

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.029>

外泌体在乳腺癌中的研究进展

蔡婉¹ 综述 李世宝^{1,2} 审校

(徐州医科大学 1. 医学技术学院, 江苏 徐州 221000; 2. 附属医院检验科, 江苏 徐州 221004)

[摘要] 乳腺癌是一种常见的女性恶性肿瘤, 以中老年患者居多, 近年来发病率逐年升高, 且趋于年轻化。该病早期症状不明显, 一旦有临床表现, 往往已是中晚期, 错过了最佳治疗时间。目前临床上常规用于早期乳腺癌筛查的血清标志物: 糖类抗原(carbohydrate antigen 153, CA153)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)与乳腺癌抗原(breast cancer antigen 225, BCA225)等均存在特异性差或敏感性低等缺陷。此外, 临床上对乳腺癌的治疗虽已取得较大进展, 但是固有的或后天获得的耐药性以及肿瘤细胞的转移会导致患者的治疗效果不佳最终死亡仍是目前待解决的难题。最新的研究表明外泌体在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用, 且具备乳腺癌诊疗生物标志物的潜能。因此, 深入研究外泌体与乳腺癌的关系, 将有助于提高乳腺癌诊疗效率。

[关键词] 外泌体; 乳腺癌; 诊断与治疗; 生物标志物

Research progress of exosomes in breast cancer

CAI Wan¹, LI Shibao^{1,2}

(1. School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000;

2. Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004, China)

Abstract Breast cancer is a common female malignancy, and most of the patients were elderly. The incidence of breast cancer has increased in recent years and has become much younger. The early symptoms of the disease are not obvious, and once clinical manifestation is present, it is often in the middle and late stage, missing the optimal treatment time. At present, the serum markers routinely used in early screening of breast cancer (CA153, CEA, BCA225 and so on) are all with drawbacks of low specificity or sensitivity. In addition, although the clinical treatment for breast cancer has made great progress, it's still a problem to be solved at present that the inherent or acquired drug resistance and transfer of tumor cells can lead to poor curative effect and the final death. Recent studies have shown that exosome plays an important role in the development of breast cancer and has the potential to be a biomarker for breast cancer's diagnosis and treatment. Therefore, further study on the relationship between exosomes and breast cancer will help to improve breast cancer diagnosis and treatment efficiency.

Keywords exosomes; breast cancer; diagnosis and therapy; biomarker

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-21

通信作者 (Corresponding author): 李世宝, Email: sdjnshlb@126.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省“六大人才高峰”资助基金 (2017-WSW-065)。This work was supported by Jiangsu Province “Six talent peaks” Project Foundation, China (2017-WSW-065).

乳腺癌目前是危害女性健康的最常见恶性肿瘤之一。乳腺癌的诊断方法包括成像技术^[1]、血清肿瘤标志物^[2]等,但在临床应用中均存在一定的限制。例如,影像学检查中钼靶X射线和超声检查难以检测到一些隐匿的小肿块,不利于乳腺癌的早期诊断;而传统的血清肿瘤标志物,如CA153,CEA与BCA225均存在特异性差或敏感性不高等缺陷,容易漏诊和误诊,且大多不能用于早期诊断,最终导致疗效不佳。此外,乳腺癌的临床治疗方法如常用的手术治疗和放化疗,易出现耐药性和疾病复发等问题,也有可能致白血病、静脉血栓、心脏毒性和神经毒性等并发症^[3],进而使治疗结果不尽人意。因此,新的乳腺癌诊疗方法已成为目前的研究热点。

外泌体(exosomes)为直径30~100 nm的囊泡状小体,包含核酸、RNA(ribonucleic acid)等,广泛分布于各类体液中。近年来大量研究^[4-6]表明:外泌体在乳腺癌细胞生长、增殖和转移等过程中发挥重要作用,其有可能在乳腺癌的早期诊断及治疗中具有重要价值。本文主要对外泌体与乳腺癌诊疗关系的相关研究进展进行综述。

1 外泌体

1.1 概述

外泌体是由很多细胞释放的囊泡,大小为30~100 nm^[7],广泛分布于人体血液、尿液、唾液、脑脊液等各种体液中^[3]。1983年,Jhonstone等^[8]首次发现绵羊的成熟网织红细胞可以释放一种膜性小囊泡,后来被命名为外泌体。

外泌体主要是由蛋白质和脂质组成。其中主要有两种功能蛋白质^[9]:一种参与形成外泌体的结构;另一种与细胞来源有关,具有特异性。除蛋白质外,脂质也是外泌体重要组成之一,包括胆固醇、鞘脂、神经酰胺等^[10]。另外,绝大多数外泌体还含有DNA,RNA^[11]。外泌体中不同的成分含有不同的功能,这些成分在生物体的生命活动中扮演重要角色,对机体疾病起重要作用。

1.2 功能

从外泌体最初发现并被认为是清除废弃物的“垃圾袋”,到后来研究发现其在细胞的多种生理病理过程中发挥重要作用:首先,外泌体能够参与细胞间物质运输并通过自分泌、旁分泌或

内分泌的方式进行细胞间通讯^[12]。其次,外泌体能够参与机体抗原提呈和免疫逃逸等免疫调节过程,如肿瘤细胞来源的外泌体可以将肿瘤细胞呈递给活化的T淋巴细胞^[12];相反,外泌体中miR-128(microRNA-128)对乳腺癌细胞株MCF-7有负调控,从而抑制肿瘤细胞增殖^[13]。外泌体不同的功能在机体中起重要作用,可能作为疾病诊疗重要的潜在标志物。

2 外泌体与乳腺癌

2.1 外泌体对乳腺癌的诊断价值

研究^[14]表明:与健康体检者相比,乳腺癌患者血浆中外泌体的浓度明显升高,提示血浆中的外泌体数量在鉴别乳腺癌患者方面具有重要价值。外泌体是纳米级颗粒,不仅存在于人体的血液中,而且在各种体液中均有分布,这一特性使外泌体具备作为乳腺癌生物标志物的潜能。Ewaisha等^[15]研究发现:乳腺癌患者血浆外泌体可表达特异性的蛋白质和RNA,并在乳腺癌的发生发展中发挥重要功能,表明外泌体内容物也具备乳腺癌的生物标志物的潜能。此外,外泌体还可用于肿瘤的诊断和预后监测,能够提供一种无创、较高特异性和敏感性的诊断工具。

2.1.1 外泌体中的蛋白质对乳腺癌的诊断价值

蛋白质是外泌体中主要的组成成分,对肿瘤的生长、增殖和转移等都有重要意义,表明外泌体来源的蛋白质可以作为诊断乳腺癌的生物标志物。有研究者^[16]从健康者与乳腺癌患者的血液中收集外泌体,检测两组外泌体中蛋白的变化,发现Dicer,TRBP(TAR RNA binding protein),AGO2(argonaute2)蛋白都来自乳腺癌细胞株。这说明外泌体可能参与了肿瘤的发生发展,检测外泌体蛋白的变化可能是诊断乳腺癌的新思路。

外泌体来源的热休克蛋白HSP90 α 也是一种早期乳腺癌诊断标志物^[17]。乳腺癌患者血浆中的Hsp90 α 较乳腺良性疾病和健康人群升高,且Hsp90 α 诊断乳腺癌的敏感性(71.9%)和特异性(73.6%)都较高。同时,肿块大、乳腺癌晚期及有淋巴结转移者的血浆Hsp90 α 水平分别高于肿瘤小、乳腺癌早期和无淋巴结转移者的。

2.1.2 外泌体中的RNA对乳腺癌的诊断价值

研究^[18]证实:RNA对于肿瘤发生发展非常关键,外泌体中miRNAs可以作为肿瘤细胞间、肿

瘤细胞与微环境间信息交流的重要载体, 参与肿瘤生长、转移和血管生成等过程的调控。因此很多研究者认为RNA也是诊断乳腺癌的生物标志物之一。

与健康女性或良性乳腺疾病患者相比, 乳腺癌患者血清中外泌体源性miR-101浓度显著升高^[19]。而Zhou等^[5]研究发现: 与未发生转移的乳腺癌患者相比, 远处转移患者血清中外泌体源性miR-105显著升高, 这进一步证明miRNAs可用来鉴别早期乳腺癌和转移性乳腺癌。另外还有研究也证实miRNAs与乳腺癌亚型和分期有关: 外泌体中miR-939在基底样肿瘤亚型中高表达, 并与三阴性乳腺癌预后差呈正相关^[20]; miR-373在三阴性和雌激素(estrogen receptor, ER)、孕激素(progesterone receptor, PR)阴性乳腺癌患者体内高表达^[21]。上述实验结果表明外泌体源性miRNAs可能是早期诊断乳腺癌和鉴别乳腺癌理想的生物标志物。

除miRNAs, 很多研究认为循环lncRNA(long non-coding RNA)也可以作为潜在的生物标志物。Xu等^[22]使用定量RT-PCR法检测出lncRNA RP11-445H22.4在乳腺癌患者血清中有较高的表达; Miao等^[23]发现乳腺癌患者癌组织中lncRNA MALAT1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1)的表达显著高于癌旁组织, 同时在乳腺癌患者的血清样本中lncRNA MALAT1的表达明显高于良性乳腺疾病; 而Zhang等^[24]不仅发现lncRNA H19在乳腺癌血清样本中有显著的表达, 还发现其在术后的血清样本中的表达显著低于术前。这均表明lncRNA可用于乳腺癌的鉴别诊断, 并且对其预后检测有一定价值。进一步将lncRNA与传统生物标志物CEA和CA153等比较, 显示lncRNA较高的敏感性和特异性^[22,24], 而传统超声的诊断方法的敏感性也较lncRNA低^[22]。

2.2 外泌体对乳腺癌的治疗价值

2.2.1 外泌体作为乳腺癌治疗的药物载体

抗癌类药物的输送是癌症治疗的关键。外泌体是细胞通讯的调节者, 其表面特殊的蛋白及磷脂双分子层结构有利于保护所运载的药物, 从而更有效地运输药物。另外, 大量研究^[25]表明外泌体作为药物载体进行药物运输有独特的优势: 1)运载货物的效率高; 2)稳定性好; 3)外泌体为纳米级颗粒, 容易渗入肿瘤细胞; 4)由于不同肿瘤

或其他疾病来源的外泌体的组成有所差别, 因此外泌体运载药物有一定靶向性; 5)外泌体的有害免疫源性低。

外泌体是miRNA的天然载体, 乳腺癌细胞中可以观察到let-7a的表达水平较低^[26]。Ohno等^[27]的实验证实, 包含let-7a miRNA的GE11-阳性外泌体在体内能够促进治疗药物特异性传递给表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)高表达的乳腺癌细胞, 抑制肿瘤发展。说明外泌体可以运载miRNAs用于治疗乳腺癌。

外泌体不仅可以有效转运miRNAs或者蛋白质, 而且具有与其他抗癌药物联合治疗肿瘤的潜能^[28]。紫草素(Shikonin)是一种从传统中草药中分离出来的萘醌, 具有抗癌作用。有研究^[13]表明: shikonin可通过降低乳腺肿瘤细胞源性外泌体携带的miR-128, 进而抑制肿瘤细胞增殖, 降低其转移能力。

从外泌体中运载大量的治疗货物依赖于有效的装载方法, 主要包括以下几种: 1)目前, 将治疗货物载入外泌体中比较好的方法为电穿孔法^[29], 即施加电场, 产生针孔, 从而促进货物进入外泌体的腔内^[30]。例如, 通过电穿孔法形成iRGD(环CRGDKGPDC)-Exos-Dox系统, 静脉注射此药物系统, 其对乳腺癌细胞显示高度的亲和力, 并显著抑制MDA-MB-231肿瘤生长, 与此同时, 与阿霉素(doxorubicin, Dox)相比, iRGD-Exos-Dox具有较低的心脏毒性和组织损伤^[7], 这为乳腺癌靶向治疗提供了灵感。2)对供体细胞进行化学转染是将治疗性货物载入外泌体, 通过转染供体细胞来表达一个特定基因, 使由供体细胞产生的外泌体也表达该基因^[31], 用miR-146b表达载体来转染间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs), 表达miR-146b的MSC外泌体抑制肿瘤生长^[32], 这项研究证明了通过供体细胞转染将治疗性货物载入外泌体的过程在癌症治疗中是有效的。另外还有直接化学转染法^[33]、细胞活化^[34]等装载方法。

2.2.2 预测和逆转耐药对乳腺癌治疗的意义

目前化学耐药性是乳腺癌治疗失败的主要原因, 内分泌治疗、化疗和放疗都会产生耐药, 现在还没有可行的方法来预测和降低放化疗的耐药。研究^[35]证实: 高表达的瞬时受体电位通道TRPC5(transient receptor potential channel 5)被发现是乳腺癌细胞的药物抗性的最重要的元素, 它可

通过耐药细胞释放的外泌体将TRPC5转移到敏感的乳腺癌细胞, 导致耐药。进一步研究^[36]发现: 乳腺癌患者外周血中循环外泌体携带了TRPC5, 循环外泌体运载的TRPC5(Cir-Exo-TRPC5)水平与乳腺癌组织中TRPC5的表达水平呈正相关, 并与肿瘤对化疗的反应密切相关, 因此, Cir-Exo-TRPC5可以预测乳腺癌患者的化疗效果。

另一方面, 改变耐药性也是治疗乳腺癌的一种途径。外泌体传递耐药分子, 从而增强肿瘤细胞对药物的耐受性; 同时肿瘤细胞来源的外泌体还可以介导药物外排, 从而影响药效。研究表明通过抑制含耐药分子的外泌体释放^[37]或改变外泌体的成分^[38], 可在一定程度上逆转耐药性, 进而提升疗效。

2.2.3 改变缺氧环境对乳腺癌治疗的意义

细胞正常生理活动需要氧气, 却有研究^[39]显示缺氧是促进肿瘤生长的机制之一: 缺氧导致分泌的外泌体数量增多, 进而增强肿瘤细胞的适应性、增加癌细胞的恶性程度和耐药性。有关乳腺癌体外模型的研究^[40]显示: 缺氧条件可诱导肿瘤细胞分泌外泌体。King等^[41]研究发现缺氧可以激活HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α), 从而促进外泌体释放, 形成有侵袭性的细胞表型; 并且在缺氧条件下外泌体中的miR-210含量显著升高。综上所述, 在低氧或者缺氧的条件下, 外泌体对乳腺癌的发生发展及转移都有重要的影响。因此, 改变乳腺癌的缺氧环境, 可以降低外泌体的表达量, 从而有效地抑制乳腺癌的生长和转移。

3 结语

外泌体与乳腺癌细胞生长、增殖、转移等过程密切相关。外泌体携带的蛋白质和RNAs等均具备乳腺癌诊疗生物标志物的潜能, 其特异性和敏感性大多优于传统的血清标志物。另外, 外泌体作为药物载体治疗乳腺癌已在动物模型上取得较好的效果。最重要的是, 最近有学者研究发现外泌体可改善乳腺癌治疗的耐药性。这些研究成果均为临床诊断和治疗乳腺癌提供了新思路。

然而, 外泌体的自身特点使其距离临床应用还有一定距离, 1)分离提取的方法有待改进, 现在广泛使用的超速离心法分离出的外泌体纯度不够, 效率较低; 2)目前尚不清楚外泌体影响乳腺癌的详细机制; 3)外泌体治疗是否会出现不良反

应, 能否保证其安全性尚未证实; 4)外泌体的组织特异性尚未明确, 如H19在多种肿瘤中存在表达, 所以对于影像学不明显的乳腺肿瘤的早期诊断非常有限。

令人兴奋的是, 目前一些有关外泌体治疗肿瘤的研究正在如火如荼地进行中, 其中部分研究^[42-43]将外泌体作为放化疗药物的运载工具, 已经取得相对理想的抗肿瘤效果。期待未来能够探索出新的技术和方法对乳腺癌及其他肿瘤进行精准诊疗, 以提高患者的生存率。

参考文献

1. Karellas A, Vedantham S. Breast cancer imaging: a perspective for the next decade[J]. *Med Phys*, 2008, 35(11): 4878-4897.
2. 钱六七, 江泽飞. 乳腺癌血清肿瘤标志物和循环肿瘤细胞检测的研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2012, 24(12): 852-855.
QIAN Liuqi, JIANG Zefei. Advances in the detection of tumor markers and circulating tumor cells in breast cancer serum[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2012, 24(12): 852-855.
3. Hesari A, Sag M, Siasi A, et al. Tumor-derived exosomes: potential biomarker or therapeutic target in breast cancer?[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6): 4236-4240.
4. Kosaka N, Yoshioka Y, Tominaga N, et al. Dark side of the exosome: the role of the exosome in cancer metastasis and targeting the exosome as a strategy for cancer therapy[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(4): 671-681.
5. Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-515.
6. Luga V, Zhang L, Viloriapetit AM, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1542-1556.
7. Ren J, He W, Zheng L, et al. From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles[J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(6): 910.
8. Johnstone RM, Bianchini A, Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions[J]. *Blood*, 1989, 74(5): 1844-1851.
9. 张敏, 张晨光, 丁卫. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的意义[J]. *生理科学进展*, 2014, 45(5): 372-378.
ZHANG Min, ZHANG Chenguang, DING Wei. Exosome in cancer diagnosis and treatment[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2014, 45(5): 372-378.

10. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30(1):255-289.
11. Wang Z. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 297.
12. Wu CY, Du SL, Zhang J, et al. Exosomes and breast cancer: a comprehensive review of novel therapeutic strategies from diagnosis to treatment[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(1): 6-12.
13. Wei Y, Li M, Cui S, et al. Shikonin inhibits the proliferation of human breast cancer cells by reducing tumor-derived exosomes[J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 777.
14. Li J, Shermanbaust CA, Tsaiturton M, et al. Claudin-containing exosomes in the peripheral circulation of women with ovarian cancer.[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1): 244.
15. Ewaisha R, Gawryletz CD, Anderson KS. Crucial considerations for pipelines to validate circulating biomarkers for breast cancer[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13(2): 201-211.
16. Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 707-721.
17. 张闻龙, 卢仁泉, 江铭磊, 等. 血浆热休克蛋白90 α 在乳腺癌诊疗中的应用价值[J]. *检验医学*, 2017, 32(5): 374-377.
ZHANG Wenlong, LU Renquan, JIANG Minglei, et al. Plasma heat shock protein 90 alpha in the diagnosis and treatment of breast cancer[J]. *Laboratory Medicine*, 2017, 32(5): 374-377.
18. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer[J]. *Brit J Cancer*, 2009, 100(10): 1603.
19. Eichelser C, Stückrath I, Müller V, et al. Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9650-9663.
20. Di Modica M, Regondi V, Sandri M, et al. Breast cancer-secreted miR-939 downregulates VE-cadherin and destroys the barrier function of endothelial monolayers[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384: 94.
21. Takahashi RU, Miyazaki H, Ochiya T. The roles of microRNAs in breast cancer[J]. *Cancers*, 2015, 7(2): 598.
22. Xu N, Chen F, Wang F, et al. Clinical significance of high expression of circulating serum lncRNA RP11-445H22.4 in breast cancer patients: a Chinese population-based study[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7659.
23. Miao Y, Fan R, Chen L, et al. Clinical significance of long non-coding RNA MALAT1 expression in tissue and serum of breast cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(4): 418.
24. Zhang K, Luo Z, Zhang Y, et al. Circulating lncRNA H19 in plasma as a novel biomarker for breast cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(2): 187.
25. 李思迪, 侯信, 亓洪昭, 等. 外泌体: 为高效药物投递策略提供天然的内源性纳米载体[J]. *化学进展*, 2016, 28(2): 353-362.
LI Sidi, HOU Xin, QI Hongzhao, et al. Exosomes: provide naturally occurring endogenous nanocarriers for effective drug delivery strategies[J]. *Progress in Chemistry*, 2016, 28(2): 353-362.
26. Barh D, Malhotra R, Ravi B, et al. MicroRNA let-7: an emerging next-generation cancer therapeutic[J]. *Curr Oncol*, 2010, 17(1): 70-80.
27. 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.
28. Mizrak A, Bolukbasi MF, Ozdener G B, et al. Genetically engineered microvesicles carrying suicide mRNA/protein inhibit schwannoma tumor growth[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(1): 101-108.
29. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341-345.
30. Johnsen KB, Gudbergsson JM, Skov MN, et al. A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles—Endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(1): 75-87.
31. Chen L, Charrier A, Zhou Y, et al. Epigenetic regulation of connective tissue growth factor by MicroRNA-214 delivery in exosomes from mouse or human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1118.
32. Katakowski M, Buller B, Zheng X, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 201.
33. Shtam TA, Kovalev RA, Varfolomeeva EY, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro[J]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11(1): 88.
34. Xin H, Li Y, Buller B, et al. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(7): 1556.
35. Wang T, Ning K, Lu TX, et al. Increasing circulating exosomes-carrying TRPCS predicts chemoresistance in metastatic breast cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2015, 108(3): 448.
36. Ma X, Chen Z, Hua D, et al. Essential role for TrpC5-containing extracellular vesicles in breast cancer with chemotherapeutic resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(17): 6389-6394.
37. Kong JN, 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.
38. Zhang J, Zhang H, Yao YF, et al. β -elemene reverses chemoresistance of breast cancer cells by reducing resistance transmission via exosomes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(6): 2274-2286.

39. Dhani N, Fyles A, Hedley D, et al. The clinical significance of hypoxia in human cancers[J]. *Semin Nucl Med*, 2015, 45(2): 110.
40. Wang T, Gilkes DM, Takano N, et al. Hypoxia-inducible factors and RAB22A mediate formation of microvesicles that stimulate breast cancer invasion and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(31): E3234.
41. King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 421.
42. Pascucci L, Coccè V, Bonomi A, et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: a new approach for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2014, 192(28): 262.
43. Tian Y, Li S, Song J, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(7): 2383-2390.

本文引用：蔡婉, 李世宝. 外泌体在乳腺癌中的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 1997-2002. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.029

Cite this article as: CAI Wan, LI Shibao. Research progress of exosomes in breast cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(9): 1997-2002. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.029