

综述

外泌体miRNA调控脂肪组织功能稳态的研究进展

徐俊卿¹, 姜萌昕¹, 徐英江², 董圣军^{1,*}

滨州医学院附属医院¹心脏大血管外科; ²介入血管外科, 滨州 256600

摘要: 脂肪组织在机体能量平衡的调节中起着核心作用。棕色脂肪组织特异表达解耦联蛋白1 (uncoupling protein 1, UCP1), 可高效地将化学能转化为热能, 用于维持机体体温。经典白色脂肪组织是储存能量的主要场所, 还可通过分泌各种脂肪因子调控机体代谢, 在冷刺激、运动及某些药物诱导下, 白色脂肪细胞可发生“棕色化”或“米色化”, 转化为米色脂肪细胞, 表达较高水平的UCP1基因, 也具有产热功能。因此, 探寻调控脂肪组织功能稳态的方法及其中的分子机制将为预防和治疗相关代谢性疾病提供更多潜在靶点。外泌体作为细胞外囊泡的一种, 可介导肥胖人群的细胞间通讯, 在脂肪组织胰岛素抵抗和糖耐量受损的发生中起着重要作用, 这些效应在很大程度上归因于外泌体携带的微小RNA (microRNA, miRNA)。miRNA既可由细胞内源产生, 又可通过细胞外囊泡在不同细胞间转运, 介导不同组织和器官间功能的相互调节。本文系统综述了外泌体miRNA调控脂肪组织功能稳态的研究进展, 以期对肥胖等相关代谢性疾病的诊断和治疗提供新思路。

关键词: 外泌体; miRNA; 脂肪组织; 肥胖

Research progress in the regulation of functional homeostasis of adipose tissue by exosomal miRNA

XU Jun-Qing¹, JIANG Meng-Xin¹, XU Ying-Jiang², DONG Sheng-Jun^{1,*}

¹Department of Cardiovascular Surgery; ²Department of Interventional Vascular Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, China

Abstract: Adipose tissue holds a pivotal position in maintaining systemic energy homeostasis. Brown adipose tissue (BAT) expresses uncoupling protein 1 (UCP1), which is specialized in dissipating chemical energy as heat to maintain euthermy, a process called non-shivering thermogenesis. Conversely, white adipocyte (WAT) predominantly serves as the primary reservoir for energy storage, while also exhibiting endocrine activity by secreting various adipokines, thereby modulating systemic metabolism. Under the stimulation of cold exposure, physical activity and pharmacological intervention, WAT can occur as “browning” or “beiging”, and transform into beige adipose tissue. The morphology and function of beige adipocyte are similar to brown adipocyte, both of which express higher levels of UCP1 and also have the function of thermogenesis. Thus, exploring methods to regulate the functional homeostasis of adipose tissue and its underlying molecular mechanisms hold promise for advancing preventative and therapeutic approaches against metabolic diseases. Exosomes, a subtype of extracellular vesicles (EVs) with a diameter of 40–100 nm, facilitate intercellular communication in obese individuals and exert significant influence on insulin resistance and impaired glucose tolerance within adipose tissue. These effects are primarily mediated by microRNA (miRNA) transported by exosomes. MiRNA, originating from various cellular sources, traverses between different cell types via EVs, thereby orchestrating reciprocal functional modulation among diverse tissues and organs. This review systematically summarized the research progress in exosomal miRNA-mediated regulation of adipose tissue functional homeostasis, with the aim of offering novel insights into the diagnosis and treatment of obesity and associated metabolic diseases.

Key words: exosomes; miRNA; adipose tissue; obesity

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82200981), the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2022QH358) and the Special Funds of Taishan Scholars Project of Shandong Province, China (No. tsqn202312384).

*Corresponding author. Tel: +86-543-3258773; E-mail: dsj200800@163.com

脂肪作为机体内重要的代谢器官,在能量储存和调控机体糖脂代谢中发挥重要作用,并且可协同体内其他组织器官维持全身代谢稳态^[1]。脂肪组织按照形态和功能可分为3种,即白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织。WAT是一种储能组织,含有巨大的单腔脂滴,以甘油三酯的形式储存脂肪,是机体储存能量的主要场所,并且具有内分泌功能。BAT是一种耗能组织,含有大量线粒体及多腔小脂滴,特异表达解耦联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1),可以高效地将化学能转化为热能,用于维持机体体温^[2]。米色脂肪组织则是一种可诱导的产热脂肪组织,存在于WAT中,但形态却与BAT极度相似,都包含丰富的多腔脂滴和线粒体,表达较高水平的*Ucp1*以及其他BAT标志基因(*Cidea*、*Cox7a*、*Prdm16*、*Pgc1a*等)^[3]。在长期寒冷刺激、运动及某些药物的诱导下,白色脂肪细胞可发生“棕色化”(browning)或“米色化”(beiging),转化为米色脂肪细胞。作为产热脂肪组织,BAT和米色脂肪组织最重要的作用就是消耗大量能量和代谢底物进行非战栗性产热,另外在糖脂代谢、抗炎、抗纤维化过程中也发挥重要作用^[4]。此外,各种脂肪组织还可通过分泌多种因子以自分泌、旁分泌或内分泌的方式与各种组织器官建立联系,同时脂肪组织也接受其他组织器官释放的分泌因子,并因此而发生功能性改变。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是介导细胞间通讯的一种新型信号载体,其中直径40~100 nm的外泌体(exosome)受到广泛关注。已经发现,循环中外泌体可介导代谢器官间的交互对话,与代谢表型密切相关^[5-7],这一作用很大程度上依赖于外泌体中携带的一类非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA):微小RNA(microRNA, miRNA);此外,外泌体携带的其他ncRNA如环状RNA(circular RNA, circRNA)、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)以及蛋白质等其他分子也是细胞间通讯的重要介质,在许多不同的生理过程中都发挥着不可替代的作用^[8,9]。

在生理条件下,神经调节是脂肪组织的经典调控方式。中枢神经系统一方面通过神经纤维释放神经递质下传信号,另一方面以内分泌的方式调控脂肪组织代谢。运动、寒冷等刺激可引起交感神经兴奋,促进BAT产热和WAT棕色化,从而进行分解

代谢,产生热量;当机体能量摄入过剩时,副交感神经兴奋,调控WAT将能量以甘油三酯的形式储存在细胞中^[10]。除了神经系统对脂肪组织的调控,其他器官或组织释放的新型信号分子调控脂肪组织功能的研究还相对不足,值得人们深入挖掘。本文旨在综述外泌体miRNA调控脂肪组织功能稳态的研究进展,以期肥胖等相关代谢性疾病的诊断和治疗提供新思路。

1 外泌体的形成与生物学功能

1.1 外泌体的形成及分泌

外泌体最早在1983年被发现,Pan和Johnstone提出在绵羊网织红细胞体外成熟过程中,转铁蛋白受体是通过一种囊泡释放到细胞外的^[11]。随后Johnstone在1989年将这种功能性囊泡定义为外泌体^[12]。EVs可分为两大类,一是质膜脱落形成的直径100 nm~1 μm的微粒或微囊泡,二是内体来源的直径40~100 nm并且携带典型外泌体标记蛋白的外泌体^[13]。

细胞膜早期内陷形成初始内体,然后生物活性物质在早期分选内体(early sorting endosomes, ESEs)中积累。在内体分选转运复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)和其他相关蛋白的控制下,ESEs转变成晚期分选内体(late sorting endosomes, LSEs),随后LSEs膜发生多次内陷,与其他细胞器发生物质交换,最终形成多泡体(multivesicular bodies, MVBs)。MVBs与细胞膜融合后,胞内物质以囊泡的形式释放到胞外,这些囊泡就是外泌体。此过程主要包括两种机制即依赖ESCRT的转运机制和非依赖ESCRT的转运机制^[14,15]。

外泌体的合成和分泌受到许多不同分子调控,例如ESCRT的组成分子、跨膜蛋白、胞内受体蛋白等^[16]。经过研究,外泌体的分泌过程主要依赖Rab家族和SNARE家族的辅助。例如Rab27、Rab37和Rab39可分别调节不同部位的外泌体释放^[17];SNARE是由多种蛋白组成的蛋白复合体,VAMP5、VAMP7作为其中一员,都可通过和同族的不同蛋白结合在一起调控外泌体释放^[18,19]。此外,还有研究发现,脂肪细胞对外泌体分泌也有主动调节作用。由脂肪细胞分泌的脂肪因子脂联素,能通过和T-钙黏蛋白结合促进外泌体分泌,进而增强外泌体释放神经酰胺,降低细胞内神经酰胺水平,发挥器官保护功能^[20]。

1.2 外泌体的成分

研究表明,外泌体主要包含蛋白质、脂质、核酸、细胞因子、转录因子等生物活性物质^[21, 22]。其中,外泌体蛋白成分主要分为两类,一类是公共成分,即在外泌体中普遍存在,参与囊泡形成和分泌过程,包括膜转运和融合相关蛋白(Rab、GTP酶等)、热休克蛋白(HSP70、HSP90等)、四跨膜蛋白超家族(CD63、CD81等)、ESCRT复合物相关蛋白(Tsg101、Alix等)、整合素等;另一类是与其祖细胞密切相关的特异性成分,如来自抗原呈递细胞的CD45、MHC-II等^[14]。外泌体脂质成分主要包括鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸、胆固醇和神经酰胺等。核酸包括DNA、mRNA、miRNA和其他ncRNA(circRNA、lncRNA)等^[23],其中外泌体miRNA因其功能应用的广泛性而受到人们关注。

miRNA既是翻译的负调控因子,也是外泌体介导细胞间交流的主要功能成分,可通过旁分泌或内分泌途径作用于受体细胞,调节受体细胞的作用。外泌体miRNA进入受体细胞后发挥的功能性作用可分为两类,一是常规功能,即miRNA对受体细胞靶基因进行负调控,赋予其特征性变化;二是一种新功能,即外泌体miRNA能够作为配体与Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)结合并激活免疫细胞^[24]。

1.3 外泌体的生物学功能

外泌体具有多种生物学功能:(1)作为细胞间信息交流的载体:外泌体携带多种蛋白质、mRNA、ncRNA及细胞因子等,在细胞间信息传递中发挥了重要作用。已发现miRNA可通过外泌体在小鼠和人类的胰腺B细胞、脂肪组织、骨骼肌和肝脏之间运输并促进细胞间通讯^[5]。(2)作为生物标志物:外泌体具有多种表面特异性分子,其内容物随组织和细胞功能状态而改变,并且可以在血液、尿液、唾液和脑脊液等各种体液中检测到,这使得其可成为疾病诊断和预后的良好生物标志物^[25]。(3)作为药物载体:外泌体作为一种天然的纳米生物载体,与合成纳米制剂相比,具有更合适的尺寸、生物相容性及更低的毒性,并且还具有高稳定性、膜渗透性,甚至可以通过血脑屏障,因此外泌体已成为递送和转移药物的有效工具^[26]。

2 外泌体miRNA调控脂肪组织功能稳态

外泌体的来源非常广泛,大多数细胞都能产生

和分泌,存在于所有生物体液中,可调控不同组织和器官的生理功能,参与多种疾病的发展过程,这些效应在很大程度上都依赖于外泌体中携带的miRNA^[27]。脂肪组织既是产生外泌体的重要内分泌器官,也是接受外泌体的重要靶器官,不同来源的外泌体调控脂肪组织功能稳态。

2.1 外泌体miRNA调控WAT功能

2.1.1 外泌体miRNA调控脂肪组织分化

脂肪组织可以通过旁分泌作用分泌多种调节脂肪生成的因子。有研究发现,脂肪干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)可以内吞脂肪组织来源的外泌体,触发成脂信号,诱导脂肪生成。进一步研究表明,这是因为脂肪组织来源外泌体中富集调节脂肪生成miRNA(包含miR-450a-5p、miR-99a-5p、miR-30a-5p等),其中miR-450a-5p是通过靶向WISP2发挥作用的。WISP2是一种抑制脂肪形成的新型脂肪因子,因此miR-450a-5p可通过抑制WISP2表达促进脂肪形成^[28]。另外,miR-146a-5p主要富集在骨骼肌来源的外泌体中,其在骨骼肌外泌体中的表达水平比在脂肪外泌体中高50倍。骨骼肌外泌体miR-146a-5p可通过下调脂肪细胞中GDF5的表达和抑制PPAR γ 信号通路来抑制脂滴合成和前脂肪细胞分化,并且在小鼠体内特异性敲除miR-146a-5p可显著增加小鼠体重并降低氧化代谢水平,经过进一步验证,发现基因敲除小鼠体内脂肪生成相关基因表达增加,脂肪细胞更大更丰满,脂肪生成明显增加^[29]。外泌体miR-122也可以调节成脂分化,维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)过表达及甾醇调节元件结合转录因子1(sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBF1)沉默均可抑制脂肪生成,而外泌体miR-122可通过抑制VDR和促进SREBF1表达来激活VDR/SREBF1轴,促进脂肪生成,进而减轻高脂饮食诱导的肥胖^[30]。此外,在慢性髓性白血病中,其K562细胞系来源外泌体miR-92a-3p也可通过降低转录因子C/EBP α 的表达,进而抑制ADSC的脂肪形成^[31]。

2.1.2 外泌体miRNA调控脂肪组织胰岛素敏感性

胰岛素抵抗是指肝脏、骨骼肌和脂肪组织对胰岛素的细胞代谢反应降低,导致胰岛素的降血糖作用减弱,与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、葡萄糖不耐受等代谢疾病密切相关^[32]。许多研究表明,巨噬细胞介导的炎症是胰岛素抵抗的重要原因,抗炎巨噬细胞来源的外泌体可减轻肥胖引起的脂肪

组织胰岛素抵抗。miR-690 是一种胰岛素增敏剂, 在 M2 巨噬细胞外泌体中富集, 通过靶向作用于脂肪、肝脏、骨骼肌等多种组织内的 *Nadk* 基因, 在体内发挥增强胰岛素敏感性的作用^[33]。采用高脂饮食建立小鼠肥胖模型, 发现与瘦鼠相比, 肥胖小鼠血浆中的总外泌体水平升高, 外泌体中多种 miRNA (miR-122, miR-192, miR-27a-3p, miR-27b-3p) 表达上调。将肥胖小鼠外泌体直接输注瘦鼠体内, 或在瘦鼠外泌体中转染上述 miRNA mimics 后输注瘦鼠体内, 均可观察到小鼠体重虽无明显变化, 附睾白色脂肪组织 (epididymal white adipose tissue, eWAT) 却明显增大, 并表现出葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗^[34]。反之, 把从瘦鼠体内获得的外泌体输注肥胖小鼠体内时, 可显著改善其葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[35]。另外, 早期肥胖小鼠的肝细胞可通过代偿性增加外泌体 miR-3075 的释放, 靶向作用于脂肪组织、肌肉和肝细胞内的 *Fa2h* 基因, 提升机体胰岛素敏感性; 而在肥胖晚期这种代偿机制则会消失^[36]。Wu 等人通过体内外实验发现肝脏外泌体来源的 miR-130a-3p 可通过靶向作用于 *PHLPP2* 基因, 激活脂肪细胞中的 AKT-AS160-GLUT4 信号通路, 以此来改善糖耐量受损, 并且可通过抑制脂肪细胞中的 FASN 和 PPAR γ 来抑制脂肪生成^[37]。脂肪细胞外泌体来源的 miR-27a、miR-155、miR-210、miR-141-3p、miR-222 也都可以通过不同的信号通路调控肥胖诱导的胰岛素抵抗^[38]。此外, Sonic Hedgehog (Shh) 作为脂肪细胞来源外泌体携带的一种蛋白, 可以诱导巨噬细胞 M1 极化, 进而通过 Ptch/PI3K 通路促进巨噬细胞诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗^[39]。

2.1.3 外泌体 miRNA 调控脂肪组织炎症

脂肪组织炎症是指脂肪组织中巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞的募集和浸润, 肥胖时脂肪组织内巨噬细胞数量增多, 表达高水平的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等促炎因子, 参与肥胖个体脂肪组织中激活的炎症通路^[40]。巨噬细胞是机体中重要的免疫呈递细胞, 主要有两种表型: M1 型具有促炎抗菌作用; M2 型主要表现为抗炎作用^[41]。Zhang 等人发现高脂饮食可诱导小鼠脂肪组织内 miR-1224 高表达, 并且 miR-1224 还可通过脂肪细胞来源外泌体转运到骨髓源性巨噬细胞中, 以旁分泌的方式作用于 *MSI2* 基因, 抑制其表达, 进而使 Wnt/ β -catenin 信号通路失活。Wnt/ β -catenin

信号通路可促进巨噬细胞 M2 极化。因此, 携带 miR-1224 的脂肪细胞来源外泌体可通过抑制 *MSI2* 表达阻断 Wnt/ β -catenin 通路, 抑制巨噬细胞 M2 极化, 促进炎症因子释放, 最终导致肥胖诱导的脂肪组织炎症^[42]。此外, 还有研究发现外泌体 miR-34a 在肥胖小鼠和肥胖人群脂肪组织中的表达显著增加, 并可以旁分泌的形式作用于脂肪巨噬细胞, 通过抑制 Krüppel 样因子 4 (Krüppel like factor 4, Klf4) 的表达从而抑制 M2 极化, 起到促炎作用, 因此肥胖人群脂肪组织中的 miR-34a 表达可加剧肥胖诱导的全身炎症反应和代谢失调^[43]。Zhao 等人还发现, eWAT ADSC 分泌的外泌体可通过激活 STAT3, 然后携带活化型 STAT3 作用于巨噬细胞, 诱导其向 M2 极化, 表达高水平的抗炎因子 (Arg-1 和 IL-10), 减轻脂肪组织炎症^[44]。

2.2 外泌体 miRNA 调控脂肪组织产热

作为产热脂肪组织, BAT 和米色脂肪组织可在产热过程中消耗大量能量和代谢底物, 充分激活后, 在小鼠中能使全身耗氧量增加 38%~60%, 在人体中也能增加 0.5%~2.3%, 因此 BAT 和米色脂肪组织在非战栗性产热中发挥核心作用^[45, 46]。产热脂肪组织因具有高代谢活性、高可塑性和诱导性, 被看作预防和治疗肥胖及相关代谢性疾病的潜在靶点。

2.2.1 外泌体组分评估 BAT 活性和调控 BAT 功能

BAT 的产热功能与哺乳动物的肥胖程度有关。18F- 氟脱氧葡萄糖 (18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG) 正电子发射断层扫描结合计算机断层摄影 (PET-CT) 是检测 BAT 活性的标准, 因此 Chen 等人用 18F-FDG 结合 PET-CT 检测成人体内 BAT 活性, 证实 miR-92a 确实可调控 BAT 活性, 其次他们还通过观察肥胖小鼠体内 BAT 的变化, 发现肥胖小鼠体内 BAT 白色化, 脂滴大小和甘油三酯含量增加, 并且 BAT 及血清外泌体 miR-92a 的释放都显著增加, 这说明外泌体 miR-92a 水平与 BAT 功能呈负相关^[47]。尽管 PET-CT 被视为检测 BAT 活性的金标准, 但其在临床应用中受到电离辐射剂量的限制, 经过进一步探索, 有研究表明 BAT 在血浆中释放的外泌体也可用于评估 BAT 活性。线粒体亚甲基四氢叶酸脱氢酶 1 样蛋白 (methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1-like, MTHFD1L) 是一种 BAT 来源外泌体携带的蛋白, 当 BAT 激活时, 血浆中 MTHFD1L 水平升高并可被检测到, 这说明外泌体 MTHFD1L 与 BAT 活性呈正相关^[48]。Okamatsu-Ogura 等人通过分析

受试者血清中的外泌体 miRNA, 发现了一种肝脏特异性的 miRNA 即 miR-122-5p, 其分泌水平与 BAT 活性呈负相关, 但与体重指数 (body mass index, BMI) 和肥胖呈显著正相关, 说明血清外泌体 miR-122-5p 水平可作为评估人类 BAT 活性的血液标志物, 但其具体机制还需进一步研究^[49]。

除此之外, 还有许多不同来源的外泌体可以调控 BAT 的活性及产热作用。人乳 (human milk, HM) 来源的外泌体可参与婴幼儿多个器官稳态的维持, 也可参与脂肪生成和糖脂代谢等的调控。其中 HM 外泌体来源的 miR-148a、miR-30b/c 过表达可增加婴幼儿 BAT 中 *UCP1* 等产热基因的表达, 进而增强 BAT 的产热作用, 而 miR-155 则具有相反的效应, miR-155 过表达会导致 BAT 质量减少和产热功能受损^[50]。WAT 来源的外泌体 miR-23b 不仅可以促进小鼠高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗, 而且还可以阻碍 BAT 和 WAT 棕色化的非战栗性产热作用。外泌体 miR-23b 可靶向作用于 *Elf4* 抑制其表达, *Elf4* 是胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的转录因子, 因此 miR-23b 可通过靶向 *Elf4* 抑制 GLP-1R 转录, 进而抑制产热相关基因 (包括 *Prdm16*、*Cidea*、*Adrb3* 等)、脂肪酸氧化相关基因 (包括 *Acads*、*Cpt2*、*Fabp3* 等) 和 *UCP1* 的表达, 抑制 BAT 产热和冷刺激诱导的 WAT 棕色化^[51]。

2.2.2 外泌体miRNA调控WAT棕色化

在长期寒冷刺激、运动或某些药物的诱导下, WAT 可发生棕色化, 此过程涉及非常复杂的转录调控网络, 包括多种转录因子和信号通路, 外泌体也在其中发挥着重要作用^[52]。有研究发现 miR-27 在 ADSC 来源的外泌体中高度富集, 可通过下调 *UCP1*、*PPAR γ* 、*PRDM 16* 及 *PGC1 α* 等因子抑制 WAT 棕色化, 使肥胖小鼠体内 WAT 消耗减少, 从而表现出体重下降缓慢等^[53]。另一项研究也表明外泌体 miR-27a 在肥胖小鼠体内表达水平显著升高, 可通过靶向作用于 *PPAR γ* 影响 WAT 棕色化和骨骼肌胰岛素抵抗, 而运动可降低血清外泌体 miR-27a 表达水平, 逆转上述效应, 因此外泌体 miR-27a 可能是运动诱导 WAT 棕色化和提高胰岛素抵抗的关键^[54]。非酒精性脂肪肝病发生时, 肝脏外泌体携带的 *Let-7b-5p* 也可抑制 WAT 棕色化^[55]。此外, 在恶病质的早期阶段也存在 WAT 棕色化, 可导致机体耗氧量增加和体重减轻。Di 等人发现结直肠癌细胞释放的外泌体可诱导 WAT 棕色化并加速脂肪分解, 进

一步研究发现, 这一效应是通过外泌体携带的 miR-146b-5p 靶作用于 *HOXC10* 发挥作用的。*HOXC10* 是 WAT 棕色化中重要的负调控因子, 因此结直肠癌细胞来源外泌体 miR-146b-5p 可通过直接抑制 *HOXC10* 促进 WAT 棕色化, 增加机体耗氧量而减少脂肪量^[56]。癌细胞源性外泌体 miR-425-3p 也可通过下调磷酸二酯酶 4B (phosphodiesterase 4B, *PDE4B*) 激活 *cAMP/PKA* 通路, 增加 *UCP1* 表达, 导致脂肪细胞脂解增强和 WAT 棕色化^[57]。此外, 乳腺癌外泌体 miR-155 也可通过靶向作用于 *UBQLN1*, 抑制其表达, 发挥促进 WAT 棕色化和促进脂肪脂解的作用^[58]。

综上所述, 外泌体是一种良好的载体, 可通过携带各种生物活性分子, 参与各种生物学进程。其中 miRNA 发挥着重要作用, 不同来源外泌体携带的 miRNA 通过自分泌、旁分泌或内分泌作用调控脂肪组织功能稳态 (图 1), 在代谢疾病的进程中发挥着不可忽视的作用。此外, 外泌体中携带的其他成分, 如 circRNA、lncRNA、蛋白质及细胞因子等, 也参与对脂肪组织功能的调控, 在维持机体代谢稳态中发挥着重要作用^[59]。

3 总结与展望

肥胖的发生是由于能量摄入和消耗之间的不平衡, 导致能量过剩以脂肪的形式储存于机体。目前, BMI ≥ 24 kg/m² 为我国成人超重的界限, BMI ≥ 28 kg/m² 为肥胖的界限。我国是全球超重和肥胖人数最多的国家, 预计到 2030 年, 我国成人超重和肥胖的患病率可能达到 65.3%, 学龄儿童和青少年的患病率为 31.8%, 学龄前儿童的患病率为 15.6%, 肥胖已成为威胁我国国民健康和经济发展的重大疾病^[60]。有研究表明, 肥胖与小鼠和人类产热脂肪组织的丰度和活性的降低有关, 肥胖通常会导致脂肪组织可塑性下降, 这与纤维化、炎症、祖细胞衰老、儿茶酚胺抵抗等都有关^[61]。目前, 肥胖的治疗方法主要包括减少能量摄入 (饮食控制、药物治疗、减肥手术等), 或者增加能量消耗 (体育活动等)。然而, 传统的减肥方式并不能高效地预防和治疗肥胖, 如改善生活习惯依从性差, 药物和手术治疗成本高, 治疗要求不符合临床指征, 不适合在超重与轻中度肥胖人群中大规模开展。因此, 寻找新的策略来预防和治疗肥胖已成为亟待解决的问题。

外泌体因其包含的生物活性分子可发挥调控脂肪组织功能稳态的作用 (表 1)。目前, 科学工作者

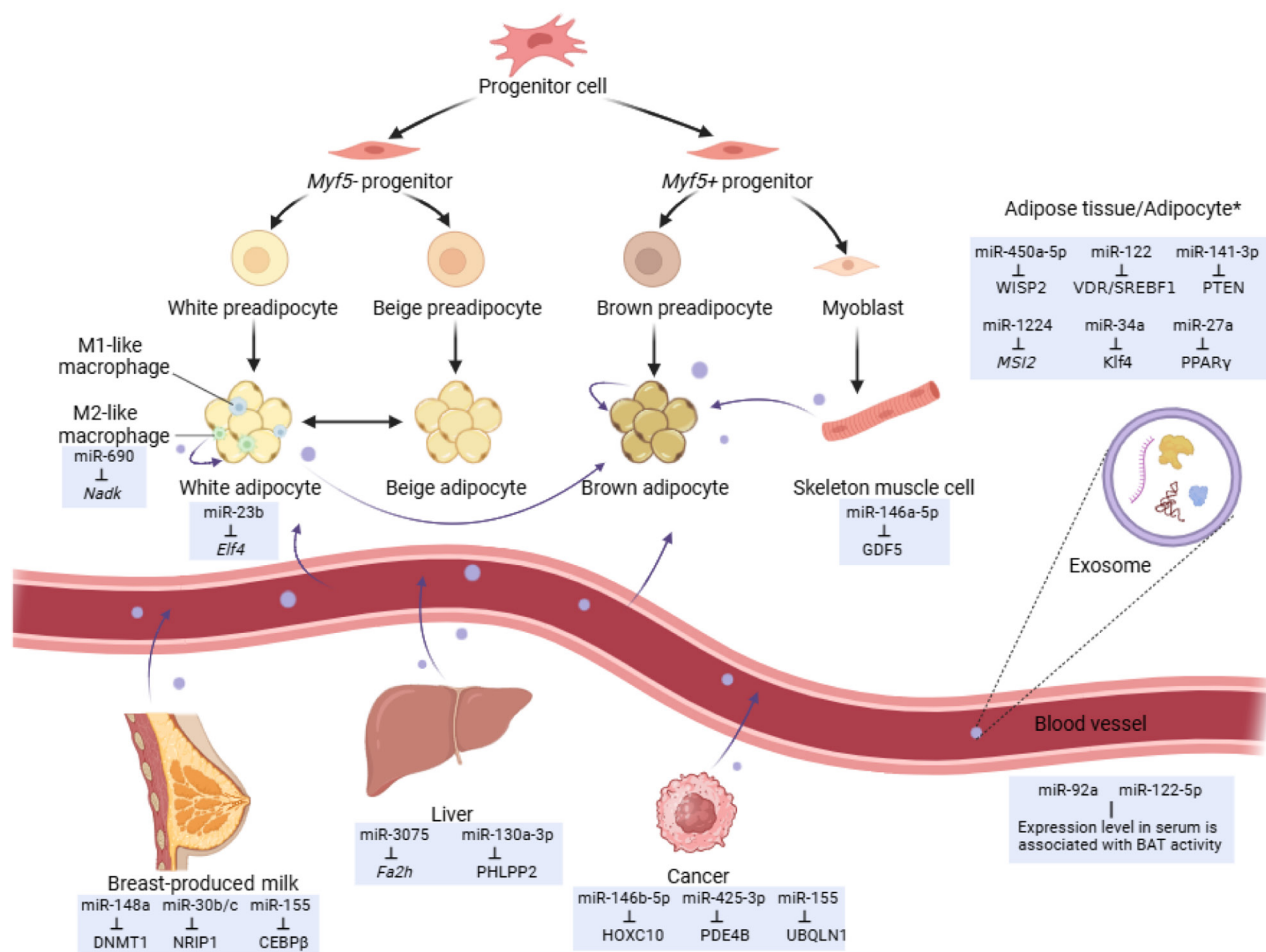


图 1. 不同来源外泌体miRNA通过自分泌、旁分泌或内分泌调控脂肪组织功能

Fig. 1. Exosomal miRNAs derived from different sources regulate adipose tissue function through autocrine, paracrine or endocrine regulation. BAT: brown adipose tissue; CEBPβ: CCAAT/enhancer-binding protein β; DNMT1: DNA methyltransferase 1; GDF5: growth and differentiation factor 5; HOXC10: homeodomain containing gene C10; Klf4: Krüppel-like factor 4; MSI2: musashi RNA binding protein 2; NRIP1: nuclear receptor-interacting protein 140 (RIP140); PDE4B: phosphodiesterase 4B gene; PPARγ: peroxisome proliferator-activated receptor γ; PTEN: phosphatase and tensin homolog; SREBF1: sterol regulatory element-binding transcription factor 1; VDR: vitamin D receptor. “*” means that researchers didn’t elucidate the specific adipocyte from which it derived, such as brown adipocyte, white adipocyte or adipose-derived stem cell, which they merely indicated it derived from adipocyte or adipose tissue.

正在尝试利用外泌体来治疗疾病。例如在 I 型胶原和富血小板血浆组合的 3D 支架中加入 ADSC 来源外泌体来改善组织工程皮肤性能,降低炎症,促进细胞增生和血管生成,加速创面愈合^[62];将 ADSC 来源外泌体装载入 PF-127 水凝胶,然后注入移植的脂肪组织内,ADSC 外泌体因促进血管生成而提高自体脂肪移植物的存活率^[63]。如何利用外泌体改善脂肪组织功能,或阻断有害的外泌体内容物对脂肪组织的损害作用都是值得深入探究的问题。

参考文献

- 1 Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose
- 2 He JZ (何际洲), Gao BW, Cheng C. The classification and research progress of adipose tissue. Tissue Engineer Reconstruct Surg (组织工程与重建外科杂志) 2017; 13(4): 224–227 (in Chinese).
- 3 Zhang YQ (张雅晴), Wang HR, Zhang Y, Wang JE. Research progress of brown and beige fat in obesity. Chin Bull Life Sci (生命科学) 2021; 33(3): 355–362 (in Chinese).
- 4 Yin X, Chen Y, Ruze R, Xu R, Song J, Wang C, Xu Q. The evolving view of thermogenic fat and its implications in cancer and metabolic diseases. Signal Transduct Target Ther 2022; 7(1): 324.
- 5 Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical

tissue. Gac Med Mex 2023; 156(2): 142–149.

表1. 外泌体中的成分在调控脂肪组织功能中的作用

Table 1. The role of cargoes in exosomes in regulating adipose tissue function

Exosome cargoes	Function	Derived from	Reference
miR-450a-5p	Promotes adipogenesis by inhibiting WISP2 expression	Adipose tissue*	[28]
miR-146a-5p	Targeting GDF5-PPAR γ signaling to inhibit adipogenesis	Skeleton muscle	[29]
miR-122	Activating the VDR/SREBF1 axis to promote adipogenesis	Adipose tissue*	[30]
miR-92a-3p	Reducing the expression of C/EBP α to inhibit adipogenesis	CML	[31]
miR-690	Targeting <i>Nadk</i> to enhance insulin sensitivity	M2-polarized macrophage	[33]
miR-3075	Promotes insulin resistance	Liver	[36]
miR-130a-3p	Improves impaired glucose tolerance and inhibits lipogenesis	Liver	[37]
miR-27a, miR-155, miR-141-3p, miR-210, miR-222	Induce insulin resistance	Adipose tissue*	[38]
Shh	Via Ptch/PI3K pathway inducing M1 macrophage polarization and insulin resistance	Adipocyte*	[39]
miR-1224	Blocking Wnt/ β -catenin pathway to inhibit macrophage M2 polarization	Adipocyte*	[42]
miR-34a	Inhibits the express of Klf4 to inhibit macrophage M2 polarization	Adipocyte*	[43]
STAT3	Induces macrophage M2 polarization	ADSC	[44]
miR-92a	Negatively associated with the BAT activity	/	[47]
MTHFD1L	Positively associated with the BAT activity	BAT	[48]
miR-122-5p	Negatively associated with the BAT activity		[49]
miR-148a, miR-30b/c	Promote the thermogenic effects of BAT	HM	[50]
miR-155	Reduces the thermogenic effects of BAT	HM	[50]
miR-23b	Targeting <i>Elf4</i> to inhibit BAT thermogenesis and WAT browning	WAT	[51]
miR-27, miR-27a	Inhibit WAT browning	ADSC	[53, 54]
Let-7b-5p	Inhibits WAT browning	Liver	[55]
miR-146b-5p	Suppressing HOXC10 expression to promote WAT browning	Cancer cell	[56]
miR-425-3p	Inhibiting PDE4B to promote WAT browning	Cancer cell	[57]
miR-155	Suppressing UBQLN1 expression to promote WAT browning	Cancer cell	[58]

ADSC: adipose-derived stem cell; BAT: brown adipose tissue; CML: chronic myeloid leukemia; HM: human milk; HOXC10: homeodomain containing gene C10; Klf4: Krüppel-like factor 4; MTHFD1L: methylene tetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like protein; PDE4B: phosphodiesterase 4B gene; Shh: Sonic Hedgehog; SREBF1: sterol regulatory element-binding transcription factor 1; VDR: vitamin D receptor; WAT: white adipose tissue. “/” means that researchers didn’t indicate its origin, which they merely introduced through its expression level in serum. “*” means that researchers didn’t elucidate the specific adipocyte from which it derived, such as brown adipocyte, white adipocyte or adipose-derived stem cell, which they merely indicated it derived from adipocyte or adipose tissue.

applications of exosome. *Science* 2020; 367(6478): eaau6977.

- 6 Chen Y, Pfeifer A. Brown fat-derived exosomes: small vesicles with big impact. *Cell Metab* 2017; 25(4): 759–760.
- 7 Guay C, Regazzi R. Exosomes as new players in metabolic organ cross-talk. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 Suppl 1: 137–146.
- 8 Pan S, Chen Y, Yan J, Li F, Chen X, Xu X, Xing H. The emerging roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in the mutual regulation between adipose tissue and other related tissues in obesity and metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 975334.
- 9 Xie R, Zeng X, Yan H, Huang X, Deng C. Effects and mech-

anisms of exosomes from different sources in cerebral ischemia. *Cells* 2022; 11(22): 3623.

- 10 Wang YN (王艺娜), Tang QQ, Qian SW. Overview of innervation of adipose tissue. *Chin Bull Life Sci (生命科学)* 2020; 32(11): 11431150 (in Chinese).
- 11 Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor. *Cell* 1983; 33(3): 967–978.
- 12 Johnstone RM, Bianchini A, Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions. *Blood* 1989; 74(5): 1844–1851.

- 13 Simons M, Raposo G. Exosomes—vesicular carriers for inter-cellular communication. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21(4): 575–581.
- 14 Zhang Y, Bi J, Huang J, Tang Y, Du S, Li P. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications. *Int J Nanomedicine* 2020; 15: 6917–6934.
- 15 Tschuschke M, Kocherova I, Bryja A, Mozdziak P, Angelova Volponi A, Janowicz K, Sibiak R, Piotrowska-Kempisty H, Iżycki D, Bukowska D, Antosik P, Shibli JA, Dyszkiewicz-Konwińska M, Kempisty B. Inclusion biogenesis, methods of isolation and clinical application of human cellular exosomes. *J Clin Med* 2020; 9(2): 436.
- 16 Zhao Y (赵越), Wang C, Chen HZ. Development of exosomes biogenesis and secretion mechanisms. *Med J Chin Peopl Liber Army (解放军医学杂志)* 2017; 42(12): 1106–1109 (in Chinese).
- 17 Matsui T, Sakamaki Y, Nakashima S, Fukuda M. Rab39 and its effector UACA regulate basolateral exosome release from polarized epithelial cells. *Cell Rep* 2022; 39(9): 110875.
- 18 Matsui T, Sakamaki Y, Hiragi S, Fukuda M. VAMP5 and distinct sets of cognate Q-SNAREs mediate exosome release. *Cell Struct Funct* 2023; 48(2): 187–198.
- 19 Liu C, Liu D, Wang S, Gan L, Yang X, Ma C. Identification of the SNARE complex that mediates the fusion of multivesicular bodies with the plasma membrane in exosome secretion. *J Extracell Vesicles* 2023; 12(9): e12356.
- 20 Kita S, Shimomura I. Stimulation of exosome biogenesis by adiponectin, a circulating factor secreted from adipocytes. *J Biochem* 2021; 169(2): 173–179.
- 21 Yang XX, Sun C, Wang L, Guo XL. New insight into isolation, identification techniques and medical applications of exosomes. *J Control Release* 2019; 308(2019): 119–129.
- 22 Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman LJ, Liebler DC, Ping J, Liu Q, Evans R, Fissell WH, Patton JG, Rome LH, Burnette DT, Coffey RJ. Reassessment of exosome composition. *Cell* 2019; 177(2): 428–445.
- 23 Kimiz-Gebologlu I, Oncel SS. Exosomes: Large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake. *J Control Release* 2022; 347(2022): 533–543.
- 24 Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, Mi S. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015; 13(1): 17–24.
- 25 Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1871(2): 455–468.
- 26 Chinnappan M, Srivastava A, Amreddy N, Razaq M, Pareek V, Ahmed R, Mehta M, Peterson JE, Munshi A, Ramesh R. Exosomes as drug delivery vehicle and contributor of resistance to anticancer drugs. *Cancer Lett* 2020; 486: 18–28.
- 27 Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. A comprehensive review on factors influences biogenesis, functions, therapeutic and clinical implications of exosomes. *Int J Nanomedicine* 2021; 16: 1281–1312.
- 28 Zhang Y, Yu M, Dai M, Chen C, Tang Q, Jing W, Wang H, Tian W. miR-450a-5p within rat adipose tissue exosome-like vesicles promotes adipogenic differentiation by targeting WISP2. *J Cell Sci* 2017; 130(6): 1158–1168.
- 29 Qin M, Xing L, Wu J, Wen S, Luo J, Chen T, Fan Y, Zhu J, Yang L, Liu J, Xiong J, Chen X, Zhu C, Wang S, Wang L, Shu G, Jiang Q, Zhang Y, Sun J, Xi Q. Skeletal muscle-derived exosomal miR-146a-5p inhibits adipogenesis by mediating muscle-fat axis and targeting GDF5-PPAR γ signaling. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5): 4561.
- 30 Huang XY, Chen JX, Ren Y, Fan LC, Xiang W, He XJ. Exosomal miR-122 promotes adipogenesis and aggravates obesity through the VDR/SREBF1 axis. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30(3): 666–679.
- 31 Wan Z, Chen X, Gao X, Dong Y, Zhao Y, Wei M, Fan W, Yang G, Liu L. Chronic myeloid leukemia-derived exosomes attenuate adipogenesis of adipose derived mesenchymal stem cells via transporting miR-92a-3p. *J Cell Physiol* 2019; 234(11): 21274–21283.
- 32 Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab* 2020; 34: 27–42.
- 33 Ying W, Gao H, Dos Reis FCG, Bandyopadhyay G, Ofrecio JM, Luo Z, Ji Y, Jin Z, Ly C, Olefsky JM. MiR-690, an exosomal-derived miRNA from M2-polarized macrophages, improves insulin sensitivity in obese mice. *Cell Metab* 2021; 33(4): 781–790.
- 34 Castaño C, Kalko S, Novials A, Párrizas M. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. *Proc Natl Acad U S A* 2018; 115(48): 12158–12163.
- 35 Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, Dong Y, Birmingham A, Seo JB, Ofrecio JM, Wollam J, Hernandez-Carretero A, Fu W, Li P, Olefsky JM. Adipose tissue macrophage-derived exosomal mirnas can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity. *Cell* 2017; 171(2): 372–384.
- 36 Ji Y, Luo Z, Gao H, Dos Reis FCG, Bandyopadhyay G, Jin Z, Manda KA, Isaac R, Yang M, Fu W, Ying W, Olefsky JM. Hepatocyte-derived exosomes from early onset obese mice promote insulin sensitivity through miR-3075. *Nat Metab* 2021; 3(9): 1163–1174.
- 37 Wu J, Dong T, Chen T, Sun J, Luo J, He J, Wei L, Zeng B, Zhang H, Li W, Liu J, Chen X, Su M, Ni Y, Jiang Q, Zhang

- Y, Xi Q. Hepatic exosome-derived miR-130a-3p attenuates glucose intolerance via suppressing PHLPP2 gene in adipocyte. *Metabolism* 2020; 103: 154006.
- 38 Kim Y, Kim OK. Potential roles of adipocyte extracellular vesicle-derived miRNAs in obesity-mediated insulin resistance. *Adv Nutr* 2021; 12(2): 566–574.
- 39 Song M, Han L, Chen FF, Wang D, Wang F, Zhang L, Wang ZH, Zhong M, Tang MX, Zhang W. Adipocyte-derived exosomes carrying sonic hedgehog mediate m1 macrophage polarization-induced insulin resistance via Ptch and PI3K pathways. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(4): 1416–1432.
- 40 Weisberg SP, McCann D, Desai M, Risenbaum M, Leibel RL, Ferrante AM Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796–1808.
- 41 Yu MY, Jia HJ, Zhang J, Ran GH, Liu Y, Yang XH. Exosomal miRNAs-mediated macrophage polarization and its potential clinical application. *Int J Immunopharmacol* 2023; 117: 109905.
- 42 Zhang D, Yao X, Teng Y, Zhao T, Lin L, Li Y, Shang H, Jin Y, Jin Q. Adipocytes-derived exosomal microRNA-1224 inhibits M2 macrophage polarization in obesity-induced adipose tissue inflammation via MSI2-mediated Wnt/ β -Catenin axis. *Mol Nutr Food Res* 2022; 66(18): e2100889.
- 43 Pan Y, Hui X, Hoo RLC, Ye D, Chan CYC, Feng T, Wang Y, Lam KSL, Xu A. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *J Clin Invest* 2019; 129(2): 834–849.
- 44 Zhao H, Shang Q, Pan Z, Bai Y, Li Z, Zhang H, Zhang Q, Guo C, Zhang L, Wang Q. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissue. *Diabetes* 2018; 67(2): 235–247.
- 45 Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22(6): 393–409.
- 46 Pan R, Zhu X, Maretich P, Chen Y. Metabolic improvement via enhancing thermogenic fat-mediated non-shivering thermogenesis: from rodents to humans. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 633.
- 47 Chen Y, Buyel JJ, Hanssen MJ, Siegel F, Pan R, Naumann J, Schell M, van der Lans A, Schlein C, Froehlich H, Heeren J, Virtanen KA, van Marken Lichtenbelt W, Pfeifer A. Exosomal microRNA miR-92a concentration in serum reflects human brown fat activity. *Nat Commun* 2016; 7: 11420.
- 48 Leow MK, Rengaraj A, Narasimhan K, Verma SK, Yaligar J, Thu GLT, Sun L, Goh HJ, Govindharajulu P, Sadananthan SA, Michael N, Meng W, Gallart-Palau X, Sun L, Karnani N, Sze NSK, Velan SS. Activated brown adipose tissue releases exosomes containing mitochondrial methylene tetrahydrofolate dehydrogenase (NADP dependent) 1-like protein (MTHFD1L). *Biosci Rep* 2022; 42(5): BSR20212543.
- 49 Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Bariuan JV, Nagaya K, Tsubota A, Saito M. Association of circulating exosomal miR-122 levels with BAT activity in healthy humans. *Sci Rep* 2019; 9(1): 13243.
- 50 Melnik BC, Stremmel W, Weiskirchen R, John SM, Schmitz G. Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development. *Biomolecules* 2021; 11(6): 851.
- 51 Wang Q, Du J, Ma R. White adipocyte-derived exosomal miR-23b inhibits thermogenesis by targeting Elf4 to regulate GLP-1R transcription. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2024. doi: 10.1007/s00210-024-02984-1.
- 52 Kuryłowicz A, Puzianowska-Kuźnicka M. Induction of adipose tissue browning as a strategy to combat obesity. *Int J Mol Sci* 2020; 21(17): 6241.
- 53 Zhong QH (钟琼慧), Huang B, Lu W, Xu YM, Min QH, Li SQ, Jiang YH, Lin J, Wang XZ. Adipose stem cell-derived exosomes carry miR-27 to inhibit browning of white adipose. *Tianjin Med (天津医药)* 2020; 48(3): 165–170 (in Chinese).
- 54 Wang D, Zhang X, Li Y, Jia L, Zhai L, Wei W, Zhang L, Jiang H, Bai Y. Exercise-induced browning of white adipose tissue and improving skeletal muscle insulin sensitivity in obese/non-obese growing mice: do not neglect exosomal miR-27a. *Front Nutr* 2022; 9: 940673.
- 55 Zhao J, Hu L, Gui W, Xiao L, Wang W, Xia J, Fan H, Li Z, Zhu Q, Hou X, Chu H, Seki E, Yang L. Hepatocyte TGF- β signaling inhibiting white browning to promote NAFLD and obesity is associated with Let-7b-5p. *Hepatol Commun* 2022; 6(6): 1301–1321.
- 56 Di W, Zhang W, Zhu B, Li X, Tang Q, Zhou Y. Colorectal cancer prompted adipose tissue browning and cancer cachexia through transferring exosomal miR-146b-5p. *J Cell Physiol* 2021; 236(7): 5399–5410.
- 57 Liu A, Pan W, Zhuang S, Tang Y, Zhang H. Cancer cell-derived exosomal miR-425-3p induces white adipocyte atrophy. *Adipocyte* 2022; 11(1): 487–500.
- 58 Sun S, Wang Z, Yao F, Sun K, Li Z, Sun S, Li C. Breast cancer cell-derived exosome-delivered microRNA-155 targets UBQLN1 in adipocytes and facilitates cancer cachexia-related fat loss. *Hum Mol Genet* 2023; 32(13): 2219–2228.
- 59 Yang LJ (杨丽洁), Song SS, Tang Y. The function and mechanism of exosomes derived from adipose tissue. *Chin J Biochem Mol Biol (中国生物化学与分子生物学报)* 2020; 36(12): 1385–1394 (in Chinese).

- 60 Wang Y, Zhao L, Gao L, Pan A, Xue H. Health policy and public health implications of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(7): 446–461.
- 61 Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell* 2022 185(3): 419–446.
- 62 Wang Y, Zhang Y, Li T, Shen K, Wang KJ, Tian C, Hu D. Adipose mesenchymal stem cell derived exosomes promote keratinocytes and fibroblasts embedded in collagen/platelet-rich plasma scaffold and accelerate wound healing. *Adv Mater* 2023; 35(40): e2303642.
- 63 Yang F, Li Z, Cai Z, He Y, Ke C, Wang J, Lin M, Li L. Pluronic F-127 hydrogel loaded with human adipose-derived stem cell-derived exosomes improve fat graft survival via HIF-1 α -mediated enhancement of angiogenesis. *Int J Nanomedicine* 2023; 18: 6781–6796.