中华放射医学与防护杂志
Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection



外泌体在辐射诱导旁效应中作用的研究进展

史月滨，张勇，王丽

引用本文:
史月滨, 张勇, 王丽. 外泌体在辐射诱导旁效应中作用的研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2020, 40(6): 489-492.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.06.014

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

γ 射线照射BEP2D细胞诱导表达的外泌体miRNA的鉴定和功能生物信息学分析

Identification and bioinformatic function analysis of differentially expressed miRNAs in the exosomes secreted from BEP2D cells irradiated by γ-rays

中华放射医学与防护杂志. 2018, 38(7): 481-488 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.07.001

基于线虫增殖细胞死亡活体模型的辐射旁效应和适应性反应关联作用研究

中华放射医学与防护杂志. 2017, 37(1): 77-77 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.01.015

乏氧诱导的A549细胞外泌体特征及其对放射抗拒性的影响

The characteristics of hypoxia-induced exosomes secreted from A549 cells and its effect on radioresistance

中华放射医学与防护杂志. 2018, 38(8): 567-573 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.08.002

电离辐射对小鼠胸腺Th17细胞相关细胞因子的影响

Effect of ionizing radiation on the cytokines of mouse thymus Th17 cells

中华放射医学与防护杂志. 2015, 35(10): 730-733 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.10.003

神经酰胺在辐射诱导的秀丽隐杆线虫生殖细胞旁效应中的机制研究

The role of ceramide in radiation-induced bystander effect on germ cells in Caenorhabditis elegans

中华放射医学与防护杂志. 2019, 39(6): 408-414 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.06.002

· 综述 ·

外泌体在辐射诱导旁效应中作用的研究进展

史月滨[1] 张勇[2] 王丽[3]
[1]昆明医科大学 650500;[2] 昆明医科大学第一附属医院肿瘤放疗科 650032;[3] 云南省第一人民医院病理科, 昆明 650032
通信作者: 王丽, Email: 2001wl@163.com
史月滨现在联勤保障部队第九二 O 医院, 昆明 650000

【摘要】 辐射诱导旁效应 (radiation-induced bystander effect, RIBE) 是指直接受照射细胞可影响周围未受照射细胞, 使其出现与直接受照射细胞类似的生物学反应。随着人们对外泌体研究的深入, 发现外泌体在 RIBE 中起重要的作用, 本文主要就辐射诱导旁效应中外泌体以及其内含物所发挥的作用做一综述。

【关键词】 辐射; 旁效应; 外泌体
基金项目: 国家自然科学基金 (81560462, 81860557); 云南省应用基础研究项目 (2016FB150)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.06.014

Research progress on the role of exosomes in radiation-induced bystander effect

Shi Yuebin[1], *Zhang Yong*[2], *Wang Li*[3]
[1]*Kunming Medical University, Kunming 650500, China*; [2]*Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China*; [3]*Department of Pathology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China*
Corresponding author: Wang Li, Email: 2001wl@163.com
Shi Yuebin is now working at No. 920 Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming 650000, China

【**Abstract**】 Radiation-induced bystander effect (RIBE) refers that the directly irradiated cells can affect their surrounding unexposed cells to make it have similar biological effects. A number of studies have demonstrated that exosomes play an important role in RIBE, which is introduced in this review.

【**Key words**】 Radiation; Bystander effect; Exosomes
Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81560462, 81860557); Yunnan Applied Basic Research Project (2016FB150)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.06.014

放射治疗是肿瘤三大治疗手段之一。研究发现, 不仅直接受照射细胞会产生辐射反应, 未受照射细胞也会出现类似生物学反应[1]。因此, 辐射诱导旁效应 (RIBE) 的发生发展是肿瘤放射治疗防护所面临的重要挑战。外泌体是一类直径 30~150 nm 的囊性小泡, 内含有核酸、蛋白、脂类等重要的信号分子, 广泛分布于各种体液中, 具有不同的生物学功能, 在细胞间的信息交流以及物质传递方面均发挥着极其重要的作用。目前已有研究证实外泌体在 RIBE 中发挥作用[2-3], 是旁效应发生的重要媒介, 有望为肿瘤放射治疗防护提供新的依据。

一、辐射诱导旁效应

放射治疗是用各种不同能量的射线照射肿瘤来抑制和杀灭癌细胞, 电离辐射 (IR) 直接作用于机体的 DNA、蛋白质、核酸等生物大分子, 产生不同程度的损伤。1992 年 Nagasawa 和 Little[1] 发现当只有 1% 的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 接受低剂量 α 粒子照射时, 却有 30% 的细胞发生姐妹染色单体互换 (CSE), 最早提出了电离辐射旁效应的概念。辐射诱导旁效应 (RIBE) 是指直接受照射细胞可影响其周围未受照射细胞, 使其出现与直接受照射细胞类似的生物学反应, 包括细胞生长抑制、基因突变和基因组不稳定、染色体畸变等[4-5], 使辐射效应的范围远远大于照射范围, 使肿瘤的放射治疗变得更加复杂, 即使是精准治疗, 仍然不可避免地对正常组织造成损伤。

二、外泌体的生物学特性

细胞外囊泡 (EVs) 是一种外层由双层脂质膜包裹的囊泡, 根据其生物起源, EVs 可分为微囊泡体、凋亡小体以及外泌体[6]。外泌体是目前研究最多的囊泡, 是一种通过细胞内多囊泡体 (MVB) 成熟并与细胞膜融合而分泌到

细胞外的直径约 30~150 nm 的小囊泡结构[7]。1983 年，外泌体于体外培养的绵羊网织红细胞上清液中首次被发现[8]，Johnstone 将其命名为“exosome”。多种细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体，如内皮细胞、平滑肌细胞和肿瘤细胞等，而且外泌体还存在于人类体液中，如血清、血浆、尿液、乳汁等[9-11]。外泌体的膜同细胞膜一样，是磷脂双分子层，含有与膜转运和膜融合相关的蛋白（例如 Rab 蛋白、GTP 酶、膜联蛋白）、四跨膜蛋白（例如 CD63、CD9、CD81 和 CD82）及热激蛋白等，可将这些蛋白作为标记蛋白对外泌体进行标记或定位[12-13]。外泌体可选择性包裹核酸，包括 mRNA、miRNA、lncRNA、circRNA，同时还有一些蛋白、脂类。外泌体不仅可以保护其内部活性物质在血液或组织液的远距离运输过程中不被降解，而且外泌体膜上特异性表面配体还能与受体细胞高效率结合，通过内吞的方式进入接收细胞中并且改变接收细胞的生理和功能。不同细胞或组织分泌的外泌体内含有的物质和功能不同，所以在组织中的作用也不同。

三、外泌体在辐射诱导旁效应中的作用

1. 外泌体与辐射诱导旁效应的关系：传统的理论认为 RIBE 可能通过以下两条途径，一是通过细胞间通讯的缝隙连接（GJIC）传递信号，信号从直接受照射细胞传输到相邻的未受照射细胞。另一条通路是通过直接受照射细胞分泌各种细胞因子输送到远处的未受照射细胞，启动 RIBE，目前例如白介素 6、自由基、活性氧等多种旁效应信号因子已经被确认。随着对外泌体研究的深入，人们发现外泌体可能在 RIBE 中起重要的作用[2-3]。Al-Mayah 等[14]首次报道外泌体可能是 RIBE 的另一种介导机制，他们用 2 Gy X 射线照射人乳腺癌细胞 MCF 7，用从该培养基分离的外泌体来处理未受照射细胞，发现未受照细胞基因组的损伤水平增加，这说明旁效应和基因组不稳定性至少在一定程度上是由外泌体介导的。Jella 等[15]分别使用 0.005、0.05 和 0.5 Gy 的^{60}Co γ 射线照射人角质形成细胞 HaCaT 细胞，收集受照射细胞条件培养基（ICCM）处理未受照射细胞，发现去除外泌体可以消除 ICCM 诱导的钙内流和活性氧生成等效应，而在新鲜培养基中添加外泌体，则产生了与完整 ICCM 相似的效果，表明外泌体在辐射诱导旁效应信号传导中起作用。

2. 外泌体 RNA 在辐射诱导旁效应中的作用：Valadi 等[16]首次报道外泌体中含有 mRNA 和 miRNAs，并证实由外泌体介导的 mRNA、miRNAs 能在细胞间转移。Le 等[17]将紫外照射后条件培养基（UV-ICCM）提取的外泌体用 RNA 酶（RNase）处理并与未受照射细胞共培养，与未用 RNase 处理的外泌体组相比，发现其对未受照射细胞的克隆存活率和线粒体膜电位的调节作用等旁效应被消除；接下来他们将去除外泌体的 UV-ICCM 与 RNase 共孵育后用来培养未受照射细胞，来确定外泌体外的 RNA 对旁效应的作用，发现外泌体外的 RNA 引起旁效应甚微，与未用 RNase 处理后的效果没有明显差异，证实主要还是由外泌体内的 RNA 发挥辐射旁效应。MicoRNA（miRNA）是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA，其大小长 20~25 个核苷酸，是一组保守的、小的单链不编码蛋白质的短序列 RNA，目前被认为是基因表达的主要调控因子。外泌体囊泡膜能保护其包裹的 miRNAs 不被外环境中的 RNase 降解，并且能被受体细胞摄入并发挥重要的作用[18-21]。因此，外泌体中的 miRNAs 可能在 RIBE 中发挥着重要的作用。Xu 等[2]以正常胚肺成纤维细胞 MRC5 为研究对象，提出了一个 miR-21 通过外泌体途径介导辐射诱导旁效应的模型，发现了直接受照射的 MRC5 细胞产生的 miR-21 可以通过外泌体途径分泌到细胞外，并进入未受照射细胞中释放 miR-21，引起辐射损伤效应。Song 等[22]为了研究辐射诱导的外泌体 miRNA 在旁效应中的作用及机制，用 2 Gy γ 射线直接照射人支气管上皮 BEP2D 细胞，发现直接受照射细胞外泌体中的 miR-7-5p 可诱导未受照射细胞发生自噬，而且这种外泌体介导的自噬能被 miR-7-5p 抑制剂显著减弱，说明含有 miR-7-5p 的外泌体是旁效应自噬的重要中介。接下来该课题组就外泌体 miR-7 是否介导小鼠局灶性脑照射后的肺旁效应自噬继续展开研究，结果在体内实验中显示，脑部的局灶性辐射能够诱导体内未被照射的肺发生自噬，并且首次在体外和体内实验中证实，外泌体 miR-7 通过靶向 Bcl-2 介导脑辐射所致的肺内自噬的旁效应[23]，随后该课题组发现，直接照射正常人支气管上皮 BEP2D 细胞后，miR-1246 在其分泌的外泌体中表达上调，并且能转移到未受照射细胞中，通过直接抑制 LIG4 基因而导致 DNA 损伤，因此外泌体 miR-1246 可能是辐射诱导的旁观者 DNA 损伤过程中的关键预测因子和参与者[24]。也有研究发现，细胞外囊泡（EVs）能将辐射诱导的 miR-34c 转移到未受照射细胞中来诱导活性氧（ROS）的产生，以抑制未受照射细胞的集落形成，而且测定了 EVs 中 miR-34c 的表达水平，发现其与 EVs 诱导的 ROS 活性有关，并且转染 miR-34c 基因或者 miR-34c 类似物的 EVs，不需要经过任何辐射或添加辐射后的 EVs 就能诱导 ROS 的产生[25]，而外泌体正是 EVs 中直径为 30~150 nm 的囊泡。这些研究表明含有 miRNAs 的外泌体在直接受照射细胞和未受照射细胞之间穿梭并能够诱导 RIBE，为进一步研究辐射旁效应的分子机制奠定了基础，并为保护正常组织免受辐射损伤提供新的依据。

3. 外泌体蛋白质在辐射诱导旁效应中的作用：有研究发现外泌体也能转运蛋白质。Liu 等[26]发现人结肠癌细胞分泌的外泌体可以通过传递细胞因子样促炎性蛋白高迁移组蛋白 1（HMGB1）促进炎症刺激，引起肠上皮屏障功能紊乱。此外，肿瘤坏死因子（TNF-α）等细胞因子也在成纤维细胞分泌的外泌体中发现[27]。Al-Mayah 等[28]将暴露于 2 Gy X 射线下的 MCF7 细胞培养基进行超速离心，制备 4 种接种剂：去除外泌体的上清液；外泌体蛋白变性；外泌体 RNA 降解；外泌体蛋白-RNA 灭活的组合，分别将这 4 种制剂添加到未受照射细胞中，发现当外泌体蛋白或外泌体 RNA 失活时，RIBE 受到部分抑制，而外泌体 RNA-蛋白

联合失活则显著降低或消除了 RIBE，而且作者还假设了它们参与诱导未受照射细胞发生旁效应的两种可能的机制，一是通过外泌体蛋白质分子导致炎症和染色体损伤，二是由外泌体 RNA 分子介导的表观遗传学。后期该课题组发现外泌体诱导端粒相关的旁效应，通过 RNase 或者煮沸的热变性处理外泌体减弱或消除了端粒长度的减少，说明外泌体的蛋白质和 RNA 均可诱导端粒代谢的改变[29]。这些结果提示外泌体蛋白质组分能够启动 RIBE，并且与 RNA 在诱导 RIBE 中起协同作用。此外，Freudenmann 等[30]发现肿瘤细胞能通过外泌体分泌 L-丝束蛋白（L-Plastin）导致肿瘤细胞远处增殖及克隆形成增加，但是辐射会使这种 L-Plastin 分泌减少从而降低远端肿瘤细胞的克隆增殖，因此减少的外泌体 L-Plastin 的分泌也是 RIBE 的产生原因之一。接下来还需要进行更多的研究在介导辐射旁效应的外泌体中发现特定的蛋白质，并且阐明其在 RIBE 发生中具体机制。

4. 外泌体线粒体 DNA 在辐射诱导旁效应中的作用：线粒体是辐射的主要靶点之一。辐射暴露会导致线粒体功能紊乱，增加线粒体数量[31-32]。Borghini 等[33]研究发现长期暴露在低剂量辐射下的心导管室工作的心脏介入学家们血清中游离的线粒体 DNA（mtDNA）片段增加。Ariyoshi 等[34]为研究外泌体样囊泡（ELV）如何介导 RIBE 以及 4 Gy 辐照小鼠血清中的 ELV 是否同样介导 RIBE 信号，用来自对照组细胞条件培养液、4 Gy X 射线直接受照射细胞条件培养液（ICCM）以及 4 Gy 照射的小鼠血清的 ELV 培养正常人成纤维细胞，发现用 ICCM ELV 和 4 Gy 辐照小鼠血清 ELV 处理成纤维细胞后，观察到细胞 DNA 损伤。此外，还分别使用 RNase、DNA 酶（DNases）以及蛋白酶处理 ICCM ELV 以确定 ELV 中的何种成分诱导 RIBE，发现 DNases 处理组在未受照射细胞中未诱导 DNA 损伤，而且用对照细胞组 ELV 或 ICCM ELV 处理线粒体 DNA 缺失细胞（Rho0 细胞），该细胞也未出现 DNA 损伤，他们还检测到在 ICCM ELV 和 4 Gy 辐射小鼠血清 ELV 中，mtDNA 显著增加，这表明携带扩增 mtDNA（ND1，ND5）的 ELV 能在未受照射细胞中诱导 DNA 损伤。因此，该研究表明 RIBE 可能部分是由 ELV 中的 mtDNA 介导。但是，具体如何介导，以及未来是否能在肿瘤放射治疗防护中起作用，还需要进一步研究。

5. 外泌体在辐射旁效应中的靶向作用：关于细胞释放的外泌体如何运动到受体细胞边缘，如何锚定到细胞膜上，如何与细胞膜融合而释放外泌体等分子机制的研究还处于初级阶段，目前研究最多的是肿瘤细胞分泌的外泌体在转运过程中如何特异性的识别细胞，研究表明外泌体的膜表面具有一些能靶向受体细胞的特定分子，如四跨膜蛋白、整合素、脂质、凝集素和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖等可能参与这个过程。Jodo 等[35]发现 T 细胞分泌的外泌体膜上含有一种信号分子 Fas L，能与受体细胞膜上的一种跨膜蛋白 Fas 特异性的结合，诱导其三聚体化，从而诱导细胞凋亡。Hoshino 等[10]也发现外泌体上的整合素 α6β4 和 α6β1 与肺转移相关，而整合素 αvβ5 与肝转移相关，并且抑制相关整合素的表达可降低肺、肝等对外泌体的摄取，影响肿瘤细胞向特定器官（如肝、肺等）的转移。目前在辐射旁效应的研究中，Mutschelknaus 等[36]发现从直接照射后的头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）细胞提取的外泌体可能通过增强的 AKT 信号活化和基质金属蛋白酶（MMP）的释放将蛋白质转移到未受照射细胞上，从而增加细胞的运动能力，而 AKT 抑制剂阻断了其促迁移作用，表明 AKT 信号是外泌体介导迁移的关键参与者。关于直接受照射细胞分泌的外泌体如何特异性地识别并进入未受照射细胞，也是辐射旁效应发生机制的重要部分，也许与外泌体膜以及受体细胞上的某些分子相关，需要进一步的研究。

四、总结与展望

从开始发现外泌体到发现外泌体是 RIBE 的另一种机制，越来越多地在 RIBE 中发挥作用的外泌体内含物被发现，这些外泌体内含物质发挥着外泌体调控旁细胞的作用。其中对 miRNA 的研究主要集中在其发挥转录后水平调控功能，抑制靶 mRNA 的剪切或翻译进而引起相关表达蛋白的改变，由于 miRNA 在外泌体中丰度较高，并且纯化手段也较成熟，因此研究最多。对外泌体蛋白的研究则主要集中在其发挥炎症因子，介导持续的炎症反应这一作用中。目前对外泌体 DNA 的研究较少，主要发现线粒体 DNA 介导 RIBE 可能与 ROS 等相关的氧化新陈代谢通路相关。

但是，目前关于 DNA-RNA-蛋白质这一整体通路在外泌体介导的 RIBE 中如何起作用，报道极少，另外 miRNA 的调节作用也仅仅局限在转录后水平调控研究。但是，机体中越来越多的研究表明包括 miRNA 在内的非编码 RNA 不仅在转录后水平，更在转录水平起重要作用，它们也可以直接调节 DNA 的转录，参与转录水平调控，发挥着 DNA-mRNA-蛋白质这一生命法则中重要的调节因子作用。因此，今后还需进一步探讨外泌体中 miRNA 和其他非编码 RNA，如 lncRNA 等在 RIBE 中的作用，特别是在转录水平、转录后水平中的调控作用及其与 DNA、mRNA、蛋白质的联系。今后会有更多的辐射旁效应调控机制被阐明，这些将为肿瘤的放射治疗提供新的思路和方法，为开展辐射防护提供重要依据。

利益冲突 无

作者贡献声明 史月滨负责整理资料和撰写论文；张勇、王丽负责论文修改

参 考 文 献

[1] Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles [J]. Cancer Res, 1992, 52 (22): 6394-6396. DOI: 10.1002/1097-0142 (1992 1115) 70: 10<2576: AID-CNCR2820701029>3.0.CO.

[2] Xu S, Wang JF, Ding N, et al. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect [J]. RNA Biol, 2015, 12 (12): 1355-1363. DOI: 10.1080/

15476286. 2015. 1100795.
[3] Jelonek K, Widlak P, Pietrowska M. The influence of ionizing radiation on exosome composition, secretion and intercellular communication [J]. Protein Pept Lett, 2016, 23 (7): 656-663. DOI: 10. 2174/0929866523666160427105138.
[4] Georgakilas AG. Bystander and non-targeted effects: a unifying model from ionizing radiation to cancer [J]. Cancer Lett, 2015, 356 (1): 3-4. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2014. 03. 032.
[5] Najafi M, Fardid R, Hadadi G, et al. The mechanisms of radiation-induced bystander effect [J]. J Biomed Phys Eng, 2014, 4 (4): 163-172.
[6] Willms E, Cabanas C, Mager I, et al. Extracellular vesicle heterogeneity: subpopulations, isolation techniques, and diverse functions in cancer progression [J]. Front Immunol, 2018, 9: 738. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 00738.
[7] Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go [J]. Cell, 2016, 164 (6): 1226-1232. DOI: 10. 1016/j. cell. 2016. 01. 043.
[8] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor [J]. Cell, 1983, 33 (3): 967-978. DOI: 10. 1016/0092-8674 (83) 90040-5.
[9] Yuan Z, Bedi B, Sadikot RT. Bronchoalveolar lavage exosomes in lipopolysaccharide-induced septic lung injury [J]. J Vis Exp, 2018, (135): 57737. DOI: 10. 3791/57737.
[10] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. Nature, 2015, 527 (7578): 329-335. DOI: 10. 1038/nature15756.
[11] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19 (4): 213-228. DOI: 10. 1038/nrm. 2017. 125.
[12] Conde-Vancells J, Rodriguez-Suarez E, Embade N, et al. Characterization and comprehensive proteome profiling of exosomes secreted by hepatocytes [J]. J Proteome Res, 2008, 7 (12): 5157-5166. DOI: 10. 1021/pr8004887.
[13] Subra C, Grand D, Laulagnier K, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins [J]. J Lipid Res, 2010, 51 (8): 2105-2120. DOI: 10. 1194/jlr. M003657.
[14] Al-Mayah AH, Irons SL, Pink RC, et al. Possible role of exosomes containing RNA in mediating nontargeted effect of ionizing radiation [J]. Radiat Res, 2012, 177 (5): 539-545. DOI: 10. 1667/rr2868. 1.
[15] Jella KK, Rani S, O'Driscoll L, et al. Exosomes are involved in mediating radiation induced bystander signaling in human keratinocyte cells [J]. Radiat Res, 2014, 181 (2): 138-145. DOI: 10. 1667/RR13337. 1.
[16] Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9 (6): 654-659. DOI: 10. 1038/ncb1596.
[17] Le M, Fernandez-Palomo C, McNeill FE, et al. Exosomes are released by bystander cells exposed to radiation-induced biophoton signals: Reconciling the mechanisms mediating the bystander effect [J]. PLoS One, 2017, 12 (3): e0173685. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0173685.
[18] Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, et al. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line [J]. PLoS One, 2010, 5 (10): e13247. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0013247.
[19] Valencia K, Luis-Ravelo D, Bovy N, et al. miRNA cargo within exosome-like vesicle transfer influences metastatic bone colonization [J]. Mol Oncol, 2014, 8 (3): 689-703. DOI: 10. 1016/j. molonc. 2014. 01. 012.
[20] Xin H, Li Y, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 377. DOI: 10. 3389/fncel. 2014. 00377.
[21] Zhang L, Zhang S, Yao J, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth [J]. Nature, 2015, 527 (7576): 100-104. DOI: 10. 1038/nature15376.
[22] Song M, Wang Y, Shang ZF, et al. Bystander autophagy mediated by radiation-induced exosomal miR-7-5p in non-targeted human bronchial epithelial cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 30165. DOI: 10. 1038/srep30165.
[23] Cai S, Shi GS, Cheng HY, et al. Exosomal miR-7 mediates bystander autophagy in lung after focal brain irradiation in mice [J]. Int J Biol Sci, 2017, 13 (10): 1287-1296. DOI: 10. 7150/ijbs. 18890.
[24] Mo LJ, Song M, Huang QH, et al. Exosome-packaged miR-1246 contributes to bystander DNA damage by targeting LIG4 [J]. Br J Cancer, 2018, 119 (4): 492-502. DOI: 10. 1038/s41416-018-0192-9.
[25] Rastogi S, Hwang A, Chan J, et al. Extracellular vesicles transfer nuclear Abl-dependent and radiation-induced miR-34c into unirradiated cells to cause bystander effects [J]. Mol Biol Cell, 2018, 29 (18): 2228-2242. DOI: 10. 1091/mbc. E18-02-0130.
[26] Liu S, Stolz DB, Sappington PL, et al. HMGB1 is secreted by immunostimulated enterocytes and contributes to cytomix-induced hyperpermeability of Caco-2 monolayers [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290 (4): C990-C999. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00308. 2005.
[27] Liu Y, Xiang X, Zhuang X, et al. Contribution of MyD88 to the tumor exosome-mediated induction of myeloid derived suppressor cells [J]. Am J Pathol, 2010, 176 (5): 2490-2499. DOI: 10. 2353/ajpath. 2010. 090777.
[28] Al-Mayah A, Bright S, Chapman K, et al. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes [J]. Mutat Res, 2015, 772: 38-45. DOI: 10. 1016/j. mrfmmm. 2014. 12. 007.
[29] Al-Mayah AH, Bright SJ, Bowler DA, et al. Exosome-mediated telomere instability in human breast epithelial cancer cells after X irradiation [J]. Radiat Res, 2017, 187 (1): 98-106. DOI: 10. 1667/RR14201. 1.
[30] Freudenmann LK, Mayer C, Rodemann HP, et al. Reduced exosomal L-Plastin is responsible for radiation-induced bystander effect [J]. Exp Cell Res, 2019, 383 (1): 111498. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2019. 111498.
[31] Kam WW, Banati RB. Effects of ionizing radiation on mitochondria [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 607-619. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2013. 07. 024.
[32] Limoli CL, Giedzinski E, Morgan WF, et al. Persistent oxidative stress in chromosomally unstable cells [J]. Cancer Res, 2003, 63 (12): 3107-3111. DOI: 10. 1002/cncr. 11380.
[33] Borghini A, Mercuri A, Turchi S, et al. Increased circulating cell-free DNA levels and mtDNA fragments in interventional cardiologists occupationally exposed to low levels of ionizing radiation [J]. Environ Mol Mutagen, 2015, 56 (3): 293-300. DOI: 10. 1002/em. 21917.
[34] Ariyoshi K, Miura T, Kasai K, et al. Radiation-induced bystander effect is mediated by mitochondrial DNA in exosome-like vesicles [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 9103. DOI: 10. 1038/s41598-019-45669-z.
[35] Jodo S, Xiao S, Hohlbaum A, et al. Apoptosis-inducing membrane vesicles. A novel agent with unique properties [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (43): 39938-39944. DOI: 10. 1074/jbc. M107005200.
[36] Mutschelknaus L, Azimzade O, Heider T, et al. Radiation alters the cargo of exosomes released from squamous head and neck cancer cells to promote migration of recipient cells [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 12423. DOI: 10. 1038/s41598-017-12403-6.

（收稿日期：2019-08-19）