

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.04.013

外泌体 miRNAs 在常见泌尿系统肿瘤中的作用

高雅浩¹ 综述 崔昌萌² 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院神经外科, 济宁 272029)

摘 要 外泌体是直径范围在 30nm 至 150nm 的细胞外囊泡, 广泛存在于各种体液中。在泌尿系统肿瘤微环境中可以检测到外泌体, 并且外泌体 miRNAs 可以通过细胞间的信息交流和信息传递过程, 促进泌尿系统肿瘤的生长、侵袭和转移。因此, 外泌体 miRNAs 可以作为泌尿系统肿瘤活检和非侵入性的生物标志物, 也可用于泌尿系统肿瘤患者的早期检测、诊断和治疗。

关键词 外泌体; miRNA; 泌尿系统肿瘤; 诊断和治疗

中图分类号: R737.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-9760(2023)08-283-04

The role of exosome miRNAs in common urinary system tumors

GAO Yahao¹, CUI Changmeng²

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Exosomes are extracellular vesicles with diameters ranging from 30 to 150 nm, which widely exist in various body fluids. Exosomes can be detected in the microenvironment of urinary system tumors, and studies have found that exosomes miRNAs can promote the growth, invasion and metastasis of urinary system tumors through the process of information exchange and transmission between cells. Therefore, exosome miRNAs can be used as biopsy and non-invasive biomarkers for urinary system tumors, and can also be used for early detection, diagnosis and treatment of patients with urinary system tumors. In view of the important function of exocrine miRNAs in promoting the occurrence of urinary system tumors.

Keywords: Exosome; miRNA; Urinary system tumor; Diagnosis and treatment

泌尿系统肿瘤是发生在泌尿系统相关器官的肿瘤, 包括肾、膀胱、前列腺和输尿管等^[1], 一般发生在 40 岁以后, 男性多于女性^[2]。来源于泌尿系统肿瘤细胞的外泌体 miRNAs, 其生物学特性可作为肿瘤细胞发生发展的证据, 便于肿瘤早期检测、诊疗及预后评估^[3]。

1 外泌体

1.1 外泌体中的生物活性物质

外泌体(Exosomes, Exo)是指由活细胞分泌的直径范围在 30~150nm 的细胞外囊泡^[4], 内含丰富的 miRNAs 和蛋白质等生物活性物质, 且广泛存在

于血液、唾液、尿液、精液和脑脊液等^[5]。外泌体通过 miRNAs 等生物活性物质可介导泌尿系统肿瘤的生长、侵袭和转移过程^[6], 并且可以促进肿瘤血管的新生以及肿瘤的免疫调节反应来影响肿瘤的发展^[7], 甚至可以增强肿瘤的耐药性^[8]。因此, 外泌体 miRNAs 可以作为泌尿系统肿瘤早期诊断、治疗和预后的潜在生物标志物^[9]。

1.2 外泌体在泌尿系统肿瘤中的作用

泌尿系统肿瘤的发展是一个多步骤过程, 其中外泌体起到的作用最为重要。泌尿系统肿瘤细胞来源的外泌体主要通过以下方式在肿瘤的微环境中扮演重要角色: 1) 使肿瘤细胞通过多种机制逃逸到免疫系统并触发炎症反应^[10]; 2) 参与成纤维细胞和间充质细胞分化为肌成纤维细胞过程, 从而

[通信作者] 崔昌萌, E-mail: cmcuidr1989@163.com

促进肿瘤细胞的生长^[11];3)促进肿瘤新生血管的生成^[12];4)通过促进肿瘤细胞内上皮细胞向间充质干细胞的转化,从而促进肿瘤的进化和转移过程^[13]。

2 外泌体 miRNAs 在常见泌尿系统肿瘤中的作用

2.1 肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)

RCC 起源于肾小管上皮细胞,是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,其中约 80% 以上为透明细胞癌^[14]。近年来,RCC 的患病率逐年增高,所以外泌体可作为一种新的诊疗手段^[15]。Xiao 等^[16]用实时定量逆转录-聚合酶链式反应(qRT-PCR)对 22 例肾细胞癌患者和 16 例健康对照者的血浆样品进行了外泌体 miRNA 测序,共发现 22 个差异性表达的 miRNAs,有 17 个 miRNA 上调,有 5 个 miRNA 下调,其中血浆外泌体 miR-149-3p 和 miR-424-3p 在肾细胞癌患者中的表达水平显著上调,miR-92a-1-5p 的表达水平显著下调,证明外泌体 miRNAs 是 RCC 诊断的潜在生物标志物。Crentsil 等^[17]建立 786-O 肾透明细胞癌肿瘤模型,使用 miRNeasy Micro kit 试剂盒从模型的外泌体中提取 miRNAs,并用 qRT-PCR 进行 miRNAs 测序;与健康对照组相比,肾透明细胞癌患者 miR-210、miR-34a、miR-155-5p 和 miR-150-5p 表达水平显著上调,而 miR-15a 和 miR-205 表达无明显差异,证明除 miR-15a 和 miR-205 外,其余外泌体 miRNAs 可以被选择作为诊断肾透明细胞癌的生物标志物。Song 等^[18]收集了 42 名早期肾透明细胞癌患者和 30 名健康捐赠者的尿液,并从尿液样本中分离出外泌体 miRNAs;发现 16 个差异性表达不同的 miRNAs,其中 miR-30c-5p 在肾透明细胞癌患者的尿外泌体中含量明显低于健康人群,并证明了 miR-30c-5p 的过表达可以抑制肿瘤细胞的生长,推测其与肾透明细胞癌的发生发展有关。Wang 等^[19]收集了 35 份肾透明细胞癌患者和 30 份健康对照者的血清样本,然后分离和提取血清样本中的外泌体 miRNAs,通过 qRT-PCR 分析其表达情况;与健康对照组相比,肾透明细胞癌患者只有血清外泌体 miR-210 表达显著上调,并通过实验证明 miR-210 诊断肾透明细胞癌的敏感性和特异性分别为 67.5% 和 70.0%,表明外泌体 miR-210 是检测肾透明细胞癌的一种有效生物标志物。以上证据说明外泌体 miRNAs 不仅是 RCC 早期诊断的潜在生物标志物,而且可能

为该病的筛选、治疗和预防提供新的思路。

2.2 膀胱癌(bladder cancer, BC)

BC 是最常见的泌尿系统癌症之一,是男性第四大常见恶性肿瘤^[20],其发病率和死亡率均较高^[21]。miR-21 在 T24 细胞来源的外泌体中的表达明显高于亲本细胞,并且 miR-21 在 BC 组织、尿液外泌体和白细胞中都是过表达,此外也发现 miR-21 可以被外泌体从 BC 细胞转移到巨噬细胞,激活巨噬细胞中的 PI3K/AKT 途径,从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,表明 miR-21 可以用作 BC 诊断、转移和预后的标志物^[22]。Yan 等^[23]收集了 57 名 BC 患者和 25 名年龄相匹配的健康志愿者的血浆标本,并用超速离心法分离其中的外泌体,与健康对照组相比,在 BC 患者中有 8 个差异性表达的 miRNA,其中 7 个 miRNA(miR-4298, miR-4499, miR-4669, miR-6756-5p, miR-6809-5p, miR-6812-5p 和 miR-7107-5p)下调,只有 miR-4644 是唯一上调的,进一步体外实验分析表明 miR-4644 模拟物可以促进 BC 细胞的增殖和侵袭,并证明了 miR-4644 可能是治疗 BC 的重要治疗靶标。Cai 等^[24]提取了 20 份 BC 患者和 20 份健康体检者血清标本中的外泌体,与健康对照组相比,在 BC 组织和 BC 血清外泌体中 miR-133b 的表达均显著降低,miR-133b 的过表达可以抑制 BC 细胞的增殖并诱导 BC 细胞凋亡,此外,miR-133b 还能在一定程度上减轻膀胱肿瘤的重量和体积,表明外泌体 miR-133b 可以作为诊断和治疗 BC 的有效工具。外泌体 miR-375-3p 可通过抑制其定向靶基因 FZD8 的表达,阻断了 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而抑制了 BC 细胞的增殖和迁移并促进了 BC 细胞的凋亡,这为治疗 BC 提供了一种有效的方法^[25]。因此,肿瘤来源的外泌体 miRNAs 可能为膀胱癌的诊断、治疗和早期发现提供了一个可靠方便的工具。

2.3 前列腺癌(prostate cancer, PCa)

PCa 是泌尿系统发病率极高的恶性肿瘤,是由于前列腺的上皮处发生恶性肿瘤病变引起,是男性癌症相关死亡的第二大原因^[26]。外泌体 miR-888、miR-891a 和 miR-21-5p 可促进 PCa 细胞的增殖、迁移、侵袭和集落形成^[27-28]。外泌体 miR-17-92 可以通过细胞间非接触方式显著活化正常成纤维细胞的 AKT 和 ERK 信号通路,促进成纤维细胞的生长和增殖,从而显著促进 PCa 细胞的生长、增殖、迁移及侵袭^[29]。Guan 等^[30]对 115 例 PCa 癌标本

和 98 例良性前列腺增生标本中的外泌体进行了 qRT-PCR,发现 63 个 miRNAs 上调,32 个 miRNAs 下调,其中 miR-95 上调最显著,表明 miR-95 可通过直接与其下游靶基因 JunB 结合,促进 PCa 细胞增殖、侵袭和上皮细胞向间充质干细胞的转化,从而发挥促癌作用。外泌体 miR-1246 可以抑制 N-钙黏蛋白和波形蛋白的活性,从而抑制上皮细胞向间充质干细胞的转化,进而抑制 PCa 细胞的增殖、侵袭和迁移并且促进 PCa 细胞的凋亡,证明了外泌体 miR-1246 是一种具有诊断、治疗和预测 PCa 发生发展的新的生物标志物^[31]。由于 PCa 早期表现症状轻,确诊时年龄较大,故晚期多已发生远处转移,失去了手术根治时机,严重损害了患者的身心健康,所以外泌体 miRNAs 的出现可能为 PCa 早期诊断、治疗和预后评估提供了新的技术手段。

3 小结与展望

目前,人们对外泌体在泌尿系统肿瘤中的作用认识越来越清晰,但仍然存在一些问题:1) 安全性。外泌体作为一种新型纳米载体,其在人体内作为药物载体的安全性如何还没有具体的科学依据;2) 局限性。外泌体中对于 RNA 的研究主要集中在 miRNA,有关其他的特异性 RNA 如 lncRNA、circRNA 等研究较少,并且外泌体的作用在临床应用中缺乏足够多的样本数量和临床数据的支撑,表现出一定的局限性;3) 未知性。外泌体中携带的多种核酸物质在泌尿系统肿瘤中的作用机制和转运机制并没有彻底阐明。综上所述,外泌体 miRNA 在诊断和治疗泌尿系统肿瘤中方面的潜力是非常巨大的,所以我们对外泌体 miRNA 的临床研究还需要进一步的深入开展。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 刘乾,张婷. 泌尿系统疾病中 P2 嘌呤受体的作用研究进展[J]. 武警医学,2022,33(11):1005-1010.
- [2] 刘帅,黄天宝. 雄激素受体在膀胱癌中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2020,40(1):167-170.
- [3] 谢哲,李一帆,王小祥,等. 外泌体环状 RNA 在泌尿系统肿瘤中的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2022,49(12):2342-2354.
- [4] Lyu Q,Zhou X,Shi LQ,et al. Exosomes may be the carrier of acupuncture treatment for major depressive disorder[J]. Front Behav Neurosci, 2023, 17: 1107265. DOI:10.3389/fnbeh. 2023. 1107265.
- [5] Chang M,Jiang S,Guo X,et al. Exosomal RNAs in the development and treatment of pituitary adenomas[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1142494. DOI: 10.3389/fendo. 2023. 1142494.
- [6] Tang Z, Tang C, Sun C, et al. M1 macrophage-derived exosomes synergistically enhance the anti- bladder cancer effect of gemcitabine[J]. Aging(Albany NY), 2022, 14(18):7364-7377. DOI:10.18632/aging. 204200.
- [7] Wang ZM,Zhao Y, Yu ZY, et al. Glioma exosomal microRNA-148a-3p promotes tumor angiogenesis through activating the EGFR/MAPK signaling pathway via inhibiting ERRFI1[J]. Cancer Cell Int, 2020, 2(1):518. DOI:10.1186/s12935-020-01566-4.
- [8] 王向阳,黄开禹,杜天明,等. 肿瘤相关性成纤维细胞分泌胞外体增强胃癌干细胞化疗耐药[J]. 中华实验外科杂志,2020,37(3):434-436.
- [9] Li X,Yang L. Urinary exosomes: Emerging therapy delivery tools and biomarkers for urinary system diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113055. DOI: 10.1016/j.biopha. 2022. 113055.
- [10] Altevog P, Bretz NP, Ridinger J, et al. Novel insights into exosome- induced, tumor-associated inflammation and immunomodulation[J]. Semin Cancer Biol, 2014, 28(1):51-57. DOI:10.1016/j.semcancer. 2014. 04. 008.
- [11] Roma-Rodrigues C, Fernandes AR, Baptista PV. Exosome in tumour microenvironment: Overview of the crosstalk between normal and cancer cells[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(1): 179486. DOI:10.1155/2014/179486.
- [12] Mao SS, Lu ZL, Zheng SF, et al. Exosomal miR-141 promotes tumor angiogenesis via KLF12 in small cell lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):193. DOI:10.1186/s13046-020-01680-1.
- [13] 孙昭,薛春玲,高鹤丽,等. 脂肪间充质干细胞分泌的 Exosome 促进结肠癌细胞系上皮间质转化[J]. 癌症进展,2015,13(3):312-316.
- [14] Zhang YS, Yu HY, Dong F, et al. Survival analysis of surgically treated renal cell carcinoma: an analysis of 10 years data from single center[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2016, 54(7):528-533. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0529-5815. 2016. 07. 011.
- [15] 吕建志,刘欢,祝海洲. 外泌体在肾癌诊疗中的应用[J]. 济宁医学院学报, 2021, 44(3):213-216. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-9760. 2021. 03. 015.
- [16] Xiao CT, Lai WJ, Zhu WA, et al. MicroRNA derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for diagnosing renal cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2020, 10(13): 10765-10774. DOI: 10.2147/OTT.

- S271606.
- [17] Crentsil VC, Liu H, Sellitti DF. Comparison of exosomal microRNAs secreted by 786-O clear cell renal carcinoma cells and HK-2 proximal tubule-derived cells in culture identifies microRNA-205 as a potential biomarker of clear cell renal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 1285-1290. DOI: 10.3892/ol.2018.8751.
 - [18] Song SQ, Long MM, Yu GP, et al. Urinary exosome miR-30c-5p as a biomarker of clear cell renal cell carcinoma that inhibits progression by targeting HSPA5[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6755-6765. DOI: 10.1111/jcmm.14553.
 - [19] Wang XG, Wang T, Chen CX, et al. Serum exosomal miR-210 as a potential biomarker for clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 10: 1. DOI: 10.1002/jcb.27347.
 - [20] 刘杨文. 膀胱癌相关 lncRNA 的研究进展[J]. *云南医药*, 2019, 40(2): 156-159.
 - [21] 王大川. CXC 趋化因子在膀胱癌中的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(2): 320-323.
 - [22] Lin F, Yin HB, Li XY, et al. Bladder cancer cell- secreted exosomal miR-21 activates the PI3K/AKT pathway in macrophages to promote cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(1): 151-164. DOI: 10.3892/ijo.2019.4933.
 - [23] Yan L, Li Q, Sun K, et al. MiR-4644 is upregulated in plasma exosomes of bladder cancer patients and promotes bladder cancer progression by targeting UBIAD1[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10): 6277-6289.
 - [24] Cai XX, Qu LL, Yang J, et al. Exosome-transmitted microRNA-133b inhibited bladder cancer proliferation by upregulating dual- specificity protein phosphatase 1[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 6009-6019. DOI: 10.1002/cam4.3263.
 - [25] Li Q, Hu YY, Cai SN, et al. The role of exosomal miR-375-3p: A potential suppressor in bladder cancer via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 12177-12196. DOI: 10.1096/fj.202000347R.
 - [26] 吴广圳, 李建一, 徐迎坤, 等. 多西他赛治疗前列腺癌的耐药机制研究进展[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2019, 11(2): 7-12.
 - [27] Hasegawa T, Glavich GJ, Pahuski M, et al. Characterization and evidence of the miR-888 cluster as a novel cancer network in prostate[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(4): 669-681. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0321.
 - [28] 柯井卫, 沈宏春, 刘星, 等. 骨髓间充质干细胞源外泌体 miR-21-5p 通过下调 PHLPP2 促进前列腺癌 PC-3 细胞的增殖, 迁移和侵袭[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 152(5): 72-78.
 - [29] 程莉. miR-17-92 基因在前列腺癌肿瘤微环境中的作用及机制探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
 - [30] Guan H, Peng R, Fang F, et al. Tumor-associated macrophages promote prostate cancer progression via exosome-mediated miR-95 transfer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9729-9742. DOI: 10.1002/jcp.29784.
 - [31] Bhagirath D, Yang TL, Bucay N, et al. MicroRNA-1246 is an exosomal biomarker for aggressive prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 1833-1844. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2069.

(收稿日期 2023-01-14)

(本文编辑:石俊强)