

化疗血管毒性研究进展

齐洪涛¹, 彭宗玉²

1. 青岛市中心医院心功能科, 山东 青岛 266042; 2. 青岛市中心医院保健科, 山东 青岛 266042

摘要: 自上世纪 90 年代, 癌症死亡率已开始逐步下降, 部分原因与引进靶向治疗药物有关。这些药物通过特异途径干预癌症组织, 但同时还导致许多靶目标和癌组织以外的反应。干预血管增长因子信号途径的药物也显示具有包括高血压、动脉事件及心肌细胞毒性的血管副作用。经典的化疗制剂与远期心血管危险性增加相关。本综述的目的是介绍癌症化疗血管毒性的进展。

关键词: 化疗; 癌症; 血管毒性; 高血压; 肺动脉高压; 胸痛; 冠脉综合征; 血栓

中图分类号: R 730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)05-0694-04

在过去 10 年中, 癌症患者生存率已明显提高, 但同时心血管毒性发生率增加。尽管心脏毒性的机制、监测和管理受到广泛关注, 血管毒性仍未被完全认识。另外, 短期随访尚不能发现新的化疗药物潜在的血管毒性。本文介绍化疗导致血管毒性的最新进展。

1 高血压

大量的化疗药物可导致高血压, 或使原来的高血压加重, 而这一现象在血管内皮生长因子(VEGF)受体酪氨酸激酶抑制剂使用时更为常见。报道的 VEGF 抑制剂导致的高血压总的发生率为 20%~44%, 而严重高血压为 6%~17%。贝伐单抗总的高血压发生率为 24%, 而 3/4 级高血压为 8%。在索拉菲尼治疗患者中得到相似的结果, 总的高血压发生率为 21.3%, 严重高血压为 5.9%。其他抗血管增生药物总的及 3/4 级高血压的发生率分别为: 舒尼替尼 22%、7%, 凡德他尼 24%、6%, 帕唑帕尼 36%、7%, 阿昔替尼 40%、13%, 尼达尼布 10.9%、1.6%。已有高血压、高龄(≥ 60 岁)、有吸烟史、高脂血症或肥胖的患者, 是高血压主要的危险人群^[1]。VEGF 抑制剂升高血压的机制, 可能与继发的内皮功能障碍, NO 和前列腺素 I₂ 释放减少, 毛细血管减少导致的血管阻力改变, 及内源性内皮素系统激活有关, 同时高血压的程度及发生率与肿瘤的类型及患者的高血压危险因素有关^[2]。

作用于雷帕霉素靶目标的抑制剂依维莫司致高血压的发生率为 4%~30%, 高血压危象 1%, 高于 Temsirolimus(总的发生率 < 10%), 导致高血压的机制尚不清楚。

管理: 对已知有高血压风险的患者, 在使用此类药物前, 对基础状态进行全面评估。特别建议控制血压, 以防止发生或加重心肌缺血或心衰。一旦用此类药物治疗, 在治疗早期需要对血压进行严密的监测。血管转换酶抑制剂对中度高血压有效。钙通道阻滞剂可能更有效, 但应避免使用非二氢吡啶类药物, 以免抑制细胞色素 P450 3A4, 进一步导致 VEGF 抑制。若发生严重高血压, 应中断化疗, 立即有效地降压。

2 肺动脉高压

达沙替尼最容易导致前毛细血管肺动脉高压, 可导致 11% 的患者肺动脉压升高, 肺动脉高压发生时间为用药后 8~48 个月, 平均 34 个月, 有报道显示达沙替尼导致胸膜渗出, 发生率为 14%~39%, 同时伴胸痛、呼吸困难、干咳、晕厥, 提示肺动脉高压发生, 症状虽然少见, 但可能是致命的。停止达沙替尼治疗后, 肺动脉高压虽然会缓解, 但可能不会完全逆转。在最初发生肺动脉高压的 9 名患者中, 3 例进行肺动脉高压治疗, 1 例患者由于持续严重的肺动脉高压、Ⅲ级呼吸困难和右室扩张在随访时死亡, 1 例虽然肺功能改善但猝死。对于达沙替尼造成肺动脉高压的机制, 研究显示, 在人和鼠, 达沙替尼造成肺动脉内皮损伤, 减弱了缺氧时肺动脉反应, 增加了对肺动脉高压的敏感性, VEGF 受体抑制, 可损伤血管再生和肺动脉血栓的溶解能力, 从而导致慢性血栓性肺动脉高压^[3]。

博来霉素致肺动脉高压的危险约为 10%, 肺动脉高压逐渐发生, 而且在治疗结束数年以后仍可出现。

干扰素- α 也可导致肺动脉炎和肺动脉高压, 发病原因尚不明确, 病理表现与干扰素在外周动脉的反应类似^[4]。

管理: 推荐所有患者在治疗前和治疗过程中, 评估心肺潜在疾病。出现呼吸困难、低氧血症、疲劳、腹部以下严重水肿时需要及时进行评估。在疾病进程中, 需要进行肺功能测试, 以确定肺动脉高压进程。肺动脉高压参照相关指南进行治疗。

3 胸痛

5-氟尿嘧啶(5-FU)可造成 1%~18% 的胸痛, 卡培他滨比 5-FU 胸痛的发病率低 50%。当药物浓度达到峰值时可导致胸痛迅速发作。临床表现为劳力型心绞痛, 或静息、变异型心绞痛。心绞痛与药物导致血管收缩有关^[5]。

另外一类导致胸痛的化疗药物为紫杉类药物紫杉醇, 发生率为 0.2%~4%, 血管痉挛被认为是主要机制。

顺铂常与博来霉素及长春新碱联合应用, 心绞痛的发生

率高达 40%，已证实这些药物具有损伤血管内皮的特性，内皮功能障碍是血管张力改变，并导致心绞痛的主要机制^[6]。

VEGF 抑制剂心绞痛发生率为 1%~5%。内皮功能障碍损伤了内皮细胞合成 NO 的能力，是导致心绞痛的主要机制。索拉非尼干预血管平滑肌细胞 Rho 激酶活性，导致血管痉挛，加速动脉粥样硬化，4 年后使正常冠状动脉发展为不全梗阻状态^[7]。

管理：在使用有潜在血管毒性的药物治疗前，评价基础心血管病史及危险因素是关键的第一步，对任何可纠正的危险因素和疾病，应首先进行治疗。对易于诱发冠状动脉收缩的药物，在治疗开始时，服用硝酸酯及钙离子拮抗剂是最好的方案。对有发展为动脉粥样硬化危险的患者，建议进行更详细、准确的检查。管理和缓解心血管病危险和副作用，以方便继续化疗。最有效的预防策略是减少总的化疗剂量。双重抗血小板治疗，他汀类药物，血管紧张素转换酶抑制剂可在病例中选择使用。

4 急性冠状动脉综合征

I 型血管毒性药物可导致斑块破裂，诱发急性冠脉综合征发作。顺铂，单独或合并博来霉素、长春新碱使用时，在没有任何动脉粥样硬化症状患者，血管造影证实单支或多支冠状动脉可发生血栓。国内有使用奥沙利铂导致心脏骤停的报道^[8]。紫杉醇、吉西他滨、力妥西单抗、索拉非尼，可导致严重和长时间的血管痉挛，发生急性冠脉综合征。

贝伐单抗治疗发生急性冠脉综合征的发生率约为 2%，比对照组相对危险高出 2 倍。致命急性心肌梗死罕见（< 0.1%），贝伐单抗与 5-FU 或卡铂联合治疗，总的动脉血栓事件的发生率数倍增加（1.7%~3.8%），年龄 >65 岁，及原来有动脉血栓事件的人群发生的危险特别高，分别为 7.1% 和 15.7%。VEGF 抑制剂与贝伐单抗相比，发生动脉血栓事件总的相对危险高出 1.5~2 倍。舒尼替尼、帕唑帕尼和索拉非尼的致动脉血栓事件危险性分别为 5.9、4.6 和 2.3^[9]。

一项大的尼洛替尼回顾性分析中，6 例患者出现急性冠脉综合征症状（7.5%），可发生在治疗的任何时间，甚至出现在治疗 1 个月后；6 例中 2 例发生急性心肌梗死，其中 1 例死亡；其余 4 例中 3 例发生再发事件，2 例实施经皮冠状动脉干预治疗。普纳替尼有到目前为止尚无导致急性心肌梗死的报道^[10]。

管理：患者出现心肌缺血症状和体征时，需要立即服用硝酸酯药物，以缓解冠状动脉痉挛。建议冠状动脉造影，以排除可能存在导致急性冠脉综合征的其他原因，并指导制定治疗方案。可实施经皮冠状动脉干预。除非有禁忌症，所有患者均应按照指南选择最适宜的治疗。

5 心尖球形综合征（应激性或左室心尖球囊综合征）

癌症患者在各种因素作用下可发生心尖球形综合征，在暴露于各种紧张性刺激的患者更加常见。在使用 5-FU、卡培他滨、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿西替尼、舒尼替尼、贝伐单抗、力妥西单抗、曲妥珠单抗、考布他汀化疗药物患者中被发现。在

MDAnderson 癌症中心，38 例发生心尖球形综合征的患者，主要特征为：女性（76%），高龄〔（65.9±9）岁〕和处于癌症进展期，多数事件发生在 3 种癌症治疗方法即手术、干细胞移植和化疗同时干预时^[11]。

心尖球形综合征的确切病理机制尚不清楚，推断可能与冠状动脉反应异常有关。

管理：心尖球形综合征，根据超声心动图典型特征，结合计算机断层成像血管造影冠状动脉正常，即可做出诊断和制定治疗方案。一旦排除流出道梗阻，应给予扩血管药物治疗。如果流出道梗阻存在，应使用美托洛尔，使容量负荷调整到最适状态。对心尖球形综合征的预防，虽然没有共识，但 β 阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和阿司匹林，被认为可能有效^[12]。

6 血栓

在接受铂剂治疗的患者，第 1 年血栓事件明显高于未接受铂剂的患者（19.8% vs 11.6%，AHR 1.43，CI：1.17~1.75）^[13]。顺铂导致血栓事件包括动脉血栓、静脉血栓的危险性增加。卡铂单独或联合贝伐单抗应用时静脉血栓事件的发生率高于顺铂。静脉血栓的发生与肿瘤类型有关，在转移、非转移尿路上皮癌患者，吉西他滨和卡铂或顺铂治疗，静脉血栓事件的发生率较高。在乳腺癌患者细胞毒性药物及抗雌激素药物三苯氧胺均增加静脉血栓风险，特别是在绝经后的妇女。临床资料显示沙利杜胺与血栓事件增加相关，血栓事件发生的平均时间约 3 个月。

在应用 VEGF 抑制剂的患者，动脉和静脉血栓事件发生率增加，多因素分析显示动脉血栓发生率为 1.4%~3.3%，与对照组比较，相对危险为 1.4~3.0，静脉血栓的发生率为 2.8%~11.9%，与对照组比较相对危险为 1.1~1.3。尼洛替尼总的缺血事件发生率为 2%~25%，普纳替尼的发生率为 9%~48%，治疗终止后，这些异常改变可能持续存在。最近对普纳替尼及伊马替尼导致动脉阻塞的研究结果显示，在平均随访 5.1 个月时，普纳替尼导致动脉阻塞的发生率为 7.1%，而伊马替尼为 2.0%，普纳替尼治疗导致动脉阻塞事件初次发作的时间为 3.6 个月。在普纳替尼的 2 期试验中，在平均随访 38 个月时，动脉阻塞事件的发生率为 27%，发生的平均时间为 11 个月。表皮生长因子受体抑制剂埃罗替尼，使深静脉血栓事件增加^[14]。尼洛替尼、普纳替尼导致血管毒性的机制，研究显示，尼洛替尼导致高血糖症、高胆固醇血症，这是导致动脉硬化主要危险因素，尼洛替尼、普纳替尼加速动脉粥样硬化迅速进展，导致血管阻塞、急性缺血事件的发生。对贝伐单抗至动脉及静脉血栓风险的研究，分析结果不尽相同，Nalluri 等^[15]多因素分析显示，贝伐单抗治疗患者，总的静脉血栓和严重静脉血栓的发生率分别为 11.9% 和 6.3%，明显高于其他化疗药物治疗的对照组。Zhang 等^[16]对多个临床试验的回顾性分析显示，贝伐单抗增加了动脉血栓事件的风险，而没有增加静脉血栓事件的风险。Schutz 等^[17]报道显示，贝伐单抗增加动脉发生血栓的风险，相对危险度为 1.46（95% CI：1.11~1.93，P=0.007）。Qi 等^[18]对 9 711 例接受 VEGF

受体酪氨酸激酶抑制剂治疗的分析结果显示,发生动脉血栓事件的风险为 2.26 (95% CI: 1.38 ~ 3.68)。Faruque 等^[19]得到相似的结果,VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂治疗患者各类血栓相对危险度为 1.53 (95% CI: 1.07 ~ 2.20),而累计风险最高的是动脉血栓事件,相对危险度为 1.80 (95% CI: 1.24 ~ 2.59),静脉血栓的相对危险度为 1.14 (95% CI: 0.87 ~ 1.50),肺栓塞的相对危险度为 1.18 (95% CI: 0.51 ~ 2.73)。Hurwitz 等^[20]对 II 期、III 期临床随机试验的汇总分析显示,贝伐单抗与静脉血栓及动脉血栓事件没有相关性。对于 VEGF 抑制导致血栓的机制,研究显示,VEGF 通过激活存活和抗凋亡信号通路,对维持血管完整性发挥重要作用,VEGF 抑制干扰了内皮细胞再生能力,造成内皮层缺陷,暴露具有强烈促凝活性的基底膜。暴露于内皮下的 von Willebrand 因子和组织因子促使血小板聚集,并促发凝血反应,同时 VEGF 抑制,抑制 NO 和前列环素的活性,导致血栓。

管理:了解外周动脉的结构和功能具有重要价值,全面了解病史是关键。血管疾病治疗包括抗血小板、他汀、血管紧张素和氨氯地平。有临床资料显示,阿司匹林、低分子肝素和小剂量华法林对预防血栓事件具有良好效果^[21]。

7 脑血管事件

贝伐单抗和 5-FU、卡铂联合应用可导致的动脉栓塞事件发生率高于对照 2 倍,特别是 >65 岁或原来有动脉血栓事件的患者 (15.7%)。一半的急性缺血事件是由中风和短暂缺血发作引起。有研究显示,贝伐单抗治疗没有增加任何中风的风险^[22]。

在使用尼洛替尼的患者中已有数例缺血中风的报告,有些患者没有任何基础疾病,在进行抗栓治疗,包括服用香豆素时,发生中风。除弥漫颅内动脉粥样硬化,颈动脉病变进展迅速 (1 年内狭窄 50% ~ 60%),出现脑缺血症状。在尼洛替尼治疗后继续使用普纳替尼的患者,有出现莫亚玛亚病相似症状的报道^[23]。

可逆后脑病综合征是急性脑事件,表现头疼、昏迷、视觉综合征和痉挛,颅脑成像特征性的改变是后脑白质水肿,原因可能与脑血管神经调节有关。癌症患者药物治疗,特别是 VEGF 受体抑制剂,和蛋白酶体抑制剂硼替左米治疗的患者中常有报道^[24]。

管理:癌症患者发生中风应根据已公布的指南进行管理。是否有出血和颅内肿瘤(转移癌)需要头部计算机断层扫描确诊,如果阴性,给予血管再成型术。根据患者病情,考虑远期预后,做出近期及长远的管理计划。

8 出血

贝伐单抗导致的出血包括轻度鼻出血及危及生命的大出血。试验显示,轻度出血的发生率可高达 40%,严重出血的发生率为 2.8%,发生出血的最高危险为非小细胞肺癌患者 (RR 3.41, 95% CI: 1.68 ~ 6.91)。Zhu 等^[25]研究显示,在转移结肠直肠癌患者中,贝伐单抗导致出血呈剂量依赖性,总的发生率为 5.8% (95% CI: 3.9% ~ 7.8%)。贝伐单抗与其他抗癌药物

联合应用使出血发生率增加,贝伐单抗导致出血的原因是复杂的,推断可能与内皮生长因子抑制导致内皮细胞再生能力下降有关。内皮生长能力下降,使血管变弱,易于出血^[26]。雷莫芦单抗使出血增加,出血发生率为 29%,而对照组为 15%。

其他以血管内皮生长因子为靶向的药物如索拉非尼、舒尼替尼及帕唑帕尼也与出血相关。另有报道显示吉西他滨和卡莫司丁可造成视网膜出血^[27]。

管理:化疗前对易于发生出血的患者进行识别,轻度出血通常不需要任何治疗,较大出血需停止化疗药物,3~4 级出血需要应用止血药物、手术或物理方法终止出血。大量出血时需输血。

癌症治疗的新时代要求心血管病专家更加深入的研究血管毒性的发生机制,探讨血管毒性的防治方案。

参考文献

- [1] Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(9): 779 - 785.
- [2] Gopal S, Miller KB, Jaffe IZ. Molecular mechanisms for vascular complications of targeted cancer therapies [J]. *Clin Sci*, 2016, 130(20): 1763 - 1779.
- [3] Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3207 - 3218.
- [4] Atkinson BJ, Cauley DH, Ng C, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor-associated non-infectious pneumonitis in patients with renal cell cancer: predictors, management, and outcomes [J]. *BJU Int*, 2014, 113(3): 376 - 382.
- [5] Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15: 47.
- [6] Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin [J]. *J Invasive Cardiol*, 2014, 26(2): 18 - 20.
- [7] Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm [J]. *Herz*, 2011, 36(4): 348 - 351.
- [8] 张锦林, 徐艳艳, 邓锦玲. 输注奥沙利铂甘露醇致心跳、呼吸骤停 1 例 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(5): 749.
- [9] Ropert S, Vignaux O, Mir O, et al. VEGF pathway inhibition by anti-cancer agent sunitinib and susceptibility to atherosclerosis plaque disruption [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6): 1497 - 1499.
- [10] Kushiya S, Ikura Y, Iwai Y. Acute myocardial infarction caused by coronary tumour embolism [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(48): 3690.
- [11] Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Clin*, 2013, 9(2): 233 - 242.
- [12] Vejpongsa P, Banchs J, Reyes M, et al. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients: TRiggers, recovery, and resumption of therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10): A927.
- [13] Gupta A, Long JB, Chen J, et al. Risk of vascular toxicity with platinum based chemotherapy in elderly patients with bladder cancer [J]. *J Urol*, 2016, 195(1): 33 - 40.
- [14] Riondino S, Del Monte G, Fratangeli F, et al. Anti-angiogenic drugs, vascular toxicity and thromboembolism in solid cancer [J]. *Cardio-*

- vasc Hematol Agents Med Chem, 2017, 15(1): 3–16.
- [15] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. JAMA, 2008, 300(19): 2277–2285.
- [16] Zhang X, Zhang D, Zhao C. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-VEGF agents in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. Onco Targets and Therapy, 2016; 3695–3704.
- [17] Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes [J]. Ann Oncol, 2011, 22(6): 1404–1412.
- [18] Qi WX, Min DL, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2013, 132(12): 2967–2974.
- [19] Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101145.
- [20] Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1757–1764.
- [21] Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies; The Old and the New—An Evolving Avenue [J]. Circulation, 2016, 133(13): 1272–1289.
- [22] Coon EA, Zalewski NL, Hoffman EM, et al. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke [J]. Am J Hematol, 2013, 88(6): 534–535.
- [23] Jager NG, Stuurman FE, Baars JW, et al. Cerebrovascular events during nilotinib treatment [J]. Neth J Med, 2014, 72(2): 113–114.
- [24] Singer S, Grommes C, Reiner AS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer [J]. Oncologist, 2015, 20(7): 806–811.
- [25] Zhu X, Tian X, Yu C, et al. Increased risk of hemorrhage in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis of 12 randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(34): e4232.
- [26] Di Lisi D, Madonna R, Zito C, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 11–17.
- [27] Schwartz SG, Grzybowski A, Wasinska-Borowiec W, et al. Update on pharmacologic retinal vascular toxicity [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(32): 4694–4697.

收稿日期: 2017-11-11 修回日期: 2017-12-18 编辑: 王国品

(上接第 693 页)

- [22] Rabinowitz G, Gerçel-Taylor C, Day JM, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(1): 42–46.
- [23] Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, et al. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line [J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13247.
- [24] Mizoguchi M, Guan Y, Yoshimoto K, et al. Clinical implications of microRNAs in human glioblastoma [J]. Front Oncol, 2013, 3: 19.
- [25] Tanaka Y, Kamohara H, Kinoshita K, et al. Clinical impact of serum exosomal microRNA-21 as a clinical biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 2013, 119(6): 1159–1167.
- [26] Rodríguez M, Bajo-Santos C, Hessvik NP, et al. Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 156.
- [27] Liu J, Sun H, Wang X, et al. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(1): 758–773.
- [28] Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e92921.
- [29] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(31): E2110–E2116.
- [30] Gao F, Zhao ZL, Zhao WT, et al. miR-9 modulates the expression of interferon-regulated genes and MHC class I molecules in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431(3): 610–616.
- [31] Ueda R, Kohanbash G, Sasaki K, et al. Dicer-regulated microRNAs 222 and 339 promote resistance of cancer cells to cytotoxic T-lymphocytes by down-regulation of ICAM-1 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(26): 10746–10751.
- [32] Migliore C, Giordano S. Resistance to targeted therapies: a role for microRNAs [J]. Trends Mol Med, 2013, 19(10): 633–642.
- [33] Takahashi K, Yan IK, Kogure T, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer [J]. FEBS Open Bio, 2014, 4: 458–467.
- [34] Valenzuela MM, Ferguson-Bennett HR, Gonda A, et al. Exosomes secreted from human cancer cell lines contain inhibitors of apoptosis (IAP) [J]. Cancer Microenviron, 2015, 8(2): 65–73.
- [35] Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, et al. CD90⁺ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA [J]. Molecular Cancer, 2015, 14(1): 155.
- [36] Zhou Y, Zhou G, Tian C, et al. Exosome-mediated small RNA delivery for gene therapy [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2016, 7(6): 758–771.
- [37] Ferguson SW, Nguyen J. Exosomes as therapeutics: the implications of molecular composition and exosomal heterogeneity [J]. J Control Release, 2016, 228: 179–190.

收稿日期: 2017-11-06 修回日期: 2017-12-15 编辑: 王国品