

肿瘤外泌体:诊断与治疗

赵安^{1,2}, 郭利伟^{1,3}, 陈爱萍², 凌志强², 王立东⁴, 毛伟敏²

(1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310058; 2. 浙江省胸部肿瘤诊治技术研究重点实验室, 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 3. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室, 感染性疾病诊治协同创新中心, 浙江 杭州 310012; 4. 河南省食管癌重点开放实验室, 郑州大学, 河南 郑州 450001)

摘要:外泌体是由细胞主动分泌的一种大小约为 40~100nm, 具有脂质双分子层膜结构的小囊泡。肿瘤细胞在其发生、发展的过程中会不断释放肿瘤特异的外泌体到胞外, 并可通过其携带的肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质等生物物质参与调节血管生成、免疫反应及成纤维化等一系列生理活动来催化肿瘤微环境生态。尽管目前外泌体明确的生理作用仍然未知, 其生物合成原理、释放及摄入的规律也不明, 但其在肿瘤诊断与治疗中已经展现出巨大的潜能: 在体液中分离出肿瘤来源的外泌体, 分析其中携带的特异性生物标志物, 有望成为一种无创的肿瘤诊断与监控的方法; 在生物学上阻断肿瘤释放外泌体在转移前微环境中的互动, 一定意义上能抑制肿瘤的转移能力; 也可开发成一种具有人源性、脂溶性、靶向性的生物纳米药物。

关键词:外泌体; 肿瘤; 生物标志物; 肿瘤微环境; 诊断; 治疗

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)03-0190-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A006

Exosome in Tumor: Diagnosis and Therapy

ZHAO An^{1,2}, GUO Li-wei^{1,3}, CHEN Ai-ping², et al.

(1. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

Abstract: Exosomes are defined as nanovesicles with 40~100nm in diameter, which are actively released from cells and consist of a bilayer lipid membrane. Exosomes can be secreted by tumor cells during tumor progression and metastasis. Exosome plays a role in communication for information between primary tumor lesion and pre-metastatic niche in the targeted-organs via its packed proteins, miRNAs or other molecules, which facilitates tumor progression and metastasis. Although the secretory mechanisms and biological functions of tumor-associated exosomes are still unclear, the application of exosomes as potential diagnostic and therapeutic targets might be promising: the isolation and detection of circulating tumor-associated exosome may serve as biomarkers in “liquid biopsy” for diagnosis and monitoring in cancer patients; the blockage of tumor exosome secretion may inhibit tumor metastasis.

Key words: exosome; tumor; biomarkers; tumor microenvironment; diagnosis; treatment

外泌体是一种起源于胞内多囊体、由细胞主动分泌大小为 40~100nm 的脂质双分子层小囊泡^[1,2]。外泌体的准确定义随着对其深入的研究还在逐渐完善, 以便更好地区分微泡、凋亡小体等其他小囊泡^[3]。

收稿日期: 2016-10-31; 修回日期: 2016-12-05

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC0901400-05); 国家自然科学基金(81402117); 浙江省自然科学基金(LY17H160043); 浙江省钱江人才计划(QJD1602025); 浙江省卫生科技计划(2015111814)

赵安、郭利伟、陈爱萍为共同第一作者

通讯作者: 毛伟敏, E-mail: maowm@zjcc.org.cn

外泌体表面携带来源细胞膜上的相应抗原, 故具有一定的表型; 此外还包含来源细胞胞内的小分子, 包括蛋白质、DNA 及 RNA^[4-6]。保守估计, 正常人血液内含有 2×10^{15} 个外泌体, 而肿瘤患者的血液中多达 4×10^{15} 个。异常细胞及病变器官可产生更多的外泌体, 其异质性也会随着肿瘤的演变而增加^[7,8]。

先前假说认为外泌体的作用类似于“垃圾袋”, 能清除多余或没有作用的细胞成分^[9]。后来研究发现外泌体能包含 RNA 和 miRNA, 在细胞间进行信

息交流而发挥调控功能^[10]。但外泌体与细胞结合是否具有靶向性仍然未知;外泌体在不同生理情况下的产生的过程有何种变化;外泌体为什么能选择性携带特异生物分子等科学问题还需深入研究。不论如何,肿瘤细胞在其发生、发展中能不断地释放外泌体到细胞外,利用其作为生物标志物对肿瘤进行诊断、监控已经展现了巨大的潜能;阻止肿瘤细胞释放外泌体参与到转移前微环境,一定意义上能起到抑制转移的作用。

1 外泌体的合成过程

外泌体最早发现于羊网织红细胞,红细胞质膜通过内出芽形成胞内体,胞内体进一步内陷形成了包含多种直径约 40~150nm 小囊泡的多囊泡体。多囊泡体与内质网或质膜融合,将小囊泡释放出胞外形成外泌体。胞内体分选复合物系统是外泌体生物合成的关键复合蛋白,ESCRT-0、I、II 通过与辅酶 (ALIX、VPS4、VTA1 等)相结合而定位于细胞膜的胞质面,参与到腔内囊泡的排序及靶蛋白的泛素化^[11]。内吞途径相关蛋白如膜联蛋白 A2、Rab5/7/27 和 TSG101,也被报道参与到外泌体的合成^[12]。外泌体生物合成率目前尚未确定,有可能与细胞类型及其病理生理状态有关;小分子 DNA、RNA、蛋白、脂类等进入外泌体的机制也仍然未知,这提示外泌体的生物合成途径的多样性与复杂性^[13]。

2 外泌体的组成成分

游离外泌体通过与受体细胞细胞质膜融合将其内容物释放到细胞质中;或通过其表面抗原与目标细胞表面受体相结合从而作用受体细胞相关信号。因此,外泌体表面携带分子和内部包含成分是决定其功能的关键因素。

外泌体脂质成分包括胆固醇、鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸、饱和脂肪酸,多为血浆中的生物膜成分^[14]。外泌体蛋白成分包括胞内、血浆、胞浆的蛋白和核蛋白^[15]。外泌体富含的蛋白质包括膜转运相关蛋白和融合蛋白如:Rab 蛋白、膜联蛋白、跨膜转运蛋白(CD9、CD63、CD81 和 CD82),也含有丰富的热休克蛋白(HSP70、HSP90),整合素、MHC II 蛋白、人类表皮受

体家族及其他外泌体生物合成的相关蛋白^[16]。外泌体的蛋白成分和含量一定意义上取决于其来源细胞类型。外泌体最早被报道含有的核酸是微小 RNA 和 mRNA^[17]。随后,外泌体中的其他种类的 RNA 被发现,包括 tRNA、lncRNA 以及病毒 RNA^[18,19]。外泌体中富集的 mRNA 在一定程度上提示着加工过程中存在有一个“邮政编码”序列^[20],通过携带不同类型的 RNA,发挥着不同的功能而影响受体细胞的转录过程^[7,17],在组织胚胎细胞间的信号交流、器官发育和生理机能等多方面发挥着调控功能^[6]。

3 外泌体与肿瘤

研究表明外泌体在恶性肿瘤中既发挥促癌作用,也可能具有抗肿瘤的功能^[21,22]。为了明确外泌体在肿瘤中潜在的价值,需进一步深入研究外泌体的复杂性和功能多相性。外泌体在器官的病理性重塑中发挥的作用已被阐明^[23],而在正常的机体组织内如何维持相应的生理功能仍然未知。

3.1 外泌体在肿瘤诊断中的转化价值

3.1.1 液体活检价值

由于目前的影像学检查在小肿块良恶性鉴别诊断上的局限性,以及组织活检的穿刺一针也无法展现肿瘤的全部异质性,临床上仍然非常期待通过检查外周体液中的肿瘤生物信息来达到一种无创、方便的肿瘤诊断与监控的方法。

液体活检主要包括循环肿瘤 DNA、循环肿瘤细胞等^[24,25]。由于外泌体可以在包括尿液、唾液、血液和积液等多种体液中检测到,因此肿瘤外泌体也是“液体活检”的重要组成部分,辅助恶性肿瘤的诊断^[26,27]。据报道,卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌的患者外周循环中外泌体的浓度明显升高^[28-30]。进一步研究提示,检查外泌体中的肿瘤生物标志物更有利于提高外泌体对肿瘤的诊断特异性^[7]。相比于目前临床上基于循环肿瘤细胞液态活检的检测到循环肿瘤细胞数量的随机性、不确定性,通过检查外周游离外泌体可能是一种更加灵敏、准确的肿瘤诊断方法。

3.1.2 生物标志物价值

外泌体核酸:外泌体中 miRNA 的多样性和特异性使其能够用于肿瘤的辅助诊断,也可用于监控肿瘤的进展^[30]。例如,食管鳞状细胞癌患者的血清中外

泌体 miRNA-21 的表达量增加并与食管癌的进展程度相关^[31]。前列腺癌患者血清外泌体 miRNA-141 的表达水平在原发肿瘤及肿瘤转移灶中呈现高表达^[32]。尿液中的外泌体 miRNA 可以监测膀胱上皮肿瘤^[33]。外泌体 DNA 能够反映一些肿瘤特异性的基因突变。全基因组测序显示,胰腺癌患者血清外泌体包含了全部染色体的基因组双链 DNA。此外,在外泌体 DNA 中可以检测出与胰腺导管腺癌相关的基因突变^[34,35]。这些研究提示肿瘤患者外周肿瘤源外泌体的全基因组测序结果一定程度上能反应出原发肿瘤或转移灶的基因轮廓。

外泌体蛋白质: 外泌体的蛋白可能反映其细胞起源,也有助于肿瘤的诊断。黑色素瘤患者与健康对照相比,其外周循环中的外泌体 MET 和 MET 磷酸化表达增加。外泌体蛋白还可能有助于发现胰腺癌,胰腺导管腺癌患者的外泌体中的巨噬细胞迁移抑制因子在疾病进展期是明显增高的^[21]。在胰腺癌和乳腺癌患者血清中的外泌体中可以检测到 GPC-1, GPC-1 在早期和晚期胰腺癌都可以检测到表达增高,而健康人群血清外泌体上的 GPC-1 处于很低的水平。外泌体上的 GPC-1 可以用于胰腺癌与良性的胰腺疾病如慢性胰腺炎的鉴别^[7]。

3.2 外泌体在肿瘤发生、发展中的生物学功能

肿瘤微环境异质性也包括细胞外囊泡及凋亡小体大小的异质性。肿瘤细胞来源的外泌体还可能通过宿主的间质传递反应,参与原癌基因的抗肿瘤性以及抗肿瘤过程中内环境的形成,促进或限制肿瘤的进展。

3.2.1 肿瘤血管生成

肿瘤细胞来源外泌体可以刺激血管的再生,主要通过内皮细胞对肿瘤细胞来源的外泌体的摄取来完成,尤其是在肿瘤组织缺氧刺激外泌体生成增加的情况下。外泌体可以影响肿瘤细胞中由低氧诱导的细胞信号转导而启动的血管生成过程^[36,37]。肿瘤细胞来源的外泌体对于血管重塑的作用不仅可以影响肿瘤的生长,还可以影响肿瘤的转移。内皮细胞摄取肿瘤细胞来源外泌体 miR-105 可以下调紧密连接蛋白 ZO-1 的生成,从而增加了血管的通透性,增强了肿瘤细胞的转移播散能力^[38,39]。

3.2.2 转移前成纤维化

前列腺癌细胞来源的外泌体可以通过影响纤维

母细胞的活化而影响肿瘤微环境,促进肿瘤的血管生成和参与肿瘤免疫^[40]。体外实验证实肿瘤细胞来源的外泌体能够诱导正常肺组织成纤维细胞的活化,促进脂肪组织的间质干细胞获得肌成纤维细胞的特性^[41]。这些研究说明肿瘤细胞来源外泌体的刺激作用辅助肿瘤相关的成纤维细胞获得了致癌特性。此外有研究证实,肿瘤相关的成纤维细胞来源的外泌体增加了结直肠癌与乳腺癌的抗药性^[42,43]。

3.2.3 免疫应答与逃逸

肿瘤中外泌体的免疫活性是复杂的和动态变化的,包括肿瘤免疫抗原呈递的调节和肿瘤免疫的极化^[44]。来自于树突状细胞的外泌体可以激活 T 细胞和 B 细胞,肿瘤细胞来源的外泌体可以作为肿瘤抗原被呈递给活化的 T 细胞^[45,46]。肿瘤细胞来源的外泌体还可以通过呈递应激蛋白 HSP70 直接激活 NK 细胞;肥大细胞来源的外泌体也可以直接激活 T 细胞和 B 细胞。相反,来自肿瘤细胞的外泌体还可以通过下调 NKG2D 来抑制 NK 细胞的增殖及其细胞毒性作用^[47];肿瘤源外泌体携带 FasL 而诱导 Fas 阳性的 T 细胞的凋亡^[44,45]。外泌体的免疫活性能够促进抗肿瘤的免疫应答,但是外泌体也有助于免疫逃逸。

4 外泌体在肿瘤治疗中的价值

4.1 药物治疗效果调节作用

由于外泌体作为影响肿瘤发展的潜在因素增加了肿瘤微环境的复杂性,所以肿瘤外泌体可以作为肿瘤治疗的靶点。通过抑制外泌体,可以阻止 miRNA 从肿瘤细胞转移至上皮细胞,进而减少血管的生成和肿瘤的转移。清除特定功能的外泌体可以提高肿瘤对化疗的反应,提示外泌体也可能与肿瘤的化疗耐药性有关^[48]。外泌体 miRNA 可能通过改变细胞周期调控以及诱发抗凋亡程序促进肿瘤细胞由转移耐药表型向敏感型转变^[49]。肿瘤细胞中的 STAT1-依赖抗病毒信号和 NOTCH3 信号的激活可以使成纤维细胞来源的外泌体转移至乳腺癌细胞并使其产生化疗和放疗的耐受性^[50]。

外泌体还能排出肿瘤细胞中的化疗药物从而来对化疗效果产生不利影响^[51]。例如,来源于 Her-2 过表达的乳腺癌细胞的 Her-2 阳性外泌体能够抑制曲妥珠单抗诱导的抗恶性肿瘤细胞增殖的活性^[52]。因

此,去除乳腺癌患者血液中的 Her-2 阳性的外泌体可以提高肿瘤患者对曲妥珠单抗反应。消除肿瘤患者血液中的外泌体可以明显抑制由外泌体介导的免疫耐受。去除外泌体可以给肿瘤患者的治疗带来益处,但目前还需要更多的研究来明确这种作用^[53,54]。

4.2 药物载体作用

外泌体作为治疗药物的载体是目前肿瘤研究的热点。外泌体可以成为装载 miRNAs 富集到特定靶点的载体^[55]。另外,来源于未成熟树突状细胞的外泌体能够装载蛋白质,使蛋白质融合到多肽配体中,通过结合神经内皮和神经细胞的乙酰胆碱受体使外泌体特异性分泌至大脑,可以减少神经内核突触蛋白在大脑中聚集^[56,57]。其作为药物载体的另外一大优势是其为脂质双分子层结构,能包裹脂溶性化疗药物如紫杉醇类,减少该类化疗药物的临床不适;通过基因改造还能使外泌体膜上含有特有的肿瘤抗原,使其具有一定的靶向功能^[58]。

5 外泌体研究的前景

明确外泌体的生理学功能对于确定其在肿瘤中的作用至关重要。外泌体能否延长患者的生存仍有争议。需要开展更多有关于外泌体的来源、合成和生物学功能研究,来推动其临床转化应用。其中,基于血清外泌体的基因测序的肿瘤早期无创诊断与监控,开发具有靶向功能的外泌体抗肿瘤药物载体,是目前最有希望临床转化应用的方向。

参考文献:

- [1] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis[J]. *J Mol Med*, 2013, 91(4):431-437.
- [2] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *Cell Biol*, 2013, 200(4):373-383.
- [3] Gould S J, Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, Feb 15; doi: 10.3402/jev.v210.20389.
- [4] Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2016, 113(8):E968-E977.
- [5] Kahlert C, Melo S A, Protopopov A, et al. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(7):3869-3875.
- [6] Balaj L, Lessard R, Dai L, et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences[J]. *Nat Commun*, 2011, 2:180.
- [7] Melo SA, Luecke L B, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 523(7559):177-182.
- [8] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1):13-21.
- [9] Pan BT, Teng K, Wu C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes [J]. *J Cell Biol*, 1985, 101(3):942-948.
- [10] Shi WZ, Lu EQ, Guo L. Research progress in the detection of extracellular vesicles in patients with malignancy [J]. *China Cancer*, 2015, 24(10):849-854. [施卫忠, 卢仁泉, 郭林. 恶性肿瘤患者外泌体检测的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(10):849-854.]
- [11] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes[J]. *Science*, 2008, 319(5867):1244-1247.
- [12] Liu CH, Wu M, Li GY. Tumor cells-derived exosome on tumor malignant progression and chemotherapy [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 30(6):526-532. [刘长红, 武明花, 李桂源. 肿瘤细胞来源的外泌体与恶性肿瘤的进展及化疗[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(6):526-532.]
- [13] Li MJ, Wang H, Li QW. Progress of exosomes in tumor metastasis and diagnosis [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2016, 38(5):608-615. [李孟娇, 王浩, 李庆伟. 外泌体在肿瘤转移及诊疗中的研究进展[J]. *中国细胞生物学报*, 2016, 38(5):608-615.]
- [14] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30:255-289.
- [15] Kowal J, Tkach M, Théry C. Biogenesis and secretion of exosomes[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 29:116-125.
- [16] Baran J, Baj-Krzyworzeka M, Weglarczyk K, et al. Circulating tumour-derived microvesicles in plasma of gastric cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(6):841-850.

- [17] Liu R, Ba Y. Progress on exosomal transmission of micro RNAs in cancer research [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(10): 442–445. [刘锐, 巴一. 外泌体传输 microRNA 在肿瘤研究中的进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 442–445.]
- [18] Gusachenko ON, Zenkova MA, Vlassov VV. Nucleic acids in exosomes: disease markers and intercellular communication molecules [J]. Biochemistry (Moscow), 2013, 78(1): 1–7.
- [19] Bullock MD, Silva AM, Kanlikilicer-Unaldi P, et al. Exosomal non-coding RNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic applications in cancer [J]. Noncoding RNA, 2015, 1(1): 53–68.
- [20] Bolukbasi M F, Mizrak A, Ozdener G B, et al. MiR-1289 and “Zipcode”-like sequence enrich mRNAs in microvesicles [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2012, 1(2): e10.
- [21] Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver [J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(6): 816–826.
- [22] Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET [J]. Nat Med, 2012, 18(6): 883–891.
- [23] De Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications [J]. Front Immunol, 2015, 6: 203.
- [24] Gold B, Cankovic M, Furtado LV, et al. Do circulating tumor cells, exosomes, and circulating tumor nucleic acids have clinical utility? A report of the Association for Molecular Pathology [J]. J Mol Diagn, 2015, 17(3): 209–224.
- [25] Hu K, Xiang Q, Cui YM. Liquid biopsy and its application in precision medicine [J]. Clinical Medication Journal, 2016, 14(4): 1–7. [胡琨, 向倩, 崔一民. 液体活检技术及在精准医疗中的应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(4): 1–7.]
- [26] Keller S, Ridinger J, Rupp AK, et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics [J]. J Transl Med, 2011, 9(1): 86.
- [27] Lässer C. Identification and analysis of circulating exosomal microRNA in human body fluids [J]. Methods Mol Biol, 2013, 1024: 109–128.
- [28] Corcoran C, Friel AM, Duffy MJ, et al. Intracellular and extracellular microRNAs in breast cancer [J]. Clin Chem, 2011, 57(1): 18–32.
- [29] Li J, Sherman-Baust CA, Tsai-Turton M, et al. Claudin-containing exosomes in the peripheral circulation of women with ovarian cancer [J]. BMC cancer, 2009, 9(1): 1.
- [30] Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2009, 100(10): 1603–1607.
- [31] 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.
- [32] Li Z, Ma YY, Wang J, et al. Exosomal microRNA-141 is upregulated in the serum of prostate cancer patients [J]. Onco Target Ther, 2016, 9: 139–148.
- [33] De Long J, Sullivan TB, Humphrey J, et al. A non-invasive miRNA based assay to detect bladder cancer in cell-free urine [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(11): 2500–2509.
- [34] 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.
- [35] San Lucas F A, Allenson K, Bernard V, et al. Minimally invasive genomic and transcriptomic profiling of visceral cancers by next-generation sequencing of circulating exosomes [J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 635–641.
- [36] Kucharczywska P, Christianson HC, Welch JE, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development [J]. Proc Nat Acad Sci, 2013, 110(18): 7312–7317.
- [37] King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells [J]. BMC cancer, 2012, 12(1): 1.
- [38] Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis [J]. Cancer Cell, 2014, 25(4): 501–515.
- [39] Tominaga N, Kosaka N, Ono M, et al. Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood – brain barrier [J]. Nat Commun, 2015, 6: 6716.
- [40] Webber JP, Spary LK, Sanders AJ, et al. Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes [J]. Oncogene, 2015, 34(3): 290–302.
- [41] Webber J, Steadman R, Mason MD, et al. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation [J]. Cancer Res, 2010, 70(23): 9621–9630.
- [42] Boelens MC, Wu TJ, Nabat BY, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways [J]. Cell, 2014, 159(3): 499–513.

- [43] Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. *Cancer cell*, 2014, 26(5): 707-721.
- [44] Söderberg A, Barral AM, Söderström M, et al. Redox-signaling transmitted in trans to neighboring cells by melanoma-derived TNF-containing exosomes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(1): 90-99.
- [45] Taylor DD, Gercel-Taylor C. Tumour-derived exosomes and their role in cancer-associated T-cell signalling defects[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(2): 305-311.
- [46] Clayton A, Mitchell JP, Mason MD, et al. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7458-7466.
- [47] Zhang C, Tian ZG. Imbalance of NK cell receptors and tumor immune escape as well as reversal strategies [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2016, 32(5): 609. [张彩, 田志刚. NK 细胞受体群偏移与肿瘤免疫逃逸及逆转[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(5): 609.]
- [48] Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10849-10859.
- [49] Zhang G, Liu YL, Yang YM. Advances in the role of microRNA transported by tumor-derived exosome in tumor progression [J]. *Tumor*, 2016, 34(12): 1161. [张干, 刘彦龙, 杨艳梅, 等. 肿瘤衍生外泌体传递的微 RNA 在肿瘤进展中作用的研究进展[J]. *肿瘤*, 2016, 34(12): 1161.]
- [50] Boelens MC, Wu TJ, Nabat BY, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 499-513.
- [51] Chen F, Zhang W, Song SX, et al. The influence of exosomes derived from tumor cells and stromal cells on tumor drug resistance[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2016, 23(3): 432-436. [陈芳, 张雯, 宋淑霞, 等. 肿瘤及肿瘤基质细胞释放的外泌体对肿瘤耐药产生的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(3): 432-436.]
- [52] Shedden K, Xie XT, Chandaroy P, et al. Expulsion of small molecules in vesicles shed by cancer cells association with gene expression and chemosensitivity profiles[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4331-4337.
- [53] Vader P, Breakefield XO, Wood MJA. Extracellular vesicles: emerging targets for cancer therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(7): 385-393.
- [54] Rak J. Extracellular vesicles—biomarkers and effectors of the cellular interactome in cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 21.
- [55] Johnsen KB, Gudbergsson JM, Skov MN, et al. A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles—endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(1): 75-87.
- [56] Cooper JM, Wiklander PB, Nordin JZ, et al. Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(12): 1476-1485.
- [57] Kooijmans S A A, Stremersch S, Braeckmans K, et al. Electroporation-induced siRNA precipitation obscures the efficiency of siRNA loading into extracellular vesicles[J]. *J Control Release*, 2013, 172(1): 229-238.
- [58] Li SD, Hou X, Qi HZ, et al. Exosomes: provide naturally occurring endogenous nanocarriers for effective drug delivery strategies [J]. *Progress in Chemistry*, 2016, 28(2/3): 353-362. [李思迪, 侯信, 亓洪昭, 等. 外泌体: 为高效药物投递策略提供天然的内源性纳米载体 [J]. *化学进展*, 2016, 28(2/3): 353-362.]

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

⇒ 点击中国肿瘤

再点击

信息公告

MORE

查找 2017 年第 X 期《中国肿瘤》

杂志作者邮寄名单,按“挂号号”可在当地邮局查询。