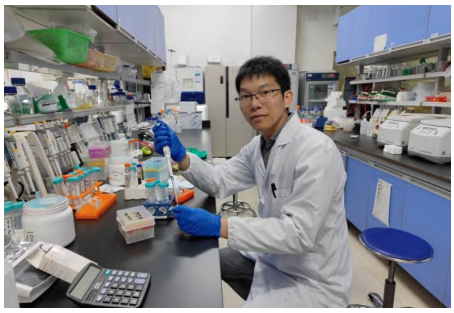
外泌体及其诊断治疗应用

周郁斌 （广东医科大学/ 广东天然药物研究与开发重点实验室，药学院，广东东莞 523808）



专家简介：周郁斌，博士，副教授，硕士/ 博士研究生导师。广东医科大学药学院院长助理、广东天然药物研究与开发重点实验室药物分析与制剂工艺研究室主任、欧美同学会副会长、广东省药理学会抗炎免疫药理专业委员会委员。研究方向涉及多学科交叉，包括药物递送、生物传感及免疫治疗等。当前主持各级项目 4 项，发表论文 40 余篇，其中近 5 年发表论文累计IF 大于 100。担任《Advanced Healthcare Materials》《Sensors and Actuators B: Chemical》等 10 多个杂志评审人。应邀在国际会议上作报告，受邀撰写Elsevier 出版社英文书籍章节，参编教材 1 部。E-mail:zybresearch@126.com。

摘　要：外泌体是细胞分泌的纳米囊泡，在生物医药领域具有重要的应用潜力。该文对外泌体进行了介绍，重点回顾和讨论了其在诊断和治疗方面的应用，并提出了展望。

关键词：外泌体；细胞外囊泡；诊断；治疗

中图分类号：R 737　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**2096-3610（2022）05-0481-06

Exosomes and their diagnostic and therapeutic applications

ZHOU Yu-bin(Guangdong Provincial Key Laboratory of Research and Development of Natural Drugs, School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Exosomes are cell-secreted nanovesicles, which shows significant potential in biomedical applications. In this paper, we introduce the general information of exosomes, and focus on the review and discussion of their applications in diagnosis and therapy. Finally, some prospects are proposed.

Key words: exosomes; extracellular vesicles;diagnosis;therapy

上个世纪 80 年代，Johnstone 和Pan 首次在绵羊网织红细胞中发现具有膜结构的小囊泡[于 1987 年被命名为“外泌体”（“exosome”），后多以“exosomes”形式出现][1-2]。在随后的 30 多年，外泌体的研究经历了快速发展。本世纪初 Théry 等[3] 建立了较为通用的外泌体提取分离和鉴定标准，大大地推动了外泌体的基础和应用研究。2013 年的“诺贝尔生理或医学奖”授予了Rothman、Schekman 和Südhof 3 位科学家，以表彰其关于细胞内囊泡（包括外泌体）运输调节机制的研究，这把外泌体领域推上了新的高地，吸引着越来越多研究者的兴趣，包括临床医生、药剂学家、免疫学家和材料学家等。外泌体是一种纳米级的膜性囊泡，包含多种重要生物分子，在诊断和治疗方面具有重要的生物医学应用前景[4]。本文将简介外泌体的基本特征和相关研究方法，并探讨其在诊断和治疗方面的研究进展，旨在使读者对该领域具有总体上的认识，为其提供研究策略参考和启发新思路。在最后部分，本评述侧重于讨论外泌体研究当前存在的问题并对未来的研究方向进行展望。

1　外泌体简介

外泌体是一种由细胞分泌的囊泡，广泛存在于血液、尿液、唾液、乳汁等多种体液中，其粒径为 30~150 nm（密度为 1.13~1.19 $g \cdot mL^{-1}$，不同文献报道中定义的粒径范围会有所差异）。外泌体起初只被当作是细胞活动的“排泄物”，但后来越来越多的研究表明其可能是细胞间通讯和物质交换的重要物质[5]。外泌体包含多种生物

收稿日期：2022-10-20

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金（2019A1515111112，2021A1515011831），广东省普通高校重点领域专项（2021ZDZX2061），广东医科大学高层次人才科研启动经费(4SG22200G)，广东医科大学学科建设项目（1019K20220003）

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

分子，如蛋白质、脂质、DNA、mRNA 和miRNA 等，这些物质基础使得其在生物医学应用中备受关注。近 30 年来，外泌体相关文章的发表数量呈快速增长趋势（根据Web of Science 检索数据，从 1991 年的 3 篇急增到 2021 年的 6 014 篇）。目前，外泌体的研究正处于高速发展阶段，是当前的研究热点，国内外一些相关公司也相继成立。本部分将对外泌体的基本概况进行介绍。

1.1 外泌体的形成及组成

一般认为，外泌体的形成经历早期内体的膜内陷、多囊泡体的形成、囊泡的释放分泌等系列过程[6]。然而，其确切形成机制的阐明仍是当前的研究难点。根据其形成过程不难理解，外泌体可包裹供体细胞的生物分子，以及含有一些外泌体共有的特征物质。常见的外泌体装载物包括脂类、四跨膜蛋白家族（如CD9、CD63、CD81）、主要组织相容性复合体、生长因子、黏附蛋白、热休克蛋白、核酸等[7]。其中，四跨膜蛋白家族、热休克蛋白等常作为外泌体的标志物用于其提取分离和分析鉴定。此外，外泌体所携带的供体细胞源蛋白或核酸分子反映着供体细胞自身以及细胞间交流的重要信息，是目前备受关注的生物标志物。

1.2 外泌体的分离与表征

外泌体研究首要步骤是对其进行提取分离。目前常用的外泌体提取分离方法包括差速离心法、密度梯度离心法、超滤离心法、免疫亲和捕获法、分子排阻色谱法、试剂沉淀法等[8]。差速离心法主要是通过不同的离心速度把特定密度的外泌体进行分离提取。该方法是外泌体的经典提取方法，但存在耗时较长、工作量大、产率不高、不易将外泌体与微泡碎片分离等问题。为了提高纯度，可在此基础上进行密度梯度离心（如加入蔗糖或者碘克沙醇）。免疫亲和捕获法利用外泌体的特征蛋白进行分离提取，具有较高的特异性，常用于纯化操作。分子排阻色谱法和超滤离心法基于粒子的大小进行分离。值得注意的是，对于分子排阻色谱法，色谱柱的孔径、凝胶填充物的类型、洗脱速度等因素可能会影响外泌体的分离效果。试剂沉淀法常用高分子将溶液中的粒子沉淀从而得到外泌体。在实际研究中，可根据不同的需要采用适当的外泌体提取分离方法，也可以结合不同方法的特点联合应用。

外泌体的表征是验证其提取效果的重要手段，为其应用提供物质基础依据。针对外泌体的物理学和生物学性质以及实际需要，可选用相应的表征方法。如，通过透射电子显微镜可以直观观察到外泌体的形貌，有“所见即所得”的特点，但并不容易测定其浓度等信息。纳米追踪分析技术不仅可观察外泌体的粒径，还可以测定其浓度，是常用外泌体表征手段。此外，动态光散射、蛋白印迹法等技术也常用于外泌体的表征。近年来，新型外泌体检测技术有了较快的发展，这也促进了其在诊断中的应用。值得注意的是，外泌体在表征过程中也可能发生物理或生物学性质上的变化。总而言之，对外泌体的全面表征有助于从多角度获取其特性，为其后续的应用提供有力支撑。

1.3 外泌体的主要应用

由于外泌体常参与体内的各种生理病理活动，因此被认为是疾病检测中重要的标志物，可为液体活检提供丰富的信息[9]。此外，外泌体的天然来源及其装载的重要生物分子使得其在治疗应用（如作为治疗剂或递送载体）中具有巨大潜力。目前来说，外泌体相关产业中，与外泌体诊断和治疗相关的企业占了绝大多数，这也侧面暗示了其在诊断和治疗方面的应用前景。本文将从这两方面进行总结和展开讨论。

2 外泌体的检测及诊断应用

2.1 外泌体作为生物标志物的潜力

外泌体作为细胞间通讯和物质交换的重要载体，参与多种生理和病理活动（如参与肿瘤的形成、转移及耐药），携带着疾病的重要信息，被认为是一种液体活检中的重要生物标志物，具有无创、易获取、检测便捷等优点[10]。此外，一些生物分子在体液循环过程中容易被各种酶等降解从而表现出一定的不稳定性，而外泌体的包裹可对其进行一定程度上的保护，从而可以延长其存活时间[11]。外泌体体内天然来源的特点赋予了其装载和保护重要生物标志分子的能力，其检测和诊断应用备受关注。另一方面，已有研究表明一些肿瘤组织分泌的外泌体数量会比正常组织多[12-14]。更重要的是，一些疾病相关的标志物也会在其相应的外泌体中富集。因此，外泌体作为重要生物标志物的检测分析是近年来的热点。

2.2 外泌体在临床诊断中的应用

有研究表明，对外泌体的分析可有助于一些疾病的诊断。如，胰导管癌（PDAC）和结直肠癌（CRC）患者的循环外泌体中磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1（GPC1）的水平相对于健康对照组明显偏高[15-17]。在Cheshomi等[18] 的报道中，胶原蛋白反应介导蛋白 2（CRMP-2）可在结肠腺癌细胞系Colo205 和SW480 分泌的外泌体中检出，并可以此为基础进一步区分CRC 患者和正常人。此外，通过检测尿液中的前列腺特异性膜抗原适

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

体的阳性外泌体，可以进行前列腺癌的诊断、提高效率[19]。Jakobsen 等[20-21] 开发了一种可以分析外泌体中37 种肺癌相关蛋白水平的细胞外阵列技术。该方法可基于 10 μL 血浆样本的检测以区分非小细胞肺癌患者与健康个体，准确率达 75%。外泌体中的膜蛋白和miRNA 可以作为胰腺癌早期监测和预后监察的生物标志物，有助于降低胰腺癌的死亡率[22]。Li 等[19] 构建了一种基于适配体的纳米平台，通过检测尿液中的前列腺特异性膜抗原（PSMA）阳性的外泌体，以进行前列腺癌的诊断。外泌体在诊断应用中有着较快的发展，基于外泌体的癌症诊断产品已在美国推出[9, 23]。

2.3　外泌体的检测分析进展

外泌体的纳米尺度大小使得其检测分析具有一定的挑战性。为了克服传统检测方法时间较长、仪器昂贵和操作复杂等问题，研究人员已开发出多种用于外泌体检测的新型分析方法（尤其是新型生物传感器），并表现出快速、灵敏、低价、实时检测等特点。如，Yu 等[24] 以外泌体特异蛋白CD63 作为检测目标构建场效应管生物传感器，成功地检测了胰腺癌外泌体。Jiang 等[25] 报道了基于外泌体中蛋白检测的金纳米粒子比色传感器，并可分别检测CD63 及与肿瘤相关的多种标志蛋白。该方法并不需要昂贵的仪器进行分析，只需要通过肉眼观察得到的颜色即可分析外泌体中的蛋白组分。Aβ42 低聚体可影响阿尔茨海默症的进展，是一种重要的监测指标。以氧化石墨烯（GO）为荧光淬灭剂，结合熵驱动链位移反应原理，构建荧光信号放大型生物传感器，可用于外泌体中Aβ42 的检测分析[26- 27]。此外，He 等[28-29] 通过构建抗体–适配体夹心免疫分析纳米装置，实现了单外泌体成像。目前，对外泌体的检测主要集中在外泌体本身，以及其所携带的蛋白质、核酸等重要分子的分析上。针对这些目标物，近年已涌现了大量相关的传感检测策略，并朝着超灵敏、高通量、多目标物检测等趋势发展[29-30]。这些检测分析方法的基础和应用研究将为外泌体的临床诊断提供重要依据。值得注意的是，疾病的诊断往往需要多方面的信息支持。因此，基于外泌体的临床诊断应用应结合对外泌体的多维度分析（如同时分析多种蛋白、基因等），以及其他标志性临床检测指标，以达到更精确的诊断。

3　外泌体的治疗应用

3.1　外泌体在治疗应用中的物质结构基础及特点

外泌体的显著特点之一是其天然存在于体内，因此被认为具有较好的体循环稳定性[31]。此外，从药剂学的经验上考量，其纳米囊泡结构有利于构建药物/基因递送系统。药剂学领域的大量研究表明脂质体（具有磷脂双分子层的囊泡结构）可作为一种优异的药物载体，但其体内的稳定性问题仍面临较大的挑战，而外泌体天然体内存在的特点使其在药物递送的应用方面引起了较大的关注。已有报道显示，外泌体中的一些生物分子可能是其能在体内稳定存在的物质基础。更进一步地，外泌体所装载的生物分子也可能在药物递送中扮演着重要角色。除了稳定性方面的性质外，外泌体的膜囊泡结构赋予了其一定的生物相容性和亲和力。如，得益于其血脑屏障（BBB）的穿透能力，外泌体已被用于一些脑部靶向的研究[32]。另一方面，由于外泌体装载了多种生物活性分子，其本身亦可能表现出一定的活性。已有多个研究表明，外泌体参与多种生理、病理的调节过程。因此，外泌体作为活性物质具备作为治疗剂的潜力。下面将着重介绍外泌体分别作为递送载体和生物活性物质的治疗应用。

3.2　外泌体作为药物/基因载体的治疗应用

由于外泌体的固有特性，包括低免疫原性、体内稳定性和跨越生物屏障的能力，外泌体作为治疗性的药物/基因的载体具有重要的研究意义和临床应用前景[33]。目前，外泌体已经被用于递送小分子药物、蛋白质、基因等多种类型的活性物质。

药物的装载是外泌体给药系统的重要环节。目前常用的药物装载方法可分为物理方法、化学方法和生物方法。物理方法是较为常用的装载方式，主要包括电穿孔法、挤出法、超声法、冻- 融法等；化学方法包括皂苷辅助渗透法和转染法等；生物方法有孵育法和病毒转导法等[34]。每一种方法具有不同的特点，可根据实际的研究和应用需要选取适合的载药策略。此外，受到脂质体载药策略的启发，研究人员已研究出具有长循环、靶向等性能的外泌体载药系统。

目前国内外科学家已开发各种基于外泌体的药物递送系统，并通过体内外实验考察其治疗效果。如，Kim 等[35] 通过超声处理将化疗药物紫杉醇装载到巨噬细胞来源的外泌体中，并发现其对耐药癌细胞的细胞毒性提高了 50 倍，制剂在肺转移小鼠中显示出很强的抗肿瘤作用。在近期的报道中，Li 等[36] 用人结直肠癌细胞系LIM1215 中分离得到的外泌体作为载体装载阿霉素，并将其工程化构建含超顺磁性氧化铁纳米颗粒和A33 抗体的制剂，结果显示该制剂对结肠癌具有良好的靶向性能，而且能降低心脏细胞毒性。此外，外泌体能够保护核酸免受降解，被认为是基因治疗中核

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

酸（如siRNA 和miRNA）的理想载体。Kobayashi 等[37]将肿瘤抑制因子miR-199a-3p 装载到外泌体中，通过体内外实验研究表明该miRNA- 外泌体可有效减少c-Met的产生，并抑制癌细胞增殖和侵袭。另一方面，基于自体乳腺癌细胞外泌体具有有效的肺靶向能力，Zhao等[38] 研制了一种由外泌体膜包裹的白蛋白和siS100A4的新型仿生纳米颗粒，并发现该基于外泌体的siRNA递送系统能够显著抑制乳腺癌的术后转移。考虑到脂质体在药物递送中的特性，Lin 等[39] 通过外泌体和脂质体的杂交构建了一种用于CRISPR/Cas9 系统递送的纳米粒，并使被递送的基因较好地在间充质干细胞中表达。目前，已有多个基于外泌体载体的制剂处于临床研究阶段[40]。总的来说，生物来源的外泌体表现出了较好的生物分子负载能力，能有效地进行体内递送，是一种具有重大应用前景的药物/ 基因载体。

3.3 外泌体作为活性物质的治疗应用

外泌体通过其中含有的生物活性分子实现细胞间信号传导，从而诱导一些生理病理事件的发生。另外由于外泌体的内源性，含有各种生物活性物质的外泌体有望开发成为安全有效的治疗药物。间充质干细胞（MSCs）具有抗炎和再生作用，也是最常用的外泌体来源。相对于直接的细胞治疗，基于外泌体的治疗具有稳定性好、易于保存和质量控制等的优势。有报道称，MSCs 分泌的外泌体与其治疗作用息息相关。通过装载和传递其中的组分，包括miRNA 和蛋白质、白介素-10 和转化生长因子-β，MSCs 分泌的外泌体可以抑制促炎细胞因子的表达，发挥抗炎作用，并通过增强细胞外基质重塑促进组织再生[41-42]。因此，MSCs 来源的外泌体具有治疗多种疾病的潜力，如心血管疾病、肝损伤、肾损伤和神经损伤等。另外，由于树突状细胞（DC）的抗原呈递细胞（APCs）属性，来源于DC 的外泌体似可用于抗癌治疗。有研究表明，来源于成熟DC的外泌体可以诱导强烈的T 细胞反应[43]。除了抗原呈递外，DC 来源的外泌体可通过其表面蛋白如NKG2D配体和IL-15Rα 激活自然杀伤细胞[44]。因此，来自某些类型的细胞（如MSCs 和DC 等）的外泌体具有重要的治疗潜力，可以作为生物相容的有效药物用于治疗各种疾病，如器官损伤、癌症等。然而，在以外泌体作为治疗剂时，由于其较为复杂的组成，应考虑剂量和毒副作用之间的平衡点[45]。

4 小结与展望

外泌体作为近年来的研究热点，已引起大量科研人员的兴趣。如上文所述，细胞来源的外泌体具有独特的性质，其在诊断和治疗应用中的潜力巨大。截至2021 年，已成立了超过 50 家外泌体相关的企业（包括上市公司Codiak bioscience），主要涉及外泌体诊断和外泌体治疗两个方向。目前，基于外泌体的诊断试剂已经上市，而外泌体治疗相关的临床试验正在进行中，相信在不久的将来会看到外泌体的相关治疗药物的临床应用。外泌体领域的研究仍在不断的探索和进步中。外泌体组成复杂，其研究开发尚处于起步阶段，其结构组成、作用机制等目前还没被完全阐明。而不同细胞来源的外泌体可能会包含一些截然不同的组分。此外，外泌体的研究标准尚存在一些争议。针对此情况，Théry 等于 2018 年对外泌体等囊泡进行了进一步定义，以便相关研究进一步统一。另一方面，外泌体的大量提取制备也是当前的一大难点。外泌体的复杂组分也使其安全性考察显得尤为重要。作为一个较新的研究领域，虽然外泌体存在一些需要解决问题，但是其巨大的应用潜力更是备受瞩目。日后的研究可以聚焦于外泌体的形成机制、组成成分等方面的全维度解析，以及质量稳定可靠的外泌体的大量制备。虽然外泌体的研究目前还存在一些问题，但相信随着更多关注的投入，这些问题都会逐渐被解决，外泌体将会是诊断和治疗中的重要工具。本文对外泌体及其诊断和治疗应用进行了介绍和讨论，以期为该领域的科研人员提供一定参考。

参考文献：

[1] JOHNSTONE R M, ADAM M,HAMMOND J R,et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. J Biol Chem, 1987, 262(19): 9412-9420.

[2] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: Selective externalization of the receptor[J]. Cell, 1983, 33(3): 967-978.

[3] THÉRY C, AMIGORENA S, RAPOSO G, et al. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids[J]. Curr Protoc Cell Biol, 2006, 3: Unit 3.22.

[4] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020,367(6478):eaau6977.

[5] BANG C,THUN T. Exosomes: New players in cell-cell communication[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(11): 2060-2064.

[6] PIPER R C,KATZMANN D J.Biogenesis and function of multivesicular bodies[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2007,23(1): 519-547.

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[7] RAHMATI S, SHOJAEI F, SHOJAEIAN A, et al. An overview of current knowledge in biological functions and potential theragnostic applications of exosomes[J]. Chem Phys Lipids, 2020, 226: 104836.

[8] ZHOU M, WEBER S R, ZHAO Y J,et al. Chapter 2 - Methods for exosome isolation and characterization[M]. Exosomes:Academic Press,2020:23-38.

[9] 刘士鑫, 吴瑾. 外泌体在卵巢癌诊疗及转移中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022,30(18): 3423-3428.

[10] ZHANG Y, LIU Y F, LIU H Y, et al.Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. Cell Biosci, 2019,9(1): 19.

[11] VAN DEN BOORN J G, SCHLEE M, COCH C,et al. SiRNA delivery with exosome nanoparticles[J]. Nat Biotechnol, 2011,29(4): 325-326.

[12] CAIVANO A, LAURENZANA I, DE LUCA L, et al. High serum levels of extracellular vesicles expressing malignancy-related markers are released in patients with various types of hematological neoplastic disorders[J]. Tumor Biol, 2015, 36(12): 9739-9752.

[13] CAPPELLO F, LOGOZZI M, CAMPANELLA C,et al. Exosome levels in human body fluids: A tumor marker by themselves?[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 96:93-98.

[14] LOGOZZI M, SPUGNINI E, MIZZONI D,et al. Extracellular acidity and increased exosome release as key phenotypes of malignant tumors[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(1): 93-101.

[15] ZHOU B, XU K, ZHENG X, et al.Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 144.

[16] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al.Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 523(7559): 177-182.

[17] LI J, CHEN Y X, GUO X,et al. GPC1 exosome and its regulatory miRNAs are specific markers for the detection and target therapy of colorectal cancer[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(5): 838-847.

[18] CHESHOMI H, MATIN M M. Exosomes and their importance in metastasis, diagnosis, and therapy of colorectal cancer[J]. J Cell Biochem, 2019,120(2): 2671-2686.

[19] LI P, YU X Y, HAN W J, et al. Ultrasensitive and reversible nanoplatform of urinary exosomes for prostate cancer diagnosis[J]. ACS Sensors, 2019, 4(5): 1433-1441.

[20] JAKOBSEN K R, PAULSEN B S, BæK R, et al. Exosomal proteins as potential diagnostic markers in advanced non-small cell lung carcinoma[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4(1): 26659.

[21] WANG X,TIAN L, LU J Y, et al. Exosomes and cancer-diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic vehicle[J]. Oncogenesis, 2022. 11(1): 54.

[22] LIU H, QIAO S S, FAN X Y, et al. Role of exosomes in pancreatic cancer [J]. Oncol Lett, 2021, 21(4): 298.

[23] SHERIDAN C. Exosome cancer diagnostic reaches market[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(4): 359-360.

[24] YU Y, LI Y T, JIN D, et al.Electrical and label-free quantification of exosomes with a reduced graphene oxide field effect transistor biosensor[J]. Anal Chem, 2019,91(16): 10679-10686.

[25] JIANG Y, SHI M L, LIU Y, et al.Aptamer/AuNP biosensor for colorimetric profiling of exosomal proteins[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2017, 56(39): 11916-11920.

[26] ZHU X X, CHEN H Z, ZHOU H F, et al.Recent advances in biosensors for detection of exosomes[J]. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2021,18: 100280.

[27] ZHOU J, MENG L C, YE W R, et al. A sensitive detection assay based on signal amplification technology for Alzheimer’s disease’s early biomarker in exosome[J]. Anal Chim Acta, 2018,1022: 124-130.

[28] HE D, HO S L, CHAN H N, et al. Molecular-recognition-based DNA nanodevices for enhancing the direct visualization and quantification of single vesicles of tumor exosomes in plasma microsamples[J]. Anal Chem, 2019, 91(4): 2768-2775.

[29] ZHU C, LI L, WANG Z J, et al. Recent advances of aptasensors for exosomes detection[J]. Biosens Bioelectron, 2020, 160: 112213.

[30] XU H, YE B C. Advances in biosensing technologies for analysis of cancer-derived exosomes[J]. TrAC, 2020,123:115773.

[31] KIMIZ-GEBOLOGLU I, ONCEL S S. Exosomes: Large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake[J]. J Control Release, 2022, 347:533-543.

[32] ALVAREZ-ERVITI L,SEOW Y Q, YIN H F, et al.Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. Nature Biotechnol, 2011, 29(4): 341-345.

[33] SONG H, LIU B, DONG B, et al. Exosome-based delivery of natural products in cancer therapy[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:650426.

[34] CHEN H, WANG L Y, ZENG X L, et al. Exosomes, a new star for targeted delivery[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:751079.

[35] KIM M S, HANEY M J, ZHAO Y L, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. Nanomedicine, 2016, 12(3): 655-664.

[36] LI Y, GAO Y, GONG C N, et al. A33 antibody-functionalized exosomes for targeted delivery of doxorubicin against colorectal cancer[J]. Nanomedicine, 2018, 14(7):1973-1985.

[37] KOBAYASHI M,SAWADA K, MIYAMOTO M, et al. Exploring the potential of engineered exosomes as delivery systems for tumor-suppressor microRNA replacement therapy in ovarian cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020,

(下转第 491 页)

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer [J]. JAMA, 2020, 324(19): 1980.

[3] CATHOMAS R, LORCH A, BRUINS H M, et al. The 2021 updated European Association of Urology Guidelines on metastatic urothelial carcinoma [J]. Eur Urol, 2022, 81(1): 95-103.

[4] 许严伟, 耿胜男, 王梦琪, 等. 柴胡皂苷D 对阿霉素治疗小鼠肝癌的靶向导引作用[J]. 中草药, 2021, 52(3): 778-788.

[5] 程海霞, 段清珍. 柴胡皂苷D 抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 山西中医, 2021, 37(2): 57-60.

[5] 冯杰鑫, 吴雄, 陈建辉, 等. 柴胡皂苷D 通过下调JAK2/STAT3 通路抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(9): 852-857.

[6] 沈波, 张浩, 毛爽, 等. 柴胡皂苷D 调控VEGF/VEGFR2 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移及侵袭[J]. 中国医学创新, 2021, 18(8): 22-27.

[7] 党锋, 杨坤荣, 刘文聘, 等. 柴胡皂苷D 通过抑制EMT 和细胞干性抑制人结直肠癌细胞SW480 的迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(7): 1091-1096.

[8] ZHONG D, ZHANG H, JIANG Y, et al. Saikosaponin-d: A potential chemotherapeutics in castration resistant prostate cancer by suppressing cancer metastases and cancer stem cell phenotypes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(4): 722-729.

[9] CAI C, ZHANG H, OU Y, et al. Saikosaponin-d suppresses cell growth in renal cell carcinoma through EGFR/p38 signaling pathway[J]. Neoplasma, 2017, 64(4): 518-525.

[10] 罗燕，蒋益兰，李勇敏，等. 柴胡皂苷D 对乳腺癌MDA-MB-231 细胞增殖周期及周期相关调控因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 572-576.

[11] 闫飞, 刘颖, 冯年平. 调控EMT 的中药有效成分纳米递送系统抑制肿瘤转移的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 235-241.

[12] 谭世铭, 胡嘉琪, 饶珊, 等. EMT 介导的肿瘤治疗抵抗[J]. 生命的化学, 2021, 41(5): 857-869.

[13] HUANG C S, TSAI C H, YU C P, et al. Long noncoding RNA LINC02470 sponges MicroRNA-143-3p and enhances SMAD3-Mediated Epithelial-to- Mesenchymal transition to promote the aggressive properties of bladder cancer [J]. Cancers, 2022, 14(4): 968.

[13] LI W T, IYANGAR A S, REDDY R, et al. The bladder microbiome is associated with epithelial-mesenchymal transition in muscle invasive urothelial bladder carcinoma [J]. Cancers, 2021, 13(15): 3649.

(上接第 486 页)

527(1): 153-161.

[38] ZHAO L, GU C Y, GAN Y, et al. Exosome-mediated siRNA delivery to suppress postoperative breast cancer metastasis[J]. J Control Release, 2020, 318: 1-15.

[39] LIN Y, WU J H, GU W H, et al. Exosome-liposome hybrid nanoparticles deliver CRISPR/Cas9 system in MSCs[J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(4): 1700611.

[40] CHEN Y S, LIN E Y, CHIOU T W, et al. Exosomes in clinical trial and their production in compliance with good manufacturing practice[J]. Ci Ji Yi Xue Za Zhi, 2020, 32(2): 113-120.

[41] CHAMBERLAIN G, FOX J, ASHTON B, et al. Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. Stem Cells, 2007, 25(11): 2739-2749.

[42] LOU G, CHEN Z, ZHENG M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(6): e346-e346.

[43] SEGURA E, NICCO C, LOMBARD B, et al. ICAM-1 on exosomes from mature dendritic cells is critical for efficient naive T-cell priming[J]. Blood, 2005, 106(1): 216-223.

[44] VIAUD S, TERME M, FLAMENT C, et al. Dendritic cell-derived exosomes promote natural killer cell activation and proliferation: A role for NKG2D ligands and IL-15Ralpha[J]. PLoS One, 2009, 4(3): e4942.

[45] BOWERS E C, HASSANIN A A I, RAMOS K S. In vitro models of exosome biology and toxicology: New frontiers in biomedical research[J].Toxicol In Vitro, 2020, 64:104462.

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net