·综述·

外泌体在肺癌发展中的机制及靶向治疗研究进展



付萌萌，王美飒，杨凤昆

南开大学第一附属医院（天津市人民医院）药学部（天津 300121）

【摘要】肺癌作为全球癌症死亡率最高的疾病之一，中晚期治疗效果差是临床最棘手的难题。现有诊断技术（影像学和活检）在稳定性和特异性方面存在局限，急需更有效的工具。外泌体作为细胞外囊泡的一种，其携带的蛋白质、脂质及RNA等生物活性分子直接反映其来源细胞的生理病理状态。外泌体液体活检具备良好的临床可及性与稳定性，为其临床转化应用奠定重要基础；而外泌体在肺癌发生发展进程中发挥的独特生物学作用，使其在肺癌早期精准诊断及靶向治疗领域展现出显著应用优势。本文从药理学视角系统综述外泌体在肺癌增殖、迁移、侵袭、转移、血管生成及免疫逃逸中的双重调控作用，重点分析其作为新型生物标志物和药物递送系统在肺癌精准治疗中的应用前景，为后续研究提供理论参考。

【关键词】外泌体；肺癌；靶向治疗；液体活检；血管生成；免疫逃逸；精准治疗；肿瘤微环境

【中图分类号】R734.2 **【文献标识码】**A

Research progress on the mechanism of exosomes in lung cancer development and targeted therapy

FU Mengmeng, WANG Meisa, YANG Fengkun

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Nankai University (Tianjin People's Hospital), Tianjin 300121,China

Corresponding author: YANG Fengkun, Email: yangfengkun@umc.net.cn

【Abstract】Lung cancer is one of the malignancies with the highest mortality worldwide, and the poor therapeutic efficacy at the advanced and middle stages remains a major clinical challenge. Current diagnostic modalities, including imaging and biopsy, are limited in stability and specificity, highlighting an urgent need for more effective tools. As a subtype of extracellular vesicles, exosomes carry bioactive molecules such as proteins, lipids and RNAs, which directly reflect the physiological and pathological status of their cells of origin. Exosome-based liquid biopsy features favorable clinical accessibility and stability, laying an important foundation for its clinical translation. Moreover, the unique biological functions of exosomes in the initiation and progression of lung cancer endow them with remarkable advantages for early precision diagnosis and targeted therapy of lung cancer. From a pharmacological perspective, this review systematically summarizes the dual regulatory roles of exosomes in lung cancer cell proliferation, migration, invasion, metastasis, angiogenesis and immune escape. This review highlights the application

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604127

基金项目：天津市自然科学基金项目（24JCQNJC01900）

通信作者：杨凤昆，硕士，主任药师，Email：yangfengkun@umc.net.cn

prospects of exosomes as novel biomarkers and drug delivery systems in the precision treatment of lung cancer, and provides theoretical references for future research

【Keywords】Exosomes; Lung cancer; Targeted therapy; Liquid biopsy; Angiogenesis; Immune escape; Precision therapy; Tumor microenvironment

研究数据显示，肺癌是世界范围内发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤之一[1]。然而当前肺癌治疗虽然在靶向治疗和免疫治疗方面取得了显著进展，但仍面临肿瘤异质性高、早期症状隐匿、易转移和耐药等临床瓶颈[2]。肿瘤微环境中存在免疫抑制细胞、异常血管网络及缺氧环境等治疗屏障，导致中晚期患者治疗效果不佳[3]。从临床转化角度来看，肺癌未来精准诊疗的突破点可能不局限于单一靶点，而在于能否建立贯穿早期筛查、疗效监测与耐药预警的无缝衔接式技术路径[4]。外泌体作为细胞间通讯的关键介质，正展现出覆盖诊断-监测-耐药预警全链条的应用潜力，有望填补这一体系中的技术空白。

临床治疗中，缺乏早期精准的诊断工具是患者错过最佳治疗机会的关键因素，所以实现肺癌的早期精准诊断能够更好地预防和改善预后并发症的发生，延长患者的生存周期[5]。目前临床常用诊疗方法包括影像学、组织活检、体液活检，呼吸气体成分分析等，但这些方法各有局限。液体活检凭借无创、便捷、可重复采样等优势，已成为早期诊断的重要方向之一[6]。外泌体作为液体活检的一种，其原理是细胞通过胞吐作用释放的膜结合纳米囊泡，含有脂质、蛋白质和核酸等多种生物分子，被靶细胞摄取后，能在局部或远端细胞间传递生物信号，参与肿瘤细胞增殖、转移、肿瘤血管生成、肿瘤微环境和免疫调节等过程[7]。外泌体内容物的异质性和功能性冗余，使其在影响增殖、转移等多个恶性表型的同时也为开发多功能诊疗策略提供了新的切入点。在靶向治疗领域，外泌体展现出多维应用价值，不仅可以作为天然药物递送系统实行靶向研究以及逆转耐药实现靶向递送，还可以监测和逆转治疗中的耐药[8]。外泌体从实验推向临床需要一套可产业化的生产质控体系这将是未来十年的重点攻克难题[9]。鉴于外泌体在肺癌诊断、疫苗载体和药物递送中的广阔前景，本文将系统阐述外泌体在肺癌恶性进展中的双重角色，重点研究其在早期诊断和靶向治疗中的转化医学价值。

1 外泌体在肺癌进展中的双重角色

1.1 促肿瘤作用

1.1.1 驱动肿瘤增殖迁移

肿瘤细胞增殖与凋亡是一个复杂的过程，涉及多种因素和细胞内外分子机制。外泌体作为细胞间信息传递的桥梁，其携带多种生物活性分子，在肿瘤细胞增殖与凋亡过程中扮演了重要角色。其携带的蛋白质、核酸可直接上调或下调相关基因表达、调控信号通路和代谢通路，从而实现调节肿瘤细胞增殖与凋亡的效果（图 1）。研究显示，与健康对照组相比，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者血浆和外泌体中微小 RNA（microRNA，miR）-660-5p 的表达水平明显较高，敲低外泌体中此基因能够显著抑制癌细胞的增殖和侵袭[10]。另外，外泌体非编码 RNA（long non-coding RNA，lncRNA）如 FOXD3-AS1 能上调胚胎致死异常视觉样蛋白 1（ELAV like RNA binding protein 1，ELAVL1）表达[11]。ELAVL1 通常在多数癌症中扮演促癌角色，但其作用具有组织特异性。实验证明，LINC00662 通过 miR-320d/E2F1 通路加速了 NSCLC 细胞的增殖与迁移[12]。

外泌体所含的 RNA 在肺癌细胞增殖、迁移及侵袭等进程的调控中扮演关键角色，二者借助多样化的信号传导通路进行精确且多元的调节作用。这种调控交互作用交织形成一个复杂而有序的分子网络。深入解析此网络，不仅有助于精准阐明肺癌发生发展的内在机制，更为挖掘新治疗靶点和开发创新策略提供坚实的理论基础[13]。

1.1.2 促进肿瘤血管生成

肿瘤微环境中存在复杂的肿瘤细胞外泌体，肿瘤细胞通过外泌体释放大量血管内皮细胞表型和功能进行系统性调节，进而诱导内皮细胞启动血管生成程序[14]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是最强的促血管生成因子，肿瘤细胞通过外泌体将 VEGF 直接转移或通过外泌体中其他分子间接上调内皮细胞

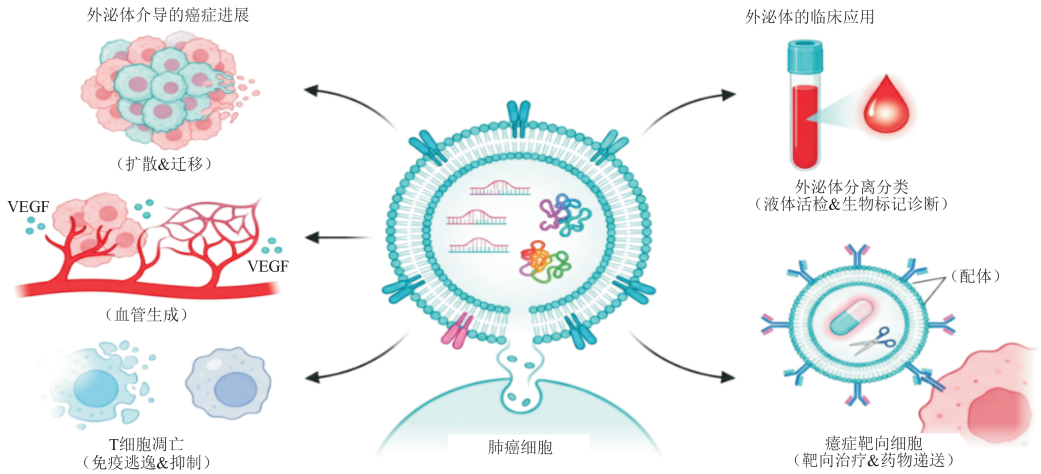


图1 外泌体在肺癌进展及治疗中的作用示意图

Figure 1. Schematic diagram of the role of exosomes in lung cancer progression and treatment

VEGF表达，进而激活经典的VEGF-VEGFr-2信号转导途径[15]。肿瘤血管的生成是一个由多种信号通路精细调控的复杂过程。外泌体VEGF信号不仅是一个独立的信号路径，且与其他重要发育信号路径存在广泛的串扰，共同决定血管的“命运”和形状。有研究发现，肿瘤来源的外泌体可以携带NOTCH配体（如Delta样配体4），直接激活内皮细胞的NOTCH信号，进而调控血管的分支和密度[16]。另外miR-210通过靶向抗血管生成因子肝配蛋白A3（Ephrin-A3，*EFNA3*）、SMAD家族成员4（mothers against decapentaplegic homolog 4，*SMAD4*）等基因抑制EFNA3或信号分子SMAD4，促进内皮细胞管形成和肿瘤血管生成[17]。

1.1.3 诱导治疗抵抗

外泌体可以通过传递生物活性分子介导细胞间通讯，在肺癌耐药中扮演双重角色。2019年的一项小细胞肺癌研究利用患者来源异种移植瘤模型，证实外泌体源性环状RNA（如环状RNA上皮剪接调节蛋白1）通过吸附miR-93-5p上调ATP结合盒亚家族B1（ATP-binding cassette subfamily B member 1，ABCB1）表达，导致依托泊苷耐药[18]。尽管缺乏2020—2025年间的直接临床试验数据，现有回顾性研究表明，NSCLC患者血清外泌体中miR-21、miR-155的表达水平，与铂类化疗耐药现象显著正相关。其中，miR-21高表达患者的中位无进展生存期较低表达组缩短4.2个月，风险比（hazard ratio，HR）=2.1，95%置信区间（confidence interval，CI）（1.3，3.4），侧面说明该分子可作为肺癌铂类化疗耐药的潜在评估标志物[19]。外泌体可通过转运miR、lncRNA及功能性蛋白等多种生物活性物质，多途径调控肺癌化疗耐药进程，miR-100-5p/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、miR-21/程序性细胞死亡蛋白4等信号通路在其中发挥核心调控作用。目前，GW4869、Rab27a[20]、小干扰RNA（small interfering RNA，siRNA）[21]等外泌体抑制手段已在实验室前期研究中展现抑制耐药等应用价值，但受限于安全性、稳定性与靶向递送技术，这类方法暂难以落地临床应用。依托聚合酶链式反应技术与纳米传感技术建立的外泌体检测方法，具备高灵敏度优势，可为化疗耐药的早期预判提供可靠技术支撑，不过该检测手段的临床实用性仍需大样本、多中心的前瞻性试验进一步验证。后续研究需重点结合外泌体动态检测技术，完善个体化治疗方案，以此破解NSCLC化疗耐药难题，提升临床治疗效果。

1.1.4 免疫调节与逃逸

实验证明肿瘤来源的外泌体表面可携带Fas配体（FasL），与T细胞表面的FasL受体结合，直接启动T细胞的凋亡程序，不仅抑制了T细胞的活化，更直接清除了效应T细胞[22-23]。这说明外泌体不仅能抑制T细胞功能，还能直接诱导其凋亡，从而彻底清除抗肿瘤免疫力量，如表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变的肺癌细胞分泌的外泌体携带miR-651-5p，通过直接靶向并下调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma-2，BCL2）的表达，特异性地诱导$CD8^+$ T细胞凋亡[24]。肿瘤来源的外泌体通常富含转化生长因子-β（transforming

growth factor-beta，TGF-β），这是诱导初始CD4$^+$ T细胞向叉头框蛋白P3+调节性T细胞（forkhead box P3-positive regulatory T cells，Foxp3+Treg）分化的经典细胞因子[25-26]。此外，Treg自身分泌的外泌体表面也携带多种免疫调节分子，如CD73、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、半乳糖凝集素-1等，这些分子可以增强Treg的抑制功能并可能促进其群体稳定[27]。然而，这些策略也面临诸多挑战，包括如何实现靶向递送、如何保证工程化外泌体的稳定性和安全性，以及如何克服外泌体的异质性等问题，这些均是未来研究需要解决的关键。

1.2 抑肿瘤作用机制

同一分子/通路可能因来源或微环境不同而发挥相反作用，外泌体通过携带蛋白质、脂质及核酸（如miR、lncRNA）介导细胞间通讯，在肺癌微环境中呈现“双刃剑”效应。一方面，肿瘤源性外泌体可促进增殖、转移及免疫逃逸，另一方面，特定来源外泌体［如间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）、免疫细胞来源］具有显著的抑癌活性[28]。在抑瘤效果的比较上，骨髓MSC（bone marrow MSC，BMSC）外泌体中的miR-126-3p通过下调趋化因子受体1（C-C chemokine receptor type 1，CCR1），抑制NSCLC细胞的增殖、迁移和侵袭[29]、BMSC外泌体运载的miR-190a-5p靶向Krüppel样因子15（Krüppel-like factor 15，KLF15）转录因子，阻断上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）进程，从而抑制转移，是在分子细胞层面直接阻断肿瘤细胞的增殖和转移[30]。而免疫细胞方面患者自体自然杀伤细胞来源的细胞外囊泡（natural killer cell-derived extracellular vesicles，NKEVs）通过抑制免疫和协同药物作用降低肺癌类器官活力40%~45%并增敏顺铂表面工程化共表达[31]；白细胞介素（interleukin，IL）-15和西妥昔单抗的自然杀伤细胞来源的细胞外泌体可显著抑制肺癌小鼠肿瘤生长，并与抗程序性死亡受体-1（anti programmed cell death-1，anti-PD-1）具有协同效应[32]。前者是在细胞治疗方面发挥作用，后者则更有优势与药物协同作用增加药效。在MSC来源方面，外周血来源外泌体MSC miR-494-3p通过靶向锌指E盒结合同源框蛋白1（zinc finger E-box-binding homeobox 1，ZEB1）抑制A549细胞EMT进程[33]。在新型跨界策略方面，细菌外泌体装载siSLC7A11可抑制NSCLC细胞增殖、迁移并激活铁死亡[34]。这些均表明外泌体在肺癌中通过多通路调控及免疫微环境重塑发挥强效抑癌作用。

目前，外泌体的临床应用已从诊断标志物［如外泌体抗程序性死亡配体1（anti programmed death-ligand 1，PD-L1］拓展至治疗载体（工程化外泌体、疫苗）及抑制剂开发等领域。尽管仍面临标准化生产、体内递送效率等挑战，但随着基因编辑、表面工程及合成生物学等技术的不断迭代，外泌体有望成为肺癌精准治疗的核心平台。未来需进一步加强产学研协作，推动Ⅲ期临床试验落地，最终实现“以囊泡治囊泡”的肿瘤治疗新范式。

如图2所示，各通路的核心在于同一分子靶点在不同外泌体来源或干预方式下呈现相反的生物学效应，形成可切换的双向调控节点：miR-660-5p靶向ELAVL1，肿瘤外泌体驱动细胞周期增殖，而工程化外泌体作用于同一靶点则转为抑制增殖，ELAVL1即为增殖轴的双向开关；miR-210靶向SMAD4，肿瘤源性促进血管生成与耐药，工程化改造后则逆转为抗血管生成效应，SMAD4构成血管调控的双向枢纽；FasL方面，肿瘤外泌体诱导T细胞凋亡介导免疫逃逸，工程化FasL则反向激活抗肿瘤免疫，Fas/FasL通路为免疫双向节点。此外，EMT因子在肿瘤外泌体中驱动侵袭转移，而MSC工程化外泌体可阻断该过程；CCR1趋化因子受体的激活促进免疫抑制，其拮抗剂则逆转解除抑制，成为核心干预靶点。药理转化策略正是劫持这些双向节点——以CCR1拮抗剂阻断促癌方向（策略②），同时利用工程化外泌体强化抑癌方向（策略①），实现从被动观察到主动干预的跨越。不同来源外泌体肿瘤抑制关键分子机制见表1。

2 外泌体作为肺癌诊断与预后的新型生物标志物

2.1 外泌体来源的生物标志物潜力

外泌体广泛存在于血液、尿液、唾液、脑脊液及腹水等体液中，其采集过程无创或仅需微创操作。外泌体特有的脂质双层膜结构赋予其高度的生物学稳定性，使其能够在生理条件下长期循

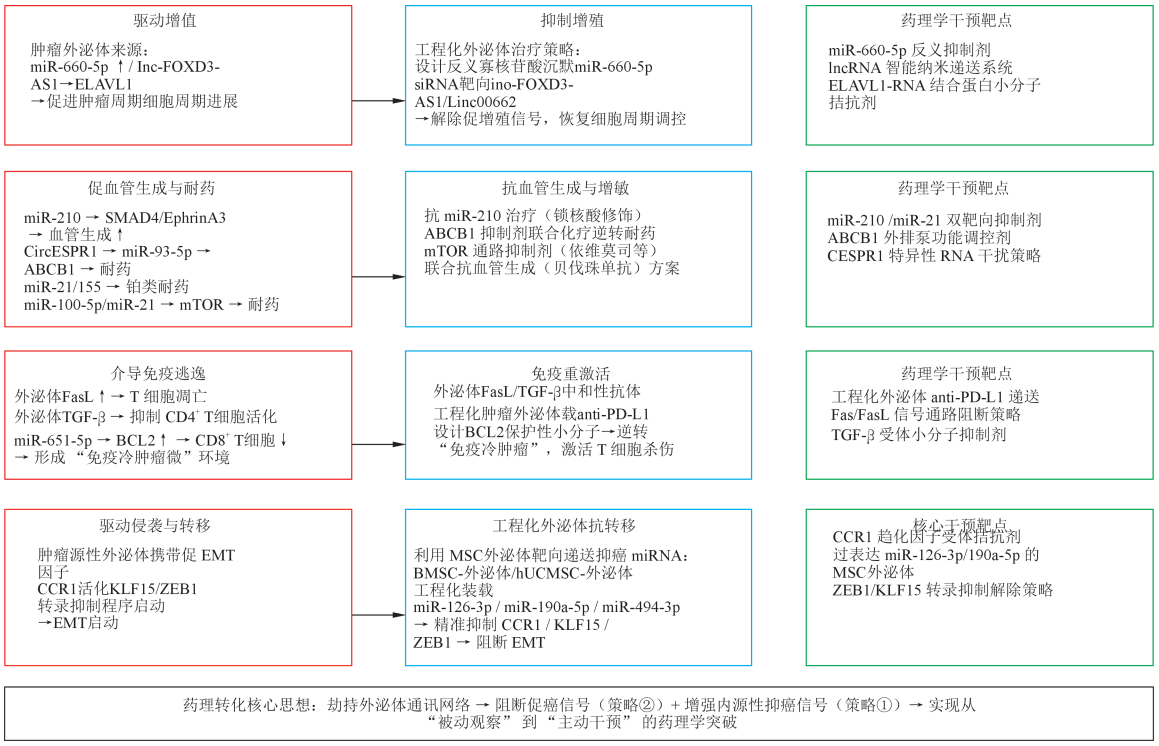


图2 外泌体在肺癌进展中的双向调控药理作用总览图

Figure 2. Overview of the bidirectional regulatory pharmacological effects of exosomes in lung cancer progression

注：circESRP1. 环状上皮剪接调控蛋白1；红色框代表肿瘤驱动的促癌机制；蓝色框代表工程化药理对抗策略；绿色框代表具体的药理学干预靶点及工具。

表1 不同来源外泌体肿瘤抑制机制

Table1. Mechanisms of tumor suppression by exosomes from different sources

来源	关键分子/机制	效果	研究阶段	文献
患者源性NKEVs	NKEVs的RNA/蛋白组	类器官活力降低40%～45%；顺铂剂量减少	类器官	[31]
工程化NK-sEVs	IL-15+西妥昔单抗表面修饰；直接杀伤+免疫细胞介导杀伤双重作用	小鼠肿瘤显著抑制；联合anti-PD-1增效	体外	[32]
MSC外泌体	miR-494-3p→靶向ZEB1抑制EMT	抑制A549细胞迁移和侵袭	体外	[33]
肿瘤细胞外泌体	铁死亡相关的非编码RNA	调控肿瘤抑制和免疫应答	体外	[35]
细菌外泌体	siSLC7A11→抑制SLC7A11表达，激活铁死亡	抑制NCI-H2122/H647增殖、迁移、侵袭	体内	[34]

注：NCI. 美国国家癌症研究所。

环而不发生降解，并能耐受肿瘤微环境中的恶劣条件[36]。这种稳定结构可以有效保护内部的核酸和蛋白质，避免被核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶及蛋白酶降解，样本即使长期保存，也能保持分子信息完整。因此，外泌体因分布广、易获取、稳定性强的特性已成为液体活检中极具前景的诊断标志物。外泌体携带的miR，如miR-21和miR-155，在肺癌患者血清及组织中呈显著高表达，可作为潜在的肺癌早期诊断生物标志物。

已有研究显示，血清中外泌体水平升高与肺癌顺铂耐药密切相关，提示外泌体可用于指导化疗方案选择和动态监测耐药变化[37]。肺癌细胞释放的外泌体膜表面可检测到EGFR等肿瘤相关抗原，其作为外泌体形式的肿瘤标志物在肺癌血清学诊断中展现出重要潜力。一项2022年的研究发现，血清外泌体中EGFR和CXCR4在晚期NSCLC患者中的表达水平显著高于早期患者和健康供体。分析证实，二者联合检测可有效诊断NSCLC并提示肿瘤恶性程度。该研究还对3例患者术前及术后3 d的血清外泌体进行对比，成功实现了肿瘤复发风险预测[38]。值得注意的是，外泌体联合检测策略（多个miR组合或多个蛋白标志物组合）的诊断准确率普遍优于单一标志物，这提示临床上采用标志物组合方案可能更有助于提升诊断的可靠性和早期筛查的精准度。

2.2 外泌体作为生物标志物的局限性

方法学碎片化是当前外泌体临床应用的最大障碍。截至2025年11月，业界尚未就“最佳分离方法”达成共识，不同实验室使用超速离心法、凝胶过滤色谱、免疫法、沉淀法等，导致“数据可比性差、结果重复性低”[39-40]。国际细胞外囊泡协会在2018年发布指南，要求研究者至少使用2种正交方法验证外泌体身份（如纳米颗粒跟踪分析法粒径分析 + 蛋白质印迹法标志物检测）[41]。但该指南非强制性，且未规定具体质量控制阈值（如纯度> 95%、回收率 > 80%）[40]。

未来外泌体研究的关键发展方向是建立一套标准化、规范化的生产质控体系。这一体系不能仅依靠单一分离技术，而应从粒径、浓度等物理特征，蛋白标志物、核酸完整性等化学组成，以及细胞摄取、功能效应等生物学活性3个核心维度，形成全流程质控标准，从而解决目前方法不统一、结果难以比较的问题，推动外泌体标志物真正从基础研究走向临床应用[38]。

3 靶向外泌体：肺癌治疗的新策略

3.1 外泌体作为治疗靶点

鉴于外泌体VEGF和miR在肿瘤血管生成中的关键作用，抑制其功能已成为一个极具吸引力的抗癌治疗新方向。外泌体作为天然的纳米载体，具有低免疫原性、高生物相容性和穿越生物屏障的能力，使其成为递送治疗药物的理想工具。研究者通过构建工程化外泌体，对其进行改造，以中和促血管生成信号。研究显示，将VEGF的siRNA或小分子抑制剂载入外泌体，可明显提升药物的靶向性与治疗效果。有研究证实，搭载VEGF抑制剂的外泌体，抑制血管生成的作用强于直接使用抑制剂[42]。反义RNA（Antagomir）是经过化学修饰的反义寡核苷酸，可特异性结合并沉默目标miR。目前已有临床前研究尝试利用外泌体递送Antagomir，以中和促血管生成miR。例如，有研究通过外泌体递送靶向miR-150的Antagomir，成功降低了VEGF的表达并阻断了肿瘤血管生成[43]。尽管这些策略在临床前模型中展示了巨大的潜力，但目前的研究大多仍处于概念验证阶段。现有研究对药动学、肿瘤靶向效率、微血管密度的量化改变以及总生存期获益等关键数据报道不足。如何实现高效特异的药物装载、提升外泌体制备效率与靶向能力，并系统评估体内安全性与长期疗效，仍是其走向临床必须解决的核心问题。实现高效、特异的药物装载，提高外泌体的产率和靶向性，以及全面评估其在体内的安全性和长期疗效，是推动这些新疗法走向临床应用前必须解决的关键问题[42]。

3.2 外泌体作为天然药物递送载体

外泌体作为药物递送载体时具有生物相容性高、低免疫原性、天然靶向性、可穿越血脑屏障等优势。所以在细胞工程等研究中可以将外泌体进行工程化改造，如工程化改造，将化疗药物、siRNA/miR、蛋白质装载在外泌体中，再在外泌体表面进行修饰，如通过基因工程或化学方法展示靶向肽/抗体，实现向肺癌细胞的主动靶向。研究发现，经miR-30b-5p修饰的MSC源外泌体可通过抑制Zeste同源物增强子2来调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路，从而抑制NSCLC细胞的增殖和侵袭[44]。

*CRISPR/Cas9*基因编辑系统的潜力是通过外泌体递送至癌细胞，对致癌基因的永久性“修复”或“敲除”。理论上，外泌体能够保护CRISPR/Cas9系统（无论是质粒DNA、信使RNA还是蛋白-RNA复合物形式）免于降解，且因其免疫原性低、表面易修饰，适合实现肿瘤靶向递送[45]。2023—2025年，利用外泌体递送CRISPR/Cas9系统成功靶向NSCLC关键基因（如*KRAS* G12C或*EGFR*外显子19缺失）并提供详细基因编辑效率和分子机制验证的原创研究[46]。但目前还在概念验证阶段，提示该技术在肺癌中的临床转化仍需更多探索。

4 结语

作为目前临床最炙手可热的研究热点之一，外泌体因其携带不同的蛋白质和RNA等多种生物活性分子，在多个领域均展现出多样化功能。在肺癌高发生率和死亡率的流行病学背景下，外泌体在临床转化中展现出巨大潜力。研究显示，外泌体在肿瘤细胞增殖、转移、肿瘤血管生成、肿瘤微环境和免疫调节等方面皆发挥作用。外泌体所含的RNA在肺癌细胞增殖、迁移及侵袭等进程的调控中扮演关键角色，将*CRISPR/Cas9*基因编辑系统通过外泌体递送至癌细胞，以实现对致癌基因的永久性“修复”或“敲除”，是基因治疗

的终极目标之一。且由于其独特的生理性质可以作为诊断标志物为肺癌早期诊断提供新方向。但目前因为外泌体难以实现快速、高纯度、标准化的分离与富集，这一瓶颈限制了其广泛运用；此外，外泌体异质性较显著，其内容物和功能因细胞来源和状态而异，这给大规模生产、质量控制、安全性评估和法规审批带来了挑战。目前对于外泌体的研究主要是开发单外泌体分析技术，解析其异质性、深入探索外泌体在肿瘤微环境中与各种细胞类型的相互作用网络、推动基于外泌体的液体活检和工程化外泌体疗法的临床试验、探索外泌体与其他疗法（如免疫治疗）的联合策略等。实现高效、特异的药物装载，提高外泌体的产率和靶向性，以及全面评估其在体内的安全性和长期疗效，是推动这些新疗法走向临床应用前必须解决的关键问题。本研究的核心启示在于：外泌体通讯网络不是固定编码的“硬线电路”，而是可被重编程的“软开关网络”。通过识别关键双向节点并施加定向干预（CCR1拮抗剂+工程化外泌体），可以将肿瘤微环境从“促癌生态”重塑为“抑癌生态”。这为肿瘤治疗提供了一个超越单靶点药物的系统性策略框架，也为外泌体转化医学指明了从“载体工具”升级为“治疗策略”的新路径。

参考文献

1 任瑾卓, 张华, 吴海永. 肿瘤源外泌体miR-3173-5p靶向抑制FBXW11促进CAFs活化调控NSCLC进展的机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2025, 40(4): 67-72, 78. [Ren JZ, Zhang H, Wu HY. Study on the mechanism of targeted inhibition of FBXW11 by tumor-derived exosome miR-3173-5p to promote CAFs activation and regulate NSCLC progression[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2025, 40(4): 67-72, 78.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.012.

2 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

3 Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, et al. GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular events after acute myocardial infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 10. DOI: 10.1186/s12933-023-02118-6.

4 You JB, Shen SM, Fan JH, et al. Clinical translation of ctDNA epigenetic signatures in lung cancer: an integrated strategy for early detection, therapeutic guidance, and prognostic stratification[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2025, 783: 152636. DOI: 10.1016/j.bbrc.2025.152636.

5 Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring[J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 25. DOI: 10.1186/s12943-022-01505-z.

6 Xu K, Zhang C, Du T, et al. Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134:111111. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111111.

7 Munagala R, Aqil F, Jeyabalan J, et al. Exosomal formulation of anthocyanidins against multiple cancer types[J]. Cancer Lett, 2017, 393: 94-102. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.004.

8 蒙梓曦, 黄泓钛, 王璟琦, 等. 外泌体在肺癌诊断、治疗、疗效及预后预测中的应用[J]. 广东医学, 2025, 46(6): 944-954. [Meng ZX, Huang HT, Wang JQ, et al. Application of exosomes in lung cancer: diagnosis, treatment, efficacy and prognosis prediction[J]. Guangdong Medical Journal, 2025, 46(6): 944-954.] DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20243730.

9 Xu G, Jin J, Fu Z, et al. Extracellular vesicle-based drug overview: research landscape, quality control and nonclinical evaluation strategies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 255. DOI: 10.1038/s41392-025-02312-w.

10 Qi YJ, Zha WJ, Zhang W. Exosomal miR-660-5p promotes tumor growth and metastasis in non-small cell lung cancer[J]. J Buon, 2019, 24(2): 599-607. 10. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/31128012/.

11 Lai XN, Li J, Tang LB, et al. MiRNAs and lncRNAs: dual roles in TGF-β signaling-regulated metastasis in lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1193. DOI: 10.3390/ijms21041193.

12 刘洋. LncRNA MIAT调控肺腺癌进展的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023. DOI: 10.27652/d.cnki.gzyku.2023.002195.

13 叶敏, 郭秀英, 王丹心, 等. 外泌体lncRNA和circRNA在肺癌治疗中的作用[J]. 生命的化学, 2025, 45(9): 1798-1806. [Ye M, Guo XY, Wang DX, et al. Role of exosomal lncRNA and circRNA in the treatment of lung cancer[J]. Chemistry of Life, 2025, 45(9): 1798-1806.] DOI: 10.13488/j.smhx.20250023.

14 Chiba M, Kubota S, Sato K, et al. Exosomes released from pancreatic cancer cells enhance angiogenic activities via dynamin-dependent endocytosis in endothelial cells in vitro[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11972. DOI: 10.1038/s41598-018-30446-1.

15 Wu Y, Cao Y, Chen L, et al. Role of exosomes in cancer and aptamer-modified exosomes as a promising platform for cancer targeted therapy[J]. Biol Proced Online, 2024, 26(1): 15. DOI: 10.1186/s12575-024-00245-2.

16 Sheldon H, Heikamp E, Turley H, et al. New mechanism for notch signaling to endothelium at a distance by delta-like 4 incorporation into exosomes[J]. Blood, 2010, 116(13): 2385-2394. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239228.

17 Lin XJ, Fang JH, Yang XJ, et al. Hepatocellular carcinoma cell-secreted exosomal microRNA-210 promotes angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 11: 243-252. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.02.014.

18 杨韵楚. CircESRP1通过调控TGF-β信号通路参与小细胞肺

癌化疗耐药的分子机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019. https://d. wanfangdata. com. cn/thesis/Ch1UaGVzaXNOZXdTb2xyOVMyMDI2MDkxNjA5NDMzMhIIWTM2NzM4NzUaCHNkcGZiMzdt.

19 陈少婷. Exosomal miRNA在非小细胞肺癌患者中的表达及临床意义[D]. 福州: 福建中医药大学, 2016. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract? v=9TisLvyceEPC4JLQKybi4mE7HvOtlza78khyBuhoJEkteMY-365sY_KS7l4W1-0gRAeiXhyRvLuXxuzrMOIq3na-lsYsMLq4Suh-LJ2WMrE9z7yDd97CWKDcVfQR95Y77Nq6TP4XRywM_4WfKAHREWpkaJz0CeOqZ6npggycf77vbOkfyAHOsfT3XpHMWQ90.

20 Zhao S, Li W, Yu W, et al. Exosomal miR-21 from tubular cells contributes to renal fibrosis by activating fibroblasts via targeting PTEN in obstructed kidneys[J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8660-8673. DOI: 10.7150/thno.62820.

21 Yang JX, Xie P, Li YS, et al. Osteoclast-derived miR-23a-5p-containing exosomes inhibit osteogenic differentiation by regulating Runx2[J]. Cell Signal, 2020, 70: 109504. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.109504.

22 Whiteside TL. The effect of tumor-derived exosomes on immune regulation and cancer immunotherapy[J]. Future Oncol, 2017, 13(28): 2583-2592. DOI: 10.2217/fon-2017-0343.

23 Andreola G, Rivoltini L, Castelli C, et al. Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion of FasL-bearing microvesicles[J]. J Exp Med, 2002, 195(10): 1303-1316. DOI: 10.1084/jem.20011624.

24 Zhao C, Cheng L, Li A, et al. EGFR-mutant lung adenocarcinoma cell-derived exosomal miR-651-5p induces $CD8^+$ T cell apoptosis via downregulating Bcl2 expression[J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 482. DOI: 10.3390/biomedicines13020482.

25 Clayton A. Cancer cells use exosomes as tools to manipulate immunity and the microenvironment[J]. Oncoimmunology, 2012, 1(1): 78-80. DOI: 10.4161/onci.1.1.17826.

26 Zhou Y, Zhang Y, Gong H, et al. The role of exosomes and their applications in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12204. DOI: 10.3390/ijms222212204.

27 Asemani Y, Najafi S, Ezzatifar F, et al. Recent highlights in the immunomodulatory aspects of Treg cell-derived extracellular vesicles: special emphasis on autoimmune diseases and transplantation[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 67. DOI: 10.1186/s13578-022-00808-4.

28 毛广显. $CD8^+$ T细胞来源的外泌体miR-2682-5p通过改善肿瘤微环境抑制肺癌进展的分子机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2025. https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/Ch1UaGVzaXNOZXdTb2xyOVMyMDI2MDkxNjA5NDMzMhIJRDA0MTA0NjMzGgh5Nmt5dHkxNQ%3D%3D.

29 杜坤, 汪兵, 杨盛荣, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体miR-126-3p靶向CCR1抑制非小细胞肺癌细胞恶性增殖及转移[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(2): 189-194. [Du K, Wang B, Yang SR, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells exosome miR-126-3p targets CCR1 to inhibit the malignant proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer cells[J]. Journal of Xi′an Jiaotong University (Medical Sciences), 2023, 44(2): 189-194.] DOI: 10.7652/jdyxb202302006.

30 刘克强, 姜晶晶, 马静波, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体miR-190a-5p通过靶向KLF15抑制肺癌细胞迁移和侵袭[J]. 生物技术通讯, 2020, 31(4): 379-385. [Liu KQ, Jiang JJ, Ma JB, et al. BMScs-derived exosomes miR-190a-5p inhibits lung cancer proliferation and invasion by targeting KLF15[J]. Letters in Biotechnology, 2020, 31(4): 379-385.] DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0002.2020.04.001.

31 Palade J, Alsop E, Tang N, et al. NK cell-derived extracellular vesicles enhance cytotoxicity and immune cell recruitment in non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1633010. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1633010.

32 Kang SM, Jung D, Noh S, et al. Surface-engineered natural killer cell-derived small extracellular vesicles induce potent anti-tumour effects in lung cancer cells[J]. J Extracell Biol, 2025, 4(8): e70080. DOI: 10.1002/jex2.70080.

33 侯丽丽, 宋秋红, 刘硕人, 等. 肺癌外泌体miR-494-3p靶向ZEB1抑制非小细胞肺癌A549细胞EMT进程的机制[J]. 西部医学, 2026, 38(1): 6-12, 19. [Hou LL, Song QH, Liu SR,et al. Targeting ZEB1 with the lung cancer exosome miR-494-3p inhibits EMT in non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Medical Journal of West China, 2026, 38(1): 6-12, 19.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2026.01.002.

34 Wang M, Zhou S, Hu Y, et al. Macrophages overexpressing interleukin-10 target and prevent atherosclerosis: regression of plaque formation and reduction in necrotic core[J]. Bioeng Transl Med, 2025, 10(1): e10717. DOI: 10.1002/btm2.10717.

35 Hsu CY, Al-Hasnaawei S, Kumar A, et al. Exosomal non-coding RNA as a key mediator of ferroptosis in lung cancer[J]. Cell Signal, 2025, 136: 112135. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.112135.

36 Yu W, Hurley J, Roberts D, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges[J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 466-477. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.074.

37 Yuwen DL, Sheng BB, Liu J, et al. MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(11): 2650-2658. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678319/.

38 Li W, Zhu L, Li K, et al. Machine learning-assisted dual-marker detection in serum small extracellular vesicles for the diagnosis and prognosis prediction of non-small cell lung cancer[J]. Nanomaterials (Basel), 2022, 12(5): 809. DOI: 10.3390/nano12050809.

39 Elkommos-Zakhary M, Rajesh N, Beljanski V. Exosome RNA sequencing as a tool in the search for cancer biomarkers[J]. Noncoding RNA, 2022, 8(6): 75. DOI: 10.3390/ncrna8060075.

40 Moreira-Costa L, Barros AS, Lourenço AP, et al. Exosome-derived mediators as potential biomarkers for cardiovascular diseases: a network approach[J]. Proteomes, 2021, 9(1): 8. DOI: 10.3390/proteomes9010008.

41 Aheget H, Tristán-Manzano M, Mazini L, et al. Exosome: a new player in translational nanomedicine[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2380. DOI: 10.3390/jcm9082380.

42 Wang Z, Tan W, Li B, et al. Exosomal non-coding RNAs in

angiogenesis: functions, mechanisms and potential clinical applications[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e18626. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18626.

43 Xue Y, Chen J, Sun X, et al. Exosomes derived from M2 macrophage promote HUVECs proliferation, migration and tube formation *in vitro*[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 17876. DOI: 10.1038/s41598-025-03113-5.

44 Wu T, Tian Q, Liu R, et al. Inhibitory role of bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosome in non-small-cell lung cancer: microRNA-30b-5p, EZH2 and PI3K/AKT pathway[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(22): 3526-3538. DOI: 10.1111/jcmm.17933.

45 Yao X, Lyu P, Yoo K, et al. Engineered extracellular vesicles as versatile ribonucleoprotein delivery vehicles for efficient and safe CRISPR genome editing[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(5): e12076. DOI: 10.1002/jev2.12076.

46 Duréndez-Sáez ES. Calabuig-Fariñas S. Torres-Martínez, et al. Analysis of exosomal cargo provides accurate clinical, histologic and mutational information in non-small cell lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3216. DOI: 10.3390/cancers14133216.

收稿日期：2026 年 04 月 30 日 修回日期：2026 年 09 月 29 日
本文编辑：李 阳 冼静怡