

## 外泌体在大肠癌中的研究进展

杨晓<sup>1</sup>, 罗燕<sup>2</sup>, 李勇敏<sup>2</sup>, 罗吉<sup>2</sup>, 唐蔚<sup>2</sup>, 马荣丽<sup>1</sup>, 蒋益兰<sup>2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学 研究生院, 长沙 410208; 2. 湖南省中医药研究院 附属医院, 长沙 410006)

**[摘要]** 大肠癌是发病率最高的消化道恶性肿瘤之一,总体5年生存率不高,且近年来随着饮食结构等的改变,大肠癌在我国发病率逐年上升,严重威胁着人类生命健康,故研究大肠癌发生、发展的机制及有效防治方法有重大意义。外泌体是一类由细胞分泌的直径约30~100 nm的有被小泡,表面携带特定分子,可通过受体-配体结合方式或通过内吞作用被内在化,或与靶细胞膜融合,将囊泡中的物质释放至靶细胞胞液中,诱导靶细胞生理状态发生改变,在细胞与细胞间的交流中发挥重要作用。在肿瘤组织中,外泌体作为肿瘤微环境的重要组成部分,可通过促进肿瘤新生血管形成、促使结直肠癌细胞上皮-间质转化、引导肿瘤细胞器官特异性转移、诱导结直肠癌细胞耐药及参与抗肿瘤免疫效应等影响结直肠癌的发展,对结直肠癌外泌体进行深入研究,有利于寻找防治结直肠癌的有效方法。同时,由于外泌体自身通常包含多种特异性分子,有望作为理想的肿瘤标志物用于结直肠癌的诊断及预后判断。中医药治疗以“整体观念”和“辨证论治”为基本原则,可通过多环节、多途径、多靶点起效,在降低大肠癌的复发转移率、改善大肠癌患者预后方面发挥着重要作用,已成为我国大肠癌综合治疗的重要组成部分。外泌体对大肠癌发生、发展过程影响的广泛性,与中医药防治大肠癌的多环节、多途径、多靶点性相契合,以其为切入点,或许可更全面地研究中医药防治大肠癌的作用机制。

**[关键词]** 结肠癌; 直肠癌; 外泌体; 胞外囊泡; 研究进展

**[中图分类号]** R285.5;R22;R2-031;R241.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)06-0182-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180672

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171213.0851.008.html>

**[网络出版时间]** 2017-12-13 14:17

## Exosomes in Colorectal Cancer

YANG Xiao<sup>1</sup>, LUO Yan<sup>2</sup>, LI Yong-min<sup>2</sup>, LUO Ji<sup>2</sup>, TANG Wei<sup>2</sup>, MA Rong-li<sup>1</sup>, JIANG Yi-lan<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha 410006, China)

**[Abstract]** Colorectal cancer has the highest incidence among malignant digestive tract tumors, with a low survival rate in five years. In recent years, with the changes in diet structure, its incidence has increased in China year by year, and become a serious threat to human health. Therefore, it is of great significance to study its occurrence and development mechanisms and effective prevention and treatment methods. Exosomes are a type of secretory vesicles with a diameter of about 30-100 nm secreted by cells, and carry specific molecules on surface. They can be internalized through receptor-ligand binding or endocytosis, or fused with the target cell membrane, then release substances into target cells, and induce target cells to change their physiological state, so as to play an important role in intercellular exchanges. In tumor tissues, exosomes, as an important component in tumor microenvironment, can promote colorectal cancer epithelial-mesenchymal transition, guide specific metastasis of tumor cells among organs, induce drug resistance of colorectal cancer cells, and participate in the anti-tumor immunity effect by promoting tumor angiogenesis. Therefore, further study of exosomes in colorectal cancer is

**[收稿日期]** 20171030(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81373602,81774287);中央引导地方科技发展专项(2017CT5029)

**[第一作者]** 杨晓,博士,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,Tel:18374826445,E-mail:1032667840@qq.com

**[通信作者]** \*蒋益兰,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,Tel:0731-88889828,E-mail:tianshangren624@163.com

conducive to finding the effective methods to prevent and treat colorectal cancer. Meanwhile, because exosomes usually contain a variety of specific molecules, they are expected to be ideal tumor markers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Traditional Chinese medicine (TCM) therapy takes ‘overall concept’ and ‘treatment based on syndrome differentiation’ as the basic principle, take effect through multiple links, multiple channels and multiple targets, plays an important role in reducing the recurrence and metastasis rate of colorectal cancer and improving the prognosis of patients with colorectal cancer, and has become an important component of the comprehensive therapy of colorectal cancer. Exosomes widely affects the occurrence and development of colorectal cancer, which is consistent with TCM therapy for colorectal cancer in multiple links, multiple pathways and multi-targets. From this perspective, a more comprehensive study may be made on the mechanisms of TCM for the prevention and treatment of colorectal cancer.

**[Key words]** colon cancer; rectal cancer; exosome; extracellular vesicle; advance in study

大肠癌(CRC)指发生于结肠及直肠的恶性肿瘤,在世界范围内其发病率居男性恶性肿瘤第3位、女性恶性肿瘤第2位<sup>[1]</sup>,严重威胁着人类生命健康。饮食结构改变、肥胖、吸烟等均是导致大肠癌发生的不利因素<sup>[2]</sup>。近年来,随着生活方式及饮食结构的改变,我国大肠癌发病率急剧上升<sup>[3]</sup>。目前,大肠癌的治疗仍以外科手术治疗为主,辅以化学药物治疗、放射治疗、靶向药物治疗等,术后总的5年生存率在50%左右<sup>[4]</sup>。因此,研究CRC发生、发展的机制及有效防治方法意义深远。

越来越多的证据表明,肿瘤细胞与周围基质细胞的交流对恶性肿瘤转移的发生、发展起着不可替代的作用<sup>[5]</sup>。细胞与细胞之间可以通过由细胞自身分泌的不同类型的胞外囊泡(EVs)进行物质传递或信息交流<sup>[6]</sup>。胞外囊泡表面携带的特定分子,可通过受体-配体结合方式或通过内吞作用被内在化,或与靶细胞膜融合,将囊泡中的物质释放至靶细胞液中,诱导靶细胞生理状态发生改变<sup>[7]</sup>。胞外囊泡通常由包含跨膜蛋白的脂质双分子层、胞浆蛋白和RNA组成,包括外泌体(exosomes),微囊泡(MV)和凋亡小体(AB)等<sup>[8]</sup>,其中外泌体在细胞间的信息传递中发挥尤为重要的作用。

外泌体是一类直径约30~100 nm的有被小泡,成杯状或球形结构<sup>[9]</sup>,许多细胞均有分泌,其来源不同作用也不同,且肿瘤细胞分泌的外泌体量远多于非肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。肿瘤细胞来源的外泌体可通过自身携带的一系列功能性分子,介导肿瘤细胞的转移、血管生成、耐药发生、构建肿瘤转移前微环境等,参与肿瘤的发生、发展过程<sup>[11-12]</sup>。本文就外泌体在大肠癌中的研究进展进行综述。

## 1 外泌体与大肠癌发生、发展相关性研究

### 1.1 外泌体与大肠癌新生血管形成 1971年

Folkman<sup>[13]</sup>首次提出肿瘤的生长依赖于血管生成,肿瘤血管不仅可为肿瘤生长提供充足的养分,并可作为肿瘤细胞的转移提供通道。研究表明当实体肿瘤直径>2 mm时,需要诱导新的血管生成以获取充足的血液供应,否则肿瘤会因缺血、缺氧而发生坏死<sup>[14]</sup>,因而肿瘤的生长和转移依赖肿瘤新生血管的形成。肿瘤细胞来源的外泌体可通过多种途径促进肿瘤新生血管形成,进而改变肿瘤微环境,促使肿瘤进展<sup>[15]</sup>。

Horie等<sup>[16]</sup>研究证实,经缺氧处理后肿瘤细胞分泌的外泌体碳酸酐酶9(CA9)表达升高,且可促进人脐静脉内皮细胞迁移及管状结构形成。另有研究发现来源于缺氧状态的CRC细胞HT-29及HCT116的外泌体可通过Wnt- $\beta$ 信号通路促进血管内皮细胞的增殖及迁移,进而促进血管生成<sup>[17]</sup>。结肠癌细胞来源的外泌体等微囊泡可富集与细胞周期相关的mRNA,促进内皮细胞增殖,也同样提示外泌体可通过促进新生血管形成而诱发肿瘤的生长及转移<sup>[18]</sup>。

### 1.2 外泌体与大肠癌细胞上皮、间质细胞间转化

上皮-间质转化(EMT)指有极性的不能移动的上皮细胞转化为间质细胞的过程,该转变可导致细胞运动能力增强<sup>[19]</sup>。自EMT的概念提出以来,其与上皮细胞恶性肿瘤的发生、发展的相关性研究即受到高度关注<sup>[20]</sup>。Yilmaz等<sup>[21]</sup>发现EMT在恶性肿瘤的侵袭转移过程中发挥着不可替代的作用。发生EMT的肿瘤细胞更容易从原发灶中脱离,由基底部侵入循环并逆转为上皮表型,在远处形成新的转移灶<sup>[22]</sup>。

肿瘤细胞来源的外泌体内容物中通常包含Norch1,基质金属蛋白酶(MMPs),微小mRNA(miR)-100等多种EMT启动信号分子<sup>[23]</sup>。Bigagli

等<sup>[24]</sup>研究发现结肠癌来源的外泌体内含的 miR-210 可通过促进 EMT 的发生介导转移性结肠癌细胞间的黏附促使转移灶形成。JI 等<sup>[25]</sup>通过比较原发性结肠癌细胞系 SW480 和转移性结肠癌细胞系 SW620 外泌体的蛋白组分等,发现 2 种细胞系本身虽具有相同的基因,但转移性结肠癌细胞系 SW620 来源的外泌体更富有 EMT 等转移相关因子及信号转导分子,提示外泌体可能通过参与 EMT 等生理病理过程影响结肠癌细胞的转移性。

**1.3 外泌体与大肠癌器官特异性转移** 恶性肿瘤细胞多通过血液或淋巴循环,由原发病灶扩散至远处器官,而此过程并不是随机的,即恶性肿瘤的转移往往具有器官倾向性,如大肠癌常发生肝转移、肺转移,而肺癌常发生脑转移等。

肿瘤细胞来源的外泌体在肿瘤的器官特异性转移中发挥了重要作用。该作用的实现是通过癌细胞在转移前先行分泌外泌体,并以外泌体表面的整合素(ITG)为导向,使外泌体到达预期转移的器官,被相应的细胞所摄取,经过一系列细胞内调控反应改变该区域的基质细胞状态,营造一个适宜肿瘤转移、生长的微环境,帮助转移的肿瘤细胞于此定植、生长,形成转移灶<sup>[26-28]</sup>。如  $\alpha_v\beta_5$  整合素可将外泌体导向肝脏,而  $\alpha_6\beta_4$  则引导外泌体至肺脏,而封闭或沉默肿瘤细胞来源的外泌体表面 ITG $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_v\beta$  表达,靶细胞对外泌体的摄取率降低,且癌细胞在肺及肝的分布减少<sup>[26]</sup>。

何向锋等<sup>[29]</sup>在研究结肠癌 CT26. WT 细胞的外泌体中,用荧光染料 Dil 标记外泌体,体内、外直接观察到小鼠肝窦内皮细胞(LSEC)快速摄取外泌体。进一步通过构建 CT26-DsRed/EGFR-Exo 转基因细胞,制作其小鼠原位荷结肠癌模型,观察到肿瘤释放外泌体由门静脉直达肝脏,并被 LSEC 所摄取。李凯等<sup>[30]</sup>对肠上皮细胞外泌体研究,确定其外泌体表达 ITG $\alpha_v\beta_6$ 。WANG 等<sup>[31]</sup>发现高肝转移性结肠癌细胞 HT-29 来源的外泌体可增加结肠癌细胞 Caco-2 在实验鼠肝脏的分布,而后者自身通常较少发生肝转移,进一步研究发现 HT-29 来源的外泌体可通过募集表达趋化因子受体 4(CXCR4)的基质细胞在肝脏营造转移前微环境。人结肠癌 SW480 细胞来源的外泌体被人肝癌 HepG2 细胞接收后,可诱导细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 的磷酸化,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导途径促进结肠癌细胞的迁移<sup>[32]</sup>。Chiba 等<sup>[33]</sup>还发现结肠癌细胞分泌的外泌体含有多种 mRNA, miRNA 和反义

RNA,且可转移到人肝癌细胞 HepG2 及人肺癌细胞 A549 中。以上研究结果,可较好地解释结直肠癌易发生肝、肺转移的现象,可为结直肠癌肝、肺转移防治方法的研究提供新的思路。

**1.4 外泌体与大肠癌耐药** 肿瘤的多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现耐药的同时,对另一些结构不同、作用机制不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药的现象<sup>[34]</sup>,是导致大肠癌患者化疗失败的重要原因。耐药的发生由多种机制共同参与,外泌体作为细胞间的交流“信使”,在肿瘤微环境的调控、药物运输等过程中均发挥重要作用,与肿瘤耐药的发生关系密切。甚至有研究显示肿瘤细胞可以直接将化疗药物包裹在外泌体中以外排的方式排出细胞,降低化疗药物对肿瘤细胞的毒性作用<sup>[35]</sup>。

干细胞是一类未分化的原始细胞,具有自我更新及多向分化等生物性能<sup>[36]</sup>。肿瘤干细胞是肿瘤组织中具有干细胞特性的细胞群体<sup>[37]</sup>,可通过不对称性分裂保持自我更新,使肿瘤细胞不断增殖,促使肿瘤异质性及多样性形成,且较正常肿瘤细胞有更强的抗损伤能力,是造成肿瘤耐药的根本原因<sup>[38]</sup>。研究发现肿瘤相关成纤维细胞来源的外泌体可通过启动肿瘤干细胞而促进结肠癌细胞耐药的发生,且通过 Wnt 信号通路增强肿瘤干细胞的耐药性<sup>[39]</sup>。进一步进行机制研究发现成纤维细胞来源的外泌体提高了肿瘤干细胞比例,增强肿瘤细胞的成瘤能力,同时提高结肠癌细胞对氟尿嘧啶以及奥沙利铂的耐药性。反之,用神经磷脂酶抑制外泌体分泌可降低肿瘤干细胞比例,提高结肠癌模型小鼠对化疗的敏感性。

此外,肿瘤细胞在发生获得性耐药的过程中常伴有间质化趋势,而呈间质分化状态的肿瘤细胞也常表现为原发耐药的特点<sup>[40]</sup>,随着研究深入,逐渐认识到 EMT 的发生与肿瘤细胞耐药密切相关<sup>[41-42]</sup>。因此,外泌体也可通过介导大肠癌细胞 EMT 间接导致大肠癌细胞耐药发生。

**1.5 外泌体对大肠癌免疫反应的影响** 肿瘤微环境中的免疫细胞及免疫因子在肿瘤发生、发展中有重要作用。外泌体在肿瘤免疫反应中可发挥双向调节作用,既可诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸避免免疫系统的攻击,又可增强机体的抗肿瘤免疫反应。

已有不少研究显示,肿瘤细胞来源的外泌体可通过直接抑制免疫细胞或调节相关细胞因子的表达等途径,促使肿瘤发生免疫逃逸,进而在肿瘤的

发生、进展中发挥关键作用<sup>[15]</sup>。肿瘤细胞来源的外泌体表面的热休克蛋白 70 (HSP70) 已被证实在肿瘤细胞的免疫逃逸中发挥重要作用<sup>[43]</sup>。

树突状细胞由 Cohn 首先在脾脏细胞中发现,因其形态与树突相似而得名<sup>[44]</sup>。作为目前已知的功能最强的专职抗原提呈细胞,树突状细胞是机体免疫应答的主要启动者,在肿瘤免疫中发挥关键作用<sup>[45]</sup>。有研究显示来源于结肠癌细胞的外泌体能够诱导树突细胞前体细胞、成熟树突细胞及外周血单核细胞发生凋亡,但不影响肿瘤细胞的增殖及凋亡。进一步进行机制研究,在外泌体悬液中可检测到死亡因子受体 (FasL) 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL), 将抗 FasL 的抗体加入外泌体后,树突细胞和外周血单核细胞的凋亡即得到抑制,提示结肠癌细胞外泌体可能通过表达 FasL 及 TRAIL 激活了凋亡相关信号通路,从而诱导免疫细胞凋亡而帮助结肠癌细胞发生免疫逃逸<sup>[46]</sup>。

免疫细胞及肿瘤细胞来源的外泌体也通过一定机制介导抗肿瘤免疫效应。有研究采用结肠癌 LoVo 细胞来源的外泌体致敏树突状细胞,发现致敏后更有利于树突状细胞活化细胞毒性 T 淋巴细胞,诱发抗肿瘤免疫效应<sup>[47]</sup>。而来源于树突细胞的外泌体则能通过激活其他免疫效应细胞而诱导抗肿瘤免疫反应的发生<sup>[48]</sup>。

可见外泌体有望成为大肠癌免疫治疗的新靶点,为大肠癌免疫治疗研究提供新思路。

## 2 外泌体在大肠癌诊断及预后判断中的应用

目前大肠癌的诊断仍依赖于切取病变组织进行病理检查,获取标本过程本身常使患者倍感痛苦,且不利于重复、多次取样检查。由于外泌体可携带源细胞相关的特定分子,且可由相应细胞分泌至血液、尿液、唾液、腹水等体液中,同时外泌体携带的蛋白等分子在体内又具有较高的稳定性,如可将外泌体作为结直肠癌的诊断指标,将大大降低诊断难度及患者痛苦。目前,已有不少研究证实了将外泌体作为诊断结直肠癌或判断结直肠癌预后标志物的可行性。

ZHAO 等<sup>[49]</sup>从 20 位结肠癌患者血清中提取外泌体,对其 RNA 进行分析显示结肠癌患者血清外泌体中 RNA 主要为 miRNA,其中 miRNA-21 在结肠癌患者血清外泌体中水平明显高于健康对照组,提示血清 miRNA-21 可用于结肠癌的早期诊断。Matsumura 等<sup>[50]</sup>通过研究证实 miRNA-19a 在结直肠癌患者外泌体中表达增高,且其表达水平与预后

呈负相关。但在外泌体寻找特异性及灵敏性较高的结直肠癌标志物,仍需开展更多深入研究。

## 3 外泌体在大肠癌治疗中的应用

由于外泌体是由机体自身细胞合成、分泌,且可与受体细胞融合,故可作为天然纳米载药系统,将其运载的药物传递至靶细胞<sup>[51]</sup>。任贵兵等<sup>[52]</sup>以结肠癌细胞及小鼠皮下移植瘤为对象进行研究,发现喜树碱负载外泌体较单纯喜树碱具有更强的杀伤结肠癌细胞、抗结肠癌的作用。在体实验研究显示,将阿霉素装载入外泌体或模拟外泌体的纳米囊泡中,能够显著抑制结肠癌及乳腺癌移植瘤的生长<sup>[53-54]</sup>。

另外,由于外泌体具有一定的诱导抗肿瘤免疫效应的作用,外泌体自身即可作为抗结直肠癌的有力武器。有研究显示,热休克培养的结直肠癌细胞来源的外泌体可以通过诱导树突状细胞释放效应细胞肿瘤相关蛋白因子,增强免疫细胞对结直肠癌细胞的杀伤活性<sup>[55]</sup>。DAI 等<sup>[56]</sup>采用自体腹水提取的外泌体联合粒细胞巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) 治疗晚期结直肠癌,发现联合应用及单独应用自体腹水提取的外泌体均可诱导细胞毒性 T 淋巴细胞的特异性抗肿瘤反应。

## 4 外泌体与中医药防治大肠癌研究

中医药治疗以“整体观念”和“辨证论治”为基本原则,可通过多环节、多途径、多靶点起效,已成为我国大肠癌综合治疗的重要组成部分。大量研究证实中医药可通过调节机体免疫功能<sup>[57]</sup>,增强放化疗敏感性<sup>[58]</sup>,减轻放化疗不良反应<sup>[59]</sup>,减少耐药的产生<sup>[60]</sup>等改善结直肠癌患者临床症状、提高患者生活质量、延长其生存期<sup>[61-62]</sup>,在改善大肠癌患者预后、降低大肠癌的复发转移率方面发挥着重要作用。

目前关于中医药抗结直肠癌作用机制研究多局限于对单一信号通路或分子的影响,如中医药在调控大肠癌磷酸酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt), MAPK, Wnt/ $\beta$ -链蛋白 ( $\beta$ -catenin), 转化生长因子 (TGF)- $\beta$  等信号通路的研究均取得一定进展<sup>[63]</sup>。而中药复方是中医辨证论治理论及整体观念思想的具体体现,是中医精髓所在,有效的中药复方多是由多味药物严格按照中医方剂“君、臣、佐、使”原则配伍而成,其物质组成的多元化,决定其防治疾病的多环节、多途径、多靶点性<sup>[64-69]</sup>。因而从单一的信号通路或分子切入研究中医药防治大肠癌的作用机制尚不够全面。

虽然目前外泌体在中医药防治大肠癌领域的研究甚少,但外泌体对大肠癌发生、发展过程影响的

广泛性,与中医药防治大肠癌的多环节、多途径、多靶点相契合,外泌体或可成为研究中医药防治大肠癌作用机制的更好的突破口。

综上所述,外泌体作为肿瘤微环境的重要组成部分,参与到结直肠癌发生、发展的多个环节,对其进行深入研究,有望找到防治结直肠癌复发、转移及抗结直肠癌耐药、抗肿瘤免疫治疗的新方法;随着高通量测序技术的发展,取材方便、创伤小的液体活检技术日益受到重视,且取得一定进展,外泌体可成为液体活检的优势对象,成为诊断结直肠癌或判断结直肠癌预后的可靠标志物;外泌体可通过多方面影响大肠癌的发生、发展,而中医药可通过多环节、多途径、多靶点防治大肠癌,以外泌体为切入点,或许可更全面地研究中医药防治大肠癌的作用机制。

#### [参考文献]

[1] Lucchetti D, Caplapà F, Palmieri V, et al. Differentiation affects the release of exosomes from colon cancer cells and their ability to modulate the behavior of recipient cells [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(7): 1633-1647.

[2] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA: Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[3] CHEN W, ZHENG R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[4] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[5] Dudas J. Supportive and rejective functions of tumor stroma on tumor cell growth, survival, and invasivity: the cancer evolution [J]. *Front Oncol*, 2015, 5(2): 44-45.

[6] Steinbichler T B, Dudás J, Riechelmann H, et al. The role of exosomes in cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44(7): 170-181.

[7] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go [J]. *Cell*, 2016(4), 164(6): 1226-1232.

[8] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30(8): 255-289.

[9] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S, et al. Exosomes: composition, biogenesis and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579.

[10] Hannafon B N, DING W Q. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer [J]. *Int J*

*Mol Sci*, 2013, 14(7): 14240-14269.

[11] White T L. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression [J]. *Adv Clin Chem*, 2016, 74: 103-141.

[12] Suchorska W M, Lach M S. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1237-1244.

[13] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.

[14] ZHANG W Z, HAN R. Tumor angiogenesis inhibitors research strategies and progress [J]. *Chin J Oncol*, 2000, 22(2): 93-95.

[15] 徐敏, 戈伟, 尹竺晟. 外泌体在肿瘤微环境中的调控作用及其在肿瘤进展中的作用 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(17): 29-32.

[16] Horie K, Kawakami K, Fujita Y, et al. Exosomes expressing carbonic anhydrase 9 promote angiogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(3): 356-361.

[17] HUANG Z, FENG Y. Exosomes derived from hypoxic colorectal cancer cells promotes angiogenesis through Wnt4 induced  $\beta$ -catenin signaling in endothelial cells [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(5): 651-661.

[18] Hong B S, Cho J H, Kim H, et al. Colorectal cancer cell-derived microvesicles are enriched in cell cycle-related mRNAs that promote proliferation of endothelial cells [J]. *Bmc Genomics*, 2009, 10(11): 556-569.

[19] 张可华, 宋建国. EMT与肿瘤 [J]. *生命的化学*, 2008, 28(5): 523-526.

[20] Hugo H, Ackland M L, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 213(2): 374-383.

[21] Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1/2): 15-33.

[22] 庞翠, 张菊, 刘文超. EMT研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(15): 2484-2487.

[23] Ung T H, Mads H J, Hellw J E, et al. Exosome proteomics reveals transcriptional regulator proteins with potential to mediate downstream pathways [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(11): 1384-1392.

[24] Bigagli E, Luceri C, Guasti D, et al. Exosomes secreted from human colon cancer cells influence the adhesion of neighboring metastatic cells: role of microRNA-210 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(10): 1062-1069.

[25] Ji H, Greening D W, Barnes T W, et al. Proteome profiling of exosomes derived from human primary and

- metastatic colorectal cancer cells reveal differential expression of key metastatic factors and signal transduction components [J]. *Proteomics*, 2013, 13(10/11):1672-1686.
- [26] Hoshino A, Costa-Silva B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578):329-335.
- [27] Costa-Silva B, Aiello N M, Ocean A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6):816-826.
- [28] TANG M K, WONG A S. Exosomes: emerging biomarker and targets for ovarian cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1):26-33.
- [29] 何向锋, 谭清和, 徐小红, 等. 肝窦内皮细胞摄取结肠癌细胞来源外泌体的荧光示踪研究 [C]// 第九届全国免疫学学术大会论文集, 济南. 2014:208-209.
- [30] 李凯, 郑鹏远, 刘志强, 等. 肠上皮细胞来源的整合素  $\alpha_v\beta_6$  对肠道树突状细胞 TGF- $\beta_1$  表达的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(17):1642-1648.
- [31] WANG X, DING X L, NAN L, et al. Investigation of the roles of exosomes in colorectal cancer liver metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5):2445-2453.
- [32] Chiba M, Watanabe N, Watanabe M, et al. Exosomes derived from SW480 colorectal cancer cells promote cell migration in HepG2 hepatocellular cancer cells *via* the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Int J Oncol*, 2015, 48(1):305-312.
- [33] Chiba M, Kimura M, Asari S. Exosomes secreted from human colorectal cancer cell lines contain mRNAs, microRNAs and natural antisense RNAs, that can transfer into the human hepatoma HepG2 and lung cancer A549 cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(5):1551-1558.
- [34] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(3):273-286.
- [35] Federici C, Petrucci F, Caimi S, et al. Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88193.
- [36] 赵小琴, 符立梧. 肿瘤干细胞耐药机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(12):1637-1642.
- [37] Reya T, Morrison S J, Clarke M F, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. *Nature*, 2004, 414(6859):105-111.
- [38] 高伟波, 陈书长, 赵春华. 肿瘤干细胞与肿瘤耐药 [J]. *基础医学与临床*, 2006, 26(6):662-667.
- [39] HU Y, YAN C, MU L, et al. Fibroblast-derived exosomes contribute to chemoresistance through priming cancer stem cells in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125625.
- [40] 张琳琳, 吴志浩, 周清华. 上皮间质转化与肿瘤耐药 [J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(1):54-57.
- [41] Thiery J P. Epithelial-mesenchymal transition in tumor progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6):442-454.
- [42] Acolque H, Thiery J P, Nieto M A. The physiology and pathology of the EMT. Meeting on the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Embo Rep*, 2008, 9(4):322-326.
- [43] Kim D K, Lee J, Simpson R J, et al. EVpedia: a community web resource for prokaryotic and eukaryotic extracellular vesicles research [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40(4):4-7.
- [44] Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5):1142-1162.
- [45] 王冰, 王红梅, 徐方云, 等. 树突状细胞与肿瘤免疫 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35(11):1666-1671.
- [46] Huber V, Fais S, Iero M, et al. Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7):1796-1804.
- [47] 黄世锋, 韦晓谋, 戴盛明, 等. Exosomes 致敏的树突状细胞介导的抗大肠癌 LoVo 细胞株的作用 [J]. *广西医科大学学报*, 2009, 26(5):715-717.
- [48] Thery C, Regn A, Garin J, et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes: selective accumulation of the heat shock protein hsc73 [J]. *J Cell Biol*, 1999, 147(3):599-610.
- [49] ZHAO L, YU J, WANG J, et al. Isolation and identification of miRNAs in exosomes derived from serum of colon cancer patients [J]. *J Cancer*, 2017, 8(7):1145-1152.
- [50] Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H, et al. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2):275-281.
- [51] 张欢妍, 汪雪峰, 马永宾, 等. 胞外囊泡作为药物传递天然纳米载体的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(6):757-760.
- [52] 任贵兵, 毛中鹏, 王磊, 等. 喜树碱负载外泌体抗结肠癌作用 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(3):231-234.
- [53] TIAN Y, LI S, SONG J, et al. A doxorubicin delivery

- platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(7):2383-2390.
- [54] Jang S C, Kim O Y, Yoon C M, et al. Bioinspired exosome-mimetic nanovesicles for targeted delivery of chemotherapeutics to malignant tumors[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(9):7698-7710.
- [55] 张义平, 郑美蓉, 殷婷婷, 等. 热休克诱导结直肠癌细胞外泌体的免疫效应[J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(7):764-766.
- [56] DAI S M, 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.
- [57] 吴国琳, 余国友, 李剑平, 等. 扶脾益胃方治疗大肠癌术后化疗患者的近期疗效及其对免疫功能的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(6):782-785.
- [58] 李佳, 王文海, 曾宝珠. 肠益煎对大肠癌化疗患者增效减毒作用的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(3):638-640.
- [59] 王容容, 王其美, 蒋益兰, 等. 健脾消癌方联合化疗治疗晚期转移性结直肠癌的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5):1732-1736.
- [60] 付晓伶, 隋华, 潘树芳, 等. 左金丸通过 ABCB1/P-gp 途径对裸鼠人结肠癌多药耐药的抑制作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2014, 28(2):47-51.
- [61] 黎春华, 符国长, 杨雨, 等. 中西医结合治疗对中晚期结直肠癌生存期影响的荟萃分析[J]. *数理医药学杂志*, 2012, 25(5):520-525.
- [62] 关佳慧, 杨宇飞, 吴煜, 等. 中西医结合治疗减少Ⅱ~Ⅲ期结肠直肠癌根治术后复发转移 222 例队列研究的再随访[J]. *癌症进展*, 2010, 8(2):193-195.
- [63] 王菁雯, 沈克平, 胡兵. 中医药对大肠癌信号通路的调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(24):190-197.
- [64] 罗燕, 罗吉, 蒋益兰, 等. 健脾消癌方抑制结肠癌增殖的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):151-155.
- [65] 简小兰, 何兰, 李勇敏, 等. 健脾消癌方及其拆方对肠癌模型裸鼠体质量、瘤体、转移率及 Caspase-3, Bcl-xL, Bax 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):156-160.
- [66] 罗吉, 罗燕, 李勇敏, 等. 健脾消癌方对结肠癌 TGF- $\beta$ /lncRNA-ATB/miR-200a 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):161-166.
- [67] 李勇敏, 谭小宁, 徐琳本, 等. 结直肠癌转移模型裸鼠血管因子变化及健脾消癌方干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):167-171.
- [68] 罗吉, 罗燕, 李勇敏, 等. 重楼皂苷 I 对结肠癌 HCT116 细胞凋亡及 Bax, Bcl-2, Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):172-176.
- [69] 王容容, 谭小宁, 李勇敏, 等. 健脾消癌方对大肠癌肝转移裸鼠模型肝组织 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):177-181.

[责任编辑 张丰丰]