

外泌体 microRNAs 在卵巢癌诊断和治疗中作用的研究进展

戴文砚,王可可,王金华

(南京医科大学附属肿瘤医院,江苏省肿瘤医院,江苏省肿瘤防治研究所,江苏 南京 210009)

摘要:外泌体 microRNAs(miRNAs)在卵巢癌进展的各种过程中发挥重要作用,如卵巢癌细胞增殖、凋亡和侵袭。外泌体 miRNAs 通过各种途径参与基因表达、信使 RNA 合成、蛋白生成等,有助于对卵巢癌发病机制的理解。由于 miRNAs 在血浆外泌体中的有效性,miRNAs 可作为新兴的癌症早期检测和治疗评估生物标志物。外泌体 miRNAs 作为一种信使,在肿瘤微环境中起着重要的作用,越来越多的研究也证实了 miRNAs 作为靶点治疗卵巢癌的可行性。

关键词:外泌体;microRNAs;卵巢癌;诊断;治疗;发病机制

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)01-0019-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B004

Research Progress on Exosomal microRNAs in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer

DAI Wen-yan, WANG Ke-ke, WANG Jin-hua

(The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China)

Abstract: Exosomal microRNAs(miRNAs) play an important role in various processes of ovarian cancer progression, such as ovarian cancer cell proliferation, apoptosis and invasion. Exosomal miRNAs are involved in gene expression, message RNA (mRNA) synthesis and protein generation through various pathways, and as a messenger, exosomal miRNAs take a significant role in tumor microenvironment, all these contribute our understanding of the pathogenesis of ovarian cancer. A growing number of studies have shown that miRNAs as emerging biomarkers can be used for early detection and treatment evaluation, and also as targets for treatment of ovarian cancer.

Subject words: exosomal; microRNAs; ovarian cancer; diagnosis; treatment; pathogenesis

外泌体又称为细胞外囊泡,直径 50~140 nm,是细胞间和组织内通讯系统的重要组成部分。外泌体可以携带小分子,如核酸、蛋白质和其他生物活性分子,在细胞之间进行通讯^[1-2]。这是外泌体和其他小细胞外囊泡(small extracellular vesicles,sEVs)共同协作提供的一种独特的细胞间通讯模式,在这种模式中,一个细胞产生和释放 microRNAs(miRNAs)被远处的细胞吸收,在那里他们可以改变基因表达^[3]。外泌体所产生的许多生物效应都归因于这种通讯模式的存在。

miRNAs 是一种大小约为 22 个核苷酸的非编码 RNA,miRNAs 失调与包括癌症在内的人类疾病

有关^[4]。miRNAs 作为反义 RNAs,在转录后下调靶基因的表达。由 miRNAs、靶基因和下游效应子构建的复杂网络在基因表达调控中起着基本作用^[5]。miRNAs 可以被选择性地包装成外泌体,并在肿瘤的增殖、血管生成、转移和免疫中发挥重要作用。在过去的 20 年里,外泌体 miRNAs 与各种癌症之间的联系得到了广泛的研究。现已证实,外泌体 miRNAs 有潜力作为肺癌的诊断及预后预测的工具,并可能替代活体组织检查监测肿瘤复发和评估患者对治疗的反应^[6]。除此之外,外泌体 miRNAs 在乳腺癌、肝细胞肝癌、骨肉瘤等的早期诊断和治疗中也有一定的价值^[7]。大量研究证实,肿瘤细胞分泌的外泌体可促进肿瘤生长、转移以及血管生成,与肿瘤细胞耐药性的形成有着密不可分的关系^[8]。

基金项目:江苏省医学重点人才(2016KJQWZDRC-02)

通信作者:王金华,E-mail:Wangjinhua588@163.com

收稿日期:2022-11-01;**修回日期:**2022-12-31

1 外泌体 miRNAs 与卵巢癌的诊断和治疗

1.1 外泌体 miRNAs 与卵巢癌的早期诊断

临床上,CA-125 和人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4,HE4)水平检测已被广泛用于诊断上皮性卵巢癌,但不足以精确筛查卵巢癌^[9-10]。因此,探究更多有价值的生物标志物对于卵巢癌的早期诊断具有重大意义。随着上皮性卵巢癌细胞及组织的发生发展,循环癌症细胞衍生的外泌体数量逐渐增加,这些外泌体中的 miRNAs 表达也随之而变。

miR-200 家族(miR-200 family,miR-200f),它由 miR-200ba/429 和 miR-200c/141 簇组成^[11]。与正常组织相比,miR-200f 的表达受到氧化应激的刺激后,在上皮性卵巢癌组织中显著性上调。基于此,miR-200a、miR-200b 和 miR-200c 存在着作为卵巢癌早期诊断的生物标志物的潜在能力^[12]。Zhu 等^[13]研究发现,与正常卵巢组织相比,卵巢癌细胞和组织中 miR-205 显著性上调。进一步研究发现,miR-205 与卵巢癌分期和淋巴结转移有关,当与传统的生物标志物 CA-125 和 HE4 蛋白结合使用时,它有效地提高了卵巢癌的诊断效能,也为卵巢癌患者的预后评估提供了重要参考。由此可见,血浆外泌体 miR-205 表达在卵巢癌诊断中具有较高的价值。除上述外泌体 miRNAs,miR-4732-5p、miR-145、miR-1290 等也被证实在卵巢癌细胞和组织中显著性上调,可作为生物标志物用于卵巢癌诊断^[14-16]。

在一项针对卵巢透明细胞癌(clear cell carcinoma of the ovary,CCCO)的研究中发现,约有 143 个

外泌体 miRNAs 在卵巢癌细胞中的表达比正常对照组高出 1.5 倍。其中,28 个 miRNAs 在所有组织学类型的卵巢癌细胞中的表达与对照组相比均上调,而 miR-21-5p、miR-29a-3p 和 miR-30d-5p 在 CCCO 细胞中的表达与正常组织相比上调更加明显^[17]。先前的研究表明,miR-21 在子宫内膜异位症相关性卵巢癌中显著性上调,其特征是肿瘤抑制因子 PTEN 表达降低,推动子宫内膜异位症恶性转化^[18]。Zhou 等^[19]研究报道,卵巢浆液性腺癌患者尿液样本中 miR-30a-5p 水平升高,表明 miR-30a-5p 有望成为卵巢癌诊断和治疗靶点。

与上述外泌体 miRNAs 相反的是,在卵巢癌患者的血清外泌体中,miR-484 水平降低与肿瘤侵袭性增强、总生存期和疾病无进展生存期缩短显著性相关。研究表明,血清外泌体 miR-484 低表达和血清 CA-125 高水平的卵巢癌患者往往生存获益较差。血浆外泌体 miR-484 可作为早期诊断、预测卵巢癌预后的可靠、无侵入性标志物^[15]。Maeda 等^[20]研究证实,晚期非浆液性卵巢癌患者血浆外泌体 miR-34a 水平较早期显著性下降,尤其是透明细胞癌。研究表明,作为肿瘤抑制因子的 p53 可激活 miR-34 家族,通过干扰细胞增殖及相关 mRNA 表达,引起细胞周期停滞、衰老和凋亡。因此,TP53 连续突变可能导致细胞内 miR-34 家族的水平降低,促进癌变和肿瘤增殖^[21]。进一步研究表明,血清外泌体 miR-34a 可以作为卵巢癌的潜在生物标志物,并且可能独立于 CA-125(Table 1)。与之类似的,miR-543、miR-155-5p 也在血浆外泌体中表达下调,同时具有成为早期诊断生物标志物的潜在可能性^[22-23]。研究已经证实外泌

Table 1 The role of exosomal miRNAs in the diagnosis of ovarian cancer

miRNAs	Expression of miRNAs	Significances	Reference
miR-200f	Upregulated	miR-200f overexpressions are associated with the aggressive tumor progression and be recognized as reliable markers to predict the prognosis and survival in EOC patients	[12]
miR-205	Upregulated	miR-205 is associated with ovarian cancer staging and lymph node metastasis, and when combined with biomarkers CA-125 and HE4 proteins, it improves the diagnosis of ovarian cancer effectively	[13]
miR-21-5p, miR-29a-3p, miR-30d-5p	Upregulated	miR-21-5p, miR-29a-3p, miR-30d-5p were significantly upregulated in CCCO cells, which indicates that these miRNAs can be promising targets for the diagnosis and treatment of ovarian cancer	[17]
miR-484	Downregulated	Ovarian cancer patients with low serum exosomal miR-484 expression and high serum CA-125 levels tend to have poor survival benefits	[15]
miR-34a	Downregulated	The continuous mutation of TP53 may lead to the decrease of the level of miR-34a in the cells and promote carcinogenesis and tumor proliferation	[21]

Notes: miR-200f: miR-200 family; EOC: epithelial ovarian cancer; HE4: human epididymis protein 4; CCCO: clear cell carcinoma of the ovary

体 miRNAs 可作为卵巢癌早期诊断的生物标志物,但实际上由于组织学多样性和个体差异,miRNAs 作为诊断生物标志物的探索依然是不够的。

1.2 外泌体 miRNAs 与卵巢癌的治疗

在基于铂类的传统卵巢癌化疗方案中,细胞耐药性的存在无法避免,因此更多新型卵巢癌治疗方案的开发显得至关重要。研究表明,外泌体 miR-330-3p/JAM2(junctional adhesion molecule 2)轴参与卵巢癌中的核心上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)程序的诱导,外在控制卵巢癌的转移,并影响患者的预后。因此,通过阻断非典型外泌体 miR-330-3p/JAM2 轴来影响卵巢浆细胞-卵巢癌细胞的相互作用可能是靶向治疗高级别浆液性卵巢癌的有效选择^[24]。

Au Yeung 等^[25]研究发现,外泌体 miR-21 可以从癌症相关脂肪细胞和成纤维细胞向卵巢癌细胞转移。在确定 APAF1 为 miR-21 的直接靶标后,通过上调卵巢癌细胞中的 APAF1,可增强卵巢癌细胞对紫杉醇化疗的敏感程度。转移后的 miR-21 赋予卵巢癌细胞化学耐受性和侵袭性表型,表明阻止 miR-21 从基质细胞的外泌体转移是抑制卵巢癌生长的一个新策略。Wang 等^[26]也通过研究发现,外泌体 miR-92b-3p 通过靶向 SOX4 调节肿瘤相关血管生成,miR-92b-3p 高表达的外泌体可抑制恶性卵巢组织的血管生成。在裸鼠腹部肿瘤模型中,人工合成的 miR-92b-3p 高表达外泌体也可以与阿帕替尼产生抗肿瘤和抗血管生成联合作用。该研究为 miR-92b-3p 过度表达的外泌体在卵巢癌中的潜在抗肿瘤作用提供了证据,在一定程度上证实外泌体 miRNAs 治疗卵巢癌的可行性,同时在联合相应的化疗药物时,会产生更好的治疗效果。此外,有研究将表达 CD47 的肿瘤外泌体和 cRGD 修饰的脂质体(miR497/TP-HENPs)融合形成杂交纳米颗粒,以共同递送 miR-497 和雷公藤内酯醇(triptolide,TP)。该纳米颗粒能被肿瘤细胞有效摄取,在肿瘤区域有效地富集,促进过度激活的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路去磷酸化,增强活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生,并上调巨噬细胞从 M2 到 M1 的极化,

从而显著性增强肿瘤细胞的凋亡,同时不产生任何副作用。这也为治疗顺铂耐药型卵巢癌提供了一种潜在的解决方案^[27]。

目前认为癌症是一个由癌细胞和肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)共同组成的系统,其中包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)和 T 淋巴细胞。调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)和 T 辅助细胞 17(T helper 17,Th17)均由 CD4⁺T 细胞激活后分化而来,但他们在免疫调节中发挥相反的作用。相关研究发现,TAMs 衍生的外泌体将靶向 STAT3 的 miRNAs 转移到 T 细胞中,如 miR-29a-3p 和 miR-21-5p,并调节 T 细胞亚群极化,导致 Treg/Th17 失衡,形成可促进上皮性卵巢癌进展和转移的免疫抑制微环境。Li 等^[28]研究发现,TAM 衍生的外泌体 miR-221-3p 通过靶向细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B,CDKN1B)来对上皮性卵巢癌进展进行调节。这为靶向外泌体或相关 miRNAs 为开发新的卵巢癌治疗方法提供了思路^[29]。除此之外,TME 中卵巢癌细胞和内皮细胞之间的干扰证实 miR-199a-5p 也可能是一种潜在的生物标志物,可用作卵巢癌治疗的新型治疗靶点^[30]。同时,靶向 miR-155-5p 可能是阻止 ROS 介导的免疫抑制 TME 形成的一种替代方法^[23](Table 2)。

最新的研究发现,miRNAs 拥有特定的排序序列,决定了他们被分选为外泌体/sEVs 或保留在细胞中。不同的细胞类型,如白色和棕色脂肪细胞、内皮细胞、肝脏和肌肉,优先使用特定的排序序列。miRNAs 的特定排序为循环外泌体 miRNA 与起源组织的联系提供了重要的见解,也为提高外泌体 miRNAs 介导治疗的靶向性提供了一种方法。

Table 2 The role of exosomal miRNAs in the treatment of ovarian cancer

miRNAs	Expression of miRNAs	Target	Reference
miR-330-3p	Downregulated	Exosome miR-330-3p/JAM2 axis	[24]
miR-21	Downregulated	APAF1	[25]
miR-92b-3p	Upregulated	SOX4	[26]
miR-497	Upregulated	PI3K/AKT/mTOR signaling pathway	[27]
miR-221-3p	Downregulated	CDKN1B	[28]
miR-199a-5p	Upregulated	HIF-2 α	[30]
miR-155-5p	Upregulated	PD-L1	[23]

Notes: JAM2: junctional adhesion molecule 2; CDKN1B: cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; HIF-2 α : Hypoxia-inducible factor-2 α ; PD-L1: programmed death ligand 1

2 外泌体 miRNAs 在卵巢癌中的作用机制

体外和体内研究均显示卵巢癌细胞中 miRNAs 参与细胞周期控制,包括细胞凋亡、细胞增殖和侵袭等基本过程^[5]。对于外泌体 miRNAs 在卵巢癌中的作用机制也是研究的一个重要方向。

miR-21-5p 作为一种已被充分研究的 miRNA,在多种癌症模型中异常表达,并有助于调节癌症的发展^[31-32]。Cao 等^[33]通过研究发现,miR-21-5p 在卵巢癌组织、卵巢癌患者的血浆外泌体和卵巢癌细胞的外泌体中表达上调。外泌体 miR-21-5p 通过在 mRNA 和蛋白水平上靶向其 3'-非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 来抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 6 (cyclin-dependent kinase 6, CDK6) 的表达,以此参与卵巢癌的发生发展。Zhang 等^[22]研究发现,miR-543 在卵巢癌细胞中的过表达显著性增加培养基中葡萄糖的浓度,同时抑制肿瘤细胞的增殖。进一步生物信息学分析发现,miR-543 及其潜在靶基因参与了癌症相关蛋白多糖通路。在此过程中,卵巢癌细胞分泌的外泌体通过甲基化下调 miR-543,使 IGF2 过表达,IGF2 与 IGF1R 和 IGF2R 结合并激活相关通路,引起葡萄糖代谢和蛋白多糖失调,影响细胞外基质和细胞膜的合成,从而促进卵巢癌细胞的增殖和迁移^[34]。

目前研究表明,缺氧可促进癌细胞释放外泌体。Lian 等^[30]研究发现,缺氧环境下卵巢癌细胞分泌的外泌体 miR-199a-5p 在癌症转移中起负调节作用,它通过 HIF-2 α 调节 Wnt/ β -连环蛋白途径使自身低表达,促进癌症转移。目前已证实,血管通透性增加与癌症转移相关,外泌体可通过介导旁分泌机制影响细胞间物质交换,进一步干扰细胞间通讯^[35]。在该研究中,外泌体 miR-199a-5p 也被证实经由内皮细胞吞噬后,可使内皮单层连接的完整性增加,从而抑制癌症转移。TME 中卵巢癌细胞和内皮细胞之间的互扰也证实了 miR-199a-5p 可能是一种潜在的生物标志物,可作为卵巢癌治疗的新治疗靶点。

He 等^[36]研究发现,卵巢癌细胞可分泌出大量 miR-205,经由脂肪相关途径介导的摄取方式,将其转移到内皮细胞。内皮细胞中的 miR-205 抑制 PTEN 基因表达诱导血管生成,并激活其下游 AKT

通路,导致细胞增殖及肿瘤血管生成。此外,研究发现,ROS 增多后会诱导肿瘤细胞外泌体 miR-155-5p 下调,使 PD-L1 增多,导致 CD8⁺ T 淋巴细胞减少,CD3⁺ T 细胞凋亡增多,通过这种调节机制促进卵巢癌进展^[23]。

除血浆外泌体 miRNAs,腹腔积液源性外泌体 (ascites-derived exosomes, ADEs) 在卵巢癌的进展中也起重要作用。miR-6780b-5p 作为 ADEs 中促进癌症转移的潜在关键 miRNA,在转移至卵巢癌细胞内后,促进细胞 EMT 程序启动,最终导致癌症的转移^[37]。除上述所述的外泌体 miRNAs,仍有众多外泌体 miRNAs 有助于卵巢癌发生和肿瘤细胞的侵袭转移。

3 小结与展望

卵巢癌是威胁全球女性健康的常见恶性生殖系统肿瘤,早诊断和早治疗是改善卵巢癌患者预后的关键。近年来,基于外泌体检测的液体活检技术受到越来越多的关注,其在肿瘤筛查、诊断和治疗方面发挥着重要的作用。非侵入性或微创采样的检测方法也大大减轻了患者的痛苦。外泌体具有较低的免疫原性,但具有较高的生物相容性和较好的循环稳定性。因此,模拟外泌体 miRNAs 制剂的开发可能会为卵巢癌患者带来较大的临床获益。随着技术的进步,用作药物输送载体的外泌体也正在成为治疗各种疾病的新方法。基于大量研究的基础下,将外泌体 miRNAs 应用于卵巢癌的早期诊断和治疗已成为可能,但仍需要更多的研究来充分描述外泌体对卵巢癌恶性活动的影响。

参考文献:

- [1] Thery C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8):569-579.
- [2] Isaac R, Reis FCG, Ying W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(9):1744-1762.
- [3] Garcia-Martin R, Wang G, Brandao BB, et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention[J]. *Nature*, 2022, 601(7893):446-451.
- [4] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2628-2647.
- [5] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. miRNA profile in ovarian cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 113:104381.

- [6] Hu C, Meiners S, Lukas C, et al. Role of exosomal micro RNAs in lung cancer biology and clinical applications[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12828.
- [7] Shi Y, Liu Z, Lin Q, et al. MiRNAs and cancer: key link in diagnosis and therapy[J]. *Genes(Basel)*, 2021, 12(8):1289.
- [8] Taylor DD, Gercel-Taylor C. Exosomes/microvesicles: mediators of cancer-associated immunosuppressive microenvironments[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(5):441–454.
- [9] Szajnik M, Czystowska-Kuzmicz M, Elishaev E, et al. Biological markers of prognosis, response to therapy and outcome in ovarian carcinoma[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(8):811–826.
- [10] Yang WL, Lu Z, Guo J, et al. Human epididymis protein 4 antigen-autoantibody complexes complement cancer antigen 125 for detecting early-stage ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(4):725–736.
- [11] Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D155–D162.
- [12] Zuberi M, Mir R, Das J, et al. Expression of serum miR-200a, miR-200b, and miR-200c as candidate biomarkers in epithelial ovarian cancer and their association with clinicopathological features[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(10):779–787.
- [13] Zhu Z, Chen Z, Wang M, et al. Detection of plasma exosomal miRNA-205 as a biomarker for early diagnosis and an adjuvant indicator of ovarian cancer staging [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):27.
- [14] Liu J, Yoo J, Ho JY, et al. Plasma-derived exosomal miR-4732-5p is a promising noninvasive diagnostic biomarker for epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):59.
- [15] Zhang W, Su X, Li S, et al. Low serum exosomal miR-484 expression predicts unfavorable prognosis in ovarian cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(4): 485–491.
- [16] Jeon H, Seo SM, Kim TW, et al. Circulating exosomal miR-1290 for diagnosis of epithelial ovarian cancer [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(1):288–300.
- [17] Horie K, Nanashima N, Yokoyama Y, et al. Exosomal microRNA as biomarkers for diagnosing or monitoring the progression of ovarian clear cell carcinoma: a pilot study [J]. *Molecules*, 2022, 27(12):3953.
- [18] Teague EM, Print CG, Hull ML, The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(2):142–165.
- [19] Zhou J, Gong G, Tan H, et al. Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6):2915–2923.
- [20] Maeda K, Sasaki H, Ueda S, et al. Serum exosomal microRNA-34a as a potential biomarker in epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1):47.
- [21] Wong MY, Yu Y, Walsh WR, et al. microRNA-34 family and treatment of cancers with mutant or wild-type p53 (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(5):1189–1195.
- [22] Zhang S, Pan D, Zhang S, et al. Exosomal miR-543 inhibits the proliferation of ovarian cancer by targeting IGF2 [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:2003739.
- [23] Li X, Wang S, Mu W, et al. Reactive oxygen species reprogram macrophages to suppress antitumor immune response through the exosomal miR-155-5p/PD-L1 pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):41.
- [24] Yang Z, Wang W, Zhao L, et al. Plasma cells shape the mesenchymal identity of ovarian cancers through transfer of exosome-derived microRNAs[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9):ebd0737.
- [25] Au Yeung CL, Co NN, Tsuruga T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11150.
- [26] Wang J, Wang C, Li Y, et al. Potential of peptide-engineered exosomes with overexpressed miR-92b-3p in anti-angiogenic therapy of ovarian cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(5):e425.
- [27] Li L, He D, Guo Q, et al. Exosome-liposome hybrid nanoparticle codelivery of TP and miR497 conspicuously overcomes chemoresistant ovarian cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):50.
- [28] Li X, Tang M. Exosomes released from M2 macrophages transfer miR-221-3p contributed to EOC progression through targeting CDKN1B [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 5976–5988.
- [29] Zhou J, Li X, Wu X, et al. Exosomes released from tumor-associated macrophages transfer miRNAs that induce a Treg/Th17 cell imbalance in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12):1578–1592.
- [30] Lian XY, Zhang H, Liu Q, et al. Ovarian cancer-excreted exosomal miR-199a-5p suppresses tumor metastasis by targeting hypoxia-inducible factor-2alpha in hypoxia microenvironment [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(8): 380–385.
- [31] Wang C, Li Q, He Y. MicroRNA215p promotes epithelial to mesenchymal transition by targeting SRYbox 17 in endometrial cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(6):1897–1905.
- [32] Xie Y, Liu Y, Fan X, et al. MicroRNA-21 promotes progression of breast cancer via inhibition of mitogen-activated protein kinase10 (MAPK10)[J]. *Biosci Rep*, 2019, Aug 2. [Ahead of Print]
- [33] Cao J, Zhang Y, Mu J, et al. Exosomal miR-21-5p contributes to ovarian cancer progression by regulating CDK6 [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(4):1185–1196.
- [34] Hamamura K, Zhang P, Yokota H. IGF2-driven PI3 kinase and TGFbeta signaling pathways in chondrogenesis [J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(10):1238–1246.
- [35] Tichet M, Prod'Homme V, Fenouille N, et al. Tumour-derived SPARC drives vascular permeability and extravasation through endothelial VCAM1 signalling to promote metastasis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6993.
- [36] He L, 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.
- [37] Cai J, Gong L, Li G, et al. Exosomes in ovarian cancer ascites promote epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by delivery of miR-6780b-5p[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2):210.