·综述·

DOI：10.12449/JCH260734

脂肪组织来源的细胞外囊泡在肝脏疾病中的作用机制

敖晓艳，凡小丽，周乐雨

四川大学华西医院消化系统肿瘤与肝病研究室，成都 610000

通信作者：周乐雨，zhouleyu@scu.edu.cn（ORCID：0000-0001-5421-4117）

摘要：脂肪组织作为重要的内分泌与免疫器官，其功能失调与多种肝脏疾病的发生发展密切相关。除分泌经典的脂肪因子外，脂肪组织来源的细胞外囊泡已成为其调控远端器官功能的关键信使。本文系统阐述了脂肪组织来源的细胞外囊泡在肝脏疾病中的调控作用：白色脂肪组织通过其细胞外囊泡递送微RNA-103、分化抗原36等致病分子，驱动肝脏胰岛素抵抗、脂质堆积及纤维化进程；而棕色脂肪组织则通过其细胞外囊泡传递微RNA-132-3p等保护性信号，改善肝脏代谢稳态。本文总结了上述细胞外囊泡的核心作用机制，并展望了其作为疾病诊断生物标志物与创新治疗策略的潜力。

关键词：细胞外囊泡；脂肪组织；肝疾病

基金项目：四川大学华西医院“启明星”青年人才科研启动基金（HXQMX0010）

Mechanism of action of adipose tissue-derived extracellular vesicles in liver diseases

Ao Xiaoyan, *Fan Xiaoli*, *Zhou Leyu*

Laboratory of Gastrointestinal Cancer and Liver Disease, *West China Hospital*, *Sichuan University*, *Chengdu 610000*, *China*

Corresponding author: *Zhou Leyu*, *zhouleyu@scu.edu.cn* (*ORCID*: *0000-0001-5421-4117*)

Abstract: Adipose tissue is a crucial endocrine and immune organ, and its functional dysregulation is closely associated with the development and progression of various liver diseases. In addition to the secretion of classical adipokines, adipose tissue-derived extracellular vesicles (EVs) have emerged as key messengers in its regulation of distal organ function. This review systematically elaborates on the regulatory role of adipose tissue-derived EVs in liver diseases, in which white adipose tissue delivers pathogenic molecules such as miR-103 and CD36 via its EVs and thus drives hepatic insulin resistance, lipid accumulation, and fibrosis, while brown adipose tissue transmits protective signals such as miR-132-3p through its EVs to improve hepatic metabolic homeostasis. This article also summarizes the core mechanisms of action of these EVs and discusses their potential as diagnostic biomarkers and innovative therapeutic strategies.

Key words: Extracellular Vesicles; Adipose Tissue; Liver Diseases

Research funding: West China Hospital "Venus" Young Talent Research Start-up Grant (HXQMX0010)

肝脏疾病是全球面临的重大公共卫生挑战，每年导致超过200万人死亡，约占全球总死亡人数的4%[1]。这一沉重的疾病负担主要来源于肝硬化、病毒性肝炎和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的高发生率，且实际死亡人数可能被严重低估[2]。肝脏疾病的致病因素多样，包括病毒、酒精和代谢紊乱等[3]。虽然针对病因的治疗（如抗病毒、免疫调节等）已取得一定进展，但临床上仍面临疗效不足或副作用明显等局限。因此，探寻更高效、安全的治疗新策略，已成为该领域的迫切需求。传统上，脂肪组织被视为能量储存库，但近年研究发现其更是一个活跃的内分泌和免疫器官[4]。除直接分泌脂肪因子外，脂肪组织还能释放细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV），作为一种新型的细胞间通讯方式，远程调控其他器官的功能。EV是携带蛋白质、脂质

及核酸[如信使RNA（messenger RNA，mRNA）、微RNA（microRNA，miRNA）]的脂质双膜囊泡，近年来多项研究证实脂肪组织来源的EV参与调控肝脏疾病的进展。本综述以代谢相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD）为核心，系统梳理EV的生成途径及其生物学特性，重点归纳脂肪细胞来源的EV在肝脏疾病中的作用机制，旨在为基于EV的新型肝病治疗策略提供理论依据。

1 脂肪组织与EV：器官与信使

1.1 EV EV是一类由脂质双分子层包裹的异质性囊泡，广泛参与细胞间通讯。根据其生物发生途径和物理特性，EV主要可分为外泌体和微囊泡等亚型[5-6]。外泌体起源于内体系统，经由多泡体与质膜融合后释放至胞外，直径通常为30～150 nm[7]。微囊泡则主要通过质膜直接出芽和裂变产生，其生物发生机制更为多样[8]。几乎所有类型的细胞均可释放EV，而循环中的EV是来源各异的囊泡混合群体。

EV的内容物组成（包括蛋白质、脂质和核酸）高度依赖于其细胞来源和生理病理状态[9]。在蛋白质组方面，EV通常富含与生物发生相关的蛋白，如内体分选复合物成分凋亡关联基因2相互作用蛋白X、肿瘤易感基因101（tumor susceptibility gene 101，TSG101），以及调控分泌的RAB家族蛋白（如RAB27A）[10-11]。此外，跨膜蛋白分化抗原（cluster of differentiation，CD）9、CD63和CD81是常见的EV表面标志物，而囊泡内还常携带参与信号转导的功能性蛋白[12-13]。脂质双分子层不仅为EV提供了结构基础，其中的胆固醇、鞘脂等特定脂质还在细胞识别和内化过程中发挥作用[14]。EV所携带的核酸以RNA为主，特别是miRNA和mRNA，也包括长链非编码RNA和转运RNA片段等，这些分子是EV行使生物学功能的关键物质基础[15-16]。

作为细胞间信号传导的载体，EV可通过受体-配体相互作用、膜融合或内吞等方式被受体细胞摄取，进而将其内容物传递至胞内，从而调控受体细胞的基因表达、信号通路及整体功能[17-18]。鉴于EV具有天然的生物相容性和靶向递送潜能，其被视为极具前景的药物递送系统[19]。同时，由于EV能稳定存在于各种体液中并携带来源细胞的特定分子信息，其也成为疾病诊断与疗效评估方面备受关注的生物标志物[20-21]。

基于上述EV在细胞间通讯中的普遍功能，脂肪组织要实现对肝脏这一远端器官的特异性调控，其释放的EV必须解决“靶向性”这一关键问题。研究表明，EV的器官靶向性并非随机，而是由其囊泡膜表面的特异性蛋白决定，其中整合素家族扮演了关键角色。例如，表达整合素αvβ5的EV显示出向肝脏富集的倾向，这提示脂肪组织EV可能通过表达类似的“归巢”分子，从而在循环中倾向于靶向肝脏组织[22]。进入肝脏后，脂肪组织EV主要通过内吞作用被肝细胞摄取，包括网格蛋白介导、小窝蛋白介导的内吞等经典路径[23]。实验证据也直接支持这一过程，例如，荧光标记的棕色脂肪组织（brown adipose tissue，BAT）来源外泌体可与肝细胞共定位，证实了其有效的内化过程[24]。这种基于表面分子的靶向性与内吞机制，共同构成了脂肪EV向肝脏传递信号的物理桥梁。

1.2 脂肪组织 脂肪组织是哺乳动物体内重要的代谢和内分泌器官，主要分为白色脂肪组织（white adipose tissue，WAT）和BAT，两者在分布、结构和功能上存在显著差异[25]。WAT在体内广泛分布，可分为内脏WAT（分布于网膜、肠系膜等处）和皮下WAT。其细胞特征为内含单个大脂滴，线粒体数量较少，主要功能是储存能量并在需要时通过脂肪分解供能[26-27]。与之相反，BAT细胞内含大量线粒体及多个小脂滴，并高表达解偶联蛋白1，通过非颤抖产热消耗能量以维持体温[28]。传统认为BAT仅在婴儿期活跃，但研究证实代谢活跃的BAT同样存在于成人的颈部、锁骨上区等部位[29]。此外，在冷暴露、运动等特定刺激下，WAT可发生“褐化”，产生兼具WAT与BAT特征的米色脂肪细胞。米色脂肪细胞也表达解偶联蛋白1并具备产热能力，其激活被视为改善代谢的重要策略[30]。

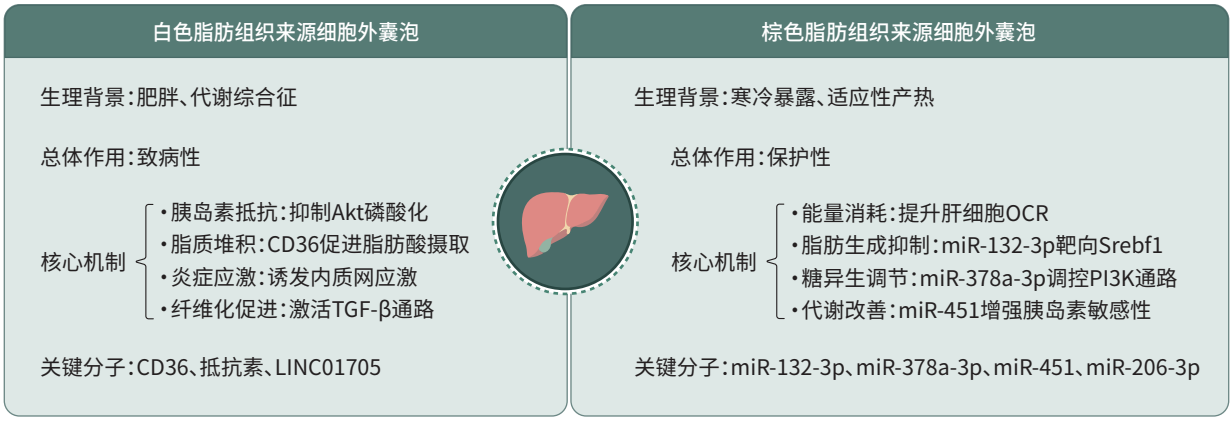
除经典的储能与产热功能外，脂肪组织更是一个活跃的内分泌与免疫器官[4,31]。在生理及病理状态下，其能够分泌多种生物活性物质，包括脂肪因子、蛋白质、脂质及EV，从而远程调控远端器官的功能与稳态[32]。这一发现极大地拓展了对脂肪组织在全身生理病理过程中作用的理解。

为清晰阐述WAT与BAT来源的EV在肝脏疾病中的核心差异，图1从生理/病理背景、对肝脏的总体作用及关键作用机制等方面进行了系统性对比，为下文阐述其具体调控机制提供框架。

2 脂肪组织来源的EV在肝脏疾病中的作用

2.1 WAT来源的EV（WAT-EV）

WAT-EV对肝脏的致病作用集中于MAFLD，其核心



注：Akt，蛋白激酶B；CD36，分化抗原36；TGF-β，转化生长因子β；OCR，耗氧率；Srebf1，固醇调节元件结合转录因子1；miR，微RNA。

图1 白色脂肪组织与棕色脂肪组织来源的细胞外囊泡在肝脏疾病中的作用

Figure 1 The roles of white and brown adipose tissue-derived extracellular vesicles in liver diseases

机制涉及胰岛素抵抗诱导、脂质代谢紊乱、炎症激活及信号通路失调等，且不同部位WAT（皮下、内脏）来源的EV作用具有一致性。

2.1.1 WAT-EV释放的调控机制 WAT-EV的释放及其致病性受到上游信号的精密调控。研究表明，高脂饮食（high fat diet，HFD）可抑制脂肪细胞腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）α1活性，进而上调外泌体生成关键蛋白TSG101的表达，最终促进WAT-EV的释放。在棕榈酸刺激下，TSG101还介导了脂肪酸转运蛋白CD36向EV中的分选过程。这些富含CD36的EV被肝细胞摄取后，直接增强了脂肪酸的摄取能力，从而导致肝脏脂质堆积与炎症反应；进一步研究表明，抑制WAT-EV可减轻HFD诱导的脂肪肝[33]。这一发现的转化意义在于：二甲双胍（AMPK激动剂）可通过激活脂肪AMPK减少含CD36的EV释放，而GW4869（外泌体抑制剂）可通过减少EV生成缓解脂肪肝，共同揭示了“脂肪AMPK失调→EV释放及内容物改变→肝脏代谢紊乱”的跨器官通讯轴。

2.1.2 WAT-EV诱导的肝细胞信号通路失调 胰岛素抵抗是MAFLD的核心驱动因素，多项研究证实WAT-EV可通过直接损害肝细胞胰岛素信号通路，在其中扮演关键角色。人体研究为此提供了直接证据。一项分层研究发现，仅来自肥胖NAFLD患者的皮下脂肪组织EV能显著抑制肝细胞中胰岛素通路关键分子蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）的磷酸化，而来自肝内脂质含量正常的肥胖或体瘦个体的EV则无此效应，提示WAT的病理状态决定了其EV的致病性[34]。另一项基于人体脂肪外植体的研究进一步揭示了其调控的复杂性：不同个体来源的脂肪EV对肝细胞胰岛素信号的影响存在异质性，或抑制或促进Akt磷酸化。机制分析表明，这种功能差异与EV内所携带的特定代谢物——葡萄糖-6-磷酸的丰度直接相关，高葡萄糖-6-磷酸水平倾向于增强胰岛素敏感性，而低水平则诱导抵抗，说明WAT-EV的功能由其内容物的特定组成所决定[35]。

动物实验模型为此机制提供了有力支撑。从HFD小鼠附睾白色脂肪分离的EV处理肝细胞后，不仅能显著抑制Akt磷酸化，还同步诱导了肝细胞甘油三酯积累、脂肪生成、内质网应激及炎症反应。体内试验进一步证实，使用外泌体抑制剂GW4869可部分逆转HFD诱导的肝脏代谢紊乱，确立了WAT-EV作为饮食应激与肝脏损伤之间关键“媒介”的角色[36]。近期研究还发现，肥胖患者内脏脂肪来源的EV比皮下脂肪来源的EV具有更强的致病作用，能更显著地损害肝细胞胰岛素刺激的Akt磷酸化及脂肪酸氧化关键基因过氧化物酶体增殖物激活受体α的表达，且该效应与供者的肥胖及炎症程度呈正相关，为人类代谢疾病中脂肪-肝脏轴的直接作用提供了证据[37]。值得注意的是，WAT-EV的作用并非绝对“致病”。研究发现，来自体瘦小鼠内脏脂肪的小EV可作为脂联素的稳定载体，将其运输至肝脏；给HFD小鼠注射此类富含脂联素的EV，可显著改善肝脏胰岛素抵抗、减轻巨噬细胞浸润与炎症反应，表明WAT-EV的最终功能取决于母体脂肪的健康状态及其所携带的功能性分子[38]。

WAT-EV还能通过调控其他关键通路促进NAFLD进展。在转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）通路方面，内脏脂肪来源的EV处理肝细胞和肝星状细胞后，可上调TGF-β通路下游相关分子（如基质

金属蛋白酶组织抑制因子1、母系抗十五表态蛋白同源物3）的表达，提示其可通过此通路促进肝细胞损伤与肝星状细胞活化，为代谢相关脂肪性肝病向肝纤维化进展提供了“跨器官调控”机制[22]。

此外，其他非编码RNA和脂肪因子也参与调控。长链非编码RNA LINC01705在高糖刺激的脂肪细胞来源EV中富集，被递送至肝细胞后，可通过竞争性结合miR-552-3p，解除其对肝X受体（liver X receptor，LXR）的抑制，从而激活LXR及其下游脂质合成基因（如固醇调节元件结合蛋白1c）的表达，促进肝脂肪变性[39]。脂肪因子抵抗素则是WAT-EV诱导肝细胞内质网应激的关键分子。HFD小鼠附睾脂肪来源EV中抵抗素含量升高，其通过抑制肝细胞AMPKα Thr172位点磷酸化而触发内质网应激。研究证实，褪黑素可通过减少脂肪细胞抵抗素的合成并促进其mRNA降解，降低EV中抵抗素含量，从而改善肝脂肪变性，为通过调控“EV内容物”治疗MAFLD提供了新思路[40]。

2.2 BAT来源的EV（BAT-EV）

与WAT-EV不同，BAT-EV主要通过促进肝脏能量消耗、调控糖脂代谢及改善胰岛素敏感性，发挥对肝脏的保护作用，且其功能受环境因素（如冷暴露）的调控，目前研究提示其核心机制集中于miRNA介导的跨器官通讯。

2.2.1 促进肝脏能量消耗

BAT的核心功能是通过非颤抖产热消耗能量，其分泌的EV可将这种“产热能力”传递至肝脏，直接减轻肝脏脂质积累。一项研究为此提供了直接证据：该研究从年轻健康小鼠中分离出BAT来源外泌体，并将其用于治疗HFD诱导的肥胖小鼠。结果显示，与对照组相比，健康来源的BAT来源外泌体处理能显著降低HFD小鼠肝脏组织中的脂质含量；体外实验进一步证实，这些BAT来源外泌体可被AML12肝细胞摄取，并直接促进细胞的氧气消耗率。这表明，来源于健康机体的BAT-EV能够直接提升肝细胞的能量代谢水平，从而发挥减轻肝脏脂质沉积的保护作用[24]。

2.2.2 调控肝脏糖异生

冷暴露激活BAT产热，在迅速增加能量消耗的同时，也对全身葡萄糖稳态提出了更高要求[41]。研究表明，BAT通过其EV向肝脏传递关键信号，以协调这一生理适应过程。具体而言，冷刺激促进BAT将miR-378a-3p选择性包装入EV并释放入血；这些EV被肝细胞摄取后，其携带的miR-378a-3p通过靶向磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）的催化亚基p110α，抑制PI3K-Akt信号通路，从而解除对糖异生关键酶（如磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酶）的转录抑制，促进肝脏葡萄糖新生[42]。这一机制构成了一个关键的“冷应激-BAT-肝脏”轴：BAT在产热御寒时，通过EV远程“通知”肝脏增强糖异生能力，以补充血糖、防止低血糖，确保了能量消耗与供应的动态平衡。该研究揭示了BAT-EV作为系统代谢协调者的重要生理功能。

2.2.3 抑制肝脏脂肪生成

BAT-EV对肝脏脂代谢的保护作用还体现在对脂肪从头合成通路的多靶点抑制上。首先，研究发现冷暴露诱导的BAT-EV富含miR-132-3p。冷刺激可通过去甲肾上腺素激活BAT，改变BAT-EV的miRNA组成，其中miR-132-3p的表达显著升高；该miRNA可直接靶向肝脏脂肪生成的关键转录因子固醇调节元件结合转录因子1（sterol regulatory element-1，Srebf1）；体内试验证实，冷暴露可持续诱导BAT中miR-132-3p的表达，同时显著降低肝脏中Srebf1及其下游脂质合成基因（如脂肪酸合成酶、乙酰辅酶A羧化酶）的表达；而在棕色脂肪细胞（brown adipose cell，BAC）与肝细胞共培养体系中，抑制BAC中miR-132-3p的表达则可完全阻断其对肝脏Srebf1的抑制作用，明确了miR-132-3p在BAT-EV调控肝脏脂肪生成中的“必需性”[43]。其次，另一项研究揭示了BAT-EV通过miR-206-3p抑制合成底物供应的机制。富含于BAT-EV中的miR-206-3p可被递送至肝脏，通过直接靶向磷酸戊糖通路的关键酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和转酮酶，减少脂质合成所需的关键辅因子还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的生成，从而从代谢层面抑制肝脏脂肪生成，为BAT-EV的护肝机制提供了新的理论支持[44]。

2.2.4 改善胰岛素敏感性

除直接调控糖脂代谢外，BAT-EV还可通过其携带的miRNA改善肝脏胰岛素敏感性。一项研究发现，冷激活的BAC分泌的EV中富含miR-451，该EV被肝细胞摄取后，miR-451可通过抑制其靶基因（如*Ywhaz*），激活AMPK通路，进而提高肝细胞对胰岛素的敏感性；体内试验进一步证实，注射BAC-EV可显著改善HFD小鼠肝脏的胰岛素抵抗，且该效应可被miR-451抑制剂逆转[45]。这提示BAT-EV可通过不同miRNA实现对肝脏代谢的“多靶点调控”，协同维持全身代谢稳态。

脂肪组织来源的EV对肝脏病理微环境的塑造，不仅通过对肝细胞的直接作用，还通过调控肝脏内的其他细胞类型间接实现，肝星状细胞是关键的效应细胞。研究发现，内脏脂肪组织来源的EV可被肝星状细胞摄取，通过上调TGF-β通路下游分子（如基质金属蛋白酶组织

抑制因子1、母系抗十五表态蛋白同源物3）的表达，直接促进其活化与纤维化生成，驱动代谢相关脂肪性肝病向肝纤维化进展[22]。此外，脂肪组织（特别是其中的巨噬细胞）来源的EV还能影响肝脏巨噬细胞（库普弗细胞）的极化状态。例如，脂肪组织巨噬细胞来源的EV可通过递送miR-155等促炎因子，加剧肝脏的炎症反应[46]。这些案例表明，脂肪组织来源的EV构成了一个复杂的多细胞通讯网络，通过直接与间接途径协同调控肝脏疾病的进展。

综上所述，WAT-EV与BAT-EV通过递送其特异性的货物分子，在肝脏疾病中扮演了截然不同的角色。为清晰总结这些关键分子的作用机制，现将其归纳于表1。

从内容物类型的视角分析，脂肪组织来源EV的“致病-保护”双重功能有其明确的分子基础。表面膜蛋白（如CD36）兼具“导航”与直接效应功能，可快速改变肝细胞膜转运活性。蛋白质内容物（如抵抗素、脂联素）作为完整的活性信号分子，能引发广泛的胞内信号级联反应。核酸内容物，尤其是miRNA（如miR-132-3p），通过多靶点协同实现精准的转录后调控，是BAT-EV发挥保护作用的核心；而长链非编码RNA（如LINC01705）则通过竞争性内源RNA机制在信号通路上游进行调控。总体而言，WAT-EV的致病性常源于表面蛋白的直接作用、蛋白质引发的广泛应激及长链非编码RNA导致的上游通路失衡；而BAT-EV的保护性则更依赖于一系列具有协同效应的miRNA所构成的精准调控网络。这一系统性的功能分工，为未来靶向特定EV内容物的干预策略提供了清晰思路。

3 小结与展望

脂肪组织通过其内分泌功能参与调控多个器官的生理病理过程，本文主要梳理了脂肪组织如何分泌EV调控肝脏疾病进程。目前脂肪组织及脂肪细胞来源的EV在肝脏疾病中的相关研究主要集中在MAFLD以及累及肝脏的系统性代谢疾病（如代谢综合征）。本综述揭示了WAT-EV和BAT-EV在肝脏疾病中主要扮演着“一坏一好”的双重角色：WAT-EV主要携带致病分子，推动肝脏胰岛素抵抗、脂肪变性及纤维化进展；而活化的BAT-EV则主要递送保护性信号，改善肝脏代谢与能量稳态。这些发现提示，脂肪组织来源的EV作为关键的“生物学信息包”，可能在脂肪-肝脏轴通讯中发挥着不可或缺的作用。

尽管脂肪组织来源EV的研究前景广阔，但该领域仍面临一系列严峻挑战，制约着其从机制研究向临床应用的转化。首先，EV固有的高度异质性使得精确界定致病性与保护性EV亚群异常困难。例如，来自肥胖个

表1 脂肪细胞外囊泡中关键货物分子及其在肝脏疾病中的作用机制

Table 1 Key cargo molecules in adipose extracellular vesicles and their mechanisms of action in liver diseases

分子类型	关键分子	脂肪来源	肝脏细胞中的主要功能/效应	作用的靶点与分子机制	参考文献
表面蛋白	CD36	WAT	促进肝细胞脂质积累和炎症	作为脂肪酸转运蛋白，被EV递送至肝细胞，直接增强脂肪酸摄取	[33]
蛋白质内容物	脂联素	WAT（瘦个体）	改善肝脏胰岛素抵抗和炎症	附着于sEV表面被运输至肝脏，发挥其经典的胰岛素增敏和抗炎作用	[38]
	抵抗素	WAT	诱导肝脂肪变性和内质网应激	抑制肝细胞中pAMPKα Thr172的磷酸化，触发内质网应激	[40]
lncRNA内容物	LINC01705	WAT	在高糖条件下促进肝细胞脂质沉积	作为ceRNA吸附miR-552-3p，解除其对LXR的抑制，激活LXR信号通路	[39]
miRNA内容物	miR-378a-3p	BAT	冷应激时促进肝脏糖异生	靶向p110α（PI3K催化亚基），增强肝脏糖异生能力	[42]
	miR-132-3p	BAT	抑制肝脏脂肪生成	靶向Srebf1 mRNA，抑制其表达，从而下调下游脂生成基因	[43]
	miR-206-3p	BAT	抑制肝脏脂肪生成	靶向G6PD与Tkt的3’UTR，抑制磷酸戊糖通路，减少NADPH供应，从而抑制脂肪酸从头合成	[44]
	miR-451	BAT	提高肝细胞胰岛素敏感性	通过抑制其靶基因（如*Ywhaz*），激活AMPK通路	[45]

注：EV，细胞外囊泡；sEV，小细胞外囊泡；AMPK，腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶；mTOR，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；ceRNA，竞争性内源RNA；LXR，肝X受体；PI3K，磷脂酰肌醇3-激酶；Srebf1，固醇调节元件结合转录因子1；UTR，非翻译区；G6PD，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；Tkt，转酮酶；NADPH，还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸；lncRNA，长链非编码RNA；miRNA/miR，微RNA；WAT，白色脂肪组织；BAT，棕色脂肪组织；CD36，分化簇36。

体的WAT-EV富含miR-103、CD36等致病分子，而瘦个体或经药物干预后的WAT-EV则可能携带脂联素等保护性成分。然而，常规分离技术（如差速超速离心）获得的是不同功能亚群的混合物，导致任何旨在系统性抑制WAT-EV的策略都可能误伤有益EV亚群，构成靶向干预的根本性障碍[47]。其次，现有研究技术存在瓶颈。体内追踪EV主要依赖体外标记回输，难以真实反映内源性EV的动态分布；传统批量分析技术也难以解析不同EV亚群的特异功能，尽管单囊泡分析等新技术正逐步破解这一难题[48]。最后，干预策略缺乏特异性。目前抑制EV生物发生的药物（如GW4869）在阻断病理EV的同时，也会干扰生理性EV的功能，可能产生不可预见的副作用[49]。

基于上述挑战，未来的研究需聚焦于以下几个前沿方向以推动临床转化：（1）拓展脂肪组织来源的EV在非代谢性肝病中的作用研究。前期临床观察发现，内脏肥胖与原发性胆汁性胆管炎患者对熊去氧胆酸的治疗应答不良密切相关[50]。这提示内脏脂肪组织及其分泌的EV可能在自身免疫性肝病等非代谢性肝病的进展和治疗抵抗中扮演重要角色，填补此领域空白有望为临床难题提供新见解。此外，脂肪组织来源的EV在HCC进展中的作用已获得初步实验支持。研究表明，来自高体脂率个体的EV可富集miR-23a/b，并将其递送至肝癌细胞，通过抑制*VHL*基因、激活缺氧诱导因子信号通路，促进肿瘤生长、迁移与化疗抵抗[51]。这提示脂肪组织来源的EV可能是肥胖相关HCC的重要介导因素。另有综述指出，脂肪组织来源的EV在肿瘤微环境中的作用具有双重性，既可促进亦可抑制肿瘤进展，具体效应取决于其细胞来源与分子载荷[52]。这些发现不仅拓展了脂肪-肝脏轴在肝癌中的研究维度，也为探索脂肪组织来源的EV作为HCC风险标志物或治疗靶点提供了依据。（2）深化对脂肪组织中非脂肪细胞来源EV的认识。脂肪组织是包含巨噬细胞等多种免疫细胞的复杂生态系统。肥胖状态下，脂肪组织巨噬细胞极化为促炎表型，其分泌的EV可加剧胰岛素抵抗[46]。然而，脂肪组织巨噬细胞来源的EV在肝纤维化、肝癌等疾病中的作用仍是未知领域，值得深入挖掘。（3）推动WAT褐化的临床转化。诱导WAT褐化产生有益的米色脂肪，进而分泌具有保护功能的EV，可有效缓解肝脏病变[27]。未来的治疗策略可着眼于开发工程化的“米色脂肪来源的EV模拟体”，或通过特定信号分子在体内精准诱导WAT褐化，从而为肝脏疾病提供一种全新的内源性治疗手段。（4）探索BAT-EV的系统性治疗前景。值得注意的是，BAT-EV的保护作用远不止于肝脏。最新研究表明，BAT-EV是系统代谢稳态的关键调节者，例如在心脏损伤模型中可通过递送保护性miRNA（如miR-125b-5p）抑制心肌细胞凋亡和纤维化，并调节心脏巨噬细胞向抗炎表型极化[46,53-54]。这些发现揭示了BAT-EV作为一种“系统性治疗工具”的巨大潜力，未来应致力于解析其多器官保护作用的分子蓝图，并探索其应用于多种代谢性及炎症性疾病的联合治疗策略。（5）探索脂肪-肝脏双向通讯的互作机制。研究表明，肝脏在感知代谢压力后，同样能通过分泌EV反向调控脂肪组织功能，形成双向通讯环路。近期一篇系统性综述进一步指出，EV介导的肝脏-脂肪组织轴双向对话是维持全身能量代谢平衡的核心环节[55]。例如，在脂质过载时，肝脏通过分泌EV递送特定miRNA至脂肪组织，促进脂肪生成与积累[56]。反之，脂肪组织来源的EV（特别是内脏脂肪来源的“obesesomes”）可被肝细胞摄取，加剧肝脏炎症、胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱[37]。此外，肝脏来源的外泌体还可通过递送miR-130a-3p等分子至脂肪细胞，改善全身葡萄糖耐受[37]。这些研究初步揭示了脂肪与肝脏通过EV进行双向对话的复杂图景。然而，目前对此双向通讯的具体分子机制、生理病理意义及其在非代谢性肝病中的作用认知仍非常有限，是未来极具潜力的前沿研究方向。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：敖晓艳、凡小丽负责撰写原稿，论文修改；周乐雨指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
[2] Griffin C, Agbim U, Ramani A, et al. Underestimation of cirrhosis-related mortality in the medicare eligible population, 1999-2018[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(1): 223-225. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.036.
[3] Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, et al. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: A population-based nationwide cohort study of 3453 patients[J]. Gut, 2021, 70(1): 170-179. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320446.
[4] Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, et al. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23(1): 31-41. DOI: 10.1007/s11154-021-09640-6.
[5] Yáñez-Mó M, Siljander P R M, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4(1): 27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.
[6] Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors

of immune responses[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(8): 581-593. DOI: 10.1038/nri2567.

[7] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(4): 213-228. DOI: 10.1038/nrm.2017.125.

[8] Akers J C, Gonda D, Kim R, et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): Exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies[J]. J Neurooncol, 2013, 113(1): 1-11. DOI: 10.1007/s11060-013-1084-8.

[9] Abels E R, Breakefield X O. Introduction to extracellular vesicles: Biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(3): 301-312. DOI: 10.1007/s10571-016-0366-z.

[10] Welsh J A, Goberdhan D C I, O'Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches[J]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(2): e12404. DOI: 10.1002/jev2.12404.

[11] Ostrowski M, Carmo N B, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(1): 19-30. DOI: 10.1038/ncb2000.

[12] Yanatori I, Richardson D R, Dhekne H S, et al. CD63 is regulated by iron via the IRE-IRP system and is important for ferritin secretion by extracellular vesicles[J]. Blood, 2021, 138(16): 1490-1503. DOI: 10.1182/blood.2021010995.

[13] Salunkhe S, Dheeraj, Basak M, et al. Surface functionalization of exosomes for target-specific delivery and in vivo imaging & tracking: Strategies and significance[J]. J Control Release, 2020, 326: 599-614. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.042.

[14] Subra C, Laulagnier K, Perret B, et al. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies[J]. Biochimie, 2007, 89(2): 205-212. DOI: 10.1016/j.biochi.2006.10.014.

[15] Crescitelli R, Lässer C, Szabó T G, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: Apoptotic bodies, microvesicles and exosomes[J]. J Extracell Vesicles, 2013, 2(1): 20677. DOI: 10.3402/jev.v2i0.20677.

[16] Nolte-'t Hoen E N, Buermans H P, Waasdorp M, et al. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(18): 9272-9285. DOI: 10.1093/nar/gks658.

[17] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: Where we are and where we need to go[J]. Cell, 2016, 164(6): 1226-1232. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043.

[18] Kourembanas S. Exosomes: Vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy[J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77: 13-27. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071641.

[19] Zipkin M. Big pharma buys into exosomes for drug delivery[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38: 1226-1228. DOI: 10.1038/s41587-020-0725-7.

[20] Li W H, Li C Y, Zhou T, et al. Role of exosomal proteins in cancer diagnosis[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 145. DOI: 10.1186/s12943-017-0706-8.

[21] Hoshino A, Kim H S, Bojmar L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers[J]. Cell, 2020, 182(4): 1044-1061.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.009.

[22] Koeck E S, Iordanskaia T, Sevilla S, et al. Adipocyte exosomes induce transforming growth factor beta pathway dysregulation in hepatocytes: A novel paradigm for obesity-related liver disease[J]. J Surg Res, 2014, 192(2): 268-275. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.050.

[23] Mulcahy L A, Pink R C, Carter D R F. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3(1): 24641. DOI: 10.3402/jev.v3.24641.

[24] Zhou X Y, Li Z L, Qi M H, et al. Brown adipose tissue-derived exosomes mitigate the metabolic syndrome in high fat diet mice[J]. Theranostics, 2020, 10(18): 8197-8210. DOI: 10.7150/thno.43968.

[25] Rosen E D, Spiegelman B M. What we talk about when we talk about fat[J]. Cell, 2014, 156(1-2): 20-44. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.012.

[26] Kwok K H, Lam K S, Xu A M. Heterogeneity of white adipose tissue: Molecular basis and clinical implications[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(3): e215. DOI: 10.1038/emm.2016.5.

[27] Saely C H, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: A mini-review[J]. Gerontology, 2012, 58(1): 15-23. DOI: 10.1159/000321319.

[28] 任建焕, 韩雪, 徐嘉欣, 等. E1A激活基因阻遏子在冷暴露脂肪棕色化及线粒体生物发生中作用[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(8): 799-804. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.08.07.
Ren Jianhuan, Han Xue, Xu Jiaxin, et al. The role of the cellular repressor of E1A-stimulated genes in cold-exposed fat browning and mitochondrial biogenesis[J]. Chin J Med Offic, 2025, 53(8): 799-804. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.08.07.

[29] Cypess A M, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans[J]. N Engl J Med, 2009, 360(15): 1509-1517. DOI: 10.1056/nejmoa0810780.

[30] Wu J, Boström P, Sparks L M, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human[J]. Cell, 2012, 150(2): 366-376. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.016.

[31] Vázquez-Vela M E F, Torres N, Tovar A R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity[J]. Arch Med Res, 2008, 39(8): 715-728. DOI: 10.1016/j.arcmed.2008.09.005.

[32] Kershaw E E, Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2548-2556. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.

[33] Yan C H, Tian X X, Li J Y, et al. A high-fat diet attenuates AMPK α1 in adipocytes to induce exosome shedding and nonalcoholic fatty liver development in vivo[J]. Diabetes, 2021, 70(2): 577-588. DOI: 10.2337/db20-0146.

[34] Fuchs A, Samovski D, Smith G I, et al. Associations among adipose tissue immunology, inflammation, exosomes and insulin sensitivity in people with obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 968-981. e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.05.008.

[35] Kranendonk M E, Visseren F L, van Herwaarden J A, et al. Effect of extracellular vesicles of human adipose tissue on insulin signaling in liver and muscle cells[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(10): 2216-2223. DOI: 10.1002/oby.20847.

[36] Kim Y, Son T, Park J, et al. Role of exosomes derived from adipose tissue under obese conditions in skeletal muscle and liver cells: Commonalities and differences[J]. Mol Nutr Food Res, 2022, 66(23): e2200358. DOI: 10.1002/mnfr.202200358.

[37] Lago-Baameiro N, Camino T, Vazquez-Durán A, et al. Intra and inter-organ communication through extracellular vesicles in obesity: Functional role of obesesomes and steatosomes[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 207. DOI: 10.1186/s12967-024-06024-7.

[38] Blandin A, Amosse J, Froger J, et al. Extracellular vesicles are carriers of adiponectin with insulin-sensitizing and anti-inflammatory properties[J]. Cell Rep, 2023, 42(8): 112866. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112866.

[39] Lin A H, He W J. LINC01705 derived from adipocyte exosomes regulates hepatocyte lipid accumulation via an miR-552-3p/LXR axis[J]. J Diabetes Investig, 2023, 14(10): 1160-1171. DOI: 10.1111/jdi.14050.

[40] Rong B H, Feng R N, Liu C L, et al. Reduced delivery of epididymal adipocyte-derived exosomal resistin is essential for melatonin ameliorating hepatic steatosis in mice[J]. J Pineal Res, 2019, 66(4): e12561. DOI: 10.1111/jpi.12561.

[41] Thomou T, Mori M A, Dreyfuss J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. Nature, 2017, 542(7642): 450-455. DOI: 10.1038/nature21365.

[42] Xu J H, Cui L, Wang J Q, et al. Cold-activated brown fat-derived extracellular vesicle-miR-378a-3p stimulates hepatic gluconeogenesis in male mice[J]. Nat Commun, 2023, 14: 5480. DOI: 10.1038/s41467-023-41160-6.

[43] Kariba Y, Yoshizawa T, Sato Y, et al. Brown adipocyte-derived exosomal miR-132-3p suppress hepatic Srebf1 expression and thereby attenuate expression of lipogenic genes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 530(3): 500-507. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.090.
[44] Yang L J, Tang Q K, Wang L, et al. The brown fat-enriched exosomal miR-206-3p attenuates hepatic lipogenesis by decreasing pentose phosphate pathway[J]. Life Metab, 2025, 4(6): loaf028. DOI: 10.1093/lifemeta/loaf028.
[45] 郑莎莎. 棕色脂肪分泌miRNA跨组织调节代谢稳态的机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2019. DOI: 10.27235/d.cnki.gnjiu.2019.001298.
Zheng Shasha. The mechanisms of brown adipocyte-derived miRNAs reprogramming energy metabolism in other tissues[D]. Nanjing: Nanjing University, 2019. DOI: 10.27235/d.cnki.gnjiu.2019.001298.
[46] Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity[J]. Cell, 2017, 171(2): 372-384. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.035.
[47] Haraszti R A, Didiot M C, Sapp E, et al. High-resolution proteomic and lipidomic analysis of exosomes and microvesicles from different cell sources[J]. J Extracell Vesicles, 2016, 5(1): 32570. DOI: 10.3402/jev.v5.32570.
[48] van de Wakker S I, Meijers F M, Sluijter J P G, et al. Extracellular vesicle heterogeneity and its impact for regenerative medicine applications[J]. Pharmacol Rev, 2023, 75(5): 1043-1061. DOI: 10.1124/pharmrev.123.000841.
[49] Wang W H, Qiao S Y, Kong X H, et al. The role of exosomes in immunopathology and potential therapeutic implications[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(9): 975-995. DOI: 10.1038/s41423-025-01323-5.
[50] Li B, Sun J, Zheng Y Y, et al. Letter: Increased prevalence of visceral obesity in nonresponder patients with primary biliary cholangitis based on computed tomography[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 61(3): 589-590. DOI: 10.1111/apt.18440.
[51] Liu Y, Tan J, Ou S Y, et al. Adipose-derived exosomes deliver miR-23a/b to regulate tumor growth in hepatocellular cancer by targeting the VHL/HIF axis[J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(3): 391-401. DOI: 10.1007/s13105-019-00692-6.
[52] Wang C, Zheng Z, Wu C, et al. Adipose-Derived Exosomes: mediators of crosstalk between Adipose tissue and cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2025, 26(1): 2547564. DOI: 10.1080/15384047.2025.2547564.
[53] Zhao H, Chen X Y, Hu G Y, et al. Small extracellular vesicles from brown adipose tissue mediate exercise cardioprotection[J]. Circ Res, 2022, 130(10): 1490-1506. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320458.
[54] Lin J R, Ding L L, Xu L, et al. Brown adipocyte ADRB3 mediates cardioprotection via suppressing exosomal iNOS[J]. Circ Res, 2022, 131(2): 133-147. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320470.
[55] Rosina M, Ceci V, Turchi R, et al. Ejection of damaged mitochondria and their removal by macrophages ensure efficient thermogenesis in brown adipose tissue[J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 533-548.e12. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.016.
[56] Mo W H, Peng Y K, Zheng Y Y, et al. Extracellular vesicle-mediated bidirectional communication between the liver and other organs: Mechanistic exploration and prospects for clinical applications[J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 190. DOI: 10.1186/s12951-025-03259-4.

收稿日期：2025-11-22；**录用日期：**2026-01-04
本文编辑：林姣

引证本文：敖晓艳, 凡小丽, 周乐雨. 脂肪组织来源的细胞外囊泡在肝脏疾病中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1730-1737.
Ao Xiaoyan, Fan Xiaoli, Zhou Leyu. Mechanism of action of adipose tissue-derived extracellular vesicles in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1730-1737.

·消息·

《临床肝胆病杂志》关于人工智能生成内容(AIGC)的立场声明

当前，人工智能(AI)工具对基于现有研究范式的科研诚信建设产生重要影响。为维护学术道德与学术规范，本刊遵循国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)相关指导建议，声明如下：

(1)本刊将论文作者署名中包含AI工具、引证包含AI作者的文献以及主要内容由AI工具生成等行为视为学术不端行为。

(2)本刊作者如果在撰写稿件、制作图片或收集和分析数据时使用了AI工具，必须在论文的方法学部分明确说明AI工具名称、使用过程及其具体贡献。

(3)本刊审稿人需独立完成审稿，不得使用AIGC工具直接生成审稿意见。

(4)本声明将随时根据AI工具的发展作出相应的调整与更新。

(5)本声明即日生效，由本刊编辑部负责解释。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2026年7月25日