

外泌体 microRNA 与脑小血管病的发病机制相关的研究进展

白雪 李亚平 闫聪聪 靳玮

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)03-0312-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.03.018

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)是一种由多种病因引起的脑内小血管受损,从而引起一系列临床症状和影像学表现的疾病。随着 CSVD 负担逐渐加重,患者可能会出现血管性认知障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)。外泌体作为一种细胞间通信的载体,近年来在生物学和疾病发生中的作用受到了广泛关注,尤其是在神经系统疾病中的表现为研究 CSVD 提供了新的研究视角。本研究综合简述了 miRNA 与 CSVD 的相关研究进展,旨在更深入地探究二者之间的关系,为 CSVD 及 VCI 的预防和治疗提供参考。

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)早期无症状,通常需要结合影像学检查进行诊断^[1]。影像学表现为脑白质高信号(White matter hyperintensities, WMHs)、腔隙性脑梗死、血管周围间隙、微出血和脑萎缩。全球大约 20% 的脑卒中和 25% 的缺血性脑卒中是由 CSVD 引起^[2]。随着 CSVD 负担逐渐加重,患者可能会出现认知功能下降、步态异常和情绪障碍^[3];严重时可能影响患者生活质量,给社会带来巨大负担,对全球公共卫生具有重大影响。外泌体在细胞间信号转导和疾病发展中发挥重要作用。最新研究表明,外泌体微小 RNA(microRNA, miRNA)可能参与 CSVD 的发展,探讨外泌体 miRNA 在 CSVD 发生发展中的作用有望为 CSVD 的研究提供新的研究方向。

1 外泌体概述

作为细胞主动分泌的脂质双分子层囊泡,外泌体直径为 30~150 nm,可携带各种生物活性物质包括蛋白质、核酸和脂质等。外泌体能够横跨细胞间隙,调节细胞间通讯^[4],从而影响受体和亲代细胞的各种生理和病理功能,普遍存在于血液、唾液、乳汁、脑脊液等体液中^[5]。2006 年 Faure 等人首次发现外泌体可通过神经元分泌,这为外泌体在神经系统研究中开辟了新的研究方向^[6]。miRNA 作为小的非编码 RNA,是与 3'-非翻译区结合的靶 mRNA 的重要转录后调节因子(3' Untranslated region, 3' UTR)^[7]。脂质双层膜保护外泌体可以自由通过血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)。外泌体作为体内的载体,携带 miRNA 等信号分子的转运,并在特殊膜结构的保护下可以稳定存在于血液中,从而避免 miRNA 的降解。因此,外泌体中的 miRNA 能够客观地反

映神经系统的生理状况,而不会引入其他混杂因素,因此在神经系统疾病的诊断和治疗中起到越来越重要的作用^[8]。

2 外泌体 miRNA 在 CSVD 病理机制中发挥的作用

2001 年国家神经疾病与脑卒中研究所提出了神经血管单位(Neurovascular unit, NVU)的概念,并提出任何导致 NVU 结构或功能的改变均可引起 CSVD^[3,9]。CSVD 的病因复杂,其病理生理学机制尚不完全清楚。目前公认的发病机制包括慢性脑灌注不足、BBB 功能障碍、血管内皮功能障碍(Endothelial dysfunction, ED)、炎症等^[10-12]。有研究表明,有些 miRNAs 可能参与 CSVD 相关的多种病理学进程的治疗。

2.1 参与 ED 及 BBB 的损害

BBB 是由脑内皮细胞(Endothelial cell, EC)、基底膜、星形胶质细胞和周细胞共同形成的屏障结构,对维持脑内环境稳定具有重要作用。完整的 BBB 是维持脑组织稳态的最重要因素,防止细胞和分子进入脑组织并消除由来自脑神经的代谢废物在脑中形成的团块^[13]。BBB 损坏和 ED 是 CSVD 的重要病理机制之一^[14]。其中,EC 是 NVU 的最重要部分,它可以确保恒定的血液流向大脑;它的活化增强了炎症反应和免疫反应,导致 BBB 渗漏和脑血供受损,受损的脑血管自动调节和被破坏的 BBB 会导致累积性脑损伤^[15]。有研究证实 BBB 渗漏增加与 CSVD 的临床或影像学特征相关,表明 BBB 损坏在脑组织损伤的发展和这些特征随时间的进展中具有重要的潜在病理生理作用^[16]。WMH 是 CSVD 重要的影像学特征,澳大利亚的一项研究进一步证明与正常脑组织相比,在 WMH 中 EC 的功能和 BBB 的完整性显著降低^[17],且有研究发现 EC 完整性随着年龄的增长而下降,最终导致 BBB 功能呈指数下降^[18]。CSVD 患者血清中 miR-155 水平升高,且发现 miR-155 水平与影像学病灶数量呈正相关($P < 0.05$),表明 CSVD 患者影像学病灶越多,血清中 miR-155 水平越高^[19],可作为 CSVD 的血清标志物。

既往研究已证实外泌体 miRNA-223-3p 与血管内皮损伤相关^[20]。Zhao 等研究发现 CSVD 中外泌体 miR-223-3p 呈现高表达^[8],提示外泌体 miR-223-3p 和 CSVD 发生存在一定关联,可用作 CSVD 的外周非侵入性生物标志物。近年来的研究表明,外泌体可以通过调节细胞间的信号传导来影响 EC 和 BBB 的功能。miR-126 和 miR-146a 已被证明在体内具有促血管生成作用,是 EC 中血管生成信号传导的重要调节剂;在缺氧条件下协调内皮祖细胞功能,并可抑制缺血诱导的氧化应激和炎症^[21-22]。有研究发现,miR-126 正调控

EC 对血管内皮生长因子的反应,可改善血管生成^[23-24],促进血管内皮屏障的完整性。Xiao 等^[25]人研究表明 miR-146a 在间充质干细胞来源的细胞外囊泡 (Mesenchymal stem cells-derived sEV, MSC-sEV) 中高表达,并且 MSC-sEV 处理后在 EC 中也上调;miR-146a 抑制消除了 MSC-sEV 对衰老的刺激作用,表明 MSC-sEV 通过 miR-146a/Src 减轻 EC 衰老并刺激血管生成。此外,miR-222-3p 通过靶向促血管生成基因来调节血管重塑以响应血管损伤,miR-27a-3p 影响血管生成信号传导途径包括促进 EC 增殖、迁移和促进血管生成^[20]。以上外泌体 miRNA 均可能会成为 EC 障碍及 BBB 破坏新的治疗靶标。

2.2 参与氧化应激

本研究认为,脑血管网是局部氧化应激过程的主要目标之一,氧化应激导致脉管系统损伤、血流和 BBB 发生变化,从而促进脑组织的神经退行性改变。ED 可由氧化应激引起^[2],它和 CSVD 之间的复杂相互作用在一定程度上可以通过一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 和活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 之间的失衡来解释,是氧化应激对脑血管系统产生负面影响的原因^[11]。高 ROS 水平会导致脑血管细胞凋亡以及血管功能受损^[2]。miR-668 有报道参与 NO 系统稳态、内皮稳态以及缺血和组织缺氧后炎症的调节,提示 miR-668 可能参与脑小血管功能调节^[26]。此外,miR-668 可能通过参与内质网应激和线粒体功能调节来调节脑组织缺氧后的氧化应激反应和神经元凋亡^[27]。内皮祖细胞衍生的囊泡可以保护 EC 免受缺氧/复氧损伤,进而影响 CSVD 的进程^[28]。miR-210 作为内皮祖细胞衍生的囊泡,是 EC 响应缺氧的关键元件,与内皮血管生成密切相关。miR-210 不仅通过靶向凋亡基因来影响细胞存活,而且通过减少线粒体 ROS 产生来显示抗氧化作用。神经祖细胞 (Neural progenitor cells, NPC) 可以减少缺氧/复氧诱导的 ROS 在 EC 上的过度产生^[29]。Liu 等^[30]通过实验证实通过 NADPH 氧化酶 2 (NADPH Oxidase 2, Nox 2)/ROS 和血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 2 信号,miR-210 可以调节氧化应激的作用,从而延缓 CSVD。

大量研究证实,高血糖影响 EC 的生理活性,损害 EC 的正常功能,增强细胞通透性,加重脑水肿^[31]。斑马鱼神经元可以通过分泌外泌体传递 miR-132 来远程调节 BBB 的完整性^[32]。根据体外数据,miR-132-3p 过表达可恢复高葡萄糖受损的 EC 增殖、迁移和血管形成能力^[33];间充质基质细胞衍生的外泌体可以通过转移所含的微小 RNA 对受体细胞发挥保护作用。Pan 等^[34]人通过体外研究表明,miR-132-3p 促进间充质基质细胞衍生的外泌体保护脑 EC 免受缺氧/复氧诱导的氧化应激和细胞凋亡的有益作用,进而促进受损的内皮屏障功能;在细胞水平上证实富含 miR-132-3p 的间充质基质细胞衍生的外泌体通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphoinositide 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (Protein kinase B, Akt)/内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 途径来减少 ROS 过量产生、细胞凋亡和缺

氧/复氧损伤的 EC 屏障功能受损。

2.3 参与炎症反应

随着对年龄相关性 CSVD 病因学基础认识的不断深入,血管炎症标志物与 CSVD 之间存在很强的相关性已被证实,尤其是在伴有脑卒中的 CSVD 患者^[35]。头颅核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 显示有缺血性或出血性病变的患者血浆中炎症标记物的分布不同^[36],炎症可以直接破坏抵抗来自血液的有害成分进入脑组织 BBB,导致脑水肿,最终导致认知功能障碍^[37-38]。

细胞外基质是血管壁的重要组成部分,炎症因子基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 可以调节细胞外基质的代谢。MMP-9 的上调水平可引起 BBB 的损伤,从而导致 BBB 的通透性增加和 CSVD 发病^[39]。外泌体 miR-320 通过外泌体的携带转移可靶向抑制 MMP-9 的表达,并减少细胞外基质损伤^[40]。Gao 等^[41]研究发现患者血浆外泌体中的 miR-320 e 水平与总 CSVD 负荷存在着一定关系,且 WMH 高负荷的患者外泌体 miR-320 e 呈低表达,可能会成为治疗 CSVD 的靶向标志物。

外泌体 miR-223-3p 同样也参与炎症反应^[42],对 CSVD 引发的 VCI 有一定的预示作用。Yu 等^[43]研究发现,减少 miR-126 可能会导致脑白质损伤并增加大脑炎症反应。多发性微脑梗死会导致显著的髓鞘稀疏、脱髓鞘、轴突退化、少突胶质细胞和少突胶质细胞祖细胞减少、突触素表达、神经元分支和树突棘密度减少,可能导致 VCI。Zhao 等^[8]研究发现 CSVD 患者的血浆外泌体 miR-223-3p 与对照组比较显著上调,且发现 CSVD 认知功能障碍组的血浆外泌体 miR-223-3p 的相对表达水平明显升高。miR-223-3p 在炎症反应中上调,是以介导代偿性神经保护基因表达程序,从而发挥神经保护作用的功能^[44]。分泌型 miR-223-3p 可有效促进半胱氨酸白三烯受体 2 (Cysteinyl leukotriene receptor 2, CysLT2R) 激动剂 N-甲基白三烯 C4/非选择性激动剂白三烯 D4 诱导有害的 M1 型小胶质细胞转化为有益的 M2 表型,增加抗炎细胞因子的表达,同时减少促炎因子的产生,改善神经功能缺损,增强学习和记忆能力,从而改善认知功能障碍^[45];同时,外泌体在神经元-胶质细胞通讯和突触可塑性调节中发挥重要作用^[32]。miRNA-223-3p 在突触功能调节中也发挥一定作用,主要通过靶向甘露糖受体信号转导和 Ras 同源蛋白家族成员 B (Ras homolog family member B, RhoB),抑制抗原内吞和呈递,促进树突状细胞的耐受潜力^[42]。

3 结束语

研究外泌体 miRNA 的作用机制有助于为该病的诊断和治疗提供新的思路。影像学评价 CSVD 的缺点在于信息的滞后性,且价格昂贵,而外泌体 miRNA 在 CSVD 患者的血清、脑脊液等体液中存在特异性表达改变,可成为潜在诊断性标志物。但与 CSVD 相关的 miRNA 有多种,哪一个是最敏感的标志物还有待考究。目前尚无有效的方法治疗 CSVD 及由 CSVD 导致的认知功能障碍,若能通过 miRNA 靶向治疗病情正在进展但是尚未发生影像学改变的 CSVD

是 CSVD 患者的一大福音。

参 考 文 献

- [1] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9729.
- [2] Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, et al. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(1): 1-13.
- [3] 胡文立, 杨磊, 李韻婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726.
- [4] 吴茂东, 杜海敏, 赵秦, 等. 外泌体在脑缺血中的信号传递作用[J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(2): 145-149.
- [5] 赖梅菁, 徐恩, 邱美茜, 等. 外泌体在脑缺血后神经炎症中的作用[J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(2): 132-137.
- [6] Fauré J, Lachenal G, Court M, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurones[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(4): 642-648.
- [7] Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 5-20.
- [8] Zhao WN, Sun WQ, Li SO, et al. Exosomal miRNA-223-3p as potential biomarkers in patients with cerebral small vessel disease cognitive impairment[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1781.
- [9] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42.
- [10] 周惠敏, 王艳, 宋芳星, 等. 脑小血管病的发病机制[J]. *国际脑血管病杂志*, 2023, 31(2): 146-150.
- [11] 陈晓雪, 聂海宏, 张忠玲. 内皮功能障碍与脑小血管病[J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(9): 693-696.
- [12] 李凤, 谭守文, 李影, 等. 血脑屏障完整性与脑小血管病[J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25(3): 239-243.
- [13] Gupta M, Lee HJ, Barden CJ, et al. The Blood-brain barrier (BBB) score[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(21): 9824-9836.
- [14] Douven E, Staals J, Freeze WM, et al. Imaging markers associated with the development of post-stroke depression and apathy: results of the cognition and affect after stroke - a prospective evaluation of risks study[J]. *Eur Stroke J*, 2020, 5(1): 78-84.
- [15] Bai T, Yu SJ, Feng J. Advances in the role of endothelial cells in cerebral small vessel disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 861714.
- [16] Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(6): 840-858.
- [17] Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities[J]. *Neurology*, 2008, 71(11): 804-811.
- [18] Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(3): 337-352.
- [19] Guo Y, Li DX, Li JP, et al. Expression and significance of Mi-croRNA155 in serum of patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2020, 63(4): 463-469.
- [20] Yasmeen S, Kaur S, Mirza AH, et al. miRNA-27a-3p and miRNA-222-3p as novel modulators of phosphodiesterase 3a (PDE3A) in cerebral microvascular endothelial cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5304-5314.
- [21] Goerke SM, Kiefer LS, Stark GB, et al. miR-126 modulates angiogenic growth parameters of peripheral blood endothelial progenitor cells[J]. *Biol Chem*, 2015, 396(3): 245-252.
- [22] Ebrahimi V, Rastegar-Moghaddam SH, Mohammadipour A. Therapeutic potentials of microRNA-126 in cerebral ischemia[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 2062-2069.
- [23] Wang CY, Cao JW, Duan SR, et al. Effect of microRNA-126a-3p on bone marrow mesenchymal stem cells repairing blood-brain barrier and nerve injury after intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5): 104748.
- [24] Fu X, Niu TS, Li XD. MicroRNA-126-3p attenuates intracerebral hemorrhage-induced blood-brain barrier disruption by regulating VCAM-1 expression[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 866.
- [25] Xiao X, Xu MQ, Yu HL, et al. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles mitigate oxidative stress-induced senescence in endothelial cells via regulation of miR-146a/Src[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 354.
- [26] Gao Z, Gao Q, Lv XD. MicroRNA-668-3p protects against oxygen-glucose deprivation in a rat H9c2 cardiomyocyte model of Ischemia-Reperfusion injury by targeting the stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCR4 signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919601.
- [27] He JN, Zhang XJ. MiR-668 inhibitor attenuates mitochondrial membrane potential and protects against neuronal apoptosis in cerebral ischemic stroke[J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(1): 22-29.
- [28] Wang JJ, Chen SZ, Ma XT, et al. Effects of endothelial progenitor cell-derived microvesicles on hypoxia/reoxygenation-induced endothelial dysfunction and apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 572729.
- [29] Wang JJ, Chen YS, Yang Y, et al. Endothelial progenitor cells and neural progenitor cells synergistically protect cerebral endothelial cells from Hypoxia/reoxygenation-induced injury via activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 12.
- [30] Liu H, Wang JJ, Chen YS, et al. NPC-EXs alleviate endothelial oxidative stress and dysfunction through the miR-210 downstream Nox2 and VEGFR2 pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9397631.
- [31] Che F, Han YF, Fu JX, et al. LncRNA MALAT1 induced by hyperglycemia promotes microvascular endothelial cell apoptosis through activation of the miR-7641/TPR axis to exacerbate neurologic damage caused by cerebral small vessel disease[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1762.
- [32] Zhao Z, Zlokovic BV. Remote control of BBB: a tale of exosomes and microRNA[J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 849-850.
- [33] Rawal S, Munasinghe PE, Shindikar A, et al. Down-regulation of proangiogenic microRNA-126 and microRNA-132 are early modulators of diabetic cardiac microangiopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(1): 90-101.
- [34] Pan QW, Kuang XL, Cai SY, et al. MiR-132-3p priming enhances the effects of mesenchymal stromal cell-derived exo-

- comes on ameliorating brain ischemic injury[J]. *Stem Cell Res Ther.* 2020, 11(1):260.
- [35] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev.* 2019, 53:100916.
- [36] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: framingham heart study[J]. *Neurology.* 2015, 84(8):825-832.
- [37] Bertrand L, Dygert L, Toborek M. Antiretroviral treatment with efavirenz disrupts the blood-brain barrier integrity and increases stroke severity[J]. *Sci Rep.* 2016, 6:39738.
- [38] Schlunk F, Pfeilschifter W, Yigitkanli K, et al. Treatment with FTY720 has no beneficial effects on short-term outcome in an experimental model of intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Transl Stroke Med.* 2016, 8:1.
- [39] Yu CY, Lu WZ, Qiu JF, et al. Alterations of the whole cerebral blood flow in patients with different total cerebral small vessel disease burden[J]. *Front Aging Neurosci.* 2020, 12:175.
- [40] Dolati S, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M, et al. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Cell Physiol.* 2018, 233(7):5222-5230.
- [41] Gao KJ, Yin RH, Wang Y, et al. Exosomal miR-320e as a novel potential biomarker for cerebral small vessel disease[J]. *Int J Gen Med.* 2023, 16:641-655.
- [42] Tang HC, Lai YY, Zheng J, et al. miR-223-3p inhibits antigen endocytosis and presentation and promotes the tolerogenic potential of dendritic cells through targeting mannose receptor signaling and Rhob[J]. *J Immunol Res.* 2020, 2020:1379458.
- [43] Yu P, Venkat P, Chopp M, et al. Role of microRNA-126 in vascular cognitive impairment in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019, 39(12):2497-2511.
- [44] Morquette B, Juźwik CA, Drake SS, et al. MicroRNA-223 protects neurons from degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Brain.* 2019, 142(10):2979-2995.
- [45] Zhao YM, Gan YX, Xu GW, et al. Exosomes from MSCs over-expressing microRNA-223-3p attenuate cerebral ischemia through inhibiting microglial M1 polarization mediated inflammation[J]. *Life Sci.* 2020, 260:118403.

(2023-10-26 收稿)

(上接第 309 页)

- [26] 朱碧峰, 李芹, 彭涛, 等. 椎动脉起始部支架置入术后再狭窄的危险因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(4):229-230, 244.
- [27] Werner M, Bräunlich S, Ulrich M, et al. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis[J]. *J Endovasc Ther.* 2010, 17(2):232-240.
- [28] Sun X, Ma N, Wang B, et al. The long term results of vertebral artery ostium stenting in a single center[J]. *J Neurointerv Surg.* 2015, 7(12):888-891.
- [29] 韩磊. 椎动脉起始部狭窄支架置入治疗的长期随访研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [30] Li MKA, Tsang ACO, Tsang FCP, et al. Long-term risk of in-stent restenosis and stent fracture for extracranial vertebral artery stenting[J]. *Clin Neuroradiol.* 2019, 29(4):701-706.
- [31] Loh JP, Barbash IM, Waksman R. The current status of drug-coated balloons in percutaneous coronary and peripheral interventions[J]. *EuroIntervention.* 2013, 9(8):979-988.
- [32] Gruber P, Berberat J, Kahles T, et al. Angioplasty using drug-coated balloons in ostial vertebral artery stenosis[J]. *Ann Vasc Surg.* 2020, 64:157-162.
- [33] Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multi-center study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (balloon elution and late loss optimization) study[J]. *J Am Coll Cardiol.* 2012, 60(24):2473-2480.
- [34] Mieres J, Fernandez-Pereira C, Risau G, et al. One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: results from the diabetic argentina registry (DEAR)[J]. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012, 13(5):265-271.
- [35] Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the debellum randomized trial[J]. *J Endovasc Ther.* 2012, 19(5):571-580.
- [36] Ben Kridis W, Toumi N, Khanfir A. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: single-centre prospective study[J]. *BMJ Support Palliat Care.* 2023:spcare-sp2023.
- [37] Hershman DL, Weimer LH, Wang AT, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat.* 2011, 125(3):767-774.
- [38] 孙钰朋, 杜福映, 郭利娟, 等. 高效液相色谱法测定药物涂层球囊中紫杉醇含量的不确定度评定[J]. *化学分析计量*, 2022, 31(8):72-76.
- [39] 中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会, 胡夕春, 罗志国, 等. 中国紫杉类药物剂量密集化疗方案临床应用专家共识[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(11):910-920.
- [40] Clever YP, Rosenkranz S, Böhm M, et al. Hotline update of clinical trials and registries presented at the ACC and SCAI-ACCi2 meeting 2008 in Chicago[J]. *Clin Res Cardiol.* 2008, 97(7):409-417.

(2023-11-22 收稿)