

DOI: 10.13376/j.cblls/2020002

文章编号: 1004-0374(2020)01-0009-07

## 外泌体调控白色脂肪棕色化的研究进展

钟琼慧, 林 晋\*, 王小中

(南昌大学第二附属医院, 南昌 330006)

**摘要:** 白色脂肪和棕色脂肪是存在于哺乳动物体内的两种脂肪组织。在一定条件下, 白色脂肪高表达线粒体解偶联蛋白 1, 耗能增加, 表现出棕色脂肪的功能, 称为白色脂肪棕色化。白色脂肪棕色化是正常机体能量消耗、脂肪减少的途径, 也是患者恶病质形成的重要因素。外泌体是一类携带大量生物信息分子的细胞外囊泡, 介导多种生理病理进程。现系统综述外泌体调控白色脂肪棕色化的研究进展及其在恶病质中的作用, 以期代谢性疾病的诊疗提供新思路。

**关键词:** 白色脂肪; 棕色脂肪; 白色脂肪棕色化; 外泌体; 恶病质

**中图分类号:** Q257; R589.2 **文献标志码:** A

## Research progress in exosomes regulating browning of white adipose tissue

ZHONG Qiong-Hui, LIN Jin\*, WANG Xiao-Zhong

(The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** White adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT) are two types of adipose tissues existed in mammals. When the body is stimulated by some conditions, the white adipose cells will highly express mitochondrial uncoupling protein 1, increase the energy consumption, and display the function of brown adipose cells. This process is called browning of WAT. The browning of WAT is the way of normal body energy consumption and fat reduction, and it is also an important factor in the formation of cachexia. Exosomes are a kind of extracellular vesicles carrying a large number of biological information molecules, which mediate the physiological and pathological process. In this paper, the role of exosomes in the regulation of WAT browning and its research progress in cachexia were reviewed in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of metabolic diseases.

**Key words:** white adipose tissue; brown adipose tissue; browning of white adipocytes; exosomes; cachexia

哺乳动物体内通常含有两种类型的脂肪组织, 即白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT), 前者是脂肪组织的最大组成部分, 以甘油三酯的形式储存机体的大部分能量; 后者则通过解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 介导的非寒战形式产生热量, 维持机体体温。传统观念认为, WAT 与 BAT 在分布及功能方面是相互独立存在的, 但近年来研究表明, 在寒冷刺激或者  $\beta_3$  肾上腺素能受体激动剂处理后, WAT 中能够出现棕色样脂肪细胞, 并且被证明是来源于白色脂肪细胞的转换<sup>[1-2]</sup>。也就是说, 在一定的刺激下, 白色脂肪细胞能够出现棕色化转变, 即

白色脂肪细胞棕色化。白色脂肪细胞棕色化能够使体内棕色脂肪细胞的数量增加, 机体能量消耗增加, 却又不引起其他组织功能障碍, 从而降低机体脂肪含量, 减轻机体重量。

外泌体 (exosome) 作为一种存在于机体几乎所有微环境中的新兴的功能性物质, 引起了人们的关注。它是由细胞内多囊泡体与细胞膜融合而释放到细胞外的囊泡状小体, 直径为 30~150 nm。外泌体

收稿日期: 2019-10-10; 修回日期: 2019-10-30

基金项目: 江西省青年科学基金项目(20171BAB215028)

\*通信作者: E-mail: 403707412@qq.com

曾一度被认为是没有生物活性的细胞碎片,但随后研究表明,它可以由多种细胞分泌,并且携带脂质、蛋白质、mRNA、miRNA、细胞因子等生物活性分子,可释放到微环境中,充当细胞间信息交流的中介,参与调节多种细胞生物学功能。

外泌体以其活跃的生物特性和内容物的丰富性,在调控白色脂肪棕色化中引起关注。外泌体可通过多种生物活性分子的表达,靶向各自的受体与结合位点,引起不同通路及下游基因的应答,从而作用于WAT或BAT,来调控白色脂肪棕色化过程。这也使得外泌体在脂肪代谢疾病方面有着重要作用,包括脂肪代谢紊乱的恶病质等。本文旨在综述外泌体在白色脂肪棕色化中的调控作用以及在恶病质中的研究进展,希望为代谢性疾病的诊疗提供新方向。

## 1 外泌体的成分与生物学功能

### 1.1 外泌体的形成与成分

外泌体首次在1983年被发现,一度被认为是无用的细胞碎片<sup>[3]</sup>。随着研究的深入,发现外泌体是一种由脂质双分子层包裹着多种生物活性分子的膜性囊泡,是胞外囊泡分类中直径最小的一种,在30~150 nm之间<sup>[4-5]</sup>。外泌体是由早期内体膜向内萌芽形成的,在此过程中内体成熟为多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs);早期的外泌体源于细胞膜的内向外出芽,而MVBs参与了细胞物质的内吞和运输功能。具体来说,它们参与蛋白质的分选、回收、存储、运输和释放;MVBs最终要么被送至

溶酶体并与其所有组分一起降解,要么与细胞的质膜融合以将其内容物(包括外泌体)释放到细胞外基质中<sup>[6-7]</sup>。

外泌体存在于真核生物的多种体液中,包括血液、尿液、脑脊液、关节腔积液、母乳、羊水、唾液等,携带着多种重要的DNA、mRNA、非编码RNA、脂质、细胞因子以及蛋白质,在细胞交流和信息传递中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。此外,外泌体膜表面存在Alix、TSG101、CD63、CD81、CD9等特异性分子,可用于外泌体的鉴定(图1)。

### 1.2 外泌体的生物学功能

外泌体可参与多种生理病理过程。(1)充当细胞间信息交流的中介:外泌体因具有传递miRNA等内容物的功能而被认为是细胞间通讯的关键载体;细胞可分泌装载miRNA的外泌体,被邻近细胞内化,从而影响邻近细胞的表型<sup>[9]</sup>。(2)参与免疫反应:为了实现肿瘤转移,外泌体通过促进免疫调节来刺激促肿瘤过程以及抑制抗癌药物发挥作用;肿瘤细胞释放的外泌体是建立免疫逃逸的抗性相关分泌表型(resistance-associated secretory phenotype, RASP)的一个主要方面;外泌体携带热休克蛋白(heat shock protein, HSP)与致癌因子共转运可以促进肿瘤的发展和对免疫系统的耐受性,同时具有免疫刺激作用<sup>[10]</sup>。(3)作为炎症载体:由凝血酶激活的血小板衍生的外泌体能够刺激造血细胞的增殖、存活和趋化以及激活单核细胞释放促炎症细胞因子,如髓过氧化物酶和超氧化物歧化酶,促进和引发局部和全身炎症<sup>[11]</sup>。(4)作为药物载体:因为外泌体与其

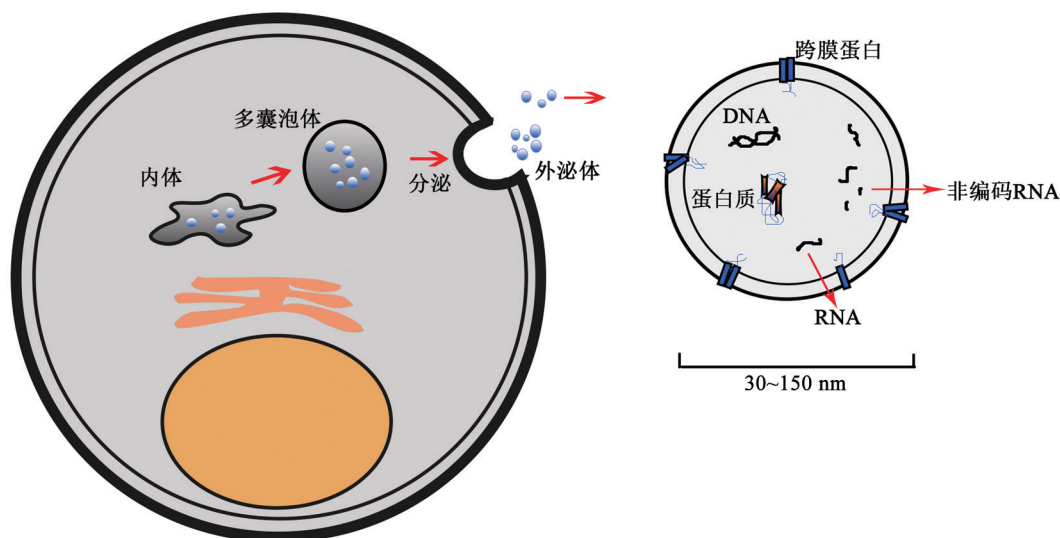


图1 外泌体的形成与组分

来源的细胞组成相似, 以其非免疫原性、良好的生物相容性和高效运输等特点, 最近被考虑用作药物运载工具<sup>[12-13]</sup>。

## 2 外泌体调控白色脂肪棕色化

### 2.1 白色脂肪棕色化的影响因素

由于慢性冷应激或生物活性化合物刺激, WAT 转变为 BAT 的过程被称为白色脂肪棕色化。BAT 一直与人类的能量消耗成正相关, UCP1 在棕色脂肪细胞中的表达直接消除了由氧化磷酸化产生的质子电化学梯度, 从而产生热量。因此, 白色脂肪棕色化会促进产热活性和能量消耗, 从而改善肥胖者的新陈代谢, 最终导致机体体重减轻<sup>[14-15]</sup>。

白色脂肪棕色化的过程受多种环境因素与循环激素复合物的调控, 包括急性和慢性冷暴露、饮食营养和运动<sup>[16]</sup>。此外, 多项研究已显示  $\beta_3$  肾上腺素受体激动剂、短链脂肪酸、miRNA、炎症因子和激素因子等会导致白色脂肪棕色化<sup>[17-18]</sup>。同样, 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 信号和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号同样可导致白色脂肪棕色化<sup>[19-20]</sup>。2015 年, 有研究从多个角度强调了肌动蛋白和脂肪因子在白色脂肪棕色化过程中的强大作用<sup>[21]</sup>。而能携带多种生物活性分子的外泌体也成为近年来白色脂肪棕色化相关研究的热点。

### 2.2 外泌体调控白色脂肪棕色化

#### 2.2.1 外泌体 miRNA 与白色脂肪棕色化

近年来, miRNA 与脂肪组织功能、代谢控制和能量平衡的相关性一直是研究的热点。Ortega 等<sup>[22]</sup>研究发现, 肥胖者与瘦人相比, WAT 中的 799 个 miRNA 中有 59 个发生了显著改变。miRNA 可以从细胞中分泌出来以胞外形式构成细胞之间的重要通信系统, 这些胞外 miRNA 通常在小囊泡 (如外泌体) 中被发现, 以此形式直接转移到靶细胞<sup>[23]</sup>。因此, 外泌体可能成为受体细胞的潜在调节因子。一些研究已经显示了含 miRNA 的外泌体具备直接调节细胞和组织功能的能力, 包括影响脂肪形成、分解以及调控白色脂肪棕色化进程。例如, miR-122 能够调节胆固醇外流、肝脏内甘油三酯含量和  $\beta$ -氧化速率, 乳腺癌细胞分泌的外泌体中携带高浓度的 miR-122 从而影响脂质平衡; 此外, miR-122 还可抑制高脂饮食诱导的脂肪形成和炎症有关的基因表达的增加<sup>[24]</sup>。同样, 乳腺癌细胞外泌体中携带的 miR-155 的失调会重塑脂肪细胞代谢, 通过下调

PPAR $\gamma$  的表达来促进白色脂肪棕色化<sup>[25-26]</sup>。2018 年, Yang 等<sup>[27]</sup> 研究报道, 外泌体 miR-4460 在皮下脂肪组织中表达下调, 其过表达可抑制介体复合物亚基 (mediator complex subunit, MED) 13 的表达; 而 MED13 过表达可增加小鼠的脂质摄取、 $\beta$  氧化以及 WAT 和肝组织中线粒体的含量, 促进白色脂肪棕色化。

外泌体 miRNA 除了直接调控白色脂肪棕色化以外, 还可以通过调控炎症分子而参与脂肪代谢过程, 包括外泌体来源的 miR-34a、miR-3156-5p 和 miR-145 等。miR-34a 通过外泌体旁分泌作用于脂肪驻留巨噬细胞, 抑制 Kruppel 样因子 4 的表达, 从而抑制 M2 巨噬细胞极化, 抑制脂联素的产生, 致使脂肪纤维化<sup>[28]</sup>。miR-3156-5p 被证明对 CD86 具有负调控作用, 并随后参与炎症 Toll 样受体 3 信号通路, 而 CD86 与脂肪组织中的促炎细胞因子水平 (包括 IL-18、IL-18R 和 TLR8) 呈正相关, 从而促进脂肪分解<sup>[26]</sup>。miR-145 刺激甘油释放和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的分泌, 同时增加了脂肪酶中活化丝氨酸残基的磷酸化, 加速脂肪分解<sup>[29]</sup>。

Dicer 酶是一种 RNA 内切酶, Thomou 等<sup>[30]</sup> 利用 cre-lox 基因重组技术构建了 Dicer KO 小鼠, 发现与野生型小鼠相比, 该小鼠白色脂肪组织量减少, 出现胰岛素抵抗、脂肪组织炎症和血脂异常, 同时其循环外泌体中的 miRNAs 水平明显下降。通过移植脂肪组织来源的携带多种 miRNAs, 特别是 miR-99b 的外泌体, 可恢复循环 miRNAs 的水平, 降低肝脏内 FGF21 mRNA 水平及其 3'-UTR 受体的活性, 并在多种组织内调控脂质代谢<sup>[30]</sup>。而 Mantilla-Escalante 等<sup>[31]</sup> 发现, Dicer 酶的缺乏导致小鼠中 miR-206-3p、miR-10a-3p、miR-543-3p、miR-409-3p、miR-27b-5p、miR-340-3p 和 miR-125a-3p 发生改变, 这些 miRNA 被认为与餐后血脂的代谢有关, 且人外泌体中的 miR-206、miR-409-3p、miR-27b-5p 被证实高脂饮食的代谢调节中发挥着重要作用。

本课题组研究发现, 脂肪干细胞来源的外泌体中富含的 miR-125b-5p、miR-23a-3p、miR-15b-5p、miR-19b-3p、miR-199a-3p、miR-574-5p 等在调控白色脂肪棕色化过程中发挥作用<sup>[32]</sup>。Giroud 等<sup>[33]</sup> 研究发现, miR-125b-5p 能够通过下调线粒体基因表达而调节耗氧量, 从而抑制白色脂肪的棕色化。miR-23a-3p 是线粒体生物发生的转录因子, 受上游 CHIR-99021 负向调控, 通过激活  $\beta$ -catenin 信号通路在线粒体结构和功能重塑中发挥作用, 从而参与



白色脂肪棕色化的进程<sup>[34]</sup>。在棕色脂肪细胞分化过程中, miR-199a-3p 的表达持续下降, 而 miR-199a-3p 的过表达能够抑制脂质堆积和成脂基因表达, 并通过降低线粒体 DNA 含量和呼吸作用来削弱棕色脂肪细胞的代谢特性<sup>[35]</sup>。

### 2.2.2 外泌体中其他生物活性分子与白色脂肪棕色化

外泌体中除了携带多种 miRNAs 参与白色脂肪棕色化进程, 同样还有多种其他生物活性因子 (TGF- $\beta$ 、STAT3、circRNAs、lncRNAs) 参与其中。中国医学科学院赵春华团队研究表明, 外泌体携带的转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 通过抑制前脂肪细胞向脂肪细胞的分化来抑制脂肪的形成<sup>[36]</sup>。此外, 脂肪干细胞分泌的外泌体携带转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 3, 可反式作用于精氨酸酶 1 以激活 M2 巨噬细胞极化, 表达高浓度的酪氨酸羟化酶, 参与儿茶酚胺的释放, 激活 BAT 特异性 UCP1 在 WAT 中的表达, 从而促进白色脂肪棕色化和脂肪燃烧以消散额外的能量<sup>[37]</sup>。胰腺癌分泌的外泌体携带的脂解诱导因子 (肾上腺髓质素) 与 3T3-L1 脂肪细胞的肾上腺髓质素受体相互作用, 激活 p38 和细胞外信号调节蛋白激酶, 通过磷酸化激素敏感脂肪酶促进脂肪分解, 并影响白色脂肪棕色化<sup>[38]</sup>。与非肥胖者相比, 肥胖者皮下脂肪分泌的外泌体内 circs-0075932 明显上调, 可靶向相应的 miRNA 或与 RNA 结合蛋白 PUM2 结合参与脂质代谢进程<sup>[39]</sup>。有研究发现, 胚胎脑脊液中的外泌体可激活 mTORC1 通路, 直接或间接参与 UCP1 的表达, 进而影响白色脂肪棕色化; 也有报道称其可分泌 lncRNA H19, 以此抑制 mTORC1 底物磷酸化, 进而参与白色脂肪棕色化的进程<sup>[40-42]</sup>。

综上所述, 外泌体因其丰富的生物活性分子内容物, 可通过不同的方式、不同的内容物, 在调控白色脂肪棕色化中发挥不同的作用 (表 1)<sup>[24-39,43-47]</sup>。

## 3 外泌体调控白色脂肪棕色化在恶病质中的作用

恶病质是多种复杂因素所致的一种致死性综合征, 其主要特征为肌肉萎缩、脂肪代谢紊乱, 并伴随着全身性炎症、体重减轻以及进行性功能损害<sup>[47-48]</sup>。在恶病质形成过程中, WAT 到 BAT 的表型变换显得尤为重要。恶病质通常伴有 BAT 的过度活化和白色脂肪棕色化的进程加快, 从而导致机体能量的过度消耗, 最终导致负能量平衡的恶化<sup>[49]</sup>。

有报道称, 在恶病质早期蛋白激酶 A 会促进脂肪分解作用, 加快恶病质的进展<sup>[50]</sup>; Dahlman 等<sup>[51]</sup>研究发现, 在恶病质的脂质代谢中, 脂类分解速率的增快比脂质合成的抑制更显著, 其根本原因在于机体 WAT 的丢失。最近, 研究人员对外泌体在调节恶病质中的作用产生了兴趣。研究发现, 外泌体可携带热休克蛋白 Hsp70 及 Hsp90, 通过 Toll 样受体 4 诱导肌肉分解, 可引起小鼠的恶病质<sup>[52]</sup>; 此外, 来自 K7M2 骨肉瘤细胞系的外泌体可以通过 Notch 信号在恶病质中起作用<sup>[53]</sup>。

外泌体携带的 miRNAs 可通过影响脂肪代谢及调控白色脂肪棕色化参与恶病质的进程。乳腺癌细胞分泌的外泌体中含有 miR-155, 可以引起皮下脂肪组织的脂肪分解, 同时它与 PPAR $\gamma$  的 3'-UTR 结合, 负向调控 PPAR $\gamma$  表达来促进白色脂肪棕色化, 对脂肪细胞炎症状态有放大作用<sup>[24]</sup>。胃癌分泌的外泌体携带 circs-133, 通过抑制 miR-133, 激活 BAT 关键调控因子 PRDM16, 进而促进白色脂肪棕色化, 加速癌症恶病质的进程<sup>[47]</sup>。Wan 等<sup>[54]</sup>发现 K562 细胞分泌的外泌体可以携带 miR-92a-3p, 抑制脂肪形成, 对恶病质有促进作用。Sagar 等<sup>[38]</sup>的研究表明, 胰腺癌患者的体重持续下降是由于肾上腺髓质素相关的外泌体释放导致脂肪细胞分解与丢失。肺癌来源的外泌体可以被脂肪组织来源的间充质干细胞内化, 导致脂滴减少, 脂肪生成转录因子 PPAR $\gamma$  和脂肪细胞特异性标志物脂蛋白脂肪酶表达降低, 从而抑制脂肪形成, 加快白色脂肪棕色化进程<sup>[55]</sup>。

总而言之, 外泌体通过调控脂肪细胞和肌肉细胞的代谢, 加速疾病进程, 最终导致恶病质形成。抑制外泌体的产生和释放可以抑制脂肪分解和白色脂肪棕色化, 并且可以作为治疗或预防恶病质的新策略。

## 4 总结与展望

外泌体是一种良好的载体, 可以远距离运输各种生物活性分子, 以此来参与各种生物学进程。外泌体通过其携带的 miRNAs、蛋白质、细胞因子等参与脂肪的形成, 调控白色脂肪棕色化, 在与脂肪代谢密切相关的恶病质进程中也起着不可忽视的作用。外泌体目前在医学领域上的应用前景不可小觑。例如, 基于外泌体的靶向运输能力的外泌体药物递送系统; 外泌体携带原发病来源的多种生物活性分子, 有助于了解疾病特定的生理病理情况; 外泌体能满足临床上多种体液样本的检测, 作为疾病的生

表1 外泌体中的成分在调控白色脂肪棕色化中的作用

外泌体内容物	功能	在白色脂肪棕色化中的作用	参考文献
miR-122	调节胆固醇外流、肝内甘油三酯含量和 $\beta$ -氧化速率	影响脂质平衡	[24]
miR-155	下调PPAR $\gamma$ 的表达	促进白色脂肪棕色化	[25]
miR-4460	抑制MED13的表达	促进白色脂肪棕色化	[27]
miR-34a	抑制Klf4的表达, 抑制M2型巨噬细胞极化	抑制脂联素的产生, 致使脂肪纤维化	[28]
miR-3156-5p	反向调控CD86, 参与炎症性Toll样受体3信号通路	促进脂肪分解	[27]
miR-145	刺激脂肪炎症因子分泌, 增加了脂肪酶中活化丝氨酸残基的磷酸化	促进脂肪分解	[29]
miR-125b-5p	调节耗氧量和线粒体基因的表达	影响BAT的含量	[32-33]
miR-23a-3p	线粒体基因表达的转录因子	激活 $\beta$ -catenin信号通路在线粒体结构和功能重塑中发挥作用	[32,34]
miR-15b-5p	导致细胞增殖和葡萄糖消耗减少	促进脂肪堆积	[32,43]
miR-19b-3p	下调ACSL1的表达	促进前脂肪细胞的增殖和脂肪细胞的分化	[32,44]
miR-199a-3p	减少线粒体DNA含量和呼吸作用	削弱BAT的代谢	[32,35]
miR-574-5p	影响EBF1的表达	扩大WAT	[32,45]
miR-27b	抑制PPAR $\gamma$ 、PPAR $\alpha$ 、Prdm16、UCP1等表达	抑制白色脂肪棕色化	[46]
miR-99b	降低FGF21 mRNA水平, 并抑制其3'-UTR的活性	抑制脂肪分解	[30]
miR-206-3p	可通过c-Met/PI3K/Akt信号通路抑制3T3-L1细胞的分化	抑制前脂肪细胞向脂肪细胞的分化	[31]
miR-409-3p	受下丘脑-垂体-肾上腺轴调节	控制食物摄入和肥胖的内分泌代谢	[31]
TGF- $\beta$	增加了磷酸化的Smad2的水平	抑制前脂肪细胞向脂肪细胞的分化	[36]
STAT 3	激活精氨酸酶-1, 诱导巨噬细胞产生抗炎M2表型	促进白色脂肪棕色化	[37]
肾上腺髓质素	与肾上腺髓质素受体结合, 激活p38和细胞外信号调节蛋白激酶, 磷酸化激素敏感脂肪酶	促进脂肪分解	[38]
cirs-0075932	靶向相应的miRNA或与RNA结合蛋白PUM2	参与脂质代谢	[39]
cirs-133	抑制miR-133及其下游的PRDM16的表达	促进白色脂肪棕色化	[47]
lncRNA H19	抑制mTORC1底物4E-BP1的磷酸化	间接影响棕色化基因	[42]

物标志物具有无限的潜能。

然而, 利用外泌体攻克一些医学难题以及深入挖掘临床常见疾病的潜在发病机制还存在着一些问题。首先, 外泌体的来源不确定, 利用细胞株进行实验可以追溯外泌体的来源, 但利用临床样本很难确定其具体来源, 难以探究是否是病变细胞分泌; 其次, 分离技术要求高, 分离外泌体要达到合格纯度与浓度十分困难, 目前大多数外泌体实验都是利用微囊泡, 实验条件还需不断优化; 最后, 治疗安全性不确定, 外泌体携带大量核酸与生物活性分子, 给予患者治疗时, 是否会存在免疫相关的移植物抗宿主反应还需更长远的验证。

加强对外泌体组成与生物学功能的研究, 深入理解外泌体对白色脂肪棕色化的调控, 有助于进一步解析某些代谢性疾病的病因与发病机制, 对相关诊疗有显著的理论与实践意义, 同时对解决国内外肥胖症高发具有重要指导意义。

### [参 考 文 献]

[1] Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, et al. The adipose

organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *J Lipid Res*, 2012, 53: 619-29

- [2] Barbatelli G, Murano I, Madsen L, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298: E1244-53
- [3] Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*, 1983, 97: 329-39
- [4] Maia J, Caja S, Strano MM, et al. Exosome-based cell-cell communication in the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 18
- [5] Lee TS, Kim Y, Zhang W, et al. Facile metabolic glycan labeling strategy for exosome tracking. *BBA Gen Subjects*, 2018, 1862: 1091-100
- [6] Borges FT, Reis LA, Schor N. Extracellular vesicles: structure, function, and potential clinical uses in renal diseases. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46: 824-30
- [7] Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, et al. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther*, 2018, 188: 1-11
- [8] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieue G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*,

- 2019, 21: 9-17
- [9] Bruns H, Bottcher M, Qorraj M, et al. CLL-cell-mediated MDSC induction by exosomal miR-155 transfer is disrupted by vitamin D. *Leukemia*, 2017, 31: 985-8
- [10] Taha EA, Ono K, Eguchi T. Roles of extracellular HSPs as biomarkers in immune surveillance and immune evasion. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: E4588
- [11] Yasaka T, Mantich NM, Boxer LA, et al. Functions of human monocyte and lymphocyte subsets obtained by countercurrent centrifugal elutriation: differing functional capacities of human monocyte subsets. *J Immunol*, 1981, 127: 1515-8
- [12] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *Nanomedicine*, 2018, 14: 195-204
- [13] Hou R, Li Y, Sui Z, et al. Advances in exosome isolation methods and their applications in proteomic analysis of biological samples. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411: 5351-61
- [14] Kiefer FW, Vernochet C, O'Brien P, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med*, 2012, 18: 918-25
- [15] Tseng YH, Cypess AM, Kahn CR. Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 465-82
- [16] Vosselman MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Low brown adipose tissue activity in endurance-trained compared with lean sedentary men. *Int J Obes*, 2015, 39: 1696-702
- [17] Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, et al. Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress. *Cell Metab*, 2015, 22: 219-27
- [18] Lorente-Cebrian S, Gonzalez-Muniesa P, Milagro FI, et al. MicroRNAs and other non-coding RNAs in adipose tissue and obesity: emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. *Clin Sci*, 2019, 133: 23-40
- [19] Laplante M, Sell H, MacNaul KL, et al. PPAR- $\gamma$  activation mediates adipose depot-specific effects on gene expression and lipoprotein lipase activity: mechanisms for modulation of postprandial lipemia and differential adipose accretion. *Diabetes*, 2003, 52: 291-9
- [20] Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*, 2008, 454: 1000-4
- [21] Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, et al. A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. *Diabetes*, 2015, 64: 2002-14
- [22] Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation. *PLoS One*, 2010, 5: e9022
- [23] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genom Proteom Bioinf*, 2015, 13: 17-24
- [24] Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Bariuan JV, et al. Association of circulating exosomal miR-122 levels with BAT activity in healthy humans. *Sci Rep*, 2019, 9: 13243
- [25] Wu Q, Sun S, Li Z, et al. Breast cancer-released exosomes trigger cancer-associated cachexia to promote tumor progression. *Adipocyte*, 2019, 8: 31-45
- [26] Fong MY, Zhou W, Liu L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 183-94
- [27] Yang Z, Wei Z, Wu X, et al. Screening of exosomal miRNAs derived from subcutaneous and visceral adipose tissues: determination of targets for the treatment of obesity and associated metabolic disorders. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 3314-24
- [28] Pan Y, Hui X, Hoo R, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *J Clin Invest*, 2019, 129: 834-49
- [29] Lorente-Cebrian S, Mejhert N, Kulyte A, et al. MicroRNAs regulate human adipocyte lipolysis: effects of miR-145 are linked to TNF- $\alpha$ . *PLoS One*, 2014, 9: e86800
- [30] Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017, 542: 450-5
- [31] Mantilla-Escalante DC, de las Hazas MCL, Gil-Zamorano J, et al. Postprandial circulating miRNAs in response to a dietary fat challenge. *Nutrients*, 2019, 11: E1326
- [32] Huang B, Huang L, Zhao L, et al. Microvesicles (MIVs) secreted from adipose-derived stem cells (ADSCs) contain multiple microRNAs and promote the migration and invasion of endothelial cells. *Gene Dis*, <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.005>
- [33] Giroud M, Pisani DF, Karbiener M, et al. miR-125b affects mitochondrial biogenesis and impairs brite adipocyte formation and function. *Mol Metab*, 2016, 5: 615-25
- [34] Ma Y, Ma M, Sun J, et al. CHIR-99021 regulates mitochondrial remodelling via  $\beta$ -catenin signalling and miRNA expression during endodermal differentiation. *J Cell Sci*, 2019, 132: jcs229948
- [35] Gao Y, Cao Y, Cui X, et al. miR-199a-3p regulates brown adipocyte differentiation through mTOR signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 476: 155-64
- [36] Wang S, Li X, Xu M, et al. Reduced adipogenesis after lung tumor exosomes priming in human mesenchymal stem cells via TGF $\beta$  signaling pathway. *Mol Cell Biochem*, 2017, 435: 59-66
- [37] Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and being in white adipose tissue. *Diabetes*, 2018, 67: 235-47
- [38] Sagar G, Sah RP, Javeed N, et al. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue. *Gut*, 2016, 65: 1165-74
- [39] 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- $\kappa$ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511: 551-8
- [40] Shan T, Zhang P, Jiang Q, et al. Adipocyte-specific deletion of mTOR inhibits adipose tissue development and causes insulin resistance in mice. *Diabetologia*, 2016, 59: 1995-2004
- [41] Feliciano DM, Zhang S, Nasrallah CM, et al. Embryonic cerebrospinal fluid nanovesicles carry evolutionarily conserved molecules and promote neural stem cell amplification. *PLoS One*, 2014, 9: e88810
- [42] Zhang Y, Liu YT, Tang H, et al. Exosome-transmitted lncRNA H19 inhibits the growth of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 6345-56
- [43] Zhang Y, Cheng X, Lu Z, et al. Upregulation of miR-15b in NAFLD models and in the serum of patients with fatty liver disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99: 327-34
- [44] Huang HY, Liu RR, Zhao GP, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in abdominal adipose tissues in chickens. *Sci Rep*, 2015, 5: 16132
- [45] Belarbi Y, Mejhert N, Gao H, et al. MicroRNAs-361-5p and miR-574-5p associate with human adipose morphology and regulate EBF1 expression in white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 472: 50-6
- [46] Yu J, Lv Y, Wang F, et al. MiR-27b-3p inhibition enhances browning of epididymal fat in high-fat diet induced obese mice. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 38
- [47] Zhang H, Zhu L, Bai M, et al. Exosomal circRNA derived from gastric tumor promotes white adipose browning by targeting the miR-133/PRDM16 pathway. *Int J Cancer*, 2019, 144: 2501-15
- [48] Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Gene Dev*, 2016, 30: 489-501
- [49] Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metab*, 2014, 20: 433-47
- [50] Huang YC, Chen TB, Hsu CC, et al. The relationship between brown adipose tissue activity and neoplastic status: an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT study in the tropics. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 238
- [51] Dahlman I, Mejhert N, Linder K, et al. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia. *Br J Cancer*, 2010, 102: 1541-8
- [52] Zhang G, Liu Z, Ding H, et al. Tumor induces muscle wasting in mice through releasing extracellular Hsp70 and Hsp90. *Nat Commun*, 2017, 8: 589
- [53] Mu X, Agarwal R, March D, et al. Notch signaling mediates skeletal muscle atrophy in cancer cachexia caused by osteosarcoma. *Sarcoma*, 2016, 2016: 3758162
- [54] Wan Z, Chen X, Gao X, et al. Chronic myeloid leukemia-derived exosomes attenuate adipogenesis of adipose derived mesenchymal stem cells via transporting miR-92a-3p. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 21274-83
- [55] Wang S, Li X, Xu M, et al. Reduced adipogenesis after lung tumor exosomes priming in human mesenchymal stem cells via TGF $\beta$  signaling pathway. *Mol Cell Biochem*, 2017, 435: 59-66