DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210303

细胞外囊泡的来龙去脉与疾病诊治

张奥，曾木圣*

（中山大学肿瘤防治中心，华南重点实验室，肿瘤医学协同创新中心，广东 广州 510060）

【摘要】细胞外囊泡是细胞释放的核外粒体、凋亡小体、癌小体与外泌体的统称。作为一种重要的细胞间信号传导方式，其在多种生理、病理过程中发挥至关重要的作用。有关细胞外囊泡的研究近年来快速发展，基础研究与转化应用研究齐飞并进。细胞外囊泡不仅可作为液体活检的重要靶标，也为药物的传递提供了新的转化思路。本文将对细胞外囊泡的来源、生理与病理功能、纯化与检测手段和转化研究进展等进行综述，期待细胞外囊泡转化产品尽快进入临床应用，为患者带来福音。

【关键词】细胞外囊泡；外泌体；液体活检；药物传递

中图分类号：Q25，R459.9　　文献标识码：A　　文章编号：2096-8965(2021)03-0014-10

The ins and outs of extracellular vesicles

Zhang Ao, Zeng Musheng*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, Guangdong, China)

【**Abstract**】 Extracellular vesicles refer a population of vesicles bodies including ectosomes, apoptosis bodies, oncosomes and exosomes released by cells. And as an important intercellular signaling tool, they play vital roles in various pathological processes. In recent years, the research focusing on extracellular vesicles has developed rapidly, and the basic research and the transformational application research have been going hand in hand. Extracellular vesicles can not only be used as an important target for liquid biopsies, but also provide a promising idea for drug delivery. This paper will review the formation, physiological and pathological function, purification and detection methods and transformational research progress of extracellular vesicles. We look forward to the transformation of extracellular vesicles into clinical applications as soon as possible, and bringing good news to patients.

【**Keywords**】Extracellular vesicles; Exosome; Liquid biopsy; Drug delivery

随着2013年诺贝尔生理学或医学奖被授予三位科学家James E. Rothman、Randy W. Schekman和Thomas C. Südhof以表彰他们发现细胞的囊泡运输调控机制，近年来越来越多的科学家投身于细胞外囊泡的基础研究与转化应用研究，推动了这一领域的快速发展。细胞外囊泡（Extracellular Vesicles，EVs）可根据其来源、直径不同分为四大类[1, 2]，分别称为核外粒体（Ectosome）、外泌体（Exosome）、凋亡小体（Apoptotic body）和癌小体（Oncosomes）。细胞外囊泡的组成成分在很大程度上取决于起源细胞，其包含有DNA、RNA、脂质、代谢产物和细胞表面蛋白等。我们对于细胞外囊泡的生理功能仍知之甚浅，早期研究认为细胞外囊泡是细胞代谢废物的“垃圾桶”，其释放有利于维持细胞内环境稳

基金项目：博士后创新人才支持计划（BX202003399）；中国博士后科学基金（2021M693653）

通讯作者：曾木圣（1967-），男，江西抚州人，博士生导师，主要从事肿瘤病毒学和肿瘤分子标志物研究。E-mail：zengmsh@sysucc.org.cn

定，近年来研究表明特定靶向的细胞外囊泡是一种细胞间的信号传导方式。细胞外囊泡也在多种病理过程中扮演了重要角色，包括病毒感染、心血管疾病、中枢神经系统相关疾病、肿瘤发生发展和免疫治疗等。虽然目前细胞外囊泡相关研究仍受限于现有的实验手段，尚且无法在体内追踪细胞外囊泡的生理、病理分泌路径，但细胞外囊泡的检测作为液体活检手段之一，仍具有巨大的发展潜力，而工程化改造的细胞外囊泡也可以作为治疗药物的搭载体，展现出重大的转化价值（见图1）。

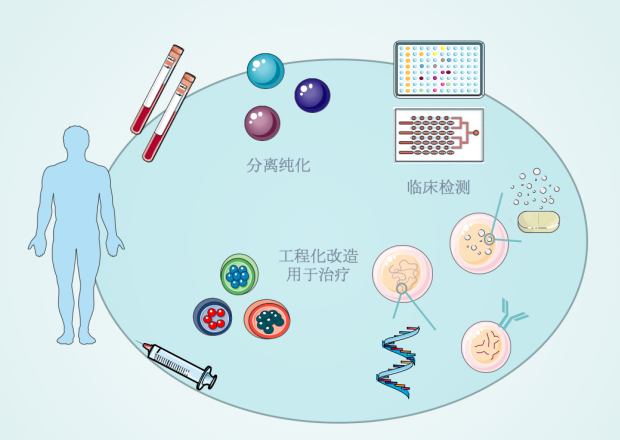


图1 细胞外囊泡的研究概况

1 细胞外囊泡的发现、形成与运输

早在20世纪60年代，科学家在培养软骨细胞时观察到细胞分泌直径约100 nm的小囊泡[3, 4]，小囊泡直接从细胞膜出芽形成并诱发了羟基磷灰石晶体形成。同时期的Wolf[5]也发现血小板释放的细胞外囊泡具有明显的凝血活性。在此后的几十年里，成骨细胞来源的细胞外囊泡相关研究进一步证实了其在骨骼、牙齿形成的生理过程中的作用，血小板来源的细胞外囊泡相关研究也确证了细胞外囊泡在正常凝血修复和病理性血栓形成中举足轻重[6–9]。

现在通常用“细胞外囊泡”来统称释放到细胞外部的囊性结构。核外粒体的名称来源于1991年Stein和Luzio[10]描述从中性粒细胞胞膜上脱落的囊泡；而外泌体的名称则在上世纪八十年代科学家研究网织红细胞的成熟过程时首次使用[11, 12]。随着研究的发展，人们渐渐发现，细胞外囊泡不仅仅被某些特定组织或细胞分泌，而是被所有细胞分泌产生[13–15]。

核外粒体是在细胞膜表面通过向外出芽而形成，定义上包括了微泡、微粒和直径为50 nm至1μm的大囊泡[1]；凋亡小体是细胞凋亡过程中产生的直径约为100~5 000 nm的囊泡；癌小体则是最新发现的类别，直径为1~10 μm，已在癌细胞中观察到[2]。而外泌体起源于内体，直径约为40~160 nm，内陷的细胞膜形成了细胞内的多泡小体（Multivesicular Body， MVB），有助于多个外泌体囊泡进行成分的交换，最终外泌体通过胞吐过程从多泡小体释放到细胞外[16]。而多泡小体的形成意味着外泌体形成经过了溶酶体途径，是一种物质降解的中间产物，因此外泌体中含有丰富的泛素化蛋白，经过内体分选复合物（Endosomal Sorting Complex Required for Transport，ESCRT）从细胞膜转移到溶酶体；但最新的研究鉴定了由RAB31[17]调控的ESCRT非依赖的外泌体通路，展示了外泌体生物发生的复杂异质性。

细胞外囊泡可以通过即刻释放囊泡内物质作用于周围的细胞，也可以在体循环中经历或长或短的旅途找到靶细胞，通过膜融合或者内吞作用，实现特定“收件人”的物质传递和信号传导[18]。

2 细胞外囊泡的组成与结构

细胞外囊泡和细胞具有相同的单层膜结构，直径约为40 nm至1 mm不等，其中半数为30 nm至200 nm的外泌体。细胞外囊泡表面的膜蛋白以及延伸的糖链也使得不同的测定方法在一定程度上会影响测得的直径，然而，除测量因素外，同一个细胞来源的细胞外囊泡也可能体积差异显著[19–21]。

细胞外囊泡的密度约为1.1~1.2 g/mL[22]，但其密度、形状、大小主要取决于蛋白、脂质、酶和离子等内容物。细胞外囊泡包含各种跨膜蛋白、表面膜蛋白、脂质锚定膜蛋白和囊泡内的可溶性蛋白等[23, 24]。

早在1998年，科学家就发现四次跨膜蛋白CD81、CD82、CD37和CD63在细胞外囊泡中富集[25]，此后CD81、CD63和另一种四次跨膜蛋白CD9成为最常用的细胞外囊泡标志物[26]。四次跨膜蛋白不具有催化活性，但可以促进其他膜蛋白的运输，维持膜结构的稳定性和寡聚化。细胞外囊泡中存在许多与四次跨膜相关的伴侣蛋白，包括主要的组织相容性（Major Histocompatibility Complex，MHC）Ⅱ类蛋白[27]、免疫球蛋白超家族成员8（Immunoglobulin Superfamily Member 8，IGSF8）[28]、细胞间粘附分子1（Intercellular Adhesion Molecule-1，

ICAM-1）[29]和整合素[30]等。囊泡膜上的脂质成分则包括磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酸、胆固醇、神经酰胺、鞘磷脂和糖鞘脂等。和细胞膜相比，细胞外囊泡膜的显著特征是磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺出现在了膜的外层[31]。细胞外囊泡中也含有丰富的活性酶，最初被发现时，细胞外囊泡就参与了骨质形成，这一过程就涉及了多种囊泡内酶如磷酸酶、焦磷酸酶、钙磷脂结合蛋白和磷酸盐转运蛋白等[4]。此外，细胞外囊泡中还含有众多RNA编辑酶、脂肪酶、蛋白酶、糖基转移酶、糖苷酶和代谢酶等[32]。

2006年，科学家首次报道RNA可以随着细胞外囊泡在细胞、组织之间被传输[33]。更深度的研究发现，与母细胞相比，外泌体更倾向于富集小的非编码RNA (ncRNA)，如snRNA、miRNA、circRNA[34]和tRNA等[35, 36]，而核外粒体中的RNA表达谱与母细胞更为相似。细胞外囊泡中也包含有DNA，包括基因组DNA、线粒体DNA，甚至RNA互补DNA（cDNA）[37-40]。但这些DNA的出现，仅仅是出于DNA合成质量控制还是具有一定的选择性和规律性，还需要进一步的研究进行阐述。

3 细胞外囊泡的生理功能

科学家们尝试以一种特性来概括细胞外囊泡，但却矛盾地发现似乎除了“异质性”，再没有更合适的词来对其进行更精准的描述。这意味着细胞外囊泡的生物学功能可能涵盖极其广泛的领域，本文仅能概述一二。

3.1 维持细胞的生理稳态

早在研究初期，细胞外囊泡就被发现是网织红细胞发育为成熟红细胞过程中转铁蛋白受体丢失的主要途径[11, 12]。另一个关于细胞外囊泡介导的蛋白质量控制的例子是关于混合谱系激酶结构域样蛋白（Mixed-lineage Kinase Domain-like Protein，MLKL）激活的细胞凋亡，2017年有研究发现MLKL通过与内体分选复合物结合，促进自身从细胞外囊泡释放，是MLKL限制自身促凋亡能力的方式[41]。

3.2 调节细胞外基质

一部分细胞外囊泡会即刻释放囊泡内物质作用于周围的细胞基质，从而调节细胞外基质的组成，发挥特定的作用。例如，富含磷脂酰丝氨酸的细胞外囊泡膜可以通过促进羟基磷灰石晶体形成，从而促进成骨的过程[42]，膜联蛋白中的钙离子、囊泡释放的一系列活性酶如ATP酶、核苷酸酶、磷酸酶等亦会加速这一过程[6, 7]。细胞外囊泡中信号分子的释放也会促进相应的生理反应，如腺苷、前列腺素等释放可以促进凝血反应，帮助伤口修复[43-46]。

3.3 信号传导

许多有力的证据表明细胞外囊泡有助于多种正常生理过程中的信号传导[47]，例如妊娠期间母亲体内明显增多的细胞外囊泡可以帮助胎儿与母亲之间进行交流[48]，也可以起到免疫调节作用，保护胎儿正常发育而不被母亲的免疫系统攻击[49, 50]。此外，细胞外囊泡也在受精作用[51]、胚胎发育[52]、组织修复[53]、神经细胞通讯[54]等众多生理学活动中至关重要。

4 细胞外囊泡在病理过程中的角色

4.1 感染与免疫反应

细胞外囊泡中的外源性核酸物质，如细菌来源的DNA和miRNA等，都可参与调控机体天然免疫反应和适应性免疫反应。例如，来源于李斯特菌的DNA可以刺激细胞内的cGAS-STING信号通路，有效激活天然免疫系统；来自结核分枝杆菌的RNA从被感染的巨噬细胞分泌到细胞外囊泡，从而进一步促进接收囊泡的巨噬细胞内RNA识别信号通路的激活，进而增强受体细胞的吞噬能力，囊泡中伴随分泌的细菌细胞壁成分脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）还可诱导抗原特异性T细胞的增殖，激活适应性免疫系统。病毒感染同样也可以在细胞外囊泡中有所体现，例如来自EB病毒的miRNA核酸物质EBERs和潜伏膜蛋白LMP1可以出现在宿主细胞分泌的细胞外囊泡中[55-57]，同样还有来自HIV[58]、HCV[59]的包膜蛋白和来自逆转录病毒ERVs[60]的ENV包膜蛋白等。细胞外囊泡还是寄生虫[61]赖以逃避免疫反应的重要工具，比如蠕虫分泌的细胞外囊泡可以长期存在于体液中，大大增加了其接触靶细胞并将蛋白、miRNA传送至靶细胞的机会[62, 63]；利什曼原虫则分泌细胞外囊泡从而传输免疫调节蛋白以抑制抗原特异性T淋巴细胞的诱导[64]；克氏锥虫的细胞外囊泡可以破坏补体系统的功能[65]；而疟原虫来源的细胞外囊泡则能够诱导其他疟原虫的性发育[66]。

4.2 代谢与心血管疾病

通过转移代谢产物并促进细胞间的信号传导，细胞外囊泡在代谢性疾病与心血管疾病中也有一席之地。在自发肥胖小鼠模型中，细胞外囊泡介导的RBP4在脂肪细胞与巨噬细胞之间的传输被报道与

胰岛素抵抗相关[67]；在人的胰腺癌细胞产生的外泌体中发现的肾上腺髓质素可以帮助脂肪的分解[68]；细胞外囊泡中的热休克蛋白HSP70和HSP90也与肌肉萎缩相关[69]。其他与细胞外囊泡相关的代谢性疾病还包括动脉粥样硬化和糖尿病相关的心血管疾病等[70]。

细胞外囊泡的凝血相关功能也得到了多种临床病例的佐证。许多临床情况（癌症，心血管疾病，炎症，糖尿病，败血症等）[8, 9]可能触发凝血系统，激活循环中的单核细胞和血小板，使内皮细胞激活，分泌促凝细胞外囊泡，特别是携带组织因子的细胞外囊泡，导致血液成为血栓形成事件易于发生的高凝状态。

4.3 神经系统疾病

细胞外囊泡提供的细胞间通信功能在神经退行性疾病的进展中起到了推波助澜的作用[71]。这一类疾病的特征在于神经元的进行性退化与错位折叠的蛋白相关，常见疾病包括帕金森氏病（Parkinson′s Disease，PD）[72]、阿尔茨海默氏病（Alzheimer′s Disease，AD）[73]、肌萎缩性侧索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS）[74]和朊毒体病[75]。具有传染性的阮病毒蛋白被发现于细胞外囊泡中，而AD中引发病变的淀粉样蛋白-β和tau蛋白、PD中治病的活性α-突触核蛋白，以及ALS中的超氧化物歧化酶也同样可以通过细胞外囊泡扩散。

4.4 恶性肿瘤

恶性肿瘤的自发转移特征让我们轻易便可联想到细胞外囊泡可能在此发挥作用，近年来与肿瘤相关的研究也取得了颇多进展[76]。事实上，不仅仅与转移相关，细胞外囊泡也与恶性肿瘤特征中自给自足的生长信号、副肿瘤综合症、治疗抵抗等多个特性有关[77, 78]。

细胞外囊泡中携带的多种miRNA如miR-125b、miR-130、miR-155以及KRAS的mRNA等可以促进正常细胞的上皮间质转化[79]；乳腺癌细胞分泌的miR-122[80]通过细胞外囊泡释放于细胞外基质，调节免疫微环境，形成局部免疫抑制，有助于肿瘤的生长，同样来自乳腺癌细胞外囊泡的miR-105则可通过破坏血管内皮的完整性有助于肿瘤细胞进入血液循环[81]；胃癌细胞[82]、黑色素瘤细胞[83]等多种肿瘤来源的细胞外囊泡还可通过信号传导改造远处部位微环境从而帮助肿瘤转移。细胞外囊泡导致的治疗抵抗尤为引起重视，研究发现，CD20+的细胞外囊泡可帮助B细胞淋巴瘤细胞抵抗CD20抗体治疗[84]，同样，HER2+的细胞外囊泡可帮助乳腺癌细胞抵抗HER2抗体[85]，PDL-1阳性的细胞外囊泡也在多种癌肿中抑制抗肿瘤免疫反应[86]；而肿瘤相关成纤维细胞来源的细胞外囊泡可通过促进肿瘤干细胞生长从而提升结直肠癌的化疗抵抗性[87]。

5 细胞外囊泡的分离纯化与鉴定

细胞外囊泡目前没有通用的纯化方式，总体来说有几大类的方法较为常用。首先是最为传统的密度梯度超速离心法[88]，经过2 000×g去除细胞碎片、10 000×g去除凋亡小体等形成的聚集体后，通过大于100 000×g（100 000~200 000×g）超速离心2小时，使细胞外囊泡充分沉降。然而，超速离心获得的沉淀部分不仅仅包含细胞外囊泡，如果分离样本是生物流体例如血浆，那么获得的沉淀可能包含大量的乳糜微粒和其他脂蛋白颗粒，还可能包含外显子、蛋白聚集体、核糖核蛋白复合物和通过机械剪切细胞产生的小微粒体膜等[89]。第二类是根据细胞外囊泡的直径大小，利用超滤、凝胶过滤色谱和静水透析等过滤的方法进行纯化[90, 91]。第三类是对细胞外囊泡进行沉淀处理，如利用亲水聚合物的聚乙二醇（PEG）沉淀法[91]、利用电荷相互作用的鱼精蛋白沉淀法[92]、通过疏水相互作用使细胞外囊泡聚集的醋酸钠沉淀法[93]和有机溶剂丙酮沉淀法[94]等。这些通过理化性质进行细胞外囊泡的方式优点在于获得产率高、损失少，但分离过程可能对细胞外囊泡的结构和性质产生干扰，特异性较差，往往还需要后续的进一步纯化。其中，密度梯度超速离心法可作为参考方法，但其耗时久，需要高昂的仪器，在临床中常规使用的难度较大。

利用细胞外囊泡表面的脂质、蛋白质和糖链作为配体的免疫分离技术[95]可以提高纯度、缩短纯化时间，获得特定的细胞外囊泡。免疫分离技术通常搭配使用磁珠和特异性配体的抗体，这些配体包括CD9、CD63、CD81和EpCAM（CD26）等较为公认的细胞外囊泡标志物，以及能特异性识别细胞膜成分磷脂酰丝氨酸的annexin、Tim4[96]，其中利用Tim4磁珠的方法比CD63磁珠效率更高，但其成本高昂。其他细胞外囊泡表面可用于纯化分离的抗原物质还有热休克蛋白如HSP70[97]，而糖链如N-乙酰氨基葡萄糖和乳糖胺则可被多种凝集素如WGA、LEL、STL等识别[98]。总体而言，以上的免疫分离

技术操作简单，分离细胞外囊泡的纯度高，特异性好，但都存在选择性，每一种识别位点都只能选择性的富集其相应抗原表达的细胞外囊泡，因此每种方法分离得到的细胞外囊泡亚群都各不相同，同时成本也相对高昂。

国际细胞外囊泡学会（International Society for Extracellular Vesicles，ISEV）建议[99]，对于分离得到的细胞外囊泡需要从以下三个方面进行鉴定：一是膜蛋白或GPI锚定蛋白表面标志物；二是胞内蛋白（真核细胞或革兰阳性菌）或周质蛋白（革兰阴性菌）；三是用于评价纯度的非细胞外囊泡来源但常伴随被分离的干扰蛋白如脂蛋白等。另外两种则用于亚群鉴定：细胞外囊泡亚型特异性蛋白以及与细胞外囊泡表面受体结合的相互作用蛋白。

总体而言，如何快速高效精准的分离纯化细胞外囊泡仍旧是掣肘其作为诊断标志物临床应用的巨大挑战。近日研究人员研发了检测外泌体的超快速分离系统（EXOsome Detection via the Ultrafast-isolation System，EXODUS）[100]，该方法可以从多种生物流体中通过负压震荡和双耦合谐波震荡来自动化纯化外泌体，提高了外泌体分离的产量和纯度，并显著提升了效率；一项最新的研究展示了一种新的单囊泡分析[101]方法，使用全内反射显微镜可视化单个细胞外囊泡的标记表达，并分析它们的共定位，研究细胞外囊泡亚群。事实上，截至目前为止，研究人员已经开发了超过20种单囊泡技术[102]，而基于序列的单个细胞外囊泡蛋白组学分析[103]也为肿瘤异质性和表型变化的监测提供新的思路，这些技术进步也许有助于微量样本的检测。

6 细胞外囊泡在临床诊断和治疗中的作用

尽管对细胞外囊泡的研究仍有许多需要深入探索的方向，但利用细胞外囊泡对疾病进行筛查诊断和干预治疗无疑是研究重心所在。

液体活检是一种通过非侵入性的取样方式精准获得肿瘤信息的概念，循环肿瘤细胞和循环肿瘤DNA检测难度大，在临床使用上效果不尽如人意。细胞外囊泡具有丰富的待检测靶点，具备成为新型诊断标志物的潜能。尽管国际上许多生物医药企业先后推出外泌体诊断产品，包括肺癌、前列腺癌诊断试验盒，但目前鲜有真正投入临床应用的。由于缺乏统一的检测方法和标准，检测结果的可比性、稳定性和有效性未明，处于早期研发阶段的诊断试剂盒需要开展多中心、大样本的临床研究，才有希望真正投入临床使用。

值得注意的是，细胞外囊泡的生物学标志物研究仍在不断更新中。近期《Cell》杂志发表的文章表明[104]，作为液体活检的重要手段，目前常用的细胞外囊泡标志物并无法满足肿瘤筛查的需求。对肿瘤患者体液标本进行高通量蛋白组学分析后，研究者鉴定出了传统的细胞外囊泡标志物，如CD9，HSPA8，ALIX和HSP90AB1等，同时新发现的标志物有ATCB，MSN和RAP1B；而VCAN、TNC和THBS2则可作为肿瘤来源细胞外囊泡标志物。由于细胞外囊泡来源的广泛性，其表面分子表达的多样性是必然的，因此现有的研究也许是管中窥豹，更多的癌种也许还有其特异的细胞外囊泡标志物等着研究者们进一步发掘。

6.1 临床诊断

国际上专注于外泌体液体活检的生物医药公司如雨后春笋般涌现，其中Exosome Diagnostics多款基于外泌体技术的液体活检产品已经面市。2016年，外泌体诊断行业的第一款产品ExoDX Lung（ALK）推出，旨在对非小细胞肺癌患者EML4-ALK突变情况进行筛查；其第二款产品ExoDX Prostate IntelliScore（EPI）则针对前列腺癌进行辅助诊断，并被FDA授予检测突破性医疗器械认定。

国内多个科研单位对外泌体临床检测同样反应热烈：南方医科大学的研究人员利用基于液滴微流控技术的外泌体数字化检测ExoELISA芯片[105]，实现了外泌体亚群的绝对定量，并发现乳腺癌细胞系来源的外泌体高表达GPC-1蛋白，用于乳腺癌术前术后患者监测；复旦大学的研究人员则开发了一种微流控拉曼生物芯片用于前列腺癌诊断[106]；国家纳米科学中心的研究人员报道了热泳适体传感器用于富集与适体共轭的细胞外囊泡从而检测肿瘤的发生[107]；重庆医科大学的研究人员利用基于表面等离子体共振成像的生物传感器对非小细胞肺癌相关外泌体的miRNA进行检测[108]。这些研究成果无一不在临床检验工作上展现出巨大的应用前景。

6.2 治疗应用

载药细胞外囊泡（EVs）根据其成分来源可分为天然EVs和基因工程EVs。由于细胞外囊泡的“内源性”，基于外泌体的药物递送系统可以降低免疫原性和毒性至最小；同时其纳米级别和膜结构有助于药物跨越重要的生理屏障如血脑屏障等。近

日，Nature Biotechnology发布新闻[109]，报道了多家制药公司宣布开发治疗型细胞外囊泡作为基因和RNA药物的递送载体，这意味着多项科研成果正在走向应用转化。此前，有研究团队利用人类红细胞来生产细胞外囊泡，使用电穿孔技术将RNA导入并递送至肿瘤细胞，成功抑制了细胞的增殖，他们的研究也表明微囊泡的大规模生产很容易实现[110]。另外，多项基于工程化细胞外囊泡的临床研究正在开展，应用于肺癌、慢性肾脏病、肠癌、黑色素瘤等多种疾病中[111]。

在国内外各大生物医药公司的推进下，多项小型的Ⅰ期临床试验已完成。Aegle Therapeutics是FDA批准的首家进入人体临床试验的公司；Codiak Biosciences公布exoIL-12™临床Ⅰ期的初始阳性结果，表现了良好的安全性，同时exoSTING™工程化外泌体也已进入临床Ⅰ/Ⅱ期试验。MD Anderson日前也启动了第一个治疗性外泌体的临床试验，在胰腺癌患者体内利用携带靶向突变KARS的siRNA工程化外泌体阻断突变的KARS活性[112]。

在疫苗开发方面，尽管尚不成熟，但细胞外囊泡同样有广阔的发展空间。有研究利用一种简单高效外泌体功能化方法，获得了免疫原性更强的树突状细胞疫苗，在中晚期肝细胞癌、胰腺癌和乳腺癌中介导高效的免疫应答和抑瘤作用[113]。国家纳米科学中心的研究员利用生物工程细菌衍生的外膜囊泡作为多功能抗原展示平台，可通过即插即用技术进行肿瘤疫苗接种[114]。类似的还有研究开发了一种嗜中性粒细胞-外泌体（NEs-Exos）系统，可装载并递送阿霉素药物，NEs-Exos / DOX作为针对神经胶质瘤的潜在疗法，可以克服传统化学疗法的局限性[115]。生物公司Capricor Therapeutics近期公布了外泌体介导的SARS-CoV-2疫苗研究的早期数据，表明其制备的外泌体mRNA疫苗比脂质纳米颗粒疫苗具有更好的安全性和表达效果。

综上所述，细胞外囊泡的应用前景是光明而充满希望的，如果细胞外囊泡能够有效并准确地将核酸或蛋白质递送到特定的组织中，基因治疗的新时代将会来临。能否成为攻克疾病的新方法，相信在不远的未来，细胞外囊泡会告诉我们答案。

参 考 文 献

[1] COCUCCI E, MELDOLESI J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(6): 364-372.

[2] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(10): 585-606.

[3] BONUCCI E. Fine structure of early cartilage calcification[J]. J Ultrastruct Res, 1967, 20(1): 33-50.

[4] ANDERSON H C. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage[J]. J Cell Biol, 1969, 41(1): 59-72.

[5] WOLF P. The nature and significance of platelet products in human plasma[J]. Br J Haematol, 1967, 13(3): 269-288.

[6] ANDERSON H C, GARIMELLA R, TAGUE S E. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization[J]. Front Biosci, 2005, 10: 822-837.

[7] BAKHSHIAN NIK A, HUTCHESON J D, AIKAWA E. Extracellular vesicles as mediators of cardiovascular calcification[J]. Front Cardiovasc Med, 2017, 4: 78.

[8] GARNIER D, MAGNUS N, LEE T H, et al. Cancer cells induced to express mesenchymal phenotype release exosome-like extracellular vesicles carrying tissue factor [J]. J Biol Chem, 2012, 287(52): 43565-43572.

[9] MELKI I, TESSANDIER N, ZUFFEREY A, et al. Platelet microvesicles in health and disease[J]. Platelets, 2017, 28(3): 214-221.

[10] STEIN J M, LUZIO J P. Ectocytosis caused by sublytic autologous complement attack on human neutrophils. The sorting of endogenous plasma-membrane proteins and lipids into shed vesicles[J]. Biochem J, 1991, 274 (Pt 2): 381-386.

[11] 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.

[12] HARDING C, HEUSER J, STAHL P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes[J]. J Cell Biol, 1983, 97(2): 329-339.

[13] SCHIFFERLI J A. Microvesicles are messengers[J]. Semin Immunopathol, 2011, 33(5): 393-394.

[14] ANTONUCCI F, TUROLA E, RIGANTI L, et al. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism[J]. EMBO J, 2012, 31(5): 1231-1240.

[15] CHOI D S, KIM D K, KIM Y K, et al. Proteomics of extracellular vesicles: exosomes and ectosomes[J]. Mass Spectrom Rev, 2015, 34(4): 474-490.

[16] KOWAL J, TKACH M, THÉRY C. Biogenesis and secretion of exosomes[J]. Curr Opin Cell Biol, 2014, 29: 116-125.

[17] WEI D H, ZHAN W X, GAO Y, et al. RAB31 marks and controls an ESCRT-independent exosome pathway[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 157-177.

[18] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[19] CHERNYSHEV V S, RACHAMADUGU R, TSENG Y H, et al. Size and shape characterization of hydrated and desiccated exosomes[J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407 (12): 3285-3301.

[20] ARRAUD N, LINARES R, TAN S, et al. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(5): 614-627.

[21] SHARMA S, DAS K, WOO J, et al. Nanofilaments on glioblastoma exosomes revealed by peak force microscopy[J]. J R Soc Interface, 2014, 11(92): 20131150.

[22] BRENNAN K, MARTIN K, FITZGERALD S P, et al. A comparison of methods for the isolation and separation of extracellular vesicles from protein and lipid particles in human serum[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1039.

[23] BOOTH A M, FANG Y, FALLON J K, et al. Exosomes and HIV Gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane[J]. J Cell Biol, 2006, 172(6): 923-935.

[24] FANG Y, WU N, GAN X, et al. Higher-order oligomerization targets plasma membrane proteins and HIV gag to exosomes[J]. PLoS Biol, 2007, 5(6): e158.

[25] ESCOLA J M, KLEIJMEER M J, STOORVOGEL W, et al. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes[J]. J Biol Chem, 1998, 273(32): 20121-20127.

[26] HEMLER M E. Tetraspanin proteins mediate cellular penetration, invasion, and fusion events and define a novel type of membrane microdomain[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2003, 19: 397-422.

[27] RAPOSO G, NIJMAN H W, STOORVOGEL W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles[J]. J Exp Med, 1996, 183(3): 1161-1172.

[28] LIANG Y X, ENG W S, COLQUHOUN D R, et al. Complex N-linked glycans serve as a determinant for exosome/microvesicle cargo recruitment[J]. J Biol Chem, 2014, 289(47): 32526-32537.

[29] SEGURA E, NICCO C, LOMBARD B, et al. ICAM-1 on exosomes from mature dendritic cells is critical for efficient naive T-cell priming[J]. Blood, 2005, 106(1): 216-223.

[30] RIEU S, GÉMINARD C, RABESANDRATANA H, et al. Exosomes released during reticulocyte maturation bind to fibronectin via integrin alpha4beta1[J]. Eur J Biochem, 2000, 267(2): 583-590.

[31] SHARMA R, HUANG X M, BREKKEN R A, et al. Detection of phosphatidylserine-positive exosomes for the diagnosis of early-stage malignancies[J]. Br J Cancer, 2017, 117(4): 545-552.

[32] ZHANG H Y, FREITAS D, KIM H S, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(3): 332-343.

[33] RATAJCZAK J, MIEKUS K, KUCIA M, et al. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery[J]. Leukemia, 2006, 20(5): 847-856.

[34] WANG S M, ZHANG K, TAN S Y, et al. Circular RNAs in body fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 13.

[35] WEI Z Y, BATAGOV A O, SCHINELLI S, et al. Coding and noncoding landscape of extracellular RNA released by human glioma stem cells[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1145.

[36] SHURTLEFF M J, YAO J, QIN Y, et al. Broad role for YBX1 in defining the small noncoding RNA composition of exosomes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (43): E8987-E8995.

[37] BALAJ L, LESSARD R, DAI L X, et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences[J]. Nat Commun, 2011, 2: 180.

[38] KAHLERT C, MELO S A, PROTOPOPOV A, et al. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer[J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 3869-3875.

[39] THAKUR B K, ZHANG H, BECKER A, et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection[J]. Cell Res, 2014, 24(6): 766-769.

[40] SANSONE P, SAVINI C, KURELAC I, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant

breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (43): E9066-E9075.

[41] YOON S, KOVALENKO A, BOGDANOV K, et al. MLKL, the Protein that mediates necroptosis, also regulates endosomal trafficking and extracellular vesicle generation[J]. Immunity, 2017, 47(1): 51-65.e7.

[42] ALI S Y, SAJDERA S W, ANDERSON H C. Isolation and characterization of calcifying matrix vesicles from epiphyseal cartilage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1970, 67(3): 1513-1520.

[43] CLAYTON A, AL-TAEI S, WEBBER J, et al. Cancer exosomes express CD39 and CD73, which suppress T cells through adenosine production[J]. J Immunol, 2011, 187(2): 676-683.

[44] BETTE-BOBILLO P, VIDAL M. Characterization of phospholipase A2 activity in reticulocyte endocytic vesicles[J]. Eur J Biochem, 1995, 228(1): 199-205.

[45] EGEA-JIMENEZ A L, ZIMMERMANN P. Phospholipase D and phosphatidic acid in the biogenesis and cargo loading of extracellular vesicles[J]. J Lipid Res, 2018, 59 (9): 1554-1560.

[46] SUBRA C, GRAND D, LAULAGNIER K, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins [J]. J Lipid Res, 2010, 51(8): 2105-2120.

[47] YÁÑEZ-MÓ M, SILJANDER P R, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 27066.

[48] ARCK P C, HECHER K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 548-556.

[49] SABAPATHA A, GERCEL-TAYLOR C, TAYLOR D D. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences[J]. Am J Reprod Immunol, 2006, 56(5-6): 345-355.

[50] FRÄNGSMYR L, BARANOV V, NAGAEVA O, et al. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level[J]. Mol Hum Reprod, 2005, 11(1): 35-41.

[51] SULLIVAN R, SAEZ F, GIROUARD J, et al. Role of exosomes in sperm maturation during the transit along the male reproductive tract[J]. Blood Cells Mol Dis, 2005, 35(1): 1-10.

[52] AGHAJANOVA L, ALTMÄE S, BJURESTEN K, et al. Disturbances in the LIF pathway in the endometrium among women with unexplained infertility[J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2602-2610.

[53] BRUNO S, GRANGE C, DEREGIBUS M C, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1053-1067.

[54] MOREL L, REGAN M, HIGASHIMORI H, et al. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1[J]. J Biol Chem, 2013, 288(10): 7105-7116.

[55] VERWEIJ F J, VAN EIJNDHOVEN M A, HOPMANS E S, et al. LMP1 association with CD63 in endosomes and secretion via exosomes limits constitutive NF-κB activation [J]. EMBO J, 2011, 30(11): 2115-2129.

[56] HURWITZ S N, NKOSI D, CONLON M M, et al. CD63 regulates epstein-barr virus LMP1 exosomal packaging, enhancement of vesicle production, and noncanonical NF-κB signaling[J]. J Virol, 2017, 91(5): e02251-16.

[57] BAGLIO S R, VAN EIJNDHOVEN M A, KOPPERS-LALIC D, et al. Sensing of latent EBV infection through exosomal transfer of 5'pppRNA[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(5): E587-E596.

[58] ARAKELYAN A, FITZGERALD W, ZICARI S, et al. Extracellular vesicles carry hiv env and facilitate hiv infection of human lymphoid tissue[J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 1695.

[59] MASCIOPINTO F, GIOVANI C, CAMPAGNOLI S, et al. Association of hepatitis C virus envelope proteins with exosomes[J]. Eur J Immunol, 2004, 34(10): 2834-2842.

[60] DEWANNIEUX M, HEIDMANN T. Endogenous retroviruses: acquisition, amplification and taming of genome invaders[J]. Curr Opin Virol, 2013, 3(6): 646-656.

[61] ELLIS T N, KUEHN M J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2010, 74(1): 81-94.

[62] MULVENNA J, MOERTEL L, JONES M K, et al. Exposed proteins of the Schistosoma japonicum tegument [J]. Int J Parasitol, 2010, 40(5): 543-554.

[63] TOLEDO R, BERNAL M D, MARCILLA A. Proteomics of foodborne trematodes[J]. J Proteomics, 2011, 74(9): 1485-1503.

[64] LAMBERTZ U, SILVERMAN J M, NANDAN D, et al. Secreted virulence factors and immune evasion in visceral leishmaniasis[J]. J Leukoc Biol, 2012, 91(6): 887-899.

[65] CESTARI I, ANSA-ADDO E, DEOLINDO P, et al.

Trypanosoma cruzi immune evasion mediated by host cell-derived microvesicles[J]. J Immunol, 2012, 188(4): 1942-1952.

[66] REGEV-RUDZKI N, WILSON D W, CARVALHO T G, et al. Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles[J]. Cell, 2013, 153(5): 1120-1133.

[67] DENG Z B, POLIAKOV A, HARDY R W, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance[J]. Diabetes, 2009, 58(11): 2498-2505.

[68] SAGAR G, SAH R P, JAVEED N, et al. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue[J]. Gut, 2016, 65(7): 1165-1174.

[69] ZHANG G H, LIU Z L, DING H, et al. Tumor induces muscle wasting in mice through releasing extracellular Hsp70 and Hsp90[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 589.

[70] ZHANG Y, HU Y W, ZHENG L, et al. Characteristics and roles of exosomes in cardiovascular disease[J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(3): 202-211.

[71] QUEK C, HILL A F. The role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(4): 1178-1186.

[72] SHI M, LIU C, COOK T J, et al. Plasma exosomal α-synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease[J]. Acta Neuropathol, 2014, 128(5): 639-650.

[73] SARDAR SINHA M, ANSELL-SCHULTZ A, CIVITELLI L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid-beta oligomers[J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(1): 41-56.

[74] BASSO M, POZZI S, TORTAROLO M, et al. Mutant copper-zinc superoxide dismutase (SOD1) induces protein secretion pathway alterations and exosome release in astrocytes: implications for disease spreading and motor neuron pathology in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Biol Chem, 2013, 288(22): 15699-15711.

[75] HARTMANN A, MUTH C, DABROWSKI O, et al. Exosomes and the prion protein: more than one truth[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 194.

[76] RAJAGOPAL C, HARIKUMAR K B. The origin and functions of exosomes in cancer[J]. Front Oncol, 2018, 8: 66.

[77] STEFANIUS K, SERVAGE K, DE SOUZA SANTOS M, et al. Human pancreatic cancer cell exosomes, but not human normal cell exosomes, act as an initiator in cell transformation[J]. Elife, 2019, 8: e40226.

[78] MELO S A, SUGIMOTO H, O'CONNELL J T, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2014, 26(5): 707-721.

[79] ABD ELMAGEED Z Y, YANG Y, THOMAS R, et al. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes[J]. Stem Cells, 2014, 32(4): 983-997.

[80] FONG M Y, ZHOU W Y, LIU L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(2): 183-194.

[81] ZHOU W Y, FONG M Y, MIN Y F, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. Cancer Cell, 2014, 25(4): 501-515.

[82] ZHANG H Y, DENG T, LIU R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15016.

[83] PEINADO H, ALEČKOVIĆ M, LAVOTSHKIN S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET[J]. Nat Med, 2012, 18(6): 883-891.

[84] AUNG T, CHAPUY B, VOGEL D, et al. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(37): 15336-15341.

[85] CIRAVOLO V, HUBER V, GHEDINI G C, et al. Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(2): 658-667.

[86] DAASSI D, MAHONEY K M, FREEMAN G J. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(4): 209-215.

[87] HU Y B, YAN C, MU L, et al. Fibroblast-derived exosomes contribute to chemoresistance through priming cancer stem cells in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125625.

[88] VAN DEUN J, MESTDAGH P, SORMUNEN R, et al. The impact of disparate isolation methods for extracellular vesicles on downstream RNA profiling[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3: 24858.

[89] TAYLOR D D, SHAH S. Methods of isolating extracellular vesicles impact down-stream analyses of their cargoes[J]. Methods, 2015, 87: 3-10.

[90] TATARUCH-WEINERT D, MUSANTE L, KRETZ O, et

al. Urinary extracellular vesicles for RNA extraction: optimization of a protocol devoid of prokaryote contamination[J]. J Extracell Vesicles, 2016, 5: 30281.

[91] CHERUVANKY A, ZHOU H, PISITKUN T, et al. Rapid isolation of urinary exosomal biomarkers using a nanomembrane ultrafiltration concentrator[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(5): F1657-F1661.

[92] GUNTER K K, GUNTER T E, JARKOWSKI A, et al. A method of resuspending small vesicles separated from suspension by protamine aggregation and centrifugation [J]. Anal Biochem, 1982, 120(1): 113-124.

[93] BROWNLEE Z, LYNN K D, THORPE P E, et al. A novel "salting-out" procedure for the isolation of tumor-derived exosomes[J]. J Immunol Methods, 2014, 407: 120-126.

[94] GALLART-PALAU X, SERRA A, SZE S K. Enrichment of extracellular vesicles from tissues of the central nervous system by PROSPR[J]. Mol Neurodegener, 2016, 11(1): 41.

[95] OKSVOLD M P, NEURAUTER A, PEDERSEN K W. Magnetic bead-based isolation of exosomes[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1218: 465-481.

[96] MIYANISHI M, TADA K, KOIKE M, et al. Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor[J]. Nature, 2007, 450(7168): 435-439.

[97] BALAJ L, ATAI N A, CHEN W L, et al. Heparin affinity purification of extracellular vesicles[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10266.

[98] ECHEVARRIA J, ROYO F, PAZOS R, et al. Microarray-based identification of lectins for the purification of human urinary extracellular vesicles directly from urine samples[J]. Chembiochem, 2014, 15(11): 1621-1626.

[99] THÉRY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7 (1): 1535750.

[100] CHEN Y C, ZHU Q F, CHENG L M, et al. Exosome detection via the ultrafast-isolation system: EXODUS[J]. Nat Methods, 2021, 18(2): 212-218.

[101] HAN C, KANG H, YI J, et al. Single-vesicle imaging and co-localization analysis for tetraspanin profiling of individual extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(3): e12047.

[102] BORDANABA-FLORIT G, ROYO F, KRUGLIK S G, et al. Using single-vesicle technologies to unravel the heterogeneity of extracellular vesicles[J]. Nat Protoc, 2021, 16(7): 3163-3185.

[103] KO J, WANG Y, SHENG K, et al. Sequencing-based protein analysis of single extracellular vesicles[J]. ACS Nano, 2021, 15(3): 5631-5638.

[104] HOSHINO A, KIM H S, BOJMAR L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers[J]. Cell, 2020, 182(4): 1044-1061.e18.

[105] LIU C C, XU X N, LI B, et al. Single-exosome-counting immunoassays for cancer diagnostics[J]. Nano Lett, 2018, 18(7): 4226-4232.

[106] WANG Y L, LI Q Y, SHI H M, et al. Microfluidic Raman biochip detection of exosomes: a promising tool for prostate cancer diagnosis[J]. Lab Chip, 2020, 20(24): 4632-4637.

[107] LIU C, ZHAO J X, TIAN F, et al. Low-cost thermophoretic profiling of extracellular-vesicle surface proteins for the early detection and classification of cancers[J]. Nat Biomed Eng, 2019, 3(3): 183-193.

[108] WU W W, YU X L, WU J L, et al. Surface plasmon resonance imaging-based biosensor for multiplex and ultrasensitive detection of NSCLC-associated exosomal miRNAs using DNA programmed heterostructure of Au-on-Ag[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 175: 112835.

[109] ZIPKIN M. Big pharma buys into exosomes for drug delivery[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(11): 1226-1228.

[110] USMAN W M, PHAM T C, KWOK Y Y, et al. Efficient RNA drug delivery using red blood cell extracellular vesicles[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2359.

[111] ELSHARKASY O M, NORDIN J Z, HAGEY D W, et al. Extracellular vesicles as drug delivery systems: why and how?[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020,159: 332-343.

[112] KAMERKAR S, LEBLEU V S, SUGIMOTO H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 546(7659): 498-503.

[113] ZUO B F, QI H, LU Z, et al. Alarmin-painted exosomes elicit persistent antitumor immunity in large established tumors in mice[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1790.

[114] CHENG K, ZHAO R F, LI Y, et al. Bioengineered bacteria-derived outer membrane vesicles as a versatile antigen display platform for tumor vaccination via Plug-and-Display technology[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2041.

[115] WANG J, TANG W, YANG M, et al. Inflammatory tumor microenvironment responsive neutrophil exosomes-based drug delivery system for targeted glioma therapy[J]. Biomaterials, 2021, 273: 120784.

[收稿日期] 2021−08−02