

# 间充质干细胞衍生外泌体在结直肠癌治疗中的作用

郭昭<sup>1</sup>, 庄浩岩<sup>1</sup>, 史学文<sup>2</sup>

<https://doi.org/10.12307/2025.555>

投稿日期: 2024-04-22

采用日期: 2024-09-21

修回日期: 2024-10-28

在线日期: 2024-11-15

中图分类号:

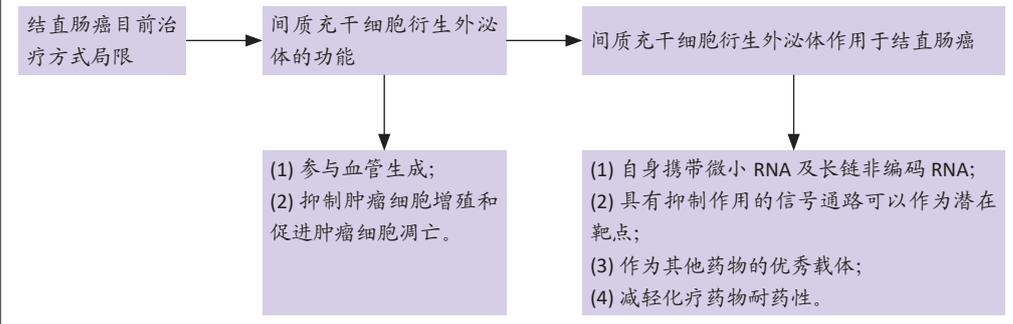
R459.9; R318; R574.6

文章编号:

2095-4344(2025)36-07872-08

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 间充质干细胞衍生外泌体治疗结直肠癌的作用机制



## 文题释义:

**结直肠癌:** 结直肠癌的发病较为隐匿, 通常被诊断时已经是晚期。目前治疗结直肠癌的方法包括早期手术治疗和晚期化学治疗。但是手术治疗的风险较高且术后并发症多, 化学治疗需要长期进行, 耐药性及患者依从性都得不到保证, 这迫使研究者们寻求新的治疗方法。

**间充质干细胞衍生外泌体:** 各种不同来源的间充质干细胞均可以产生外泌体, 并且无论在生理或者病理状态下都可以正常分泌外泌体。近年来, 间充质干细胞衍生外泌体主要通过血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡来发挥治疗结直肠癌的作用。

## 摘要

**背景:** 目前结直肠癌的治疗方法包括手术切除、化疗等, 但是手术并发症多、化疗后期具有耐药性等原因都使得患者的后续生活质量不能得到提高。

**目的:** 综述间充质干细胞衍生外泌体治疗结直肠癌的作用机制、最新进展及目前存在的问题。

**方法:** 计算机检索PubMed数据库、中国知网、万方数据库收录的相关文献。英文检索词为“mesenchymal stem cells exosomes, colorectal cancer, chemotherapy, treatment”, 中文检索词为“间充质干细胞外泌体, 结直肠癌, 化疗, 治疗”, 最终纳入96篇文献进行分析。

**结果与结论:** ①间充质干细胞衍生外泌体主要通过自身携带的微小RNA及长链非编码RNA以介导不同的信号通路, 在结直肠癌中发挥不同作用; ②间充质干细胞衍生外泌体具有高稳定性、高生物相容性的特点, 可作为治疗药物的优秀载体; ③间充质干细胞衍生外泌体对不同类型的化疗药物的耐药性具有不同的作用。

**关键词:** 间充质干细胞; 外泌体; 结直肠癌; 化疗; 机制; 潜在靶点; 载体; 工程化干细胞; 综述

## Role of exosomes derived from mesenchymal stem cells in treatment of colorectal cancer

Guo Zhao<sup>1</sup>, Zhuang Haoyan<sup>1</sup>, Shi Xuewen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, Shandong Province, China

Guo Zhao, Master candidate, First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, Shandong Province, China

**Corresponding author:** Shi Xuewen, MD, Chief physician, Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, Shandong Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Currently, the treatment methods for colorectal cancer include surgical resection and chemotherapy. However, the subsequent quality of life of patients cannot be improved due to the multiple surgical complications and drug resistance in the later stage of chemotherapy.

**OBJECTIVE:** To review the mechanism of action, latest progress and existing problems of exosomes derived from mesenchymal stem cells in the treatment of colorectal cancer.

**METHODS:** PubMed, CNKI and WanFang databases were searched for relevant literature using the search terms of “mesenchymal stem cells exosomes, colorectal cancer, chemotherapy, treatment” in Chinese and English, respectively. Finally, 96 articles were included for analysis.

<sup>1</sup> 山东中医药大学第一临床医学院, 山东省济南市 250000; <sup>2</sup> 山东中医药大学附属医院肛肠科, 山东省济南市 250000

第一作者: 郭昭, 女, 1999年生, 山东省招远市人, 汉族, 山东中医药大学在读硕士, 主要从事肛肠疾病临床与基础研究。

通讯作者: 史学文, 博士, 主任医师, 山东中医药大学附属医院肛肠科, 山东省济南市 250000

<https://orcid.org/0009-0000-3574-8746> (郭昭)

基金资助: 山东省中医药科技发展项目(2019-0187), 项目负责人: 史学文; 齐鲁中医药优势专科集群建设项目(YWC2022ZKJQ0003),

项目负责人: 史学文

引用本文: 郭昭, 庄浩岩, 史学文. 间充质干细胞衍生外泌体在结直肠癌治疗中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(36):7872-7879.



**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) Mesenchymal stem cell-derived exosomes play different roles in the treatment of colorectal cancer mainly through the microRNAs and long-chain non-coding RNAs carried by themselves to mediate different signaling pathways. (2) Mesenchymal stem cell-derived exosomes are highly stable and biocompatible, which makes them excellent carriers of therapeutic drugs. (3) Mesenchymal stem cell-derived exosomes have different effects on resistance to different types of chemotherapeutic agents.

**Key words:** mesenchymal stem cell; exosome; colorectal cancer; chemotherapy; mechanism; potential target; carrier; engineered stem cell; review

**Funding:** Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Project, No. 2019-0187 (to SXW); Qilu Traditional Chinese Medicine Advantage Specialty Cluster Construction Project, No. YWC2022ZKJQ0003 (to SXW)

**How to cite this article:** GUO Z, ZHUANG HY, SHI XW. Role of exosomes derived from mesenchymal stem cells in treatment of colorectal cancer. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(36):7872-7879.

## 0 引言 Introduction

结直肠癌是全球癌症相关死亡的第二大原因，是一种起源于结肠和/或直肠的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。结肠癌约占结直肠癌的72%，直肠癌约占28%<sup>[2]</sup>。据统计，每年因结直肠癌死亡的人数大约为85万人<sup>[3]</sup>。由于结直肠癌早期发病具有非特异性的特点，所以结直肠癌的早期诊断具有挑战性。结直肠癌的主要临床症状有便血、排便习惯改变、腹痛和腹胀、乏力、贫血和不明原因的体质量减轻等<sup>[2]</sup>。目前结直肠癌的治疗方式主要为早期手术和术后化疗，以上方式虽然在一定程度上改善了患者的预后，但是术后并发症多且术后长期化疗具有耐药性，故结直肠癌术后患者的生活质量显著下降<sup>[4-5]</sup>。除了术中意外多，还可能出现术后出血、感染、腹腔粘连、吻合口瘘等并发症<sup>[6]</sup>；在一项临床试验中已经验证，在接受化疗的患者中经常会观察到贫血、腹泻和恶心、中性粒细胞减少和血小板减少的症状<sup>[7]</sup>。化疗对结直肠癌的疗效不够令人满意，患者通常因上述不良反应和耐药性而无法完成全阶段的化疗。以上可以看出，目前结直肠癌的治疗方案并不完善，有必要开发新的治疗方法。

间充质干细胞是多能干细胞，可以自我更新并分化为多谱系细胞<sup>[8]</sup>。间充质干细胞可以从多种人体组织或器官中提取出来，例如骨髓、脂肪组织、肝组织、脐血、外周血、经血、脑、肺、胰腺等<sup>[9-11]</sup>。间充质干细胞对肿瘤具有先天的亲和力，可以调节与肿瘤相关的多种生物学过程，如抑制肿瘤细胞增殖、特异性归巢到肿瘤位置和上皮-间质转化<sup>[12-13]</sup>。值得注意的是，间充质干细胞可以分泌外泌体，外泌体可以与不同的受体细胞相互作用，从而影响靶细胞的不同生物学行为，进而调节生理稳态和/或人类疾病的进展<sup>[14]</sup>。首先，间充质干细胞衍生的外泌体 (mesenchymal stem cell derived exosomes, MSC-Exos) 可以调节肿瘤微环境，在肿瘤的发展过程中发挥着至关重要的作用<sup>[15]</sup>；第二，尽管有证据表明 MSC-Exos 对结直肠癌具有抑制作用，但也有研究显示其在动物模型中对结直肠癌具有促进作用；第三，MSC-Exos 可以作为递送药物的载体，携带化疗药物以提高疗效并发挥更好的靶向作用<sup>[16-17]</sup>；第四，MSC-Exos 与癌症化疗耐药性密切相关，它们直接递送功能蛋白和 RNA，调节细胞凋亡相关蛋白以介导化疗耐药性<sup>[18]</sup>；最后，MSC-Exos 与化疗药物合用，在癌症的治疗效果上体现出了积极的作用<sup>[19-21]</sup>。由此可见，MSC-Exos 在结直肠癌的治疗中发挥着不可忽视的作用，此文章综述了 MSC-Exos 治疗结直肠癌的作用机制与最新

研究进展，为将来临床应用奠定基础。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于2024年1月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 2002年2月至2024年2月。

1.1.3 检索数据库 中文数据库：中国知网、万方；英文数据库：PubMed。

1.1.4 检索词 中文检索词为“间充质干细胞外泌体，结直肠癌，化疗，治疗”，英文检索词为“mesenchymal stem cells exosomes, colorectal cancer, chemotherapy, treatment”。

1.1.5 检索文献类型 著作、研究性论文和综述。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库为例，检索策略见图1。

```
#1 "colorectal cancer"[Title/Abstract]
#2 "colon cancer"[Title/Abstract]
#3 "rectal cancer"[Title/Abstract]
#4 "colorectal neoplasm"[Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 "mesenchymal stem cells exosomes"[Title/Abstract]
#7 "exosomes"[Title/Abstract]
#8 "MSC-Exo"[Title/Abstract]
#9 #6 OR #7 OR #8
#10 #5 AND #9
#11 "Chemotherapy"[Title/Abstract]
#12 "Treatment"[Title/Abstract]
#13 #10 AND #11
#14 #10 AND #12
```

图1 | PubMed 数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 中文文献1438篇，英文文献96篇。

1.2 纳入标准 ①结直肠癌相关文献；② MSC-Exos 相关文献；③ MSC-Exos 治疗结直肠癌的作用机制、疗效、目前研究进展及存在的相关问题等文献。

1.3 排除标准 ①研究内容与主题关系偏离的文献；②质量较差、年代久远、内容陈旧的文献；③相同研究中结论重复的文献。

1.4 文献质量评估和数据的提取 通过计算机筛选出2400余篇与文章主题有关的文献，通过阅读标题与摘要或全文，排除与主题相关性差的文献，最终共筛选出符合标准的文献96篇，其中中文文献2篇，英文文献94篇。文献筛选流程见图2。



图2 | 文章筛选流程图

## 2 结果 Results

### 2.1 MSC-Exos 在结直肠癌中的研究时间脉络图 见图3。



图3 | 间充质干细胞衍生的外泌体在结直肠癌中的研究时间脉络图

### 2.2 MSC-Exos

2.2.1 不同来源 MSC-Exos 1983年,科学家在绵羊网织红细胞中首次发现了外泌体。外泌体是由多种细胞类型分泌的脂质双层细胞外囊泡。细胞外囊泡可分为3种类型:外泌体(直径30-150 nm)、微囊泡(100-1 000 nm)和凋亡小体(直径50-2 000 nm)。外泌体是通过细胞质膜向内出芽和随后形成的多囊泡体形成的。相反,微囊泡是通过质膜向外出芽产生的。细胞凋亡期间释放凋亡小体。许多传统标志物(CD9、CD63、CD81、TSG101、Alix、Flotillin-1、HSC70、肌动蛋白、MHC I和MHC II)在细胞外囊泡的多种亚型中错综分布,所以很难根据表面标志物将它们进行划分,目前主要通过直径大小进行划分,见图4。

外泌体富含蛋白质、脂质和RNA,包括mRNA和miRNA,可以介导其功能发挥<sup>[22]</sup>。外泌体由多种细胞分泌,存在于几乎所有体液中<sup>[23]</sup>,包括血液、唾液、尿液、脑脊液和乳汁等。但是根据大量研究证实,不同来源的MSC-Exos存在着各自的独特优势,见表1。

在产量方面,与人骨髓来源MSC-Exos相比,人羊水来源MSC-Exos产量更高<sup>[24]</sup>;与犬脂肪来源MSC-Exos相比,犬骨髓来源MSC-Exos产量更高<sup>[25]</sup>。在组织修复能力方面,与人骨髓来源、人脂肪来源MSC-Exos相比,人脐带来源MSC-Exos更具优势<sup>[26]</sup>。在免疫调节活性方面,与

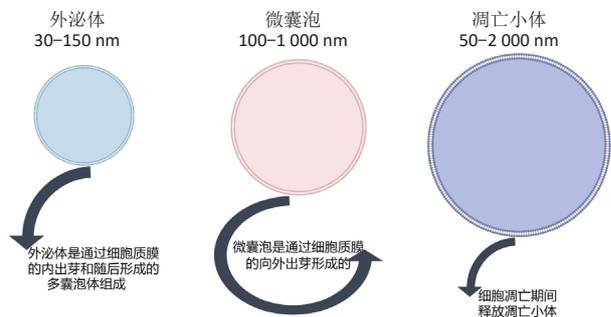


图4 | 细胞外囊泡的分类

表1 | 不同来源间充质干细胞衍生外泌体的不同作用

优势方面	不同来源间充质干细胞衍生的外泌体	结果
产量	人羊水来源与人骨髓来源相比 犬骨髓来源与犬脂肪来源相比	人羊水来源间充质干细胞衍生的外泌体产量更高 犬骨髓来源间充质干细胞衍生的外泌体产量更高
组织修复能力	人脐带来源与人骨髓来源、人脂肪来源相比	人脐带来源间充质干细胞衍生的外泌体在组织修复能力上占有优势
免疫调节活性	人牙髓来源与人骨髓来源相比	人牙髓来源间充质干细胞衍生外泌体的免疫调节活性更强
软骨再生	人脂肪来源与人滑膜液来源相比	在软骨再生方面,人脂肪来源间充质干细胞衍生外泌体是更好的microRNA-127-5p来源,可作为软骨再生治疗的强大候选者
神经溶解素活性	人脂肪来源与人骨髓来源相比	人脂肪来源间充质干细胞衍生外泌体具有更高的神经溶解素活性
血管生成	人脂肪来源与人骨髓来源相比	人脂肪来源间充质干细胞衍生外泌体与促血管生成高度相关

人骨髓来源MSC-Exos相比,人牙髓来源MSC-Exos免疫调节活性更强<sup>[27]</sup>。研究表明,外泌体microRNA-127-5p的产量越高,软骨再生能力越好。人脂肪来源MSC-Exos比人滑膜液来源MSC-Exos表达更多的microRNA-127-5p,可以作为软骨再生的强大候选者<sup>[28]</sup>。在一项针对阿尔茨海默病的研究中发现,人脂肪来源MSC-Exos具有更高的神经溶解素活性<sup>[29]</sup>。在血管生成方面,与人骨髓来源MSC-Exos相比,人脂肪来源MSC-Exos与血管生成更具相关性<sup>[30]</sup>。

2.2.2 MSC-Exos的分离与提取 MSC-Exos的分离和提取一直是研究者所热衷的方向,为了使提取的产量更高、浓度更纯、结构稳定、污染低、操作时间短、花费少,目前科学家主要提出了以下几种分离方法:超速离心、冲洗分离、沉淀、超滤、免疫亲和捕获、微流控技术、质谱法等,见表2。

表2 | 间充质干细胞衍生外泌体的分离提取方法

方法	优点	缺点
超速离心 冲洗分离	产量高,蛋白质污染水平较低 纯度高、操作时间短、花费少	花费时间较长,需要大量样本 产量不足,在操作过程中会冲掉部分外泌体
沉淀 超滤	操作时间短 纯度高,可以减少被试剂污染的概率	纯度低,容易受到污染 增加、掺杂其他大小相似的颗粒
免疫亲和捕获	特异性高,可以提取到所需要的外泌体	产量低、昂贵、容易受到外界因素影响
微流控技术 质谱法	操作方法简单、堵塞机器风险低 纯度高、样品消耗少	缺少试验 缺乏标准化的分离标准

超速离心仍然是目前应用最广泛的方法，提取方案简单，提取的外泌体纯度也较高<sup>[31]</sup>。冲洗分离的方法相比较超速离心操作时间短，但是在操作过程中不可避免地会冲洗掉部分外泌体，导致提取到的产量不足<sup>[32]</sup>。沉淀方法最大的优点在于步骤简单、操作时间短<sup>[33-35]</sup>。超滤方法最大的局限性在于无法过滤出与外泌体大小相似的颗粒<sup>[36-38]</sup>。免疫亲和捕获可以通过细胞外囊泡的表面标记物很好地地区分各种外泌体，从而提取到所需的外泌体类型，但是这种方法具有产量低的缺点<sup>[39-41]</sup>。此外，最近新兴的提取方法，包括微流控技术和质谱法等<sup>[42-47]</sup>，都还缺少充分的分离标准，其效果还没有得到充分的评估。尽管目前尚未就外泌体分离的“金标准”达成共识，但建议结合使用多种技术以获得最佳外泌体分离结果<sup>[43]</sup>。

**2.2.3 MSC-Exos 的生物学特性** 2010 年，MSC-Exos 首次在心肌缺血再灌注损伤中进行了研究<sup>[48]</sup>，随后开展了大量研究探讨 MSC-Exos 在各类疾病中的作用。自从 2012 年，ZHU 等<sup>[49]</sup>首次报道 MSC-Exos 可以促进体内肿瘤生长以来，关于 MSC-Exos 在肿瘤中的作用就被积极讨论。MSC-Exos 在肿瘤中的作用与间充质干细胞类似，参与血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡，这在李佳林等<sup>[50]</sup>的研究中也被证实。

(1) 参与血管生成。在结肠癌异种移植的小鼠模型中，人骨髓来源 MSC-Exos 可以通过激活 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路增加肿瘤细胞中血管内皮生长因子和趋化因子受体 4 的表达，从而促进血管生成，进而促进结肠直肠癌的发展<sup>[49]</sup>。然而在乳腺癌中科学家们发现了相反的结果，LEE 等<sup>[51]</sup>报道人骨髓来源 MSC-Exos 可以通过 miR-16 靶向血管内皮生长因子在乳腺癌细胞中的表达，从而抑制血管生成和肿瘤进展。PAKRAVAN 等<sup>[52]</sup>支持这一观点，他们发现人骨髓来源间充质干细胞携带 miR-100，通过下调血管内皮生长因子的表达，抑制乳腺癌血管生成。人月经血来源 MSC-Exos 通过抑制活性氧通路，下调促血管生成因子和 NF-κB 转录因子的分泌，抑制前列腺癌的进展<sup>[53]</sup>。

(2) 抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡。人脐带来源 MSC-Exos 可以通过对肿瘤细胞发挥抗增殖和促凋亡作用，从而抑制膀胱癌的进展<sup>[54]</sup>。REZA 等<sup>[55]</sup>观察到人脂肪来源 MSC-Exos 可以抑制 A2780 和 SKOV-3 癌细胞的增殖，从而抑制卵巢癌的生长与转移。人脂肪来源 MSC-Exos 通过 Caspase-3/7 通路诱导细胞凋亡，抑制前列腺癌的发展<sup>[56]</sup>。人骨髓来源 MSC-Exos 通过 KDM3A/DCLK1/FXYD3 轴抑制肿瘤细胞增殖，抑制肺癌的进展<sup>[57]</sup>。

综上，MSC-Exos 在治疗肿瘤方面具有积极性，这毋庸置疑，但是也有部分科学家提出了 MSC-Exos 对肿瘤具有促进作用，在将来的研究中，应该侧重于研究其促进与抑制作用的不同机制，从而为肿瘤患者提供更完善的方案。

**2.3 MSC-Exos 治疗结肠直肠癌**

**2.3.1 MSC-Exos 作为结肠直肠癌的治疗工具** 越来越多的证据表明，从不同来源间充质干细胞中分离出的外泌体可以抑制结肠直肠癌的进展。此文章主要就人脐带来源、人

骨髓来源、人脂肪来源 MSC-Exos 对结肠直肠癌的作用展开研究，见表 3。

**表 3 | 不同来源间充质干细胞衍生外泌体在治疗结肠直肠癌中的作用及机制**

不同来源间充质干细胞衍生的外泌体	机制	结果	文献
人脐带来源	miR-3940-5p 通过靶向 ITGA6 和转化生长因子 β，抑制结肠直肠癌细胞的侵袭和上皮-间质转化	抑制结肠直肠癌的生长和转移	[58]
	通过诱导 miR-1827 靶向抑制 SUCNR1 的表达	抑制结肠直肠癌的发生及肝转移	[59]
	通过 miR-431-5p 下调过氧化物还原酶 1 的表达	延缓结肠直肠癌细胞的生长，抑制结肠直肠癌的进展	[60]
	通过 miR-146a 抑制 SUMO1 的表达	通过减轻结肠炎的恶化，减少了结肠炎转化为结肠癌的概率	[61]
人骨髓来源	通过 miR-16-5p 下调 ITGA2 的表达	抑制结肠直肠癌细胞增殖、转移和侵袭	[62]
	通过 miR-4461 下调 COPB2 的表达	抑制结肠直肠癌的发生	[63]
	抑制基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9、SNAIL 和 TWIST 的表达，通过 miR-100/mTOR/miR-143 轴诱导结肠直肠癌细胞凋亡	抑制结肠直肠癌细胞增殖、转移和侵袭	[64]
	通过 miR-22-3p 介导 RAP2B/PI3K/AKT 通路，对 SW480 细胞的增殖和侵袭有抑制作用	抑制结肠直肠癌的进展	[65]
	通过 SCARA5 抑制结肠直肠癌细胞中蛋白激酶 B 和磷酸肌醇 3-激酶的磷酸化	抑制结肠直肠癌的进展	[66]
	成纤维细胞生长因子受体 3 的过度表达导致结肠直肠癌的进展，通过 miR-99b-5p 靶向成纤维细胞生长因子受体 3 来抑制肿瘤进展	抑制结肠直肠癌细胞增殖、转移和侵袭	[67]
人脂肪来源	抑制水通道蛋白 5 和表皮生长因子受体的表达	抑制结肠直肠癌的进展	[68]

人脐带来源 MSC-Exos 可以携带 miR-3940-5p 通过靶向 ITGA6 和转化生长因子 β，抑制结肠直肠癌细胞的侵袭，并抑制上皮-间质转化，从而抑制了结肠直肠癌的生长与转移<sup>[58]</sup>。CHEN 等<sup>[59]</sup>研究也证实了人脐带来源 MSC-Exos 可以抑制结肠直肠癌的发生并且对肝转移具有抑制作用，其作用机制是通过诱导 miR-1827 靶向抑制 SUCNR1 而发挥作用。QU 等<sup>[60]</sup>研究证实人脐带来源 MSC-Exos 携带的 miR-431-5p 可以通过下调过氧化物还原酶 1 的表达，从而延缓结肠直肠癌细胞的生长，抑制结肠直肠癌的进展。WANG 等<sup>[61]</sup>研究发现人脐带来源 MSC-Exos 通过 miR-146a 抑制 SUMO1 的表达，延缓结肠炎的恶化，避免了结肠炎长期恶化后发生结肠直肠癌的不良结局。多项实验证明，人骨髓来源 MSC-Exos 对结肠直肠癌也具有抑制作用，主要体现在以下几个机制：通过 miR-16-5p 下调 ITGA2 的表达<sup>[62]</sup>；通过 miR-4461 下调 COPB2 的表达，抑制 HCT116 和 SW480 细胞的迁移和侵袭<sup>[63]</sup>，抑制基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9、SNAIL 和 TWIST 的表达；通过 miR-100/mTOR/miR-143 轴诱导结肠直肠癌细胞凋亡<sup>[64]</sup>；通过 miR-22-3p 介导 RAP2B/PI3K/AKT 通路，对 SW480 细胞的增殖和侵袭有抑制作用<sup>[65]</sup>；通过 SCARA5 抑制结肠直肠癌细胞中蛋白激酶 B 和磷酸肌醇 3-激酶的磷酸化<sup>[66]</sup>；通过 miR-99b-5p 靶向 FGFR3 来抑制肿瘤进展<sup>[67]</sup>。在最近的一项研究中，发现

人脂肪来源 MSC-Exos 可以通过抑制水通道蛋白 5 和表皮生长因子受体的表达, 进而抑制结肠直肠癌的发展<sup>[68]</sup>。

综上所述, 间充质干细胞对结肠直肠癌的治疗作用可能归因于富含肿瘤抑制性 miRNA 的外泌体, 这可能会成为未来临床实践中治疗结肠直肠癌的一种有前途的方法。

**2.3.2 MSC-Exos 作为结肠直肠癌的潜在治疗靶点** 尽管有大量的实验证据已经表明 MSC-Exos 对结肠直肠癌具有抑制作用, 但仍有研究显示其在结肠直肠癌的发展中发挥促进作用, 这表明 MSC-Exos 可以作为结肠直肠癌的潜在治疗靶点, 为治疗结肠直肠癌提供更有价值的方法, 见表 4。

表 4 | 不同来源间充质干细胞衍生外泌体可以作为治疗结肠直肠癌的潜在靶点

不同来源间充质干细胞衍生的外泌体	机制	结果	文献
人脂肪来源	通过 TRPC3/NF-κB 轴诱导肿瘤相关成纤维细胞的表型	加速结肠癌的进展	[69]
人骨髓来源	通过 miR-142-3p 可以增加结肠癌中肿瘤干细胞的数量	加速结肠癌的进展	[70]
	通过 AMPK/mTOR 介导的 NF-κB 激活促进细胞的增殖、迁移和集落形成	诱导癌细胞的增加, 促进结肠癌的发生与转移	[71]
	通过 miR-424 促进结肠癌细胞的增殖和迁移	诱导结肠癌的发生与转移	[72]
癌症相关成纤维细胞	通过转移外泌体长链非编码 RNA H19 促进结肠癌干细胞增殖和增加化疗耐药性	加速癌细胞的增殖与分化, 增加化疗耐药性	[73]
	外泌体长链非编码 RNA LINC00659 通过 miR-342-3p/ANXA2 轴促进结肠癌细胞增殖	加速结肠癌的进展	[74]

表注: AMPK 为腺苷单磷酸活化蛋白激酶, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

XUE 等<sup>[69]</sup> 研究发现, 人脂肪来源 MSC-Exos 可以通过 TRPC3/NF-κB 轴诱导肿瘤相关成纤维细胞的表型, 从而加速结肠癌的进展。人骨髓来源 MSC-Exos 可以通过携带的 miR-142-3p 增加结肠癌中肿瘤干细胞的数量, 从而加速结肠癌的发生与进展<sup>[70]</sup>。一项大鼠模型研究中也证实了人骨髓来源间充质干细胞可以通过腺苷单磷酸活化蛋白激酶 / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin, AMPK/mTOR) 介导的 NF-κB 激活促进癌细胞的增殖、迁移和集落形成, 促进结肠直肠癌的发生与转移<sup>[71]</sup>。另外, 最近的一项体外研究表明, 人骨髓来源 MSC-Exos 中携带的 miR-424 具有诱导结肠癌发生的作用<sup>[72]</sup>。REN 等<sup>[73]</sup> 研究发现, 癌症相关成纤维细胞通过转移外泌体长链非编码 RNA H19 促进结肠癌干细胞增殖和增加化疗耐药性, 从而加速结肠直肠癌的进展。同样的结果在 ZHOU 等<sup>[74]</sup> 的研究中也被证实, 癌症相关成纤维细胞分泌的外泌体长链非编码 RNA LINC00659 通过 miR-342-3p/ANXA2 轴促进结肠癌细胞增殖。通过以上研究可以发现, 抑制这些促进结肠直肠癌进展的靶点可以为治疗结肠直肠癌提供一种新思路。

**2.3.3 MSC-Exos 可以作为治疗结肠直肠癌的载体** 外泌体具有高稳定性、高生物相容性的特点, 这使其作为药物输送的载体成为可能<sup>[75]</sup>。同时, 外泌体还具有生物利用度高的特点, 可以更顺利地通过血脑屏障等生物屏障<sup>[76]</sup>。有研究报道, MSC-Exos 可以通过细胞间连接、P-糖蛋白

的高表达、隧道纳米管和胞吐方式与癌细胞相互作用<sup>[77-79]</sup>。另外, 可以将对癌症具有良好治疗潜力的小干扰 RNA (siRNA) 或 microRNA (miRNA) 装载到 MSC-Exos 上, 使其作为合适的递送系统<sup>[80-82]</sup>。HAN 等<sup>[83]</sup> 研究发现, 人脐带来源 MSC-Exos 可以作为抗 miRNA 寡核苷酸的载体, 被肿瘤细胞特异性摄取, 以发挥抗肿瘤作用。在另外一项研究中发现, 人骨髓来源 MSC-Exos 可以作为阿霉素的载体, 包封率高达 35%, 与单纯的游离阿霉素相比, 它表现出更显著的抑制结肠直肠癌的作用<sup>[84]</sup>。结肠直肠癌干细胞衍生外泌体携带的 miR-1270 选择性地增强了对大肠癌细胞的抑制作用<sup>[85]</sup>。最近的一项研究也证实了 MSC-Exos 可以作为良好的抗结肠直肠癌药物的载体, 在结肠直肠癌中发挥着重要作用<sup>[86]</sup>。以上所有研究都证明了 MSC-Exos 可以作为一种创新的药物递送策略, 其特点是靶向更精确、免疫原性更低, 以实现更好的靶向治疗<sup>[87]</sup>。

**2.3.4 MSC-Exos 在化疗耐药性中的作用** 化疗贯穿着结肠直肠癌的整个治疗过程, 早期手术治疗后, 一般需要化疗巩固治疗, 晚期无法进行手术时, 更需要化疗维持生命。铂类药物、紫杉醇、阿霉素和 5-氟尿嘧啶等多种具有不同特性和靶点的化疗药物已被有效应用于晚期癌症患者<sup>[88]</sup>。然而, 长期化疗耐药性成为化疗成功与否的重要挑战<sup>[89]</sup>。很多研究已经证明 MSC-Exos 与癌症化疗耐药性密切相关, 因为它们可以直接递送功能蛋白和 RNA, 避免了细胞凋亡, 这充分表明 MSC-Exos 可以通过调节细胞凋亡蛋白来介导化疗耐药性。但是也有很多研究表明 MSC-Exos 可以通过介导不同的信号通路而增加化疗药物耐药性, 见表 5。

表 5 | 间充质干细胞衍生外泌体对不同种类化疗药物耐药性的作用

化疗药物	不同来源间充质干细胞衍生的外泌体	机制	结果	文献
铂类药物	人脂肪来源	通过 miR-1236 抑制 SLC9A1 和 Wnt/β-Catenin 信号传导	降低耐药性	[90]
	人骨髓来源	递送拮抗剂以增强对卡铂的敏感性, 防止乳腺癌细胞休眠	降低耐药性	[91]
紫杉醇类药物	人脂肪来源	通过 miR-146a 体外调节 LAMC2 和 PI3K/Akt 信号通路	降低耐药性	[92]
		通过 miR-451a 抑制 ADAM10 的表达, 抑制肝细胞性肝癌细胞的上皮-间充质转化	降低耐药性	[93]
阿霉素类药物	人骨髓来源	通过 miR-21-5p 增加乳腺癌细胞中的 S100A6 表达	增加耐药性	[94]
5-氟尿嘧啶	人脐带来源	通过激活 CaM-Ks/Raf/MEK/ERK 信号通路和上调多药耐药相关蛋白表达	增加耐药性	[95]

表注: PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶, Akt 为蛋白激酶 B。

(1) MSC-Exos 可以降低铂类药物的耐药性已在很多研究中被报道。人脂肪来源 MSC-Exos 携带 miR-1236 通过抑制 SLC9A1 和 Wnt/β-Catenin 信号传导, 从而降低乳腺癌细胞对顺铂的耐药性<sup>[90]</sup>。BLISS 等<sup>[91]</sup> 研究发现, 乳腺癌细胞在体外和体内通过转移 miR-222/223 促进乳腺癌细胞休眠, 这种休眠与卡铂耐药性有关, 而人骨髓来源 MSC-Exos 可以递送拮抗剂以增强对卡铂的敏感性, 防止乳腺癌细胞休眠。

(2) MSC-Exos 可以降低紫杉醇类化疗药物的耐药性。人

脂肪来源 MSC-Exos 携带 miR-146a 通过体外调节 LAMC2 和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路来逆转卵巢癌细胞对多西紫杉醇和紫杉烷的耐药性<sup>[92]</sup>。XU 等<sup>[93]</sup> 研究证实, 人脂肪来源 MSC-Exos 通过 miR-451a 抑制 ADAM10 的表达, 抑制肝细胞性肝癌细胞的上皮-间质转化, 从而在体外增加肝癌细胞对紫杉醇的敏感性。

(3) MSC-Exos 可以增加阿霉素类化疗药物的耐药性。在近期的一项研究中发现, 人骨髓来源 MSC-Exos 携带的 miR-21-5p 通过增加乳腺癌细胞中的 S100A6 表达来增强阿霉素类药物对乳腺癌的耐药性<sup>[94]</sup>, 这一发现有助于开发新的治疗策略, 以规避乳腺癌患者使用阿霉素耐药。

(4) MSC-Exos 对 5-氟尿嘧啶的耐药性具有消极作用。人脐带来源 MSC-Exos 在体外和体内都可以增强胃癌对 5-氟尿嘧啶的耐药性, 其作用机制为人脐带来源 MSC-Exos 通过激活 CaM-Ks/Raf/MEK/ERK 信号通路和上调多药耐药相关蛋白表达, 从而增加胃癌对 5-氟尿嘧啶的耐药性<sup>[95]</sup>。

综上, 目前 MSC-Exos 对于不同种类的化疗药物的耐药性具有不同的作用, 明确其作用机制, 寻求针对各类化疗药物的最合适的 MSC-Exos, 以降低化疗药物的耐药性, 提高癌症患者的生活质量。

### 3 总结与展望 Summary and prospects

**3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题** 结直肠癌发病较为隐匿, 目前治疗方法的效果并不让人满意。结直肠癌的进展可能涉及众多细胞因子与不同信号通路之间的相互关联及相互作用, 而目前尚没有明确阐明分子之间的变化机制。结直肠癌的治疗方法主要包括早期手术治疗和晚期化学治疗, 二者均不能使患者的生活质量得到显著提高。MSC-Exos 是目前热门的治疗方式, 大部分科学家注重于研究间充质干细胞在结直肠癌中的作用而忽视了 MSC-Exos 也同样具有较大潜力, 甚至外泌体作为一种无细胞递送系统比相应的干细胞更具有优势: 外泌体比干细胞更小, 可规避干细胞一些缺点, 例如: 致瘤性和免疫排斥反应<sup>[96]</sup>。

**3.2 作者综述区别于他人他篇的特点** 文章主要探讨了 MSC-Exos 在结直肠癌中的作用与最新研究进展。MSC-Exos 参与血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡的生物特性, 为其在结直肠癌治疗中奠定了基础。相较于以往综述, 研究者们更加关注相关细胞因子和信号通路的研究, 包括起消极作用的信号通路, 提出了可以将其作为靶点进行治疗的观点, 并且提出了 MSC-Exos 可以通过降低化疗药物的耐药性而提高晚期患者生活质量的新思路。

**3.3 综述的局限性** ①通过检索国内外相关文献, 发现目前的细胞因子和信号通路对于结直肠癌的作用并未完全阐明; ②大多数的实验都基于小鼠模型或者细胞培养, 缺少临床试验数据, 特别是国内的临床试验和基础试验研究更少; ③ MSC-Exos 对结直肠癌的治疗作用仍然存在分歧。

**3.4 综述的重要意义** 此综述较全面地讨论了目前间充质干细胞治疗结直肠癌的作用机制和最新研究进展。

① MSC-Exos 主要通过自身携带的 microRNA 及长链非编码 RNA 以介导不同的信号通路, 在结直肠癌的治疗中发挥不同作用; ② MSC-Exos 具有高稳定性、高生物相容性的特点, 这使其成为治疗药物的优秀载体; ③ MSC-Exos 对不同种类的化疗药物的耐药性具有不同的作用。

**3.5 课题专家组对未来的建议** 目前, 限制 MSC-Exos 走向临床的主要问题包括: ①缺乏大规模培养和分离外泌体的技术; ②缺乏长期保存外泌体的最佳方法; ③缺乏快速分离、纯化、定量和鉴定外泌体是否符合标准的技术; ④外泌体的移植技术还不完善; ⑤相较于目前的治疗方法, 外泌体治疗结直肠癌的成本高昂; ⑥缺乏临床试验。因此, 为了促进 MSC-Exos 治疗结直肠癌早日应用于临床, 有必要对以上问题进行更深入的分析与研究。

在将来的研究中, 有以下几个方面需要重点关注:

①明确 MSC-Exos 对结直肠癌具有积极作用的信号通路; ②研究 MSC-Exos 对结直肠癌具有消极作用的信号通路, 从而进行更准确的靶向治疗; ③研究不同来源 MSC-Exos 对各类化疗药物的不同作用, 确定出针对各类化疗药物具有积极作用的外泌体, 以更好的完善化疗方案。

**作者贡献:** 郭昭负责构思设计, 郭昭、庄浩岩参与文献收集、分析总结, 史学文负责写作校对、项目指导。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南); 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 文章经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

### 4 参考文献 References

- [1] XI Y, XU P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174.
- [2] ALZHRANI SM, AL DOGHAIHER HA, AL-GHAFARI AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol.* 2021;15(6):271.
- [3] BILLER LH, SCHRAG D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;325(7):669-685.
- [4] SHAHAR N, LARISCH S. Inhibiting the inhibitors: Targeting anti-apoptotic proteins in cancer and therapy resistance. *Drug Resist Updat.* 2020;52:100712.
- [5] GATENBY RA, BROWN JS. Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(11):675-686.
- [6] WYLD L, AUDISIO RA, POSTON GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(2):115-124.
- [7] CREMOLINI C, ANTONIOTTI C, ROSSINI D, et al. Upfront FOLFIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBES2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497-507.

- [8] SALEM HK, THIEMERMANN C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells*. 2010;28(3):585-596.
- [9] TEIXEIRA FG, PANCHALINGAM KM, ANJO SI, et al. Do hypoxia/normoxia culturing conditions change the neuroregulatory profile of Wharton Jelly mesenchymal stem cell secretome? *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):133.
- [10] KISIEL AH, MCDUFFEE LA, MASAOUD E, et al. Isolation, characterization, and in vitro proliferation of canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, muscle, and periosteum. *Am J Vet Res*. 2012;73(8):1305-1317.
- [11] MURPHY MB, MONCIVAIS K, CAPLAN AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med*. 2013;45(11):e54.
- [12] RIDGE SM, SULLIVAN FJ, GLYNN SA. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer*. 2017;16(1):31.
- [13] MENG L, ZHAO Y, BU W, et al. Bone mesenchymal stem cells are recruited via CXCL8-CXCR2 and promote EMT through TGF- $\beta$  signal pathways in oral squamous carcinoma. *Cell Prolif*. 2020;53(8):e12859.
- [14] XUNIAN Z, KALLURI R. Biology and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cancer Sci*. 2020;111(9):3100-3110.
- [15] BIGONI-ORDÓÑEZ GD, CZARNOWSKI D, PARSONS T, et al. Integrin  $\alpha 6$  (CD49f), The Microenvironment and Cancer Stem Cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019;14(5):428-436.
- [16] BAEK G, CHOI H, KIM Y, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Therapeutics and as a Drug Delivery Platform. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(9):880-886.
- [17] LIU H, DENG S, HAN L, et al. Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2022;209(Pt 1):112163.
- [18] YANG Y, BUCAN V, BAEHRE H, et al. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *Int J Oncol*. 2015;47(1):244-252.
- [19] PESSINA A, SISTO F, COCCÈ V, et al. A mesenchymal stromal cell line resistant to paclitaxel that spontaneously differentiates into osteoblast-like cells. *Cell Biol Toxicol*. 2011;27(3):169-180.
- [20] DOS SANTOS GGL, OLIVEIRA ALL, SANTOS DS, et al. Mesenchymal stem cells reduce the oxaliplatin-induced sensory neuropathy through the reestablishment of redox homeostasis in the spinal cord. *Life Sci*. 2021;265:118755.
- [21] ALTANEROVA U, JAKUBECHOVA J, BENEJOVA K, et al. Intracellular prodrug gene therapy for cancer mediated by tumor cell suicide gene exosomes. *Int J Cancer*. 2021;148(1):128-139.
- [22] ALZHRANI GN, ALANAZI ST, ALSHARIF SY, et al. Exosomes: Isolation, characterization, and biomedical applications. *Cell Biol Int*. 2021;45(9):1807-1831.
- [23] SIMPSON RJ, KALRA H, MATHIVANAN S. ExoCarta as a resource for exosomal research. *J Extracell Vesicles*. 2012;1(1):18374.
- [24] TRACY SA, AHMED A, TIGGES JC, et al. A comparison of clinically relevant sources of mesenchymal stem cell-derived exosomes: Bone marrow and amniotic fluid. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):86-90.
- [25] VILLATORO AJ, ALCOHOLADO C, MARTÍN-ASTORGA MC, et al. Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species. *Vet Immunol Immunopathol*. 2019;208:6-15.
- [26] WANG ZG, HE ZY, LIANG S, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosomes derived from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):511.
- [27] JI L, BAO L, GU Z, et al. Comparison of immunomodulatory properties of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells and dental pulp stem cells. *Immunol Res*. 2019;67(4-5):432-442.
- [28] SEMERCI SEVIMLI T, SEVIMLI M, QOMI EKENEL E, et al. Comparison of exosomes secreted by synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in culture for microRNA-127-5p expression during chondrogenesis. *Gene*. 2023;865:147337.
- [29] KATSUDA T, TSUCHIYA R, KOSAKA N, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Sci Rep*. 2013;3:1197.
- [30] POMATTO M, GAI C, NEGRO F, et al. Differential Therapeutic Effect of Extracellular Vesicles Derived by Bone Marrow and Adipose Mesenchymal Stem Cells on Wound Healing of Diabetic Ulcers and Correlation to Their Cargoes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3851.
- [31] GARDINER C, DI VIZIO D, SAHOO S, et al. Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: results of a worldwide survey. *J Extracell Vesicles*. 2016;5:32945.
- [32] CHENG H, FANG H, XU RD, et al. Development of a rinsing separation method for exosome isolation and comparison to conventional methods. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(12):5074-5083.
- [33] SOARES MARTINS T, CATITA J, MARTINS ROSA I, et al. Exosome isolation from distinct biofluids using precipitation and column-based approaches. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198820.
- [34] BUSCHMANN D, KIRCHNER B, HERMANN S, et al. Evaluation of serum extracellular vesicle isolation methods for profiling miRNAs by next-generation sequencing. *J Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1481321.
- [35] ZHAO L, YU J, WANG J, et al. Isolation and Identification of miRNAs in exosomes derived from serum of colon cancer patients. *J Cancer*. 2017;8(7):1145-1152.
- [36] VAN DEUN J, MESTDAGH P, SORMUNEN R, et al. The impact of disparate isolation methods for extracellular vesicles on downstream RNA profiling. *J Extracell Vesicles*. 2014;3(1):24858.
- [37] LAMPARSKI HG, METHA-DAMANI A, YAO JY, et al. Production and characterization of clinical grade exosomes derived from dendritic cells. *J Immunol Methods*. 2002;270(2):211-226.
- [38] LOBB RJ, BECKER M, WEN SW, et al. Optimized exosome isolation protocol for cell culture supernatant and human plasma. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:27031.
- [39] POPOVIC M, MAZZEGA E, TOFFOLETTO B, et al. Isolation of anti-extracellular vesicle single-domain antibodies by direct panning on vesicle-enriched fractions. *Microb Cell Fact*. 2018;17(1):6.
- [40] GREENING DW, XU R, JI H, et al. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. *Methods Mol Biol*. 2015;1295:179-209.
- [41] ZHU L, SUN HT, WANG S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):152.
- [42] ABRAMOWICZ A, MARCZAK L, WOJAKOWSKA A, et al. Harmonization of exosome isolation from culture supernatants for optimized proteomics analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205496.
- [43] 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 Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1535750.
- [44] LANGEVIN SM, KUHNELL D, ORR-ASMAN MA, et al. Balancing yield, purity and practicality: a modified differential ultracentrifugation protocol for efficient isolation of small extracellular vesicles from human serum. *RNA Biol*. 2019;16(1):5-12.
- [45] KANWAR SS, DUNLAY CJ, SIMEONE DM, et al. Microfluidic device (ExoChip) for on-chip isolation, quantification and characterization of circulating exosomes. *Lab Chip*. 2014;14(11):1891-1900.
- [46] ILIESCU FS, VRTAČNIK D, NEUZIL P, et al. Microfluidic Technology for Clinical Applications of Exosomes. *Micromachines (Basel)*. 2019;10(6):392.
- [47] ZHANG P, ZHOU X, HE M, et al. Ultrasensitive detection of circulating exosomes with a 3D-nanopatterned microfluidic chip. *Nat Biomed Eng*. 2019;3(6):438-451.
- [48] LAI RC, ARSLAN F, LEE MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2010;4(3):214-222.
- [49] ZHU W, HUANG L, LI Y, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo. *Cancer Lett*. 2012;315(1):28-37.
- [50] 李佳林, 张耀东, 娄艳茹, 等. 间充质干细胞分泌组发挥作用的分子机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(7):1512-1522.
- [51] LEE JK, PARK SR, JUNG BK, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(12):e84256.
- [52] PAKRAVAN K, BABASHAH S, SADEGHIZADEH M, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis in breast cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017;40(5):457-470.
- [53] ALCAYAGA-MIRANDA F, GONZÁLEZ PL, LOPEZ-VERILLI A, et al. Prostate tumor-induced angiogenesis is blocked by exosomes derived from menstrual stem cells through the inhibition of reactive oxygen species. *Oncotarget*. 2016;7(28):44462-44477.

- [54] WU S, JU GQ, DU T, et al. Microvesicles derived from human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells attenuate bladder tumor cell growth in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8(4):e61366.
- [55] REZA AMMT, CHOI YJ, YASUDA H, et al. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells. *Sci Rep*. 2016;6:38498.
- [56] TAKAHARA K, II M, INAMOTO T, et al. microRNA-145 Mediates the Inhibitory Effect of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Prostate Cancer. *Stem Cells Dev*. 2016;25(17):1290-1298.
- [57] LIU J, FENG Y, ZENG X, et al. Extracellular vesicles-encapsulated let-7i shed from bone mesenchymal stem cells suppress lung cancer via KDM3A/DCLK1/FXYD3 axis. *J Cell Mol Med*. 2021;25(4):1911-1926.
- [58] LI T, WAN Y, SU Z, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal microRNA-3940-5p Inhibits Colorectal Cancer Metastasis by Targeting Integrin  $\alpha 6$ . *Dig Dis Sci*. 2021;66(6):1916-1927.
- [59] CHEN J, LI Z, YUE C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes carrying miR-1827 downregulate SUCNR1 to inhibit macrophage M2 polarization and prevent colorectal liver metastasis. *Apoptosis*. 2023;28(3-4):549-565.
- [60] QU M, LI J, HONG Z, et al. The role of human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-431-5p in survival and prognosis of colorectal cancer patients. *Mutagenesis*. 2022;37(2):164-171.
- [61] WANG J, PEI B, YAN J, et al. hucMSC-Derived Exosomes Alleviate the Deterioration of Colitis via the miR-146a/SUMO1 Axis. *Mol Pharm*. 2022;19(2):484-493.
- [62] XU Y, SHEN L, LI F, et al. microRNA-16-5p-containing exosomes derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation, migration, and invasion, while promoting apoptosis of colorectal cancer cells by downregulating ITGA2. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):21380-21394.
- [63] CHEN HL, LI JJ, JIANG F, et al. MicroRNA-4461 derived from bone marrow mesenchymal stem cell exosomes inhibits tumorigenesis by downregulating COPB2 expression in colorectal cancer. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020;84(2):338-346.
- [64] JAHANGIRI B, KHALAJ-KONDORI M, ASADOLLAHI E, et al. MSC-Derived exosomes suppress colorectal cancer cell proliferation and metastasis via miR-100/mTOR/miR-143 pathway. *Int J Pharm*. 2022;627:122214.
- [65] WANG Y, LIN C. Exosomes miR-22-3p Derived from Mesenchymal Stem Cells Suppress Colorectal Cancer Cell Proliferation and Invasion by Regulating RAP2B and PI3K/AKT Pathway. *J Oncol*. 2021;2021:3874478.
- [66] FANG Y, WU F, SHANG G, et al. SCARAS in bone marrow stromal cell-derived exosomes inhibits colorectal cancer progression by inactivating the PI3K/Akt pathway. *Genomics*. 2023;115(4):110636.
- [67] NING S, CHEN Y, LI S, et al. Exosomal miR-99b-5p Secreted from Mesenchymal Stem Cells Can Retard the Progression of Colorectal Cancer by Targeting FGFR3. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(8):2901-2917.
- [68] MANSOURABADI AH, AGHAMAJIDI A, FARAJI F, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes inhibit the expression of Aquaporin-5 and EGFR in HCT-116 human colorectal carcinoma cell line. *BMC Mol Cell Biol*. 2022;23(1):40.
- [69] XUE C, GAO Y, LI X, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose accelerate the progression of colon cancer by inducing a MT-CAFs phenotype via TRPC3/NF-KB axis. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):335.
- [70] LI H, LI F. Exosomes from BM-MSCs increase the population of CSCs via transfer of miR-142-3p. *Br J Cancer*. 2018;119(6):744-755.
- [71] WU XB, LIU Y, WANG GH, et al. Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF- $\kappa$ B activation. *Sci Rep*. 2016;6:21420.
- [72] ZHANG N, LI L, LUO J, et al. Inhibiting microRNA-424 in bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes suppresses tumor growth in colorectal cancer by upregulating TGFBR3. *Arch Biochem Biophys*. 2021;709:108965.
- [73] REN J, DING L, ZHANG D, et al. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19. *Theranostics*. 2018;8(14):3932-3948.
- [74] ZHOU L, LI J, TANG Y, et al. Exosomal lncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis. *J Transl Med*. 2021;19(1):8.
- [75] LI YJ, WU JY, WANG JM, et al. Gemcitabine loaded autologous exosomes for effective and safe chemotherapy of pancreatic cancer. *Acta Biomater*. 2020;101:519-530.
- [76] 马宝南, 孙丽娜, 韩美华. 肿瘤治疗的细胞药物递送系统的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(2):503-513.
- [77] PESSINA A, BONOMI A, COCCÈ V, et al. Mesenchymal stromal cells primed with paclitaxel provide a new approach for cancer therapy. *PLoS One*. 2011;6(12):e28321.
- [78] PESSINA A, COCCÈ V, PASCUCCI L, et al. Mesenchymal stromal cells primed with Paclitaxel attract and kill leukaemia cells, inhibit angiogenesis and improve survival of leukaemia-bearing mice. *Br J Haematol*. 2013;160(6):766-778.
- [79] GOODARZI A, VALIKHANI M, AMIRI F, et al. The mechanisms of mutual relationship between malignant hematologic cells and mesenchymal stem cells: Does it contradict the nursing role of mesenchymal stem cells? *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):21.
- [80] LOU G, SONG X, YANG F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*. 2015;8:122.
- [81] GRECO KA, FRANZEN CA, FOREMAN KE, et al. PLK-1 Silencing in Bladder Cancer by siRNA Delivered With Exosomes. *Urology*. 2016;91:241.e1-7.
- [82] WANG Y, CHEN X, TIAN B, et al. Nucleolin-targeted Extracellular Vesicles as a Versatile Platform for Biologics Delivery to Breast Cancer. *Theranostics*. 2017;7(5):1360-1372.
- [83] HAN S, LI G, JIA M, et al. Delivery of Anti-miRNA-221 for Colorectal Carcinoma Therapy Using Modified Cord Blood Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes. *Front Mol Biosci*. 2021;8:743013.
- [84] BAGHERI E, ABNOUS K, FARZAD SA, et al. Targeted doxorubicin-loaded mesenchymal stem cells-derived exosomes as a versatile platform for fighting against colorectal cancer. *Life Sci*. 2020;261:118369.
- [85] JIN Y, SUN L, CHEN Y, et al. The homologous tumor-derived-exosomes loaded with miR-1270 selectively enhanced the suppression effect for colorectal cancer cells. *Cancer Med*. 2024;13(1):e6936.
- [86] KARAMI FATH M, ANJOMROOZ M, TAHA SR, et al. The therapeutic effect of exosomes from mesenchymal stem cells on colorectal cancer: Toward cell-free therapy. *Pathol Res Pract*. 2022;237:154024.
- [87] WANG M, LI J, WANG D, et al. The effects of mesenchymal stem cells on the chemotherapy of colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023;160:114373.
- [88] GHOSH S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem*. 2019;88:102925.
- [89] GUERRA F, ARBINI AA, MORO L. Mitochondria and cancer chemoresistance. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017;1858(8):686-699.
- [90] JIA Z, ZHU H, SUN H, et al. Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal microRNA-1236 Reduces Resistance of Breast Cancer Cells to Cisplatin by Suppressing SLC9A1 and the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling. *Cancer Manag Res*. 2020;12:8733-8744.
- [91] BLISS SA, SINHA G, SANDIFORD OA, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Stimulate Cycling Quiescence and Early Breast Cancer Dormancy in Bone Marrow. *Cancer Res*. 2016;76(19):5832-5844.
- [92] QIU L, WANG J, CHEN M, et al. Exosomal microRNA-146a derived from mesenchymal stem cells increases the sensitivity of ovarian cancer cells to docetaxel and taxane via a LAMC2-mediated PI3K/Akt axis. *Int J Mol Med*. 2020;46(2):609-620.
- [93] XU Y, LAI Y, CAO L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-451a represses epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting ADAM10. *RNA Biol*. 2021;18(10):1408-1423.
- [94] LUO T, LIU Q, TAN A, et al. Mesenchymal Stem Cell-Secreted Exosome Promotes Chemoresistance in Breast Cancer via Enhancing miR-21-5p-Mediated S100A6 Expression. *Mol Ther Oncolytics*. 2020;19:283-293.
- [95] JI R, ZHANG B, ZHANG X, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle*. 2015;14(15):2473-2483.
- [96] GUO G, TAN Z, LIU Y, et al. The therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in the ulcerative colitis and colorectal cancer. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):138.

(责任编辑: ZLJ, MZH, ZN, QY)

# 间充质干细胞衍生外泌体在结直肠癌治疗中的作用

## 文章特色分析

### 一、文章重要性

文题：《间充质干细胞衍生外泌体在结直肠癌治疗中的作用》

摘要：系统综述了间充质干细胞来源的外泌体在结直肠癌治疗中的机制、进展与问题，强调其通过携带 microRNA、lncRNA 等调控信号通路、作为药物载体及影响化疗耐药性等方面的作用。

重要性体现：

1. 临床需求迫切：结直肠癌是全球高发恶性肿瘤，传统手术与化疗存在并发症多、耐药性强等问题，亟需新型治疗策略。
2. 新兴治疗方向：MSC-Exos 作为无细胞治疗平台，具有低免疫原性、高靶向性、可工程化修饰等优势，有望成为下一代肿瘤治疗工具。
3. 机制系统性梳理：文章整合了 MSC-Exos 在结直肠癌中的多重作用机制，为后续基础与临床研究提供了理论支撑。

### 二、文章创新性特色

#### 1. 多维度机制综述：

- 不仅总结 MSC-Exos 的抑癌作用，还探讨其“双刃剑”特性（促癌与抑癌并存），提出其作为“潜在治疗靶点”的新视角。
- 系统归纳了不同来源（脐带、骨髓、脂肪等）MSC-Exos 在结直肠癌中的特异性作用机制。

#### 2. 载体功能突出：

- 强调 MSC-Exos 作为药物/核酸载体在靶向治疗中的应用潜力，提出“工程化外泌体”概念。
- 分析了其在提高化疗药物敏感性或诱导耐药性方面的复杂作用。

#### 3. 研究阶段跨越明确：

- 通过时间脉络图展示 MSC-Exos 研究从起步到深入的发展历程，体现学科演进路径。

### 三、对学科的启示

#### 1. 推动外泌体治疗向临床转化：

- 文章指出当前 MSC-Exos 研究仍以动物和细胞实验为主，缺乏临床试验数据，呼吁加强临床前向临床的过渡研究。

#### 2. 提出标准化与产业化挑战：

- 明确外泌体分离、纯化、保存、标准化鉴定等技术瓶颈，为未来技术开发指明方向。

#### 3. 倡导精准医疗思路：

- 强调不同来源 MSC-Exos 对不同化疗药物的响应差异，提示未来治疗需“个体化”选择外泌体来源与类型。

#### 4. 促进多学科交叉融合：

- 融合干细胞生物学、肿瘤学、纳米药物递送系统、非编码 RNA 研究等多个前沿领域，推动跨学科合作。

总结：该文章是一篇具有前瞻性与系统性的综述，不仅在机制层面深入剖析了 MSC-Exos 在结直肠癌治疗中的多重角色，还从转化医学角度指出了当前研究的局限与未来发展方向。其创新性在于将 MSC-Exos 视为“动态治疗工具”与“潜在靶点”并重，为结直肠癌的精准治疗提供了新思路，对推动肿瘤治疗学与外泌体研究的融合发展具有重要启示意义。