

## 肿瘤及肿瘤基质细胞释放的外泌体对肿瘤耐药产生的影响

### The influence of exosomes derived from tumor cells and stromal cells on tumor drug resistance

陈芳<sup>1,2</sup>, 张雯<sup>1</sup>综述; 宋淑霞<sup>1</sup>, 钱雪松<sup>1</sup>审阅(1. 河北医科大学 免疫学教研室 河北省重大疾病的免疫机制及干预重点实验室, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院 核医学科, 河北 石家庄 050051)

**[摘要]** 恶性肿瘤已成为当今严重威胁人类健康的疾病之一, 存在早发现难、治愈率低和预后差等三大难点。虽然, 化疗是癌症治疗的主要手段, 但由此产生的耐药也是当今影响疗效的最棘手问题之一, 从而使患者面对无药可用的尴尬境地。外泌体(exosomes)作为细胞间信息传递的重要通讯员, 在肿瘤耐药传递方面发挥重要作用。研究发现, 肿瘤细胞和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的基质细胞均可分泌携带耐药相关分子(包括蛋白质和 miRNAs 等)的外泌体, 并通过外泌体在 TME 中相互作用, 传递耐药分子, 从而增强肿瘤细胞对药物的耐受性; 同时肿瘤细胞外泌体还可以介导药物外排, 从而影响药效; 基质细胞也可与肿瘤细胞相互作用影响肿瘤细胞对药物的敏感性。同时, 这些机制的发现也为克服肿瘤耐药提供了新思路, 研究表明通过去除或抑制含耐药分子的外泌体, 或者通过改变外泌体的成分(减少耐药分子或增加抗耐药分子), 可在一定程度上逆转耐药。本文就肿瘤及肿瘤基质细胞释放的外泌体在肿瘤耐药中的作用以及由此而来的耐药逆转的研究进展作一综述。

**[关键词]** 肿瘤耐药; 外泌体; 肿瘤细胞; 基质细胞; 逆转

**[中图分类号]** R730.2; R730.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)03-0432-05

恶性肿瘤是当今世界难治性疾病之一, 致死率高, 存活率低。恶性肿瘤的治疗方法多样, 主要有放疗、靶向、生物和免疫治疗等, 这些方法大大延长了患者的生存时间。目前, 化疗是最常用的手段之一。虽然化疗药会因恶性肿瘤类型及病程不同使疗效有所差异, 而化疗药在肿瘤中形成不同程度的耐药一直是当今化疗的主要障碍, 极大影响其使用效果, 使肿瘤易于复发和转移, 进而影响患者的生存率。因此, 研究耐药产生的原因和机制, 并据此克服或逆转耐药一直是当今肿瘤治疗的研究热点。外泌体为脂质双层膜性囊泡结构, 内含少量胞质, 体内很多细胞均可分泌外泌体, 包括肿瘤细胞和肿瘤基质细胞。外泌体最初被认为是清除胞内废物, 随着研究的深入, 发现外泌体通过发挥转运体的功能, 将其膜上及膜内存在多种功能性物质, 包括脂类、蛋白质和核酸, 转运到受体细胞从而调节受体细胞的活性, 这样, 肿瘤细胞与周围及远端的肿瘤或基质细胞之间, 通过外泌体这一桥梁互相通信, 形成了一个双向通讯的复杂信息网, 他们通过协同作用在肿瘤发生、生长、侵袭、转移和耐药等方面发挥重要作用<sup>[1]</sup>。本综述主要探讨肿瘤及肿瘤基质细胞释放的外泌体对肿瘤耐药产生的影响。

### 1 肿瘤细胞来源的外泌体对耐药的影响

#### 1.1 肿瘤细胞来源的外泌体通过转运与耐药相关的 miRNAs 参与耐药

肿瘤细胞来源的外泌体(tumor derived exosomes, TD-exosomes)导致肿瘤细胞耐药发生的机制颇多。近来很多研究表明, 在不同的肿瘤细胞中, 外泌体通过将 miRNAs 转运到受体敏感细胞, 从而诱导或增强耐药, 同时外泌体可以保护 miRNAs 防止降解。Xiao 等<sup>[2]</sup>研究表明, 与敏感株相比, 顺铂耐药的肺腺癌细胞株 A549 分泌的外泌体增加, 且外泌体内 miR-21 和 miR-133 显著升高, 将富含 miR-21 和 miR-133 的耐药株外泌体传递给敏感株能显著提高后者的耐药性。Chen 等<sup>[3-5]</sup>研究表明, 与敏感株相比, 在多西他赛耐药的乳腺癌细胞株 MCF-7 分泌的外泌体中, 有一系列耐药相关的 miRNAs (miR-196a、miR-21、miR-222、miR-29a、miR-100 和 miR-30a)升高, 将此外泌体与敏感株共培养, 能显著增强敏感株的耐药性; 耐药的乳腺癌细胞株可通过将

**[基金项目]** 河北省自然科学基金资助项目(No. H2014206180)。Projects supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2014206180)

**[作者简介]** 陈芳(1986-), 女, 河南省新乡市人, 硕士生, 检验师, 主要从事肿瘤免疫学的基础与临床研究, E-mail: helen121057@126.com

**[通信作者]** 宋淑霞(SONG Shuxia, corresponding author), E-mail: songsxmy@hebmu.edu.cn

含耐药 miRNAs 的外泌体转运给敏感株后,通过调节细胞周期分布和药物诱导的凋亡来改变敏感株的药物易感性。另有研究<sup>[6]</sup>表明,在雌激素受体( estrogen receptor, ER )阳性的乳腺癌细胞株中,外泌体通过转运 miR-221/222 提高敏感株对他莫昔芬的耐药。对阿霉素耐药的乳腺癌细胞株 MCF-7 可通过释放富含 miR-222 的外泌体将耐药信息传递给敏感的细胞株<sup>[7]</sup>。Challagundla 等<sup>[8]</sup>报道,成神经细胞瘤( neuroblastoma, NBL )释放的外泌体富含 miR-21, 将此外泌体与单核细胞共培养后,将此单核细胞注射给荷瘤小鼠,可明显增加荷瘤小鼠对顺铂的抵抗。

### 1.2 TD-exosomes 通过转运多药耐药蛋白参与耐药

TD-exosomes 可通过转运多药耐药( multi-drug resistance, MDR )蛋白质包裹肿瘤细胞内药物,介导外排降低药效<sup>[9]</sup>,或者通过外泌体将 MDR 蛋白质转运到受体敏感细胞,从而诱导或增加敏感细胞的耐药性<sup>[10]</sup>。在顺铂耐药的卵巢癌细胞株 SKOV3 中,耐药蛋白 Annexin A3 通过外泌体来传递,且耐药株分泌的外泌体比敏感株显著增多<sup>[11]</sup>。

在许多恶性肿瘤的发展过程中,有一种特殊的转运系统被激活从而介导药物从胞内排到胞外,这一转运体即为 MDR-associated ATP-binding cassette transporter( MDR-ABC )<sup>[12]</sup>;它是胞内的一类转运蛋白,具有相同的跨膜结构域,包括 P-糖蛋白( P-glycoprotein )、MDR 相关蛋白 1( multidrug resistance-associated protein 1, MDR1 )和乳腺癌耐药蛋白( breast cancer resistance protein, BCRP )等;通常位于细胞内体( endosome )和多囊泡小体( multivesicular bodies, MVBs )的界膜上,胞内的化疗或靶向药及其代谢产物可通过此转运进入内体中,内体聚集形成 MVBs,当 MVBs 与质膜融合后,内体就可以外泌体的形式释放入胞外,完成药物外排。用荧光显微镜观察到包裹了多柔比星的外泌体,明确证明药物外排是通过外泌体进行的。MDR-ABC 系统影响了临床上许多有效的抗癌药的药效<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>表明,ABC 转运子 A3( ABC transporter A3, ABCA3 )水平的高低与急性髓细胞性白血病( acute myeloid leukemia, AML )的不良预后有关。耐药的乳腺癌细胞株 MCF-7 分泌的外泌体携带高水平的 P-gp,可诱导 MCF-7 敏感株耐药,并可调节多种肿瘤细胞耐药<sup>[15]</sup>。在前列腺癌细胞中,耐多西他赛的细胞株分泌的外泌体增加,并通过在胞间传递 MDR1/P-gp 增强耐药性;通过外泌体转运 MDR1/P-gp 现已成为多西他赛耐药的一个主要机制<sup>[16]</sup>。用药物阻断或者沉默 ABC 转运体可以提高淋巴瘤细胞对利妥昔单

抗的敏感性,表明外泌体是通过 ABC 依赖的通路调节肿瘤细胞的耐药性<sup>[17]</sup>。外泌体介导的药物外排在顺铂耐药的卵巢癌细胞株<sup>[18]</sup>和恶性黑色素瘤<sup>[19]</sup>中也得到了印证,顺铂耐药者其卵巢癌细胞株与敏感株相比,溶酶体内顺铂浓度因为外泌体的释放而明显下降,甚至在溶酶体内储存的顺铂也能很快被排出去。此外,在培养液中加入顺铂培养后,卵巢癌耐药株外泌体内顺铂是敏感株的 2.6 倍。

研究<sup>[20]</sup>表明化疗药物外排与 pH 有关,用抗癌药治疗人黑色素瘤后,血浆内肿瘤细胞分泌的外泌体水平降低,而肿瘤细胞对顺铂的摄取增加,这表明在酸性环境下,肿瘤细胞更易通过外泌体消除胞内抗癌药。

### 1.3 TD-exosomes 通过转运可溶性细胞膜受体参与耐药

TD-exosomes 还可通过调节抗体类靶向药和肿瘤细胞的结合从而影响药效,增强肿瘤细胞耐药性。利妥昔单抗( rituximab, anti-CD20 )是一种治疗血液系统肿瘤的靶向药,其通过 Fc 段与肿瘤细胞表面 CD20 结合从而激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用( antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC )和补体依赖的细胞毒作用。研究<sup>[17]</sup>表明淋巴瘤分泌的外泌体携带大量的 CD20,可竞争性结合利妥昔单抗( anti-CD20 )消耗补体,从而保护肿瘤靶细胞免受补体依赖的细胞毒作用。同样,在高表达原癌基因人类表皮生长因子受体 2( human epidermal growth factor receptor-2, HER2 )的乳腺癌细胞株 SKBR3 和 BT474 中,其分泌的外泌体表达活化的 HER2,可通过与 HER2 抗体曲妥单抗结合,抑制药物的抗增殖作用,从而影响药效<sup>[21]</sup>。

## 2 肿瘤基质细胞与肿瘤细胞的相互作用在肿瘤耐药形成中的作用

### 2.1 肿瘤与基质细胞的相互作用参与肿瘤耐药

肿瘤微环境是影响肿瘤进展及预后的重要因素。肿瘤微环境包括多种细胞,如成纤维细胞、免疫细胞和上皮细胞等,这些细胞间的相互作用对肿瘤的进展、迁移甚至耐药意义重大<sup>[22-23]</sup>。高表达 miR-27 的成纤维细胞可提高食管癌细胞对铂类抗肿瘤药物的耐受性<sup>[24]</sup>;CD44 高表达的肿瘤相关成纤维细胞( carcinoma-associated fibroblasts, CAF )通过提高肿瘤细胞的“干性”而增加肿瘤细胞的耐药<sup>[25]</sup>;有些带有 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者,对 EGFR 酪氨酸抑制剂( tyrosine kinases inhibitors, TKI )吉非替尼的治疗效果较好,但有些患者治疗效果较差。

最近研究<sup>[26]</sup>认为,对吉非替尼治疗效果不佳的这部分患者的 CAF 平足蛋白 (podoplanin) 表达阳性; 靶向抑制 CAF 的活性可提高肿瘤对化疗的敏感性<sup>[27-28]</sup>。

## 2.2 基质细胞来源的外泌体参与耐药

除了肿瘤来源的外泌体外,基质细胞来源的外泌体也参与肿瘤耐药。单核细胞释放的富含 miR-155 的外泌体通过对成神经细胞瘤的作用,提高肿瘤细胞对顺铂的耐受<sup>[8]</sup>。骨髓间充质细胞分泌的外泌体,可通过一些生存相关通路活化诱导多发性骨髓瘤对硼替佐米耐药<sup>[29-30]</sup>。人间充质干细胞来源的外泌体,通过活化 CaM-Ks (calcium/calmodulin-dependent protein kinases)/Raf/MEK/ERK 通路来拮抗 5-氟尿嘧啶诱导的凋亡和促进 MDR 蛋白的表达,从而诱导胃癌细胞对 5-氟尿嘧啶耐药<sup>[31]</sup>。Boelens 等<sup>[32]</sup>研究表明,基质细胞释放的外泌体,可通过 RNA 刺激模式识别受体 RIG-1 来活化 Stat1 依赖的抗病毒信号通路,并可诱导乳腺癌细胞株内 Notch3 活化,此旁分泌抗病毒通路和近分泌 Notch3 通路导致耐药的肿瘤起始细胞的增加。另外,CAF 不仅参与肿瘤的进展,还参与肿瘤细胞对化疗的敏感性,靶向抑制 CAF 的活性可提高肿瘤对化疗的敏感性<sup>[27-28]</sup>。近期研究<sup>[33]</sup>发现,成纤维细胞释放的外泌体可通过活化肿瘤干细胞促进小鼠结肠癌移植瘤对化疗药 5-氟尿嘧啶或奥沙利铂的抗性。

此外,休眠是肿瘤细胞逃避药物作用的机制之一,休眠的细胞对传统的化疗无应答。有研究<sup>[34]</sup>表明,骨髓间充质来源的外泌体可通过外泌体传递 miR-23b 到乳腺癌细胞内来诱导休眠,进而引起促进细胞周期和动力的 MARCKS (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) 表达下调。因此,肿瘤细胞耐药的形成极其复杂,一方面肿瘤细胞可通过其释放的外泌体影响基质细胞,另一方面,基质细胞也可以通过释放外泌体来影响肿瘤,如此反复相互影响,对肿瘤细胞的耐药形成发挥了重要作用。

## 3 抑制外泌体的分泌或改变外泌体成分诱导耐药性的逆转

由于外泌体可携带多种参与肿瘤细胞耐药的分子,设法抑制外泌体的释放可逆转肿瘤细胞的耐药特性。有学者<sup>[35-36]</sup>报道,雷帕霉素通过干扰 MVBs 的合成,U18666A 通过干扰胆固醇参与细胞膜的形成来抑制外泌体的释放,这两种外泌体的抑制剂均可提高 B 淋巴瘤对利妥昔单抗的敏感性<sup>[17]</sup>。另外,环氧合酶 II 型抑制剂吲哚美辛也可干扰外泌体的释

放,同样可提高 B 淋巴瘤对利妥昔单抗的敏感性<sup>[17]</sup>。由于外泌体可将进入肿瘤细胞的化疗药物外排于胞外,降低化疗药物的打击。Koch 等<sup>[37]</sup>利用 B 淋巴瘤细胞系 DLBCL 研究发现,血液系统恶性肿瘤的外泌体生物合成依赖 ABCA3,使用阿霉素和吲哚美辛联合处理 DLBCL 后,通过吲哚美辛抑制 ABCA3 的表达,进而促进 B 淋巴瘤细胞内阿霉素的浓度。同样,使用神经磷脂酶抑制外泌体释放后,可显著提高小鼠结肠癌对化疗药的敏感性<sup>[33]</sup>。用没药甾酮 (guggulsterone) 与贝沙罗汀 (bexarotene) 联合处理乳腺癌细胞株 MDA-MB-231,可显著降低与乳腺癌多药耐药转运相关的 BCRP 的表达,减少乳腺癌细胞外泌体的释放,增加细胞内阿霉素药物浓度<sup>[38]</sup>。

还有学者<sup>[39]</sup>报道,通过改变外泌体成分来逆转肿瘤细胞的耐药性。 $\beta$ -榄香烯 ( $\beta$ -elemene) 能通过调节乳腺癌细胞株 MCF-7 靶基因 *PTEN* 和 *P/gp* 的表达,影响肿瘤细胞外泌体内 MDR 相关 miRNAs 的表达,降低耐药传递,从而逆转乳腺癌耐药。Munoz 等<sup>[40]</sup>报道,因为多形性成胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 细胞内 miR-9 的升高会增加其对替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 的耐药性,故其通过转染法增加间充质干细胞分泌的外泌体内 anti-miR-9 的成分,利用外泌体的转运作用来逆转 GBM 细胞对 TMZ 的耐药性。

## 4 结 语

肿瘤细胞耐药性包括固有耐药和获得性耐药两类,固有耐药可以通过多药联合部分克服,然而在进展期肿瘤治疗失败患者中超过 90% 是缘于获得性耐药<sup>[41]</sup>。耐药机制纷繁复杂,很多耐药分子的传递并不完全依赖于外泌体,还有其他通路。本文着重探讨了外泌体在耐药中的作用,在耐药形成和传递方面外泌体发挥着不可估量的作用,不但肿瘤细胞外泌体可以传递耐药,基质细胞外泌体也参与耐药,因此,在研究外泌体传递机制的同时,也为耐药的克服提供了新的思路。深入研究外泌体携带的信息分子,据此可以靶向作用于特异靶点,进而有效抑制外泌体的信使作用,从而提高药物疗效。虽然目前在耐药机制的研究方面取得了巨大的进展,然而,机体内肿瘤及其微环境是一个非常复杂的体系,随着对外泌体在肿瘤中的作用研究的不断深入,必将进一步拓展人们对肿瘤耐药分子机制的认识,同时也将为克服肿瘤耐药提供新的更多依据。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] AZMI A S, BAO B, SARKAR F H. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review [ J ]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32( 3/4 ): 623-642. DOI: 10.1007/s10555-013-9441-9.
- [ 2 ] XIAO X, YU S R, LI S C, et al. Exosomes: decreased sensitivity of lung cancer A549 cells to cisplatin [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 2 ): e89534 [ 2015-10-30 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3931805>. DOI:10.1371/journal.pone.0089534.
- [ 3 ] CHEN W X, CAI Y Q, LV M M, et al. Exosomes from docetaxel-resistant breast cancer cells alter chemosensitivity by delivering microRNAs [ J ]. *Tumour Biol*, 2014, 35( 10 ): 9649-9659. DOI: 10.1007/s13277-014-2242-0.
- [ 4 ] CHEN W X, LIU X M, LV M M, et al. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 4 ): e95240 [ 2015-10-30 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989268>. DOI: 10.1371/journal.pone.0095240.
- [ 5 ] CHEN W X, ZHONG S L, JI M H, et al. MicroRNAs delivered by extracellular vesicles: an emerging resistance mechanism for breast cancer [ J ]. *Tumour Biol*, 2014, 35( 4 ): 2883-2892. DOI: 10.1007/s13277-013-1417-4.
- [ 6 ] WEI Y, LAI X, YU S, et al. Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells [ J ]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 147( 2 ): 423-431. DOI: 10.1007/s10549-014-3037-0.
- [ 7 ] YU D D, WU Y, ZHANG X H, et al. Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222 [ J ]. *Tumour Biol*, 2016, 37( 3 ): 3227-3235. DOI:10.1007/s13277-015-4161-0.
- [ 8 ] CHALLAGUNDLA K B, WISE P M, NEVIANI P, et al. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107( 7 ): djv135. DOI: 10.1093/jnci/djv135.
- [ 9 ] SHEDDEN K, XIE X T, CHANDAROY P, et al. Expulsion of small molecules in vesicles shed by cancer cells: association with gene expression and chemosensitivity profiles [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 15 ): 4331-4337.
- [ 10 ] BAGULEY B C. Multiple drug resistance mechanisms in cancer [ J ]. *Mol Biotechnol*, 2010, 46( 3 ): 308-316. DOI: 10.1007/s12033-010-9321-2.
- [ 11 ] YIN J, YAN X, YAO X, et al. Secretion of annexin A3 from ovarian cancer cells and its association with platinum resistance in ovarian cancer patients [ J ]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16( 2 ): 337-348. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01316.x.
- [ 12 ] JONES P M, GEORGE A M. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research [ J ]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61( 6 ): 682-699. DOI:10.1007/S00018-003-3336-9.
- [ 13 ] LEE C H. Reversing agents for ATP-binding cassette drug transporters [ J ]. *Methods Mol Biol*, 2010, 596( 596 ): 325-340. DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6\_14.
- [ 14 ] CHAPUY B, KOCH R, RADUNSKI U, et al. Intracellular ABC transporter A3 confers multidrug resistance in leukemia cells by lysosomal drug sequestration [ J ]. *Leukemia*, 2008, 22( 8 ): 1576-1586. DOI: 10.1038/leu.2008.103.
- [ 15 ] LV M M, ZHU X Y, CHEN W X, et al. Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF-7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein [ J ]. *Tumour Biol*, 2014, 35( 11 ): 10773-10779. DOI: 10.1007/s13277-014-2377-z.
- [ 16 ] CORCORAN C, RANI S, O'BRIEN K, et al. Docetaxel-resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2012, 7( 12 ): e50999 [ 2015-10-30 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519481>. DOI: 10.1371/journal.pone.0050999.
- [ 17 ] AUNG T, CHAPUY B, VOGEL D, et al. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3 [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108( 37 ): 15336-15341. DOI: 10.1073/pnas.1102855108.
- [ 18 ] SAFAEI R, LARSON B J, CHENG T C, et al. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4( 10 ): 1595-1604. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0102.
- [ 19 ] CHEN K G, VALENCIA J C, LAI B, et al. Melanosomal sequestration of cytotoxic drugs contributes to the intractability of malignant melanomas [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103( 26 ): 9903-9907. DOI: 10.1073/pnas.0600213103.
- [ 20 ] FEDERICI C, PETRUCCI F, CAIMI S, et al. Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 2 ): e88193 [ 2015-10-30 ]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088193>. DOI:10.1371/journal.pone.0088193.
- [ 21 ] CIRAVOLO V, HUBER V, GHEDINI G C, et al. Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy [ J ]. *J Cell Physiol*, 2012, 227( 2 ): 658-667. DOI: 10.1002/jcp.22773.
- [ 22 ] SUZUKI H I, KATSURA A, MATSUYAMA H, et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment [ J ]. *Oncogene*, 2015, 34( 24 ): 3085-3094. DOI:10.1038/onc.2014.254.
- [ 23 ] GOUBRAN H A, KOTB R R, STAKI W J, et al. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment [ J ]. *Cancer Growth Metastasis*, 2014, 7( 7 ): 9-18. DOI: 10.4137/CGM.S11285.
- [ 24 ] TANAKA K, MIYATA H, SUQIMURA K, et al. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts [ J ]. *Carcinogenesis*, 2015, 36( 8 ): 894-903. DOI:10.1093/carcin/bgv067.
- [ 25 ] KINUGASA Y, MATSUI T, TAKAKURA N. CD44 expressed on cancer-associated fibroblasts is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment [ J ]. *Stem Cells*, 2014, 32( 1 ): 145-156. DOI:10.1002/stem.1556.

- [ 26 ] YOSHIDA T, ISHII G, GOTO K, et al. Podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment induce primary resistance to EGFR-TKIs in lung adenocarcinoma with EGFR mutation [ J ]. Clin Cancer Res, 2015, 21( 3 ): 642-651. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0846.
- [ 27 ] BRENNEN W N, ROSEN D M, WANG H, et al. Targeting carcinoma-associated fibroblasts within the tumor stroma with a fibroblast activation protein-activated prodrug [ J ]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104( 17 ): 1320-1334. DOI:10.1093/jnci/djs336.
- [ 28 ] LOEFFLER M, KRUGER J A, NIETHAMMER A G, et al. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake [ J ]. J Clin Invest, 2006, 116( 7 ): 1955-1962. DOI:10.1172/JCI26532.
- [ 29 ] BATTKE C, RUISS R, WELSCH U, et al. Tumour exosomes inhibit binding of tumour-reactive antibodies to tumour cells and reduce ADCC [ J ]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60( 5 ): 639-648. DOI:10.1007/s00262-011-0979-5.
- [ 30 ] WANG J, HENDRIX A, HERNOT S, et al. Bone marrow stromal cell-derived exosomes as communicators in drug resistance in multiple myeloma cells [ J ]. Blood, 2014, 124( 4 ): 555-566. DOI: 10.1182/blood-2014-03-562439.
- [ 31 ] JI R, ZHANG B, ZHANG X, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer [ J ]. Cell Cycle, 2015, 14( 15 ): 2473-2483. DOI: 10.1080/15384101.2015.1005530.
- [ 32 ] BOELEN M C, WU T J, NABET B Y, et al. Exosomes transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways [ J ]. Cell, 2014, 159( 3 ): 499-513. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.051.
- [ 33 ] HU Y, YAN C, MU L, et al. Fibroblast-derived exosomes contribute to chemoresistance through priming cancer stem cells in colorectal cancer [ J/OL ]. PLoS ONE, 2015, 10( 5 ): e0125625 [ 2015-10-30 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418721>. DOI:10.1371/journal.pone.0125625.
- [ 34 ] ONO M, KOSAKA N, TOMINAGA N, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells [ J ]. Sci Signal, 2014, 7( 332 ): ra63. DOI: 10.1126/scisignal.2005231.
- [ 35 ] FADER C M, SANCHEZ D, FERLAN M, et al. Induction of autophagy promotes fusion of multivesicular bodies with autophagic vacuoles in k562 cells [ J ]. Traffic, 2008, 9( 2 ): 230-250. DOI:10.1111/j.1600-0854.2007.00677.x.
- [ 36 ] STRAUSS K, GOEBEL C, RUNZ H, et al. Exosome secretion ameliorates lysosomal storage of cholesterol in Niemann-Pick type C disease [ J ]. J Biol Chem, 2010, 285( 34 ): 26279-26288. DOI: 10.1074/jbc.M110.134775.
- [ 37 ] KOCH R, AUNG T, VOGEL D, et al. Nuclear trapping through inhibition of exosomal export by indomethacin increases cytostatic efficacy of doxorubicin and pixantrone [ J ]. Clin Cancer Res, 2016, 22( 2 ): 395-404. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0577.
- [ 38 ] KONG J N, HE Q, WANG G, et al. Guggulsterone and hexarotene induce secretion of exosome-associated breast cancer resistance protein and reduce doxorubicin resistance in MDA-MB-231 cells [ J ]. Int J Cancer, 2015, 137( 7 ): 1610-1620. DOI: 10.1002/ijc.29542.
- [ 39 ] ZHANG J, ZHANG H D, YAO Y F, et al.  $\beta$ -Elemene reverse chemoresistance of breast cancer cells by reducing resistance transmission via exosomes [ J ]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36( 6 ): 2274-2286. DOI:10.1159/000430191.
- [ 40 ] MUNOZ J L, BLISS S A, GRECO S J, et al. Delivery of functional anti-miR-9 by mesenchymal stem cell-derived exosomes to glioblastoma multiforme cells conferred chemosensitivity [ J/OL ]. Mol Ther Nucleic Acids, 2013, 2( 10 ): e126 [ 2015-10-30 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4027430>. DOI: 10.1038/mtna.2013.60.
- [ 41 ] GONG J, JAISWAL R, MATHYS J M, et al. Microparticles and their emerging role in cancer multidrug resistance [ J ]. Cancer Treat Rev, 2012, 38( 3 ): 226-234. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.005.

[ 收稿日期 ] 2015 - 12 - 03

[ 修回日期 ] 2016 - 02 - 24

[ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中统计学符号规范化书写的要求

本刊严格遵守国家标准 GB/T 3358 - 2009《统计学词汇及符号》的有关规定。为此,请作者书写统计学符号时注意以下要求:(1)样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$ ,不用大写  $X$ ,也不用 Mean 或  $M$ ;(2)标准差用英文小写  $s$ ,不用 SD;(3)标准误用英文小写  $s_x$ ,不用 SE;(4) $t$  检验用英文小写  $t$ ;(5) $F$  检验用英文大写  $F$ ;(6)卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ;(7)相关系数用英文小写  $r$ ;(8)自由度用希腊文小写  $\nu$ ;(9)样本数用英文小写  $n$ ;(10)概率用英文大写  $P$ ;(11)以上符号  $\bar{x}$ 、 $s$ 、 $s_x$ 、 $t$ 、 $F$ 、 $\chi^2$ 、 $r$ 、 $\nu$ 、 $n$ 、 $P$  均为斜体。请作者注意遵照执行。

(本刊编辑部)