

结直肠癌患者血清外泌体 microRNAs 的研究进展



薛源^{1,2}, 李沛东^{1,2}, 张广军^{1,2}

1. 川北医学院附属医院胃肠外科 (四川南充 637000)
2. 川北医学院肝胆胰肠病研究所 (四川南充 637000)

【摘要】 目的 总结目前结直肠癌患者血清外泌体 microRNAs 的相关研究进展。方法 通过文献检索, 收集和整理近年来关于结直肠癌患者血清外泌体 microRNAs 相关的国内外文献进行阅读并作综述。结果 外泌体是一种外囊泡, 其中包含脂质、蛋白质、DNA、RNA (mRNA、microRNA 和长链非编码 RNA) 和其他分子。这种囊泡通过转运上述分子从而介导了细胞间的通讯。血清中的外泌体是血循环系统中 microRNAs 的主要载体。血清外泌体 microRNAs 可影响结直肠癌细胞的增殖、侵袭和转移, 介导结直肠癌细胞耐药, 并且可作为一种生物标志物预测结直肠癌的预后。结论 血清外泌体 microRNAs 在调控结直肠癌的发生发展、治疗、诊断等方面均具有重要作用, 其作为一种生物标志物, 在结直肠癌的早期诊断、预后评估等方面具有巨大的潜力。

【关键词】 结直肠癌; 血清外泌体; microRNA; 综述

Advances of serum exosome microRNAs in patients with colorectal cancer

XUE Yuan^{1,2}, LI Peidong^{1,2}, ZHANG Guangjun^{1,2}

1. The Second Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, P. R. China
 2. Institute of Hepatobiliary, Pancreatic, and Intestinal Disease, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, P. R. China
- Corresponding author: ZHANG Guangjun, Email: zhanggj1977@126.com

【Abstract】 **Objective** To summarize the current research progress of serum exosome microRNAs in patients with colorectal cancer. **Methods** The domestic and foreign literatures related to serum exosome microRNAs of colorectal cancer patients, which had been reported in recent years were collected through literature search. Subsequently, those literatures were used to read and review. **Results** Exosomes were extracellular vesicles, which contained lipids, proteins, DNA, RNA (mRNA, microRNA, and long non-coding RNA), and other molecules. These vesicles mediated communication between cells by transporting the above molecules. Exosomes in serum were the main carriers of microRNAs in the blood circulation system. Serum exosome microRNAs could affect the proliferation, invasion, and metastasis of colorectal cancer cells, mediate the drug resistance of colorectal cancer cells, and could be used as biomarkers to predict the prognosis of colorectal cancer. **Conclusions** Serum exosome microRNAs play important role in the occurrence, development, treatment, and diagnosis of colorectal cancer. As a class of biomarker, serum exosome microRNAs have great potential in the early diagnosis and prognostic evaluation of colorectal cancer.

【Keywords】 colorectal cancer; serum exosome; microRNA; review

结直肠癌 (CRC) 是最常见的恶性肿瘤, 是全球第二大与癌症相关的死亡原因。在中国, 近

10 年来 CRC 发病率呈升高趋势, 其中 60~74 岁年龄段的发病率最高^[1]; 此外, 因防控体系不健全, 我国 CRC 早期诊断率低, 由此带来了沉重的经济负担^[2]。CRC 是男性中第 4 常见和女性中第 3 常见的恶性肿瘤^[3]。早期 CRC 的 5 年生存率为 90%, 而有远处转移者的 5 年生存率不到 10%^[4]。因此, 提高早期诊断率对防治 CRC 具有十分重要的意义。结肠镜检查是结直肠腺瘤及 CRC 筛查的金标准^[5],

DOI: 10.7507/1007-9424.202002049

基金项目: 四川科技厅青年基金 (项目编号: 2017JQ0039); 南充市市校科技战略合作专项 (项目编号: 18SXHZ0577); 四川省卫生健康委员会重点项目 (项目编号: 19ZD005); 川北医学院附属医院重点项目 (项目编号: 2019ZD004)
通信作者: 张广军, Email: zhanggj1977@126.com

但结肠镜系侵入性检查,且需繁琐的肠道准备,使其在早期 CRC 筛查方面的作用受到限制。癌胚抗原(CEA)等标志物早已广泛应用于临床,但其敏感度差,特别是在诊断方面的作用甚微^[6]。为提高早期 CRC 的诊断效率,亟需寻找新的具有特异性的敏感生物标志物。近年来,外泌体在人类恶性肿瘤中的作用受到越来越多的关注^[7-8]。有研究^[9-11]表明,血清外泌体 microRNAs(miRs)介导了肿瘤的发生发展、侵袭、转移、耐药等多种生物学行为。笔者结合近年来的研究,就血清外泌体 miRs 介导 CRC 的作用作一综述。

1 血清外泌体 miRs 与癌症的关系概述

1.1 外泌体概述

外泌体是一种直径为 40~100 nm 的细胞外囊泡,具有双层膜结构,首先在绵羊的网织红细胞中被发现^[12]。外泌体包含脂质、蛋白质、DNA、RNA(mRNA、miR 及长链非编码 RNA)和其他分子^[13];通过转运蛋白、核酸和其他具有生物活性的成分介导了细胞间的通讯^[14]。外泌体的形成是一个高度调控的过程,包括启动、内吞作用、多囊泡(MVB)形成和分泌^[15]。细胞内的早期核内体形成后,这类早期核内体的质膜内陷形成内翻的囊泡、启动外泌体的形成;早期核内体的磷脂双分子层随后折叠形成 MVB;随后,MVB 以钙依赖的方式与质膜结合,被分泌到环境中^[16]。在生理和病理条件下,外泌体可由癌细胞、上皮细胞、内皮细胞、淋巴细胞、红细胞、血小板等多种细胞分泌^[17-19]。外泌体广泛分布在各种体液中,如外周血、尿液、胆汁、唾液、腹水、羊水等^[20]。按常理来讲,由于有这么多细胞释放外泌体,这些囊泡可能不会成为理想的生物标志物;然而,外泌体从它们的来源细胞到靶细胞,都非常有效地携带和传递了分子信号(如核酸和蛋白质),而且这种信号可很容易地在血液中检测到,这个显著而重要的特征使之可能成为具有组织/器官特异性的生物标志物^[15]。此外,癌细胞会比正常细胞产生更多的外泌体^[21],肿瘤细胞分泌的外泌体可通过影响组织微环境中的其他类型细胞来促进肿瘤发生和转移^[22]。因此,外泌体在肿瘤中作用的研究受到越来越多的关注,这其中涉及到外泌体在肿瘤发生、转移、抗肿瘤或抗肿瘤免疫等方面的作用及其在肿瘤治疗、诊断和预后中的应用^[23]。

1.2 miRs 与癌症

1993 年, Lee 等^[24]首先在线虫基因中发现了 miRs。它们是一类包含 20~25 个核苷酸的高度保守

的非编码小分子 RNA,是强大的转录后调节因子,可以调节 mRNA 的翻译;通过与目的基因 mRNA 3'非翻译区(3'UTR)结合,诱导其降解或抑制翻译^[25]。2002 年,研究者^[26]首次发现,miRs 与慢性淋巴细胞白血病的发病相关。经过近 20 年来深入的研究,miRs 已被证实在调控人类恶性肿瘤中具有非常重要的作用。在 236 条 KEGG 通路中,超过 99% 的通路在人体内有 miRs 来源和靶标,这表明了 miRs 介导的调控在生物通路中具有巨大影响^[27]。虽然 miRs 不编码任何蛋白,但它们参与了基因调控和关键的生物学进程,包括癌症的发生和发展、细胞增殖、分化、凋亡等;异常表达的 miRs 既可以作为促癌因子,也可以作为肿瘤抑制因子,这取决于肿瘤的微环境^[28]。miRs 在 CRC 的生物学进程、诊断、预测预后等多个方面具有十分重要的意义。

1.3 血清外泌体 miRs 与癌症

外泌体广泛分布在各种体液(如血液、尿液、胆汁、乳汁、唾液等)中,目前关于血液中外泌体的研究最为深入。血清中的外泌体可以作为载体介导蛋白质、核酸(包括 miR)等物质在细胞间的传递。癌细胞可以通过外泌体形式将 miRs 分泌到体液中,外泌体 miRs 的不当释放或失调可能导致某些生物学过程的显著改变,从而影响癌症的发展和进程^[29]。已有研究^[30]表明,外泌体是血清中 miRs 的主要载体。作为一种理想载体,血清外泌体具有两大特点:一是其外膜可防止 miRs 和其他内容物在循环系统中被降解^[31];二是通过循环外泌体作用于靶细胞,与靶细胞质膜融合并释放内容物以发挥特定功能^[32]。通过这些机制,外泌体携带的分子才可以从供体细胞传递到受体细胞,从而促进肿瘤的发展。越来越多的研究证实,血清外泌体 miRs 参与了人恶性肿瘤(如前列腺癌^[33]、肺癌^[34]、胃癌^[35]等)的进程,可能成为诊断、预后及治疗相关的生物标志物。有研究^[32]证明,血清外泌体 miRs 可通过改变肿瘤的微环境促进上皮间质转化(EMT)、促进肿瘤血管生成、影响肿瘤免疫力等导致 CRC 的发生发展、侵袭和转移。因此,血清外泌体 miRs 作为诊断和预测人类癌症的生物标志物具有巨大潜力。

2 CRC 相关血清外泌体 miRs

2.1 与 CRC 细胞增殖相关的血清外泌体 miRs

目前一些研究表明,部分血清外泌体 miRs 的失调能明显影响 CRC 细胞的增殖(表 1)。Dai 等^[36]的研究证实,CRC 细胞分泌的外泌体中 miR-10b 的含量明显高于正常结肠上皮细胞分泌的外泌体,

表 1 与 CRC 生物学行为相关的血清外泌体 miRs

研究	血清外泌体 miR	表达趋势	生物学功能
Yan 等 ^[29]	miR-638	低表达	抑制 CRC 肝转移
Dai 等 ^[36]	miR-10b	高表达	促进 CRC 细胞增殖
Xu 等 ^[37]	miR-16-5p	高表达	抑制 CRC 细胞增殖
Cheng 等 ^[38]	miR-146a	高表达	抑制 CRC 细胞增殖、促进 CRC 细胞凋亡
Zaharie 等 ^[39]	miR-375	低表达	抑制 CRC 细胞增殖、促进 CRC 细胞凋亡
Peng 等 ^[40]	miR-548c-5p	低表达	抑制 CRC 细胞增殖
Hu 等 ^[41]	miR-1229	高表达	促进 CRC 血管生成、促进 CRC 细胞迁移
Fu 等 ^[42]	miR-17-5p	高表达	促进 CRC 转移
	miR-92a-3p	高表达	促进 CRC 转移
Tsukamoto 等 ^[43]	miR-21	高表达	与 CRC 肝转移相关
Teng 等 ^[44]	miR-193a	高表达	促进 CRC 转移
Takano 等 ^[45]	miR-203	高表达	促进 CRC 转移
Tang 等 ^[46]	miR-320d	高表达	促进 CRC 转移
Monzo 等 ^[47]	miR-328	高表达	促进 CRC 肝转移

含有 miR-10b 的外泌体被转移到成纤维细胞中, 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 通路的活性, 激活成纤维细胞成为癌症相关成纤维细胞 (CAFs), 从而促进 CRC 细胞增殖。Xu 等^[37]从血清中分离出骨髓间充质干细胞来源的外泌体, 经体外增殖实验观察到, 上调的外泌体 miR-16-5p 通过降低整合素 $\alpha 2$ (ITGA2) 的表达水平来抑制 CRC 细胞 (Caco-2 细胞和 LoVo 细胞) 增殖并促进其凋亡。一项样本量为 53 例 CRC 患者的研究^[38]发现, 血清外泌体 miR-146a 高表达可促进 CRC 干细胞样特性, 从而导致 CRC 细胞增殖。有研究者^[39]通过细胞计数法 (14 d) 及凋亡实验证实, 血清外泌体 miR-375 能抑制 CRC 细胞 (HCT116 细胞) 增殖、促进其凋亡, 并通过机制验证证实, 血清外泌体 miR-375 通过 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 通路参与 CRC 的调控。一项包含 77 例 CRC 患者和 20 名健康对照的研究^[40]发现, 与健康对照组相比, CRC 患者血清外泌体 miR-548c-5p 的表达水平显著降低; EdU 及 CCK-8 实验证实, 血清外泌体 miR-548c-5p 能有效抑制 CRC 细胞 (HCT116 细胞) 增殖, 但具体机制尚不清楚。早期的研究^[48]证实, 血清外泌体 miR-1229 水平在 29 例原发性 CRC 患者中显著升高, 且在手术切除肿瘤后显著下调。最近的研究^[41]发现, 血清外泌体 miR-1229 通过调控蛋白激酶 2/血管内皮生长因子 (HIPK2/VEGF) 通路促进 CRC 血管生成, 并经裸鼠移植瘤实验证实, 下调血清外泌体 miR-1229 可

抑制体内 CRC 肿瘤的生长。这些证据间接表明, 血清外泌体 miR-1229 可促进 CRC 细胞增殖, 但目前尚缺乏直接证据, 需进一步研究证实。总之, 血清外泌体 miRs 对 CRC 细胞的增殖具有较大影响。

2.2 与 CRC 转移相关的血清外泌体 miRs

近年来的一些研究发现, 部分血清外泌体 miRs 参与并调控了 CRC 的转移 (表 1)。有一项研究^[42]采集了 10 例健康志愿者、18 例 CRC 非转移患者及 11 例 CRC 伴转移患者的血清, 经 RT-qPCR 检测发现, 血清中的外泌体 miR-17-5p 和 miR-92a-3p 表达水平趋势为: CRC 患者显著高于健康对照者, 而 CRC 伴转移患者显著高于非转移患者, 差异具有统计学意义。Tsukamoto 等^[43]的研究发现, 同一患者的血清外泌体 miR-21 水平与肿瘤组织中的 miR-21 水平呈显著正相关; CRC 患者的血清外泌体 miR-21 表达水平明显升高, 并且与肝转移的相关性具有统计学意义; 但上述 3 种外泌体 miRs 促 CRC 转移的分子机制和相关的通路目前尚未得到证实。有研究者^[44]发现, 在小鼠结肠癌转移肝组织中外泌体 miR-193a 的表达上调; 并通过 qPCR 分析证实, CRC 患者的血清外泌体中 miR-193a 的含量明显高于健康对照组; 此外, 与不伴转移的结肠癌患者 (25 例) 相比, CRC 肝转移患者 (15 例) 血清中的外泌体显示出更高的 miR-193a 的表达水平。随后, 该研究团队进行了一项前瞻性研究, 在初步诊断后的 6 个月随访中进一步调查了肝转移的发生率, 结果表明, 外周血外泌体中 miR-193a 含量高

的结肠癌患者转移的风险更高^[44]。在肿瘤组织中分离的 miR-203 被证实具有抑制 CRC 发展的作用^[49]。然而 Takano 等^[45]的研究却发现,在异种移植小鼠模型中,与对照组相比,转染了血清外泌体 miR-203 的 CRC 细胞发生了更多的肝转移,这一过程可能是通过促进单核细胞向 M2-肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 的分化来实现的。Tang 等^[46]收集了 34 例转移性 CRC 和 108 例非转移性 CRC 患者的血清后证实,血清外泌体 miR-320d 在 CRC 伴转移患者血清中的表达水平明显升高,并且对转移性 CRC 具有诊断意义。一项有趣的研究^[47]发现,在结肠癌肝转移的患者中,肠系膜静脉血中外泌体 miR-328 的含量远远大于外周静脉血,这表明外泌体 miR-328 可能在结肠癌肝转移的发展中发挥了作用。Yan 等^[29]通过基因芯片分析鉴定出 CRC 患者的血清外泌体中有 10 种 miRs 表达上调,29 种 miRs 表达下调;而血清外泌体中低水平的 miR-638 与 CRC 患者肝转移的风险增加有关。有研究^[21]报道,正常人的血液中大约包含 2 000 万亿个外泌体,癌症患者的血液中大约包含 4 000 万亿个外泌体;由此可以看出,癌症细胞比正常细胞分泌更多的外泌体,而外泌体作为一种载体将供体细胞来源的分子(包含 miRs 在内)传递给靶细胞并调节其功能,这无疑为血清外泌体 miRs 介导癌症血行转移的一种机制。通过复习上述研究,笔者总结,目前与 CRC 转移相关的血清外泌体 miRs 缺乏细胞水平、动物模型的功能实验以及相关分子机制和通路的验证。

2.3 与 CRC 耐药相关的血清外泌体 miRs

近年来,随着治疗方案的改进及靶向药物的应用,CRC 的总体生存率有了较为显著的提高,但晚期 CRC 患者在应用化疗或靶向治疗过程中迅速出现的耐药性限制了当前癌症治疗的效果。在研究者们研究耐药机制的过程中可能会发现一些新的分子,这些分子可能有助于预测那些转移性 CRC 患者的临床结局,还可能基于对这些生物分子的识别,提出更合理的治疗策略来改善或克服耐药性^[50]。有研究者^[51]通过 miR 芯片分析发现,外泌体 miR-125b 在基于 mFOLFOX6 化疗方案耐药的血浆外泌体 miRs 中上调幅度最大,并进一步证实血浆外泌体 miR-125b 的表达水平有助于早期检测对基于 mFOLFOX6 一线化疗的耐药性,但未对其具体作用机制进行研究。Cheng 等^[38]的研究发现,血清外泌体 miR-146a 的表达可调节肿瘤免疫治疗的疗效,血清外泌体 miR-146a 的表达有利于肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞数量的减少,以及肿瘤浸润性

CD66b⁺中性粒细胞数量的增加。血浆外泌体 miRs 在介导 CRC 耐药的机制过程中还可能多个分子的联合调控。有研究者^[52]证实,化疗耐药组患者血清外泌体中 miR-21-5p、miR-1246、miR-1229-5p 和 miR-96-5p 的表达水平明显高于化疗敏感组;ROC 曲线显示,4 种 miRs 的组合曲线下面积 (AUC) 为 0.804 ($P < 0.05$);靶向这些 miRNAs 可能促进 CRC 对奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶的化学敏感性。目前关于血清中的外泌体 miRs 介导 CRC 耐药的研究较少,尚需更多的研究进一步了解其具体机制。

2.4 与 CRC 诊断及预后相关的血清外泌体 miRs

众所周知,外周静脉血液标本采集在临床应用中最为常见,具有安全、简便、易实施等优点。自 21 世纪初以来,研究人员一直试图从血液或活检中检测出具有表达特征的基因以作为生物标志物来诊断癌症^[53],而癌细胞能将包裹 miRs 等分子的外泌体分泌到血液中。因此,近年来关于血清外泌体 miRs 在 CRC 诊断及预后中应用的研究越来越多。有文献^[54]报道,在血清中,与低外泌体 miR-19a 表达相比,高外泌体 miR-19a 表达与较差的存活率显著相关;外泌体 miR-19a 在血清中的大量表达被确定为 CRC 患者复发的预后生物标志物。miR-21 在血清外泌体、原发肿瘤组织和肝转移组织中表达上调;血清外泌体 miR-21 高表达患者的总生存 (OS) 率和无进展生存 (DFS) 率明显低于血清外泌体 miR-21 低表达患者^[43]。Liu 等^[55]纳入了 369 例 CRC 患者的外周血标本,经研究发现,血清外泌体 miR-27a 或 miR-130a 高表达 CRC 患者的预后较差。Yagi 等^[51]发现,血清中外泌体 miR-125b 高表达的患者 DFS 率明显低于 miR-125b 低表达的患者,经 Cox 多因素分析证实,血清外泌体 miR-125b 对晚期/复发性 CRC 患者的 DFS 具有独立的预后价值。如前所述^[49],肿瘤组织中的 miR-203 可作为肿瘤抑制因子,而血清中的外泌体 miR-203 被证实为促癌因子;血清外泌体 miR-203 的高表达是 CRC 独立的不良预后因素^[45]。外泌体 miR-548c-5p 在 CRC III/IV 期及伴有肝转移患者血清中的表达水平显著降低;Kaplan-Meier 生存分析结果显示,CRC 血清外泌体 miR-548c-5p 低表达组的 OS 缩短。血清外泌体 miR-548c-5p 的下调可预测 CRC 患者的不良预后^[40]。Liu 等^[56]进行的前瞻性研究,纳入 84 例 II/III 期结肠癌患者,在肿瘤切除后辅助治疗前采集该队列患者的血液样本,随后进行了随访和 RNA 测序以确定血清外泌体 miRs 谱,在复发与非复发患者 (27 例复发,57 例未复发)间鉴定出了差

异表达 miRs, 并通过 Kaplan-Meier 生存分析、肿瘤复发风险的 logistic 回归、ROC 分析、Cox 回归分析等一系列研究证实, 血清外泌体 miR-4772-3p 的低表达是预测 II 期和 III 期结肠癌患者肿瘤复发的生物标志物。另一项研究^[57]纳入 168 例 CRC 患者, 在 TNM 晚期或有转移的 CRC 患者中, 血清外泌体 miR-6803-5p 明显升高, 其升高者的 OS 和 DFS 较差; 经 Cox 回归分析显示, 高表达的血清外泌体 miR-6803-5p 是 CRC 独立的不良预后因素。

有研究^[58]显示, 作为生物标志物应用于诊断或判断预后时, 单个基因的敏感性往往不如两个甚至多个基因的组合。如 Wang 等^[58]的研究证实, 早期结肠癌患者血清外泌体中 miR-125a-3p 的表达明显上调; 此外, miR-125a-3p 能提高 CEA 对早期 CRC 的诊断敏感性。Yu 等^[59]发现, 与健康受试者相比, CRC 患者血清外泌体中 CRNDE-p (CRC 差异表达的长编码 RNA) 的表达水平较高, 而 miR-217 的表达水平较低; ROC 曲线分析结果表明, 血清外泌体 CRNDE-p 和 miR-217 的组合表达显示出高灵敏度和特异性, 比常规肿瘤标志物 CEA 具有更好的诊断预测效能。Tang 等^[46]招募了 142 例 CRC 患者 (其中 34 例伴转移, 108 例不伴转移), 经 ROC 曲线分析发现, 血清外泌体 miR-320d 诊断 CRC 发生转移的 AUC 为 0.633, 敏感性为 62.0%, 特异性为 64.7%; 而血清外泌体 miR-320d 和 CEA 组合的 AUC 为 0.804, 敏感性为 63.3%, 特异性为 91.3%。

综上, 血清外泌体 miRs 的表达在 CRC 诊断、预测预后等方面的应用具有巨大潜力。此外, 两个及以上分子组合的生物标志物有可能提高诊断的敏感性及特异性。

3 小结与展望

尽可能早地发现和诊断 CRC 是改善其预后的关键环节。为此, 研究者们不断尝试寻找敏感性和特异性俱佳的 CRC 生物标志物。而理想的 CRC 生物标志物应该是能够基于血液或者粪便等体液标本进行准确的筛选, 因为这种非侵入性的方式对患者的风险最小, 很容易执行, 而且可以在短时间间隔内重复^[60]。近年来, 大量的研究证实, 血液循环系统中外泌体 miRs 介导了包括 CRC 在内的人类各种恶性肿瘤的生物学行为^[15,32]。而血清外泌体 miRs 是血液循环系统中外泌体 miRs 的主要形式。通过阅读、总结上述相关文献, 笔者总结, 血清外泌体 miRs 介导了 CRC 的发生发展、转移、耐药等多种生物学过程, 但其具体的作用通路及分子机制有待

进一步的研究。此外, 血清外泌体 miRs 在 CRC 诊断及预测预后方面具有巨大潜力, 但目前的证据尚不能支撑其应用于临床。值得一提的是, 有研究^[59]发现, 两个及以上分子组合的生物标志物能提高诊断效率; 一些血清外泌体 miRs 能提高传统的生物标志物 (如 CEA 等) 的敏感性和特异性。此外, 有研究者^[47]发现, 一些外泌体 miRs 在结肠癌伴肝转移患者的引流静脉 (肠系膜上静脉) 中与外周静脉血中的表达并不一致。基于此发现, 将来有可能在术中采集 CRC 患者引流静脉的血液预测其发生肝转移的风险, 从而改善结直肠的预后。笔者认为, 这些发现为我们提供了一种新的研究思路, 如何更有效地提高已广泛应用于临床的现有生物标志物的敏感性和特异性, 更值得思考。

重要声明

利益冲突声明: 本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明: 薛源, 负责选题、文献检索和初稿撰写工作; 李沛东, 负责文献检索及文章修改; 张广军, 指导选题、审阅文章并提出修改意见。

参考文献

- 1 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征及防治策略的对比分析. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(6): 447-453.
- 2 于永扬, 陈海宁, 周总光. 我国结直肠癌的现状、制约瓶颈与反思. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(8): 897-902.
- 3 Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- 4 McDevitt J, Comber H, Walsh PM. Colorectal cancer incidence and survival by sub-site and stage of diagnosis: a population-based study at the advent of national screening. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(1): 113-121.
- 5 Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1128-1137.
- 6 Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(33): 5313-5327.
- 7 Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3-4): 623-642.
- 8 Mohammadi S, Yousefi F, Shabaninejad Z, et al. Exosomes and cancer: from oncogenic roles to therapeutic applications. *IUBMB Life*, 2020, 72(4): 724-748.
- 9 Ingenito F, Roscigno G, Affinito A, et al. The role of exo-miRNAs in cancer: a focus on therapeutic and diagnostic applications. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): E4687.
- 10 Singh R, Pochampally R, Watabe K, et al. Exosome-mediated transfer of miR-10b promotes cell invasion in breast cancer. *Mol Cancer*, 2014, 13: 256.
- 11 Zhao S, Li J, Zhang G, et al. Exosomal miR-451a functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by targeting LPIN1. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(1): 19-35.
- 12 Conlan RS, Pisano S, Oliveira MI, et al. Exosomes as reconfigurable therapeutic systems. *Trends Mol Med*, 2017, 23(7): 636-650.
- 13 Soung YH, Ford S, Zhang V, et al. Exosomes in cancer diagnostics. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(1): E8.
- 14 Théry C, Amigorena S, Raposo G, et al. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol*, 2006, Chapter 3: Unit3.22.

- 15 Tovar-Camargo OA, Toden S, Goel A. Exosomal microRNA biomarkers: emerging frontiers in colorectal and other human cancers. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(5): 553-567.
- 16 Savina A, Fader CM, Damiani MT, *et al.* Rab11 promotes docking and fusion of multivesicular bodies in a calcium-dependent manner. *Traffic*, 2005, 6(2): 131-143.
- 17 van Niel G, Raposo G, Candalh C, *et al.* Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles. *Gastroenterology*, 2001, 121(2): 337-349.
- 18 Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579.
- 19 Keller S, Rupp C, Stoeck A, *et al.* CD24 is a marker of exosomes secreted into urine and amniotic fluid. *Kidney Int*, 2007, 72(9): 1095-1102.
- 20 Gallo A, Tandon M, Alevizos I, *et al.* The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS One*, 2012, 7(3): e30679.
- 21 Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215.
- 22 Zhang L, Zhang S, Yao J, *et al.* Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature*, 2015, 527(7576): 100-104.
- 23 Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 455-468.
- 24 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- 25 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- 26 Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, *et al.* Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- 27 Bhome R, Goh RW, Bullock MD, *et al.* Exosomal microRNAs derived from colorectal cancer-associated fibroblasts: role in driving cancer progression. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(12): 2666-2694.
- 28 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J*, 2012, 18(3): 244-252.
- 29 Yan S, Han B, Gao S, *et al.* Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for colorectal cancer. *Oncotarget*, 2017, 8(36): 60149-60158.
- 30 Zhao K, Liang G, Sun X, *et al.* Comparative miRNAome analysis revealed different miRNA expression profiles in bovine sera and exosomes. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 630.
- 31 Li Y, Zheng Q, Bao C, *et al.* Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981-984.
- 32 Zhou J, Li XL, Chen ZR, *et al.* Tumor-derived exosomes in colorectal cancer progression and their clinical applications. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100781-100790.
- 33 Huang X, Yuan T, Liang M, *et al.* Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2015, 67(1): 33-41.
- 34 Guiot J, Struman I, Louis E, *et al.* Exosomal miRNAs in lung diseases: from biologic function to therapeutic targets. *J Clin Med*, 2019, 8(9): E1345.
- 35 Shi Y, Wang Z, Zhu X, *et al.* Exosomal miR-1246 in serum as a potential biomarker for early diagnosis of gastric cancer. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 89-99.
- 36 Dai G, Yao X, Zhang Y, *et al.* Colorectal cancer cell-derived exosomes containing miR-10b regulate fibroblast cells via the PI3K/Akt pathway. *Bull Cancer*, 2018, 105(4): 336-349.
- 37 Xu Y, Shen L, Li F, *et al.* microRNA-16-5p-containing exosomes derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation, migration, and invasion, while promoting apoptosis of colorectal cancer cells by downregulating ITGA2. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21380-21394.
- 38 Cheng WC, Liao TT, Lin CC, *et al.* RAB27B-activated secretion of stem-like tumor exosomes delivers the biomarker microRNA-146a-5p, which promotes tumorigenesis and associates with an immunosuppressive tumor microenvironment in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2019, 145(8): 2209-2224.
- 39 Zaharie F, Muresan MS, Petrushev B, *et al.* Exosome-carried microRNA-375 inhibits cell progression and dissemination via Bcl-2 blocking in colon cancer. *J Gastrointest Liver Dis*, 2015, 24(4): 435-443.
- 40 Peng ZY, Gu RH, Yan B. Downregulation of exosome-encapsulated miR-548c-5p is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J Cell Biochem*, 2018, [Epub ahead of print].
- 41 Hu HY, Yu CH, Zhang HH, *et al.* Exosomal miR-1229 derived from colorectal cancer cells promotes angiogenesis by targeting HIPK2. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 470-477.
- 42 Fu F, Jiang W, Zhou L, *et al.* Circulating exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p predict pathologic stage and grade of colorectal cancer. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 221-232.
- 43 Tsukamoto M, Iinuma H, Yagi T, *et al.* Circulating exosomal microRNA-21 as a biomarker in each tumor stage of colorectal cancer. *Oncology*, 2017, 92(6): 360-370.
- 44 Teng Y, Ren Y, Hu X, *et al.* MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression. *Nat Commun*, 2017, 8: 14448.
- 45 Takano Y, Masuda T, Iinuma H, *et al.* Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 78598-78613.
- 46 Tang Y, Zhao Y, Song X, *et al.* Tumor-derived exosomal miRNA-320d as a biomarker for metastatic colorectal cancer. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(9): e23004.
- 47 Monzo M, Santasusagna S, Moreno I, *et al.* Exosomal microRNAs isolated from plasma of mesenteric veins linked to liver metastases in resected patients with colon cancer. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 30859-30869.
- 48 Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, *et al.* Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92921.
- 49 Ye H, Hao H, Wang J, *et al.* miR-203 as a novel biomarker for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3685-3696.
- 50 Ji L, Wei Y, Jiang T, *et al.* Correlation of Nrf2, NQO1, MRP1, cmcy and p53 in colorectal cancer and their relationships to clinicopathologic features and survival. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3): 1124-1131.
- 51 Yagi T, Iinuma H, Hayama T, *et al.* Plasma exosomal microRNA-125b as a monitoring biomarker of resistance to mFOLFOX6-based chemotherapy in advanced and recurrent colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(4): 416-424.
- 52 Jin G, Liu Y, Zhang J, *et al.* A panel of serum exosomal microRNAs as predictive markers for chemoresistance in advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(2): 315-325.
- 53 Quinn TP, Nguyen T, Lee SC, *et al.* Cancer as a tissue anomaly: classifying tumor transcriptomes based only on healthy data. *Front Genet*, 2019, 10: 599.
- 54 Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H, *et al.* Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 275-281.
- 55 Liu X, Pan B, Sun L, *et al.* Circulating exosomal miR-27a and miR-130a act as novel diagnostic and prognostic biomarkers of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(7): 746-754.
- 56 Liu C, Eng C, Shen J, *et al.* Serum exosomal miR-4772-3p is a predictor of tumor recurrence in stage II and III colon cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76250-76260.
- 57 Yan S, Jiang Y, Liang C, *et al.* Exosomal miR-6803-5p as potential diagnostic and prognostic marker in colorectal cancer. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 4113-4119.
- 58 Wang J, Yan F, Zhao Q, *et al.* Circulating exosomal miR-125a-3p as a novel biomarker for early-stage colon cancer. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4150.
- 59 Yu B, Du Q, Li H, *et al.* Diagnostic potential of serum exosomal colorectal neoplasia differentially expressed long non-coding RNA (CRNDE-p) and microRNA-217 expression in colorectal carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 83745-83753.
- 60 Slaby O. Non-coding RNAs as biomarkers for colorectal cancer screening and early detection. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 937: 153-170.

收稿日期: 2020-02-14 修回日期: 2020-04-24

本文编辑: 罗云梅