

## · 综述 ·

## 外泌体与妊娠糖尿病

王香青 马振军 孔方方

中国人民解放军 464 医院妇产科, 天津 300381

通信作者: 孔方方, Email: kongff464@126.com

【摘要】 外泌体是纳米大小的颗粒, 直径为 50 ~ 120 nm, 参与细胞间的信息传递。研究显示, 与正常妊娠女性相比, 妊娠糖尿病患者血浆胎盘来源的外泌体水平升高。妊娠时高糖、低氧、肥胖参与诱导外泌体释放增加。外泌体作为生物标志物, 可能用于诊断妊娠糖尿病。同时, 外泌体还可通过影响内皮细胞 L-精氨酸/一氧化氮信号通路、内皮激活、氧化应激以及通过 microRNA 调节基因表达, 进一步影响妊娠糖尿病患者的内皮功能。对外泌体与妊娠糖尿病相关性的深入研究, 将为妊娠糖尿病的诊断与治疗提供新的靶点。

【关键词】 外泌体; 妊娠糖尿病; 内皮细胞

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.012

**Exosomes and gestational diabetes mellitus** Wang Xiangqing, Ma Zhenjun, Kong Fangfang. Department of Obstetrics and Gynecology, 464 Hospital of People's Liberation Army of China, Tianjin 300381, China

Corresponding author: Kong Fangfang, Email: kongff464@126.com

【Abstract】 Exosomes are nanovesicles (50-120 nm diameter), which are involved in cell-cell communication. Studies have showed that compared with normal pregnant women, plasma exosomes derived from placenta were increased in women with gestational diabetes mellitus (GDM). Hyperglycemia, hypoxia, obesity during pregnancy could induce the release of exosomes. As a biologic marker, exosome may be used to diagnose GDM. Meanwhile, exosomes might further influence the development of GDM by influencing the L-arginine/nitric oxide signaling pathway, endothelial activation, oxidative stress in endothelial cells, and regulating gene expression by microRNA. Further study of the relationship between exosomes and GDM, will provide a novel target for diagnosis and treatment of GDM.

【Key words】 Exosome; Gestational diabetes mellitus; Endothelial cells

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.012

妊娠糖尿病在全球范围内影响着近 15% 的孕妇, 其发病率随着肥胖与 2 型糖尿病发生几率的增加而提高<sup>[1]</sup>。根据国际糖尿病与妊娠研究组标准, 全球范围内妊娠糖尿病的发病率接近 18%<sup>[2]</sup>。尽管妊娠糖尿病患者的葡萄糖耐量在产后可以恢复正常, 但是妊娠糖尿病极大增加了其将来发生糖尿病的风险。研究发现, 妊娠糖尿病母亲所生女婴将来更容易发生妊娠糖尿病<sup>[3]</sup>。因此, 了解妊娠糖尿病发生的病理生理学机制, 选择合适的治疗方案, 以获得良好的妊娠结局非常重要。外泌体是纳米大小的颗粒, 直径为 50 ~ 120 nm, 参与细胞间的信息传递, 包括生物活性分子如蛋白质、脂质、RNA 的转运<sup>[4-7]</sup>。研究显示, 外泌体通过激活自身免疫, 增加  $\beta$  细胞凋亡、调节细胞因子等, 参与糖尿病的发

生<sup>[8]</sup>。而最新的研究发现, 妊娠时血浆外泌体水平显著升高, 胎盘细胞来源的外泌体在调节母体和 (或) 胎儿血管的反应中发挥作用, 外泌体水平的改变可能用于诊断胎盘的功能异常<sup>[9]</sup>。另外, 妊娠糖尿病患者血浆外泌体水平也显著升高<sup>[10]</sup>。因此, 外泌体可能也参与了妊娠糖尿病的病理生理学机制。

### 1 外泌体概述

细胞外囊泡是膜来源的颗粒, 在细胞间信息传递中发挥关键作用, 负责从近端向远端传递分子信号<sup>[11]</sup>。细胞外囊泡是由一系列不同的颗粒组成, 根据来源、形态及释放到细胞外的模式, 主要分为 3 个颗粒群, 即凋亡体、微粒体及外泌体。凋亡体的直径为 0.8 ~ 5  $\mu\text{m}$ , 参与细胞的程序性死亡。微粒体又称为核外颗粒体, 直径为 0.1 ~ 0.35  $\mu\text{m}$ , 来源于血

浆质膜外出芽<sup>[12]</sup>。外泌体是被称为多泡小体的特定内涵体与质膜融合后分泌到细胞外环境的囊泡,在许多生物学过程中介导细胞与细胞间的信息交流<sup>[13]</sup>。

外泌体就像细胞的指纹,能够反映其来源细胞的表型。它们的关键作用是协调与调节受体细胞的分子信号通路,在疾病的发病机制中发挥作用。人体所有细胞包括脂肪组织、肝脏、胰腺、骨骼肌及妊娠时期的胎盘,都可以分泌外泌体。与正常饮食喂养的小鼠相比,富含棕榈油饮食喂养的小鼠骨骼肌细胞分泌更多的外泌体,用富含棕榈油的脂肪酸预处理 C2C12 肌细胞,也可以促进 C2C12 肌细胞分泌外泌体。将从脂肪酸预处理的 C2C12 肌细胞分离得到的外泌体与分化的 C2C12 肌细胞共孵育,可以诱导肌细胞内某些基因与蛋白表达的改变,表明外泌体可以将脂肪酸的作用传递给肌细胞,从而破坏肌细胞稳态,参与脂质诱导的胰岛素抵抗的发生<sup>[14]</sup>。对胰腺癌来源的外泌体进行研究,发现其可进入 C2C12 骨骼肌细胞,促进脂质沉积,抑制葡萄糖摄入。同时,外泌体可以下调胰岛素及磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B/FoxO1 信号通路,降低下游葡萄糖转运蛋白 4 的活性<sup>[15]</sup>。从高脂饮食喂养小鼠骨骼肌细胞分离得到的外泌体可以被 MIN6B1 细胞摄取。进一步研究发现,外泌体携带的微小 RNA(miRNA)-16 可以改变 MIN6B1 细胞的 mRNA 及基因的表达,诱导 MIN6B1 细胞增殖。表明骨骼肌来源的外泌体可以将脂肪酸作用传递下去,促进其他细胞胰岛素抵抗的发生<sup>[16]</sup>。

同样的,高脂饮食喂养 B6 小鼠脂肪组织来源的外泌体可以被外周血单核细胞摄取,并分化为巨噬细胞,同时,其分泌的肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6 增加。而将该外泌体注射到野生型 C57BL/6 小鼠体内,可引起其发生胰岛素抵抗。表明脂肪组织来源的外泌体作为脂肪组织与巨噬细胞相互作用的桥梁,介导了代谢性疾病的发生<sup>[17]</sup>。

## 2 妊娠糖尿病时外泌体水平的变化及机制

2.1 妊娠糖尿病时血浆外泌体水平升高 正常妊娠期间,机体会发生一些代谢变化,妊娠早期脂肪沉积增加,妊娠晚期可发生胰岛素抵抗及脂解作用增加,胎盘在介导母体生理改变与胎儿发育中发挥了关键作用。孕期前 3 个月时,细胞滋养层细胞、滋养层细胞、绒毛外滋养层细胞、胎盘间充质干细胞在细胞外环境改变(如氧浓度发生变化)时可以释放外泌体<sup>[18]</sup>。细胞外囊泡特别是外泌体里包裹着许多的蛋白、miRNA 及磷脂,在维持胎儿与母体间信息传递中发挥重要作用。在一项纵向研究中发现,妊

娠期间血浆胎盘来源的携带人胎盘碱性磷酸酶(PLAP)的外泌体浓度增加,且与平均子宫动脉血流有关。与未妊娠女性相比,妊娠女性血浆外泌体浓度增加 50 倍,并且在整个妊娠期间,外泌体的浓度都是增加的<sup>[9]</sup>。其中从妊娠 6 周开始,母体血浆中即可检测到外泌体,在妊娠 6~12 周时增加。同时,在病理生理状态下,如先兆子痫、妊娠糖尿病,外泌体浓度会有很大变化<sup>[19]</sup>。研究显示,与正常妊娠女性相比,妊娠糖尿病患者外泌体水平显著升高。与妊娠时血糖水平正常女性相比,妊娠糖尿病患者在妊娠 11~14 周时,母体血浆总的外泌体水平升高 2 倍。与正常妊娠女性相比,妊娠糖尿病患者在孕早期 PLAP<sup>+</sup> 外泌体浓度约增加 1.6 倍,孕中期时约增加 1.5 倍,孕晚期时约增加 1.3 倍<sup>[20]</sup>。

### 2.2 妊娠时外泌体水平升高的机制

2.2.1 高糖 外泌体的生物合成与释放受葡萄糖浓度影响。Rice 等<sup>[18]</sup>将孕期前 3 个月滋养层细胞在 D-葡萄糖(5 mmol/L 或 25 mmol/L)及 1%、3%、8% O<sub>2</sub> 的条件下培养 48 h。结果发现,与对照组相比,在不同氧浓度条件下,高糖(25 mmol/L)都可以促进滋养层细胞释放外泌体( $P < 0.001$ )。体外实验证实,妊娠糖尿病患者胎盘来源的外泌体可以促进内皮细胞释放 IL-8、TNF- $\alpha$ 。高糖可以增加内皮细胞分泌外泌体的数量,改变外泌体蛋白及 RNA 的成分,但并没有改变外泌体的大小。

Sáez 等<sup>[10]</sup>从低糖(5 mmol/L)、高糖(25 mmol/L)培养基中培养的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)分离得到外泌体,再分别与高糖或低糖浓度培养的 HUVEC 共孵育,结果发现,高糖可以增加 HUVEC 释放外泌体数量,促进内皮损伤修复及增加磷酸化内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、人阳离子氨基酸转运蛋白-1(hCAT-1)、血管内皮生长因子及细胞间黏附分子-1 的表达。高糖培养基培养的 HUVEC 提取的外泌体也可以增加低糖培养基培养的 HUVEC 损伤修复及磷酸化 eNOS、hCAT-1、血管内皮生长因子的表达,而低糖培养基中 HUVEC 提取的外泌体能够逆转高糖对内皮细胞损伤修复的影响,使 hCAT-1 mRNA 的表达恢复至正常水平。

2.2.2 低氧 妊娠糖尿病时血糖升高及低氧都可以改变外泌体的水平及生物活性。低氧诱导因子-1 是外泌体生物合成的重要条件因子,多种病理生理状态下检测到低氧诱导因子-1 介导的细胞间外泌体的信号转导。内皮细胞迁移及血管新生增加是细胞对缺氧的反应。越来越多的证据表明,外泌体参与介导了这些血管改变。妊娠期间,低氧可以触发外泌体信号,增加胎盘血管新生,增强细胞滋养层侵

袭和增殖,以保护胎儿免受氧化应激损伤<sup>[21]</sup>。研究发现,使用不同氧浓度(1%、3%、8%)培养细胞滋养层细胞,发现低氧(1%)可促进外泌体的产生以及细胞侵袭与增殖<sup>[22]</sup>。

**2.2.3 肥胖** 妊娠时,为了维持对胎儿的营养供给,母体的脂肪量增加。但是脂肪组织增生肥大与代谢异常及胰岛素抵抗密切相关<sup>[23]</sup>。研究显示,外泌体的释放依赖于体重。肥胖者与瘦者脂肪组织外泌体的浓度不同<sup>[24]</sup>。与瘦的动物相比,肥胖动物脂肪细胞分泌更多的外泌体,进一步研究显示,这些外泌体是由瘦的脂肪组织分泌的。分析其原因可能是瘦的脂肪组织中的脂肪细胞数量更高,从而导致外泌体的数量增加<sup>[25]</sup>。

母亲高的体重指数与总的外泌体浓度增加有关,同时内皮细胞IL-6、8及TNF- $\alpha$ 的释放增加,表明外泌体在妊娠期间可以调节母体的系统性炎症反应。母体血浆外泌体水平与母亲的体重指数密切相关,体重指数很高的患者,PLAP<sup>+</sup>外泌体与总外泌体的比值较低<sup>[26]</sup>。有学者证实,妊娠糖尿病时,外泌体数量的增加是由于总的外泌体增加而不是PLAP<sup>+</sup>外泌体数量增加<sup>[20]</sup>。然而,这些额外的循环外泌体的出现在肥胖与妊娠糖尿病发生中的作用尚不明确,还需进一步研究。

### 3 异常表达的外泌体对妊娠糖尿病的影响机制

**3.1 外泌体与L-精氨酸/一氧化氮信号通路** 内皮细胞外泌体可以调节PI3K/eNOS信号通路,在妊娠糖尿病患者胎儿胎盘的內皮功能调节中发挥作用。外泌体携带miRNA-203,后者可以诱导eNOS活性,因此推测妊娠糖尿病患者胎儿血循环外泌体中可能也携带miRNA-203,从而影响胎儿內皮细胞的功能<sup>[27]</sup>。还有研究显示,合体滋养层细胞来源的外泌体内含有eNOS,可以调节一氧化氮的产生<sup>[28]</sup>。从妊娠糖尿病患者脐静脉內皮细胞分离获得的外泌体,通过hCAT-1可以增加L-精氨酸的运输<sup>[29]</sup>。上述研究表明,妊娠糖尿病患者外泌体在胎儿循环中可能发挥潜在的作用,诱导胎儿胎盘內皮功能异常。

**3.2 外泌体与內皮激活** 外泌体与內皮细胞在体外共培养,可以上调內皮细胞分泌细胞因子。对HUVEC的研究发现,与来自正常妊娠女性体内的外泌体共培养,使其粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-4、IL-6、IL-8、干扰素- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 的释放增加约1.8倍,而与来自妊娠糖尿病患者体内的外泌体共培养,细胞因子的释放增加约3倍<sup>[19]</sup>。母体循环来源的外泌体可以促进內皮细胞迁移。与未妊娠女性相比,从妊娠女性体内分离的外泌体促进內皮细胞迁移的作用更强( $P < 0.05$ )。

从未良好控制血糖的糖尿病患者多种不同类型的细胞中分离得到的外泌体都包含有TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$ 是重要的炎症因子,外泌体通过它在炎症反应及內皮细胞功能中发挥调节作用<sup>[30]</sup>。将HUVEC与单核细胞来源的外泌体共培养,发现內皮的促凝性、细胞凋亡及血管新生增加,表明单核细胞来源的外泌体也参与了內皮功能紊乱的发生<sup>[31]</sup>。

**3.3 外泌体与氧化应激** 多项研究显示,外泌体可以影响氧化应激。其可诱导微血管內皮细胞产生活性氧簇,增加NAPDH氧化酶的活性<sup>[32]</sup>。将正常孕妇脐静脉內皮细胞与来自妊娠糖尿病患者脐静脉內皮细胞的外泌体共孵育,可以诱导eNOS活性及一氧化氮合成增加<sup>[29]</sup>。同样,来自正常孕妇脐静脉內皮细胞的外泌体可以使高糖诱导这些细胞发生的功能异常得到逆转<sup>[10]</sup>。

**3.4 通过miRNA调节基因表达** 外泌体中的核酸种类非常丰富,包含DNA、mRNA、miRNA、lncRNA、circRNA等,在细胞间的遗传物质信息传递过程中发挥重要作用。外泌体miRNA的传递可干预靶细胞內目标mRNA的转录及蛋白质的生成,诱导靶细胞短暂或持续性的表型变化,参与调节多种生理和病理过程。越来越多的研究关注外泌体中胎盘特异性miRNA即染色体19miRNA簇(C19MC),它由58个miRNA组成,定位于染色体19q13.41,特异性表达于人类胎盘及未分化的细胞<sup>[33]</sup>。研究发现,与正常妊娠女性相比,妊娠糖尿病患者胎盘来源的外泌体特异性C19MC miRNA,包括miRNA-518a-5p、miRNA-518b、miRNA-518c、miRNA-518e、miRNA-520c-3p、miRNA-525-5p表达增加,与病理性妊娠(如妊娠糖尿病)密切相关<sup>[34]</sup>。外泌体内滋养层细胞特异性分泌的C19MC miRNAs在胎盘与母体信息交流中发挥重要作用,可能参与母体对妊娠过程的适应。

综上所述,妊娠糖尿病时由于高糖、低氧、母体体重增加导致外泌体水平升高,其可能作为一种生物标志物,用于妊娠糖尿病的诊断。同时,升高的外泌体还可通过诱导一氧化氮合成、氧化应激、內皮功能紊乱,以及通过释放miRNA调节基因表达,进一步影响妊娠糖尿病的进展。外泌体在妊娠糖尿病发生中的作用是因还是果,仍需深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of still-birth: a meta analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(3): 223-228.
- [2] Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG

- consensus panel-recommended criteria; the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):526-528. DOI: 10.2337/dc11-1641.
- [3] Herring SJ, Oken E. Obesity and diabetes in mothers and their children: can we stop the intergenerational cycle? [J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(1):20-27. DOI: 10.1007/s11892-010-0156-9.
- [4] Kim SY, England L, Wilson HG, et al. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity[J]. *Am J Public Health*, 2010, 100(6):1047-1052. DOI: 10.2105/AJPH.2009.172890.
- [5] Kaaja R, Rnnemaa T. Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring[J]. *Rev Diabet Stud*, 2008, 5(4):194-202. DOI: 10.1900/RDS.2008.5.194.
- [6] Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(Suppl 2):S141-S146.
- [7] Rooney BL, Schauburger CW. Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later[J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100:245-252. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)02125-7.
- [8] 袁叶青, 包玉倩. 外泌体与糖尿病发生的机制研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(2):102-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.02.008.
- [9] Salomon C, Torres MJ, Kobayashi M, et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98667. DOI: 10.1371/journal.pone.0098667.
- [10] Sáez T, de Vos P, Sobrevia L, et al. Is there a role for exosomes in foetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus? [J]. *Placenta*, 2018, 61:48-54. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.11.007.
- [11] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4):373-383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
- [12] Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(6):364-372. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.01.004.
- [13] Prada I, Meldolesi J. Binding and fusion of extracellular vesicles to the plasma membrane of their cell targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):pii: E1296. DOI: 10.3390/ijms17081296.
- [14] Aswad H, Forterre A, Wiklander OP, et al. Exosomes participate in the alteration of muscle homeostasis during lipid-induced insulin resistance in mice[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2155-2164. DOI: 10.1007/s00125-014-3337-2.
- [15] Wang L, Zhang B, Zheng W, et al. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C2C12 myotube cells through the PI3K/Akt/FoxO1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5384. DOI: 10.1038/s41598-017-05541-4.
- [16] Jalabert A, Vial C, Guay C, et al. Exosome-like vesicles released from lipid-induced insulin-resistant muscles modulate gene expression and proliferation of beta recipient cells in mice[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5):1049-1058. DOI: 10.1007/s00125-016-3882-y.
- [17] 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.
- [18] Rice GE, Scholz-Romero K, Sweeney E, et al. The effect of glucose on the release and bioactivity of exosomes from first trimester trophoblast cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10):E1280-E1288. DOI: 10.1210/jc.2015-2270.
- [19] Lok CA, Van Der Post JA, Sargent IL, et al. Changes in microparticle numbers and cellular origin during pregnancy and pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2008, 27(4):344-360. DOI: 10.1080/10641950801955733.
- [20] Salomon C, Scholz-Romero K, Sarker S, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation[J]. *Diabetes*, 2016, 65(3):598-609. DOI: 10.2337/db15-0966.
- [21] Salomon C, Kobayashi M, Ashman K, et al. Hypoxia-induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast-derived exosomes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79636. DOI: 10.1371/journal.pone.0079636.
- [22] Salomon C, Ryan J, Sobrevia L, et al. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68451. DOI: 10.1371/journal.pone.0068451.
- [23] Kim JI, Huh JY, Sohn JH, et al. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(10):1686-1699. DOI: 10.1128/MCB.01321-14.
- [24] Patel RS, Carter G, El Bassit G, et al. Adipose-derived stem cells from lean and obese humans show depot specific differences in their stem cell markers, exosome contents and senescence: role of protein kinase C delta (PKCδ) in adipose stem cell niche[J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3:2. DOI: 10.3978/j.issn.2306-9759.2016.01.02.
- [25] Ferrante SC, Nadler EP, Pillai DK, et al. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(3):447-454. DOI: 10.1038/pr.2014.202.
- [26] Elfeky O, Longo S, Lai A, et al. Influence of maternal BMI on the exosomal profile during gestation and their role on maternal systemic inflammation[J]. *Placenta*, 2017, 50:60-69. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.020.
- [27] Wu G, Yang G, Zhang R, et al. Altered microRNA expression profiles of extracellular vesicles in nasal mucus from patients with allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(5):449-457. DOI: 10.4168/air.2015.7.5.449.
- [28] Motta-Mejia C, Kandzija N, Zhang W, et al. Placental vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2):372-381. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09321.
- [29] Sáez T, Salsoso R, Leiva A, et al. Human umbilical vein endothelium-derived exosomes play a role in foetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2):499-508.
- [30] Tokarz A, Szucik I, Kunierz-Cabala B, et al. Extracellular vesicles participate in the transport of cytokines and angiogenic factors in diabetic patients with ocular complications [J]. *Folia Med Cracov*, 2015, 55(4):35-48.
- [31] Podbielska M, Szulc ZM, Kurowska E. Cytokine-induced release of ceramide-enriched exosomes as a mediator of cell death signaling in an oligodendrogloma cell line[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(11):2028-2039. DOI: 10.1194/jlr.M070664.
- [32] Ramakrishnan DP, Hajj-Ali RA, Chen Y, et al. Extracellular vesicles activate a CD36-Dependent signaling pathway to inhibit microvascular endothelial cell migration and tube formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3):534-544. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.307085.
- [33] Donker RB, Mouillet JF, Chu T, et al. The expression profile of C19MC microRNAs in primary human trophoblast cells and exosomes[J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18(8):417-424. DOI: 10.1093/molehr/gas013.
- [34] Iltas JD, Guanzon D, Elfeky O, et al. Bio-compartmentalization of microRNAs in exosomes during gestational diabetes mellitus[J]. *Placenta*, 2017, 54:76-82. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.002.

(收稿日期:2018-11-12)

(本文编辑:刘欣)