

## ·综述·

## 辐射诱导的外泌体在肿瘤细胞侵袭转移中的作用

徐金苹 袁德晓 张江虹 邵春林

**【摘要】** 外泌体(Exosomes)是一种在细胞内形成并分泌到细胞外的具有膜结构的小囊泡体,直径约为40~100 nm,内含大量microRNAs(miRNAs)及蛋白质,可通过信息传递在细胞间通讯中发挥重要作用。肿瘤细胞通过外泌体可以促进癌基因、功能蛋白分子、肿瘤相关miRNAs的转移,引起肿瘤微环境的改变和重编程,对肿瘤的发生发展、侵袭及转移产生影响。笔者对肿瘤外泌体的结构特点、生物合成与分泌机制,特别是辐射诱导的外泌体在肿瘤细胞侵袭转移中的作用进行综述。

**【关键词】** 肿瘤;辐射;外泌体;肿瘤浸润;肿瘤转移

**The role of radiation-induced exosomes in tumor invasion and metastasis** Xu Jinping, Yuan Dexiao, Zhang Jianghong, Shao Chunlin. Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

**【Abstract】** Exosomes are small membrane vesicles with a size of 40~100 nm in diameter released ubiquitously by cells. They contain a large amount of microRNAs and proteins and play a critical role in intercellular communication. Tumor cells can release more exosomes than normal cells. These exosomes influence tumor environment by transferring proteins, RNAs, and lipids between cells, thus aiding invasion and metastasis. This paper reviewed the structure characteristics, biogenesis, secretion pathway, and the function of radiation-induced exosomes and discussed its role in tumor invasion and metastasis.

**【Key words】** Tumor; Irradiation; Exosomes; Invasiveness; Metastasis

外泌体(Exosomes)是一种在细胞内形成并分泌到细胞外的具有膜结构的小囊泡体,直径约为40~100 nm。有研究显示,癌细胞比正常细胞分泌更多的外泌体,肿瘤细胞间可以通过外泌体的转运促进癌基因、多种功能性分子(致癌蛋白,细胞因子等)及肿瘤相关microRNAs(如miR-21, miR-92)的相互转运引起肿瘤微环境的改变和重编程,从而对肿瘤的发生发展、侵袭及转移产生影响<sup>[1]</sup>。最新研究发现,电离辐射等因素可以改变肿瘤细胞外泌体的分泌,从而促进肿瘤的侵袭及转移<sup>[2]</sup>。本文主要对肿瘤细胞来源的外泌体的生物合成与分泌机制、外泌体的功能及辐射诱导的外泌体在肿瘤细胞侵袭及转移中的作用等进行概述。

## 1 外泌体影响肿瘤进展的分子生物学基础

近年来,外泌体在肿瘤发生发展、侵袭及转移

中的作用已得到人们的广泛认可,越来越多的研究证明,肿瘤细胞来源的外泌体有助于肿瘤微环境相关成分的招募和重编程,如突变型表皮生长因子受体及转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ ),对肿瘤转移具有促进作用<sup>[1]</sup>。

### 1.1 外泌体的生物合成及分泌机制

免疫细胞、干细胞和癌细胞等多种细胞均可以分泌外泌体<sup>[3-4]</sup>。随着技术的发展,研究者已从多种生理或病理生物液体中将外泌体分离纯化出来并对其进行定性描述<sup>[5]</sup>。研究表明,外泌体生物合成及分泌过程复杂而有序,与直接来自胞质膜的微泡(microvesicle)不同,外泌体在细胞内形成主要包括4个阶段:起始、内吞作用、多泡体形成(multivesicular bodies)和分泌。外泌体起源于细胞内吞系统的内吞体(endosomes),通过“逆出芽”方式向内出芽形成小囊泡,包裹部分胞质RNA和功能蛋白形成多囊泡内吞体(也称作多泡体);多泡体可与溶酶体融合并结合到细胞膜上,随之将其中的小囊泡释放到胞外,这些释放到细胞外的小囊泡就被称为外泌体<sup>[6]</sup>。外泌体可携带多种功能性分子(包括

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.009

基金项目:国家自然科学基金(81273001, 11179002, 31200631);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20120071110057)

作者单位:200032 上海,复旦大学放射医学研究所

通信作者:邵春林(Email: clshao@shmu.edu.cn)

多种功能性蛋白、mRNAs、miRNAs 及脂质等), 在细胞间通讯中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。外泌体对于功能性信号分子与无功能或非必需分子有不同的分装机制, 其中作为 COP9 信号复合体组成成分的 JAB1/CSN5 在分选泛素化蛋白的过程中起重要作用, 而其他无功能性的分子可能通过依赖内吞体分选复合物 (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)-0、ESCRT-I、ESCRT-II 介导的途径分装到不同的微泡中<sup>[8-9]</sup>。

目前认为外泌体的释放机制大致有 3 种: 依赖 ESCRT, 不依赖 ESCRT, 以及溶血双磷脂酸 (lyso-bisphosphatidic acid, LBPA) 途径<sup>[10]</sup>。外泌体 ESCRT 依赖方式起始于内吞体膜表面受体及 3-磷酸磷脂酰肌醇的泛素化, 继而与 ESCRT 家族成员识别并特异结合形成复合物, 促使内吞体出芽及囊泡的释放。另外, LBPA 途径也要依赖 ESCRT 蛋白的活化。Trajkovic 等<sup>[11]</sup>提出外泌体 ESCRT 非依赖分泌方式受神经酰胺 (ceramide) 的调节。神经酰胺由中性鞘磷脂酶 (neutral sphingomyelinases) 催化鞘磷脂水解而生成, 抑制中性鞘磷脂酶会使外泌体的释放减少。此外, 其他因素如电离辐射、Rab 蛋白家族、细胞内外 pH 值的变化、细胞内钙离子浓度的变化、细胞应激、乏氧等都会影响外泌体的分泌<sup>[12-16]</sup>。

不同阶段提出的关于外泌体生物合成的特异激活机制表明, 外泌体的形成及分泌可能是多种机制协同作用的结果, 具体是何种特定机制触发了外泌体的生物合成和分泌仍有待于进一步研究。

## 1.2 外泌体的功能

外泌体包含丰富的脂质、蛋白质和多种核酸, 特别是其包含的 mRNA、miRNA、长链非编码 RNA 等在细胞通讯中发挥关键作用。外泌体介导信息交流方式主要有以下 3 种: (1) 依赖于膜表面信号分子的信息转运; (2) 依赖于膜融合后的内容物释放进行信息转运; (3) 依赖于信号分子的胞外释放进行信息转运。

Kogure 等<sup>[17]</sup>发现肝癌细胞来源的外泌体可以介导 miRNAs 的转运。在受体细胞中, miRNAs 可以上调 TGF- $\beta$  的表达, 从而引起 TGF- $\beta$  激活激酶表达量的增多, 激活 C-Jun 氨基端激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (C-Jun N-terminal kinase/p38 mitogen activated protein kinases, JNK/p38 MAPK) 及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路, 促进

转化的肝癌细胞生长。另外, K562 细胞 (慢性髓源白血病细胞株) 来源的外泌体中的 miR-92a 可介导肿瘤细胞-内皮细胞间通讯, 促进人脐静脉血管内皮细胞的迁移和管状结构形成, 从而促进血管新生, 为肿瘤细胞的侵袭和转移提供可能<sup>[18]</sup>。此外, Ekstrom 等<sup>[19]</sup>发现外泌体还可以将携带的血管形成前因子, 包括血管内皮生长因子、IL-8 等释放到细胞外, 通过作用于内皮细胞膜表面受体激活 Wnt 通路, 促进肿瘤细胞血管形成。

外泌体在细胞间传递各种生物活性物质, 从而发挥免疫调节、细胞间通讯、基质重建、信号通路激活、诱导肿瘤血管生成及调节肿瘤细胞对治疗的反应等作用, 为肿瘤的发生发展、侵袭与转移奠定了基础<sup>[7,15,20]</sup>。

## 1.3 外泌体在肿瘤侵袭及转移中的作用

大量实验数据表明, 肿瘤细胞分泌的外泌体可以通过其所携带的生物活性成分对肿瘤微环境及转移前微环境 (pre-metastatic niche) 产生影响, 从而促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[1,21]</sup>。

(1) 外泌体与肿瘤微环境: 有研究发现, 前列腺癌及胸膜间皮瘤细胞来源的外泌体内含有 TGF- $\beta$ 。TGF- $\beta$  含量的增加, 直接激活包括 SNAIL1/2、Twist 和 E 盒结合锌指蛋白 (zinc finger E-box binding protein, ZEB) 1/2 在内的转录因子, 抑制 E-钙黏蛋白和 ZO-1 的表达, 可以促进上皮-间质转化、诱导血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶的表达, 促进胞外基质的降解与基质重建, 最终导致肿瘤微环境的改变, 使其有利于肿瘤的浸润和转移<sup>[22]</sup>。体外实验已经证实, 外泌体中表达的 TGF- $\beta$  可以促使成纤维细胞分化为成肌纤维细胞, 成肌纤维细胞是肿瘤微环境中基质重建蛋白的主要来源, 并且能够影响肿瘤血管形成<sup>[23]</sup>。

(2) 外泌体与肿瘤转移前微环境: 肿瘤细胞分泌的外泌体不仅能够影响原位肿瘤生长的微环境, 还参与肿瘤转移前微环境的形成。Peinado 等<sup>[24]</sup>发现黑色素瘤细胞的外泌体可以在肿瘤细胞到达靶细胞前, 通过募集骨髓源性的造血干细胞形成一个适宜转移瘤细胞生存和增殖的微环境, 在形成的潜在转移位点处肿瘤细胞分泌的外泌体可能会通过自身释放趋化因子或刺激非肿瘤细胞释放趋化因子来吸引恶性肿瘤细胞聚集。另外, 有研究证明, 黑色素瘤细胞来源的外泌体会刺激淋巴细胞整合素

$\alpha v\beta 3$ 、酪氨酸激酶受体  $\beta 4$  的增加,从而促使肿瘤细胞迁移至同侧前哨淋巴结,通过肿瘤细胞与微环境中淋巴内皮细胞的相互作用,增强转移能力<sup>[4]</sup>。

除了改变肿瘤细胞生长的“土壤”,肿瘤细胞来源的外泌体还可以促进肿瘤细胞与免疫系统的信息交流,通过募集肿瘤免疫相关的 T 淋巴细胞及 NK 细胞等来调节微环境中的免疫反应,使肿瘤细胞逃避免疫监视,增强对放化疗的抵抗性,从而增强肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[9,25]</sup>。

## 2 辐射诱导的外泌体在肿瘤细胞侵袭转移中的作用

在临床上,复发性及转移性肿瘤治疗最大的难题是出现药物抵抗及放射抵抗。最近的研究显示,辐射可以使肿瘤细胞及肿瘤相关细胞外泌体的释放量增加,辐射诱导产生的外泌体可以影响肿瘤细胞的辐射敏感性,并能够增强肿瘤细胞的侵袭转移能力<sup>[2,26]</sup>,这些发现为肿瘤患者的临床诊断、预后判断以及治疗提供了新的思路。

陈纤等<sup>[27]</sup>研究发现,不论是否受到照射,非小细胞肺癌 H460 细胞均分泌外泌体,电镜下其形态均呈典型的“盘杯状”,但受辐射与未受辐射细胞所分泌的外泌体粒径却完全不同,通过激光粒度仪分析细胞条件培养液中的外泌体粒径分布,发现受照 H460 细胞释放的外泌体比未受照细胞分泌的外泌体尺寸小。更重要的是,受照射细胞分泌外泌体可以诱导细胞生物学效应,引起细胞微核率的增加,促进细胞增殖;但外泌体经 RNA 酶处理后上述细胞效应消失,说明 H460 细胞受照后分泌的外泌体及其中的 RNA 是介导辐射旁效应的一个重要因素。另外, Jella 等<sup>[28]</sup>用不同剂量的  $\gamma$  射线(0.005、0.05、0.5 Gy)照射人角质细胞,收集受照 1 h 后的条件培养液,同样可以诱导辐射旁效应,且随着辐射剂量的增加,外泌体的分泌也相应增多。同时,该外泌体和条件培养液可以诱导相似的旁效应,表明辐射诱导的外泌体参与了细胞间的信号传递。

外泌体可由体内多种细胞分泌,在正常生理和病理情况下均可以发挥作用,并能影响肿瘤微环境,促进肿瘤侵袭和转移。最近的研究显示,外泌体可以将肿瘤抑制性 mRNA、致癌性 mRNA 以及功能性蛋白分子转运到受体细胞,激活下游信号通路并影响受体细胞的表型<sup>[29-30]</sup>。Arscott 等<sup>[2]</sup>发现辐射可以同时增加恶性胶质瘤及正常星形胶质细胞外

泌体的分泌量,并能改变其分子组成,通过受体细胞对外泌体的吸收而促进转移表型的形成。该研究通过不同剂量的 X 射线照射正常星形胶质细胞及恶性胶质瘤细胞,发现正常星形胶质细胞受照射后 48 h 外泌体释放量可增加 1.71 倍,而受照射 3 株恶性胶质瘤细胞株(LN18, U251 和 U87MG)的外泌体释放量也增加了 1.23~1.79 倍,而且 U87MG 细胞受照射后 24 h 外泌体的分泌量在 2~8 Gy 剂量间呈明显的剂量依赖趋势。该研究表明,受照射胶质瘤细胞的条件培养液可以促进细胞的侵袭和转移,为了验证这种效应是否由外泌体介导产生,以绿色荧光蛋白 GFP 标记 U87MG 细胞膜,以红色荧光蛋白 PKH26 标记外泌体膜,将受照与未受照 U87MG 细胞培养 24 h 的外泌体与 U87MG 细胞共培养,结果在旁细胞 U87MG 表面及细胞质内均检测到了红色荧光;通过检测 U87MG 细胞的迁移能力,发现该外泌体促进了受体细胞 U87MG 的迁移,而辐射增强了这种效应。因此,辐射诱导的外泌体增强了 U87MG 胶质瘤细胞的侵袭能力。为了获知其中的分子机制,Arscott 等<sup>[2]</sup>通过聚类分析 cDNA 芯片及蛋白芯片研究了辐射诱导的外泌体 mRNAs 和相关蛋白的组成,同时基于 Ingenuity 生物网络分析软件分析,结果发现辐射诱导产生的外泌体可以促进信号蛋白 TrkA 的激活,进而激活参与肿瘤细胞转移的局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号通路的一系列信号分子,包括 FAK、paxillin 及 Src 等。综上所述,辐射可以促使肿瘤细胞释放外泌体,这些外泌体通过受体细胞接收并激活一系列肿瘤细胞转移相关的信号分子,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。这一研究结果有可能为肿瘤临床治疗提供一种新的治疗策略,即通过外泌体靶向治疗来消除外泌体对肿瘤发展的影响。

临床上,肿瘤放射治疗不仅能够作用于靶细胞,还可以影响其基质微环境,但具体机制尚不清楚。肿瘤放疗可通过氧自由基使肿瘤细胞 DNA 损伤,达到治疗肿瘤的目的。Thomas 等<sup>[31]</sup>提出,大约 40% 的乳腺癌处于乏氧的肿瘤微环境,而乏氧肿瘤具有更强的侵袭表型及更差的预后。乏氧可以影响外泌体的分泌,还可以通过细胞死亡/存活通路的激活引起细胞辐射抵抗,从而促进肿瘤的侵袭和转移。Lehmann 等<sup>[32]</sup>观察到辐射可以使前列腺癌细胞外泌体分泌增加,导致更多的细胞转向细胞衰

老而不是凋亡。尽管衰老的前列腺成纤维细胞不再分裂,但其仍代谢活跃并可分泌大量的可溶性生长因子和基质蛋白酶,影响宿主的微环境,激活基质,促进癌症的进展。

另外, Hazawa 等<sup>[16]</sup>对基质干细胞外泌体吸收过程的辐射效应与机制进行了研究,通过  $\gamma$  射线照射人骨髓基质干细胞,提取出荧光蛋白标记的外泌体与鼠小肠上皮细胞共培养,发现受体细胞对外泌体的吸收量增加,表现出与辐射剂量相关的趋势,而与受体细胞类型无关。他们提出辐射通过介导 CD29/CD81 复合物的形成来促进外泌体与受体细胞间的粘附,促进受体细胞对外泌体的吸收,同时通过抑制凋亡来增加受体细胞的活性。CD81 分子是外泌体膜表面四次跨膜蛋白家族成员,而 CD29 分子是靶细胞膜表面的蛋白分子。通过免疫共沉淀及免疫荧光结果显示,辐射不仅可以介导 CD29/CD81 复合物的形成,还可以通过修饰 CD29/CD81 复合物的分子组成来促进外泌体与复合物的粘附。当 CD29 或 CD81 蛋白相关基因敲除后,辐射介导的外泌体效应消除,受体细胞对外泌体的吸收受到抑制。这一效应在人脐静脉血管内皮细胞中也得到证实。因此,辐射诱导的外泌体通过作用于靶细胞及基质微环境共同影响肿瘤细胞的进展,通过干预外泌体的释放与吸收为肿瘤的治疗提供可能。

综上所述,电离辐射可以诱导肿瘤细胞及肿瘤微环境相关细胞产生外泌体,其分泌和吸收与受照射时间和剂量有关。辐射诱导的外泌体通过作用于靶细胞及肿瘤微环境,影响肿瘤细胞的进展,促进其增殖、侵袭及转移等生物学行为的发生。但目前尚未有文献报道肿瘤放射治疗是如何影响外泌体介导的细胞间信号传导过程,同时辐射通过外泌体形式影响肿瘤细胞侵袭及转移过程的具体机制也还不明确,因此需要进一步实验证实。

### 3 结论与展望

近年来,随着外泌体研究的不断深入,尤其是在肿瘤来源的外泌体研究方面已取得了一定进展。外泌体是肿瘤逃避免疫监视和杀伤、促进肿瘤血管形成、肿瘤侵袭及转移过程中的重要调节物质,同时还可以影响肿瘤细胞的辐射敏感性。此外,肿瘤来源的外泌体特异性蛋白可以反映肿瘤来源,从而可作为肿瘤生物标志物,如膀胱癌、肾癌、结直肠

癌和黑色素瘤等<sup>[16-33]</sup>。因此,从患者体液中提取的外泌体可以有助于临床决断,包括风险评估、早期发现、预测疗效及判断预后等<sup>[34]</sup>。对肿瘤细胞外泌体分泌机制的了解,如通过阻断外泌体的分泌来改变肿瘤微环境及如何阻断肿瘤细胞来源的外泌体的分泌,可以为肿瘤患者的临床治疗提供新的思路。当前,该领域充满大量挑战,如对外泌体内容物的分装机制、外泌体与靶细胞膜融合的机制等,还需进一步探讨,特别是在肿瘤放疗过程中释放的外泌体的生理功能,目前仍不明确。对外泌体在肿瘤细胞侵袭及转移中的作用(包括辐射诱导的外泌体对肿瘤细胞侵袭及转移的影响)进行综述,可为外泌体的肿瘤靶向治疗及其与放疗联合应用提供理论基础。

### 参 考 文 献

- [1] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(4): 431-437.
- [2] Arscott WT, Tandle AT, Zhao S, et al. Ionizing radiation and glioblastoma exosomes: implications in tumor biology and cell migration[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(6): 638-648.
- [3] Zhu W, Huang L, Li Y, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 28-37.
- [4] 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.
- [5] Schageman J, Zeringer E, Li M, et al. The complete exosome workflow solution: from isolation to characterization of RNA cargo[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 253957[2014-10-21]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/253957>. [published online ahead of print Sep 25, 2013].
- [6] Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940-948.
- [7] Kharaziha P, Ceder S, Li Q, et al. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 103-111.
- [8] Colombo M, Moita C, Van Niel G, et al. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(24): 5553-5565.
- [9] 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.
- [10] Hendrix A, Hume AN. Exosome signaling in mammary gland development and cancer[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(7/9): 879–887.
- [11] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes[J]. *Science*, 2008, 319(5867): 1244–1247.
- [12] King HW, Michael MZ, Gleadow JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 421 [2014–10–21]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/421>. [published online ahead of print Sep 24, 2012].
- [13] Parolini I, Federici C, Raggi C, et al. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(49): 34211–34222.
- [14] Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(1): 19–30; sup pp 1–13.
- [15] Bobrie A, Krumeich S, Rey F, et al. Rab27a supports exosome-dependent and -independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(19): 4920–4930.
- [16] Hazawa M, Tomiyama K, Saotome-Nakamura A, et al. Radiation increases the cellular uptake of exosomes through CD29/CD81 complex formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(4): 1165–1171.
- [17] Kogure T, Lin WL, Yan IK, et al. Inter cellular Nanovesicle-Mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth[J]. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1237–1248.
- [18] Umez T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs[J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2747–2755.
- [19] Ekstrom E J, Bergenfelz C, von Bulow V, et al. WNT5A induces release of exosomes containing pro-angiogenic and immunosuppressive factors from malignant melanoma cells[J/OL]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 88[2014–10–21]. <http://www.molecular-cancer.com/content/13/1/88>. [published online ahead of print Apr 26, 2014].
- [20] Tadokoro H, Umez T, Ohyashiki K, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(48): 34343–34351.
- [21] Grange C, Tapparo M, Collino F, et al. Microvesicles released from human renal cancer stem cells stimulate angiogenesis and formation of lung premetastatic niche[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5346–5356.
- [22] Wang Y, Shi J, Chai K, et al. The role of snail in EMT and tumorigenesis[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(9): 963–972.
- [23] Webber J, Steadman R, Mason MD, et al. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9621–9630.
- [24] 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.
- [25] Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes)[J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1): 245–251.
- [26] Boelens MC, Wu TJ, Nabat BY, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 499–513.
- [27] 陈纤, 蒋友芹, 尹晓明, 等. 外泌体——电离辐射诱导旁效应的另一种机制[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, 32(3): 26–32.
- [28] Jella KK, Rani S, O'driscoll L, et al. Exosomes are involved in mediating radiation induced bystander signaling in human keratinocyte cells[J]. *Radiat Res*, 2014, 181(2): 138–145.
- [29] Lee TH, D'Asti E, Magnus N, et al. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer—the emerging science of cellular 'debris'[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(2): 455–467.
- [30] Ostenfeld MS, Jeppesen DK, Laurberg JR, et al. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5758–5771.
- [31] Thomas SN, Liao Z, Clark D, et al. Exosomal proteome profiling: a potential Multi-Marker cellular phenotyping Tool to characterize Hypoxia-Induced radiation resistance in breast cancer[J]. *Proteomes*, 2013, 1(2): 87–108.
- [32] Lehmann BD, Paine MS, Brooks AM, et al. Senescence-associated exosome release from human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7864–7871.
- [33] Properzi F, Logozzi M, Fais S. Exosomes: the future of biomarkers in medicine[J]. *Biomark Med*, 2013, 7(5): 769–778.
- [34] Tickner JA, Urquhart AJ, Stephenson SA, et al. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2014, 4: 127[2014–10–21]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00127/abstract>. [published online ahead of print May 27, 2014].

(收稿日期: 2014–10–28)