

外泌体在肺癌中的研究进展

阿地来古丽·肉孜, 安静

新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐

【摘要】外泌体是一种由细胞分泌的纳米级胞外囊泡。有研究表明,外泌体在疾病治疗和药物递送系统中具有较高的研究价值和临床应用前景。外泌体对多种免疫细胞进行免疫调控,改变了肿瘤微环境,同时还可以促进肿瘤血管的新生,通过这些方式影响了肿瘤进展。本文对已有研究资料进行了整理,并归纳出外泌体在肺癌增殖及诊治中所起的作用,从而为临床治疗肺癌提供理论上的参考。

【关键词】外泌体; 肺癌; 转移; 治疗

【收稿日期】2023 年 10 月 17 日 **【出刊日期】**2023 年 11 月 21 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230343

Research progress of exosomes in lung cancer

Adileguri Roz, Jing An

The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang

【Abstract】 Exosomes are nanoscale extracellular vesicles secreted by cells. Some studies have shown that exosomes have high research value and clinical application prospects in disease treatment and drug delivery systems. Exosomes regulate a variety of immune cells, change the tumor microenvironment, and can also promote tumor angiogenesis, which affects tumor progression through these ways. In this paper, the existing research data were summarized and the role of exosomes in the proliferation, diagnosis and treatment of lung cancer was summarized, so as to provide theoretical reference for clinical treatment of lung cancer.

【Keywords】 Exosome; Lung cancer; Transfer; Heal

目前,很多国内外学者对癌症的机制进行了研究,并阐述了外泌体与肿瘤之间的关系。肿瘤来源外泌体,通过上皮-间质转化^[1]、诱导血管生成^[2]等方式调节肿瘤的病理过程。一些学者研究发现外泌体可作为载体介导药物传递,因而在癌细胞的靶向治疗方面也有较高应用价值^[3]。外泌体对肺癌有较高的靶向治疗作用,可以通过其调节细胞间通信和药物传递过程,从而更好地满足肺癌的靶向治疗要求,以下对此进行具体说明。

1 外泌体在肺癌中的免疫机制

外泌体通过分泌蛋白方式调节肿瘤微环境,这样可以提高癌细胞的活性,促进其远处转移,使疾病进一步恶化。有报道称,肿瘤相关成纤维细胞(CAF)来源的外泌体可显著影响到肺癌的病理过程和预后。研究发现肿瘤微环境(TME)中CAF和MSC分泌的外泌体可以抑制miRNA的表达,降低了癌细胞凋亡水平,从而加速了肺癌的进展。Wang等^[4]进行了相关研究,

结果表明肺腺癌来源的外泌体circRNA-002178可大幅度提高CD8⁺T细胞活性,促使其释放出PD-1,这种物质可加速T细胞衰竭,降低了机体的免疫力。TDXs能够调节TCR-CD3复合物,在此基础上发挥抑制CD8⁺T细胞活性的作用^[5];另外,该物质会分泌ULBP和MICA,这些分泌物进一步与细胞毒性T细胞上NKG2D结合,这样可以降低癌细胞凋亡水平^[6]。相关实验研究发现,TDXs是以线粒体通路和凋亡通路方式调节组织中T细胞凋亡^[7]。肺癌免疫治疗在晚期肺癌的治疗中占据着重要地位,有研究表明外泌体类似物可作为一种潜在的新型肿瘤疫苗^[8]。

2 外泌体对血管的作用机制

肿瘤细胞释放的外泌体在肿瘤血管形成过程中发挥重要作用。有研究^[9]表明,当机体发生病理改变时,组织中的基质细胞、内皮细胞等分泌的外泌体在血管生成过程中起到不可缺少的作用。外泌体miRNA介导了不同细胞之间的信息交换^[10],进而影响肿瘤血管生

成的病理过程。在癌变组织中, 外泌体 miR-21 也可诱导血管生成, 其是通过调节靶细胞中 VEGF 水平来发挥作用的^[11]。吴小凤^[12]等发现 NSCLC 细胞外泌体源性 FZD10 可促进体外血管生成, 其机制可能与 Erk1/2、PI3K 信号通路的激活有关。张倩^[13]等发现, 肺癌细胞可以通过外泌体将 miR-1246 递送至血管内皮细胞, 从而促进新生血管生成和血管通透性增加, 从而影响肺癌的进展和转移。

3 外泌体与肺癌增殖

肺癌是由肺上皮细胞恶性增殖产生的恶性肿瘤; 现代医学研究表明, 癌变细胞恶性增殖与细胞周期紊乱、细胞凋亡调控失常等因素有关。癌细胞通过外泌体浸润到周围组织, 导致疾病不断恶化; 而外泌体也可转移相关蛋白质和 RNA, 进而加快肿瘤增长。研究发现, 癌细胞可将 miRNA 和 mRNA 转移至正常组织中, 引起疾病恶化。肺癌患者的小血小板外泌体将 CD41 转移到肺癌细胞表面, 使癌变细胞分泌出大量细胞周期蛋白 D2, 加速机体的 MAPKp42/44 磷酸化, 导致病情加剧。路通^[14]等以 NSCLC 患者作为研究对象, 对患者血液样本进行检测, 结果显示血清外泌体中 EGFR 蛋白含量增加。同时还发现血清外泌体可加快 NCI-H1299 细胞分裂, 使病情加重。余圆圆^[15]的相关实验显示, NF- κ B 抑制剂干预 THP-1 细胞后, 肺癌细胞源外泌体作用于 THP-1 细胞能够阻止 A549 细胞分裂, 并一定程度地抑制 THP-1 细胞分泌 P-P65 蛋白。根据以上论述可知, 外泌体与肺癌细胞增殖存在密切关系。

4 外泌体与肺癌转移

大量的研究表明, 肿瘤来源外泌体中的特异性 miRNAs, 在肺癌细胞增殖和迁移中起着重要的调节作用^[16-19]。不少学者指出, 外泌体 EXO let-7d-5p 能够被人体 DRG 神经元摄取, 进而下调 OPRM1 的蛋白水平, 这为临床上干预肺癌骨转移提供了新方向^[20]。这种物质可介导外泌体 miRNAs, 促进了破骨细胞分化, 且可调节成骨细胞间的信息传递。有研究者发现, miRNA-214 的高表达可加快骨吸收, 进而导致癌细胞多种细胞因子水平上调, 引起病变细胞迁移到骨中, 使疾病治疗难度增加。因此, 临床上将 miRNA-214 高表达作为预测癌变细胞骨转移的依据, 也成为防治癌症的潜在治疗靶点^[21]。此外, 肺癌细胞分泌的外泌体能够明显抑制细胞凋亡^[22], 以及通过传递长链非编码 RNA (lncRNA) 的方式来加快病变细胞分裂, 导致疾病不断恶化。外泌体对肺癌迁移调控的机制非常复杂, 可以确定的是, 肺癌来源外泌体能够作用于相关基

因, 进而干预机体合成 TGF-Plnc-MMP2-2tm, 并由此起到调控肺癌细胞迁移能力的作用。从这一角度来看, 弱化外泌体中关键基因的生物功能, 能够阻止病变细胞分裂、扩散, 为临床治疗肺癌提供了支持。然而目前肺癌转移的临床转化研究并不十分深入, 也未能积累起丰富的实践经验, 未来还需作深入探讨。

5 外泌体与肺癌治疗

现阶段, 国内外诸多学者肯定了新辅助免疫治疗对于可切除 NSCLC 患者的适用性, 具体来说, 可采用的疗法有: 新辅助免疫治疗联合化疗、双免疫联合干预等等^[23]。相关研究结果表明, exo PD-L1 能从肿瘤微环境扩散至身体中的任何部位, 并与 T 细胞上的 PD-1 结合, 从而减弱其杀伤肿瘤细胞的能力^[24]。近年来, 有学者经过大量研究后指出, sPD-L1 可作为评估癌症免疫治疗效果的依据^[25-27]。Nicolazzo 等^[28]发现, 对 NSCLC 患者进行免疫治疗后, 患者的预后和 PD-L1 在循环肿瘤细胞上的表达水平存在密切关系。Yang 等^[29]研究发现, 接受免疫治疗的晚期 NSCLC 病人血液样本中 PD-L1 mRNA 含量异常, 且一定程度的影响着疾病预后效果。Del 等^[30]的研究结果表明, 在临床实践中可将外泌体 PD-L1 mRNA 作为预测免疫治疗疗效的依据。研究发现, 还有许多生物标志物与切除 NSCLC 患者的疗效及预后存在一定相关性。肿瘤微环境中 CD3+PD-1+T 细胞、巨噬细胞 (CD68+) 等淋巴细胞富集, 也被证实对疗效及预后产生明显的影响^[31]。肿瘤微环境中 CD3+PD-1+T 细胞、巨噬细胞 (CD68+) 等淋巴细胞富集, 也被证实对疗效及预后产生明显的影响^[32]。李牧洋等^[33]通过实验发现, 对正常大鼠持续电针导致大鼠外泌体水平继续升高, 说明了针刺治疗对外泌体起到刺激作用, 同时外泌体在血管再生的机制中起着至关重要的作用, 由此可以推测针刺可以促进外泌体水平从而达到治疗血管相关因素疾病的目的。李晶晶等^[34]以胃癌患者为研究对象, 采用中药滋阴化痰方对患者进行干预, 结果显示该药方是通过调控肿瘤来源外泌体来达到阻止病变细胞分裂的目的。

6 小结与展望

癌症是极具危害性的疾病, 发生率高且治疗难度大。肿瘤来源的外泌体可抑制癌症, 也会促使疾病恶化, 可能是其通过对多种免疫细胞发挥免疫调控作用, 促进肿瘤血管的新生和肿瘤转移等途径影响肿瘤进展的结果。因此, 应该更深入研究外泌体在肺癌中的应用, 全面了解外泌体在肺癌中的发生发展中的作用机制, 相信随着未来研究的进展, 外泌体可能作为动态标

记物, 辅助肿瘤早期检测和诊断, 使患者得到及时治疗。

参考文献

- [1] Alipoor SD, Mortaz E, Varahram M, et al. The potential biomarkers and immunological effects of tumor-derived exosomes in lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:819.
- [2] Li K, Chen Y, Li A, et al. Exosomes play roles in sequential processes of tumor metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(7): 1486-1495.
- [3] Pullan JE, Confeld MI, Osborn JK, et al. Exosomes as drug carriers for cancer therapy[J]. *Mol Pharm*, 2019, 6(5):1789-1798.
- [4] Wang J, Zhao X, Wang Y, et al. circRNA-002178 act as a ceR-NA to promote PDL1/PD1 expression in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):32.
- [5] Wang J, Sun X, Zhao J, et al. Exosomes: A novel strategy for treatment and prevention of diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:300.
- [6] Seo N, Akiyoshi K, Shiku H. Exosome-mediated regulation of tumor immunology[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 2998-3004.
- [7] Yi M, Xu L, Jiao Y, et al. The role of cancer-derived microRNAs in cancer immune escape[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):25.
- [8] 曾娟, 马士淇, 张璐, 张雨阳, 朱桂全, 曹邦荣. 外泌体在肺癌免疫治疗中的作用[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2023, 36(08):702-708.
- [9] Liang X, Zhang L, Wang S, Han Q, Zhao RC. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a. *J Cell Sci*. 2016; 129(11):2182-9.
- [10] Salehi M, Sharifi M. Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities. *J Cell Physiol*. 2018; 233(9):6370-80.
- [11] [Alipoor SD, Mortaz E, Garssen J, Movassaghi M, Mirsaedi M, Adcock IM. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 5628404.
- [12] 吴小凤, 詹日明, 程大钊, 陈黎, 王天雨, 唐旭东. 非小细胞肺癌细胞外泌体源性 FZD10 促进体外血管生成[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(09):1351-1358.
- [13] 血浆外泌体 miRNAs 在肺癌诊断中的价值及外泌体 miR-1246 对血管功能影响的研究. 张倩. 中国人民解放军空军军医大学, 2022
- [14] 路通, 邹志田, 裴艳志, 乔峰, 朱晓峰. 非小细胞肺癌患者血清外泌体中表皮生长因子受体的表达情况及其对 NCI-H1299 细胞增殖和侵袭的影响[J]. *广西医学*, 2020, 42(07): 835-840.
- [15] 余圆圆. 益气解毒方及其组分血根碱通过调控肺癌细胞源外泌体抑制巨噬细胞促进肺癌增殖转移作用的机制研究[D]. 上海中医药大学, 2020.000501.
- [16] KIM D H, PARK S, KIM H, et al. Tumor-derived exosomal miR-619-5p promotes tumor angiogenesis and metastasis through the inhibition of RCV1.4[J]. *Cancer Lett*, 2020, 475: 2-13.
- [17] NIE H, NIE X, ZHANG D, et al. Use of lung-specific exosomes for miRNA-126 delivery in non-small cell lung cancer[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(2):877-87.
- [18] HU C, MEINERSNSN, LUKAS C, et al. Role of exosomal microRNAs in lung cancer biology and clinical applications [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6):e12828.
- [19] MARKOPOULOS G S, ROUPAKIA E, TOKAMANI M, et al. A step-by-step microRNA guide to cancer development and metastasis[J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2017, 40(4):303-39.
- [20] LIX, CHEN Y, WANG J, et al. Lung Cancer Cell-Derived Exosomal Let-7d-5p Down-Regulates OPRM1 to Promote Cancer-Induced Bone Pain[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:666857.
- [21] ZHANG J, WU J. The Potential Roles of Exosomal miR-214 in Bone Metastasis of Lung Adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:611054.
- [22] KUBO H. Extracellular Vesicles in Lung Disease[J]. *Chest*, 2018, 153(1):210-6.
- [23] 纪敬斌, 张宸瑜, 彭垒, 等. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗的研究进展、获益人群、治疗周期和疗效预测[J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(2):92-101.
- [24] Poggio M, Hu T, Pai CC, et al. Suppression of exosomal

- PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory[J].Cell, 2019,177(2):414-427.
- [25] Zhou J, Mahoney KM, Giobbie-Hurder A, et al. Soluble PD-L1 as a biomarker in malignant melanoma treated with checkpoint blockade[J].Cancer Immunol Res, 2017, 5(6): 480-492.
- [26] Okuma Y, Wakui H, Utsumi H,et al. Soluble programmed cell death ligand 1 as a novel biomarker for nivolumab therapy for non-small-cell lung cancer[J].Clin Lung Cancer, 2018, 19(5): 410- 417.
- [27] Costantini A, Julie C, Dumenil C,et al. Predictive role of plasma biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(8): e1452581.
- [28] Nicolazzo C,Raimondi C,Mancini M,et al. Monitoring PD-L1 positive circulating tumor cells in non-small cell lung cancer patients treated with the PD-1 inhibitor Nivolumab [J]. Sci Rep,2016,6: 31726.
- [29] Yang Q, Chen M, Gu J,et al. Novel biomarkers of dynamic blood PD-L1 expression for immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer patients[J].Front Immunol, 2021,12:665133.
- [30] Del Re M, Marconcini R, Pasquini G,et al. PD-L1 mRNA ex-expression in plasma-derived exosomes is associated with response to anti-PD-1 antibodies in melanoma and NSCLC[J].Br J Cancer, 2018,118(6):820-824.
- [31] 舒春露,朱大兴,周清华.非小细胞肺癌新辅助免疫治疗生物标志物研究进展[J].中国肺癌杂志.2022,25(2):130-136.
- [32] 舒春露,朱大兴,周清华.非小细胞肺癌新辅助免疫治疗生物标志物研究进展[J].中国肺癌杂志.2022,25(2):130-136.
- [33] 李牧洋,王婷婷,陈波,等.电针足三里—环跳穴对不同状态大鼠血清外泌体表达的影响[J]. 陕西中医,2019,40(2): 139—142.
- [34] 李晶晶,季青,刘焯,等.滋阴化痰方调控肿瘤细胞来源外泌体对 HUVECs 管样分化的影响[J] 中医学报,2021, 36(1): 118-125.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS