

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200727.1610.002.html\(2020-07-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200727.1610.002.html(2020-07-28))

外泌体在妇科恶性肿瘤中的相关研究进展*

周皎月¹综述,刘 洋^{2△},周红林¹审校

(昆明医科大学第二附属医院:1.妇产科;2.生殖科 650101)

[摘要] 外泌体(exosome)近几年在多种肿瘤的诊治方面取得重要的研究进展,其携带蛋白质、RNA、DNA、miRNA等多种分子物质,在肿瘤的发生、发展、转移、侵袭和耐药等过程中均发挥着重要的作用。宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌(EC)是妇科最常见的恶性肿瘤,在早期不易被检测出来,到晚期时缺乏有效的治疗手段,预后差且生存率低。因此,探索和发现更精准的诊断及更有效的治疗手段极为重要,本文对外泌体在妇科恶性肿瘤中的相关研究进展进行综述。

[关键词] 外泌体;宫颈肿瘤;卵巢肿瘤;子宫内膜肿瘤;早期诊断;治疗

[中图分类号] R737.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3848-04

Research progress of exosomes in gynecologic malignant tumors*

ZHOU Jiaoyue¹, LIU Yang^{2△}, ZHOU Honglin¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Reproduction, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] In recent years, important progress has been made in the research on exosomes for the diagnosis and treatment of various tumors. They carry a variety of molecular substances such as protein, RNA, DNA and miRNA, etc, and play an important role in the occurrence, development, metastasis, invasion and drug resistance of tumors. Cervical cancer, ovarian cancer, and endometrial cancer (EC) are the most common malignant tumors in gynecology. They are not easy to be detected in the early stage, and are lack of effective treatment means in the late stage, with poor prognosis and low survival rate. Therefore, it is extremely important to explore and find more accurate diagnostic methods and more effective treatment methods. This article reviewed the research progress of exosomes in gynecological malignant tumors.

[Key words] exosomes; uterine cervical neoplasms; ovarian neoplasms; endometrial neoplasms; early diagnosis; treatment

癌症已成为具有高发病率和高病死率的公共卫生问题,妇科恶性肿瘤对女性生命健康构成了严重威胁,亟需找到新的诊疗手段来提高患者的生存率。外泌体(exosome)在循环系统中稳定存在,并能被癌细胞选择性地摄取,可以作为多种信号分子的载体,用作潜在的癌症诊断生物标志物和治疗靶标,在妇科恶性肿瘤的诊断和治疗应用中越来越受到关注,本文对外泌体在妇科恶性肿瘤中的相关研究进展进行综述。

1 外泌体简介

外泌体是直径在 30~200 nm 的双层膜性囊泡小体^[1]。于 1987 年由 Johnstone 最先在绵羊网织红细胞中发现^[2],起初被认为是红细胞正常生理代谢过程中丢弃的废物,后经研究证实几乎所有活性细胞都有分泌外泌体的能力,包括肿瘤细胞。由细胞分泌的外

泌体广泛存在于多种体液中,包括血液、尿液、唾液、乳汁和胆汁等^[3-4]。外泌体内含有 DNA、信使 RNA(mRNA)、微 RNA(miRNA)、蛋白质、脂质等多种活性物质,因此,在许多生理活动和病理过程中发挥重要作用。具体表现在细胞间进行物质转运,传递信号分子^[5],参与调节免疫反应^[6]。外泌体在肿瘤的发生、发展、转移及侵袭过程中均发挥了重要作用^[7],能促进肿瘤细胞的增殖^[8],抑制免疫细胞的抗肿瘤活性,促进肿瘤新生血管生成及肿瘤相关成纤维细胞和巨噬细胞重构,优化肿瘤定植、生长和转移前的微环境并促进其发展,参与肿瘤微环境重塑的各个环节^[9-11]。

外泌体具有异质性,表现为不同细胞的外泌体数量不同,其内容物种类也不同,甚至同一细胞来源的外泌体也可能不同^[12]。外泌体的组成能够反映母细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860515);云南省科技厅联合专项[2018FE001(-055)];云南省卫生和计划生育委员会人才培养项目(H-201629);云南省卫生科技计划项目(2016NS286,2016NS287,2017NS277,2017NS278)。 作者简介:周皎月(1994-),在读硕士研究生,主要从事妇科肿瘤与生殖内分泌疾病的诊治研究。 △ 通信作者,E-mail:km20150515@163.com。

胞在不同生理和病理条件下的变化,如肿瘤细胞较正常细胞释放的外泌体数量显著升高,并且不同类型和不同恶性程度的肿瘤释放的外泌体数量及外泌体内容物种类也不同^[13]。外泌体携带了母细胞的信息,其内含物可能成为潜在的生物标志物。此外,外泌体具有一定的稳定性,自身完整囊泡结构可以保护其内部的生物标志物免于降解和酶水解;另一方面,外泌体在多种体液中广泛存在,液体活检作为一种非侵入性的体液检测方法在临床诊断中具有明显优势。因此,外泌体可作为理想的癌症诊断和预后治疗的潜在靶标。

2 外泌体与宫颈癌

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,发病率居女性恶性肿瘤第二,病死率位居第三,中国女性的宫颈癌发病率逐年上升^[14]。据 2020 年 SIEGEL 等^[15]报道显示,宫颈癌是 20~39 岁女性癌症死亡的第二大主要原因。95% 的宫颈癌由高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染导致,而 90% 的 HPV 感染通常在 1~2 年内自动清除,仅少数感染最终向恶性转化,当 HPV 与子宫颈宿主细胞整合时,HPV E6/E7 基因过表达,才会促使感染的子宫颈细胞向恶性转化^[16]。

2.1 外泌体在宫颈癌诊断中的作用

目前临床普遍使用的宫颈癌筛查方法是 HPV 检测(或)新柏氏液基细胞学检测,虽然能有效诊断,但其结果受人为因素影响较明显,且需要从子宫颈处收集样本,可能会诱发出血和感染,给受检者带来不必要的痛苦。液体活检作为一种非侵入性的体液检测方法在临床诊断中具有明显优势,针对外泌体的液体活检可以提供更多分子信息,对确定宫颈癌进展有重要意义。SHI 等^[17]发现激活转录因子 1(ATF1)和 RAS 基因在原发性和复发性宫颈癌小鼠模型的肿瘤细胞中表达均明显上调,并且在小鼠模型的血液外泌体中同样能检测到两种基因过表达,表明 ATF1 和 RAS 可能成为宫颈癌诊断的潜在生物标志物。ZHANG 等^[18]在宫颈癌患者组织提取物和阴道分泌物提取的外泌体中检测到磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3k/Akt/mTOR)水平升高,并且基因和蛋白水平会随着癌变程度升高而表达增加,组织和外泌体来源的基因表达量无明显差异,提示由阴道分泌物来源的外泌体介导的 PI3k/Akt/mTOR 信号通路可能提供诊断宫颈癌的生物标志物。

2.2 外泌体在宫颈癌免疫治疗中的作用

肿瘤细胞分泌的外泌体主要通过其表面的肿瘤相关抗原,如跨膜蛋白黑色素瘤抗原-1(MART-1)、gp100、表皮生长因子受体 2(Her2/neu)和癌胚抗原(CEA),诱导 T 细胞增殖分化发挥免疫效应。专职抗原提呈细胞分泌的外泌体具有主要组织相容性复合体(MHC) I/II-抗原肽复合物,可以直接为 T 细胞活化提供第一信号,也可以被树突细胞(DC)内化后间接活化 T 细胞为细胞毒性 T 细胞(CTL)杀伤肿瘤细胞。尽管如此,癌症患者体内产生的外泌体并未产生

明显的抗肿瘤效应,可能由于外泌体的免疫原性不强,其表面相关抗原数量不足以介导免疫反应^[19]。有研究通过对外泌体进行工程改造,增加了外泌体表面抗原数量,从而提高抗肿瘤免疫能力^[20-22]。该研究利用一种与外泌体脂膜高度融合且不具有生物活性的蛋白——人体免疫缺陷病毒 1 Nef 蛋白突变体(HIV-1 Nefmut)作为载体,再将 HPV-E7 与 HIV-1 Nefmut 偶联,实现外泌体上 HPV-E7 的高度聚集,将改造后的外泌体作为疫苗作用于被 HPV 感染的动物模型中,在体内激活 CD8⁺T 细胞和 E7 特异性 CTL 的免疫应答,但这种免疫疗法是否适用于宫颈癌模型仍需进一步验证。LUDWIG 等^[23]在 HPV 诱导的头颈癌中证实外泌体能诱导单核细胞迅速分化为 DC,并维持抗原提呈能力,产生更有效的病毒特异性免疫,从而杀伤癌细胞,但这一机制是否同样在 HPV 诱导的宫颈癌中适用需要进一步证实。CHEN 等^[24]利用一种合成的双链 RNA 相似物聚肌苷酸多聚胞苷酸刺激 DC 后所释放的外泌体能促进宫颈癌小鼠体内 CD8⁺细胞、CD4⁺T 细胞增殖,明显抑制宫颈癌肿瘤的生长并提高了宫颈癌小鼠的存活率。虽然目前缺乏相关研究,但可以看出外泌体在宫颈癌的免疫治疗中有很大的应用前景。

3 外泌体与卵巢癌

卵巢癌的病死率在妇科恶性肿瘤中位居第一,严重危害女性健康,其中以上皮性卵巢癌最为多见,约占 90%^[25]。由于卵巢处于盆腔深处,卵巢癌早期没有症状或症状不典型,在确诊时多为晚期^[26]。目前,卵巢癌的标准疗法为细胞减灭术联合铂类化合物的术后辅助化疗,随着化疗药物使用量和使用时间增加,许多患者在 6~12 个月出现耐药性。由于患者易出现肿瘤扩散、治疗手段有限、早期难以发现、易发生耐药等原因,卵巢癌的病死率居高不下。为了提高卵巢癌患者的生存率,急需找到更加准确的筛查手段及高效的治疗方法。最近,外泌体在卵巢癌发生、发展中的作用引起了更多关注。卵巢癌来源的外泌体内也包含许多可能在肿瘤进展中占主要调节作用的生物活性分子,如免疫调节相关分子、参与肿瘤侵袭的 miRNA 和抗药性相关分子等。

3.1 外泌体在卵巢癌诊断中的作用

目前卵巢癌的主要诊断方法为影像学加血清肿瘤标志物,包括糖类抗原(CA)125、CA199、CA153、人附睾蛋白,然而其通常在癌症早期并不升高且特异性不高,因此,找到可以在早期被检测到并表现卵巢癌典型特征的新型生物标志物至关重要。外泌体携带大量与卵巢癌分期相关的分子信息,是卵巢癌诊断生物标志物的理想来源。

与卵巢良性病变来源的外泌体相比,卵巢癌来源的外泌体中转化生长因子- β 1 和黑色素瘤相关抗原的水平明显增加,提示这些标志物可能将卵巢癌与良性病变区分开^[27]。研究证实卵巢癌患者腹腔积液来源的外泌体包含 Claudin 4、CD24 和上皮细胞黏附分子,

在卵巢癌中具有诊断价值^[28]。此外,卵巢癌细胞衍生的外泌体 miRNA 被证明对卵巢癌的早期诊断有很高的参考价值,有研究证实,miRNA21、miRNA-141、miRNA-200a、miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-203、miRNA-205 和 miRNA-214 在卵巢癌外泌体中明显升高^[29]。然而,这些具有潜在诊断价值的生物标志物还需要进一步验证。

3.2 外泌体在卵巢癌耐药性中的作用

患者出现耐药性是癌症治疗中的主要障碍之一,在卵巢癌中,细胞内药物浓度与外泌体分泌之间呈负相关,表明外泌体在耐药性中起关键作用,其可能机制主要包括:(1)外泌体通过转移相关 miRNA 导致耐药性。YEUNG 等^[30]利用来源于癌症相关脂肪细胞和癌症相关成纤维细胞的外泌体处理卵巢癌细胞,发现外泌体中 miRNA-21 上调通过抑制凋亡蛋白酶激活因子 1(Apaf-1)抑制了细胞凋亡,表明外泌体 miRNA-21 增加了卵巢癌的耐药性。PINK 等^[31]研究表明,外泌体 miRNA-21-3p 可能是通过靶向肿瘤抑制基因 NAV3 来增加卵巢癌细胞的顺铂耐药性。(2)外泌体通过转移相关蛋白质抑制细胞凋亡或促进药物流出导致耐药性。CAO 等^[32]发现,卵巢癌细胞系 SKOV3 的外泌体中 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)的表达较子宫内膜基质细胞系来源的外泌体明显升高,在顺铂治疗后,接触含有 DNMT1 外泌体的 SKOV3 细胞出现耐药性,未接触的 SKOV3 细胞凋亡更明显,抑制携带 DNMT1 的外泌体释放后耐药性消失,说明外泌体通过传递 DNMT1 使卵巢癌细胞产生耐药性。(3)外泌体诱导上皮-间质转化(EMT)导致耐药性。卵巢癌细胞发生 EMT 后因获得更强的侵袭能力和抗凋亡能力而产生耐药,程凯等^[33]发现卵巢癌耐药细胞来源的外泌体携带 miRNA-142、miRNA-146A 和 miRNA-29B,通过诱导母体抗生物皮肤生长因子同源物 4(SMAD4)突变使卵巢癌细胞持续发生 EMT 而导致耐药性增强,说明外泌体可能会诱导细胞发生 EMT 并参与卵巢癌耐药。

4 外泌体与子宫内膜癌(EC)

EC 在发达国家妇科恶性肿瘤发病率中居于首位,绝大多数 EC 发生于绝经后期,仅 5% 的患者在 40 岁以前发病。EC 在发展中国家也严重威胁女性健康。EC 症状出现早,进展较慢,转移较晚,故总体预后较好,但复发病死率高。目前 EC 诊断标准主要依靠子宫内膜分段诊刮,但由于易受人为因素干扰,尚缺乏有效的筛查手段,因此,需要寻找一种新的 EC 特异性生物标志物来提高检出率。

目前外泌体在 EC 中的研究较少。SRIVASTAVA 等^[34]在研究来自 EC 患者尿液中的外泌体 miRNA 表达谱时发现,在 84 种 miRNA 中,只有 57 种在实时荧光定量 PCR(qPCR)中扩增,这说明外泌体中的 miRNA 存在差异组装,进一步研究显示外泌体中的差异性 miRNA 可用于生物标志物特征的发现和 EC 诊断,其中 hsa-miRNA-200c-3p 是最具特异性

的 miRNA。另外,RINAB-CANAL 等^[34]发现 miRNA-383-5p、miRNA-10b-5p、miRNA-34c-3p、miRNA-449b-5p、miRNA-34c-5p、miRNA-200b-3p、miRNA-2110、miRNA-34b-3p 等多个 miRNA 在 EC 腹腔积液来源的外泌体中表达水平较正常对照组明显升高,这些外泌体所携带的 EC 特异性 miRNA 为寻找诊断 EC 的标志物提供了新的研究方向。

在研究 EC 的进展中,MAIDA 等^[36]发现 EC 来源的外泌体富集 miRNA-200b-3p 和 miRNA-141-3p,子宫内膜成纤维细胞通过摄取这些外泌体导致自身 miRNA 的调控发生改变,说明外泌体作为传递 EC 肿瘤细胞与间质细胞信号分子的载体,参与 EC 进展的调节。多囊卵巢综合征(PCOS)是妇科常见的内分泌疾病,PCOS 患者较健康妇女患 EC 的风险升高 2.7 倍,PCOS 患者血清来源外泌体携带 miRNA-27a-5p 促进 EC 细胞转移和侵袭,提示携带 miRNA-27a-5p 的外泌体可能对 PCOS 患者的 EC 发展有影响^[37]。关于外泌体在 EC 中的相关研究尚不多见,仍有很大的研究空间。

外泌体因具备诸多优势在肿瘤诊断和治疗中的价值备受关注。本文主要针对其在妇科常见 3 种恶性肿瘤中的相关研究进行概括,外泌体在宫颈癌的临床诊断和免疫治疗中具有巨大潜能;外泌体在卵巢癌的耐药性中发挥重要作用,同时也可能参与卵巢癌的诊断和治疗;但外泌体在 EC 中的相关研究尚较少。将外泌体用于妇科恶性肿瘤的诊断和治疗中仍需要进一步的实验动物研究和大规模的队列临床试验,以确认安全性和有效性。此外,目前也亟须更加精准化的技术来纯化外泌体及监测其内容物,如何解决这些难题尚待研究者深入探索。

参考文献

- [1] SHAO H, IM H, CASTRO C M, et al. New technologies for analysis of extracellular vesicles[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(4):1917-1950.
- [2] VIAUD S, ULLRICH E, ZITVOGEL L, et al. Exosomes for the treatment of human malignancies[J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(2):82-88.
- [3] SUN Y, LIU S, QIAO Z, et al. Systematic comparison of exosomal proteomes from human saliva and serum for the detection of lung cancer[J]. *Anal Chim Acta*, 2017, 982(982):84-95.
- [4] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559):177-182.
- [5] PITT J M, KROEMER G, ZITVOGEL L. Extracellular vesicles: masters of intercellular communication and potential clinical interventions[J]. *J Clin*

- Invest, 2016, 126(4):1139-1143.
- [6] SHENODA B B, AJIT S K. Modulation of immune responses by exosomes derived from antigen-presenting cells[J]. Clin Med Insights Pathol, 2016, 9(Suppl 1):1-8.
- [7] TUCCI M, MANNAVOLA F, PASSARELLI A, et al. Exosomes in melanoma; a role in tumor progression, metastasis and impaired immune system activity[J]. Oncotarget, 2018, 9(29):20826-20837.
- [8] RICHARDS K E, ZELENIAK A E, FISHEL M L, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. Oncogene, 2017, 36(13):1770-1778.
- [9] LI K, CHEN Y, LI A, et al. Exosomes play roles in sequential processes of tumor metastasis[J]. Int J Cancer, 2019, 144(7):1486-1495.
- [10] MASHOURI L, YOUSEFI H, AREF A R, et al. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):75.
- [11] YU Z, ZHAO S, REN L, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation[J]. Oncotarget, 2017, 8(38):63461-63483.
- [12] WILLMS E, JOHANSSON H J, MÄGER I, et al. Cells release subpopulations of exosomes with distinct molecular and biological properties[J]. Sci Rep, 2016, 6(6):22519.
- [13] SHAO Y, SHEN Y, CHEN T, et al. The functions and clinical applications of tumor-derived exosomes[J]. Oncotarget, 2016, 7(37):60736.
- [14] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [15] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [16] ZHENG M, HOU L, MA Y, et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):76.
- [17] SHI Y, WANG W, YANG B, et al. ATF1 and RAS in exosomes are potential clinical diagnostic markers for cervical cancer[J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(7):477-483.
- [18] ZHANG W, ZHOU Q, WEI Y, et al. The exosome-mediated PI3k/Akt/mTOR signaling pathway in cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(7):2474-2484.
- [19] SYN N L, WANG L, CHOW E K, et al. Exosomes in cancer nanomedicine and immunotherapy: prospects and challenges[J]. Trends Biotechnol, 2017, 35(7):665-676.
- [20] BONITO P D, CHIOZZINI C, ARENACCIO C, et al. Antitumor HPV E7-specific CTL activity elicited by in vivo engineered exosomes produced through DNA inoculation[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12(12):4579-4591.
- [21] BONITO P D, RIDOLFI B, COLUMBA-CABE ZAS S, et al. HPV-E7 delivered by engineered exosomes elicits a protective CD8⁺ T cell-mediated immune response[J]. Viruses, 2015, 7(3):1079-1099.
- [22] BONITO P D, ACCARDI L, GALATI L, et al. Anti-cancer vaccine for HPV-associated neoplasms: focus on a therapeutic HPV vaccine based on a novel tumor antigen delivery method using endogenously engineered exosomes[J]. Cancers, 2019, 11(2):138.
- [23] LUDWIG S, SHARMA P, THEODORAKI M N, et al. Molecular and functional profiles of exosomes from HPV (+) and HPV (-) head and neck cancer cell lines[J]. Front Oncol, 2018, 8(8):445.
- [24] CHEN S, LV M, FANG S, et al. Poly (I:C) enhanced anti-cervical cancer immunities induced by dendritic cells-derived exosomes[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 113(113):1182-1187.
- [25] SCHUURMAN M S, KRUITWAGEN R, PORT IELJE J E A, et al. Treatment and outcome of elderly patients with advanced stage ovarian cancer: A nationwide analysis[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(2):270-274.
- [26] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4):284-296.
- [27] JIAYU S, XIAOQING Z, JING F, et al. Advances of exosome in the development of ovarian cancer and its diagnostic and therapeutic prospect[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11(11):2831-2841.
- [28] SOLTESZ B, LUKACS J, SZILAGYI E, et al. Expression of CD24 in plasma, exosome and ovarian tissue samples of serous ovarian cancer patients. [J]. J Biotechnol, 2019, 298:16-20.
- [29] 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(393):60-67.
- [30] YEUNG C L A, CO N N, TS-(下转第 3854 页)

能力。

3.2 以科技创新促学科技术能力转型

深化建立稳定、可持续运行的科技创新发展机制,将其融入学科专业建设主体定位^[13],围绕军队医院学科新质战斗力、新型作战样式等军事医学前沿,大力推动研究成果向军事医学应用转化,突出军种特色,在理论研究、技术创新、救治模式、人才培养等方面,夯实学科的科学能力、医疗救治能力、卫勤实战能力和训练保障能力,着力增强学科核心竞争技术实力,以创新促发展,以发展促转型。

3.3 以聚力文化促学科内部思维转型

学科转型发展不仅要转变工作方式方法。也要转变思维方式方法。这就需要科室建立相应的学科文化做支撑,科室应准确把握现代医院管理制度内涵,进一步凝练学科价值标准、学术规范、思维模式、行为准则和传承方式^[14],以“品牌技术、品质服务、品味保障”的“三品”文化来增强学科建设发展的动力、质量内涵建设能力、学科人才培养实力和所属团队人员的凝聚力,不断夯实学科发展根基。

参考文献

- [1] 饶克勤. 建设符合我国国情的现代医院管理制度研究[J]. 中华医院管理杂志, 2016, 32(10): 721-724.
- [2] 方鹏赛, 王一琳, 张凤帆, 等. 关于现代医院管理制度中医院章程的思考与建议[J]. 中国医院管理, 2018, 38(1): 5-7.
- [3] 厉传琳. 京沪粤三地构建现代医院管理制度的实践探索[J]. 中华医院管理杂志, 2016, 32(10): 741-743.
- [4] 徐琨, 杨敦干. 建立以章程为统领的现代院管理

制度初探[J]. 中国医院管理, 2017, 37(10): 1-3, 6.

- [5] 何含兵, 孙兆林, 陈辉, 等. 大型综合医院重点学科建设路径的探索[J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4870-4872.
- [6] 余中光, 常宗平, 陈校云. 项目管理在医院学科建设中的应用[J]. 中国卫生质量管理, 2015, 22(6): 82-84.
- [7] 厉玉洁, 陈旭. 基于现代医院管理制度下医院学科建设分析[J]. 卫生经营管理, 2020, 17(2): 89-90, 93.
- [8] 罗旭, 周来新, 黄小龙, 等. 基于现代医院管理制度推动军队医院转型发展[J]. 解放军医院管理杂志, 2020, 30(4): 328-331.
- [9] 何辅成, 李锋, 李文娟. 多学科协作诊疗模式对促进医院学科建设的探讨[J]. 中国医院, 2016, 20(7): 12-13.
- [10] 梁仟, 朱飞燕, 王大平, 等. 日间手术模式的实施及管理的最新进展[J]. 江苏卫生事业管理, 2018, 29(1): 124-128.
- [11] 龚军, 孙喆, 向天雨, 等. 医疗大数据平台研究与实践[J]. 重庆医学, 2019, 48(14): 2504-2507.
- [12] 王雅棋, 丁佐奇. “双一流”背景下 ESI 推动学科建设的分析及思考[J]. 药学教育, 2019, 35(3): 11-17.
- [13] 董茂生, 宋启哲. 新时期军民融合健康服务[J]. 解放军医院管理杂志, 2018, 25(11): 1008-1010.
- [14] 郑普生, 张金华. 从学科文化视角谈医院学科建设策略[J]. 中国卫生质量管理, 2017, 24(2): 121-123.

(收稿日期: 2020-05-06 修回日期: 2020-08-22)

(上接第 3851 页)

- URUGA T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1 [J]. Nat Commun, 2016, 7(7): 11150.
- [31] 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.
 - [32] CAO Y L, ZHUANG T, XING B H, et al. Exosomal DNMT1 mediates cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(6): 296-303.
 - [33] 程凯, 陆牡丹, 陈道桢, 等. 外泌体源 miRNA 在卵巢癌的发生和诊治中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(2): 351-354.
 - [34] SRIVASTAVA A, MOXLEY K, RUSKIN R, et al. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as bio-

markers in endometrial cancer patients [J]. AAPS J, 2018, 20(5): 82.

- [35] ROMAN-CANAL B, MOIOLA C P, GATIUS S. EV-Associated miRNAs from Peritoneal Lavage are a Source of Biomarkers in Endometrial Cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(6): 839.
- [36] MAIDA Y, TAKAKURA M, NISHIUCHI T, et al. Exosomal transfer of functional small RNA s mediates cancer-stroma communication in human endometrium[J]. Cancer Med, 2016, 5(2): 304-314.
- [37] CHE X, JIAN F, CHEN C, et al. PCOS serum-derived exosomal miR-27a-5p stimulates endometrial cancer cells migration and invasion[J]. J Mol Endocrinol, 2020, 64(1): 1-12.

(收稿日期: 2020-01-03 修回日期: 2020-07-22)