

# 外泌体在乳腺癌微环境中的研究进展

李康迪<sup>1,2</sup>, 李文化<sup>1,2</sup>



1. 武汉大学生命科学院 (武汉 430072)
2. 细胞稳态湖北省重点实验室 (武汉 430072)

**【摘要】** 乳腺癌是影响女性健康的重大疾病。肿瘤微环境是肿瘤进展过程中的一群复杂且动态变化的细胞群和非细胞组分。目前,越来越多的证据表明乳腺癌微环境中的外泌体可通过调节乳腺癌细胞的增殖、上皮间充质转化、代谢、干性和耐药性从而参与乳腺癌的发生、发展和预后。本文将从乳腺癌微环境的构成开始,总结目前外泌体在乳腺癌微环境的一系列进展,重点阐述外泌体对于乳腺癌的调控作用及其分子机制,为乳腺癌的诊断与治疗提供新的思路。

**【关键词】** 乳腺癌; 肿瘤微环境; 外泌体

## Progress in research into exosomes in breast cancer microenvironment

Kang-Di LI<sup>1,2</sup>, Wen-Hua LI<sup>1,2</sup>

1. College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

2. Hubei Key Laboratory of Cell Homeostasis, Wuhan 430072, China

Corresponding author: Wen-Hua LI, E-mail: whli@whu.edu.cn

**【Abstract】** Breast cancer is a major disease affecting women's health. The tumor microenvironment is a complex and dynamically changing group of cells and non-cellular components involved in the process of tumor progression. At present, more and more evidence indicates that exosomes in the breast cancer microenvironment can participate in the occurrence, development and prognosis of breast cancer by regulating the proliferation, epithelial mesenchymal transformation, metabolism, stemness and drug resistance of breast cancer cells. Starting with the structure of the human breast, this paper summarizes a series of advances in knowledge about exosomes in the breast cancer microenvironment, focusing on their regulatory role in breast cancer and their molecular mechanisms, thus providing new ideas for the diagnosis and treatment of breast cancer.

**【Keywords】** Breast cancer; Tumor microenvironment; Exosomes

乳腺癌是影响女性健康的重大疾病。在 2018 年全球癌症的发病率和死亡率排名中,乳腺癌分别高居第二和第五位,而在女性癌症患者中,乳腺癌是最常见的癌症类型,全球范围内四分之一

的女性新发癌症病例均为乳腺癌<sup>[1]</sup>。国家癌症中心新发布的 2019 年全国癌症报告显示,在 2014 年及 2015 年我国女性癌症患者中乳腺癌的发病率分别为 16.5% 和 17.1%,均高居第一。研究表明,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202009026

基金项目: 国家自然科学基金 (81472684)

通信作者: 李文化, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: whli@whu.edu.cn

乳腺癌微环境中的外泌体在乳腺癌的发生发展过程中起着关键作用。本文将对外泌体在乳腺癌微环境中的研究进展进行综述。

## 1 乳腺癌微环境概述

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 又被称为癌症微环境, 它是肿瘤进展过程中由一群复杂且动态变化的细胞群和非细胞组分共同形成的。对于乳腺癌来说, 除了癌细胞以外, 其他的细胞组分包括成纤维细胞、癌症干细胞、巨噬细胞、脂肪细胞、内皮细胞等, 而非细胞组分则包括细胞外基质和一些细胞因子等 (图 1)<sup>[2-3]</sup>。在发生乳腺癌的转移时, 首先原发位点要有一个适合癌细胞转移的微环境, 以利于癌细胞脱离原位。其次, 癌细胞在转移到新的次级生长位点时, 这里会形成一个利于癌细胞生长的转移前生态位, 这个生态位事实上也是一个适合癌细胞生长的微环境, 可见乳腺癌微环境的存在对癌细胞本身的进展十分重要。具体来说, 肿瘤相关巨噬细胞通过分泌大量促肿瘤原性蛋白、细胞因子和生长因子支持原发性肿瘤生长、血管生成和侵袭, 随着肿瘤的生长, 免疫抑制细胞被激活, 通过抑制 T 淋巴和 B 淋巴细胞的增殖和活化或抑制自然杀伤细胞的细胞毒性帮助肿瘤细胞逃避这些免疫细胞的监视和杀伤<sup>[4]</sup>。肿瘤微环境中的血管内皮细胞则能通过构建微环境内的新生血管使肿瘤细胞免受缺氧损害, 同时也能帮助构建淋巴管以利于肿瘤细胞的转移<sup>[5]</sup>。肿瘤微环境中的细胞

外基质如胶原蛋白和纤连蛋白也能够通过其他细胞分泌的一些酶或整连蛋白而改变自身的收缩力或结构以支撑癌细胞的运动 (图 1)<sup>[6]</sup>。

事实上, 乳腺癌微环境和乳腺癌细胞本身是相互促进、共同发展的, 癌细胞也能够主动改造微环境以适应自身生长, 比如产生包括 FGF、VEGF、PDGF、TGF $\beta$  在内的细胞因子和蛋白酶来改造微环境的细胞组分, 产生细胞外基质组分来改造细胞外基质, 甚至是诱导血管生成 (图 2)<sup>[8-10]</sup>。具体来说, 乳腺癌干细胞能够分泌 Shh 到癌症相关的成纤维细胞中促进其增殖, 反过来, 癌症相关的成纤维细胞又能够分泌促进乳腺癌干细胞增殖和自我更新的细胞因子<sup>[11]</sup>。

大量研究表明, 乳腺癌微环境各细胞之间的通讯主要由细胞外细胞因子和外泌体介导的旁分泌信号来完成<sup>[12-14]</sup>, 大多数情况下, 乳腺癌微环境的细胞组分可以通过旁分泌信号调控癌症进展, 例如调节乳腺癌细胞的增殖、上皮间充质转化、干性和化学耐药性<sup>[15]</sup>。

## 2 外泌体概述

自 2011 年 György 首次将封闭的脂质双层膜的胞外结构定义为细胞外囊泡以来<sup>[16]</sup>, 对于细胞外囊泡的认识越来越清晰。细胞外囊泡主要包括凋亡小体、微囊泡和外泌体, 这三者在粒径、释放途径以及包涵物上有很大的区别<sup>[17]</sup>, 因此根据细胞外囊泡的区别, 可通过差速离心设定不同的离心力和离心时间来分离不同的细胞外囊泡。另外,

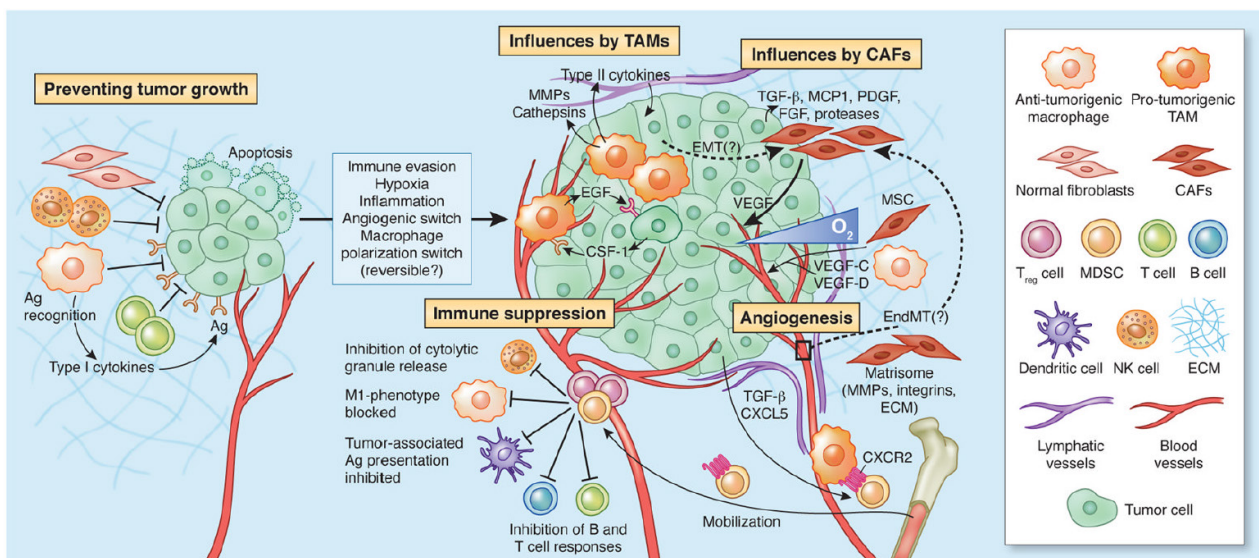


图1 肿瘤微环境的组分<sup>[7]</sup>  
Figure 1. Components of the tumor microenvironment<sup>[7]</sup>

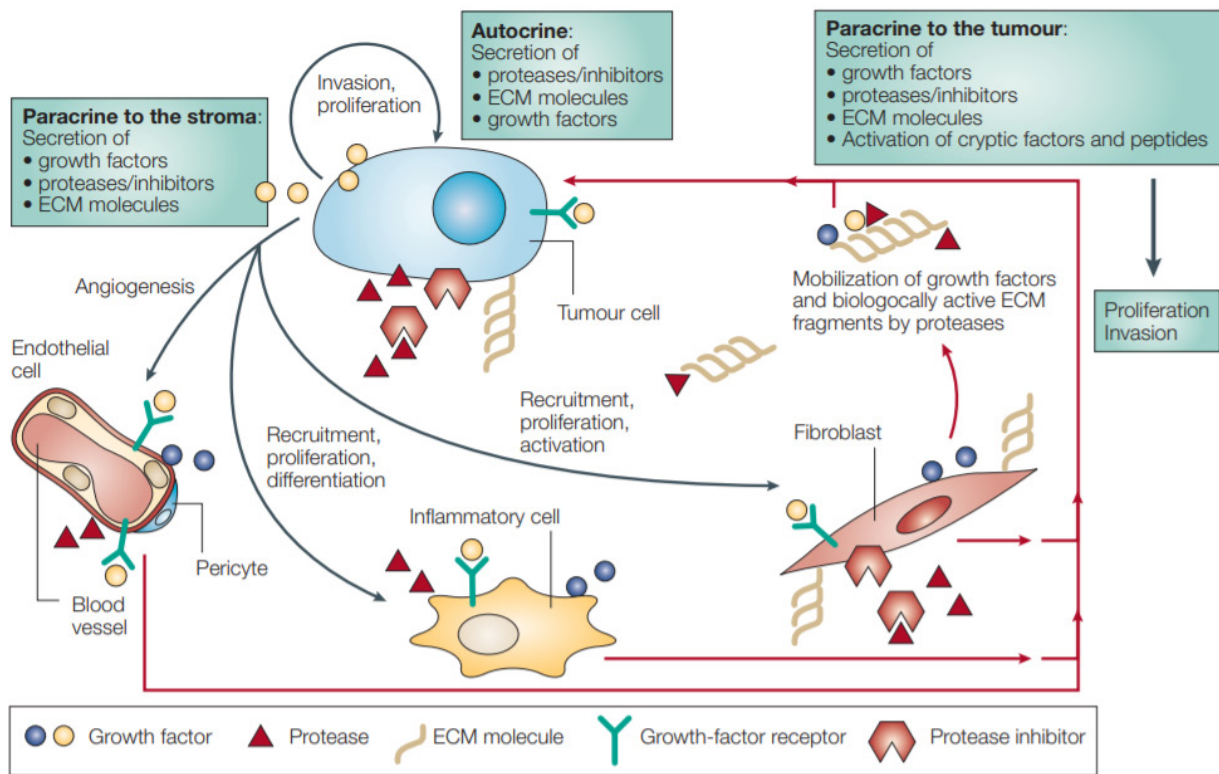


图2 癌细胞对肿瘤微环境的重塑作用<sup>[10]</sup>

Figure 2. The remodeling effect of cancer cells on the tumor microenvironment<sup>[10]</sup>

无论是真核生物还是原核生物，几乎所有的细胞都能分泌细胞外囊泡<sup>[18]</sup>。细胞外囊泡能够通过出芽或内吞的形式参与多囊泡结构与质膜的融合中，导致内腔囊泡向胞外的释放，从而产生一种细胞外囊泡的亚型——外泌体<sup>[19]</sup>，其中 RAB27A 蛋白很大程度上控制了外泌体向胞外释放<sup>[20]</sup>。外泌体广泛分布于外周血、唾液、尿液、腹水、胸腔积液、母乳和其他体液中<sup>[21]</sup>，其粒径大小一般在 40~160 nm 之间，为茶托状结构，沉降离心力为 100 000 g，在蔗糖中的密度为 1.13~1.19 g/mL，其膜上有着标志蛋白 CD81、CD9、CD63 等。外泌体中包含着许多细胞成分，主要包括 DNA、RNA、蛋白质、脂质等，同时 TSG101、Alix 也是其特征蛋白（图 3）<sup>[18]</sup>。根据外泌体上述特征，可通过超速离心结合蔗糖密度梯度离心的方法分离到较为纯净的外泌体，并通过电镜观察鉴定分离到的外泌体<sup>[22]</sup>。细胞分泌外泌体最初被认为是向外排出不必要的细胞成分以维持细胞内环境的稳定性<sup>[23-24]</sup>，然而近年大量研究报道外泌体参与了细胞间的通讯以及多种疾病的发生、发展<sup>[25-26]</sup>。外泌体通过表面分子如整合素靶向受体细胞，与靶细胞结合后，可通过受体-配体相互作用诱导细胞内信号传导，或被靶细胞内吞，又或者与靶

细胞的膜融合以将其内容物传递至其胞质从而达到信息传递的目的<sup>[27-28]</sup>。

### 3 外泌体在乳腺癌微环境中的作用

外泌体几乎存在于所有类型的细胞且广泛分布于各种体液中，极大程度参与了细胞间的通讯，为其在肿瘤微环境的重要作用奠定了基础。大量研究报道，外泌体在肿瘤微环境中参与细胞存活、细胞转移、细胞代谢重组以及血管生成等（图 3）<sup>[18]</sup>。具体来说，外泌体能够通过运输 MMPs 对细胞外基质进行重塑<sup>[29]</sup>，也能通过纤连蛋白与整合素帮助癌细胞的粘附和提高了其迁移速度<sup>[30]</sup>。其次，从乳腺癌干细胞中释放的外泌体能够影响附近乳腺癌细胞中的信号转导并促进乳腺癌细胞的干性<sup>[21]</sup>。乳腺癌细胞分泌的 miR-105 通过外泌体破坏血管内皮屏障以促进自身的转移<sup>[31]</sup>。胰腺癌细胞的外泌体会迁移到远处的器官，帮助形成富含 TGFβ、纤连蛋白和趋化因子的转移前生态位<sup>[32]</sup>。此外，最新研究表明，肿瘤微环境中的多种细胞都能够分泌表达 PDL1 的外泌体参与到肿瘤免疫逃逸中<sup>[33]</sup>。本团队也有大量研究表明，外泌体参与到了乳腺癌相关成纤维细胞与癌细胞，例如异常低表达 p85α 的成纤维细胞中

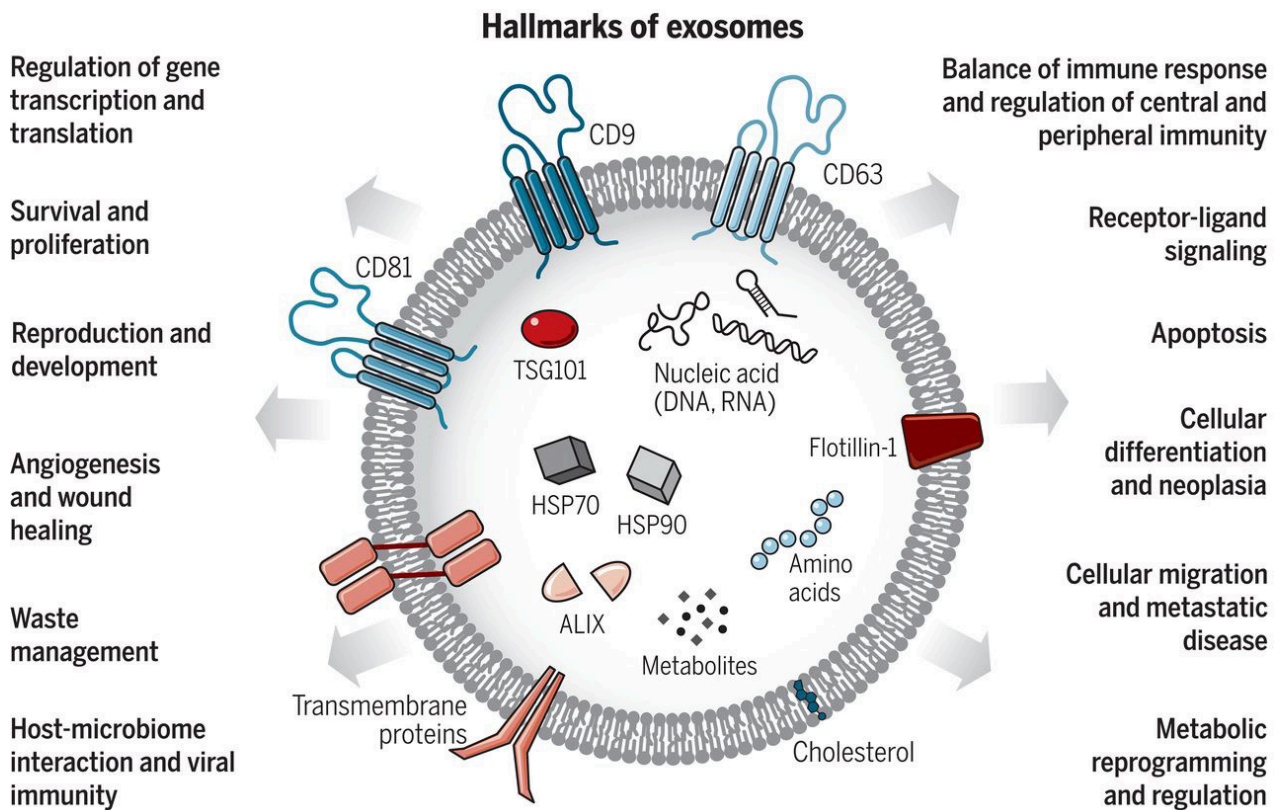


图3 外泌体的标志与功能<sup>[18]</sup>  
Figure 3. Signs and functions of exosomes<sup>[18]</sup>

能够通过旁分泌 WNT10B 促进乳腺癌细胞的转移<sup>[34]</sup>，乳腺癌细胞能通过分泌含有大量 Survivin 蛋白的外泌体促进成纤维细胞的活化<sup>[35]</sup>。

外泌体作为肿瘤微环境中细胞通讯的重要介质之一，往往能通过其包含的蛋白质、DNA、RNA 等物质起到信息交换与物质传递的功能。miRNA 是外泌体装载物中的重要组成部分，在原位肿瘤微环境中发挥了关键的作用。例如乳腺癌微环境中，外泌体中的 miR-10b 可以通过抑制非转移性癌细胞中的靶基因，如 HOXD10 和 KLF4 的蛋白质水平来促进其发生侵袭<sup>[36]</sup>。转移前生态位作为癌症的远端转移位点中适合循环癌细胞的生存和生长的微环境，也能受到外泌体 miRNA 的作用而进行重塑。例如，乳腺癌外泌体中的 miR-186、miR-23a 和 miR-205 能促进癌细胞在肝脏形成小生境，从而为转移癌细胞的生长提供良好的环境<sup>[37]</sup>。除此之外，乳腺癌微环境中的外泌体 miRNA 还能够改变癌细胞的代谢水平，例如乳腺癌来源的外泌体 miR-122 能够转移至脑部和肺部中性粒细胞中的基质细胞来改变其葡萄糖代谢，从而提高乳腺癌细胞的转移效率<sup>[38]</sup>。

#### 4 外泌体在乳腺癌中的临床应用探讨

为了进一步降低乳腺癌的发生率，提升乳腺癌的治愈率和患者的生存质量，必须加深对乳腺癌的了解，以开发有效的针对性的治疗方法。目前关于乳腺癌的研究大多集中在乳腺癌细胞的发生与发展方面，并且已经发现了许多乳腺癌中易突变的致癌基因，基于此研发了靶向这些基因的抗癌药物，然而，由于乳腺癌细胞的转移性与干性，这些抗癌药物的疗效往往不尽人意。根据 Hanahan 和 Weinberg 总结出的几个主要的癌症标志特点以及 Paget 提出的癌症的“种子与土壤”理论可知，癌症的发生与发展绝不仅仅是由于癌细胞本身造成的，它还需要肿瘤微环境这个丰沃的“土壤”对其生长给予有力的支持。外泌体作为微环境的成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞与癌细胞之间重要的交流介质，对癌细胞的转移、免疫逃逸、血管生成以及干性都有着重要的调控作用<sup>[39]</sup>。目前有研究表明，通过外泌体包裹的有功能的活性 miRNA-1142-3p 抑制剂能够抑制乳腺癌的成瘤能力<sup>[40]</sup>。基于已取得的研究成果，

有理由相信乳腺癌微环境中的重要调控者——外泌体在临床诊断中的广阔前景。具体来说，基于目前的 RT-PCR、微阵列或 RNA 测序等技术，已可以实现在飞摩尔范围内对体液中相对微量的 RNA 分子进行检测<sup>[41]</sup>，再加上外泌体分离技术的迭代更新以及外泌体在人体体液中广泛存在这一重要特性，均为外泌体 miRNA 的检测提供了有力的支持<sup>[42]</sup>。因此，目前外泌体 miRNA 不仅成为了癌症前期检测的指标之一，同时也成为了指示癌症病人预后情况的指标之一。例如，高水平的 miR-185 或低水平的 miR-133b 都与结直肠癌的转移和较差的预后有关<sup>[43]</sup>。更加重要的是，利用外泌体的载体性质以及能够穿过血脑屏障这一传统药物不具有的优势，可将与疾病相关的 miRNA 模拟物或抑制剂装载到患者的外泌体中，并重新注入血液中，以使患者体内外泌体 miRNA 水平恢复正常，从而达到治疗的目的<sup>[44-45]</sup>。因此，对外泌体的研究和利用或许能对乳腺癌的治疗提供新的方向。

## 5 结语

与体外培养的贴壁细胞不同，人体内疾病的发生在空间与动态变化上往往呈现较大的复杂性。因此，在肿瘤微环境中的外泌体基础上研究乳腺癌的发生发展，能够阐明乳腺癌细胞与肿瘤微环境其他细胞之间沟通的新的分子机制，以及调控癌细胞功能的新的关键基因，这样一种细胞之间相互调控作用更加真实反应了体内的生理现象。当然，疾病的发生绝不可能只是两种细胞群之间的相互作用，一定是多类群、多方向、多维度的复杂调控网络。因此，未来针对癌症的研究还需要更加全面的把握。

## 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- 2 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-322. DOI: [10.1016/j.ccr.2012.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022).
- 3 Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(9): 665-674. DOI: [10.1038/nrc2714](https://doi.org/10.1038/nrc2714).
- 4 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437. DOI: [10.1038/nm.3394](https://doi.org/10.1038/nm.3394).
- 5 Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise[J]. *Cell*, 2010, 140(4): 460-476. DOI: [10.1016/j.cell.2010.01.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.045).
- 6 Barcus CE, O'Leary KA, Brockman JL, et al. Elevated collagen-I augments tumor progressive signals, intravasation and metastasis of prolactin-induced estrogen receptor alpha positive mammary tumor cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 9. DOI: [10.1186/s13058-017-0801-1](https://doi.org/10.1186/s13058-017-0801-1).
- 7 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437. DOI: [10.1038/nm.3394](https://doi.org/10.1038/nm.3394).
- 8 Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(3): 835-870. DOI: [10.1152/physrev.2003.83.3.835](https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835).
- 9 Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 401-410. DOI: [10.1038/nrc1093](https://doi.org/10.1038/nrc1093).
- 10 Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes-bipolar effects of the tumour stroma in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(11): 839-849. DOI: [10.1038/nrc1477](https://doi.org/10.1038/nrc1477).
- 11 Valenti G, Quinn HM, Heynen GJ, et al. Cancer stem cells regulate cancer-associated fibroblasts via activation of hedgehog signaling in mammary gland tumors[J]. *Cancer Res*. 2017, 77(8): 2134-2147. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-3490](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3490).
- 12 Scheel C, Eaton EN, Li SH, et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast[J]. *Cell*, 2011, 145(6): 926-940. DOI: [10.1016/j.cell.2011.04.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.029).
- 13 Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Metabolic interactions in the tumor microenvironment[J]. *Trends Cell Biol*. 2017, 27(11): 863-875. DOI: [10.1016/j.tcb.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.06.003).
- 14 Maia J, Caja S, Strano Moraes MC, et al. Exosomebased cell-cell communication in the tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 18. DOI: [10.3389/fcell.2018.00018](https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00018).

- 15 Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, (1–2): 303–315. DOI: [10.1007/s10555-012-9415-3](https://doi.org/10.1007/s10555-012-9415-3).
- 16 György B, Szabó TG, Pásztói M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(16): 2667–2688. DOI: [10.1007/s00018-011-0689-3](https://doi.org/10.1007/s00018-011-0689-3).
- 17 Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 581–593. DOI: [10.1038/nri2567](https://doi.org/10.1038/nri2567).
- 18 Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*. 2020, 367(6478):eaau6977. DOI: [10.1126/science.aau6977](https://doi.org/10.1126/science.aau6977).
- 19 Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9–17. DOI: [10.1038/s41556-018-0250-9](https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9).
- 20 Bobrie A, Krumeich S, Reyat F, et al. Rab27a supports exosome-dependent and-independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(19): 4920–4930. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-12-0925](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0925).
- 21 Yang L, Shi P, Zhao G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 1–35. DOI: [10.1038/s41392-020-0110-5](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5).
- 22 Greening D W, Xu R, Ji H, et al. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1295: 179–209. DOI: [10.1007/978-1-4939-2550-6\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2550-6_15).
- 23 Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes[J]. *J Cell Biol*, 1983, 97(2): 329–339. DOI: [10.1083/jcb.97.2.329](https://doi.org/10.1083/jcb.97.2.329).
- 24 Pan BT, Teng K, Wu C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes[J]. *J Cell Biol*, 1985, 101(3): 942–948. DOI: [10.1083/jcb.101.3.942](https://doi.org/10.1083/jcb.101.3.942).
- 25 Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming[J]. *Nat Med*, 2001, 7(3): 297–303. DOI: [10.1038/85438](https://doi.org/10.1038/85438).
- 26 Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(3):1161–1172. DOI: [10.1084/jem.183.3.1161](https://doi.org/10.1084/jem.183.3.1161).
- 27 Shimaoka M, Kawamoto E, Gaowa A, et al. Connexins and integrins in exosomes[J]. *Cancers*, 2019, 11(1):106. DOI: [10.3390/cancers11010106](https://doi.org/10.3390/cancers11010106).
- 28 Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226–1232. DOI: [10.1016/j.cell.2016.01.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.043).
- 29 Hoshino D, Kirkbride Kellye C, Costello K, et al. Exosome secretion is enhanced by invadopodia and drives invasive behavior[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1159–1168. DOI: [10.1016/j.celrep.2013.10.050](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.050).
- 30 Sung BH, Ketova T, Hoshino D, et al. Directional cell movement through tissues is controlled by exosome secretion[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7164. DOI: [10.1038/ncomms8164](https://doi.org/10.1038/ncomms8164).
- 31 Zhou W, Fong Miranda Y, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501–515. DOI: [10.1016/j.ccr.2014.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.007).
- 32 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329–335. DOI: [10.1038/nature15756](https://doi.org/10.1038/nature15756).
- 33 Daassi D, Mahoney KM, Freeman GJ. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion[J]. *Nat Rev Immunol*. 2020, 20(4): 209–215. DOI: [10.1038/s41577-019-0264-y](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0264-y).
- 34 Chen Y, Zeng C, Zhan Y, et al. Aberrant low expression of p85 $\alpha$  in stromal fibroblasts promotes breast cancer cell metastasis through exosome-mediated paracrine Wnt10b[J]. *Oncogene*, 2017, 36(33): 4692–4705. DOI: [10.1038/onc.2017.100](https://doi.org/10.1038/onc.2017.100).
- 35 Li K, Liu T, Chen J, et al. Survivin in breast cancer-derived exosomes activates fibroblasts by up-regulating SOD1, whose feedback promotes cancer proliferation and metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(40): 13737–13752. DOI: [10.1074/jbc.RA120.013805](https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013805).
- 36 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: 256. DOI: [10.1038/85438](https://doi.org/10.1038/85438).

- 10.1186/1476-4598-13-256.
- 37 Dioufa N, Clark AM, Ma B, et al. Bi-directional exosome-driven intercommunication between the hepatic niche and cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 172. DOI: 10.1186/s12943-017-0740-6.
- 38 Fong MY, Zhou W, Liu L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2): 183-194. DOI: 10.1038/ncb3094.
- 39 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101.
- 40 Naseri Z, Oskuee RK, Jaafari MR, et al. Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-142-3p inhibitor reduces tumorigenicity of breast cancer in vitro and in vivo. *International[J]. Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7727-7747. DOI: 10.2147/IJN.S182384.
- 41 Williams Z, Ben-Dov IZ, Elias R, et al. Comprehensive profiling of circulating microRNA via small RNA sequencing of cDNA libraries reveals biomarker potential and limitations[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11): 4255-4260. DOI 10.1073/pnas.1214046110.
- 42 Li P, Kaslan M, Lee SH, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 789-804. DOI: 10.7150/thno.18133.
- 43 Akçakaya P, Ekelund S, Kolosenko I, et al. miR-185 and miR-133b deregulation is associated with overall survival and metastasis in colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(2): 311-318. DOI: 10.3892/ijo.2011.1043.
- 44 Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(4): 656-673. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.011.
- 45 El Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 347-357. DOI: 10.1038/nrd3978.
- 收稿日期: 2020 年 09 月 11 日 修回日期: 2020 年 10 月 22 日  
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 李康迪, 李文化. 外泌体在乳腺癌微环境中的研究进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(3): 197-203. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202009026  
Li KD, Li WH. Progress in research into exosomes in breast cancer microenvironment[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(3): 197-203. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202009026