

DOI: 10.13376/j.cblls/2022111

文章编号: 1004-0374(2022)08-1001-09

外泌体在胃癌腹膜转移中的研究进展

王启蒙, 樊小莉, 郝慧芳*, 王志钢

(内蒙古大学生命科学学院, 呼和浩特 010000)

摘要: 胃癌作为高发的恶性肿瘤之一, 具有较高致死率, 胃癌腹膜转移发生几率较高是导致患者预后不良的主要原因。外泌体是一种细胞膜内吞形成并分泌的纳米级囊泡, 所携带的多种大分子物质在被受体细胞摄入后, 发挥信号传递, 调节生理过程等作用。外泌体在肿瘤发生发展中的作用近年来逐渐成为热点话题。现对外泌体的特点及功能、胃癌腹膜转移的主要分子机制及外泌体在胃癌腹膜转移形成发展过程中发挥的重要作用进行阐述和总结。

关键词: 外泌体; 胃癌; 腹膜转移; miRNA; 预后诊断

中图分类号: R735.2 **文献标志码:** A

Research progress of exosomes in peritoneal metastasis of gastric cancer

WANG Qi-Meng, FAN Xiao-Li, HAO Hui-Fang*, WANG Zhi-Gang

(College of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010070, China)

Abstract: Gastric cancer is one of the high incidence malignant tumors worldwide, which has a high mortality rate. Gastric cancer has the high probability of peritoneal metastasis, and it is the main reason for the poor prognosis of patients. Exosomes are nano-sized membrane vesicles that are endocytosed and secreted by cell membranes. Through transfer of various bioactive molecules, exosomes can carry a variety of macromolecular substances, which can play an important role on signal transmission and cancer progression. This review outlines the current knowledge and concepts concerning functions of exosomes and the exosomes involvement in gastric cancer pathogenesis. Moreover, it explains the important role of exosomes in the formation and development of peritoneal metastasis of gastric cancer.

Key words: exosomes; gastric cancer; peritoneal metastasis; miRNA; prognostic diagnosis

胃癌是一种常见的高发性消化道恶性肿瘤, 患病人数在常见恶性肿瘤中位列第五位, 致死率名列第三, 发病率及死亡率在最近数年居高不下, 严重威胁人类生命健康^[1]。胃癌发病分布具有较强的地域趋向性, 易受饮食习惯、生活条件等因素影响, 致病因素主要包括幽门螺旋杆菌感染、导致癌前病变的慢性疾病以及遗传基因的影响等^[2]。肿瘤细胞增殖侵袭能力强是导致患者死亡率高的主要原因, 其中腹膜转移(peritoneal metastasis, PD)是胃癌常见转移类型, 其发生是导致进展期胃癌转移和患者死亡的主要因素。研究发现, 外泌体在胃癌腹膜转移的发生发展、预后以及耐药性的形成等方面扮演着重要角色。本文主要就外泌体主要成分在胃癌腹膜

转移中的生物学作用及其作为生物标志物的潜力等方面的研究进展进行综述。

1 外泌体

1.1 外泌体概述

外泌体是由细胞分泌产生的 30~100 nm 的细胞外囊泡状结构, 由脂质双分子层包被的囊泡内含有多种生物大分子, 如脂质、核酸和蛋白质等^[3]。几乎所有的机体细胞在生理或病理状态下皆可产生外

收稿日期: 2021-09-26; 修回日期: 2022-06-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(31860309, 31960669, 31760675, 32160836); 内蒙古自然科学基金项目(2020ZD15)

*通信作者: E-mail: 111981355@imu.edu.cn

泌体, 目前已在多种类型的体液中检测到外泌体的存在, 包括血液、尿液、唾液、脑脊液等, 在羊水和母乳中也有所发现^[4]。外泌体的生成如图1所示, 其形成涉及多个过程。首先, 质膜包裹部分胞外成分及膜上蛋白发生第一次内陷, 在相关细胞器如高尔基体的参与下形成早期内涵体 (early-sorting endosome, ESE), 部分 ESE 之间会发生相互融合, 成熟形成晚期内涵体 (late-sorting endosomes, LSEs), 并进一步形成多囊泡体 (multi-vesicular bodies, MVBs), 在其内部存在腔内小泡 (intraluminal vesicles, ILVs), ILVs 的形成是由于 MVBs 膜内陷即发生质膜双重内陷, 在内涵体分选转运复合体 (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT) 的参与调控下, 包裹住细胞中的蛋白质、核酸等大分子物质。形成的 MVBs 有两种去向, 既可以与溶酶体或自噬体融合后导致内部的 ILVs 发生降解, 也可以向细胞边缘移动, 通过与细胞质膜融合, 胞吐释放 ILVs 至外环境中形成外泌体^[5-6]。

1.2 外泌体的功能

研究表明, 外泌体在细胞增殖生长、细胞间通讯以及疾病的诊断预后等方面发挥重要作用。外泌体可以通过识别特异性受体与靶细胞发生膜融合或通过内吞被摄入, 并且将携带的生物大分子等物质传递至受体细胞中, 在细胞间通讯以及远程调节中

发挥着重要的作用, 可作为细胞间通讯的媒介调节多种生理和病理过程^[7-8]。外泌体在正常生理病理过程中可起到如下作用: (1) 在生理过程中, 外泌体可介导机体干细胞的定向分化, 参与受损器官和组织的再生修复过程^[9-10]; (2) 在病理过程中, 结直肠癌来源的间充质干细胞所释放的外泌体会促进癌细胞的恶性生长, 推进患者病情发展^[11]。来自缺氧骨髓间充质干细胞的外泌体可被邻近癌细胞摄取, 促进癌细胞侵袭和间皮细胞向上皮-间充质细胞转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程的发生, 促进肺癌细胞的侵袭, 推动癌症的发展进程^[12]。此外, 外泌体还可以促进血管生长, 为肿瘤细胞提供养分^[13]。外泌体广泛分布在机体各种体液中, 并随着体液在组织细胞间移动, 其外部的磷脂双分子层结构可保护内部存在的蛋白质、核酸等生物大分子, 使其免受清除分解, 在外环境中相对稳定的存在, 因此可作为细胞间信号传递的有效载体^[14]。同时可以保护运载的药物等成分免遭分解, 保留较高的药物活性成分, 用作传递药物的载体, 参与疾病的治疗^[4]。

2 胃癌的腹膜转移

腹膜转移是胃癌常见的转移形式之一。腹膜转移的完成是一个多步骤的过程, 肿瘤细胞从原发部

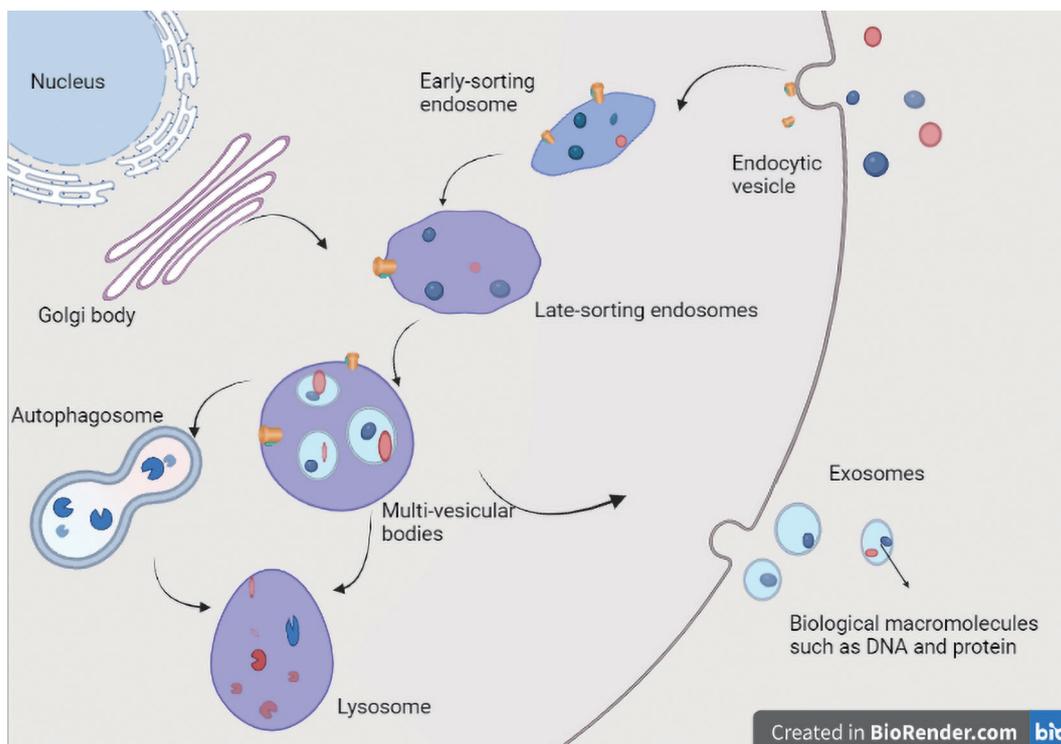


图1 外泌体分泌过程

位脱落后, 游离在腹腔微环境中生存并趁机附着到间皮细胞完成侵袭, 随后肿瘤生长, 形成腹膜转移^[15]。腹膜转移的发生步骤被广泛接受讨论的是“种子-土壤”假说理论^[16-17]。许多转移相关因素, 例如细胞表面黏附分子和血管生成因子等物质都参与了腹膜转移的过成。胃癌腹膜转移的过成主要分为以下四个步骤, 如图2所示^[17-19]。

2.1 癌细胞从原发肿瘤处脱离

以单独个体形式存在或呈簇状存在的胃癌肿瘤细胞在机体中可从原发肿瘤浆膜表面自发剥离脱落, 与肿瘤团块分离形成游离癌细胞, 作为“种子”进入腹膜腔侵袭浆膜^[17]。此外, 在手术治疗过程中形成的淋巴管和血管破损等也可能导致腹腔内存在活的肿瘤细胞进行后续的侵袭行为^[20]。

肿瘤细胞的自发脱离过程受到胃癌细胞迁移能力的影响, 机体内高表达的 *Twist* 基因可参与调控 EMT 过程的发生, EMT 过程的进行调控了肿瘤细胞表面的细胞间黏附分子下调的发生, 如对 I 型钙黏蛋白亚家族的 E 钙黏蛋白 (E-cadherin) 的含量进行调节。研究显示, 在有腹膜转移发生的胃癌患者中, 会出现肿瘤细胞表面的 E 钙黏蛋白的表达或功能下调的现象, 癌细胞由于彼此间失去接触性抑制

增殖加快, 同时黏附性下降, 易于脱离组织便于进一步实现肿瘤细胞的迁移^[17, 21]。此外, 黑色素瘤抗原编码基因 (*NRAGE*) 的表达量伴随着肿瘤生长逐步增加, 并与凋亡拮抗转录因子呈现正相关性升高, 即 *NRAGE* 高表达与肿瘤的发生有关, 可能也参与推动腹膜转移进行的这一过程^[22]。

2.2 游离肿瘤细胞在腹腔微环境中生存

癌细胞的快速生长超过氧气输送, 会形成局部缺氧, 这是实体肿瘤的一个特征^[12]。脱落后的胃癌细胞呈现游离状态存在, 需要在缺氧缺少葡萄糖的腹腔微环境中生存, 逐渐发生增殖并最终黏附到腹腔内间皮细胞表面^[23]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF1 α) 可在机体中参与肿瘤细胞对缺氧条件的反应, 诱导肿瘤细胞适应缺氧微环境, 数据显示 HIF-1 α 表达量与腹膜转移程度呈正相关, 表明 HIF-1 α 会参与肿瘤细胞腹膜播散的发展过程, 辅助细胞适应低氧环境实现增殖迁移等过程^[24]。研究显示, 原钙黏蛋白 β -9 (protocadherin beta-9, PCDHB9) 作为一种糖蛋白分子, 增强了肿瘤细胞对于腹膜的黏附性, 同时促进肿瘤细胞聚集黏附成球状结构, 有助于其在腹水中生存进而发生腹膜转移^[25]。

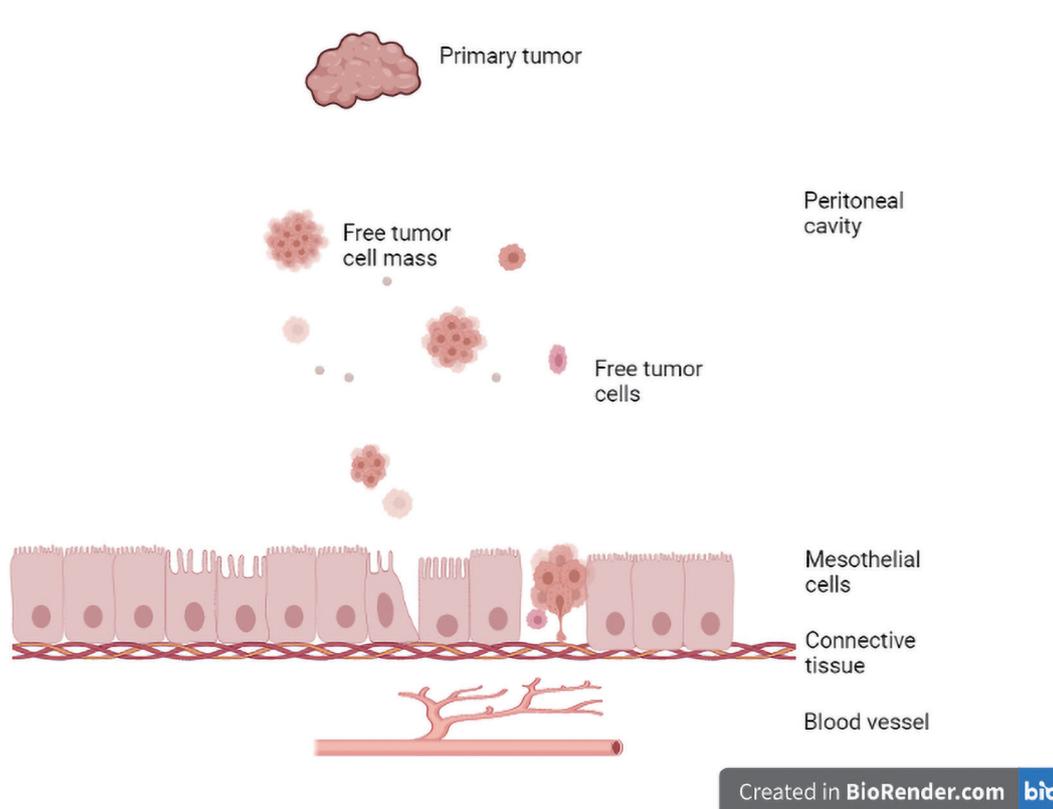


图2 胃癌的腹膜转移的发生过程

2.3 游离肿瘤细胞附着于腹膜间皮细胞并发生相互作用

腹膜由最内层存在的单层扁平的间皮细胞以及皮下结缔组织组成, 会抵御外源性细胞的黏附, 完整的腹膜结构是机体抵御细菌入侵和肿瘤附着的第一道屏障^[26]。腹膜游离癌细胞附着在腹膜上的过程一般依赖两个不同的途径发生, 即经间皮转移和经淋巴转移^[27]。

机体内多数游离癌细胞由于腹膜-血屏障的存在导致死亡, 其余部分游离癌细胞首先需要在细胞趋化因子等物质的作用下黏附在腹膜表面, 才有可能实现进一步的侵袭, 发生腹膜转移。机体中 $\beta 1$ 整合素的大量存在会刺激腹膜处的成纤维细胞过度生长, 形成便于肿瘤细胞黏附生长的纤维支架^[28]。高腹膜转移潜能的胃癌细胞系相比之下在机体中具有更强的表达整合素 $\alpha 5$ 的能力, 表现出更强的黏附性^[29]; 在机体中通过阻断整合素 $\alpha 5\beta 1$ 可以抑制胃癌细胞的生长及其对腹膜的黏附作用^[30]。研究表明整合素可能参与介导这一黏附过程。在抑制基质金属蛋白酶7 (matrix metalloproteinase-7, MMP7) 的实验中, 胃癌细胞的增殖能力未受影响, 侵袭能力则得到了抑制, 表明MMP7可能推动胃癌细胞的迁移过程^[31]。与之相反, 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 在这一过程中可能起到抑制作用。研究表明, 机体中出现CTGF的过表达可显著抑制肿瘤细胞黏附, 表达量高的患者具有更高的术后生存率。此外, CTGF对于减少肠系膜内腹膜转移中形成的肿瘤结节的数量和大小效果显著, 表明CTGF可能是胃癌腹膜播散中的一种抗黏附蛋白^[32]。

游离癌细胞在附着间皮细胞后, 穿透间皮下空间诱导间皮细胞收缩, 促进间皮细胞发生间皮间充质转化 (mesothelial-to-mesenchymal transition, MMT) 过程, 导致细胞形态及表面蛋白发生改变, 细胞结构不再紧密, 腹膜结构发生改变, 同时伴随着间皮细胞凋亡, 暴露间皮下基底膜, 为转移后的肿瘤细胞提供良好的生长环境, 即癌相关间皮细胞进一步促进了癌细胞的迁移黏附^[33-34]。

2.4 血管生成成为肿瘤提供生长所需的充足养分

癌细胞侵袭基底膜后, 接触腹膜下血管, 通过分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 来诱导血管增殖。丰富的血管为肿瘤的生长提供充足的氧气与养分, 促使其增殖, 并转化为腹膜结节, 同时产生大量的恶性腹水, 为后续

的腹膜转移打下基础^[33]。研究表明, VEGF阳性表达患者具有更高的胃癌组织血管数, 证明VEGF对于胃癌组织血管构建具有重要应用^[35]。相反的, Iroquois homeobox 1 基因 (*IRX1*) 被证实在机体中的表达可通过减少血管生成, 显著抑制腹膜扩散^[36]。

3 外泌体主要成分在胃癌腹膜转移中的作用

外泌体的囊泡结构内包含多种成分如核酸、蛋白质等, 可参与机体的生理病理过程的发生以及作为信号分子参与细胞间信号传递。虽然目前具体调节通路尚不明确, 但研究表明外泌体在胃癌腹膜转移过程中可起到一定程度的调节作用。

3.1 外泌体microRNA (miRNA)在胃癌腹膜转移中的作用

miRNA是一种由22个左右核苷酸所组成的非编码单链RNA分子, 可在转录后对基因表达进行调控, 在诸如细胞分化、增殖凋亡等许多生物过程中发挥着重要作用。miRNA可促进或抑制肿瘤细胞生长迁移的活性, 由外泌体包裹的miRNA, 在体液中能稳定存在不被RNA酶降解, 可应用miRNA作为癌症进展和转移的生物标志物。研究表明, 通过对癌症患者与健康群体进行取样检测, 发现两个群体间miRNA的表达常存在差异, 同时外泌体可作为miRNA细胞间转移的有效载体, 并在胃癌细胞增殖迁移等过程中发挥重要作用^[37-38]。

3.1.1 外泌体miRNA参与构建胃癌细胞转移前的微环境

根据“种子和土壤”假说, 由原发性肿瘤所产生的, 可形成转移瘤体的循环肿瘤细胞即“种子”, 可在微环境有利于转移的特定次级或远处器官部位——“土壤”中定植, 完成随后的转移, 这一过程中, 待转移处器官的生理条件等因素决定了肿瘤细胞是否可以定植。研究表明, 原发性肿瘤可以通过编码相邻的基质细胞, 诱导MMT以及促使间皮细胞损伤等过程的发生, 在次级或远处器官部位形成适合肿瘤细胞生长的局部微环境, 即转移前微环境 (pre-metastatic niche, PMN) 来促进转移^[39-41]。

外泌体携带的miRNA可通过细胞间通讯在转移前微环境的形成中起关键作用, 从而促进腹膜转移过程的发生。肿瘤细胞在新器官中完成转移前的过程中需要大量新血管的生成来满足生长所需的营养, 同时促进游离的肿瘤细胞通过血管进行血液循环完成迁移增殖过程^[42-43]。研究发现, 相较于健康组织, miR-23a在胃癌细胞和其分泌的外泌体中表

达上调,可作用于静脉血管内皮细胞,通过直接靶向抑制 *PTEN* 触发 *PI3K/AKT* 通路的激活,同时 *PTEN* 的缺失可增加 *VEGF* 的表达,刺激现有血管中的内皮细胞迁移和增殖,从而增强新血管的生成和稳定^[44]。胃癌细胞外泌体还可转运 *miR-130a* 至血管内皮细胞中,促进血管生成,为肿瘤细胞增殖提供充足的养分与氧气,促进腹膜转移的进行^[45]。

外泌体携带的 *miR-107* 可通过靶向抑制 *DICER1* 和 *PTEN*,通过 *PI3K* 通路的激活,导致 *ARG1* 表达增加,并促进骨髓来源的抑制性细胞扩增,以促进肿瘤微环境中的免疫抑制,帮助胃癌细胞生长和存活^[46]。肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 是肿瘤微环境的核心细胞组分,是肿瘤发生的标志^[47-48],胃癌细胞分泌的外泌体会携带高水平的 *miR-27a*,通过作用于下游 *CSRP2* 的表达将基质成纤维细胞转化为 CAFs,增加微环境刚性,分泌的乳酸等代谢物质还可为肿瘤定植提供营养物质,为肿瘤转移构建良好转移前微环境^[49]。此外,含有 *let-7* 家族 *miRNA* 的外泌体可被胃癌细胞摄入维持胃癌细胞的转移潜力^[50]。反之,*miR-29* 可特异性编码细胞外基质成分,通过抑制腹膜纤维化来抑制胃癌腹膜转移进程^[51]。

3.1.2 外泌体miRNA破坏间皮屏障促进腹膜转移

间皮细胞组成了机体腹膜的第一个防御屏障,当胃癌细胞准备好植入时,这一屏障将被破坏。研究表明,即将转移到浆膜表面的胃癌细胞在该时期会通过向腹腔内释放外泌体来促进腹膜转移的发生。外泌体 *miR-106a* 可以通过直接靶向作用于 *Smad7*,抑制其产生以减少对转化生长因子 β (*TGF- β*) 的抑制,促进 *MMT* 过程的发生,对破坏间皮屏障至关重要,同时 *miR-106a* 还可靶向 *TIMP2* 及相关效应分子,实现对肿瘤侵袭性的调节作用^[52-53]。这些报道充分说明外泌体 *miRNA* 可参与破坏腹膜间皮屏障,为肿瘤细胞浸润迁移打下基础。

3.1.3 外泌体miRNA在胃癌细胞增殖迁移过程中发挥作用

研究表明,肿瘤细胞释放外泌体中的 *miR-21*

和 *miR-29a* 通过结合并激活周围免疫细胞中的 Toll 样受体并诱导炎症反应来影响肿瘤的生长和扩散,*miR-21-5p*、*miR-223-3p* 和 *miR-221* 可被外泌体转运至胃癌细胞,调节其增殖、侵袭过程的发生,其中 *miR-21-5p* 将以 *SMAD7* 作为靶点诱导腹膜间皮 *MMT* 的发生促进胃癌的腹膜转移^[54-56]。数据显示,随着胃癌从早期到晚期的恶性进展,外泌体中携带的 *miR-196a* 与 *miR-196b* 的表达水平逐步增加,因此可作为一种新的诊断生物标志物。此外,*miR-196a* 与 *miR-196b* 在细胞内的过度表达可靶向抑制 *RDX* 在肿瘤细胞中的表达促进胃癌细胞的迁移和侵袭^[52]。

3.1.4 外泌体miRNA促进肿瘤耐药性的形成

胃癌发展到腹膜转移尤其是迁移到大网膜时,常见的静脉化疗手段由于受到腹膜屏障阻断、肿瘤形成化疗耐药等因素限制化疗效果,会产生较高的耐药性,通常无法采用常规化疗手段进行治疗,难以治愈^[57]。研究发现,*miR-555-5p* 可以通过外泌体实现从紫杉醇敏感度低到相对较高的胃癌细胞的运输,降低肿瘤对紫杉醇化疗的敏感性^[58]。*miR-21* 在胃癌细胞中可通过激活 *PI3K/AKT* 信号通路,使其具有顺铂类药物的耐药性^[59]。*miRNA* 在胃癌腹膜转移中的主要功能如表 1 所示。

3.2 外泌体蛋白在胃癌腹膜转移中的作用

胃癌细胞来源的外泌体中含有数种蛋白质,其中一些蛋白质已被报道参与胃癌进展,影响肿瘤细胞生长增殖等过程。胃癌外泌体中的蛋白质也可以在肿瘤早期的诊断、检测和预后评价中发挥一定作用。

含三联基元蛋白 3 (tripartite motif-containing 3, *TRIM3*) 在多种肿瘤的进展过程中发挥着重要的抑癌作用^[60]。*TRIM3* 可通过调控上皮间充质调节因子以及干细胞因子抑制肿瘤细胞的生长和转移。同时,其过表达可抑制胃癌细胞的生长,降低其迁移能力,并在外泌体的运输下,抑制胃癌的生长,降低细胞侵袭可能性,为减少转移提供新治疗思路^[61]。外泌体内免疫抑制细胞因子 *TGF- β 1* 的存在可诱导

表1 外泌体miRNA在胃癌腹膜转移中的主要功能

外源性miRNA功能	外源性miRNA常见种类	参考文献
构建转移前微环境	<i>miR-23a</i> 、 <i>miR-130a</i> 、 <i>miR-107</i> 、 <i>miR-27a</i> 、 <i>miR-29</i>	[44-46, 49-51]
破坏间皮屏障	<i>miR-106a</i>	[52-53]
调节增殖迁移	<i>miR-21</i> 、 <i>miR-29a</i> 、 <i>miR-21-5p</i> 、 <i>miR-223-3p</i> 、 <i>miR-196a</i> 、 <i>miR-196b</i> 、 <i>miR-221</i>	[52, 54-56]
耐药性的形成	<i>miR-555-5p</i> 、 <i>miR-21</i>	[58-59]

调节性 T 细胞分化, 帮助胃癌细胞逃避宿主的免疫监视, 促进胃癌转移的发生, 并可通过与间充质干细胞中的 TGF- β 1 相互作用, 激活细胞内的 Smad 通路使其分化为癌症相关的成纤维细胞, 加快癌症进展^[62-63]。

CagA 蛋白在感染幽门螺杆菌并同时患有胃癌的患者血清外泌体中被发现。CagA 蛋白伴随外泌体被摄入后, 将诱发细胞形态改变, 导致胃癌细胞发生转移, 同时可能参与幽门螺杆菌感染的其他胃部疾病^[64]。在此类患者的血清外泌体中同时存在大量上皮-间充质转化因子, 被细胞摄入后可推动转化过程的发生, 促进肿瘤的发展。外泌体运输载脂蛋白 E (ApoE) 被肿瘤细胞摄入后, 在细胞内可激活 PI3K/AKT 信号通路, 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1) 被摄入后可激活 NF- κ B 通路, 促进肿瘤细胞迁移^[65-66]。前胃癌细胞 (MFC) 中 UBR2 蛋白通过激活 Wnt/ β -连环蛋白通路促进胃癌的生长和转移^[67]。PCDHB9 通过诱导整合素表达增强了胃癌细胞对含有纤维连接蛋白的腹膜的黏附能力, 同时提升了游离胃癌细胞形成球体的能力, 有助于其在腹腔微环境中存活, 促进胃癌细胞腹膜转移过程的发生^[25]。

胃癌患者的外泌体中包含多种蛋白质, 它们参与调节机体生理病理过程。这些中有一部分被报道为胃癌相关细胞因子, 促进胃癌的增殖、转化和迁移, 有少数与腹膜转移特异性相关^[68]。

3.3 外泌体 lncRNA 在胃癌腹膜转移的作用

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 广泛分布于外泌体中, 是一种由 200 个以上核苷酸所组成的非编码 RNA, 在肿瘤细胞的增殖、迁移等过程中发挥重要作用。

研究表明, 胃癌患者血清外泌体中含有丰富的 lncRNA ZFAS1, 可通过表观遗传调控抑制 KLF2 和 NKD2 的表达, 促进胃癌细胞增殖, 同时调节活化 ERK 等信号通路, 促进胃癌细胞的增殖, 抑制凋亡等^[69-70]。lncRNA HOTTIP 在胃癌患者体内表达水平的高低可显著影响患者生存率, 作为胃癌诊断的生物标志物时具有较高的准确性, 与 lncRNA ZFAS1 皆参与肿瘤 TNM 分期, 影响肿瘤细胞的侵袭深度^[69, 71]。Wang 等^[72] 研究表明, lncRNA HOTTIP 可以通过调控肿瘤细胞内 HMGA1/miR-218 轴促进胃癌细胞的顺铂耐药性。

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中多种细胞如树突状细胞、巨噬细胞等可在肿瘤免疫

治疗过程中发挥重要作用, 其中巨噬细胞主要包含 M1 型与 M2 型两种亚型, M2 型巨噬细胞为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM), 可帮助肿瘤细胞免疫逃逸^[73]。研究表明, 外泌体中的 lncRNA MM2P 可以通过诱导巨噬细胞 STAT6 磷酸化从而显著促进其向 M2 型表型发生极化, lncRNA CASC11 被外泌体携带运输至巨噬细胞时可通过调控 TLR4/NF- κ B 通路参与调节巨噬细胞极化, 实现肿瘤细胞进一步的增殖迁移^[74-75]。

外泌体 lncRNA 被证实在胃癌早期的诊断、预后中扮演重要角色, 通过参与肿瘤细胞的增殖、迁移影响胃癌的腹膜转移。但截至目前, 关于外泌体 lncRNA 在胃癌腹膜转移中的研究仍然不够充分。

4 展望

外泌体在机体中可参与信息交流, 受损组织的修复等过程, 在一定程度上影响肿瘤细胞生长速度, 并参与影响包括转移前微环境的形成、肿瘤细胞脱落生存、对间皮的附着侵袭、血管生成等多个胃癌腹膜转移环节。胃癌早期缺乏典型症状容易发生诊断延迟, 出现腹膜转移错失手术的最佳时机, 寻找新的敏感性和特异性较高的无创生物标志物用于胃癌的诊断已提上日程^[3]。外泌体在胃癌诊断中的作用相较于传统肿瘤标志物更有效, 也可用于胃癌转移的诊断与不良术后的监测。肿瘤细胞具有比健康细胞更快地外泌体释放速率, 且外泌体内生物大分子含量有显著不同。外泌体在体液中分布广泛, 获取容易, 通过对外泌体检测来进行胃癌腹膜转移的早期诊断在近年展现出良好的临床前景^[42]。临床数据表明, 外泌体 lncRNA NEAT1 的含量在胃癌患者体内含量较高, 并随着恶性发展逐渐增多, 其表达量上调与肿瘤直径、淋巴结转移、临床分期等有关^[76]。外泌体 miR-29 在晚期患者腹腔灌洗液中表达水平显著下降则预示着出现了预后不良以及术后腹膜复发的情况^[77]。因此, 外泌体的不同组分有望在未来用作肿瘤鉴定的标志物, 但体液中可获得的外泌体的数量和异质性可能会导致癌症诊断中出现不准确的结果, 这是外泌体各种组分用作生物标志物的一个缺点, 因此其内容物作为诊断标志物在临床上的实际应用仍有待开发^[78]。外泌体在胃癌腹膜转移发生发展过程中发挥着重要作用, 但具体参与的信号调节通路及发生作用机制尚不完全明确, 仍需继续进行相关研究, 为未来胃癌腹膜转移的诊治提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136: E359-86
- [2] 宋健, 杨松林, 李琳, 等. 外泌体对胃癌转移的作用及其在诊断中的应用研究进展. *中国肿瘤临床*, 2018, 45: 1164-8
- [3] Hu YT, Qi CS, Liu X, et al. Malignant ascites-derived exosomes promote peritoneal tumor cell dissemination and reveal a distinct miRNA signature in advanced gastric cancer. *Cancer Lett*, 2019, 457: 142-50
- [4] He CJ, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics*, 2018, 8: 237-55
- [5] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977
- [6] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, et al. Exosome-mediated metastasis: communication from a distance. *Dev Cell*, 2019, 49: 347-60
- [7] 王留军, 曾韬, 王越. 肿瘤外泌体在微环境细胞间通讯中的作用及其作为肿瘤标志物的研究进展. *临床检验杂志*, 2019, 37: 338-41
- [8] Fu M, Gu JM, Jiang PC, et al. Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications. *Mol Cancer*, 2019, 18: 41
- [9] 张水勤, 肖雁冰. 外泌体诱导干细胞分化的研究进展. *局解手术学杂志*, 2021, 30: 825-8
- [10] 陈曼雨, 王启光, 樊渝江. 间充质干细胞来源的外泌体促进组织再生与重建的研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52: 380-6
- [11] 刘洪悦, 余波, 翟青. 人结肠癌来源的间充质干细胞通过分泌外泌体促进结肠癌发生发展的机制研究. *中国药理学杂志*, 2020, 55: 1008-14
- [12] Zhang XN, Sai BQ, Wang F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT. *Mol Cancer*, 2019, 18: 40
- [13] 欧阳一彬, 何青龙, 孙衍昶, 等. 外泌体来源的miR-181a促进胶质瘤的血管生成. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28: 325-31
- [14] Li MY, Jiang M, Meng J, et al. Exosomes: carriers of pro-fibrotic signals and therapeutic targets in fibrosis. *Curr Pharm Des*, 2019, 25: 4496-509
- [15] Arita T, Ichikawa D, Konishi H, et al. Tumor exosome-mediated promotion of adhesion to mesothelial cells in gastric cancer cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 56855-63
- [16] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8: 98-101
- [17] Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2: 12-8
- [18] Kanda M, Kodera Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 6829-40
- [19] Yonemura Y, Endo Y, Obata T, et al. Recent advances in the treatment of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by nucleoside antimetabolites. *Cancer Sci*, 2007, 98: 11-8
- [20] Lisiecki R, Kruszwicka M, Spychała A, et al. Prognostic significance, diagnosis and treatment in patients with gastric cancer and positive peritoneal washings. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2017, 22: 434-40
- [21] Lemoine L, Sugarbaker P, Speeten KVD. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 7692-707
- [22] Kanda M, Shimizu D, Fujii T, et al. Neurotrophin receptor-interacting melanoma antigen-encoding gene homolog is associated with malignant phenotype of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23: 532-9
- [23] 朱小坚, 朱正明. 肿瘤微环境在胃癌腹膜转移中的作用及其分子机制研究. *中国免疫学杂志*, 2019, 35: 1916-21
- [24] Yuan Y, Tan LL, Wang LP, et al. The expression pattern of hypoxia-related genes predicts the prognosis and mediates drug resistance in colorectal cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 814621
- [25] Mukai S, Oue N, Oshima T, et al. Overexpression of PC-DHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Pathol*, 2017, 243: 100-10
- [26] Saito H, Fushida S, Harada S, et al. Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression, fibrosis, and control of gastric cancer: inhibition of growth and fibrosis by tranilast. *Gastric Cancer*, 2018, 21: 55-67
- [27] 马茹, 姬忠贺, 张颖, 等. 胃肠道癌腹膜转移的核心病理机制. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24: 198-203
- [28] Yashiro M, Chung YS, Nishimura S, et al. Peritoneal metastatic model for human scirrhous gastric carcinoma in nude mice. *Clin Exp Metastasis*, 1996, 14: 43-54
- [29] 姚海波, 邵钦树, 邵燕飞, 等. 整合素 $\alpha 5$ 调控FAK/Src/Rac1信号通路促进胃癌增殖、侵袭和黏附能力. *中华医学杂志*, 2021, 101: 2692-7
- [30] 贺宇, 齐洁敏, 谢朝辉, 等. 整合素 $\alpha 5\beta 1$ 对胃癌细胞黏附、转移及耐药的影响. *世界华人消化杂志*, 2014, 22: 1972-6
- [31] 年亮, 鲍慧, 翟斐斐. MMP7基因多态性和吸烟交互影响与胃癌发生风险之间的关系. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27: 190-8
- [32] Chen CN, Chang CC, Lai HS, et al. Connective tissue growth factor inhibits gastric cancer peritoneal metastasis by blocking integrin $\alpha 3\beta 1$ -dependent adhesion. *Gastric Cancer*, 2015, 18: 504-15
- [33] Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2814-23
- [34] Li FP, Shi JL, Xu ZJ, et al. S100A4-MYH9 axis promote migration and invasion of gastric cancer cells by inducing TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition. *J Cancer*, 2018, 9: 3839-49
- [35] 钟慧钰, 宋兴勃, 吴茜, 等. Hsa-miR-4484调控整合素 $\alpha 6$ 表达影响VEGF信号通路在胃癌侵袭转移中的机制研究[C]. 第二届中国临床分子诊断大会, 2019: 147-8
- [36] 涂艳阳, 张鹏幸, 张永生, 等. IRX1在肿瘤发生发展中的作用研究. *转化医学电子杂志*, 2016, 3: 1-5
- [37] Xu GF, Zhang B, Ye JH, et al. Exosomal miRNA-139 in

- cancer-associated fibroblasts inhibits gastric cancer progression by repressing MMP11 expression. *Int J Biol Sci*, 2019, 15: 2320-9
- [38] Shrestha S, Hsu SD, Huang WY, et al. A systematic review of microRNA expression profiling studies in human gastric cancer. *Cancer Med*, 2014, 3: 878-88
- [39] Liu Y, Cao XT. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*, 2016, 30: 668-81
- [40] Mikula-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, et al. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 509-25
- [41] 林花, 王勇, 罗倩, 等. 胃癌细胞源性外泌体的腹膜转移机制研究进展. *生物技术通讯*, 2020, 31: 590-3
- [42] 刘轩宇, 陈磊. 外泌体在胃癌腹膜转移中机制的研究进展. *外科理论与实践*, 2021, 26: 76-8
- [43] 付亚文, 高峰, 杜玉珍. 外泌体在肿瘤转移前微环境形成中的作用. *现代肿瘤医学*, 2020, 28: 4167-70
- [44] Du J, Liang Y, Li J, et al. Gastric cancer cell-derived exosomal microRNA-23a promotes angiogenesis by targeting PTEN. *Front Oncol*, 2020, 10: 326
- [45] Yang HO, Zhang HY, Ge SH, et al. Exosome-derived miR-130a activates angiogenesis in gastric cancer by targeting C-MYB in vascular endothelial cells. *Mol Ther*, 2018, 26: 2466-75
- [46] Ren WH, Zhang XR, Li WB, et al. Exosomal miRNA-107 induces myeloid-derived suppressor cell expansion in gastric cancer. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4023-40
- [47] Chen XL, Wang HY, Huang YY, et al. Comprehensive roles and future perspectives of exosomes in peritoneal metastasis of gastric cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 684671
- [48] 赵琦, 莫日根, 范丽菲. 肿瘤相关成纤维细胞的形成及其在肿瘤发生与发展中的作用. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37: 1005-9
- [49] Lin YL, Cai Q, Chen Y, et al. CAFs shape myeloid-derived suppressor cells to promote stemness of intrahepatic cholangiocarcinoma through 5-lipoxygenase. *Hepatology*, 2022, 75: 28-42
- [50] 余明桔, 王婷, 张焜和. 外泌体在胃癌发生发展中作用的研究进展. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25: 1154-8
- [51] Yu JW, Duan WJ, Huang XR, et al. MicroRNA-29b inhibits peritoneal fibrosis in a mouse model of peritoneal dialysis. *Lab Invest*, 2014, 94: 978-90
- [52] Zhu M, Zhang N, He SX, et al. Exosomal miR-106a derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via direct regulation of Smad7. *Cell Cycle*, 2020, 19: 1200-21
- [53] 朱萌, 张宁, 陶伟. 人胃癌细胞系AGS外泌体miR-106a对腹膜间皮细胞系HMrSV5表型的影响. *基础医学与临床*, 2021, 41: 1564-9
- [54] Wang M, Zhao C, Shi H, et al. Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer. *Br J Cancer*, 2014, 110: 1199-210
- [55] Li L, Zhou LY, Li YW, et al. MicroRNA-21 stimulates gastric cancer growth and invasion by inhibiting the tumor suppressor effects of programmed cell death protein 4 and phosphatase and tensin homolog. *J Buon*, 2014, 19: 228-36
- [56] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E2110-6
- [57] 杨立涛, 杜义安. 腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移治疗中的作用. *中国肿瘤*, 2016, 25: 380-5
- [58] Wang M, Qiu R, Yu SR, et al. Paclitaxel-resistant gastric cancer MGC-803 cells promote epithelial-to-mesenchymal transition and chemoresistance in paclitaxel-sensitive cells via exosomal delivery of miR-155-5p. *Int J Oncol*, 2019, 54: 326-38
- [59] Zheng PM, Chen L, Yuan XL, 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
- [60] Huang XQ, Zhang XF, Xia JH, et al. Tripartite motif-containing 3 (TRIM3) inhibits tumor growth and metastasis of liver cancer. *Chin J Cancer*, 2017, 36: 77
- [61] Fu HL, Yang H, Zhang X, et al. Exosomal TRIM3 is a novel marker and therapy target for gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 162
- [62] Yen EY, Miaw SC, Yu JS, et al. Exosomal TGF- β 1 is correlated with lymphatic metastasis of gastric cancers. *Am J Cancer Res*, 2017, 7: 2199-208
- [63] Gu JM, Qian H, Shen L, et al. Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF- β /Smad pathway. *PLoS One*, 2017, 7: e52465
- [64] Shimoda A, Ueda K, Nishiumi S, et al. Exosomes as nano-carriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Sci Rep*, 2016, 6: 18346
- [65] Zheng PM, Luo Q, Wang WW, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional aolipoprotein E. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 434
- [66] Zhang X, Shi H, Yuan X, et al. Tumor-derived exosomes induce N2 polarization of neutrophils to promote gastric cancer cell migration. *Mol Cancer*, 2018, 17: 146
- [67] Mao JH, Liang ZF, Zhang B, et al. UBR2 enriched in p53 deficient mouse bone marrow mesenchymal stem cell-exosome promoted gastric cancer progression via Wnt/ β -catenin pathway. *Stem Cells*, 2017, 35: 2267-79
- [68] 纪托, 陈海莲, 周中银. 胃癌腹膜转移的血清蛋白质特异性生物标志物的研究. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25: 702-4, 8
- [69] Pan L, Liang W, Fu M, et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143: 991-1004
- [70] 潘磊. LncRNA ZFAS1在胃癌中的作用和诊断价值研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2017
- [71] Zhao R, Zhang YL, Zhang X, et al. Exosomal long non-coding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer. *Mol Cancer*,

- 2018, 17: 68
- [72] Wang J, Lv B, Su Y, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA HOTTIP promotes cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating HMGA1/miR-218 axis. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 11325-38
- [73] 胡向嘉, 张迁, 李楠. 基于表观遗传调控的巨噬细胞极化和功能重塑: 肿瘤治疗新策略. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29: 267-75
- [74] 周安付, 谭琰, 张惠晶. 胃癌外泌体lncRNA CASC11调控TLR4/NF- κ B通路诱导M2型巨噬细胞极化. *河北医学*, 2021, 27: 1948-57
- [75] 李秀勤, 施章时, 伍亮, 等. 胃癌外泌体lncRNA MM2P诱导STAT6磷酸化而促进M2型巨噬细胞极化. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31: 304-9
- [76] 任超, 王泽宇, 夏金. 胃癌患者组织和血清外泌体中lncRNA NEAT1表达及临床意义. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27: 117-23
- [77] 董超, 李东宝, 周进. 外泌体在胃癌转移中作用机制的研究进展. *中国肿瘤临床*, 2021, 48: 946-9
- [78] Sun ZQ, Yang SX, Zhou QB, et al. Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor micro-environment. *Mol Cancer*, 2018, 17: 82