

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.031

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.031

外泌体与胶质瘤关系的研究进展

杨海霞 综述 李晓鸣 审校

(深圳市宝安区人民医院病理科, 深圳 518100)

[摘要] 外泌体是细胞分泌的纳米级胞外囊泡, 胶质瘤相关外泌体参与胶质瘤发生发展, 在胶质瘤的诊断、治疗中起重要作用, 有望成为有效的胶质瘤诊断、治疗手段。

[关键词] 外泌体; 胶质瘤; 发生; 诊断; 治疗

Research progress in the relationship between glioma and exosome

YANG Haixia, LI Xiaoming

(Department of Pathology, Shenzhen Baoan People's Hospital, Shenzhen 518100, China)

Abstract Exosome is a kind of nanoscale extracellular vesicles. Glioma-derived exosomes attribute to the occurrence and progression of glioma and play a significant role in the diagnosis and therapy of glioma, which obtains a high expectation in the diagnosis and therapy of glioma.

Keywords exosome; glioma; occurrence; diagnosis; therapy

外泌体是一种直径为30~100 nm的膜性囊泡^[1], 承担着细胞间的信息转导, 在维持人体正常生理活动和疾病发生发展中起重要作用。早在1987年, Johnstone等^[2]发现网织红细胞释放出细胞核, 发育为成熟红细胞的最后阶段, 释放出一种内含转铁蛋白受体的膜性小体, 并将其命名为“外泌体”。随后的研究^[3]表明外泌体不仅存在于网织红细胞中, 更广泛存在于体内其他细胞中, 包括肝细胞、树突状细胞、红细胞、肥大细胞、上皮细胞等。细胞通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式释放外泌体, 使其靶向作用于靶细胞, 实现信号转导、物质交流^[4]。外泌体的内容物多种多样, 例如蛋白质、核酸、脂质等^[5], 其中一部分内容物为所有外泌体所

共有, 维持其基本功能, 而另一部分则为每种外泌体所特有, 携带和转导特殊信息^[6]。

外泌体参与肿瘤的发生发展^[1], 尤其在胶质瘤的发生发展、诊断、治疗方面起重要作用^[7]。胶质瘤是发生在神经胶质细胞和神经胶质前体细胞的最常见肿瘤, 胶质瘤约占中枢神经系统肿瘤的32%, 约占早期恶性中枢神经系统肿瘤的80%^[8]。在全球范围内, 发病率和病死率均高^[9]。

1 外泌体与胶质瘤发生发展的关系

1.1 外泌体与胶质瘤的免疫逃逸

肿瘤是当前威胁人类健康的第一杀手, 其

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-15

通信作者 (Corresponding author): 李晓鸣, Email: lixm@lzu.edu.cn

发病率高的原因之一是能够成功逃避免疫应答。研究发现外泌体参与肿瘤的免疫逃逸, 促进肿瘤的发生, 如乳腺癌相关外泌体通过TGF β 1途径, 抑制树突状细胞和单核细胞成熟, 从而导致免疫逃逸^[10]; 前列腺癌相关外泌体通过下调NK细胞、CD8⁺T细胞中NKG2D的表达, 促进前列腺癌细胞的免疫逃逸^[11]。最新研究^[12]表明胶质瘤相关外泌体在胶质瘤的免疫逃逸过程中也起重要作用。Domenis等^[12]将胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSC)分泌的外泌体作为研究对象, 发现GSC相关外泌体在不同环境下均能发挥免疫逃逸作用。GSC相关外泌体通过作用于成熟单核细胞从而抑制T细胞增殖活化、Th1活化因子生成, 导致免疫逃逸。同样的结果在胶质母细胞瘤相关外泌体中得到印证^[12]。

1.2 外泌体与胶质瘤细胞的增殖、细胞周期进展

胶质瘤细胞的增殖是胶质瘤得以生存发展的基础, 研究^[13-14]发现外泌体在胶质瘤细胞增殖过程中起到重要作用。如最新研究^[13]发现胶质瘤干细胞源性外泌体介导microRNAs(miRNAs)的转运, 从而促进胶质瘤细胞的增殖。同样的结果在Ma等^[14]的研究中得到了印证, 其结果表明导入胶质瘤干细胞源性外泌体的胶质瘤细胞的增殖能力明显增强。

研究^[15]发现诱导P21^{Waf1/Cip1}的表达能有效阻止处于G₁期胶质瘤C6细胞的细胞周期循环。研究^[16-17]还发现c-MYC, cyclin D1在胶质瘤细胞的周期循环中起到重要作用, 但目前关于胶质瘤相关外泌体与细胞进展调控因子关系的研究相对欠缺, 有可能成为胶质瘤的进一步研究方向。

1.3 外泌体与胶质瘤的缺氧状态

缺氧是恶性肿瘤微环境的共同特征, 缺氧诱导的适应机制有助于肿瘤存活和转移, 外泌体在整个缺氧适应过程中作用突出。研究^[18]发现缺氧肿瘤细胞比含氧量正常的肿瘤细胞分泌更多的外泌体。研究^[19]表明胶质瘤相关外泌体在胶质瘤缺氧适应、血管形成过程中起重要作用。胶质母细胞瘤是以缺氧为特征的侵袭性最强的颅内肿瘤, Kucharzewska等^[20]以胶质母细胞瘤为研究对象, 发现胶质母细胞瘤相关缺氧外泌体中富含与缺氧调节相关的mRNAs和蛋白(MMPs, IL-8, PDGFs等), 并且能够分泌生长因子、细胞因子和调节周细胞PI3K/AKT信号通路来活化血管内皮细胞, 诱导血管生成, 有效改善肿瘤的缺氧状态。相比于正常含氧量的外泌体, 低含氧量环境下的外泌体

能显著的调节肿瘤血管生成、周细胞覆盖、胶质母细胞瘤细胞增殖和增加肿瘤细胞的氧含量。该研究还表明外泌体的缺氧状态能反映胶质瘤细胞和肿瘤患者的缺氧状态, 从而预测胶质瘤预后, 监控患者的含氧状态。

1.4 外泌体与胶质瘤的侵袭转移

肿瘤的侵袭、转移是多种因素导致的复杂过程, 研究^[21]发现外泌体参与并促进肿瘤的侵袭、转移。例如: 整合素 $\alpha_3\beta_3$ 、肝配蛋白受体蛋白 β_4 、稳定蛋白1具有吸引黑色素瘤细胞转移至身体同侧前哨淋巴结的功能, 研究^[22]发现黑色素瘤相关外泌体通过分泌这三种蛋白明显促进黑色素瘤的淋巴结转移。研究^[14]表明外泌体在胶质瘤的侵袭、转移过程中也起促进作用。Ma等^[14]分离出胶质瘤干细胞相关外泌体, 并植入到胶质瘤细胞系LN229和U118, 通过透射电子显微镜和粒度仪观察这两种细胞的功能改变。结果发现导入胶质瘤干细胞相关外泌体的LN229和U118细胞的侵袭、转移能力明显增强。

另外, 研究^[13,23]发现miRNAs做为外泌体中重要的内容物之一, 在胶质瘤的发生发展中起重要作用。研究^[23]发现骨髓基质细胞分泌的外泌体中含有的miR-146b具有抑制胶质瘤生长的作用。还有研究^[13]表明胶质瘤干细胞源性外泌体中含有91种上调的miRNAs和61种下调的miRNAs。这152种miRNAs与最常见的10条细胞信号通路有关, 包括肿瘤蛋白聚糖信号通路、胶质瘤信号通路、谷氨酸能突触信号通路、多潜能干细胞调控信号通路、TGF- β 信号通路、P13K-Ak信号通路、mTOR信号通路、HIF-1信号通路、Ras信号通路以及Hippo信号通路。

2 外泌体与胶质瘤诊断

目前, 胶质瘤的诊断主要依靠MRI和手术切除组织病理活检, MRI检测胶质瘤的特异性是50%~80%^[24], 并且容易漏诊2~3 mm的早期病变^[25], 不能监测胶质瘤的早期病变。病理活检为创伤性检查, 并且不能反映病变的动态变化情况, 难以区分坏死组织为肿瘤进展导致的坏死还是治疗后坏死^[26]。研究^[27]发现利用超速离心法能方便地非侵入性地在患者血清中分离出外泌体, 还发现肿瘤细胞分泌的外泌体中含有的肿瘤特殊分子是正常细胞分泌的100倍。外泌体有可能成为诊断胶质瘤的有效手段。

外泌体中的EGFR(EGFRVIII), MiR-21, IDH1已经被确定为胶质瘤的特殊标志物^[28-29]。这些因子的表达与胶质瘤的分子亚型分型、诊断、靶向治疗及预后密切相关,并且在正常外泌体中检测不到突变^[30]。Skog等^[28]在胶质母细胞瘤的研究中利用qRT-PCR检测外泌体中EGFRVIII mRNA的表达,发现47%的胶质瘤患者组织中表达EGFRVIII mRNA,28%的胶质瘤患者血清外泌体中表达EGFRVIII mRNA,其中还有2例组织中EGFRVIII mRNA的表达阴性,血清外泌体中表达阳性。研究^[28]同时还检测EGFR表达的调节者miR-21,结果显示miR-21在胶质瘤患者血清外泌体中的表达是正常血清样本中的40倍。Chen等^[29]利用BEAMing和ddPCR分析,在胶质瘤患者血清、脑脊液相关外泌体中均检测到IDH1 mRNA的表达,并且脑脊液中IDH1 mRNA的表达量明显高于血清中的表达量,而在正常对照组中未检测到。相比于胶质瘤的其他诊断手段,检测体液外泌体中的突变核酸分子具有微创性、高效性、准确性,有望成为诊断胶质瘤的有效手段。

3 外泌体与胶质瘤治疗

胶质瘤最常用的治疗方案是手术切除及术后辅助放化疗。近年来治疗手段不断改进,但预后仍旧很差,复发率高。近来关于外泌体的研究^[30-31]表明外泌体可以通过血脑屏障,是胶质瘤药物载体的最佳候选者,还发现外泌体能参与胶质瘤免疫治疗,有效抑制胶质瘤细胞的增殖。

3.1 外泌体与胶质瘤化学治疗

外泌体是人体内天然的、内源性的物质载体,具有稳定性、生物相容性、选择透过性、低毒性、低免疫原性的性能^[32],是药物载体的最佳候选者。研究表明外泌体能够促进抗肿瘤药物的吸收,如Sugahara等^[33]将外泌体表面导入一种 α V整合素配体(iRGD肽),iRGD肽能与肿瘤细胞和肿瘤相关血管内皮细胞表面表达的 α V整合素结合,促进肿瘤细胞和肿瘤相关血管内皮细胞对抗肿瘤药物的吸收。Tian等^[34]进一步研究发现:相比于直接运用阿霉素治疗,承载了阿霉素的iRGD肽外泌体能明显抑制肿瘤生长。

近来研究^[35]发现外泌体在胶质瘤的治疗中起重要作用,相比于常规药物载体,外泌体能够通过血脑屏障作用于胶质瘤细胞,抑制肿瘤的发展。Yang等^[30]在斑马鱼模型中验证一个假设:由

脑组织细胞(胶质母细胞瘤细胞、星形细胞瘤细胞)衍生的外泌体通过血脑屏障传递抗肿瘤药物治疗脑肿瘤。在此实验中,最优化的外泌体通过受体介导的细胞内吞作用摄取更多的荧光标记,且增加抗肿瘤药物在肿瘤细胞中的毒性。在斑马鱼脑肿瘤模型中,外泌体转导抗肿瘤药物显著降低异种器官肿瘤移植细胞的荧光强度,减弱肿瘤的生长标记。Alvarez-Erviti等^[31]在研究治疗脑组织疾病的靶向药物治疗的研究中,注射通过电穿孔技术承载外来siRNA的外泌体至野生小鼠的静脉,外泌体靶向性地将信息转导至脑组织特殊的神经元、神经胶质细胞、少突胶质细胞中,导致特殊的基因敲除,证实小鼠模型中,外泌体能通过血脑屏障将siRNA传递至脑组织^[31]。外泌体能通过血脑屏障的性能,使得外泌体有望成为更加完美的化学药物载体。

在胶质瘤治疗中,建立一个以外泌体为基础的药物传递系统还有很多问题需要解决,例如外泌体供体细胞的选择、药物导入外泌体方法的探索、耐药性的产生^[30-36]等。这些都需要对外泌体进行更多的研究,才能使外泌体成为安全可靠的药物载体。

3.2 外泌体与胶质瘤免疫治疗

研究^[37]发现:在病理状态下,血脑屏障允许淋巴细胞进入中枢神经系统,将免疫系统与中枢神经系统联系起来。近来,胶质瘤的免疫疗法成为研究热点,有研究^[23,38]发现外泌体相关免疫疗法有望成为治疗胶质瘤的有效手段。Chaperone-Rich细胞溶解物(Chaperone-Rich cell lysates, CRCLs)在肿瘤免疫治疗中起重要作用,树突状细胞(dendritic cells, DCs)是最高效的抗原提呈细胞,能够刺激机体产生强烈的免疫反应,Ning等^[38]将来源于胶质瘤细胞GL261的CRCLs导入到DCs中,将DCs分泌的外泌体作用于胶质瘤小鼠模型,明显延长小鼠的寿命,抑制肿瘤的发展。该研究还发现DXE(CRCL-GL261)DCs产生许多抗肿瘤细胞因子,包括IL-2、 γ 干扰素,引发强烈抗肿瘤的T细胞免疫反应。Katakowski等^[23]的研究结果同样证实外泌体能应用于免疫治疗。他们将转染抑癌基因的骨髓基质细胞分泌的外泌体注射入胶质瘤异种移植的大鼠体内,发现其对肿瘤的发展起明显抑制作用。

外泌体还能一定程度上评估免疫疗法的疗效,Mitsubishi等^[39]将22例接受过免疫治疗和20例未接受过免疫治疗的胶质瘤患者的血清外泌体样

本进行对比,发现接受过免疫治疗患者血清外泌体中的蛋白质明显低于未接受治疗者。在胶质母细胞瘤中,外泌体中蛋白质含量与肿瘤大小呈正相关。

3.3 外泌体与胶质瘤耐药

外泌体通过多种方式促进肿瘤耐药性的形成:一方面,外泌体通过将药物转移至肿瘤细胞外,增加肿瘤细胞的耐药能力^[40];另一方面,外泌体将耐药性肿瘤细胞中的特殊物质转运至药物敏感细胞,使敏感细胞转化成耐药细胞^[41]。还有研究^[42]表明外泌体通过减少质子泵抑制剂的联合应用和降低pH值来提高肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。研究^[14]表明外泌体在胶质瘤放疗耐受性形成过程中起重要作用。有研究者^[14]将胶质瘤干细胞相关外泌体导入到胶质瘤细胞LN229和U118中,明显提高胶质瘤细胞对传统放疗的耐受性。

4 外泌体与胶质瘤的预后和复发

外泌体与肿瘤的预后和复发密切相关。研究^[43]发现舌鳞状细胞癌相关外泌体中CAV1的高表达与高复发率、低生存率密切相关。鼻咽癌相关外泌体中miR-24-3p的高表达预示着低无病生存率^[44]。外泌体与胶质瘤的预后、复发密切相关,如Rui等^[45]以70例胶质瘤患者的脑脊液样本为实验组,以非肿瘤的脑创伤患者的脑脊液样本为对照组,检测样本中外泌体miR-21的含量,并分析外泌体miR-21的含量与胶质瘤的预后、复发的关系。研究结果显示胶质瘤患者脑脊液中外泌体的miR-21含量明显高于对照组,脑脊液相关外泌体中的miR-21含量与胶质瘤的脊髓/脑室转移、复发呈正相关,与患者生存率的中位数呈负相关。这证明胶质瘤患者脑脊液外泌体中miR-21的高含量与患者的不良预后、高复发率密切相关。

5 结语

自外泌体被发现以来,关于其构成、功能及其与各种疾病的关系研究很多,其与胶质瘤的关系也备受关注。外泌体参与胶质瘤的免疫逃逸、肿瘤血管重塑等过程,促进胶质瘤的发生发展。外泌体中还含有多种与胶质瘤相关的特殊分子,通过探测胶质瘤相关外泌体的特殊成分,有助于胶质瘤的诊断、分子亚型分型。外泌体做为药物载体,具有稳定性、生物相容性、选择透过性、

低毒性、低免疫原性的性能,并且能够通过血脑屏障,有潜力成为治疗胶质瘤的最优载体。当然,要实现外泌体在胶质瘤诊断、治疗中的作用还面临很多挑战,例如外泌体供体细胞的筛选、药物导入外泌体的方法等。需要对外泌体进行更深入的探索,才能真正实现外泌体在胶质瘤诊断和治疗中的价值。

参考文献

1. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 297.
2. Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
3. Lakhali S, Wood MJ. Exosome nanotechnology: an emerging paradigm shift in drug delivery: exploitation of exosome nanovesicles for systemic in vivo delivery of RNAi heralds new horizons for drug delivery across biological barriers[J]. *Bioessays*, 2011, 33(10): 737-741.
4. Yu X, Odenthal M, Fries J. Exosomes as miRNA carriers: formation-function-future[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): E2028.
5. Beach A, Zhang HG, Ratajczak MZ, et al. Exosomes: an overview of biogenesis, composition and role in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7(1): 14.
6. Rufino-Ramos D, Albuquerque PR, Carmona V, et al. Extracellular vesicles: Novel promising delivery systems for therapy of brain diseases[J]. *J Control Release*, 2017, 262: 247-258.
7. Gourelay J, Morokoff AP, Luwor RB, et al. The emergent role of exosomes in glioma[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 35: 13-23.
8. Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma—a review[J]. *Neurooncol Pract*, 2016, 3(1): 10-16.
9. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review[J]. *Neuro oncol*, 2014, 16(7): 896-913.
10. Yu S, Liu CK, Wang J, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6867-6875.
11. Lundholm M, Schröder M, Nagaeva O, et al. Prostate tumor-derived exosomes down-regulate NKG2D expression on natural killer cells and CD8+ T cells: mechanism of immune evasion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108925.
12. Domenis R, Cesselli D, Toffoletto B, et al. Systemic T cells immunosuppression of glioma stem cell-derived exosomes is mediated by monocytic myeloid-derived suppressor cells[J]. *PLoS One*, 2017,

- 12(1): e0169932.
13. 张国滨, 聂秀涛, 张昉羿, 等. 不同氧环境下胶质瘤干细胞源性外泌体携带miRNAs对肿瘤增殖作用的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(5): 508-512.
ZHANG Guobin, NIE Xiutao, ZHANG Yunyi, et al. Effects of glioma stem cell-derived exosomal microRNAs in different oxygen environments on the tumor proliferation[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2017, 33(5): 508-512.
 14. Ma C, Nguyen H, Paradiso L, et al. P08. 35 Exosomes derived from Glioma Stem Cells (GSCs) promote cell migration, proliferation and radiation resistance In brain cancer[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(suppl_3): iii61.
 15. Weng MS, Ho YS, Lin JK. Chrysin induces G1 phase cell cycle arrest in C6 glioma cells through inducing p21Waf1/Cip1 expression: Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 69(12): 1815-1827.
 16. Kotliarova S, Pastorino S, Kovell LC, et al. Glycogen synthase kinase-3 inhibition induces glioma cell death through c-MYC, nuclear factor-kappaB, and glucose regulation[J]. Cancer Res, 2008, 68(16): 6643-6651.
 17. Hui W, Yuntao L, Lun L, et al. MicroRNA-195 inhibits the proliferation of human glioma cells by directly targeting cyclin D1 and cyclin E1[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54932.
 18. King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 421.
 19. Gourlay J, Morokoff AP, Luwor RB, et al. The emergent role of exosomes in glioma[J]. J Clin Neurosci, 2016, 35: 13-23.
 20. Kucharzewska P, Christianson HC, Welch JE, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(18): 7312-7317.
 21. Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions[J]. Am J Pathol, 2014, 184(1): 28-41.
 22. Hood JL, San RS, Wickline SA. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis[J]. Cancer Res, 2011, 71(11): 3792-3801.
 23. Katakowski M, Buller B, Zheng X, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth[J]. Cancer Lett, 2013, 335(1): 201-204.
 24. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, et al. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors[J]. Neurology, 2006, 66(12): 1899-1906.
 25. Chittiboina P, Connor DE Jr, Caldito G, et al. Occult tumors presenting with negative imaging: analysis of the literature[J]. J Neurosurg, 2012, 116(6): 1195-1203.
 26. Yip S, Miao J, Cahill DP, et al. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(16): 4543-4544.
 27. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research[J]. J Extracell Vesicles, 2013, 2: 20360.
 28. Skog J, Würdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(12): 1470-1476.
 29. Chen WW, Leonora B, Liao LM, et al. BEAMing and droplet digital PCR analysis of mutant IDH1 mRNA in glioma patient serum and cerebrospinal fluid extracellular vesicles[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2013, 2(7): e109.
 30. Yang T, Martin P, Fogarty B, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio[J]. Pharm Res, 2015, 32(6): 2003-2014.
 31. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(4): 341-345.
 32. Xitong D, Xiaorong Z. Targeted therapeutic delivery using engineered exosomes and its applications in cardiovascular diseases[J]. Gene, 2016, 575(2 Pt 2): 377-384.
 33. Sugahara KN, Teesalu T, Karmali PP, et al. Coadministration of a tumor-penetrating peptide enhances the efficacy of cancer drugs[J]. Science, 2010, 328(5918): 1031-1035.
 34. 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.
 35. Rufino-Ramos D, Albuquerque PR, Carmona V, et al. Extracellular vesicles: novel promising delivery systems for therapy of brain diseases[J]. J Control Release, 2017, 262: 247-258.
 36. Corcoran C, Rani S, O'Brien K, et al. Docetaxel-resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50999.
 37. Parajuli P, Mathupala S, Mittal S, et al. Dendritic cell-based active specific immunotherapy for malignant glioma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7(4): 439-448.
 38. Bu N, Wu H, Zhang G, et al. Exosomes from dendritic cells loaded with chaperone-rich cell lysates elicit a potent t cell immune response against intracranial glioma in mice[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 631-643.
 39. Muller L, Muller-Haegle S, Mitsushashi M, et al. Exosomes isolated from plasma of glioma patients enrolled in a vaccination trial reflect antitumor immune activity and might predict survival[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(6): e1008347.
 40. Safaei R, Larson BJ, Cheng TC, et al. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human

- ovarian carcinoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(10): 1595-1604.
41. Corcoran C, Rani S, O'Brien K, et al. Docetaxel-resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50999.
42. 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.
43. Vered M, Lehtonen M, Hotakainen L, et al. Caveolin-1 accumulation in the tongue cancer tumor microenvironment is significantly associated with poor prognosis: an in-vivo and in-vitro study[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 25.
44. Ye SB, Zhang H, Cai TT, et al. Exosomal miR-iRal. Exosomal miR-TTn in the tongue cancer tumor md serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Pathol*, 2016, 240(3): 329-340.
45. Shi R, Wang PY, Li XY, et al. Exosomal levels of miRNA-21 from cerebrospinal fluids associated with poor prognosis and tumor recurrence of glioma patients[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 26971-26981.

本文引用：杨海霞, 李晓鸣. 外泌体与胶质瘤关系的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2472-2478. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.031

Cite this article as: YANG Haixia, LI Xiaoming. Research progress in the relationship between glioma and exosome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2472-2478. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.031