

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.13.006
文章编号: 1005-8982 (2026) 13-0032-09

综述

外泌体与急性髓系白血病骨髓微环境中的 细胞相互作用研究进展*

祁羽菲¹, 曾丽蓉^{2,3}, 周静晖¹, 郝征^{2,3}

(1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学 中医学院, 天津 301617;
3. 天津市现代中医理论创新转化重点实验室, 天津 301617)

摘要: 外泌体作为细胞间相互作用的关键介质, 通过参与急性髓系白血病的肿瘤血管生成、免疫逃逸、化疗耐药及基质细胞功能重编程等多个病理进程, 在疾病的发生、发展及骨髓微环境重塑中发挥重要调控作用。外泌体介导的白血病细胞与骨髓微环境细胞间的相互作用形成复杂的双向调控网络, 深刻影响骨髓微环境的重塑与免疫稳态, 共同推动或抑制急性髓系白血病的进展。因此, 深入解析该相互作用网络中的关键节点分子与信号通路, 不仅有助于阐明急性髓系白血病的发病机制, 更为开发基于外泌体的诊断标志物、筛选治疗靶点及制订联合干预策略奠定坚实的理论基础, 并指明转化研究的新方向。

关键词: 急性髓系白血病; 外泌体; 骨髓微环境; 细胞间相互作用
中图分类号: R733.7; R329.2 **文献标识码:** A

Recent advances in exosome-cell interactions within the bone marrow microenvironment of acute myeloid leukemia*

Qi Yu-fei¹, Zeng Li-rong^{2,3}, Zhou Jing-hui¹, Hao Zheng^{2,3}

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;
2. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,
Tianjin 301617, China; 3. Tianjin Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Theory of
Innovation and Application, Tianjin 301617, China)

Abstract: As key mediators of intercellular communication, exosomes play a crucial regulatory role in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML) and the remodeling of the bone marrow microenvironment by participating in multiple pathological processes, including tumor angiogenesis, immune evasion, chemotherapy resistance, and functional reprogramming of stromal cells. The interactions mediated by exosomes between leukemia cells and various cellular components within the bone marrow microenvironment form a highly complex bidirectional regulatory network, profoundly influencing bone marrow microenvironment remodeling and immune homeostasis, thereby collectively promoting or suppressing AML progression. Therefore, in-depth analysis of key nodal molecules and signaling pathways within this interactive network will help clarify the pathogenesis of AML. Furthermore, it lays a solid theoretical foundation for the development of exosome-based diagnostic markers, the screening of therapeutic targets, and the formulation of combination intervention strategies, and points out a new direction for translational research.

Keywords: acute myeloid leukemia; exosomes; bone marrow microenvironment; intercellular interactions

收稿日期: 2026-02-19

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(82305183)

[通信作者] 郝征, E-mail: 1060256010@qq.com

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是成年人最常见的急性白血病类型。尽管近年来靶向及免疫治疗已取得一系列进展, 但患者总体预后仍不理想, 5 年总生存率仅为 32% 左右, 复发与耐药问题仍是临床治疗的核心难题^[1]。AML 的传统研究多聚焦于白血病细胞的自主性异常, 但近年来越来越多证据表明, 骨髓微环境形成了支持白血病细胞生存的“生态位”, 通过促进其增殖和耐药, 最终导致疾病难治或复发^[2]。细胞分泌的外泌体 (Exosomes, EXOs) 介导骨髓微环境与白血病细胞间的相互作用, 是构建与维持 AML 骨髓微环境的关键介质。本文旨在通过系统性梳理近年文献, 从白血病细胞与 MSCs、其他基质细胞及免疫细胞 3 个角度, 系统阐述 EXOs 介导下白血病细胞与骨髓微环境细胞间的相互作用机制, 并探讨其在诊断、预后评估及治疗中的潜在应用价值。

1 EXOs: 白血病细胞与骨髓微环境相互作用的核心枢纽

EXOs 是由细胞分泌的、直径 30 ~ 150 nm 的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的一种。几乎所有细胞均可分泌 EXOs, 其携带的蛋白质、信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA)、microRNA、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、脂质等生物分子, 在细胞间信息传递中发挥重要作用^[3]。骨髓微环境包含间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)、内皮细胞 (endothelial cells, ECs)、免疫细胞、其他基质细胞及细胞外基质等成分。骨髓微环境不仅通过分泌细胞因子和提供物理锚定位点支持造血, 还在代谢调控和免疫功能中发挥关键作用, 从而维持骨髓稳态并影响疾病进程^[2]。

研究已证实, EXOs 介导了白血病细胞与骨髓微环境细胞间的相互作用。例如 AML-M₂、M₅ 患者原代白血病细胞及 HL-60、U937 细胞分泌的 EXOs, 可通过传递血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor, VEGF/VEGFR) 的 mRNA 及 VEGF 蛋白, 诱导人脐静脉 ECs 糖酵解, 促进血管重塑及化疗耐药^[4]; 骨髓 MSCs 来源的外泌体 (mesenchymal stem cells-exosomes, MSC-EXOs) 将

高表达的 miR-124-5p 直接靶向与癌症进展相关的染色体结构维持蛋白 4, 抑制其 mRNA 和蛋白表达, 有效抑制了 KG-1a 细胞增殖、使细胞周期停滞在 G1 期并促进细胞凋亡^[5]。提示 EXOs 介导白血病细胞与骨髓微环境细胞间的相互作用机制, 或许是破解 AML 耐药和微环境依赖的潜在突破口。

2 白血病细胞与骨髓微环境主要细胞间的相互作用

EXOs 作为关键介质, 深度参与了白血病细胞与骨髓微环境多种细胞间的相互作用网络, 涉及肿瘤血管生成、免疫逃逸、化疗耐药及基质细胞功能重塑等多个进程。

2.1 白血病细胞与 MSCs 的相互作用

骨髓微环境中的 MSCs 是维持正常造血功能的核心支持细胞, 参与调控造血干细胞的稳态与功能, 同时在 AML 的发生、发展及治疗耐药中发挥关键作用。白血病细胞与 MSCs 之间通过 EXOs 建立动态的相互作用网络, 共同塑造骨髓生态位。

AML 来源的外泌体 (acute myeloid leukemia-exosomes, AML-EXOs) 作用于 MSCs, 诱导 MSCs 表型和功能向支持白血病进展的方向转化。例如 HL-60 细胞分泌的 EXOs 激活 MSCs 的 JAK/STAT 信号通路^[6]和 Ras/细胞外信号调节激酶信号通路^[7], 促进 MSCs 增殖并抑制其凋亡。进一步研究表明, AML-EXOs 主要通过其携带的功能性分子实现重编程 MSCs。AML-M1、M2、M4 患者原代白血病细胞及 TF-1、Kasumi-1 细胞分泌的 EXOs 中含有 miR-7977, 可精准靶向多聚胞嘧啶结合蛋白 1, 破坏 MSCs 的造血支持功能^[8]; AML 患者来源的小细胞外囊泡 (small extracellular vesicles, sEVs) 中含有的染色质样结构, 可通过诱导 p53 蛋白 (tumor protein p53, p53) 发生非突变失活, 进而引起 MSCs 中 p53 功能异常, 最终促进白血病进展^[9]。

AML-EXOs 还可调控 MSCs 的分泌功能, 间接促进白血病细胞存活。例如, 原代 AML 细胞分泌的 EXOs 通过上调 MSCs 中白细胞介素-6、生长停滞特异性蛋白 6、半乳凝集素-3 蛋白等基因的表达, 进一步促进白血病进展^[10]。值得注意的是, AML-EXOs 甚至能引导 MSCs 发生谱系分化与代谢重塑。例如, AML-M4 患者原代骨髓细胞及细胞

OCI/AML3 分泌的 EXOs 均能诱导 MSCs 向脂肪分化,同时代谢从糖酵解向氧化磷酸化转变,为白血病细胞提供持续的能量补给与生存优势^[11];MV-4-11 分泌的 sEVs,含有 Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1),可通过抑制 BM-MSCs 成骨分化,破坏骨髓微环境稳态,YBX1 在 AML 患儿样本中也存在类似现象^[12];THP-1、KG-1 细胞分泌的 EXOs 中的 lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 5,会借助多聚嘧啶序列结合蛋白 1/自噬相关蛋白 5 轴诱导 MSCs 发生自噬,使其获得癌症相关成纤维细胞样表型,增强白血病细胞对柔红霉素的化疗抵抗^[13]。这些研究从多角度系统阐述了 AML-EXOs 重编程 MSCs 的作用机制。

MSC-EXOs 对 AML 的影响呈现复杂的双刃剑效应,既可促进疾病进展,也可发挥抑癌作用。MSC-EXOs 靶向白血病细胞可促进 AML 进展,对 MSCs-EXOs 中所含内容物的分析发现:高表达的 miR-10a 可在 U-937、THP-1 细胞内直接靶向其靶基因——调控核前体 mRNA 结构域蛋白 1A,抑制其表达,进而激活 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路,最终降低白血病细胞对化疗药物的敏感性^[14];高表达的 miR-196a-5p,在 Kasumi-1 和 THP-1 细胞内直接靶向抑制神经前体细胞表达发育,调控下调蛋白 4 样的表达,导致长链酰基辅酶 A 合成酶 3 蛋白积累,从而抑制铁死亡,最终促进白血病细胞增殖并降低其对化疗药物 Ara-C 的敏感性^[15];富含的成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2)被 K562 和 MOLM14 细胞内吞后,可通过 FGF2 介导的信号通路保护白血病细胞抵抗酪氨酸激酶抑制剂^[16];脂肪质量和肥胖相关蛋白在 THP-1、KASUMI-1 细胞内通过 N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m⁶A)去甲基化修饰,增强胶质瘤高表达卷曲螺旋蛋白 1 (glioma highly expressed coiled-coil protein 1, GLCC1)的稳定性,促进其与 Hu 抗原 R 结合并稳定表达,稳定后的 GLCC1 作为分子支架介导胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1-c-Myc 复合物形成,激活下游促癌信号,增强 AML 细胞恶性表型及对 Ara-C 的化疗耐药^[17];甲基转移酶样蛋白 14 通过 m⁶A 依赖机制稳定 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 的表达,促进 Kasumi-6 和 HL-60 细胞的增殖和对放疗的抵

抗^[18]。这些相互作用共同促进白血病细胞的存活并增强其化疗耐药性,进而重塑骨髓微环境,加速 AML 的进展。

另有研究发现, MSCs-EXOs 或能通过多种机制促进白血病细胞凋亡,展现出潜在的治疗价值^[19]。例如, MSC-EXOs 被 THP-1 细胞内吞后,可使促凋亡基因上调、抗凋亡基因下调,诱导细胞凋亡^[20]; MSCs-EXOs 下调 JAK2、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和 STAT5 的表达,从而抑制 HL-60 细胞的 JAK/STAT 信号通路,这可能会阻碍白血病细胞的增殖并促进其凋亡^[21]; HMSC-EXOs 天然携带 miR-23b-5p,在体外与 THP-1 细胞共培养后,可显著抑制细胞增殖并诱导凋亡^[22]。通过对 MSCs-EXOs 携带的内容物进行分析发现: miR-222-3p 可直接靶向干扰素调节因子 2,进而升高 Th1/Th2 比值,从而促进 AML 原代细胞和 HL60 细胞的凋亡^[23]; miR-139-5p 通过直接靶向抑制 β -连环蛋白的表达,进而抑制 MOLM-16、MV-4-11 细胞增殖并促进其凋亡^[24]; miR-140-3p 在 HL60 细胞内可直接靶向并抑制多梳抑制复合物 2 亚基的表达,进而显著抑制白血病细胞增殖、阻滞其克隆形成能力,并促进细胞凋亡^[25]。

深入解析 AML 细胞与 MSCs 之间的相互作用网络中的关键分子节点,并阐明 EXOs 介导的细胞间相互作用机制,不仅有助于揭示 AML 骨髓微环境依赖性耐药的形成根源,也为开发靶向骨髓微环境的联合治疗策略提供了新思路,例如,通过对 MSCs 进行功能重编程、阻断致病性 EXOs 的信号传递或利用工程化 EXOs 进行靶向递送等干预手段。

2.2 白血病细胞与其他骨髓基质细胞间的相互作用

除了 MSC,骨髓微环境中其他基质细胞如 ECs、脂肪细胞、成骨细胞等,在骨髓微环境中亦发挥了各自重要的作用。

一些研究证实,白血病细胞与其他骨髓基质细胞之间的相互作用,同样参与重塑骨髓微环境,从而支持 AML 的疾病进展。AML-M2、M5 原代细胞及 HL-60、U937 细胞分泌的 EXOs,携带 VEGF、VEGFR mRNA 及 VEGF 蛋白^[4]与 miR-92a^[26],作用于 ECs,影响其增殖、迁移与血管形成能力,通过重塑

血管微环境从而诱导白血病细胞获得化疗耐药性;亦有研究发现,U937 细胞分泌的 EXOs 对血管新生的促进作用^[27];此外还有研究证明,MV4-11 分泌的 EXOs,可增强脂肪细胞中脂肪甘油三酯脂酶和激素敏感性脂酶的表达,该过程促进脂肪分解,并释放游离脂肪酸,通过增强白血病细胞脂肪酸氧化供能,重塑骨髓微环境以利于白血病细胞生存^[28];AML 患者原代白血病细胞和 MV411、KG-1 α 、NB4 细胞分泌的 EXOs,亦可显著减少成骨细胞数量、削弱骨形成能力,并阻断成骨细胞谱系发育^[29]。

AML-EXOs 通过干扰骨髓 ECs、脂肪细胞和成骨细胞的生理功能,重塑适合 AML 细胞生存的骨髓微环境。现有研究对于骨髓内不同基质细胞在微环境重塑中的角色分工,以及对各细胞源性 EXOs 的特异性响应尚未完全阐明。未来或需精准分选基质细胞亚群,结合 RNA 测序与蛋白质组学分析^[30],破解重塑 AML 骨髓微环境的微观机制。

2.3 白血病细胞与免疫细胞间的相互作用

白血病细胞可通过多种机制实现免疫逃逸,近年来的研究逐渐聚焦于白血病细胞与免疫细胞之间以 EXOs 为媒介的相互作用,这类相互作用塑造了一个复杂的免疫逃逸网络,为拓展 AML 的治疗靶点提供了一些方向。研究表明,THP-1 分泌的 EXOs 携带程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1),与自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK cells) 表面的受体-程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 发生结合,激活 PD-1/PD-L1 抑制性信号通路,进而抑制 NK 细胞的活化和细胞毒性功能,从而促进白血病的免疫逃逸^[31];THP-1 分泌的 EXOs 富含环状 RNA (circular RNA, circRNA)-001264,可作为分子海绵吸附 miR-502-5p,上调 RAF 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的表达,进而激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶-STAT3 信号通路,诱导骨髓源性巨噬细胞向 M₂ 型极化,极化的 M₂ 型巨噬细胞高表达免疫检查点分子 PD-L1 及分泌抑制性细胞因子 IL-10 等,共同塑造了一个免疫抑制微环境^[32];MOLM-14、K562 细胞分泌的 sEVs 携带 4-1BB 配体,通过与调节性 T 细胞表面的 4-1BB 分子结合,进一步上调肿瘤坏死因子受体 2 和白细胞分化抗原 30 等效应受体的表

达,调节哺乳动物西罗莫司靶蛋白和 STAT5 信号通路,驱动调节性 T 细胞分化为高抑制活性的效应性调节性 T 细胞亚群,显著增强其免疫抑制功能,最终促进白血病微环境的免疫抑制和疾病进展^[33];THP-1、Molm-13 细胞分泌含 circ_0006896 的 EXOs,被 CD8⁺ T 细胞内化,与组蛋白去乙酰化酶 HDAC1 发生分子相互作用,进而通过表观遗传机制抑制淋巴样增强因子 -1 转录,导致干扰素 - γ (Interferon- γ , IFN- γ) 和颗粒酶 B 等细胞毒性分子表达下调,从而削弱 CD8⁺ T 细胞的抗白血病功能^[34];K562 和 AML 患者白血病细胞分泌的 EXOs 携带 miR-24-3p 递送至 T 细胞,可直接靶向 DENN/MADD 结构域包含蛋白,并干扰核因子 - κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、JAK/STAT 及细胞外信号调节激酶信号通路,从而诱导 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞凋亡,并抑制其增殖,促进调节性 T 细胞分化,最终削弱抗白血病免疫应答^[35]。综上,这些机制可共同通过抑制免疫效应细胞功能、诱导免疫抑制细胞分化等方式,构建免疫抑制微环境,从而推动免疫逃逸,促进 AML 进展。

另一方面,亦有研究者利用 EXOs 增强免疫细胞对白血病细胞的杀伤作用。例如,NK 细胞来源的外泌体 (NK-EXOs) 可模拟 NK 细胞的选择性杀伤特性,在体外能有效杀伤 HL-60、KG-1a 等 AML 细胞系,而对正常细胞影响较小;在体内模型中,NK-EXOs 也能减少白血病负荷并延长小鼠存活时间^[36];M1 型巨噬细胞分泌的 EXOs 能显著抑制小鼠白血病细胞 C1498 增殖并诱导其凋亡^[37];NK-EVs 中富含肿瘤坏死因子 - α 、IFN- γ 等免疫调节因子,这些因子被递送至肿瘤微环境后,可通过多靶点途径 (如下调 B 细胞淋巴瘤 -2 蛋白与多药耐药蛋白 1 等关键基因的表达) 调控白血病细胞内部的凋亡相关信号通路,从而增强耐药型 U937 细胞对 Ara-C 的敏感性,提升化疗药物的杀伤效果^[38]。

综上所述,EXOs 介导的白血病细胞与骨髓微环境各细胞群之间形成了极其复杂的相互作用网络 (见图 1)。这些相互作用持续参与骨髓微环境的结构重塑与免疫稳态调节,共同推动或抑制 AML 的进展^[39]。因此,深入理解这些相互作用网络,特别是其中的关键节点分子和通路,对于开发靶向微环境的 AML 诊疗策略至关重要。

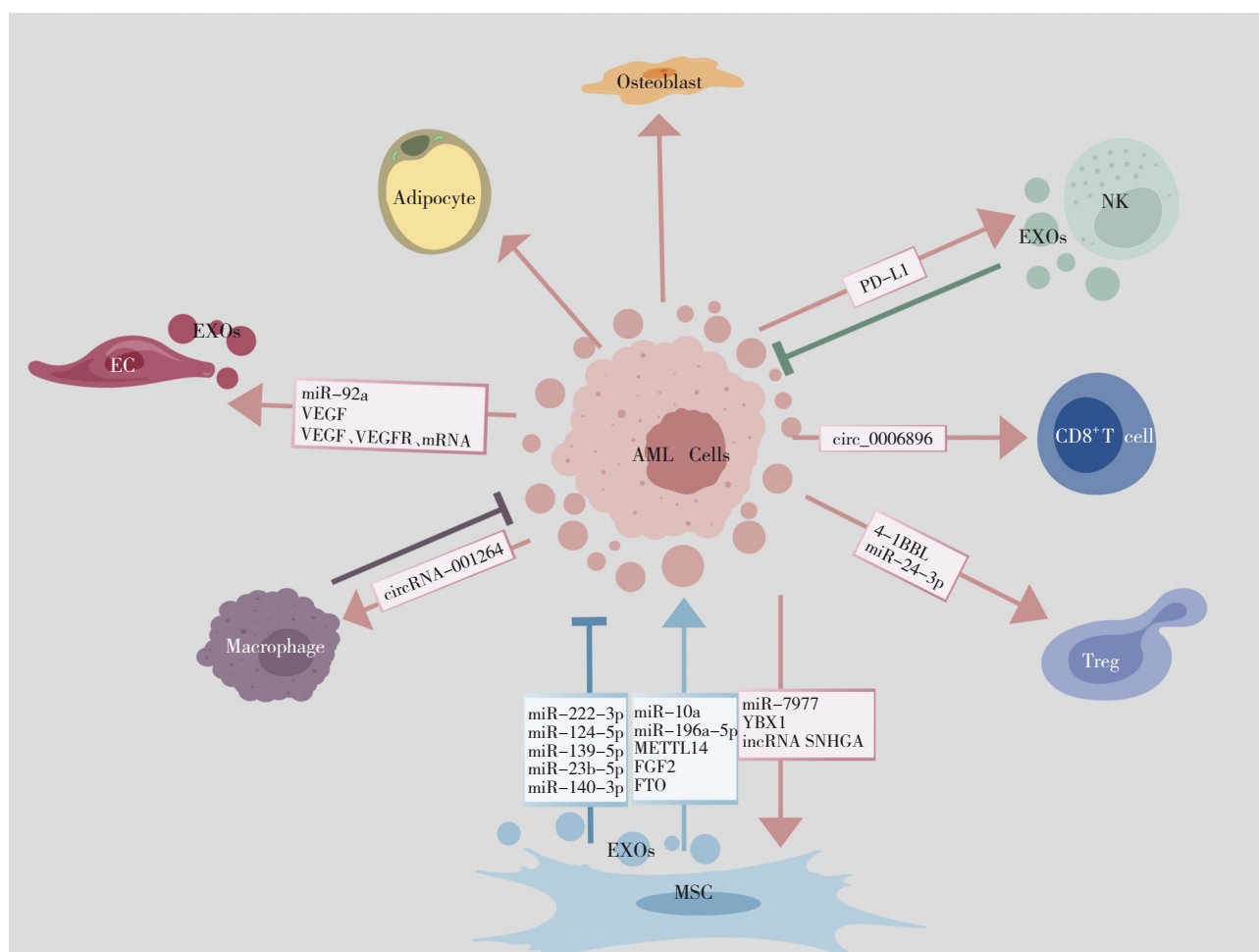


图1 EXOs介导的白血病细胞与骨髓微环境主要细胞的相互作用网络

促进靶细胞功能 (↓); 抑制靶细胞功能 (⊥); 巨噬细胞: Macrophage; 脂肪细胞: Adipocyte; 成骨细胞: Osteoblast

3 EXOs在AML诊断与治疗中的应用

鉴于EXOs在白血病细胞与微环境细胞间相互作用中的关键作用,其在AML的临床诊断及靶向治疗中展现出巨大的应用潜力。

在诊断方面,EXOs具有来源广泛、稳定性高和分子信息丰富等优势,是理想的液体活检标志物载体,通过检测外周血中EXOs携带的肿瘤特异性分子能反映白血病负荷及耐药状态,实现无创监测并为临床诊断分型提供依据^[40]。例如,大量研究证明,AML患者血浆EXOs中miR-221-3p^[41]和miR-4286^[42]的表达水平显著高于健康人群,且这些miRNA的检测稳定性较高,尤其适合无法获取骨髓样本时的外周血检测。

EXOs在治疗领域的应用主要聚焦于两大方向。其一为靶向EXOs分泌途径或阻断EXOs介导

的免疫抑制。具体可通过靶向Rab27a或使用EXOs抑制剂GW4869抑制白血病细胞EXOs的分泌,或借助中和抗体阻断EXOs表面PD-L1的功能,从而抑制AML进展。目前已有多项研究证实该方向的可行性。研究者首次在体内模型中发现,敲除Rab27a与Rab27b双基因可阻断临床患者及动物模型来源的原代白血病细胞分泌EXOs,进而延缓疾病进展^[43];SWATLER等^[33]构建Rab27a敲除稳定细胞系后开展体内实验,证实Rab27a缺失会减少sEVs分泌,削弱白血病细胞在骨髓、脾脏等部位的定植能力,为靶向Rab27a治疗AML提供了体内实验依据;使用sEV分泌抑制剂GW4869处理小鼠原代白血病细胞后,可通过阻断sEV介导的自分泌信号,显著抑制白血病细胞的生长和活力,且该抑制效应可被白血病细胞来源的sEV所逆转^[41]。此外有研究证明,使用PD-L1抑制剂阿替利珠单

抗或拮抗剂 AUNP-12, 可缓解 Thp-1 细胞分泌的 EXOs 对 NK 细胞的抑制作用, 恢复 NK 细胞抗肿瘤活性^[31]; 联合使用靶向 circ_001264 和 EXOs 递送系统与抗 PD-L1 抗体在体内外均显示出协同抗白血病效应, 这提示阻断由 EXOs circRNA-001264 驱动的骨髓源性巨噬细胞极化及 PD-L1 上调, 是克服 AML 免疫逃逸的潜在策略^[32]。

其二是将 EXOs 开发为药物递送载体, 通过将化疗药物、靶向药物及小干扰 RNA 等活性成分负载于 EXOs 内部, 并对其表面靶向分子进行修饰, 可实现药物向白血病细胞的精准递送, 在提升治疗效果的同时降低毒副作用^[44]。MSCs 来源的 EVs 因其修复和免疫调节特性, 已被广泛探索作为治疗性分子的天然载体^[45]。相关研究已取得明确进展: CHEN 等^[46]利用红细胞来源的 EXOs, 负载 2 种分别靶向 AML 常见致癌因子 FLT3-ITD (FMS 样酪氨酸激酶 3 内部串联重复) 和 miR-125b 的反义寡核苷酸, 结果显示, 该递送系统可显著抑制白血病进展, 减少骨髓、肝脏、脾脏等脏器的白血病细胞浸润, 且较传统方案毒副作用更低; 有研究者成功构建了含化疗药物柔红霉素的人脐带 MSCs 来源 EXOs 的靶向递送系统, 能高效靶向 c-Mpl+ (血小板生成素受体阳性) 亚型的 AML 细胞, 为治疗 AML 提供了崭新的角度^[47]。EXOs 还可被设计用于激活抗白血病免疫应答, ZHANG 等^[48]构建了过表达共刺激分子 CD80/CD86 的白血病细胞来源外泌体 (leukemia cell-derived exosomes co-overexpressing CD80 and CD86, LEX-CD8086), 并开发了树突状细胞 (dendritic cell, DC) 靶向的疫苗系统 (DCsLEX-8086); 体外实验显示, LEX-CD8086 可被 DCs 高效摄取, 促进 DCs 成熟并增强其抗原提呈功能, 使这些 DCs 能有效激活初始 CD4⁺ T 细胞, 并驱动其向 Th1 亚型分化, 促进 Th1 型细胞因子如 IFN- γ 的分泌; 同时激活 CD8⁺ T 细胞增殖及细胞毒性 T 淋巴细胞的特异性杀伤反应; 在动物实验中, 该 DC 靶向的 EXOs 疫苗无论用于预防还是治疗目的, 均能显著抑制白血病细胞生长、降低肿瘤组织增殖活性, 并显著延长荷瘤小鼠的生存期。上述发现共同表明, 基于 EXOs 的靶向递送系统在 AML 治疗中具有广阔的应用前景, 尤其在克服传统化疗的局限性方面展现出独特优势。

4 总结与展望

EXOs 作为关键媒介, 在 AML 与骨髓微环境的复杂细胞相互作用网络中扮演着不可替代的角色。本文系统梳理了 EXOs 介导白血病细胞与骨髓微环境各类细胞, 尤其是各类基质细胞 (尤其是 MSCs、内皮细胞、脂肪细胞及免疫细胞) 之间的相互作用调控机制, 揭示了其在肿瘤血管生成、免疫逃逸、化疗耐药及基质细胞功能重编程等病理过程中的核心作用。然而, 要将这些调控机制转化为临床实践, 仍需突破几个关键障碍, 并推动研究思路的转变。

4.1 从整体功能到细胞外囊泡类型解析

目前, 许多研究仍倾向于将不同来源与直径的细胞外囊泡进行简单归类, 模糊了 EXOs、微囊泡等不同类型间的功能异质性^[33, 38, 41], 也使不同研究之间的数据难以进行精确比较与整合, 从而阻碍了对骨髓微环境内复杂细胞间相互作用的解析。

最新研究表明, 由于生物发生机制与内容物分选途径不同, 不同直径的囊泡可能对疾病进程产生截然不同的影响。例如, 有研究者发现, 经 NF- κ B 抑制剂处理后的 MSCs-EXOs, 因富含促增殖信号, 能够促进 KG-1 α 细胞生长; 然而同一样来源细胞所释放的微囊泡, 却可诱导 KG-1 α 细胞凋亡并显著抑制其增殖, 可能与其携带不同的效应分子有关^[49]; 这一重要发现不仅为 NF- κ B 抑制剂临床疗效的局限性提供了新的解释, 还提示囊泡的具体功能主要由其内部装载的特异性核酸、蛋白质与脂质等内容物所主导, 而非“细胞外囊泡”这一统称。未来的机制探索与治疗, 需要借助更精细的分离技术、单外泌体分析与多组学分析手段, 以明确更精确的囊泡类型, 其独特的分子特征、内容物与生物学功能, 揭示不同囊泡在 AML 骨髓微环境调控中的机制。

4.2 从体外到体内真实微环境

现有证据多源于体外共培养或添加 EXOs 实验, 这些模型虽能揭示潜在的细胞间相互作用, 却难以完整模拟体内真实的骨髓微环境与复杂的动态过程。尽管研究证实 MSCs 在摄取 AML-EXOs 后会发生功能改变, 但这一过程在真实骨髓微环境

中如何开始、受骨髓微环境中哪些细胞或分子的调控,以及这些改变是否足以主导疾病的演变,仍有待阐明。未来需要借助更接近体内复杂系统的研究工具,例如模拟骨髓微环境的类器官模型,以及能够在活体内实时、特异性地追踪 EXOs 功能的成像技术。

4.3 从基础机制到临床应用转化

EXOs 向临床应用的转化主要受限于两方面。首先,其作为液体活检标志物的特异性易受患者个体差异与疾病异质性的影响;其次,作为天然药物递送载体,EXOs 存在靶向性单一的问题。为解决这些困难,亟需实现以下突破:诊断上,关键在于建立动态监测体系,通过持续分析外周血中 EXOs 携带的分子信息,实现对骨髓微环境的动态监测,预测疾病的进展与预后,从而便于及时干预。治疗上,可探讨发展多样化的干预手段,包括开发阻断 EXOs 生物发生、分泌或摄取过程的抑制剂,以及通过对天然 EXOs 进行膜工程修饰(如镶嵌靶向配体),同时对其内容物进行定制化装载,如小分子药物、核酸药物等,从而构建出高效、精准的智能递送系统,使其在靶向清除白血病细胞的同时,向周围基质细胞传递信号,逆转其促肿瘤表型,重塑骨髓微环境,使其从促白血病进展转变为抑制进展^[44]。这种整合了动态监测、精准干预与生态重塑的系统性策略,为克服微环境介导的复发耐药、完善个体化治疗提供了可供参考的路径。

参 考 文 献:

- [1] SHIMONY S, STAHL M, STONE R M. Acute myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(5): 860-891.
- [2] LI Q, WANG M Y, LIU L B. The role of exosomes in the stemness maintenance and progression of acute myeloid leukemia[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212: 115539.
- [3] 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.
- [4] WANG B, WANG X T, HOU D Y, et al. Exosomes derived from acute myeloid leukemia cells promote chemoresistance by enhancing glycolysis-mediated vascular remodeling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10602-10614.
- [5] XU Y C, LIN Y S, ZHANG L, et al. MicroRNAs of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate acute myeloid leukemia cell proliferation and apoptosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(23): 2829-2839.
- [6] NABIGOL M, HAJIPIRLOO L K, KUHESTANI-DEHAGHI B, et al. Effect of AML-exosomes on the cellular and molecular properties of bone marrow mesenchymal stromal cells: expression of JAK/STAT signaling genes[J]. *Curr Res Transl Med*, 2025, 73(1): 103474.
- [7] KUHESTANI-DEHAGHI B, AMIRPOUR M, NABIGOL M, et al. Evaluating the effect of acute myeloblastic leukemia-derived exosomes on the human bone marrow mesenchymal stromal cell proliferation[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 52(1): 62.
- [8] HORIGUCHI H, KOBUNE M, KIKUCHI S, et al. Extracellular vesicle miR-7977 is involved in hematopoietic dysfunction of mesenchymal stromal cells via poly(rC) binding protein 1 reduction in myeloid neoplasms[J]. *Haematologica*, 2016, 101(4): 437-447.
- [9] GHANAM J, CHETTY V K, ANCHAN S, et al. Extracellular vesicles transfer chromatin-like structures that induce non-mutational dysfunction of p53 in bone marrow stem cells[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 12.
- [10] KARGAR-SICHANI Y, MOHAMMADI M H, AMIRI V, et al. Effect of acute myeloid leukemia-derived extracellular vesicles on bone marrow mesenchymal stromal cells: expression of poor prognosis genes[J]. *Arch Med Res*, 2023, 54(2): 95-104.
- [11] ZHANG L W, ZHAO Q, CANG H, et al. Acute myeloid leukemia cells educate mesenchymal stromal cells toward an adipogenic differentiation propensity with leukemia promotion capabilities[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(16): 2105811.
- [12] CHETTY V K, GHANAM J, LICHÁ K, et al. Y-box binding protein 1 in small extracellular vesicles reduces mesenchymal stem cell differentiation to osteoblasts-implications for acute myeloid leukaemia[J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(3): e12417.
- [13] SONG Y, HU L L, CHENG J, et al. LncRNA SNHG5 induces CAFs-like phenotype and autophagy of AML-MSCs via PTBP1/ATG5 axis to confer chemoresistance of AML cells[J]. *Cell Signal*, 2025, 128: 111625.
- [14] WU J, ZHANG Y Q, LI X Y, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells decrease chemosensitivity of acute myeloid leukemia cells via delivering miR-10a[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 622: 149-156.
- [15] FAN B J, WANG L, HU T Z, et al. Exosomal miR-196a-5p secreted by bone marrow mesenchymal stem cells inhibits ferroptosis and promotes drug resistance of acute myeloid leukemia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2025, 42(16/18): 933-953.
- [16] JAVIDI-SHARIFI N, MARTINEZ J, ENGLISH I, et al. FGF2-FGFR1 signaling regulates release of Leukemia-Protective exosomes from bone marrow stromal cells[J]. *Elife*, 2019, 8: e40033.
- [17] KOU R R, LI T, FU C Z, et al. Exosome-shuttled FTO from BM-MSCs contributes to cancer malignancy and chemoresistance in acute myeloid leukemia by inducing m6A-demethylation: a nano-based investigation[J]. *Environ Res*, 2024, 244: 117783.

- [18] WANG C, SONG R, YUAN J J, et al. Exosome-shuttled METTL14 from AML-derived mesenchymal stem cells promotes the proliferation and radioresistance in AML cells by stabilizing ROCK1 expression via an m6A-IGF2BP3-dependent mechanism[J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(1): e70025.
- [19] JALILIVAND S, IZADIRAD M, VAZIFEH SHIRAN N, et al. The effect of bone marrow mesenchymal stromal cell exosomes on acute myeloid leukemia's biological functions: a focus on the potential role of lncRNAs[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1): 108.
- [20] KARIMIAN F, LOGHMANI Z, VAZIFEH SHIRAN N, et al. The potential role of BM-MSC-derived exosomes in TUG1 modulation: antileukemic effects on THP-1 cells[J]. *Med Oncol*, 2025, 42(12): 544.
- [21] JALILIVANDS, NABIGOLM, BAKHTIYARIDOV VOMBAYGI M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell exosomes suppress JAK/STAT signaling pathway in acute myeloid leukemia *in vitro*[J]. *Blood Res*, 2024, 59(1): 43.
- [22] CHENG H, DING J, TANG G S, et al. Human mesenchymal stem cells derived exosomes inhibit the growth of acute myeloid leukemia cells via regulating miR-23b-5p/TRIM14 pathway[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 128.
- [23] YUAN Y, TAN S F, WANG H H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miRNA-222-3p increases Th1/Th2 ratio and promotes apoptosis of acute myeloid leukemia cells[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2023, 2023: 4024887.
- [24] WANG F. Mechanism of bone-marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes mediating microRNA-139-5p to regulate β -catenin in the modulation of proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia cells[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2428482.
- [25] LI J J, LI F F, ZHANG M M, et al. Exosomal miR-140-3p produced by bone marrow stromal cells affects acute myeloid leukemia cell growth and apoptosis by targeting SUZ12[J]. *Leuk Res*, 2025, 159: 108122.
- [26] UMEZU T, OHYASHIKI K, KURODA M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs[J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2747-2755.
- [27] LI C, LONG X Y, LIANG P Q, et al. Analysis of microRNA expression profiles in exosomes derived from acute myeloid leukemia by p62 knockdown and effect on angiogenesis[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13498.
- [28] KUMAR B, ORELLANA M, BROOKS J, et al. Exosomes-driven lipolysis and bone marrow niche remodeling supports leukemia expansion[J]. *Haematologica*, 2020, 106(5): 1484-1488.
- [29] KUMAR B, GARCIA M, WENG L, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion[J]. *Leukemia*, 2018, 32(3): 575-587.
- [30] GRANATA V, CRISAFULLI L, NASTASI C, et al. Bone marrow niches and tumour cells: lights and shadows of a mutual relationship[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884024.
- [31] WANG D D, ZHOU F C, HE L Y, et al. AML cell-derived exosomes suppress the activation and cytotoxicity of NK cells in AML via PD-1/PD-L1 pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(10): 1588-1598.
- [32] DU A S, YANG Q L, SUN X Y, et al. Exosomal circRNA-001264 promotes AML immunosuppression through induction of M2-like macrophages and PD-L1 overexpression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110868.
- [33] SWATLER J, TUROS-KORGUL L, BREWINSKA-OLCHOWIK M, et al. 4-1BBL-containing leukemic extracellular vesicles promote immunosuppressive effector regulatory T cells[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(6): 1879-1894.
- [34] CAN C, YANG X Y, JIA H X, et al. Exosomal circ_0006896 promotes AML progression via interaction with HDAC1 and restriction of antitumor immunity[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 4.
- [35] OTMANI K, ROUAS R, LAGNEAUX L, et al. Acute myeloid leukemia-derived exosomes deliver miR-24-3p to hinder the T-cell immune response through DENN/MADD targeting in the NF- κ B signaling pathways[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 253.
- [36] SAMARA A, ANBAR M, SHAPIRA S, et al. Using natural killer cell-derived exosomes as a cell-free therapy for leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(3): 487-498.
- [37] LI W J, MA R F, FAN X Z, et al. M1 macrophage-derived exosomes alleviate leukemia by causing mitochondrial dysfunction[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(12): 5425-5438.
- [38] 龚英, 姜津, 吴明娟, 等. NK细胞外囊泡诱导阿糖胞苷耐药型白血病U937细胞凋亡的初步探究[J]. *中国研究型医院(中英文)*, 2025, 12(3): 11-26.
- [39] MENDES M, MONTEIRO A C, NETO E, et al. Transforming the niche: the emerging role of extracellular vesicles in acute myeloid leukaemia progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4430.
- [40] LI J L, WANG A L, GUO H J, et al. Exosomes: innovative biomarkers leading the charge in non-invasive cancer diagnostics[J]. *Theranostics*, 2025, 15(11): 5277-5311.
- [41] LI M Y, SUN G H, ZHAO J L, et al. Small extracellular vesicles derived from acute myeloid leukemia cells promote leukemogenesis by transferring miR-221-3p[J]. *Haematologica*, 2024, 109(10): 3209-3221.
- [42] 全海薇, 张亚丽, 王涵, 等. 急性髓系白血病患者外周血外泌体中miR-4286表达水平检测及其诊断价值[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(2): 460-466.
- [43] GARGIULO E, VIRY E, MORANDE P E, et al. Extracellular vesicle secretion by leukemia cells *in vivo* promotes CLL progression by hampering antitumor t-cell responses[J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 4(1): 54-77.
- [44] ANSARIAN M A, FATAHICHEGENI M, WANG Y Q, et al. Harnessing the power of exosomes in leukemia: from molecular messengers to clinical applications[J]. *Horm Cancer*, 2025, 16(1): 1997.
- [45] 郭春, 叶小康. 间充质干细胞胞外囊泡的研究及应用进展[J].

- 中国现代医学杂志, 2021, 31(6): 79-84.
- [46] CHEN H, JAYASINGHE M K, YEO E Y M, et al. CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukaemia[J]. Cell Prolif, 2022, 55(9): e13255.
- [47] LI C M, WEN Y C, WANG J S, et al. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes as engineering vehicles of daunorubicin for targeted c-Mpl+ AML therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 5267-5289.
- [48] ZHANG D F, JIANG Y, WANG M H, et al. A novel costimulatory molecule gene-modified leukemia cell-derived exosome enhances the anti-leukemia efficacy of DC vaccine in mouse models[J]. Vaccine, 2024, 42(24): 126097.
- [49] PENDSE S, CHAVAN S, KASHERWAL V, et al.

Pharmacological inhibition of NF- κ B in mesenchymal stromal cells selectively partitions apoptosis-inducing factors in their microvesicles and proliferation-inducing factors in their exosomes: implications in the management of acute myeloid leukemia[J]. Cell Biol Int, 2026, 50(1): e70113.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 祁羽菲, 曾丽蓉, 周静晖, 等. 外泌体与急性髓系白血病骨髓微环境中的细胞相互作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(13): 32-40.

Cite this article as: QI Y F, ZENG L R, ZHOU J H, et al. Recent advances in exosome-cell interactions within the bone marrow microenvironment of acute myeloid leukemia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(13): 32-40.