

点击化学在肿瘤研究中的应用

张百红¹, 岳红云²

Click Chemistry in Human Cancer Research

ZHANG Baihong¹, YUE Hongyun²

1. Department of Oncology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Ophthalmology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Corresponding Author: YUE Hongyun, E-mail: yhyophthalmologist@163.com

Abstract: As one of the typical bioorthogonal chemistry reactions, click chemistry joins molecules similar to “Lego”. Bioorthogonal click chemistry is used to modify cancer cells, design antitumor drugs, delivery drugs, manipulate immune cells, and help preclinical evaluation. Click chemistry provides a promising approach for discovering molecules and targeting cancer in cancer research.

Key words: Cancer; Click chemistry; Bioorthogonal chemistry; Cancer research

Funding: Natural Science Foundation of Gansu Province of China (No. 22JR5RA007); Research Subject of 940th Hospital (No. 2021yxky052)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 点击化学是最重要的生物正交化学反应, 它像“乐高”一样将分子连接起来。点击化学正深刻影响着肿瘤研究, 例如修饰肿瘤细胞、设计肿瘤药物、传输肿瘤药物、药物临床前评估和操控免疫细胞。点击化学也将被用于分子发现和靶向治疗, 为肿瘤研究提供新方法。

关键词: 肿瘤; 点击化学; 生物正交化学; 肿瘤研究

中图分类号: R730.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

点击化学指铜催化叠氮-炔烃环加成反应 (Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, CuAAC)、无铜环张力启动叠氮-炔烃环加成反应 (Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition, SPAAC) 和二代点击反应, 见图1^[1]。在过去20年里, 点击化学已经成为生物医学领域研究的重要工具, 也正深刻影响着肿瘤研究, 例如肿瘤药物传输和活体材料修饰^[2]。本文简述点击化学在肿瘤研究中的应用。

1 标记肿瘤细胞

点击化学将多糖、糖蛋白或蛋白酶标记在肿瘤细胞膜上, 随后靶向共轭分子携带物, 这为靶向肿瘤治疗提供了实用工具。

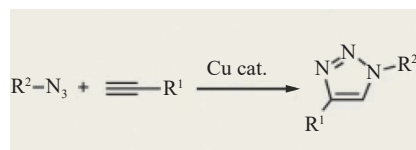


图1 以铜催化叠氮化物-炔烃环加成反应为代表的点击化学将分子连接起来^[1]

Figure 1 As one of the typical click chemistry, copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition joins molecules^[1]

1.1 多糖标记

细胞中糖类或多糖是生物功能的重要调节者, 我们身体中的所有细胞都被糖包裹, 这种“甜点”外衣在肿瘤生物学过程中发挥重要作用。传统的代谢标记过程可能发生在肿瘤或正常细胞, 葡萄糖、甘露糖及半乳糖等非天然多糖可以选择性标记到肿瘤细胞上^[3]。点击化学将非天然多糖结合到细胞表面并作为标记, Plumet等^[4]应用这种方法在肿瘤细胞和T细胞表面分别人工标记环糊精和金刚烷三聚物, 这些人工标记物一旦结合到细胞表面, 它们就能够通过非共价点击化学诱导细胞-细胞间黏附。研究显示, 肺癌A549细胞和T细胞的相互黏附增加肿瘤细胞周围白介素-2水平, 后者直接导致肿瘤细胞溶解。

收稿日期: 2024-04-21; 修回日期: 2024-05-10

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA007); 联勤保障部队第九四〇医院课题 (2021yxky052)

作者单位: 1. 730050 兰州, 解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科; 2. 730050 兰州, 解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科

通信作者: 岳红云 (1970-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事视觉心理和肿瘤心理研究, E-mail: yhyophthalmologist@163.com, ORCID: 0000-0002-9373-2782

作者简介: 张百红 (1970-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事消化道肿瘤的基础和临床研究

1.2 糖蛋白标记

蛋白质糖基化涉及蛋白质上添加多糖,是蛋白质修饰的重要方式,特别是N-连接和O-连接糖基化对于人体的健康和疾病发挥重要作用^[5]。糖蛋白表达异常显然是肿瘤发展的结果,Cioce等^[6]应用糖蛋白细胞特异性生物正交标记方法将多糖转入对应的细胞糖蛋白中,标记细胞通过质谱仪-糖蛋白质组学可以显示标记细胞糖基化部位。Hao等^[7]应用生物正交反应结合荧光非天然氨基酸进行荧光标记,不同内源性蛋白质能够在它们特异的亚细胞位置显像。这种方法能够实时和非遗传地标记和跟踪活细胞中的内源性蛋白质,从而为设计靶向药物和靶向治疗提供了可能。

1.3 蛋白酶标记

虽然肿瘤驱动蛋白定位在细胞内,但传统的靶向药物几乎不能靶向这些肿瘤蛋白,Bo等^[8]通过乙醛脱氢酶1A1标记肿瘤干细胞(Cancer stem cells, CSCs),点击化学结合的叠氮化物较CD44更能识别CSCs群,甲氧基聚乙二醇-甲基溴瑞他汀E毒性偶联可能作为二代CSCs标记并通过点击生物正交反应将药物精准传输至肿瘤内。

2 设计肿瘤药物

点击化学像“乐高”一样连接分子帮助设计新的药物^[9]。点击化学应用酶作为反应模板,借助它们的构象选择性连接组成部分并产生新的作用靶点^[10]。另一方面,点击化学是最重要的生物正交化学反应方法之一,它在不干扰生物功能的情况下能够高度选择性地将化学基团整合入小分子或蛋白质修饰中,从而选择性为下游研究安装分析标识并设计靶向药物^[11]。

2.1 铂类药物

点击化学能够发现新的铂类药物并在细胞水平研究其生物效应,叠氮-炔基环加成反应接合生物分子和铂类复合物,从而提高肿瘤靶向作用^[12]。叠氮-均三甲苯通过铜催化的叠氮-炔基环加成反应生成系列“三点击”复合物,其中一个铜高度亲和性的结合剂具有潜在的DNA识别和损伤特性,体外生物和分子技术也证实了这种复合物的基因组DNA损伤特性^[13]。

2.2 纳米和分子药物

小分子化合物蛋白水解靶向嵌合分子(Proteolysis-targeting chimeras, PROTACs)能够降解蛋白,Gao等^[14]设计了聚合物-PROTACs(Polymeric PROTACs, POLY-PROTACs)纳米微粒降解肿瘤

特异性蛋白,POLY-PROTAC通过双硫键将PROTACs共轭结合到两亲性嵌段共聚物上,进一步应用生物正交点击化学反应连接叠氮基团并传送到肿瘤组织,生物正交POLY-PROTACs纳米微粒能够有效地降解肿瘤特异性BRD4蛋白并促进肿瘤消退。点击化学筛选的KPZ560可能是组蛋白去乙酰化酶1/2选择性抑制剂,它诱导剂量和时间依赖性组蛋白脱乙酰化,并抑制乳腺癌细胞生长^[15]。

2.3 双特异性抗体

双特异性T细胞衔接器(Bispecific T cell engagers, BiTEs)属于双特异性抗体(Bispecific antibodies, bsAbs),它能连接细胞毒性T细胞和肿瘤细胞,促进靶向的肿瘤细胞死亡。Sziej等^[16]构建的检查点抑制性T细胞衔接器由BiTEs核心和添加的免疫调节蛋白组成,它可以逆转肿瘤细胞免疫抑制从而提高抗肿瘤免疫反应。这种检查点抑制性T细胞衔接器应用点击化学产生抗原结合区域构成的同源bsAbs,然后再用点击化学将抗程序性细胞死亡蛋白1抗原结合区域和免疫调节酶连接到bsAbs,构成了生物素功能化的三蛋白结合体。Wang等^[17]应用微生物转谷氨酰胺酶和点击化学构建位点特异性的纳米抗体-适配体复合物,这种纳米抗体-适配体复合物能够识别和连接肿瘤细胞上表达的两种分子靶标。研究显示,连接肿瘤细胞膜上CD47和Met的双特异性复合物对表达分子靶标的肿瘤细胞有较高的特异性和亲和力,同时也有明显的受体功能抑制作用和肿瘤浸透能力,而后者提高了传统化疗的抗肿瘤效应。抗体偶联环烯和四嗪通过生物正交化学反应共轭结合,新构成的抗体偶联药物能够减少实体瘤放疗和免疫治疗引起的血液毒性,这也是二代抗体偶联药物的发展方向^[18]。

3 传输肿瘤药物

生物正交化学反应指在生理条件下进行并不干扰活细胞正常生理过程的化学反应,其代表是CuAAC和SPAAC,它们因简单、高效和特异而被广泛地应用于肿瘤药物的传送。生物正交分子通过代谢工程标识到细胞膜上,并选择性地黏附生物正交反应配对分子携带的“货物”。另一方面,生物正交反应能够提高治疗药物的传送精度,避免脱靶效应^[19]。

3.1 纳米机器人

携带药物的载体可能是纳米囊泡或微型机器人,活细胞驱动的微型机器人是一类新型的药物传输系统,它们应用自然有机体(细菌、细胞或外泌

体等)转运治疗药物。点击化学在温和的反应条件下能够修饰载体的表面,然后结合肿瘤药物通过有机体的移动将其精准传输至肿瘤中。Voigt等^[20]通过CuAAC对脂质体表面修饰,点击反应的纳米载体具有较好的稳定性和靶向性。点击化学反应辅助的靶向免疫细胞可以传输载药纳米微粒到肿瘤深部的血管区域。靶向免疫细胞的CD11b抗体用反式环辛烯修饰并通过生物正交点击化学制备四嗪功能化的介孔二氧化硅纳米微粒,将修饰抗体和纳米微粒注入原位移植乳腺癌模型24小时后,纳米微粒靶向接合到CD11b⁺髓性细胞上,后者作为载体将载药纳米微粒带入肿瘤内部^[21]。

3.2 微藻传输系统

微藻能够在消化液中快速持续游动并长久驻留在消化道中,它们也可以增加携带化疗药物的局部驻留,因此是有潜力的药物传输携带者。基于微藻的药物传输系统呈现极佳的生物相容性,点击化学修饰的微藻通过水化和脱水策略提高药物载荷和传输效率,也能精准地靶向不同的组织器官,微藻驱动微型机器人能用于靶向药物传输和抗肿瘤的治理^[22-23]。

蛋白质胞内传递对于抗肿瘤蛋白治疗至关重要,目前蛋白质胞内传递主要通过携带载体实现。Zhao等^[24]应用代谢糖修饰和生物正交点击反应进行无载体的蛋白质胞内传递,叠氮化物修饰的N-乙酰甘露糖胺类似物标记肿瘤细胞表面,然后核糖核酸酶A、细胞色素C和牛血清白蛋白等被共轭结合二苯并环辛炔(Dibenzocyclooctyne, DBCO),通过DBCO和叠氮之间的高效生物正交反应将DBCO修饰蛋白连接到叠氮标记的肿瘤细胞上。核糖核酸酶A-DBCO能够维持它的酶活性并发挥显著的抗肿瘤作用,这种简单有效的方法将促进抗肿瘤蛋白治疗的广泛应用。

4 药物临床前评估

点击反应能够在生物背景下将两种成分接合起来,例如药物和抗体,被用于药物的临床前评估。

4.1 肿瘤前药激活

CuAAC反应是代表性的生物正交化学反应,但铜毒性、催化活性低和细胞靶标缺乏限制了其在生物活性系统中的应用。You等^[25]构建的基于DNA平台靶向生物正交催化系统通过特异性的细胞识别有效激活肿瘤细胞中的前药并产生增强的催化效应,可用于肿瘤药物临床前评估。

4.2 药物临床前评估

临床前模型有效的药物常常在临床研究中呈阴性结果,部分原因是药物在细胞和组织中的定位不清。Tyler等^[26]应用点击化学方法研究溴结构域抑制剂的定位,溴结构域抑制剂能够改变染色质结构和基因表达,这些肿瘤药物的点击衍生物定位在染色质内并呈现严格的结合基因模式。点击探针模型显示,肿瘤药物累积在脾脏和骨髓中,而这两个器官主要产生白血病细胞。另外,研究者应用点击化疗修饰表观遗传治疗药物BET溴结构域抑制剂,通过点击蛋白质组学和点击测序研究BRD4的基因调节功能和BET抑制剂诱导的转录变化。

4.3 药物靶点显像

组织透明技术极大地提高了组织中点击化学的标记能力,Pang等^[27]报告的组织透明辅助点击化疗能够较好地显示共价的药物靶点,在亚细胞水平成像靶点结合的药物分子和鉴别靶细胞的类型,也能定量判断体内药物结合或分离的靶标。Huang等^[28]应用点击化学为基础的蛋白质组学图谱分析抗肿瘤药物姜黄素C的靶蛋白,发现多聚rC结合蛋白是其靶蛋白,姜黄素C通过抑制多聚rC结合蛋白的表达干扰前列腺癌细胞Bax/Bcl-2平衡,从而诱导线粒体损伤并促进细胞凋亡。

5 操控免疫细胞

点击化学也可用于肿瘤治疗,例如原位操控以下免疫细胞。

5.1 树突状细胞

叠氮基-多糖原位标识能够免疫调节树突状细胞(Dendritic cells, DCs)。点击化学方法将生物相容性叠氮基-单糖整合入细胞表面多糖中,原位代谢标记叠氮基-多糖的细胞不仅是肿瘤细胞,也可以是DCs,DCs是特异的抗原呈递细胞并发挥适应性T细胞反应^[29]。叠氮标记的DCs捕获携带甲氧基聚乙二醇的抗原后通过点击化学接合佐剂,从而发挥抗肿瘤免疫效应^[30]。

5.2 肿瘤特异性T细胞

肿瘤特异性T细胞治疗对实体瘤效果有限,这主要是因为基因编辑免疫细胞的代谢功能丢失。Hao等^[31]应用点击反应在T细胞表面点击和锚定胆固醇酰基转移酶抑制剂阿伐麦布,后者可以增加T细胞膜上胆固醇,进而激活T细胞和增强其肿瘤杀灭作用。这种通过点击化学重构T细胞代谢的策略提高了适应性T细胞治疗的功能。T细胞衔接器作为双特异性抗体能够连接肿瘤相关抗原和T细胞上抗原,点击化疗方法修饰IgG1抗体合成的双特异

性T细胞衔接器在皮摩尔浓度下呈现肿瘤杀伤活性^[32]。嵌合抗原受体 (Chimeric antigen receptor, CAR) T细胞治疗对实体瘤的治疗作用有限, 其原因是CAR-T细胞不能渗透入瘤体和免疫抑制肿瘤微环境。Zhao等^[33]应用生物正交点击化学在CAR-T细胞表面编辑透明质酸酶和抑制性检查点抗体 α -PDL1, 从而提高CAR-T细胞对实体瘤的治疗效果。修饰的透明质酸酶降解为透明质酸, 后者破坏肿瘤胞外基质, 促进CAR-T细胞渗入瘤体中, 而编辑了 α -PDL1的细胞也较传统的CAR-T细胞有更强的抗肿瘤活性。重要的是, 编辑透明质酸酶和 α -PDL1的CAR-T细胞对实体瘤模型显示了良好的治疗效果并且没有明显的毒副作用。

5.3 胞外囊泡

胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs) 是细胞间交流的主要载体, 也开始被用于肿瘤治疗。Bhatta等^[34]首先用代谢标记技术在Evs上装配叠氮化合物, 然后通过点击化学使Evs表面的化学标记连接跟踪和靶向调节Evs的分子。研究显示, 共靶toll样受体拮抗剂的Evs能够激活DCs并产生CD8⁺T细胞抗肿瘤反应。

6 未来方向

点击化学已经用于肿瘤研究和治疗^[35]。这种高度选择性和生物相容性也正在改变肿瘤研究, 包括修饰肿瘤细胞、设计肿瘤药物、传输肿瘤药物、药物临床前评估和操控免疫细胞。除了上述肿瘤研究领域外, 点击化学也能够研究细胞—分子间的相互作用, 例如Zheng等^[36]应用点击化学方法鉴定原位受体-配体相互作用, 发现了胰腺癌细胞分泌的尿激酶和成纤维细胞上神经纤毛蛋白相互作用的关键信号通路。另外, 点击化学能够快速发现和合成功能性分子, 这为靶向肿瘤治疗提供了新方法。Sun等^[37]构建了一个基于脂质标记联合点击化疗的Evs捕捉平台, 这个平台能够有效地分离Evs中的mRNA, 检测EWS 基因重排和kras癌基因突变等, 并通过EVs监控胰腺癌或Ewing肉瘤患者的治疗反应和判断疾病进展状态。点击化学克服了传统生物方法的限制, 将为肿瘤研究提供新方法。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Bauer D, Sarrett SM, Lewis JS, *et al.* Click chemistry: a transformative technology in nuclear medicine[J]. *Nat Protoc*, 2023, 18(6): 1659-1668.

[2] Zeglis BM, Lewis JS. Click here for better chemistry[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24): 2291-2293.

[3] Wang H, Mooney DJ. Metabolic glycan labelling for cancer-targeted therapy[J]. *Nat Chem*, 2020, 12(12): 1102-1114.

[4] Plumet C, Mohamed AS, Vendeuvre T, *et al.* Cell-cell interactions via non-covalent click chemistry[J]. *Chem Sci*, 2021, 12(26): 9017-9021.

[5] Smith BAH, Bertozzi CR. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 217-243.

[6] Cioce A, Calle B, Rizou T, *et al.* Cell-specific bioorthogonal tagging of glycoproteins[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6237.

[7] Hao M, Ling XY, Sun Y, *et al.* Tracking endogenous proteins based on RNA editing-mediated genetic code expansion[J]. *Nat Chem Biol*, 2024, 20(6): 721-731.

[8] Bo Y, Zhou JY, Cai KM, *et al.* Leveraging intracellular ALDH1A1 activity for selective cancer stem-like cell labeling and targeted treatment via in vivo click reaction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(36): e2302342120.

[9] Jiang X, Hao X, Jing L, *et al.* Recent applications of click chemistry in drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(8): 779-789.

[10] Zhao R, Zhu JL, Jiang XY, *et al.* Click chemistry-aided drug discovery: A retrospective and prospective outlook[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 264: 116037.

[11] Parker CG, Pratt MR. Click Chemistry in Proteomic Investigations[J]. *Cell*, 2020, 180(4): 605-632.

[12] Farrer NJ, Griffith DM. Exploiting azide-alkyne click chemistry in the synthesis, tracking and targeting of platinum anticancer complexes[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2020, 55: 59-68.

[13] McStay N, Slatore C, Singh V, *et al.* Click and Cut: a click chemistry approach to developing oxidative DNA damaging agents[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(18): 10289-10308.

[14] Gao J, Hou B, Zhu Q, *et al.* Engineered bioorthogonal POLY-PROTAC nanoparticles for tumour-specific protein degradation and precise cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4318.

[15] Itoh Y, Zhan P, Tojo T, *et al.* Discovery of selective histone deacetylase 1 and 2 inhibitors: Screening of a focused library constructed by click chemistry, kinetic binding analysis, and biological evaluation[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(22): 15171-15188.

[16] Szijj PA, Gray MA, Ribi MK, *et al.* Chemical generation of checkpoint inhibitory T cell engagers for the treatment of cancer[J]. *Nat Chem*, 2023, 15(11): 1636-1647.

[17] Wang Y, Chen J, Zhang S, *et al.* Bispecific nanobody-aptamer conjugates for enhanced cancer therapy in solid tumors[J]. *Small*, 2024, 20(25): e2308265.

[18] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, *et al.* Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315-337.

[19] Yi WZ, Xiao P, Liu XC, *et al.* Recent advances in developing active targeting and multi-functional drug delivery systems via bioorthogonal chemistry[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,

- 7(1): 386.
- [20] Voigt M, Fritz T, Worm M, *et al.* Surface modification of nanoparticles and nanovesicles via click-chemistry[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2000: 235-245.
- [21] Lee SH, Park OK, Kim J, *et al.* Deep tumor penetration of drug-loaded nanoparticles by click reaction-assisted immune cell targeting strategy[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(35): 13829-13840.
- [22] Zhang FY, Li ZX, Duan Y, *et al.* Gastrointestinal tract drug delivery using algae motors embedded in a degradable capsule[J]. *Sci Robot*, 2022, 7(70): eabo4160.
- [23] Zhou M, Yin YN, Zhao JH, *et al.* Applications of microalga-powered microrobots in targeted drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(23): 7512-7530.
- [24] Zhao Z, Zhang Z, Duan S, *et al.* Cytosolic protein delivery via metabolic glycoengineering and bioorthogonal click reactions[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(13): 4639-4647.
- [25] You Y, Deng Q, Wang Y, *et al.* DNA-based platform for efficient and precisely targeted bioorthogonal catalysis in living systems[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1459.
- [26] Tyler DS, Vappiani J, Cañeque T, *et al.* Click chemistry enables preclinical evaluation of targeted epigenetic therapies[J]. *Science*, 2017, 356(6345): 1397-1401.
- [27] Pang Z, Schafroth MA, Ogasawara D, *et al.* In situ identification of cellular drug targets in mammalian tissue[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1793-1805.
- [28] Huang L, Ma B, Zhang C, *et al.* Unveiling poly(rC)-binding protein 2 as the target protein for curcucione C against prostate cancer: mechanism validation through click chemistry-activity based proteomics profiling approach[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 957.
- [29] Mukhopadhyay M. Sugar-coating dendritic cells[J]. *Nat Methods*, 2020, 17(7): 651.
- [30] Wang H, Sobral MC, Zhang DKY, *et al.* Metabolic labeling and targeted modulation of dendritic cells[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(11): 1244-1252.
- [31] Hao M, Hou S, Li W, *et al.* Combination of metabolic intervention and T cell therapy enhances solid tumor immunotherapy[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(571): eaaz6667.
- [32] Shajan I, Rochet LNC, Tracey SR, *et al.* Rapid access to potent bispecific T cell engagers using biogenic tyrosine click chemistry[J]. *Bioconjug Chem*, 2023, 34(12): 2215-2220.
- [33] Zhao YY, Dong YS, Yang SH, *et al.* Bioorthogonal equipping CAR-T cells with hyaluronidase and checkpoint blocking antibody for enhanced solid tumor immunotherapy[J]. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(5): 603-614.
- [34] Bhatta R, Han J, Liu Y, *et al.* Metabolic tagging of extracellular vesicles and development of enhanced extracellular vesicle based cancer vaccines[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8047.
- [35] Peplow M. 'Clicked' drugs: researchers prove the remarkable chemistry in humans[J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(7): 883-885.
- [36] Zheng J, Zheng Z, Fu C, *et al.* Deciphering intercellular signaling complexes by interaction-guided chemical proteomics[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4138.
- [37] Sun N, Tran BV, Peng Z, *et al.* Coupling lipid labeling and click chemistry enables isolation of extracellular vesicles for noninvasive detection of oncogenic gene alterations[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(14): e2105853.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]

作者贡献:

张百红: 检索文献、论文撰写

岳红云: 论文审校