

外泌体对运动介导胰岛素抵抗类疾病的调控作用

<https://doi.org/10.12307.2021.025>陈子扬¹, 蒲锐¹, 邓爽², 袁凌燕¹

投稿日期: 2020-09-05

送审日期: 2020-09-08

采用日期: 2020-10-24

在线日期: 2020-12-31

中图分类号:

R459.9; R318; G804.5

文章编号:

2095-4344(2021)25-04089-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

外泌体在胰岛素抵抗疾病中的诊断:
(1) 外泌体在肥胖中的诊断作用;
(2) 外泌体在2型糖尿病中的诊断作用。

外泌体在胰岛素抵抗疾病中的治疗:
(1) 外泌体在肥胖中的治疗作用;
(2) 外泌体在2型糖尿病中的治疗作用。

运动介导外泌体在胰岛素抵抗疾病中的调控:
(1) 改善胰岛素敏感性;
(2) 调节内皮细胞功能;
(3) 维持脂肪代谢平衡;
(4) 促进机体葡萄糖稳态。

文题释义:

外泌体: 是一类可被大多数细胞分泌的细胞外囊泡, 最新国际细胞外囊泡协会(ISEV)将细胞外囊泡的直径定义为40–2 000 nm, 外泌体作为最小的细胞外囊泡, 其直径为40–200 nm, 且含有丰富的蛋白质、脂类以及RNA, 是实现细胞间物质及信息传递的重要媒介物。

运动介导外泌体在胰岛素抵抗疾病中的调控作用: 运动可促进外泌体释放并调节其内含物的表达, 从而改善胰岛素敏感性和代谢紊乱、调节内皮细胞功能、调节体内脂肪代谢和葡萄糖稳态等作用, 在肥胖与2型糖尿病的调控中发挥有益效应。

摘要

背景: 外泌体与胰岛素抵抗疾病的关系密切, 在肥胖和2型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病中的诊断与治疗中发挥重要作用。此外, 运动影响着体液及循环中外泌体的生物发生, 并介导其发挥细胞间通讯作用。

目的: 总结外泌体与胰岛素抵抗类疾病关系, 以及运动介导外泌体在调控胰岛素抵抗相关疾病中的作用及机制。

方法: 以“extracellular vesicles, exosomes, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus, exercise”和“细胞外囊泡, 外泌体, 胰岛素抵抗, 肥胖, 2型糖尿病, 运动”为关键词, 检索PubMed与中国知网数据库1981至2020年间相关文献, 根据纳入及排除标准选择64篇文献。

结果与结论: 外泌体与胰岛素抵抗疾病的发生发展关系密切, 并可作为肥胖和2型糖尿病诊断的生物标记物, 通过下调肥胖相关炎症因子表达和改善胰岛素敏感性等有益效用抑制肥胖和2型糖尿病的发展; 在有氧运动和抗阻运动介导下, 不同细胞来源外泌体通过调节其miRNA和蛋白表达谱参与胰岛素抵抗类疾病的调控。

关键词: 外泌体; 胰岛素抵抗; 肥胖; 2型糖尿病; miRNA; 运动; 综述

Regulatory effect of exosomes on exercise-mediated insulin resistance diseases

Chen Ziyang¹, Pu Rui¹, Deng Shuang², Yuan Lingyan¹

¹Institute of Physical Education, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China; ²Institute of Healthy, Shanghai Normal University Tianhua College, Shanghai 201815, China

Chen Ziyang, Master candidate, Institute of Physical Education, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China

Pu Rui, Master candidate, Institute of Physical Education, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China

Chen Ziyang and Pu Rui contributed equally to this article.

Corresponding author: Yuan Lingyan, MD, Professor, Doctoral supervisor, Institute of Physical Education, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China

Abstract

BACKGROUND: Exosomes are closely related to insulin resistance diseases and play an important role in the diagnosis and treatment of insulin resistance diseases such as obesity and type 2 diabetes. In addition, exercise affects the biogenesis of the body fluid and the circulating exosomes, and mediates the role of intercellular communication.

OBJECTIVE: To summarize the relationship between exosomes and insulin resistance diseases, and the role and mechanism of exercise-mediated exosomes in regulating insulin resistance related diseases.

METHODS: The “extracellular vesicle, exosomes, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus, exercise” were used as the key words. The literature related to PubMed and CNKI database from 1981 to 2020 was retrieved and 64 papers were selected according to inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Exosomes are closely related to the occurrence and development of insulin resistance diseases, and can be used as biomarkers for

¹上海师范大学体育学院, 上海市 200234; ²上海师范大学天华学院健康学院, 上海市 201815

第一作者: 陈子扬, 女, 1996年生, 河南省安阳市人, 汉族, 上海师范大学在读硕士, 主要从事运动与慢性病研究。

共同第一作者: 蒲锐, 男, 1995年生, 四川省巴中市人, 汉族, 上海师范大学在读硕士, 主要从事运动与慢性病研究。

通讯作者: 袁凌燕, 博士, 教授, 博士研究生导师, 上海师范大学体育学院, 上海市 200234

<https://orcid.org/0000-0003-3301-7143>(陈子扬)

基金资助: 国家自然科学基金项目(31371196), 项目负责人: 袁凌燕

引用本文: 陈子扬, 蒲锐, 邓爽, 袁凌燕. 外泌体对运动介导胰岛素抵抗类疾病的调控作用[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25):4089-4094.



the diagnosis of obesity and type 2 diabetes, inhibiting the development of obesity and type 2 diabetes by down-regulating the expression of obesity-related inflammatory factors and improving insulin sensitivity. Mediated by aerobic exercise and resistance exercise, exosomes from different cell sources regulate the regulation of their miRNA and protein expression in patients with extensive insulin resistance.

Key words: exosomes; insulin resistance; obesity; type 2 diabetes mellitus; miRNA; exercise; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 31371196 (to YLY)

How to cite this article: CHEN ZY, PU R, DENG S, YUAN LY. Regulatory effect of exosomes on exercise-mediated insulin resistance diseases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(25):4089-4094.

0 引言 Introduction

胰岛素抵抗是指细胞无法对胰岛素充分反应,而导致对葡萄糖摄取和利用受损的病理状况^[1]。研究发现,胰岛素抵抗的发生主要由遗传因素与环境因素导致,且胰岛素抵抗已被证明是肥胖和2型糖尿病等相关疾病的共同病理基础^[2],这些疾病严重影响患者生活质量,同时也增加个人及社会的负担,已成为是全球性的健康问题^[3]。

近年来,外泌体在癌症和心血管疾病等相关领域被广泛关注^[4]。随着研究的深入,外泌体在肥胖和2型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病中也被逐渐报道,证明了外泌体参与胰岛素抵抗类疾病的发生发展^[5]。新近的研究表明,运动影响着外泌体的生物发生,其携带 miRNA、蛋白通过细胞间通讯在肥胖和2型糖尿病中发挥重要作用,但其机制尚未阐明^[6]。因此,该文主要对外泌体与胰岛素抵抗类疾病的关系,以及运动介导外泌体在调控胰岛素抵抗类疾病中的作用及机制作一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 以“外泌体,细胞外囊泡,胰岛素抵抗,肥胖,2型糖尿病,运动”为中文关键词,以“exosomes, extracellular vesicles, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus, exercise”为英文关键词,检索1981至2020年收录在PubMed数据库和中国知网的相关文献。

1.2 资料筛选流程和筛选标准

1.2.1 纳入标准 ①外泌体与肥胖相关文献;②外泌体与2型糖尿病相关文献;③运动介导外泌体调控肥胖和2型糖尿病的相关文献。

1.2.2 排除标准 ①讲座、会议摘要;②非SCI期刊来源的英文文献;③非CSCD或中文核心期刊来源的中文文献;④重复研究。

1.3 文献质量评价 通过阅读标题、摘要对文献进行初步筛选,排除重复研究与纳入标准无关的中英文文献。查阅全文,最终保留64篇文献进行深入分析,并进行归纳总结。

2 结果 Results

2.1 外泌体概述 外泌体是一类呈“碟状”特征形态并具有细胞特异性脂质双分子层亚细胞结构的囊泡^[7]。外泌体最初被认为是从肿瘤细胞系中释放出来的含有5'核苷酸酶活性的微泡^[8]。1983年PAN等^[9]发现绵羊网织红细胞成熟过程中释放出微泡,这些微泡存在于大的多泡体中,此后又观察到此过程可能与转铁蛋白受体脱落以及胞体的胞吐作用有关,通过质膜内陷过程导致细胞内囊泡分泌到细胞外环境中^[10]。

1987年JOHNSTONE等^[11]首次将这种从细胞内分泌出来的囊泡命名为外泌体。

外泌体的形成始于质膜上蛋白质的内吞作用,这些蛋白质进入早期核内体,在早期核内体被回收细胞表面或沿着核内体途径进一步加工形成晚期核内体,晚期核内体外膜内凹形成内囊泡和多泡体,最后多泡体与质膜融合,并将内囊泡释放到细胞外环境形成外泌体^[12]。外泌体含大量丰富的活性物质如mRNA、miRNA和蛋白质等内含物^[13]。目前能识别外泌体的最常见蛋白质包括:转膜蛋白、融合蛋白、热休克蛋白、多泡体生物合成的相关蛋白以及CD9、CD63、CD81、CD82等四次跨膜蛋白、磷脂酶和脂质相关蛋白以及与外泌体来源相关的细胞特异性蛋白^[14]。研究表明许多细胞都有释放外泌体的能力,包括网织红细胞、树突状细胞、B细胞、T细胞、肥大细胞、上皮细胞和肿瘤细胞等细胞。此外在血液、尿液、羊水、恶性腹水、支气管肺泡灌洗液、滑膜液和母乳等体液中也能发现外泌体^[15-16],这使得外泌体在来源方面取得新进展^[17],也为包括胰岛素抵抗在内许多疾病的诊断、治疗提供新的思路与解决方案。

2.2 外泌体在胰岛素抵抗类疾病中的诊断与治疗 外泌体已被证明是包括癌症、心血管疾病诊疗的新方向^[18]。近些年有研究表明外泌体与胰岛素抵抗类疾病的发生发展关系密切,外泌体可携带其内含物通过细胞间通讯作用在肥胖和2型糖尿病等疾病的诊断与治疗中发挥重要作用,已成为胰岛素抵抗类疾病诊疗的新靶点。

2.2.1 外泌体在胰岛素抵抗类疾病中的诊断作用 外泌体广泛参与胰岛素抵抗类疾病的发生发展,并可作为生物标记物在胰岛素抵抗类疾病诊断中发挥重要作用,其中miRNA扮演重要角色。miRNA是自然产生的长度为21-25个核苷酸的非编码RNA,参与转录后基因表达调控^[19],而外泌体miRNA对生物信息的调节发挥着相同作用^[20],最初的研究主要集中在癌症方向,如外泌体miRNA用于早期胃癌的诊断^[16]。由于外泌体在体液中的普遍性及其稳定性,最近已被研究作为肥胖、2型糖尿病诊断和预后的潜在生物标记物^[21-22]。

(1)外泌体在肥胖中的诊断作用:肥胖患者血清外泌体及其miRNA变化在肥胖诊断中发挥重要作用。SONG等^[23]发现肥胖患者血液循环外泌体水平、运载物质和功能均发生改变,且胰岛素抵抗提高了进入血液循环中外泌体的分泌量。同样,在肥胖等病理条件下,脂肪细胞分泌的外泌体数量及功能均发生显著性变化,其miRNA在生物信息调控中发挥重要作用^[24-25]。XU等^[26]发现miR-26a在超重人群的血清外泌体中含量较低,并且与肥胖的临床特征呈负相关。此外,肥

胖患者内脏脂肪细胞分泌的外泌体 miRNA 表达谱与健康对照具有显著差异, 这些差异性表达 miRNA 通过调节其靶基因参与基因转录、胰岛素分泌和脂质代谢等过程, 为肥胖及肥胖相关疾病的发病机制研究提供了新的视角^[27]。另有研究发现, 与健康个体相比, 肥胖患者血清外泌体 miRNA 和蛋白表达发生显著性变化, 使得特定的外泌体内含物有可能成为诊断肥胖的生物标志物^[28]。

(2) 外泌体在 2 型糖尿病中的诊断作用: 最近研究发现, 外泌体在 2 型糖尿病病理模型中数量发生了变化, 在实验中也证明了外泌体分泌的 miRNA 和相关蛋白与健康个体存在显著差异。在 2 型糖尿病患者体内血液循环中 miRNA 浓度显著升高, 表明这些产生显著性变化的循环外泌体 miRNA 可被视为 2 型糖尿病的预测因子。此后的研究也逐渐证明外泌体作为 2 型糖尿病的生物标记物发挥其早期诊断作用, 如 2 型糖尿病患者血清外泌体 miR-27a 和 miR-320 表达显著降低^[29]。此外, EISSA 等^[30] 研究发现与胰岛素信号有关的磷酸胰岛素受体和瘦素受体等蛋白, 在 2 型糖尿病患者血清外泌体中表达降低。这些研究表明, 血清外泌体 miRNA 和相关蛋白的变化成为了 2 型糖尿病诊断的突破口。此外, 除了血清外泌体, 尿液外泌体也会在 2 型糖尿病中发生相应变化^[22]。

综上所述, 外泌体及其 miRNA 水平与胰岛素抵抗类疾病发生发展关系密切, 可作为其诊断的生物标记物。同时外泌体 miRNA 水平变化也反映胰岛素抵抗类疾病的发展进程。但不同细胞来源外泌体其组成与功能不同, 且研究主要局限于血清与尿液外泌体中, 后续研究仍需对不同来源外泌体在疾病中的诊断作用进行验证, 为胰岛素抵抗类疾病诊断提供多元化的选择。

2.2.2 外泌体在胰岛素抵抗类疾病中的治疗作用 研究发现, 肝细胞、脂肪组织、血浆中的外泌体均可在肥胖中发挥治疗作用; 而外泌体在 2 型糖尿病中发挥治疗作用, 目前主要集中于脂肪组织来源外泌体。

(1) 外泌体在肥胖中的治疗作用: 肥胖是一种与胰岛素抵抗关系密切且病因复杂的代谢疾病, 由个体的遗传、代谢或环境之间的相互作用引起, 会导致人体代谢异常, 增加心、肝脏等器官的负担^[31]。

肥胖发生的主要机制与肝脏和脂肪组织的调节密切相关。肝脏外泌体 miR-130a-3p 可通过介导肝脏与脂肪组织之间的通讯来维持机体能量稳态。WU 等^[32] 构建了 miR-130a-3p 基因敲除和过表达小鼠, 在高脂饮食喂养后, 基因敲除小鼠尾静脉内注射过表达小鼠肝外泌体后, 其胰岛素抵抗的恢复速度与注射量呈正相关。此外, 体外实验显示, miR-130a-3p 过表达小鼠肝外泌体干预 3T3-L1 细胞后, 脂质生成减少, 葡萄糖摄取增加, 进一步研究发现肝外泌体 miR-130a-3p 可以通过抑制 PHLPP2 的表达, 从而激活脂肪细胞中 AKT/AS160/GLUT4 信号通路来改善糖耐受量受损。这一研究证实了肝外泌体来源 miR-130a 能调节脂肪组织的能量代谢, 为肥胖的调节和治疗提供新的机制或药物靶标。

间充质干细胞外泌体可以以自分泌和旁分泌的方式整合到代谢组织中, 以改善葡萄糖体内平衡并增加胰岛素敏感性^[33]。研究发现在肥胖小鼠血清外泌体和胰岛组织中 miR-26a 表达下降, 使用 miR-26a 敲入和敲除小鼠模型发现 β 细胞中的 miR-26a 可减轻肥胖引起的胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 其机制主要与 miR-26a 显著增强远端组织的胰岛素敏感性和代谢稳态有关; 同时, miR-26a 通过减少 β 细胞复制并阻止肌动蛋白重塑来抑制肥胖引起的 β 细胞增生和葡萄糖刺激胰岛素分泌, 从而减轻高胰岛素血症^[26]。

脂肪干细胞外泌体在控制与肥胖相关的炎症和代谢紊乱中起关键作用。研究发现, 用脂肪干细胞外泌体治疗肥胖小鼠可维持其代谢稳态, 包括减少肥胖、改善胰岛素敏感性和抑制肝脂肪变性。脂肪干细胞外泌体在饮食诱导的肥胖小鼠白色脂肪组织中激活 M2 巨噬细胞极化状态, 从而减轻炎症, 其机制可能为脂肪干细胞通过外泌体携带的活性信号传导及 STAT3 激活精氨酸酶 1 和白细胞介素 10, 从而进入巨噬细胞诱导其由 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型转化。此外, 脂肪干细胞外泌体诱导的 M2 巨噬细胞不仅提高了酪氨酸羟化酶的表达参与儿茶酚胺的释放, 还促进了脂肪干细胞增殖和乳酸生成, 从而有利于白色脂肪组织褐变与体内动态平衡, 从而延缓肥胖的发展^[34]。同样, 在肥胖模型中, 脂肪细胞来源外泌体通过激活 Ptch/PI3K 通路刺激巨噬细胞的活化并有助于改善胰岛素抵抗^[23]。

综上所述, 这些研究阐述了脂肪干细胞外泌体与巨噬细胞间信息交流的新机制, 以促进白色脂肪组织的免疫与机体代谢稳定, 从而为肥胖提供了潜在的治疗方法。各种细胞来源外泌体通过改变巨噬细胞极化状态、抑制肥胖相关炎症和改善胰岛素敏感性等过程抑制肥胖的发展。

(2) 外泌体在 2 型糖尿病中的治疗作用: 2 型糖尿病受遗传和环境等多种因素影响, 是以胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱为特征性疾病。胰岛素抵抗的发生、胰腺 β 细胞衰竭和内皮细胞功能障碍是 2 型糖尿病发生的最主要因素^[35]。诸多研究发现, 脂肪组织来源外泌体治疗 2 型糖尿病具有重要意义。

脂肪组织巨噬细胞作为脂肪来源的基质细胞之一, 在 2 型糖尿病的发病中起着重要的作用。脂肪组织巨噬细胞分泌含有 miRNA 的外泌体, 可以调节机体胰岛素敏感性。有研究将肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞外泌体注射到健康小鼠体内, 发现过氧化物酶体增殖物激活受体和葡萄糖转运蛋白 4 的表达都受到抑制, 进而降低脂肪组织中的胰岛素敏感性^[17]。miR-210 在高糖诱导的巨噬细胞 RAW264.7 中高表达, 通过抑制 miR-210 表达可减轻巨噬细胞外泌体对 3T3-L1 脂肪细胞中葡萄糖摄取和线粒体 CIV 活性的影响, NDUFA4 过表达抵消巨噬细胞来源外泌体对葡萄糖摄取和 CIV 活性的抑制, 此外, 外泌体 miR-210 基因敲除也可抑制 2 型糖尿病的发展^[36]。这项研究表明, 来源于脂肪组织巨噬细胞的外泌体 miR-210 通过靶向 NDUFA4 基因表达, 调节葡萄糖摄取和线粒体 CIV 活性, 促进肥胖糖尿病的发生, 而基因敲除外泌体 miR-210

也为 2 型糖尿病的治疗提供了新思路。

SIRT 最近已成为葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的关键调节剂，SIRT1 与外泌体相互作用对控制与治疗肥胖具有重要意义^[37]。LI 等^[38]通过对脂肪组织特异性 SIRT1 基因敲除 (Ad-Sirt1) 小鼠研究，发现 Ad-Sirt1 小鼠表现出脂肪质量增加、糖耐量受损、胰岛素敏感性减弱和外泌体数量增加，而外泌体抑制剂的应用则有效地改善了 Ad-Sirt1 小鼠受损后体内代谢。此外，外泌体的增加被证明是 Ad-Sirt1 小鼠自噬活性缺陷的结果，而 SIRT1 活性的恢复能有效改善体外代谢状况，进一步研究发现，SIRT1 的缺乏促进外泌体的释放，进而通过 TLR4 /NF-κB 信号通路调节胰岛素敏感性，这一结果表明 SIRT1 是代谢调节的关键因素，而脂肪 Sirt1 缺乏可能通过促进外泌体释放而对肥胖和胰岛素抵抗的发展产生影响。另有研究发现脂肪干细胞外泌体中 Nrf2 的过表达增强了糖尿病小鼠内皮祖细胞的增殖和血管生成，从而促进伤口的愈合^[39]。THOMOU 等^[40]研究了棕色脂肪细胞来源外泌体在系统性胰岛素抵抗中的代谢效应，发现来自正常小鼠的棕色脂肪细胞来源外泌体可以被肝脏摄取，从而减轻 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗。此外，PPAR-δ 是核受体超家族成员，与脂质代谢关系密切。脂肪组织巨噬细胞外泌体通过调节 miR-29a，可抑制 PPAR-δ 表达从而调节与肥胖相关的胰岛素抵抗^[41]。除此之外，将脂肪组织中的巨噬细胞暴露于刺激下会释放含有高迁移率族蛋白 B1 和基质金属蛋白酶 14 的外泌体，这些外泌体有助于胰岛素抵抗以及脂肪细胞体积的扩大，而胰高血糖素刺激的细胞可以与外泌体相关的 CAV1 转移到脂肪细胞中，以调节脂肪稳态^[42]。

综上所述，这些研究不仅表明脂肪来源外泌体通过内分泌途径参与 2 型糖尿病的发生发展，还表明了脂肪来源外泌体治疗 2 型糖尿病的潜力，但受制于外泌体提取技术的限制，目前研究主要集中于脂肪组织，还应逐步提高外泌体提取分离技术，从而对不同细胞来源外泌体在 2 型糖尿病中的治疗作用进行深入研究。

2.3 运动介导外泌体在胰岛素抵抗类疾病中的调控作用

流行病学数据表明，运动不仅仅是一种积极健康的生活方式，也是非药物预防和治疗肥胖、2 型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病的有效手段，但其机制尚未完全阐明^[43]。新近的研究表明，运动介导外泌体在防治胰岛素抵抗类疾病中发挥关键作用，见表 1。在运动介导下外泌体的数量与成分发生相应的变化，外泌体中含有如蛋白质、脂质、核酸等各种丰富的组成成分，在运动介导下可促进骨骼肌、脂肪组织和血清等组织或体液来源外泌体的释放，使得外泌体数量增加，并调节外泌体中的核酸、蛋白、脂质的表达，进而在运动改善机体代谢中发挥重要作用。此外，已有研究证实，外泌体对于运动应激具有较高的敏感性，使得外泌体在有氧运动初期已开始释放，且较肾上腺素等激素更快进入循环或组织中，进一步维持细胞内环境的稳态，参与机体代谢等各种生理功能的调节^[44]。

2.3.1 运动介导外泌体改善胰岛素敏感性

胰岛素敏感性与

表 1 | 运动介导外泌体在胰岛素抵抗类疾病中的调控作用

外泌体来源	外泌体内含物	功能效应	参考文献
血清	miR-22、三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶 (ACL)	改善胰岛素敏感性	[48]
血清	miR-122、过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)	维持脂肪代谢稳定	[48]
脂肪组织	Toll 样受体 4 (TLR-4)、热休克蛋白 72 (HSP72)	抑制炎症，提高胰岛素敏感性	[50]
血清	miR-208a、中介复合体 13 (MED13)	维持脂肪代谢并预防体质量增加	[55]
血浆	miR-378	加速脂肪消耗，控制体质量	[56]
血浆	miR-1、胰岛素生长因子 1 (IGF-1)、蛋白激酶 (AKT)	改善肥胖患者的代谢紊乱	[56]
心脏组织和血清	miR-455、miR-29b、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)	维持脂肪代谢平衡，改善糖尿病症状	[58]
血清	ERK1/2、热休克蛋白 27 (HSP27)	抑制心肌细胞凋亡	[60]
内皮祖细胞	miR-126、血管内皮生长因子 (VEGF)	减少糖尿病心血管并发症的症状	[61]
心肌细胞	乳酸脱氢酶 (LDH)、磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)	调节葡萄糖稳态和机体代谢稳定	[63]
脂肪组织	miR-99b、重组人成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)	减轻葡萄糖耐受不良症状	[65]
骨骼肌	热休克蛋白 60 (HSP60)	维持机体代谢中的葡萄糖稳态	[66]

机体代谢调控关系密切，胰岛素敏感性的改善是延缓肥胖和 2 型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病重要特征^[45]。DE MENDONÇA 等^[46]发现为期 8 周的有氧运动促进肥胖小鼠血清外泌体的释放，外泌体 miR-22 抑制白色脂肪组织中 CEBPA、PPARG 和 FABP4 基因的表达和三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶的活性，外泌体 miR-122 在有氧运动介导下抑制肝脏脂肪变性和过氧化物酶体增生激活受体 γ 的表达，从而改善胰岛素敏感性并延缓肥胖性脂肪肝的发生。因此，有氧运动对肥胖的促进代谢作用涉及到外泌体 miRNA，可能参与肝脏和白色脂肪组织之间的细胞间通讯，从而产生运动介导外泌体对胰岛素敏感性的有益影响。脂肪组织炎症反应与 2 型糖尿病中胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良密切相关^[47]。KAWANISHI 等^[48]观察到慢性运动通过调节外泌体表达，防止脂肪组织中的巨噬细胞浸润，并下调 Toll 样受体 4 表达来调节巨噬细胞从 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型转换，从而抑制炎症，进而改善胰岛素敏感性。此外，HSP72 作为热休克蛋白的一种，在暴露于应激条件下时可以被包装在血清外泌体中以减轻炎症^[49]。据报道，运动可以诱导细胞外 HSP72 的表达，从而增强血管功能并改善胰岛素敏感性^[50]。LI 等^[51]提示 HSP72 可能在运动中通过外泌体提供这些有益效应，但还需进一步研究。

2.3.2 运动介导外泌体维持脂肪代谢平衡

脂肪代谢紊乱会引起肥胖和 2 型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病的发生，维持脂肪代谢平衡是改善胰岛素抵抗类疾病的主要方式^[52]。不同运动方式可介导外泌体对机体脂肪代谢维持和体质量控制产生益处，而 MED13 和 IGF-1 则是发挥这些有益效应的突破口。miR-208a 是一种心脏特异性 miRNA，可通过 MED13 调控主要组织相容性复合体含量并参与体内脂肪代谢。有氧运动通过调控血清外泌体 miR-208a，增加心脏中 MED13 的表达，以维持脂肪代谢并预防体质量增加和病毒性心肌肥厚^[53]，

因此 miR-208a 可作为肥胖等疾病的潜在治疗靶点。在抗阻运动中, 外泌体 miR-378 的高表达促进成肌细胞生成, 从而达到加速脂肪消耗和控制体质量的效果; 同时, 抗阻运动还调节外泌体 miR-1 的表达, 通过抑制 IGF-1/AKT 信号进而改善肥胖患者代谢紊乱^[54]。此外, 基质金属蛋白酶 9 可通过降解细胞外基质, 在维持脂肪代谢平衡中扮演重要角色^[55]。CHATURVEDI 等^[56]建立 2 型糖尿病模型并进行为期 8 周的有氧运动, 发现小鼠心脏组织和血清外泌体中 miR-455 和 miR-29b 表达上调, 并通过结合基质金属蛋白酶 9 的 3' 非翻译区域下调其表达, 减轻基质金属蛋白酶 9 的有害作用, 引起细胞外基质重塑, 从而抑制了心肌细胞解偶联和心肌纤维化的发展, 维持机体脂肪代谢平衡并改善糖尿病症状, 这也表明有氧运动介导外泌体改善糖尿病心血管并发症与促进外泌体释放和体内基质金属蛋白酶 9 的清除有关。这些研究表明, 外泌体在不同运动方式的调节下诱导其 miRNA 或相关蛋白的变化以维持脂肪代谢平衡和控制体质量。

2.3.3 运动介导外泌体调节内皮细胞功能 内皮细胞功能障碍是引发肥胖和 2 型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病的主要病因之一, 而内皮细胞功能的改善有助于增加血管对机体的适应能力, 并减轻胰岛素抵抗类疾病并发症症状, 因此内皮细胞功能的改善对于胰岛素抵抗类疾病的治疗具有重要意义^[57]。外泌体可在有氧运动诱导下改善内皮细胞功能障碍, 从而延缓 2 型糖尿病的进程。BEI 等^[58]对小鼠进行 3 周游泳训练, 发现小鼠血清外泌体释放明显增加, 将运动小鼠外泌体注射入对照小鼠左心室后, 能通过激活 ERK1/2 信号并提高 HSP27 介导的 H9C2 心肌细胞的抗凋亡作用, 发挥内皮细胞的保护作用。MA 等^[59]在缺氧诱导的内皮细胞损伤模型中发现, 有氧运动可以增加内皮祖细胞来源外泌体的释放并促进外泌体 miR-126 表达, 通过调节 SPRED1/VEGF 信号通路减少内皮细胞凋亡, 以增强对内皮细胞的保护作用, 从而减轻糖尿病心血管并发症症状。除有氧运动外, 抗阻运动也能通过外泌体增加血液循环内皮祖细胞对血管的适应和保护能力, 进而改善胰岛素抵抗^[60]。这些研究表明, 血清与内皮细胞来源外泌体通过激活 ERK1/2 和 miR-126 表达, 在有氧运动介导下发挥调节内皮细胞功能的作用, 进而改善肥胖与 2 型糖尿病等症。

2.3.4 运动介导外泌体改善机体葡萄糖稳态 葡萄糖稳态是反映肥胖和 2 型糖尿病等胰岛素抵抗类疾病治疗进程的重要标志, 心肌细胞、脂肪组织以及骨骼肌来源外泌体在有氧运动介导下改善机体葡萄糖稳态。SAFDAR 等^[61]发现在有氧运动作用下心肌细胞释放含有乳酸脱氢酶和甘油醛-3-磷酸脱氢酶的外泌体, 这些外泌体被邻近的内皮细胞吸收, 促进葡萄糖摄取、糖酵解和丙酮酸生成, 从而直接调节葡萄糖稳态和机体代谢健康。成纤维细胞生长因子 21 一种脂肪来源的细胞因子, 在脂肪、肝脏和胰腺组织中调控物质代谢中发挥重要作用^[62]。另有研究发现, 有氧运动中脂肪组织外泌体 miR-99b 在肝脏中被吸收, miR-99b 抑制肝细胞中成纤维细胞生长因子 21 的表达, 减轻葡萄糖耐受不良症状, 维持

体内葡萄糖稳态^[63]。此外, 线粒体也在系统性血糖控制中起到了至关重要的作用。LASSER 等^[64]发现耐力运动可诱导含有 HSP60 的外泌体快速释放到循环中, 以刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 及其共激活子 1 α 的表达, 并增加线粒体 DNA 拷贝数, 从而保持机体代谢中的葡萄糖稳态, 这表明 HSP60 可作为葡萄糖稳态的调节因子, 参与运动介导外泌体改善胰岛素抵抗类疾病的过程。

3 结论 Conclusions

外泌体通过细胞间通讯作用参与肥胖和 2 型糖尿病的发生发展, 使得外泌体在胰岛素抵抗类疾病研究中的作用日益受到重视。此外, 运动促进外泌体释放, 可通过不同途径发挥改善胰岛素敏感性、调节内皮细胞功能、调节葡萄糖稳态和控制体质量等作用, 进而在胰岛素抵抗类疾病中发挥有益效应。因此, 这些结果提示外泌体可能成为胰岛素抵抗类疾病防治的新靶点, 且运动也可能是外泌体发挥其生物学效应的新途径。迄今为止, 大部分研究都集中在外泌体作为各种病理生物标志物的作用上, 只有少部分研究探索了运动介导外泌体在肥胖和 2 型糖尿病中的作用, 且持续时间、强度、运动方式对外泌体的调节尚未解释清楚。因此, 未来的研究需要首先阐明的是不同来源外泌体对胰岛素抵抗类疾病作用的具体分子机制, 其次是运动诱导外泌体生物发生和释放在胰岛素抵抗类疾病中的潜在机制与联系。

致谢: 感谢上海师范大学体育学院袁凌燕教授的支持与指导。

作者贡献: 由蒲锐进行文章的构思设计, 陈子扬进行文献收集, 陈子扬和蒲锐共同完成文献筛选以及文章的撰写, 在袁凌燕老师指导下成文, 并由邓爽老师校审并给予建议。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金项目(31371196)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] BANNIGIDA DM, NAYAK BS, VIJAYARAGHAVAN R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. Arch Physiol Biochem. 2020;126(2):183-186.
- [2] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. J Physiol. 2020;598(14):2977-2993.
- [3] VISHVANATH L, GUPTA RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. J Clin Invest. 2019;129(10):4022-4031.
- [4] 刘卒, 韩荣, 李亚雄, 等. 不同干细胞来源外泌体在心血管疾病治疗中的应用、作用及问题 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(19):3063-3070.
- [5] CASTAÑO C, NOVALS A, PÁRRIZAS M. Exosomes and diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(3):e3107.
- [6] 李伟, SANG KI LEE, 朱启娥. 外泌体——糖尿病发生及其心血管并发症的重要信号分子及运动干预的潜在靶点 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(10):875-880.

- [7] ZITVOGEL L, REGNAULT A, LOZIER A, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med*. 1998;4(5):594-600.
- [8] TRAMS EG, LAUTER CJ, SALEM N JR, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta*. 1981;645(1):63-70.
- [9] PAN BT, JOHNSTONE RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*. 1983;33(3):967-978.
- [10] PAN BT, TENG K, WU C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*. 1985;101(3):942-948.
- [11] JOHNSTONE RM, ADAM M, HAMMOND JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*. 1987;262(19):9412-9420.
- [12] JOHNSTONE RM, BIANCHINI A, TENG K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions. *Blood*. 1989;74(5):1844-1851.
- [13] WUBBOLTS R, LECKIE RS, VEENHUIZEN PT, et al. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem*. 2003;278(13):10963-10972.
- [14] BLANCHARD N, LANKAR D, FAURE F, et al. TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex. *J Immunol*. 2002;168(7):3235-3241.
- [15] SAPP RM, SHILL DD, ROTH SM, et al. Circulating microRNAs in acute and chronic exercise: more than mere biomarkers. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(3):702-717.
- [16] HUANG X, YUAN T, LIANG M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(1):33-41.
- [17] 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):372-384.e12.
- [18] 郭健民, 陈熙, 邹军, 等. 肿瘤细胞外泌体对肿瘤血管新生的调控作用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(2):297-303.
- [19] MICHLEWSKI G, CÁCERES JF. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. *RNA*. 2019;25(1):1-16.
- [20] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9(6):654-659.
- [21] DENG G, QU J, ZHANG Y, et al. Gastric cancer-derived exosomes promote peritoneal metastasis by destroying the mesothelial barrier. *FEBS Lett*. 2017; 591(14):2167-2179.
- [22] DIVAKARAN V, MANN DL. The emerging role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Circ Res*. 2008;103(10):1072-1083.
- [23] SONG M, HAN L, CHEN FF, et al. Adipocyte-Derived Exosomes Carrying Sonic Hedgehog Mediate M1 Macrophage Polarization-Induced Insulin Resistance via Ptch and PI3K Pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(4):1416-1432.
- [24] FREEMAN DW, NOREN HOOTEN N, EITAN E, et al. Altered Extracellular Vesicle Concentration, Cargo, and Function in Diabetes. *Diabetes*. 2018;67(11):2377-2388.
- [25] BAE YU, KIM Y, LEE H, et al. Bariatric Surgery Alters microRNA Content of Circulating Exosomes in Patients with Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(2):264-271.
- [26] XU H, DU X, XU J, et al. Pancreatic β cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603.
- [27] 郭磊, 吕静, 刘继军, 等. 肥胖患者内脏脂肪细胞来源的外泌体 miRNAs 表达谱分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(21):2604-2609.
- [28] SANTOVITO D, DE NARDIS V, MARCANTONIO P, et al. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: effect of glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1681-E1685.
- [29] KAROLINA DS, TAVINTHARAN S, ARMUGAM A, et al. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12): E2271-E2276.
- [30] EIASSA S, MATBOLI M, ABOUSHABHA R, et al. Urinary exosomal microRNA panel unravels novel biomarkers for diagnosis of type 2 diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1585-1592.
- [31] 顾东风, 翁建平, 鲁向锋. 中国健康生活方式预防心血管代谢疾病指南 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(3):209-230.
- [32] WU J, DONG T, CHEN T, et al. Hepatic exosome-derived miR-130a-3p attenuates glucose intolerance via suppressing PHLPP2 gene in adipocyte. *Metabolism*. 2020;103:154006.
- [33] SU T, XIAO Y, XIAO Y, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal miR-29b-3p Regulates Aging-Associated Insulin Resistance. *ACS Nano*. 2019;13(2):2450-2462.
- [34] 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 Tissue. *Diabetes*. 2018;67(2):235-247.
- [35] PIGMAN HT, GAN DX, KROUSEL-WOOD MA. Role of exercise for type 2 diabetic patient management. *South Med J*. 2002;95(1):72-77.
- [36] TIAN F, TANG P, SUN Z, et al. miR-210 in Exosomes Derived from Macrophages under High Glucose Promotes Mouse Diabetic Obesity Pathogenesis by Suppressing NDUFA4 Expression. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6894684.
- [37] 胡甜, 石晶晶, 章时杰, 等. 槲皮素通过 SIRT1/NLRP3 通路改善 db/db 糖尿病模型小鼠的认知功能障碍 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(6):435-436.
- [38] LI F, LI H, JIN X, et al. Adipose-specific knockdown of Sirt1 results in obesity and insulin resistance by promoting exosomes release. *Cell Cycle*. 2019;18(17): 2067-2082.
- [39] LI X, XIE X, LIAN W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):29.
- [40] THOMOU T, MORI MA, DREYFUSS JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017;542(7642):450-455.
- [41] LIU T, SUN YC, CHENG P, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;515(2):352-358.
- [42] LI CJ, FANG QH, LIU ML, et al. Current understanding of the role of Adipose-derived Extracellular Vesicles in Metabolic Homeostasis and Diseases: Communication from the distance between cells/tissues. *Theranostics*. 2020; 10(16):7422-7435.
- [43] 张静, 陈佩杰, 肖卫华. 肥胖导致骨骼肌胰岛素抵抗 —— 炎症因子的介导作用及运动的改善效应 [J]. *中国运动医学杂志*, 2020, 39(3):226-231.
- [44] FRÜHBEIS C, HELMIG S, TUG S, et al. Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:28239.
- [45] ROMACHO T, SELL H, INDRAKUSUMA I, et al. DPP4 deletion in adipose tissue improves hepatic insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E590-E599.
- [46] DE MENDONÇA M, ROCHA KC, DE SOUSA É, et al. Aerobic exercise training regulates serum extracellular vesicle miRNAs linked to obesity to promote their beneficial effects in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(3):E579-E591.
- [47] 朱翠松, 杨瑜, 刘明斌, 等. 脂肪组织巨噬细胞在肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗中的作用 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2019, 46(5):681-686.
- [48] KAWANISHI N, YANO H, YOKOGAWA Y, et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:105-118.
- [49] BENINSON LA, BROWN PN, LOUGHRIDGE AB, et al. Acute stressor exposure modifies plasma exosome-associated heat shock protein 72 (Hsp72) and microRNA (miR-142-5p and miR-203). *PLoS One*. 2014;9(9):e108748.
- [50] GHOLITABAR S, ROSHAN VD. Effect of treadmill exercise and *Ferula gummosa* on myocardial HSP72, vascular function, and antioxidant defenses in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(5):347-354.
- [51] LI G, LIU H, MA C, et al. Exosomes are the novel players involved in the beneficial effects of exercise on type 2 diabetes. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 12. doi: 10.1002/jcp.28319. Online ahead of print.
- [52] KIM KM, LEE HS, YUN MK, et al. Fermented *Castanea crenata* Inner Shell Extract Increases Fat Metabolism and Decreases Obesity in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food*. 2019;22(3):264-270.
- [53] FERNANDES T, BARRETTI DL, PHILLIPS MI, et al. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;476:148-154.
- [54] KIRBY TJ, MCCARTHY JJ. MicroRNAs in skeletal muscle biology and exercise adaptation. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:95-105.
- [55] YADAV SK, KAMBIS TN, KAR S, et al. MMP9 mediates acute hyperglycemia-induced human cardiac stem cell death by upregulating apoptosis and pyroptosis in vitro. *Cell Death Dis*. 2020;11(3):186.
- [56] CHATURVEDI P, KALANI A, MEDINA I, et al. Cardiosome mediated regulation of MMP9 in diabetic heart: role of mir29b and mir455 in exercise. *J Cell Mol Med*. 2015;19(9):2153-2161.
- [57] EL ASSAR M, RUIZ DE ADANA JC, ANGULO J, et al. Preserved endothelial function in human obesity in the absence of insulin resistance. *J Transl Med*. 2013;11:263.
- [58] BEI Y, XU T, LV D, et al. Exercise-induced circulating extracellular vesicles protect against cardiac ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(4):38.
- [59] MA C, WANG J, LIU H, et al. Moderate Exercise Enhances Endothelial Progenitor Cell Exosomes Release and Function. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(10): 2024-2032.
- [60] 朱启娥, 叶敬发, 杨翼. 外泌体的心血管保护作用及其在运动领域的研究进展 [J]. *中国运动医学杂志*, 2016, 35(11):1067-1073.
- [61] SAFDAR A, SALEEM A, TARNOPOLSKY MA. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(9): 504-517.
- [62] 王璐, 于亮. 成纤维生长因子 21 调控白色脂肪棕色化: 运动的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(20):3275-3280.
- [63] GENG L, LIAO B, JIN L, et al. Exercise Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction via Enhancing FGF21 Sensitivity in Adipose Tissues. *Cell Rep*. 2019; 26(10):2738-2752.
- [64] LÄSSER C. Exosomal RNA as biomarkers and the therapeutic potential of exosome vectors. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12 Suppl 1:S189-197.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)