



· 论 著 ·

# 巨噬细胞外泌体源miR-223促进胃癌细胞对奥沙利铂的耐药研究

郑培明<sup>1</sup>, 李俊蒙<sup>2</sup>, 张 鹏<sup>2</sup>, 高 岚<sup>1</sup>

1. 河南省人民医院检验科, 河南 郑州 450003 ;  
2. 河南省人民医院胃肠外科, 河南 郑州 450003

**[摘要]** **背景与目的:** 化疗耐药是导致胃癌患者预后不良的重要因素, 阐明胃癌细胞化疗耐药的机制有助于为临床治疗提供新思路, 具有重要的现实意义。探讨巨噬细胞外泌体源miR-223对胃癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响及作用机制。**方法:** 将购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心的胃癌细胞与巨噬细胞及其来源外泌体共培养, 检测miR-223的表达水平并观察其对奥沙利铂的化疗敏感性。采用荧光显微镜观察巨噬细胞是否通过外泌体传递miR-223至胃癌细胞。采用细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8)、细胞凋亡实验观察巨噬细胞外泌体源miR-223对胃癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 检测胃癌患者外周血外泌体源miR-223的表达水平, 分析其与奥沙利铂耐药的的关系。**结果:** 巨噬细胞及其外泌体与胃癌细胞共培养后, 胃癌细胞对奥沙利铂化疗的敏感性降低, 半数抑制浓度 (half inhibition concentration, IC<sub>50</sub>) 明显升高; 同时miR-223相对表达量明显增加。采用荧光显微镜观察发现, 巨噬细胞通过外泌体传递miR-223至胃癌细胞。巨噬细胞外泌体源miR-223通过调控FBXW7增强胃癌细胞抗凋亡能力, 促进其对奥沙利铂的耐药。奥沙利铂耐药胃癌患者外周血外泌体miR-223的表达水平显著升高。**结论:** 巨噬细胞通过外泌体传递miR-223增强胃癌细胞对奥沙利铂的耐药, 外周血外泌体源miR-223有望成为胃癌患者化疗耐药的监测指标。

**[关键词]** 巨噬细胞; 胃癌; 外泌体; miR-223; 奥沙利铂; 耐药

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.05.002

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)05-0368-09

**Exosomal transfer of macrophage-derived miR-223 confers oxaliplatin resistance in gastric cancer** ZHENG Peiming<sup>1</sup>, LI Junmeng<sup>2</sup>, ZHANG Peng<sup>2</sup>, GAO Lan<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

Correspondence to: GAO Lan E-mail: gaolan8@126.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Chemotherapy resistance is an important factor resulting in poor prognosis of gastric cancer patients. The elucidation of molecular mechanisms underlying chemoresistance is helpful to provide new therapeutic strategy, which has important practical significance. This study aimed to investigate the effect of exosomal miR-223 derived from macrophage on oxaliplatin chemosensitivity of gastric cancer cells and its mechanism. **Methods:** Gastric cancer cells purchased from National Collection of Authenticated Cell Cultures were co-cultured with macrophages or macrophage-derived exosomes. The miR-223 expression was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR). The transfer of miR-223 through internalization of exosomes was observed by immunofluorescence. Macrophages were transfected with a miR-223 inhibitor or negative control. Cell counting kit-8 (CCK-8) and apoptosis assay were employed to explore the effect of macrophage-derived exosomes on the oxaliplatin chemosensitivity of gastric cancer cells. The clinical relationship between the expression of exosomal miR-223 in plasma and oxaliplatin resistance in gastric cancer patients was also explored. **Results:** The chemosensitivity of gastric cancer cells to oxaliplatin

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81802094)。

通信作者: 高 岚 E-mail: gaolan8@126.com

decreased, while half inhibition concentration ( $IC_{50}$ ) increased significantly when co-cultured with macrophages or macrophage-derived exosomes. The expression level of miR-223 was significantly increased, and exosomal transfer of miR-223 was observed by immunofluorescence. Functional studies revealed that exosomal miR-223 derived from macrophages promoted oxaliplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting FBXW7. Clinically, the high expression of plasma exosomal miR-223 was highly linked with oxaliplatin resistance in gastric cancer patients. **Conclusion:** The exosomal transfer of macrophage-derived miR-223 conferred oxaliplatin resistance in gastric cancer cells, and these results indicated that circulating exosomal miR-223 may be a useful monitoring indicator for oxaliplatin resistance in gastric cancer treatment.

[Key words] Macrophage; Gastric cancer; Exosome; miR-223; Oxaliplatin; Chemoresistance

胃癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，中国是胃癌高发地区，其发病率居恶性肿瘤第3位，死亡率居第2位<sup>[1]</sup>。由于早诊率低，大多数胃癌患者就诊时已处于晚期，错过了手术机会。以奥沙利铂为基础的化疗是美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南推荐的进展期胃癌患者的一线化疗方案<sup>[1-2]</sup>，然而耐药成为限制患者临床受益、困扰临床医师的一大难题<sup>[3]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAM）是肿瘤微环境中免疫细胞的重要组成部分。TAM与肿瘤细胞之间的相互作用促进肿瘤的增殖、转移及耐药等进程<sup>[4]</sup>。外泌体作为细胞间信息传递的重要媒介，在肿瘤微环境中发挥重要的调控作用<sup>[5]</sup>。我们的前期研究<sup>[6]</sup>已证实，胃癌中存在大量TAM，并且可通过外泌体的传递促进胃癌进展。

miRNA是外泌体中非编码RNA的重要组成部分，且发挥着重要的调控作用<sup>[7]</sup>。我们前期对巨噬细胞来源外泌体miRNA进行芯片分析，结果显示，miR-223表达丰富，miR-223也与多种肿瘤的增殖、转移、耐药等密切相关<sup>[8]</sup>。本研究拟在前期工作的基础上，探讨巨噬细胞是否通过外泌体传递miR-223促进胃癌细胞对奥沙利铂的耐药及可能的作用机制，旨在为胃癌的防治提供新策略。

## 1 材料和方法

### 1.1 细胞系

本实验所使用的单核细胞系THP-1、胃癌细胞系SGC-7901均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究

院细胞资源中心。

### 1.2 主要试剂

细胞培养用的DMEM培养基、RPMI-1640培养基、胎牛血清均购自美国Gibco公司，RNA提取试剂盒购自美国Qiagen公司，mRNA、miRNA反转录试剂盒及SYBR Premix ExTaq实时荧光定量聚合酶链反应（real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR）试剂盒购自宝生物工程（大连）有限公司，PCR引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成，transwell小室购自美国Corning公司，细胞计数试剂盒-8（cell counting kit-8, CCK-8）及细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司，蛋白质印迹法（Western blot）所用FBXW7、MCL1及二抗均购自美国CST公司，GAPDH抗体购自英国Abcam公司，白细胞介素-4（interleukin-4, IL-4）、IL-13等细胞因子购自美国PeproTech公司，Lipofectamine<sup>TM</sup>3000转染试剂购自美国Thermo Fisher公司，miRNA mimics、inhibitor及阴性对照均购自广州锐博生物技术有限公司，Alexa Fluor 488 Phalloidin购自美国Life Technologies公司；常规生化试剂购自上海碧云天生物技术有限公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 细胞培养

胃癌细胞培养使用DMEM培养基，THP-1细胞用RPMI-1640基础培养基悬浮培养，添加10%的胎牛血清（fetal bovine serum, FBS）、100 U/mL青霉素和100  $\mu$ g/mL链霉素。所有细胞均在37  $^{\circ}$ C、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的恒温箱中温育培养。巨噬细胞的诱导极化：THP-1细胞先加320 nmol/L佛波酯（phorbol-12-myristate

13-acetate, PMA), 刺激6 h后加入IL-4 (20 ng/mL) + IL-13 (20 ng/mL), 继续培养48 h。细胞共培养实验采用0.4  $\mu\text{m}$ 的transwell小室, 提前1 d将需要共培养的胃癌细胞接种至24或12孔板中, 待细胞贴壁后加入transwell小室, 小室上层接种预先刺激诱导好的巨噬细胞, 共培养48 h后收集下层胃癌细胞, 用于后续功能试验。

### 1.3.2 外泌体的分离与鉴定

分离: 收集巨噬细胞培养基50 mL, 2 000  $\times$  g离心10 min收集上清液, 10 000  $\times$  g离心30 min收上清液, 用0.22  $\mu\text{m}$ 滤膜过滤1次, 100 000  $\times$  g离心90 min, 用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)重悬后洗涤1次, 100 000  $\times$  g离心70 min, 得到纯度较高的外泌体, 最后用PBS重悬。透射电镜: 吸取样品10  $\mu\text{L}$ 滴加于铜网上沉淀1 min, 滤纸吸去浮液, 吸取醋酸双氧铀10  $\mu\text{L}$ 滴加于铜网上沉淀1 min, 滤纸吸去浮液, 常温干燥数分钟, 上机80~120 kV成像观察外泌体的形态。胃癌细胞与巨噬细胞来源外泌体共培养时, 首先检测纯化外泌体浓度, 然后按 $1 \times 10^5$ 个细胞加10  $\mu\text{g}$ 外泌体的比例进行共培养。

### 1.3.3 miR-223 mimics和inhibitor转染

Cy3标记的miR-223 mimics、miR-223 inhibitor及相应的阴性对照由广州锐博生物技术有限公司合成, 使用转染试剂Lipofectamine<sup>TM</sup>3000转染巨噬细胞。收集转染后的巨噬细胞培养上清液并分离外泌体, 然后将其加入胃癌细胞的培养基中。使用Alexa Fluor 488 Phalloidin标记F-actin从而显示细胞骨架, 然后通过共聚焦显微镜观察胃癌细胞中是否有Cy3红色荧光。采用CCK-8及凋亡实验观察转染miR-223 inhibitor巨噬细胞来源外泌体共培养的胃癌细胞对奥沙利铂的化疗敏感性。

### 1.3.4 CCK-8实验

稀释胃癌细胞使其培养液浓度为 $3 \times 10^4$ 个细胞/mL, 每孔100  $\mu\text{L}$ 加到96孔板中, 待细胞贴壁生长后加入不同浓度的奥沙利铂, 每个浓度每组实验接种5个复孔。48 h后进行细胞活性检测。每

次测试加10  $\mu\text{L}$  CCK-8 (按1:10) 至待测孔中, 混匀, 在37  $^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{CO}_2$ 体积分数为5%的细胞培养箱中放置1~2 h, 在酶标仪上测定450 nm处的吸光度( $D$ )值, 不同组孔的 $D$ 值减去空白对照孔的 $D$ 值的差值反映细胞数量。最后根据实验结果比较各组间差异。所有实验均独立重复3次。

### 1.3.5 细胞凋亡实验

用于凋亡检测的胃癌细胞预先与巨噬细胞或巨噬细胞来源外泌体进行共培养, 然后加入既定浓度的奥沙利铂作用48 h。胰酶消化细胞, 制备单细胞悬液, 并进行细胞计数。吸取 $1 \times 10^6$ 个细胞加入到5 mL流式细胞术所用试管中。吸取100  $\mu\text{L}$ 的细胞悬液至新的流式管中, 分别加入5  $\mu\text{L}$  FITC-Annexin V和5  $\mu\text{L}$  7-AAD。轻轻混匀后室温避光反应15 min。每管中加入400  $\mu\text{L}$   $1 \times$ 结合缓冲液, 并在1 h内上机检测。分别计算早期凋亡和中晚期凋亡比例, 比较分析各组间差异。

### 1.3.6 RTFQ-PCR实验

总RNA的提取采用Qiagen试剂盒, mRNA的反转录采用PrimeScript<sup>TM</sup>RT Master Mix, miRNA的反转录采用Mir-X miRNA First-Strand Synthesis, PCR按SYBR RTFQ-PCR Kit试剂盒说明书操作, mRNA检测以GAPDH为内参, miRNA检测以U6作为内参, 使用7900HT RTFQ-PCR System (美国Applied Biosystems公司) 进行扩增反应, 最后使用公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行不同组间基因表达差异的比较。

### 1.3.7 Western blot

首先采用含蛋白酶抑制剂的十二烷基硫酸钠(sodium dodecylsulphate, SDS)裂解液裂解细胞及外泌体收集蛋白, 采用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法测定蛋白浓度后配置10%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE)胶80 V电泳, 半干转印仪转膜、封闭后4  $^{\circ}\text{C}$ 一抗温育过夜, 磷酸盐吐温缓冲液(phosphate buffered saline with Tween, PBST)洗膜后温育荧光二抗, 用ODYSSEY红外成像系统扫描聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜成像。

### 1.3.8 血浆标本的收集与分离

分别收集2020年5月—2020年9月河南省人民医院收治的30例胃癌初诊患者及20名同年龄段健康体检者血液标本，两步法分离血浆，4℃下3 000×g离心10 min，第2次4℃下12 000×g离心10 min，收集上清-80℃保存直至外泌体分离。

### 1.4 统计学处理

除非特别说明，数据均以 $\bar{x} \pm s$ 的形式呈现。使用GraphPad Prism 7.0软件进行统计分析，两组比较采用Student's *t*检验，多组比较采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 巨噬细胞通过外泌体直接传递miR-223至胃癌细胞

首先通过透射电镜、粒径分析技术对巨噬细胞来源外泌体进行鉴定，观察到分离得到的外泌体具有典型的茶杯样结构，大小为80~100 nm，符合外泌体的典型特征（图1A、B）。巨噬细胞转染荧光标记的Cy3-miR-223后分离外泌体并与SGC-7901共培养，采用荧光显微镜在SGC-7901中观测到红色荧光，对照组无荧光（图1C）。RTFQ-PCR检测胃癌细胞中miR-223的表达水平，发现与巨噬细胞共培养后SGC-7901细胞miR-223的表达水平显著升高（ $7.48 \pm 0.66$ ），而用GW4869阻断外泌体分泌后SGC-7901细胞miR-223的表达水平无明显变化（ $1.49 \pm 0.18$ ）（图1D）。SGC-7901细胞直接与巨噬细胞来源外泌体共培养后miR-223的表达水平显著升高（ $8.52 \pm 0.77$ ）（图1E），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

### 2.2 巨噬细胞外泌体源miR-223促进胃癌细胞对奥沙利铂的耐药

胃癌细胞SGC-7901与巨噬细胞共培养后，其对奥沙利铂的敏感性降低，半数抑制浓度（half inhibition concentration,  $IC_{50}$ ）明显升高

（ $12.45 \pm 2.29$ ），而用GW4869阻断外泌体分泌后 $IC_{50}$ 降至正常（ $5.06 \pm 0.29$ ）（图2A）。进一步实验表明，胃癌细胞SGC-7901与巨噬细胞来源外泌体共培养后，其对奥沙利铂的敏感性降低， $IC_{50}$ 明显升高（ $9.77 \pm 1.17$ ），而当巨噬细胞转染miR-223拮抗剂后，胃癌细胞SGC-7901  $IC_{50}$ 无明显改变（ $4.79 \pm 0.26$ ）（图2B）。此外通过流式细胞术检测细胞凋亡，发现与巨噬细胞来源外泌体共培养后，SGC-7901凋亡率显著下降〔（ $12.5 \pm 0.3$ ）%〕，而当巨噬细胞转染miR-223拮抗剂后，SGC-7901凋亡率无明显改变〔（ $28.7 \pm 0.4$ ）%〕（图2C）。RTFQ-PCR检测发现，与巨噬细胞来源外泌体共培养后，SGC-7901细胞miR-223水平显著升高（ $9.33 \pm 1.02$ ），转染miR-223拮抗剂后，miR-223表达水平恢复正常（ $1.43 \pm 0.45$ ）（图2D）。

### 2.3 外泌体源miR-223促进胃癌细胞对奥沙利铂耐药的机制

之前的研究<sup>[9-10]</sup>表明，FBXW7是miR-223的重要靶向分子标志物之一，并且在包括胃癌在内的多种肿瘤耐药中发挥重要作用，通过调控MCL1的降解影响细胞凋亡。RTFQ-PCR及Western blot结果显示，与巨噬细胞及其来源外泌体共培养后，SGC-7901细胞FBXW7的表达水平显著下降，MCL1蛋白的表达水平升高，用GW4869阻断巨噬细胞外泌体分泌或转染miR-223拮抗剂后，FBXW7及MCL1蛋白的表达水平无明显变化（图3）。

### 2.4 血浆外泌体源miR-223在胃癌患者中的表达水平

通过RTFQ-PCR检测不同胃癌患者及健康对照者血液标本中外泌体源miR-223的表达水平，结果表明，肿瘤组患者血浆中外泌体源miR-223的表达水平显著高于健康对照组，而对奥沙利铂耐药的胃癌患者血浆中外泌体源miR-223的表达水平显著高于化疗敏感组（ $1.28 \pm 0.45$  vs  $0.51 \pm 0.33$ ）（图4）。

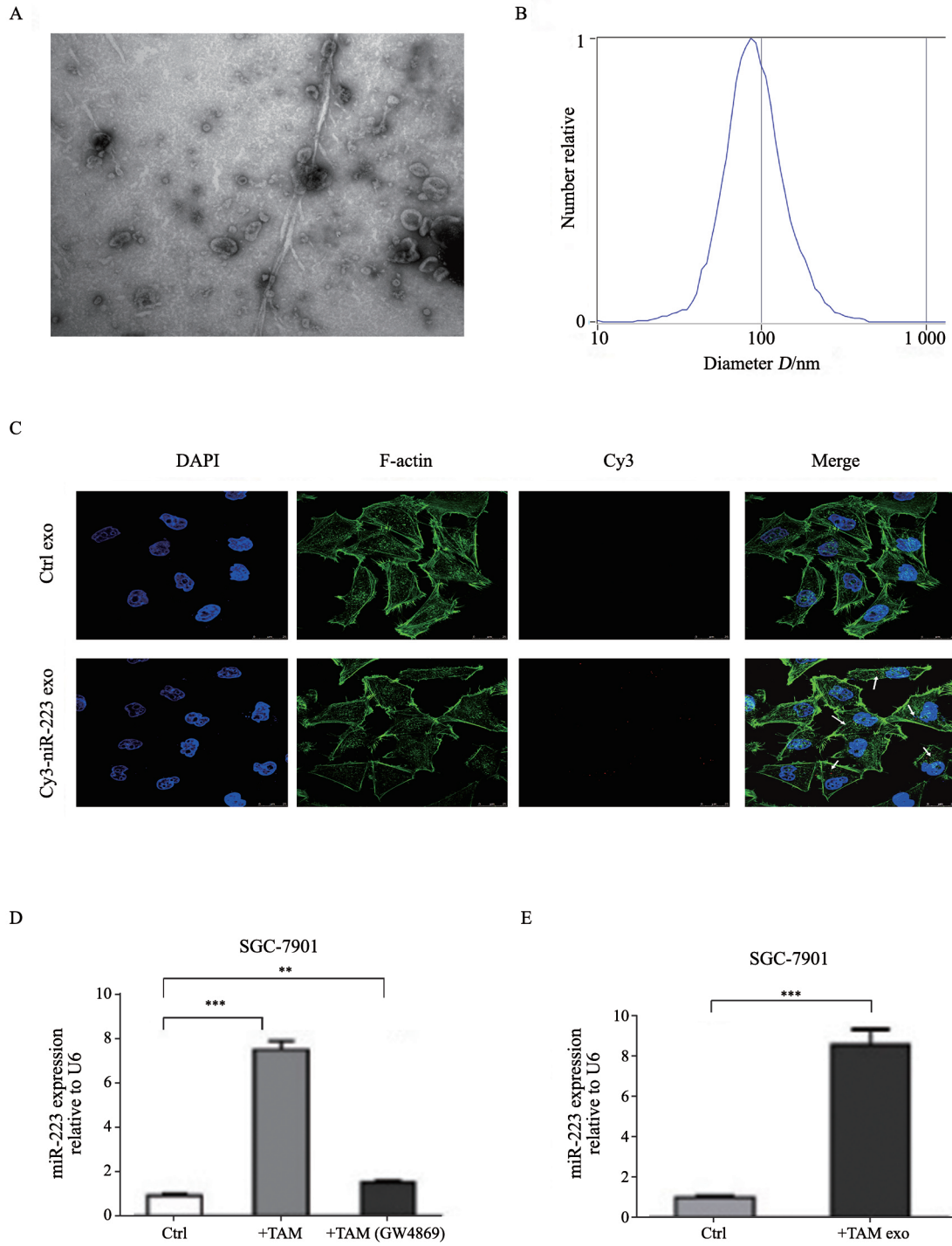


图 1 巨噬细胞通过外泌体直接传递miR-223至胃癌细胞

Fig. 1 Macrophages transmit exosomal miR-223 to gastric cancer cells directly

A, B: The morphology and size distribution of the isolated exosomes were identified using transmission electron microscopy ( $\times 50\ 000$ ) and nanoparticle tracking analysis; C: Representative confocal microscopy images showing the transfer of Cy3-labeled miR-223 from TAM to SGC-7901 cells via exosomes ( $\times 500$ ); D, E: RT-qPCR detection of miR-223 in SGC-7901 cells cocultured with TAM (with or without GW4869) or TAM derived exosomes; \*\*:  $P > 0.05$ , compared with Ctrl group; \*\*\*:  $P < 0.001$ , compared with Ctrl group

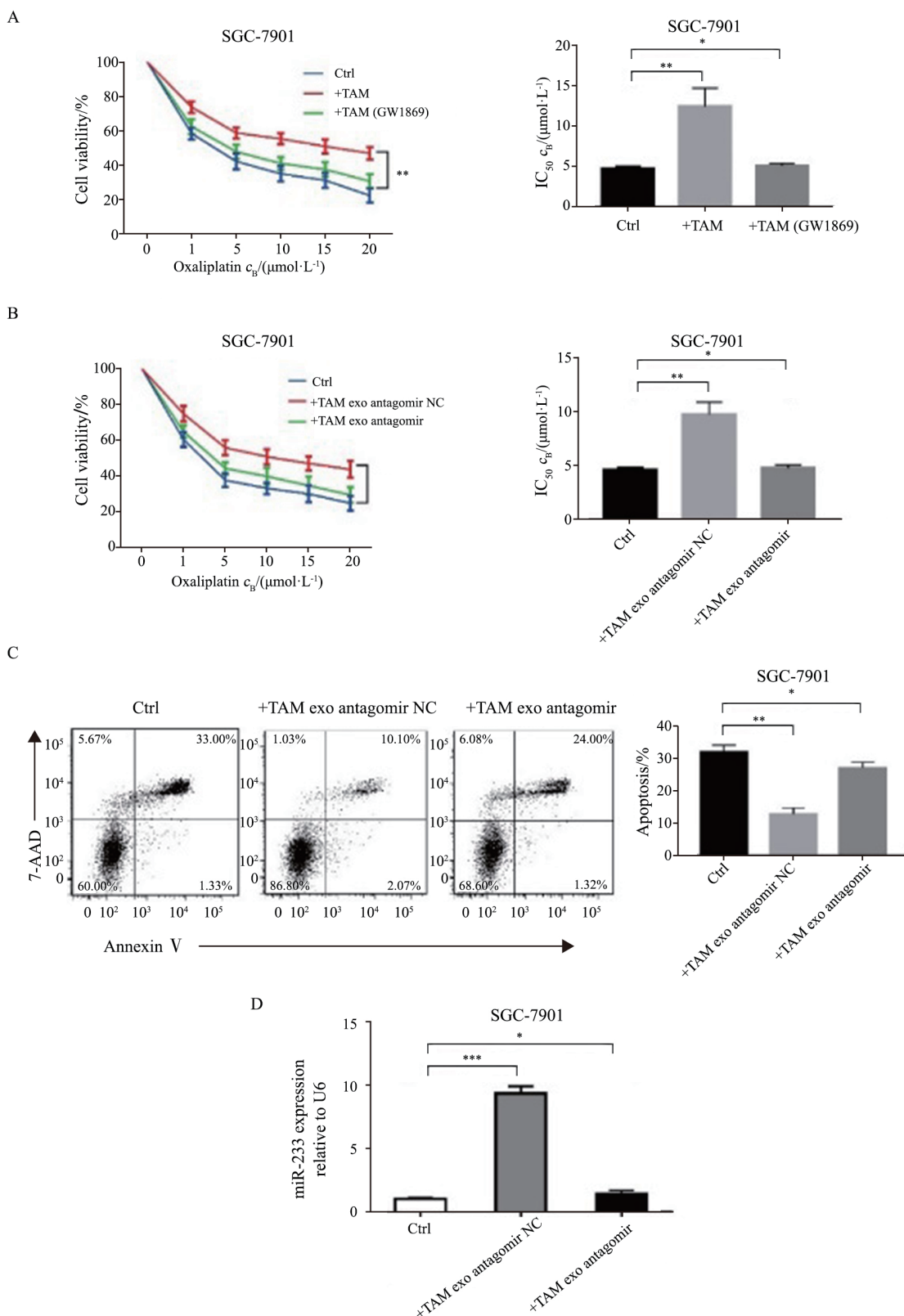


图2 巨噬细胞外泌体源miR-223促进胃癌细胞对奥沙利铂的耐药

Fig. 2 Exosomal transfer of TAM-derived miR-223 confers oxaliplatin resistance to gastric cancer cells

A: SGC-7901 cells were cocultured with TAM treated with or without 10  $\mu\text{mol/L}$  GW1869, and then exposed to OXA for 48 h. Cell viability and IC<sub>50</sub> of oxaliplatin were analyzed in SGC-7901 cells respectively; B, C: SGC-7901 cells were treated with exosomes derived from TAM which were transfected with miR-223 antagonist or NC, then exposed to OXA for 48 h. Cell viability, IC<sub>50</sub> of oxaliplatin and cell apoptosis were detected respectively; D: RTFQ-PCR detection of miR-223 in SGC-7901 cells treated with exosomes derived from TAM which were transfected with miR-223 antagonist or NC; \*:  $P>0.05$ , compared with Ctrl group; \*\*:  $P<0.01$ , compared with Ctrl group; \*\*\*:  $P<0.001$ , compared with Ctrl group

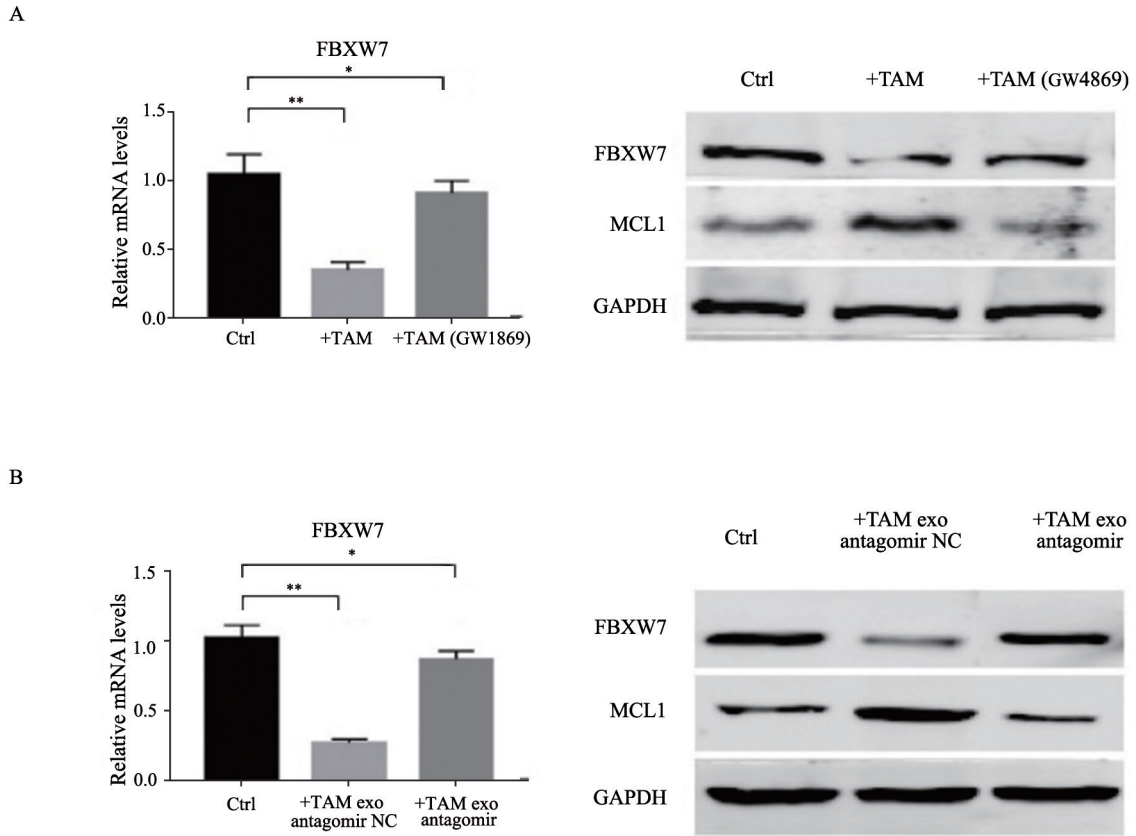


图 3 巨噬细胞通过外泌体传递miR-223促进胃癌奥沙利铂耐药的机制

Fig. 3 Mechanism of TAM-derived exosomal miR-223 promoting oxaliplatin resistance in gastric cancer cells

A: RTFQ-PCR and Western blot were used to detect FBXW7 and MCL1 expressions in SGC-7901 cells cocultured with TAM treated with or without GW4869; B: RTFQ-PCR and Western blot were used to detect FBXW7 and MCL1 expressions in SGC-7901 cells treated with TAM-derived exosomes, which were transfected with miR-223 antagonist (TAM Exo antagonist) or NC; \*:  $P>0.05$ , compared with Ctrl group; \*\*:  $P<0.01$ , compared with Ctrl group

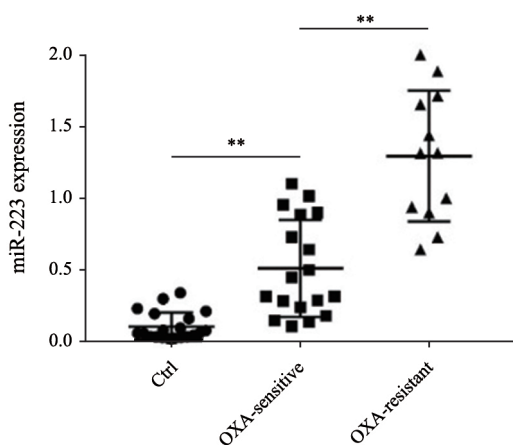


图 4 血浆外泌体源miR-223在胃癌患者中的表达水平

Fig. 4 Expression levels of plasma exosomal miR-223 in different gastric cancer patients and paired healthy controls

\*\* :  $P<0.01$ , compared with Ctrl group

### 3 讨论

随着肿瘤靶向治疗及免疫治疗时代的到来, 针对免疫细胞的研究成为近年来的研究热点。作为肿瘤微环境中重要的免疫调节细胞之一, 巨噬细胞的极化参与肿瘤进展, 同时又受其调控。巨噬细胞通常可分为经典活化 (M1) 型巨噬细胞和选择性活化 (M2) 型巨噬细胞, 二者可以相互转化<sup>[11]</sup>。一般来说, M1型TAM具有抗肿瘤作用, M2型TAM具有促肿瘤作用<sup>[12]</sup>。在包括胃癌在内的大多数实体肿瘤中, TAM主要以M2型为主, TAM的浸润数量、类型等与肿瘤的转移、侵袭、耐药等进程密切相关<sup>[13-14]</sup>。外泌体是细

胞外囊泡的一种,可通过传递miRNA、脂质、蛋白等多种活性分子实现细胞间信息传递<sup>[15]</sup>。大量研究<sup>[16-18]</sup>表明,肿瘤微环境中包括TAM在内的基质细胞可通过外泌体的释放,影响肿瘤细胞的特性,促进肿瘤进展。miRNA作为外泌体的重要组成部分,受到外泌体脂质双分子层的包裹不易降解,从而更有利于miRNA的传递及进入目标细胞行使其调控功能<sup>[7, 15]</sup>。

我们的前期研究<sup>[6, 19]</sup>表明, M2型TAM在胃癌组织中大量浸润,其可通过外泌体的传递与胃癌细胞相互作用,从而促进胃癌细胞的侵袭、转移和耐药。本研究表明,体外诱导的M2型巨噬细胞与胃癌细胞SGC-7901共培养后,巨噬细胞可通过外泌体传递miR-223分子至胃癌细胞中,增强胃癌细胞的抗凋亡能力,促进其对化疗药物奥沙利铂的耐药。阻断巨噬细胞中miR-223分子表达后,巨噬细胞促进SGC-7901化疗耐药的作用明显减弱,表明miR-223可能是巨噬细胞通过外泌体促进胃癌细胞耐药的重要参与者。FBXW7被证实是miR-223的重要靶向分子标志物之一<sup>[9]</sup>,其作为p53依赖性肿瘤抑制基因,主要通过泛素化降解途径对下游多个重要癌基因发挥调控作用<sup>[10]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>表明, miR-223/FBXW7轴在肿瘤细胞对多种药物的耐药中发挥重要的调控作用,与本研究结果一致。初步机制探讨表明,巨噬细胞外泌体源miR-223进入胃癌细胞后,下调FBXW7的表达,解除其对下游基因MCL1的调控,从而增强胃癌细胞的抗凋亡能力,促进胃癌细胞对奥沙利铂的耐药,详细的作用机制有待进一步研究。

作为液体活检的重要研究对象,外泌体在肿瘤的早期诊断、疗效监测及预后评估中具有广泛的应用前景<sup>[21]</sup>。本研究通过对临床胃癌患者的血液标本进行检测,发现血浆外泌体源miR-223在胃癌患者尤其是奥沙利铂耐药患者中呈显著高表达,提示其有望成为临床胃癌患者疗效监测的有效分子标志物,但此部分研究患者数量较少,存在一定局限性,其临床应用价值有待于更大规模的队列研究予以验证。

综上所述,本研究证实, TAM外泌体源miR-223通过靶向FBXW7促进胃癌细胞对奥沙利铂的耐药,不仅丰富了我们对临床胃癌化疗耐药的认知,同时有望为今后围绕阻断TAM外泌体分泌的基础研究和临床靶向治疗提供新的线索。

#### [参 考 文 献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.  
ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] 解亦斌,田艳涛. 中国晚期胃癌临床特点及诊治策略 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1897-1898.  
XIE Y B, TIAN Y T. Clinical characteristics and diagnosis and treatment strategies of advanced gastric cancer in China [J]. Natl Med J China, 2018, 98(24): 1897-1898.
- [3] RAMOS P, BENTIREES-ALJ M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance [J]. Oncogene, 2015, 34(28): 3617-3626.
- [4] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy [J]. Immunity, 2014, 41(1): 49-61.
- [5] KALLURI R. The biology and function of exosomes in cancer [J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1208-1215.
- [6] ZHENG P, LUO Q, WANG W, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional apolipoprotein E [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(4): 434.
- [7] TURCHINOVICH A, WEIZ L, BURWINKEL B. Extracellular miRNAs: the mystery of their origin and function [J]. Trends Biochem Sci, 2012, 37(11): 460-465.
- [8] ZHOU X, JIN W, JIA H, et al. MiR-223 promotes the cisplatin resistance of human gastric cancer cells via regulating cell cycle by targeting FBXW7 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 28.
- [9] ETO K, IWATSUKI M, WATANABE M, et al. The sensitivity of gastric cancer to trastuzumab is regulated by the miR-223/FBXW7 pathway [J]. Int J Cancer, 2015, 136(7): 1537-1545.
- [10] INUZUKA H, SHAIK S, ONOYAMA I, et al. SCF (FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction [J]. Nature, 2011, 471(7336): 104-109.
- [11] MARTINEZ F O, GORDON S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment [J]. F1000Prime Rep, 2014, 6: 13.
- [12] YANG L, ZHANG Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 1-12.
- [13] RUFFELL B, COUSSENS L M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer [J]. Cancer Cell, 2015, 27(4): 462-472.

- [ 14 ] CARDOSO A P, PINTO M L, PINTO A T, et al. Macrophages stimulate gastric and colorectal cancer invasion through EGFR Y (1086), c-Src, Erk1/2 and Akt phosphorylation and small GTPase activity [ J ] . *Oncogene*, 2014, 33(16): 2123-2133.
- [ 15 ] PENFORNIS P, VALLABHANENI K C, WHITT J, et al. Extracellular vesicles as carriers of microRNA, proteins and lipids in tumor microenvironment [ J ] . *Int J Cancer*, 2016, 138(1): 14-21.
- [ 16 ] AU YEUNG C L, CO N N, TSURUGA T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1 [ J ] . *Nat Commun*, 2016, 7: 11150.
- [ 17 ] HU J L, WANG W, LAN X L, 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.
- [ 18 ] ZHU X, SHEN H, YIN X, et al. Macrophages derived exosomes deliver miR-223 to epithelial ovarian cancer cells to elicit a chemoresistant phenotype [ J ] . *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 81.
- [ 19 ] ZHENG P, CHEN L, YUAN X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells [ J ] . *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 53.
- [ 20 ] LI R, WU S, CHEN X, et al. miR-223/FBW7 axis regulates doxorubicin sensitivity through epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [ J ] . *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2512-2524.
- [ 21 ] ZHANG Y, HAN T, FENG D, et al. Screening of non-invasive miRNA biomarker candidates for metastasis of gastric cancer by small RNA sequencing of plasma exosomes [ J ] . *Carcinogenesis*, 2020, 41(5): 582-590.

(收稿日期: 2020-12-02 修回日期: 2021-03-26)

## 《中国癌症杂志》2021年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2017年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,大16开,80页铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价15元,全年180元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编:200032

电 话:021-64188274; 021-64175590-83574

网 址:www.china-oncology.com

电子邮箱:zgazz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部