

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.012

· 综述 ·

## 外泌体与上皮-间质转化在宫颈癌发生发展中的作用

### Role of exosome and epithelial-mesenchymal transition in the occurrence and development of cervical cancer

韦敏 综述:卢艳 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科,广西 南宁 530021)

**[摘要]** 外泌体和EMT在宫颈癌发生发展中均发挥了重要作用。外泌体可通过改变肿瘤微环境、促进肿瘤血管生成而影响宫颈癌疾病进展。EMT可影响肿瘤侵袭迁移能力,宫颈癌细胞的EMT可被miRNA、lncRNA、蛋白质等活性物质调控。而各种细胞、组织来源的外泌体包含丰富的蛋白质、脂质、核酸等多种活性物质,可直接或通过Wnt/ $\beta$ -catenin、PTEN/PI3K/Akt等信号通路调控肿瘤EMT,然而对外泌体在宫颈癌EMT中作用的了解仍有限,还需要大量研究数据支持。对宫颈癌EMT及外泌体对其的作用展开讨论,拟为研究外泌体在宫颈癌EMT中的作用提供方向,为宫颈癌诊断、治疗等研究提供新的思路。

**[关键词]** 宫颈癌;上皮-间质转化(EMT);外泌体;微小RNA;长链非编码RNA

**[中图分类号]** R737.33;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)12-1227-05

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,其发病率和病死率在全球女性癌症中均排在第四位,然而在发展中国家,其诊断率和病死率则分别排在第二和第三位<sup>[1]</sup>。在中国乃至世界范围内,宫颈癌的主要发生及死亡群体仍以贫穷落后地区的知识水平低的妇女为主<sup>[2]</sup>。宫颈癌的侵袭、转移是影响宫颈癌预后的重要因素,也是宫颈癌难治性的主要影响因素。外泌体可参与物质运输及细胞间的信息交流、介导肿瘤细胞免疫抑制及免疫逃逸反应、促进肿瘤转移及血管生成、改变肿瘤微环境(TME)等<sup>[3-4]</sup>。肿瘤的EMT过程促进了肿瘤细胞的侵袭和转移,对宫颈癌EMT进程的研究有助于宫颈癌防治工作的进行<sup>[5]</sup>。宫颈癌细胞EMT进程受多种因素调节,其中miRNA、lncRNA、蛋白等活性物质对宫颈癌EMT作用的研究较为丰富。而外泌体内富含此类活性物质。这些外泌体来源的活性物质在宫颈癌发生发展及EMT中是否同样能发挥重要作用,又是通过何种机制发挥作用,尚未明确。笔者总结了近年来的相关研究,以期从中梳理外泌体通过调控肿瘤细胞EMT进而影响宫颈癌发生发展的线索,为宫颈癌治疗及预后监测研究提供新的思路。

#### 1 外泌体的生物学特征

外泌体最早在1983年被发现,是一种可由大多数细胞分泌的直径30~150 nm的胞外囊泡,内含蛋白质、脂质、核酸等多种生物活性物质<sup>[6]</sup>,可从各种组织和体液(血液、尿液、乳液、精液和胸腹水等)中分离提纯<sup>[7-9]</sup>。外泌体可在肿瘤细胞间传递信息进而改变TME,通过调节内皮细胞而促进肿瘤血管生成,通过改变肿瘤细胞侵袭表型而促进其向高侵袭表型转

化,还可介导肿瘤细胞免疫抑制及免疫逃逸<sup>[3-4,10]</sup>。肿瘤来源的外泌体能自由分布在所有体液中,因此易进入机体各个部位,以此建立通信网络并促进肿瘤的进展和转移<sup>[11]</sup>。外泌体形成和转运过程受内吞体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)及其辅助蛋白[alix、肿瘤易感基因101(tumor susceptibility gene 101, TSG101)蛋白、HSC70和HSP90 $\beta$ ]调控,因此,这组蛋白通常被称为“外泌体标志蛋白”<sup>[12-13]</sup>。还有一种理论认为,外泌体的释放取决于鞘磷脂酶而非ESCRT,因为耗尽ESCRT机制的细胞仍可以产生CD63阳性外泌体,而CD63、CD9和CD81这些四次穿膜蛋白通常存在于外泌体中,在最初他们被认为是外泌体的特异性标志物<sup>[14-15]</sup>。

#### 2 外泌体与宫颈癌

TME是肿瘤细胞生存的内部环境,由肿瘤细胞,成纤维细胞,内皮细胞和免疫细胞以及非细胞成分(如外泌体和细胞因子)组成,参与癌症发生、发展的所有生物过程,如维持增殖、逃避生长抑制、避免免疫识别、激活入侵和转移级联、促进血管生成等<sup>[16-17]</sup>。外泌体可通过改变TME、促进肿瘤转移而影响肿瘤进展,其在宫颈癌的高表达有可能成为宫颈癌诊断的新型标志物<sup>[16]</sup>。

CHIANTORE等<sup>[18]</sup>发现,HPV E6和E7癌蛋白可

**[作者简介]** 韦敏(1995—),女,硕士生,初级医师,主要从事宫颈癌发生发展的机制及治疗研究,E-mail:23678944622@qq.com

**[通信作者]** 卢艳(LU Yan, corresponding author),博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事妇科肿瘤相关的基础与临床研究,E-mail:kitty9500@163.com

以调控 HPV 阳性细胞产生外泌体的数量和外泌体携带的 miRNA 含量, 而 HPV 阳性细胞产生的外泌体又可以通过在细胞外环境中传递 E6、E7 及 miRNA 来增强病毒诱导的肿瘤发生, 进而调节宫颈癌形成的 TME 并增强其致癌作用。这提示, 外泌体对宫颈癌 TME 的调节促进了宫颈癌的发生, 能否通过检测外泌体来更快捷、精准的诊断宫颈癌及癌前病变, 还需要大量的研究证实。

MA 等<sup>[19]</sup>研究发现, 在 4 种表达上调的血浆 miRNA (miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-151a-3p 和 miR-2110) 中, 前两种在宫颈癌组织中高表达, 而后 3 种在宫颈癌患者血浆外泌体中表达上调, 推测血浆外泌体中的 miRNA 可作为诊断宫颈癌的新型标志物。ZHENG 等<sup>[20]</sup>发现, 在宫颈癌患者和健康志愿者的血浆、宫颈癌和邻近的正常组织中外泌体 miR-30d-5p 和 let-7d-3p 水平都存在显著差异, 并且趋势一致。研究<sup>[21]</sup>通过收集宫颈癌患者和 HPV 阳性或 HPV 阴性的无癌志愿者的宫颈阴道灌洗标本来提取外泌体, 对比发现, 宫颈癌来源的外泌体中 lncRNA HOTAIR、MALAT 1 和 MEG 3 的表达与 HPV 阳性或 HPV 阴性的无癌志愿者对比有显著差异, 提示外泌体中的 lncRNA 具有用于早期检测和诊断宫颈癌巨大的潜力。由此可推测, 外泌体作为宫颈癌及癌前非侵入性筛查的诊断标志物是很有价值及前景的。

有研究<sup>[22]</sup>证实, 宫颈鳞状细胞癌外泌体 miR-221-3p 与微血管密度密切相关, 宫颈鳞状细胞癌外泌体可将 miR-221-3p 从癌细胞转运至血管内皮细胞, 通过下调 THBS2 促进体内外血管生成, 由此推测, 宫颈癌来源的外泌体有望成为宫颈癌有价值的新型诊断标志物和治疗靶标。KONISHI 等<sup>[23]</sup>通过提取细胞上清外泌体 miR-22 并将之与宫颈癌 SKG-II 细胞共培养, 发现 SKG-II 宫颈癌细胞 miR-22 表达显著升高, 而高表达的 miR-22 会下调 MYC 结合蛋白 (MYC binding protein, MYCBP) 和人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 的表达, 从而增加宫颈癌细胞的放射敏感性。由此可推测, 外泌体对宫颈癌的治疗具有极大的研究意义及应用价值。

综上, 外泌体作为一种新型标志物, 在宫颈癌筛查、诊断、预后监测及治疗方面是非常有前景、有价值的。外泌体中何种活性物质能在宫颈癌中稳定表达并与宫颈癌恶性进展密切相关, 如何确保这些标志物的特异性和有效性, 怎样通过经济、安全的手段获得这些外泌体, 是目前研究宫颈癌防治、诊断的新方向, 也是目前亟待解决的难题。

由上可知, 外泌体在肿瘤进展中可能扮演着重

要角色, 探究外泌体能否通过调节 EMT 进而影响宫颈癌发展、外泌体如何通过调控 EMT 而影响宫颈癌疾病进展, 可能为宫颈癌的诊疗及预后监测带来新的希望, 是亟待解决的问题。

### 3 EMT 与宫颈癌

EMT 是病生理状态下上皮细胞失去细胞极性 & 细胞间连接而向间充质细胞转化的过程, 也是正常生理状态下组织器官发生和对应激、炎症等反应的重要环节<sup>[15, 24]</sup>。细胞发生 EMT 时, 在上皮和间充质细胞之间以渐进的方式表现出中间形态、转录和表观遗传特征, 表现为上皮标志物 (如 E-cadherin) 表达下降而间质标志物 [N-cadherin、波形蛋白 (vimentin)、基质金属蛋白酶 (MMP) 及  $\beta$ -联蛋白 ( $\beta$ -catenin) 等] 表达升高<sup>[25]</sup>。宫颈癌在发生转移时可伴随着 EMT, 调控 miRNA、lncRNA、蛋白质等活性物质的表达可影响宫颈癌 EMT 标志物的表达进而调节宫颈癌迁移、侵袭能力。

#### 3.1 miRNA 与宫颈癌细胞 EMT

miRNA 可通过调节 EMT 促进宫颈癌的侵袭、迁移能力, 对其深入研究可能为寻找新的靶向治疗及预后监测手段提供依据。NAN 等<sup>[26]</sup>研究发现, miR-29a 抑制剂通过上调 E-cadherin、下调 N-cadherin 而抑制宫颈癌 EMT, 同时还可上调 SIRT1 (sirtuin1) 的表达水平, 而 SIRT1 的上调反而会促进宫颈癌 EMT, 表明 SIRT1 可以逆转 miR-29a 对宫颈癌细胞迁移、侵袭和 EMT 的部分功能, 提示 miR-29a 对宫颈癌 EMT 过程有双重调节作用。LI 等<sup>[27]</sup>研究证实, 在高表达 miR-526b 的宫颈癌细胞中,  $\alpha$ -联蛋白 ( $\alpha$ -catenin, 上皮标志物) 表达水平显著上调, 而波形蛋白、snail 和 slug 的表达水平显著下降, 由此推测, 上调 miR-526b 可能是抑制宫颈癌 EMT 的有效靶点。还有研究<sup>[28]</sup>发现, miR-221-3p 过表达促进了宫颈癌细胞迁移、侵袭、体内淋巴结转移和 EMT 的发生。综上可知, miRNA 可促进、抑制或双重调节宫颈癌细胞 EMT。

#### 3.2 lncRNA 与宫颈癌细胞 EMT

lncRNA 参与胃癌<sup>[29]</sup>、前列腺癌<sup>[30]</sup>、肺鳞状细胞癌<sup>[31]</sup>、卵巢癌<sup>[32]</sup>等多种肿瘤细胞的 EMT。在宫颈癌中, 下调 lncRNA GHET1 表达可通过抑制 AKT/mTOR 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路而抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和 EMT, 而这两个通路的各自激活可以部分消除 lncRNA GHET1 下调对宫颈癌细胞增殖、迁移和 EMT 的抑制作用<sup>[33]</sup>; lncRNA RP11-480I12.5 可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进宫颈癌细胞的侵袭、迁移和 EMT, 其高表达还与临床分期、肿瘤大小和淋巴结转移有关<sup>[34]</sup>; 敲低 lncRNA ROR1-AS1 可通过抑制 Wnt/

$\beta$ -catenin 通路抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭及 EMT, 而其高表达则与宫颈癌远处转移、FIGO 分期及较低的五年生存率有关<sup>[35]</sup>。因此, lncRNA 也与宫颈癌细胞 EMT 有紧密联系, 但其对宫颈癌细胞 EMT 的调节机制仍未研究透彻, 推进相关研究有望为宫颈癌靶向治疗和预后监测提供新途径。

### 3.3 蛋白因子与宫颈癌细胞 EMT

宫颈癌组织或细胞系中的蛋白质成分同样可以通过各种途径来调节宫颈癌 EMT 进程, 有望成为宫颈癌治疗和预后的新型生物标志物。何种蛋白是有意义的监测活性物质仍有待明确。

多种蛋白质可通过相同或不同的信号通路调节宫颈癌细胞 EMT。研究发现, DPY30<sup>[36]</sup>(Set1/MLL 复合物中的一种非特异性蛋白)通过上调  $\beta$ -catenin 和 MYC, S100A9<sup>[37]</sup>(S100 钙结合蛋白 A9)通过上调 MYC、snail 和 twist, CRIP1<sup>[38]</sup>(富含半胱氨酸的肠蛋白 1)通过上调  $\beta$ -catenin、cyclinD-1 和 MYC, 均可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径进而促进宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。ZHANG 等<sup>[39]</sup>研究表明, A 激酶相互作用蛋白 1 (A kinase-interacting protein 1, AKIP1)可通过 PI3K/Akt/IKK $\beta$  途径激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进宫颈癌 EMT 进而增强细胞迁移和侵袭能力。ZENG 等<sup>[40]</sup>证实, ZFP42(锌指蛋白 42)可通过下调 SOCS1 靶向激活 JAK2/STAT3 信号通路促进宫颈癌 EMT(上调波形蛋白、MMP9, 下调 E-cadherin)而提高宫颈癌细胞的远处转移、体外迁移和侵袭能力。

## 4 外泌体与宫颈癌细胞 EMT

miRNA、lncRNA 及蛋白质等生物活性物质可通过调控细胞 EMT 而影响宫颈癌进展, 而外泌体中富含上述物质且可由机体内各种活细胞分泌, 其可通过在细胞间传递信号来调控 EMT 进而参与宫颈癌细胞的侵袭与迁移; 又因外泌体在组织、体液中均存在, 易于获取, 可便捷地进行采样和检测。因此, 对外泌体及其内容物影响宫颈癌细胞 EMT 的研究有望为宫颈癌的筛查诊断、治疗及监测提供新的视角。

WEI 等<sup>[28]</sup>研究发现, 在宫颈鳞状细胞癌中 miR-221-3p 可通过诱导癌细胞发生 EMT 而促进肿瘤进展。其团队进一步研究<sup>[22]</sup>提示, 宫颈鳞状细胞癌来源的外泌体富含 miR-221-3p 并可促进肿瘤生长, 外泌体还可将 miR-221-3p 转运至人脐静脉内皮细胞并促进微血管生成。血管网的形成有利于肿瘤的侵袭和迁移, 研究还证实了外泌体 miR-221-3p 可通过下调 THBS2 促进体内外血管生成而促进肿瘤进展。总之, 该团队证明了 miR-221-3p 可促进宫颈鳞状细胞癌细胞发生 EMT, 而宫颈鳞状细胞癌来源的外泌体

miR-221-3p 可通过促进血管生成而促进肿瘤进展。而宫颈癌来源的外泌体是否可通过促进血管生成而促进宫颈癌细胞 EMT 尚需要更多的研究成果证实, 这也为外泌体与宫颈癌细胞 EMT 的相关研究提供了可能的方向。另外, 研究<sup>[41]</sup>发现, 侵袭性垂体腺瘤细胞和组织中 miR-99a-3p 和 miR-149-5p 明显低表达, 过表达 miR-149-5p 和 miR-99a-3p 的外泌体能够促进垂体腺瘤细胞发生 EMT; FU 等<sup>[42]</sup>研究发现, 外泌体 miR-32-5p 可通过促进血管生成、激活 PTEN/PI3K/Akt 途径促进 EMT 而诱导肝细胞癌的多药耐药。以上研究证实了外泌体 miRNA 能够促进肿瘤细胞 EMT, 这也是研究外泌体与宫颈癌细胞 EMT 的一种方向。

YOU 等<sup>[43]</sup>采用 TGF- $\beta$ 1 刺激宫颈癌细胞分泌含有 miR-663b 的外泌体, 分离细胞培养上清中的外泌体后发现, 外泌体 miR-663b 可以被邻近或远处的宫颈癌细胞内吞并直接靶向甘露糖苷乙酰氨基葡萄糖转移酶 3(MGAT3)的 3'-UTR, 抑制 MGAT3 表达, 促进宫颈癌细胞的 EMT 并最终促进肿瘤的局部和远处转移。ZHANG 等<sup>[44]</sup>通过体内外实验研究发现, 缺氧刺激减少了结直肠癌细胞分泌的外泌体 miR-1255b-5p, 同时增加了端粒酶的表达, 并通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进结直肠癌细胞的 EMT 及转移能力。由此可知, 多种刺激因素都可能会影响宫颈癌细胞外泌体的分泌, 进而影响外泌体对肿瘤细胞 EMT 的调节作用及肿瘤进展。因此, 研究是否可以通过改变外在或内在刺激因素来调节外泌体对宫颈癌细胞 EMT 的影响、改变刺激因素后外泌体通过何种机制发挥对宫颈癌细胞 EMT 的调节作用, 可能会给宫颈癌的诊断及治疗带来新的希望。

郭利明等<sup>[45]</sup>通过提取宫颈癌 HeLa 细胞培养上清外泌体发现, 外泌体中高表达 miR-346, 高表达 miR-346 的外泌体可以通过靶向调控 SMAD4 促进宫颈癌细胞的 EMT、生长和迁移, 该研究为外泌体对宫颈癌 EMT 的影响提供了有力的证据。另外, 在乳腺癌<sup>[46]</sup>、结直肠癌<sup>[48]</sup>相关的研究中也发现, 肿瘤相关成纤维细胞来源的外泌体 miRNA 能够促进肿瘤细胞的 EMT。可知, 不同细胞来源的外泌体均可对肿瘤 EMT 进程产生影响。

YAO 等<sup>[48]</sup>用骨髓间充质干细胞(BMSC)及其外泌体治疗经 TGF- $\beta$ 1 诱导子宫内膜上皮细胞 EMT 的雌性兔, 发现间充质干细胞来源的外泌体可通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路而增加 E-cadherin 的表达, 减少波形蛋白、TGF- $\beta$ 1 和 Smad2 的表达, 从而有效逆转子宫内膜细胞 EMT、促进子宫内膜的修复。由此可知, BMSC 来源的外泌体可逆转子

宫内膜细胞 EMT, 而其是否能逆转宫颈癌和(或)宫颈上皮内瘤变细胞的 EMT 过程、是否能通过逆转宫颈癌细胞 EMT 而阻止其恶性进展尚不明确。此项研究在探索外泌体与宫颈癌细胞 EMT 关系中具有借鉴意义。另外, 其他组织或细胞来源的外泌体是否具有相似或相反的功能需要更多的研究证实。

尽管外泌体在肿瘤细胞 EMT 进程中发挥的主要作用已有不少报道, 但外泌体及其内容物在宫颈癌细胞 EMT 进程中扮演怎样的角色、通过怎样的机制调控宫颈癌细胞 EMT 过程仍有待进一步研究证实。

## 5 小结

综上, 外泌体的特异性表达在肿瘤血管生成、肿瘤进展、肿瘤放疗敏感性及化疗耐药性等方面均有重要作用。因此, 外泌体在肿瘤诊断及治疗中具有巨大潜能, 发掘其在宫颈癌细胞 EMT 中的作用及其机制有助于进一步认识宫颈癌的发生、发展并为宫颈癌的诊治开拓新的视角。然而, 外泌体及其内容物对宫颈癌细胞 EMT 作用机制仍不明确, 需进行进一步的实验研究。此外, 外泌体的分离纯化技术及其内容物的监测手段也尚不成熟, 有待研究者进一步深入探索。

## [参考文献]

- [1] TORRE L A, ISLAMI F, SIEGEL R L, et al. Global cancer in women: burden and trends[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(4): 444-457. DOI:10.1158/1055-9965.epi-16-0858.
- [2] MURFIN J, IRVINE F, MEECHAN-ROGERS R, et al. Education, income and occupation and their influence on the uptake of cervical cancer prevention strategies: a systematic review[J]. *J Clin Nurs*, 2020, 29(3/4): 393-415. DOI:10.1111/jocn.15094.
- [3] 吴若愚, 贾翔, 曹忆梦, 等. 外泌体在常见妇科恶性肿瘤诊治中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(3):276-279.
- [4] 陈光, 郑永晨. 外泌体在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(9): 1229-1232.
- [5] 刘海霞, 陈必良, 李佳, 等. EMT 参与肿瘤侵袭转移的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(14): 2790-2793. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.048.
- [6] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9-17. DOI:10.1038/s41556-018-0250-9.
- [7] 李双双, 杜春阳, 袁媛, 等. 不同细胞来源的外泌体的特点和功能[J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(6): 411-417. DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2019.06.002.
- [8] SRIVASTAVA A, AMREDDY N, RAZAQ M, et al. Exosomes as theranostics for lung cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2018, 139: 1-33. DOI:10.1016/bs.acr.2018.04.001.
- [9] 关茜, 申嫻娟, 王旭东, 等. 外泌体在肿瘤中的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(3): 199-202. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2017.03.12.
- [10] ZHANG L, YU D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 455-468. DOI:10.1016/j.bbcan.2019.04.004.
- [11] WHITESIDE T L. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression[J]. *Adv Clin Chem*, 2016, 74: 103-141. DOI:10.1016/bs.acc.2015.12.005.
- [12] TAURO B J, GREENING D W, MATHIAS R A, et al. Comparison of ultracentrifugation, density gradient separation, and immunoaffinity capture methods for isolating human colon cancer cell line LIM1863-derived exosomes[J]. *Methods*, 2012, 56(2): 293-304. DOI:10.1016/j.ymeth.2012.01.002.
- [13] MORITA E, SANDRIN V, CHUNG H Y, et al. Human ESCRT and alix proteins interact with proteins of the midbody and function in cytokinesis[J]. *EMBO J*, 2007, 26(19): 4215-4227. DOI:10.1038/sj.emboj.7601850.
- [14] STUFFERS S, SEM WEGNER C, STENMARK H, et al. Multivesicular endosome biogenesis in the absence of ESCRTs[J]. *Traffic*, 2009, 10(7): 925-937. DOI: 10.1111/j. 1600-0854.2009.00920.x.
- [15] VAN NIEL G, CHARRIN S, SIMOES S, et al. The tetraspanin CD63 regulates ESCRT-independent and -dependent endosomal sorting during melanogenesis[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(4): 708-721. DOI:10.1016/j.devcel.2011.08.019.
- [16] TAN S M, XIA L Z, YI P, et al. Exosomal miRNAs in tumor microenvironment[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 67 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32299469/>. DOI:10.1186/s13046-020-01570-6.
- [17] LI I, NABET B Y. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 32 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30823926/>. DOI:10.1186/s12943-019-0975-5.
- [18] CHIANTORE M V, MANGINO G, IULIANO M, et al. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins affect the expression of cancer-related microRNAs: additional evidence in HPV-induced tumorigenesis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(8): 1751-1763. DOI:10.1007/s00432-016-2189-1.
- [19] MA G, SONG G, ZOU X, et al. Circulating plasma microRNA signature for the diagnosis of cervical cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(4): 491-500. DOI:10.3233/cbm-190256.
- [20] ZHENG M Y, HOU L, MA Y, et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 76 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30940131/>. DOI:10.1186/s12943-019-0999-x.
- [21] ZHANG J, LIU S C, LUO X H, et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1116-1121. DOI:10.1002/jcla.21990.
- [22] WU X G, ZHOU C F, ZHANG Y M, et al. Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(3): 397-410. DOI:10.1007/s10456-019-09665-1.
- [23] KONISHI H, HAYASHI M, TANIGUCHI K, et al. The therapeutic potential of exosomal miR-22 for cervical cancer radiotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(12): 1128-1135. DOI: 10.1080/

- 15384047.2020.1838031.
- [25] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226. DOI:10.1016/j.tcb.2018.12.001.
- [26] NAN P, NIU Y, WANG X, et al. miR-29a function as tumor suppressor in cervical cancer by targeting SIRT1 and predict patient prognosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6917-6925. DOI: 10.2147/OTT.S218043.
- [27] LI H, WANG J, XU F, et al. By downregulating PBX3, miR-526b suppresses the epithelial-mesenchymal transition process in cervical cancer cells[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(14): 1577-1591. DOI: 10.2217/fon-2018-0575.
- [28] WEI W F, ZHOU C F, WU X G, et al. MicroRNA-221-3p, a TWIST2 target, promotes cervical cancer metastasis by directly targeting THBS2[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(12): 3220 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242498/>. DOI: 10.1038/s41419-017-0077-5.
- [29] LI Y Y, YAN J, WANG Y T, et al. LINC00240 promotes gastric cancer cell proliferation, migration and EMT via the miR-124-3p/DNMT3B axis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(8): 1079-1088. DOI:10.1002/cbf.3551.
- [30] XIAO S W, SONG B. lncRNA HOXA-AS2 promotes the progression of prostate cancer via targeting miR-509-3p/PBX3 axis [J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20193287 [2021-04-10]. <https://portlandpress.com/biosci/rep/article/40/8/BSR20193287/225235/LncRNA-HOXA-AS2-promotes-the-progression-of>. DOI: 10.1042/bsr20193287.
- [31] LIU L, LI Y, ZHANG R, et al. miR205HG acts as a ceRNA to expedite cell proliferation and progression in lung squamous cell carcinoma via targeting miR-299-3p/MAP3K2 axis[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 163 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513149/>. DOI:10.1186/s12890-020-1174-2.
- [32] WANG L, HE M, FU L, et al. Role of lncRNAHCP5/microRNA-525-5p/PRC1 crosstalk in the malignant behaviors of ovarian cancer cells[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1): 112129 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511950/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112129.
- [33] LIU Z H, LUO S K, WU M Q, et al. lncRNA GHET1 promotes cervical cancer progression through regulating AKT/mTOR and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways[J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20191265. <https://doi.org/10.1042/bsr20191265>. DOI: 10.1042/bsr20191265.
- [34] ZHANG L, LI Y, SONA L. Long non-coding RNA RP11-48012.5 promotes cervical carcinoma progression by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 469-475. DOI:10.3892/ol.2019.11120.
- [35] ZHANG L, YAO H R, LIU S K, et al. Long noncoding RNA ROR1-AS1 overexpression predicts poor prognosis and promotes metastasis by activating Wnt/ $\beta$ -catenin/EMT signaling cascade in cervical cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 2928-2937. DOI:10.26355/eurrev\_202003\_20656.
- [36] HE F X, ZHANG L L, JIN P F, et al. DPY30 regulates cervical squamous cell carcinoma by mediating epithelial-mesenchymal transition (EMT)[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 7139-7147. DOI: 10.2147/OTT.S209315.
- [37] ZHA H, LI X, SUN H, et al. S100A9 promotes the proliferation and migration of cervical cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition and activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(1): 35-44. DOI:10.3892/ijo.2019.4793.
- [38] ZHANG L Z, HUANG L Y, HUANG A L, et al. CRIP1 promotes cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 420-427. DOI:10.1016/j.lfs.2018.05.054.
- [39] ZHANG X, LIU S, ZHU Y. A-kinase-interacting protein 1 promotes EMT and metastasis via PI3K/Akt/IKK $\beta$  pathway in cervical cancer [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(6): 782-791. DOI: 10.1002/cbf.3547.
- [40] ZENG Y T, LIU X F, YANG W T, et al. REX1 promotes EMT-induced cell metastasis by activating the JAK2/STAT3-signaling pathway by targeting SOCS1 in cervical cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(43): 6940-6957. DOI:10.1038/s41388-019-0906-3.
- [41] ZHAO P, CHENG J, LI B, et al. Up-regulation of the expressions of miR-149-5p and miR-99a-3p in exosome inhibits the progress of pituitary adenomas[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(4): 633-651. DOI:10.1007/s10565-020-09570-0.
- [42] FU X, LIU M, QU S, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 52 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530052/>. DOI: 10.1186/s13046-018-0677-7.
- [43] YOU X W, WANG Y, MENG J Y, et al. Exosomal miR-663b exposed to TGF- $\beta$ 1 promotes cervical cancer metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting MGAT3[J/OL]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 12 [2021-04-10]. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7963>. DOI:10.3892/or.2021.7963.
- [44] ZHANG X, BAI J, YIN H, et al. Exosomal miR-125b-5p targets human telomerase reverse transcriptase in colorectal cancer cells to suppress epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(10): 2589-2608. DOI:10.1002/1878-0261.12765.
- [45] 郭利明. miR-346介导肿瘤细胞来源的外泌体促进宫颈癌的生长和转移[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [46] WANG H, WEI H, WANG J, et al. MicroRNA-181d-5p-containing exosomes derived from CAFs promote EMT by regulating CDX2/HOXA5 in breast cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 654-667. DOI:10.1016/j.omtn.2019.11.024.
- [47] 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/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 91 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31064356/>. DOI:10.1186/s12943-019-1019-x.
- [48] YAO Y, CHEN R, WANG G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- $\beta$ 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 225 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31358049/>. DOI:10.1186/s13287-019-1332-8.

[收稿日期] 2021-04-27

[修回日期] 2021-11-26

[本文编辑] 黄静怡