

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210207.1613.008.html\(2021-02-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210207.1613.008.html(2021-02-07))

## 外泌体在鼻咽癌血管生成中的研究进展\*

董利琴 综述, 骆文龙<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科 400010)

**[摘要]** 鼻咽癌是发生在鼻咽部黏膜的恶性肿瘤,也是最常见的头颈部肿瘤。通过更精准的放疗,结合同步化疗,鼻咽癌患者的生存率已显著提升,但大多患者在就诊时已是局部晚期或已经发生了远处转移。近年来,随着对鼻咽癌源性的外泌体研究,发现鼻咽癌细胞的外泌体在鼻咽癌的发生、发展中发挥主要作用,尤其是在鼻咽癌新生血管生成、远处转移中扮演重要角色。文章着重探讨鼻咽癌相关外泌体在鼻咽癌的血管生成、远处转移过程中的研究进展。

**[关键词]** 鼻咽肿瘤;外泌体;血管生成;远处转移**[中图分类号]** R739.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2125-04

## Research progress of exosomes in angiogenesis of nasopharyngeal carcinoma\*

DONG Liqin, LUO Wenlong<sup>△</sup>

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor occurred in the mucous membrane of the nasopharynx and is the most common tumor of the head and neck. Through a more precise radiotherapy, combining synchronous chemotherapy, the survival rate of the patients with NPC has been significantly increased, but most of the patients are locally advanced or have distant metastasis when seeing doctor. In recent years, with the study of nasopharyngeal carcinogenic exosomes, it is found that the exosome of NPC cells play the main role in the occurrence and development of NPC, and play the important role, especially in the new angiogenesis of NPC and distant metastasis. This paper discusses the research progress in NPC related exosome during the angiogenesis and distant metastasis process.

**[Key words]** nasopharyngeal neoplasms; exosomes; angiogenesis; distant metastases

鼻咽癌是一种高度浸润性的头颈部肿瘤,局部侵袭率及淋巴转移率均较高,在初诊已是晚期<sup>[1]</sup>,70%~90%的患者出现颈淋巴结转移<sup>[2]</sup>。随着治疗方法的更新,鼻咽癌患者的5年生存率现已达到50%左右<sup>[3]</sup>。尽管如此,局部复发和远处转移仍然是鼻咽癌患者死亡的主要原因,占治疗失败的70%以上<sup>[4]</sup>。

鼻咽癌的预后取决于转移活性和局部扩散<sup>[5]</sup>;血管生成作为肿瘤的生物学生能力之一,能够影响肿瘤发展,是肿瘤治疗的重要靶点和重要的预后指标之一。肿瘤的发展需要营养和氧气的供应,以及代谢废物和二氧化碳的清除;因此血管生成在肿瘤的增殖、复发或转移中发挥了重要作用。本文尝试就外泌体在鼻咽癌血管生成、远处转移中的研究进展做一综述。

### 1 外泌体简介

外泌体是一种含有遗传物质和信号分子的分泌

型细胞外纳米囊泡,真核细胞产生和分泌的细胞外载体,参与细胞间通讯的生物化合物传递系统,可以由多种细胞分泌、大小在30~150 nm的内吞性小泡,能够在细胞之间传递蛋白质、mRNA和miRNAs,被认为是细胞间通讯的关键介质<sup>[6]</sup>。

几乎所有的体液,如血液、尿液、胸膜腔积液、唾液,都可轻易获得外泌体<sup>[4,7]</sup>。它们含有大量的生物活性成分,如miRNA、mRNA、蛋白质、脂质等,可以被外泌体所保护不受破坏,在生理和病理条件下也具有多种生物活性功能;肿瘤来源的外泌体由非编码RNA(ncRNAs)组成,包括lncRNAs、circRNAs和miRNAs,被认为是细胞外细胞器,是一种新的非侵入性肿瘤诊断生物标志物,在重塑肿瘤微环境特别是在肿瘤的血管生成和转移中发挥作用<sup>[7]</sup>。外泌体已被证明在肿瘤发生过程中可促进肿瘤血管生成和转

\* 基金项目:重庆市科技局基金项目(cstc2018-jscx-mszdX0040, cstc2018-jscx-msybX0361)。 作者简介:董利琴(1994-),医师,硕士,主要从事头颈部肿瘤方面的基础及临床研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: Luowenlong163@163.com。

移<sup>[8]</sup>。通过刺激新生血管生成、激活间充质基质细胞和重塑细胞外基质,它们有助于形成转移前生态位,并在远处转移部位建立合适的微环境<sup>[9-10]</sup>。

## 2 外泌体发挥作用的主要机制及功能

外泌体与靶细胞表面受体之间直接相互作用;切割外泌体上的表面受体,随后受体片段与靶细胞上的受体直接相互作用;将外泌体膜与靶细胞的质膜融合,同时将外泌体承载的信息物质释放到细胞质中,通过吞噬作用使整个外泌体内在化<sup>[11]</sup>。

近年来,许多研究探讨了外泌体在肿瘤微环境中肿瘤细胞与其他细胞之间的细胞间通讯和物质交换中的作用,它将肿瘤细胞的遗传和分子信息传递给位于近或远位点的其他细胞,并改变其功能特性和表型<sup>[12]</sup>。从而诱导肿瘤的侵略、免疫逃逸、血管生成和耐药性等生物学行为<sup>[13]</sup>。越来越多的证据表明,外泌体通过促进血管生成和 ECM 降解,在促进肿瘤转移中起着关键作用<sup>[14]</sup>。

许多有关肿瘤来源的外泌体对血管生成的影响的研究提示:肿瘤来源的外泌体可参与肿瘤微环境重构,释放细胞因子等生物活性成分作用于内皮细胞表面受体,导致血管生成,促进肿瘤转移<sup>[15]</sup>。WANG 等<sup>[16]</sup>对胶质瘤干细胞外泌体 miR-26 的研究中提示:外泌体 miRNA-26 可通过靶向抑制同源性磷酸酶张力蛋白(PTEN)来激活 PI3K/AKT 信号通路,促进胶质瘤微血管生成,表明外泌体 miRNA 对血管生成的调控可能参与肿瘤的转移。

相反地,这在心血管疾病中却是一个优势,QU 等<sup>[17]</sup>的研究显示:人脐带间充质干细胞来源的外泌体刺激细胞增殖和迁移活动,在内膜增生和内皮功能恢复中发挥重要作用,从而增加静脉移植成功率。多种细胞来源的外泌体 miRNA 对血管生成的调控可能是治疗心血管疾病的一种潜在的重要手段。一些研究表明,来自肿瘤细胞的外泌体在免疫调节中也起到重要作用,并可以使巨噬细胞极化,增加鳞状细胞癌肿瘤细胞对辐射的敏感性<sup>[18]</sup>。

## 3 外泌体与鼻咽癌血管生成

### 3.1 血管生成对鼻咽癌的意义

血管生成是由原有微血管通过生芽、迁移、增殖并存活而形成新血管腔的过程。同时血管生成受生长因子和信号通路严格调控,依赖于促血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡。肿瘤新生血管为肿瘤提供营养和氧气,维持肿瘤增殖、局部侵袭及远处转移所需的能量,是肿瘤的恶性生物学能力之一。鼻咽癌作为转移能力较强的恶性肿瘤,探讨其血管生成所涉及的机制意义重大。

EB 病毒感染在鼻咽癌的发生、发展中有重要作用<sup>[19-22]</sup>。研究结果表明,外泌体在 EB 病毒相关癌症中具有显著的致瘤作用;可以通过重塑肿瘤微环境而促进肿瘤的进一步发生和扩散<sup>[19-22]</sup>。目前从鼻咽癌

患者的血清中已分离出各种外泌体,如 EB 病毒相关外泌体和纯鼻咽癌细胞衍生的外泌体。这些不同的外泌体在鼻咽癌血管生成、细胞增殖、细胞与细胞之间的通信,均起到一定的作用。

### 3.2 外泌体对鼻咽癌血管生成的调控

有研究结果表明,血管生成可被外泌体 miRNA 所调控<sup>[16,23]</sup>。来源于肿瘤细胞的 miRNA 外泌体可以与内皮细胞相互作用,从而刺激内皮细胞增殖、迁移和形成管状。EB 病毒编码的潜伏膜蛋白-1(LMP-1)通过外泌体转移促进肿瘤发展<sup>[24]</sup>。来自 EB 病毒感染的鼻咽癌(NPC)细胞源性的外泌体包含缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和 LMP-1,它们均有助于鼻咽癌肿瘤的发展<sup>[2,25]</sup>,可能与激活 ERK 和 AKT 信号通路,增强血管生长相关<sup>[26]</sup>。另有文献表示,LMP-1 还可以刺激促侵袭性成纤维细胞生长因子-2 的分泌,从而促进鼻咽癌细胞的侵袭<sup>[27-28]</sup>。血浆 LMP-1 来源的外泌体可能是早期鼻咽癌诊断的潜在生物标志物<sup>[29]</sup>。

鼻咽癌相关外泌体携带的信号分子可能包括刺激血管生成的血管生成素和血管内皮生长因子(VEGF)以及促进细胞分裂和肿瘤生长的细胞因子和生长因子<sup>[27]</sup>。BAO 等<sup>[30]</sup>的研究显示:鼻咽癌来源的外泌体 miRNA-23a 在体外和体内都促进了血管生成,肿瘤的发生、增殖、转移等都需要新生血管提供营养;而外泌体在肿瘤影响血管内皮细胞形成的过程中发挥了重要作用<sup>[12]</sup>。有研究提示,耐药的人微血管内皮细胞(HMECs)分泌的外泌体可促进鼻咽癌细胞的增殖、迁移,甚至耐药<sup>[31]</sup>。

鼻咽癌细胞分泌的外泌体 miRNA-17-5p 通过靶向结合骨形态发生蛋白和其激活素膜结合抑制剂(BAMBI),并调控 AKT/VEGF-A 信号通路从而促进血管生成,抑制 miR-17-5p 也可减少鼻咽癌血管生成<sup>[3]</sup>。YOU 等<sup>[14]</sup>研究还发现,鼻咽癌患者血浆中的外泌体对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的成管能力有显著的促进作用;基质金属蛋白酶-13(MMP-13)外泌体在鼻咽癌中可促进肿瘤细胞与间质细胞之间的交流,支持转移级联,促进血管生成。当新血管形成时,肿瘤可以局部浸润并发生远处转移到其他器官。

## 4 小 结

综上所述,作为肿瘤微环境的重要组成部分和重要信号分子的载体,外泌体在细胞间物质转移和信号转导中起着至关重要的作用,参与了鼻咽癌的发生和发展;鼻咽癌来源的外泌体通过参与细胞间的通讯,使新生血管生成从而促进肿瘤浸润、转移,甚至与鼻咽癌细胞凋亡、化疗抵抗、免疫应答等相关,有望成为鼻咽癌诊断或预后的生物标记物。虽然最近几年对外泌体的研究取得一定进展,但是对外泌体分类、追溯来源,甚至其发挥作用的具体分子机制仍有待明确。阐明其功能和临床意义,可以为开发新的、有效的抑制血管生成药物开辟新的途径,最终将为鼻咽癌

的临床管理做出贡献。

## 参考文献

- [1] WAN F Z, CHEN K H, SUN Y C, et al. Exosomes overexpressing miR-34c inhibit malignant behavior and reverse the radioresistance of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 12.
- [2] AGA M, BENTZ G L, RAFFA S, et al. Exosomal HIF1 $\alpha$  supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes [J]. *Oncogene*, 2014, 33 (37): 4613-4622.
- [3] DUAN B Y, SHI S, YUE H J, et al. Exosomal miR-17-5p promotes angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma via targeting BAMBI [J]. *J Cancer*, 2019, 10(26): 6681-6692.
- [4] YANG D, ZHANG W, ZHANG H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (8): 3684-3707.
- [5] HARMATI M, TARNAI Z, DECSI G, et al. Stressors alter intercellular communication and exosome profile of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46 (4): 259-266.
- [6] SHI H, LI H, ZHEN T, et al. The potential therapeutic role of exosomal microRNA-520b derived from normal fibroblasts in pancreatic cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 373-384.
- [7] MOHAMMADI S, YOUSEFI F, SHABANINEJAD Z, et al. Exosomes and cancer: from oncogenic roles to therapeutic applications [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(4): 724-748.
- [8] CHAN Y K, ZHANG H M, LIU P, et al. Proteomic analysis of exosomes from nasopharyngeal carcinoma cell identifies intercellular transfer of angiogenic proteins [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(8): 1830-1841.
- [9] LU J, LIU Q H, WANG F, et al. Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/AKT pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 147.
- [10] ISOLA A L, EDDY K, ZEMBRZUSKI K, et al. Exosomes released by metabotropic glutamate receptor 1 (GRM1) expressing melanoma cells increase cell migration and invasiveness [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(1): 1187-1199.
- [11] BARROS F M, CARNEIRO F, MACHADO J C, et al. Exosomes and immune response in cancer: friends or foes [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 730.
- [12] GU M, LI L, ZHANG Z, et al. PFKFB3 promotes proliferation, migration and angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18): 3887-3896.
- [13] KIM D H, PARK S, KIM H, et al. Tumor-derived exosomal miR-619-5p promotes tumor angiogenesis and metastasis through the inhibition of RCAN1. 4 [J]. *Cancer Lett*, 2020, 475: 2-13.
- [14] YOU Y, SHAN Y, CHEN J, et al. Matrix metalloproteinase 13-containing exosomes promote nasopharyngeal carcinoma metastasis [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(12): 1669-1677.
- [15] HOU J, WANG F Y, LIU X H, et al. Tumor-derived exosomes enhance invasion and metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma cells [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(2): 144-151.
- [16] WANG Z F, LIAO F, WU H, et al. Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in glioma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 201.
- [17] QU Q X, PANG Y X, ZHANG C M, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit vein graft intimal hyperplasia and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 133.
- [18] TONG F J, MAO X H, ZHANG S W, et al. HPV + HNSCC-derived exosomal miR-9 induces macrophage M1 polarization and increases tumor radiosensitivity [J]. *Cancer Lett*, 2020, 478: 34-44.
- [19] PING T L, WEE T G, MOHAN S V, et al. Systematic comparison of plasma EBV DNA, anti-EBV antibodies and miRNA levels for early detection and prognosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146 (8): 2336-2347.
- [20] LEE H M, SIA A P E, LI L L, et al. Monoamine oxidase A is down-regulated in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma [J]. *Sci*

- Rep, 2020, 10(1): 6115.
- [21] RAAB-TRAUB N. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving role for the Epstein-Barr virus[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390(Pt 1): 339-363.
- [22] ZHANG J, LI X, HU J, et al. Long noncoding RNAs involvement in Epstein-Barr virus infection and tumorigenesis [J]. *Virology*, 2020, 17(1): 51.
- [23] MA T, CHEN Y Q, CHEN Y H, et al. MicroRNA-132, Delivered by mesenchymal stem cell-derived exosomes, promote angiogenesis in myocardial infarction [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3290372.
- [24] 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.
- [25] NKOSI D, HOWELL L A, CHEERATHODI M R, et al. Transmembrane domains mediate intra- and extracellular trafficking of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 [J]. *J Virol*, 2018, 92(17): e00280.
- [26] TEOW S Y, LIEW K, KHOO A S, et al. Pathogenic role of exosomes in Epstein-Barr virus (EBV)-associated cancers [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10): 1276-1286.
- [27] ZHOU Y, XIA L, LIN J, et al. Exosomes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(5): 767-777.
- [28] ZHANG Z B, YU X H, ZHOU Z, et al. LMP1-positive extracellular vesicles promote radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells through P38 MAPK signaling [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13): 6082-6094.
- [29] LIU W L, LI J P, WU Y X, et al. Target-induced proximity ligation triggers recombinase polymerase amplification and transcription-mediated amplification to detect tumor-derived exosomes in nasopharyngeal carcinoma with high sensitivity [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 102: 204-210.
- [30] 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.
- [31] LOBB R J, VAN AMERONGEN R, WIEGMANS A, et al. Exosomes derived from mesenchymal non-small cell lung cancer cells promote chemoresistance [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(3): 614-620.

(收稿日期: 2020-10-23 修回日期: 2021-02-18)

(上接第 2124 页)

- [26] KASI P B, KOTORMAN M, BORICS A, et al. The inhibitory effect of panax ginseng extract on amyloid-like fibril formation of trypsin in aqueous ethanol [J]. *Protein Pept Lett*, 2018, 25(3): 253-259.
- [27] CHONG X, SUN L, SUN Y, et al. Insights into the mechanism of how Morin suppresses amyloid fibrillation of hen egg white lysozyme [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 101: 321-325.
- [28] 李改涛, 李圆圆, 曾成鸣. 表没食子儿茶素 (EGC) 对溶菌酶淀粉样纤维化的抑制作用 [J]. *化学研究与应用*, 2014, 26(5): 696-700.
- [29] LOMARAT P, CHANCHARUNEE S, ANANTACHOKE N, et al. Bioactivity-guided separation of the active compounds in acacia pennata responsible for the prevention of Alzheimer's disease [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(8): 1431-1434.
- [30] LOUREIRO J A, ANDRADE S, DUARTE A, et al. Resveratrol and grape extract-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 277.
- [31] 陈庆华, 张凤强, 李立新, 等. 左旋芹菜甲素治疗阿尔茨海默症的疗效分析 [J]. *中国基层医药*, 2019, 26(10): 1182-1184.
- [32] POLITO C A, CAI Z Y, SHI Y L, et al. Association of tea consumption with risk of Alzheimer's disease and anti-beta-amyloid effects of tea [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 655.
- [33] 宋秀环, 冯双, 曾成鸣. 酚类化合物对溶菌酶淀粉样纤维化的抑制作用 [C] // 中国化学会. 中国化学会第 28 届学术年会论文集. 2012: 1.

(收稿日期: 2020-09-28 修回日期: 2021-02-03)