



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

外泌体与卵巢癌耐药关系的研究进展

周冠楠, 顾圆圆, 华克勤, 丁景新

引用本文:

周冠楠, 顾圆圆, 华克勤, 等. 外泌体与卵巢癌耐药关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 684–688.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192381>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

ERCC1和TUBB3在卵巢癌组织中的表达及其临床意义

Expression and significance of ERCC1 and TUBB3 in ovarian carcinoma

中国临床医学. 2016, 23(5): 576–580 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160918>

MicroRNA-29b表达改变对卵巢癌细胞增殖及侵袭的影响

The role of microRNA-29b in ovarian cancer cell proliferation and invasion and its mechanism

中国临床医学. 2018, 25(3): 387–390 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180433>

基于SOX9的生物学研究及其在肝癌干细胞中的研究进展

Research progress of SOX9 in cancer stem cell of hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2016, 23(6): 838–840 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160438>

妇科达芬奇机器人系统辅助手术的围手术期管理

Perioperative management of Da Vinci robot system assisted surgery in gynecology

中国临床医学. 2018, 25(3): 466–469 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180186>

B7-H4和B7-H6在卵巢癌中的表达及意义

Expressions of B7-H4 and B7-H6 in ovarian cancers and its clinical implication

中国临床医学. 2018, 25(6): 963–966 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180388>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192381

外泌体与卵巢癌耐药关系的研究进展

周冠楠, 顾圆圆, 华克勤, 丁景新*

复旦大学附属妇产科医院妇产科, 上海 200011

[摘要] 卵巢癌是女性生殖系统中恶性程度最高的肿瘤, 目前化疗是其主要治疗方法之一, 然而化疗药物的长期使用通常会引起卵巢癌的耐药性, 从而导致治疗的失败。卵巢癌耐药机制及逆转耐药策略抑制是卵巢癌治疗研究的热点。外泌体是由细胞分泌的直径为 40~100 nm 的球形囊泡, 其携带多种生物活性分子(如 DNA、非编码 RNA、蛋白质等)调控多种生理和病理活动。本文就外泌体与卵巢癌耐药的关系及其机制进行综述, 以期对卵巢癌耐药的预防和治疗提供新思路。

[关键词] 外泌体; 卵巢癌; 耐药性; 机制

[中图分类号] R 737.31 **[文献标志码]** A

Research progress of relationship between exosomes and drug resistance in ovarian cancer

ZHOU Guan-nan, GU Yuan-yuan, HUA Ke-qin, DING Jing-xin*

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China

[Abstract] Ovarian cancer is the most lethal gynecological malignancy, for which chemotherapy is one of the main treatments at present. However, long-term use of chemotherapeutic drugs usually results in drug resistance in ovarian cancer, leading to treatment failure and tumor progression, which accounts for the low effectiveness of clinical therapy. The mechanism of drug resistance and the strategy of prevention or reversal of such resistance have been focal topics in ovarian cancer therapy researches. Exosomes are small spherical extracellular vesicles secreted by cells with a diameter of 40~100 nm. Exosomes carry a variety of biomolecules (including DNA, non-coding RNA, and proteins) and take part in a variety of physiological and pathological communications. This article reviews the role and mechanism of exosomes in the development of drug resistance in ovarian cancer, and aims to provide new insights for the prevention or treatment of drug resistance.

[Key Words] exosomes; ovarian cancer; drug resistance; mechanism

卵巢癌在女性生殖系统三大恶性肿瘤中预后最差, 其发病率在我国妇科肿瘤中居第 3 位, 病死率高居首位, 对女性患者的生命造成严重威胁。全球范围内, 每年卵巢癌新发病例达 24 万, 每年死亡病例有 15 万, 成为妇科恶性肿瘤中最棘手的肿瘤^[1-2]。卵巢癌早期症状隐匿, 大约 75% 的卵巢癌患者被明确诊断时已经发展到疾病晚期且伴有广泛转移, 手术常不能完全切除, 因此瘤体减灭术合并以铂类为基础的联合化疗是目前临床上常用的治疗方案^[3]。虽然 80% 的卵巢癌患者对以铂类为主的一线化疗方案敏感, 但复发率高达 60% 以上; 其中大部分患者在一线化疗后会出现继发的耐药^[4], 而卵巢癌患者的耐药直接导致化疗药物无法对卵巢癌细胞进行有效的杀伤和抑制, 进而导致病情恶化,

严重影响卵巢癌患者的生存期和生活质量。卵巢癌化疗耐药成为临床上棘手的难题, 而其发生耐药的机制研究也成为近年来研究的热点和难点。

近年来外泌体成为肿瘤学研究的热点, 其在肿瘤进展中的功能受到密切关注^[5]。大量研究^[6-7]表明, 外泌体作为细胞间信息传递的关键信使, 无论是在邻近肿瘤细胞间或是远处肿瘤细胞间都会起到沟通信息和物质运输的功能, 进而形成了一个信息、物质交换网络, 并可以通过直接或间接作用影响肿瘤细胞对药物的敏感性。

1 外泌体

外泌体首次于 20 世纪 80 年代被发现, 当时的研究^[8]认为, 细胞分泌外泌体的过程是一种细胞自

[收稿日期] 2019-12-26 **[接受日期]** 2020-04-01

[基金项目] 国家自然科学基金(8177060582). Supported by National Natural Science Foundation of China (8177060582).

[作者简介] 周冠楠, 博士生. E-mail: zgnsmmu@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-33189900, E-mail: djxdd@sina.com

身选择性去除其细胞质膜蛋白的单纯的过程。随着实验方案的改进和技术的发展,在血液、尿液、胸水、腹水、脑脊液^[10]中均可以发现外泌体,目前普遍认为体内的各类细胞都能够分泌外泌体^[9]。外泌体是一种直径40~100 nm的具有生物双层膜的囊泡结构,其膜结构主要由磷脂双分子层构成,囊泡结构内部包含多种生物活性成分,主要包括蛋白质、糖类、核酸[如DNA、mRNA、miRNA、长链非编码RNA(lncRNA)及环状RNA(cirRNA)等]以及脂类等^[11-13]。近年来研究^[14-15]表明,细胞可以通过分泌外泌体与邻近的或者远距离的细胞融合,介导生物活性物质的转运和生物信号的传递,进而调节细胞的生理功能,维持机体内环境的稳态以及细胞之间的信息和物质交流,而外泌体中不同的内容物决定外泌体发挥着不同的生物学功能。此外,越来越多的研究^[16]表明,外泌体参与抗原递呈、刺激免疫细胞分化等免疫调节过程。

2 外泌体促进卵巢癌的发生发展

大部分卵巢癌的治疗手段为瘤体减灭术联合术后化疗,尽管大部分卵巢癌首次化疗效果较好,但因其化疗耐药导致的疾病复发和远处转移非常常见。近年来越来越多的研究发现,外泌体可以通过调控卵巢癌的生物学行为,在卵巢癌的发生发展中发挥重要作用。有研究^[17]表明,约85.4%的卵巢癌患者腹水中可检出外泌体,这些外泌体可在树突状细胞(dendritic cells, DC)并存条件下诱导DC前体细胞、DC和外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的凋亡,从而最终抑制外周血单核细胞的杀伤功能。卵巢癌外泌体凭借其高表达的miR-222-3p可诱导巨噬细胞发生M2型极化。M2型巨噬细胞具有抑制免疫应答、促进肿瘤细胞生长与转移的功能,因此卵巢癌外泌体凭借其高表达的miR-222-3p可以间接抑制免疫应答。有研究^[18]表明,使用肿瘤坏死因子样细胞凋亡弱诱导剂(TWEAK)处理巨噬细胞,可以显著增加巨噬细胞内及巨噬细胞外泌体中的miRNA-7水平,进而通过降低表皮生长因子受体/蛋白激酶B/细胞外调节蛋白激酶(EGFR/AKT/ERK1/2)信号通路活性抑制卵巢癌细胞转移。腹膜转移是卵巢癌的重要生物学行为之一,卵巢癌细胞外泌体在腹膜转移的发生和发展中发挥着重要作用。Nakamura等^[19]通过实验证明,卵巢癌细胞分泌的

外泌体可以诱导人腹膜间皮细胞(human peritoneal mesothelial cells, HPMCs)发生间皮细胞间充质样转变(mesothelial-mesenchymal transition, MMT),促进卵巢癌细胞的转移和侵袭。而Wu等^[20]证实卵巢癌患者腹水中的肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)外泌体通过其携带的miR-146b-5p抑制内皮细胞的迁移,然而卵巢癌SKOV3细胞外泌体可以通过某些lncRNA逆转TAM的这种抑制作用。随着对卵巢癌研究的进一步深入,发现与非高级别浆液性卵巢癌相比,高级别浆液性卵巢癌更易通过外泌体诱导新生血管的形成,进而促进肿瘤的转移^[21-22]。

3 外泌体参与卵巢癌耐药中的研究进展

3.1 卵巢癌细胞外泌体通过转运耐药相关的ncRNA参与耐药 与其他肿瘤一样,卵巢癌细胞外泌体中携带的miRNA可以参与其耐药发生。耐药卵巢癌细胞外泌体可通过转运miRNA而介导卵巢癌耐药(图1)。有研究^[23-24]发现,卵巢癌顺铂耐药细胞系A2780-CP中的miR-21-3p(其靶向分子是NAV3)显著高表达,转染了miR-21-3p的顺铂敏感性A2780细胞可以被诱导发生耐药。进一步的研究表明,顺铂耐药细胞A2780-CP可以通过其分泌的外泌体诱导顺铂敏感性细胞A2780产生耐药性。

以往研究^[24-25]表明,miR-1246可以通过抑制其靶基因Cav1的表达而抑制外泌体的产生,并通过与受体细胞的血小板衍生生长因子 β (PDGF β)受体结合而抑制细胞的增殖。miR-1246抑制剂联合化疗可以缩小肿瘤体积^[25]。进一步的研究^[24]表明,卵巢癌细胞中miR-1246可直接作用于靶基因而Cav1参与外泌体的转移过程。研究者^[25]分析TCGA等生物信息数据发现,高表达miR-1246同时低表达Cav1的卵巢癌患者总体预后较差。进一步的研究表明,紫杉醇耐药卵巢癌细胞外泌体中miR-1246的表达明显高于紫杉醇敏感卵巢癌细胞外泌体。通过对卵巢癌细胞过表达Cav1和anti-miR-1246可以明显增加卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性。

Crow等^[26]研究发现,卵巢癌耐药细胞A2780-CP产生的外泌体可降低敏感细胞A2780的药物敏感性,增加其耐药性。该研究还发现,将卡铂耐药卵巢癌细胞OVCAR10外泌体与敏感细胞A2780共培养,同样增加A2780的耐药性。进一步研究发现,耐药细胞外泌体引起的多种敏感细胞耐药与

SMAD4 基因突变有关,耐药株细胞的 SMAD4 基因突变引起上皮细胞间充质转分化(EMT)这一耐

药标志的上调,进而释放外泌体,诱导对化疗药物敏感的卵巢癌细胞产生耐药性。

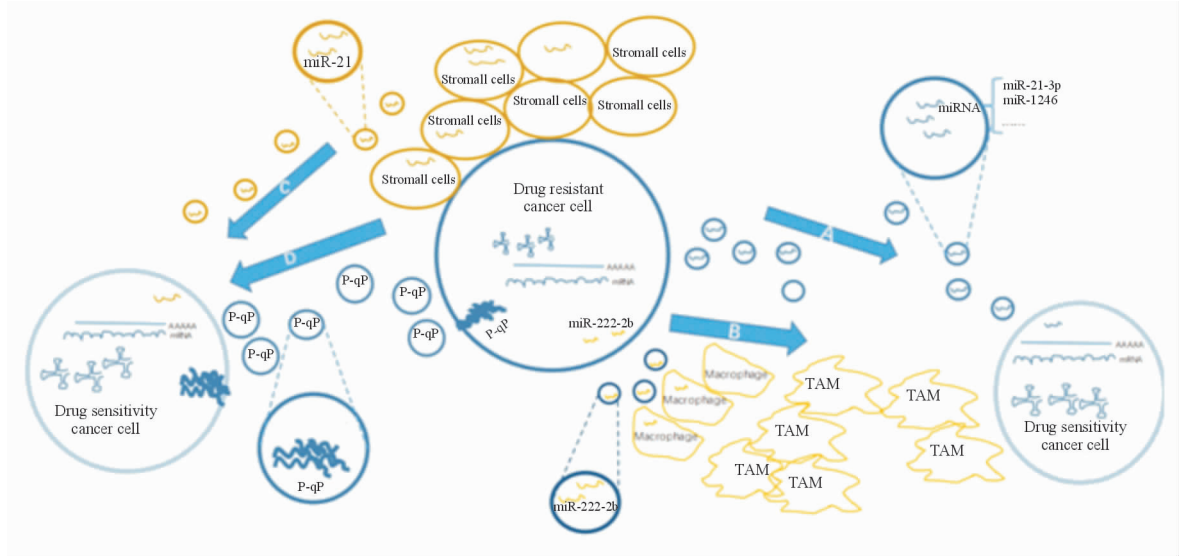


图1 外泌体参与卵巢癌耐药机制示意

A: 耐药卵巢癌细胞外泌体通过转运 miRNAs 介导卵巢癌耐药;B: 耐药卵巢癌细胞外泌体通过转运 miRNA 介导肿瘤周围免疫细胞(巨噬细胞等)活性而介导卵巢癌耐药;C: 耐药卵巢癌周围基质细胞的外泌体通过传递 miRNAs 而介导耐药性;D: 耐药卵巢癌细胞外泌体通过转运大分子蛋白质(外排蛋白等)而传递耐药性

3.2 卵巢癌细胞外泌体通过转运活性蛋白质参与耐药 目前,P-gp 蛋白(P-glycoprotein)参与肿瘤细胞耐药性的研究受到广泛关注。有研究^[27]推测,卵巢癌细胞外泌体通过转运 P-gp 蛋白参与卵巢癌耐药性的传递。该研究表明,使用紫杉醇分别处理卵巢癌细胞耐药株和卵巢癌细胞敏感株后,紫杉醇在卵巢癌细胞耐药株内含量较少而在其分泌的外泌体中大量存在,但在卵巢癌细胞敏感株内却大量累积。进一步研究发现,卵巢癌细胞紫杉醇耐药株 A2780/PTX 来源的外泌体(A2780/PTX-exosome)中富含丰富的药物外排蛋白 P-gp,而在卵巢癌细胞紫杉醇敏感株 A2780 来源的外泌体(A2780-exosome)中几乎不含 P-gp 蛋白。将耐药卵巢癌细胞释放的外泌体与药物敏感细胞系共培养发现,药物敏感细胞的P-gp表达量增加,其对紫杉醇的耐药性提高 5 倍。这表明耐药细胞外泌体中的 P-gp 转移到 A2780 细胞中,化疗药物被排出细胞外。

3.3 卵巢癌基质细胞外泌体参与耐药 基质细胞在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用,其中成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞及脂肪细胞等共同参与组成肿瘤微环境。Cho 等^[28]研究发现,卵巢癌细胞外泌体具有促分化作用,可以促使肿瘤基质中的间充质干细胞向肿瘤相关的肌成纤维细胞方向分化,这类肌成纤维细胞参与组成肿瘤基

质,通过释放细胞因子增加肿瘤的侵袭能力。另有研究^[29]发现,上皮性卵巢癌来源的外泌体可以通过其携带的 miR-222-3p 激活巨噬细胞分化成肿瘤相关巨噬细胞亚型(TAM),该巨噬细胞亚型和细胞因子信号转导抑制因子-3/信号转导及转录激活蛋白(SOCS3/STAT3)通路相关,具有促进肿瘤发展的作用。Au 等^[30]研究发现,基质细胞外泌体可以将 miRNA-21 转入肿瘤细胞,进而作用于凋亡酶激活因子(APAF1)而产生耐药性。将卵巢癌细胞分别与表达 miR-21 和不表达 miR-21 的胚胎成纤维细胞外泌体共培养,发现经表达 miR-21 外泌体处理后的卵巢癌细胞具有紫杉醇耐药性。

3.4 卵巢癌细胞外泌体直接外排药物分子参与耐药 卵巢癌细胞外泌体可以包裹细胞内化疗药物,直接外排药物分子而降低细胞内有效药物浓度,导致药效降低。研究^[31]表明,肿瘤细胞通过其分泌的外泌体,可以将荧光标记的多柔比星排出细胞。在多种恶性肿瘤中的细胞内体囊泡和多囊泡小体(MVB)的膜上都富含包括 P-gp、多药耐药相关蛋白-1(MRP-1)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和 ATP 转运蛋白(ABCA3)等蛋白在内的大量转运蛋白,这些转运蛋白由于具有相同的跨膜结构域,又被称 MRD-ABC 转运蛋白。MDR-ABC 可以将肿瘤细胞内的药物转运至内体和 MVB,通过释放外泌体的

方式将药物从胞内排至胞外,引起肿瘤细胞产生耐药(图1)。Safaei等^[32]研究发现,卵巢癌耐药株2008/C13*5.25细胞的耐药性与其外泌体介导的物质转运有关。与敏感细胞2008相比,耐药卵巢癌2008/C13*5.25细胞外泌体中都富含药物外排蛋白MRP2、ATP7A、ATP7B和溶酶体相关蛋白1(LAMP1),耐药细胞通过具有外排作用的外泌体外排铂类化疗药物,进而产生耐药性。

4 结 语

外泌体作为细胞间物质交换和信息传递的运载体,不仅与肿瘤的发生发展关系密切,同时在卵巢癌耐药性的产生过程中同样发挥重要作用。一直以来,化疗耐药性作为卵巢癌治疗的难点和研究热点,受到广泛关注。卵巢癌细胞及其周围微环境中的细胞,利用分泌的外泌体中携带的特异性蛋白、核酸等物质,产生并传递化疗耐药性。外泌体参与卵巢癌耐药性产生和传递的分子机制,包括传递耐药特性的外泌体的产生、外泌体的内化摄取以及外泌体内容物传递耐药性的分子信号通路,对认识卵巢癌耐药机制意义重大。从临床应用角度而言,外泌体的特异性生物学特征,为耐药卵巢癌的早期诊断及精准治疗提供了全新的途径。对外泌体的深入研究,有助于合理地对卵巢癌患者进行更精准的临床诊断、监测、治疗。但是目前有关外泌体与卵巢癌耐药关系的研究仍亟待提高和深入,很多外泌体参与卵巢癌耐药的具体通路和机制仍不十分清楚,尚未形成比较明确的外泌体介导卵巢癌耐药的研究结果。外泌体参与卵巢癌耐药性的传递,提示其在卵巢癌的治疗中具有很好的应用前景,对指导卵巢癌治疗策略的开发和改良提供了新思路。

参考文献

[1] ALEXANDROV L B, NIK-ZAINAL S, WEDGE D C, et al. Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013,500(7463):415-421.

[2] EL BAIRI K, AMRANI M, KANDHRO A H, et al. Prediction of therapy response in ovarian cancer: where are we now? [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017,54(4):233-266.

[3] ZHU Z, MU Y, QI C, et al. CYP1B1 enhances the resistance of epithelial ovarian cancer cells to paclitaxel in vivo and in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2015,35(2):340-348.

[4] SHIN D H, KWON G S. Pre-clinical evaluation of a themosensitive gel containing epothilone B and mTOR/Hsp90

targeted agents in an ovarian tumor model[J]. *J Control Release*, 2017,268:176-183.

[5] STOORVOGEL W, KLEIJMEER M J, GEUZE H J, et al. The biogenesis and functions of exosomes[J]. *Traffic*, 2002, 3(5):321-330.

[6] ZHANG C, JI Q, YANG Y, et al. Exosome: function and role in cancer metastasis and drug resistance[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018,17:1533033818763450.

[7] NING K, WANG T, SUN X, et al. UCH-L1-containing exosomes mediate chemotherapeutic resistance transfer in breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2017,115(8):932-940.

[8] PAN B T, TENG K, WU C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes[J]. *J Cell Biol*, 1985, 101(3):942-948.

[9] VAN DER POL E, BÖING A N, HARRISON P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64 (3): 676-705.

[10] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. *Theranostics*, 2018,8 (1):237-255.

[11] KIM Y J, YOO S M, PARK H H, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,493(2):1102-1108.

[12] TAO S C, YUAN T, ZHANG Y L, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model[J]. *Theranostics*, 2017,7(1):180-195.

[13] ZHANG Y, CHOPP M, LIU X S, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (4): 2659-2673.

[14] BECKER A, THAKUR B K, WEISS J M, et al. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2016,30(6):836-848.

[15] ANDRÉ M D O R, PEDRO A, LYDEN D. Cancer exosomes as mediators of drug resistance[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1395:229-239.

[16] CHEN F, CHEN J, YANG L, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2019,21(4):498-510.

[17] PENG P, YAN Y, KENG S. Exosomes in the ascites of ovarian cancer patients: origin and effects on anti-tumor immunity[J]. *Oncol Rep*, 2011,25(3):749-762.

[18] HU Y, LI D, WU A, et al. TWEAK-stimulated macrophages inhibit metastasis of epithelial ovarian cancer *via* exosomal shuttling of microRNA [J]. *Cancer Lett*, 2017,

- 393;60-67.
- [19] NAKAMURA K, SAWADA K, KINOSE Y, et al. Exosomes promote ovarian cancer cell invasion through transfer of CD44 to peritoneal mesothelial cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2017,15(1):78-92.
- [20] WU Q, WU X, YING X, et al. Suppression of endothelial cell migration by tumor associated macrophage-derived exosomes is reversed by epithelial ovarian cancer exosomal lncRNA[J]. *Cancer Cell Int*, 2017,17:62.
- [21] YI H, YE J, YANG X M, et al. High-grade ovarian cancer secreting effective exosomes in tumor angiogenesis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(5):5062-5070.
- [22] ENRIQUEZ V A, CLEYS E R, DA SILVEIRA J C, et al. High LIN28A expressing ovarian cancer cells secrete exosomes that induce invasion and migration in HEK293 cells[J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015:701390.
- [23] BROWN R, CURRY E, MAGNANI L, et al. Poised epigenetic states and acquired drug resistance in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014,14(11):747-753.
- [24] PINK R C, SAMUEL P, MASSA D, et al. The passenger strand, miR-21-3p, plays a role in mediating cisplatin resistance in ovarian cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1):143-151.
- [25] KANLIKILICER P, BAYRAKTAR R, DENIZLI M, et al. Exosomal miRNA confers chemo resistance *via* targeting Cav1/p-gp/M2-type macrophage axis in ovarian cancer[J]. *EbioMedicine*, 2018,38:100-112.
- [26] CROW J, ATAY S, BANSKOTA S, et al. Exosomes as mediators of platinum resistance in ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2017,8(7):11917-11936.
- [27] ZHANG F F, ZHU Y F, ZHAO Q N, et al. Microvesicles mediate transfer of P-glycoprotein to paclitaxel-sensitive A2780 human ovarian cancer cells, conferring paclitaxel-resistance[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014,738:83-90.
- [28] CHO J A, PARK H, LIM E H, et al. Exosomes from ovarian cancer cells induce adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to acquire the physical and functional characteristics of tumor-supporting myofibroblasts [J]. *Gynecol Oncol*, 2011,123(2):379-386.
- [29] YING X, WU Q, WU X, et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (28): 43076-43087.
- [30] AU YEUNG C L, CO N N, 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.
- [31] SHARMA A. Chemoresistance in cancer cells: exosomes as potential regulators of therapeutic tumor heterogeneity[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017,12(17):2137-2148.
- [32] SAFAEI R, LARSON B J, CHENG T C, et al. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005,4(10):1595-1604.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军

