

DOI: 10.13376/j.cblls/2019065

文章编号: 1004-0374(2019)06-0551-07

外泌体源性miRNA在肿瘤发生发展中作用的研究进展

周致远¹, 唐旭东^{1,2,3*}

(1 广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023; 2 广东医科大学抗肿瘤活性物质研发协同创新中心, 湛江 524023; 3 东莞市医学活性分子开发与转化重点实验室, 东莞 523808)

摘要: 外泌体作为细胞间信息交流的重要媒介, 可携带蛋白质、脂质、核酸等多种信息物质到受体细胞中, 使受体细胞产生不同的生化反应进而调节各项生命活动。近年来大量研究表明, 外泌体源性 miRNA 广泛参与包括肿瘤在内的多种疾病的发生发展。为了更好地了解外泌体源性 miRNA 对肿瘤发生发展的影响, 该文综述了外泌体源性 miRNA 在肿瘤血管生成、上皮-间质转化、免疫调节、转移前微环境、耐药等方面的作用。

关键词: 外泌体; miRNA; 肿瘤; 血管生成; 上皮-间质转化; 耐药

中图分类号: Q51; R730.2 **文献标志码:** A

Research progress on the role of exosomal miRNA in the occurrence and development of tumors

ZHOU Zhi-Yuan¹, TANG Xu-Dong^{1,2,3*}

(1 Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2 Collaborative Innovation Center for Antitumor Active Substance Research and Development, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 3 Dongguan Key Laboratory of Medical Bioactive Molecular Developmental and Translational Research, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Exosomes, the important cell-cell communication players, can carry a variety of signal molecules, such as proteins, lipids, and nucleic acids, into the recipient cells, allowing these cells to produce different biochemical reactions and regulate various life activities. In recent years, accumulating evidence has demonstrated that exosomal miRNAs participate extensively in the occurrence and development of multiple diseases, including tumors. In this review, we summarized the role of exosomal miRNAs in tumor angiogenesis, epithelial-mesenchymal transition, immunoregulation, pre-metastatic niche, and drug resistance to better understand the effects of exosomal miRNAs on the occurrence and development of tumors.

Key words: exosomes; miRNA; tumor; angiogenesis; epithelial-mesenchymal transition; drug resistance

外泌体是体内多种活细胞分泌的直径为 30~150 nm 的细胞外囊泡, 存在于血液、尿液、脑脊液、胸腹水、唾液、精液等多种体液之中。外泌体作为细胞间通讯的重要桥梁, 其内部可包含蛋白质、脂

质、mRNA、microRNA (miRNA) 和长链非编码 RNA 等物质^[1]。据 ExoCarta 数据库所收录的 286 项研究显示, 外泌体中包含有 41 860 种蛋白质、4 946 种 mRNA、2 838 种 miRNA、1 116 种脂质。miRNA 是

收稿日期: 2018-12-10; 修回日期: 2019-01-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372511); 广东省自然科学基金项目(2017A030313539); 广东省产业技术研究与开发专项(2013B031100002); 广东省“扬帆计划”培养高层次人才项目(201635011); 2018年度湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(2018A01041); 广东医科大学重点培育项目(GDMUZ201804)

*通信作者: E-mail: tangxudong2599@126.com, txd@gdmu.edu.cn; Tel: 0759-2388581

一种长约 22 nt 的非编码 RNA, 广泛地分布于人体各组织器官中, 参与机体的各项生理病理活动。多项研究表明, 循环中 miRNA 的种类及表达量的变化与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关^[2]。有研究表明, 相比于血浆中的 miRNA, 外泌体包裹的 miRNA 在不同储存条件下具有更好的稳定性, 且 miRNA 可选择性富集于外泌体中, 使通过检测外泌体中某些特异的 miRNA 来监测疾病进程成为可能^[3-4]。外泌体源性 miRNA 在肿瘤、神经系统疾病^[5]、心血管系统疾病^[6]及泌尿系统疾病^[7]中均有重要作用。本文主要对近年来外泌体源性 miRNA 在肿瘤发生发展中作用的研究进展做一综述。

1 外泌体源性 miRNA 在肿瘤迁移和侵袭中的作用

肿瘤的发生发展由多种因素介导, 肿瘤细胞与肿瘤细胞之间、肿瘤细胞与健康细胞之间均存在复杂的细胞间信息交流网络。细胞间除了相互接触外, 细胞分泌的各类细胞因子在细胞间信息交流中发挥着重要作用。外泌体源性 miRNA 在肿瘤细胞与非肿瘤细胞(内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、间充质干细胞)之间的沟通作用不容忽视。本部分主要介绍外泌体源性 miRNA 在肿瘤迁移和侵袭相关的血管生成、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫调节和转移前微环境中的作用。

1.1 外泌体源性 miRNA 在肿瘤血管生成中的作用

血管生成是从已有血管发芽生成新生血管的过程, 机体在生理及病理情况下均可发生血管生成, 生成的血管不仅为肿瘤细胞提供其生长所需的氧气及养分, 对肿瘤的侵袭及转移也至关重要^[8]。

已有研究表明缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的活化受 mTOR 的调节, 而 HIF-1 α 又与肿瘤的血管生成密切相关。当供能不足时, 肿瘤细胞在低氧状态下会触发血管生成机制, HIF-1 α 信号通路是肿瘤血管生成信号途径的重要组成部分^[9]。Pakravan 等^[10]通过用间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC) 来源的外泌体处理血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 高表达的乳腺癌细胞株, 发现 VEGF 的表达明显下降; 进一步研究显示外泌体中的 miRNA-100 可作用于编码 mTOR 的 mRNA, 通过调节 mTOR/HIF-1 α 轴来减少 VEGF 的表达, 进而抑制血管生成及肿瘤生长。Umezumi 等^[11]研究表明, 肿瘤产生的 miRNA 可以通

过外泌体转运至人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs), 以发挥内源性 miRNA 的生物学作用。Bao 等^[12]研究发现, 鼻咽癌细胞分泌的外泌体源性 miR-23a 可被 HUVEC 摄取, 进而增强 HUVEC 的增殖、迁移和管样结构的形成; 进一步研究发现了外泌体中 miR-23a 新的靶基因睾丸特异性基因抗原(testis-specific gene antigen, TSGA10), miR-23a 通过抑制 TSGA10 进而促进肿瘤的血管生成, 使 miR-23a 可能成为新型抗血管生成的靶点。

1.2 外泌体源性 miRNA 在肿瘤 EMT 中的作用

EMT 是指具有极性的上皮细胞经历复杂的生化变化转变为无极性的间质样细胞的过程, 发生 EMT 的细胞的迁移、侵袭及对抗细胞凋亡的能力均大大提高, EMT 与肿瘤的发生发展密切相关^[13]。有报道称, 肿瘤来源的外泌体可使上皮细胞发生 EMT, 增加其波形蛋白(vimentin)和 N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达, 降低 E-钙黏蛋白(E-cadherin)和紧密连接蛋白 ZO-1 的表达。Blackwell 等^[14]研究发现, 辐射后的食管癌中浸润 T 细胞产生的外泌体可以激活 β -catenin 和 NF- κ B/snail 信号通路, 进而诱导 EMT 的产生, 促进食管癌转移。

通过用荧光标记的癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)分泌的外泌体处理乳腺癌细胞, Donnarumma 等^[15]发现, 摄取外泌体的肿瘤细胞在镜下极性消失, 上皮相关标志物表达下降, 间质相关标志物表达上升; 进一步通过比较 CAF 与正常成纤维细胞分泌的外泌体中的 miRNA 差异, 发现 CAF 分泌的外泌体中 miR-21、miR-378e、miR-143 表达显著上调, 进一步说明外泌体通过携带的 miRNA 诱导乳腺癌细胞发生 EMT。Bhagirath 等^[16]研究发现, 外泌体中的 miR-1246 可通过与 EMT 相关基因 *cdh2*、*vim* 和 *zeb1* 相结合进而抑制 EMT 的发生, 并通过免疫印迹证实了外泌体源性 miR1246 可抑制 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 进而抑制前列腺癌细胞的侵袭及转移。

1.3 外泌体源性 miRNA 在肿瘤免疫调节中的作用

在肿瘤发生发展的过程中, 免疫系统的作用不容忽视, 肿瘤细胞需要躲避机体的免疫监视或抑制相关的免疫反应才能避免在侵袭转移时被免疫系统清除。大量研究显示, 外泌体可以帮助肿瘤细胞躲避免疫监视, 促进 T 细胞凋亡, 抑制 NK 细胞活性, 从而促进肿瘤的发展。如头颈部肿瘤细胞产生的外泌体可以诱导 CD8⁺ T 细胞凋亡, 抑制 CD4⁺ T 细胞增殖和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 的功

能; 黑色素瘤则主要通过外泌体携带程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制 CD8⁺ T 细胞的功能以促进肿瘤的生长^[17-18]。

低氧情况下, 肿瘤细胞产生的外泌体可被 NK 细胞摄取并抑制 NK 细胞的功能。研究发现, 外泌体源性 miR-23a 可通过抑制 NK 细胞 CD107a 的表达进而降低 NK 细胞的细胞毒作用; 运输 miR-23a 的同时外泌体将转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 也转运到 NK 细胞内, TGF- β 通过减少 NK 细胞表面的活化受体 NKG2D 的表达来抑制 NK 细胞的功能^[19]。TGF- β 还可通过诱导 MSC 表达 miR-494 进而影响前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 分泌, 从而抑制巨噬细胞进一步分化, 导致巨噬细胞 M1 型和 M2 型比例失调^[20]。Ying 等^[21]发现, 卵巢上皮癌分泌的外泌体源性 miR-222-3p 可以通过抑制 SOCS3 的表达来激活 JAK/STAT 信号通路, 诱导巨噬细胞向 M2 型分化。缺氧条件下, 可诱导卵巢上皮癌细胞分泌装载有 miR-940 的外泌体到肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 中, 并进一步诱导 TAM 分化为 M2 型巨噬细胞, 促进卵巢上皮癌细胞的增殖和迁移^[22]。2018 年, Liu 等^[23]研究显示, 胃癌细胞可通过外泌体将 miR-451 分泌到肿瘤细胞外并被 T 细胞内吞, 内吞后 miR-451 可诱导 T 细胞分化为辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17), 并证明了 miR-451 的这种调节与 TSC1/AMPK/mTOR 途径有关。TAM 亦可通过外泌体将 miR-29a-3p 和 miR-21-5p 转移到 T 细胞中抑制 STAT3 的表达, 从而使卵巢上皮癌免疫微环境中的 Treg 和 Th17 的比例失衡, 促进卵巢上皮癌的转移^[24]。

1.4 外泌体源性miRNA在肿瘤转移前微环境中的作用

转移前微环境 (pre-metastatic niche) 是指原发性肿瘤在转移前通过分泌各种衍生因子作用于相应靶器官或同一器官的不同部位, 调动多种细胞为肿瘤细胞的转移形成适合其定植的肿瘤微环境^[25]。外泌体作为细胞间交流的桥梁可以通过携带 miRNA 与微环境中内皮细胞^[26]、免疫细胞^[27]、成纤维细胞^[28]、间充质干细胞^[29]、脂肪细胞^[30]等相互影响, 进而影响肿瘤细胞的迁移、侵袭。

肝癌细胞来源的外泌体源性 miR-1247-3p 可以通过直接靶向结合 β -1,4-半乳糖基转移酶 III (β -1,4-galactosyltransferase-III, B4GALT3) 诱导成纤维细胞转化成 CAF, 从而激活 β 1/integrin/NF- κ B 信号通路

以促进肝癌细胞的肺转移; 同时, CAF 可以通过分泌白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-8, 进一步提升肝癌细胞的干细胞性、EMT、化学抗性和致瘤性; 通过对比有肺转移和无肺转移的肝癌患者血清中外泌体源性 miR-1247-3p 的表达量, 发现有肺转移的患者血清外泌体中 miR-1247-3p 表达水平明显高于无肺转移的患者, 进一步证实外泌体源性 miR-1247-3p 与肝癌的肺转移有关^[31]。Cheng 等^[32]的研究显示, 肝癌细胞中的 CAF 可以通过 SDF1a/CXCR4 通路聚集外周血中的中性粒细胞, 并通过 JAK/STAT3 信号通路维持中性粒细胞的存活, 减少凋亡的发生; CAF 诱导后的中性粒细胞可以通过 STAT3/PDL1 通路抑制 T 细胞的免疫活性, 从而为肿瘤的发展提供有利的环境。Dai 等^[33]发现, 结直肠癌细胞分泌的外泌体源性 miR-10b 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 促进成纤维细胞 TGF- β 和 SM α -actin 的表达, 诱导成纤维细胞转变为 CAF, 促进结直肠癌的发展。Liu 等^[34]研究表明, CAF 中部分 miRNA 表达下调可影响肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞的增殖和转移。

MSC 是一类能够自我更新并分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞的多能干细胞, 是肿瘤微环境中的重要组成部分; 经外泌体作用后的 MSC 对肿瘤 EMT、血管生成、抑制免疫反应等方面均有影响, 可营造有利的转移前微环境^[35]。McBride 等^[36]研究表明, MSC 来源的外泌体可携带 miRNA 转移到内皮细胞及 Wnt3a 至成纤维细胞, 促进血管生成及成纤维细胞的增殖。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSC) 来源的外泌体可作为纳米载体将 miRNA 转染到肿瘤细胞中, 促进肿瘤细胞在新环境中增殖。Ma 等^[37]通过将装载 miR-221 的 BM-MSC 源性的外泌体转染到胃癌细胞中, 发现 miR-221 可以通过抑制 PTEN 和 p27 的表达来促进胃癌细胞的增殖, 并且发现外周血中高表达的外泌体源性 miR-221 与胃癌细胞的迁移、侵袭有关。Hashimoto 等^[38]发现, 肿瘤分泌的外泌体 miR-940 可直接靶向结合 MSC 的 *arhgap1* 和 *fam134a* 基因, 抑制两者的表达, 从而诱导 MSC 向成骨细胞转化, 在肿瘤的成骨性骨转移微环境中至关重要。

缺氧在肿瘤细胞及肿瘤微环境的演化过程中起着关键的作用。在低氧条件下, 肺癌细胞分泌更多的富集 miR-23a 的外泌体, 通过直接抑制脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase)1 和 2 使内皮细胞中 HIF-

1 α 表达量增加, 以促进血管生成; 同时, 外泌体源性 miR-23a 通过抑制紧密连接蛋白 ZO-1, 使血管通透性增加, 形成有利于肿瘤细胞转移的微环境^[39]。脂肪肉瘤分泌的外泌体内包含 miR-25-3p 和 miR-92a-3p, 它们通过与巨噬细胞上的 TLR7/8 受体结合激活 NF- κ B 信号通路, 促使巨噬细胞分泌 IL-6, 从而促进脂肪肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[40]。Parimon 等^[41]报道, syndecan-1 可以通过改变外泌体中装载的 miRNA 的种类与数量进而改变肿瘤微环境, syndecan-1 缺失的肺癌细胞分泌的外泌体与含 syndecan-1 的肺癌细胞分泌的外泌体相比, 有 91 种 miRNA 低表达、43 种 miRNA 高表达, 使肿瘤微环境更加具有致瘤性, 更加有利于肿瘤的生长和转移。急性粒细胞白血病衍生的外泌体可以诱导骨髓基质细胞表达正常造血和成骨细胞发育抑制物 DKK1, 导致骨髓内成骨细胞流失, 并通过诱导基质细胞中 *cxcl12*、*kitl*、*igfl* 等正常造血功能的基因表达下调降低骨髓的正常造血能力, 将骨髓微环境改造成更有利于促进白血病发展的微环境^[42]。

2 外泌体源性 miRNA 在肿瘤耐药中的作用

肿瘤细胞产生耐药是导致患者治疗效果不理想的重要原因, 产生耐药的途径和机制也多种多样。外泌体不仅在肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等方面具有重要作用, 在肿瘤细胞的耐药及恢复耐药细胞对化疗药物的敏感性上亦发挥着不可忽视的作用。各项研究表明, 外泌体源性 miRNA 在肺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤耐药的过程中发挥重要作用。

通过肺癌细胞耐药株、非耐药株及其各自的外泌体 miRNA 的表达谱分析比较发现, 耐药株与非耐药株及其各自的外泌体中 miRNA 的表达均存在差异, 而外泌体中的 miRNA 与肺癌细胞对顺铂的耐药性密切相关^[43]。在用顺铂诱导肺癌细胞的耐药过程中发现, 外泌体内 miR-146a-5p 的表达量逐渐下降, 并通过比较耐药细胞株与非耐药细胞株外泌体内 miR-146a-5p 的表达量发现在耐药株中 miR-146a-5p 的表达量降低; 进一步研究显示, miR-146a-5p 可以通过靶向抑制 Atg12 的表达来抑制自噬, 从而增加肺癌耐药株对顺铂的敏感性^[44]。此外, Wu 等^[45]发现, 外泌体源性 miR-96 可以通过靶向抑制肺癌细胞中的 Lmo7 表达, 从而增加肺癌细胞对顺铂的耐药性, 促进细胞的增殖和迁移。Wei 等^[46]研究显示, 肺癌耐药株来源的外泌体源性 miR-222-3p 可以经由敏感株表面的 caveolin 和 lipid-raft 蛋白

而内吞, 内吞后的 miR-222-3p 可以通过下调 SOCS3 的表达来激活 JAK2/STAT3 通路, 从而增强敏感细胞株对吉西他滨的抗性。

PTEN/PI3K/AKT 信号通路在调节细胞增殖、凋亡、EMT 和血管生成等方面具有重要作用。有研究发现 PTEN 的过表达可以增加肝癌细胞对化疗药物的敏感性, Fu 等^[47]通过分析比较 44 例肝癌组织和 28 例癌旁组织中 miR-32-5p 及 PTEN 的表达量发现, 在肝癌组织中两者呈负相关; 进一步研究显示, miR-32-5p 可抑制 PTEN 的表达来激活 PI3K/AKT 信号通路, 诱导肝癌细胞多药耐药的发生, 并验证了 miR-32-5p 通过外泌体转移到受体细胞中发挥作用。此外, 有研究表明, miR-155-5p 也可通过抑制 PTEN 的表达来激活 PI3K/AKT 信号通路, 以促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 同时, miR-155-5p 可通过抑制 Bax 和 Caspase-9 表达及促进 Bcl-2 表达来阻碍细胞凋亡的发生^[48]。Fornari 等^[49]还发现, miR-221 可以通过抑制 Caspase-3 来抑制凋亡的发生, 从而调节肝癌细胞对索拉非尼的耐药性。

PTEN/PI3K/AKT 信号通路在胃癌细胞耐药中也发挥着重要的作用。通过将 M2 型巨噬细胞分泌的外泌体源性 miR-21 与胃癌细胞共培养, 发现 miR-21 可以转移到胃癌细胞, 通过调节 PTEN/PI3K/AKT 信号通路增强胃癌细胞对顺铂的耐药性, 并通过上调 Bcl-2 的表达水平来保护胃癌细胞免于化疗诱导的细胞凋亡^[50]。Wang 等^[51]发现, 对顺铂耐药的胃癌细胞中 miR-214 表达量增加, 通过以外泌体为载体将 miR-214 抗体转染到胃癌耐药细胞株中, 发现可以有效增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性。最新研究显示, 对紫杉醇耐药的胃癌细胞中 miR-155-5p 的表达水平增加, 进一步研究发现 miR-155-5p 可通过外泌体传递到紫杉醇敏感细胞株中, 通过靶向抑制 *gata3* 和 *tp53inp1* 的表达促进敏感株 EMT 及紫杉醇耐药的发生, 这为克服胃癌治疗过程中紫杉醇耐药的研究提供了新的策略^[52]。

Patel 等^[53]研究表明, 胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药与外泌体源性 miR-155 有关, 通过用外泌体源性 miR-155 处理胰腺癌细胞发现, CAT 和 SOD2 表达上调, 而 DCK 表达下调; CAT 和 SOD2 可进一步引起 ROS 水平的降低, 从而诱导其他胰腺癌细胞的耐药; 通过将缺少 3'-UTR 序列的 DCK 质粒转染到处理后的肿瘤细胞, 发现过表达的 DCK 可以增加肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性。而巨噬细胞

来源的外泌体则通过将 miR-365 转移到胰腺癌细胞中以增加胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性^[54]。过表达的 miR-155 可以进一步促进肿瘤细胞外泌体的分泌量及外泌体中 miR-155 的含量, 同时, miR-155 可通过抑制 p53 的靶基因 *tp53inp1* 的表达来增强胰腺癌细胞的抗凋亡能力^[55]。

3 问题与展望

外泌体作为细胞间信息交流的载体广泛参与多种疾病的发生发展, miRNA 作为外泌体包裹的重要信息物质, 可通过调节各信号通路来影响肿瘤的发生发展。外泌体由于其良好的环境稳定性, 可保护 miRNA 免遭降解, 使其在肿瘤的血管生成、EMT、免疫逃逸、转移前微环境形成、耐药、诊治等方面发挥重要作用。由于外泌体内装载的 miRNA 的种类及数量可根据患者自身身体状况的改变而发生变化, 使得其在疾病的诊断、耐药、预后判断及病程进展等方面具有广阔前景。

目前在外泌体源性 miRNA 影响肿瘤发生发展的分子机制上已取得较大进展, 但仍存在一些问题有待进一步探索。(1) 低温长期储存后外泌体源性 miRNA 含量未有明显变化, 但其生物学功能是否有所改变还未见报道。(2) 外泌体源性 miRNA 对信号通路的影响仍有待进一步深入研究。外泌体中包含大量信息物质, 但目前大部分研究均只针对外泌体内单一信息物质对某一信号通路的影响, 对外泌体中多种 miRNA、蛋白质等是否存在相互影响, 外泌体内 miRNA 作用于信号通路后是否会引起多条通路之间的相互影响均未有详细报道。如 miR-23a 对 TSGA10、ZO-1、CD107a 均有抑制作用, 但这种作用是否有信号通路的参与, 是由复杂的信号网所产生还是由某一单一的信号通路所介导还不清楚。(3) 机体不同状态下外泌体中包含的物质会发生变化, 外泌体根据病情不同改变装载物质的种类及数目的机制仍有待进一步探索。(4) 外泌体源性 miRNA 在肿瘤诊断中的特异性及敏感性与现有的肿瘤标志物相比有无差异及优势。Bhagirath 等^[16]研究证实, 外泌体源性 miR-1246 可作为侵袭性前列腺癌的生物标志物, 但其特异性及敏感性与血清前列腺特异性抗原是否有差异, 若无差异, 其检测方法是否可用于临床常规应用尚不清楚。(5) 当前研究发现部分外泌体源性 miRNA 可诱导肿瘤细胞发生耐药或增加已耐药的肿瘤细胞对药物的敏感性, 但如何靶向抑制携带有可诱导耐药性 miRNA

的外泌体分泌, 使增强肿瘤化疗敏感性的外泌体源性 miRNA 分泌增加进而辅助治疗仍未完全清楚。因此, 以上方面还需深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Couto N, Caja S, Maia J, et al. Exosomes as emerging players in cancer biology. *Biochimie*, 2018, 155: 2-10
- [2] Hammond SM. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 87: 3-14
- [3] Ge Q, Zhou Y, Lu J, et al. miRNA in plasma exosome is stable under different storage conditions. *Molecules*, 2014, 19: 1568-75
- [4] Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One*, 2008, 3: e3694
- [5] Wang W, Li DB, Li RY, et al. Diagnosis of hyperacute and acute ischaemic stroke: the potential utility of exosomal microRNA-21-5p and microRNA-30a-5p. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45: 204-12
- [6] Garikipati VNS, Shoja-Taheri F, Davis ME, et al. Extracellular vesicles and the application of system biology and computational modeling in cardiac repair. *Circ Res*, 2018, 123: 188-204
- [7] Yu Y, Bai F, Qin N, et al. Non-proximal renal tubule-derived urinary exosomal miR-200b as a biomarker of renal fibrosis. *Nephron*, 2018, 139: 269-82
- [8] Demircioglu F, Hodivala-Dilke K. $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin and tumour blood vessels-learning from the past to shape the future. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 42: 121-7
- [9] Land SC, Tee AR. Hypoxia-inducible factor 1 α is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif. *J Biol Chem*, 2007, 282: 20534-43
- [10] Pakravan K, Babashah S, Sadeghizadeh M, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses *in vitro* angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling axis in breast cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40: 457-70
- [11] Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene*, 2013, 32: 2747-55
- [12] Bao L, You B, Shi S, et al. Metastasis-associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes mediates angiogenesis by repressing a novel target gene *TSGA10*. *Oncogene*, 2018, 37: 2873-89
- [13] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119: 1420-8
- [14] Blackwell RH, Foreman KE, Gupta GN. The role of cancer-derived exosomes in tumorigenicity & epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancers (Basel)*, 2017, 9: E105
- [15] Donnarumma E, Fiore D, Nappa M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 19592-608
- [16] Bhagirath D, Yang TL, Bucay N, et al. microRNA-1246 is

- an exosomal biomarker for aggressive prostate cancer. *Cancer Res*, 2018, 78: 1833-44
- [17] Ludwig S, Floros T, Theodoraki MN, et al. Suppression of lymphocyte functions by plasma exosomes correlates with disease activity in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4843-54
- [18] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature*, 2018, 560: 382-6
- [19] Berchem G, Noman MZ, Bosseler M, et al. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer. *Oncoimmunology*, 2016, 5: e1062968
- [20] Zhao G, Miao H, Li X, et al. TGF- β 3-induced miR-494 inhibits macrophage polarization via suppressing PGE2 secretion in mesenchymal stem cells. *FEBS Lett*, 2016, 590: 1602-13
- [21] Ying X, Wu Q, Wu X, et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget*, 2016, 7: 43076-87
- [22] Chen X, Ying X, Wang X, et al. Exosomes derived from hypoxic epithelial ovarian cancer deliver microRNA-940 to induce macrophage M2 polarization. *Oncol Rep*, 2017, 38: 522-8
- [23] Liu F, Bu Z, Zhao F, et al. Increased T-helper 17 cell differentiation mediated by exosome-mediated microRNA-451 redistribution in gastric cancer infiltrated T cells. *Cancer Sci*, 2018, 109: 65-73
- [24] Zhou J, Li X, Wu X, et al. Exosomes released from tumor-associated macrophages transfer miRNAs that induce a Treg/Th17 cell imbalance in epithelial ovarian cancer. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6: 1578-92
- [25] Liu Y, Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*, 2016, 30: 668-81
- [26] Zeng Z, Li Y, Pan Y, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun*, 2018, 9: 5395
- [27] Hu Y, Li D, Wu A, et al. TWEAK-stimulated macrophages inhibit metastasis of epithelial ovarian cancer via exosomal shuttling of microRNA. *Cancer Lett*, 2017, 393: 60-7
- [28] Li BL, Lu W, Qu JJ, et al. Loss of exosomal miR-148b from cancer-associated fibroblasts promotes endometrial cancer cell invasion and cancer metastasis. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 2943-53
- [29] Bliss SA, Sinha G, Sandiford OA, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cycling quiescence and early breast cancer dormancy in bone marrow. *Cancer Res*, 2016, 76: 5832-44
- [30] Gernapudi R, Yao Y, Zhang Y, et al. Targeting exosomes from preadipocytes inhibits preadipocyte to cancer stem cell signaling in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150: 685-95
- [31] Fang T, Lv H, Lv G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun*, 2018, 9: 191
- [32] Cheng Y, Li H, Deng Y, et al. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1⁺ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 422
- [33] Dai G, Yao X, Zhang Y, et al. Colorectal cancer cell-derived exosomes containing miR-10b regulate fibroblast cells via the PI3K/Akt pathway. *Bull Cancer*, 2018, 105: 336-49
- [34] Liu Y, Zhang J, Sun X, et al. Down-regulation of miR-29b in carcinoma associated fibroblasts promotes cell growth and metastasis of breast cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 39559-70
- [35] Whiteside TL. Exosome and mesenchymal stem cell cross-talk in the tumor microenvironment. *Semin Immunol*, 2018, 35: 69-79
- [36] McBride J, Rodriguez-Menocal L, Guzman W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived CD63 exosomes transport Wnt3a exteriorly and enhance dermal fibroblast proliferation, migration, and angiogenesis *in vitro*. *Stem Cells Dev*, 2017, 26: 1384-98
- [37] Ma M, Chen S, Liu Z, et al. miRNA-221 of exosomes originating from bone marrow mesenchymal stem cells promotes oncogenic activity in gastric cancer. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 4161-71
- [38] Hashimoto K, Ochi H, Sunamura S, et al. Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 2204-9
- [39] Hsu YL, Hung JY, Chang WA, et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1. *Oncogene*, 2017, 36: 4929-42
- [40] Casadei L, Calore F, Creighton CJ, et al. Exosome-derived miR-25-3p and miR-92a-3p stimulate liposarcoma progression. *Cancer Res*, 2017, 77: 3846-56
- [41] Parimon T, Brauer R, Schlesinger SY, et al. Syndecan-1 controls lung tumorigenesis by regulating miRNAs packaged in exosomes. *Am J Pathol*, 2018, 188: 1094-103
- [42] Kumar B, Garcia M, Weng L, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. *Leukemia*, 2018, 32: 575-87
- [43] Qin X, Yu S, Xu X, et al. Comparative analysis of microRNA expression profiles between A549, A549/DDP and their respective exosomes. *Oncotarget*, 2017, 8: 42125-35
- [44] Yuwen DL, Sheng BB, Liu J, et al. MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 2650-8
- [45] Wu H, Zhou J, Mei S, et al. Circulating exosomal microRNA-96 promotes cell proliferation, migration and drug resistance by targeting LMO7. *J Cell Mol Med*, 2017, 21: 1228-36

- [46] Wei F, Ma C, Zhou T, et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p. *Mol Cancer*, 2017, 16: 132
- [47] Fu X, Liu M, Qu S, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 52
- [48] Fu X, Wen H, Jing L, et al. MicroRNA-155-5p promotes hepatocellular carcinoma progression by suppressing PTEN through the PI3K/Akt pathway. *Cancer Sci*, 2017, 108: 620-31
- [49] Fornari F, Pollutri D, Patrizi C, et al. In hepatocellular carcinoma miR-221 modulates sorafenib resistance through inhibition of caspase-3-mediated apoptosis. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3953-65
- [50] Zheng P, Chen L, Yuan X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36: 53
- [51] Wang X, Zhang H, Bai M, et al. Exosomes serve as nanoparticles to deliver anti-miR-214 to reverse chemoresistance to cisplatin in gastric cancer. *Mol Ther*, 2018, 26: 774-83
- [52] Wang M, Qiu R, Yu S, et al. Paclitaxel-resistant gastric cancer MGC803 cells promote epithelial-to-mesenchymal transition and chemoresistance in paclitaxel-sensitive cells via exosomal delivery of miR1555p. *Int J Oncol*, 2019, 54: 326-38
- [53] Patel GK, Khan MA, Bhardwaj A, et al. Exosomes confer chemoresistance to pancreatic cancer cells by promoting ROS detoxification and miR-155-mediated suppression of key gemcitabine-metabolising enzyme, DCK. *Br J Cancer*, 2017, 116: 609-19
- [54] Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2018, 78: 5287-99
- [55] Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, et al. MicroRNA-155 controls exosome synthesis and promotes gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*, 2017, 7: 42339