

· 综述 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.009

CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞在肿瘤免疫治疗中作用的研究进展Research progress on the role of CX3CR1⁺CD8⁺ T cells in tumor immunotherapy

李好 综述; 肖敏 审阅(华中科技大学同济医学院附属同济医院 血液科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 趋化因子是免疫系统的重要组成部分,趋化因子 CX3CL1 因其独特的分子结构和双重的存在形式与其受体 CX3CR1 共同影响免疫细胞的募集和归巢,参与多种肿瘤发生和肿瘤免疫过程。趋化因子受体 CX3CR1 响应 CX3CL1 的趋化作用。同时, CX3CR1 的表达指示 CD8⁺ T 细胞的效应分化状态, CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞具有细胞毒性和抗原特异性。在肿瘤微环境中,相比 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞, CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞表面的共抑制分子表达少、杀伤功能活跃。因此, CX3CR1 对于 CD8⁺ T 细胞等淋巴细胞的多重意义使其在肿瘤的细胞免疫治疗,如 CAR-T 细胞治疗中具有应用前景。在肾细胞癌、黑色素瘤和非小细胞肺癌的 PD-1 靶向治疗中,外周血 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞的占比与疗效正相关,提示 CX3CR1 也是早期预测免疫治疗疗效的分子标志物。尽管 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞功能活跃,但此群细胞处于终末分化状态,增殖能力和记忆效应差,不具有长久的保护作用。如何使 CAR-T 细胞在体内维持抗肿瘤作用一直是研究者积极探索的方向,也是将 CX3CR1 应用于 CAR-T 细胞免疫治疗需要克服的难关。

[关键词] CD8⁺ T 细胞; CX3CR1; 肿瘤; 免疫治疗; CAR-T 细胞; 生物标志物

[中图分类号] R730.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0930-07

趋化因子是一组具有调节功能的小分子蛋白,其有着共同的分子特征,构成了称为趋化因子家族的蛋白家族。趋化因子的受体都是 G 蛋白偶联受体。趋化因子主要作用于骨髓来源的细胞,参与到这些细胞向炎症部位的趋化和活化。C-X3-C 趋化因子配体 1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1 又名 fractalkine) 是发现较晚的趋化因子,同时也是目前唯一的 CX3C 类趋化因子,其中 C-X3-C 的 C 代表半胱氨酸, X 代表非半胱氨酸氨基酸^[1]。不同于大部分趋化因子,生理条件下除了存在游离 CX3CL1 (soluble CX3CL1, sCX3CL1) 分子,还存在膜结合型 CX3CL1 (membrane-attached CX3CL1, mCX3CL1)。sCX3CL1 由去整合素金属蛋白酶从 mCX3CL1 酶切形成^[2]。双重的存在形式使 CX3CL1 既可以发挥趋化淋巴细胞的作用,也可以发挥黏附分子的作用。CX3CL1 是 C-X3-C 趋化因子受体 1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1) 的唯一配体。CX3CR1 在具有杀伤功能的淋巴细胞上分布,如 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞。除正常组织外,转化的细胞也表达 CX3CL1/CX3CR1^[3-5]。免疫治疗,尤其是嵌合抗原受体 T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞疗法,开启了肿瘤治疗的新纪元,通过 CAR-T 细胞可使 T 细胞特异靶向肿瘤。采用新的治疗方式,血液系统恶性肿瘤的 CR 率可高达 90%^[6-11]。然而, CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的疗效远不如急性淋巴细胞白血病^[12],在实体瘤中的应用更是困难重重,其中抑制性肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是导致 CAR-T 细胞耐药的重要原因^[13]。本文综述了 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞

杀伤肿瘤的特点:该细胞由外周血趋化到肿瘤局部,具有好的肿瘤特异性和细胞毒性,在 TME 中受免疫检查点/共抑制分子的影响弱,对肿瘤有较强的杀伤作用;并展望了 CX3CR1 在肿瘤免疫治疗中的应用及 CX3CR1 相关细胞治疗的前景。

1 CX3CL1/CX3CR1 对炎症和肿瘤的影响

1.1 对炎症的影响

在炎症发生过程中, CX3CL1 促进表达 CX3CR1 的免疫细胞的积聚,为细胞毒效应细胞产生血管门。例如,在过敏性哮喘、过敏性鼻炎等疾病中, CX3CL1 分泌增加,同时在 CD4⁺ T 细胞中 CX3CR1 表达也上调,导致疾病恶化。将 CD4⁺ T 细胞从野生型小鼠移植到 CX3CR1 缺陷小鼠体内可诱发哮喘^[14]。

1.2 对肿瘤的影响

在肿瘤发生过程中, CX3CL1 具有趋化白细胞和促进表达 CX3CR1 的肿瘤细胞黏附的双重作用^[15]。通过促进肿瘤细胞聚集, CX3CL1 负向调控胶质瘤的侵袭性^[16-17]。而在神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 中, CX3CL1 趋化表达 CX3CR1 的 NB 细胞通过人骨髓内皮细胞,提示 CX3CL1/CX3CR1 的促转移作用。但是,将 CX3CL1 基因转入 NB 细胞中能诱导有效的 NK 细胞和 T 细胞免疫应答^[18-19]。在其他非神经系统肿瘤 (如前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌等) 中,都有研究

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81770211)

[作者简介] 李好 (1997—), 女, 博士生, 主要从事淋巴瘤 CAR-T 细胞治疗的研究, E-mail: 511523417@qq.com

[通信作者] 肖敏, E-mail: 15527329480@163.com

结果^[20]表明 CX3CR1 过表达促进肿瘤转移。但也有研究结果^[21]表明,在乳腺癌组织中高水平 CX3CL1 表达与较好的预后相关。在小鼠肝细胞癌模型中,将 CX3CL1 基因转染到肿瘤细胞中可诱导肿瘤特异性 CTL,并增加肿瘤组织中 IL-2 和 IFN- γ 的分泌,从而抑制肝细胞癌的生长^[22]。

2 CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞的细胞毒性强、分化程度高

2.1 CX3CR1⁺ T细胞具有细胞毒效应

多项研究结果^[23-25]表明, CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞较 CX3CR1⁻CD8⁺ T细胞具有更强的细胞毒性,能杀伤肿瘤细胞或被病毒感染的细胞。NISHIMURA 等^[5]对外周血单个核细胞 CX3CR1 的表达情况进行了分析,结果显示 CX3CR1⁺细胞具有细胞毒效应,包括 NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和终末分化 CD8⁺ T 细胞;在体外趋化实验中, sCX3CL1 蛋白仅趋化 CTL 的迁移,表明 CX3CR1 表达与细胞毒效应相关。

2.2 CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞由 CX3CR1⁻CD8⁺ T细胞单向分化而来

研究结果^[26-27]提示, CX3CR1 与 CD8⁺ T 细胞效应分化程度相关:病毒感染在病毒特异性 CD8⁺效应 T 细胞上诱导 CX3CR1 表达,依据表达水平将 CD8⁺效应 T 细胞分为 CX3CR1⁻、CX3CR1^{int}、CX3CR1^{hi} 亚群。CX3CR1^{hi} 细胞不表达 CD27 与 CD127,高表达杀伤细胞凝集素样受体 G1 (killer cell lectin-like receptor G1, KLRG1) 和 T-bet (T-box expressed in T cell, 即 TBX21),分泌 IL-2 少,具有终末分化效应 T 细胞的典型特征,再次遭遇抗原时不再增殖。将 3 个亚群分别输入感染匹配的新个体, CX3CR1⁻ 亚群增殖最强,其后代包括 CX3CR1⁻ 和 CX3CR1⁺ 亚群,而 CX3CR1⁺ 亚群不再产生 CX3CR1⁻ 亚群。表明 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞由 CX3CR1⁻CD8⁺ T 细胞单向分化而来。

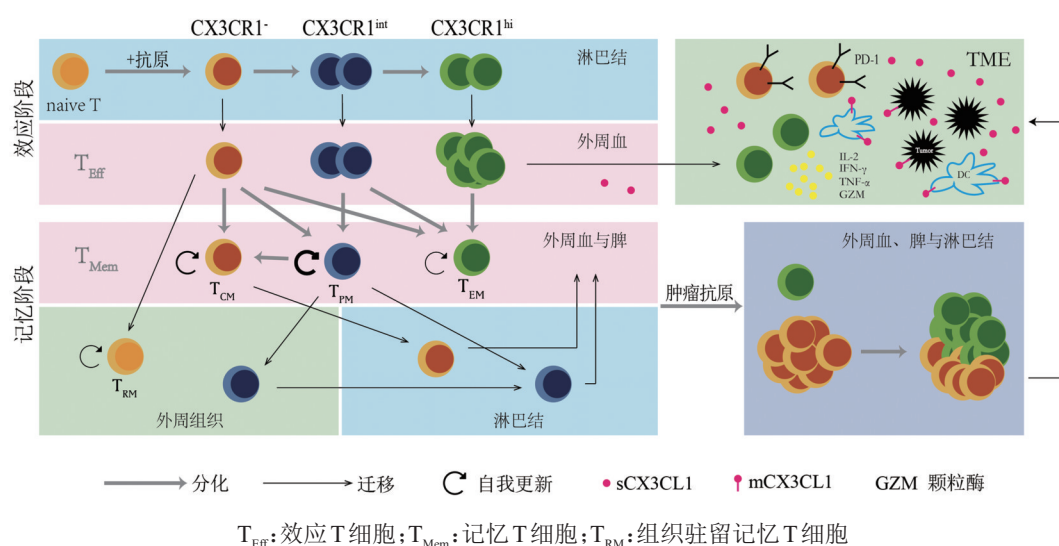
2.3 CX3CR1 表达与记忆 T 细胞分群相关

2.3.1 依据是否归巢淋巴组织可将记忆 T 细胞分为 T_{CM}、T_{EM} 及 T_{RM} 在典型的适应性免疫反应中,抗原特异性 CD8⁺ T 细胞进行克隆扩增,形成效应 T 细胞,大多数效应 T 细胞随后凋亡,而长寿的记忆 T 细胞亚群得以保留。根据是否表达 C-C 趋化因子受体 7 (C-C motif chemokine receptor 7, CCR7) 与 L-选择素 (CD62L) 将 CD8⁺ 记忆 T 细胞分为中央记忆 T 细胞 (central memory T cell, T_{CM}) 与效应记忆 T 细胞 (effector memory T cell, T_{EM})。T_{CM} 表达 CD62L 和 CCR7,归巢到淋巴组织,再次被相同或相近抗原激活后表现出强大的记忆增殖,并分泌 IL-2; T_{EM} 缺乏 CD62L 和 CCR7 表达,不能通过高内皮细胞小静脉归巢淋巴结,通常存在于外周循环,可以迅速发挥细胞

毒效应,但记忆增殖能力较弱^[28-32]。尽管绝大多数效应 T 细胞在向记忆 T 细胞转变的过程中死亡,在牛痘病毒和李斯特菌的感染模型中,通过细胞分选,研究者证实抗原再刺激时介导快速记忆免疫反应的是效应样 (KLRG1^{hi}、CD127^{int}、CD27^{lo}、CD62L^{lo}) T 细胞亚群,其增殖能力较记忆细胞弱,但记忆效应能长期维持。该群细胞可能在感染后早期即驻留在非淋巴组织中,被研究者^[33-35]称为组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T cell, T_{RM})。T_{RM} 既不归巢于淋巴结,也不长期存在于外周循环,而是定位在组织中,如此增加了免疫细胞与病原体的接触机会。

2.3.2 CX3CR1⁺ 记忆 T 细胞杀伤效应强、激活程度高 BÖTTCHER 等^[36]和 GERLACH 等^[26]提出,不论是否归巢淋巴组织, CX3CR1 的表达将小鼠和人的 CD8⁺ 记忆 T 细胞分为不同的亚群。对人 CD8⁺ 记忆 T 细胞的不同亚群进行 mRNA 测序,识别 CX3CR1⁺CD45RO⁺CD8⁺ T 细胞与 CX3CR1⁻CD45RO⁺CD8⁺ T 细胞及 CD45RA⁺CD8⁺ T 细胞差异表达的基因,结果显示, T 细胞细胞毒性标志物如 Fas 配体、穿孔素和颗粒酶 A/B/H (granzyme A/B/H, GzmA/B/H)、T 细胞激活相关分子如 TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 9 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, TNFRSF9 又称 4-1BB)、黏附分子和 T 细胞效应功能相关转录因子如 T-box 转录因子 21 (TBX21)、BATF (basic leucine zipper ATF-like transcription factor)、RUNX3 (runt-related transcription factor 3) 和 EOMES (eomesodermin) 等,在幼稚 CD8⁺ T 细胞不表达至低表达,在 CX3CR1⁻ 记忆 T 细胞低或中表达,在 CX3CR1⁺ 记忆 T 细胞高表达。将 CX3CR1 与其他记忆 T 细胞标志物共同分析后发现, CX3CR1 表达与 CD43 表达正相关,而与 CD27、CD28、CD127 负相关。

与效应 T 细胞中不同 (图 1), 研究者^[26]发现 CX3CR1^{int} 亚群能够补充 CX3CR1⁻CD8⁺ 记忆 T 细胞池,且在外周组织中起到免疫监视的作用,将其命名为外周记忆 T 细胞 (peripheral memory T cell, T_{PM})。如图 1 所示,幼稚 CD8⁺ T 细胞遭遇肿瘤抗原 (Ag) 后单向分化为 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞,由外周趋化到 TME 中的 CX3CR1⁺CD8⁺ 效应 T 细胞 (T_{Eff}) 低表达共抑制受体,具有较强的抗肿瘤效应;大多数效应 T 细胞随后凋亡,其中分化为记忆 T 细胞 (T_{Mcm}) 的得以保留。其中 CX3CR1^{int} 记忆亚群具有最强的稳态更新能力。CX3CR1⁺CD8⁺ 记忆 T 细胞亚群再次遭遇肿瘤抗原时增殖能力差,抗肿瘤效应弱, CX3CR1⁻CD8⁺ 记忆 T 细胞亚群则大量增殖并分化为 CX3CR1⁺CD8⁺ T 细胞发挥抗肿瘤作用。

图1 $CD8^+$ T细胞CX3CR1的表达与T细胞亚群和功能的关系

3 CX3CR1⁺与CX3CR1⁺ T细胞在肿瘤免疫中发挥不同作用

3.1 TIL中的CX3CR1⁺ T细胞被显著抑制

YAMAUCHI等^[37]对黑色素瘤B16荷瘤小鼠进行过继细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)后,分别对脾中和肿瘤浸润的外来肿瘤特异性效应 $CD8^+$ T细胞进行亚群和功能分析。研究发现,小鼠脾中的CX3CR1⁺亚群表达高水平TCF7,大量分泌IL-2、IFN- γ 和TNF- α ,显著高于CX3CR1^{int}和CX3CR1^{hi}亚群,体外抗原刺激或再次回输B16荷瘤小鼠体内,CX3CR1⁺ T细胞均能迅速扩增;然而,在TIL中,CX3CR1⁺亚群的功能被严重抑制(图1)。通过分析肿瘤浸润 $CD8^+$ T细胞表面共抑制分子的表达情况发现,回输后20 d内肿瘤浸润的CX3CR1^{hi}亚群中PD-1、淋巴细胞活化基因3、TIGIT的表达显著低于CX3CR1^{int}和CX3CR1⁺亚群。值得注意的是,将小鼠体内分离的肿瘤特异性CX3CR1⁺、CX3CR1^{int}和CX3CR1^{hi} $CD8^+$ T细胞群分别再次回输到B16荷瘤小鼠体内,仅CX3CR1⁺亚群能介导记忆性免疫,显著延缓肿瘤生长并提高小鼠存活率。CX3CR1⁺效应T细胞分化程度低,有更高的向记忆T细胞分化的潜能^[38]。尽管CX3CR1⁺效应T细胞储备肿瘤杀伤和记忆免疫功能,但他们在抑制性TME中无法发挥作用。

3.2 CAR-T细胞回输产品中记忆T细胞比例影响疗效

CAR-T细胞治疗肿瘤的疗效与回输产品中T细胞亚群相关^[39-41]。高比例记忆T细胞和低分化T细胞的回输产品具有更好、更持久的疗效。FRAIETTA等^[39]对41例晚期多线治疗失败的高危慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者进行CD19 CAR-T细胞治疗,结果显示疗效与患者性

别、年龄、以往治疗、外周肿瘤负荷、p53表达等因素无关;回输前CAR-T细胞的转录组分析结果显示,CR患者的CAR-T细胞富含早期记忆分化相关基因(如TCF7和LEF1)的表达;而NR患者的CAR-T细胞晚期记忆、效应T细胞分化、糖酵解、衰竭和细胞凋亡相关基因表达上调。同时,持续缓解与CAR-T细胞制备前 $CD27^+CD45RO^+CD8^+$ T细胞群占比升高和回输前 $CD27^+PD-1^+CD8^+$ CAR-T细胞占比升高相关。将回输前的CAR-T细胞输入接种Nalm6细胞的NSG小鼠体内观察CAR-T细胞体内扩增和小鼠存活情况,与NR患者相比,来自CR患者的CAR-T细胞表现出强大的体内扩增能力,小鼠存活期显著延长。上述研究结果表明,CLL患者对CAR-T细胞疗法的治疗反应受回输产品固有性质(如T细胞亚群)的影响。一项24例大B细胞淋巴瘤CD19 CAR-T细胞治疗的观察性研究结果^[42]表明,在3个月内通过正电子发射断层扫描/X射线计算机断层成像评估CR的患者,其回输产品中表达记忆表型的 $CD8^+$ T细胞占比是PR或PD患者的3倍。GATTINONI等^[43]指出,在ACT的背景下,与完全分化的效应T细胞相比,分化程度较低的 $CD8^+$ T细胞具有更强的增殖能力、更长的持久性和更高的体内抗肿瘤功效。

3.3 CAR-T细胞的CX3CR1表达

SHEIH等^[44]对CD19 CAR-T细胞回输产品及CLL或非霍奇金淋巴瘤患者回输后的外周血中的CAR-T细胞进行了单细胞RNA测序,结果发现回输前 $CD8^+$ CAR-T细胞高表达与糖酵解途径、激活蛋白-1转录因子和T细胞早期激活相关的基因有关。回输后1个月内,CX3CR1及细胞毒效应相关基因如穿孔素、GzmB和GzmK表达增高,1个月时达到峰值,3个月时重新下降。ZEBLEY等^[45]对接受CD19

CAR-T细胞治疗的15例急性淋巴细胞白血病患者进行了回输前后各时间点CAR-T细胞全基因组甲基化测序,发现CX3CR1基因位点与PD-1、TIGIT等位点在CAR-T细胞回输后去甲基化显著有关。CX3CR1蛋白表达增加可能由CX3CR1基因位点的去甲基化所致,且CX3CR1与CAR-T细胞在体内效应、失能、耗竭密切相关^[46]。CX3CR1⁺ T细胞分化程度低,介导持久的免疫记忆,但该亚群细胞通过分化为CX3CR1⁺ T细胞在肿瘤局部发挥抗癌作用(图1)。

4 CX3CR1⁺ T细胞同时具有趋化作用、肿瘤特异性和细胞毒性

CX3CR1作为趋化因子受体在肿瘤治疗中具有应用前景。一项针对结直肠癌ACT的研究结果^[47]显示,增加CX3CR1的表达能增强体内活化T细胞向表达CX3CL1的肿瘤细胞迁移,显著抑制肿瘤生长。此外还发现,如果外周血中存在较高水平的sCX3CL1,则疗效不明显,说明外周循环到肿瘤组织的CX3CL1梯度对于T细胞趋化到肿瘤部位是必要的(图1)。

针对10例鼻咽癌患者的肿瘤与外周血配对样本进行研究^[48],将肿瘤中分出的恶性上皮细胞依据是否表达EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)分子分为EBV⁺LMP1⁺和EBV⁺EPCAM⁺两群,EBV⁺LMP1⁺细胞高表达CX3CL1。在肿瘤的影响下,CX3CR1在外周血中多种免疫细胞中过表达,包括CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞,FCER1A⁺ DC、NK细胞和单核细胞等。依据典型表面分子标志物将CD8⁺ T细胞分为11群,CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞具有最强的细胞毒性,主要存在于外周循环。在肿瘤浸润的6个亚群和外周的5个亚群之间,CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞与肿瘤浸润CD8⁺ T细胞具有最高的TCR克隆型共享比例(4.76%~12.77%)。这表明肿瘤浸润CD8⁺ T细胞与外周CD8⁺ T细胞,特别是CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞可能有共同起源。有研究者^[49-50]指出,PD-1疗法治的结肠癌小鼠外周循环中的CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞,与CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞相比,TCR序列同肿瘤浸润CD8⁺ T细胞更相似,具有更高的肿瘤特异性。

轨迹分析结果^[48]显示,外周循环中的CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞浸润到肿瘤组织中,最终转化为耗竭的PDCD1⁺CD8⁺ T细胞。CX3CR1在肿瘤免疫中的意义包括:趋化T细胞到肿瘤局部;具有细胞毒作用的CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞在肿瘤组织中特异识别肿瘤抗原,发挥抗肿瘤作用。体外扩增CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞后回输体内可能使鼻咽癌患者获益。

CX3CR1^{-/-}小鼠抗B16黑色素瘤效应较野生型差^[51]。值得注意的是,B16黑色素瘤不表达CX3CL1,

但肿瘤组织中的抗原提呈细胞可能表达,因此CX3CR1⁺免疫细胞的作用在CX3CL1⁺肿瘤中依然重要。

5 CX3CR1可以作为早期预测肿瘤免疫治疗疗效的分子标志物

多项研究结果表明,CX3CR1在PD-1等免疫检查点抑制剂治疗中发挥作用。WALLIN等^[52]指出,抗血管内皮生长因子和抗PD-L1抗体治疗有反应的肾细胞癌患者外周血CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞增加。非小细胞肺癌患者抗PD-1治疗后,循环CD8⁺ T细胞中CX3CR1⁺亚群的增加与治疗反应和生存率正相关,统计分析提示监测患者外周血CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞亚群能早期预测患者免疫治疗疗效。小鼠体内实验结果证明,抗PD-1抗体治疗增加了外周循环的CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞亚群;与CX3CR1⁺ T亚群相比,CX3CR1⁺ T细胞亚群肿瘤特异性CD8⁺ T细胞比例更高,且Ki-67、GzmA、4-1BB、TIM-3和KLRG1的表达也显著增加,提示CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞表现出较强的抗肿瘤效应^[49,53]。YAN等^[54]的研究结果显示,初始抗PD-1治疗无反应,添加挽救性化疗后有反应的转移性黑色素瘤患者,与挽救性化疗无效的患者相比,表达CX3CR1的循环CD8⁺ T细胞亚群增加,该群细胞通过ABCB1转运蛋白排出化疗药物(紫杉醇和卡铂),能够承受化疗的毒性,其表面的CX3CR1和CD11a使其能驻留在肿瘤组织中。同时该亚群分泌GzmB和穿孔素,具有溶细胞活性,发挥抗肿瘤作用。

6 结 语

本文总结了趋化因子/趋化因子受体CX3CL1/CX3CR1在肿瘤免疫方面的最新研究进展和CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞这一群体的特殊优势。CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞的肿瘤趋化作用、细胞毒效应、肿瘤特异性和低表达共抑制分子的特征使其在肿瘤免疫治疗,特别是细胞免疫治疗中具有诱人的前景。已有证据表明,PD-1靶向治疗早期外周血CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞占比增加的患者预后更佳。CAR-T细胞免疫治疗不仅在血液系统恶性肿瘤中屡有突破,也为实体瘤的治疗带来曙光。CAR-T细胞耐药的原因主要包括抗原逃逸、体内CAR-T细胞不能持久和抑制性TME三方面。实体瘤(包括淋巴瘤)中抑制性TME的问题较突出:T细胞较少到达肿瘤局部,或在肿瘤局部受到抑制性TME的局限而无法发挥杀瘤作用。构建共表达CX3CR1的CAR-T细胞可能部分克服抑制性TME。但是,CX3CR1⁺CD8⁺ T细胞终末分化接近耗竭状态,再次被抗原刺激时不能增殖,无法

发挥记忆免疫功能。许多T淋巴细胞功能亚群与CAR-T细胞免疫治疗疗效的相关性研究表明,记忆T细胞的存在及高占比是维持CAR-T细胞动力学持续性的关键因素,也是CAR-T细胞免疫治疗预后良好的相关因素。如何兼顾肿瘤杀伤和免疫记忆?将CX3CR1应用于肿瘤免疫治疗,还需要深入的设计和探索。

【参考文献】

- [1] BAZAN J F, BACON K B, HARDIMAN G, *et al.* A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif[J]. *Nature*, 1997, 385(6617): 640-644. DOI:10.1038/385640a0.
- [2] GARTON K J, GOUGH P J, BLOBEL C P, *et al.* Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1)[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(41): 37993-38001. DOI:10.1074/jbc.M106434200.
- [3] KORBECKI J, SIMIŃSKA D, KOJDER K, *et al.* Fractalkine/CX3CL1 in neoplastic processes[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): E3723[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279446/>. DOI:10.3390/ijms21103723.
- [4] YAO X, MATOSEVIC S. Chemokine networks modulating natural killer cell trafficking to solid tumors[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 59: 36-45. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.12.003.
- [5] NISHIMURA M, UMEHARA H, NAKAYAMA T, *et al.* Dual functions of fractalkine/CX3C ligand 1 in trafficking of perforin⁺/granzyme B⁺ cytotoxic effector lymphocytes that are defined by CX3CR1 expression[J]. *J Immunol*, 2002, 168(12): 6173-6180. DOI:10.4049/jimmunol.168.12.6173.
- [6] WANG N, HU X L, CAO W Y, *et al.* Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies[J/OL]. *Blood*, 2020, 135(1): 17-27[2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697824/>. DOI:10.1182/blood.2019000017.
- [7] WANG D, WANG J, HU G, *et al.* A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J/OL]. *Blood*, 2021, 137(21): 2890-2901[2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512480/>. DOI:10.1182/blood.2020008936.
- [8] SHAH B D, GHOBADI A, OLUWOLE O O, *et al.* KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 491-502. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
- [9] CORDOBA S, ONUOHA S, THOMAS S, *et al.* CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial[J/OL]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1797-1805[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8516648/>. DOI: 10.1038/s41591-021-01497-1.
- [10] SPIEGEL J Y, PATEL S, MUFFLY L, *et al.* CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1419-1431. DOI:10.1038/s41591-021-01436-0.
- [11] 李青, 丁振宇, 魏于全. 个体化新抗原特异性T细胞过继免疫: 任重道远, 砥砺前行[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(6): 509-518. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.001.
- [12] CORTÉS-HERNÁNDEZ A, ALVAREZ-SALAZAR E K, SOLDEVILA G. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for cancer: challenges and opportunities: an overview[M]//*Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Springer US, 2020: 219-244. DOI:10.1007/978-1-0716-0759-6_14.
- [13] LARSON R C, MAUS M V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 145-161. DOI:10.1038/s41568-020-00323-z.
- [14] MIONNET C, BUATOIS V, KANDA A, *et al.* CX3CR1 is required for airway inflammation by promoting T helper cell survival and maintenance in inflamed lung[J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1305-1312. DOI:10.1038/nm.2253.
- [15] D'HAESE J G, DEMIR I E, FRIESS H, *et al.* Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor Duo bears a major and unique therapeutic potential[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(2): 207-219. DOI:10.1517/14728220903540265.
- [16] LOCATELLI M, BOIOCCHI L, FERRERO S, *et al.* Human glioma tumors express high levels of the chemokine receptor CX3CR1[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2010, 21(1): 27-33. DOI:10.1684/ecn.2009.0184.
- [17] ERRENI M, SOLINAS G, BRESCIA P, *et al.* Human glioblastoma tumours and neural cancer stem cells express the chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18): 3383-3392. DOI:10.1016/j.ejca.2010.07.022.
- [18] ZENG Y, JIANG J K, HUEBENER N, *et al.* Fractalkine gene therapy for neuroblastoma is more effective in combination with targeted IL-2[J]. *Cancer Lett*, 2005, 228(1/2): 187-193. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.01.057.
- [19] NEVO I, SAGI-ASSIF O, MESHEL T, *et al.* The involvement of the fractalkine receptor in the transmigration of neuroblastoma cells through bone-marrow endothelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2009, 27(1): 127-139. DOI:10.1016/j.canlet.2008.07.029.
- [20] MARCHESI F, LOCATELLI M, SOLINAS G, *et al.* Role of CX3CR1/CX3CL1 axis in primary and secondary involvement of the nervous system by cancer[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 224(1/2): 39-44. DOI:10.1016/j.jneuroim.2010.05.007.
- [21] PARK M H, LEE J S, YOON J H. High expression of CX3CL1 by tumor cells correlates with a good prognosis and increased tumor-infiltrating CD8⁺ T cells, natural killer cells, and dendritic cells in breast carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4): 386-392. DOI: 10.1002/jso.23095.
- [22] TANG L, HU H D, HU P, *et al.* Gene therapy with CX3CL1/Fractalkine induces antitumor immunity to regress effectively mouse hepatocellular carcinoma[J]. *Gene Ther*, 2007, 14(16): 1226-1234. DOI:10.1038/sj.gt.3302959.
- [23] HUDSON W H, GENSHEIMER J, HASHIMOTO M, *et al.* Proliferating transitory T cells with an effector-like transcriptional signature emerge from PD-1⁺ stem-like CD8⁺ T cells during chronic infection[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1043-1058. e4[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920571/>. DOI:10.1016/j.immuni.2019.11.002.
- [24] ZANDER R, SCHAUDER D, XIN G, *et al.* CD4⁺ T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8⁺ T cell subset that protects against chronic infection and cancer[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1028-1042.

- e4[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929322/>. DOI:10.1016/j.immuni.2019.10.009.
- [25] CHEN Y, ZANDER R A, WU X P, *et al.* BATF regulates progenitor to cytolytic effector CD8⁺ T cell transition during chronic viral infection[J/OL]. *Nat Immunol*, 2021, 22(8): 996-1007[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9258987/>. DOI: 10.1038/s41590-021-00965-7.
- [26] GERLACH C, MOSEMAN E A, LOUGHHEAD S M, *et al.* The chemokine receptor CX3CR1 defines three antigen-experienced CD8 T cell subsets with distinct roles in immune surveillance and homeostasis[J/OL]. *Immunity*, 2016, 45(6): 1270-1284[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177508/>. DOI:10.1016/j.immuni.2016.10.018.
- [27] ZEHN D, THIMME R, LUGLI E, *et al.* 'Stem-like' precursors are the fount to sustain persistent CD8⁺ T cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 836-847. DOI:10.1038/s41590-022-01219-w.
- [28] MILNER J J, NGUYEN H, OMILUSIK K, *et al.* Delineation of a molecularly distinct terminally differentiated memory CD8 T cell population[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(41): 25667-25678[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568335/>. DOI:10.1073/pnas.2008571117.
- [29] HASHIMOTO M, IM S J, ARAKI K, *et al.* Cytokine-mediated regulation of CD8 T-cell responses during acute and chronic viral infection[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(1): a028464[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314063/>. DOI:10.1101/cshperspect.a028464.
- [30] SEDER R A, DARRAH P A, ROEDERER M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(4): 247-258. DOI:10.1038/nri2274.
- [31] WHERRY E J, TEICHGRÄBER V, BECKER T C, *et al.* Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(3): 225-234. DOI:10.1038/ni889.
- [32] WOLINT P, BETTS M R, KOUP R A, *et al.* Immediate cytotoxicity but not degranulation distinguishes effector and memory subsets of CD8⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(7): 925-936. DOI:10.1084/jem.20031799.
- [33] OLSON J A, MCDONALD-HYMAN C, JAMESON S C, *et al.* Effector-like CD8⁺ T cells in the memory population mediate potent protective immunity[J/OL]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1250-1260[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703254/>. DOI:10.1016/j.immuni.2013.05.009.
- [34] BARROS L, FERREIRA C, VELDHOFEN M. The fellowship of regulatory and tissue-resident memory cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2022, 15(1): 64-73. DOI:10.1038/s41385-021-00456-w.
- [35] MASOPUST D, SOERENS A G. Tissue-resident T cells and other resident leukocytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 521-546. DOI:10.1146/annurev-immunol-042617-053214.
- [36] BÖTTCHER J P, BEYER M, MEISSNER F, *et al.* Functional classification of memory CD8(+) T cells by CX3CR1 expression [J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8306[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667439/>. DOI:10.1038/ncomms9306.
- [37] YAMAUCHI T, HOKI T, OBA T, *et al.* CX3CR1-CD8⁺ T cells are critical in antitumor efficacy but functionally suppressed in the tumor microenvironment[J/OL]. *JCI Insight*, 2020, 5(8): 133920[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205436/>. DOI: 10.1172/jci.insight.133920.
- [38] KAECH S M, CUI W G. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(11): 749-761. DOI:10.1038/nri3307.
- [39] FRAIETTA J A, LACEY S F, ORLANDO E J, *et al.* Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 563-571[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117613/>. DOI:10.1038/s41591-018-0010-1.
- [40] YAN Z X, LI L, WANG W, *et al.* Clinical efficacy and tumor microenvironment influence in a dose-escalation study of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6995-7003. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0101.
- [41] HAY K A, GAUTHIER J, HIRAYAMA A V, *et al.* Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy[J/OL]. *Blood*, 2019, 133(15): 1652-1663[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6460418/>. DOI:10.1182/blood-2018-11-883710.
- [42] DENG Q, HAN G C, PUEBLA-OSORIO N, *et al.* Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1878-1887. DOI:10.1038/s41591-020-1061-7.
- [43] GATTINONI L, KLEBANOFF C A, PALMER D C, *et al.* Acquisition of full effector function *in vitro* paradoxically impairs the *in vivo* antitumor efficacy of adoptively transferred CD8⁺ T cells[J/OL]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1616-1626[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1137001/>. DOI:10.1172/JCI24480.
- [44] SHEIH A, VOILLET V, HANAFI L A, *et al.* Clonal kinetics and single-cell transcriptional profiling of CAR-T cells in patients undergoing CD19 CAR-T immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 219[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954177/>. DOI:10.1038/s41467-019-13880-1.
- [45] ZEBLEY C C, BROWN C, MI T, *et al.* CD19-CAR T cells undergo exhaustion DNA methylation programming in patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(9): 110079. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110079.
- [46] TOPPER M J, VAZ M, MARRONE K A, *et al.* The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(2): 75-90[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254932/>. DOI:10.1038/s41571-019-0266-5.
- [47] SIDDIQI I, ERRENI M, VAN BRAKEL M, *et al.* Enhanced recruitment of genetically modified CX3CR1-positive human T cells into Fractalkine/CX3CL1 expressing tumors: importance of the chemokine gradient[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 21[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836203/>. DOI: 10.1186/s40425-016-0125-1.
- [48] LIU Y, HE S, WANG X L, *et al.* Tumour heterogeneity and intercellular networks of nasopharyngeal carcinoma at single cell resolution[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 741[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7854640/>. DOI: 10.1038/s41467-021-21043-4.
- [49] YAMAUCHI T, HOKI T, OBA T, *et al.* T-cell CX3CR1 expression as a dynamic blood-based biomarker of response to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1402[2022-

- 06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7930182/>. DOI:10.1038/s41467-021-21619-0.
- [50] PAUKEN K E, SHAHID O, LAGATTUTA K A, *et al.* Single-cell analyses identify circulating anti-tumor CD8 T cells and markers for their enrichment[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(4): e20200920[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7933992/>. DOI: 10.1084/jem.20200920.
- [51] YU Y R, FONG A M, COMBADIÈRE C, *et al.* Defective antitumor responses in CX3CR1-deficient mice[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(2): 316-322. DOI:10.1002/ijc.22660.
- [52] WALLIN J J, BENDELL J C, FUNKE R, *et al.* Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12624[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013615/>. DOI:10.1038/ncomms12624.
- [53] USHIO R, MURAKAMI S, SAITO H. Predictive markers for immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1855[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9000007/>. DOI:10.3390/jcm11071855.
- [54] YAN Y Y, CAO S Y, LIU X, *et al.* CX3CR1 identifies PD-1 therapy-responsive CD8⁺T cells that withstand chemotherapy during cancer chemimmunotherapy[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): 97828[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931117/>. DOI:10.1172/jci.insight.97828.
- [收稿日期] 2022-06-02 [修回日期] 2022-09-03
[本文编辑] 党瑞山

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.010

· 综述 ·

间充质干细胞来源的外泌体：肿瘤治疗的双刃剑

Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a double-edged sword for cancer therapy

孙宇恒^a综述; 黄静怡^b, 虞淦军^b审阅(海军军医大学基础医学院 a. 临床医学专业; b. 免疫学教研室, 上海 200433)

[摘要] 间充质干细胞来源的外泌体(MSC-Exo)是由MSC分泌的一类膜泡状物质,与其他细胞来源的Exo相比, MSC-Exo在成分和功能上有其独特性。MSC-Exo对肿瘤的作用十分复杂且具有双向性,包括肿瘤生长、转移和侵袭、血管生成和耐药等多个方面,既可促进肿瘤的生长与转移,也可抑制肿瘤的发生和发展。因此,基于MSC-Exo对肿瘤的影响及其机制,设计相关的肿瘤治疗策略和方案已经成为新的研究方向。本文综述了MSC-Exo的成分与特征、对肿瘤的促进或抑制作用及其机制、作为通讯介质或药物载体或类细胞治疗在肿瘤治疗中的应用,以及在临床应用面临的规模化制备难、质量控制难等挑战。

[关键词] 间充质干细胞(MSC); 外泌体(Exo); 作用机制; 肿瘤治疗

[中图分类号] R730.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0937-07

间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo)在临床已被用于糖尿病足、伤口修复、严重性肠炎、器官移植等方面的治疗,取得了良好的治疗效果,并已成为新的研究热点^[1-3]。研究结果^[4]发现, MSC-Exo在肿瘤中是一把双刃剑,既可促进肿瘤的生长,也可抑制肿瘤的生长。MSC-Exo的应用是否会促进肿瘤的发生发展和转移,一直是制约MSC-Exo应用的关键问题。因此,阐明MSC-Exo对肿瘤的影响及其机制对肿瘤治疗及因其他治疗方式导致的不良反应的处理具有重要意义。MSC-Exo具有低免疫原性、高运输效率、高稳定性等特点,应用于肿瘤临床治疗时具有巨大的潜力。然而,从现有的研究结果来看, MSC-Exo对于肿瘤的作用及其机制尚存在争议: MSC-Exo既能在某些方面抑制肿瘤生长,又能通过信号转导等途径直接或间接地促进肿瘤生长。因此,有必要进一步深入研究MSC-Exo对肿瘤具体的作用及其机制^[5]。本文就近年来MSC-Exo的成分与特征、对肿瘤的影响及机制、在肿瘤治疗中的应用等的研究进展进行综述。

1 MSC-Exo的成分与特征

MSC主要存在于骨髓、骨骼、脂肪、脐带以及其他结缔组织和器官间质中,其中在骨髓组织中尤为多见^[6]。MSC在机体生长发育过程中,通过产生Exo与其他细胞间进行信息通讯。MSC-Exo与其他细胞来源的Exo有共同之处,但也有其独特性,这也决定了MSC-Exo在抗炎、免疫调节及促进组织再生等方面具有重要的作用。

1.1 MSC-Exo的成分

和其他细胞来源的Exo成分相同, MSC-Exo中含有多种不同类型的RNA,包括:mRNA、miRNA、环状RNA(circular RNA, circRNA)、siRNA等,但不同的是, MSC-Exo较多地包含一些独特miRNA,如miR-21、miR-143-3p等^[7-8]。同时,多种细胞质蛋白质如肌动蛋白、肌球蛋白结合蛋白、膜联蛋白和微管蛋白等骨架蛋白也是其主要成分^[9]。由于从早期核受体形成、膜融合分泌,到靶向转运等的生成与作用过程, MSC-Exo携带有部分营养物质与特定的细胞质调控成分,并作为运载体在受体与配体间转运源于细胞质中的蛋白质、核酸等调控物质^[10]。

Exo功能取决于来源的细胞类型,不同细胞来源的Exo发挥的作用存在一定的差异性,而且相同来源的Exo在不同组织环境中发挥的作用也不尽相同。以肿瘤细胞来源的Exo为例,除了能够促进肿瘤的生长、细胞增殖及转移外,它还可以参与维持肿瘤异质性和肿瘤相关免疫调节等过程,肿瘤来源的Exo中程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)参与了肿瘤细胞的免疫治疗逃避^[11]。巨噬细胞在不同组织中均有分布,其分泌的Exo功能各异,主要功能是调控固有免疫、适应性免疫等相关过程。此外, MSC培养条件可能会影响分泌生物活性因子的整体特征,不同组织环境中的MSC-Exo对肿瘤的作用亦有所不同^[12]。

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(No. 81901686)

[作者简介] 孙宇恒(2002—),男,本科生,主要从事外泌体在肿瘤治疗中应用的研究, E-mail: 2902086266@qq.com

[通信作者] 虞淦军, E-mail: yugj@immunol.org; 黄静怡, E-mail: huangjiy@immunol.org

1.2 MSC-Exo 的特征

与其他来源细胞相比, MSC 分泌 Exo 的能力最强且能产生较多的 Exo, 其分泌的 Exo 成分也更加复杂。MSC-Exo 含有与母细胞 MSC 相同的调控物质(如 mRNA、miRNA、lncRNA)与表面标志分子(如 CD29、CD44、CD90 和 CD73 等)^[13], 并具有与 MSC 相似的生物学特性(如促进骨、血管的修复与再生等)^[14], 但与 MSC 相比表现出高稳定性和安全性、低免疫排斥和更直接地作用于靶向目标等优势^[15]。除了纳米级体积小、易穿膜或穿越生物屏障、低细胞毒性、修复皮肤伤口、抗皮肤衰老等特性外, MSC-Exo 还展现出向肿瘤极强的迁移倾向、良好的递送并保护药物、影响肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)免疫应答及调控自身免疫性疾病等功能^[16]。MSC-Exo 经 MSC 分泌后以受体配体结合的方式对靶细胞的生理活动发挥调控作用^[17]; 主要作为旁分泌介质, MSC-Exo 通过传递或调控生长因子、细胞因子、脂质信号、趋化因子、mRNA 和 miRNA 等各种调节因子来发挥作用^[18]。这些调节因子通过控制部分细胞途径, 在细胞间传递生物信息, 调节肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭能力或调控肿瘤血管生成等过程, 进而影响肿瘤的发展与 TME 的发生发展过程。也有研究结果^[19-20]表明, 由于 MSC-Exo 较高的表达 circRNA、miRNA、lncRNA 等遗传调控物质, 其可作为肿瘤早期诊断与筛查的生物标志物。类似地, MSC-Exo 所携带的细胞膜或细胞质蛋白(如 Rab 蛋白等)在膜融合与受配体细胞相互作用方面起作用, 展现其高生物相容性^[21]。在疾病的治疗研究中, MSC-Exo 以天然药物载体的形式发挥着相当重要的作用^[22]。但是, MSC-Exo 还可能使某些肿瘤产生耐药性^[23]。此外, 更多的研究结果^[24]发现, MSC-Exo 在介导 TME 中细胞间通讯与代谢过程、作为主要活性分子调控心肌损伤修复、临床组织损伤的修复(如在肝损伤中赋予肝保护作用)、减轻神经细胞的氧化损伤等方面均能发挥作用。

2 MSC-Exo 对肿瘤的影响及机制

MSC-Exo 对肿瘤的影响十分复杂, 涉及肿瘤生长、转移与侵袭、血管生成和化疗耐药等多个方面。

2.1 对肿瘤生长的影响

MSC-Exo 对肿瘤的生长有显著的调控作用。QI 等^[25]研究发现, 人骨髓间充质干细胞来源的外泌体(bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosome, BMSC-Exo)可作用于 Hedgehog 信号通路, 激活该通道中的信号细胞分泌的局域性蛋白质配体, 使其在 N 端不同的氨基酸残基部位发生化学修饰, 从而制约其扩散,

并且增加与细胞膜的亲和力, 促进肿瘤的生长。此外, MSC-Exo 可通过提高 p27kip1 蛋白和降低 CDK2 蛋白来诱导细胞周期的阻滞, 进而抑制 T 细胞的活化, 从而使机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤力大大降低, 对肿瘤的生长具有间接的促进作用^[26]。

然而, MSC-Exo 还可以通过降低某些蛋白质分子的表达来抑制肿瘤的生长。LIANG 等^[27]的研究结果显示, BMSC-Exo 通过 miR-144 降低细胞周期蛋白 E1(cyclin E1, CCNE1)和 CCNE2 的表达, 进而抑制非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的增殖、集落形成、S 期阻滞, 使肿瘤细胞不能正常地合成 DNA, 间接地抑制肿瘤的生长。因此, MSC-Exo 可通过刺激蛋白质分子的方式, 激活特定的细胞信号通路而影响肿瘤的发生与发展。

2.2 对肿瘤转移和侵袭的影响

MSC-Exo 不仅对肿瘤细胞的生长有显著的调控作用, 还可以调控肿瘤细胞的转移和侵袭^[28]。在多数研究^[29-30]中, MSC-Exo 主要是通过促进某些特殊 miRNA(如 miR-1587、miR-208a 等)的递送调节对应的信号通路, 从而调控某些蛋白质的合成, 促进肿瘤的转移和侵袭。然而, 也有研究^[31-32]发现 MSC-Exo 可以通过递送 miR-143、miR-4461 等, 减弱多个基因的表达, 从而抑制肿瘤的转移。此外, 有研究^[33]发现, MSC-Exo 可被用于抑制蛋白酶的靶向作用及信号转导途径, 从而削弱肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 导致细胞周期停滞并诱导细胞凋亡。MSC-Exo 还可以通过向目标细胞递送细胞因子(如 IL-6)来调控肿瘤的转移和侵袭^[34]。总之, MSC-Exo 经目标细胞或组织内化后, 可以调控细胞周期过程、细胞因子和与肿瘤相关信号通路, 既能对肿瘤的转移和侵袭起促进作用, 也能对肿瘤的转移和侵袭起抑制作用。

2.3 对肿瘤血管生成的影响

肿瘤血管作为重要成分参与 TME 的组成。肿瘤血管生成经历一个相当复杂的过程, 主要包括血管基底膜的分解、血管内皮细胞的活化、增殖和迁移以及新血管的重建, 各种细胞因子和生物活性分子参与调节此过程。MSC-Exo 富含可以调节血管生成的血管生成因子, 能够有效地调控肿瘤血管的形成^[35]。许多研究^[36-37]表明, MSC-Exo 可以激活细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)信号通路或上调 cyclin-1、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)及 I/III 型骨胶原等基因的表达, 加速肿瘤内血管的生长, 促进肿瘤的进一步发展。但是也有研究结果^[38-39]发现, MSC-Exo 可通过 miRNA 间接抑制内皮生长因子, 进而减少肿瘤血管的生成, 这些结果表明 MSC-Exo 是

TME 中细胞间通讯的重要媒介,并可通过转移抗血管生成分子而抑制血管生成。总之,MSC-Exo 对肿瘤血管生成的作用具有双重性,并且其通过旁分泌作用影响 TME 及调控肿瘤血管生成的具体作用机制仍需进一步的探究^[40]。

2.4 对肿瘤耐药等方面的影响

MSC-Exo 在肿瘤细胞耐药性的调节方面也有很高的研究价值。研究结果^[41-42]表明, MSC-Exo 能够通过促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)等过程,调控肿瘤细胞的耐药性而抑制肿瘤的发生发展,最终促使肿瘤细胞死亡。但是 MSC-Exo 还能通过增强 miR-21-5p 介导的 S100 钙结合蛋白 A6(S100A6)表达,促进乳腺癌细胞对化疗药物的耐药性。研究结果^[43]发现, MSC-Exo 可以增强胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)免疫治疗的效果,通过构建基于 Exo 的双递送生物系统,从而在某些方面起到逆转肿瘤免疫抑制的作用,还能够通过抑制肿瘤中巨噬细胞极化等途径诱导抗肿瘤免疫反应。

此外, MSC-Exo 还可作为 miRNA 的一种细胞导入载体或用作载体运输理想的药物。NASERI 等^[44]证明了 MSC-Exo 作为一种纳米载体的可行性,将 LNA-anti-miR-142-3p 运载递送到乳腺癌干细胞样细胞(breast cancer stem-like cell, BCSC)中,从而降低 miR-142-3p 和 miR-150 的表达水平,达到治疗乳腺癌的目的。DING 等^[45]的研究结果则表明,来自人脐带的 MSC-Exo 可以通过递送外源性的 miR-145-5p 来抑制 PDAC 的发展。但是, MSC-Exo 作为运输的载体也可以递送一些促进肿瘤细胞增殖的物质,从而促进肿瘤的恶性进展。

综上所述, MSC-Exo 对肿瘤细胞的影响具有双重性和复杂性,是一把双刃剑(表 1、2)。这主要是由于 MSC-Exo 本身来源的不同导致其内容物的不同,进而产生不同甚至相反的生物学效应。虽然曾经也有一些研究结果^[46]表明,不同组织条件下的 MSC-Exo 分泌的营养代谢因子对自体软骨细胞发生和生长的影响相似,但是不同组织条件下的 MSC-Exo 对肿瘤发生发展的影响不尽相同,例如多发性骨髓瘤患者的自体 BMSC-Exo 可以对一些多发性小型骨髓瘤细胞的生长与增殖起一定抑制作用,同时也不排除较高转移数量的骨髓细胞分泌因子以及一些黏附细胞分子等内在因素起促进作用的可能性。但是,从正常人体 BMSC 组织中分离提取的 Exo,通过转移较少数量的多发性小型骨髓瘤细胞内 miR-15a,可以导致一些肿瘤细胞的增殖受阻^[12],表明 BMSC-Exo 的组织来源是影响肿瘤发展的重要因素。除了

MSC-Exo 本身的功能复杂多样性外,上述研究结果的差异可能是 MSC 的培养条件不同等因素造成的,使其分泌的生物活性因子产生整体差异。因此,对于 MSC-Exo 进行严格的质量控制是非常重要的。

3 MSC-Exo 在肿瘤治疗中的应用及挑战

3.1 在肿瘤治疗中的应用

鉴于以上 MSC-Exo 对肿瘤的影响及其作用机制, MSC-Exo 在肿瘤治疗中有很多应用。

3.1.1 TME 的通讯介质 Exo 是 TME 中主要的通信介质, MSC-Exo 可以递送信号分子,作为旁路分泌介质来调控肿瘤的发生发展,其通过激活 caspase 信号通路,可以提高人白血病细胞的凋亡率^[47]。无论是直接靶向作用还是递送信号间接作用, MSC-Exo 在转运过程中都可封闭大量核酸、代谢物等生物分子,调节细胞及 TME 中蛋白酶或遗传信息的正常状态,进而影响肿瘤细胞的稳态,在肿瘤治疗等应用中发挥作用^[28]。在乳腺癌的生物治疗方面, MSC-Exo 可通过调控 TME 中免疫成分来减缓肿瘤的进展,作为临床辅助疗法抑制耐药性乳腺癌发展^[48]。 MSC-Exo 在治疗结肠炎、降低结肠癌的发生率和严重程度方面具有巨大潜力。最新研究结果^[49]发现, MSC-Exo 可通过调节免疫反应(如抑制巨噬细胞、Th1/Th17 细胞等炎症细胞,降低促炎细胞因子的表达或诱导 Treg 细胞和 Th2 细胞的抗炎功能等)或诱导抗肿瘤反应(如诱导肿瘤抑制性 miRNA 的表达、调控 RAP2B/PI3K/AKT 等信号通路等),进而对溃疡性结肠炎或结肠直肠癌产生有益的影响;此外,对于胃肠肿瘤放疗引起的炎症, MSC-Exo 也可以促进表皮的生长从而缓解症状,协助放疗来治疗肿瘤。

3.1.2 药物载体 根据 MSC-Exo 分子生物学的特性,如具有天然纳米级结构、能够穿越复杂的生物屏障和以较低的免疫原性被受体细胞吸收,其可以成为优良的药物载体^[50-51]。 MSC-Exo 作为基因治疗的载体、核酸运载体、蛋白载体等的应用日趋突出。研究结果^[52]显示, MSC-Exo 可以将 miR-145 转染到乳腺癌细胞中,从而影响肿瘤的转移。同时, MSC-Exo 作为纳米级运载物,可通过装运 miR-302a 等成分,抑制 cyclin D1、AKT 等信号通路的表达和肿瘤细胞的增殖和转移,起到治疗肿瘤的作用,也可作为抗肿瘤药物的安全载体^[53-54]。此外, MSC-Exo 具有强大的免疫调节特性、组织再生和修复能力,其可通过减少抑制素 β -A 进而抑制胃癌的转移和血管生成,且 MSC-Exo 含有的血管生成因子可在肿瘤血管生成及营养供应中发挥作用^[55]。在肿瘤靶向治疗、生长因子和蛋白质表达调控、基因修饰等方面, MSC-Exo 也发挥着不可或缺的作用。

表1 Exo对肿瘤的促进作用及其机制

参考文献	Exo来源	作用机制	对肿瘤的促进作用
QI等 ^[25]	BMSC-Exo	激活Hedgehog信号通路中信号细胞所分泌的局域性蛋白质配体	促进骨肉瘤MG63和胃癌SGC7901细胞增殖
FIGUEROA等 ^[29]	胶质瘤相关MSC-Exo	在细胞间递送miR-1587, 下调NCOR1水平, 阻碍细胞核抑制性受体发挥作用	增强胶质母细胞瘤细胞增殖与迁移能力
QIN等 ^[30]	BMSC-Exo	使miR-208a发生异位表达, 下调PDCD4及相关蛋白表达, 激活ERK1/2通路	促进骨肉瘤细胞迁移与侵袭
SO等 ^[34]	卵巢TME中MSC-Exo	含IL-6, 诱导卵巢癌细胞EMT	使卵巢癌细胞分泌MMP, 促进细胞迁移与侵袭
ZHU等 ^[36]	MSC-Exo	激活ERK1/2通路, 上调癌细胞中VEGF水平	促进肿瘤血管生成和肿瘤发展
HU等 ^[37]	脂肪来源MSC-Exo	cyclin-1、PCNA及I/III型胶原基因的表达, 激活细胞增殖、转移、胶原合成等过程	加速血管生成和修复损伤皮肤组织进程, 其效应呈剂量依赖性

NCOR1:核受体辅助抑制因子1;PDCD4:程序性细胞死亡因子4;MMP:基质金属蛋白酶;VEGF:血管内皮生长因子

表2 Exo对肿瘤的抑制作用及其机制

参考文献	Exo来源	作用机制	对肿瘤的抑制作用
LIANG等 ^[27]	BMSC-Exo	miR-144下调CCNE1和CCNE2	抑制NSCLC细胞增殖
SHIMBO等 ^[31]	MSC-Exo	递送miR-143	抑制骨肉瘤细胞迁移
CHEN等 ^[32]	BMSC-Exo	miR-4461下调COPB2的表达	抑制结直肠癌HCT116和SW480细胞迁移和侵袭
HO等 ^[33]	BMSC-Exo	抑制蛋白酶的靶向作用及信号转导通路	抑制多发性骨髓瘤细胞增殖、迁移和侵袭
LEE等 ^[38]	BMSC-Exo	miR-16抑制乳腺癌细胞VEGF的表达	减少肿瘤血管生成
PAKRAVAN等 ^[39]	MSC-Exo	转运miR-100而调节乳腺癌细胞的mTOR/HIF-1 α 信号轴, 下调乳腺癌细胞中VEGF分泌和表达水平	抑制肿瘤血管生成, 改变乳腺癌细胞功能
ZHAO等 ^[41]	MSC-Exo	促进肺癌细胞的EMT进程	降低癌细胞化疗耐药性

COPB2:衣被蛋白复合体亚基 β 2;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;HIF-1 α :缺氧诱导因子-1 α

3.1.3 类细胞治疗 与MSC治疗相比, MSC-Exo的应用能够体现低免疫排斥等无细胞性治疗的优势, 降低并发症的发生风险并在一定程度上避免致癌风险, 且受到相对较小的道德伦理限制。研究结果^[56-58]显示, MSC-Exo在肠炎治疗、免疫性疾病调控、心脑血管疾病治疗、伤口损伤修复和肿瘤靶向治疗等方面的应用正在逐步完善和发展, 有更广泛的应用前景。

3.2 在临床应用中的挑战

尽管MSC-Exo在恶性肿瘤早期治疗中已经有较多的应用, 但现阶段对于MSC-Exo的广泛临床应用仍然有相当大的局限性: (1)需要克服Exo规模化生产难题, 实现Exo的工业化生产^[59]。目前缺乏快速有效和经济的Exo分离提取技术, 不能大规模有效地分离提取Exo, 难以得到高纯度的MSC-Exo, 不同细胞来源或不同状态下的Exo内容物的提取或鉴别手段也不够成熟^[60]。(2)MSC-Exo的质量控制标准难以统一。不同细胞来源或组织环境下的MSC-Exo的功能

与具体作用有所不同, 不同细胞来源甚至同源的不同代数的MSC的功能皆存在差异, 对应状态下Exo的提取质量难以得到控制。(3)尚缺乏大规模临床前和临床研究的安全性和有效性数据。MSC-Exo影响肿瘤的分子机制尚未充分阐明, MSC-Exo的药代动力学、生物分布变化、生物学作用机制等许多问题亟待解决。此外, MSC-Exo参与的TME的代谢重编程与形成TME中脂质与氨基酸的代谢过程, 以及MSC-Exo参与血管生成的分子机制仍然不清楚, 这可能成为肿瘤治疗的新突破点^[28]。

4 结 语

现在MSC-Exo作为一种新的治疗方式在肿瘤治疗中被重视。与全身性细胞免疫疗法药物相比, MSC-Exo具有更好的药物耐受性, 存在较低发生风险的概率^[61]。尽管MSC-Exo在临床中已经有较多的应用, 但是由于MSC-Exo对肿瘤的影响是促进还是

抑制作用, 仍未达成共识, 可能还需根据 MSC-Exo 的不同成分和功能特点以及针对不同的肿瘤类型具体分析, 因此在肿瘤患者中的应用仍然需要谨慎。对于成分和作用机制明确的 MSC-Exo 产品, 在保障患者权益的条件下, 可以适当开展研究性应用。研发企业则应该深入研究和优化规模化制备的工艺, 加强对 MSC-Exo 产品的质量控制, 并开展充分的临床前研究和临床研究, 评估其安全性和有效性。总之, 随着对 Exo 研究的不断深入, Exo 作为一种复杂的生物活性物质, 已经展示出了巨大的临床应用前景。相信在不久的将来, 也将给许多肿瘤患者带来福音。

【参 考 文 献】

- [1] ZHAO G F, GE Y W, ZHANG C, *et al.* Progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes in tissue repair[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (17): 2022-2037. DOI:10.2174/1381612826666200420144805.
- [2] REN Z H, QI Y, SUN S Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes: hope for spinal cord injury repair[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(23): 1467-1478. DOI:10.1089/scd.2020.0133.
- [3] NASSER M I, MASOOD M, ADLAT S, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosome microRNA as therapy for cardiac ischemic injury[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 143: 112118. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112118.
- [4] SUN Z X, ZHANG J X, LI J L, *et al.* Roles of mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer development and targeted therapy [J/OL]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 9962194[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289580/>. DOI: 10.1155/2021/9962194.
- [5] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4): 851-858. DOI:10.1002/stem.2575.
- [6] MEYER M B, BENKUSKY N A, SEN B E, *et al.* Epigenetic plasticity drives adipogenic and osteogenic differentiation of marrow-derived mesenchymal stem cells[J/OL]. *J Biol Chem*, 2016, 291(34): 17829-17847[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016174/>. DOI:10.1074/jbc.M116.736538.
- [7] WU X D, KANG L, TIAN J J, *et al.* Exosomes derived from magnetically actuated bone mesenchymal stem cells promote tendon-bone healing through the miR-21-5p/SMAD7 pathway[J/OL]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100319[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218580/>. DOI:10.1016/j.mtbio.2022.100319.
- [8] CHEN G C, WANG M X, RUAN Z B, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-143-3p suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating autophagy[J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119742. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119742.
- [9] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514. DOI:10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [10] MA Y, FENG S Y, WANG X, *et al.* Exploration of exosomal microRNA expression profiles in pigeon 'Milk' during the lactation period[J/OL]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 828[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245878/>. DOI:10.1186/s12864-018-5201-0.
- [11] VAUTROT V, BENTAYEB H, CAUSSE S, *et al.* Tumor-derived exosomes: hidden players in PD-1/PD-L1 resistance[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4537[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467727/>. DOI:10.3390/cancers13184537.
- [12] VAKHSHITEH F, ATYABI F, OSTAD S N. Mesenchymal stem cell exosomes: a two-edged sword in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2847-2859. DOI:10.2147/IJN.S200036.
- [13] FORSBERG M H, KINK J A, THICKENS A S, *et al.* Exosomes from primed MSCs can educate monocytes as a cellular therapy for hematopoietic acute radiation syndrome[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 459[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8371870/>. DOI:10.1186/s13287-021-02491-7.
- [14] LIANG W S, HAN B, HAI Y, *et al.* Mechanism of action of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the intervertebral disc degeneration treatment and bone repair and regeneration[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 833840[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8795890/>. DOI:10.3389/fcell.2021.833840.
- [15] YANG M B, LIN J H, TANG J Z, *et al.* Decreased immunomodulatory and secretory capability of aging human umbilical cord mesenchymal stem cells in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(3): 633-638. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.02.125.
- [16] BAEK G, CHOI H, KIM Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as therapeutics and as a drug delivery platform [J/OL]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(9): 880-886[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708072/>. DOI: 10.1002/sctm.18-0226.
- [17] BORGOVAN T, CRAWFORD L, NWIZU C, *et al.* Stem cells and extracellular vesicles: biological regulators of physiology and disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2): C155-C166. DOI:10.1152/ajpcell.00017.2019.
- [18] TOH W S, LAI R C, HUI J H P, *et al.* MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 67: 56-64. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.11.008.
- [19] SUN Z Q, SHI K, YANG S X, *et al.* Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 147[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182840/>. DOI:10.1186/s12943-018-0897-7.
- [20] BEYLERLI O, GAREEV I, SUFIANOV A, *et al.* Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer[J]. *Noncoding RNA Res*, 2022, 7(2): 66-70. DOI:10.1016/j.nerna.2022.02.004.
- [21] KIM H, JANG H, CHO H, *et al.* Recent advances in exosome-based drug delivery for cancer therapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4435[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430743/>. DOI:10.3390/cancers13174435.
- [22] SAMANTA S, RAJASINGH S, DROSOS N, *et al.* Exosomes: new molecular targets of diseases[J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39 (4): 501-513[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888687/>. DOI:10.1038/aps.2017.162.
- [23] WÖRNER P M, SCHÄCHTELE D J, BARABADI Z, *et al.* Breast tumor microenvironment can transform naive mesenchymal stem cells into tumor-forming cells in nude mice[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(5): 341-352. DOI:10.1089/scd.2018.0110.
- [24] AHMED L A, AL-MASSRI K F. Directions for enhancement of the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in different neurodegenerative and cardiovascular diseases: current status and

- future perspectives[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(7): 858-876. DOI:10.2174/1574888X16666210303151237.
- [25] QI J, ZHOU Y L, JIAO Z Y, *et al.* Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth through hedgehog signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2242-2254. DOI:10.1159/000479998.
- [26] LEE S, KIM S, CHUNG H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress proliferation of T cells by inducing cell cycle arrest through p27kip1/Cdk2 signaling[J]. *Immunol Lett*, 2020, 225: 16-22. DOI:10.1016/j.imlet.2020.06.006.
- [27] LIANG Y, ZHANG D L, LI L L, *et al.* Exosomal microRNA-144 from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits the progression of non-small cell lung cancer by targeting CCNE1 and CCNE2[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 87[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045474/>. DOI: 10.1186/s13287-020-1580-7.
- [28] YANG E L, WANG X, GONG Z Y, *et al.* Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 242[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572387/>. DOI: 10.1038/s41392-020-00359-5.
- [29] FIGUEROA J, PHILLIPS L M, SHAHAR T, *et al.* Exosomes from glioma-associated mesenchymal stem cells increase the tumorigenicity of glioma stem-like cells via transfer of miR-1587[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5808-5819[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668150/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2524.
- [30] QIN F, TANG H Y, ZHANG Y, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-208a promotes osteosarcoma cell proliferation, migration, and invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4734-4745. DOI:10.1002/jcp.29351.
- [31] SHIMBO K, MIYAKI S, ISHITOBI H, *et al.* Exosome-formed synthetic microRNA-143 is transferred to osteosarcoma cells and inhibits their migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2): 381-387. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.02.007.
- [32] CHEN H L, LI J J, JIANG F, *et al.* microRNA-4461 derived from bone marrow mesenchymal stem cell exosomes inhibits tumorigenesis by downregulating COPB2 expression in colorectal cancer[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(2): 338-346. DOI: 10.1080/09168451.2019.1677452.
- [33] HO M, CHEN T Z, LIU J Y, *et al.* Targeting histone deacetylase 3 (HDAC3) in the bone marrow microenvironment inhibits multiple myeloma proliferation by modulating exosomes and IL-6 trans-signaling[J/OL]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 196-209[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883144/>. DOI: 10.1038/s41375-019-0493-x.
- [34] SO K A, MIN K J, HONG J H, *et al.* Interleukin-6 expression by interactions between gynecologic cancer cells and human mesenchymal stem cells promotes epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1451-1459. DOI: 10.3892/ijco.2015.3122.
- [35] WU J Y, QU Z, FEI Z W, *et al.* Role of stem cell-derived exosomes in cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2855-2866[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5431232/>. DOI: 10.3892/ol.2017.5824.
- [36] ZHU W, HUANG L, LI Y H, *et al.* Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 28-37. DOI:10.1016/j.canlet.2011.10.002.
- [37] HU L, WANG J, ZHOU X, *et al.* Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32993[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27615560/>. DOI:10.1038/srep32993.
- [38] LEE J K, PARK S R, JUNG B K, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84256[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877259/>. DOI:10.1371/journal.pone.0084256.
- [39] PAKRAVAN K, BABASHAH S, SADEGHIZADEH M, *et al.* microRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses *in vitro* angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling axis in breast cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(5): 457-470. DOI: 10.1007/s13402-017-0335-7.
- [40] YANG N, ZHAO Y, WU X H, *et al.* Recent advances in extracellular vesicles and their involvements in vasculitis[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 203-218[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9107955/>. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed. 2021. 04.033.
- [41] ZHAO X Y, WU X, QIAN M Q, *et al.* Knockdown of TGF- β 1 expression in human umbilical cord mesenchymal stem cells reverts their exosome-mediated EMT promoting effect on lung cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428: 34-44. DOI:10.1016/j.canlet.2018.04.026.
- [42] LUO T, LIU Q Y, TAN A H, *et al.* Mesenchymal stem cell-secreted exosome promotes chemoresistance in breast cancer via enhancing miR-21-5p-mediated S100A6 expression[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19: 283-293[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7689030/>. DOI:10.1016/j.omto.2020.10.008.
- [43] ZHOU W X, ZHOU Y, CHEN X L, *et al.* Pancreatic cancer-targeting exosomes for enhancing immunotherapy and reprogramming tumor microenvironment[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120546[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253966/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120546.
- [44] NASERI Z, OSKUEE R K, JAAFARI M R, *et al.* Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-142-3p inhibitor reduces tumorigenicity of breast cancer *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7727-7747[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251455/>. DOI: 10.2147/IJN.S182384.
- [44] DING Y X, CAO F, SUN H C, *et al.* Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells deliver exogenous miR-145-5p to inhibit pancreatic ductal adenocarcinoma progression[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 351-361. DOI:10.1016/j.canlet.2018.10.039.
- [46] DESANCÉ M, CONTENTIN R, BERTONI L, *et al.* Chondrogenic differentiation of defined equine mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood for use in cartilage repair therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): E537[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855759/>. DOI:10.3390/ijms19020537.
- [47] LIU Y, SONG B Q, WEI Y M, *et al.* Exosomes from mesenchymal stromal cells enhance imatinib-induced apoptosis in human

- leukemia cells via activation of caspase signaling pathway[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(2): 181-188. DOI:10.1016/j.jcyt.2017.11.006.
- [48] NADESH R, MENON K N, BISWAS L, *et al*. Adipose derived mesenchymal stem cell secretome formulation as a biotherapeutic to inhibit growth of drug resistant triple negative breast cancer [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23435[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648896/>. DOI:10.1038/s41598-021-01878-z.
- [49] GUO G, TAN Z B, LIU Y P, *et al*. The therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in the ulcerative colitis and colorectal cancer [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 138[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8973885/>. DOI:10.1186/s13287-022-02811-5.
- [50] LIU H M, DENG S C, HAN L, *et al*. Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 209(Pt 1): 112163[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34736220/>. DOI:10.1016/j.colsurfb.2021.112163.
- [51] YONG T Y, WANG D D, LI X, *et al*. Extracellular vesicles for tumor targeting delivery based on five features principle[J]. *J Control Release*, 2020, 322: 555-565. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.03.039.
- [52] SHEYKHHASAN M, KALHOR N, SHEIKHOLESLAMI A, *et al*. Exosomes of mesenchymal stem cells as a proper vehicle for transfecting miR-145 into the breast cancer cell line and its effect on metastasis[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5516078[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8263260/>. DOI:10.1155/2021/5516078.
- [53] LI X F, LI Z M. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on co-cultured ovarian carcinoma cells[J]. *Microsc Res Tech*, 2019, 82(6): 898-902. DOI:10.1002/jemt.23236.
- [54] ZHOU Y, ZHOU W X, CHEN X L, *et al*. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes for penetrating and targeted chemotherapy of pancreatic cancer[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1563-1575 [2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488356/>. DOI:10.1016/j.apsb.2019.11.013.
- [55] CHEN Z L, XIE Y, CHEN W D, *et al*. microRNA-6785-5p-loaded human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes suppress angiogenesis and metastasis in gastric cancer via INHBA [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119222. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119222.
- [56] HU X Y, NING X D, ZHAO Q Q, *et al*. Islet-1 mesenchymal stem cells-derived exosome-incorporated angiogenin-1 hydrogel for enhanced acute myocardial infarction therapy[J/OL]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 2022: Online ahead of print[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35920579/>. DOI:10.1021/acsami.2c04686.
- [57] SHEN Z W, HUANG W, LIU J, *et al*. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 749192[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8503317/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.749192.
- [58] ZHANG F S, GUO J S, ZHANG Z H, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosome: a tumor regulator and carrier for targeted tumor therapy[J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 29-40. DOI:10.1016/j.canlet.2021.11.015.
- [59] KIM R, LEE S, LEE J, *et al*. Exosomes derived from microRNA-584 transfected mesenchymal stem cells: novel alternative therapeutic vehicles for cancer therapy[J/OL]. *BMB Rep*, 2018, 51(8): 406-411[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130835/>. DOI:10.5483/bmbrep.2018.51.8.105.
- [60] SEO N, NAKAMURA J, KANEDA T, *et al*. Distinguishing functional exosomes and other extracellular vesicles as a nucleic acid cargo by the anion-exchange method[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(3): e12205[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920962/>. DOI:10.1002/jev2.12205.
- [61] SERAKINCI N, TULAY P, KALKAN R. Role of mesenchymal stem cells in cancer development and their use in cancer therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1083: 45-62. DOI:10.1007/5584_2017_64.

[收稿日期] 2022-05-27

[修回日期] 2022-08-21

[本文编辑] 党瑞山