

外泌体 microRNA 与 2 型糖尿病慢性并发症的研究进展

崔晓艳 闫 爽

摘 要 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以高血糖为主要表现的慢性代谢紊乱性疾病。长期的糖代谢紊乱会损害机体的重要器官,导致多种慢性并发症的发生,给人们的身心健康带来极大危害。外泌体 microRNAs 具有多种重要的分子生物学功能,可作为细胞间信息传递介质,参与许多疾病的生理功能和病理过程,尤其在 2 型糖尿病慢性并发症的诊治方面具有重要的临床价值和研究潜力。本文主要对外泌体 microRNAs 在各种 2 型糖尿病慢性并发症中的调控作用进行简要综述。

关键词 外泌体 microRNA 2 型糖尿病 慢性并发症

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.004

国际糖尿病联盟最新统计数据显示,我国成人糖尿病患者数量已达 1.14 亿,未明确诊断的糖尿病患者为 6130 万人,另有糖尿病前期患者 4680 万人^[1]。由于长期高糖毒性的刺激导致了 2 型糖尿病慢性并发症的发生和发展,严重损害人类健康,但目前仍缺乏有效的早期分子检测指标和靶向诊疗方法。最新研究发现,外泌体 microRNA(miRNA)可通过转录后机制抑制靶基因的表达,参与多种病理过程,包括肿瘤转移、动脉粥样硬化、慢性炎症和胰岛素抵抗等,在涉及器官间通讯的糖尿病病理过程中也发挥重要的调节作用^[2]。本文结合国内外最新研究进展,对外泌体 microRNAs 在 2 型糖尿病各种慢性并发症中的调控机制做一综述,探寻防治 2 型糖尿病慢性并发症的新靶点。

一、外泌体概述

细胞可分泌包含蛋白质、脂质、核酸和膜受体的纳米级囊泡,这些囊泡具有介导信号转导、物质转运至邻近和远处的细胞的功能。外泌体是这类囊泡的一种,作为蛋白质和 DNA/RNA 负载的载体,参与调节靶细胞的多种生物学效应,携带诸多生物分子,能够介导自身和远距离细胞间的信息交流。

1. 外泌体的发现和形成:外泌体(exosomes)于 1987 年首次在绵羊网织红细胞中发现并命名。其发生始于质膜的向内出芽,随后形成含有膜蛋白的早期内吞体,继而内吞体内陷以及特定蛋白质和 RNA 的封闭,产生了多泡体,最终与融合质膜形成外泌体^[3]。多种细胞可以产生外泌体,如树突状细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等^[4]。此外,因外泌体具有脂质双层结构的保护作用,可稳定存在于各种体液(如血液和尿液等)而不被降解,其脂质和蛋白质组分可以影响药代动力学特性^[3-5]。

2. 外泌体的生物学功能:(1)外泌体介导 miRNAs 转移:外泌体 miRNAs 在囊泡结构的保护下稳定存在于循环中,然后转移到靶细胞中以调控某些基因的表达。Nazarenko 等^[6]在肥大细胞源性外泌体中首次发现 miRNA,随后经深入研究,陆续发现多种 miRNAs,目前为止已知人体中的 miRNAs 种类多达 700 余种。(2)外泌体介导的肿瘤微环境调节:外泌体 miRNAs 可以进入肿瘤微环境,从而加速肿瘤的血管生成和转移。Felicetti 等^[7]从人黑素瘤细胞分泌的外泌体中分离出 miR-222,该 miRNA 通过抑制抑癌基因 p27-Kip1 来促进癌细胞的增殖和侵袭。采用脂肪细胞和纤维细胞来源的外泌体对卵巢癌细胞进行预处理时发现凋亡受抑制,表明外泌体可能参与肿瘤免疫逃逸的机制^[8]。(3)外泌体作为细胞间通讯的递质:外泌体可以介导细胞间通讯,针对特定位置可以作为生物学过程的介质^[9]。人脑微血管内皮细胞来源的外泌体可能促进抗病毒因子向巨噬细胞转移,从而可以预防人类免疫缺陷病毒的神经入侵^[10]。

基金项目:中国健康促进基金会基金资助项目(CHPF-2017-LXS);哈尔滨医科大学附属第四医院院内基金资助项目(HYDSYYZ201601)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌科

通讯作者:闫爽,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:qingmei0724@163.com

二、外泌体 microRNA 与糖尿病的发病机制

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种慢性代谢紊乱性疾病,患者体内存在高葡萄糖水平,多器官功能障碍则是其发病和死亡的主要原因。外泌体是糖尿病发病机制的新研究领域之一,其在调节细胞间通讯中发挥重要作用,故受到了广泛关注。

miRNA 是一类小型的非编码 RNA 分子,包含大约 22 个核苷酸^[11]。miRNAs (如 miR-223 和 miR-29) 可通过各种途径发挥调节脂质或葡萄糖代谢、肝糖异生、胰岛素分泌等作用。携带 miRNA 的外泌体具有更有效地作用于远处组织的优势,故某些外泌体 miRNAs 可通过靶向蛋白充当胰岛素敏感度调节剂,成为引发糖尿病的病理因素^[12]。Katayama 等^[13] 通过研究血清来源的外泌体 miRNAs 表达谱发现,外泌体 miR-20b-5p 高浓度释放于 DM 患者体内,靶向作用于 AKT 相关蛋白 (AKTIP),该蛋白与 AKT 直接相互作用,从而增强 AKT 调节位点的磷酸化,减少人骨骼肌中原始糖原的积累来增强 AKT 活性,最终导致胰岛素抵抗。胰腺癌衍生的外泌体 miRNAs (miR-450b-3p 和 miR-151-3p) 进入 C2C12 肌管后抑制胰岛素信号和 PI₃K/Akt 信号转导,保留胰岛素诱导的 FoxO1 核排斥,以及损害葡萄糖转运子 GLUT4 的功能^[14]。由此可知,外泌体 miRNAs 参与了糖尿病的发病机制。

三、外泌体 microRNA 与 2 型糖尿病慢性并发症

2 型糖尿病是糖尿病最常见的类型之一。2 型糖尿病慢性并发症主要归因于以下促成因素,如高血糖、高血脂、晚期糖基化终产物、生长因子和炎性细胞因子等,不仅严重损害患者的身心健康,更是全球人类健康的一大危机。外泌体 miRNA 与 2 型糖尿病慢性并发症的发病机制密切相关。

1. 外泌体 microRNA 与 2 型糖尿病微血管并发症:(1) 糖尿病肾病:糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 的常见慢性并发症之一,若未及时控制则引起肾功能渐进性恶化。尿微量白蛋白是目前最常用于诊断糖尿病肾病的指标,但蛋白尿在早期被检测的能力有限,且肾功能的恶化通常先于蛋白尿,非大量白蛋白尿型肾脏疾病的诊断更为复杂^[15]。近期研究发现,外泌体 miRNAs 在 DN 病理生理学中参与信号级联发挥作用,表明外泌体 miRNAs 可能是治疗 DN 有前景的靶点之一。外泌体 miR-16-5p (来源于人尿源性干细胞) 的过表达可以保护高血糖诱导的人足细胞,抑制血管内皮生长因子 A

的表达并促进足细胞增殖从而抑制足细胞凋亡及保护足细胞免受损伤从而改善 DN,为 DN 的治疗提供了新视角^[16]。此外,尿源性外泌体 miR-877-3p 在 DN 患者体内的含量明显高于普通糖尿病患者,其与肾脏纤维化有关^[17]。提示尿源性外泌体 miRNAs (miR-16-5p、miR-877-3p) 可能成为一种预测及诊断 DN 的分子标志物和颇有前景的治疗方法,但其确切调控机制有待进一步研究。(2) 糖尿病视网膜病变:糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 T2DM 严重的微血管并发症,是成人失明的主要原因之一。DR 的发病涉及多种复杂机制,如炎症、氧化应激、视神经变性和自噬等。已有研究证实,外泌体 miRNAs 在 DR 的发病机制中发挥关键作用,可作为筛查和治疗 DR 的手段之一^[18]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是参与 DR 发展的主要致病因素, T2DM 显著增加外泌体 miR-15a (来源于胰腺 β 细胞) 的释放,过表达的外泌体 miR-15a 通过靶向介导 Akt3 和抑制 PI₃K 激酶通路导致氧化应激,诱导活性氧积累的途径,导致细胞死亡。随着病情进展,增加的 miR-15a 以外泌体形式进入血液后被转运到视网膜,以致视网膜损伤^[19,20]。由此可见,外泌体 miR-15a 不仅与糖尿病的严重程度相关,还参与 DR 的发生和发展。循环外泌体 miRNAs 在糖尿病患者和健康者之间存在差异表达,DR 患者血浆外泌体 miRNAs 不仅诱导周细胞脱离和周细胞/内皮细胞迁移,而且增加周细胞/内皮细胞的通透性和新生血管形成,此外,从 DR 患者血浆中提取的外泌体 miRNAs (miR-150-5p、miR-21-3p 和 miR-30b-5p) 在视网膜微血管的体外模型中能够诱导视网膜病变^[21]。由此可见,外泌体 miRNAs 可能是评价 DR 发病的潜在生物学标志物,更可能是 DR 治疗的新靶点。

2. 外泌体 microRNA 与动脉粥样硬化:2 型糖尿病患者出现动脉粥样硬化目前已成为常见病、多发病,动脉粥样硬化的发生与炎性反应及免疫功能异常密切相关^[22]。因此控制炎性反应、保护患者的血管内皮功能是治疗动脉粥样硬化的重要途径^[23]。研究表明,外泌体 miRNAs 在炎性反应、内皮细胞功能、平滑肌细胞功能、胆固醇的稳态及血管新生等方面起重要作用^[24]。在哺乳动物体内发现的第 1 个 miRNA 是腺癌细胞来源的外泌体 miR-21,其中内皮细胞的 miR-21 在动脉粥样硬化斑块中显著增加,通过直接靶向抑癌基因 PTEN 而发挥药理作用,miR-21/

PTEN 通路在调节动脉粥样硬化的内皮细胞功能、凋亡和炎症反应过程中承担重要功能^[25]。血流动力学改变是影响动脉血管内皮细胞功能的因素之一,其与血管斑块的形成及发展密切相关,血管分叉处常产生湍流,其相应的剪切力则可以诱导外泌体 miR-21、miR-92a、miR-663 等 miRNAs 的表达^[26]。外泌体 miRNAs 的表达具有抗动脉粥样硬化的作用^[27]。可见,外泌体 miRNAs 参与了 T2DM 动脉粥样硬化的发病机制。对外泌体 miRNAs 分子机制的深入研究,有利于为防治 T2DM 患者发生动脉粥样硬化提供新的临床佐证。

3. 外泌体 microRNA 与糖尿病周围神经病变:糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是 T2DM 的主要慢性并发症之一,目前无明确有效的治疗方法。Qing 等^[28]研究表明,来源于施万细胞、巨噬细胞和间充质干细胞的外泌体 miRNA 可以促进周围神经再生,参与神经和血管再生等许多关键过程。DPN 炎症的常见下游机制之一是激活 NF- κ B 途径,通过触发产生的一系列促炎性细胞因子和趋化因子引起神经元功能障碍。外泌体 miRNAs (miR-17、miR-23a 和 miR-125b) 能够靶向参与 TLR4/NF- κ B 信号通路和晚期糖基化终产物信号受体,随之激活炎症级联反应和调节巨噬细胞表型。其中,间充质基质细胞源性外泌体 miRNA 不仅能下调 TLR4/NF- κ B 信号通路的表达,显著降低糖尿病小鼠坐骨神经的促炎性细胞因子水平,还能将炎症巨噬细胞转化为 M2 表型来抑制炎症反应,继而促进 DPN 的神经血管重塑和功能恢复^[29]。深入探究外泌体 miRNAs 对 DPN 的调控机制,可为 DPN 的诊治提供新颖的视角。

四、展 望

2 型糖尿病及其导致的多种慢性并发症给人们的身心健康带来了极大的危害,合理有效地对其进行早期诊断和防治是全球性的公共卫生问题。综上所述,外泌体 microRNA 作为细胞间通讯的介质,可以在许多疾病的病理生理过程中发挥生物信息调控的作用。大量研究发现,多种外泌体 miRNAs 在 2 型糖尿病慢性并发症的发生、发展过程中发挥重要的生物学作用,有望为该组疾病的早期筛查、诊治和预后评估等提供可靠的新型分子生物学指标。

尽管这些研究的发现为 2 型糖尿病慢性并发症的诊治提供了令人兴奋的靶向,但仍有许多难题需要进一步攻克,由于目前对其确切调控机制的研究有

限,如何从特定细胞中分离和提纯外泌体,以及如何确定体液中外泌体的来源仍是亟待解决的难题;外泌体 miRNAs 作为疾病标志物的可行性和可信性也有待于后续开展大量的研究予以进一步证实。随着生物讯息的迅猛发展和更多高质量、多中心、大样本的深入研究,外泌体 miRNAs 将来有望成为治疗 2 型糖尿病慢性并发症的新方法、新靶点,为临床诊疗和科研发展提供坚实的理论基础。

参考文献

- 1 胡浩, 孙子林. 基层 2 型糖尿病筛查专家共识[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(8): 675-678
- 2 Chang W, Wang J. Exosomes and their noncoding RNA cargo are emerging as new modulators for diabetes mellitus[J]. Cells, 2019, 8(8): 853-859
- 3 Conigliaro A, Fontana S, Raimondo S, et al. Exosomes: nanocarriers of biological messages[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 99(7): 23-43
- 4 Li L, Li C, Wang S, et al. Exosomes derived from hypoxic oral squamous cell carcinoma cells deliver miR-21 to normoxic cells to elicit a prometastatic phenotype[J]. Cancer Res, 2016, 76(7): 1770-1780
- 5 Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(64): 624-636
- 6 Nazarenko I, Rupp AK, Altevogt P. Exosomes as a potential tool for a specific delivery of functional molecules[J]. Methods Mol Biol, 2013, 10(49): 495-511
- 7 Felicetti F, De Feo A, Coscia C, et al. Exosome-mediated transfer of miR-222 is sufficient to increase tumor malignancy in melanoma[J]. J Transl Med, 2016, 24(14): 56-62
- 8 Au Yeung CL, Co NN, Tsuruga T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1[J]. Nat Commun, 2016, 29(7): 101-115
- 9 Yao ZY, Chen WB, Shao SS, et al. Role of exosome-associated microRNA in diagnostic and therapeutic applications to metabolic disorders[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(3): 183-198
- 10 Sun L, Wang X, Zhou Y, et al. Exosomes contribute to the transmission of anti-HIV activity from TLR3-activated brain microvascular endothelial cells to macrophages[J]. Antiviral Res, 2016, 10(134): 167-171
- 11 Vishnoi A, Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2017, 15(9): 257-267
- 12 Brennan E, Wang B, McClelland A, et al. Protective effect of let-7 miRNA family in regulating inflammation in diabetes-associated atherosclerosis[J]. Diabetes, 2017, 66(8): 2266-2277
- 13 Katayama M, Wiklander OPB, Fritz T, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p is elevated in type 2 diabetes and could impair insulin action in human skeletal muscle[J]. Diabetes, 2019, 68(3): 515-526

- 14 Wang L, Zhang B, Zheng W, *et al.* Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C2C12 myotube cells through the PI₃K/Akt/FoxO1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 541–553
- 15 Sinha N, Kumar V, Puri V, *et al.* Urinary exosomes: potential biomarkers for diabetic nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(12): 881–887
- 16 Duan YR, Chen BP, Chen F, *et al.* Exosomal microRNA-16-5p from human urine-derived stem cells ameliorates diabetic nephropathy through protection of podocyte[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 46(15): 217–223
- 17 Xie Y, Jia Y, Cuihua X, *et al.* Urinary exosomal microRNA profiling in incipient type 2 diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 6978984
- 18 Li X, Yu ZW, Wang Y, *et al.* MicroRNAs: potential targets in diabetic retinopathy[J]. *Horm Metab Res*, 2020, 52(3): 142–148
- 19 Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, *et al.* Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 119–121
- 20 Kamalden TA, Macgregor-Das AM, Kannan SM, *et al.* Exosomal microRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13): 913–930
- 21 Ahmadizar F, Fazeli Farsani S, Souverein PC, *et al.* Cardiovascular medication use and cardiovascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based cohort study[J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17(6): 433–440
- 22 郝冬冬, 高宇. C肽与动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *医学信息*, 2019, 32(9): 28–31
- 23 王海燕, 许佩, 许丹丹, 等. 阿格列汀治疗糖尿病合并动脉粥样硬化临床效果及对动脉内膜中层厚度影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(5): 974–977
- 24 Xu Z, Liu X, Wang H, *et al.* Lung adenocarcinoma cell-derived exosomal miR-21 facilitates osteoclastogenesis[J]. *Gene*, 2018, 66(7): 116–122
- 25 Li FP, Lin DQ, Gao LY. LncRNA TUG1 promotes proliferation of vascular smooth muscle cell and atherosclerosis through regulating miRNA-21/PTEN axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7439–7447
- 26 Chipont A, Esposito B, Challier I, *et al.* MicroRNA-21 deficiency alters the survival of Ly-6Clo monocytes in apoE-/- mice and reduces early-stage atherosclerosis—brief report[J]. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol*, 2019, 39(2): 170–177
- 27 Berber P, Grassmann F, Kiel C, *et al.* An eye on age-related macular degeneration: the role of microRNAs in disease pathology[J]. *Mol Diagn Ther*, 2017, 21(1): 31–43
- 28 Qing L, Chen H, Tang J, *et al.* Exosomes and their MicroRNA Cargo: new players in peripheral nerve regeneration[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(9): 765–776
- 29 Fan B, Li C, Szalad A, *et al.* Mesenchymal stromal cell-derived exosomes ameliorate peripheral neuropathy in a mouse model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 431–443

(收稿日期: 2021-01-20)

(修回日期: 2021-02-08)

(上接第5页)

- 13 赵鹏. 疫情防控中的权力与法律——《传染病防治法》适用与检讨的角度[J]. *法学*, 2020, 3: 94–108
- 14 刘现波. “五讲四美”精神文明创建活动的回顾及其启示[D]. 天津: 天津师范大学, 2015
- 15 殷环, 高东平, 林炜炜, 等. 我国传染病防控工作进展研究[J]. *医学信息学杂志*, 2019, 40(8): 2–8
- 16 习近平. 在中央政治局常委会会议研究应对新型冠状病毒肺炎疫情工作时的讲话, 求是网[EB/OL]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658587370438499157&wfr=spider&for=pc>, 2020-02-15/2021-06-12
- 17 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发中国防治慢性病中长期规划(2017–2025年)的通知[J]. *中华人民共和国国务院公报*, 2017, 7: 17–24
- 18 国家基层糖尿病防治管理办公室, 中华医学会糖尿病学分会. 《中国糖尿病健康管理规范(2020)》发布[J]. *中华医学信息导报*, 2020, 35(18): 18
- 19 健康报. 健康城市健康村镇建设指导意见发布“健康”成为城乡建设主旋律[J]. *现代养生*, 2016, 16: 3–4
- 20 彭君君. 人民立场与爱国卫生运动内涵的提升——学习贯彻习近平总书记关于“大力开展爱国卫生运动”的重要论述[J]. *思想理论教育导刊*, 2021, 3: 134–138
- 21 乐虹, 赵敏. 中国卫生法发展研究[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2020
- 22 方来英. 加强我国疾病预防控制体系建设[J]. *北京观察*, 2020, 6: 26–27
- 23 孙点剑, 李立明. 浅谈公共卫生与疾病预防控制体系建设[J]. *中国科学院院刊*, 2020, 35(9): 1096–1104
- 24 王坤, 毛阿燕, 孟月莉, 等. 我国公共卫生体系建设发展历程、现状、问题与策略[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(7): 801–805
- 25 吴思英, 蔡莹莹, 徐兴燕, 等. 我国常见慢性病“医-防”整合的挑战和机遇[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(10): 1289–1292

(收稿日期: 2021-06-03)

(修回日期: 2021-07-05)