

DOI:10.20176/j.cnki.nxdz.20260704

细胞外囊泡调控肿瘤机制及诊疗应用进展

李 盈, 李 凯*

(西安交通大学 基础医学院, 陕西 西安 710061)

摘 要:细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是介导细胞间通讯的关键介质,可参与原核生物与高等真核生物的胞间信号传导,调控多种生物学过程。近十年来,EVs在各类疾病、特别是在恶性肿瘤中的病理生理机制得到持续深入解析,相关研究也促进了其在肿瘤诊断与治疗领域的转化探索及临床应用。为此,论文系统综述EVs的生成过程及其在肿瘤发生发展中的调控机制相关研究进展,深入探讨EVs应用于肿瘤临床诊疗的前景与存在的挑战。

关键词:细胞外囊泡;肿瘤;液体活检;药物递送

分类号:(中图)R730.2;R730.4;R730.5

文献标志码:A

恶性肿瘤已成为全球公共卫生领域的重大挑战,其诊疗效果的提升始终受到多种因素制约,早期诊断率偏低、治疗精准度不足等问题仍是改善患者预后的核心瓶颈。世界卫生组织(WHO)指出,2022年全球新发肿瘤约1997万例,死亡约974万例,其中多数患者确诊时已处于中晚期,错失根治良机^[1]。

在诊断方面,病理活检是目前肿瘤诊断的“金标准”,虽能明确肿瘤病理类型、分化程度及分子特征,但仍存在固有缺陷。比如穿刺、手术的取材方式,难以作为常规筛查手段,无法对患者进行反复取材,难以实时监测肿瘤基因突变、表型演变及治疗反应,易错过最佳干预时机^[2]。除组织活检外,影像学检查对早期微小病灶的灵敏度不足,且存在电离辐射、检查费用昂贵等问题,难以被用于大规模早筛^[2]。在肿瘤治疗领域,药物递送手段缺乏与靶向性不足是制约治疗效果的核心问题,二者相互影响,导致治疗疗效有限且毒副作用显著。现有药物递送系统效率极低,仅0.1%~1%的给药剂量能达到实体瘤,绝大多数药物被正常组织摄取或代谢清除^[3-4]。纳米载体(脂质体、聚合物纳米粒)、抗体偶

联药物等主动递送系统仍存在有效递送率低、循环半衰期短等问题^[5]。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是细胞释放到胞外空间的膜衍生囊泡,在细胞间通讯中发挥重要作用,调控多种生物学过程^[6-7]。原核和真核细胞都可分泌EVs,但目前对真核细胞产生的EVs研究更为深入。迄今为止,所有被研究过的哺乳动物细胞类型,包括神经元^[8-9]、内皮细胞^[10-11]、间充质干细胞^[12-13]和上皮细胞^[14],都被证实会释放EVs。EVs也存在于多种生物体液中,如血液^[15]、滑液^[16]、尿液^[17]和唾液^[18],相比于传统病理检测,更易实现无创或微创检测。EVs携带有丰富的生物活性物质,包括核酸、蛋白质、脂质及各种代谢产物,可反映来源细胞的生理病理状态。EVs的脂质双分子层膜对内容物起到了良好的保护作用,为检测提供了便利。由于EVs的来源广泛性及其内容物的多样性和稳定性,过去十年间,EVs在疾病发生发展及诊疗中的作用逐渐显现,特别是在肿瘤领域,EVs在肿瘤诊断和药物递送中表现出巨大的临床转化潜力。本文对EVs在肿瘤发生机制中的作用,以及在诊疗中的应用等研究进展进行综述和分析。

收稿日期:2026-05-12

基金项目:西安交通大学高层次人才引进基金青年拔尖人才项目(B类)(1301226010735);国家自然科学基金青年项目(82403537);广东省自然科学基金面上项目(2024A1515010819)

作者简介:李盈(2002—),女,硕士研究生,主要从事外泌体生物发生机制及内容物分选机制研究,(电子信箱)ly13309565639@163.com。

*通信联系人:李凯(1993—),男,副教授,博士,主要从事外泌体及细胞内膜性结构在恶性肿瘤等疾病中的诊断和治疗研究,(电子信箱)kaili@xjtu.edu.cn。

引用格式:李盈,李凯.细胞外囊泡调控肿瘤机制及诊疗应用进展[J].宁夏大学学报(自然科学版中英文),2026,47(4):356-370.

1 细胞外囊泡的分类

EVs可根据生物发生途径分为不同类别,分别通过内体途径或非内体途径生成。EVs的主要类别为凋亡小体、微囊泡和外泌体(图1),但目前很难准确对研究中的EVs进行分类,因为不同生物发生途径产生的EVs可能带有共同的标志物。不过, EVs可根据分离方法,按尺寸和均一度进行表征。所有EVs都由脂质双分子层包裹,直径根据生成方式不同,范围为50~2 000 nm。

国际细胞外囊泡学会(international society for extracellular vesicles, ISEV)已发布指南^[19],建议研究者使用体现EVs物理特征的命名法:例如按尺寸划分,小细胞外囊泡(sEVs)可定义为小于100 nm或小于200 nm,中大型细胞外囊泡可定义为大于200 nm;也可按密度、特定生化组分(如CD63阳性EVs)、来源条件或来源细胞(如脑源性EVs)进行命名^[19]。

EVs可在正常生理条件下释放,也可在病理过程中释放。早期研究聚焦于解析不同类别EV的生物发生机制,而近期研究更多探索EVs在癌症、神经退行性疾病、心血管疾病等多种疾病病理中的作

用^[20]。EVs的病理诊断能力来源于它们的特定内容物——这些内容物来自源细胞,能够反映源细胞的状态。目前越来越多研究认为EVs是多种疾病的促进因素,其内容物既可用于病理研究,也可作为诊断生物标志物。

迁移体(migrasome)是2014年清华大学俞立团队发现的一种由迁移细胞产生的胞外细胞器^[21],在透射电子显微镜下呈现类似石榴的结构,呈球形,内部有很多腔内小泡,直径约2 μm 。通过对其内容物进行表征,发现四跨膜蛋白(tetraspanin, Tspan)家族成员在迁移小体中高度富集。在确定以Tspan4作为标志物后,研究人员通过共聚焦显微镜,在活细胞中观察到石榴样结构,且当细胞迁移时,会在其后方观察到长长的回缩纤维。后续的研究发现,Tspan4过表达能显著促进这些结构的形成^[22]。迁移体包含各种各样的物质,包括亚细胞结构、病毒颗粒、蛋白质、脂质和核酸^[23],其中亚细胞结构包括分泌囊泡、受损的线粒体和多泡体,故目前无法将迁移体列为EVs的一种,但鉴于其与EVs的某些特征和功能存在交叉,本文将迁移体与EVs一同进行概述(图1)。

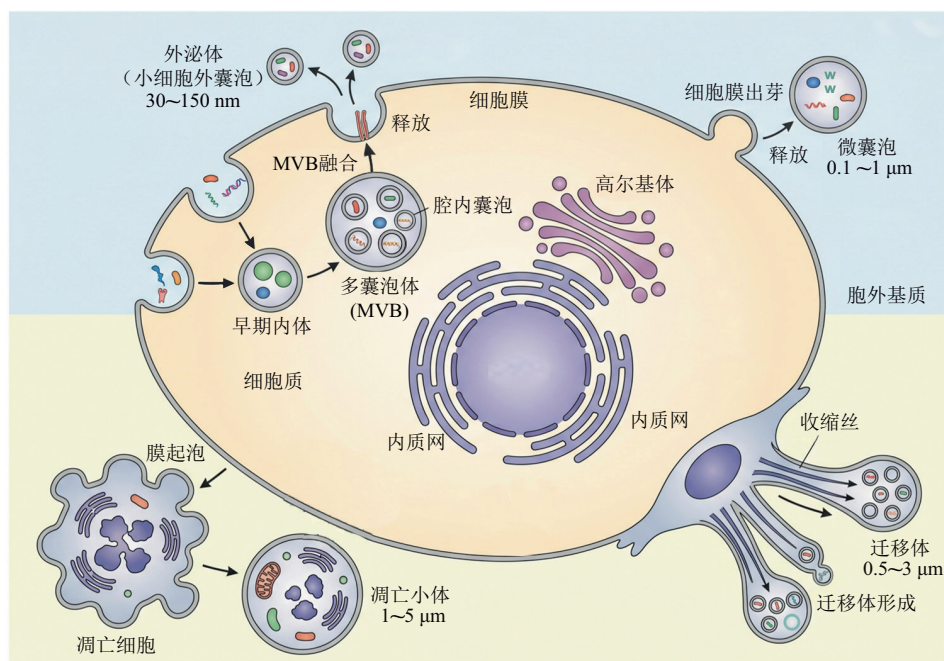


图1 细胞外囊泡生成机制及分类

Fig. 1 Biogenesis and classification of extracellular vesicles

迁移体在一系列生理功能中起到关键作用,目前的证据将迁移体的功能分为4个关键作用:1)信号传导的配体来源:迁移体将特定配体输送到特定的时空位置,调节诸如胚胎发育等过程^[24-26];2)横向转移的载体:一个细胞产生的迁移小体可被其他细

胞摄取,从而实现细胞间的物质和信息交换^[21,27];3)细胞稳态机制:受损的细胞器、有毒物质或不需要的物质通过迁移体被清除^[28];4)分子吸附平台:迁移体从周围环境中吸附分子,使其表面负载其他细胞分泌的成分(例如,神经迁移体上的肝脏来源的

凝血因子)^[29]。目前关于迁移体在肿瘤诊疗中的研究在逐步开展中,相关报道还比较少,但是鉴于迁移体可以在血液和尿液等体液中轻易被检测到,以及它在细胞间交流等生理病理过程中的广泛作用,迁移体已成为潜在的诊断或预后工具。

2 EVs在肿瘤诊疗中的应用基础

EVs以多效性方式调控基础生物学过程:通过蛋白和生物活性脂质配体直接激活细胞表面受体;将自身膜组分与受体细胞质膜融合;并向受体细胞递送效应分子,包括转录因子、癌基因、大小非编码调控 RNA(如微小 RNA, miRNA)、mRNA 以及感染性颗粒^[30]。通过这种方式, EVs 参与维持正常生理过程,例如干细胞稳态维持、组织修复、免疫监视和凝血^[30]。因此, EVs 可被视为信号小体,是调控细胞基础功能与生物学进程的多功能信号复合体。

以免疫应答调控为例:根据免疫细胞所处状态的不同, EVs 既可以触发适应性免疫应答,也能以免疫耐受方式抑制炎症^[30]。在大脑中,除经典突触神经传递外,神经元还可通过分泌 EVs 实现通讯,这些囊泡参与多种神经生物学功能(包括突触可塑性)^[31]。EVs 也被证实参与细胞表型调控,如将造血干细胞表型转化为肝细胞表型^[32],还能在体内诱使骨髓细胞的转录组和蛋白质组向肺表型转换,提示干细胞来源的 EVs 在损伤后组织再生中发挥关键作用^[30]。

目前 EVs 在疾病中研究最透彻的是其在肿瘤生物学中的作用, EVs 可通过以下过程促进肿瘤进展:诱导细胞增殖,从而直接刺激肿瘤生长;刺激血管生成;通过基质蛋白酶分泌促进基质重塑;诱导转移;以及通过调节 T 细胞活性,促进免疫逃逸等^[30]。

如此广泛的细胞和生物学功能表明,凭借多效信号效应, EVs 本身就具备天然治疗潜力。鉴于 EV 在调控生物学过程中的核心作用,不难理解它在部分场景下会对疾病发病机制产生关键影响。

3 细胞外囊泡在肿瘤发生发展中的调控机制

3.1 EVs与肿瘤发生

癌症起始阶段的基因驱动因素会影响 EV 的分泌、内容物包装以及进入受体细胞的过程。与非恶性细胞相比,恶性细胞通常具有更高的 EVs 分泌水平,这可能是由内质网释放钙离子介导的^[33]。此外,应激状态下 p53 的激活会通过 TSAP6 增加 EVs

的分泌^[34]。癌基因 AURKB、MYC 和 HRASG12V 会改变 EVs 的释放、大小以及其蛋白质和 miRNA 组成^[35]。突变型 RAS 还会通过巨胞饮作用促使 EVs 进入癌细胞^[36-37]。致癌性 HRAS 诱导的细胞转化会促使含有致癌性 DNA 的 EVs 释放^[38]。突变型 KRAS 会抑制 Ago2 在多囊泡内体和 EVs 中的积累,从而改变 EVs 中 miRNA 的包装^[39]。目前已经鉴定出许多致癌性 miRNA,这些 miRNA 在肿瘤的起始和发展中起关键作用^[40]。乳腺癌 EV 能够将前体 miRNA 加工成成熟的 miRNA,并且与 EV 相关的 miRNA 的转移足以驱动非致瘤性上皮细胞的转化^[41](图 2)。虽然这些研究表明 EV 参与了可能增加患癌风险的过程,但目前由于缺乏源自癌前病变的细胞系以及肿瘤起始细胞的特异性 EV 标志物,评估 EVs 对肿瘤起始的直接贡献仍很困难。研究这些早期病变的模型将有助于阐明这一点,并为疾病提供潜在的早期诊断生物标志物。

3.2 EVs与肿瘤血管生成

2008 年, Al-Nedawi 团队发表了一项关键研究,首次证明了 EV 与肿瘤侵袭健康组织的直接关联^[42]。该研究巧妙地证实:胶质瘤细胞中激活突变的 EGFRvIII 的 mRNA 表达会显著促进囊泡生成,这种囊泡甚至可以在荷瘤小鼠的血液中被检测到;同时这种致癌蛋白会通过 EV 转移到邻近肿瘤细胞,诱导 VEGF 等促血管生成介质的产生^[42]。Breakefield 等^[43]也报道了相似的结果:他们发现人原发胶质母细胞瘤细胞来源的 EVs,不仅会转移 EGFR,还会转移多种可以刺激肿瘤生长和血管生成的 miRNA^[43]。Al-Nedawi 团队后续的随访研究^[42]显示,肿瘤细胞来源的 EV 可以在体外和体内将活化的 EGFR 转移给内皮细胞,进而诱导 VEGF 表达,并通过自分泌激活 VEGF-2 以促进血管生成^[43]。EVs 诱导内皮细胞血管生成的能力也被其他研究证实,例如,携带细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN, 又称 Basigin、CD147、TCSF)的卵巢癌细胞分泌的 EVs,可诱导内皮细胞激活,而激活后的内皮细胞可以通过传递 δ 样蛋白 4 (Notch 配体),远距离通信并扩散血管生成信号^[30](图 2)。因此, EVs 的功能亚型值得被进一步探索,如促血管生成的 EVs 可能作为肿瘤进展程度的监测指标,并可能为抗血管生成治疗提供新的靶点,实现联合用药。

3.3 EVs与肿瘤进展和转移

肿瘤分泌的 EVs 还可通过多种方式促进肿瘤的进展和转移,比如介导跨膜糖蛋白 EMMPRIN 的

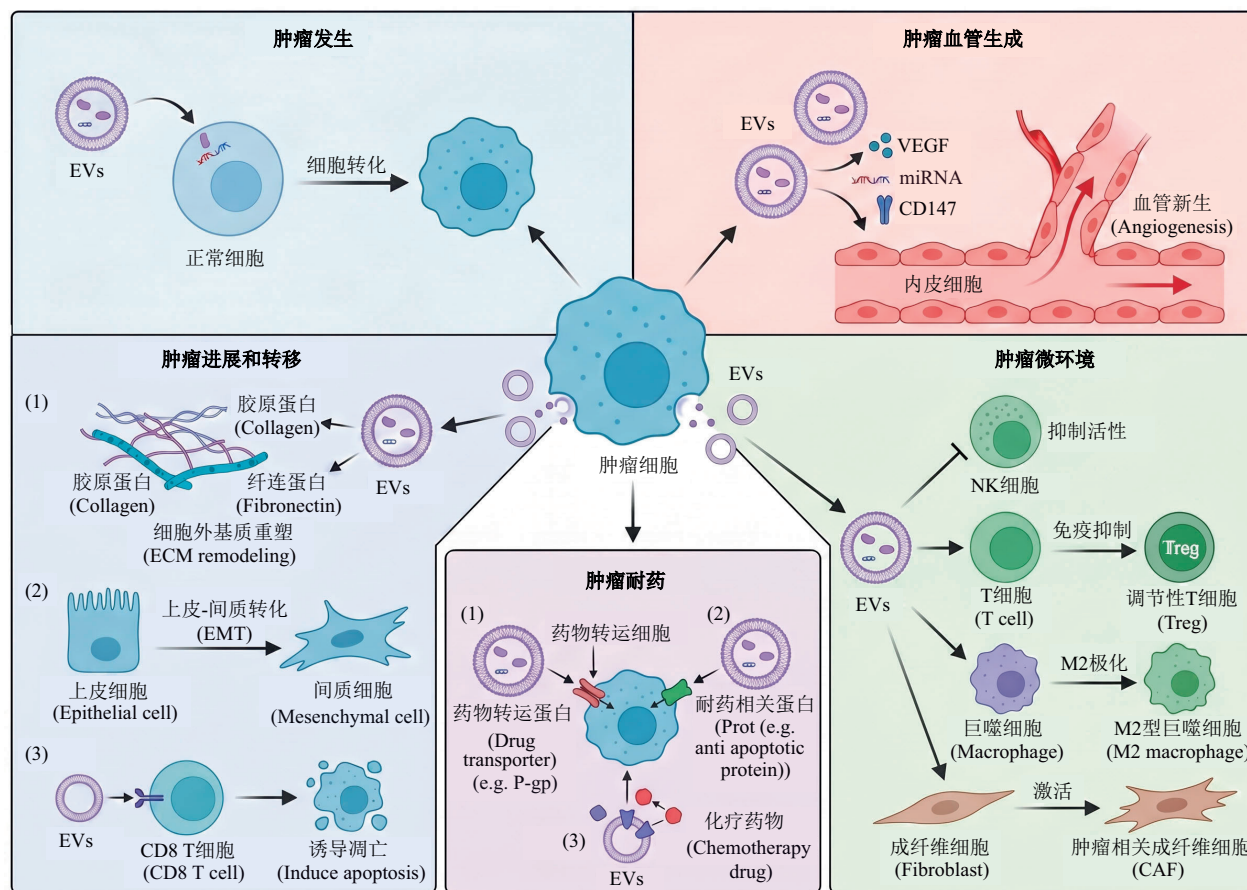


图2 EVs在肿瘤发展中的调控机制

Fig. 2 Regulatory mechanisms of EVs in tumor progression

传递,刺激成纤维细胞表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),进而重塑细胞外基质^[44];黑色素瘤细胞来源的EVs可以通过水平转移MET,将骨髓细胞诱导为促转移表型^[45](图2)。除肿瘤来源EVs,肿瘤相关巨噬细胞分泌的EVs也可富集特定miRNA,促进乳腺癌细胞的局部侵袭^[46]。此外,肿瘤分泌EVs的部分效应还和直接调控免疫功能有关,比如:EVs可以通过诱导调节性T细胞扩增、脱落FAS配体(FASL,又称CD95L、TNFSF6)诱导CD8⁺T细胞凋亡,同时上调黑色素瘤细胞MMP9表达,最终促进肿瘤免疫逃逸^[47]。由以上研究可知,EVs促进肿瘤的进展和转移的机制是多样的,涉及胞外基质的重塑、上皮间质转化、免疫逃逸等。针对不同的机制,开发肿瘤检测和治疗的方法是不同的,这有赖于EVs促肿瘤进展机制的阐明,进而基于相关机制开发针对性的检测和治疗手段。

3.4 EVs与肿瘤微环境

目前已明确EVs可通过多种机制发挥免疫抑制作用:增强调节性T细胞功能,抑制NK细胞和CD8⁺T细胞活性,同时抑制单核细胞向树突状细

胞分化以及树突状细胞成熟。与之相对,EVs也可介导免疫激活效应,促进造血干细胞增殖和存活,激活单核细胞、B细胞和NK细胞^[30](图2)。由EVs介导的癌细胞与癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)之间的通讯也会影响肿瘤生长和免疫微环境。含有TGF β 、miR-125b和功能获得性突变型p53等因子的癌细胞EVs会转移到成纤维细胞,诱导CAF激活并促进癌症生长^[48-49]。CAFs中激活的NOTCH-MYC信号通路会促使EVs分泌未被屏蔽的RN7SL1 RNA,该RNA会转移到乳腺癌细胞中,驱动RNA模式识别受体视黄酸诱导基因I(RIG-I)的表达并促进肿瘤进展^[50]。CAF EVs中的miR-21、miR-378e和miR-143会促进乳腺癌细胞中上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和癌症干细胞样细胞基因的表达^[51]。其他基质细胞类型可能会提供与EVs相关的免疫原性RNA,并且EVs中的基质单链DNA(ssDNA)和双链DNA(dsDNA)可能引发先天性免疫反应,然而,这仍有待验证。目前,源自肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)不同细胞亚群的EVs的作用仍不清楚。若建

立可示踪 TME 细胞分泌 EVs 并分析其功能的实验体系,便能明晰这类 EVs 对肿瘤进展的影响。

3.5 EVs 与肿瘤耐药

癌细胞会针对治疗产生多种耐药机制,包括细胞内在和外在机制(图2)。EV 介导的治疗耐药可能通过多种途径发挥作用,包括转移促进治疗耐药的蛋白质和 miRNA^[52-54]、转移药物转运蛋白^[55]、作为基于抗体治疗药物的诱饵^[56],以及阻止抗体与其配体靶点结合^[57]。如长链非编码 RNA lncARSR 会被整合到耐舒尼替尼的肾细胞癌 EVs 中,并可通过竞争性结合 miR-34/miR-449 诱导 AXL 和 c-MET 表达来传递耐药性^[58]。

此外,基质细胞(包括 CAFs、内皮细胞和免疫细胞)来源的 EVs 也与治疗耐药有关。CAF EVs 中的非编码 RNA 和转座元件会转移到乳腺癌细胞,诱导模式识别和抗病毒信号传导,进而上调 NOTCH3 通路活性,最终诱导乳腺癌产生药物耐药性^[59]。此外,CAF EVs 含有线粒体 DNA,这些

DNA 会转移到癌细胞中,上调氧化磷酸化水平,促使乳腺癌细胞解除休眠状态,进而诱导肿瘤对激素治疗产生耐药性^[60]。

这些结果共同表明:EVs 可以通过诱导癌细胞增殖、诱导邻近内皮细胞血管生成、重塑肿瘤免疫微环境、介导肿瘤耐药等多种途径推动肿瘤恶性演进。因此,干扰这些过程可以抑制肿瘤发展,这为基于 EVs 的肿瘤干预策略提供了新思路。

4 细胞外囊泡在肿瘤诊疗中的作用

4.1 EVs 在肿瘤检测中的应用

液体活检是指对血液及其他体液进行采样和分子分析^[61]。在肿瘤学领域,液体活检可检测循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 以及 EVs^[61-62]。基于 EVs 的独特特性与价值,以 EVs 为基础,针对其内容物的液体活检,在癌症管理的多个环节都具有极高的临床应用潜力(图3)。

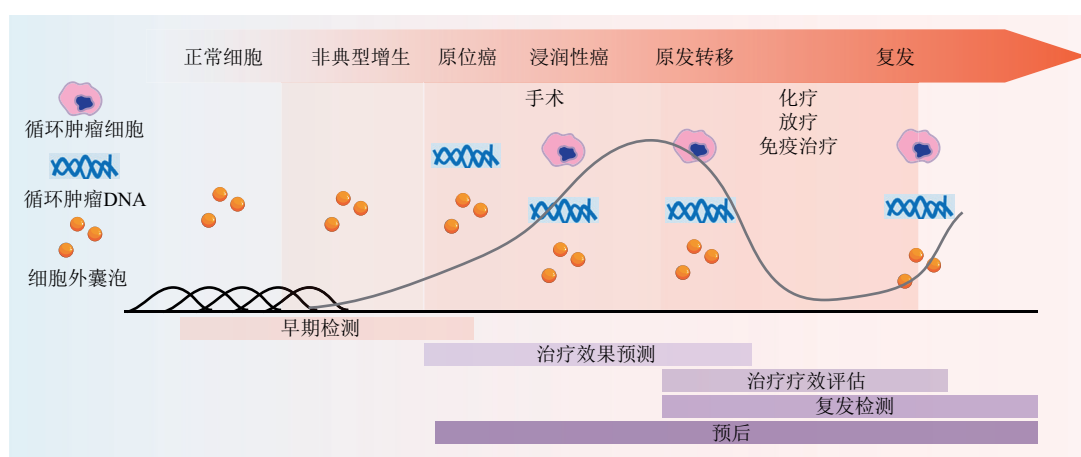


图3 基于 EVs 的液体活检在肿瘤管理中的应用

Fig. 3 Applications of EVs-based liquid biopsy in tumor management

4.1.1 早期诊断 早期发现对于提高癌症生存率至关重要。但遗憾的是,目前实体瘤的早期检测方法往往灵敏度不足或具有侵入性。EVs 已成为极具吸引力的液体活检手段, EVs 含有来源细胞的核酸、蛋白质、代谢物和脂质,存在于血液循环和其他体液中,可满足癌症筛查及频繁监测的需求,目前已有多项基于 EVs 的肿瘤监测研究进入临床阶段(表1)。

首款基于 sEVs 的商业化 ExoDx™ 前列腺癌智能评分检测产品现已上市,可通过尿液样本进行前列腺癌筛查。该检测利用 3 种 sEVs RNA 转录本(ERG、PCA3 和 SPDEF)的表达水平,对年龄超过 50 岁、前列腺特异性抗原(PSA)水平在 2~10 ng/

mL 之间的男性进行风险分层管理。该检测排除高级别前列腺癌的阴性预测值可达 91%,可减少 27% 的不必要穿刺,降低穿刺带来的潜在伤害风险^[63]。

近期,另有研究报道了一种改进的循环 sEVs 信使 RNA(emRNA)检测策略^[64]。该研究通过 emRNA 测序发现的前列腺癌相关 emRNA,在大样本患者队列中得到了验证,由 CDC42、IL32、MAX、NCF2、PDGFA 和 SRSF2 组成的循环 emRNA 筛查特征,在区分前列腺癌患者和健康对照组时的 ROC 曲线下面积(AUC)可达 0.948,显示其巨大的早诊潜力^[64]。

已有研究表明,多种 RNA 联合使用诊断效率优于单一 RNA 生物标志物^[64]。在一项纳入 15 例早

期结肠癌患者和10例正常对照的血浆sEV研究中, let-7b-3p、miR-139-3p、miR-145-3p和miR-150-3p这4种miRNA单独检测时,AUC值范围为0.680~0.792;两种miRNA联合的AUC可提升至0.901;在算法中加入第3种miRNA后,AUC可进一步提高到0.927^[65]。在另一项纳入826名参与者(522例胃癌、85例胃癌前病变、219例健康供体)的研究中,血浆sEV中长链非编码RNA(lncRNA-GC1)在胃癌患者中显著升高,且在胃癌早期检测中,lncRNA-GC1的ROC曲线AUC高于传统血清肿瘤标志物(CEA、CA72-4和CA19-9),同时具备足够的特异性和灵敏度,尤其适用于传统肿瘤标志物检测结果为阴性的患者群体。这些结果表明,传统生物标志物联合sEV RNA在癌症早期检测和筛查中具有巨大潜力^[66]。

除了RNA之外,EVs中还发现了DNA,并且其作为癌症生物标志物的用途也得到了探索。胰腺癌患者循环EVs来源DNA中可检测出高频基因突变,包括KRASG12D和TRP53R273H^[67]。虽然癌EVs腔内的DNA含量较低^[68],但对这类样本的测序显示出更高的覆盖度,这表明与其他游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)分离物相比,EVs中包裹的DNA具有更好的应用价值。

EVs中存在的蛋白质能够实现癌症特异性EV的捕获和检测。对来自组织外植体、血浆和体液的EV进行蛋白质组学分析后,确定CD9、HSPA8、ALIX、HSP90AB1、ACTB、MSN和RAP1B为潜在的泛EV标志物,而VCAN、TNC和THBS2为癌症特异性EVs标志物^[69]。与用于癌症检测和监测的其他生物标志物(包括可溶性蛋白质)相比,EVs的一个优势在于,EV含有多种可测量的生物分子,有可能提高检测的灵敏度和特异性。目前已经开发出可同步定量EVs蛋白和miRNAs,并检测蛋白表达和功能可表征活性的生物传感器,从而可以对EVs进行多重分析,并有可能更准确地检测癌症EV^[70]。未来可能会出现可开展多参数分析(尤其是对单个EV进行分析)、可表征EVs异质性的改良检测系统。

4.1.2 肿瘤复发监测 根据肿瘤类型和分期的不同,相当大比例的癌症患者在原发性肿瘤切除术后五年内会出现疾病复发,尽管在初始治疗后患者未检测到可见肿瘤^[71]。早期发现疾病复发并进行早期临床干预,可以改善患者预后。目前存在的一个挑战是,部分复发尤其是微小残留病灶(minimal residual disease, MRD),无法通过现有成像方式明

确检测出来。液体活检已经成为一种对血液系统恶性肿瘤和实体瘤患者进行MRD检测的新兴手段。

尽管部分临床研究已经对CTCs或ctDNA检测MRD进行了探索^[72-74],但由于脱落进入血液的癌细胞浓度极低,很难从外周血中通过有效采样获取CTCs或ctDNA。值得注意的是,EVs,特别是sEVs已被证实是细胞间通讯的关键信使,有望成为在不同生物流体中对残留病灶进行实时、纵向监测的理想工具^[75]。

在一项针对食管鳞状细胞癌患者的纵向采样研究中,发现唾液sEV来源的嵌合RNA能够在肿瘤切除术后,比X线和CT扫描早两个月检测出疾病复发^[18]。有研究通过TaqMan miRNA测定分析6例术后复发或未复发的胰腺导管腺癌患者的血浆sEV,观察到复发患者的miR-451a表达升高,并在50例患者中得到了验证^[76]。已有研究报道了sEV miR-92b可促进肿瘤转移,在后续的研究中发现肝细胞癌复发小鼠模型中,循环sEV miR-92b可以预测移植后肝细胞癌的复发风险。同样地,上调的sEV RNA也与胃癌^[77]、脂肪肉瘤^[78]、乳腺癌^[79]和膀胱癌^[80]的肿瘤复发相关。

这些结果表明,sEV RNA检测可以在标准影像学检查之前提供复发或MRD的证据,并且与癌症患者的临床结果密切相关。sEV甚至可以从极少量活细胞中释放,同时携带多层分子与遗传信息。随着EVs分离和检测技术的发展,生物流体中sEV RNA检测在搭建癌症复发和MRD检测的全新平台方面具备独特优势,对于原发治疗后复发高风险患者尤为适用。

4.1.3 肿瘤伴随诊断与疗效监测 对EV进行分子特征分析可为治疗方案的选择提供有价值的信息。频繁进行侵入性肿瘤组织活检并非理想选择且难以实现,因此迫切需要开发非侵入性或微创性生物标志物来指导治疗。除了越来越多的临床前研究外,更多的临床试验已在ClinicalTrials.gov上完成注册,旨在研究EV在癌症治疗中的预测能力(表1)。

O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)和烷基嘌呤-DNA-N-糖基化酶(APNG)是修复替莫唑胺所致DNA损伤的两种关键酶,它们在肿瘤中的表达水平与药物疗效呈负相关。然而,多形性胶质母细胞瘤(GBM)组织通常仅能从初次手术中获取,这使得对MGMT和APNG水平的后续监测变得困难。一项研究使用微流控芯片分析了7例

表 1 基于 EV 的诊断相关的临床研究

Tab. 1 Clinical studies related to EV-based diagnosis

NCT number	Study title	Country
NCT05270174	A prospective, multicenter cohort study of urinary exosome lncRNAs for preoperative diagnosis of lymphatic metastasis in patients with bladder cancer	China
NCT03738319	Non-coding RNA in the exosome of the epithelial ovarian cancer	China
NCT03542253	Combined diagnosis of CT and exosome in early lung cancer	China
ChiCTR2000031507	A prospective study of diagnostic biomarkers of esophageal squamous cell carcinoma	China
NCT04182893	Clinical study of ctDNA and exosome combined detection to identify benign and malignant pulmonary nodules (ctDNA)	China
NCT04053855	Evaluation of urinary exosomes presence from clear cell renal cell carcinoma (PEP-C)	France
NCT03102268	ncRNAs in exosomes of cholangiocarcinoma	China
NCT02147418	Exosome testing as a screening modality for human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma	Mexico
NCT03581435	A study of circulating exosome proteomics in gallbladder carcinoma patients (EXOGB001)	China
NCT04394572	Identification of new diagnostic protein markers for colorectal cancer (EXOSCOL01)	France
NCT04529915	Multicenter clinical research for early diagnosis of lung cancer using blood plasma derived exosome	South Korea
NCT04629079	Lung cancer detection using blood exosomes and HRCT- improving the early detection of lung cancer by combining exosomal analysis of hypoxia with standard of care imaging	U.K.
NCT03830619	Serum exosomal long noncoding RNAs as potential biomarkers for lung cancer diagnosis	China
NCT04636788	Circulating extracellular exosomal small RNA as potential biomarker for human pancreatic cancer	China
NCT05463107	Correlation between various urinary exosomal protein biomarkers and pathological manifestation in thyroid follicular neoplasm: Early and pre-operative diagnosis of follicular thyroid cancer	China

GBM 患者血液来源的 sEVs 中 MGMT 和 APNG 的 mRNA 水平,结果显示,血浆 sEVs 中 MGMT 和 APNG 的 mRNA 水平与母细胞中的水平相关性良好。此外,它们随着时间的变化与治疗结果相关,这表明血浆 sEVs 中 MGMT 和 APNG 的 RNA 变化可作为治疗结果的预测变量^[81]。

雄激素受体剪接变体 7 (AR-V7) 与去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 对激素治疗的耐药性相关^[82]。在二线激素治疗开始前,从 36 名 CRPC 患者中收集血浆来源的 sEVs,并提取 sEVs RNA,通过逆转录液滴数字聚合酶链反应 (ddPCR) 检测 AR-V7 mRNA。sEVs RNA 中 AR-V7 mRNA 阴性患者比阳性患者中位无进展生存期 (PFS) 更长 (20 个月对 3 个月, $P < 0.001$)。因此,SEV AR-V7 mRNA 可能是激素治疗耐药性的预测标志物^[82]。

EVs 的分子含量取决于分泌细胞的类型和生理状态^[83]。辐射直接影响癌细胞,比如,放疗后,血浆 sEVs 中与 DNA 损伤和细胞因子介导反应相关基因的 miRNAs 水平升高^[84]。此外,还鉴定出了血

浆 sEVs 在放疗前后一些差异表达的 miRNAs,这些 miRNAs 参与了与骨代谢和再生相关的重要信号通路,提示细胞对辐射诱导的骨损伤有反应^[85]。这些结果表明,辐射通过细胞对辐射的反应影响 sEVs RNA 的组成、分泌和功能。由于特定的 sEVs RNA 在预后和/或介导放射抵抗方面具有直接作用,检测 sEVs RNA 可能是预测或评估放射治疗疗效的合适策略。

免疫疗法是颇具前景的新型癌症治疗策略,筛选能够预测治疗响应的生物标志物,进而帮助和指导患者选择治疗方案,是目前免疫治疗领域的关键问题。研究发现,sEVs 携带的 Let-7b、Let-7d 和 microRNA-155 可抑制 Th1 型免疫应答,可能介导了 Treg 细胞的免疫抑制功能^[86]。循环系统中的 sEVs PD-L1 可系统性抑制抗肿瘤免疫应答,对其进行基因阻断可促进引流淋巴结中的 T 细胞活化,进而诱导系统性抗肿瘤免疫和免疫记忆^[56]。T 细胞来源 sEVs (TEX) 高表达 PD-1 和 CD28 分子,其治疗前基线水平即可预测转移性黑色素瘤患者对

CTLA4抑制剂伊匹木单抗的治疗响应;同理,树突状细胞来源sEVs(DEX)表面的CD80/CD86水平可以反映免疫系统抗黑色素瘤活性的恢复情况,这些结果均支持TEX和DEX可作为黑色素瘤可靠的疗效预测生物标志物^[87]。

4.2 EVs在肿瘤治疗中的应用

4.2.1 EVs作为治疗靶点 鉴于EVs能够承载致癌或毒性因子,并在细胞间传递这些因子,因此抑制EVs的形成、释放或摄取,有望降低囊泡介导的致病负荷。目前针对EVs的治疗策略主要探索了3个方向:1)靶向中性鞘磷脂酶(nSMase 2)通路,抑制EVs释放;2)靶向ESCRT复合物的组分,抑制EVs释放;3)抑制受体细胞摄取病理性EVs^[88]。不过,如何找到能特异性靶向致病性EVs、同时不影响维持生理稳态和细胞通信所需的健康EVs的化合物与方案,仍然是该领域的核心挑战。

药理学EVs抑制剂,例如GW4869(靶向nSMase2),已在多项研究中被用于探究抑制EVs释放的效果。例如,在结直肠癌研究中,肿瘤细胞来源的EVs可在体内诱导结肠癌细胞增殖并抑制凋亡,经GW4869处理后肿瘤生长受到显著抑制^[14]。已有研究证实,大麻二酚(一种具有抗炎和抗肿瘤活性的抗焦虑药)与氯米定(不可逆泛PAD抑制剂)可抑制多种癌细胞的EVs释放^[89],其他EVs抑制剂,如细胞松弛素D、格列本脲和氯丙嗪,可减少大于150 nm囊泡的释放^[90]。不过上述研究大多基于癌细胞系开展,仍有待在小鼠模型中验证。此外,靶向ESCRT复合物组分可用于抑制致病性EV的释放,但该领域目前仍处于起步阶段,可能需要同时靶向ESCRT复合物的多个组分及其辅助蛋白。

另一种抑制EVs介导疾病进展的潜在策略,是阻断EVs的摄取通路。已知的摄取机制包括:网格蛋白依赖/非依赖途径的内吞作用、质膜/内体膜融合、吞噬作用和巨胞饮作用。受显微成像技术的限制,目前也很难准确确认EV的内化效率和摄取程度。但已有部分研究得到了颇具前景的结果:动力蛋白抑制剂DYNASORE可通过网格蛋白介导途径降低转铁蛋白的内化,研究发现,该抑制剂可显著降低EB病毒阴性上皮细胞对EB病毒感染B细胞所分泌CD63⁺阳性EVs的摄取和内化水平^[88];使用DYNASORE同样可以抑制人恶性黑色素瘤细胞系分泌的肿瘤来源EVs(annexin V⁺)的内化,并且进一步观察到该处理可以减少肿瘤血管生成^[91]。由于EVs摄取的机制复杂且多样,目前该领域仍处于大量研究阶段,相关假说也在不断更新。

4.2.2 EVs作为药物递送载体 EVs的膜可以保护内容物,未修饰的EVs表面蛋白有助于延长其循环时间,并使其在特定器官(尤其是肿瘤以及肝脏和脾脏)中积累^[92-93]。因此,许多小分子药物已被包裹进EVs中,用于将治疗性负载递送至肿瘤,同时减少脱靶效应。化疗药物紫杉醇、阿霉素和吉西他滨已被封装在EVs中,并被证明能有效抑制肿瘤生长^[94-96]。此外,基于EVs的递送载体,其中包含靶向KRAS^{G12D}、MYC、S100A4和PAK4的小干扰RNA^[30](siRNA)也被应用在治疗中。经过改造以包含反义寡核苷酸^[97]、CRISPR/Cas9^[98-99]和微小RNA(miRNA)^[100-101]的EVs也有效控制了肿瘤生长。为了在保持EVs生物相容性的同时,进一步提高其负载能力,研究人员已经开发出了结合了EVs和合成材料的混合囊泡^[94, 102-103]。

干扰素基因刺激蛋白(STING)激动剂已被证明能够刺激抗肿瘤免疫反应,而STING激动剂的临床应用受到生物利用度和脱靶毒性的限制。将小分子STING激动剂封装在EVs中可有效激活抗原呈递细胞和抗肿瘤免疫,且无脱靶效应^[88]。激活维甲酸诱导基因I(RIG-I)通路可导致I型干扰素分泌和抗肿瘤反应,但RIG-I激动剂在体内与STING激动剂有类似的局限性。将RIG-I激动剂封装在红细胞来源的EVs中可刺激免疫反应并抑制肿瘤生长^[104],这进一步证明了将免疫调节分子封装在EVs中的潜力。

目前已经开发出多种基于细胞的免疫疗法,这些疗法能有效控制肿瘤生长,包括树突状细胞(DC)疫苗和嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法。尽管这些基于细胞的疗法具有疗效,但它们也存在一些局限性,比如会产生免疫抑制机制、出现脱靶毒性,并且需要自体细胞。EVs作为无细胞免疫疗法应运而生,它可以规避许多与基于细胞的疗法相关的问题。DC来源的EVs含有功能性的I类主要组织相容性复合物(MHC)/肽复合物,能够激活T细胞以引发抗肿瘤反应^[105]。用卵清蛋白处理的树突状细胞产生的sEVs可诱导抗原特异性CD8⁺T细胞,而大EVs或微囊泡则不能^[106],这表明小EVs在引发抗原特异性免疫反应方面更有效。经癌症特异性异常转录生成的嵌合RNA处理的DC分泌的EVs,为缺乏已知突变抗原的癌症提供了一种基于EVs的疫苗策略^[107]。除了基于DC EVs的疫苗策略外,其他各类免疫细胞分泌的EVs也被作为肿瘤治疗手段进行了研究。CAR-T细胞产生的EVs(CAR-EVs)在其表面表达CAR,能够诱导细胞毒

性并抑制肿瘤生长^[108],表明 CAR-EVs 可作为无细胞免疫疗法的载体。总之,上述研究为开发基于 EVs 的即用型免疫疗法以控制肿瘤进展提供了可行策略。

基于 EVs 的治疗载体生产需要采用大规模,符合药品生产质量管理规范(GMP)的制备体系。生物反应器能够在特定条件下对细胞进行大规模培养,以分离 EVs。目前已有几种基于差速超速离

心^[92]、密度梯度超速离心^[109]和切向流过滤(TFF)^[110]的方法来制备临床级别的 EVs。TFF 和尺寸排阻色谱法(SEC)允许从更大体积的细胞培养液中分离 EVs,有可能更轻松地实现基于 EVs 的疗法的广泛临床应用。

基于 EVs 的疗法已经走向临床试验(表 2),但也面临着许多挑战,包括 EVs 细胞来源的表征、EVs 的分离和储存,以及质量控制和标准化。

表 2 基于 EVs 的肿瘤干预策略的临床研究

Tab. 2 Clinical studies on EVs-based tumor intervention strategies

NCT number	Conditions	Interventions	Phases	Locations
NCT05375604	Advanced hepatocellular carcinoma (HCC)	exoASO-STAT6 (CDK-004)	1	USA
NCT04592484	Advanced solid tumor	CDK-002 (exoSTING)	1	USA
NCT03608631	KRAS NP_004976.2:p.G12D metastatic pancreatic cancer	Mesenchymal stromal cell-derived exosomes with KRAS G12D siRNA	1	USA
NCT01294072	Colon cancer	Curcumin conjugated with plant exosomes	1	USA
NCT01159288	Non small cell lung cancer	Tumor antigen-loaded dendritic cell-derived exosomes	2	France

5 结语与展望

尽管 EVs 在肿瘤治疗和诊断应用方面前景广阔,但也存在一些挑战。基于 EVs 的生物标志物开发(涵盖蛋白质、核酸、脂质、聚糖等方向),在肿瘤领域展现出了巨大应用前景,表 1 和表 2 中展示了大量的相关临床研究,但多数临床试验尚未取得具备突破性、可落地临床应用的成果,要将 EVs 疾病生物标志物的研究发现转化为临床应用,仍依赖技术层面的突破,开发高通量检测技术是其中的关键。例如,开发可高通量、快速从大量样本中分离 EVs 的方法,将极大推动 EVs 诊断技术的落地应用。此外,实现不同实验室之间方法的标准化也至关重要:在不同实验室、不同样本队列中对 EVs 疾病生物标志物进行交叉验证,能够加速实验室研究成果向临床应用的转化。

在基于 EVs 的治疗方面,技术挑战是一个重大问题——从分离方法到临床适用的 EVs 制剂的表征和标准化。EVs 及其亚型的分离通常依赖于超离心等低通量技术。扩大细胞培养规模以生产足够用于临床应用的 EVs 也是一项重大技术挑战。随之而来的问题包括生物反应器的使用以及胎牛血清培养基等补充剂的使用,而胎牛血清本身就含有 EVs,这证明了在扩大生产规模时进行表征的重要性。对分离产物的全面表征需要标准化,特别是

必须明确制剂中 EVs 的功能活性。确定治疗性 EVs 的有效剂量,甚至其作用机制,尤其是那些源自干细胞的 EVs,对该领域来说仍然是挑战。更深入地从机制上理解特定 EVs 制剂的作用方式,将有助于制定合适的剂量和功能评估方法。

关于 EVs 作为药物递送载体的应用,有一个问题需要探索:负载外源载物是否会干扰内源载物、与之发生相互作用,并由此引发脱靶效应。如果脱靶效应超过治疗获益,那么 EVs 的异质性可能会成为一个重大障碍,在癌症这类复杂疾病中尤其如此。可以确定的是,通过 EVs 递送单一种类的 miRNA 无法完全治愈疾病,可能需要整个 miRNA 家族共同作用,才能保证受体细胞中的上下游靶标都被调控,但对于基于核酸负载的 EVs 疗法来说,功能性 RNA 递送的作用机制还有诸多需要考量的地方。另一个问题是,如何筛选最安全的细胞来源用于 EVs 分离和治疗应用,从而避免免疫原性问题,同时确保 EVs 不会携带有害的毒性货物。为解决这些问题,必须建立合适的临床前模型,并筛选出带有目标货物和分子特性的 EVs 制剂。进一步明确特定 EVs 制剂在治疗场景中的作用机制,同样会为上述选择提供指导。

将 EVs 靶向递送至发挥治疗作用的病灶是另一个有待深入研究的方向。加深对 EVs 递送机制的理解是实现靶向递送的关键,这需要在 EVs 天然加

工降解过程与治疗性载荷向目标位点靶向递送二者之间做好平衡。在设计位点特异性 EVs 治疗策略时,最小化脱靶效应也是核心考量因素。虽然可以通过工程改造让 EVs 获得特定性质,增强对特定细胞类型的偏好,或是帮助 EVs 跨越血脑屏障(BBB)递送至脑部等器官,但生产满足治疗需求的这类工程化囊泡仍面临技术挑战,限制了其进一步开发。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Jain R K. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(17): 2205-2218.
- [3] Cao Lideng, Li Zaiye, Song Jian, et al. Sequential drug release system: Targeting the tumor ECM for enhanced chemotherapy efficacy [J/OL]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2025, 122(23): e2421061122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2421061122>.
- [4] Cai Yifan, Zhang Zichen, Lu Yi, et al. Liposomal particokinetics and intratumoral microdistribution: A quantitative reassessment of the enhanced permeability and retention effect[J/OL]. *Journal of Controlled Release*, 2026, 393: 114759. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114759>.
- [5] Cheng Y H, He Chunla, Riviere J E, et al. Meta-analysis of nanoparticle delivery to tumors using a physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation approach [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3): 3075-3095.
- [6] Valadi H, Ekström 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): 654-659.
- [7] Raposo G, Nijman H W, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1996, 183(3): 1161-1172.
- [8] Laulagnier K, Javalet C, Hemming F J, et al. Amyloid precursor protein products concentrate in a subset of exosomes specifically endocytosed by neurons[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2018, 75(4): 757-773.
- [9] Ngolab J, Trinh I, Rockenstein E, et al. Correction to: Brain-derived exosomes from dementia with Lewy bodies propagate α -synuclein pathology [J/OL]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2020, 8(1): 123. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0445-5>.
- [10] Jansen F, Yang Xiaoyan, Baumann K, et al. Endothelial microparticles reduce ICAM-1 expression in a microRNA-222-dependent mechanism [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, 19(9): 2202-2214.
- [11] van Balkom B W M, de Jong O G, Smits M, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells[J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3997-4006.
- [12] Zhu Fengming, Chong Lee Shin O L S, Pei Guangchang, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells employed exosomes to attenuate AKI-CKD transition through tubular epithelial cell dependent Sox9 activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70707-70726.
- [13] Qin Yunhao, Wang Lian, Gao Zhengliang, et al. Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation *in vitro* and promote bone regeneration *in vivo* [J/OL]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21961. <https://doi.org/10.1038/srep21961>.
- [14] Wang Baochen, Wang Yong, Yan Zhanfu, et al. Colorectal cancer cell-derived exosomes promote proliferation and decrease apoptosis by activating the ERK pathway [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2019, 12(7): 2485-2495.
- [15] Kapogiannis D, Boxer A, Schwartz J B, et al. Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of preclinical Alzheimer's disease [J]. *FASEB Journal*, 2015, 29(2): 589-596.
- [16] Foers A D, Chatfield S, Dagley L F, et al. Enrichment of extracellular vesicles from human synovial fluid using size exclusion chromatography [J/OL]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2018, 7(1): 1490145. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1490145>.
- [17] Cheng L, Sun Xin, Scicluna B J, et al. Characterization and deep sequencing analysis of exosomal and non-exosomal miRNA in human urine[J]. *Kidney International*, 2014, 86(2): 433-444.
- [18] Lin Yusheng, Dong Hongmei, Deng Weilun, et al. Evaluation of salivary exosomal chimeric *GOLM1-NAA35* RNA as a potential biomarker in esophageal

- carcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(10): 3035-3045.
- [19] Théry C, Witwer K W, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J/OL]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>.
- [20] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(4): 213-228.
- [21] Ma Liang, Li Ying, Peng Junya, et al. Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration [J]. *Cell Research*, 2015, 25(1): 24-38.
- [22] Huang Yuwei, Zucker B, Zhang Shaojin, et al. Migrasome formation is mediated by assembly of micron-scale tetraspanin macrodomains[J]. *Nature Cell Biology*, 2019, 21(8): 991-1002.
- [23] Yu Jinqiang, Yu Li. A decade of migrasome research: Biogenesis, physiological functions, and disease implications[J]. *Cell Research*, 2025, 35(9): 629-641.
- [24] Jiao Haifeng, Li Xiaopeng, Li Ying, et al. Packaged release and targeted delivery of cytokines by migrasomes in circulation[J/OL]. *Cell Discovery*, 2024, 10: 121. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00749-x>.
- [25] 胡海婧, 刘佳升, 钟健, 等. 迁移体的形成机制、生物学功能与研究展望[J]. *宁夏大学学报(自然科学版中英文)*, 2026, 47(2): 158-167.
- [26] Jiang Dong, Jiang Zheng, Lu Di, et al. Migrasomes provide regional cues for organ morphogenesis during zebrafish gastrulation[J]. *Nature Cell Biology*, 2019, 21(8): 966-977.
- [27] Zhu Mingli, Zou Qin, Huang Rongyao, et al. Lateral transfer of mRNA and protein by migrasomes modifies the recipient cells[J]. *Cell Research*, 2021, 31(2): 237-240.
- [28] Jiao Haifeng, Jiang Dong, Hu Xiaoyu, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process [J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2896-2910. e13.
- [29] Jiang Dong, Jiao Lin, Li Qing, et al. Neutrophil-derived migrasomes are an essential part of the coagulation system[J]. *Nature Cell Biology*, 2024, 26(7): 1110-1123.
- [30] EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield X O, et al. Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013, 12(5): 347-357.
- [31] Chivet M, Hemming F, Pernet-Gallay K, et al. Emerging role of neuronal exosomes in the central nervous system[J/OL]. *Frontiers in Physiology*, 2012, 3: 145. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00145>.
- [32] Jang Y Y, Collector M I, Baylin S B, et al. Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion[J]. *Nature Cell Biology*, 2004, 6(6): 532-539.
- [33] Taylor J, Azimi I, Monteith G, et al. Ca^{2+} mediates extracellular vesicle biogenesis through alternate pathways in malignancy [J/OL]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2020, 9(1): 1734326. <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1734326>.
- [34] Yu Xin, Harris S L, Levine A J. The regulation of exosome secretion: A novel function of the p53 protein [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(9): 4795-4801.
- [35] Kilinc S, Paisner R, Camarda R, et al. Oncogene-regulated release of extracellular vesicles[J]. *Developmental Cell*, 2021, 56(13): 1989-2006. e6.
- [36] Choi D, Montermini L, Meehan B, et al. Oncogenic RAS drives the CRAF-dependent extracellular vesicle uptake mechanism coupled with metastasis [J/OL]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2021, 10(8): e12091. <https://doi.org/10.1002/jev2.12091>.
- [37] Nakase I, Kobayashi N B, Takatani-Nakase T, et al. Active macropinocytosis induction by stimulation of epidermal growth factor receptor and oncogenic Ras expression potentiates cellular uptake efficacy of exosomes [J/OL]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 10300. <https://doi.org/10.1038/srep10300>.
- [38] Lee T H, Chennakrishnaiah S, Audemard E, et al. Oncogenic ras-driven cancer cell vesiculation leads to emission of double-stranded DNA capable of interacting with target cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 451(2): 295-301.
- [39] McKenzie A J, Hoshino D, Hong N H, et al. KRAS-MEK signaling controls Ago2 sorting into exosomes [J]. *Cell Reports*, 2016, 15(5): 978-987.
- [40] Lin S B, Gregory R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15(6): 321-333.
- [41] Melo S A, Sugimoto H, O'Connell J T, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 707-721.
- [42] Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, et al. Intercel-

- lular transfer of the oncogenic receptor EGFRv III by microvesicles derived from tumour cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(5): 619-624.
- [43] Skog J, W rdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers [J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(12): 1470-1476.
- [44] Sidhu S S, Mengistab A T, Tauscher A N, et al. The microvesicle as a vehicle for EMMPRIN in tumor-stromal interactions [J]. *Oncogene*, 2004, 23(4): 956-963.
- [45] Peinado H, Ale kovi  M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(6): 883-891.
- [46] Yang Mei, Chen Jingqi, Su Fang, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells [J/OL]. *Molecular Cancer*, 2011, 10(1): 117. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-117>.
- [47] Cai Zhijian, Yang Fei, Yu Lei, et al. Activated T cell exosomes promote tumor invasion via fas signaling pathway[J]. *The Journal of Immunology*, 2012, 188(12): 5954-5961.
- [48] Ma Shaolin, McGuire M H, Mangala L S, et al. Gain-of-function p53 protein transferred via small extracellular vesicles promotes conversion of fibroblasts to a cancer-associated phenotype [J/OL]. *Cell Reports*, 2021, 34(6): 108726. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108726>.
- [49] 吴一鸣,赵刚,王玉炯. 细胞外囊泡在细菌和病毒感染中的免疫调控作用[J]. *宁夏大学学报(自然科学版中英文)*, 2025, 46(1): 68-77.
- [50] Nabat B Y, Qiu Y, Shabason J E, et al. Exosome RNA unshielding couples stromal activation to pattern recognition receptor signaling in cancer [J]. *Cell*, 2017, 170(2): 352-366. e13.
- [51] Donnarumma E, Fiore D, Nappa M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19592-19608.
- [52] Park M, Kim J W, Kim K M, et al. Circulating small extracellular vesicles activate TYRO3 to drive cancer metastasis and chemoresistance[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(13): 3539-3553.
- [53] Cornell L, Wander S A, Visal T, et al. microRNA-mediated suppression of the TGF-  pathway confers transmissible and reversible CDK4/6 inhibitor resistance[J]. *Cell Reports*, 2019, 26(10): 2667-2680. e7.
- [54] Kreger B T, Johansen E R, Cerione R A, et al. The enrichment of survivin in exosomes from breast cancer cells treated with paclitaxel promotes cell survival and chemoresistance [J/OL]. *Cancers*, 2016, 8(12): 111. <https://doi.org/10.3390/cancers8120111>.
- [55] Ma Xin, Chen Zhen, Hua Dong, et al. Essential role for TrpC5-containing extracellular vesicles in breast cancer with chemotherapeutic resistance[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(17): 6389-6394.
- [56] Poggio M, Hu Tianyi, Pai C C, et al. Suppression of exosomal PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 414-427. e13.
- [57] Ma Shaolin, Mangala L S, Hu Wen, et al. CD63-mediated cloaking of VEGF in small extracellular vesicles contributes to anti-VEGF therapy resistance [J/OL]. *Cell Reports*, 2021, 36(7): 109549. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109549>.
- [58] Qu Le, Ding Jin, Chen Cheng, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5): 653-668.
- [59] Boelens M C, Wu T J, Nabat B Y, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 499-513.
- [60] Sansone P, Savini C, Kurelac I, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(43): E9066-E9075.
- [61] Ignatiadis M, Sledge G W, Jeffrey S S. Liquid biopsy enters the clinic: implementation issues and future challenges [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(5): 297-312.
- [62] Yu W, Hurley J, Roberts D, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: Opportunities and challenges [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32(4): 466-477.
- [63] McKiernan J, Donovan M J, Margolis E, et al. A prospective adaptive utility trial to validate performance of a novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer in patients with prostate-specific antigen 2-10 ng/mL at initial biopsy [J]. *European Urology*, 2018, 74(6): 731-738.
- [64] Ji Jin, Chen Rui, Zhao Lin, et al. Circulating exosomal mRNA profiling identifies novel signatures for the detection of prostate cancer [J/OL]. *Molecular*

- Cancer, 2021, 20(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01349-z>.
- [65] Min Li, Zhu Shengtao, Chen Lei, et al. Evaluation of circulating small extracellular vesicles derived miRNAs as biomarkers of early colon cancer: A comparison with plasma total miRNAs [J/OL]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2019, 8 (1): 1643670. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1643670>.
- [66] Guo Xin, Lü Xiaohui, Ru Yi, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: A multiphase study [J/OL]. *JAMA Surgery*, 2020, 155(7): 572. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.1133>.
- [67] Yang Sujuan, Che S P Y, Kurywachak P, et al. Detection of mutant KRAS and TP53 DNA in circulating exosomes from healthy individuals and patients with pancreatic cancer [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2017, 18(3): 158-165.
- [68] Lázaro-Ibáñez E, Lässer C, Shelke G V, et al. DNA analysis of low- and high-density fractions defines heterogeneous subpopulations of small extracellular vesicles based on their DNA cargo and topology [J/OL]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2019, 8 (1): 1656993. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1656993>.
- [69] Hoshino A, Kim H S, Bojmar L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 1044-1061. e18.
- [70] Zhang Peng, Wu Xiaoqing, Gardashova G, et al. Molecular and functional extracellular vesicle analysis using nanopatterned microchips monitors tumor progression and metastasis[J/OL]. *Science Translational Medicine*, 2020, 12 (547): eaaz2878. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2878>.
- [71] Pan Hongchao, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(19): 1836-1846.
- [72] Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncology*, 2018, 4(12): 1700-1706.
- [73] Chaudhuri A A, Chabon J J, Lovejoy A F, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling [J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(12): 1394-1403.
- [74] Tie J, Wang Yuxuan, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer[J/OL]. *Science Translation Medicine*, 2016, 8 (346): 346ra92. <https://doi.org/10.1007/s11725-017-0702-6>.
- [75] Castellanos-Rizaldos E, Grimm D G, Tadigotla V, et al. Exosome-based detection of EGFR T790M in plasma from non-small cell lung cancer patients [J]. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(12): 2944-2950.
- [76] Takahashi K, Iinuma H, Wada K, et al. Usefulness of exosome-encapsulated microRNA-451a as a minimally invasive biomarker for prediction of recurrence and prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2018, 25(2): 155-161.
- [77] Kumata Y, Iinuma H, Suzuki Y, et al. Exosome-encapsulated microRNA-23b as a minimally invasive liquid biomarker for the prediction of recurrence and prognosis of gastric cancer patients in each tumor stage [J]. *Oncology Reports*, 2018, 40(1): 319-330.
- [78] Casadei L, Calore F, Creighton C J, et al. Exosome-derived miR-25-3p and miR-92a-3p stimulate liposarcoma progression[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(14): 3846-3856.
- [79] Lim J, Kang B, Son H Y, et al. Microfluidic device for one-step detection of breast cancer-derived exosomal mRNA in blood using signal-amplifiable 3D nanostructure[J/OL]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 197: 113753. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113753>.
- [80] Zhan Yao, Du Lutao, Wang Lishui, et al. Expression signatures of exosomal long non-coding RNAs in urine serve as novel non-invasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer [J/OL]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 142. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0893-y>.
- [81] Shao Huilin, Chung J, Lee K, et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma[J/OL]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6999. <https://doi.org/10.1038/ncomms7999>.
- [82] Del Re M, Biasco E, Crucitta S, et al. The detection of androgen receptor splice variant 7 in plasma-derived exosomal RNA strongly predicts resistance to hormonal therapy in metastatic prostate cancer patients [J]. *European Urology*, 2017, 71(4): 680-687.
- [83] Margolis L, Sadovsky Y. The biology of extracellular vesicles: The known unknowns [J/OL]. *PLoS Biology*, 2019, 17 (7): e3000363. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000363>.

- [84] Abramowicz A, Łabaj W, Mika J, et al. MicroRNA profile of exosomes and parental cells is differently affected by ionizing radiation[J]. *Radiation Research*, 2020, 194(2): 133-142.
- [85] Du Yu, Tang Haiyang, Gu Xia, et al. Radiation can regulate the expression of miRNAs associated with osteogenesis and oxidation in exosomes from peripheral blood plasma [J/OL]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6646323. <https://doi.org/10.1155/2021/6646323>.
- [86] Okoye I S, Coomes S M, Pelly V S, et al. microRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 89-103.
- [87] Yang Yang, Sun Mayu, Yao Wenbo, et al. Compound Kushen injection relieves tumor-associated macrophage-mediated immunosuppression through TNFR1 and sensitizes hepatocellular carcinoma to sorafenib[J/OL]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(1): e000317. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000317>.
- [88] Cheng L, Hill A F. Therapeutically harnessing extracellular vesicles[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(5): 379-399.
- [89] Kosgodage U S, Mould R, Henley A B, et al. Cannabidiol (CBD) is a novel inhibitor for exosome and microvesicle (EMV) release in cancer[J/OL]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00889>.
- [90] Kosgodage U S, Trindade R P, Thompson P R, et al. Chloramidine/bisindolylmaleimide-I-mediated inhibition of exosome and microvesicle release and enhanced efficacy of cancer chemotherapy[J/OL]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(5): 1007. <https://doi.org/10.3390/ijms18051007>.
- [91] Kawamoto T, Ohga N, Akiyama K, et al. Tumor-derived microvesicles induce proangiogenic phenotype in endothelial cells via endocytosis [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034045>.
- [92] Mendt M, Kamekar S, Sugimoto H, et al. Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e99263. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99263>.
- [93] Kamekar S, LeBleu V S, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 498-503.
- [94] Yong Tuying, Zhang Xiaoqiong, Bie N N, et al. Tumor exosome-based nanoparticles are efficient drug carriers for chemotherapy [J/OL]. *Nature Communications*, 2019, 10: 3838. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11718-4>.
- [95] Kim M S, Haney M J, Zhao Yuling, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, 12(3): 655-664.
- [96] Saari H, Lázaro-Ibáñez E, Viitala T, et al. Microvesicle- and exosome-mediated drug delivery enhances the cytotoxicity of Paclitaxel in autologous prostate cancer cells[J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 220: 727-737.
- [97] Kamekar S, Leng C R, Burenkova O, et al. Exosome-mediated genetic reprogramming of tumor-associated macrophages by exoASO-STAT6 leads to potent monotherapy antitumor activity [J/OL]. *Science Advances*, 2022, 8(7): eabj7002. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj7002>.
- [98] McAndrews K M, Xiao Fei, Chronopoulos A, et al. Exosome-mediated delivery of CRISPR/Cas9 for targeting of oncogenic Kras^{G12D} in pancreatic cancer [J/OL]. *Life Science Alliance*, 2021, 4(9): e202000875. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000875>.
- [99] Usman W M, Pham T C, Kwok Y Y, et al. Efficient RNA drug delivery using red blood cell extracellular vesicles [J/OL]. *Nature Communications*, 2018, 9: 2359. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04791-8>.
- [100] Pomatto M A C, Bussolati B, D'Antico S, et al. Improved loading of plasma-derived extracellular vesicles to encapsulate antitumor miRNAs[J]. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 2019, 13: 133-144.
- [101] Ohno S I, Takanashi M, Sudo K, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells [J]. *Molecular Therapy*, 2013, 21(1): 185-191.
- [102] Liu Jia, Ye Zhilan, Xiang Mengxi, et al. Functional extracellular vesicles engineered with lipid-grafted hyaluronic acid effectively reverse cancer drug resistance[J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 223: 119475. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119475>.
- [103] Shi Kai, Fang Yan, Gao Shan, et al. Inorganic kernel-supported asymmetric hybrid vesicles for targeting delivery of STAT₃-decoy oligonucleotides to overcome anti-HER2 therapeutic resistance of BT₄₇₄R [J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 279: 53-68.
- [104] Peng Boya, Nguyen T M, Jayasinghe M K, et al. Robust delivery of RIG-I agonists using extracellular

- vesicles for anti-cancer immunotherapy[J/OL]. Journal of Extracellular Vesicles, 2022, 11(4): e12187. <https://doi.org/10.1002/jev2.12187>.
- [105] André F, Chaput N, Scharz N E, et al. Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. I. Dendritic cell-derived exosomes transfer functional MHC class I/peptide complexes to dendritic cells[J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md, 2004, 172(4): 2126-2136.
- [106] Wahlund C J E, Güclüler G, Hiltbrunner S, et al. Exosomes from antigen-pulsed dendritic cells induce stronger antigen-specific immune responses than microvesicles *in vivo* [J/OL]. Scientific Reports, 2017, 7: 17095. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16609-6>.
- [107] Xiong Xiao, Ke Xiurong, Wang Lu, et al. Neoantigen-based cancer vaccination using chimeric RNA-loaded dendritic cell-derived extracellular vesicles [J/OL]. Journal of Extracellular Vesicles, 2022, 11(8): e12243. <https://doi.org/10.1002/jev2.12243>.
- [108] Fu Wenyan, Lei Changhai, Liu Shuowu, et al. CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumour effects and low toxicity [J/OL]. Nature Communications, 2019, 10: 4355. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12321-3>.
- [109] Dooley K, McConnell R E, Xu Ke, et al. A versatile platform for generating engineered extracellular vesicles with defined therapeutic properties [J]. Molecular Therapy, 2021, 29(5): 1729-1743.
- [110] Watson D C, Yung B C, Bergamaschi C, et al. Scalable, cGMP-compatible purification of extracellular vesicles carrying bioactive human heterodimeric IL-15/lactadherin complexes [J/OL]. Journal of Extracellular Vesicles, 2018, 7(1): 1442088. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1442088>.

Progress in Regulation Mechanism of Tumor by Extracellular Vesicles and Its Diagnostic and Therapeutic Applications

LI Ying, LI Kai*

(School of Basic Medicine Sciences, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Extracellular vesicles (EVs) are key mediators of intercellular communication. They participate in intercellular signaling among prokaryotes and higher eukaryotes and regulate a wide range of biological processes. Over the past decade, the pathophysiological roles of EVs in various diseases, especially malignant tumors, have been extensively investigated. These advances have also promoted the translational development and clinical application of EVs in tumor diagnosis and treatment. This review systematically summarizes recent progress in the biogenesis of EVs and the mechanisms by which they regulate tumor initiation and progression. It further discusses the prospects and current challenges associated with the clinical application of EVs in tumor diagnosis and treatment.

Key words: extracellular vesicles; tumor; liquid biopsy; drug delivery

(责任编辑 张 娣)