

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.024

综 述

肿瘤源性外泌体参与肿瘤转移的相关信号通路研究

罗静综述 马洪,胡赞审校

基金项目:贵州省教育厅自然科学研究项目(黔教合 KY 字[2017]005)

作者单位:550001 贵阳,贵州医科大学附属口腔医院口腔颌面外科(罗静、马洪),口腔病理科(胡赞)

通信作者:马洪,E-mail:mahong1966@126.com

【摘 要】 外泌体是多种活细胞分泌的囊泡,含有 RNA、蛋白质等成分,通过参与细胞间的物质和信息交换,在多种生理病理过程及肿瘤治疗中发挥重要作用。在癌症中,外泌体可能通过调节免疫反应和促进血管生成参与肿瘤的生长和转移。肿瘤源性外泌体(TDEs)由肿瘤细胞主动产生和释放,并将信息从肿瘤细胞传递给位于近处或远处的正常或异常细胞。TDEs 参与肿瘤转移的各个过程,是早期检测肿瘤的潜在标志,TDEs 可促进肿瘤向其他细胞扩散并激活靶细胞中的信号通路,但其所涉及的机制十分复杂。基于此,现就 TDEs 在转移过程中发挥的关键作用及其在上皮-间质转化(EMT)过程中所涉及的信号通路做一综述。

【关键词】 恶性肿瘤;肿瘤源性外泌体;外泌体;上皮-间质转化;信号通路

【中图分类号】 R739.8;R739.6

【文献标识码】 A

Study on related signaling pathways of tumor-derived exosomes involved in tumor metastasis Luo Jing*, Ma Hong, Hu Yun. * Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Ma Hong, E-mail: mahong1966@126.com

Funding program: Natural Science Research Project of Guizhou Provincial Department of Education ([2017]005)

【Abstract】 Exosomes are vesicles secreted by a variety of living cells, containing RNA, protein and other components. They play an important role in various physiological and pathological processes and tumor treatment by participating in the exchange of substances and information between cells. In cancer, exosomes may be involved in tumor growth and metastasis by modulating immune responses and promoting angiogenesis. Tumor-derived exosomes (TDEs) are actively produced and released by tumor cells and transmit information from tumor cells to normal or abnormal cells located near or far away. TDEs are involved in various processes of tumor metastasis and are potential markers for early detection of tumors. TDEs can promote tumor spread to other cells and activate signaling pathways in target cells, but the mechanisms involved are very complex. Based on this, this paper reviews the key roles of TDEs in the process of metastasis and the signaling pathways involved in the epithelial-mesenchymal transition (EMT).

【Key words】 Malignant tumor; Tumor-derived exosomes; Epithelial to mesenchymal transition; Signaling pathway

肿瘤转移占肿瘤相关死亡的 90%^[1],转移是一个多步骤的过程。外泌体是一类细胞外囊泡,其主要作用是在机体细胞间传递信息,有助于肿瘤的发生和发展,包括正常细胞转化为恶性细胞及血管生成。外泌体可能诱导或促进肿瘤的形成,而肿瘤源性外泌体(tumour-derived exosomes, TDEs)是肿瘤细胞的首选信使,可促进转移等各种肿瘤内生物学过程,其通过直接激活信号通路如 PI3K/AKT 或 MAPK/ERK 等来促进肿瘤生长。肿瘤源性外泌体帮助肿瘤细胞调节其生长的微环境,更有利于肿瘤的发生和发展^[2]。

1 外泌体结构

外泌体是活细胞分泌的最小类型的细胞外囊泡,几乎在所有体液中均可发现,包括血液、汗液、眼泪、尿液、唾液、母乳、腹

水和脑脊液,直径为 30 ~ 150 nm^[3]。1981 年在体外培养的绵羊网织红细胞上清液中首次发现被双层膜包围的小囊泡,并于 1987 年将这些细胞外囊泡命名为外泌体。外泌体由特定的分子特征定义,其常用分子标记是表面四分体,包括 CD9、CD63、CD81 及热休克蛋白(HSP60 和 HSP90)^[4]。TDEs 诱导分子特征,导致恶性细胞离开原发性肿瘤,并通过趋化作用促进肿瘤细胞向前哨淋巴结的迁移并建立了促进转移的支持环境。外泌体中的脂质成分包括鞘磷脂(SM)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酸(PA)、神经酰胺和胆固醇,这些脂质成分反映了产生它们的细胞类型,一般认为,来源于同一类型细胞的外泌体含有相似的蛋白质、核酸和脂质,而在癌细胞和非癌细胞分泌的外泌体中其所含的胆固醇和磷脂不同^[5]。外泌体

中包含各种核酸,如 mRNA、microRNA(miRNA)、长非编码 RNA(lncRNAs)及小干扰 RNA(siRNA),这些 RNA 不仅起基因表达调节剂的作用,还可以作为分泌因子调节细胞间通讯,在基于核酸和蛋白质分析的原发性和转移性肿瘤诊断中具有巨大的潜力^[6]。随着对外泌体研究的不断深入,逐渐揭示其对细胞间通讯的重要作用,而细胞间通讯是肿瘤进展和转移的关键特征,其参与抗原呈递、细胞分化、生长、肿瘤免疫反应、肿瘤细胞的迁移和侵袭^[7];同时,其在肿瘤治疗中发挥重要作用。外泌体可以作为载体和生物标志物,参与细胞凋亡信号通路,降低化疗耐药性,从而在肿瘤治疗中发挥有益的作用。

2 肿瘤源性外泌体

大量的研究表明,miRNAs 和 lncRNAs 在肿瘤的发展中起着重要的作用,其对肿瘤细胞的影响涉及多个方面,可通过多种模式由外泌体衍生或影响肿瘤细胞发育。外泌体 lncRNAs 有时会因 1 个 miRNA 家族的 miRNA 种子区域而富集,外泌体传递的非编码基因能够促进肿瘤细胞对肿瘤环境的适应和生存^[8,9]。

TDEs 微泡可释放到间质中,甚至直接进入淋巴管或进入肿瘤形成的假乳头状瘤中。此外,恶性肿瘤的新生血管被认为特别易渗漏,其通透性可能受外泌体、细胞因子等的影响。TDEs 可促进各种肿瘤内生物学过程,帮助癌细胞调节其生长的微环境,更有利于肿瘤的发生和发展^[2]。目前的证据表明,TDEs 在转移的所有步骤中起重要作用。Li 等^[10]研究表明,miR-21 来源于低氧细胞的外泌体,是上调最明显的 miRNAs 之一,其中外泌体 miR-21 以缺氧诱导因子(HIF)-1 α 和 HIF-2 依赖性方式显著增加卵巢鳞状细胞癌(OSCC)细胞迁移和侵袭。在相同条件下,肺癌细胞倾向于产生富含 miR-23a 的外泌体,促进血管生成,增加血管通透性,有利于肿瘤细胞的生长和转移^[11]。乳腺癌细胞可以通过分泌携带高水平 miR-122 的囊泡,对小生境组织中的葡萄糖消耗进行重新编程,并促进转移。同时,大量研究表明,TDEs 参与上皮间质转化(EMT),其将信息从肿瘤传递到受体细胞,导致受体细胞的行为和微环境发生相关变化,其所涉及的机制十分复杂,因此,基于 TDEs 在 EMT 过程中所涉及的信号通路做一总结。

3 TDEs 激活 EMT 参与相关信号通路

3.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

人 Wnt 基因定位于 12q13。在胚胎发育中,Wnt 基因调控的重要信号传导系统称为 Wnt 通路。Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 通路中的一种,该途径会导致 β -连环蛋白在细胞质中积累并最终会作为属于 TCF 的转录因子的转录共激活因子/LEF 家族易位至细胞核。Wnt/ β -catenin 信号通路是诱导 EMT 最主要的通路之一,其中 β -catenin 是参与促癌途径的关键分子,Wnt/ β -catenin 作为肿瘤研究中最常见的靶点通路之一,常与 TDEs 相关,此外,Wnt/ β -catenin 信号通路还可激活 EMT 相关的转录因子,如 Twist、Slug、Snail 等^[12]。lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 12(SNHG12)是具有调控 Wnt 信号的替代靶基因,SNHG12 通过 Wnt/ β -catenin 途径参与了食管鳞状细胞癌细胞的干细胞和 EMT,SNHG12 会使 miR-6835-3p 诱导 Bmi-1 并与胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白 2

(IGF2BP2)相互作用以激活 Wnt/ β -catenin 途径^[13]。Tang 等^[14]报道 Wnt/ β -catenin 信号通路通过转录激活 EMT 和干细胞相关基因来增加 EMT 标志物。缺氧诱导的 HCC 细胞可释放外泌体 miR-1273f,其通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路增强常氧条件下肝细胞癌(HCC)细胞的 EMT。lncRNA TIRY 作为 miRNA 海绵,下调 miR-14 的表达,促进口腔癌 EMT 的发生^[15]。有报道称,结直肠癌(CRC)细胞衍生的外泌体细胞环 C1 会激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,但其潜在的分子机制有待研究,此外,除了非编码 RNA 外,许多 Wnt 配体都是由 TDE 递送的。CRC 细胞衍生的外泌体 Wnt1 可通过非匿名 Wnt 信号促进 CRC 细胞的增殖和迁移^[16]。Wnt5a 通过诱导外泌体的释放更积极地增强黑色素瘤,从而增加转移的可能性。CRC 细胞衍生的外泌体 Wnt4 通过 β -catenin 在低氧条件下的核易位介导内皮细胞(ECs)的 Wnt/ β -catenin 信号通路。同时,宫颈癌细胞外泌体能增强肿瘤细胞迁移和侵袭,调控增强 Wnt/ β -catenin 信号通路中蛋白的表达^[17]。因此,一些学者认为,TDEs 中存在的 Wnt 配体可以作为有前途的治疗剂来控制癌细胞中 EMT 的诱导。

3.2 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)由 2 个亚基组成:一个 p110 催化亚基,一个 p85 调节亚基,具有 SH2 结构域,可结合活化的受体酪氨酸激酶(RTK)和多种细胞因子受体胞内段磷酸酪氨酸残基,被募集到质膜,使其催化亚基靠近质膜内小叶的磷脂酰肌醇。PKB 与 PKA、PKC 均有很高的同源性,该激酶被证明是反转录病毒癌基因 v-akt 的编码产物,故又称 Akt。PI3K 在被激活后会产生多种与膜结合的 PI-3-P,PKB 可以利用其 PH 结构域结合到这些锚定位点上,进而完成下游信号的转导。PI3K/Akt 是细胞中一个经典的信号通路,与磷脂酰肌醇有关,也是 RTK 介导衍生的信号通路。研究表明^[18],PI3K 信号参与细胞分化、增殖和凋亡等多种功能的调节,激活 PI3K 信号后,PI3K 可与下游分子 Akt 结合,发生膜转位进而磷酸化激活;提示 PI3K/Akt 信号通路参与调控癌细胞生长,抑制其相关蛋白表达可抑制癌细胞的恶性生物学行为。在不同的细胞类型中,如 HEK293 细胞、头颈部鳞癌细胞,当 HRS 的表达受到抑制时,外泌体的生物发生减少^[19]。研究表明,Snail 过表达促进了 OSCC 细胞中的 EMT,OSCC 细胞通过摄取源自癌相关成纤维细胞(caf)的 miR-34a-5p 缺失的外泌体,miR-34a-5p 的转移还可通过 AKT/GSK-3 β / β -catenin/Snail 信号级联效应影响 OSCC 细胞的增殖和运动能力,说明 miR-34a-5p/AXL 轴抑制剂可能是治疗口腔鳞状细胞癌的潜在疗法^[20]。此外,外泌体 lncRNA MALAT1 可能通过调节岩藻糖基转移酶 4(FUT4)相关的岩藻糖基化和 PI3K/AKT/mTOR 通路的激活,海绵化 miR-26a/26b,从而增加 CRC 细胞的侵袭行为^[21]。PI3K/Akt/mTOR 轴为一种致癌信号通路,可调节多种细胞和分子活性,参与肿瘤形成、侵袭、转移和化疗耐药,而外泌体 miR-21 通过激活 PTEN/PI3K/AKT 信号通路而诱导淋巴管生成^[22]。

3.3 MAPK/ERK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者,MAPK 通路的基本组成是一种从酵母到人类都保守的三级激酶模式,包括 MAPK 激酶激酶(MKKK)、MAPK 激酶(MKK)和 MAPK,这 3 种

激酶能依次激活,共同调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程。在 MAPK 家族中,ERK 蛋白亚家族在 EMT 中有重要作用^[23]。MAPK 通路是细胞增殖、应激、炎症反应、分化、功能同步化、转化、凋亡等信号转导通路的共同交汇通路之一,把胞外信号经受体、G 蛋白/小 G 蛋白激酶、转录因子等组成的信号网络,传递到胞内,参与细胞增殖、分化、癌变、转移、凋亡等,不同的生长刺激、应激刺激,在不同的细胞,经不同细胞骨架局限的不同信号通路,可产生多种效应。来源于低氧 OSCC 细胞的外泌体含有 miR-21,可增强 OSCC 细胞中 Snail 和波形蛋白的表达,但会降低 E-cadherin 的表达^[10]。Qi 等^[24]的研究证实,间充质干细胞分泌的 Exo 可通过抑制 p38 和 ERK 磷酸化促进 Akt 磷酸化,抑制线粒体功能障碍引起的软骨细胞凋亡。Shen 等^[25]发现胰腺癌外泌体可转移至 T 淋巴细胞并与其整合,从而激活 T 淋巴细胞的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路,在凋亡信号通路中非常重要。研究表明,miR-21 在乳腺癌中通过 AKT 和 ERK1/2 途径靶向 PTEN,从而促进 EMT。此外,来源于高转移 HCC 细胞系 MHCC97H 的外泌体可以增加迁移、趋化和侵袭,通过 MAPK/ERK 信号途径诱导 EMT 对低转移 HCC 细胞的作用。低氧性肺腺癌细胞衍生的外泌体 miR-31-5p 靶向特殊的富含 AT 的序列结合蛋白 2 (SATB2),并通过激活 MEK/ERK 信号通路增强 EMT^[26]。骨髓间充质干细胞外泌体源性 miR-30b-3p 可通过调控肾癌细胞内胆固醇代谢关键酶 CYP7A1 的表达及 MAPK/ERK 信号通路以影响细胞胆固醇代谢,从而调控肾癌的发生发展^[27]。

3.4 TGF- β /Smad 通路 转化生长因子- β (TGF- β)信号通路在成熟有机体和胚胎中都参与了许多细胞过程,包括细胞生长、分化、凋亡,细胞动态平衡等其他细胞功能。TGF- β 类配体与 II 型受体结合,II 型受体招募并磷酸化 I 型受体, I 型受体再磷酸化受体调控的 SMAD 蛋白 (R-SMAD),这些蛋白再与 coSMAD 结合,R-SMAD/coSMAD 复合体作为转录因子在细胞核内聚集,参与目标基因表达的调控。SMAD 家族中有 2 种抑制性蛋白 (I-SMAD),即 SMAD6 和 SMAD7。它们参与负反馈调节,并在 TGF- β 信号通路的调控中起关键作用,它们有一个 MH1 结构域和一个 MH2 结构域,SMAD7 与其他 R-SMAD 蛋白竞争,与 I 型受体结合,并抑制其磷酸化。它们储存在细胞核中,一旦 TGF- β 被激活就进入细胞质并结合 I 型受体。SMAD6 与 SMAD4 结合,阻碍其他 R-SMAD 蛋白与 coSMAD 蛋白结合。有研究结果发现,肿瘤衍生的外泌体 circPACRGL 癌基因活性可影响 CRC 细胞生长、发育和转移。在一些关于癌症和发育相关 EMT 的研究中表明 TGF- β 是 EMT 诱导剂。Smad 可以激活包括 Snail1、Snail2、ZEB1、ZEB2 和 Twist1 在内的转录因子,导致细胞间黏附的丧失和间充质标志物的获得^[28]。外泌体 miR-128-3p 通过直接抑制其下游靶基因 FOXO 来激活 TGF- β /SMAD 和 JAK/STAT3 信号,从而调节 EMT,并且 miR-128-3p/FOXO4 轴的性质通过外泌体递送水平转移^[29]。研究表明,HCC 衍生的外泌体在 HCC 治疗中显示出潜在的药物递送载体,其负载的外泌体可能通过灭活 TGF- β /Smad 途径抑制 EMT

而起作用^[30]。此外,circPACRGL 通过 miR-142-3p/miR-506-3p-TGF- β 1 途径的表达,促进了 CRC 细胞的发育、侵袭、转移,以及 N1 向 N2 中性粒细胞的分化。外泌体介导的 lncRNA ZEB1-AS1 通过 TGF- β /Smad 途径促进 miR-590-5p/ETS1 轴对氧化低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞的细胞损伤^[31]。通过调控肿瘤相关成纤维细胞的 miR-181a,可影响结肠癌的增殖、侵袭能力,通过 TGF- β /Smad 通路调控结肠癌细胞 EMT 过程,明确过表达 Smad7 可促进结肠癌的恶性生物学行为^[32]。这些研究表明,TGF- β 可以促进 EMT 的进程。

4 小结与展望

大量研究证实了外泌体在癌症诊断中的作用。RNA 和蛋白质分子参与形成有利的肿瘤微环境,促进肿瘤转移和血管生成。研究表明,外泌体的大小和数量与癌症之间存在相关性,而肿瘤源性外泌体 miRNAs 在癌症转移过程中起关键作用^[33]。由于 TDEs 以各种方式促进肿瘤进展,外泌体在各种功能分子的分泌中具有重要作用,这些功能分子在 CRC 的发生发展中也具有重要作用。

尽管肿瘤源性外泌体具有多种潜在功能,但值得注意的是,其临床应用存在多种挑战和缺点。因此,还需要进行更多的研究,以增加对外泌体在肿瘤病理发生中作用的新认识,相信通过继续研究,未来充分利用外泌体作为天然载体的优势,同时避免其缺点,基于外泌体的癌症治疗技术将取得重大进展,使大量癌症患者受益。

参考文献

- [1] Zeeshan R,Mutahir Z. Cancer metastasis-tricks of the trade[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2017, 17 (3): 172-182. DOI: 10. 17305/bjbm. 2017. 1908.
- [2] Alipoor SD,Mortaz E,Varahram M,et al. The potential biomarkers and immunological effects of tumor-derived exosomes in lung cancer[J]. Front Immunol,2018, 9:819. DOI:10. 3389/fimmu. 2018. 00819.
- [3] Boukouris S,Mathivanan S. Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers[J]. Proteomics Clin Appl, 2015, 9(3-4): 358-367. DOI:10. 1002/prca. 201400114.
- [4] Colombo M,Raposo G,Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 255-289. DOI: 10. 1146/annurev-cellbio-101512-122326.
- [5] Skotland T,Hessvik NP,Sandvig K,et al. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology[J]. Lipid Res,2019, 60(1): 9-18. DOI:10. 1194/jlr. R084343.
- [6] Hashemipour M,Boroumand H,Mollazadeh S,et al. Exosomal microRNAs and exosomal long non-coding RNAs in gynecologic cancers[J]. Gynecol Oncol, 2021, 161 (1): 314-327. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2021. 02. 004.
- [7] Kalluri R,LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367 (6478): eaaug977. DOI: 10. 1126/science. aau6977.
- [8] Zheng Y,Liu L,Shukla GC. A comprehensive review of web-based non-coding RNA resources for cancer research[J]. Cancer Lett, 2017, 407: 1-8. DOI:10. 1016/j. canlet. 2017. 08. 015.

- [9] Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13): 1770-1778. DOI: 10. 1038/onc. 2016. 353.
- [10] Li L, Li C, Wang S, et al. Exosomes derived from hypoxic oral squamous cell carcinoma cells deliver miR-21 to normoxic cells to elicit a prometastatic phenotype[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7): 1770-1780. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-15-1625.
- [11] Hsu YL, Hung JY, Chang WA, et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(34): 4929-4942. DOI: 10. 1038/onc. 2017. 105.
- [12] Wang J, Huang F, Shi Y, et al. RP11-323N12. 5 promotes the malignancy and immunosuppression of human gastric cancer by increasing YAP1 transcription[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 85-102. DOI: 10. 1007/s10120-020-01099-9.
- [13] Wu D, He X, Wang W, et al. Long noncoding RNA SNHG12 induces proliferation, migration, epithelial-mesenchymal transition, and stemness of esophageal squamous cell carcinoma cells via post-transcriptional regulation of BMI1 and CTNNB1[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(9): 2332-2351. DOI: 10. 1002/1878-0261. 12683.
- [14] Tang Y, Yang P, Zhu Y, et al. LncRNA TUG1 contributes to ESCC progression via regulating miR-148a-3p/MCL-1/Wnt/ β -catenin axis in vitro[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 82-94. DOI: 10. 1111/1759-7714. 13236
- [15] Jin N, Jin N, Bu W, et al. Long non-coding RNA TIRY promotes tumor metastasis by enhancing epithelial-to-mesenchymal transition in oral cancer[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(7): 585-596. DOI: 10. 1177/1535370220903673.
- [16] Wang FW, Cao CH, Han K, et al. APC-activated long noncoding RNA inhibits colorectal carcinoma pathogenesis through reduction of exosome production[J]. *Clin Invest*, 2021, 131(7): e149666. DOI: 10. 1172/JCI149666.
- [17] 谷特, 尹文秀, 王丹丹, 等. 宫颈癌 HeLa 细胞外泌体对细胞迁移和侵袭的影响及 Wnt 或 β -catenin 信号通路机制研究[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(1): 30-32. DOI: 10. 13455/j. cnki. ejcor. 2021. 01. 08.
- [18] Zheng Y, Wang Z, Xiong X, et al. Membrane-tethered Notch1 exhibits oncogenic property via activation of EGFR-PI3K-AKT pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5940-5952. DOI: 10. 1002/jcp. 27022.
- [19] Colombo M, Moita C, van Niel G, et al. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles[J]. *Cell Sci*, 2013, 126(Pt 24): 5553-5565. DOI: 10. 1242/jcs. 128868.
- [20] Li YY, Tao YW, Gao S, et al. Cancer-associated fibroblasts contribute to oral cancer cells proliferation and metastasis via exosome-mediated paracrine miR-34a-5p[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 209-220. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2018. 09. 006.
- [21] Xu J, Xiao Y, Liu B, et al. Exosomal MALAT1 sponges miR-26a/26b to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via FUT4 enhanced fucosylation and PI3K/Akt pathway[J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 54. DOI: 10. 1186/s13046-020-01562-6.
- [22] 刘俊丽, 贺清波, 张竣等. 宫颈癌细胞外泌体 miR-21 调控 PTEN/PI3K/AKT 信号轴对淋巴管生成的影响[J]. *中国性科学*, 2022, 31(1): 75-81.
- [23] Olea-Flores M, Zuniga-Eulogio MD, Mendoza-Catalán MA, et al. Extracellular-signal regulated kinase: A central molecule driving epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2885. DOI: 10. 3390/ijms20122885.
- [24] Qi H, Liu DP, Xiao DW, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(3): 203-210. DOI: 10. 1007/s11626-019-00330-x.
- [25] Shen T, Huang Z, Shi C, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes induce apoptosis of T lymphocytes through the p38 MAPK-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. *FASEB J*, 2020, 34(6): 8442-8458. DOI: 10. 1096/fj. 201902186R.
- [26] Yu F, Liang M, Huang Y, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-31-5p promotes lung adenocarcinoma metastasis by negatively regulating SATB2-reversed EMT and activating MEK/ERK signaling[J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 179. DOI: 10. 1186/s13046-021-01979-7.
- [27] 王和西. 骨髓间充质干细胞外泌体 miR-30b-3p 靶向 CYP7A1 经 MAPK/ERK 信号通路调控肾癌胆固醇代谢[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [28] Yang YM, Yang WX. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41679-41689. DOI: 10. 18632/oncotarget. 16472.
- [29] Bai J, Zhang X, Shi D, et al. Exosomal miR-128-3p promotes epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cells by targeting FOXO4 via TGF- β /SMAD and JAK/STAT3 signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 568738. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 568738.
- [30] Chen T, Zhu C, Wang X, et al. Asiatic acid encapsulated exosomes of hepatocellular carcinoma inhibit epithelial-mesenchymal transition through transforming growth factor beta/Smad signaling pathway[J]. *Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(12): 2338-2350. DOI: 10. 1166/jbn. 2021. 3208.
- [31] Hen D, Wang K, Zheng Y, et al. Exosomes-mediated lncRNA ZEB1-AS1 facilitates cell injuries by miR-590-5p/ETS1 axis through the TGF- β /Smad pathway in oxidized low-density lipoprotein-induced human umbilical vein endothelial cells[J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(4): 480-490. DOI: 10. 1097/FJC. 0000000000000974.
- [32] 高超. 肿瘤相关成纤维细胞外泌体 miRNA-181a 通过 TGF- β /Smad 途径影响结肠癌增殖和上皮-间质转化的实验研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [33] Bai S, Wei Y, Liu R, et al. Role of tumour-derived exosomes in metastasis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112657. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2022. 112657.