

外泌体来源的非编码RNA在胃癌中的研究现状

卢 慧

青海大学研究生院 青海西宁 810016

摘要: 胃癌作为全球范围内最为常见的恶性肿瘤之一,其高发病率与高死亡率的特点尤为显著。外泌体是一类细胞外囊泡,内含蛋白质、脂质以及复杂的RNA分子。外泌体穿梭于许多生物活性分子中,非编码RNA是数量最多的。包括微小RNA、长链非编码RNA和环状RNA在内的非编码RNA被选择性地分选并包装到外泌体中,并转移到受体细胞中以调节其功能。研究指出,外泌体非编码RNA在多种癌症,包括胃癌的发生、发展过程中扮演着关键角色,其参与过程包括血管新生、肿瘤转移、上皮-间质转化、免疫逃逸以及化疗耐药性等。外泌体非编码RNA也可以在血液和尿液中检测到,使其成为胃癌诊断和预后的有效生物标志物。本文总结了目前外泌体来源的非编码RNA在胃癌发生和进展中的调控作用的研究,以及它们在胃癌诊断和治疗方面的潜在临床价值。

关键词: 胃癌; 外泌体; 非编码RNA

引言

胃癌作为全球范围内极为普遍的恶性肿瘤之一,其死亡率位居癌症相关死亡原因的第三位。尽管在过去的数十年中,胃癌的发病率与死亡率呈现持续下降趋势,但据估计,全球每年仍有约108.9万例新发胃癌病例及76.8万例相关死亡案例^[1]。目前,综合手术治疗被认为是胃癌治疗的黄金标准,而辅助化疗在改善晚期胃癌患者的预后、降低术后复发风险方面具有显著效果。尽管如此,接受辅助治疗的胃癌患者5年生存率仍不足50%^[2]。胃癌在早期阶段通常缺乏明显症状,这可能导致早期诊断的延误,从而错失了进行有效治疗的宝贵时机。近年来,外泌体来源的非编码RNA在胃癌的诊断、疾病进展监测以及作为药物递送系统的潜力方面,逐渐成为研究的热点。

Trams等^[3]于1981年首次提出“外泌体”这一术语,用以指代由质膜衍生的囊泡,并推测这些具有5'-核苷酸酶活性的膜囊泡可能具有生理功能,源自多种细胞系的培养物渗出物。当前所定义的外泌体最早于1983年在绵羊网织红细胞的培养上清液中被发现。外泌体是一类直径介于40至100纳米的细胞外囊泡,广泛存在于包括血液和尿液在内的多种体液中^[4]。外泌体在不同的生物过程中起着至关重要的作用,作为细胞之间信息传递的促进剂;更重要的是,外泌体促进了在肿瘤微环境中仍然值得注意的癌细胞之间的信息传递。在肿瘤微环境中,外泌体在细胞间信息传递中起着至关重要的作用,它能

够在癌细胞之间传递信息,将分子信号携带到受体细胞中,促进各种生物过程,如肿瘤生长、转移、侵袭、血管生成、肿瘤神经支配和化疗耐药性^[5]。近年来,外泌体来源的非编码RNA在胃癌的发生、发展、诊断以及作为药物载体方面的研究进展备受瞩目。因此在本综述中,我们概述了并总结了外泌体来源的非编码RNA在胃癌进展中的作用及其潜在临床意义的研究。

一、外泌体中的非编码RNA

外泌体是由脂质双层包围,几乎存在于所有体液中。总体而言,外泌体的生物发生和释放是复杂的多步骤过程。早期内体是由质膜的内吞作用形成的。然后,早期内体进一步成熟为多泡体。外泌体在多泡体成熟过程中以腔内囊泡的形式产生,多泡体是由内体膜向内出芽形成的。除了与质膜融合以将腔内囊泡分泌到细胞外环境中外,多泡体还可以与溶酶体融合进行降解。许多研究表明^[6],外泌体包含大量不同类型的非编码RNA,其中微小RNA(Micro RNA, miRNA)最具代表性,其次是长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(Circular RNA, circRNA)等。这些非编码RNA参与多种细胞活动的调节和细胞间通讯。外泌体中所含非编码RNA的种类和数量受母细胞及其周围微环境条件的影响,并传递给受体细胞以改变其命运。外泌体非编码RNA有望成为疾病(尤其是肿瘤)的生物标志物和潜在治疗靶点。目前对胃癌外泌体的综述主要集中在

miRNAs、lncRNAs和circRNAs。

1. 微小RNA

来源于初级miRNA的MiRNA长度为~22个核苷酸，是小RNA。已经鉴定并记录了来自200多种生物体的48,000多个miRNA序列，其中包括来自人类的1,000多个miRNA。miRNA参与细胞生长、发育和病理生理过程（包括肿瘤）的调节。在肿瘤中，miRNA在一定程度上起到启动子或抑制子的作用^[7]。此外，外泌体miRNA的特征是在血液、尿液和其他体液中具有稳定性和异质性，使其成为各种类型癌症的有前途的生物标志物，包括胃癌。

2. 长链非编码RNA

LncRNA被定义为一类长度超过200个核苷酸的转录本，没有蛋白质翻译效力或蛋白质翻译效力有限，但该定义不能充分包括所有lncRNA。关于lncRNA的生物发生和调控的细节并不像miRNA那样清楚，尽管lncRNA的表达是细胞类型和疾病特异性的。现有证据表明^[6]，与miRNA相比，lncRNA在细胞核中的含量高于在细胞质中的丰富度。在癌症发生和发展中，lncRNA通过多个调节水平表现出抑制和促进功能，包括染色质重塑、在转录水平调节选择性剪接和转录、稳定/不稳定mRNA、在转录后水平与蛋白质相互作用和编码小肽。lncRNA的低表达或过表达与癌症的许多标志有关，包括细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移和肿瘤微环境形成^[7]。然而外泌体lncRNA与胃癌的发生和发展密切相关，并在胃癌患者的血液和尿液中积累，揭示了在胃癌诊断和治疗中的巨大潜力。

3. 环状RNA

CircRNA是一类具有闭环结构的非编码RNA。越来越多的证据证实许多circRNA发挥着重要的生物学功能。总结目前的研究，circRNA在多种细胞功能中发挥着重要作用，包括作为miRNA海绵、稳定miRNA、充当蛋白质海绵或诱饵、调节选择性剪接和编码蛋白质。同时，circRNA具有细胞类型、组织和疾病特异性。它们的异常表达与生理和病理过程密切相关，尤其是在癌症中。由于它们对RNA核酸外切酶的耐药性、高稳定性和与线性RNA相比的特异性表达，circRNA更适合作为有价值的生物标志物^[7]。此外，已在尿液和血清样本中鉴定出增加的外泌体circRNA，并且它们与癌症（包括胃癌）之间的关系已逐渐揭示。由于外泌体的双层保护膜，circRNA与其他生物活性物质一起实现了进一步的稳定性和抗降解性，这是生物标志物的重要特性。

二、外泌体来源的非编码RNA在胃癌进展、诊断和作为药物载体方面的作用

外泌体的组成成分多样，涵盖了核酸、蛋白质、脂质、氨基酸以及代谢产物等，这些成分能够映射出其源细胞的生理状态。在医学领域，外泌体的潜在生物学功能已得到广泛研究并得到证实。研究指出，外泌体来源的非编码RNA在多种癌症，包括胃癌的发生、发展过程中扮演着关键角色，其参与过程包括血管新生、肿瘤转移、上皮-间质转化、免疫逃逸以及化疗耐药性等^[10]。因此，外泌体来源的非编码RNA引起了医学界的广泛关注，特别是在作为癌症临床诊断的生物标志物方面的应用前景。

1. 外泌体来源的非编码RNA与胃癌的早期诊断

鉴于胃癌的诊断往往延迟、预后较差以及治疗效果不佳，研究胃癌早期诊断的有效生物标志物显得尤为关键。目前，内镜检查结合活组织病理学检查被认为是诊断胃癌的金标准。然而，内窥镜检查是一种侵入性程序，且成本较高，因此，开发一种新的非侵入性诊断技术显得尤为迫切。液体活检作为一种新兴的非侵入性检测手段，已显示出识别肿瘤相关生物标志物的潜力^[11]。外泌体因其能够携带多种生物活性分子、实现信息传递和参与细胞重编程，在人类健康及疾病领域，包括胃癌在内，扮演着至关重要的角色。Guo等^[12]的研究指出，在早期胃癌检测方面，外泌体lncRNA-GC1相较于癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、癌症抗原72-4（cancer antigen 72-4, CA72-4）和癌症抗原19-9（cancer antigen 19-9, CA19-9）展现出更高的特异性和敏感性，尤其对于那些标准生物标志物检测结果为阴性的胃癌患者。此外，血清外泌体中的miR-92b-3p、miR-146b-5p、miR-9-5p和miR-let-7g-5p已被证实为早期胃癌诊断的潜在非侵入性生物标志物^[13]。外泌体来源的非编码RNA作为胃癌新型早期诊断生物标志物的潜在功能，已经得到了广泛的关注和研究。据推测，外泌体来源的非编码RNA作为一种非侵入性生物标志物，有望为胃癌的早期诊断提供新的视角。

2. 外泌体来源的非编码RNA介导胃癌的发生和发展

外泌体在多种细胞间通讯、免疫反应等生命活动中发挥着至关重要的作用。近期的研究表明^[14]，外泌体与多种疾病存在密切关联，并通过多种机制参与胃癌的发展过程。外泌体来源的非编码RNA在胃癌的发生和发展过程中表现出作为有效生物标志物的巨大潜力，这为如何利用外泌体进行胃癌的诊断和治疗提供了新的研究方

向。Chang等^[15]的研究表明，外泌体是调节miR-1228表达的潜在纳米载体，过表达miR-1228细胞来源的外泌体抑制胃癌细胞的生长。这些研究结果表明，外泌体来源的非编码RNA在胃癌的发生和发展中扮演着重要角色，可以作为胃癌的潜在诊断标志物。

3. 外泌体在胃癌的侵袭和转移中起重要作用

外泌体在改变肿瘤微环境及产生远距离效应方面发挥着关键作用，进而介导胃癌细胞的侵袭与转移至局部或远处的组织与器官。癌细胞、腹膜间皮细胞与淋巴结细胞间的相互作用可促进胃癌的侵袭与转移进程，而外泌体在此过程中扮演了至关重要的角色^[16]。Xia等^[17]的研究数据指出，在缺氧肿瘤微环境下，胃癌细胞分泌富含miR-301a-3p的外泌体，有助于缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的累积，并促进胃癌的恶性行为与转移。Zhang等^[18]的研究表明，外泌体递送的circSTAU2可作为肿瘤抑制因子，通过miR-589/CAPZA1通路抑制胃癌细胞的增殖、侵袭与迁移。这些研究结果共同揭示了外泌体通过参与细胞间双向通讯及影响肿瘤微环境，从而促进胃癌侵袭与转移的机制。外泌体来源的非编码RNA可能成为胃癌转移的潜在预测指标及治疗靶点。

4. 外泌体与胃癌的耐药

耐药性问题已成为胃癌患者面临的主要临床挑战，显著降低了患者的生存率。耐药性限制了治疗胃癌的有效性。外泌体介导的miR-21传递增加了胃癌细胞中miR-21的水平，诱导了细胞凋亡并靶向磷酸酶基因 (Phosphatase and tensin homolog, PTEN) 激活了PI3K/AKT信号通路。同样，外泌体长链非编码RNA HOXA远端转录本 (lncRNA HOXA transcript at the distal tip, lncRNA HOTTIP) 通过调节miR-218/HMGA通路赋予胃癌细胞顺铂耐药性^[19]。癌症相关成纤维细胞分泌的外泌体miR-522，通过靶向花生四烯酸脂氧合酶15 (arachidonate lipoxigenase 15, ALOX15) 和阻断脂质过氧化物积累，抑制胃癌细胞的铁死亡，揭示了胃癌获得性化疗耐药性的新机制^[20]。综上所述，外泌体来源的非编码RNA在胃癌耐药过程中扮演了关键角色。深入研究外泌体及其介导的耐药机制，有望为改善胃癌患者的耐药性、提高治疗效率提供新的思路。

5. 外泌体来源的非编码RNA在胃癌中作为药物载体的作用

近期的学术研究揭示了外泌体作为抗癌药物载体

的潜力，指出基于外泌体的治疗方法在癌症治疗过程中可能是一种高效且有益的策略^[21]。外泌体展现出卓越的生物相容性、特异性和低免疫原性，加之其易于被细胞内化的特性，使其成为将药物有效传递至肿瘤细胞的理想选择。外泌体能够传递的药物种类繁多，包括小分子药物、miRNA、短干扰RNA (short interfering RNA, siRNA) 以及蛋白质^[22]。值得注意的是，由于外泌体的固有特性，其毒性及免疫原性较低，这使得它们成为紫杉醇、多西他赛和多柔比星等细胞毒性药物的理想载体，能够对靶向肿瘤细胞提供更佳的稳定性和更高的特异性^[23]。此外，由巨噬细胞分泌的外泌体非编码RNA也被证实能够抑制胃癌的生长。例如，Li等^[24]研究发现，源自M1型巨噬细胞的miR-16-5p能够通过外泌体传递至胃癌细胞，靶向细胞程序性死亡-配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)，激活T细胞免疫应答，从而抑制胃癌的进展。这些研究结果共同表明，外泌体作为药物载体在传递靶向致癌非编码RNA的抗肿瘤非编码RNA或抑制剂方面具有潜在的临床应用价值。

三、展望与总结

近年来，外泌体研究领域取得了显著进展，特别是在胃癌相关研究中，外泌体被发现扮演着不可或缺的角色。这些纳米级的细胞粒子不仅在胃癌的发展过程中起着关键作用，而且在疾病的诊断、监测耐药性以及作为创新药物传递系统方面展现出巨大的潜力。此外，我们对外泌体来源的非编码RNA在医学领域进一步应用的设想，尤其是作为胃癌治疗和监测的新型生物标志物，为临床诊断技术的创新开辟了道路。通过精准地捕获和分析外泌体，有望为早期诊断胃癌、追踪疾病进展及监测治疗效果提供更高的准确性和敏感性。随着研究的深入，外泌体来源的非编码RNA有望成为革命性的治疗靶点，为晚期胃癌患者带来希望，提升他们的生活品质。展望未来，外泌体来源的非编码RNA在胃癌中的潜力无限，值得我们持续关注 and 深入研究。

参考文献

- [1]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.
- [2]SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.

- [3]ZHANG Y, BI J Y, HUANG J Y, et al. Exosome: A Review of Its Classification, Isolation Techniques, Storage, Diagnostic and Targeted Therapy Applications [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 6917–6934.
- [4]NAM G H, CHOI Y, KIM G B, et al. Emerging Prospects of Exosomes for Cancer Treatment: From Conventional Therapy to Immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(51): 37.
- [5]JIANG C, ZHANG J, WANG W, et al. Extracellular vesicles in gastric cancer: role of exosomal lncRNA and microRNA as diagnostic and therapeutic targets. *Front Physiol*. 2023 Aug 16;14:1158839. doi: 10.3389/fphys.2023.1158839.
- [6]KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020 Feb 7;367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
- [7]TONG Y, LIU X, XIA D, et al. Biological Roles and Clinical Significance of Exosome-Derived Noncoding RNAs in Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2021 Oct 7;11:704703. doi: 10.3389/fonc.2021.704703.
- [8]WU H, FU M, LIU J, et al. The role and application of small extracellular vesicles in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 71.
- [9]ZHAO G P, ZHOU A N, LI X, et al. The Significance of Exosomal RNAs in the Development, Diagnosis, and Treatment of Gastric Cancer [J]. *Genes*, 2021, 12(1): 17.
- [10]GUO X, LV X, RU Y, et al. Circulating Exosomal Gastric Cancer-Associated Long Noncoding RNA1 as a Biomarker for Early Detection and Monitoring Progression of Gastric Cancer: A Multiphase Study [J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(7): 572–579.
- [11]TANG S L, CHENG J N, YAO Y F, et al. Combination of Four Serum Exosomal miRNAs as Novel Diagnostic Biomarkers for Early-Stage Gastric Cancer [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 10.
- [12]DAI J, SU Y Z, ZHONG S Y, et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 10.
- [13]CHANG L L, GAO H, WANG L, et al. Exosomes derived from miR-1228 overexpressing bone marrow-mesenchymal stem cells promote growth of gastric cancer cells [J]. *Aging-US*, 2021, 13(8): 11808–11821.
- [14]GAO J, LI S, XU Q, et al. Exosomes Promote Pre-Metastatic Niche Formation in Gastric Cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 12.
- [15]XIA X, WANG S C, NI B, et al. Hypoxic gastric cancer-derived exosomes promote progression and metastasis via MiR-301a-3p/PHD3/HIF-1 α positive feedback loop [J]. *Oncogene*, 2020, 39(39): 6231–6244.
- [16]ZHANG C G, WEI G X, ZHU X X, et al. Exosome-Delivered circSTAU2 Inhibits the Progression of Gastric Cancer by Targeting the miR-589/CAPZA1 Axis [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 127–142.
- [17]TANG X H, GUO T, GAO X Y, et al. Exosome-derived noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 15.
- [18]ZHANG H Y, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 17.
- [19]LI Q R, WANG D X, DING D Y, et al. The Role and Application of Exosomes in Gastric and Colorectal Cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 6.
- [20]ZENG W P, WEN Z B, CHEN H L, et al. Exosomes as Carriers for Drug Delivery in Cancer Therapy [J]. *Pharm Res*, 2023, 40(4): 873–887.
- [21]XU Z J, ZENG S S, GONG Z C, et al. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 16.
- [22]LI Z T, SUO B, LONG G, et al. Exosomal miRNA-16-5p Derived From M1 Macrophages Enhances T Cell-Dependent Immune Response by Regulating PD-L1 in Gastric Cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 13.