

# 外泌体在肺腺癌中的发生、诊断及治疗的作用和研究进展

王星昊<sup>1</sup>, 刘兆云<sup>1</sup>, 李建英<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>西安市胸科医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

## 摘 要

肺腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率逐年上升。肺腺癌在早期阶段没有特异性的临床症状, 缺乏有效的检测, 使得早期发现变得困难。大多数患者在检测时已经处于晚期, 预后差。肺癌细胞源性的外泌体(Lung cancer cell-derived exosomes, LCCDEs)由于其生物学功能和携带供体细胞生物分子的天然能力在肺腺癌的早期诊断及治疗中具有非常重要的作用, 因此提高对外泌体的认识及研究对目前肺腺癌的早期诊断、早期治疗及预后有着十分重要的作用。本文就肺癌细胞源性外泌体在肺腺癌中的发生、诊断及治疗等研究进展做一综述。

## 关键词

肺腺癌, 液体活检, 外泌体, 研究进展

# The Role and Research Progress of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Lung Adenocarcinoma

Xinghao Wang<sup>1</sup>, Zhaoyun Liu<sup>1</sup>, Jianying Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Chest Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 5<sup>th</sup>, 2025; accepted: May 27<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 6<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 王星昊, 刘兆云, 李建英. 外泌体在肺腺癌中的发生、诊断及治疗的作用和研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 313-320. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43348

## Abstract

Lung adenocarcinoma is one of the most common malignant tumors, and its morbidity and mortality are increasing year by year. Lung adenocarcinoma has no specific clinical symptoms in its early stages, and the lack of effective detection makes early detection difficult. Most patients are already in an advanced stage at the time of detection and have a poor prognosis. Lung cancer cell-derived exosomes (LCCDEs) play an important role in the early diagnosis and treatment of lung adenocarcinoma due to their biological function and natural ability to carry donor cell biomolecules. Therefore, it is very important to improve the understanding and study of exosomes for the early diagnosis, treatment and prognosis of lung adenocarcinoma. This article reviews the progress in the development, diagnosis and treatment of lung cancer cell-derived exosomes in lung adenocarcinoma.

## Keywords

Lung Adenocarcinoma, Liquid Biopsy, Exosome, Research Progress

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

肺癌是来源于气管支气管粘膜或腺体的恶性肿瘤，主要分为两种亚型，即小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)。NSCLC 是最常见的肺癌类型，占有确诊的肺恶性病例的 85%以上[1]。鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌是 NSCLC 的三种主要病理亚型，分别占有肺癌的 30%、40%和 10%[2]。近年来，由于吸烟及环境污染等因素的加重，导致肺癌患病率不断上升，在未来几年也会呈上升趋势，其中主要分布在发展中国家[3]。而在我国，肺癌是恶性肿瘤死亡和发病的首位，且近年来仍呈上升趋势[4]。患 5 年以上的生存率只有不到 18%。目前，肺癌的标准诊断技术包括计算机断层扫描、经支气管针吸活检、经皮肺穿刺活检等[5][6]。自 2011 年以来，低剂量计算机断层扫描已被用于早期肺癌筛查，然而，其低特异性和高假阳性也可能导致健康人暴露于辐射和不必要的侵入性手术[7][8]。尽管经皮肺穿刺活检可改善肺癌诊断，但多次侵入性采样对患者而言是一种负担，如果操作不当，可能导致并发症[9][10]。截止目前，肺癌的治疗已经取得了相当大的进展，最初仅限于细胞毒性化疗[11]，但这种传统的治疗方法特异性较低，常导致显著的副作用[12]。近年来出现的一系列分子靶向药物，如吉非替尼、克唑替尼及贝伐珠单抗等，均得到广泛研究与应用。但由于受众群体的限制及耐药性等问题的出现，对该病的治疗仍存在较大挑战。况且，临床上，相同病理类型的肿瘤患者采用同一系统性治疗方案后，疗效不尽相同。因此，寻找新的诊断及治疗方法，改善肺腺癌患者的预后，是目前研究的重点。

液体活检作为一种新型无创检测手段，凭借其操作简便、患者耐受性高及可动态监测等优势，逐渐成为肿瘤精准诊疗的重要工具。该技术能够实时捕获肿瘤生物学特征，包括疾病进展、病理分期、微环境异质性、基因突变谱及克隆演化动态，为肿瘤早期筛查和系统化评估提供多维信息[13][14]，在众多循环生物标志物中，外泌体因其稳定性和组织特异性备受关注。肺癌细胞源性的外泌体(Lung cancer cell-derived exosomes, LCCDEs)作为肿瘤微环境的关键调控者，通过介导细胞间通讯和调控信号通路相关基因表达，在肺腺癌恶性生物学行为中发挥重要作用。这些纳米级囊泡不仅参与肿瘤的生长调控、侵袭转移等病理过程，其携带的核酸、蛋白质等生物活性分子库，更为肺癌的早期诊断、治疗响应监测及预后评

估提供了潜在的液态活检靶标。本文就此做出综述，期望相关学者对此有所认识及启发。

## 2. 外泌体概述

细胞外囊泡即外泌体，是由细胞膜出芽形成，其直径介于 30~100 nm 之间的扁平囊泡。这类囊泡广泛存在于血液、唾液等多种体液中，众多细胞类型，包括癌变细胞，都能够生成外泌体[15]。这些囊泡内部含有各种信号分子，包括核酸、蛋白质、脂质、氨基酸以及代谢产物等。它们释放这些信号分子后，这些分子能够对靶细胞产生生物学效应，影响细胞达到稳定状态或引发疾病，如癌症等。外泌体中的核酸种类繁多，涵盖了 DNA、mRNA、miRNA 和 lncRNA 等[16]。研究显示，外泌体通过这些信号分子来调节其他细胞，对于诸如生长发育、免疫功能、肿瘤细胞的扩散等多种生理和病理过程扮演着关键角色[17]。在肺癌领域，LCCDEs(肺癌细胞来源的外泌体)的研究有助于揭示其发病机制。这些外泌体含有潜在的用于诊断和预测预后的生物标志物，对于肺癌的液体活检具有重要意义。此外，利用工程化的 LCCDEs 递送治疗药物，成为肺癌精准与个性化治疗领域的一项新兴技术。

## 3. 外泌体在肺腺癌中的发生和发展

LCCDEs 可通过调节周围组织细胞和微环境的生理功能来影响肺癌的进展。在一项研究中，LCCDEs 通过 NF $\kappa$ B-TLR 信号通路诱导间充质干细胞(MSC)转化为促炎表型，促进 MSC 获得肿瘤支持特性[18]。与信号转导相关的蛋白质，包括 EGFR、GRB2 和 SRC，在 NSCLC 外泌体中富集，并积极调节受体细胞增殖[19]。转移是肿瘤进展的关键阶段，也是癌症死亡的主要原因，与多种机制相关，近年来，有研究表明，LCCDEs 与上皮细胞-间质细胞转化(EMT)有关，EMT 是胚胎发生、肿瘤进展和转移过程中的一个自然过程。EMT 是一个可逆的过程，它允许不动的和紧密结合的上皮细胞分化成间充质细胞，其具有可塑性和运动性。在癌症期间，EMT 可以帮助细胞进入血液。然而，一旦细胞离开血流并进入新的器官，逆转这种状态(间充质-上皮转化或 MET)使它们能够建立立足点并生长[20]。此外，一些肿瘤来源的外泌体 miRNA 已被证明通过促进 EMT 影响肺癌转移。例如，在低氧条件下培养的 A549 和 H1299 细胞的富含 miR-31-5p 的外泌体增强了相同细胞在常氧条件下的迁移和侵袭。外泌体 miR-31-5p 直接靶向特殊得富含 AT 序列结合蛋白 2 (SATB2)，已知该蛋白可逆转上皮-间充质转化。这显著增加了 MEK/ERK 信号传导激活，并最终促进了体外和小鼠异种移植模型中的肿瘤进展[21]。由此可见，外泌体在肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。

## 4. 外泌体在肺腺癌中的诊断作用

近些年，随着人们对肺部检查的重视以及 CT 用于肺癌筛查的普遍性，肺癌检出率增高，然而，其低特异性和高假阳性也可能导致健康人暴露于辐射和不必要的侵入性手术当中[7][8]，液体活检是一种新型无创检测手段，具有易获取、无损害、依从性好，并可以实时监测，体液外泌体中含有多种类型的信号分子，其用于肺腺癌早期诊断时不仅可以多种信号分子维度进行检测，是一种非侵入式的诊断方法[22]。

### 4.1. 外泌体中蛋白质作为肺癌标志物

血液样本是临床上最常用的液体活检样本来源，也是文献报道中最常见的外泌体诊断来源，近年来许多研究表明外泌体中含有大量蛋白质，且外泌体蛋白参与肺癌的发生发展的各个环节，因此具有成为新的诊断肺癌工具的巨大潜力。一项研究表明从 517 例肺癌患者和 168 例健康对照(NLs)中分离血浆外泌体，其中肺腺癌(LUAD)患者 186 例(筛选(SN): 20, 验证(VD): 166)，肺鳞癌(LUSC)患者 159 例(SN: 20, VD: 139)，良性结节(LUBN)患者 172 例(SN: 20, VD: 152)和 168 名 NLs(SN: 20, VD: 148)，并将他们随机

分配到 SN 或 VD 组。采用 LC-MS/MS 和 PRM 对各组进行蛋白质组学分析。候选体液标志物通过机器学习方法进行评估和筛选。所有选定的生物标志物都在 VD 组中被鉴定出来。对于 LUAD, 7 蛋白组在训练集和测试集的 AUC 分别为 97.9%和 87.6%, 早期 LUAD 的 AUC 为 89.5%。对于 LUSC, 8 蛋白组在训练集和测试集的试者工作特征曲线下方的面积(Area Under Curve, AUC)分别为 99.1%和 87.0%, 早期 LUSC 的 AUC 为 92.3%。对于 LUAD+LUSC(LC), 8 蛋白组在训练集和测试集的 AUC 分别为 85.9%和 80.3%, 早期 LC 诊断的 AUC 为 87.1%。外泌体蛋白质组的特性使外泌体成为潜在的诊断工具[23]。

## 4.2. 外泌体 miRNAs 作为肺癌标志物

miRNA 是一种短的单链非编码 RNA, 通过促进靶 mRNA 的切割或抑制其翻译在转录后水平调节基因表达[24]。在一项 meta 分析中, 纳入 PubMed、Web of science、science direct、Embase、Cochrane 和 Medline 等数据库中等 68 篇文献, 评估外泌体 microRNAs(miRNAs)、长链非编码 RNA(lncRNAs)和环状 RNA(circRNAs)对肺癌的诊断能力。对 miRNA 靶基因进行功能富集分析。涉及超过 60 个 miRNA, 9 个 lncRNA 和 14 个 circRNA。综合敏感性和特异性分别为 0.83 (95% CI, 0.80~0.86)和 0.83 (95% CI, 0.79~0.87); 0.71 (95% CI, 0.68~0.74)和 0.79 (95% CI, 0.75~0.82); 0.79 (95% CI, 0.67~0.87)和 0.81(95% CI, 0.74~0.86), 构建整体受试者工作特征曲线, 曲线下汇总面积分别为 0.90、0.82 和 0.86。表明外泌体 miRNAs、lncRNAs 和 circRNAs 在肺癌诊断中是有效的, 为新型肺癌诊断标志物的相关研究提供了依据[25]。

## 4.3. 外泌体 DNA 作为肺癌的生物标志物

有研究者采用实时荧光定量 PCR 技术进行全面的甲基化分析, 用于肺癌的微创诊断。鉴定了 7 个表观遗传生物标志物, 在肺癌 BALF 外泌体 DNA 中显示出特定的甲基化模式。该面板的曲线下面积(AUC)为 0.97, 敏感性为 88.24%, 特异性为 97.14%。与非癌症组相比, 每个生物标志物在非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)中的平均甲基化水平(MMLs)都显着高于非癌症组, 从 1.7 倍变化到 13.36 倍[26]。

综上, 外泌体蛋白质、miRNA 和 DNA 在早期肺腺癌的诊断以及鉴别诊断中有着巨大的潜在价值, 但仍需大量实验证明, 且有望成为临床中早期肺腺癌的诊断生物标志物。

## 5. 外泌体外泌体在肺腺癌治疗中的研究进展

### 5.1. 外泌体可用作药物载体抑制癌细胞生长

肺腺癌通常采用铂类药物和紫杉醇联合治疗。但是, 游离药物和传统的纳米载体药物缺乏特异性, 会引起副作用。外泌体作为具有低免疫原性和肿瘤归巢能力的载体的出现, 可以显著提高治疗效果[27]。外泌体作为核酸载体具有吸引力, 因为它们具有良好的药代动力学和免疫学特性, 并且能够穿透成药递送载体无法穿透的生理屏障。细胞纳米穿孔可以使外泌体作为需要转录操作的通用核酸载体的应用成为可能[28]。在一项研究中, 通过将超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIONs)与来自 NSCLC 细胞的外泌体结合, 构建了一个“双靶向”抗癌药物递送平台。通过结合外泌体的归巢能力和 SPIONs 的磁性靶向能力, 成功地在细胞水平上促进了抗药物阿霉素(DOX)的靶向递送。建立非小细胞肺癌细胞(NCI-h1299)肿瘤模型。研究发现, 负载 DOX 的外泌体-spions (Exo-SPIONs)在外加磁场作用下表现出最佳的肿瘤组织递送和肿瘤抑制作用, 并降低了 DOX 对正常组织的毒性。构建的“双靶向”抗癌药物传递平台为非小细胞肺癌的靶向化疗提供了希望[29]。

### 5.2. 外泌体在肺腺癌细胞中的免疫治疗

利用免疫检查点阻断(ICB)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)已取得很大进展。肿瘤细胞上表达的程序性细

胞死亡蛋白 1 (PD-1)及其配体 PD-L1 靶向治疗已被证明具有提高患者生存率的潜力。一项研究揭示了 LAMTOR1 在非小细胞肺癌中抑制 PD-L1 外泌体和促进 CD8 + T 细胞浸润的关键作用。LAMTOR1 通过与 HRS 的相互作用, 促进 PD-L1 溶酶体降解, 从而减少外泌体 PD-L1 的释放。并且, LAMTOR1 促进 PD-L1 溶酶体降解的能力依赖于一个特定的泛素化位点和一个 HRS 结合序列。这些发现表明, 利用 LAMTOR1 构建肽可能是一种有希望的策略, 可以增强非小细胞肺癌免疫治疗的疗效[30]。另外, 以电磁能和免疫疗法为基础的癌症免疫联合疗法具有较强的抗癌效果。研究结果表明, 声动力疗法(SDT)通过诱导外泌体凋亡和放松肿瘤细胞外基质, 促进肺转移, 从而提高血清外泌体水平。为了解决这个问题, 合成了一种外泌体抑制聚合物声敏剂(EIPS), 选择性地抑制肿瘤外泌体的产生, 以响应肿瘤生物标志物。EIPS 由能够诱导 SDT 的半导体聚合物骨架和与肿瘤特异性酶反应性外泌体抑制剂前药偶联的聚乙二醇层组成。在被肿瘤组织蛋白酶 B 切割后, EIPS 释放活性外泌体抑制剂, 阻止肿瘤外泌体介导的免疫抑制和肺转移。因此, EIPS 通过 SDT 和肿瘤外泌体抑制的协同作用, 激发了强大的抗肿瘤作用, 完全阻止了肺转移, 并建立了长期的免疫记忆效应[31]。

### 5.3. 外泌体是药物耐药问题的潜在靶点

近年来, 一种针对肺腺癌敏感变异型患者的新型治疗手段——靶向治疗, 逐渐崭露头角。相较传统的反复住院及化疗放疗, 这一方法在减少毒性及简化治疗流程方面展现出显著优势, 有助于提高患者治疗效果。然而, 靶向药物普遍存在的一个问题是耐药性, 这导致部分患者难以实现持续的病情缓解。一项研究揭示了外泌体介导的肿瘤耐药新机制。在 EGFR 突变型非小细胞肺癌中, 敏感细胞通过外泌体向耐药细胞转移野生型 EGFR 蛋白, 这种细胞间通讯导致奥希替尼耐药表型的形成。实验表明, 清除条件培养基中的外泌体或使用特异性中和抗体可有效逆转该耐药现象。分子机制研究发现, 受体细胞通过网格蛋白介导的内吞途径摄取外泌体后, 包裹的 EGFR 蛋白能够激活 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路, 从而削弱奥希替尼的治疗效果[32]。值得注意的是, 缺氧微环境在外泌体介导的顺铂耐药中发挥重要作用。研究证实缺氧可诱导外泌体高表达 PKM2 蛋白, 这种代谢酶通过双重机制促进耐药: 一方面通过增强糖酵解生成还原性代谢物, 有效中和顺铂诱导的 ROS 应激; 另一方面通过 PKM2-Bcl2 轴抑制肿瘤细胞凋亡。更深入的研究发现, 缺氧外泌体 PKM2 还能重塑肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)的代谢特征, 构建酸性微环境, 进而促进癌细胞增殖和顺铂抵抗。这些发现不仅揭示了外泌体 PKM2 作为顺铂耐药生物标志物的潜力, 更为开发靶向递送系统提供了理论依据[33]。

### 5.4. 外泌体是治疗肺腺癌的潜在靶点

根据外泌体在肺腺癌中的调控机制, 可将其作为治疗的潜在靶点。铁凋亡是一种由铁依赖性脂质过氧化物过度积累引起的受调控的细胞死亡。肺腺癌患者血浆外泌体可以增加肺腺癌细胞 circ RNA101093 的表达, 进而上调脂脂肪酸结合蛋白 3 的水平, 帮助花生四烯酸、牛磺酸形成 N-花生四烯酰牛磺酸复合物, 当此复合物阻挡花生四烯酸掺入质膜时, 外泌体就会通过特异性地降低多不饱和脂肪酸脂质过氧化水平来减少活性氧的形成而抑制铁死亡, 因此阻断外泌体可能有助于未来的肺腺癌治疗[34]。

### 5.5. 外泌体可作为疫苗预防肺癌

疫苗在医学中可作为治疗及预防疾病的一种手段, 在最新研究中, 由小鼠胚胎干细胞(ESCs)和表达免疫刺激性粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的小鼠成纤维细胞组成一种独特的基于干细胞的疫苗, 成功地保护小鼠免受可植入形式的小鼠肺癌的生长。使用活 ESCs 增加了诱发畸胎瘤和自身免疫的潜在风险。为了提高这种预防性疫苗的安全性和实用性, 使用了从小鼠 ESCs 中提取的外泌体来产生 GM-CSF (ES-exo/GM-CSF 疫苗)。研究表明, 接种 ES-exo/GM-CSF 疫苗的小鼠可以抑制转移性肺肿瘤的生长。

重要的是, 没有 GM-CSF 的控制外泌体不能提供对转移性肺肿瘤的保护[35]。因此, 疫苗的研究为肺癌的治疗及预防提供了新思路。

综上, 外泌体不仅可作为肺腺癌治疗和药物耐药问题方面的潜在靶点, 也在免疫治疗、药物载体及疫苗表现出重要的作用, 但仍需大量研究证实并应用于临床。

## 6. 外泌体存在的挑战

外泌体作为细胞间通讯的重要媒介, 在基础研究和临床应用展现出巨大潜力, 但其在研究和应用仍面临诸多挑战和局限性。首先, 外泌体的分离级纯化技术不成熟。外泌体来源广范, 几乎所有细胞可以分泌, 但其体积小、密度低, 目前暂无公认的方法能够同时实现外泌体快速、高效、高纯度、无损伤的提取, 导致产量低下, 限制了临床应用[36]。其次, 目前细胞外囊泡分离方法和亚群异质性区分还存在很大的挑战, 虽然研究者们更关注外泌体, 实际上外泌体为何更重要还未能从分子机制层面解释[37]。外泌体的储存也具有非常重要的意义。如果没有合格的存储技术, 就无法实现长期存储。因此, 有必要开发一种方法, 在相对温和的条件下储存外泌体, 并且易执行也是一大挑战[38]。最后, 现在外泌体技术在临床应用研究仍然处于初级阶段, 人体临床试验数据稀缺[39], 仍需大量实验证实外泌体功能。

## 7. 小结与展望

外泌体在肺癌的发生发展过程中, 肺癌细胞来源的外泌体能够有效介导各种类型细胞间的交流通讯, 直接影响癌细胞的生物学功能, 对受体细胞的生物学性状及肿瘤微环境有着重要的调节作用。并且根据外泌体的特性, 其在早期诊断和治疗中均有着十分重要的作用。外泌体在肺癌诊断与治疗方面的研究与发现, 提高了肺癌诊断的精确性, 有利于肺癌患者的早发现, 并且降低肺癌治疗过程中的耐药率, 提高患者的生存率。本文对外泌体在肺腺癌中的发生发展、诊断及治疗上的作用作了简单介绍。但是, 目前关于外泌体在肺癌中的研究仍面临着诸多问题与挑战, 例如: 关于外泌体提取、纯化和储存没有标准的方案, 调控作用机制仍不清晰, 外泌体在肺癌等疾病中作用机制的研究相对表浅, 还需进一步探究, 以及临床应用的缺乏。基于目前国内外的研究现状, 在未来一段时间, 需继续探究外泌体在肺癌中的生物学功能, 进一步证明其在肺癌发生发展中的作用, 挖掘出外泌体作为肺癌靶点、药物载体及肿瘤疫苗等作用, 使其转化为临床, 为肺癌的精准治疗和个体化治疗提供新的策略和方向。

## 基金项目

陕西省西安市科技计划项目(编号: 2024YXYJ0004); 陕西省西安市卫生健康委员会科研项目(编号: 2025yb07); 陕西省重点项目 - 关键核心技术攻关(编号: 2024SF2-GJHX-64); 陕西省西安市科技计划项目(编号: 23YXYJ0061)。

## 参考文献

- [1] Thai, A.A., Solomon, B.J., Sequist, L.V., Gainor, J.F. and Heist, R.S. (2021) Lung Cancer. *The Lancet*, **398**, 535-554. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00312-3)
- [2] Salehi, M., Movahedpour, A., Tayarani, A., Shabaninejad, Z., Pourhanifeh, M.H., Mortezaipoor, E., et al. (2020) Therapeutic Potentials of Curcumin in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *Phytotherapy Research*, **34**, 2557-2576. <https://doi.org/10.1002/ptr.6704>
- [3] Bade, B.C. and Dela Cruz, C.S. (2020) Lung Cancer 2020. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- [4] 张玉双, 李晶. 晚期非小细胞肺癌真实世界研究现状[J]. 中国全科医学, 2020, 23(21): 2607-2614.
- [5] Postmus, P.E., Kerr, K.M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D.A., Vansteenkiste, J., et al. (2017) Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and

- Follow-up. *Annals of Oncology*, **28**, iv1-iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
- [6] Vansteenkiste, J., Crinò, L., Doms, C., Douillard, J.Y., Faivre-Finn, C., Lim, E., *et al.* (2014) 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Consensus on Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **25**, 1462-1474. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu089>
  - [7] de Koning, H.J., van der Aalst, C.M., de Jong, P.A., Scholten, E.T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M.A., *et al.* (2020) Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*, **382**, 503-513. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911793>
  - [8] The National Lung Screening Trial Research Team (2011) Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, **365**, 395-409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
  - [9] Hong, H., Hahn, S., Matsuguma, H., Inoue, M., Shintani, Y., Honda, O., *et al.* (2021) Pleural Recurrence after Transthoracic Needle Lung Biopsy in Stage I Lung Cancer: A Systematic Review and Individual Patient-Level Meta-Analysis. *Thorax*, **76**, 582-590. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216492>
  - [10] Chiu, Y., Kao, Y., Simoff, M.J., Ost, D.E., Wagner, O., Lavin, J., *et al.* (2021) Costs of Biopsy and Complications in Patients with Lung Cancer. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, **13**, 191-200. <https://doi.org/10.2147/ceor.s295494>
  - [11] Naylor, E.C., Desani, J.K. and Chung, P.K. (2016) Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **25**, 601-609. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.011>
  - [12] de Mello, R.A., Neves, N.M., Tadokoro, H., Amaral, G.A., Castelo-Branco, P. and de Almeida Zia, V.A. (2020) New Target Therapies in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of the Literature and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3543. <https://doi.org/10.3390/jcm9113543>
  - [13] Li, W., Liu, J., Hou, L., Yu, F., Zhang, J., Wu, W., *et al.* (2022) Liquid Biopsy in Lung Cancer: Significance in Diagnostics, Prediction, and Treatment Monitoring. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01505-z>
  - [14] Nikanjam, M., Kato, S. and Kurzrock, R. (2022) Liquid Biopsy: Current Technology and Clinical Applications. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>
  - [15] Xu, R., Rai, A., Chen, M., Suwakulsiri, W., Greening, D.W. and Simpson, R.J. (2018) Extracellular Vesicles in Cancer—Implications for Future Improvements in Cancer Care. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 617-638. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0036-9>
  - [16] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
  - [17] Tai, Y., Chen, K., Hsieh, J. and Shen, T. (2018) Exosomes in Cancer Development and Clinical Applications. *Cancer Science*, **109**, 2364-2374. <https://doi.org/10.1111/cas.13697>
  - [18] Li, X., Wang, S., Zhu, R., Li, H., Han, Q. and Zhao, R.C. (2016) Lung Tumor Exosomes Induce a Pro-Inflammatory Phenotype in Mesenchymal Stem Cells via NFκB-TLR Signaling Pathway. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0269-y>
  - [19] Clark, D.J., Fondrie, W.E., Yang, A. and Mao, L. (2016) Triple SILAC Quantitative Proteomic Analysis Reveals Differential Abundance of Cell Signaling Proteins between Normal and Lung Cancer-Derived Exosomes. *Journal of Proteomics*, **133**, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.12.023>
  - [20] Martinez-Espinosa, I., Serrato, J.A. and Ortiz-Quintero, B. (2023) The Role of Exosome-Derived MicroRNA on Lung Cancer Metastasis Progression. *Biomolecules*, **13**, Article 1574. <https://doi.org/10.3390/biom13111574>
  - [21] Yu, F., Liang, M., Huang, Y., Wu, W., Zheng, B. and Chen, C. (2021) Hypoxic Tumor-Derived Exosomal miR-31-5p Promotes Lung Adenocarcinoma Metastasis by Negatively Regulating SATB2-Reversed EMT and Activating MEK/ERK Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01979-7>
  - [22] (2020) Correction: miR- 210 Transferred by Lung Cancer Cell-Derived Exosomes May Act as Proangiogenic Factor in Cancer-Associated Fibroblasts by Modulating JAK2/STAT3 Pathway. *Clinical Science*, **134**, 1801-1804. [https://doi.org/10.1042/CS-20200039\\_COR](https://doi.org/10.1042/CS-20200039_COR)
  - [23] Liu, Z., Huang, H., Ren, J., Song, T., Ni, Y., Mao, S., *et al.* (2024) Plasma Exosomes Contain Protein Biomarkers Valuable for the Diagnosis of Lung Cancer. *Discover Oncology*, **15**, Article No. 194. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01022-z>
  - [24] Hu, C., Meiners, S., Lukas, C., Stathopoulos, G.T. and Chen, J. (2020) Role of Exosomal Micrnas in Lung Cancer Biology and Clinical Applications. *Cell Proliferation*, **53**, e12828. <https://doi.org/10.1111/cpr.12828>
  - [25] Cao, Y., Liu, X., Liu, J., Su, Z., Liu, W., Yang, L., *et al.* (2024) Diagnostic Value of Exosomal Noncoding RNA in Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1357248. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1357248>

- [26] Batochir, C., Kim, I.A., Jo, E.J., Kim, E., Kim, H.J., Hur, J.Y., *et al.* (2024) Discrimination of Lung Cancer and Benign Lung Diseases Using BALF Exosome DNA Methylation Profile. *Cancers*, **16**, Article 2765. <https://doi.org/10.3390/cancers16152765>
- [27] Zeng, W., Wen, Z., Chen, H. and Duan, Y. (2023) Exosomes as Carriers for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Pharmaceutical Research*, **40**, 873-887. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03224-y>
- [28] Yang, Z., Shi, J., Xie, J., Wang, Y., Sun, J., Liu, T., *et al.* (2021) Author Correction: Large-Scale Generation of Functional mRNA-Encapsulating Exosomes via Cellular Nanoporation. *Nature Biomedical Engineering*, **5**, 944-945. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00725-w>
- [29] Wang, J., Zhu, X., Jiang, H., Ji, M., Wu, Y. and Chen, J. (2024) Cancer Cell-Derived Exosome Based Dual-Targeted Drug Delivery System for Non-Small Cell Lung Cancer Therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **244**, Article 114141. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114141>
- [30] Wu, B., Huang, X., Shi, X., Jiang, M., Liu, H. and Zhao, L. (2024) LAMTOR1 Decreased Exosomal PD-L1 to Enhance Immunotherapy Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02099-4>
- [31] Wu, J., Huang, J., Yu, J., Xu, M., Liu, J. and Pu, K. (2024) Exosome-Inhibiting Polymeric Sonosensitizer for Tumor-specific Sonodynamic Immunotherapy. *Advanced Materials*, **36**, Article 2400762. <https://doi.org/10.1002/adma.202400762>
- [32] Wu, S., Luo, M., To, K.K.W., Zhang, J., Su, C., Zhang, H., *et al.* (2021) Intercellular Transfer of Exosomal Wild Type EGFR Triggers Osimertinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01307-9>
- [33] Wang, D., Zhao, C., Xu, F., Zhang, A., Jin, M., Zhang, K., *et al.* (2021) Cisplatin-Resistant NSCLC Cells Induced by Hypoxia Transmit Resistance to Sensitive Cells through Exosomal PKM2. *Theranostics*, **11**, 2860-2875. <https://doi.org/10.7150/thno.51797>
- [34] Zhang, X., Xu, Y., Ma, L., Yu, K., Niu, Y., Xu, X., *et al.* (2022) Essential Roles of Exosome and CircRNA\_101093 on Ferroptosis Desensitization in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Communications*, **42**, 287-313. <https://doi.org/10.1002/cac2.12275>
- [35] Meng, S., Whitt, A.G., Stamp, B.F., Eaton, J.W., Li, C. and Yaddanapudi, K. (2023) Exosome-Based Cancer Vaccine for Prevention of Lung Cancer. *Stem Cell Investigation*, **10**, Article 2. <https://doi.org/10.21037/sci-2022-030>
- [36] 杨艾, 鲁卫东. 外泌体提取及提高外泌体产量研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2024, 19(1): 57-61.
- [37] 刘学娟, 甘海宁, 张丽妹, 等. 循环外泌体 miRNAs 在结直肠癌中的标志作用和临床转化中的挑战[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 157-163+152.
- [38] 张茜, 鲁卫东. 改善外泌体应用局限性的研究进展[J]. 中南药学, 2023, 21(7): 1877-1882.
- [39] 张灏, 赵立波, 叶国栋. 外泌体研究、转化和临床应用专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 321-325.