

- from simple to its chimeric patterns and clinical experience with 22 cases[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022,149(3):721-730.
- [28]洪小芳,刘晓韬,孟宏,等.游离腹壁下动脉穿支皮瓣在乳房再造中的应用[J].*中国美容医学*,2014,23(19):1595-1597.
- [29]Akita S, Nakaguchi T, Tokumoto H, et al. The usefulness of a free thinned deep inferior epigastric artery perforator flap and measurement of the vascular pedicle length: A thin flap with a long pedicle[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2022,75(5):1579-1585.
- [30]黄显军,周海波,徐恒,等.游离腹壁下动脉穿支皮瓣修复四肢软组织缺损[J].*中华显微外科杂志*, 2021,44(4):451-454.
- [31]Mayo-Yáñez M, Rodríguez-Pérez E, Chiesa-Estomba C M, et al. Deep inferior epigastric artery perforator free flap in head and neck reconstruction: A systematic review[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2021,74(4):718-729.
- [32]张文娟,樊星,拓瑞,等.腹壁下动脉穿支皮瓣应用于口腔颌面部修复重建中的效果观察[J].*湖南师范大学学报(医学版)*, 2021,18(1):94-96.
- [33]孙晨曦,赵云转.术前CT血管造影与三维重建技术辅助腹壁浅动脉穿支皮瓣修复口腔颌面部缺损的价值[J].*长春中医药大学学报*, 2023,39(8):910-914.
- [34]冯坤,夏晨,毛俊文.游离腹壁下动脉穿支皮瓣在头颈部恶性肿瘤切除术后创面修复中的应用[J].*中国美容医学*, 2022,31(11):31-33.
- [35]陈默,卓凤,王续纪,等.颌下动脉穿支皮瓣修复高龄口腔癌患者术后缺损的临床研究[J].*中华老年口腔医学杂志*, 2024,22(3):144-147.
- [36]王续纪,卓凤,刘森,等.游离腓动脉分支穿支皮瓣在口腔癌术后复合性缺损中临床应用研究[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024,38(8):737-742.
- [37]龚贵阳,陈海兵,张立庆,等.胸肩峰动脉穿支皮瓣的解剖学研究及临床应用探讨[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023,37(1):1-5.
- [38]代成林,张宏伟,李健,等.复发面部血管瘤的手术治疗病例报告及文献回顾[J].*中华老年口腔医学杂志*, 2022,20(03):148-150.
- [39]徐新江,汤明明,陈庆文,等.面动脉穿支V-Y推进皮瓣在修复中面部皮肤缺损中的应用[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024,59(3):238-242.
- [40]周训银,姚建祥,王军,等.用带趾距伸肌的足背皮瓣修复颌面部组织缺损一例报告[J].*中华显微外科杂志*, 1985,8(1):38.
- [41]吴刚,段强.股前外侧皮瓣游离移植术修复小腿及踝部皮肤软组织缺损临床疗效研究[J].*陕西医学杂志*, 2019,48(11):1511-1514.
- [42]韩夫,郑朝,王洪涛,等.带阔筋膜股前外侧游离皮瓣修复头部鳞状细胞癌切除后硬脑膜缺损的效果[J].*中华烧伤杂志*, 2020,36(3):219-223.
- [43]谢庆平,穆兰,刘元波,等.腹壁下动脉穿支皮瓣专家共识[J].*中华显微外科杂志*, 2020,43(5):417-423.
- [44]周晔,祝庆海,侯辰兴,等.股深动脉穿支皮瓣的解剖学特点及其在口腔颌面部缺损修复中的应用[J].*中华口腔医学杂志*, 2022,57(6):604-610.
- [45]褚庭纲,陶振宇,周锡杰,等.旋髂浅动脉穿支皮瓣的新应用及思考[J].*中华显微外科杂志*, 2023,46(2):179-184.

[收稿日期]2024-09-06

本文引用格式: 张康乐, 崖寒, 侯敏杰, 等. 穿支皮瓣在头面部大面积缺损治疗中的应用进展[J]. *中国美容医学*, 2025, 34(4): 184-188.

外泌体的基本生物学特征及其在黑素瘤诊治中的研究进展

李星汇¹ 刘玉¹ 周洋¹ 综述, 钱齐宏² 审校

(1.徐州医科大学盐城临床学院/盐城市第一人民医院皮肤科 江苏 盐城 224001; 2.苏州大学附属第一医院皮肤科 江苏 苏州 215008)

[摘要]外泌体被定义为一类胞外囊泡,由内体膜向内萌发形成,与质膜融合后释放到细胞外环境中。多年来,研究者发现新型、高效和选择性极佳的外泌体分离方法做出了大量的努力。外泌体被认为在细胞间的交流中起着重要的作用,在各种类型癌症中,抑制外泌体的释放可能有助于减缓某些癌症的进展。因此,外泌体一直是癌症治疗的一个有吸引力的靶点。随着研究的深入,黑素瘤来源的外泌体在黑素瘤的进展及治疗等方面展现出了巨大潜力。本文总结了外泌体的主要生物学特征及其在黑素瘤诊治方面的新进展,以期为未来黑素瘤诊疗提供指导。

[关键词]外泌体; 生物学特征; 黑素瘤; 诊治; 生物标记物

[中图分类号]R739.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2025)04-0188-04

基金项目: 徐州医科大学附属医院发展基金资助项目(编号:XYFM202303)

通信作者: 钱齐宏, 主任医师; 研究方向为皮肤黑素瘤。E-mail: qianqihong@suda.edu.cn

第一作者: 李星汇, 副主任医师; 研究方向为皮肤黑素瘤。E-mail: laurie_2003@163.com

Basic Biological Characteristics of Exosomes and Research Progress in the Diagnosis and Treatment of Melanoma

LI Xinghui¹, LIU Yu¹, ZHOU Yang¹, QIAN Qihong²

(1.Department of Dermatology, the Yancheng Clinical College of Xuzhou Medical University /the First People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224001, Jiangsu, China; 2.Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215008, Jiangsu, China)

Abstract: Exosomes are defined as extracellular vesicles that germinate inwards from the endosomal membrane and are released into the extracellular environment after fusion with the plasma membrane. Over the years, researchers have made great efforts to find new, efficient and highly selective exosome separation methods. Exosomes are thought to play an important role in cell-cell communication, and inhibiting exosome release in various types of cancer may help slow the progression of some cancers. Therefore, exosomes have been an attractive target for cancer therapy. With the deepening of research, melanoma-derived exosomes have shown great potential in the development and treatment of melanoma. This paper summarizes the main biological characteristics of exosomes and their new progress in melanoma diagnosis and treatment, and provides guidance for future melanoma diagnosis and treatment.

Key words: exosomes; biological characteristics; melanoma; diagnosis and treatment; biological marker

黑素瘤是一种来源于黑素细胞的恶性皮肤肿瘤^[1]。由于其具有高度侵袭性、转移性和复发率，其死亡率普遍较高。据统计，黑素瘤的发病率在全球范围内不断增加^[2-3]。近年来，分子靶向治疗和免疫治疗逐渐成为黑素瘤的有效疗法^[4]，而利用外周血生物学标志物来协助判断肿瘤复发并评价治疗反应显得尤为重要。外泌体是一种在大多数真核细胞的内体腔室中产生的胞外囊泡（Extracellular vesicles, EVs），在过去十年中受到越来越多的关注，它们最初被认为是细胞损伤导致的细胞排泄物，或细胞稳态的副产物，对邻近细胞无显著影响，然而大量研究显示，这些细胞外囊泡可携带复杂的蛋白质、脂质和核酸，然后将这些“货物”运送到目标细胞^[5]。因此，外泌体作为一种新的细胞间通讯方式，在信号转导和免疫反应等许多细胞活动中发挥重要作用。肿瘤来源的外泌体与促进肿瘤进展、血管生成和免疫逃逸有关，且在不同转移阶段均可发挥一定作用，包括诱导迁移、侵袭和转移前微环境的形成等^[6]。本文主要针对外泌体的基本生物学特征及其在黑素瘤诊治中的研究进展进行综述。

1 外泌体的基本生物学特征

1.1 外泌体的形态和大小：外泌体被定义为一类胞外囊泡，由内体膜向内萌发形成，与质膜融合后释放到细胞外环境中。有文献证实，在透射电镜下外泌体通常呈杯状，密度在1.13~1.17 g/ml之间，可表达CD63、VPS35、galectin 3、纤维连接蛋白和胎盘碱性磷酸酶，不表达Calnexin蛋白^[7]。然而，外泌体的大小尚不确定，研究显示直径30~100 nm是最适合的外泌体大小，因为直径小于30 nm的囊泡太小，光子显微镜无法观察到，100 nm大小的循环颗粒易被单核吞噬细胞系统清除^[8]。因此，在各种细胞类

型中，直径30~100 nm代表了典型的外泌体大小范围^[9]。

1.2 外泌体的功能：外泌体的研究始于20世纪80年代^[10]，它最初被认为是细胞的“排泄物”，直至研究发现B淋巴细胞衍生的外泌体可诱导抗原特异性MHC-II限制性T细胞反应，这才表明外泌体在抗原呈递中具有积极的功能^[11]。研究表明外泌体可以携带大量生物活性物质，包括脂质、蛋白质、核酸和代谢物等，外泌体中的生物活性分子使得其可以作为细胞间信息传递的信号平台^[12]。不同细胞来源的外泌体功能不同，并因供体细胞生存的不同生理或病理条件而异^[13-14]。由于外泌体本质上是抗原呈递囊泡，且其具有较长的循环半衰期，人体耐受良好，不仅能够穿透细胞膜，还可能对特定细胞类型产生靶向作用，这使其可以用作生物标志物、疫苗、药物输送装置和治疗工具成为可能^[15]。

1.3 外泌体的分离方法及临床应用：外泌体所在生物液体的复杂性、不同外泌体之间的物理化学和生化特性的巨大重叠以及外泌体本身的异质性使得分离出高产率的外泌体具有一定挑战性^[16]。目前，常用的外泌体分离方法主要有超速离心法、超滤法、微流体法、免疫亲和捕获、聚合物诱导沉淀、尺寸排除色谱法等，每种方法的特点和应用场景各不一致，比如，超速离心法易于外泌体的分离，并促成了不同细胞来源的外泌体分离^[17]。与超速离心方法相比，超滤法显著缩短了外泌体的分离处理时间，且不需要特殊设备，重要的是，通过调节过滤器的大小，允许研究者对特定的外泌体亚群进行分类，这也是经典超速离心方法的理想替代方法^[18]。微流体法通过在微观上探索外泌体的理化 and 生化特征，不仅可以从指尖的血液中快速分离外泌体，还可以实时描述外泌体的特征，这对于非侵入性疾病检测尤其有价值，如早期癌症筛查^[19]。免疫亲和捕获是分离具有特定起源的外泌体亚群的理想方法，为疾病诊断

提供了重要的依据^[20]。由于聚合物沉淀法不需要复杂的设备,这种方法可应用于大量分离外泌体,且具有高产率。这种方法还可以通过整合各种外泌体(或蛋白质/遗传物质含量)分析检测平台来实现快速疾病诊断^[21]。另外,还有尺寸排除色谱法(Size exclusion chromatography, SEC),早在外泌体被发现之前,SEC就已经得到了很好的发展,并广泛应用于高分辨率分离大分子或大分子聚集体,如蛋白质、聚合物和各种脂质体颗粒^[22]。总之,目前临床工作中,常用的分离方法可将细胞外基质中不同类型的外泌体快速、有效地分离。

2 外泌体在黑素瘤诊治中的研究进展

2.1 外泌体相关生物标记物在黑素瘤的诊断和预测中的作用:黑素瘤早期诊断并通过手术切除后预后较好,发生转移后由于缺乏有效的治疗手段,生存率急剧降低,所以早期诊断黑素瘤显得尤为重要。外泌体作为一种发挥多种生物学功能的细胞外囊泡,目前已被发现含有多种与黑素瘤相关生物标记物^[23],主要包括蛋白质组标记物和遗传组标记物。

2.1.1 蛋白质组标记物:外泌体相关的热休克蛋白70(Heat shock protein70, HSP70)已被提出作为诊断和监测多种实体肿瘤的潜在生物标志物,如肺癌、乳腺癌和卵巢癌,事实上,HSP70已在黑素瘤衍生的外泌体中被发现过表达且与癌症的不良预后有关^[24]。Guerreiro EM^[25]在9个黑素瘤细胞系中发现了一种潜在的黑素瘤特异性外泌体标记蛋白,即黑素原体蛋白(Melanosomes protein, PMEL),它参与黑素小体中淀粉样原纤维的形成。Jang SC等^[26]在人类黑素瘤组织中发现的富含线粒体蛋白的外泌体,并将线粒体蛋白鉴定为转移性黑素瘤的潜在生物标志物。同样地,Bonhoure A等^[27]检测了黑素瘤和非癌症患者的血浆样本,发现黑素瘤患者血浆中外泌体黑素转铁蛋白水平升高,建议将外泌体黑素转铁蛋白作为潜在的黑素瘤生物标志物。这些标志物让黑素瘤具有特异性,在临床中更容易被识别。

2.1.2 遗传组标记物:研究发现,黑素瘤细胞系的外泌体含有炎症趋化因子,mRNA水平升高,TRP-1和ATP结合盒式蛋白mRNA水平降低。从黑素瘤细胞系分离的外泌体中主要组织相容性抗原HLA-C表达的mRNA表达似乎下调,其被认为是免疫原性差的一个指标^[28]。除了mRNA,黑素瘤外泌体也被报道含有microRNAs。利用miRNA阵列,与来自正常成人黑素细胞的外泌体相比,来自黑素瘤细胞系A375的外泌体中130个miRNAs水平增加,98个miRNAs水平下降。失调的miRNAs与细胞生长、增殖、运动和细胞死亡相关,包括miR-21、miR-23、miR-let7a/c、miR-138、miR-125b、miR-222和miR-494^[29]。在转移性散发黑素瘤患者血浆中检测到与外泌体相关的miR-17、miR-19a、miR-21、miR-126和miR-149水平高于健康对照组,并将它们用于监测临床结果^[30]。黑素瘤外泌体衍生的相关生物标记物有望成为黑色

素瘤潜在的非侵入性检测标志物,在黑素瘤的诊断和预测中起到重要作用。

2.2 外泌体在黑素瘤进展和转移中的作用:黑素瘤的发生发展是一个循序渐进的过程,涉及与黑素瘤细胞恶性转化相关的遗传、表观遗传和环境因素,使其不受控制地增殖并获得侵袭性。外泌体可以通过促进黑素瘤细胞恶性增殖、转移性扩散,使肿瘤细胞逃脱免疫监视,以及通过促进血管生成和基质重构,改变信号通路等方式促进了黑素瘤的进展和转移。

上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌症转移过程中非常重要的环节,在外泌体介导的EMT样过程中,丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路被激活。黑素瘤衍生的外泌体激活原代黑素细胞中MAPK信号分子的表达,如MAP3K4、MAP2K5和MAPK13,从而促进转移表型^[31]。

黑素瘤的侵袭性表型还受到其微环境pH值变化的高度影响,如酸性环境通过大量分泌外泌体影响肿瘤细胞的侵袭性、进展和组织重塑,决定整个宿主的病程^[32]。Boussadia Z等^[33]研究发现,当黑素瘤处于转移性阶段时,酸性pH可增加外泌体的分泌。当暴露于酸性介质中产生的外泌体时,黑素瘤细胞获得迁移和侵袭能力增加,这可能是由于转移性外泌体蛋白介导,有利于肿瘤细胞的转移和血管生成。

黑素瘤是一种可变免疫原性肿瘤,黑素瘤衍生的外泌体在调节对肿瘤的免疫反应中发挥着重要作用,其中包括通过影响肿瘤相关的巨噬细胞表型。源自转移前淋巴结中黑素瘤的外泌体通过诱导经典激活M1巨噬细胞触发肿瘤中的血管生成,或者通过诱导内皮细胞增殖激活M2巨噬细胞介导的血管生成^[34]。研究发现,黑素瘤细胞经WNT5A信号通路,诱导释放含有免疫调节和促血管生成蛋白IL-6、VEGF和MMP2的外泌体^[35]。

另外,黑素瘤衍生的外泌体可通过外泌体中的microRNA直接激活CD4⁺ T细胞的线粒体凋亡途径。转移性黑素瘤会释放表面携带程序性死亡配体1(Programmed cell death 1 ligand 1, PDL1)的外泌体,从而抑制CD8⁺ T细胞的功能并促进肿瘤生长^[36]。黑素瘤细胞衍生的外泌体还可以下调自然杀伤细胞中NKG2D的表达以诱导免疫抑制^[37]。总之,黑素瘤外泌体可以通过各种相关机制来促进肿瘤生长和转移。

2.3 外泌体在黑素瘤治疗和预后中的作用:近年来,虽然靶向治疗和免疫治疗在延长黑素瘤患者生存期及改善黑素瘤患者生存质量方面取得了显著进展,但仍不能使大部分患者受益。外泌体的治疗潜力在药物输送和再生医学的背景下进一步凸显。例如,外泌体与脂质体和纳米粒子结合提供了新的治疗递送方法。具体而言,来源于肿瘤细胞的外泌体可以作为药物的载体,并且可以有效地抑制肿瘤增

殖,因为它们具有转移生物活性成分和克服生物屏障的能力^[38]。Rab27a敲低显著降低了黑素瘤细胞中的外泌体分泌,并导致肿瘤生长和肺转移减少^[39]。

在黑素瘤治疗中进展最为显著的是免疫检查点抑制剂的研制,例如PD1/PDL1抑制剂和细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4/CD152)抑制剂,类似地,外泌体通过对黑素瘤患者PD1/PDL1轴抑制作用被报道可作为一种潜在的治疗方法^[40]。然而,黑素瘤患者对免疫检查点抑制剂的阳性反应率仍然很低,Chen和同事首次揭示了在抗PD1治疗期间,患者外泌体PDL1的增加可以反映成功的抗肿瘤免疫反应,相反,对治疗无反应者的外泌体PDL1没有显著增加^[41]。因此,循环外泌体PDL1可以作为抗PD1/PDL1治疗临床结果的预测因子。已有多项研究探讨外泌体如何在监测黑素瘤患者对肿瘤治疗的反应中发挥作用。体外研究表明,化疗后外泌体的分泌和脱落可能增加,特别是那些含有HSP70的外泌体。同样,体外和在体研究表明,使用达拉法尼抑制BRAF治疗后,含有外泌体的miR-211-5p的分泌增加。这表明外泌体可用于监测黑素瘤应激反应或损伤^[42]。

外泌体具有作为预后生物标志物的价值。这样可能提早警示临床医生应注意患者是否复发,从而及时干预,改善患者预后。Tucci M等^[43]研究证明,来自T细胞的外泌体相关PD-1和CD28基础水平较高的患者具有较高的无进展期和总生存期。同样,治疗相关的树突状细胞衍生外泌体上CD80水平的升高可改善患者的预后,也与更长的无进展期和生存期相关,提示抗肿瘤免疫反应的重新激活。临床前黑素瘤研究表明,循环外泌体可作为细胞对化疗药物耐药的介质。Federici C等^[44]报道,外泌体似乎参与了抗癌药物顺铂的消除和耐药。此外,从黑素瘤患者渗出性血清中分离出的外泌体中BRAF V600E突变DNA的检测与BRAF突变的肿瘤表达相关,这一发现也被证明可预测疾病最终的进展。周来来等^[45]发现血清外泌体B7-H4表达升高与黑素瘤的预后不良有关。已有的研究均表明,外泌体在黑素瘤治疗和预后上有巨大的潜力。

3 小结和展望

外泌体作为一种新的细胞间通讯方式通过各种途径参与黑素瘤的发生、发展和免疫调节等过程,在精准医疗时代,外泌体在黑素瘤非侵入性诊断、阻断癌症的进展和转移、监测临床治疗反应、判断预后等方面有着巨大前景。但由于外泌体与肿瘤微环境之间存在着复杂的相互作用,其用于黑素瘤诊断的特异性和敏感性仍需进一步探索,同时,由于现在对外泌体的研究大多来自体液和细胞系阶段,还需大量的动物实验及临床试验研究来验证。未来随着针对外泌体的研究不断深入,我们终将制定出更有效的黑素瘤诊治策略。

【参考文献】

- [1]DiCaprio M R, Abousayed M M, Kambam M L R. Orthopaedic manifestations of melanoma and their management[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2020,28(13):e540-e549.
- [2]Gowda R, Robertson B M, Iyer S, et al. The role of exosomes in metastasis and progression of melanoma[J]. Cancer Treat Rev, 2020,85:101975.
- [3]van der Weyden L, Brenn T, Patton E E, et al. Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma[J]. J Pathol, 2020,252(1):4-21.
- [4]Mannavola F, D'Oronzo S, Cives M, et al. Extracellular vesicles and epigenetic modifications are hallmarks of melanoma progression[J]. Int J Mol Sci, 2019,21(1):52.
- [5]史敏,赵月,李莹,等. 外泌体在多种衰老相关疾病中的作用研究进展[J]. 中国美容医学, 2023,32(2):190-194.
- [6]Jang S C, Crescitelli R, Cvjetkovic A, et al. Mitochondrial protein enriched extracellular vesicles discovered in human melanoma tissues can be detected in patient plasma[J]. J Extracell Vesicles, 2019,8(1):1635420.
- [7]Dorayappan K D P, Wallbillich J J, Cohn D E, et al. The biological significance and clinical applications of exosomes in ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016,142:199-205.
- [8]Ventimiglia L N, Alonso M A. Biogenesis and function of T cell-derived exosomes[J]. Front Cell Dev Biol, 2016,4:84.
- [9]Salem K Z, Moschetta M, Sacco A, et al. Exosomes in tumor angiogenesis[J]. Methods Mol Biol, 2016,1464:25-34.
- [10]Van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018,19(4):213-228.
- [11]Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity[J]. Oncoimmunology, 2015,4:e1027472.
- [12]Ruivo C F, Adem B, Silva M, et al. The biology of cancer exosomes: insights and new perspectives[J]. Cancer Res, 2017,77:6480-6488.
- [13]Im Y, Yoo H, Ko R E, et al. Exosomal CD63 in critically ill patients with sepsis[J]. Sci Rep, 2021,11(1):20300.
- [14]Wu B, Feng J, Guo J, et al. ADSCs-derived exosomes ameliorate hepatic fibrosis by suppressing stellate cell activation and remodeling hepatocellular glutamine synthetase-mediated glutamine and ammonia homeostasis[J]. Stem Cell Res Ther, 2022,13(1):494.
- [15]Wang N, Wang S, Wang X, et al. Research trends in pharmacological modulation of tumor-associated macrophages[J]. Clin Transl Med, 2021,11(1):e288.
- [16]He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. Theranostics, 2018,8:237-255.
- [17]Konoshenko M Y, Lekhnov E A, Vlassov A V, et al. Isolation of extracellular vesicles: general methodologies and latest trends[J]. Biomed Res Int, 2018,2018:8545347.
- [18]Yu L L, Zhu J, Liu J X, et al. A comparison of traditional and novel

- methods for the separation of exosomes from human samples[J]. *Biomed Res Int*, 2018,2018:3634563.
- [19]Gholizadeh S, Shehata Draz M, Zarghooni M, et al. Microfluidic approaches for isolation, detection, and characterization of extracellular vesicles: Current status and future directions[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017,91:588-605.
- [20]Zara M, Guidetti G F, Camera M, et al. Biology and role of extracellular vesicles (evs) in the pathogenesis of thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(11):2840.
- [21]Dou Y Q, Kong P, Li C L, et al. Smooth muscle SIRT1 reprograms endothelial cells to suppress angiogenesis after ischemia[J]. *Theranostics*, 2020,10:1197-1212.
- [22]Brezinski K, Gorczyca B. An overview of the uses of high performance size exclusion chromatography (HPSEC) in the characterization of natural organic matter (NOM) in potable water, and ion-exchange applications[J]. *Chemosphere*, 2019,217:122-139.
- [23]Tengda L, Shuping L, Mingli G, et al. Serum exosomal microRNAs as potent circulating biomarkers for melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2018,28:295-303.
- [24]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.
- [25]Guerreiro E M, Ovstebo R, Thiede B, et al. Cancer cell line-specific protein profiles in extracellular vesicles identified by proteomics[J]. *PLoS ONE*, 2020,15:e0238591.
- [26]Jang S C, Crescitelli R, Cvjetkovic A, et al. Mitochondrial protein enriched extracellular vesicles discovered in human melanoma tissues can be detected in patient plasma[J]. *J Extracell Vesicles*, 2019,8:1635420.
- [27]Bonhoure A, Henry L, Morille M, et al. Melanotransferrin is efficiently sorted on the surface of exosomes secreted by melanoma cells[J]. *Melanoma Res*, 2021,31(4):338-351.
- [28]Bardi G T, Al-Rayan N, Richie J L, et al. Detection of inflammation-related melanoma small extracellular vesicle (sEV) mRNA content using primary melanocyte sEVs as a reference[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20:1235.
- [29]Loria A D, Dattilo V, Santoro D, et al. Expression of serum exosomal miRNA 122 and lipoprotein levels in dogs naturally infected by leishmania infantum: a preliminary study[J]. *Animals*, 2020,10:100.
- [30]Fish E J, Martinez-Romero E G, DeInnocentes P, et al. Circulating microRNA as biomarkers of canine mammary carcinoma in dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2020,34:1282-1290.
- [31]Kim H, Lee S, Shin E, et al. The emerging roles of exosomes as EMT regulators in cancer[J]. *Cells*, 2020,9:861.
- [32]Coscia C, Parolini I, Sanchez M, et al. Generation, quantification, and tracing of metabolically labeled fluorescent exosomes[J]. *Methods Mol Biol*, 2016,1448:217-235.
- [33]Boussadia Z, Lamberti J, Mattei F, et al. Acidic microenvironment plays a key role in human melanoma progression through a sustained exosome mediated transfer of clinically relevant metastatic molecules[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018,37(1):245.
- [34]Cheng L, Wang Y, Huang L. Exosomes from m1-polarized macrophages potentiate the cancer vaccine by creating a pro-inflammatory microenvironment in the lymph node[J]. *Mol Ther*, 2017,25:1665-1675.
- [35]Wan X, Guan S, Hou Y, et al. FOSL2 promotes VEGF-independent angiogenesis by transcriptionally activating Wnt5a in breast cancer-associated fibroblasts[J]. *Theranostics*, 2021,11(10):4975-4991.
- [36]Cheng Y C, Chang Y A, Chen Y J, et al. The roles of extracellular vesicles in malignant melanoma[J]. *Cells*, 2021,10:2740.
- [37]Sharma P, Diergaarde B, Ferrone S, et al. Melanoma cell-derived exosomes in plasma of melanoma patients suppress functions of immune effector cells[J]. *Sci Rep-UK*, 2020,10:92.
- [38]Tsang M, Quesnel K, Vincent K, et al. Insights into fibroblast plasticity: cellular communication network 2 is required for activation of cancer-associated fibroblasts in a murine model of melanoma[J]. *Am J Pathol*, 2020,190:206-221.
- [39]Hongwei C, Venkata C, Hongxiang H, et al. Tumor-derived exosomes: Nanovesicles made by cancer cells to promote cancer metastasis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021,11(8):2136-2149.
- [40]Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma[J]. *JAMA*, 2016,315:1600-1609.
- [41]Boussadia Z, Gambardella A R, Mattei F, et al. Acidic and hypoxic microenvironment in melanoma: impact of tumour exosomes on disease progression[J]. *Cells*, 2021,10(12):3311.
- [42]Zhang H G, Grizzle W E. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions[J]. *Am J Pathol*, 2014,184:28-41.
- [43]Tucci M, Passarelli A, Mannavola F, et al. Serum exosomes as predictors of clinical response to ipilimumab in metastatic melanoma[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7:e1387706.
- [44]Federici C, Petrucci F, Caimi S, et al. Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e88193.
- [45]周来来, 张汝芝, 程贵. 血清外泌体中B7-H4在黑素瘤中的表达及其临床意义[J]. *临床皮肤科杂志*, 2022,51(2):77-81.

[收稿日期] 2023-12-08

本文引用格式: 李星汇, 刘玉, 周洋, 等. 外泌体的基本生物学特征及其在黑素瘤诊治中的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2025,34(4):188-192.