

- fection[J]. Thorax, 2019, 74(3):305-308.
- [28] LI L, LI L, XIAO L L, et al. Progranulin ameliorates coxsackievirus-B3-induced viral myocarditis by downregulating Th1 and Th17 cells[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(2):241-250.
- [29] 常曦, 焦谊, 陆剑飞, 等. Ad36 感染对维吾尔族肥胖患者 progranulin 表达的调节作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2):219-224.
- [30] GONG Y, ZHAN T X, LI Q, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with chronic hepatitis B virus infection, reflecting viral load[J]. Cytokine, 2016, 85(1):26-29.
- [31] LIU F, ZHANG W, YANG FS, et al. Interleukin-6-stimulated progranulin expression contributes to the malignancy of hepatocellular carcinoma cells by activating mTOR signaling[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):21260.
- [32] SUH H S, GELMAN B B, LEE S C. Potential roles of microglial cell progranulin in HIV-associated CNS pathologies and neurocognitive impairment [J]. J Neur Pharmacol, 2014, 9(2):117-132.
- [33] SUH H S, LO Y, CHOI N, et al. Evidence of the innate antiviral and neuroprotective properties of progranulin [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e98184.
- [34] HOQUE M, MATHEWS M B, PE'ERY T. Progranulin (granulin/epithelin precursor) and its constituent granulin repeats repress transcription from cellular promoters [J]. J Cell Physiol, 2010, 223(1):224-233.
- [35] 苟林凤. PGRN 在小鼠衣原体肺部感染中作用的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [36] NAKAJIMA R, MIYAGAKI T, KAMIJO H, et al. Decreased progranulin expression in Mycosis fungoides: a possible association with the high frequency of skin infections[J]. Eur J Dermatol, 2018, 28(6):790-794.
- [37] UPONTAIN S, SEREERAK P, LAHA T, et al. Granulin expression in hamsters during opisthorchis viverrini Infection-Induced cholangiocarcinogenesis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(9):2437-2445.

(收稿日期:2019-03-14 修回日期:2019-06-28)

• 综 述 •

外泌体在肿瘤中的作用及前景*

王萌萌^{1,2}综述, 孔凡虹¹, 宗曾艳^{1,2}, 熊丹^{1,2}, 张秀明^{1,2△}审校

(1. 深圳大学第三附属医院医学检验科, 广东深圳 518001; 2. 安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232000)

摘要:外泌体是胞浆内的多囊泡体与细胞膜融合后, 释放到胞外基质的直径 40~100 nm 的包含有 DNA、RNA、蛋白质等信息分子的膜性囊泡, 正常细胞及肿瘤细胞均可产生外泌体与周围环境及远处细胞进行信息交流, 尤其在肿瘤细胞中, 这种作用显得更为突出。外泌体释放后可通过胞膜融合、内吞及与靶细胞表面受体结合等方式被肿瘤微环境中的细胞、肿瘤细胞及血管内皮细胞等摄取, 产生一系列信号改变, 对肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移、血管新生和免疫逃逸等产生影响。该文主要对外泌体的产生释放机制、成分及在肿瘤发生发展过程中的作用进行综述, 并对外泌体在分子标志物方面的应用进行了阐述。

关键词:外泌体; 肿瘤; 发生发展; 分子标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.023 **中图法分类号:**R730.2

文章编号:1673-4130(2019)19-2397-06 **文献标识码:**A

Roles and prospects of exosomes in tumor*

WANG Mengmeng^{1,2}, KONG Fanhong¹, ZONG Zengyan^{1,2}, XIONG Dan^{1,2}, ZHANG Xiuming^{1,2△}

(1. Medical Laboratory of the Third Affiliated Hospital of ShenZhen University, Shenzhen, Guangdong 518001, China; 2. Medical College, Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui 232000, China)

Abstract: Exosome is a kind of double-layer lipid multivesicle in intracytoplasmic with the diameter of 40-100 nm which contains lots of informational molecules such as DNA, RNA and proteins that can be released to

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772921); 国家自然科学基金青年科学基金项目(81502344); 深圳市卫生计生委学科建设能力提升项目(SZXJ2017018); 深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062)。

△ 通信作者, E-mail: zxm0760@163.com。

本文引用格式: 王萌萌, 孔凡虹, 宗曾艳, 等. 外泌体在肿瘤中的作用及前景[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19):2397-2402.

extracellular matrix after fusing with cytomembrane. Both normal cells and tumor cells can secrete exosomes to communicate with surrounding and distant cells, and it plays a key role in tumor cells. Exosome can be uptake by cells in the tumor microenvironment, tumor cells and vascular endothelial cells and induce a series of signal changes which has an effect on tumor growth, proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis and immune escape. This review provides an introduction into the biogenesis, secretion, content of exosomes. And emphasized its functions in tumor development, as well as its applicated prospects in molecular biomarkers were also discussed.

Key words: exosome; tumor; tumorigenesis; biomaker

外泌体最初发现于网织红细胞分化过程中,是胞浆内的多囊泡体与细胞膜融合后,释放到胞外基质的直径 40~100 nm 的膜性囊泡。随着研究的深入,发现几乎所有细胞都可分泌外泌体,且在唾液、尿液、血液、精液、羊膜液、腹水、肺泡灌洗液、乳汁、关节滑液及脑脊液等多种体液中均有分布^[1]。而在所有类型的细胞中,肿瘤细胞分泌的外泌体尤为旺盛。外泌体中含有多种生物活性物质,包括蛋白质、核酸及脂质等,外泌体可介导细胞间物质和信息传递,参与抗原提呈、免疫应答、蛋白质和 RNA 的转运等生理和病理过程。恶性肿瘤细胞分泌的外泌体,可携带多种肿瘤细胞特征性 DNA、mRNA、微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)及各种蛋白等,进入肿瘤微环境,在肿瘤细胞和正常细胞之间传递,刺激肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[2]。此外,由于外泌体中含丰富的母体信息且广泛分布于各种体液,便于获取的特点,对肿瘤的早期筛查、诊断及预后评估也具有重要意义。

1 外泌体、微泡及其他胞外囊泡的产生过程及机制

细胞分泌的胞外囊泡大致包括外泌体、微泡、凋亡小体,主要是按照形成方式的不同来划分^[3]。外泌体产生于细胞内体系统,随后早期内体发育为晚期内体,晚期内体膜内陷形成多泡小体(MVEs),最后多泡小体与细胞膜融合,其内大小形态均一的内腔囊泡(ILVs)被释放到细胞外,即为外泌体^[4]。在此过程中,细胞内的蛋白质、脂质及核酸可被分选进入 ILVs 中。同时,晚期内体还可与溶酶体结合对内容物进行降解,或与再循环内体结合参与内容物的回收利用。微泡是由胞浆膜直接向胞外“出芽”产生,直径为 50~1 000 nm,没有明确的分子标志,膜成分与原始胞浆膜类似。凋亡小体产生于细胞凋亡过程中,直径为 500~2 000 nm,其内含有胞质及细胞器^[5]。

众多研究表明,转运必需内体分选复合物(ESCRT)参与了 ILVs 和 MVEs 的合成^[6]。ESCRT 系统包括 ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III 4 种蛋白复合物。ESCRT-0 能够识别并隔离内体膜上的泛素化蛋白质,接着在 ESCRT-I 和 ESCRT-II 的

共同作用下,质膜变形并向内凹陷形成小泡,最后在 ESCRT-III 的剪切作用下与内体膜分离。ESCRT-III 最终被 ATP 酶降解失去活性^[7]。然而,也有研究发现外泌体生物合成过程并非完全依赖于 ESCRT 机制,有研究者发现在少突神经胶质细胞系分泌的外泌体中,PLP 的分选不依赖于 ESCRT 系统参与,而与神经酰胺有关^[8]。外泌体释放到细胞外后,可通过胞膜融合、内吞及与靶细胞表面受体结合 3 种方式进入靶细胞,实现细胞之间的信息传递。

2 外泌体的内容物

外泌体为脂质双分子层结构,其内含有蛋白质、核酸、脂质等多种生物活性分子^[9]。外泌体内容物蛋白质、脂质、核酸等组成随细胞类型不同而有所差异,同一类型细胞在不同的外界刺激下如低氧、高糖、炎症反应等,其外泌体的蛋白质和核酸成分也有所改变^[10]。

近几年来,通过对外泌体蛋白组学分析,已经发现超过 4 000 种蛋白质可在外泌体中分离,这些蛋白质一部分在进化上保守,与来源细胞无关,另一部分随来源细胞不同而存在差异,具有细胞来源特异性。外泌体中含有的蛋白质包括膜转运和融合蛋白如 GTP 酶、annexins、Rab、flotillins,参与 MVEs 合成的蛋白如 Tsg101、Alix,四次跨膜蛋白(如 CD9、CD81、CD82、CD83、CD63,热休克蛋白如 Hsc60、Hsp90^[11])。此外,细胞骨架蛋白、脂质相关蛋白、抗原呈递相关蛋白(MHC I、II 等)、细胞信号通路蛋白也在外泌体中广泛存在。四次跨膜蛋白、Alix、flotillin、Tsg101、Rab56 被作为外泌体特异性的分子标志^[12]。

除了蛋白质,外泌体也富含丰富的鞘磷脂、胆固醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酸、神经酰胺等成分,主要是细胞质膜类似成分及随来源细胞不同而变化的特殊脂类^[13]。其中,骨形成蛋白、胆固醇、氧甾酮、神经酰胺、磷脂酸、ABC 转运蛋白等参与了外泌体的合成过程,外泌体被靶细胞识别与脂质受体的参与有关。此外,外泌体携带具有生物活性的脂质分子在细胞之间传递,对于调节细胞脂质代谢具有一定的作用^[13]。

外泌体内含有丰富的核酸,包括基因组 DNA、大量的 mRNA、miRNA、LncRNA 等。恶性乳腺癌细胞的外泌体中还含有 mtDNA^[14]。外泌体中的 mRNA 可被靶细胞摄取并在靶细胞内得到表达,揭示了通过外泌体介导细胞之间基因传递的方式。

3 外泌体参与肿瘤多种生理病理过程

越来越多的证据表明,外泌体介导肿瘤细胞之间的信息传递对肿瘤生长、侵袭转移、血管生成、免疫逃逸等发挥重要作用。

3.1 外泌体与肿瘤生长、增殖 肿瘤细胞分泌的外泌体能够影响非肿瘤细胞产生肿瘤微环境从而更利于肿瘤的生长和增殖。已有多种体外细胞培养实验证明:加入肿瘤外泌体的实验组同等条件下细胞数量增长更多^[15]。如肿瘤外泌体所含的生物活性成分随外泌体进入肿瘤微环境,被包括内皮细胞、巨噬细胞、肿瘤细胞等在内的正常细胞及肿瘤细胞自身摄取,导致下游信号通路的改变,进而对肿瘤细胞生长、增殖、侵袭等产生影响,使其更有利于肿瘤的发展。肿瘤细胞外泌体中富含多种致癌性 miRNA,包括 miR-21、miR-23a、miR-30a、miR-221、miR-451 等,外泌体就携带致癌性 miRNA 在恶性肿瘤细胞之间传递,可能是调控肿瘤生长、侵袭的机制^[16]。肿瘤细胞外泌体中含有的生存素和热激蛋白等能够抑制细胞凋亡从而促进肿瘤的增殖。如 YANG 等^[17]证明膀胱癌细胞外泌体能诱导三级膀胱癌细胞系(T24)的抗凋亡基因 Bcl-2 表达水平上升和凋亡基因表达水平下调从而促进 T24 增殖。DONG 等^[16]最近的一项研究证明人类脐带间质充干细胞分泌的外泌体 miR-410 能促进肺腺癌的生长。可见,外泌体在肿瘤的生长过程中扮演着重要角色。综上所述,肿瘤外泌体所含的蛋白及 RNA 在调控肿瘤生长、增殖过程中有重要作用。

3.2 外泌体诱导肿瘤血管生成 肿瘤外泌体中含有丰富的血管生成因子能够诱导肿瘤血管生成。研究表明肿瘤细胞外泌体中存在的多种信号分子,如 c-Src、IGF-IR、GRK5 和 GRK6,以及 c-Src 具有促进肿瘤血管生成的潜能^[18]。MROWCZYNSKI 等^[19]的实验证明携带 H63D HFE 基因变体的神经母细胞瘤外泌体也可以促进肿瘤细胞生长和 WT HFE 细胞的血管生成。人脑内皮细胞能通过摄取外泌体分泌的 VEGF-A 提高血管生成的潜能。肿瘤细胞缺氧时,能促进肺癌细胞分泌富含 miR-23a 的外泌体,miR-23a 能够抑制内皮细胞的 EGLN2 和 EGLN1 导致 HIF1 α 累积从而促进血管生成^[20]。由此,可以推断外泌体可通过血管生成蛋白和外泌体 miRNA 的转运诱导细胞间信号转导来促进血管生成。

3.3 外泌体与肿瘤的侵袭、转移 向远处侵袭及转

移是肿瘤的重要特征之一。研究表明,肿瘤产生的外泌体能够通过调节多种信号通路促进肿瘤的侵袭及转移。加上外泌体可携带功能性蛋白质及核酸分子向血清、尿液、脑脊液、唾液等多种体液释放,甚至中枢神经系统外泌体可透过血脑屏障向血液循环释放,有理由推测,外泌体在肿瘤侵袭及转移的过程中发挥了重要作用。许多研究通过对肿瘤外泌体 miRNA 测序分析发现与肿瘤侵袭转移相关的多种 miRNA 表达上调。如早期乳腺癌进行淋巴道转移时,外泌体 miR-222 表达上调。而 miR-222 通过直接靶向作用于肿瘤抑制因子 PDLIM2,激活 NF- κ B 信号通路促进早期乳腺癌细胞的侵袭和转移^[21]。ZHANG 等^[22]研究证明胃癌细胞释放的外泌体可携带 EGFR 进入肝脏。随后 EGFR 与肝基质细胞质膜结合,通过抑制 miR-26a/b 有效激活肝细胞生长因子(HGF)。HGF 为转移癌细胞提供“沃土”,促进转移癌细胞在肝脏的增殖^[22]。故外泌体介导的胞间交流在肿瘤转移中发挥着重要作用。

3.4 肿瘤免疫逃逸 肿瘤外泌体可以诱导肿瘤细胞产生免疫抑制功能,通过免疫细胞传递基因组 DNA、mRNA 和 miRNA,从而使应答细胞具有重编程功能,促进肿瘤进展。外泌体可通过向免疫细胞传递抑制蛋白影响免疫细胞的发育、成熟和抗肿瘤活性。HSU 等^[23]表明,缺氧可以加速肺癌细胞的外泌体分泌,从而使外泌体携带的 miR-103 从缺氧的癌细胞中转运到巨噬细胞,通过下调 PTEN 增强 M2 的极化。从而使肺癌细胞通过外泌体抑制肿瘤巨噬细胞功能。此外肿瘤外泌体或可通过抑制免疫细胞功能以逃避肿瘤的免疫检测。有研究将 shRNA 转导入前列腺癌细胞中敲除 Rab27a(DU145KD)基因抑制其外泌体分泌,发现当负载到树突状细胞时,DU145KD 比对照组 DU145 细胞引发更强的抗肿瘤特异性 T 细胞免疫应答^[24]。且外泌体可在免疫细胞向促肿瘤发生和促转移表型修饰中发挥作用。VAN DER VOS 等^[25]发现胶质瘤细胞外泌体可通过将 miR21 和 miR451 的传递将小神经胶质或巨噬细胞调节为免疫抑制表型。随后证明了这种 miRNA 的转移降低了受体小胶质细胞和巨噬细胞中的 c-Myc mRNA,这可能是免疫抑制表型的致病因素。

4 外泌体在分子标志物方面的研究进展

外泌体参与肿瘤多种生理活动,且与正常细胞相比,肿瘤细胞可释放更多数量的外泌体,预示着其可能作为一种潜在的生物标记物用于肿瘤的早期诊断、预后、放化疗敏感性评估,以及治疗研究。肿瘤细胞可释放外泌体进入肿瘤微环境、血清、尿液、脑脊液及患者血液循环中。研究发现,肿瘤患者血清外泌体的

某些特定 RNA 和蛋白质与健康者相比较存在统计学差异,如研究证明通过循环外泌体 GPC1 水平测定,能从健康人样本中准确区分 PDAC 患者样本^[26]。说明外泌体可作为一种新的生物标志物,为方便取材的血清或尿液基因诊断取代创伤大的组织活检开拓了新的思路。液体活检的最大优势是能够在监测和规划治疗前后提供临床信息。研究证明循环外泌体是肿瘤相关分子(尤其是 miRNA)的可靠来源,外泌体中特异性蛋白质和 miRNA 的表达反映了它们的供体细胞的生理特性^[27]。所有的肿瘤都分泌外泌体且与正常细胞相比肿瘤细胞分泌的外泌体含量更多^[28]。且随着肿瘤的发展,外泌体内容物的含量和质量都会有所改变,可以借此很好地判断肿瘤所在的阶段。另外,由于脂质双分子层结构的保护,外泌体能在长期极低的温度下维持稳定状态保护生物学特性,具有易于长期稳定储存的特征^[29]。当前,已有公司(Exosome Diagnostics)推出全球首个基于外泌体 RNA 的液体活检产品,这是一种基于血浆外泌体的诊断,可灵敏、准确、实时检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者的 EML4-ALK 突变。说明外泌体液体活检技术应用于临床诊断是必然趋势^[30]。KAHLERT 等^[31]研究发现胰腺癌患者血清外泌体 KRAS 和 TP53 基因突变,另外一项研究证明外泌体 KRAS 突变比 CA19-9 的水平测量更有利于胰腺导管腺癌患者预后分层分析^[32]。由此可见,外泌体 DNA 也可为生物标志物来源。

5 外泌体在肿瘤治疗中的应用

外泌体作为一类细胞来源的天然膜结构,是机体内存在的一种天然的细胞之间的交流媒介,能够传递功能性的生物分子到靶细胞。此外由于脂质双分子层的保护,使其内容物不在转运过程中降解。因此,在药物递送方面的应用研究愈发受到重视,同时,利用外泌体增强机体免疫系统抗肿瘤的能力对肿瘤进行治疗也得到了更多的研究。目前,外泌体在肿瘤治疗方面的应用主要集中在以下方面:用于免疫调节治疗,作为传输化学治疗药物的载体或治疗靶标^[33]。外泌体作为药物传输载体具有其天然优势:分子量小,固有的细胞靶向性,循环系统中的稳定性,能自由通过血脑屏障,同时,由于外泌体来源于人体,所以能成功规避免疫排斥反应^[34]。SEO 等^[35]研究显示,健康小鼠 CD8⁺ T 细胞活化后,细胞毒外泌体瞬间释放,新生小鼠细胞毒外泌体浸润间叶细胞密度高的血管区域。MSC 的消耗与 CD8⁺ T 细胞外泌体的优先吞噬有关。说明 CD8⁺ T 细胞除了对肿瘤细胞具有直接细胞毒性外,还能释放外泌体,杀伤间充质干细胞,抑制肿瘤进展。LI 等^[36]通过小鼠模型发现结合 A33 抗

体氧化铁纳米颗粒(A33Ab-US)的 A33 阳性外泌体具有良好的大肠癌靶向性,能够靶向递送阿霉素从而抑制肿瘤生长,降低心脏毒性延长小鼠的生存期。这项研究表明外泌体能与目标配体结合靶向传递抗肿瘤药物,从而达到肿瘤治疗的目的。ZHANG 等^[37]利用细胞联合培养模型证明外泌体通过在体内转运肝细胞生长因子(HGF)siRNA 能够抑制肿瘤的生长,表明外泌体外泌体可以作为 siRNA 的载体用于靶向癌症治疗。目前由于外泌体的标准分离方法的缺乏,以及过低的药物装载效率,ZHANG 等^[38]已根据外泌体的免疫治疗作用制造出仿生人工嵌合外泌体(ACEs)有望代替天然外泌体用于临床肿瘤靶向治疗。

6 小 结

综上所述,外泌体是肿瘤微环境中的重要组成部分,携带具有功能性的蛋白质、核酸、脂质分子,参与恶性肿瘤微环境中细胞之间的信息传递,对恶性肿瘤的发生、发展、侵袭、转移、血管新生及免疫逃逸等过程有重要的意义。此外,人体体液中来源的外泌体,包含了多种不同细胞来源成分,寻找针对不同细胞来源的特异性分子标志物,对体液中外泌体的研究及未来“液体活检”的发展也有重要意义,如用于肿瘤诊断及预后复发的指标。此外通过对外泌体内容物的分析也可以判断肿瘤的分期,分级和进展及肿瘤表型的分类和预后。将外泌体运用到精准医疗中,可以检测那些无法通过组织活检鉴定的肿瘤突变,实现肿瘤的早期诊断,提高癌症患者生存率。在治疗方面,将其作为治疗药物传输的载体用于肿瘤治疗也得到了相关的研究,相信随着对外泌体认识的加深,以及越来越先进的外泌体分离、及药物装载方法的出现,其临床应用会越来越广阔,针对外泌体的肿瘤靶向治疗方法也会为患者带来新的治疗希望。

参考文献

- [1] ABELS E R, BREAKFIELD X O. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, rna cargo selection, content, release, and uptake[J]. Cellular Mole Neurobiol, 2016, 36 (3): 301-312.
- [2] PENFORNIS P, VALLABHANENI K C, Whitt J, et al. Extracellular vesicles as carriers of microRNA, proteins and lipids in tumor microenvironment[J]. Inter J Cancer, 2015, 138(1): 14-21.
- [3] YUKIE S K, MELO S A, SOARES F A, et al. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles—diagnostic and therapeutic implications (Review) [J]. Int J Oncol, 2015, 46(1): 17-27.
- [4] MIRZAEI H, SAHEBKAR A, JAAFARI M R, et al. Di-

- agnostic and therapeutic potential of exosomes in cancer: The beginning of a new tale[J]. *J Cellular Physiol*, 2017, 20(1):25739.
- [5] TKACH M, THÖRY C. Communication by Extracellular Vesicles: Where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6):1226-1232.
- [6] URBANELLI L, MAGINI A, BURATTA S, et al. Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate [J]. *Genes*, 2013, 4(2):152-170.
- [7] MROWCZYNSKI O D, ZACHARIA B E, CONNOR J R. Exosomes and their implications in central nervous system tumor biology[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 172(1):71-83.
- [8] ROUCOURT B, MEEUSSEN S, BAO J, et al. Heparanase activates the syndecan-syntenin-ALIX exosome pathway[J]. *Cell Res*, 2015, 25(4):412-428.
- [9] CHEN F, WANG N, TAN H Y, et al. The functional roles of exosomes-derived long non-coding RNA in human cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(5):583-592.
- [10] DE JONG O G, VERHAAR M C, CHEN Y, et al. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2012, 16(1):681-686.
- [11] CONIGLIARO A, CICCINI C. Exosome-mediated signaling in epithelial to mesenchymal transition and tumor progression[J]. *J Clin Med*, 2018, 8(1):426-429.
- [12] SALEHI M, SHARIFI M. Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6370-6380.
- [13] SKOTLAND T, SANDVIG K, LLORENTE A. Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66(1):30-41.
- [14] SANSONE P, SAVINI C, KURELAC I, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(43):9066-9075.
- [15] XUE M, CHEN W, XIANG A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):143.
- [16] DONG L, PU Y, ZHANG L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote lung adenocarcinoma growth by transferring miR-410[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):218.
- [17] YANG L, WU X H, WANG D, et al. Bladder cancer cell-derived exosomes inhibit tumor cell apoptosis and induce cell proliferation in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4):1272-1278.
- [18] DERITA RM, ZERLANKO B, SINGH A, et al. c-Src, in-sulin-like growth factor I receptor, G-protein-coupled receptor kinases and focal adhesion kinase are enriched into prostate cancer cell exosomes [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(1):66-73.
- [19] MROWCZYNSKI O D, MADHANKUMAR A B, SLA-GLEWEBB B, et al. HFE genotype affects exosome phenotype in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(8):1921-1928.
- [20] HSU Y L, HUNG J Y, CHANG W A, 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] DING J, XU Z, ZHANG Y, et al. Exosome-mediated miR-222 transferring: An insight into NF- κ B-mediated breast cancer metastasis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(1):129-138.
- [22] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2017, 20(8):15016.
- [23] HSU Y L, HUNG J Y, CHANG W A, et al. Hypoxic lung-cancer-derived extracellular vesicle microrna-103a increases the oncogenic effects of macrophages by targeting PTEN[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2):568-581.
- [24] SALIMU J, WEBBER J, GURNEY M, et al. Dominant immunosuppression of dendritic cell function by prostate-cancer-derived exosomes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6(1):1368823.
- [25] VAN DER VOS K E, ABELS E R, ZHANG X, et al. Directly visualized glioblastoma-derived extracellular vesicles transfer RNA to microglia/macrophages in the brain [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(1):58-69.
- [26] 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.
- [27] FANG T, LV H, LV G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):191.
- [28] XU R, RAI A, CHEN M, et al. Extracellular vesicles in cancer-implications for future improvements in cancer care[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10):617-638.
- [29] HARDING C V, HEUSER J E, STAHI P D. Exosomes: looking back three decades and into the future[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4):367-371.
- [30] CASTELLANOS-RIZALDOS E, GRIMM D G, TADIGOTLA V, et al. Exosome-based detection of EGFR T790M in plasma from non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12):2944-2950.

[31] KAHLERT C, MELO S A, PROTOPOPOV A, et al. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer [J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 3869-3875.

[32] ALLENSON K, CASTILLO J, SAN LUCAS F A, et al. High Prevalence of Mutant KRAS in Circulating Exosome-derived DNA from Early Stage Pancreatic Cancer Patients[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 741-747.

[33] FU M, GU J, JIANG P, et al. Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 41.

[34] XIE X, WU H, LI M, et al. Progress in the application of exosomes as therapeutic vectors in tumor-targeted therapy[J]. Cytotherapy, 2019, 21(5): 509-524.

[35] SEO N, SHIRAKURA Y, TAHARA Y, et al. Activated

CD8⁺ T cell extracellular vesicles prevent tumour progression by targeting of lesional mesenchymal cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 435.

[36] LI Y, GAO Y, GONG C et al. A33 antibody-functionalized exosomes for targeted delivery of doxorubicin against colorectal cancer [J]. Nanomedicine, 2018, 14 (7): 1973-1985.

[37] ZHANG H, 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.

[38] ZHANG K L, WANG Y J, SUN J, et al. Artificial chimeric exosomes for anti-phagocytosis and targeted cancer therapy[J]. Chem Sci, 2019, 10(5): 1555-1561.

(收稿日期: 2019-03-07 修回日期: 2019-06-11)

• 综 述 •

miRNAs 在系统性红斑狼疮中的作用研究进展*

董海荣¹ 综述, 郝艳萍^{2△} 审校

(1. 内蒙古呼和浩特市第一医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010030;
2. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010059)

摘要: 系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多个器官和系统的慢性自身免疫性疾病,以产生多种自身抗体为特征。近年来诊断和治疗水平不断提高,但 SLE 的发病机制和具体病因迄今不明。现已有多项研究证实微小 RNA(miRNAs)参与人体生长发育等多种生物学进程,部分 miRNAs 异常表达可诱导自身免疫反应。miRNAs 表达变化被发现参与多种自身免疫性疾病如 SLE。因此,有必要研究 miRNAs 的特性及其参与 SLE 发病的机制。

关键词: 系统性红斑狼疮; 微小 RNA; 免疫性疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 19. 024

中图法分类号: R593. 241

文章编号: 1673-4130(2019)19-2402-05

文献标识码: A

The advances of the role of miRNAs in systemic lupus erythematosus*

DONG Hairong¹, HAO Yanping^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Hospital of Hohhot, Hohhot, Inner Mongolia 010030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease involving multiple organs and systems characterized by the production of multiple autoantibodies. In recent years, the level of diagnosis and treatment has been continuously improved, but the pathogenesis and specific etiology of SLE are still unknown. A number of studies have confirmed that miRNAs are involved in a variety of biological processes such as human growth and development, and some abnormal miRNAs expression can induce an autoimmune response. Changes in miRNAs expression have been found to be involved in a variety of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus. This paper will summarize the characteristics of miRNAs and their in-

* 基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(201702122); 呼和浩特市科技计划项目(2018-社-5)。

△ 通信作者, E-mail: dhr_06@163. com。

本文引用格式: 董海荣, 郝艳萍. miRNAs 在系统性红斑狼疮中的作用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2402-2406.