

- of *Campylobacter jejuni* cells[J]. J Microbiol Methods, 2006,66(2):313-320.
- [29] CLANCY E, COUGHLAN H, HIGGINS O, et al. Development of internally controlled duplex real-time NASBA diagnostics assays for the detection of microorganisms associated with bacterial meningitis[J]. J Microbiol Methods, 2016,127:197-202.
- [30] 杨海鸥, 叶星辰, 傅启华. 依赖核酸序列扩增技术检测呼吸道合胞病毒方法的建立[J]. 检验医学, 2016,31(3):168-172.
- [31] LAMHOUEB S, FLISS I, NGAZOA S E, et al. Evaluation of the persistence of infectious human noroviruses on food surfaces by using real-time nucleic acid sequence-based amplification[J]. Appl Environ Microbiol, 2008,74(11):3349-3355.
- [32] MORI Y, NAGAMINE K, TOMITA N, et al. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001,289(1):150-154.
- [33] 彭志, 陈刚毅, 刘雪飞, 等. 等温核酸扩增技术在病原体检测中的应用[J]. 生物技术进展, 2018,8(4):284-292.
- [34] 秦奎伟, 吕雪飞, 侯东亚, 等. 基于环介导等温扩增技术的微流控芯片在病原微生物快速检测中的应用[J]. 生命科学仪器, 2016,14(增刊 1):38-42.
- [35] 博奥生物. 战“疫”利器问世! 博奥生物呼吸道常见多病毒含新型冠状病毒检测芯片获国家药监局应急审批批准[EB/OL]. (2020-02-22)[2020-02-25]. <http://cn.capital-bio.com/2020nyjd/27795.shtml>.
- [36] TSOU J H, LENG Q, JIANG F. A CRISPR Test for Detection of Circulating Nuclei Acids[J]. Transl Oncol, 2019,12(12):1566-1573.
- [37] GOOTENBERG J S, ABUDAYYEH O O, LEE J W, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2[J]. Science, 2017,356(6336):438-442.
- [38] MYHRVOLD C, FREIJE C A, GOOTENBERG J S, et al. Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13[J]. Science, 2018,360(6387):444-448.
- [39] MEAGAN N E, OSCAR N W, SHASHA C, et al. Overcoming the bottleneck to widespread testing: a rapid review of nucleic acid testing approaches for COVID-19 detection[J]. RNA, 2020,26(7):771-783.
- [40] 杨艳兵, 胡海英, 吴荣英, 等. 基因芯片技术在成人下呼吸道感染病原学检测中的临床应用及评价[J]. 广东医学, 2019,40(21):3025-3029.
- [41] 毛祥华. 基因芯片法检测 HPV 感染准确性比较的 Meta 分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019,14(3):282-285.
- [42] 石嵘, 马文丽, 吴清华, 等. 用于 SARS 冠状病毒检测的 60 mer 寡核苷酸基因芯片的设计及应用[J]. 科学通报, 2003,48(12):1237-1241.
- [43] 中华人民共和国国家互联网信息办公室. 吹响疫情阻击战的冲锋号——中国科技界全力战“疫”[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-26]. http://www.cac.gov.cn/2020-02/04/c_1582378450219393.htm.
- [44] CHEN L, LIU W, ZHANG Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak[J]. Emerg Microbes Infect, 2020,9(1):313-319.

(收稿日期:2020-02-29 修回日期:2020-05-22)

外泌体在乳腺癌中的研究进展

段勇威, 赵自武, 鲍腾飞, 陈雅文 综述, 谢文[△]审校
(武汉大学中南医院检验科, 湖北武汉 430071)

摘要:外泌体是来源于细胞的脂质微型囊泡,其含有多种的蛋白质、核酸、脂质等物质。细胞通过分泌外泌体,将这些物质运输到靶细胞,从而影响靶细胞的生物学活性。在过去的十几年中,大量研究显示外泌体不仅能影响主要的肿瘤相关信号通路,如 Wnt 信号通路,还能在肿瘤微环境中影响癌症干细胞、癌症的血管生成以及癌症的转移等多个方面。因而,外泌体在临床诊断、应用治疗方面存在重大潜在价值,可能成为乳腺癌早期诊断、疗效检测、预后判断、药物传递的重要载体。

关键词:外泌体; 乳腺癌; 研究进展; 信号转导

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.021

中图法分类号:R739.9

文章编号:1673-4130(2020)17-2142-05

文献标识码:A

Research progress of exosomes in breast cancer

DUAN Yongwei, ZHAO Ziwu, BAO Tengfei, CHEN Yawen, XIE wen[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan)

[△] 通信作者, E-mail: whxw007@126.com.

本文引用格式: 段勇威, 赵自武, 鲍腾飞, 等. 外泌体在乳腺癌中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(17): 2142-2146.

University, Wuhan, Hubei 430071, China)

Abstract: Exosomes are lipid microvesicles derived from cells, which contain a variety of proteins, nucleic acids, lipids and other substances. Cells secrete exosomes to transport these substances to target cells, thereby affecting the biological activity of target cells. In the past ten years, a large number of studies have shown that exosomes can not only affect the main tumor-related signal pathways, such as the Wnt signaling pathway, but also affect tumor stem cells, tumor angiogenesis, and tumor metastasis in the tumor microenvironment. Therefore, exosomes have great potential value in clinical diagnosis and applied treatment, and may become an important carrier for early diagnosis, curative effect detection, prognosis judgment, and drug delivery of breast cancer.

Key words: exosomes; breast cancer; research progress; signal transduction

根据世界卫生组织的报告,癌症已经成为人类的头号杀手,而乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤,是全球最常见的三大癌症之一。2012 年,全世界将近 1 700 万人被诊断为乳腺癌,且约有 50 万人死于这种疾病^[1]。

外泌体是一种细胞主动分泌的纳米级小囊泡,直径为 30~120 nm。最初,这种复杂的小囊泡结构在网织红细胞成熟过程中被发现,随后研究人员又陆续发现树突细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、内皮细胞和肿瘤细胞等不同种类的细胞都可释放出外泌体。外泌体并不是简单的细胞脱落碎片,其能运载细胞内源性蛋白质、核酸等生物信息分子,通过辨认、黏附、融合靶细胞,将携带的信息物质传递给靶细胞,进而影响靶细胞生物学活性。见图 1。在肿瘤疾病中,外泌体与肿瘤的发生发展、肿瘤微环境的形成、促进血管生成及调节免疫反应等方面有着密切的联系,为肿瘤的早期诊断、疗效与预后评价,甚至治疗方法提供了一种新的思路。

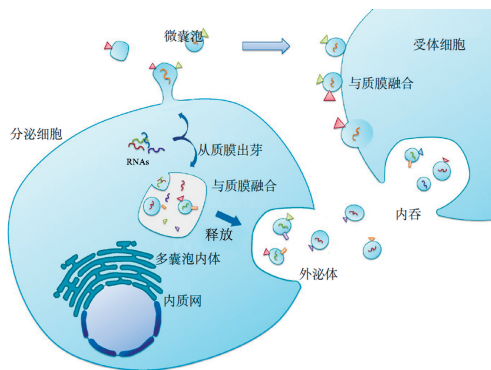


图 1 多囊泡内体与外泌体的分泌

外泌体可由乳腺癌细胞、基质和癌症相关成纤维细胞释放入细胞外环境及肿瘤微环境中,其在肿瘤细胞侵犯和转移、细胞凋亡、免疫细胞调节及耐药性等方面发挥着重要作用^[2]。本文将对外泌体在乳腺癌中所具有的作用进行综述。

1 外泌体参与乳腺癌的增生和凋亡

体外和体内实验均已证明外泌体在乳腺癌发展过程中起到显著作用。研究人员将乳腺癌细胞 4T1

所分泌的外泌体提纯、标记,在透射显微镜下观察到外泌体可以被携带 CD133⁺ 与 CD133⁻ 抗原的 4T1 细胞所吸收。同时,他们证实来源于 4T1 细胞的外泌体可以促进 CD133⁺ 细胞的增生,而对 CD133⁻ 细胞则无此效果^[3]。此外,这些外泌体可以明显抑制给予了凋亡激活剂阿霉素的 CD133⁺ 4T1 细胞的凋亡程度,而其对经过同样处理的 CD133⁻ 4T1 细胞则无作用。这种现象提示来源于肿瘤的外泌体不仅可以促进肿瘤增生,还能抑制 CD133⁺ 肿瘤干细胞的凋亡,起到促癌因子的作用^[3]。

外泌体可通过其携带的非编码 RNA 调控乳腺癌细胞增殖,研究发现外泌体携带的长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (MALAT1) 在促进乳腺癌细胞增殖方面起到重要作用,并且其表达量与乳腺癌进展程度密切相关^[4]。外泌体亦可影响免疫细胞的调控,CHATTERJEE 等^[5] 发现乳腺癌来源的外泌体可调控 CD8⁺ T 细胞的增殖与分化,并抑制其对肿瘤细胞的杀伤功能,从而促进乳腺癌细胞免疫逃逸与增生。此外,乳腺癌基质细胞释放的外泌体可发挥促癌作用。脂肪细胞是乳腺癌组织中最丰富的基质细胞成分,近期相关研究发现脂肪细胞来源的外泌体可以被乳腺癌细胞 MCF7 吸收整合,其可通过激活 Hippo 信号通路促进 MCF7 细胞增殖和转移^[6]。

2 外泌体参与乳腺癌侵袭与转移

癌细胞转移是乳腺癌中较难解决的问题,乳腺癌的远端转移是患者的主要死因之一。癌细胞间质在肿瘤微环境中发挥着关键作用,然而目前对于间质影响癌细胞转移性的研究较少。LUGA 等^[7] 的研究显示,成纤维细胞分泌的外泌体通过与乳腺癌细胞 (BCC) 融合,并与癌细胞中的 Wnt11 建立联系进而激活 PCP 信号,由此调动肿瘤细胞里的自分泌 Wnt-PCP 信号,促进 BCCs 的转移。

外泌体除了调动信号通路,其还能携带非编码单链 RNA (miRNA),促进不同种类细胞间的交流,从而达到传递生物信息的目的。研究证实,有数种 miRNA 参与了乳腺癌细胞的侵袭与转移,其中包括 miR-

9、miR-10b、miR-21、miR-29a、miR155、miR-200a、miR-374a 等其他微小核糖核酸^[8]。SINGH 等^[8]的研究显示,不同癌细胞株的外泌体 miR-10b 的水平存在明显不同。侵袭性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的外泌体 miR-10b 水平显著高于不具有转移性的 MCF-7 细胞。更重要的是,非恶性乳腺上皮细胞通过吸收 MDA-MB-231 细胞分泌的携带 miR-10b 的外泌体,其细胞侵袭性被激活;这提示非侵袭性乳腺癌细胞可以通过获得来自于侵袭性癌细胞的外泌体而具有侵袭性^[8]。此外有研究表明,缺氧的肿瘤组织释放可携带 miR-25-3p 的外泌体,它可以激活乳腺癌细胞的活性和迁移能力,从而促进肿瘤的扩散和转移^[9]。

外泌体不仅可以转移侵袭性癌细胞的侵袭特征,其自身也具有破坏能力。ZHOU 等^[10]的研究显示,携带着 miR-105 的外泌体可以攻击紧密连接蛋白 ZO-1,破坏内皮细胞的结构完整性,从而造成阻止乳腺癌细胞转移的天然屏障受损。此外,研究还证实携带 miR-105 的外泌体还能够增加血管通透性,激活癌细胞在体内的转移活性,增强乳腺癌的散播能力。miRNA-105 可在乳腺癌转移前期在血液循环中被发现,因此在临床上其既可以作为早期血源标记物,也可以当作乳腺癌靶向治疗的治疗靶点^[10]。

外泌体中的蛋白质对乳腺癌的侵袭与转移同样具有调节功能。HARRIS 等^[11]利用同位素标记相对和绝对定量(iTRAQ)技术在 MCF-7 细胞、Rab27b 细胞及 MDA-MB-231 细胞所分泌的外泌体中发现有 85 种蛋白存在差异表达。在这 85 种蛋白质中,有 38 种蛋白质在具有侵袭性的 Rab27b 细胞和 MDA-MB-231 细胞中表达上调超过两倍。其中多数蛋白质的功能与肿瘤发生、转移有关。更关键的是,38 种蛋白质其中的 30 种可以作为潜在的、有待开发的肿瘤标志物应用于临床,以判断乳腺癌患者的预后^[11]。

外泌体蛋白组学分析显示膜联蛋白 II (Annexin II) 是肿瘤来源外泌体高表达的一种蛋白。研究人员通过体内实验发现肿瘤来源外泌体可创造一种促进转移的微环境,而外泌体 Annexin II 在这一过程中发挥了关键作用^[12]。此外,乳腺癌患者血浆外泌体可通过其表面蛋白与乳腺癌细胞发生相互作用,并进一步激活黏着斑激酶(FAK)信号通路从而促进癌细胞的扩散^[13]。现阶段对外泌体内携带 miRNA 及蛋白质的检测还维持在基础研究阶段,但是随着对外泌体的认识加深,检验技术的日臻成熟,今后通过对乳腺癌外泌体提纯、分析,可以更全面地了解外泌体在乳腺癌进展中的作用,并从中探索乳腺癌治疗的靶点。

3 外泌体传递耐药性

化学药物治疗在乳腺癌的综合治疗中占有非常重要的地位,然而日益凸显的药物耐药性问题为乳腺

癌的化疗治疗设置了障碍。乳腺癌多药耐药(MDR)是乳腺癌患者化疗失败的主要原因之一。乳腺癌细胞通过诸如乳腺癌耐药蛋白(BCRP)这样的 ATP 结合盒(ABC)转运体而获得 MDR。外泌体携带着 ABC 蛋白从具有 MDR 特性的癌细胞转移至药物敏感细胞中,从而在细胞间传播 MDR 特性^[14]。

阿霉素是一种治疗乳腺癌的最常用的抗癌药物。阿霉素敏感 MCF-7 细胞(MCF-7/S)可以吸收耐阿霉素 MCF-7 细胞(MCF-7/Adr)所分泌的外泌体。携带着大量的 miRNA-222 的外泌体使 MCF-7/S 转染上 miRNA-222,从而使 MCF-7/S 从 MCF-7/Adr 获得部分阿霉素耐药性^[15]。外泌体所携带的 miRNA 可能介导乳腺癌细胞耐药。如 SANTOS 等^[16]发现,耐药乳腺癌细胞可通过外泌体将 miR-155 传递给药物敏感细胞,使其产生耐药表型并增强其迁移能力。MAO 等^[17]学者的研究也证实了耐阿霉素 MCF-7 细胞外泌体可以通过传递 miRNA,降低乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。同时研究人员还发现在耐阿霉素 MCF-7 细胞外泌体中含量最为丰富的前 30 个 miRNA 都与 Wnt 信号通路有着密切联系^[17]。Wnt 信号通路在肿瘤细胞的转移、侵袭,甚至激发耐药性等方面具有重要意义。CHEN 等^[18]同样发现耐多西他赛乳腺癌细胞分泌的外泌体可以通过上述相同的方式从耐药株细胞中转运特定 miRNA 至药物敏感性癌细胞,使药物敏感性癌细胞获得药物抗性。同时,研究人员使用 GO 与 KEGG 生物信息数据库分析发现,耐多西他赛乳腺癌细胞外泌体所携带的 miRNA,诸如 miR-24、miR-26a、miR-27a 是通过影响 MAPK 信号通路、Wnt 信号通路、TGF- β 信号通路等这些信号上调通路最终造成乳腺癌治疗的失败^[18]。此外,阿霉素耐药的人乳腺癌细胞释放的 A/exo 携带有丰富的泛素羧基末端水解酶-L1(UCH-L1),此类 A/exo 能以时间依赖性方式整合到对阿霉素敏感的人乳腺癌细胞中,并转移耐药表型。还有学者通过研究化疗前乳腺癌患者的血液样本中发现含有 UCH-L1 的外泌体水平与患者预后呈显著负相关^[19]。对外泌体所介导的乳腺癌药物耐受的研究,为后续对抗乳腺癌耐药、提高乳腺癌细胞药物敏感性、降低乳腺癌治疗失败率方面提供了新的研究方向与思路。

4 外泌体在乳腺癌中的诊疗价值

由于外泌体在乳腺癌的发生和发展过程中扮演重要的角色,并且肿瘤细胞来源外泌体携带着由肿瘤细胞释放的蛋白、核酸等物质,因此,对于成为一种新型乳腺癌诊断标志物,外泌体具有巨大的潜力。如 MELO 等^[20]发现 75% 的乳腺癌患者其外周血 Glypican-1⁺ 外泌体水平显著高于健康对照者,因此 Glypican-1⁺ 外泌体或可用于乳腺癌患者的鉴别。类似地,

在早期乳腺癌患者中,其血浆外泌体中 CD82 蛋白水平与癌组织中 CD82 蛋白水平呈负相关,并且同健康对照组相比,患者外泌体 CD82 蛋白表达量显著升高,因此其可用于早期乳腺癌患者的诊断^[21]。HAN-NAFON 等^[22]发现乳腺癌患者外周血外泌体包含的 miR-21 和 miR-1246 水平显著高于健康对照者,这提示外泌体 miRNA 谱亦可作为一种新的乳腺癌诊断策略。此外,外泌体来源的 miR-222、miR-4443、miR-100、miR-17、miR-210 被发现在耐药性乳腺癌患者血清中显著升高,该外泌体 miRNA 谱可用于化疗耐药与非耐药乳腺癌患者的鉴别^[23]。

外泌体作为内源性的纳米尺寸囊泡,其具有免疫原型和毒性较低的优点,在肿瘤治疗方面具有巨大的潜力,可作为药物递送的良好媒介^[24]。OHNO 等^[25]发现外泌体可以有效地将 let-7a 传递给具有表皮生长因子受体的乳腺癌细胞并抑制其生长。LI 等^[26]利用携带有 Her2 特异性抗原的树突状细胞外泌体与多克隆 CD4⁺ T 细胞共同孵育,通过内化及膜融合作用使 CD4⁺ T 细胞表达外泌体膜表面分子 pMHC-I 和 CD80,从而使多克隆 CD4⁺ T 细胞成为抗原特异性 EXO-T 疫苗,用于 HER2 阳性乳腺癌的治疗。此外,研究发现人类间充质干细胞(MSC)来源的外泌体可作为良好的药物载体。NASERI 等^[27]利用骨髓来源的 MSC 外泌体传递 miR-142-3p 抑制剂给乳腺癌细胞 4T1 和 TUBO 以及小鼠肿瘤模型,发现该外泌体可以穿透肿瘤部位,并将抑制性寡核苷酸传递到肿瘤细胞和组织中,从而显著下调 miR-142-3p 表达水平,抑制肿瘤细胞增殖。类似地,还有研究人员将携带有紫杉醇的 MSC 来源外泌体导入至高转移性 MDA-hyb1 乳腺癌小鼠肿瘤模型内,结果显示全身性应用 MSC 来源的外泌体使小鼠皮下原发性肿瘤细胞数降低了 60%,使肺、肝、脾和肾中观察到的远处器官转移量减少了 50%^[28]。外泌体在乳腺癌早期诊断、鉴别化疗耐药患者、药物递送及激活免疫细胞等方面都显示出巨大的潜在价值,随着对外泌体研究的深入,其临床诊疗价值将被进一步发掘。

5 总结与展望

外泌体被誉为有关细胞起源、生理与病理意义的“天然迷你地图”^[29],其广泛参与了乳腺癌发生发展、侵袭转移及耐药等过程。外泌体不仅在机体体液中含量丰富,而且可保护自身所携带的带有特定表型的生物信号分子^[30]。因此,外泌体作为生物标记物在乳腺癌肿瘤诊治过程中可以得到广泛应用。除了在临床检测领域,外泌体在乳腺癌的治疗方面也有开创性的意义。外泌体在调节癌细胞的同时,还能够对自身的释放进行调节。细胞外环境中的外泌体能调节正常乳腺上皮细胞及乳腺癌细胞外泌体的释放,正常乳

腺上皮细胞外泌体还能抑制乳腺癌细胞外泌体的释放,这项发现为控制肿瘤外泌体带来的危害提供了新的治疗思路。另外,由于外泌体可以在癌细胞与正常细胞、癌细胞与癌细胞之间进行转移,其可用作良好的药物递送工具,这也为新型抗癌靶向药物的研发指明了新方向。

虽然外泌体在乳腺癌中所表现的生物特性及功能特点越来越清晰,但是将外泌体检测应用于临床诊断还存在一些困难。从机体采集来的外泌体起源于不同细胞种类,传统分析手段不足以辨别出外泌体的具体来源^[31],探索一种高效、快速、经济确定外泌体来源的方法势在必行。关于乳腺癌外泌体的临床研究的报导仍然很少,目前,外泌体在黑色素瘤、结肠癌及肺癌的临床研究中已获得了一定进展^[2]。

2003 年美国国立卫生研究院首次提出了“转化医学”的概念。转化医学将实验室研究与临床实践联系了起来,加强了基础研究与临床沟通,促进实验室研究的成果向临床转化。乳腺癌是肿瘤研究最热门、最深入的领域之一,转化医学在很多乳腺癌的研究中得到了体现。随着对乳腺癌外泌体研究的不断深入,其在临床应用方面将会展现出良好的前景,针对外泌体的检测手段将更加精准、经济;针对外泌体的乳腺癌靶向治疗新方法也将趋于明朗,进一步的研究将为改善乳腺癌患者的预后带来新希望。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] LOWRY M C, GALLAGHER W M, O'DRISCOLL L. The Role of Exosomes in Breast Cancer[J]. Clin Chem, 2015, 61(12): 1457-1465.
- [3] SHI J, REN Y, ZHEN L, et al. Exosomes from breast cancer cells stimulate proliferation and inhibit apoptosis of CD133+ cancer cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 405-409.
- [4] ZHANG P, ZHOU H, LU K, et al. Exosome-mediated delivery of MALAT1 induces cell proliferation in breast cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 2018(11): 291-299.
- [5] CHATTERJEE S, CHATTERJEE A, JANA S, et al. Breast tumor-associated exosomes mediate loss of antitumor immune response by arresting cytotoxic T cell functions in the tumor microenvironment[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 9): ix8-ix12.
- [6] WANG S, SU X, XU M, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stromal/stem cell-derived adipocytes promote breast cancer cell growth via activation of Hippo signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 117-119.
- [7] LUGA V, ZHANG L, VILORIA-PETIT A M, et al. Exo-

- somes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration[J]. *Cell*, 2012, 151(7):1542-1556.
- [8] SINGH R, POCHAMPALLY R, WATABE K, et al. Exosome-mediated transfer of miR-10b promotes cell invasion in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1):256-260.
- [9] LI Z, HE F, YANG Z, et al. Exosomal miR-25-3p derived from hypoxia tumor mediates IL-6 secretion and stimulates cell viability and migration in breast cancer[J]. *RSC Advances*, 2019, 9(1):1451-1459.
- [10] ZHOU W, FONG M Y, MIN Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4):501-515.
- [11] HARRIS D A, PATEL S H, GUCEK M, et al. Exosomes released from breast cancer carcinomas stimulate cell movement[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0117495.
- [12] MAJI S, CHAUDHARY P, AKOPOVA I, et al. Exosomal Annexin II Promotes Angiogenesis and Breast Cancer Metastasis[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(1):93-105.
- [13] SHTAM T, NARYZHNY S, SAMSONOV R, et al. Plasma exosomes stimulate breast cancer metastasis through surface interactions and activation of FAK signaling[J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2018, 174(1):129-141.
- [14] KONG J N, HE Q, WANG G, et al. Guggulsterone and bexarotene induce secretion of exosome-associated breast cancer resistance protein and reduce doxorubicin resistance in MDA-MB-231 cells[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(7):1610-1620.
- [15] YU D D, WU Y, ZHANG X H, et al. Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):3227-3235.
- [16] SANTOS J C, LIMA N D S, SARIAN L O, et al. Exosome-mediated breast cancer chemoresistance via miR-155 transfer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):829.
- [17] MAO L, LI J, CHEN W X, et al. Exosomes decrease sensitivity of breast cancer cells to adriamycin by delivering microRNAs[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4):5247-5256.
- [18] CHEN W X, CAI Y Q, LV M M, et al. Exosomes from docetaxel-resistant breast cancer cells alter chemosensitivity by delivering microRNAs[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):9649-9659.
- [19] NING K, WANG T, SUN X, et al. UCH-L1-containing exosomes mediate chemotherapeutic resistance transfer in breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(8):932-940.
- [20] 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.
- [21] WANG X, ZHONG W, BU J, et al. Exosomal protein CD82 as a diagnostic biomarker for precision medicine for breast cancer[J]. *Mol Carcinogen*, 2019, 58(5):674-685.
- [22] HANNAFON B N, TRIGOSO Y D, CALLOWAY C L, et al. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1):90.
- [23] ZHAO J, TANG J. Circulating exosomal microRNA profiling to depict mechanisms of chemotherapy resistance among triple negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15):e13124.
- [24] GAO D, JIANG L. Exosomes in cancer therapy: a novel experimental strategy[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(11):2165-2175.
- [25] OHNO S, TAKANASHI M, SUDO K, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(1):185-191.
- [26] LI R, CHIBBAR R, XIANG J. Novel EXO-T vaccine using polyclonal CD4(+) T cells armed with HER2-specific exosomes for HER2-positive breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:7089-7093.
- [27] NASERI Z, OSKUEE R K, JAAFARI M R, et al. Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-142-3p inhibitor reduces tumorigenicity of breast cancer in vitro and in vivo[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13:7727-7747.
- [28] MELZER C, REHN V, YANG Y, et al. Taxol-Loaded MSC-Derived Exosomes Provide a Therapeutic Vehicle to Target Metastatic Breast Cancer and Other Carcinoma Cells[J]. *Cell*, 2019, 11(6):798.
- [29] AZMI A S, BAO B, SARKAR F H. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3/4):623-642.
- [30] SADOVSKA L, EGLITIS J, LINE A. Extracellular Vesicles as Biomarkers and Therapeutic Targets in Breast Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(12):6379-6390.
- [31] AKAGI T, KATO K, KOBAYASHI M, et al. On-chip immunoelectrophoresis of extracellular vesicles released from human breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123603.

(收稿日期:2020-01-12 修回日期:2020-05-09)