

• 综 述 •

外泌体在肺癌发病机制及诊疗中的研究进展^{*}周斯悦 综述,段 勇[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省实验诊断研究所,云南昆明 650032)

摘 要:肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关疾病死亡的主要原因。多数患者在发现时已是晚期,预后较差,因此迫切需要发掘用于肺癌早期诊断的新型标志物。外泌体是直径为 50~100 nm 的细胞外囊泡,内含核酸、蛋白质、脂质等,能够由多种类型的细胞尤其是肿瘤细胞分泌。目前,越来越多的研究表明外泌体在包括肺癌的多种癌症发生、发展中发挥重要作用,笔者就近年来外泌体在肺癌发病机制及诊疗中的研究进展进行综述,旨在探讨外泌体在肺癌诊断、预后及治疗中的潜在价值。

关键词: 肺肿瘤; 外泌体; 生物标志物; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.023

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2019)23-2912-05

文献标识码:A

Research progress of exosomes in the pathogenesis, diagnosis and treatment of lung cancer^{*}ZHOU Siyue, DUAN Yong[△]

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Kunming Medical

University/Key Laboratory of Yunnan Province for Laboratory Medicine/Yunnan Institute of Experimental
Diagnosis, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and it is also the main cause of death for cancer-related diseases. Most of the patients are in the advanced stage when they are diagnosed with poor prognosis, so it is urgent to explore new markers for early diagnosis of lung cancer. Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 50–100 nm, containing nucleic acids, proteins, lipids, etc, which can be secreted by various types of cells, especially tumor cells. At present, more and more studies have shown that exosomes play an important role in the occurrence and development of many kinds of cancer, including lung cancer. In this paper, the research progress of exosomes in the pathogenesis, diagnosis and treatment of lung cancer in recent years is reviewed, in order to explore the potential value of exosomes in the diagnosis, prognosis and treatment of lung cancer.

Key words: lung neoplasms; exosomes; biomarkers; diagnosis; treatment

外泌体是一种具有脂质双层膜结构的球型纳米级胞外囊泡,直径 50~100 nm^[1],最早由 JOHN-STONE 等^[2]在研究绵羊网织红细胞成熟过程中发现,由细胞膜内陷后通过一系列复杂机制生成的多胞体(MVBs)释放到细胞外环境中^[3]。外泌体的形成与细胞分泌有关,受多种蛋白质调节,如 Rab 蛋白(Rab27A / B)、热休克蛋白 70(HSP70)、肿瘤易感基因 101 蛋白(TSG101)、ALG-2 相互作用蛋白 X(Alix)和四次跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81 和 CD82)^[4]。在正常或病理条件下,几乎所有类型的细胞都可分泌外泌体,如网织红细胞、免疫细胞、上皮细胞,但肿瘤细胞能分泌更多的外泌体。外泌体含有多种生物活性分子,包括蛋白质、核酸、脂质,在许多病

理及生理过程中发挥重要作用,并且能将信号分子传递给其他细胞从而改变其他细胞的功能,是细胞间信息传递的重要方式^[5]。外泌体天然存在于体液中,包括血液、尿液、唾液、乳汁、胆汁、羊水、腹水及脑脊液等。

肺癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),前者占 80%,具有易转移复发、恶性程度高的特点。我国是肺癌高发国,2015 年中国分地区肿瘤和死亡分析显示,我国东、中、西部常见恶性肿瘤中肺癌均排名首位,也是肿瘤死亡的常见原因^[6]。2012 年肺癌在男性以及欠发达国家的肿瘤相关死亡原因中居首位,尽管针对肺癌诊疗的研究已经取得较大进

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81760384)。

[△] 通信作者, E-mail: duanyong7@139.com。

本文引用格式:周斯悦,段勇. 外泌体在肺癌发病机制及诊疗中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2912-2916.

展,但肺癌预后情况仍不理想,5 年生存率并未明显改善。主要原因是肿瘤得不到早期诊断,会发生早期转移^[7]。因此,迫切需要发掘有助于肺癌早期诊断的新型标志物。研究发现,外泌体参与调节肿瘤发生的多个过程,包括促进肿瘤血管形成、调节肿瘤微环境中的免疫应答、上皮间质转化、促进肿瘤细胞侵袭与转移等。近年来,外泌体的研究特别是在肿瘤领域的研究是一个热点。笔者就近年来外泌体在肺癌发病机制及诊疗中的研究进展进行综述,展望该领域的发展前景。

1 外泌体在肺癌发生发展、转移中的作用

1.1 外泌体促进肿瘤血管生成 肿瘤血管生成在肿瘤发生、发展中有关键作用,学者们已经证实外泌体可促进肿瘤血管生成。LIU 等^[8]的研究表明,外泌体中的 miR-21 可以激活 STAT3,从而增加血管内皮生长因子受体(VEGF)的表达,最终诱导人支气管上皮细胞的血管生成和恶性转化。CUI 等^[9]研究表明过表达基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)通过激活 CD63/PI3K/AKT/HIF-1 通路促进来源于肺腺癌、包含 miR-210 的外泌体分泌,并最终证实其在体外实验中刺激肿瘤血管生成。HSU 等^[10]发现了外泌体中的 miR-23a 在低氧和正常氧条件下都可促进肿瘤血管生成,从而表明缺氧肿瘤细胞和远离肿瘤的正常氧环境中的内皮细胞之间可以传递遗传物质。ZHUANG 等^[11]的研究证明通过激活 JAK-STAT 信号通路,外泌体中 miR-9 可以促进血管生成。这些结果表明肺癌来源的外泌体促进血管生成,从而可能导致癌症的发生和发展。

1.2 外泌体可调节肿瘤微环境中的免疫应答 外泌体有调节肿瘤微环境中免疫应答的能力,从树突状细胞(DC)释放的外泌体可携带肿瘤抗原,激活免疫应答。GUO 等^[12]的研究团队发现来源于 DC 细胞的外泌体与抗癌药物环磷酰胺(CTX)、具有促 DC 细胞成熟作用的干扰素诱导剂聚肌胞苷酸(poly I:C)联合使用能在体内和体外实验中增强抗肿瘤活性。FABBRI 等^[13]研究表明,来自肺癌细胞的外泌体 miR-21、miR-29a 可以作为 Toll 样受体(TLR)的配体,最终导致肿瘤生长和转移。因此,作为 TLR 的旁分泌激动剂,外泌体 miRNA 可以调节肿瘤微环境中的免疫应答。此外,活化的表达 FasL 的 CD8⁺ T 细胞分泌的外泌体可激活 ERK 和 NF- κ B 通路,导致 MMP-9 表达增加从而促进肺癌转移^[14]。

1.3 外泌体促进上皮-间充质转化(EMT) EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,它赋予细胞转移和入侵的能力,在肺癌的发生发展中起重要作用。RAHMAN 等^[15]研究表明,来源于高转移性肺癌细胞和晚期肺癌患者血清的外泌体能够诱导人支气管上皮细胞(HBECs)中的波形蛋白表达和 EMT。KIM 等^[16]研究了 EMT 中涉

及的外泌体内容物的变化。在 A549 人肺腺癌细胞系中,外泌体的蛋白质含量(β -钙黏蛋白)反映了细胞表型的变化,miR-23a 表达也显著增加。

1.4 外泌体在肺癌转移中的作用 WANG 等^[17]的研究发现,与 NSCLC NCI-H2228 细胞相比,在 SCLC NCI-H1688 细胞中观察到外泌体中 TGF- β 和 IL-10 水平升高,在低氧条件下更甚。也发现肺癌细胞分泌的外泌体内 TGF- β 和 IL-10 表达升高与肺癌转移相关。免疫检查点蛋白是指在免疫系统存在的一系列抑制信号的分子,含有 T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域的分子 3(Tim-3)是新一代免疫检查点蛋白,可被其配体 Galectin-9 激活,从而负向调节抗肿瘤免疫应答。GAO^[18]等学者研究发现患者血浆内的 Galectin-9 高表达水平与肿瘤转移相关。HOSHINO 等^[19]的研究表明,外泌体整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 和 $\alpha 6 \beta 1$ 与肺癌转移相关。ZHANG 等^[20]的一项研究显示,与健康人相比,NSCLC 患者中外泌体 lncRNA MALAT-1 高表达。此外,外泌体 MALAT-1 高表达与晚期肿瘤分期和淋巴转移相关。这些机制都可成为肿瘤治疗的潜在靶点。

2 外泌体在肺癌诊断、评估预后中的作用

外泌体可作为诊断肺癌及评估预后的新型生物标志物。首先,外泌体可反映其亲代细胞的生理状态和微环境,并且大多数细胞分泌的外泌体含有特定蛋白质、核酸等。其次,外泌体存在于血液和其他体液中,分布广泛。由于具有磷脂双分子层,外泌体在细胞外环境中非常稳定。至今为止,已经报道了许多来源于外泌体的 miRNA、lncRNA 以及蛋白质等可作为肺癌潜在的诊断、预后生物标志物。

2.1 外泌体 miRNA ZHOU 等^[21]检测了 6 种肺腺癌患者外周血中提取的外泌体 miRNA(miR-19b-3p、miR-21-5p、miR-221-3p、miR-409-3p、miR-425-5p 和 miR-584-5p)。其中,miR-19-3p、miR-21-5p 和 miR-221-3p 显著上调。此外,LIN 等^[22]发现 27 种来源于肺炎和肺癌的胸腔积液外泌体中差异表达的 miRNA。在这些 miRNA 中,miR-205-5p 和 miR-200b 在肺癌样本中显著上调,表明这两种 miRNA 可能具有鉴别肺癌和肺炎的潜力。上述研究中检测的外泌体 miRNA 并未涉及肺癌的早期诊断,因为在这些研究中没有选择特定临床阶段的患者。在近期的一项研究中,JIN 等^[23]对 46 例 I 期 NSCLC 患者和 42 例健康人对照组分离的外泌体进行 miRNA-seq 分析以鉴定 NSCLC 患者外泌体 miRNA 的早期诊断价值。发现了由 4 个 miRNA:let-7b-5p、let-7e-5p、miR-23a-3p 和 miR-486-5p 组成的 miRNA 诊断小组,可用于诊断 I 期 NSCLC,受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)为 0.899,灵敏度为 80.25%,特异度为 92.31%。该课题组还检测了 4 种腺癌特异性外泌体 miRNA,包括 miR-181-5p、miR-30a-3p、miR-30e-3p

和 miR-361-5p, ROC AUC 为 0.936, 灵敏度为 80.65%, 特异度为 91.67%。检测了 3 种鳞状细胞癌特异性外泌体 miRNA: miR-10b-5p、miR-15b-5p 和 miR-320b, ROC AUC 为 0.911, 灵敏度为 83.33%, 特异度为 90.32%。结果显示, 这两个组合具有区分 NSCLC 患者腺癌或鳞癌的潜力, 这一研究说明外泌体源性 miRNA 不仅可应用于肺癌分期, 还可用于判断肺癌分型。此外, GRIMOLIZZI 等^[24]学者的研究发现, miR-126 在晚期患者的血浆中水平下调; 还发现来源于细胞的外泌体 miR-126 能够诱导正常人支气管上皮细胞的恶性转化, 而相反, 来源于人支气管上皮细胞中的外泌体 miR-126 能够抑制细胞生长且诱导恶性缺失。这表明外泌体 miRNA 在调节微环境中具有重要作用, 其作为诊断标志物在个性化治疗领域有广阔前景。

2.2 外泌体蛋白质 外泌体中除了 miRNA 外, 还存在多种蛋白质, 外泌体蛋白质也可以作为诊断标志物。SANDFELD-PAULSEN 等^[25]研究了 49 种外泌体膜附着蛋白在 336 例肺癌患者和 127 例健康对照中的诊断潜力。发现 CD151、CD171 和 tetraspanin 8 是可以明显区分肺癌患者和非肺癌患者的生物标志物。此外, 研究者也使用 276 例 NSCLC 患者的血清样本评估了 49 种蛋白质作为预后标志物的潜力。他们发现 5 种蛋白质 (NY-ESO-1、EGFR、PLAP、Ep-Cam 和 Alix) 对预测肺癌患者长期生存率有效, 可以作为肺癌潜在的预后标志物。除了血液, 研究人员还发现了来自其他体液的外泌体蛋白: 富含亮氨酸的 α -2-糖蛋白 (LRG1) 与蛋白质相互作用、信号转导、细胞黏附等过程密切相关, 在 NSCLC 患者组尿液和组织外泌体中表达水平高于健康组。因此, 除血清外, 尿液外泌体也可能成为检测肺癌的潜在标志物^[26]。PARK 等^[27]从 NSCLC 患者的恶性胸腔积液中分离出高纯度的外泌体, 并发现了潜在的诊断标志物: EGFR、K-ras、basigin、癌胚抗原相关细胞黏附分子 6、claudin1、claudin3 和 RAB 家族蛋白。

2.3 其余外泌体内含物 除了 miRNA、蛋白质以外, 外泌体中还含有其他分子, 如长链非编码 RNA (lncRNAs)、环状 RNA (circRNA)。ZHANG 等^[20]的一项研究显示, 与健康人相比, NSCLC 患者外泌体长链非编码 RNA (lncRNA) MALAT-1 高表达。此外, LI 等^[28]的研究结果表明, 环状 RNA (circRNA) 在血清外泌体中含量多并且稳定。外泌体血清 circRNAs 可以区分结肠癌患者和健康人。这些结果表明, 外泌体 circRNA、外泌体 lncRNA 有望成为诊断癌症的生物标志物。

3 外泌体在肺癌治疗中的作用

3.1 外泌体作为药物递送载体 外泌体作为药物递送载体具有多个优点, 如外泌体的磷脂双分子层可防止药物在短时间内降解, 具有稳定性, 并且利于外泌

体与靶细胞膜直接融合; 外泌体具有较低的免疫原性和毒性; 外泌体由特定细胞释放, 可作为细胞间传递信号的载体。有研究已经报道外泌体可作为天然的药物递送载体: SRIVASTAVA 等^[29]研发了一种含有阿霉素的外泌体递送系统, 并证明了这一系统对 H1299 和 A549 肺癌细胞系具有抗癌活性。紫杉醇 (PTX) 是一种具有抗癌活性的二萜生物碱类化合物, 有研究者将巨噬细胞衍生的外泌体包裹紫杉醇制成外泌体制剂 (exoPTX), 表面修饰氨基乙酰胺聚乙二醇 (AA-PEG)。可通过受体介导的内吞作用在肺癌细胞中积累, 其药物水平高于运用非外泌体包裹的水平。即使用工程化的巨噬细胞外泌体进行靶向紫杉醇药物递送可增强肺癌转移的治疗效果^[30]。但要使用外泌体作为药物递送载体尚存在一些问题, 例如, 如何在破坏外泌体结构的条件下将药物载入外泌体内; 如何控制外泌体药物的释放, 提高药物传递效率等。

3.2 外泌体改变药物敏感性的作用 众多研究团队报道了耐药性与多种因素相关, 外泌体可能为潜在的机制。一些研究已经报道了外泌体对肺癌药物 [顺铂和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs)] 和放射疗法耐药性的影响。LI 等^[31]发现来源于吉非替尼处理的细胞外泌体降低了顺铂的敏感性, 而源自顺铂处理过的细胞的外泌体没有改变吉非替尼的敏感性。如果加入 GW4869 (一种外泌体分泌抑制剂), 则可观察到顺铂和吉非替尼具有协同作用。这些结果表明, 抑制外泌体的分泌可以降低 EGFR-TKIs 与化疗药物之间的拮抗作用, 提高药物敏感性。另一项研究报道了外泌体内中间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 对 ALK 抑制剂色瑞替尼 (Ceritinib) 敏感性的降低作用^[32], 作者观察到内含 ALK 外泌体的处理组能够导致肿瘤细胞生长加快以及色瑞替尼敏感性降低, 表明外泌体中 ALK 蛋白是促进肿瘤生长以及损害 ALK 抑制剂 (色瑞替尼) 对 ALK 阳性的非小细胞肺癌治疗效果的关键因素。肿瘤耐药受多种因素调控, 外泌体由于包含核酸、蛋白等物质, 在细胞间通讯中发挥重要作用, 而肿瘤利用了这种通讯机制从而改变药物的敏感性。

4 小结

外泌体是内含核酸、蛋白质、脂质等的细胞外囊泡, 在许多生理与病理过程中发挥重要作用, 并且能将信号分子传递给其他细胞从而改变其他细胞的功能, 是细胞间信息传递的重要方式。越来越多的研究显示其可以在肺癌的发生发展中起促进作用, 检测外泌体内容物有助于肺癌的诊断、治疗与预后评估。但有关外泌体如何形成、其发挥作用的机制以及靶分子和信号通路的研究尚未完全清楚。此外, 目前有关外泌体检测的分离、纯化、定量等步骤尚没有标准化方法, 所以仍需对外泌体进行更加深入的探索, 更

好地阐明外泌体在肺癌中的作用机制,利用外泌体研发出更多有效的治疗、诊断方法,为肺癌的诊断、治疗提供新思路。

参考文献

- [1] THERY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579.
- [2] JOHNSTONE R M, ADAM M, HAMMOND J R, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation: association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [3] MORVAN J, RINALDI B, FRIANT S. Pkh1/2-dependent phosphorylation of Vps27 regulates ESCRT-I recruitment to endosomes[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(20): 4054-4064.
- [4] KOWAL J, TKACH M, THERY C. Biogenesis and secretion of exosomes[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 29(1): 116-125.
- [5] COLOMBO M, RAPOSO G, THERY C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30(1): 255-289.
- [6] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11.
- [7] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [8] LIU Y, LUO F, WANG B, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 125-135.
- [9] CUI H, SEUBERT B, STAHL E, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 induces a pro-tumorigenic increase of miR-210 in lung adenocarcinoma cells and their exosomes[J]. *Oncogene*, 2015, 34(28): 3640-3650.
- [10] HSU Y L, HUNG J Y, CHANG W A, et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(34): 4929-4942.
- [11] ZHUANG G, WU X, JIANG Z, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway[J]. *EMBO J*, 2012, 31(17): 3513-3523.
- [12] GUO F, CHANG C K, FAN H H, et al. Anti-tumour effects of exosomes in combination with cyclophosphamide and polyinosinic-polycytidylic acid[J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(6): 1342-1353.
- [13] FABBRI M, PAONE A, CALORE F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(31): 2110-2116.
- [14] CAI Z, YANG F, YU L, et al. Activated T cell exosomes promote tumor invasion via Fas signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2012, 188(12): 5954-5961.
- [15] RAHMAN M A, BARGER J F, LOVAT F, et al. Lung cancer exosomes as drivers of epithelial mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54852-54866.
- [16] KIM J, KIM T Y, LEE M S, et al. Exosome cargo reflects TGF-beta1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) status in A549 human lung adenocarcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 643-648.
- [17] WANG Y, YI J, CHEN X, et al. The regulation of cancer cell migration by lung cancer cell-derived exosomes through TGF-beta and IL-10[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2): 1527-1530.
- [18] GAO J, QIU X, LI X, et al. Expression profiles and clinical value of plasma exosomal Tim-3 and Galectin-9 in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 409-415.
- [19] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-335.
- [20] ZHANG R, XIA Y, WANG Z, et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 406-414.
- [21] ZHOU X, WEN W, SHAN X, et al. A six-microRNA panel in plasma was identified as a potential biomarker for lung adenocarcinoma diagnosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6513-6525.
- [22] LIN J, WANG Y, ZOU Y Q, et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(12): 15835-15845.
- [23] JIN X, CHEN Y, CHEN H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal mirna as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5311-5319.
- [24] 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.
- [25] SANDFELD-PAULSEN B, JAKOBSEN K R, BAEK R, et al. Exosomal proteins as diagnostic biomarkers in lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1701-1710.
- [26] LI Y, ZHANG Y, QIU F, et al. Proteomic identification of exosomal LRG1: a potential urinary biomarker for detecting NSCLC[J]. *Electrophoresis*, 2011, 32(15): 1976-1983.
- [27] PARK J O, CHOI D Y, CHOI D S, et al. Identification and characterization of proteins isolated from microvesicles derived from human lung cancer pleural effusions

- [J]. Proteomics, 2013, 13(14): 2125-2134.
- [28] LI Y, ZHENG Q, BAO C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. Cell Res, 2015, 25(8): 981-984.
- [29] SRIVASTAVA A, AMREDDY N, BABU A, et al. Nanosomes carrying doxorubicin exhibit potent anticancer activity against human lung cancer cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38541.
- [30] KIM M S, HANEY M J, ZHAO Y, et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: in vitro and in vivo evaluations[J]. Nanomedicine, 2018, 14(1): 195-204.
- [31] LI X Q, LIU J T, FAN L L, et al. Exosomes derived from gefitinib-treated EGFR-mutant lung cancer cells alter cisplatin sensitivity via up-regulating autophagy[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 24585-24595.
- [32] WU H, ZENG C, YE Y, et al. Exosomes from irradiated nonsmall cell lung cancer cells reduced sensitivity of recipient cells to anaplastic lymphoma kinase inhibitors[J]. Mol Pharm, 2018, 15(5): 1892-1900.
- (收稿日期: 2019-04-16 修回日期: 2019-07-21)
- 综 述 •

自身抗体在早期肺癌临床诊断中的研究进展

高成磊¹, 黄 猛²综述, 伦立民^{2△}审校

(1. 青岛大学医学部, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学附属医院检验科, 山东青岛 266000)

摘 要:肺癌高发病率、高死亡率是全球共同面临的问题。肺癌的诊断通常在晚期, 肺癌晚期 5 年生存率很低, 所以如何早期筛查肺癌尤为重要。血液生物标志物肺癌自身抗体(AABs), 包括 P53、黑色素瘤抗原(MAGE)-A1、G 抗原(GAGE)7、肿瘤相关基因(CAGE)、ATP 结合 RNA 解旋酶(GBU4-5)、性别决定基因家族 2(SOX2)和蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)的检测在早期肺癌检测中越来越受到重视。P53 基因在多种恶性肿瘤患者体内突变, P53 作为肿瘤抑制基因产生的自身抗体, 可在临床诊断肺癌前出现。MAGE-A1、GAGE7、CAGE、GBU4-5 均属于肿瘤-睾丸抗原, 在多种恶性肿瘤中表达, 可在肺癌患者体内出现, 不表达于人体正常组织。SOX2 自身抗体主要在小细胞肺癌(SCLC)中检测到。PGP9.5 在非小细胞肺癌(NSCLC)表达增加。本文主要对自身抗体在早期肺癌临床诊断中的研究进展进行了综述。

关键词:自身抗体; 肺癌; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.024 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2019)23-2916-06 **文献标识码:**A

Research progress of autoantibodies in the clinical diagnosis of early lung cancer

GAO Chenglei¹, HUANG Meng², LUN Limin^{2△}

(1. Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University,
Qingdao, Shandong 266000, China)

Abstract: The high incidence and mortality of lung cancer are common problems in the world. The diagnosis of lung cancer is usually in the advanced stage, and the 5-year survival rate of lung cancer is very low, so how to screen lung cancer early is especially important. Blood biomarkers lung cancer autoantibodies (AABs) including P53, MAGE-A1, GAGE7, CAGE, GBU4-5, SOX2 and PGP9.5 have attracted more and more attention in the detection of early stage lung cancer. The P53 gene is mutated in a variety of malignant tumor patients. As an autoantibody produced by tumor suppressor gene, P53 can appear before clinical diagnosis of lung cancer. MAGE-A1, GAGE7, CAGE, and GBU4-5 are all cancer-testis genes antigens and are expressed in various malignant tumors. They can be found in lung cancer patients and not in normal human tissues. SOX2 autoantibodies were mainly detected in small cell lung cancer (SCLC). PGP9.5 increased expression in non-small cell lung cancer (NSCLC). This article reviews the research progress of autoantibodies in the clinical diagnosis of early stage lung cancer.

Key words: autoantibodies; lung cancer; early diagnosis

[△] 通信作者, E-mail: lunlmqd@163.com.
本文引用格式: 高成磊, 黄猛, 伦立民. 自身抗体在早期肺癌临床诊断中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2916-2921.