变异。一项针对非洲裔美国人的研究发现,EVs-mtDNA 水平与种族和 mtDNA 单倍群相关^[74]。这表明,在评估 mtDNA 作为 CHD 诊断标志物时,需要考虑种族和遗传背景。

研究显示,患者血浆 EVs-mtDNA 拷贝数升高,而全血 mtDNA 拷贝数可能降低^[51,67]。这种差异提示 EVs-mtDNA 可能是更敏感的血管炎症和细胞应激指标。因此,EVs-mtDNA 的分析可以帮助识别具有不同风险的患者,从而对高风险的患者,采取更积极的干预措施,或者选择更合适的药物治疗方案^[75]。

但是,还有研究显示出不一致结果。循环细胞游离 mtDNA(ccf-mtDNA)被认为可能在远距离充当炎症的介质,是多种疾病的潜在生物标志物。在 CHD 患者,特别是伴有 2 型糖尿病的患者 ccf-mtDNA 水平升高。这意味着 ccf-mtDNA 可作为评估 CHD 患者疾病严重程度的潜在生物标志物,但是两篇文献的样本量较少,待进一步验证^[13,76]。

4.3 EVs-mtDNA 的变化在 CHD 患者中检测的临床意义 EVs-mtDNA 作为 CHD 诊断标志物具有显著的临床优势。首先,从患者血液或其他体液中分离 EVs,可以避免传统侵入性方法(如冠脉造影)的风险和不适,降低了患者的痛苦和风险,便于进行大规模筛查和长期监测^[17,77]。其次,EVs 能够动态反映细胞的生理和病理状态,通过分析 EVs 中 mtDNA 的突变、拷贝数等信息,有可能在疾病早期阶段,甚至心肌细胞发生实质性损伤之前检测到异常^[72]。再者,EVs 能够保护其内部的 mtDNA 免受核酸酶降解,使得 EV-mtDNA 在循环系统中稳定性远高于 ccf-mtDNA^[30-31]。此外,EVs-mtDNA 携带的线粒体基因组信息,在预测斑块稳定性、揭示疾病早期病理机制及识别治疗靶点方面具有更丰富的应用维度。通过检测 EVs 中 mtDNA 水平和突变情况,可以反映心血管系统的氧化应激和炎症水平等^[68-69]。表 2 展示了几种诊断标志物的特点。

表 2 EVs-mtDNA 与其他诊断标志物的比较

特征	EVs-mtDNA	肌钙蛋白 ^[78]	ccf-mtDNA	miRNA
稳定性	较高	cTnI 的中位半衰期为 239.7(95%CI 153.7~295.1)min,cTnT 的中位半衰期为 134.1(95%CI 117.8~168.0)min	较低	较高
起源	不限于心肌细胞,还可能包括其他受损或应激的组织细胞 ^[79]	心肌细胞特有,当心肌细胞受损时,肌钙蛋白会从胞内释放 ^[80]	细胞坏死、凋亡或细胞应激	受损或应激的细胞
升高时间	疾病发展早期	损伤后 2~4 h	个体差异较大,易受清除机制影响	1~2 h 部分心肌富集的 miRNA 显著升高
主要临床价值	有丰富的信息载量,应用前景广阔,可用于预测斑块稳定性,确定治疗心肌梗死的潜在靶点	确认心肌梗伤	CHD 诊断和预后中显示出一定的潜力	在 CHD 早期诊断、风险评估和预后监测中发挥作用

5 总结与展望

现有研究已提示 EVs-mtDNA 与 CHD 的发生发展密切相关,但相关证据整体仍处于探索阶段,其具体分子机制尚未完全阐明。目前的研究多集中于相关性分析,对于 EVs-mtDNA 如何参与调控心肌细胞功能、血管内皮稳态及免疫细胞活化等关键病理过程,仍缺乏系统而深入的机制性研究。此外,EVs-mtDNA 的细胞来源及其在不同细胞类型(如心肌细胞、血管内皮细胞和免疫细胞)中的差异性特征尚未得到清晰界定,这在一定程度上限制了对其生物学意义的解读。

在技术层面,EVs 的分离、纯化及 mtDNA 的定

量检测方法尚未形成统一标准,不同研究团队采用的分离策略、纯化流程及 EV 表面特征的异质性,可能显著影响 EVs-mtDNA 的检测结果,从而降低不同研究之间结果的可比性与可重复性。随着微流控技术、dPCR 及高灵敏度纳米流式分析平台的发展,更高分辨率地表征 EVs 亚群及其所携带的 mtDNA 特征成为可能,为后续研究提供了重要技术基础。

从临床研究角度来看,目前关于 EVs-mtDNA 的研究多基于小样本或单中心队列,缺乏大规模、前瞻性的临床验证数据,使其在 CHD 风险评估和病情进展预测中的准确性和稳定性仍有待进一步确认。未来,通过构建多中心、大样本的纵向队列,并结合临床

结局进行系统验证,有望明确 EVs-mtDNA 在不同疾病阶段中的动态变化特征及其预测价值。

值得关注的是, EVs-mtDNA 作为新兴生物标志物,其在现有 CHD 风险评估体系中的增量价值尚未被充分评估。目前针对 EVs-mtDNA 与传统危险因素(如血脂水平、血压、炎症指标等)的比较研究仍较为有限。将 EVs-mtDNA 与经典临床指标进行整合分析,并借助机器学习等人工智能方法进行多维数据建模,可能有助于识别与疾病高度相关的 EVs-mtDNA 特征组合,从而提升 CHD 风险预测的精确性和个体化水平。

总体而言,尽管 EVs-mtDNA 相关研究仍面临机制解析、技术标准化及临床验证等方面的挑战,但其在反映线粒体功能状态、介导炎症信号传递及作为潜在诊断和预测标志物方面展现出独特优势。随着研究手段的不断完善和临床数据的持续积累, EVs-mtDNA 有望为 CHD 的早期识别、风险分层及精准防治提供新的理论依据和技术支撑。

参考文献

- [1] CAPPUCCI I P, TREMOLI E, ZAVAN B, et al. Circulating extracellular vesicles in cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14): 6817.
- [2] AKHMEROV A, PARIMON T. Extracellular vesicles, inflammation, and cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2229.
- [3] SOTO-VÁZQUEZ Y M, GENSCHEMER K R. Impact of extracellular vesicles on the pathogenesis, diagnosis, and potential therapy in cardiopulmonary disease[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1081015.
- [4] FERENCIK M, HOFFMANN U, BAMBERG F, et al. Highly sensitive troponin and coronary computed tomography angiography in the evaluation of suspected acute coronary syndrome in the emergency department[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2397-2405.
- [5] FINCK T, STOJANOVIC A, WILL A, et al. Long-term prognostic value of morphological plaque features on coronary computed tomography angiography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2020, 21(3): 237-238.
- [6] LEE J, KIM T H, LEE B K, et al. Diagnostic accuracy of low-radiation coronary computed tomography angiography with low tube voltage and knowledge-based model reconstruction[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1308.
- [7] GARCIA-BELLON A M, GONZALEZ GONZALEZ A M, LARA-GARCIA C, et al. Medium-term prognostic value of angio-TC in type 2 diabetic patients without known cardiopathy[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, 10(Suppl 1): zuab020. 005.
- [8] SINGER A J, HESLIN S, SKOPICKI H, et al. Introduction of a high sensitivity troponin reduces ED length of stay[J]. *Am J Emerg Med*, 2024, 76: 82-86.
- [9] MÖCKEL M, SLAGMAN A, SEARLE J. Biomarker strategies: the diagnostic and management process of patients with suspected AMI[J]. *Diagnosis*, 2016, 3(4): 167-173.
- [10] SHENG D, CHEN X, SHI J, et al. The mechanisms and functions of mitochondria-encapsulating extracellular vesicles[J]. *Sci China Life Sci*, 2025.
- [11] CAÑO-CARRILLO S, CASTILLO-CASAS J M, FRANCO D, et al. Unraveling the signaling dynamics of small extracellular vesicles in cardiac diseases[J]. *Cells*, 2024, 13(3): 265.
- [12] BOULANGER C M, LOYER X, RAUTOU P E, et al. Extracellular vesicles in coronary artery disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(5): 259-272.
- [13] LIU J, ZOU Y, TANG Y, et al. Circulating cell-free mitochondrial deoxyribonucleic acid is increased in coronary heart disease patients with diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(1): 109-114.
- [14] LAZO S, NOREN HOOTEN N, GREEN J, et al. Mitochondrial DNA in extracellular vesicles declines with age[J]. *Aging Cell*, 2021, 20: e13283.
- [15] SANSONE P, SAVINI C, KURELAC I, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(43): E9066-E9075.
- [16] CHU Y D, CHEN W T, LIN W R, et al. Mitochondrial echoes in the bloodstream: decoding ccf-mtDNA for the early detection and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Biosci*, 2025, 15(1): 118.
- [17] MARCATTI M, SAADA J, OKEREKE I, et al. Quantification of circulating cell free mitochondrial DNA in extracellular vesicles with PicoGreenTM in liquid biopsies: fast assessment of disease/trauma severity[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 819.
- [18] COLLADO A, GAN L, TENGBOM J, et al. Extracellular vesicles and their non-coding RNA cargos: emerging players in cardiovascular disease[J]. *J Physiol*, 2023, 601(22): 4989-5009.
- [19] JANSEN F, NICKENIG G, WERNER N. Extracellular vesicles in cardiovascular disease: potential applications in diagnosis, prognosis, and epidemiology[J]. *Circ Res*, 2017, 120(10): 1649-1657.
- [20] DING F, ZHOU M, REN Y, et al. Mitochondrial extracellular vesicles: a promising avenue for diagnosing and treating lung diseases[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(37): 25372-25404.
- [21] SKOTLAND T, SAGINI K, SANDVIG K, et al. An emerging focus on lipids in extracellular vesicles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 308-321.
- [22] SKOTLAND T, LLORENTE A, SANDVIG K. Lipids in extracellular vesicles: what can be learned about membrane structure and function? [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2023, 15(8): a041415.
- [23] BUZÁS E I, TÓTH E Á, SÓDAR B W, et al. Molecular interactions at the surface of extracellular vesicles[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(5): 453-464.
- [24] IMANBEKOVA M, SUARASAN S, LU Y, et al. Recent advances in optical label-free characterization of extracel-

- lular vesicles [J]. *Nanophotonics*, 2022, 11 (12): 2827-2863.
- [25] CHONG S Y, LEE C K, HUANG C, et al. Extracellular vesicles in cardiovascular diseases: alternative biomarker sources, therapeutic agents, and drug delivery carriers[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3272.
- [26] SHAH R, PATEL T, FREEDMAN J E. Circulating extracellular vesicles in human disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 958-966.
- [27] LI J, WANG T, HOU X, et al. Extracellular vesicles: opening up a new perspective for the diagnosis and treatment of mitochondrial dysfunction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 487.
- [28] GUO S, WANG X, SHAN D, et al. The detection, biological function, and liquid biopsy application of extracellular vesicle-associated DNA[J]. *Biomark Res*, 2024, 12 (1): 123.
- [29] WU S, YANG T, MA M, et al. Extracellular vesicles meet mitochondria: potential roles in regenerative medicine[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107307.
- [30] BJØRNTRØ T, BOUSQUET P A, REDALEN K R, et al. Next-generation sequencing reveals mitogenome diversity in plasma extracellular vesicles from colorectal cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 650.
- [31] LI Y, GUO X, GUO S, et al. Next generation sequencing-based analysis of mitochondrial DNA characteristics in plasma extracellular vesicles of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2820-2828.
- [32] BAZIÉ W W, BOUCHER J, GOYER B, et al. HIV replication increases the mitochondrial DNA content of plasma extracellular vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1924.
- [33] MA J, CAO H, RODRIGUES R M, et al. Chronic-plus-binge alcohol intake induces production of proinflammatory mtDNA-enriched extracellular vesicles and steatohepatitis via ASK1/p38MAPK α -dependent mechanisms [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(14): e136496.
- [34] YU E, MERCER J, CALVERT P, et al. 182 mitochondrial DNA damage promotes atherosclerosis and correlates with higher risk plaque in humans [J]. *Heart*, 2013, 99 (suppl 2): A103.
- [35] YU E, CALVERT P A, MERCER J R, et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans[J]. *Circulation*, 2013, 128 (7): 702-712.
- [36] YU E, BAKER L, HARRISON J, et al. Mitochondrial DNA damage promotes atherosclerosis and is associated with vulnerable plaque[J]. *Lancet*, 2013, 381(1): S117.
- [37] JABALEE J, TOWLE R, GARNIS C. The role of extracellular vesicles in cancer: cargo, function, and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2018, 7(8): 93.
- [38] CHEN H, SUN T, JIANG C. Extracellular vesicle-based macromolecule delivery systems in cancer immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2022, 348: 572-589.
- [39] DE GAETANO A, SOLODKA K, ZANINI G, et al. Molecular mechanisms of mtDNA-mediated inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2898.
- [40] ROLLAND T J, HUDSON E R, GRASER L A, et al. Mitochondrial DNA-mediated immune activation after resuscitation from cardiac arrest[J]. *medRxiv*, 2025.
- [41] COLLINS L V, HAJIZADEH S, HOLME E, et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(6): 995-1000.
- [42] ZHANG Z, MENG P, HAN Y, et al. Mitochondrial DNA-LL-37 complex promotes atherosclerosis by escaping from autophagic recognition[J]. *Immunity*, 2015, 43(6): 1137-1147.
- [43] LÄHTEENVUO J E, LÄHTEENVUO M T, ROSEHBERG M A, et al. Accumulation of mitochondrial DNA mutations leads to endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 122 (Suppl): A19720.
- [44] BLIKSØEN M, MARIERO L H, TORP M K, et al. Extracellular mtDNA activates NF- κ B via toll-like receptor 9 and induces cell death in cardiomyocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(4): 42.
- [45] XIE L, LIU S, CHENG J, et al. Exogenous administration of mitochondrial DNA promotes ischemia reperfusion injury via TLR9-p38 MAPK pathway [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 89: 148-154.
- [46] XIAN H, WATARI K, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling [J]. *Immunity*, 2022, 55 (8): 1370-1385. e8.
- [47] QIU Y, HUANG Y, CHEN M, et al. Mitochondrial DNA in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108719.
- [48] GIORDANO L, WARE S A, LAGRANHA C J, et al. Mitochondrial DNA signals driving immune responses: why, how, where? [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 192.
- [49] YAN M, LI Y, LUO Q, et al. Mitochondrial damage and activation of the cytosolic DNA sensor cGAS-STING pathway lead to cardiac pyroptosis and hypertrophy in diabetic cardiomyopathy mice[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 258.
- [50] DOMBROWSKI Y, PERIC M, KOGLIN S, et al. Honey bee (*Apis mellifera*) venom induces AIM2 inflammasome activation in human keratinocytes[J]. *Allergy*, 2012, 67 (11): 1400-1407.
- [51] WANG L, ZHANG Q, YUAN K, et al. mtDNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 7157109.
- [52] ANDREEVA L, HILLER B, KOSTREWA D, et al. cGAS senses long and HMGB/TFAM-bound U-turn DNA by forming protein-DNA ladders[J]. *Nature*, 2017, 549(7672): 394-398.
- [53] AN C, SUN F, LIU C, et al. IQGAP1 promotes mitochondrial damage and activation of the mtDNA sensor cGAS-STING pathway to induce endothelial cell pyropto-

- sis leading to atherosclerosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110795.
- [54] DING Z, LIU S, MEHTA J L. Abstract 12983; mtDNA damage in concert with PCSK9 expression induces apoptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation*, 2016, 134(Suppl 1):A12983.
- [55] YU F, YANG L, ZHANG R, et al. Low levels of supercoiled mitochondrial DNA are involved in heart failure induced by transverse aortic constriction in mice via an inflammatory response mediated by ZBP1[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 442(1):114187.
- [56] IACOBAZZI D, ALVINO V V, CAPUTO M, et al. Accelerated cardiac aging in patients with congenital heart disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:892861.
- [57] DING W, CHEN J, ZHAO L, et al. Mitochondrial DNA leakage triggers inflammation in age-related cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1287447.
- [58] 中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会, 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 细胞外囊泡分离与检测技术专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(8):852-863.
- [59] WATSON D C, YUNG B C, BERGAMASCHI C, et al. Scalable, cGMP-compatible purification of extracellular vesicles carrying bioactive human heterodimeric IL-15/lactadherin complexes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1):1442088.
- [60] ZHANG Z, YU K, YOU Y, et al. Comprehensive characterization of human brain-derived extracellular vesicles using multiple isolation methods; implications for diagnostic and therapeutic applications[J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(8):e12358.
- [61] LI L, HUANG L, HUANG C, et al. The multiomics landscape of serum exosomes during the development of sepsis[J]. *J Adv Res*, 2022, 39:203-223.
- [62] CHEN W W, BALAJ L, LIAU L M, et al. BEAMing and droplet digital PCR analysis of mutant IDH1 mRNA in glioma patient serum and cerebrospinal fluid extracellular vesicles[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2013, 2(7):e109.
- [63] LIU C, LI B, LIN H, et al. Multiplexed analysis of small extracellular vesicle-derived mRNAs by droplet digital PCR and machine learning improves breast cancer diagnosis[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 194:113615.
- [64] LIU H, TIAN Y, XUE C, et al. Analysis of extracellular vesicle DNA at the single-vesicle level by nano-flow cytometry[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(4):e12206.
- [65] HUANG G, LIN G, ZHU Y, et al. Emerging technologies for profiling extracellular vesicle heterogeneity[J]. *Lab Chip*, 2020, 20(14):2423-2437.
- [66] FATHI M, MARTINEZ-PANIAGUA M, REZVAN A, et al. Identifying signatures of EV secretion in metastatic breast cancer through functional single-cell profiling[J]. *iScience*, 2023, 26(4):106482.
- [67] RUCCI C, DE SIMONE G, SALATHIA S, et al. Exploring mitochondrial DNA copy number in circulating cell-free DNA and extracellular vesicles across cardiovascular health status; a prospective case-control pilot study[J]. *FASEB J*, 2024, 38(10):e23672.
- [68] LIU L P, CHENG K, NING M A, et al. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261:105-110.
- [69] HU H, LIN Y, XU X, et al. The alterations of mitochondrial DNA in coronary heart disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 114:104412.
- [70] VECOLI C, BORGHINI A, PULIGNANI S, et al. Prognostic value of mitochondrial DNA (4977) deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276:91-97.
- [71] YUE P, JING S, LIU L, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206003.
- [72] VIKRAMDEO K S, ANAND S, KHAN M A, et al. Detection of mitochondrial DNA mutations in circulating mitochondria-originated extracellular vesicles for potential diagnostic applications in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):18455.
- [73] ZHANG Z, LIU M, HE J, et al. Maternally inherited coronary heart disease is associated with a novel mitochondrial tRNA mutation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):293.
- [74] BYAPPANAHALLI A M, OMONIYI V, NOREN HOOTEN N, et al. Extracellular vesicle mitochondrial DNA levels are associated with race and mitochondrial DNA haplogroup[J]. *iScience*, 2024, 27(1):108724.
- [75] MORGAN J E, NOREN HOOTEN N, MODE N A, et al. Extracellular vesicle mitochondrial DNA levels are associated with chronic kidney disease and mitochondrial haplogroup in obese individuals[J]. *J Extracell Biol*, 2025, 4(7):e70069.
- [76] LIU J, CAI X, XIE L, et al. Circulating cell free mitochondrial DNA is a biomarker in the development of coronary heart disease in the patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(7):661-667.
- [77] ABDEL-HAQ H. The potential of liquid biopsy of the brain using blood extracellular vesicles; the first step toward effective neuroprotection against neurodegenerative diseases[J]. *Mol Diagn Ther*, 2020, 24(6):703-713.
- [78] KRISTENSEN J H, HASSELBALCH R B, STRANDKJÆR N, et al. Half-life and clearance of cardiac troponin I and troponin T in humans[J]. *Circulation*, 2024, 150(15):1187-1198.
- [79] HONG J, CHATILA K F, JOHN J J, et al. Insight on the etiologies of chronically elevated troponin[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(8):101204.
- [80] RILEY J S, TAIT S W. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(4):e49799.