



**王中奇** 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 上海市浦东新区中医领军人才, 龙华医院名中医, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤二科主任。兼任世界中医药学会联合会精准医学专业委员会副会长, 上海市中西医结合学会肿瘤专业委员会副主任委员, 中国医师协会中西医结合肿瘤专家委员会常务委员, 世界中医药学会联合会肿瘤经方专业委员会常务理事, 世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会常务理事, 上海市中医药学会肿瘤专业委员会常务委员。师从于著名中医肿瘤专家徐振晔教授, 长期从事中医药防治肿瘤的临床治疗和科研工作, 提出将中药现代药理研究应用于肿瘤的临床治疗, 擅长中医、中西医结合治疗各类肿瘤及其术后抗复发转移的治疗, 提出阴虚毒聚为病机, 益气养精、扶正祛邪、解毒散结为主治疗恶性肿瘤, 有效地控制肿瘤生长, 减少复发转移。主持参与国家重大研发课题、上海市自然科学基金、国家中医药管理局科研专项课题、上海市科委、上海市教委、上海市新兴前沿技术联合攻关项目等课题10余项, 发表论文100余篇, 参编著作6部。获得上海市科技进步奖、教育部科技进步奖、华夏医学科技奖等奖项5次。

## 基于外泌体探讨中医药治疗恶性肿瘤的研究进展

赵小雪, 王中奇

**Research Progress in Treatment of Malignant Tumors by Traditional Chinese Medicine Based on Exosomes**

ZHAO Xiaoxue, WANG Zhongqi

Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding Author: WANG Zhongqi, E-mail: aledx@sina.com

**Abstract:** Malignant tumor is still one of the malignant diseases with high morbidity and mortality in the world. Its occurrence and development are influenced by various factors. Exosomes are nanoscale secretory vesicles that play an important role in the occurrence and development of malignant tumors, and have intercellular communication functions. The mechanism of action of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of tumors is not yet comprehensive enough. This article discusses the relationship between exosomes and tumor development, relapse, metastasis and drug resistance, and the application of exosomes in the treatment of malignant tumors by traditional Chinese medicine, to provide reference for finding new breakthroughs in the treatment of malignant tumors.

**Key words:** Malignant tumor; Exosomes; Traditional Chinese medicine

**Funding:** "Science and Technology Innovation Action Plan" of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (No. 20Y21902300); Shanghai Hospital Development Center (No. SHDC12020123); Shanghai Municipal Health Commission, Health Youth Talent Project (No. 2022YQ028)

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

**摘要:** 恶性肿瘤仍然是世界上发病率和死亡率较高的恶性疾病之一, 其发生发展受到多种因素影响。外泌体

是一种纳米级分泌囊泡, 在恶性肿瘤的发生发展中扮演着重要角色, 具有细胞间通讯作用。中医药防治肿瘤的作用机制尚不够全面, 本文总结近年来基于外泌体与肿瘤发生发展、复发转移及耐药等方面的研究, 探讨外泌体在中医药治疗恶性肿瘤中的关系及应用, 以期找到治疗恶性肿瘤新的突破口提供参考。

**关键词:** 恶性肿瘤; 外泌体; 中医药

**中图分类号:** R273

**开放科学(资源服务)**

**标识码(OSID):**



收稿日期: 2023-11-02; 修回日期: 2023-12-19

**基金项目:** 上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Y21902300); 上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12020123); 上海市卫健委卫生健康青年人才项目(2022YQ028)

**作者单位:** 200032 上海, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤二科

**通信作者:** 王中奇(1966-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事中医、中西医结合防治恶性肿瘤研究, E-mail: aledx@sina.com, ORCID: 0000-0001-9307-2043

**作者简介:** 赵小雪(1991-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤研究, ORCID: 0009-0005-4261-5331

## 0 引言

恶性肿瘤是影响人类健康的主要恶性疾病之一。据2018年统计,全球新发癌症病例1 810万例、死亡病例960万例,其中中国新发癌症病例380.4万例,占全球21.0%,且发病率及死亡率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。肿瘤具有细胞分化和增殖异常、生长失去控制、浸润和转移等生物学特征,与吸烟、感染、职业暴露、环境污染、不合理膳食、遗传因素等密切相关,其治疗多以手术及放疗为主,也有早期中医药干预治疗。

外泌体是由蛋白质、脂类、核酸等多种成分组成的分泌膜泡,研究表明,外泌体在恶性肿瘤的发生发展过程中扮演了重要角色,起到细胞间起信作用,在恶性肿瘤的诊断和治疗中具有重要价值<sup>[2]</sup>。单一的信号通路或分子在研究中中医药防治肿瘤的作用机制尚不够全面,鉴于外泌体参与肿瘤的侵袭与转移、肿瘤的免疫、耐药等诸多环节,很可能成为研究中中医药防治肿瘤作用机制的突破口,可以参与肿瘤治疗的各个方面。本文基于外泌体在中医药治疗恶性肿瘤的发生发展、侵袭转移、免疫耐药等作用展开综述,以期突破目前恶性肿瘤治疗瓶颈。

## 1 外泌体与肿瘤

### 1.1 外泌体及其生物机制

外泌体是由多种活细胞与胞膜融合后主动向细胞外分泌富有活性物质的囊泡样小体,直径为50~100 nm,在复杂多样的细胞及细胞间起到通信作用,以维持正常生理状态或诱发肿瘤疾病,几乎所有哺乳动物的细胞都可以分泌外泌体,特别是肿瘤细胞外泌体过度表达的某些特定生物蛋白。最开始外泌体被普遍认为是细胞废物的“转运袋”,由各种细胞包括免疫细胞、干细胞及肿瘤细胞主动分泌,在肿瘤微环境的形成、肿瘤的发生发展、肿瘤的转移及耐药中均发挥重要作用<sup>[3-5]</sup>。

### 1.2 外泌体与肿瘤发生发展

1.2.1 促进肿瘤发生 由于原癌基因的激活,使得肿瘤细胞释放更多的外泌体,因此肿瘤的发生与外泌体存在潜在的联系,近年来大量研究表明肿瘤细胞来源的外泌体通过与受体细胞对接转运miRNA并传递其所携带的致癌蛋白质、DNA、mRNA等内容物来调节肿瘤和宿主细胞的功能参与周围细胞的恶性转化,并通过肿瘤微环境促进肿瘤的发生<sup>[6]</sup>,研究表明前列腺癌细胞内质网在应激状态下分泌更多的外泌体,能够被巨噬细胞有效摄取,并通过上调PD-L1和炎症因子表达等方式

影响巨噬细胞的极化,PI3K/Akt信号通路与前列腺癌风险之间有显著关联性<sup>[7]</sup>。另外,外泌体还能够通过细胞间通讯、物质交换等方式,将致癌基因转移到靶细胞中而促进肿瘤的发生。

1.2.2 促进肿瘤发展 常在肿瘤细胞中被异常激活,MET蛋白作为致癌性受体酪氨酸激酶活性的生长因子受体,能够促进肿瘤细胞增殖、运动和迁移,影响肿瘤的复发与转移<sup>[8]</sup>。最新研究证实,黑色素瘤来源的外泌体中的MET蛋白增加,通过形成转移前微环境及血管生成促进骨髓来源黑色素瘤细胞发生复发转移<sup>[9]</sup>。此外,血液循环可以使得高度转移的细胞分泌更多的外泌体形成转移前微环境促进肿瘤的转移能力,走向更加侵袭性的表型转化。

1.2.3 影响肿瘤微环境 肿瘤微环境中有间充质干细胞、成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞等,并可分泌细胞因子和生长因子。癌症相关的成纤维细胞是TME中最丰富的细胞之一,为肿瘤的生长和进展创造条件<sup>[10]</sup>。TME和激活/抑制信号网络的交互作用可能决定肿瘤的进展。外泌体可以调控TME<sup>[11]</sup>。巨噬细胞在TME中大量存在,有两种不同的表型,包括M1-极化巨噬细胞和M2-极化巨噬细胞。巨噬细胞向M2表型的极化导致肿瘤进展并介导治疗耐药性的事件。其中一个发挥致癌作用的分子信号通路是信号换能器和转录激活因子3(STAT3)通路。缺氧状态导致胶质瘤细胞分泌含有高水平白细胞介素-6(IL-6)和miRNA-155-3p的外泌体,IL-6激活STAT3,进而增强miRNA-155-3p的表达,诱导自噬。由于一个正反馈回路,诱导自噬增强STAT3磷酸化,从而促进肿瘤的发生<sup>[12-15]</sup>。与胶质瘤相似,结直肠癌在缺氧的情况下会导致TME分泌含有高水平miRNA-210-3p的外泌体,通过下调CELF2的表达抑制细胞凋亡。临床调查也发现含有miRNA-210-3p的外泌体在结直肠癌患者中含量较高,与预后不良相关。M2巨噬细胞来源的外泌体转移CD11b/CD18到肝细胞癌细胞<sup>[10]</sup>。随后,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)被激活,显著促进了癌症的迁移和转移。考虑到巨噬细胞在癌症进展中的重要作用,靶向TME的外泌体已经被开发出来。将半乳糖凝集素-9-siRNA加载到外泌体中,然后将奥沙利铂作为抗肿瘤剂嵌入,半乳糖凝集素-9-siRNA抑制巨噬细胞M2极化,最终抑制胰腺癌进展。

### 1.3 外泌体与肿瘤复发转移

在恶性肿瘤中,肿瘤的复发转移依赖于调控通路被共同选择性的激活,而促进癌症细胞的生

长与发展。肿瘤来源的外泌体 (TDEs) 承载着上皮间质转化 (EMT) 的程序蛋白, 例如TGF- $\beta$ 、HIF1 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin等, 可以增加对受体细胞的侵袭和转移能力, 参与转移性微环境的形成。TDEs中的整合蛋白显示优先被特异性器官的细胞吸收, 在肿瘤的复发转移中起着关键作用, TDEs能够激活瘤上皮细胞中的EMT程序, 形成癌前病变, 转移的细胞在此发生发展, 调整宿主免疫, 激活炎症反应通路而欺骗免疫细胞因子等物质而形成转移前的微环境。例如, 乳腺癌中miR-105外泌体下调了粘连蛋白ZO-1, 使血管通透性增加、向肺部和脑部转移增加, 促进乳腺癌的转移<sup>[9]</sup>。在一项研究中研究者通过生物信息学的分析, 发现外泌体差异蛋白中的膜联蛋白-A6 (annexin-A6) 发挥了关键的促进肿瘤转移作用<sup>[16]</sup>。同样直肠癌研究中, 具核梭杆菌感染CRC细胞后, 刺激和诱导肿瘤细胞生成大量富含miR-1246/92b-3p/27a-3p和CXCL16/RhoA/IL-8的外泌体, 这些感染特异性肿瘤的外泌体被传递给未感染的CRC细胞, 通过miRNA测序和蛋白质组分析发现存在多个蛋白靶分子和多种模式共同作用, 促进了结直肠癌的复发和转移<sup>[17]</sup>。

#### 1.4 外泌体与肿瘤耐药

肿瘤耐药的发生经常是不可避免的进程, 发生的原因主要包括药物外流、药物失活、免疫逃逸、药物靶点改变及抑制细胞凋亡等<sup>[18]</sup>, 并且发现其主要通过以下4个方面介导耐药产生: (1) 化疗药物的外流和失活, ABC转运蛋白以及多药耐药蛋白的表达上调可以促使药物外流的增加<sup>[19]</sup>; (2) 通过自身携带耐药相关分子, 诱导蛋白质或核酸受体细胞产生耐药, 研究表明, 外泌体可能通过携带的耐药相关分子 (ABCG2、SNHG29) 调控食管鳞癌细胞耐药<sup>[20]</sup>; (3) 通过免疫逃逸避免细胞毒性药物的损害, 有报道显示肿瘤源性外泌体通过调控T细胞亚群增殖、凋亡从而诱导肺腺癌细胞发生免疫逃逸<sup>[21]</sup>, 胞内补体过量使细胞膜溶解, 促使细胞死亡; (4) 增强自噬及抑制凋亡, 乳腺癌中miR-221的高表达引起曲妥珠单抗耐药, 外泌体介导的P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 转移是促成乳腺癌细胞中多西他赛耐药的主要机制<sup>[22]</sup>, miR-21的上调, miR-133b的下调使得肺癌细胞对顺铂产生耐药性<sup>[22]</sup>; 这些发现证实了外泌体携带的功能性分子miRNA和蛋白质、转移miRNA、上调自噬导致肿瘤细胞产生耐药性<sup>[23]</sup>为肿瘤耐药提供了科学研究的方向与思路。

## 2 基于外泌体探讨肿瘤的免疫治疗

抗程序性死亡蛋白1 (programmed death 1, PD-1) 抗体等免疫检查点抑制剂 (immune checkpoints inhibitor, ICIs) 癌症治疗的有效方法, 然而, 部分癌症患者对ICIs治疗反应不同, 相比之下肿瘤内CD8<sup>+</sup> T细胞数量多的患者对ICIs的反应更好。因此, CD8<sup>+</sup> T细胞浸润到肿瘤中的分子机制成为肿瘤免疫治疗的关键。据报道, 肿瘤细胞能够分泌一种外泌体携带PD-L1即一种关键的免疫检查点蛋白, 其可以阻断CD8<sup>+</sup> T细胞的浸润, 而肿瘤细胞是如何携带PD-L1到外泌体中的呢? Guan团队<sup>[24]</sup>揭示了肿瘤细胞中磷酸化HRS通过诱导包含有PD-L1的免疫抑制型外泌体, 阻滞CD8<sup>+</sup> T细胞浸润达到免疫抑制, 调节肿瘤免疫作用, 并提出了阻断HRS的磷酸化可以作为提高癌症免疫治疗效果的潜在途径。

Xie等<sup>[25]</sup>发现胰腺导管腺癌 (PDAC) 表现出明显的肝转移倾向, 而外泌体分泌促癌的物质对于肿瘤细胞转移前微环境至关重要, 这项研究揭示了PDAC衍生的外泌体 (Pex) 调节肝脏微环境并促进转移的潜在机制。研究者将外泌体CD44v6/C1QBP复合物递送至肝卫星细胞 (HSC) 的质膜, 导致胰岛素样生长因子1信号分子的磷酸化, 从而导致HSC活化和肝纤维化, 得出Pex CD44v6和C1QBP在有肝转移的PDAC患者中显著高表达。同时, 高表达外泌体CD44v6和C1QBP与预后、纤维化肝微环境和术后PDAC肝转移相关。因此, 高表达的exosomal CD44v6和C1QBP是判断预后和肝转移的潜在生物标志物。子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 是妇科恶性肿瘤中的主要死亡原因之一。为了改善患者早期EC的筛查手段, 该研究进行了血浆来源的外泌体microRNA (miRNA) 研究, 以发现EC中的诊断性生物标志物。对来自健康受试者和EC患者的56份血浆样品进行了小RNA测序, 以鉴定候选外泌体miRNAs能否作为诊断生物标志物。这些miRNA候选物通过ddPCR在202个独立血浆样品中进行了进一步验证, 通过实时定量PCR (qRT-PCR) 在32对子宫内膜肿瘤和邻近正常组织中进行了验证, 并在手术前后分别对12名患者的血浆进行了匹配ddPCR。与健康受试者相比, 从EC患者血浆样品中分离出的外泌体组中miR-15a-5p、miR-106b-5p和miR107显著上调。特别是, 单独的miR-15a-5p产生的AUC值为0.813, 以区分I期EC患者与健康受试者。miR-15a-5p与血清肿瘤标志物 (CEA和CA125)

的整合获得了更高的AUC值(0.899)<sup>[26]</sup>; miR-15a-5p与EC患者的临床表现之间也存在密切联系。它的外泌体表达不仅与肌层浸润的深度和EC的侵袭性有关,还与诸如TTE和DHEAS的生殖激素水平有关。综上所述,血浆来源的外泌体miR-15a-5p是早期检测子宫内癌膜癌的有前景和有效的生物标志物。

### 3 外泌体在中医药治疗恶性肿瘤中的应用

中医药治疗肿瘤已有上千年历史,治疗原则一直以整体观和辨证论治,并在恶性肿瘤治疗的过程中总结出“调态打靶”的观点。中医药通过调节人体的微环境,配合西医化疗药物及靶向药物达到抑制肿瘤生长、提高机体免疫功能作用,增强放疗化疗敏感度,减轻放疗化疗不良反应,达到长期带瘤生存的目的,极大地提高肿瘤患者的生存质量。多年的临床经验与总结形成了一些治疗肿瘤的常用中药及经方,广范应用于临床,是中医辨证论治理论及整体思想观念的具体体现,是中医精髓所在;从单一的信号通路或分子切入研究中医药防治肿瘤的作用机制尚不够全面,鉴于外泌体参与肿瘤的侵袭与转移、肿瘤的免疫等诸多环节,外泌体很可能成为研究中医药防治肿瘤作用机制的突破口,可以介入肿瘤治疗的各个环节。已有研究发现,喜树碱负载外泌体抗结肠癌;姜黄素降低肿瘤细胞中miR-21的表达,促进miR-21经外泌体排出胞外,抑制肿瘤细胞的增殖和转移;将姜黄素装载在牛奶来源的外泌体中能更有效调控靶细胞。因此,中医药抗肿瘤的作用机制将从单一信号通路转变为更全面的研究,更加符合中医药治疗整体观和辨证论治的突出特点。

#### 3.1 肺癌的治疗应用

金复康由12种中草药组成,长期用于肺癌的临床治疗。有研究通过对金复康处理组与未处理组的肿瘤外泌体进行蛋白质组学分析,发现金复康通过干扰EGF信号通路抑制循环肿瘤细胞转移,从干预肿瘤外泌体的角度进一步探讨金复康抗肺癌转移的机制<sup>[27]</sup>;润智等通过研究发现中药复方双参颗粒可以通过肺癌细胞来源的外泌体调控TAMs极化,其机制可能与MIF-miR-34a-KLF4通路相关;中医益气养阴活血法防治肺癌的分子生物学机制可能与调节肿瘤细胞外泌体、调控TAMs极化与功能、重塑肿瘤微环境相关<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 结直肠癌的治疗应用

外泌体蛋白组学研究表明,大黄蛰虫丸

(DZP)可抑制上调的趋化因子配体2(CCL2)。重要的是,DZP显著降低了肝脏中CCL2及其受体CCR2的表达。外泌体CCL2激活了巨噬细胞的招募,并将M1/M2范式转变为M2表型。DZP降低了小鼠肝脏巨噬细胞的浸润,减弱了M2极化。减少了F4/80阳性区域,降低了CCR2+阳性巨噬细胞的比例。抗纤维化和抑制CCR2可抑制结直肠癌的生长和转移<sup>[29]</sup>,如柔团队探讨人结肠癌HCT116细胞来源外泌体对裸鼠成瘤、转移的影响和健脾消癌方的干预作用及其机制,结果显示健脾消癌方能够改善裸鼠生活质量,抑制外泌体在炎性微环境中的作用,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的表达,从而抑制裸鼠成瘤和转移<sup>[30]</sup>。

#### 3.3 外泌体在中药单体中的应用

中药淫羊藿有效成分淫羊藿苷能够调控成骨细胞源性外泌体miR-122-5p抑制剂+淫羊藿苷组在成骨、迁移mRNA和蛋白的表达量中均降低,结果表明淫羊藿苷是通过调控成骨细胞源性外泌体中的miR-122-5p发挥作用的<sup>[31]</sup>。

中药白英具有清热解毒之功,常用于治疗多种恶性肿瘤。有效成分白英甾体生物碱GS2具有抑制肿瘤转移的活性,GS2的干预使A549细胞外泌体有了显著抑制体外转移活性,并可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路的磷酸化和EMT进程来调控外泌体抑制NSCLC转移<sup>[32]</sup>。

## 4 总结与展望

中医药对恶性肿瘤的防治具有其独特性和有效性,“调态打靶”、“带瘤生存”常常是晚期恶性肿瘤治疗的最佳选择,通过调节肿瘤患者的自身免疫微环境防治肿瘤细胞发生侵袭和转移,中医药具有不可替代的优势。外泌体参与肿瘤微环境的形成,参与肿瘤发生、发展、转移及耐药等诸多环节,其机制可能通过干预外泌体介入肿瘤治疗的各个环节,将成为中医药领域的研究重点和研究趋势。

#### 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] Wu C, Li M, Meng H, *et al.* Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(5): 640-647.
- [2] Yu D, Wu Y, Shen HY, *et al.* Exosomes in development, metastasis and drug resistance of breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8): 959-964.
- [3] Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2):

- 455-468.
- [4] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [5] Stefanius K, Servage K, Orth K. Exosomes in cancer development [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2021, 66: 83-92.
- [6] Barrès C, Blanc L, Bette-Bobillo P, *et al.* Galectin-5 is bound onto the surface of rat reticulocyte exosomes and modulates vesicle uptake by macrophages[J]. *Blood*, 2010, 115(3): 696-705.
- [7] Xu W, Lu M, Xie S, *et al.* Endoplasmic Reticulum Stress Promotes Prostate Cancer Cells to Release Exosome and Up-regulate PD-L1 Expression via PI3K/Akt Signaling Pathway in Macrophages[J]. *J Cancer*, 2023, 14(6): 1062-1074.
- [8] Peinado H, Alečković M, Lavavotshkin S, *et al.* Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 883-891.
- [9] Syn N, Wang L, Sethi G, *et al.* Exosome-Mediated Metastasis: From Epithelial-Mesenchymal Transition to Escape from Immunosurveillance[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(7): 606-617.
- [10] Paskeh MDA, Entezari M, Mirzaei S, *et al.* Emerging role of exosomes in cancer progression and tumor microenvironment remodeling[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 83.
- [11] He G, Peng X, Wei S, *et al.* Exosomes in the hypoxic TME: from release, uptake and biofunctions to clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 19.
- [12] Goulet CR, Champagne A, Bernard G, *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through paracrine IL-6 signalling[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 137.
- [13] He Z, Wang J, Zhu C, *et al.* Exosome-derived FGD5-AS1 promotes tumor-associated macrophage M2 polarization-mediated pancreatic cancer cell proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 548: 215751.
- [14] Jiang X, Chen X. Endometrial cell-derived exosomes facilitate the development of adenomyosis via the IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(5): 526.
- [15] Xu J, Zhang J, Zhang Z, *et al.* Hypoxic glioma-derived exosomes promote M2-like macrophage polarization by enhancing autophagy induction [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 373.
- [16] Keklikoglou I, Cisnciaruso I, Guc E, *et al.* Chemotherapy elicits pro-metastatic extracellular vesicles in breast cancer models[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 190-202.
- [17] Guo S, Chen J, Chen F, *et al.* Exosomes derived from *Fusobacterium nucleatum*-infected colorectal cancer cells facilitate tumour metastasis by selectively carrying miR-1246/92b-3p/27a-3p and CXCL16[J]. *Gut*, 2022, 71(2): e1-e3.
- [18] 卫真真, 季青, 朱惠蓉. 肿瘤微环境中不同细胞来源外泌体对肿瘤耐药的影响及中医药干预研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(2): 1-8. [Wei ZZ, Ji Q, Zhu HR. Effects of exosomes from different cellular sources in the tumour microenvironment on tumour drug resistance and the study of Chinese medicine intervention[J]. *Shanghai Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2022, 36(2): 1-8.]
- [19] 熊文婧, 解园, 靳语书, 等. 外泌体在乳腺癌耐药方面的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(7): 586-589. [Xiong WJ, Xie Y, Jin YS, *et al.* Research progress of exosomes in breast cancer drug resistance[J]. *Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2022, 28(7): 586-589.]
- [20] 张新飞. SNHG29通过hsa-miR-520h/ABCG2轴及外泌体调控食管鳞癌对顺铂耐药作用机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023. [Zhang XF. Study on the mechanism of SNHG29 regulating cisplatin resistance in esophageal squamous carcinoma through hsa-miR-520h/ABCG2 axis and exosomes[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2023.]
- [21] Chen X, Gao A, Zhang F, *et al.* ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3392-3416.
- [22] Tekiner TA, Basaga H. Role of microRNA deregulation in breast cancer cell chemoresistance and stemness[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(27): 3358-3369.
- [23] Yang SM, Huang C, Li XF, *et al.* miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating PTEN[J]. *Toxicology*, 2013, 306: 162-168.
- [24] Guan L, Wu B, Li T, *et al.* HRS phosphorylation drives immunosuppressive exosome secretion and restricts CD8(+) T-cell infiltration into tumors[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4078.
- [25] Xie Z, Gao Y, Ho C, *et al.* Exosome-delivered CD44v6/C1QBP complex drives pancreatic cancer liver metastasis by promoting fibrotic liver microenvironment[J]. *Gut*, 2022, 71(3): 568-579.
- [26] Zhou L, Wang W, Wang F, *et al.* Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 57.
- [27] Que ZJ, Luo B, Wang CT, *et al.* Proteomics analysis of tumor exosomes reveals vital pathways of Jinfukang inhibiting circulating tumor cells metastasis in lung cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112802.
- [28] 元润智. 基于肿瘤细胞外泌体调控TAM细胞极化探讨双参颗粒抑制肺癌的作用机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022. [Qi RZ. Exploring the mechanism of action of Shuangshen granules in inhibiting lung cancer based on the regulation of TAM cell polarisation by tumour cell exosomes[D]. Beijing: China Academy of Traditional Chinese Medicine, 2022.]
- [29] Chen C, Yao X, Xu Y, *et al.* Dahuang Zhechong Pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed pre-metastatic niche[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111878.
- [30] 曹如柔. 人结肠癌细胞来源外泌体对裸鼠转移的影响及健脾消痞方干预作用的机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022. [Cao RR. Effects of human colon cancer cell-derived exosomes on metastasis in nude mice and the mechanism of the interventional effect of spleen-enhancing and cancer-eliminating formula[D]. Changsha: Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 2022.]
- [31] 杨傲飞. 基于肾主骨生髓理论研究淫羊藿苷调控外泌体内miR-122-5p对BMSCs成骨、迁移的作用及机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020. [Yang AF. Study on the role and mechanism of miR-122-5p in exocytosis regulated by Icaritin on the osteogenesis and migration of BMSCs based on the theory that the kidney is the main bone marrow generator[D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2020.]
- [32] 吴桐. 中药白英抗肿瘤物质基础及其干预外泌体抑制非小细胞肺癌转移研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022. [Wu T. Study on the anti-tumour substance basis of Chinese medicine Baiying and its intervention with exosomes to inhibit metastasis of non-small cell lung cancer[D]. Beijing: China Academy of Traditional Chinese Medicine, 2022.]

[编辑: 邱颖慧; 校对: 安凤]

## 作者贡献:

赵小雪: 文献整理, 文章撰写  
王中奇: 提出思路, 写作审查