

## 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展

顾俊菁, 胡林, 李红浪

### 背景资料

外泌体是由细胞膜内吞作用形成的晚期核内体摄入了细胞质内的核酸、蛋白质等物质后演变成的多泡体释放到细胞外形成的。最初被人们认为是细胞排出废物的方式,但是近几年的研究结果显示外泌体内含有多种核酸和蛋白质,可以与多种细胞膜表面的受体结合并进入到这些细胞质内,并影响胞内信号转导,从而参与肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递。

顾俊菁, 胡林, 李红浪, 南昌大学第二附属医院胃肠外科江西省南昌市 330006

顾俊菁, 在读硕士, 主要从事胃癌的标准化治疗和靶向治疗方向的研究。

作者贡献分布: 本文由顾俊菁与胡林共同完成; 李红浪审校。

通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。lihonglang6802@163.com

收稿日期: 2017-05-25

修回日期: 2017-08-08

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

### Tumor-derived exosomes in gastric cancer

Jun-Jing Gu, Lin Hu, Hong-Lang Li

Jun-Jing Gu, Lin Hu, Hong-Lang Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Hong-Lang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lihonglang6802@163.com

Received: 2017-05-25

Revised: 2017-08-08

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30-100 nm secreted by various cells, which can exert diverse effects by transferring their contents to the recipient cells. Gastric cancer is one of the common malignant

tumors of the digestive system, with high morbidity and mortality. There is growing evidence that exosomes play a key role in the biological behavior of gastric cancer. This review describes the role of tumor-derived exosomes in the tumorigenesis, proliferation, recurrence, metastasis, immune escape, drug resistance, early diagnosis, and biotherapy in gastric cancer, and discusses their potential use in marker detection and treatment in this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exosomes; Gastric cancer; Early diagnosis; Biological therapy

Gu JJ, Hu L, Li HL. Tumor-derived exosomes in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2366-2371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2366.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2366>

### 摘要

外泌体是一种由各种细胞分泌的直径在30-100 nm的胞外囊泡,这些囊泡能通过传递其内容物给受体细胞,从而产生相应的作用。胃癌是消化系常见恶性肿瘤之一,发病率和死亡率都很高。越来越多的证据表明外泌体在胃癌的生物学行为中起着关键作用,该综述就胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾,探讨了其用于胃癌治疗、标志物检测等方面的潜能。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 同行评议者

丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 李玉民, 主任医师, 兰州医学院第一附属医院

关键词: 外泌体; 胃癌; 早期诊断; 生物治疗

**核心提要:** 肿瘤的免疫逃逸还可能通过削弱抗原呈递或分泌免疫抑制因子等方式. 肿瘤内的不同细胞可以使用不同的免疫逃逸方式, 在单个肿瘤细胞中也可能发生多种机制.

顾俊菁, 胡林, 李红浪. 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2366-2371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2366.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2366>

## 0 引言

胃癌是消化系常见恶性肿瘤, 其发病率和病死率均排在世界癌症中的前列, 严重威胁着人类的健康. 新近流行病学研究<sup>[1]</sup>结果显示, 尽管胃癌5年生存率有所提高, 但仍不足30%, 尤其是对于晚期胃癌患者, 手术切除病灶已不再适用, 化疗是其主要的治疗手段, 但由于其不良反应大和肿瘤细胞耐药等因素, 所取得的临床疗效仍然有限, 其原因可能是缺乏对肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递过程的了解. 近几年来, 一类被学者称为外泌体的胞外囊泡<sup>[2]</sup>逐渐进入人们的视野, 他是由细胞膜内吞作用形成的晚期核内体摄入了细胞质内的核酸、蛋白质等物质后演变成的多泡体释放到细胞外形成的. 最初被人们认为是细胞排出废物的方式<sup>[3]</sup>, 但是近几年的研究结果显示外泌体内含有多种核酸和蛋白质, 可以与多种细胞膜表面的受体结合并进入到这些细胞质内, 并影响胞内信号传导, 从而参与肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递. 该综述就胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾, 探讨了其用于胃癌治疗、标志物检测等方面的潜能.

## 1 外泌体的生物学特性

生物学上, 把所有由细胞内分泌到细胞外的异质性的囊泡统称为胞外囊泡. 根据大小, 又可以分为外泌体、微粒及凋亡小体, 而其中外泌体是一种直径为30-100 nm的膜性小泡, 由浆膜向外出芽生殖形成, 并广泛分布于唾液、血浆和乳汁等体液中<sup>[4]</sup>. 外泌体内容物种类繁多, 已经确定有4563种蛋白质、194种脂质、1639种mRNA和764种微小RNA(microRNA, miRNA)<sup>[5-8]</sup>. 外泌体发挥作用的一个至关重要

的途径, 就是把其内容物由供体转运并释放到靶细胞或组织中, 从而因内容物的不同而产生相应的作用<sup>[9]</sup>.

## 2 外泌体在胃癌生物学行为中的影响

**2.1 外泌体在胃癌发生、发展、转移过程中的作用** 外泌体首次是在网织红细胞中被发现的, 当时只是简单地被认为是细胞碎片<sup>[10]</sup>. 随着研究不断的深入, 人们逐步认识到外泌体在不同生理活动中具有重要作用, 在疾病诊断、药物释放等方面具有潜在的重大价值. 与正常组织比较, 肿瘤组织中外泌体分泌的量至少高出正常组织10倍<sup>[11]</sup>, 其通过转运一些生长因子、趋化因子、miRNA及其他分子的方式实现细胞间的信息交流; 另外, 外泌体还可通过促进转移性囊结构的形成, 进一步促进肿瘤的定居<sup>[12]</sup>. 正因为外泌体的上述特点, 使其引起了肿瘤医师的格外注意, 并进行了一系列深入的研究, 继而发现外泌体在肿瘤的发生、发展、转移及免疫逃逸等过程中产生影响.

肿瘤微环境的形成是肿瘤发生过程中的重要条件, 有研究<sup>[13-15]</sup>表明, 胃癌细胞来源的外泌体与肿瘤微环境的生成有关. Gu等<sup>[16]</sup>研究发现, 胃癌细胞来源的外泌体具有诱导分化的能力, 他能够通过转运转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 之后与间充质干细胞表面的受体相互作用, 进一步激活TGF- $\beta$ /Smad蛋白通路, 使脐带来源的间充质干细胞向肿瘤细胞相关成纤维细胞分化, 参与了肿瘤微环境的形成, 从而有利于肿瘤的发生、生长、浸润与转移.

肿瘤的发展依赖于肿瘤细胞的不断增殖, 这正是肿瘤的主要特征之一, 而外泌体可能参与了这一过程. Qu等<sup>[17]</sup>研究表明胃癌细胞的外泌体可以通过自分泌机制负性调控小B淋巴细胞淋巴瘤, 减少了磷酸酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3'kinase, PI3K)的泛素化<sup>[18]</sup>和丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化<sup>[19]</sup>, 从而持续激活PI3K/蛋白激酶B(又称Akt)和丝裂素活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖. 另一方面, 在曲晶磊等<sup>[20]</sup>的研究中显示: 肿瘤来源的外泌体在体外促进肿瘤细胞增殖过程中, 以时间和剂量依赖性持续激活了Src蛋白激酶, 而Src激酶可能在胃癌细胞的恶性增殖和转移过程中起到促进作用<sup>[21]</sup>.

**■研究前沿** 此领域研究热点是外泌体作为各种炎症性疾病、恶性肿瘤细胞间通讯的重要介质, 参与原核生物和高等真核细胞之间的生物信号传递, 以调节不同范围的生物过程, 重点是外泌体与肿瘤的关系; 亟需研究的问题是: (1)将外泌体与其他类型的细胞外囊泡分开难题; (2)缺乏干扰外泌体内容物包装或囊泡释放的具体方法, 从而妨碍了对其体内生理相关性的探索; (3)通过对肿瘤来源外泌体的鉴定来确定对肿瘤来源、肿瘤类型确定诊断.

**■相关报道** 目前大部分关于外泌体的文章包括本文都是集中在理解外泌体生物学和在疾病中的作用方面的进展, 讨论新出现的治疗靶点, 而有些研究直接集中在外泌体的应用上, 如干细胞治疗载体、生物标志物等.

### 创新盘点

本文的创新之处在于能总结肿瘤来源的外泌体在胃癌各个生物学行为中的角色及其作用, 从而利用这些作为治疗胃癌的切入点, 即转化为肿瘤免疫疫苗的发现。

在胃癌的转移过程中, 除了通过激活Src蛋白激酶可能对肿瘤转移起到促进作用以外, 外泌体还存在其他途径对这一过程产生作用。周燕虹等<sup>[22]</sup>的研究表明: 相对于正常人血清中的外泌体, 胃癌腹水中的外泌体能显著抑制外周血来源的巨噬细胞活性, 由于巨噬细胞的非特异性免疫和提呈作用被抑制, 导致胃癌患者腹腔免疫力下降, 从而促进了胃癌腹腔种植转移的发展。另一方面, Arita等<sup>[23]</sup>的研究则显示: 肿瘤来源的外泌体在胃癌腹腔种植中的作用, 可能部分是通过诱导增加间皮细胞黏附分子的表达, 更有利于肿瘤细胞的吸附定植有关。更有研究<sup>[24]</sup>证实, 胃癌细胞能将Let-7装载到外泌体中, 并选择性地释放进入细胞外环境中, 导致细胞内抗肿瘤的效应下降, 从而维持了肿瘤的发生和侵袭力, 促进了胃癌的恶性进展。

**2.2 肿瘤来源的外泌体在胃癌免疫逃逸过程中的影响** 除了上述的外泌体能显著抑制外周血来源的巨噬细胞活性以外, 肿瘤来源的外泌体还通过其他的方式在肿瘤的免疫逃逸中起重要作用, 其主要是通过外泌体与免疫细胞之间存在相互作用来实现<sup>[25-27]</sup>, 这也揭示了肿瘤抑制免疫功能的潜在机制。首先, 肿瘤来源的外泌体可能对天然免疫细胞的免疫活性具有抑制作用; Valenti等<sup>[28]</sup>发现肿瘤来源的外泌体能够减少单核细胞向树突状细胞分化及促进向骨髓来源的抑制性免疫细胞群分化, Liu等<sup>[29]</sup>研究也发现肿瘤来源外泌体能够通过抑制Jak3-依赖的信号通路以减少穿孔素的表达, 而细胞因子激活自然杀伤细胞杀伤肿瘤恰恰是以一种穿孔素依赖的方式进行的; 其次, 外泌体还能诱导T细胞的凋亡; Qu等<sup>[30]</sup>研究发现胃癌细胞释放的外泌体不需要直接的细胞-细胞接触, 可直接向抗肿瘤的T细胞传递凋亡信号, 同时激活可能在调节外泌体诱导T细胞凋亡机制中起重要作用的caspase-3、-8和-9。

事实上, 除上述机制外, 肿瘤的免疫逃逸还可能通过削弱抗原呈递或分泌免疫抑制因子等方式<sup>[31,32]</sup>。肿瘤内的不同细胞可以使用不同的免疫逃逸方式<sup>[33]</sup>, 在单个肿瘤细胞中也可能发生多种机制。尽管外泌体在体内从分泌位点扩散多远以及亲代细胞分泌的量和被靶细胞摄取的量尚不清楚。但是可以确定的是, 肿瘤来源的外泌体能够诱导免疫细胞功能的改变, 并且更深入地了解通过外泌体的肿瘤免疫逃

逸所暗含的细胞和分子机制最终将引导出一种对癌症患者有益的新的治疗方法。

**2.3 外泌体作为中介在肿瘤耐药性中的作用** 耐药性的产生是当前恶性肿瘤治疗过程中的主要障碍之一, 研究耐药性产生的相关机制将有助于我们去逆转耐药的发生。随着对外泌体研究的不断深入, 发现外泌体在肿瘤耐药性的形成中有重要作用<sup>[34]</sup>。一些研究已经进一步表明外泌体内的miRs和蛋白质与耐药性有很大的关联。在针对乳腺癌治疗的相关研究<sup>[35]</sup>中显示: 乳腺癌来源的外泌体能高效地传递miR222给受体细胞, 然后把耐药性延伸给他们, 他们也指出这个过程或许就是耐药性延伸的机制。另外Lv等<sup>[36]</sup>研究也表明了以外泌体为中介的耐药性的传递是由于传递了P-糖蛋白给受体, 这些也相应在胶质瘤母细胞瘤、卵巢癌、肺癌中被证实了<sup>[37-40]</sup>。另外, 目前已知慢性炎症在诱导化疗耐药过程中同样发挥关键作用, 其中一部分原因来自于骨髓衍生的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC), Deng等<sup>[41]</sup>通过多柔比星处理后的4T1乳腺肿瘤荷瘤小鼠的实验, 揭示出MDSC外泌体介导的正反馈的化疗耐药机制, 进一步证实了外泌体在肿瘤耐药性的形成中的作用。尽管这些研究的对象并非胃癌来源的外泌体, 但这已给了我们启示: 胃癌会不会也是通过外泌体传递编码耐药性的分子或者基因来实现的呢? 这有待我们进一步朝着这些方向不断探索和验证。

### 3 肿瘤来源的外泌体在胃癌早期诊断中的价值

大多数类型的肿瘤(包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌等)都可以分泌外泌体<sup>[42]</sup>。与正常细胞比较, 癌细胞分泌的外泌体量更大<sup>[16,43]</sup>, 因此这可以作为有效的诊断标志物。Loei等<sup>[44]</sup>通过定量比较AGS和MKN7分泌组学, 进一步采用Sandwich ELISA和免疫组织化学方法确认了血清GRN在胃癌组织中频繁高表达, 而在正常组织中不表达, 最后通过受试者工作特征曲线分析证实了GRN作为胃癌诊断辨别的标志物的合理性。更有学者<sup>[45]</sup>针对外泌体中携带的核酸成分-LncRNA作为早期胃癌诊断标志物的可行性进行了探索, 结果表明具有相比传统的癌胚抗原和CA-199有更高的灵敏度。这预示着在胃癌早期筛查和诊断中, 外泌体及其所含的内容物具有良好的挖掘前景, 但



目前为止, 在早期诊断方面, 还存在诸多的难题, 例如: 具体哪一类肿瘤细胞具有哪些独特的外泌体生物学特性, 尚在于研究当中。

#### 4 外泌体在胃癌生物免疫治疗中的应用价值

外泌体对肿瘤的发生、发展及转移的过程产生了影响, 反之, 外泌体也可作为对肿瘤的发生、发展及转移过程进行干预的途径, 成为肿瘤治疗的手段。

改变细胞的新陈代谢是肿瘤的一个标志, 许多不同种类型的肿瘤依赖线粒体代谢, 通过触发适应机制, 来改变微环境中肿瘤细胞和基质细胞的代谢方式, 使其向着有利于肿瘤细胞的方向发展; 而外泌体可以通过其内容物 miRNAs 干预肿瘤细胞这一代谢过程的调节。Tomasetti 等<sup>[46]</sup>的研究发现, 外源性的外泌体可以通过诱导代谢的重编程恢复肿瘤细胞的呼吸作用, 进而抑制肿瘤的增长; Wang 等<sup>[47]</sup>也在研究中发现: 通过巨噬细胞来源的外泌体转染了 miR-21 抑制剂进入 BGC-823 后明显抑制了胃癌细胞迁移能力和增加了细胞凋亡, 同时最小化了抑制剂的细胞毒性。这就说明了外泌体不仅可以作为药物治疗载体, 还具有其独特的优势之处, 我们可以利用这一点更好地为肿瘤治疗服务。

另一方面, 也有些学者已经进行了胃癌来源的外泌体作为一种新型肿瘤疫苗可行性相关方面的研究<sup>[26,48-50]</sup>。Zhong 等<sup>[51]</sup>研究发现胃癌恶性腹水热处理后来源的外泌体相比未经过热处理来源的外泌体中含有更高浓度的热休克蛋白 Hsp70 和 Hsp60, 另外他们的研究也表示来源于热处理后的外泌体能够促进树突状细胞成熟, 进一步诱导肿瘤相关的细胞毒性 T 淋巴细胞反应。

#### 5 结论

从上面我们已经看到外泌体以他们独特的方式活跃在组织中, 通过一系列的机制调节着靶细胞的活动。在胃癌的发生、生长及转移过程中起到了重要作用, 并参与了胃癌药物治疗过程中耐药性的产生过程。另一方面, 已有众多研究表明, 外泌体在胃癌的早期诊断、作为药物靶向治疗载体等方面均有很好的挖掘前景。目前, 关于外泌体的研究主要集中在在外泌体抗癌药物(疏水性、抗药性等)的组装、定向释

放、靶向给药的方式; 通过外泌体作用于免疫细胞的免疫治疗; 通过基因改造外泌体作用于肿瘤细胞, 从而促进肿瘤的化疗敏感性来杀灭肿瘤细胞方面展开。此外, 除了研究较多的外泌体对受体细胞起作用以外, 针对外泌体对其分泌的来源细胞的影响同样具有重要价值<sup>[52]</sup>。总之, 明确外泌体在肿瘤活动中产生的作用及机制, 能为胃癌的早期诊断及精准有效的治疗提供一个新思路, 也必将胃癌治疗推向一个新的高度。

#### 6 参考文献

- 1 Venerito M, Link A, Rokkas T, Malfetheriner P. Gastric cancer - clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1: 39-44 [PMID: 27531538 DOI: 10.1111/hel.12339]
- 2 Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell* 2016; 164: 1226-1232 [PMID: 26967288 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043]
- 3 Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol* 2013; 200: 367-371 [PMID: 23420870 DOI: 10.1083/jcb.201212113]
- 4 Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, Zhou H, Star RA, Illei GG, Alevizos I. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis* 2010; 16: 34-38 [PMID: 19627513 DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x]
- 5 Chevillet JR, Kang Q, Ruf IK, Briggs HA, Vojtech LN, Hughes SM, Cheng HH, Arroyo JD, Meredith EK, Gallichotte EN, Pogossova-Agadjanyan EL, Morrissey C, Stirewalt DL, Hladik F, Yu EY, Higano CS, Tewari M. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14888-14893 [PMID: 25267620 DOI: 10.1073/pnas.1408301111]
- 6 Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: D1241-D1244 [PMID: 21989406 DOI: 10.1093/nar/gkr828]
- 7 Zhao L, Liu W, Xiao J, Cao B. The role of exosomes and "exosomal shuttle microRNA" in tumorigenesis and drug resistance. *Cancer Lett* 2015; 356: 339-346 [PMID: 25449429 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.027]
- 8 Lässer C, Eldh M, Lötvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes. *J Vis Exp* 2012; (59): e3037 [PMID: 22257828 DOI: 10.3791/3037]
- 9 Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30: 255-289 [PMID: 25288114 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326]
- 10 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte

#### 应用要点

本文总结了肿瘤来源的外泌体在胃癌各个生物学行为中的角色及其作用, 从而利用这些作为治疗胃癌的切入点, 即转化为肿瘤免疫疫苗的发现, 也暗示了此领域将来的应用前景广阔。

# ■名词解释

促转移“龛”结构: 原发肿瘤可以促进新位置的肿瘤微环境的形成, 而由基质细胞组成的特定结构即为促转移“龛”结构。

- maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]
- 11 Hannafon BN, Ding WQ. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 14240-14269 [PMID: 23839094 DOI: 10.3390/ijms140714240]
- 12 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]
- 13 Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, Qiu L, Vitkin E, Perelman LT, Melo CA, Lucci A, Ivan C, Calin GA, Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26: 707-721 [PMID: 25446899 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.005]
- 14 Ridder K, Sevkoe A, Heide J, Dams M, Rupp AK, Macas J, Starmann J, Tjwa M, Plate KH, Sultmann H, Altevogt P, Umansky V, Momma S. Extracellular vesicle-mediated transfer of functional RNA in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1008371 [PMID: 26155418 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008371]
- 15 Clayton A. Cancer cells use exosomes as tools to manipulate immunity and the microenvironment. *Oncoimmunology* 2012; 1: 78-80 [PMID: 22720217 DOI: 10.4161/onci.1.1.17826]
- 16 Gu J, Qian H, Shen L, Zhang X, Zhu W, Huang L, Yan Y, Mao F, Zhao C, Shi Y, Xu W. Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF- $\beta$ /Smad pathway. *PLoS One* 2012; 7: e52465 [PMID: 23285052 DOI: 10.1371/journal.pone.0052465]
- 17 Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. Gastric cancer exosomes promote tumour cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 875-880 [PMID: 19473897 DOI: 10.1016/j.dld.2009.04.006]
- 18 Rangachari M, Penninger JM. Negative regulation of T cell receptor signals. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 415-422 [PMID: 15251138 DOI: 10.1016/j.coph.2004.03.007]
- 19 Qu X, Sada K, Kyo S, Maeno K, Miah SM, Yamamura H. Negative regulation of FcepsilonRI-mediated mast cell activation by a ubiquitin-protein ligase Cbl-b. *Blood* 2004; 103: 1779-1786 [PMID: 14604964 DOI: 10.1182/blood-2003-07-2260]
- 20 曲磊磊, 曲秀娟, 刘云鹏, 赵明芳, 侯科佐, 姜又红, 杨向红. Src激酶在胃癌细胞来源的exosome促进肿瘤细胞增殖中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 557-561
- 21 于虹, 怀娜, 马秀梅. Src激酶抑制剂PP2对人胃癌细胞生物学行为的影响. *肿瘤* 2010; 30: 822-826
- 22 周燕虹, 陈军, 蔡志民, 王自强. 胃癌腹水中的外泌体对外周血来源巨噬细胞功能的影响. *华西医学* 2008; 23: 1367-1368
- 23 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Ogino S, Fujita Y, Hiramoto H, Hamada J, Shoda K, Kosuga T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Tumor exosome-mediated promotion of adhesion to mesothelial cells in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 56855-56863 [PMID: 27487135 DOI: 10.18632/oncotarget.10869]
- 24 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]
- 25 Bobrie A, Théry C. Exosomes and communication between tumours and the immune system: are all exosomes equal? *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 263-267 [PMID: 23356294 DOI: 10.1042/BST20120245]
- 26 Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 2011; 12: 1659-1668 [PMID: 21645191 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x]
- 27 Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 959-964 [PMID: 21224375 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1489]
- 28 Valenti R, Huber V, Filipazzi P, Pilla L, Sovena G, Villa A, Corbelli A, Fais S, Parmiani G, Rivoltini L. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res* 2006; 66: 9290-9298 [PMID: 16982774 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1819]
- 29 Liu C, Yu S, Zinn K, Wang J, Zhang L, Jia Y, Kappes JC, Barnes S, Kimberly RP, Grizzle WE, Zhang HG. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176: 1375-1385 [PMID: 16424164 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1375]
- 30 Qu JL, Qu XJ, Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells. *Acta Oncol* 2009; 48: 1173-1180 [PMID: 19863226 DOI: 10.3109/02841860903032817]
- 31 Clayton A, Mitchell JP, Court J, Mason MD, Tabi Z. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res* 2007; 67: 7458-7466 [PMID: 17671216 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3456]
- 32 Clayton A, Al-Taei S, Webber J, Mason MD, Tabi Z. Cancer exosomes express CD39 and CD73, which suppress T cells through adenosine production. *J Immunol* 2011; 187: 676-683 [PMID: 21677139 DOI: 10.4049/jimmunol.1003884]

- 33 Czernek L, D chler M. Functions of Cancer-Derived Extracellular Vesicles in Immunosuppression. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65: 311-323 [PMID: 28101591 DOI: 10.1007/s00005-016-0453-3]
- 34 Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, Xu B, Qiu Y, Yoon T, Azzam DJ, Twyman-Saint Victor C, Wiemann BZ, Ishwaran H, Ter Brugge PJ, Jonkers J, Slingerland J, Minn AJ. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways. *Cell* 2014; 159: 499-513 [PMID: 25417103 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.051]
- 35 Yu DD, Wu Y, Zhang XH, Lv MM, Chen WX, Chen X, Yang SJ, Shen H, Zhong SL, Tang JH, Zhao JH. Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222. *Tumour Biol* 2016; 37: 3227-3235 [PMID: 26432333 DOI: 10.1007/s13277-015-4161-0]
- 36 Lv MM, Zhu XY, Chen WX, Zhong SL, Hu Q, Ma TF, Zhang J, Chen L, Tang JH, Zhao JH. Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF-7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein. *Tumour Biol* 2014; 35: 10773-10779 [PMID: 25077924 DOI: 10.1007/s13277-014-2377-z]
- 37 Li X, Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 92 [PMID: 28506269 DOI: 10.1186/s12943-017-0659-y]
- 38 Zeng AL, Yan W, Liu YW, Wang Z, Hu Q, Nie E, Zhou X, Li R, Wang XF, Jiang T, You YP. Tumour exosomes from cells harbouring PTPRZ1-MET fusion contribute to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastoma. *Oncogene* 2017 May 15. [Epub ahead of print] [PMID: 28504721 DOI: 10.1038/onc.2017.134]
- 39 Qin X, Yu S, Zhou L, Shi M, Hu Y, Xu X, Shen B, Liu S, Yan D, Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 3721-3733 [PMID: 28553110 DOI: 10.2147/IJN.S131516]
- 40 Qin X, Yu S, Xu X, Shen B, Feng J. Comparative analysis of microRNA expression profiles between A549, A549/DDP and their respective exosomes. *Oncotarget* 2017; 8: 42125-42135 [PMID: 28178672 DOI: 10.18632/oncotarget.15009]
- 41 Deng Z, Rong Y, Teng Y, Zhuang X, Samykutty A, Mu J, Zhang L, Cao P, Yan J, Miller D, Zhang HG. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis. *Oncogene* 2017; 36: 639-651 [PMID: 27345402 DOI: 10.1038/onc.2016.229]
- 42 Frydrychowicz M, Kolecka-Bednarczyk A, Madejczyk M, Yasar S, Dworacki G. Exosomes - structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2-10 [PMID: 25359529 DOI: 10.1111/sji.12247]
- 43 Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 13-21 [PMID: 18589210 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033]
- 44 Loei H, Tan HT, Lim TK, Lim KH, So JB, Yeoh KG, Chung MC. Mining the gastric cancer secretome: identification of GRN as a potential diagnostic marker for early gastric cancer. *J Proteome Res* 2012; 11: 1759-1772 [PMID: 22204653 DOI: 10.1021/pr201014h]
- 45 李琪儿. 长链非编码RNA作为胃癌早期诊断标志物的可行性研究. 宁波市: 宁波大学, 2015
- 46 Tomasetti M, Lee W, Santarelli L, Neuzil J. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy. *Exp Mol Med* 2017; 49: e285 [PMID: 28104913 DOI: 10.1038/emmm.2016.153]
- 47 Wang JJ, Wang ZY, Chen R, Xiong J, Yao YL, Wu JH, Li GX. Macrophage-secreted Exosomes Delivering miRNA-21 Inhibitor can Regulate BGC-823 Cell Proliferation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4203-4209 [PMID: 26028073 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.10.4203]
- 48 Chaput N, Th ry C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 419-440 [PMID: 21174094 DOI: 10.1007/s00281-010-0233-9]
- 49 Hartman ZC, Wei J, Glass OK, Guo H, Lei G, Yang XY, Osada T, Hobeika A, Delcayre A, Le Pecq JB, Morse MA, Clay TM, Lysterly HK. Increasing vaccine potency through exosome antigen targeting. *Vaccine* 2011; 29: 9361-9367 [PMID: 22001882 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.133]
- 50 Rountree RB, Mandl SJ, Nachtwey JM, Dalpozzo K, Do L, Lombardo JR, Schoonmaker PL, Brinkmann K, Dirmeier U, Laus R, Delcayre A. Exosome targeting of tumor antigens expressed by cancer vaccines can improve antigen immunogenicity and therapeutic efficacy. *Cancer Res* 2011; 71: 5235-5244 [PMID: 21670078 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4076]
- 51 Zhong H, Yang Y, Ma S, Xiu F, Cai Z, Zhao H, Du L. Induction of a tumour-specific CTL response by exosomes isolated from heat-treated malignant ascites of gastric cancer patients. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 604-611 [PMID: 21846196 DOI: 10.3109/02656736.2011.564598]
- 52 Teng Y, Ren Y, Hu X, Mu J, Samykutty A, Zhuang X, Deng Z, Kumar A, Zhang L, Merchant ML, Yan J, Miller DM, Zhang HG. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression. *Nat Commun* 2017; 8: 14448 [PMID: 28211508 DOI: 10.1038/ncomms14448]

□ 同行评价  
本文就外泌体在胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾,探讨了其用于胃癌预后预测、治疗、标志物检测等方面的潜能。

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

