

本文引文格式:刘梦雅,唐薇,胡玉琳,等.外泌体对鼻咽癌细胞耐药的作用研究[J].  
右江民族医学院学报,2022,44(2):195-199.

【论著与临床报道】

## 外泌体对鼻咽癌细胞耐药的作用研究

刘梦雅<sup>1</sup>, 唐薇<sup>1</sup>, 胡玉琳<sup>1</sup>, 向澎<sup>1</sup>, 路雪妍<sup>1</sup>, 刘津<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探讨外泌体在鼻咽癌细胞顺铂耐药机制中的作用研究。方法 以鼻咽癌细胞 CNE-1 为基础, 利用浓度梯度递增与大剂量药物冲击相结合的方法建立鼻咽癌耐药细胞系, 进行形态学观察, CCK-8 法检测其耐药指数, 免疫印迹法(Western blot)检测耐药蛋白的表达三种方法以验证耐药细胞系的建立。利用 Transwell 小室将耐药细胞与敏感细胞共培养, 通过 CCK8 检测共培养后细胞的耐药性, Western blot 检测耐药蛋白的变化; 利用差速离心法提取细胞外泌体, 通过透射电子显微镜观察外泌体形态、纳米颗粒跟踪分析(NTA)法检测外泌体的分子大小, Western blot 检测外泌体特征蛋白 TSG101、CD9、CD81 的表达三种方法相结合对提取的外泌体加以验证。利用 PKH67 对外泌体进行荧光标记染色, 并与敏感细胞共培养, 通过共聚焦显微镜观察外泌体被细胞摄取的过程。结果 建立的鼻咽癌耐药细胞系 CNE-1/DDP, 耐药指数为 5.15; 显微镜下观察可见敏感细胞呈现规则的圆形, 耐药细胞呈不规则的梭形或多边形状态, 耐药蛋白 MVP、P-gp 蛋白高表达。共培养后的敏感细胞耐药指数为 1.98, 形态学变化尚不明显。透射电镜观察外泌体形态为 40~150 nm 类圆形双层膜结构, 粒径分析显示外泌体密度为  $2.2 \times 10^{11}$  个/毫升, 直径集中分布于 50~150 nm 之间, 其同时表达 TSG101、CD9、CD81 三种蛋白, 证实我们提取外泌体是正确的。共聚焦显微镜下观察到 PKH67 绿色荧光蛋白标记的外泌体, 可被 CNE-1 细胞摄取。结论 鼻咽癌耐药细胞通过分泌的外泌体可导致敏感细胞耐药。

**关键词:**外泌体; 鼻咽癌细胞; CNE-1; 化疗耐药

中图分类号: R739.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2022)02-0195-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.011

### Effect of exosomes on drug resistance in nasopharyngeal carcinoma cells

Liu Mengya<sup>1</sup>, Tang Wei<sup>1</sup>, Hu Yulin<sup>1</sup>, Xiang Peng<sup>1</sup>, Lu Xueyan<sup>1</sup>, Liu Jin<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;

2. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the role of exosomes in the mechanism of cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma cells. **Methods** Based on CNE-1 cells, the nasopharyngeal carcinoma cell line was established with the method of increasing concentration gradient combined with the shock of high-dose drug. Morphology of the cell line was observed. CCK-8 method was adopted to detect the index of drug resistance and Western blot to test the three expression ways of drug resistance protein in order to verify the establishment of

**基金项目:**广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划资助项目(桂教人[2018]18号);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018060)

**第一作者简介:**刘梦雅(1995—),女,在读硕士研究生,研究方向:外泌体介导的鼻咽癌耐药的机制研究, E-mail: liumengya21@foxmail.com

**通讯作者简介:**刘津(1983—),男,博士,主任医师,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科疾病的基础与临床研究, E-mail: liujin\_1983@163.com

cell lines with drug resistance. Drug-resistant cells were co-cultured with sensitive cells using Transwell. CCK8 was used to detect the drug resistance of co-cultured cells, and Western blot to monitor the changes of drug-resistant proteins. Exosomes were extracted by differential centrifugation. The transmission electron microscopy (TEM) was employed to observe the extracted exosomes' morphology; nanoparticle tracking analysis (NTA) to measure the molecular size; Western blot to detect the expressions of the characteristic proteins TSG101, CD9 and CD81 in exosomes. The extracted exosomes were verified by the combination of the above three methods. The exosomes were stained with PKH67 and co-cultured with sensitive cells. The process of cells taking up exosomes was observed by confocal microscopy. **Results** The established drug-resistant cell line CNE-1/DDP in nasopharyngeal carcinoma had a drug resistance index of 5.15; under the microscope, sensitive cells showed regular round shape, while drug-resistant cells had irregular spindle shapes or polygons in terms of morphology. Drug-resistant proteins MVP and P-gp were highly expressed. After co-culture, the drug resistance index of sensitive cells was 1.98, with unobvious morphological changes. The morphology of exosomes under transmission electron microscopy was a structure of quasi-circular double-layer membrane of 40~150 nm. Particle size analysis showed that the density of exosomes was  $2.2 \times 10^{11}/\text{ml}$ , and the diameters were concentrated between 50~150 nm. The exosomes expressed three types of protein (TSG101, CD9 and CD81) at the same time, which confirmed that the extraction of exosomes was feasible. The exosomes labeled with green fluorescent protein PKH67 were observed under confocal microscopy and could be taken up by CNE-1 cells. **Conclusion** Nasopharyngeal carcinoma cells with drug resistance can lead to drug-resistance in sensitive cells by secreting exosomes.

**Key words:** exosomes; nasopharyngeal carcinoma cell; CNE-1; chemotherapy resistance

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是头颈部最常见的恶性肿瘤,在中国南方地区,尤其是广西、广东、福建等地发病率较高,目前以放疗结合化疗的治疗方案为首选治疗方案,在肿瘤早期亦可选择单纯手术联合化疗的方式,以减少放疗所产生的副作用,如咽干、咽鼓管功能不全等<sup>[1]</sup>。而肿瘤化疗耐药的产生常常导致治疗肿瘤的复发和治疗失败。外泌体是由细胞或组织分泌的具有双层膜结构的小囊泡,直径约 40~150 nm,内含多种脂质、核酸、蛋白质等<sup>[2]</sup>,在肿瘤的复发、转移、化疗耐药中发挥着重要作用。鼻咽癌细胞来源的外泌体也受到越来越多的关注,但鼻咽癌耐药细胞来源的外泌体对肿瘤细胞耐药的影响目前研究较少。本文通过超速离心的方法,观察肿瘤细胞来源的外泌体对肿瘤细胞的影响,探究鼻咽癌来源的外泌体在肿瘤耐药中的作用和可能机制。

## 1 材料与方法

1.1 细胞、主要试剂和仪器 鼻咽癌细胞 CNE-1 来自实验中心保存。RPMI 1640 基础培养基、胎牛血清、胰蛋白酶(美国 Gibco 公司),抗人 CD81、CD9 抗体(Affinity 公司),抗人 TSG 101、MVP、P-gp(武汉三鹰),PKH67(美国 sigma 公司),Transwell 小室、细胞培养瓶、培养板(美国 Corning 公司),激光共聚焦显微镜(日本 OLYMPUS)、透射电子显微镜(型号 LVEM5)、超速离心机(美国 Thermofisher)。

1.2 细胞培养及耐药细胞系的建立 用含 10%胎牛

血清和 90%的 RPMI 1640 培养基的完全培养基培养细胞,待细胞生长稳定后从 0.01 mg/ml 的浓度起加入顺铂注射液,细胞稳定生长传代 3 次后加入更高的药物浓度,如 0.01 mg/ml、0.03 mg/ml、0.05 mg/ml、0.07 mg/ml、0.10 mg/ml、0.15 mg/ml、0.20 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml,直至药物浓度达到 2 mg/ml,利用 CCK-8 法检测其耐药指数,利用免疫印迹法检测耐药蛋白 MVP、P-gp 的表达变化。

1.3 CCK-8 检测细胞耐药性 将呈对数生长的细胞用胰蛋白酶消化后重悬于完全培养基中,按照 2 000 个/孔的浓度接种于 96 孔板中,待细胞完全贴壁后(8~10 h)将培养液换为含药物浓度分别为 1  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、2  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、5  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、8  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、10  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、15  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、20  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  的培养基,48 h 后加入 CCK-8 检测其 OD 值,分别计算耐药细胞与敏感细胞的半数致死率 IC<sub>50</sub>,两者比值即为耐药指数。

1.4 Transwell 小室验证耐药的传递性 将细胞消化后接种于小室中,上层为耐药细胞,下层为敏感细胞,培养 72 h,下层浓度为 70%~80%,胰蛋白酶消化,收集细胞,按步骤 1.3 接种于 96 孔板,通过 CCK-8 法检测其耐药性变化。

1.5 无外泌体血清的制备 将胎牛血清配平后置于超速离心机,以 4  $^{\circ}\text{C}$ 、100 000 g 离心 18 h,取上层 80%液体为去除外泌体的血清。

1.6 外泌体的提取 收集细胞上清液,分别以 4  $^{\circ}\text{C}$

300 g, 4 °C 2 000 g 离心 15 min 去除死细胞及细胞碎片后置于 -80 °C 冰箱保存, 需用时提前解冻上清液, 以 4 °C 10 000 g 离心 30 min, 进一步去除细胞碎片, 4 °C 120 000 g 离心 75 min 获得外泌体沉淀, 用 PBS 吹打沉淀, 收集所有管的外泌体于 1 支管中, 再次以 4 °C 120 000 g 离心 75 min, 所得黄褐色沉淀即为外泌体, 最后用 100  $\mu$ l 培养基(根据后续实验情况, 或用裂解液、无酶水)吹打重悬。

1.7 外泌体的鉴定 ①形态学观察:透射电子显微镜(TEM)观察外泌体形态:重悬 exosome 到 50~100  $\mu$ l 2%多聚甲醛中,取 5  $\mu$ l 外泌体悬液加到载样铜网上,将铜网放在 50  $\mu$ l 1%戊二醛液滴上 5 min, 双蒸水清洗 8 次每次 2 min, 50  $\mu$ l 醋酸双氧铀液染色 5 min, 甲基纤维素液包被 10 min(冰上操作), 吸去多余液体, 空气中干燥 5~10 min, 80 kV 下观察并拍摄电镜照片。②外泌体表征蛋白检测 Western blot:将上述步骤 1.6 所得外泌体用裂解液重悬后, 用 BCA 试剂盒检测蛋白含量, 加入 1/4 体积的上样缓冲液, 水浴加热 10 min 进行蛋白质变性, 然后进行电泳、转膜、蛋白孵育, 检测抗体 CD9、CD81、TSG101 表达情况。③NTA 纳米追踪技术(粒径分析):将离心所得的外泌体重悬于 1 ml PBS, 密封冰上保存, 使用洁净的一次性样品池, 对光擦拭外管壁, 确保无颗粒附着, 不影响检测光线, 适度倾斜样品池, 延管壁缓慢注入外泌体溶液, 避免气泡产生, 使用薄盖盖好样品池, 将样品池放入仪器, 按照标准操作规程操作上机检测。

1.8 外泌体细胞摄取实验 将步骤 1.6 所得的沉淀用培养基吹打重悬后加入 1  $\mu$ l 的 PKH 67 预混染料(1  $\mu$ l PKH 67+1 ml Diluent C), 混匀后避光孵育 20 min, 再以 4 °C 120 000 g 离心 75 min, 得到染色后的外泌体沉淀, 将其用 PBS 重悬后加入细胞浓度为 50% 的共聚焦显微镜专用培养皿中与细胞共同培养 24 h, PBS 清洗, 多聚甲醛固定细胞 20 min, 用 DAPI 进行细胞核染色, 将无外泌体组命名为对照组, 外泌体组命名为实验组, 共聚焦显微镜下观察外泌体被细胞摄取的情况。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 26.0 进行统计分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 检测耐药指数 耐药细胞药物半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 为(12.54±1), 耐药指数为 5.15, 与敏感细胞相比耐药蛋白 MVP、P-gp 表达明显升高, 如图 1。细胞形态学观察发现敏感细胞呈规则圆形结构, 排列整齐, 耐药细胞呈梭形条索状, 不规则排列。

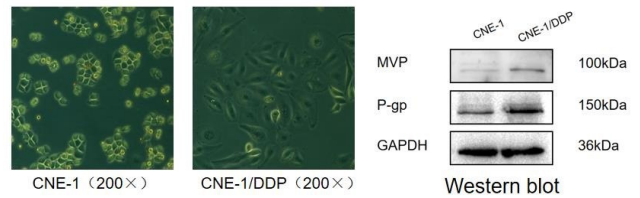


图 1 耐药细胞形态学变化及耐药蛋白表达情况

2.2 Transwell 共培养 IC<sub>50</sub> 明显升高(4.83±0.32), 耐药指数为 1.98, 如图 2。与耐药细胞相比有统计学意义( $F = 6.22, P < 0.05$ )。

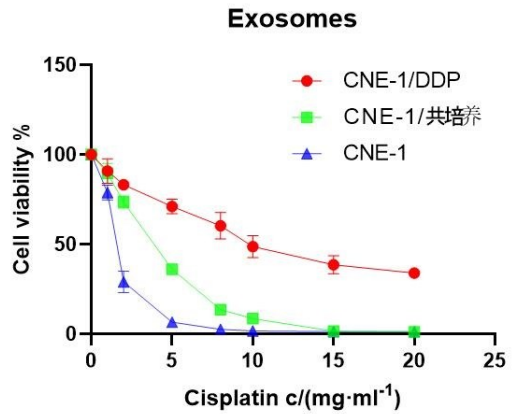


图 2 外泌体共培养对细胞增殖的影响

2.3 外泌体的鉴定 ①形态学观察:将稀释后的外泌体在透射电子显微镜下观察, 可以看到外泌体呈经典茶托样形态, 大小不一, 直径约 40~150 nm, 如图 3A。②CD9、CD81、TSG101 蛋白在外泌体中的表型鉴定: Western Blot 检测结果显示, 外泌体中富含 CD9、CD81、TSG101 蛋白, 如图 3B;③NTA 粒径分析:外泌体浓度为  $2.2 \times 10^{11}$  个/毫升, 直径大部分分布于 50~150 nm 之间, 如图 3C。三者共同验证所提取的物质为由细胞所分泌的外泌体, 证明实验方法正确有效。

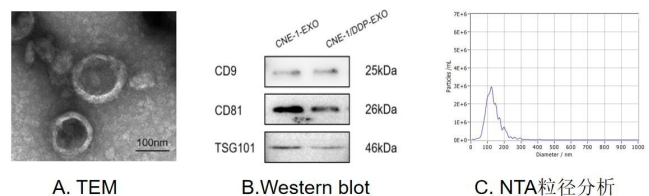
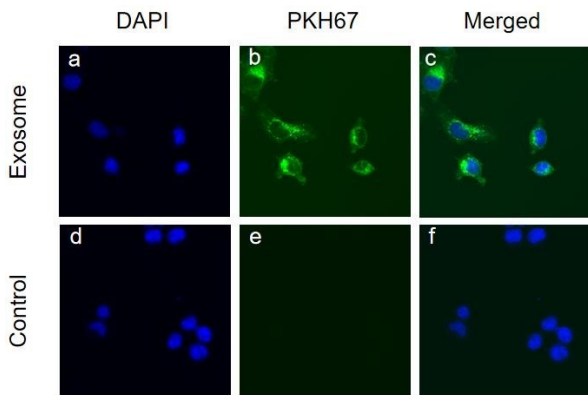


图 3 外泌体鉴定结果(形态、标志蛋白、粒径)

2.4 外泌体摄取情况 外泌体采用 PKH67 绿色荧光蛋白标记, CNE-1 细胞采用 DAPI 荧光进行核染色, 于共聚焦显微镜专用培养皿中培养 24 h, 共聚焦显微镜下我们观察到细胞核被 DAPI 染色为蓝色, 外

泌体被染为绿色,对照组无外泌体附着,实验组细胞表面有外泌体附着,如图 4。



注:a. 外泌体共孵育的细胞核,b. 外泌体,c. 外泌体与细胞共孵育,d. 无外泌体的细胞核,e. 无外泌体,f. 无外泌体的细胞。

图 4 外泌体摄取

### 3 讨论

外泌体是由细胞或组织分泌的直径约 40~150 nm 的双磷脂层微囊泡,我们体内几乎所有细胞都可以分泌外泌体,内含蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质<sup>[2]</sup>,在肿瘤的发生发展、侵袭、转移、耐药等过程中发生重要作用,如在鼻咽癌中,外泌体来源的 miR-24-3p 通过抑制 FGF11 的表达来形成新的免疫逃逸<sup>[3]</sup>,可通过介导 circRNA 促进非小细胞肺癌细胞的增值、迁移和侵袭<sup>[4]</sup>,亦可通过介导 miRNA 促进肺癌间充质从而促进肺癌的侵袭,巨噬细胞来源的外泌体可以促进结肠癌的细胞迁移和侵袭<sup>[5]</sup>,肿瘤细胞来源的外泌体可促进胃癌细胞增殖、侵袭、迁移和上皮-间充质转变<sup>[6]</sup>,癌症相关成纤维细胞(CAFs)分泌的外泌体可促进结肠癌的转移和化疗耐药性<sup>[7]</sup>。本研究采用经典超高速离心的方法获取鼻咽癌耐药细胞源性的外泌体,并发现鼻咽癌耐药细胞源性的外泌体可促进鼻咽癌敏感细胞产生耐药性,表明鼻咽癌耐药细胞源性的外泌体内富含耐药相关基因或蛋白,从而介导两种或多种细胞间的信息传递。

鼻咽癌是头颈部恶性肿瘤的常见肿瘤,其化疗耐药的产生常常导致肿瘤的转移和治疗失败。为了探讨鼻咽癌细胞的耐药机制,我们将耐药细胞与敏感细胞置于一个只能容纳外泌体通过的小室中共培养,发现外泌体可以介导该耐药株的耐药传递性,外泌体被细胞摄取的实验也进一步验证了我们的观点。由此我们认为来源于耐药细胞的外泌体中含有耐药细胞信息,且能够将此信息传递给其他(敏感)细胞,导致其他细胞耐药,进而使全部细胞携带耐药性,但这种传递性是

有限度的,如在我们共培养之后的细胞耐药性也只能提高 1.98 倍,我们认为敏感细胞只能接受一部分的耐药信息,而保留大部分的自身信息,从而只能有限度地提高耐药性,当然这可能也和共培养的时间以及次数有关。有研究证明<sup>[8]</sup>,在小鼠黑色素瘤细胞中,随着时间的增加,外泌体的摄取率也逐渐增加,相关蛋白表达也随之增高。

外泌体在心血管疾病<sup>[9]</sup>、骨关节炎<sup>[10]</sup>、抑郁症<sup>[11]</sup>、肝癌<sup>[12]</sup>等多种疾病中发挥着至关重要的作用。鼻咽癌外泌体参与了肿瘤与受体细胞之间的通讯,通过改变邻近肿瘤和间质细胞的基因表达来控制病毒感染、免疫逃逸和肿瘤微环境<sup>[13]</sup>。崔兆磊等<sup>[14]</sup>等检测了鼻咽癌患者治疗前和转移后以及健康人的血浆外泌体 miR-BART 的表达差异,结果发现 miR-BART3 转移前后有较大的差别,且和肿瘤分期相关,即 miR-BART3 表达量越高,分期越晚。Lu J 等<sup>[15]</sup>建立了过表达 miR-9 的稳转株,通过一系列细胞功能实验发现,鼻咽癌外泌体 miR-9 在血管内皮细胞内通过作用于 MDK,抑制下游 PI3K/AKT 信号通路,进而抑制血管生成,与鼻咽癌患者的生存期呈正相关。罗轶等<sup>[16]</sup>通过射线照射建立放疗抵抗鼻咽癌细胞模型,并检测放疗抵抗的鼻咽癌细胞外泌体中 miR-21 表达含量明显增高,通过外泌体共培养、转染等方法进一步验证了鼻咽癌放疗抵抗细胞(R-CNE2)来源的外泌体 miR-21 在 CNE2 细胞放疗抵抗中发挥重要作用。Li JX 等<sup>[17]</sup>发现化疗耐药和末期患者血清中外泌体 miR-106a-5p 水平高于非耐药和首期患者,并通过进一步的实验验证了肿瘤的耐药和外泌体源性 miR-106a-5p 相关,提出了外泌体 miR-106a-5p 是鼻咽癌患者潜在的诊断生物标志物和药物靶点。这些使我们对鼻咽癌化疗耐药发生机制有了更深入的了解,为后续治疗鼻咽癌化疗耐药提供了思路。作为肿瘤微环境、液体活检的重要研究对象,外泌体在鼻咽癌早期筛查、靶向治疗、预后评估等方面具有重要的应用前景<sup>[18-19]</sup>。在本研究中,我们对外泌体共培养后的敏感细胞进行检测,发现共培养后的敏感细胞对顺铂的耐药性显著提高,提示耐药细胞来源的外泌体内含有耐药相关蛋白或基因,参与调控肿瘤细胞间信息的传递,但本研究存在局限性,具体何种耐药基因参与表达调控机制,目前还有待于进一步探索。

综上所述,本研究证实,鼻咽癌耐药细胞来源的外泌体可诱导敏感细胞对顺铂产生耐药,其作用机制可能和其携带的非编码 RNA 及相关的信号转导通路有关,这为我们今后研究由外泌体介导的鼻咽癌耐药机

制提供了基础。

#### 参考文献:

- [1] 丁茜,谢玉龙,夏乐,等.初治鼻咽癌外科治疗探索[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,56(7):772-776.
- [2] Valadi H,Ekstrom K,Bossios A,et al.Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J].Nat Cell Biol,2007,9(6):654-659.
- [3] Ye SB,Zhang H,Cai TT,et al.Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J].J Pathol,2016,240(3):329-340.
- [4] Zhang N,Nan A,Chen LJ,et al.Circular RNA circSATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells[J].Mol Cancer,2020,19(1):101.
- [5] Lan JQ,Sun L,Xu F,et al.M2 Macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer[J].Cancer Res,2019,79(1):146-158.
- [6] Xia X,Wang SC,Ni B,et al.Hypoxic gastric cancer-derived exosomes promote progression and metastasis via MiR-301a-3p/PHD3/HIF-1 alpha positive feedback loop[J].Oncogene,2020,39(39):6231-6244.
- [7] Hu JL,Wang W,Lan XL,et al.CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J].Mol Cancer,2019,18(1):91.
- [8] 把小云,王祎婷,常秀林,等.小鼠黑色素瘤细胞外泌体促进成纤维细胞表达 Rac1 蛋白[J].中国病理生理杂志,2020,36(4):606-611.
- [9] Zhu JM,Liu B,Wang ZY,et al.Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation[J].Theranostics,2019,9(23):6901-6919.
- [10] 陆文忠,杨现莉,韦喜.外泌体治疗骨关节炎作用机制的研究进展[J].右江民族医学院学报,2019,41(3):342-345,355.
- [11] Li DP,Wang Y,Jin XR,et al.NK cell-derived exosomes carry miR-207 and alleviate depression-like symptoms in mice[J].J Neuroinflammation,2020,17(1):126.
- [12] Sasaki R,Kanda T,Yokosuka O,et al.Exosomes and hepatocellular carcinoma:from bench to bedside[J].Int J Mol Sci,2019,20(6):1406.
- [13] Jiang L,Zhang Y,Li B,et al.miRNAs derived from circulating small extracellular vesicles as diagnostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma[J].Cancer Sci,2021,112(6):2393-2404.
- [14] 崔兆磊,郑瑜宏,张仙健,等.鼻咽癌患者血浆外泌体 miR-BART 水平与临床转移之间的关系[C]//中国抗癌协会.2019 年中国肿瘤标志物学术大会暨第十三届肿瘤标志物青年科学家论坛.武汉:中国抗癌协会,2019.
- [15] Lu J,Liu QH,Wang F,et al.Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/AKT pathway in nasopharyngeal carcinoma[J].J Exp Clin Cancer Res,2018,37(1):147.
- [16] 罗轶,阚丹,周琦,等.外泌体 miRNAs 在鼻咽癌放射抵抗中的作用[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(5):239-243.
- [17] Li JX,Hu CQ,Chao H,et al.Exosomal transfer of miR-106a-5p contributes to cisplatin resistance and tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma[J].J Cell Mol Med,2021,25(19):9183-9198.
- [18] Preethi KA,Selvakumar SC,Ross K,et al.Liquid biopsy:exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers in cancer[J].Mol Cancer,2022,21(1):54.
- [19] Luo HD,Yi B.The role of exosomes in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma and the involved clinical application[J].Int J Biol Sci,2021,17(9):2147-2156.

收稿日期:2022-02-16;修回日期:2022-03-02