

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.030>

胞外囊泡 miRNA 在乳腺癌中的研究进展

谢长宽 综述 王利, 贾永峰 审校

(内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010110)

[摘要] 胞外囊泡微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类19~25个核苷酸的短链非编码RNA,有多效生物学功能,显著调控靶基因表达,影响细胞增殖和凋亡及其他生物学作用。现如今乳腺癌的标志物,如CA125, CA153, CEA, ER, PR, Her2/neu, BRCA1/BRCA2等越来越满足不了临床的需求。因此,对于乳腺癌的早期诊断、治疗和预后等亟需新的生物标志物。胞外囊泡miRNA在肿瘤发生发展、侵袭转移、增殖凋亡、血管生成等过程中均发挥重要作用,对乳腺癌特异性miRNA的鉴定和检出可为早期乳腺癌患者的诊断和减轻疾病负担提供较好的帮助。

[关键词] 胞外囊泡; 微小RNAs; 乳腺癌

Research progress of extracellular vesicle miRNAs in breast cancer

XIE Changkuan, WANG Li, JIA Yongfeng

(School of Basic Medical Sciences, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

Abstract Extracellular vesicle microRNAs (miRNAs) are a family of 19–25 nucleotides in length endogenous noncoding RNAs that can exert pleiotropic biological functions, prominently modulating their target genes expression at post-transcriptional level, affecting cell proliferation and apoptosis. Nowadays, for the biomarker of breast cancer, CA125, CA153, CEA, ER, PR, Her2/neu, and BRCA1/BRCA2 are increasingly unable to meet the clinical needs. Therefore, new biomarkers are urgently needed for early diagnosis, treatment and prognosis of breast cancer. Extracellular vesicle miRNA plays a vital role in tumor development, invasion and metastasis, proliferation and apoptosis, and angiogenesis, etc. As a result, the identification and detection of specific miRNA can provide an excellent opportunity for patients with early stage breast cancer diagnosis and for alleviating disease burden.

Keywords extracellular vesicles; microRNAs; breast cancer

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-27

通信作者 (Corresponding author): 贾永峰, Email: yfjia0471@163.com

基金项目 (Foundation item): 内蒙古自治区肿瘤协同创新培育中心项目 (2016ZLXT006, 2016ZLXT010)。This work was supported by Inner Mongolia Autonomous Region tumor Collaborative Innovation and Cultivation Center Project, China (2016ZLXT006, 2016ZLXT010).

乳腺癌作为女性最为恶性的肿瘤,其发病率在女性恶性肿瘤中较高,且逐年增长。据统计^[1],乳腺癌的病死率约占所有与癌症相关的死亡病例的14%,其死因主要为癌症转移,特别是脑转移。胞外囊泡miRNAs参与肿瘤发生发展、侵袭转移及药物治疗等过程,可作为对乳腺癌一种新型的分子生物标志物,且胞外囊泡miRNAs具有传统诊断方法所不具备的优点,如取材便利、不受肿瘤尺寸限制等。胞外囊泡miRNAs可避免被RNase酶降解,正是这种保护作用在血液中较为稳定,是恶性肿瘤,特别是乳腺癌理想的候选生物标志物^[2]。本文将讨论胞外囊泡miRNAs作为潜在的肿瘤生物标志物在乳腺癌各个方面中的应用。

1 胞外囊泡概述

胞外囊泡是50年前Wolf^[3]首次检测到可通过释放含磷脂激活血小板的微粒,并将其称为“血小板尘埃”(platelet dust)。随着近几年对胞外囊泡研究的深入,胞外囊泡按照其形成过程特点已被冠以各种的定义,包括高分子量复合体、胞膜碎片、外泌体、微囊泡、凋亡小体、膜微粒和细胞外囊泡^[4]。虽然近年来各式各样限制性定义应用到这些细胞来源的囊泡中,但在这些被定义为外泌体和微囊泡的结构之间存在着在大小、标志物、结构和功能上明显的重叠,现如今基于细胞外囊泡的生物合成或释放途径,大致可分为5类,即外泌体(exosome)、肿瘤小泡(large oncosomes)、微囊泡(microvesicles)、凋亡小体(apoptosis body)以及其他各种EV亚群^[5],外泌体大小介于30~150 nm,起源于内吞途径;肿瘤小泡直径1~10 μm,由肿瘤细胞释放产生;微囊泡直径100~1 000 nm直接从质膜释放而来。基于此,本综述使用了“胞外囊泡”一词,包括所有30 nm~10 μm肿瘤来源的所有囊泡。

胞外囊泡的组织成分包括多种蛋白质、脂质、mRNA、miRNA、转录因子等生物活性物质,在细胞间信号转导起重要作用^[6]。早在2007年,就有学者^[6]提出:miRNA可以通过胞外囊泡在细胞间转运并发挥生物学作用。众多研究^[7-9]表明:肿瘤来源的胞外囊泡miRNA可促进癌症的发展,如细胞增殖、耐药^[7]、促进血管生成、免疫抑制与激活、肿瘤的侵袭转移^[8]、自噬调节和癌细胞转移前微环境改变,即其携带有致癌分子为肿瘤的生长提供良好的“土壤”^[9]。通过对比发现高表达的特异miRNA可作为新的生物标志物,可作为一

种新的非侵入性血液诊断筛查方法^[10]。因此了解miRNA的特征及其在肿瘤检测中的作用显得尤为重要。

2 胞外囊泡 miRNA 的生物学作用

胞外囊泡数据库Vesiclepedia(<http://microvesicles.org/index.html>)最新的数据包含以往文献发表,不同组织细胞分泌的胞外囊泡中近两千种miRNA。经研究这些miRNA功能各异,在细胞间信息交流、发病机制、药物、疫苗和基因载体传递中有很大作用以及在疾病及肿瘤中作为潜在的生物标志物等。

2.1 胞外囊泡 miRNA 与肿瘤的发生发展

在肿瘤发生发展过程中,miRNA自身并不参与翻译蛋白质但能在转录后水平调控基因表达,与肿瘤代谢相关因子的靶基因结合调节一系列生物过程。这些异常表达的miRNA与致癌过程相关,它们通过调控数千种编码和非编码基因的表达能力,以及通过调控启动子相关的RNA来调控基因转录^[11]。

肿瘤细胞来源的胞外囊泡有助于癌症的发展,如侵袭和血管生成。此外,还携带致癌性成分,如miRNA和蛋白质在肿瘤微环境中介导旁分泌信号。胞外囊泡还可促进肿瘤微环境中血管的生成成为癌细胞的生长提供充分的营养^[12]。竞争性内源RNA假说^[13]认为mRNA被转录的假基因和长链非编码RNA作为miRNA反应元件,通过与肿瘤代谢相关因子竞争性结合miRNA(一种新的信息传递),参与肿瘤的发生发展。

胞外囊泡源性的miR-21可导致STAT3的活化^[14],促使人脐静脉内皮细胞的血管内皮生长因子的表达水平增高,从而促进血管的生成和恶性转化,促进肿瘤的发生。

miR-142-3p是多种乳腺癌中上调miRNA之一,可靶向调控APC基因激活典型Wnt信号通路^[15],增强miR-150的表达,导致癌细胞在体内外过度增殖。miR-150的过表达可通过靶向P2X7R受体基因,促进生长和克隆原性,减少乳腺癌细胞凋亡。Naseri等^[16]在体外实验中,将LNA-anti-miR-142-3p(locked nucleic acid-anti-miR-142-3p)嵌入间充质干细胞衍生的外泌体(MSC-Exo)中,MSC-Exo则可以有效地表达抗miR-142-3p的核苷酸,降低miR-142-3p的水平,通过MSC-Exo传递的LNA-anti-miR-142-3p可降低miR-142-3p的表达,从而减

少miR-150的表达, 增加调控靶基因APC和P2X7R的转录, 降低乳腺癌的致瘤性。另外, 研究者将LNA-anti-miR-142-3p负载的MSC-Exo注射液静脉注射到小鼠体内, 结果表明对肿瘤生长速度有显著抑制作用。外泌体介导的功能活性miRNA-142-3p抑制剂在体内外均可降低乳腺癌的致瘤性。

Baroni等^[17]发现: 乳腺癌细胞胞外囊泡介导的miR-9在各种乳腺癌细胞系中表达上调, 参与微环境的重新编程, 被正常成纤维细胞吸收, 并转换为与癌症相关的成纤维细胞表型, 从而促进肿瘤生长, 增强正常成纤维细胞迁移和侵袭的肿瘤促进能力, 直接靶向降低E-cadherin的表达, 促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 以及其内在的促肿瘤转移作用。另外, miR-200s也被验证是乳腺癌正常成纤维细胞重编程进入肿瘤相关成纤维细胞和细胞外基质重构过程的直接介质^[18]。

Almanza等^[19]发现B细胞产生的胞外囊泡可将肿瘤抑制因子miR-335传递到乳腺癌细胞, 在体内外均破坏致癌编程。miR-335下调其靶基因SOX4转录因子的表达, 与癌细胞增殖、细胞存活、凋亡抑制和诱导EMT显著相关。在体外实验中, 通过iEV-335处理的LM2细胞, TGF- β 1, SOX4, 转录抑制因子ID1和SNAI1表达均下调, 这些基因表达的减少可能是因为TGF- β 通路信号的丢失有关。在小鼠实验中, 经miR-335处理的LM2细胞可降低细胞的成瘤能力。

Wu等^[20]研究乳腺癌来源的外泌体miR-155可通过下调PPAR γ 的表达, 促进脂肪细胞的分化和重建代谢, 重新编程全身能量代谢, 加速癌症相关恶病质, 从而促进肿瘤的进展。研究者分离鉴定了4种外泌体分泌的miRNA(miR-127, miR-197, miR-222和miR-223)可抑制MDA-MB-231和T47D细胞中CXCL12的表达, 抑制细胞增殖, 刺激细胞周期静止^[21]。

2.2 胞外囊泡 miRNA 与乳腺癌的侵袭转移

乳腺癌脑转移是乳腺癌患者的主要死因, Tominaga等^[22]发现乳腺癌源胞外囊泡介导的miR-181c可破坏血脑屏障(blood brain barrier, BBB)使得肿瘤细胞易于通过。miR-181c通过下调靶基因PDPK1(PDPK1具有降低纤维型肌动蛋白与球型肌动蛋白比值的作用, 是肌动蛋白聚合的关键调控因子)影响肌动蛋白的异常定位。含有miR-181c的胞外囊泡进入脑细胞及星形胶质细胞可降解PDPK1, 导致磷酸化的丝切蛋白表达下调, 从而

影响丝切蛋白对肌动蛋白动力学调控, 破坏BBB, 促进肿瘤细胞脑转移。

Singh等^[23]认为胞外囊泡的脂质双层结构可成为运载miRNAs的理想载体, 将miR-10b转运到肿瘤细胞抑制其靶基因HOXD10和KLF4的表达, 致使肿瘤细胞侵袭转移能力增强。这种特异的miR-10b在转移性较强的乳腺癌细胞系MDA-MB-231中的表达比在非转移性乳腺癌中较高, MDA-MB-231释放的胞外囊泡miR-10b可进入其他细胞系, 并诱导增强非恶性乳腺癌细胞系HMLE的侵袭能力。

CD44表面丰度是乳腺癌干细胞的一个特征标志物, 在乳腺癌细胞中, 外泌体miR-23b降低CD44表面丰度, 促进细胞处于休眠状态。miR-23b可能是对MARCKS的抑制, 导致乳腺癌干细胞细胞周期抑制和休眠, 致乳腺癌细胞在转移微环境中沉默^[24]。Kong等^[25]研究发现: miR-130a-3p在乳腺癌组织和循环血液外泌体中表达下调, 过表达miR-130a-3p之后, 可介导细胞停滞在G₀/G₁期抑制细胞增殖, 通过直接靶向下调人乳腺癌干细胞样细胞中的RAB5B基因来抑制细胞迁移和侵袭。

Li等^[26]通过qRT-PCR验证: 在4种细胞系MCF-10A, HMLE, MCF-7及MDA-MB-231中, 胞外囊泡miR-1246在MDA-MB-231细胞中高表达, 而在HMLE和MCF-10A细胞中表达极低; 另外, 组织qRT-PCR分析结果显示: 相较于正常乳腺组织, miR-1246在肿瘤组织中表达显著增高。miR-1246可作为致癌miRNA被不同类型的细胞所吸收, 使得HMLE细胞中miR-1246的表达量增加5倍, HMLE细胞的增殖、侵袭迁移能力明显增强, 细胞凋亡率明显降低。另外miR-1246可抑制靶基因Cyclin-G2(CCNG2)的表达。

RAB22A基因是原癌基因RAS家族成员, 在外泌体的形成、转运和代谢中发挥重要作用, 与多种人类癌症的发生和发展有关。Sun等^[11]研究发现: RAB22A的上调与乳腺癌的发展和淋巴结转移有关, RAB22A作为miR-193b的靶基因, miR-193b对RAB22A的调控抑制外泌体介导的乳腺癌的生长和转移。

Le等^[27]发现含有miR-200的胞外囊泡促进乳腺癌细胞转移, 他们在小鼠和人类乳腺癌转移模型中证明: miR-200可能由环境或表观遗传变化或细胞外含有miR-200囊泡的摄取诱导, 促进癌细胞在远处组织的定植。miR-200可以转移到其他细胞中, 也可转移到局部或远处, 以传播转移潜能。这种转移可能发生在原发肿瘤内, 恶性细胞在血液循环也可转移部位。

Kia等^[28]从高转移性乳腺癌细胞系MDA-MB-231中提取的外泌体作用于低转移性MCF-7细胞, 增强MCF-7细胞迁移及侵袭能力, 表明外泌体可被MCF-7细胞等受体细胞吸收, 具有转移诱导作用, 增加细胞增殖、迁移和侵袭能力。另外, 研究者发现miR-9和miR-155在MDA-MB-231细胞的外泌体中富集, 并证明了miR-9和miR-155的靶基因分别是PTEN和DUSP14, 这2个抑癌基因分别在PI3K/Aky和MAPK通路中起作用, 抑制这些基因会导致细胞增殖和存活增加, 细胞黏附分子表达减少。推测这些外泌体可能是通过miR-9和miR-155及其各自的抑癌基因相互作用诱导受体细胞的转移表型。

此外, 骨转移是乳腺癌晚期转移常见且最易发生的转移方式, 外泌体miRNA可作为乳腺癌骨转移中肿瘤间质通讯的功能介质^[21]。miR-340-5p, miR-17-5p, miR-130a-3p, miR-93-5p与肿瘤复发或远处器官转移相关。

2.3 胞外囊泡 miRNA 与乳腺癌的治疗

靶向治疗药物他莫西芬对表达ER α 的乳腺癌患者的病死率的降低有显著效果, 约40%的患者对这种内分泌治疗产生耐药性, 亟需敏感的生物标志物以改变产生耐药性的信号通路, 或寻找新的治疗靶点。

外泌体miRNA敲除实验及MCF-7生长抑制实验^[29]证明了外泌体miR-31通过特异性靶向调控组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)促进MCF-7细胞的生长, 提高CDK2和cyclin D1表达水平, 抑制p21的表达。卤味酮作为一种中医植物的成分, 可影响肿瘤微环境抑制外泌体分泌, 减少miR-31的传递, 下调HDAC2, 调节细胞周期G₁/S期组织成分, 如p21, CDK2及cyclinD1, 从而抑制MCF-7细胞增殖^[29]。miR-770直接靶向STMN1抑制三阴乳腺癌细胞对阿霉素耐药, 且miR-770在化疗敏感组织中高表达, 预测三阴乳腺癌预后较好^[30]。

miRNA也可用于治疗效果的评估, 化疗后miR-210的过表达与治疗不完全反应有关。在曲妥珠单抗新辅助化疗之后, miR-21, miR-210及miR373的血清变化水平表明: 这些miRNA表达的增加与治疗的良好反应有关, 可作为生物标志物用于监测治疗。

3 胞外囊泡 miRNA 的应用前景

miRNAs失调可促进肿瘤的发生和转移, 这些

异常表达的miRNA已被证实与各种癌症相关, 并可用作肿瘤分子诊断和预后的生物标志物^[31]。胞外囊泡miRNA的表达与疾病分期有一定相关性, 外泌体miR-21及miR-105水平在转移性乳癌患者表达比在正常人中增高。与局灶乳腺癌相比, miR-21水平在转移乳腺癌患者中差异有统计学意义, 推断miR-21可区分局部和远处转移的乳腺癌患者^[32]。另外与临床常用的生物标志物CA199和CEA相比较, miR-21可作为一个独立的诊断生物标志物[HR=1.404 (95%CI: 1.028~1.918)], ROC曲线下面积(AUC)为0.777(95%CI: 0.566~0.987)。血浆外泌体miR-1246和miR-21的结合比单独检测更能反映乳腺癌的情况(miR-21的AUC为0.69, miR-1246的AUC为0.69, 二者结合增加到0.73), 其表达可将肿瘤患者与健康人群区分开来, 循环乳腺癌外泌体miRNAs可作为乳腺癌重要的辅助诊断工具^[33]。miR-145, miR-155, miR-382, miR-451等可单独或联合检测分析, 增强其作为诊断标志物的敏感性和特异性。

miR-142-3p, miR-31, miR-21, miR-335及miR-155等在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用^[15-19]。miR-155, miR-21及miR1246等可用于肿瘤的诊断及预后判断; miR-106b, miR-21, miR-10b, miR-105, miR-223及miR-210等与肿瘤的侵袭转移相关, 可作为判断肿瘤侵袭转移能力的生物标志物; 一些miRNA与肿瘤耐药性相关, 如miR-451, miR-236, miR-100, miR-222及miR-30a可改善乳腺癌耐药性这一难题, 为临床治疗肿瘤提供新策略。另外, 胞外囊泡中的miRNA可避免RNase酶的降解保持miRNA完整性, 使得这些miRNAs易于在血液中被检测到。正因如此, 胞外囊泡miRNA有望成为肿瘤生物标志物, 用于提高早期癌症检测率、预后判断及治疗。

4 结语

胞外囊泡所携带的致癌组织成分, 如miRNAs和蛋白质, 作用于建立转移前的微环境, 便于肿瘤转移。此外, 胞外囊泡miRNAs可在易获得的血液和体液中检测出, 并无侵害性, 可减轻患者病痛, 更便于应用于临床。未来这种新型检测技术将对癌症患者的精准医疗产生显著影响。另外, 胞外囊泡可作为载体以靶向癌症病原成分, 具有强大的潜在的癌症治疗。

血液样本中胞外囊泡miRNAs或其他成分作为生物标志物面临的挑战之一是缺乏标准化的方

法, 且目前尚不清楚血液中哪部分最适合识别与癌症相关的miRNAs。

参考文献

- Meng Y, Sun J, Wang X, et al. Exosomes: a promising avenue for the diagnosis of breast cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033818821421.
- Joyce DP, Kerin MJ, Dwyer RM, et al. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(7): 1443-1448.
- Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma[J]. *Br J Haematol*, 1967, 13(3): 269-288.
- 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.
- Han L, Lam EW, Sun Y. Extracellular vesicles in the tumor microenvironment: old stories, but new tales[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 59.
- Becker A, Thakur BK, Weiss JM, et al. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 836-848.
- Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 55.
- van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228.
- Mause SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1047-1057.
- Garcia-Romero N, Esteban-Rubio S, Rackov G, et al. Extracellular vesicles compartment in liquid biopsies: clinical application[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 60: 27-37.
- Sun L, He M, Xu N, et al. Regulation of RAB22A by mir-193b inhibits breast cancer growth and metastasis mediated by exosomes[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(6): 2705-2714.
- Tung KH, Ernstoff MS, Allen C, et al. A review of exosomes and their role in the tumor microenvironment and host-tumor "macroenvironment"[J]. *J Immunol Sci*, 2019, 3(1): 4-8.
- Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- Liu Y, Luo F, Wang B, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 125-135.
- Hu T, Phiwpan K, Guo J, et al. MicroRNA-142-3p negatively regulates canonical wnt signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158432.
- 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[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7727-7747.
- Baroni S, Romero-Cordoba S, Plantamura I, et al. Exosome-mediated delivery of miR-9 induces cancer-associated fibroblast-like properties in human breast fibroblasts[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2312.
- Tang X, Hou Y, Yang G, et al. Stromal miR-200s contribute to breast cancer cell invasion through CAF activation and ECM remodeling[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(1): 132-145.
- Almanza G, Rodvold JJ, Tsui B, et al. Extracellular vesicles produced in B cells deliver tumor suppressor miR-335 to breast cancer cells disrupting oncogenic programming in vitro and in vivo[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17581.
- Wu Q, Sun S, Li Z, et al. Tumour-originated exosomal miR-155 triggers cancer-associated cachexia to promote tumour progression[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 155.
- Lim PK, Bliss SA, Patel SA, et al. Gap junction-mediated import of microRNA from bone marrow stromal cells can elicit cell cycle quiescence in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5): 1550-1560.
- Tominaga N, Kosaka N, Ono M, et al. Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6716.
- 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.
- Ono M, Kosaka N, Tominaga N, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(332): ra63.
- Kong X, Zhang J, Li J, et al. MiR-130a-3p inhibits migration and invasion by regulating RAB5B in human breast cancer stem cell-like cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501: 486-493.
- Li XJ, Ren ZJ, Tang JH, et al. Exosomal microRNA MiR-1246 promotes cell Proliferation, invasion and drug resistance by targeting CCNG2 in breast cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1741-1748.
- Le MT, Hamar P, Guo C, et al. miR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5109-5128.
- Kia V, Mortazavi Y, Paryan M, et al. Exosomal miRNAs from highly metastatic cells can induce metastasis in non-metastatic cells[J]. *Life Sci*, 2019, 220: 162-168.

29. Xia X, Wang X, Zhang S, et al. miR-31 shuttled by halofuginone-induced exosomes suppresses MFC-7 cell proliferation by modulating the HDAC2/cell cycle signaling axis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18970-18984.
30. Corsini LR, Bronte G, Terrasi M, et al. The role of microRNAs in cancer: diagnostic and prognostic biomarkers and targets of therapies[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(Suppl 2): S103-109.
31. Li Y, Liang Y, Sang Y, et al. MiR-770 suppresses the chemo-resistance and metastasis of triple negative breast cancer via direct targeting of STMN1[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(1): 14.
32. Rodriguez-Martinez A, de Miguel-Perez D, Ortega FG, et al. Exosomal miRNA profile as complementary tool in the diagnostic and prediction of treatment response in localized breast cancer under neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 21.
33. Hannafon BN, Trigos YD, Calloway CL et al. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18: 90.

本文引用: 谢长宽, 王利, 贾永峰. 胞外囊泡miRNA在乳腺癌中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 988-993. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.030

Cite this article as: XIE Changkuan, WANG Li, JIA Yongfeng. Research progress of extracellular vesicle miRNAs in breast cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 988-993. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.030