

脂肪细胞来源外泌体在代谢稳态与疾病干预中的新兴作用

郑燊鹏¹ 华中杰² 程霓虹^{3*} 张瑾^{1,3*}

(¹嘉兴大学生物与化学工程学院, 嘉兴 314001; ²平湖市第一人民医院, 嘉兴 314200;

³嘉兴爱博生物科技有限公司, 嘉兴 314050)

摘要 脂肪细胞外泌体(adipocyte-derived exosomes, AT Exos)是一类由脂肪细胞分泌的纳米级细胞外囊泡, 包含核酸、蛋白质和脂质等多种生物活性分子, 在机体代谢中具有重要调控作用。其分泌量、组成成分以及调控代谢的信号通路受到Rab家族蛋白、Syntaxin家族蛋白、非编码RNA等因子影响。在作用机制上, AT Exos通过旁分泌或内分泌机制转移到靶细胞或组织, 介导脂肪组织与多个器官之间的互作。在代谢疾病状态下, AT Exos数量、组分会发生相应变化, 进而促进疾病发展。该文介绍了影响AT Exos分泌的关键因子, 以及其在代谢疾病中的作用和机制, 最后介绍了AT Exos在代谢疾病治疗中的研究进展, 旨在为深入理解AT Exos在代谢疾病中的影响和开发新型治疗方法提供参考。

关键词 脂肪细胞; 外泌体; 肥胖; 代谢疾病; 治疗

The Emerging Role of Adipocyte Exosomes in Metabolic Homeostasis and Disease Intervention

ZHENG Shenpeng¹, HUA Zhongjie², CHENG Nihong^{3*}, ZHANG Jin^{1,3*}

(¹College of Biological and Chemical Engineering, Jiaxing University, Jiaxing 314001, China;

²The First People's Hospital of Pinghu, Jiaxing 314200, China; ³Jiaxing i-Bio Biotechnology Co., Ltd, Jiaxing 314050, China)

Abstract AT Exos (adipocyte-derived exosomes) are nanoscale extracellular vesicles secreted by adipocytes that carry a variety of bioactive molecules, including nucleic acids, proteins, and lipids. They play a crucial regulatory role in systemic metabolism. The secretion, cargo composition, and metabolic signaling activity of AT Exos are tightly regulated by factors such as Rab GTPases, Syntaxin family proteins, and non-coding RNAs. Mechanistically, AT Exos are transferred to recipient cells or distant tissues through paracrine or endocrine pathways, mediating inter-organ communication between adipose tissue and other organs. Under metabolic disease conditions, the abundance and composition of AT Exos undergo significant changes that contribute to disease progression. Recent studies suggest that AT Exos may be used for therapeutic purposes in metabolic disorders. This review summarizes the key regulators of AT Exos secretion, their functional roles and mechanisms in metabolic diseases, and recent advances in their therapeutic applications. The aim is to provide a comprehensive reference for understanding the role of AT Exos in metabolic disorders and to inform the development of novel intervention strategies.

Keywords adipocyte; exosomes; obesity; metabolic disorders; treatment

收稿日期: 2025-09-08 接受日期: 2025-11-14

国家自然科学基金(批准号: 32172708)资助的课题

*通信作者。Tel: 13003782279, E-mail: 572219350@qq.com; Tel: 13516831490, E-mail: zhangjin7688@163.com

Received: September 8, 2025 Accepted: November 14, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32172708)

*Corresponding authors. Tel: +86-13003782279, E-mail: 572219350@qq.com; Tel: +86-13516831490, E-mail: zhangjin7688@163.com

脂肪组织不仅是储能器官,也是重要的内分泌器官,所分泌的瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、C1q肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q TNF-related protein, CTRP)等脂肪细胞因子,在机体能量代谢、免疫调节及代谢稳态的维持等过程中发挥重要作用。近年来研究发现,脂肪细胞分泌的外泌体(adipocyte-derived exosomes, AT Exos)作为细胞间通讯介质,具有多重生理作用。AT Exos是一类由脂肪细胞分泌的、携带多种生物活性分子的纳米级细胞外囊泡,既能影响邻近的细胞、组织,又能通过血液循环作用于远端的肝脏、肌肉、下丘脑等组织,深度参与糖脂代谢调节、炎症反应、胰岛素敏感性等生理过程^[1]。AT Exos包括核酸(如miRNA、mRNA)、蛋白质和脂质等组分,研究发现这些组分在细胞间通讯中发挥不同作用^[2]。对蛋白质组分研究发现:四跨膜蛋白超家族的CD9、CD63与靶细胞识别结合有关;热休克蛋白HSP70、HSP90负责保护内部分子和参与细胞应激;脂肪酸结合蛋白在脂质代谢中发挥作用。对AT Exos脂质组分研究发现:磷脂构成外泌体膜的基本骨架;胆固醇调节膜的流动性和通透性;鞘脂保障膜的稳定性与信号转导功能。对AT Exos核酸组分研究发现:miRNA调控靶细胞基因表达,参与脂肪代谢、炎症反应等过程;mRNA在靶细胞中翻译为特定蛋白质,影响其功能;长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可通过多种方式调节脂肪细胞分化与代谢。AT Exos的各种组分与细胞因子、激素等分子协同作用,在细胞间通讯、机体能量代谢中发挥调节作用。

随着我国经济的发展,人们体力劳动减少,饮食热量升高,导致超重和代谢疾病人数不断增加。《体重管理指导原则(2024年版)》显示,我国成年人超重肥胖率呈持续上升态势,如果不加以干预,到2030年成年肥胖人口将达到70.5%^[3]。肥胖及相关代谢疾病的发病机制复杂,涉及到脂肪组织及多种组织的功能紊乱,其中AT Exos所发挥的作用于2015年才被发现^[4-5]。对Web of Science数据库收录论文进行文献计量学分析发现,2015年后外泌体相关论文呈现指数级增长,2022年达到顶峰(图1A);然而,“脂肪细胞来源外泌体(adipocyte-derived exosomes)”或“脂肪来源干细胞外泌体(adipocyte-derived stem cell exosomes)”相关论文占比很低,词云分析发现,“外泌体”、“肥胖症”、“糖尿病”、“胰岛素抵抗”、

“miRNA”和“代谢疾病”等关键词凸显(图1B)。这表明该领域研究主要聚焦于脂肪组织外泌体在肥胖症、糖尿病等代谢疾病中所发挥的作用。研究发现在肥胖、糖尿病和脂肪炎症等代谢疾病状态下,AT Exos的数量、成分及功能均发生显著改变,与疾病发生、发展关系密切^[6-7]。因此,学者认为可以利用AT Exos对代谢疾病进行干预,如脂肪来源干细胞外泌体(exosomes derived from adipose-derived stem cells, ADSCs-Exos)具有免疫调节、促进血管生成等多种功能,有望成为治疗代谢疾病的新型无细胞治疗药物^[8]。ADSCs-Exos还可通过调节巨噬细胞的极化,减轻脂肪炎症,改善胰岛素抵抗^[9]。此外,通过基因工程技术修饰AT Exos,使其携带特定的治疗性分子,如miRNA或蛋白质,有望成为代谢疾病的治疗新策略^[10]。

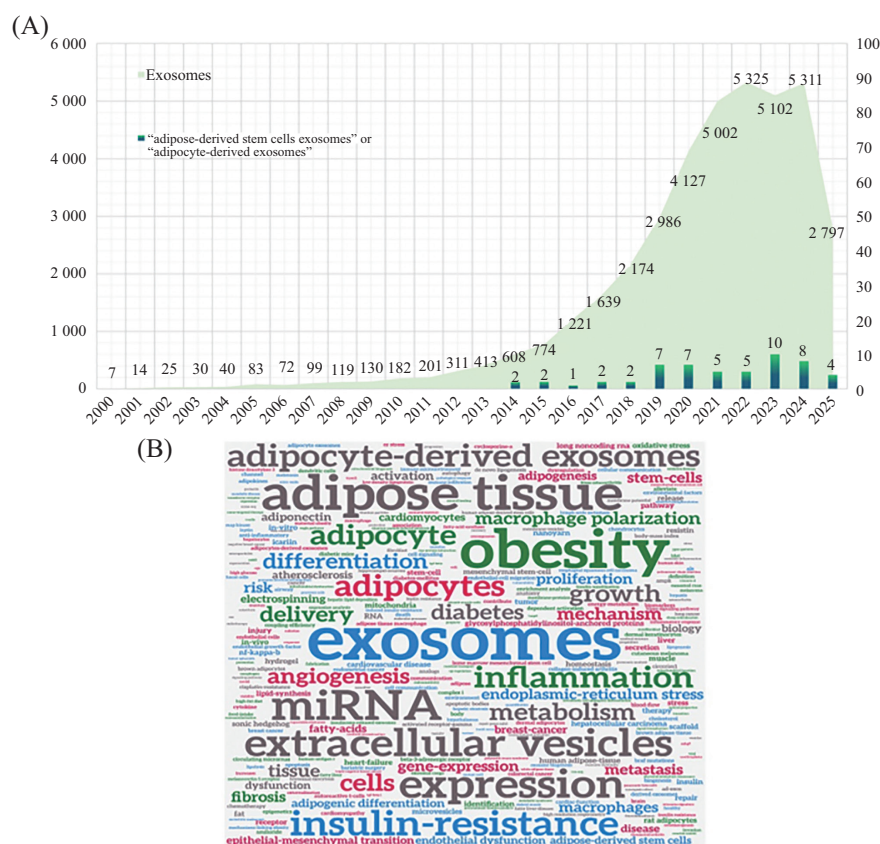
近年来虽然研究大幅度增加了对AT Exos相关的认识,但文献计量学的分析表明,AT Exos的研究仍然处于起步阶段,文献的数量和深度都有待提升。本文梳理了当前AT Exos的研究进展,着重阐释了其在代谢疾病中的作用和机制,旨在为AT Exos及相关代谢疾病的研究提供信息。

1 影响脂肪细胞外泌体的关键因子

1.1 调控AT Exo分泌量的分子机制

AT Exos的分泌量是脂肪组织功能状态的重要指示器,其变化不仅反映脂肪组织本身的健康状况,也在机体水平上影响代谢平衡和疾病演进^[11]。由于AT Exos分泌量变化对脂肪组织功能及机体代谢具有关键意义,目前可以通过基因工程手段调控相关基因的表达水平,进而鉴定影响AT Exos分泌量的关键调控因子。图2总结了近年来鉴定出的影响AT Exos分泌量的关键分子。

Rab家族蛋白在囊泡运输和分泌过程中发挥重要作用,研究发现敲除*rab27a*基因能够显著减少AT Exos的分泌量^[12]。Rab11a蛋白与多囊泡体的转运及与细胞膜的融合过程密切相关,其高表达可促进AT Exos的分泌,而抑制*rab11a*表达则导致外泌体分泌量减少^[13]。Syntaxin家族蛋白在细胞囊泡与细胞膜的融合过程中发挥关键作用。Syntaxin 6蛋白依赖SNARE复合物的有序组装,实现与其他膜融合相关蛋白的特异性结合,促进外泌体的释放。敲除*syntaxin 6*基因表达后,AT Exos分泌量明显降低,且



A: 2000年至2025年7月17日期间, Web of Science数据库中收录的与“外泌体”及“脂肪相关外泌体”相关的年度出版物数量, 通用外泌体相关文献通过关键词“exosomes”检索获取, 脂肪相关外泌体文献则通过关键词“adipose-derived stem cell exosomes”或关键词“adipocyte-derived exosomes”检索获取。B: 基于脂肪细胞来源外泌体相关出版物的标题及摘要生成的词云图, 突出显示了出现频率最高的术语及研究重点领域。

A: annual number of publications indexed in the Web of Science related to “exosomes” and “adipose-related exosomes” from 2000 to July 17, 2025. Articles related to general exosomes were retrieved using the keyword “exosomes,” while adipose-related exosome publications were identified using the terms “adipose-derived stem cell exosomes” or “adipocyte-derived exosomes.” B: word cloud generated from the titles and abstracts of adipocyte-derived exosomes related publications, highlighting the most frequently occurring term and research focus areas.

图1 外泌体及脂肪来源外泌体的研究趋势

Fig.1 Trends in exosome and adipose-derived exosome research

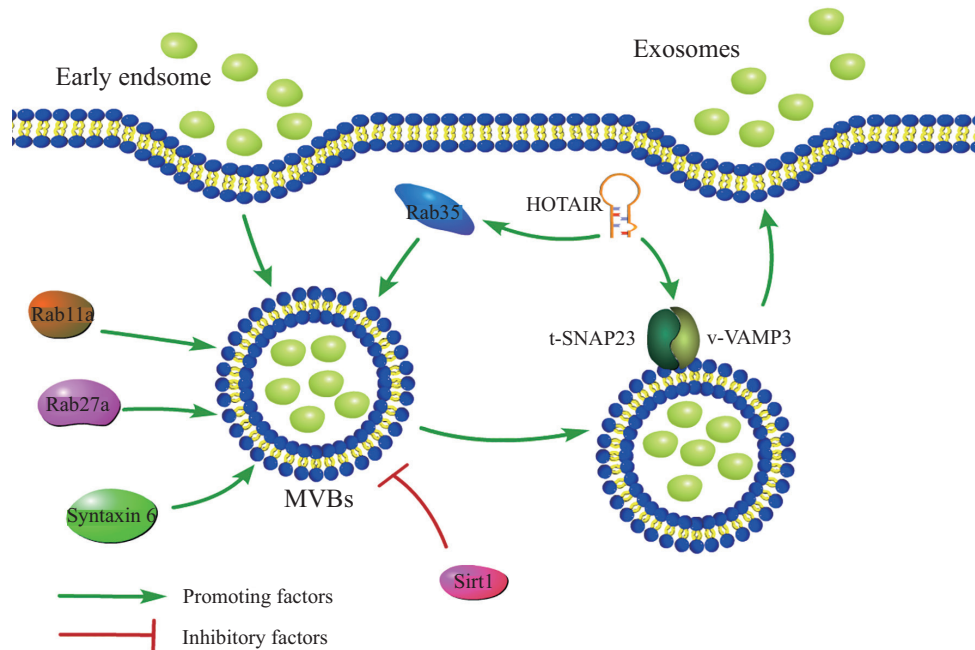
细胞内多囊泡体出现积累现象^[14]。

Sirtuin家族蛋白中的Sirt1蛋白可抑制AT Exos的分泌, 当*sirt1*基因被特异性敲低后, 这会引起脂肪细胞自噬活性缺陷, 进而促进AT Exos分泌量增加^[15]。

HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是一种由HOXC基因座转录的2 158个核苷酸的长链非编码RNA, HOTAIR可以通过相关蛋白的相互作用, 间接影响外泌体的生物合成与分泌。HOTAIR在臀股脂肪中表达水平高于其他部位的脂肪, 脂肪组织条件性敲除HOTAIR导致小鼠臀股脂肪缺失。当野生型小鼠臀股脂肪受到挤压后, 通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导的转录上调诱导HOTAIR表达, HOTAIR被装载至外泌体中并分泌进入血液循环, 随后被肠道部分内吞, 最

终通过激活Wnt通路促进肠道干/祖细胞的干性维持和增殖。在临床上, 具有久坐生活方式的肥胖人群血清中外泌体HOTAIR的表达水平显著升高。但脂肪组织条件性敲除HOTAIR就没有上述现象, 推断HOTAIR具有促进AT Exos分泌的作用^[16]。已有研究证明, HOTAIR能够促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)外泌体的分泌, 机制上HOTAIR是通过影响*rab35*的表达与膜定位过程从而促进多囊泡体向细胞膜运动的。当多囊泡体运输到细胞膜表面时, HOTAIR不仅能够促进v-VAMP3与t-SNAP23结合形成复合体, 同时还能够激活SNAP23的磷酸化活性, 最终促进外泌体的释放^[17]。这个机制为HOTAIR调控AT Exos分泌提供了理论基础。

同时, AT Exos的分泌量可以通过激活或抑制特



脂肪细胞来源外泌体的生物发生与分泌受多种分子因素的严格调控。Rab家族GTP酶(如Rab11a、Rab27a)及Syntaxin 6等SNARE相关蛋白可促进多囊泡体的形成,而Sirt1则作为多囊泡体生物发生的负调控因子发挥作用。长链非编码RNA HOTAIR通过调控RAB35的表达与定位,促进多囊泡体向细胞质膜的转运;在细胞质膜处,HOTAIR可促进v-SNARE蛋白VAMP3与t-SNARE蛋白SNAP23的相互作用,进而推动SNARE复合体的组装,最终促进膜融合及外泌体向细胞外环境的释放。

The biogenesis and secretion of adipocyte-derived exosomes are tightly regulated by multiple molecular factors. Rab family GTPases (e.g., Rab11a, Rab27a) and SNARE-associated proteins such as Syntaxin 6 facilitate the formation of MVBs (multivesicular bodies). In contrast, Sirt1 acts as a negative regulator of MVBs biogenesis. The long non-coding RNA HOTAIR enhances MVBs transport toward the plasma membrane by modulating the expression and localization of RAB35. At the membrane, HOTAIR promotes the assembly of the SNARE complex by facilitating the interaction between VAMP3 (v-SNARE) and SNAP23 (t-SNARE), thereby promoting membrane fusion and exosome release into the extracellular environment.

图2 脂肪细胞来源外泌体分泌的分子调控机制

Fig.2 Molecular regulation of adipocyte-derived exosome secretion

定的信号通路来协同调节。LI等^[18]研究发现,肥胖会导致体内棕榈酸(palmitic acid, PA)含量升高,而PA可通过GPR40/120等受体激活脂肪细胞中的NF- κ B通路,使NF- κ B家族的p65亚基磷酸化(p-p65),进而启动下游炎症相关基因(如IL-6、MCP-1、TNF- α 等)的表达。NF- κ B通路的激活会促进脂肪细胞释放外泌体,且外泌体中miRNA(如miR-4431、miR-548ab/ag、miR-450a-5p)的含量显著增加。过量的PA和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)同时会破坏内质网的功能稳态,导致未折叠蛋白积累,进而引发内质网应激。此外,NF- κ B通路的过度激活也会进一步诱导内质网应激,内质网应激会刺激脂肪细胞释放更多外泌体,这一过程也会导致外泌体中miRNA的含量增加。两者协同促进外泌体释放并提升其中miRNA含量,加剧胰岛素抵抗和加快II型糖尿病的发展。

上述研究不仅揭示了改变AT Exos分泌量的生物学基础,也为靶向干预代谢疾病中异常的AT Exos

分泌提供了潜在分子靶点。

1.2 影响AT Exos组成成分的多维度因素

AT Exos的组分既能反映母细胞的代谢和炎症状态,还能决定其对靶细胞产生何种影响。在肥胖或代谢疾病状态下,AT Exos的组成成分会发生显著改变,进而促进疾病的发展。

在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的研究中,发现甲基转移酶7A(methyltransferase 7A, METTL7A)能够调控AT Exos的组分,影响其功能。临床上大多数MM患者会产生耐药性,主要机制是患者的AT Exos抑制MM细胞的凋亡^[19]。当MM细胞与脂肪细胞共培养时,MM细胞通过METTL7A介导的lncRNA m⁶A甲基化,促进lncRNA的包装进入AT Exos。AT Exos与MM细胞融合,导致MM细胞内loc606724和snhg1这两种lncRNA转录水平显著上调,保护其免受化疗药物诱导的凋亡。临床上也发现在MM细胞中这两种lncRNA水平升高与患者预

后不良呈正相关。进一步研究发现,当脂肪细胞暴露于MM细胞时,脂肪细胞可通过EZH2介导的蛋白质甲基化增强METTL7A活性,从而调控AT Exos中lncRNA组成^[19]。上述过程证明了在疾病状态下,AT Exos组成成分会发生显著变化,进而促进疾病的发展。

在饮食诱导型肥胖(diet-induced obesity, DIO)的研究中,LIN等^[20]发现DIO小鼠的AT Exos的脂质成分与普通小鼠存在显著差异。在内脏白色脂肪组织来源外泌体(visceral white adipose tissue-derived exosomes, vWAT-Exos)和棕色脂肪组织来源外泌体(exosomes derived from brown adipose tissue, BAT-Exos)中,鞘脂、磷脂酰乙醇胺等多种脂质含量与LFD组相比存在显著差异。脂质组学分析发现,HFD组vWAT-Exos中鞘脂、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸和鞘磷脂等脂质含量显著增加,且整体脂质谱与LFD组存在明显差异,主要表现为甘油磷脂和鞘脂的富集。此外,相比于BAT-Exos,vWAT-Exos在LFD和HFD条件下,甘油脂质含量较低,而甘油磷脂和鞘脂含量更高。同时HFD组小鼠的BAT-Exos脂质组成与LFD组也呈现显著差异,主要表现为甘油脂质和甘油磷脂的比例显著升高。BAT-Exos和vWAT-Exos均受饮食影响导致脂质谱改变,其脂质变化可能参与调节能量代谢相关的信号通路,以适应肥胖状态下的代谢需求。

AT Exos中的miRNA组分能够进入靶细胞中发挥调控作用,在代谢疾病中起着关键作用,miRNA含量的改变会影响脂肪细胞与其他细胞间的通讯。研究发现,肥胖小鼠体内AT Exos中的miRNA组分发生显著改变,vWAT-Exos中miR-200a-3p和miR-200b-3p等“促肥胖”miRNAs上调,而miR-125a-5p等“抗肥胖”miRNA下调,这种miRNA表达的差异具有脂肪库(depot)特异性,具体表现为vWAT-Exos中“促肥胖”miRNA显著高于腹股沟白色脂肪组织来源外泌体(iWAT-Exos)和BAT-Exos,而“抗肥胖”miRNA的分布则呈现相反趋势,iWAT-Exos和BAT-Exos中“促肥胖”miRNA呈现下调特征^[20]。

p53是脂肪细胞分泌功能的关键调控因子:脂解信号通过脂肪甘油三酯脂酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)依赖的方式激活p53,HUANG等^[21]发现药物抑制p53会抑制脂肪细胞来源的细胞外囊泡(adipocyte-derived extracellular vesicles, ADEVs)蛋

白和脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)的分泌。p53激活剂nutlin能促进3T3-L1脂肪细胞或OP9脂肪细胞的AdEV颗粒和非AdEV蛋白分泌,而p53基因敲除后小鼠血清中FABP4和AdEV蛋白水平显著低于野生型小鼠。

上述研究结果表明,代谢疾病下AT Exos的组分会发生改变,而mettl7a、p53等关键基因通过调控这些组分,进一步影响AT Exos的功能效应,最终参与疾病进展。深入对此的了解可以为代谢疾病的治疗提供新的方向和见解。

2 代谢疾病状态下脂肪细胞外泌体的作用与机制

2.1 肥胖症

AT Exos在多种代谢疾病发展过程中扮演着重要角色。肥胖症是指体内脂肪过度积聚并可能损害健康的状态,主要表现为脂肪细胞膨大、脂肪组织过度积累,是II型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、心血管疾病和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等代谢性疾病的重要诱因。国际上通常采用身体质量指数(body mass index, BMI)作为衡量超重肥胖的指标,它通过体质量(kg)除以身高(m)的平方计算得来。世界卫生组织(WHO)的标准规定:成人 $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖症^[22]。我国对肥胖的界定标准略有不同,根据最新的《肥胖症诊疗指南(2024年版)》, $\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 即诊断为肥胖症, $28.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 32.5 \text{ kg/m}^2$ 为轻度肥胖症; $32.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 37.5 \text{ kg/m}^2$ 为中度肥胖; $37.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 50.0 \text{ kg/m}^2$ 为重度肥胖症; $\text{BMI} \geq 50.0 \text{ kg/m}^2$ 为极重度肥胖症^[23]。研究发现,在不同程度的肥胖状态下,AT Exos组分、数量均呈现显著不同,并且均可以通过旁分泌和内分泌方式,促进其他脂肪细胞的分化和成熟,导致脂肪堆积进一步增加^[24];也可以通过循环系统与肝脏、骨骼肌等远处器官的细胞相互作用,诱发糖代谢紊乱^[25]。

机制研究发现,肥胖会改变不同脂肪组织(附睾、内脏、皮下等)分泌的AT Exos中的蛋白质组成,导致这些AT Exos的功能以及对代谢疾病的调控作用产生差异^[26]。肥胖小鼠脂肪细胞外泌体中的miR-802-5p含量增加,通过下调心肌细胞中的热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)的表达,诱发胰岛素抵抗^[27]。临床上对中年人肥胖研究发现,其白色脂肪组织

(white adipose tissue, WAT)中的脂肪祖细胞(adipose progenitor cells, APCs)分泌的AT Exos缺乏miR-145-5p, 导致其无法抑制脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)中L-选择素的表达, 从而通过NF- κ B信号通路促进其M1极化过程, 诱发慢性炎症反应。而非肥胖者的APCs产生的AT Exos能有效抑制M1巨噬细胞极化, 提示miR-145-5p是具有临床应用前景的治疗靶点^[28]。此外, AT Exos中的非编码RNA(non-coding RNA)对脂肪生成和脂质代谢具有重要调节作用。MALAT1作为一种lncRNA, 是人类脂肪组织干细胞分化为脂肪细胞的过程中最丰富的lncRNA之一, MALAT1由AT Exos携带, 具有调节能量摄入的作用。其作用机制是在促阿片黑素细胞皮质激素(pro-opiomelanocortin, POMC)神经元中, 通过miR-181b和miR-144介导激活下丘脑的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路, 进而增加小鼠的食欲和体重, 在体重调节方面发挥作用。MALAT1具有广泛的功能, 对脂肪细胞的代谢功能产生重要影响, 可以为治疗代谢疾病提供潜在的干预靶点^[29]。

2.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指胰岛素的外周靶组织(主要为骨骼肌、肝脏和脂肪组织)对内源性或外源性胰岛素的敏感性和反应性降低, 导致生理剂量的胰岛素产生低于正常的生理效应。此时胰岛 β 细胞会代偿性分泌更多胰岛素, 以维持正常生理效应。胰岛素抵抗是导致糖尿病等多种代谢疾病发生的重要因素, 糖尿病是由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 其核心机制就是胰岛素分泌或作用缺陷。根据《中国糖尿病防治指南(2024版)》^[30], 糖尿病分为I型糖尿病、II型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病4种类型, 而且AT Exos组分和功能的变化, 与胰岛素抵抗的发生、发展密切相关^[31]。研究发现, AT Exos的数量和成分发生改变会影响靶细胞对胰岛素的敏感性, 比如高脂饮食诱导脂肪组织内游离脂肪酸堆积, 通过抑制AMPK α 1的Thr172位点磷酸化, 同时下调AMPK α 1基因的转录水平, 双重抑制脂肪细胞中AMPK α 1的蛋白表达与激酶活性, 使脂质转运受体CD36的含量在AT Exos中增加, 当这些富含CD36的AT Exos被肝细胞内吞后, 这会诱导肝脏脂质积累和炎症反应, 降低肝脏细胞对胰岛素的敏感性, 进而诱发胰岛素抵抗^[32]; 二甲双胍是

治疗II型糖尿病的基础药物, 可通过激活脂肪组织AMPK通路, 进而减少这些改变组分的AT Exos的释放量, 从而延缓胰岛素抵抗的发展^[32]。在对NAFLD合并胰岛素抵抗患者的研究中发现, AT Exos中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子水平显著高于健康人群。如图3所示, 这些炎症因子通过血液循环至肌肉组织, 通过与肌肉细胞表面的相应受体结合, 可激活肌细胞细胞内的NF- κ B信号通路, 诱发炎症反应, 进而导致胰岛素信号通路关键分子胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的丝氨酸位点过度磷酸化, 阻碍酪氨酸磷酸化, 抑制IRS-1对下游磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的激活, 从而导致肌肉细胞对胰岛素敏感性下降, 加剧胰岛素抵抗^[33]。

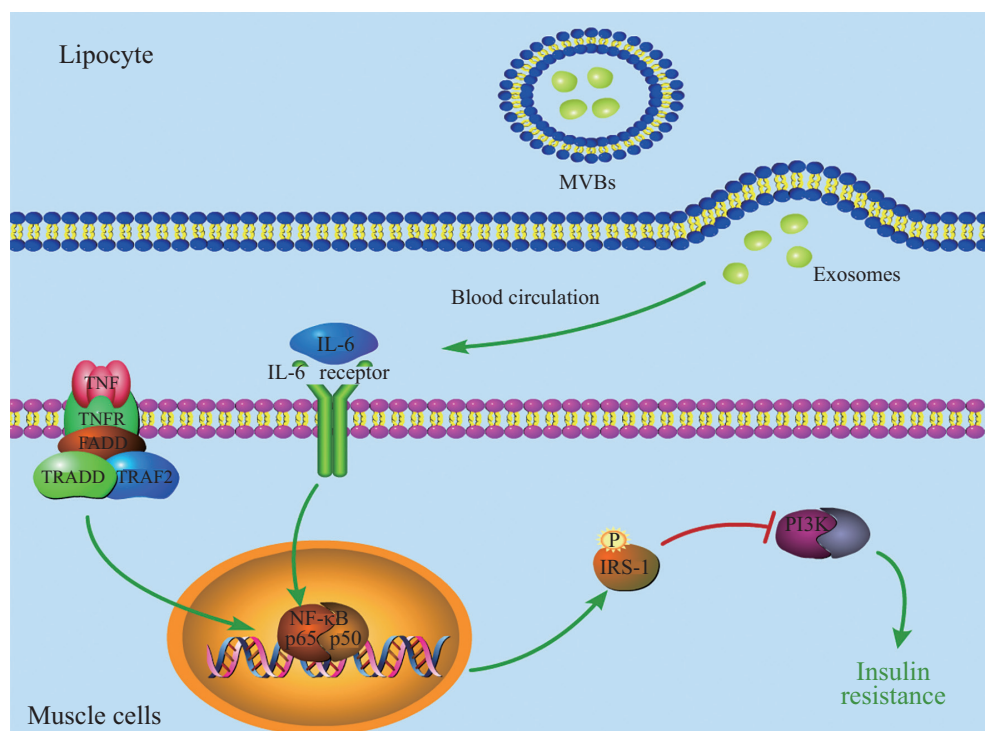
AT Exos中的非编码RNA对胰岛素敏感性也有重要影响, 研究发现胰岛素可磷酸化异质核糖核蛋白A1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNP A1), 使hnRNP A1与miRNA中富含AU的基序结合, 介导miRNA分泌到AT Exos中。在胰岛素调节的AT Exos-miRNAs中有43%与脂肪积累和胰岛素抵抗有关, 如let-7和miR-103, 它们可以通过不同机制抑制肝细胞中的胰岛素信号转导, 加快胰岛素抵抗发展^[34]。

综上, AT Exos可通过改变炎症因子、miRNA等组分, 抑制胰岛素信号通路, 加剧胰岛素抵抗, 而二甲双胍等药物可通过调控AT Exos释放延缓该过程。

2.3 其他疾病

AT Exos和多种疾病[例如脂肪炎症、多囊卵巢综合征、动脉粥样硬化、三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)等]息息相关。脂肪组织慢性炎症是代谢疾病发展的重要原因。在肥胖发展过程中, 营养过剩导致脂肪组织过度扩张, 引发免疫细胞浸润和慢性炎症反应^[35]。miRNA-34a的AT Exos可抑制M2巨噬细胞的极化, 促进脂肪组织炎症的发生和发展^[36]。

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄女性中最常见的内分泌和代谢紊乱疾病。研究发现, 脂肪间充质干细胞来源的外泌体(adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes, AMSC-Exos)通过将miR-21-5p转移到PCOS大鼠模型的肝脏



在脂肪细胞中,多囊泡体会释放富含炎症因子的外泌体,这些外泌体进入血液循环后被转运至骨骼肌组织。此类外泌体与肌细胞表面的受体结合,激活细胞内NF-κB信号通路;该通路被激活后,NF-κB可诱导炎症相关基因转录,导致IRS-1发生过度丝氨酸磷酸化。这种修饰会损害IRS-1激活下游PI3K的能力,最终降低肌细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取能力,进而促进胰岛素抵抗的发生发展。

In adipocytes, MVBs (multivesicular bodies) release exosomes enriched with inflammatory factors, which enter the circulation and are delivered to skeletal muscle tissues. These exosomes bind to receptors on the surface of muscle cells, activating the intracellular NF-κB signaling pathway. Upon activation, NF-κB induces the transcription of inflammation-related genes, leading to excessive serine phosphorylation of IRS-1 (insulin receptor substrate-1). This modification impairs the ability of IRS-1 to activate downstream PI3K (phosphoinositide 3-kinase), ultimately impairing insulin-mediated glucose uptake by muscle cells and contributing to the development of insulin resistance.

图3 脂肪组织来源外泌体促进胰岛素抵抗的作用机制

Fig.3 Mechanism of AT Exos promoting insulin resistance

中,抑制B细胞易位基因2(B-cell translocation gene 2, *Btg2*)的表达,从而激活IRS1/AKT信号通路,促进肝脏代谢,说明AMSC-Exos具有在PCOS中预防代谢紊乱的作用^[37]。

在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的研究中,AT Exos和其他组织来源的外泌体通过影响胆固醇转运、炎症和凋亡,从而影响AS的发展,其中AT Exos中的miRNA作用的关注度最高^[38]。肥胖小鼠内脏脂肪的AT Exos的miRNA谱与普通小鼠存在显著不同,其中miR-27b-3p能进入血管内皮细胞,通过下调PPARα的表达进而激活NF-κB通路,诱发内皮细胞炎症,进而导致动脉粥样硬化^[39]。

在三阴性乳腺癌合并II型糖尿病的患者中,其AT Exos可影响肿瘤微环境,主要是通过AT Exos中的miRNA驱动TNBC的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和转移,进而增加癌细

胞转移的风险^[40]。这些研究结果为利用AT Exos干预疾病提供了理论基础。

3 脂肪细胞外泌体在疾病中的治疗

AT Exos对代谢疾病的发展至关重要,因此学者认为可通过调控AT Exos的分泌量及组成成分对代谢疾病进行干预。主要策略包括作为药物递送体或经过组分修饰实现治疗目的。表1梳理了近年来AT Exos在代谢疾病治疗领域的研究进展,为后续深入探索AT Exos介导的代谢疾病干预机制及临床转化应用提供了参考。

目前的研究认为,调控AT Exos中miRNA的种类与含量是干预代谢疾病的重要途径。若在vWAT中增加抗肥胖的miRNA(如miR-125a-5p)或减少促肥胖miRNA(如miR-200a-3p),可通过vWAT-Exos将它们传递至靶细胞,从而发挥抑制脂质积累、改善

表1 AT Exos干预代谢疾病的研究进展
Table 1 Research progress of AT Exos in intervening metabolic diseases

序号 Number	干预策略 Intervention strategy	AT Exos来源 AT Exos source	靶疾病 Target disease
1	Component regulation of miRNAs	vWAT-Exos	Obesity ^[20]
2	Functional utilization of natural AT Exos	BAT-Exos	Aging-related metabolic diseases ^[41]
3	Targeted delivery of natural AT Exos	ADSCs-Exos	Diabetic wound healing ^[42]
4	Microenvironment-adaptive modification of AT Exos	HypADSCs-Exos	Diabetic wound healing ^[42]
5	Component regulation of miRNAs	ADSCs-Exos	Radiation-damaged salivary glands ^[44]
6	Protein modification-engineered AT Exos	Netrin1-engineered ADSCs-Exos	Diabetic lower extremity ischemia ^[46]

炎症的作用^[20]。

针对衰老问题,研究发现BAT-Exos能显著提升衰老小鼠的整体代谢效能,同时提高衰老小鼠的生育能力。BAT-Exos干预后,衰老小鼠的葡萄糖耐受显著改善,存活率显著升高;此外,衰老小鼠的发情周期也变得更加规律,产仔数增加。本研究提示BAT-Exos可作为衰老相关代谢衰退等问题的治疗新策略^[41]。

糖尿病患者的伤口愈合难度大,研究发现AT Exos凭借膜蛋白受体介导的靶向递送特性,能够将miR-21等核酸分子精准运输至受损血管内皮细胞,激活PI3K/AKT信号通路,从而推动糖尿病伤口血管新生,促进伤口愈合^[42]。有研究对比了缺氧脂肪干细胞来源的外泌体(hypoxia-pretreated adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes, HypADSCs-Exos)和ADSCs-Exos对糖尿病伤口愈合的作用。HypADSCs-Exos处理的糖尿病裸鼠伤口愈合速度更快,上皮再生更完全,伤口组织中胶原蛋白、生长因子等的表达水平增加,炎症因子IL-6的表达量减少。本研究证明了外泌体治疗糖尿病患者伤口愈合的可能性^[42]。

放射性唾液腺损伤是头颈部肿瘤放射治疗后的常见并发症,主要由射线对唾液腺(尤其是腮腺和颌下腺)的直接损伤引起,导致唾液分泌减少、成分改变,进而引发口干、口腔烧灼感、龋齿等一系列症状^[43]。研究发现,ADSCs-Exos可以用于治疗辐射损伤唾液腺。EMT在辐射诱导的唾液腺纤维化和功能减退中发挥重要作用,转化生长因子β1(transforming growth factor beta 1, TGF-β1)和Twist1是EMT的关键调节因子。ADSCs-Exos组分中的miR-199a-3p通过靶向Twist1并调节TGFβ1/Smad3通路,从而缓解EMT,进而发挥治疗作用^[44]。

糖尿病下肢缺血是糖尿病常见的慢性并发症之一,主要由下肢动脉粥样硬化导致血管狭窄或闭塞,引起下肢组织血液供应不足^[45]。研究发现,一种分泌型糖蛋白Netrin1修饰的ADSCs-Exos,可通过激活SDF-1/CXCR4轴,显著改善糖尿病小鼠下肢的血流灌注情况,使肢体存活率提高至82%^[46]。

综上所述,未来研究可进一步聚焦AT Exos组分的精确调控,提升其对特定代谢疾病的靶向治疗能力,探索更高效的干预方案。

4 总结与展望

AT Exos作为脂肪组织分泌的纳米级细胞外囊泡,在代谢疾病领域的研究已取得一定进展。内部包含的核酸、蛋白质和脂质等生物活性分子,通过旁分泌或内分泌机制介导脂肪组织与肝脏、肌肉等多器官间的信息交互,深度参与糖脂代谢调节、炎症反应及胰岛素敏感性调控等生理过程。但通过AT Exos对于代谢疾病的治疗仍处于起步阶段,鉴于AT Exos介导的代谢疾病的研究现状,未来应加强AT Exos在以下方面的研究:利用基因工程等手段影响AT Exos在代谢疾病中的作用和机制;通过调节AT Exos的分泌量、改变其组成成分以及干预关键信号通路,对代谢疾病的发生发展过程产生积极影响;借鉴材料科学的先进理念,利用纳米材料对AT Exos进行修饰,提高对代谢疾病治疗的可行性和稳定性,有望为肥胖、糖尿病等代谢疾病的防治提供新的策略与思路。

参考文献 (References)

[1] LI C J, FANG Q H, LIU M L, et al. Current understanding of the role of adipose-derived extracellular vesicles in metabolic homeostasis and diseases: communication from the distance between cells/tissues [J]. Theranostics, 2020, 10(16): 7422-35.

- [2] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发体重管理指导原则(2024年版)的通知[R]. (General Office Of The National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on Issuing the Guidelines for Weight Management, 2024 Edition), 2024.
- [4] FERRANTE S C, NADLER E P, PILLAI D K, et al. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(3): 447-54.
- [5] CONNOLLY K D, GUSCHINA I A, YEUNG V, et al. Characterisation of adipocyte-derived extra-cellular vesicles released pre-and post-adipogenesis [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4(1): 29159.
- [6] SUN K, TORDJMAN J, CLÉMENT K, et al. Fibrosis and adipose tissue dysfunction [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 470-7.
- [7] BURHANS M S, HAGMAN D K, KUZMA J N, et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Compr Psychiatry*, 2019, 9(1): 1-58.
- [8] HONG P, YANG H, WU Y, et al. The functions and clinical application potential of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells: a comprehensive review [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 1-12.
- [9] ZHAO H, SHANG Q, PAN 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): 235-47.
- [10] ZHANG X, JIANG Y, HUANG Q, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells overexpressing glyoxalase-1 protect endothelial cells and enhance angiogenesis in type 2 diabetic mice with limb ischemia [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 1-13.
- [11] 杨丽洁, 宋赛赛, 汤妍. 脂肪组织外泌体的功能和作用机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报(YANG L J, SONG S S, TANG Y. Functions and mechanisms of adipose-tissue-derived exosomes [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2020, 36(12): 1385-94.
- [12] OSTROWSKI M, CARMO N B, KRUMEICH S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(1): 19-30.
- [13] BAI S, HOU W, YAO Y, et al. Exocyst controls exosome biogenesis via Rab11a [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 535-46.
- [14] PEAK T C, PANIGRAHI G K, PRAHARAJ P P, et al. Syntaxin 6-mediated exosome secretion regulates enzalutamide resistance in prostate cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(1): 62-72.
- [15] LI F, LI H, JIN X, et al. Adipose-specific knockdown of Sirt1 results in obesity and insulin resistance by promoting exosomes release [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(17): 2067-82.
- [16] LU X, BAI D, LIU X, et al. Sedentary lifestyle related exosomal release of Hotair from gluteal-femoral fat promotes intestinal cell proliferation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 45648.
- [17] YANG L, PENG X, LI Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes exosome secretion by regulating RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 78.
- [18] LI M, HOU Y, CHEN Y, et al. Palmitic acid promotes miRNA release from adipocyte exosomes by activating NF- κ B/ER stress [J]. *Nutr Diabetes*, 2024, 14(1): 75.
- [19] WANG Z, HE J, BACH D, et al. Induction of m⁶A methylation in adipocyte exosomal lncRNAs mediates myeloma drug resistance [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 4.
- [20] LIN Y, PAN Y, JIANG T, et al. Blocking the SIRP α -CD47 axis promotes macrophage phagocytosis of exosomes derived from visceral adipose tissue and improves inflammation and metabolism in mice [J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 1-25.
- [21] HUANG Y, HERTZEL A V, FISH S R, et al. TP53/p53 facilitates stress-induced exosome and protein secretion by adipocytes [J]. *Diabetes*, 2023, 72(11): 1560-73.
- [22] 王兵. 全球及中国的肥胖症流行病学现状及趋势[J]. 中国普外基础与临床杂志(WANG B. Epide-miological status and trends of obesity in the world and China [J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*), 2025, 32(6): 661-8.
- [23] 国家卫生健康委员会. 肥胖症诊疗指南(2024年版)[J]. 中国循环杂志(National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for diagnosis and treatment of obesity (2024 edition) [J]. *Chin Circ J*), 2025, 40: 6-30.
- [24] CONNOLLY K D, GUSCHINA I A, YEUNG V, et al. Characterisation of adipocyte-derived extra-cellular vesicles released pre-and post-adipogenesis [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4(1): 29159.
- [25] CASTAÑO C, KALKOKALKO S, NOVIALSNOVIALS A, et al. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice [J]. *PNAS*, 2018, 115(48): 12158-63.
- [26] CHEN M, ZHANG F, CHEN B, et al. Omics approach to reveal the effects of obesity on the protein profiles of the exosomes derived from different adipose depots [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 570.
- [27] WEN Z, LI J, FU Y, et al. Hypertrophic adipocyte-derived exosomal miR-802-5p contributes to in-sulin resistance in cardiac myocytes through targeting HSP60 [J]. *Obesity*, 2020, 28(10): 1932-40.
- [28] ZHOU Q, GAO J, WU G, et al. Adipose progenitor cell-derived extracellular vesicles suppress macrophage M1 program to alleviate midlife obesity [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2743.
- [29] WU Y L, LIN Z J, LI C C, et al. Adipose exosomal noncoding RNAs: roles and mechanisms in metabolic diseases [J]. *Obes Rev*, 2024, 25(6): e13740.
- [30] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志 (Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellit*), 2025, 17(1): 16-139.
- [31] SALTIEL A R, KAHN C R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 799-806.
- [32] YAN C, TIAN X, LI J, et al. A high-fat diet attenuates AMPK α 1 in adipocytes to induce exosome shedding and nonalcoholic fatty liver development *in vivo* [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 577-88.
- [33] CHEN X, BI M, YANG J, et al. Cadmium exposure triggers oxidative stress, necroptosis, Th1/Th2 imbalance and promotes inflammation through the TNF- α /NF- κ B pathway in swine small intestine [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 421: 126704.
- [34] LINO M, GARCIA-MARTIN R, MUÑOZ V R, et al. Multi-step regulation of microRNA expression and secretion into small extracellular vesicles by insulin [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(7): 114491.
- [35] MOCANU V, TIMOFTE D, OBOROCEANU T, et al. Associa-

- tion of ghrelin receptor and inflammation in peri-atrial adipose tissue from obese patients with postoperative atrial fibrillation [J]. *Acta Endocrinol*, 2020, 16(3): 298-302.
- [36] PAN Y, HUI X, 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): 834-49.
- [37] CAO M, ZHAO Y, CHEN T, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances [J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121739.
- [38] DABRAVOLSKI S A, SUKHORUKOV V N, GLANZ V Y, et al. Exosomes in atherosclerosis: role in the pathogenesis and targets for therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(15): 3106-21.
- [39] TANG Y, YANG L J, LIU H, et al. Exosomal miR-27b-3p secreted by visceral adipocytes contributes to endothelial inflammation and atherogenesis [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 111948.
- [40] QIU Y, CHEN A, YU R, et al. Insulin resistance increases TNBC aggressiveness and brain metastasis via adipocyte-derived exosomes [J]. *Mol Cancer Res*, 2025, 23(6): 567-78.
- [41] ZHANG H, FANG Y, GAO Y, et al. Brown adipose tissue-derived exosomes delay fertility decline in aging mice [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1180104.
- [42] WANG J, WU H, PENG Y, et al. Hypoxia adipose stem cell-derived exosomes promote high-quality healing of diabetic wound involves activation of PI3K/Akt pathways [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 1-13.
- [43] JASMER K J, GILMAN K E, MUÑOZ FORTI K, et al. Radiation-induced salivary gland dysfunction: mechanisms, therapeutics and future directions [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 4095.
- [44] GUO X, HUANG Z, WU F, et al. Exosomes of human adipose stem cells mitigate irradiation injury to salivary glands by inhibiting epithelial-mesenchymal transition through miR-199a-3p targeting Twist1 and regulating TGF β 1/Smad3 pathway [J]. *Theranostics*, 2025, 15(5): 1622-41.
- [45] PAN Y, LUO Y, HONG J, et al. Advances for the treatment of lower extremity arterial disease associated with diabetes mellitus [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 929718.
- [46] JIANG Y, HU J, CUI C, et al. Netrin1-enriched exosomes from genetically modified adscs as a novel treatment for diabetic limb ischemia [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2025, 14(2): e2403521.