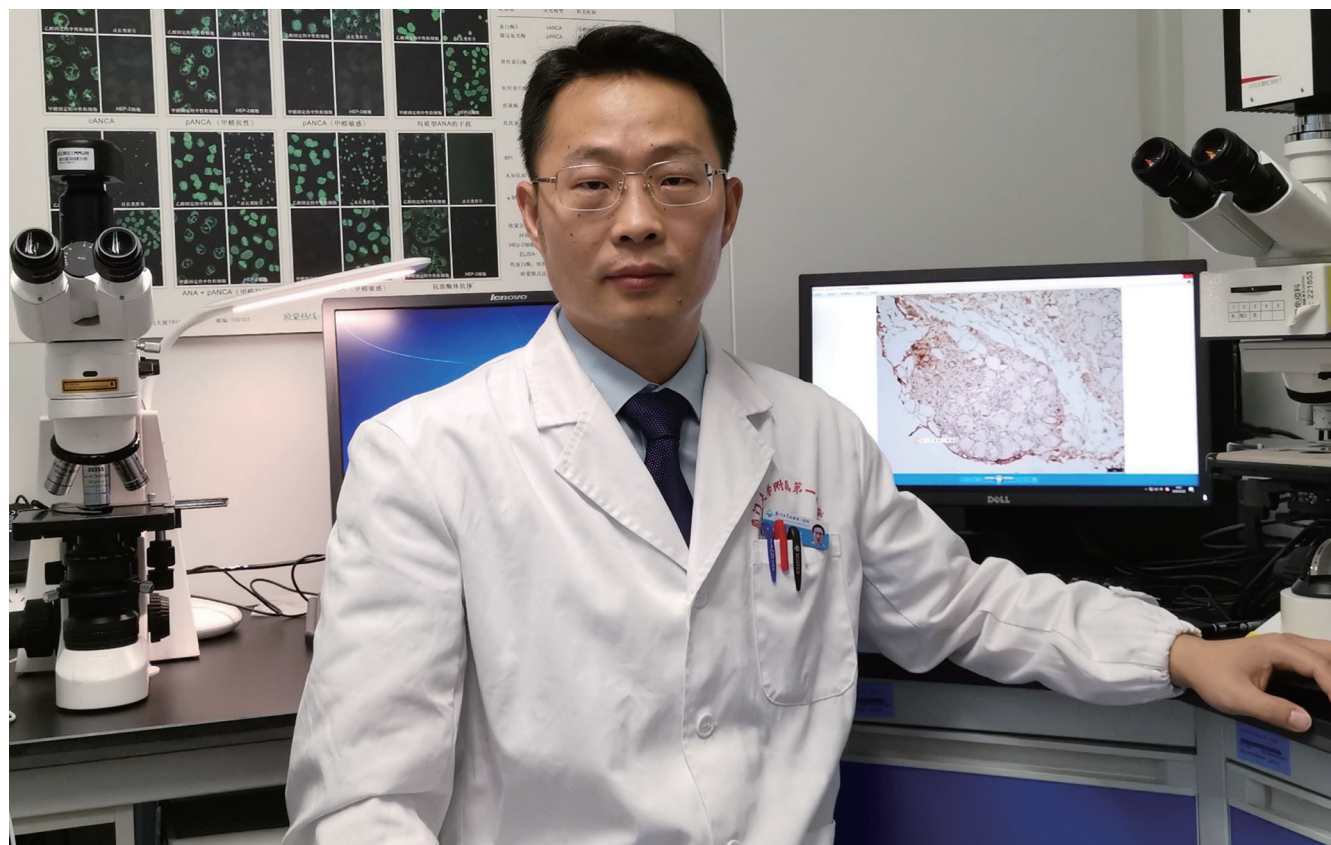


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 8 月 28 日 第 28 卷 第 16 期 (Volume 28 Number 16)



16/2020

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.



目次

2020年8月28日 第28卷 第16期 (总第660期)

述评

- 745 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡

- 755 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理

李文宇, 李灵常, 霍介格

基础研究

- 765 PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

临床研究

- 777 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析

王青, 雷鑫明

- 782 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

文献综述

- 789 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许艳, 施宝民

- 796 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

- 802 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高菲, 范恒

临床实践

- 807 原发性肝癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究

黄晓朕, 李浩

研究快报

- 813 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价

杜鹃, 郑维平, 冯银宏

消 息

- 754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》栏目设置
795 《世界华人消化杂志》参考文献要求
812 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
818 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

沈东炎, 厦门大学附属第一医院副主任检验技师, 厦门大学副教授, 厦门大学博士研究生导师, 厦门市A类创新人才, 中国抗癌协会肿瘤样本整合分会委员, 一直致力于消化道恶性肿瘤发病机制和抗药性机理研究, 并在结肠癌、胆管癌、抗胆管癌效应物筛选以及抗药性研究等方面取得了一定的研究成果. 主持国家自然科学基金三项, 以及多项省市级胆管癌课题, 以第一作者或通讯作者在 *Cancer Letters*, *Mol Cell Biol*, *Cancer Sci*, *Liver Int* 等SCI源杂志发表论文共34篇; 研究成果《有关胆管癌的耐药机制与药物筛选相关研究》项目作为第二完成人获得2013年厦门市科技进步二等奖, 以及《抗癌效应物及肿瘤耐药性标志物的应用研究》项目作为第一完成人获得2014年厦门市科技进步二等奖.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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 2020-08-28

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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 16 August 28, 2020

EDITORIAL

- 745 Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases
Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY
- 755 Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors
Li WY, Li LC, Huo JG

BASIC RESEARCH

- 765 Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma
Sun JH, Hou JP, Kang YZ

CLINICAL RESEARCH

- 777 Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction
Wang Q, Lei XM
- 782 Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation
Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y

REVIEW

- 789 Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis
Liu NB, Xu Y, Shi BM
- 796 Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis
Yan XB, Shen DC
- 802 Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease
Gao F, Fan H

CLINICAL PRACTICE

- 807 Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study
Huang XY, Li H

RAPID COMMUNICATION

- 813 Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection
Du J, Zheng WP, Feng YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 16 August 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Yan Shen, Associate Professor, Biobank, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, No. 55 Zhenhai Avenue, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 28, 2020

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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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

© 2020 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.

外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许艳, 施宝民

刘南斌, 许艳, 施宝民, 同济大学附属同济医院普通外科 上海市 154000

刘南斌, 硕士在读, 从事肝胆系统肿瘤发生、发展分子机制研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘南斌与许艳完成; 施宝民审校.

通讯作者: 施宝民, 教授, 主任医师, 154000, 上海市普陀区新村路389号, 同济大学附属同济医院普通外科. baominsph@163.com

收稿日期: 2020-05-14

修回日期: 2020-06-25

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-28

Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis

Nan-Bin Liu, Yan Xu, Bao-Min Shi

Nan-Bin Liu, Yan Xu, Bao-Min Shi, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 154000, China

Corresponding author: Bao-Min Shi, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, No. 389 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 154000, China. baominsph@163.com

Received: 2020-05-14

Revised: 2020-06-25

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is often diagnosed at an advanced stage and easy to metastasize, and therefore it has a poor prognosis, greatly threatening the lives of patients. Recurrence and metastasis are the key points and difficulties in PC prevention and treatment. Recent studies have shown that exosomes participate in and regulate the metastasis and invasion of PC cells, which

may become a new target for the prevention and treatment of PC metastasis. Exosomes and their various components may be involved in the following processes: Destroying the tight junctions of tumor cells, enhancing the invasiveness of PC cells, promoting epithelial-mesenchymal transition of PC cells, promoting niche formation before metastasis, affecting energy metabolism of PC cells, and inhibiting host immune response. In this paper, we give a brief overview of the role that exosomes play in PC metastasis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Exosomes; Metastasis

Citation: Liu NB, Xu Y, Shi BM. Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 789-795

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/789.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.789>

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)发现晚、易转移、预后差,是威胁人类健康的重大疾病. 其中复发和转移是防治的重点和难点. 近期的研究表明,外泌体参与和调控了PC细胞的转移和侵袭能力,可能成为防治PC转移的新靶点. 外泌体及其各类成分可能参与了以下过程:破坏肿瘤细胞紧密连接、增强侵袭力、促进上皮-间充质转化、促进转移前生态位形成、影响细胞能量代谢、抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸等. 现将外泌体在PC转移中如何发挥作用的研究进展做一简要概述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 外泌体; 转移

核心提要: 外泌体及其成分参与调控了胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞的转移. 可能机制如下: 破坏PC细胞紧密连接; 增强PC细胞侵袭力; 促进PC细胞上皮-间充质转化; 促进转移前生态位形成; 影响肿瘤细胞能量代谢; 抑制宿主免疫反应等.

文献来源: 刘南斌, 许艳, 施宝民. 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 789-795

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/789.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.789>

0 引言

2018年全球癌症统计显示, 在185个国家中胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是导致死亡的第七大恶性肿瘤^[1]. PC多起源于胰腺导管上皮细胞和腺泡细胞. 患者早期无特异性症状, 就诊时多已发生转移, 手术切除率低, 预后极差. 5年生存率低, 约5%-10%^[2]. 虽然研究众多, 却收效甚微.

近期的许多研究表明^[3], 外泌体参与和调控了PC细胞的转移和侵袭性, 可能成为预防PC转移的新靶点. 本文将对目前的研究进展做一综述.

1 外泌体研究背景

外泌体起源于溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体, 可通过胞吐作用分泌至细胞间隙. 早在1979年, Trams等^[4]就首次使用“exosomes”描述源自正常细胞和肿瘤细胞质膜的微囊泡. 1983年, Johnstone等^[5]在探索网织红细胞向成熟红细胞转变的过程中发现了外泌体, 但没有给予正式命名, 直到1987年, 他们在实验中分离出外泌体并给予了正式命名.

外泌体含有大量的蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质. 外泌体中的蛋白质按照功能可以分为两类: 一类具体参与外泌体的形成, 另一类能表达细胞类型特异. 外泌体中的核酸包括多种类型的RNA, 如微小RNA(microRNA, miRNA)、环状RNA、长链非编码RNA等, 以及少量DNA. 外泌体中的脂质大多集中在膜表面, 其类型丰富包括胆固醇、神经鞘磷脂、神经酰胺、磷脂酰丝氨酸等(图1)

外泌体广泛参与到了各类肿瘤的转移当中, 例如Le等^[6]报道乳腺癌中乳腺癌细胞源性外泌体中miR-200可改变癌细胞的基因表达; Chen等^[7]报道肝细胞癌中MHCC97H细胞分泌的外泌体可介导上皮间质细胞的转化; Umezumi等^[8]报道黑色素瘤细胞系的外泌体miR-135b可促进内皮血管形成等. 不同来源的外泌体在PC转移过程中更是发挥了重要作用.

2 外泌体在PC转移中作用的研究进展

2.1 破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移 紧密连接是相邻细胞的细胞膜共同构成的一种细胞连接复合物, 紧密连接的存在有利于将两个细胞连接在一起防止大分子穿过间隙. Panc02和Panc02-H7是两株等基因但转移潜能不同的胰腺导管细胞腺癌(pancreatic ductal cell adenocarcinoma, PDAC)细胞, 后者的转移潜能明显高于前者. Yu等^[9]将PKH 67标记的Panc02-H7源性外泌体与Panc02细胞共培养. 发现Panc02细胞可吸收该外泌体, 随后他们利用细胞粘附实验证明吸收该外泌体的Panc02细胞系粘附性明显降低, 说明Panc02-H7源性外泌体可破坏细胞之间的紧密连接, 增加迁移. 在胆管癌中也存在相似机制, 郇铮铮等^[10]研究表明, 胆管癌细胞源性外泌体可以通过内质网应激而使得内皮细胞紧密连接蛋白ZO-1及CLDN5明显下调, 导致血管内皮细胞屏障破坏, 促进胆管癌细胞发生转移(表1). 上述研究表明, 外泌体能破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移. 但PC细胞源性外泌体(pancreatic cancer cell-derived exosomes, PC-EXOS)破坏肿瘤细胞间的紧密连接的机制尚不清楚, 深入探索关键分子, 有利于明确其转移机制, 为抑制转移带来可能.

2.2 增强PC细胞的侵袭力 外泌体可以在细胞之间介导信息传递, 细胞间信息传递可以促使受体细胞的侵袭能力增强, 有助于肿瘤的转移.

Wang等^[11]报道低氧条件下, 外泌体miR-301a可以通过PTEN/PI3K通路介导巨噬细胞向M2型极化, 促进PC细胞转移能力的提高. Masamune等^[12]报道PC-EXOS能在胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)中激活PI3K/Akt和MAP信号通路促进肿瘤的发展和侵袭力的增强. Li等^[13]对PC患者血浆中外泌体提取、分离后发现, PC-EXOS分泌的miR-222可直接调节p27, 促进细胞的侵袭和增殖, 还可通过抑制PPP2R2A的表达而激活AKT, 从而诱导p27磷酸化和胞质p27的表达, 促进细胞的生存和转移. Pessolano等^[14]对体外PC模型中外泌体进行研究发现, 外泌体蛋白Annexin A1可以促进PC侵袭、迁移和新生血管形成. Zhang等^[15]通过体外小鼠实验证明, PC-EXOS可分泌蛋白Ling28B, 并将其转移到其他PC细胞, 激活Ling28B/Let-7/HMGA2/PDGFB途径将循环中的PSC聚集, 最终导致远处转移能力的提高(表2).

关于外泌体增强PC细胞侵袭力的研究已有很多, 不同细胞源性外泌体增强肿瘤细胞侵袭力的方式不尽相同, 具有复杂性. 可以肯定外泌体能增强PC细胞的侵袭力, 但外泌体内部不同成分间是否会相互作用, 从而影响外泌体对PC细胞的作用仍不清楚, 需要进一步研究.

表 1 破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移

Ref.	关键机制
Yu等 ^[9] , 2017	胰腺癌细胞Panc02-H7源性外泌体降低受体细胞粘附性
酆铮铮等 ^[10] , 2019	胆管癌细胞源性外泌体下调紧密连接蛋白ZO-1及CLDN5

表 2 增强胰腺癌细胞的侵袭力

Ref.	关键机制
Wang等 ^[11] , 2020	miR-301a介导巨噬细胞向M2型极化
Li等 ^[13] , 2018	miR-222直接或间接调节p27
Masamune等 ^[12] , 2018	PC-EXOS激活PI3K/Akt 和 MAP信号
Pessolano等 ^[14] , 2018	外泌体蛋白 Annexin A1促进侵袭
Zhang等 ^[15] , 2019	PC-EXOS激活Ling28B/Let-7/HMGA2/PDGFB途径

PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体。

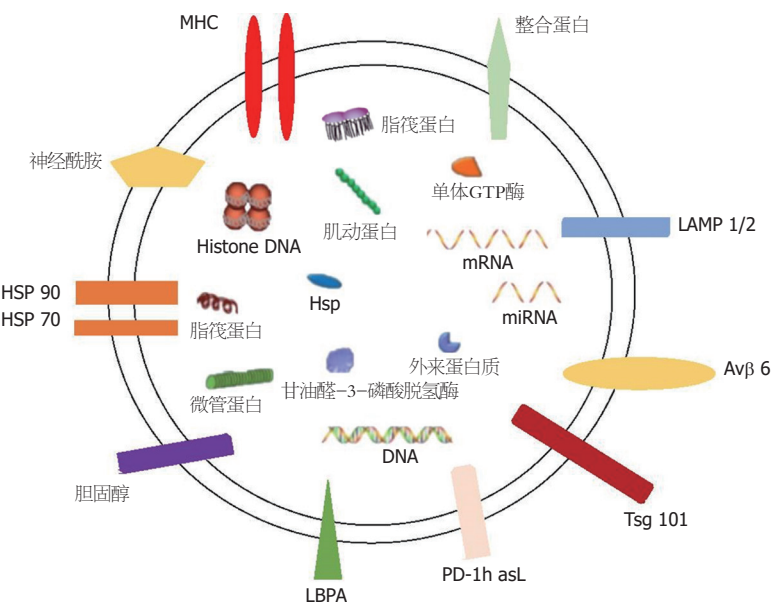


图 1 外泌体的结构与成分。

2.3 促进肿瘤细胞上皮-间充质转化 上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞经历多种生化反应, 转化为具有间充质表型细胞的过程. 与上皮细胞相比, 间充质表型的细胞的运动能力更强, 具有更强的细胞迁移力、侵袭力、对抗凋亡的抵抗力^[16].

Kikuta等^[17]将PC细胞与PC患者的胰腺组织中分离出的PSC在体外共培养后, 发现经过PSC的诱导, PC细胞逐渐具有成纤维细胞样外观和疏松的细胞连接, 说明PSC可促进PC细胞的EMT. Charrier等^[18]利用小鼠模型实验也证实该观点, 他们发现激活后的PSC可释放富含miR-21的外泌体, 作用于PC细胞, 促进EMT. 此外PC-

EXOS中包含了很多参与调控上皮间质转化的调控因子, 如 Annexin A2等. Wu等^[19]研究在PDAC中, 旁分泌IL-6信号的Stat3/Nrf2途径能促进PSC介导EMT相关基因表达, 增强上皮间充质转化(表3). 外泌体促进肿瘤细胞发生上皮间充质转化, 促进其发生转移的机制较为明确. 但是否所有细胞的来源的外泌体均可以促进PC细胞发生上皮间充质转化, 仍然需要进一步研究.

2.4 促进转移前生态位的形成 “转移前生态位”一词是用来描述在肿瘤细胞发生转移前, 在预转移器官形成的有利于肿瘤细胞转移的微环境. PSC、成纤维细胞、肌成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞和细胞外间质都在转移前生态位的构成中发挥作用^[20].

表 3 促进肿瘤细胞上皮-间充质转化

Ref.	关键机制
Kikuta等 ^[17] , 2010	PSC促进胰腺癌细胞上皮间充质转化
Charrier等 ^[18] , 2014	miR-21促进上皮间充质转化
You等 ^[116] , 2014	间充质表型的细胞的运动能力更强
Wu等 ^[19] , 2017	Stat3/Nrf2途径促进上皮间充质转化相关基因表达

PSC: 胰腺星状细胞。

PC-EXOS可对拟转移器官微环境中的间质细胞进行改造并刺激血管再生, 促进适宜肿瘤细胞远处定植的转移前生态位的形成。Nazarenko等^[21]将富含Tspan8蛋白的PC-EXOS注入PC小鼠模型, 分析小鼠PC细胞增殖、转移行为后发现, Tspan8蛋白可通过参与内皮细胞活化通路, 刺激原发部位的血管生成, 进而促进原发部位肿瘤细胞的转移。Costa-Silva等^[22]将PC细胞注射入实验鼠脾内, 通过观察其肝脏的变化, 证明肝库普弗细胞可选择性吸收PC细胞分泌的外泌体, 诱导自身释放转化生长因子 β , 该因子促进肝星状细胞产生纤维连接蛋白, 有助于产生适合PC转移的生态位。Rana等^[23]研究指出, PC-EXOS中miRNA和四天半胱氨酸也对转移前生态位的形成有调节作用。

此外, 其他肿瘤细胞来源的外泌体在转移前生态位的形成中也有类似作用。Chowdhury等^[24]将前列腺癌细胞来源的外泌体与间充质干细胞共培养后发现, 后者可分化为 α -SMA阳性的肌成纤维细胞, 该细胞既可促进血管生成又可增强肿瘤细胞侵袭能力, 有助于转移前生态位的形成(表4)。

上述研究表明, 外泌体可发挥信使作用, 在远隔器官形成适合肿瘤生长的“生态位”, 促进其发生转移。但其机制仍然不是很明确, 不同细胞来源的外泌体是否都促进转移前“生态位”的形成, 仍然需要深度挖掘以明确。

2.5 影响肿瘤细胞的能量代谢 肿瘤细胞在许多方面不同于正常细胞, 细胞代谢改变是肿瘤的特征之一。Zhao等^[25]检测PC组织中癌症相关成纤维细胞源性外泌体(cancer-associated fibroblast-derived exosomes, CAF-EXOS)内容物后发现, 其含有氨基酸、脂类和三羧酸循环中间体在内的完整的代谢物。通过¹³C标记实验证实CAF-EXOS为缺乏营养的PC细胞提供能量的多种机制, 包括破坏正常细胞的线粒体氧化代谢通路, 为PC细胞提供现有代谢物质等。Sousa等^[26]发现, PDAC在缺乏能量物质时, 可刺激肿瘤微环境中PSC发生自噬效应并分泌丙氨酸, 维持肿瘤代谢水平。

此外, 单个肿瘤细胞产生的外泌体可给其他肿瘤细

胞供能。Yan等^[27]利用细胞实验证明乳腺癌细胞胞外囊泡的miR-105, 能在肿瘤微环境中传递至肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, CAF), 诱导CAF根据代谢水平的不同而表现出不同的代谢状态。Fong等^[28]利用乳腺癌小鼠模型研究发现, 乳腺癌细胞所分泌的富含miR-122的外泌体可通过下调丙酮酸激酶活性而抑制非乳腺癌细胞对葡萄糖的摄取(表5)。

外泌体影响肿瘤细胞的能量代谢研究成果较少, 现有的研究对其具体作用途径不甚明了。正常细胞发生癌变以后, 其能量代谢本身也会发生变化, 外泌体及其成分如何参与到这一过程, 发挥了什么样的作用, 仍然需要进一步阐明。

2.6 抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸 Zhou等^[29]研究发现, PC-EXOS可释放miR-203下调树突状细胞中TLR4受体的表达, 并抑制TNF- α 、IL-12等因子的分泌, 从而干扰正常的免疫应答。Javeed等^[30]将PC-EXOS导入CD14单核细胞后发现, PC-EXOS可通过调节STAT3信号通路, 将正常单核细胞转化为具有免疫抑制作用的单核细胞。Whiteside等^[31]研究发现, 包括PC在内的大多数肿瘤源性外泌体都可以通过调控T细胞和NK细胞的活性, 活化TCR信号通路而抑制免疫反应。巨噬细胞有M1和M2两种亚型, M1型促进炎症反应, M2型抑制炎症反应; Hu等^[32]研究发现, 在PC组织侵袭边界巨噬细胞多为M2型, 有利于减弱免疫系统对肿瘤细胞的吞噬作用(表6)。

外泌体对免疫功能的调控具有复杂性。根据外泌体来源、内部成分、靶向细胞的不同, 可发挥完全相反的作用。外泌体内部成分之间、外泌体与PC细胞之间均存在复杂的相互作用, 需要深入研究, 以明确其机制。

外泌体及其某些结构或者成分, 可能通过以下通路对PC的转移和侵袭能力进行调控。据推测, 不同通路之间会有所交叉, 不会孤立性发挥作用, 各种通路之间是不是联合或者序贯发挥作用, 有待于进一步研究证实(图2)。

3 结论

外泌体自发现以来备受关注, 已证实在PC转移等方面

表 4 促进转移前生态位的形成

Ref.	关键机制
Nazarenko等 ^[21] , 2010	Tspan8蛋白参与内皮细胞活化通路
Rana等 ^[23] , 2012	miRNA和四天半胱氨酸调节生态位形成
Chowdhury等 ^[24] , 2015	PSC可分化为 α -SMA阳性的肌成纤维细胞
Costa-silva等 ^[22] , 2015	肝库普弗细胞吸收PC-EXOS
查秀芳等 ^[20] , 2018	多种细胞参与转移前生态位形成

miRNA: 微小RNA; PSC: 胰腺星状细胞; PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

表 5 影响肿瘤细胞的能量代谢

Ref.	关键机制
Fong等 ^[28] , 2015	下调丙酮酸激酶活性
Zhao等 ^[25] , 2016	破坏正常细胞的线粒体氧化代谢通路
Sousa等 ^[26] , 2016	PSC发生自噬
Yan等 ^[27] , 2018	miR-105诱导CAF代谢改变

PSC: 胰腺星状细胞; CAF: 肿瘤相关成纤维细胞.

表 6 抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸

Ref.	关键机制
Whiteside等 ^[31] , 2013	PC-EXOS活化TCR信号通路
Zhou等 ^[29] , 2014	PC-EXOS释放miR-203
Javeed等 ^[30] , 2017	PC-EXOS调节STAT3信号通路
Hu等 ^[32] , 2020	胰腺癌组织侵袭边界巨噬细胞多为M2型

PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

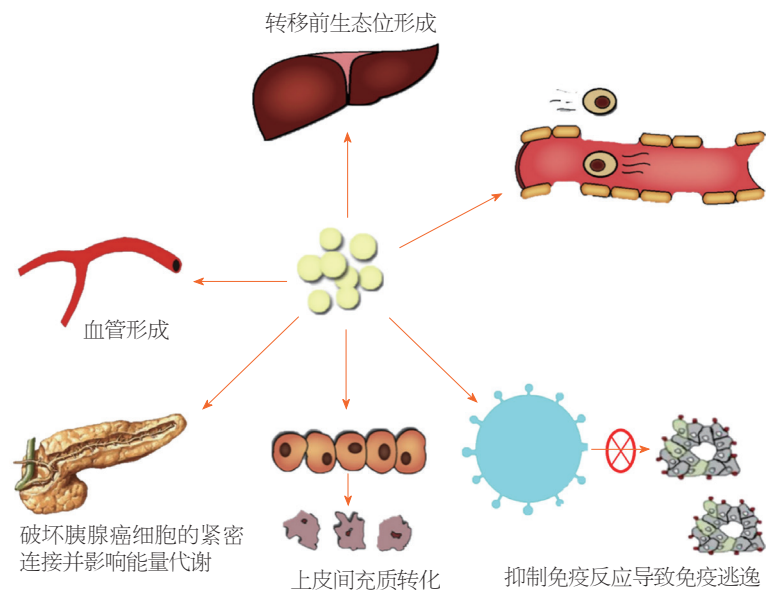


图 2 外泌体在胰腺癌转移中作用途径示意图.

发挥重要作用. 但还有很多问题亟待解决: (1)对不同细胞外泌体分泌机制及其调控因素尚不甚明了; (2)外泌体内部发挥调控作用的具体结构或者成分亦有待于进一步研究; (3)多种机制或者途径中间, 到底是联合、还是序贯发挥作用, 仍需要进一步证实; (4)目前研究仅局限于细胞或动物模型中, 距离临床应用研究还有待时日. 另外, 从技术角度看, 尽管已经趋向成熟, 但外泌体制备和提纯等相关实验技术还不能满足更广泛、更深入的研究. 相信不久的将来, 外泌体及结构成分可能会对PC的治疗研究揭开新的篇章.

4 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- Steinbichler TB, Dudás J, Riechelmann H, Skvortsova II. The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 170-181 [PMID: 28215970 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.006]
- Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476 DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5]
- 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]
- Le MT, Hamar P, Guo C, Basar E, Perdigão-Henriques R, Balaj L, Lieberman J. miR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis. *J Clin Invest* 2014; 124: 5109-5128 [PMID: 25401471 DOI: 10.1172/JCI75695]
- Chen L, Guo P, He Y, Chen Z, Chen L, Luo Y, Qi L, Liu Y, Wu Q, Cui Y, Fang F, Zhang X, Song T, Guo H. HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 513 [PMID: 29725020 DOI: 10.1038/s41419-018-0534-9]
- Umezaki T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1. *Blood* 2014; 124: 3748-3757 [PMID: 25320245 DOI: 10.1182/blood-2014-05-576116]
- Yu Z, Zhao S, Ren L, Wang L, Chen Z, Hoffman RM, Zhou J. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation. *Oncotarget* 2017; 8: 63461-63483 [PMID: 28969005 DOI: 10.18632/oncotarget.18831]
- 郇铮铮, 孙洪伟, 张楠, 苏华芳. 胆管细胞癌来源的外泌体通过内质网应激破坏血管. *温州医科大学学报* 2019; 49: 235-242 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.04.001]
- Wang X, Luo G, Zhang K, Cao J, Huang C, Jiang T, Liu B, Su L, Qiu Z. Correction: Hypoxic Tumor-Derived Exosomal miR-301a Mediates M2 Macrophage Polarization via PTEN/PI3Ky to Promote Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Res* 2020; 80: 922 [PMID: 32060228 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3872]
- Masamune A, Yoshida N, Hamada S, Takikawa T, Nabeshima T, Shimosegawa T. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce activation and profibrogenic activities in pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 71-77 [PMID: 29111329 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.141]
- Li Z, Tao Y, Wang X, Jiang P, Li J, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Zhen P, Zhu J, Liu X, Liu X. Tumor-Secreted Exosomal miR-222 Promotes Tumor Progression via Regulating P27 Expression and Re-Localization in Pancreatic Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 610-629 [PMID: 30458449 DOI: 10.1159/000495281]
- Pessolano E, Belvedere R, Bizzarro V, Franco P, Marco I, Porta A, Tosco A, Parente L, Perretti M, Petrella A. Annexin A1 May Induce Pancreatic Cancer Progression as a Key Player of Extracellular Vesicles Effects as Evidenced in the In Vitro MIA PaCa-2 Model System. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3878 [PMID: 30518142 DOI: 10.3390/ijms19123878]
- Zhang YF, Zhou YZ, Zhang B, Huang SF, Li PP, He XM, Cao GD, Kang MX, Dong X, Wu YL. Pancreatic cancer-derived exosomes promoted pancreatic stellate cells recruitment by pancreatic cancer. *J Cancer* 2019; 10: 4397-4407 [PMID: 31413760 DOI: 10.7150/jca.27590]
- You Y, Shan Y, Chen J, Yue H, You B, Shi S, Li X, Cao X. Matrix metalloproteinase 13-containing exosomes promote nasopharyngeal carcinoma metastasis. *Cancer Sci* 2015; 106: 1669-1677 [PMID: 26362844 DOI: 10.1111/cas.12818]
- 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]
- 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]
- Wu YS, Chung I, Wong WF, Masamune A, Sim MS, Looi CY. Paracrine IL-6 signaling mediates the effects of pancreatic stellate cells on epithelial-mesenchymal transition via Stat3/Nrf2 pathway in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017; 1861: 296-306 [PMID: 27750041 DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.10.006]
- 查秀芳, 朱峰毅, 倪金良. 外泌体对胰腺癌的诊疗价值及应用前景. *国际消化病杂志* 2018; 38: 166-169 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.004]
- Nazarenko I, Rana S, Baumann A, McAlear J, Hellwig A, Trendelenburg M, Lochnit G, Preissner KT, Zöller M. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer Res* 2010; 70: 1668-1678 [PMID: 20124479 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2470]
- 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 TM, 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, Jarnagin 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]
- Rana S, Yue S, Stadel D, Zöller M. Toward tailored exosomes: the exosomal tetraspanin web contributes to target cell selection. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 1574-1584 [PMID: 22518142 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.04.001]

- 22728313 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.06.018]
- 24 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]
- 25 Zhao H, Yang L, Baddour J, Achreja A, Bernard V, Moss T, Marini JC, Tudawe T, Seviour EG, San Lucas FA, Alvarez H, Gupta S, Maiti SN, Cooper L, Peehl D, Ram PT, Maitra A, Nagrath D. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. *Elife* 2016; 5: e10250 [PMID: 26920219 DOI: 10.7554/eLife.10250]
- 26 Sousa CM, Biancur DE, Wang X, Halbrook CJ, Sherman MH, Zhang L, Kremer D, Hwang RF, Witkiewicz AK, Ying H, Asara JM, Evans RM, Cantley LC, Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature* 2016; 536: 479-483 [PMID: 27509858 DOI: 10.1038/nature19084]
- 27 Yan W, Wu X, Zhou W, Fong MY, Cao M, Liu J, Liu X, Chen CH, Fadare O, Pizzo DP, Wu J, Liu L, Liu X, Chin AR, Ren X, Chen Y, Locasale JW, Wang SE. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 597-609 [PMID: 29662176 DOI: 10.1038/s41556-018-0083-6]
- 28 Fong MY, Zhou W, Liu L, Alontaga AY, Chandra M, Ashby J, Chow A, O'Connor ST, Li S, Chin AR, Somlo G, Palomares M, Li Z, Tremblay JR, Tsuyada A, Sun G, Reid MA, Wu X, Swiderski P, Ren X, Shi Y, Kong M, Zhong W, Chen Y, Wang SE. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183-194 [PMID: 25621950 DOI: 10.1038/ncb3094]
- 29 Zhou M, Chen J, Zhou L, Chen W, Ding G, Cao L. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203. *Cell Immunol* 2014; 292: 65-69 [PMID: 25290620 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.09.004]
- 30 Javed N, Gustafson MP, Dutta SK, Lin Y, Bamlet WR, Oberg AL, Petersen GM, Chari ST, Dietz AB, Mukhopadhyay D. Immunosuppressive CD14⁺HLA-DR^{lo/neg} monocytes are elevated in pancreatic cancer and "primed" by tumor-derived exosomes. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1252013 [PMID: 28197368 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1252013]
- 31 Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 245-251 [PMID: 23356291 DOI: 10.1042/BST20120265]
- 32 Hu H, Tu W, Chen Y, Zhu M, Jin H, Huang T, Zou Z, Xia Q. The combination of PKM2 overexpression and M2 macrophages infiltration confers a poor prognosis for PDAC patients. *J Cancer* 2020; 11: 2022-2031 [PMID: 32127930 DOI: 10.7150/jca.38981]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



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

