

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.09.1296

脂肪组织外泌体的功能和作用机制

杨丽洁, 宋赛赛, 汤妍*

(复旦大学基础医学院“代谢分子医学”教育部重点实验室, 上海 200032)

摘要 脂肪组织是人体内重要的能量代谢器官,通过储存和消耗能量,进而维持机体的产热和代谢稳态。同时,脂肪组织还可以作为一种分泌器官,分泌一系列脂肪因子:例如瘦蛋白和脂联素等,作用到自身组织和其他代谢组织器官中发挥功能。除了分泌脂肪因子,越来越多的研究集中于脂肪组织向细胞外分泌的囊泡,即外泌体,通过自分泌、旁分泌、内分泌的方式作用到全身组织器官中,维持细胞、组织间的信息交流。在这一过程中,非编码RNA 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、蛋白质、脂质等能被外泌体包裹,通过外泌体的形式在机体内循环运输到达靶细胞,调节靶细胞中目的基因转录和蛋白质修饰等,进而影响人体的生理和病理过程。最近的研究表明,棕色脂肪组织能分泌大量外泌体 miRNA,通过内分泌的方式运输到肝,调控肝的脂质代谢;白色脂肪组织能通过外泌体 miRNA,诱导胰岛素抵抗和肿瘤的发生;血管周围脂肪组织能通过外泌体 miRNA,调节血管的重塑。此外,脂肪组织也能通过 circRNA、lncRNA 以及蛋白质,调控肝组织、肌肉和血管等器官的功能。本文将围绕脂肪组织外泌体中不同内容物在代谢性疾病,例如糖尿病、心血管疾病和肿瘤中发挥的作用进行总结。同时,对外泌体中主要内容物非编码RNA的作用机制进行深入的探讨,以期深入了解脂肪组织外泌体在机体生命活动中不可或缺的作用。

关键词 脂肪组织;外泌体;非编码RNA;蛋白质

中图分类号 Q291

The Function and Mechanism of Exosomes Derived from Adipose Tissue

YANG Li-Jie, SONG Sai-Sai, TANG Yan*

(Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine, Ministry of Education, Fudan University Shanghai 200032, China)

Abstract Adipose tissue is an important energy metabolism organ in human body, which maintains heat production and metabolic homeostasis by storing and consuming energy. Meanwhile, it can also act as a secretion organ, secreting a series of adipokines, such as leptin and adiponectin, which plays a role in its own tissues and other metabolic organs. In addition to the secretion of adipokines, more and more studies have focused on the vesicles secreted by adipose tissue, that is, exosomes, which act on tissues and organs throughout the body through autocrine, paracrine and endocrine ways to maintain the crosstalk between organs. In this process, non-coding RNA—microRNA (miRNA), circular RNA (circRNA), long non-coding RNA (lncRNA), proteins, and lipids, etc, can be wrapped by exosomes and transported to target cells, regulating the transcription of target genes and protein modification, and affecting the physiological and pathological processes of the human body. Recent studies have shown that brown adipose tissue can secrete a large number of exosomal miRNA, which can be transported to the

收稿日期: 2020-06-09; 修回日期: 2020-08-11; 接受日期: 2020-08-11

国家自然科学基金(No. 31701254; No. 81970754)资助

* 通讯作者 Tel: 021-54237571; E-mail: yantang@fudan.edu.cn

Received: June 9, 2020; Revised: August 11, 2020; Accepted: August 11, 2020

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 31701254; No. 81970754)

* Corresponding author Tel: 021-54237571; E-mail: yantang@fudan.edu.cn

liver by endocrine and regulate lipid metabolism. White adipose tissue can induce insulin resistance and tumor development through exosomal miRNA. Perivascular adipose tissue can regulate vascular remodeling. In addition, adipose tissue can also regulate the functions of liver, muscle, blood vessels and other organs through circRNA, lncRNA and proteins. This review will summarize the role of different cargoes in adipose tissue exosomes in metabolic diseases such as diabetes, cardiovascular disease, and cancer, and further explore the mechanism of non-coding RNA in exosomes, in order to understand the indispensable role of adipose tissue exosomes in our life activities.

Key words adipose tissue; exosomes; non-coding RNA; protein

在生物体正常生理及病理状态下,外泌体都扮演着细胞—细胞间相互交流的角色,通过转运活性蛋白质、核酸(mRNA 及非编码 RNA)和脂质等,以协调细胞间的交流。生物体各组织器官都能合成并分泌外泌体。外泌体在生物体内广泛分布,例如血液、尿液和唾液等体液中,都可以检测到外泌体的存在^[1]。因而,不同组织器官分泌的外泌体在生命活动中发挥的功能,成为了科学家们的研究热点。脂肪组织在生命活动中,承担着维持能量平衡和代谢稳态的重要作用。更重要的是,在这一过程中,脂肪组织也可以分泌大量的外泌体^[2-6]。那么,脂肪组织分泌的外泌体发挥着什么样的作用呢?本文将主要介绍近年来报道的脂肪组织外泌体的功能及其作用机制,使之更加全面深入地认识脂肪组织,了解外泌体如何在体内发挥作用。

1 外泌体的合成、分泌与转运

外泌体是一种直径在 40~150 nm 之间的杯状囊泡,由脂质层包裹^[7]。在外泌体形成过程中,首先通过有限的膜结构向内凹陷,形成一个腔内囊泡体(intraluminal vesicles, ILVs),经历内体的成熟后,融合为多泡体(multivesicular bodies, MVBs)^[8]。多泡体与细胞膜进行融合,释放不同体积的囊泡到细胞外。这一过程依赖于核内分选复合物转运体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT) ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III,以及与其相关的空泡蛋白分选相关蛋白质复合物 VPS4 (vacuolar protein sorting-associated protein),又叫做依赖于 ESCRT 的内体分泌途径^[9,10](Fig. 1A)。当敲除 4 种 ESCRT 中发挥功能的亚基时,发现细胞内也存在一种 ESCRT 非依赖途径(Fig. 1B)。这一过程中涉及不同的蛋白质,例如跨膜蛋白质 tetraspanins (CD9、CD63、CD81、CD82 等)^[11]和神经酰胺^[12],对于外泌体内容物的分选和包装发挥着重要的作用。例如:CD81 能促进跨膜蛋白质配体进行囊泡内容物分选^[13];CD9 控制囊泡与膜的融合^[14];

同时,外泌体的产生也依赖于神经酰胺对不同内容物的分选,并促进富含神经酰胺的囊泡从内囊体膜中出芽^[15]。

外泌体的生物合成和释放受到不同分子的调节,例如 ESCRT 分子的组成,囊泡运输中的 GTP 分子开关 Rab GTPase,跨膜蛋白质 tetraspanins,以及胞内受体蛋白质等。同时,细胞外的代谢状态,例如内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、自噬、神经酰胺的代谢以及细胞间的钙流,也会影响外泌体的合成和分泌。这些研究表明,外泌体的合成受到机体生理和病理过程的调节。

2 脂肪组织外泌体的功能

脂肪组织不仅是一个代谢性器官,同时也是一个分泌器官,通过旁分泌和内分泌的方式参与调节多个器官的功能。肥胖状态下,脂肪细胞外泌体可以通过旁分泌的方式作用于脂肪组织中的免疫细胞,从而引起机体胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生^[5,16-18];脂肪细胞外泌体也可通过内分泌的方式影响泡沫细胞的形成和极化,导致动脉粥样硬化的发生^[19]。脂肪组织分泌外泌体的水平也受多种因素的影响。小鼠在受到寒冷刺激^[20]、发生肥胖^[21]以及外泌体内容物发生变化^[2]时,都可以引起脂肪组织外泌体分泌量的变化。本文将根据脂肪组织外泌体内容物的不同进行分类综述(见 Table 1)。

2.1 脂肪组织外泌体中 microRNA 的功能

MicroRNA (miRNA) 是一类短链非编码 RNA,包含大约 22 nt。作为一种转录后的调节因子,调节细胞中蛋白质编码基因,在发育、疾病、分化等不同生物过程中都发挥着十分重要的调节作用^[22]。越来越多的研究也指出,脂肪组织分泌的外泌体可以携带大量的 miRNA 在自身以及远距离的其他组织,例如肝组织等中发挥作用,调节整体的葡萄糖代谢等。

棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)可以分泌大量的外泌体 miRNA,通过内分泌的方式运

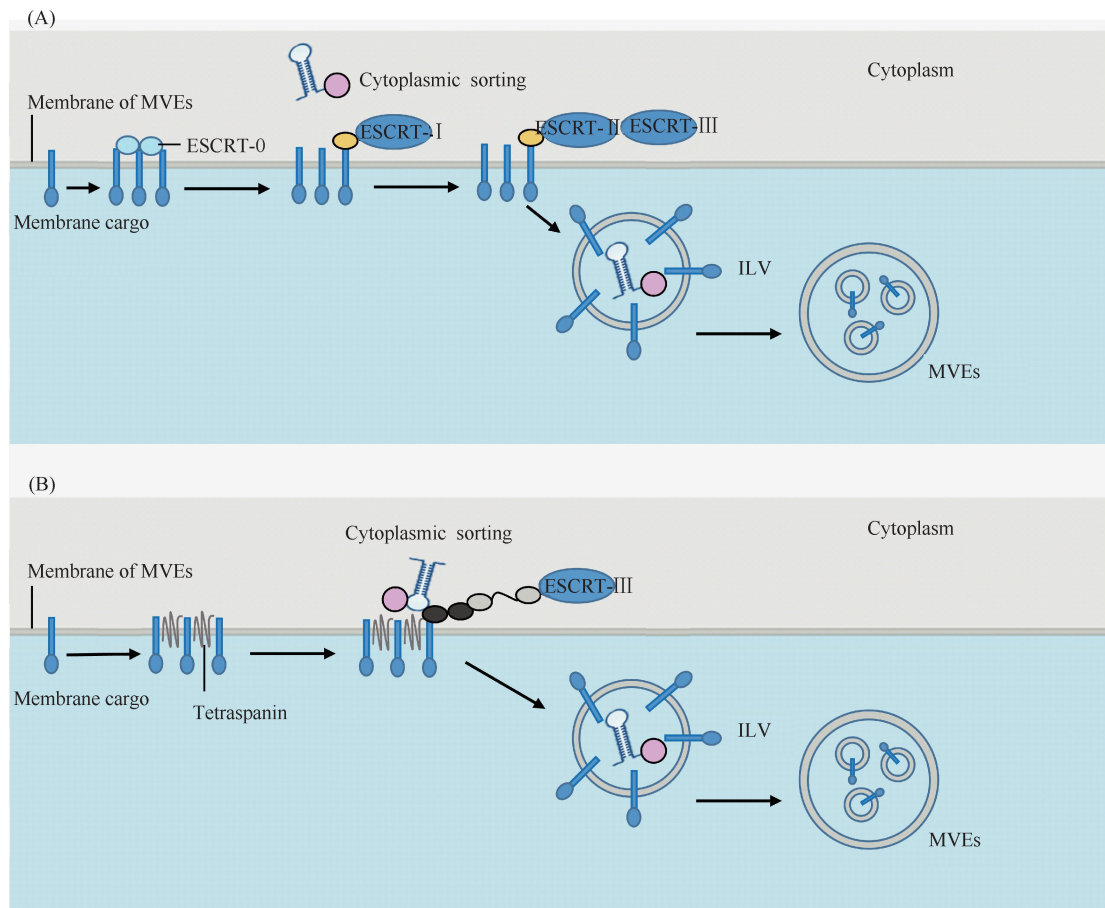


Fig.1 The pathway of vesicle biogenesis (A) The biogenesis of ESCRT-dependent pathway. (B) ESCRT-independent pathway^[1]

输到肝内,调节肝的脂质代谢。Thomou 等在小鼠脂肪组织中特异性敲除核糖核酸内切酶 Dicer 后,小鼠血清中外泌体 miRNA 的含量出现急剧的下降。分别移植皮下脂肪组织、内脏脂肪组织和棕色脂肪组织到小鼠体内后,血清中外泌体 miRNA 的含量恢复上升,尤其是 BAT 的移植,可以显著改善小鼠糖尿病的表型。进一步检测发现,BAT 分泌的外泌体 miR-99b 可以运输到肝内,抑制肝细胞中成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 21, FGF21) 的表达;肝分泌的 FGF21 可以直接刺激 BAT 产热,促进脂肪细胞的棕色化;而 BAT 分泌的外泌体 miR-99b 通过抑制 FGF21,起负反馈调节的作用^[2]。此外,将小鼠 BAT 中过表达 miR-302f 的血清外泌体处理肝,其靶基因的表达出现下调。这一结果也表明,BAT 可以通过外泌体运输 miRNA 到肝内。那么,棕色脂肪组织分泌的外泌体运输到肝内这一过程是否存在偏向性呢,还需要更多的研究来证实。也有研究表明,通过冷刺激或者腺苷酸环化酶激活 BAT 时,BAT 来源的外泌体含量增加,同时大量的 miRNA 也

发生了不同程度的上调和下降^[20]。在这一过程中,作者发现,BAT 来源的外泌体 miR-92a 的表达量与 BAT 的活性负相关。这一研究表明,BAT 外泌体 miR-92a 可以分泌到血清中,作为一个潜在的生物标记物,反应 BAT 的活性。

脂肪组织代谢紊乱与糖尿病、肿瘤的发生密切相关^[23]。Ying 等发现,在高脂喂养的肥胖小鼠中,脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATM)来源的外泌体中,miR-155 的表达出现上调^[5]。在生理状态下,miR-155 敲除可以激活 BAT 的功能,促进白色脂肪组织棕色化。在 HFD 条件下,miR-155 敲除的小鼠依然可以保持葡萄糖耐性和胰岛素敏感性。将正常小鼠的骨髓移植到 miR-155 敲除小鼠的体内,ATM 来源的外泌体组成发生变化,抗糖尿病的表型出现逆转^[20]。这一研究也表明,ATM 来源的外泌体 miR155 在糖尿病发生过程中发挥着重要的角色。Yu 等研究表明,脂肪来源外泌体 miR-27a 在人类肥胖和糖尿病中表达升高,过表达 miR-27a 通过抑制过氧化物酶体增殖物活化受

Table 1 The function of adipose tissue exosome

Exosome cargoes	Function	Derived from	References
miRNA			
miR-99b	Reduce the level of FGF21 in liver	BAT	[2]
miR-92a	Represent a potential serum biomarker for BAT activity	BAT	[20]
miR-155	Cause glucose intolerance and insulin resistance	ATM	[5]
miR-27a	Promote triglyceride accumulation, induce insulin resistance in skeletal muscle cells	WAT	[24]
miR-34a	Suppress M2 polarization	Visceral Fat	[4]
miR-23a/b	Promote proliferation of HCC cells	3T3-L1 cell	[25]
miR-140	Inhibit preadipocyte to cancer stem cell signaling in early-stage breast cancer	ADMSC	[27]
miR-124-3p	Induce anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells	ADMSC	[28]
miR-130b-3p	Exacerbate myocardial ischemia/ reperfusion injury in diabetic mice	Diabetic Adipocytes	[29]
miR-221-3p	enhance vascular smooth muscle cells proliferation and migration	PVAT	[19]
CircRNA			
circH19	Induce human adipose-derived stem cells adipogenic differentiation	ADMSC	[31]
circ_0075932	Induce inflammation and apoptosis in human dermal keratinocytes	HASC	[34]
LncRNA			
SNHG	Prevent endothelial dysfunction by suppressing inflammation and apoptosis	ADSC	[37]
MALAT1	Promote dermal fibroblast migration and ischemic Wound Healing, recovery of function on motor behavior	HASC	[38-40]
lncRNA H19	Promote the regeneration of damaged tissues in rats with liver failure	HASC	[41]
Protein			
FABP4	Induces insulin resistance	3T3-L1	[42]
RBP-4	Activate monocytes, impair the insulin signaling pathway	ob/ob adipocyte tissue	[17]
Shh	Induce pro-inflammatory or M1 polarization of macrophages	3T3-L1	[43]
Arginase 1	Induce endothelial dysfunction	db/db serum exosomes	[44]
MMP3	Promote lung cancer metastasis	3T3-L1	[45]
ECHA	Promote melanoma aggressiveness	3T3-F442A	[46]
Resistin	Trigger endoplasmic reticulum (ER) stress, resulting in hepatic steatosis	epididymal white adipose tissue	[47]

体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ) 诱导肌肉细胞胰岛素抵抗^[24]。在肥胖状态,内脏脂肪组织分泌的外泌体 miR-34a 表达升高。脂肪组织特异性敲除 miR-34a,可使 ATM 从促炎的 M1 型巨噬细胞向抗炎的 M2 型状态转变,抵抗高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗^[4]。脂肪组织外泌体携带的 miR-23a/b 促进肝癌细胞的生长和迁移^[25],高体脂率患者血清中外泌体 miR-23a/b 的含量出现显著的上调,miR-23a/b 通过靶向抑癌基因 VHL (von Hippel-Lindau disease tumor suppressor, VHL),从而对缺氧诱导因子 HIF1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α) 进行泛素

化标记,以蛋白酶体依赖的方式进行降解^[26]。前脂肪细胞以及脂肪间充质干细胞 (adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, ADMSC) 外泌体对肿瘤细胞的调节也一直被强调。来自 3T3-L1 前脂肪细胞的外泌体与 MCF10 乳腺癌细胞一起注射到乳腺脂肪垫中,可以促进肿瘤初期细胞的增殖,干细胞的再生,以及细胞的迁移,最终导致肿瘤的形成。其机制是前脂肪细胞外泌体 miR-140 通过靶向转录因子 SOX2/SOX9 (SRY related high-mobility-group (HMG) box protein 2/9, SOX2/9) 调节肿瘤干细胞的分化特性^[27]。ADMSC 来源的外泌体 miR-124-3p 可以靶向细胞周期依赖蛋白激酶 (cyclin dependent

kinase, CDK) 家族, 包括 CDK2、CDK4、CDK6 等, 阻断卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV-3 的细胞周期, 抑制细胞的增殖。除此之外, let-7a-5p/miR-124-3p 还可以靶向细胞因子和细胞因子受体, 诱导肿瘤细胞的凋亡^[28]。

研究发现, 脂肪组织外泌体在心血管疾病中也发挥着重要的调节作用。在糖尿病小鼠模型中, 功能异常的脂肪组织分泌外泌体 miR-130b-3p, 通过内分泌的方式将其运输到心血管组织中, 抑制多种抗凋亡/保护分子 AMPK α 1/ α 2 (AMP-activated protein kinase catalytic subunit α -1/2)、BIRC6 (baculoviral IAP repeat-containing protein 6) 和 UCP3 (mitochondrial uncoupling protein 3) 等, 并加剧心肌缺血/再灌注损伤 MI/R (myocardial ischemia/reperfusion)^[29]。因而, 靶向 miR-130b-3p 介导的脂肪细胞和心肌细胞之间的病理学交流, 可能是减轻 MI/R 损伤和糖尿病恶化的新策略。血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 也可以分泌外泌体 miRNA, 通过旁分泌的作用影响心血管疾病的发生。有研究报道, 长期高脂喂养的小鼠血管周围脂肪组织肥大, 脂质合成减少, 引起慢性炎症。血管周围脂肪组织分泌的外泌体及其包裹的 miRNA 可以被血管平滑肌细胞吸收。其中, miR-221-3p 在肥胖状态下表达上调, 促进平滑肌细胞的增殖和迁移, 进而调节血管重塑^[19]。

这些研究都表明, 脂肪组织分泌的外泌体 miRNA, 可以通过旁分泌、内分泌的方式作用到不同的组织器官, 调节基因的表达, 进而影响全身组织的代谢。那么, 脂肪组织分泌的外泌体携带着信号分子 miRNA, 如何对靶基因发挥调控作用, 将在下一部分进行详细的叙述。

2.2 脂肪组织外泌体中 circRNA 和 lncRNA 的功能

外泌体也包含其他非编码 RNA, 如环状 RNA—circRNA、长非编码 RNA—lncRNA 等^[30]。circRNA 是一类具有共价闭环结构的 RNA, 脂肪组织外泌体 circRNA 可通过自分泌的方式发挥作用。已有研究发现, 代谢综合征 (the metabolic syndrome, MetS) 病人血液循环中人类环状 RNA H19 (human circular RNA H19, circH19) 水平较高, 可以参与调节脂肪间充质干细胞的分化和脂质代谢。人脂肪源干细胞 (human adipose-derived stem cells, hADSCs) 分泌的 circH19, 与结合蛋白质 PTBP1 (polypyrimidine tract-binding protein 1) 结合, 抑制固醇调节元件结合蛋白 SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein

1) 由细胞质到细胞核的转位, 从而抑制分化和脂质累积^[31-33]。脂肪组织外泌体 circRNA 也能通过旁分泌的方式发挥功能。研究发现, 肥胖病人较正常人伤口愈合速率较慢, 其脂肪组织外泌体分泌的单外显子环状 RNA Circ_0075932, 与人真皮角质形成细胞 RNA 结合蛋白 PUM2 (pumilio homolog 2) 结合, 可以促进丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶表达, 进而激活 NF- κ B (nuclear factor kappa beta) 通路诱导炎症和凋亡, 影响伤口愈合^[34]。除此之外, circRNA 也被认为是肿瘤发展的关键因素。脂肪组织代谢与肿瘤发展密切相关, 但脂肪组织来源的 circRNA 的报道较少。有研究报导, 脂肪细胞外泌体分泌的去泛素化相关环状 RNA—circ_0025129/circ-BD 通过抑制 miR-34a, 激活泛素特异性蛋白酶 7/细胞周期蛋白 A2 通路 (ubiquitin-specific protease 7, USP7/cyclin A2) 促进肝细胞癌的生长^[35]。

长非编码 RNA (lncRNA) 是非编码蛋白质 RNA 的一种, 分子量大于 200 个核苷酸, 和 miRNA 功能相似, 在转录水平、转录后水平调控基因的表达。脂肪组织外泌体 lncRNA 可以通过自分泌、旁分泌的方式发挥功能。小核仁 RNA 宿主基因 (small nucleolar RNA host gene, SNHG) 是 lncRNA 的一种, 研究发现, SNHG 参与调控内皮炎症和脂质代谢。在脂肪分化过程中, 脂肪组织外泌体中长非编码 RNA-小核仁 RNA 宿主基因 9 (long non-coding RNA-small nucleolar RNA host gene 9, lncRNA-SNHG9) 能进入内皮细胞, 与 TNF 受体 1 型相关死亡域蛋白 (TNF receptor type 1-associated death domain protein, TRADD) mRNA 结合, 形成 RNA 诱导的沉默复合物, 减轻内皮细胞的炎症和凋亡^[36], 是肥胖病人内皮功能障碍的潜在治疗靶点; 同时, lncRNA-SNHG16 可以上调脂质代谢中的去饱和酶 SCD (stearoyl-CoA desaturase) 从而参与脂质代谢^[37]。除此之外, 也有研究发现, 脂肪组织外泌体 lncRNA 与脑损伤和肝衰竭有关。hADSCs 外泌体中长非编码 MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1), 可以介导小鼠海马神经元 HT22 细胞蛋白质激酶 C δ II (protein kinase C delta II, PKC δ II) 剪接从而维持神经元存活, 为中风或退行性疾病等脑损伤的研究奠定了基础^[38-40]。人脂肪源性干细胞来源的外泌体还能通过释放 lncRNA H19, 减弱大鼠肝损伤中的坏死和炎症, 从而提高急性肝衰竭模型的存活率^[41]。

2.3 脂肪组织外泌体中蛋白质的功能

脂肪组织外泌体不仅可以携带非编码 RNA, 还

可以携带蛋白质,在调控机体代谢稳态中发挥作用。3T3L1 细胞分化的过程中,检测第 0 d 和分化后第 15 d 外泌体中蛋白质的变化,发现相比于 0 d,在 15 d 脂肪细胞外泌体中脂联素的含量升高,而脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP4)、前脂肪细胞因子 1(preadipocyte factor 1, PREF1)的水平出现下调^[16],表明外泌体蛋白质内容物可以反应脂肪细胞分化的程度。

脂肪组织外泌体蛋白质也参与调控葡萄糖代谢。脂肪酸结合蛋白 FABP4 作为脂肪因子,可以诱导胰岛素抵抗。反之,胰岛素又可以抑制脂肪细胞外泌体 FABP 的分泌^[42]。脂肪组织外泌体携带的蛋白质音猬因子(sonic hedgehog, Shh)也能通过 Ptc/PI3K 通路刺激 M1 巨噬细胞的极化,促进胰岛素抵抗^[43]。肥胖小鼠脂肪组织外泌体中的视黄醇结合蛋白 4(retinol binding protein 4, RBP4)能通过 Toll 样受体/TIR 结构域的接头分子通路,刺激单核细胞向 M1 型巨噬细胞分化,促进巨噬细胞向脂肪细胞、肝的迁移,进而导致胰岛素抵抗^[17]。内皮功能障碍在糖尿病血管病变的发生中发挥至关重要的作用。研究发现,db/db 小鼠外泌体中精氨酸酶-1(arginase 1)的含量显著上升,可转移至内皮细胞抑制 NO 的产生,从而损害内皮功能和血管稳态^[44]。临床研究也发现,肥胖病人脂肪组织外泌体中有较高浓度的促炎细胞因子:白细胞介素 6、单核细胞趋化蛋白 1、视黄醇结合蛋白 4 和脂联素等,诱导肝细胞和肌细胞产生胰岛素抵抗^[18]。这些研究都表明,脂肪组织外泌体蛋白质在胰岛素抵抗和机体稳态中发挥重要作用。

脂肪组织外泌体蛋白质也参与调控肿瘤的发生。脂肪组织外泌体中基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase3, MMP3)通过外泌体转运至肺癌细胞,激活肺癌细胞基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase9, MMP9)的活性,促进癌细胞在体内和体外侵袭^[45]。脂肪细胞外泌体也能通过转运脂肪酸氧化相关酶酰基辅酶 A 水合酶(Enoyl-CoA hydratase, ECHA)和羟酰基辅酶 A 脱氢酶(hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, HCDH),促进黑色素瘤细胞的迁移和侵袭,且增强黑色素瘤的脂肪酸氧化能力^[46]。脂肪组织外泌体中蛋白质抵抗素(resistin)也能通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶 α (pAMPK α Thr172)磷酸化,引发内质网应激,导致肝脂肪变性^[47]。

3 脂肪组织外泌体的分子作用机制

外泌体到达受体细胞后,可以通过自噬和内吞

作用等被吞噬,或者与受体细胞膜表面进行膜融合,从而传递内容物到受体细胞质中^[48]。当外泌体内容物进入受体细胞时,又是如何发挥作用呢,将在下文进一步阐述。除此之外,外泌体也能通过其表面的蛋白质与受体细胞膜上的蛋白质发生蛋白质—蛋白质直接的相互作用,通过配体-受体引发胞内信号的级联反应,而不发生内吞作用^[49]。

3.1 外泌体 miRNA 的作用机制

大多数报道都指出,外泌体 miRNA 在受体细胞质中,通过与靶基因 mRNA 3'UTR 区域碱基互补配对结合发挥功能^[50]。每一个 miRNA 可能有成千上万个 mRNA 靶点。同样地,单个 mRNA 可能被不同的 miRNA 调节。miRNA 与靶点碱基互补程度决定了靶基因转录的命运。完全结合导致靶基因的剪切和降解;相反,不充分的结合则可能通过翻译抑制引起 mRNA 沉默、非依赖剪切的 mRNA 降解或者被隔离在细胞质形成的小体中。在 miRNA 介导的沉默机制中,需要多种蛋白质复合物的协助,例如 RNase Dicer,双链 RNA 结合蛋白质复合物核心组分 argonaute-2 (Ago2),介导 RNA 诱导的沉默复合物 RISC (RNA-induce silencing complex)作用于 mRNA 靶位点,导致 mRNA 降解、去稳定或转录抑制^[51]。

有研究报道,miRNA 除了在细胞质中通过靶向 mRNA 的 3'UTR 区域发挥抑制作用外,还可以在细胞核中,通过 miRNA-enhancer-gene RNA 调节网络,促进基因的表达^[52-53]。在 miRNA 合成过程中,前体 miRNA 能和其基因序列中增强子区域进行碱基互补配对。通过调节增强子,激活位于同一染色体上的邻近基因(neighboring gene),形成 miRNA-enhancer-gene 激活网络,决定细胞命运。也有研究表明,miRNA 可以与非自身染色体上的增强子结合,促进上下游基因的表达。在细胞内转入成熟的 miRNA mimic,也可以进入细胞核中发挥功能^[54]。这些研究提示,在脂肪组织的代谢过程中,是否也存在 miRNA-enhancer-gene 这一 RNA 激活通路的调节;生物体内自身合成的成熟体 miRNA 是否可以通过外泌体的运输,转运到靶细胞发挥阳性激活作用呢,这些问题仍有待进一步的探索。

3.2 外泌体 circRNA、lncRNA 的作用机制

circRNA 是一种共价连续闭环的非编码 RNA^[55]。circRNA 在外泌体中也有大量的富集,对于细胞间的通讯发挥着重要的作用^[56]。由于没有 5'和 3'端,因而可以抵抗核酸酶介导的降解,而且被普遍认为相较于线性 RNA 更加稳定^[57]。目前,关于外泌体 circRNA 作用机制的研究,主要集中于

circRNA 能有效充当 miRNA 海绵 (sponge)^[58-59]。由于 circRNA 富含 miRNA 的结合位点,因而通过竞争性 miRNA 的结合,可以解除 miRNA 对靶基因的抑制作用,提高靶基因的表达水平^[60]。除了 circRNA 外,lncRNA、mRNA 和假基因等都有 miRNA 的应答元件,通过竞争性结合 miRNA 从而调控基因表达。这一作用机制被称为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制^[61]。除了作为 miRNA 海绵发挥作用, circRNA 还能作为 pre-mRNA 的调节剂,调控可变剪切或转录过程^[62]。同时,也可以直接通过与蛋白质相互作用,从而影响肿瘤细胞的凋亡和增殖等特性^[63]。

目前,长非编码 RNA 也受到生物学和医学研究人员的广泛关注。随着对 lncRNA 了解的深入,研究发现,循环的外泌体 lncRNA 可以与蛋白质直接发生相互作用。lncRNA-GC1 通过与组蛋白乙酰基转移酶 WDR5 (WD repeat-containing protein 5, WDR5) 和 KAT2A (K (lysine) acetyltransferase 2A) 结合而起到了支架作用,从而导致与靶基因相关的组蛋白发生乙酰化修饰,最终影响疾病的进程^[64]。此外,外泌体 lncRNA-HOTAIR 的两端能分别结合不同的组蛋白修饰复合体,而使组蛋白呈现不同的甲基化状态。5'端结合 PRC2 复合体,具有促甲基化的作用;3'端结合 LSD1/COREST/REST 复合体,具有脱甲基化的作用。由 HOTAIR 分别决定不同靶基因的特异性组蛋白修饰模式^[65]。HOTAIR 过表达,也可以引起 PRC2 复合体在全基因组范围内重新定位,使抑癌基因沉默,促进癌细胞的转移^[66]。除此之外,lncRNA 还能通过外泌体调节肿瘤微环境,通过靶向不同免疫细胞中的信号传导途径,将肿瘤免疫信号从抑癌作用转变为促癌作用^[67]。然而,关于 circRNA 以及 lncRNA 的报道大都集中于肿瘤组织中的外泌体,在脂肪组织不同代谢情况下,这些非编码 RNA 又如何发挥作用,仍需要进一步的探索。

4 外泌体的临床应用

外泌体在生物体生理和病理过程中都发挥着十分重要的作用,例如增殖、分化、免疫和肿瘤发生等。由于外泌体的普遍存在性、在生物体体液中的稳定性、强大的再生性以及对外泌体定量和定性的技术和方法不断地改进,使得外泌体成为临床应用中的一个极具潜力的研究方向^[68]。在过去几年中,少数大学和研究医院已经使用外泌体进行了小规模、首次人类 I 期临床试验。2019 年 6 月,基于人骨髓间充质干细胞外泌体的制剂,对支气管肺发育不良

(BDP) 治疗的 I 期试验 (NCT03857841) 获批准进行。2020 年 1 月,利用血小板外泌体制剂,在人类临床进行首次给药试验,其能改善伤口闭合并减少伤痕形成。获得的研究结果均发现,外泌体治疗是安全且耐受良好的。除此之外,还有一些以外泌体为载体的新药研发,已处于临床前开发阶段。干细胞外泌体被认为是各种炎症性疾病的基本治疗方法,利用胎盘间充质干细胞外泌体治疗 COVID-19 相关性炎症性疾病已经进行了临床试验申请^[69]。基于外泌体的再生美学业务也正在快速增长,干细胞外泌体在临床前皮炎模型中能修复皮肤屏障,减少全身性皮炎,以及刺激细胞再生,可用于皮肤、头发等各种组织再生^[70]。也有公司利用乳源外泌体进行核酸、肽和小分子的药物递送,以促进口服给药。总的来说,目前全球约有 20 家公司正在开发外泌体,并开始使用工程化的外泌体产品进行临床试验^[71]。脂肪细胞外泌体在肥胖,糖尿病,心血管和肿瘤等疾病中发挥着重要的调节作用,随着外泌体向临床的转化应用不断增加,以及对代谢性疾病的研究不断深入,将脂肪细胞外泌体应用于代谢性疾病的治疗也具有广阔的前景。

当细胞处于不同的生理和病理状态时,其分泌的外泌体含量和内容物都会受到影响。因此,将其内容物作为诊断或愈后的生物标志物也十分具有前景^[72]。其中,以 miRNA 为基础的治疗手段相较于其他核酸治疗更具有优势:miRNA 可以在血浆中存在,具有绝对的安全性和稳定性;相比于质粒 DNA 和合成的核苷酸,miRNA 可以更为有效地使基因沉默;由于 miRNA 靶向多种 mRNA,因而可以导致机体各个器官产生协调性的效果,同时减少形成抵抗,具有较低的毒性和良好的耐受性^[73-74]。

5 问题与展望

在生物体内,几乎所有的细胞都能分泌外泌体,因而追溯外泌体的细胞来源,一直是一个备受关注的问题。目前有观点认为外泌体中含有起源细胞的特定生物标志物,可以通过流式细胞仪分析技术检测外泌体表面的特定标志物,从而推断外泌体的来源^[75]。外泌体在循环过程中还会携带大量的非编码 RNA、脂质和蛋白质等。其中外泌体 miRNA 在生物体液内,例如血浆、尿液和唾液等都有发现^[76]。普遍的观点认为,来自体内的 miRNA 十分稳定,是由于这些 miRNA 被包含在外泌体中,从而避免被 RNases 降解^[77]。但外泌体中的 miRNA 在分泌过程中,哪些组织对 miRNA 的分泌有帮助作用,以及他

们的分泌是否是一个特异性的分选结果,同样也不清楚。除此之外,外泌体如何准确运输到靶细胞并进行识别,也是值得探讨的问题。在外泌体发展的初期,大多数研究都集中于其在不同生物学过程中发挥的功能,限制步骤主要集中于外泌体的分离与纯化。随着技术的不断发展,目前对外泌体的分离纯化技术有了相对完善的操作方法,因而外泌体的研究也在向着更加精细化的方向深入发展。

脂肪组织既是庞大的能量储存器官,又被证明是循环中外泌体 miRNA 的主要分泌器官。肥胖、糖尿病和脂质代谢障碍等会导致脂肪组织合成、分泌功能失调的外泌体,对远端组织器官产生病理重塑。因而,加深对脂肪组织外泌体的理解,将有助于进一步探究脂肪组织代谢紊乱的发病机制,并且有助于探寻疾病治疗靶点。

参考文献 (References)

- [1] van Niel G, D' Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(4): 213-228
- [2] Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, *et al*. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues [J]. *Nature*, 2017, **542**(7642): 450-455
- [3] Flaherty SE 3rd, Grijalva A, Xu X, *et al*. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes [J]. *Science*, 2019, **363**(6430): 989-993
- [4] Pan Y, Hui X, Hoo RLC, *et al*. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2019, **129**(2): 834-849
- [5] 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. e12
- [6] Kita S, Maeda N, Shimomura I. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2019, **129**(10): 4041-4049
- [7] Akbar N, Azzimato V, Choudhury RP, *et al*. Extracellular vesicles in metabolic disease [J]. *Diabetologia*, 2019, **62**(12): 2179-2187
- [8] Huotari J, Helenius A. Endosome maturation [J]. *EMBO J*, 2011, **30**(17): 3481-3500
- [9] Williams RL, Urbe S. The emerging shape of the ESCRT machinery [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(5): 355-368
- [10] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends [J]. *J Cell Biol*, 2013, **200**(4): 373-383
- [11] Beach A, Zhang HG, Ratajczak MZ, *et al*. Exosomes: an overview of biogenesis, composition and role in ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2014, **7**: 14
- [12] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, *et al*. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes [J]. *Science*, 2008, **319**(5867): 1244-1247
- [13] Perez-Hernandez D, Gutiérrez-Vázquez C, Jorge I, *et al*. The intracellular interactome of tetraspanin-enriched microdomains reveals their function as sorting machineries toward exosomes [J]. *J Biol Chem*, 2013, **288**(17): 11649-11661
- [14] Schorey JS, Cheng Y, Singh PP, *et al*. Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen interactions [J]. *EMBO Rep*, 2015, **16**(1): 24-43
- [15] Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, *et al*. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(23): 17442-17452
- [16] Connolly KD, Guschina IA, Yeung V, *et al*. Characterisation of adipocyte-derived extracellular vesicles released pre-and post-adipogenesis [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, **4**: 29159
- [17] Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, *et al*. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2009, **58**(11): 2498-2505
- [18] Kranendonk MEG, Visseren FLJ, van Balkom BWM, *et al*. Human adipocyte extracellular vesicles in reciprocal signaling between adipocytes and macrophages [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, **22**(5): 1296-1308
- [19] Li X, Ballantyne LL, Yu Y, *et al*. Perivascular adipose tissue-derived extracellular vesicle miR-221-3p mediates vascular remodeling [J]. *FASEB J*, 2019, **33**(11): 12704-12722
- [20] Chen Y, Buyel JJ, Hanssen MJW, *et al*. Exosomal microRNA miR-92a concentration in serum reflects human brown fat activity [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11420
- [21] Castañón C, Kalko S, Novials A, *et al*. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(48): 12158-12163
- [22] Montano M. MicroRNAs: miRRORS of health and disease [J]. *Transl Res*, 2011, **157**(4): 157-162
- [23] Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, **15**(9): 639-660
- [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] Liu Y, Tan J, Ou S, *et al*. Adipose-derived exosomes deliver miR-23a/b to regulate tumor growth in hepatocellular cancer by targeting the VHL/HIF axis [J]. *J Physiol Biochem*, 2019, **75**(3): 391-401
- [26] Ferrante SC, Nadler EP, Pillai DK, *et al*. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease [J]. *Pediatr Res*, 2015, **77**(3): 447-454
- [27] Gernapudi R, Yao Y, Zhang Y, *et al*. Targeting exosomes from preadipocytes inhibits preadipocyte to cancer stem cell signaling in early-stage breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, **150**(3): 685-695
- [28] Reza AMMT, Choi YJ, Yasuda H, *et al*. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 38498
- [29] Gan L, Xie D, Liu J, *et al*. Small extracellular microvesicles mediated pathological communications between dysfunctional adipocytes and cardiomyocytes as a novel mechanism exacerbating ischemia/reperfusion injury in diabetic mice [J]. *Circulation*, 2020, **141**(12): 968-983
- [30] Shah R, Patel T, Freedman JE. Circulating extracellular vesicles in human disease [J]. *N Engl J Med*, 2018, **379**(10): 958-966
- [31] Zhu Y, Gui W, Lin X, *et al*. Knock-down of circular RNA H19 induces human adipose-derived stem cells adipogenic differentiation via a mechanism involving the polypyrimidine tract-binding protein 1 [J]. *Exp Cell Res*, 2020, **387**(2): 111753
- [32] Oliva-Olivera W, Coín-Aragüez L, Lhamyani S, *et al*. Adipogenic impairment of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in subjects with metabolic syndrome: possible protective role of FGF2 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, **102**(2): 478-487
- [33] Park HT, Lee ES, Cheon YP, *et al*. The relationship between fat depot-specific preadipocyte differentiation and metabolic syndrome in obese women [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, **76**(1): 59-66
- [34] Zhang X, Chen L, Xiao B, *et al*. Circ_0075932 in adipocyte-derived exosomes induces inflammation and apoptosis in human dermal keratinocytes by directly binding with PUM2 and promoting PUM2-mediated activation of AuroraA/NF- κ B pathway

- [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **511**(3): 551-558
- [35] Zhang H, Deng T, Ge S, *et al.* Exosome circRNA secreted from adipocytes promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting deubiquitination-related USP7 [J]. *Oncogene*, 2019, **38**(15): 2844-2859
- [36] Song Y, Li H, Ren X, *et al.* SNHG9, delivered by adipocyte-derived exosomes, alleviates inflammation and apoptosis of endothelial cells through suppressing TRADD expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, **872**: 172977
- [37] Christensen LL, True K, Hamilton MP, *et al.* SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism [J]. *Mol Oncol*, 2016, **10**(8): 1266-1282
- [38] Patel NA, Moss LD, Lee JY, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 in exosomes drives regenerative function and modulates inflammation-linked networks following traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, **15**(1): 204
- [39] Cooper DR, Wang C, Patel R, *et al.* Human adipose-derived stem cell conditioned media and exosomes containing MALAT1 promote human dermal fibroblast migration and ischemic wound healing [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, **7**(9): 299-308
- [40] El Bassit G, Patel RS, Carter G, *et al.* MALAT1 in human adipose stem cells modulates survival and alternative splicing of PKC δ II in HT22 Cells [J]. *Endocrinology*, 2017, **158**(1): 183-195
- [41] Jin Y, Wang J, Li H, *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 [J]. *EBioMedicine*, 2018, **34**: 231-242
- [42] Kralisch S, Ebert T, Lossner U, *et al.* Adipocyte fatty acid-binding protein is released from adipocytes by a non-conventional mechanism [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, **38**(9): 1251-1254
- [43] Song M, Han L, Chen FF, *et al.* Adipocyte-derived exosomes carrying Sonic Hedgehog mediate M1 macrophage polarization-induced insulin resistance via Ptc and PI3K pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **48**(4): 1416-1432
- [44] Zhang H, Liu J, Qu D, *et al.* Serum exosomes mediate delivery of arginase 1 as a novel mechanism for endothelial dysfunction in diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(29): E6927-E6936
- [45] Wang J, Wu Y, Guo J, *et al.* Adipocyte-derived exosomes promote lung cancer metastasis by increasing MMP9 activity via transferring MMP3 to lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(47): 81880-81891
- [46] Lazar I, Clement E, Dauvillier S, *et al.* Adipocyte exosomes promote melanoma aggressiveness through fatty acid oxidation: a novel mechanism linking obesity and cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, **76**(14): 4051-4057
- [47] Rong B, Feng R, Liu C, *et al.* Reduced delivery of epididymal adipocyte-derived exosomal resistin is essential for melatonin ameliorating hepatic steatosis in mice [J]. *J Pineal Res*, 2019, **66**(4): e12561
- [48] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake [J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, **3**. doi: 10.3402/jev.v3.24641
- [49] Hawari FI, Rouhani FN, Cui X, *et al.* Release of full-length 55-kDa TNF receptor 1 in exosome-like vesicles: a mechanism for generation of soluble cytokine receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**(5): 1297-1302
- [50] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, *et al.* Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. *Science*, 2001, **294**(5543): 853-858
- [51] Roberts TC. The microRNA Machinery [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, **887**: 15-30
- [52] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation [J]. *Science*, 2007, **318**(5858): 1931-1934
- [53] Vasudevan S, Steitz JA. AU-rich-element-mediated upregulation of translation by FXR1 and Argonaute 2 [J]. *Cell*, 2007, **128**(6): 1105-1118
- [54] Xiao M, Li J, Li W, *et al.* MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger [J]. *RNA Biol*, 2017, **14**(10): 1326-1334
- [55] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, *et al.* Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, **73**(11): 3852-3856
- [56] Shang A, Gu C, Wang W, *et al.* Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p-TGF- β 1 axis [J]. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 117
- [57] Salzman J, Gawad C, Wang PL, *et al.* Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e30733
- [58] Zhang PF, Gao C, Huang XY, *et al.* Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 110
- [59] Zhang N, Nan A, Chen L, *et al.* Circular RNA circSATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 101
- [60] Ebert MS, Neilson JR, Sharp PA. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells [J]. *Nat Methods*, 2007, **4**(9): 721-726
- [61] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, **146**(3): 353-358
- [62] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, *et al.* circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2014, **56**(1): 55-66
- [63] Xie M, Yu T, Jing X, *et al.* Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation [J]. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 112
- [64] Guo X, Lv X, Ru Y, *et al.* Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: A multiphase study [J]. *JAMA Surg*, 2020, **155**(7): 572-579
- [65] Tsai MC, Manor O, Wan Y, *et al.* Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes [J]. *Science*, 2010, **329**(5992): 689-693
- [66] Gupta RA, Shah N, Wang KC, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, **464**(7291): 1071-1076
- [67] Li Z, Zhu X, Huang S. Extracellular vesicle long non-coding RNAs and circular RNAs: Biology, functions and applications in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2020, **489**: 111-120
- [68] Zhang B, Yang Y, Xiang L, *et al.* Adipose-derived exosomes: A novel adipokine in obesity-associated diabetes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(10): 16692-16702
- [69] Akbari A, Rezaie J. Potential therapeutic application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in SARS-CoV-2 pneumonia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, **11**(1): 356
- [70] Cho BS, Kim JO, Ha DH, *et al.* Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, **9**(1): 187
- [71] <https://born2invest.com/articles/biotech-companies-leading-the-way-with-exosome-human-clinical-trials/>
- [72] Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2014, **20**(8): 460-469
- [73] Chen Y, Gao DY, Huang L. In vivo delivery of miRNAs for cancer therapy: challenges and strategies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **81**: 128-141
- [74] van der Ree MH, van der Meer AJ, de Bruijne J, *et al.* Long-term safety and efficacy of microRNA-targeted therapy in chronic hepatitis C patients [J]. *Antiviral Res*, 2014, **111**: 53-59
- [75] Zhou B, Xu K, Zheng X, *et al.* Application of exosomes as

liquid biopsy in clinical diagnosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1):144

[76] Blondal T, Jensby Nielsen S, Baker A, *et al.* Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids

[J]. *Methods*, 2013, **59**(1): S1-S6

[77] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, *et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, **105**(30): 10513-10518

“郑集-张昌颖优秀论文奖励基金”2019 年度优秀论文

2020 年 10 月 25 日,中国生物化学与分子生物学会 2020 年全国学术在线会议闭幕,《中国生物化学与分子生物学报》“郑集-张昌颖优秀论文奖励基金”2019 年度优秀论文在会议上揭晓。本次获奖的 4 篇论文是根据被引次数等条件,历经多轮生物化学与分子生物学领域专家的评选,从本刊 2019 年发表的所有研究论文中遴选产生。在此我们向 4 篇获奖论文的作者表示祝贺!“郑集-张昌颖优秀论文奖励基金”是由我国著名教育家、生物化学与分子生物学家、《中国生物化学与分子生物学报》创始人郑集教授和张昌颖教授所建立的,每年评选 1 次、每次有 4 篇论文入选。

南京大学郑集教授和北京大学医学部张昌颖教授是备受尊敬的生物化学界前辈,生前学术造诣深厚、睿智豁达、淡泊名利。怀着“为中国科技工作者建立一个交流平台”的初衷,他们和其他几位生化前辈在 1985 年创立了本刊,并始终关注、支持着《生化学报》的发展。两位百岁老人生前一直叮嘱要保证《生化学报》的质量,要将《生化学报》越办越好。1995 年,在刊物经费十分困难的情况下,郑集教授等倡议,成立了生物化学杂志基金会。郑集教授将自己变卖房产所得捐给学校和社会,其中的一万美元捐赠学报,建立“郑集优秀论文奖励基金”。张昌颖教授一生都关心着《生化学报》的建设和发展,高度重视生物化学科学知识的传播。2006 年,捐献终身积蓄二十五万元,设立“张昌颖优秀论文奖励基金”,用于奖励在本刊发表优秀科技论文的年轻作者。“郑集-张昌颖优秀论文奖”不只是一个简单的奖项,它凝聚的是两位老前辈对中国生物化学与分子生物学事业的热爱以及对青年科研工作者的鼓励和关怀。

1. 杜鑫哲,张丽萍,裴雁曦. 硫化氢信号能够通过生物钟调控拟南芥对冷胁迫的响应. 2019, 35(1): 61-66 (山西大学 生命科学学院)

2. 牟连伟,顾博雅,李岩,赵丽. 有氧运动改善 AD 模型 APP/PS1 双转基因小鼠中枢神经元线粒体融合分裂动态平衡. 2019, 35(2): 171-178 (北京体育大学 运动人体科学学院)

3. 李孟心,张枫惠,韩高链,郑腾飞,郭丽荣,秦健,张世强,杜荣. Nrf2/HO-1 信号通路在人诱导性多能干细胞氧化应激中的作用. 2019, 35(7): 794-802 (山西农业大学 动物科技学院)

4. 林张军,李倩,芮耀诚. Nogo-B 抑制 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化. 2019, 35(11): 1225-1233 (第二军医大学 药学院药理学教研室)

“郑集-张昌颖青年优秀论文奖励基金” 2019年度获奖名单



杜鑫哲
山西大学



牟连伟
北京体育大学



李孟心
山西农业大学



林张军
海军军医大学