

外泌体在消化系统肿瘤精准诊断与治疗中的应用

钦伦秀 孙豪庭 王超群

【摘要】 精准医学与精准肿瘤学概念已被学术界广泛接受,但在临床实践中贯彻这一理念仍受到诸多限制。近年来,外泌体是液体活组织检查领域的研究热点,其具有脂质双分子层,可包裹蛋白质、核酸等物质,参与细胞间沟通。各类体液中均可分离、富集外泌体,具有微创、稳定性好、有生物活性等优点,很好地契合精准诊断与治疗实践。笔者分析外泌体在消化系统肿瘤发生、发展、复发、转移中的作用,及其在早期诊断、复发和转移监测等方面的潜在应用与挑战,供同道参考。

【关键词】 消化系统肿瘤; 精准医学; 转化医学; 外泌体; 诊断; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81702857、81372647、81672820); 国家重大科学研究计划(2013CB910500); 国家传染病重大科技专项(2012ZX1002-012)

Application of the exosome in diagnosis and treatment of digestive system cancers Qin Lunxiu, Sun Haoting, Wang Chaoqun. Department of General Surgery, Huashan Hospital, Cancer Metastasis Institute, Fudan University, Shanghai 200040, China
Corresponding author: Qin Lunxiu, Email: qinlx@fudan.edu.cn

【Abstract】 The concept of precision medicine and precision oncology has been widely accepted. However, the application of this concept still faces many challenges. Exosome investigation is a hot spot in the field of liquid biopsy. Exosomes are extracellular vesicles composed of a lipid bilayer and contain proteins and nucleic acids which regulate cell-cell communication. Exosomes can be isolated and enriched in various body fluids. It has the advantages of micro-invasive, stable and biological active, and it fits well with the practice of precision medicine. In this review, authors discussed potential application and challenge of exosomes in early diagnosis and metastasis monitoring of gastric cancer.

【Key words】 Digestive system neoplasms; Precision medicine; Translational medicine; Exosome; Diagnosis; Therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81702857, 81372647, 81672820); National Important Project on Science (2013CB 910500); National Major Special Project for Infections Diseases of China (2012ZX002-012)

21 世纪以来,医学模式逐渐从基于临床表现的传统模式,向重视个体特征的精准医学模式转变。精准医学是基于临床病理学特征,联合分子表达谱特征,制订可精确满足不同患者实际需求的诊断、预后判断及治疗策略^[1-2]。为尽快实现这一模式,应通过转化医学手段,将大量基础研究成果由实验室带入临床应用。近年来,肿瘤液体活组织检查进展迅速,具有相对无创、可连续多次取样、便于动态监测等优点,成为肿瘤学研究领域的热点,其检测对象主要包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA 和外泌体。外泌体近年来基础研究成果众多,但成功服务于临床的却十分有限^[3-4]。笔者回顾外泌体领域最新进展,探讨其在消化系统肿瘤诊断与治疗中的重要作用,结合精准医学时代背景分析外泌体应用的前景和挑战。

1 外泌体与肿瘤

外泌体是细胞外囊泡的一个独特亚群,直径为 50~150 nm,由细胞膜内陷形成多囊泡小体后与细胞膜融合,释放至细胞外,具有脂质双分子层和丰富的内容物^[5]。其他细胞外囊泡如微囊泡和凋亡小体均以出芽方式形成,直径分别为 100~1 000 nm 和 500~2 000 nm^[6]。外泌体除形成方式和大小区别于其他细胞外囊泡外,其表面具有特定标志物,如:annexin 蛋白家族、flotillin 蛋白家族、热休克蛋白 70、主要组织相容性复合物 I 和 II、CD9、CD63 和 CD81 等,主要与外泌体形成机制和来源细胞相关^[7]。外泌体于 1981 年被首次发现,当时被学术界视为细胞废弃物而未被重视^[8]。近年来研究者发现外泌体在多种生理、病理过程中发挥重要作用^[9]。

肿瘤患者体液中可检测到几乎各类细胞释放的外泌体,其中肿瘤源性外泌体占一定比例,但比值在不同种类的肿瘤甚至不同分期的患者中均不尽相同^[10]。肿瘤源性外泌体可通过多种途径促进肿瘤进展、侵袭和转移,例如增加血管通透性、在前哨淋巴结和远处转移器官形成预转移龛等^[11-13]。因此,通过

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.04.003

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院普通外科 复旦大学肿瘤转移研究所

通信作者:钦伦秀,Email:qinlx@fudan.edu.cn

寻找外泌体表面或内部的特殊分子标志物,可用于肿瘤早期诊断、预测转移,并有望成为治疗靶点^[14]。

2 外泌体的消化系统肿瘤分子标志物作用

外泌体具有作为肿瘤分子标志物的潜力:(1)其可在包括血液在内的多种体液中检出并富集。已有研究结果显示:肿瘤细胞可能比正常细胞分泌更多外泌体^[15-16]。(2)其脂质双分子层结构可保护其中的大量核酸类物质(mRNA、微RNA、circRNA、lncRNA和DNA)免受降解^[17-22]。这一结构也使外泌体相对稳定,可在室温下保存数小时,4℃下保存96h或-70℃长时间保存的情况下,其内部RNA仍能被检出^[15,23]。与循环肿瘤细胞和循环肿瘤DNA比较,外泌体更易富集,且保存条件要求较低,更适合作为分子靶向物服务于临床,有望应用于个体化精准治疗^[24]。(3)外泌体因特殊的形成机制和内容物特点,具有特殊蛋白或核酸标志物^[25];但这些标志物在体液整体蛋白质组或核酸组中所占比例较小,难以检测^[26]。(4)此外,外泌体所含蛋白质、RNA或DNA片段可反映来源细胞代谢和突变情况,反映疾病进展、治疗反应及转归,为基于液体活组织检查的精准治疗奠定了理论基础^[27-29]。

2.1 外泌体的早期诊断价值

早期诊断、及时干预是改善消化系统肿瘤患者预后的有效措施。以结直肠癌为例,随着肠镜筛查的普及,结直肠癌病死率下降了67%^[30-31]。同样,得益于早期诊断与治疗理念,早期小肝癌患者中位生存时间亦显著延长。然而,现有的消化系统肿瘤早期筛查方式仍面临多种挑战:(1)胃镜、肠镜等有创检查因不适感强,受检者依从性较差^[32]。(2)肝脏超声、大便隐血等无创检查灵敏度不足^[33]。(3)传统肿瘤标志物(AFP、前列腺特异性抗原等)灵敏度或特异度较差,难以与基础疾病(慢性炎症背景)鉴别^[34-35]。

2015年Melo等^[28]的研究结果显示:磷脂酰肌醇聚糖-1阳性的外泌体在胰腺恶性肿瘤患者中灵敏度和特异度接近100%,优于CA19-9的检测效能,可非常精确地从胰腺良性疾病中诊断出早期癌变。该研究结果在外泌体应用于消化系统肿瘤早期诊断中具有里程碑意义。Machida等^[36]的研究结果显示:胰胆管癌患者唾液样本外泌体miR-4644和miR-1264表达水平显著高于正常人群,差异均有统计学意义。这使真正无创的液体活组织检查不再遥不可及。上述研究结果均需进一步大样本研究验

证,才能真正进入临床应用。

尽管外泌体中包含蛋白质、核酸等多种物质,但近年来的多数研究对象以微RNA为主。已有研究结果显示:肝细胞癌患者(30例)血清外泌体miR-21表达水平显著高于慢性乙型病毒性肝炎患者(30例);且检测血清外泌体miR-21比检测血清游离miR-21准确率更高^[37]。另一项类似研究结果显示:与慢性乙型病毒性肝炎患者(20例)比较,肝细胞癌患者(20例)血清外泌体中miR-18a、miR-221、miR-222、miR-224表达水平均显著升高,miR-101、miR-106b、miR-122、miR-195表达水平均显著下降;但miR-21表达水平两者比较,差异无统计学意义^[38]。目前,关于外泌体miR-122和miR-21在消化系统肿瘤中的研究较多,其具有成为肿瘤标志物的潜力。已有体外实验结果显示:干扰外泌体中miR-122可抑制肝细胞癌细胞凋亡,增强其存活能力,增加肿瘤细胞增殖和迁移^[39]。此外,已有研究结果显示:酒精性肝炎肝损伤动物模型血清外泌体中miR-122表达水平与正常动物比较显著上调,差异有统计学意义^[40]。因此,血清外泌体中miR-122作为肿瘤标志物具有较好的特异度,也提示其在肿瘤发生不同阶段发挥不同生物学作用。不同于miR-122,miR-21在肝细胞癌患者血清外泌体表达水平高于正常人群^[41];在体外实验中干扰miR-21可促进肝细胞癌细胞凋亡,影响肿瘤细胞存活^[42]。另有研究结果显示:胆管细胞癌患者癌组织外泌体miR-21表达水平显著高于正常胆管上皮;且15-羟基前列腺素脱氢酶靶向抑制前列腺素合成,促进胆管细胞癌生长^[43]。尽管许多研究都提出外泌体蛋白质、微RNA可作为原发性肝癌的标志物,但受限于检测手段的差异和技术不够成熟带来的检测成本过高、样本量相对有限等问题,现有研究结果难以在短时间内转化于临床应用。

2.2 外泌体监测肿瘤转移复发的风险

肝脏是消化系统肿瘤常见转移靶器官,其中也包括原发性肝癌本身。对肿瘤转移复发和转移的监测严重影响患者预后。外泌体在肿瘤转移中发挥重要作用,预示其可能成为监测肿瘤复发和转移的有力工具。肿瘤细胞或微环境来源的外泌体通过作用于微环境中的多种细胞,发挥增强肝细胞癌细胞转移潜能、破坏微环境炎症和免疫平衡的作用,从而促进肿瘤转移^[44]。Sugimachi等^[45]的研究结果显示:行肝移植后患者血清外泌体miR-718表达水平比术前降低预示肝细胞癌复发;这可能与HOXB8蛋白上调相关^[46]。结直肠癌细胞源性外泌体包含mRNA、

微 RNA 等核酸物质,可被传递给肝细胞癌细胞系和肺癌细胞系,提示外泌体核酸物质与肿瘤转移相关^[47]。动物模型实验结果显示:HT-29 细胞(具有高度肝转移潜能的结直肠癌细胞系)源性外泌体可增加 Caco-2 细胞(低转移潜能的结直肠癌细胞系)在肝转移瘤灶中的数量和大小,其机制可能与其招募肝内间质细胞并形成预转移龕相关^[48]。无独有偶,胰腺癌细胞来源的外泌体也可通过激活肝内库普弗细胞和肝星状细胞,介导预转移龕形成,形成促进肿瘤转移的炎症和免疫微环境^[13]。根据外泌体所携带整合素的不同,可提示不同的转移靶器官,如:整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 和 $\alpha 6 \beta 1$ 与肺转移相关,整合素 $\alpha v \beta 5$ 预示肝转移^[49]。

可预见基于外泌体的液体活组织检查具有早期预测肿瘤远处转移的潜能,同时可识别转移靶器官。通过靶向干扰外泌体的治疗手段,阻断外泌体介导的肿瘤血行转移是未来研究方向。

3 外泌体临床转化的挑战

尽管各类体液中都含有外泌体,但仅有血液、唾液和胆汁被报道用于消化系统肿瘤诊断与治疗。血液中外泌体的检测仍是目前研究的重点和热点。外泌体的分离和纯化技术尚不完善,现有的多种方法包括超速离心法、连续过滤法(层析法)、沉淀法(基于聚乙二醇)、微流体技术法、免疫亲和捕捉法及一系列商业化方法^[50-52]。这些方法提取外泌体的效率和纯度是否一致仍有待进一步研究,这间接导致类似研究获得的结果并不一致或重复性不佳,多数研究中仅证实了所用方法的灵敏度,而较少涉及其特异度的论证。导致上述现象的原因是,某些方法被发明时仅用于提取细胞上清液中外泌体,现在却被应用于血清或血浆样本检测^[53]。

此外,外泌体的临床转化研究尚面临一系列挑战:(1)基于血浆的外泌体研究中,大部分方法在提取外泌体的同时也提取出丰富的血浆游离蛋白,对进一步的分析和研究造成极大困扰。如何在提取后进一步纯化外泌体应引起研究者重视。(2)外泌体具有一定生物活性,在提取和分离过程中应保持该性质,或可应用于个体化免疫治疗^[54]。(3)外泌体提取、保存、检测方法的标准化和统一。现有的多种外泌体提取和富集方法各有优劣,但多数方法对纯度控制欠佳,很大程度上影响功能研究的可重复性和临床应用标准化。(4)现有方法成本较高。以传统金标准提取方法——超速离心法为例,其耗时长、

成本高、得率较低,从实验室研究角度尚难以接受。故大量研究转而选择了提高得率、降低纯度、减少耗时和成本的提取方法,进入临床应用阻力巨大。外泌体检测的一大优势是创伤极小,在消化系统肿瘤筛查中具有巨大优势,而检测成本可能是限制其应用的最大阻力。

综上,转化至临床应用的外泌体提取纯化技术必须在确保其稳定性的基础上,努力在纯度、生物活性保持及成本控制三者间寻求平衡,力争达到操作简便、高通量且成本合理。外泌体提取纯化技术根据临床目的不同也应各有取舍,如:用于疾病筛查时,应着眼于降低成本,在不影响诊断特异度前提下放宽对纯度的要求,不追求外泌体生物活性的保持。

4 结语

外泌体中包含大量生物活性物质,包括蛋白质、核酸和脂类,通过在不同细胞间传递信息发挥重要病理生理功能。循环中的肿瘤细胞源性外泌体在肿瘤发生、发展中也起重要作用,有望作为分子标志物用于肿瘤早期诊断和复发监测,并作为潜在治疗靶点。对肿瘤细胞源性外泌体的蛋白组学和遗传组学研究仍是将来重点,而以临床转化为目标的研究应在提高外泌体稳定性、纯度和生物活性保持等方面不断努力,力求通过外泌体检测这一微创手段代替有创手段进行肿瘤的精确诊断与分期治疗。

参考文献

- [1] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.
- [2] Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 489-491. DOI: 10.1056/NEJMp1114866.
- [3] Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis[J]. Cell, 2014, 158(5): 1110-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
- [4] Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J]. Cancer Discov, 2014, 4(6): 650-661. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1014.
- [5] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. J Cell Biol, 2013, 200(4): 373-383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
- [6] Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(6): 364-372. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.01.004.
- [7] Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(8): E968-E977. DOI: 10.1073/pnas.1521230113.

- [8] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor[J]. *Cell*, 1983, 33(3):967-978. DOI:10.1016/0092-8674(83)90040-5.
- [9] De Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:203. DOI:10.3389/fimmu.2015.00203.
- [10] Hong CS, Funk S, Muller L, et al. Isolation of biologically active and morphologically intact exosomes from plasma of patients with cancer[J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5:29289. DOI:10.3402/jev.v5.29289.
- [11] Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4):501-515. DOI:10.1016/j.ccr.2014.03.007.
- [12] 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. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-4455.
- [13] Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6):816-826. DOI:10.1038/ncb3169.
- [14] Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through met [J]. *Nat Med*, 2012, 18(6):883-891. DOI:10.1038/nm.2753.
- [15] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1):13-21. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.04.033.
- [16] Szajnik M, Derbis M, Lach M, et al. Exosomes in Plasma of Patients with Ovarian Carcinoma; Potential Biomarkers of Tumor Progression and Response to Therapy [J]. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*, 2013, Suppl 4:3. DOI:10.4172/2161-0932.S4-003.
- [17] Gibbins DJ, Ciaudo C, Erhardt M, et al. Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(9):1143-1149. DOI:10.1038/ncb1929.
- [18] Li Y, Zheng Q, Bao C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8):981-984. DOI:10.1038/cr.2015.82.
- [19] Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, et al. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7:1327-1338. DOI:10.2147/OTT.S61562.
- [20] Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, et al. Characterization of extracellular circulating microRNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(16):7223-7233. DOI:10.1093/nar/gkr254.
- [21] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6):654-659. DOI:10.1038/ncb1596.
- [22] Lambert U, Oviedo Ovando ME, Vasconcelos EJ, et al. Small RNAs derived from tRNAs and rRNAs are highly enriched in exosomes from both old and new world *Leishmania* providing evidence for conserved exosomal RNA Packaging [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16:151. DOI:10.1186/s12864-015-1260-7.
- [23] Ge Q, Zhou Y, Lu J, et al. miRNA in plasma exosome is stable under different storage conditions [J]. *Molecules*, 2014, 19(2):1568-1575. DOI:10.3390/molecules19021568.
- [24] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis [J]. *J Mol Med*, 2013, 91(4):431-437. DOI:10.1007/s00109-013-1020-6.
- [25] Looze C, Yui D, Leung L, et al. Proteomic profiling of human plasma exosomes identifies PPARgamma as an exosome-associated protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3):433-438. DOI:10.1016/j.bbrc.2008.11.050.
- [26] Pant S, Hilton H, Burczynski ME. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(11):1484-1494. DOI:10.1016/j.bcp.2011.12.037.
- [27] 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. DOI:10.1038/ncb1800.
- [28] Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559):177-182. DOI:10.1038/nature14581.
- [29] Kahlert C, Melo SA, Protopopov A, et al. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(7):3869-3875. DOI:10.1074/jbc.C113.532267.
- [30] Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, et al. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(7):770-775. DOI:10.1016/j.cgh.2008.12.030.
- [31] Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4):1128-1137. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.052.
- [32] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3):177-193. DOI:10.3322/caac.21395.
- [33] Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(8):697-706. DOI:10.1056/NEJMoa1108895.
- [34] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(22):2239-2246. DOI:10.1056/NEJMoa031918.
- [35] Mok TS, Yeo W, Yu S, et al. An intensive surveillance program detected a high incidence of hepatocellular carcinoma among hepatitis B virus carriers with abnormal alpha-fetoprotein levels or abdominal ultrasonography results [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31):8041-8047. DOI:10.1200/JCO.2005.01.9927.
- [36] Machida T, Tomofuji T, Maruyama T, et al. miR-1246 and miR-4644 in salivary exosome as potential biomarkers for pancreaticobiliary tract cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4):2375-2381. DOI:10.3892/or.2016.5021.
- [37] Wang H, Hou L, Li A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:864894. DOI:10.1155/2014/864894.
- [38] Sohn W, Kim J, Kang SH, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47:e184. DOI:10.1038/emmm.2015.68.
- [39] Wu X, Wu S, Tong L, et al. miR-122 affects the viability and

apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44 (11) : 1332-1339. DOI: 10.3109/00365520903215305.

[40] Bala S, Petrasko J, Mundkur S, et al. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases [J]. Hepatology, 2012, 56 (5) : 1946-1957. DOI: 10.1002/hep.25873.

[41] Liu WH, Ren LN, Wang X, et al. Combination of exosomes and circulating microRNAs may serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141 (10) : 1767-1778. DOI: 10.1007/s00432-015-1943-0.

[42] Najafi Z, Sharifi M, Javadi G. Degradation of miR-21 induces apoptosis and inhibits cell proliferation in human hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22 (11) : 530-535. DOI: 10.1038/egt.2015.51.

[43] Lu L, Byrnes K, Han C, et al. miR-21 targets 15-PGDH and promotes cholangiocarcinoma growth [J]. Mol Cancer Res, 2014, 12 (6) : 890-900. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0419.

[44] Kogure T, Lin WL, Yan IK, et al. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth [J]. Hepatology, 2011, 54 (4) : 1237-1248. DOI: 10.1002/hep.24504.

[45] Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation [J]. Br J Cancer, 2015, 112 (3) : 532-538. DOI: 10.1038/bjc.2014.621.

[46] Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10 (5) : 361-371. DOI: 10.1038/nrc2826.

[47] 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. DOI: 10.3892/or.2012.1967.

[48] Wang X, Ding X, Nan L, et al. Investigation of the roles of exosomes in colorectal cancer liver metastasis [J]. Oncol Rep, 2015, 33 (5) : 2445-2453. DOI: 10.3892/or.2015.3843.

[49] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. Nature, 2015, 527 (7578) : 329-335. DOI: 10.1038/nature15756.

[50] Taylor DD, Zacharias W, Gercel-Taylor C. Exosome isolation for proteomic analyses and RNA profiling [J]. Methods Mol Biol, 2011, 728 : 235-246. DOI: 10.1007/978-1-61779-068-3_15.

[51] Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, et al. Comparison of ultracentrifugation, density gradient separation, and immunoaffinity capture methods for isolating human colon cancer cell line LIM1863-derived exosomes [J]. Methods, 2012, 56 (2) : 293-304. DOI: 10.1016/j.ymeth.2012.01.002.

[52] Chen C, Skog J, Hsu CH, et al. Microfluidic isolation and transcriptome analysis of serum microvesicles [J]. Lab Chip, 2010, 10 (4) : 505-511. DOI: 10.1039/b916199f.

[53] Taylor DD, Shah S. Methods of isolating extracellular vesicles impact down-stream analyses of their cargoes [J]. Methods, 2015, 87 : 3-10. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.02.019.

[54] Muller L, Muller-Haegeler S, Mitsuhashi 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.

(收稿日期: 2018-02-08)

(本文编辑: 王雪梅)

本文引用格式

钦伦秀,孙豪庭,王超群.外泌体在消化系统肿瘤精准诊断与治疗中的应用[J].中华消化外科杂志,2018,17(4):333-337. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.04.003.

Qin Lunxiu, Sun Haoting, Wang Chaoqun. Application of the exosome in diagnosis and treatment of digestive system cancers[J]. Chin J Dig Surg, 2018, 17 (4) : 333-337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.04.003.

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊 2018 年第 5 期重点内容介绍

肝癌合并门静脉癌栓现存分期的不足 刘允怡

肝癌合并门静脉癌栓治疗的瓶颈及对策 程树群 孙居仙 石洁

肝癌综合治疗现状与展望 李相成 王宏伟 李长贤

提高原发性肝癌的规范化诊断水平 周伟平 杨远

肝癌的靶向治疗 崔云龙

微血管侵犯对肝癌肝切除术后患者预后的影响 张小晶 刘静 刘坤等

Child-Pugh 和 Albumin-bilirubin 评分对肝癌患者术后生存率
和肝衰竭的预测价值 张长坤 张龙辉 王东等

肝硬度值预测肝切除术后并发症的应用价值 陈熙 彭永海 胡朝辉等

两步分层法肝切除术流程在腹腔镜半肝切除术中的应用价值 朱斯维 刘胜 吴舒等

原发性肝血管肉瘤的 CT 检查影像学特征 赵余祥 许京轩 许崇永等

肝脏放线菌病误诊为原发性肝癌 曹恒 冯宁宁 张越山等