

胞外囊泡在恶性血液病中的研究进展

王利 高春记

Role of extracellular vesicles in hematological malignancies Wangli, Gao Chunji

Corresponding author: Gao Chunji, Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. Email: gaochunji@hotmail.com

胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)最初被认为是细胞处理废弃物的一种方式。近年来研究发现EV能够选择性“装载”其母体细胞来源的功能性蛋白、脂质、核酸[包括DNA、mRNA、microRNA(miRNA)及其他非编码RNA]并投递其内容物至靶细胞,调节靶细胞功能,是细胞间联系的一种重要介质^[1-2]。EV不仅参与干细胞维护、组织修复、免疫监视、凝血等生理过程,在肿瘤形成、病原体感染等病理情况下也发挥重要作用^[3]。目前EV能够自血液、尿液、唾液、腹水、脑脊液等大多数体液中分离,且免疫细胞、神经细胞、肿瘤细胞、干细胞等几乎所有细胞均能分泌EV^[2]。越来越多研究表明EV在重塑肿瘤微环境、促进肿瘤进展方面发挥重要作用^[4-5]。本文我们就EV在恶性血液病中的研究进展进行综述。

一、EV的定义、特征及作用方式

EV主要包括外泌体(exosomes)、微泡(microvesicles, MV)、凋亡小体(apoptotic bodies)三种^[3]。其中,细胞膜内陷形成早期内体,内体膜内陷形成腔内囊泡,此时含腔内囊泡的内体称为多囊体(multivesicular bodies, MVB)。大部分MVB与溶酶体结合被降解,另一部分与细胞膜融合,释放其腔内囊泡至细胞膜外形成的囊泡称为外泌体;外泌体由母体细胞自发或受外部刺激后释放,直径40~100 nm,表达CD9、CD63、CD81、Alix、TSG 101、HSP 70等,常通过100 000~200 000×g超速离心分离获得。细胞胞质钙离子超载,引起混杂酶及钙蛋白酶活化,导致细胞膜直接出芽、脱落形成的囊泡称为MV;MV直径100~1 000 nm,表达Annexin V、Flotillin-2、选择素、整合素、CD40金属蛋白酶等,常通过10 000~60 000×g超速离心获取。凋亡小体是细胞程序性死亡过程中由濒死细胞释放的直径1 000~5 000 nm的囊泡,常包含完整的细胞器、DNA、组蛋白等^[6]。目前EV领域研究较多的是外泌体及MV;因EV生物学起源未完全阐明,且其纯化、鉴定流程尚无明确共识,许多文献未将两者明确区分而

统称为“EV”^[3]。

EV与靶细胞作用方式主要包括^[7]:①EV通过表面配体与靶细胞受体特异性结合,激活靶细胞下游信号通路;②EV能够直接转移活化状态的受体至靶细胞上,激活下游信号通路;③EV通过与靶细胞膜融合,投递其内容物(蛋白、DNA、mRNA、miRNA等)至靶细胞内,通过调节靶细胞下游信号通路调节靶细胞功能。EV内含物的选择性“装载”及其能与靶细胞特异性结合并调节靶细胞功能的特性提示EV是细胞间信号交流的一种重要途径。

二、EV在恶性血液病中的作用

1. EV在急性白血病中的作用:尽管大多数急性髓系白血病(AML)治疗后能够达到缓解,但仍有约半数患者死于疾病复发。骨髓“龛”保持稳态是骨髓正常造血的重要保障。稳态破坏导致骨髓正常造血功能受到破坏,形成支持白血病发展的骨髓微环境是急性白血病重要的发病机制。Huan等^[8]研究发现AML细胞能够分泌富含AML发病相关mRNA、miRNA的外泌体,AML来源外泌体能够被骨髓基质细胞摄取并导致基质细胞增殖、迁移、生长因子分泌、血管生成等功能发生变化,研究同时发现AML外泌体能够与Ba/F3祖细胞相互作用并调节其蛋白表达、迁移等生物学功能,并提示AML来源外泌体通过与骨髓“龛”中细胞作用引起骨髓微环境的改变,继而促进AML细胞的生存及扩散,可能是AML重要的发病机制。Huan等^[9]后续研究发现AML来源外泌体能够下调骨髓基质细胞SCF、CXCL12等保留因子,导致造血干祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC)从骨髓动员、释放至外周血;AML来源外泌体通过传递RNA至基质细胞,下调基质细胞SCF、CXCL12、ANGPT1、TGFB1等造血调控相关基因表达;同时直接引起HSPC集落形成能力下降, CXCR4及c-Kit表达降低, c-Myb、CEBP-β、HOXA-9等造血转录因子抑制。提示AML外泌体通过对骨髓正常造血功能的抑制参与AML的进展。

Fei等^[10]研究发现基质细胞来源外泌体包含大量半乳糖凝集素3(Galectin-3),基质细胞来源外泌体被急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞摄取,并将其内容物投递至靶细胞内,启动内源性的LGALS3 mRNA转录,在ALL耐药过程中起重要作用。

2. EV在慢性髓性白血病(CML)中的作用:CML是一种造血干细胞恶性克隆性增殖引起的骨髓增殖性疾病。虽然伊马替尼等酪氨酸激酶抑制药物的使用使CML患者预后明显改善,但获得性耐药时有发生。近年来肿瘤微环境在肿瘤细胞增殖、生存及耐药性发生方面的作用越来越受关注。Umezumi等^[11]研究发现K562细胞能够分泌富含miR-92a的外

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.020

基金项目:国家自然科学基金(81270642);海南省社会发展基金(SF201306)

作者单位:100853 北京,解放军总医院血液科

通信作者:高春记, Email: gaochunji@hotmail.com

泌体,并投递 miR-92a 至人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), 增强其迁移及促血管生成能力。Taverna 等^[12] 研究发现 LAMA84 细胞能够分泌富含 miR-126 的外泌体; 通过投递 miR-126 至 HUVEC, 下调其 CXCL12 及血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1) mRNA 及蛋白表达, 导致 LAMA84 细胞迁移及黏附能力下降, 这在促使肿瘤细胞自骨髓动员至外周循环中发挥重要作用。Raimondo 等^[13] 发现 LAMA84 细胞来源外泌体富含转化生长因子 β 1 (TGF- β 1), 外泌体通过 TGF- β 1/TGF- β 1 受体复合物, 激活 CML 细胞 ERK、Akt、NF- κ B、SMAD2/3 等信号通路, 下调促凋亡基因 BAD、BAX、PUMA 及上调抗凋亡基因 BCL-x1、BCL-w、生存素, 最终促进 CML 细胞的存活及增殖。Cai 等^[14] 研究发现 K562 细胞能够释放包含 BCR-ABL 融合基因的 EV, 并投递 BCR-ABL 融合基因至中性粒细胞。Cai 等^[15] 在后续研究中发现 K562 细胞来源 EV 内 BCR-ABL 融合基因具有功能性, 能够在靶细胞内合成 BCR-ABL mRNA 及蛋白, 降低中性粒细胞的吞噬功能; 将 K562 细胞来源 EV 输注给免疫缺陷小鼠能够使其出现 CML 相关临床症状。提示 EV 在 CML 发生、进展过程中发挥重要作用。

3. EV 在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中的作用: CLL 是西方国家发病率很高的一种恶性血液病。异常的肿瘤微环境与肿瘤细胞通过细胞间直接接触或一些可溶性因子交互作用, 引起 CLL 细胞异常迁移、增生、存活及凋亡缺陷是本病重要的发病机制。Yeh 等^[16] 研究发现, 与健康人 B 细胞相比, CLL 细胞释放外泌体明显增多, 且 α -IgM 刺激 BCR 信号通路能够增加其外泌体的释放, 而 BTK 抑制剂依鲁替尼能够抑制其释放。此外, 与健康人 B 细胞相比, CLL 细胞来源外泌体中 miR-150、miR-155 含量明显增高; 且 α -IgM 刺激后增高趋势更明显。Paggetti 等^[17] 研究发现 CLL 细胞来源外泌体富含 miR-21、miR-155、miR-146a、miR-148a 及 let-7g; 并且富含涉及细胞增殖、迁移、存活、蛋白合成、RNA 生成等过程的蛋白质; CLL 来源外泌体能够与间充质干细胞 (MSC) 及内皮细胞等基质细胞结合, 并将其内容物传递至靶细胞, 引起靶细胞信号通路的激活及基因表达的改变, 使其转换为肿瘤相关纤维母细胞样 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 表型, 从而具备更强的增生、迁移及分泌炎症因子能力。这些肿瘤微环境的改变通过促进 CLL 细胞的黏附、生长、存活及促血管生成等机制促进 CLL 的进展。

4. EV 在淋巴瘤中的作用: Aung 等^[18] 研究发现 B 细胞淋巴瘤细胞能够释放携带 CD20 的外泌体, 与抗 CD20 单抗结合, 从而消耗治疗性单抗, 使靶细胞免受抗体攻击, 可能参与肿瘤耐药性的发生。Hazan-Halevy 等^[19] 研究发现套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 细胞系及原代细胞均能分泌外泌体, MCL 来源外泌体能够被正常人及 MCL 患者 B 细胞通过脂筏/胆固醇依赖内吞途径快速、特异性摄取。Koch 等^[20] 研究发现弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphomas, DLBCL) 具有一套由促克隆形成侧群 (side

population, SP) 细胞及非 SP 细胞组成的动态平衡系统; 淋巴瘤中 SP 细胞来源外泌体富含 Wnt3a, 能够投递 Wnt3a 至邻近细胞, 通过 Wnt 信号通路调节两群细胞之间的转换, 在淋巴瘤细胞增殖、克隆形成、肿瘤发展过程中起重要作用。Gutzeit 等^[21] 研究发现人 B 细胞感染 EB 病毒后能够释放包含潜伏膜蛋白 1 (latent membrane protein 1, LMP1) 的外泌体, 且 Burkitt 淋巴瘤细胞系 DG75 细胞来源外泌体能够与人 B 细胞结合并被其内化, 促进 B 细胞的增殖及向 CD19⁺CD38^{high}CD20^{low} 浆母细胞样细胞群的分化并引起 IgD⁺ B 细胞类别转化重组, 提示外泌体在 EB 病毒感染相关疾病 (霍奇金淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤等) 发病过程中发挥重要作用。

5. EV 在多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 中的作用: MM 是克隆性恶性浆细胞在骨髓中增殖、聚集引起的恶性血液病。尽管自体造血干细胞移植及沙利度胺、来那度胺、硼替佐米等化疗药物能够明显改善 MM 患者的预后, MM 仍难以治愈, 且很多患者易复发及发生耐药。低氧、血管异常生成、骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cells, BMSC) 等肿瘤微环境在 MM 发病中起重要作用。Umezumi 等^[22] 研究发现缺氧耐受 (hypoxia resistant, HR) MM 细胞能够分泌富含 miR-135b 的外泌体, 投递 miR-135b 至内皮细胞中, 抑制缺氧诱导因子 1 抑制因子 (factor inhibiting hypoxia inducible factor 1, FIH-1) 表达, 通过 HIF-FIH 信号通路增强内皮细胞的血管形成能力。MM 外泌体与内皮细胞之间的这种作用方式可能是 MM 异常血管形成的新机制。Roccaro 等^[23] 研究发现 BMSC 来源外泌体能投递内容物至 MM 细胞, MM 患者 BMSC 来源外泌体中 miR-15a (一种抑癌 miRNA) 含量较正常人 BMSC 来源外泌体低, 导致通过外泌体投递的 miR-15a 减少, 从而不能充分抑制肿瘤生长。此外, MM 患者 BMSC 来源外泌体富含 IL-6、CCL2、纤连蛋白等细胞黏附、迁移相关蛋白、细胞因子等物质。BMSC 外泌体通过将上述物质选择性凝聚并投递至靶细胞发挥作用。BMSC 来源外泌体在肿瘤细胞与肿瘤微环境相互作用过程中所发挥的传递基因等物质的作用, 在 MM 进展中具有重要意义。Wang 等^[24] 研究发现 BMSC 与 MM 细胞能够相互分泌、摄取包含细胞因子的外泌体; BMSC 来源外泌体能够增强 MM 细胞迁移、增殖能力及细胞活力; 通过影响 P38、P53、JNK、Akt 等信号途径, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 抑制 caspase-9、caspase-3 的活化促进 MM 细胞生存并参与 MM 药物耐药的发生。

三、EV 在造血干细胞移植 (HSCT) 中的作用

HSCT 目前仍是治愈恶性血液病的主要方法。移植后白血病复发是治疗失败的主要原因, 大多数复发源于原发疾病进展, 约 5% 的复发来源于供者细胞, 称为供者源白血病 (donor cell leukemia, DCL)。Zhu 等^[25] 研究发现 K562 细胞能分泌包含 BCR-ABL mRNA 及蛋白的 MV; K562-MV 通过投递 BCR-ABL mRNA 至正常供者源细胞, 使其过度表达激活诱导胞苷脱氨酶及活性氧并上调甲基转移酶, 引起 DNA 断裂、重组及高甲基化, 导致基因组的不稳定, 最终引起供者细胞发生恶性表型转化, 可能是 DCL 重要的发病机制。

此外, EV可能作为一种生物标志物在 HSCT 中发挥重要作用。Aoki 等^[26]研究发现造血前体细胞(hematopoietic precursor cells, HPC)能分泌外泌体及微泡(exosomes and microvesicles, EMV)至骨髓中,且 EMV 能穿透至外周血;通过检测外周血中 HPC 来源 mRNA 鉴定骨髓来源 EMV, 结果发现 HSCT 后 HPC-mRNA 增加, EMV 中 DEFA3、HBB、ITGA2B 及 ITGB3 mRNA 的恢复早于全血细胞计数中白细胞、网织红细胞、血小板的恢复且与骨髓涂片有核细胞计数相关,提示外周血 EMV 中 HPC-mRNA 可以作为 HSCT 后评价骨髓状态的新型标志物。此外, EMV mRNA 早期恢复患者完全缓解及造血恢复率高于晚期恢复者,提示 EMV mRNA 恢复时间能够预示 HSCT 成功与否。

移植宿主病(GVHD)是 HSCT 后最常见、最严重的并发症之一。急性 GVHD 发病率 40%~75%,是影响 HSCT 总体疗效的重要因素;慢性 GVHD 是 HSCT 后晚期非复发致死的主要原因,严重影响移植后疗效及患者生存质量。目前 GVHD 发生机制仍未完全阐明,且防治手段有限。Wu 等^[27]研究发现 HSCT 后发生急性 GVHD 患者内皮细胞来源 MV 明显增高,提示其可作为早期预测急性 GVHD 发生的一种生物学指标。MSC 是一类能够自我更新及具备多向分化潜能的成体干细胞,具有低免疫原性及独特的免疫调节能力。多项临床试验表明 MSC 对 HSCT 后 GVHD 的防治有效^[28-29],但 MSC 存在异常分化、促进肿瘤进展等安全隐患。Kordelas 等^[30]应用 MSC 来源外泌体治疗 1 例急性 GVHD 患者,结果提示治疗后患者外周血单个核细胞受外部刺激后 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等促炎因子释放明显减少,患者腹泻量明显减少,皮肤、黏膜症状明显缓解且糖皮质激素用量明显下降,提示 MSC 来源外泌体可能替代 MSC 而成为治疗 GVHD 的一种新疗法。

四、结语与展望

综上所述, EV 在恶性血液病中的价值主要体现在发病机制的探索、新型特异性生物标志物的开发和新疗法的应用三方面:①EV 作为一种新型细胞间联系方式,肿瘤细胞来源 EV 通过投递其内容物至邻近细胞,调节甚至重塑肿瘤微环境,使肿瘤微环境适合肿瘤细胞的增殖及生存;同时,基质细胞来源 EV 通过投递内容物至肿瘤细胞而改变肿瘤细胞增殖、迁移等生物学活性;两方面共同作用在肿瘤进展、药物耐药发生过程中起重要作用。②EV 选择性“装载”其母体细胞来源蛋白、RNA 等物质,其脂质双分子层结构能防止其内容物被血液循环中酶类物质降解,从而较长时间地保持稳定;且 EV 体积较小,通透体内组织屏障能力较强;使 EV 有望成为病情监测、疗效评估的新型生物学标志物。③MSC 来源 EV 与 MSC 比较,具有操作简便、性能稳定、且规避了 MSC 自身副作用等特点,有望作为干细胞治疗的替代疗法,在 GVHD 等免疫相关性疾病及再生医学领域具有广阔应用前景^[31]。此外,基于肿瘤细胞与肿瘤微环境通过分泌 EV 相互作用这一肿瘤进展的重要机制,开发干预此过程的药物有望为肿瘤靶向治疗提供新方向。然而, EV 研究领域仍有很多

问题尚待解决:依据囊泡大小、结构、浮力密度等固有属性仍无法完全区分外泌体和 MV,干预、调节 EV 分泌的手段有限, EV 的生物学起源、作用机制仍未清晰阐明^[32], EV 的安全性也有待进一步评估^[33]。

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] Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy [J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 13-27. doi: 10.1146/annurev-physiol-021014-071641.
- [3] EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12 (5):347-357. doi: 10.1038/nrd3978.
- [4] Clancy JW, Sedgwick A, Rosse C, et al. Regulated delivery of molecular cargo to invasive tumour-derived microvesicles [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6919. doi: 10.1038/ncomms7919.
- [5] Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a prometastatic phenotype through MET [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (6): 883-891. doi: 10.1038/nm.2753.
- [6] Borges FT, Reis LA, Schor N. Extracellular vesicles: structure, function, and potential clinical uses in renal diseases [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46 (10):824-830. doi: 10.1590/1414-431X20132964.
- [7] Yellon DM, Davidson SM. Exosomes: nanoparticles involved in cardioprotection? [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (2):325-332. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300636.
- [8] Huan J, Hornick NI, Shurtleff MJ, et al. RNA trafficking by acute myelogenous leukemia exosomes [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (2):918-929. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2184.
- [9] Huan J, Hornick NI, Goloviznina NA, et al. Coordinate regulation of residual bone marrow function by paracrine trafficking of AML exosomes [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (12):2285-2295. doi: 10.1038/leu.2015.163.
- [10] Fei F, Joo EJ, Tarighat SS, et al. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and stromal cells communicate through Galectin-3 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (13):11378-11394. doi: 10.18632/oncotarget.3409.
- [11] Umezū T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (22): 2747-2755. doi: 10.1038/onc.2012.295.
- [12] Taverna S, Amodeo V, Saieva L, et al. Exosomal shuttling of miR-126 in endothelial cells modulates adhesive and migratory abilities of chronic myelogenous leukemia cells [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:169. doi: 10.1186/1476-4598-13-169.
- [13] Raimondo S, Saieva L, Corrado C, et al. Chronic myeloid

- leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism [J]. *Cell Commun Signal*, 2015,13:8. doi: 10.1186/s12964-015-0086-x.
- [14] Cai J, Han Y, Ren H, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells [J]. *J Mol Cell Biol*, 2013,5(4):227-238. doi: 10.1093/jmcb/mjt011.
- [15] Cai J, Wu G, Tan X, et al. Transferred BCR/ABL DNA from K562 extracellular vesicles causes chronic myeloid leukemia in immunodeficient mice [J]. *PLoS One*, 2014,9(8):e105200. doi: 10.1371/journal.pone.0105200.
- [16] Yeh YY, Ozer HG, Lehman AM, et al. Characterization of CLL exosomes reveals a distinct microRNA signature and enhanced secretion by activation of BCR signaling [J]. *Blood*, 2015,125(21):3297-3305. doi: 10.1182/blood-2014-12-618470.
- [17] Paggetti J, Haderk F, Seiffert M, et al. Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts [J]. *Blood*, 2015, 126(9): 1106-1117. doi: 10.1182/blood-2014-12-618025.
- [18] Aung T, Chapuy B, Vogel D, et al. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (37):15336- 15341. doi: 10.1073/pnas.1102855108.
- [19] Hazan-Halevy I, Rosenblum D, Weinstein S, et al. Cell-specific uptake of mantle cell lymphoma-derived exosomes by malignant and non-malignant B-lymphocytes [J]. *Cancer Lett*, 2015, 364(1):59-69. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.026.
- [20] Koch R, Demant M, Aung T, et al. Populational equilibrium through exosome-mediated Wnt signaling in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014,123 (14): 2189-2198. doi: 10.1182/blood-2013-08-523886.
- [21] Gutzeit C, Nagy N, Gentile M, et al. Exosomes derived from Burkitt's lymphoma cell lines induce proliferation, differentiation, and class-switch recombination in B cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(12):5852-5862. doi: 10.4049/jimmunol.1302068.
- [22] Umezu 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.
- [23] Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression [J]. *J Clin Invest*, 2013,123 (4):1542- 1555. doi:10.1172/JCI66517.
- [24] Wang J, Hendrix A, Hernot S, et al. Bone marrow stromal cell-derived exosomes as communicators in drug resistance in multiple myeloma cells [J]. *Blood*, 2014, 124 (4):555-566. doi: 10.1182/blood-2014-03-562439.
- [25] Zhu X, You Y, Li Q, et al. BCR-ABL1-positive microvesicles transform normal hematopoietic transplants through genomic instability: implications for donor cell leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1666-1675. doi: 10.1038/leu.2014.51.
- [26] Aoki J, Ohashi K, Mitsushashi M, et al. Posttransplantation bone marrow assessment by quantifying hematopoietic cell-derived mRNAs in plasma exosomes/microvesicles [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(4): 675-682. doi: 10.1373/clinchem.2013.213850.
- [27] Wu Q, Chen H, Fang J, et al. Elevated Fas/FasL system and endothelial cell microparticles are involved in endothelial damage in acute graft-versus-host disease: a clinical analysis [J]. *Leuk Res*, 2012, 36 (3):275- 280. doi: 10.1016/j.leukres.2011.08.005.
- [28] Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014,11(9):536-547. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.102.
- [29] Peng Y, Chen X, Liu Q, et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5 + regulatory B cells producing interleukin 10 [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (3):636- 646. doi: 10.1038/leu.2014.225.
- [30] Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease [J]. *Leukemia*, 2014, 28(4):970-973. doi: 10.1038/leu.2014.41.
- [31] 王利, 赵莎莎, 赵小利, 等. 间充质干细胞微泡的组织修复及其机制的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, (11): 845-848. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.018.
- [32] Kanada M, Bachmann MH, Hardy JW, et al. Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(12):E1433-1442. doi: 10.1073/pnas.1418401112.
- [33] Vallabhaneni KC, Penforinis P, Dhule S, et al. Extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem/stromal cells transport tumor regulatory microRNA, proteins, and metabolites [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (7): 4953- 4967. doi: 10.18632/oncotarget.3211.

(收稿日期:2015-09-11)

(本文编辑:徐茂强)