

外泌体在炎症性疾病中的研究进展

汤绍波, 李卓然, 李志敏, 徐佳琪, 王黎*

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月17日

摘要

外泌体是从胞内分泌到胞外的直径为30~150 nm的囊泡。此外, 外泌体也可在血液、尿液、唾液、胸膜液、乳汁等体液中发现。同时, 外泌体也参与细胞间分子传递, 在细胞间信息传递中发挥重要作用。近年来, 炎症性疾病的外泌体研究取得了重大突破, 大量研究发现, 外泌体与各种炎症性疾病的发生发展密切相关, 因此外泌体有望成为炎症性疾病治疗的一个新的诊断方向和治疗靶点, 本文综述了目前的研究进展, 重点介绍了外泌体在各类炎症性疾病中的作用机制及其对炎症性疾病的影响, 以期为后续研究提供相关思路 and 理论指导。

关键词

外泌体, 作用机制, 炎症性疾病

Advances in the Study of Exosomes in Inflammatory Diseases

Shaobo Tang, Zhuoran Li, Zhimin Li, Jiaqi Xu, Li Wang*

Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 17th, 2022

Abstract

Exosomes are vesicles 30~150 nm in diameter that are secreted from the intracellular to the extracellular. In addition, exosomes can also be found in body fluids such as blood, urine, saliva, pleural fluid and breast milk. Exosomes are also involved in intercellular molecular transmission and play an important role in intercellular messaging. In recent years, significant breakthroughs have been made in the study of exosomes in inflammatory diseases, and a large number of studies

*通讯作者。

have found that exosomes are closely related to the development of various inflammatory diseases, thus exosomes are expected to become a new diagnostic direction and therapeutic target for the treatment of inflammatory diseases. This article reviews the current research progress, focuses on the mechanisms of exosomes in various inflammatory diseases and their effects on inflammatory diseases, with a view to providing relevant ideas and theoretical guidance for subsequent research.

Keywords

Exosomes, Mechanisms of Action, Inflammatory Diseases

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 外泌体及其作用机制

1.1. 外泌体的产生及其分泌

外泌体是一种孔径约在 50~180 nm 左右的纳米级囊泡, 经由胞吐作用而分泌到细胞之外[1], 密度为 1.13~1.19 g/ml [2], 外泌体在大多数体液中都有发现, 包括血液、唾液、尿液[3]、母乳等, 其最初于 1987 年由 Johnstone 等[4] [5]在绵羊网织红细胞的培养过程中分离出[6]。外泌体的产生首先通过细胞膜向内凹陷形成核内体[7], 核内体在 Rap 蛋白的作用下形成了内腔小泡(ILVs)进而形成多泡体(MVBs)向质膜转运并与质膜融合, 并在 Rab 蛋白的帮助下与运载物结合, 促使外泌体分泌到细胞外[8] [9]。

1.2. 外泌体的成分

与以往我们对外泌体仅有着“垃圾箱”功能的理解所不同的是, 近期大量研究发现外泌体作为载体, 其内有多种生物活性分子, 如脂质、蛋白质、DNA 和 RNA 等分子, 外泌体的脂质成分包括鞘磷脂、磷脂酰丝胺酸、胆固醇和神经酰胺或其富集的衍生物[10], 并且其外部也含有多种物质, 且往往被用作外泌体的生物标记物[11], 其普遍存在的外侧标记物基本已确定, 如热休克蛋白(例如, HSP70 和 HSP90), MVB/外泌体生物发生过程(Alix 和 TsG101)和外泌体/四次穿膜蛋白(CD9, CD63 和 CD81)等[12]。

1.3. 外泌体的转运

外泌体可以从多种细胞中分泌, 例如树突状细胞(dendritic cells, DCs)、上皮细胞[13]、淋巴细胞[14]、内皮细胞[15]、肿瘤细胞等[16], 其转运过程主要是指外泌体由上述细胞分泌后将其内含的蛋白质、核酸和脂质等生物活性分子转运到受体细胞并发生生物效应的过程[17]。主要表现为外泌体转运蛋白等生物标记物可通过某种作用促使外泌体与受体细胞结合, 进而使外泌体内含物的结构及生物性能发生改变, 从而对受体细胞产生影响; 例如外泌体的经典标记物 CD9 参与细胞的运动、黏附和融合, 有研究发现 CD9 可促进哺乳动物精子和卵细胞的融合[18]。除此之外, 外泌体还参与许多病理生理过程, 如细胞凋亡、血管生成、免疫调节[19]、炎症发生[20]、肿瘤迁移等[21]。

2. 外泌体与炎症

炎症是机体被病原体侵入后的免疫应答性反应过程[22] [23], 其抗炎因子包括生物性因子、化学性因子等, 而外泌体与炎症性疾病的发生发展有着密切的联系。在炎症状态下, 外泌体释放的增多, 可以使

炎症发生级联放大效应;除此之外,可作为分子标记物的外泌体其内含的 miRNA 等物质可以进行远距离靶向运输,有研究显示在哮喘患者呼出气的冷凝液中 11 种 miRNA 的表达水平明显高于健康人水平[24]。正因外泌体有着其特殊的结构及理化性质,可将外泌体可作为多种炎症性疾病的研究靶点,在治疗方面提供新思路。

3. 外泌体与炎症性疾病

3.1. 外泌体与心血管疾病

近年来,我国心血管疾病的患病率和死亡率一直位居全世界前列,严重危害着人们的身心健康[25],占我国居民死亡比例的 40%以上[26],给我国带来了巨大挑战。现主要针对动脉粥样硬化及高血压进行分析。

动脉粥样硬化的主要病理特征是动脉内膜表面形成斑块。外泌体对动脉粥样硬化的影响主要是调节其各个发生发展过程,并且外泌体中的 miRNA 在这些过程中发挥着重要作用。有研究发现 miR-134 通过载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的 Angptl4/Lpl 途径促进动脉粥样硬化的发生和发展[27]。也有研究表明,平滑肌细胞(SMC)的 XBP1 拼接可以控制内皮细胞(EC)通过 SMC 来源的外泌体介导的 miR-150 转移以及 miR-150 驱动的 VEGF-A/VEGFR/PI3K/Akt 途径进行迁移,从而调节血管壁内稳态[28] [29]。综上所述,外泌体能促进炎症的发生与发展过程,加剧动脉粥样硬化的发病进程;同时外泌体在细胞的凋亡的调控过程中起着重要作用,平滑肌细胞分泌的外泌体对血管内皮细胞起到保护作用。

对于外泌体对高血压的影响,有研究采用下一代测序技术,对应用最为普遍的人类原发性高血压动物模型[30]自发性高血压大鼠(SHRs)及其对照组正常血压 Wistar-京都大鼠(WKYs) [31]血浆外泌体的 miRNA 表达谱进行了测定[32],结果显示 SHR 和 WKY 分离的 miRNA 占总小 RNA 的百分比没有显著差异,在 SHR 和 WKY 外泌体之间有 27 个 miRNAs 存在明显差异表达(DE),即相对于 WKY 外泌体,SHR 外泌体中 23 个上调,4 个下调[33]。综上所述,在高血压中,miRNA 和其他相关物质会被选择性地包装进入外泌体,对高血压等心血管疾病的诊断、治疗和预防都具有较大的促进作用。

3.2. 外泌体与神经系统疾病

神经系统疾病是一类临床常见疾病,包括中枢神经系统疾病和外周神经系统病变,现重点对中枢神经系统疾病中的阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)和帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)展开讨论。

阿尔兹海默症是一种常见于老年人的以进行性功能障碍和记忆力衰退为主要特征的神经系统疾病,其主要病理特征为由 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)集聚和由过磷酸化的 tau 蛋白导致神经原纤维缠结以及大量神经元凋亡[34]。Rajendran 等人首次在体外描述了早期核内体中淀粉样前体蛋白(APP)的细胞内 β 切割,随后 β -淀粉样蛋白(A β)通过外泌体分泌到细胞外间隙[35],之后有研究表明降解 A β 酶的分泌与外泌体之间有着一定的联系[36],而在神经源性外泌体内运输的 miRNA 可以激活胶质细胞的相关功能,如激活小胶质细胞的吞噬作用以清除退化的树突状细胞[37];此外,有人提出小胶质细胞和神经元来源的外泌体参与大脑中 A β 的处理[38]。至于外泌体与 tau 蛋白的关系,有研究发现神经元的去极化促进含有 tau 蛋白外泌体的释放,并且外泌体介导 tau 蛋白的跨神经元转移依赖于突触连接,tau 蛋白的传播是通过神经元间的外泌体直接传递实现的[39]。综上所述,外泌体在 A β 的增殖中发挥了重要作用,并且外泌体可内含 tau 蛋白并且传递相关信息,促进神经元纤维的缠结以及神经细胞的凋亡,外泌体与两种蛋白的紧密关系均可促进阿尔兹海默症的发生。

帕金森综合征是仅次于阿尔兹海默症的第二常见的神经系统疾病。帕金森综合征的主要病理特征是

路易小体的形成, 而错误折叠的 α -syn 纤维正是路易小体的主要组成成分[40], 但 α -syn 在外泌体中所含的水平较低。有研究表明外泌体为 α -syn 聚集提供了理想环境, 可促进 PD 病理性传播[41], 除此之外 α -syn 寡聚体是 α -syn 的毒性形式, 可导致神经元的死亡[42]; 另有研究发现外泌体中存在寡聚体 α -syn, 并证明外泌体中的 α -syn 比游离 α -syn 更容易被受体细胞吸收[43]。综上所述, 正因为外泌体为 α -syn 纤维的聚集创造了良好环境, 并且突变的 α -syn 聚集与表达会加速帕金森病的发生, 所以外泌体在一定程度上会加大帕金森病的发病几率。

3.3. 外泌体与呼吸系统疾病

呼吸系统疾病也是一类高发疾病, 严重威胁着人们的生命健康和安全, 其主要包括肺癌、肺炎、肺结核、慢性阻塞性肺病等疾病, 现主要从外泌体与肺癌的关系进行讨论。

外泌体对于肺癌的发生发展有着重大的影响, 例如外泌体可影响肿瘤细胞的转移、调节肿瘤的生长以及肿瘤中血管的生成[44]。有研究将肺癌细胞与高表达或低表达的细胞外泌体 circSATB2 共培养, 得出外泌体中的某些途径可促进 circSATB2 被肺癌细胞摄取, 并通过调节肺癌细胞中 miR328 的表达水平影响肺癌细胞的生长和转移[45]。另外也有研究发现, 肺间质细胞来源的外泌体中的 miR-494 或 miR-542-3p 可使 cadherin-17 (cdh17) 的表达下调, 从而使基质金属蛋白酶转录的表达上调, 进一步促进肺癌细胞的转移[46]; 除此之外也有研究发现内源性和外源性金属蛋白酶组织抑制剂-1 的增加将会导致肺癌细胞中 CD63/PI3K/AKT/hif-1 依赖通路中 miR-210 的上调, 如果金属蛋白酶组织抑制剂-1 在肿瘤细胞中过表达后, 就会导致 miR-210 在体内外泌体中不断积累, 而这些外泌体促进了人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的活性[47], 这也从侧面反映出外泌体可调节肺癌细胞的生成, 从而营养肺癌细胞。综上所述, 外泌体来源的 miRNA 可促进肺癌细胞的转移及增殖。

4. 总结与展望

作为一种多数细胞都能分泌的细胞外囊泡, 外泌体内含的脂质、蛋白质及核酸[48], 特别是 RNA, 可以沟通多种炎症性疾病以及炎症性疾病的微环境, 因此能够作为一类多种炎症性疾病的标记物发挥极大的优势。外泌体可以稳定存在于多种分泌液中, 因此标本相对容易获取; 并且外泌体也与多种炎症性疾病的发生发展有着密切的关系, 其中某些通路可以促进疾病的发生, 有的通路又可抑制该疾病的发生, 因此外泌体调控的通路具有双重性。综上所述, 外泌体在炎症性疾病中发挥着重要作用, 有很大潜力成为某些炎症性疾病诊断的主导标志物和新的治疗靶点, 对多种疾病的检测及治疗提供了新的方向, 然而也需更深层次的研究, 为治疗各类炎症性疾病提供更先进的理论依据及治疗策略。

项目基金

云南省教育厅科研基金研究生项目(2022Y846)。

参考文献

- [1] 韩敬, 陶月红. 糖尿病血糖控制情况与远期并发症评估的新指标[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 470-473.
- [2] Jafari, D., Malih, S., Eini, M., et al. (2020) Improvement, Scaling-Up, and Downstream Analysis of Exosome Production. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40, 1098-1112. <https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1805406>
- [3] 安槿, 秦磊, 侯东霞, 等. 外泌体在高血压领域的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(2): 184-186.
- [4] 于科讯, 陈子华. 外泌体在胃肠道癌中的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(11): 1444-1449.
- [5] 杨悦, 唐露露, 魏涛华, 等. 外泌体: 肝纤维化中药调控新靶标[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(2): 201-206.
- [6] 孙梦婷, 李慧芹, 谭滇湘, 等. 外泌体在肺部炎症性疾病中的研究进展[J]. 实用预防医学, 2021, 28(1): 124-129.

- [7] 武雪, 钱曼青, 吴东梁, 等. 间充质干细胞来源外泌体对肿瘤的调控效应[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(25): 4083-4088.
- [8] 王云溪, 陈宁. 外泌体及其在心血管疾病发生发展中的作用研究进展[J]. 中国医学创新, 2020, 17(13): 156-159.
- [9] 姜良弟, 顾永卫, 刘继勇. 外泌体作为肿瘤诊断生物标记物的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(4): 422-427.
- [10] Jiang, Y., Wang, F., Wang, K., et al. (2021) Engineered Exosomes: A Promising Drug Delivery Strategy for Brain Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 1-14. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210902142015>
- [11] 贺艳飞, 郭小旭, 姚培学, 等. 白细胞介素 17A、自噬在慢性阻塞性肺疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(8): 1011-1014.
- [12] Song, Y., Kim, Y., Ha, S., et al. (2020) The Emerging Role of Exosomes as Novel Therapeutics: Biology, Technologies, Clinical Applications and the Next. *American Journal of Reproductive Immunology*, **85**, e13329.
- [13] 李兰兰, 聂文青, 贺燕婷, 等. 一种大容量细胞灌流液中外泌体的提取方法及鉴定[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 524-528.
- [14] 吴沁怡, 金玉翠, 李凌云. 外泌体在肿瘤微环境中的免疫抑制作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(2): 174-179.
- [15] 叶冬煜, 于韬. 肿瘤外泌体的提取与鉴定[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(20): 3341-3344.
- [16] Ammad, A.F., Nishil, N.D., Muhammad, Z.Q., et al. (2018) Exosome Biogenesis, Bioactivities and Functions as New Delivery Systems of Natural Compounds. *Biotechnology Advances*, **36**, 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.010>
- [17] 郭玲慧, 王炜, 蒋露, 等. 外泌体膜蛋白功能研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10): 3622-3628.
- [18] Miyado, K., Kang, W., Yamatoya, K., et al. (2017) Exosomes versus Microexosomes: Shared Components but Distinct Functions. *Journal of Plant Research*, **130**, 479-483.
- [19] 陈兢兢, 李静, 高兴林. 外泌体与结核分枝杆菌的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(14): 1115-1117.
- [20] 金桃, 顾嘉晨, 桂雅星. 帕金森病相关外泌体研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(10): 740-745.
- [21] 谢嘉豪, 陈佳玲, 黄峥, 等. 外泌体在感染性疾病免疫调控中的作用[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(10): 676-678.
- [22] 董晓楠, 欧阳雅璐, 全文娟, 等. 浅谈“从温治咳”[J]. 河南中医, 2020, 40(4): 522-525.
- [23] 杨悦娅. 温法在炎症性疾病治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 162-163.
- [24] 刘超, 汪俊. 外泌体在慢性气道炎症性疾病中的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(6): 832-837.
- [25] 张璇, 耿敖, 王彦辉, 等. 中外音乐治疗在心血管疾病康复治疗中的应用新进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(22): 3293-3295.
- [26] Ma, L.Y., Chen, W.W., Gao, R.L., et al. (2020) China Cardiovascular Diseases Report 2018: An Updated Summary. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, **17**, 1-8.
- [27] Ye, Q., Tian, G.P., Cheng, H.P., et al. (2018) MicroRNA-134 Promotes the Development of Atherosclerosis via the ANGPTL4/LPL Pathway in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 244-253.
- [28] Zhao, Y., Li, Y., Luo, P.Y., et al. (2016) XBP1 Splicing Triggers miR-150 Transfer from Smooth Muscle Cells to Endothelial Cells via Extracellular Vesicles. *Scientific Reports*, **6**, Article ID: 28627.
- [29] 杨惠林, 徐士欣, 张军平, 等. 外泌体中的微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(1): 75-80.
- [30] 张思童, 刘婧玮, 李君玲, 等. 角调音乐对高血压肝火亢盛证大鼠血压及行为学的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2117-2121.
- [31] 袁国强, 秦永生, 彭朋. 高强度间歇运动对自发性高血压模型大鼠病理性心脏肥大的影响及机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3708-3715.
- [32] 吴昊. 动脉壁面切应力的 Hilbert-Huang 变换及其应用[D]. [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2008.
- [33] 李晓辉, 刘奕, 林发全. 人血清新 miRNA 分子的预测及表达分析[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(12): 2220-2226.
- [34] 汪燕, 汪萌芽. IGF-1 治疗常见中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(2): 240-245.
- [35] Rajendran, L., Honscho, M., Zahn, T.R., et al. (2006) Alzheimer's Disease Beta-Amyloid Peptides Are Released in As-

- sociation with Exosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 11172-11177.
- [36] Bulloj, A., Leal, M.C., Xu, H.X., *et al.* (2009) Insulin-Degrading Enzyme Sorting in Exosomes: A Secretory Pathway for a Key Brain Amyloid-Beta Degrading Protease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **19**, 79-95.
- [37] Bahrini, I., Song, J., Diez, D., *et al.* (2015) Neuronal Exosomes Facilitate Synaptic Pruning by Up-Regulating Complement Factors in Microglia. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 7989.
- [38] Yuyama, K., Sun, H., Mitsutake, S., *et al.* (2012) Sphingolipid-Modulated Exosome Secretion Promotes Clearance of Amyloid- β by Microglia. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 10977-10989. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.324616>
- [39] Wang, Y., Balaji, V., Kaniyappan, S., *et al.* (2017) The Release and Trans-Synaptic Transmission of Tau via Exosomes. *Molecular Neurodegeneration*, **12**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0143-y>
- [40] 肖雪洋, 武治印, 胡琳珍. 帕金森发病机制及其最新治疗策略[J]. 湖北大学学报(自然科学版), 2021, 43(5): 514-521.
- [41] Grey, M., Dunning, C.J., Gaspar, R., *et al.* (2015) Acceleration of α -Synuclein Aggregation by Exosomes. *The Journal of Biological Chemistry*, **290**, 2969-2982. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.585703>
- [42] Griffey, C.J. and Yamamoto, A. (2022) Living in α -syn: Tackling Aggregates in Parkinson's Disease. *Neuron*, **110**, 351-352. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.016>
- [43] 许鹏飞, 张红菊. 外泌体在神经退行性疾病中的作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(9): 850-852.
- [44] 韩柯, 张毅. 外泌体在肺癌中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7): 657-666.
- [45] 刘德慧, 严玉兰. 环状 RNA 在肺癌诊断及预后中的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13): 124-128.
- [46] 郭梦玲, 王熙才, 陈艳. miRNA 在肺癌发生发展中的作用及其机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(11): 1281-1287.
- [47] Cui, H., Seubert, B., Stahl, E., *et al.* (2015) Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Induces a Pro-Tumourigenic Increase of miR-210 in Lung Adenocarcinoma Cells and Their Exosomes. *Oncogene*, **34**, 3640-3650.
- [48] 史亚方, 彭文英, 林莉. 口腔来源外泌体研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2018, 11(3): 134-139.