

# 细胞外囊泡在非酒精脂肪肝病 机制及诊断治疗中的作用

杨光 窦琳 沈涛 唐蔚青 满永 黎健 黄秀清\*

(北京医院, 国家老年医学中心, 卫生部老年医学重点实验室, 北京 100730)

**摘要** 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是21世纪全球最重要的公共健康问题之一,也是我国愈来愈重要的慢性肝病问题。细胞间通讯在NAFLD病理进程中发挥重要作用。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是近年来备受关注的细胞间通讯方式。EVs携带脂质、蛋白质、DNA、mRNA以及非编码RNA等作为信号分子在细胞间的物质和信息交流中起重要作用,参与了多个生理病理过程。目前细胞外囊泡在非酒精脂肪肝病发病机制及诊断治疗中的作用方面的研究非常有限,但初步研究显示, EVs在NAFLD病程发展中发挥重要作用。因此,该文重点关注EVs参与NAFLD病程机制研究,并对其在NAFLD防治中的潜在诊疗价值作简要综述。

**关键词** 非酒精性脂肪性肝病; 细胞外囊泡; 细胞间通讯

## The Role of Extracellular Vesicles in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of NAFLD

Yang Guang, Dou Lin, Shen Tao, Tang Weiqing, Man Yong, Li Jian, Huang Xiuqing\*

(The MOH Key Laboratories of Geriatrics, Beijing Hospital,  
National Center of Geriatrics, Beijing 100730, China)

**Abstract** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is not only one of the most important public health problems in the 21th century, but also the main cause of chronic liver disease in our country. Intercellular communications play a great role in the progress of NAFLD. Recently, extracellular vesicles (EVs) become a novel mediator for intercellular communications which is highly concerned. EVs act as cell-to-cell messengers by carrying lipids, proteins, DNAs, mRNAs and non-coding RNAs, which are involved in several physiological and pathological processes. So far, the studies of EVs on the pathogenesis, treatment and diagnosis of NAFLD are very limited. However, we conclude that EVs play an important role in the NAFLD disease development from the previous studies. Here, we summarize the role of EVs in the pathogenesis of NAFLD and discuss the potential clinical applicatons of EVs as predictive biomarkers and therapies.

**Keywords** nonalcoholic fatty liver disease; extracellular vesicles; intercellular communications

收稿日期: 2018-03-09

接受日期: 2018-04-23

国家自然科学基金(批准号: 81770858、81270495、81600618)、北京市自然科学基金(批准号: 7182144)和北京医院科技新星项目(批准号: BJ-2018-138)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 010-58115049, E-mail: huangxiuqing3768@bjhmoh.cn

received: March 9, 2018

Accepted: April 23, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81770858, 81270495, 81600618), the Beijing Natural Science Foundation (Grant No.7182144) and Beijing Hospital Nova Project (Grant No.BJ-2018-138)

\*Corresponding author. Tel: +86-10-85138520, E-mail: huangxiuqing3768@bjhmoh.cn

网络出版时间: 2018-09-27 11:29:29

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180927.1129.008.html>

# 1 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

## 1.1 非酒精性脂肪肝概述

非酒精性脂肪肝是21世纪全球重要的公共健康问题之一。近年来,随着我国城市化进程的加快和人们生活方式以及饮食结构的改变,NAFLD的发病率增长迅速且呈低龄化发病趋势<sup>[1-2]</sup>。研究结果显示,在我国非酒精性脂肪肝发病率成人可高达20%~30%,儿童和青少年中达10%~17%,而肥胖群体中高达45%<sup>[3-4]</sup>。它已成为2型糖尿病、缺血性心脑血管疾病以及肝硬化等重大疾病的重要危险因素,与多种代谢性疾病密切相关。由于NAFLD迅猛上升的发病率及严重的危害性,非酒精性脂肪肝已成为我国愈来愈重要的慢性肝病问题。

非酒精性脂肪肝是一种多因素参与、无过量饮酒史、以肝实质细胞脂肪变性和脂肪蓄积为特征的临床病理综合征。非酒精性脂肪性肝病具有多种典型病理特征,按发病过程主要包括肝脏脂质蓄积导致的单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化和肝硬化。研究显示,单纯性脂肪肝为良性病变,而伴有肝细胞损伤和炎症反应的NASH易进展为肝纤维化、肝硬化或肝癌,是非酒精性脂肪性肝病病程进展的关键阶段<sup>[1,5]</sup>。

## 1.2 非酒精性脂肪肝发病机制

非酒精性脂肪肝病是由遗传、环境等多因素综合的结果,其发病机制十分复杂。其中,最著名的即为Day和James提出的“二次打击”学说<sup>[6]</sup>:由胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱所导致的肝细胞内脂质沉积形成单纯性脂肪肝为初次打击。肝脏胰岛素抵抗主要是由IR(insulin receptor)-IRS(insulin receptor substrate)-PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)-AKT(protein kinase B)-GSK3(glycogen synthase kinase 3)信号通路介导的肝糖原合成障碍以及由IR-IRS-PI3K-AKT-FOXO1(forkhead box protein O1)-PGC1 $\alpha$ (PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ )-PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)/G6P(glucose-6-phosphatase)信号通路介导的肝糖异生异常造成的<sup>[7]</sup>。脂质代谢紊乱是由于肝脏中调控脂肪酸的吸收[CD36和LDLr(low-density lipoprotein receptor)等介导]、合成[SREBP1(sterol-regulatory element binding proteins)和FAS(fatty acid synthase)等介导]、 $\beta$ -氧化分解[CPT-1(carnitine palmitoyltransferase I)

和LCAT(lecithin-cholesterol acyltransferase)等介导]和极低密度脂蛋白的分泌(ApoB介导)等环节中出现一个或多个异常导致的<sup>[8]</sup>。二次打击主要指各种原因所致的氧化应激及脂质过氧化损伤,引起非酒精脂肪性肝炎、肝纤维化和脂肪性肝硬化的过程<sup>[9]</sup>。单纯性脂肪肝形成后,若危险因素仍然存在,则持续激活细胞中氧化酶系统(线粒体呼吸链、NADPH氧化酶和黄嘌呤氧化酶等),产生氧化应激,形成过多的活性氧,引起脂质、蛋白质和DNA氧化损伤,导致肝细胞损伤或死亡。另外,肝细胞通过产生LPO(lipid peroxides)、MDA(malonaldehyde)和HNE(4-hydroxynonenal)等脂质过氧化物,协同肝脏中持续增加的炎症因子、内毒素等不良刺激因素,损伤细胞膜,抑制抗氧化系统,介导了肝细胞死亡、Kupffer细胞激活及肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化等过程,导致炎症、坏死和纤维化的进程<sup>[6,9]</sup>。

细胞间通讯是机体实现生理功能的方式,也是诸多病理进程的调节机制。研究显示,肝脏作为多种细胞组成的代谢器官,细胞间通讯在肝脏“二次打击”中均发挥重要作用<sup>[1,6,10]</sup>。在NAFLD病程的初次打击及二次打击过程中,一方面肝脏通过接收外界信号的反应,调控肝脏糖脂和蛋白质代谢、胆汁分泌及解毒等功能,导致肝脏组织形态及代谢功能受损;另一方面,受损的肝脏细胞通过释放信号作用于肝非实质细胞(如Kupffer细胞)、肝星状细胞以及肝脏外其他细胞(如脂肪细胞、肌肉细胞和内皮细胞)等,参与NASH(non-alcoholic steatohepatitis)、肝纤维化及肝硬化病程的调控过程<sup>[1,10]</sup>。最近的研究显示,细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)作为一种新的细胞间通讯方式,在NAFLD发生发展过程中起重要作用,成为备受关注的细胞间通讯方式<sup>[11]</sup>。

## 2 细胞外囊泡

### 2.1 细胞外囊泡的定义及分类

细胞外囊泡(EVs)是细胞旁分泌产生的一种亚细胞成分,实质上是一组纳米级颗粒。按照EVs在分子起源学、体积和蛋白质标记物等方面的不同可以将EVs分为3种类型:外泌体(exosome)、微囊泡(microvesicles, MVs)和凋亡小体(apoptosis body, AB)<sup>[12-13]</sup>。

外泌体是直径为30~100 nm,具有双层膜状结

构的囊泡小体。它由细胞内的多泡小体与细胞膜融合后, 通过胞吐方式释放到胞外。微囊泡(MVs)的分子直径为100~1 000 nm, 主要是由胞膜通过出芽方式直接脱落形成。凋亡小体(AB)分子直径为500~4 000 nm, 是由凋亡细胞细胞膜收缩以出芽方式释放的<sup>[12-14]</sup>。

三种类型的EVs组分可分为两类: 一类是结构组成成分, 即蛋白标记物。外泌体蛋白标记物包括Alix、TSG101、CD63、CD81和HSP70等, 微囊泡的蛋白标记物为CD40, 而凋亡小体的蛋白标记物为组蛋白; 另一类组分与细胞来源相关, 不同细胞类型来源的EVs内组分是不同的。在肝脏中, 肝癌细胞释放的EVs中包含免疫抑制蛋白, 如FAS等, 能调控肝细胞癌变进程的miRNAs及LncRNAs, 如miR-92a和linc-ROR等, 病毒性肝炎的肝细胞释放的EVs中包含相关病毒成分, 酒精性脂肪肝患者肝细胞释放的外泌体中含有介导巨噬细胞活化的CD40L<sup>[15]</sup>。

## 2.2 细胞外囊泡的生物学功能

随着研究的发展, 研究者发现, EVs具有重要的生物学功能。EVs内携带有细胞特异性的蛋白、mRNAs及miRNAs等信号分子, 在细胞间的物质和信息交流中起重要作用<sup>[11,16]</sup>。当肝细胞受到糖脂毒性等代谢应激因素、缺血再灌注、病毒感染、癌变和过量酒精摄入等条件刺激时, 细胞可发生激活、释放EVs, 并以旁分泌方式作用到细胞微环境中, 参与相关的生理病理进程。肝癌细胞分泌出含有特异性亚组的miRNAs的EVs, 可被其他肝受体细胞接收, 并通过TAK1(transforming growth factor activated kinase 1)信号通路参与肝细胞癌变过程。HBV(hepatitis B virus)感染的肝细胞分泌出含有病毒成分的EVs, 可以导致其他肝细胞感染病毒, 也可引起NK细胞免疫功能障碍<sup>[15]</sup>。除了在细胞之间发挥信息交流作用, 在肝脏疾病中, EVs所携带的特异性胞内物质可以作为疾病诊断及预后判断的新分子标记物。在肝癌进程中, EVs携带的miR-17-92分子群可以作为肝脏恶性肿瘤的标记物, 在进行肝移植手术的肝癌患者的血清外泌体中miR-718含量与肝癌复发率密切相关<sup>[17-19]</sup>。此外, 通过内源性或是外源性的方法, 对EVs的胞内物质进行选择操作, 亦有可能作为疫苗或药物的天然载体为临床治疗开辟新路径, 从而实现临床上

疾病的靶向治疗<sup>[12]</sup>。

## 3 细胞外囊泡在非酒精性脂肪肝发病机制中的研究

### 3.1 肝实质细胞通过EVs释放促进非酒精性脂肪肝病程机制研究

肝脏是多细胞组成的代谢器官。占肝脏总细胞约80%的肝实质细胞是实现肝脏功能的主力军。近期研究显示, 肝实质细胞受脂毒性损伤后通过EVs方式释放危险及应激信号, 作用于邻近的肝细胞、其他非实质细胞及肝脏外其他细胞等促进NAFLD病程发展<sup>[15,20-21]</sup>。

在肝脏中, 脂毒性诱导肝实质细胞释放EVs作用于肝非实质细胞如Kupffer细胞和肝星状细胞等促进NAFLD进程(图1)。Kupffer细胞是肝实质细胞释放的EVs的主要作用细胞之一<sup>[20]</sup>。2016年Hirsova等<sup>[22]</sup>的研究显示, 在饱和脂肪酸刺激下, 肝实质细胞通过DR5(death receptor 5)介导的caspase8、caspase3以及ROCK1(Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 1)的依次激活, 引起携带TRAIL(tnf-related apoptosis-inducing ligand)的EVs的释放。EVs被骨髓来源巨噬细胞内吞, 进一步通过激活RIP1(receptor interacting protein kinase-1)、FADD(Fas-associated death domain)、TRADD(TNFRSF1A-associated via death domain)和NF- $\kappa$ B信号通路, 引起促炎因子IL-6和IL-1 $\beta$ 的表达, 最终导致巨噬细胞炎症反应的发生<sup>[22]</sup>。2016年, Ibrahim等<sup>[23]</sup>和Tomita等<sup>[24]</sup>的研究显示, 脂毒性诱导肝细胞分泌包含趋化因子CXCL10(C-X-C motif ligand 10)的EVs, 介导了Kupffer细胞的激活以及对外周血淋巴细胞招募的反应, 参与肝细胞炎症反应的发生。2016年, Kakazu等<sup>[25]</sup>的研究显示, 损伤的肝细胞释放包含神经酰胺的EVs参与了巨噬细胞趋化。

肝星状细胞也是肝实质细胞释放的EVs的主要作用细胞之一。Ban等<sup>[19]</sup>和Royo等<sup>[26]</sup>的研究显示, 脂毒性诱导肝细胞释放包含miR-128-3p的EVs, 通过对HSCs细胞中PPAR- $\gamma$ (peroxisome proliferators-activated receptors- $\gamma$ )的靶向调控, 促使HSCs细胞分泌细胞外基质及多种细胞因子, 促进肝纤维化进程。

除了作用于肝脏内细胞外, 脂毒性诱导肝细胞

释放的EVs也作用于血管内皮细胞。Povero等<sup>[27]</sup>的研究显示,脂毒性诱导肝细胞释放包含促血管生成的EVs,进一步通过Vanin-1介导,参与内皮细胞迁移及成管过程,并在小鼠体内促进了肝脏中血管新生过程。

此外,在NAFLD进程中,肝实质细胞也释放EVs进入外周血细胞,参与机体代谢的调控。研究证实,在NAFLD疾病过程中,肝脏释放的EVs是外周血EVs增加的主要原因<sup>[17,28]</sup>。在高脂喂养及CDAA喂养构建的小鼠NAFLD及NASH模型中,血液中的EVs含量较对照组显著增多,并且EVs的含量与肝细胞死亡、肝脏纤维化程度密切相关<sup>[17,28]</sup>。在脂质诱导下,与肝脏慢性疾病相关的miRNA显著降低,如miR-122和miR-192,而外周血中miR-122和miR-192显著增加<sup>[17]</sup>。

### 3.2 肝脏通过接受EVs传递的信号参与肝脏代谢功能的调控

肝细胞也是来自其他器官和组织细胞的外泌体作用的靶细胞。2012年, Kornek等<sup>[29]</sup>的研究表明,非酒精性脂肪肝患者血清中来源于巨噬细胞和NKT细胞的EVs增多,提示内源性免疫相关的循环EVs可能参与到NAFLD进程中。此外,血清EVs中还有多

个与HSCs激活相关的miRNA被鉴定出来,如miR-19a和miR-20a<sup>[17]</sup>。

脂肪组织通过分泌脂肪因子在肝细胞脂肪变性和慢性低度炎症反应过程中发挥重要作用,并且也在肥胖和代谢紊乱之间起到连接作用。有研究发现,脂肪细胞在棕榈酸刺激后,由caspase3及ROCK(Rho-associated protein kinase)介导产生具有不同蛋白标记物的EVs,进一步引起巨噬细胞的激活<sup>[30]</sup>。

## 4 细胞外囊泡在非酒精性脂肪肝诊断和治疗中的研究

鉴于EVs携带的独特的与疾病相关的生物分子,如蛋白质、mRNA及非编码RNA, EVs有望作为一种非侵入性标记物,在非酒精性脂肪性肝炎诊断和早期筛查等方面发挥重要作用<sup>[17-18]</sup>。目前,在NAFLD人群和NAFLD小鼠模型的血清或尿液中发现一些在疾病进程中显著升高的外泌体内含物及表面分子,如CD10、miR-122和miR-192等,其中大部分与脂肪变性、肝损伤、炎症反应等进程相关,但并非NAFLD所特有的<sup>[16,28]</sup>。NAFLD疾病诊断标记物仍在探索中,组合标记物或新的特异性标记物可

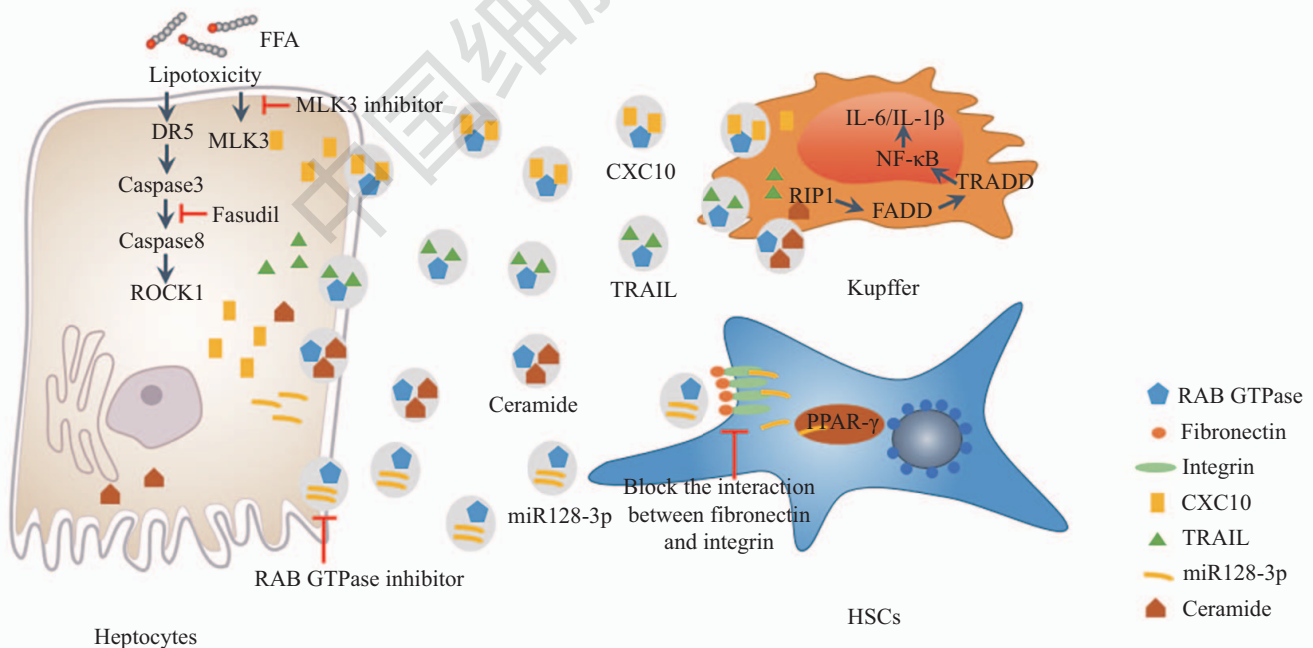


图1 脂毒性作用下肝实质细胞来源的EVs促进肝脏NAFLD进展机制及其干预治疗靶点

Fig.1 Hepatocyte-derived extracellular vesicles induced by lipotoxicity promotes NAFLD process and its potential therapeutic modalities

能为NAFLD诊断提供可能<sup>[19]</sup>。

EVs在疾病进程中起到重要作用, 表明其可以作为治疗干预的靶点<sup>[31]</sup>。如图1中红色抑制箭头所示, 目前以EVs作为干预靶点主要的干预方式包括: 抑制EVs的组装与释放、调节EVs和靶细胞间的作用或以EVs为载体装载效应性生物分子。RAB(ras-related gtp-binding protein) GTPase家族蛋白是EVs中常见的胞质成分, 抑制RAB GTPase家族蛋白的活性可有效抑制EVs释放的方式<sup>[11]</sup>。在MLK3(mixed lineage kinase 3)介导脂毒性肝细胞释放的EVs中, 抑制MLK3活性可以有效降低EVs中CXCL10蛋白含量, 从而降低巨噬细胞的活化及炎症因子的表达<sup>[23]</sup>。阻断HSCs上纤黏连蛋白与整合素的相互作用, 可以有效降低EVs诱导的HSCs的激活<sup>[32]</sup>。在小鼠NASH模型中, 使用ROCK1抑制剂盐酸法舒地尔(fasudil)能有效抑制脂毒性引起的肝细胞EVs释放, 降低EVs介导的肝细胞损伤、炎症反应及纤维化<sup>[22]</sup>。

将载有特异性生物分子或小分子药物的EVs通过生物学手段送入靶细胞或将EVs作为疾病发生、进展的分子标记物都是潜在的NAFLD防治的新方法。

## 5 小结

在NAFLD病理进程中, EVs参与了肝脏内不同细胞间以及肝脏细胞与机体其他细胞间的通讯, 与NAFLD病理过程密切相关。目前对EVs在NAFLD发病机制及诊断治疗中的作用方面的研究仍属于起步阶段。但已有研究表明, EVs在NAFLD病程发展中起重要调控作用。EVs作为一种重要的分子实体, 在肝内细胞间以及肝脏细胞与机体其他细胞间传递信息, 是一种潜力巨大的可用于NAFLD诊断、治疗和预后判断的新的分子标记物。深入探究EVs的生物来源、释放调控、靶向调节以及调控机制等问题, 努力寻找NAFLD诊断治疗中EVs相关的新型分子标记物对NAFLD防治意义重大。

## 参考文献 (References)

- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23(47): 8263-76.
- Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): e947.
- 王泽兰. 关于儿童非酒精性脂肪肝的综述. 保健文汇(Wang Zelan. Review on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Bao Jian Wen Hui*) 2017; 10: 165.
- 娜日苏, 包纳日斯. 非酒精性脂肪肝的发病机制与流行病学的研究进展. 中国医药指南(Guide of China Medicine) 2016; 14(3): 39-40.
- Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016; 65(8): 1080-6.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-5.
- Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017; 23(7): 804-14.
- Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(3): 299-310.
- Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest* 2017; 127(1): 55-64.
- Magee N, Zou A, Zhang Y. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: interactions between liver parenchymal and nonparenchymal cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 5170402.
- Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, Geraci F. Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: advantages and disadvantages. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306(7): C621-33.
- Tetta C, Ghigo E, Silengo L, Deregibus MC, Camussi G. Extracellular vesicles as an emerging mechanism of cell-to-cell communication. *Endocrine* 2013; 44(1): 11-9.
- Zaborowski MP, Balaj L, Breakefield XO, Lai CP. Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study. *Bioscience* 2015; 65(8): 783-97.
- Kreimer S, Belov AM, Ghiran I, Murthy SK, Frank DA, Ivanov AR. Mass-spectrometry-based molecular characterization of extracellular vesicles: lipidomics and proteomics. *J Proteome Res* 2015; 14(6): 2367-84.
- Maji S, Matsuda A, Yan IK, Parasramka M, Patel T. Extracellular vesicles in liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312(3): G194-200.
- Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, *et al.* Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015; 13(1): 17-24.
- Povero D, Eguchi A, Li HY, Johnson CD, Papouchado BG, Wree A, *et al.* Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9(12): e113651.
- Revenfeld AL, Baek R, Nielsen MH, Stensballe A, Varming K, Jorgensen M. Diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in peripheral blood. *Clin Ther* 2014; 36(6): 830-46.
- Ban LA, Shackel NA, Mclennan SV. Extracellular vesicles: a new frontier in biomarker discovery for non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(3): 376.
- Schattenberg JM, Lee MS. Extracellular vesicles as messengers between hepatocytes and macrophages in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016; 150(4): 815-8.
- Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9): e1575.
- Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, *et al.* Lipid-induced signaling causes release

- of inflammatory extracellular vesicles from hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150(4): 956-7.
- 23 Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, *et al.* Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. *Hepatology* 2016; 63(3): 731-44.
- 24 Tomita K, Kabashima A, Freeman BL, Bronk SF, Hirsova P, Ibrahim SH. Mixed lineage kinase 3 mediates the induction of CXCL10 by a STAT1-dependent mechanism during hepatocyte lipotoxicity. *J Cell Biochem* 2017; 118(10): 3249-59.
- 25 Kakazu E, Mauer AS, Yin M, Malhi H. Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE1 alpha-dependent manner. *J Lipid Res* 2016; 57(2): 233-45.
- 26 Royo F, Schlangen K, Palomo L, Gonzalez E, Conde-Vancells J, Berisa A, *et al.* Transcriptome of extracellular vesicles released by hepatocytes. *PLoS One* 2013; 8(7): e68693.
- 27 Povero D, Eguchi A, Niesman IR, Andronikou N, Du Jeu XD, Mulya A, *et al.* Lipid-induced toxicity stimulates hepatocytes to release angiogenic microparticles that require vanin-1 for uptake by endothelial cells. *Sci Signal* 2013; 6(296): ra88.
- 28 Deng F, Magee N, Zhang Y. Decoding the role of extracellular vesicles in liver diseases. *Liver Res* 2017; 1(3): 147-55.
- 29 Kornek M, Schuppan D. Microparticles: modulators and biomarkers of liver disease. *J Hepatol* 2012; 57(5): 1144-6.
- 30 Qu Y, Zhang QD, Cai XB, Li F, Ma ZZ, Xu MY, *et al.* Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *J Cell Mol Med* 2017; 21(10): 2491-502.
- 31 Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(8): 455-66.
- 32 Wang RS, Ding Q, Yaqoob U, de Assuncao TM, Verma VK, Hirsova P, *et al.* Exosome adherence and internalization by hepatic stellate cells triggers sphingosine 1-phosphate-dependent migration. *J Bio Chem* 2015; 290(52): 30684-96.