

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.03.0273

综述

细胞外囊泡参与乳腺癌转移的研究进展

潘金元^{1,2} 综述, 蒋丽丽¹ 审校

(1. 广东省蛋白质修饰与降解实验室, 广州市蛋白质修饰与降解实验室, 广州医科大学基础医学院病理生理学教研室, 广州 511436; 2. 长江大学附属黄冈市中心医院肿瘤科, 黄冈 438000)

摘要 细胞外囊泡(EVs)是来源于细胞内和细胞膜的囊泡结构, 作为信号分子的载体传递信息。乳腺癌来源的 EVs 通过重塑细胞外基质, 影响免疫应答, 介导免疫逃逸, 促进血管增生, 增加血管通透性, 改造转移前微环境及影响肿瘤细胞新陈代谢等过程, 以促进乳腺癌转移。EVs 在肿瘤的早期诊断、治疗中, 表现出巨大的应用潜力。

关键词 细胞外囊泡; 外泌体; 乳腺癌转移

中图分类号 R363.14

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)03-0273-04

乳腺癌的全球发病率已超越肺癌, 成为全球第一的癌症。根据全球癌症观察统计数据, 2020 年全球新发乳腺癌患者 226.14 万例, 死亡病例高达 68.50 万, 分别位列全球女性肿瘤发病率、死亡率之首。中国乳腺癌发病率的增速高于全球的平均水平。据国际癌症研究机构统计, 2020 年中国女性新发乳腺癌患者超过 41.6 万例, 死亡患者超过 11.7 万例。随着诊疗技术的不断改进, 乳腺癌患者生存率已显著提高。尚未出现远处转移的早期乳腺癌患者有可能治愈, 5 年生存率超过 95%; 然而出现转移的患者, 生存期将大大缩短。30%~50% 的乳腺癌患者会出现局部复发或远处转移, 转移性乳腺癌患者的 5 年总生存率仅 20%, 肿瘤转移会严重影响患者的生存预后^[1-2]。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是来源于细胞内和细胞膜的囊泡结构, 以膜融合或出芽的方式生成, 通过分泌或旁分泌的方式在细胞间介导信息、信号的传递^[3]。EVs 可通过促血管生成、影响免疫等方式作用于肿瘤微环境, 参与建立转移前微环境, 影响转移器官的选择性, 同时促进肿瘤细胞的侵袭运动, 在肿瘤转移过程中发挥重要的作用^[4]。研究 EVs 在乳腺癌转移中的生物学作用和调控机制, 将为转移性乳腺癌诊疗提供新的策略。本文将从各类 EVs 结构和功能的角度, 综述 EVs 在乳腺癌转移中的生物学作用和调控机制, 阐述相关研究进展。

1 EVs 分类与功能

目前各类 EVs 的生物标志物尚不明确, 根据其直径大小可分为外泌体(exosomes)、微泡(microvesicles, MVs)及凋亡小体^[5]。EVs 的组成复杂, 结构具有

共同点: 由脂质双分子层包裹, 内部包含多种蛋白质及核酸。依据起源细胞的类型和生理状态的差异, 各类 EVs 的存在比例各不相同。目前研究发现, 相比正常细胞, 肿瘤细胞会释放更多 EVs^[6-7]。

1.1 外泌体 外泌体是一组直径约 30~150 nm、具有脂质双分子层的囊泡结构, 内部包含蛋白质、核酸和少量脂质^[8]。作为外泌体内含物的主要组成部分, 一部分蛋白质参与外泌体结构组成, 分布在其表面或腔内, 包括微管蛋白、微丝结合蛋白和肌动蛋白等^[9]; 另一部分蛋白质参与外泌体生成, 如四跨膜区蛋白质超家族成员(CD9、CD63、CD81 和 CD82)^[10]。外泌体包含的核酸成分主要来源于亲代细胞, 包括双链或单链 DNA、线粒体 DNA、mRNA、microRNA、非编码 RNA 以及核糖 RNA 等^[11]。大量研究发现, 肿瘤细胞来源的外泌体富含 microRNA, 在乳腺癌、肺癌、肝癌、神经胶质瘤和结肠癌等多种恶性肿瘤中, 均检测到外泌体包含的 microRNA 参与肿瘤相关基因的调控^[12]。此外, 外泌体还包含多种脂质, 包括二酰甘油、胆固醇、磷脂、鞘脂以及磷脂酰丝氨酸等成分^[13], 所含脂质成分比例与其来源的细胞相关, 目前这部分的研究报道较少。

外泌体来源于内吞途径的多泡体, 通过多泡体与细胞质膜融合, 进而释放到细胞外, 广泛存在于体液中, 包括唾液、血液、精液、脑脊液、尿液、腹水、羊水、母乳及胆汁等。体液中来自肿瘤细胞、具有生物活性的外泌体高达 10⁹ mL, 这为体液检测诊断肿瘤提供了新的可能性^[14]。外泌体作为体内广泛存在的纳米级囊泡结构, 充分参与细胞间、细胞与内环境间物质信息的交换传递, 在生理、疾病过程中都发挥着重要作用^[15]。

1.2 微泡 微泡直径约 30~1 000 nm, 是相对较大的 EVs, 通过质膜向外突出或出芽的过程形成, 这一过程受到细胞内胞浆钙水平的调控^[16-17]。生理条件

基金项目 国家自然科学基金(82273464, 81972619); 广东省自然科学基金(2022A1515012260)

作者简介 潘金元(1994-), 女, 医师, 硕士, 研究方向: 肿瘤转移; 通信作者: 蒋丽丽, E-mail: jianglili@gzhmu.edu.cn。

下,MVs 主要在细胞生长过程中释放,在细胞损伤、促炎刺激物、缺氧、氧化或剪切应激等刺激下,细胞被活化,也会促进 MVs 释放^[17]。正常受试者循环中,大多数 MVs 来自血小板,少量来自其他血细胞和内皮细胞。肿瘤患者体液中,可检测到的 MVs 多为肿瘤细胞来源^[18-20]。研究发现,MVs 可将表达于侵袭性胶质瘤细胞的表皮生长因子受体Ⅲ(epidermal growth factor receptor variant Ⅲ,EGFRv Ⅲ)转移至非侵袭性肿瘤细胞,EGFRv Ⅲ通过促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和抗凋亡蛋白表达,使受体细胞形态发生转变,进而促进肿瘤转移^[21]。

MVs 的大小、结构、蛋白组成等性状均与外泌体十分接近,尚无特异性生物标志物进行有效区分,目前关于 MVs 生物学特性的研究相对较少。

1.3 凋亡小体 在细胞程序性死亡过程中,启动凋亡程序的细胞经过核碎裂过程形成核碎片,通过出芽过程形成胞膜表面突起,进而脱落,形成大小不一的包含胞质、细胞器和核碎片的囊泡结构,称为凋亡小体^[22]。凋亡小体直径相差较大,约在 50 nm~5 μm 范围内。目前认为凋亡小体是细胞裂解过程中随机形成的,其表面具有吞噬细胞可识别的标志分子,如 N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)、钙网蛋白(calreticulin,CRT)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine,PS),因此能被吞噬细胞迅速识别并清除^[23]。凋亡小体可水平传递 DNA、致癌基因,在被吞噬细胞摄入时,呈递 T 细胞抗原决定簇(T-cell epitope,TCE),具有免疫抑制作用^[24]。从生理调控角度,凋亡小体的形成可避免细胞内容物外泄,减少炎症反应、自身免疫反应和组织损伤,在生物体进化、器官系统发育以及内环境稳态调节中发挥重要作用;调控紊乱,则导致自身免疫疾病或肿瘤的发生^[25]。

2 囊泡结构在乳腺癌转移过程中的作用机制

转移是恶性肿瘤进展中最致命的环节,其过程包括肿瘤细胞从原位肿瘤处脱落,对血管壁和细胞间质进行降解,黏附于血管壁、循环移动,最后在转移部位定植生长^[26]。越来越多的证据表明,EVs 通过调节其 DNA、RNA 和蛋白质含量,在准备和诱导转移的过程中发挥重要作用。

2.1 细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重塑

ECM 是对抗恶性肿瘤转移的第一道屏障。肿瘤细胞从原发部位脱落,首先侵入 ECM,与基底膜(basement membrane,BM)及细胞间质发生黏附。在此过程中,肿瘤细胞合成、分泌多种蛋白降解酶,协助其穿过 ECM 进入血管,在 VEGF 等因子作用下穿过血管壁,外渗到血管外定植生长,最终形成转移灶^[27]。研

究发现,高侵袭性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 分泌的外泌体中,含有分子伴侣热休克蛋白 90α(heat shock protein 90 alpha,HSP90α),HSP90α 通过激活基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)协助肿瘤细胞穿过 ECM,促进其侵袭过程^[28]。研究发现,从基质中分离乳腺癌细胞,会诱导细胞快速且大量分泌外泌体,这些外泌体集中在细胞表面能促进细胞与 ECM 黏附,继而激活蛋白降解酶促进 ECM 降解,形成局部溶解区,构成肿瘤细胞转移通道^[29]。

2.2 免疫抑制 免疫抑制是机体对肿瘤低免疫应答,使肿瘤细胞逃逸的效应,是肿瘤转移的重要原因和条件之一。在肿瘤细胞的长期刺激下,免疫系统会对肿瘤进行“免疫编辑”,致使肿瘤细胞逃脱免疫系统监视,产生免疫“逃逸”,诱导免疫抑制^[30]。正常免疫细胞来源的外泌体能够参与机体抗肿瘤免疫应答。研究发现,树突状细胞(dendritic cells,DCs)来源的外泌体能够激发细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes,CTLs)免疫应答,进而清除或抑制在体肿瘤生长^[31]。肿瘤细胞来源的外泌体则会成为肿瘤细胞免疫逃逸的“帮凶”,抑制 DCs 细胞、NK 细胞、CD4⁺和 CD8⁺T 细胞等免疫细胞群的抗肿瘤反应^[32]。研究发现,肿瘤细胞分泌携带 miR-214 的外泌体可通过靶向抑制 CD4⁺T 细胞 PTEN 的表达促进调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)扩增,导致宿主免疫抑制和肿瘤进展^[33]。乳腺癌细胞来源的外泌体能够抑制 CD11b⁺骨髓前体细胞向 DCs 细胞分化,进而诱导肿瘤特异性和非特异性 T 细胞失能,产生强大的免疫抑制作用,参与肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤转移^[34]。

2.3 血管增生及通透性改变 血管增生是肿瘤生长和转移所必须的。新生血管为肿瘤生长提供营养物质和氧气,并带走代谢废物^[35]。肿瘤来源的外泌体将促血管生成分子从肿瘤细胞转移至内皮细胞,可促进内皮细胞成管生长、迁移和黏附,进而促进血管生成^[36]。研究发现,乳腺癌细胞外泌体携带的 miR-181c 通过靶向抑制 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(phosphoinositide-dependent protein kinase-1,PDK-1)改变肌动蛋白和 N-钙黏蛋白(N-cadherin,N-Cad)定位,破坏血-脑屏障,促进乳腺癌脑转移^[37]。MCF7 和 MDA-MB-231 细胞分泌的外泌体能够诱导脂肪间充质干细胞通过 Smad 通路分化为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts,CAFs),促进如 SDF-1、VEGF、CCL5 和 TGFβ 等因子分泌,募集内皮祖细胞进入肿瘤组织,促进肿瘤血管生成^[38]。乳腺癌细胞外泌体携带的 miR-939 通过直接靶向抑制人血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin,

VE-Cadherin),增加血管通透性,促进肿瘤转移^[39]。

2.4 转移前微环境的形成 肿瘤细胞到达远处转移器官之前,器官微环境会发生适应性变化以营造肿瘤细胞定植生长的适宜环境,即肿瘤转移前微环境(pre-metastatic niches, PMNs)^[40]。肿瘤衍生分泌因子、肿瘤细胞分泌的外泌体和骨髓来源细胞是PMNs形成的3个关键因素,其中外泌体发挥重要作用。外泌体刺激新血管生成和对血管渗透性的调节,有利于PMNs形成^[41]。研究发现,乳腺癌细胞来源的外泌体富含一种钙离子依赖膜联蛋白(Annexin A6, ANXA6),能够促进肺转移前生态位中NF- κ B依赖的内皮细胞活化,诱导趋化因子(chemokine ligand 2, CCL2),促Ly6C⁺趋化因子受体2(CCR2)⁺单核细胞扩增,促进乳腺癌肺转移^[42]。此外,转移性乳腺癌细胞MDA-MB-231分泌富含miR-105的外泌体可下调紧密连接小带闭塞蛋白1(Zonula occludens-1, ZO-1)表达,导致内皮细胞屏障破坏,增加屏障通透性,利于肿瘤细胞侵入血管、渗入次级部位,促进肿瘤远处定植转移^[43]。

2.5 新陈代谢紊乱 Warburg效应是肿瘤细胞的代谢特征之一,通过高速的有氧糖酵解快速产生能量^[44]。肿瘤细胞糖酵解产生大量乳酸,乳酸通过活化肿瘤微环境中各类基质细胞,包括成纤维细胞、巨噬细胞、脂肪细胞和血管内皮细胞等,在肿瘤增殖、抗凋亡、耐药、免疫抑制和转移等过程中发挥重要作用^[45]。研究发现,肿瘤细胞外泌体对肿瘤代谢具有重要调节作用。乳腺癌细胞分泌携带有miR-122的外泌体可被基质细胞摄取,导致基质细胞中丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)和葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter 1, GLUT1)表达水平降低,基质细胞摄取葡萄糖减少,葡萄糖被肿瘤细胞摄取进行糖酵解,从而促进肿瘤细胞的增殖转移^[46]。此外,缺氧促进肿瘤细胞外泌体释放;低氧时,乳腺癌细胞分泌的外泌体含有更高水平的miR-210, miR-210作用于乳腺上皮细胞共济失调突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated, ATM)、组蛋白家族基因X(histone family member X, H2AX)、关卡激酶(check-point kinase 1, CHK1)和p53,诱导血管增生并增加其通透性,促进肿瘤细胞生长转移^[47]。

3 结论和展望

乳腺癌作为全球女性发病率最高的肿瘤,肿瘤转移是影响患者预后的主要因素。近年来,关于EVs在乳腺癌转移中的机制日益受到关注。通过外泌体、MVs和凋亡小体等囊泡结构, EVs在乳腺癌转移过程中扮演关键角色,以分泌或旁分泌方式在细胞间进行信息传递,构建调控网络,多环节、多途径、多样化影响乳腺癌细胞生物学行为。基于此,对

EVs作用和调控的深入探索,有望为乳腺癌,尤其是转移性乳腺癌的诊断、治疗和预防提供新的思路和策略。

目前对EVs的研究仍处于相对初级阶段,许多机制和作用途径仍需进一步明确。未来研究可深入挖掘不同类型EVs的生物学特性,鉴别其生物标志物,尤其是外泌体、MVs和凋亡小体的特异性标志物,将有助于更准确地了解EVs在乳腺癌转移中的功能作用。通过发现、利用这些标志物进行疾病诊断、治疗和监测,例如通过监测患者体液中的EVs,对转移性乳腺癌的早期诊断和预后进行评估,为个体化治疗提供更准确的信息。同时,深入明确EVs在乳腺癌转移中的具体作用机制,采用高通量测序、蛋白质组学和基因编辑等技术研究EVs分子调控网络,识别关键分子和通路,为未来精准治疗方案和定向治疗药物的研发提供更多潜在靶点;针对EVs在乳腺癌转移中的免疫调控作用,可研究开发新的肿瘤免疫治疗策略;通过调节EVs的免疫功能,增强机体对肿瘤的免疫应答,提高乳腺癌患者的生存率;此外,利用EVs作为药物载体,实现精准、高效的药物递送,提高疗效减轻不良反应,优化治疗效果。

综上,对EVs在乳腺癌转移中的深入研究将为转移性乳腺癌诊断、治疗和管理提供更多靶点和策略。通过综合利用多种技术手段,深度探索EVs作用机制,将有望为转移性乳腺癌患者的个体化治疗和生存率提高带来新的突破。

参考文献:

- [1] LIANG Y, ZHANG H, SONG X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: molecular mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 14-27.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] VLASSOV A V, MAGDALENO S, SETTERQUIST R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940-948.
- [4] STEINBICHLER T B, DUDAS J, RIECHELMANN H, et al. The role of exosomes in cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 170-181.
- [5] COLOMBO M, RAPOSO G, THERY C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [6] REZAIE J, AHMADI M, RAVANBAKHSR R, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: the metastatic organotropism drivers [J]. *Life Sci*, 2022, 289: 120216.
- [7] AALTONEN N, KYKKALLIO H, TOLLIS S, et al. MCF10CA breast cancer cells utilize hyaluronan-coated EV-rich trails for coordinated migration [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 869417.
- [8] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles

- for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1):9-17.
- [9] YUE B, YANG H, WANG J, et al. Exosome biogenesis, secretion and function of exosomal miRNAs in skeletal muscle myogenesis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(7):e12857.
- [10] AHEGET H, TRISTAN-MANZANO M, MAZINI L, et al. Exosome: a new player in translational nanomedicine[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8):2380.
- [11] GAJOS-MICHNIEWICZ A, DUECHLER M, CZYZ M. MiRNA in melanoma-derived exosomes[J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(1):29-37.
- [12] LI B, CAO Y, SUN M, et al. Expression, regulation, and function of exosome-derived miRNAs in cancer progression and therapy[J]. *FASEB J*, 2021, 35(10):e21916.
- [13] SKOTLAND T, HESSVIK N P, SANDVIG K, et al. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(1):9-18.
- [14] YU D, LI Y, WANG M, et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):56.
- [15] YANEZ-MO M, SILJANDER P R, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4:27066.
- [16] ASHOUB M H, SALAVATIPOUR M S, KASGARI F H, et al. Extracellular microvesicles: biologic properties, biogenesis, and applications in leukemia[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, Online ahead of print.
- [17] STAHL A L, JOHANSSON K, MOSSBERG M, et al. Exosomes and microvesicles in normal physiology, pathophysiology, and renal diseases[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(1):11-30.
- [18] GEORGE J N, THOI L L, MCMANUS L M, et al. Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum[J]. *Blood*, 1982, 60(4):834-840.
- [19] MARTINEZ M C, TESSE A, ZOBAIRI F, et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(3):H1004-H1009.
- [20] MENCK K, SIVALOGANATHAN S, BLECKMANN A, et al. Microvesicles in cancer: small size, large potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5373.
- [21] MURALIDHARAN-CHARI V, CLANCY J W, SEDGWICK A, et al. Microvesicles: mediators of extracellular communication during cancer progression[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 10):1603-1611.
- [22] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4):239-257.
- [23] CRESCITELLI R, LASSER C, SZABO T G, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2.
- [24] SAVILL J, DRANSFIELD I, GREGORY C, et al. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(12):965-975.
- [25] WICKMAN G, JULIAN L, OLSON M F. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(5):735-742.
- [26] LAMBERT A W, PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Emerging biological principles of metastasis [J]. *Cell*, 2017, 168(4):670-691.
- [27] BOSMAN F T. Integrins: cell adhesives and modulators of cell function[J]. *Histochem J*, 1993, 25(7):469-477.
- [28] MCCREADY J, SIMS J D, CHAN D, et al. Secretion of extracellular HSP90alpha via exosomes increases cancer cell motility: a role for plasminogen activation[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:294.
- [29] KOUMANGOYE R B, SAKWE A M, GOODWIN J S, et al. Detachment of breast tumor cells induces rapid secretion of exosomes which subsequently mediate cellular adhesion and spreading[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24234.
- [30] MORTEZAEE K. Immune escape: a critical hallmark in solid tumors[J]. *Life Sci*, 2020, 258:118110.
- [31] CHOI S J, CHO H, YEA K, et al. Immune cell-derived small extracellular vesicles in cancer treatment[J]. *BMB Rep*, 2022, 55(1):48-56.
- [32] RAIMONDO S, PUCCI M, ALESSANDRO R, et al. Extracellular vesicles and tumor-immune escape: biological functions and clinical perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2286.
- [33] YIN Y, CAI X, CHEN X, et al. Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: a major link between immune evasion and tumor growth[J]. *Cell Res*, 2014, 24(10):1164-1180.
- [34] YU S, LIU C, SU K, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11):6867-6875.
- [35] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16):R921-R925.
- [36] YOU B, PAN S, GU M, et al. Extracellular vesicles rich in HAX1 promote angiogenesis by modulating ITGB6 translation[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(5):e12221.
- [37] TOMINAGA N, KOSAKA N, ONO M, et al. Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6716.
- [38] TRIPATHI M, BILLET S, BHOWMICK N A. Understanding the role of stromal fibroblasts in cancer progression [J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(3):231-235.
- [39] DI MODICA M, REGONDI V, SANDRI M, et al. Breast cancer-secreted miR-939 downregulates VE-cadherin and destroys the barrier function of endothelial monolayers[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384:94-100.
- [40] DOGLIONI G, PARIK S, FENDT S M. Interactions in the (pre)metastatic niche support metastasis formation[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:219.
- [41] SCENEAY J, SMYTH M J, MOLLER A. The pre-metastatic niche: finding common ground[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3-4):449-464.
- [42] KEKLIKOGLOU I, CIANCARUSO C, GUC E, et al. Chemotherapy elicits pro-metastatic extracellular vesicles in breast cancer models[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2):190-202.
- [43] ZHOU W, FONG M Y, MIN Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4):501-515.
- [44] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930):1029-1033.
- [45] NIU D, WU Y, LEI Z, et al. Lactic acid, a driver of tumor-stroma interactions[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106:108597.
- [46] FONG M Y, ZHOU W, LIU L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2):183-194.
- [47] KING H W, MICHAEL M Z, GLEADLE J M. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:421.