

外泌体与脂质代谢研究进展

杨安妮 厉腊梅 王绿娅 蔡高军

(江苏大学附属武进医院 徐州医科大学附属武进临床医院心内科, 江苏 常州 213017)

【摘要】近年来,外泌体与脂质代谢相关的研究越来越多。外泌体可以影响脂质代谢的发生与发展,在脂代谢与脂质相关疾病中发挥重要作用。同时,脂质代谢也能调节外泌体的生物发生及功能作用。现结合近年来国内外研究,阐述外泌体在脂质代谢相关领域的研究进展,并对外泌体在脂代谢与脂质相关疾病中的潜在价值及临床应用进行展望。

【关键词】外泌体;囊泡;脂质代谢;脂代谢相关疾病;动脉粥样硬化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.017

Exosome and Lipid Metabolism

YANG Anni, LI Lamei, WANG Lyuya, CAI Gaojun

(Department of Cardiology, Wujin Hospital Affiliated with Jiangsu University, The Wujin Clinical College of Xuzhou Medical University, Changzhou 213017, Jiangsu, China)

【Abstract】 In recent years, more and more studies have been conducted on the relationship between exosomes and lipid metabolism. Exosomes can affect the occurrence and development of lipid metabolism and play an important role in lipid metabolism and lipid-related diseases. At the same time, lipid metabolism can also regulate the biogenesis and function of exosomes. In this paper, based on recent domestic and foreign studies, the research progress of exosomes in the fields related to lipid metabolism was reviewed, and the potential value and clinical application of exosomes in lipid metabolism and lipid-related diseases are prospected.

【Keywords】 Exosome; Vesicle; Lipid metabolism; Lipid metabolism-related diseases; Atherosclerosis

自 Valadi 等^[1]发现外泌体可以通过将 RNA 转移到受体细胞,并在细胞通信中发挥作用以来,有关外泌体的研究在近 30 年间进入了一个飞速发展的时期。外泌体是质膜与多泡体融合后从细胞释放的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)亚型,直径约为 100 nm^[2]。其通过释放内容物到受体细胞中或与细胞表面受体相互作用来改变近处细胞和远处细胞的代谢,在细胞间通信中起着核心作用^[3]。外泌体中的不同成分在细胞分化、免疫调节和肿瘤等生理和病理过程中发挥重要作用^[4];因其具有循环稳定性高、免疫原性低、生物相容性好以及细胞毒性低等优点,使外泌体成为肿瘤诊断和治疗中炙手可热的研究热点^[5]。

近来研究表明,外泌体与脂质代谢关系密切。一方面,外泌体能够调节脂质合成、降解和分泌;其分泌和相应成分的失调可导致脂质代谢改变,进而导致疾病的发生^[6]。另一方面,脂质代谢也影响外泌体的产生、分泌和内化^[7]。现结合国内外文献,从外泌体和

脂质之间的相互作用,以及在生理和病理过程中的作用方面进行综述。

1 外泌体简介

1.1 外泌体的产生

外泌体来源于不同起源类型的 EV。EV 是一类由多种细胞类型分泌的具有脂质双分子膜结构的纳米级囊泡^[8]。根据大小差异、起源类型及释放方式的不同, EV 可分为凋亡小体、外泌体、微囊泡等多种亚群^[9]。外泌体起源于包含有多个腔内囊泡的多泡体,其中腔内囊泡由内体膜向内出芽和裂变产生,然后在多泡内体与质膜融合后释放^[10]。

1.2 外泌体的特点及作用

外泌体可广泛分布于各种细胞和体液中^[11]。相关研究^[12]表明,外泌体作为一种“交通工具”专门从事细胞间的信息传递,通过转移源细胞的遗传物质和蛋白质等作用于靶细胞而发挥作用。其通过调节细胞代谢,如影响基因调控和细胞间信号传递、免疫应

基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFC2500600, 2021YFC2500602);常州市卫健系统拔尖人才(2022CZBJ102)

共同第一作者:杨安妮,厉腊梅

通信作者:蔡高军, E-mail: cgj982@126.com

答反应、细胞稳态调节、促进细胞发育、肿瘤细胞增殖和血管形成等,在生理或病理条件下的细胞间通信中起着关键作用^[13]。

2 外泌体与脂质

2.1 脂质影响外泌体的形成

脂质作为外泌体的重要组成部分,不仅参与外泌体的膜形成,也影响着外泌体的合成与释放。外泌体的形成受多种分子和途径调节,其主要机制可分为两大类:转运必需内体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)依赖性和非 ESCRT 依赖性^[14]。ESCRT 是由 E 类液泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, Vps)组装而成的一类复合物,其包括:ESCRT 0、I、II、III,主要通过自身的多蛋白机制来影响外泌体的生物发生^[15]。其中,磷脂酰肌醇 3-磷酸可结合 ESCRT 0 的 FYVE 结构域协助早期 ESCRT 蛋白 Vps27/Hrs 的募集,以达到促进外泌体形成的目的。除此之外,ESCRT 相关蛋白 ALIX 也在 ESCRT 依赖性途径内的外泌体生成中起着重要作用。研究^[16]表明,ESCRT III 可以通过 ESCRT 0-Bro1/ALIX-SNF7/CHMP4 的替代途径,在溶血双磷脂酸存在的条件下将包括 CD9、CD63 和 CD81 在内的四跨膜蛋白递送至外泌体,从而影响外泌体的形成。

越来越多的证据^[17]表明,外泌体的生物发生深受富含胆固醇的脂筏样结构域影响。其主要成分除胆固醇外,还囊括鞘脂、磷脂酰丝氨酸和神经酰胺等物质^[9],并在 ESCRT 非依赖性外泌体的形成中发挥重要作用。其中,中性鞘磷脂酶 2-神经酰胺是 ESCRT 非依赖性机制研究中最受关注的作用途径^[18]。膜的内层通常富含神经酰胺,神经酰胺分子通过触发膜内陷和出芽,从而有助于外泌体的形成。除神经酰胺外,外泌体膜上所富集的胆固醇也可促进细胞对外泌体的摄取^[11]。

2.2 外泌体调节脂质代谢

外泌体通过转移脂肪酸、胆固醇、神经酰胺、遗传物质以及酶等物质参与脂质的合成、运输和降解过程^[19]。据相关研究报道,外泌体可能含有几种脂质合成酶,通过调节脂质和脂质代谢酶在细胞间的转移,从而影响受体细胞行为。由此可见,外泌体既可以诱导受体细胞中脂质的合成,也可以作为载体释放细胞中合成的脂质^[20]。研究^[21]表明,外泌体 miRNA-320 通过内质网应激信号以及胰岛素-磷脂酰肌醇 3-激酶通路促进脂肪分解,并且 miRNA-320 在脂肪细胞中的过度表达可以抑制脂肪生成。类似的是,外泌体核仁蛋白 16 通过 ATP 柠檬酸合酶的磷酸化上调乙酰辅酶 A 水平并影响肿瘤相关成纤维细胞中的脂质代谢,从

而表明来源于癌细胞的外泌体与脂肪生成显著相关^[22]。

3 外泌体与脂质代谢相关的心血管疾病和危险因素

3.1 肥胖

哺乳动物的脂肪组织主要包括白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)。其中,WAT 的异常沉积是导致肥胖的主要原因,而肥胖可以促进多种代谢性疾病的发生发展,包括高血压、糖尿病、高脂血症、心脑血管疾病、癌症等^[23]。Zhao 等^[24]研究表明,肝细胞来源的外泌体 let-7b-5p 在肝脏和 WAT 之间的 TGF 信号转导通路中起着关键作用,并可以通过介导 ADRB3 基因的表达调节脂肪细胞的功能。除此之外,外泌体 let-7b-5p 还可以通过抑制能量消耗来影响脂肪细胞的能量平衡,从而促进肥胖的发展。肝外泌体衍生的 miRNA-130a 通过介导肝脏和脂肪组织之间的相互作用,调节脂肪组织中的能量代谢,进而影响肥胖的发生发展^[25]。此外,脂肪干细胞来源的外泌体可以显著减少高脂饮食喂养小鼠中肥胖诱导的 WAT 炎症、全身胰岛素抵抗、血脂异常和肝脂肪变性;同时通过增加 BAT 中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 和肉碱棕榈酰转移酶 1 β 的表达,促进能量消耗和抵抗肥胖进展,并进一步改善全身代谢^[26]。

3.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种包含多种细胞类型和机制间相互作用而形成的进行性病变。外泌体不仅可以影响脂质沉积、炎症反应、血管功能以及斑块形成与破裂等过程,调节动脉粥样硬化的发生与发展^[27];还可以通过影响动脉粥样硬化中的信号转导、促进巨噬细胞极化等,调节动脉粥样硬化中的炎症浸润^[28]。同时,来源于巨噬细胞的外泌体也可通过其相应代谢产物来促进或抑制动脉粥样硬化的形成。Bouchareychas 等^[29]研究表明,巨噬细胞衍生外泌体通过影响细胞的病理过程、调节细胞间通信从而作用于动脉粥样硬化的发生发展过程。其证明,骨髓衍生巨噬细胞外泌体可通过抑制胆固醇的外排,影响动脉粥样硬化斑块中的脂质沉积。此外,Zhang 等^[30]研究证明了间充质干细胞来源的外泌体 miRNA,通过促进或抑制动脉粥样硬化斑块的形成为调节动脉粥样硬化的进展。

3.3 冠心病

随着动脉粥样硬化的逐步进展,斑块积聚致冠状动脉狭窄或闭塞,则进一步导致冠心病的发生。如前所述,外泌体在动脉粥样硬化的发生发展中占据着重要作用^[27-28]。除此之外,外泌体也广泛参与心血管疾

病的发生和发展^[31]。氧化型低密度脂蛋白诱导巨噬细胞释放外泌体 miRNA-106a-3p, 并通过促进血管平滑肌细胞增殖和抑制细胞凋亡, 阻碍冠心病发展^[32]。与常氧状态下生长的心脏祖细胞外泌体相比, 缺氧心脏祖细胞来源外泌体中 miRNA-17 以及 miRNA-199a 等显著表达, 并通过降低结缔组织生长因子、波形蛋白、I 型胶原和 III 型胶原水平, 参与抗心肌纤维化的过程, 从而减轻冠心病后的心肌损伤^[33], 如图 1。此外, 血管平滑肌细胞来源的外泌体通过参与血管平滑肌细胞与内皮细胞之间的信号传递, 来维持血管稳态, 干扰外泌体分泌则影响血管稳态的维持, 从而导致冠心病发生发展^[34]。

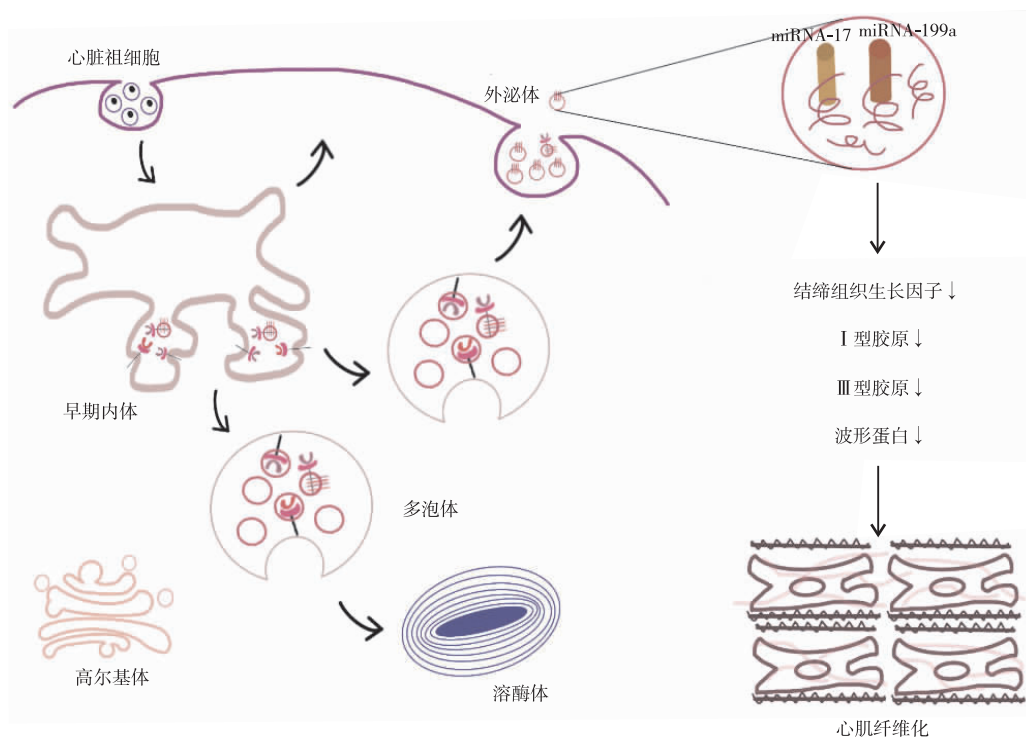


图 1 缺氧状态下 CPC 来源外泌体作用机制

3.4 心房颤动

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 作为最常见的持续性心律失常, 可致血栓栓塞以及卒中等一系列相关疾病的风险增加^[35]。而许多研究^[36]表明, 脂肪组织与 AF 发生的病理生理过程息息相关。Xie 等^[37]研究发现, 肥胖个体的内脏脂肪组织所释放的外泌体通过调节核因子 κ B 活性, 在 M1 巨噬细胞极化中发挥重要作用。而研究证实, 炎症和巨噬细胞均可影响 AF 的发生。其中, 促炎性巨噬细胞通过分泌白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 进一步加剧心房电重构^[38]。此外, 脂肪细胞衍生的外泌体 miRNA-1224 通过旁分泌作用抑制 M2 巨噬细胞极化, 促进心房纤维化的形成^[39]。Ernault 等^[40]研究发现, 与皮下脂肪组织相比, 心外膜脂肪组织中外泌体含量较高; 并且心外膜脂肪组织来源的外泌体 miRNA-1-3p 和 miRNA-133a-3p 可通过过表达降低传导速度, 从而诱发心肌细胞持续折返性心律失常。因此, AF 患者心外膜脂肪组织来源的外泌体所具有的独特致心律失常特征, 可能为 AF 治疗提供新的作用靶点。

4 展望

尽管外泌体已从多种方面展现其在疾病诊疗中的潜在临床价值及靶向药物输送的优越性, 但在临床中的实际应用仍面临着不可小觑的问题。主要体现在外泌体作用机制的复杂性与不确定性, 以及其高度异质性, 为获取与存储带来了别样的挑战。合适的给药剂量、途径与时机仍是未来需要研究的方向^[4]。

5 小结

本综述主要讨论了外泌体与脂质间的相互作用, 涵盖了脂质对外泌体生物合成等方面的影响, 以及外泌体对脂质代谢与脂代谢相关疾病的调控与作用, 体现了在脂质代谢相关疾病中, 外泌体作为生物标志物及潜在治疗靶点应用于疾病诊断、治疗及预后的重要价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] van de Wakker SI, Bauzá-Martínez J, Ríos Arceo C, et al. Size matters: functional differences of small extracellular vesicle subpopulations in cardiac

- repair responses[J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(1): e12396.
- [3] Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 47.
 - [4] Liu YJ, Wang C. A review of the regulatory mechanisms of extracellular vesicles-mediated intercellular communication [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 77.
 - [5] Zhang Y, Liu Q, Zhang X, et al. Recent advances in exosome-mediated nucleic acid delivery for cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 279.
 - [6] Zein Abdin Z, Geng AZ, Chandy M. Exosomes and lipid metabolism in metabolic and cardiovascular disorders[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(2): 82-91.
 - [7] Davidson SM, Boulanger CM, Aikawa E, et al. Methods for the identification and characterization of extracellular vesicles in cardiovascular studies: from exosomes to microvesicles[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(1): 45-63.
 - [8] Skotland T, Llorente A, Sandvig K. Lipids in extracellular vesicles: what can be learned about membrane structure and function? [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2023, 15(8): a041415.
 - [9] Donoso-Quezada J, Ayala-Mar S, González-Valdez J. The role of lipids in exosome biology and intercellular communication: function, analytics and applications[J]. *Traffic*, 2021, 22(7): 204-220.
 - [10] Ghadami S, Dellinger K. The lipid composition of extracellular vesicles: applications in diagnostics and therapeutic delivery[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1198044.
 - [11] Mori T, Giovannelli L, Bilia AR, et al. Exosomes: potential next-generation nanocarriers for the therapy of inflammatory diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2276.
 - [12] Kimiz-Gebologlu I, Oncel SS. Exosomes: large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake[J]. *J Control Release*, 2022, 347: 533-543.
 - [13] Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. A comprehensive review on factors influences biogenesis, functions, therapeutic and clinical implications of exosomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 1281-1312.
 - [14] Lee YJ, Shin KJ, Jang HJ, et al. GPR143 controls ESCRT-dependent exosome biogenesis and promotes cancer metastasis[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(4): 320-334. e328.
 - [15] Levy-Myers R, Daudelin D, Na CH, et al. An independent regulator of global release pathways in astrocytes generates a subtype of extracellular vesicles required for postsynaptic function[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(25): eadg2067.
 - [16] Ju Y, Bai H, Ren L, et al. The role of exosome and the ESCRT pathway on enveloped virus infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 9060.
 - [17] Krylova SV, Feng D. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1337.
 - [18] Han QF, Li WJ, Hu KS, et al. Exosome biogenesis: machinery, regulation, and therapeutic implications in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 207.
 - [19] Wang N, Li J, Hu Z, et al. Exosomes: new insights into the pathogenesis of metabolic syndrome[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(12): 1480.
 - [20] Skotland T, Sagini K, Sandvig K, et al. An emerging focus on lipids in extracellular vesicles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 308-321.
 - [21] Liu L, Li X. Downregulation of miR-320 alleviates endoplasmic reticulum stress and inflammatory response in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(2): 131-137.
 - [22] Yin KL, Li M, Song PP, et al. Unraveling the emerging niche role of hepatic stellate cell-derived exosomes in liver diseases[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 441-451.
 - [23] Du M, Li X, Xiao F, et al. Serine active site containing protein 1 depletion alters lipid metabolism and protects against high fat diet-induced obesity in mice[J]. *Metabolism*, 2022, 134: 155244.
 - [24] Zhao J, Hu L, Gui W, et al. Hepatocyte TGF- β signaling inhibiting WAT browning to promote NAFLD and obesity is associated with let-7b-5p [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(6): 1301-1321.
 - [25] 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*, 2020, 103: 154006.
 - [26] 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.
 - [27] Yang K, Xiao Q, Niu M, et al. Exosomes in atherosclerosis: convergence on macrophages[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3266-3281.
 - [28] Wen C, Li B, Nie L, et al. Emerging roles of extracellular vesicle-delivered circular RNAs in atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 804247.
 - [29] Bouchareychas L, Duong P, Phu TA, et al. High glucose macrophage exosomes enhance atherosclerosis by driving cellular proliferation & hematopoiesis [J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102847.
 - [30] Zhang N, Luo Y, Zhang H, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorate the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via FENDRR [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(6): 528-544.
 - [31] Xu Y, Wan W, Zeng H, et al. Exosomes and their derivatives as biomarkers and therapeutic delivery agents for cardiovascular diseases: situations and challenges [J]. *J Transl Int Med*, 2023, 11(4): 341-354.
 - [32] Liu Y, Zhang WL, Gu JJ, et al. Exosome-mediated miR-106a-3p derived from ox-LDL exposed macrophages accelerated cell proliferation and repressed cell apoptosis of human vascular smooth muscle cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 7039-7050.
 - [33] Zhang S, Yang Y, Lv X, et al. Unraveling the intricate roles of exosomes in cardiovascular diseases: a comprehensive review of physiological significance and pathological implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15677.
 - [34] Qiu H, Shi S, Wang S, et al. Proteomic profiling exosomes from vascular smooth muscle cell[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(5): e1700097.
 - [35] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2024, 149(1): e1-e156.
 - [36] Willar B, Tran KV, Fitzgibbons TP. Epicardial adipocytes in the pathogenesis of atrial fibrillation: an update on basic and translational studies [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1154824.
 - [37] Xie Z, Wang X, Liu X, et al. Adipose-derived exosomes exert proatherogenic effects by regulating macrophage foam cell formation and polarization[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5): e007442.
 - [38] Yang P, Chen Z, Huang W, et al. Communications between macrophages and cardiomyocytes[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 206.
 - [39] Zhang D, Yao X, Teng Y, et al. Adipocytes-derived exosomal microRNA-1224 inhibits M2 macrophage polarization in obesity-induced adipose tissue inflammation via MSI2-mediated Wnt/ β -catenin axis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(18): e2100889.
 - [40] Ernault AC, de Winter R, Fabrizi B, et al. MicroRNAs in extracellular vesicles released from epicardial adipose tissue promote arrhythmogenic conduction slowing[J]. *Heart Rhythm O²*, 2023, 4(12): 805-814.

收稿日期: 2024-01-04