

外泌体不同生物学组分在肿瘤过程中的作用

杨辛怡, 季国忠

南京医科大学第二临床医学院 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011

摘要: 外泌体是一种几乎体内所有活细胞都分泌的脂质双分子层结构囊泡运载体。这一纳米级的运载体含有脂质、蛋白质及 RNA、线粒体 DNA、单链 DNA(ssDNA)、双链 DNA(dsDNA) 等遗传信息, 参与细胞间的信息交流及物质交换, 在多种生理、病理过程中都有重要作用。肿瘤细胞分泌的外泌体浓度较正常细胞分泌的外泌体浓度更高, 由此推测外泌体在肿瘤发生发展的生物学过程中有重要作用。本文总结外泌体中不同生物学组分在肿瘤发生发展的生物学过程中所起的作用。

关键词: 外泌体; 肿瘤; 脂质; 蛋白质; 核酸

中图分类号: R 73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)05-0691-04

20 世纪 80 年代, 外泌体(exosomes)首次由 Trams 及其同事在体外培养的绵羊红细胞上清液中发现^[1], 此后关于外泌体的研究层出不穷。外泌体是一种直径为 30 ~ 100 nm, 密度为 1.10 ~ 1.18 g/ml, 呈球形的囊泡运载体, 其来源于细胞内多泡体(multivesicular bodies, MVBs)。首先在胞内通过非网格蛋白或网格蛋白介导的胞吞作用形成初级内体; 初级内体酸化后得到次级内体; 次级内体膜内陷形成多泡体。多泡体中存在腔内小囊泡, 其中有许多内容物包括脂质、蛋白质及核酸。多泡体可以被溶酶体降解或与胞膜融合释放出胞外, 释放出胞外的即为外泌体^[2]。可以从各种体液如羊水、腹水、鼻灌洗液、唾液、血清、血浆、乳汁、尿液、关节腔液、脑脊髓液、精液、胆汁及细胞培养中获得外泌体^[3]。最初, 外泌体被认为是细胞排泄废物, 但随着分子技术的发展及应用, 科研人员发现外泌体在细胞通讯和组织微环境调控中有重要作用。而相比其他细胞, 肿瘤细胞分泌的外泌体在体内浓度更高, 外泌体可能在肿瘤发生发展的各个生物学过程中都有重要作用^[3]。

1 外泌体中脂质在肿瘤过程中的作用

外泌体由脂质双分子层结构包裹而成, 其含有约 1 013 种脂质, 包括胆固醇、鞘磷脂、神经酰胺、白三烯、脂膜筏结构等^[4]。不同细胞来源的外泌体在脂质组成上有明显差异: B 淋巴细胞来源的外泌体富含神经酰胺, 有促进受体细胞凋亡的作用; 前列腺癌细胞来源的外泌体则富含胆固醇^[5]; 这一区别可能是导致其生物学功能有差异的原因。

2014 年一项研究中, 科研人员将醚脂质前体加入前列腺癌细胞系 PC-3 细胞中, 随后的脂质沉积分析发现醚脂质前体增加可使醚脂质在细胞中的表达增加, 而醚脂质表达升高的细胞分泌的外泌体中, 醚脂质的表达也同样增加^[6]。同时通过纳米跟踪技术发现, 醚脂质表达增加的 PC-3 细胞会分泌更多的外泌体, 且外泌体的蛋白质组成也有所改变。这项研究

认为, PC-3 细胞内醚脂质的含量可能参与其外泌体释放量及外泌体内蛋白质组分的调控。

Ristorcelli 等^[7]发现人胰腺癌细胞 SOJ-6 分泌外泌体富含脂筏结构, 人工合成 SOJ-6 分泌外泌体类似物后进一步研究, 发现其脂筏结构参与抑制 Notch-1 信号通路, 进而诱导受体细胞凋亡。同组科研人员在胰腺癌细胞 Mia-PaCa-2 中发现, 人工合成 Mia-PaCa-2 分泌外泌体中的脂质成分可以激活受体细胞 Akt 信号通路, 促进肿瘤发生发展, 诱导化疗耐药^[8]。

脂质在外泌体中作用不局限于包裹外泌体, 其也可做为肿瘤生物学标志物; 脂质与其他组分的协同作用也有待进一步研究。

2 外泌体中蛋白质在肿瘤过程中的作用

2.1 蛋白质概述 外泌体中有 13 333 种蛋白质。外泌体胞膜上含有囊泡转运相关蛋白, 转运必需内体分选复合物相关蛋白, 四次跨膜蛋白超家族等; 胞内含有网格蛋白、热休克蛋白、酶类、抗凋亡蛋白、信号通路相关蛋白等^[4]。不同细胞分泌外泌体蛋白质组分不同, 外泌体约有 316 种共有蛋白, 共有蛋白可以完成外泌体几乎所有基本生物学功能, 其他大部分即为各自独有蛋白。抗原呈递细胞分泌外泌体含 MHC-I、MHC-II 和 CD86; T 细胞分泌外泌体含 CD3; 卵巢癌细胞分泌外泌体含 EpCAM^[5]。肿瘤细胞分泌外泌体中特有蛋白质在肿瘤发生发展中可能具有重要作用。

2.2 蛋白质参与肿瘤新血管生成 肿瘤细胞分泌外泌体可影响肿瘤细胞局部微环境。肿瘤细胞局部多存在缺氧微环境特征^[1], 其分泌外泌体被宿主正常血管内皮细胞捕获后, 外泌体中蛋白质可激活相应信号通路, 诱导刺激新血管生成, 最终形成新生血管网以保证肿瘤细胞血供, 缓解微环境缺氧状态^[2]。研究发现, 乳腺癌细胞 MCF-7 中四次跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81)表达均有增加, 而这一蛋白家族与肿瘤新

血管生成有关^[3]。

2.3 蛋白质参与肿瘤细胞侵袭、远处及靶器官转移 肿瘤细胞分泌外泌体通过改变肿瘤细胞外基质,调节塑造出利于肿瘤侵袭、转移的微环境。肿瘤细胞分泌外泌体,可通过传递白细胞介素(IL)-8及趋化因子至附近正常细胞,增强肿瘤侵袭性。肿瘤细胞分泌外泌体富含多种基质金属蛋白酶,可降解细胞外基质,剪切细胞外黏附分子,创造利于肿瘤细胞侵袭转移微环境^[4]。

通过 MET 信号通路,肿瘤细胞分泌外泌体可利用 CD44、Annexin A6、Hsp70 等蛋白质将骨髓前体细胞调控至有利于肿瘤远处转移的“远处转移前状态”^[9]。研究发现,乳腺癌中肿瘤相关成纤维细胞分泌外泌体可刺激肿瘤细胞,增强其活性,诱导远处转移,这一过程中肿瘤相关成纤维细胞分泌外泌体上四次跨膜蛋白超家族成员 CD81 起到关键作用^[6]。

肿瘤细胞并不是随机进行靶器官转移。研究发现,肿瘤细胞分泌外泌体上整合素与肿瘤亲器官性转移有密切关系。不同肿瘤细胞分泌外泌体表面带有不同亚型整合素,外泌体经外周循环到达靶器官时,被靶器官特定细胞识别并摄取,最终完成肿瘤亲器官性转移^[7]。

2.4 蛋白质作为肿瘤生物学标志物 体内几乎所有活细胞均分泌外泌体,其存在于各种体液,外泌体做为肿瘤生物学标志物有良好临床实用前景。不同肿瘤细胞分泌外泌体上带有特异生物学标志物,标志物的浓度与肿瘤的分期分级有一定关联,对肿瘤早期诊断、肿瘤进展及肿瘤预后的判断有一定参考意义。

胰腺癌研究中发现,GPC1⁺外泌体对胰腺癌的诊断及预后有一定临床参考价值^[5]。TYRP2 是黑色素瘤细胞分泌外泌体上的特有蛋白质,研究发现其在三期、四期黑色素瘤分泌外泌体上表达明显增加,可对黑色素瘤临床分期提供一定参考意义^[8]。

2.5 蛋白质参与肿瘤免疫 外泌体上表达的与免疫调节相关蛋白质包括 FasL、TRAIL、CD73、Galectins、TGF- β 等。外泌体在肿瘤免疫中是把双刃剑,既可促进抗肿瘤免疫反应,也可抑制抗肿瘤免疫反应^[6]。

外泌体可促进抗肿瘤免疫反应。免疫细胞分泌外泌体上携带 MHC 多肽复合物及抗原,在免疫反应的激活及放大中起重要作用^[7]。

外泌体也抑制抗肿瘤免疫反应。肿瘤细胞分泌外泌体可通过传递 TRAIL、FasL 等诱导自然杀伤细胞和细胞毒性 T 细胞凋亡,利于肿瘤细胞逃离免疫监视。研究发现,含表皮生长因子的非小细胞性肺癌细胞分泌外泌体,被树突状细胞捕获后可将其转化为免疫耐受型树突状细胞,免疫耐受型树突状细胞诱导肿瘤特异性调节 T 细胞的形成,最终肿瘤特异性调节 T 细胞抑制肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞增殖,进而抑制抗肿瘤的免疫反应^[9]。

2.6 蛋白质与化疗耐药、肿瘤疫苗 肿瘤细胞可以通过分泌外泌体,向外排出化疗药物。顺铂耐药的卵巢癌细胞分泌外泌体高水平表达转运蛋白 ATP7A、ATP7B、MRP2,这些蛋白异常高表达可能与顺铂耐药有关。可以通过检测外泌体相关蛋

白表达量,预测卵巢癌是否会顺铂耐药^[10]。在弥漫大 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌中,肿瘤细胞分泌外泌体上特殊蛋白质,可分别与化疗药物利妥昔单抗、曲妥珠单抗结合,阻碍单抗与肿瘤细胞结合,产生化疗药物耐药^[11-12]。

许多 I 期临床试验发现,树突状细胞分泌外泌体上含有 MHC-I、MHC-II 家族,使其具有一定抗原性,可激活肿瘤微环境中细胞毒性 T 淋巴细胞,介导肿瘤细胞凋亡,可用于研制肿瘤疫苗^[13]。

3 外泌体中核酸在肿瘤过程中的作用

3.1 核酸概述 外泌体中核酸包括 mRNA、miRNA、线粒体 DNA、ssDNA、dsDNA 等。Valadi 等^[14]是首个提出外泌体转运 miRNA 是细胞间基因交换基础的研究团队。外泌体携带重要遗传信息,研究发现靶细胞中部分遗传信息并不存在于母细胞中,由此推测母细胞依靠分泌外泌体传递遗传信息至靶细胞,影响靶细胞生物学功能^[15]。外泌体中核酸在肿瘤发生发展中也有重要作用,将从以下几方面阐述。

3.2 核酸在肿瘤微环境中的作用 肿瘤微环境的改变对肿瘤发生发展有重要影响。肿瘤细胞通过分泌外泌体向靶细胞传递遗传信息,使靶细胞表达母细胞所带蛋白质,激活靶细胞迁移,刺激新血管生成^[16]。

肿瘤细胞分泌外泌体中含 miR-92a,可调控靶细胞整合素 5 的表达。整合素 5 可促进肿瘤细胞间物质交换及迁移,刺激内皮细胞生长形成新生血管,是肿瘤发生发展中重要影响因素^[17]。外泌体中的 miR-17-92 家族,在白血病中可调控内皮细胞的恶性表达,对肿瘤新血管生成有重要作用^[18]。

肿瘤细胞分泌外泌体中的 miR-105 可有效摧毁紧密连接蛋白及天然抗肿瘤转移屏障的完整性,诱导肿瘤细胞远处转移及靶器官转移^[19]。MiR-21 表达上调在很多肿瘤细胞系中对肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移都有重要影响^[20]。在小鼠肿瘤模型中,敲除 miR-21 后,肿瘤细胞凋亡率上升,肿瘤细胞在体外生存时间及在体内生长速率均有降低^[12]。上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤高度侵袭性的标志,外泌体中 miR-15a 可调控骨髓瘤细胞 EMT 过程,促进肿瘤细胞的侵袭^[21]。

3.3 核酸做为肿瘤生物学标志物 外泌体双层脂质膜结构保证外泌体稳定性,提升其内容物作为生物学标志物的潜能^[22]。

不同肿瘤细胞分泌外泌体中携带不同遗传信息,如胃癌细胞分泌外泌体中带有特异的 let-7 miRNA^[23]。通过分析不同遗传信息,可鉴别不同肿瘤。已有文献报道在肺癌^[22]、神经胶质瘤^[24]、食管鳞癌^[25]、前列腺癌^[26]、宫颈癌^[27]、结肠癌^[28]等癌症中证实了外泌体 miRNA 作为生物学标志物的可能性。

3.4 核酸与肿瘤免疫 肿瘤细胞逃离免疫监视,免疫活性被抑制,肿瘤局部微环境长期处于炎症状态,是肿瘤发生发展的重要环节。肿瘤细胞分泌外泌体中 miRNA 可影响先天免疫和适应免疫的发生和作用途径,使免疫反应对肿瘤应答失调。

外泌体中 miRNA 可与靶细胞上 Toll 样受体(TLR)结合,

激活炎症反应。如肺癌细胞分泌外泌体中的 miR-21、miR-29a 可分别在小鼠与人类中与 TLR7、TLR8 结合,激活 TLR 调控的 NF- κ B 信号通路,分泌与肿瘤远处转移相关的炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6,促进肿瘤的发生发展^[29]。miR-9 在很多肿瘤分泌外泌体中处于高表达状态,其可抑制 MHC-I 家族转录,减弱患者免疫系统捕获肿瘤抗原的能力^[30]。miR-222 则可下调肿瘤细胞上细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,而 ICAM-1 与受体淋巴细胞功能相关分子-1(LFA-1)结合,对激活细胞毒性 T 细胞杀伤肿瘤细胞十分重要^[31]。

3.5 核酸与肿瘤治疗 肿瘤细胞通过分泌外泌体,向外排出化疗药物。上调或下调特定 miRNA 的表达,可影响其下游蛋白表达水平,这与靶细胞对化疗药物敏感性有一定关系^[32]。

肺癌细胞 A549 暴露于顺铂时,其分泌外泌体中与顺铂敏感性相关的 mRNA 及 miRNA 表达水平均有明显改变^[22]。外泌体中 miR-34a 表达含量则是反应多烯紫杉醇对前列腺癌的疗效指标^[26]。肝癌细胞模型中,肝癌细胞分泌外泌体富含 lncRNA ROR,其可通过调控 TGF- β 相关的化疗耐药过程降低靶细胞因化疗药物影响产生的凋亡^[33]。肿瘤细胞分泌的外泌体中含有全部长度的 IAP(抑制凋亡因子)mRNA 转录谱,可在靶细胞中翻译成相应蛋白质促进靶细胞抵抗肿瘤药物^[34]。CD90⁺ 肝癌细胞则通过分泌含有 lncRNA H19 的外泌体,调控内皮细胞表型,促进肿瘤新血管生成,敲除这一基因提供了肿瘤治疗新的可能性^[35]。

目前向外泌体中人工转移小分子 miRNA、siRNA 已成功,转移大分子 mRNA、DNA 仍是挑战^[36],向外泌体内人工转移核酸也提供了肿瘤靶向治疗新方向。

外泌体发挥其生物学功能的前提是其所含脂质、蛋白质、核酸正确的组装,进而协同运作。每一组分的功能固然重要,整体协作却更具生物学意义。研究发现,即使是来源于同一母细胞的外泌体,其组成及生物学功能仍有区别,这可能与母细胞在不同时刻分泌外泌体时的自身状态及其所在微环境的改变有关^[37]。肿瘤的发生发展正是一个细胞间频繁对话的动态过程,目前已知外泌体参与肿瘤微环境改变、肿瘤新血管生成、肿瘤远处转移及靶器官侵袭、肿瘤免疫及治疗,并可作为肿瘤生物学标志物。外泌体作为肿瘤生物学标志物及用作肿瘤疫苗有优秀的研究前景及临床意义,这有待今后对外泌体各个组分及其协同作用的进一步研究与阐明。

参考文献

- [1] Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 645(1): 63-70.
- [2] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [3] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [4] D'Souza-Schorey C, Clancy JW. Tumor-derived microvesicles: shed-

ding light on novel microenvironment modulators and prospective cancer biomarkers[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1287-1299.

- [5] Ristorcelli E, Beraud E, Verrando P, et al. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells[J]. *FASEB J*, 2008, 22(9): 3358-3369.
- [6] Jia Y, Chen Y, Wang Q, et al. Exosome: emerging biomarker in breast cancer[J]. *Oncotarget*. 2017, 8(25): 41717-41733.
- [7] Ristorcelli E, Beraud E, Mathieu S, et al. Essential role of Notch signaling in apoptosis of human pancreatic tumoral cells mediated by exosomal nanoparticles[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(5): 1016-1026.
- [8] Alegre E, Zubiri L, Perez-Gracia JL, et al. Circulating melanoma exosomes as diagnostic and prognosis biomarkers[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 454: 28-32.
- [9] Brinton LT, Sloane HS, Kester M, et al. Formation and role of exosomes in cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(4): 659-671.
- [10] Yu S, Cao H, Shen B, et al. Tumor-derived exosomes in cancer progression and treatment failure[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37151-37168.
- [11] Papp-Szabó E, Josephy PD, Coomber BL. Microenvironmental influences on mutagenesis in mammary epithelial cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(5): 679-685.
- [12] Aung T, Chapuy B, Vogel D, et al. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(37): 15336-15341.
- [13] Graner MW, Alzate O, Dechkovskaia AM, et al. Proteomic and immunologic analyses of brain tumor exosomes[J]. *FASEB J*, 2009, 23(5): 1541-1557.
- [14] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [15] Villarroya-Beltri C, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Cabo F, et al. Sumoylated hnRNP2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2980.
- [16] Thakur BK, Zhang H, Becker A, et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection[J]. *Cell Res*, 2014, 24(6): 766-769.
- [17] Falcone G, Felsani A, D'Agnano I. Signaling by exosomal microRNAs in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 32.
- [18] Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs[J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2747-2755.
- [19] Zhou W, Fong M, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-515.
- [20] Lu Z, Liu M, Stribinskis V, et al. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene[J]. *Oncogene*, 2008, 27(31): 4373-4379.
- [21] Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1542-1555.

- 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