

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.008

· 综述 ·

肿瘤来源外泌体介导MDSC促进转移前微环境形成的研究进展

Research progress in tumor-driven exosome mediated MDSCs promoting the formation of pre-metastatic niche

罗斌^{1a,2} 综述; 阙祖俊^{1b}, 田建辉^{1a,1b,2} 审阅(1. 上海市中医医院暨上海中医药大学附属市中医医院 a. 肿瘤临床医学中心; b. 肿瘤研究所, 上海 200071; 2. 上海中医药大学附属龙华医院 肿瘤科, 上海 200032)

[摘要] 肿瘤转移是导致实体瘤患者死亡的主要原因。髓源性抑制细胞(MDSC)可介导转移靶器官免疫抑制, 诱导转移前微环境形成, 促进肿瘤细胞休眠重激活并增殖, 最终形成影像学可检测的转移灶。肿瘤来源外泌体能够通过细胞间通信, 诱导骨髓细胞分化为MDSC, 促进靶器官对MDSC的募集, 介导MDSC的免疫抑制功能, 为肿瘤细胞生存营造局部免疫抑制微环境(局部正虚), 进而促进癌症转移或发生。本文聚焦肿瘤来源外泌体介导MDSC促进靶器官免疫抑制的作用及机制进行综述, 以期从干预转移前微环境形成的角度, 为防治恶性肿瘤转移提供参考。

[关键词] 外泌体; 髓源性抑制细胞; 靶器官; 转移前微环境; 免疫抑制

[中图分类号] R228; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)11-0987-05

转移是导致恶性肿瘤相关死亡的首要原因^[1-2]。肿瘤转移是一个多步骤的过程, 其关键是癌细胞从原发灶免疫逃逸、癌细胞的外周循环与生存、癌细胞在靶器官定植与增殖等^[3]。1889年 Stephen Paget 针对肿瘤转移的器官特异性提出肿瘤转移的“种子-土壤”学说, 其“土壤”即适宜肿瘤细胞生存与增殖的微环境^[4-5]; 2005年, 有学者^[6]发现骨髓来源细胞具有诱导转移靶器官免疫抑制并促进一种适宜肿瘤细胞生存的微环境, 并称之为转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN), 成为近年来研究肿瘤转移的焦点; 2016年, LIU等^[7]提出PMN具有六大特征, 其中包含免疫抑制。从原发灶免疫逃逸的癌细胞是如何定向迁移至特异的转移靶器官并完成定植与增殖, 这成为阐释转移发生机制的关键; 随着研究的不断深入, 人们发现处于原发灶的癌细胞就不断释放“信使”——外泌体(exosome), 通过外周脉管或者淋巴系统循环至靶器官, 并诱导远处靶器官形成利于转移发生的“生态圈”^[8-9], 为远端转移的形成构建了新途径。外泌体可以传递癌细胞的信息至靶器官, 通过诱导肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、调节性T细胞等至靶器官, 促进局部形成免疫抑制微环境^[11-12]。笔者所在课题组前期研究^[13-14]发现, MDSC是介导PMN形成的关键因素, 为转移发生营造了肥沃的“土壤”(图1)。为了深入揭示外泌体在促进MDSC诱导PMN形成中的作用, 本文对外泌体介导MDSC促进转移靶器官免疫抑制的作用及机制的研究进展进行综述, 以期为通过干预外泌体防治肿瘤转移的应用提供参考。

1 外泌体介导细胞间通信

外泌体是一种细胞外泌的双层膜的微囊泡, 其直径约30~120 nm^[15], 在囊泡内含有蛋白质、脂类、mRNA、microRNA和DNA等“信号”物质, 通过血液循环或者淋巴系统将其携带物质转移至远处的细胞, 实现细胞间的信息传递^[16]。外泌体是双层膜的囊泡结构, 主要通过细胞内钙依赖途径与细胞膜结合, 将其内包含的物质释放到细胞外基质, 最发挥细胞外“信使”作用^[11]。普通的外泌体以其表面表达CD63、CD81、TSG101等蛋白为标志, 而肿瘤细胞来源的外泌体(tumor-derived exosome, TDE)具有其自身的特征, 表现在囊泡直径稍大且分泌的量略多^[8, 17]; 肿瘤细胞来源的外泌体经过血液或淋巴系统循环至远端器官, 与远端器官内的细胞进行交流, 成为营造PMN的重要物质^[10, 18]。外泌体介导的细胞间通信主要有2种方式: 一是外泌体膜蛋白与靶细胞结合, 进而激活其胞内信号通路; 二是外泌体选择性释放内含物质结合靶细胞膜, 或者外泌体被靶细胞胞吞后释放内含物质到靶细胞内, 激活靶细胞功能^[19]。研究^[20-23]发现, TDE介导的PMN形成在肺癌转移中发挥

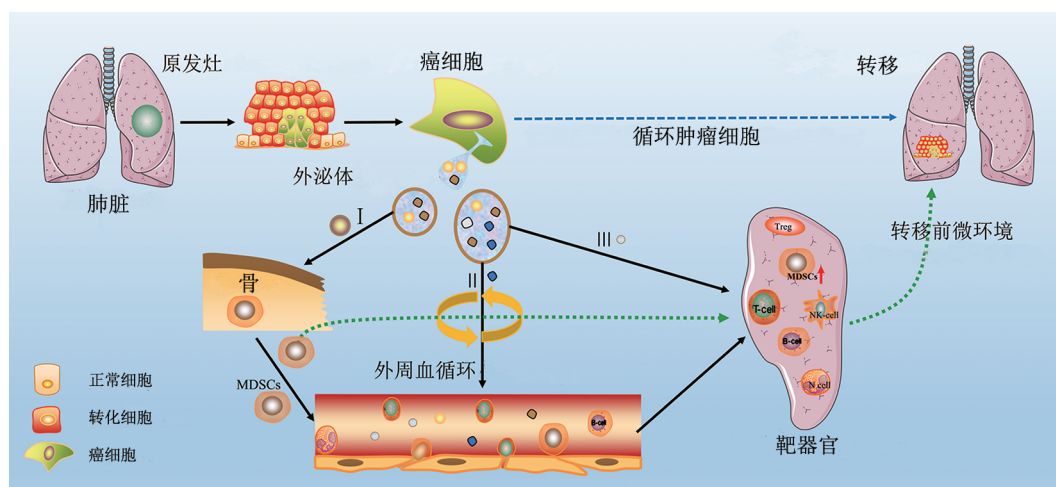
[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 82104943); 国家自然科学基金面上项目(No. 82174245, No. 82174017); 上海市炎癌转化病证生物学前沿研究基地项目(No. 2021科技03-12); 上海市科技英才扬帆计划项目(No. 20YF1449900); 上海市卫生健康委员会领军人才项目(No. 2022LJ014); 第五批全国中医临床优秀人才研修项目

[作者简介] 罗斌(1990—), 男, 主治医师, 博士研究生, 主要从事中西医结合防治恶性肿瘤的研究。E-mail: luo2014bin@163.com

[通信作者] 田建辉, E-mail: tjhhawk@shutcm.edu.cn

了重要作用,尤其是外泌体能够促进肿瘤细胞与靶器官以及肿瘤细胞与免疫系统之间的信息交流,诱

导远端器官免疫抑制,形成适宜生存的免疫抑制微环境,促进局部转移灶形成。



I: 外泌体诱导骨髓祖细胞向MDSC分化; II: 外泌体招募MDSC至转移靶器官; III: 外泌体增强MDSC的免疫抑制功能。

图1 外泌体介导的MDSC促进PMN形成

2 MDSC与PMN形成

MDSC在上世纪80年代初被首次发现,主要由骨髓祖细胞在异常状态下分化而来,其在肿瘤患者(包括外周血及肿瘤微环境)存在较高的水平^[24],主要功能是诱导机体免疫抑制^[25];免疫抑制是靶器官PMN的主要特征^[7],而研究发现转移靶器官中大量浸润MDSC,因此认为MDSC是介导PMN形成的关键免疫细胞。目前,MDSC诱导局部免疫抑制微环境的主要途径如下:一是MDSC分泌相关细胞因子抑制免疫细胞功能发挥,如Arg-1、IDO、iNOS和IL-10等^[17,26];二是协同负性免疫调控细胞介导免疫抑制,如调节性T细胞^[27]、M2型巨噬细胞^[28]等;三是与肿瘤细胞相互作用,改变靶器官局部微环境适应自身生存^[29]。可见,MDSC从不同途径诱导局部免疫抑制,促进PMN形成,进而为局部转移发生提供了有利的条件。

3 TDE促进MDSC介导的靶器官PMN形成

3.1 TDE诱导骨髓细胞向MDSC分化

肿瘤患者的骨髓未成熟细胞在异常分化后形成MDSC,导致外周血及肿瘤微环境中MDSC数量升高,介导免疫抑制^[30];而在正常状态下骨髓未成熟细胞则分化成DC、巨噬细胞和中性粒细胞等,有助于促进抗肿瘤免疫^[24,31]。TDE包含丰富的物质信息如趋化因子等,韩晓庆等^[32]研究发现CXCR2被肿瘤环境下增加的CXCL1、CXCL2等因子激活,通过SAP18/ERK/STAT3信号通路促进MDSC产生;XIANG等^[33]发现,骨髓髓样细胞能够吞噬TDE,而

TDE中包含的前列腺素E2和TGF- β 可促进髓样细胞的分化为MDSC并分泌免疫抑制因子。陈勇等^[34,35]发现,乳腺癌细胞来源的外泌体通过下调CXCR4并激活STAT3信号通路诱导骨髓细胞向MDSC分化,促进MDSC的生成和增殖,抑制CD8⁺T淋巴细胞功能,介导乳腺癌免疫抑制微环境的形成。GUO等^[36]发现,外泌体miR-29a和miR-92a分别通过靶向高迁移率族转录因子1(high-mobility group box transcription factor 1, HBP-1)和蛋白激酶cAMP依赖I型/调节亚基- α (protein kinase cAMP-dependent type I/regulatory subunit alpha, Prkar1- α)以激活MDSC的增殖和功能。综上,外泌体(尤其是TDE)可诱导骨髓细胞向MDSC分化,促进肿瘤免疫微环境形成。

3.2 TDE招募外周循环MDSC至靶器官

MDSC在骨髓生成后,在外周血循环中被招募至靶器官,介导免疫抑制促进PMN形成^[37]。MDSC定向迁移至预转移靶器官的机制成为揭示PMN形成的关键环节,外泌体作为细胞-细胞、细胞-器官等的信息交换“媒介”,可能是招募MDSC向靶器官定向迁移的关键因素^[38-39]。研究^[40]发现,外泌体中的GM-CSF、VEGF、IL-6、IL-1 β 和CCL2等可招募MDSC在转移靶器官浸润,进而发挥抑制局部免疫与促进休眠肿瘤细胞激活与增殖的作用;ZHANG等^[41]经体内与体外研究发现,过表达碱性亮氨酸拉链转录因子ATF样蛋白-2(basic leucine zipper transcription factor ATF-like 2, BATF2)的脑胶质瘤细胞外泌体通过阻断SDF-1 α /CXCR4信号传导抑制MDSC的募集及在靶器官中累积。上述研究提示,通过阻断MDSC的募

集可能是抑制 PMN 形成的重要途径。

3.3 TDE 介导 MDSC 免疫抑制功能

明确 TDE 是否参与 MDSC 介导免疫抑制途径将为揭示 TDE 在 PMN 形成中的作用提供依据。TDE 经过外周血循环定植到转移靶器官, 激活靶器官中招募的 MDSC 的免疫抑制功能。研究^[42]发现, 低氧诱导 miRNA 的表达, 脑胶质瘤外泌体通过 miR-10a/Rora 与 miR-21/Pten 信号通路激活 MDSC 的免疫抑制作用; CHALMIN 等^[43]发现, TDE 中的 HSP72 能够通过 HSP72/TLR2 依赖的方式促进 MDSC 抑制功能, 介导肿瘤免疫监视“失能”。综上所述, TDE 通过不同方式参与 MDSC 的免疫抑制功能, 激活 MDSC 对免疫细胞(T 细胞、NK 细胞等)的免疫抑制, 诱导局部免疫抑制微环境形成, 成为有利于转移的“土壤”。

4 通过干预外泌体抑制 PMN 形成防治肿瘤转移

PMN 作为肿瘤转移发生的关键环节, 有效阻断 PMN 形成是防治转移的重要途径; 外泌体在 MDSC 与 PMN 间的通信起着主要作用, 因而干预外泌体的这种“通信”作用有可能是抑制 PMN 形成的有效策略^[44]。外泌体既可能来自于肿瘤细胞, 也可以由免疫

细胞分泌。研究^[45]发现, 外泌体不但可以影响固有免疫, 也可能干预适应性免疫, 如外泌体可以干预 Toll 样受体调节固有免疫应答^[46]。因此, 干预外泌体可能从不同途径阻断 PMN 形成, 而 MDSC 可能是外泌体作用的靶细胞, 但是如何阻断外泌体的“通信”作用是该领域的关键难题。

目前, 以外泌体作为治疗途径的思路主要是采用外泌体载药靶向干预癌细胞^[47], 但是对干预外泌体抑制 PMN 形成的作用及机制尚缺乏深入研究。融合中西医学的优势与进展, 笔者所在课题组提出转移核心病机“正虚伏毒”理论^[48], 认为 PMN 是局部正虚的表现, 而“正虚”的可能基础是由免疫紊乱介导的(如 MDSC 诱导的免疫抑制)。研究^[49]证实, 中药复方能够抑制外泌体介导的 PMN 形成的作用, 进而抑制结肠癌肝转移; 外泌体可以通过多种途径诱导 MDSC 的免疫抑制功能, 导致局部形成免疫抑制微环境(局部正虚), 进而促进癌症转移或发生(见表 1)。因此, 在转移防治中未来应该重视局部与整体的“互动”关系, 其中外泌体可能是沟通局部与整体的桥梁, 而以不同的途径干预或利用外泌体, 有可能为未来防治转移提供新的途径。

表 1 外泌体介导 MDSC 免疫抑制促进肿瘤发生或转移的研究

序号	癌种	靶器官	潜在干预靶点或作用机制	参考文献
1	黑色素瘤	肺 PMN	基因工程外泌体抑制肺脏招募 G-MDSC	[50]
2	乳腺癌	肺 PMN	外泌体 microRNA-200b-3p 调控肺上皮细胞 CCL2 表达	[51]
3	前列腺癌	肿瘤微环境	外泌体通过 CXCR4-CXCL12 轴诱导 MDSC 向肿瘤微环境迁移	[52]
4	肾癌	肿瘤微环境	外泌体通过 HSP70 促进 MDSC 的免疫抑制功能	[53]
5	神经胶质瘤	肿瘤微环境-免疫抑制	外泌体 miRNA miR-9-5p 增强 MDSC 的免疫抑制作用	[54]
6	胃癌	肿瘤微环境-免疫抑制	外泌体 miR-107 靶向 DICER1 与 PTEN 基因促进 MDSC 的扩增与功能激活	[55]
7	结肠癌	肿瘤微环境	外泌体诱导 M-MDSC 向 M2 巨噬细胞转化, 促进结肠炎-癌转化	[56]

5 小结与展望

目前, 随着靶向、免疫治疗、消融等治疗手段的丰富, 肿瘤幸存者逐年增多, 而复发或转移亦成为影响肿瘤患者生命长度与生活质量的的核心因素。潜在的转移或复发概率给患者带来了严重的精神心理压力, 对患者形成了负反馈条件, 导致患者内在抵抗力(如情绪影响机体免疫功能)的下降, 逐渐形成了恶性循环^[57]。TDE 通过诱导 MDSC 形成、招募外周循环 MDSC 至靶器官等途径诱导 MDSC 的免疫抑制功能, 导致局部形成免疫抑制微环境(局部正虚), 进而促进癌症转移或发生。因而阻断 TDE 与 MDSC 间的通信是抑制 PMN 形成的有效策略。随着蛋白质组学、转录组学、免疫组学等新兴技术的发展与应用,

将会不断揭示肿瘤来源外泌体在营造转移“土壤”中的作用及机制, 尤其是外泌体介导免疫抑制的核心环节, 将为阐明 PMN 形成提供线索, 进而提高临床防治转移的疗效。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R, MILLER K, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2023, 73: 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] ROGIERS A, LOBON I, SPAIN L, *et al.* The genetic evolution of metastasis[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(10): 1849-1857. DOI: 10.1158/0008-5472.can-21-3863.
- [4] YU X X, LI B. Seed or soil: tracing the immune subsets in

- metastatic tumors[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 353-355. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.03.001.
- [5] ABDUL PARI A A, SINGHAL M, AUGUSTIN H G. Emerging paradigms in metastasis research[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20190218[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33601416/>. DOI: 10.1084/jem.20190218.
- [6] KAPLAN R N, RIBA R D, ZACHAROULIS S, *et al.* VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche[J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-827. DOI: 10.1038/nature04186.
- [7] LIU Y, CAO X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011.
- [8] BAI S W, WANG Z Y, WANG M H, *et al.* Tumor-derived exosomes modulate primary site tumor metastasis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 752818[2023-09-20]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.752818>. DOI: 10.3389/fcell.2022.752818.
- [9] CHEN X M, SONG E W. The theory of tumor ecosystem[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(7): 587-608. DOI: 10.1002/cac2.12316.
- [10] GUO Y, JI X, LIU J, *et al.* Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 39 [2023-09-20]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0995-1>. DOI: 10.1186/s12943-019-0995-1.
- [11] XIE X D, LIAN S, ZHOU Y, *et al.* Tumor-derived exosomes can specifically prevent cancer metastatic organotropism[J]. *J Control Release*, 2021, 331: 404-415. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.01.030.
- [12] 周虎, 张丽峰, 冷静. 肿瘤外泌体对免疫细胞的作用[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(10): 911-916. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20180141.
- [13] 罗斌, 姚望, 阙祖俊, 等. 重楼皂苷VII下调S100A8抑制肺癌转移前微环境形成[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4): 454-458, 462. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.04.014.
- [14] 罗斌, 姚嘉良, 田建辉, 等. 髓源性抑制细胞与肺癌转移前微环境的形成[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(9): 1136-1139, 1144. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.09.022.
- [15] SPUGNINI E, LOGOZZI M, DI RAIMO R, *et al.* A role of tumor-released exosomes in paracrine dissemination and metastasis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3968 [2023-09-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms19123968>. DOI: 10.3390/ijms19123968.
- [16] WORTZEL I, DROR S, KENIFIC C M, *et al.* Exosome-mediated metastasis: communication from a distance[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 347-360. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.011.
- [17] 冷远秀, 陈芳, 罗清. 非小细胞肺癌外泌体研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(6): 437-442. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2018.03.005.
- [18] PATRICIA G, PETRA G, DÍAZRIASCOS ZAMIRA V, *et al.* Extracellular vesicles secreted by triple negative breast cancer stem cells trigger pre-metastatic niche remodeling and metastatic growth in the lungs[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(10): 2153-2165. DOI: 10.1002/ijc.34447.
- [19] BECKER A, THAKUR B K, WEISS J M, *et al.* Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 836-848. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.10.009.
- [20] JIANG C Y, ZHANG N, HU X L, *et al.* Tumor-associated exosomes promote lung cancer metastasis through multiple mechanisms[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 1-17. DOI: 10.1186/s12943-021-01411-w.
- [21] WANG N, SONG X G, LIU L S, *et al.* Circulating exosomes contain protein biomarkers of metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1701-1709. DOI: 10.1111/cas.13581.
- [22] WANG M, QIN Z Y, WAN J J, *et al.* Tumor-derived exosomes drive pre-metastatic niche formation in lung *via* modulating CCL1⁺ fibroblast and CCR8⁺ Treg cell interactions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(11): 2717-2730. DOI: 10.1007/s00262-022-03196-3.
- [23] THUYA W L, KONG L R, SYN N L, *et al.* FAM3C in circulating tumor-derived extracellular vesicles promotes non-small cell lung cancer growth in secondary sites[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 621-638. DOI: 10.7150/thno.72297.
- [24] GABRILOVICH D I. Myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
- [25] HEGDE S, LEADER A M, MERAD M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity[J]. *Immunity*, 2021, 54(5): 875-884. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.004.
- [26] YU X P, SUN J, YANG F F, *et al.* Granulocytic myeloid-derived suppressor cells increase infection risk *via* the IDO/IL-10 pathway in patients with hepatitis B virus-related liver failure[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 13: 966514 [2023-09-20]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.966514>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.966514.
- [27] LAUDER S N, SMART K, BART V M T, *et al.* Treg-driven tumour control by PI3K δ inhibition limits myeloid-derived suppressor cell expansion[J/OL]. *Br J Cancer*, 2022, 127(9): 1595-1602 [2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9596434/>. DOI: 10.1038/s41416-022-01917-0.
- [28] MINEGISHI Y, HIROSHIMA Y, YAZAWA K, *et al.* CRMP4 up-regulates M2 macrophages and myeloid-derived suppressor cells to promote pancreatic cancer in mice[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(2): 791-799. DOI: 10.21873/anticancer.15537.
- [29] COLE K, AL-KADHIMI Z, TALMADGE J E. Role of myeloid-derived suppressor cells in tumor recurrence[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(1): 113-142. DOI: 10.1007/s10555-023-10079-1.
- [30] 刘秋燕, 曹雪涛. MDSCs与肿瘤免疫逃逸[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(4): 319-324. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.04.001
- [31] HEINE A, HELD S A E, SCHULTE-SCHREPPING J, *et al.* Generation and functional characterization of MDSC-like cells[J/OL]. *Onc Immunology*, 2017, 6(4): e1295203[2023-09-20]. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1295203>. DOI: 10.1080/2162402x.2017.1295203.
- [32] 韩晓庆. 荷瘤条件下 CXCR2 促进髓源祖细胞分化形成 mo_MDSCs 的作用及机制研究 [D], 2019.
- [33] XIANG X Y, POLIAKOV A, LIU C R, *et al.* Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes[J/OL]. *Int J Cancer*, 2009, 124(11): 2621-2633 [2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2757307/>. DOI: 10.1002/ijc.24249.
- [34] 陈勇. 乳腺癌细胞外泌体诱导骨髓细胞分化为髓系来源抑制性细胞的作用及其机理[D]. 南昌: 南昌大学, .
- [35] LIU Q W, CHEN Y, LI J Y, *et al.* Bone marrow cells are differentiated into MDSCs by BCC-Ex through down-regulating the expression of CXCR4 and activating STAT3 signalling pathway

- [J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5497-5510[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8184685/>. DOI: 10.1111/jcmm.16559.
- [36] GUO X F, QIU W, WANG J, *et al.* Glioma exosomes mediate the expansion and function of myeloid-derived suppressor cells through microRNA-29a/Hbp1 and microRNA-92a/Prkar1a pathways[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12): 3111-3126. DOI: 10.1002/ijc.32052.
- [37] YU S J, REN X T, LI L J. Myeloid-derived suppressor cells in hematologic malignancies: two sides of the same coin[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 1-15. DOI: 10.1186/s40164-022-00296-9.
- [38] TIAN X Y, SHEN H, LI Z Y, *et al.* Tumor-derived exosomes, myeloid-derived suppressor cells, and tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 1-18. DOI: 10.1186/s13045-019-0772-z.
- [39] 黎楠, 徐浩宇, 王和西, 等. 前列腺癌源性外泌体通过MMP家族蛋白酶调控骨髓源性免疫抑制细胞的迁移能力[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(6): 461-467. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200074.
- [40] WANG Y G, DING Y X, GUO N Z, *et al.* MDSCs: key criminals of tumor pre-metastatic niche formation[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 172[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374299/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00172.
- [41] ZHANG X, LIU Y, DAI L, *et al.* BATF2 prevents glioblastoma multiforme progression by inhibiting recruitment of myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Oncogene*, 2021, 40(8): 1516-1530 [2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906906/>. DOI: 10.1038/s41388-020-01627-y.
- [42] GUO X F, QIU W, LIU Q L, *et al.* Immunosuppressive effects of hypoxia-induced glioma exosomes through myeloid-derived suppressor cells via the miR-10a/Rora and miR-21/Pten Pathways [J]. *Oncogene*, 2018, 37(31): 4239-4259. DOI: 10.1038/s41388-018-0261-9.
- [43] CHALMIN F, LADOIRE S, MIGNOT G, *et al.* Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 457-471[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810085/>. DOI: 10.1172/JCI40483.
- [44] XIA C, BAI W, DENG T, *et al.* Sponge-like nano-system suppresses tumor recurrence and metastasis by restraining myeloid-derived suppressor cells-mediated immunosuppression and formation of pre-metastatic niche[J]. *Acta Biomater*, 2023, 158: 708-724. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.01.009.
- [45] PLEBANEK M P, ANGELONI N L, VINOKOUR E, *et al.* Pre-metastatic cancer exosomes induce immune surveillance by patrolling monocytes at the metastatic niche[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1319 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105655/>. DOI: 10.1038/s41467-017-01433-3.
- [46] 许亚辉, 胡素芹, 郭健. 外泌体通过Toll样受体调节固有免疫的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(21): 2584-2591. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.21.005
- [47] CHEN A Q, WANG H L, SU Y, *et al.* Exosomes: biomarkers and therapeutic targets of diabetic vascular complications[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 720466[2023-09-20]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720466>. DOI: 10.3389/fendo.2021.720466.
- [48] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(10): 1-3, 13. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2105080.
- [49] 陈纯辉. 大黄(庶虫)虫丸改善外泌体CCL2启动介导的转移前微环境抑制结肠癌肝转移[D]. 广州: 南方医科大学, .
- [50] HAN X, BI L, WU Y. Genetically engineered exosomes for targetedly preventing premetastatic niche formation and suppressing postoperative melanoma lung metastasis[J/OL]. *Nano Today*, 2022, 46: 101597 [2023-09-20]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2022.101597>. DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101597.
- [51] GU P F, SUN M Y, LI L, *et al.* Breast tumor-derived exosomal microRNA-200b-3p promotes specific organ metastasis through regulating CCL2 expression in lung epithelial cells[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 657158[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264457/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.657158.
- [52] LI N, WANG Y Y, XU H Y, *et al.* Exosomes derived from RM-1 cells promote the recruitment of MDSCs into tumor microenvironment by upregulating CXCR4 via TLR2/NF- κ B pathway[J/OL]. *J Oncol*, 2021, 2021: 5584406[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8519695/>. DOI: 10.1155/2021/5584406.
- [53] GAO Y Y, XU H Y, LI N, *et al.* Renal cancer-derived exosomes induce tumor immune tolerance by MDSCs-mediated antigen-specific immunosuppression[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 1-14. DOI: 10.1186/s12964-020-00611-z.
- [54] QI Y H, JIN C D, QIU W, *et al.* The dual role of glioma exosomal microRNAs: glioma eliminates tumor suppressor miR-1298-5p via exosomes to promote immunosuppressive effects of MDSCs[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 426[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9061735/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04872-z.
- [55] REN W H, ZHANG X R, LI W B, *et al.* Exosomal miRNA-107 induces myeloid-derived suppressor cell expansion in gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4023-4040. DOI: 10.2147/CMAR.S198886.
- [56] WANG Y G, LIU H L, ZHANG Z, *et al.* G-MDSC-derived exosomes mediate the differentiation of M-MDSC into M2 macrophages promoting colitis-to-cancer transition[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006166[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364932/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-006166.
- [57] 中华中医药学会血液病分会, 中国民族医药学会血液病分会, 中国中西医结合肿瘤专业委员会, 等. 肿瘤相关抑郁中医诊疗专家共识[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(1): 12-17. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.01.003.

[收稿日期] 2023-09-28

[修回日期] 2023-10-26

[本文编辑] 黄静怡