

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.030>

## 外泌体 miRNA 与疾病诊治的研究进展

李羿<sup>1</sup>, 申兵冰<sup>1</sup>, 徐小松<sup>1</sup>, 唐晓鹏<sup>1</sup> 综述 赵洪雯<sup>1</sup>, 陈志文<sup>2</sup> 审校

(陆军军医大学附属第一医院 1. 肾科, 2. 泌尿科, 重庆 400038)

**[摘要]** 外泌体(exosome)直径40~100 nm, 由细胞向细胞外间隙释放的一类脂质双分子膜包裹的囊泡。外泌体及其包含的miRNA, mRNA和蛋白质不但可以反映来源细胞的病理生理状态, 而且被证实是重要的细胞间通讯及生物活性物质转运的重要方式, 在免疫应答、蛋白代谢、细胞损伤后转归、肿瘤的发生与转移、耐药性等多种病理生理过程中发挥重要作用。近年来, 外泌体及其miRNA在肿瘤、心血管、肝、肾、血液系统, 眼部疾病及糖尿病、狼疮等系统性疾病的诊断、预后判断和治疗等方面均呈现出作为新型分子标志物的巨大潜力。

**[关键词]** 外泌体; miRNA; 肿瘤; 生物标志物

## Research progress in the exosomes miRNA and disease diagnosis and treatment

LI Yi<sup>1</sup>, SHEN Bingbing<sup>1</sup>, XU Xiaosong<sup>1</sup>, TANG Xiaopeng<sup>1</sup>, ZHAO Hongwen<sup>1</sup>, CHEN Zhiwen<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Urology, the First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract** Exosomes are a type of lipid bilayer membrane-encapsulated vesicles with a diameter of 40–100 nm that are released from the cell to the extracellular space. Exosomes and their contained miRNAs, mRNAs and proteins not only reflect the pathophysiological status of source cells, but also have been proved to be an important way of intercellular communication and transport of bioactive substances, playing a vital role in various pathophysiological processes, such as immune response, protein metabolism, cells repair after damage, tumor occurrence and metastasis, drug resistance, and so on. In recent years, exosomes and their contained miRNAs have been showed great potential as a novel molecular marker in many aspects of diagnosis, prognosis and treatment, such as tumor, cardiovascular, liver, kidney, blood system, eye diseases and systemic diseases, including diabetes and lupus.

**Keywords** exosomes; miRNA; tumour; biomarkers

外泌体(exosome)是一种能被大多数细胞分泌的盘状微小膜泡, 具有脂质双层膜结构, 直径40~100 nm。1983年外泌体被发现时被认为只是细

胞的废弃物。近年来随着生物科技的迅速进展, 外泌体中含有母体细胞特异性的蛋白、脂质和核酸等, 不但可以反映来源细胞的病理生理状态,

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-15

通信作者 (Corresponding author): 赵洪雯, Email: zhaohw212@126.com

而且被证实是重要的细胞间通讯及生物活性物质转运的重要方式,在免疫应答、蛋白代谢、细胞损伤后转归、肿瘤的发生与转移、耐药性等多种病理生理过程发挥重要作用<sup>[1]</sup>。James等因发现包括外泌体在内的细胞囊泡转运调控机制而获得2013年诺贝尔生理学医学奖。细胞在不同病理生理条件下选择性生成含有不同内容物的外泌体。不同细胞分泌的外泌体具有不同的组分,对靶细胞调节作用亦不相同。以外泌体检测为主的体液活检被麻省理工大学评为“检测为主年度十大突破”之一。基于外泌体RNA,检测高分级前列腺癌及实时监测非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者EML4-ALK突变等的非侵入性液体活检产品已在美国上市。近年来,外泌体及其所包含的microRNA(miRNA)在包括肿瘤、心血管、肝、肾、血液系统、眼部疾病等多个脏器相关疾病以及糖尿病、狼疮等系统性疾病的诊断、预后判断和治疗等多个方面上均呈现出作为新型分子标志物的巨大潜力。

## 1 外泌体的生物学特性

外泌体是细胞分泌的一种纳米级的包含蛋白、核酸等生物活性物质的小囊泡。外泌体首先通过细胞膜胞吞作用进入细胞内,形成多泡体(multi-vesicular bodies, MVBs),经过胞内分选和转运,miRNA及蛋白等进入多泡体内,多泡体成熟后将之包裹入外泌体释放到细胞外,外泌体结合到受体细胞的膜上直接与质膜融合或被受体细胞内吞,再于细胞内释放内容物。通过这种方式,外泌体完成细胞间的信息和核酸等物质交流,将miRNA传递到靶细胞胞质中,再特异性结合到对应mRNA的3'端非编码区,调控靶基因表达<sup>[2]</sup>。不同细胞来源的外泌体蛋白组成存在差异,但它们有着共同的蛋白质组分,包括膜转运和融合相关蛋白、分子伴侣(HSP70, HSP90)、整合素和跨膜蛋白超家族(CD63, CD9, CD81, CD82等),这些成分反映了其生物起源<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>发现:血清中的miRNA主要富集于外泌体,而外泌体的脂质双分子外膜可保护其内的miRNA不被RNA酶降解,为本体的采集和储存提供便利。由于大多数细胞都能分泌外泌体,在血液、尿液、唾液、脑脊液、胸腹水、关节滑液多种体液中均能检测并提取到外泌体及其内容物,对其中miRNA和mRNA表达谱的研究得以迅速推进,并形成Vesiclepedia, ExoCarta等数

据库,后者已纳入286份研究,2 838个miRNA,3 408个mRNA。通过对比发现不同来源的外泌体所含的蛋白及mRNA,miRNA在疾病进程中会发生明显变化,反映出复杂的生物信息网络,帮助研究者进一步探索外泌体的生物学功能特性<sup>[6]</sup>。

## 2 外泌体 miRNA 与肿瘤

肿瘤细胞可以产生大量的外泌体。肿瘤释放的外泌体诱导改变它们的受体细胞,从而在肿瘤生长、血管生成和转移中发生重要作用。外泌体既可以通过抑制免疫细胞(DCs、NK细胞、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞等)引发的抗肿瘤反应,也可以诱导免疫抑制或调节细胞群(MDSCs, Tregs和Bregs)发挥免疫抑制功能<sup>[7]</sup>。

由于高度异质性,基于有创性方法活检取样的前列腺癌的分子特征常常是具有挑战性的。因此,采用一种微创的方法确定患者肿瘤分子特征的危险分层将是更易于执行的。Bhagirath等<sup>[8]</sup>采用NanoString技术分析浸润性前列腺癌、良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)和健康控制组的血清外泌体miRNA表达谱。研究者确定了几个失调的miRNAs,其中之一是肿瘤抑制性的miR-1246。前列腺癌临床组织样本和细胞系中miR-1246被选择性下调并打包进外泌体中。在前列腺癌细胞系中过表达miR-1246,显著抑制裸鼠移植瘤生长,在体外实验中增加细胞凋亡、减少增殖、侵袭和迁移。外泌体的miR-1246表达与病理分级增加,阳性转移,预后差相关。上述研究表明外泌体miR-1246可以作为预测前列腺癌侵袭性的生物标志物。

血管生成对肿瘤生长和转移至关重要。miRNA通过转录后调节在不同的生物过程中起作用。miRNA在肿瘤血管生成中的两个重要调节作用:肿瘤细胞中的miRNA通过非细胞自主机制影响内皮细胞的活性,而内皮细胞中的miRNA调节细胞自主行为。最近的进展进一步强调了肿瘤来源的胞外囊泡通过将miRNA转移至内皮细胞来调节肿瘤血管生成的作用,总结了miRNA在肿瘤血管生成中的调节作用,重点介绍了miRNA作为抗血管生成治疗反应的生物标志物的临床意义,以及作为抗肿瘤血管生成的治疗干预措施<sup>[9]</sup>。已有研究<sup>[10]</sup>发现低氧诱导肺癌细胞释放携带有miR-23a的外泌体靶向脯氨酰羟化酶和紧密连接蛋白ZO-1促进血管生成、改变血管通透性。

受益于更精确的影像学 and 放射治疗,区域性

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者的存活率显着提高。尽管如此,远端转移仍然是主要的治疗失败原因。目前,有研究者<sup>[11]</sup>发现miR-23a在转移或转移前阶段在NPC组织中高度富集,并且其在NPC中的水平与微血管密度相关,并证明miR-23a表达的改变在体外调节了人脐静脉内皮细胞的生长,迁移和血管形成,并且影响了斑马鱼模型中血管的生长。通过分析包裹在外泌体中的miR-23a,结果显示NPC中外泌体miR-23a的过表达促进体外和体内血管生成。同时,他们提供了miR-23a通过直接靶向睾丸特异性基因抗原(TSGA10)来调节血管生成的证据。综上所述,该研究结果显示来自NPC的外泌体携带转移相关的miR-23a通过靶向TSGA10在介导血管生成中起重要作用。

肿瘤中外泌体介导细胞与细胞之间的交流尤为重要,肿瘤细胞持续分泌的外泌体,可以针对相邻的相同类型的细胞(自分泌效应),邻近细胞的不同类型(旁分泌作用)或进入血液后达到遥远的器官(内分泌效应)<sup>[12]</sup>。外泌体在肿瘤微环境的主要功能包括促进原始肿瘤生长,刺激血管生成,激活基质成纤维细胞,雕刻肿瘤ECM,转移前利基和抑制宿主的免疫反应<sup>[7]</sup>。在这种背景下,以miRNAs为基础的细胞间交流依赖于几个关键流程:外泌体在通过细胞外环境运输载体的途中使其免受酶促降解;外泌体内容物可以通过调节基因的表达翻译和翻译后靶向调节mRNAs。

TP53突变(mutp53)参与大多数人类癌症发生发展。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是实体瘤的标志之一,通常与不良预后相关。2018年2月,研究人员<sup>[13]</sup>发现了一种新的非细胞自主机制,即人mutp53肿瘤细胞能够将巨噬细胞重编程为肿瘤支持性状态和抗炎状态。功能获得性mutp53的结肠癌细胞选择性地释放富含miR-1246的外泌体,周围巨噬细胞摄取这些外泌体会触发其miR-1246依赖性重编程,从而成为肿瘤促进状态。Mutp53重编程后的TAM抑制抗炎免疫作用并增加TGF- $\beta$ 活性。mutp53与结肠癌患者生存率低具有相关性,mutp53使免疫系统改变以促进癌症进展和转移,形成致癌微环境。通过研究肿瘤细胞和免疫细胞之间基于外泌体的信号转导,形成肿瘤依赖性巨噬细胞的不同亚群,发现突变型p53的肿瘤微环境功能获得性机制。该发现将miR-1246鉴定为mutp53细胞来源的外泌体的独特内容物,其可能可以用于结肠癌中的治疗和诊断应用。

改变细胞代谢是癌症的标志之一。许多不同

类型的肿瘤依靠线粒体代谢,在涉及到底物供应和能量需求时,它通过触发自适应机制来优化其氧化磷酸化。外源性外泌体可以通过恢复癌细胞的呼吸来诱导代谢重编程并抑制肿瘤生长。参与癌症代谢调节的外泌体miRNA在肿瘤的诊断和治疗上颇有潜力<sup>[12]</sup>。

MiRNA被包装进入细胞外囊泡中的过程是选择性的而不是随意的。Teng等<sup>[14]</sup>研究原发性小鼠结肠肿瘤、肝转移结肠癌和幼稚结肠组织的外泌体miRNA表达谱。在更晚期的疾病中,较高水平的肿瘤抑制性miRNA被封装在外泌体中。MiR-193a与主要穹窿蛋白(MVP)相互作用。MVP的敲除导致外泌体来源细胞中的miR-193a不能通过外泌体分泌,从而在细胞内累积,抑制肿瘤进展。此外,miR-193a通过靶向Caprin1(上调Ccnd2和c-Myc)引起细胞周期G<sub>1</sub>阻滞和细胞增殖抑制。患有更晚期疾病的人结肠癌患者显示更高水平的循环外泌体miR-193a。该研究结果表明MVP介导的肿瘤抑制miRNA被选择性分选到外泌体中排出细胞外以促进肿瘤细胞发展。在一组口腔发育不良和口腔鳞状细胞癌细胞系中发现有4种miRNA(miR-142-3p, miR-150-5p, miR-451a和miR-223-3p)选择性包装和转运。抑制外泌体排出蛋白Rab27A增加这些miRNAs的细胞内浓度,并防止它们被囊泡排除;而增加的胞内miR-142-3p则作用于TGFBR1,导致供体细胞中TGFBR1表达的降低及生长和集落形成等恶性特征减少<sup>[15]</sup>。

有研究<sup>[16]</sup>发现:外泌体包含的miRNA可能有助于恶性表型产生和促进癌细胞和肿瘤基质之间的沟通。比如胶质瘤相关MSC来源的外泌体能够通过转移miR-1587促进胶质瘤Stem-like Cells的致瘤能力。癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)是肿瘤微环境的重要组分,CAF来源外泌体miRNAs和miRNA表达明显紊乱<sup>[17]</sup>。CAF来源外泌体中miR-320a的低表达有助于HCC细胞的增殖和转移<sup>[18]</sup>。最近的研究<sup>[19]</sup>表明:CAF、正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)和癌细胞可以分泌外泌体miRNA并相互影响。miRNA的失调和外泌体miRNA影响CAF的形成和活化。CAF强烈促进侵袭性乳腺癌细胞表型的发展。CAF与正常成纤维细胞相比的miRNA差异表达分析确定了来自乳腺癌CAF的外泌体中增加了3个miRNAs(miR-21, miR-378e和miR-143)。免疫荧光指示外泌体可以从CAF转移到乳腺癌细胞,释放它们装载的miRNAs。暴露于CAF外泌体或用那些miRNAs转染的乳腺癌细胞(BT549, MDA-

MB-231和T47D细胞系)表现出形成细胞球的能力增强,干细胞和上皮-间质转化标记增加和锚定依赖的细胞生长能力增强。该研究首次提供CAF外泌体和它们的miRNAs在不同乳腺癌细胞系中诱导干细胞性和EMT表型的作用的证据<sup>[20]</sup>。Deng等<sup>[21]</sup>用多柔比星(DOX)对带有4T1乳腺癌肿瘤的小鼠进行治疗,诱导出IL-13R+miR-126aMDSC(DOX-MDSC)。DOX-MDSC通过IL-13+TH2细胞诱导含有MDSCmiR-126a+的外泌体,并通过旁分泌促进乳腺癌肺转移和肿瘤的血管生成。而在胆管癌的大鼠模型的研究<sup>[22]</sup>中显示:装载有miR-195的成纤维细胞分泌的细胞外囊泡可以将miR-195转运到癌细胞内,减小癌症的大小并且改善治疗的大鼠的存活。

与非转移性乳腺癌细胞或非恶性乳腺细胞相比,miR-1246在转移性乳腺癌MDA-MB-231细胞中高度表达。而miR-1246可抑制其靶基因Cyclin-G2(CCNG2)的表达水平。最后,用来自MDA-MB-231细胞的外泌体处理可以增强非恶性HMLE细胞的生存力,迁移和化疗耐受性。总之,该研究结果支持外泌体和外泌体miRNA在调节乳腺肿瘤进展中的重要作用,这突出了它们在基于miRNA的治疗剂中应用的潜力<sup>[23]</sup>。

癌骨转移性病变被归类为成骨性或溶骨性病变。前列腺癌和乳腺癌患者通常分别表现出成骨型骨转移和溶解型骨转移。在转移性病变中,肿瘤细胞与许多不同的细胞类型相互作用,包括成骨细胞、破骨细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC),导致成骨性或溶骨性转移灶。然而,负责修改骨重建的机制尚未完全阐明。miRNA通过外泌体在细胞之间转移并且充当细胞间通讯工具。因此,癌症分泌的miRNA也可能在骨转移性微环境中诱导成骨性或溶骨性转移灶形成。Hashimoto等<sup>[24]</sup>全面分析几种人类癌细胞系分泌的外泌体miRNA,并鉴定8种类型的人类miRNA,其在来自成骨细胞表型诱导的前列腺癌细胞系的外泌体中高度表达。这些miRNA中的一种是hsa-miR-940,它通过靶向ARHGAP1和FAM134A显著促进人MSC的成骨分化。有趣的是,尽管MDA-MB-231乳腺癌细胞通常被称为诱导溶骨性表型的癌细胞系,然而过表达miR-940的MDA-MB-231细胞植入后同样可以通过促进宿主间充质细胞的成骨分化在所得肿瘤骨转移灶中诱导广泛的成骨细胞生成性病变。这些研究结果表明骨转移的表型可以在骨微环境中由癌细胞分泌的miRNA诱导。

有研究<sup>[25]</sup>探讨血浆外泌体miRNAs在NSCLC中评估预后的价值。miR-23b-3p, miR-10b-5p和miR-21-5p的表达水平与总生存率相关且相互独立。相比于临床预后变量模型,加入这3个外泌体miRNAs可显著提高时间依赖性的患者生存率的预测精度。该研究结果表明:外泌体miR-23b-3p, miR-10b-5p和miR-21-5p是有潜力的无创性NSCLC的预后标志物。Jin等<sup>[26]</sup>使用miRNA二代测序对46个I期NSCLC患者血浆中肿瘤来源的外泌体和42个健康个体的外泌体进行miRNA分析,以鉴定和验证腺癌和鳞癌的特异性miRNA。验证组试验选择了60个个体。与健康个体相比,腺癌和鳞癌患者分别有11个和6个miRNA表达明显上调,13个和8个miRNA显著下调。不同的腺癌和鳞癌特异性的外泌体miRNA经过了进一步的验证。如let-7, miR-21, miR-24和miR-486等miRNA测序数据筛选出的miRNA,已证实可作为用于诊断NSCLC和其他癌症的潜在miRNA。进一步的数据分析表明:miR-181-5p, miR-30a-3p, miR-30e-3p和miR-361-5p是腺癌特异性表达的,而miR-10b-5p, miR-15b-5p和miR-320b是鳞癌特异性表达的。分别检测NSCLC、腺癌和鳞癌,评估3种组合miRNA在各方面的诊断准确度,结果表明AUC值为0.899, 0.936和0.911。肿瘤来源的外泌体miRNA在早期NSCLC诊断和高敏感性的非侵入性生物标志物检测方面具有巨大的潜力。

外周血miR-665水平在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中显著高于健康对照者( $P < 0.05$ ),外泌体miR-665水平在肿瘤大于5 cm的肿瘤中、在HCC的晚期临床阶段(III/IV期)显著上调(分别为 $P = 0.0042$ ,  $0.0197$ 和 $0.0276$ )。外泌体miR-665高表达组( $n = 17$ )的存活时间显著短于低表达组( $n = 13$ ,  $P = 0.036$ )。此外,HCC细胞来源的外泌体促进肝癌细胞增殖,并在体外和体内上调MAPK/ERK途径中蛋白质的表达水平。该研究<sup>[27]</sup>表明血清外泌体miR-665可能是一种新的微创肝癌诊断和预后生物标志物。也有研究<sup>[28]</sup>发现了星状细胞衍生的外泌体可以选择性高加载miR-335-5p;它在体外抑制HCC细胞增殖和侵袭,在体内诱导HCC肿瘤的缩小。因此,也开辟了HCC的新型治疗策略,即星状细胞衍生的外泌体载有治疗性miRNA并在体内递送来实现对肿瘤的抑制作用。

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其发病率在过去的几十年里逐渐增加。TC组织的miRNA的表达可以反映组织学特征与肿瘤的临床行为。Samsonov等<sup>[29]</sup>的研

究结果显示: 乳头状TC的血浆外泌体miRNA-31比良性肿瘤表达更高; 在乳头状TC和滤泡TC的血浆外泌体miRNA-21和miRNA-181a-5p表达差异可用于评估区分这些不同类型的肿瘤, 可达到100%敏感性和77%的特异性。

结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球癌症相关死亡的主要原因之一。最近的研究<sup>[30]</sup>发现: 在II期CRC患者中磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1阳性(GPC1+)血浆外泌体的水平有所增加, 但是血浆miR-96-5p和miR-149的水平会降低。GPC1的过表达促进了上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 然后增加HT29和HCT-116结肠癌细胞的侵袭和迁移。相反, 沉默GPC1表达和过表达miR-96-5p和miR-149显著地使EMT表型丧失并且降低HT29和HCT-116细胞的侵袭和迁移。MiR-96-5p和miR-149拮抗分子显著增加HT29和HCT-116细胞的侵袭和迁移。结果表明: 术前和术后循环GPC1阳性外泌体的高水平以及术前低循

环miR-96-5p和miR-149提示III期结肠癌患者处于危险的临床状态和不良预后。也有报道<sup>[31]</sup>发现结肠直肠癌细胞来源的细胞外囊泡携带miR-145能调节TAM的细胞极化。此外, 有研究<sup>[32]</sup>观察到与来自化疗前患者样品相比, 来自化疗后的血清外泌体具有更低的CRNDE-p长编码RNA和更高的miR-217水平。高CRNDE-p和低miR-217血清外泌体水平与晚期临床分期(III/IV), 肿瘤分类(T3/T4)和淋巴结或远处转移相关。因此, 综合评估血清外泌体CRNDE-p和miR-217水平显示出对CRC诊断和预后的潜能。

以上研究均提示在肿瘤的发生发展过程中, 外泌体内miRNAs的变化起关键作用, 反映组织细胞内的病理生理变化特点, 如果能早期发现和干预外泌体内的miRNAs表达水平, 将获得诊断和治疗肿瘤的新武器。以上外泌体miRNA在相应肿瘤中的研究进展见表1。

表 1 外泌体 miRNA 在相应肿瘤中的研究进展

Table 1 Exosomes miRNA in neoplastic diseases

MiRNA	疾病	作用
miR-1246	前列腺癌	肿瘤抑制性
miR-1246	结肠癌	结肠癌诊断和治疗
miR-1246	转移性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞	促肿瘤细胞生存、迁移和化疗耐受性
miR-23a	肺癌	促进血管生成、改变血管通透性
miR-23a	区域性鼻咽癌	介导血管生成
miR-193a	原发性小鼠结肠肿瘤、肝转移结肠癌	肿瘤抑制性
miR-142-3p	口腔鳞状细胞癌	肿瘤抑制性
miR-1587	胶质瘤	促进胶质瘤 Stem-like Cells 的致瘤能力
miR-320a	肝细胞癌	瘤抑制性
miR-665	肝细胞癌	诊断和预后生物标志物
miR-335-5p	肝细胞癌	体外抑制 HCC 细胞增殖和侵袭, 在体内诱导 HCC 肿瘤的缩小
miR-21, miR-378e 和 miR-143	乳腺癌细胞 (BT549, MDA-MB-231 和 T47D 细胞系)	形成细胞球的能力增强, 干细胞和上皮-间质转化标记增加和锚定依赖的细胞生长能力增强
miR-126a	乳腺肿瘤的小鼠	促进乳腺癌肺转移和肿瘤的血管生成
miR-195	胆管癌的大鼠	减小癌症的大小并且改善治疗的大鼠存活
hsa-miR-940	前列腺癌细胞骨转移	人间充质干细胞的成骨分化

续表 1

MiRNA	疾病	作用
miR-23b-3p, miR-10b-5p, miR-21-5p	非小细胞肺癌	表达水平独立相关于更差的总生存率
miR-181-5p, miR-30a-3p, miR-30e-3p, miR-361-5p	非小细胞肺癌	腺癌特异性表达
miR-10b-5p, miR-15b-5p, miR-320b	非小细胞肺癌	鳞癌特异性表达的
miRNA-31, miRNA-21, miRNA-181a-5p	甲状腺癌	区分乳头状 TC、滤泡 TC 良性肿瘤
miR-96-5p, miR-149	结直肠癌	术前低循环 miR-96-5p 和 miR-149 提示 III 期结肠癌患者处于危险的临床状态和不良预后
miR-145	结直肠癌	调节肿瘤相关巨噬细胞的细胞极化
miR-217	结直肠癌	评估诊断和预后

### 3 外泌体 miRNA 与非肿瘤疾病

#### 3.1 外泌体 miRNA 与炎症调节

神经元损伤是创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)后急性神经损伤和慢性创伤性脑病的特征性病理改变。抑制过度的炎症反应对于改善神经系统的预后至关重要。创伤性脑损伤后小胶质细胞来源外泌体中 miR-124-3p 水平提升能够抑制神经元炎症并通过转移至神经元发挥促进神经突出向外生长的作用<sup>[33]</sup>。

关于通过用促炎性细胞因子预处理提高 MSCs 的免疫调节效能的研究如今正逐步开展。有研究<sup>[34]</sup>发现:与不予预处理 MSCs 相比,注射  $\beta$ MSCs(IL-1 $\beta$ -pretreated MSCs)较之不予预处理的 MSCs 能更有效地改善小鼠脓毒症的症状,提高生存率。具有抗炎性质的 miR-146a 能因 IL-11 刺激而大大上调并通过外泌体运载。这种外泌体的 miR-146a 能够通过旁分泌转移到巨噬细胞中,诱导巨噬细胞向抗炎性 M2 表型极化,最终增加脓毒症小鼠生存率。富含 miR-146a 的外泌体为治疗炎症和免疫紊乱相关疾病提供了一种新的方式。

#### 3.2 外泌体 miRNA 与眼部疾病

视神经病变和退行性眼部疾病等疾病的主要致盲原因之一是损失视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell)。骨髓 MSC 来源的外泌体在治疗原发性视网膜疾病中表现出显著的神经保护和再生效果。外泌体成功运载内容物进入视网膜层后其疗效依赖于其中的 miRNA,当敲除了 argonaute-2 这个关

键的 miRNA 的效应分子则疗效减退<sup>[35]</sup>。这项研究支持使用骨髓 MSCs 外泌体作为一个无细胞治疗策略救治创伤性和退行性眼部疾病。

#### 3.3 外泌体 miRNA 与血管疾病

外泌体在动脉粥样硬化、新生内膜形成和血管修复、原发性高血压、肺动脉高压、主动脉瘤等血管性疾病中发挥多重影响<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37]</sup>已证实外泌体介导 miR-155 从平滑肌细胞传递到内皮细胞,会导致内皮细胞损伤和动脉粥样硬化。主要的心肌细胞类型,包括心肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞释放的外泌体都能调节细胞功能。人类心肌祖细胞(cardiac progenitor cell, CPC)释放的外泌体能保护和改善心肌梗死后的心肌功能。源于 CPCs 的外泌体富含保护心肌的 miRNAs,尤其是 miR-146a-3p;循环外泌体能介导远程缺血预处理心功能的恢复,目前被作为新的生物标志物,但有待进一步的研究<sup>[38]</sup>。

Wang 等<sup>[39]</sup>研究了小鼠心肌梗死模型中外泌体 miRNA 在调节心肌梗死期间的炎症和心脏损伤中的作用。结果表明活化的巨噬细胞分泌 miR-155 富集的外泌体,而 miR-155 可以作为成纤维细胞增殖和炎症的旁分泌调节剂;因此,miR-155 抑制剂具有作为减少急性心肌梗死相关不良事件的治疗剂的潜力。将小鼠骨髓 MSCs 在缺氧或常氧条件下培养 24 h,将条件培养基中的外泌体心内注射入 C57BL/6 小鼠梗死心脏。与常氧处理的 MSC(Exo(N))相比,缺氧处理的 MSC[Exo(H)]组梗死心脏血管密度增加、心肌细

胞(cardiomyocyte, CM)凋亡减少、纤维化减少和心脏祖细胞募集增加。与Exo(N)相比, MicroRNA分析显示Exo(H)中具有更高水平的miR-210。阻断中性鞘磷脂酶2(nSMase2)的活性导致miR-210分泌减少并消除了Exo(H)的有益作用。总之, 缺氧培养增加了MSCs及其分泌的外泌体中miR-210和nSMase2活性, 这可能是缺氧处理细胞来源的外泌体增强心脏保护作用的原因<sup>[40]</sup>。

人骨髓MSC外泌体能够增加心肌收缩力。通过整合系统生物学和人类的工程化心肌组织(human engineered cardiac tissue, HECT)技术, 外泌体miRNA表达谱数据回归分析预测miR-21-5p水平与收缩力和钙处理的相关基因正相关。使用pLY294002(PI3K的抑制剂)和miR-21-5共同治疗, 可以抑制这些影响。因此在hMSC-exo介导的增强心脏收缩力和钙处理效果中, miR-21-5p很可能通过PI3K信号通路起关键的作用<sup>[41]</sup>。这些发现可能对优化干细胞外泌体miR-21-5p的心脏治疗法开启新思路。

众所周知, 远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)可保护心肌抵抗局部缺血/再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, IRI)。各种研究已证实循环外泌体介导RIPC。然而, RIPC诱导的外泌体介导的心脏保护的潜在机制仍然不清楚。在研究中发现来源于RIPC大鼠血浆的外泌体中miR-24的表达水平高于源自对照大鼠体内血浆的外泌体。大鼠血浆外泌体可被H9c2细胞吸收。此外, 在RIPC诱导的外泌体中存在miR-24, 并且在体外通过下调H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的H9c2细胞中的Bim表达来减少氧化应激介导的损伤并减少凋亡。在体内, RIPC诱导的外泌体中的miR-24减少了心肌细胞凋亡, 减弱了梗死面积并改善了心脏功能。此外, 在体外和体内, miR-24拮抗剂或抑制剂都抵消了miR-24的细胞凋亡抑制作用。因此, 该研究提供了RIPC诱导的外泌体通过旁分泌的方式转移miR-24来减少细胞凋亡的证据, 并且外泌体中的miR-24在介导RIPC的保护作用中起核心作用<sup>[42]</sup>。同时也有研究<sup>[43]</sup>证实外泌体miRNA转移进入巨噬细胞介导IRI细胞后处理的保护作用。

### 3.4 外泌体 miRNA 与血液系统疾病

MiRNAs可调节缺氧引起的红白血病红系分化。研究<sup>[44]</sup>发现miRNA-486对缺氧红白血病TF-1细胞快速反应, 并确定调节缺氧诱导下TF-1红系分化的Sirt1是miR-486靶基因。该研究确定了一个新的外泌体miRNA调控通路, 有助于理解缺氧诱

导的造血细胞的红系分化。

Manier等<sup>[45]</sup>研究循环外泌体中miRNA对多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)预后的意义。通过对循环外泌体的miRNA进行测序, 确定其中两个miRNA——let-7b和miR-18a, 在单变量分析与无进展生存期和总生存期显著相关, 在调整后的国际分期系统下仍然具有统计学意义, 并且在多变量分析中具有不利的细胞遗传学特征。该研究结果显示: 运用循环外泌体里的miRNA有助于鉴定并诊断预后不佳的MM患者。当然, 这些结果还需要在其他MM样本里进行独立的前瞻性研究。

白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)与急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)化疗耐药和复发有关。该研究发现与正常造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)相比, AML(非急性早幼粒细胞白血病, 非APL)干细胞中miR-34c-5p(衰老调节网络的中心miRNA)表达显著下调。LSCs中miR-34c-5p的低表达与AML患者的不良预后和不良反应密切相关。增加的miR-34c-5p表达诱导LSCs在体外衰老, 阻止白血病的发展并促进LSCs在免疫缺陷小鼠中的根除。通过p53-p21(Cip1)-Cyclin依赖性激酶(CDK)/Cyclin或p53非依赖性CDK/Cyclin通路强制表达miR-34-5p诱导LSCs的衰老。外泌体介导的miR-34c-5p转移是LSC中miR-34c-5p缺陷的原因之一。此外, 可以通过RAB27B(一种促进外泌体释放的分子)的正反馈环抑制外泌体介导的转移, 增加miR-34c-5p细胞内水平。总体而言, 该研究通过靶向LSCs增加miR-34c-5p表达重新启动衰老来建立治疗AML患者的新策略。这种miRNA介导的肿瘤干细胞衰老也可能在其他恶性肿瘤中具有重要的治疗价值<sup>[46]</sup>。

### 3.5 外泌体 miRNA 与肝病

分析循环的总miRNAs或外泌体miRNAs能鉴定出许多在肝病中被调控的候选miRNAs, 采取单个或联合多个miRNAs作为诊断标志物可以获得良好的敏感性和特异性。一些miRNAs被证实有多种肝脏异常中起重要作用<sup>[47]</sup>。有研究<sup>[48]</sup>发现: 过表达miRNA-30a的肝星状细胞可通过外泌体传递miRNA-30a, miRNA-30a通过抑制Beclin1介导的自噬缓解肝纤维化。

HCV相关的肝纤维化是末期肝病进展的关键步骤。Devhare等<sup>[49]</sup>的研究表明: 肝细胞感染丙型肝炎病毒后释放的外泌体(HCV-exo)被肝星状细胞内化并且促纤维化标记的表达上升。进一步分析发现在肝星状细胞中HCV-exo携带miR-19a并且

靶向SOCS3, 进而激活STAT3介导的TGF- $\beta$ 信号通路, 同时也增强纤维化标志基因的表达。此外还发现与健康志愿者以及非HCV相关的肝纤维化患者相比, HCV感染的肝细胞释放的外泌体更多, 慢性HCV感染肝纤维化患者的血浆中miR-19a的表达更高。综上, 该研究结果证明HCV感染的肝细胞释放的外泌体中携带的miR-19a能通过调节SOCS-STAT3轴来激活肝星状细胞。该结果也揭示HCV感染时的肝细胞与肝星状细胞之间通过外泌体介导细胞间交流促进肝纤维化的新机制。

### 3.6 外泌体 miRNA 与糖尿病

MiRNA是可以包装到外泌体中并从细胞分泌的调节分子。研究<sup>[50]</sup>发现肥胖小鼠中的脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)会分泌含有miRNA的外泌体, 当向瘦小鼠施用这些外泌体时, 能够导致其葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗。相反, 从瘦小鼠获得的ATMs外泌体再施用于肥胖个体时可以改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。MiR-155是肥胖个体ATM外泌体中过表达的miRNA之一。该研究结果显示: 与对照相比, miR-155完全性基因敲除小鼠(conventional knockout, KO) 动物对胰岛素敏感并且可以耐受葡萄糖。此外, 将野生型小鼠骨髓移植到miR-155KO小鼠中能够减轻该表型。总而言之, 这些研究表明: ATM分泌了含有miRNA成分的外泌体。这些外泌体中的miRNA可以通过旁分泌或内分泌调节的机制转移到胰岛素靶细胞, 对体内胰岛素敏感性和总体葡萄糖体内平衡具有调节作用。

MiR-15a在胰腺 $\beta$ 细胞产生胰岛素的过程中扮演了重要的角色。Kamalden等<sup>[51]</sup>发现miR-15a在2型糖尿病病人的血浆中升高, 升高的程度与疾病的严重程度相关, 且胰腺- $\beta$ 细胞以外泌体的形式在血中增加分泌的miR-15a。在高糖条件下培养的INS-1细胞来源的外泌体可以诱导人类Müller细胞过表达miR-15a, 然后通过miR-15a靶向Akt3导致氧应激, 从而导致凋亡性细胞死亡。该研究证明: 2型糖尿病患者其胰岛 $\beta$ 细胞可能会释放富集miR-15a的外泌体, 这些外泌体可能是通过靶向Akt3导致氧应激并诱发糖尿病眼病的一个原因。

### 3.7 外泌体 miRNA 与呼吸道疾病

通过细胞外囊泡选择性释放miRNAs与室内尘螨引发的呼吸道炎症相关。从对照组和尘螨变应原暴露的致敏小鼠的支气管肺泡灌洗液

(broncho alveolar lavage fluid, BALF)中分离出气道分泌型细胞外囊泡。使用miRNA芯片分析这些细胞外囊泡中miRNA和mRNA的表达。与对照的小鼠相比, 来自尘螨变应原暴露的小鼠气道细胞外囊泡的量在灌洗液中增加了8.9倍。尘螨变应原暴露导致肺组织中175个miRNA和细胞外囊泡中139个miRNA表达显著变化, 其中54个miRNA在两个样品中是同时存在差异的。尘螨变应原暴露后气道细胞外囊泡和肺组织中的miRNAs之间的54个miRNA的表达变化是负相关的。计算分析显示, 在气道细胞外囊泡中上调的miRNA和暴露后在肺组织中下调的miRNA的推定靶标是包括IL-13和IL-5Ra在内的31种基因。尘螨变应原暴露后灌洗液中细胞外囊泡的量可以通过用鞘磷脂酶抑制剂GW4869处理而减少。GW4869治疗也降低了灌洗液中Th2细胞因子和嗜酸性粒细胞数目, 降低了气道壁和黏膜中嗜酸性粒细胞的积累。这些结果表明: 在暴露于尘螨变应原后, 包括Th2抑制性miRNA在内的miRNA会选择性地被分选到气道外泌体中, 并且在暴露后气道释放细胞外囊泡的增加与过敏性气道炎症的发病机制相关<sup>[52]</sup>。

### 3.8 外泌体 miRNA 与肾病

细胞外囊泡, 如外泌体和微囊泡, 是母细胞释放的生物信号包裹, 这些囊泡能够实现细胞间通讯同时使母细胞释放掉不需要的物质。在急性肾损伤、慢性肾疾病、肾移植、血栓性微血管病、血管炎、IgA肾病、肾病综合征、尿路感染、囊性肾病和肾小管病变中可以利用外泌体及其中的miRNA作为肾病的生物标志物检测对象, 并将其作为载体把治疗药物递送到特定细胞来治疗肾病<sup>[53-55]</sup>。

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)是一种严重的疾病, 其发病率在世界范围内不断升高。慢性肾病患者血管平滑肌细胞在外泌体的作用下发生不均等地钙化。为保存在慢性肾病应激下的生存能力, 血管平滑肌细胞会增加外泌体的形成和释放, 但加重了病理性钙化过程。Dusso等<sup>[56]</sup>研究报道, 来自钙化血管平滑肌细胞的微泡可以将促进信号转导至正常血管平滑肌细胞。这个评论总结了目前对微囊泡/外泌体生物发生和分泌调控机制的理解, 为削弱通过细胞外囊泡介导的促钙化细胞间通讯提供了理论基础。

早期检测可能有助于防止CKD进展, 并将主要合并症之一的心血管疾病风险降至最低。在CKD发展过程中, 外泌体在白蛋白诱导的炎症



里起关键作用<sup>[57]</sup>。最近, 外泌体miRNA正逐渐成为可以通过RT-qPCR测定的非侵入性生物标志物。但到现在为止, 从体液分离的miRNA的标准化方法尚未达成共识。Lange等<sup>[58]</sup>研究分析了miRNAs(miR-16, miR-92a, miR-21, miR-124a)和小核RNA RNU6B作为内源性参考基因在分析从CKD患者分离的外泌体miRNA的表达研究中的适用性。为此, 从33例CKD患者和5例健康对照中分离出尿液外泌体, 通过RT-qPCR测定其中miRNA的表达水平。用归一化测定软件NormFinder, BestKeeper, GeNorm和DeltaCt分析表达数据。研究结果将miR-16鉴定为数据集中最稳定的内源性参考基因, 使其成为CKD患者尿液外体miRNA研究的合适内源参考基因。

2型糖尿病肾病的尿外泌体miRNA表达谱也有了初步的研究。在尿外泌体中, 糖尿病肾病患者与健康者和2型糖尿病患者有16个miRNA表达异常(大于2倍): 14个miRNA(miR-320c, miR-6068, miR-1234-5p, miR-6133, miR-4270, miR-4739, miR-371b-5p, miR-638, miR-572, miR-1227-5p, miR-6126, miR-1915-5p, miR-4778-5p and miR-2861)的表达上调, 而2个miRNAs(miR-30d-5p和miR-30e-5p)的表达下调。下调的外泌体miRNA发生于有微量白蛋白尿的患者, 而不是正常蛋白尿的糖尿病肾病患者。研究者找出了表达上调最高的尿外泌体miRNA: miR-320c和miR-6068。总之, 尿外泌体miRNA含量在糖尿病肾病患者中有显著改变, 有望作为一种新的评估2型糖尿病疾病进展的生物标志物<sup>[59]</sup>。

Ramezani等<sup>[60]</sup>通过对比原发性局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)和微小病变肾病(minimal-change disease, MCD)患者的血液中外泌体miRNA表达谱, 发现在MCD患者血浆外泌体中的miR-30b, miR-30c, miR-34b, miR-34c, miR-342和尿液中miR-1225-5p表达水平上调。FSGS患者尿外泌体中的miR-1915和miR-663表达水平下调, 而miR-155的表达相对MCD患者和健康对照组均是显著上调的。FSGS和MCD中这种外泌体中miRNA表达谱的差异所蕴含的意义及病理机制尚不完全明确, 有待于进一步研究后成为无创性精确诊断和治疗的新靶点。

Perez-Hernandez等<sup>[61]</sup>测定系统性红斑狼疮患者尿液外泌体中miRNA表达。与对照组相比或非活动性狼疮性肾炎的对比下, 活动性狼疮肾炎患者miR-146a在尿液外泌体中表达升高最高达100倍( $P < 0.001$ ), 有望成为狼疮性肾炎活动状态评估的

非侵入性检测标志物。

### 3.9 外泌体 miRNA 与脂肪组织

脂肪组织是主要的能量储存部位, 可通过释放脂肪因子调节代谢过程。Thomou等<sup>[62]</sup>为DicerKO小鼠移植白色和棕色脂肪组织可以恢复许多循环miRNA的水平。通过对Dicer KO小鼠施加正常小鼠血清来源的外泌体可以得到相似的结果。在一只小鼠棕色脂肪组织中表达人特异性miRNA, 通过抑制血清外泌体可以调控另一只小鼠肝中3'UTR报告基因。由此可知, 脂肪组织是循环系统中外泌体miRNA的重要来源, 它可以调节远端组织中基因的表达情况, 这是一种之前没有发现过的脂肪因子作用新形式。

### 3.10 外泌体 miRNA 与神经系统

外泌体介导的细胞间通讯已成为神经系统的新兴研究领域。Cell Research最近发表的一项研究<sup>[63]</sup>指出: 斑马鱼神经元可通过分泌外泌体携带miR-132来远程调节血脑屏障完整性。脑卒中后神经再生的内在能力较弱, 导致神经系统损伤修复不足。最近有研究<sup>[64]</sup>表明: 多种miRNA参与神经元重塑过程, 用于促进神经再生的靶向miRNAs递送在改善缺血的预后方面大有潜力。该研究发现通过狂犬病病毒糖蛋白(rabies virus glycoprotein, RVG)融合到外泌体蛋白溶酶体相关膜糖蛋白2b(Lamp2b)修饰的外泌体, 可以有效传递miR-124至梗死部位。负责miR-124的RVG-外泌体的系统性给药促进皮质神经祖细胞获得神经元识别, 并通过强大的皮质神经再生来保护缺血性损伤。表明RVG-外泌体可将基因药物靶向递送给大脑, 具有很大的临床应用潜力。

### 3.11 外泌体 miRNA 与器官移植

T细胞和内皮细胞是急性心肌细胞排斥反应的主要效应细胞。通过检测伴有/不伴有急性心脏移植排斥反应的移植患者的血清中分离的外泌体, 获得miRNA表达谱, 发现miR-142-3p, miR-92a-3p, miR-339-3p和miR-21-5p富集。研究<sup>[65]</sup>发现激活的细胞释放miR-142-3p, 其包含在外泌体中并可在体外转入人的血管内皮细胞中, 从而增加血管内皮的通透性, 损害内皮细胞屏障。这项研究揭示了在急性细胞排斥反应中宿主免疫系统和心脏移植的内皮细胞之间的相互作用的新机制。

外泌体miRNA在相应非肿瘤疾病中的研究进展见表2。

表2 外泌体miRNA在相应非肿瘤疾病中的研究进展

Table 2 Exosomes miRNA in non-neoplastic diseases

MiRNA	疾病	作用
miR-124-3p	神经元损伤	抑制神经元炎症并通过转移至神经元发挥促进神经突出向外生长的作用
miR-146a	脓毒症小鼠	诱导巨噬细胞向抗炎性M2表型极化
miR-155	动脉粥样硬化	从平滑肌细胞传递到内皮细胞, 导致内皮细胞损伤和动脉粥样硬化
miR-155	小鼠心肌梗死模型	成纤维细胞增殖和炎症的旁分泌调节剂
miR-146a-3p	人类心肌祖细胞	保护和改善心肌梗死后的心肌功能
miR-210	小鼠骨髓MSCs	心脏保护作用
miR-21-5p	工程化心肌组织	正相关于收缩力和钙处理的相关基因
miR-24	远端缺血预处理大鼠	减少细胞凋亡
miRNA-486	缺氧红白血病TF-1细胞	确定调节缺氧诱导下TF-1红系分化的Sirt1是mir-486靶基因
let-7b, miR-18a	多发性骨髓瘤	对新诊断并且预后不佳的MM患者的鉴定
miR-34c-5p	急性髓细胞白血病	通过靶向白血病干细胞(LSCs)增加miR-34c-5p表达重新启动衰老来建立治疗AML患者的新策略
miRNA-30a	肝星状细胞——肝纤维化	miRNA-30a通过抑制Beclin1介导的自噬缓解肝脏纤维化
miR-19a	HCV感染肝纤维化	HCV感染的肝细胞释放的外泌体中携带的miR-19a能通过调节SOCS-STAT3轴来激活肝星状细胞
miR-155	瘦小鼠获得的来源的ATMs外泌体在施用于肥胖个体时可以改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性	通过旁分泌或内分泌调节的机制转移到胰岛素靶细胞, 对细胞胰岛素作用, 体内胰岛素敏感性和总体葡萄糖体内平衡具有调节作用
miR-15a	2型糖尿病	在高糖条件下培养的INS-1细胞来源的外泌体可以诱导人类M可以诱导人细胞过表达miR-15a, 然后通过miR-15a靶向Akt3导致氧应激, 从而导致凋亡性细胞死亡
miR-320c, miR-6068, miR-1234-5p, miR-6133, miR-4270, miR-4739, miR-371b-5p, miR-638, miR-572, miR-1227-5p, miR-6126, miR-1915-5p, miR-4778-5p, miR-2861	糖尿病肾病	表达上调, 作为生物标志物
miR-30d-5p, miR-30e-5p	糖尿病肾病	表达下调, 作为生物标志物
MCD患者血浆外泌体中的miR-30b, miR-30c, miR-34b, miR-34c, miR-342 和尿液中miR-1225-5p	微小病变肾病患者与局灶节段肾小球硬化患者相比	表达上调, 作为生物标志物
FSGS患者尿外泌体中的miR-1915和miR-663	微小病变肾病患者与局灶节段肾小球硬化患者相比	表达下调, 作为生物标志物

续表2

MiRNA	疾病	作用
FSGS患者尿外泌体miR-155	微小病变肾病患者与局灶节段肾小球硬化患者相比	miR-155的表达相对MCD患者和健康对照组均是显著上调的
miR-146a	狼疮性肾炎	与狼疮性肾炎活动度相关,有望成为狼疮性肾炎活动状态评估的非侵入性检测标志物
miR-124	脑梗死	促进神经再生的靶向miRNAs递送在改善缺血的预后方面大有潜力
miR-132	斑马鱼神经元	远程调节血脑屏障完整性
miR-142-3p	急性心脏移植排斥反应	miR-142-3p包含在外泌体中并可在体外转入人的血管内皮细胞中,从而增加血管内皮的通透性,损害内皮细胞屏障

#### 4 外泌体 miRNA 与治疗

外泌体能将功能性核酸和蛋白转移到受体细胞,可利用脂质双分子层的高物理化学稳定性和生物相容性及其通过信号转导和膜融合与细胞通信的固有功能,开发外泌体作为配备药物的载体。有两个策略应用较为广泛<sup>[66]</sup>:首先,通过操纵外泌体的亲本细胞,如遗传或代谢工程、引入外源材料使其被修饰。其次,使用如疏水性插入、共价表面化学和膜透化等策略直接功能化外泌体。每种具体技术各有优劣,且重新设计策略复杂,亦存在潜在的缺陷和机会。目前该领域正快速从体外研究转向体内动物模型和早期临床研究。

骨关节炎是世界上最常见的关节疾病。源自miR-140-5p过表达的滑膜MSC(SMSC-140s)的外泌体可有效治疗骨关节炎。研究<sup>[67]</sup>发现:外泌体携带的Wnt5a和Wnt5b通过替代Wnt信号通路激活YAP,增强软骨细胞的增殖和迁移,显著降低细胞外基质分泌的不良反应。高表达的miR-140-5p通过RalA阻断毒副作用。SMSC-140-Exos在体外增强关节软骨细胞增殖和迁移而不损害细胞外基质分泌,而在体内,SMSC-140-Exos在大鼠模型中成功地预防骨关节炎。这些研究结果显示经修饰细胞的SMSC-140-Exos在治疗骨关节炎中的潜力。

胶质母细胞瘤是一种发生于所有年龄段的不可治愈的原发性脑肿瘤。这种癌症的进展部分归因于耐药性干细胞样细胞的存在。有研究<sup>[68]</sup>发现microRNA簇miR-302-367对肿瘤的抑制作用,表明对胶质母细胞瘤的一种治疗策略——使原代胶质瘤细胞稳定表达miR-302-367。值得注意的是,

这些细胞以旁分泌依赖形式改变其周围胶质母细胞瘤细胞的干细胞标志物表达水平、细胞增殖能力和致瘤性。进一步分析miR-302-367过表达细胞的分泌物显示大量的miR-302-367被包裹在外泌体中,这些外泌体可以被临近的胶质母细胞瘤细胞摄取。细胞间miR-302-367的转移抑制了诸如CXCR4/SDF1, SHH, cyclin D, cyclin A和E2F1等靶基因表达。MiR-302-367过表达细胞与胶质母细胞瘤干细胞样细胞共同建立的原位异种移植模型显示:miR-302-367过表达细胞抑制了小鼠胶质母细胞瘤的进展。

吉西他滨(gemcitabine, GEM)是治疗胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的关键药物,但PDAC细胞会在长期给药后产生化学耐药性。其中某些特定miRNA的水平及细胞间信号转导的变化在化疗耐药性产生发展过程中起主要作用。研究<sup>[69]</sup>发现PDAC细胞的化疗耐药性产生过程:长期使用GEM增加了PDAC细胞中的miR-155表达,miR-155的增加会诱导两种不同的功能——分泌外泌体和通过促进抗凋亡活性的化学耐药性,外泌体将miR-155递送至其他PDAC细胞中并诱导以上功能。靶向miR-155或外泌体分泌的治疗能够有效减弱耐药性,这些结果在临床样本和体内实验中均得以验证。这项研究表明外泌体中miR-155的表达和作用机制可能为GEM治疗PDAC新的治疗靶点,如能干预其表达和分泌则将为减少GEM耐药性提供新的治疗思路。

尽管基于GEM的化学疗法已被确定为NSCLC多模式治疗方案的核心,但其临床疗效仍受限于肿瘤转移和复发后获得性抵抗的发展。A549-

GR衍生的外泌体通过小窝蛋白和脂筏依赖性内吞作用被接收细胞内化, 转移miR-222-3p。外泌体miR-222-3p通过直接靶向SOCS3的启动子来增强亲本敏感细胞的增殖、GEM耐药性、迁移、侵袭和抗失巢凋亡。此外, 血清中外源性miR-222-3p的较高水平通常预示NSCLC患者预后较差。表明外泌体miR-222-3p通过靶向SOCS3作为GEM抗性和恶性特征的主要调节剂。血清中外泌体miR-222-3p水平可能是预测NSCLC患者GEM敏感性的潜在预后生物标志物<sup>[70]</sup>。

化疗耐药是胃癌不良反应的原因之一, 包括对顺铂(DDP)的不良反应。载有miRNA, mRNA和其他非编码RNA的外泌体可以调节药物抗性。外泌体转导TAM来源的miR-21孵育胃癌细胞顺铂抗性已被证实<sup>[71]</sup>。Exo-anti-214被提取并进行CCK-8细胞活力测定、流式细胞术、transwell和免疫荧光测定以确定是否可使细胞对DDP体外敏感化。体内使用静脉内注射的exo-anti-214和腹腔内DDP的组合。此外, 通过质谱筛选miR-214的潜在靶标并通过Western印迹法证实。人永生胃上皮细胞系ges-1和人胃癌细胞系SGC7901和SGC7901/DDP中miR-214的水平逐渐升高。Exo-anti-214可以与细胞融合, 调节潜在的靶点、降低细胞活力、抑制迁移、体外促进细胞凋亡。由于miR-214的下调和肿瘤中可能的靶蛋白的过度表达, 应用尾注exo-anti-214来逆转化疗耐药并抑制体内肿瘤生长。Exo-anti-214可逆转胃癌对顺铂的耐药性, 可能成为未来治疗顺铂难治性胃癌的潜在替代药物<sup>[72]</sup>。

前列腺癌细胞通过外泌体调节周围的基质细胞。受影响的基质细胞采用外泌体调节微环境, 促进肿瘤生长和转移, 来自前列腺癌细胞的外泌体促进癌细胞化学耐药<sup>[73]</sup>。通过研究接受碳离子放射疗法(carbonionradiotherapy, CIRT)之前和之后, 从8位局部前列腺癌患者的血清外泌体中提取RNA, 并通过二代测序分析miRNA。通过KEGG信号通路分析表明: 与前列腺癌细胞增殖相关的主要信号转导途径, 如MAPK, PI3K-AKT, mTOR和AMPK可能与CIRT作用的机制有关。值得注意的是, 在应用CIRT后, 存在于血清外泌体中的57种miRNA显著改变。在进行放射疗法前, 特定miRNA(miR-493-5p, miR-323a-3p, miR-411-5p, miR-494-3p, miR-379-5p, miR-654-3p, miR-409, miR-543和miR-200c-3p)的高表达预示CIRT的良好预后( $P < 0.05$ )。CIRT后miR-654-3p和miR-379-5p的表达也与CIRT疗效相关( $P < 0.05$ )。这些结果表明CIRT在分子水平引发的抗前列腺癌机制可能

涉及外泌体miRNA的调控。此外, 血清外泌体中的特定miRNA, 特别是miR-654-3p和miR-379-5p可以作为预测CIRT对前列腺癌有效的非侵入性生物标志物。

骨肉瘤的主要挑战是为个体患者选择最有效的化学治疗剂, 而无效化疗会增加病死率且降低患者的生活质量, 因此需要评估每位患者对每种化疗药物的反应概率。研究者制定了一个分析化疗反应不同的骨肉瘤患者血清外泌体miRNAs和mRNA的策略。化疗效果差的骨肉瘤患者中, 12种miRNA表达上调, 18种miRNA表达下调, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外, miR-124, miR133a, miR-199a-3p和miR-385在独立骨肉瘤组的低反应患者中得到验证并显著降低。而miR-135b, miR-148a, miR-27a和miR-9在血清外体中显著过表达。MiRNA分型与化疗反应差有关。这些数据<sup>[74]</sup>表明: 外泌体RNA分子是骨肉瘤化疗敏感性分类的可靠的生物标志物。

尽管近年来已经发展出针对脂肪肉瘤的联合治疗方案, 但很大一部分患者对这种治疗方案反应不大, 且该方案可能导致局部或远端的肿瘤复发。早期检测到肿瘤的复发或转移, 可以通过早期临床干预来改善患者的预后。然而, 目前还缺乏用于此类目的有效生物标志物。研究者使用患者血浆样品和细胞系作为研究对象, 证明miR-25-3p和miR-92a-3p是由LPS细胞通过细胞外囊泡释放到血清中, 可用作潜在的疾病诊断生物标志物。MiR-25-3p和miR-92a-3p以TLR7/8依赖性方式刺激TAM分泌促炎细胞因子IL-6, 通过与周围微环境相互作用而促进脂肪肉瘤细胞的增殖、侵袭和转移。该研究结果提供了新的脂肪肉瘤进展机制, 并且发现脂肪肉瘤细胞与其微环境之间的信号转导对脂肪肉瘤的进展具有重要作用。表明检测循环miRNA的表达可能在放射性检测之前鉴定肿瘤的复发, 同时提供对疾病治疗效果监测的可能方法<sup>[75]</sup>。

## 5 结语

外泌体作为一类携带蛋白及核酸等物质的纳米级细胞外囊泡在人体复杂的病理生理网络中发挥重要的细胞间通讯作用。其所携带的丰富的生物信息不但代表了来源组织细胞的功能状态, 也对受体细胞的功能表型及体内微环境有极其重要的调节作用。外泌体中miRNAs不但与肿瘤的发生、发展有着紧密的联系, 而且深度参与到

心、肝、肾、肺、血液、骨关节等相关疾病以及实体器官移植、自身免疫性疾病等的病理生理过程中, 有成为新型的疾病诊断的标志物的巨大潜力; 以外泌体为载体的生物靶向治疗正在逐渐兴起, 各种生物治疗策略正在探索之中, 由于避免了细胞移植治疗的异常分化以及肿瘤形成, 外泌体治疗具有更加广泛的前景。

## 参考文献

1. Rodríguez M, Silva J, López-Alfonso A, et al. Different exosome cargo from plasma/bronchoalveolar lavage in non-small-cell lung cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(9): 713-724.
2. Stoorvogel W. Functional transfer of microRNA by exosomes[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 646-648.
3. Petersen SH, Odintsova E, Haigh TA, et al. The role of tetraspanin CD63 in antigen presentation via MHC class II[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9): 2556-2561.
4. Aliotta JM. Tumor exosomes: a novel biomarker?[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2011, 2(4): 203-205.
5. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3694.
6. Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226-1232.
7. Bobrie A, Colombo M, Raposo G, et al. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses[J]. *Traffic*, 2011, 12(12): 1659-1668.
8. Bhagirath D, Yang TL, Bucay N, et al. MicroRNA-1246 is an exosomal biomarker for aggressive prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(34): 1833-1844.
9. Wang Y, Wang L, Chen C, et al. New insights into the regulatory role of microRNA in tumor angiogenesis and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 22.
10. Hsu YL, Hung JY, Chang WA, et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(1): 4929-4942.
11. Bao L, You B, Shi S, et al. Metastasis-associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes mediates angiogenesis by repressing a novel target gene TSGA10[J]. *Oncogene*, 2018, 37(21): 2873-2889.
12. Tomasetti M, Lee W, Santarelli L, et al. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(1): e285.
13. Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, et al. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 771.
14. Teng Y, Ren Y, Hu X, et al. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14448.
15. Dickman CTD, Lawson J, Jabalee J, et al. Selective extracellular vesicle exclusion of miR-142-3p by oral cancer cells promotes both internal and extracellular malignant phenotypes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 15252-15266.
16. Figueroa J, Phillips LM, Shahar T, et al. Exosomes from glioma-associated mesenchymal stem cells increase the tumorigenicity of glioma stem-like cells via transfer of miR-1587[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5808-5819.
17. Yang F, Ning Z, Ma L, et al. Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 148.
18. Zhang Z, Li X, Sun W, et al. Loss of exosomal miR-320a from cancer-associated fibroblasts contributes to HCC proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397(1): 33-42.
19. Yang F, Ning Z, Ma L, et al. Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 148.
20. Donnarumma E, Fiore D, Nappa M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19592-19608.
21. Deng Z, Rong Y, Teng Y, et al. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(5): 639-651.
22. Li L, Piontek K, Ishida M, et al. Extracellular vesicles carry microRNA-195 to intrahepatic cholangiocarcinoma and improve survival in a rat model[J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 501-514.
23. Li XJ, Ren ZJ, Tang JH, et al. Exosomal microRNA miR-1246 promotes cell proliferation, invasion and drug resistance by targeting CCNG2 in breast cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1741-1748.
24. Hashimoto K, Ochi H, Sunamura S, et al. Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(9): 2204-2209.
25. Liu Q, Yu Z, Yuan S, et al. Circulating exosomal microRNAs as prognostic biomarkers for non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13048-13058.
26. Jin X, Chen Y, Chen H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5311-5319.

27. Qu Z, Wu J, Wu J, et al. Exosomal miR-665 as a novel minimally invasive biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80666-80678.
28. Wang F, Li L, Piontek K, et al. Exosome miR-335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 940-954.
29. Samsonov R, Burdakov V, Shtam T, et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12011-12021.
30. Li J, Li B, Ren C, et al. The clinical significance of circulating GPC1 positive exosomes and its regulative miRNAs in colon cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101189-101202.
31. Shinohara H, Kuranaga Y, Kumazaki M, et al. Regulated polarization of tumor-associated macrophages by miR-145 via colorectal cancer-derived extracellular vesicles[J]. *J Immunol*, 2017, 199(4): 1505-1515.
32. 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[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 83745-83753.
33. Huang S, Ge X, Yu J, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons[J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 512-528.
34. Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a contributes to the enhanced therapeutic efficacy of interleukin-1 $\beta$ -primed mesenchymal stem cells against sepsis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1208-1221.
35. Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(4): 1273-1285.
36. Su SA, Xie Y, Fu Z, et al. Emerging role of exosome-mediated intercellular communication in vascular remodeling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25700-25712.
37. Zheng B, Yin WN, Suzuki T, et al. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
38. Barile L, Moccetti T, Marbán E, et al. Roles of exosomes in cardioprotection[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1372-1379.
39. Wang C, Zhang C, Liu L, et al. Macrophage-derived mir-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 192-204.
40. Zhu J, Lu K, Zhang N, et al. Myocardial reparative functions of exosomes from mesenchymal stem cells are enhanced by hypoxia treatment of the cells via transferring microRNA-210 in an nSMase2-dependent way[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017 [Epub ahead of print].
41. Mayourian J, Ceholski DK, Gorski P, et al. Exosomal microRNA-21-5p mediates mesenchymal stem cell paracrine effects on human cardiac tissue contractility[J]. *Circ Res*, 2018, 122(7): 933-944.
42. Minghua W, Zhijian G, Chahua H, et al. Plasma exosomes induced by remote ischaemic preconditioning attenuate myocardial ischaemia/reperfusion injury by transferring miR-24[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 320.
43. de Couto G, Gallet R, Cambier L, et al. Exosomal microRNA transfer into macrophages mediates cellular postconditioning clinical perspective[J]. *Circulation*, 2017, 136(2): 200-214.
44. Shi XF, Wang H, Kong FX, et al. Exosomal miR-486 regulates hypoxia-induced erythroid differentiation of erythroleukemia cells through targeting Sirt1[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(1): 74-81.
45. Manier S, Liu C-J, Avet-Loiseau H, et al. Prognostic role of circulating exosomal miRNAs in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2017, 129(17): 2429-2436.
46. Peng D, Wang H, Li L, et al. miR-34c-5p promotes eradication of acute myeloid leukemia stem cells by inducing senescence through selective RAB27B targeting to inhibit exosome shedding[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1180-1188.
47. Sato K, Meng F, Glaser S, et al. Exosomes in liver pathology[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 213-221.
48. Chen J, Yu Y, Li S, et al. MicroRNA-30a ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting Beclin1-mediated autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3679-3692.
49. Devhare PB, Sasaki R, Shrivastava S, et al. Exosome-mediated intercellular communication between hepatitis c virus-infected hepatocytes and hepatic stellate cells[J]. *J Virol*, 2017, 91(6): e02225-16.
50. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 372-384.
51. Kamalden TA, Macgregor-Das AM, Kannan SM, et al. Exosomal microRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13): 913-930.
52. Gon Y, Maruoka S, Inoue T, et al. Selective release of miRNAs via extracellular vesicles is associated with house-dust mite allergen-induced airway inflammation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(12): 1586-1598.
53. Karpman D, Ståhl A, Arvidsson I. Extracellular vesicles in renal disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(9): 545-562.
54. Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(5): 286-294.

55. Lv LL, Wu WJ, Feng Y, et al. Therapeutic application of extracellular vesicles in kidney disease: promises and challenges[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 728-737.
56. Dusso A, Colombo MI, Shanahan CM. Not all vascular smooth muscle cell exosomes calcify equally in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(2): 298-301.
57. Carney EF. Chronic kidney disease: Key role of exosomes in albumin-induced inflammation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(3): 142.
58. Lange T, Stracke S, Rettig R, et al. Identification of miR-16 as an endogenous reference gene for the normalization of urinary exosomal miRNA expression data from CKD patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183435.
59. Delić D, Eisele C, Schmid R, et al. Urinary exosomal miRNA signature in type II diabetic nephropathy patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150154.
60. Ramezani A, Devaney JM, Cohen S, et al. Circulating and urinary microRNA profile in focal segmental glomerulosclerosis: A pilot study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(4): 394-404.
61. Perez-Hernandez J, Forner MJ, Pinto C, et al. Increased urinary exosomal microRNAs in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138618.
62. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642): 450-455.
63. Zhao Z, Zlokovic BV. Remote control of BBB: A tale of exosomes and microRNA[J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 849-850.
64. Yang J, Zhang X, Chen X, et al. Exosome mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7(1): 278-287.
65. Sukma Dewi I, Celik S, Karlsson A, et al. Exosomal miR-142-3p is increased during cardiac allograft rejection and augments vascular permeability through down-regulation of endothelial RAB11FIP2 expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(5): 440-452.
66. Armstrong JP, Holme MN, Stevens MM. Re-engineering extracellular vesicles as smart nanoscale therapeutics[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 69-83.
67. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model[J]. *Theranostics*, 2017, 7(1): 180-195.
68. Fareh M, Almairac F, Turchi L, et al. Cell-based therapy using miR-302-367 expressing cells represses glioblastoma growth[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2713.
69. Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, et al. MicroRNA-155 controls exosome synthesis and promotes gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 42339.
70. Wei F, Ma C, Zhou T, et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 132.
71. Zheng P, Chen L, Yuan X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 53.
72. Wang X, Zhang H, Bai M, et al. Exosomes serve as nanoparticles to deliver anti-miR-214 to reverse chemoresistance to cisplatin in gastric cancer[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(3): 774-783.
73. Pan J, Ding M, Xu K, et al. Exosomes in diagnosis and therapy of prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97693-97700.
74. Xu JF, Wang YP, Zhang SJ, et al. Exosomes containing differential expression of microRNA and mRNA in osteosarcoma that can predict response to chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 75968-75978.
75. Casadei L, Calore F, Creighton CJ, et al. Exosome-derived miR-25-3p and miR-92a-3p stimulate liposarcoma progression[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14): 3846-3856.

本文引用: 李羿, 申兵冰, 徐小松, 唐晓鹏, 赵洪雯, 陈志文. 外泌体miRNA与疾病诊治的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 2003-2017. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.030

**Cite this article as:** LI Yi, SHEN Bingbing, XU Xiaosong, TANG Xiaopeng, ZHAO Hongwen, CHEN Zhiwen. Research progress in the exosomes miRNA and disease diagnosis and treatment[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(9): 2003-2017. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.030