

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.014

不同细胞来源外泌体对肿瘤微环境的重塑作用

Remodeling impacts of different cell-derived exosomes on tumor microenvironment

李琳 综述; 张璁, 赵连梅 审阅 (河北医科大学第四医院 科研中心, 河北 石家庄 050011)

[摘 要] 囊泡转运是细胞间沟通的重要方式。随着蛋白质组学、代谢组学、RNA 组学等多组学联合研究的发展和进步, 研究人员发现外泌体是细胞间通讯的重要信号转导媒介和介质。外泌体携带大量生物活性分子, 对细胞生物学功能的发挥具有重要的调控作用, 影响肿瘤细胞的特性。越来越多的证据表明, 外泌体的功能与其来源的细胞及其内含物成分密切相关。肿瘤来源外泌体以自分泌和旁分泌的方式诱导癌细胞和基质细胞生理功能和代谢状态的改变, 基质细胞来源外泌体参与建立、支持和营养肿瘤细胞的肿瘤微环境, 并且不同免疫细胞来源外泌体可能呈现截然相反的功能。本文就不同细胞来源外泌体在肿瘤微环境中的作用和机制进行综述, 为外泌体在肿瘤诊断、治疗及预后评估中的应用提供参考。

[关键词] 外泌体; 肿瘤; 肿瘤微环境; 基质细胞; 免疫细胞

[中图分类号] R730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0191-08

“肿瘤微环境”(tumor microenvironment, TME)是1989年Paget在“种子和土壤”学说中提出的概念, 肿瘤微环境作为“种子”(肿瘤细胞)赖以生存的“土壤”, 为肿瘤的生长和转移提供营养和物质基础。在此基础上延伸出新的概念“预转移龛”(metastatic niche)^[1], 即原发癌细胞释放信号分子, 与远端靶器官组织细胞相互作用, 诱导靶细胞表型和功能转化, 为原发瘤细胞营造适宜定植的肿瘤微环境。研究^[2-4]表明, TME具有营养和支持肿瘤的作用, 与肿瘤的治疗效果和预后密切相关, 目前靶向TME免疫治疗策略的研究正在进行中^[5-6]。研究人员发现, 目前某些肿瘤治疗方法不仅负向重塑TME, 而且对机体具有严重的毒副作用。因此对TME特性的深入研究有助于优化肿瘤治疗效果, 同时也为开发新的肿瘤治疗策略奠定基础。

近年来, 人们对外泌体的生物学功能和特性进行了广泛的探索性研究, 深入挖掘了外泌体与肿瘤及微环境之间的关系, 对肿瘤发生和发展的分子机制有了崭新的认识, 也为监测肿瘤治疗效果提供了候选指标。外泌体被认为是未来癌症免疫疗法的有效药物递送工具, 其作为天然的纳米颗粒可以穿透体内屏障并且减少对非特异性细胞的杀伤。本文综述了外泌体在TME中的循环生成及其调控微环境的具体作用和特点, 重点讨论了不同细胞来源外泌体在TME重塑中的作用, 并总结了外泌体在肿瘤免疫治疗领域的应用潜力, 为外泌体相关研究提供参考。

1 外泌体的生物学特点

1.1 结构和形成过程

依赖于冷冻电镜、质谱、高通量测序等新兴技术

的发展, 研究者发现外泌体是直径30~100 nm的细胞外囊泡, 冷冻电镜下呈圆形双层膜结构, 浓度在1.13~1.19 g/ml之间, 囊泡中包含蛋白质、DNA、mRNA和非编码RNA(如circ-RNA、miRNA、lncRNA)等多种生物活性物质^[7]。与体内的其他细胞外囊泡相比, 外泌体具有特殊的形成过程。首先, 细胞骨架蛋白(如肌动蛋白、微管蛋白)与网格蛋白相互作用使细胞膜内陷, 形成表面覆盖有网格蛋白的囊泡, 这些囊泡褪去网格蛋白涂层后称为核内体(endosome)^[8]。高尔基体等细胞器来源的蛋白质和mRNA、miRNA等小分子物质可经两种途径筛选纳入核内体, 一种是依赖内体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)途径; 另一种是非依赖ESCRT途径, 由四种穿膜蛋白CD63、CD81、CD82和CD9以及中性鞘磷脂酶2(neutral sphingomyelinases 2, nSMase2)介导^[9-11]。随后, 早期核内体反向出芽, 形成包裹着小分子物质形成腔内囊泡外泌体^[12]。晚期核内体逐渐成熟演变成含外泌体的多囊泡体(multivesicular body, MVB), 之后MVB便以质膜融合的方式释放外泌体至微环境中。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81772550); 河北杰出青年基金资助项目(No. H2019206697); 河北省卫生厅医学科学研究重点课题计划资助项目(No. 20170757)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81772550), the Outstanding Youth Fund of Hebei Province (No. H2019206697), and the Key Project of Medical Science Research from the Department of Health in Hebei Province (No. 20170757)

[作者简介] 李琳(1997-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫相关研究, E-mail: 17753454665@163.com

[通信作者] 赵连梅(1981-), 女, 副研究员, 博士生导师, 主要从事中药抗肿瘤研究, E-mail: lianmeizhmail@163.com

1.2 外泌体的靶向性

外泌体在循环系统中穿梭并形成精密的调控网络,从而实现靶向运输的功能^[13]。2013年, Rothman发现细胞外囊泡通过蛋白质复合物定位靶细胞^[14]。之后 HOSHINO 等^[15]提出肿瘤衍生外泌体膜上的整合素(integrin, ITG)蛋白促使外泌体趋向转移器官富集。整合素介导外泌体与TME中的基质细胞融合,从而启动转移前生态位的建立并诱导肿瘤的定植。值得注意的是,在TME中不同类型的细胞对外泌体的摄取是具有选择性的,例如胰腺癌模型小鼠的肝转移灶中Kupffer细胞选择性摄取胰腺癌细胞来源外泌体^[16]。同样, HOSHINO 等^[15]证明,表达ITG α 6 β 4和ITG β α 61的乳腺癌细胞外泌体主要与肺转移微环境中的成纤维细胞和上皮细胞共定位;在富含纤连蛋白的肝脏微环境中,表达ITG α v β 5的胰腺癌外泌体主要与Kupffer细胞融合。最近, WU 等^[17]研究发现, M2型巨噬细胞外泌体的整合素蛋白 α M β 2(CD11b/CD18)与肝癌细胞的高转移潜能密切相关。

综上所述,多项研究证据表明,外泌体不仅具有器官靶向性,还具有组织细胞靶向性,因此鉴定外泌体特异性靶蛋白在一定程度上可以预测外泌体靶向转移的组织和器官,未来可以基于液体活检手段通过检测外泌体蛋白的表达谱来预测癌细胞转移位置,为肿瘤转移的早期发现和阻断提供预警和干预策略。

2 不同细胞来源外泌体对肿瘤微环境的影响

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)主要是指肿瘤周围的间质成分如肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关脂肪细胞,浸润其中的免疫细胞如肿瘤相关巨噬细胞、淋巴细胞,以及由胶原、纤维黏连蛋白和层黏连蛋白构成的细胞外基质。肿瘤的发生和发展与其原发灶的组织类型及微环境密不可分,不同组织细胞的遗传异质性赋予外泌体功能异质性,以下就不同细胞来源的外泌体在TME重塑中的作用分别进行讨论。

2.1 肿瘤来源的外泌体对肿瘤微环境的重塑作用

肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, CAF)是肿瘤基质的重要组成部分。肿瘤来源的外泌体(tumor-derived exosomes, TDE)能够被CAF所摄取,改变其生物活性并且重编程能量代谢。DAI 等^[18]证实,结直肠癌细胞释放外泌体递送miR-10b到成纤维细胞,激活PI3K/Akt/mTOR通路,抑制CyclinD1表达,从而促进CAF标志物TGF- β 和 α -SMA的表达。在TDE的作用下,CAF正反馈促进了癌细胞的恶性生长。在非小细胞癌中,TDE携

带miR-210通过调节CAF中的JAK2/STAT3通路,上调MMP9、VEGF α 和FGR2等促血管生成因子的表达^[19]。此外,在乳腺癌微环境中的成纤维细胞相异于其他基质细胞,大量摄取了癌细胞释放的外泌体^[20], YAN 等^[21]进一步研究发现,乳腺癌来源的外泌体递送miR-105至CAFs,靶向调控MXI1并诱导CAF高度响应MYC信号,从而调控其葡萄糖和谷氨酰胺代谢相关基因的表达。当营养充足时,miR-105重编程的CAF通过增强葡萄糖和谷氨酰胺代谢为邻近的癌细胞提供能量支持;当营养匮乏且代谢副产物积累时,这些CAF则将代谢物转化为葡萄糖为癌细胞供应能量。总之,TDE能够递送内容物到邻近的成纤维细胞中激活细胞信号传导通路,对微环境进行改造以利于肿瘤生长。

血管和淋巴管生成是恶性肿瘤增殖和转移过程中的关键因素,TDE能够刺激肿瘤原发灶血管和淋巴管的生成,为恶性转移创造条件。在胃癌、结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌中,TDE携带更广泛的促血管生成蛋白(如EGFR、IGFBP-3、尿纤溶酶原激活剂、凝血因子Ⅲ、内皮抑制素等)^[22-23]和miRNA(如miR-130a、miR-25-3p)^[24-25]作用于微环境中的血管内皮细胞,上调细胞中血管生成相关基因的转录水平,激活促血管生成途径,形成密集的血管为肿瘤供给营养。如宫颈鳞状细胞癌释放外泌体递送miR-221-3p至人淋巴管内皮细胞,通过靶向vasohibin-1刺激肿瘤原发灶淋巴管的生成^[26]。此外,膀胱癌细胞来源的外泌体递送lncRNA LNMAT2至人淋巴管内皮细胞,大量募集hnRNPA2B1并激活启动子PROX1表达,诱导肿瘤的转移^[27]。不同类型的肿瘤对血道转移和淋巴道转移具有不同的偏好性,因此通过外泌体研究鉴定肿瘤中不同转移路径的特异性调控因子是值得深思的研究方向。

脂肪组织遍布全身多个重要脏器,研究表明,TDE能够诱导微环境产生肿瘤相关脂肪细胞(cancer-associated adipose, CAA)进而影响局部肿瘤微环境。在胰腺癌和乳腺癌中,TDE促进CAA的脂解过程并维持肿瘤的高代谢状态,为肿瘤的生长提供主要的能量供给^[28-29]。此外,肝癌来源外泌体可激活脂肪组织中的多种激酶(如AKT、STAT5 α 、ERK1/2和GSK3 β)及NF- κ B信号通路,诱导CAA形成促炎表型,增强促炎因子IL-6、IL-8和MCP-1分泌,招募巨噬细胞形成炎症浸润,最终促进癌症进展^[30]。由于脂肪组织状态与多种代谢性疾病以及肿瘤晚期的恶病质相关,因此进一步探索肿瘤微环境中外泌体在脂肪组织中的生物学作用具有重要的意义。

特异性免疫细胞在机体适应性免疫应答中起着至关重要的作用, 研究证明 TDE 能够抑制 $CD8^+$ 和 $CD4^+$ T 细胞的增殖, 诱导肿瘤免疫抑制性微环境^[31]。POGGIO 等^[32]发现, 黑色素瘤细胞通过外泌体分泌绝大部分的 PD-L1, 而不仅仅在细胞表面表达 PD-L1。CHEN 等^[33]研究证明, 黑色素瘤细胞来源外泌体携带的 PD-L1 抑制了 PD-1 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤免疫应答, 并且诱导 Treg 分泌 IFN- γ 。值得注意的是, 经 IFN- γ 处理后 TDE 中的 PD-L1 水平显著增加, 与 T 细胞 PD-1 位点的结合也随之增加。这意味着癌细胞通过大量释放含有 PD-L1 的外泌体抵抗适应性免疫应答从而促进肿瘤的免疫逃逸。调节性 B 细胞 (Breg) 是抑制炎症反应并维持免疫耐受性的 B 淋巴细胞, IL-10 $^+$ Breg 在炎症和自身免疫性疾病中可以抑制 $CD4^+$ T 细胞和单核细胞产生 IFN- γ 和 TNF- α ^[34]。研究^[35]发现, 在食管鳞状细胞癌中 TDE 可抑制 B 细胞的增殖并诱导 IL-10 和 PD-1 表达, 形成 IL-10 $^+$ Bregs 和 PD-1^{high} Bregs, 降低 $CD8^+$ T 细胞抗肿瘤免疫功能。

在肿瘤及其共生的微环境中 TDE 影响着固有免疫细胞的增殖和分化。乳腺癌来源的外泌体能够阻止髓样前体细胞分化为 DC^[36]。而肝细胞癌外泌体中高表达的 CircUHRF1 能够调节 NK 细胞 miR-449c-5p/Tim-3 轴, 抑制 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌, 从而抵抗 PD-1 免疫治疗促进肝癌的免疫逃逸^[37]。此外, TDE 诱导产生肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM), 在低恶性程度肿瘤中表现为促炎和杀伤肿瘤的经典活化巨噬细胞 (M1) 表型。例如非转移性黑色素瘤细胞释放的外泌体高表达色素上皮衍生因子, 能够诱导非经典巡逻单核细胞向 M1 型巨噬细胞极化, 抑制肿瘤进展^[38]。但更多的证据表明, 在恶性肿瘤 (如胶质瘤、转移性黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌、肝癌) 中, 由于免疫失调, TDE 携带的蛋白质 (如 gp130、PKM2)、micRNA (如 miR1246、miR-125b-5p)、lncRNA (如 RPPH1) 倾向于诱导 TAMs 向交替活化的巨噬细胞 (M2) 表型极化, 以支持癌细胞的增殖、逃逸和存活^[39-44]。

总之, 外泌体作为沟通肿瘤和微环境的信使, 通过递送肿瘤来源的生物活性物质调控 TME 中基质细胞的信号通路和功能状态, 从而重塑 TME。值得注意的是, TDE 与 TME 中各种类型的基质细胞具有不同的亲和性。正常微环境下, 基质细胞摄取肿瘤 TDE 后会发生表型和功能转变, 在刺激血管和淋巴管形成、重编程能量代谢、介导炎症细胞浸润、诱导免疫抑制等方面为肿瘤恶性发展提供支持, 因此针对肿瘤外泌体中特异的生物活性物质进行药物和抗体阻断是肿瘤治疗的新策略。

2.2 免疫细胞来源外泌体在微环境重塑中的重要作用

在正常微环境的早期免疫阶段, 固有免疫细胞 (如巨噬细胞和 DC) 行使免疫监视功能, 通过提呈抗原激活效应 T 细胞, 启动特异性免疫杀伤肿瘤细胞。然而在肿瘤微环境中, 免疫细胞却可能行使相反功能, 促进肿瘤进展, 这一转变的机制尚未明了, 但是大量研究指出免疫细胞来源外泌体可能在此过程中发挥举足轻重的作用, 具有重要的研究价值。

2.2.1 DC 来源外泌体对肿瘤微环境的影响 DC 来源的外泌体以 T 细胞依赖的方式增强抗肿瘤宿主免疫反应。最近的研究证明 DC 来源的外泌体可携带肿瘤抗原到达淋巴结, 然后在不同 DC 亚群之间转移, 激发机体的特异性免疫^[45]。RAO 等^[46]用肝癌抗原处理后的 DC 外泌体预防性治疗肝细胞癌模型小鼠, 发现 DC 外泌体不仅增强了 T 细胞活性, 减少了微环境中 Treg 细胞数量, 而且降低了免疫抑制因子 IL-10 和 TGF- β 的表达, 从而诱导免疫抑制型 TME 向免疫刺激型转变, 从而实现了 DC 外泌体对不同类型的肝癌表现出交叉保护作用。这些研究提示, DC 来源外泌体在以外泌体为介质的肿瘤治疗方面可能具有重要的抗原呈递价值。

2.2.2 T 细胞来源外泌体对肿瘤微环境的影响 在特异性免疫阶段, T 细胞在机体免疫防御中发挥重要作用。在接受 APC 携带的抗原肽而活化时, T 细胞与 APC 之间将形成特殊通讯门户免疫突触 (immune synapse, IS)^[47]。先前的研究^[48]表明, T 细胞释放的外泌体可通过 IS 单向转移 miRNA 到 APC。此外, 外泌体还介导基因组和线粒体 DNA 通过 IS 传递给 DC, 激活 cGAS / STING 胞质 DNA 传感途径和 IRF3 依赖性干扰素途径来触发 DC 抗病毒反应^[49]。此外, 近期的研究^[50]发现, 当长期处于肿瘤抗原的慢性刺激下时, $CD8^+$ T 细胞释放的外泌体能够减弱正常 $CD8^+$ T 细胞的抗癌活性。Treg 来源的外泌体不仅抑制其他 T 细胞亚群的功能^[51], 还限制 DC 的免疫应答, 介导免疫耐受。TUNG 等^[52]发现, Treg 释放外泌体通过递送 miR-150-5p 和 miR-142-3p 到 DC, 促进 DC 产生抗炎因子 IL-10 而抑制分泌促炎细胞因子 IL-6, 诱导了 DC 的耐受性表型。总之, 外泌体介导的 T 细胞和 APC 之间 IS 通讯能够强化机体的抗肿瘤免疫功能, 而 Treg 外泌体能够诱导免疫耐受, 两者之间的平衡和失衡影响着抗肿瘤治疗的效果。

2.2.3 肿瘤相关巨噬细胞来源外泌体对肿瘤微环境的影响 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM) 是炎性 TME 中最丰富的免疫细胞。TAM 释放的外泌体促进了癌细胞的增殖、转移

和耐药^[53]。最近 CHEN 等^[54]研究发现, TAM 外泌体在癌细胞代谢重编程方面发挥重要作用。TAM 释放的外泌体被乳腺癌细胞大量摄取, 其内容物 lncRNA HISLA 与癌细胞 PHD2 结合从而阻断了 PHD2 与 HIF-1 α 之间的相互作用, 抑制 HIF1 α 的羟基化并增强乳腺癌细胞的有氧糖酵解; 糖酵解增强的癌细胞能够进一步释放乳酸、上调 TAM 中 HISLA 水平, 最终形成一个正反馈环路。此外, TAM 来源的外泌体还能够抑制特异性免疫细胞的功能。ZHOU 等^[55]研究证明, TAM 来源外泌体可被微环境中 CD4⁺T 淋巴细胞亚群摄取。在上皮性卵巢癌中, TAM 外泌体携带的 miR-29a-3p 和 miR-21-5p 下调了 CD4⁺T 淋巴细胞中 STAT3 以及 IL-4、IL-6 和 TNF- α 的表达, 上调了抗炎因子 TGF- β 和 IL-10 的表达, 诱导调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 (Treg/Th17) 比例失衡, 从而促进了免疫抑制性微环境的形成, 影响免疫系统发挥抗肿瘤作用。

2.3 其他基质细胞来源的外泌体对肿瘤微环境的影响

基质细胞外泌体携带的大量生物活性分子可诱导炎症 TME, 增强肿瘤增殖和迁移, 促进肿瘤细胞的黏附和定植。成纤维细胞分泌细胞外基质成分之一纤维黏连蛋白, 能够促进基底膜构建和细胞之间的黏着。然而, 肿瘤相关成纤维细胞 (tumor-associated fibroblast, CAF) 分泌的外泌体在促进肿瘤向基底膜侵袭和转移过程中发挥着重要的作用。KIM 等^[56]研究发现, 在乳腺浸润性导管癌组织中, 相比正常成纤维细胞, CAF 来源外泌体中存在多个 miRNA 的差异表达。LI 等^[57]研究发现, CAF 通过旁分泌外泌体递送 miR-34a-5p 至口腔鳞癌细胞, 激活 Akt/Gsk-3 β / β -catenin 信号通路, 诱导 snail 转录上调, 进而激活基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9, 使癌细胞更具侵袭性。HU 等^[58]发现, CAF 外泌体递送 miR-92a-3p 至结直肠癌细胞, 通过靶向抑制 FBXW7 和 MOAP1 表达, 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进上皮细胞-间充质转化, 使肿瘤细胞获得向远处转移的能力。

脂肪细胞来源外泌体 (adipocyte-derived exosomes, Ad-Exo) 可传递脂质和非编码 RNA, 调节炎症微环境的能量代谢, 在肿瘤发展过程中发挥重要作用, 然而其机制还需要进一步阐释。FLAHERTY 等^[59]研究发现, Ad-Exo 可以促进骨髓前体分化为脂肪组织巨噬细胞样细胞 (adipose tissue macrophage, ATM)。而已有研究证明 ATM 在肥胖型微环境中释放富含 miR-155 的外泌体。miR-155 是一种已知的具有促炎作用的 miRNA, 通过靶向脂肪细胞、心

肌细胞和肝细胞中的 PPAR- γ 来抑制胰岛素信号并降低糖耐量, 损害细胞的胰岛素敏感性, 引起胰岛素抵抗^[60]。此外, Ad-Exo 递送 circ-DB 至肝癌细胞抑制 miR-34a 的表达, 激活 USP7/Cyclin A2 去泛素化相关信号通路, 诱导肝癌的发生^[61]。同样, BARANOVA 等^[62]研究发现, Ad-Exo 释放抗炎性 miR-122 至肝脏细胞以补偿肝损伤部分; 但当肝内脂肪堆积引发炎症和代谢失代偿时, 富含 miR-122 的 Ad-Exo 分泌减少, 导致肝纤维化加重, 促进了非酒精性脂肪性肝炎发展为肝癌。

总之, 免疫细胞和基质细胞衍生的外泌体参与肿瘤发生发展, 影响着肿瘤的侵袭和迁移。对肿瘤微环境中不同细胞来源的外泌体作用机制的研究有利于深入探究影响肿瘤进展的关键环节, 为开发新的肿瘤治疗方法提供新思路。

3 基于外泌体的肿瘤治疗策略

尽管在过去的几十年里肿瘤治疗已经取得了巨大进展, 但有效的治疗手段仍然有限。天然纳米颗粒外泌体具备作为药物载体的多重优势, 或可为治疗效果优化带来新希望。

外泌体用于免疫治疗分两种策略, 一种是由外泌体介导免疫应答激活, 在固有免疫和适应性免疫系统中激发自身免疫细胞的抗原提呈以及杀伤活性来抑制肿瘤的生长。已有的研究^[63]证明, DC 来源的外泌体能激发机体的特异性免疫, 成熟 DC 释放的外泌体携带 MHC-I 和 II 限制性肿瘤抗原, 能够增强晚期非小细胞癌患者体内 NK 细胞的抗肿瘤免疫功能。此外, 有研究^[64]证明 DC 来源的外泌体和 PD-1 抗体联合应用可提高晚期肝癌的一线药物 Sorafenib 的疗效, 这说明了免疫细胞的外泌体制剂具有辅助治疗肿瘤的潜力。CHOO 等^[65]报道称, 用 M1 巨噬细胞衍生的模拟外泌体的纳米囊泡 (exosome-mimetic nanovesicles derived from M1 macrophage, M1NV) 成功诱导 M2 TAM 复极化为 M1 巨噬细胞, 增强了促炎细胞因子 (IL-6) 的分泌, 并减少了抗炎细胞因子 (IL-4) 的分泌, 与抗 PD-L1 联合治疗能够刺激 Th1 细胞的浸润, 增强 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞的抗肿瘤功效。此外, 由于 M1NV 膜上的外部暴露蛋白 LFA-1 与肿瘤部位具有归巢亲和力, M1NV 能够在荷瘤小鼠肿瘤部位积累并且没有明显的毒性或免疫原性。FU 等^[66]研究证明, 由 CAR-T 衍生的外泌体具有强大的抗肿瘤作用, 且与 CAR-T 相比 CAR 外泌体疗法相对更安全。CHENG 等^[67]开发的人工合成的多价抗体靶向外泌体 (synthetic multivalent antibodies retargeted

exosomes, SMART-Exo) 能够特异性结合 T 细胞 CD3 单克隆抗体和癌细胞的 EGFR, 重新激活细胞毒性 T 细胞, 诱导有效的抗肿瘤免疫。

另一种途径是将外泌体作为内源性载体递送各种小分子物质如抗癌药物。例如, YANG 等^[68] 研究证明, 在斑马鱼脑癌模型中, 脑内皮细胞释放的外泌体跨血脑屏障递送了抗癌药物, 对脑部肿瘤发挥了细胞毒性作用。巨噬细胞衍生的外泌体诱导促炎细胞因子释放, 激活 NF- κ B 通路创造促炎环境来增强抗肿瘤功效。WANG 等^[69] 将 M1 巨噬细胞来源的外泌体作为紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 载体, 采用超声法制备了紫杉醇纳米制剂 (PTX-M1-Exos), 在体外试验中表现出剂量依赖性的抗肿瘤增殖作用, 在体内广泛分布于荷瘤小鼠的肝、脾和肺, 并且没有引起细胞变性或坏死, 表现出具有低全身毒性的高抗肿瘤作用。WU 等^[70] 研究证明, M2 巨噬细胞衍生的外泌体可趋向炎症部位释放抗炎细胞因子, 经过人工装载药物 5-氨基乙酰丙酸盐盐酸盐 (5-aminolevulinate hydrochloride, HAL) 后增强了治疗效果。此外, 人腺癌外泌体可以携带和输送姜黄素, 在体内靶向活化的髓样细胞传递抗炎药, 通过增加姜黄素的溶解度、稳定性和生物利用率来增强其抗炎活性, 值得注意的是外泌体输送的姜黄素更稳定并且在血液中的浓度更高^[71]。这意味着外泌体作为药物介质可靶向输送小分子和细胞因子改善 TME, 从而增强肿瘤治疗的效果。

除了作为药物载体, 目前有研究将外泌体作为核酸载体应用于肿瘤治疗。KAMERKAR 等^[72] 将特异性的 siRNA 或 shRNA 经电穿孔分别导入工程外泌体 (engineered exosomes, iExosome) 和工程脂质体 (iLiposome) 直接靶向作用于胰腺癌小鼠的致癌 KRAS, 结果显示, iExosome 抑癌效果要明显优于 iLiposome。值得注意的是, KAMERKAR 等发现高表达 CD47 的外泌体在体循环中显示出更高的保留。CD47 是一种在细胞内广泛表达的整合素相关穿膜蛋白, 能够保护细胞不被单核细胞吞噬。此外, 有报道^[73] 称研究了大批量生产外泌体的方法, 利用细胞纳米化生产外泌体可以有效地将高丰度的治疗性 mRNAs 整合到外泌体中作为核酸载体用于靶向转录操作和治疗。

总之, 外泌体具有广泛的肿瘤治疗应用前景, 无论是作为免疫佐剂还是内源性载体都还需要更深入的基础研究, 为未来应用于临床奠定坚实的基础。

4 小结和展望

外泌体作为沟通肿瘤细胞与肿瘤微环境的信使

发挥着重要的作用。随着表观遗传学的发展以及高通量测序、质谱等技术的应用, 越来越多的研究表明外泌体所含有的生物活性物质 (如 RNA、蛋白质等) 相比其来源细胞更具有异质性, 并且同一来源的外泌体被不同类型的受体细胞内化的效率也不同, 这意味着细胞在不同条件下针对不同的靶细胞选择性地释放生物活性物质, 对于炎症向肿瘤发展的过程、癌细胞转移的不同阶段以及放、化疗之后肿瘤耐药等方面具有重要的影响, 而外泌体携带的小分子物质在胞内产生的生物学效应仍然有待进一步研究。深入研究外泌体调控网络, 对寻找特异的肿瘤标志物以及药物作用靶点具有重要意义。总而言之, 外泌体可能协同镜检以及组织活检作为疾病诊断的有效工具, 并具有作为药物载体应用于肿瘤治疗的巨大潜力, 但其作为药物制剂在药物掺入率、稳定性和半衰期、靶向性和药物递送效率、细胞毒性等方面的问题还有待进一步探索。此外, 如何大规模生产外泌体制剂以及如何设计外泌体作用靶点以靶向作用位点尚需更广泛、更详细的研究以明确其机制及临床效能。

[参 考 文 献]

- [1] PEINADO H, ZHANG H Y, MATEI I R, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 302-317. DOI: 10.1038/nrc.2017.6.
- [2] WANG L L, ZHANG F, CUI J Y, et al. CAFs enhance paclitaxel resistance by inducing EMT through the IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J/OL]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2081-2090[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928760/>. DOI: 10.3892/or.2018.6311.
- [3] QIAN B Z, LI J F, ZHANG H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis[J/OL]. *Nature*, 2011, 475(7355): 222-225[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208506/>. DOI: 10.1038/nature10138.
- [4] CURTIS M, KENNY H A, ASHCROFT B, et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycogen to promote proliferation and metastasis[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 141-155. e9[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326875/>. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.007.
- [5] ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK J D, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109-1117. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
- [6] GUBENS M A, SEQUIST L V, STEVENSON J P, et al. Pembrolizumab in combination with ipilimumab as second-line or later therapy for advanced non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-021 cohorts D and H[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 59-66. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.12.015.
- [7] TAKAHASHI A, OKADA R, NAGAO K, et al. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from

- cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15287[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440838/>. DOI: 10.1038/ncomms15287.
- [8] THÉRY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579. DOI: 10.1038/nri855.
 - [9] COLOMBO M, MOITA C, VAN NIEL G, et al. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 24): 5553-5565. DOI: 10.1242/jcs.128868.
 - [10] TRAJKOVIC K, HSU C, CHIANTIA S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes[J]. *Science*, 2008, 319(5867): 1244-1247. DOI: 10.1126/science.1153124.
 - [11] SHIELDS S B, OESTREICH A J, WINISTORFER S, et al. ESCRT ubiquitin-binding domains function cooperatively during MVB cargo sorting[J/OL]. *J Cell Biol*, 2009, 185(2): 213-224[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700381/>. DOI: 10.1083/jcb.200811130.
 - [12] VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228. DOI: 10.1038/nrm.2017.125.
 - [13] WANG L, YANG G, ZHAO D F, et al. CD103-positive CSC exosome promotes EMT of clear cell renal cell carcinoma: role of remote MiR-19b-3p[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 86[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458839/>. DOI: 10.1186/s12943-019-0997-z.
 - [14] RAY K. From fission to fusion: a perspective on the research that won the Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2013[J]. *J Biosci*, 2014, 39(1): 3-12. DOI: 10.1007/s12038-014-9416-1.
 - [15] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J/OL]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-335[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4788391/>. DOI: 10.1038/nature15756.
 - [16] COSTA-SILVA B, AIELLO N M, OCEAN A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6): 816-826[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769922/>. DOI: 10.1038/ncb3169.
 - [17] WU J D, GAO W, TANG Q Y, et al. M2 macrophage-derived exosomes facilitate hepatocarcinoma metastasis by transferring $\alpha_5\beta_1$ integrin to tumor cells[J/OL]. *Hepatology*, 2020, online ahead of print [2020-08-10]. <https://doi.org/10.1002/hep.31432>. DOI: 10.1002/hep.31432.
 - [18] DAI G, YAO X, ZHANG Y, et al. Colorectal cancer cell-derived exosomes containing miR-10b regulate fibroblast cells via the PI3K/Akt pathway[J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(4): 336-349. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.12.009.
 - [19] FAN J Q, XU G X, CHANG Z B, et al. miR-210 transferred by lung cancer cell-derived exosomes may act as proangiogenic factor in cancer-associated fibroblasts by modulating JAK2/STAT3 pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7): 807-825. DOI: 10.1042/CS20200039.
 - [20] VU L T, PENG B, ZHANG D X, et al. Tumor-secreted extracellular vesicles promote the activation of cancer-associated fibroblasts via the transfer of microRNA-125b[J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1599680. DOI: 10.1080/20013078.2019.1599680.
 - [21] YAN W, WU X W, ZHOU W Y, et al. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5): 597-609[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920728/>. DOI: 10.1038/s41556-018-0083-6.
 - [22] 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.
 - [23] LUDWIG N, YERNENI S S, RAZZO B M, et al. Exosomes from HNSCC promote angiogenesis through reprogramming of endothelial cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11): 1798-1808. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-18-0358.
 - [24] ZENG Z C, LI Y L, PAN Y J, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5395[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300604/>. DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w.
 - [25] YANG H O, ZHANG H Y, GE S H, et al. Exosome-derived miR-130a activates angiogenesis in gastric cancer by targeting C-MYB in vascular endothelial cells[J/OL]. *Mol Ther*, 2018, 26(10): 2466-2475[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171076/>. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.07.023.
 - [26] ZHOU C F, MA J, HUANG L, et al. Cervical squamous cell carcinoma-secreted exosomal miR-221-3p promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by targeting VASH1[J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(8): 1256-1268[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6363643/>. DOI: 10.1038/s41388-018-0511-x.
 - [27] CHEN C H, LUO Y M, HE W, et al. Exosomal long noncoding RNA LNMAT2 promotes lymphatic metastasis in bladder cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 404-421[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934220/>. DOI: 10.1172/JCI130892.
 - [28] SAGAR G, SAH R P, JAVEED N, et al. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue[J/OL]. *Gut*, 2016, 65(7): 1165-1174[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323066/>. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308350.
 - [29] WU Q, LI J J, LI Z Y, et al. Exosomes from the tumour-adipocyte interplay stimulate beige/brown differentiation and reprogram metabolism in stromal adipocytes to promote tumour progression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 223[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537177/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1210-3.
 - [30] WANG S H, XU M Q, LI X X, et al. Exosomes released by hepatocarcinoma cells endow adipocytes with tumor-promoting properties[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 82[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001126/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1210-3.

- 10.1186/s13045-018-0625-1.
- [31] WEN S W, SCENEAY J, LIMA L G, et al. The biodistribution and immune suppressive effects of breast cancer-derived exosomes[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6816-6827. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0868.
 - [32] POGGIO M, HU T Y, PAI C C, et al. Suppression of exosomal PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory[J/OL]. *Cell*, 2019, 177(2): 414-427. e13[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499401/>. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.016.
 - [33] CHEN G, HUANG A C, ZHANG W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386. DOI: 10.1038/s41586-018-0392-8.
 - [34] BOUAZIZ J D, CALBO S, MAHO-VAILLANT M, et al. IL-10 produced by activated human B cells regulates CD4(+) T-cell activation in vitro[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(10): 2686-2691. DOI: 10.1002/eji.201040673.
 - [35] MAO Y, WANG Y, DONG L, et al. Circulating exosomes from esophageal squamous cell carcinoma mediate the generation of B10 and PD-1^{high} Breg cells[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2700-2710. DOI: 10.1111/cas.14122.
 - [36] YU S H, LIU C R, SU K H, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6867-6875. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.6867.
 - [37] ZHANG P F, GAO C, HUANG X Y, et al. Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 110. DOI: 10.1186/s12943-020-01222-5.
 - [38] HANNA R N, CEKIC C, SAG D, et al. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung[J/OL]. *Science*, 2015, 350(6263): 985-990[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869713/>. DOI: 10.1126/science.aac9407.
 - [39] GERLOFF D, LÜTZKENDORF J, MORITZ R K C, et al. Melanoma-derived exosomal miR-125b-5p educates tumor associated macrophages (TAMs) by targeting lysosomal acid lipase A (LIPA)[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): E464[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072270/>. DOI: 10.3390/cancers12020464.
 - [40] LIANG Z X, LIU H S, WANG F W, et al. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 829. DOI: 10.1038/s41419-019-2077-0.
 - [41] SYED S N, FRANK A C, RAUE R, et al. MicroRNA-A tumor Trojan horse for tumor-associated macrophages[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1482. DOI: 10.3390/cells8121482.
 - [42] HAM S, LIMA L G, CHAI E P Z, et al. Breast cancer-derived exosomes alter macrophage polarization via gp130/STAT3 signaling[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 871. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00871.
 - [43] QIAN M Y, WANG S B, GUO X F, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes deliver microRNA-1246 to induce M2 macrophage polarization by targeting TERF2IP via the STAT3 and NF-κB pathways[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 428-442. DOI: 10.1038/s41388-019-0996-y.
 - [44] HOU P P, LUO L J, CHEN H Z, et al. Ectosomal PKM2 promotes HCC by inducing macrophage differentiation and remodeling the tumor microenvironment[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1192-1206. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.004.
 - [45] RUHLAND M K, ROBERTS E W, CAI E, et al. Visualizing synaptic transfer of tumor antigens among dendritic cells[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 786-799. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.05.002.
 - [46] RAO Q, ZUO B, LU Z, et al. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 456-472. DOI: 10.1002/hep.28549.
 - [47] CHOUDHURI K, LLODRÁ J, ROTH E W, et al. Polarized release of T-cell-receptor-enriched microvesicles at the immunological synapse[J]. *Nature*, 2014, 507(7490): 118-123. DOI: 10.1038/nature12951.
 - [48] MITTELBRUNN M, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, VILLARROYA-BELTRI C, et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2011, 2: 282[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104548/>. DOI: 10.1038/ncomms1285.
 - [49] TORRALBA D, BAIXAULI F, VILLARROYA-BELTRI C, et al. Priming of dendritic cells by DNA-containing extracellular vesicles from activated T cells through antigen-driven contacts[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2658. DOI: 10.1038/s41467-018-05077-9.
 - [50] WANG X C, SHEN H Y, HE Q F, et al. Exosomes derived from exhausted CD8⁺ T cells impaired the anticancer function of normal CD8⁺ T cells[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1): 29-31. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105439.
 - [51] OKOYE I S, COOMES S M, PELLY V S, et al. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells[J/OL]. *Immunity*, 2014, 41(3): 503[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640441/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.08.008.
 - [52] TUNG S L, BOARDMAN D A, SEN M, et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6065. DOI: 10.1038/s41598-018-24531-8.
 - [53] CHUANG H Y, SU Y K, LIU H W, et al. Preclinical evidence of STAT3 inhibitor pacritinib overcoming temozolomide resistance via downregulating miR-21-enriched exosomes from M2 glioblastoma-associated macrophages[J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): E959[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678764/>. DOI: 10.3390/jcm8070959.
 - [54] CHEN F, CHEN J N, YANG L B, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1α-stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(4): 498-510. DOI: 10.1038/s41556-019-0299-0.
 - [55] ZHOU J R, LI X D, WU X L, et al. Exosomes released from

- tumor-associated macrophages transfer miRNAs that induce a treg/Th17 cell imbalance in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12): 1578-1592. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0479.
- [56] KIM J E, KIM B G, JANG Y, et al. The stromal loss of miR-4516 promotes the FOSL1-dependent proliferation and malignancy of triple negative breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 256-265. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.039.
- [57] LI Y Y, TAO Y W, GAO S, et al. Cancer-associated fibroblasts contribute to oral cancer cells proliferation and metastasis via exosome-mediated paracrine miR-34a-5p[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 209-220. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.006.
- [58] HU J L, WANG W, LAN X L, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 91[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503554/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1019-x.
- [59] FLAHERTY S E 3RD, GRIJALVA A, XU X Y, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes[J/OL]. *Science*, 2019, 363(6430): 989-993[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579605/>. DOI: 10.1126/science.aaw2586.
- [60] YING W, RIOPEL M, BANDYOPADHYAY G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 372-384. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.035.
- [61] ZHANG H, DENG T, GE S, et al. Exosome circRNA secreted from adipocytes promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting deubiquitination-related USP7[J]. *Oncogene*, 2019, 38(15): 2844-2859. DOI: 10.1038/s41388-018-0619-z.
- [62] BARANOVA A, MALTSEVA D, TONEVITSKY A. Adipose may actively delay progression of NAFLD by releasing tumor-suppressing, anti-fibrotic miR-122 into circulation[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(1): 108-118. DOI: 10.1111/obr.12765.
- [63] BESSE B, CHARRIER M, LAPIERRE V, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1071008[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839329/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1071008.
- [64] SHI S B, RAO Q, ZHANG C N, et al. Dendritic cells pulsed with exosomes in combination with PD-1 antibody increase the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma model[J/OL]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 250-258[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789129/>. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.01.001.
- [65] CHOO Y W, KANG M, KIM H Y, et al. M1 macrophage-derived nanovesicles potentiate the anticancer efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 8977-8993. DOI: 10.1021/acsnano.8b02446.
- [66] FU W, LEI C, LIU S, et al. CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumor effects and low toxicity[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4355. DOI: 10.1038/s41467-019-12321-3.
- [67] CHENG Q Q, SHI X J, HAN M L, et al. Reprogramming exosomes as nanoscale controllers of cellular immunity[J/OL]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(48): 16413-16417[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469991/>. DOI: 10.1021/jacs.8b10047.
- [68] YANG T Z, MARTIN P, FOGARTY B, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio[J/OL]. *Pharm Res*, 2015, 32(6): 2003-2014[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520542/>. DOI: 10.1007/s11095-014-1593-y.
- [69] WANG P P, WANG H H, HUANG Q Q, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance paclitaxel antitumor activity by activating macrophages-mediated inflammation[J/OL]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1714-1727[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485189/>. DOI: 10.7150/thno.30716.
- [70] WU G, ZHANG J, ZHAO Q, et al. Molecularly engineered macrophage-derived exosomes with inflammation tropism and intrinsic heme biosynthesis for atherosclerosis treatment[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(10): 4068-4074. DOI: 10.1002/anie.201913700.
- [71] SUN D, ZHUANG X, XIANG X, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(9): 1606-1614. DOI: 10.1038/mt.2010.105.
- [72] KAMERKAR S, LEBLEU V S, SUGIMOTO H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 498-503. DOI: 10.1038/nature22341.
- [73] YANG Z G, SHI J F, XIE J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation[J/OL]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(1): 69-83[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080209/>. DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1.

[收稿日期] 2020-08-11

[修回日期] 2021-01-11

[本文编辑] 黄静怡