

肿瘤相关成纤维细胞源性外泌体调控肿瘤耐药机制的研究进展

武家帆, 刘源, 黄文文, 李潇, 王欣宇, 李汝红

(昆明医科大学附属延安医院普外科/云南省肿瘤免疫防治研究重点实验室, 昆明 650000)

【摘要】肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)作为肿瘤细胞赖以生存的内环境,在肿瘤治疗和耐药中起着举足轻重的作用。其中肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)可以重塑细胞外基质、分泌可溶性因子和释放细胞外囊泡,从而调控肿瘤生物学进程,并影响肿瘤耐药。CAF 源性外泌体(CAF-derived exosome, CDE)即 CAF 释放的胞外囊泡,成为拓展 CAF 研究领域的关键一环,其可影响肿瘤发生发展进程,尤其对肿瘤放疗化疗耐药机制形成有重要作用。本文综述了 CAF 及 CDE 在肿瘤耐药中的作用,阐述了不同肿瘤耐药形成过程中 CDE 的具体调控机制,并对 CDE 在抑制肿瘤耐药形成中的应用进行了讨论与展望。

【关键词】肿瘤相关成纤维细胞;外泌体;耐药;肿瘤细胞

【中图分类号】R34

【文献标志码】A

Research advances in the mechanism of exosomes derived from cancer-associated fibroblasts in regulating tumor drug resistance

Wu Jiafan, Liu Yuan, Huang Wenwen, Li Xiao, Wang Xinyu, Li Ruhong

(Department of General Surgery, Key Laboratory of Tumor Immunological Prevention and Treatment of Yunnan Province, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University)

【Abstract】Tumor microenvironment, as the indispensable internal environment for tumor cells, plays a pivotal role in tumor therapy and drug resistance. Cancer-associated fibroblasts(CAF) can remodel the extracellular matrix, secrete soluble factors, and release extracellular vesicles, thereby regulating the biological process of tumors and affecting the drug resistance of tumors. As the extracellular vesicles released by CAF, CAF-derived exosomes(CDE) has become a key link in expanding the research field of CAF, and it can affect the process of tumor development and progression and play an important role in the formation of tumor drug resistance to chemotherapy and radiotherapy. This article reviews the role of CAF and CDE in tumor drug resistance, elaborates on the specific regulatory mechanisms of CDE in the formation of drug resistance in different types of tumor, and discusses the application and perspectives of CDE in inhibiting the formation of drug resistance in tumors.

【Key words】cancer-associated fibroblasts; exosomes; drug resistance; tumor cell

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞生存的内环境,对肿瘤治疗和耐药至关重要。除肿瘤细胞外, TME 还包含多种组分。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)是 TME 中的特异性细胞群,它们可以重塑细胞外基质、分泌可溶性因子和释放细胞外囊泡,

从而调控肿瘤生物学进程,并影响肿瘤耐药。目前,相关研究多聚焦于 CAF 本身在肿瘤发生发展过程中的作用,这可能是导致 CAF 作用机制和肿瘤治疗研究存在局限性原因之一。在此背景下,CAF 源性外泌体(CAF-derived exosome, CDE)成为关键。因此,本文将探讨 CAF 及 CDE 在肿瘤耐药中的作用、具体调控机制以及在抑制肿瘤耐药形成中的应用。

作者简介:武家帆, Email: wujf056@163.com,

研究方向:主要从事肿瘤微环境及肿瘤免疫相关研究。

通信作者:李汝红, Email: lrh272@126.com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82060536)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250417.1718.014>

(2025-04-18)

1 CAF 及 CDE 在 TME 中的作用

1.1 CAF 的异质性与肿瘤耐药

自“种子-土壤”学说被提出以来, TME 及其重要组分

CAF在肿瘤进展和治疗耐药中的作用机制得到了广泛研究。众多研究发现CAF可来源于正常成纤维细胞、周细胞、脂肪细胞以及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和内皮间质转化等途^[1-2],来源的差异使CAF的功能和表型具有多样性,这种异质性也为研究CAF与肿瘤的串扰机制带来了挑战。随着单细胞RNA测序技术的发展,通过一系列生物标志物将CAF进行分类,有助于对CAF在TME中的耐药机制进行深入研究:炎症相关型CAF(inflammatory cancer-associated fibroblasts, iCAF)具有激活补体、产生趋化因子、引起炎症反应的作用^[3];肌成纤维型CAF(myofibroblastic cancer-associated fibroblasts, myCAF)的主要功能是促进伤口愈合、胶原形成、重塑ECM^[4];抗原呈递型CAF(antigen-presenting cancer-associated fibroblasts, apCAF)具有免疫调节作用,可以特异性激活CD4⁺T细胞^[5];代谢相关型CAF(metabolic cancer-associated fibroblasts, meCAF)以代谢重编程为主要功能^[6];泛癌CAF(pan cancer cancer-associated fibroblasts, pan-CAF)具有调节细胞周期、产生I型干扰素(type I interferon, IFN- I)的作用^[7],CAF(vascular-related cancer-associated fibroblasts, vaCAF)的功能是促进血管生成与发育^[8];生长型CAF(developmental cancer-associated fibroblasts, dCAF)来源于恶性肿瘤细胞附近,与促进癌症干细胞特性相关的^[8-9];还有一类为Meflin⁺的肿瘤抑制型CAF(cancer-restraining cancer-associated fibroblasts, rCAF)主要功能是通过软化肿瘤间质抑制癌细胞^[10]。不同亚型的CAF在促治疗耐药过程中发挥的作用也不尽相同。例如在黑色素瘤中,表达iCAF亚型会降低免疫检查点抑制剂的疗效敏感性。此外,有研究化疗耐药的文献指出,分化myCAF诱导重塑ECM,形成致密物理屏障让药物难以渗入^[11],硬化的ECM挤压外周血管减少血流,从而降低药物输送的效率,进一步促进肿瘤耐药。随着精准医疗这一概念的应运而生,将表型和功能高度异质性的CAF进行生物学特性亚分类,有助于临床医师根据相同病理类型的患者因不同亚型的CAF产生对肿瘤治疗药物反应的不同进行精准分类和靶向精准治疗。在作用方式上,CAF介导的肿瘤耐药除自身直接作用于肿瘤细胞或TME外,还能通过分泌外泌体传递特殊分子影响肿瘤放化疗的疗效^[12]。因此,深入探讨总结CDE在肿瘤发生发展和治疗耐药中的作用,对指导肿瘤的临床治疗策略有着意义深远。

1.2 CDE在TME中的促癌作用

外泌体是大小30~150 nm的特殊膜性囊泡,通过携带蛋白质、RNA和代谢产物等从供体细胞转移到受体细胞产生生物学效应^[13]。与正常细胞源性外泌体相同,CDE的生物合成经历了质膜内陷形成内吞小泡、内涵体的胞质膜向内出芽形成多囊体、多囊体与质膜融合后向细胞外释放3个阶段^[14]。治疗耐药向来是提高癌症治疗疗效和改善患者预后的主要障碍。而在各种耐药肿瘤的微环境中,CAFs和CDE

的异位改变普遍存在,这提示CDE可能在癌症耐药中发挥了作用。进一步研究发现,与正常成纤维细胞分泌的外泌体相比,miR-181d-5p^[15]、miR-500a-5p^[16]等在耐药乳腺癌CDE内明显上调;一些富集circHIF1A的CDE通过降低肿瘤细胞miR-580-5p水平,间接促进CD44的表达,增强了TME中癌症干细胞对放化疗的耐药敏感性^[17]。可见,装载功能性非编码RNA的CDE通过复杂机制和信号通路在癌症耐药中作用明显。随着理解的不断深化,研究人员发现,CDE也可以通过其装载的TGF- β ^[18]、SHH^[19]及MFAP5^[20]等蛋白质影响肿瘤耐药。CAF与CDE均为TME中的重要组分。而CAF的异质性,使得CAF在功能和表型上具有复杂性,这在一定程度上为研究CAF对肿瘤进展的影响带来了挑战。相较而言,CDE作为CAF分泌的胞外囊泡,其结构和组成上更为简单。综上所述,CDE在促进肿瘤耐药中也发挥了重要作用。因此,CDE或可为CAF相关研究开拓新的领域,侧面加深对肿瘤耐药过程中CAF作用的理解。CDE相对简单的结构及组分,也可成为日后更深一步探究CAF异质性的跳板,更可能是将CAF相关研究成果向临床转化的关键锚点。

2 CDE在不同肿瘤耐药中的作用机制

2.1 CDE介导结直肠癌耐药

在所有肿瘤中,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率排名第三,病死率排名第二,治疗手段主要是根治性手术或联合放化疗^[21]。然而,对化疗药物的耐药是导致转移性CRC患者生存率低的主要原因。研究发现,用富集miR-92a-3p的CDE处理小鼠直肠癌模型后,转移性肺单核结节增多以及癌细胞的存活率和集落形成能力增强,同时对临床药物5-氟尿嘧啶/奥沙利铂产生耐药性^[22]。其中,miR-92a-3p对FBXW7和MOAP1表达的抑制,是诱使直肠癌细胞对5-氟尿嘧啶耐药的关键。除了化疗耐药外,CDE也可诱导结直肠癌的放疗耐药。Chen XJ等^[23]发现,CDE中的miR-93-5p可靶向下调CRC细胞中FOXA1的表达,提高CRC细胞的干性和集落形成能力,最终降低CRC细胞对放疗的敏感性。Chen XJ等^[24]的后续研究表明,CDE装载的miR-590-3p上调CRC细胞中PI3K和AKT的磷酸化,从而降低Cleaved-caspase3和PARP的表达,最终起到抑制肿瘤细胞凋亡和防止DNA损伤的作用。由此可见,CDE还能通过调节肿瘤细胞的活力,影响CRC细胞对放疗的耐药性。术后肿瘤细胞转移及放化疗耐药是导致结直肠癌患者预后不良的主因,上述研究则揭露了CDE在促进结直肠癌转移和耐药的可能分子机制。结合结直肠癌这一治疗特性,深入探索CDE影响结直肠癌转移和耐药的具体机制,可为针对性地研发相关外泌体抑制剂作铺垫,从而改善结直肠癌患者预后。

2.2 CDE介导肺癌耐药

肺癌一直以高发病率、高转移和高死亡率为主要特

点^[25],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的亚型,全球每年约有 25 万人被诊断出患有 SCLC,其中约有 20 万人死于该疾病^[26]。首选的治疗方案是手术切除,而后联合铂类化疗。在针对 NSCLC 衍生的 CAF 对顺铂治疗耐药性产生研究中发现,CAF 条件培养基明显提高了顺铂治疗后 NSCLC 的生存率,其机制与 CAF 在 PUM2 介导下将 miR-130a 包装成外泌体,再被非小细胞肺癌细胞吸收后直接靶向 Bak1,抑制 NSCLC 凋亡并促进顺铂治疗后的耐药性有关^[27]。而在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中, Sun YL 等^[28]从 CAF 条件培养基中分离的外泌体开始研究,发现 CDE 中 MEG3 高表达,而 MEG3 作为吸引 miR-15a-5p 的海绵,下调了 CCNE1 的表达,从而诱导顺铂耐药性。放射治疗也是治疗肺癌的有效方式,但肺癌患者长期放疗后,肺癌细胞会产生抗辐射效应。Yao F 等^[29]发现, CDE 通过 miR-196a-5p 下调了 NFKBIA 的表达,进而增强了肺癌细胞的放射性疗敏感性降低,这为放疗耐药的肺癌患者提供了一个新的潜在治疗靶点。显然,不同治疗阶段、不同分型的肺癌中, CDE 在肺癌细胞的生物学进程和耐药方面发挥的作用不尽相同,阐明 CDE 在其中介导的具体分子机制,将有助于优化肺癌的临床诊疗策略。

2.3 CDE 介导乳腺癌耐药

作为女性最常见的癌症,乳腺癌的治疗耐药一直是影响患者预后的主要原因。他莫昔芬是雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌患者最常用的治疗药物,但许多癌症患者最终还是因为他莫昔芬耐药而预后不良。他莫昔芬耐药可能由多种机制引起,其中,通过透射电镜和纳米粒子跟踪分析发现 ER⁺可能有助于肿瘤细胞吸收 CDE 分子,促进肿瘤耐药^[30]。CD63⁺的 CDE 在介导乳腺癌对他莫昔芬的耐药中起重要作用,其携带的 miR-22 可靶向下调 ESR1 和 PTEN 的表达,最终使乳腺癌细胞向他莫昔芬耐药表型转化^[31]。除了靶向治疗耐药外,最近的研究发现, CD63⁺CDE 中富集的 miR-20 可以直接靶向 RB1 mRNA 3'UTR,抑制 RB1 的转录,这降低乳腺癌细胞对 CDK4/6 抑制剂的敏感性,大大限制了晚期 ER 阳性乳腺癌患者的疗效^[32]。长期接触不同抗肿瘤药物所导致的特定耐药型 CAF,给中晚期乳腺癌患者的治疗带来了巨大的挑战。然而,这既是挑战也是机遇,通过研究外泌体在 CAF 和肿瘤细胞之间沟通产生的物质及靶向的特殊信号通路,有利于在临床用药过程中早发现耐药情况的产生,从而针对性改变治疗策略,提高乳腺癌患者的生存率。

2.4 CDE 介导其他肿瘤耐药

作为一种高度恶性的消化系统肿瘤,大多数胰腺癌患者一经确诊便已处于晚期。胰腺癌手术切除后的复发率极高,因此,手术联合化疗是 PDCA 患者的主要治疗方案,而化疗耐药则是 PDCA 患者 5 年生存率低下的主要原因。Richards 等将耐药性胰腺癌产生的 CAF 进行测序,结果发现接触吉西他滨的 CAF 释放的外泌体明显增加。这些外泌体上调了

受体上皮细胞中的 snail 蛋白的表达,促进了肿瘤细胞增殖和耐药^[33],而阻断 CDE 的释放则增强了胰腺癌小鼠模型对吉西他滨的敏感性。此外, CDE 装载的 miRNA 也可降低吉西他滨对胰腺癌细胞的化学毒性:miR-106b 靶向激活胰腺癌细胞的 TP53INP1,促进胰腺癌细胞的化疗耐药^[34]。

在膀胱癌中,CAF 中的 miR-148-3p 可借助 CDE 转移到膀胱癌细胞中,其通过提高 PTEN 的表达促进了肿瘤增殖、EMT 和转移,并使肿瘤细胞对紫杉醇和阿霉素的化疗敏感性降低^[35]。临床癌症免疫治疗的目标是使患者免疫系统对恶性肿瘤产生被动或主动免疫。而 Feng R 等^[36]研究发现, CDE 可以通过上调 PD-L1/PD-1 介导膀胱癌的免疫逃逸。体内实验同步证实,小鼠 CD8⁺T 细胞分泌的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)明显减少,这暗示 CDE 可能在诱导膀胱癌的免疫治疗耐药性中发挥作用。

早期胃癌患者通过手术可以得到根治,而进展期胃癌患者则需要采用以手术为主,基于顺铂等多药联合的化疗、放疗和靶向治疗为辅的综合治疗,但该类患者 5 年生存率仍然较差^[37]。研究发现,晚期胃癌 TME 中的 CDE-miR-522 可通过激活 USP7/hnRNP1 途径促进胃癌细胞对顺铂和紫杉醇的耐药^[38]。此外, CDE-miR-522 还能直接靶向 ALOX15,抑制胃癌细胞中脂质活性氧的产生,从而抑制铁死亡,促进化疗耐药^[38]。有效的肿瘤生物标志物是表征癌症状态和监测癌症进展的关键,液体活检作为收集生物液体标本的新方法,为早期癌症诊断、预后预测和治疗效果评估提供了更多的可能性,开展早期胃癌及耐药早期的 CDE 肿瘤标志物开发将有助于根治胃癌。

综上所述,CAF 分泌的外泌体会导致癌细胞生长、癌症转移以及肿瘤化疗耐药。由于外泌体在细胞——细胞通信中发挥作用,它们可以将 miRNA、LncRNA 或蛋白质转移到受体细胞。随着外泌体示踪、提取技术的不断发展,现有的实验也表明含有调控肿瘤细胞生长、介导肿瘤微环境耐药的外泌体是从 CAF 中分泌的,外泌体内容物被多种肿瘤的癌细胞吸收后,在调节癌症进展和放化疗敏感性方面发挥着至关重要的作用。因此,针对特定靶点研发 CDE 分泌抑制剂,或将 CDE 内容物受体阻断剂作为新的治疗靶点,与目前临床治疗方案结合使用,以对抗放化疗耐药性,有望提高治疗效率、延长放化疗药物敏感期。

3 CDE 在抗肿瘤耐药临床应用价值

CDE 可携带 RNA、蛋白质和 DNA 等,这一特性在精确医学领域具有重要意义。CDE 携带多种分子的能力及其与 CAF 和癌细胞间的通信功能相结合,构成了 CDE 临床癌症治疗应用的基础。其中,针对 CDE 的内容物及其分泌方式,研制出的药物可以通过特异性减少 CDE 的内容物或阻断其

传递,以降低肿瘤细胞耐药性。例如,相关研究表明GW4869作为减少外泌体释放和抑制外泌体形成的常用药物,在由吉西他滨治疗后产生耐药的胰腺癌治疗中,发挥出直接且高效的作用^[33]。此外,CDE作为传递载体,在蛋白治疗、基因治疗、化疗药物中,可通过释放相应内容物改变靶细胞的生物学行为^[39];CDE作为外泌体,同样可以保护正常细胞分子免受CAF等的影响,从而抑制TME形成,这使其有望成为抗癌疫苗。体内CDE编辑过后治疗效果更加明显,例如将蛋白质拮抗剂导入CDE中进行免疫调节,国外研究发现携带SIRP α 变体的外泌体可以拮抗CD47,从而促进巨噬细胞的吞噬作用^[40]。此外,以CD47免疫检查点阻断疗法的研究为基石,Gao XJ等^[41]开发了一种CD47过表达外泌体,将此外泌体与负载药物的脂质体融合形成混合纳米囊泡,可起到阻断CD47信号、促进巨噬细胞介导的肿瘤吞噬作用(图1)。

外泌体呈现出生物相容性、低免疫原性及固有组织靶向性,这为药物治疗开拓了新的方向。近年来,CDE净化技术、药物装载技术和定向输送的生物工程等技术明显提高了各个医疗领域的治疗效果。对于小分子化疗药物,使用共培养法将药物添加到培养基中,使它们能够穿过脂质双层,进入细胞,然后通过内源性生物生成机制进入外泌体中^[42]。这一方法保证了外泌体结构完整性的优势,但装载效率受到药物特性和共孵育条件的影响。因此,为了高效地将疏水和亲

脂药物装载到外泌体中,超声与共培养的联合促载也是一种新的有效途径。例如,将含有甲氨蝶呤的外泌体用于晚期肺癌患者,可刺激CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞分别释放IL-2和IFN- γ ,能有效抑制肺癌免疫抑制微环境的形成^[43]。电穿孔是将核酸和靶向药物纳入外泌体的最常用技术^[44]。将5-氟尿嘧啶和miR-21抑制剂通过电穿孔共载到CDE中,并靶向结肠癌细胞输送,可以提高药物疗效并减轻肿瘤耐药^[45]。尽管电穿孔在运输体积相对较大的RNA和化疗药物上具有优势,但电穿孔可能会诱发外泌体聚集,或使外泌体结构不稳定,这可能会降低输送系统的有效性。除了药物装载技术的精进,如何将改装外泌体定向输送到肿瘤器官也是临床应用外泌体的主要课题。tLyp-1即可作为一种穿透肿瘤血管和基质并可以深入肿瘤实质的肿瘤定位肽^[46]。通过用tLyp-1-Lamp2b融合质粒转染HEK293T细胞制备成tLyp-1外泌体,随后通过电穿孔继续装载SN38和MEF2D-siRNA。结果显示,肿瘤细胞对tLyp-1/siMEF2D/SN38外泌体的吸收作用更强,这表明临床治疗中,或可通过tLyp-1将该装外泌体靶向输送到肿瘤细胞。

从提高治疗效果和减少毒性,到实现新的治疗模式和提高患者的依从性,CDE在癌症临床治疗中作为蛋白或药物载体很有应用前景,然而,要取得更好的临床效果,仍有许多诸如高效安全传递方式、非癌性外泌体的非特异性抑制以及

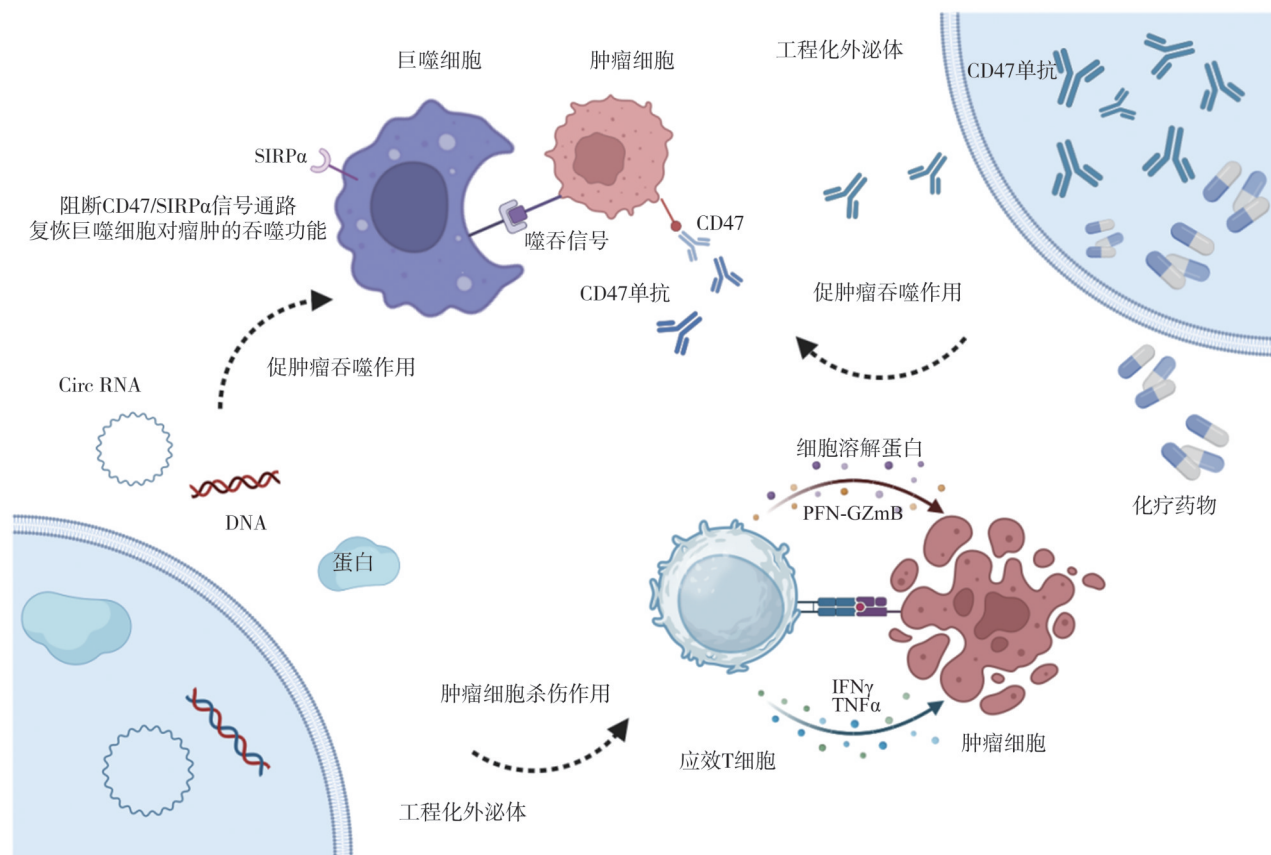


图1 编辑后的外泌体治疗癌症模式图

CDE 形成和释放代偿途径的触发等障碍需要克服。当然,除了治疗性外,前期临床试验中,外泌体初级化合物的可重复性和有效性的评估,也是亟须解决的问题。

4 小结与展望

CAF 是 TME 中主要的基质细胞,影响癌症进展,其异质性使肿瘤发展更复杂,也是目前肿瘤治疗难以全面有效的原因之一。迄今为止,大多数研究主要关注 CAF 在 TME 中与肿瘤细胞的直接相互作用,但其分泌的外泌体介导的串扰机制也对肿瘤治疗造成一定阻碍。也正是因为 CAF 的异质性导致 CDE 的研究存在局限性,因此本文就不同肿瘤主要治疗手段的差异,及其特征性耐药机制的不同进行综述。CDE 可以作为运输工具,为癌细胞提供“燃料”,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并调节肿瘤基因表达,重塑 ECM 使其形成物理屏障等,最终导致癌症耐药。此外,因 CAF 具有动态转化的双向调节的特性,所以在深入研究 CDE 促肿瘤耐药的机制的同时,或可将促癌性 CAF 及其衍生外泌体重新编程为正常成纤维细胞或抑癌 CDE 的机制研究,作为一种肿瘤治疗策略的创新途径。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 武家帆:框架设计、文献撰写;刘源:主导综述主题、文献修订;黄文文:文献修订;李潇:文献检索;王欣宇:文献分析;李汝红:监督研究全流程、把控综述研究方向

参 考 文 献

[1] Bu LK, Baba H, Yoshida N, et al. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment [J]. *Oncogene*, 2019, 38(25):4887-4901.

[2] Hosaka K, Yang YL, Seki T, et al. Pericyte-fibroblast transition promotes tumor growth and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(38):5618-5627.

[3] Ma CX, Yang CZ, Peng A, et al. Pan-cancer spatially resolved single-cell analysis reveals the crosstalk between cancer-associated fibroblasts and tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):170.

[4] Fang HS, Dai WX, Gu RQ, et al. myCAF-derived exosomal PWAR6 accelerates CRC liver metastasis *via* altering glutamine availability and NK cell function in the tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1):126.

[5] Elyada E, Bolisetty M, Laise P, et al. Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8):1102-1123.

[6] Lavie D, Ben-Shmuel A, Erez N, et al. Cancer-associated fibroblasts in the single-cell era[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(7):793-807.

[7] Galbo PM Jr, Zang XX, Zheng DY. Molecular features of cancer-associated fibroblast subtypes and their implication on cancer pathogenesis, prognosis, and immunotherapy resistance[J]. *Clin Cancer Res*,

2021, 27(9):2636-2647.

[8] Bartoschek M, Oskolkov N, Bocci M, et al. Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5150.

[9] Su SC, Chen JN, Yao HR, et al. CD10⁺GPR77⁺ cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness[J]. *Cell*, 2018, 172(4):841-856.

[10] Shiraki Y, Mii S, Esaki N, et al. Possible disease-protective roles of fibroblasts in cancer and fibrosis and their therapeutic application[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2022, 84(3):484-496.

[11] Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12):792-804.

[12] Deng X, Ruan HY, Zhang XJ, et al. Long noncoding RNA CCAL transferred from fibroblasts by exosomes promotes chemoresistance of colorectal cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6):1700-1716.

[13] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the international society for extracellular vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1):1535750.

[14] Dai J, Su YZ, Zhong SY, et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):145.

[15] Wang HB, Wei H, Wang JS, et al. MicroRNA-181d-5p-containing exosomes derived from CAFs promote EMT by regulating CDX2/HOXA5 in breast cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:654-667.

[16] Chen B, Sang YT, Song XJ, et al. Exosomal miR-500a-5p derived from cancer-associated fibroblasts promotes breast cancer cell proliferation and metastasis through targeting USP28[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3932-3947.

[17] Zhan YX, Du JX, Min ZH, et al. Carcinoma-associated fibroblasts derived exosomes modulate breast cancer cell stemness through exonic circHIF1A by miR-580-5p in hypoxic stress[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):141.

[18] Li WQ, Zhang XX, Wang J, et al. TGFβ1 in fibroblasts-derived exosomes promotes epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56):96035-96047.

[19] Zhao GP, Li HC, Guo QD, et al. Exosomal Sonic Hedgehog derived from cancer-associated fibroblasts promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(7):2500-2513.

[20] Principe S, Mejia-Guerrero S, Ignatchenko V, et al. Proteomic analysis of cancer-associated fibroblasts reveals a paracrine role for MFAP5 in human oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(6):2045-2059.

[21] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.

- [22] Hu JL, Wang W, Lan XL, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):91.
- [23] Chen XJ, Liu JQ, Zhang QL, et al. Exosome-mediated transfer of miR-93-5p from cancer-associated fibroblasts confer radioresistance in colorectal cancer cells by downregulating FOXA1 and upregulating TGFβ3[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):65.
- [24] Chen XJ, Liu YQ, Zhang QL, et al. Exosomal miR-590-3p derived from cancer-associated fibroblasts confers radioresistance in colorectal cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 24:113-126.
- [25] Xu KH, Zhang CP, Du TT, et al. Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134:111111.
- [26] Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: epidemiology, risk factors, genetic susceptibility, molecular pathology, screening, and early detection[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(1):31-46.
- [27] Zhang T, Zhang P, Li HX. CAFs-derived exosomal miRNA-130a confers cisplatin resistance of NSCLC cells through PUM2-dependent packaging[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16:561-577.
- [28] Sun YL, Hao GJ, Zhuang MQ, et al. MEG3 LncRNA from exosomes released from cancer-associated fibroblasts enhances cisplatin chemoresistance in SCLC via a miR-15a-5p/CCNE1 axis[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(3):229-240.
- [29] Yao F, Shi W, Fang F, et al. Exosomal miR-196a-5p enhances radioresistance in lung cancer cells by downregulating NFKBIA[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(6):554-564.
- [30] Shah SH, Miller P, Garcia-Contreras M, et al. Hierarchical paracrine interaction of breast cancer associated fibroblasts with cancer cells via hMAPK-microRNAs to drive ER-negative breast cancer phenotype[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(11):1671-1681.
- [31] Gao Y, Li X, Zeng C, et al. CD63⁺ cancer-associated fibroblasts confer tamoxifen resistance to breast cancer cells through exosomal miR-22[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(21):2002518.
- [32] Sun JH, Du RX, Li XJ, et al. CD63⁺ cancer-associated fibroblasts confer CDK4/6 inhibitor resistance to breast cancer cells by exosomal miR-20[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588:216747.
- [33] Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13):1770-1778.
- [34] Fang Y, Zhou WT, Rong YF, et al. Exosomal miRNA-106b from cancer-associated fibroblast promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(1):111543.
- [35] Shan G, Zhou XK, Gu J, et al. Downregulated exosomal microRNA-148b-3p in cancer associated fibroblasts enhance chemosensitivity of bladder cancer cells by downregulating the Wnt/β-catenin pathway and upregulating PTEN[J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2021, 44(1):45-59.
- [36] Feng R, Li ZX, Ge GC, et al. Cancer-associated fibroblast-derived extracellular vesicles mediate immune escape of bladder cancer via PD-L1/PD-1 expression[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(11):1410-1420.
- [37] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1):335-349.
- [38] Zhang HY, Deng T, Liu R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):43.
- [39] LeBleu VS, Kalluri R. Exosomes as a multicomponent biomarker platform in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(9):767-774.
- [40] Hood JL. Post isolation modification of exosomes for nanomedicine applications[J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2016, 11(13):1745-1756.
- [41] Gao XJ, Yang H, Xiao WP, et al. Modified exosomal SIRPα variants alleviate white matter injury after intracerebral hemorrhage via microglia/macrophages[J]. *Biomater Res*, 2022, 26(1):67.
- [42] Smyth T, Kullberg M, Malik N, et al. Biodistribution and delivery efficiency of unmodified tumor-derived exosomes[J]. *J Control Release*, 2015, 199:145-155.
- [43] 钟珂晴,任万华,李涛. 外泌体介导细胞间通信参与肝癌肿瘤微环境重塑和侵袭转移调控的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2025, 33(3):280-286.
- Zhong KQ, Ren WH, Li T. Research progress on the involvement of exosome-mediated intercellular communication in the remodeling and the regulation of invasion and metastasis in the hepatocellular tumor microenvironment[J]. *Chin J Hepatol*, 2025, 33(3):280-286.
- [44] Fukuta T, Nishikawa A, Kogure K. Low level electricity increases the secretion of extracellular vesicles from cultured cells[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 21:100713.
- [45] Liang GF, Zhu YL, Ali DJ, et al. Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):10.
- [46] Roth L, Agemy L, Kotamraju VR, et al. Transtumoral targeting enabled by a novel neuropilin-binding peptide[J]. *Oncogene*, 2012, 31(33):3754-3763.

(责任编辑:曾玲)

(收稿:2024-12-03;修回:2025-02-25;录用:2025-03-04)

本文引用格式:

武家帆,刘源,黄文文,等. 肿瘤相关成纤维细胞源性外泌体调控肿瘤耐药机制的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(1):78-83.