

鼻咽癌微环境中外泌体作用机制的研究进展

钟宇萧(综述), 蒿艳蓉(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81260348)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院肿瘤科(钟宇萧,蒿艳蓉); 533000 百色,右江民族医学院(钟宇萧)
作者简介: 钟宇萧(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:恶性肿瘤的综合治疗。E-mail:1692721643@qq.com
通信作者: 蒿艳蓉(1967-),女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:恶性肿瘤的化疗、免疫、靶向及综合治疗。E-mail: yanronghao.2008@yahoo.com.cn

【摘要】 鼻咽癌是起源于鼻咽上皮的恶性肿瘤,且鼻咽癌微环境是影响其生长与转移的关键因素。微环境中外泌体携带的大量功能性蛋白质、mRNA、miRNA、DNA 片段等多种生物活性物质,可以通过不同的作用机制调控肿瘤细胞的迁移、侵袭及血管的形成,还可以影响肿瘤的缺氧环境。因此,探究微环境中重要的外泌体和其信号通路机制,对了解鼻咽癌的治疗及预后评估有重要价值。该文就鼻咽癌微环境的相关外泌体及其通过不同作用方式调控肿瘤作用机制的研究进展作一综述。

【关键词】 鼻咽癌; 微环境; 外泌体; 调控机制

【中图分类号】 R 73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)10-1049-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.22

Research progress on the mechanisms of exosomes in microenvironment of nasopharyngeal carcinoma
ZHONG Yu-xiao, HAO Yan-rong. Department of Oncology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Nasopharyngeal carcinoma is a malignant tumor originating from nasopharyngeal epithelium, and the microenvironment of nasopharyngeal carcinoma is the key factor affecting its growth and metastasis. A large number of functional proteins, mRNA, miRNA, DNA fragments and other bioactive substances carried by exosomes in the microenvironment can regulate the migration, invasion and angiogenesis of tumor cells through different mechanisms of action, and can also affect the hypoxic environment of tumors. Therefore, exploring the important exosomes and their signaling pathway mechanisms in microenvironment is of great value to understand the treatment and prognosis evaluation of nasopharyngeal carcinoma. This paper reviews the related exosomes of nasopharyngeal carcinoma microenvironment and research progress of their mechanisms in regulating tumors through different modes of action.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Microenvironment; Exosomes; Regulatory mechanism

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种常见的头颈部恶性肿瘤,来源于鼻咽部的上皮细胞,和其他上皮性头颈部肿瘤起源于相似的细胞或组织谱系,易发生局部浸润和颈部淋巴结转移且恶性程度高。NPC 发生与 EB 病毒(epstein-barrvirus, EBV)感染、肿瘤抑制因子失活、癌基因激活和环境等因素有关^[1-2],在我国广东、广西、福建,以及东南亚、北非地区高发,多见于男性华人,男女发病率约为 2.5:1,年发病率近千分之三,具有家族聚集性特点,高发的家族移居后发病率也会高于当地居民。而且 NPC 具有双峰年龄分布特点:一是在 50~60 岁左右,二

是小高峰为青少年和年轻人^[3]。根据目前世界卫生组织的病理分类, NPC 分为角化鳞状细胞癌和非角化癌。后者进一步细分为非角化分化癌和非角化未分化癌。随着影像学技术的进步,虽然同步调强放疗加化疗、手术以及其他辅助性治疗,使得患者局部症状的控制率有所提高,尤其是新型放射技术或设备的改进,局部控制率可达到 90% 左右,但是在针对远处转移和局部复发治疗的效果还存在一定的局限性。从机制上讲, NPC 发展过程中,肿瘤细胞不断向周围环境释放外泌体,外泌体浓度越高,代谢和生理活动越活跃,恶性程度越高。本文对外泌体主

要通过调节细胞过程在细胞-细胞通信中发挥重要作用进行综述。

1 NPC 微环境外泌体的形成

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 由肿瘤基质、周围血管和肿瘤细胞本身组成,包括周围的免疫细胞、血管、细胞外基质、成纤维细胞、淋巴细胞、骨髓源性炎症细胞和信号分子^[4]。NPC 微环境中细胞间的通讯,通过直接的细胞-细胞接触或通过转移分泌的细胞因子介导,是维持多细胞生物细胞功能和组织稳态所必需的因素。细胞相互作用的破坏会导致正常细胞-细胞通讯的中断,从而促进 NPC 的发生^[5-6]。通常细胞会释放各种类型的囊泡来维持正常的功能,如来自内小体和质膜的外小体和微囊泡^[7]。外小体是直径约 40 ~ 150 nm 由质膜直接向外出芽形成的水泡结构,它包含转录因子、细胞表面受体、胞浆和核蛋白、miRNA 和 mRNA。质膜的内吞导致细胞内形成内吞小泡,进而相互融合形成内小体,随着内小体的生长和成熟,形成多囊体。多囊体可经内容物降解回收,也可被外溶酶体释放到细胞表面。当多囊体与质膜融合时其腔内囊泡释放到细胞外,从而形成外泌体^[8]。NPC 微环境外泌体不仅包括 EBV 相关外泌体、NPC 衍生外泌体、间充质干细胞-衍生外泌体和人类 EBV 转化淋巴瘤细胞衍生外泌体,它还含有许多来自树突状细胞和骨髓祖细胞的外泌体等^[9],这些外泌体携带的大量功能性蛋白质、mRNA、miRNA、DNA 片段等多种生物活性物质。

2 NPC 微环境外泌体的迁移、侵袭、凋亡作用

上皮细胞-间充质转换 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 是促进细胞运动和启动转移的关键。Guo 等^[10]发现间充质干细胞来源 p53 激活 C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2) 的转录, CCL2 水平升高后通过 chemokine receptor 2 (CCR2) 促进转移和 EMT。同样, NPC 衍生外泌体潜伏膜蛋白 2 (latent membrane protein 2, LMP2) 通过诱导 PI3K/AKT/mTOR 通路促进 NPC 中的 EMT 磷酸化为 4EBP1, 激活的 4EBP1-eIF4E 轴可以上调表达转移的肿瘤抗原 1 (metastatic tumor antigen 1, MTA1), 并且通过 Wnt1 途径和激活 β -catenin 来促进 EMT^[9,11], 还可以通过 ERK1/2 通路促进转录因子 Fra-1 的产生, LMP2A 上调鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1), 可产生鞘氨醇-1 磷酸 (SIP) 激活 AKT, 从而促进 EBV 相关的 NPC 细胞迁移^[9,11]。Wasil 等^[12]证明 LMP1 可上调局灶性黏附 (FA) 复合物的形成, 促进上皮细胞迁移。LMP1 还可以下调肿

瘤抑制因子 miR-204, 从而增强 Cdc42 介导细胞侵袭特性的活性, 如焦点复合物的形成、整合素的定位和 MMP 的表达^[13]。此外, 癌症相关成纤维细胞 (cancer-related fibroblasts, CAFs) 对癌症的发生、进展和转移至关重要。Zhu 等^[14]证实了环氧合酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 在原发性 NPC 组织中的低表达, 但在 CAFs 转移部位高表达, COX-2 在成纤维细胞中的高表达通过 COX-2-PGE2-TNF- α 轴增强 NPC 的迁移特性。Wu 等^[15]研究发现 EBV 感染的 NPC 微环境中 EBV 相关外泌体 LMP1 通过 NF- κ B/p65 信号通路激活正常成纤维细胞 (normal fibroblasts, NFs) 成为 CAFs, 而 LMP1 已被证明通过依赖 ERK-MAPK 通路的机制在上皮细胞中诱导 EMT, 但抑制 TGF- β 信号对逆转 EMT 表型没有影响^[16]。我们可以推测 LMP1 可以通过上皮细胞中的 ERK-MAPK 信号直接驱动 EMT, 或者间接通过 CAFs 的招募和激活, 刺激它们释放的 TGF- β 以旁分泌的方式作用于 TME 中的 NPC 细胞, 或者二者是协同作用。可见, NPC 微环境的外泌体通过不同的信号通路诱导 EMT 或 CAFs, 对调控 TME 发挥了重要作用。CAFs 是预后较差的一个突出特征, 因此, 外泌体在 CAFs 中的作用, 在将来有望帮助肿瘤的诊断分期、治疗效果评估以及成为监测肿瘤进展的标志物。

3 NPC 微环境外泌体的促血管生成

肿瘤的发生、发展、复发和扩散取决于新生的血管, 这些血管为维持肿瘤生长提供了所需的营养、生长因子和氧气。肿瘤在进展的不同阶段, 肿瘤血管生成涉及复杂的内皮细胞活动的编排, 包括增殖、迁移、入侵、黏附和分化^[17]。Lu 等^[18]用迁移法、管形成法和基质凝胶塞法分别评价了内皮细胞相关外泌体 miR-9 对人脐静脉内皮细胞系 (human umbilical vein endothelial cell line, HUVECs) 在体内和体外细胞迁移和管形成关系, 研究数据表明了外泌体 miR-9 通过靶向介导 MDK 和调节 PDK1/AKT 通路抑制内皮细胞生成, 从而抑制血管形成, 然而 miR-9 过表达则通过 AMPK 信号通路促进成骨细胞分化和血管生成。结果揭示 miR-9 可以通过多条信号通路介导内皮细胞的生成, 进而影响血管形成。Bao 等^[19]发现内皮细胞和高血管化组织中富集的 miR-23a-27a-24-2 簇成员通过抑制 miR-23/27 靶向诱导 Sprouty 2 和 Sema 6A 蛋白来抑制发芽血管生成。在此基础上, 他们还发现上调 miR-23a 可促进细胞生长、迁移和内皮细胞的管形成。我们可以进一步猜测, 是否外泌体 miR-23a 以旁分泌的机制, 从 NPC 细胞转运到内皮细胞后通

过直接靶向睾丸特异性基因抗原 (testis-specific gene antigen, TSGA10) 加速邻近肿瘤内膜的血管生成。BMP 和激活素受体膜结合抑制剂 (BAMBI), 作为 TGF- β type I 受体家族成员的竞争伪受体, 在肿瘤的发生和血管生成中起着重要的作用。Duan 等^[20]的研究表明, 来自 NPC 细胞的外泌体 miR-17-5p 通过靶向作用于 BAMBI 和调节 AKT/VEGF-A 信号促进血管生成。此外, TME 外泌体还通过 VEGF、EGFR 和 STAT3 介导的途径, 以多种方式调节细胞生长、迁移和血管生成^[17,21]。综上所述, NPC 微环境外泌体在介导血管生成中起着重要作用。

4 NPC 微环境外泌体参与免疫作用

NPC 微环境中存在许多免疫抑制因子, 通过募集免疫抑制细胞抑制局部免疫反应, 使得原本起保护作用的免疫反应抑制肿瘤生长失败, 甚至导致癌基因的产生。然而, 外泌体通过免疫细胞和癌细胞之间的通讯, 参与微环境的免疫机制, 对免疫监测、免疫抑制和免疫逃逸起着关键性作用^[22]。一方面, NPC 细胞分泌的外泌体程序性死亡配体 1 (PD-L1) 可能参与细胞因子和趋化因子等免疫介质的调节, 通过调节细胞内通讯抑制微环境中免疫反应^[5,23]。活化基质、抗炎 M2 巨噬细胞等是免疫衰竭的特征, 可激活 WNT/TGF- β 信号通路, 促进 TGF- β 在衰竭亚型中显著富集, 从而抑制宿主的免疫应答^[24]。研究^[25]表示 PD1/PD-L1 过表达, 通过转化生长因子 β 1 (transforming growth factor beta, TGF- β 1) 去掉 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT 1), 以启动子的去甲基化或以依赖 TNF- α 的方式激活 IKKE/NF- κ B 信号通路, 从而促进 TME 中的免疫逃逸。另一方面 NPC 衍生外泌体和间充质干细胞衍生外泌体 (IEXs) 已被证明通过转移抗原来激活 CD4T 细胞和 CD8T 细胞, 从而增强抗肿瘤反应并抑制肿瘤进展^[23]。同样, 微环境中 EB 病毒核抗原-1 (EBV encoded nuclear antigen 1, EBNA-1) 蛋白, 通过产生 IgA 抗体来增强对 EBNA-1 的体液免疫反应^[26]。NOPC 来源的外泌体白介素-18 (interleukin-18, IL-18) 和 CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10) 可能诱导趋化因子受体 3 (CXCR3) 阳性 T 细胞产生 γ 干扰素 (interleukin- γ , IFN- γ), IFN- γ 能形成积极的调节回路促进恶性上皮细胞产生 CXCL10, 导致炎症反应和白细胞浸润。此外, LMP1 还可上调 IL-18, 这导致 IL-18、IL-6 和血清粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 进入 TME 增多, 从而抑制 TME 中的免疫监测^[11]。由此可见, 微环境的免疫调节关系错综复杂, 提示了仅靠单一靶点很难掌握免疫调节机制, 要不断发掘新的

靶点及代偿通路, 微环境中更多外泌体有望成为免疫治疗的新靶点。

5 NPC 缺氧微环境中的外泌体

肿瘤细胞的增殖使局部基底膜受损, TME 遭受缺氧和破坏。TME 缺氧是触发肿瘤血管生成并激活缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1) 表达的主要力量^[17]。HIF-1 是一种转录因子, 参与细胞代谢和生理过程的各个方面, 包括癌症的发生、发展。由于骨髓祖细胞来源外泌体 HIF-1a mRNA 的表达整合多种病毒致癌的生物途径, 使大多数致癌病毒能够稳定或增强血管生成因子 HIF-1 的转录活性。缺氧微环境中, 随着 HIF-1a 的积累, 激活许多缺氧条件下的靶基因, 如促血管生成因子和促生长因子、葡萄糖转运蛋白以及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)。由于 HIF-1a 在诱导机制中的重要性, 使得 MMP-13 过度表达, 从而诱导 NPCMT 和肿瘤侵袭^[27]。Li 等^[28]用 Hre2 构建了 4 个质粒, 证明了 NPC 衍生外泌体葡萄糖调节蛋白-78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 嵌合启动子调控融合基因 TK/VP3, 表达的 TK 和 VP3, 在葡萄糖缺乏或缺氧条件下能显著抑制 NPC 细胞的增殖, 促进 NPC 细胞的凋亡。同时证实了 miR-519 可以直接结合 HIF-1a, 并显著抑制其表达, 若 HIF-1a 过强可反馈性抑制 miR-519 进而抑制 NPC 细胞进展。此外, LMP1 在这些细胞成为低氧甚至缺氧微环境下的高级肿瘤细胞之前, 激活具有肿瘤干细胞或祖细胞样特性的细胞的低氧信号通路, 这有助于维持肿瘤干细胞在 NPC 早期阶段的发育^[29]。综上所述, 缺氧是 TME 重要的组成因素, 癌细胞可以通过多种细胞机制适应所处的缺氧环境, 同时 TME 外泌体在通过不同的信号通路促进或抑制肿瘤细胞的适应性方面发挥了重要作用。

6 NPC 微环境外泌体在临床中的应用

在 NPC 的进展中, 肿瘤细胞不断向周围环境释放外泌体。外泌体可以将生物信号从肿瘤传递到远处的组织和器官, 甚至进入血液循环中遍布全身。因此, 外泌体可以作为靶向给药载体, 在供体细胞和受体细胞之间的细胞货物的载体中起内源性作用, 以及在激发生物反应中起作用。外泌体在治疗中的使用包括抗肿瘤药物的药物传递、免疫调节、去除体液中肿瘤来源的外泌体、调节外泌体含量以防止肿瘤的发生和转移^[5,30]。外泌体中嵌有不同类型的病毒成分, 如 LMP1、LMP2A、BAMHI-a 向右结构 1 (BamHIA rightward frame 1, BARF1) 和 EBV 核酸 (DNA、mRNA 和 miRNA), 这些 EBV 相关外泌体靶点可以作

为 NPC 诊断和预后指标,也可以作为不同类型 EBV 相关癌和疾病的治疗靶点^[31-32]。而且研究^[33]发现,环素素 A(cyclophilin A, CYPA)不仅可以被排入外周血,还可以被输送并富集在血清外泌体中,外泌体 CYPA 和 EBV-VCA-IgA 的结合可以提高诊断的准确性,尤其是当 EBV-VCA-IgA 为阴性的时候。该研究提示,循环外泌体 CYPA 是一种新的提示 NPC 不良预后的生物标志物。而且还有研究^[9]提示,NPC 微环境中外泌体 EBV-BART1-miRNAs 在肿瘤发生中发挥重要作用,可作为无创生物标志物用于 NPC 患者的早期检测、诊断和治疗监测。此外,RAB27A 通过调节外泌体介导的侵袭性,从而刺激癌细胞侵袭和转移,表明 RAB27A 是发病机制的重要调节因子,因此它既是几种类型癌症的关键预后指标,也是治疗靶点^[34]。综上所述,虽然微环境中外泌体在肿瘤的治疗、诊断及预后中发挥重要作用,但由于 NPC 极易复发和转移,使得其在临床方面的应用尚处于初级阶段。因此微环境中外泌体有着巨大研究潜力和意义。

7 结语

我们探索了 NPC 微环境的外泌体通过多种途径参与 NPC 细胞的转移、侵袭和凋亡,外泌体有望成为评估肿瘤进展的一项重要的生物学指标。外泌体通过不同信号通路调节血管生成,例如外泌体 miR-9 通过靶向诱导 MDK 和调节 PDK1 介导的 AKT 通路进而抑制内皮细胞,从而抑制血管形成,使我们有望找到调控血管生成起主要作用的关键突变,有可能找到抗肿瘤血管生成的新的治疗靶点。此外,通过外泌体在 TME 中的免疫检测、免疫调节及免疫逃逸等机制,有可能为肿瘤的免疫治疗提供新的治疗思路。尽管现在外泌体的研究进展较大,但总体理解和认识仍不够全面。在 TME 中如何识别不同活性细胞来源的外泌体,以及如何通过外泌体所携带的多种生物活性成分,如蛋白质、miRNA、DNA 等,进一步发现、验证、提取出更多重要的外泌体是不小的挑战。目前,关于 NPC 微环境中的外泌体在临床的诊断工作中运用研究并不是很多,外泌体在 NPC 诊断中的潜力还没有被挖掘出来。我们要挖掘更多的外泌体,并进一步阐明它们的功能作用和临床意义,探讨其在 NPC 患者的治疗中所起的作用。

参考文献

[1] Liang TS, Zheng YJ, Wang J, et al. MicroRNA-506 inhibits tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through the inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating LHX2

[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019,38(1):97.

[2] Teng Y, Hu L, Yu B, et al. Cytoplasmic p27 is a novel prognostic biomarker and oncogenic protein for nasopharyngeal carcinoma[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020,48(1):336-344.

[3] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019,394(10192):64-80.

[4] Casey SC, Amedei A, Aquilano K, et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment[J]. Semin Cancer Biol, 2015,35 Suppl(Suppl):S199-S223.

[5] Javeed N, Mukhopadhyay D. Exosomes and their role in the micro-/macro-environment: a comprehensive review[J]. J Biomed Res, 2017,31(5):386-394.

[6] 杨 硕,杨清玲,陈昌杰.肿瘤微环境中外泌体在肿瘤发生发展中作用及机制[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(3):396-400.

[7] Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes[J]. Cells, 2019,8(4):307.

[8] Daßler-Plenker J, Küttner V, Egeblad M. Communication in tiny packages: exosomes as means of tumor-stroma communication[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020,1873(2):188340.

[9] Zhou Y, Xia L, Lin J, et al. Exosomes in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2018,9(5):767-777.

[10] Guo SS, Liu R, Wen YF, et al. Endogenous production of C-C motif chemokine ligand 2 by nasopharyngeal carcinoma cells drives radioresistance-associated metastasis[J]. Cancer Lett, 2020,468:27-40.

[11] Huang SCM, Tsao SW, Tsang CM. Interplay of viral infection, host cell factors and tumor microenvironment in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancers(Basel), 2018,10(4):106.

[12] Wasil LR, Shair KH. Epstein-Barr virus LMP1 induces focal adhesions and epithelial cell migration through effects on integrin- α 5 and N-cadherin[J]. Oncogenesis, 2015,4(10):e171.

[13] Ma L, Deng X, Wu M, et al. Down-regulation of miRNA-204 by LMP-1 enhances CDC42 activity and facilitates invasion of EBV-associated nasopharyngeal carcinoma cells[J]. FEBS Lett, 2014,588(9):1562-1570.

[14] Zhu Y, Shi C, Zeng L, et al. High COX-2 expression in cancer-associated fibroblasts contributes to poor survival and promotes migration and invasiveness in nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2020,59(3):265-280.

[15] Wu X, Zhou Z, Xu S, et al. Extracellular vesicle packaged LMP1-activated fibroblasts promote tumor progression via autophagy and stroma-tumor metabolism coupling[J]. Cancer Lett, 2020,478:93-106.

[16] Morris MA. Cancer-associated fibroblasts in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a putative role for the EBV-encoded oncoprotein, LMP1[J]. Pathogens, 2019,9(1):8.

[17] Hsieh HL, Tsai MM. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019,11(9):686-704.

[18] Lu J, Liu QH, Wang F, et al. Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/AKT pathway in nasopharyn-

- geal carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018,37(1):147.
- [19] 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.
- [20] Duan B, Shi S, Yue H, et al. Exosomal miR-17-5p promotes angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma via targeting BAMBI[J]. J Cancer, 2019,10(26):6681–6692.
- [21] Zhong S, Khalil RA. A disintegrin and metalloproteinase(ADAM) and ADAM with thrombospondin motifs(ADAMTS) family in vascular biology and disease[J]. Biochem Pharmacol, 2019,164:188–204.
- [22] Markov O, Oshchepkova A, Mironova N. Immunotherapy based on dendritic cell-targeted/-derived extracellular vesicles—a novel strategy for enhancement of the anti-tumor immune response[J]. Front Pharmacol, 2019,10:1152.
- [23] Xie F, Xu M, Lu J, et al. The role of exosomal PD-L1 in tumor progression and immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):146.
- [24] Huang Y, Ollikainen M, Muniandy M, et al. Identification, heritability, and relation with gene expression of novel DNA methylation loci for blood pressure[J]. Hypertension, 2020,76(1):195–205.
- [25] Asgarova A, Asgarov K, Godet Y, et al. PD-L1 expression is regulated by both DNA methylation and NF- κ B during EMT signaling in non-small cell lung carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2018,7(5):e1423170.
- [26] Ai P, Li Z, Jiang Y, et al. Tumor microenvironment contributes to Epstein-Barr virus anti-nuclear antigen-1 antibody production in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017,14(2):2458–2462.
- [27] Shan Y, You B, Shi S, et al. Hypoxia-induced matrix metalloproteinase-13 expression in exosomes from nasopharyngeal carcinoma enhances metastases[J]. Cell Death Dis, 2018,9(3):382.
- [28] Li JY, Huang WX, Chen J, et al. Targeted inhibitory effect of nasopharyngeal carcinoma cells by Hre2. Grp78 chimeric promoter regulating fusion gene TK/VP3[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1533033819875166.
- [29] Yoshizaki T, Kondo S, Endo K, et al. Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2018,109(2):272–278.
- [30] 黄永塔. miRNA 与肿瘤转移调控机制的研究进展[J]. 中国临床新医学,2020,13(1):94–98.
- [31] AbuSalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, et al. Recent advances in diagnostic approaches for Epstein-Barr virus[J]. Pathogens, 2020, 9(3):226.
- [32] 李卫. EB 病毒血清学指标筛查鼻咽癌的研究进展[J]. 中国临床新医学,2020,13(4):409–415.
- [33] Liu L, Zuo L, Yang J, et al. Exosomal cyclophilin A as a novel noninvasive biomarker for Epstein-Barr virus associated nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Med, 2019,8(6):3142–3151.
- [34] Chung IM, Rajakumar G, Venkidasamy B, et al. Exosomes: current use and future applications[J]. Clin Chim Acta, 2020,500:226–232.
- [收稿日期 2021–02–20][本文编辑 韦颖 吕文娟]

本文引用格式

钟宇萧, 蒿艳蓉. 鼻咽癌微环境中外泌体作用机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(10): 1049–1053.