·综　述·

外泌体在肺相关疾病中的诊治作用及其分子机制研究进展

丁旭,张浩天,杨凯哲,王哲,张宇,成于思,巢杰

(东南大学医学院 生理学系,江苏 南京 210009)

[摘要] 外泌体是由细胞分泌释放到细胞外基质的纳米级膜性囊泡,其由脂质双层膜包裹。外泌体富含细胞特异的蛋白质、脂类以及核酸等多种生物活性物质,参与多种疾病的病理生理过程,可作为细胞间的重要信息载体,广泛参与细胞间的信息传递。近年来,越来越多的研究指出外泌体在一些肺部炎症性疾病的发病进展中发挥着重要作用,如急性呼吸窘迫综合征、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等,故外泌体有望作为这些疾病的新型诊断标志物及生物治疗靶点。本文作者综述了外泌体在肺相关疾病中作用的研究进展。

[关键词] 外泌体; 肺部疾病; 发病机制; 诊断; 治疗; 综述

[中图分类号] R563　[文献标志码] A　[文章编号] 1671-6264(2022)05-0725-06

doi:10.3969/j.issn.1671-6264.2022.05.020

外泌体是由细胞分泌释放到细胞外基质的纳米级膜性囊泡,富含细胞特异的蛋白质、脂类以及核酸等多种生物活性物质,参与多种疾病的病理生理过程,本文作者就外泌体在肺相关疾病中作用的研究进展作一综述。

1 外泌体的生物学特性和提取方法

1.1 外泌体的生物学特性

外泌体是一种由多种免疫和非免疫细胞释放的双层磷脂囊泡。外泌体富含生物活性蛋白、脂质、核酸等物质,这些内含物有细胞和组织特异性,并且因细胞的生物活性状态不同而改变[1]。外泌体介导物质在细胞间的转移是细胞间通信的重要途径,其也可作为多种疾病的生物标志物,包括神经系统、心血管系统、泌尿系统疾病等,其中以肺部疾病尤为重要[2]。

1.2 外泌体的提取方法

目前对外泌体的提取方法主要有超速离心、免疫吸附、共沉淀、亲和层析、密度梯度离心和超滤法等。研究[3]表明,对于外泌体的生物医学研究和临床治疗而言,外泌体的分离和富集是必需的前期分析准备。

2 外泌体与肺部疾病

越来越多的证据表明,外泌体参与了炎症性肺部疾病的进展,包括急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)、肺癌等[4]。具有一定的诊断及治疗意义。

2.1 ARDS

ARDS是一种急性缺氧性肺功能不全,以顽固性低氧血症为特点的一组临床综合征。ARDS患者的特征性表现有肺毛细血管通透性增加、炎症细胞浸润增强以及弥漫性肺泡和肺间质水肿[5]。

尽管已开展逾50年的研究,但危重症患者中ARDS的发病率及死亡率仍处于较高水平。除此之外,幸存患者由于长期肺功能障碍和心理因素影响等导致其生活质量较差。ARDS的治疗方案包括液体管理、肺泡表面活性物质补充、气道内用药、糖皮质激素

[收稿日期] 2022-03-10　[修回日期] 2022-09-20

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金资助项目(81803182);江苏省大学生创新项目(S202110286165)

[作者简介] 丁旭(2000-),女,江苏张家港人,在读本科生。E-mail:1733599729@qq.com

[通信作者] 巢杰 E-mail:chaojie@seu.edu.cn;成于思 E-mail:chengyusi_sky2@seu.edu.cn

[引文格式] 丁旭,张浩天,杨凯哲,等.外泌体在肺相关疾病中的诊治作用及其分子机制研究进展[J].东南大学学报(医学版),2022,41(5):725-730.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的应用、抗氧化剂使用、血液净化等[6],但其应用是否安全有效在临床治疗中尚存在争议,ARDS 的临床诊治方面仍面临着巨大的挑战。

近年来多项研究[7-8]显示了应用干细胞分泌的外泌体治疗 ARDS 的巨大前景,其在组织损伤修复中相比干细胞具有更大的优势:其一,外泌体的性质稳定,可以长期冻存而不改变生物活性。其二,外泌体的体积很小,可以使得其避免微循环阻塞迅速到达靶器官并启动组织修复。其三,外泌体表面包被磷脂膜,可以保证内含的多种生物活性成分不易被酶降解。因此,干细胞分泌的外泌体具有独特的优势,为有效治疗 ARDS 提供了生物学依据。多项研究[9-11]结果表明,在外泌体中还检测到了许多具有修复和再生特性的可溶性因子,如间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)分泌的角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor,KGF)和血管生成素-1(angiopoietin-1,Ang1)能够保护肺泡上皮和内皮免受损伤,其他 MSCs 可溶性因子如白介素-10(interleukin-10,IL-10)和前列腺素-E2(prostaglandin E2,PGE2)可抑制炎症。

关于外泌体治疗 ARDS 的潜在机制众多,它可以通过调节免疫、抑制炎症、组织修复、促进血管重建等在 ARDS 治疗及预后中发挥保护作用。ARDS 患者肺功能下降的主要原因是肺间质纤维化,其纤维化过程在肺组织损伤早期就已经出现,但截至至今尚无防治 ARDS 后肺间质纤维化的特效药物,于是相关研究人员聚焦功能强大的外泌体。转化生长因子 β(transforming growth factor-β,TGF-β)信号通路作为人体最重要的信号通路之一,功能十分强大,它可以调节细胞生长、增殖、分化、迁移、衰老、死亡以及细胞外基质合成和重塑等生命活动。TGF-β 可以由肺内多种细胞产生,尽管外泌体对 ARDS 患者肺纤维化的影响等相关研究仍处于空缺阶段,但许多研究已经证明,干细胞释放的外泌体对其他器官纤维化的保护作用是通过抑制 TGF-β 通路实现的,这为外泌体治疗 ARDS 引起的肺纤维化提供了广阔的前景[12]。

综上所述,外泌体为 ARDS 的治疗提供了新而有力的思路。与此同时,在临床研究方面也依旧存在着诸多问题亟待解决。

2.2　支气管哮喘

支气管哮喘是一种气道的慢性炎症性疾病。目前对于哮喘发病机制研究主要集中在气道炎症、气道高反应性(airway hyper reactivity,AHR)、气道重构、神经调节机制及其相互作用等几个方面。其中,AHR 是由于气道对各种刺激因子如变应原、药物等呈现的高度敏感性,表现为反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽等症状,若诊治不及时,随着病程的延长会产生气道不可逆性缩窄和气道重构。气道重构作为哮喘重要的病理特征之一,包括结构细胞组成的改变和细胞外纤维化,其发生主要与持续存在的气道炎症、反复的气道上皮损伤和修复有关。

有研究[13]表明,哮喘相关的炎症细胞如肥大细胞、嗜酸粒细胞等释放的外泌体或者外泌体 miRNA 可以作为细胞间信息交换的介质,从而促进气道炎症、气道高反应性及气道重构的发展。研究[14]发现,哮喘患者嗜酸粒细胞分泌的外泌体明显多于健康者,这些外泌体在哮喘的发生发展中是不可忽视的。也有研究[15]发现哮喘患者嗜酸粒细胞分泌的外泌体可促进活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生,进一步损伤气道上皮细胞,加重气道炎症。同时,这种外泌体还可以通过调节肺结构细胞,上调小气道上皮细胞(small airway epithelial cells,SAEC)中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、趋化因子(C-C 基序)配体 26(chemokineCC ligand 26,CCL26)和血清骨膜蛋白(periostin,POSTN)的基因表达,延长炎症状态;另一方面还可以诱导 SAEC 凋亡,延长上皮损伤的修复时程。因此,嗜酸粒细胞分泌的外泌体可参与到哮喘气道重构过程中,进而促进哮喘的发展。

此外,其他来源的一些外泌体可作为哮喘等疾病的生物标志物和治疗靶点,对哮喘的发生发展起到了重要作用。有报道称哮喘患者肺泡灌洗液中外泌体标志物水平升高,通过测定发现其中含有区别于对照组的 miRNA 种类,因此外泌体可以被视为哮喘的早期标志物。另一组研究表明,哮喘期间 IL-13 等细胞因子能够引起哮喘小鼠的上皮细胞外泌体分泌明显增多,这些上皮细胞来源的外泌体可以诱导未分化巨噬细胞的增殖和趋化。应用外泌体抑制剂 GW4869 后,导致小鼠模型中增殖单核细胞数量的减少和各种哮喘特征的缓解[16]。因此,推测这些外泌体也可作为预防和治疗哮喘的潜在靶点。

间充质干细胞分泌的外泌体(MSC-exosomes,MSC-Ex)和调节性 T 细胞都是有效的免疫调节剂,后者异常增殖和功能改变能够介导免疫调节失衡和慢性变态反应性炎症,诱导哮喘的产生,而间充质干细胞来源的外泌体可参与介导调节性 T 细胞的免疫抑制功能[17]。MSC-Ex 通过上调外周血单个核细胞中的 IL-10 和 TGF-β1,从而促进调节性 T 细胞的增殖和宿主的免疫抑制能力。有实验[18]证明 MSC-Ex 调节机制可能是抗原呈递细胞依赖性途径,也进一步说明间充

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

质干细胞分泌的外泌体在免疫调节中起到了关键作用，并且 MSC-Ex 有对哮喘的治疗比基于干细胞治疗更具安全性。

2.3 COPD

COPD 是一种以呼吸道受阻、进行性气流障碍为特点的肺部疾病，患病机制与支气管炎症及肺成纤维细胞的增殖活化有关。此病呈缓慢进行性发展，最终累及多个脏器，对患者的生命造成严重的损害。有数据显示，COPD 在全世界已成为一种重要的致死因素[19]。

COPD 的诊断、治疗都与外泌体有一定的联系。研究[20]显示，香烟提取物（cigarette smoke extract，CSE）培养支气管上皮细胞 16HBE 产生的细胞上清中外泌体 miR-186 表达明显增加，并证实 miR-186 通过靶向结合 Bcl2L11 基因，促进人胚肺成纤维细胞（human fetal lung fibroblast cells，MRC-5）细胞增殖；YANG 等[21]用 CSE 刺激人支气管上皮细胞 HBE 后，其细胞上清中外泌体 miR-21 表达增高，且用细胞上清培养成纤维细胞后发现，胞内高表达的 miR-21 通过升高缺氧诱导因子 1α 使成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。因此，外泌体 miR-186、miR-21 与 COPD 患者肺部的病理改变可能存在关联。谢羽飞等[22]从慢性非阻塞性肺疾病患者的外周血清中提取外泌体，发现外泌体 miR-186 的表达相对正常人明显增高，且通过对患者 FEV1% 的测量证实血清中 miR-186 的高表达与肺功能负相关。也有学者[23]发现外泌体可以作为治疗 COPD 的新思路：MSCs 可能分泌内皮细胞来源的外泌体（endothelial microparticls，EMPs），此外泌体主要是通过上调 IL-10/TGF-β 而发挥免疫抑制作用。WANG 等[24]发现 CSE 诱导小鼠气道上皮细胞（mouse aortic endothelial cells，MAECs）产生的外泌体使髓系细胞触发受体-1（triggeringreceptor expressed on myeloid cells 1，TREM-1）的表达增高，从而促进 M1 型巨噬细胞极化，加重了 COPD 患者肺部的炎症反应；而敲除 TREM-1 可以部分逆转 CSE 诱导 MAECs 产生的外泌体对 M1 巨噬细胞极化的促进作用。肺内多个不同类型的细胞分泌的外泌体富含半胱氨酸蛋白 61（cysteine-rich-angiogenic inducer-61，CCN1），而 CCN1 可介导 IL-8 的升高来诱导炎症细胞进入肺间质中[25]。近期一些研究[26]发现，COPD 患者标本中分泌丰富的 IL33Δ34 亚型的上皮表达增加，中性鞘磷脂酶 2（neutral sphingomyelinase 2，nSMase2）表达增强；进一步研究表明 nSMase2 可介导 IL-33 的分泌，IL-33 通过 nSMase2 调控的多囊泡内体（multivesicular endosomes，MVE）途径附着于外泌体表面与其共分泌。由此推测，外泌体可能在 COPD 病程的炎症调控中发挥着重要作用，可以作为 COPD 治疗的靶标。

2.4 IPF

IPF 是一种慢性、进行性、间质性纤维化的肺疾病，病变一般局限在肺部，IPF 的主要特征是肺上皮细胞的损伤、成纤维细胞的活化和细胞外基质的沉积。IPF 好发于老年人群，一般确诊后的中位生存期仅为 2～5 年，5 年生存率为 20%～25%。目前临床常用抗纤维化剂、抗氧化剂、细胞因子抑制剂等治疗方法，但大部分的效果都不太理想，因为它们均不能逆转 IPF 的进展，所以目前研究新的治疗方法对我国严重老龄化的基本国情特别重要[27]。

细胞灌洗液中的外泌体是一种存在于局部微环境中细胞间通信的信使，其在 IPF 的表达和功能有待进一步确定。以往的实验[28]结果显示 IPF 患者体内的支气管灌洗液外泌体中 miR1403p 和 miR374b 等生物标志物的表达是上调的，而 let-7d、miR30a5p、miR-26a 和 miR-16 这些标志物表达是下调的。其中 let-7d 和 miR-26a 的下调可能在 IPF 的病理、发病和进展中起着核心作用。let-7d 的作用是抑制致癌驱动蛋白和 TGF-β 的表达增强子——HGMA2 的生理作用，可以保护肺泡Ⅱ型上皮细胞；而 miR-26a 的作用是控制 Lin28B 的表达，当 miR-26a 表达下调时 Lin28B 的表达就会下降，会沉默 let-7d 的保护作用。

另一个发现[29]是 miR30a5p 可抑制 MAP3K7 结合蛋白 3 的表达，而 IPF 患者支气管灌洗液的外泌体中 miR30a5p 表达是下调的，所以它对 MAP3K7 结合蛋白 3 的抑制作用就会减弱，引起 MAP3K7 结合蛋白 3 反弹式的表达增多，这可能是 IPF 进展的关键因素。由于相关研究较少，所以这个发现还需要进一步的实验证实。

总的来说，科学界为了更好地了解 IPF 的发病机制和演变所做的研究，对外泌体标志物进行了评估，其中关于外泌体中 miRNAs 表达的分析或将成为 IPF 全新且有效的治疗靶点。

2.5 肺癌

2020 年版 GLOBOCAN 发布的全球癌症数据中，肺癌占总体癌症发病的 11.4%，位居第 2，仍是癌症死亡的重要原因[30]。治疗肺癌亟待解决的难题是如何早期明确诊断，并针对靶标提供相应的有效治疗。

外泌体参与肺癌的发生发展，其含有多种蛋白质，与肺癌的早期诊断和预后有着重要联系[31]。有研

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

究[32]表明,外泌体中的蛋白质可以诱导非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)的发生发展。NSCLC 细胞外泌体富含具有受体功能和信号转导功能的蛋白质,诸如 SRC、EGFR 等蛋白,这些蛋白在 NSCLC 细胞外泌体中聚集,并发挥信号转导作用,从而增加受体细胞增殖率,进而促进 NSCLC 的发生和发展。

外泌体中的蛋白质影响肺癌的发生发展,因此很多人猜测外泌体蛋白质有潜力作为肺癌的肿瘤标志物,而一些研究证明了这个猜测。有研究[33]对比 150 例正常人和 431 例肺癌患者的血浆中提取的外泌体蛋白质发现,CD171、CD151 和 TSPAN8 蛋白在肺癌患者血浆中明显高表达,在肺癌不同分期 CD171、CD151 和 TSPAN8 蛋白的表达水平无明显差异,这为 CD171、CD151 和 TSPAN8 蛋白可能作为早期肺癌诊断标志物提供了依据。该研究还指出,这 3 种蛋白质的表达因肺癌组织学类型而异:肺腺癌中 CD151、CD171 高表达,而在肺鳞癌中 CD151、TSPAN8 蛋白高表达,CD151 蛋白则是在小细胞肺癌唯一表达上调的蛋白质。经过评测,多蛋白质标志物模型相较于单一蛋白质标志物精准度更高。还有研究[34]分析肺癌患者、间质性肺炎患者和正常对照组血清发现,外泌体上的肺腺癌特异性抗原 CD91 可作为肺癌筛查标志物,并且不受性别和年龄的影响,可作为癌胚抗原的辅助补充检测,提高精准度。

外泌体 miRNA 具有促进肺癌发生发展的作用,一些研究发现外泌体 miRNA 以抑癌基因为靶点,通过抑制抑癌基因从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移以及血管的生成。锌指蛋白 Kruppel 样因子 9(Kruppel-like factor 9,KLF9)参与基因转录调控,并参与细胞的增殖和分化等过程。现已发现肿瘤患者体内肿瘤组织中锌指蛋白低表达,从而影响肿瘤细胞的增殖和迁移。有研究[35]发现,miR-660-5p 在 NSCLC 患者血清外泌体中高表达,并且通过体外实验证实高表达 miR-660-5p 能促进细胞的迁移和侵袭能力。另证明 KLF9 为其靶点,能通过下调 KLF9 的表达促进 NSCLC 的发生发展。RCAN1.1 和 RCAN1.4 是抑癌基因 RCAN1 的两种主要异构体,研究[36]发现外泌体 miR-619-5p 能够抑制 RCAN1.4,诱导血管新生,促进肿瘤的发生发展。

外泌体 miRNA 有作为肺癌早期筛查标志物的潜力。有研究[37]表明,外泌体 miRNA-126 在肺癌患者与正常人血清中的表达水平存在显著差异,这为外泌体 miRNA-126 可作为 NSCLC 早期筛查的标志物提供了依据。Zhang 等[38]发现 miR-17-92 家族中 miR-17-5p 有潜力作为肺癌辅助诊断的生物标志物,与健康对照组对比,NSCLC 患者血清外泌体中 miR-17-5p 表达显著上调,这提示 miR-17-5p 有潜力作为标志物为 NSCLC 提供诊断依据,且同时观察到肺癌的淋巴结转移可能与外泌体 miR-17-5p 的高表达有一定的联系。

目前放疗、化疗、分子靶向及免疫治疗等治疗方法患者预后较差,治疗过程中的一大难题是产生耐药,而肿瘤细胞分泌的外泌体可通过多种方式介导肿瘤细胞产生耐药,进而促进肿瘤的发展。因此外泌体的研究是治疗肺癌减少耐药的一个重要切入点,通过调控 miRNA 的表达可以抑制肿瘤的增殖和迁移,达到治疗的效果。研究[39]发现顺铂(cisplatin,DDP)处理肺癌细胞 A549 后,其分泌的外泌体可降低其他 A459 细胞对 DDP 的敏感性。经分析,处理后的 A459 细胞的外泌体中 miRNA-21 上调,将这种外泌体 miRNA-21 上调的 A549 细胞与野生型细胞共同孵育,野生型细胞 miRNA-21 表达水平亦上调,并对 DDP 产生耐药。这提供了一个新的治疗方向,即以外泌体 miRNA 为靶向,通过人为干预外泌体表达来达到抑制癌细胞增殖的目的。有研究[40]通过抑制 miRNA-181a 的表达,成功地提高了肺癌细胞对紫杉醇和铂类药物的敏感性,由此证明了外泌体 miRNA 靶向治疗的可行性。

3　总结与展望

综上所述,外泌体广泛地参与到肺部疾病中,现有研究已阐明部分外泌体在 ARDS、哮喘、COPD、IPF 和肺癌中的诊治作用及分子机制。部分研究为肺疾病的治疗提供了新方向:干细胞释放的外泌体可以治疗 ARDS 后肺纤维化;干细胞来源的外泌体可调节哮喘患者肺部失衡的免疫环境;人工干预肺癌患者体内外泌体 miRNA 的表达可抑制肿瘤的增殖和迁移。外泌体还被证实在 ARDS、哮喘和肺癌等疾病中可作为早期诊断的标志物,但肺疾病中外泌体仍是一个新的研究方向,其所包含的物质众多,作用机制复杂,研究者仍面临着很多问题,对于外泌体参与肺部疾病进展的具体分子机制仍需要去探索。

[参考文献]

[1] LOBB R J,LIMA L G,MOLLER A. Exosomes: key mediators of metastasis and pre-metastatic niche formation [J]. Semin Cell Dev Biol,2017,67:3-10.

[2] BARILE L,VASSALLI G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases [J]. Pharmacol Ther,2017,174:63-78.

[3] TAYLOR D D. Isolation,molecular characterization of extracel-

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

lular vesicles [J]. Methods, 2015, 87: 1-2.

[4] HOUGH K P, CHANDA D, DUNCAN S R, et al. Exosomes in immunoreg ulation of chronic lung diseases [J]. Allergy, 2017, 72(4): 534-544.

[5] THOMPSON B T, CHAMBERS R C, LIU K D. Acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): 1904-1905.

[6] XU B, CHEN S S, LIU M Z, et al. Stem cell derived exosomes-based therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a novel therapeutic strategy [J]. Life Sci, 2020, 254(6): 117766.

[7] ZHU Y G, QU J M, ZHANG J, et al. Novel interventional approaches for ALI/ARDS: cell-based gene therapy [J]. Mediators Inflamm, 2011, 2011: 560194.

[8] EGEA-JIMENEZ A L, ZIMMERMANNP. Phospholipase D and phosphatidic acid in the biogenesis and cargo loading of extracellular vesicles [J]. J Lipid Res, 2018, 59(9): 1554-1560.

[9] YILMAZ G, VITAL S, YILMAZ C E, et al. Selectin-mediated recruitment of bone marrow stromal cells in the postischemic cerebral microvasculature [J]. Stroke, 2011, 42(3): 806-811.

[10] FANG X, NEYRINCK A P, MATTHAY M A, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(34): 26211-26222.

[11] MONSEL A, ZHU Y G, GUDAPATI V, et al. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases [J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(7): 859-871.

[12] FANG S, XU C, ZHANG Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor-beta/SMAD2 pathway during wound healing [J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(10): 1425-1439.

[13] FUJITA Y, YOSHIOKA Y, ITO S, et al. Intercellular communication by extracellular vesicles and their microRNAs in asthma [J]. Clin Ther, 2014, 36(6): 873-881.

[14] MAZZEO C, CANAS J A, ZAFRA M P, et al. Exosome secretion by eosinophils: A possible role in asthma pathogenesis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(6): 1603-1613.

[15] TADOKORO T, WANG Y, BARAK L S, et al. IL-6/STAT3 promotes regeneration of airway ciliated cells from basal stem cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(35): E3641-3649.

[16] KULSHRESHTHA A, AHMAD T, AGRAWAL A, et al. Proinflammatory role of epithelial cell-derived exosomes in allergic airway inflammation [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(4): 1194-203, 1203e1-14.

[17] CANAS J A, SASTRE B, RODRIGO-MUNOZ J M, et al. Exosomes: a new approach to asthma pathology [J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 139-147.

[18] DUY M, ZHUANSUN Y X, CHEN R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma [J]. Exp Cell Res, 2018, 363(1): 114-120.

[19] WELTE T. Chronic obstructive pulmonary disease-a growing cause of death and disability worldwide [J]. Dtsch Arztebl Int, 2014, 111(49): 825-826.

[20] 徐冬川，何蝉伊，林琦，等. CSE 诱导支气管上皮细胞分泌外泌体 miR-186 促进肺成纤维细胞增殖 [J]. 海南医学院学报, 2021, 27(11): 814-819.

[21] 杨玥，卞涛. 不同细胞来源的外泌体在 COPD 中的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2020, 40(12): 1721-1726.

[22] 谢羽飞，赵洁，杨益秀，等. miR-186 在慢性阻塞性肺疾病患者血清外泌体中表达与临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(24): 1855-1858, 1864.

[23] 卢文静，卢丽琨，汪宇. 外泌体与 COPD [J]. 实用老年医学, 2021, 35(3): 219-221.

[24] WANG L, CHEN Q, YU Q, et al. Cigarette smoke extract-treated airway epithelial cells-derived exosomes promote M1 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107700.

[25] 孙梦婷，李慧芹，谭滇湘，等. 外泌体在肺部炎症性疾病中的研究进展 [J]. 实用预防医学, 2021, 28(1): 124-129.

[26] KATZ-KIRIAKOS E, STEINBERG D F, KLUENDER C E, et al. Epithelial IL-33 appropriates exosome trafficking for secretion in chronic airway disease [J]. JCI Isight, 2021, 6(4): e136166.

[27] CHIOMA O S, DRAKE W P. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis [J]. Yale J Biol Med, 2017, 90(2): 219-227.

[28] LIANG H, LIU S, CHEN Y, et al. miR-26a suppresses EMT by disrupting the Lin28B/let-7d axis: potential cross-talks among miRNAs in IPF [J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(6): 655-665.

[29] LIU B, JIANG T, HU X, et al. Downregulation of microRNA30a in bronch oalveolar lavage fluid from idiopathic pulmonary fibrosis patients [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5799-5806.

[30] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[31] KUJTAN L, SUBRAMANIAN J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(7):547-559.
[32] CLARK D J,FONDRIE W E,YANG A,et al. Triple SILAC quantitative proteomic analysis reveals differential abundance of cell signaling proteins between normal and lung cancer-derived exosomes [J]. J Proteomics,2016,133:161-169.
[33] SANDFELD-PAULSEN B,AGGERHOLM-PEDERSEN N,BAEK R,et al. Exosomal proteins as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer [J]. Mol Oncol,2016,10(10):1595-1602.
[34] UEDA K,ISHIKAWA N,TATSUGUCHI A,et al. Antibody-coupled monolithic silica microtips for highthroughput molecular profiling of circulating exosomes [J]. Sci Rep,2014,4:6232.
[35] QI Y,ZHA W,ZHANG W. Exosomal miR-660-5p promotes tumor growth and metastasis in non-small cell lung cancer [J]. J BUON,2019,24(2):599-607.
[36] KIM D H,PARK S,KIM H,et al. Tumor-derived exosomal miR-619-5p promotes tumor angiogenesis and metastasis through the inhibition of RCAN1.4 [J]. Cancer Lett,2020,475:2-13.
[37] GRIMOLIZZI F,MONACO F,LEONI F,et al. Exosomal miR-126 as a circulating biomarker in non-small-cell lung cancer regulating cancer progression [J]. Sci Rep,2017,7(1):15277.
[38] ZHANG Y,YIN Y,LI S. Detection of circulating exosomal miR-17-5p serves as a novel non-invasive diagnostic marker for non-small cell lung cancer patients [J]. Pathol Res Pract,2019,215(8):152466.
[39] XIAO X,YU S,LI S,et al. Exosomes: decreased sensitivity of lung cancer A549 cells to cisplatin [J]. PLoS One,2014,9(2):e89534.
[40] LI H,ZHANG P,SUN X,et al. MicroRNA-181a regulates epithelial-mesenchymal transition by targeting PTEN in drug-resistant lung adenocarcinoma cells [J]. Int J Oncol,2015,47(4):1379-1392.

·综　　述·

机器人直肠癌手术围手术期右美托咪定应用对肿瘤迁移的影响

石少玲[1],黄凤[1],周睿[2],余云明[1]

(1. 重庆大学附属三峡医院 麻醉科,重庆 404000; 2. 重庆大学附属三峡医院 放射科,重庆 404000)

[摘要] 结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率成逐渐上升的趋势,治疗方法为外科手术切除为主,放化疗及靶向治疗为辅。随着微创外科技术的迅速发展,机器人手术系统应用于直肠癌手术治疗呈现出良好的安全性和可靠性等优势。研究显示,直肠癌手术围手术期中常用的麻醉剂右美托咪定可能影响免疫活性细胞的功能、应激激素的分泌以及炎症介质的基因表达,对术后肿瘤迁移具有一定影响,然而其在机器人直肠癌手术围手术期中对肿瘤迁移的影响鲜有报道。本文作者就机器人直肠癌手术围手术期中右美托咪定对肿瘤迁移可能产生的影响进行综述,以期为右美托咪定在机器人直肠癌手术的应用提供科学参考。

[关键词] 直肠癌; 机器人手术; 右美托咪定; 肿瘤细胞迁移; 综述

[中图分类号] R735.37; R730.56; R971.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1671-6264(2022)05-0730-04

[收稿日期] 2022-04-05　　[修回日期] 2022-09-18

[作者简介] 石少玲(1991-),女,湖北竹山人,主治医师,医学硕士。E-mail:18290595129@163.com

[通信作者] 余云明 E-mail:15872690532@163.com

[引文格式] 石少玲,黄凤,周睿,等. 机器人直肠癌手术围手术期右美托咪定应用对肿瘤迁移的影响[J]. 东南大学学报(医学版),2022,41(5):730-733.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net