

# 外泌体在肿瘤诊断治疗方面的应用

温书婷<sup>1</sup>, 王尊宪<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>佳木斯大学临床医学院肿瘤学, 黑龙江 佳木斯

<sup>2</sup>佳木斯大学附属第一医院肿瘤综合科, 黑龙江 佳木斯

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月24日; 发布日期: 2026年7月7日

## 摘要

恶性肿瘤的形成机制是基因突变扰乱细胞的正常复制、分化和死亡, 使细胞异常增殖、具有侵袭性和转移性。外泌体是直径40至100 nm之间的细胞外囊泡, 通过转移蛋白质、脂质、核酸和其他代谢物质介导细胞间通讯, 影响肿瘤微环境, 调控肿瘤细胞活动。外泌体对肿瘤的作用具有双重性, 既可以激活致癌通路, 也可作为肿瘤生物标志物或治疗靶点。标准的治疗方法可能会损害健康细胞并引发毒性副作用, 因此基于外泌体特性开发更有效、更精准的治疗方法对改善患者预后至关重要。文章旨在探讨外泌体在实体瘤进展中的作用, 并为恶性肿瘤治疗提供新方向。

## 关键词

外泌体, 细胞间通讯, 肿瘤微环境, 恶性肿瘤, 肿瘤治疗

# Application of Exosomes in Tumor Diagnosis and Therapy

Shuting Wen<sup>1</sup>, Zunxian Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, College of Clinical Medicine, Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

<sup>2</sup>Comprehensive Oncology Department, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

Received: June 2, 2026; accepted: June 24, 2026; published: July 7, 2026

## Abstract

The pathogenesis of malignant tumors involves gene mutations that disrupt the normal replication, differentiation, and apoptosis of cells, leading to abnormal cell proliferation, invasiveness, and metastasis. Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 40~100 nm that mediate intercellular communication by transferring proteins, lipids, nucleic acids, and other metabolites, thereby

\*通讯作者。

**modulating the tumor microenvironment and regulating the behavior of tumor cells. Exosomes exert a dual role in tumors: they can activate oncogenic signaling pathways, while also serving as potential tumor biomarkers or therapeutic targets. Conventional therapeutic approaches may damage healthy cells and induce toxic side effects; therefore, the development of more effective and precise therapeutic strategies based on the characteristics of exosomes is crucial for improving patient prognosis. This review aims to explore the role of exosomes in the progression of solid tumors and provide novel directions for the treatment of malignant tumors.**

## Keywords

**Exosomes, Intercellular Communication, Tumor Microenvironment, Malignant Tumor, Tumor Therapy**

Copyright © 2026 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

细胞间通讯是指多细胞生物体内, 不同细胞之间通过直接接触、特定信号分子或囊泡进行信息传递与相互调控的过程, 是细胞协同工作、维持机体稳态、实现生长发育与功能执行的核心基础。肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存、生长、转移的周边环境系统, 不仅包括癌细胞, 还包括周围细胞、分子、血管、基质等, 它们共同决定抑制或促进肿瘤。外泌体在 TME 中承担细胞间通讯作用, 它将肿瘤细胞与周围血管组织、基质和正常细胞等联系起来, 通过内吞作用或受体介导的相互作用被受体细胞内化, 进而影响肿瘤发生发展[1]。

## 2. 外泌体的产生机制及介导细胞间通讯功能

外泌体由细胞分泌产生, 其生成涉及四个主要阶段: 内容物选择、内吞作用、多胞体形成以及外泌体释放。外泌体包裹着源自母细胞的蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质, 将这些成分转运至邻近细胞或远端组织, 诱导受体细胞发生相应的生物学改变, 在细胞间信息传递过程中发挥关键作用。

### 2.1. 外泌体的生成和分泌

早期内体通过质膜内陷形成, 招募蛋白质、核酸和脂质等物质, 并逐渐成熟为晚期内体, 晚期内体膜通过内向出芽作用, 将蛋白质、核酸和脂质等物质包裹形成管腔囊泡(Intraluminal Vesicles, ILVs)。晚期内体含有多个 ILVs, 形成多胞体[2]。随后, 大多数多胞体与溶酶体融合, 导致多胞体的内容物降解, 而少数多胞体的膜表面存在 CD63、溶酶体跨膜蛋白 1 (Lysosomal Membrane Protein 1, LAMP1)、LAMP2 等标志性蛋白, 可介导其与细胞膜融合, 将 ILVs 作为外泌体释放到胞外[3]。外泌体的生成包括依赖内体分选复合体(Endosomal Sorting Complexes Required for Transport, ESCRT)机制和不依赖 ESCRT 机制。ESCRT 是位于内体胞质侧的蛋白复合物, 核心功能是分选特异性组分进入 ILVs, 进而形成外泌体前体。不依赖 ESCRT 机制是细胞通过脂质、神经酰胺、四跨膜蛋白家族或热休克蛋白等完成这一过程[4]。

外泌体向胞外分泌的过程, 主要依赖 RAB 家族与 SNARE 家族的协同辅助。RAB 家族是一类小 GTP 酶蛋白, 负责调控胞内囊泡的运输, 包括介导囊泡沿细胞骨架移动、协助囊泡定位于细胞质膜等[5]。SNARE 蛋白是一类蛋白复合物, 能够介导质膜的融合, 是推动囊泡膜与细胞质膜融合的关键[6]。SNARE

家族是介导真核细胞内囊泡与靶膜融合的保守蛋白家族, 通过形成 SNARE 复合体驱动膜融合, 保障物质运输和细胞功能正常。释放的外泌体通过与质膜直接融合、表面蛋白结合或内吞作用等机制将内容物递送至受体细胞[7]。

## 2.2. 肿瘤微环境

TME 是一个复杂的网络, 能够影响肿瘤细胞发生发展的所有阶段, 具有肿瘤支持性或抑制性特点。TME 由恶性细胞、基质细胞、免疫细胞和细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)等成分组成。基质细胞, 包括癌相关成纤维细胞(Carcinoma-Associated Fibroblasts, CAFs)、脂肪细胞和内皮细胞, 在肿瘤生长、血管生成和转移中发挥着关键作用。TME 中有多种免疫细胞浸润, 既能抑制肿瘤, 也可以促进其生长, CD8<sup>+</sup> 或细胞毒性 T 淋巴细胞发挥肿瘤杀伤功能; NK 细胞通过释放颗粒酶和穿孔素, 或 Fc 段受体介导抗体依赖的细胞毒性作用对肿瘤进展起到抑制作用。相反, M2 型肿瘤相关巨噬细胞会通过分泌 Th2 细胞因子, 促进血管生成、抑制 T 细胞功能以及协助肿瘤转移[8]。ECM 是由胶原蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白和蛋白聚糖等大分子构成的三维网络, 为肿瘤提供结构支撑, 并在促进转移方面发挥着关键作用。ECM 的异常沉积会形成包裹肿瘤的致密纤维间质, 使肿瘤组织相较于正常组织更脆、硬度更高, 进而构成阻碍免疫细胞浸润的物理屏障, 同时影响抗肿瘤药物的靶向作用[9]。

## 2.3. 外泌体介导细胞间信息传递

传统的细胞间通讯方式包括缝隙连接、受体 - 配体相互作用、电信号传导及化学信号传递等, 外泌体通过受体 - 配体相互作用启动信号传导, 或被靶细胞经吞噬作用内化, 进而调控受体细胞的生理与病理过程[10]。

外泌体通过转移 miRNA、circRNA 和 lncRNA 参与肿瘤进展, 激活 MAPK、RAS、PI3K-Akt 和 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白等通路, 促进恶性肿瘤增殖和转移[11]。外泌体还通过改变免疫反应促进肿瘤免疫抑制, 将 T 细胞转化为调节性 T 细胞, 并诱导自然杀伤(Natural Killer, NK)细胞耗竭[12]。同时, 部分外泌体抑制恶性肿瘤生长, 如脐带间充质干细胞(Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells, MSC)来源的外泌体可抑制肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)增殖、诱导细胞凋亡并减少血管生成[13]。

肿瘤来源的外泌体(Tumor-Derived Exosomes, TDEs)在肿瘤进展中发挥关键作用, 其核心机制是通过与靶细胞膜融合, 向靶细胞传递肿瘤相关核酸及其他信号分子[14], 借助这一细胞间信息交流途径, 直接推动肿瘤生长、转移及其他促癌进程。TDEs 携带的蛋白质还能调控 TME, 这类蛋白主要包括整合素、膜联蛋白、四跨膜蛋白及蛋白酶等细胞黏附分子。其中, 膜联蛋白 A2 可调控肿瘤侵袭、转移、血管生成及细胞增殖; 跨膜糖蛋白 CD44 作为透明质酸、骨桥蛋白及基质金属蛋白酶的受体, 能进一步促进肿瘤生长、细胞迁移与血管生成。更重要的是, CD44 已被认定为恶性肿瘤干细胞的标志物, 这一特性进一步强化了外泌体介导的通讯与恶性肿瘤的密切关联[15]。

## 3. 外泌体调节恶性肿瘤生物学行为的作用机制

外泌体具有良好的体内稳定性和广泛的扩散能力, 通过携带特定生物活性分子, 转移到肿瘤细胞所在环境, 重塑 TME, 激活肿瘤细胞内的促增殖信号网络, 为恶性肿瘤的进展创造有利条件。具体机制包括促进肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡、帮助肿瘤逃避免疫监视、重编程肿瘤细胞物质代谢以及诱导肿瘤血管生成, 最终推动恶性肿瘤的发生发展。

### 3.1. 促进细胞增殖

外泌体携带的非编码 RNA (miRNA、lncRNA、circRNA) 是调控肿瘤生长的主要功能分子。各类 RNA

通过靶向抑制抑癌基因、激活促增殖信号通路、加速细胞周期进程、抑制凋亡、重编程细胞代谢、维持肿瘤干性以及重塑肿瘤微环境等多重途径, 协同驱动肿瘤细胞的异常增殖与恶性进展。其中 miRNA 作为主要调控分子, 通过靶向抑制抑癌基因或激活癌基因促进肿瘤细胞增殖。miR-21 可通过调节 PTEN 基因及其下游 Akt 通路促进肝癌细胞生长、侵袭和迁移。此外, 癌细胞释放的外泌体还能通过持续的自分泌或旁分泌信号, 为肿瘤细胞赋予增殖优势[16]。林凡凤研究组发现, 与健康成年人相比, 非小细胞肺癌患者血清外泌体 miR-4458 的表达量显著低于健康志愿者; 疾病分期方面, III~IV 期患者的外泌体 miR-4458 水平低于 I~II 期患者, Tis~T1 期患者则高于 T2~T4 期患者; 转移状态上, 发生远处转移的患者, 其外泌体 miR-4458 表达低于无远处转移的患者; 组织层面, miR-4458 在非小细胞肺癌组织中的表达, 也显著低于正常肺组织及癌旁组织[17], 表明外泌体 miR-4458 可抑制非小细胞肺癌的增殖、迁移及侵袭能力, 且其表达水平与疾病状态密切相关。

miR-2682-3p 可通过靶向抑制 FUS (Fused in Sarcoma, FUS) RNA 结合蛋白表达, 显著降低胃癌细胞的克隆形成能力与体内成瘤能力, 抑制细胞增殖与肿瘤生长, 发挥抑癌作用。因此, 推测部分通过 miRNA 发挥功能的外泌体对细胞增殖的调控并非绝对促进, 而是可能抑制肿瘤细胞增殖, 根据不同的组织来源、剂量、细胞类型与微环境起双向调节作用。

### 3.2. 逃避免疫反应

癌细胞的一个显著特征是能够逃避免疫系统的检测和清除。肿瘤细胞释放到 TME 中的外泌体携带抗原肽, 能激活 T 细胞、B 细胞的识别反应, 还可通过多重途径下调免疫细胞功能。研究表明, TDEs 可携带 PD-L1 等免疫调节蛋白, 抑制 TME 及外周循环中 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化, 阻碍 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖, 上调 Treg 的免疫抑制功能, 同时进一步下调 NK 细胞的 NKG2D 受体表达以削弱其免疫杀伤能力[18][19]。TDEs 还会影响包括巨噬细胞在内的免疫细胞极化。HCC 细胞释放的外泌体中含有 lncRNA TUC339, 该分子可调节巨噬细胞活化并诱导其向 M2 型极化。与抑制肿瘤生长的 M1 型巨噬细胞不同, M2 型巨噬细胞会通过促进免疫抑制和组织重塑, 为肿瘤生长提供有利的支持条件[16]。

不同组织来源的肿瘤细胞应对外泌体产生的免疫反应不同, 呈现出“阶段特异性”与“环境依赖”特征。具体原因复杂多样, 可能与肿瘤的异质性、外泌体 PD-L1 的浓度不足无法产生显著抑制效应或分离方法与实验体系差异有关。因此要研究清楚不同癌症的免疫反应, 需要明确肿瘤类型、宿主免疫状态、微环境成分的调控以及控制体内外实验的差异。

### 3.3. 重新编程物质代谢

肿瘤细胞在有氧条件下优先通过糖酵解产生能量, 从而产生更多的乳酸, 导致 TME 的 pH 降低, 促进肿瘤的发展、转移与治疗抵抗。外泌体 miRNA 能够诱导肿瘤细胞糖代谢重新编程, 帮助细胞适应 TME 的动态变化, 进而提升其在 TME 中的竞争优势。结直肠癌患者血浆来源的外泌体 miR101-3p 可通过抑制 HIPK3 基因的表达, 降低 CRC 细胞的线粒体膜电位。这一作用会减少细胞的有氧呼吸, 同时增强糖酵解水平, 最终显著提升癌细胞的致癌潜力[20]。

外泌体还可调节肿瘤细胞的氨基酸代谢和脂肪代谢。在肿瘤中, 谷氨酰胺代谢与脂质代谢具有共同核心特征, 即均能满足增殖期肿瘤细胞的 ATP 需求, 并为其提供大分子合成所需的中间体。研究表明, 肺癌细胞(Lewis Lung Carcinoma Cells, LLC)来源外泌体经 Dil 标记后, 与分化成熟的 3T3-L1 白色脂肪细胞、HIB1B 棕色脂肪细胞共孵育。荧光显微镜观察到两种细胞内均有均匀分布的红色荧光, 证实可摄取该外泌体。蛋白免疫印迹结果显示, 外泌体处理组细胞中脂质分解标志蛋白 PGC1 $\alpha$ 、UCP1 表达升高; 培养上清甘油释放量增加, 油红 O 染色显示细胞内脂滴减少。综上, LLC 来源外泌体可促进两种脂肪细

胞的脂质分解[21]。外泌体 miR-516a-3p 可通过调控 HCC 细胞的嘌呤和嘧啶代谢, 同时影响邻近细胞, 最终促进 HCC 的恶性进展[22]。

### 3.4. 促进血管形成

随着肿瘤的生长, 缺氧和代谢废物的积累会形成一个充满压力的微环境。这会触发血管生成以恢复氧气和营养水平。血管生成是肿瘤发展的核心环节, 只有新生血管为肿瘤提供充足氧气与营养物质, 肿瘤才能突破毫米级生长限制并持续进展。外泌体在肿瘤血管生成中扮演关键角色, 其核心机制是将促血管生成因子递送至 TME 中的内皮细胞[23]。促血管生成因子是一类通过调控内皮细胞行为介导血管新生的天然活性物质, 其核心成员包括血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血管生成素(Ang)家族。相关研究证实, 口腔鳞状细胞癌来源的外泌体可通过递送血管生成素 2 (Ang-2) 参与肿瘤血管生成过程, 进而影响肿瘤的发展进程。人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cell, HUVEC)可有效摄取口腔鳞状细胞癌 Cal-27、Scc-25 细胞分泌的外泌体, 且检测发现 Cal-27、Scc-25 细胞本身及其分泌的外泌体中均存在 Ang-2 的表达。随外泌体处理浓度的升高, HUVEC 中 Ang-2 及 CD34 蛋白的表达水平显著上调, 细胞的增殖、迁移及血管形成能力也明显增强。过表达 Ang-2 的 Cal-27、Scc-25 外泌体, 可进一步强化对 HUVEC 增殖、迁移及管形成能力的促进作用; 而敲低 Ang-2 表达后, 上述外泌体对 HUVEC 的促血管生成效应则被显著抑制[24]。

## 4. 外泌体在脑肿瘤、肝癌及乳腺癌中的研究进展

外泌体在信号传导中的作用及其对肿瘤进展的影响, 在脑肿瘤、肝癌及乳腺癌中表现得尤为突出。这些恶性肿瘤拥有不同 TME, 其外泌体介导的一系列生物学过程也各具特色。这些过程不仅揭示了肿瘤发展的关键机制, 更为肿瘤生物标志物的开发与治疗策略的创新提供了重要契机。

### 4.1. 脑肿瘤

外泌体在脑肿瘤中, 尤其是胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)中发挥着关键作用, 它们促进肿瘤细胞增殖并抑制细胞凋亡。对 GBM 外泌体的蛋白质组学分析揭示了超过 1000 种蛋白质, 其中包括白细胞介素 6、白细胞介素 8 和血管生成素等促血管生成因子, 这些因子会导致脑内皮细胞缺氧以及肿瘤恶性程度增加[25]。GBM 外泌体中发现的 miR-21 和 miR-451 在 GBM 患者的脑脊液和血浆中高表达, 使其成为诊断和监测肿瘤进展的有用生物标志物。miR-21 抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶活性, 促进肿瘤细胞存活, 而 miR-451 通过抑制 AMPK 信号通路来调节细胞增殖和迁移[25]-[28]。

血脑屏障的存在为 GBM 的有效治疗带来巨大挑战, 外泌体因穿越血脑屏障能力强、体内稳定性高、免疫原性低及载药容量大等优势, 成为向肿瘤部位靶向递送药物或治疗分子的优良载体。此外, 外泌体还与 GBM 的治疗耐药性密切相关, 如 miR-151a 已被证实参与调控 GBM 对替莫唑胺的耐药过程, 耐药 GBM 细胞分泌的外泌体中 miR-151a 水平显著降低, 而恢复外泌体中该 miRNA 的表达水平可能逆转耐药表型, 表明 miR-151a 可能成为难治性 GBM 的潜在治疗靶点[29]。

### 4.2. 肝肿瘤

在 HCC 中, 外泌体携带的 miRNA 与 circRNA 在促进肿瘤增殖及免疫逃逸中发挥核心作用。从具体机制来看, 携带 miR-210 的外泌体可通过调控血管内皮生长因子分泌促进血管生成; 携带 miR-665 的外泌体则能激活 MAPK/ERK 通路, 增强细胞增殖与转移潜能[30]。研究表明在缺氧微环境中, 肝癌细胞释放的外泌体中 miR-3174 的含量会显著增加, 当这些富含 miR-3174 的外泌体被 HUVEC 摄取后, 可通过抑制 HIPK3/p53 通路与 HIPK3/Fas 通路, 在体外实验和体内动物模型中促进肝癌的血管生成及转移进程。

在 circRNA 层面, HCC 来源外泌体中的 circRNA 主要通过调控免疫功能及细胞周期促进肿瘤进展。外泌体中的 circCCAR1 可通过上调 PD-1 表达抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性, 降低其对 HCC 细胞的细胞毒性, 从而促进免疫逃逸[31]; circTMEM45A 则能通过吸附 mi-665, 加速 G1/S 期细胞周期转换, 进而促进 IGF2 表达与细胞增殖, 推动肿瘤生长[32]。

目前, HCC 临床治疗以手术切除、消融和靶向药物为主, 但基于外泌体的疗法已成为提升治疗效果的新方向。其中, 树突状细胞来源的外泌体可通过上调 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等促炎因子, 下调 TGF- $\beta$ 、IL-10 等抑制性细胞因子, 有效激活 T 细胞并诱导抗 HCC 免疫反应[33]; NK 细胞来源的外泌体则能通过穿孔素-颗粒酶 B 途径激活半胱天冬酶, 诱导 HCC 细胞凋亡[34]。工程化外泌体在耐药逆转中也展现出潜力, 如携带 mi-654-5p 的工程化外泌体可通过抑制 HSPB1 诱导 HCC 细胞铁死亡, 从而增强索拉非尼的疗效。HSPB1 过表达正是索拉非尼耐药的重要原因[35]。

### 4.3. 乳腺癌

外泌体通过携带 miRNA、蛋白质等功能分子, 在调节 TME、促进 EMT 及肿瘤转移中发挥关键作用。乳腺癌来源的外泌体通过调控 TME 中的基质细胞, 在肿瘤进展中发挥核心作用。一方面, 外泌体携带的 miRNA 可诱导基质细胞表型转化, 如 miR-135b-5p 通过抑制 TXNIP 促进间充质干细胞向 CAFs 转化[23], miR-146a 则能直接将正常成纤维细胞转化为 CAFs, 进而增强 MCF-7 乳腺癌细胞的转移能力[36]; 另一方面, 外泌体中的蛋白质同样参与调控, 如乳腺癌细胞释放的外泌体 Survivin 可通过上调超氧化物歧化酶 1 诱导成纤维细胞向 CAFs 转化, 为肿瘤生长提供支持[37]。在癌症形成以及涉及器官再生的病理过程(如器官纤维化)中, 上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是重要的步骤。EMT 指上皮到间质细胞的转化, 上皮细胞间紧密相连, 建立有 apical-basal 的细胞极性, 是一道严密的防线。间质细胞与上皮细胞相邻, 但是它们组织松散, 缺乏细胞连接和细胞极性, 并且具有转移和侵袭的能力。外泌体可通过运输 EMT 诱导因子及调控相关信号通路促进乳腺癌转移[38]。EMT 使上皮细胞失去极性与细胞间黏附特性, 获得间充质细胞的迁移能力, 从而实现远处组织的侵袭与转移灶的形成[39]。在调控分子中, miRNA 是核心介质, miR-21、miR-19b-3p、miR-5100 等均能通过调控 EMT 相关基因促进转移[40]。

鉴于其独特的生物学特性, 乳腺癌来源外泌体在肿瘤诊断与治疗领域展现出巨大潜力, 其中富含 miRNA 的工程化外泌体已成为治疗研究的热点方向。研究证实, 外泌体 miR-134 不仅能抑制乳腺癌细胞的侵袭与迁移, 还可增强细胞对 PU-H71 等 HSP90 抑制剂的敏感性[41]; miR-503 则通过靶向细胞周期调控基因 CCND3 与 CCND2, 实现对乳腺癌细胞侵袭能力的抑制[42] [43]。

## 5. 总结与展望

外泌体在介导细胞通讯中发挥关键作用, 其在恶性肿瘤相关研究与应用中展现出多维度潜力: 一方面, 大部分肿瘤来源的外泌体可通过促进血管生成、重塑肿瘤微环境推动恶性肿瘤发生发展, 这为挖掘外泌体相关信号通路作为治疗靶点提供了重要方向, 而通过抑制外泌体对恶性肿瘤的正向调控、消除免疫逃逸, 也有望减少肿瘤增殖转移、缓解疾病进程并延长患者寿命; 另一方面, 外泌体在生物体液中广泛存在且富含稳定的蛋白质、微小核糖核酸等癌症特异性分子, 使其成为无创癌症诊断、疗效评价及预后分析的理想生物标志物; 同时, 作为天然纳米级囊泡, 外泌体具备显著的基因工程化改造潜力, 合成生物学与纳米医学工程的交叉融合赋予其靶向递送、信号激活等功能, 使其成为衔接天然生物活性与人工精准设计的理想药物载体。西南大学肖波团队[44]从天然植物中提取的外泌体样纳米囊泡(如茶树花外泌体样纳米囊泡)在抑制乳腺癌生长转移及调节肠道菌群中的作用, 也彰显了其作为治疗工具的独特价值。

外泌体在生物标志物、疫苗、药物载体、治疗靶点等领域的临床应用前景广阔, 不过要将外泌体成

功应用于临床, 仍需在分离纯化、鉴定标准及靶向递送系统构建等方面开展进一步研究, 以建立可靠的临床应用方案, 充分释放外泌体在恶性肿瘤诊断、治疗及预后评估中的应用潜力。外泌体作为细胞间信息传递的关键载体, 在肿瘤、炎症性疾病等领域的应用潜力已得到广泛认可。结合当前研究进展与临床需求, 以下几个方向具备明确的科学价值与可行性: 1) 针对嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)治疗实体瘤(如胃癌)的瓶颈, 利用外泌体天然的靶向性与低免疫原性, 将其作为免疫激活因子(如 IL-15)或肿瘤抗原的递送载体, 联合 CAR-T 细胞改善肿瘤微环境的免疫抑制状态, 增强 CAR-T 细胞的浸润与杀伤能力, 为实体瘤免疫治疗提供新的增效方案; 2) 比较不同细胞来源(如间充质干细胞和 CAR-T 细胞)的外泌体在逆转肿瘤免疫抑制微环境中的效率和安全性; 3) 针对当前外泌体研究重复性差的问题, 制定统一的分离(如微流控技术)、表征(粒径、标志物、内容物)、保存(如冻干技术)标准, 开发可量产的临床级外泌体制备工艺, 并建立质量控制的量化指标(如 miRNA 纯度、活性检测); 4) 开发实时动态监测患者肿瘤来源外泌体中特定 miRNA 组合的微流控芯片, 以用于疗效评估。

## 基金项目

黑龙江省属高校基本科研项目(2025-KYYWF-ZR0698)。

## 参考文献

- [1] Li, C. and Xu, X. (2019) Biological Functions and Clinical Applications of Exosomal Non-Coding RNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 4203-4219. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03215-0>
- [2] Simons, M. and Raposo, G. (2009) Exosomes—Vesicular Carriers for Intercellular Communication. *Current Opinion in Cell Biology*, **21**, 575-581. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.03.007>
- [3] Fujita, Y., Kosaka, N., Araya, J., Kuwano, K. and Ochiya, T. (2015) Extracellular Vesicles in Lung Microenvironment and Pathogenesis. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 533-542. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.07.004>
- [4] Stuffers, S., Sem Wegner, C., Stenmark, H. and Brech, A. (2009) Multivesicular Endosome Biogenesis in the Absence of ESCRTs. *Traffic*, **10**, 925-937. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00920.x>
- [5] Stenmark, H. (2009) Rab GTPases as Coordinators of Vesicle Traffic. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **10**, 513-525. <https://doi.org/10.1038/nrm2728>
- [6] Zylbersztejn, K. and Galli, T. (2011) Vesicular Traffic in Cell Navigation. *The FEBS Journal*, **278**, 4497-4505. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08168.x>
- [7] Moeinzadeh, L., Razeghian-Jahromi, I., Zarei-Behjani, Z., Bagheri, Z. and Razmkhah, M. (2022) Composition, Biogenesis, and Role of Exosomes in Tumor Development. *Stem Cells International*, **2022**, Article ID: 8392509. <https://doi.org/10.1155/2022/8392509>
- [8] Anderson, N.M. and Simon, M.C. (2020) The Tumor Microenvironment. *Current Biology*, **30**, R921-R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- [9] DuPage, M., Mazumdar, C., Schmidt, L.M., Cheung, A.F. and Jacks, T. (2012) Expression of Tumour-Specific Antigens Underlies Cancer Immunoediting. *Nature*, **482**, 405-409. <https://doi.org/10.1038/nature10803>
- [10] Ludwig, N., Whiteside, T.L. and Reichert, T.E. (2019) Challenges in Exosome Isolation and Analysis in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4684. <https://doi.org/10.3390/ijms20194684>
- [11] Lin, Q., Zhou, C.R., Bai, M.J., et al. (2020) Exosome-Mediated miRNA Delivery Promotes Liver Cancer EMT and Metastasis. *American Journal of Translational Research*, **12**, 1080-1095.
- [12] Huang, M., Huang, X. and Huang, N. (2022) Exosomal CircGSE1 Promotes Immune Escape of Hepatocellular Carcinoma by Inducing the Expansion of Regulatory T Cells. *Cancer Science*, **113**, 1968-1983. <https://doi.org/10.1111/cas.15365>
- [13] ElBadre, H.M., El-Deek, S.E.M., Ramadan, H.K., Elbadr, M.M., Sabry, D., Ahmed, N.M., et al. (2023) Potential Role of Human Umbilical Cord Stem Cells-Derived Exosomes as Novel Molecular Inhibitors of Hepatocellular Carcinoma Growth. *Apoptosis*, **28**, 1346-1356. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01863-z>
- [14] Hannafon, B. and Ding, W. (2013) Intercellular Communication by Exosome-Derived MicroRNAs in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 14240-14269. <https://doi.org/10.3390/ijms140714240>
- [15] Naryzhny, S., Volnitskiy, A., Kopylov, A., Zorina, E., Kamyshinsky, R., Bairamukov, V., et al. (2020) Proteome of

- Glioblastoma-Derived Exosomes as a Source of Biomarkers. *Biomedicines*, **8**, Article 216. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070216>
- [16] Xavier, C.P.R., Caires, H.R., Barbosa, M.A.G., Bergantim, R., Guimarães, J.E. and Vasconcelos, M.H. (2020) The Role of Extracellular Vesicles in the Hallmarks of Cancer and Drug Resistance. *Cells*, **9**, Article 1141. <https://doi.org/10.3390/cells9051141>
- [17] 林凡凤, 张洁, 郑白冰, 等. 外泌体 miR-4458 在非小细胞肺癌诊断中的作用及生物学功能[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2025, 32(20): 1237-1246.
- [18] Whiteside, T.L. (2013) Immune Modulation of T-Cell and NK (Natural Killer) Cell Activities by TEXs (Tumour-Derived Exosomes). *Biochemical Society Transactions*, **41**, 245-251. <https://doi.org/10.1042/bst20120265>
- [19] Chen, G., Huang, A.C., Zhang, W., Zhang, G., Wu, M., Xu, W., *et al.* (2018) Exosomal PD-L1 Contributes to Immunosuppression and Is Associated with Anti-PD-1 Response. *Nature*, **560**, 382-386. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0392-8>
- [20] Tao, L., Xu, C., Shen, W., Tan, J., Li, L., Fan, M., *et al.* (2022) HIPK3 Inhibition by Exosomal hsa-MiR-101-3p Is Related to Metabolic Reprogramming in Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 758336. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.758336>
- [21] 熊海容. 肺癌细胞外泌体中 EIF5A 调控恶性肿瘤恶病质脂肪消耗的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [22] Rui, T., Zhang, X., Feng, S., Huang, H., Zhan, S., Xie, H., *et al.* (2022) miR-516a-3p Is a Novel Mediator of Hepatocellular Carcinoma Oncogenic Activity and Cellular Metabolism. *Engineering*, **16**, 162-175. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.07.020>
- [23] Todorova, D., Simoncini, S., Lacroix, R., Sabatier, F. and Dignat-George, F. (2017) Extracellular Vesicles in Angiogenesis. *Circulation Research*, **120**, 1658-1673. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309681>
- [24] 韩腾, 马洪, 杨若仪, 等. 口腔鳞状细胞癌细胞来源外泌体递送血管生成素 2 参与肿瘤血管生成[J]. 中国组织工程研究, 2025, 30(7): 1755-1767.
- [25] Yang, S., Sun, Y., Liu, W., Zhang, Y., Sun, G., Xiang, B., *et al.* (2024) Exosomes in Glioma: Unraveling Their Roles in Progression, Diagnosis, and Therapy. *Cancers*, **16**, Article 823. <https://doi.org/10.3390/cancers16040823>
- [26] Shi, R., Wang, P., Li, X., Chen, J., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2015) Exosomal Levels of miRNA-21 from Cerebrospinal Fluids Associated with Poor Prognosis and Tumor Recurrence of Glioma Patients. *Oncotarget*, **6**, 26971-26981. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4699>
- [27] Akers, J.C., Ramakrishnan, V., Kim, R., Skog, J., Nakano, I., Pingle, S., *et al.* (2013) miR-21 in the Extracellular Vesicles (EVs) of Cerebrospinal Fluid (CSF): A Platform for Glioblastoma Biomarker Development. *PLOS ONE*, **8**, e78115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078115>
- [28] Aili, Y., Maimaitiming, N., Mahemuti, Y., *et al.* (2020) Liquid Biopsy in Central Nervous System Tumors: The Potential Roles of Circulating miRNA and Exosomes. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 4134-4150.
- [29] Zeng, A., Wei, Z., Yan, W., Yin, J., Huang, X., Zhou, X., *et al.* (2018) Exosomal Transfer of miR-151a Enhances Chemosensitivity to Temozolomide in Drug-Resistant Glioblastoma. *Cancer Letters*, **436**, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.08.004>
- [30] Qu, Z., Wu, J., Wu, J., Ji, A., Qiang, G., Jiang, Y., *et al.* (2017) Exosomal miR-665 as a Novel Minimally Invasive Biomarker for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prognosis. *Oncotarget*, **8**, 80666-80678. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20881>
- [31] Hu, Z.Q., Chen, G., Zhao, Y.P., Gao, H., Li, L., Yin, Y., *et al.* (2023) Exosome-Derived circCCAR1 Promotes CD8<sup>+</sup> T-Cell Dysfunction and Anti-Pd1 Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01759-1>
- [32] Chao, W. and D'Amore, P.A. (2008) IGF2: Epigenetic Regulation and Role in Development and Disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **19**, 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.01.005>
- [33] Lu, Z., Zuo, B., Jing, R., Gao, X., Rao, Q., Liu, Z., *et al.* (2017) Dendritic Cell-Derived Exosomes Elicit Tumor Regression in Autochthonous Hepatocellular Carcinoma Mouse Models. *Journal of Hepatology*, **67**, 739-748. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.019>
- [34] Kim, H.Y., Min, H., Song, H., Yoo, A., Lee, S., Kim, K., *et al.* (2022) Delivery of Human Natural Killer Cell-Derived Exosomes for Liver Cancer Therapy: An *in Vivo* Study in Subcutaneous and Orthotopic Animal Models. *Drug Delivery*, **29**, 2897-2911. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2118898>
- [35] Sun, J., Liu, Q., Jiang, Y., Cai, Z., Liu, H. and Zuo, H. (2023) Engineered Small Extracellular Vesicles Loaded with miR-654-5p Promote Ferroptosis by Targeting HSPB1 to Alleviate Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 362. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01660-2>

- 
- [36] Yang, Z., Zhao, N., Cui, J., Wu, H., Xiong, J. and Peng, T. (2020) Exosomes Derived from Cancer Stem Cells of Gemcitabine-Resistant Pancreatic Cancer Cells Enhance Drug Resistance by Delivering miR-210. *Cellular Oncology*, **43**, 123-136. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00476-6>
- [37] Li, K., Liu, T., Chen, J., Ni, H. and Li, W. (2020) Survivin in Breast Cancer-Derived Exosomes Activates Fibroblasts by Up-Regulating SOD1, Whose Feedback Promotes Cancer Proliferation and Metastasis. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 13737-13752. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra120.013805>
- [38] Gonzalez, D.M. and Medici, D. (2014) Signaling Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition. *Science Signaling*, **7**, re8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005189>
- [39] Mittal, V. (2018) Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 395-412. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043854>
- [40] Wu, H.J., Hao, M., Yeo, S.K. and Guan, J. (2020) FAK Signaling in Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Breast Cancer Cell Migration and Metastasis by Exosomal miRNAs-Mediated Intercellular Communication. *Oncogene*, **39**, 2539-2549. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1162-2>
- [41] Nakase, I. and Takatani-Nakase, T. (2022) Exosomes: Breast Cancer-Derived Extracellular Vesicles; Recent Key Findings and Technologies in Disease Progression, Diagnostics, and Cancer Targeting. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **42**, Article ID: 100435. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100435>
- [42] O'Brien, K., Lowry, M.C., Corcoran, C., Martinez, V.G., Daly, M., Rani, S., *et al.* (2015) miR-134 in Extracellular Vesicles Reduces Triple-Negative Breast Cancer Aggression and Increases Drug Sensitivity. *Oncotarget*, **6**, 32774-32789. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5192>
- [43] Bovy, N., Blomme, B., Frères, P., Dederen, S., Nivelles, O., Lion, M., *et al.* (2015) Endothelial Exosomes Contribute to the Antitumor Response during Breast Cancer Neoadjuvant Chemotherapy via MicroRNA Transfer. *Oncotarget*, **6**, 10253-10266. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3520>
- [44] Chen, Q., Li, Q., Liang, Y., Zu, M., Chen, N., Canup, B.S.B., *et al.* (2022) Natural Exosome-Like Nanovesicles from Edible Tea Flowers Suppress Metastatic Breast Cancer via ROS Generation and Microbiota Modulation. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 907-923. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.016>