

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.019

· 综述 ·

外泌体 miRNA 与肺癌的发生发展

Exosomal mRNA and the occurrence and development of lung cancer

郭梦玲 综述; 王熙才, 陈艳 审阅(昆明医科大学第三附属医院 肿瘤研究所, 云南 昆明 650000)

[摘要] 外泌体是机体内大多数细胞分泌的具有脂质双层膜的微小膜泡, 其广泛分布于各种体液中, 通过携带和传递重要的信号分子如 miRNA、mRNA、蛋白质等, 影响肿瘤的发生发展。外泌体 miRNA 在肺癌的发生与演进过程中扮演重要角色, 通过参与细胞间通信及调控信号通路基因的表达, 在肿瘤转移、肿瘤免疫调节、肿瘤耐药及新生血管形成中发挥重要作用。此外, 外泌体 miRNA 可作为肿瘤潜在治疗靶点及早期诊断的生物标志物, 为肺癌治疗带来新前景。本文就外泌体 miRNA 在肺癌发生发展中的功能和作用研究进展进行综述。

[关键词] 外泌体; miRNA; 肺癌

[中图分类号] R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0457-06

国际癌症研究机构^[1]发布的 GLOBOCAN 数据显示, 2018 年全球肺癌新增病例约 210 万例, 新增病死病例约 180 万例, 占癌症总病死率的 18.4%, 是癌症发病和病死的主要原因。根据细胞的病理形态特征和分化程度, 肺癌可以分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) (约占 15%) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) (约占 85%)。后者根据其特点又可分为三类: 腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌。肺癌早期多无症状, 通常在晚期发现并确诊, 5 年生存率仅为 16%~18%^[2]。早期肺癌局限在局部, 通过手术切除能达到临床治愈的目的, 晚期肺癌存在胸腔或身体其他部位的转移, 治疗主要依靠放化疗。由于化疗药物及高能射线在杀死肿瘤细胞的同时, 也会损伤正常细胞, 产生不良反应。因此迫切需要开发新的肺癌治疗方法。外泌体 miRNA 通过控制信号通路基因的表达, 参与肿瘤转移、肿瘤免疫调节、肿瘤血管生成及调节肿瘤耐药, 影响肺癌的发生发展, 为肺癌临床治疗提供了新思路。此外, 外泌体 miRNA 也能作为潜在的肿瘤标志物, 对肺癌的早期诊断具有重大意义。本文就外泌体 miRNA 在肺癌功能和作用中的研究进展进行综述。

1 外泌体

外泌体起源于质膜循环途径中的膜腔或早期胞内体, 这些膜腔或早期胞内体会向内凹陷形成管腔内膜泡 (intraluminal vesicles, ILV), 进一步经细胞内溶酶体微粒内陷形成多泡小体 (multivesicular body, MVB), MVB 与细胞膜融合后向细胞外基质释放直径为 30~100 nm 的脂质双层膜的微小膜泡, 即外泌体。外泌体广泛存在于包括血液、唾液、尿液、胆汁、脑脊液等在内的生物体液中, 网状细胞、树突状细胞

(DC)、B 细胞、T 细胞、肥大细胞等均具有释放外泌体的能力^[3]。外泌体通过传递蛋白质、DNA、mRNA、miRNA 和 lncRNA 等多种生物活性内容物来介导肿瘤微环境细胞间信号通路^[4], 调控肺癌细胞的增殖、凋亡、DNA 修复等生理过程。这些信号分子被分选成为外泌体内容物的机制目前仍在探索和研究中。但可以确定的是, 细胞内稳态是控制外泌体分选及分泌内容物的关键因素, 不同细胞类型产生的外泌体可特异地反映其起源细胞的特征^[5-6], 并且与供体细胞相比, 外泌体中的遗传信息存在显著差异。如有研究^[3]通过对人类肥大细胞系 (MC/9、MC-1) 及原代骨髓来源的小鼠肥大细胞等三种细胞来源的外泌体成分进行分析, 发现不同细胞外泌体蛋白质的种类及含量存在明显差异; 利用微阵列对 MC/9 细胞外泌体进行评估, 证实 MC/9 细胞外泌体中存在约 1 300 种 mRNA 转录本, 约占供体细胞检测到的 mRNA 的 8%; 同时, 进行 Affymetrix DNA 芯片分析发现 270 个基因转录本仅存在于外泌体中, 在供体细胞中未检测到。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81560380); 云南省卫生科技项目 (No. 2017NS203); 云南省卫生计生委医学学科带头人培养计划项目 (No. D-201601)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560380), the Program of Medical and Health Technology Development Program of Yunnan Province (No. 2017NS203), and the Academic Leaders Training Program of Yunnan Provincial Health and Family Planning Commission (No. D-201601)

[作者简介] 郭梦玲 (1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤靶向治疗的基础研究, E-mail: 1614755527@qq.com

[通信作者] 陈艳 (CHEN Yan, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤靶向治疗的基础研究, E-mail: Chenyanyn@163.com

2 外泌体 miRNA

miRNA 是一类内源性具有调控功能的非编码 RNA, 其长度约为 18~24 个核苷酸。在人体内, 主要通过形成 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)与靶 mRNA 部分互补配对干扰真核翻译起始因子 4F(eIF4F)的形成来抑制翻译起始^[7], 从而调节细胞的生理过程, 如增殖、凋亡、分化、代谢等, 参与包括肺癌在内的肺部疾病的发生发展。外泌体中 miRNA 的数量和类型并不是随机的, 而是细胞选择性地某些 miRNA 分选成为外泌体内容物, 外泌体 miRNA 的基因表达与供体细胞存在显著差异, 此过程的潜在调控机制还在探索中。虽然外泌体 miRNA 的分选机制还远不够清楚, 但大量研究证明 miRNA 分选入外泌体有 3 条可能的途径: (1) 中性鞘磷脂酶 2 的过表达能增加细胞外泌体中 miRNA 的数量, 且细胞外 miRNA 的释放不依赖转运系统中的内吞体分选转运复合体(Endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)^[8]。(2) 异质性胞核核糖核蛋白 A2/B1(hnRNPA2/B1)是一种机体内广泛表达的 RNA 结合蛋白, miRNA 过表达的短序列基序如 EXO motifs 能被 hnRNPA2B1 特异性地识别结合, 形成的 hnRNPA2B1-miRNA 复合物随后被分选进入外泌体, 通过定向突变基因序列或改变异质核核蛋白 A2B1 的基因表达水平可调控外泌体中 miRNA 的表达^[9];(3) RISC 包含 miRNA、可被 miRNA 抑制的 mRNA、GW182 蛋白和 Argonaute2 蛋白(AGO2)等生物分子; 研究^[10]发现, AGO2 的缺失降低了那些偏好于进入外泌体的 miRNA 的类型或丰度; GW182 作为 RISC 的关键组成成分, 也被发现与 MVB 共定位, 说明两者可能作为关键因子参与 miRNA 向外泌体的分泌调控。

3 外泌体 miRNA 在肺癌中的生物学作用

外泌体 miRNA 作为肿瘤微环境细胞间通讯的关键调控因子, 通过与受体细胞、多种基质细胞及细胞因子间的相互作用在肺肿瘤血管生成、肺部肿瘤的转移、免疫失调及耐药等方面发挥多效性生物调节作用(表 1)。

3.1 外泌体 miRNA 在肺癌血管生成中的作用

肿瘤血管生成是包括肺癌在内的多种恶性实体肿瘤发生的关键, 肺癌血管生成与外泌体 miRNA 对多种基因表达和信号转导的直接和间接调控密切相关。FRANCO 等^[11]研究发现, 外泌体 miRNA-126 水平在 NSCLC 早期和晚期均有增加, 携带高水平 miR-126 的 NSCLC 衍生外泌体能显著增强人脐静脉血管内皮细胞血管的形成, 其发生可能与 SPRED1(Sprouty-related protein with an EVH1 domain-1)抑制机制相

关; 同时, miR-126 被 anti-miR 沉默后明显抑制血管形成, 进一步支持了其在肿瘤血管生成中的作用。肿瘤组织内, 肿瘤细胞不受控制的增殖和生长导致其内部不能及时有效的建立新生血管网使绝大多数实体瘤内存在缺氧微环境。研究^[12]发现, 在低氧环境下肺癌细胞分泌的外泌体源性 miRNA-23a 的表达显著上调。外泌体 miRNA-23a 通过直接抑制靶蛋白脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)1 和 2 的表达, 导致内皮细胞中低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的积累, 促进远端新生血管的形成和恶性转化; 此外, 外泌体 miRNA-23a 还可降低紧密连接蛋白 1(zonula occluden 1, ZO1)的表达量, 从而增加血管通透性和肺癌细胞的转移。STAT3 是信号传导及转录激活因子, STAT3 的激活与肺癌的发生发展密切相关。LIU 等^[13]研究发现, 在香烟烟雾提取物的刺激下, 人支气管上皮(human bronchial epithelial, HBE)细胞中 STAT3 磷酸化水平升高, 激活的 STAT3 对 HBE 细胞源性外泌体 miR-21 的分泌具有重要的促进作用, 过表达的外泌体 miR-21 随后作用于人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC), 增加受体细胞血管内皮生长因子(VEGF)的表达和分泌, 从而促进肺癌新生血管生成。

3.2 外泌体 miRNA 促进肺癌转移

上皮间质转化(EMT)是发生在生理或病理情况下的、具有极性的上皮细胞向具有移行能力的间充质细胞发生转化的现象。在此过程中细胞间 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达降低或缺失, N-钙黏蛋白(N-cadherin)及波形蛋白(vimentin)表达异常增多。外泌体 miRNA 作为基因表达的主要调节因子可通过激活相关信号通路诱导 EMT 的形成, 进而影响肺癌细胞的转移、侵袭。RANA 等^[14]发现, 肺间质细胞来源的外泌体 miR-494 及 miR-542-3p 可以下调 cadherin-17 的表达, 从而增加基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP3 的表达水平, 促进肺癌细胞的远处转移。ZHANG 等^[15]发现, 低氧环境下骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)衍生的外泌体介导的选择性 miRNA(包括 miR-193a-3p、miR-210-3p 和 miR-5100)通过激活 STAT3 信号诱导 EMT 发生, 促进肺癌细胞的转移和侵袭。还有研究^[16]证实, 肺上皮细胞源性外泌体 miRNA 谱在 EMT 完成后发生了改变, 表达的特异性 miRNA 可以通过激活 TGF- β 、ErbB、Wnt、mTOR、PI3K-Akt、FoxO、Ras、MAPK 等信号通路和重塑细胞间连接方式, 促进 EMT 的形成及肺癌细胞的转移。

3.3 外泌体 miRNA 参与肺癌免疫调节

大量研究表明外泌体 miRNA 可通过影响肿瘤微

环境中免疫细胞的功能,介导肿瘤细胞发生免疫逃逸,从而调控肺癌的发生发展。MULLER 等^[17]研究发现,肺癌细胞源性外泌体 miR-21 和 miR-29 可作为 Toll 样受体 (TLR) 家族的旁分泌激动剂,与人类 TLR8 (小鼠 TLR7) 受体结合,激活 TLR 介导的 NF- κ B 通路,产生肿瘤前炎症环境,促进肺癌的生长和转移。DC 是目前所知的功能最强的抗原提呈细胞,其在成长过程中的各成熟阶段具有不同的特点:未成熟的 DC 抗原提呈能力弱从而导致活化 T 细胞的能力降低,诱导免疫耐受;相反,成熟 DC 细胞能高效地摄取、加工处理和提呈抗原,促进 T 细胞介导的免疫反应。研究^[18]发现,骨髓树突状细胞 (bone marrow-derived dendritic cell, BMDC) 衍生的外泌体 miRNA 通过与不同状态下的 DC 细胞融合,在转录后水平调控与 DC 功能相关的转录本,实现 DC 细胞间通讯,扩大其维持免疫耐受或促进免疫的功能,影响肺癌的发生发展。CD107a 是自然杀伤 (NK) 细胞的抑制受体, GUY 等^[19]研究发现低氧肺癌细胞源性 miR-23a 能通过靶向 CD107a 的 mRNA 3' UTR 区,降低 NK 细胞的活性,参与调控肺癌进程。

3.4 外泌体 miRNA 调节肺癌耐药

研究^[20]发现,肿瘤细胞的获得性耐药显著降低了

顺铂 (DDP)、吉西他滨等化疗基础药物的临床疗效,是晚期癌症患者治疗无效的主要原因。外泌体 miRNA 通过调控相关信号通路的基因表达,参与肺癌细胞的获得性耐药。FENG 等^[21]研究发现, A549 肺癌细胞衍生的外泌体 miR-222-3p 通过依赖小窝蛋白和脂筏的内吞途径,内化于受体细胞中,靶向细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3), 促进肿瘤细胞的增殖,降低肺癌细胞对吉西他滨药物的敏感性。QIN 等^[22]研究发现, DDP 耐药的肺癌细胞及其衍生的外泌体中 miR-100-5p 呈现低表达, miR-100-5p 通过与 mTOR 基因的 3' -UTR 结合,负调控 mTOR 的表达,从而诱导受体肺癌细胞对 DDP 的耐药。YU 等研究^[23]发现,在 DDP 诱导的耐药过程中, miR-146a-5p 的表达在 NSCLC 细胞系或外泌体中逐渐减少, miR-146a 的过表达可增加肺癌细胞对 DDP 的敏感性,其发生机制可能与靶向 Atg12 抑制自噬有关。还有研究^[24]发现, DDP 处理 A549 细胞后,外泌体中几种与 DDP 敏感性相关的 miRNA (如 miR-21、miR-133b 等) 的表达水平发生显著变化,这些变化可能介导 A549 细胞对 DDP 的耐药。

表 1 外泌体 miRNA 在肺癌发生发展进程中的调控机制

生物学作用	外泌体 miRNA	潜在调控机制	靶点	参考文献
促进新生血管生成	miR-126 miR-23a miR-21	miR-126 促进 HUVEC 形成血管,其发生可能与 SPRED1 抑制机制有关;miR-23a 靶向抑制 PHD1、PHD2 及 ZO-1 的表达,促进血管形成及增加血管通透性;miR-21 增加受体细胞 VEGF 的表达和分泌,促进新生血管形成	SPRED1、PHD1、PHD2、ZO-1、VEGF	[11-13]
促进肺癌远处转移	miR-494 miR-542-3p miR-193a-3p miR-210-3p miR-5100 肺上皮细胞源性外泌体 miRNA 谱	miR-494 及 miR-542-3p 下调 cadherin-17 的表达,促进肺癌远处转移;miR-193a-3p、miR-210-3p、miR-5100 激活 STAT3 信号诱导 EMT 形成,促进肺癌转移和侵袭;EMT 的发生能通过激活相关信号通路显著改变肺上皮细胞源性外泌体 miRNA 谱,进一步促进 EMT 的形成及肺癌转移	cadherin-17、MP2、MMP3、STAT3、TGF- β 、ErbB、Wnt、mTOR、P13K-Akt、FoXO、Ras、MAPK	[14-16]
参与免疫调节	miR-21 miR-29 miR-23a	miR-21 及 miR-29 与人类 TLR8 (小鼠 TLR7) 受体结合,激活 NF- κ B 通路,促进肿瘤转移前炎症微环境的形成; BMDC 细胞衍生的外泌体 miRNA 通过靶向融合 DC,从而影响免疫调节,调控肺癌进展; miR-23a 靶向 CD107a,降低 NK 细胞的自然杀伤活性	人类 TLR8、小鼠 TLR7、DC 细胞、CD107a	[17-19]
调节肺癌耐药	miR-222-3p miR-100-5p miR-146a miR-21 miR-133b	miR-222-3p 通过靶向 SOCS3,调节肺肿瘤耐药;miR-100-5p 负调控 mTOR 的表达,诱导受体细胞对 DDP 耐药;miR-146a 靶向 Atg12 抑制自噬发生,增加肺癌细胞对顺铂敏感性;DDP 处理 A549 细胞后,外泌体 miR-21 及 miR-133b 表达水平变化,从而介导肺癌细胞对 DDP 的耐药	SOCS3、mTOR、Atg12	[20-24]

4 外泌体 miRNA 在肺癌诊断中的作用

肿瘤早期诊断可以显著提高患者生存率、降低恶性肿瘤发生率及延长生存期,与疾病预后密切相关。外泌体 miRNA 在肺癌早期发现中发挥重要作用,能作为疾病进展的潜在标志物(表 2),早期检测癌症患者,极大程度地提高肺癌治疗效果。FRANCO 等^[11]研究发现,在 NSCLC 早期,患者与健康对照组血清中的外泌体 miRNA-126 存在显著差异,外泌体 miR-126 可以作为 NSCLC 进展的循环标志物。NSCLC 患者组织和血清样本中 miR-181b-5p 和 miR-21-5p 表达上调,miR-486-5p 表达降低,通过进一步量化分析发现 NSCLC 患者 miR-181b-5p 及 miR-21-5p 显著富集于血清外泌体中,miR-486-5p 的表达水平在血清与血清源性外泌体不存在明显差异^[25-26]。非侵入性方法获得的肺腺癌患者支气管肺泡灌洗液中的外泌体 miR-126 及 miR-let-7a 表达量显著高于健康对照组,可作为早期肺腺癌的诊断标志物^[27-29]。CHEN 等^[28]通过将肺腺癌、肺鳞癌早期患者

肿瘤源性外泌体 miRNA 与健康个体的血浆外泌体 miRNA 进行比较后发现,在肺腺癌中外泌体 miR-30a-3p、miR-30e-3p 表达特异性下调,外泌体 miR-181-5p、miR-361-5p 特异性高表达;在肺鳞状细胞癌中,外泌体 miR-10b-5p、miR-15b-5p 表达特异性下调,外泌体 miR-320b 特异性高表达;在肺腺癌及肺鳞癌 I 期临床患者血浆样本中外泌体 miR-let-7e-5p 表达水平显著降低,外泌体 miR-7b-5p、miR-24-3p、miR-486-5p 则出现过表达,其中生物标志物外泌体 miR-486-5p 在另一项肺癌研究中呈现低表达^[25-26],具体原因还需要进一步研究证实。血清外泌体 miR-378a、miR-379、miR-139-5p 和 miR-200b-5p 在肺腺癌患者中的表达水平高于健康吸烟者同时肺腺癌患者血清外泌体 miR-139-5p、miR-30a-3p、miR-378a、miR-502-5p、miR-100、miR-17、miR-151a-5p 的表达水平与肺肉芽肿患者存在显著性差异(表 3)。这些研究结果揭示了外泌体 miRNA 作为有价值的肺癌血液标志物,能有效区分肺癌与肺部良性病变、肺癌与健康吸烟者,对肺癌的早期诊断具有重要意义。

表 2 外泌体 miRNA 在早期肺癌中的表达水平

外泌体 miRNA	外泌体 miRNA 来源	表达水平	参考文献
miR-126	NSCLC 血清、肺腺癌支气管肺泡灌洗液	表达上调	[11,27]
miR-181-5p	NSCLC 血清	表达上调	[25-26]
miR-21-5p			
miR-486-5p	NSCLC 血清	表达下调	[25-26]
miR-let-7a	肺腺癌支气管肺泡灌洗液	表达上调	[27]
miR-30a-3p	肺腺癌细胞	表达下调	[28]
miR-30e-3p			
miR-181-5p	肺腺癌细胞	表达上调	[28]
miR-361-5p			
miR-10b-5p	肺鳞癌细胞	表达下调	[28]
miR-15b-5p			
miR-320b	肺鳞癌细胞	表达上调	[28]
miR-let-7e-5p	肺腺癌及肺鳞癌细胞	表达下调	[28]
miR-7b-5p			[28]
miR-24-3p	肺腺癌及肺鳞癌细胞	表达上调	
miR-486-5p			
miR-378a			
miR-379	肺腺癌血清	表达上调	[29]
miR-139-5p			
miR-200b-5p			

5 外泌体 miRNA 在肺癌治疗中的潜能

近年来,随着人们对肿瘤分子生物学和遗传学认识的逐渐加深,外泌体 miRNA 作为靶向治疗的分子机制不断被探索和发现。XU 等^[30]将 miR-21 模拟

物转染肺癌 A549 细胞后发现,miR-21 在外泌体中的表达水平与在肺癌细胞中的表达水平呈正相关,miR-21 的过表达将促进破骨细胞的形成;进一步研究表明,外泌体 miR-21 通过直接靶向 Pcd4 基因,负调控转录因子 AP-1 的活性,从而诱导破骨细胞形成

促进肺癌的骨转移。因此,下调肿瘤源性外泌体中 miR-21 的表达,将外泌体 miR-21 作为治疗的潜在靶点,可能是抑制肺癌骨转移的可行策略。Syndecan-1 是一种由内皮细胞和上皮细胞表达的硫酸肝素蛋白聚糖,其在肿瘤的发生发展中具有重要意义^[31]。Syndecan-1 能特异性调控肺腺癌细胞源性外泌体中的 miRNA 谱, Syndecan-1 的表达量增加,可致肺癌细胞源性外泌体相关 miRNA 的表达水平发生改变,从而调控信号通路基因的表达,抑制肺癌的生长、侵袭和转移^[32]。LIM 结构域特有蛋白 7(LIM domain only 7, LMO7)是一种广泛表达的纤维性肌动蛋白结合蛋白,已被证实可在肺癌中可作为抑癌因子,参与肿瘤细胞间黏附连接、细胞迁移和基因转录等过程^[33-34]。研究^[35]发现,肺癌源性外泌体 miRNA-96 的表达水平随肺癌细胞中的 miR-96 的表达增加而上调, miR-96 通过靶向 LMO7 调控肺癌进展,下调 miR-96 可抑制细胞的增殖、迁移和耐药。

表3 血清外泌体 miRNA 在肺肉芽肿及早期肺腺癌中的表达

血清外泌体 miRNA	肺肉芽肿	肺腺癌
miR-30a-3p		
miR-139-5p	表达下调	表达上调
miR-378a		
miR-502-5p		
miR-17	表达轻微上调	高度表达
miR-100		
miR-151a-5p	无表达	表达轻微上调

以上研究表明,外泌体 miRNA 作为基因转录调控与转录后调控过程中的重要作用因子,在肿瘤的发生发展中起着不可替代的作用。将外泌体 miRNA 作为肺癌治疗的新靶点,调控外泌体相关 miRNA 的表达谱,能有效地抑制包括肺癌在内的多种实体恶性肿瘤的侵袭、迁移、增殖。

6 结 语

综上所述,外泌体 miRNA 作为基因表达的关键调控因子,参与肿瘤微环境细胞间通讯介导免疫逃逸、调节耐药、促进肿瘤细胞转移及新生血管形成,影响肿瘤发生发展,靶向肿瘤特异的外泌体 miRNA 为肺癌临床治疗提供了新策略。此外,外泌体 miRNA 作为潜在的非侵入性生物标志物,在肺癌的早期诊断中具有重要的临床价值。外泌体 miRNA 参与肿瘤的发生和演进过程,为肺癌的临床诊断和治疗带来了新契机,但由于对其研究尚不成熟,外泌体 miRNA 在肺癌的临床应用仍处于初级探索阶段。同时,蛋

白质被分选进入外泌体中的机制已研究多年,但 miRNA 如何被分选成为外泌体内容物的作用机制仍不完全清楚,需要进一步研究探索。并且由于外泌体异质性的存在,来源于相同母细胞的外泌体 miRNA 的数量及类型也有可能存在差异,这可能导致肺癌早期诊断出现假阳性或假阴性,需要进一步的研究明确。此外,外泌体 miRNA 作为肺癌治疗的潜在新靶点,由于其种类繁多,在肺癌发生发展过程中的潜在调控机制还需要不断地探索。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] TANOUE L T. Lung cancer screening[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(4): 327-335. DOI:10.1097/mcp.0000000000000287.
- [3] 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. DOI:10.1038/ncb1596.
- [4] 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 [2019-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291842/>. DOI:10.1038/emmm.2016.153.
- [5] HARTING M T, SRIVASTAVA A K, ZHAORIGETU S, et al. Inflammation-stimulated mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate inflammation[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(1): 79-90. DOI:10.1002/stem.2730.
- [6] DE JONG O G, VERHAAR M C, CHEN Y, et al. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2012, 1(1): 18396[2019-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760650/>. DOI:10.3402/jev.v1i0.18396.
- [7] LEE S S, CHEAH Y K. The interplay between microRNAs and cellular components of tumour microenvironment (TME) on non-small-cell lung cancer (NSCLC) progression[J/OL]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 3046379[2019-08-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421779/>. DOI:10.1155/2019/3046379.
- [8] KOSAKA N, IGUCHI H, YOSHIOKA Y, et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17442-17452. DOI:10.1074/jbc.M110.107821.
- [9] VILLARROYA-BELTRI C, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, SÁNCHEZ-CABO F, et al. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs[J/OL]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2980[2019-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905700/>. DOI:10.1038/ncomms3980.
- [10] GUDURIC-FUCHS J, O'CONNOR A, CAMP B, et al. Selective extracellular vesicle-mediated export of an overlapping set of microRNAs from multiple cell types[J/OL]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 357[2019-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532190/>. DOI:10.1186/1471-2164-13-357.

- [11] GRIMOLIZZI F, MONACO F, LEONI F, et al. Exosomal miR-126 as a circulating biomarker in non-small-cell lung cancer regulating cancer progression[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15277[2019-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5681649/>. DOI: 10.1038/s41598-017-15475-6.
- [12] HSU Y L, HUNG J Y, CHANG W A, 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. DOI: 10.1038/onc.2017.105.
- [13] LIU Y, LUO F, WANG B R, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 125-135. DOI:10.1016/j.canlet.2015.10.011.
- [14] RANA S, MALINOWSKA K, ZÖLLER M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(3): 281-295. DOI:10.1593/neo.122010.
- [15] ZHANG X N, SAI B Q, WANG F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 40[2019-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417285/>. DOI:10.1186/s12943-019-0959-5.
- [16] TANG Y T, HUANG Y Y, LI J H, et al. Alterations in exosomal miRNA profile upon epithelial-mesenchymal transition in human lung cancer cell lines[J/OL]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 802[2019-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6219194/>. DOI:10.1186/s12864-018-5143-6.
- [17] FABBRI M, PAONE A, CALORE F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31): 12278-12279. DOI: 10.1073/pnas.1209414109.
- [18] MONTECALVO A, LARREGINA A T, SHUFESKY W J, et al. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 756-766. DOI: 10.1182/blood-2011-02-338004.
- [19] BERCHEM G, NOMAN M Z, BOSSELER M, et al. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1062968[2019-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839360/>. DOI:10.1080/2162402X.2015.1062968.
- [20] DENG Z, RONG Y, TENG Y, et al. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(5): 639-651. DOI:10.1038/onc.2016.229.
- [21] WEI F, MAC Y, ZHOU T, et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16: 132. DOI: 10.1186/s12943-017-0694-8.
- [22] QIN X B, YU S R, ZHOU L L, et al. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 3721-3733[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439933/>. DOI:10.2147/IJN.S131516.
- [23] YUWEN D L, SHENG B B, LIU J, et al. MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11): 2650-2658.
- [24] 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[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3931805/>. DOI:10.1371/journal.pone.0089534.
- [25] TIAN F, SHEN Y T, CHEN Z Z, et al. Aberrant miR-181b-5p and miR-486-5p expression in serum and tissue of non-small cell lung cancer[J]. *Gene*, 2016, 591(2): 338-343. DOI:10.1016/j.gene.2016.06.014.
- [26] TIAN F, SHEN Y T, CHEN Z Z, et al. No significant difference between plasma miRNAs and plasma-derived exosomal miRNAs from healthy people[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1304816[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471588/>. DOI:10.1155/2017/1304816.
- [27] KIM J E, EOM J S, KIM W Y, et al. Diagnostic value of microRNAs derived from exosomes in bronchoalveolar lavage fluid of early-stage lung adenocarcinoma: a pilot study[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(8): 911-915. DOI:10.1111/1759-7714.12756.
- [28] JIN X C, CHEN Y F, CHEN H B, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5311-5319. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577.
- [29] CAZZOLI R, BUTTITTA F, DI NICOLA M, et al. MicroRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9): 1156-1162. DOI:10.1097/JTO.0b013e318299ac32.
- [30] XU Z, LIU X W, WANG H S, et al. Lung adenocarcinoma cell-derived exosomal miR-21 facilitates osteoclastogenesis[J]. *Gene*, 2018, 666: 116-122. DOI:10.1016/j.gene.2018.05.008.
- [31] PASQUALON T, PRUESSMEYER J, WEIDENFELD S, et al. A transmembrane C-terminal fragment of syndecan-1 is generated by the metalloproteinase ADAM17 and promotes lung epithelial tumor cell migration and lung metastasis formation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(19): 3783-3801. DOI:10.1007/s00018-015-1912-4.
- [32] PARIMON T, BRAUER R, SCHLESINGER S Y, et al. Syndecan-1 controls lung tumorigenesis by regulating miRNAs packaged in exosomes[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(4): 1094-1103. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.12.009.
- [33] XIE Y, OSTRIKER A C, JIN Y, et al. LMO7 is a negative feedback regulator of transforming growth factor β signaling and fibrosis[J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 679-693. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034615.
- [34] KANG S, XU H, DUAN X, et al. PCD1, a novel gene containing PDZ and LIM domains, is overexpressed in several human cancers [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(18): 5296-5302.
- [35] WU H, ZHOU J C, MEI S S, et al. Circulating exosomal microRNA-96 promotes cell proliferation, migration and drug resistance by targeting LMO7[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6): 1228-1236. DOI: 10.1111/jcmm.13056.

[收稿日期] 2019-10-02

[修回日期] 2020-02-30

[本文编辑] 黄静怡