

外泌体与肿瘤微环境的关系及其递呈非编码 RNA 对乳腺癌的影响

Relationship between exosomes and the tumour microenvironment and the impact of their delivery of non – coding RNAs on breast cancer

马学莉^{1a}, 王俊亮^{1a}, 孙娟霞^{1a},
王婧瑞^{1a}, 陶蕊^{1a}, 于春^{1b},
韩涛^{1a,2}, 兰咏梅³

(1. 甘肃中医药大学, a. 药学院; b. 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 西北民族大学 医学院, 甘肃 兰州 730000)

MA Xue – li^{1a}, WANG Jun – liang^{1a},
SUN Juan – xia^{1a}, WANG Jing – rui^{1a},
TAO Rui^{1a}, YU Chun^{1b},
HAN Tao^{1a,2}, LAN Yong – mei³

(1. a. College of Pharmacy; b. The First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Medical College, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160853); 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR1RA264、23JRRA725)

作者简介: 马学莉 (1998 –), 女, 硕士研究生, 主要从事中药及复方临床应用的相关研究

通信作者: 韩涛, 教授, 硕士生导师
MP: 13919446101

E – mail: zggsht@126. com

摘要: 乳腺癌的发生发展与其微环境的信息传递息息相关。外泌体作为一种新型的信息通讯工具, 其递呈非编码 RNA 参与乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 肿瘤相关成纤维细胞生成, 细胞周期、致癌基因的降解等过程。本文综述了外泌体与肿瘤微环境的关系及其递呈非编码 RNA 对乳腺癌的作用以及在临床的应用, 以为乳腺癌的生物学研究和治疗提供新的思路 and 策略。

关键词: 外泌体; 肿瘤微环境; 乳腺癌; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2025. 02. 026

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 02 – 0279 – 05

Abstract: The development of breast cancer is closely related to the information transfer in its microenvironment. As a novel information communication tool, exosomes present non – coding RNAs that are involved in breast cancer cell proliferation, migration, invasion, tumour – associated fibroblasts ogenesis, cell cycle, degradation of oncogenes, etc. This paper reviews the relationship between exosomes and the tumour microenvironment and the role of their presenting non – coding RNAs on breast cancer as well as their clinical applications in order to provide new ideas for biological research and therapeutic strategies.

Key words: exosomes; tumour microenvironment; breast cancer; micro RNA; long non – coding RNA; circular RNA

外泌体 (exosome, Exo) 是一类细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs), 可以运输各种物质 (RNA 片段、DNA 片段、脂质、酶和蛋白质等) 到基质细胞中, 保证微环境中的信息交流^[1–2]。研究表明, Exo 中的非编码 RNA 参与细胞免疫、血管生成、炎症反应、细胞增殖和迁移等生理活动, 微小 RNA (microRNA, miRNA) 可诱导癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖, 可作为阿尔茨海默病、肺结节等病的生物标志物^[3–4]。长链非编码 RNA (long non – coding RNA, lncRNA) 可靶向调控 miRNA, 从而影响癌细胞的增殖、迁移^[5]。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 对 miRNA 具有海绵吸附作用, 在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中直接参与肿瘤细胞的增殖、转移、代谢和耐药的调控^[6]。乳腺癌是我国常见的恶性肿瘤, Exo 在乳腺癌的发生发展、侵袭、迁移及耐药性等多个方面发挥着重要作用。本文综述 Exo 呈递 miRNA、lncRNA、circRNA 直接或间接对乳腺癌细胞的增殖、迁移、

侵袭及耐药的作用,以期为乳腺癌的治疗、干预及诊断提供新的思路。

1 Exo 来源

Exo 是包含了复杂 RNA 和蛋白质的小膜泡,其主要来源于细胞内溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体,经多囊泡体外膜和细胞膜融合后释放到胞外基质中。Exo 具有调控自身免疫功能、促进肠道发育、预防炎症、抑制肿瘤、促进软骨生长、调节生殖系统、修复组织等多种生理功能^[7]。Exo 在 TME 中的细胞信息交流间起着至关重要的作用。

研究表明,几乎所有细胞都可以分泌 Exos,分泌过程为质膜出芽进入细胞形成了早期内小体,细胞膜向内凹陷成泡状结构称为小囊泡,其包裹着细胞表面及细胞外部的物质,与早期内小体的细胞结构融合,早期内小体会沿着特殊的蛋白质轨道运动,一部分早期内小体在此运动过程中会有专一的蛋白与早期内小体的细胞膜结合,早期内小体膜向内凹陷形成囊泡包裹着这些专一蛋白,这种结构被称为多囊泡(multivesicular bodies, MVB),MVB 沿着蛋白质轨道被携带到细胞膜表面,与细胞膜融合释放出的多囊泡体小泡称为 Exos^[8]。

2 Exo 与 TME

TME 与癌细胞增殖、血管生成、抑制细胞凋亡和免疫系统抑制以及耐药性密切相关^[9-10]。癌细胞与基质细胞以及免疫细胞之间的相互通讯诱导 TME 细胞成分的变化,使癌细胞容易转移^[11]。此外,TME 还可以影响癌细胞免疫逃逸。研究表明,雌激素激活肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)细胞质中 G 蛋白偶联雌激素受体(G protein coupled estrogen receptor, GPER)能够改变 TME 中的谷氨酰胺,三阴性乳腺癌细胞通过丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2(alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2)转运微环境中的谷氨酰胺至细胞内,激活细胞内的表皮生长因子/细胞外调节激酶/核内转录因子(epidermal growth factor receptor/extracellular regulated protein kinases/c-jun N-terminal kinase, EGFR/ERK/c-Jun)信号通路,从而改变自身细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的表达,进而影响急性 T 细胞白血病细胞(Jurkat T 细胞)对三阴性乳腺癌的免疫杀伤^[12]。Exo 在肿瘤细胞和 TME 之间起着双向通讯的作用^[13-14],通过转移非编码 RNA 影响乳腺癌细胞的增殖和凋亡。研究表明,Exo 通过激活 TME 中的巨噬细胞,促进 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型巨噬细胞,进而促进血管新生^[2]。另

有研究表明,Exo 还可以诱导上皮-间充质(epithelial-mesenchymal transition, EMT)转化,抑制肿瘤相关巨噬细胞极化,进而抑制癌细胞的迁移和侵袭^[15]。

3 Exo 递呈非编码 RNA 对乳腺癌的影响

Exo 作为一种“转载体”,可以将原发性肿瘤细胞中的内容物转移到微环境和远处器官,促使肿瘤细胞逃避免疫监视,更容易地扩散和转移^[16]。此外,Exo 递呈的非编码 RNA 还通过促进肿瘤细胞的转移和侵袭^[17]、影响成纤维细胞的功能形成^[18]以及耐药微环境^[17]这几种方式影响乳腺癌。

3.1 Exo 递呈 miRNA 对乳腺癌的影响

研究证明,miRNA 可以作为肿瘤标志物,特定 miRNA 表达不仅反映早期疾病存在,还可以揭示晚期疾病动态发展,预测疾病预后和耐药性^[19-20]。血液中 miRNA 的异常表达常与癌症密切相关,研究发现,存在于血清 Exo 中的 miR-575 在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌患者中表达高(ER 阳性组相对表达量为 1.834,对照组相对表达量为 1.003),根据患者对他莫昔芬的耐药情况将其分为抵抗组和敏感组,抵抗组血清 Exo miR-575 相对表达水平明显高于敏感组(抵抗组相对表达水平为 2.097,敏感组相对表达水平为 1.168),根据 Kaplan-Meier 曲线,Exo miR-575 患者中位疾病进展时间为 36 个月,短于低表达的 51 个月,由此说明血清 Exo miR-575 表达水平较高预示着 ER 阳性乳腺癌患者接受他莫昔芬辅助内分泌治疗预后不良^[21]。疏肝益肾方可以降低 Exo miR-211 在乳腺癌内分泌耐药冲任失调证患者的血清的表达水平(用药前表达量为 1.37 ± 1.46 ,用药后表达量为 -1.00 ± 0.32),提高磷脂酰肌醇-3-激酶抑制基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达(用药前表达量为 7.90 ± 3.91 ,用药后表达量为 16.08 ± 1.47),负调控磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路,进而抑制癌细胞增殖、侵袭、转移和复发,逆转乳腺癌内分泌耐药性^[17]。

乳腺癌最常见的远处转移器官是肺、骨和脑。乳腺癌微环境中的 Exo miR-21、miR-184 的高表达与乳腺癌骨转移呈正相关。研究发现,乳腺癌组患者 Exo miR-21、miR-184 相对表达水平(2.02 ± 1.17 、 1.17 ± 0.03)均显著高于良性组(0.31 ± 0.05 、 0.04 ± 0.02)和对照组(0.30 ± 0.04 、 0.04 ± 0.01),骨转移组 Exo miR-21、miR-184 相对表达水平(3.04 ± 0.52 、 1.69 ± 0.31)均显著高于非骨转移组

(1.17 ± 0.41 、 0.74 ± 0.22),这说明早期检测对乳腺癌患者骨转移有一定的预测价值^[22]。乳腺癌脑转移患者的治疗效果较差,*miR-199b*在乳腺癌脑转移患者的血清中高表达。*miR-199b*在乳腺癌脑转移的表达水平高于乳腺癌Ⅳ期的表达水平($\log_2 \text{FC} = 1.20 > 0$,FC表示乳腺癌脑转移*miR-199b*表达水平/乳腺癌Ⅳ期*miR-199b*表达水平),在乳腺癌骨转移的表达水平低于乳腺癌Ⅳ期的表达水平($\log_2 \text{FC} = -0.57 < 0$,FC表示乳腺癌骨转移*miR-199b*表达水平/乳腺癌Ⅳ期*miR-199b*表达水平),在乳腺癌Ⅳ期的表达水平高于Ⅰ~Ⅲ期的表达水平($\log_2 \text{FC} = 0.48 > 0$,FC表示乳腺癌Ⅳ期*miR-199b*表达水平/乳腺癌Ⅰ~Ⅲ期*miR-199b*表达水平),因此*miR-199b*与乳腺癌脑转移呈正相关,与骨转移和肿瘤分期无关,且乳腺癌细胞分泌的*miR-199b*能够被神经-胶质细胞吸收,影响其细胞表面的营养物质转运体的表达,从而影响神经-胶质细胞对一些营养物质的摄取,进而调控脑组织代谢微环境促进乳腺癌-脑转移^[23]。

TME的组分复杂,CAFs是TME中的重要基质细胞之一^[24],能够促进TME中的细胞外基质的形成,参与EMT转化,进而诱导肿瘤的生长和转移^[25-26]。乳腺癌Exo*miR-222-3p*在人成纤维细胞中过表达,可以靶向抑制周期蛋白依赖激酶抑制因子1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B,CDKN1B)从而促进CAF的生成,使肿瘤细胞得以增殖和转移^[18]。乳腺癌的发展与TME中免疫细胞密切相关^[27]。研究发现,乳腺癌细胞Eox中*miR-27a*显著高表达,可促进M2型巨噬细胞极化,从而提高三阴性乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,促进乳腺癌细胞的生长和转移^[28]。

3.2 Exo递呈LncRNA对乳腺癌的影响

肿瘤细胞分泌的Exos携带的LncRNA具有调节肿瘤进展的作用。Eox LncRNA *LSINCT5*下调能够抑制高迁移率蛋白A2(high mobility group AT hook protein 2,HMGA2)泛素化,抑制EMT转化,进而抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭^[29]。研究发现,乳腺癌患者血清Eox中功能基因组趋化基因(long-non-coding RNA *FAL1*,LncRNA *FAL1*)的表达水平比乳腺纤维腺瘤患者高约5倍(乳腺癌的表达水平为 5.89 ± 0.26 ,乳腺纤维腺瘤的表达水平为 1.16 ± 0.10),敲除LncRNA *FAL1*后,*FAL1-siRNA*组的细胞增殖受到明显的抑制^[30]。此外,齿状蛋白1(jagged 1,JAG1)能促进三阴性乳腺癌细胞分泌Eox,并影响其中LncRNA肺腺癌转移相关转录因子1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1,*MALAT1*)的表达,从而影

响肿瘤转移前微环境(pre-metastatic niche,PMN)中单核-巨噬细胞*miR-26a-5p*的表达,导致单核-巨噬细胞中JAG1表达增加,进而影响其在PMN中的黏附、迁移和破骨分化作用^[31]。

3.3 Exo递呈CircRNA对乳腺癌的影响

circRNA可以充当竞争性内源RNA,通过吸附miRNA从而减弱miRNA对其靶向mRNA的抑制作用^[32-33]。例如,*circ-0004674*、circRNA *RAD54*样蛋白2(circular recombinant *RAD54* like protein 2,*RAD54L2*)和circRNA蛋白酪氨酸激酶2(protein tyrosine kinase 2,*PTK2*)可以作为miRNA的海绵吸附体,降低miRNA的表达,进而显著抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖、细胞周期进程和迁移^[34-36]。此外,circRNA真核翻译起始因子6(circular-eukaryotic translation initiation factor 6,*circ-EIF6*)编码EIF6-224氨基酸,通过抑制泛素-蛋白酶体通路并随后激活Wnt/ β -连环蛋白通路,从而减少致癌基因肌球蛋白重链9(myosin heavy chain 9,non-muscle,MYH9)的降解^[37]。陈冉等^[38]研究表明,干扰*circ0001361*可以促进*miR-486-3p*的表达,使细胞凋亡率升高[凋亡率由*circ0001361*和*miR-486-3p*共转染组(7.16 ± 0.65)%升至*circ0001361*和抑制药阴性对照共转染组(25.27 ± 2.32)%],细胞光密度值降低[细胞光密度值由*circ0001361*和*miR-486-3p*共转染组 0.86 ± 0.06 降至*circ0001361*和抑制药阴性对照共转染组 0.51 ± 0.05],克隆形成数降低[克隆形成数由*circ0001361*和*miR-486-3p*共转染组(89.62 ± 7.35)降至*circ0001361*和抑制药阴性对照共转染组(45.81 ± 4.48)],进而抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡,从而阻碍乳腺癌的发展。circRNA可以调节三阴性乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。马九龙^[39]研究表明,三阴性乳腺癌患者血浆Eox中*circEGFR*通过海绵吸附*miR-1299*调控三阴性乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT。

4 Exo在乳腺癌中的临床应用

在癌症研究领域,Eox已成为一种备受瞩目的新型通讯媒介。这些微小囊泡不仅能够在细胞间传递信息,更在血液循环中展现出高度的稳定性,使得检测血液来源的Eox成为诊断乳腺癌等恶性肿瘤的有效手段。Eox在血液循环中表现出高度稳定性,因此,检测血液来源Eox中的非编码RNA成为诊断乳腺癌的有效分子标志物^[40]。与循环肿瘤细胞相比,肿瘤来源的Eox在循环血液中的含量更高,并且在肿瘤早期样本中更易于检测^[41]。循环Eox中的miRNA被认

为是一种新型液体活检生物标志物,可用于疾病的诊断和预测^[42]。通过临床数据分析,周永刚等^[43]研究表明,良性乳腺肿块患者血浆来源的 Eox 中 *miR*-6886 和 *miR*-6819 的表达均明显高于恶性乳腺肿块患者,联合检测 *miR*-6886 和 *miR*-6819 能够提高乳腺肿块的鉴定准确性,说明 *miR*-6886 和 *miR*-6819 可作为乳腺肿块鉴定的生物标志物。血清 Eox 中 *miR*-155 和 *miR*-222 的高表达水平对乳腺癌术后的复发和转移具有预测价值,郭檬檬等^[44]研究表明,乳腺癌组血清 Exo *miR*-155、*miR*-222 水平(分别为 1.46 ± 0.62 、 1.87 ± 0.79)均明显高于对照组(分别为 0.98 ± 0.03 、 1.02 ± 0.02);复发转移组患者血清 Exo *miR*-155、*miR*-222 水平(分别为 1.68 ± 0.47 、 2.13 ± 0.53)均明显高于未复发转移组(分别为 1.33 ± 0.24 、 1.71 ± 0.26),血清 Exo *miR*-155、*miR*-222 预测乳腺癌患者术后复发转移的曲线下面积分别为 0.82 和 0.79,对应的灵敏度分别为 69.37% 和 59.26%,特异度分别为 80.22% 和 86.33%;二者联合预测乳腺癌患者术后复发转移的曲线下面积为 0.89,灵敏度为 84.37%,特异度为 93.16%。通过监测乳腺癌术后患者的血清 Eox 水平,可能有助于早期发现复发和转移。颜晨等^[45]以乳腺非特殊型浸润性癌患者和癌晚期患者为研究对象,比较分析了血浆中 Exo *miRNA* 的差异表达谱,结果显示,14 个差异表达的 Exo *miRNA* 在乳腺非特殊型浸润性癌的发生和转移中发挥作用,预后分析发现,4 个 Exo *miRNA* (*miRNA*-451a、*miRNA*-493-5p、*miRNA*-409-3p 和 *miRNA*-151a-5p)的预后情况与研究预期一致,这些 *miRNA* 可用于早期和晚期乳腺非特殊型浸润性癌的血液学诊断。在母细胞中,LncRNA 的含量约为 5%,而在 Eox 中,这一比例可高达 20%。LncRNA *FAL1* 在乳腺癌患者血清中高表达,这可能提高了癌细胞的生存能力,促进了癌细胞的生殖、迁移、侵袭以及上皮间质细胞转变,进而促进了肿瘤的发生和发展^[30]。

5 讨论

随着研究的不断深入,Eox 在 TME 中的角色逐渐凸显,成为肿瘤研究领域的新热点。Eox 作为细胞间通讯的重要媒介,由癌细胞及其周围基质细胞分泌,能被受体细胞有效摄取,从而影响 TME 的平衡。这种影响不仅体现在对肿瘤细胞的直接作用上,而且更在于对整个微环境生态的调控。因此,Eox 被认为是早期诊断、预后评估以及治疗策略制定的潜在生物标志物^[46-47]。尽管 Eox 的研究取得了显著的进展,但是仍面临着一系列的挑战和问题。首先,Eox 的分离

和纯化技术仍然不够成熟,这在一定程度上限制了对 Eox 的深入研究。尽管有多种分离方法被提出,但是如何高效地分离出高纯度、高活性的 Eox,仍然是当前研究的难点。其次,关于 Eox 的分泌机制,仍知之甚少。此外,Eox 如何将活性物质精准传递到特定受体细胞的机制也需进一步探索的。这涉及 Eox 与受体细胞之间的相互作用,以及 Eox 在传递过程中的稳定性等问题。在临床应用方面,尽管 Eox 被寄予厚望,但现有的临床研究样本量小、重复性差,使得其作为生物标志物的有效性受到质疑。因此,需要进行更大规模、更严谨地临床研究,以验证 Eox 在肿瘤诊断和治疗中的价值。同时,还需要深入探讨 Eox 在肿瘤治疗中的作用机制。

肿瘤与 Eox 之间的关系复杂而深远,其在癌症治疗中的潜力与挑战并存,需要继续深入探索这一领域,以期找到更有效的肿瘤治疗方法,为癌症患者带来更好的生存希望。

参考文献:

- [1] 马爽,窦赫,刘宇琪,等. 外泌体 *miRNAs* 在乳腺癌肿瘤微环境中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学,2021,29(18):3295—3299.
- [2] CRUNKHORN S. Making macrophages with anti-tumour activity [J]. *Nat Rev Drug Discov*,2024,23(4):253.
- [3] 段贤,郑庆,梁力晖,等. 阿尔茨海默病血清外泌体 *miRNA* 生物标志物的筛选研究 [J]. 陆军军医大学学报,2024,46(15):1803—1810.
- [4] 李孝鹏,王章桂,王海洋,等. 血浆外泌体 *miR*-19b、*miR*-126 检测鉴别肺结节良恶性的临床研究 [J]. 西部医学,2024,36(7):1021—1025,1030.
- [5] 李锐,赵晓倩,王霞,等. lncRNA *LINC00963* 通过靶向 *miR*-148b-3p 对结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响研究 [J]. 中国现代药物应用,2024,18(10):174—177.
- [6] YI Y, WU M, ZENG H, et al. Tumor-derived exosomal non-coding RNAs: The emerging mechanisms and potential clinical applications in breast cancer [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 738945. 2021-10-11 [2024-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707990/>.
- [7] 赵莹,王萌,李志杰,等. 乳源外泌体在乳腺炎防控中的生物学功能研究进展 [J]. 动物医学进展,2023,44(8):76—81.
- [8] KRYLOVA S V, FENG D. The machinery of exosomes: Biogenesis, release, and uptake [J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(2):1337.
- [9] 王旭蒲. 重组 TRAIL 在肿瘤微环境中的免疫调节作用和机制研究 [D]. 吉林 长春: 吉林大学,2023.
- [10] MEHRAJ U, DAR A H, WANI N A, et al. Tumor microenvironment promotes breast cancer chemoresistance [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2021,87(2):147—158.
- [11] WILLUMSEN N, THOMSEN L B, BAGER C L, et al. Quantification of altered tissue turnover in a liquid biopsy: A proposed precision medicine tool to assess chronic inflammation and desmoplasia associated with a pro-cancerous niche and response to immuno-thera-

- peutic anti-tumor modalities [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(1):1—12.
- [12] 何崇武. 肿瘤微环境 CAFs 中 GPER 介导能量代谢重塑调控三阴性乳腺癌免疫逃逸的作用与机制研究 [D]. 江西 南昌:南昌大学, 2023.
- [13] DEEPAK K G K, VEMPATI R, NAGARAJU G P, *et al.* Tumor microenvironment: Challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 153:104683. 2022-02-09 [2024-04-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050092/>.
- [14] LAKSHMI S, HUGHES T A, PRIYA S. Exosomes and exosomal RNAs in breast cancer: A status update [J/OL]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:252—268. 2020-12-26 [2024-04-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373870/>.
- [15] 高世磊, 王家强, 姚伟涛, 等. miR-761 通过调控肿瘤相关巨噬细胞极化对骨肉瘤 MG63 细胞上皮-间质转化的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4):978—988.
- [16] 王一凡. Rab27 蛋白介导外泌体分泌对三阴性乳腺癌 p21 转位的影响 [D]. 新疆 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2022.
- [17] 常磊. 疏肝益肾方治疗乳腺癌内分泌耐药的临床研究及其对外泌体 miR-221 的影响 [D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- [18] 李新涛, 胡珍, 陈南征, 等. 乳腺癌外泌体 miR-222-3p 靶向 CDKN1B 诱导肿瘤相关成纤维细胞的形成 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(20):2144—2148.
- [19] HE B, ZHAO Z, CAI Q, *et al.* miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2628—2647.
- [20] WU Y, LI Q, ZHANG R, *et al.* circulating microRNAs: Biomarkers of disease [J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2021, 516:46—54. 2021-01-21 [2024-04-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485903/>.
- [21] 林蝶, 林传忠, 李凡. 血清外泌体 miR-575 与 ER 阳性乳腺癌患者他莫昔芬辅助治疗预后的相关性研究 [J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(2):137—142.
- [22] 刘柳, 张娜贤, 李刚, 等. 外泌体 miR-21 及 miR-184 与乳腺癌骨转移的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(8):763—767.
- [23] 阮先辉. 乳腺癌分泌的 miR-199b 在乳腺癌-脑转移中的功能及机制研究 [D]. 天津:天津医科大学, 2019.
- [24] TSOU MAKIDOU M. The advent of immune stimulating CAFs in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4):258—269.
- [25] LIU Y, XUN Z, MA K, *et al.* Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(4):770—782.
- [26] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9):582—598.
- [27] GE Y, BÖHM H H, RATHINASAMY A, *et al.* Tumor-specific regulatory T cells from the bone marrow orchestrate antitumor immunity in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12):1998—2012.
- [28] 袁泳歆, 庾建中, 王永霞. 乳腺癌细胞外泌体 miR-27a 对巨噬细胞极化及肿瘤生长和转移的影响 [J]. 临床外科杂志, 2022, 30(2):149—154.
- [29] 杜凯丽. 外泌体 LncRNA LSINCT5 促进乳腺癌细胞侵袭的机制研究 [D]. 湖北 十堰:湖北医药学院, 2021.
- [30] 闵玲, 尚彦彦, 张其超, 等. LncRNA FAL1 在乳腺癌患者血清外泌体中的表达及对乳腺癌细胞增殖的影响 [J]. 热带医学杂志, 2018, 18(12):1549—1552.
- [31] 徐梦歧, 石宇彤, 刘俊平, 等. JAG1 影响单核-巨噬细胞重塑三阴性乳腺癌转移前微环境:基于外泌体中的 LncRNA MALAT [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(9):1525—1535.
- [32] CHEN L L. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8):475—490.
- [33] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, *et al.* circular RNA: Metabolism, functions and interactions with proteins [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):172.
- [34] SHAO G, FAN X, ZHANG P, *et al.* circ_0004676 exacerbates triple-negative breast cancer progression through regulation of the miR-377-3p/E2F6/PNO1 axis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5):2183—2205.
- [35] HE Q, HAO Q, WU Y, *et al.* circRAD54L2 promotes triple-negative breast cancer progression by regulating the miR-888 family/PDK1 axis [J/OL]. *Life Sci*, 2023, 312:121128. 2022-11-02 [2024-04-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334805/>.
- [36] WANG M, CHEN D, ZHANG H, *et al.* circular RNA circPTK2 modulates migration and invasion via miR-136/NFIB signaling on triple-negative breast cancer cells *in vitro* [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(4):409—421.
- [37] LI Y, WANG Z, SU P, *et al.* circ-EIF6 encodes EIF6-224aa to promote TNBC progression via stabilizing MYH9 and activating the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(1):415—430.
- [38] 陈冉, 吴伟伟, 王维伊. circ_0001361 靶向 miR-486-3p 对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(3):213—219.
- [39] 马九龙. 基于 circEGFR/miR-1299/EGFR 通路研究吡柔比星抑制三阴性乳腺癌恶性进展的作用 [D]. 吉林 长春:吉林大学, 2023.
- [40] BAASSIRI A, NASSAR F, MUKHERJI D, *et al.* Exosomal non coding RNA in LIQUID biopsies as a promising biomarker for colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1398.
- [41] 舒立荣. 乳腺癌血浆外泌体中 lncRNA 的筛查及候选分子标记物的生物信息学分析 [D]. 广东 深圳:深圳大学, 2020.
- [42] 翟玲燕. 纳米金荧光探针原位检测人血浆外泌体中 microRNA 用于乳腺癌诊断的研究 [D]. 广东 广州:南方医科大学, 2019.
- [43] 周永刚, 李者龙, 邢长洋, 等. 血浆外泌体 microRNA-6886 和 microRNA-6819 在乳腺肿块良恶性鉴别诊断中的价值 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(20):3898—3902, 3926.
- [44] 郭檬檬, 姚昶. 血清外泌体 miR-155, miR-222 表达对乳腺癌术后复发转移的预测价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26(10):1997—2000.
- [45] 颜晨, 周文斌. 乳腺非特殊型浸润性癌外泌体 microRNA 表达谱探讨 [J]. 中国医药科学, 2023, 13(1):24—27.
- [46] BEARD K, MEANEY D F, ISSADORE D. Clinical applications of extracellular vesicles in the diagnosis and treatment of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(19):2045—2056.
- [47] LIU Y, TANG Y, JIANG H, *et al.* Exosome-related FTCD facilitates M1 macrophage polarization and impacts the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Biomolecules*, 2023, 14(1):41.

(收稿日期 2024-07-15; 本文编辑 孟海峰)