

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

外泌体在糖尿病发生发展过程中的作用研究进展

卞欢, 王颖, 徐寒梅*

(江苏省合成多肽药物发现与评价工程研究中心, 江苏 南京 211198)

[摘要]近几十年来我国糖尿病患者人数迅猛增长, 尤其以2型糖尿病患者居多, 但其发病机制目前还不明确, 缺乏有效的治疗手段。研究发现外泌体携带多种蛋白质、核酸和脂质成分, 能够参与细胞间信息交流, 是糖尿病发生过程中的重要角色, 且具有一定的治疗和诊断作用。对外泌体与糖尿病的相关研究进行简要综述, 以期为临床提供参考。

[关键词]外泌体; 糖尿病; 发病机制; 治疗; 诊断

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 07-0527-08

Advances on Role of Exosomes in Pathogenesis and Progression of Diabetes Mellitus

BIAN Huan, WANG Ying, XU Hanmei

(Engineering Research Center of Synthetic Polypeptide Drug Discovery and Evaluation of Jiangsu Province, Nanjing 211198, China)

[Abstract] The number of diabetics in China, especially those of type 2 diabetes mellitus, has increased rapidly in decades. However, the pathogenesis of diabetes mellitus is still not clear, with still no effective method to treat the disease. Studies found that exosomes play an important role of carrying a variety of proteins, nucleic acids and lipids and participating in cell-cell communication, with some therapeutic and diagnostic function. This review briefly summarizes the roles of exosomes in diabetes mellitus so as to provide references for their clinical application.

[Key words] exosomes; diabetes mellitus; pathogenesis; treatment; diagnosis

外泌体(exosomes)是一种直径30~100 nm的囊泡样小体, 由细胞多囊泡体与细胞膜融合时释放, 广泛存在于细胞内和血浆、唾液、尿液、脑脊液、羊水和母乳等体液中^[1-2]。外泌体具有脂质双分子层结构, 携带多种特异性和非特异性蛋白质、磷脂酸等, 以及mRNA、miRNA、lncRNA、siRNA、mtDNA等不同核酸成分, 使这些在细胞外液中易失活或降解的组分在体内循环, 安全转移至邻近和远端的靶细胞^[3]。研究表明: 外泌体可以介导细胞间信息交流, 这种交流主要通过直接作用于表面信号分子、膜融合后RNAs的胞内调节以及生物活性成分的胞外释

放, 具有调控细胞凋亡、产生细胞因子以及调节免疫等諸多功能^[1]。目前已发现外泌体在癌症^[4]、感染^[5]、妊娠并发症^[6]、自身免疫性疾病和代谢性疾病^[6]等多种人类疾病中均发挥重要作用。

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 包括1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、妊娠期糖尿病, 以及内分泌疾病和病毒感染等引起的其他特殊类型糖尿病。随着人口老龄化和生活方式的改变, 我国糖尿病患病率从1980年的0.67%飙升至2013年的10.4%, 截至2017年, 我国糖尿病患者数量已达到1.144亿, 人数居全球首位^[7]。研究发现, 产生胰岛素的胰岛β细胞与胰岛素敏感组织如大脑、肝脏、脂肪和肌肉等分泌的外泌体能够转移至其他代谢器官、免疫细胞以及内皮细胞中, 可维持葡萄糖稳态或加重胰岛素抵抗(见图1)^[8-9]。

接受日期: 2019-01-15

***通讯作者:** 徐寒梅, 教授;

研究方向: 多肽类药物研究与开发;

Tel: 025-86185437; **E-mail:** 13913925346@126.com

本文就胰岛 β 细胞、脂肪组织、肌肉组织、干细胞和血液等来源外泌体对糖尿病发病机制、诊断和治疗等方面的影响作一综述。

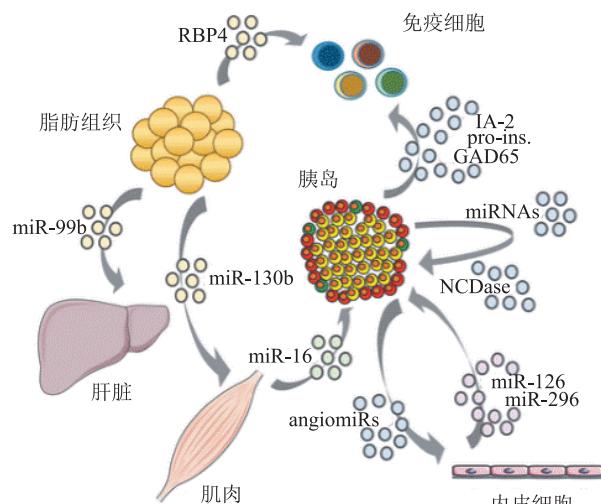


图 1 糖尿病发生发展过程中外泌体参与细胞组织间通讯的示意图

Figure 1 Schematic diagram of exosomes participating in intercellular communication in the pathogenesis and progression of diabetes mellitus

1 胰岛 β 细胞来源外泌体

胰腺 β 细胞来源外泌体中富含大量 miRNA, 可以广泛调节胰腺 β 细胞稳态关键基因, 是调节细胞间通信和血糖水平的新介质^[10]。Zhang 等^[11]研究发现, 原代小鼠胰岛细胞和胰岛细胞系 MIN6 在高葡萄糖、高 KCl、高精氨酸和高游离脂肪酸等不同的胰岛素分泌刺激条件下, 会产生携带不同 miRNA 的外泌体。生理状态下, 高水平的血糖会刺激胰岛分泌特异性 miRNA, 如 miR-375 和 miR-223。miR-375 在胰腺中特异性表达, 可调节参与激素分泌的基因表达以及响应胰岛素抵抗的 β 细胞群增殖^[12-13], 并可通过外泌体转运至其他组织或器官中; miR-223 可以促进骨骼肌和肝组织中的葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 表达, 改善葡萄糖摄取。Guay 等^[14]研究显示, 胰岛 β 细胞在加入干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 等促炎细胞因子培养之后, 产生的外泌体 miRNA

水平转移至邻近 β 细胞, 诱导了细胞凋亡, 最终导致 T1DM 的进展。除了调节对 β 细胞应激的生理和病理反应, β 细胞来源外泌体还能与免疫细胞相互作用, 在糖尿病发展期间激活或增加 β 细胞炎症和破坏自身免疫过程。T1DM 往往伴随着内质网 (ER) 应激现象, 细胞因子诱导的 ER 应激可促进胰腺 β 细胞外泌体的分泌, 外泌体中携带谷氨酸脱羧酶 65 (GAD65)、蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (IA-2) 和胰岛素原 (proinsulin) 等自身抗原, 同时可诱导免疫刺激伴侣蛋白钙网蛋白、Gp96 和 ORP150 的释放, 这种携带自身抗原和促炎信号组合的胰岛 β 细胞来源外泌体被树突状细胞 (DC) 吞噬后, 会激活抗原呈递功能并活化 T 细胞, 从而启动 T1DM 自身免疫反应^[15-16]。人类胰岛 β 细胞来源外泌体还能够将血管内皮生长因子 (VEGF) A 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 等的 mRNA 运送到胰岛内皮细胞中以传递信号, 从而促进内皮细胞活化和血管生成, 同时还有一类被称为“angomiRs”的 miRNA, 包括 miR-27b、miR-126、miR-130 和 miR-296, 它们同样能够在内皮细胞中通过激活 VEGF 等生长因子的信号转导, 从而在新血管生成过程中发挥作用^[17]。

2 脂肪组织来源外泌体

肥胖与 T2DM 有着密切关系, 肥胖会导致体内产生炎性环境, 诱发胰岛素抵抗^[18], 脂肪组织是肥胖状态下循环 miRNA 的主要来源^[19-20], 这些循环 miRNA 由外泌体转运并作用于全身, 因此脂肪组织来源的外泌体可以作为近端和远端组织中新陈代谢的调节剂, 提供了细胞间通信的新机制。研究发现, 肥胖个体脂肪组织中的外泌体可以通过 Toll 样受体 4 (TLR4) 依赖性方式诱导巨噬细胞活化, 促进炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的分泌, 增强巨噬细胞向脂肪组织和肝脏的迁移, 并促进胰岛素抵抗的发展^[21-22]。同时脂肪组织也能分泌脂肪组织巨噬细胞来源外泌体 (ATM-Exos), 肥胖小鼠 ATM-Exos 作用于正常小鼠时会引起葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗, 相反从正常小鼠获得的 ATM-Exos 作用于肥胖小鼠时能改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[23]。Yu 等^[24]发现, 脂肪细胞外泌体可通过 miR-27a 介导抑制过

氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ) 及其下游基因 *Glut4* 和胰岛素受体底物 (Irs-1)，在骨骼肌细胞中积累并破坏胰岛素依赖性葡萄糖摄取，从而诱导骨骼肌胰岛素抵抗。脂肪干细胞是一种脂肪组织源性间充质干细胞，其外泌体可以上调炎症脂肪细胞的瘦素表达^[25]，同时将携带的活性信号转导子与转录活化子 3 (STAT3) 转移到巨噬细胞中，从而激活精氨酸酶 1 (Arg-1)，驱使 M2 巨噬细胞极化，诱导的 M2 巨噬细胞不仅高表达酪氨酸羟化酶和 IL-10，而且还可促进脂肪干细胞增殖和乳酸产生，从而响应高脂肪激发的白色脂肪棕色化，促进白色脂肪中的免疫和代谢稳态，为肥胖和糖尿病提供潜在的治疗手段^[26]。心血管疾病是 T2DM 常见且致命的并发症，患者动脉粥样硬化引起的心肌梗死、卒中、心源性猝死等是主要的死亡原因。Wang 等^[27] 对其发病机制进行研究发现，胰岛素抵抗脂肪细胞外泌体可通过 Shh 信号通路诱导滋养血管增生，增加斑块负荷，促进斑块易感性，最终导致动脉粥样硬化斑块破裂。对肥胖与非肥胖个体内脏脂肪外泌体进行检测发现，内脏脂肪外泌体中的 miRNA 作用于转化生长因子 β (TGF- β) 和 Wnt/ β -catenin 信号通路，而这 2 种信号通路对纤维化疾病的发生、发展具有重要影响，包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心肌纤维化、视网膜纤维增生等^[28]。

3 肌肉组织来源外泌体

流行病学研究显示，耐力运动可以诱导骨骼肌释放富含多肽和核酸的外泌体进入循环系统并作用于全身，缓解包括 T2DM 在内多种代谢性疾病的影响，并且外泌体含量会随着耐力运动强度的上升而增加^[6]。研究发现，在肌肉生成过程中，C2C12 成肌细胞外泌体 miRNA 参与肌细胞分化的重要信号传导途径 (如 Wnt 等)；而肌管外泌体可将 miRNA 和 siRNA 转移到成肌细胞中，沉默成肌细胞去乙酰化酶 1 (Sirt1) 基因并促进其分化，成肌细胞和肌管外泌体相互作用，从而调节骨骼肌代谢动态平衡^[29]。脂质组学分析显示，经棕榈酸酯处理的 C2C12 细胞能够产生富含棕榈酸酯的外泌体，该外泌体通过向其他正常肌细胞转移这种有害的脂质

成分，诱导成肌细胞增殖并参与细胞周期调节和肌肉分化基因的表达，通过“旁分泌样”信号改变肌肉动态平衡，并通过骨骼肌外泌体将特定信号转移至关键代谢组织^[30]。除了骨骼肌，心肌组织也在糖尿病中起着重要作用，糖尿病患者往往会出现心脏血管生成不足、功能损伤的现象，Wang 等^[31] 发现，2 型糖尿病 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠心肌细胞外泌体 miR-320 过表达，该外泌体转移至心脏内皮细胞后，miR-320 功能性下调其靶基因胰岛素样生长因子 1 (Igf-1)、热休克蛋白 20 (Hsp20) 和人红细胞增多症病毒致癌基因同源体 2 (Ets2)，抑制心脏内皮细胞增殖、迁移和管腔样结构形成，从而抗血管生成。另外，该团队还发现了心肌细胞外泌体含有低水平的 HSP20，可导致小鼠心脏功能障碍、心脏肥大、心肌细胞凋亡和纤维化，引发心脏不良重构^[32]。因此，心肌细胞 miR-320 和 HSP20 改造外泌体有望成为潜在的新型糖尿病心肌病治疗剂。

4 干细胞来源外泌体

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞，目前 I/II 期临床试验中已有通过移植人胚胎干细胞来源的胰腺内胚层细胞治疗 T1DM，成功定向分化并产生了功能性胰岛样结构，随后进一步成熟生长为能够响应葡萄糖和胰岛素变化的 β 细胞；临幊上还采用脐带间充质干细胞 (MSC) 用于 T2DM 治疗，其能够显著降低血糖和糖化血红蛋白水平，减少全身炎症和 T 淋巴细胞数^[33]。但干细胞疗法存在一些挑战，如供体匹配情况、低产量和血栓形成等不良作用，所以干细胞来源外泌体治疗仅是可能的发展方向^[34]。目前已发现干细胞来源外泌体可用于修复或预防糖尿病并发症造成的损伤，其免疫调节和修复特性可以保护甚至恢复早期 T1DM 患者的原始胰岛免受自身免疫破坏，并且可能抑制胰岛移植的排斥反应^[35]。MSC 是干细胞家族的重要成员，在体外或体内适当诱导条件下，可分化为骨、软骨、脂肪、肌肉、内皮、神经、肝、心肌等多种组织细胞，是目前临幊上使用最多的干细胞，人 MSC 分泌的外泌体可以通过多种渠道在 T2DM 中发挥作用 (见图 2)^[36]。

因在体内毒性较低且稳定性较好, 具有组织特异性归巢能力, 干细胞来源外泌体逐渐被视为可替代脂质体的新型药物递送载体, 可以被用于治疗剂的体内和体外包载, 且干细胞的永生化不会影响外泌体产生的数量或质量, 从而能够实现稳定的外泌体工程生产^[37]。

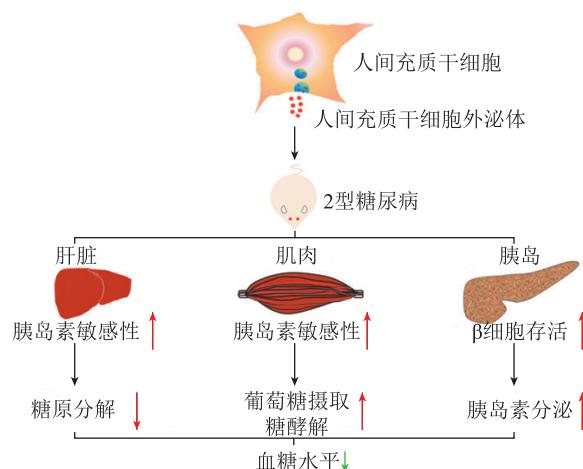


图2 人间充质干细胞来源外泌体对2型糖尿病的作用示意图

Figure 2 Schematic diagram of effects of human mesenchymal stem cell exosomes on type 2 diabetes mellitus

4.1 骨髓间充质干细胞来源外泌体

骨髓间充质干细胞 (BMSC) 是目前干细胞治疗的首选, 被广泛用于神经和组织修复等多种疾病适应证。临幊上已经证实, BMSC 可以促进内源性中枢神经系统修复^[34]。Cui 等^[38]进一步研究了 BMSC 来源外泌体的神经修复效果, 结果发现, 其通过 miR-145/三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1)/人胰岛素样生长因子 1 受体 (IGFR1) 通路增加血管和神经白质重塑, 对 T1DM 病人中大鼠的神经损伤有很好的修复作用。Nakano 等^[39]发现, BMSC 来源外泌体还可以通过修复海马 CA1 区域中损伤的神经元和星形胶质细胞来改善链脲佐菌素 (STZ) 糖尿病小鼠的认知障碍和细胞超微结构异常, 是治疗糖尿病患者痴呆的潜在方法。另外, BMSC 来源外泌体还有助于改善糖尿病肾病, 通过调节细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、TGF- β 1 和紧密连接蛋白 1 (ZO-1) 的表达, 抑制骨髓来源 DC 过度渗入肾脏, 抑制肾小管间质中的纤维化, 并在肾小管

上皮细胞中发挥抗凋亡作用^[40]。此外, BMSC 外泌体在与外周血单个核细胞 (PBMC) 共培养时, 可以通过抑制 PBMC 增殖以及增强 Treg 细胞功能来抑制免疫反应, 注射这种外泌体能够促进胰岛功能和抑制免疫排斥, 显著改善胰岛移植情况^[41]。

4.2 胰岛间充质干细胞来源外泌体

已有报道表明: 胰岛素瘤细胞来源外泌体能够刺激 T1DM 模型非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠的自身免疫应答^[42]。Rahman 等^[43]基于这一现象进一步研究了初级胰岛细胞是否可以产生外泌体, 通过分离 NOD 小鼠胰岛进行体外培养发现, 培养的胰岛能够产生一种快速复制、具有成纤维细胞样的胰岛间充质干细胞 (iMSC), 这些 iMSC 释放具有高度免疫刺激性的外泌体, 可激活小鼠内源性自身反应性 B 细胞和 T 细胞, 促进 T 细胞的扩增转移并加速效应 T 细胞介导的胰岛破坏。另有研究发现, iMSC 位于前驱糖尿病正常胰岛的周边, 但当淋巴细胞发生浸润时就会逐渐渗透到 β 细胞区域, 释放携带自身抗原的外泌体, 从而诱发自身免疫, 作用于 DC 和 B 细胞, 激活 T 细胞和巨噬细胞, 进而引发 β 细胞损伤^[44]。iMSC 来源外泌体中含有内源性逆转录病毒 (ERV)、囊膜糖蛋白 (Env) 和核衣壳蛋白 (Gag) 抗原, 异常或过量释放会诱导自体反应性 T 细胞产生 IFN- γ , 激活先天性和适应性免疫, 触发组织特异性炎症和自身免疫应答, 加速效应 T 细胞介导的胰岛破坏^[45]。

4.3 脐带间充质干细胞来源外泌体

临幊上移植人脐带间充质干细胞 (hucMSC) 的 T2DM 患者显示出相对稳定的血糖水平, 一些患者在治疗 25~43 个月后不再依赖于胰岛素。Sun 等^[36]研究发现, hucMSC 来源外泌体可以通过促进肌肉中 GLUT4 的表达和膜转运以及依赖于胰岛素的肝糖原储存来恢复 T2DM 患者的葡萄糖稳态, 抑制 STZ 诱导的 β 细胞凋亡, 缓解 T2DM 患者的胰岛素分泌功能障碍。糖尿病心肌病是糖尿病患者死亡的重要原因之一, 研究显示 hucMSC 来源外泌体具有降低糖尿病小鼠血糖和血脂以及改善心脏功能的作用; 外泌体中富含 miR-22 和 miR-24, 在心肌缺氧复氧的条件下能够减少心肌细胞凋亡, miR-22 通过下调窖

蛋白3 (Cav-3) 表达, 进而恢复 eNOS 活性和 NO 产生, 对缺血再灌注损伤心肌发挥保护作用, miR-24 则可以调节糖尿病心肌纤维化^[46-47]。

4.4 内皮祖细胞来源外泌体

糖尿病状态下内皮祖细胞 (EPC) 会在 1 周内迅速从凋亡转变为坏死状态, 迁移能力明显受损, 可塑性降低并伴随趋化因子 2 (CXCL2) 引起的细胞骨架紊乱, 四次跨膜超家族膜蛋白 63 (CD63)、ALG-2 相互作用蛋白 X (Alix) 和 Ras 相关蛋白 (Rab27a) 基因下调, 从而导致外泌体分泌数量大幅减少^[48]。研究发现, EPC 来源外泌体激活 ERK1/2 信号通路, 可以通过旁分泌刺激血管生成相关分子 VEGFA 和 eNOS 等的表达, 增强血管内皮细胞的增殖、迁移和血管形成, 加速皮肤伤口愈合^[49-50]。此外, EPC 来源外泌体还可以减少 C 反应蛋白 (CRP) 和 IL-8 的表达, 抑制 T2DM 动脉粥样硬化小鼠血管内皮细胞的炎症反应, 同时减少活性氧簇 (ROS), 降低丙二醛 (MDA) 的表达, 抑制血管内皮细胞的氧化应激, 对 T2DM 动脉粥样硬化有一定的治疗效果^[51]。

4.5 其他干细胞来源外泌体

除了上述常见的干细胞, 研究人员还发现一些特殊的干细胞同样在糖尿病中发挥作用。人循环纤维细胞是一类 MSC, 其外泌体富含 HSP90 α 和 STAT3, 能够活化真皮成纤维细胞, 诱导角质形成细胞的迁移和增殖, 加速糖尿病小鼠体内的伤口闭合, 可以被用于治疗糖尿病溃疡^[52]。尿源性干细胞 (USC) 来源外泌体高表达恶性脑肿瘤缺失蛋白 1 (DMBT1), 这种蛋白能够介导内皮细胞血管生成, 同样能够加速糖尿病小鼠创面愈合和皮肤再生^[53]。

5 血液来源外泌体

生物标志物对预测和诊断复杂多因素代谢性疾病如糖尿病具有极其重要的意义, 传统生物标志物如血浆代谢物和细胞因子等已不能可靠地监测疾病各个阶段, 外泌体在机体应激致病环境下可从多种组织和细胞分泌释放到血液循环中, 可反映代谢性疾病进程中体内功能失调状态^[54]。血清和血浆外泌体含有大量稳定的 miRNA, 可以作为诊断糖尿病

的潜在生物标志物^[55]。前驱糖尿病早期阶段, 血清外泌体水平和外泌体诱导的 IFN- γ 产生与疾病进展呈正相关, 可以用于预测糖尿病的进展情况^[43]。在炎症因子作用下, 新发 T1DM 患儿的血清外泌体中 miR-21-5p 水平急剧上升, 从而加速 β 细胞凋亡, 这一现象出现在 T1DM 患者 β 细胞功能严重丧失之前, 所以血清外泌体 miR-21-5p 可能是潜在的 T1DM 检测标志物^[56]。胰腺移植对传统治疗无效的 T1DM 患者来说是最佳治疗方法, 但也存在较高的排异反应风险, 所以监测免疫排斥非常重要。Vallabhajosyula 等^[57] 在对胰腺移植患者长达 5 年的随访期内发现, 受体血浆能够准确表征供体胰岛 β 细胞特异性外泌体含量及其 miRNA 与蛋白质组学的变化, 这为移植胰腺提供了非侵入性生物标志物。

除了作为生物标志物, 血液来源外泌体还与糖尿病的发病过程有一定的联系。脂联素能够调节糖脂平衡, 与 T2DM 关系密切, Santovito 等^[58] 通过对糖尿病患者和健康人循环外泌体 miRNA 表达谱分析发现, 脂联素家族 miRNA let-7a 和 let-7f 表达显著下调, 而接受降糖治疗后血糖显著改善的患者会出现循环 let-7a 和 let-7f 水平大幅增加的现象。PPAR γ 是一种调节代谢相关基因转录的核受体, 同样在糖尿病信号通路中起着重要作用。Looze 等^[59] 发现, PPAR γ 存在于血浆来源外泌体中, 这为核受体的旁分泌转移提供了一种潜在的新途径。另有研究发现, 健康人外周血单核细胞中 CD34 $^{+}$ 细胞亚群会分泌含有 angiomiR-126 的外泌体, 并作用于内皮细胞, 从而促进血管生成, 而这一过程在糖尿病患者体内被减弱, 这也是糖尿病患者心血管修复功能受损的原因之一^[60]。

6 结语

综上所述, 越来越多的证据表明: 外泌体通过将不同分子递送至邻近和偏远组织, 在组织特异性和全身代谢的调节中发挥重要作用^[61]。虽然人们对外泌体与多种疾病的关系已经进行了充分研究, 但人们对外泌体与糖尿病的关系仍然了解甚少。目前的研究多认为, 胰岛 β 细胞和 BMSC、iMSC、hucMSC、EPC 等多种干细胞来源的外泌体可以调

节 β 细胞信号传导, 而脂肪组织、肌肉组织等产生的外泌体可以转移特定的蛋白和核酸到多种胰岛素敏感外周组织, 从而调节全身糖脂平衡和炎症环境, 在糖尿病发病过程中起着重要作用。另一方面, 血液中的循环外泌体可以作为一种无创液体活检生物标志物, 用于更加高效精确的早期糖尿病诊断以及预后评估指标。

外泌体相较于细胞体积小, 更不容易被机体摄取清除, 可以携带其来源细胞的相关成分, 安全地

到达靶点发挥作用, 作为细胞治疗的延伸, 在糖尿病治疗中发挥作用^[62]。与此同时, 外泌体临床应用也和细胞治疗一样要经历长期安全性的考验。外泌体内容物不是固定的, 与细胞来源、状态活力和培养环境直接相关, 所以还需要对稳定规模化外泌体生产进行深入研究。尽管现在外泌体在糖尿病中的研究还处于起步阶段, 但随着理论和技术不断成熟, 外泌体必将在糖尿病领域展现出巨大潜力。

【参考文献】

- [1] McKelvey K J, Powell K L, Ashton A W, et al. Exosomes: mechanisms of uptake[J/OL]. *J Circ Biomark*, 2015, 4: 7[2019-01-15]. <https://journals.sagepub.com/doi/10.5772/61186>.
- [2] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579.
- [3] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genom Proteom Bioinf*, 2015, 13(1): 17-24.
- [4] Hewson C, Morris K V. Form and function of exosome-associated long non-coding RNAs in cancer[J/OL]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 394: 41-56[2019-01-15]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2015_486.
- [5] Kumar L, Verma S, Vaidya B, et al. Exosomes: natural carriers for siRNA delivery[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(31): 4556-4565.
- [6] Safdar A, Saleem A, Tarnopolsky M A. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(9): 504-517.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 糖尿病防治指南 2017 年版 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [8] Kahn S E, Hull R L, Utzschneider K M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-846.
- [9] Guay C, Regazzi R. Exosomes as new players in metabolic organ cross-talk[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(Suppl 1): 137-146.
- [10] Salem E S B, Fan G C. Pathological effects of exosomes in mediating diabetic cardiomyopathy[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 113-138[2019-01-15]. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-4397-0_8.
- [11] Zhang A, Li D, Liu Y, et al. Islet β cell: an endocrine cell secreting miRNAs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1648-1654.
- [12] Poy M N, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion[J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 226-230.
- [13] Poy M N, Haussler J, Trajkovski M, et al. miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(14): 5813-5818.
- [14] Guay C, Menoud V, Rome S, et al. Horizontal transfer of exosomal microRNAs transduce apoptotic signals between pancreatic beta-cells[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13: 17[2019-01-15]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12964-015-0097-7>.
- [15] Lakhter A J, Sims E K. Minireview: emerging roles for extracellular vesicles in diabetes and related metabolic disorders[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(11): 1535-1548.
- [16] Cianciaruso C, Phelps E A, Pasquier M, et al. Primary human and rat β -cells release the intracellular autoantigens GAD65, IA-2 and proinsulin in exosomes together with cytokine-induced enhancers of immunity[J]. *Diabetes*, 2016, 66(2): 460-473.
- [17] Figliolini F, Cantaluppi V, De L M, et al. Isolation, characterization and potential role in beta cell-endothelium cross-talk of extracellular vesicles released from human pancreatic islets[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102521[2019-01-15]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102521>.
- [18] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(1): 4-7.
- [19] Zhang Y, Yu M, Tian W. Physiological and pathological impact of exosomes of adipose tissue[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(1): 3-13.
- [20] Hevener A L, He W, Barak Y, et al. Muscle-specific *Pparg* deletion causes insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2003, 9(12): 1491-1497.
- [21] Thomou T, Mori M A, Dreyfuss J M, et al. Adipose-derived

- circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642): 450-455.
- [22] Deng Z B. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2498-2505.
- [23] Ying W, 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.
- [24] 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.
- [25] 赵一婷. 脂肪间充质干细胞及其外泌体对炎症状态脂肪细胞及2型糖尿病大鼠的作用及机制[D/OL]. 北京: 北京协和医学院, 2017[2019-01-15]. <http://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10023-1017224981.htm>.
- [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 tissues[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247.
- [27] 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/OL]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 181-187[2019-01-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527318301141>. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.028.
- [28] 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): 447-454.
- [29] Forterre A, Jalabert A, Chikh K, et al. Myotube-derived exosomal miRNAs downregulate Sirtuin1 in myoblasts during muscle cell differentiation[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(1): 78-89.
- [30] Aswad H, Forterre A, Wiklander O P B, et al. Exosomes participate in the alteration of muscle homeostasis during lipid-induced insulin resistance in mice[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10): 2155-2164.
- [31] Wang X, Huang W, Liu G, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells[J/OL]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 139-150[2019-01-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282814001540>. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.001.
- [32] Wang X, Gu H, Wei H, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3111-3128.
- [33] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1): 11-22.
- [34] Venkat P, Chopp M, Chen J. Cell-based and exosome therapy in diabetic stroke[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(6): 451-455.
- [35] Newton W, Kim J, Luo J, et al. Stem cell derived exosomes: a novel vector for tissue repair and diabetic therapy[J/OL]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 59(4): R155-R165[2019-01-15]. <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/59/4/JME-17-0080.xml>. Doi: 10.1530/JME-17-0080.
- [36] Sun Y, Shi H, Yin S, et al. Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus through reversing peripheral insulin resistance and relieving β -cell destruction[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 7613-7628.
- [37] Lai R C, Yeo R W, Tan K H, et al. Exosomes for drug delivery — a novel application for the mesenchymal stem cell[J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 543-551.
- [38] Cui C, Ye X, Michael C, et al. miR-145 regulates diabetes-bone marrow stromal cell-induced neurorestorative effects in diabetes stroke rats[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(12): 1656-1667.
- [39] Nakano M, Nagaishi K, Konari N, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetes-induced cognitive impairment by exosome transfer into damaged neurons and astrocytes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24805[2019-01-15]. <https://www.nature.com/articles/srep24805>. Doi: 10.1038/srep24805.
- [40] Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34842[2019-01-15]. <https://europepmc.org/articles/PMC5056395>. Doi: 10.1038/srep34842.
- [41] Di W, Yang P, Di L, et al. Mesenchymal stem cell and derived exosome as small RNA carrier and Immunomodulator to improve islet transplantation[J/OL]. *J Control Release*, 2016, 238: 166-175[2019-01-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916304904>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2016.07.044.
- [42] Bashiryan R, Sheng H, Regn D, et al. Insulinoma-released exosomes activate autoreactive marginal zone-like B cells that expand endogenously in prediabetic NOD mice[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 43(10): 2588-2597.
- [43] Rahman M J, Regn D, Bashiryan R, et al. Exosomes released by islet-derived mesenchymal stem cells trigger autoimmune responses in NOD mice[J]. *Diabetes*, 2014, 63(3): 1008-1020.
- [44] Lukic M L, Pejnovic N, Lukic A. New insight into early events in type 1 diabetes: role for islet stem cell exosomes[J]. *Diabetes*, 2014,

- 63(3): 835-837.
- [45] Dai Y D, Sheng H, Dias P, et al. Autoimmune responses to exosomes and candidate antigens contribute to type 1 diabetes in non-obese diabetic mice[J/OL]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(12): 130[2019-01-15]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-017-0962-4>. Doi: 10.1007/s11892-017-0962-4.
- [46] 李佳, 辛毅, 崔巍, 等. 脐带间充质干细胞外泌小体保护缺氧复氧损伤的心肌细胞[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(4): 577-583.
- [47] 黄然然, 辛毅, 林筝, 等. 脐带间充质干细胞源外泌小体减轻糖屎病模型小鼠心肌纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 9-14.
- [48] Hassanpour M, Cheraghi O, Brazvan B, et al. Chronic exposure of human endothelial progenitor cells to diabetic condition abolished the regulated kinetics activity of exosomes[J]. *Iran J Pharm Res*, 2018, 17(3): 1068-1080.
- [49] Zhang J Y, Chen C Y, Hu B, et al. Exosomes derived from human endothelial progenitor cells accelerate cutaneous wound healing by promoting angiogenesis through Erk1/2 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(12): 1472-1487.
- [50] Li X, Jiang C, Zhao J. Human endothelial progenitor cells-derived exosomes accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats by promoting endothelial function[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(6): 986-992.
- [51] 尹倩倩. 内皮祖细胞外泌体对2型糖尿病动脉粥样硬化小鼠血管内皮细胞炎症反应和氧化应激的调节作用[D/OL]. 合肥: 安徽医科大学, 2017[2019-01-15]. <http://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10366-1017108841.htm>.
- [52] Geiger A, Walker A, Nissen E. Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2): 303-309.
- [53] Chun-Yuan C, Shan-Shan R, Lu R, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(6): 1607-1623.
- [54] Müller G. Microvesicles/exosomes as potential novel biomarkers of metabolic diseases[J/OL]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, 5: 247-282[2019-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3422911/>. Doi: 10.2147/DMSO.S32923.
- [55] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997-1006.
- [56] Lakhter A J, Pratt R E, Moore R E, et al. Beta cell extracellular vesicle miR-21-5p cargo is increased in response to inflammatory cytokines and serves as a biomarker of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(5): 1124-1134.
- [57] Vallabhajosyula P, Korutla L, Habertheuer A, et al. Tissue-specific exosome biomarkers for noninvasively monitoring immunologic rejection of transplanted tissue[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1375-1391.
- [58] Santovito D, De N V, Marcantonio P, et al. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: effect of glycemic control[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): E1681-5[2019-01-15]. <https://academic.oup.com/jcem/article/99/9/E1681/2537496>. Doi: 10.1210/jc.2013-3843.
- [59] Looze C, Yui D, Leung L, et al. Proteomic profiling of human plasma exosomes identifies PPAR γ as an exosome-associated protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3): 433-438.
- [60] Mocharla P, Briand S, Giannotti G, et al. Angiomir-126 expression and secretion from circulating CD34 $^{+}$ and CD14 $^{+}$ PBMCs: role for proangiogenic effects and alterations in type 2 diabetics[J]. *Blood*, 2013, 121(1): 226-236.
- [61] Lee M J, Park D H, Kang J H. Exosomes as the source of biomarkers of metabolic diseases[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 21(3): 119-125.
- [62] Freeman D W, Hooten N N, Eitan E, et al. Altered extracellular vesicle concentration, cargo and function in diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 2018, 67(11): 2377-2388.



[专家介绍]徐寒梅: 中国药科大学教授, 博士生导师, 江苏省合成多肽药物发现与评价工程研究中心主任, 国家药典委员会委员, 中组部“万人计划”入选者。多年从事多肽药物的研究, 带领团队自主设计合成了多个多肽药物、转让了4个1类多肽新药, 有2个已经进入临床研究。近5年在国内外发表学术论文80余篇, SCI论文35篇; 主编及参编论著各1部, 主编教材1部; 申请发明专利及软件著作权共35项(其中国际专利5项), 获得授权15项。近年来, 先后带领团队主持了: 国家自然科学基金, 国家“863”高科发展计划, 国家“十一五”、“十二五”、“十三五”重大新药创制科技重大专项多项, 江苏省校企合作前瞻性研究等项目。2014年获得江苏省医药科技奖一等奖(排名第一), 曾获得科技部创新创业人才、南京市领军人才、科技创业家等称号。