

外泌体源 lncRNA 在肿瘤及其微环境中的作用

Effect of exosome-derived lncRNA in tumor and its microenvironment

田翎含 综述;刘馨,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 肿瘤研究所 云南省肿瘤分子标志研究中心 詹启敏院士工作站,云南 昆明 650118)

[摘要] 外泌体是一种纳米级别的生物膜结构,由机体的多种细胞分泌,广泛分布于唾液、血浆、乳汁等体液中。外泌体中含有蛋白质、mRNA、miRNA、lncRNA、细胞因子、转录因子受体等多种生物活性物质。肿瘤细胞或肿瘤旁细胞分泌的外泌体可将一些肿瘤特有的生物信息转移到邻近细胞,甚至远处细胞,并且通过这种细胞间通信传递肿瘤的特性,从而促进肿瘤的发生发展。本综述旨在着重讨论肿瘤细胞及癌旁细胞分泌的含 lncRNA 的外泌体对肿瘤微环境,肿瘤的生物学特性的影响,为肿瘤的基础研究及临床诊断治疗提出新的思路。

[关键词] 外泌体;长链非编码RNA;肿瘤;肿瘤微环境

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0236-05

外泌体是在细胞内形成的纳米囊泡,其在旁分泌和自分泌细胞通信中具有重要作用。肿瘤细胞分泌的外泌体,在肿瘤微环境的成熟和肿瘤进展中具有重要作用。肿瘤微环境中部分癌旁细胞分泌的外泌体也对肿瘤的生长起到维持、稳定等作用。

1 外泌体的生物学特性

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)包括凋亡小体、微泡和外泌体。外泌体是一种双层膜结构的囊性小泡,直径30~100 nm,起源于细胞内吞系统的晚期胞内体,最初是由PAN等^[1]在研究网织红细胞多泡体的胞外细胞质融合时发现的。大多数细胞都可以产生外泌体,其广泛存在于人体体液中,包括血液、唾液、尿液、脑脊液、精液、乳汁、羊水、腹水、阴道/肺泡灌洗液等^[2]。外泌体中含有蛋白质、细胞因子、转录因子受体、mRNA、miRNA和lncRNA等多种生物活性物质^[3]。外泌体通过运输这些小分子物质促进细胞间通信,在正常生理和病理条件下成为细胞间通信的重要参与者;并且细胞可以在不同的生理和病理条件下产生不同的外泌体,包含不同的基因信息^[4]。虽然这些遗传信息是如何被分选成外泌体内含物的机制仍然不完全清楚,但可以肯定的是特异性基因序列,如miRNA中的GGAG,可能参与分选并调节miRNA分子定位于外泌体中。同时可以确定外泌体可将这些成分运输到特定及远处受体细胞中起作用,从而参与肿瘤的发生与发展,也作为肿瘤早期筛查的生物学标志物。

2 外泌体源 lncRNA

lncRNA是长于200个核苷酸的RNA转录物,具有有限的蛋白质编码能力或没有蛋白质编码能力^[5]。lncRNA参与许多重要的生物过程,例如染色质修饰、基因表达和核转运,也是细胞凋亡、肿瘤迁移和抗药性的调节剂^[6]。已有研究^[7-8]显示体液中能检测到外泌体包含的lncRNA。尽管血液中有核糖核酸酶,但由于外泌体和微泡的保护,lncRNA可以稳定存在。研究^[7-8]表明,lncRNA通过外泌体到达受体细胞,可以在远处产生适合肿瘤细胞转移的微环境,通过调节肿瘤微环境影响肿瘤生长、转移、侵入和预后。但外泌体中的lncRNA种类及含量并不是固定的,一些lncRNA在外泌体中富集,而其他一些lncRNA几乎不存在,这表明lncRNA是被选择性地分选到外泌体中。将lncRNA加载到外泌体中的机制目前尚不清楚。最近的研究^[9]显示,特异性RNA结合蛋白如ELAVL1可能与外泌体对lncRNA的分选有

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81460358);云南省卫计委内设研究机构科技计划项目(No. 2017NS201, No. 2018NS0078);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项[No. 2014FB066, No. 2017FE467(-189)]。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81460358); the Scientific Research Project from the Health and Planning Commission of the Yunnan Provincial (No. 2017NS201, No. 2018NS0078) and the Kunming Medical University of Yunnan Province Science and Technology Department Applied Basic Research Joint Special Project [No. 2014FB066, No. 2017FE467(-189)]

[作者简介] 田翎含(1993-),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基础及临床研究,E-mail:530896693@qq.com

[通信作者] 王熙才(WANG Xicai, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肿瘤生物免疫治疗的研究,E-mail:wangxc2005323@126.com

关,但具体的机制还需要进一步的探索。

3 外泌体源 lncRNA 与肿瘤

转移性肿瘤与原位肿瘤具有不同的生物学特性。当肿瘤细胞迁移到新的位置时,经常面临机体的防御系统的阻碍,例如来自免疫系统的攻击,使之不能形成丰富的血管以维持营养和氧气供应及低氧环境的应激效应^[10]。研究^[11]显示,外泌体可以保护一些生物遗传信息到达远处组织,对抗这些机体免疫防御,为肿瘤的生长及远处转移提供前期微环境条件。

3.1 外泌体源 lncRNA 与肿瘤微环境

肿瘤微环境由各种类型的细胞组成,包括肿瘤细胞和多种基质细胞,例如内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、脂肪细胞和间充质干细胞^[12]。肿瘤的发生、发展和转移不仅取决于其自身特征,还取决于肿瘤细胞与肿瘤微环境中基质细胞之间的相互作用^[13]。各种细胞分泌的外泌体通过旁分泌或自分泌信号转导途径起作用。研究^[14]证明,在肿瘤微环境中,外泌体的重要来源可能是肿瘤细胞和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。

3.1.1 肿瘤细胞对微环境的影响 肿瘤来源的外泌体通过重塑细胞外基质(ECM)和诱导血管生成来实现调节转移前微环境,从而调节肿瘤细胞的生长^[15]。如肿瘤实质细胞通过外泌体向细胞外转移 miRNA 等生物遗传信息,转化正常的基质细胞,而肿瘤相关基质细胞又可以促进肿瘤细胞的增殖,凋亡,迁移和侵袭。肿瘤实质和基质细胞之间也可能形成促进的相互环^[16]。研究发现胶质瘤细胞可以通过外泌体将 lnc-CCAT 转运到内皮细胞中来促进血管生成,为肿瘤的生长及转移做好准备^[17]。

3.1.2 肿瘤微环境对肿瘤细胞的影响 肿瘤微环境中的细胞如肿瘤相关成纤维细胞、巨噬细胞等也会分泌外泌体,促进维持肿瘤的发生发展,增强肿瘤的恶性程度^[18]。研究^[19]显示在结直肠癌中,癌旁成纤维细胞分泌 lncRNA-UCA1 从而上调 mTOR 促进肿瘤的侵袭与转移。在口腔鳞状细胞癌中,同样发现癌旁成纤维细胞内 lncRNA-FLJ22447^[20]和 lncRNA ANRIL^[21]显著上调。LncRNA-FLJ22447 诱导 IL-33 水平上调并阻止 IL-33 的 p62 依赖性自噬-溶酶体降解,从而促进口腔鳞状细胞癌的生长^[20]。而 lncRNA ANRIL 则增加口腔鳞状细胞癌中癌细胞对顺铂的耐药性^[21]。在膀胱癌中发现,癌旁成纤维细胞分泌 lncRNA-ZEB2NAT,促进促癌因子 TGFβ1 的表达,从而通过 EMT 途径促进肿瘤的侵袭性^[22]。在卵巢癌中发现,癌旁成纤维细胞中 LINC00092 显著升高,同时接

到了趋化因子 CXCL14 的升高,与卵巢癌的转移及不良预后具有显著关系^[23]。

3.2 外泌体源 lncRNA 促进肿瘤血管生成

肿瘤细胞分泌的外泌体 lncRNA 可以作用于微环境中的肿瘤内皮细胞促进肿瘤血管生成。LncRNA HOTAIR 在神经胶质瘤细胞中高度表达。HOTAIR 包含到神经胶质瘤细胞分泌的外泌体中并传递到周围内皮细胞。然后,HOTAIR 通过增加内皮细胞促血管生成因子 VEGFA^[24]的表达刺激血管生成,促进肿瘤的生长^[25]。lncRNA H19 与肝癌发生^[26]、肝转移^[27]和血管生成^[28]等密切相关。在 CD90⁺肝癌细胞分泌的外泌体内,发现 lncRNA H19 丰富。肿瘤干细胞分泌的外泌体可以诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的血管生成作用:通过 CD90 和 HUVEC 的粘附,外泌体可以侵入内皮细胞,将 lncRNA H19 递送至其相应的靶细胞,并通过合成和释放血管内皮生长因子(VEGF)来刺激血管生成^[29]。

3.3 外泌体源 lncRNA 促进肿瘤转移

肿瘤来源的外泌体 lncRNA 可以通过作用于微环境及肿瘤细胞本身导致肿瘤增殖及转移能力增强。在膀胱癌中缺氧情况下,肿瘤产生的外泌体包含 lncRNA-UCA1 并通过 EMT 促进膀胱肿瘤转移和生长^[30]。同样,lncRNA MALAT-1 在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中高度表达,并且在病人外周血外泌体中富集。研究证明 lncRNA MALAT-1 与肿瘤的 TNM 分期和淋巴结转移正相关。且在肺癌细胞系中,证明血清外泌体来源的 lncRNA MALAT-1 促进肿瘤细胞迁移并阻止肿瘤细胞凋亡^[31]。在结直肠癌(CRC)中,外泌体 lncRNA 91H 在 CRC 患者的血清中高度表达,并且通常在手术后减少;lncRNA 91H 被证实通过调节 HNRNPK 表达促进肿瘤迁移和侵袭^[32]。在胃癌(GC)中研究证明,lncRNA ZFAS1 在胃癌细胞中升高,ZFAS1 的高表达与淋巴转移和 TNM 分期相关。且 ZFAS1 由外泌体呈递到受体细胞,通过促进 EMT 增强胃癌细胞增殖和迁移。同时,在宫颈癌患者灌洗液中分离的外泌体中发现 lncRNAHOTAIR、lncRNA MALAT1 显著高表达但 lncRNA MEG3 则显著降低,且与肿瘤的分期与转移等相关^[33]。在膀胱癌中,lncRNA HOTAIR 被包含到膀胱癌患者尿外泌体中并且与癌症进展相关,同时敲低尿路上皮膀胱癌细胞系中 HOTAIR 可以抑制上皮-间质转化(EMT),从而抑制肿瘤的转移^[34]。

3.4 外泌体源 lncRNA 调节肿瘤耐药性

药物治疗是癌症重要的治疗手段之一。然而,耐药性是影响治疗效果的棘手问题^[35]。外泌体作为细胞间通信的重要传播者参与抗药性传递。肿瘤微环

境中的肿瘤细胞和基质细胞可以通过分泌含有蛋白质和RNA的外泌体参与肿瘤的耐药调节。近年来,研究^[36]发现,外泌体分泌的长链非编码RNA在肿瘤抗性转移中起重要作用。如对TKI厄洛替尼的抗性已成为改善转移性和晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗效果的主要障碍。而研究^[37]显示,lncRNA RP11-838N2.4在厄洛替尼抗性细胞中上调,且功能实验证明,lncRNA RP11-838N2.4的敲低有效地促进了厄洛替尼诱导的细胞毒性;同时,非小细胞肺癌细胞分泌的外泌体内包含lncRNA RP11-838N2.4且可以通过外泌体传递给受体细胞从而传播耐药抗性。研究^[38]发现,长链非编码RNA ROR(LINC-ROR)是肝细胞癌(HCC)细胞中化疗药物耐药的效应分子。在HCC细胞中检测到LINC-ROR的高表达,同时,富集在源自肿瘤细胞的外泌体中。研究同时显示,用含有高水平LINC-ROR的外泌体处理的HCC细胞增加其化学抗性。同样,LINC-ROR敲低后细胞对化疗的敏感性增加。这表明癌细胞可能利用外来体衍生的lncRNA来传递化学抗性。也有研究^[39-40]发现,外泌体包含的lncRNA-UCA1显著增加ER阳性的MCF-7细胞的他莫昔芬抗性。

3.5 外泌体源lncRNA作为新的潜在肿瘤生物标志物

随着对外泌体lncRNA的研究越来越多,其在各种体液中作为诊断临床标记物的应用受到极大关注^[41]。有研究^[42]发现lncRNA-p21表达在前列腺癌上调,且在从尿液中分离的外泌体内富集lncRNA-p21,这表明其可作为一种分子标记用于前列腺癌的鉴别诊断。同样,研究人员发现lncRNAHOTAIR在尿路上皮癌(UBC)患者的尿液外泌体中富集^[34]。研究^[43]还发现lncRNA 00152在胃癌患者的血浆外泌体中高度表达且与血浆中的表达水平没有显著差异,这表明lncRNA 00152被外泌体稳定保护。外泌体源lncRNA对肿瘤微环境影响广泛,非创伤性检测方式可作为未来诊断及治疗潜在的生物标志物。外泌体源lncRNAs作为生物标志物的特点有:(1)特异性。外泌体含有组织或细胞来源的特异性标志物。研究^[44]表明,尽管在部分肿瘤细胞中lncRNA表达较低,但在其分泌的外泌体中高度表达,且与肿瘤的发展有一定相关性,这表明lncRNA具有选择性加载的特性。(2)稳定性。由于脂质双层膜的保护,酶不能轻易地消化外泌体的内容物,RNA没有显著暴露,因此能够维持稳定。(3)快捷性。研究人员已经能够通过流式细胞术、WB和qPCR等技术确保快速准确地分离广泛分布于各种体液中的外泌体。外泌体含量相对稳定,且提取方式简便创伤性小。同时,已有研究^[43,45]显示外泌体可用于基因治疗,将siRNA转染到

外泌体中,并使用外泌体作为载体成功实现了基因的沉默,同时,外泌体可以作为药物载体靶向传递药物。

4 展 望

LncRNA可以同时与mRNA和miRNA结合,在基因表达中起沉默作用。越来越多的研究证明lncRNA对肿瘤的发生发展产生影响,而外泌体作为细胞信号转导的关键组成部分,是细胞间信息交换的关键促进因素。同时能对lncRNA起到一定的保护作用,此外,肿瘤来源的外泌体具有建立转移前微环境的能力,在远处或特定转移部位通过转移lncRNA到受体细胞可以产生适合肿瘤细胞生长的转移前微环境,从而促进、协同肿瘤的发生发展。肿瘤微环境中的各种细胞,如癌旁成纤维细胞,巨噬细胞等也分泌含lncRNA的外泌体,起到维持,促进肿瘤生长的作用。外泌体源lncRNA在血液、尿液及多种体液中同样能稳定表达并且检测,有望在肿瘤的早期筛查、治疗检测与预后评价等方面起到重要的临床意义。然而,肿瘤相关外泌体源lncRNA的研究还处于初步阶段,相关功能尚不完全清楚,如外泌体如何选择性包裹、外排lncRNA等问题还有待进一步的探索,对于完全认识并发挥其潜能尚需长期且更深入的探索研究。

[参 考 文 献]

- [1] BIN-TAO PAN K T, CHOAN WU, MOHAMMED ADAM, AND ROSE M. JOHNSTONE. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes [J]. *J Cell Bio*, 1985, 101: 942 - 948. DOI: 10.1083/jcb.101.3.942.
- [2] CHEVILLET J R, KANG Q, RUF I K, et al. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(41): 14888-14893. DOI: 10.1073/pnas.1408301111.
- [3] TOMASETTI M, LEE W, SANTARELLI L, et al. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy[J/OL]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(1): e285 [2018-09-10]. <https://www.nature.com/articles/emm2016153>. DOI: 10.1038/emm.2016.153.
- [4] ZHANG J, LI S, LI L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17-24. DOI:10.1016/j.gpb.2015.02.001.
- [5] ZHANG R, XIA L Q, LU W W, et al. LncRNAs and cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1233-1239. DOI:10.3892/ol.2016.4770.
- [6] SUN M, KRAUS W L. From discovery to function: the expanding roles of long noncoding RNAs in physiology and disease[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(1): 25-64. DOI:10.1210/er.2014-1034.
- [7] QIAN Z, SHEN Q, YANG X, et al. The role of extracellular vesicles: an epigenetic view of the cancer microenvironment[J/OL].

- Biomed Res Int, 2015, 2015: 649161[2018-09-10]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/649161/>. DOI: 10.1155/2015/649161.
- [8] WANG Z, CHEN J Q, LIU J L, et al. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers[J/OL]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 297[2018-09-10]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-016-1056-9>. DOI:10.1186/s12967-016-1056-9.
- [9] AHADI A, BRENNAN S, KENNEDY P J, et al. Long non-coding RNAs harboring miRNA seed regions are enriched in prostate cancer exosomes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24922[2018-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840345/>. DOI: 10.1038/srep24922.
- [10] LUO X, QIU Y, JIANG Y, et al. Long non-coding RNA implicated in the invasion and metastasis of head and neck cancer: possible function and mechanisms[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 14[2018-09-10]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0763-7>. DOI:10.1186/s12943-018-0763-7.
- [11] GUO H, CHITIPROLU M, RONCEVIC L, et al. Atg5 Disassociates the VIV0-ATPase to promote exosome production and tumor metastasis independent of canonical macroautophagy[J/OL]. *Dev Cell*, 2017, 43(6): 716-30 e7[2018-09-10]. [https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807\(17\)30953-X](https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807(17)30953-X). DOI: 10.1016/j.devcel.2017.11.018.
- [12] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [13] MAO L, LI J, CHEN W X, et al. Exosomes decrease sensitivity of breast cancer cells to adriamycin by delivering microRNAs[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5247-5256. DOI: 10.1007/s13277-015-4402-2.
- [14] 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.
- [15] ALDERTON G K. Metastasis. Exosomes drive premetastatic niche formation[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(7): 447[2018-09-10]. <https://www.nature.com/articles/nrc3304>. DOI:10.1038/nrc3304.
- [16] M H R, BAYRAKTAR E, G K H, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):538[2018-09-10]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/538>. DOI:10.3390/ijms18030538.
- [17] LANG H L, HU G W, ZHANG B, et al. Glioma cells enhance angiogenesis and inhibit endothelial cell apoptosis through the release of exosomes that contain long non-coding RNA CCAT2[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 785-798. DOI: 10.3892/or.2017.5742.
- [18] BRADFORD J R, COX A, BERNARD P, et al. Consensus analysis of whole transcriptome profiles from two breast cancer patient cohorts reveals long non-coding RNAs associated with intrinsic subtype and the tumour microenvironment [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163238[2018-09-10]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163238>. DOI:10.1371/journal.pone.0163238.
- [19] JAHANGIRI B, KHALAJ-KONDORI M, ASADOLLAHI E, et al. Cancer-associated fibroblasts enhance cell proliferation and metastasis of colorectal cancer SW480 cells by provoking long noncoding RNA UCA1[J/OL]. *J Cell Commun Signal*, 2018, Epub ahead of print[2018-09-11]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12079-018-0471-5>. DOI:10.1007/s12079-018-0471-5.
- [20] DING L, REN J, ZHANG D, et al. A novel stromal lncRNA signature reprograms fibroblasts to promote the growth of oral squamous cell carcinoma via lncRNA-CAF / interleukin-33[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(3): 397-406. DOI:10.1093/carcin/bgy006.
- [21] ZHANG D, DING L, LI Y, et al. Midkine derived from cancer-associated fibroblasts promotes cisplatin-resistance via up-regulation of the expression of lncRNA ANRIL in tumour cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16231[2018-09-10]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13431-y>. DOI:10.1038/s41598-017-13431-y.
- [22] ZHUANG J, LU Q, SHEN B, et al. TGFbeta1 secreted by cancer-associated fibroblasts induces epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through lncRNA-ZEB2NAT[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11924[2018-09-10]. <https://www.nature.com/articles/srep11924>. DOI:10.1038/srep11924.
- [23] ZHAO L, JI G, LE X, et al. Long non-coding RNA LINC00092 acts in cancer-associated fibroblasts to drive glycolysis and progression of ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1369-1382. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1615.
- [24] CHESNOKOV M S, KHESINA P A, SHAVOCHKINA D A, et al. Shift in VEGFA isoform balance towards more angiogenic variants is associated with tumor stage and differentiation of human hepatocellular carcinoma[J / OL]. *Peer J*, 2018, 6: e4915[2018-09-10]. <https://peerj.com/articles/4915/>. DOI:10.7717/peerj.4915.
- [25] MA X, LI Z, LI T, et al. Long non-coding RNA HOTAIR enhances angiogenesis by induction of VEGFA expression in glioma cells and transmission to endothelial cells via glioma cell derived-extracellular vesicles[J]. *Am J Transl Res*. 2017, 9(11): 5012-5021.
- [26] MATOUK I J, DEGROOT N, MEZAN S, et al. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth[J/OL]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e845[2018-09-10]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000845>. DOI: 10.1371/journal.pone.0000845.
- [27] SANTANGELO L, BATTISTELLI C, MONTALDO C, et al. Functional roles and therapeutic applications of exosomes in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:2931813[2018-09-10]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/2931813/>. DOI:10.1155/2017/2931813.
- [28] FELLIG Y, ARIEL I, OHANA P, et al. H19 expression in hepatic metastases from a range of human carcinomas[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(10): 1064-1068. DOI:10.1136/jcp.2004.023648.
- [29] CONIGLIARO A, COSTA V, LO DICO A, et al. CD90⁺ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA[J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 155[2018-09-11]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-015-0426-x>. DOI:10.1186/s12943-015-0426-x.
- [30] XUE M, CHEN W, XIANG A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1[J / OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 143 [2018-09-11]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-017-0714-8>. DOI:10.1186/s12943-017-0714-8.
- [31] ZHANG R, XIA Y, WANG Z, et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer[J]. *Bio-*

- chem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 406-414. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.06.055.
- [32] GAO T, LIU X, HE B, et al. Exosomal lncRNA 91H is associated with poor development in colorectal cancer by modifying HNRNPK expression[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 11[2018-09-11]. <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-018-0506-2>. DOI:10.1186/s12935-018-0506-2.
- [33] ZHANG J, LIU S C, LUO X H, et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1116-1121. DOI:10.1002/jcla.21990.
- [34] BERRONDO C, FLAX J, KUCHEROV V, et al. Expression of the long non-coding RNA HOTAIR correlates with disease progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147236[2018-09-11]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147236>. DOI:10.1371/journal.pone.0147236.
- [35] ZHANG Q, YANG J, BAI J, et al. Reverse of non-small cell lung cancer drug resistance induced by cancer-associated fibroblasts via a paracrine pathway[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 944-955 [2018-09-11]. <https://onlinelibrary.wiley.com/cas.13520>. DOI: 10.1111/cas.13520.
- [36] HEERY R, FINN S P, CUFFE S, et al. Long non-coding RNAs: key regulators of epithelial-mesenchymal transition, tumour drug resistance and cancer stem cells [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(4):38 [2018-09-11]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/9/4/38>. DOI: 10.3390/cancers9040038.
- [37] ZHANG W, CAI X, YU J, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA RP11838N2.4 promotes erlotinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 527-538. DOI:10.3892/ijo.2018.4412.
- [38] TAKAHASHI K, YAN I K, KOGURE T, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2014, 4: 458-467. DOI:10.1016/j.fob.2014.04.007.
- [39] XU C G, YANG M F, REN Y Q, et al. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016 20(20): 4362-4368.
- [40] WANG H, GUAN Z, HE K, et al. . LncRNA UCA1 in anti-cancer drug resistance[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64638-64650. DOI: 10.18632/oncotarget.18344.
- [41] MARCHESI F P, RAIMONDI I, HUARTE M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function[J/OL]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 206[2018-09-11]. <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1348-2>. DOI: 10.1186/s13059-017-1348-2.
- [42] CHOI W I, YOON J H, KIM M Y, et al. Promyelocytic leukemia zinc finger-retinoic acid receptor alpha (PLZF-RARalpha), an oncogenic transcriptional repressor of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21WAF/CDKN1A) and tumor protein p53 (TP53) genes[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(27): 18641-18656. DOI: 10.1074/jbc.M113.538777.
- [43] SUN Z, YANG S, ZHOU Q, et al. Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor microenvironment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 82[2018-09-11]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0831-z>. DOI: 10.1186/s12943-018-0831-z.
- [44] GEZER U, OZGUR E, CETINKAYA M, et al. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes[J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(9): 1076-1079. DOI:10.1002/cbin.10301.
- [45] ABAK A, ABHARI A, RAHIMZADEH S. Exosomes in cancer: small vesicular transporters for cancer progression and metastasis, biomarkers in cancer therapeutics[J/OL]. *PeerJ*, 2018, 6: e4763 [2018-09-11]. <https://peerj.com/articles/4763/>. DOI: 10.7717/peerj.4763.

[收稿日期] 2018-09-10

[修回日期] 2019-01-12

[本文编辑] 黄静怡