



肝癌外泌体在肿瘤微环境细胞间通讯中的作用*

冯唐, 杨欣蕊, 王琦为, 刘肖珩[△]

四川大学华西基础医学与法医学院 生物医学工程研究室(成都 610041)

【摘要】 肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最致命的癌症之一。由于HCC发病隐匿、进展迅速且缺乏有效的治疗方法,预后极差,其5年平均生存率低于10%。肿瘤微环境是HCC发生发展所处的内环境,可调节HCC的起源、发展、侵袭和转移。肝癌细胞在癌症进展过程中可以通过释放含有特异信号的外泌体调控肿瘤微环境中的肿瘤细胞、癌相关成纤维细胞、癌相关免疫细胞等不同细胞的生物学行为,进而促进癌症进展。然而,外泌体在这些过程中对具体细胞调控的确切分子机制和作用仍不清楚。本综述首先介绍了HCC微环境的组成和肿瘤微环境中外泌体的来源和特征以及力学因素对外泌体的影响。其次,本综述重点讨论了HCC外泌体对微环境中不同类型细胞的作用。我们看到,在包括肝癌在内的临床癌症治疗中使用外泌体作为载体仍然有许多必须克服的困难。首先,外泌体的同质性很难得到保证。其次,外泌体主要通过皮下注射给药,虽然这种方法简单易行,但吸收效率并不理想。第三,外泌体提取方法有限且效率低,因此难以大量制备外泌体。特别是对于外泌体介导的肿瘤免疫治疗,确保使用的外泌体数量足以引发有效的肿瘤免疫反应非常重要。随着鉴定、分离和纯化技术的改进,外泌体有望成功运用于早期HCC的临床诊断和肝癌的临床治疗中。

【关键词】 外泌体 肿瘤微环境 肝细胞肝癌 细胞间通讯 综述

Hepatocellular Carcinoma-Derived Exosomes: Key Players in Intercellular Communication Within the Tumor Microenvironment FENG Tang, YANG Xinrui, WANG Qiwei, LIU Xiaoheng[△]. Institute of Biomedical Engineering, West China School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: liuxiaohg@scu.edu.cn

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related deaths in the world. Due to the insidious onset and rapid progression and a lack of effective treatments, the prognosis of patients with HCC is extremely poor, with the average 5-year survival rate being less than 10%. The tumor microenvironment (TME), the internal environment in which HCC develops, can regulate the oncogenesis, development, invasion, and metastasis of HCC. During the process of cancer progression, HCC cells can regulate the biological behaviors of tumor cells, cancer-associated fibroblasts, cancer-associated immune cells, and other cells in the TME by releasing exosomes containing specific signals, thereby promoting cancer progression. However, the exact molecular mechanisms and the roles of exosomes in the specific cellular regulation of these processes are not fully understood. Herein, we summarized the TME components of HCC, the sources and the biological traits of exosomes in the TME, and the impact of mechanical factors on exosomes. In addition, special attention was given to the discussion of the effects of HCC-exosomes on different types of cells in the microenvironment. There are still many difficulties to be overcome before exosomes can be applied as carriers in clinical cancer treatment. First of all, the homogeneity of exosomes is difficult to ensure. Secondly, exosomes are mainly administered through subcutaneous injection. Although this method is simple and easy to implement, the absorption efficiency is not ideal. Thirdly, exosome extraction methods are limited in number and inefficient, making it difficult to prepare exosomes in large quantities. It is important to ensure that exosomes are used in sufficient quantities to trigger an effective tumor immune response, especially for exosome-mediated tumor immunotherapy. With the improvement in identification, isolation, and purification technology, exosomes are expected to be successfully used in the clinical diagnosis of early-stage HCC and the clinical treatment of liver cancer.

【Key words】 Exosomes Tumor microenvironment Hepatocellular carcinoma Intercellular communication Review

据中国疾病预防控制中心最新发布数据显示,原发性肝癌在所有癌症中因病致死率高居第二^[1]。原发性肝

癌具体有:肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)及混合型肝细胞-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA),其中,HCC占75%~85%^[2-3],本文将针对HCC这一关键病理分型进行讨论。大多数HCC患者发病与肝炎病毒(HBV/HCV等)感

* 国家自然科学基金(No. 11932014, No. 12372315, No. 31971239)和四川省科技计划(No. 2022NSFSC0765, No. 2022ZYD0079)资助

[△] 通信作者, E-mail: liuxiaohg@scu.edu.cn

出版日期: 2024-01-20

染有关,除此之外的代谢因素如糖尿病或非酒精性肝炎等也可导致肝组织损伤及HCC^[4-5]。肝癌主要通过手术治疗、消融治疗等,但还有相当数量的患者一经发现即为中晚期患者,失去手术条件,其治疗手段有限,预后差^[4]。因此,提高HCC总生存率可重点关注HCC的早期诊断标志物的研究及分子水平HCC发生发展机制的探索。

研究发现,肿瘤细胞持续生长、获得高迁移能力进而实现转移离不开与周围复杂的组织微环境的相互作用^[6]。Stephen Paget在1889提出“种子和土壤”学说,为后续肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)概念的成熟提供基础。种子(肿瘤细胞)要依赖土壤(肿瘤微环境)才得以生长壮大,并且随着自身的不断壮大,原发癌部位的癌细胞会释放出信号分子,远端的靶器官组织细胞接收到信号后会诱导其表型与功能的转化,从而为原发癌部位的癌细胞营造出适宜其定植的新的肿瘤微环境,即肿瘤细胞转移微环境(Metastatic niche)^[7]。

近年来,越来越多的学者研究了外泌体的生物学行为与功能,对外泌体和TME之间的关系进行了探索。研究发现^[8-9],肿瘤细胞可以将自身的特异性内容物包裹进入外泌体中,并分泌到TME中,对TME中的不同类型细胞都可以发挥作用。而微环境中的力学因素,如细胞外基质刚度、细胞增殖产生的应力及间质流剪切力等,均可对外泌体的生成和释放等进行调控。释放到微环境中的肿瘤细胞来源外泌体一方面可以通过信号分子自分泌来影响肿瘤的局部生长与迁移,另一方面,也可以通过细胞间通讯影响TME中其他非肿瘤细胞,进而重塑微环境使其成为更利于肿瘤生长和转移的微环境。本文综述了肝癌细胞来源的外泌体调控TME中不同类型细胞的作用及其特点,为外泌体相关研究提供参考。

1 TME

1.1 TME的组成成分

TME是肿瘤发生、发展和转移过程中所处的内环境。肿瘤生物学发展至今,TME中被发现不仅只有癌细胞,还包括被肿瘤所吸引和异化的其他类型的细胞。具体来说,除肿瘤细胞外,TME中其他细胞类型有:癌相关成纤维细胞、内皮细胞、周细胞、肿瘤干细胞、免疫/炎症细胞等。此外,TME还有非细胞成分如细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等^[10-11]。正是由于多种细胞在肿瘤微环境中的共同协作,促进了肿瘤细胞的迁移/侵袭与转移,并且促进了正常成纤维细胞转化为癌相关的成纤维细胞,综合促进了癌症的进展。通过对TME中不同类型细胞进行研究,才能深入掌握肿瘤生物学特性,利于

寻找有效的防治靶点。

其中,癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是除了肿瘤细胞以外,在肝癌微环境中最为重要的一种细胞,在调节邻近癌细胞中起着关键作用^[12-13]。研究发现,CAFs可以通过ECM的合成与重塑以及生长因子的合成来调节癌症转移,并可影响肿瘤血管生成、肿瘤力学、药物响应和治疗反应等方面^[14]。CAFs存在于肿瘤间质中,可以来源于多种细胞,目前研究普遍认为其主要来源于正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)。在肝脏和胰腺中,静态的星状细胞是CAFs的最主要的来源^[15]。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)在正常生理情况下为静息状态,主要功能是储存维生素A和三酰甘油等。而在病理情况下,如肝脏损坏、肝癌发生时,各种不同来源的刺激因子可诱导HSCs活化为CAFs,比如炎症、缺氧、机械刺激、生长因子等。当HSCs向CAFs转化后表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)等。CAFs较正常成纤维细胞表现更为活跃,在HCC中,CAFs通过激活各种途径诱导细胞因子表达、干扰正常组织细胞之间的生存秩序,影响肝癌细胞的生物学行为,进而为肿瘤细胞提供适合发展的微环境^[16]。

1.2 肿瘤力学微环境

肿瘤细胞所处的微环境对肿瘤的发生和发展有显著影响。其中,肿瘤微环境中的物理因素,如细胞外基质刚度、细胞增殖产生的应力和间质流剪切力等,已引起越来越多的关注^[17-18]。近年来,相继报道了力学因素在调控肿瘤细胞增殖、迁移侵袭、能量代谢、抗体抗原识别和免疫治疗机制等方面发挥的重要作用^[19-20]。大量研究证实,肿瘤细胞周围因液体流动而产生的剪切力,是影响肿瘤发生发展的重要影响因素,在调控肿瘤细胞释放外泌体进而促进肿瘤转移方面发挥了重要作用。肿瘤组织间液流速可达3~10 $\mu\text{m/s}$,远大于正常组织(0.1~1.0 $\mu\text{m/s}$)^[21]。早在1950年就有研究报道了肿瘤中升高的间质液压^[22],然后通过实验和计算模型的深入研究发现,是由于肿瘤内血管结构不规则和渗透性升高、血流紊乱、间质基质硬化和淋巴管引流功能受损所导致^[23-24],而高间质液压与癌症患者的预后和生存率密切相关^[25]。FSS可以通过多种方式影响癌症和基质细胞的生物学行为包括诱导癌相关成纤维细胞活化;调节血管内皮细胞新生,影响血管生成和淋巴管生成;基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性和细胞活力的诱导并激活肿瘤细胞迁移和侵袭^[21, 26-27]。除了静态流体压力,间质流和由此产生的剪切应力(约0.1 dyne/cm^2)也会改变肿瘤和基质细胞功能^[21]。

YANKASKAS等^[28]在研究中发现成纤维细胞在0.5 dyne/cm²流体剪切力的作用下可逆转其迁移方向。此外,流体剪切应力还被报道可通过JNK信号诱导循环肿瘤细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),促使其在血行播散的过程中存活下来^[29]。并且,研究发现流体剪切应力通过活化YAP,激活ROCK-LIMK-cofilin信号轴,从而促进肿瘤细胞迁移^[30]。

2 外泌体

原核、真核生物几乎所有细胞都会释放细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)^[31]。EVs大致可以分为两类:外泌体(exosomes)与核外颗粒体(ectosomes)。其中外泌体直径范围约为40~160 nm(平均约100 nm),来源于内体(endosomes)。外泌体的发生是由于细胞质膜的连续内陷并导致多泡体形成,它可以与其他细胞内囊泡或细胞器相交融,导致外泌体成分具有多样性与异质性^[32]。根据来源细胞的不同,外泌体可以包含细胞的许多成分,主要包括DNA、RNA、脂质、代谢物、胞浆和细胞表面蛋白质。外泌体的生理学目的在很大程度上尚不清楚,仍需深入研究。外泌体一方面可以从细胞中去除多余或不必要的成分,以维持细胞内稳态。另一方面,外泌体由于分具不同来源细胞的特点和信号,使得它们在调节TME中细胞与细胞之间的通讯中也发挥重要作用^[33]。

外泌体的生成受细胞内囊泡合成与运输相关的分子调节^[34-35],比如Ras相关蛋白GTP酶Rab、Syntenin1、肿瘤易感基因101(TSG101)、Alix(凋亡相关基因2-相互作用蛋白X)、ESCRT(转运所需的内体分选复合物)等均参与外泌体的起源和转运过程。近年来,实体肿瘤中的力学因素如细胞外基质刚度、细胞增殖产生的应力及间质流剪切力等,在调控外泌体生成、内含物选择、释放等方面均有报道。PATWARDHAND等^[36]发现刚性细胞外基质通过YAP/TAZ途径依赖的方式促进外泌体分泌,且外泌体中富含的THBS1驱动乳腺癌细胞的运动和侵袭。WU等^[37]研究了在不同硬度的细胞外基质上生长的HCC细胞,发现硬化的细胞外基质促进HCC细胞外泌体的释放。此外,在硬化细胞外基质上生长的HCC细胞分泌的外泌体会激活细胞的Notch信号通路,从而促进肿瘤生长,这与对肝癌患者的基因表达分析一致。FENG等^[38]研究发现1.4 dyn/cm²的流体剪切力可以促进HCC细胞释放富含IGF2的外泌体,以促进肿瘤相关成纤维细胞的活化。

肝脏中主要有肝上皮细胞(肝细胞和胆管细胞)、免疫细胞(T细胞、B细胞、树突状细胞和NK细胞)和非实质肝细胞(肝星状细胞)等类型,均可分泌带有其来源特征

的外泌体^[39]。证据表明,来自不同肝细胞的外泌体在细胞内信号传导中起重要作用,用于协调细胞的正常功能。例如,研究发现胆管细胞源性外泌体中的H19不仅可以促进肝星状细胞的活化,还可上调肝星状细胞来源成纤维细胞中的纤维化基因的表达,从而促进了肝纤维化的发展^[40]。T细胞和B细胞来源的外泌体参与免疫调节,研究报道了B细胞释放的含有miR-155的外泌体可有效抑制HCV病毒在肝细胞中复制。在利用妥昔单抗处理的B细胞来源的外泌体处理的复制子细胞中,HCV复制活性显著增加^[41]。然而,在HCC发生发展过程中,肝癌细胞来源的外泌体如何对TME中的不同类型细胞造成影响,进而影响和改变HCC微环境,从而促进肿瘤的发展与进展,我们将就此进行重点讨论。

3 肝癌外泌体对TME中不同类型细胞的调控

越来越多的证据表明,细胞可以通过不同的机制摄取外泌体,如依赖网格蛋白或小窝蛋白的内吞途径、脂筏介导的内吞途径、直接膜融合等方式。进入细胞的外泌体可释放其内容物到胞质中,从而调节靶细胞的生物学行为。肝癌细胞分泌的外泌体可以通过携带特异性的内含物对肿瘤微环境中不同类型的细胞进行调控,进而促进肝癌进展。

3.1 肝癌外泌体对肝癌细胞的作用

肝癌外泌体促使肝癌细胞获得高迁移能力。外泌体参与调控了细胞的EMT。EMT是细胞由稳定的上皮表型向不稳定的间充质表型进行转化的生物学过程,是细胞获得高迁移能力的一种体现^[42]。CHEN^[43]等发现,来源于高转移性肝癌细胞MHCC97H的外泌体可以被低转移性肝癌细胞HLE和Hep3B细胞所摄取,并引起其MAPK/ERK信号通路激活,进而促进EMT的发生,从而使低转移性细胞获得更高的迁移能力。而通过敲低MHCC97H细胞Rab27a的表达,可以减少其外泌体的分泌,从而缓解EMT的发生。RAHMAN等^[44]分别将来自人肺癌血清、高转移性肺癌细胞系和非转移性肺癌细胞系的外泌体与正常人支气管上皮细胞(HBEC)共培养,发现来源于高转移性肺癌细胞和人晚期肺癌血清的外泌体可诱导HBEC中波形蛋白表达和EMT发生,进而促进受体细胞迁移、侵袭。外泌体介导的miRNA转移也调节内皮的生物学特性,在转移性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者的血清中发现了120个来自CRC患者的外泌体,发现miR-106b-3p高表达,并且与不良预后相关。进一步的研究表明,外泌体miR-106b-3p可以通过靶向DLC-1基因诱导EMT的发生进而增加CRC细胞的肺转移^[45]。此外,

HUANG等^[46]研究发现,高转移性HCC细胞会分泌富含circRNA-100338的外泌体,Transwell侵袭实验表明,外泌体circRNA-100338的过表达/敲低显著增强/降低了低转移性HCC细胞的侵袭能力。并且随后通过对肝癌患者血清中外泌体的检测,发现circRNA-100338在其中高表达,并与HCC患者的肺转移和生存率降低相关。

3.2 肝癌外泌体对成纤维细胞的作用

肿瘤细胞来源的外泌体可以促进CAFs活化。与正常成纤维细胞相比,CAFs高表达 α -SMA、FAP和半乳糖凝集素等蛋白,在癌症发展中起到重要作用,并可以通过多种途径促进肿瘤的进展^[47]。肿瘤细胞外泌体中丰富的miRNA在正常成纤维细胞向CAFs转化过程中起重要作用。将肺癌细胞来源的外泌体与正常成纤维细胞共培养,可以诱导其向CAFs转化,进一步研究发现是其内高表达的exo-miR-1290发挥作用^[48]。XIA等^[49]发现富含SMO的HCC细胞来源的Exosomes能被肝星状细胞吸收,并通过Gli1-MIRLET7BHG信号通路激活CAFs,从而影响肿瘤微环境。FANG等^[50]发现,高转移性HCC细胞比低转移性HCC细胞表现出更大的将NFs转化为CAFs的能力,并且这种作用是通过高转移性HCC细胞分泌高表达miR-1247-3p的外泌体,使受体细胞B4GALT3蛋白表达下调,进而诱导NFs中 β 1-integrin-NF- κ B信号通路激活,从而促使CAFs的活化。而活化的CAFs通过分泌促炎细胞因子(包括IL-6和IL-8)进一步促进癌症进展。外泌体递送的蛋白质也可以诱导NF-CAF转变。ZHOU等^[51]发现富含miR-761的HCC细胞来源的外泌体能被肝星状细胞所吸收,并通过SOCS2抑制因子和JAK2/STAT3信号通路激活CAFs,从而影响肿瘤微环境。另有研究发现^[52],HCC细胞分泌直接靶向PTEN的富集miRNA-21的外泌体,促进肝星状细胞向CAFs活化,并且通过激活其PDK1/蛋白激酶B(AKT)信号通路,使得CAFs通过分泌血管生成细胞因子(包括VEGF、MMP2、MMP9、bFGF和TGF- β 等)进一步促进肝癌进展。

3.3 肝癌外泌体对血管内皮细胞的作用

通过在肿瘤发展过程中提供营养、氧气和各种生长因子的管道,血管内皮细胞(ECs)也为肝癌进展发挥作用。在TME中,含有功能蛋白和miRNA的肝癌细胞来源的外泌体可以影响内皮细胞的生物学变化。例如,FANG等^[53]观察到在HCC细胞源性外泌体中miR-103明显增加,并且可以传递至ECs,导致内皮完整性破坏及血管通透性增加,最终促进HCC的转移。该机制涉及miR-103通过抑制VE-Cadherin(VE-Cad)、p120-catenin(p120)和zonula occludens 1(ZO-1)等与膜相关的黏附分子的表

达。此外,在由HCC细胞分泌的外泌体表面,检测到高水平的ANGPT2,并且它可以传递至ECs,通过上调AKT/内皮一氧化氮合酶(eNOs)以及AKT/ β -连环蛋白信号通路促使ECs的血管生成^[54]。

3.4 肝癌外泌体对肿瘤相关免疫细胞的作用

肿瘤微环境的细胞因子和趋化因子与免疫细胞之间相互作用,使HCC细胞逃避免疫监测,促使HCC进展。外泌体由于其丰富的内含物也可参与调控此过程,表现出免疫抑制和耐受性特性。WANG等^[55]发现circ-0074854可以通过外泌体从HCC细胞传递至巨噬细胞,刺激巨噬细胞的M2极化,M2型巨噬细胞有助于产生免疫抑制性肿瘤微环境,并促进免疫逃逸。ZHANG等^[56]观察到,在HCC患者血浆中,HCC细胞可以分泌含有高水平circUHRF1的外泌体,并且Exosomal-circUHRF1抑制NK细胞源性IFN- γ 和TNF- α 的分泌,同时与NK细胞比例减少和NK细胞肿瘤浸润减少相关。此外,Exosomes-circUHRF1还可通过降解miR-449c-5p上调TIM-3的表达来抑制NK细胞功能。在HUANG等^[57]的研究中,HCC细胞分泌的外泌体内含物circGSE1可通过调节miR-324-5p/TGFB1/Smad3信号轴诱导Tregs的增殖,从而促进HCC的进展。

3.5 外泌体作为肝癌防治的重要靶标

越来越多的证据表明,外泌体可以作为靶向HCC微环境的治疗工具,由于生物相容性和稳定性、耐受性修饰和穿过血脑屏障,外泌体可以为癌症治疗提供有前景的药物和生物分子递送载体^[58-59]。经工程改造的外泌体携带能够与c-Met结合的肽成功地靶向c-Met过表达的三阴性乳腺癌细胞,可以促进肿瘤细胞对药物的摄取,进而促进肿瘤细胞凋亡^[60]。靶向外泌体的另一种选择是使用类抗体(antibody mimetics),如affibodies。Affibodies基于蛋白A的免疫球蛋白结合结构域,可以高特异性地结合靶标蛋白。来自基因工程的HEK293T供体细胞的表面Her2-affibody表达的外泌体成功地将紫杉醇和miR-21传递至Her2表达阳性的结肠癌细胞,并在小鼠实验中显示出抗肿瘤效果^[61]。

4 小结

外泌体参与肿瘤发生发展的各个方面,靶向外泌体可以为防治HCC提供新的思路。例如,可以通过研究外泌体释放的调控机制,干预外泌体的生成和释放过程,减少外泌体对HCC发展的促进作用。也可以利用外泌体作为载体传递抗肿瘤药物或基因,实现对HCC的精准治疗。因此,阐明肝癌外泌体的细胞间通讯作用十分必

要。本综述首先介绍了HCC微环境的组成和肿瘤微环境中外泌体的来源和特征以及力学因素外泌体的影响。其次,本综述重点讨论了HCC-外泌体对微环境中不同类型细胞的作用。在包括肝癌在内的临床癌症治疗中使用外泌体作为载体仍然有许多必须克服的困难。首先,外泌体的同质性很难得到保证。外泌体是由细胞产生的一组细胞外囊泡混合物。只有少数几种类型具有治疗性肿瘤抑制作用,而其他类型的外泌体中含有的分子物质可能没有治疗作用,甚至可能促进肿瘤进展。其次,外泌体主要通过皮下注射给药。虽然这种方法简单易行,但吸收效率并不理想。第三,外泌体提取方法有限且效率低,因此难以大量制备外泌体。特别是对于外泌体介导的肿瘤免疫治疗,确保使用的外泌体数量足以引发有效的肿瘤免疫反应非常重要。随着鉴定、分离和纯化技术的改进,外泌体有望成功运用于早期HCC的临床诊断和肝癌的临床治疗中。

* * *

作者贡献声明 冯唐负责论文构思、调查研究、初稿写作和审读与编辑写作,杨欣蕊负责调查研究和审读与编辑写作,王琦为负责调查研究和审读与编辑写作,刘肖珩负责论文构思、经费获取、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的本版进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution FENG Tang is responsible for conceptualization, investigation, writing--original draft, and writing--review and editing. YANG Xinrui is responsible for investigation and writing--review and editing. WANG Qiwei is responsible for investigation and writing--review and editing. LIU Xiaoheng is responsible for conceptualization, funding acquisition, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] QI J, LI M, WANG L, *et al.* National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e943-e955. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00211-6.
- [2] CHEN X, KOU L, XIE X, *et al.* Prognostic biomarkers associated with immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Immunology*, 2024. doi: 10.1111/imm.13751.
- [3] MINAMI Y, NISHIDA N, KUDO M. Imaging diagnosis of various hepatocellular carcinoma subtypes and its hypervascular mimics: differential diagnosis based on conventional interpretation and artificial intelligence. *Liver Cancer*, 2023, 12(2): 103-115. doi: 10.1159/000528538.
- [4] GALLAGE S, GARCIA-BECCARIA M, SZYDLOWSKA M, *et al.* The therapeutic landscape of hepatocellular carcinoma. *Med*, 2021, 2(5): 505-552. doi: 10.1016/j.medj.2021.03.002.
- [5] WEI Q, TAN N, XIONG S, *et al.* Deep learning methods in medical image-based hepatocellular carcinoma diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(23): 5701. doi: 10.3390/cancers15235701.
- [6] LI Z, ZHANG Z, FANG L, *et al.* Tumor microenvironment composition and related therapy in hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 2083-2099. doi: 10.2147/JHC.S436962.
- [7] MIELGO A, SCHMID M C. Liver tropism in cancer: the hepatic metastatic niche. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(3): a037259. doi: 10.1101/cshperspect.a037259.
- [8] LIU M, LAI Z, YUAN X, *et al.* Role of exosomes in the development, diagnosis, prognosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Mol Med*, 2023, 29(1): 136. doi: 10.1186/s10020-023-00731-5.
- [9] ZHOU X, JIA Y, MAO C, *et al.* Small extracellular vesicles: non-negligible vesicles in tumor progression, diagnosis, and therapy. *Cancer Lett*, 2024, 580: 216481. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216481.
- [10] LI Y, JIN G, LIU N, *et al.* The post-chemotherapy changes of tumor physical microenvironment: targeting extracellular matrix to address chemoresistance. *Cancer Lett*, 2024, 582: 216583. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216583.
- [11] MONTERAN L, ZAIT Y, EREZ N. It's all about the base: stromal cells are central orchestrators of metastasis. *Trends Cancer*, 2023: S2405-8033(23)00235-2. doi: 10.1016/j.trecan.2023.11.004.
- [12] GUO X, CHEN M, CAO L, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote migration and invasion of non-small cell lung cancer cells via mir-101-3p mediated VEGFA secretion and AKT/eNOS pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 764151. doi: 10.3389/fcell.2021.764151.
- [13] PENG L, WANG D, HAN Y, *et al.* Emerging role of cancer-associated fibroblasts-derived exosomes in tumorigenesis. *Front Immunol*, 2021, 12: 795372. doi: 10.3389/fimmu.2021.795372.
- [14] JIA W, LIANG S, CHENG B, *et al.* The role of cancer-associated fibroblasts in hepatocellular carcinoma and the value of traditional chinese medicine treatment. *Front Oncol*, 2021, 11: 763519. doi: 10.3389/fonc.2021.763519.
- [15] KOYAMA Y, BRENNER D A. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55-64. doi: 10.1172/JCI88881.
- [16] BAGLIERI J, BRENNER D A, KISSELEVA T. The role of fibrosis and liver-associated fibroblasts in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1723. doi: 10.3390/ijms20071723.
- [17] NIA H T, MUNN L L, JAIN R K. Physical traits of cancer. *Science*, 2020, 370(6516): eaaz0868. doi: 10.1126/science.aaz0868.
- [18] 施兴华, 张路姚, 李博, 等. 肿瘤及其微环境的力学问题. *力学进展*, 2018, 48: 360-409. doi: 10.6052/1000-0992-16-039.
- [18] SHI X H, ZHANG L Y, LI B, *et al.* The mechanical problems in tumor and tumor microenvironment. *Adv Mech*, 2018, 48: 360-409. doi: 10.6052/1000-0992-16-039.
- [19] XIN Y, LI K, HUANG M, *et al.* Biophysics in tumor growth and progression: from single mechano-sensitive molecules to mechanomedicine. *Oncogene*, 2023, 42(47): 3457-3490. doi: 10.1038/s41388-023-02844-x.

- [20] ZHOU H, WANG M, ZHANG Y, *et al.* Functions and clinical significance of mechanical tumor microenvironment: cancer cell sensing, mechanobiology and metastasis. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(5): 374–400. doi: 10.1002/cac2.12294.
- [21] WEI F, FLOWERDEW K, KINZEL M, *et al.* Changes in interstitial fluid flow, mass transport and the bone cell response in microgravity and normogravity. *Bone Res*, 2022, 10(1): 65. doi: 10.1038/s41413-022-00234-9.
- [22] YOUNG J S, LUMSDEN C E, STALKER A L. The significance of the tissue pressure of normal testicular and of neoplastic (Brown-Pearce carcinoma) tissue in the rabbit. *J Pathol Bacteriol*, 1950, 62(3): 313–333. doi: 10.1002/path.1700620303.
- [23] HANSEM L M K, HUANG R, WEGNER C S, *et al.* Intratumor heterogeneity in interstitial fluid pressure in cervical and pancreatic carcinoma xenografts. *Transl Oncol*, 2019, 12(8): 1079–1085. doi: 10.1016/j.tranon.2019.05.012.
- [24] JAIN R K, MARTIN J D, STYLIANOPOULOS T. The role of mechanical forces in tumor growth and therapy. *Annu Rev Biomed Eng*, 2014, 16: 321–346. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071813-105259.
- [25] KIM H G, YU A R, LEE J J, *et al.* Measurement of tumor pressure and strategies of imaging tumor pressure for radioimmunotherapy. *Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 53(4): 235–241. doi: 10.1007/s13139-019-00598-7.
- [26] DASH S K, PATRA B, SHARMA V, *et al.* Fluid shear stress in a logarithmic microfluidic device enhances cancer cell stemness marker expression. *Lab Chip*, 2022, 22(11): 2200–2211. doi: 10.1039/d1lc01139a.
- [27] ILDIZ E S, GVOZDENOVIC A, KOVACS W J, *et al.* Travelling under pressure-hypoxia and shear stress in the metastatic journey. *Clin Exp Metastasis*, 2023, 40(5): 375–394. doi: 10.1007/s10585-023-10224-8.
- [28] YANKASKAS C L, BERA K, STOLETOV K, *et al.* The fluid shear stress sensor TRPM7 regulates tumor cell intravasation. *Sci Adv*, 2021, 7(28): eabh3457. doi: 10.1126/sciadv.abh3457.
- [29] XIN Y, LI K, YANG M, *et al.* Fluid Shear stress induces emt of circulating tumor cells via JNK signaling in favor of their survival during hematogenous dissemination. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8115. doi: 10.3390/ijms21218115.
- [30] LEE H J, DIAZ M F, PRICE K M, *et al.* Fluid shear stress activates YAP1 to promote cancer cell motility. *Nat Commun*, 2017, 8: 14122. doi: 10.1038/ncomms14122.
- [31] Van NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213–228. doi: 10.1038/nrm.2017.125.
- [32] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
- [33] WU Q, ZHOU L, LV D, *et al.* Exosome-mediated communication in the tumor microenvironment contributes to hepatocellular carcinoma development and progression. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 53. doi: 10.1186/s13045-019-0739-0.
- [34] GURUNG S, PEROCHEAU D, TOURAMANIDOU L, *et al.* The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 47. doi: 10.1186/s12964-021-00730-1.
- [35] HORBAY R, HAMRAGHANI A, ERMINI L, *et al.* Role of ceramides and lysosomes in extracellular vesicle biogenesis, cargo sorting and release. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15317. doi: 10.3390/ijms232315317.
- [36] PATWARDHAN S, MAHADIK P, SHETTY O, *et al.* ECM stiffness-tuned exosomes drive breast cancer motility through thrombospondin-1. *Biomaterials*, 2021, 279: 121185. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121185.
- [37] WU B, LIU D A, GUAN L, *et al.* Stiff matrix induces exosome secretion to promote tumour growth. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 415–424. doi: 10.1038/s41556-023-01092-1.
- [38] FENG T, FANG F, ZHANG C, *et al.* Fluid shear stress-induced exosomes from liver cancer cells promote activation of cancer-associated fibroblasts via IGF2-PI3K axis. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 104. doi: 10.31083/j.fb12703104.
- [39] SUNG S, KIM J, JUNG Y. Liver-derived exosomes and their implications in liver pathobiology. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3715. doi: 10.3390/ijms19123715.
- [40] LIU R, LI X, ZHU W, *et al.* Cholangiocyte-derived exosomal long noncoding RNA H19 promotes hepatic stellate cell activation and cholestatic liver fibrosis. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1317–1335. doi: 10.1002/hep.30662.
- [41] LIAO T L, HSIEH S L, CHEN Y M, *et al.* Rituximab may cause increased hepatitis C virus viremia in rheumatoid arthritis patients through declining exosomal microRNA-155. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(8): 1209–1219. doi: 10.1002/art.40495.
- [42] TANGSIRI M, HHEIDARI A, LIAGHAT M, *et al.* Promising applications of nanotechnology in inhibiting chemo-resistance in solid tumors by targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Biomed Pharmacother*, 2023, 170: 115973. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115973.
- [43] CHEN L, GUO P, HE Y, *et al.* HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 513. doi: 10.1038/s41419-018-0534-9.
- [44] RAHMAN M A, BARGER J F, LOVAT F, *et al.* Lung cancer exosomes as drivers of epithelial mesenchymal transition. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54852–54866. doi: 10.18632/oncotarget.10243.
- [45] LIU H, LIU Y, SUN P, *et al.* Colorectal cancer-derived exosomal miR-106b-3p promotes metastasis by down-regulating DLC-1 expression. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(4): 419–434. doi: 10.1042/CS20191087.
- [46] HUANG X Y, HUANG Z L, HUANG J, *et al.* Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing invasiveness and angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 20. doi: 10.1186/s13046-020-1529-9.
- [47] GU Y, CHEN Q, YIN H, *et al.* Cancer-associated fibroblasts in neoadjuvant setting for solid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 193: 104226. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104226.
- [48] BAI X, SHAO J, DUAN T, *et al.* Exo-miR-1290-induced by COX-2 overexpression promotes cancer-associated fibroblasts activation and tumor progression by CUL3-Nrf2 pathway in lung adenocarcinoma. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 242. doi: 10.1186/s12964-023-01268-0.
- [49] XIA Y, ZHEN L, LI H, *et al.* MIRLET7BHG promotes hepatocellular carcinoma progression by activating hepatic stellate cells through exosomal SMO to trigger Hedgehog pathway. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 326. doi: 10.1038/s41419-021-03494-1.
- [50] FANG T, LV H, LV G, *et al.* Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 191. doi: 10.1038/s41467-017-

- 02583-0.
- [51] ZHOU X H, XU H, XU C, *et al.* Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-761 regulates the tumor microenvironment by targeting the SOCS2/JAK2/STAT3 pathway. *World J Emerg Med*, 2022, 13(5): 379–385. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.089.
- [52] ZHOU Y, REN H, DAI B, *et al.* Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 324. doi: 10.1186/s13046-018-0965-2.
- [53] FANG J H, ZHANG Z J, SHANG L R, *et al.* Hepatoma cell-secreted exosomal microRNA-103 increases vascular permeability and promotes metastasis by targeting junction proteins. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1459–1475. doi: 10.1002/hep.29920.
- [54] XIE J Y, WEI J X, LV L H, *et al.* Angiopoietin-2 induces angiogenesis via exosomes in human hepatocellular carcinoma. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 46. doi: 10.1186/s12964-020-00535-8.
- [55] WANG Y, GAO R, LI J, *et al.* Downregulation of hsa_circ_0074854 suppresses the migration and invasion in hepatocellular carcinoma via Interacting with HuR and via suppressing exosomes-mediated macrophage M2 polarization. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2803–2818. doi: 10.2147/IJN.S284560.
- [56] ZHANG P F, GAO C, HUANG X Y, *et al.* Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 110. doi: 10.1186/s12943-020-01222-5.
- [57] HUANG M, HUANG X, HUANG N. Exosomal circGSE1 promotes immune escape of hepatocellular carcinoma by inducing the expansion of regulatory T cells. *Cancer Sci*, 2022, 113(6): 1968–1983. doi: 10.1111/cas.15365.
- [58] JANG Y, PARK J, KIM P, *et al.* Development of exosome membrane materials-fused microbubbles for enhanced stability and efficient drug delivery of ultrasound contrast agent. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(12): 4983–4998. doi: 10.1016/j.apsb.2023.08.022.
- [59] YUE M, HU S, SUN H, *et al.* Extracellular vesicles remodel tumor environment for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 203. doi: 10.1186/s12943-023-01898-5.
- [60] LI S, WU Y, DING F, *et al.* Engineering macrophage-derived exosomes for targeted chemotherapy of triple-negative breast cancer. *Nanoscale*, 2020, 12(19): 10854–10862. doi: 10.1039/d0nr00523a.
- [61] LIANG G, ZHU Y, ALI D J, *et al.* Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 10. doi: 10.1186/s12951-019-0563-2.

(2023 – 12 – 14收稿, 2024 – 01 – 04修回)

编辑 吕 熙



开放获取

Open Access

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有
Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*

四川大学华西基础医学与法医学院生物医学工程研究室简介



取得了一系列研究成果。

本研究室注重与国际生物力学同仁交流与合作。先后聘请世界生物力学之父Yuan-Cheng Fung(冯元桢)先生、美国三院院士Chien Shu(钱煦)先生等担任名誉教授,与美国、英国、法国、日本等国外学术机构和科研院所建立了长期合作关系。本研究室积极推动基础科研成果向实际应用的转换。目前,在心血管疾病治疗药物的开发、基因编辑构建动物疾病模型等方向已和国内多家知名企业建立合作关系。

四川大学华西基础医学与法医学院生物医学工程研究室于1981年由卫生部批准成立,1996年由教育部批准设立生物医学工程学博士学位授权点和博士后流动站,是我国最早开展血液流变学和生物力学研究的单位之一。自上世纪九十年代以来,本研究室以陈槐卿教授、刘肖珩教授为学科带头人,围绕心脑血管生物力学和血液流变学等领域开展研究。近年来,依托四川大学“医学生物力学”一流学科创新平台,在国家自然科学基金重点项目和面上项目的连续资助下,研究室聚焦于心脑血管力学发病机制及介入治疗、老年性骨质疏松发病机理与防治、肿瘤转移侵袭分子机制与靶向治疗等领域,