

·综述·

## 乏氧微环境下外泌体对肿瘤进展及辐射抵抗的影响

默芳 张江虹 邵春林

复旦大学放射医学研究所放射生物研究部, 上海 200032

通信作者: 张江虹, Email: [zjh551268@fudan.edu.cn](mailto:zjh551268@fudan.edu.cn)

**【摘要】** 肿瘤的发生发展是一个复杂的生物学过程, 涉及诸多的因素。乏氧是实体肿瘤微环境的显著特征之一, 乏氧微环境可导致肿瘤的适应性更强、恶性程度更高并产生耐药性。研究发现, 外泌体是介导肿瘤生物学过程的重要因子, 而乏氧环境下产生的外泌体在某些生物学过程中的作用更为显著。因而, 研究乏氧环境下外泌体对了解肿瘤的发展进程, 控制肿瘤的生长具有重要意义。笔者简单概述了外泌体在肿瘤乏氧微环境中的作用, 以期为肿瘤生物学的研究提供一定的理论基础。

**【关键词】** 肿瘤乏氧; 外泌体; 肿瘤; 辐射抵抗

**基金项目:** 国家自然科学基金(31570850、81276985)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.012)

### The effect of exosome in hypoxic microenvironment on tumor progression and radioresistance

Mo Fang, Zhang Jianghong, Shao Chunlin

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

Corresponding author: Zhang Jianghong, Email: [zjh551268@fudan.edu.cn](mailto:zjh551268@fudan.edu.cn)

**【Abstract】** The development and progression of tumor is a complex biological process, involving many factors. Hypoxia is one of the prominent features of the microenvironment of solid tumors. Hypoxic microenvironment can contribute to tumors with stronger adaptability, higher malignancy and drug-resistance. The study found that exosomes are important factors in mediating tumor biological processes, while hypoxic-derived exosomes play a more prominent role in some biological processes. Therefore, researches on hypoxic-derived exosomes are of great importance in understanding the development and growth control of tumors. This article briefly outlines the role of exosomes in tumor hypoxic microenvironment, in order to provide a theoretical basis for the researches of tumor biology.

**【Key words】** Tumor hypoxia; Exosomes; Tumor; Radioresistance

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (31570850, 81276985)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.012)

乏氧是许多实体肿瘤的显著特征, 肿瘤乏氧微环境的产生及演变往往对于肿瘤细胞具有复杂且重要的影响。参与形成及维持肿瘤乏氧微环境的因素有很多, 近年来的研究表明<sup>[1]</sup>, 外泌体作为肿瘤乏氧微环境的重要组成部分, 在肿瘤细胞的生长、增殖、转移过程中均扮演着重要角色。乏氧微环境下外泌体的存在不仅能够增强肿瘤细胞的侵袭、迁移能力, 影响肿瘤的血管生成, 还能调节机体的免疫

功能, 改变肿瘤细胞的辐射敏感性与耐药性, 从而促进肿瘤的恶化程度, 降低肿瘤的治疗效果。本文就乏氧微环境下外泌体对肿瘤的发生发展及其对乏氧辐射抵抗的影响进行概述。

### 1 外泌体及其功能

外泌体最初于 1983 年被发现于绵羊的网织红细胞中, 1987 年被 Johnstone 命名为“exosome”<sup>[2]</sup>。

外泌体自发现之初，一直被认为是细胞的废弃物。近年来，随着研究的深入，外泌体的许多重要功能被逐渐发现，引发了人们对于外泌体的兴趣。现在外泌体被广泛接受的定义是，直径为30~150 nm的细胞外囊泡，由内含物和脂质双层膜构成，含有细胞特异的蛋白、脂质和核酸。大多数细胞在正常或病理状态下都可以分泌外泌体，在各种体液中，如外周血、尿液、唾液、腹水、羊水、乳汁及脑脊液等中均能检测到外泌体<sup>[3]</sup>。

外泌体具有独特且复杂的组成，其内含物的种类和含量因来源细胞的不同而有所差异。根据最新的外泌体数据库显示，在多种生物的外泌体中，已有41 860种蛋白质、3408种 mRNA 和 2838 种 miRNA 被鉴定出来源于胞内体<sup>[4]</sup>。其中，外泌体中最容易识别的蛋白包括肿瘤易感基因 101 蛋白(tumor susceptibility gene 101, TSG101)、重组 Alix 蛋白(ALG-2-interacting protein X, Alix)、胞内分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)、热休克蛋白(HSC70、HSP90)、各种膜联蛋白和外泌体内部或表面表达的标志物，包括跨膜蛋白 4 超家族(CD81、CD63、CD9)、细胞骨架蛋白(肌动蛋白、微管蛋白和膜突蛋白)及与脂质相关的蛋白质和磷脂酶等<sup>[5-8]</sup>。

外泌体可通过多种方式与受体细胞融合，并将内含物释放到受体细胞中，从而影响受体细胞的各种生物过程。近年来，在外泌体的合成、分泌和释放过程，及其对肿瘤细胞侵袭迁移、上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)、血管生成、放化疗抵抗等肿瘤相关的生物学过程的影响均有研究。其中对涉及到的各种相关蛋白、具有重要作用的核酸(mRNA、miRNAs 和长链非编码 RNA 等)及脂类的研究均取得了一定程度的进展<sup>[9-10]</sup>。大量研究发现，外泌体不仅能够调节细胞的免疫反应，还能改变肿瘤微环境，影响肿瘤细胞的发展，且部分外泌体还承载着肿瘤标志物的作用<sup>[11-12]</sup>。因此，外泌体在疾病诊断和治疗上具有重要的潜在意义。

## 2 乏氧微环境和外泌体

肿瘤在发生、发展过程中会与其周围血管、细胞外基质、其他非恶性细胞以及信号分子等形成一个独特的微小生态系统，称之为肿瘤微环境<sup>[13-14]</sup>。

许多因素都参与肿瘤微环境的形成和维持，如：乏氧、不同种类的细胞、可溶性因子、信号分子、细胞外基质及外泌体等。乏氧(缺氧)是实体肿瘤微环境的一个显著特性<sup>[15]</sup>，它不仅会改变肿瘤微环境的理化特性，还会影响肿瘤细胞代谢相关的信号通路。越来越多的证据表明，乏氧与肿瘤的侵袭、转移、放化疗抵抗、预后不佳、病死率上升等密切相关<sup>[16]</sup>。乏氧微环境的存在可使肿瘤细胞通过多种机制适应其所处环境，使其具有更强的生存能力、侵袭性、转移性和抵抗性，从而影响治疗效果<sup>[17-22]</sup>。乏氧会影响葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT-1)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等质膜受体的表达，从而影响细胞的内吞作用，导致外泌体分泌显著增多。除了影响外泌体的表达量之外，乏氧环境还会诱导外泌体的功能发生显著改变。正如 Kore 等<sup>[23]</sup>的研究发现，神经胶质瘤细胞(glioblastoma cells, GBM)在低氧条件下，选择性地提高部分外泌体蛋白的表达，如赖氨酸 6-氧化酶(lysyl oxidase, LOX)、血小板反应蛋白 1(thrombospondin-1, TSP1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等，而这些蛋白质与肿瘤的转移、血管生成等密切相关。此外，乏氧也会诱导细胞外泌体 RNA 的表达发生变化，如 Umezawa 等<sup>[24]</sup>研究表明，与常氧条件相比，缺氧条件下多发性骨髓瘤细胞的外泌体 miR-135b 的表达显著升高，并进一步影响了肿瘤的血管生成。

由于外泌体携带的生物活性物质来源于母体细胞，而乏氧(缺氧)区域在实体肿瘤内普遍存在，因此研究乏氧与外泌体的关系对肿瘤的临床诊断、预后具有重要意义，研究乏氧微环境中外泌体的功能也为开拓肿瘤治疗的途径提供了新的思路。

## 3 乏氧环境下外泌体对肿瘤的影响

### 3.1 乏氧环境下外泌体介导肿瘤的侵袭和迁移

众所周知，肿瘤细胞的侵袭、迁移行为是恶性肿瘤重要的生物学特征，也是导致癌症患者死亡的首要原因。肿瘤的侵袭和转移涉及多个过程，其中，EMT 是肿瘤转移的关键步骤。在 EMT 期间，肿瘤细胞的上皮细胞特性被弱化，细胞骨架发生重塑，并获得间质细胞特征，包括高迁移和侵袭能力。在分子水平上，EMT 期间发生的变化可通过

上皮细胞标志物的损失和间充质细胞标志物的获得来解释，如在EMT过程中，代表上皮表型的钙黏连蛋白E(E-cadherin)等标志物的表达水平下降，代表间质表型的波形蛋白(Vimentin)、钙黏连蛋白N(N-cadherin)等标志物表达升高。越来越多的研究表明，肿瘤细胞的迁移和侵袭能力的增强与乏氧条件下外泌体的表达变化密切相关<sup>[25]</sup>。胰腺癌细胞在乏氧条件下增加的外泌体可通过激活PTEN/PI3Kγ信号传导途径诱导巨噬细胞的M2极化，并进一步促进人前列腺癌细胞的迁移、侵袭和EMT的发生<sup>[26]</sup>。此外，Xue等<sup>[27]</sup>从体内和体外水平研究均发现，乏氧会促进膀胱癌5637细胞分泌更多的长链非编码RNA-UCA1(long non-coding RNA-UCA1, lncRNA-UCA1)进入外泌体中，与lncRNA-UCA1低表达的人膀胱癌细胞(UMUC2)共同培养后，发现该外泌体可促进UMUC2细胞的侵袭、迁移，并促进膀胱肿瘤的增长；与健康个体比较，膀胱癌患者血清中的lncRNA-UCA1表达量更高，提示外泌体lncRNA-UCA1可能成为膀胱癌的潜在诊断生物标志物。Li等<sup>[28]</sup>研究发现，口腔鳞癌细胞在乏氧条件下分泌的外泌体miR-21水平较常氧条件更高，且miR-21的表达依赖缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)与缺氧诱导因子2α(hypoxia inducible factor-2α, HIF-2α)途径。进一步研究发现，乏氧条件下产生的外泌体miR-21能够显著诱导Vimentin的表达，降低E-cadherin的表达，从而增强肿瘤细胞的侵袭、迁移能力<sup>[28]</sup>。

由此可见，乏氧能显著改变肿瘤细胞外泌体的表达，且可通过多种途径介导肿瘤的侵袭、迁移过程，进而影响肿瘤的发展。这些研究结果提示，乏氧外泌体可作为肿瘤细胞侵袭、迁移的表征因子，为临幊上肿瘤恶性程度的判断提供了重要的依据。

### 3.2 乏氧环境下外泌体介导肿瘤的血管生成

肿瘤的血管生成是影响肿瘤微环境形成和发展的重要因素，是肿瘤进展中的关键步骤。血管生成是源于已存在的血管系统的基础上新的毛细血管网血管的生长。肿瘤的血管生成是一个极其复杂的过程，涉及到多个血管生成因子及相关受体，主要包括VEGF、血小板源性生长因子、血管生成素、肝细胞生长因子、表皮生长因子等<sup>[29]</sup>。肿瘤的血管生成可为肿瘤细胞提供所需的氧气及营养成分，从而促进肿瘤的快速发展。近年来，乏氧环境下外泌体

介导的肿瘤血管生成的相关研究已取得重要进展。Tadokoro等<sup>[30]</sup>提取常氧与乏氧条件下白血病K562细胞分泌的外泌体，以此处理人脐静脉内皮(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)细胞，发现乏氧条件下产生的外泌体miR-210显著增多，并显著增强HUVEC细胞的血管生成。Tadokoro等<sup>[30]</sup>研究也发现：乏氧条件下多发性骨髓瘤细胞增多的外泌体miR-135b可通过介导缺氧诱导因子-缺氧诱导因子抑制因子(hypoxia inducible factor-factor-inhibiting HIF, HIF-FIH)途径，促进HUVEC的血管生成。此外，Kucharzewska等<sup>[31]</sup>分别于常氧和乏氧条件下收集人恶性GBM细胞的外泌体，混合人恶性胶质母细胞瘤U87MG细胞后注入到小鼠皮下，结果发现外泌体能够促进肿瘤在小鼠皮下的生长及血管生成，且乏氧条件下的外泌体对肿瘤的促进作用较常氧条件更为显著。

可见，乏氧条件下肿瘤细胞分泌的外泌体经过介质传递被内皮细胞吸收，加速血管生成的进程，从而加剧了肿瘤细胞扩散与转移的速度及其恶化程度。

### 3.3 乏氧环境下外泌体影响肿瘤的免疫系统

肿瘤的产生是由于机体的某些细胞丧失正常的调控能力，进而引发异常的细胞增殖。事实证明，肿瘤的发生与免疫系统的功能密切相关。免疫功能的缺失或“免疫逃逸”的实现，使生物体内的恶变细胞逐步发展成为肿瘤<sup>[32]</sup>。研究发现，外泌体能够调节肿瘤微环境的免疫功能，且对免疫功能的调节具有两面性，外泌体既能促进免疫应答，又能抑制免疫应答<sup>[33-34]</sup>。例如，树突状细胞产生的外泌体通过表达肿瘤坏死因子等配体激活肿瘤细胞的凋亡程序，并能活化自然杀伤(natural killer, NK)细胞，使其产生更高水平的γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)，进而发挥抗肿瘤的效果<sup>[33]</sup>。而Wu等<sup>[34]</sup>研究发现黑色素瘤B16F0细胞分泌的外泌体可以抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖，增加了肿瘤细胞逃脱免疫监视的可能性。有趣的是，乏氧环境下的外泌体亦能够调节肿瘤微环境的免疫功能。例如，将乳腺癌细胞在常氧或乏氧条件下培养，通过CD63免疫印迹的方法，研究结果发现，乏氧条件下细胞培养液中的外泌体数量有所增加，且用这些外泌体作用于T细胞，发现乏氧环境下产生的外泌体能显著抑制T细胞的增殖<sup>[35]</sup>。此外，研究发现乏氧的鼻咽癌细胞能够分泌出更高水平的外泌体miR-24-3p，可抑制T细胞

增殖和辅助性T细胞1(Th1)、辅助性T细胞17(Th17)的分化，同时诱导调节性T细胞的分化<sup>[36]</sup>。乏氧的卵巢癌SKOV3细胞亦产生更加丰富的外泌体miRNA-940，以促进巨噬细胞M2表型极化，从而影响上皮卵巢癌的发展进程<sup>[37]</sup>。

总之，肿瘤在乏氧条件下诱导产生的外泌体对调节肿瘤微环境的免疫功能发挥着重要作用，乏氧环境下的外泌体在免疫调节中的表现为我们正确认识肿瘤细胞的生长及恶化过程，以及发掘新型的抗肿瘤治疗方法提供了参考依据。

### 3.4 乏氧环境下外泌体介导的其他生物学过程

乏氧环境下的外泌体除介导肿瘤的侵袭、迁移、血管生成以及免疫调节外，在肿瘤微环境中的其他生物学过程中也发挥着不可忽视的作用。Papi等<sup>[38]</sup>研究发现，人乳腺癌MCF7细胞在乏氧条件下产生的外泌体miR27b、miR130b、载脂蛋白E以及碳酸酐酶IX等较常氧条件具有更高水平的表达，且这些分子可以经过氧化物酶体增殖物激活受体γ调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移以及免疫抑制等生物学过程；Zhao等<sup>[39]</sup>研究发现，GBM细胞在乏氧条件下的外泌体中VEGF-A的含量显著增高，并通过下调紧密联结抗体和闭合蛋白的表达影响血脑屏障的通透性。此外，研究者发现，利用低氧条件下卵巢癌细胞分泌的外泌体处理后的卵巢癌OVCAR8细胞相对于未经处理的细胞来说，具有更强的抵抗化疗药顺铂的特性<sup>[40]</sup>。

可见，乏氧环境下的外泌体在肿瘤细胞存活、放化疗抵抗等生物学过程中扮演着重要角色，乏氧环境下的外泌体与临幊上肿瘤的预后不佳可能存在着重要联系。

## 4 乏氧环境下外泌体与肿瘤的辐射敏感性

肿瘤细胞的放化疗敏感性与许多因素有关，包括肿瘤细胞的类型、恶化程度、肿瘤的供氧及代谢情况等。实体肿瘤内多存在乏氧区域，对放疗的敏感性影响较大。研究发现，供氧丰富、代谢旺盛的肿瘤细胞往往放疗敏感性较强，而肿瘤的乏氧区域则表现出一定程度的辐射抵抗性<sup>[41]</sup>。乏氧影响肿瘤细胞辐射抵抗性的原因包括两个方面：一是放疗对肿瘤细胞DNA的损伤需要氧的存在；二是乏氧环境中肿瘤细胞的某些基因表达的变化影响了细胞的辐射敏感性。例如，肺癌A549细胞在乏氧条件下

具有更强的抗辐射性，乏氧诱导的A549细胞的MiR-210的高表达对肿瘤细胞的辐射损伤具有一定的保护作用<sup>[42]</sup>。乏氧可通过抑制P53的活性增加小鼠纤维肉瘤细胞(KHT-C)的辐射敏感性<sup>[43]</sup>。同时，外泌体对肿瘤细胞的辐射敏感性同样产生重要影响。例如，外泌体miR-208a可通过靶向p21促进人肺癌细胞的增殖和辐射抵抗<sup>[44]</sup>。基质细胞和乳腺癌细胞利用旁分泌的形式启动化疗和放疗抵抗性<sup>[45]</sup>。同时研究也发现照射后的肺癌细胞A549分泌的miR-1246可通过直接靶向死亡受体5促进肺癌细胞H446的增殖并增强其放射抵抗性<sup>[46]</sup>。

诸多研究提示我们，乏氧微环境与外泌体的存在均对肿瘤的辐射敏感性有着重要的影响。大量文献也证明了乏氧环境下的外泌体能够促进肿瘤的恶化程度<sup>[1]</sup>。因而，乏氧微环境中肿瘤细胞外泌体的产生势必能够影响到肿瘤细胞的辐射敏感性以及肿瘤的放疗进程。

## 5 总结与展望

乏氧环境下外泌体的产生及其功能的实现是一个复杂的生物过程，涉及多种细胞的多个阶段。肿瘤乏氧微环境中的外泌体不仅能够改变肿瘤微环境的理化特性，更能介导肿瘤的生理学过程。由于外泌体特殊的组成与结构，在临床检验上具有灵敏度高、穿透力强、稳定性好等特性，因此其具有成为液体活检靶点的潜质。实体肿瘤乏氧区内外泌体的稳定表达使其可能成为癌症诊断的生物标志物，用于估计判断肿瘤的恶性程度与侵袭性等。此外，纳米技术的应用可以使外泌体承载特殊的药物或基因，从而实现肿瘤靶向治疗和克服乏氧辐射抵抗的目标。可见，在肿瘤的临床诊断和治疗中，乏氧环境下的外泌体具有强大的应用前景。

然而，从当前的研究进展来看，肿瘤乏氧微环境中外泌体介导的生物学过程及其相应的机制研究仍存在诸多挑战。首先，外泌体繁琐复杂的提取步骤、高昂的纯化费用限制了外泌体在临幊上的大规模使用。如何准确快速地从外泌体中分离出目的核酸或蛋白依然是摆在人们面前的难题。另一方面，外泌体全部信息并未完全获知，其在机体局部或整体环境中的作用机制仍未清晰，并且在各种囊泡中找到目标外泌体也是一大挑战。所以说，乏氧环境下的外泌体是一把“双刃剑”，它的存在可能会恶

化肿瘤的发展进程，但也可以帮助我们探索新的检测及治疗肿瘤的方法。因此，如何正确合理地认识和利用乏氧环境下的外泌体将成为未来肿瘤生物学的一个重要的研究方向。

**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** 默芳负责文献的调研、论文的撰写；张江虹、邵春林负责论文的审阅与修改。

## 参考文献

- [1] Shao CC, Yang FM, Miao SY, et al. Role of hypoxia-induced exosomes in tumor biology[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 120[2019-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087002>. DOI: 10.1186/s12943-018-0869-y.
- [2] 杨晓璐, 顾岩, 付秀华. 外泌体在肺癌方面的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(19): 3813–3818. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.19.014.  
Yang XL, Gu Y, Fu XH. Research Progress of Exosomes in Lung Cancer[J]. *Med Recapitul*, 2018, 24(19): 3813–3818. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.19.014.
- [3] Lin J, Li J, Huang B, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis[J/OL]. *Sci World J*, 2015, 2015: 657086[2019-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25695100>. DOI: 10.1155/2015/657086.
- [4] Jella KK, Nasti TH, Li ZT, et al. Exosomes, Their Biogenesis and Role in Inter-Cellular Communication, Tumor Microenvironment and Cancer Immunotherapy[J/OL]. *Vaccines* (Basel), 2018, 6(4): 69[2019-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30261592>. DOI: 10.3390/vaccines6040069.
- [5] Conde-Vancells J, Rodriguez-Suarez E, Embade N, et al. Characterization and Comprehensive Proteome Profiling of Exosomes Secreted by Hepatocytes[J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(12): 5157–5166. DOI: 10.1021/pr8004887.
- [6] Xue H, Lü BJ, Zhang J, et al. Identification of Serum Biomarkers for Colorectal Cancer Metastasis Using a Differential Secretome Approach[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(1): 545–555. DOI: 10.1021/pr9008817.
- [7] Graner MW, Alzate O, Dechkovskaia AM, et al. Proteomic and immunologic analyses of brain tumor exosomes[J]. *FASEB J*, 2009, 23(5): 1541–1557. DOI: 10.1096/fj.08-122184.
- [8] Simpson RJ, Jensen SS, Lim JWE. Proteomic profiling of exosomes: Current perspectives[J]. *Proteomics*, 2008, 8(19): 4083–4099. DOI: 10.1002/pmic.200800109.
- [9] Luo XJ, Zhao X, Cheng C, et al. The implications of signaling lipids in cancer metastasis[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 127. DOI: 10.1038/s12276-018-0150-x.
- [10] Morton DJ, Kuiper EG, Jones SK, et al. The RNA exosome and RNA exosome-linked disease[J]. *RNA*, 2018, 24(2): 127–142. DOI: 10.1261/rna.064626.117.
- [11] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, et al. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment[J]. *J Control Release*, 2015, 219: 278–294. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.029.
- [12] Greening DW, Gopal SK, Xu R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 72–81. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.009.
- [13] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [14] Li H, Xu FY, Li S, et al. The tumor microenvironment: An irreplaceable element of tumor budding and epithelial-mesenchymal transition-mediated cancer metastasis[J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10(4): 434–446. DOI: 10.1080/19336918.2015.1129481.
- [15] Kim Y, Lin Q, Glazer PM, et al. Hypoxic Tumor Microenvironment and Cancer Cell Differentiation[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(4): 425–434. DOI: 10.2174/15665240978167113.
- [16] Patel A, Sant S. Hypoxic tumor microenvironment: Opportunities to develop targeted therapies[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(5): 803–812. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.04.005.
- [17] Chen XY, Wang P, Guo F, et al. Autophagy enhanced the radiosensitivity of non-small cell lung cancer by regulating ROS level under hypoxia condition[J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93(8): 764–770. DOI: 10.1080/09553002.2017.1325025.
- [18] Agostino PV, Harrington ME, Ralph MR, et al. Casein kinase-1-epsilon (CK1 $\epsilon$ ) and circadian photic responses in hamsters[J]. *Chronobiol Int*, 2009, 26(1): 126–133. DOI: 10.1080/0742052082675177.
- [19] Le QT, Courter D. Clinical biomarkers for hypoxia targeting[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(3): 351–362. DOI: 10.1007/s10555-008-9144-9.
- [20] Aga M, Bentz GL, Raffa S, et al. Exosomal HIF1 $\alpha$  supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes[J]. *Oncogene*, 2014, 33(37): 4613–4622. DOI: 10.1038/onc.2014.66.
- [21] Agrawal R, Pandey P, Jha P, et al. Hypoxic signature of microRNAs in glioblastoma: insights from small RNA deep sequencing[J/OL]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 686 [2019-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129238>. DOI: 10.1186/1471-2164-15-686.
- [22] Adamovich Y, Ladeuix B, Golik M, et al. Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 $\alpha$ [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 93–101. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.014.
- [23] Kore RA, Edmondson JL, Jenkins SV, et al. Hypoxia-derived exosomes induce putative altered pathways in biosynthesis and ion regulatory channels in glioblastoma cells[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2018, 14: 104–113. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.

- 03.008.
- [24] Umez T, Tadokoro H, Azuma K, et al. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1[J]. *Blood*, 2014, 124(25): 3748–3757. DOI: [10.1182/blood-2014-05-576116](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-576116).
- [25] Syn N, Wang LZ, Sethi G, et al. Exosome-Mediated Metastasis: From Epithelial-Mesenchymal Transition to Escape from Immunosurveillance[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(7): 606–617. DOI: [10.1016/j.tips.2016.04.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.006).
- [26] Wang XF, Luo GT, Zhang KD, et al. Hypoxic Tumor-Derived Exosomal miR-301a Mediates M2 Macrophage Polarization via PTEN/PI3K $\gamma$  to Promote Pancreatic Cancer Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16): 4586–4598. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-17-3841](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3841).
- [27] Xue M, Chen W, Xiang A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16: 143 [2019-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574139/>. DOI: [10.1186/s12943-017-0714-8](https://doi.org/10.1186/s12943-017-0714-8).
- [28] Li L, Li C, Wang SX, 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](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1625).
- [29] Mousa L, Salem ME, Mikhail S. Biomarkers of Angiogenesis in Colorectal Cancer: Supplementary Issue: Biomarkers for Colon Cancer[J]. *Biomark Cancer*, 2015, 7(1): 13–19. DOI: [10.4137/BIC.S25250](https://doi.org/10.4137/BIC.S25250).
- [30] Tadokoro H, Umez T, Ohyashiki K, et al. Exosomes Derived from Hypoxic Leukemia Cells Enhance Tube Formation in Endothelial Cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(48): 34343–34351. DOI: [10.1074/jbc.M113.480822](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.480822).
- [31] Kucharzewska P, Christianson HC, Welch JE, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(18): 7312–7317. DOI: [10.1073/pnas.1220998110](https://doi.org/10.1073/pnas.1220998110).
- [32] Tchernev G, Nenoff P. Dissecting the pathways of tumour escape: "a question of life and death?"[J]. *An Bras Dermatol*, 2010, 85(2):248–259. DOI: [10.1590/S0365-05962010000200022](https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000200022).
- [33] Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, et al. Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands[J]. *Oncioimmunology*, 2012, 1(7): 1074–1083. DOI: [10.4161/onci.20897](https://doi.org/10.4161/onci.20897).
- [34] Wu YT, Deng WT, McGinley EC, et al. Melanoma exosomes deliver a complex biological payload that upregulates PTPN11 to suppress T lymphocyte function[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017, 30(2): 203–218. DOI: [10.1111/pcmr.12564](https://doi.org/10.1111/pcmr.12564).
- [35] Rong L, Li R, Li SY, et al. Immunosuppression of breast cancer cells mediated by transforming growth factor- $\beta$  in exosomes from cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 500–504. DOI: [10.3892/ol.2015.3841](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3841).
- [36] Ye SB, Zhang H, Cai TT, et al. Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Pathol*, 2016, 240(3): 329–340. DOI: [10.1002/path.4781](https://doi.org/10.1002/path.4781).
- [37] Chen X, Ying X, Wang XJ, et al. Exosomes derived from hypoxic epithelial ovarian cancer deliver microRNA-940 to induce macrophage M2 polarization[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 522–528. DOI: [10.3892/or.2017.5697](https://doi.org/10.3892/or.2017.5697).
- [38] Papi A, De Carolis S, Bertoni S, et al. PPAR $\gamma$  and RXR Ligands Disrupt the Inflammatory Cross-talk in the Hypoxic Breast Cancer Stem Cells Niche[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1595–1606. DOI: [10.1002/jcp.24601](https://doi.org/10.1002/jcp.24601).
- [39] Zhao C, Wang HY, Xiong CH, et al. Hypoxic glioblastoma release exosomal VEGF-A induce the permeability of blood-brain barrier[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(3): 324–331. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.05.140](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.140).
- [40] Dorayappan KDP, Wanner R, Wallbillich JJ, et al. Hypoxia-induced exosomes contribute to a more aggressive and chemoresistant ovarian cancer phenotype: a novel mechanism linking STAT3/Rab proteins[J]. *Oncogene*, 2018, 37(28): 3806–3821. DOI: [10.1038/s41388-018-0189-0](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0189-0).
- [41] Liu C, Lin Q, Yun Z. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Oxygen-Dependent Radiosensitivity[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(5): 487–496. DOI: [10.1667/RR13959.1](https://doi.org/10.1667/RR13959.1).
- [42] Gross S, Doyen J, Parks SK, et al. MiR-210 promotes a hypoxic phenotype and increases radioresistance in human lung cancer cell lines[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e544 [2019-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23492775>. DOI: [10.1038/cddis.2013.71](https://doi.org/10.1038/cddis.2013.71).
- [43] Zhang L, Subarsky P, Hill RP. Hypoxia-regulated p53 and its effect on radiosensitivity in cancer cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2007, 83(7): 443–456. DOI: [10.1080/09553000701373708](https://doi.org/10.1080/09553000701373708).
- [44] Tang YT, Cui YY, Li ZP, et al. Radiation-induced miR-208a increases the proliferation and radioresistance by targeting p21 in human lung cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 7. DOI: [10.1186/s13046-016-0285-3](https://doi.org/10.1186/s13046-016-0285-3).
- [45] Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, et al. Exosome Transfer from Stromal to Breast Cancer Cells Regulates Therapy Resistance Pathways[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 499–513. DOI: [10.1016/j.cell.2014.09.051](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.051).
- [46] Yuan DX, Xu JP, Wang J, et al. Extracellular miR-1246 promotes lung cancer cell proliferation and enhances radioresistance by directly targeting DR5[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32707–32722. DOI: [10.18632/oncotarget.9017](https://doi.org/10.18632/oncotarget.9017).

(收稿日期: 2019-01-19)