

- ates expansion of regulatory T cells without diminishing antiviral and antileukemic activity[J]. Clin Cancer Res, 2014,20(8):2215-2225.
- [24] ROMANO M, TUNG S L, SMYTH L A, et al. Treg therapy in transplantation; a general overview[J]. Transpl Int, 2017, 30(8):745-753.
- [25] WEBER M, STEIN P, PRUFER S, et al. Donor and host B cell-derived IL-10 contributes to suppression of graft-versus-host disease[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(6):1857-1865.
- [26] TOLLKUCI E, FITZPATRICK P, SEDDON A, et al. Biosimilar infliximab administration for the management of acute graft-versus-host disease[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(8):2047-2051.
- [27] YANG J, CHEUK D K L, HA S Y, et al. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(7):771-778.
- [28] YANG J, CHEUK D K, HA S Y, et al. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(7):771-778.
- [29] RAMADAN A M, DAGUINDAU E, RECH J C, et al. From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo[J]. JCI Insight, 2018, 3(14):e99208.
- [30] BENKHOUCHEA M, MOLNARFI N, SANTIAGO-RABER M L, et al. Systemic treatment with hepatocyte growth factor suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis and induces the differentiation of regulatory dendritic cells[J]. Mult Scler, 2012, 18(4):356-371.
- (收稿日期:2020-10-26 修回日期:2021-04-20)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.042

外泌体在甲状腺癌诊疗中的研究进展^{*}

周亚萍^{1,2}, 王 黎¹综述, 伏建峰^{1△}审校

1. 新疆军区总医院临床检验诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000

关键词: 外泌体; 甲状腺癌; miRNA; 诊断

中图分类号: R736.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)16-2445-04

甲状腺癌占有恶性肿瘤的 1%~5%, 近年来, 全世界人口不断增加, 人们生活水平迅速提高, 甲状腺癌发病率随之上升, 伴有淋巴结转移的患者数量也在迅速增加^[1]。根据美国癌症中心发布的 2020 年肿瘤调查数据显示, 预计 2020 年女性甲状腺癌新发人数在新发肿瘤总人数中的占比可上升至 4%^[2]。我国癌症中心最新公布的 2019 年相关数据表明, 2015 年我国女性甲状腺癌发病率高达 8.49%, 已成为女性人群第 4 大常见肿瘤。按照病理组织学分类, 甲状腺癌分为甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺髓样癌(MTC)、甲状腺滤泡状腺癌(FTC)和甲状腺未分化癌(ATC)。PTC 是最常见的类型, 约占 85%, 相对于其他病理类型, PTC 的病灶可侵袭至甲状腺以外的组织器官并可发生局部淋巴结转移。研究显示, 约有 1/3 患者会发生术后复发转移, 且大部分于术后 10 年内发生。所以, 必须长期随访甲状腺癌患者, 实时监测肿瘤的复发和转移。

目前, 主要通过超声引导下细针穿刺细胞学检查(FNAC)诊断甲状腺癌, 同时结合颈部超声进一步明确是否存在淋巴结转移。通过术前 FNAC, 仍有

10%~30% 甲状腺结节性质无法明确, 加之侵入性的有创穿刺检查患者接受度普遍较低, 临床上的拓展、普及力度受限; 科研工作中, 由于 FNAC 获取的样本量偏少, 难以满足后续的研究需求, 并且有限的样本量检测结果不能覆盖异质性肿瘤的全貌。因此, 针对临床诊疗关注的难题和相关研究工作展开的需求, 并基于对 PTC 发生、发展分子机制的认知, 从 PTC 相关生物标志物的角度出发, 有可能是解决 PTC 临床早期诊疗难题和相关研究工作展开需求的关键。

外泌体来源于体内多种活细胞, 其直径 30~150 nm, 是具备稳定双层质膜的囊泡, 广泛分布于各种体液中, 并且携带有多种核酸、蛋白质、脂质等物质, 是细胞间信息物质交流的重要载体^[2-3]。癌细胞源性外泌体在甲状腺癌的进程中发挥至关重要的作用。外泌体及其加工产物在甲状腺癌的治疗中也具有一定的应用潜能。近年来外泌体检测在甲状腺癌诊疗中的研究越来越多, 其有可能成为较为理想的可供 PTC 临床诊疗应用的生物标志物。

1 外泌体概述

PAN 等^[4]1983 年首次在绵羊成熟的网织红细胞

* 基金项目: 全军后勤科研计划面上项目(CLJ19J028)。

△ 通信作者, E-mail: dxpjf@163.com。

本文引用格式: 周亚萍, 王黎, 伏建峰. 外泌体在甲状腺癌诊疗中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(16): 2445-2448.

中发现了一种外排的多形性囊泡样小体。淋巴细胞、内皮细胞、成纤维细胞、间充质干细胞及肿瘤细胞等均可分泌外泌体,并且其几乎存在于所有体液中,如血清、胆汁、脑脊液等^[5-9]。生物信息学资料显示,目前来自不同生物和细胞类型的外泌体含有 41 860 种蛋白质,1 164 种脂类,4 946 种 mRNAs 和 2 838 种 miRNAs。细胞分泌的外泌体,被受体细胞通过胞饮或细胞的特异性受体等方式摄取,进而获取其携带的生物信息,发挥细胞间通讯载体的作用。外泌体源性蛋白质及 miRNA 等核酸物质,可通过细胞间相互传递,参与信息交流,调控机体正常的生理过程,与多种炎症性疾病、肿瘤的发生及进展有密切关系^[3]。由于外泌体的细胞来源不同,其所携带的内容物信息量巨大,加之生物学功能的多样化,近年来,外泌体在多种疾病发生、发展进程中所发挥的作用备受关注。

2 外泌体与甲状腺癌

甲状腺癌的具体发病机制尚处于探索阶段,已经阐明的相关发病机制,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、磷脂酰肌醇-3-激酶和蛋白激酶 B(PI3K-AKT)途径、基因突变、基因拷贝数增加和基因发生甲基化等^[10]。随着外泌体生物学功能的进一步揭示和甲状腺癌发生、发展分子机制研究的深入,外泌体与甲状腺癌诊疗的相关研究成为近期医学研究的热点。

2.1 外泌体调控甲状腺癌的发生、发展

肿瘤微环境(TME)在恶性肿瘤的进展过程中发挥至关重要的作用。肿瘤细胞、炎性细胞、周围基质细胞、细胞外基质等组分共同构成 TEM。肿瘤细胞与 TME 的相互作用决定肿瘤的发生、发展、转移和耐药。肿瘤细胞源性外泌体参与构成 TME,其含有丰富的 miRNA,参与癌细胞与癌旁细胞的相互作用,从而促进 TME 的重塑。WU 等^[11]研究发现,在缺氧条件下甲状腺癌细胞源性外泌体中 miRNA-21-5p 表达上调,miRNA-21-5p 靶向性的抑制 TGFBI 蛋白和Ⅳ型胶原基因 COL4A1,从而促进内皮血管的形成。肿瘤生长、进展、侵袭对营养物质的需求量较大,肿瘤血管是其主要供应来源。肿瘤细胞源性外泌体通过转运血管生成相关的 miRNAs 和蛋白质等物质,促使肿瘤组织中微血管生成,同时明显增加其通透性,从而调控肿瘤的发生和转移。

外泌体 miRNA 通过不同机制在乳腺癌^[12]、肺癌^[13]、胃癌^[14]的侵袭转移中发挥重要作用,而其对甲状腺癌侵袭进程的影响目前尚不完全明确。具有黏附性的上皮通过特定的转化程序,转变为能够侵入细胞外基质的单个迁移细胞过程被称为上皮间质转化(EMT)^[15]。研究显示,EMT 过程与肿瘤干细胞的生成及肿瘤发生远处侵袭具有密切关系,肿瘤细胞发生 EMT,导致肿瘤细胞间黏附作用明显减退,迁徙能力显著增强,从而促使肿瘤细胞发生远端转移^[16]。有研

究发现,甲状腺干细胞外泌体可以通过转移非编码 RNA(LncRNA)调控 EMT,进而促进肿瘤干细胞(CSCs)产生,CSCs 具有多种潜能,可以诱发肿瘤并诱导癌细胞对放疗或化疗抵抗,是恶性肿瘤复发、侵袭的关键机制^[17]。同时,有研究指出,甲状腺乳头状癌患者血清中 miRNA423-5p 表达上调,外泌体可能将 miRNA423-5p 导入癌细胞,进而加快癌细胞侵袭进程^[18]。参与甲状腺癌侵袭转移的潜在标志物不仅局限于外泌体 miRNA、LncRNA 等核酸物质。LUO 等^[19]研究以发生淋巴结转移为基准,将甲状腺癌患者分为 2 组,采用液相色谱串联质谱分析技术,比较其血清外泌体蛋白质表达谱,结果发现 697 个差异表达蛋白,其中 SRC、TLN1、ITGB2、CAPNS1 等蛋白呈过表达,与甲状腺癌细胞的转移有明确关联。马艳梅等^[20]研究发现,PTC 患者外泌体中晚期糖基化终末产物受体 RAGE 可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,以上调 Vimentin 和下调 E-cadherin 的模式,促使细胞发生 EMT,进而加强恶性肿瘤远处浸润迁徙的能力。此外,刘静等^[21]研究提取甲状腺切除术后引流液中的外泌体,完善蛋白标记识别和细胞外囊泡鉴定,从而证明术后引流液中富含外泌体颗粒,同时绘制结节性甲状腺肿和 PTC 差异表达外泌体 miRNA 聚类热图,研究提示术后引流液中外泌体 miRNA 表达谱存在明显差异,hsa-miRNA-609 的表达差异最明显,进一步生物信息分析显示,外泌体 hsa-miRNA-609 靶基因与 PTC 的发生紧密相关。以上研究均说明,在甲状腺癌的病程中,外泌体 miRNA、LncRNA 和蛋白质等表达谱存在显著差异,差异表达的物质在肿瘤的发生、发展、转移和耐药过程中可能发挥重要作用。

2.2 外泌体在甲状腺癌筛查诊断中的研究进展

目前,甲状腺癌的诊断主要依靠 FNAC 技术。资料显示,10%~30%的甲状腺结节通过 FNAC 无法明确其性质,部分患者可能遭受非必须的甲状腺切除,并需要终身服药治疗。加之对侵入性的穿刺检查方法患者接受度较低,临床上的推广应用效果欠佳。近年来,临床检验诊断学技术、方法日新月异,各种组织或器官特异性肿瘤生物标志物不断涌现,有力地推动了肿瘤诊断学科水平的提升。外泌体含有多种细胞来源的特征性核酸、蛋白等物质,通过检测外泌体内相关特征性物质,可能为甲状腺癌的协助诊断、靶向治疗、预后评估提供实验参考依据及新的研究方向^[22]。作为肿瘤诊治过程潜在理想的标志物,外泌体具有以下优势:(1)分布广泛,取材方便;(2)具有磷脂双层膜结构,性状稳定;(3)纳米尺寸避免被单核吞噬系统吞噬;(4)内容物来自母源细胞,具有细胞特异性。有研究显示,甲状腺癌患者的外泌体 miRNA 谱较健康人群有特异性的改变,miRNA-31、miRNA-21 在 PTC 患者血清外泌体中表达显著上调,其中 miRNA-21 可

用于良性结节和 PTC 的鉴别诊断^[21]。DAI 等^[23]研究指出,血清外泌体 miRNA-485-3p 和 miRNA-4433a-5p 可作为 PTC 的临床检验诊断指标,miRNA-485-3p 可评估肿瘤分化的风险性。LEE 等^[24]研究显示,miRNA-146b 和 miRNA-222 在甲状腺癌细胞外泌体中显著上调。PAN 等^[25]绘制了 PTC 和结节性甲状腺肿血浆外泌体 miRNAs 差异表达谱,其中 miRNA-5189-3p、miRNA-3163 等在 PTC 患者血浆外泌体中显著上调。因此,差异表达外泌体 miRNA 可用于甲状腺恶性肿瘤和结节性甲状腺肿块的鉴别诊断。

甲状腺癌诊断的潜在标志物不仅局限于外泌体源性的 miRNA, YANG 等^[26]研究筛选出 PTC 和良性甲状腺肿患者 22 个差异表达的环状 RNA, 其中 3 个在 PTC 患者血清中上调, 19 个下调, 进一步完善基因富集分析, 结果提示上述差异表达的基因与 16 条信号通路有关, 包括甲状腺激素信号通路、AMPK 信号通路, 为深入阐明甲状腺癌的具体发病机制提供了全新的切入点。此外, 有研究指出, 尿液中外泌体甲状腺球蛋白是监测甲状腺癌复发的理想生物标志物^[27]。上述研究均说明, 甲状腺癌源性外泌体中的 miRNA、环状 RNA、蛋白质等物质可能是甲状腺癌早期诊断、预后评估和复发监测的潜在生物标志物。目前, 外泌体在应用过程中仍有很多问题, 如尚未明确高效统一的外泌体提取纯化及鉴定方法, 缺氧、炎症、肿瘤、应激等机体状态可影响外泌体的动态改变。因此, 外泌体在甲状腺癌筛查诊断中的临床应用尚需进一步研究和探索。

2.3 外泌体在甲状腺癌治疗中的研究进展

肿瘤细胞分泌的外泌体参与 TME 的构成, 而 TME 的重塑可促进肿瘤的发生、发展。因此, 干预肿瘤外泌体的释放和转移, 有可能开启一种全新的肿瘤治疗模式。WU 等^[11]研究显示, 通过抑制 PTC 外泌体 miRNA-21-5p, 可减少其介导的肿瘤血管生成。同期的另一项研究也证实, PTC 细胞外泌体中 miRNA423-5p 沉默可抑制 PTC 细胞的远处侵袭能力^[18]。ZHANG 等^[28]通过体外细胞实验和反转录聚合酶链反应证实, miRNA-145 可通过直接抑制 RAB5C 蛋白表达, 进而阻碍肿瘤的迁移, 诱导细胞凋亡过程。因此, miRNA-145 和 RAB5C 可能是 PTC 的潜在治疗靶点。

以外泌体作为靶向载体, 输送外源性药物用于肿瘤治疗也是近年来研究的一个热点。基于外泌体的纳米尺寸范围(30~150 nm), 设计可供其携带的纳米级药物, 可避免被单核吞噬系统吞噬, 且易于通过肿瘤周围的高渗透性血管, 进而将药物安全、有效地运到肿瘤组织。此种以外泌体为载体的给药方式, 具有独特的生物相容性、低免疫原性、高稳定性等特点。目前, 有关外泌体作为载体, 靶向输送外源性药物的研究比较多。通过超速离心、聚乙二醇沉淀、磁珠吸附、免疫亲和捕获等分离纯化方法可获取高纯度外泌

体; 采用超高分辨电子显微镜评估其结构大小及表面分子, 继而辅予: (1) 质谱、Western blot 和酶联免疫吸附试验进行蛋白分析; (2) 二代测序和 PCR 技术进行 RNA 分析, 进而评估优化外泌体。在药物与载体嵌合层面, 主要通过直接混合、孵育、超声、涡流、电穿孔、转染等方法, 将外源性药物或分子装载到外泌体进而输送至靶细胞发挥作用。以上外泌体分离提取、分析评估和药物装载输送的流程完善详尽, 但是此种药物转载输送方式是否会破坏外泌体囊泡的完整性、稳定性及是否会影响其生物学功能, 目前尚不清楚^[29]。SANCHO-ALBERO 等^[30]研究发现, 常规抗癌药物缺乏细胞特异性, 是导致肿瘤患者化疗期间产生各种不良反应的主要原因。KIBRIA 等^[29]将钼催化剂通过外泌体直接转送至肿瘤细胞的内部, 催化剂可将非活性抗癌药物帕比司他转化为有活性的形式, 使肿瘤细胞自身内部瓦解而不破坏周围正常组织。有研究证实, 巨噬细胞源性的外泌体装载小分子化学治疗药物如紫杉醇, 可在肺癌转移部位富集药物, 并有很好的治疗效果^[31]。以上研究提示, 外泌体可作为一种靶向治疗工具用于甲状腺癌的治疗, 虽需大量动物实验和临床研究进一步验证其在临床诊疗过程中的应用价值, 但不可否认这是未来研究的新方向。

3 展 望

外泌体的相关研究为甲状腺癌的早期诊疗带来新的思路和广阔的应用前景, 但目前尚有诸多因素影响和制约其在临床的普及。一方面, 尚未明确统一的外泌体提取、纯化及鉴定方法, 现行的方法, 如差速离心法、磁珠吸附法、聚乙二醇沉淀法、免疫亲和法等, 难以确保所提取囊泡的纯度。另一方面, 虽然国内外有关外泌体在甲状腺癌诊疗中的研究报道, 内涵丰富、切入点明确, 但受限于诸多因素, 实验设计不尽完善, 如仅对外泌体所包含物质进行初步的生物信息学分析, 发现差异表达 miRNA、环状 RNA 等物质, 而对目标物质缺乏深入研究, 而且相关研究成果缺乏大规模的临床应用和循证医学验证。既往的经验表明, 样本量较小的实验发现的候选标志物, 需要通过大量的人群样本进行验证, 从而证实其可靠性。此外, 目前外泌体与甲状腺癌的相关研究主要局限于 miRNA 等核酸物质, 外泌体含有的特征性蛋白与甲状腺癌发生、发展的关联性尚需进一步挖掘和明确。

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.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-

- mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [4] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor[J]. *Cell*, 1983, 33(3): 967-978.
 - [5] FERNANDO M R, JIANG C, KRZYZANOWSKI G D, et al. New evidence that a large proportion of human blood plasma cell-free DNA is localized in exosomes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e183915.
 - [6] MICHAEL A, BAJRACHARYA S D, YUEN P, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers[J]. *Oral Dis*, 2010, 16(1): 34-38.
 - [7] VOJTECH L, WOO S, HUGHES S, et al. Exosomes in human semen carry a distinctive repertoire of small non-coding RNAs with potential regulatory functions[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(11): 7290-7304.
 - [8] STREET J M, BARRAN P E, MACKAY C L, et al. Identification and proteomic profiling of exosomes in human cerebrospinal fluid[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 512.
 - [9] LI L, PIONTEK K B, KUMBHARI V, et al. Isolation and profiling of microRNA-containing exosomes from human bile[J]. *J Vis Exp*, 2016, 112: e54036.
 - [10] XING M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3): 184-199.
 - [11] WU F, LI F, LIN X, et al. Exosomes increased angiogenesis in papillary thyroid cancer microenvironment[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(5): 525-538.
 - [12] LIANG Y, SONG X, LI Y, et al. LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 85-91.
 - [13] ZHANG N, NAN A, CHEN L, et al. Circular RNA circ-SATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 101.
 - [14] LU J, WANG Y H, YOON C, et al. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48.
 - [15] ACLOQUE H, ADAMS M S, FISHWICK K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1438-1449.
 - [16] PRADELLA D, NARO C, SETTE C, et al. EMT and stemness: flexible processes tuned by alternative splicing in development and cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 815.
 - [17] HARDIN H, HELEIN H, MEYER K, et al. Thyroid cancer stem-like cell exosomes; regulation of EMT via transfer of lncRNAs[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(9): 1133-1142.
 - [18] YE W, DENG X, FAN Y. Exosomal miRNA423-5p mediated oncogene activity in papillary thyroid carcinoma: a potential diagnostic and biological target for cancer therapy[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(4): 516-523.
 - [19] LUO D, ZHAN S, XIA W, et al. Proteomics study of serum exosomes from papillary thyroid cancer patients[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(10): 879-891.
 - [20] 马艳梅, 薛文萍, 张建祥, 等. 晚期糖基化终末产物受体对甲状腺乳头状癌侵袭迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(4): 646-649.
 - [21] 刘静, 陈红星, 许密, 等. 术后引流液外泌体 hsa-miR-609 在甲状腺乳头状癌发生发展中的作用及其机制探讨[J]. *岭南现代临床外科*, 2019, 19(2): 150-153.
 - [22] SAMSONOV R, BURDAKOV V, SHTAM T, et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(9): 12011-12021.
 - [23] DAI D, TAN Y, GUO L, et al. Identification of exosomal miRNA biomarkers for diagnosis of papillary thyroid cancer by small RNA sequencing[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(1): 111-121.
 - [24] LEE J C, ZHAO J, GUNDARA J, et al. Papillary thyroid cancer-derived exosomes contain miRNA-146b and miRNA-222[J]. *J Surg Res*, 2015, 196(1): 39-48.
 - [25] PAN Q, ZHAO J, LI M, et al. Exosomal miRNAs are potential diagnostic biomarkers between malignant and benign thyroid nodules based on next-generation sequencing[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(1): 18-24.
 - [26] YANG C, WEI Y, YU L, et al. Identification of altered circular RNA expression in serum exosomes from patients with papillary thyroid carcinoma by high-throughput sequencing[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2785-2791.
 - [27] HUANG T, WANG C, CHEN K, et al. Urinary exosomal thyroglobulin in thyroid cancer patients with post-ablative therapy: a new biomarker in thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 2020: 11-19.
 - [28] ZHANG W, JI W, LI T, et al. miR-145 functions as a tumor suppressor in Papillary Thyroid Cancer by inhibiting RAB5C[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(13): 1992-2001.
 - [29] KIBRIA G, RAMOS E K, WAN Y, et al. Exosomes as a drug delivery system in cancer therapy: potential and challenges[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3625-3633.
 - [30] SANCHÓ-ALBERO M, RUBIO-RUIZ B, PÉREZ-LÓPEZ A M, et al. Cancer-derived exosomes loaded with ultrathin palladium nanosheets for targeted bioorthogonal catalysis[J]. *Nat Catal*, 2019, 2(10): 864-872.
 - [31] KIM M S, HANEY M J, ZHAO Y, et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: in vitro and in vivo evaluations[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(1): 195-204.