

• 综 述 •

肿瘤源性外泌体在肺癌微环境中的免疫编辑作用研究进展*

陈钦^{①②} 王静^② 蒋日成^② 综述 秦建文^① 审校

摘要 外泌体是一种由免疫细胞、干细胞和肿瘤细胞等多种细胞分泌的纳米级颗粒,富含多种生物活性物质并携带肿瘤信息,介导细胞间物质和信息传递,参与调控多种病生理过程并参与肿瘤微环境重塑。不同肿瘤细胞分泌的外泌体具有亲本细胞特异性,其内含有各种参与调节免疫的正向及负向因子,几乎能够与所有类型免疫细胞相互作用。癌症免疫编辑是免疫系统调控肿瘤发展的过程,包括消除、平衡和逃逸 3 个阶段。肿瘤源性外泌体(tumor-derived exosomes, TEXs)既可以促进抗肿瘤免疫,也可以抑制免疫细胞的抗肿瘤活性:免疫消除阶段,TEXs 通过携带的大量肿瘤抗原等信息,促进免疫细胞成熟发育并触发抗肿瘤免疫应答;免疫平衡阶段,TEXs 参与肿瘤抵抗,使得其与适应性免疫处于动态平衡;免疫抑制阶段,TEXs 通过扮演肿瘤的有效载体将生物活性物质从肿瘤部位播散至远处,参与免疫细胞介导的免疫逃逸。本文就 TEXs 在调节肺癌免疫微环境中的免疫编辑作用做一综述,为抗肿瘤治疗提供新思路。

关键词 外泌体 肺肿瘤 免疫编辑 免疫微环境

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20231146

Research progress on immunoediting role of tumor-derived exosomes in the microenvironment of lung cancer

Qin Chen^{1,2}, Jing Wang², Richeng Jiang², Jianwen Qin¹

Correspondence to: Jianwen Qin; E-mail: 5020200603@nankai.edu.cn

¹Department of Respiratory and Critical Medicine, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300050, China; ²Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin 300060, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82172620), Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (Nos. TJYXZDXK-049A, TJYXZDXK-010A), and Tianjin Health Science and Technology Project (No. TJWJ2022QN066)

Abstract Exosomes are nanoscale particles secreted by various cells, including immune, stem, and tumor cells. They are enriched with bioactive substances that transport tumor information, mediate intercellular communication, and regulate multiple physiological processes and tumor microenvironment (TME) remodeling. Exosomes secreted by different tumor cell types exhibit cell-specific characteristics, contain various factors involved in immune regulation, and can interact with all types of immune cells. Cancer immunoediting is a process in which the immune system can both constrain and promote tumor development, involving three phases: elimination, equilibrium, and escape. Tumor-derived exosomes play diverse roles during these stages, both promoting anti-tumor immunity and inhibiting the anti-tumor activity of immune cells. Collectively, understanding the immunoediting role of exhausted T cells (TEXs) in regulating the immune microenvironment in lung cancer provides novel insights into antitumor therapy.

Keywords: exosome, lung cancer, immunoediting, immune microenvironment

肺癌是 2020 年世界卫生组织(WHO)公布发病率及死亡率位居全球第 1 位的肿瘤,近年来在中国的发病和致死率呈快速增长趋势,多数患者确诊即晚期,预后不良^[1]。近些年,免疫治疗迅速发展,通过改善肿瘤免疫微环境,增强抗肿瘤免疫应答,进而提高了肿瘤患者的生存预后。

肿瘤来源外泌体富含生物活性物质,如核酸、蛋白质、脂质、细胞因子等,携带肿瘤信息,介导细胞间物质和信息传递。由于其具有亲本细胞特异性,在肿瘤信息调控网络中充当细胞指纹,在一定程度上可以用于肿瘤诊断和分子机制研究^[2]。因此,需要进一步深入研究肿瘤源性外泌体(tumor-derived exosomes,

作者单位:①天津市胸科医院呼吸与危重症医学科(天津市300050);②天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津肺癌研究中心

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:82172620)、天津市医学重点学科(专科)建设项目内科学(呼吸病学)(编号:TJYXZDXK-049A)及肺部肿瘤内科(编号:TJYXZDXK-010A)和天津市卫生健康科技项目(编号:TJWJ2022QN066)资助

通信作者:秦建文 5020200603@nankai.edu.cn

TEXs)在肺癌免疫微环境的影响及其作用,以期突破目前肺癌免疫治疗耐药的瓶颈。

1 肿瘤源性外泌体概述

外泌体最早在体外培养的绵羊红细胞上清中被发现,被认为是细胞生存发育过程中为维持胞内稳态而分泌的冗余和(或)不必要的成分。直至 2013 年,外泌体在细胞间运输调控机制方面的作用才被深入研究。外泌体是由细胞内陷形成多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs),在各种机制作用下与细胞膜融合,并将 MVBs 释放出胞外形成外泌体^[2]。

电子显微镜下可见外泌体直径 40 ~ 160 nm,具有脂质双分子层,形态呈球形或扁圆形,广泛分布于人类的各种体液中,具有一定生理学功能^[3],可通过超速离心、沉淀法、离子吸附等方法获得^[4]。肿瘤分泌的外泌体被称为 TEXs,作为细胞间物质和信息交换的工具,携带包括蛋白质、脂质、核酸等重要信息分子,通过自分泌及旁分泌机制调节邻近和远处靶细胞,参与肿瘤发生发展的病理过程,如增殖、侵袭转移、上皮间质转化、血管生成等,以及对肿瘤微环境的免疫调节^[5]。肿瘤细胞释放富含免疫因子的 TEXs,TEXs 通过表面分子信号传导直接激活受体细胞内信号通路或整合入受体细胞引起受体细胞的功能重建^[3],从而在远离原发灶部位与不同免疫靶细胞相互作用,双重调控肿瘤免疫微环境,在细胞间通讯、肿瘤发生发展及耐药中均发挥重要作用,具有作为生物标志物的潜力^[6]。

2 外泌体对肿瘤免疫微环境影响

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指肿瘤产生和依赖的内部环境,由肿瘤细胞本身及非肿瘤细胞(包括免疫细胞、成纤维细胞、胶质细胞)以及微血管、淋巴管及胞外基质和生物大分子构成。肿瘤细胞与 TME 中的免疫细胞和基质细胞形成一个紧密相连的整体,相互作用,形成慢性炎症和免疫抑制环境,同时屏蔽免疫淋巴细胞对肿瘤细胞的攻击^[7]。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)指肿瘤微环境基础上存在的大量免疫细胞如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)及调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg),及免疫调节分子如转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、吡啶胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、神经鞘毒素(artemin)与肿瘤细胞相互作用的过程。

2022 年, Marta Luksza 团队首次证实“免疫编辑”假说在人类肿瘤中自然发生^[8]。根据免疫编辑理论,免疫系统对宿主有保护及肿瘤塑造的双重作用,为个体化癌症免疫疗法奠定了基础。癌细胞在体内发生发展是免疫系统与癌细胞相互作用的动态过程。免疫系

统在清除肿瘤的同时,也对肿瘤细胞进行生物学重塑,增加肿瘤细胞恶性度及对免疫攻击的抵抗力,最终摧毁机体免疫系统,造成肿瘤细胞恶性生长及扩散。整个免疫编辑过程分为 3 个阶段:免疫消除、免疫平衡和免疫逃逸。根据该理论 TEXs 作为肿瘤细胞与免疫细胞间的通讯信使,其内含有各种参与调节免疫的正向及反向因子,基本能够与所有类型免疫细胞相互作用,协助肿瘤细胞维持适宜生存的环境,抑制免疫细胞的抗肿瘤活性,促进血管生成,并引导肿瘤细胞远处转移^[9]。本文重点就 TEXs 在免疫编辑的不同阶段,所扮演的不同角色分别进行详细阐述(图 1)。

2.1 免疫消除阶段

这一阶段发生在肉眼不可见的微小肿瘤中,尚未在体内被检测到。免疫监视通过先天性免疫和适应性免疫联合识别并清除具有肿瘤潜力的新生肿瘤细胞。学者普遍认为,新生肿瘤细胞在炎性环境中产生新抗原,促进 T 细胞、B 细胞及其抗体识别和清除肿瘤^[8]。TEXs 携带肿瘤抗原、干扰素和损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等,促进 NK 细胞活化、DC 成熟和 CD8⁺效应 T 细胞发育,触发抗肿瘤免疫应答^[10]。TEX 还可以通过调节 NK 细胞的杀伤细胞凝集素样受体(killer cell lectin like receptor C1, KLRK1)促进细胞毒性作用并抑制肿瘤生长^[11]。携带肿瘤抗原的 TEXs 增强 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的特异性免疫应答,刺激抗原提呈细胞的主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complex II, MHC II)表达,从而清除肿瘤细胞^[10]。

2.2 免疫平衡阶段

这一阶段被称为免疫介导的癌症休眠/控制分子过程,抗原性减弱的肿瘤细胞不会被免疫系统识别,且不会因前一阶段的强消除而过度生长。由于该阶段难以建模且在人类中表征较少,尚未被充分了解^[10],而 TEXs 参与该阶段的作用也鲜为人知。在平衡阶段,适应性免疫和肿瘤抵抗处于动态平衡。临床数据显示,处于逃逸期的转移性肿瘤在化疗后可恢复平衡,并且在复发前保持多年休眠状态^[9,12]。TEXs 可能通过多种机制参与此过程,如抑制 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞等适应性免疫细胞,抑制 DC 成熟和激活,增加 2 型巨噬细胞(type 2 macrophage, M2)或肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)免疫抑制极化,刺激肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)分化^[13-16]等。同时,TEXs 还可通过介导肿瘤信号抑制通路抑制肿瘤进展。肿瘤细胞可能在免疫系统压力下发生基因突变,当突变积累到一定水平时,免疫系统将处于弱势,进入免疫逃逸阶段^[12]。

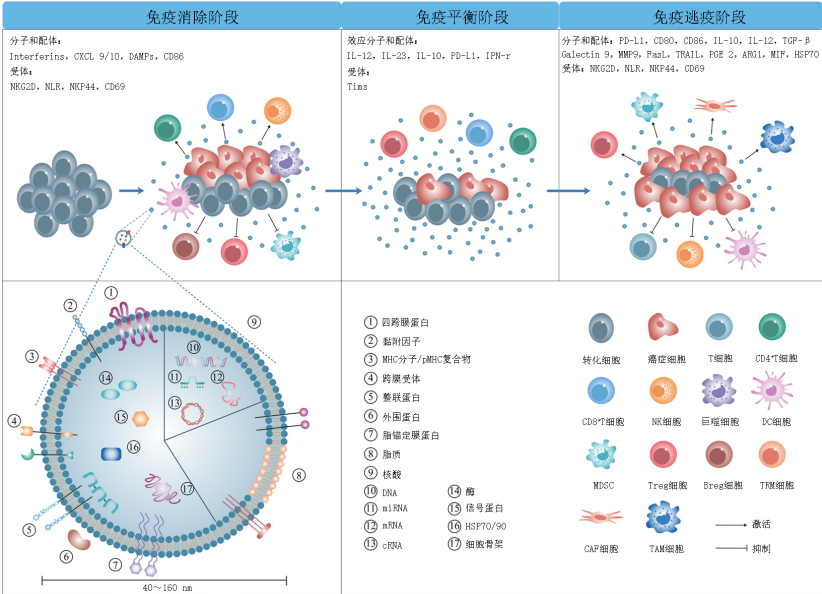


图1 TEXs在免疫编辑不同阶段中对免疫细胞影响

2.3 免疫抑制阶段

临床可识别肿瘤通常从免疫平衡进入免疫逃逸阶段,这一阶段的研究相对透彻。在平衡阶段,肿瘤细胞的基因组不稳定性与突变积累使其产生低免疫原性,表达免疫抑制配体如细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、TGF- β 等,并缺失 MHC I 表达,从而逃避免疫监视^[10]。此外, Tregs、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等免疫抑制细胞的的招募与激活也有助于免疫逃逸^[11,17]。然而,血清蛋白酶能够快速降解肿瘤细胞分泌的抑制免疫的细胞因子,因此上述现象不能完全解释肿瘤细胞引发的全身免疫抑制。近年研究发现,肿瘤细胞主动释放的抑制免疫的微囊泡(包括 TEXs)在介导肿瘤免疫抑制中起到有效载体作用:TEXs 可以作为相对稳定的转运输载体,将生物活性分子有效从肿瘤

部位传播到远处,参与免疫细胞介导的免疫逃逸。首先,TEXs 通过削弱免疫效应细胞应答和激发免疫抑制细胞的扩增塑造免疫抑制环境。如小细胞肺癌患者的 TEXs 能够引起 CD8⁺T 细胞凋亡和 Treg 细胞增生^[18],并降低 NK 细胞毒性^[19]。其次,TEXs 能替代肿瘤细胞接受免疫系统攻击,协助肿瘤细胞逃避免疫系统识别:例如,某些实体瘤分泌的外泌体表达特异性肿瘤抗原,可截获针对该抗原的抗体,降低抗体与靶细胞的结合攻击^[20]。最后,TEXs 引发炎症,借助基质浸润细胞反应营造有利于肿瘤生长的微环境^[21]。

在免疫抑制阶段,根据 TEXs 靶向的不同类型免疫细胞(T 细胞、B 细胞、NK 细胞、巨噬细胞和 DC 细胞)分别描述肺癌相关 TEXs 与其相互作用,激活下游信号传导引起受体细胞功能重建。肺癌源性外泌体参与调控免疫细胞功能的研究汇总,见表 1。

表1 肺癌来源外泌体(TEXs)参与调控免疫细胞的研究

参考文献	免疫细胞类型	TEX来源	功能分子	受体细胞功能效应
Wang等 ^[16]	树突状细胞	肺癌	NA	DC成熟,增强MHC抗原呈递
Liu等 ^[22]	树突状细胞	肺癌	MALAT1	抑制DC细胞吞噬、炎症反应,促进自噬
Dou等 ^[18]	CD8 ⁺ T细胞	SCLC	PD-L1	抑制T细胞活化
Kim等 ^[23]	CD8 ⁺ T细胞	NSCLC	PD-L1	抑制免疫
Kalvala等 ^[24]	CD4 ⁺ T细胞	NSCLC	突变的KRAS DNA	原始CD4 ⁺ T细胞向Treg样细胞转化
Chen等 ^[25]	CD8 ⁺ T细胞	NSCLC	CircUSP7	CD8 ⁺ 功能异常
Wang等 ^[26]	Treg细胞	鳞癌	CCL1	诱导Treg分化和扩增
Hsu等 ^[27]	巨噬细胞	肺癌	miR-103a	M2极化
Gao等 ^[28]	巨噬细胞	肺癌	EGFR	通过MEKK2/IRF3轴降低宿主内源性抗病毒免疫反应
Park等 ^[29]	巨噬细胞	肺癌	Let-7a	通过AKT/mTOR通路增加OXPHOS活性和TAM数量

表1 肺癌来源外泌体（TEXs）参与调控免疫细胞的研究（续表1）

参考文献	免疫细胞类型	TEX来源	功能分子	受体细胞功能效应
Liu等 ^[30]	巨噬细胞	NSCLC	NA	通过PD-L1/HIF1α诱导M2极化
Fabbri等 ^[31]	巨噬细胞	肺癌	miR-21, miR-29a	巨噬细胞作为TLR受体的配体促转移炎症反应
Rao等 ^[32]	巨噬细胞	SCLC	NLRP6	M2极化
Zhou等 ^[33]	巨噬细胞	肺癌	PKM2	M2极化(通过激活AMPK途径)
Kong等 ^[34]	巨噬细胞	NSCLC	LINC00313	M2分化
Chen等 ^[35]	巨噬细胞	腺癌	MiR-19b-3p, LINC00273	M2极化, 促进转移
Morrissey等 ^[36]	巨噬细胞	NSCLC	PD-L1	M2极化
Liang等 ^[37]	巨噬细胞	肺癌	TRIM59	M2极化
Pritchard等 ^[38]	巨噬细胞	肺癌	NA	M2极化

2.3.1 淋巴系细胞亚群 1)T 淋巴细胞: TEX 能够通过直接降低 T 细胞活力、增殖和效应功能, 调控抗肿瘤应答; 或通过阻断 APC 成熟间接破坏效应 T 细胞功能^[22]。Dou 等^[18] 一项研究发现, 高表达 PD-L1 的小细胞肺癌细胞通过释放富含 PD-L1 的 TEX, 诱导下调 CD8⁺T 细胞上的 CD69 因子从而降低 CD8⁺T 细胞活性。此外, 当 CD4⁺T 细胞与来自突变 KRAS 的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞外泌体共孵时, 可诱导表型转换为具有免疫抑制作用的 FOXP3⁺Treg 样细胞^[24]。

TEX 作用于 T 淋巴细胞的相关研究中, 对 T 细胞亚型 Tregs 细胞的影响尤其广泛: 在肿瘤部位和淋巴结引流处存在与 CD8⁺细胞相互制衡的特化免疫抑制 T 细胞亚群^[39]。研究表明, TEX 通过调节 Treg 细胞功能抑制抗肿瘤免疫应答^[18,40]。Wang 等^[26] 在体外试验中证实, 肺鳞癌源性 TEXs 与肺成纤维细胞作用后促进 CCL1 表达, 并激活其特异性受体 CCR8 诱导 Treg 分化, 最终有助于免疫耐受的远处微小转移灶形成。在其它实体瘤种中也有研究证实, TEX 通过转运长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)小核 RNA 宿主基因 16(small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16)诱导 CD73⁺γδ1 Treg 细胞分化。当 Treg 与 TEX 共孵育时, 可以观察到 Fas 配体(fas ligand, FasL)、IL-10、TGF-β1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、颗粒酶 B 和穿孔素的过度表达以及 T 细胞增殖抑制^[26,40]。这些数据提示 TEX 作为潜在的治疗靶标, 阻止 T 细胞的功能障碍并促进抗肿瘤免疫应答的可能。

2)B 淋巴细胞: 在体液免疫应答中, 免疫系统识别肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAA)并触发体液免疫的过程尚未明确。多种肿瘤类型中存在 B 细胞针对 TAA 的自身免疫应答。有研究提出, 肿瘤细胞的 TEXs 携带多种 TAAs, 表达装载抗原肽的

MHCs, 与循环血浆中的抗肿瘤自身抗体结合, 引导相关体液免疫应答远离原发肿瘤, 从而阻止肿瘤被机体识别和消除^[41]。Lei 等^[42] 在体外试验中发现, 放疗可促进肺癌 A549 细胞释放更多 TEXs, 诱导 B 和 NK 细胞极化, 并影响外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中免疫细胞重新再分布, 提示 NSCLC 相关外泌体参与放疗依赖性的免疫应答。这些现象提供了 TEX 介导 B 淋巴细胞免疫逃逸的新视角, 为此期待更多肺癌相关的体内体外研究。

3)NK 细胞: NK 细胞通过表达死亡诱导配体如 FasL、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)和 JAK(Janus tyrosine kinase)-STAT(signal transducer and activator of transcription)信号通路在癌症免疫监视中发挥重要作用^[43]。NK 细胞的活化是由激活和抑制信号的复杂平衡控制, 同时 NK 细胞还能够通过抗体依赖性细胞毒性裂解靶细胞^[19]。NK 细胞的活化型受体(natural killer group 2 member D, NKG2D)是经典活化 NK 受体, 高水平表达时, 肿瘤细胞对 NK 细胞介导的细胞溶解敏感。研究证实, 多种肿瘤分泌的 TEXs 可以抑制或下调 NK 细胞的 NKG2D 表达, 通过减少细胞毒性分子的表达降低 NK 细胞的细胞毒性^[11,14]。Chang 等^[44] 发现, 肺癌 TEX 来源的 miR-150-5p 可以通过抑制 NK 细胞功能抑制低氧环境下的肿瘤进展。这些都有助于我们理解 NK 细胞功能障碍介导的转移形成、癌症进展和耐药性。

2.3.2 髓系细胞亚群 单核细胞是一种先天免疫细胞, 能够根据情况抑制或促进抗肿瘤免疫。单核细胞可以分化成 TAM 和 DC, 促进血管生成, 重塑细胞外基质, 杀死肿瘤细胞并募集淋巴细胞。巨噬细胞是 TME 中最丰富的免疫细胞, 在不同病理生理条件下可以从普通促炎 M1 型细胞极化为 M2 细胞(TAM), 是由 TME 中的几种细胞信号传导途径共同调控的动态过程。TEXs 通过表面表达相关蛋白及囊泡内 miRNA

及脂肪酸等物质与巨噬细胞相互作用,参与 M1 到 M2 表型的这种动态极化^[13,17],诱导肿瘤免疫逃逸。而 TEX 对 DC 细胞增殖分化的影响也广为报道^[16]。

1)巨噬细胞:在 NSCLC 模型中,TEX 通过 PD-L1/HIF-1 α 途径使巨噬细胞极化为 TAM^[29]。此外,肺癌来源的 TEX 可将活化的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)分子转移至激活的丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)巨噬细胞,并负调控抗病毒免疫应答,解释了癌症患者免疫功能低下的现象^[27]。肺癌来源 TEXs 还能通过与未成熟髓源细胞(imature myeloid cells, IMC)相互作用产生 IL-6,降低 CD83 和 CD86 表达,从而修饰或阻断 IMC 向 DC 分化,或逆转 DCs 成熟并诱导 IMC 向髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)或 M2 巨噬细胞转化^[16]。

2)DC 细胞: Liu 等^[22]研究发现,肺癌细胞来源 TEX 的人肺腺癌转移相关转录本 1 基因(metastasis associated in lung denocarcinoma transcript 1, MALAT1)可抑制 DC 细胞吞噬、炎症反应及共刺激分子表达,并通过 AKT/mTOR 途径促进 DC 细胞自噬。此外,NSCLC 的 TEXs 高表达 DC 关键受体,如 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin and mucin domain-3, Tim-3)和半乳糖凝集素-9(galectin-9),通过抑制 DC 抗原呈递,导致细胞毒性 T 细胞抗肿瘤免疫中断^[45]。Wang 等^[16]报道,相较于肿瘤细胞裂解物,肺癌来源细胞培养液上清中的 TEX 更能促进 DC 细胞成熟及表面 MHC 抗原呈递,最终促进肿瘤相关细胞毒性淋巴细胞(cytotoxic lymphocytes, CTL)应答,这一发现与目前多数研究结果相悖,有待进一步探索。

3 结语

TEXs 在肿瘤免疫编辑阶段起关键作用,通过修饰免疫细胞来调节针对癌细胞的免疫刺激或抑制作用。在免疫编辑早期,TEX 能够发挥抗肿瘤免疫刺激作用,帮助免疫细胞识别和攻击癌细胞。然而,当肿瘤进入免疫逃逸阶段时,TEXs 会转变为免疫抑制作用,帮助肿瘤逃避免疫监视和攻击。近年来,许多研究表明抑制 TMEs 中促癌细胞外泌体释放或摄取的药物可以作为新型肿瘤治疗药物。这些药物通过减少 TEXs 数量和活性,从而增强免疫细胞对癌细胞的攻击力和抑制肿瘤生长。另一个研究领域是开发携带各种药物的治疗性外泌体作为潜在肿瘤疫苗。这些治疗性外泌体可以被设计成携带特定的抗原或药物,通过刺激免疫细胞来引发针对癌细胞的免疫反应。外泌体的多样性取决于母细胞状态,因此在不同类型的肿瘤中,TEXs 的组成和功能可能会有所不同。深入研究 TME 和 TE-

Xs 的组成与功能,有助于更好地理解基于 TEXs 的免疫治疗特性,从而更好地利用 TEXs 进行癌症治疗。针对 TEXs 的药物和治疗性外泌体是新型肿瘤治疗药物的研究方向,未来有望成为肿瘤治疗的重要手段。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] Thakur A, Parra DC, Motallebnejad P, et al. Exosomes: Small vesicles with big roles in cancer, vaccine development, and therapeutics[J]. *Bioact Mater*, 2022, 10:281-294.
- [3] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [4] Martins TS, Vaz M, Henriques AG. A review on comparative studies addressing exosome isolation methods from body fluids[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415(7):1239-1263.
- [5] Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):25.
- [6] Vergani E, Daveri E, Vallacchi V, et al. Extracellular vesicles in anti-tumor immunity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 1):64-79.
- [7] Hou PP, Chen HZ. Extracellular vesicles in the tumor immune microenvironment[J]. *Cancer Lett*, 2021, 516:48-56.
- [8] Łuksza M, Sethna ZM, Rojas LA, et al. Neoantigen quality predicts immunoediting in survivors of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2022, 606(7913):389-395.
- [9] Zhao YR, Liu LT, Sun RZ, et al. Exosomes in cancer immunoediting and immunotherapy[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(2):193-205.
- [10] Najafloo M, Shahgolzari M, Khosroushahi AY, et al. Tumor-derived extracellular vesicles in cancer immunoediting and their potential as oncoimmunotherapeutics[J]. *Cancers*, 2022, 15(1):82.
- [11] Deng WW, Gowen BG, Zhang L, et al. Antitumor immunity. A shed NKG2D ligand that promotes natural killer cell activation and tumor rejection[J]. *Science*, 2015, 348(6230):136-139.
- [12] Tavakoli F, Sartakhti JS, Manshaei MH, et al. Cancer immunoediting: a game theoretical approach[J]. *In Silico Biol*, 2021, 14(1/2):1-12.
- [13] Baig MS, Roy A, Rajpoot S, et al. Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 435-451.
- [14] Lu YC, Ho CH, Hong JH, et al. NKG2A and circulating extracellular vesicles are key regulators of natural killer cell activity in prostate cancer after prostatectomy[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(8):1613-1627.
- [15] Ahn S, Kwon A, Huh YH, et al. Tumor-derived miR-130b-3p induces cancer-associated fibroblast activation by targeting SPIN90 in luminal A breast cancer[J]. *Oncogenesis*, 2022, 11(1):47.
- [16] Wang C, Huang X, Wu YJ, et al. Tumor cell-associated exosomes robustly elicit Anti-tumor immune responses through modulating dendritic cell vaccines in lung tumor[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(4): 633-643.
- [17] Wei FQ, Fang RH, Lyu KX, et al. Exosomal PD-L1 derived from head and neck squamous cell carcinoma promotes immune evasion by

- activating the positive feedback loop of activated regulatory T cell-M2 macrophage[J]. *Oral Oncol*, 2023, 145:106532.
- [18] Dou XY, Hua Y, Chen ZW, et al. Extracellular vesicles containing PD-L1 contribute to CD8⁺ T-cell immune suppression and predict poor outcomes in small cell lung cancer[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(3):307-317.
- [19] Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2):85-100.
- [20] Liu C, Xia C, Xia CL. Biology and function of exosomes in tumor immunotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169:115853.
- [21] Paskeh MDA, Entezari M, Mirzaei S, et al. Emerging role of exosomes in cancer progression and tumor microenvironment remodeling[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):83.
- [22] Liu YY, Yin ZC, Lu P, et al. Lung carcinoma cells secrete exosomal MALAT1 to inhibit dendritic cell phagocytosis, inflammatory response, costimulatory molecule expression and promote dendritic cell autophagy via AKT/mTOR pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:10693-10705.
- [23] Kim DH, Kim H, Choi YJ, et al. Exosomal PD-L1 promotes tumor growth through immune escape in non-small cell lung cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(8):1-13.
- [24] Kalvala A, Wallet P, Yang L, et al. Phenotypic switching of Naïve T cells to immune-suppressive treg-like cells by mutant KRAS[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10):1726.
- [25] Chen SW, Zhu SQ, Pei X, et al. Cancer cell-derived exosomal circUSP7 induces CD8⁺ T cell dysfunction and anti-PD1 resistance by regulating the miR-934/SHP2 axis in NSCLC[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):144.
- [26] Wang M, Qin ZY, Wan JJ, et al. Tumor-derived exosomes drive pre-metastatic niche formation in lung via modulating CCL1⁺ fibroblast and CCR8⁺ Treg cell interactions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(11):2717-2730.
- [27] Hsu YL, Hung JY, Chang WA, et al. Hypoxic lung-cancer-derived extracellular vesicle microRNA-103a increases the oncogenic effects of macrophages by targeting PTEN[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2):568-581.
- [28] Gao L, Wang L, Dai T, et al. Tumor-derived exosomes antagonize innate antiviral immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3):233-245.
- [29] Park JE, Dutta B, Tse SW, et al. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift[J]. *Oncogene*, 2019, 38(26):5158-5173.
- [30] Liu YL, Lu MZ, Chen JN, et al. Extracellular vesicles derived from lung cancer cells exposed to intermittent hypoxia upregulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. *Schlag Atmung*, 2022, 26(2):893-906.
- [31] 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):E2110-E2116.
- [32] Rao XR, Zhou XS, Wang G, et al. NLRP6 is required for cancer-derived exosome-modified macrophage M2 polarization and promotes metastasis in small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10):891.
- [33] Zhou SY, Lan Y, Li YQ, et al. Hypoxic tumor-derived exosomes induce M2 macrophage polarization via PKM2/AMPK to promote lung cancer progression[J]. *Cell Transplant*, 2022, 31:963689722-1106998.
- [34] Kong WC, Zhang L, Chen Y, et al. Cancer cell-derived exosomal LINC00313 induces M2 macrophage differentiation in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(12):2395-2408.
- [35] Chen J, Zhang K, Zhi YR, et al. Tumor-derived exosomal miR-19b-3p facilitates M2 macrophage polarization and exosomal LINC00273 secretion to promote lung adenocarcinoma metastasis via Hippo pathway[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9):e478.
- [36] Morrissey SM, Zhang F, Ding CL, et al. Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10):2040-2058.e10.
- [37] Liang MM, Chen XW, Wang LJ, et al. Cancer-derived exosomal TRIM59 regulates macrophage NLRP3 inflammasome activation to promote lung cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):176.
- [38] Pritchard A, Tousif S, Wang Y, et al. Lung tumor cell-derived exosomes promote M2 macrophage polarization[J]. *Cells*, 2020, 9(5):1303.
- [39] Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6):356-371.
- [40] Muller L, Simms P, Hong CS, et al. Human tumor-derived exosomes (TEX) regulate Treg functions via cell surface signaling rather than uptake mechanisms[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(8):e1261243.
- [41] Kato T, Fahrman JF, Hanash SM, et al. Extracellular vesicles mediate B cell immune response and are a potential target for cancer therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1518.
- [42] Lei QQ, Sui JD, Jin F, et al. Impact of high-dose rate radiotherapy on B and natural killer (NK) cell polarization in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) via inducing non-small cell lung cancer (NSCLC)-derived exosomes[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(7):3538-3547.
- [43] Dianat-Moghadam H, Mahari A, Heidarifard M, et al. NK cells-directed therapies target circulating tumor cells and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497:41-53.
- [44] Chang WA, Tsai MJ, Hung JY, et al. MiR-150-5p-containing extracellular vesicles are a new immunoregulator that favor the progression of lung cancer in hypoxic microenvironments by altering the phenotype of NK cells[J]. *Cancers*, 2021, 13(24):6252.
- [45] Wang M, Cai Y, Peng Y, et al. Exosomal LGALS9 in the cerebrospinal fluid of glioblastoma patients suppressed dendritic cell antigen presentation and cytotoxic T-cell immunity[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10):896.

(编辑: 范娟 校对: 孙喜佳)

作者简介

陈钦 专业方向为晚期肺癌的精准化个体治疗。

E-mail: qin.chen@tmu.edu.cn

