文章编号 1006-8147(2019)03-0305-05

综 述

外泌体在病毒性肝炎、肝硬化和肝癌中的作用研究进展

张丽梅[1],贾莉莉[2] 综 述,喻文立[2] 审 校
(1.天津医科大学第一中心临床学院,天津 300192;2.天津市第一中心医院麻醉科,天津 300192)

摘要 外泌体是由细胞分泌的直径30~100 nm圆形或椭圆形的膜性囊泡,携带蛋白质、脂质和RNA等多种功能成分,在细胞间信息传递中承担着重要作用。近年来研究发现外泌体可通过血液循环转运至邻近或远处特定器官,参与体内重要的生理病理过程,在细胞通讯、细胞迁移、血管新生、免疫反应和肿瘤细胞生长等方面发挥着重要作用,影响疾病的发生发展。本文主要对外泌体在肝脏疾病尤其是病毒性肝炎、肝硬化和肝癌中的作用进行简要综述。外泌体在肝脏疾病中的作用机制亟待进一步研究,如何将外泌体应用于临床肝脏疾病的诊断治疗将成为未来研究的重点。

关键词 外泌体;病毒性肝炎;肝硬化;肝癌
中图分类号 R575 **文献标志码** A

外泌体(exosomes)是体内细胞分泌的直径约30~100 nm的圆形或椭圆形膜性囊泡结构[1],由细胞内多囊泡体(multivesicular body,MVB)与细胞膜融合后释放至血液或体液中,包含有蛋白质/多肽、脂质、mRNAs、microRNAs和DNA等多种成分[2]。外泌体可通过血液循环转运至邻近或远隔器官组织中[3],参与人体许多重要的生理病理过程,在细胞通讯、迁移、血管新生、免疫反应和肿瘤细胞生长等方面发挥着重要作用,影响疾病的发生发展[4]。

肝脏是人体最大的实质性器官,参与机体的三大物质代谢、生物转化、凝血、免疫和内分泌调节等功能,是新陈代谢的重要器官。世界上约有20亿乙型肝炎感染者,1.7亿左右慢性丙型肝炎患者[5-6],肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等慢性肝脏疾病,严重影响人们的生命健康。

外泌体能直接将其内容物从供体细胞运至受体细胞来激活或调节其细胞活动(如蛋白表达、细胞增殖分化、抗病毒反应和免疫逃避等),进一步调节各细胞间的通讯及病理生理过程,因此在疾病的发生发展、诊断、治疗和预后等方面发挥着重要作用。本文对外泌体在肝脏疾病尤其是病毒性肝炎、肝硬化和肝癌中的作用进行简要阐述。

1 外泌体与病毒性肝炎

外泌体在病毒性肝炎的发病机制中发挥重要作用,包括病毒的复制传播、抗病毒固有免疫反应和免疫逃避,同时为病毒性肝炎的生物免疫治疗提供新靶点和新思路。

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)是最常见的肝特异性病毒,也是最难治愈的病毒之一。外泌体参与HBV的复制、传播、诊断和治疗。Yang等[7]发现,慢性乙肝患者的血清外泌体含HBV病毒颗粒成分,可诱导未成熟肝细胞感染HBV,也可转运至NK细胞中导致其功能失调,破坏机体固有免疫反应,促进HBV的复制传播。近期研究发现,HBV中HBx基因的转录翻译产物经外泌体转运至受体细胞,通过改善肝脏的微环境而促进病毒传播[8]。Zhao等[9]通过比较来源于HBx感染的Huh7细胞及对照组外泌体的蛋白成分,发现其中含肝癌相关蛋白(如VCP),表明血清外泌体的特异蛋白可作为HBV或HBV相关肝癌的标记物。早期研究证明α-干扰素(IFN-α)可有效治疗HBV感染[10]。Li等[11]研究发现,IFN-α诱导肝脏非实质细胞的抗病毒反应可经外泌体转运至感染细胞,并形成免疫记忆而储存。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)是一种经血源传播的RNA病毒,是终末期肝病的重要病因。早先研究曾在丙肝患者肝细胞的外泌体中发现HCV-RNA[12]。随后Ramakrishnaiah等[13]证实HCV借助外泌体在肝细胞间转运而传播。研究发现外泌体中的HCV-RNA可与Ago2、HSP90和miR-122形成蛋白复合物而增强其稳定性及感染性,促进其复制传播[14]。另外HCV-RNA病毒颗粒可经外泌体转运至浆细胞样树突状细胞(pDC)中[15],作用于Toll样受体(TLR7)激活pDC,促进I型干扰素(IFN)合成释放而抑制HCV的复制传播[16]。Silvia等[17]发现人肝血窦内皮细胞(HLSECs)可经细胞间接触内化HCV病毒颗粒,作用于构型识别受体(TLR7及维甲酸诱导基因样受体)诱导IFN基因表达上调,I型及

基金项目 天津市卫生行业重点攻关项目(16KG101);天津市自然科学基金项目(18JCYBJC27500)
作者简介 张丽梅(1994-),女,硕士在读,研究方向:麻醉学;通信作者:喻文立,E-mail:yzxyuwenli@163.com。

III型干扰素增多，刺激HLSECs分泌外泌体，可抑制HCV的病毒复制。HCV相关外泌体可参与其免疫逃避过程[18]。研究发现，HCV可促进单核细胞分泌半凝乳素9（gal-9），与T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3（Tim-3）结合后可抑制T细胞介导的特异性免疫反应，降低机体免疫力[19]。因此，HCV相关外泌体可影响病毒复制传播，介导免疫逃避，为丙肝的生物治疗提供新方向。

戊型肝炎病毒（hepatitis E Virus，HEV）是一种肠道传播性嗜肝性病毒，可引起急慢性肝炎。Nagashima等[20]研究发现HEV病毒颗粒经外泌体分泌传播，非竞争性中性鞘磷脂酶抑制剂GW4869或沉默Rab27A/Hrs基因表达可抑制外泌体的分泌，导致HEV病毒颗粒释放明显减少，为戊型肝炎提供新治疗方法。最近研究发现，外泌体参与HEV的免疫逃避，丰富外泌体的胆固醇及磷脂酰丝氨酸（PS）含量，可增加肝细胞对HEV颗粒的摄取，促进HEV的复制传播[21]。

2 外泌体与肝硬化

肝硬化是肝纤维化长期发展的晚期阶段，肝纤维化是一个病理生理过程，发生于肝再生修复作用下调时，是细胞外基质中的I型胶原纤维等成分积累沉淀导致的疤痕修复。研究发现肝星状细胞（HSCs）与肝纤维化的形成密切相关[22]，而结缔组织生长因子（CCN2）在活化的肝星状细胞中呈现高表达[23]，经外泌体在HSCs间转运使其活化，直接参与肝纤维化的发生发展[24]。Chen等研究发现miR-124 [25]和miR-199a-5p[26]经外泌体在HSCs间转运，与CCN2的3′-非编码区直接结合抑制其表达，阻碍肝纤维化的发展。其后发现HSCs外泌体中Twist1基因可上调miR-124表达[27]，但在慢性肝病中表达降低，促进肝纤维化发展。Devhare等[28]发现感染HCV的肝细胞通过外泌体将miR-19a转运至HSCs，调节SOCS-STAT3-TGFb1信号通路使其活化，促进肝纤维化的发展。Wang等[29]发现内皮细胞来源的外泌体亦可调节肝星状细胞的活性。总之，外泌体可直接参与CCN2的表达及HSCs的活化，在肝纤维化过程中发挥着重要作用。

3 外泌体与肝癌

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一，其发病率在所有肿瘤中位列第6位，死亡率高居第3位[30]，严重影响生命健康，其具体的发生发展转移机制尚不清楚，缺乏高质量的诊断治疗手段，预后差。

外泌体通过转运RNA和蛋白质等分子介导细胞通讯而参与肝癌的发生发展及转移。Kogure等[31]发现肝癌细胞外泌体中含有多种miRNAs，通过调节其受体细胞中的转化生长因子激活激酶-1（TAK1）信号通路可大幅促进肝癌细胞株的非贴附性生长以促进肿瘤的进展。研究发现高转移性肝癌细胞株的外泌体直接将原癌基因MET、小窝蛋白（caveolin）及S100蛋白家族转运至正常肝细胞中，通过激活PI3K（PI3K-AKT-mTOR）及MAPK（RAS/RAF-MEK-ERK）信号通路[32]，增加基质金属蛋白酶（MMP）-2、-9的合成分泌，以增强细胞转移及侵袭能力[33]。Hoshino等[34]发现肿瘤的器官亲嗜性转移与外泌体转运整联蛋白激活受体细胞的Src基因和S100基因表达密切相关。肿瘤生长依赖于血液供应的大量营养物质，大量研究发现外泌体参与的内皮细胞迁移及血管再生对肝癌的发展转移至关重要。Huang等[35]发现肝癌细胞可分泌Ⅰ型跨膜蛋白VASN（Vasorin）至外泌体，通过硫酸肝素蛋白聚糖（HSPGs）介导的胞吞作用转运至人脐静脉内皮细胞中促进其迁移。还有研究发现CD90+肝癌细胞通过外泌体将lncRNA H19运至血管内皮细胞中促进VEGF及VEGF-R1的合成分泌以刺激血管再生[36]。肿瘤微环境是肿瘤生存的直接环境，由多种成分（如基质成纤维细胞、内皮细胞、细胞外基质等）组成，参与肿瘤的发展和转移。研究发现其中的成纤维细胞分泌的外泌体，不仅可抑制肿瘤细胞线粒体的氧化磷酸化，增强其糖酵解及依赖于谷氨酰胺的还原羧化作用提供能量，还可直接提供三大营养物质，增强肿瘤对缺氧乏能环境的适应性以促进肿瘤的生长[37]，而最近发现其内miR-320a的丢失可抑制miR-320a-PBX3-MAPK信号通路，诱导上皮-间叶转化及周期蛋白依赖性激酶-2（CDK2）、MMP-2表达促进肝癌的发展转移[38]。此外，Wei等[39]发现Vps4A可调节含致癌和抑癌基因miRNAs的外泌体的分泌和摄取，其在肝癌组织中表达下调可促进肝癌的发展转移。

外泌体不仅在肝癌发生发展及转移过程中发挥重要作用，还为肝癌的诊断及生物免疫治疗提供新思路。外泌体内特异性蛋白、miRNAs分子有望成为肿瘤标记物用于肝癌的诊断。研究发现肝癌患者血清外泌体中miRNA-21较正常人明显升高[40]。Liu等[41]发现大鼠血清外泌体中的miRNA-10b在肝硬化即表达增加，在肝癌阶段明显增加可达正常水平的10倍以上，而miRNA-122、-200a则以近似趋势呈表达下降。Sohn等[42]发现肝癌患者血清外泌体中miR-18a、miR-221、miR-222和miR-224表达水平升高，而miR-101、miR-106b、miR-122和miR-195

的表达呈低水平。近来研究发现肝癌患者血清外泌体的 lncRNA PVT1 和 uc002mbe.2 可用于肝癌的补充诊断[43]。

目前除化疗、介入治疗及肝移植外科手术等，缺乏有效的治疗手段，但外泌体为肝癌的生物免疫治疗提供新靶点。肿瘤细胞来源的外泌体（TEXs）具有抗原性，可引起机体的免疫反应。而树突状细胞（DC）作为目前功能最强的抗原递呈细胞，能够诱导特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）生成。研究发现肝癌细胞来源的外泌体负载 DC 可改变肿瘤的免疫微环境，增强 CTL 的杀伤作用[44]。Lu 等[45]发现树突状细胞来源的外泌体（DEXs）也可改变肿瘤微环境，增强 CD8+T 淋巴细胞的抗肿瘤作用。最近 Xiong 等[46]发现 HCV 的膜糖蛋白 E (HCV-E2)可刺激肿瘤微环境中的肥大细胞 miR-490 表达上调，经外泌体转运至肝癌细胞抑制其内的 ERK1/2 信号通路，最终抑制肝癌转移扩散。Xiao 等[47]发现组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 MS-275 能增强 TEXs 所致的非特异性免疫反应：HSP70 和主要组织相容性复合物Ⅰ类多肽相关序列 B（MICB）表达增加，外周血单核细胞增殖及 NK 细胞毒性增强。脂肪组织来源的间充质干细胞（ADMSC）的外泌体可增强 NKT 细胞的抗肿瘤作用[48]。Lou 等[49]发现经 miR-122 修饰后的 ADMSC 的外泌体可增强肝癌对化疗药物的敏感性。此外研究发现 miR-335-5p 可经肝星状细胞来源的外泌体转运至肝癌细胞中抑制其增殖，降低其侵袭性，使肿瘤缩小[50]。此外血清外泌体还可作为药物载体应用于肝癌的靶向治疗[51]。

Liu 等[52]发现血清外泌体中的 miR-125b 可作为肝癌预后指标，其利用生存分析（Kaplan - Meier 法）发现血清外泌体中 miR-125b 水平低的肝癌患者复发时间缩短，生存率降低。

4　总结和展望

外泌体可转运蛋白、miRNAs、lncRNAs 等分子介导细胞信息转导，在肝脏疾病中发挥着重要作用。上述病毒性肝炎及外泌体的研究表明外泌体可包裹转运肝炎病毒，促进其复制传播、免疫逃避，也可作为抗原刺激机体免疫反应，成为免疫治疗的靶点。另外，外泌体可调节肝星状细胞的活性和 CCN2 表达参与肝纤维化过程。同时，为肝纤维化的生物治疗提供新靶点，降低肝硬化的发生率。对于肝癌，外泌体可转运肝癌细胞的蛋白质、miRNAs 等，调节血管再生及肿瘤微环境，促进肿瘤的发展转移，也可作为肿瘤抗原刺激机体免疫应答抑制肝癌进展，作为标记物用于肝癌的诊断及预后。此外，最近发现胃癌细胞来源的外泌体含表皮生长因子受体（EGFR）可调节肝脏微环境而促进胃癌的肝转移[53]。本文对外泌体在病毒性肝炎、肝硬化及肝癌的作用作出简要总结，为疾病诊断及新药研发提供了基础和指导。但外泌体在肝脏疾病中的具体作用机制有待进一步探寻。将研究成果应用于肝脏疾病的临床诊断治疗、改善疾病预后是我们工作的重点及意义。

参考文献：

[1] Bhat S P, Gangalum R K. Secretion of alphaB-Crystallin via exosomes: New clues to the function of human retinal pigment epithelium[J]. Commun Integr Biol, 2011, 4(6): 739

[2] 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]. Nature Cell Biology, 2007, 9(6): 654

[3] Lee H D, Koo B H, Kim Y H, et al. Exosome release of ADAM15 and the functional implications of human macrophage-derived ADAM15 exosomes[J]. FASEB J, 2012, 26(7): 3084

[4] 张敏，张晨光，丁卫.外泌体及其在肿瘤诊疗中的意义[J].生理科学进展，2014,45:372

[5] Lee W M. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 1997, 337(24): 1733

[6] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman A D, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1333

[7] Yang Y, Han Q, Hou Z, et al. Exosomes mediate hepatitis B virus (HBV) transmission and NK-cell dysfunction[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(5): 465

[8] Kapoor N R, Chadha R, Kumar S, et al. The HBx gene of hepatitis B virus can influence hepatic microenvironment via exosomes by transferring its mRNA and protein[J]. Virus Res, 2017, 240: 166

[9] Zhao X, Wu Y, Duan J, et al. Quantitative proteomic analysis of exosome protein content changes induced by hepatitis B virus in Huh-7 cells using SILAC labeling and LC-MS/MS[J]. J Proteome Res, 2014, 13(12): 5391

[10] Kwon H, Lok A S. Hepatitis B therapy [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(5): 275

[11] Li J, Liu K, Liu Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN-alpha-induced antiviral activity[J]. Nat Immunol, 2013, 14(8): 793

[12] Masciopinto F, Giovani C, Campagnoli S, et al. Association of hepatitis C virus envelope proteins with exosomes[J]. Eur J Immunol, 2004, 34(10): 2834

[13] Ramakrishnaiah V, Thumann C, Fofana I, et al. Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh7.5 cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(32): 13109

[14] Bukong T N, Momen-Heravi F, Kodys K, et al. Exosomes from hepatitis C infected patients transmit HCV infection and contain replication competent viral RNA in complex with Ago2-miR122-HSP90[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(10): e1004424

[15] Dreux M, Garaigorta U, Boyd B, et al. Short-range exosomal transfer

of viral RNA from infected cells to plasmacytoid dendritic cells triggers innate immunity[J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(4): 558

[16] Zhang S, Kodys K, Babcock G J, et al. CD81/CD9 tetraspanins aid plasmacytoid dendritic cells in recognition of hepatitis C virus-infected cells and induction of interferon-alpha[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 940

[17] Giugliano S, Kriss M, Golden-Mason L, et al. Hepatitis C virus infection induces autocrine interferon signaling by human liver endothelial cells and release of exosomes, which inhibits viral replication[J]. Gastroenterol, 2015, 148(2): 392

[18] Harwood N M, Golden-Mason L, Cheng L, et al. HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production[J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(3): 495

[19] Ji X J, Ma C J, Wang J M, et al. HCV-infected hepatocytes drive CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(2): 458

[20] Nagashima S, Jirintai S, Takahashi M, et al. Hepatitis E virus egress depends on the exosomal pathway, with secretory exosomes derived from multivesicular bodies[J]. J Gen Virol, 2014, 95(Pt 10): 2166

[21] Chapuy-Regaud S, Dubois M, Plisson-Chastang C, et al. Characterization of the lipid envelope of exosome encapsulated HEV particles protected from the immune response[J]. Biochimie, 2017, 141: 70

[22] Friedman S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1655

[23] Chen L, Charrier A L, Leask A, et al. Ethanol-stimulated differentiated functions of human or mouse hepatic stellate cells are mediated by connective tissue growth factor[J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 399

[24] Huang G, Brigstock D R. Regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012, 17: 2495

[25] Chen L, Charrier A, Zhou Y, et al. Epigenetic regulation of connective tissue growth factor by MicroRNA-214 delivery in exosomes from mouse or human hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1118

[26] Chen L, Chen R, Velazquez V M, et al. Fibrogenic signaling is suppressed in hepatic stellate cells through targeting of connective tissue growth factor (CCN2) by cellular or exosomal microRNA-199a-5p[J]. Am J Pathol, 2016, 186(11): 2921

[27] Chen L, Chen R, Kemper S, et al. Suppression of fibrogenic signaling in hepatic stellate cells by Twist1-dependent microRNA-214 expression: Role of exosomes in horizontal transfer of Twist1[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(6): G491

[28] Devhare P B, Sasaki R, Shrivastava S, et al. Exosome-mediated intercellular communication between hepatitis C virus-infected hepatocytes and hepatic stellate cells[J]. J Virol, 2017, 91(6)

[29] Wang R, Ding Q, Yaqoob U, et al. Exosome adherence and internalization by hepatic stellate cells triggers sphingosine 1-phosphate-dependent migration[J]. J Biol Chem, 2015, 290(52): 30684

[30] Torre LA, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87

[31] Kogure T, Lin W L, Yan I K, et al. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth[J]. Hepatology, 2011, 54(4): 1237

[32] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(12): 915

[33] He M, Qin H, Poon T C, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(9): 1008

[34] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J]. Nature, 2015, 527(7578): 329

[35] Huang A, Dong J, Li S, et al. Exosomal transfer of vasorin expressed in hepatocellular carcinoma cells promotes migration of human umbilical vein endothelial cells[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(8): 961

[36] Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, et al. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA[J]. Mol Cancer, 2015, 14: 155

[37] Zhao H, Yang L, Baddour J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism[J]. Elife, 2016, 5: e10250

[38] Zhang Z, Li X, Sun W, et al. Loss of exosomal miR-320a from cancer-associated fibroblasts contributes to HCC proliferation and metastasis[J]. Cancer Lett, 2017, 397: 33

[39] Wei J X, Lv L H, Wan Y L, et al. Vps4A functions as a tumor suppressor by regulating the secretion and uptake of exosomal microRNAs in human hepatoma cells[J]. Hepatology, 2015, 61(4): 1284

[40] Wang H, Hou L, Li A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 864894

[41] Liu W H, Ren L N, Wang X, et al. Combination of exosomes and circulating microRNAs may serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(10): 1767

[42] Sohn W, Kim J, Kang S H, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Exp Mol Med, 2015, 47: e184

[43] Yu J, Han J, Zhang J, et al. The long noncoding RNAs PVT1 and uc002mbe.2 in sera provide a new supplementary method for hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(31): e4436

[44] Rao Q, Zuo B, Lu Z, et al. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 456

[45] Lu Z, Zuo B, Jing R, et al. Dendritic cell-derived exosomes elicit tumor regression in autochthonous hepatocellular carcinoma mouse models[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 739

[46] Xiong L, Zhen S, Yu Q, et al. HCV-E2 inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by stimulating mast cells to secrete exosomal shuttle microRNAs[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 2141

[47] Xiao W, Dong W, Zhang C, et al. Effects of the epigenetic drug MS-275 on the release and function of exosome-related immune molecules in hepatocellular carcinoma cells[J]. Eur J Med Res, 2013, 18: 61

[48] Ko S F, Yip H K, Zhen Y Y, et al. Adipose-derived mesenchymal

（下转第312页）

[12] Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy [J]. Psychopharmacology (Berl), 2018, 235(2): 505

[13] Fang R, Ye S, Huangfu J, et al. Music therapy is a potential intervention for cognition of Alzheimer's Disease: a mini-review [J]. Transl Neurodegener, 2017, 6: 2

[14] Baird A, Thompson W F. The impact of music on the self in dementia[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(3): 827

[15] Raglio A, Pavlic E, Bellandi D. Music listening for people living with dementia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2018, 19(8): 722

[16] Suzuki M, Kanamori M, Nagasawa S, et al. Music therapy-induced changes in behavioral evaluations, and saliva chromogranin A and immunoglobulin A concentrations in elderly patients with senile dementia[J]. Geriatrics Gerontol Int, 2007, 7(1): 61

[17] Satoh M, Ogawa J I, Tokita T, et al. The effects of physical exercise with music on cognitive function of elderly People: Mihama-Kiho project[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95230

[18] Innes K E, Selfe T K, Khalsa D S, et al. Meditation and music improve memory and cognitive function in adults with subjective cognitive decline: a pilot randomized controlled trial[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(3): 899

[19] 徐韩, 陆春华, 卫昭华,等. 音乐治疗对痴呆患者认知功能改善的效果[J].神经疾病与精神卫生, 2016, 16(5): 554

[20] Raglio A, Bellelli G, Traficante D, et al. Efficacy of music therapy treatment based on cycles of sessions: a randomised controlled trial[J]. Aging Ment Health, 2010, 14(8): 900

[21] Choi A N, Lee M S, Cheong K J, et al. Effects of group music intervention on behavioral and psychological symptoms in patients with dementia: a pilot-controlled trial[J]. Int J Neurosci, 2009, 119(4): 471

[22] Tang Q, Zhou Y, Yang S, et al. Effect of music intervention on apathy in nursing home residents with dementia[J]. Geriatr Nurs, 2018, 39(4):471

[23] Pedersen S K, Andersen P N, Lugo R G, et al. Effects of music on agitation in dementia: a Meta-Analysis[J]. Front Psychol, 2017, 8: 742

[24] Lin Y, Chu H, Yang C Y, et al. Effectiveness of group music intervention against agitated behavior in elderly persons with dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26(7): 670

[25] 林伟泉, 陈胜林, 王昭. 音乐治疗联合触摸疗法对改善阿尔茨海默病患者兴奋激越症状的效果评价[J].黑龙江医药, 2017, 30(4): 736

[26] Clair A A. The effects of music therapy on engagement in family caregiver and care receiver couples with dementia[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2002, 17(5): 286

[27] Ziv N, Granot A, Hai S, et al. The effect of background stimulative music on behavior in Alzheimer's patients[J]. J Music Ther, 2007, 44(4): 329

[28] Giovagnoli A R, Manfredi V, Schifano L, et al. Combining drug and music therapy in patients with moderate Alzheimer's disease: a randomized study[J]. Neurol Sci, 2018, 39(6):1021

（2018-07-16 收稿）

（上接第 308 页）

stem cell exosomes suppress hepatocellular carcinoma growth in a rat model: apparent diffusion coefficient, natural killer T-Cell responses, and histopathological features[J]. Stem Cells Int, 2015, 2015: 853506

[49] Lou G, Song X, Yang F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 122

[50] Wang F, Li L, Piontek K, et al. Exosome miR-335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2018, 67(3): 940

[51] Qi H, Liu C, Long L, et al. Blood exosomes endowed with magnetic and targeting properties for cancer therapy[J]. ACS Nano, 2016, 10(3): 3323

[52] Liu W, Hu J, Zhou K, et al. Serum exosomal miR-125b is a novel prognostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3843

[53] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15016

（2018-06-28 收稿）