

外泌体在非小细胞肺癌中的研究进展

沈凯凯综述,吕镗烽审校

【摘要】 肺癌作为全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,已经严重威胁着人类的健康。外泌体起源于多泡体的纳米级脂质膜囊泡,由于其在血液中存在稳定性以及与肿瘤细胞密切的同源性,目前作为一个最有前途的研究方向,已经被发现广泛存在于各种健康人群和恶性肿瘤患者的体液中。同时有研究强调了外泌体 miRNAs 在不同类型的肿瘤中的作用,其中包括肺癌,提示其作为生物标志物和潜在的治疗药物的应用,为肺癌患者的治疗带来新的曙光。文章就外泌体生物学功能和临床应用前景以及外泌体 miRNAs 作为肺癌诊断和预后进行综述。

【关键词】 外泌体;非小细胞肺癌;诊断;预后

【中图分类号】 R734 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)04-0399-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.04.016

0 引 言

肺癌作为当今世界中高度致死性的恶性肿瘤,尽管人们对生物医学知识的认识日益增加,但晚期肺癌患者的临床预后仍然不尽人意,其五年生存率低于 15%^[1-2]。事实上,肿瘤患者的生存率从早期到晚期在急剧下降。在一些肺癌患者中,往往由于肿瘤组织的可及性及其低表达的状态而导致其诊断的延误^[3-4]。

液体活检技术是一种微创的检测方法,可以检测肿瘤患者外周血液中的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCS)和肿瘤衍生核酸,如循环肿瘤 DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)和 miRNAs。最近有研究表明细胞外囊泡和肿瘤起源的血小板也可作为替代肿瘤细胞来源的遗传物质,尤其是细胞外分泌的囊泡(extracellular vesicles, EVS),被命名为外泌体,其在肿瘤的诊断和监测治疗效果中发挥着潜在的巨大潜力^[5-6]。外泌体是细胞起源的一种囊泡,包括众多分子,如核酸(DNA, RNA, mRNA 和 miRNA)、脂类和蛋白质^[7]。目前越来越多的证据表明,外泌体可在细胞间传递 DNA、RNA 和蛋白质调控许多生理和病理过程的发生和发展,其中包括着肺癌。外泌体内部含有免受酶类的降解的细

胞分子,以及其单纯的肿瘤来源,目前被发现广泛存在于各种体液中。因此这些特有的功能,使其作为治疗药物的载体和理想的生物标志物,为临床应用和在纳米医学领域开辟了新的视角^[8]。

1 外泌体的概述

活细胞释放不同类型细胞外囊泡进入细胞外环境进行细胞间通讯,根据其生物学表型主要分为 3 种类型的细胞外囊泡:微泡、凋亡小体和外泌体。微泡是由直接向外的细胞膜出芽形成,凋亡小体是由凋亡细胞膜裂解的碎片形成,而外泌体最初则起源于细胞的内吞过程^[9]。

外泌体最早可追溯到 1983 年,由 Johnstone 等^[10]在研究网织红细胞分化形成成熟红细胞的过程中提出,成熟的红细胞细胞质含有大量的膜泡,大小均匀,直径均在 40~100 nm,参与网织红细胞表面转铁蛋白受体的移除,提示这些膜泡在红细胞成熟过程的潜在作用,并于 1987 年在超速离心下正式获得到这种囊泡,命名为外泌体。生理和病理状况下几乎任何细胞都可以以胞吐的方式分泌外泌体,并且其广泛分布在尿液、唾液、羊水、血液、乳汁、精液、脑脊液以及病理性的腹水等各种体液中,同时由于外泌体与亲代细胞的同源性,肿瘤细胞来源的外泌体有望作为一种全新的非侵入性检查替代以往的组织活检技术^[11-12]。

外泌体组成成分多而复杂,其内部含有众多的生物学大分子物质,如单链 RNA、长非编码 RNA、微小 RNA(microRNA, miRNA)、蛋白质以及脂类。

作者单位:241000 芜湖,皖南医学院(沈凯凯);210002 南京,南京军区南京总医院呼吸内科(吕镗烽)

通信作者:吕镗烽, E-mail: bairoushui@163.com

据统计,已确定有 1100 种脂质、19000 种 mRNA 和 2838 种 miRNA 存在于不同组织和细胞来源的外泌体中。最近双链 DNA 也被发现存在其内部,从而使外泌体作为一种全新的诊断工具应用于液体活检中^[13]。此外,Valadi 等^[14]首次阐述了 miRNA 存在于外泌体,而且 miRNAs 作为短单链和非编码 RNA 分子,调节致癌基因或抑癌基因的表达功能,参与着细胞分化,细胞凋亡以及细胞信号转导。与此同时,外泌体可通过旁分泌的方式由临近细胞捕获或者分泌到血液中从而流向远处的器官,内部携带的蛋白质和核酸也随着外泌体的流动到达临近和远处细胞,从而对受体细胞产生生理或病理性的影响^[7]。

由于外泌体领域关注度日益上升,因此从体液或细胞上清液中分离出外泌体刻不容缓。目前分离外泌体的方法有 3 种:物理方法(差速离心法、超滤法、分子排阻色谱法),化学方法(聚合物沉淀法)以及生物方法(免疫亲合法)^[15]。目前分离外泌体的金标准仍为超速离心法。

2 外泌体与肺癌

肿瘤细胞常通过外泌体与细胞外环境及远处细胞相互沟通,这与肿瘤的增殖、侵袭以及转移密切相关^[16]。首个关于外泌体与肺癌关系的研究可以追溯到 2004 年,Hegmans 等^[17]在研究肺腺癌和间皮瘤患者的胸腔积液中外泌体蛋白组学表达谱发现,MHC I 类和 II 类分子、热休克蛋白以及没有在外泌体中检测到的蛋白质,这些蛋白质分子包括色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)、B 细胞易位基因 1(B cell translocation gene 1, BTG1) 以及排序连接蛋白(sorting-nexin protein, SNX),其研究发现 PEDF、BTG1 与细胞生长有关,而 SNX 则与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的内化相关,该发现进一步表明外泌体在肺癌发展过程中的潜在作用。与此同时,外泌体中表达的异常蛋白质与原始肿瘤细胞表现出高度一致性,这些异常蛋白质包括 EGFR、K-ras、claudins 以及其他蛋白质^[18]。最近 ALK-EML4 易位也被发现在外泌体中^[19]。Al-Nedaw 等^[20]研究表明外泌体携带 EGFR 能够与内皮细胞结合,从而激活 MAPK 和 Akt 信号传导途径,进一步促进肿瘤血管内皮生长因子的表达与肿瘤血管的扩张。Rahman 等^[21]研究表明,从高转移人肺癌细胞株和肺癌患者血清中分离的外泌体可以促进

人支气管上皮细胞向间质细胞的转化,从而进一步增加其迁移、侵袭和增殖。进一步阐明外泌体在肺癌转移和传播过程的重要作用。

2.1 外泌体 miRNAs 在肺癌中的作用 目前非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNA)被普遍发现存在非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者外泌体中,参与肿瘤的形成和演化过程,在 NSCLC 患者的诊断和预后发挥着重大作用^[22-23]。

2.1.1 外泌体 miRNAs 在肺癌诊断中的应用 由于低剂量 CT(low-dose computed tomography, LDCT)的普及,使得早期肺癌在高危人群的筛查取得了一定的成就,然而目前仍缺乏早期筛查的精准手段,多数患者确诊时已处于中晚期阶段^[24]。目前借助二代测序(Next Generation Sequencing, NGS)和基因芯片等技术发现,肿瘤来源的外泌体 miRNA 对 NSCLC 的诊断存在重大价值。Rabinowits 等^[25]首次把外泌体作为遗传物质,分析了正常人血清中外泌体 miRNA 与 NSCLC 患者血清中 miRNA 的差异,这项研究虽然在两者中并未发现有明显的差异,但为以后研究从肿瘤分子水平的鉴定奠定了基础。Cazzoli 等^[26]在肺腺癌患者的外周血液中发现 miR-378、miR-502-5p、miR-629、miR-200b-5p 和 miR-100 水平较肺部肉芽肿和健康患者明显升高。有研究发现血液中 hsa-miR-21 的水平在早期鳞癌患者中显著上调^[27]。此外,Carina 等^[28]发现血液中低水平 miR-625 和 miR-361-3p 有助于在肺部良性病变中识别恶性肿瘤,而且 Rodríguez 等^[29]也观察到肺癌患者外周血液外泌体 miR-122-5p 水平显著高于非肿瘤患者水平。以上各项研究说明肿瘤细胞来源外泌体 miRNA 在 NSCLC 诊断发挥着重大价值,为探索肺癌早期诊断的分子标记物提供理论依据。

2.1.2 外泌体 miRNAs 在肺癌预后中的应用 晚期肺癌的预后一直是患者和医务人员所共同关心的问题,目前一些外泌体 miRNA 已被确定为影响预后的可能生物标志物。通过 miRNA 表达芯片方法发现 NSCLC 中外泌体 miRNA 表达谱和正常组织存在显著差异,其中一些 miRNA 表达下调,一些则表达上调。

Silva 等^[30]利用 TaqMan 低密度芯片的方法系统分析了 28 位 NSCLC 患者体内的 365 种 miRNA,其中外泌体中 let-7f、miR-30e-3p 和 miR-20b 表达均下调,进一步研究发现 let-7f 和 miR-30e-3p 水平可区分早期和晚期 NSCLC 患者,高水平 let-7f 和 miR-

30e-3p 与不良预后密切相关,同时研究者指出在晚期肺癌患者以及有淋巴结转移的患者血浆中 miR-20b 水平较高。Rolfo 等^[31]在研究 NSCLC 患者和正常人血清中外泌体时发现 miR-30b 和 miR-30c 水平升高与 EGFR 信号传导通路相关,可进一步用来指导靶向药物治疗的敏感性,同时 miR-221-3p 和 miR-222-3p 过度表达的患者都与其 EGFR 突变状态相关,在应用 AZD9291 治疗的过程中都取得了良好的效果^[32]。miRNA-373 和 miRNA-512 在肿瘤中处于沉默状态,因此也被称之为肿瘤抑制 miRNA,其激活状态可以对肿瘤的生长和侵袭产生抑制作用,研究表明这两种 miRNAs 水平的下调与 NSCLC 患者不良预后相关^[33]。也有研究指出缺氧状态下肺癌细胞分泌的外泌体 miR-23a 水平与肿瘤血管形成及血管通透性密切相关,因此促进肺癌细胞的侵袭和转移^[34]。与此同时 Cui 等^[35]也发现肺腺癌细胞分泌含有 miR-210 外泌体可调节酪氨酸受体激酶 A3 水平,进而促进肿瘤血管生成,与 NSCLC 患者不良预后相关。同时体外研究也发现外泌体 miR-181c 通过下调 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1,进一步降解丝切蛋白磷酸化水平的下降,导致活性丝切蛋白诱导肌动蛋白的下调,同时 miR-105 促使血管内皮细胞紧密连接蛋白-1 水平下调,改变血脑屏障的通透性,从而促进肺癌患者发生脑转移,大大缩减 NSCLC 患者生存率^[36-37]。miR-29a-3p 和 miR-150-5p 的含量随着放射治疗剂量的增加而降低,因此被认为是一种与放疗剂量相关的可重复循环的生物标记物^[38]。在另一些研究中指出 miR-208a 和 miR-1246 可以通过分别与其靶点 p21 和 DR5 相结合,从而促进肿瘤的生长以及对放疗产生耐受,与此同时 miR-302b 也被发现与其靶点 mRNA 转化生长因子-βRII 相结合从而抑制肿瘤细胞的增值和转移^[39-41]。以上研究表明,肿瘤起源外泌体 miRNAs,作为潜在的生物标记物,可能在晚期 NSCLC 患者的预后发挥出重大的研究价值。

2.2 外泌体作为肺癌药物治疗的转运体 化疗仍然作为晚期不伴有靶向基因突变的 NSCLC 患者的首选治疗方法,因此发现全新的治疗方法则刻不容缓。由于几乎所有类型的细胞以及所有的体液中都普遍存在着外泌体,而且自然的分泌蛋白质、脂质、mRNA、miRNA 和 DNA 作用其靶细胞,因此其有可能作为一种潜在的药物输送系统。目前药物输送系统众多,比如脂质体和纳米颗粒,但其缺点不一^[42]。外泌体作为一种全新

的药物输送系统,相比于其他的药物输送系统有以下众多优点:①低免疫原性和低毒性;②广泛分布于各种体液之中;③相比于纳米颗粒药物输送系统无诱变性;④能穿透细胞膜(包括血脑屏障)以及由于天然脂质双分子层的存在可以携带各种物质作用于靶细胞;⑤可以通过基因工程改变其表面的肽类及配体使其被特定的靶细胞吸收。目前外泌体可作为众多生物分子的运载体,其中包括蛋白质、膜受体以及核酸等,与此同时其内部富含的遗传物质可与外泌体同时进行生物合成及表达^[43-44]。虽然外泌体作为药物载体的出现相对于合成的生物载体更有利,但在肺癌的治疗中其疗效仍然处于未知状态。

2.3 外泌体作为预防肺癌的疫苗 研究表明树突状细胞起源的外泌体(dendritic-cell-derived exosomes, DEX)、肿瘤细胞起源的外泌体(tumor-cell-derived exosomes, TEX)以及腹水细胞来源的外泌体(ascitic-cell-derived exosomes, AEX)有可能为肺癌的疫苗研制带来曙光。其中 DEX 可通过增强抗肿瘤 T 细胞反应、抑制癌细胞增殖以及根除肿瘤细胞从而增强肺癌患者免疫系统的反应^[45-46]。目前已有两项临床试验在评估 DEX 是否有希望成为肺癌患者的疫苗。第一阶段的临床试验可追溯到 2005 年,该研究利用含有肿瘤抗原自体移植的 DEX 治疗晚期肺癌患者,并且评估其安全性、可行性以及有效性。研究表明虽然 DEX 治疗的患者耐受性以及病情稳定性良好,但在 9 例患者中只有 3 例患者其特异性抗原 T 细胞活性轻微增加^[47]。与此同时,第二阶段的临床评估是在先前实验的基础上增强 DEX 诱导的有限的 T 细胞反应,这时发现晚期肺癌的患者在化疗后接受 IFN-γ-DEX 治疗后并未发生病情进展。由于与之前预期的 50% 相比只有 32% 的患者在治疗结束后 4 个月病情处于稳定状态,而且这时并没有发现存在特异性抗原 T 细胞的活化,因此推测患者的无进展生存期的延长与 NK 细胞的活化有关,这一现象主要在 NKp30 缺失的一小部分患者中出现^[48]。

另外在肺癌的治疗当中,外泌体(包括 DEX)作为抗原提呈系统中一种强有力的工具,尽管在接种了第二代 DEX 的患者中,有一些患者表现出了对 DEX 良好的耐受以及促进 NK 细胞的活性,但对这方面的临床研究仍然十分有限,而且结果不尽人意。因此仍然需要进行大量的临床试验来进一步验证外泌体作为肺癌疫苗的疗效。

3 结 语

肺癌患者的诊断、预后和分子标记物的检测联系越来越密切,同时液体活检也作为目前肺癌患者的筛查、诊断以及检测治疗效果最有前景的检测手段越来越受到重视。由于外泌体可作为生物遗传物质的稳定来源,有可能为以后肺癌患者的诊断以及预后带来潜在的价值。当肿瘤组织活检比较困难的情况下,可以从患者血浆中分离出外泌体,检测其表面分子的突变状态(如 EGFR),为肺癌的筛查开辟了新的视角。而且其含有的特定的蛋白质和脂质也可作为其临床预后的特定工具。最近发现外泌体 miRNAs 可以调控基因的转录后表达,因此对其的研究备受瞩目。同时研究表明外泌体 miRNAs 可以反映原始细胞的状态,从而能够区分出健康和肺癌患者,为肺癌患者的临床预后和治疗带来了曙光。然而目前大多数开展的关于外泌体的研究是在少数患者中进行的,而且有的尚不可重复进行。关于外泌体的研究是否真的可以使肺癌患者受益,目前尚存在争议,需要开展更多有关外泌体的来源、合成以及生物学功能的研究来进一步推动其向临床方向的转化和应用。

目前外泌体神秘面纱正一步一步的被揭开。首先外泌体作为一种遗传物质型的囊泡,相比于其他的循环物质在肺癌的诊断和预后中应用前景更广;其次作为药物的载体,为晚期肺癌患者提供了一种新兴药物治疗策略,相信在不久的将来外泌体一定会为肺癌患者带来新的曙光。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. *Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7.
- [2] Méry B, Guy JB, Swalduz A, *et al.* The evolving locally-advanced non-small cell lung cancer landscape: Building on past evidence and experience[J]. *Crit Rev Oncol Hema*, 2015, 96(2):319.
- [3] Hirsch FR, Suda K, Wiens J, *et al.* New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10048):1012.
- [4] Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, *et al.* Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2016, 27(1):138-148.
- [5] Pérezcallego D, Romero A, Provencio M, *et al.* Liquid biopsy based biomarkers in non-small cell lung cancer for diagnosis and treatment monitoring [J]. *Transl lung Cancer Res*, 2016, 5(5):455.
- [6] 张 扬, 范小乐, 陈和平, 等. 外泌体在胃癌中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(10):1096-1099.
- [7] Yáñez-Mó M, Siljander RM, Andreu Z, *et al.* Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *Extracell Vesicles*, 2015, 4:27066.
- [8] Marcus ME, Leonard JN. FedExosomes; Engineering Therapeutic Biological Nanoparticles that Truly Deliver[J]. *Pharmaceuticals*, 2013, 6(5):659-680.
- [9] Van d PE, Böing AN, Harrison P, *et al.* Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3):676.
- [10] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19):9412-9420.
- [11] Condevancells J, Rodriguezsuarez E, Embade N, *et al.* Characterization and Comprehensive Proteome Profiling of Exosomes Secreted by Hepatocytes [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(12):5157-5166.
- [12] Mathivanan S, Simpson RJ. ExoCarta: A compendium of exosomal proteins and RNA [J]. *Proteomics*, 2009, 9(21):4997-5000.
- [13] Thakur BK, Zhang H, Becker A, *et al.* Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection[J]. *Cell Res*, 2014, 24(6):766.
- [14] Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6):654-659.
- [15] 李玉静, 刁振宇, 薛平平, 等. 血清中胎盘来源外泌体的分离与鉴定[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(6):632-636.
- [16] Shao Y, Shen Y, Chen T, *et al.* The functions and clinical applications of tumor-derived exosomes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):60736-60751.
- [17] Hegmans JP, Bard MP, Hemmes A, *et al.* Proteomic analysis of exosomes secreted by human mesothelioma cells[J]. *M J Pathol*, 2004, 164(5):1807-1815.
- [18] Krug AK, Karlovich C, Koestler T, *et al.* Abstract B136: Plasma EGFR mutation detection using a combined exosomal RNA and circulating tumor DNA approach in patients with acquired resistance to first-generation EGFR-TKIs [J]. *Am Assoc Cancer Res*, 2016, 14:B136.
- [19] Brinkmann K, Enderle D, Koestler T, *et al.* Abstract 545: Plasma-based diagnostics for detection of EML4-ALK fusion transcripts in NSCLC patients [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Supplement):545-545.
- [20] Al-Nedawi K, Meehan B, Kerbel RS, *et al.* Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10):3794-3799.
- [21] Rahman MA, Barger JF, Lovat F, *et al.* Lung cancer exosomes as drivers of epithelial mesenchymal transition [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):54852.
- [22] Usó M, Jantus-Lewintre E, Sirera R, *et al.* miRNA detection methods and clinical implications in lung cancer[J]. *Future On-*

- col, 2014, 10(14):2279-2292.
- [23] Giallombardo M, Chacártégui BJ, Castiglia M, *et al.* Exosomal miRNA Analysis in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients' Plasma Through qPCR: A Feasible Liquid Biopsy Tool [J]. *J Vis Exp*, 2016(111). doi: 10.3791/53900.
- [24] Wang Y, Yi J, Chen X, *et al.* The regulation of cancer cell migration by lung cancer cell-derived exosomes through TGF- β and IL-10[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2):1527.
- [25] Rabinowits G, Gerçel-Taylor C, Day JM, *et al.* Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(1):42-46.
- [26] Cazzoli R, Buttitta F, Nicola MD, *et al.* MicroRNAs derived from circulating exosomes as non-invasive biomarkers for screening and diagnose lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9):1156.
- [27] Leidinger P, Backes C, Dahmke IN, *et al.* What makes a blood cell based miRNA expression pattern disease specific? - A miRNome analysis of blood cell subsets in lung cancer patients and healthy controls[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(19):9484-9497.
- [28] Carina R, Isabel S, Klaus P, *et al.* Low Levels of Cell-Free Circulating miR-361-3p and miR-625* as Blood-Based Markers for Discriminating Malignant from Benign Lung Tumors [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38248.
- [29] Rodríguez M, Silva J, Lópezalfonso A, *et al.* Different exosome cargo from plasma/bronchoalveolar lavage in non-small-cell lung cancer[J]. *Gene Chromosome Canc*, 2014, 53(9):713-724.
- [30] Silva J, García V, Zaballós Á, *et al.* Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival.[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(3):617.
- [31] Rolfo C, Chacartegui J, Giallombardo M, *et al.* 71P Exosomes isolated in plasma of non-small cell lung cancer patients contain microRNA related to the EGFR pathway: Proof of concept[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4):S85-S85.
- [32] Giallombardo M, Jorge Chacartegui J, Reclusa P, *et al.* Follow up analysis by exosomal miRNAs in EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients during osimertinib (AZD9291) treatment: A potential prognostic biomarker tool [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34:abstr23035.
- [33] Harel SA, Benmoshe NB, Aylon Y, *et al.* Reactivation of epigenetically silenced miR-512 and miR-373 sensitizes lung cancer cells to cisplatin and restricts tumor growth [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(8):1328-1340.
- [34] 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.
- [35] Cui H, Seubert B, Stahl E, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 induces a pro-tumorigenic increase of miR-210 in lung adenocarcinoma cells and their exosomes [J]. *Oncogene*, 2015, 34(28):3640-3650.
- [36] 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.
- [37] Zhou W, Fong MY, Min Y, *et al.* Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4):501-515.
- [38] Dinh TT, Wojciech F, Justyna CF, *et al.* Circulating miR-29a and miR-150 correlate with delivered dose during thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11(1):61.
- [39] Yuan D, Xu J, Wang J, *et al.* Extracellular miR-1246 promotes lung cancer cell proliferation and enhances radioresistance by directly targeting DR5 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32707-32722.
- [40] Tang Y, Cui Y, Li Z, *et al.* Radiation-induced miR-208a increases the proliferation and radioresistance by targeting p21 in human lung cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35:20.
- [41] Li J, Yu J, Zhang H, *et al.* Exosomes-Derived MiR-302b Suppresses Lung Cancer Cell Proliferation and Migration via TGF- β 3/Smad2/3 Inhibition[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5):1715-1726.
- [42] Kotmakçı M, Bozok ÇV. Extracellular Vesicles as Natural Nanosized Delivery Systems for Small-Molecule Drugs and Genetic Material: Steps towards the Future Nanomedicines [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(3):396.
- [43] Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes; current perspectives and future challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4):287-296.
- [44] Johnsen KB, Gudbergsson JM, Skov MN, *et al.* A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles-Endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy [J]. *Bba-Biomembranes*, 2014, 1846(1):75-87.
- [45] Théry C, Ostrowski M, Segura E, *et al.* Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8):581-593.
- [46] Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, *et al.* Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes[J]. *Nat Med*, 1998, 4(5):594-600.
- [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.

(收稿日期:2017-11-05; 修回日期:2018-01-09)

(责任编辑:左琦)