

· 综述 ·

外泌体在脂肪分化与脂代谢中作用的研究进展

林金丹 闫爽

哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌代谢科 150001

通信作者:闫爽, Email: qingmei0724@163.com

【摘要】 外泌体是体液中一种由多种细胞分泌的直径为 30 ~ 200 nm 的微小囊泡。它以旁分泌或内分泌方式起作用,通过膜融合、内吞等作用机制,介导细胞信号传递,进而影响细胞间通讯,在多种生物学过程中发挥至关重要的作用。研究发现,外泌体能够通过调控脂肪分化特异基因、脂肪生成相关酶等因子的表达,介导细胞外信号调节激酶信号通路等作用机制,参与调节脂肪分化及脂肪代谢。外泌体能够反映肥胖及相关代谢性疾病的病情,是参与诊断和治疗肥胖的潜在指标及靶点之一,具有重要的临床价值。

【关键词】 外泌体;肥胖;脂肪分化;脂代谢;脂肪细胞

基金项目:中国健康促进基金会资助研究项目(CHPF-2017-LXSCD)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200101-01004

Research progress of the effects of exosomes on adipogenic differentiation and lipid metabolism Lin Jindan, Yan Shuang. Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Yan Shuang, Email: qingmei0724@163.com

【Abstract】 Exosomes is a kind of microvesicles with diameter of 30-200 nm secreted by many kinds of cells in body fluid. It acts in paracrine or endocrine ways, mediates cell signal transmission through mechanisms such as membrane fusion and endocytosis, then affects intercellular communication and plays a vital role in a variety of biological processes. Studies have found that exosomes can participate in the regulation of adipogenic differentiation and lipid metabolism by regulating the expression of adipose differentiation-specific genes, lipogenesis-related enzymes and other factors, as well as mediating extracellular signal-regulated kinases signal pathway and other mechanisms. Exosomes can reflect the condition of obesity and related metabolic diseases, and is one of the potential indicators and targets to participate in the diagnosis and treatment of obesity, and has important clinical value.

【Key words】 Exosomes; Obesity; Adipogenic differentiation; Lipid metabolism; Adipocyte

Fund program: The China Health Promotion Foundation Fund Research Project(CHPF-2017-LXSCD)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200101-01004

近年来,有关外泌体的研究已成为当前医学领域研究热点之一,外泌体与脂肪分化及其代谢之间存在的互相作用正逐渐显现。普遍认为,脂代谢及脂肪分化等多种生物过程与肥胖的发生密切相关^[1]。因此,外泌体可成为治疗肥胖的潜在方式之一。本文将对外泌体影响脂肪分化及脂代谢过程进行简要综述,旨在为肥胖的治疗提供新思路及策略。

1 外泌体概述

1.1 外泌体的特点 外泌体由Johnstone等最早发现并命名,是由内泌体膜出芽形成的多泡体融合质膜后,以胞吐方式向细胞外释放的纳米囊泡^[2]。它

可由多种细胞分泌且普遍存在于体液中,其直径为30 ~ 200 nm,密度为1.1 ~ 1.2 g/ml,形状呈典型的杯状或界限分明的圆形^[3]。外泌体的大小、形状和密度主要取决于其中包含的蛋白质、脂类、酶和矿物质含量,具有高度变异性,因此难以概括其共性^[4]。外泌体膜脂质及其腔内组成物质取决于母细胞及其质膜类型和胞质含量,其双层膜的组分能够反映母细胞膜的特点,而囊泡内富含的诸多物质及其含量则高度依赖于母细胞的类型^[4-6]。

1.2 外泌体的生物发生及其调控 外泌体的生物发生其实是一种受蛋白质质量调节的机制,其特征

首先为质膜的内吞事件和早期核内体成熟为晚期核内体,随后核内体膜形成内腔小泡出芽,产生多泡体^[4,6]。但并非所有外泌体均通过内泌体出芽方式产生,也可从质膜直接萌发。目前已知有 3 种发生模式:(1)囊泡出芽形成离散的内泌体,成熟为多泡体继而融合质膜随之释放外泌体。(2)质膜直接出芽释放小泡。(3)胞内质膜连接腔室出芽延迟释放,该腔室颈解除狭窄^[4]。该过程主要涉及两个途径:第一是最具特征的转运必需内体分选复合物(ESCRT)依赖途径:首先是ESCRT0复合物亚基招募特定蛋白质到核内体特异性结构域来负责内化,随后ESCRT1/2复合物协同决定出芽的起始过程,在腔内囊泡形成前,促进货物蛋白的去泛素化,随之产生多泡体,ESCRT3则驱动最后阶段的膜内陷和分离^[5,6]。第二是ESCRT非依赖途径:替代的途径机制如高阶齐聚即齐聚物的齐聚途径,外泌体膜耐清洁剂结构域参与多泡体的生物发生^[3,4]。

此外,上述过程还涉及介导细胞内蛋白质转运途径的反式作用因子、多泡体成熟和转运机制、质膜内稳态以及囊泡的突起和断裂等机制^[4]。外泌体的分泌能力因母细胞类型各异而不同,受多种因素调节。细胞内钙离子变化、受体交联介导激活细胞、脂质介质磷脂酸、 K^+ 诱导的细胞去极化、应激状态等均可调控外泌体的分泌^[3]。

1.3 外泌体的功能及作用机制 外泌体的来源细胞不同,而且组成元素具有多样性,导致其功能和结构各不相同且复杂化。它以旁分泌或内分泌的方式起作用,其作用机制可归纳为:(1)外泌体的膜蛋白本身或其裂解后产生的可溶性片段可作为配体,特异性结合靶细胞受体,继而激活细胞内信号通路。(2)通过黏附分子诱导膜融合和胞吞作用。(3)靶细胞通过内吞机制直接内化外泌体,随之释放相关物质,激活受体细胞的下游事件或参与表观遗传重组^[3,5]。

外泌体是细胞外基质(ECM)的组成部分和重塑成分,具有多种生物学功能。它参与调节免疫功能,如激活或抑制免疫反应,介导细胞间通讯而产生免疫耐受;调控靶细胞相关生理活动;特异性结合邻近细胞,具有独特的细胞归巢作用和靶向能力;参与肿瘤相关的转移和侵袭等过程;干扰病毒的传播;能够通过血-脑屏障,调控大脑的重要功能且参与某些神经系统疾病的发病;能够缩小特定模型的心肌梗死面积,减少动脉粥样硬化病变的形成^[3,6]。

2 外泌体影响脂肪分化

诸多研究证实,外泌体参与调控脂肪分化。人们能够在成脂分化过程提取外泌体,其含有脂肪组织发育有关的各种可溶性因子,如肿瘤坏死因子 α 、瘦素和巨噬细胞集落刺激因子等多种物质。外泌体可以通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-细胞外信号调节激酶(ERK)等信号途径,积极调控脂肪细胞谱系的终末分化^[8]。

2.1 外泌体负向调控脂肪分化 Wang等^[9]研究肿瘤来源的外泌体对脂肪细胞的影响,结果显示,此类外泌体能够减少脂滴,降低成脂转录因子和脂肪细胞特异标志物过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)和脂蛋白脂肪酶mRNA的表达水平。该研究首次证明了肺肿瘤来源的外泌体通过激活转化生长因子 β 信号通路,抑制脂肪间充质干细胞(ADSCs)的成脂分化。此外,来自慢性粒细胞白血病的含有miRNA-92a-3p的外泌体被内化吸收进入细胞内,在转录后水平上降低CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)的表达,从而抑制ADSCs的脂肪生成^[10]。

2.2 外泌体正向调控脂肪分化 外泌体不仅能够诱导培养基中脂肪来源干细胞的发育,还可促使其分化为成熟脂肪细胞,并引起脂质沉积^[11]。脂肪细胞来源的外泌体(Ad-Exo)含有调节人骨髓间充质干细胞(hMSCs)谱系特征的指导性因子和成脂分化潜能的miRNAs。Ad-Exo可以增强ECM介导的hMSCs向脂肪细胞谱系的分化。成骨/脂肪细胞ECM和外泌体的组合在早期分化时间点开启了谱系特异性基因的表达,其中,在含有成脂分泌体的成骨细胞ECM上分化的hMSCs能够表达成脂基因^[12]。研究报道,外泌体中含有的miRNA-450a-5p在脂肪形成过程中上调,可直接靶向结合成脂分化负性调控因子Wnt1诱导信号通路蛋白2(WISP2)的特定区域,并抑制WISP2的负性作用,最终促进ADSCs的脂肪分化^[13]。

Dai等^[14]采用脂肪组织的外泌体样囊泡干预脂肪干细胞,结果显示,成脂基因PPAR γ 、脂肪细胞特异性脂肪酸结合蛋白2(aP2)和脂联素的表达均升高,成熟细胞数目亦增多。另外,含有基质金属蛋白酶的外泌体转移到3T3-L1细胞和原代大鼠前脂肪细胞,也能促进最终成脂分化。根据上述可知,脂肪组织的外泌体样囊泡可诱导脂滴形成,增强脂肪形成关键基因的表达,最终促进脂肪分化。然而值得注

意的是,脂多糖激活巨噬细胞所释放的外泌体并不影响前脂肪细胞最终成熟分化的过程及脂肪储存^[15]。

综上所述,外泌体是脂肪分化的重要调控因子。来源不同的外泌体能够各自发挥促进或抑制脂肪分化的作用,其中相关的具体作用机制与外泌体的来源及内含成分等许多因素密切相关。

3 外泌体影响脂代谢

3.1 脂肪组织相关来源的外泌体调控脂代谢 ADSCs 来源的外泌体通过信号转导与转录激活因子 3 相关通路,激活 M2 巨噬细胞极化,表达高水平的酪氨酸羟化酶(负责儿茶酚胺的释放),增强相关产热基因的表达,从而促进白色脂肪组织棕色化,恢复解耦联蛋白 1(UCP1)依赖的能量消耗,最终减轻肥胖引起的胰岛素抵抗作用、血脂异常和肝脂肪变性^[16]。来自脂肪组织巨噬细胞的外泌体 miRNA-155 高表达于肥胖小鼠,能够有效抑制白色脂肪棕色变和产热作用,减少棕色脂肪组织并抑制其功能^[17-18]。Ertunc 等^[19]研究证实,在脂解作用下,外泌体囊泡结构中 aP2 的含量明显增加,aP2 通过外泌体囊泡形式的非经典途径增加分泌,随之又参与脂肪细胞的脂解作用。

与常氧条件相比,低氧状态下的脂肪细胞释放的外泌体富含与乙酰辅酶 A 羧化酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、脂肪酸合酶等脂肪从头生成相关的酶。供体低氧脂肪细胞可能将脂肪合成系统(脂肪酸编码)通过外泌体方式转移到受体细胞,使受体细胞增加这些脂肪生成酶,最终促进脂质积累、脂质合成以及受体前脂肪细胞的成熟分化,并且可能影响相邻前脂肪细胞和脂肪细胞的脂质生成活性^[20]。此外,来自阻塞性低通气综合征受试者的血浆外泌体增强了前脂肪细胞的分化,也促进了脂肪细胞的脂解。在睡眠碎片或间歇性缺氧中长期暴露的小鼠,其外泌体同样地诱导增强了脂解作用^[21]。PLSCR3 (Scr3)属于膜相关转录调节的超家族,被称为Tubby样蛋白,以外泌体形式分泌到培养基中。在脂肪细胞分化过程中,Scr3的过表达抑制甘油三酯的积累,以及有关脂肪细胞转录因子的表达^[22]。

Lazar 等^[23]研究证实,肥胖小鼠Ad-Exo高表达于瘦小鼠,此类外泌体富含游离脂肪酸及脂肪酸相关蛋白,是脂肪酸氧化的正向调控因子,参与脂肪酸氧化过程。另一项研究表明,Ad-Exo特异地增加脂肪组织巨噬细胞中脂质的含量,并于局部将甘油三

酯传递给巨噬细胞,以致巨噬细胞中脂质的积累。此外,Ad-Exo还能够诱导脂代谢相关基因的表达^[24]。Castaño等^[25]报道,肥胖改变了小鼠血浆外泌体miRNA谱,如增加miRNA-122等。采用肥胖相关miRNA外泌体干预瘦小鼠,能够增加游离脂肪酸和甘油三酯水平,导致中枢性肥胖和肝脏脂肪变性。

瞬时受体电位黏脂蛋白 1 (TRPML1) 是一种非选择性的钙离子通道,主要表达于晚期核内体/溶酶体膜,参与溶酶体内相关通路机制。成熟脂肪细胞来源的外泌体是脂肪生成的必要条件之一,且依赖于TRPML1介导的溶酶体胞吞作用,并以旁分泌和自分泌方式刺激脂肪产生。内源性TRPML1的表达在前脂肪细胞成熟分化过程中呈时间依赖性增加,而当急性缺失TRPML1时,脂质的合成减少^[26]。另外,来自肝细胞的外泌体也参与脂代谢的调节,采用含有miRNA-130a的外泌体干预3T3-L1细胞,可导致脂滴生成减少,以及葡萄糖摄取增加^[27]。

3.2 肿瘤相关来源的外泌体调控脂代谢 来自不同肿瘤类型的外泌体在脂代谢过程中发挥重要作用。肺癌来源的外泌体具有较高水平的UCP1和低水平的脂滴,释放高水平的甘油三酯,可以诱导脂肪细胞的脂解作用。使用中性鞘磷脂酶抑制剂不仅能够抑制肺癌细胞来源外泌体的产生和释放,而且可抑制肺癌细胞诱导的脂肪细胞的脂肪分解以及白色脂肪组织棕色变的发生^[28]。来自胃癌细胞的外泌体将ciRS-133 (circular RNA sponge for miR-133) 转移进入前脂肪细胞,通过增强前脂肪细胞 PR 结构域蛋白 16 的表达和激活UCP1以及抑制miRNA-133的表达,导致细胞代谢加速,耗氧量和热量产生增加,促进脂肪分解^[29]。

来自乳腺癌细胞的外泌体携带高水平miRNA-144和miRNA-126。其中,外泌体miRNA-144通过下调MAPK-ERK1/2-PPAR γ 轴来介导及增强脂肪细胞的分解代谢;外泌体miRNA-126则通过破坏胰岛素受体底物/葡萄糖转运蛋白4信号转导,激活腺苷酸活化蛋白激酶/自噬途径来稳定脂肪细胞的缺氧诱导因子1 α 表达,从而重塑脂代谢^[30]。

来自小鼠胰腺癌的外泌体促进脂肪沉积而抑制葡萄糖的摄取,呈剂量依赖性的显著升高甘油三酯水平^[31]。另一项来自胰腺癌外泌体的研究结果揭示,胰腺癌分泌的外泌体含有肾上腺髓质素,能够诱导脂肪组织的脂肪分解。在机制上,外泌体肾上腺髓质素特异性靶向结合该激素受体,通过激活p38和

p44/42, 介导 ERK1/2 相关通路, 和 (或) 协同白细胞介素-6 及其他已知因子等额外的独立脂解机制, 最后通过磷酸化激素敏感性脂肪酶来促进脂肪分解^[32]。随后, Kong 等^[33] 研究印证并丰富了上述研究结果, 同时首次表明胰腺癌细胞和癌相关成纤维细胞来源的外泌体均可携带肾上腺髓质素, 通过将肾上腺髓质素传递给受体脂肪细胞, 促进脂肪分解。

4 外泌体与肥胖及代谢性疾病

在肥胖人群中, 血浆外泌体中与心血管疾病发生相关的胱抑素 C 和 CD14 的含量发生相应改变。血管疾病患者外泌体中胱抑素 C 和 CD14 的增加与心肌梗死、血管疾病死亡率和进一步血管事件的风险增加有关。另外, 血浆外泌体中胱抑素 C 的表达与低度全身炎症反应、低高密度脂蛋白-胆固醇水平和代谢综合征呈正相关, 而 CD14 的表达与脂肪组织丰度、血脂异常和 2 型糖尿病发病风险降低呈负相关^[34]。外泌体参与糖尿病及其相关并发症的发生与发展, 它不仅可以作为糖尿病早期诊断和分期的生物学标志, 还可作为糖尿病治疗的靶点^[35]。同时, 它作为药物递载体, 具有相对容易获得性、良好的宿主生物分布和生物相容性、特殊的靶向能力等诸多优点^[6]。

5 小结和展望

外泌体通过膜结合靶向受体细胞等机制传递蛋白质及核酸等物质, 介导细胞间通讯, 在多种生物学过程中发挥重要作用。目前研究初步揭示, 外泌体能够影响肥胖发生涉及的相关分子网络机制, 参与调控脂肪分化及脂代谢。此外, 它作为药物载体具有诸多优点, 有助于代谢性疾病的诊治, 具有巨大潜在的临床价值。综上所述, 外泌体可作为潜在治疗肥胖的颇有前景的方法, 但其影响脂肪细胞的相关作用机制还需深入研究。

参 考 文 献

- [1] Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, et al. Obesity as a disease [J]. *Med Clin North Am*, 2018, 102 (1): 13-33. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.
- [2] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13 (1): 17-24. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.
- [3] Urbanelli L, Magini A, Buratta S, et al. Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate [J]. *Genes (Basel)*, 2013, 4 (2): 152-170. DOI: 10.3390/genes4020152.
- [4] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [5] Farooqi AA, Desai NN, Qureshi MZ, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36 (1): 328-334. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.12.010.
- [6] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19. DOI: 10.1186/s13578-019-0282-2.
- [8] Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23 (7): 1128-1139. DOI: 10.1038/cdd.2015.168.
- [9] Wang S, Li X, Xu M, et al. Reduced adipogenesis after lung tumor exosomes priming in human mesenchymal stem cells via TGF β signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 435 (1-2): 59-66. DOI: 10.1007/s11010-017-3056-3.
- [10] Wan Z, Chen X, Gao X, et al. Chronic myeloid leukemia-derived exosomes attenuate adipogenesis of adipose derived mesenchymal stem cells via transporting miR-92a-3p [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (11): 21274-21283. DOI: 10.1002/jcp.28732.
- [11] Kyoung S, In J, Seong H, et al. Exosomes secreted during adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells induce adipogenesis of human adipose-derived stem cells [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27783. DOI: http://dx.doi.org/10.3402/jev.v4.27783 [Abstract P-XIV-2].
- [12] Narayanan K, Kumar S, Padmanabhan P, et al. Lineage-specific exosomes could override extracellular matrix mediated human mesenchymal stem cell differentiation [J]. *Biomaterials*, 2018, 182: 312-322. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.027.
- [13] Zhang Y, Yu M, Dai M, et al. miR-450a-5p within rat adipose tissue exosome-like vesicles promotes adipogenic differentiation by targeting WISP2 [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130 (6): 1158-1168. DOI: 10.1242/jcs.197764.
- [14] Dai M, Yu M, Zhang Y, et al. Exosome-like vesicles derived from adipose tissue provide biochemical cues for adipose tissue regeneration [J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23 (21-22): 1221-1230. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0045.
- [15] De Silva N, Samblas M, Martínez JA, et al. Effects of exosomes from LPS-activated macrophages on adipocyte gene expression, differentiation, and insulin-dependent glucose uptake [J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74 (4): 559-568. DOI: 10.1007/s13105-018-0622-4.
- [16] Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (2): 235-247. DOI: 10.2337/db17-0356.
- [17] Zhang B, Yang Y, Xiang L, et al. Adipose-derived exosomes: a novel adipokine in obesity-associated diabetes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10): 16692-16702. DOI: 10.1002/jcp.28354.
- [18] Chen Y, Siegel F, Kipschull S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1769. DOI: 10.1038/ncomms2742.
- [19] 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.
- [20] Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, et al. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445 (2): 327-333. DOI: 10.1186/s13046-019-1210-3.
- [21] Khalyfa A, Gozal D, Masa JF, et al. Sleep-disordered breathing, circulating exosomes, and insulin sensitivity in adipocytes [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42 (6): 1127-1139. DOI: 10.1038/s41366-018-0099-9.
- [22] Inokawa A, Inuzuka T, Takahara T, et al. Tubby-like protein superfamily member PLSCR3 functions as a negative regulator of adipogenesis in mouse 3T3-L1 preadipocytes by suppressing induction of late differentiation stage transcription factors [J]. *Biosci Rep*, 2015, 36 (1): e00287. DOI: 10.1042/BSR20150215.
- [23] Lazar I, Clement E, Dauvillier S, et al. Adipocyte exosomes promote melanoma aggressiveness through fatty acid oxidation: a

- novel mechanism linking obesity and cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (14): 4051-4057. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0651.
- [24] Flaherty SE, Grijalva A, Xu X, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes [J]. *Science*, 2019, 363 (6430): 989-993. DOI: 10.1126/science.aaw2586.
- [25] Castaño C, Kalko S, Novials A, et al. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (48): 12158-12163. DOI: 10.1073/pnas.1808855115.
- [26] Kim MS, Muallem S, Kim SH, et al. Exosomal release through TRPML1-mediated lysosomal exocytosis is required for adipogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510 (3): 409-415. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.115.
- [27] Wu J, Dong T, Chen T, et al. Hepatic exosome-derived miR-130a-3p attenuates glucose intolerance via suppressing PHLPP2 gene in adipocyte [J]. *Metabolism*, 2019, 103: 154006. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154006.
- [28] Hu W, Ru Z, Xiao W, et al. Adipose tissue browning in cancer-associated cachexia can be attenuated by inhibition of exosome generation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506 (1): 122-129. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.139.
- [29] Zhang H, Zhu L, Bai M, et al. Exosomal circRNA derived from gastric tumor promotes white adipose browning by targeting the miR-133/PRDM16 pathway [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144 (10): 2501-2515. DOI: 10.1002/ijc.31977.
- [30] Wu Q, Li J, Li Z, et al. Exosomes from the tumour-adipocyte interplay stimulate beige/brown differentiation and reprogram metabolism in stromal adipocytes to promote tumour progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 223. DOI: 10.1186/s13046-019-1210-3.
- [31] 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.
- [32] Sagar G, Sah RP, Javeed N, et al. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue [J]. *Gut*, 2016, 65 (7): 1165-1174. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308350.
- [33] Kong F, Li L, Du Y, et al. Exosomal adrenomedullin derived from cancer-associated fibroblasts promotes lipolysis in adipose tissue [J]. *Gut*, 2018, 67 (12): 2226-2227. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315778.
- [34] Zhang Y, Yu M, Tian W. Physiological and pathological impact of exosomes of adipose tissue [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49 (1): 3-13. DOI: 10.1111/cpr.12233.
- [35] Cianciaruso C, Phelps EA, Pasquier M, et al. Primary human and rat β -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.

(收稿日期: 2020-01-01)

(本文编辑: 饶颖)

• 外刊拾贝 •

3. 免除确诊试验诊断原发性醛固酮增多症新标准的建立及验证

近期, 重庆医科大学附属第一医院内分泌科李启富教授牵头的重庆原发性醛固酮增多症 (原醛症) 研究团队 (CONPASS Group) 于 2020 年 5 月在 *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (IF = 5.68) 在线发表了一项关于建立及验证免除确诊试验诊断原醛症的新标准的多中心临床研究。该研究首次建立基于生化指标 (醛固酮和肾素水平) 和临床病史 (低血钾病史) 的原醛诊断新标准, 优化了国际原醛症指南诊断流程。

研究背景: 原醛症的诊断分为筛查试验、确诊试验和分型诊断, 其中确诊试验分为卡托普利试验、盐水负荷试验和氟氢可的松试验, 均耗时耗力。因此, 美国内分泌学会 (ENDO) 2016 版原醛症的诊疗指南建议, 当原醛症高危患者满足血浆醛固酮浓度 >20 ng/dl、血浆肾素低于检测水平且存在低钾血症时, 可以免除确诊试验, 但是指南推荐的标准证据有限, 且未明确限定血浆肾素切点值。本研究首次基于多中心临床队列, 建立并验证免除确诊试验诊断原醛症的新标准。

研究方法: 首先基于 CONPASS 研究队列, 采用卡托普利试验作诊断标准建立免除确诊试验的原醛症诊断标准。随后, 在接受盐水试验或氟氢可的松试验的人群中进一步验证。最后, 在澳大利亚莫纳什大学医学院建立的澳洲原醛症研究队列中再次验证。

研究结果: 基于卡托普利试验的探索队列共纳入 518 例

原醛症患者和 266 例原发性高血压患者, 低钾血症、血浆醛固酮浓度和血浆肾素浓度经多元 *Logistics* 回归分析被确立为诊断指标。以血浆醛固酮浓度 >20 ng/dl、血浆肾素浓度 <2.5 μ IU/ml 和低钾血症为组合的敏感性明显高于指南标准 (0.36 vs. 0.11), 且未误诊原醛症患者 (特异性 100%), 但是满足新标准, 从而免除确诊试验的患者人数更多。新标准在基于盐水负荷试验及氟氢可的松试验的人群再次得到验证。最后, 澳大利亚的验证队列中 (125 例原醛症患者和 81 例原发性高血压患者), 新标准的敏感性也明显高于指南标准 (0.12 vs. 0.02), 且未误诊原醛症患者。

研究结论: 血浆醛固酮浓度 >20 ng/dl、血浆肾素浓度 <2.5 μ IU/ml 同时伴低钾血症的原醛症高危患者可免除确诊试验, 可直接诊断原醛症。

临床价值及创新点: 确诊试验是原醛症诊断流程的核心步骤, 目前公认的三大原醛症确诊试验的过程均较为繁琐, 干扰因素较多, 技术难度较大, 费用较高。本研究首次基于多中心人群研究, 建立并验证免除确诊试验诊断原醛症的新标准, 减轻患者负担, 节省医疗资源, 最终优化国际原醛症指南诊断流程, 具有较大的临床意义。

[王看然, 李启富供稿, 原文见: Wang K, Hu J, Yang J, et al. Development and validation of criteria for sparing confirmatory tests in diagnosing primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (7): dgaa282. DOI: 10.1210/clinem/dgaa282.]