

鼻咽癌源性外泌体的研究进展

李 程,熊 伟,刘秋燕,王巧丽

(昆明医科大学第三附属医院,云南省肿瘤医院,云南 昆明 650000)

摘 要:鼻咽癌(NPC)是发生于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,近年来,外泌体在 NPC 形成进程中扮演着重要角色。NPC 细胞释放的外泌体与肿瘤微环境相互作用,这些携带肿瘤生物活性分子的外泌体可以调控 NPC 发生发展的全过程。本文重点介绍 NPC 来源的外泌体参与肿瘤多种生理和病理过程,以及作为诊断疾病及预后的生物标志物和潜在治疗靶标的研究进展。

主题词:鼻咽肿瘤;外泌体

中图分类号:R739.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)06-0481-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B003

Research Progress on Nasopharyngeal Carcinoma-derived Exosomes

LI Cheng, XIONG Wei, LIU Qiu-yan, WANG Qiao-li

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Cancer Hospital, Kunming 650000, China)

Abstract: Recent studies have shown that exosomes may play an important role in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma(NPC). The exosomes released by NPC cells interact with the tumor microenvironment. The bioactive molecules in exosomes can regulate the development of nasopharyngeal carcinoma. This article reviews the roles of NPC-derived exosomes in tumor physiology and pathology; its potential application as biomarkers for diagnosis and prognosis, as well as therapeutic targets for treatment of nasopharyngeal carcinoma.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; exosome

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国常见恶性肿瘤之一,在头颈部恶性肿瘤发病中占首位,恶性程度极高。NPC 发病率有明显的区域性,好发于我国南方各省,主要聚集在广东、广西、湖南等省份^[1]。病因机制复杂,目前确切病因尚不完全清楚。根据流行病学调查显示, NPC 所涉及的病因与环境致癌因素和 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)的潜伏感染以及遗传倾向性密切相关。特别是未分化型 NPC 与 EBV 感染关系最密切^[2]。NPC 是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤,大多数患者在初诊时已处于中晚期,高达 85% 的患者出现区域性颈部淋巴结转移^[3],局部复发和远处转移是 NPC 治疗失败

的主要原因。目前 NPC 发生发展与 NPC 侵袭转移、血管新生、放化疗抵抗等有关的分子机制尚未完全阐明,相关问题仍需进一步研究。

NPC 发生发展过程中与肿瘤微环境、微小 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、DNA(单链 DNA 和双链 DNA)等方面紧密相关。近年来,外泌体(Exosome)在鼻咽癌形成进程中扮演着重要角色。外泌体是细胞外囊泡之一,可由多种细胞类型脱落释放,包括肿瘤细胞、成纤维细胞、免疫细胞和间充质细胞等,是一种由细胞主动向胞外分泌直径为 30~100nm 大小均一的小囊泡体,且广泛分布于生物的各种体液中,如血浆、腹水、胸腔积液和尿液等^[4-5]。外泌体通过携带多种功能性生物活性分子,如蛋白质、RNA(miRNA 和 lncRNA)、DNA(单链 DNA 和双链 DNA)、脂类等影响受体细胞的行为^[6-7]。外泌体在介导细胞间的通讯

基金项目:云南省卫生科技计划项目(2018NS0066);云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS222)

通信作者:熊伟,副主任医师,副教授,博士;昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院放射治疗科,云南省昆明市西山区昆州路 519 号(650000);E-mail: panda_wei_wei@163.com

收稿日期:2019-08-01; **修回日期:**2019-10-23

和信号转导成为重要介质,以协调与其他细胞进行交流并促进其发展,共同维护细胞微环境稳定^[8]。肿瘤细胞分泌的外泌体可影响肿瘤微环境的理化因素,并参与肿瘤生长的进程。

NPC 来源的外泌体 (NPC-derived exosomes, NPC-Exo) 可参与调控肿瘤免疫反应、血管生成、细胞增殖、侵袭、迁移和放化疗抗性等生理和病理活动,是 NPC 形成途径和发生发展的潜在载体,对调控肿瘤和宿主微环境起关键作用。目前, NPC 衍生的外泌体研究备受关注,本文就 NPC 源性外泌体影响 NPC 发生发展过程,以及作为 NPC 诊断和预后的生物标志物的最新研究进展进行综述。

1 NPC-Exo 参与调控 NPC 细胞增殖、迁移和侵袭

肿瘤和基质细胞之间的交互作用创造了肿瘤微环境以促进肿瘤发生^[2]。肿瘤来源的外泌体是细胞之间天然的传递系统,通过介导细胞间交流通讯,改变局部和远处的微环境而刺激肿瘤生长和转移^[9-10]。

NPC 与 EBV 感染密切相关^[11],在 EBV 感染的 NPC 细胞外泌体中可检测到 EBV 产物,这些产物通过干扰宿主信号传导促进 NPC 发病。一方面, NPC 细胞通过释放外泌体调节基质细胞功能,抑制免疫监视,加强肿瘤转移能力。有研究发现 EBV 潜伏膜蛋白 1 (EBV latent membrane protein 1, LMP1) 由 EBV 阳性的 NPC-Exo 分泌,通过内吞作用进入 EBV 阴性的细胞中, LMP1 的摄取影响 EBV 阴性 NPC 细胞的上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 潜力,显著提高了未感染 EBV 细胞的高度转移能力,并影响肿瘤细胞周围的生长环境^[12]。基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 是一种锌依赖性蛋白水解酶,通过诱导 EMT 能够促进肿瘤迁移和侵袭。研究表明低氧外泌体 MMP13 能够增强 NPC 细胞的侵袭性和运动性,明显提高 NPC 细胞的转移潜能^[13]。You 等^[14]报道 NPC 衍生的外泌体富含 HS1 相关蛋白 X-1 (HS1-associated protein X-1, HAX-1),并使用免疫组织化学分析检测出 HAX-1 在外泌体中过表达,促进了 NPC 细胞体外和体内增殖,加速 NPC 肿瘤生长和血管形成。此外, NPC 细胞中外泌体 miR-9 下调导致 C-X-C 趋化因

子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 上调, CXCR4 的过表达在体外和体内促进细胞增殖、迁移和侵袭,导致 NPC 的恶性程度升高^[15]。

另一方面, NPC-Exo 也可负向调控肿瘤发生发展进程。Gu 等^[16]研究表明 NPC 细胞 CNE2 衍生的外泌体富含糖酵解活化剂 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3),它在血管萌芽中起关键作用成为血管生成位点, PFKFB3 表达抑制导致细胞周期停滞、细胞凋亡,且可以减少 NPC 的迁移。

以上研究反映了 NPC-Exo 调控肿瘤细胞侵袭、生长、迁移和增殖等一系列相关活动,通过诱导细胞 EMT 改变和介导转移前优越的微环境形成来促进转移的发生,阻断 NPC-Exo 中结合位点或者控制转移前微环境条件,有可能干预 NPC 发生发展。鉴于如何有效干预 NPC-Exo 信息交流途径, NPC-Exo 具体如何建立适宜的远处转移环境,所涉及的确切机制尚未完全阐明,因此进一步揭示 NPC 致癌转移的潜在分子机制具有重要的临床价值。

2 NPC-Exo 参与介导 NPC 血管新生

病理性血管生成是肿瘤形成的标志,许多文献已经证实微血管密度 (microvessel density, MVD) 是血管生成的重要指标,决定血管生成的程度。肿瘤的发生和扩散依赖于新生血管,它可以提供肿瘤持续生长所需的营养,生长因子和氧气^[17]。研究证明肿瘤细胞积极地利用和释放外泌体作为信息载体,对肿瘤血管生成造成极大影响。NPC 低分化细胞株 CNE2 衍生的外泌体富含 PFKFB3 促进肿瘤血管形成^[16]。Zhuo 等^[18]研究显示转移性 NPC 患者的 MVD 高于非转移性 NPC 患者,且远处转移由血管侵犯引起。因此,肿瘤血管生成与 NPC 的转移密切相关^[19]。在体内实验中,将 NPC-Exo 皮下注射到小鼠体内,染色观察到大量的血管样结构形成,表明 NPC-Exo 具有血管生成活性功能,通过增强血管生成能力而促进 NPC 生长^[14]。在体外实验中,外泌体可通过胞吞作用进入到受体细胞中发挥生物作用。NPC C666-1 细胞衍生的外泌体对人脐静脉血管内皮细胞具有强烈的促血管生成作用,是肿瘤细胞与内皮细胞通讯的关键介质^[19]。上述研究突显了 NPC 细胞

介导释放外泌体为肿瘤血管生成做出巨大贡献。

另有研究表明,NPC-Exo 也可抑制 NPC 肿瘤血管形成。NPC-Exo 中的 miR-23a 高表达与 MVD 增加呈正相关,睾丸特异蛋白 10 (testis-specific protein 10,TSGA10)的表达减少了血管内皮细胞的迁移,提示其是肿瘤血管生成负性调节因子,miR-23a 可通过直接靶向 TSGA10 来调节血管生成^[20]。此外,NPC 细胞的外泌体 miR-9 可通过靶向肝素结合生长因子(midkine,MDK)和调节丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase,PDK)/蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)信号通路抑制血管内皮细胞形成^[21]。

NPC-Exo 可以通过不同途径促进或者抑制肿瘤血管形成,尽管当前抗血管生成疗法在临床应用中取得显著成果,但肿瘤细胞介导的内在的或者获得性的抗血管生成抗性仍然存在,涉及介导抗血管生成抗性的特定分子机制难以确定,治疗抗性的问题亟待解决。进一步探索与 NPC-Exo 相关的血管生成的治疗靶点,有可能为 NPC 患者开辟新的治疗道路。

3 NPC-Exo 双重调节 NPC 细胞免疫应答

肿瘤设法逃离宿主的免疫系统,以创造有利于肿瘤进展的微环境,对免疫细胞的杀伤功能是一种有效的屏障。NPC 一个重要的生物学特性是原发肿瘤中有大量的淋巴细胞浸润,可能是受到肿瘤细胞产生的炎性细胞因子的影响^[2]。近年来,研究发现 NPC-Exo 具有免疫调节的生理功能即免疫监视。Zhou 等^[6]研究揭示 NPC-Exo 对 T 细胞具有独特的免疫调节特性。NPC-Exo 含有肿瘤抗原,可通过抗原呈递细胞递送至细胞毒性 T 淋巴细胞,识别和清除肿瘤细胞,起到免疫杀伤肿瘤的作用。

另一方面 EBV 感染的 NPC 细胞可以分泌含有病毒产物的外泌体,通过调节肿瘤微环境中基质细胞的功能,逃避宿主免疫攻击而助于 NPC 进展^[22]。研究报道 NPC TW03 细胞衍生的外泌体通过改变 T 细胞中细胞外信号调节酶(extracellular signal-regulate kinase,ERK)和信号转导与转录激活因子(signal transducers and activators of transcription,STAT)蛋白的磷酸化诱导调节性 T 细胞产生,这是免疫抑制的主要效应因子,从而抑制 T 细胞增殖和辅助性

T1、辅助性 T17 细胞分化导致 T 细胞功能障碍。这可能与靶向下调丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase 1,MAPK1)和蛋白酪氨酸激酶(janus kinase,JAK)/STAT 信号转导途径有关,最终导致肿瘤免疫逃逸,促进 NPC 发展^[23]。Mrizak 等^[22]研究结果表明 NPC-Exo 能够优先将调节性 T 细胞募集到肿瘤中转化为抑制性,再通过 NPC-Exo 诱导其扩增,增强免疫抑制功能,引起肿瘤的外周耐受,有助于 NPC 的免疫逃逸。

NPC-Exo 在免疫调节系统中是一把双刃剑,保护与攻击肿瘤细胞。现阶段,免疫疗法同时联合放化疗在治疗复发性和转移性头颈部肿瘤中已获得了良好的结果,主要是基于宿主免疫系统功能恢复,抑制肿瘤免疫逃避策略。然而临床上仍然存在对免疫抑制剂治疗耐药的患者,最后导致肿瘤复发甚至患者死亡。探索那些免疫抑制剂失效的不同治疗方案,NPC-Exo 研究或许有光明的前景,有助于理解肿瘤免疫功能的复杂网络。

4 NPC-Exo 参与调控 NPC 细胞放化疗抗性

同期放化疗是 NPC 重要的治疗模式,但仍有部分患者对放化疗敏感性差,放疗抵抗和化疗耐药是导致 NPC 治疗失败的关键因素。

研究表明 NPC-Exo 在 NPC 放疗抵抗和化疗耐药方面都发挥着重要作用。电离辐射主要引起靶细胞的 DNA 和其他结构损伤,而 NPC 细胞 DNA 损伤影响外泌体的组成和分泌速率。EBV 编码的 LMP1 还可通过外泌体与受体细胞交流通讯,诱导产生具有放射抗性的肿瘤细胞^[24]。与未照射的头颈肿瘤细胞相比,受照射细胞对外泌体摄取有时间和浓度依赖性,并且辐射增加了受照射细胞外泌体释放和摄取。头颈部肿瘤细胞衍生的外泌体对电离辐射后细胞断裂的 DNA 双链进行修复,提高受体细胞的存活率^[25]。由放射抗性 NPC 细胞的 miR-20a-5p 通过外泌体转移到邻近的 NPC 细胞中,Rab27B 低表达是 NPC 放射抗性的负性调节因子,通过抑制 Rab27B 靶基因,外泌体 miR-20a-5p 表达促进了邻近 NPC 细胞获得放射抗性^[6]。

外泌体在化疗耐药中占有十分重要的地位。肿

瘤来源的外泌体可作为细胞间耐药信号通讯交流的调制器,它帮助肿瘤细胞将化疗药物包装到外泌体中以保护自身免受细胞毒性药物的侵害,促进化疗耐药的发展,导致肿瘤细胞产生化疗抵抗^[26]。由于同一肿瘤中肿瘤细胞具有异质性,耐药肿瘤细胞通过释放外泌体活性成分至细胞间对药物敏感肿瘤细胞传递抗性而降低化疗疗效^[27]。肿瘤来源的外泌体还可以通过药物流出泵将药物外排到细胞膜外,阻止抗癌药物在细胞内蓄积而赋予肿瘤抗药性^[28]。NPC-Exo 促进成纤维细胞生长,导致促纤维蛋白反应,影响抗肿瘤药物的有效传递,导致化疗耐药发生^[29]。虽然许多研究证明了 NPC-Exo miRNA 可以增强 NPC 化疗抵抗性,但也可产生对化疗敏感的作用。Zhao 等^[30]研究发现外泌体 miR-3188 促进 NPC 细胞对 5-氟尿嘧啶敏感,这可能在 NPC 治疗中起潜在靶点作用^[6]。

NPC-Exo 通过信号传递方式在调节 NPC 放疗抗性和化疗耐药的方面取得重大的突破。经辐射诱导后,外泌体中的活性物质可以被受体细胞吸收,从而发挥各种生物学功能来影响受体细胞的放射敏感性,这种影响可能是不同外泌体由于其协同或相反作用而导致的结果。对于供体细胞的外泌体成分是如何转运到受体细胞中的分子机制研究局限,外泌体主要成分的变化是否能够作为放疗疗效的评估很不明确。由于外泌体是细胞耐药性传递的连接体,从肿瘤中去除耐药外泌体能否提高肿瘤的治疗效果,抑制外泌体的分泌、阻断外泌体关键成分转运过程仍未得到充分阐明。

5 NPC-Exo 影响 NPC 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种表现形式,在正常的生理过程中,将功能障碍细胞有效地去除维持机体动态平衡发展。在疾病中,可以作为抑癌剂去除具有致癌潜力的细胞^[31]。肿瘤发生发展是一个复杂多变的过程,在此过程中,致癌突变基因导致体内稳态的细胞新生和死亡平衡失调,除了丧失正常的增殖限制之外,逃避凋亡促进了肿瘤的发生^[32]。细胞凋亡机制的失调是肿瘤的标志,激活抗凋亡因子或失活促凋亡因子,最终影响肿瘤细胞的存活^[33]。Gu 等^[16]研究证实了鼻咽癌 CNE2 细胞衍生的外泌

体富含 PFKFB3,可通过激活 ERK 和磷酸化 Akt 通路来调节 NPC 细胞凋亡过程。同样,NPC-Exo 也通过携带 HAX-1 促进 NPC 细胞凋亡^[6]。

也有其他研究报道,NPC-Exo 传递 EBV 编码的 RNA (Epstein-Barr virus encoded RNA,EBER),可通过介导胰岛素样生长因子 1 信号传导,抑制细胞凋亡并增强鼻咽癌细胞生长潜能^[6]。类似地,NPC 衍生的外泌体中 HAX-1 的过表达抑制癌细胞凋亡,提高了 NPC 细胞的生存能力^[14]。

尽管 NPC-Exo 引起癌细胞凋亡在肿瘤抑制中起着重要的作用,但它也通过多种机制促进致癌性或肿瘤永生。NPC-Exo 有可能成为宿主对癌细胞死亡反应性的预测因子,在将来有助于肿瘤的诊断、分期和治疗效果,以及成为监测肿瘤进展的目标。但将其应用于临床之前,仍需要克服许多障碍,比如,临床样品中的 NPC-Exo 活性成分的隔离和表征方面缺乏标准化等。

6 NPC-Exo 作为 NPC 诊断和预后的生物标志物

外泌体是肿瘤细胞之间以自分泌或旁分泌进行信息传递的有效方式。NPC-Exo 可以将生物信号从肿瘤本身传递到远处的组织和器官,甚至进入血液循环中遍布全身,从而改变靶细胞的表型和功能^[34]。NPC-Exo 的分子特性反映了原始肿瘤细胞的来源和疾病状态。因此,NPC-Exo 携带含有肿瘤特征的生物标志物和遗传物质可能有助于 NPC 诊断、预后和治疗疗效的监测,最终为患者制定个性化的治疗干预措施。由于外泌体广泛存在于人体组织中,临床检测具有可行性。Bao 等^[20]探讨 NPC 衍生的外泌体中 miR-23a 过表达促进肿瘤血管生成,通过介导抗血管生成因子 TSGA10 来调节肿瘤血管生成,表明外泌体 miR-23a 上调与 NPC 转移相关。因此,在转移前组织中 miR-23a 表达升高也可用于临床预测 NPC 转移发生。同样,研究发现 NPC 衍生的外泌体 miR-9 对血管内皮细胞的抑制作用,是通过介导 MDK 和调节 PDK1/AKT 途径。值得关注的是,外泌体 miR-9 表达水平与 NPC 总体生存率呈正相关,MDK 高表达与 NPC 预后不良呈正相关,这也表明外泌体 miR-9 和 MDK 两者都可作为 NPC 的预后生物标志

物^[21]。研究报道 NPC 衍生的外泌体蛋白含量高(>11 μ g/ml) 与肿瘤淋巴结转移呈正相关, 预示着 NPC 患者的无病生存期较短, NPC 患者中外泌体浓度具有临床意义和预后价值^[2]。

NPC-Exo 携带的生物标志物是一种生物学观察的结果, 也是预测未发生或者即将发生较难观察临床结局的一种可替代工具。选择 NPC-Exo 分子生物标记物应该具备可测量、短期稳定无变化的特征, 并且根据病情的变化以及治疗方案的改变可靠而迅速的变化。在临床实践中将 NPC-Exo 包含的易降解或者易变性的不稳定分子生物标志物进行浓缩和保护将成为重点研究方面, 临床上 NPC-Exo 活性成分微量提取技术和检测技术仍旧不成熟。NPC-Exo 研究潜力巨大, 但是临床应用方面现在仍处于初级阶段。

7 小 结

综上所述, NPC-Exo 在 NPC 发生、发展、侵袭转移、细胞免疫、耐药、凋亡等各个方面都起到重要的调控作用。NPC-Exo 向肿瘤微环境传递信号, 干扰外泌体介导的蛋白质或基因表达导致受体细胞功能的重新编程, 因而影响 NPC 发展进程, 但详细分子机制仍需要更深入的探索与研究。其次, NPC-Exo 作为临床应用的生物标志物, 仍需要进行大量生物样本验证实验。

参考文献:

- [1] Xing H, Chen X, Sun H, et al. Association of regenerating gene 1a single-nucleotide polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma susceptibility in southern chinese population [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019 Sep 20. [Epub ahead of print]
- [2] Huang SCM, Tsao SW, Tsang CM. Interplay of viral infection, host cell factors and tumor microenvironment in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4): pii: E106.
- [3] Du YY, Luo DH, Sun XS, et al. Combining pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA level and cervical node necrosis improves prognostic stratification in patients with nasopharyngeal carcinoma: a cohort study [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 6841–6852.
- [4] Koritzinsky EH, Street JM, Star RA, et al. Quantification of exosomes [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(7): 1587–1590.
- [5] Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes [J]. *Cells*, 2019, 8(4). pii: E307.
- [6] Zhou Y, Xia L, Lin J, et al. Exosomes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(5): 767–777.
- [7] Nalamolu KR, Venkatesh I, Mohandass A, et al. Exosomes treatment mitigates ischemic brain damage but does not improve post-stroke neurological outcome [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6): 1280–1291.
- [8] Jabbari N, Karimipour M, Khaksar M, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: insights into bystander effects of exosomes after irradiation [J]. *Lasers Med Sci*, 2019 Sep 16. [Epub ahead of print]
- [9] Ingenito F, Roscigno G, Affinito A, et al. The role of exomirnas in cancer: a focus on therapeutic and diagnostic applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19).
- [10] Lobb RJ, Lima LG, Moller A. Exosomes: Key mediators of metastasis and pre-metastatic niche formation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 67: 3–10.
- [11] Lin W, Yip YL, Jia L, et al. Establishment and characterization of new tumor xenografts and cancer cell lines from EBV-positive nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4663.
- [12] Zuo L, Xie Y, Tang J, et al. Targeting exosomal EBV-LMP1 transfer and miR-203 expression via the NF-kappaB pathway: the therapeutic role of aspirin in NPC [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 175–184.
- [13] Shan Y, You B, Shi S, et al. Hypoxia-induced matrix metalloproteinase-13 expression in exosomes from nasopharyngeal carcinoma enhances metastases [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 382.
- [14] You B, Cao X, Shao X, et al. Clinical and biological significance of HAX-1 overexpression in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12505–12524.
- [15] Lu J, Luo H, Liu X, et al. miR-9 targets CXCR4 and functions as a potential tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(3): 554–563.
- [16] Gu M, Li L, Zhang Z, et al. PFKFB3 promotes proliferation, migration and angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18): 3887–3896.
- [17] Hsieh HL, Tsai MM. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(9): 686–704.
- [18] Zhou X, Chang A, Huang C, et al. Expression and clinical significance of microvessel density and its association with TWIST in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Clin Exp*

- Med, 2015, 8(1): 1265–1270.
- [19] Chan YK, Zhang H, Liu P, et al. Proteomic analysis of exosomes from nasopharyngeal carcinoma cell identifies intercellular transfer of angiogenic proteins [J]. Int J Cancer, 2015, 137(8): 1830–1841.
- [20] Bao L, You B, Shi S, et al. Metastasis-associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes mediates angiogenesis by repressing a novel target gene TSGA10 [J]. Oncogene, 2018, 37(21): 2873–2889.
- [21] Lu J, Liu QH, Wang F, et al. Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/AKT pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 147.
- [22] Mrizak D, Martin N, Barjon C, et al. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(1): 363.
- [23] Jain A, Chia WK, Toh HC. Immunotherapy for nasopharyngeal cancer—a review [J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(2): 22.
- [24] Zhang Z, Yu X, Zhou Z, et al. LMP1-positive extracellular vesicles promote radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells through P38 MAPK signaling [J]. Cancer Med, 2019, 8(13): 6082–6094.
- [25] Ni J, Bucci J, Malouf D, et al. Exosomes in cancer radioresistance [J]. Front Oncol, 2019, 9: 869.
- [26] Jia Y, Chen Y, Wang Q, et al. Exosome: emerging biomarker in breast cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41717–41733.
- [27] Zhang X, Zhou C. The function of tumor-derived exosomes [J]. J Buon, 2019, 24(3): 897–904.
- [28] Bach DH, Hong JY, Park HJ, et al. The role of exosomes and miRNAs in drug-resistance of cancer cells [J]. Int J Cancer, 2017, 141(2): 220–230.
- [29] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. Nature Med, 2013, 19(11): 1423–1437.
- [30] Zhao M, Luo R, Liu Y, et al. miR-3188 regulates nasopharyngeal carcinoma proliferation and chemosensitivity through a FOXO1-modulated positive feedback loop with mTOR-p-PI3K/AKT-c-JUN [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11309.
- [31] Gregory CD, Paterson M. An apoptosis-driven ‘onco-regenerative niche’: roles of tumour-associated macrophages and extracellular vesicles [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1737): pii: 20170003.
- [32] Lynch C, Panagopoulou M, Gregory CD. Extracellular vesicles arising from apoptotic cells in tumors: roles in cancer pathogenesis and potential clinical applications [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1174.
- [33] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. Aging (Albany NY), 2016, 8(4): 603–619.
- [34] Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression [J]. Adv Clin Chem, 2016, 74: 103–141.