

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.12.016

· 综述 ·

外泌体在癌相关成纤维细胞与肿瘤细胞交互作用中的研究进展

Advances of exosomes in the interaction of cancer - associated fibroblasts with tumor cells

李萍 综述, 王熙才 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院云南省肿瘤研究所 云南昆明 650118)

[摘要] 癌相关成纤维细胞在肿瘤微环境中起着重要作用,其不仅能影响正常细胞的恶性转化,还促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及远处转移。癌相关成纤维细胞通过物理吸引作用促进癌细胞转移、促进肿瘤血管生成,影响肿瘤细胞的代谢,从而促进恶性侵袭。外泌体在微环境中能够从供体细胞向受体细胞传递分子和遗传物质,是分子在细胞间转移的载体,在癌相关纤维细胞与恶性肿瘤细胞沟通中发挥重要作用。癌相关成纤维细胞分泌外泌体促进肿瘤的发展,肿瘤细胞源性外泌体激活癌相关成纤维细胞。外泌体具有作为靶向药物递送载体的潜在作用,对外泌体生物特异性标志物的研究,也可用作癌症的早期检测、诊断和预后,具有较好的临床应用前景。

[关键词] 外泌体; 癌相关成纤维细胞; 肿瘤细胞

[中图分类号] R735.3; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)012-1453-05

远处转移是恶性肿瘤患者死亡的主要原因,尽管转移机制的研究更多地集中在癌细胞本身的遗传表型变化上,但随着研究的深入,癌细胞相互连通以及癌细胞与周围基质相互作用导致转移的生物学证据越来越多^[1]。肿瘤微环境中的细胞可以通过在细胞之间直接接触或通过细胞因子/趋化因子等网络彼此交流信息,促进恶性肿瘤的发生、进展。深入了解肿瘤微环境与肿瘤间的作用及其机制,拓展对恶性肿瘤细胞病理机制的理解,对恶性肿瘤的防治有着积极重大的意义。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是真核细胞释放或脱落到微环境中的细胞外细胞器,主要包括外泌体(exosomes)、脱落微泡(SMV)和凋亡小体(ABs)三种^[1],均能介导信号转导,而外泌体是其中最为重要的一种。在恶性肿瘤微环境中,外泌体在恶性细胞、成纤维细胞、间充质干细胞、肥大细胞等细胞间互相交互摄取,其携带的mRNA、microRNA、蛋白等成分还可以进入细胞质中,在进入靶细胞后可以靶向调节细胞中mRNA、蛋白等的水平,改变细胞的生物学特性。在恶性肿瘤的微环境中,癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAF)能通过多种机制与肿瘤细胞相互作用,在两者间相互作用的过程中,肿瘤细胞能分泌外泌体促进肿瘤基质中的其他细胞转化成CAF,CAF也能分泌外泌体作用于恶性肿瘤细胞,即外泌体是CAF与恶性肿瘤细胞间沟通的桥梁^[2-3],是影响恶性肿瘤转移性的重要因素^[4]。

1 外泌体概况

外泌体是细胞经过“内吞-融合-外排”等一系列调控过程而形成的直径为30~150 nm的囊泡,它在生理及病理条件下均可产生,具有如CD9和CD63等特定的表面分子特征,存在于几乎所有的人体液体中。外泌体含有多种蛋白质、核酸、甚至病毒/朊病毒等遗传物质,这些内含物可以通过外泌体转移到受体细胞,能调节受体细胞的蛋白质表达和信号通路的改变^[5],在细胞间物质和信息转导中起重要作用。外泌体参与正常的生理活动,调节组织分化和修复、

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81460358); 云南省詹启敏院士工作站资助项目(No. 2015IC002); 云南省卫计委内设研究机构科技计划资助项目(No. 2017NS201); 云南省卫计委内设研究机构科技计划资助项目(No. 2014NS201); 云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项资助(No. 2014FB066); 云南省卫计委内设研究机构科技计划资助项目(No. 2014NS023); 云南省应用基础研究计划资助(No. 2011FZ133)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81460358), the Qimin Zhan Academician Workstation Projects in Yunnan Province (No. 2015IC002), the Health Development Planning Commission of Yunnan Province With Research Institutions of Science and Technology Plan Projects (No. 2017NS201); the Health Development Planning Commission of Yunnan Province With Research Institutions of Science And Technology Plan Projects (No. 2014NS023), the Yunnan Province Department of Kunming Medical University of Applied Basic Research Joint Special(No. 2014FB066), and the Health Development Planning Commission of Yunnan Province With Research Institutions of Science and Technology Plan Projects (No. 2014NS023); Applied Basic Research Program in Yunnan Province(No. 2011FZ133)

[作者简介] 李萍(1991-),女,硕士生,主要从事肿瘤生物免疫治疗及与抗肿瘤药物相关的临床及基础研究,E-mail:798267166@qq.com

[通信作者] 王熙才,教授,博士生导师,主要从事肿瘤生物免疫治疗及与抗肿瘤药物相关的临床及基础研究,E-mail:wangxc2005323@126.com

造血干细胞发育、凝血、妊娠或免疫监视^[6-8]。外泌体也参与各种病理过程,包括慢性炎症和感染以及肿瘤生长和转移等^[9]。

2 癌相关成纤维细胞概况

CAF是恶性肿瘤基质中的一种来源多样、具有异质性的细胞群体^[10],其基本的标记是成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)和 α -SMA,其亚群的特征性标记为PDGFRA和FSP1^[11]。CAF在恶性肿瘤的远处转移中起重要的作用,例如CAF可通过提供多种生长因子(如FGF、EGF及HGF)和基质重塑酶支持肿瘤进展^[12];可通过增加微血管的密度促进细胞的成功转移^[13-14];还可参与细胞的上皮细胞间充质转化(EMT)^[15-16]。在细胞发生EMT的过程中,CAF利用其膜上的N-钙黏蛋白和癌细胞膜上的E-钙黏蛋白的异嗜性黏附,介导集落细胞迁移,从而促使癌细胞发生侵袭及远处转移^[17-18]。

3 癌相关成纤维细胞与肿瘤细胞的相互作用

CAF主要起源于其他类型细胞的转化,正常细胞通过恶性转化形成CAF样细胞,CAF通过表型等的变化^[19],能以多种方式与血管内皮细胞、肿瘤细胞等多种细胞相互作用^[20],促进乳腺癌^[21]、肝癌^[22]、结直肠癌^[23]、前列腺癌^[24]、肺癌^[25]、胰腺癌^[26]等多种恶性肿瘤的恶性发展。

3.1 癌相关成纤维细胞通过物理吸引促进肿瘤细胞转移

癌细胞从原始肿瘤所在地移动到身体其他的组织或器官,并形成新肿瘤的过程,被称为转移,转移是导致癌症患者死亡的最主要原因。细胞的侵袭转移主要有两种模式:一是依靠癌细胞本身的扩张;二是依靠CAF诱导的癌细胞侵袭。近期,Labernadie等^[18]研究人员发现,癌细胞在分泌一些细胞因子激活其他细胞形成CAF细胞后,CAF细胞的表面能表达N-钙黏蛋白,它能和癌细胞表面的E-钙黏蛋白结合,癌细胞因此在CAF细胞的拉拽下离开原始肿瘤,进入新的组织,利用CAF细胞的机动性实现了在不同组织间的转移。CAF细胞的激活类似受伤后成纤维细胞的激活,激活的成纤维细胞能够移动到受伤部位对机体进行损伤修复。类似地,CAF穿行所留下的隧道为癌细胞的转移提供了路径。但是,两者之间具体的机制还有待深入研究。另外,Itoh及其同事^[27]在CAF与胃癌关系的研究中发现,CAF依赖于癌细胞和CAF之间的接触,激活死亡受体4(DR4)和凋亡受体caspase-8,诱导胃癌细胞凋亡,阻止了癌细胞的扩张性侵袭,但凋亡的癌细胞能释放凋亡小泡,

刺激了CAF引发的入侵,癌细胞因此随CAF发生转移。这些实验都证明了CAF能引发癌细胞侵袭运动,促进癌细胞的远处转移。

3.2 癌相关成纤维细胞促进肿瘤血管生成

血管生成对于肿瘤的生长、侵袭和转移至关重要,肿瘤不能超过1~2 mm,直到血管及时在肿瘤中建立。一般来说,血管生成由癌细胞诱导。然而,除癌细胞之外的基质CAF也参与肿瘤血管发生。Cheng等^[28]人发现,使用共同植入的肿瘤异种移植模型,CAF显著增强肿瘤血管形成并将内皮祖细胞募集到肿瘤中,其与SDF-1/CXCR4信号通路相关联,即CAF分泌的SDF-1可以结合血管内皮细胞同源受体CXCR4促进血管生成和募集内皮祖细胞。Wang等^[29]证明,CXCR4在癌细胞中的敲低减少了细胞与血管内皮细胞共同移植入小鼠后形成的血管数量,SDF-1/CXCR4信号通路直接参与血管生成。在胃癌的研究^[33]中,利用PCR技术发现Galectin-1蛋白在CAF中高度表达,且其表达与VEGF和CD31表达呈正相关,促进胃癌中血管的发生。

3.3 癌相关成纤维细胞影响肿瘤细胞的代谢而促进恶性侵袭

癌症进展高度依赖于CAF,CAF细胞的代谢重新编程也是其促进肿瘤发生发展的重要因素。例如肿瘤细胞分泌TGF- β 或PDGF,诱导三羧酸循环的限速酶IDH3 α 的下调,破坏 α -KG和富马酸水合酶/琥珀酸盐之间的平衡,增加HIF1 α 蛋白的稳定性,增强糖酵解和抑制氧化磷酸化,最终驱动CAF形成过程中的代谢重新编程^[30-31]。重新编程的CAF糖酵解能力增强,产生的乳酸和酮体以燃料的形式输出到邻近癌细胞,用于促进癌症生长和转移的合成代谢。例如,3-羟基丁酸盐增加大多数癌细胞的增殖,乳酸盐促进乳腺癌细胞的转移^[31]。Shan等^[32]也调查了CAF以改变代谢的方式促进胰腺癌细胞侵袭和转移的机制。结果发现与NF相比,CAF的葡萄糖吸收和乳酸生产显著增强,CAF中乳酸脱氢酶和丙酮酸激酶mRNA和蛋白表达水平升高,共培养后,BxPc-3和Panc-1细胞的琥珀酸脱氢酶,富马酸水合酶和单羧酸转运蛋白1表达增加,BxPc-3和Panc-1细胞的侵袭转移能力增强,说明胰腺CAF可以通过改变代谢与癌细胞迁移和侵袭进行沟通和反应。

4 外泌体在癌相关纤维细胞与恶性肿瘤细胞沟通中的作用

近年来,有关CAF与恶性肿瘤相互作用的机制又有了新的进展,研究者们发现,外泌体已经成为微环境细胞间重要的通讯介质,它是癌相关成纤维细

胞与恶性肿瘤细胞间相互作用的基础。

4.1 癌相关成纤维细胞分泌外泌体促进肿瘤的发展

外泌体已经成为癌症细胞间通讯的重要介质,它们介导微小RNA(miRNAs)、mRNA和蛋白质的水平转移,从而影响恶性肿瘤的进展。CAF可以通过分泌外泌体影响肿瘤的病理过程^[33-36],且能影响肿瘤细胞对化疗的耐药性。CAF分泌的外泌体通过WNT-PCP信号传导促进乳腺癌细胞迁移^[37]。最近已经证明,人CAF分泌了富含金属蛋白酶ADAM10的外泌体,其在几种癌细胞中促进细胞运动并激活RhoA和Notch信号传导^[38]。在肝细胞癌的研究中,Zhang等^[39]对来自CAF的外泌体和相应的癌旁成纤维细胞(PAF)进行了miR-RNAs测序,发现CAF衍生的外泌体的miR-320a水平显著降低,体外和体内研究揭示了miR-320a可与其直接下游靶标PBX3结合,通过抑制MAPK通路的活化,抑制细胞的EMT转化、上调细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)和MMP2表达来抑制肝癌细胞增殖、迁移和转移,起到抗肿瘤的作用。该研究认为,将CAF中衍生的外泌体的miR-320a过表达可以抑制肿瘤发生。Donnarumma等^[40]在乳腺癌的研究中,利用差异表达谱分析鉴定了NF和CAF外泌体中的小RNA的表达情况,结果显示,来自CAF外泌体中的三个miR-RNA(miR-21,-378e和-143)增加,免疫荧光表明外泌体可能从CAF转移到乳腺癌细胞,且能将其中的miR-RNA释放入乳腺癌细胞中。乳腺癌细胞(BT549,MDA-MB-231和T47D系)与CAF源性的外泌体共培养时,恶性细胞能显著增加EMT标记。与CAF外泌体类似,用miR-21,-378e和-143转染的正常成纤维细胞外源体促进了乳腺癌细胞的干性和EMT表型,提示癌相关成纤维细胞源性的外泌体可能参与调节细胞EMT。另外,在胰腺癌的研究^[41]中发现,CAF对吉西他滨具有内在的抵抗能力,同时,暴露于吉西他滨的CAF显著增加外泌体的释放,这些外泌体在上皮细胞中增加化学耐药诱导因子Snail,促进细胞的耐药性。而用外泌体释放抑制剂GW4869治疗CAF暴露的吉西他滨耐药,共培养的上皮细胞的存活显著降低,表明CAF外泌体在化疗药物耐药中的重要作用。

4.2 肿瘤细胞源性外泌体激活癌相关成纤维细胞

恶性肿瘤细胞分泌的外泌体称为肿瘤源性外泌体(Tumor-derived exosomes, TDEs),TDEs是肿瘤与宿主细胞间信息网络的关键组成部分,在癌症发展中,外泌体被定义为肿瘤间质相互作用的功能性介质,例如,TDEs在肿瘤主导的微环境中,能携带免疫抑制的分子及因子,损害或消除抗肿瘤免疫的多种

机制,导致肿瘤从宿主免疫系统逃逸,从而促进肿瘤进展^[42]。另有证据表明,TDEs能反应肿瘤细胞的一些特征,比如从含有KRAS突变的结肠癌细胞中分离的外泌体含有许多肿瘤促进蛋白,包括KRAS、EGFR、SRC家族激酶和整合素等,外泌体因此可以将侵袭性转移到表达野生型KRAS基因的受体细胞中^[43]。在恶性肿瘤缺氧的情况下,TDEs的分泌量会显著增加,它可以通过蛋白酶激活受体2(PAR-2)介导的EGF信号通路,增强肿瘤组织的血管生成潜力,促进恶性肿瘤的转移^[44]。因此,TDEs是被恶性肿瘤“同化”的能作用于周围及远处细胞的分泌物,主要起协助恶性肿瘤细胞发生、发展的作用。

CAF可以从骨髓间充质干细胞(MSC)、胰星状细胞(PSCs)和静止的成纤维细胞等细胞中激活形成,CAF激活后便均具有分泌和收缩功能。CAF激活的途径主要包括EMT方式、从骨髓募集的间充质干细胞转化、由生长因子和细胞因子等辅助的多种激活途径形成^[45]。

TDEs作为恶性肿瘤细胞分泌到微环境中的囊泡,能以信使的身份促进癌相关成纤维细胞的形成。Webber等^[46]检查了癌外泌体是否可以引发TGF- β 信号传导途径,然后启动成纤维细胞向肌成纤维细胞表型分化的程序,研究数据表明TDEs不仅能够迫使其他癌细胞获得间质表型,而且能够将间充质干细胞转化为CAF,增加 β -SMA(β -平滑肌肌动蛋白)的表达,相应地,激活的CAF通过分泌TGF- β 1刺激EMT,从而激活TGF- β 1-SMAD信号通路,促进恶性肿瘤的发生。Chowdhury等^[47]调查了前列腺癌细胞分泌的外泌体对骨髓间充质干细胞(BM-MSC)分化的作用及其后续功能的影响,发现前列腺癌细胞分泌的外泌体能促进BM-MSC细胞朝向 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)阳性肌成纤维细胞的分化,且分化的细胞能促进VEGF-A,HGF和基质调节因子(MMP-1,-3和-13)的分泌,具有促血管生成、增强的肿瘤增殖和侵袭性的功能。

4.3 外泌体的肿瘤临床应用前景

在肿瘤微环境中,由于外泌体是多种细胞间的沟通工具,因此外泌体具有作为靶向药物递送载体的潜在作用。一方面,外泌体在各种生物体中大量分泌,容易被细胞吸收;另一方面,外泌体是膜可渗透的,可靶向不同的组织。研究表明,外泌体可用于如药物递送抗肿瘤剂、免疫调节、从体液中去除肿瘤来源的外泌体、调节外泌体含量以预防肿瘤发生、转移^[48-51]。外泌体生物特异性标志物,也可用作癌症的早期检测、诊断和预后^[52]。

5 结语

外泌体参与了从肿瘤原发灶形成、侵入周围组织到形成远处转移中的每个步骤,一方面,肿瘤源性外泌体能够通过多种方式激活癌相关成纤维细胞的形成;另一方面,外泌体能够作为CAF作用于癌细胞的信号载体。但是,癌相关成纤维细胞来源的外泌体对恶性肿瘤作用的机制尚缺乏深入研究,深入研究三者的关系有利于更好地了解肿瘤的恶性进程、耐药等作用机制,为靶向CAF或外泌体治疗恶性肿瘤提供更广泛的思路。

[参考文献]

- [1] MATHIVANAN S, JI H, SIMPSON R J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication[J]. *J Proteomics*, 2010, 73(10): 1907-1920. DOI:10.1016/j.jprot.2010.06.006.
- [2] KRYZA T, SILVA LM, BOCK N, et al. Kallikrein-related peptidase 4 induces cancer-associated fibroblast features in prostate-derived stromal cells[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(10):1307-1329. DOI:10.1002/1878-0261.12075.
- [3] JIANG H, HEGDE S, DENARDO D G. Tumor-associated fibrosis as a regulator of tumor immunity and response to immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(8): 1037-1048. DOI: 10.1007/s00262-017-2003-1.
- [4] MEZAWA Y, ORIMO A. The roles of tumor-and metastasis-promoting carcinoma-associated fibroblasts in human carcinomas[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 675-689. DOI:10.1007/s00441-016-2471-1.
- [5] BOYIADZIS M, WHITESIDE T L. The emerging roles of tumor-derived exosomes in hematological malignancies[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6):1259-1268. DOI:10.1038/leu.2017.91.
- [6] KUMAR B, GARCIA M, MURAKAMI J L, et al. Exosome-mediated microenvironment dysregulation in leukemia[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2015, 1863(3): 464 -470. DOI: 10.1016/j.bbamer.2015.09.017.
- [7] BASU J, LUDLOW J W. Exosomes for Repair, Regeneration and Rejuvenation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 16(4): 489- 506. DOI: 10.1517/14712598.2016.1131976.
- [8] TOTH B, LOK C A, BÖING A, et al. Microparticles and exosomes: impact on normal and complicated pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 58(5): 389-402. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007. 00532.x.
- [9] ZHANG H G, GRIZZLE W E. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(1): 28-41. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.027.
- [10] RASANEN K, VAHERI A. Activation of fibroblasts in cancer stroma[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(17): 2713-2722. DOI:10.1016/j.yexcr.2010.04.032.
- [11] CORTEZ E, ROSWALL P, PIETRAS K. Functional subsets of mesenchymal cell types in the tumor microenvironment[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 3-9[2017-07-20]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X14000078?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.12.010.
- [12] HANAHAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-322. DOI:10.1016/j.ccr.2012.02.022.
- [13] TANG D, GAO J, WANG S, et al. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1889- 1899. DOI:10.1007/s13277-015-3942-9.
- [14] HERNANDEZ-FERNAUD J R, RUENGELER E, CASAZZA A, et al. Secreted CLIC3 drives cancer progression through its glutathione-dependent oxidoreductase activity[J/OL]. 2017, 8: 14206[2017-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316871/>. doi:10.1038/ncomms14206.
- [15] LI H, COURTOIS E T. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors[J]. 2017, 49(5): 708-718. DOI:10.1038/ng.3818.
- [16] SHINTANI Y, FUJIWARA A, KIMURA T, et al. IL-6 Secreted from cancer-associated fibroblasts mediates chemoresistance in NSCLC by increasing epithelial-mesenchymal transition signaling [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1482- 1492. DOI:10.1016/j.jtho.2016.05.025.
- [17] RATAJCZAK-WIELGOMAS K, GRZEGRZOLKA J, PIOTROWSKA A, et al. Periostin expression in cancer-associated fibroblasts of invasive ductal breast carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2745-2754. DOI:10.3892/or.2016.5095.
- [18] LABERNADIE A, KATO T, BRUGUES A, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(3): 224-237. DOI:10.1038/ncb3478.
- [19] QIAO A, GU F, GUO X, et al. Breast cancer-associated fibroblasts: their roles in tumor initiation, progression and clinical applications[J]. *Front Med*, 2016, 10(1): 33-40. DOI:10.1007/s11684-016-0431-5.
- [20] GUNAYDIN G, KESIKLI S A, GUC D. Cancer associated fibroblasts have phenotypic and functional characteristics similar to the fibrocytes that represent a novel MDSC subset[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(9): e1034918[2017- 07- 21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600/>.DOI:10.1080/2162402x.2015.1034918.
- [21] LUO H, TU G, LIU Z, et al. Cancer-associated fibroblasts: a multifaceted driver of breast cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2015, 361(2): 155-163. DOI:10.1016/j.canlet.2015.02.018.
- [22] KUBO N, ARAKI K, KUWANO H, et al. Cancer-associated fibroblasts in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6841-6850. DOI:10.3748/wjg.v22.i30.6841.
- [23] KRAMER N, SCHMOLLERL J, UNGER C, et al. Autocrine WNT2 signaling in fibroblasts promotes colorectal cancer progression[J]. 2017, 36(39):5460-5472. DOI:10.1038/onc.2017.144.
- [24] SASAKI T, FRANCO OE, HAYWARD S W. Interaction of prostate carcinoma-associated fibroblasts with human epithelial cell lines in vivo[J/OL]. *Differentiation*, 2017, 96: 40- 48[2017- 07- 21]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301468117300798?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.diff.2017.07.002.
- [25] ZHU Y, ZHANG L, ZHA H, et al. Stroma-derived fibrinogen-like protein 2 activates cancer-associated fibroblasts to promote tumor growth in lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(6): 804-814. DOI: 10.7150/ijbs.19398.
- [26] SHAN T, CHEN S, CHEN X, et al. Prometastatic mechanisms of CAF-mediated EMT regulation in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(1): 121-128. DOI:10.3892/ijo.2016.3779.

- [27] ITOH G, CHIDA S, YANAGIHARA K, et al. Cancer-associated fibroblasts induce cancer cell apoptosis that regulates invasion mode of tumours[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4434-4444. doi:10.1038/onc.2017.49.
- [28] CHENG M, HUANG K, ZHOU J, et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart[J/OL]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 81: 49-53[2017-07-21]. [http://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(15\)00037-1/fulltext](http://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(15)00037-1/fulltext). DOI:10.1016/j.jmcc.2015.01.024.
- [29] WANG S, MA N, KAWANISHI S, et al. Relationships of alpha-SMA-positive fibroblasts and SDF-1-positive tumor cells with neoangiogenesis in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. 2014, 2014: 507353[2017-07-21]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/507353/>. DOI:10.1155/2014/507353.
- [30] XING Y, ZHAO S, ZHOU B P, et al. Metabolic reprogramming of the tumour microenvironment[J]. *FEBS J*, 2015, 282(20): 3892-3898. DOI:10.1111/febs.13402.
- [31] BUCHSBAUM R J, OH S Y. Breast cancer-associated fibroblasts: where we are and where we need to go[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(2): E12[2017-07-21]. <http://www.mdpi.com/2072-6694/8/2/19>. DOI:10.3390/cancers8020019.
- [32] SHAN T, CHEN S, CHEN X, et al. Cancer-associated fibroblasts enhance pancreatic cancer cell invasion by remodeling the metabolic conversion mechanism[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 1971-1979. DOI:10.3892/or.2017.5479.
- [33] ZHAO H, YANG L, BADDOUR J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism [J/OL]. 2016, 5: e10250[2017-07-21]. <https://elifesciences.org/articles/10250>. DOI:10.7554/eLife.10250.
- [34] NOURAEI N, KHAZAEI S, VASEI M, et al. MicroRNAs contribution in tumor microenvironment of esophageal cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 367-376. DOI:10.3233/cbm-160575.
- [35] BARONI S, ROMERO-CORDOBA S, PLANTAMURA I, et al. Exosome-mediated delivery of miR-9 induces cancer-associated fibroblast-like properties in human breast fibroblasts[J/OL]. *Elife*, 2016, 7(7): e2312[2017-07-21]. <https://www.nature.com/articles/cddis2016224>. DOI: 10.1038/cddis.2016.224
- [36] SHAH S H, MILLER P, GARCIA-CONTRERAS M, et al. Hierarchical paracrine interaction of breast cancer associated fibroblasts with cancer cells via hMAPK- microRNAs to drive ER- negative breast cancer phenotype[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(11): 1671-1681. DOI: 10.1080/15384047.2015.1071742
- [37] LUGA V, ZHANG L, VILORIA-PETIT A M, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.cell.2012.11.024.
- [38] SHIMODA M, PRINCIPE S, JACKSON H W, et al. Loss of the Timp gene family is sufficient for the acquisition of the CAF-like cell state [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(9): 889-901. DOI:10.1038/ncb3021.
- [39] ZHANG Z, LI X, SUN W, et al. Loss of exosomal miR-320a from cancer-associated fibroblasts contributes to HCC proliferation and metastasis[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 33-42[2017-07-21]. [http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(17\)30168-4/fulltext](http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(17)30168-4/fulltext). DOI:10.1016/j.canlet.2017.03.004.
- [40] DONNARUMMA E, FIORE D, NAPPA M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19592-19608. DOI:10.18632/oncotarget.14752.
- [41] RICHARDS K E, ZELENIAK A E, FISHEL M L, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13): 1770-1778. DOI:10.1038/onc.2016.353.
- [42] WHITESIDE T L. Tumor-Derived exosomes and their role in tumor-induced immune suppression[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(4): E35. <http://www.mdpi.com/2076-393X/4/4/35>. DOI:10.3390/vaccines4040035.
- [43] DEMORY BECKLER M, HIGGINBOTHAM J N, FRANKLIN J L, et al. Proteomic analysis of exosomes from mutant KRAS colon cancer cells identifies intercellular transfer of mutant KRAS[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(2): 343-355. DOI:10.1074/mcp.M112.022806.
- [44] UMEZU T, TADOKORO H, AZUMA K, et al. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1[J]. *Blood*, 2014, 124(25): 3748-3757. DOI:10.1182/blood-2014-05-576116.
- [45] VON AHRENS D, BHAGAT T D, NAGRATH D, et al. The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 76[2017-07-21]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-017-0448-5>. DOI: 10.1186/s13045-017-0448-5.
- [46] WEBBER J, STEADMAN R, MASON M D, et al. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9621-9630. DOI:10.1158/0008-5472.can-10-1722.
- [47] CHOWDHURY R, WEBBER J P, GURNEY M, et al. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2): 715-731. DOI:10.18632/oncotarget.2711.
- [48] ZHOU L, LV T, ZHANG Q, et al. The biology, function and clinical implications of exosomes in lung cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 407: 84-92[2017-07-21]. [http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(17\)30480-9/fulltext](http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(17)30480-9/fulltext). DOI:10.1016/j.canlet.2017.08.003.
- [49] MORIS D, BEAL E W, CHAKEDIS J, et al. Role of exosomes in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(3): 219-228. DOI:10.1016/j.suronc.2017.04.005.
- [50] CAO Y L, ZHUANG T, XING B H. Exosomal DNMT1 mediates cisplatin resistance in ovarian cancer[J], 2017, 35(6):296-303. DOI: 10.1002/cbf.3276.
- [51] BASTOS N, RUIVO C F, SILVA S, et al. Exosomes in Cancer: Use them or Target them?[J/OL]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, [Epub ahead of print] [2017-07-21]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952116304797?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.semdb.2017.08.009.
- [52] PRAKASH J. Cancer-associated fibroblasts: perspectives in cancer therapy[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6): 277-279. DOI:10.1016/j.trecan.2016.04.005.

[收稿日期] 2017-06-11

[修回日期] 2017-08-25

[本文编辑] 韩丹