

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.022

· 综述 ·

肿瘤细胞来源的 Exosomes 的研究进展

Research progress on Exosomes derived from tumor cells

杨云山, 钟海均, 林能明(浙江省肿瘤医院 化疗中心, 浙江 杭州 310022)

[摘要] 目的: Exosomes 是活细胞分泌的具有脂质双分子层结构、直径在 40~100 nm 之间的纳米级囊泡。肿瘤细胞来源的 Exosomes 含有 mRNA、microRNA(miRNA) 和蛋白质, 其通过与受体(靶)细胞互动对话(cross talk), 将其携带的 mRNA、miRNA 和蛋白质传递至受体细胞, 促进细胞间信息的交流和传递, 进而调控受体细胞的生物学行为。肿瘤细胞来源的 Exosomes 不仅对肿瘤免疫、肿瘤的侵袭与转移及肿瘤耐药具有重要的调节作用, 在肿瘤的诊断与治疗方面也具有重要价值。本文就近来肿瘤细胞来源的 Exosomes 研究进展进行阐述。

[关键词] 肿瘤细胞; Exosomes

[中图分类号] R735.2; R730.59

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)04-0477-05

Exosomes 是各种活细胞分泌的, 直径 40~100 nm、具有脂质双分子层结构的小囊泡^[1]。Exosomes 的密度范围从 1.13 到 1.19 g/ml, 可经过多次密度梯度超速离心分离得到。Exosomes 不通过经典的蛋白分泌途径外排, 而是通过内体途径产生并分泌到胞外^[2-3]。因此, Exosomes 表达内体相关蛋白, 如 CD63、Alix、TSG101 等; 此外, Exosomes 的标志性蛋白还包括 CD9、HSP70 等^[1-2]。另外, 根据 Exosomes 来源细胞的不同, Exosomes 还会表达来源细胞相关的蛋白, 如 DC 来源的 Exosomes 一般表达较高水平的 MHC-I、MHC-II 类分子^[1-2]; 黑色素瘤细胞来源的 Exosomes 含有 Melan A/Mart 1 抗原^[3]; 胃癌、乳腺癌及胰腺癌细胞来源的 Exosomes 表达 HER 家族^[3]。Exosomes 除了含有蛋白质, 还含有 mRNA、microRNA(miRNA)^[4]。Exosomes 能在供者细胞和受体(靶)细胞之间“穿梭”, 将供者细胞来源的 mRNA、miRNA 和蛋白质通传给受体细胞, 实现信息的交流和传递, 从而影响受体细胞的生物学行为^[3-4]。有趣的是, 转移到受体细胞内的 mRNA 能合成新的蛋白, miRNA 能调节靶基因的表达。但是, Exosomes 与受体细胞相互作用的机制目前仍不清楚, 其可能的机制有: (1) Exosomes 借助其表面的黏附分子与受体细胞表达的受体相结合; (2) Exosomes 的囊膜与受体细胞的细胞膜直接融合; (3) Exosomes 通过受体细胞的内吞作用进入受体细胞^[3]。如同肿瘤细胞具有异质性一样, 其分泌的 Exosomes 同样具有异质性。不同肿瘤细胞分泌的 Exosomes 可以具有类似的或不同的特性和生物学功能。其机制可能与不同肿瘤细胞来源的 Exo-

somes 表达不同的功能分子相关。肿瘤细胞来源的 Exosomes 中与功能相关的主要分子包括: MHC-I、MHC-II、HSP70、HSP27、miRNA、mRNA、TGF- β 、PGE2、EGFR、c-Met、TNF- α 、TRIL、FasL、IL-1 β 、IL-6 和 L-10 等^[2-3,5]。肿瘤细胞来源的 Exosomes 包含众多的调节分子, 而不同肿瘤细胞来源的 Exosomes 表达不同的调节分子, 因而其生物学行为较复杂。

1 肿瘤细胞来源的 Exosomes 的功能

1.1 免疫激活效应

肿瘤细胞来源的 Exosomes 含有肿瘤抗原、HSP70、MHC-II 等重要的免疫活性分子, 因此具有免疫激活效应。肿瘤细胞来源的 Exosomes 可通过转移肿瘤抗原给 DC, 交叉呈递抗原到 MHC-I 分子上, 从而导致 CTL 的活化, 产生有效的保护性和治疗性效应^[6]。重要的是, 肿瘤细胞来源的 Exosomes 能跨越 MHC 限制, 对同种异体肿瘤发挥抑制作用^[7]。此外, 有的肿瘤细胞来源的 Exosomes 表达膜型 HSP70, 还可通过活化 NK 细胞发挥抗肿瘤作

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目(LY14H160011), 浙江省卫生高层次创新人才培养工程资助项目(浙卫发 2010-190 号)。Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY14H160011), and the Zhejiang Provincial Program for the Cultivation of High-level Innovative Health Talents (No. 2010-190)

[作者简介] 杨云山, 男, 博士, 主要从事肿瘤治疗及免疫调节研究。Email: yyunshan@sina.com

[通信作者] 钟海均 (Zhong Haijun, corresponding author), E-mail: zhonghaijun@sohu.com

用^[8]。I期临床试验证实,结肠癌患者腹水来源的 Exosomes 能够有效诱导肿瘤抗原特异的细胞毒性 T 细胞反应^[9]。但 Exosomes 作为疫苗的单独应用作用是有限的,如何增强 Exosomes 的免疫原性及与其他治疗手段联合应用,从而更有效地激发其抗肿瘤免疫功能是当前需解决的问题。

对肿瘤细胞来源的 Exosomes 的合理修饰,能进一步增强 Exosomes 的抗肿瘤效应^[2,10]。经基因^[11-12](IL-2等)转染、超抗原^[13]锚定、联合卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)^[14]、抗癌药物^[15]“修饰”后的细胞来源的 Exosomes 更能有效激发机体的抗肿瘤免疫反应。除了基因转染等修饰外,热应激(休克)也是一种有效的方法。热疗是指通过局部或全身加热来治疗肿瘤的一类相对简单而有效的方法,能控制肿瘤生长,延长患者生存期。热休克的小鼠胸腺瘤细胞(E. G7-OVA)^[16]、小鼠淋巴瘤细胞(A20)^[17]、人结肠癌细胞(LS-174T)^[18]来源的 Exosomes 比未经热休克的肿瘤细胞来源的 Exosomes 表达更高水平的 HSP70,具有更强的免疫原性,能更有效的诱导 DC 表型和功能的成熟,从而更高效的诱导肿瘤特异的 CTL 反应;经热休克的肺癌细胞(3LL)来源的 Exosomes 还含有 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5 和 CCL20 趋化因子,通过趋化 DC 和 T 细胞到肿瘤部位,有效启动肿瘤特异性的免疫应答^[19];临床上证实,热休克胃癌患者腹水来源的 Exosomes 含有高水平的 HSP70,体外能促进 DC 的成熟,诱导肿瘤特异性的 CTL 反应^[20]。这些研究表明,通过热休克可使肿瘤细胞来源的 Exosomes 成为高效的瘤苗,同时也解释了临床上热疗增强机体抗肿瘤免疫反应的部分机制。

1.2 免疫抑制效应

肿瘤细胞来源的 Exosomes 含有不同水平的 FasL、TGF- β 、PGE2、IL-10 和 IL-6 等免疫抑制性分子,参与对肿瘤免疫的负性调节作用。

小鼠乳腺癌细胞和黑素瘤细胞来源的 Exosomes 能诱导小鼠 CD11b⁺髓性前体细胞 IL-6 的表达,抑制 DC 的成熟^[21]。人乳腺癌细胞来源的 Exosomes 能阻止人外周血 CD14⁺单核细胞分化为 DC^[21]。Fas 信号的活化,可引起细胞程序性死亡,诱导细胞凋亡。前列腺癌细胞来源的 Exosomes 表达 FasL,能与 T 细胞上的 Fas 受体结合,抑制 T 细胞的增殖,诱导 CD8⁺T 淋巴细胞的凋亡^[22]。NKG2D 是 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞表面的活化受体。人乳腺癌和间皮瘤细胞来源的 Exosomes 表达 TGF- β 1,通过下调 CD8⁺T 和 NK 细胞上 NKG2D 受体的表

达,抑制 NK 和 CD8⁺T 细胞的功能,促进肿瘤的免疫逃逸^[23]。髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)可以通过多种途径抑制机体的免疫功能,使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和攻击,促进肿瘤发展。乳腺癌等肿瘤细胞来源的 Exosomes 表达 TGF- β 和 PGE2, TGF- β 和 PGE2 通过诱导 MDSC 扩增、募集和活化,介导免疫逃逸^[24]。小鼠结肠癌等肿瘤细胞来源的 Exosomes 表达 HSP27, HSP27 和 MDSC 上的 TLR2 受体结合,诱导 MDSC 分泌 IL-6。所生成的 IL-6 以自分泌的方式作用于 MDSC,进而导致 Stat-3 磷酸化,促进 MDSC 的扩增和募集^[25]。

肿瘤细胞通过招募大量的调节性 T 细胞(Treg)逃避机体的抗肿瘤免疫。人卵巢癌细胞来源的 Exosomes 表达 TGF- β 和 IL-10,而 TGF- β 和 IL-10 能使 CD4⁺CD25⁻T 细胞转化为 CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺调节性 T 细胞^[26],参与肿瘤的免疫逃逸。综上所述,肿瘤细胞来源的 Exosomes 可通过抑制 DC 成熟、诱导 T 细胞凋亡、活化 MDSC、促进 Treg 分化等机制抑制肿瘤免疫反应。

1.3 介导肿瘤的侵袭和转移

肿瘤细胞来源的 Exosomes 含有 mRNA、miRNA、蛋白质,可通过与靶细胞互动对话(cross talk),将 mRNA、miRNA、蛋白质分子传送至内皮细胞、骨髓来源的细胞、成纤维细胞、肿瘤细胞、巨噬细胞等靶细胞,实现细胞与细胞之间信息的交流和传递,进而调控靶细胞的功能。

肿瘤细胞来源的 Exosomes 具有促进血管生成的作用。黑素瘤细胞来源的 Exosomes 能活化内皮细胞^[27]。慢性髓性白血病 LAMA84 细胞来源的 Exosomes 通过上调人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)中 IL-8 的表达促进血管的生成^[28]。LAMA84 细胞分泌的 Exosomes 作用于 HUVEC,能够活化 MAPK、ERK1/2 信号途径,增强 HUVEC 中黏附分子(VCAM-1、ICAM-1)的表达,促进 LAMA84 细胞与 HUVEC 的黏附^[28]。人红白血病 K-562 细胞释放的 Exosomes 通过活化 HUVEC 中 Src 激酶,上调 IL-8 和 VEGF 的表达,诱导血管的生成^[29]。最近有研究^[30]发现,人红白血病 K-562 细胞分泌的 Exosomes 中含有 miR-92a,而 Exosomes 能将 miR-92a 转移给 HUVEC,从而抑制整合素 α -5 基因的表达,促进 HUVEC 的迁移和管状结构的形成。

肿瘤细胞在转移之前,会释放若干因子激活骨髓来源的造血祖细胞,这些细胞会先于肿瘤细胞到

达靶器官,在那里营造一个适于转移瘤细胞生存及增殖的微环境,即转移前小生境(pre-metastasis niche)。Peinado 等^[31]研究发现,黑素瘤细胞分泌的 Exosomes 能动员骨髓来源的细胞(bone marrow-derived cell, BMDC)促进肿瘤的转移。黑素瘤细胞分泌的 Exosomes 含有肝细胞生长因子受体(c-Met),而 c-Met 是原癌基因 *c-Met* 编码的具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体,其与配体 HGF 结合后能诱导细胞的相互分离、加速细胞的运动。黑素瘤细胞分泌的 Exosomes 将 c-Met 转移至 BMDC, HGF 与 c-Met 结合后活化 BMDC 内 mTOR 和 MAPK 信号途径,将 BMDC 从骨髓动员到外周血、肺等部位,从而促进黑素瘤的转移。

在肿瘤微环境中,成肌纤维细胞是肿瘤间质中的主要细胞成分,与肿瘤的发展、血管形成及转移密切相关。成肌纤维细胞的来源包含成纤维细胞及间充质干细胞。TGF- β 是成纤维细胞及间充质干细胞转化为成肌纤维细胞的主要调控分子。研究^[32]表明,乳腺癌 MCF-7 细胞等肿瘤细胞来源的 Exosomes 表达 TGF- β 并将其传递给成纤维细胞,通过活化 TGF- β /Smad 信号途径,使其分化为成肌纤维细胞,促进肿瘤的发展。此外, MCF-7 细胞来源的 Exosomes 还能使间充质干细胞转化为成肌纤维细胞^[33]。结肠癌细胞中 *KRAS* 基因的突变率为 30%~40%, *KRAS* 基因突变导致 EGFR 信号通路持续激活,加速肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞的生长和扩散。Demory 等^[34]研究发现,表达突变型 *KRAS* 基因的结肠癌细胞分泌的 Exosomes 中含有 *KRAS* 突变蛋白,含有 *KRAS* 突变蛋白的 Exosomes 能将 *KRAS* 突变蛋白转移至 *KRAS* 野生型结肠癌细胞,促进其生长。

Fabbri 等^[35]研究表明, A-549 和 LLC 肺癌细胞分泌的 Exosomes 含有 miR-21 和 miR-29a,他们通过与巨噬细胞上的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)结合,活化 NF- κ B 信号途径,诱导巨噬细胞分泌促炎症细胞因子 IL-6 和 TNF- α ,促进肿瘤的生长和播散。

1.4 参与肿瘤耐药

肿瘤细胞分泌的 Exosomes 还参与肿瘤耐药, Exosomes 和肿瘤细胞竞争结合抗肿瘤药物是肿瘤耐药机制之一。

人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)属于表皮生长因子受体家族,是一个由原癌基因 *CerbB2* 编码的具有受体酪氨酸激酶活性的穿膜糖蛋白。HER-2 阳性的

乳腺癌细胞分泌的 Exosomes 中也检测到 HER-2 的表达。曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种针对 *HER-2/neu* 原癌基因产物的人源化单克隆抗体,能特异地作用于 HER-2 过度表达的乳腺癌细胞。研究^[36]表明,乳腺癌细胞来源的 Exosomes 上的 HER-2 能够中和曲妥珠单抗,从而降低其抗肿瘤效应。此外,乳腺癌细胞来源的 Exosomes 表达的 HER-2 与曲妥珠单抗的结合也降低了对乳腺癌细胞的细胞毒作用(ADCC)^[37]。

2 肿瘤细胞来源的 Exosomes 在诊断和治疗中的作用

2.1 肿瘤诊断

肿瘤细胞来源的 Exosomes 含有肿瘤相关的 mRNA、miRNA 及蛋白分子,因此其携带的此类分子可作为肿瘤早期诊断和预后判断的生物标志物。肿瘤细胞释放的 Exosomes 能循环至外周血、尿液中,因此可通过分离肿瘤患者外周血及尿液中 Exosomes 进行检测。卵巢癌患者外周血来源的 Exosomes 中检测到细胞间紧密连接蛋白 claudin-4^[38]。肺癌患者外周血来源的 Exosomes 中检测到肺癌相关的 miRNA^[39]。此外,肿瘤患者外周血来源的 Exosomes 还表达原癌基因编码的蛋白。如:黑素瘤患者外周血来源的 Exosomes 表达 c-Met^[31],胰腺癌患者外周血来源的 Exosomes 表达 EGFR^[40],乳腺癌患者外周血来源的 Exosomes 表达 HER-2^[41]。除外周血外,肿瘤患者尿液来源的 Exosomes 也表达特征性的标记分子。前列腺癌患者尿液来源的 Exosomes 表达两种 mRNA 分子(*PCA-3*、*TMPS2*)和 δ -catenin 蛋白^[42-43],非小细胞肺癌患者尿液来源的 Exosomes 表达 α -2-glycoprotein^[44]。以上提到的这些分子均可作为相关肿瘤的诊断标记物。

2.2 肿瘤治疗

如前所述,肿瘤细胞来源的 Exosomes 携带肿瘤抗原、MHC- II 类分子及 HSP70 等,可作为肿瘤疫苗^[10]。此外, Exosomes 的大小与纳米级颗粒相当,具有双层膜结构,稳定性好,因此可作为纳米级的载体,参与肿瘤药物的传送。信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是重要的转录因子,参与细胞增殖的调控。JSI-124(cucurbitacin I, 葫芦素 I)是选择性的 STAT3 抑制剂, JSI-124 通过抑制 STAT3 磷酸化而抑制肿瘤的生长。将 EL-4 胸腺瘤细胞来源的 Exosomes 与在 JSI-124 一起于 22 °C 孵育 5 min,再次行分级分离法离心后即可获得 Exosomes 和 JSI-124 的

复合物(Exo-JSI124)。研究Exo-JSI124的抗肿瘤作用发现,与JSI-124相比,Exo-JSI124能更显著抑制小鼠成胶质细胞瘤的生长^[45]。因此,肿瘤细胞来源的Exosomes可作为一种“天然”的抗肿瘤药物载体。

另一方面,肿瘤细胞来源的Exosomes能介导肿瘤的进展。因此,减少肿瘤来源的Exosomes分泌可作为肿瘤治疗的一个靶点。细胞内钙离子的增加能促进Exosomes的释放,而胞内钙离子的浓度由 H^+/Na^+ 和 Na^+/Ca^{2+} 离子交换通道调节。二甲基氨基氯吡咪(dimethylamiloride, DMA)通过阻断 H^+/Na^+ 和 Na^+/Ca^{2+} 通道而减少Exosomes的分泌。在CT26小鼠结肠癌动物模型中, DMA能增强环磷酰胺的抗肿瘤效应,其机制与DMA减少CT26细胞Exosomes的分泌有关^[25]。RAB27A基因参与调控Exosomes囊泡的形成,在黑素瘤中高表达。Demory等^[31]证实,通过RNA干扰RAB27A基因表达能减少黑素瘤细胞Exosomes的分泌,从而减少黑素瘤的生长和转移。神经酰胺在多囊体的内侧膜芽生作用形成Exosomes的过程中发挥重要作用。中性鞘磷脂酶2(neutral Sphingomyelinase 2, nSMase 2)为合成神经酰胺的限速酶, nSMase 2通过分解鞘磷脂产生神经酰胺。GW4869(nSMase 2抑制剂)通过抑制nSMase2活性减少神经酰胺的生成。在Lewis肺癌荷瘤小鼠模型中,腹腔内注射GW4869能减少肿瘤细胞Exosomes的分泌,显著降低Lewis肿瘤细胞的肺转移^[35]。

3 结 语

肿瘤细胞来源的Exosomes作为一个独特的膜性囊泡,其特有的生物学特性引发了广泛关注。但肿瘤细胞来源的Exosomes从产生到发挥生物学效应过程中的许多机制尚未完全阐明。譬如:Exosomes产生的确切机制是怎样发生的?为何不同的肿瘤细胞来源的Exosomes表达不同的mRNA、miRNA及蛋白?肿瘤细胞中mRNA、miRNA及蛋白分选进入Exosomes中的机制是什么?Exosomes以何种机制将mRNA、miRNA及蛋白传递给受体细胞?进入受体细胞的mRNA、miRNA及蛋白通过何种机制调节受体细胞生物学行为?肿瘤细胞来源的Exosomes对免疫细胞、血管内皮细胞、骨髓来源的细胞、成纤维细胞等会产生影响,反之,这些细胞分泌的Exosomes又如何影响肿瘤细胞?随着对Exosomes研究的不断深入,必将进一步拓展人们对肿瘤的认识,同时也将为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: Composition, biogenesis and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579.
- [2] Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 581-593.
- [3] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(4): 431-437.
- [4] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [5] Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes and Cancer: A newly described pathway of immune suppression [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5): 959-964.
- [6] Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming [J]. *Nat Med*, 2001, 7(3): 297-303.
- [7] Cho JA, Lee YS, Kim SH, et al. MHC independent anti-tumor immune responses induced by Hsp70-enriched exosomes generate tumor regression in murine models [J]. *Cancer Lett*, 2009, 275(2): 256-265.
- [8] Gastpar R, Gehrman M, Bausero MA, et al. Heat shock protein 70 surface-positive tumor exosomes stimulate migratory and cytolytic activity of natural killer cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5238-5247.
- [9] Dai S, Wei D, Wu Z, et al. Phase I clinical trial of autologous ascites-derived exosomes combined with GM-CSF for colorectal cancer [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(4): 782-790.
- [10] 杨云山, 钟海均, 曹雪涛. Exosomes与肿瘤治疗的研究进展 [J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(1): 38-40.
- [11] Yang Y, Xiu F, Cai Z, et al. Increased induction of antitumor response by exosomes derived from interleukin-2 gene-modified tumor cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133(6): 389-399.
- [12] Dai S, Zhou X, Wang B, et al. Enhanced induction of dendritic cell maturation and HLA-A*0201-restricted CEA-specific CD8(+) CTL response by exosomes derived from IL-18 gene-modified CEA-positive tumor cells [J]. *J Mol Med*, 2006, 84(12): 1067-1076.
- [13] Xiu F, Cai Z, Yang Y, et al. Surface anchorage of superantigen SEA promotes induction of specific antitumor immune response by tumor-derived exosomes [J]. *J Mol Med*, 2007, 85(5): 511-521.
- [14] 杨云山, 钟海均, 修方明, 等. Exosomes联合卡介苗的体内抗肿瘤效应 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(3): 263-266.
- [15] Lv LH, Wan YL, Lin Y, et al. Anticancer drugs cause release of exosomes with heat shock proteins from human hepatocellular carcinoma cells that elicit effective natural killer cell antitumor responses in vitro [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(19): 15874-15885.
- [16] 钟海均, 杨云山, 马胜林, 等. 热休克E. G7-OVA肿瘤细胞来源的exosomes的抗肿瘤作用 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*,

- 2010, 30(2): 164-168.
- [17] Chen W, Wang J, Shao C, et al. Efficient induction of antitumor T cell immunity by exosomes derived from heat-shocked lymphoma cells [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(6): 1598-1607.
- [18] Dai S, Wan T, Wang B, et al. More efficient induction of HLA-A * 0201-restricted and carcinoembryonic antigen (CEA)-specific CTL response by immunization with exosomes prepared from heat-stressed CEA-positive tumor cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7554-7563.
- [19] Chen T, Guo J, Yang M, et al. Chemokine-containing exosomes are released from heat-stressed tumor cells via lipid raft-dependent pathway and act as efficient tumor vaccine [J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2219-2228.
- [20] Zhong H, Yang Y, Ma S, et al. Induction of a tumour-specific CTL response by exosomes isolated from heat-treated malignant ascites of gastric cancer patients [J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(6): 604-611.
- [21] Yu S, Liu C, Su K, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6867-6875.
- [22] Abusamra AJ, Zhong Z, Zheng X, et al. Tumor exosomes expressing Fas ligand mediate CD8⁺ T-cell apoptosis [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 35(2): 169-173.
- [23] Clayton A, Mitchell JP, Court J, et al. Human tumor-derived exosomes down-modulate NKG2D expression [J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7249-7258.
- [24] Xiang X, Poliakov A, Liu C, et al. Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(11): 2621-2633.
- [25] Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 457-471.
- [26] Szajnik M, Czystowska M, Szczepanski MJ, et al. Tumor-derived microvesicles induce, expand and up-regulate biological activities of human regulatory T cells (Treg) [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(7): e11469.
- [27] Hood JL, Pan H, Lanza GM, et al. Paracrine induction of endothelium by tumor exosomes [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(11): 1317-1328.
- [28] Taverna S, Flugy A, Saieva L, et al. Role of exosomes released by chronic myelogenous leukemia cells in angiogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(9): 2033-2043.
- [29] Mineo M, Garfield SH, Taverna S, et al. Exosomes released by K562 chronic myeloid leukemia cells promote angiogenesis in a Src-dependent fashion [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(1): 33-45.
- [30] Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs [J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2747-2755.
- [31] Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET [J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 883-891.
- [32] Webber J, Steadman R, Mason MD, et al. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9621-9630.
- [33] Cho JA, Park H, Lim EH, et al. Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into myofibroblast-like cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(1): 130-138.
- [34] Demory Beckler M, Higginbotham JN, Franklin JL, et al. Proteomic analysis of exosomes from mutant KRAS colon cancer cells identifies intercellular transfer of mutant KRAS [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(2): 343-355.
- [35] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(31): E2110-E2116.
- [36] Ciravolo V, Huber V, Ghedini GC, et al. Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 658-667.
- [37] Battke C, Ruiss R, Welsch U, et al. Tumour exosomes inhibit binding of tumour-reactive antibodies to tumour cells and reduce ADCC [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(5): 639-648.
- [38] Li J, Sherman-Baust CA, Tsai-Turton M, et al. Claudin-containing exosomes in the peripheral circulation of women with ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 244.
- [39] Rabinowitz G, Gerçel-Taylor C, Day JM, et al. Exosomal microRNA: A diagnostic marker for lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(1): 42-46.
- [40] Arcscott WT, Camphausen KA. EGFR isoforms in exosomes as a novel method for biomarker discovery in pancreatic cancer [J]. *Biomark Med*, 2011, 5(6): 821.
- [41] Koga K, Matsumoto K, Akiyoshi T, et al. Purification, characterization and biological significance of tumor-derived exosomes [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(6A): 3703-3707.
- [42] Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: A novel approach to biomarkers for prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(10): 1603-1607.
- [43] Lu Q, Zhang J, Allison R, et al. Identification of extracellular delta-catenin accumulation for prostate cancer detection [J]. *Prostate*, 2009, 69(4): 411-418.
- [44] Li Y, Zhang Y, Qiu F, et al. Proteomic identification of exosomal LRG1: A potential urinary biomarker for detecting NSCLC [J]. *Electrophoresis*, 2011, 32(15): 1976-1983.
- [45] Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(10): 1769-1779.

[收稿日期] 2014 - 01 - 02 [修回日期] 2014 - 06 - 10

[本文编辑] 黄静怡