

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.23.010
文章编号: 1005-8982 (2024) 23-0062-06

综述

外泌体用于卵巢癌诊断的研究进展*

张议中¹, 马文文¹, 韩明轩¹, 刘芳媛², 于洋², 韩凤娟²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学第一附属医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 恶性程度高, 发病隐匿, 大多数患者发现时已经处于晚期。现代医学缺乏有效的早期诊断工具, 病情容易加重及转移。尽管糖类抗原125、人附睾蛋白4和ROMA指数是目前卵巢癌中表征较好的生物标志物, 但其敏感性、特异性和生存获益不足以用于常规筛查目的。因此, 寻找诊断卵巢癌的特异性和敏感性更高的生物标志物更迫在眉睫。外泌体作为细胞间通信的媒介, 参与调控细胞的多种生理活动, 包括物质运输、信息传递等。外泌体可能作为卵巢癌肿瘤细胞与其他细胞交流的重要工具, 促进肿瘤的发展和转移。该文通过检索相关文献, 归纳整理了外泌体长链非编码RNA、miRNA及相关蛋白应用于卵巢癌诊断的体外研究, 并总结目前外泌体在卵巢癌中的应用现状, 旨在探索外泌体在卵巢癌中的诊断价值, 为卵巢癌的临床诊断提供新思路。

关键词: 卵巢癌; 外泌体; 肿瘤标志物; 诊断; 研究进展

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Research progress on exosomes in the diagnosis of ovarian cancer*

Zhang Yi-zhong¹, Ma Wen-wen¹, Han Ming-xuan¹, Liu Fang-yuan², Yu Yang², Han Feng-juan²

(1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China;
2. First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine,
Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Ovarian cancer is the most common gynecological malignancy, characterized by high malignancy, insidious onset, and late-stage detection in most patients. Modern medicine lacks effective tools for early diagnosis, often leading to disease progression and metastasis. Although biomarkers such as carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymis protein 4 (HE4), and the ROMA index are currently used in ovarian cancer detection, their sensitivity, specificity, and survival benefits are insufficient for routine screening. Thus, there is an urgent need for biomarkers with higher specificity and sensitivity for ovarian cancer diagnosis. Exosomes, as mediators of intercellular communication, regulate various physiological activities, including material transport and information transfer. They may serve as key tools for communication between ovarian cancer cells and other cells, promoting tumor development and metastasis. This review synthesizes literature on exosomal long non-coding RNAs, miRNAs, and related proteins for ovarian cancer diagnosis in vitro. Additionally, it summarizes the current applications of exosomes in ovarian cancer, aiming to explore their diagnostic potential and provide new insights for clinical diagnosis.

Keywords: ovarian cancer; exosomes; tumor biomarkers; diagnosis; research progress

收稿日期: 2024-06-04

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82274566, No: 82074484)

[通信作者] 韩凤娟, E-mail: hanfengjuan2004@163.com; Tel: 13945067243

卵巢癌发病隐匿,发现时多已处于晚期。其高复发率、卵巢肿瘤细胞容易耐药等是临床工作的挑战。现有的卵巢癌的诊断方法多依赖于影像学检查及肿瘤标志物,但其对早期病变的诊断敏感性及特异性均不理想^[1]。尽管卵巢癌早期(FIGO I、II期)患者的5年相对生存率可达90%,但超过70%的患者因忽视早期症状和缺乏敏感的诊断指标而被耽误,确诊时已经为晚期(FIGO III、IV期)^[2]。卵巢癌晚期患者预后较差,5年生存率低于25%^[3]。

外泌体作为一种重要的细胞间通信媒介,在卵巢癌发病、进展、转移及耐药等复杂进程中发挥着重要作用。卵巢癌相关的外泌体具有细胞特异性成分,是液体活检中卵巢癌多成分诊断的有前景的生物标志物之一。基于此,本文综述外泌体在卵巢癌中的诊断价值,为临床寻找有效的卵巢癌早期诊断方法提供新思路,以期更好地诊断和治疗卵巢癌,降低卵巢癌患者的死亡率,提高其生活质量。

1 外泌体概述

1.1 外泌体组成

外泌体由多种物质组成,其中包括特定的脂质、蛋白质、DNA、miRNA和非编码RNA^[4]。外泌体的产生过程涉及质膜的双重内陷和含有管腔内囊泡的细胞内多囊泡体的形成。通过多囊泡体与质膜融合,并经由胞吐作用释放至细胞外,管腔内囊泡最终分泌为直径约40~160 nm的外泌体^[5]。

1.2 外泌体的生物学功能

外泌体在体液中普遍存在,在病理生理情况下均可产生,且肿瘤细胞比正常细胞分泌更多的外泌体,而源自肿瘤细胞的外泌体具有通过改变局部和远处微环境促使肿瘤进展的强大能力^[6]。研究表明,外泌体通过介导上皮间质转化、迁移、侵袭、血管生成、免疫调节和代谢、表观遗传和基质重编程为癌症相关表型,从而促使肿瘤进展、转移和耐药^[7]。外泌体作为细胞间信息传递的媒介,携带着癌症特异性生物标志物,如突变基因、mRNA、非编码RNA等,具有巨大的疾病诊断潜力,能够实现更早期、敏感和特异的疾病诊断^[8]。

2 外泌体在卵巢癌体外诊断中的机制

外泌体可以作为非侵入性或侵入性较小的生物标志物在卵巢癌早期诊断中发挥理想的作用^[9]。外泌体代表了有关亲本肿瘤分子组成的移动信息,并且可以在血液、尿液、唾液和恶性腹水积液等物理液体中方便的检测到。外泌体长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)、miRNA及相关蛋白广泛应用于卵巢癌诊断的体外研究,对卵巢癌有很大的早期诊断价值。

2.1 外泌体 lncRNA

lncRNA是一种超过200个核苷酸的转录物,没有明显的蛋白质编码功能^[10]。lncRNA存在于细胞核或细胞质中,可以与DNA、RNA或蛋白相互作用^[11]。外泌体lncRNA是细胞间交换信息的新物质,在肿瘤微环境中发挥着重要作用,影响肿瘤的进展和转移^[12]。某些特定类型的lncRNA,如同源异型盒基因转录反义基因间RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)、Igf2/H19等,有潜力成为卵巢癌诊断的关键标志物和预测患者临床结局的重要指标。

HOTAIR在多种类型卵巢癌组织中明显升高^[13]。HOTAIR是一种从HOXC位点转录的lncRNA,在全基因组范围内重新定向,使其占用模式更类似于胚胎成纤维细胞,进而导致组蛋白H3、赖氨酸27甲基化和基因表达的改变,增加癌症的侵袭性和转移性^[14]。HOTAIR水平与FIGO分期、肿瘤组织学分级、淋巴结转移呈正相关^[15-16]。研究表明,上皮性卵巢癌患者Igf2和H19基因杂合性的缺失往往发生在卵巢癌的晚期阶段^[17]。Igf2/H19结构域的高频率表观遗传改变在良性肿瘤中更为常见,提示Igf2/H19的表观遗传变化可能是卵巢癌的早期指标^[18]。HU等^[19]在一项针对12种癌症类型的2394个肿瘤样本中lncRNA体细胞拷贝数改变(somatic copy-number alteration, SCNA)的全基因组调查中,发现一种致癌性lncRNA,即1号染色体上的局灶性扩增lncRNA(FAL1)经常出现在上皮癌中,并且与卵巢癌患者的临床结局有关。一项包含266例上皮性卵巢癌患者的研究发现,与原发上皮性卵巢癌中的高级别肿瘤和晚期疾病相比,低级别肿瘤和早期疾病中lncRNA的ASAP1-IT1、FAM215A和LINC00472表达更高。ASAP1-IT1和

FAM215A 的高表达与良好的总生存期相关^[20]。LSINCT5 作为一种新型 lncRNA，是位于负链上的 2.6 Kb 聚腺苷酸化长应激诱导的非编码转录本。SILVA 等^[21]发现 LSINCT5 在包括卵巢癌在内的多种肿瘤中高表达。另外，有研究发现浆细胞瘤转化迁移基因 1 (plasmacytoma variant translocation 1,

PVT1) 与 lnc-SOX4-1 有关，PVT1 高表达、lnc-SOX4-1 高表达或低表达的患者预后不良，其表现出 PIK3/Akt 和 MAPK 信号通路的改变，这些信号通路与细胞周期、细胞增殖、抗细胞凋亡有关^[22]。上述研究表明 lncRNA 在卵巢癌体外诊断中有潜在的优势。外泌体 lncRNA 在卵巢癌中的作用见表 1。

表 1 外泌体 lncRNA 在卵巢癌中的作用

文献	lncRNA	样本	作用途径	基因表达	功能
GUPTA 等 ^[14]	HOTAIR	血清	诱导 PCR2 重新定向	上皮性卵巢癌、浆液性卵巢癌中表达升高	晚期诊断、分期及预后
MURPHY 等 ^[18]	Igf2/H19	血清	表观遗传变化	缺失	早期诊断及预后
HU 等 ^[19]	FAL1	血清	SCNA 体细胞拷贝数改变	局灶性扩增	预后
FU 等 ^[20]	ASAP1-IT1 FAM215A	血清		高表达	预后
SILVA 等 ^[21]	LSINCT5	血清		高表达	诊断
MARTINI 等 ^[22]	lnc-SOX4-1	血清	调控 PIK3/AKT 和 MAPK 信号通路	高表达或低表达	诊断及预后

2.2 外泌体 miRNA

研究显示，卵巢癌患者血清外泌体中丰富的 miRNA 组合是临床更精准的早期诊断手段^[23]。有别于肿瘤组织中的 miRNA，患者血浆中循环肿瘤外泌体的 miRNA 作为癌症循环生物标志物与临床诊断关系更密切^[24]。有研究对基于微阵列数据库数据的分析表明，大量的 miRNA 及其靶基因可以作为卵巢癌预测的标志物^[25]。程序性细胞死亡 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 作为肿瘤抑制因子，在 miR-21 的调控下抑制卵巢癌的进展^[26]。卵巢癌患者腹水中外泌体 miR-21 高表达，而 PDCD4 表达较低^[27]。卵巢癌患者血浆中外泌体 miR-21 也高表达^[28]。研究发现，外泌体 miR-100、miR-200b 和 miR-320 也是诊断卵巢癌的潜在生物标志物，并且 miR-200c 的水平与肿瘤标志物 CA125 和晚期上皮性卵巢癌患者的总生存期相关^[29]。与健康女性相比，miR-30a-5p 在卵巢癌患者液体样本中高表达^[30]。有研究也表明，高级别浆液性卵巢癌患者血清 miR-1290 表达是早期诊断的可能生物标志物^[31]。有实验表明，卵巢癌患者血清外泌体 miR-101 的低表达主要与卵巢癌细胞迁移的显著增强有关^[32]。此外，卵巢癌患者血清的外泌体 miR-205 表达升高，进一步研究发现高水平的外泌体 miR-205 通过诱导血管生成促进卵巢癌的转移^[33]。

以上研究表明，患者血浆中循环肿瘤外泌体

miRNA 可以作为早期诊断的生物标志物，其中某些 miRNA 及其靶基因可以作为卵巢癌预测的生物标志物。同时，某些 miRNA 抑制卵巢癌的发展，如 miR-21 可以抑制卵巢癌的进展，而 PDCD4 则在 miR-21 的调控下作为肿瘤抑制因子发挥作用。这些为卵巢癌的早期诊断和治疗提供了新的思路和方法。外泌体 miRNA 在卵巢癌中的作用见表 2。

表 2 外泌体 miRNA 在卵巢癌中的作用

文献	miRNA	样本	功能
CAPPELLESSO 等 ^[27]	miR-21	血清	诊断
MENG 等 ^[29]	miR-100、miR-200b、miR-320	血清	诊断
ZHOU 等 ^[30]	miR-30a-5p	血清	诊断
KOBAYASHI 等 ^[31]	miR-1290	血清	诊断
XU 等 ^[32]	miR-101	血清	诊断
HE 等 ^[33]	miR-205	血清	诊断

2.3 外泌体蛋白质

与来自正常组织的外泌体相比，卵巢癌外泌体中某些类型蛋白的含量明显增加，例如 CD24 和 Claudin-4，这表明外泌体蛋白可作为与 FIGO 分类有关的生物标志物^[34]。有研究发现，63 例卵巢癌患者中有 32 例的血液中检测到 Claudin-4 阳性外泌体，但 50 例健康对照者中只有 1 例的血液中检测到 Claudin-4 阳性外泌体，这表明 Claudin-4 具有作为卵巢癌高敏感性和特异性检测指标的潜力^[35]。

RUNZ 等^[36]研究发现 CD24 和 EpCAM 是卵巢癌细胞系和恶性腹水外泌体的载体蛋白, 肿瘤附近与外泌体相关的蛋白水解活性可能会增强肿瘤对基质的侵袭。热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 是一种外泌体表面标志物, 与健康对照细胞来源的外泌体相比, 在卵巢癌细胞来源的外泌体中高度表达^[37]。其他潜在的生物标志物, 如小热休克蛋白在卵巢癌患者血清和腹膜液的外泌体中高表达, 其诊断价值需要更多的研究^[38]。微流体技术是分离外泌体和分析蛋白质谱的新技术。这项技术可以精确地从复杂的体液样本中分离出外泌体, 并且能够建立其完整的蛋白质谱。这种方法可以用于早期诊断高级别浆液性卵巢癌^[39]。

因此, 深入研究并揭示卵巢癌外泌体中所表达的蛋白及其组合的分子特征是更精准和早期诊断的关键。通过系统性分析这些生物标志物, 能够更早地识别卵巢癌的患病风险, 从而采取相应的预防措施, 极大地提高患者的生存率和生活质量。外泌体蛋白质在卵巢癌中的作用见表 3。

表 3 外泌体蛋白在卵巢癌中的作用

文献	蛋白	样本	功能
LI 等 ^[34]	CD24/Claudin 4	血清	分期
RUNZ 等 ^[36]	EpCAM	血清	分期
CHANTELOUP 等 ^[37]	HSP70	血清	诊断
WYCISZKIEWICZ 等 ^[38]	小热休克蛋白	血清	诊断

3 外泌体在卵巢癌早期诊断的优势

目前血清肿瘤标志物在卵巢癌的诊断中已经得到广泛应用。其中, CA125 蛋白作为一种最常用的标志物, 用于卵巢癌的诊断及卵巢癌患者治疗期间的监测。但 CA125、HE4 和 ROMA 指数对早期卵巢癌的诊断敏感性及特异性较差, 原因是其可由于某些生理因素而升高, 如正常妊娠的前 3 个月、子宫内膜异位症及一些良性卵巢肿瘤等^[40]。卵巢癌相关的外泌体具有细胞特异性成分, 并且可以在许多生物体液如血液、尿液、唾液和恶性腹水积液中方便地检测到。研究表明, 外泌体是卵巢癌诊断和监测的理想非侵入性或侵入性较小的生物标志物^[41]。与 CA125 相比, 外泌体因其无创、稳定性好等优点广泛应用于卵巢癌的诊断。

3.1 无创

外泌体体积小且含有多样性表面蛋白质, 有其独特的生物学特性, 这些特性使其能够在生物体内有效地循环, 并在远离其来源细胞的位置释放内含的生物分子 (如核酸、蛋白质等)。这些分子能够精确地反映肿瘤细胞的生理和病理状态。研究结果表明, 恶性腹水源性的外泌体中含有已经应用于卵巢癌预后的标志物 CD24, 证明了外泌体作为微创活检的可行性^[7]。因此, 外泌体检测作为一种无创或侵入性小的检测方法, 避免了传统组织活检等侵入性强的操作所带来的风险, 这种技术的应用为卵巢癌诊断提供了一种新的、非侵入性的途径^[42]。

3.2 稳定性

外泌体通过其特殊的膜结构和组成, 为内部的生物分子提供了一个相对封闭和稳定的微环境, 确保了生物分子在运输过程中的稳定性和完整性, 从而避免了在血液循环中被降解或排泄的风险。有研究发现, 从冷冻 5 年的外泌体样品中可以分离出磷酸化蛋白^[43]。此外, 有研究表明外泌体的 RNA 和蛋白质等生物分子可能与外泌体膜上的一些蛋白质、糖基等结合形成稳定的复合物, 这也有助于保持这些分子的稳定性^[8]。外泌体的这种高度生物稳定性使其能够在复杂的生物体内环境中保持稳定, 因此, 即使样本长期保存后, 其内部的生物分子仍然能够保持较好的活性和稳定性, 这为外泌体的分离和检测提供了可靠的保障。

3.3 应用广泛

外泌体在卵巢癌的生物学进程中扮演着至关重要的角色, 其在卵巢癌的早期诊断及预后评估中展现出了巨大的潜在价值。具体而言, 外泌体作为细胞间信息传递的媒介, 能够有效地传递信号分子、RNA 和蛋白质等生物活性物质, 进而影响受体细胞的生物学特性。例如, 肿瘤细胞释放的外泌体可能携带促进肿瘤生长、侵袭和转移的因子, 这些因子被受体细胞接收后, 会促进受体细胞的恶性转化和增殖。此外, 外泌体广泛介导炎症反应、免疫调节及血管生成等复杂的生物学过程。在炎症反应中, 外泌体可以传递炎症因子和趋化因子, 促进免疫细胞的募集和活化, 进而加剧炎症反应。在免疫调节中, 外泌体可以携带

免疫调节分子, 如细胞因子和抗体, 调节免疫细胞的活性和功能。在血管生成中, 外泌体可以传递促进血管生成的因子, 如血管内皮生长因子和血管生成素, 促进新血管的形成和生长, 为卵巢癌的发生和发展提供了重要的生物学基础^[44]。

4 总结

卵巢癌作为威胁全球女性健康的常见恶性生殖系统肿瘤, 其早诊断和早治疗对改善患者预后具有至关重要的意义。近年来, 随着医学研究的深入和技术的发展, 基于外泌体检测的液体活检技术逐渐崭露头角, 成为肿瘤筛查、诊断和治疗领域的新热点。基于外泌体检测的液体活检技术具有非侵入性、实时性和高敏感性等优点, 能够发现早期卵巢癌的踪迹, 为患者的早期诊断和治疗提供有力支持。采用先进的分离和检测技术可以从患者的体液样本中提取出外泌体, 并进一步分析其所携带的生物分子信息, 从而实现对外泌体的筛查和诊断。尽管外泌体在肿瘤中应用的研究取得了一定成果, 但仍须积极研究开发易于操作、高敏感性、高纯度的外泌体分离和检测平台。这需要不同领域的研究者们共同努力, 推动卵巢癌诊疗的发展。

参 考 文 献 :

- [1] 马昕芸, 裴亚萍, 代鹏钰, 等. 外泌体在卵巢癌微环境中的研究进展[J]. 癌症进展, 2023, 21(6): 581-583.
- [2] ARMSTRONG D K, ALVAREZ R D, BACKES F J, et al. NCCN guidelines® insights: ovarian cancer, version 3.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(9): 972-980.
- [3] XIAO Y N, BI M Y, GUO H Y, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis[J]. EBioMedicine, 2022, 79: 104001.
- [4] DAI J, SU Y Z, ZHONG S Y, et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 145.
- [5] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [6] HENDERSON M C, AZORSA D O. The genomic and proteomic content of cancer cell-derived exosomes[J]. Front Oncol, 2012, 2: 38.
- [7] NAKAMURA K, SAWADA K, KOBAYASHI M, et al. Role of the exosome in ovarian cancer progression and its potential as a therapeutic target[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(8): 1147.
- [8] 管明秀, 张文成, 李铮, 等. 外泌体在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 53-58.
- [9] YANG C, KIM H S, SONG G, et al. The potential role of exosomes derived from ovarian cancer cells for diagnostic and therapeutic approaches[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21493-21503.
- [10] 完家进, 朱芮, 杨联河. 外泌体与肿瘤化疗耐药研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(12): 891-896.
- [11] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 145-166.
- [12] SUN Z Q, YANG S X, ZHOU Q B, et al. Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor microenvironment[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 82.
- [13] 张艺凡. HOTAIR调控卵巢癌干细胞的作用及其机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [14] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [15] QIU J J, LIN Y Y, YE L C, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts poor patient prognosis and promotes tumor metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(1): 121-128.
- [16] QIU J J, WANG Y, DING J X, et al. The long non-coding RNA HOTAIR promotes the proliferation of serous ovarian cancer cells through the regulation of cell cycle arrest and apoptosis[J]. Exp Cell Res, 2015, 333(2): 238-248.
- [17] CHEN C L, IP S M, CHENG D, et al. Loss of imprinting of the *IGF-II* and *H19* genes in epithelial ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 474-479.
- [18] MURPHY S K, HUANG Z Q, WEN Y Q, et al. Frequent *IGF2/H19* domain epigenetic alterations and elevated *IGF2* expression in epithelial ovarian cancer[J]. Mol Cancer Res, 2006, 4(4): 283-292.
- [19] HU X W, FENG Y, ZHANG D M, et al. A functional genomic approach identifies *FALI* as an oncogenic long noncoding RNA that associates with BMI1 and represses p21 expression in cancer[J]. Cancer Cell, 2014, 26(3): 344-357.
- [20] FU Y Y, BIGLIA N, WANG Z W, et al. Long non-coding RNAs, *ASAPI-IT1*, *FAM215A*, and *LINC00472*, in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(3): 642-649.
- [21] SILVA J M, BOCZEK N J, BERRES M W, et al. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation[J]. RNA Biol, 2011, 8(3): 496-505.
- [22] MARTINI P, PARACCHINI L, CARATTI G, et al. lncRNAs as novel indicators of patients' prognosis in stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective and multicentric study[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(9): 2356-2366.
- [23] YOKOI A, YOSHIOKA Y, HIRAKAWA A, et al. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 89811-89823.
- [24] SUN Z Q, SHI K, YANG S X, et al. Effect of exosomal miRNA

- on cancer biology and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 147.
- [25] HANG W Z, FENG Y W, SANG Z Y, et al. Downregulation of miR-145-5p in cancer cells and their derived exosomes may contribute to the development of ovarian cancer by targeting CT[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 256-266.
- [26] WEI N A, LIU S S, LEUNG T H Y, et al. Loss of Programmed cell death 4 (Pcd4) associates with the progression of ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 70.
- [27] CAPPELLESSO R, TINAZZI A, GIURICI T, et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions[J]. *Cancer Cytopathol*, 2014, 122(9): 685-693.
- [28] PAN C, STEVIC I, MÜLLER V, et al. Exosomal microRNAs as tumor markers in epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(11): 1935-1948.
- [29] MENG X D, MÜLLER V, MILDE-LANGOSCH K, et al. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16923-16935.
- [30] ZHOU J, GONG G H, TAN H, et al. Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2915-2923.
- [31] KOBAYASHI M, SAWADA K, NAKAMURA K, et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 81.
- [32] XU Y, XU L, ZHENG J B, et al. MiR-101 inhibits ovarian carcinogenesis by repressing the expression of brain-derived neurotrophic factor[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(9): 1258-1266.
- [33] HE L Q, ZHU W, CHEN Q, et al. Ovarian cancer cell-secreted exosomal miR-205 promotes metastasis by inducing angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8206-8220.
- [34] LI J H, SHERMAN-BAUST C A, TSAI-TURTON M, et al. Claudin-containing exosomes in the peripheral circulation of women with ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 244.
- [35] ESFANDYARI S, ELKAFAS H, CHUGH R M, et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2165.
- [36] RUNZ S, KELLER S, RUPP C, et al. Malignant ascites-derived exosomes of ovarian carcinoma patients contain CD24 and EpCAM[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(3): 563-571.
- [37] CHANTELOUP G, CORDONNIER M, ISAMBERT N, et al. Membrane-bound exosomal HSP70 as a biomarker for detection and monitoring of malignant solid tumours: a pilot study[J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2020, 6: 35.
- [38] WYCISZKIEWICZ A, KALINOWSKA-ŁYSZCZARZ A, NOWAKOWSKI B, et al. Expression of small heat shock proteins in exosomes from patients with gynecologic cancers[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9817.
- [39] DORAYAPPAN K D P, GARDNER M L, HISEY C L, et al. A microfluidic chip enables isolation of exosomes and establishment of their protein profiles and associated signaling pathways in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3503-3513.
- [40] 李军, 南新营, 刘书磊, 等. CA125、HE4及ROMA指数对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2023, 33(6): 2-4.
- [41] CHEN Q R, SHI J Y, RUAN D H, et al. The diagnostic and therapeutic prospects of exosomes in ovarian cancer[J]. *BJOG*, 2023, 130(9): 999-1006.
- [42] YU D, LI Y X, WANG M Y, et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 56.
- [43] RIZZO A, RICCI A D, TAVOLARI S, et al. Circulating tumor DNA in biliary tract cancer: current evidence and future perspectives[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2020, 17(5): 441-452.
- [44] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-335.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 张议中, 马文文, 韩明轩, 等. 外泌体用于卵巢癌诊断的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(23): 62-67.

Cite this article as: ZHANG Y Z, MA W W, HAN M X, et al. Research progress on exosomes in the diagnosis of ovarian cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(23): 62-67.