

脂源性外泌体与肥胖诱导的代谢性炎症研究进展

边阳萍, 刘建辉* (重庆理工大学, 药物化学与分子药理学重庆市重点实验室, 重庆 400054)

摘要: 越来越多的研究结果显示, 肥胖引起的代谢性炎症是导致胰岛素抵抗和一系列并发症的主要原因。脂肪组织作为代谢性炎症启动和发生的主要场所, 其分泌的外泌体不仅是脂肪组织与其他组织、器官间通信的重要媒介, 也是机体代谢性炎症的重要调节者。本文在介绍脂源性外泌体的成分及生物学功能的基础上, 重点综述了脂源性外泌体在肥胖引起的代谢性炎症发生、发展中的作用及具体的作用机制。

关键词: 外泌体; 代谢性炎症; 肥胖

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)08-1008-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.08.019

引用本文: 边阳萍, 刘建辉. 脂源性外泌体与肥胖诱导的代谢性炎症研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(8): 1008-1011.

Research Progress on Lipid-derived Exosomes and Obesity-induced Metabolic Inflammation

BIAN Yangping, LIU Jianhui* (Chongqing Key Lab of Medicinal Chemistry & Molecular Pharmacology, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China)

ABSTRACT: The increasing studies have shown that metabolic inflammation caused by obesity is the main cause of insulin resistance and a series of complications. Adipose tissue is the main place for the initiation and occurrence of metaflammation, and the exosomes secreted by adipose tissue is not only an important medium for communication between adipose and other tissues and organs, but also a significant regulator of metaflammation. This paper introduced the composition and biological function of exosomes secreted from adipose tissue, and especially to summary the role and mechanism of these exosomes in the occurrence and development of metaflammation caused by obesity.

KEYWORDS: exosomes; metaflammation; obesity

代谢性炎症是由营养和能量过剩诱发的一种系统性、慢性低度炎症, 只发生在特定的新陈代谢组织。肥胖诱导的代谢性炎症主要发生在脂肪组织, 它引起脂肪细胞过度肿胀, 释放大量的趋化因子, 促进巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润; 同时, 浸润的炎症细胞分泌炎症因子, 激活炎症相关信号通路, 这不仅是引起脂肪、肝脏、肌肉等胰岛素敏感器官发生胰岛素抵抗的重要原因, 也是导致 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝以及动脉粥样硬化等并发症的危险因素^[1]。

近年来, 研究发现, 脂肪组织作为机体重要的代谢组织, 不仅能通过分泌脂肪因子调节脂肪组织内部及脂肪组织与其它细胞间的通信, 而且也能通过分泌外泌体, 影响代谢性炎症的形成与发展^[2]。外泌体是最早发现于绵羊网织红细胞中的

囊泡样结构, 它参与细胞间的物质交换和信息交流, 在人类健康和疾病的许多方面(如发育、免疫、组织稳态、神经退行性疾病和癌症)都扮演着重要角色^[3-5]。因此, 了解脂肪组织分泌的外泌体如何调节肥胖引起的代谢性炎症, 在肥胖以及相关代谢性炎症并发症的预防和治疗上都具有重要意义。

1 脂源性外泌体的成分与生物学功能

外泌体是大小约为 30~200 nm 的细胞外囊泡, 富含多种生物活性物质, 例如核酸、蛋白质、脂类、氨基酸和代谢物^[6]。由于外泌体的双分子磷脂结构可以一定程度地保护其内部生物活性成分不被降解或稀释, 并且, 外泌体还可通过自分泌、旁分泌或远距分泌将其生物活性物质转移到相邻细胞或远端细胞, 调节受体细胞的基因和蛋白表达水平, 因此, 外泌体是细胞间通信网络的重要

基金项目: 重庆市基础科学与前沿技术研究重点项目(cstc2017jcyjBX0077)

作者简介: 边阳萍, 女, 硕士生 Tel: 15023637016 E-mail: 1358304927@qq.com *通信作者: 刘建辉, 男, 博士, 教授 Tel: (023)62563182 E-mail: jhliu@cqut.edu.cn

组成部分^[7]。

1.1 外泌体的形成及成分

外泌体是细胞内吞过程的末端产物，它始于细胞质膜内陷形成的、带有细胞浆的内体小泡，在高尔基体等细胞器的加工下形成早期内体；早期内体以内出芽的方式包裹细胞内生物活性成分，形成多泡的晚期内体；晚期内体与细胞膜融合并释放至细胞外，最终形成富含蛋白质、RNA、DNA 等多种成分的外泌体^[8]。蛋白质是外泌体内含物的主要成分，一类为外泌体中普遍存在的蛋白质，如肌动蛋白、热休克蛋白、ALG-2 相互作用蛋白 X、肿瘤易感基因 101 蛋白以及四跨膜蛋白家族成员(CD81、CD82、CD9、CD63)等；还有一类为反映外泌体来源的特异性蛋白，例如：T 细胞分泌的外泌体含有穿孔蛋白和颗粒酶、血小板来源的外泌体中携带血友病因子和整合蛋白 CD41a、脂肪组织来源的外泌体中含有脂肪酸结合蛋白 4 和脂联素等^[9-10]。此外，外泌体中还含有大量的 RNA 分子，如 mRNA、miRNA、circRNA、lncRNA 等。某些特殊来源的外泌体中还携带有 DNA 分子^[11]。

1.2 脂源性外泌体的生物学功能

脂肪组织在维持全身代谢稳态中发挥着至关重要的作用，其分泌的外泌体也被认为是脂肪组织与各种细胞间通信的重要媒介。目前已证实，在脂肪细胞、脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATM)、脂肪间充质干细胞(adipose mesenchymal stem cells, ASCs)的培养液中均有外泌体。脂肪细胞分泌的外泌体能与 ATM 进行通信，促进巨噬细胞向 M1 型极化^[12]；M1 型 ATM 来源的外泌体能激活脂肪细胞炎症信号通路，影响脂肪细胞中炎症因子的表达^[13]；此外，ASCs 与巨噬细胞共培养时，ASCs 也可通过分泌外泌体来调节 ATM 极化^[14]。这些研究结果提示，脂源性外泌体能参与脂肪组织间的细胞通信，调控受体细胞的基因和蛋白表达水平。

另外，脂源性外泌体也能通过体液循环转移至其他组织器官，参与多种生理、病理过程。例如，脂肪细胞来源的外泌体可介导脂肪细胞与下丘脑神经细胞间的相互作用，影响机体能量摄入^[15]；肥胖小鼠 ATM 来源的外泌体可作用于脂肪、肝脏、肌肉等组织，导致全身葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗^[16]；在糖尿病小鼠中，胰岛素抵抗性脂肪细

胞来源的外泌体还能促进血管生成^[17]。此外，脂源性外泌体在伤口愈合、心肌损伤、肿瘤、神经退行性疾病等方面也发挥着十分重要的作用^[18-20]。

2 脂源性外泌体在肥胖和代谢性炎症中的作用

2.1 脂源性外泌体与肥胖

肥胖通常伴随脂肪细胞体积扩张、脂肪生成增加。Sano 等^[21]研究发现，脂肪细胞在膨胀缺氧条件下，其分泌的外泌体中含有多种与脂肪生成相关的酶，如葡萄糖 6 磷酸脱氢酶、乙酰辅酶 A 羧化酶、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)等，这种外泌体可诱导脂肪细胞中 FASN 的表达、促进脂质积累。Dai 等^[22]通过在裸鼠背部皮下注射脂肪组织来源的外泌体发现，在裸鼠背部形成了新的脂肪组织，并且新生脂肪组织与内源性脂肪组织的结构、功能相似。此外，脂源性外泌体也能影响机体能量摄入。Gao 等^[15]研究证实，脂源性外泌体可被下丘脑的神经元摄取，并通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路，增加小鼠食欲和体质量，促进肥胖的发生、发展。脂源性外泌体还能通过 miRNA 调控胆固醇外排基因的表达，降低巨噬细胞对胆固醇的清除能力，导致青少年肥胖^[23]。上述研究结果表明，脂源性外泌体可通过多种机制促进体内脂肪生成、加速肥胖的形成。

2.2 脂源性外泌体与代谢性炎症

肥胖会引起脂肪组织内分泌功能紊乱，促炎 M1 型巨噬细胞增多，分泌大量炎症因子，导致脂肪组织代谢性炎症。Silva 等^[24]在体外试验中，采用脂多糖激活的 M1 型巨噬细胞模拟肥胖状态下脂肪组织中浸润的巨噬细胞，结果发现，这种巨噬细胞来源的外泌体可以诱导脂肪细胞中多种与炎症信号通路相关的基因表达，如 CXC 趋化因子配体 5、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-32 等。这些研究结果提示，脂源性外泌体可通过直接激活脂肪细胞炎症信号通路，诱发代谢性炎症。

同时，脂源性外泌体还能通过影响巨噬细胞表型变化，促进炎症因子的释放，加速代谢性炎症的进展。Zhang 等^[25]指出，脂肪细胞外泌体中含有的 miRNA-155 能降低肥胖小鼠 ATM 中细胞因子信号抑制因子 1 的蛋白表达水平，并通过 JAK/STAT 信号通路调节巨噬细胞极化，促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶等炎症因子的表达。Pan 等^[26]也在

体内试验中发现,在肥胖小鼠脂肪细胞来源的外泌体中,miRNA-34a 的表达水平显著升高,miRNA-34a 可通过抑制脂肪组织中 Krüppel 样转录因子 4 的表达,抑制 M2 型巨噬细胞极化、促进 M1 型巨噬细胞极化。

除了 miRNA 外,脂源性外泌体中携带的蛋白质也具有类似的功能。Deng 等^[12]发现,在肥胖条件下,脂肪细胞分泌的外泌体中富含视黄醇结合蛋白 4,能激活巨噬细胞向 M1 型极化,并通过 TLR4/NF- κ B 信号通路促进炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达。在高糖和胰岛素抵抗条件下,脂肪细胞来源的外泌体中携带的音猬因子也可通过 Pth/PI3K 信号通路,促进 M1 型巨噬细胞极化^[27]。由此可见,肥胖状态下,脂源性外泌体中的多种 miRNA 或蛋白质可以通过促进巨噬细胞向 M1 型极化,促进炎症因子的释放,引起炎症级联反应,加剧脂肪组织代谢性炎症。

2.3 脂源性外泌体与胰岛素抵抗

脂肪组织代谢性炎症发生时,TNF- α 、IL-6 等能激活 NF- κ B、c-Jun 氨基末端激酶炎症相关信号通路,引起胰岛素抵抗。Zhang 等^[13]发现,M1 型 ATM 来源的外泌体能激活脂肪细胞中 NF- κ B 炎症信号通路,促进脂肪组织胰岛素抵抗。此外,脂源性外泌体也能被肌肉和肝脏组织摄取,引起胰岛素抵抗。有学者研究证实,脂肪细胞外泌体中的 miRNA-27a 可被骨骼肌细胞吸收,通过 PPAR γ /IRS-1/GLUT4 途径,降低肌肉组织对胰岛素的敏感性^[28]。肥胖小鼠脂肪细胞来源的外泌体中 miRNA-141-3p 表达水平显著下降,从而抑制了蛋白激酶 B 的磷酸化,造成肝脏组织胰岛素抵抗^[29]。与此同时,Wei 等^[16]通过给野生型小鼠静脉注射肥胖小鼠 ATM 来源的外泌体发现,ATM 来源外泌体中 miRNA-155 可降低野生型小鼠中葡萄糖消耗率、抑制 GLUT4 的表达,引起野生型小鼠葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗。此外,ATM 来源的外泌体中 miRNA-29a 还可以通过直接靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 δ ,阻碍胰岛素信号传导^[30]。这些研究结果说明,脂源性外泌体中的 miRNA 可作用于脂肪、肝脏、肌肉等组织的胰岛素靶细胞,造成全身胰岛素抵抗。

2.4 脂源性外泌体对代谢性炎症的治疗作用

代谢性炎症在肥胖诱导的并发症中发挥着中间桥梁的作用,因此,靶向代谢性炎症在肥胖以

及相关代谢性炎症并发症的预防和治疗上都具有重要意义。Heo 等^[14]发现,ASCs 分泌的外泌体可介导巨噬细胞向 M2 型极化,抑制炎症因子的表达。Zhao 等^[31]进一步研究了腹腔注射 ASCs 来源的外泌体对饮食诱导肥胖小鼠的影响,发现这种外泌体中携带有信号转导和转录激活因子 3,能诱导白色脂肪组织巨噬细胞向表达高水平的精氨酸酶 1、IL-10 的 M2 型极化,重塑脂肪组织免疫稳态,改善肥胖小鼠代谢性炎症,缓解肥胖和肝脏脂肪变性。类似的体外研究进一步证实,在脂多糖诱导的巨噬细胞中,ASCs 分泌的外泌体处理可将促炎 M1 型巨噬细胞转化为抗炎的 M2 型^[32]。由此可见,脂源性外泌体能促进巨噬细胞向 M2 型极化,促进抗炎因子的表达,改善肥胖引起的脂肪组织代谢性炎症,提示脂源性外泌体可能成为代谢性炎症的潜在治疗药物。

综上所述,脂源性外泌体不仅参与脂肪组织间的细胞通信,还是脂肪组织与其他组织、器官间通信的重要媒介,在肥胖引起的代谢性炎症的发生、发展中起着重要的调控作用,从脂源性外泌体的角度,为肥胖、代谢性炎症及相关并发症的防治提供了新的思路和靶点。然而,由于脂源性外泌体在体内较难追踪,且提取过程复杂、纯度不高,目前对脂源性外泌体的研究主要集中在 miRNA 和蛋白质,对其他生物活性成分(如 circRNA、lncRNA、DNA 等)的研究较少。此外,脂肪来源的外泌体能否作为一种溶解度好、不良反应小、靶向性高的生物分子传递系统,目前尚无明确结论,值得继续探索。

REFERENCES

- [1] SALTIEL A R, OLEFSKY J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 1-4.
- [2] 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.
- [3] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(6): 654-659.
- [4] MCANDREWS K M, KALLURI R. Mechanisms associated with biogenesis of exosomes in cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 52.
- [5] WANG X, ZHU M X, HAN F. Roles of exosomes in the pathological process of stroke[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中

- 国现代应用药理学, 2018, 35(7): 1095-1101.
- [6] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88(1): 487-514.
 - [7] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9-17.
 - [8] HA D, YANG N N, NADITHE V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: Current perspectives and future challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 287-296.
 - [9] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. Doi:10.1126/science.aau6977.
 - [10] CONNOLLY K D, GUSCHINA I A, YEUNG V, et al. Characterisation of adipocyte-derived extracellular vesicles released pre-and post-adipogenesis[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 29159.
 - [11] REPISKÁ G, KONEČNÁ B, SHELKE G V, et al. Is the DNA of placental origin packaged in exosomes isolated from plasma and serum of pregnant women[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(6): e150-e153.
 - [12] DENG Z B, POLIAKOV A, HARDY R W, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2498-2505.
 - [13] ZHANG Y, SHI L, MEI H, et al. Inflamed macrophage microvesicles induce insulin resistance in human adipocytes[J]. *Nutr Metab: Lond*, 2015(12): 21.
 - [14] HEO J S, CHOI Y, KIM H O. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote M2 macrophage phenotype through exosomes[J]. *Stem Cells Int*, 2019(2019): 7921760.
 - [15] GAO J, LI X, WANG Y, et al. Adipocyte-derived extracellular vesicles modulate appetite and weight through mTOR signalling in the hypothalamus[J]. *Acta Physiol: Oxf*, 2020, 228(2): e13339.
 - [16] WEI Y, RIOPEL M, BANDYOPADHYAY G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 372-384.
 - [17] WANG F, CHEN F F, SHANG Y Y, 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.
 - [18] QIU H, LIU S, WU K, et al. Prospective application of exosomes derived from adipose-derived stem cells in skin wound healing: A review[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(3): 574-581.
 - [19] WANG K, JIANG Z, WEBSTER K A, et al. Enhanced cardioprotection by human endometrium mesenchymal stem cells driven by exosomal MicroRNA-21[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(1): 209-222.
 - [20] BONAFEDE R, SCAMBI I, PERONI D, et al. Exosome derived from murine adipose-derived stromal cells: Neuroprotective effect on *in vitro* model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(1): 150-158.
 - [21] 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.
 - [22] 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.
 - [23] BARBERIO M D, KASSELMAN L J, PLAYFORD M P, et al. Cholesterol efflux alterations in adolescent obesity: Role of adipose-derived extracellular vesicular microRNAs[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 1-11.
 - [24] SILVA N D, SAMBLAS M, MARTÍNEZ J A, 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.
 - [25] ZHANG Y, MEI H, CHANG X, et al. Adipocyte-derived microvesicles from obese mice induce M1 macrophage phenotype through secreted miR-155[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(6): 505-517.
 - [26] PAN Y, HUI X Y, HOO R L C, 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.
 - [27] SONG M, HAN L, CHEN F F, 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.
 - [28] 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.
 - [29] DANG S Y, LENG Y, WANG Z X, 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.
 - [30] LIU T, SUN Y C, CHENG P, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(2): 352-358.
 - [31] ZHAO H, SHANG Q W, PAN Z Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and being in white adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247.
 - [32] SHANG Y, SUN Y, XU J, et al. Exosomes from mmu_circ_0001359-modified ADSCs attenuate airway remodeling by enhancing FoxO1 signaling-mediated M2-like macrophage activation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020(19): 951-960.

收稿日期: 2020-04-21
(本文责编: 沈倩)