

外泌体与肿瘤转移相关性研究进展

梁煜, 顾松

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200120)

摘要: 外泌体是一种含有核酸、蛋白质等生物大分子的细胞外囊泡, 可由多种细胞分泌。肿瘤分泌的外泌体可通过促进肿瘤细胞迁移、促进肿瘤血管生成、增加血管通透性、参与形成免疫抑制的微环境、协助肿瘤免疫逃逸、影响细胞代谢、参与建立转移前微环境等方式促进肿瘤转移。

关键词: 外泌体; 肿瘤转移; 血管生成; 免疫逃逸; 转移前微环境

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)12-1080-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.12.B013

Research Progress of the Correlation between Exosomes and Metastasis of Tumors

LIANG Yu, GU Song

(Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

Abstract: Exosomes are extracellular vesicles containing nucleic acid, protein and other biological macromolecules, which can be secreted by a variety of cells. Tumor derived exosomes can promote tumor metastasis by increasing tumor cell aggressiveness, facilitating tumor angiogenesis, elevating vascular permeability, participating in the formation of immunosuppressive microenvironment, assisting tumor immune escape, involving in the establishment of pre-metastatic niches.

Subject words: exosomes; tumor metastasis; angiogenesis; immune escape; pre-metastatic niches

转移是恶性肿瘤发展的一个关键阶段, 是肿瘤治疗的重要挑战, 也是恶性肿瘤致死的最主要原因。极强的增殖能力和侵袭力是恶性肿瘤重要的生物学特征, “增殖失控”是恶性肿瘤形成和转移的关键。恶性肿瘤细胞能分泌一些物质侵蚀组织“基底膜”等机体免疫屏障, 恶性肿瘤细胞从原发灶脱落侵蚀突破基底膜, 进入组织血管及淋巴管, 称为循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs), CTCs在体内循环中逃避免疫监视, 当到达远处靶向组织时, 从循环中渗出进入靶向组织, 在合适微环境下, 迅速增殖形成转移灶。肿瘤转移过程由多种因素参与, 近年来, 实验表明肿瘤起源的外泌体在肿瘤转移过程中发挥着重要作用。外泌体是细胞间通讯重要的信息

载体, 在肿瘤细胞和近距离或远距离正常细胞及其他异常细胞间传递分子和遗传信息。本文从肿瘤起源的外泌体消除细胞间紧密连接促进肿瘤细胞迁移和血管通透性增加、携带血管生成因子促进血管生成、抑制免疫细胞活性诱导肿瘤细胞免疫逃逸、阻碍线粒体氧化代谢等调整肿瘤细胞代谢、诱导肿瘤生长微环境所需物质的分泌以建立转移前微环境及靶器官定向转移等方面综述了外泌体在肿瘤转移过程中的作用。有助于探究新的靶向抑制肿瘤转移的临床治疗策略, 降低肿瘤致死率。

1 外泌体概述

外泌体^[1-2](exosomes)是一种细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs), 多囊泡小体是一种细胞内晚期内质体^[3], 携带许多“腔内小囊泡”, 一部分多囊泡小体在溶酶体中降解, 而另一部分多囊泡小体则与

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]544号); 上海市科学技术委员会医学引导(17441903200)

通信作者: 顾松, 副主任医师, 博士; 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海市浦东新区东方路 1678 号(200127); E-mail: gusong@shsmu.edu.cn

收稿日期: 2020-06-22; **修回日期:** 2020-07-22

细胞膜融合,将“腔内小囊泡”释放到胞外。在释放的小囊泡中,直径约为40~100nm、密度介于1.10~1.18g/ml的小囊泡称为外泌体。外泌体在20世纪80年代中期首次被约翰斯顿小组发现^[4],在研究成熟的哺乳动物网织红细胞时,他们发现一些多囊泡小体选择性的释放转铁蛋白受体和其他一些构成生物膜的相关组分,将其称之为外泌体。外泌体可存在于血液、尿液、腹水、脑脊液等体液中^[5],其携带miRNAs、mRNAs、蛋白质、脂质和其他代谢物组份,其成分也因源细胞的功能状态不同而各异。当外泌体被其他细胞吸收时,这些物质被转移并影响受体细胞的表型。因此,外泌体被认为是细胞—细胞通讯的重要介质。肿瘤细胞分泌的外泌体,称Tumor-derived exosomes(TDEs)。TDEs通过其所包含生物大分子在肿瘤细胞与正常细胞间传递信息,在肿瘤细胞转移中发挥重要作用^[1,6]。

2 TDEs 参与肿瘤细胞迁移

TDEs可调控细胞极性,调节细胞定向运动。Sung等^[7]研究表明纤维肉瘤细胞分泌的外泌体含有纤维结合蛋白,它与细胞整合素受体结合,促进整合素的聚集,并在前缘形成强粘附,促进细胞迁移。另外,TDEs可以调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)促进细胞侵袭和转移。如大鼠胰腺癌细胞系(ASML)CD151/TSPAN8阳性的外泌体招募整合素和蛋白酶,降解胶原和纤维连接蛋白来修饰ECM,同时打开紧密的连接,增强肿瘤细胞的灌注^[8]。此外,高度恶性肿瘤细胞的TDEs与低度恶性肿瘤细胞相比表现出更强的迁移行为和转移能力。如乳腺癌细胞分泌TDEs有助于癌细胞通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)外渗。这些来自脑转移癌细胞的TDEs将miR-181c转移到BBB的内皮细胞中,导致细胞—细胞连接的破坏,从而破坏BBB促进脑转移^[9]。

3 TDEs 诱导上皮间质转化

上皮—间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞失去上皮特征而获得间质特征的过程,是肿瘤转移的一个主要原因^[10]。钙黏蛋白

是建立细胞间相互连接的重要的粘附分子,细胞类型不同,表达的钙黏蛋白也不尽相同。如上皮细胞表达E-钙黏蛋白(E-Cadherin),间质细胞表达N-钙黏蛋白(N-Cadherin)、钙黏蛋白-11(Cadherin-11)、R-钙黏蛋白(R-Cadherin),内皮细胞表达VE-钙黏蛋白(VE-Cadherin)^[11]。TDEs通过传递生物活性分子(如致癌性microRNA、lncRNAs、EMT相关蛋白及其他物质)介导受体细胞钙黏蛋白表达失调,E-钙黏蛋白减少,细胞极性减弱,N-钙黏蛋白增加。随着钙黏蛋白表达失调,上皮细胞从形态上转变为间质细胞表型,并获得更强的迁移能力和侵袭能力,这一过程也被称为“钙黏蛋白转换”^[12]。Pan等^[13]发现胃癌细胞分泌的TDEs含锌指蛋白反义链-1(zinc finger anti-sense-1, ZFAS-1),将sh-ZFAS1基因敲除后,上皮标志物E-钙黏蛋白表达上调,间质标记物N-钙黏蛋白表达下调,包括Slug、Snail、Twist及ZEB1在内的EMT转录因子表达显著降低。表明ZFAS1耗竭可抑制细胞EMT,从而抑制了胃癌细胞的迁移,另外,过表达ZFAS-1的胃癌细胞,转移因子及转移蛋白上调,而E-钙黏蛋白表达下调而导致胃癌细胞增殖和转移能力增强。同时实验证实^[14],p85a基因缺陷如纤维母细胞的TDEs也更强地诱导乳腺癌上皮细胞EMT及细胞骨架重塑,促进乳腺癌转移^[15]。

4 TDEs 提高血管通透性

血管内皮为体液、生物大分子、细胞提供物理屏障^[16]。内皮细胞通过紧密连接维持血管传输功能,肿瘤细胞分泌的可溶性因子和外泌体可损伤内皮细胞连接,这反过来导致血管通透性增加。研究表明^[17]乳腺癌TDEs中的miRs可增加血管通透性增加,miR-939在乳腺癌患者中高表达,并通过TDEs转移至细胞外,导致血管内皮细胞-钙黏蛋白下调,增加体外血管通透性^[17-18]。Zeng等^[19]也发现miR-25-3p是一种促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)转移的miRNA,而miR-25-3p可通过CRC细胞分泌的TDEs转移到内皮细胞。miR-25-3p通过靶向Kruppel样因子-2(Kruppel-like factor 2, KLF2)和Kruppel样因子-4(Kruppel-like factor 4, KLF4)下调血管内皮细胞VEGFR2、紧密连接蛋白ZO-1、密闭素和紧密蛋白Claudin5的表达,从而提高血管通透性。肺癌细胞

胞在缺氧条件下产生的 TDEs 增加, 而肺癌细胞质 miR-23a 在缺氧条件下表达也显著上调。miR-23a 可以抑制内皮细胞 ZO-1, 从而增加血管通透性和癌细胞经内皮细胞的转移^[20]。同时, miR-23a 还可抑制靶向脯氨酰羟化酶 1 (prolyl hydroxylase, PHD1) 和 PHD2, 导致缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在内皮细胞中积聚促进血管重建。

5 TDE 促进肿瘤血管生成

TDEs 是重要的诱导血管生成的机制之一^[21]。TDEs 携带大量血管生成刺激因子, 包括 VEGF/VEGFR、纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性纤维母细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转移生长因子- β (TGF- β) 以及白细胞介素-8 (IL-8)^[1]。实验表明^[22] TDEs 是新生血管形成的有效诱导剂。内皮细胞起源的外泌体含有高水平的 Dll-4 (delta-like-4) 蛋白, 激活邻近微血管内皮细胞的 Notch 通路, 从而诱导毛细血管出芽, 萌出新生血管。同时, 包括胶质母细胞瘤、胰腺癌和鼻咽癌在内的多种肿瘤细胞系或基质来源的外泌体, 在体内外都是有效的血管生成的诱导物。对胶质母细胞瘤体外研究显示, 胶质母细胞瘤来源的外泌体含有高水平的 miR-221、蛋白多糖、甘聚糖-1 和粘结合蛋白多糖-4, 它们通过促进内皮细胞和小管的增殖和形成来促进肿瘤血管重建。

6 参与调节肿瘤免疫

TDEs 可通过免疫细胞传递耐受信号、抑制免疫细胞的增殖等直接抑制免疫细胞杀伤作用或诱导 CD8⁺T 细胞的凋亡、抑制 NK 细胞的活性、调节免疫相关细胞因子的表达等间接途径为肿瘤细胞在体内生长创造免疫抑制微环境, 实现肿瘤免疫逃逸, 促进肿瘤细胞远处转移^[23-24]。

6.1 TDEs 抑制 NK 细胞活性

NKG2D 是 NK 细胞表面刺激性受体, 它与 MHC I 类高多态性相关链 A/B (MICA/B) 和特定长度 16 结合蛋白 (unique long 16 binding proteins,

ULBP1-6) 等配体相互作用。实验表明在恶性黑色素瘤、白血病、肝癌等肿瘤中, TDEs 内包含 MICA 可通过竞争性抑制 NK 细胞表面 NKG2D 信号而抑制 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[25-26]。

6.2 TDEs 介导 T 细胞参与免疫逃逸

研究表明^[27-28] TDEs 能够抑制 T 细胞免疫功能。TDEs 能下调 T 细胞 CD3、JAK3 的表达, 并通过 Fas/FasL 信号通路介导细胞凋亡^[29-30]。小鼠皮下黑色素瘤细胞的 TDEs 含有 MHC II, 其能特异性地抑制免疫系统的抗肿瘤作用^[30]。研究证实^[31] 鼻咽癌的 TDEs 内含有 miRNA, 其下调 MAPK/JAK/STAT 反应通路, 使得 T 细胞增殖、分化及细胞因子分泌障碍, 抑制 T 细胞免疫。免疫逃逸机制的存在, 减弱了发生转移的障碍。

6.3 外泌体在肿瘤免疫方面是把双刃剑

TDEs 除了参与免疫逃逸、抑制免疫反应, 还能增强抗肿瘤作用。过表达 IL-12 的肾癌细胞 TDEs 可以促进 T 细胞的增殖, 并有效的激活抗原特异性细胞毒性 T 细胞 (CTL) 和增加干扰素 α (IFN- α) 的释放, 使 CTL 具备更强的细胞毒作用, 肿瘤杀伤作用增强。

7 TDEs 影响细胞能量代谢促进肿瘤转移

肿瘤细胞从原发灶脱落、血管侵犯、经血管及淋巴管转移, 最终建立远处集落的过程中, 局部微环境中营养物质组分及量的变化影响肿瘤细胞代谢。Zhao 等^[32] 研究表明, TDEs 可以通过阻碍线粒体氧化代谢以及通过外泌体内容物提供新的营养物质来重新调整肿瘤细胞的代谢。在前列腺癌、肾细胞癌、胰腺癌和胶质母细胞瘤等肿瘤中, TDEs 诱导的细胞代谢失调机制已被证实。同样地, 代谢组学技术也证明, TDEs 传递氨基酸、脂质和三羧酸循环的中间产物^[33], 这些中间产物被肿瘤细胞广泛用于中心碳代谢及促进肿瘤生长和转移^[34-35]。

8 转移前微环境形成和靶器官转移

研究表明肿瘤在转移之前, 首先可通过 TDEs 等诱导靶向转移器官或组织形成适宜转移的肿瘤细

胞定植、生长的支持性微环境,称为“转移前微环境”(pre-metastatic niches, PMNs)^[36],这也说明肿瘤转移并不是随机过程,而是具有目的性和靶向性的。如肿瘤细胞产生的 TDEs 诱导表达 VEGFR-1 的骨髓来源树突状细胞 (bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs) 迁移到存在特定转移前微环境的器官,先于肿瘤细胞到达特定器官的 BMDCs 形成细胞簇,在纤维连接蛋白、极迟抗原-4(very late antigen-4, VLA-4)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein-9, MMP-9) 等参与下形成了有利于肿瘤细胞转移的微环境^[37],随后研究也表明多种 BMDC 细胞系,以及其他器官驻留细胞系均参与转移前微环境形成,另外,大量的趋化因子、细胞因子和生长因子也与特定的转移前微环境形成相关^[38-39]。

肿瘤转移存在特定的器官倾向,称之为肿瘤转移的亲器官性。尽管 120 多年前,Stephen Paget 首次提出了器官靶向性的概念^[40],但转移的机制仍不清楚。近年来研究显示 TDEs 表达的整合素家族如 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 4$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 3$ 以及细胞外基质分子(如层粘连蛋白和纤维连接蛋白)与靶器官中的特定细胞类型密切相关,由此决定了肿瘤器官靶向转移。Hood 等^[41]报道黑色素瘤 TDEs 可以通过淋巴管转移到前哨淋巴结。这些外泌体通过激活和调节 ECM 沉积和血管增殖的分子信号,为黑色素瘤转移准备淋巴结。胰腺癌 TDEs 中 miRNAs 水平升高,如 miR-494 和 miR-542-3p,它们下调钙黏蛋白-17,从而增加蛋白酶、黏附分子和其他蛋白质在肺或淋巴结为肿瘤细胞定植提供转移前微环境^[42-43]。

大量实验证明,外泌体是细胞间通讯的重要介质。细胞通过调节自身或其他细胞生物学功能而改变外泌体内的生物大分子。由于来源于宿主细胞,因此外泌体内含有大量的宿主细胞信息。与此同时,越来越多的研究也表明外泌体在肿瘤形成、增殖、转移等方面发挥着重要作用^[44]。另外,外泌体包含大量肿瘤细胞产生的 RNA、蛋白质等生物大分子,也使得其在以研发、肿瘤生物标志物、治疗靶点、判断预后等发面有着的巨大潜力。Pan 等^[45]研究发现卵巢上皮癌患者外泌体中 miR-200b 浓度显著增加,是正常女性的 5 倍,而且与常规肿瘤标志物 CA125 相比,miR-200b 的诊断灵敏度最高(64%)、特异性最高(86%),miR-200b 与 CA125 浓度有相关性,因此

临床上,卵巢上皮癌患者外泌体可作为卵巢上皮癌预后判断的重要生物标志物。化疗是治疗晚期肺癌的重要方法,然而,非靶向性驱动基因突变的进展期肺癌患者对传统化疗的反应较差。因此,寻找新的治疗方法很有必要。因外泌体具有分布广、免疫原性弱且毒性小、无致突变性、可透过血脑屏障等优点,可在外泌体生成过程中或在体外分离后,将遗传物质载入外泌体中,通过肌肉、静脉和腹腔给药^[46]。一项肿瘤免疫治疗的 I 期临床研究评估了携带肿瘤相关抗原 MAGE-A3 (melanoma-associated antigens family-A3)、MAGE-A4、MAGE-A10 和 MAGE-3DPO4 肽的同源树突状细胞来源的外泌体(dendritic-cell-derived exosomes, DEX) 在 NSCLC 患者中应用的可行性、安全性和有效性^[47]。结果显示对患者所有外泌体制剂耐受性良好,部分患者实现长期(>4 个月)稳定存在,机体表现为 NK 细胞裂解作用及 T 细胞对 MAGE 蛋白应答增强,因此实现抗肿瘤作用。另一项 II 期临床研究也证实在进展期 NSCLC 患者中,树突状细胞来源的外泌体可增强 NK 细胞抗肿瘤免疫作用^[48-49]。然而,在临床应用上仍面临对外泌体认识不足,提取分离困难等诸多挑战,但也为科学研究提供了方向,以探索肿瘤诊断治疗的新的思路。

参考文献:

- [1] Steinbichler TB, Dudas J, Riechelmann H, et al. The role of exosomes in cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 170-181.
- [2] Zamanian M, Fraser LM, Agbedanu PN, et al. Release of small RNA-containing exosome-like vesicles from the human filarial parasite *brugia malayi* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(9): e0004069.
- [3] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(4): 431-437.
- [4] Chen WM, Lu HT. Research progress on the mechanism of exosomes in tumor metastasis [J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(18): 111-114. [陈伟明, 鹿洪亭. 外泌体在肿瘤转移过程中作用机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59(18): 111-114.]
- [5] Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [6] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, et al. Exosome-mediated

- metastasis;communication from a distance [J]. *Dev Cell*, 2019,49(3):347–360.
- [7] Sung BH,Ketova T,Hoshino D,et al. Directional cell movement through tissues is controlled by exosome secretion[J]. *Nat Commun*,2015,6:7164.
- [8] Gutschner T,Hammerle M,Eissmann M,et al. The non-coding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2013,73(3):1180–1189.
- [9] 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.
- [10] Pastushenko I,Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019,29(3):212–226.
- [11] Whiteside TL. The role of tumor-derived exosomes in epithelial mesenchymal transition (EMT)[J]. *Transl Cancer Res*,2017,6(Suppl 1):S90–S92.
- [12] Wang B,Tan Z,Guan F. Tumor-derived exosomes mediate the instability of cadherins and promote tumor progression [J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(15):3652.
- [13] Pan L,Liang W,Fu M,et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2017,143(6):991–1004.
- [14] Chen Y,Zeng C,Zhan Y,et al. Aberrant low expression of p85alpha in stromal fibroblasts promotes breast cancer cell metastasis through exosome-mediated paracrine Wnt10b[J]. *Oncogene*,2017,36(33):4692–4705.
- [15] Jeppesen DK,Nawrocki A,Jensen SG,et al. Quantitative proteomics of fractionated membrane and lumen exosome proteins from isogenic metastatic and nonmetastatic bladder cancer cells reveal differential expression of EMT factors[J]. *Proteomics*,2014,14(6):699–712.
- [16] Garcia-Roman J,Zentella-Dehesa A. Vascular permeability changes involved in tumor metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2013,335(2):259–269.
- [17] Peinado H,Zhang H,Matei IR,et al. Pre-metastatic niches:organ-specific homes for metastases [J]. *Nat Rev Cancer*,2017,17(5):302–317.
- [18] Monypenny J,Milewicz H,Flores-Borja F,et al. ALIX regulates tumor-mediated immunosuppression by controlling EGFR activity and PD-L1 presentation [J]. *Cell Rep*, 2018,24(3):630–641.
- [19] 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]. *Nat Commun*,2018,9(1):5395.
- [20] Hsu YL,Hung JY,Chang WA,et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1 [J]. *Oncogene*,2017,36(34):4929–4942.
- [21] You Y,Shan Y,Chen J,et al. Matrix metalloproteinase 13-containing exosomes promote nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Cancer Sci*,2015,106(12):1669–1677.
- [22] Miller IV,Grunewald TG. Tumour-derived exosomes:Tiny envelopes for big stories[J]. *Biol Cell*,2015,107(9):287–305.
- [23] Liu Y,Gu Y,Cao X. The exosomes in tumor immunity[J]. *Oncoimmunology*,2015,4(9):e1027472.
- [24] Clayton A,Mitchell JP,Court J,et al. Human tumor-derived exosomes down-modulate NKG2D expression [J]. *J Immunol*,2008,180(11):7249–7258.
- [25] Chen TT,Yu SR,Cao HX,et al. Research Progress on the role of exosomes in tumor invasion and metastasis [J]. *Shandong Medical Journal*,2016,56 (23):106–108.[陈婷婷,于韶荣,曹海霞,等. 外泌体在肿瘤侵袭转移中的促进作用研究进展 [J]. *山东医药*,2016,56(23):106–108.]
- [26] Lundholm M,Schroder M,Nagaeva O,et al. Prostate tumor-derived exosomes down-regulate NKG2D expression on natural killer cells and CD8+ T cells:mechanism of immune evasion[J]. *PLoS One*,2014,9(9):e108925.
- [27] Stenqvist AC,Nagaeva O,Baranov V,et al. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells,suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus[J]. *J Immunol*,2013,191(11):5515–5523.
- [28] Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes)[J]. *Biochem Soc Trans*,2013,41(1):245–251.
- [29] Soderberg A,Barral AM,Soderstrom 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.
- [30] Yang C,Kim SH,Bianco NR,et al. Tumor-derived exosomes confer antigen-specific immunosuppression in a murine delayed-type hypersensitivity model[J]. *PLoS One*, 2011,6(8):e22517.
- [31] Ye SB,Li ZL,Luo DH,et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human na-

- sopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14):5439–5452.
- [32] Zhao H, Yang L, Baddour J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism[J]. *Elife*, 2016, 5:e10250.
- [33] Zhao H, Achreja A, Iessi E, et al. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(1):64–77.
- [34] Payen VL, Porporato PE, Baselet B, et al. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(7):1333–1348.
- [35] De Preter G, Neveu MA, Danhier P, et al. Inhibition of the pentose phosphate pathway by dichloroacetate unravels a missing link between aerobic glycolysis and cancer cell proliferation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):2910–2920.
- [36] Zou W, Zhang TT, Cao YZ, et al. Research progress of mechanism of pre-metastatic niches formation[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2018, 34(10):1348–1352.[邹伟, 张婷婷, 曹玉珠, 等. 肿瘤转移前微环境形成机制的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(10):1348–1352.]
- [37] 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.
- [38] Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(2):139–146.
- [39] Sceneay J, Smyth MJ, Moller A. The pre-metastatic niche: finding common ground [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3–4):449–464.
- [40] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578):329–335.
- [41] Hood JL, San RS, Wickline SA. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11):3792–3801.
- [42] Ostenfeld MS, Jeppesen DK, Laurberg JR, et al. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20):5758–5771.
- [43] Zomer A, Maynard C, Verweij FJ, et al. In Vivo imaging reveals extracellular vesicle-mediated phenocopying of metastatic behavior[J]. *Cell*, 2015, 161(5):1046–1057.
- [44] Rajagopal C, Harikumar KB. The Origin and Functions of Exosomes in Cancer[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:66.
- [45] Pan C, Stevic I, Muller V, et al. Exosomal microRNAs as tumor markers in epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(11):1935–1948.
- [46] 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.
- [47] Morse MA, Garst J, Osada T, et al. A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2005, 3(1):9.
- [48] Besse B, Charrier M, Lapierre V, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4):e1071008.
- [49] Masaoutis C, Mihailidou C, Tsurouflis G, et al. Exosomes in lung cancer diagnosis and treatment. From the translating research into future clinical practice [J]. *Biochimie*, 2018, 151:27–36.