

外泌体在消化系统恶性肿瘤检测中的应用进展

武文璇¹, 王 坤¹, 张贺秋^{1*}, 付 强^{1,2,3*}

¹滨州医学院, 山东 烟台

²山东思乐基医药科技有限公司, 山东 烟台

³北卡罗莱纳大学Lineberger肿瘤中心, 美国 教堂山

收稿日期: 2022年10月11日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月15日

摘 要

外泌体是由哺乳动物细胞释放的纳米级双层囊泡小体, 曾经一度被认为是身体中的垃圾箱, 然而随着对其研究的不断深入, 现在被认为是细胞间的通讯介质, 能参与机体多种生理和病理过程。最近几年从肿瘤外泌体中寻找特异性的标志物成为了肿瘤研究者重点关注的方向, 对肿瘤早期的诊断、疗效的评价和预后的分析具有重要意义。消化系统肿瘤一直是大家比较关注的疾病, 常见的恶性肿瘤有: 食管癌、胃癌、胰腺癌、肝细胞癌、结直肠癌等, 文章主要综述了外泌体及外泌体内含蛋白质和miRNA的功能在这几种常见的消化系统恶性肿瘤检测中的应用进展。

关键词

外泌体, 应用, 检测, 肿瘤, miRNA

Advances in Exosomes in the Detection of Malignant Tumors of the Digestive System

Wenxuan Wu¹, Kun Wang¹, Heqiu Zhang^{1*}, Qiang Fu^{1,2,3*}

¹School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai Shandong

²Shandong Cellogene Pharmaceuticals Co. LTD, Yantai Shandong

³University of North Carolina Lineberger Cancer Center, Chapel Hill USA

Received: Oct. 11th, 2022; accepted: Nov. 8th, 2022; published: Nov. 15th, 2022

Abstract

Exosomes are nanoscale bilayer vesicle bodies released by mammalian cells once thought to be

*通讯作者 Email: qiangfu11@fudan.edu.cn

文章引用: 武文璇, 王坤, 张贺秋, 付强. 外泌体在消化系统恶性肿瘤检测中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10161-10167. DOI: [10.12677/acm.2022.12111465](https://doi.org/10.12677/acm.2022.12111465)

dustbins, are now thought to be communication mediators between cells which can participate in a variety of physiological and pathological processes. In recent years, the search for specific markers from tumor exosomes has become the focus of tumor researchers, which is of great significance for the early diagnosis, efficacy evaluation and prognosis analysis of tumors. Tumor of digestive system has always been a disease of great concern. Common malignant tumors include esophagus cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, etc. This paper mainly reviewed the application progress of exosomes and functions of exosomes containing proteins and miRNAs in the diagnosis of these three common malignant tumors of digestive system.

Keywords

Exosome, Application, Detection, Tumors, miRNA

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

近年来,我国消化系统肿瘤的发病率呈现上升趋势。至今,我国主要的消化系统恶性肿瘤新发病例数位居全球首位,其中包括食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌等。消化系统肿瘤早期缺乏典型的临床症状,大多数患者就诊时肿瘤往往已达中晚期,所以实现对消化系统肿瘤的早期检测显得尤为重要。

外泌体在一开始被发现的时候被人们认为是细胞的废物处理器,其作用就是排泄细胞不需要的产物,而现在被认为是细胞间通信的重要途径,通过向受体细胞传递生物活性分子,包括蛋白质、DNA、miRNA 和非编码 RNA [1] [2],来进行细胞间的交流。其中,富含 RNA 和蛋白质的外泌体被认为是细胞间通讯的重要媒介[3]。外泌体是大量分泌的细胞外囊泡,在循环中积累,其内容反映了来源细胞的表型,对疾病的诊断和评价具有重要意义[4]。就肿瘤方面,外泌体可以促进肿瘤的发生、发展和耐药。越来越多的研究表明,外泌体是肿瘤细胞分泌的关键调节因子,控制免疫反应,改变肿瘤和正常组织微环境,最终促进肿瘤细胞生存和疾病转移[5]。外泌体 miRNA 是用于癌症早期诊断的可靠且非侵入性的生物标记,通过对外泌体成分的分析对恶性肿瘤的发生发展及预后的监测具有很好的指导意义。

2. 外泌体的功能

外泌体是一种源于体内的纳米级细胞外囊泡,在细胞间通讯及器官稳态和疾病中发挥着重要的作用[2]。它调节身体中的许多病理生理过程,包括哺乳动物的生殖和发育、免疫反应和感染、心血管疾病、癌症[2] [6]。在治疗各种人类疾病方面具有巨大的潜力。

外泌体携带有蛋白质、脂质、miRNA 等物质,作为细胞间的通讯介质其最主要的生物学功能是进行细胞间的信息传递及免疫应答,当外泌体与靶细胞膜融合,其内含物会被传递至靶细胞,实现细胞间的物质交流和信息传递,从而调控细胞的生长[7] [8]。miRNA 是基因表达的关键转录调控因子,其表达的变化与多种病理和生理状态相关。许多 miRNA 通过组织特异性表达有助于细胞类型特异性的 miRNA 和蛋白质表达谱[9] [10]。与正常的细胞相比,肿瘤细胞能够释放更多的外泌体,使其所包含的蛋白质和 miRNA 在调节肿瘤微环境、促进肿瘤转移侵袭过程中起到了关键作用[11]。

3. 外泌体与肿瘤的关系

肿瘤的发展由癌细胞和周围基质共同进化, 基质由纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞、脂肪细胞、细胞外基质(ECM)和许多其他基本成分组成, 共同构成肿瘤微环境(TME) [12]。越来越多的证据表明, TME在肿瘤进展中发挥关键作用, 如局部耐药、免疫逃逸和癌症转移[13]。而来自 TME 这些细胞类型的外泌体可以调节周围的受体细胞, 将其中的蛋白、核酸等生物活性物质进行细胞间转移, 从而调节肿瘤细胞的增殖和凋亡, 也可调节肿瘤细胞生长的微环境(如血管形成和免疫细胞状态), 影响肿瘤的发生、发展、转移、免疫逃避及化疗药物的耐药性[13] [14]。肿瘤来源的外泌体(tumor derived exosomes, TDEs)对癌症诊断和治疗具有特殊的意义, 因为大多数肿瘤表现出高水平的外泌体分泌率, 并提供了关于肿瘤基因型及其对治疗反应的具体信息[4]。在肿瘤高风险人群体内, 检测肿瘤细胞来源的外泌体及其 miRNA 水平可能成为具有临床潜力和效用的崭新生物学工具[15]。

4. 外泌体在消化系统常见恶性肿瘤中的检测应用

4.1. 外泌体在食管癌中的检测应用

食管是消化道的起始, 在消化系统中占据了优先地位。食管癌是第六大癌症相关死亡原因, 其好发部位为胸中段, 发病类型有明显的地区差异, 我国以食管鳞状细胞癌(ESCC)最常见(80%), 欧美国家以腺癌多见(70%)。

与健康人和良性肿瘤患者相比, ESCC 患者血浆中的外泌体数量明显增多[16]。有研究表明, 外泌体 RNA 测序可以显示出早期食管鳞癌和良性食管炎中存在差异表达的长链非编码 RNA (LncRNA) [17]。在 ESCC 组织中 LncRNA-ZFAS1 通过上调 STAT3 和下调 miR-124 促进 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 抑制其凋亡, 从而导致 ESCC 的发生发展[18]。在 Liu 等人[19]的研究中发现, ESCC 患者和健康者之间, miR-93-5p 的表达有统计学差异。ESCC 患者血浆 miR-93-5p 的上调增加了 EC 的风险, miR-93-5p 可能是 EC 诊断和预后的血浆生物标志物[20]。另有研究[21]发现老年食管癌患者血清外泌体 miR-338 低表达, 其表达水平与患者年龄、淋巴结转移、临床分期有相关性, miR-338 有望成为临床检测老年食管癌新型生物标志物。

4.2. 外泌体在胃癌中的检测应用

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤之一, 据统计它是全球第五大最常见的癌症, 也是导致癌症死亡的第三大原因[22]。多项研究表明, 外泌体对胃癌的早期诊断、转移、治疗、预后等方面均发挥着重要作用。

在胃癌的早诊方面, 研究者[23]发现, 胃癌患者血清外泌体中 miR-221 和 miR-378 水平明显高于非胃癌患者, 且二者联合应用检测比单独应用检测准确性更高, 对胃癌早期诊断具有一定的价值; Lin 等[24]发现肿瘤来源的外泌体 lncUEGC1 可作为早期胃癌的循环生物标志物; Loei [25]等人通过对胃癌细胞系 AGS 和 MKN7 之间的外泌体进行了定量比较, 确定了 43 个差异表达的分泌蛋白。其中, GRN 在胃肿瘤组织中频繁表达, 而在正常胃上皮中无表达。ELISA 试验也显示胃癌患者血清 GRN 水平升高, 尤其是早期胃癌患者。提示 GRN 可作为胃癌患者早期检测的蛋白; 在胃癌转移方面, Zheng 等[26]发现外泌体介导的功能性 ApoE 蛋白促进了胃癌细胞的转移; 在胃癌治疗方面, Zhang 等[27]发现包裹在外泌体中的肝细胞因子 siRNA 可以转运到癌细胞中, 对胃癌肿瘤的生长和血管生成产生抑制作用; 在耐药方面, 在预后方面, Liu 等[28]发现胃癌细胞来源的外泌体 miR-451 可以作为预后不良的指标。发现在胃癌的成纤维细胞(CAFs)中, 外泌体 miR-139 负调控基质金属蛋白酶 11 (MMP11), 体外 miR-139 通过降低体内外 MMP11 的表达来抑制胃癌细胞的肿瘤生长和转移[15]。

4.3. 外泌体在胰腺癌中的检测应用

胰腺癌是恶性程度很高的一种消化系统肿瘤, 90%的患者都是胰腺导管腺癌(PDAC), 其中胰头癌占胰腺癌的70%~80%。据统计, 胰腺导管腺癌的生存率不到20%。

胰腺癌细胞可释放外泌体进行细胞间通讯, 其衍生的外泌体可诱导胰腺癌卫星细胞中 ERK、Akt、ACTA2 和纤维化相关基因的表达以及 I 型前胶原 C 肽的产生[29]。有研究发现胰腺癌细胞释放的外泌体上存在细胞表面蛋白多糖 glypican-1 (GPC1), 认为 GPC1 阳性外泌体可以作为早期胰腺癌检测的无创诊断工具[29]。利用免疫印迹和免疫电镜技术观察到, GPC1 仅在癌细胞外泌体中检测到, 研究发现 GPC1 外泌体在胰腺癌的各个阶段(原位癌、I 期和 II~IV 期)显示出 100%的敏感性和特异性, 支持其作为胰腺癌所有阶段的生物标志物的实用性及其早期发现及检测疾病的潜力[30]。更有研究发现 miR-483-3p 在胰腺导管腺癌患者发育早期中过表达且 miR-483-3p 表达水平与病变级别的升高相关。血清 miR-483-3p 可能是胰腺导管腺癌早期诊断和预后的生物标志物[31]。

4.4. 外泌体在肝癌中的检测应用

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种死亡率极高的恶性肿瘤, 全世界每年有 70 多万肝癌患者死亡[32], 是成人原发性肝癌中最常见的类型。在最近几年中, 外泌体已成为研究热点, 并被发现与肿瘤进展密切相关[33]。

近年来, miRNAs 在恶性肿瘤诊治方面的应用越来越多[34]。研究表明, 外泌体 miRNAs 参与了 HCC 的增生、凋亡、抑制等, 同时, 影响其侵袭、转移及预后, 诱导免疫耐受及耐药性形成。HCC 外泌体可能通过不同种类 miRNAs 的异常表达间接调控 HCC 的致病机制, 是影响 HCC 发病的最重要成分之一[35]。Liu 等[36]研究发现内质网应激诱导 HCC 细胞释放外泌体, 外泌体通过上调巨噬细胞中程序性死亡配体 1 (PD-L1)的表达, 进而通过 miR-23a-PTEN-AKT 通路抑制 T 细胞功能, 从而减弱抗肿瘤免疫。Yu 等[37]研究表明, 低氧条件会促进肝癌细胞分泌外泌体, 由此产生的低氧诱导的外泌体促进了正常肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化(EMT)。Chuammitri 等[38]研究表明血清外泌体中 miRNA-1247-3p 水平与肝癌患者的转移相关, miRNA-1247-3p 显示了其作为肝癌中的新型治疗靶点或诊断生物标志物的巨大潜力。

4.5. 外泌体在结直肠癌的检测应用

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)也是全球最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类生命健康。CRC 早期症状不明显, 即使出现排便习惯改变或粪便性状改变等临床症状时, 往往不会引起人们的重视。

Zhang 等[39]的研究发现外泌体中富集的 miR-200b 可以转移到新的靶细胞中, 促进结直肠癌细胞的增殖。Chen 等[40]研究发现结直肠癌外泌体蛋白 SERPINA1、SERPINF2 和 MMP9 表达上调与肿瘤生长的免疫逃逸有关。Lan 等[41]的研究发现 M2 型巨噬细胞源性外泌体中的 miR-21-5p 和 miR-155-5p 表达水平显著升高, 继而诱导结直肠癌细胞迁移和侵袭。Gao 等[42]的结果发现, CRC 细胞经肿瘤外泌体 lncRNA91H 处理后迁移能力和侵袭性均明显增强。最新一项数据[43]发现 CRC 患者的 miR-21、miR-92、miR-196a 和 miR-196b 的水平较健康者显著升高, 且其水平随着病情的进展显著升高, 提示其可作为 CRC 较早的发现、诊断及治疗方案的调整一个重要的依据。

5. 展望与前景

近几年来, 各种研究都集中于分析肿瘤释放的外泌体, 外泌体作为肿瘤微环境的重要组成部分, 可促进肿瘤发生发展、侵袭转移、血管生成, 也可以介导免疫应答的发生。从最近的研究来看, 在肿瘤耐

药方面, 主要集中于外泌体 miRNA、lncRNA 和蛋白质等的表达对细胞耐药表型的影响, 从而影响肿瘤细胞的化疗敏感性[44]。除了作为生物标志物的巨大潜能外, 外泌体还为肿瘤的精准治疗提供了新的研究方向[45]。随着研究的深入, 外泌体作为药物载体的研究也越来越引发关注。在之后的研究中外泌体也将作为肿瘤医学中的生物标志物, 并作为开发疫苗或提供治疗转移性癌症的药物手段[46]。对外泌体及其在癌症进展中的作用进行适当和深刻的理解, 可以在未来的医学中为人类恶性肿瘤的预防、诊断和治疗开辟新的途径。

基金项目

国家自然科学基金项目(81370730, 81571512), 山东省自然科学基金重点项目(ZR2015JL027), 校地融合项目(2021XDHZ082)和烟台市双百人才计划资助。

参考文献

- [1] Fu, M., Gu, J., Jiang, P., *et al.* (2019) Exosomes in Gastric Cancer: Roles, Mechanisms, and Applications. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1001-7>
- [2] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [3] Huang, J., Shen, M., Yan, M., *et al.* (2019) Exosome-Mediated Transfer of miR-1290 Promotes Cell Proliferation and Invasion in Gastric Cancer via NKD1. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **51**, 900-907. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz077>
- [4] Wolfers, J., Lozier, A., Raposo, G., *et al.* (2001) Tumor-Derived Exosomes Are a Source of Shared Tumor Rejection Antigens for CTL Cross-Priming. *Nature Medicine*, **7**, 297-303. <https://doi.org/10.1038/85438>
- [5] Avgeris, M., Panoutsopoulou, K. and Papadimitriou, M.A. (2019) Circulating Exosomal miRNAs: Clinical Significance in Human Cancers. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **19**, 979-995. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1673732>
- [6] Barile, L. (2017) Exosomes: Therapy Delivery Tools and Biomarkers of Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **174**, 63-78. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.020>
- [7] 鲁悦, 戴琪, 武鑫, 等. 外泌体的功能及其在肿瘤诊疗中的应用[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(3): 172-174, 179.
- [8] O'Brien, K., Breyne, K., Ughetto, S., Laurent, L.C. and Breakefield, X.O. (2020) RNA Delivery by Extracellular Vesicles in Mammalian Cells and Its Applications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 585-606. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0251-y>
- [9] Ivey, K.N. and Srivastava, D. (2015) microRNAs as Developmental Regulators. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a008144. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008144>
- [10] Isaac, R., Reis, F.C.G., Ying, W. and Olefsky, J.M. (2021) Exosomes as Mediators of Intercellular Crosstalk in Metabolism. *Cell Metabolism*, **33**, 1744-1762. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>
- [11] 杨金鑫, 王海军, 赵永坤, 等. 外泌体的功能及其在临床应用中的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(12): 3608-3613.
- [12] Junttila, M.R. and de Sauvage, F.J. (2013) Influence of Tumour Micro-Environment Heterogeneity on Therapeutic Response. *Nature*, **501**, 346-354. <https://doi.org/10.1038/nature12626>
- [13] Kanada, M., Bachmann, M.H. and Contag, C.H. (2016) Signaling by Extracellular Vesicles Advances Cancer Hallmarks. *Trends Cancer*, **2**, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.12.005>
- [14] 余明桔, 王婷, 张焜和. 外泌体在胃癌发生发展中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11): 1154-1158.
- [15] Xu, G., Zhang, B., Ye, J., *et al.* (2019) Exosomal miRNA-139 in Cancer-Associated Fibroblasts Inhibits Gastric Cancer Progression by Repressing MMP11 Expression. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 2320-2329. <https://doi.org/10.7150/ijbs.33750>
- [16] Lin, M., Zhou, C., He, S., *et al.* (2019) The Research Advances of Exosomes in Esophageal Cancer. *Biomarkers in Medicine*, **13**, 685-695. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0314>
- [17] Tian, L., Yang, L., Zheng, W., *et al.* (2020) RNA Sequencing of Exosomes Revealed Differentially Expressed Long Noncoding RNAs in Early-Stage Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Benign Esophagitis. *Epigenomics*, **12**,

- 525-541. <https://doi.org/10.2217/epi-2019-0371>
- [18] Li, Z., Qin, X., Bian, W., *et al.* (2019) Exosomal lncRNA ZFAS1 Regulates Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Proliferation, Invasion, Migration and Apoptosis via microRNA-124/STAT3 Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, **38**, Article No. 477. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1473-8>
- [19] Liu, M.X., Liao, J., Xie, M., *et al.* (2018) miR-93-5p Transferred by Exosomes Promotes the Proliferation of Esophageal Cancer Cells via Intercellular Communication by Targeting PTEN. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, **31**, 171-185.
- [20] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [21] 冯世军, 饶钟茗, 韩冰, 郭伟. 血清外泌体 miR-338 在老年食管癌中表达及诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 30-33.
- [22] Su, L.L., Chang, X.J., Zhou, H.D., *et al.* (2019) Exosomes in Esophageal Cancer: A Review on Tumorigenesis, Diagnosis and Therapeutic Potential. *World Journal of Clinical Cases*, **7**, 908-916. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i8.908>
- [23] 张筱东, 谢星星, 李佳, 朱帅. 血清外泌体 miR-221 和 miR-378 水平检测在胃癌诊断中的应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 52-55.
- [24] Lin, L.Y., Yang, L., Zeng, Q., *et al.* (2018) Tumor-Originated Exosomal lncUEGC1 as a Circulating Biomarker for Early-Stage Gastric Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0834-9>
- [25] Loei, H., Tan, H.T., Lim, T.K., *et al.* (2012) Mining the Gastric Cancer Secretome: Identification of GRN as a Potential Diagnostic Marker for Early Gastric Cancer. *Journal of Proteome Research*, **11**, 1759-1772. <https://doi.org/10.1021/pr201014h>
- [26] Zheng, P., Luo, Q., Wang, W., *et al.* (2018) Tumor-Associated Macrophages-Derived Exosomes Promote the Migration of Gastric Cancer Cells by Transfer of Functional Apolipoprotein E. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 434. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0465-5>
- [27] Zhang, H., Wang, Y., Bai, M., *et al.* (2018) Exosomes Serve as Nanoparticles to Suppress Tumor Growth and Angiogenesis in Gastric Cancer by Delivering Hepatocyte Growth Factor siRNA. *Cancer Science*, **109**, 629-641. <https://doi.org/10.1111/cas.13488>
- [28] Liu, F., Bu, Z. and Zhao, F. (2018) Increased T-Helper 17 Cell Differentiation Mediated by Exosome-Mediated MicroRNA-451 Redistribution in Gastric Cancer Infiltrated T Cells. *Cancer Science*, **109**, 65-73. <https://doi.org/10.1111/cas.13429>
- [29] Srinivas, L. and Kgc, D. (2019) Current Perspectives of Exosomes as Therapeutic Targets and Drug Delivery Vehicles for Pancreatic Cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*, **24**, 179-190. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2019031202>
- [30] Melo, S.A., Luecke, L.B., Kahlert, C., *et al.* (2015) Glypican-1 Identifies Cancer Exosomes and Detects Early Pancreatic Cancer. *Nature*, **523**, 177-182. <https://doi.org/10.1038/nature14581>
- [31] Shao, H., Zhang, Y., Yan, J., *et al.* (2021) Upregulated MicroRNA-483-3p Is an Early Event in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) and as a Powerful Liquid Biopsy Biomarker in PDAC. *Oncotargets and Therapy*, **14**, 2163-2175. <https://doi.org/10.2147/OTT.S288936>
- [32] Cao, S.Q., Zheng, H., Sun, B.C., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA Highly Up-Regulated in Liver Cancer Promotes Exosome Secretion. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 5283-5299. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i35.5283>
- [33] Hu, C., Chen, M., Jiang, R., *et al.* (2018) Exosome-Related Tumor Microenvironment. *Journal of Cancer*, **9**, 3084-3092. <https://doi.org/10.7150/jca.26422>
- [34] Huang, J.Y., Zhang, K., Chen, D.Q., *et al.* (2015) MicroRNA-451: Epithelial-Mesenchymal Transition Inhibitor and Prognostic Biomarker of Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **6**, 18613-18630. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4317>
- [35] Li, S., Yao, J., Xie, M., *et al.* (2018) Exosomal miRNAs in Hepatocellular Carcinoma Development and Clinical Responses. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0579-3>
- [36] Liu, J., Fan, L., Yu, H., *et al.* (2019) Endoplasmic Reticulum Stress Causes Liver Cancer Cells to Release Exosomal miR-23a-3p and Up-Regulate Programmed Death Ligand 1 Expression in Macrophages. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **70**, 241-258. <https://doi.org/10.1002/hep.30607>
- [37] Yu, Y., Min, Z., *et al.* (2019) Hypoxia-Induced Exosomes Promote Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Metastasis via miR-1273f Transfer. *Experimental Cell Research*, **385**, Article ID: 111649. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111649>
- [38] Chuammitri, P., Vannamahaxay, S., Sornpet, B., Pringproa, K. and Patchanee, P. (2020) Detection and Characteriza-

- tion of microRNA Expression Profiling and Its Target Genes in Response to Canine Parvovirus in Crandell Reese Feline Kidney Cells. *PeerJ*, **8**, e8522. <https://doi.org/10.7717/peerj.8522>
- [39] Zhang, Z., Xing, T. and Chen, Y. (2018) Exosome-Mediated miR-200b Promotes Colorectal Cancer Proliferation upon TGF- β 1 Exposure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 1135-1143. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.042>
- [40] Chen, Y., Xie, Y., Xu, L., *et al.* (2017) Protein Content and Functional Characteristics of Serum-Purified Exosomes from Patients with Colorectal Cancer Revealed by Quantitative Proteomics. *International Journal of Cancer*, **140**, 900-913. <https://doi.org/10.1002/ijc.30496>
- [41] Lan, J., Sun, L., Xu, F., *et al.* (2019) M2 Macrophage-Derived Exosomes Promote Cell Migration and Invasion in Colon Cancer. *Cancer Research*, **79**, 146-158. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0014>
- [42] Gao, T., Liu, X., He, B., *et al.* (2018) Exosomal lncRNA 91H Is Associated with Poor Development in Colorectal Cancer by Modifying HNRNPK Expression. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0506-2>
- [43] 李航, 帖晓静, 朱鸿波, 黄昊. 血清外泌体 miRNA 对结直肠癌患者免疫调控及预后价值的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(8): 1443-1448.
- [44] 王晓昱, 徐兴祥. 外泌体在肿瘤中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(8): 594-598.
- [45] Alfonsi, R., Grassi, L. and Signore, M. (2018) The Double Face of Exosome-Carried MicroRNAs in Cancer Immunomodulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1183. <https://doi.org/10.3390/ijms19041183>
- [46] Lafitte, M. and Lecointre, C. (2019) Roles of Exosomes in Metastatic Colon Cancer. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, **317**, C869-C880. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00218.2019>