

电离辐射诱导的外泌体的生物学效应

王晨 袁德晓 邵春林

200032 上海, 复旦大学放射医学研究所放射生物研究部

通信作者: 邵春林, Email: clshao@shmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.008

【摘要】 外泌体是一种在细胞内形成并主动释放到胞外的囊泡体, 内含有大量蛋白质、脂质和非编码 RNA 等生物活性分子, 可参与细胞间的通讯来调节多种重要的生理病理过程。研究发现辐射诱导的外泌体能够辅助肿瘤与微环境的相互交流。笔者在该文中集中讨论了辐射诱导的外泌体在肿瘤放疗过程中的生物学效应, 重点关注其在肿瘤血管新生中的作用, 并就这些方面的研究进展进行综述。

【关键词】 辐射, 电离; 肿瘤; 外泌体; 生物学效应

基金项目: 国家自然科学基金(31570850、81273001)

Biological effects of radiation-induced exosomes Wang Chen, Yuan Dexiao, Shao Chunlin

Department of Radiation Biology, Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shao Chunlin, Email: clshao@shmu.edu.cn

【Abstract】 Exosomes are small extracellular vesicles released from normal and tumor cells. These vesicles contain proteins, lipids, and noncoding RNAs, and can mediate intercellular communication among different cell types in the body, thus affecting physiological and pathological processes. Emerging evidence indicates that radiation-induced exosomes facilitates the interaction between a tumor and its microenvironment. This article reviewed the biological effects of radiation-induced exosomes on tumor radiotherapy and discussed the role of such exosomes in tumor angiogenesis.

【Key words】 Radiation, ionizing; Neoplasms; Exosomes; Biological effectiveness

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(31570850, 81273001)

外泌体(exosomes)是一种由细胞产生并分泌到细胞外的囊泡结构, 属于胞外囊泡(extracellular vesicles)。目前认为, 外泌体的直径范围为 30~100 nm, 蔗糖密度范围为 1.13~1.19 g/mL, 在透射电镜下观察呈杯状(cup-shaped)外形, 在生化结构分析上, 外泌体是由蛋白质、脂质和核酸组成的复合体^[1]。研究表明, 外泌体能够被大多数细胞包括肿瘤细胞所分泌^[2], 在细胞间的通讯交流过程中发挥着重要作用^[3]。在肿瘤放射治疗中, 外泌体作为“信使”同样介导参与了多种生物学过程, 从而影响了放射治疗的最终效果。笔者现就辐射诱导的肿瘤外泌体的生物学效应及其研究进展综述如下。

1 外泌体的分子生物学基础

1.1 外泌体的合成

外泌体的合成通常涉及细胞的内吞途径(endo-

cytic pathway), 一般是细胞膜主动内陷形成内体(endosomes), 内体在细胞内成熟的过程中, 不断在其腔内积累形成腔内囊泡(intraluminal vesicles), 这些腔内囊泡即外泌体的前体, 往往由内体的膜结构向内出芽形成。在此过程中, 原先细胞质中的蛋白质、脂质和胞质溶胶就被包裹隔离在了腔内囊泡中, 而根据形态学的特征, 累积了一定量的腔内囊泡的内体被称为多泡体(multivesicular bodies)。在大多数细胞中, 多泡体会与溶酶体结合, 确保其内含物被降解。然而, 部分携带分子标记的多泡体, 例如四跨膜蛋白超家族成员 CD63、溶酶体关联膜蛋白 LAMP1 和 LAMP2 等, 则将被保留到成熟阶段, 与细胞膜融合, 以胞吐(exocytosis)的形式释放其内含物到细胞间环境, 这些被释放的物质即外泌体。

在上述过程中, 最为关键的步骤是腔内囊泡的

形成与特异性分选的过程^[4]。目前认为,转运必需内体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)系统是该过程的重要调节机制。ESCRT系统由约30个蛋白组装成的4个复合体(ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III)以及其他相关蛋白(VPS4和Alix等)组成。ESCRT-0复合体能够识别和隔离泛素化蛋白进入腔内囊泡,达到聚类筛选的效果^[5],而ESCRT-I和ESCRT-II复合体则调控内体膜的内陷出芽,以包裹分选的“货物”,最后,由ESCRT-III复合体介导内陷的芽体与内体的剪切过程,使腔内囊泡释放到内体腔内^[4]。此外,有研究发现,ESCRT 4个亚基缺失的细胞同样能产生CD63阳性的多泡体^[6],说明细胞同样存在着能够调控腔内囊泡形成的ESCRT非依赖性机制^[1,7]。因此,在不同刺激或生理病理情况下,外泌体特异性内容物的分选机制还有待深入研究。

1.2 外泌体的释放

外泌体的释放主要包含细胞动员释放多泡体内含物、多泡体与细胞膜的对接和融合等过程,这些过程需要细胞骨架(肌动蛋白和微管)、相关驱动分子(驱动蛋白和肌凝蛋白)、相关分子开关[鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)酶]以及融合调控因子[SNARE蛋白(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor)]等共同协作完成^[7]。Rab蛋白是一种单体GTP结合蛋白,参与调节细胞内囊泡的运输过程,能够将囊泡聚集于细胞内特定的膜区,通过吸附不同的效应因子实现与靶位点的结合^[1]。Rab11最先被报道参与外泌体的分泌^[8],随后,在平行独立的实验中发现,Rab35被抑制后外泌体的分泌受到影响^[9],而Rab27a和Rab27b沉默表达后,携带CD63、CD81等分子的外泌体表达量也相应减少^[10]。此外,SNARE蛋白可以介导两个细胞器间的膜融合过程^[11],在外泌体的释放过程中发挥着作用,但SNARE参与的多泡体与细胞膜融合的具体机制至今未被彻底阐明。

1.3 外泌体与受体细胞结合

外泌体参与体内不同种类细胞间的交流过程^[1],且在与局部和远端的细胞间的交流中都起到重要的作用^[5]。这种外泌体作为“信使”传递细胞间信息的功能表明供体细胞分泌的外泌体能与受体细胞相互作用,通过释放内容物进而改变受体细胞的生理或病理过程。根据外泌体与受体细胞表面蛋白分子

的不同,受体细胞通常采用不同的方式摄取胞外的外泌体,主要划分为网格蛋白依赖性的内吞作用(clathrin-dependent endocytosis)和非网格蛋白依赖性通路(clathrin-independent pathway)两种形式^[12]。具体而言,两者的结合有以下3种方式:一是外泌体膜表面的跨膜蛋白与受体细胞质膜结合,通过受体配体的结合方式激活信号级联放大作用以调节受体细胞;二是外泌体直接与受体细胞质膜进行融合,释放内容物作用于受体细胞;三是受体细胞通过质膜内陷,将外泌体内吞入膜囊结构中,随后外泌体或与膜囊融合释放内容物,或被受体细胞再次向外释放,或跟随膜囊被受体细胞的溶酶体降解^[13]。

1.4 抑制外泌体的合成与释放的抗肿瘤策略

根据现有的肿瘤相关外泌体的研究成果,已经提出了多种通过调节外泌体来治疗肿瘤的新策略^[14]。这些针对外泌体的抗肿瘤策略主要基于3个方面,一是抑制外泌体的合成与释放;二是去除肿瘤患者外周循环系统内的外泌体;三是特异性地改变外泌体的内容物。但需要指出的是,对于无差别地抑制外泌体的释放和去除外泌体的策略,在抑制肿瘤细胞外泌体的同时也造成正常细胞外泌体的异常。生理情况下,正常细胞如内分泌细胞、免疫细胞和神经细胞发挥功能依赖于各种外泌体的正常释放^[15],这种无差别地抑制外泌体的合成与释放可能会产生严重的不良反应。因此,当前抑制外泌体的合成与释放的策略距离用于临床肿瘤治疗还有很长的路。以后的研究要重点关注正常细胞和肿瘤细胞外泌体的合成与释放之间的差异,根据这些差异来设计特异性抑制肿瘤细胞外泌体合成与释放的方法,以用于肿瘤的治疗。

2 外泌体与电离辐射诱导的生物效应

2.1 外泌体参与辐照肿瘤的信号传递

放疗是临床上治疗肿瘤的主要手段之一,患者在接受放射治疗的过程中肿瘤能被有效地控制并逐步缩小,而一旦停止放疗,肿瘤病灶往往会恶性复发,进而表现出放射抵抗性,成为后期治疗的一大难题。Khan等^[16]报道肿瘤细胞受到辐照后产生的外泌体中存活素(survivin)的含量显著增高,这似乎预示着当肿瘤细胞感受到外界压力刺激后能通过释放外泌体的形式来传递特殊信号,以实现自我保护。当肿瘤细胞感受到高能射线对其强烈的破坏作

用时,其势必渴望通过将“求救信号”包裹入外泌体,稳定地传达给微环境中其他肿瘤细胞,以动员周围肿瘤细胞对自身的救助。因此,对于临床放疗患者的肿瘤复发与辐射抗性问题,必须对电离辐射诱导外泌体的生物学效应进行深入的研究,以寻找相关的通路机制进行靶向干扰,辅助放射治疗产生更好的临床效果。

2.2 外泌体在电离辐射诱导的旁效应中起介导作用

电离辐射诱导的旁效应(radiation-induced bystander effect, RIBE)主要描述未受照细胞由于与受照细胞处于某种共同体系而呈现相应的生物学效应的现象,目前存在两种被广泛接受的作用机制:一是通过存在物理接触的细胞间的间隙连接进行交流(gap junction intercellular communication)^[17];二是通过受照细胞释放于胞外的可溶性信号因子所介导产生^[18-19]。外泌体作为细胞间沟通的重要介质,对调节细胞的生理功能发挥着“信使”的作用。研究认为肿瘤细胞往往比正常的健康细胞释放的外泌体多^[1],说明外泌体在肿瘤环境中同样起着复杂而精细的作用^[20],尤其是当肿瘤细胞受到外界条件刺激时,外泌体在其中起到了关键的信号传导作用。近年来,已有文献报道外泌体在 RIBE 中发挥着主导性的作用^[21-22]。Al-Mayah 等^[23]发现乳腺癌细胞 MCF7 受照后产生的外泌体能够介导产生旁效应,并且这种效应由外泌体中的 RNA 和蛋白分子持续协同调控。依照外泌体在旁效应中发挥效应的思路, Jella 等^[24]利用人角质形成细胞 HaCaT 接受 0.05、0.05 和 0.5 Gy 的 γ 射线照射后释放的外泌体,使未受照细胞的死亡率与活性氧自由基(reactive oxygen species)都有所增加,并且发现随着受照剂量的增加,受照细胞外泌体的分泌产生也相应增加,因而所介导的差异效应随着外泌体量的增多得到进一步放大。Jelonek 等^[25]通过液相二级质谱连用(LC-MS/MS)分析头颈部鳞状癌细胞 HNSCC 接受辐照与否所释放的外泌体内的蛋白分子,发现辐射显著改变了癌细胞外泌体内的蛋白组分,说明辐照刺激了外泌体产生过程中的特异性分装机制,通过改变外泌体中的内容物,以发挥特异性的生物功能。从另一个角度考虑, Hazawa 等^[26]通过研究人骨髓来源间充质干细胞(mesenchymal stem cells)对外泌体的吸收,发现辐射能够提升受体细胞对外泌体的吸收量,并且表现出与剂量相关的趋势。因此,辐射不仅能够

诱导肿瘤细胞释放特异性的外泌体,同时还能促进受体细胞的吸收过程,说明在放疗过程中外泌体的质与量受到辐射的调节,且其在细胞间的调控中发挥着巨大功效,使其成为 RIBE 的一种特殊调控机制。

2.3 电离辐射诱导的外泌体在血管新生中的作用

生物体内的肿瘤发生需要合适的“土壤”,在其发展过程中同样依赖周围多能基质细胞、成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞等营造的肿瘤微环境^[27]。对于恶性肿瘤而言,它的演化需要更多更充足的氧气和营养物质,因此,独立的脉管系统对于其而言是必不可少的。研究发现,肿瘤组织周围的脉管系统不仅能为肿瘤输送生长所需的养分和必要的氧气,还能帮助肿瘤外排代谢产物,为肿瘤创造了一个极其利于发展的代谢环境^[28]。血管新生(angiogenesis)是指从已经存在的血管中形成新血管的生理过程,作为形成肿瘤所需脉管系统的重要环节,对肿瘤的生长和转移起到了关键的作用。在肿瘤的血管新生过程中,尤其是应激状态下的血管新生,外泌体是一个不可忽视的角色。然而目前,未见关于辐射诱导肿瘤细胞释放的外泌体促进血管新生的报道,但通过对文献的调研,能够找到相关机理的部分线索。Xu 等^[29]利用人肺上皮成纤维细胞 MRC-5 经 2 Gy X 射线照射后的条件培养液介导未受照细胞产生了 RIBE,具体表现为未受照细胞的微核率增高、53BP1 foci 增多以及克隆存活率的降低。他们检测发现受照后 MRC-5 细胞的条件培养液中含有大量的 miR-21,经共培养体系传递给受体旁细胞后,靶向抑制了 *BCL2*(B 淋巴细胞瘤 2)基因的转录与表达。此外,利用 miR-21 mimics 转染 MRC-5 细胞产生了相似的效果,这说明正是 miR-21 介导调节未受照细胞产生了相应的旁效应。在后续的研究中, Xu 等^[30]从受照后的条件培养液中分离提取外泌体,发现这些外泌体通过转运 miR-21,介导产生了与上文相同的旁效应,而当抑制受照细胞 miR-21 的表达,其外泌体中的表达也相应降低,并且相应的旁效应现象被减弱了许多,证明了之前观察到的 miR-21 调节产生的旁效应是通过外泌体这一介质传递的。值得注意的是, miR-21 被报道参与了血管新生的过程, Liu 等^[31]发现暴露于烟雾提取物的人支气管细胞所释放的外泌体中高表达 miR-21,这些外泌体能有效地刺激内皮细胞血管新生,亦能提高正常支气管细胞血管内皮生长因子

(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 而当抑制供体细胞 miR-21 的表达, 受体细胞的 VEGF 水平就有所下降, 使得外泌体诱导的血管新生的效应被相应削弱。而在更早的时候, Kulshreshtha 等^[32]就认为肿瘤细胞在缺氧环境下产生的 miR-21 在新血管生成过程中扮演着重要角色, 同样地, Liu 等^[33]认为 miR-21 通过靶向抑制 *PTEN* 基因(人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因), 活化 AKT 与细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路, 以增强缺氧诱导因子 1 α 与 VEGF 的表达, 实现对肿瘤血管新生的调节。因此, 可以认为辐射诱导的外泌体通过转运 miR-21 诱发血管新生, 这为该领域今后更加深入的研究提供了相关的线索。

综上所述, 电离辐射能够诱导肿瘤细胞产生特异性的外泌体, 这些外泌体中包含着诸如调节血管新生的 RNA 与蛋白分子, 被内皮细胞等周围间质细胞吸收后能诱发相应的生物学效应, 形成利于肿瘤抵御外界胁迫且便于扩散的微环境, 抑或是释放相应的反馈因子对受照后的肿瘤细胞进行救援, 这一切都导致临床后期放疗达不到预期的理想效果。可以说辐射诱导的肿瘤细胞外泌体是该过程中重要的介导因子, 若能特异性抑制肿瘤释放的外泌体, 或是靶向干扰这些外泌体中起调节作用的生物分子, 则可成功阻断这些被释放的“求救信号”向受体细胞传递的过程, 使肿瘤最终走向灭亡。然而目前有关肿瘤放射治疗后辐射诱导的外泌体的生物效应研究报道还不多, 尤其是外泌体调节肿瘤血管新生的直接信号通路还未有报道, 因而这一领域的研究工作亟需后续的科研工作者进行明确与验证。

3 小结与展望

外泌体是广泛存在于人体体液中的纳米级生物颗粒, 它体型虽小但功能巨大, 作为由细胞主动释放和吸收的信号传递因子, 它参与了生物体内大量的生物学过程。在临床放射治疗中, 肿瘤细胞经电离辐射诱导释放的外泌体能够携带特异性的信号分子, 以介导包括促血管新生在内的生物学效应。这些效应为肿瘤细胞抵御外界刺激提供了保护作用, 成为临床治疗的一大难题。然而, 目前有关这些领域的研究还不够深入细致, 因此今后应重点关注电离辐射诱导的外泌体的生物学效应研究; 比较辐照前后肿瘤细胞外泌体的释放量和所携带的蛋白差

异; 探究差异蛋白在外泌体的释放和肿瘤生物学过程中的作用。这些关键问题的探索和解决势必将进一步加深人们对放疗影响肿瘤生长、进展和治疗抵抗机理的认识, 为提高肿瘤治疗效果提供新的理论依据和治疗靶点。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 王晨负责文献调研、论文撰写; 袁德晓、邵春林负责论文审阅。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression[J/OL]. *Adv Clin Chem*, 2016, 74: 103–141[2016–12–15]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242315300056>. DOI: 10.1016/bs.acc.2015.12.005.
- [3] Yu DD, Wu Y, Shen HY, et al. Exosomes in development, metastasis and drug resistance of breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8): 959–964. DOI: 10.1111/cas.12715.
- [4] Hanson PI, Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis[J/OL]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28: 337–362[2016–12–15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831642>. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154152.
- [5] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, et al. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment[J/OL]. *J Control Release*, 2015, 219: 278–294[2016–12–15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26143224>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.029.
- [6] Stuffers S, Sem Wegner C, Stenmark H, et al. Multivesicular endosome biogenesis in the absence of ESCRTs[J]. *Traffic*, 2009, 10(7): 925–937. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2009.00920.x.
- [7] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373–383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
- [8] Savina A, Vidal M, Colombo MI. The exosome pathway in K562 cells is regulated by Rab11[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 12): 2505–2515.
- [9] Hsu C, Morohashi Y, Yoshimura S, et al. Regulation of exosome secretion by Rab35 and its GTPase-activating proteins TBC1D10A-C[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(2): 223–232. DOI: 10.1083/jcb.200911018.
- [10] Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(1): 19–30; suppl 1–13. DOI: 10.1038/ncb2000.

- [11] Zylbersztejn K, Galli T. Vesicular traffic in cell navigation[J]. FEBS J, 2011, 278(23): 4497–4505. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08168.x.
- [12] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2014[2016-12-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143819>. DOI: 10.3402/jev.v3.24641.
- [13] De Jong OG, Van Balkom BW, Schiffelers RM, et al. Extracellular vesicles: potential roles in regenerative medicine[J/OL]. Front Immunol, 2014, 5: 608[2016-12-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520717>. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00608.
- [14] Kooijmans SA, Vader P, Van Dommelen SM, et al. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems[J/OL]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 1525–1541[2016-12-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619510>. DOI: 10.2147/IJN.S29661.
- [15] Pant S, Hilton H, Burczynski ME. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(11): 1484–1494. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.037.
- [16] Khan S, Jutzy JM, Aspe JR, et al. Survivin is released from cancer cells via exosomes[J]. Apoptosis, 2011, 16(1): 1–12. DOI: 10.1007/s10495-010-0534-4.
- [17] Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha-particle irradiated to nonirradiated cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(2): 473–478. DOI: 10.1073/pnas.011417098.
- [18] Shao C, Folkard M, Prise KM. Role of TGF- β 1 and nitric oxide in the bystander response of irradiated glioma cells[J]. Oncogene, 2008, 27(4): 434–440. DOI: 10.1038/sj.onc.1210653.
- [19] Wang H, Yu KN, Hou J, et al. Radiation-induced bystander effect: early process and rapid assessment[J]. Cancer Lett, 2015, 356(1): 137–144. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.031.
- [20] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. Cell, 2016, 164(6): 1226–1232. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043.
- [21] Al-Mayah AH, Irons SL, Pink RC, et al. Possible role of exosomes containing RNA in mediating nontargeted effect of ionizing radiation[J]. Radiat Res, 2012, 177(5): 539–545. DOI: 10.1667/RR2868.1.
- [22] Jelonek K, Widlak P, Pietrowska M. The influence of ionizing radiation on exosome composition, secretion and intercellular communication[J]. Protein Pept Lett, 2016, 23(7): 656–663. DOI: 10.2174/0929866523666160427105138.
- [23] Al-Mayah A, Bright S, Chapman K, et al. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes[J/OL]. Mutat Res, 2015, 772: 38–45[2016-12-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772109>. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.12.007.
- [24] Jella KK, Rani S, O’Driscoll L, et al. Exosomes are involved in mediating radiation induced bystander signaling in human keratinocyte cells[J]. Radiat Res, 2014, 181(2): 138–145. DOI: 10.1667/RR13337.1.
- [25] Jelonek K, Wojakowska A, Marczak L, et al. Ionizing radiation affects protein composition of exosomes secreted in vitro from head and neck squamous cell carcinoma[J]. Acta Biochim Pol, 2015, 62(2): 265–272. DOI: 10.18388/abp.2015_970.
- [26] Hazawa M, Tomiyama K, Saotome-Nakamura A, et al. Radiation increases the cellular uptake of exosomes through CD29/CD81 complex formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(4): 1165–1171. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.067.
- [27] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil[J]. Cancer Lett, 2015, 368(1): 7–13. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
- [28] Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, et al. Tumour angiogenesis- Origin of blood vessels[J]. Int J Cancer, 2016, 139(4): 729–735. DOI: 10.1002/ijc.30067.
- [29] Xu S, Ding N, Pei H, et al. MiR-21 is involved in radiation-induced bystander effects[J]. RNA Biol, 2014, 11(9): 1161–1170. DOI: 10.4161/rna.34380.
- [30] Xu S, Wang J, Ding N, et al. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect[J]. RNA Biol, 2015, 12(12): 1355–1363. DOI: 10.1080/15476286.2015.1100795.
- [31] Liu Y, Luo F, Wang B, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells[J]. Cancer Lett, 2016, 370(1): 125–135. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.011.
- [32] Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, et al. A microRNA signature of hypoxia[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(5): 1859–1867. DOI: 10.1128/MCB.01395-06.
- [33] Liu LZ, Li C, Chen Q, et al. MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1 α expression[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(4): e19139[2016-12-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544242>. DOI: 10.1371/journal.pone.0019139.

(收稿日期: 2016-12-31)