

# 肿瘤预转移微环境形成的研究进展

张伟浩, 杨丹丹, 姜浩, 杨建明, 郁雷, 高峰

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**摘要:** 原发灶肿瘤通过诱导并改造未来转移器官, 使之成为适合循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)定植的微环境, 即肿瘤预转移微环境(pre-metastatic niche, PMN)。PMN形成包括血管渗漏及通透性改变、凝血异常、细胞外基质重塑、骨髓源细胞的迁移和募集、免疫抑制等过程, 其中肿瘤来源外泌体、肿瘤来源可溶性因子(tumor-derived soluble factors, TDSFs)、骨髓源细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)等在这过程中至关重要。全文结合国内外最新研究成果, 对外泌体、TDSFs、BMDCs等在PMN形成过程中发挥的作用进行综述, 探讨其涉及的具体机制以及可能发现针对肿瘤转移治疗的新靶点和可能面临的挑战。

**关键词:** 肿瘤转移; 预转移微环境; 外泌体; 骨髓来源细胞; 肿瘤来源可溶性因子

**中图分类号:** R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0224-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B012

## Research Advances on Tumor Pre-Metastatic Niche

ZHANG Wei-hao, YANG Dan-dan, JIANG Hao, YANG Jian-ming, YU Lei, GAO Feng

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract:** Primary tumors induce and transform future metastatic organs, making them a microenvironment suitable for colonization of circulating tumor cells (CTCs), i.e. pre-metastatic niche (PMN). The formation of PMN includes vascular leakage and permeability changes, abnormal blood coagulation, extracellular matrix remodeling, migration and recruitment of bone marrow-derived cells, and immunosuppression, among which tumor-derived exosomes, tumor-derived soluble factors (TDSFs), bone marrow-derived cells (BMDCs) are crucial. This article reviews the role of exosomes, TDSFs and BMDCs in the formation of PMN, and the specific mechanisms involved are reviewed, and possible novel therapeutic targets for tumor metastasis are also explored.

**Subject words:** tumor metastasis; pre-metastatic niche; exosomes; bone marrow-derived cells; tumor-derived soluble factors

转移和复发仍然是阻碍临床上治疗恶性肿瘤成功的最大瓶颈, 据统计, 超过 90% 患者治疗失败的原因与肿瘤的转移和复发密切相关<sup>[1]</sup>。2005 年, Kaplan 等<sup>[2]</sup>首次提出了“预转移微环境(pre-metastatic niche, PMN)”的概念, 他们提出在循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)还未在转移靶器官定植生长之前, 原发灶肿瘤可通过分泌细胞外囊泡及多种可溶性因子并促进骨髓源细胞迁移和募集至预转移位点, 改造未来转移器官, 包括血管渗漏、炎症发生、免疫抑制、凝血异常、细胞外基质重塑等一系列利于 CTCs 定植和生长的生态环境。随后, PMN 在不同类

型肿瘤转移的动物模型中相继被补充和验证, 如乳腺癌、胰腺癌、黑色素瘤和结直肠癌等<sup>[3-6]</sup>, 其中, 肿瘤来源的可溶性因子(tumor-derived soluble factors, TDSFs)、外泌体、骨髓来源细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)、免疫调节等被发现在 PMN 形成中扮演重要角色。本文就目前针对外泌体、TDSFs、BMDCs 等在 PMN 形成过程中发挥的作用及涉及的具体机制进行探讨, 并探索相关可能的临床意义, 以期通过逆转 PMN 形成发现治疗肿瘤转移的新靶点。

## 1 肿瘤来源外泌体与预转移微环境

外泌体是一种直径为 30nm~150nm 的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs), 在供体细胞中, 它经过细胞膜内陷、多囊泡体(multivesicular body, MVB)

**基金项目:** 哈尔滨市科技创新人才(2015RAQYJ103); 吴阶平医学基金会(320.6750.18492)

**通信作者:** 高峰, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属第二医院结直肠肿瘤外科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路 148 号(150000), E-mail: gf9777@126.com

**收稿日期:** 2019-07-10; **修回日期:** 2019-10-10

形成并与细胞膜的融合等步骤生成并分离,随后通过与受体细胞质膜的融合、内吞或与细胞表面受体结合等方式进入受体细胞,并将自身包含的内容物如 DNA、mRNA、miRNAs、短肽以及蛋白质等释放入受体细胞,从而构建供体细胞和受体细胞之间的互相联系<sup>[7]</sup>。

在不同类型的肿瘤转移模型中,肿瘤来源外泌体参与 PMN 形成过程中的多个步骤,包括血管渗漏、细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重塑以及炎症发生等。Peinado H 等<sup>[4]</sup>在黑色素瘤小鼠模型中发现 B16-F10 黑色素瘤细胞分泌的外泌体可导致肺 PMN 中的血管发生渗漏,并通过上调 TNF、S100A8 和 S100A9 等细胞因子和趋化因子的表达引起肺 PMN 中的炎症反应,这些变化又能刺激 BMDcs 募集到肺 PMN 中,进一步促进肺 PMN 形成。他们还发现黑色素瘤细胞分泌的肝细胞生长因子受体 MET 阳性的外泌体通过教育 BMDcs,使其更能促进肺 PMN 的形成。外泌体还可以通过影响预转移器官的能量代谢来促进 PMN 的发生。在乳腺癌中,Fong MY 等<sup>[6]</sup>发现乳腺癌外泌体中的 miR-122 能上调丙酮酸抑制酶的表达,通过降低脑基质细胞摄取葡萄糖的能力来增加肿瘤细胞的能量供应,使乳腺癌更容易发生脑转移。外泌体表面表达的整合素还能决定肿瘤转移的器官向性<sup>[8]</sup>,比如表达整合素  $\alpha 6 \beta 4$  的肿瘤来源外泌体能特异性与肺层黏连蛋白结合,而表达整合素  $\alpha v \beta 5$  的外泌体则能靶向定位于肝脏的纤连蛋白,这些外泌体与相应器官相互作用,上调促炎因子 S100 家族蛋白基因,促进 PMN 的形成。另外,在胰腺癌肝转移中<sup>[5]</sup>,来源于肿瘤的巨噬细胞迁移抑制因子 MIF+ 的外泌体能特异性被肝脏的 Kupffer 细胞摄取,刺激其分泌 TGF $\beta$  并激活肝星状分泌更多的纤连蛋白,为 BMDcs 的募集和肝 PMN 的形成创造有利条件;在肺转移模型中<sup>[9]</sup>,原发性肿瘤来源的外泌体中的 RNA 参与肺上皮细胞中 TLR3 依赖性信号传导的激活,诱导肺中趋化因子的分泌,并通过募集中性粒细胞促进肺 PMN 的形成。上述这些研究初步探索了肿瘤来源的外泌体对 PMN 形成过程中的作用,但还有很多有趣而复杂的问题需要解答,如外泌体是由哪种肿瘤细胞亚群分泌的?外泌体对 PMN 的作用是何时开始,持续多长时间?外泌体对 PMN 的相互作用包括粘附、改造、CTCs 定植生长

等步骤所涉及的具体机制是什么?针对外泌体的研究,特别是在肿瘤 PMN 的领域,还需很长的路要走。

## 2 TDSFs 与 PMN

研究表明,TDSFs 在 PMN 形成的各个阶段都发挥着重要作用。缺氧和炎症是肿瘤微环境的常态,肿瘤细胞为了适应局部缺氧和炎症的环境会作出适应性的病理改变,如在原发性肿瘤中,缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducing factor 1 $\alpha$ ,HIF1 $\alpha$ )介导的缺氧反应能促进 TDSFs 和外泌体的分泌和释放,导致 PMN 的发生<sup>[10]</sup>。HIF1 还能导致原发肿瘤中赖氨酰氧化酶家族蛋白的(LOXs)分泌和表达增加,LOXs 是一类 ECM 重塑酶,包括 LOX、LOXL2 和 LOXL4,它能催化胶原蛋白交联,并重塑 ECM<sup>[11]</sup>。在各种器官的 PMN 中,LOXs 通过催化 I 型和 IV 型胶原完成交联来为 CD11b+BMDcs 募集和粘附提供平台,CD11b+BMDcs 募集和粘附又可导致基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的活化,活化的 MMP 使 ECM 进一步被改造而正反馈的使 BMDcs 和 CTCs 更容易被募集和种植<sup>[11-13]</sup>。

肿瘤来源的炎症介质如 S100 蛋白家族,其在 PMN 形成过程中,对肿瘤细胞和基质细胞之间的联系扮演至关重要的角色。在肺转移小鼠肿瘤模型中,肺 PMN 中的内皮细胞和 CD11b + BMDcs 来源的 S100A8 和 S100A9 能诱导血清淀粉样蛋白 A3 (SAA3)的分泌表达,SAA3 可通过介导 Toll 样受体 4 (TLR4)来激活 NF- $\kappa$ B 信号通路后反过来促进 BMDcs 和 CTCs 募集到肺 PMN 中,完成一个正反馈环<sup>[14]</sup>。另外,在不同肿瘤中,原发肿瘤来源的趋化因子 CCL2 通过不同的机制来影响 PMN 的发生发展。如在乳腺癌和黑色素瘤实验模型中,癌细胞分泌的 CCL2 通过抑制肺 PMN 中 NK 细胞的分化成熟来降低其吞噬 CTCs 的能力,有利于 CTC 在 PMN 的种植<sup>[15]</sup>;相反,在乳腺癌 4T1 同系模型中,CCL2 却通过升高粒细胞集落刺激因子(G-CSF)来增强中性粒细胞的细胞毒性作用,以此来抑制 CTCs 在 PMN 的种植和存活<sup>[16]</sup>。其他一些 TDSFs 如转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor beta,TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha,TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、胎盘

生长因子(placental growth factor, PLGF)等也被证实与 PMN 的形成密切相关<sup>[17]</sup>。综上, TDSFs 通过与 PMN 中的基质细胞相互作用, 在引导 BMDCs 募集和 ECM 重塑, 以及促进 PMN 中的免疫抑制和 CTCs 的顺利种植等方面发挥重要作用。

### 3 BMDCs 与 PMN

骨髓来源细胞(BMDCs)包括间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和免疫抑制细胞, 如调节性 T 细胞(Tregs)等, 都已经被证实是原发性肿瘤微环境的主要成分。新研究表明, BMDCs 也参与了 PMN 形成并扮演了不可或缺的角色<sup>[18-19]</sup>。

MSCs 属于中胚层的多能干细胞, 主要存在于结缔组织和器官间质中, 包括骨髓、脐带、脂肪、黏膜等组织以及羊水、羊膜、胎盘等。它包含众多间质细胞异质性亚群, 如成纤维细胞、肌成纤维细胞以及癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs), 其可以通过改变肿瘤细胞外基质成分, 发挥自身强大的增殖分化能力、组织修复再生能力和免疫调节能力, 对肿瘤的发展、转移发挥重要作用<sup>[20]</sup>。

MSCs 与肿瘤转移: Karnoub AE 等<sup>[21]</sup>将人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和人 MSCs 皮下共注射到免疫缺陷小鼠中, 与单纯注射癌细胞相比, 共注射增强了肺和肝转移, 其机制可能是 MSCs 分泌的 CCL5 通过诱导 Akt 信号通路激活来促使肿瘤细胞从循环中渗出并定植, 故 MSCs 能增强肿瘤的转移能力。最近研究发现 MSCs 来源的骨桥蛋白(OPN)不仅能通过激活 c-Jun 同源二聚体促进 MSCs 表达分泌 CCL5<sup>[18]</sup>, 还能通过促进 MSCs 中 CAFs 标志物, 例如  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、生腱蛋白-C、基质衍生因子 1(SDF1)和成纤维细胞特异性蛋白 1(FSP1)的表达, 而相比原发肿瘤的 MSCs, 这些标志物在转移部位的 MSCs 中过表达, 这表明 OPN 还可以通过这一机制促进肿瘤转移。而当 MSCs 与 Skov3 卵巢癌细胞或与 MKN45 胃癌细胞共同注射时, 结果显示人和小鼠的 MSCs 转分化为 CAFs, 这些 MSCs 衍生的 CAFs 除了分泌促进肿瘤生长因子如 EGF 和 IL-6 外, 还表达细胞外基质和血管生成的调节蛋白, 从而为原发肿瘤促进 PMN 的发生提供帮助<sup>[22]</sup>。CAFs 对肿瘤的生长和侵袭有强烈的诱导作用<sup>[23]</sup>, 如在乳腺癌中,

CAFs 分泌的生腱蛋白-C 能促进肺 PMN 的形成<sup>[24]</sup>。研究认为在转移灶中的 CAFs 可能是由 MSCs 衍生而来的, 但与原发灶的 MSCs 相比, 其表达更强的 CAFs 相关标志物。另外研究显示, VEGFR1+造血骨髓祖细胞能在肿瘤细胞种植前在肿瘤特异转移器官形成细胞簇, 并通过表达整合素  $\alpha 4 \beta 1$ 、MMP9 等蛋白促进细胞外基质的重塑和纤连蛋白的过表达来形成适合肿瘤细胞定植的 PMN<sup>[2]</sup>。其他 MSCs 来源细胞因子如 IL-17B 等也被证实与肿瘤的发生发展和转移密切相关。综上, MSCs 通过分泌促炎因子如 CCL5、IL-17B、OPN 等和转化为 CAFs 等方式促进肿瘤的生长和转移, 目前在 MSCs 对肿瘤转移的作用领域的研究还处于初级阶段, 还有许多问题亟待解决, 比如: 在 PMN 中, CAFs 是否全部或者部分来源于 MSCs? MSCs 在原发灶和转移灶中促进肿瘤生长侵袭的机制是否一样?

MSCs 介导肿瘤免疫调节: Djouad F 等<sup>[25]</sup>研究发现与 MSCs 和 B16 黑色素瘤细胞共同注射相比, 单独注射 B16 黑色素瘤细胞不能在同种异体小鼠中形成肿瘤, 结果显示 MSCs 对肿瘤生长具有免疫抑制作用。另有研究表明 MSCs 能通过 TGF- $\beta$  和 HGF 等介质抑制 T 细胞的增殖, 并通过吡嗪胺 2,3-双加氧酶的分泌诱导活化 T 细胞的凋亡<sup>[26]</sup>; 树突状细胞对许多促炎细胞因子, 包括 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-12 以及 B 细胞和 NK 细胞等的增殖表达具有重要的促进作用。MSCs 可以通过干扰树突状细胞的分化来降低这些细胞因子对肿瘤炎症和免疫的作用<sup>[27]</sup>。针对 Tregs 细胞, MSCs 分泌的 TGF- $\beta 1$  能促进 Treg 细胞扩增, 在 T47D 乳腺癌细胞体外实验中, 阻断 TGF- $\beta 1$  功能或者消除 Treg 细胞, 能增强 CTL 细胞和 NK 细胞介导的乳腺癌细胞死亡, 这说明了 Treg 细胞对肿瘤细胞的生长和侵袭具有免疫抑制作用<sup>[28]</sup>。但是, 有研究指出, 当肿瘤微环境的炎症较轻微时, MSCs 却能增强肿瘤微环境的免疫应答。比如: 在体外抗原呈递测定中, 由低剂量的 IFN $\gamma$  和 TNF 处理的 MSCs 可以增强免疫应答, 其机制可能是由 IFN $\gamma$  和 TNF 产生的低浓度 iNOS 或 IDO 不足以下调由 MSCs 刺激增强的淋巴细胞的活性<sup>[29]</sup>, 因此, iNOS 和 IDO 浓度似乎可以作为 MSCs 介导免疫调节能力的开关。综上, MSCs 介导的肿瘤免疫调节中, 可以通过影响 T 细胞、NK 细胞、树突状细胞、Treg 细胞等免

疫细胞来影响肿瘤的生长和转移,但还存在很多疑问,如对于肿瘤微环境中的B淋巴细胞,MSCs是否也会影响其活性?如何影响?据相关报道,MSC可诱导B细胞在G0/G1期发生细胞周期停滞,从而抑制B细胞的增殖和抗体的产生<sup>[30]</sup>,但这方面的研究较少,值得进一步研究。

## 4 PMN 临床应用

肿瘤转移是患者死亡的主要原因,研究PMN最有意义的目的在于制定预防和治疗肿瘤转移的新方法以及开发能检测早期肿瘤转移的工具。外泌体有望成为新的临床预测肿瘤及肿瘤转移的生物标志物。最新研究报道,肿瘤来源的外泌体表面过度表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖1(GPC1),GPC1被发现在多种癌症中过度表达,包括神经胶质瘤、乳腺癌、结直肠癌和胰腺癌等<sup>[31]</sup>,因此,GPC1有可能作为检测这些肿瘤的生物标志物。此外,患者血浆中的含有肿瘤特异性标志物的外泌体浓度可以预测肿瘤转移发生的概率,如胰腺癌患者血浆中含MIF+的外泌体浓度越高,则预示肝转移的发生率越大<sup>[5]</sup>;转移性结直肠癌外泌体中miR-25-3p水平明显高于无转移者<sup>[32]</sup>;还有,可以利用外泌体对转移具有器官特异性这一特点,外泌体可以作为肿瘤药物的运载工具。通过外泌体与药物简单的物理混合或在外泌体分泌之前,先用药物与分泌细胞共培养或者运用生物基因工程等方法将药物导入外泌体,使之随着外泌体靶向至特定病变位置发挥作用<sup>[33-35]</sup>;现在的CT或者PET-CT成像对于直径小于1cm肿瘤诊断并不敏感。因此,开发具有更高分辨率并能够检测PMN中结构的变化(例如组织密度)的成像技术具有广阔的前景;另外,通过开发拮抗患者循环中的TDSFs也可能成为预防和治疗PMN的新思路,如使用名为iVR1的新型肽拮抗剂选择性阻断VEGFR1,结果显示它能完全消除小鼠结直肠癌细胞引起的肝PMN形成和肝转移<sup>[36]</sup>。随着对PMN形成机制的不断突破和影像技术以及血清生物标志物检测技术的不断改善,将可能实现对肿瘤早期转移的诊断和治疗以及对伴有转移高危因素的肿瘤患者进行靶向预防。

综上所述,在外泌体、TDSFs以及BMDCs对PMN的形成之间的关系这方面的研究上虽已经取

得了较大的进展,但其中所涉及的具体机制还未完全阐明,还存在很多问题亟待解决,许多涉及这方面的药物和临床检测工具的开发也处于初级阶段。我们似乎找到了治疗和预防肿瘤转移的新思路,随着对PMN形成的深入研究,将有可能更大程度地阐明肿瘤转移的复杂机制并制定更加有效的临床治疗手段,对减低肿瘤患者的转移率和死亡率,改善肿瘤患者的预后具有重要意义。

## 参考文献:

- [1] Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis[J]. Science, 2011, 331(6024):1559-1564.
- [2] Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche[J]. Nature, 2005, 438(7069):820-827.
- [3] Zhang C, Zhou C, Wu XJ, et al. Human CD133-positive hematopoietic progenitor cells initiate growth and metastasis of colorectal cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(12):2771-2777.
- [4] Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET[J]. Nature medicine, 2012, 18(6):883-891.
- [5] Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. Nature Cell Biology, 2015, 17(6):816-826.
- [6] Fong MY, Zhou W, Liu L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis [J]. Nature Cell Biology, 2015, 17(2):183-194.
- [7] Xu R, Rai A, Chen M, et al. Extracellular vesicles in cancer—implications for future improvements in cancer care [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2018, 15(10):617-638.
- [8] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. Nature, 2015, 527(7578):329-335.
- [9] Liu Y, Gu Y, Han Y, et al. Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils [J]. Cancer Cell, 2016, 30(2):243-256.
- [10] King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2012, 12:421.
- [11] Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, et al. Hypoxia-induced

- lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1):35–44.
- [12] Wong CCL, Gilkes DM, Zhang H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(39):16369–16374.
- [13] Canesin G, Cuevas EP, Santos V, et al. Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) and E47 EMT factor: novel partners in E-cadherin repression and early metastasis colonization [J]. *Oncogene*, 2015, 34(8):951–964.
- [14] Hiratsuka S, Watanabe A, Sakurai Y, et al. The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase[J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(11):1349–1355.
- [15] Sceneay J, Chow MT, Chen A, et al. Primary tumor hypoxia recruits CD11b+/Ly6Cmed/Ly6G+ immune suppressor cells and compromises NK cell cytotoxicity in the premetastatic niche [J]. *Cancer Research*, 2012, 72(16):3906–3911.
- [16] Granot Z, Henke E, Comen EA, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(3):300–314.
- [17] Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(5):302–317.
- [18] Mi Z, Bhattacharya SD, Kim VM, et al. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell-mediated breast cancer metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4):477–487.
- [19] Tan W, Zhang W, Strasner A, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling [J]. *Nature*, 2011, 470(7335):548–553.
- [20] Shi Y, Du L, Lin L, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(1):35–52.
- [21] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162):557–563.
- [22] Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2):257–272.
- [23] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(5):392–401.
- [24] Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XHF, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(7):867–874.
- [25] Djouad F, Bony C, Apparailly F, et al. Earlier onset of syngeneic tumors in the presence of mesenchymal stem cells [J]. *Transplantation*, 2006, 82(8):1060–1066.
- [26] Plumas J, Chaperot L, Richard MJ, et al. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells [J]. *Leukemia*, 2005, 19(9):1597–1604.
- [27] Jiang XX, Zhang YI, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 105(10):4120–4126.
- [28] Patel SA, Meyer JR, Greco SJ, et al. Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells: role of mesenchymal stem cell-derived TGF- $\beta$  [J]. *The Journal of Immunology*, 2010, 184(10):5885–5894.
- [29] Li W, Ren G, Huang Y, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2012, 19(9):1505–1513.
- [30] Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation [J]. *Experimental Hematology*, 2009, 37(5):604–615.
- [31] Li J, Chen Y, Guo X, et al. GPC 1 exosome and its regulatory miRNAs are specific markers for the detection and target therapy of colorectal cancer [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(5):838–847.
- [32] 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 [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):5395.
- [33] Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2016, 6(4):287–296.
- [34] Luan X, Sansanaphongpricha K, Myers I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplateforms for drug delivery[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2017, 38(6):754–763.
- [35] Lener T, Gimona M, Aigner L, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials—an ISEV position paper[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4:30087.
- [36] Cicatiello V, Apicella I, Tudisco L, et al. Powerful anti-tumor and anti-angiogenic activity of a new anti-vascular endothelial growth factor receptor 1 peptide in colorectal cancer models[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12):10563–10576.