

· 综述 ·

脂肪细胞外泌体在 2 型糖尿病及糖尿病心血管并发症中作用的研究进展

胡剑 肖卓妮 徐望明

武汉大学人民医院生殖医学中心 430060

通信作者:徐望明, Email: wmxu609@msn.com

【摘要】 外泌体是细胞分泌的直径在 30 ~ 100 nm 的囊泡,作为载体传递其内容物至靶细胞发挥生物学效应。近年来许多研究表明,脂肪组织来源的外泌体是循环内外泌体的重要来源,脂肪细胞通过外泌体内容物与巨噬细胞、血管内皮细胞、肝脏、骨骼肌等细胞或器官进行对话,参与肥胖相关疾病如 2 型糖尿病、心血管疾病的病理生理过程。对脂肪细胞外泌体进行深入研究,将为肥胖相关疾病的发生机制提供新的解释,并为疾病的诊断及治疗提供新的思路。

【关键词】 肥胖;外泌体;糖尿病;心血管疾病;脂肪细胞

基金项目:国家自然科学基金(81471455;81100418)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200513-05028

Research progress of the effects of adipocyte-derived exosomes on type 2 diabetes and diabetic cardiovascular complications Hu Jian, Xiao Zhuoni, Xu Wangming. Department of Reproductive Medical Centre, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xu Wangming, Email: wmxu609@msn.com

【Abstract】 Exosomes are vesicles with a diameter of 30-100 nm, which deliver their contents to target cells to execute biological effects as a van. In recent years, many researches indicate that adipose-derived exosomes are important sources of exosomes in circulation. Adipocytes conduct dialogues with macrophages, vascular endothelial cells, liver, skeletal muscle and other cells or organs by delivering contents of exosomes, which involves in the physiological and pathological process of obesity-related diseases such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Further study of adipocyte-derived exosomes will provide a new explanation for the pathogenesis of obesity-related diseases, and a new thinking for diagnosis and treatment of diseases.

【Keywords】 Obesity; Exosomes; Diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Adipocyte

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471455;81100418)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200513-05028

肥胖是指脂肪组织在机体内过度沉积而损害健康的一种状态,已经被世界卫生组织界定为全球流行性最广的慢性非传染性疾病^[1]。研究表明,肥胖与 2 型糖尿病、心血管疾病和代谢综合征等疾病的发生、发展有不可忽视的联系,严重影响人类健康,给家庭和社会带来沉重负担^[2]。因此,深入探讨肥胖相关疾病的发病机制迫在眉睫。

脂肪细胞是脂肪组织中最重要组成,研究表明,脂肪细胞具有重要的内分泌作用,通过分泌激素、生长因子和细胞因子等多种物质,以旁分泌或内分泌的方式传递至靶组织或器官,参与机体的代谢

和稳态调节过程^[3]。随着外泌体研究的增加,研究人员发现脂肪细胞可以分泌外泌体,同时与多种组织和器官进行交流^[4-5]。脂肪细胞外泌体的发现,为脂肪组织参与肥胖相关疾病的发生机制提供了新的解释。

1 脂肪细胞外泌体的基本特性

1.1 外泌体概述 外泌体是由细胞分泌的纳米级囊泡,直径多在 30 ~ 100 nm,电镜下观察呈现杯状或球状,通过多核小体与细胞膜融合释放至细胞外。外泌体存在于多种体液中,如血液、尿液、唾液、精液等,由体内多种细胞如免疫细胞、神经细胞、内皮细

胞、脂肪细胞等产生并释放^[4]。研究报道外泌体是重要的信号传递介质,内容物包括信使 RNA (mRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、微小 RNA (miRNA)、蛋白质和脂质等多种物质,参与机体生理病理过程的调节^[6]。外泌体通过运输进入靶细胞或与细胞表面外泌体受体结合,介导细胞间的交流。CD9、CD63、CD81、ALIX、TSG101 等跨膜蛋白超家族和外泌体生成相关蛋白在外泌体中表达丰富,可作为特异性标志物在外泌体的鉴定过程中发挥作用^[7]。

1.2 脂肪细胞外泌体的特点 脂肪细胞外泌体具有独特的生物学特性,与其他组织来源的外泌体不同,脂肪细胞外泌体中含有丰富的脂联素、瘦素等脂肪因子,参与调控机体代谢。脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 是脂肪细胞外泌体的特异性标志物,通过检测 FABP4 的表达能鉴别外泌体是否为脂肪细胞来源^[5]。脂肪细胞分泌外泌体的量与脂肪组织含量和脂肪细胞状态存在相关性,Yu 等^[8]发现,高脂饮食小鼠血清中 FABP4 表达明显高于低脂饮食小鼠。体外用棕榈酸处理脂肪细胞构建脂肪细胞肥大模型,发现肥大脂肪细胞分泌外泌体的数量较对照组明显增多。另外,研究表明脂肪细胞在缺氧状态下分泌外泌体量增多^[9],Hu 等^[10]证明这一作用可能与缺氧时脂肪细胞中 Rab11 家族相互作用蛋白 4 (sRab11-FIP4) 表达上调有关。脂肪细胞外泌体的合成和分泌受多种因素共同影响,需要更多研究探索不同状态下脂肪细胞外泌体如何行使功能。

2 脂肪细胞外泌体参与 2 型糖尿病的发生

肥胖被认为是导致人体胰岛素抵抗的重要原因之一,但其相关作用机制并未完全阐明。近年来许多研究表明,脂肪细胞通过分泌外泌体与巨噬细胞、骨骼肌、肝脏和脂肪细胞自身进行对话,直接或间接作用于胰岛素信号通路,降低机体对胰岛素的敏感性以及血糖调节能力,从而导致 2 型糖尿病的发生。

2.1 脂肪细胞外泌体参与脂肪细胞对血糖的调节作用 脂肪组织调控人体葡萄糖代谢稳态,在胰岛素刺激下,脂肪细胞转录并翻译葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 增加,葡萄糖转运进入细胞内,多余的葡萄糖以甘油三酯的形式储存^[11]。因此,脂肪细胞对胰岛素的敏感性影响人体血糖代谢过程。Mleczko 等^[12]报道肥胖患者血液循环中的外泌体和缺氧脂

肪细胞分泌的外泌体抑制脂肪细胞蛋白激酶 B (AKT) 磷酸化,从而降低在胰岛素刺激下脂肪细胞对葡萄糖的摄取能力。Hubal 等^[13]发现,行胃旁路减重手术后的肥胖患者 1 年后体重明显下降,且循环内脂肪细胞外泌体中调控胰岛素信号通路的 miRNA 如 miR-103-3p、miR-16-5p、miR-125b-5p 等含量发生变化。其中 miR-103-3p 在术后患者体内表达显著增加,检测血清中 miR-103-3p 的表达未来可能作为评估机体胰岛素敏感性和糖尿病预后的指标。

2.2 脂肪细胞外泌体参与骨骼肌对血糖的调节作用 骨骼肌是正常葡萄糖耐受个体利用葡萄糖进行生命活动的主要器官之一,骨骼肌葡萄糖消化功能障碍导致全身胰岛素抵抗^[14]。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 是一种介导多种细胞能量代谢的核受体辅助激活因子,在肌肉组织产热、葡萄糖代谢和脂肪酸氧化等过程起重要作用^[15]。Wang 等^[16]研究报道 miR-130b 靶向作用于 PGC-1 α 基因,抑制其表达。经转化生长因子- β (TGF- β) 处理的脂肪细胞分泌并传递 miR-130b 至骨骼肌细胞,降低骨骼肌细胞 PGC-1 α 表达,进而减弱骨骼肌氧化以及利用葡萄糖的能力。Yu 等^[8]发现高脂饮食小鼠胰岛素敏感性下降,并且血清内 miR-27a 表达增加。体外实验发现脂肪细胞外泌体通过 miR-27a 抑制骨骼肌细胞过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 以及下游胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 和 GLUT4 的表达,从而导致骨骼肌胰岛素抵抗的发生。另外,经棕榈酸处理的脂肪细胞分泌的外泌体中 miR-27a 升高,对骨骼肌细胞胰岛素敏感性的影响更大。这种现象说明在机体不同状态下,脂肪细胞通过外泌体调节血糖的能力不同。

2.3 脂肪细胞外泌体参与巨噬细胞对血糖的调节作用 研究发现,脂肪细胞通过促进巨噬细胞募集和向 M1 促炎型分化,增加促炎因子的释放,影响胰岛素信号通路表达,从而降低机体胰岛素敏感性。Deng 等^[17]第一次将肥胖小鼠脂肪组织外泌体注射至非肥胖小鼠体内,经注射后的非肥胖小鼠体内巨噬细胞向 M1 型分化,导致小鼠对胰岛素的敏感性下降。Song 等^[18]研究报道 Sonic Hedgehog (Shh) 存在于脂肪细胞外泌体中,处于胰岛素抵抗状态的脂肪细胞分泌的外泌体中 Shh 表达显著升高。携带

Shh 的外泌体通过 Shh 对 Ptch/磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 通路的调节作用, 促进巨噬细胞向 M1 型分化, 并抑制其向 M2 型分化, 从而导致脂肪组织慢性低度炎症反应和胰岛素抵抗的发生。Pan 等^[19] 分别敲除小鼠脂肪组织和脂肪细胞 miR-34a 基因, 经基因敲除后的小鼠能抵御由于肥胖引起的糖耐量下降、胰岛素抵抗和系统性炎症反应, 并且脂肪组织中巨噬细胞主要表现为 M2 型。体外实验证明脂肪细胞外泌体中 miR-34a 参与调控 Krüppel 样因子 4 (KLF4) 的表达, 介导巨噬细胞向促炎型分化, 进而降低机体对胰岛素的敏感性。

2.4 脂肪细胞外泌体参与肝脏对血糖的调节作用
脂肪组织外泌体还能与肝脏进行对话参与血糖调节过程。Thomou 等^[20] 特异性敲除小鼠脂肪组织中 miRNA 加工酶 Dicer, 发现循环中 miRNA 含量降低, 同时肝脏成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) mRNA 表达增加。体外分别用野生型小鼠和脂肪组织 Dicer 酶敲除小鼠的血清外泌体处理肝细胞, 发现经野生型小鼠来源外泌体处理后的肝细胞 FGF21 表达下调, 证明脂肪组织通过外泌体内 miRNA 抑制肝脏 FGF21 基因表达, 从而降低肝脏对胰岛素的敏感性。Dang 等^[21] 发现高脂饮食小鼠脂肪组织外泌体通过 miR-141-3p 影响肝细胞 AKT 磷酸化基因表达, 进而降低肝细胞对胰岛素的敏感性。脂肪组织内多种细胞均分泌外泌体, 该研究不足之处在于并未解释何种细胞来源外泌体发挥胰岛素通路调节作用。肝脏是人体血糖代谢的重要器官, 目前脂肪细胞外泌体如何影响肝脏糖代谢的研究有限, 需要更多研究对相关机制进行探索。

2.5 脂肪细胞外泌体与糖尿病心血管并发症的关系
肥胖是糖尿病和心血管疾病的高危因素, 肥胖患者常同时患有这两种疾病。心血管疾病是糖尿病的并发症之一, 且是糖尿病患者致死的主要原因。糖尿病心血管并发症的发生机制十分复杂, 涉及糖代谢、脂代谢、免疫调控和氧化应激等多个生理病理过程^[22]。最近研究发现, 脂肪细胞通过外泌体与血管内皮细胞和心肌细胞进行交流, 参与糖尿病心血管并发症的发病过程。

Crewe 等^[23] 发现血管内皮细胞与脂肪细胞存在外泌体交流轴, 内皮细胞通过外泌体向脂肪细胞传递窖蛋白-1 (Cav-1), 而脂肪细胞外泌体内容物促进

内皮细胞向脂肪细胞传递血浆成分, 这种相互作用受机体的代谢状态调控。处于胰岛素抵抗状态的脂肪细胞分泌的外泌体不仅能在体外被血管内皮细胞摄取, 还能在糖尿病伴动脉粥样硬化的小鼠模型体内被动脉斑块中的内皮细胞摄取。Wang 等^[24] 研究显示, 胰岛素抵抗的脂肪细胞来源的外泌体通过传递 Shh 既促进载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血管滋养管 (VV) 生成, 又增加动脉斑块的负荷及脆性, 为糖尿病伴发动脉粥样硬化型心血管疾病的发病机制提供新的解释。热休克蛋白 60 (HSP60) 是线粒体的分子伴侣, 通过维持线粒体的正常功能和蛋白稳态在机体保持健康和疾病发生的过程中发挥作用, 心肌细胞 HSP60 功能失调会导致心肌结构和功能失调^[25]。Wen 等^[26] 报道脂肪细胞外泌体靶向 HSP60 在心肌细胞胰岛素抵抗的发生过程中发挥作用。经棕榈酸处理后的肥大脂肪细胞来源的外泌体传递 miR-802-5p 至心肌细胞, 使心肌细胞 HSP60 表达下调, 增强非折叠蛋白反应和氧化应激, 进一步介导 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)/IRS-1 信号通路激活, 从而导致心肌细胞胰岛素抵抗的发生。心肌胰岛素抵抗是心肌病和心力衰竭发生的预测因素, 该研究表明对外泌体的传递和内容物表达进行干预可能作为肥胖和糖尿病相关心肌病的治疗方法。

3 总结与期望

外泌体作为一种信号传递介质, 参与调节一系列的生理和病理过程。脂肪细胞是分泌外泌体的重要细胞, 其外泌体可以被多种组织和器官摄取, 在 2 型糖尿病、心血管疾病等肥胖相关疾病的发生、发展过程发挥生物学效应。肥胖对于机体的影响几乎涉及所有组织和脏器, 除影响糖代谢和心血管功能外, 肥胖与不孕、中风、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等疾病的发生也有相关性, 脂肪细胞外泌体是否参与这些疾病的发生需要未来更多研究验证。总之, 对脂肪细胞外泌体进行深入探索, 将会对肥胖相关疾病的发病机制有更清楚的认识, 并且为指导健康的生活方式、研发新型药物, 改善疾病预后提供理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, et al. Obesi-

- ty[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17034. DOI: 10. 1038/nrdp. 2017. 34.
- [2] Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 61-70. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2018. 12. 006.
- [3] Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62 (2): 223-232. DOI: 10. 1007/s00125-018-4777-x.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Samanta S, Rajasingh S, Drosos N, et al. Exosomes: new molecular targets of diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39 (4): 501-513. DOI:10. 1038/aps. 2017. 162.
- [7] Cañas JA, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Exosomes: a new approach to asthma pathology[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 139-147. DOI:10. 1016/j. cca. 2019. 04. 055.
- [8] Yu Y, Du H, Wei S, et al. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPAR γ [J]. *Theranostics*, 2018, 8 (8): 2171-2188. DOI: 10. 7150/thno. 22565.
- [9] 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. 1016/j. bbr. 2014. 01. 183.
- [10] Hu F, Deng X, Yang X, et al. Hypoxia upregulates Rab11-family interacting protein 4 through HIF-1 α to promote the metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2015, 34 (49): 6007-6017. DOI:10. 1038/onc. 2015. 49.
- [11] Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 expression in adipocytes regulates de novo lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects[J]. *Diabetes*, 2016, 65 (7): 1808-1815. DOI:10. 2337/db16-0221.
- [12] Mleczko J, Ortega FJ, Falcon-Perez JM, et al. Extracellular vesicles from hypoxic adipocytes and obese subjects reduce insulin-stimulated glucose uptake[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62 (5): 1700917. DOI:10. 1002/mnfr. 201700917.
- [13] Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC, et al. Circulating adipocyte-derived exosomal microRNAs associated with decreased insulin resistance after gastric bypass[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25 (1): 102-110. DOI:10. 1002/oby. 21709.
- [14] Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources[J]. *J Endocrinol*, 2017, 233 (1): R15-R42. DOI:10. 1530/JOE-16-0598.
- [15] 何圣清, 陈燕铭. PGC-1 α 与肝脏胰岛素抵抗[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2010, 30 (5): 328-331. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2010. 05. 013.
- [16] Wang YC, Li Y, Wang XY, et al. Circulating miR-130b mediates metabolic crosstalk between fat and muscle in overweight/obesity[J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (10): 2275-2285. DOI: 10. 1007/s00125-013-2996-8.
- [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] Song M, Han L, Chen FF, et al. Adipocyte-derived exosomes carrying sonic hedgehog mediate M1 macrophage polarization-induced insulin resistance via Pth and PI3K pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48 (4): 1416-1432. DOI: 10. 1159/000492252.
- [19] Pan Y, Hui X, Hoo RLC, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (2): 834-849. DOI:10. 1172/JCI123069.
- [20] Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542 (7642): 450-455. DOI: 10. 1038/nature21365.
- [21] Dang SY, Leng Y, Wang ZX, et al. Exosomal transfer of obesity adipose tissue for decreased miR-141-3p mediate insulin resistance of hepatocytes[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (2): 351-368. DOI:10. 7150/ijbs. 28522.
- [22] Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 57. DOI:10. 1186/s12933-018-0703-2.
- [23] Crewe C, Joffin N, Rutkowski JM, et al. An endothelial-to-adipocyte extracellular vesicle axis governed by metabolic state[J]. *Cell*, 2018, 175 (3): 695-708. e13. DOI:10. 1016/j. cell. 2018. 09. 005.
- [24] Wang F, Chen FF, Shang YY, et al. Insulin resistance adipocyte-derived exosomes aggravate atherosclerosis by increasing vasa vasorum angiogenesis in diabetic ApoE^{-/-} mice[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 181-187. DOI:10. 1016/j. ijcard. 2018. 04. 028.
- [25] Hu Y, Chen X, Li X, et al. MicroRNA-1 downregulation induced by carvedilol protects cardiomyocytes against apoptosis by targeting heat shock protein 60[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19 (5): 3527-3536. DOI:10. 3892/mmr. 2019. 10034.
- [26] Wen Z, Li J, Fu Y, et al. Hypertrophic Adipocyte-derived exosomal miR-802-5p contributes to insulin resistance in cardiac myocytes through targeting HSP60[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28 (10): 1932-1940. DOI:10. 1002/oby. 22932.

(收稿日期:2020-05-13)

(本文编辑:刘欣)