

外泌体-miRNAs在骨肉瘤细胞耐药中发挥的作用机制

王 岩*, 白 锐#

内蒙古医科大学第二附属医院儿童骨科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月20日

摘 要

骨肉瘤(OS)是最常见的原发性骨恶性肿瘤, 其具备较高的局部侵袭、肺部转移率和病死率, 常见于儿童、青少年, 其次是老年人, 目前针对骨肉瘤的主流治疗方式即手术切除并化疗, 但该疾病治疗后转移进展和复发风险很高, 其中的一个主要原因是化疗过程中骨肉瘤产生了对化疗药物的耐药性, 肿瘤细胞产生耐药性是多水平、多因素、多基因机制引起的, 其中外泌体-miRNAs机制是近些年在研究肿瘤耐药过程中所发现的一种机制, 外泌体本质是一种双层脂质胞外囊泡, 其可以参与细胞间的信息交流和物质传递, 从而对骨肉瘤的耐药性造成影响。本文对当前较主流的外泌体在骨肉瘤耐药性产生中所起的作用机制进行了综述。

关键词

骨肉瘤, 外泌体, 耐药性

Mechanism of Exosome-miRNAs in Osteosarcoma Cells Drug Resistance

Yan Wang*, Rui Bai#

Department of Pediatric Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 15th, 2024; accepted: Jan. 8th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

Abstract

Osteosarcoma (OS) is the most common primary bone malignant tumor, which has a high local invasion, lung metastasis rate and mortality rate. It is common in children and adolescents, followed by the elderly. The mainstream treatment for osteosarcoma is surgical resection and chemotherapy.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王岩, 白锐. 外泌体-miRNAs 在骨肉瘤细胞耐药中发挥的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 805-811.
DOI: 10.12677/acm.2025.151108

However, the risk of metastatic progression and recurrence after treatment of this disease is very high. One of the main reasons is that osteosarcoma develops resistance to chemotherapeutic drugs during chemotherapy. The drug resistance of tumor cells is caused by multi-level, multi-factor, and multi-gene mechanisms. Among them, the mechanism of exosome-miRNAs is a mechanism discovered in the process of studying tumor drug resistance in recent years. The essence of exosomes is a bilayer lipid extracellular vesicle, which can participate in information exchange and material transmission between cells, thus affecting the drug resistance of osteosarcoma. This article reviews the mechanisms by which exosomes, currently one of the mainstream factors, contribute to the development of drug resistance in osteosarcoma.

Keywords

Osteosarcoma, Exosome, Drug Resistance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨肉瘤是一种原发性恶性骨肿瘤, 常见于儿童和青少年, 也见于老年患者血运丰富的肱骨近端、胫骨近端和股骨远端[1]。目前, 化疗是治疗该疾病的主要手段之一, 化疗效果也直接影响到患者的预后, 有研究表明未经化疗患者长期生存率仅为 16%, 辅助化疗可将这一比例提高到 70% [2]。其中, 化疗耐药是导致化疗效果欠佳, 造成患者预后不良的重要原因[3]-[5], 因此, 化疗耐药机制的明确对探索骨肉瘤患者治疗有着十分重要的意义。肿瘤细胞产生耐药性的机制复杂多样。外泌体机制指的是外泌体通过多种方式介导肿瘤细胞产生耐药性。所谓外泌体, 源于 Johnstone 在 1987 年发现的一种细胞外囊泡, 这种囊泡参与转运网织红细胞转铁蛋白受体, Johnstone 将这种囊泡命名为外泌体[6]。因此外泌体并不特指某一种物质, 外泌体是细胞间物质转移的有效载体, 可以影响受体细胞的一系列生理和病理过程[7], 是在细胞间传递物质和信息的分子混杂体的称呼, 研究发现肿瘤细胞释放的外泌体量与正常细胞相比有很大不同, 往往高于正常细胞, 二者的外泌体 miRNAs 表达谱也有很明显的差异[8], 这是因为 MicroRNAs (miRNAs) 会以信号分子的形式整合到外泌体中[5] [9], 在各种肿瘤(肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝癌、胃癌和胰腺癌)中, 外泌体-miRNAs 的表达均对其化疗耐药产生了影响[5]。临床上探索了外泌体-miRNAs 在这些肿瘤耐药性产生中发挥的作用, 并且以此为基础深入研究探索了新的治疗方案, 在临床上产生了积极的效果, 改善了患者的预后。本综述对耐药骨肉瘤细胞的外泌体-miRNAs 机制进行归纳, 从而为骨肉瘤, 尤其是耐药骨肉瘤的治疗方法提供探索思路。

2. 外泌-miRNAs 在骨肉瘤的作用机制

2.1. 外泌体-miRNAs 的生物学特点

细胞内多泡体中的小囊泡与细胞膜融合后经胞吐释放至胞外或者细胞内小体脱落形成囊泡, 便形成了具有脂质双分子层的外泌体[10], 其直径约为 40~100 nm, 是一种纳米级胞外囊泡[11]。外泌体在人体中具有以下几种特点: (1) 分布广泛, 人体绝大多数细胞都可以分泌外泌体, 其存在于血液、尿液、呼吸道分泌物、唾液、乳汁等多种体液。(2) 成分复杂, 外泌体并不是一种单一成分, 其囊泡中包括 LncRNA、mRNA、miRNA、脂类和蛋白质等多种成分[12]。(3) 功能多样: 外泌体囊泡内成分的复杂性也就决定了

其功能的多样性, 其在肿瘤细胞、神经元和免疫细胞等多种细胞中通过多种机制参与生理和病理过程, 包括抗原呈递、细胞间信号传导、感染因子传递等[13]。外泌体-miRNAs, 即外泌体中的 miRNA, 是一类由内源基因编码的非编码单链 RNA 分子的总称, 其大小介于 19~25 个核苷酸分子间, 主要是内源性非编码小 RNA, 通过与 3'-非翻译区结合, 发挥基因调控作用, 通常作为信号分子存在于外泌体内[14] [15] miRNAs 具有高度的保守性、时序性和组织特异性, 其可以影响 mRNA 稳定性, 在基因表达调控过程中发挥作用, 与多种肿瘤的发病, 转移和耐药性形成存在密切的关系, 近年有研究发现了骨软骨瘤组织中存在大量外泌体 miRNA 的异常表达[16]在针对骨巨细胞瘤的研究中, 发现 miRNA-126-5p 抑制 MMP-13 进而影响了基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 的含量, 从而调节了破骨细胞分化和骨吸收过程[17]-[19]也有研究表明其在生长发育、细胞增殖和凋亡、脂肪代谢、肿瘤的增殖、转移等过程起调控作用[20], 综上, 外泌体-miRNAs 的功能多样, 涉及到正常细胞的物质转运、信息传递、能量代谢等多个方面, 在疾病发生发展过程中, 以肿瘤相关疾病为例, 其功能影响涉及到了肿瘤的发病, 侵袭, 转移, 扩散, 耐药性产生等多个方面。

2.2. 外泌体-miRNAs 改变肿瘤微环境

作为肿瘤微环境中遗传物质和细胞间通信信号的载体, 外泌体可以进入细胞间质和循环, 经过局部旁分泌或远端效应的方式来进行信息传递和物质转运等, 进而对细胞外微环境造成影响, 即肿瘤细胞所衍生出来的外泌体本身便是形成肿瘤微环境的主要因素, miRNA 作为细胞间通讯的主要信使, 可以传递多种信息造成生物学效应, 这其中自然也包括了耐药性在耐药细胞和敏感细胞间的传递[18] [21], 研究表明外泌体-miRNAs 可以通过诱导骨重建和肿瘤血管生成, 促进破骨细胞分化和骨吸收参与构建肿瘤微环境, 从而在肿瘤耐药性产生和传递的过程中发挥作用[22]。如骨肉瘤细胞外泌体携带的 miR-148a 和 miR-21-5p, 其便可以通过以上机制改变肿瘤微环境从而让胞外微环境更适合肿瘤细胞的生存, 进而驱动骨肉瘤细胞的增殖, 并且在这样的微环境中, 肿瘤细胞更容易随着体液进行运输从而发生局部扩散和远处转移[23]。外泌体-miRNAs 还通过信号通路和靶向机制对微环境进行影响, 其可以通过细胞膜以胞吞的方式进入另一个细胞, 在胞浆内传递 miRNAs 并作用于信号通路, 在患者进行化疗治疗的过程中, 这一方式可以让肿瘤细胞存活, 并维持甚至增强其增殖和转移能力, 从而导致耐药性的产生[24], 在对急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)的研究过程中, 发现血浆外泌体 miR-92a 表达明显上调, 其可以在受体细胞中转运和下调 PTEN 并激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而引起 AML 细胞对阿糖胞苷的耐药[15]。骨髓间充质干细胞源性外泌体 miR-7-5p 可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的磷酸化来对 OSBPL11 起到负调节作用, 从而抑制 AML 细胞增殖并促进细胞凋亡[25], 这说明外泌体-miRNAs 可以干扰细胞的正常分裂周期, 相似机制也发生在骨肉瘤疾病中, 有研究表明外泌体可以通过尿激酶型纤溶酶原激活物依赖的信号通路, miR-208a 通过下调程序性细胞死亡蛋白 4 从而促进骨肉瘤细胞增殖、迁移和转移[26], 外泌体-miRNAs 在骨肉瘤中的通路和靶向机制的相关研究很多, 其作为潜在的治疗靶点具有一定的前景, 但目前所有研究用于外泌体分离和表征的方案尚未统一, 且其功能作用和作用机制尚不完全清楚[24], 因此还应从这两个角度入手, 进一步去对外泌体 miRNAs 调控的特定靶点和途径进行探究。结合当前临床治疗肿瘤疾病的过程中药物副损伤问题广泛存在并亟待解决, 进一步探明肿瘤疾病的通路和靶向机制在其中发挥的作用是十分有意义的。

2.3. 外泌体-miRNAs 诱导骨肉瘤细胞产生化疗抵抗

当前, 骨肉瘤患者的临床治疗主要是手术治疗结合术前术后的化疗, 临床上用于骨肉瘤化疗方案的药物主要包括顺铂、阿霉素、异环磷酰胺等[2]。在治疗过程中肿瘤产生了耐药性, 这是目前导致治、

甲氨苄失败的主要原因之一[3]-[5]。骨肉瘤耐药性的产生是多因素作用的共同结果。这其中外泌体是值得关注的一个因素。目前已经有很多研究证明了外泌体-miRNAs 参与了肿瘤耐药的形成过程。在对肺癌耐药机制进行研究的过程中, 有研究者发现了外泌体-miRNAs 通过促进化疗药物外排、改变相关作用靶点等方式增强肿瘤细胞耐药性的机制。外泌体 miRNA-425-3p 通过 AKT1/mTOR 信号通路导致自噬活性上调, 从而增加对顺铂的耐药性[27] [28]。在包括骨肉瘤在内的多类肿瘤中, 如肝癌、乳腺癌、肺癌等, 均发现了一种共同存在的耐药机制, 即当少量耐药骨肉瘤细胞产生后, 其产生的外泌体会被周围对化疗药物敏感的骨肉瘤细胞所吸收, 并且诱导出其耐药表型, 从而完成少数变多数的过程, 如 Torreggiani 等人在研究中发现了这一机制下形成的对阿霉素耐药的骨肉瘤。Yoshida 等[29]研究发现, 骨肉瘤耐药与外泌体中 miR-25-3p 的上调有关。Xu 等通过对骨肉瘤患者的化疗效果比较, 并且依据疗效进行分组, 并对两组患者血清外泌体 miRNAs 进行测序和分析发现了外泌体-miRNAs 比较明显的上调和下调相关性, 这些研究也说明外泌体-miRNAs 和骨肉瘤耐药性存在着某种关联[30], 但这其中的具体机制并未明确。对外泌体-与肿瘤疾病的相关研究进行分析后, 我们不难发现, 这其中涉及到的作用机制是多样且复杂的, 并且相互之间存在着关联和影响, 同一种机制可能发生在多类肿瘤疾病中, 同一疾病也可能涉及到多种机制, 具体到肿瘤细胞耐药性的产生, 也是多种微环境影响因素, 多个信号通路, 多个靶点共同作用的结果, 针对目前已经明确的与化疗耐药有关的外泌体 miRNAs, 也有很多研究将其作为常见肿瘤治疗靶点开展相关研究并取得了一定成效[24]。

3. 外泌体-miRNAs 与骨肉瘤诊疗的关系

3.1. 外泌体-miRNAs 与骨肉瘤筛查诊断

目前, 骨肉瘤的主要诊断方式是 X 线检查、组织病理活检, 然而由于在疾病早期, 患者常常不表现出明显的临床症状, 而且此时的 X 线检查缺乏特异性, 因此容易因漏诊和误诊造成治疗的延误。而病理组织活检作为一种有创检查, 容易引起患者的心理排斥从而拒绝该诊疗方案。因此临床亟需一种更加微创或无创且能更早进行骨肉瘤诊断的方式。外泌体广泛且稳定存在于人体体液中, 其含量可以对个体的生理和病理情况做出反应, 现有相关对照研究表明, 骨肉瘤患者血清和血浆中外泌体 miR-21 的表达明显高于正常人, 此外高通量测序分析方法的应用也发掘出了骨肉瘤患者的外泌体中 miR-92a-3p、miR-130a-3p、miR195-3p、miR-335-5p 明显增加[30] [31], 由于外泌体可以表达起源细胞的特定分子, 因此其具有与起源细胞相似的特性, 结合其可以微创或者无创获得的这一特点, 可以在这一基础上将外泌体相关指标作为一种筛查检测、诊断的方法[17] [32]。

3.2. 外泌体-miRNAs 与骨肉瘤治疗

目前骨肉瘤的治疗主要是手术辅助化疗, 然而无论是哪种化疗方案, 都会给患者带来多种药物不良反应, 这种不良反应在部分患者个体上甚至比它的治疗效果表现的还要提前和明显, 增加了患者治疗过程中承担的痛苦, 探索过程中, 有人便提出了通过外泌体将合成的 miRNAs 导入骨肉瘤细胞从而进行辅助治疗的思路, 即外泌体-miRNAs 治疗方式, 这一治疗方式能够很好地减弱和避免化疗方案的不良反应。外泌体具有高生物膜穿透力, 人体自身可以产生, 具有组织相容性, 因此是很好的药物或疫苗递送平台, 也有相关研究利用外泌体改变肿瘤微环境的机制来探索抑制骨肉瘤发展的可能性, ZHONG 等在小鼠肝癌模型中应用外泌体疫苗联合微波消融, 显著改善了肿瘤的免疫微环境[33]。除了作用于胞外微环境, 也可以应用外泌体-miRNAs 的细胞间物质传递特性来降低细胞的转移能力, Shimbo 等[34]通过外泌体将合成的 miRNAs 导入骨肉瘤细胞, 最终发现降低了骨肉瘤细胞的迁移能力降低了。有研究用 miR-25-3p 通过靶向骨组织中性别决定区相关高迁移率族蛋白 4 的表达来抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[23] [35]。

此外, 也可以通过对外泌体-miRNAs 的监测来评估骨肉瘤治疗效果, 在治疗过程中通过外泌体含量和成分等指标变化发现耐药性、侵袭性等的发生发展, 还可以利用外泌体探索骨肉瘤相关的治疗。

4. 总结与展望

在青少年患有的恶性肿瘤中, 骨肉瘤是有着较高发病率、致残率和死亡率的青少年群体高发的恶性肿瘤, 近些年, 包括微环境、基因因素等多种原因的化疗耐药机制不断被发现, 多种机制之间存在的关联性也越发明确, 这其中外泌体-miRNAs 因其具备信号传导、信息交流、物质传递等丰富功能, 也成为多种耐药机制产生关联的关键方面。如果能够对外泌体-miRNAs 在其中发挥的机制进行深入研究和了解, 并且在此基础上, 进行药物开发, 从而降低或逆转肿瘤细胞的耐药性, 或者延长肿瘤耐药性产生的时间, 都可以达到提升化疗治疗效果, 提升患者生存预期, 改善患者生活质量, 延长患者生存时间的治疗目的。但是目前在该领域开展的研究还面临着很多挑战和困难, 主要包括不同研究中使用的样本异质性较高, 这很可能造成研究结果的不一致, 因此亟需进行样本的标准化统一。另一方面由于外泌体-miRNAs 功能的复杂性, 单一方面的学科研究已经满足不了现实需要, 跨学科的研究合作有望解决这一困境。而且, 目前我们还可以尝试借助现有的机制来优化治疗方案。比如, 通过外泌体给药的方式输送化疗药物或靶向药物来治疗肿瘤, 或者着手开发相关的疫苗和药物。

参考文献

- [1] Hmada, Y.A., Bernieh, A., Morris, R.W., Lewin, J. and Allen, T. (2019) Chondroblastoma-Like Osteosarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **144**, 15-17. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0191-ra>
- [2] Anninga, J.K., Gelderblom, H., Fiocco, M., Kroep, J.R., Taminiau, A.H.M., Hogendoorn, P.C.W., et al. (2011) Chemotherapeutic Adjuvant Treatment for Osteosarcoma: Where Do We Stand? *European Journal of Cancer*, **47**, 2431-2445. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.030>
- [3] Ritter, J. and Bielack, S.S. (2010) Osteosarcoma. *Annals of Oncology*, **21**, vii320-vii325. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq276>
- [4] Song, X.J., Bi, M.C., Zhu, Q.S. and Liu, X.L. (2022) The Emerging Role of lncRNAs in the Regulation of Osteosarcoma Stem Cells. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 966-974. https://doi.org/10.26355/eurev_202202_28006
- [5] Li, B., Cao, Y., Sun, M. and Feng, H. (2021) Expression, Regulation, and Function of Exosome-Derived miRNAs in Cancer Progression and Therapy. *The FASEB Journal*, **35**, e21916. <https://doi.org/10.1096/fj.202100294rr>
- [6] Johnstone, R.M., Adam, M., Hammond, J.R., Orr, L. and Turbide, C. (1987) Vesicle Formation during Reticulocyte Maturation. Association of Plasma Membrane Activities with Released Vesicles (Exosomes). *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 9412-9420. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)48095-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)48095-7)
- [7] Yue, B., Yang, H., Wang, J., Ru, W., Wu, J., Huang, Y., et al. (2020) Exosome Biogenesis, Secretion and Function of Exosomal miRNAs in Skeletal Muscle Myogenesis. *Cell Proliferation*, **53**, e12857. <https://doi.org/10.1111/cpr.12857>
- [8] 曾昭穆, 温稀超, 张雨豪, 等. 外泌体介导 miRNAs 在脑胶质瘤治疗中的作用与应用[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(25): 4073-4080.
- [9] Pegtel, D.M. and Gould, S.J. (2019) Exosomes. *Annual Review of Biochemistry*, **88**, 487-514. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902>
- [10] Han, Q., Li, W., Hu, K., Gao, J., Zhai, W., Yang, J., et al. (2022) Exosome Biogenesis: Machinery, Regulation, and Therapeutic Implications in Cancer. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01671-0>
- [11] Kalluri, R. (2016) The Biology and Function of Exosomes in Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1208-1215. <https://doi.org/10.1172/jci81135>
- [12] Chen, C., Xie, L., Ren, T., Huang, Y., Xu, J. and Guo, W. (2021) Immunotherapy for Osteosarcoma: Fundamental Mechanism, Rationale, and Recent Breakthroughs. *Cancer Letters*, **500**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.024>
- [13] Assil, S., Webster, B. and Dreux, M. (2015) Regulation of the Host Antiviral State by Intercellular Communications. *Viruses*, **7**, 4707-4733. <https://doi.org/10.3390/v7082840>

- [14] Isaac, R., Reis, F.C.G., Ying, W. and Olefsky, J.M. (2021) Exosomes as Mediators of Intercellular Crosstalk in Metabolism. *Cell Metabolism*, **33**, 1744-1762. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>
- [15] Hill, M. and Tran, N. (2021) MiRNA Interplay: Mechanisms and Consequences in Cancer. *Disease Models & Mechanisms*, **14**, dmm047662. <https://doi.org/10.1242/dmm.047662>
- [16] Zuntini, M., Salvatore, M., Pedrini, E., Parra, A., Sgariglia, F., Magrelli, A., *et al.* (2010) MicroRNA Profiling of Multiple Osteochondromas: Identification of Disease-Specific and Normal Cartilage Signatures. *Clinical Genetics*, **78**, 507-516. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01490.x>
- [17] Naseri, M., Bozorgmehr, M., Zöller, M., Ranaei Pirmardan, E. and Madjd, Z. (2020) Tumor-Derived Exosomes: The Next Generation of Promising Cell-Free Vaccines in Cancer Immunotherapy. *OncoImmunology*, **9**, Article 1779991. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2020.1779991>
- [18] Hosseinihah, S.M., Gheybi, F., Moosavian, S.A., Shahbazi, M., Jaafari, M.R., Sillanpää, M., *et al.* (2022) Role of Exosomes in Tumour Growth, Chemoresistance and Immunity: State-of-the-Art. *Journal of Drug Targeting*, **31**, 32-50. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2022.2114000>
- [19] Wu, Z., Yin, H., Liu, T., Yan, W., Li, Z., Chen, J., *et al.* (2014) MiR-126-5p Regulates Osteoclast Differentiation and Bone Resorption in Giant Cell Tumor through Inhibition of MMP-13. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **443**, 944-949. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.075>
- [20] Lin, W., Fang, J., Wei, S., He, G., Liu, J., Li, X., *et al.* (2023) Extracellular Vesicle-Cell Adhesion Molecules in Tumours: Biofunctions and Clinical Applications. *Cell Communication and Signaling*, **21**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01236-8>
- [21] Maleki, M., Golchin, A., Javadi, S., Khelghati, N., Morovat, P., Asemi, Z., *et al.* (2021) Role of Exosomal miRNA in Chemotherapy Resistance of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Chemical Biology & Drug Design*, **101**, 1096-1112. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13947>
- [22] Raimondi, L., De Luca, A., Gallo, A., Costa, V., Russelli, G., Cuscino, N., *et al.* (2019) Osteosarcoma Cell-Derived Exosomes Affect Tumor Microenvironment by Specific Packaging of MicroRNAs. *Carcinogenesis*, **41**, 666-677. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz130>
- [23] Wu, X., Zhou, H., Yue, B., Li, M., Liu, F., Qiu, C., *et al.* (2017) Upregulation of MicroRNA-25-3p Inhibits Proliferation, Migration and Invasion of Osteosarcoma Cells *in vitro* by Directly Targeting SOX4. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 4293-4300. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7103>
- [24] 翁宗琴, 赵海龙. 外泌体 miRNA 参与肿瘤化疗耐药的机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(7): 1504-1511.
- [25] Jiang, D., Wu, X., Sun, X., Tan, W., Dai, X., Xie, Y., *et al.* (2022) Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNA-7-5p Inhibits Progression of Acute Myeloid Leukemia by Targeting OSBPL11. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01206-7>
- [26] Qin, F., Tang, H., Zhang, Y., Zhang, Z., Huang, P. and Zhu, J. (2019) Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal microRNA-208a Promotes Osteosarcoma Cell Proliferation, Migration, and Invasion. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4734-4745. <https://doi.org/10.1002/jcp.29351>
- [27] Wei, F., Ma, C., Zhou, T., Dong, X., Luo, Q., Geng, L., *et al.* (2021) Correction to: Exosomes Derived from Gemcitabine Resistant Cells Transfer Malignant Phenotypic Traits via Delivery of MiRNA-222-3p. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01320-y>
- [28] Ma, Y., Yuwen, D., Chen, J., Zheng, B., Gao, J., Fan, M., *et al.* (2019) Exosomal Transfer of Cisplatin-Induced MiR-425-3p Confers Cisplatin Resistance in NSCLC through Activating Autophagy. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 8121-8132. <https://doi.org/10.2147/ijn.s221383>
- [29] Torreggiani, E., Roncuzzi, L., Perut, F., Zini, N. and Baldini, N. (2016) Multimodal Transfer of MDR by Exosomes in Human Osteosarcoma. *International Journal of Oncology*, **49**, 189-196. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3509>
- [30] Xu, J., Wang, Y., Zhang, S., Chen, Y., Gu, H., Dou, X., *et al.* (2017) Exosomes Containing Differential Expression of MicroRNA and mRNA in Osteosarcoma That Can Predict Response to Chemotherapy. *Oncotarget*, **8**, 75968-75978. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18373>
- [31] Ye, Z., Zheng, Z. and Peng, L. (2020) MicroRNA Profiling of Serum Exosomes in Patients with Osteosarcoma by High-Throughput Sequencing. *Journal of Investigative Medicine*, **68**, 893-901. <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001196>
- [32] Xie, F., Zhou, X., Fang, M., Li, H., Su, P., Tu, Y., *et al.* (2019) Extracellular Vesicles in Cancer Immune Microenvironment and Cancer Immunotherapy. *Advanced Science*, **6**, Article 1901779. <https://doi.org/10.1002/adv.201901779>
- [33] 肖敏, 华东, 刘永萍. 肿瘤外泌体疫苗的研究进展[J/OL]. 现代肿瘤医学, 1-8. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1415.R.20241111.1605.010.html>, 2024-11-23.
- [34] Shimbo, K., Miyaki, S., Ishitobi, H., Kato, Y., Kubo, T., Shimose, S., *et al.* (2014) Exosome-Formed Synthetic

-
- MicroRNA-143 Is Transferred to Osteosarcoma Cells and Inhibits Their Migration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **445**, 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.007>
- [35] Vandewalle, V., Essaghir, A., Bollaert, E., Lenglez, S., Graux, C., Schoemans, H., *et al.* (2020) MiR-15a-5p and miR-21-5p Contribute to Chemoresistance in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukaemia by Targeting PDCD4, ARL2 and BTG2. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 575-585. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16110>