

- anal ultrasound in detecting residual obstetric anal sphincter injury [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(12): 1624 - 1631
- 9 Bollard RC, Gardiner A, Lindow S, *et al.* Normal female anal sphincter: difficulties in interpretation explained [J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(2): 171 - 175
- 10 Valsky DV, Cohen SM, Lipschuetz M, *et al.* Three - dimensional transperineal ultrasound findings associated with anal incontinence after intrapartum sphincter tears in primiparous women [J]. *Ultrasound in Obstet Gynecol*, 2012, 39(1): 83 - 90
- 11 Melendez - Munoz J, Subramaniam N, Friedman T, *et al.* Is levator trauma an independent risk factor for anal incontinence? [J]. *Color-ect Dis*, 2020, 22(3): 298 - 302
- 12 Kirss J Jr, Huhtinen H, Niskanen E, *et al.* Comparison of 3D endo-anal ultrasound and external phased array magnetic resonance imaging in the diagnosis of obstetric anal sphincter injuries [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5717 - 5722
- 13 Williams AB, Bartram CI, Halligan S, *et al.* Endosonographic anatomy of the normal anal canal compared with endocoil magnetic resonance imaging [J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(2): 176 - 183
- 14 王慧芳, 郭娟, 杨秋红, 等. 二维腔内超声筛查隐性肛门括约肌损伤的初步研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(7): 644 - 647
- 15 Hall RJ, Rogers RG, Saiz L, *et al.* Translabial ultrasound assessment of the anal sphincter complex: normal measurements of the internal and external anal sphincters at the proximal, mid -, and distal levels [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007, 18(8): 881 - 888
- 16 邵菲, 颜冬华, 韩小华, 等. 经会阴三维超声断层成像对女性肛门内括约肌损伤评估的应用价值 [J]. *罕少疾病杂志*, 2018, 25(4): 45 - 47
- 17 Li Y, Shek KL, Subramaniam N, *et al.* Parity and anal sphincter trauma [J]. *Int Urogynecol J*, 2020, 31(3): 553 - 556
- 18 Rahmanou P, Caudwell - Hall J, Kamisan Atan I, *et al.* The association between maternal age at first delivery and risk of obstetric trauma [J]. *Am J Obstetr Gynecol*, 2016, 215(4): 451. e451 - e457
- 19 Halle TK, Salvesen KA, Volloyhaug I. Obstetric anal sphincter injury and incontinence 15 - 23 years after vaginal delivery [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(8): 941 - 947
- 20 玄英华, 岳嵩, 杨丽曼, 等. 经会阴三维超声对产钳助产术后肛提肌和肛门括约肌损伤的评估 [J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(1): 9 - 12
- 21 Frudinger A, Halligan S, Bartram CI, *et al.* Female anal sphincter: age - related differences in asymptomatic volunteers with high - frequency endoanal US [J]. *Radiology*, 2002, 224(2): 417 - 423
- 22 Starck M, Bohe M, Fortling B, *et al.* Endosonography of the anal sphincter in women of different ages and parity [J]. *Ultrasound obstetr Gynecol*, 2005, 25(2): 169 - 176
- 23 Murad - Regadas SM, da SFGO, Regadas FS, *et al.* Usefulness of anorectal and endovaginal 3D ultrasound in the evaluation of sphincter and pubovisceral muscle defects using a new scoring system in women with fecal incontinence after vaginal delivery [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(4): 499 - 507

(收稿日期: 2020 - 06 - 14)

(修回日期: 2020 - 06 - 28)

慢性低度炎症与多囊卵巢综合征 胰岛素抵抗的研究进展

郝松莉 侯丽辉 徐 芳 李 妍 孙 森

摘 要 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种发病多因性、临床表现多样性的内分泌紊乱性疾病,临床以稀发排卵、高雄激素血症和胰岛素抵抗为主要表现。胰岛素抵抗(IR)是PCOS重要的病理生理特征,并与PCOS的生殖和代谢并发症密切相关。近年来大量研究显示,PCOS患者体内存在慢性低度炎症,并且这种炎症状态与IR的发生、发展有关,炎症因子能够参与胰岛素信号通路干扰其信号转导从而诱导IR。本文综述慢性低度炎症在PCOS-IR相关发病机制中的研究进展。

关键词 慢性低度炎症 多囊卵巢综合征 胰岛素抵抗 信号通路

中图分类号 R711.75

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.033

多囊卵巢综合征(PCOS)是女性常见的内分泌紊乱性疾病,具有发病多因性、临床表现多样性的特点,

与生殖合并症(月经不调、不孕和妊娠并发症)、代谢异常(IR、2型糖尿病和心血管疾病)和心理危险因素(焦虑和抑郁)等疾病密切相关。PCOS的病因至今仍不清楚,与遗传、代谢、环境和生活方式等因素存在复杂的关系^[1,2]。近年来研究表明,PCOS患者处于一种慢性低度炎症状态,且与IR、高雄激素血症、中

基金项目:国家中医临床研究基地科研项目(JDZX2015059)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院

通讯作者:郝松莉,副主任医师,电子信箱:895815011@qq.com。

心型肥胖等密切相关。炎症因子能够通过多个方面影响 IR^[3]。本文基于国内外已有研究,对慢性炎症与 PCOS-IR 的关系进行综述,梳理慢性低度炎症状态在 PCOS-IR 的病理生理发展中的作用。

一、PCOS 与 IR

IR 及其引起的代谢紊乱是 PCOS 患者重要的病理生理改变,IR 是胰岛素靶器官如脂肪组织、骨骼肌、肝脏等对胰岛素的敏感度降低的一种状态,在这种状态下,胰岛素调节葡萄糖摄取、产生及脂解等代谢作用的能力降低。据报道,60% 的 PCOS 患者(包括肥胖和非肥胖人群)存在 IR^[4]。根据胰岛素调节糖代谢过程的不同环节,IR 分为受体前水平、受体水平及受体后水平。尽管研究证实胰岛素受体结合后信号通路缺陷是 IR 的主要原因,但 PCOS 中 IR 的发病机制仍复杂且尚未完全阐明。

作为 IR 的代偿反应,高水平的胰岛素通过刺激卵泡膜细胞以及激活细胞色素 P450c17 α 酶活性直接作用于卵巢增加雄激素的产生。高胰岛素血症还具有其他卵巢外多效性作用:①抑制肝脏中胰岛素样生长因子 1(IGF-1)结合蛋白及性激素结合球蛋白(SHBG)的合成增加雄激素水平;②增强肾上腺对促肾上腺皮质激素(ACTH)的敏感度,刺激肾上腺类固醇激素的生成;③增加垂体 LH 的脉冲释放,二者协同作用诱导卵泡膜细胞分化为产生雄激素的细胞。高胰岛素血症和高雄激素血症联合作用能够破坏卵泡的生长导致卵泡闭锁,引起月经不规律、无排卵性不孕症及卵巢多囊样改变等 PCOS 典型的临床表现。

二、PCOS 与慢性低度炎症

慢性低度炎症又称为亚临床炎症,指循环中炎性介质(包括细胞因子和急性期蛋白)的浓度增加约 2~3 倍,无红肿热痛等急性炎症的局部和全身症状,发展缓慢且起源不容易被识别。在正常生理情况下,白细胞介素-6(IL-6)是炎症和免疫反应的调节因子,调节各种细胞因子的分泌并在卵泡成熟和受精卵着床过程中起着重要作用。卵泡中分泌的 IL-1 β 可以调节颗粒细胞合成前列腺素并控制胶原酶活性,这是排卵过程中的关键步骤。TNF- α 可刺激并增殖卵泡膜细胞,并在卵泡和黄体发育阶段参与调节卵巢的正常活动。

Kelly 等^[5]在 2001 年首次提出 PCOS 患者处于慢性低度炎症状态,慢性低度炎症被认为是内皮功能障碍,动脉粥样硬化和冠心病的危险因素,并且与 IR 和腹部肥胖有关。尽管已证明在正常体重的受试者

中也存在慢性低度炎症,但是肥胖可能加重 PCOS 患者的炎症状态,并增加远期心血管疾病的发病风险。多项研究结果显示,与年龄和(或)体重指数(BMI)匹配的对照组比较,PCOS 患者循环中炎症的多种标志物如 C 反应蛋白(CRP)、IL-6、IL-18 和 TNF- α 等明显增加,以及氧化应激和内皮功能障碍增加,这些表现都是 PCOS 伴有低度全身炎症的证据^[6,7]。

三、IR 与慢性低度炎症

胰岛素为胰岛 β 细胞分泌的一种蛋白质类激素,胰岛素受体(INSR)是由两个细胞外 α 亚基和两个跨膜 β 亚基组成的四聚体蛋白。在生理情况下,胰岛素与 α 亚基的结合引起 INSR 构象变化和 β 亚基的活化,从而导致 INSR 的酪氨酸自磷酸化。之后细胞内的对接蛋白如胰岛素受体底物 1 和 2(IRS-1 和 IRS-2)、Src 同源胶原(SHC)等与 INSR 结合并被磷酸化,继而激活两条主要的信号通路:磷脂酰肌醇 3 激酶(PI₃K)/蛋白激酶 B(AKT)通路及 RAS-丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路。其生理过程中任一环节发生障碍均可能引起 IR 的发生,其中低度炎症通过诱导细胞因子信号转导异常是引起 IR 的重要原因之一。多种炎症因子通过干扰胰岛素信号通路、促进脂肪分解、降低过氧化物酶增殖受体 γ (PPAR γ)等作用途径降低胰岛素敏感度,诱导 IR。

1. CRP 与 IR:CRP 是一种主要在肝脏合成的急性期反应蛋白,流行病学研究显示,CRP 与急性心肌梗死、脑卒中等心血管疾病的发生密切相关^[8]。由于受到 IL-6 和 TNF- α 等促炎性细胞因子的调节,其在机体炎症过程中的表达显著增加。在大多数临床和科学研究中,CRP 通常使用 ELISA 或荧光化合物或抗体包被的聚苯乙烯珠标记的抗体测量,被称为超敏 CRP(hs-CRP),其在反应炎症感染方面较传统 CRP 的测定更敏感^[9]。CRP 与 IR 的形成密切相关,其通过激活补体蛋白并增加与受损血管细胞膜结合的血栓形成成分而促进血管炎症,进而推动 IR 的发展;此外,CRP 还可通过促进 TNF- α 的分泌从而干扰胰岛素信号转导通路导致 IR 发生。

2. 白细胞介素(IL)与 IR:IL-1 β 是 IL-1 家族中研究最多的成员,因为它在介导自身炎症疾病过程中发挥重要作用。IL-1 β 通过削弱周围组织和巨噬细胞中的胰岛素信号转导来促进 IR,从而导致胰岛 β 细胞的敏感度降低。高血糖状态时各种细胞中的 IL-1 β 水平均明显升高,IL-1 β 在 T2DM 中对启动和维持炎症诱导的器官功能障碍也起着至关重要的

作用。此外,IL-1 β 可能会增加全身性炎症并抑制主要胰岛素靶细胞(如巨噬细胞)中的胰岛素作用继而引起 IR。

IL-6 是经典的促炎性细胞因子,在炎症和免疫过程中均有重要作用,是人类 T2DM 发生的危险因素。张汝坚^[10]研究发现,IL-6 水平升高与 PCOS 患者体内 IR 的病理生理状态有关。其通过激活 Janus 激酶信号转导和转录激活(JAK-STAT)信号通路并增加细胞因子信号转导抑制剂 3(SOCS3)(一种已知的胰岛素信号转导抑制剂)的表达从而减少葡萄糖转运蛋白 4(GLUT-4)的分泌和抑制 IRS-1 酪氨酸磷酸化而阻断胰岛素信号转导通路引起 IR。IL-6 还通过阻断 PI₃K 途径并通过下调 microRNA-200s(miR-200s)的表达及上调 GATA2 转录调节因子(FOG-2)的表达而损害糖原合成,从而诱导 IR。

IL-18 主要由单核-吞噬细胞产生,具有抗肿瘤、免疫调节等多功能生物活性。其通过激活巨噬细胞及 T 淋巴细胞诱导 CRP、TNF- α 等炎性因子的分泌。朱琳^[11]研究发现,肥胖 PCOS 患者血清 IL-18 水平高于非肥胖者。Tan 等^[12]研究发现在代谢综合征的大鼠模型中,IL-18 的过表达加重了 IR。然而 Netea 等^[13]研究发现,小鼠缺乏 IL-18 或其受体会引起食欲亢进、肥胖和 IR。因此,需要进一步的研究来评估 IL-18 在肥胖和 IR 发病机制中的作用。

3. TNF- α 与 IR: Lee 等^[14]在 20 世纪 90 年代对 TNF- α 的研究中分析了炎症与 IR 之间的关系。TNF- α 通过自分泌和旁分泌机制在脂肪组织和骨骼肌中诱导 IR,而 TNF- α 或其受体的缺失可改善肥胖动物的胰岛素敏感度。TNF- α 通过 IRS-1 上丝氨酸残基的异常磷酸化来干扰 IRS 蛋白信号转导,从而刺激脂肪组织的 IR。此外,TNF- α 可以通过激活核因子- κ B(NF- κ B)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路来诱导 IR。TNF- α 除了直接干扰胰岛素信号通路外,还可以改变脂肪细胞分化和脂质代谢间接诱导 IR。脂联素是胰岛素敏感度的重要介质,其通过刺激卵泡膜细胞的增殖和类固醇的生成来影响生殖轴,TNF- α 能够减少脂肪细胞中脂联素的分泌从而降低胰岛素敏感度。

4. 纤溶酶原激活物抑制物 1(PAI-1)与 IR: PAI-1 是纤维蛋白溶解的主要抑制物,脂肪组织中的脂肪细胞以及基质血管细胞也可以合成 PAI-1,并且在肥胖和 IR 患者的血浆中水平明显升高。研究发现,PAI-1 的缺乏会降低高脂饮食喂养小鼠的体

重,增加总能量消耗并改善 IR;还能够促进脂肪细胞的分化,增加基础葡萄糖的摄取以及胰岛素刺激的葡萄糖摄取^[15,16]。Aziz 等^[17]报道了肥胖 PCOS 患者中 PAI-1 血清浓度升高,且与高胰岛素血症显著相关;PAI-1 水平升高还可抑制细胞外基质和纤维蛋白降解,促进血管基膜增厚,加速动脉粥样硬化和血栓形成,因此被认为可能是 PCOS 女性心血管疾病发生风险的预测因素^[18]。

5. 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与 IR: MCP-1 是由脂肪细胞、巨噬细胞和内皮细胞产生,能够调节单核细胞、中性粒细胞及自然杀伤细胞等迁移和浸润至炎症病灶介导炎性反应。MCP-1 是动脉粥样硬化性炎性反应的促发信号,可与 CRP 协同作用,参与机体动脉粥样硬化性病变及心血管疾病的发生过程^[19]。MCP-1 通过调节炎性反应、胰岛素敏感度、脂质代谢、巨噬细胞极化和浸润以及细胞外信号调节激酶-1/2(ERK-1/2)和 p38 MAPK 的磷酸化而在 IR 中发挥作用。C-C 基序趋化因子受体 2(CCR2)是重要的 MCP-1 受体,Weisberg 等^[20]的动物实验结果显示,在 CCR2 基因敲除小鼠的脂肪组织中,巨噬细胞含量和炎症特征明显降低,同时 CCR2 缺乏也改善了肝脂肪变性及胰岛素敏感度,这也间接地表明 MCP-1 在炎症和 IR 的发展中都起着至关重要的作用。

6. 抵抗素(resistin)与 IR: 抵抗素属于富含半胱氨酸家族,以三聚体和六聚体的形式参与循环,有拮抗胰岛素、升高血糖的作用。研究发现,抵抗素可能在 PCOS 的病理生理中发挥重要作用,作为脂肪组织中局部炎症的决定因素,抵抗素与脂联素呈负相关,与 IR 和雄激素过多呈正相关。抵抗素通过激活 NF- κ B 信号通路刺激人外周血单核细胞产生 IL-6 和 TNF- α 而促进炎性反应^[21]。抵抗素还可以抑制 3T3-L1 脂肪细胞中胰岛素信号转导的多个步骤,诱导 3T3-L1 脂肪细胞和鼠类脂肪组织中 SOCS-3 的表达引起 IR。此外,抵抗素能够与下丘脑的 Toll 样受体(TLR4)结合,激活 JNK 和 p38 MAPK 信号通路,JNK 炎症通路在细胞分化和凋亡、应激反应等过程中起着重要作用,从而诱导 IR。

7. 血管生成素样蛋白 2(ANGPTL2)与 IR: ANGPTL2 是脂肪细胞来源的炎性介质,可促进炎症和 IR。Doi 等^[22]报告显示,循环中的 ANGPTL2 水平与人类 2 型糖尿病的发生呈正相关,并且这种关系独立于 2 型糖尿病的其他危险因素。ANGPTL2 能够激活

内皮细胞和巨噬细胞并通过整合素介导的信号通路增加炎性反应。此外,炎性细胞因子如 TNF - α 通过 PI₃K - FOXO1 激活反应诱导 3T3 - L1 脂肪细胞表达 ANGPTL2。动物实验表明,饮食诱导的肥胖小鼠脂肪组织中 ANGPTL2 的表达和循环中 ANGPTL2 水平均显著高于对照组,并且循环中 ANGPTL2 的水平与小鼠的肥胖、IR 和炎症密切相关^[23]。

8. 视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 与 IR:RBP4 是由 181 个氨基酸组成的相对分子质量为 21kDa 的单一肽链蛋白质,属于脂质运载蛋白超家族。研究表明,血清和脂肪组织的 RBP4 水平在肥胖诱导的 IR 中升高,并且在调整传统危险因素后是不良心血管事件发生的独立预测因子^[24,25]。动物实验也发现通过给正常小鼠注射重组 RBP4 可诱导 IR 的发生^[26]。RBP4 促进 IR 的发生机制包括:①抑制酪氨酸磷酸化,降低脂肪细胞中 GLUT4 的表达;②上调肝脏磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶 (PEPCK) 的表达,增加肝脏葡萄糖输出,降低胰岛素对肝糖异生的抑制作用;③干扰胰岛素信号通路上多种磷酸酶活性,减弱 INSR 与 IRS 的结合。

四、展 望

综上所述,大量证据表明,多种炎性因子参与了 IR 的发生、发展过程,这些炎性因子还可以用来预测 PCOS 患者代谢性疾病和心血管疾病等远期并发症的发病风险。因此,探讨炎性因子与 IR 的关系有助于深入了解 IR 的发病机制,还能够将循环中炎性因子水平的变化作为治疗过程中反映疗效的动态监测指标,并且在临床诊断和治疗中将上述炎性因子作为治疗的靶点以期 PCOS - IR 的干预提供新思路。

参考文献

- 1 Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(5): 467 - 520
- 2 Bellver J, Rodríguez - Tabernero L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(1): 25 - 39
- 3 魏伊秋, 李满, 余佳. 慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 640 - 645
- 4 Zhu Q, Zhou H, Zhang A, et al. Serum LBP is associated with insulin resistance in women with PCOS[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145337
- 5 Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2453 - 2455
- 6 贺淑巍, 王旭, 周帆, 等. IRS - 2 蛋白表达、血清炎症因子水

- 平变化与多囊卵巢综合征发病的相关性分析[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(1): 68 - 70
- 7 Marciniak A, Rutkowska JN, Brodowska A, et al. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome - the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(4): 537 - 541
- 8 Haim M, Benderly M, Tanne D, et al. C - reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease [J]. *Am Heart J*, 2007, 154(6): 1095 - 1101
- 9 Hou D, Liu J, Feng R, et al. The role of high - sensitivity C - reactive protein levels in functional outcomes in patients with large - artery atherosclerosis and small - artery occlusion [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11): 981 - 987
- 10 张汝坚. 多囊卵巢综合征患者血清中半乳糖凝集素 - 3、白介素 - 6 水平的变化及意义 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018
- 11 朱琳. Apelin 与 IL - 18 在多囊卵巢综合征患者血清中的表达及意义 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2015
- 12 Tan HW, Liu X, Bi XP, et al. IL - 18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 350 - 357
- 13 Netea MG, Joosten LA, Lewis E, et al. Deficiency of interleukin - 18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2006, 12(6): 650 - 656
- 14 Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity - induced insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3): 446 - 462
- 15 Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1 [J]. *Diabetes*, 2004, 53(2): 336 - 346
- 16 Liang XB, Kanjanabuch T, Mao SL, et al. Plasminogen activator inhibitor - 1 modulates adipocyte differentiation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(1): E103 - E113
- 17 Aziz M, Sidellmann JJ, Faber J, et al. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(10): 1082 - 1089
- 18 刘元伟, 邓妙, 岑加萍, 等. PAI - 1 基因启动子区 4G/5G 基因多态性与多囊卵巢综合征 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(3): 298 - 300, 305
- 19 陈慧玲, 郑连文, 路英丽, 等. PCOS 中低度慢性炎症相关因子的研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(9): 2007 - 2011
- 20 Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high - fat feeding [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 115 - 124
- 21 Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, et al. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low - grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome [J]. *Reproduction*, 2015, 149(5): R219 - R227
- 22 Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Angiotensin - like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 98 - 100

(转第 148 页)

简单便捷无辐射地实时监测活体内肿瘤外泌体的动态变化过程,提高早期诊断的敏感度和特异性,同时可以通过监测循环肿瘤外泌体的分布及数量动态评估肿瘤手术治疗、化疗、放疗以及高强度聚焦超声治疗(HIFU)后的疗效。相信随着外泌体活体示踪分子影像学研究的进一步发展,可以为外泌体的生物医学应用研究提供更好的方法,促进疾病尤其是肿瘤诊疗一体化平台的构建。

参考文献

- Meldolesi J. Exosomes and ectosomes in intercellular communication [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(8): 435–444
- Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487–514
- Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367: 6478
- Jansen F, Li Q. Exosomes as diagnostic biomarkers in cardiovascular diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 61–70
- Fitts CA, Ji N, Li Y, *et al.* Exploiting exosomes in cancer liquid biopsies and drug delivery [J]. *Adv Health Mater*, 2019, 8(6): 1801268
- Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, *et al.* Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 498–503
- Li J, Li B, Ren C, *et al.* The clinical significance of circulating GPC1 positive exosomes and its regulative miRNAs in colon cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101189–101202
- 温开凤, 武威杰, 李学军. 外泌体与胰腺癌的发生、发展、诊断和治疗 [J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(9): 1351–1355
- Chuo ST, Chien JC, Lai CP. Imaging extracellular vesicles: current and emerging methods [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 91
- Luo W, Dai Y, Chen Z, *et al.* Spatial and temporal tracking of cardiac exosomes in mouse using a nano-luciferase-CD63 fusion protein [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 114
- 王凯喆, 魏余辉, 张萍, 等. 细胞外囊泡成像方法最新研究进展 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(2): 279–286
- Chen C, Zong S, Wang Z, *et al.* Visualization and intracellular dynamic tracking of exosomes and exosomal miRNAs using single molecule localization microscopy [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(11): 5154–5162
- Lai CP, Kim EY, Badr CE, *et al.* Visualization and tracking of tumour extracellular vesicle delivery and RNA translation using multiplexed reporters [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7029
- 何文慧. 一种吡啶酮类荧光探针的合成及其在体内外成像中的应用 [D]. 福建: 福建医科大学, 2018
- Busato A, Bonafede R, Bontempi P, *et al.* Labeling and magnetic resonance imaging of exosomes isolated from adipose stem cells: Exosome Labeling and MRI [M]. *Current Protocols in Cell Biology*, John Wiley and Sons, 2017
- Liu T, Zhu Y, Zhao R, *et al.* Visualization of exosomes from mesenchymal stem cells in vivo by magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 68: 75–82
- Jung KO, Jo H, Yu JH, *et al.* Development and MPI tracking of novel hypoxia-targeted theranostic exosomes [J]. *Biomaterials*, 2018, 177: 139–148
- Hwang DW, Choi H, Jang SC, *et al.* Noninvasive imaging of radiolabeled exosome-mimetic nanovesicle using (99m)Tc-HMPAO [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15636
- Faruqu FN, Wang JT, Xu L, *et al.* Membrane radiolabelling of exosomes for comparative biodistribution analysis in immunocompetent and immunodeficient mice – a novel and universal approach [J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1666–1682
- Shi S, Li T, Wen X, *et al.* Copper-64 labeled PEGylated exosomes for in vivo positron emission tomography and enhanced tumor retention [J]. *Bioconjugate Chem*, 2019, 30(10): 2675–2683
- Piao YJ, Kim HS, Moon WK. Noninvasive photoacoustic imaging of dendritic cell stimulated with tumor cell-derived exosome [J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 9: 1238–1249
- Tayyaba, Rehman FU, Shaikh S, *et al.* In situ self-assembled Ag-Fe₃O₄ nanoclusters in exosomes for cancer diagnosis [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(14): 2845–2855
- Abello J, Nguyen TDT, Marasini R, *et al.* Biodistribution of gadolinium- and near infrared-labeled human umbilical cord mesenchymal stromal cell-derived exosomes in tumor bearing mice [J]. *Theranostics*, 2019, 9(8): 2325–2345
- Piao YJ, Kim HS, Hwang EH, *et al.* Breast cancer cell-derived exosomes and macrophage polarization are associated with lymph node metastasis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7): 7398–7410
- Shaikh S, Rehman FU, Du T, *et al.* Real-time multimodal bioimaging of cancer cells and exosomes through biosynthesized iridium and iron nanoclusters [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(31): 26056–26063
- (收稿日期: 2020-06-30)
- (修回日期: 2020-07-11)
- Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, *et al.* Angiotensin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 178–188
- Kilicarslan M, de Weijer BA, Simonytė Sjödin K, *et al.* RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women [J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6099–6110
- Liu Y, Zhong Y, Chen H, *et al.* Retinol-binding protein-dependent cholesterol uptake regulates macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2017, 135(14): 1339–1354
- Yang Q, Graham TE, Mody N, *et al.* Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(7049): 356–362
- (收稿日期: 2020-06-22)
- (修回日期: 2020-07-05)

(接第 155 页)