

## 外泌体在胃癌发生发展中作用的研究进展

### Research progress of exosomes in the occurrence and development of gastric cancer

余明桔 综述;王婷,张焜和 审阅(南昌大学第一附属医院 消化内科,江西省消化疾病研究所,江西 南昌 330006)

**[摘要]** 外泌体通过胞内体内陷形成多泡体再与质膜融合后释放,其内含有蛋白质、脂质、核酸等生物活性物质。外泌体通过与受体细胞融合,将其内含的生物活性物质作为信号分子传递给受体细胞,从而介导细胞间信号交流。胃癌细胞分泌大量的外泌体,可影响周围细胞的功能,在调控胃癌的生物学行为中发挥重要作用。外泌体在胃癌相关研究中取得较多新进展,包括对胃癌的生长、转移、免疫逃避、耐药性等生物学行为的影响及相关机制,以及作为药物载体在胃癌靶向治疗中的临床应用。

**[关键词]** 外泌体;胃癌;生物学特性;靶向治疗

**[中图分类号]** R735.2; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1154-05

细胞可释放具有膜结构的多种小囊泡到胞外,这些细胞外囊泡有不同的亚群,其中外泌体(exosomes)是目前研究最热的亚群。外泌体是细胞内多囊泡体与细胞质膜融合后形成的一种脂质双层包绕的小囊泡,呈杯状或盘状,直径为50~100 nm,能主动分泌到细胞外,由于其体积微小,能够避开单核巨噬细胞对其的吞噬,且能穿过血管壁到细胞外基质,因而广泛存在于人体各种体液中,包括血液、唾液、尿液、脑脊液及胸腹水<sup>[1]</sup>。外泌体最初被认为是一种用来清除细胞中废物的“垃圾袋”,随后发现他们在抗原提呈中发挥重要作用而逐渐被人们所认识。肿瘤细胞较正常细胞分泌更多外泌体,可在细胞间穿梭运输各类蛋白质、核酸等生物学活性物质,在与靶细胞质膜融合后释放内容物而使靶细胞表型发生改变,从而介导肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递,实现肿瘤微环境中的细胞间通讯<sup>[2-3]</sup>,在肿瘤的发生、发展、转移、免疫逃避及耐药性等过程中发挥重要作用。本文就外泌体在胃癌发生发展过程中的作用及其意义的研究进展作一综述。

#### 1 外泌体的形成及其功能

外泌体内含多种成分,主要包括各类蛋白质(如Rab蛋白家族,四穿膜超家族蛋白, tetraspanins 蛋白, TSG101, Hsp60、70、90, Alix, MHC-I、II等)、脂质以及核酸(mRNA、circRNA、miRNA、lncRNA、DNA等)<sup>[4-5]</sup>。外泌体来源于细胞内吞过程中形成的多泡体(multivesicular bodies, MVBs),并由硫酸乙酰肝素蛋白多糖及其细胞质适配器蛋白调控合成。

外泌体形成过程复杂有序,当细胞经胞吞形成早期核内体后,通过核内体膜向内出芽形成多个小

囊泡,并选择性包裹部分细胞质内的核酸、蛋白及脂类成分,最终形成晚期核内体,即MVBs。MVBs堆积后,一部分被转运至溶酶体进行降解,一部分与细胞膜融合并将其内含的多个囊泡结构释放至细胞外基质中,即形成外泌体。

外泌体的分泌受Rab-GTP酶的调控,如Rab 27a/b影响MVBs的大小及位置,Rab3使MVBs锚定在胞质膜表面<sup>[6]</sup>。此外,胞内Ca<sup>2+</sup>蓄积、微环境pH降低、某些原癌基因或抑癌基因以及恶性肿瘤中上调表达的乙酰肝素酶等均可促进外泌体的分泌<sup>[7-10]</sup>。外泌体与靶细胞间的信息传递主要通过3条途径实现:受体-配体相互作用;质膜直接融合;吞噬作用内吞。外泌体通过调控细胞信号分子最终实现细胞间信号传导<sup>[11]</sup>。

#### 2 外泌体与胃癌细胞的生长

胃癌细胞释放的外泌体内含有核酸物质,如抑癌基因P53、PTEN、APC、TRIM3、miRNA等,可以影响胃癌的生长。其中P53可通过提高CAV1和CHMP4C的表达来延缓肿瘤细胞生长和分裂,降低细胞在应激信号后分解利用能源的能力<sup>[12]</sup>,TRIM3也可经外泌体介导转运至胃癌局部发挥抑癌基因作用而抑制胃癌细胞的增殖及迁移<sup>[13]</sup>。另外,胃癌细胞来源的外泌体中miR-423-5p过表达既能显著上调增殖相关蛋白PCNA及抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,又可

**[作者简介]** 余明桔(1992-),女,硕士,医师,主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究,E-mail: ndyfyymj@163.com

**[通信作者]** 张焜和(ZHANG Kunhe, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究,E-mail: khzhang@ncu.edu.cn

靶向结合抑癌基因 *SUFU* 的 mRNA 3'-UTR 位点而负性调控 *SUFU* 的表达,甚至可异常活化 Hedgehog 信号通路,从而促进胃癌细胞的增殖<sup>[14]</sup>。最近有研究<sup>[15]</sup>表明,外泌体介导的 CD97 高表达将激活 MAPK 信号通路而在一定程度上发挥促肿瘤增殖及侵袭效应,而外泌体中 miRNAs 可能在 CD97 相关通路的激活中起了一定的作用。

肿瘤相关成纤维细胞来源的外泌体在胃癌进展中也扮演重要角色。胃癌细胞来源的外泌体可通过激活 TGF- $\beta$ /Smad 通路来诱导间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)分化为癌变相关成纤维细胞的能力<sup>[16-17]</sup>,从而导致恶性事件的发生。MIKI 等<sup>[18]</sup>研究证实,来源于肿瘤相关成纤维细胞 CD9<sup>+</sup> siRNA 的外泌体被摄入到胃癌细胞中,可显著降低 OCUM-12 和 NUGC-3 胃癌细胞的 MMP2 表达,从而促进癌细胞的迁移和侵袭,与淋巴结转移及脉管侵犯显著相关。

外泌体作为细胞间通讯的载体,是促进肿瘤转移癌基因和致癌因素的重要信使。研究<sup>[19]</sup>发现,适宜的肿瘤微环境可直接或间接地影响肿瘤细胞的生长,其机制包括促进肿瘤血管生成、改变肿瘤的生物化学表型等。肿瘤来源的外泌体中富含血管相关生长因子,可诱导血管生长相关因子基因高表达,促进内皮细胞增殖、迁移及出芽<sup>[20]</sup>,从而有利于肿瘤进展。LIU 等<sup>[21]</sup>报道,CD97 高表达的胃癌组织来源的外泌体可发挥促血管生成作用而使胃癌细胞增殖能力提高 20%。此外,外泌体可将血管生成蛋白转运至内皮细胞或通过携带的 miRNA 调控内皮细胞的血管生成功能来促进肿瘤血管生长。

### 3 外泌体与胃癌细胞的免疫逃避

肿瘤来源外泌体可介导肿瘤细胞与免疫细胞之间的信息交流,从而发挥免疫抑制功能而有利肿瘤细胞免疫逃避,包括阻断免疫细胞信号或诱导 T 细胞凋亡。QU 等<sup>[22]</sup>发现胃癌细胞来源的外泌体可激活凋亡蛋白 Caspase-3、-8 和 -9,同时诱导 Cbl-b 和 c-Cbl 表达上调,使磷酸酰肌醇-3 激酶(PI3K)蛋白酶降解增加,PI3K/蛋白激酶 B(又称 Akt)信号通路失活,最终导致抗肿瘤 T 细胞凋亡,从而促进胃癌细胞的增殖。此外,肿瘤相关巨噬细胞(Tams)浸润是胃癌中肿瘤免疫主要特征,巨噬细胞的浸润也表明胃癌预后不佳<sup>[23]</sup>。巨噬细胞来源的外泌体中 miR-21 可直接转染至胃癌细胞,使抑癌基因 PTEN 低表达而致使 PI3K/Akt 信号通路激活,最终抑制癌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。KAHLERT 等<sup>[25]</sup>发现,在各类癌细胞中,肿瘤外泌体可通过 Hsp72/TLR2 诱导髓系来源抑制细胞(MDSC)中 IL-6 自分泌

使 Stat3 磷酸化,最终激活 MDSCs 并触发其免疫抑制作用。

### 4 外泌体与胃癌的转移

肿瘤微环境由不同谱系细胞、可溶性因子、细胞信号分子、细胞外基质、外泌体等组成,是肿瘤生长及转移之必需,既可保护肿瘤细胞逃避宿主免疫,又可为转移瘤的生长建立适宜微生态,从而促进侵袭和转移。外泌体作为信号移动源,不但本身可作用和影响内皮细胞形态,促进血管再生及肿瘤侵犯转移,而且其内容物(促转移蛋白、miRNA 等)亦能提高癌细胞的侵袭性,其中外泌体内容物 Tetraspanin 8 与胃癌的侵袭及转移密切相关,并成为胃癌预后评估的独立因子<sup>[26]</sup>。OHSHIMA 等<sup>[27]</sup>发现,虽然在大多数情况下,由外泌体介导的 let-7 miRNA 作用于原癌基因 RAS 及 HMGA2 而扮演抑癌角色,但在转移性胃癌细胞株 AZ-P7a 中,外泌体转运 let-7 miRNA 并将其释放至胞外环境中而维持肿瘤生长。也有报道<sup>[28]</sup>,肿瘤分泌的外泌体可通过诱导间皮细胞中黏附相关分子(纤维连接蛋白 1、层粘连蛋白  $\gamma$ 1 等)的表达而有利于肿瘤细胞的吸附定植而促进胃癌腹膜转移。

上皮-间质转化(EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程,与肿瘤预后不良呈正相关。外泌体在促进 EMT 过程中的关键作用已被证实。MSC 释放的外泌体可通过诱导 EMT 过程激活 Akt 信号通路,进而增强胃癌细胞的增殖和迁移<sup>[29-30]</sup>。胃癌组织及血清中 lncRNA ZFAS1 表达显著上调,其经外泌体介导可缩短细胞周期并加快 EMT 进程,进而增强胃癌细胞的增殖和迁移<sup>[31]</sup>。胃癌组织中富含 miR-423-5p 外泌体的高表达,可通过活化 EMT 来增强胃癌细胞的迁移能力<sup>[4]</sup>。最近研究<sup>[32]</sup>发现,肿瘤浸润的 M2 型巨噬细胞高表达载脂蛋白 E(ApoE),并由其分泌的外泌体介导转运至邻近胃癌细胞后可激活 PI3K-Akt 通路,从而增加胃癌细胞的侵袭潜能;而进一步阻断 M2 型巨噬细胞外泌体的形成后,却发现 ApoE 对胃癌细胞的侵袭迁移能力无明显影响。以上说明,M2 型巨噬细胞外泌体在促进胃癌转移中的关键作用。此外,该研究还证实了经 M2 型巨噬细胞外泌体处理的胃癌细胞可显著上调多种 EMT 相关蛋白的表达,从而促进胃癌转移。

在胃癌细胞腹膜转移方面,有研究证实,腹水来源的外泌体既可上调腹膜间皮细胞的纤维连接蛋白、成纤维细胞活化蛋白及  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白表达,下调 E-钙粘蛋白和 VCAM-1 的表达,又可促进间皮细胞增殖,并通过 TGF- $\beta$ 1 诱导间皮-间质转化

(MMT)过程而在肿瘤腹膜转移中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。在胃癌细胞肝内转移方面,胃癌细胞外泌体中EGFR转移至肝后可通过抑制miR-26a/b的表达来上调肝生长因子(HGF),从而促进转移癌细胞着位及增殖<sup>[30]</sup>。在P53缺失型小鼠骨髓MSCs中,外泌体及其中的泛素连接酶E3组子2(UBR2)均高于野生型,并可通过外泌体将UBR2转移至小鼠前胃癌细胞,参与后者的Wnt/ $\beta$ -联蛋白信号通路调控而促进细胞增殖和迁移<sup>[32]</sup>。

## 5 外泌体与胃癌的耐药性

肿瘤细胞耐药性增强是由多因素造成的,其中外泌体介导的miRNA对抑癌蛋白活性的抑制、EMT表型的高耐药肿瘤干细胞亚群的出现、药物低外显率等致使胃癌化疗方案中药物疗效降低或丧失是肿瘤产生耐药的重要原因<sup>[33-35]</sup>。顺铂是一种化疗药物,因能干扰DNA复制导致恶性增殖细胞死亡而广泛用于治疗多种恶性肿瘤(如胃癌及肺癌等)。WANG等<sup>[36]</sup>证实外泌体可介导转运anti-miRNA来逆转胃癌细胞对顺铂的耐药性。如前文所述,胃癌相关巨噬细胞来源的外泌体高表达miR-21,抑制癌细胞凋亡,能降低胃癌细胞对顺铂的敏感性并产生耐药<sup>[24]</sup>。此外,癌细胞既可转运多耐药性相关蛋白MDR和miRNA至靶细胞,又能利用肿瘤组织中活跃的多耐药-ATP结合盒转运体系来将胞内抑癌药物及代谢产物排出胞外<sup>[37]</sup>。研究<sup>[38]</sup>发现,胃癌MSC来源的外泌体既可对抗5-氟尿嘧啶诱导的细胞凋亡,又可激活CaM-Ks/Raf/MEK/ERK激酶级联反应,从而提高多耐药相关蛋白(MDR、MRP及LRP)的表达,促进胃癌细胞耐药。

## 6 外泌体与胃癌的治疗

了解外泌体在胃癌发生发展中的作用机制并对关键步骤进行调控,有可能开辟胃癌治疗新途径。可以通过清除肿瘤来源的外泌体来进行抗肿瘤治疗。新近研究<sup>[39]</sup>发现,通过siRNA敲除胃癌细胞中EGFR及外泌体抑制转移性肝生长因子的表达,可遏制胃癌进展。此外,外泌体可激活吞噬细胞中NF- $\kappa$ B信号通路,使巨噬细胞中促炎因子表达上调,最终加快肿瘤进展,因此可通过干扰肿瘤微环境中的外泌体与巨噬细胞之间的相互作用来进行抗胃癌治疗<sup>[39]</sup>。研究<sup>[40]</sup>发现,超热CO<sub>2</sub>不仅本身可抑制胃癌细胞的增殖,而且可阻遏树突状细胞来源外泌体Hsp70的表达而增强的免疫效应,最终遏制胃癌细胞生长。

siRNA应用于治疗存在着明显的局限性,如其被细胞吞噬少、易被胞外核酸酶降解等。外泌体因具

有的良好生物学适应性及广泛分布性而可作为核酸(miRNA)及抗癌药物(化学药物)的载体。诸多研究表明,部分miRNA位于肿瘤相关的基因组区域或脆性区域,可作为癌基因或抑癌基因参与肿瘤的病理过程<sup>[41]</sup>。在研究miRNA靶点或制定miRNA靶向治疗策略时,不能忽视外泌体对miRNA的调控作用。最新研究<sup>[42]</sup>发现,外泌体可研发成新型miRNA的纳米载体,能够调控某些miRNA的表达,最终抑制肿瘤的进展;ZHANG等<sup>[43]</sup>发现肝细胞生长因子(HGF)可促进癌细胞及血管内皮细胞的生长,然而,HGF siRNA可通过外泌体介导转运至癌细胞中,负向调控HGF表达,从而降低肿瘤及血管的生长速度,提示外泌体在肿瘤靶向治疗中转运siRNA的潜在价值。在化疗药物方面,有研究证实可以使用二甲基阿米洛利(DMA)清除小鼠体内外泌体对髓源性抑制细胞功能的抑制来恢复环磷酰胺的抗肿瘤作用。此外,抗癌药物可促进癌细胞中富含热休克蛋白的外泌体释放而诱发抗肿瘤反应。

## 7 结 语

外泌体作为细胞间的通讯载体,可将其中的蛋白、核酸等生物活性物质进行细胞间转移,既可调节肿瘤细胞的增殖和凋亡,又可调节肿瘤细胞生长的微环境(如血管形成和免疫细胞状态),从而影响胃癌的发生、发展、转移、免疫逃避及化疗药物的耐药性。外泌体因具有的良好生物学适应性及广泛分布性而可作为抗癌药物或生物因子的载体,在胃癌的靶向治疗中显示出潜在的应用前景。随着研究的深入,外泌体在胃癌生物学行为中的作用及其分子机制有望得到进一步阐明,预期将为胃癌的发生、发展和转归提供更多有价值的信息,进而为胃癌的诊断和治疗提供新思路和新手段。

## [参 考 文 献]

- [1] BRINTON L T, SLOANE H S, KESTER M, et al. Formation and role of exosomes in cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(4): 659-671. DOI: 10.1007/s00018-014-1764-3.
- [2] HANNAFON B N, DING W Q. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 14240-14269. DOI: 10.3390/ijms140714240.
- [3] KHARAZIHA P, CEDER S, LI Q, et al. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 103-111. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.006.
- [4] KALLURI R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215. DOI: 10.1172/JCI81135.
- [5] CONIGLIARO A, FONTANA S, RAIMONDO S, et al. Exosomes: nanocarriers of biological messages[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 23-43. DOI: 10.1007/978-981-10-4397-0\_2.

- [6] ZHANG X, YUAN X, SHI H, et al. Exosomes in cancer: small particle, big player[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 83. DOI: 10.1186/s13045-015-0181-x.
- [7] SAVINA A, FURLAN M, VIDAL M, et al. Exosome release is regulated by a calcium-dependent mechanism in K562 cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(22): 20083-20090. DOI: 10.1074/jbc.M301642200.
- [8] PAROLINI I, FEDERICI C, RAGGI C, et al. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(49): 34211-34222. DOI: 10.1074/jbc.M109.041152.
- [9] YU J L, MAY L, LHOTAK V, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis[J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1734-1741. DOI: 10.1182/blood-2004-05-2042.
- [10] THOMPSON C A, PURUSHOTHAMAN A, RAMANI V C, et al. Heparanase regulates secretion, composition, and function of tumor cell-derived exosomes[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(14): 10093-10099. DOI: 10.1074/jbc.C112.444562.
- [11] ZOMER A, MAYNARD C, VERWEIJ F J, et al. In Vivo imaging reveals extracellular vesicle-mediated phenocopying of metastatic behavior[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1046-1057. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.042.
- [12] YU X, RILEY T, LEVINE A J. The regulation of the endosomal compartment by p53 the tumor suppressor gene[J]. *FEBS J*, 2009, 276(8): 2201-2212. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06949.x.
- [13] 付海龙. Exosome 内 TRIM3 在胃癌进展中的作用及机制[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [14] 杨欢. Exosome 来源 miR-423-5p 在胃癌诊断中的应用及机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [15] LI C, LIU DR, LI GG, et al. CD97 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion through exosome-mediated MAPK signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6215-6228. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6215.
- [16] GU J, QIAN H, SHEN L, et al. Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF-beta/Smad pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52465[2018-07-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527492/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0052465.
- [17] WEI M, YANG T, CHEN X, et al. Malignant ascites-derived exosomes promote proliferation and induce carcinoma-associated fibroblasts transition in peritoneal mesothelial cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42262-42271. DOI: 10.18632/oncotarget.15040.
- [18] MIKI Y, YASHIRO M, OKUNO T, et al. CD9-positive exosomes from cancer-associated fibroblasts stimulate the migration ability of scirrhous-type gastric cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(6): 867-877. DOI: 10.1038/bjc.2017.487.
- [19] PARK J E, TAN H S, DATTA A, et al. Hypoxic tumor cell modulates its microenvironment to enhance angiogenic and metastatic potential by secretion of proteins and exosomes[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(6): 1085-1099. DOI: 10.1074/mcp.M900381-MCP200.
- [20] NAZARENKO I, RANA S, BAUMANN A, et al. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1668-1678. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2470.
- [21] LIU D, LI C, TROJANOWICZ B, et al. CD97 promotion of gastric carcinoma lymphatic metastasis is exosome dependent[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 754-766. DOI: 10.1007/s10120-015-0523-y.
- [22] QU J L, QU X J, QU J L, et al. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells [J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(8): 1173-1180. DOI: 10.3109/02841860903032817.
- [23] ZHENG P, LUO Q, WANG W, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional Apolipoprotein E[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 434. DOI: 10.1038/s41419-018-0465-5.
- [24] ZHENG P, CHEN L, YUAN X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 53. DOI: 10.1186/s13046-017-0528-y.
- [25] KAHLERT C, KALLURI R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(4): 431-437. DOI: 10.1007/s00109-013-1020-6.
- [26] ANAMI K, OUE N, NOGUCHI T, et al. TSPAN8, identified by Escherichia coli ampicillin secretion trap, is associated with cell growth and invasion in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 370-380. DOI: 10.1007/s10120-015-0478-z.
- [27] OHSHIMA K, INOUE K, FUJIWARA A, et al. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13247[2018-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951912/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0013247.
- [28] ARITA T, ICHIKAWA D, KONISHI H, et al. Tumor exosome-mediated promotion of adhesion to mesothelial cells in gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56855-56863. DOI: 10.18632/oncotarget.10869.
- [29] GU H, JI R, ZHANG X, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells promote gastric cancer cell growth and migration via the activation of the Akt pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3452-3458. DOI: 10.3892/mmr.2016.5625.
- [30] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15016. DOI: 10.1038/ncomms15016.
- [31] PAN L, LIANG W, FU M, et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(6): 991-1004. DOI: 10.1007/s00432-017-2361-2.
- [32] MAO J, LIANG Z, ZHANG B, et al. UBR2 Enriched in P53<sup>-/-</sup> mBMMSC-Exosome promoted gastric cancer progression via Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Stem Cells*, 2017. DOI: 10.1002/stem.2702.
- [33] LI H, YANG BB. Friend or foe: the role of microRNA in chemotherapy resistance[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(7): 870-879. DOI: 10.1038/aps.2013.35.
- [34] HOLZEL M, BOVIER A, TUTING T. Plasticity of tumour and immune cells: a source of heterogeneity and a cause for therapy resistance? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(5): 365-376. DOI: 10.1038/nrc3498.
- [35] MCMILLIN D W, NEGRI J M, MITSIADES C S. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges

- and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(3): 217-228. DOI: 10.1038/nrd3870.
- [36] WANG X, ZHANG H, BAI M, et al. Exosomes serve as nanoparticles to deliver anti-miR-214 to reverse chemoresistance to cisplatin in gastric cancer[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(3): 774-783. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.01.001.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] WU L, ZHANG X, ZHANG B, et al. Exosomes derived from gastric cancer cells activate NF-kappaB pathway in macrophages to promote cancer progression[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12169-12180. DOI: 10.1007/s13277-016-5071-5.
- [40] WANG J, WANG Z, MO Y, et al. Effect of hyperthermic CO<sub>2</sub>-treated dendritic cell-derived exosomes on the human gastric cancer AGS cell line[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(1): 71-76. DOI: 10.3892/ol.2015.3155.
- [41] ADAMS B D, KASINSKI A L, SLACK F J. Aberrant regulation and function of microRNAs in cancer[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(16): R762-R776. DOI: 10.1016/j.cub.2014.06.043.
- [42] MA M, CHEN S, LIU Z, et al. miRNA-221 of exosomes originating from bone marrow mesenchymal stem cells promotes oncogenic activity in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4161-4171. DOI: 10.2147/OTT.S143315.
- [43] 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. DOI: 10.1111/cas.13488.

[收稿日期] 2018-04-30

[修回日期] 2018-09-30

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭