

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 10 月 28 日 第 29 卷 第 20 期 (Volume 29 Number 20)



20 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1151 胰腺癌免疫治疗研究现状
孙诚谊

临床研究

- 1158 HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用
彭全斌, 朱书渊, 汪望月
- 1167 L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用
叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉
- 1174 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析
金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 1179 RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用
付学明, 王文杰, 宋自芳
- 1186 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展
李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力
- 1191 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展
罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫
- 1201 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用
朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

消 息

- 1157 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1166 《世界华人消化杂志》正文要求
1178 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1200 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1206 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

佟立权, 哈尔滨医科大学附属第五医院(大庆市人民医院)外科教研室主任、住院医师规范化培训外科基地主任、普外科主任、主任医师、教授、医学博士、硕士研究生导师。承担省、市级科研项目9项, 包括黑龙江省自然科学基金3项、黑龙江省总工会创新基金项目1项、黑龙江省卫生厅项目1项、黑龙江省教育厅项目1项等。作为第一完成人, 获省市科技进步奖8项, 包括黑龙江省科学技术二等奖1项, 黑龙江省医药卫生科技进步一等奖1项、三等奖1项等。在国内外学术期刊共发表论文42篇, 其中被SCI收录13篇(第一或通讯作者6篇、合作者7篇)。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1151 Current status of immunotherapy for pancreatic cancer
Sun CY

CLINICAL RESEARCH

- 1158 Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis
Peng QB, Zhu SY, Wang WY
- 1167 Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis
Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R
- 1174 Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy
Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 1179 Role of RNA modification in gastrointestinal tumors
Fu XM, Wang WJ, Song ZF
- 1186 Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer
Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL
- 1191 Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury
Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X
- 1201 Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps
Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 20 October 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li-Quan Tong, Chief Physician, Daqing People's Hospital, No. 213, Jianshe Road, Longfeng District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yu-Jie Ma*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展

李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力

李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力, 清华大学附属垂杨柳医院普外科 北京市 100022

李宗倍, 主治医师, 主要从事胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 李宗倍负责撰写文章初稿; 李华志, 郭春海负责查阅相关文献; 崔宏力负责文章校正修改.

通讯作者: 崔宏力, 主任医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 清华大学附属垂杨柳医院普外科. cuihongli2075697@sina.com

收稿日期: 2021-06-17

修回日期: 2021-08-03

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Zong-Bei Li, Hua-Zhi Li, Chun-Hai Guo, Hong-Li Cui

Zong-Bei Li, Hua-Zhi Li, Chun-Hai Guo, Hong-Li Cui, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Corresponding author: Hong-Li Cui, Chief Physician, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, No. 2 Chuiyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. cuihongli2075697@sina.com

Received: 2021-06-17

Revised: 2021-08-03

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system, which is insidious in origin and rapid in progression, and has a very poor prognosis. The incidence of pancreatic cancer is on the rise in recent years. Exosomes, an important vesicle in the human body, can reflect the physiological and pathological state of the source cells and play an important role in intercellular signal transduction. In recent

years, the application of exosomes in tumor treatment has gained increasing attention from scholars. This article reviews the application of exosomes in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer, to provide some reference for clinicians in the early diagnosis and treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Exosomes; Biomarker

Citation: Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL. Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1186-1190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1186.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1186>

摘要

胰腺癌是消化系统常见恶性肿瘤之一, 其起病隐袭、进展快速、预后极差, 且近年来发病率呈上升趋势; 外泌体(exosomes)作为人体内重要的囊泡小体, 可反映来源细胞的生理、病理状态, 并在细胞间信号传递中起着重要作用, 近年来外泌体在肿瘤诊疗中的应用得到了越来越多学者的关注; 本文就外泌体在胰腺癌诊疗中的应用做一综述, 以期对临床医生在胰腺癌早期诊断及治疗中有一定借鉴意义.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 外泌体; 生物标记物

核心提要: 胰腺癌早期诊断困难、病情进展迅速、对化疗药物易产生耐药、预后极差; 外泌体作为人体内细胞间信号传递的重要物质, 越来越多的研究表明其在肿瘤诊疗中发挥的重要作用; 研究其在胰腺癌诊疗中的新进展, 以期对胰腺癌的诊疗带来新希望.

文献来源: 李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力. 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1186-1190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1186.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1186>

0 引言

长期以来细胞间相互作用的主要方式为受体和配体的相互作用或直接的细胞间相互作用。1987年Johnstone等^[1]在研究机体红细胞转变过程中, 在细胞外发现了一种由网织红细胞分泌的脂质双层结构囊泡小体, 其参与介导细胞间的广泛信息传递, 将其命名为外泌体; 外泌体可由源自机体多种不同类型细胞释放, 遍布于血液、尿液、脑脊液、唾液等体液中; 在肿瘤微环境中外泌体的含量尤为丰富, 其内含有多种生物活性物质与肿瘤的发生发展、免疫逃逸、微环境建立等密切相关^[2,3], 近年来由其介导的新的细胞间信息传递和物质交换途径越来越受到学者们的关注。

1 外泌体在胰腺癌发生发展中的作用机制

在生理条件下, 外泌体作为细胞间信号传递的主要调节因子, 起到促进细胞间信号传递的作用。在病理条件中, 这种信号传递机制对于肿瘤细胞生长及远处转移有其特殊性。(1)胰腺癌微环境中包含大量间质组织, 约占总体积的90%^[4]。大量的间质组织使胰腺癌细胞处于高度免疫抑制状态, 利于胰腺癌细胞的免疫逃逸和远处转移^[5]。胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)是一种重要的胰腺间质细胞, 最初处于静息状态, 当受到外界刺激后可转化为活化状态的肌成纤维细胞, 而肌成纤维细胞可直接促进肿瘤细胞生长及刺激肿瘤血管生成^[6];(2)肿瘤源性外泌体一方面可通过改变基质细胞靶点和表型, 如正常的成纤维细胞向肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)转变, 继而形成了有利于肿瘤生成的微环境^[7]; 另一方面可通过调节细胞周期基因、黏附分子、趋化因子配体、血管形成等基因mRNA的表达, 进而调节转移前微环境^[8]。此外肝脏库普弗细胞通过摄取来自胰腺癌的富含巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的外泌体, 进而激活纤维化途径, 亦可形成支持胰腺癌转移的微环境^[9];(3)肿瘤源性外泌体可破坏并重构血管内皮细胞, 通过促使肿瘤细胞侵入血液循环或生成新生肿瘤血管, 而达到远处转移^[10];(4)外泌体参与机体内多种生理过程的调控和免疫监视, 在胰腺癌的发生发展和侵袭转移过程中也发挥着不可或缺的作用^[11];(5)Ostenfeld等^[12]研究发现高转移潜能肿瘤源性外泌体富含肿瘤抑制的miRNA, 肿瘤细胞通过舍弃外泌体内的抑癌基因, 从而获得转移潜能。

2 胰腺癌的外泌体肿瘤标志物

CA-199作为胰腺癌的肿瘤标志物由来已久, 然而其特异性与灵敏性均较低。外泌体内包含宿主细胞所特有的生物活性物质, 可反映来源细胞的病理生理状况, 且肿瘤源性外泌体所负载的信息物质和正常细胞源性外泌体间存在较大差异^[13], 当肿瘤源性外泌体携带有宿主细胞的致癌特异性物质进入血液循环中, 通过检测此类外泌体上的特异性肿瘤信号物质, 有望成为诊断胰腺癌的特异血清学标志物。

2.1 外泌体来源蛋白 美国研究者Melo等^[14]研究发现肿瘤源性外泌体表面特异性地聚集着一种蛋白多糖磷脂酰肌醇聚糖-1(glypican-1, GPC1), 在胰腺癌患者的血液中也检测到GPC1阳性的外泌体, 且具有较高的特异性和敏感性, 并借此可与健康人群和胰腺良性疾病患者进行区分^[15]。

2.2 外泌体来源基因 Zhang等^[16]研究发现胰腺癌患者血液中的外泌体含有大量肿瘤遗传信息物质, 涵盖了基因拷贝数扩增、基因突变和基因融合, 经过富集提纯后, 肿瘤源性外泌体中的突变基因如KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4的检测灵敏度高于血中游离肿瘤DNA的检测; PSCs释放的含有miR-21的外泌体, 可通过促进胰腺癌上皮细胞向间质细胞转化, 进而增强其增殖能力^[17-19]; Que等^[20]在研究胰腺癌患者血清外泌体时发现miR-21和miR-17-5p基因的表达水平高于正常对照组; 因此, 通过检测胰腺癌患者血清中外泌体内的特异基因表达水平, 有望成为检测胰腺癌的一种潜在的非侵袭性诊断和筛选方式。

此外, 选择敏感的蛋白和miRNA标志物联合检测可提高胰腺癌早期诊断的特异性和灵敏度。研究表明, 由5种蛋白质(CD44v6、Tspan8、EpCAM、MET和CD104)和4种miRNAs(miR-1246、miR4644、miR-3976和miR-430)的组合在区分胰腺癌患者、急性慢性胰腺炎患者和胰腺良恶性肿瘤患者中的敏感性为1.00, 特异性为0.80^[21]。

3 胰腺癌高危因素与外泌体的关系

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)主要起源于胰腺导管上皮, 其病因复杂、早期诊断困难、手术切除率低, 对化疗药物易产生耐药性, 长期以来困扰着临床医生, 因此探索病因、关注高危人群、收集少见病例、分析误诊原因等是提高胰腺癌早期诊断率的重要方式。在中华医学会胰腺外科学组发布的《中国胰腺癌诊治指南(2021)》中指出, 与胰腺癌发生相关的危险因素主要有肥胖、2型糖尿病、吸烟、酗酒等, 其中5-10%患者存在遗传易感性^[22]。

长期吸烟、酗酒等均可导致正常胰腺细胞产生不

同程度的应激反应, 研究表明^[23], 当正常胰腺细胞受到内环境变化影响时, 可通过释放外泌体对应激反应作出相应应答, 且释放的外泌体组成、功能等与受应激因素有关, 以此来调节细胞间信息传递. 当胰腺细胞长期持续处于应激状态致基因突变时, 外泌体即可将相应生物学信息传递给其他正常细胞, 最终导致原癌基因的激活及细胞依赖性生长能力的丧失, 从而促进肿瘤的发生.

葡萄糖作为细胞最重要的营养物质之一, 其不足和过量均会引起细胞应激, 并可通过释放外泌体对其产生应答. Ling等^[24]发现高糖应激时肾小管上皮细胞释放的外泌体可促进其内 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 从而抑制肾小球系膜细胞的增殖并促进上皮向间质的转化. 长久以来, 人们普遍认为糖尿病与胰腺癌存在紧密联系, 部分学者认为其可能是胰腺癌发生的独立危险因素^[25]. 是否糖代谢异常通过外泌体传递信息进而导致胰腺癌的发生, 目前尚无关于此类的研究, 笔者相信通过收集并研究分析胰腺癌合并糖尿病患者血液中的特异性外泌体及相关生物信号传递途径, 有利于规避胰腺癌的发生.

4 外泌体在胰腺癌治疗中的应用

4.1 外泌体的免疫调节功能在胰腺癌治疗中的应用 目前越来越多的研究表明外泌体具有免疫调节功能. Zitvogel等^[26]发现, 由树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌的携带有肿瘤特异抗原的外泌体作为肿瘤疫苗可使荷瘤小鼠的肿瘤消退. DC源性外泌体表面含有具有抗原提呈作用的主要组织相容性复合体(major histo-compatibility complex, MHC), 使其具有相应的特异性, 研究表明, DC源性外泌体诱导的抗肿瘤机制主要是通过刺激T细胞增殖分化来实现的; 肿瘤源性外泌体可将肿瘤特异抗原提呈至DC, 通过激活细胞毒T淋巴细胞从而产生有效的治疗和保护效应, 且这种免疫效应不受MHC的约束^[27].

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类广泛存在于机体多种组织中, 具有自我修复和免疫调节能力的多向分化潜能非造血祖细胞, 目前广泛应用于多种疾病的研究中^[28,29]. MSCs通过细胞旁分泌方式释放的外泌体参与一系列生理病理过程, 同时对免疫系统也起着重要的调节作用. 叶涛等研究发现外泌体联合Wnt3a蛋白可定向诱导骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化及归巢, 促进成熟肉芽组织沉积, 加速创面血管形成, 进一步促进组织创面修复. 2013年, Bruno等^[30]研究发现MSCs源性的外泌体可以抑制肝癌(HepG2)、Kaposi肉瘤、卵巢癌、(Skov-3)细胞体内体外的增殖以及生长. 虽然目前还未有MSCs源性外泌体在胰腺癌中的相关研究报道, 但外泌体在机体免疫应答、细胞迁移、细胞分化、肿瘤侵袭等过程中发挥的作用是毋庸置疑的, 笔者

相信随着对MSCs源性外泌体修复特性及多向分化潜能不断深入研究, 必将为胰腺癌患者带来新的治疗前景.

4.2 外泌体作为载体在胰腺癌中的应用 外泌体作为机体自身分泌的一种囊性小泡, 具有低免疫原性、稳定性高、渗透性好、具有一定靶向性等特点, 在体外实验中也发现, 胰腺癌细胞可以主动摄取人工置入的外泌体, 并诱导细胞毒性反应^[31], 因此外泌体可作为机体天然的内源性载体. 目前外泌体可携带的物质包括(1)基因(mRNA、miRNA、siRNA)当体内其他细胞摄取这些含有RNA的外泌体后, 通过其在受体细胞中翻译表达及调控相应蛋白质合成而发挥抗肿瘤作用^[32]; (2)蛋白和抗原; (3)化疗药物, 如多柔比星和姜黄素利用外泌体达到靶向的作用^[33]; (4)一些免疫调节剂, 如白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等, 可刺激机体免疫系统对抗肿瘤细胞而非在肿瘤细胞诱导下的免疫抑制. 此外有研究表明, 通过改变肿瘤微环境的pH值或者干扰与肿瘤外泌体分泌相关的信号传导通路, 可抑制外泌体介导的药物外排, 从而更好的发挥药物的作用.

4.3 外泌体在胰腺癌转化治疗耐药中的机制及作用 转化治疗是局部进展期胰腺癌治疗的重要手段之一, 然而胰腺癌对化疗药物敏感性差且易产生耐药性, 因此, 探讨胰腺癌的耐药机制, 进而寻求克服或逆转肿瘤耐药的方法尤为重要. 胰腺癌微环境是肿瘤发生、发展和转移的局部病理环境, 其内包含大量肿瘤相关免疫细胞及肿瘤源性、基质细胞源性外泌体, 此类外泌体内含有多种生物活性物质如核酸(DNA、lncRNA、miRNAs、mRNAs)、蛋白质、脂质等, 通过释放其内容物增强肿瘤细胞表型或诱导肿瘤细胞产生耐药性. (1)Richards等^[34]在胰腺癌患者吉西他滨化疗过程中发现CAFs可通过分泌外泌体来提高snail和miRNA-146a基因的高表达, 从而促进胰腺癌上皮细胞产生耐药性; (2)外泌体脂质一方面可通过CXC趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)/基质细胞衍生因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF1 α)信号通路诱导人胰腺癌细胞产生耐药性^[35,36]; 另一方面还可通过抑制Notch1途径直接诱导人胰腺癌SOJ-6细胞凋亡^[37,38]; (3)凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)虽可促进肿瘤细胞的凋亡, 但其在多种肿瘤细胞中的表达水平明显不足^[39]. 来源于胰腺癌的外泌体中含有IAP的相关mRNA, 通过抑制IAP的表达使化疗过程中胰腺癌细胞质中IAP蛋白或mRNA的水平基本保持不变或中度上调, 进而增强胰腺癌细胞对化疗药物的耐药性. miRNA-155是一个典型的多功能miRNA, 通过促进过氧化氢酶和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等活性氧解毒酶的高表达, 以提高化疗

过程中胰腺癌细胞的存活率和耐药性^[40]。以上众多研究均表明外泌体有促进肿瘤细胞耐药的特性, 利用这一特性可提高肿瘤治疗的疗效。一方面利用外泌体对药物产生的抵抗作用, 当移除肿瘤中的某种耐药性外泌体后, 可能会提高肿瘤的治疗效果。CAFs占据了胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinomas, PADC)的主要部分, 研究者通过应用抑制CAFs释放外泌体的药物后发现共培养的上皮细胞存活率明显下降, 表明CAFs外泌体是PADC细胞化疗耐药的关键调节者, 通过阻断其释放可降低PADC细胞存活率, 从而规避对化疗药物的耐药性, 进而提高肿瘤治疗的敏感性^[41,42]。另一方面, 利用外泌体作为载体传递抗miRNA或通过抑制外泌体释放来逆转肿瘤耐药性从而提高化疗疗效^[43]。

5 胰腺癌的预后与随访

胰腺癌手术切除率低, 术后易复发转移, 预后极差, 死亡率高。研究表明在胰腺癌细胞发生转移前, 可分泌多种外泌体到周围微环境中或释放到血液循环中至远隔器官内, 干预和改变远隔器官的预转移微环境(pre-metastatic niche)的形成^[44,45]。因此外泌体可用于胰腺癌的预后观察, 相比于其他肿瘤标记物, 其敏感性高, 能够早期预测肿瘤发生。在血清外泌体对胰腺癌细胞的诊断研究中发现, 外泌体中lncRNA CCAT1检测胰腺癌的敏感度、特异性和准确性方面均显著高于CA19-9($P<0.05$), 可作为预测胰腺癌患者预后不良的独立危险因素^[46]。此外, Jung等^[47]研究表明来源于胰腺癌的富含CD44v6的外泌体, 与胰腺癌淋巴结及肺组织的早期转移有关。

随着物联网时代的快速发展, 建立外泌体与胰腺癌及高危人群的随访电子档案, 通过应用大数据、微信等电子媒介设备, 绑定患者住院及治疗信息, 可实时了解患者病情变化, 并可加强对出院患者的远程诊疗。

6 总结与展望

研究外泌体在胰腺癌诊疗中的应用, 以期提高胰腺癌的早期诊断率、提高R0切除率、改善胰腺癌对吉西他滨等化疗药的耐药性, 进而提高5年生存率。

越来越多的研究表明外泌体作为一种新型生物学标志物在胰腺癌早期诊断和病情监测方面有着巨大潜在价值, 其作为胰腺癌化疗药物的运送载体亦有着极具潜力的研究前景; 然而目前关于外泌体在胰腺癌中的研究仍处于基础阶段, 虽然外泌体的提取方法很多, 但尚无一种方法能同时保证其含量、纯度和生物活性; 受制于技术手段等方面原因外泌体还未真正进入临床应用, 笔者相信随着研究的不断深入及技术条件的完善, 外泌体终会发挥其应有价值, 为胰腺癌患者的治疗带来新的

希望。

7 参考文献

- Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417 DOI: 10.1557/PROC-0928-GG08-04]
- Madison MN, Okeoma CM. Exosomes: Implications in HIV-1 Pathogenesis. *Viruses* 2015; 7: 4093-4118 [PMID: 26205405 DOI: 10.3390/v7072810]
- Zhou Y, Xia L, Lin J, Wang H, Oyang L, Tan S, Tian Y, Su M, Wang H, Cao D, Liao Q. Exosomes in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer* 2018; 9: 767-777 [PMID: 29581754 DOI: 10.7150/jca.22505]
- Neesse A, Algül H, Tuveson DA, Gress TM. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm. *Gut* 2015; 64: 1476-1484 [PMID: 25994217 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309304]
- Watt J, Kocher HM. The desmoplastic stroma of pancreatic cancer is a barrier to immune cell infiltration. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26788 [PMID: 24498555 DOI: 10.4161/onci.26788]
- Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
- Paggetti J, Haderk F, Seiffert M, Janji B, Distler U, Ammerlaan W, Kim YJ, Adam J, Lichter P, Solary E, Berchem G, Moussay E. Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts. *Blood* 2015; 126: 1106-1117 [PMID: 26100252 DOI: 10.1182/blood-2014-12-618025]
- Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia* 2013; 15: 281-295 [PMID: 23479506 DOI: 10.1593/neo.122010]
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen IM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jamagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, Suresh M, Amiji MM. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. *J Control Release* 2015; 219: 278-294 [PMID: 26143224 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.029]
- Chen W, Jiang J, Xia W, Huang J. Tumor-Related Exosomes Contribute to Tumor-Promoting Microenvironment: An Immunological Perspective. *J Immunol Res* 2017; 2017: 1073947 [PMID: 28642882 DOI: 10.1155/2017/1073947]
- Ostenfeld MS, Jeppesen DK, Laurberg JR, Boysen AT, Bramsen JB, Prindal-Bengtson B, Hendrix A, Lamy P, Dagnaes-Hansen F, Rasmussen MH, Bui KH, Fristrup N, Christensen EI, Nordentoft I, Morth JP, Jensen JB, Pedersen JS, Beck M, Theodorescu D, Borre M, Howard KA, Dyrskjot L, Ørntoft TF. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties. *Cancer Res* 2014; 74: 5758-5771 [PMID: 25261234 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3512]
- Zocco D, Ferruzzi P, Cappello F, Kuo WP, Fais S. Extracellular vesicles as shuttles of tumor biomarkers and anti-tumor drugs. *Front Oncol* 2014; 4: 267 [PMID: 25340037 DOI: 10.3389/fonc.2014.00267]
- Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnicka-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer.

- Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]
- 15 An T, Qin S, Xu Y, Tang Y, Huang Y, Situ B, Inal JM, Zheng L. Exosomes serve as tumour markers for personalized diagnostics owing to their important role in cancer metastasis. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27522 [PMID: 26095380 DOI: 10.3402/jev.v4.27522]
- 16 Zhang X, Shi S, Zhang B, Ni Q, Yu X, Xu J. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 332-353 [PMID: 29636993]
- 17 Takikawa T, Masamune A, Yoshida N, Hamada S, Kogure T, Shimosegawa T. Exosomes Derived From Pancreatic Stellate Cells: MicroRNA Signature and Effects on Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas* 2017; 46: 19-27 [PMID: 27841793 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000722]
- 18 Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, Ariga H, Itoh H, Hamada S, Satoh K, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 380-384 [PMID: 21081113 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.040]
- 19 Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 147-156 [PMID: 24464300 DOI: 10.1007/s12079-014-0220-3]
- 20 Que R, Ding G, Chen J, Cao L. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 219 [PMID: 24007214 DOI: 10.1186/1477-7819-11-219]
- 21 温开凤, 武威杰, 李学军. 外泌体与胰腺癌的发生发展、诊断和治疗. *基础医学与临床* 2019; 39: 1351-1355
- 22 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南 (2021). *中华外科杂志* 2021; 59: 561-577
- 23 Marques-Rocha JL, Garcia-Lacarte M, Samblas M, Bressan J, Martínez JA, Milagro FI. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *J Physiol Biochem* 2018; 74: 579-589 [PMID: 29790117 DOI: 10.1007/s13105-018-0629-x]
- 24 Ling L, Tan Z, Zhang C, Gui S, Cui Y, Hu Y, Chen L. CircRNAs in exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells. *Am J Transl Res* 2019; 11: 4667-4682 [PMID: 31497190]
- 25 李宗倍, 王刚, 孙备, 姜洪池. 糖尿病与胰腺癌关系的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 718-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.10.022]
- 26 Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, Ricciardi-Castagnoli P, Raposo G, Amigorena S. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998; 4: 594-600 [PMID: 9585234 DOI: 10.1038/nm0598-594]
- 27 丁乙轩, 李非. 外泌体在胰腺癌患者诊疗中的作用. *中华肝胆外科杂志* 2018; 1: 64-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.01.017]
- 28 Ren N, Zhang S, Li Y, Shen S, Niu Q, Zhao Y, Kong L. Bone mesenchymal stem cell functions on the hierarchical micro/nanotopographies of the Ti-6Al-7Nb alloy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 907-912 [PMID: 25255783 DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.08.022]
- 29 Ren N, Zhang S, Li Y, Shen S, Niu Q, Zhao Y, Kong L. Bone mesenchymal stem cell functions on the hierarchical micro/nanotopographies of the Ti-6Al-7Nb alloy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 907-912 [PMID: 25255783 DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.08.022]
- 30 Bruno S, Collino F, Derigibus MC, Grange C, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 758-771 [PMID: 23034046 DOI: 10.1089/scd.2012.0304]
- 31 时霄寒, 金钢. 外泌体在胰腺癌研究中的进展. *中华胰腺病杂志* 2017; 1 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.01.018]
- 32 Stoorvogel W. Functional transfer of microRNA by exosomes. *Blood* 2012; 119: 646-648 [PMID: 22262739 DOI: 10.1182/blood-2011-11-389478]
- 33 Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, Barnes S, Grizzle W, Miller D, Zhang HG. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther* 2010; 18: 1606-1614 [PMID: 20571541 DOI: 10.1038/mt.2010.105]
- 34 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]
- 35 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
- 36 Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, Hidalgo-Miranda A, Rodríguez-Dorantes M. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1327-1338 [PMID: 25092989 DOI: 10.2147/OTT.S61562]
- 37 杨翠红, 冉燕翠, 郑春燕, 孙秀威. 外泌体在胰腺癌中的研究进展. *癌症进展* 2019; 17: 13-16
- 38 Beloribi-Djefailia S, Siret C, Lombardo D. Exosomal lipids induce human pancreatic tumoral MiaPaCa-2 cells resistance through the CXCR4-SDF-1 α signaling axis. *Oncoscience* 2015; 2: 15-30 [PMID: 25821841 DOI: 10.18632/oncoscience.96]
- 39 Yan Y, Fu G, Ming L. Role of exosomes in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 7479-7488 [PMID: 29731898 DOI: 10.3892/ol.2018.8348]
- 40 Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol* 2014; 28: 3-13 [PMID: 24769058 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.009]
- 41 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]
- 42 郑田玉, 杜君, 陈宁, 倪培华, 薛惠平. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2017; 7 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.030]
- 43 Ha D, Yang N, Nadihe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6: 287-296 [PMID: 27471669 DOI: 10.1016/j.apsb.2016.02.001]
- 44 Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1027472 [PMID: 26405598 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1027472]
- 45 Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 41-51 [PMID: 25721812 DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.010]
- 46 任潇凡, 李志花. 外泌体 lncRNA CCAT1 在胰腺癌中的表达及其临床意义. *岭南现代临床外科* 2019; 19: 23-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2019.01.005]
- 47 Jung T, Castellana D, Klingbeil P, Cuesta Hernández I, Vitacolonna M, Orlicky DJ, Roffler SR, Brodt P, Zöller M. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; 11: 1093-1105 [PMID: 19794968 DOI: 10.1593/neo.09822]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

