

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.038

# 纤溶酶的发掘及应用研究进展<sup>\*</sup>

蒋维春 综述,张羽平 审校

江西省景德镇市第二人民医院输血科,江西景德镇 333000

**关键词:** 血栓; 纤溶酶; 研究进展

**中图分类号:** R363

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2021)14-2119-04

近年由血栓引起的疾病逐渐增多,其主要的危害是导致器官内局部堵塞,从而导致机体缺血、缺氧,甚至死亡<sup>[1]</sup>。治疗血栓性疾病首选的是抗凝血类药物、抗血小板类药物和溶栓类药物等<sup>[2]</sup>。抗凝血类药物主要分为肝素及其相关制剂、抗凝血酶药物和其他抗凝血药<sup>[3]</sup>。抗凝血类药物在临床上运用多年,但其导致机体血小板减少、出血、不能抑制凝血酶等不良反应<sup>[4]</sup>。以血小板代谢酶类抑制剂、凝血酶抑制剂等为主的抗血小板类药物适于血小板功能亢进患者<sup>[5]</sup>,但用药后的胃肠道不良反应等也限制了其在临床上的应用<sup>[6]</sup>。溶栓类药物主要通过溶解血栓中的纤维蛋白从而溶解血栓<sup>[7]</sup>。按其在临床中的应用发展可分为:第一代药物,以来自人体的尿激酶和链激酶为代表;第二代药物,即组织型纤溶酶原激活剂(tPA)、阿尼普酶、重组葡激酶等;第三代药物,是基于前两代药物改造而来,如瑞替普酶和兰替普酶等<sup>[8]</sup>。这些药物经过改进仍存在一定的缺陷,如出血风险高、价格昂贵、不良反应明显、来源紧缺等<sup>[9]</sup>。因此,寻找经济、安全和高效的天然溶栓药物就显得尤为重要。纤溶酶是一类能够溶解血栓主要成分(纤维蛋白)的一类蛋白酶,是主要的溶栓类药物<sup>[2]</sup>。近年来,人们不断从自然界各种生物中寻找和改进各种纤溶酶,并且有些已经投入市场。目前,从动物、植物和微生物中已发现和纯化出了诸多纤溶酶,并对其作用机制进行了研究。

## 1 纤溶酶的发掘

**1.1 源自动物的纤溶酶** 动物是重要的溶栓药物来源,除了早期人们从水蛭、蛇和蚯蚓中分离得到具有溶栓效果的纤溶酶外,人们还从蛤、美洲大蠊和中华圆田螺等其他动物中不断发现新的具有溶栓效果的纤溶酶<sup>[10-15]</sup>。

JIANG 等<sup>[10]</sup>从水蛭中分离到一种相对分子质量约为  $27 \times 10^3$  的纤溶酶 WPI01,该蛋白 N 端的 8 个氨基酸为 VVGGVEAR,活性蛋白耐受的最高温度为 40℃,pH 值在 6~10 时对活性影响较小,在 500

U/mL 水平下其溶解血块的效果好于 1 000 U/mL 的尿激酶。WU 等<sup>[12]</sup>从威廉环毛蚓发现了纤溶酶 DPf3,DPf3 对纤维蛋白原和血凝块具有明显的直接水解能力,对纤溶酶原有微弱的活化活性,被认为具有抗血栓形成能力。DPf3 可明显延长活化部分凝血活酶时间,降低纤维蛋白原水平,说明 DPf3 通过其固有和(或)共同途径发挥抗血栓活性,并在凝血第 3 期发挥抗血栓活性<sup>[12]</sup>。DU 等<sup>[13]</sup>在西施舌中分离纯化出相对分子质量约为  $30.99 \times 10^3$  的纤溶酶,该蛋白具有较强的抗凝血和纤溶活性。PENG 等<sup>[14]</sup>从美洲大蠊中分离纯化到纤溶酶,测得其最适温度为 35℃,最适 pH 值为 9.0,该酶对癌细胞的生长有一定的抑制作用。ZHAO 等<sup>[15]</sup>从中华圆田螺中分离到一种纤溶酶,该活性蛋白最适温度为 58℃;当 pH 值为 7~10 时,对该酶的影响较小。

**1.2 源自微生物的纤溶酶** 许多微生物均含有纤溶酶,除早期发现的来自溶血链霉菌的链激酶和金黄色葡萄球菌的葡激酶外,近年来研究人员又相继从细菌、真菌及微生物发酵后食品中筛选到具有纤溶活性的物质<sup>[16-18]</sup>。

YANG 等<sup>[16]</sup>发现来自芽孢杆菌中一种相对分子质量约为  $34 \times 10^3$  的胞内碱性丝氨酸蛋白酶 ISP-SW5,其最适 pH 值和温度分别为 8.0、40℃,能够被苯甲基磺酰氟和乙二胺四乙酸抑制酶激活,但  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Zn}^{2+}$  能够增强其活性。MESHRAM 等<sup>[17]</sup>对来自内生真菌的纤溶酶研究发现,在体外该酶相对分子质量约为  $33 \times 10^3$ ,能切割纤维蛋白的  $\alpha$  和  $\beta$  支链,不能切割  $\gamma$  支链。KIM 等<sup>[18]</sup>在韩国传统发酵食品腌鱼中发现 2 种纤溶酶 JP-I 和 JP-II,2 种酶相对分子质量均约为  $36 \times 10^3$ ,JP-I 最适温度为 50℃,最适 pH 值为 8.1,而 JP-II 的最适温度和最适 pH 值分别为 45℃ 和 9.9,两者均具有金属蛋白酶的性质。

**1.3 来自植物的纤溶酶** DEA 等<sup>[19]</sup>发现通过口服来自甜瓜的纤溶酶能够抑制胶原肾上腺素所导致的大鼠血管血栓形成。GOGOI 等<sup>[20]</sup>从腺茉莉的叶子

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金项目(31960469);江西省教育厅科技项目(GJJ170676)。

本文引用格式:蒋维春,张羽平.纤溶酶的发掘及应用研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(14):2119-2122.

中分离到相对分子质量为  $30 \times 10^3$  的纤溶酶,该蛋白能降解纤维蛋白的  $\alpha$  和  $\beta$  支链。ZHOU 等<sup>[21]</sup>从传统的中药材南蛇藤的果实中发现了一种纤溶酶 NST-50,具有抗凝血、抗血小板活化和抗纤溶等活性。

## 2 纤溶酶与疾病的关系

纤溶酶最初被认为其主要功能是抗凝血,但越来越多的研究发现,纤溶酶与多种病理有着密切关系。梁彦等<sup>[22]</sup>发现青少年肥胖患者血清尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平明显升高,暗示该受体与肥胖相关的疾病有一定关系。倪萍等<sup>[23]</sup>发现在冠心病患者中其体内纤溶抑制剂抗原水平及活性水平高于健康者,而酶原水平则低于健康者。纤溶酶与癌症进展之间的关系也逐渐被关注,血浆激肽酶和高分子量激肽原参与了癌细胞或免疫细胞表面的纤维蛋白溶解过程<sup>[24]</sup>。纤溶酶的促癌功能主要包括以下几个方面:(1)释放与癌症相关的生长因子<sup>[25]</sup>;(2)降解促凋亡因子<sup>[26]</sup>;(3)通过自身或激活促癌因子,从而促进血管生成<sup>[27]</sup>。

另外,纤溶酶相关因子在炎症进展的多个方面也发挥重要作用<sup>[28]</sup>。尿激酶纤溶酶原激活剂及其受体在巨噬细胞、白细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞外渗过程中起关键作用<sup>[29]</sup>,如血管内皮表面的尿激酶纤溶酶原激活剂及其受体调节白细胞对内皮壁的黏附<sup>[30]</sup>。使用链激酶或重组 tPA 均可引起急性心肌梗死患者补体通路的激活<sup>[31]</sup>。除了在炎症进程中发挥作用外,纤溶酶也被报道在炎症解决过程中调节一些关键步骤,如巨噬细胞的重编程<sup>[32]</sup>。

## 3 纤溶酶的临床应用

纤溶酶作为主要的溶栓药物,既能直接溶解血栓中的纤维蛋白,又能对纤维蛋白原有一定的作用,因此在临床血栓相关的多种疾病(急性脑梗死、脑内血肿、进展性脑卒中、创伤性下肢深静脉血栓等)的治疗中被广泛使用<sup>[7]</sup>,且安全性和疗效均较好。目前临床上最常用的溶栓药物是组织型纤溶酶原激活剂,与第一代纤溶酶相比,组织型纤溶酶原激活剂可特异性溶解血栓纤维蛋白<sup>[8]</sup>。纤维酶的特异性与蛋白质分子内结构域的组织直接相关。非特异性溶栓剂,如  $\beta$ -溶血性链球菌链激酶会导致血浆纤维蛋白原耗竭和出血<sup>[9]</sup>。但组织型纤溶酶原激活剂的缺点是前端溶解,大部分组织纤溶酶原激活物结合在血栓纤维凝块前部。这种结合阻碍了组织型纤溶酶原激活剂进入血栓内部,使得溶解效果下降,并且这种不均匀的溶解模式会导致更小的血块形成,并从血液中释放出来可能再次引起血管的闭塞<sup>[8]</sup>。已有几种类型的重组组织型纤溶酶原激活剂商业化,包括 Alteplase、Retaplase 及 Tenecteplase,在临床上治疗深静脉血栓或肺部栓塞<sup>[9]</sup>。在急性心肌梗死中使用 Alteplase 可以降低

低病死率。与单用阿司匹林和肝素相比,早期病死率(最长 4 周)降低 25%<sup>[33]</sup>。临床上使用的重组组织型纤溶酶原激活剂需要的总剂量为每例患者  $\geq 90$  mg,以达到足够的溶栓效果。这种高剂量要求主要是由于内源性血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 的抑制,在血栓形成时,血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 会进一步上调,升高的血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平使血浆组织型纤溶酶原激活剂失活<sup>[34]</sup>。

重组组织型纤溶酶原激活剂是唯一获得美国食品药品监督管理局批准并被广泛使用的治疗方法,但由于其局限性,只在极少数患者中使用。因此,关于开发效率更高、特异性更强的新型药物研究呈强劲增长态势。抗血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 单克隆抗体可降低血栓动物模型中的纤维蛋白沉积,表明抗血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 是一种有效的抗血栓药物<sup>[35]</sup>。到目前为止,已经开发出大量的小分子或多肽型血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 抑制剂。Tiplasinin,亦称 PAI-039,是一种小分子血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 抑制剂,被认为结合在血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 的 vitronectin 区,降低了血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 对组织型纤溶酶原激活剂的抑制,已进行了多个血栓性模型和临床前研究<sup>[35]</sup>。

## 4 小 结

理想的纤溶酶应具有活力高、特异性强、药效持久、价格低、安全等优点。经过几十年的发展,纤溶酶的使用从以链激酶和尿激酶为代表的第一代,经过纤溶酶原激活剂为代表的第二代和基因工程等生物技术改造的第三代,但依然具有较大的不良反应且价格昂贵。目前,虽然从各种生物中发掘了各种纤溶酶,但对其研究多停留在体外实验,少有深入研究其在体内的作用机制。因此,借助现代结构生物学、分子生物学、蛋白质和酶工程等生物技术,阐明其机制是将来的研究方向。另外,从应用开发的角度综合现有纤溶酶优点,运用基因工程等技术设计开发出满足临床需求的纤溶酶也是纤溶酶开发应用的重点。

## 参考文献

- [1] LEIDERMAN K, FOGELSON A. An overview of mathematical modeling of thrombus formation under flow[J]. Thromb Res, 2014, 133: 12-14.
- [2] PRESTON R J S, O' SULLIVAN J M, O' DONNELL J S, et al. Advances in understanding the molecular mechanisms of venous thrombosis[J]. Br J Haematol, 2019, 186 (1): 13-23.
- [3] NAKAMURA M, YAMADA N, ITO M. Direct oral anti-coagulants for the treatment of venous thromboembolism in Japan[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24 (6): 560-565.

- [4] ROBERTSON L, STRACHAN J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2(2):CD006771.
- [5] BALA M M, PASZEK E M, WLOCH-KOPEC D, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7):CD012534.
- [6] MEDCALF R L. Fibrinolysis; from blood to the brain[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(11):2089-2098.
- [7] BHASKAR S, STANWELL P, CORDATO D, et al. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1):8.
- [8] VENKA E, DIVAKAR G, SWTHA C. Overview on fibrinolytic proteases purification strategies [J]. *Int J Pharm*, 2014, 5(3):232-246.
- [9] VENKATA E, NAGA, RAJU G, et al. An overview on microbial fibrinolytic proteases[J]. *Int J Pharm*, 2014, 5(3):643-656.
- [10] JIANG Q, WANG L N, LIU Q, et al. Purification and characterization of a novel fibrinolytic enzyme from *whitmania pigra whitman*[J]. *Protein Expr Purif*, 2020, 174:105680.
- [11] HUANG J, FAN H, YIN X J, et al. Isolation of a novel metalloproteinase from *agkistrodon venom* and its antithrombotic activity analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4088.
- [12] WU Y L, HU S N, MA Y N, et al. Novel *Pheretima guillelmi*-derived antithrombotic protein DPf3: identification, characterization, in vitro evaluation and antithrombotic mechanisms investigation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154:545-556.
- [13] DU Z X, JIA X J, CHEN J, et al. Hong Isolation and characterization of a heparin-like compound with potent anticoagulant and fibrinolytic activity from the clam *Coelomacra antiquata*[J]. *Mar Drugs*, 2019, 18(1):6.
- [14] PENG J Y, ZHANG L H, LIU J T. Preliminary study on anti-tumor properties of fibrinolytic active protein extracted from *periplaneta americana*[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(5):16-17.
- [15] ZHAO T, SUI Y, XU A H, et al. Purification and characterization of a novel fibrinolytic enzyme from *cipangopaludina cahayensis*[J]. *Irani J Biotechnol*, 2020, 6:7-18.
- [16] YANG H, LIU Y, NING Y, et al. Characterization of an intracellular alkaline serine protease from *Bacillus velezensis sw5* with fibrinolytic activity[J]. *Curr Microbiol*, 2020, 77(8):1610-1621.
- [17] MESHRAM V, SAXENA S, PAUL K, et al. Production, purification and characterisation of a potential fibrinolytic protease from endophytic *Xylaria curtaby* solid substrate fermentation[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2017, 181(4):1496-1512.
- [18] KIM C, RI K, CHOE S. A novel fibrinolytic enzymes from the Korean traditional fermented food-jotgal: purification and characterization[J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(7):e13255.
- [19] DEAN H, HYEYUN J, JI Y K, et al. Serine protease in a bred variety of oriental melon (*Cucumis melo* L. var. *makuwa*) curtails vascular thrombosis by balancing hemostasis and fibrinolysis in a rodent model[J]. *J Funct Foods*, 2020, 68:103925.
- [20] GOGOI D, RAMANI S, BHARTARI S, et al. Characterization of active anticoagulant fraction and a fibrin(ogen)olytic serine protease from leaves of *Clerodendrum colebrookianum*, a traditional ethno-medicinal plant used to reduce hypertension[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243:112099.
- [21] ZHOU J, ZHAI J, ZHENG W, et al. The antithrombotic activity of the active fractions from the fruits of *Celastrus orbiculatus* Thunb through the anti-coagulation, anti-platelet activation and anti-fibrinolysis pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241:111974.
- [22] 梁彦, 张沛欣, 冯苗苗. 青少年肥胖患者血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体检测的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(2):68-71.
- [23] 倪萍, 张斯蒙, 田沛茹, 等. 凝血酶激活的纤溶抑制剂水平与冠心病关系的 Meta 分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(2):155-159.
- [24] SANTIBANEZ J F, OBRADOVIC H, KUKOLJ T, et al. Transforming growth factor-beta, matrix metalloproteinases, and urokinase-type plasminogen activator interaction in the cancer epithelial to mesenchymal transition[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(3):382-395.
- [25] MEKKAWY A H, POURGHOLAMI M H, MORRIS D L. Involvement of urokinase type plasminogen activator system in cancer: an overview[J]. *Med Res Rev*, 2014, 34(5):918-956.
- [26] GUREWICH V. Therapeutic fibrinolysis: how efficacy and safety can be improved[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(9):2099-2106.
- [27] GONG L H, LIU M, ZENG T, et al. Structural basis of specific inhibition of tissue-type plasminogen activator by plasminogen activators inhibitor-1[J]. *Data Brief*, 2016, 6:550-555.
- [28] CHEN Q, SHOU W, WU W, et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- $\alpha$ 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(6):e22913.
- [29] BANNISH B E, CHERNYSH I N, KEENER J P, et al. Molecular and physical mechanisms of fibrinolysis and thrombolysis from mathematical modeling and experiments[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6914.
- [30] KHASA Y P. The evolution of recombinant thrombolyt-

ics: current status and future directions [J]. Bioengineered, 2016, 8(4): 331-358.

[31] YANG X S, LIU M Y, ZHANG H M, et al. Protein kinase C-delta mediates sepsis-induced activation of complement 5a and urokinase-type plasminogen activator signaling in macrophages [J]. Inflamm Res, 2014, 63 (7): 581-589.

[32] SUGIMOTO M A, RIBEIRO A L C, COSTA B, et al. Plasmin and plasminogen induce macrophage reprogramming and regulate key steps of inflammation resolution via annexin A1 [J]. Blood, 2017, 129(21): 2896-2907.

[33] WU G, QUEK A J, CARADOC-DAVIES T T, et al.

Structural studies of plasmin inhibition [J]. Biochem Soc Trans, 2019, 47(2): 541-557.

[34] GU C, ZHANG J, NOBLE N A, et al. An additive effect of anti-PAI-1 antibody to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(5): 852-863.

[35] REBALKA I A, RALEIGH M J, D'SOUZA D, et al. Inhibition of PAI-1 Via PAI-039 improves dermal wound closure in diabetes [J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2593-2602.

(收稿日期: 2020-10-16 修回日期: 2021-02-28)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.001

## 外泌体在胶质瘤微环境中的研究进展与应用

刘小柳<sup>1</sup>, 吴柏灯<sup>2</sup>, 张鑫<sup>2</sup>, 曾晓嫒<sup>3</sup>综述, 郑磊<sup>2△</sup>审校

1. 深圳大学第三附属医院医学检验科, 广东深圳 518001; 2. 南方医科大学南方医院检验科, 广东广州 510515; 3. 广州三九脑科医院检验科, 广东广州 510510

**关键词:** 外泌体; 胶质瘤微环境; 胶质瘤检测技术; 胶质瘤

**中图分类号:** R730.3

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2021)14-2122-04

中枢神经系统恶性肿瘤在临床上是预后最差的肿瘤疾病之一, 其中恶性胶质母细胞瘤 (GBM) 是最常见的中枢神经系统肿瘤, 发病率约占脑部肿瘤的 1/2, 临床上恶性胶质瘤患者的中位生存期只有 14~17 个月<sup>[1]</sup>。目前, 临床上 GBM 的治疗手段主要为手术切除、放疗和化疗等方法, 但仍有约 2/3 的患者在治疗 10 个月内复发, 5 年生存率仅为 5%<sup>[2]</sup>。GBM 是一种高突变率、高异质性、高转移、高复发的肿瘤, 通常患者确诊时已处于中晚期, 此外由于血脑屏障、手术造成大脑创伤等原因导致临床上 GBM 的治疗效果不佳<sup>[3]</sup>, 因此, 针对 GBM 寻找疾病早期的生物标志物具有重要临床意义。

细胞外囊泡 (EVs) 是一种由多种细胞分泌的双层膜性囊泡, 内含蛋白质、核酸、脂质等多种生物大分子, 可介导细胞间物质/信息传递、细胞增殖分化、血管形成、免疫调节等过程, 广泛存在于细胞上清液及多种体液 (尿液、唾液、腹水、羊水、母乳、脑脊液、关节液) 中, 相较于循环肿瘤细胞 (CTCs) 与循环肿瘤 DNA (ctDNA), EVs 具有稳定性高、数量级大、取材方便等特点, 有望成为一种新型的疾病诊断标志物<sup>[4-6]</sup>。EVs 主要分为外泌体 (补充)、微囊泡和凋亡小体三大类<sup>[4]</sup>。其中, 外泌体是由多囊泡体与细胞膜融合形成, 呈杯状/双凹碟状, 直径为 30~150 nm, 浮力密度为 1.11~1.18 g/mL, 研究表明这一类小粒径的 EVs 被认为与多种疾病 (如肿瘤、心血管疾病、阿尔

茨海默病等) 有关<sup>[5]</sup>。

目前, 检测外泌体的相关技术主要包括外泌体的分离富集与鉴定, 分离富集方法主要有差速超速离心法、密度梯度超速离心法、免疫分离法、聚合沉淀法、切向流超滤法、尺寸排阻色谱法和微流控芯片分离法等<sup>[7]</sup>。差速超速离心法是提取 EVs 的“金标准”<sup>[6]</sup>, 微流控技术凭借其所需样品量小, 分离和检测集成化, 灵敏度高等优势开始被临床使用。外泌体的鉴定包括通过扫描电子显微镜、透射电子显微镜、原子力显微镜及随机光学重构显微镜等对其形态学表征进行鉴定; 利用纳米粒子追踪分析与动态光散射对其浓度/粒径进行实时分析<sup>[7]</sup>; 利用免疫蛋白印迹法对其特异性蛋白分子进行鉴定; 利用拓扑技术对其累加组分进行鉴定<sup>[8]</sup>。

肿瘤干细胞 (CSCs) 是肿瘤中具有自我更新和异质性分化能力的细胞亚群<sup>[9]</sup>, 在肿瘤发生、发展及治疗后复发中扮演重要角色。CSCs 功能的执行依赖其周围微环境的信号刺激, CSCs 微环境的破坏可损伤其自我更新功能, 从而抑制肿瘤的生长, CSCs 的存在是胶质瘤复发的主要原因; 外泌体及其内包含的生物信号分子, 被认为是 GSCs 与肿瘤微环境间的“信息通讯使者”, 是重要的生物标志物和治疗载体<sup>[10-12]</sup>。因此, 探讨外泌体在 CSCs 微环境中信息交流的作用, 以及其产生的生物学后果对神经胶质瘤诊断与治疗至关重要。本文将对外泌体在胶质瘤微环境中的作用

△ 通信作者, E-mail: nfyzyhenglei@smu.edu.cn.

本文引用格式: 刘小柳, 吴柏灯, 张鑫, 等. 外泌体在胶质瘤微环境中的研究进展与应用 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14): 2122-2125.