

脂肪组织外泌体与机体其他组织互作研究进展 *

吴佳韩¹ 江霖¹ 陈婷¹ 孙加节² 张永亮² 习欠云³ **

(1 广东省动物营养调控重点实验室 广州 510642 2 国家生猪种业工程技术中心 广州 510642)

(3 华南农业大学动物科学院 广州 510642)

摘要 脂肪作为机体内最大的分泌器官,可以通过释放激素、细胞因子等调节其他的组织器官。近年来研究发现,脂肪组织可以释放外泌体并通过体液循环传递信号至其他组织器官,调节其靶器官的生理功能,且针对不同的靶器官,外泌体会产生不同的作用效果。机体的稳态是各组织间相互作用的结果,外泌体的发现,为脂肪组织与其他组织互作提供了稳定的物质基础,但是,脂肪外泌体的作用依旧存在着许多未知效果。从脂肪组织外泌体的发现、鉴定,以及脂肪外泌体与肝脏、肌肉和其他组织器官的相互作用等方面进行综述,为脂肪外泌体的研究提供理论依据,以便更好地探索生命的奥秘。

关键词 脂肪组织 外泌体 信号传递

中图分类号 Q493.5

脂肪是机体的重要代谢组织,其主要的功能是储存和释放能量、保持机体温度、保护内脏器官,还可以发挥溶解营养素等基本生理功能^[1-2],是机体重要的组织器官。随着人们对脂肪组织生理功能的研究深入,发现脂肪细胞还具有内分泌的功能,可释放信号分子介导细胞-细胞和细胞-组织间的交流^[3],参与机体大部分组织的调节^[4],展现脂肪调节的多样性,影响靶组织的生理功能调节、损伤修复调节和免疫调节^[5-6]。近年来,随着研究人员对外泌体的功能探索,发现脂肪组织还具备分泌外泌体的功能,外泌体能够通过携带的核酸和蛋白质以及脂质物质与其他的靶细胞相互作用并调节靶细胞的功能^[7],Verweij 等^[8]证明脂肪干细胞衍生的外泌体可以通过直接影响肝脏、肌肉、脂肪细胞胰岛素信号转导,进而调节全身胰岛素和葡萄糖耐量。同时研究表明^[9-11],无论是在生理代谢稳态期间还是在代谢紊乱期间,外泌体介导的信息交流都起了重要作用。脂肪外泌体的发现,揭开了脂肪组织全新的生物体信息传递系统。

收稿日期:2019-08-10 修回日期:2019-10-11

* 国家自然科学基金(31872435)、广东省自然科学基金重点项目(2018B030311015)资助项目

**通讯作者,电子信箱:xqy0228@163.com

1 脂肪组织可产生外泌体

外泌体(exosomes)是大小为30~100nm,包含复制RNA和蛋白质的小膜泡^[12]。1983年Pan等^[13]发现羊未成熟红细胞可以分泌囊泡结构,1987年Johnstone等^[12]将其命名为外泌体(exosomes)。在发现初期,外泌体一直被认为是细胞碎片和多余的囊泡,将其当成是细胞产生的废物。直到2007年Valadi等^[14]研究发现,外泌体是可通过携带具有功能性的mRNA、non-coding RNA,调节其靶细胞生理功能的多功能囊泡。

近年的系列报道显示,机体中的组织都具备生成与释放外泌体的能力。其中,有学者报道脂肪组织^[6]、脂肪细胞^[15]、脂肪干细胞^[16]在体外培养条件下可分泌外泌体至上清液中。Katsuda等^[17]通过纳米颗粒跟踪系统分析发现,脂肪干细胞分泌的外泌体大小为150~200nm,这大于先前报道的外泌体的大小50~150nm^[14],但是可以检测到外泌体标记物CD63、CD81等,说明外泌体的大小可因细胞的类型而变化,也充分证实脂肪组织可以产生外泌体。并且在随后的研究中发现,脂肪细胞来源的外泌体中发现了Non-coding RNA,如调节脂肪生成的miR-122、miR-103、miR-146b、miR-148a等^[18]。另外,Thomou等^[19]通过特异性敲除

脂肪组织的 Dicer1 酶,证明了脂肪组织外泌体携带的 miRNA 是循环系统中 miRNA 的主要来源。此外,在脂肪组织分泌的外泌体中也发现了一些脂肪形成关键转录因子或细胞因子(如 PPAR- γ 、脂联素、瘦素、抵抗素等),这些因子在外周循环的含量随着脂肪细胞发育的时间增加而增加^[20]。

脂肪组织能产生外泌体并能将其释放至外周循环中,而外泌体作为信号分子的载体,具有介导组织间互相调节、相互作用的能力,脂肪分泌的外泌体具有许多潜在的未知功能。目前对于脂肪组织外泌体的研究尚不完全,近年的研究趋向于外泌体介导的脂肪组织与其他器官组织的信号传递。

2 脂肪组织外泌体对肝脏组织的调节作用

肝脏组织是脂肪和糖类代谢的主要场所,脂肪是能量储存的一种形式,肝脏与脂肪彼此紧密关联不仅影响自身的代谢,也影响整个动物机体的能量代谢与稳态。但目前对它们之间的相互作用了解的不多,为了更好地理解脂肪外泌体对肝脏的调节作用,Thomou 等^[19]通过构建脂肪特异性敲除 *ADicer* 基因小鼠结合荧光标记跟踪脂肪外泌体的方法,证实了脂肪组织分泌的外泌体可以通过血液循环机制被肝脏吸收。随后,在脂肪特异性敲除 *ADicer* 基因小鼠体内移植正常小鼠的棕色脂肪,发现敲除 *ADicer* 基因小鼠的血液循环外泌体中的 miRNA 得到恢复,并且调节肝脏分泌 FGF21 因子。得出脂肪外泌体是通过血液循环传递到其他组织器官,同时充分证实了脂肪通过外泌体中的 miRNA 传递信号至肝脏,并影响肝脏中 *FGF21* 基因的表达分泌。

随着研究的进展,发现脂肪组织来源的外泌体影响肝脏组织功能的许多方面,包括肝脏中脂肪合成、糖类运输,损伤修复等。例如,脂肪组织巨噬细胞(ATM)来源的外泌体可以通过 miR-155 和脂肪因子影响 *PPAR γ* 基因和 *GLUT4* 基因的表达^[21],进而调节肝脏组织的胰岛素抵抗能力、葡萄糖敏感性^[22];脂肪组织干细胞(ADSC)来源的外泌体通过 miR-181^[23]、lncRNA H19^[24]下调肝脏组织中 I 型胶原酶(collagen I)、波形蛋白(vimentin)、 α -SMA(alpha-SMA)和纤维连接蛋白的表达,维护损伤修复能力;棕色脂肪细胞(BAT)和白色脂肪细胞(WAT)来源的外泌体通过 miR-99b^[25]直接靶向肝脏细胞中 *FGF21* mRNA 3'UTR 端,导致减少肝脏组织产生和释放具有促进细胞组织吸收葡萄糖能力

的 FGF21 因子^[26],从而降低其他组织器官对血液循环中葡萄糖的摄取^[19]。由上可知,脂肪组织通过分泌外泌体对肝脏组织产生调节作用的方式,是肝脏进行正常生理代谢、功能调节的重要形式。但到目前为止,关于脂肪外泌体针对肝脏组织的作用调节方面的研究还有很多机制没有被挖掘,存在许多未知的领域。关于脂肪外泌体对肝脏生长发育过程的调节作用、脂肪外泌体在肝脏脂肪糖类过剩时的调节作用、脂肪外泌体在肝脏脂肪糖类代谢不足时的调节作用等方面存在的问题暂未有人了解。

3 脂肪组织外泌体对肌肉组织的调节作用

脂肪与肌肉的关系,往往与人类机体健康、畜禽肉品质联系在一起,一直都是人们关注的重点。脂肪组织作为动物机体的一个重要燃料储存库,为其他组织如骨骼肌提供能量。当机体在饥饿或者运动时,脂肪细胞通过释放游离脂肪酸用于保证肌肉细胞的能量供应,并维持外周游离脂肪酸的平衡^[27-28]。大量的实验已经证实脂肪组织和骨骼肌之间存在相互作用^[29-30]。但是对于脂肪细胞通过衍生外泌体的方式对骨骼肌细胞产生调节作用的分子机制尚不明确。Yu 等^[31]发现在肥胖体质的人群中,血液循环中的 miR-27a 相对于体质正常的人群高,根据 *FABP4* 是脂肪组织特异性分泌基因的特点^[32],通过双标的方法同时标记外泌体中的 *FABP4*、RNA,发现肥胖体质小鼠血清中的 miR-27a 是来自于脂肪组织释放的外泌体。在体外实验中,采用荧光标记的脂肪组织外泌体,处理并检测 C2C12 细胞中 *FABP4* 基因和 miR-27a 的含量,结果证明骨骼肌可以吸收脂肪来源的外泌体。此外,Kranendonk 等^[33]利用脂肪组织来源的外泌体含有特异表达的脂联素 14 (adiponectin) 的特点进行体外实验,同样证实了骨骼肌细胞可以吸收脂肪来源的外泌体。由此得出,骨骼肌细胞能够吸收脂肪组织释放的外泌体。

脂肪和肌肉之间有着许多的对话机制,由于它们都是来自中胚层,早在生命发生时就相互依存。随着机体的生长发育,两者之间的相互关系更为紧密。有报道表明,不同组织来源的脂肪能够异源性和动态性作用于骨骼肌^[34]。脂肪组织与骨骼肌肥胖相关的胰岛素抵抗的发病机制有关^[35]。然而此前的许多研究都集中在脂肪来源的脂肪细胞因子和骨骼肌之间的调节^[33, 36-37],忽略了外泌体功能的必要性。而最近研究发现,脂肪组织产生的外泌体可影响骨骼肌细胞的胰

岛素信号的转导、细胞增殖分化、糖类运输等。Yu^[31]的研究报道指出,在肥胖的前提条件下脂肪组织可以通过利用衍生外泌体中的 miR-27a 抑制骨骼肌中 *PPAR γ* 基因的表达^[27],进而影响骨骼肌中的胰岛素信号转导;Ying 等^[22]的研究发现,脂肪组织中巨噬细胞(ATM)来源的外泌体中一系列的脂肪因子可以调节骨骼肌中的 *GLUT4* 基因的表达^[38]、AKT 磷酸化的水平^[39];Obata 等^[40]的研究发现,脂肪组织来源的外泌体中的脂联素(adiponectin)可以调节 C2C12 细胞的分化,也可以与 T-钙连蛋白协作(T-cadherin)调节骨骼肌释放外泌体等生理功能。另外,在机体肥胖程度不同的条件下,脂肪分泌的外泌体对肌肉组织产生截然不同的作用,在肥胖的状态下脂肪外泌体能够降低肌肉细胞的脂肪合成代谢^[27],而在正常情况下,脂肪外泌体能够加快肌肉细胞的糖类合成^[38]。可得出脂肪组织可以根据内环境的改变,选择分泌不同的外泌体作用靶细胞,而靶细胞也可以选择性的吸收不同的外泌体。这样的现象说明机体通过外泌体方式调节具有自主选择性,也增加了研究的复杂性。

4 脂肪外泌体与机体其他组织

据报道,现对脂肪组织外泌体作用的研究不仅在肝脏和肌肉方面(图 1),对脂肪组织外泌体作用于骨骼组织、皮肤组织、心血管等方面功能的探索也越来越多。

对于骨骼组织:Li 等^[41]在体外用 PKH-26 标记脂肪干细胞来源的外泌体(ADSC-EXO)与人骨髓来源的间充质干细胞(hBMSC)孵育 2h、24h、48h 和 72h。通过荧光显微镜分析,显示在孵育 2~48h 期间,外泌体逐渐被 hBMSC 吸收内化,然而在 72h,外泌体数量减少,这可能是由于宿主细胞代谢造成的。同时发现,脂肪组织外泌体具备诱导骨髓来源的间充质干细胞成骨分化的能力;Lu 等^[42]先用肿瘤坏死因子(TNF- α)处理脂肪干细胞 3 天后提取分离外泌体,发现 ADSC-EXO 中的 Wnt-3a 含量升高,再处理人来源成骨细胞(HOBs),发现可通过抑制 Wnt 信号通路增强 ASC-EXO 对成骨细胞增殖和成骨分化的影响。

对于皮肤组织:Choi 等^[43]通过免疫印迹和 FACS 分析显示可以对脂肪组织干细胞(ADSC)衍生的外泌体进行标记且跟踪,结果显示,ADSC 产生的外泌体可进入真皮纤维细胞(HDF),并且通过外泌体携带的 miRNA 抑制衰老相关基因的表达,包括 *NPM1*、

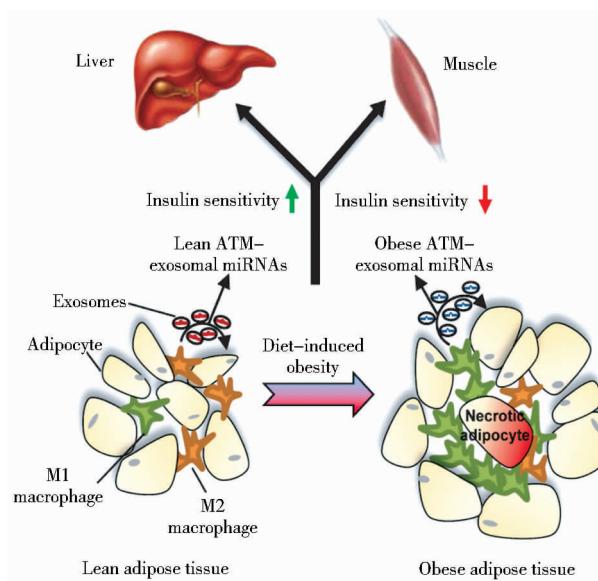


图 1 脂肪外泌体与肝脏、肌肉的作用关系^[22]

Fig. 1 The relationship between adipose exosomes and liver/muscle

PDCD4、*CCL5* 和 *NUP62* 基因,从而有助于通过刺激真皮成纤维细胞的增殖来促进 HDF 的再生。另外,Ren 等^[44]发现来自脂肪干细胞的外泌体可以通过 AKT 和 ERK 信号通路促进皮肤伤口愈合。可以看出具有生长潜力的脂肪干细胞衍生的外泌体,对皮肤组织的影响是积极的,能够达到促进皮肤组织损伤修复、细胞再生的效果。

对于血管组织:Wang 等^[45]在产生胰岛素抵抗的机体中采用纳米颗粒跟踪分析(NAT)的方式,跟踪脂肪细胞衍生的外泌体,发现外泌体可以被人体脐静脉内皮细胞(HUVEC)、小鼠主动脉内皮细胞(MAECs)以及动脉粥样硬化斑块吸收,并且外泌体通过携带的 Sonic Hedgehog 调控靶细胞的 Shh/Gli1 信号通路,促进动脉血管和静脉血管的生成、软化动脉粥样硬化斑块。Bai 等^[46]通过脂肪干细胞衍生的外泌体处理人体脐静脉内皮细胞时发现,外泌体增加了血管的生成及分化。以上报道显示,脂肪外泌体具有促进血管生成,并且可以恢复动脉粥样硬化斑块软化的调节作用。

对于心脏组织:Cui 等^[47]在小鼠体内制造 I/R 损伤的心肌,再植入脂肪来源的外泌体,发现机体血清中的 CK-MB、LDH 和肌钙蛋白 I 的含量降低,这是因为外泌体激活了心肌细胞中的 Wnt / β -catenin 信号通路,减少细胞凋亡和增加细胞活力,缓解了心肌的 I/R 损伤。Luo 等^[48]则通过构建过表达 miR-126 的脂肪来源外泌

体,发现对大鼠的心肌梗死(AMI)具有治疗作用。

对于肾脏组织:Zhu 等^[49]发现,脂肪组织来源的外泌体可以治疗急性肾损伤(AKI)和慢性肾病(CKD),是因为外泌体可以上调肾脏发育重要的转录因子 Sox9 基因^[50]的表达,促进肾小管再生,也可抑制由 TGF-β 诱导损伤细胞向成纤维细胞的转变。脂肪来源的外泌体还可以作用于脑组织^[51]、脾脏组织^[52],以及脂肪组织中的白色脂肪、棕色脂肪^[53]等。

由上述报道可知,脂肪组织外泌体可以对骨骼、皮肤、血管以及其他组织的细胞增殖分化进行调节,甚至在病理条件下,脂肪外泌体具备调节靶组织器官恢复至正常的生理状态的能力,在执行功能方面显示出作用对象广泛性、调节效果多样性等特点。表明以释放外泌体的方式传递不同的功能性物质给靶组织或器官是脂肪组织调节其他组织器官功能的一种重要形式。

5 总结与展望

综上,脂肪组织产生的外泌体参与了机体中大多数生理活动的调节,因为本身多囊泡的稳定结构以及与生物膜类似的双层膜结构,外泌体被认为是介导组织间相互串联的重要载体。脂肪外泌体能够参与机体中大部分组织器官的调节,可以影响其他组织器官的生理代谢、损伤修复等方面。但是,脂肪组织释放的外泌体是否具有影响肝脏、肌肉组织中糖原合成、细胞氧化代谢等作用,暂未有人探究。同时,脂肪外泌体是否对生殖器官、胚胎发育等其他组织器官具有调节作用尚未有确切答案。另外,针对脂肪组织外泌体的研究,目前主要集中在外泌体中 miRNA 的作用,对于其他分子信号,如 circRNA、lncRNA 的研究较少,这些都值得进一步的探究。总而言之,脂肪组织外泌体是脂肪传递信号的重要介质,同时也存在许多未解之谜,加深对其的研究,能够了解机体中组织间基本的调节方式,将会是探索生命机体保持稳态机制的重要一步。

参考文献

- [1] Zorc M, Pleskovic R Z, Pleskovic A, et al. CRT-100. 81 inflammation in endocrine perivascular fat tissue and state of tunica media in atherosclerotic coronary arteries. *Jacc Cardiovascular Interventions*, 2018, 11(4): S23.
- [2] Nagy E, Jermendy A L, Merkely B, et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of Medical Science Ams*, 2017, 13(4): 864-874.
- [3] Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine*, 2014, 46(1): 8-15.
- [4] Bouchi R, Takeuchi T, Akihisa M, et al. High visceral fat with low subcutaneous fat accumulation as a determinant of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 2015, 14(1): 136.
- [5] Musselman L P, Khnlein R P. *Drosophila* as a model to study obesity and metabolic disease. *Journal of Experimental Biology*, 2018, 221(Suppl 1): jeb163881.
- [6] Deng Z B. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2498.
- [7] Li Z, Wang Y J, Xiao K, et al. Emerging role of exosomes in the joint diseases. *Cellular Physiology & Biochemistry*, 2018, 47(5): 2008-2017.
- [8] Verweij F J, Eijndhoven M A J V, Middeldorp J, et al. Analysis of viral microRNA exchange via exosomes *in vitro* and *in vivo*. *Methods in Molecular Biology*, 2013, 1024(5): 53-68.
- [9] Eldh M, Bagge R O, Lsser C, et al. MicroRNA in exosomes isolated directly from the liver circulation in patients with metastatic uveal melanoma. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 962.
- [10] Peng P, Yan Y, Keng S. Exosomes in the ascites of ovarian cancer patients: origin and effects on anti-tumor immunity. *Oncology Reports*, 2011, 25(3): 749-762.
- [11] Li X, Wang Y, Wang Q, et al. Exosomes in cancer: Small transporters with big functions. *Cancer Letters*, 2018, 435(18): 55-65.
- [12] Johnstone R M, Adam M, Hammond J R, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *Journal of Biological Chemistry*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [13] Pan B T, Johnstone R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor. *Cell*, 1983, 33(3): 967-978.
- [14] Valadi H, Ekstr M K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6): 654.
- [15] Ogawa R, Tanaka C, Sato M, et al. Adipocyte-derived microvesicles contain RNA that is transported into macrophages and might be secreted into blood circulation. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2010, 398(4): 723-729.
- [16] Lin R, Wang S, Zhao R C. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2013, 383(1-2): 13-20.

- [17] Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Scientific Reports*, 2013, 3(11): 11-27.
- [18] Momenheravi F, Bala S, Kodys K, et al. Exosomes derived from alcohol-treated hepatocytes horizontally transfer liver specific miRNA-122 and sensitize monocytes to LPS. *Sci Rep*, 2015, 5(2): 91-99.
- [19] Thomou T, Mori M A, Dreyfuss J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017, 542(7642): 450-455.
- [20] Phoonsawat W, Aoki-Yoshida A, Tsuruta T, et al. Adiponectin is partially associated with exosomes in mouse serum. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2014, 448(3): 261-266.
- [21] Gaudet A D, Fonken I K, Gushchina L V, et al. miR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity. *Scientific Reports*, 2016, 6(22): 862-876.
- [22] Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity. *Cell*, 2017, 171(2): 372.
- [23] Qu Y, Zhang Q, Cai X, et al. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2017, 21(10): 2491.
- [24] Jin Y P, Wang J Y, Li H C, et al. Extracellular vesicles secreted by human adipose-derived stem cells (hASCs) Improve survival rate of rats with acute liver failure by releasing lncRNA H19. *EBioMedicine*, 2018, 34:231-242.
- [25] Jing P, Zhao N, Ye M, et al. Protein arginine methyltransferase 5 promotes lung cancer metastasis via the epigenetic regulation of miR-99 family/FGFR3 signaling. *Cancer Letters*, 2018, 427(2018):38-48.
- [26] Al-Aqil F A, Monte M J, Peleteiro-Vigil A, et al. Interaction of glucocorticoids with FXR/FGF19/FGF21-mediated ileum-liver crosstalk. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2018, 1864(9):2927-2937.
- [27] Hevener A L, He W, Barak Y, et al. Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance. *Nature Medicine*, 2003, 9(12): 1491-1497.
- [28] Ali A T, Hochfeld W E, Myburgh R, et al. Adipocyte and adipogenesis. *European Journal of Cell Biology*, 2013, 92(6-7): 229.
- [29] Bleau C, Karelis A D, St-Pierre D H, et al. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes/metabolism Research & Reviews*, 2015, 31(6): 545-561.
- [30] Pierce J R, Maples J M, Hickner R C. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(12): 1131-1139.
- [31] Yu Y, Du H, Wei S, et al. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPAR γ . *Theranostics*, 2018, 8(8): 2171-2188.
- [32] Ferrante S C, Nadler E P, Pillai D K, et al. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease. *Pediatric Research*, 2015, 77(3): 447-454.
- [33] Kranendonk M E, Visseren F L, van Herwaarden J A, et al. Effect of extracellular vesicles of human adipose tissue on insulin signaling in liver and muscle cells. *Obesity*, 2014, 22(10): 2216-2223.
- [34] Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 α . *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 2018, 25(1): 17-24.
- [35] Indrakusuma I, Sell H, Eckel J. Novel Mediators of Adipose Tissue and Muscle Crosstalk. *Current Obesity Reports*, 2015, 4(4): 411-417.
- [36] Tkaddour A, Thomas A, Mardon J, et al. Potential of fluorescence spectroscopy to predict fatty acid composition of beef. *Meat Science*, 2016, 113(2016):124-131.
- [37] Meijer R I, Bakker W, Alta C L A F, et al. Perivascular adipose tissue control of insulin-induced vasoreactivity in muscle is impaired in db/db mice. *Diabetes*, 2013, 62(2): 590-598.
- [38] Poletto A C, Furuya D T, David-Silva A, et al. Oleic and linoleic fatty acids downregulate Slc2a4 / GLUT4 expression via NFKB and SREBP1 in skeletal muscle cells. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2015, 401(C): 65-72.
- [39] Porstmann T, Griffiths B, Chung Y L, et al. PKB [sol] | Akt induces transcription of enzymes involved in cholesterol and fatty acid biosynthesis via activation of SREBP. *Oncogene*, 2005, 24(43): 6465-6481.
- [40] Obata Y, Kita S, Koyama Y, et al. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release. *Jci Insight*, 2018, 3(8): 67-83.
- [41] Li W, Liu Y, Zhang P, et al. Tissue-engineered bone immobilized with human adipose stem cells-derived exosomes promotes bone regeneration. *Ac Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(6): 5240-5254.
- [42] Lu Z F, Chen Y J, Dunstan, et al. Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor-alpha preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(21): 1212-1220.

- [43] Choi E W, Seo M K, Woo E Y, et al. Exosomes from human adipose derived stem cells promote proliferation and migration of skin fibroblasts. *Experimental Dermatology*, 2017, 27 (10) : 1170-1172.
- [44] Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(47) : 64-82.
- [45] 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. *International Journal of Cardiology*, 2018, 265(28) : 181-187.
- [46] Bai Y, Han Y D, Yan X L, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulated by hydrogen peroxide enhanced skin flap recovery in ischemia-reperfusion injury. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2018, 500 (2) : 310-317.
- [47] Cui X, He Z, Liang Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells protect ischemic myocardium from ischemia/reperfusion injury via Wnt/β-catenin signaling pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70(4) : 225.
- [48] Luo Q, Guo D, Liu G, et al. Exosomes from MiR-126-overexpressing adscs are therapeutic in relieving acute myocardial ischaemic injury. *Cellular Physiology & Biochemistry*, 2017, 44 (6) : 2105-2116.
- [49] Zhu F, Shin O L S C L, Pei G, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells employed exosomes to attenuate AKI-CKD transition through tubular epithelial cell dependent Sox9 activation. *Oncotarget*, 2017, 8(41) : 70707-70726.
- [50] Yuki S, Aki T, Haruhiko A, et al. Sex⁺/Sox9⁺ progenitors contribute to the establishment of the junction between cartilage and tendon/ligament. *Development*, 2013, 140 (11) : 2280-2288.
- [51] Patel N A, Moss L D, Lee J Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 in exosomes drives regenerative function and modulates inflammation-linked networks following traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1) : 204.
- [52] Kim S H, Bianco N R, Shufesky W J, et al. Effective treatment of inflammatory disease models with exosomes derived from dendritic cells genetically modified to express IL-4. *Journal of Immunology*, 2007, 179(4) : 2242-2249.
- [53] Mori M A, Thomou T, Boucher J, et al. Altered miRNA processing disrupts brown/white adipocyte determination and associates with lipodystrophy. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(8) : 3339.

Research on the Interaction between Adipose Tissue Exosomes and Other Tissues

WU Jia-han¹ JIANG Lin¹ CHEN Ting¹ SUN Jia-jie² ZHANG Yong-liang² XI Qian-yun³

(1 Guangdong Provincial Key Laboratory of Animal Nutrition Control, Guangzhou 510642, China)

(2 National Engineering Research Center For Breeding Swine Industry, Guangzhou 510642, China)

(3 College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract Fat, as the largest secretory organ in the body, can regulate other tissues and organs by releasing hormones and cytokines. In recent years, studies have found that adipose tissue can release the form of exosomes, transmit signals to other tissues and organs through the circulation of body fluids, and regulate the physiological functions of its target organs, such as regulating liver fat deposition, muscle glycogen synthesis, angiogenesis, and damage repair. Such functions, for different target organs, exosomes will have different effects. The homeostasis of the body is the result of interactions between tissues, and the discovery of exosomes provides a stable material basis for the interaction of adipose tissue with other tissues, and the role of fat exosomes still has many unknown effects. The identification of adipose tissue exosomes and the interaction of adipose exosomes on the liver, muscle, and other tissues and organs from recent experimental reports were reviewed, provide a theoretical basis for the study of fat exosomes, and better explore the mysteries of life.

Key words Adipose tissue Exosomes Signal transmission