

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.010
文章编号: 1005-8982 (2021) 16-0053-06

综述

外泌体在肿瘤诊疗中的研究进展

管明秀¹, 张文成², 李铮¹, 刘乃波¹, 委奥运¹, 张霞³

(天津医科大学宝坻临床学院 1. 检验科, 2. 肿瘤科, 3. 心内科, 天津 301800)

摘要: 外泌体是一种由活细胞分泌的, 直径为30~150 nm的具有双层膜结构的生物活性囊泡。其携带了分泌细胞包含的生物活性物质, 如核酸、蛋白质和脂类等。外泌体不仅能介导细胞间的物质交换、信号传导和信息交流, 而且在人体各种生理病理过程中发挥着重要作用。肿瘤来源的外泌体是调控肿瘤发生、发展、侵袭转移和免疫逃逸的重要机制。在提倡个体化诊疗的精准医疗时代, 对肿瘤外泌体的研究和分析对于肿瘤的早期诊断、治疗及预后评价有着重要意义。该文就外泌体在肿瘤发生发展及个体化诊疗方面的应用进展进行综述。

关键词: 肿瘤; 外泌体; 诊断; 治疗结果

中图分类号: R730.4; R730.5

文献标识码: A

Research progress of exosomes in the diagnosis and treatment of tumor

Ming-xiu Guan¹, Wen-cheng Zhang², Zheng Li¹, Nai-bo Liu¹, Ao-yun Wei¹, Xia Zhang³

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Oncology, 3. Department of Cardiology, Baodi College of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China)

Abstract: Exosome is a kind of bioactive vesicle with bilayer membrane structure and a diameter of about 30 to 150 nm secreted by living cells. It carries the bioactive substances contained in secretory cells, such as nucleic acids, proteins and lipids. Exosomes not only mediate material exchange, signal transduction and information exchange between cells, but also play an important role in various physiological and pathological processes of human body. Tumor-derived exosomes are critically implicated in tumor development, invasion and metastasis, and immune escape. In the era of precision medicine calling for individualized diagnosis and treatment, the research and analysis of tumor-derived exosomes is of great significance for the early diagnosis, treatment and prognosis evaluation of tumors. This article reviews the application of exosomes in tumor development and individualized diagnosis and treatment.

Keywords: exosome; tumor; diagnosis; treatment

外泌体最初是JOHNSTONE等^[1]于1987年在绵羊网织红细胞中分离出的囊泡, 这种囊泡具有网织红细胞胞膜特征, 当时只认为它是红细胞成熟的“废弃物”。随着对囊泡的深入研究, 已经证实了该囊泡是细胞通过胞吐形式分泌的胞外囊膜, 它是起源于细胞内吞系统中的多囊泡内体, 通过出芽、

内陷、多泡体形成和分泌4个过程形成的一种具有双层磷脂膜结构的小泡, 形态呈球形、扁形或杯状小体, 直径为30~150 nm^[2-3]。

近年来研究发现, 外泌体在人体体液中都有分布, 包括血液、尿液、唾液、胸腹水、脑脊液、胆汁、乳汁、泪液及精液等, 不同组织来源的外泌

收稿日期: 2021-02-20

[通信作者] 张霞, E-mail: xiusong2007@126.com; Tel: 13920871899

体携带的核酸、蛋白质和脂质也不尽相同^[4-7]。外泌体通过携带的核酸、蛋白质和脂质等成分在细胞间传递信息并发挥作用^[8-10]，外泌体的来源不同，其对疾病的发生、发展的影响也不同^[11]。

肿瘤是一组严重威胁人类生命和健康的疾病。由于肿瘤发病机制复杂，早期诊断困难，病程进展快。多项研究证实，外泌体在肿瘤发生及发展、侵袭转移和免疫逃逸过程中起着很重要的作用^[12-13]。它不仅可以作为肿瘤诊断的生物标志物，还可以作为肿瘤治疗的靶点^[7]。本文总结了外泌体作为肿瘤生物标志物以及治疗靶点的研究现状和进展。

1 外泌体在乳腺癌中的研究进展

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，也是女性死于恶性肿瘤的第二大原因^[14]。中国女性乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势，而且趋于年轻化^[15]。乳腺癌的早期诊断和早期治疗可以有效地控制乳腺癌恶化，提高患者的生存率，改善预后。ZOU 等^[16]研究发现微 RNA (microRNA, miRNA) 在乳腺癌发生、发展中均有特异性表达，LI 等^[17]研究证实了人乳腺癌外泌体高度分泌 miR-1246，较比正常乳腺癌组织明显升高。且转移性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞分泌的外泌体中 miR-1246 的表达量较非转移性乳腺癌细胞也有显著升高。吴瑛等^[18]研究也证实了外周血中 miR-1246 检测有助于乳腺癌的早期诊断，可以作为乳腺癌的生物标志物，为乳腺癌的个体化检测和靶向治疗提供了新方向。MOON 等^[19]等研究证实乳腺癌外泌体能分泌特异性的蛋白纤维连接蛋白，该蛋白也可以作为早期诊断乳腺癌的循环标志物。

三阴性乳腺癌 (TNBC) 恶性程度很高，以侵袭性的临床表现为特征，TNBC 较其他类型乳腺癌更具侵袭力，其生存率较差^[20]。TNBC 从乳腺癌的传统治疗方法中获益有限，预后差。OHNO 等^[21]研究发现外泌体介导的抑癌基因 *Let-7a* 可以传输到表达表皮生长因子受体的乳腺癌细胞中，通过作用于 *MYC* 基因 3' UTR 区使该基因沉默，从而抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭。该研究为 TNBC 的治疗提供了新的思路。王冰等^[22]研究发现 TNBC 的 MDA-MB-231 耐药细胞外泌体中表达蛋白

CD9、蛋白 CD63 和蛋白 TSG101 可以提高敏感细胞的耐药指数，该项研究为 TNBC 的耐药机制提供了治疗对策。

2 外泌体在肝癌中的研究进展

肝癌是病死率较高的恶性肿瘤，全球每年新发病例数约为 78 万，死亡数约为 75 万。中国是全球肝癌发病率最高的国家，新发患者数及死亡患者数均接近全球发病患者的 50%^[23]。肝癌的隐匿性强，大多数肝癌患者发现时已经处于中晚期阶段，而且目前主要的治疗方案以化学治疗（以下简称化疗）为主，预后不理想。现阶段对于肝癌早期诊断的生物标志物和治疗靶点的研究越来越受到学者们的关注。KOENIG 等^[24]研究证实肝癌患者的血清外泌体中高表达 miR-21，而且 miR-21 的表达量与肝癌的分期呈正相关。XU 等^[25]研究证明 miR-21 的表达量越高，患者的预后就越差，生存率就越低。SOHN 等^[26]发现肝癌患者血清外泌体中高表达 miR-221，明显高于慢性乙型肝炎组和肝硬化组，而且与肝癌的大小以及患者的预后相关。通过对以上研究的分析总结，miR-21 和 miR-221 有望成为肝癌早期诊断的生物标志物。MONTALBANO 等^[27]研究表明外泌体蛋白磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3) 在肝癌细胞中表达上调，而在正常肝细胞和肝硬化组织中不表达，所以 GPC3 未来可能作为肝癌诊断的特异性标志物。

miR-122 是目前研究较多的与肝癌相关的外泌体 miRNA，它在正常肝组织中丰度最高，约占肝组织 miRNA 的 50%^[28]。有研究证实，miR-122 在肝癌组织中表达量明显降低，且在肝癌患者血清外泌体中的表达量也显著下降^[26,29]。LOU 等^[30]研究证实，将 miR-122 转染到脂肪组织来源的间充质干细胞中，待其产生大量富含 miR-122 的外泌体后，将外泌体运载到肝癌细胞中，能提高肝癌细胞对化疗的敏感性。这一发现对于今后肝癌的治疗提供了新的思路。鉴于 GPC3 在肝癌细胞外泌体分泌的特异性，也表明了 GPC3 有望成为肝癌的治疗靶点^[27]。

3 外泌体在胰腺癌中的研究进展

胰腺癌是全球最致命的癌症之一，由于胰腺

癌具有隐匿性, 临床上缺乏特异性的早期诊断指标和临床表现, 大多数确诊患者已经处于晚期阶段^[31]。胰腺癌病情发展迅速, 容易发生早期转移, 目前常规化疗效果不佳^[32]。因此寻找胰腺癌早期诊断生物标志物和治疗方法是临床医学的一项具有突破进展意义的研究。

任潇凡等^[33]研究证实胰腺癌患者血清外泌体中表达 LncRNA CCAT1, 而且该研究结果显示外泌体中长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) CCAT1 对胰腺癌诊断的敏感性为 89.4%, 特异性为 87.9%, 显著高于 CA19-9, 提示 LncRNA CCAT1 可能成为胰腺癌早期诊断指标。MELO 等^[34]研究表明胰腺癌细胞来源的外泌体 (PEX) 是胰腺癌发生、发展、侵袭、转移的关键因素之一。该研究还发现来自胰腺导管癌的患者外泌体中磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1 (GPC1) 表达量较比正常对照组有显著升高, 而且胰腺癌的分期不同。GPC1 有望成为胰腺癌早期诊断的生物标志物。

LAI 等^[35]研究证实胰腺导管癌患者 PEX 中高表达 miR-10b、miR-21、miR-30c、miR-181a, 低表达 miR-let7a, 而且升高的 miRNA 在胰腺癌切除术后 24 h 降至正常水平。该研究表明 PEX 中的 miR-10b、miR-21、miR-30c、miR-181a 可能成为胰腺癌早期诊断的指标, 具有可观的前景; miR-let7a 未来有望成为胰腺癌治疗的切入点, 为胰腺癌的治疗提供了新的研究方向。

4 外泌体在胃癌中的研究进展

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 可发生于胃的任何部位, 我国是胃癌发病大国, 好发于 >50 岁的中老年人, 因其早期发现困难, 极易误诊, 患者预后差, 生存期短^[36-37]。即使采取根治性手术治疗, 仍然有很高的术后复发风险^[38], 给患者和家庭带来很大的痛苦和经济负担。因此对于胃癌的早期诊断以及靶向性治疗研究成为亟待解决的热点问题。

LIN 等^[39]研究发现胃癌患者血浆外泌体和胃癌细胞外泌体中均高度表达 LncRNA UEGC1, 而且该研究还发现血浆中分离出的 LncRNA UEGC1 几乎都存在与外泌体中, 这样就防止了其被核糖核酸酶降解。该研究用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血浆外泌体 LncRNA UEGC1 对胃癌的预测能力, 得到的曲线下面积

(area under the curve, AUC) 为 0.8760, 提示血浆外泌 LncRNA UEGC1 在胃癌早期诊断中作为无创性生物标志物具有开发前景。ZHENG 等^[40]研究表明载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, APOE) 是肿瘤相关巨噬细胞源性外泌体的特异性蛋白质, APOE 可以激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 的信号通路, 从而促进胃癌细胞的迁移。所以, APOE 可以作为胃癌发展的评估指标。

众所周知, 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 具有促进肿瘤细胞和血管细胞生长的作用。ZHANG 等^[41]研究发现外泌体可以包裹 HGF 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 并将其转运到胃癌细胞中, 从而抑制胃癌细胞的增殖和迁移。鉴于此, HGF siRNA 在胃癌的靶向治疗中具有潜在的应用前景。YOON 等^[42]研究发现, 胃癌患者血清外泌体分泌的胃动蛋白 1 水平显著低于对照组, 而且晚期胃癌患者血清外泌体中的胃动蛋白 1 的表达水平明显低于早期胃癌患者。该研究提示胃动蛋白 1 可以作为胃癌治疗的研究方向。

5 外泌体在结直肠癌中的研究进展

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是来源于结肠或直肠黏膜上皮的恶性肿瘤。我国每年结直肠癌新发病例高达 13 ~ 16 万人, 在消化道肿瘤的发病率中仅次于胃癌, 且好发于 40 ~ 60 岁人群^[43]。术后患者生活质量明显下降, 而且大多数患者发现时多为中晚期, 预后比较差^[44]。CRC 癌潜伏期长, 早期症状不明显, 所以探索 CRC 的早期诊断生物标志物是治疗 CRC 的关键因素。

OGATA-KAWATA 等^[45]研究发现, 原发性早期 CRC 患者血清外泌体中 miRNA (miR-21、miR-23a、miR-150、miR-223、miR-1229、miR-1246 及 let-7a) 的表达量显著高于对照组, 而且肿瘤切除术后, 这些 miRNA 表达量显著下降。ZHANG 等^[46]研究证实 CRC 患者血浆外泌体高表达 7 种 miRNA, 分别为: miR-103a-3p、miR-127-3p、miR-151-5p、miR-17-5p、miR-181a-5p、miR-18a-5p 和 miR-18b-5p; CRC 患者癌组织中高表达 miR-103a-3p、miR-127-3p、miR-17-5p 和 miR-18a-5p, 显著高表达 miR-17-5p、miR-181a-5p、miR-18a-5p 和 miR-18b-5p。这些 miRNA 有望成为 CRC 无创性的早期诊断生物标志物。

TRAN等^[47]研究发现外泌体可以作为一种新型抗癌药物阿司匹林的载体,通过连接上皮细胞黏附分子(EPCAM)蛋白,进一步提高了药物对结肠癌细胞的主动靶向性,同时降低了药物本身对乳腺等细胞的毒性。未来利用外泌体载体将药物导入结肠癌细胞中,实施靶向治疗,也是实现CRC精准治疗的研究方向。吴杰^[48]研究证实 *BRAF* 基因600位突变(*BRAF*^{V600E})型结肠癌组蛋白H4和ACTB释放增加,可能会影响肿瘤微环境,进而促进癌症进展。该研究为H4和ACTB作为结肠癌治疗的靶点提供依据。

6 外泌体在其他肿瘤中的研究进展

吉进^[49]通过ROC曲线评价外泌体mRNA在前列腺癌早期诊断中的作用,发现联合应用外泌体基因*MAX*、*IL-32*和*PDGFA*对于前列腺癌诊断(PSA4-10 ng/ml)的AUC为0.818,该研究证实外泌体基因*MAX*、*IL-32*和*PDGFA*可以作为前列腺癌早期诊断的生物标志物。

LAN等^[50]用实时荧光定量聚合酶链式反应的方法表明,脑胶质瘤患者血清外泌体miR-301a的表达水平显著升高,而且原发性脑胶质瘤患者手术切除瘤体后,血清外泌体miR-301a的水平显著下降,提示miR-301a有望成为脑胶质瘤的早期诊断及预后指标。

GUO等^[51]研究发现黑色素瘤细胞分泌的外泌体中过表达鸟苷三磷酸酶RAB27A蛋白,而且含有RAB27A蛋白的外泌体通过自分泌或旁分泌的方式增强靶细胞的转移能力,这将为黑色素瘤疾病的诊断、治疗和预后判断提供依据。

NAKAMURA等^[52]等研究发现卵巢癌上皮细胞外泌体中含有丰富的细胞表面糖蛋白CD44,而且外泌体可以通过旁分泌的方式将CD44输送到人腹膜间皮细胞,并富集、内化。高水平的CD44能诱导腹膜间皮细胞表达基质金属蛋白酶9并将其释放,以清除间皮屏障,从而有利于癌细胞的侵袭。该研究提示CD44的表达水平有望作为卵巢癌诊断及治疗评估的指标。

7 总结与展望

外泌体由于包含的内容物具有显著的组织特

异性,这就为其能成为肿瘤早期诊断的生物标志物提供了重要保障。现阶段外泌体已然成为研究肿瘤发生、发展、迁移、侵袭、转移以及治疗的明星分子。有学者研究认为,乏氧环境是肿瘤细胞增殖的有利条件之一^[53]。有研究认为乏氧可以显著刺激外泌体分泌,从而诱导肿瘤发生^[54]。肿瘤细胞在发生发展过程中需要借助糖酵解途径生成的能量来促进自身生长,这就是著名的Warburg效应。Warburg效应的提出,联合乏氧环境对外泌体诱导肿瘤发生发展的研究,笔者设想糖酵解途径可能通过某些分子机制会影响外泌体的分泌和产生。这也为肿瘤的治疗提供了一个新的研究思路。

外泌体还可以运载与肿瘤血管生成、侵袭、转移以及耐药相关的蛋白质和核酸等物质,基于此,可以研究阻断或抑制肿瘤细胞摄取外泌体,或者研究抑制外泌体生成,这也是未来外泌体应用于肿瘤治疗的一个研究方向。

虽然外泌体具有很多特异性的优势,但是也存在一些局限性。外泌体应用于肿瘤早期诊断和治疗的研究需要大样本量的实验数据支持,而且如何大量生产具有治疗目的外泌体也是制约其临床应用的问题之一。而且目前对于外泌体miRNA、LncRNA等的检测方法还不成熟,这也是制约外泌体研究的问题之一。未来还需要学者们不断地探索,以满足外泌体应用于临床的需求。

参 考 文 献 :

- [1] JOHNSTONE R M, ADAM M, HAMMOND J R, et al. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [2] WHITESIDE T L. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression[J]. *Adv Clin Chem*, 2016, 74: 103-141.
- [3] FAROOQI A A, DESAI N N, QURESHI M Z, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(1): 328-334.
- [4] STREET J M, KORITZINSKY E H, GLISPIE D M, et al. Urine exosomes: an emerging trove of biomarkers[J]. *Adv Clin Chem*, 2017, 78: 103-122.
- [5] KHALYFA A, GOZAL D, CHAN W C, et al. Circulating plasma exosomes in obstructive sleep apnea and reverse-dipping blood pressure[J]. *Eur Respir J*, 2019, 55(1): DOI: 10.1183/13993003.01072-2019.
- [6] SKALNIKOVA H K, BOHUSLAVOVA B, TURNOVCOVA K, et al. Isolation and characterization of small extracellular vesicles from porcine blood plasma, cerebrospinal fluid, and seminal

- plasma[J]. *Proteomes*, 2019, 7(2): E17.
- [7] WEI C, LI Y, HUANG K, et al. Exosomal miR-1246 in body fluids is a potential biomarker for gastrointestinal cancer[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(10): 1185-1196.
- [8] FEMANDES M, TEIXEIRA A L, MEDEIROS R. The opportunistic effect of exosomes on non-hodgkin lymphoma microenvironment modulation[J]. *Crit Rev Oncol Hemato*, 2019, 144: 102825.
- [9] LI C B, XU X. Biological functions and clinical applications of exosomal non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(21): 4203-4219.
- [10] ZHANG X N, SAI B Q, WANG F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 40.
- [11] BATRAKOVA E V, KIM M S. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2015, 219: 396-405.
- [12] YE L S, ZHANG Q, CHENG Y S, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1(+) regulatory B cell expansion[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 145.
- [13] ZHOU J, YANG Y, WANG W W, et al. Melanoma-released exosomes directly activate the mitochondrial apoptotic pathway of CD4(+) T cells through their microRNA cargo[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(2): 364-371.
- [14] ALKHASAWNEH E, AL-FARSI Y, AL-SIMADI F, et al. Development and validation of a culturally-tailored breast cancer health education programme for arab women[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2017, 17(2): e181-e190.
- [15] LIU L Y, WANG Y J, WANG F, et al. Factors associated with insufficient awareness of breast cancer among women in northern and eastern China: a case-control study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018523.
- [16] ZOU X, LI M H, HUANG Z, et al. Circulating miR-532-502 cluster derived from chromosome X as biomarkers for diagnosis of breast cancer[J]. *Gene*, 2020, 722: 144104.
- [17] LI X J, REN Z J, TANG J H, et al. Exosomal microRNA miR-1246 promotes cell proliferation, invasion and drug resistance by targeting CCNG2 in breast cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1741-1748.
- [18] 吴瑛, 谭鑫, 吴芳兰, 等. 乳腺癌外周血中循环肿瘤细胞和外泌体检测及其临床意义研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(21): 41-44.
- [19] MOON P G, LEE J E, CHO Y E, et al. Fibronectin on circulating extracellular vesicles as a liquid biopsy to detect breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 40189-40199.
- [20] NAKASHOJI A, MATSUI A, NAGAYAMA A, et al. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4135-4141.
- [21] OHNO S, TAKANASHI M, SUDO K, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(1): 185-191.
- [22] 王冰, 张玉柱, 陈红凤. 益气小复方抑制三阴性乳腺癌外泌体传递耐药信息的作用机制研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(6): 50-55.
- [23] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [24] KOENIG A B, BARAJAS J M, GUERRERO M J, et al. A comprehensive analysis of argonaute-CLIP data identifies novel, conserved and species-specific targets of miR-21 in human liver and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): E851.
- [25] XU G X, ZHANG Y L, WEI J, et al. MicroRNA-21 promotes hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation through repression of mitogen-activated protein kinase-kinase 3[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 469.
- [26] SOHN W, KIM J, KANG S H, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e184.
- [27] MONTALBANO M, RASTELLINI C, MCGUIRE J T, et al. Role of glypican-3 in the growth, migration and invasion of primary hepatocytes isolated from patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(2): 169-184.
- [28] HOU J, LIN L, ZHOU W P, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 232-243.
- [29] BANDIERA S, PFEFFER S, BAUMERT T F, et al. miR-122-a key factor and therapeutic target in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(2): 448-457.
- [30] LOU G H, SONG X L, YANG F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 122.
- [31] ZHAO C F, GAO F, WENG S H, et al. Pancreatic cancer and associated exosomes[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(4): 357-367.
- [32] LAI E, PUZZONI M, ZIRANU P, et al. New therapeutic targets in pancreatic cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 81: 101926.
- [33] 任潇凡, 李志花. 外泌体 lncRNA CCAT1 在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. *岭南现代临床外科*, 2019, 19(1): 23-27.
- [34] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 177-182.
- [35] LAI X, WANG M, MCELYEA S D, et al. A microRNA signature in circulating exosomes is superior to exosomal glypican-1 levels for diagnosing pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 393: 86-93.
- [36] VENERITO M, LINK A, ROKKAS T, et al. Gastric cancer-clinical and epidemiological aspects[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1): 39-44.

- [37] 程佳楠, 唐淑丽, 张艳桥. 外泌体在胃癌发生发展及转移中作用的研究现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(17): 3130-3133.
- [38] KIM J H, LEE H H, SEO H S, et al. Stage-specific difference in timing and pattern of initial recurrence after curative surgery for gastric cancer[J]. Surg Oncol, 2019, 30: 81-86.
- [39] LIN L Y, YANG L, ZENG Q, et al. Tumor-originated exosomal lncUEG1 as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 84.
- [40] ZHENG P M, LUO Q, WANG W W, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional Apolipoprotein E[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(4): 434.
- [41] ZHANG H Y, WANG Y, BAI M, et al. Exosomes serve as nanoparticles to suppress tumor growth and angiogenesis in gastric cancer by delivering hepatocyte growth factor siRNA[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 629-641.
- [42] YOON J H, HAM I H, KIM O, et al. Gastrokine 1 protein is a potential theragnostic target for gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(6): 956-967.
- [43] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- [44] COURTNEY R J, PAUL C L, CAREY M L, et al. A population-based cross-sectional study of colorectal cancer screening practices of first-degree relatives of colorectal cancer patients[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 13.
- [45] OGATA-KAWATA H, IZUMIYA M, KURIOKA D, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e92921.
- [46] ZHANG H, ZHU M X, SHAN X, et al. A panel of seven-miRNA signature in plasma as potential biomarker for colorectal cancer diagnosis[J]. Gene, 2019, 687: 246-254.
- [47] TRAN P H L, WANG T, YIN W, et al. Aspirin-loaded nanoexosomes as cancer therapeutics[J]. Int J Pharm, 2019, 572: 118786.
- [48] 吴杰. BRAFV600E突变型结肠癌细胞株外泌体的蛋白质组学研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [49] 吉进. 循环外泌体 mRNA 在前列腺癌早期诊断中作用的研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [50] LAN F M, QING Q, PAN Q, et al. Serum exosomal miR-301a as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma[J]. Cell Oncol (Dordr), 2018, 41(1): 25-33.
- [51] GUO D, LUI G Y L, LAI S L, et al. RAB27A promotes melanoma cell invasion and metastasis via regulation of pro-invasive exosomes[J]. Int J Cancer, 2019, 144(12): 3070-3085.
- [52] NAKAMURA K, SAWADA K, KINOSE Y, et al. Exosomes promote ovarian cancer cell invasion through transfer of CD44 to peritoneal mesothelial cells[J]. Mol Cancer Res, 2017, 15(1): 78-92.
- [53] ZHANG Y, PAN N, SHENG Y M, et al. Hypoxia enhances IL-10-producing B cell generation through upregulating high-mobility group B1 on tumor cell-released autophagosomes[J]. Immunol Lett, 2019, 216: 36-42.
- [54] QIU G Z, JIN M Z, DAI J X, et al. Reprogramming of the tumor in the hypoxic niche: the emerging concept and associated therapeutic strategies[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(8): 669-686.

(李科 编辑)

本文引用格式: 管明秀, 张文成, 李铮, 等. 外泌体在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 53-58.

Cite this article as: GUAN M X, ZHANG W C, LI Z, et al. Research progress of exosomes in the diagnosis and treatment of tumor[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(16): 53-58.