

## · 综述 ·

## 外泌体参与糖尿病发生的机制研究

袁叶青 包玉倩

【摘要】 外泌体是纳米级细胞外囊泡,广泛分布于生物细胞内和循环体液中。其可通过释放不同的囊泡内容物与靶细胞发生特定的作用。作为一种新的细胞间信号交流方式,外泌体可以通过激活自身免疫、增加  $\beta$  细胞凋亡以及调节细胞因子而影响胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性,从而参与糖尿病的发生。因此,深入研究外泌体在糖尿病发病机制中的作用可能为糖尿病的诊疗提供一个新思路。

【关键词】 外泌体;糖尿病;自身免疫;胰岛  $\beta$  细胞

**Researches on the mechanism of exosomes in diabetes mellitus** Yuan Yeqing, Bao Yuqian. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Bao Yuqian, Email: byq522@163.com

【Abstract】 Exosomes, a class of nanoscale extracellular vesicles, are widely distributed in biological cells and circulating fluids. Exosomes interact with recipient cells by releasing specific cargos. As a novel signaling pathway of intercellular communication, exosomes participate in the pathogenesis of diabetes mellitus by influencing islet  $\beta$  cells function, which involves autoimmune responses activation and increased apoptosis of islets  $\beta$  cells, and insulin sensitivity mediated by cytokine. Further researches on the role of exosomes in the pathogenesis of diabetes may provide a new idea for the diagnosis and treatment of diabetes mellitus.

【Key words】 Exosomes; Diabetes mellitus; Autoimmunity; Islet  $\beta$  cells

糖尿病是当今危害人类健康的第三大慢性非传染性疾病,长期慢性高血糖所导致的慢性并发症如糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变及大血管病变等,不仅严重影响患者的生活质量,而且给家庭和社会带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。糖尿病基本的病理生理改变是胰岛  $\beta$  细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗。外泌体是近年被发现的一类直径大小约 100 nm (30 ~ 120 nm),由多种类型细胞释放的细胞外囊泡。有学者发现,在糖尿病人群中这种微小囊泡数目增加,提示外泌体可能与糖尿病的发生有关<sup>[2]</sup>。本文就外泌体参与糖尿病发生的机制作一综述。

## 1 外泌体概述

1.1 外泌体的发现和鉴定 1981 年 Trams 等<sup>[3]</sup>首次用外泌体描述从培养基中发现的,由正常细胞或者肿瘤细胞脱落的具有 5' 核苷酸酶活性的囊泡。随后,Johnstone 等<sup>[4]</sup>于 1987 年在网织红细胞分化、

成熟过程中首次分离出外泌体。多种生物体液如血液、尿液、唾液、乳汁、腹水、羊水、脑脊液及胆汁等都可分离提取外泌体。研究表明,几乎所有的生物细胞均可产生外泌体。外泌体的直径在 30 ~ 120 nm,密度为 1.13 ~ 1.19 g/ml,在透射电子显微镜下外观呈圆形。外泌体表面存在特异性的标志物如 CD63、CD9、CD81、ALG-2 相互作用蛋白 X (ALIX)、肿瘤易感基因 101 蛋白 (TSG101) 和转运必需内体分选复合物 (ESCRT)-III 等,这些标志物有助于外泌体的鉴定及分离<sup>[5]</sup>。

1.2 外泌体的形成和功能 外泌体的形成大致有以下几个步骤,首先,细胞质膜发生内陷,以内出芽的方式形成早期核内体,随后核内体膜选择性地包裹细胞质内的可溶性蛋白、脂质及核酸等,并内陷产生腔内囊泡,多个腔内囊泡在核内体内聚集形成多泡体,多泡体继而与细胞质膜发生融合,将多泡体腔内的小囊泡分泌出来,而这些小囊泡即为外泌体<sup>[6]</sup>。在多泡体形成过程中,腔内囊泡内容物的选择涉及 ESCRT 依赖机制和 ESCRT 非依赖机制。ESCRT 由大约 30 种蛋白组成,包括 ESCRT-0、

ESCRT-I、ESCRT-II 和 ESCRT-III 4 种复合物以及相关蛋白(如 VPS4、VTA1 及 ALIX)。ESCRT-0 复合物可识别并整合核内体膜上泛素化的跨膜蛋白,ESCRT-I 和 ESCRT-II 复合物负责将核内体膜变形成含有分选内容物的芽,ESCRT-III 复合物通过内螺旋方式诱导内出芽并将囊泡裂变以形成 MVBs,而相关蛋白则辅助上述复合物的作用<sup>[6-7]</sup>。ESCRT 依赖机制中 MVBs 的形成涉及 ESCRT 复合物的参与,而 ESCRT 非依赖机制中则主要是由四次跨膜蛋白或者是神经酰胺介导多泡体形成的<sup>[8-9]</sup>。多泡体形成后在 Rab GTPases(如 Rab27a、Rab27b、Rab35 和 Rab11)、皮层肌动蛋白和可溶性的 N-乙基马来酰亚胺敏感因子连接物复合体(SNAREs)以及其他分子作用下,与细胞质膜发生融合,将外泌体分泌出来<sup>[6,10-11]</sup>。

分泌出的外泌体通过其表面转膜蛋白或脂质配体与细胞表面的受体直接作用,或者通过与受体细胞膜融合的方式将囊泡内蛋白质、核酸或者脂质传递给下游细胞,进行细胞间信号交流,从而参与人体内稳态的调节和疾病的发生。这种生物功能可以发生在局部如相邻细胞间,也可以随血液循环作用于遥远的靶细胞。由于其来源的丰富性和作用的广泛性,外泌体可参与多种生理病理过程,包括免疫反应<sup>[12-14]</sup>中抗原递呈和免疫逃逸,神经系统<sup>[15]</sup>中学习和记忆相关突触可塑性的调节,损伤后修复中<sup>[16-17]</sup>改变细胞表型和促进组织再生,肿瘤进展中浸润和转移<sup>[14,18]</sup>以及代谢功能<sup>[5,19-20]</sup>中胰腺、脂肪和肝的调节。

## 2 外泌体参与糖尿病发生的机制

### 2.1 胰岛 $\beta$ 细胞减少

2.1.1 自身免疫激活 自身免疫反应在 1 型糖尿病的发生中扮演重要角色。研究发现,抗原递呈细胞(APC)分泌的外泌体富含主要组织相容性复合物(MHC)分子,能激活 T 淋巴细胞产生免疫应答。激活的 T 淋巴细胞释放各种细胞因子,并进一步激活 B 淋巴细胞启动体液免疫,细胞免疫与体液免疫共同作用,使胰岛  $\beta$  细胞受到高度特异性的自身免疫性攻击,发生胰岛炎,导致  $\beta$  细胞减少,最终因胰岛素分泌不足而引起血糖升高及糖尿病。APC 激活 T 淋巴细胞的过程有如下机制,其一,富含 MHC 的外泌体不能直接激活初始 T 细胞,需被树突状细胞捕获,从而使该树突状细胞具有激活初始 T 细胞的能力。这些树突状细胞本身不一定表达正确的 MHC 分子,却可以将捕获的外泌体 MHC-肽复合物递呈给特定的 T 细胞,进而激活 T 细胞;其二,APC 来源的外泌体通过其表达的 MHC 分子直接结合 T 细胞受体(TCR)并激活致敏的  $CD4^+$  和  $CD8^+$  T 淋巴细

胞,产生记忆性 T 细胞。这种作用可能是由于致敏的 T 淋巴细胞表面的淋巴细胞功能相关抗原(LFA-1)整合素构象活化,可被表达细胞间黏附分子(ICAM)-1 的 APC 来源的外泌体结合从而激活<sup>[12-13]</sup>。

Cianciaruso 等<sup>[21]</sup>发现,在人和大鼠的胰岛细胞中,外泌体释放谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)、蛋白酪氨酸磷酸酶 2 和胰岛素原/胰岛素等细胞内自身抗原,刺激 APC 后被其摄取并递呈至 HLA-DR4<sup>+/+</sup> 树突状细胞。用肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  处理胰岛细胞来源的外泌体,可见外泌体激活 DR4<sup>+/+</sup> 树突状细胞的能力增强。接受外泌体刺激的 DR4<sup>+/+</sup> 树突状细胞可进一步激活特异性 T 细胞,其中携带有 GAD65 的外泌体激活特异性 T 细胞的能力显著增强。此外,与无任何细胞因子处理的对照组相比,细胞因子诱导内质网应激可使胰岛细胞释放外泌体增加 2~3 倍,而内质网应激在  $\beta$  细胞功能障碍和胰岛素抵抗中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。上述结果表明,外泌体可携带胰岛细胞自身免疫抗原,触发自身免疫反应,同时,在炎性因子诱导的内质网应激作用下,外泌体分泌增加,免疫反应加重,胰岛  $\beta$  细胞破坏增加。

Rahman 等<sup>[23]</sup>从非肥胖糖尿病(NOD)小鼠分离胰岛干细胞进行培养,发现其可表达间充质干细胞(MSC)的标志物,并将这种 MSC 样细胞称为 iMSC。iMSC 释放的外泌体具有强免疫刺激性,Rahman 用此来源的外泌体刺激 6~8 周龄的 NOD 小鼠脾细胞,与无刺激的对照组和野生型 B6 小鼠 iMSC 来源的外泌体相比,NOD 小鼠 iMSC 来源的外泌体刺激的 NOD 小鼠脾细胞中 B 淋巴细胞增殖显著增加;干扰素- $\gamma$  表达量明显提高,而干扰素- $\gamma$  含量可反映外泌体对自身反应性辅助性 T 细胞 1 型的刺激强度。检测 NOD 小鼠 iMSC 来源的外泌体,未发现其表达 GAD65 和胰岛素这两种自身抗原。而在另一项研究中发现,来源于 MIN6 细胞的外泌体同样具有这种免疫刺激性<sup>[24]</sup>。从 MIN6 细胞的培养液中分离提取出外泌体,可检测到其表达 GAD65 和嗜铬粒蛋白 A。用这种外泌体刺激 NOD 小鼠,可观察到大量炎性因子分泌和 T 淋巴细胞增殖。由此可见,不同来源的外泌体可能因其分泌特异性的抗原或者携带某些先天性的刺激原,进而激活胰岛自身反应性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞并诱导胰岛炎的发生,导致胰岛  $\beta$  细胞破坏。

2.1.2  $\beta$  细胞凋亡增加 microRNA(miRNA)是一类小的非编码 RNA,作为胰岛  $\beta$  细胞功能的重要调控者参与了胰腺的分化、发育、成熟和  $\beta$  细胞的功能调节<sup>[25-26]</sup>。在机体血糖急性升高、胰岛素需求增

加时,miRNA 可引起  $\beta$  细胞增殖,从而增加胰岛素的分泌。而慢性高血糖或高血脂状态则会诱导  $\beta$  细胞 miRNA 发生改变,导致存活的  $\beta$  细胞减少。有研究发现,外泌体可在 miRNA 水平导致  $\beta$  细胞凋亡增加。Guay 等<sup>[27]</sup>用干扰素- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  处理 MIN6B1 细胞,将其产生的外泌体孵育 MIN6B1 细胞或者小鼠的胰岛细胞,可见 MIN6B1 细胞和小鼠的胰岛细胞凋亡明显增加,而未经细胞因子处理的对照组所产生的外泌体,对 MIN6B1 细胞或者小鼠胰岛细胞的存活无影响。检测外泌体内 miRNA,发现 39 种 miRNA 在细胞因子的作用下表达增加,其中 miRNA-146a、miRNA-146b、miRNA-195、miRNA-497 等与细胞凋亡相关<sup>[25]</sup>。将受体细胞转染 RNA 诱导沉默复合体的核心元件 Argonaute 2,上述 MIN6B1 细胞或者小鼠胰岛细胞的凋亡明显减少。以上结果表明,暴露于促炎因子的胰岛  $\beta$  细胞,通过改变分泌的外泌体内容物 miRNA,以旁分泌方式启动邻近  $\beta$  细胞内促凋亡信号,使胰岛  $\beta$  细胞凋亡增加。

**2.2 介导肥胖相关的胰岛素抵抗** 脂肪组织是主要的能量贮存器官,肥胖作为糖尿病的高危因素,可通过多种途径增加糖尿病的易感性<sup>[28]</sup>。Deng 等<sup>[29]</sup>将野生型小鼠分为两组,分别注射 ob/ob 小鼠脂肪组织来源的外泌体样囊泡 (obELVs) 和瘦野生小鼠脂肪组织来源的外泌体样囊泡 (wtELVs),每 3 天 1 次,21 d 后,行腹腔糖耐量实验及腹腔胰岛素耐量实验,发现注射 obELVs 的小鼠不同时间点的血糖、不同时间点血糖浓度与 0 min 血糖浓度的百分比均较注射 wtELVs 的小鼠更高,提示 obELVs 可引起小鼠葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗。此外,体外实验发现,用 obELVs、wtELVs 和胸腺来源外泌体分别处理 C2C12 肌细胞 14 d,并进行糖摄取实验,可见与 wtELVs 处理的 C2C12 细胞相比,obELVs 处理的 C2C12 细胞基础葡萄糖转运和胰岛素刺激的葡萄糖转运被抑制,而胸腺来源外泌体处理的 C2C12 细胞糖摄取正常,对胰岛素反应正常,表明外泌体引起的 C2C12 细胞对胰岛素敏感性下降的作用是脂肪组织来源外泌体特异性的,且这种效应在肥胖个体来源的外泌体中更显著。外泌体这种介导肥胖相关的胰岛素抵抗作用在细胞因子层面可能有以下机制。

**2.2.1 炎症因子** 研究表明,肥胖者体内 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均显著高于对照组,并与胰岛素抵抗的发生呈正相关<sup>[28]</sup>。肥胖者体内的促炎因子最初由代谢性细胞(如脂肪细胞、肝细胞)分泌,最终导致免疫细胞的募集,并释放 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子。Deng 等<sup>[29]</sup>检测注射 obELVs 和 wtELVs 的两组野生型小鼠血浆炎症因子发现,注射 obELVs 小鼠的血

浆 IL-6、TNF- $\alpha$  水平较注射 wtELVs 小鼠显著升高。既往研究表明,营养过剩引起的炎症反应激活可通过 Toll 样受体 (TLR) 4 发生胰岛素抵抗。为探讨 obELVs 引起小鼠血浆 IL-6、TNF- $\alpha$  水平升高继而发生葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗在体内作用的靶点,Deng 将野生型小鼠 TLR2 和 TLR4 基因分别敲除,各分为两组,同样分别注射 obELVs 和 wtELVs,每 3 天 1 次,21 d 后行腹腔糖耐量实验和腹腔胰岛素实验,与注射 obELVs 的野生型小鼠相比,注射 obELVs 的 TLR4 基因敲除小鼠的血糖浓度、血糖浓度与 0 min 血糖浓度的百分比更低,而注射 obELVs 的 TLR2 基因敲除小鼠上述指标则无明显变化。上述结果表明,obELVs 引起 IL-6 和 TNF- $\alpha$  升高导致的胰岛素抵抗需 TLR4 通路的参与。

**2.2.2 脂肪因子** 脂肪细胞蛋白 2 (aP2) 主要表达于脂肪细胞和巨噬细胞,结合并转运细胞内的脂肪酸,因此又被称为脂肪酸结合蛋白 4。aP2 基因缺失模型表明,与 ob/ob 小鼠相比,缺乏 aP2 基因的 ob/ob 小鼠表现出胰岛素敏感性增强,葡萄糖耐量和脂肪代谢改善等特征<sup>[30]</sup>。提示作为脂肪细胞参与全身代谢调节整合的关键分子,aP2 在糖尿病发病中扮演的关键性角色。Ertunc 等<sup>[31]</sup>用异丙肾上腺素处理免疫标记的 3T3-L1 脂肪细胞发现,在脂解增强的情况下,aP2 可通过外泌体途径分泌增加。在肥胖者体内,脂肪组织对胰岛素调节的脂解抑制作用的敏感性降低,即表现为脂肪分解作用增强,外泌体途径分泌的 aP2 增加,而循环 aP2 含量的升高又可加重机体胰岛素抵抗,从而导致高血糖和糖尿病。

综上所述,无论是作为直接作用的分子信号,抑或是细胞间信号传递的重要媒介,外泌体可在糖尿病发生的两大环节——胰岛  $\beta$  细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗中发挥重要作用。同时,随着外泌体在糖尿病发生机制中认识的不断加深,研究者提供了外泌体作为一种生物标志物可能有助于糖尿病诊断的思路<sup>[32]</sup>。虽然现在外泌体在糖尿病中的研究仍处于起步阶段,但是随着机制研究的进一步加深,外泌体必然能在糖尿病的临床应用中大显身手。

## 参 考 文 献

- [1] Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the incidence of diabetes and its implications [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (15): 1473-1474. DOI:10.1056/NEJMe1616575.
- [2] Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, et al. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus [J]. Circulation, 2002, 106 (19): 2442-2447.

- [3] Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 645 (1) : 63-70.
- [4] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262 (19) : 9412-9420.
- [5] Lakhter AJ, Sims EK. Minireview: emerging roles for extracellular vesicles in diabetes and related metabolic disorders [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29 (11) : 1535-1548. DOI: 10.1210/me.2015-1206.
- [6] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30 : 255-289. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
- [7] Hanson PI, Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28 : 337-362. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154152.
- [8] Mazurov D, Barbashova L, Filatov A. Tetraspanin protein CD9 interacts with metalloprotease CD10 and enhances its release via exosomes [J]. *FEBS J*, 2013, 280 (5) : 1200-1213. DOI: 10.1111/febs.12110.
- [9] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes [J]. *Science*, 2008, 319 (5867) : 1244-1247. DOI: 10.1126/science.1153124.
- [10] Hyenne V, Labouesse M, Goetz JG. The small GTPase Ral orchestrates MVB biogenesis and exosome secretion [J]. *Small GTPases*, 2016, 22 : 1-7. DOI: 10.1080/21541248.2016.1251378.
- [11] Sinha S, Hoshino D, Hong NH, et al. Cortactin promotes exosome secretion by controlling branched actin dynamics [J]. *J Cell Biol*, 2016, 214 (2) : 197-213. DOI: 10.1083/jcb.201601025.
- [12] Bobrie A, Colombo M, Raposo G, et al. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses [J]. *Traffic*, 2011, 12 (12) : 1659-1668. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x.
- [13] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (3) : 195-208. DOI: 10.1038/nri3622.
- [14] Cai Z, Yang F, Yu L, et al. Activated T cell exosomes promote tumor invasion via Fas signaling pathway [J]. *J Immunol*, 2012, 188 (12) : 5954-5961. DOI: 10.4049/jimmunol.1103466.
- [15] Chivet M, Hemming F, Pernet-Gallay K, et al. Emerging role of neuronal exosomes in the central nervous system [J]. *Front Physiol*, 2012, 3 : 145. DOI: 10.3389/fphys.2012.00145.
- [16] Quesenberry PJ, Aliotta JM. Cellular phenotype switching and microvesicles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62 (12) : 1141-1148. DOI: 10.1016/j.addr.2010.06.001.
- [17] Timmers L, Lim SK, Hoefler IE, et al. Human mesenchymal stem cell-conditioned medium improves cardiac function following myocardial infarction [J]. *Stem Cell Res*, 2011, 6 (3) : 206-214. DOI: 10.1016/j.scr.2011.01.001.
- [18] Teng Y, Ren Y, Hu X, et al. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 14448. DOI: 10.1038/ncomms14448.
- [19] Lee MJ, Park DH, Kang JH. Exosomes as the source of biomarkers of metabolic diseases [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 21 (3) : 119-125. DOI: 10.6065/apem.2016.21.3.119.
- [20] Koeck ES, Iordanskaia T, Sevilla S, et al. Adipocyte exosomes induce transforming growth factor beta pathway dysregulation in hepatocytes: a novel paradigm for obesity-related liver disease [J]. *J Surg Res*, 2014, 192 (2) : 268-275. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.050.
- [21] Cianciaruso C, Phelps EA, Pasquier M, et al. Primary human and Rat  $\beta$ -cells release the intracellular autoantigens GAD65, IA-2, and proinsulin in exosomes together with cytokine-induced enhancers of immunity [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (2) : 460-473. DOI: 10.2337/db16-0671.
- [22] Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29 (1) : 42-61. DOI: 10.1210/er.2007-0015.
- [23] Rahman MJ, Regn D, Bashratyan R, et al. Exosomes released by islet-derived mesenchymal stem cells trigger autoimmuneresponses in NOD mice [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (3) : 1008-1020. DOI: 10.2337/db13-0859.
- [24] Sheng H, Hassanali S, Nugent C, et al. Insulinoma-released exosomes or microparticles are immunostimulatory and can activate autoreactive T cells spontaneously developed in nonobese diabetic mice [J]. *J Immunol*, 2011, 187 (4) : 1591-1600. DOI: 10.4049/jimmunol.1100231.
- [25] Osmi M, Osmi Y, Bang-Berthelsen CH, et al. MicroRNAs as regulators of beta-cell function and dysfunction [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 (4) : 334-349. DOI: 10.1002/dmrr.2719.
- [26] Guay C, Jacovetti C, Nesca V, et al. Emerging roles of non-coding RNAs in pancreatic  $\beta$ -cell function and dysfunction [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14 (Suppl 3) : 12-21. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01654.x.
- [27] Guay C, Menoud V, Rome S, et al. Horizontal transfer of exosomal microRNAs transduce apoptotic signals between pancreatic beta-cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13 : 17. DOI: 10.1186/s12964-015-0097-7.
- [28] Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9 (5) : 367-377. DOI: 10.1038/nrm2391.
- [29] Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (11) : 2498-2505. DOI: 10.2337/db09-0216.
- [30] Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2 [J]. *Endocrinology*, 2000, 141 (9) : 3388-3396. DOI: 10.1210/endo.141.9.7637.
- [31] Ertunc ME, Sikkeland J, Fenaroli F, et al. Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56 (2) : 423-434. DOI: 10.1194/jlr.M055798.
- [32] Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, et al. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease [J]. *J Endocrinol*, 2016, 228 (2) : R57-R71. DOI: 10.1530/JOE-15-0201.

(收稿日期: 2017-06-07)