

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.011

## 肿瘤来源外泌体在诱导肿瘤相关成纤维细胞生成中作用的研究进展

### Research progress on the role of tumor-derived exosomes in inducing tumor-associated fibroblast formation

杨浩 综述; 赵侃侃, 王梦川 审阅(南方医科大学珠江医院 普通外科, 广东 广州 510282)

**[摘要]** 在肿瘤微环境(TME)中, 肿瘤来源外泌体(TDE)可被成纤维细胞摄取, 并诱导后者分化为肿瘤相关成纤维细胞(CAF), 而CAF又可通过多种机制促进肿瘤的发展。了解TDE诱导CAF形成的作用机制, 对基于TME理念的靶向治疗具有重要意义。目前, 绝大多数研究均是采用超速离心或试剂盒提取等方法从人源性肿瘤细胞中提取TDE, 将其与成纤维细胞进行共培养, 再通过检测 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和成纤维细胞活化蛋白等特征蛋白的表达以鉴定CAF。进一步机制研究发现, TDE所携带的某些蛋白或miRNA可通过转化生长因子- $\beta$ /SMAD、肿瘤坏死因子- $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B、细胞外调节蛋白激酶1/2/血管细胞黏附蛋白-1和Ras超家族三磷酸鸟苷激酶-35/MMP1/MMP3等多条通路促进CAF的生成, 其结果是促进肿瘤细胞的增殖和迁移、破坏细胞外基质成分、促进微血管生成, 以及提高小鼠体内的成瘤能力。

**[关键词]** 肿瘤; 肿瘤来源外泌体; 肿瘤微环境; 肿瘤相关成纤维细胞

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)01-0070-05

外泌体(exosome)是一种由细胞分泌的、直径约为30~150 nm的囊泡结构, 其内包含蛋白质、DNA和RNA等物质<sup>[1-3]</sup>。外泌体被不同的细胞(例如肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、造血细胞和上皮细胞等)摄取后, 其可与这些细胞进行信息传递和物质交换<sup>[4-6]</sup>。目前, 现已被证实的外泌体与细胞结合方式包括两大类: 一是外泌体与细胞膜直接融合; 二是外泌体通过细胞表面受体介导的内吞作用进入细胞内<sup>[7-10]</sup>。在体内条件下, 肿瘤细胞并非孤立存在, 而是存在于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中<sup>[11]</sup>。TME由肿瘤细胞、肿瘤间质细胞和非细胞成分组成<sup>[11-12]</sup>, 而肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)属于肿瘤间质细胞的一种<sup>[13-15]</sup>。值得一提的是, 正常人体内并不存在CAF, 而一旦体内发生肿瘤后, 肿瘤细胞可诱导成纤维细胞转化为CAF, 同时CAF又进一步促进肿瘤细胞增殖, 从而形成恶性循环<sup>[16-18]</sup>。近年的研究结果<sup>[19-20]</sup>表明, 肿瘤来源外泌体(tumor-derived exosome, TDE)亦可诱导CAF的生成, 因此, 本综述旨在阐述TDE的提取和鉴定方法、TDE诱导CAF的具体机制和对TME的作用, 通过深入了解上述过程, 期望能从CAF入手为将来基于TME的靶向治疗提供新的思路。

#### 1 TDE的提取和鉴定

TDE的高效提取和准确鉴定是研究外泌体诱导成纤维细胞分化为CAF的先决条件。目前, 绝大多数的研究均是从肿瘤细胞中提取外泌体, 这些细胞系包括: 肝癌细胞系HepG2、CSQT-2、MHCC-97L、

HCC-LM3和SMMC-7721, 前列腺癌细胞系LNCAP、Du145、PC3和22Rv1, 膀胱癌细胞系HT1376、RT4、T24和SW1710, 乳腺癌细胞系MCF-7、MDA-MB-231和MDA-MB-468, 结直肠癌细胞系CaCo2、舌癌细胞系HSC-3、子宫内膜癌细胞系Ishikawa和霍奇金淋巴瘤细胞系KM-H2等<sup>[21-22]</sup>。仅有极少数研究是从人原代肿瘤细胞中提取外泌体, 两者各有利弊。从细胞中提取外泌体的优势在于细胞来源单一, 获得的外泌体干扰较少, 劣势是不能反映肿瘤患者的自身情况; 从原代肿瘤细胞中提取外泌体的优点是能真实地反映患者的情况, 其缺点是原代肿瘤细胞仅代表某一个个体, 实验结果可能不具有普遍性<sup>[22]</sup>。另外, 由于外泌体常与其他细胞外囊泡混合在一起, 在提取过程中难免混杂其他成分, 如何提取高纯度的外泌体亦是一个问题<sup>[23-24]</sup>。目前, 公认的提取方法包括超速离心法和ExoQuick-TC试剂盒法(亦有部分研究采用蔗糖缓冲液法), 但无论哪一种提取方法, 都或多或少地掺杂有其他细胞的外囊泡, 所以准确地鉴定外泌体亦是非常重要的一个步骤<sup>[19, 25]</sup>。由于外泌体的直径远小于细胞和细菌, 在光学显微镜下无法直接观察其形态, 因此常需借助透射电镜或Nanosight激光粒度仪鉴定其大小, 后者还可用于外泌体的定量检测<sup>[26-28]</sup>。除了形态学的观察方法外, 研究者<sup>[29-30]</sup>

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.82002775); 广东省自然科学基金资助项目(No.2018A030313518)

**[作者简介]** 杨浩(1992—), 男, 硕士, 医师, 主要从事乳腺癌的临床与基础研究, E-mail: 407787690@qq.com

**[通信作者]** 王梦川, E-mail: dr.mengchuan@outlook.com

还采用纳米颗粒跟踪分析法或BCA蛋白定量法检测某些特征性蛋白肿瘤易感基因-101、CD9、CD63、CD81、HSP70和脂筏特征蛋白flotillin等来鉴定外泌体。

## 2 成纤维细胞转化为CAF的研究现状

目前的研究所采用的成纤维细胞主要来源于两大类:一类是来源于成纤维细胞系,例如人肺成纤维细胞系AG02262、AG02262和MRC5,人表皮成纤维细胞系HDFn和NHDF,人前列腺间质成纤维细胞系WPMY-1和小鼠胚胎成纤维细胞系NIH/3T3等;另一类是从人体原代组织中提取成纤维细胞,例如人肺成纤维细胞、前列腺间质细胞、子宫内膜细胞和膀胱成纤维细胞等。值得注意的是,成纤维细胞并非永生细胞,在培养传代过程中会逐渐失去其特性,因此,无论是原代细胞还是培养传代的细胞,通常选用十代之内的细胞进行研究<sup>[31-32]</sup>。另外,虽然成纤维细胞和CAF的形态具有相似性,但由于CAF表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)等特征性蛋白,可通过检测特征性蛋白的表达来区分两者<sup>[33-34]</sup>。

如前所述,研究TDE诱导成纤维细胞转变为CAF的重要环节之一是观察成纤维细胞是否摄取TDE。对于该问题,通常利用PKH26或CFSE标记外泌体,然后将标记的外泌体与成纤维细胞共培养,最后利用流式细胞术检测细胞的荧光信号,或者采用免疫荧光法观察细胞是否显色来判断成纤维细胞是否捕获和摄取外泌体<sup>[35]</sup>。一旦成纤维细胞摄取外泌体后,将可能转变为CAF,虽然两者在形态上难以区别,但可通过检测CAF的特征蛋白,包括 $\alpha$ -SMA、成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、半乳糖结合蛋白、纤维连接蛋白和组织金属蛋白酶抑制因子-2等来进行区分<sup>[36]</sup>。并且,CAF的迁移、侵袭以及分泌的细胞因子的能力均显著提高,这些细胞因子包括促炎症因子IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、促血管生成因子VEGF、HGF和FGF2,以及生长因子G-CSF、GM-CSF、EGF和Pro-MMP等<sup>[37]</sup>。

## 3 TDE诱导CAF生成的机制

### 3.1 外泌体携带蛋白诱导CAF生成

在TME内,肿瘤细胞可通过转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/SMAD通路诱导CAF的生成,其具体机制是肿瘤细胞分泌的游离TGF- $\beta$ 与成纤维细胞的TGF- $\beta$  I型和II型受体结合,促使下游的SMAD2和SMAD3磷酸化,并进一步与SMAD4形成复合物,该

复合物再进入成纤维细胞核内,通过上调 $\alpha$ -SMA的转录进而促使成纤维细胞转变为CAF。WEBBER等<sup>[19]</sup>研究发现,TDE亦携带TGF- $\beta$ ,不同之处在于TGF- $\beta$ 并非游离而是与外泌体包膜上的TGF- $\beta$  III型受体形成三聚体,当外泌体与成纤维细胞接触后,TGF- $\beta$  III型受体可将TGF- $\beta$ 传递至成纤维细胞的TGF- $\beta$  I型和II型受体,从而激活成纤维细胞下游的SMAD通路。从上述研究结果不难看出,TGF- $\beta$ 似乎需要在外泌体的包膜表面才能发挥作用,但有研究者<sup>[31]</sup>的结果则截然相反,为了明确TGF- $\beta$ 的定位,用蛋白酶K和Triton X-100处理膀胱癌细胞来源外泌体,其原理是蛋白酶K具备降解包膜内蛋白的功能,但无法通过磷脂双分子层,而Triton X-100可破坏外泌体的磷脂双分子层结构,进而协助蛋白酶K进入外泌体内,并降解包膜内蛋白。此外,他们将蛋白酶K单独加入外泌体,发现外泌体携带的TGF- $\beta$ 并未减少,且仍可诱导CAF的生成,说明TGF- $\beta$ 并非位于外泌体的包膜上;而同时加入蛋白酶K和Triton X-100后,绝大多数外泌体所携带的TGF- $\beta$ 被降解,且外泌体不能诱导CAF的生成,表明TGF- $\beta$ 定位于外泌体的包膜内。上述两项研究结果表明,外泌体可通过TGF- $\beta$ /SMAD通路诱导成纤维细胞转变为CAF,但不同类型的TDE所携带TGF- $\beta$ 的部位可能有所不同。

除了经典的TGF- $\beta$ /SMAD通路以外,越来越多的通路亦逐渐被发现,例如,霍奇金淋巴瘤来源外泌体可引起成纤维细胞TNF- $\alpha$ 蛋白的表达,后者进一步上调核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的表达,从而参与CAF的生成<sup>[33]</sup>;ZHAO等<sup>[35]</sup>发现,黑色素瘤细胞来源外泌体可促进成纤维细胞细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)蛋白磷酸化,并提高其血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,而ERK1/2/VCAM-1通路的活化可能与CAF形成相关;SUNG等<sup>[38]</sup>通过三阴性乳腺癌MBA-MB-231细胞过表达整合素 $\beta$ 4(integrin beta 4, ITGB4),使其细胞来源外泌体携带高表达的ITGB4,后者可经BNIP3L依赖的自噬途径促进CAF的生成;YEUNG等<sup>[39]</sup>的研究结果表明,前列腺癌来源外泌体携带的囊泡转运因子Ras超家族三磷酸鸟苷激酶-35(Rab35)通过改变成纤维细胞MMP1和MMP3的表达来调控其 $\alpha$ -SMA的转录,而一旦敲除肿瘤细胞中Rab35基因,其分泌的外泌体则不能诱导成纤维细胞分化为CAF,说明Rab35/MMP1/MMP3亦可能是一条重要的信号通路。

### 3.2 外泌体miRNA可诱导CAF生成

miRNA属于小分子非编码RNA,其主要功能是



抑制信使RNA的转录<sup>[40]</sup>。TDE携带大量miRNA,这些miRNA参与肿瘤细胞的免疫调控、耐药及转移等过程<sup>[41]</sup>。当外泌体被成纤维细胞摄取后,前者通过释放其中的miRNA可影响后者的基因转录,进而促使其分化为CAF<sup>[40-42]</sup>。例如,雌激素受体阳性乳腺癌MCF-7细胞和三阴性乳腺癌MBA-MB-231细胞来源外泌体携带的miR-146a可靶向抑制成纤维细胞中的硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的基因转录,并进一步活化下游的Wnt/ $\beta$ -catenin通路,从而促使成纤维细胞转化为CAF<sup>[43]</sup>;FANG等<sup>[44]</sup>研究发现,肝癌细胞来源外泌体携带的miR-1247-3p通过下调成纤维细胞 $\beta$ -1,4-半乳糖转移酶III,进一步激活下游的ITGB $\beta$ 1/NF- $\kappa$ B信号通路,从而促使成纤维细胞转化为CAF。此外,MAIDA等<sup>[45]</sup>研究发现,子宫内膜癌细胞来源外泌体携带有miR-141-3p和miR-200b-3p,当这些外泌体被子宫内膜成纤维细胞摄取后,释放出大量的miR-141-3p和miR-200b-3p可显著降低靶基因的转录,从而促使子宫内膜成纤维细胞转变为CAF。进一步采用miRNA质谱分析法比较子宫内膜癌细胞和其分泌的外泌体miRNA水平,结果发现约23%的miRNA仅存在于外泌体而并未存在于子宫内膜癌细胞,该现象说明,TDE所携带的miRNA种类与肿瘤细胞自身携带的miRNA不尽相同。

#### 4 CAF对TME的促进作用

在体外环境下,CAF通过分泌各种细胞因子作用于不同细胞,包括肿瘤细胞、成纤维细胞和内皮细胞等,其综合效应是促进肿瘤的生长。例如,结肠癌SW480细胞来源外泌体可促进CAF生成,而后者又可破坏TME中的细胞外基质成分,从而促进SW480细胞的转移<sup>[46]</sup>;GIUSTI等<sup>[37]</sup>的研究结果表明,人源性卵巢癌CABA I和SKOV3细胞来源外泌体促使人皮肤成纤维细胞转变为CAF,CAF又可提高CABA I和SKOV3细胞的迁移和侵袭能力;FANG等<sup>[44]</sup>发现,高转移性肝癌细胞通过分泌富含miR-1247-3p的外泌体促使成纤维细胞转变为CAF,而CAF释放的IL-6和IL-8会促进肝癌细胞发生上皮间质转化,并提高肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。此外,CAF尚具有促进血管生成的作用。例如,有研究<sup>[47]</sup>发现肺癌细胞来源外泌体通过激活CAF的非受体型蛋白酪氨酸激酶2(Janus kinase 2, JAK2)/STAT3通路,可促进TME内的微血管生成;WEBBER等<sup>[19]</sup>利用血管生成实验证实,经TDE作用后,TME内的血管长度和厚度均显著增加;无独有偶,GIUSTI等<sup>[37]</sup>用卵巢癌CABA I细胞来源外泌体诱导生成的CAF与人脐静脉内皮细胞

共培养,通过细胞划痕愈合实验证实CAF可提高人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移能力。

在体内环境下,CAF同样具有促肿瘤的作用。例如,TP53基因缺失的结肠癌细胞外泌体可促进小鼠移植瘤内CAF的增殖,而后者可进一步提高小鼠的成瘤能力<sup>[6]</sup>;FANG等<sup>[44]</sup>用CAF条件培养基培养高转移性肝癌细胞,再将这些肝癌细胞注入裸鼠皮下建立异种移植瘤模型,结果发现与普通肝癌细胞相比,经CAF预处理的肝癌细胞其皮下成瘤能力显著增强,并且更易发生肺部转移;DÖRSAM等<sup>[33]</sup>将CAF和霍奇金淋巴瘤细胞一起接种至NOD免疫缺陷小鼠皮下,并通过鼠尾静脉输注霍奇金淋巴瘤来源外泌体,经病理检查证实上述小鼠体内成瘤的微血管生成较对照组显著增多。

#### 5 结 语

目前的研究已证实,TDE可诱导成纤维细胞分化为CAF,该作用可进一步促进肿瘤的生长和进展。然而目前仍有一些亟待解决的问题,例如依据分子标志物 $\alpha$ -SMA和FAP的表达差异,可将CAF细分为不同的亚型,这些亚型的CAF功能不尽相同甚至截然相反,因此采用分子生物学和生物信息学相结合的方式对CAF的亚型进行深入挖掘和分析,将有助于人们加深对CAF的理解和认识。除了CAF自身以外,探讨CAF与TME其他细胞的关系亦是未来研究的方向之一,例如CAF可影响TME内免疫细胞(包括具有抑癌作用的效应T细胞和促癌作用的调节性T细胞等)的代谢过程,而T细胞的代谢与其针对肿瘤抗原的免疫识别和免疫应答又息息相关;此外,CAF还具有重塑细胞外基质的作用,其结果是阻止免疫细胞浸润,对肿瘤细胞的局部侵袭和远处转移发挥功效,说明CAF可能会影响肿瘤免疫治疗的疗效<sup>[48-49]</sup>。总之,随着对CAF作用机制和TME内细胞间相互作用的深入研究,将为基于TME的靶向治疗和免疫治疗提供新的思路和方向。

#### [参考文献]

- [1] CHULPANNOVA D S, KITAEVA K V, JAMES V, *et al.* Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1534[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037714/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01534.
- [2] CHINNAPPAN M, SRIVASTAVA A, AMREDDY N, *et al.* Exosomes as drug delivery vehicle and contributor of resistance to anticancer drugs[J/OL]. *Cancer Lett*, 2020, 486: 18-28[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327711/>. DOI:10.1016/j.canlet.2020.05.004.
- [3] MARINO J, BABIKER-MOHAMED M H, CROSBY-BERTORINI P, *et al.* Donor exosomes rather than passenger leukocytes initiate

- alloreactive T cell responses after transplantation[J/OL]. *Sci Immunol*, 2016, 1(1): aaf8759[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142759/>. DOI:10.1126/sciimmunol.aaf8759.
- [4] WANG M, JI S, SHAO G, *et al.* Effect of exosome biomarkers for diagnosis and prognosis of breast cancer patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(7): 906-911. DOI:10.1007/s12094-017-1805-0.
- [5] KIM D H, PARK S, KIM H, *et al.* Tumor-derived exosomal miR-619-5p promotes tumor angiogenesis and metastasis through the inhibition of RCAN1.4[J]. *Cancer Lett*, 2020, 475: 2-13. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.023.
- [6] ELEWAILY M I, ELSERGANY A R. Emerging role of exosomes and exosomal microRNA in cancer: pathophysiology and clinical potential[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3): 637-648. DOI: 10.1007/s00432-021-03534-5.
- [7] 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]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2312[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973361/>. DOI:10.1038/cddis.2016.224.
- [8] MORRISSEY S M, ZHANG F, DING C, *et al.* Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming[J/OL]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 2040-2058.e10[2021-11-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559989/>. DOI:10.1016/j.cmet.2021.09.002.
- [9] REGIMBEAU M, ABREY J, VAUTROT V, *et al.* Heat shock proteins and exosomes in cancer theranostics[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2021 [2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343652/>. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.014.
- [10] WANG G, XIE L, LI B, *et al.* A nanounit strategy reverses immune suppression of exosomal PD-L1 and is associated with enhanced ferroptosis[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5733[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593794/>. DOI: 10.1038/s41467-021-25990-w.
- [11] THUWAJIT C, FERRARESI A, TITONE R, *et al.* The metabolic cross-talk between epithelial cancer cells and stromal fibroblasts in ovarian cancer progression: Autophagy plays a role[J/OL]. *Med Res Rev*, 2018, 38(4): 1235-1254[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032948/>. DOI:10.1002/med.21473.
- [12] FRANCESCONE R, BARBOSA VENDRAMINI-COSTA D, FRANCO-BARRAZA J, *et al.* Netrin G1 promotes pancreatic tumorigenesis through cancer-associated fibroblast-driven nutritional support and immunosuppression[J/OL]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2):446-479[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127842/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0775.
- [13] CHEN K, WANG Q, LI M Z, *et al.* Single-cell RNA-seq reveals dynamic change in tumor microenvironment during pancreatic ductal adenocarcinoma malignant progression[J/OL]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103315[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8047497/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103315.
- [14] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176 [2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466724/>. DOI: 10.1152/physrev.00048.2019.
- [15] MAO X, XU J, WANG W, *et al.* Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 131[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34635121/>. DOI:10.1186/s12943-021-01428-1.
- [16] YOSHII S, HAYASHI Y, IJIMA H, *et al.* Exosomal microRNAs derived from colon cancer cells promote tumor progression by suppressing fibroblast TP53 expression[J/OL]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2396-2407[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676271/>. DOI:10.1111/cas.14084.
- [17] ISHII T, SUZUKI A, KUWATA T, *et al.* Drug-exposed cancer-associated fibroblasts facilitate gastric cancer cell progression following chemotherapy[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 810-822. DOI:10.1007/s10120-021-01174-9.
- [18] DWYER B J, JARMAN E J, GOGOI-TIWARI J, *et al.* TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression[J/OL]. *J Hepatol*, 2021, 74(4): 860-872[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221352/>. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.018.
- [19] WEBBER J P, SPARY L K, SANDERS A J, *et al.* Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes[J]. *Oncogene*, 2015, 34(3): 290-302. DOI:10.1038/onc.2013.560.
- [20] MANGIAPANE L R, NICOTRA A, TURDO A, *et al.* PI3K-driven HER2 expression is a potential therapeutic target in colorectal cancer stem cells[J/OL]. *Gut*, 2021[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436496/>. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323553.
- [21] YIN Z, YU M, MA T, *et al.* Mechanisms underlying low-clinical responses to PD-1/PD-L1 blocking antibodies in immunotherapy of cancer: a key role of exosomal PD-L1[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001698[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472857/>. DOI:10.1136/jitc-2020-001698.
- [22] HU T R, HU J C. Melanoma-derived exosomes induce reprogramming fibroblasts into cancer-associated fibroblasts via Gm26809 delivery [J/OL]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3085-3094[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816427/>. DOI: 10.1080/15384101.2019.1669380.
- [23] ZHU D, LIU Z, LI Y, *et al.* Delivery of manganese carbonyl to the tumor microenvironment using tumor-derived exosomes for cancer gas therapy and low dose radiotherapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120894[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34029916/>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.120894.
- [24] LIU J, REN L, LI S, *et al.* The biology, function, and applications of exosomes in cancer[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2783-2797[2021-11-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589397/>. DOI:10.1016/j.apsb.2021.01.001.
- [25] BENICHOU G, WANG M C, AHRENS K, *et al.* Extracellular vesicles in allograft rejection and tolerance[J/OL]. *Cell Immunol*, 2020, 349: 104063[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231511/>. DOI:10.1016/j.cellimm.2020.104063.
- [26] LI I, NABET B Y. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 32[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397467/>. DOI:10.1186/s12943-019-0975-5.
- [27] JANG Y, KIM H, YOON S, *et al.* Exosome-based photoacoustic imaging guided photodynamic and immunotherapy for the treatment of pancreatic cancer[J/OL]. *J Control Release*, 2021, 330: 293-304[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359580/>.

- DOI:10.1016/j.jconrel.2020.12.039.
- [28] PATHANIA A S, CHALLAGUNDLA K B. Exosomal long non-coding RNAs: emerging players in the tumor microenvironment [J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 23: 1371-1383[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738133/>. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.09.039.
- [29] RAI A, GREENING D W, CHEN M, *et al.* Exosomes derived from human primary and metastatic colorectal cancer cells contribute to functional heterogeneity of activated fibroblasts by reprogramming their proteome[J/OL]. *Proteomics*, 2019, 19(8): e1800148[2021-06-14]. <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmic.201800148>. DOI:10.1002/pmic.201800148.
- [30] WANG C, HUANG CH, GAO Z, *et al.* Nanoplasmonic sandwich immunoassay for tumor-derived exosome detection and exosomal PD-L1 profiling[J/OL]. *ACS Sens*, 2021, 6(9): 3308-3319[2021-11-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34494426/>. DOI: 10.1021/acssensors.1c01101.
- [31] RINGUETTE GOULET C, BERNARD G, TREMBLAY S, *et al.* Exosomes induce fibroblast differentiation into cancer-associated fibroblasts through TGF $\beta$  signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1196-1204. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0784.
- [32] ZHANG J, FU B, LI M, *et al.* Secretome of activated fibroblasts induced by exosomes for the discovery of biomarkers in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Small*, 2021, 17(4): e2004750[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373110/>. DOI: 10.1002/smll.202004750.
- [33] DÖRSAM B, BÖSL T, REINERS K S, *et al.* Hodgkin lymphoma-derived extracellular vesicles change the secretome of fibroblasts toward a CAF phenotype[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1358 [2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015880/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01358.
- [34] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, *et al.* Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679188/>. DOI:10.1016/j.drug.2020.100715.
- [35] ZHAO X P, WANG M, SONG Y, *et al.* Membrane microvesicles as mediators for melanoma-fibroblasts communication: roles of the VCAM-1/VLA-4 axis and the ERK1/2 signal pathway[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2): 125-133. DOI:10.1016/j.canlet.2015.01.032.
- [36] WU F, YANG J, LIU J, *et al.* Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):218[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108441/>. DOI:10.1038/s41392-021-00641-0.
- [37] GIUSTI I, DI FRANCESCO M, D'ASCENZO S, *et al.* Ovarian cancer-derived extracellular vesicles affect normal human fibroblast behavior[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(8): 722-734[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067870/>. DOI:10.1080/15384047.2018.1451286.
- [38] SUNG J S, KANG C W, KANG S, *et al.* ITGB4-mediated metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts[J]. *Oncogene*, 2020, 39(3): 664-676. DOI:10.1038/s41388-019-1014-0.
- [39] YEUNG V, WEBBER J P, DUNLOP E A, *et al.* Rab35-dependent extracellular nanovesicles are required for induction of tumour supporting stroma[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(18): 8547-8559. DOI: 10.1039/c8nr02417k.
- [40] ROSHANI ASL E, RASMI Y, BARADARAN B. MicroRNA-124-3p suppresses PD-L1 expression and inhibits tumorigenesis of colorectal cancer cells via modulating STAT3 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7071-7087. DOI:10.1002/jcp.30378.
- [41] YAN W, WANG Y P, CHEN Y, *et al.* Exosomal miR-130b-3p promotes progression and tubular formation through targeting PTEN in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 616306[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019696/>. DOI:10.3389/fcell.2021.616306.
- [42] ALLAOUI R, BERGENFELZ C, MOHLIN S, *et al.* Cancer-associated fibroblast-secreted CXCL16 attracts monocytes to promote stroma activation in triple-negative breast cancers[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13050[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062608/>. DOI:10.1038/ncomms13050.
- [43] YANG S S, MA S, DOU H, *et al.* Breast cancer-derived exosomes regulate cell invasion and metastasis in breast cancer via miR-146a to activate cancer associated fibroblasts in tumor microenvironment [J/OL]. *Exp Cell Res*, 2020, 391(2): 111983[2021-06-14]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482720301981?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.yexcr.2020.111983.
- [44] FANG T, LV H, LV G, *et al.* Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 191 [2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768693/>. DOI:10.1038/s41467-017-02583-0.
- [45] MAIDA Y, TAKAKURA M, NISHIUCHI T, *et al.* Exosomal transfer of functional small RNAs mediates cancer-stroma communication in human endometrium[J/OL]. *Cancer Med*, 2016, 5(2): 304-314[2021-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735775/>. DOI:10.1002/cam4.545.
- [46] RAI A, GREENING D W, XU R, *et al.* Exosomes derived from the human primary colorectal cancer cell line SW480 orchestrate fibroblast-led cancer invasion[J/OL]. *Proteomics*, 2020, 20(14): e2000016[2021-06-14]. <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmic.202000016>. DOI:10.1002/pmic.202000016.
- [47] FAN J, XU G, CHANG Z, *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.
- [48] 吴思雯, 刘宝瑞. 精准肿瘤医学之实践: 靶向肿瘤免疫微环境[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(8): 769-774. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.001.
- [49] PERANI, DAKSHANAMURTHY S, MCCOY M D, *et al.* Cadherin 11 promotes immunosuppression and extracellular matrix deposition to support growth of pancreatic tumors and resistance to gemcitabine in mice[J/OL]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1359-1372[2021-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307028/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.044.

[收稿日期] 2021-08-15

[修回日期] 2021-11-12

[本文编辑] 党瑞山