

外泌体在肝内胆管癌诊疗中的作用

王乾昌^{1*}, 祝训浩^{2*}, 刘方峰^{3#}, 王 哲¹

¹山东第一医科大学研究生院, 山东 济南

²潍坊市益都中心医院肝胆胰外科, 山东 潍坊

³山东第一医科大学附属省立医院奥体院区肝胆外科, 山东 济南

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月7日

摘 要

目的: 原发性肝内胆管癌是一组预后极差的异质性肿瘤, 其主要起源于胆管内皮细胞, 由于其症状比较隐匿, 在确诊时往往肿瘤已经到达晚期, 因此预后很差。早期诊断预后预测和有效的治疗仍是提高肝内胆管癌患者生存质量的关键。外泌体是一种小分子磷脂双层囊泡, 其属于细胞外囊泡的一种亚型, 可以携带多种类型的生物分子, 如蛋白质, RNA, DNA, 代谢物和脂质, 使其成为潜在的肿瘤生物标志物和参与人体多种生物活动的调节。本文综述了外泌体在肝内胆管癌发生发展机制中的作用及其作为疾病生物标志物的潜在用途。

关键词

肝内胆管癌, 外泌体, 生物标志物, 肿瘤微环境, 细胞间通讯

The Role of Exosomes in the Diagnosis and Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Qianchang Wang^{1*}, Xunhao Zhu^{2*}, Fangfeng Liu^{3#}, Zhe Wang¹

¹Graduate School of Shandong First Medical University, Ji'nan Shandong

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Weifang Yidu Central Hospital, Weifang Shandong

³Department of Hepatobiliary Surgery, Olympic Park Branch, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan Shandong

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 7th, 2025

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王乾昌, 祝训浩, 刘方峰, 王哲. 外泌体在肝内胆管癌诊疗中的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 830-834. DOI: 10.12677/acm.2025.1541001

Abstract

Objective: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) represents a heterogeneous group of tumors with an extremely poor prognosis, primarily originating from the epithelial cells of the bile duct. Owing to its subtle symptoms, ICC is frequently diagnosed at an advanced stage, resulting in an unfavorable prognosis. Early diagnosis, prognosis prediction, and effective treatment remain imperative to enhance the quality of life for ICC patients. Exosomes, a subtype of extracellular vesicles, are small phospholipid bilayer vesicles capable of transporting a variety of biomolecules, including proteins, RNA, DNA, metabolites, and lipids. This endows them with the potential to serve as cancer biomarkers and regulators participating in diverse biological activities within the human body. This article comprehensively reviews the role of exosomes in the mechanisms underlying the occurrence and development of intrahepatic cholangiocarcinoma, highlighting their prospective applications as disease biomarkers.

Keywords

Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Exosomes, Biomarkers, Tumor Microenvironment, Intercellular Communication

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝内胆管癌(ICC)是肝脏第二常见的恶性肿瘤,占消化道肿瘤的3%。它发生在肝实质内的外周胆管,位于二级胆管根部近端。它应与发生在胆道汇合处附近的肝门部周围胆管癌和发生在胰头附近的远端胆管癌相鉴别[1]。组织学上,大多数ICC为腺癌。只有少数患者(15%)存在可切除的疾病,中位生存期小于3年[2]。手术是目前主要的治疗方案,但多达2/3的患者会出现疾病复发[3]。由于其症状比较隐匿,不易被察觉,ICC通常在病程较晚时被诊断出来,通常需要扩大肝切除并结合复杂的血管或胆道重建来实现肿瘤的完全切除。然而,即使用尽所有的手术技巧,肿瘤学的长期结果仍然不乐观,这表明单靠手术不太可能在改善ICC的预后方面取得重大进展[4]。在过去的几十年中,胆管癌,尤其是ICC的发病率在全球范围内有所增加[5][6]。ICC恶性程度高、根治性切除率低、预后差,我国目前ICC发病率较高,值得我们高度重视。近年来越来越多的证据表明肿瘤微环境在恶性肿瘤的进展中发挥着关键作用,影响着肿瘤的发生与发展[7][8]。外泌体被认为在肿瘤微环境中发挥着极为重要的作用,是ICC中信息传递的媒介,是参与肿瘤微环境构建的实体分子[9][10]。因此了解外泌体在ICC发展中的作用及机制,对ICC的预防、诊断及治疗具有重要的指导意义。

2. 外泌体的产生与组成

外泌体是一种来源于核内体的纳米细胞外囊泡,其形态呈球形,直径在40~150 nm之间。外泌体的生物发生是一个高度调控的过程,涉及多个分子机制。首先,细胞膜通过内吞作用形成早期内涵体(early endosomes, EEs),这一过程受到Rab GTP酶家族的调控。随后,EEs在ESCRT(endosomal sorting complex required for transport)复合物的介导下向内出芽,形成多泡体(multivesicular bodies, MVBs)。MVBs的命运

由 Rab7 和 Rab27 等蛋白决定,既可以与溶酶体融合降解,也可以与质膜融合释放外泌体。外泌体的释放过程受到 SNARE 蛋白复合物的精确调控。值得注意的是,外泌体的组成具有细胞类型特异性和疾病状态依赖性,其膜表面富含四跨膜蛋白(如 CD9、CD63、CD81)、热休克蛋白和整合素,而腔内则包含多种功能分子,如核酸(mRNA、miRNA、lncRNA)、蛋白质(酶、细胞因子、生长因子)和代谢物等[11]。在过去的十年中,外泌体为人类疾病的无创诊断和监测提供了新的机会。它们存在于多种体液中,如血清,尿液,胆汁,唾液等,并且具有良好的稳定性,其独特和多样的生物分子组成(蛋白质, RNA, DNA, 代谢物和脂质)使外泌体成为许多疾病的潜在生物标志物[12]。越来越多的研究表明,外泌体在肿瘤微环境中细胞-细胞通信中起着至关重要的作用,从而有助于多种癌症的发生和发展。因此它们已被假定为潜在的治疗工具靶点[13][14]。外泌体参与多种癌症的生物学调节,它可以通过转移肿瘤前 RNA 和蛋白质来传递致癌信号,这些 RNA 和蛋白质调节肿瘤进展中的多种关键过程,如癌细胞的增值、生存、分化、侵袭和迁移。此外,外泌体还参与肿瘤和肿瘤基质之间的相互作用,促进炎症、细胞基质重塑、新生血管形成、化疗耐药、转移瘤的形成和抑制抗肿瘤的免疫反应。通过特定的设备分离阻断或清除肿瘤来源的外泌体是一种潜在的治疗方法。外泌体由于其具有携带生物活性的能力与其良好的稳定性,因此;它是递送新型抗癌蛋白、RNA、药物等的潜在的候选者。

3. 外泌体在促进 ICC 发生发展中的作用及机制

在恶性肿瘤的异常增殖过程中,外泌体通过转运特定的蛋白质、核酸及其他生物活性分子,在受体细胞间建立癌细胞适宜的微环境,从而促进癌症进展。近年来,越来越多的研究揭示了外泌体在 ICC 生长、增殖及凋亡中的关键作用,尤其是在免疫逃逸、肿瘤微环境重塑和信号通路调控方面的影响。Luo C 等人的研究表明,ICC 细胞来源的外泌体中 miR-183-5p 的表达水平明显高于正常人肝上皮细胞来源的外泌体。进一步研究发现,该外泌体可通过 miR-183-5p/PTEN/AKT/PD-L1 信号通路上调 PD-L1 在巨噬细胞中的表达,从而抑制 T 细胞介导的免疫应答,增强 ICC 的免疫逃逸能力。这一机制不仅促进了 ICC 的进展,也提示血浆外泌体 miR-183-5p 的高表达与 ICC 患者根治性切除后的不良预后相关。因此,miR-183-5p 不仅可作为 ICC 进展的潜在生物标志物,也为 ICC 免疫耐受特征的靶向治疗提供了可能的干预策略[15]。此外,外泌体在肿瘤微环境的重塑中也起着至关重要的作用。一项研究表面,在 ICC 细胞来源的外泌体中富集一组 miRNA,包括 miR-9-5p、miR-1246、miR-1247-3p 和 miR-16-5p;其中 miR-9-5p 显著促进了 vCAF(癌症相关成纤维细胞)中的 IL-6 表达,进而导致 EZH2(zeste 同源物 2 的增强子)上调并增强 ICC 的恶性程度[16],这一发现强调了外泌体 miRNA 在肿瘤微环境调控中的重要作用,提示 CAF 与 ICC 的相互作用可能是未来治疗干预的潜在靶点。Haga H 等人进一步证实,ICC 细胞系 KMBC 来源的外泌体可诱导间充质干细胞(MSCs)向成纤维细胞转化,并促进 IL-6 等与肿瘤进展相关细胞因子和趋化因子的分泌。更为重要的是,经 KMBC 外泌体处理的 MSCs 培养液能够进一步刺激 KMBC 细胞增殖,形成一个正反馈回路,促进 ICC 微环境的塑造和疾病的进展[17]。这一研究虽未详细阐明具体的分子机制,但明确了外泌体在 CAF 激活及肿瘤微环境调控中的作用,为 ICC 的微环境干预提供了新的思路[17]。此外,miRNA 在 ICC 中的作用机制仍待进一步探索。一项研究发现外泌体 miR-23a-3p 通过与 Dynamin3 相互作用在 ICC 发展中发挥关键作用。然而,关键的外泌体 miRNA 及其在 ICC 中的作用和调控机制尚未完全阐明[18]。目前对外泌体关键 miRNA 的筛选、作用机制及其调控网络的研究仍处于初步阶段,未来需要更深入的实验和临床验证,以明确这些 miRNA 在 ICC 发生发展中的具体作用,为靶向治疗提供更具针对性的策略。

4. 外泌体在 ICC 诊断及治疗的作用

由于 ICC 症状往往比较隐匿,且发展迅速,大多数 ICC 患者在诊断时发现局部晚期或者已经有远处

转移, 预后较差[4]。外科手术是早期 ICC 的主要治疗方法, 但只有大约三分之一的 ICC 患者有机会接受切除术, 即使接受潜在根治性手术切除的患者也有很高的复发率和早期局部或远处转移; 中位生存时间仅为 3 年左右, 复发率高达 50%~60% [19]。寻找 ICC 可靠的肿瘤标志物至关重要。外泌体中携带肿瘤特异性物质, 在体液中高度稳定, 检测肿瘤外泌体有助于肿瘤的早期诊断、疗效评估和预测分析。一项研究表明, 胆汁外泌体 miR-200 家族, 特别是 miR-200c-3p, 可能是早期检测 ICC 的有效生物标志物, 较高水平的胆汁外泌体 miR-200a-3p、miR-200c-3p 和血清外泌体 miR-200c-3p 提示患者的预后较差, 血清外泌体 miR-200 家族被认为是 ICC 的诊断生物标志物[20]。除了用于肿瘤检测, 外泌体作为纳米载体在 ICC 治疗中的应用也备受关注。外泌体相较于传统药物递送系统, 具有免疫原性低、生物相容性高、毒性小等优点, 可用于核酸药物、化疗药物或靶向治疗药物的传递。因此外泌体及其加工修饰的产物有望成为 ICC 治疗的基因或药物载体。

5. 总结与展望

原发性肝内胆管癌(ICC)是一种预后差异较大的恶性肿瘤, 其诊断常在晚期, 导致治疗难度增大。文中强调了早期诊断和早期治疗对提高 ICC 患者生存质量的重要性, 外泌体被认为是一种潜在的生物标志物载体, 其 miR-200 家族等成分可能成为早期检测 ICC 的有效工具。随着对外泌体研究的不断深入, 外泌体作为细胞间通讯物质在 ICC 中的作用变得越来越突出。外泌体通过携带 miRNAs 等分子参与 ICC 的免疫抑制、恶性程度的调控以及肿瘤微环境的形成; 研究发现外泌体中的特定 miRNAs, 如 miR-183-5p 和 miR-9-5p, 与 ICC 的进展和预后密切相关。此外, 外泌体的免疫原性低、生物相容性高等特点, 具有潜在的基因或药物传递功能使其有望成为 ICC 治疗的工具。虽然大量证据显示了外泌体在 ICC 诊断和治疗中的应用潜能, 但相关临床试验仍比较缺乏, 且在人体内应用的安全性仍需要深入探究。目前 ICC 相关外泌体的提取和鉴定方面仍存在技术难题, 基于外泌体的液体活检仍处于早期研究阶段, 未来研究应着重解决以下几个关键问题: 首先是需要开发高效、标准化的外泌体分离和鉴定技术, 如基于微流控芯片的分离方法或新型纳米材料捕获技术提高外泌体分离和鉴定的效率; 其次需要设计严谨的临床试验, 评估外泌体作为诊断标志物的敏感性和特异性, 建议采用多中心、大样本的前瞻性研究设计; 探索外泌体作为药物载体的最佳修饰策略, 如表面工程改造或内容物装载优化; 建立外泌体相关数据库, 整合多组学数据, 为精准医疗提供支持。

创新性介绍

原发性肝内胆管癌(ICC)是一种预后堪忧的肝脏恶性肿瘤, 其晚期诊断和治疗困难使得提高患者生存率面临巨大挑战。在当前治疗手段面临瓶颈的情况下, 细胞间通信媒介外泌体的引入为我们提供了一种全新的视角。本文不仅深入揭示了外泌体在肝内胆管癌发展中的分子机制, 而且强调了其作为潜在生物标志物的前景。我们的研究为肝内胆管癌的早期诊断、治疗和预后评估提供了新的思路和方法, 为临床实践带来了创新性的突破。

利益声明

该研究无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Buettner, S., van Vugt, J.L.A., IJzermans, J. and Groot Koerkamp, B. (2017) Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Current Perspectives. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 1131-1142. <https://doi.org/10.2147/ott.s93629>
- [2] Amini, N., Ejaz, A., Spolverato, G., Kim, Y., Herman, J.M. and Pawlik, T.M. (2014) Temporal Trends in Liver-Directed Therapy of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: A Population-Based Analysis. *Journal of Surgical Oncology*, **110**, 163-170. <https://doi.org/10.1002/jso.23605>

- [3] Hu, L., Zhang, X., Weiss, M., Popescu, I., Marques, H.P., Aldrighetti, L., *et al.* (2019) Recurrence Patterns and Timing Courses Following Curative-Intent Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 2549-2557. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07353-4>
- [4] Cambridge, W.A., Fairfield, C., Powell, J.J., Harrison, E.M., Søreide, K., Wigmore, S.J., *et al.* (2020) Meta-Analysis and Meta-Regression of Survival after Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery*, **273**, 240-250. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003801>
- [5] Banales, J.M., Marin, J.J.G., Lamarca, A., Rodrigues, P.M., Khan, S.A., Roberts, L.R., *et al.* (2020) Cholangiocarcinoma 2020: The Next Horizon in Mechanisms and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 557-588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
- [6] Saha, S.K., Zhu, A.X., Fuchs, C.S. and Brooks, G.A. (2016) Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *The Oncologist*, **21**, 594-599. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0446>
- [7] Xiao, Y. and Yu, D. (2021) Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, Article ID: 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- [8] Zhang, A., Miao, K., Sun, H. and Deng, C. (2022) Tumor Heterogeneity Reshapes the Tumor Microenvironment to Influence Drug Resistance. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 3019-3033. <https://doi.org/10.7150/ijbs.72534>
- [9] Hu, S., Ma, J., Su, C., Chen, Y., Shu, Y., Qi, Z., *et al.* (2021) Engineered Exosome-Like Nanovesicles Suppress Tumor Growth by Reprogramming Tumor Microenvironment and Promoting Tumor Ferroptosis. *Acta Biomaterialia*, **135**, 567-581. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.09.003>
- [10] Yang, E., Wang, X., Gong, Z., Yu, M., Wu, H. and Zhang, D. (2020) Exosome-Mediated Metabolic Reprogramming: The Emerging Role in Tumor Microenvironment Remodeling and Its Influence on Cancer Progression. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00359-5>
- [11] Zhou, Y., Zhang, Y., Gong, H., Luo, S. and Cui, Y. (2021) The Role of Exosomes and Their Applications in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12204. <https://doi.org/10.3390/ijms222212204>
- [12] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [13] Zhang, H., Xing, J., Dai, Z., Wang, D. and Tang, D. (2022) Exosomes: The Key of Sophisticated Cell-Cell Communication and Targeted Metastasis in Pancreatic Cancer. *Cell Communication and Signaling*, **20**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00808-w>
- [14] Nicolini, A., Ferrari, P. and Biava, P.M. (2021) Exosomes and Cell Communication: From Tumour-Derived Exosomes and Their Role in Tumour Progression to the Use of Exosomal Cargo for Cancer Treatment. *Cancers*, **13**, Article 822. <https://doi.org/10.3390/cancers13040822>
- [15] Luo, C., Xin, H., Zhou, Z., Hu, Z., Sun, R., Yao, N., *et al.* (2022) Tumor-Derived Exosomes Induce Immunosuppressive Macrophages to Foster Intrahepatic Cholangiocarcinoma Progression. *Hepatology*, **76**, 982-999. <https://doi.org/10.1002/hep.32387>
- [16] Zhang, M., Yang, H., Wan, L., Wang, Z., Wang, H., Ge, C., *et al.* (2020) Single-Cell Transcriptomic Architecture and Intercellular Crosstalk of Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, **73**, 1118-1130. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.039>
- [17] Haga, H., Yan, I.K., Takahashi, K., Wood, J., Zubair, A. and Patel, T. (2015) Tumour Cell-Derived Extracellular Vesicles Interact with Mesenchymal Stem Cells to Modulate the Microenvironment and Enhance Cholangiocarcinoma Growth. *Journal of Extracellular Vesicles*, **4**, Article ID: 24900. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.24900>
- [18] Ni, Q., Zhang, H., Shi, X. and Li, X. (2022) Exosomal MicroRNA-23a-3p Contributes to the Progression of Cholangiocarcinoma by Interaction with Dynamin3. *Bioengineered*, **13**, 6208-6221. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2037249>
- [19] Moris, D., Palta, M., Kim, C., Allen, P.J., Morse, M.A. and Lidsky, M.E. (2022) Advances in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An Overview of the Current and Future Therapeutic Landscape for Clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 198-222. <https://doi.org/10.3322/caac.21759>
- [20] Shen, L., Chen, G., Xia, Q., *et al.* (2019) Exosomal miR-200 Family as Serum Biomarkers for Early Detection and Prognostic Prediction of Cholangiocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 3870-3876.