

外泌体在疾病实验诊断和临床治疗中的研究进展*

蒲双双, 李金星 (山东中医药大学附属医院检验科, 济南 250011)

摘要: 外泌体是一种分泌囊泡, 广泛分布于血液、尿液等几乎所有体液中, 无创易获取, 其内包含有丰富的 miRNA 及蛋白质成分, 可敏感的反映来源细胞的生理病理状态, 分析外泌体的基因芯片和蛋白质谱可以为疾病筛查和实验诊断提供依据。另外, 外泌体在肿瘤治疗方面也具有很好的应用前景。它可用作基因和治疗药物运载的良好载体, 靶向运送和抑制肿瘤, 也可在人为上调特定分子的表达后增强机体的抗肿瘤免疫, 还有被开发成肿瘤疫苗的潜质。该文就血液和尿液来源的外泌体中 miRNA 和蛋白质组分在人体各个系统疾病实验诊断方面的相关研究以及外泌体在疾病临床治疗尤其是肿瘤治疗中的研究进展作如下综述。

关键词: 外泌体; 实验诊断; 临床治疗

中图分类号: R446 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2018)04-160-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2018. 05. 045

Research Progress of Exosome in the Laboratory Diagnosis and Clinic Treatment of Disease

PU Shuang-shuang, LI Jin-xing (the Affiliated Hospital of Shandong Ttraditional Chinese Medicine University, Jinan 250011, China)

Abstract: The exosome is a kind of secretory vesicles, and widely distributed in almost all body fluids such as blood and urine, so it can easily be obtained noninvasively. The exosome which is rich in miRNA and proteins can sensitively reflect the physiological and pathological state of its source cells, the analysis of gene and protein in the exosome can provide the basis for screening and experimental diagnosis of diseases. In addition, exosomes have a good application prospect in tumor treatment. It can be used as a good carrier of genes and drug, targeting delivery and inhibiting tumor, and it can enhance the human anti-tumor immunity after artificially raised the expression of specific molecular, and it can also be developed into a potential tumor vaccine. This article summarizes the research progress of mi RNA and protein in exosomes from human blood and urine in experimental diagnosis of various diseases and exosomes in clinical treatment of diseases, especially in tumor treatment.

Keywords: exosome; experimental diagnosis; clinical treatment

外泌体是直径介于 40~100 nm 之间的囊泡样结构, 外层由双层磷脂膜包裹, 内含有丰富的 micro RNA 及蛋白质等成分。外泌体分布广泛, 存在于血液、尿液、唾液、脑脊液, 以及胸腹腔积液等几乎所有体液中, 无创易获取。

外泌体的形成不同于普通微泡的出芽脱落, 而是选择性地富集其来源细胞中的一些分子形成多胞体, 然后在 RAB 酶等的作用下与细胞膜融合释放。被选择的分子可以显示外泌体来源, 也可以反映来源细胞的生理病理状态, 提示外泌体有应用于疾病诊断的潜质。更重要的是, 外泌体中 miRNA 和蛋白质丰度远高于血清, 提示外泌体组分作为诊断标志物将更为敏感。基因检测技术和蛋白质组学的发展, 也使检测外泌体组分用于疾病诊断成为可能。

外泌体参与物质运输, 通过各种机制在生物信

息传递中发挥重要作用。外泌体作为天然的细胞生物信息传递工具, 因其低免疫原性、能越过生物屏障、能归巢靶组织、能有效入侵受体细胞等特性, 被认为是基因和药物靶向治疗的最佳运输载体。另外, 基于外泌体在疾病发生发展中起重要作用, 抑制外泌体的分泌以及干扰其特定分子的表达以增强机体免疫力也是疾病治疗的新方法。外泌体还有被开发成肿瘤疫苗的潜质。

本文就近五年来血液和尿液来源的外泌体中 miRNA 和蛋白质组分在人体各个系统疾病实验诊断方面的相关研究以及外泌体在疾病临床治疗尤其是肿瘤治疗中的研究进展作如下综述。

1 外泌体用于各系统疾病实验诊断的相关研究进展

1.1 消化系统

1.1.1 胰腺癌: Melo 等^[1]认为磷脂酰肌醇聚糖 1

* 作者简介: 蒲双双(1983—), 女, 硕士, 研究方向: 分子生物学, E-mail: 236208893@qq.com。

通讯作者: 李金星(1964—), 男, 硕士, 主任医师, 检验科主任, E-mail: ljxyk@163.com。

(glypican-1, GPC1)可以作为胰腺癌的早期诊断指标,因为从早期胰腺癌患者血清中可以检测到GPC1+循环外泌体,而在健康对照组及胰腺良性病变患者的血清中未检测到GPC1+循环外泌体。另外,对GPC1+外泌体进行定量,可间接反映胰腺癌瘤体的大小,且可早于核磁共振发现胰腺上皮细胞的病变。Madhavan等^[2]发现胰腺癌患者外泌体中4种蛋白(CD44v6, Tspan8, EpCAM和CD104)及4种miRNA(miR-1246, miR-4644, miR-3976和miR-4306)高表达,可达到区分胰腺癌与健康人及良性胰腺疾病的目的。Que等^[3]发现胰腺癌患者miR-17-5p和miR-21的含量显著升高,尤其是高水平的miR-17-5p可能与胰腺癌的转移有显著关系。Costa-Silva等^[4]认为,巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)可能是胰腺导管癌发生肝转移的预后指标。

1.1.2 肝癌: Sohn等^[5]对肝癌和乙肝患者血清来源外泌体的miRNA进行了对比,发现肝癌患者血清外泌体中miR-18a, miR-221, miR-222和miR-224的含量明显高于乙肝组,而miR-101, miR-106b, miR-122和miR-195含量则明显降低。Sugimachi等^[6]则发现肝癌患者血清外泌体中miR-718与正常人相比显著下降。以上都提示这些miRNA可能作为肝癌诊断和判断预后的标志物。

He等^[7]在肝癌细胞侵袭性的研究中发现, MET蛋白可能在肝癌侵袭中发挥重要作用,摄取其外泌体后的非侵袭细胞侵袭力增强。这提示MET可能成为预测肝癌转移的标志物。

1.1.3 胃癌: Li等^[8]在关于胃癌的研究中发现, LINC00152在胃癌患者血清来源外泌体中高表达,显著高于胃上皮异型增生组与健康人,且手术后有明显降低。LINC00152具有胃癌诊断的潜能。

1.1.4 肠癌: Ogata-Kawata等^[9]的研究结果显示7种miRNA(let-7a, miR-1229, miR-1246, miR-150, miR-21, miR-223和miR-23a)在大肠癌患者血清外泌体中高表达并显著高于健康对照组,且在手术前后含量水平有明显改变。其中的miR-23a和miR-1246灵敏度很高,高于现用肿瘤标志物CA-199和CEA,可作为大肠癌的诊断标志物。Matsumura等^[10]指出miR-19a在原发性肠癌的早期就开始高表达,并且miR-19a高表达患者的预后更差。

据Tauro研究^[11],在突变型结肠癌细胞分泌的外泌体中EpCAM, CLDN7和CD44等蛋白高表达,这些蛋白能促进结肠癌细胞的生长和扩散。

Yoshioka等^[12]认为外泌体CD147可替代CA-199和CEA成为新的结直肠癌肿瘤标志物。

1.2 呼吸系统 肺癌: Cazzoli等^[13]对血液外泌体中的miRNA进行了大量比对分析,结果显示有4种miRNA(miR-378a, miR-379, miR-139-5p和miR-200b-5p)可将肺癌和肺肉芽肿患者与健康人群区分开,可作为肺癌的筛查标志物;而有6种miRNA(miR-151a-5p, miR-30a-3p, miR-200b-5p, miR-629, miR-100和miR-154-3p)可有效区分肺癌和肺肉芽肿患者,可作为肺癌的诊断标志物。Munagala等^[14]作了外泌体miRNA用于肺癌复发诊断的研究,他们发现miR-21和miR-155在原发性肺癌和复发性肺癌患者中水平有显著差异,是肺癌复发诊断的潜在生物学标志物。

除了miRNA,蛋白质也在肺癌诊断中起重要作用。据研究,血液来源外泌体高表达CD317、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等,可用于诊断非小细胞肺癌^[15]。

1.3 神经系统

1.3.1 胶质细胞瘤: Manterola等^[16]研究发现多形性恶性胶质瘤的患者血清外泌体中有7种miRNA(miR483-5p, miR-574-3p, miR-320, miR-197, miR-484, miR-146a和miR-223)和1种snRNA(RNU6-1)的表达水平与正常人相比有显著差异,并且RNU6-1与miR-574-3p, miR-320联合应用,可作为多形性恶性胶质瘤早期诊断的生物标志物,具有较高灵敏度和特异度。

1.3.2 阿尔茨海默病: Lugli等^[17]通过分析阿尔茨海默病患者血清来源外泌体miRNA,发现miR-342-3p的下调可作为诊断老年痴呆的独立生物学标志物。

1.3.3 帕金森病(PD): Dong等^[18]将实验者按年龄、疾病分期、左旋多巴剂量、性别等配对分析后发现, DJ-1在PD患者尿外泌体中水平与非PD患者有明显差异,说明尿外泌体DJ-1蛋白质可作为PD诊断的潜在标志物。

1.3.4 多发性骨髓瘤: Roccaro等^[19]运用microRNA芯片和蛋白质组学对多发性骨髓瘤患者骨髓间充质干细胞来源外泌体组成进行分析,发现miR-15a比健康人明显下调,而IL-6, CCL2和fibronectin明显上调,它们可以作为多发性骨髓瘤的诊断标志。

1.4 心血管系统 心肌梗死: Matsumoto等^[20]采集了有急性心肌梗死病史的患者血清,检测发现miR-192的水平明显上升,并且与心肌梗死后心力衰竭状态有相关性。

1.5 泌尿系统

1.5.1 急性肾损伤:Chen等^[21]发现,急性肾损伤患者尿液外泌体中激活转录因子3(activating transcription factor 3)的水平是正常对照组的约60倍,提示其具有特异性诊断标志物的潜力。

1.5.2 慢性肾病:Lu等^[22]运用RT-PCR检测慢性肾病患者尿液外泌体中的miRNA,结果显示miR-29,miR-200相比于健康人有明显下降。并且miR-29a和miR-29c与慢性肾脏病患者肾小管间质纤维化密切相关,可以区分中度和重度肾纤维化。Lu等^[23]的研究还发现,肾病患者尿外泌体中CD2相关蛋白mRNA(CD2AP mRNA)水平随着尿蛋白增加而下降,与肾纤维化程度呈负相关。

1.5.3 糖尿病肾病:Barutta等^[24]对1型糖尿病早期肾损伤患者尿外泌体的miRNA进行基因芯片分析,发现miR-145较无肾损伤组表达升高。他们还在动物试验中发现高糖刺激肾小球系膜细胞后,尿外泌体中的miR-145含量升高,验证了miR-145有可能取代尿微量蛋白成为糖尿病肾病早期诊断的新标志物。

Kalani等^[25]的研究发现尿外泌体蛋白WT1在糖尿病患者中蛋白尿组和非蛋白尿组的水平有明显差异,可作为诊断早期糖尿病肾病的生物标志物。

1.5.4 狼疮性肾炎:Sole等^[26]发现尿外泌体中的miR-29c能很好地预测狼疮性肾炎肾纤维化的程度。

1.5.5 多囊肾:Hogan等^[27]对多囊肾患者尿外泌体蛋白质谱的研究发现,与多囊肾病理过程相关的多囊蛋白质1(PC1)和多囊蛋白质2(PC2)减少约一半,而跨膜蛋白质2(TM2)升高了约两倍,所以推测尿外泌体PC1/TMEM2及PC2/TMEM2的比值可用于诊断多囊肾。

1.6 男性生殖系统 前列腺癌:Huang等^[28]对前列腺癌患者血清外泌体中miRNA进行了分析,发现miR-1290和miR-375呈高表达,与患者生存期密切相关,且可作为难治性前列腺癌的诊断标记物。Li等^[29]的研究发现,前列腺癌患者外泌体miR-141水平显著高于良性前列腺疾病患者,而且转移性前列腺癌中miR-141水平明显高于非转移性前列腺癌。另外,Isin等^[30]对前列腺癌患者尿外泌体的组分进行研究,发现miR-107和miR-574-3p比正常组上升,linc RNA-p21水平在两组间有显著差异,这些RNA对于前列腺癌的诊断和预测都有帮助。

Bijnsdorp等^[31]发现,相比良性前列腺增生及前列腺癌,转移性前列腺癌患者尿外泌体中含有更高浓度的迁移侵袭相关的蛋白质,如整合素 α -3

(ITGA3)及整合素 β -1(ITGB1),ITGA3及ITGB1可作为转移性前列腺癌蛋白标志物。

1.7 女性生殖系统 卵巢癌:Meng等^[32]对卵巢癌患者血清外泌体中miRNA进行检测,发现肿瘤组miR-373,miR-200a,miR-200b和miR-200c水平比良性疾病和健康组显著升高,并且miR-200a,miR-200b和miR-200c可能与患者生存率相关。

2 外泌体用于疾病临床治疗的相关研究进展

2.1 作为基因和药物运送载体 外泌体可以携带许多重要分子,如:脂质、蛋白质、基因等进入受体细胞,从而影响受体细胞的生理病理过程。基于以下优势,外泌体成为众多学者心中理想的基因和药物运送载体。①天然无毒:相对于其他运载体,外泌体具有较低免疫原性,载体不会造成治疗性物质在肝脏的累积,无毒,不会出现严重不良反应。另外,外泌体表面表达有CD55及CD59,能避免调理素、补体或凝血因子等的激活,具有较低免疫原性。②稳定:外泌体外有双层脂质膜保护,其内容物不易被各种酶降解,能高效稳定的将装载物运送到目标组织。③纳米级:外泌体直径在40~100 nm之间,可以避免巨噬细胞(可吞噬超过100 nm的颗粒)的吞噬,而且能自由穿透血管进入细胞外基质发挥作用。④具有穿透生物屏障的能力:外泌体有能力穿过具有多层结构的血脑屏障,其机制可能与其在细胞之间通过多囊泡体进行传递有关^[33]。⑤有归巢靶组织的能力:外泌体具有的靶向性与其来源细胞有关,因为外泌体可以选择性地富集来源细胞上构象相同的跨膜蛋白,这些跨膜蛋白可以结合归巢肽,使其具有定向归巢能力^[34]。另外,还能人为对外泌体进行膜修饰从而增强其细胞特异性靶向作用。⑥有类似病毒侵入受体细胞的高效机制。⑦有多种方法装载基因和药物:常用装载方法有:1)对外泌体来源细胞进行化学转染或将装载物与来源细胞共孵育,使来源细胞分泌出有装载物的外泌体。2)利用电穿孔、化学转染、共孵育或反复冻融等方法直接把基因或药物转入外泌体。

近年来已有许多用外泌体实现靶向运送的报道:2013年,Aucher等^[35]利用外泌体将人巨噬细胞来源的miR-142和miR-223转移给肝癌细胞,成功抑制了肿瘤细胞的增殖和生长,为肝癌的治疗提供了新方法。2014年,Tian等^[36]在外泌体表面展示了一个能靶向肿瘤血管的小肽,并装载了化疗药物阿霉素。修饰后外泌体成功将阿霉素运送到乳腺癌组织中,抑制了小鼠肿瘤的生长。2015年,Yang等^[37]借助脑内皮细胞外泌体携带抗肿瘤药物,实现了药物顺利通过血脑屏障发挥抑制脑肿瘤的作用。

2.2 抑制外泌体数量和作用 外泌体在介导肿瘤的发生与发展中起重要作用,因此抑制外泌体的分泌或摄取,成为一种新的抗癌策略。Marleau 等^[38]就提出体外过滤外周血中的外泌体可作为肺癌治疗的新疗法。Fabbri 等^[39]也发现使用中性鞘磷脂酶抑制剂 GW4869 能抑制小鼠体内外泌体的产生,并减少肺癌的转移。

2.3 人为干预外泌体以增强机体抗肿瘤免疫 上调外泌体特定内容物的表达可以增强机体的抗肿瘤免疫。李秋文等^[40,41]的研究发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂 MS-275 和抗癌药物可促进 Hep G2 或 Hep3B 细胞分泌携带有 HSP70, HLA-I 和 CD80 等蛋白的外泌体,它能诱导免疫细胞活性,增强机体的抗肿瘤免疫。

2.4 有望开发成肿瘤疫苗 Gorete 等^[42]发现树突状细胞等抗原递呈细胞被肺癌细胞相关抗原刺激后能产生携带有特异癌抗原的外泌体,这些外泌体迁移到区域淋巴结,可激活 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞产生强大的抗肿瘤免疫反应,起到类似疫苗的作用。因此,开发以外泌体为基础的肿瘤疫苗是癌症治疗的新思路。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Madhavan B, Yue S, Galli U, et al. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum-exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(11): 2616-2627.
- [3] Que R, Ding G, Chen J, et al. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2013, 11(1): 219.
- [4] Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. *Nature Cell Biology*, 2015, 17(6): 816-826.
- [5] Sohn W, Kim J, Kang SH, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2015, 47(9): e184.
- [6] 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]. *British Journal of Cancer*, 2015, 112(3): 532-538.
- [7] He M, Qin H, Poon TCW, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(9): 1008-1018.
- [8] Li Q, Shao Y, Zhang X, et al. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(3): 2007-2012.
- [9] Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92921.
- [10] Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H, et al. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2015, 113(2): 275-281.
- [11] Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, et al. Two distinct populations of exosomes are released from LIM1863 colon carcinoma cell-derived organoids[J]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2013, 12(3): 587-598.
- [12] Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen[J]. *Nature Communications*, 2014, 5(4): 3591.
- [13] Cazzoli R, Buttitta F, Nicola MD, et al. MicroRNAs derived from circulating exosomes as non-invasive biomarkers for screening and diagnose lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, 8(9): 1156-1162.
- [14] Munagala R, Aqil F, Gupta RC. Exosomal miRNAs as biomarkers of recurrent lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(8): 10703-10714.
- [15] Jakobsen KR, Paulsen BS, Bøkær R, et al. Exosomal proteins as potential diagnostic markers in advanced non-small cell lung carcinoma[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4: 26659.
- [16] Manterola L, Guruceaga E, Pérez-Larraya JG, et al. A small noncoding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool[J]. *Neuro Oncology*, 2014, 16(4): 520-527.
- [17] Lugli G, Cohen AM, Bennett DA, et al. Plasma exosomal miRNAs in persons with and without alzheimer disease: Altered expression and prospects for biomarkers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139233.
- [18] Dong HH, Yi S, Seo H, et al. Increased DJ-1 in urine exosome of korean males with Parkinson's Disease[J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014(3): 704678.
- [19] Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1542-1555.
- [20] Matsumoto S, Sakata Y, Suna S, et al. Circulating

- p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Circulation Research*, 2013, 113(3): 322-326.
- [21] Chen HH, Lai PF, Lan YF, et al. Exosomal ATF3 RNA attenuates pro-inflammatory gene MCP-1 transcription in renal ischemia-reperfusion[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2014, 229(9): 1202-1211.
- [22] Lü LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2013, 305(8): F1220-F1227.
- [23] Lü LL, Cao YH, Pan MM, et al. CD2AP mRNA in urinary exosome as biomarker of kidney disease[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 428(2): 26-31.
- [24] Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e73798.
- [25] Kalani A, Mohan A, Godbole MM, et al. Wilm's tumor-1 protein levels in urinary exosomes from diabetic patients with or without proteinuria[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60177.
- [26] Sole C, Cortes-Hernandez J, Felip ML, et al. miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis [J]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2015, 30(9): 1488-1496.
- [27] Hogan MC, Bakeberg JL, Gainullin VG, et al. Identification of biomarkers for PKD1 using urinary exosomes[J]. *Journal of the American Society of Nephrology Jasn*, 2015, 26(7): 1661-1670.
- [28] Huang X, Yuan T, Liang M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer[J]. *European Urology*, 2015, 67(1): 33-41.
- [29] Zhuo L, Ma YY, Wang J, et al. Exosomal microRNA-141 is upregulated in the serum of prostate cancer patients[J]. *Oncotargets & Therapy*, 2016, 9 (Issue 1): 139-148.
- [30] Isin M, Uysaler E, Özgür E, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J]. *Journal of Urological Surgery*, 2015, 2(4): 201.
- [31] Bijnsdorp IV, Geldof AA, Lavaei M, et al. Exosomal ITGA3 interferes with non-cancerous prostate cell functions and is increased in urine exosomes of metastatic prostate cancer patients[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2013, 2: 1-10.
- [32] Meng X, Müller V, Milde-Langosch K, et al. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16923-16935.
- [33] El Andaloussi S, Lakhali S, Möger I, et al. Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65 (3): 391-397.
- [34] Cooper JM, Wiklander PBO, Nordin JZ, et al. Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice [J]. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2014, 29(12): 1476-1485.
- [35] Aucher A, Rudnicka D, Davis DM. MicroRNAs transfer from human macrophages to hepato-carcinoma cells and inhibit proliferation[J]. *J Immunol*, 2013, 191(12): 6250-6260.
- [36] 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.
- [37] 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]. *Pharmaceutical Research*, 2015, 32(6): 2003-2014.
- [38] Marleau AM, Chen CS, Joyce JA, et al. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2012, 10(1): 134-142.
- [39] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31): E2110-E2116.
- [40] 李秋文, 肖文华, 萨仁高娃, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 MS-275 显著改变肝癌 HepG2 细胞中 exosome 免疫相关分子种类和含量[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(3): 231-235.
- Li QW, Xiao WH, Saren GW, et al. Histone deacetylase inhibitor MS-275 treatment alters immune molecule content and categories in hepatocarcinoma exosomes[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2012, 20 (3): 231-235.
- [41] Lü LH, Wan YL, Lin Y, et al. Anticancer drugs cause release of exosomes with heat shock proteins from human hepatocellular carcinoma cells that elicit effective natural killer cell antitumor responses in vitro[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287 (19): 15874-15885.
- [42] Romognoli GG, Zelante BB, Toniolo PA, et al. Dendritic Cell-Derived Exosomes may be a Tool for Cancer Immunotherapy by Converting Tumor Cells into Immunogenic Targets[J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 692.

收稿日期: 2017-08-22

修回日期: 2018-05-10