

## 外泌体在甲状腺肿瘤中的研究进展

纪飞虹 杜军威 付利军 张丹华 刘森源 焦赞 邱新光

郑州大学第一附属医院甲状腺外科 450052

通信作者:邱新光,Email: qxg2000@126.com

**【摘要】** 外泌体是在细胞内产生,一种大小介于 40 ~ 100 nm 的微小囊泡,是细胞信号转导的重要载体。甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤,在甲状腺癌的发生、发展、转移的过程中,外泌体起着调控作用。本文主要就外泌体的相关特点及外泌体在甲状腺癌的诊治方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 外泌体; 甲状腺癌; miRNA; 肿瘤微环境

**基金项目:**河南省教育厅项目(18A320008)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.12.015

### Review of progress and prospects about exosomes in thyroid tumors research

Ji Feihong, Du Junwei, Fu Lijun, Zhang Danhua, Liu Senyuan, Jiao Zan, Qiu Xinguang

Department of Thyroid Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Qiu Xinguang, Email: qxg2000@126.com

**【Abstract】** Exosomes are tiny vesicles produced in cells which sizes between 40 to 100 nm. Exosomes are carriers of cell signal transduction. Thyroid cancer is the common malignant tumor in endocrine system. Exosomes show the regulatory role in thyroid cancer about occurrence, development and metastasis. This review focuses on the relevant characteristics of exosomes and the research progress of exosomes in thyroid cancer.

**【Key words】** Exosomes; Thyroid cancer; miRNA; Tumor microenvironment

**Fund Program:** Project of Education Department of Henan Province(18A320008)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.12.015

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤,约占人体恶性肿瘤的 1%<sup>[1]</sup>。依据组织病理进行分型,甲状腺癌主要包括甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状腺癌(Follicular thyroid carcinoma, FTC)、甲状腺未分化癌及甲状腺髓样癌。目前,甲状腺癌已成为我国女性中第 4 大常见癌症,发病率高达 7.5%<sup>[2]</sup>。大多数甲状腺癌患者预后较好,但仍有部分病例出现淋巴结或远处转移,从而造成肿瘤复发甚至死亡。外泌体是由细胞主动脱落释放的 40 ~ 100 nm 直径大小的囊泡小体<sup>[3]</sup>,在大多数体液及细胞培养液中均可检测到。既往研究提示外泌体可参与细胞间通讯,在肿瘤的发生、发展以及转移上发挥了重要作用<sup>[4]</sup>。近年来发现外泌体可在甲状腺肿瘤的发生进展中起着促使甲状腺癌细胞信息传递、诱导肿瘤进展等重要作用,外泌体疗法有望成为新一代的治疗方法,为甲状腺肿瘤的诊断和治疗带来新的方向。本文通过对外泌体的结构功能、外泌体在肿瘤治疗中的进展,以及外泌体近年来在甲状腺肿瘤的应用作一综述。

### 1 外泌体的结构和组成

外泌体是直径 40 ~ 100 nm 的囊泡小体,由细胞

主动释放脱落,外泌体的膜为双层磷脂分子层<sup>[3]</sup>。人体内可以分泌外泌体的细胞有很多,如内皮细胞、树突细胞、间充质干细胞、成纤维细胞、肿瘤细胞等<sup>[5]</sup>。外泌体内含有多种生物活性物质,包括 miRNA、RNA、蛋白质和 DNA 等,是细胞与细胞之间发生信号传导的重要介质<sup>[6]</sup>。

外泌体是作用于临近还是远隔靶细胞,取决于其表面膜分子的成分,外泌体被分泌后,靶细胞通过配体-受体结合、胞饮作用、吞噬作用等方式摄取外泌体,从而获得信息<sup>[7]</sup>,起着作为通讯载体的作用。过去的学者对外泌体的作用关注较少,只认为其是细胞排泄的废物<sup>[8]</sup>,然而外泌体含有其母细胞来源的各种分子成分,包括细胞特异性的脂质、酶与抗原以及各种各样的核酸如信使 RNA、环状 RNA、微小 RNA、长链非编码 RNA 等<sup>[7]</sup>。外泌体所富含的胆固醇、神经酰胺、磷酸甘油酯和脂肪酰基链,使得外泌体具备良好的结构稳定性<sup>[9]</sup>,此外,也正是因为外泌体的双层脂质膜结构,其携带的核酸成分才不易被外界环境破坏,因而使得外泌体所拥有的核酸成分有生物标记物的潜在价值。

同一细胞内形态不同的多囊体使得不同的细胞分泌的外泌体存在亚型区别<sup>[10]</sup>。外泌体在大多数体液及细胞培养液中均可检测到,包括唾液、尿液、血液、脑脊液、乳汁等<sup>[11]</sup>。人类外泌体通过血液、脑脊液和母乳的长时信号传导来调节靶细胞的行为,在正常的生理和病理状况中发挥关键作用<sup>[12]</sup>。

## 2 外泌体在肿瘤中的作用

越来越多的证据表明,外泌体是肿瘤微环境的重要组成部分,并且可能在肿瘤的进展和转移中起关键作用<sup>[13]</sup>。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞的发展影响着癌症进展的方方面面,包括肿瘤细胞的转移和恶性细胞行为的调控<sup>[14]</sup>。而外泌体则通过参与各种生物过程,包括血管生成,免疫逃逸等,并触发上皮细胞-间充质细胞转换(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)导致肿瘤转移,从而在塑造肿瘤微环境中发挥作用<sup>[15]</sup>。

外泌体不但参与了肿瘤微环境的构成,还介导了肿瘤细胞间的信号转导,因此,当外泌体的信号转导作用受到干扰,可能会抑制肿瘤的发生与发展<sup>[16]</sup>。外泌体作为细胞间通讯的主要介质,在 EMT 和癌症进展过程中,可以通过囊泡细胞来进行通信<sup>[17]</sup>,这些囊泡细胞可以直接被基质细胞和癌细胞内化,并且可以诱导受体细胞发生功能变化。此外,积极的反馈机制可以导致肿瘤发生过程中外泌体产生的变化,而肿瘤细胞内外泌体分泌的失调可能导致微环境的改变和肿瘤进展<sup>[18]</sup>。Yu 等<sup>[19]</sup>报道了肿瘤相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAF)通过旁分泌方式通过转化生长因子  $\beta$  (Transforming Growth Factor beta, TGF- $\beta$ ) 诱导 EMT 促进乳腺癌细胞系的侵袭性表型,EMT 是肿瘤发生发展的重要因素之一,癌细胞与肿瘤基质成分之间的相互作用已显示出通过影响 EMT 的作用可以诱导并驱动肿瘤进展,而外泌体所介导的信号转导,可通过影响 EMT 而改变肿瘤微环境,从而影响肿瘤进展。

此外,在肿瘤的相关研究中,Ristorcelli 等<sup>[20]</sup>指出,肿瘤来源的外泌体可诱导人胰腺肿瘤细胞凋亡。而 Abusamra 等<sup>[21]</sup>发现,外泌体诱导细胞毒性 T 淋巴细胞的凋亡可能与肿瘤逃逸机制有关,这表明外泌体可能可以通过影响细胞相关的致癌基因或抑癌基因从而影响肿瘤的进展。

## 3 外泌体与甲状腺肿瘤

### 3.1 外泌体介导甲状腺肿瘤的发生发展

外泌体携带的 miRNA 在肿瘤的发展中起着重要作用,外泌体转运的 miRNA 不仅促进遗传物质在邻近细胞中的转移,还可以使它们运送到遥远的组织

中,从而导致肿瘤产生和进展<sup>[22]</sup>。外泌体在甲状腺肿瘤中的发生发展中的作用受到了广泛关注。Wang 等<sup>[23]</sup>指出 miR-346、miR-10a-5p 和 miR-34a-5p 这 3 种 miRNA 在 PTC 血浆外泌体中显示出持续的上调,其中 miR-346 可能通过 p53 信号通路、mTOR 信号通路、MAPK 信号通路等与甲状腺癌的病理机制有关。

Samsonov 等<sup>[24]</sup>发现,与良性肿瘤患者的血浆外泌体相比,PTC 患者 miRNA-31 的含量过高,而 miRNA-21 有助于区分良性肿瘤和 FTC,说明利用不同的 miRNA 可能有效帮助临床医师筛选不同种类的甲状腺肿瘤。而 Yu 等<sup>[25]</sup>之前也报道了 PTC 患者血清中 miRNA Let-7e、miR-151 和 miR-222 存在过度表达现象。Lee 等<sup>[26]</sup>进行的一项研究也证明了 miR-146b 和 miR-222 与 PTC 进展的相关性。Lee 等<sup>[27]</sup>的另一项研究中表明 miR-95、miR-146b、miR-190 和 miR-155 对良性病变和 PTC 的鉴别具有诊断潜力。这些都提示甲状腺肿瘤的发展可能与外泌体 miRNA 谱的特定变化有关。

Ye 等<sup>[28]</sup>发现外泌体 miRNA-423-5p 在 PTC 中介导癌基因活性,是癌症治疗的潜在诊断和生物学靶标。此外 Yang 等<sup>[29]</sup>的研究表明 miRNA-423-5p 靶向融合蛋白的抑制剂,以促进癌症的生长和转移。在此基础上,这些学者发现 miRNA-423-5p 在体外可显著促进 PTC 细胞的迁移和侵袭,填补了关于 PTC 血清外泌体中 miRNA 表达的分析以及 PTC 中特定 miRNA 的临床诊断研究的空白。

值得注意的是,肿瘤来源的外泌体只是外泌体中的一小部分,miRNA 的表达不能完全反映肿瘤的特征,因为外泌体中的 miRNA 是动态的,可以在细胞之间穿梭以交流和交换遗传物质<sup>[30]</sup>,但 miRNA 取决于其靶基因,起着癌基因或抑癌基因作用,外泌体充当细胞之间的“通讯穿梭”,血浆中差异表达的 miRNA 的靶基因经常集中于几种癌症相关途径中,各种信号通路之间的串扰进一步使基于通路的分析更加复杂,因此在未来的研究中,这可能是首先需要解决的问题。

### 3.2 外泌体介导甲状腺肿瘤的转移

外泌体通过参与各种生物过程,包括血管生成、免疫逃逸,并触发 EMT 导致转移开始,从而在塑造肿瘤微环境中发挥作用<sup>[16]</sup>。Hood 等<sup>[31]</sup>指出肿瘤来源的外泌体参与了癌症转移,例如将黑素瘤外泌体归巢到前哨淋巴结可增强黑素瘤细胞的募集和淋巴结中的细胞外基质沉积。肿瘤来源的外泌体甚至可以通过与周围成纤维细胞的复杂相互作用来增加肿瘤细胞的局部运动性<sup>[32]</sup>。

EMT 是上皮细胞通过某些特定的程序使之转化为具有间质表型特征细胞的生物学过程,是肿瘤发生转移的重要机制之一,在 EMT 中,肿瘤细胞的细胞间的黏附作用发生减退,而迁移能力增强,进而肿瘤细胞发生远处转移,甚至 EMT 还可以使肿瘤细胞躲避一些特定的凋亡<sup>[33]</sup>,而在 EMT 的过程中,外泌体起着重要作用。Greening 等<sup>[34]</sup>指出 PTC 细胞中的 miRNA-145 抑制了血管内皮生长因子类 (Vascular endothelial growth factors, VEGF) 分泌与 E-cadherin 的表达,而这两者与 EMT 密切相关,E-cadherin 是 EMT 过程中的主要标志物,其主要作用是维持上皮细胞的极性和完整性,进而抑制肿瘤细胞的转移。而在 EMT 过程中,上皮细胞失去上皮特性而拥有相反的侵袭性和迁移的间充质表型,细胞间的黏附减少,就是 E-cadherin 表达减少或消失导致。此外, Luo 等<sup>[35]</sup>也提到在有淋巴结转移的 PTC 患者中外泌体可见几种特殊蛋白表达,包括和癌细胞转移密切相关的特定蛋白质(例如 SRC、TLN1、ITGB2 和 CAPNS1) 的过表达,均与 EMT 的作用有关。

### 3.3 外泌体在甲状腺肿瘤中的应用前景

circRNA 在人类疾病(包括癌症)的发病机制中具有重要作用<sup>[36]</sup>,根据其来源, circRNA 可以分为 3 类:外显子序列、内含子序列以及外显子和内含子组合序列<sup>[37]</sup>。而外泌体中存在大量 circRNA<sup>[38]</sup>。在此基础上, Dai 等<sup>[39]</sup>指出外泌体 circRNA 可以反映细胞和组织中 circRNA 的水平。Yang 等<sup>[40]</sup>则指出甲状腺乳头状癌患者血清中有 3 个外泌体 circRNA 上调,有 19 个下调。提示外泌体 circRNAs 可能是甲状腺癌的潜在生物标志物。

外泌体携带的 miRNA 不仅可以用作肿瘤诊断和预后的分子标记,而且外泌体还可以用作基因工程载体,以携带靶向特定癌基因的 siRNA 或 shRNA<sup>[41]</sup>,即外泌体携带 miRNA 作为细胞通讯的信使,并且它们可以在细胞之间传递这种信息。Ye 等<sup>[28]</sup>研究发现,携带沉默的 miRNA423-5p 的外泌体抑制了 PTC 细胞的迁移和侵袭,表明了外泌体介导的 siRNA 在体内和体外的传递。

外泌体为运输具有较低毒性的抗癌药物提供了有效的工具<sup>[42]</sup>,可以很好地成为运输药物的靶向载体,外泌体可以精准运输各种核酸、蛋白质药物等,由于其脂质双分子层膜可以保护膜内核酸及蛋白质不被降解的特性<sup>[43]</sup>,保证了物质运输不被干扰以及靶向锚定送达,是天然的药物载体。

## 4 总结

外泌体是可由人体内多种细胞衍生的囊泡状物

质,在甲状腺癌发生、发展及转移中发挥了重要作用,在甲状腺肿瘤的诊治有着巨大潜力。尽管外泌体在甲状腺肿瘤中的作用已经引起学者们的关注,但是尚处于起步阶段,仍有待进一步探索研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108. DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74.
- [2] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [3] 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.
- [4] Peinado H, Alecković M, Lavotshkin S, et al. Corrigendum: Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET[J]. Nat Med, 2016, 22(12): 1502. DOI: 10.1038/nm1216-1502b.
- [5] He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome Theranostics: Biology and Translational Medicine[J]. Theranostics, 2018, 8(1): 237-255. DOI: 10.7150/thno.21945.
- [6] Record M, Carayon K, Poirot M, et al. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologicals[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(1): 108-120. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2013.10.004.
- [7] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions [J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.
- [8] Lötval J, Rajendran L, Gho YS, et al. The launch of Journal of Extracellular Vesicles (JEV), the official journal of the International Society for Extracellular Vesicles - about microvesicles, exosomes, ectosomes and other extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2012, 1. DOI: 10.3402/jev.v1i0.18514.
- [9] Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy [J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77: 13-27. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071641.
- [10] Palma J, Yaddanapudi SC, Pigati L, et al. MicroRNAs are exported from malignant cells in customized particles[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(18): 9125-9138. DOI: 10.1093/nar/gks656.
- [11] Heneberg P. Paracrine tumor signaling induces transdifferentiation of surrounding fibroblasts[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 97: 303-311. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.008.
- [12] Miao Y, Li G, Zhang X, et al. A TRP Channel Senses Lysosome Neutralization by Pathogens to Trigger Their Expulsion [J]. Cell, 2015, 161(6): 1306-1319. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.009.
- [13] Starenki D, Sosonkina N, Hong SK, et al. Mortalin (GRP75/

- HSPA9) Promotes Survival and Proliferation of Thyroid Carcinoma Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9). DOI: 10.1038/onc.2014.392.
- [14] Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2003, 22(42): 6524-6536. DOI: 10.1038/sj.onc.1206757.
- [15] Roma-rodrigues C, Fernandes AR, Baptista PV. Exosome in tumour microenvironment; overview of the crosstalk between normal and cancer cells[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 179486. DOI: 10.1155/2014/179486.
- [16] Vader P, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: emerging targets for cancer therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(7): 385-393. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.03.002.
- [17] Gibbons DL, Lin W, Creighton CJ, et al. Contextual extracellular cues promote tumor cell EMT and metastasis by regulating miR-200 family expression[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(18): 2140-2151. DOI: 10.1101/gad.1820209.
- [18] Vella LJ. The emerging role of exosomes in epithelial-mesenchymal-transition in cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 361. DOI: 10.3389/fonc.2014.00361.
- [19] Yu Y, Xiao CH, Tan LD, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF-beta signalling[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 724-732. DOI: 10.1038/bjc.2013.768.
- [20] Ristorcelli E, Beraud E, Verrando P, et al. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells[J]. *FASEB J*, 2008, 22(9): 3358-3369. DOI: 10.1096/fj.07-102855.
- [21] Abusamra AJ, Zhong Z, Zheng X, et al. Tumor exosomes expressing Fas ligand mediate CD8 + T-cell apoptosis[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 35(2): 169-173. DOI: 10.1016/j.bcmd.2005.07.001.
- [22] Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, et al. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(Database issue): D1241-D1244. DOI: 10.1093/nar/gkr828.
- [23] Wang Z, Lv J, Zou X, et al. A three plasma microRNA signature for papillary thyroid carcinoma diagnosis in Chinese patients[J]. *Gene*, 2019, 693: 37-45. DOI: 10.1016/j.gene.2019.01.016.
- [24] Samsonov R, Burdakov V, Shtam T, et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12011-12021. DOI: 10.1007/s13277-016-5065-3.
- [25] Yu S, Liu Y, Wang J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2084-2092. DOI: 10.1210/je.2011-3059.
- [26] Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(24): 4358-4365. DOI: 10.1002/encr.28254.
- [27] Lee YS, Lim YS, Lee JC, et al. Differential expression levels of plasma-derived miR-146b and miR-155 in papillary thyroid cancer[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(1): 77-83. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.006.
- [28] Ye W, Deng X, Fan Y. Exosomal miRNA423-5p mediated oncogene activity in papillary thyroid carcinoma: a potential diagnostic and biological target for cancer therapy[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(4): 516-523. DOI: 10.4149/neo\_2018\_180824N643.
- [29] Yang H, Fu H, Wang B, et al. Exosomal miR-423-5p targets SUFU to promote cancer growth and metastasis and serves as a novel marker for gastric cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(9): 1223-1236. DOI: 10.1002/mc.22838.
- [30] Zhao L, Liu W, Xiao J, et al. The role of exosomes and "exosomal shuttle microRNA" in tumorigenesis and drug resistance[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 339-346. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.027.
- [31] Hood JL, San RS, Wickline SA. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3792-3801. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [32] Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit AM, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.cell.2012.11.024.
- [33] Pradella D, Naro C, Sette C, et al. EMT and stemness: flexible processes tuned by alternative splicing in development and cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 8. DOI: 10.1186/s12943-016-0579-2.
- [34] Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 60-71. DOI: 10.1016/j.semdb.2015.02.008.
- [35] Luo D, Zhan S, Xia W, et al. Proteomics study of serum exosomes from papillary thyroid cancer patients[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(10): 879-891. DOI: 10.1530/ERC-17-0547.
- [36] Ivanov A, Memczak S, Wyler E, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(2): 170-177. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.019.
- [37] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388. DOI: 10.1038/nature11993.
- [38] Li S, Li Y, Chen B, et al. exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D106-D112. DOI: 10.1093/nar/gkx891.
- [39] Dai X, Chen C, Yang Q, et al. Exosomal circRNA\_100284 from arsenite-transformed cells, via microRNA-217 regulation of EZH2, is involved in the malignant transformation of human hepatic cells by accelerating the cell cycle and promoting cell proliferation[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 454. DOI: 10.1038/s41419-018-0485-1.
- [40] Yang C, Wei Y, Yu L, et al. Identification of Altered Circular RNA Expression in Serum Exosomes from Patients with Papillary Thyroid Carcinoma by High-Throughput Sequencing[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2785-2791. DOI: 10.12659/MSM.915658.
- [41] Kamerkar S, Lebleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate

therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 546 ( 7659 ): 498-503. DOI: 10. 1038/nature22341.

[42] Yu DD, Wu Y, Shen HY, et al. Exosomes in development, metastasis and drug resistance of breast cancer[J]. Cancer Sci, 2015, 106(8): 959-964. DOI: 10. 1111/cas. 12715.

[43] Tian T, Zhu YL, Hu FH, et al. Dynamics of exosome internalization and trafficking[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(7): 1487-1495. DOI: 10. 1002/jcp. 24304.

(收稿日期:2019-10-18)

## 胃结肠静脉干的分型与变异及其在结肠癌手术中的意义

边洲亮 顾磊 蒋春晖

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127

通信作者:蒋春晖, Email: renjijiangchunhui@163.com

**【摘要】** 随着右半结肠癌根治术规范化程度的提高,对于保持系膜完整,血管根部结扎,扩大淋巴结清扫面积的高要求,防范手术中可能存在的各类手术并发症得到了越来越多的重视,尤其是胃结肠静脉干(GTH)所在区域,因其属支变异程度大,血管走行复杂,更是成为手术成功与否的重要影响因素。本文就GTH的解剖结构及其对于手术方式选择的作用进行综述。

**【关键词】** 结肠肿瘤; 外科手术; 综述; Henle 干

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4203. 2019. 12. 016

基金项目:上海交通大学“科技创新专项资金”(ZH2018ZDA08)

### Variations and subtypes of gastrocolic trunk and its significance in colon cancer surgery

Bian Zhouliang, Gu Lei, Jiang Chunhui

Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University

Corresponding author: Jiang Chunhui, Email: renjijiangchunhui@163.com

**【Abstract】** With the increasing standardization of right colon cancer radical resection, more emphasis is put on keeping the mesentery intact along with vascular root ligation and extensive lymph nodes dissection which inevitably demands higher level of surveillance on the possible complications especially around gastrocolic trunk with large variation of tributary and complex vascular course, to achieve a successful surgical and oncological outcome. This article discusses the complex anatomy of the gastrocolic trunk and its implication in the choice of surgical approaches.

**【Key words】** Colonic neoplasms; Surgical procedures, operative; Review; Henle's trunk

**Fund programs:** Shanghai Jiao Tong University "Technology Innovation Special Funds" (ZH2018ZDA08)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4203. 2019. 12. 016

腹腔镜结肠癌根治术由于其与开腹手术相当的远期生存获益和较少的手术并发症<sup>[1-4]</sup>,被越来越广泛地运用在了结肠癌的治疗当中。但是由于在腹腔镜手术中缺乏传统的触觉反馈,以及相对较为狭小的操作空间,加之自2009年由Hohenburger引入的完整结肠系膜切除(Complete mesocolic excision, CME)理念<sup>[5]</sup>,对于术者的经验与技术水平要求提高,特别是面对一些解剖结构不典型或者较为肥胖<sup>[6]</sup>,组织不易辨认的患者,术中出血甚至转开腹手术的风险有所提高。在右半结肠的血供中,胃结肠静脉干(Gastrocolic trunk of Henle, GTH)尤为复杂<sup>[7]</sup>,对术

者正确认识并选择合理入路进行解剖及提高手术整体效果有重要意义。

### 1 胃结肠静脉干的定义及其变异

1868年, Henle<sup>[8]</sup>首先描述由胃网膜右静脉(Right gastroepiploic vein, RGEV)和右结肠上静脉(Superior right colic vein, SRCV)汇合形成的GTH,因此也将其称为Henle干。而后Descomps和DeLalauibie<sup>[9]</sup>发现胰十二指肠上前静脉(Anterior superior pancreaticoduodenal vein, ASPDV)也可能汇入GTH,再共同汇入到肠系膜上静脉(Superior mesenteric vein, SMV)中,增加了人们对于Henle干的