

外泌体在子宫内膜癌诊断及治疗中的研究进展

常筱晗 综述 王 攀 吴 郁* 审校

(北京大学第三医院妇产科, 北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2023)04-0303-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2023.04.013

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是最常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率在全球范围内呈上升趋势^[1]。EC的常见症状为异常阴道出血,在超声检查中通常表现为子宫内膜增厚或伴有血流信号的宫腔内异常回声,若存在远处转移,血清CA125可能升高。早期子宫内膜样癌通常预后良好,但进展期和高危组织学类型的EC(如浆液性、未分化、去分化癌)预后较差^[2]。目前,EC疗效评估的主要手段仍为诊断性刮宫和宫腔镜下活检等侵入性检查手段,尚无EC特异性生物标志物判断疾病的发生和进展。此外,由于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、肥胖等高危因素,EC在年轻女性中也较为多见。由于生育需求,这类患者往往选择保留生育功能的孕激素药物保守治疗^[3],在治疗过程中常出现对药物不敏感和耐药现象而导致保守治疗失败^[4],是EC保守治疗中的难点之一。因此,寻找有效的特异性诊断标志物和精准的治疗靶点尤为重要。外泌体是肿瘤微环境中参与肿瘤调控的细胞外囊泡结构,广泛存在于人体各种组织和体液中,具有异质性。本文通过文献总结外泌体生物标志物参与EC作用机制的最新研究进展,为EC的分子机制研究及靶向外泌体生物标志物治疗EC的临床新策略提供理论依据。

1 外泌体的组成、产生和功能

外泌体是一种细胞分泌的细胞外囊泡,具有脂质双层膜,直径40~160 nm。细胞经内吞作用形成杯状结构,其中包含细胞膜蛋白及与细胞外环境相

关的可溶性蛋白,即早期内体。早期内体逐渐发展成为晚期内体,后者向内出芽形成含有数个腔内囊泡的多泡体(multivesicular bodies, MVBs)。MVBs若与细胞膜融合可将其内的腔内囊泡分泌到细胞外成为外泌体^[5]。外泌体内含有细胞膜蛋白、胞质及核蛋白、代谢物、核酸如mRNA、非编码RNA和DNA等。靶细胞可摄取外泌体,并将其所携带的生物活性物质转移至其他细胞从而发挥生物学效应,形成一种全新的细胞-细胞间信息传递系统,在肿瘤的发生发展中发挥作用^[6]。

外泌体可调节肿瘤细胞对应激、产生耐药性和逃避免疫监控,从而参与肿瘤细胞的生存和转移^[7]。此外,外泌体被认为是细胞排泄废物的一种方式,以维持细胞内稳态。外泌体通过调节相关基因表达、转录后修饰、肿瘤微环境、信号传导通路等途径从而实现对肿瘤的调控作用。探索上述途径将有助于揭示癌症诊断和治疗的新靶点^[8]。

2 预测EC发生和发展的外泌体生物标志物

目前,肿瘤诊断和监测的研究工作主要集中于发现新的非侵入性方法。与传统肿瘤活检相比,液体活检具有更准确地监测肿瘤演变和治疗反应的优势^[9]。外泌体在EC液体活检中具有巨大的应用前景。EC患者的尿液、血液等体液中分离的外泌体携带的核酸,可能成为监测EC发生、发展的新型生物标志物^[10]。

2.1 早期检测EC的外泌体标志物

Fan等^[11]基于EC患者血清中6个差异表达的

* 通讯作者, E-mail: pheonix1997@163.com

微小核糖核酸 (MicroRNA, miRNA) (miR-143-3p, miR-195-5p, miR-20b-5p, miR-204-5p, miR-423-3p 和 miR-484) 构建的诊断模型,在鉴定 EC 与正常样本中具有有良好的区分效果。他们使用逻辑回归方法构建诊断模型,通过 ROC 曲线分析评估诊断价值,这 6 种血清 miRNA 在 EC 中均有优异的诊断价值。实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 分析显示 miR-20b-5p 在 EC 患者和正常对照人群血清中表达水平分别为 2.12 (95% CI: 1.69 ~ 2.54) 和 1 (95% CI: 0.76 ~ 1.24) ($P < 0.0001$);在 EC 患者和正常对照人群血清外泌体中表达水平分别为 1.97 (95% CI: 1.24 ~ 2.70) 和 1 (95% CI: 0.74 ~ 1.26) ($P = 0.0282$)。仅 miR-20b-5p 在 EC 患者血清和血清外泌体中显著高表达,92 例经病理确诊为 EC 和 102 例正常对照样本的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.756 (95% CI: 0.689 ~ 0.823),提示其作为外泌体标志物用于 EC 的潜在诊断价值。

然而,同一种 miRNA 在多种恶性肿瘤中均可能有发挥调节肿瘤发生、发展的作用,如 miR-200c 被报道在乳腺癌、结直肠癌等中均可调节疾病的进展^[12,13]。因此,某一外泌体标志物的水平或许不能单独用作 EC 诊断,其与临床症状或其他检查手段结合可能提供更好的诊断价值。Zhou 等^[14]报道血浆来源的外泌体 miR-15a-5p 是早期检测 EC 的有效生物标志物。与健康受试者相比,从 EC 患者血浆样本中分离的外泌体中,miR-15a-5p、miR-106b-5p 和 miR107 显著上调。仅 miR-15a-5p 产生了 0.813 的 AUC 值,以良好区分 I 期 EC 患者和健康受试者,且 miR-15a-5p 与血清肿瘤标志物 CEA 和 CA125 的结合实现了 0.899 的更高 AUC 值,具有更高的诊断价值。Srivastava 等^[15]报道 hsa-miR-200c-3p 在 EC 组织和细胞中表达水平明显上调,通过下调锌指 E-盒结合同源异形盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1) 和 ZEB2 的表达,阻断上皮-间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT),从而抑制肿瘤转移。

PCOS 是育龄期女性常见的内分泌及代谢疾病,是 EC 的重要危险因素。Che 等^[16]报道 PCOS 患者血清中外泌体 miR-27a-5p 通过下调肿瘤抑制因子 SMAD4 促进 EC 的侵袭和转移。定量检测 PCOS 患者循环外泌体中的 miR-27a-5p 水平可能是

判断是否需要启动 EC 预防性治疗的标志。EC 在年轻女性中的发病率日益增长,对于该人群中的外泌体研究尚缺乏。外泌体的检测是否可成为取代宫腔镜检查的另一 EC 随访手段有待进一步探索。

2.2 评估 EC 的转移和预后的外泌体标志物

EC 外泌体的检测亦可提示疾病的转移与预后。Wang 等^[17] qRT-PCR 分析结果显示,相较于正常对照,血浆外泌体 miR-26a-5p 表达水平在 EC 患者,尤其在伴有淋巴结转移的 EC 患者中显著降低 ($P < 0.01$),说明血浆外泌体 miR-26a-5p 低表达与 EC 患者的淋巴转移有关。ROC 曲线分析显示血浆外泌体 miR-26a-5p 对预测 EC 的淋巴结转移具有较高的诊断价值, AUC 值为 0.834 (95% CI: 0.743 ~ 0.924)。人淋巴内皮细胞可通过吸收 EC 细胞分泌的缺乏 miR-26a-5p 的外泌体,激活淋巴样增强结合因子 1 (lymphoid enhancing-binding factor 1, LEF1)/c-myc/血管内皮生长因子 A (vascular endometrial growth factor A, VEGFA) 轴从而促进淋巴管形成。因此,检测 EC 患者血浆外泌体 miR-26a-5p 水平有助于早期识别淋巴结转移。Zheng 等^[18]报道 EC 患者中外泌体 miRNA-93 表达增加与肿瘤分级、FIGO 分期和远处器官转移相关,外泌体 miRNA-205 表达降低与淋巴结受累、FIGO 分期相关。qRT-PCR 分析显示血清外泌体 miRNA-93 在高、低分化 EC 患者中表达水平分别为 3.97 ± 1.41 和 4.20 ± 1.46 ($P = 0.01$);在早、晚期 EC 患者中表达水平分别为 3.22 ± 1.29 、 4.44 ± 1.26 ($P < 0.0001$),在有无远处转移 EC 患者中表达水平分别为 5.10 ± 1.28 、 3.51 ± 1.26 ($P < 0.0001$)。生存分析显示,基于平均外泌体 miRNA-93 表达的数据,外泌体 miRNA-93 表达 ≤ 3 倍和 > 3 倍的 EC 患者总体中位生存期分别为 31.25、25.50 月 ($P = 0.0006$)。在 100 例 EC 和 100 例正常对照样本中进行 ROC 曲线分析显示,血浆外泌体 miRNA-93 对预测 EC 预后具有较高的诊断价值, AUC 值为 0.99 (灵敏度 93%, 特异度 97%, $P < 0.0001$)。血清外泌体 miRNA-205 在早期和晚期 EC 患者中表达水平分别为 0.09 ± 0.13 、 0.05 ± 0.11 ($P = 0.004$);有淋巴结转移的 EC 患者中表达水平分别为 0.04 ± 0.13 、 0.08 ± 0.12 ($P = 0.001$)。生存分析显示,基于平均外泌体 miRNA-205 表达的数据,外泌体 miRNA-205 表达 > 0.07 倍和 \leq

0.07 倍的 EC 患者总体中位生存期分别为 33.25、24.80 月 ($P = 0.01$)。说明二者均与更差的总体中位生存期有关,可作为 EC 患者的预后指标。

也有研究人员通过检测外泌体中的蛋白以评估 EC。Song 等^[19]研究显示血浆外泌体凝集素半乳糖苷结合可溶性 3 结合蛋白 (lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein, LGALS3BP) 在 EC 进展过程中增加。他们对血浆外泌体进行定量蛋白组学分析显示,相较于健康人群, LGALS3BP 表达水平在伴和不伴转移的 EC 患者中均显著上升 ($P < 0.001$)。在 87 例 EC 和 42 例正常对照样本中进行 ROC 曲线分析显示, LGALS3BP 是对评估 EC 转移有潜在意义的标志物, AUC 值为 0.7406 (95% CI: 0.6506 ~ 0.8305)。在体外用富含 LGALS3BP 的外泌体处理 EC 细胞系 SPEC2、Ishikawa 和人脐静脉内皮细胞后, qRT-PCR 分析均可观察到 VEGFA 表达显著增加 ($P < 0.01$), 说明 LGALS3BP 表达与 VEGFA 表达相关。高含量的外泌体 LGALS3BP 可在体内外激活 PI3K/AKT/VEGFA 信号通路, 促进 EC 细胞增殖和迁移以及人脐静脉内皮细胞血管生成。因此, 检测 EC 患者外泌体 LGALS3BP 有助于 EC 的诊断和预后评估。

利用液体活检技术、宫腔灌洗液等寻找外泌体作为 EC 的标志物具有重复、实时操作、获取信息比组织活检更快捷方便等优势, 因而成为早期诊断 EC 和评估预后的发展方向。然而, 用超速离心法、密度梯度离心法等方法获取外泌体存在纯度不足或耗时、量少等问题, 目前尚缺少快速、高纯度检测外泌体的技术方法^[20], 这是以外泌体作为疾病诊断的分子标记物仍待解决的问题。同时, 通过血、尿等不同体液提取的外泌体对疾病诊断的价值究竟有何差异, 何为最佳的提取外泌体来源亦待进一步研究。

3 外泌体与 EC 治疗的研究进展

3.1 通过调控外泌体中的 miRNA 治疗 EC

肿瘤微环境中肿瘤细胞和免疫细胞之间的通讯会影响抗肿瘤免疫效应, 其中外泌体在肿瘤免疫中发挥重要作用。Zhou 等^[21]研究显示 EC 组织中 miR-765 显著低表达。雌激素通过雌激素受体 ER β 上调其靶基因蛋白脂质蛋白 2 (proteolipid protein 2, PLP2) 的表达, 后者通过 Notch 信号通路调节 Ki-67

和多种 EMT 相关分子如 E-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 进而促进 EC 的发展。CD45RO⁺CD8⁺T 细胞来源的外泌体富含 miR-765, 可通过 ER β /miR-765/PLP2/Notch 轴限制雌激素依赖的 EC 的发展, 成为潜在的治疗靶点。

由于肿瘤快速细胞分裂的巨大能量需求和其血供之间的不平衡, 缺氧是实体肿瘤中的常见现象。肿瘤通过促进血管生成、转移及对放化疗耐受等表型以适应缺氧环境。Xiao 等^[22]报道在缺氧状态下 EC 细胞系 KLE 细胞来源的外泌体中 miRNA-21 表达显著增加 ($P < 0.01$), 通过促进单核细胞向 M2 型巨噬细胞极化从而改变肿瘤微环境和促进肿瘤的发生发展, 而 miRNA-21 抑制剂可显著逆转上述细胞表型的转化, 或可成为 EC 治疗的新方法。

肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 也是肿瘤微环境中主要的成分之一, 可通过释放细胞因子、趋化因子或外泌体来介导细胞间通信, 在肿瘤的发生发展中发挥必不可少的作用^[23]。Li 等^[24]报道 CAFs 来源的外泌体促进 EC 细胞的侵袭。CAFs 转移外泌体 miR-148b 到 EC 细胞中, miR-148b 通过直接结合其下游靶基因 DNMT1 来抑制 EC 转移, 从而发挥肿瘤抑制作用。因此, 促进基质细胞来源的 miR-148b 的转移可能是预防 EC 发展的潜在治疗方法。

miRNA 也可直接对癌基因起调控作用, 如 Jing 等^[25]对 EC 患者的肿瘤组织和癌旁组织进行基因芯片分析显示, 相较于癌旁组织, EC 患者癌组织中 miR-499 表达显著下降 ($|\log_2 FC| > 2, P < 0.05$), 外泌体 miR-499 作为肿瘤抑制剂直接靶向癌基因 VAV3 的 3'UTR 序列, 抑制肿瘤生长和血管形成。

3.2 通过调控外泌体中的 circRNA 治疗 EC

Gu 等^[26]报道肿瘤微环境中 M2 型极化巨噬细胞来源的外泌体 hsa_circ_0001610 的释放显著下调 EC 细胞对于放疗的敏感性。Hsa_circ_0001610 通过海绵吸附 miR-139-5p 上调细胞周期蛋白 cyclin B1 的表达, 从而通过调节细胞周期促进肿瘤的放疗抵抗。此研究为增强 EC 的放疗敏感性治疗提供了新思路。

目前, 外泌体 circRNA 对 EC 治疗方面的研究较少, EC 肿瘤组织或细胞中的 circRNA, 如 hsa_circRNA_0001776^[27]、circESRP1^[28]、circ_0000043^[29]

和 hsa_circ_0023404^[30] 均对 EC 的增殖、迁移和侵袭有影响,是治疗 EC 的新靶点。由于未提取外泌体中的 circRNA 进行分析,后续对于外泌体 circRNA 和 EC 治疗的研究可着眼于上述靶点进行深入探索。

3.3 通过调控外泌体中的长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 治疗 EC

lncRNA 是指长度 >200 核苷酸的非编码 RNA, 具有非常重要的调控功能,与很多恶性肿瘤的发生发展紧密相关。Fan 等^[31] 研究显示 CAFs 来源的外泌体长链非编码 RNA - 核富集转录本 1 (long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1, lncRNA NEAT1) 在 EC 患者组织中表达显著增加 ($P < 0.001$), 转运至 EC 细胞中的 NEAT1 通过靶向 miR-26a/b-5p-STAT3 轴来促进 YKL-40 表达,进而加速肿瘤生长。Jia 等^[32] 报道长链非编码 RNA 淋巴细胞白血病缺失基因 1 (long non-coding RNA deleted in lymphocytic leukemia 1, lncRNA DLEU1) 在 EC 组织和细胞中显著上调 ($P < 0.05$)。含 DLEU1 的外泌体可以被邻近 EC 细胞摄取,通过靶向 miR-381-3p 调控 E2F3 的表达。调控上述通路中各组分的表达是 EC 治疗中的新方向。

3.4 通过调控外泌体中的蛋白表达治疗 EC

丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 5 (serpin family A member 5, SERPINA5) 在许多恶性肿瘤中表达降低。Song 等^[33] 利用癌症和肿瘤基因图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库对 EC 患者的 SERPINA5 表达进行分析,相较于无远处转移的 EC 患者和正常人群,有远处转移的 EC 患者中 SERPINA5 表达显著降低 ($P < 0.01$), 而过表达 SERPINA5 或高外泌体 SERPINA5 水平通过抑制整合素 $\beta 1$ /FAK 信号通路的激活进而抑制 EC 的转移潜能。

通过对外泌体中不同组分的分析,上述研究为 EC 的发病机制提供了新的见解,并为 EC 的治疗研究开辟新方向。目前,外泌体对 EC 治疗的研究主要限于不同类型的 RNA 对于靶基因和信号通路的调控,靶向外泌体其他组分的研究较少,有待进一步探索。上述结果是否能在临床上获得便捷易实施、疗效稳定甚至物美价廉的成果转化有待科学界学者们通过广泛深入的研究逐步揭示。

4 小结

随着人们对 EC 发病机制研究的不断深入,外泌体在 EC 的发生发展中发挥重要作用,外泌体因具有低免疫原性、低毒性、生物屏障渗透性、高稳定性、优异的生物相容性和靶向性具有相当大的优势,使其成为临床治疗的有力替代物^[34],为 EC 的早期诊断、病情监测及治疗开辟了新方向,可能成为 EC 诊断和治疗的重要手段。

然而,在外泌体的临床应用过程中可能会遇到一些挑战,如需优化外泌体的提取和储存过程,这将有利于大规模生产用于临床的外泌体;需要提高外泌体药物递送系统的载药量和药物释放效率^[35];还需要更多研究来探索哪种体液标本更适用于外泌体对于 EC 的诊断,深入了解来自不同细胞类型或体液的外泌体对 EC 的影响,可以为今后的靶向临床治疗提供合理的理论依据。

参考文献

- 1 Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. Lancet, 2022, 399 (10333): 1412 - 1428.
- 2 Arend RC, Jones BA, Martinez A, et al. Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease. Gynecol Oncol, 2018, 150 (3): 569 - 580.
- 3 Hutt S, Tailor A, Ellis P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. Acta Oncol, 2019, 58 (3): 342 - 352.
- 4 王露露, 吕巧英, 罗雪珍. 子宫内膜癌保育治疗孕激素耐药分子机制的相关研究进展. 复旦学报 (医学版), 2021, 48 (3): 410 - 417.
- 5 Sykaras AG, Christofidis K, Politi E, et al. Exosomes on endometrial cancer: A biomarkers treasure trove? Cancers (Basel), 2022, 14 (7): 1733.
- 6 Cordonnier M, Chanteloup G, Isambert N, et al. Exosomes in cancer theranostic: Diamonds in the rough. Cell Adh Migr, 2017, 11 (2): 151 - 163.
- 7 罗艳露, 范江涛. 外泌体调控妇科恶性肿瘤相关机制的研究进展. 医学综述, 2021, 27 (15): 2982 - 2987.
- 8 Han QF, Li WJ, Hu KS, et al. Exosome biogenesis: machinery, regulation, and therapeutic implications in cancer. Mol Cancer, 2022, 21 (1): 207.
- 9 Muinelo-Romay L, Casas-Arozamena C, Abal M. Liquid biopsy in endometrial cancer: New opportunities for personalized oncology. Int J Mol Sci, 2018, 19 (8): 2311.

- 10 Miao M, Miao Y, Zhu Y, et al. Advances in exosomes as diagnostic and therapeutic biomarkers for gynaecological malignancies. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19):4743.
- 11 Fan X, Zou X, Liu C, et al. MicroRNA expression profile in serum reveals novel diagnostic biomarkers for endometrial cancer. *Biosci Rep*, 2021, 41(6):BSR20210111.
- 12 Jurmeister S, Baumann M, Balwierz A, et al. MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(3):633–651.
- 13 Pan Y, Liang H, Chen W, et al. microRNA-200b and microRNA-200c promote colorectal cancer cell proliferation via targeting the reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs. *RNA Biol*, 2015, 12(3):276–289.
- 14 Zhou L, Wang W, Wang F, et al. Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):57.
- 15 Srivastava A, Moxley K, Ruskin R, et al. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients. *Aaps J*, 2018, 20(5):82.
- 16 Che X, Jian F, Chen C, et al. PCOS serum-derived exosomal miR-27a-5p stimulates endometrial cancer cells migration and invasion. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(1):1–12.
- 17 Wang J, Gong X, Yang L, et al. Loss of exosomal miR-26a-5p contributes to endometrial cancer lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5):e846.
- 18 Zheng W, Yang J, Wang Y, et al. Exosomal miRNA-93 and miRNA-205 expression in endometrial cancer. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(1):1111–1115.
- 19 Song Y, Wang M, Tong H, et al. Plasma exosomes from endometrial cancer patients contain LGALS3BP to promote endometrial cancer progression. *Oncogene*, 2021, 40(3):633–646.
- 20 邢义高, 张 君, 田振辉, 等. 比较两种方法提取人脐带间充质干细胞外泌体的效果. *江苏医药*, 2023, 49(1):5–8.
- 21 Zhou WJ, Zhang J, Xie F, et al. CD45RO⁺ CD8⁺ T cell-derived exosomes restrict estrogen-driven endometrial cancer development via the ER β /miR-765/PLP2/Notch axis. *Theranostics*, 2021, 11(11):5330–5345.
- 22 Xiao L, He Y, Peng F, et al. Endometrial cancer cells promote M2-like macrophage polarization by delivering exosomal miRNA-21 under hypoxia condition. *J Immunol Res*, 2020, 2020:9731049.
- 23 Sun Z, Yang S, Zhou Q, et al. Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor microenvironment. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):82.
- 24 Li BL, Lu W, Qu JJ, et al. Loss of exosomal miR-148b from cancer-associated fibroblasts promotes endometrial cancer cell invasion and cancer metastasis. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2943–2953.
- 25 Jing L, Hua X, Yuanna D, et al. Exosomal miR-499a-5p inhibits endometrial cancer growth and metastasis via targeting VAV3. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:13541–13552.
- 26 Gu X, Shi Y, Dong M, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived hsa_circ_0001610 reduces radiosensitivity in endometrial cancer. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9):818.
- 27 Jia Y, Liu M, Wang S. CircRNA hsa_circRNA_0001776 inhibits proliferation and promotes apoptosis in endometrial cancer via downregulating LRIG2 by sponging miR-182. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:412.
- 28 Shi R, Zhang W, Zhang J, et al. CircESRP1 enhances metastasis and epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer via the miR-874-3p/CPEB4 axis. *J Transl Med*, 2022, 20(1):139.
- 29 Wei D, Tian M, Fan W, et al. Circular RNA circ_0000043 promotes endometrial carcinoma progression by regulating miR-1271-5p/CTNND1 axis. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(4):1075–1087.
- 30 Chen Z, Huang M, You J, et al. Circular RNA hsa_circ_0023404 promotes the proliferation, migration and invasion in endometrial cancer cells through regulating miR-217/MAPK1 axis. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):242.
- 31 Fan JT, Zhou ZY, Luo YL, et al. Exosomal lncRNA NEAT1 from cancer-associated fibroblasts facilitates endometrial cancer progression via miR-26a/b-5p-mediated STAT3/YKL-40 signaling pathway. *Neoplasia*, 2021, 23(7):692–703.
- 32 Jia J, Guo S, Zhang D, et al. Exosomal-lncRNA DLEU1 accelerates the proliferation, migration, and invasion of endometrial carcinoma cells by regulating microRNA-E2F3. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:8651–8663.
- 33 Song Y, Ye L, Tan Y, et al. Therapeutic exosomes loaded with SERPINA5 attenuated endometrial cancer cell migration via the integrin beta1/FAK signaling pathway. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(5):861–872.
- 34 Li MY, Liu LZ, Dong M. Progress on pivotal role and application of exosome in lung cancer carcinogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):22.
- 35 Ye M, Wang J, Pan S, et al. Nucleic acids and proteins carried by exosomes of different origins as potential biomarkers for gynecologic cancers. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24:101–113.

(收稿日期:2023–01–13)

(修回日期:2023–03–04)

(责任编辑:李贺琼)