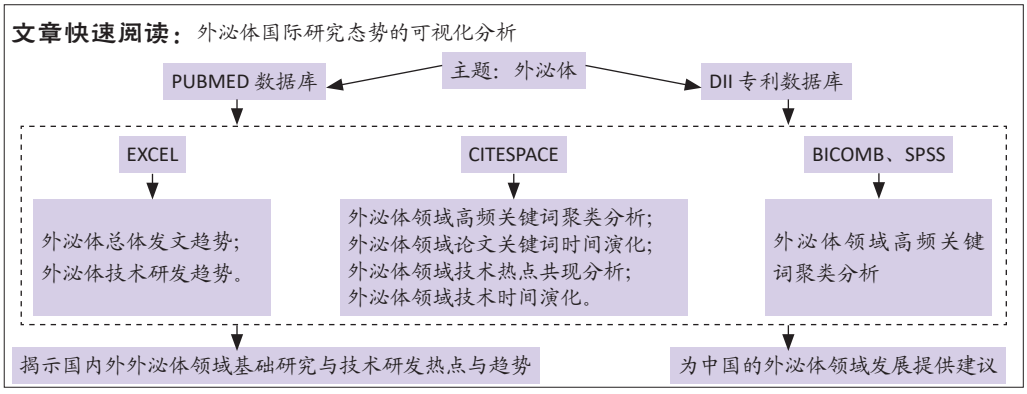
外泌体研究态势和前瞻的计量与可视化分析

郑 颖[1, 2]，黄珂敏[1, 2]

https://doi.org/10.12307/2023.296
投稿日期：2022-04-07
采用日期：2022-05-28
修回日期：2023-04-27
在线日期：2023-06-01
中图分类号：
R459.9；R318.08；G353.1
文章编号：
2095-4344(2024)13-02126-07
文献标识码：A



文题释义：
外泌体：是一类大小40–100 nm具有脂质双分子层膜结构的细胞外囊泡，内含蛋白质、脂质、mRNA、miRNA、DNA等生物分子。
文献计量的可视化分析：文献计量学以文献体系和文献计量特征为研究对象，采用数学、统计学等计量研究方法，研究文献情报的分布结构、数量关系、变化规律和定量管理，进而探讨科学技术的结构、特征和发展规律的一门学科。通过数据可视化工具将大量数据分析结果以图表的方法展现出来，使人们能够快速、轻松地查看理解模式和关系，并发现只使用原始数据表或电子表不会注意到的新趋势。

摘要
背景：外泌体在临床诊断和治疗方面的应用前景非常巨大，近年来已经成为生物医学研究的前沿热点之一。
目的：总结国内外外泌体基础研究与技术研发的趋势，为开展相关科技研究与开发提供建议。
方法：通过文献计量学方法和工具，对外泌体研究领域的研发总体态势、研究前沿热点以及未来发展趋势进行了定量分析。
结果与结论：外泌体领域的研发热点随着新工具和方法的应用已经进入高速增长阶段，随着临床转化试验的大量开展，很多新的技术和产品面临进入临床应用与市场。通过国内外对比分析，揭示出中国在该领域的基础研究方面已经取得了较显著的成就，但在自主知识产权拥有、临床技术转化以及监管制度规范管理等方面仍存在薄弱环节，需要未来进一步加强。
关键词：外泌体；文献计量；领域前沿；态势前瞻；未来展望

Bibliometrics and visualization-based analysis of research landscape of exosomes and foresight

Zheng Ying[1, 2], Huang Kemin[1, 2]
[1]Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; [2]Department of Information Resources Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
Zheng Ying, PhD, Associate researcher, Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; Department of Information Resources Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract
BACKGROUND: Exosomes have become one of the frontiers of biomedical research in recent years because of their promising applications in clinical diagnosis and therapy.
OBJECTIVE: To reveal the basic research and technology development trend of exosomes at home and abroad, and provide suggestions for related scientific and technological research and development in China.
METHODS: This paper presented a quantitative analysis of the overall research and development situation, the frontier hotspots and future development trends in this research area by means of bibliometric methods and tools.
RESULTS AND CONCLUSION: The research and development hotspots in this area have entered a high growth phase with the application of new tools and methods. Many new technologies and products are facing clinical applications and markets with the development of a large number of clinical translation experiments. Comparative analysis at home and abroad reveals that China has made more remarkable achievements in basic research in this field, but there are still weaknesses in the possession of independent intellectual property rights, clinical technology translation, and regulatory system standardization and management, which need to be further strengthened in the future.
Key words: exosomes; bibliometrics; field frontiers; situation foresight; future perspectives

How to cite this article: *ZHENG Y, HUANG KM. Bibliometrics and visualization-based analysis of research landscape of exosomes and foresight. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(13):2126-2132.*

[1] 中国科学院成都文献情报中心，四川省成都市 610041；[2] 中国科学院大学经济与管理学院信息资源管理系，北京市 100190
第一作者：郑颖，女，1973 年生，四川省成都市人，汉族，理学博士，副研究员，主要从事医药科技情报研究。
https://orcid.org/0000-0001-6503-2212 (郑颖)
引用本文：郑颖，黄珂敏 . 外泌体研究态势和前瞻的计量与可视化分析 [J]. 中国组织工程研究，2024，28(13):2126-2132.

0 引言 Introduction

外泌体是一类大小 40–100 nm 具有脂质双分子层膜结构的细胞外囊泡，内含蛋白质、脂质、mRNA、miRNA、DNA 等生物分子 [1]。在不同的病理生理条件下，不同类型的细胞会产生不同类型的外泌体，主要参与细胞通讯、免疫应答、RNA 和蛋白质转运 [2]、抗原呈递等生物过程，发挥不同的生理作用。外泌体可以运输和运送大量的蛋白质、脂质和核酸，改变细胞和器官的功能。除发挥细胞间通讯作用外，外泌体更多地被视作疾病的生物标志物和预后因子。此外，还有被用作临床应用基因和药物递送载体特别是干细胞治疗载体的潜力 [3]。干细胞治疗是再生医学发展的重点方向，通过干细胞的移植、分化与组织再生促进机体创伤修复和治疗疾病。因此，随着再生医学技术及其临床转化的快速发展，外泌体研究也成为再生医学研究的前沿热点之一。文章着重对外泌体的国内外研发情况进行梳理分析，发现该项研究的发展对再生医学及相关学科具有推动作用，并为中国开展该项研发及规划布局提出相关建议。

1 研究背景与前景 Research background and prospects

2013 年诺贝尔生理学或医学奖颁给了“发现细胞内的主要运输系统——囊泡运输的调节机制”的美国、德国 3 位科学家 James E. Rothman，Randy W. Schekman 和 Thomas C. Südhof，为该研究方向的深入发展奠定了基础。

美国 2015 年启动的“精准医疗计划”中因外泌体在肿瘤疾病等领域具备巨大潜力将其纳入到重点研发方向之一。2016 年，美国总统奥巴马在白宫签署了《21 世纪治愈法案》，批准在未来 10 年投资 63 亿美元鼓励医学研究与创新，其中 48 亿美元用于支持 NIH 的医学研究，外泌体研究也是资助热点之一。欧盟委员会在“地平线 2020”计划中“解决健康、人口变化和福利主题”设立了包括诊断学与再生医学等多个与外泌体研究相关的主题。自 2015 年以来，中国国务院、科技部、国家药品监督管理局 (NMPA) 等部门密集出台有关体外诊断与精准医疗的相关政策，由于外泌体检测可以实时动态监测患者疾病状态，已成为继循环肿瘤细胞检测 (CTC)、循环肿瘤 DNA 检测 (ctDNA) 之后液体活检领域体外诊断的最新分支。同时，中国也加强了对再生医学研究的政策支持。干细胞与再生医学已成为 2021 年两会热点议题，同年科技部发布的“十四五”首批启动国家研发计划包含“干细胞研究与器官修复”等 6 个重点方向的国家重点研发计划，以促进包括外泌体在内的干细胞与再生医学技术的研发。

2 资料和方法 Data and methods

2.1 **数据来源** PubMed 是由美国国立医学图书馆 (National Library of Medicine，NLM) 所属的国家生物技术信息中心 (NCBI) 建立的生物医学领域的专业数据库，因此作者通过检索该数据库获取相关数据。外泌体是直径小于 200 nm 的囊泡，而目前的分离技术有限，难以纯化精准的外泌体亚群，分离出的很可能是外泌体和非外泌体性质的小型细胞外囊泡混合物，因此很多研究将细胞外囊泡作为研究对象。

作者在 PubMed 数据库中结合 Mesh 主题词与自由词进行检索。由于外泌体的概念最早于 1983 年在绵羊网织红细胞中被发现，1987 年 Johnstone 将其命名为“Exosome”，因此按照 2 个时间窗口进行检索。第 1 个时间窗为 1983–1987 年，以“((“transferrin receptor”) [Title/Abstract]) AND (Exocytosis[MeSH Terms])”为检索式，第 2 个时间窗为 1987–2021 年，以“((“exosomes” [MeSH Major Topic]) OR (“extracellular vesicles” [MeSH Major Topic])) OR (“exosome” [Title/Abstract]) OR (“exosomes” [Title/Abstract]) OR (“exosomal” [Title/Abstract])”为检索式。限定作者所属机构包含中国机构的论文为中国论文，经过遴选并清洗得到 25 657 条数据，其中 6 188 条记录为中国产出，数据采集时间为 2022 年 5 月。

专利数据来源于 DII 专利数据库，以 TS=((“EXOSOME*”) OR (“Extracellular Vesicle*”) or (“sEVs”))为检索式，选择学科类别为 (CHEMISTRY OR PHARMACOLOGY PHARMACY OR BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY)，筛选得到 5 128 条专利，限制 (国际分类号 =CN*)，可得到 2 250 条中国专利。

2.2 **研究方法** 作者首先对采集的数据进行清洗，包括机构名称统一、去重等操作，采用文献计量与构建知识图谱的方法，对外泌体领域论文和专利产出情况与研究热点进行前瞻性分析。首先分析全球外泌体领域的论文与专利产出总体态势，发现主要由研究机构、专利权人与技术主题构成。利用 Bicomb 书目共现系统得到该领域论文的语种分布，并构建 Mesh 主题词词篇矩阵，导入到 SPSS 绘制聚类谱系图。为得到外泌体领域科学研究与技术研发的时间演化趋势，作者将论文数据导入 Citespace 软件分析研究热点，设置分析时间为 1983–2021 年，时间分割为 1 年，设置阈值为 TOP N=50，构建论文关键词图谱。将专利数据导入 Citespace 软件进行专利技术共现分析，设置分析时间为 2006–2021 年，时间分割为 1 年，设置阈值为 TOP N=50，识别出技术热点与前沿，探究技术的时间演化。

3 结果 Results

3.1 **外泌体研究的总体态势** 研究领域的被关注度可用文献的发表数量来表示，为了更好地掌握当前国内外对外泌体的研究动态，根据 1983–2021 年外泌体研究的发文量数据绘制折线图，如**图 1** 所示，外泌体的概念最早于 1983 年提出，此后的十余年间外泌体并未受到足够的重视。2013 年的诺贝尔生理或医学奖颁发，使外泌体的研究热度提升，2014 年后论文呈现指数型增长趋势。中国科学家于 2004 年发表了第 1 篇关于外泌体研究的文献，虽然起步较晚，但自 2014 年后发文量增长迅猛，近 2 年发文量占据全球外泌体领域发文量的近 1/3。

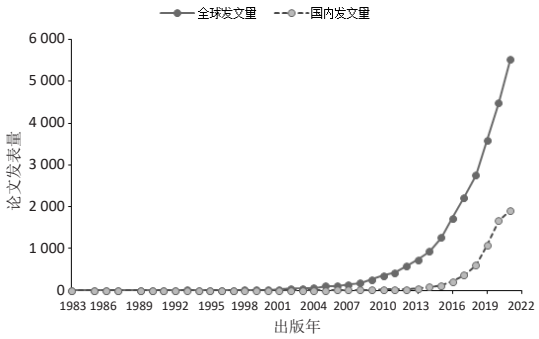


图 1 | 外泌体领域发文量趋势

3.1.1 外泌体领域基础研究成为精准医疗研究热点 由于 2005 年之前发文量较少，文章统计了 2005–2020 年的发文情况，见**表 1**，由环比增长速度可知，2007 年后，外泌体领域的发文量在逐步提升，且每年以超过 24% 的环比速度增长，这可能与 LOTVALL 等 [4] 在该年发现细胞之间可以通过外泌体中的 RNA 来交换遗传物质有关。对 1983–2021 年全球外泌体领域的累积发文量进行回归分析，结果显示累积发文量与年份呈指数型函数分布，其方程为 Y=9.695E−210* $e^{0.243X}$，R^2=0.99，P < 0.01，符合普赖斯提出的科学文献指数增长规律。迅猛的增长趋势也说明了外泌体是当今“精准医疗”领域的研究热点，拥有相当可观的研究前景。

表 1 | 2005–2021 年外泌体领域发文情况表

出版年	发文量	环比增长速度	出版年	发文量	环比增长速度
2005	108	无数据	2014	937	29%
2006	108	0%	2015	1 266	35%
2007	142	31%	2016	1 730	37%
2008	183	29%	2017	2 227	29%
2009	263	44%	2018	2 760	24%
2010	349	33%	2019	3 581	30%
2011	428	23%	2020	4 483	25%
2012	584	36%	2021	5 531	23%
2013	729	25%			

表注：环比增长速度 =(本年度发文量 − 上年度发文量)/ 上年度发文量 *100%

3.1.2 外泌体技术开发已步入成熟阶段 通过对外泌体领域国内外专利进行统计，见**图 2**，1998–2009 年属于外泌体专利研发的萌芽期，专利技术申请量增长缓慢。2014 年之后全球增速变快，自 2012 年以来，中国也加大对外泌体技术研发的关注。2019 年开始上升趋势逐渐减缓，可能与全球新冠疫情的爆发有关，其在一定程度上对世界学术研究造成

影响。至 2020 年全球外泌体专利产出猛增，大量的基础研究为外泌体的技术研发注入新的活力，中国也加快了相关专利技术的研发布局。

专利权人分布能够彰显领域内代表性机构或企业的技术水平，**表 2** 显示了再生医学应用中外泌体专利量前 10 名的主要专利权人，包含韩国、日本、中国与美国。专利数量最多的专利权人是韩国的 MDimune 医疗健康公司，致力于开发人造外泌体作为药物递送系统的技术，代表性科学家为浦项科技大学生命科学教授 Kim Yoon-Keun。专利数量排名前 3 的还有日本的盐野义制药公司和中国的浙江大学，前者在分子靶向疗法等抗癌药物领域取得了显著成就，后者的生命科学研究院张龙课题组揭示了肿瘤外泌体在宿主固有免疫失衡中的重要作用 [5]。前 10 名主要专利权人以美国为主，包括麻省理工学院、外泌体领头企业 Codiak BioSciences 公司与博德研究所、加州大学等，说明美国在外泌体领域中仍具有绝对的技术优势。

表 2 | 外泌体领域主要专利权人

排名	专利权人 (英文)	专利权人 (中文)	国家	记录	百分比 (%)
1	MD HEALTHCARE INC	MDimune 医疗健康公司	韩国	67	1.649
2	ONCOTHERAPY SCI INC	盐野义制药公司	日本	59	1.452
3	UNIV ZHEJIANG	浙江大学	中国	51	1.255
4	MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY	麻省理工学院	美国	41	1.009
5	CODIAK BIOSCIENCES INC	Codiak BioSciences 公司	美国	40	0.984
6	UNIV CALIFORNIA	加州大学	美国	38	0.935
7	BROAD INST INC	博德研究所	美国	37	0.91
8	EXOCOBIO INC	ExoCoBio 公司	韩国	34	0.837
9	GEN HOSPITAL CORP	麻省总医院	美国	26	0.64
10	HARVARD COLLEGE	哈佛学院	美国	26	0.64

3.1.3 肿瘤生物学研究已成为外泌体研究的新热点

(1) 高频词统计：Mesh 主题词是指能够体现生物医药领域文献主题的词，将检索到的文献题录导入 BICOMB 2.0 软件，进行主要主题词词频统计，统计出现频次为 1 的主题词共 15 734 个，利用齐普夫第二定律高低词频分界公式 $n=\frac{-1+\sqrt{1+8I_1}}{2}$，其中 I_1 表示出现频次为 1 的主题词个数，n 为高低频分界点频次，可得到频次阈值为 177。

通过 Bicomb 进行主题词频次排序，统计得到高频词 37 个，累计出现频次占总主题词的 22.86%，如**表 3** 所示。外泌体、细胞外囊泡与细胞衍生微粒的代谢组学出现频次最高居前 3，高频主题词还包括外泌体成分 (miRNA、蛋白质组等)、外泌体来源 (间充质干细胞、内皮细胞、巨噬细胞、血小板等)、外泌体功能 (肿瘤、细胞通讯等)3 大类。统计结果显示外泌体研究涉及遗传基因学、化学、生理学、病理学、免疫学等学科，可用于基因水平、蛋白质水平、代谢水平的研究，成为疾病诊断和医疗的强有力工具。

表 3 | 外泌体领域高频主题词统计

排名	高频主题词	出现频次	百分比 (%)	排名	高频主题词	出现频次	百分比 (%)
1	外泌体 / 代谢组学	3 344	4.30	20	细胞衍生微粒 / 生理学	249	0.32
2	细胞外囊泡 / 代谢组学	1 891	2.43	21	细胞衍生微粒	244	0.31
3	细胞衍生微粒 / 代谢组学	1 242	1.60	22	蛋白质组学 / 方法	238	0.31
4	miRNA/ 遗传基因学	1 035	1.33	23	肿瘤 / 病理学	234	0.30
5	miRNA/ 代谢组学	905	1.16	24	外泌体 / 移植	231	0.30
6	外泌体 / 遗传基因学	753	0.97	25	生物标志物，肿瘤 / 代谢组学	210	0.27
7	外泌体 / 化学	561	0.72	26	细胞外囊泡 / 免疫学	209	0.27
8	间充质干细胞 / 代谢组学	558	0.72	27	细胞外囊泡 / 遗传基因学	207	0.27
9	外泌体	549	0.71	28	细胞间通讯	204	0.26
10	外泌体 / 生理学	416	0.53	29	RNA，信使 / 代谢组学	204	0.26
11	细胞外囊泡 / 化学	357	0.46	30	巨噬细胞 / 代谢组学	203	0.26
12	外泌体 / 免疫学	353	0.45	31	生物标志物，肿瘤 / 血液	202	0.26
13	细胞外囊泡	340	0.44	32	细胞衍生微粒 / 免疫学	202	0.26
14	细胞外囊泡 / 生理学	308	0.40	33	生物标志物，肿瘤 / 遗传基因学	198	0.25
15	间充质干细胞 / 细胞学	295	0.38				
16	miRNA/ 血液	290	0.37	34	外泌体 / 病理学	195	0.25
17	肿瘤 / 代谢组学	272	0.35	35	血小板 / 代谢组学	194	0.25
18	细胞衍生微粒 / 病理学	259	0.33	36	细胞衍生微粒 / 化学	189	0.24
19	内皮细胞 / 代谢组学	255	0.33	37	信号传导	183	0.24

常见的外泌体诊断或生物标志物研究都集中在外泌体的蛋白质、RNA、DNA、脂质成分和其他小分子代谢物研究 [6]。间充质干细胞因其重要的增殖和分化潜力，成为细胞治疗中最常用的细胞类型，它能产生大量的细胞外囊泡，可应用于多种慢性肾病的治疗 [7]。肿瘤相关巨噬细胞来源外泌体可能具有激活抗肿瘤免疫的作用，其介导的细胞间通讯已成为肿瘤生物学研究的热点 [8]。

(2) 高频词共现与聚类：在 BICOMB 中获得高频词词篇矩阵后，导出输入到统计分析软件 SPSS 中，选择系统聚类的方法进行层次聚类分析，聚类结果见**图 3**。聚类树最左边 2 列为高频主题词与频次排名，采取系统聚类法的凝聚聚类算法。由图可知，所有主题词大致可以分为 5 类。

第 1 类为外泌体的遗传基因研究，结合相关文献可知，此方向以外泌体中的 miRNA 作为生物标志物的研究为主，包括收集与提取 miRNA、高通量测序筛选 miRNA、miRNA 表达差异分析、miRNA 靶向给药等；第 2 类为外泌体的免疫调节功能；第 3 类为肿瘤治疗与外泌体的病理学，由于外泌体能够促进组织间通讯，且易于从血样中分离出来，具有成为疾病诊断和预后生物标志物的潜力，有助于抗癌药物研发与应用；第 4 类为外泌体组成，包括外泌体内含物研究与分离、纯化技术的改善；第 5 类为不同细胞来源外泌体的代谢分析，不同来源的外泌体携带不同的核酸、蛋白质和脂质 [9]，通过不同的成分在细胞间传递信息并对不同疾病的发展产生不同的影响 [10]。

(3) 论文关键词时序分析：Citespace 中的时间线视图能够反映出专利技术各主题出现的年份、热度以及持续时间。构建关键词共现时间线图谱，如**图 4** 所示，能够得到每个研究方向的发展态势与活跃度。

由全球外泌体研究的关键词图谱可知，肿瘤微环境、循环微粒细胞、肿瘤来源、细胞衍生、循环微粒等不同来源的外泌体等主题出现时间早，自 2012 年开始，关键词突现强度明显增大，科学家对外泌体领域的研究关注度逐渐提高。循环微粒是细胞激活、损伤或凋亡后从细胞膜脱落的直径小于 1 μm 的小囊泡，而外泌体的大小在 30–150 nm 之间，属于循环微粒的研究范围。但从 2016 年开始，在循环微粒层面的研究趋冷，随着超高灵敏流式检测技术的发展，对外泌体的检测精度在不断提高 [11]。肿瘤微环境等相关研究时间跨度长，从 1983 年持续至 2021 年，为外泌体领域的经典研究主题，且从 2013 年诺贝尔奖颁布开始，活跃度居高不下，出现了一系列里程碑式的研究成果，其中利用外泌体对肿瘤微环境细胞进行改造是再生医学领域的研究热点，外泌体对肿瘤细胞的代谢具有调控作用，它能够参与到抗肿瘤治疗的过程中 [12]。阿尔茨海默病等主题出现紫色年轮，说明其具有高中介中心度，是外泌体领域的标志性关键词。该病是最普遍的神经退行性疾病，尚未出现有效的治疗方法，但外泌体及其成分能够作为阿尔茨海默病的生物标志物和治疗靶标 [13]。近年来，间充质干细胞分泌组已成为外泌体领域的新兴研究主题，间充质干细胞可用于外泌体大规模生产，作为当今用于治疗应用的外泌体的主要来源，其分泌的外泌体具有强大的肿瘤趋向性，在抗肿瘤药物递送方面具有较大前景 [14]。但该主题突现时间较晚，在肿瘤治疗应用中的研究仍处于起步阶段，间充质干细胞来源外泌体的作用机制研究与临床应用极有可能成为下一个热点研究方向。

利用 Citespace 提供的词频探测功能将突现强度高的词从大量的主题词中探测出来，突现强度能够反映出词频变化率的高低，突现强度越大，词频随时间的变化率越高。外泌体领域的论文主题突现强度如**表 4** 所示。由表可知，“肿瘤微环境”的突现强度最高，从 1983 年持续到 2013 年，“微观粒子”“流式细胞术”于 2013 年突现，外泌体研究者对流式细胞术的关注度越来越高，该技术在再生医学的临床和基础研究中已经得到十分广泛的应用，在肿瘤预后预测、疗效评价及诊断中发挥着关键的参考价值 [15]。此外，头颈部肿瘤、分泌组、肿瘤干细胞、免疫抑制等都是经典的研究主题。“诊断”“肝细胞癌”等关键词出现时间晚，但强度高居前 10，总体来看，高突现主题词由外泌体成分与来源分析等微观研究转向提取技术、肿瘤诊断与治疗等方面。

3.1.4 干细胞技术将占据外泌体技术开发的最前沿

(1) 技术热点领域识别：分析专利的热点技术共现可以发现某一领域的主要研发方向，预测未来发展趋势。该研究使用德温特手工代码 (Derwent Manual Code，DMC) 作为分类标准，利用 DMC 对热点技术进行共现分析能够提高准确性，显示出领域的技术特点。利用 Citespace

工具中的共现频次统计功能，得到出现频次较高的前 10 个 DMC 技术，如**表 5** 所示，可知该领域专利在 DMC 应用分类中有细胞器、微生物探测、基因序列、抗癌、免疫、蛋白质等相关技术类别。

表 4 | 全球外泌体领域论文主题词突现时序表

关键词	突现强度	开始年份	结束年份	突现时间示意图 (1983–2021 年)
肿瘤微环境	90.095 8	1983	2013	
微观粒子	83.170 9	2013	2016	
头颈部肿瘤	74.020 8	1983	2012	
分泌组	66.448 8	1983	2015	
哮喘	63.557 9	1983	2013	
流式细胞术	61.933 1	2013	2018	
肿瘤干细胞	52.039 3	1983	2016	
免疫抑制	50.733 6	1983	2016	
肝细胞癌	48.250 0	2018	2021	
诊断	47.242 2	2018	2021	

表 5 | 全球外泌体领域高频技术类别

出现频次	技术类别	
1 569	B04-F12	微小细胞和细胞器
1 531	D05-H09	检测和探测 (细菌、真菌、病毒)
1 100	B04-E99	核酸中基因序列记录
931	D05-H99	微生物学、实验室程序中基因序列记录
744	B14-H01	一般性或其他抗癌
737	S03-E09F	免疫分析技术和生物学指标
718	B12-K04F	涉及核酸、杂交探针等的试验
691	B04-N02	动物蛋白 / 多肽 (无序列)
651	B04-E01	非特异性或一般性核酸
638	B04-G01	一般性或其他抗体、免疫球蛋白

利用 Citespace 得到再生医学应用中外泌体领域的专利 DMC 共现聚类图谱，如**图 5** 所示，可以发现该领域的专利技术领域集中在外泌体提取、干细胞、基因序列的相关领域。将高频技术类别聚类能够得到主要技术方向，采用 LLR 算法共生成 9 个聚类。血液样本与外泌体的提取分离与检测有关，冻干粉则用于外泌体的有效保存，脂肪干细胞、间质干细胞、细菌细胞、分娩组织均为外泌体的来源方向，氨基酸序列、相邻核苷酸序列则是在分子层面对外泌体成分的技术研发。

(2) 技术主题时序分析：利用 Citespace 构建时间线图谱，如**图 6** 所示，能够得到每个研究方向的发展态势与活跃度，由于再生医学领域中外泌体领域的技术最早出现于 2001 年，其 DMC 为 D05-H08(一般性或未指定的细胞或组织培养技术)，因此时间线图显示了 2001 年后的技术时间演化图谱。

外泌体技术近 20 年的兴起阶段以提取分离技术研发较为活跃，例如生物样品、氨基酸序列的聚类，也是开展外泌体研究的基础。外泌体作为液体活检的理想材料，如何提高其分离纯化的效率和精准度仍是巨大的挑战，也是再生医学领域的研究重点 [16]。其中，目标生物分子与生物样品相关的技术共现频次相当多，主要技术包括 D05-H09、B12-K04A(一般性动物疾病的诊断技术)、B12-K04A1(肿瘤或癌症的诊断技术) 等。

2007 年，研究发现细胞间可通过外泌体中的 RNA 来交换遗传物质，极大地推动了外泌体技术的发展。2013 年诺贝尔奖对外泌体研究的表彰，使其达到全新的高度，越来越多的实验证实外泌体用于疾病治疗的有效性，研究者对分离培养外泌体、稳定且有效保存外泌体的需求日益增加 [17]。在此之后，与生物样品、间质干细胞等相关的技术均处于活跃状态，出现了多个技术爆发点。随着研究的深入，外泌体技术极有可能显示出与论文研究一致的态势，加强对肿瘤治疗技术的研发。

外泌体研究的专利主题突现强度如**表 6** 所示。由表可知，突现强度高的前 10 名技术类别出现时间均较晚，集中于 2016 年以后。B12-K04A 的突现强度最高，从 2001 年持续到 2014 年，此领域的核心技术为利用外泌体进行动物疾病诊断。此外，肿瘤等疾病诊断、外泌体的提取与检测等高突现强度技术都是前沿领域。但随着精准医学的提出与探测技术的加强，外泌体相关技术类别在肿瘤治疗领域将受到更加广泛的关注与研究。

表 6 | 全球外泌体领域技术主题词突现时序表

技术类别		突现强度	开始年份	结束年份	突现时间示意图 (2001–2021 年)
B12-K04A	一般动物疾病的诊断	47.914 1	2001	2014	
B12-K04A1	诊断肿瘤、癌症	41.127 4	2008	2014	
D05-H09	检测和探测 (细菌、真菌、病毒)	37.118 3	2019	2021	
B04-E01	一般性或其他核酸	36.372 0	2010	2017	
B11-C08E5	使用探针的核酸杂交检测方法	31.914 5	2018	2019	
B14-H01	一般性或其他抗癌	31.834 9	2019	2021	
B11-C08E	一般性生物检验程序	30.174 3	2017	2018	
B04-G01	一般性或其他抗体	29.515 4	2018	2019	
S03-E09F	免疫分析技术和生物指标	28.311 4	2017	2018	
B04-N04	未知来源的蛋白质 / 多肽 (无序列)	27.943 6	2019	2021	

3.2 中国外泌体研究态势分析

3.2.1 肿瘤诊断与治疗是中国的研究重点

(1) 高频词统计：将清洗后的中国产出文献题录导入 BICOMB 2.0，统计得出出现频次为 1 的主题词共 8 923 个，利用齐普夫第二定律高低词频分界公式得到频次阈值为 133。

利用主题词频次排序，统计得到高频词 26 个，累计出现频次占总主题词的 18.22%，如**表 7** 所示。中国外泌体领域论文高频词大致包括外泌体的代谢功能 (#1，#15，#16，#20，#22)、肿瘤诊断与预后监测 (#2，#7，#8，#14，#19，#25)、外泌体制备与分离 (#3，#10，#13)、外泌体载药 (#5，#6，#12，#17，#18，#21，#23，#26) 等，与全球外泌体论文高频词相比，与外泌体免疫疗法相关的研究涉及较少。

表 7 | 中国外泌体领域高频主题词统计

排名	高频主题词	出现频次	百分比 (%)	排名	高频主题词	出现频次	百分比 (%)
1	外泌体 / 代谢组学	856	2.02	15	预后	240	0.57
2	肿瘤细胞系	714	1.69	16	miRNA/ 代谢组学	233	0.55
3	细胞培养	420	0.99	17	细胞外囊泡 / 代谢组学	206	0.49
4	miRNA/ 遗传基因学	408	0.96	18	细胞凋亡	199	0.47
5	信号传导	380	0.90	19	细胞运动	191	0.45
6	细胞增殖	358	0.85	20	疾病进展	180	0.43
7	肿瘤基因表达	351	0.83	21	外泌体 / 遗传基因学，代谢组学	178	0.42
8	动物疾病模型	326	0.77	22	基因表达调控	164	0.39
9	miRNA/ 遗传基因学，代谢组学	322	0.76	23	间充质干细胞 / 代谢组学	160	0.38
10	外泌体	320	0.76	24	基因表达谱	154	0.36
11	细胞外囊泡	311	0.74	25	调节	150	0.35
12	外泌体 / 遗传基因学	286	0.68	26	病例对照研究	147	0.35
13	细胞系	256	0.60	27	细胞通讯	135	0.32
14	老鼠 Sprague-Dawley	249	0.59				

(2) 高频词共现与聚类：在 BICOMB 中获得高频词词篇矩阵后，导入 SPSS 中进行层次聚类分析，聚类结果见**图 7**。所有主题词大致可以分为 3 类：第 1 类为 miRNA 的遗传基因学等，外泌体中含有多种可能性的 miRNA，miRNA 进入外泌体的分选机制、在肿瘤发生与发展中的作用均是目前的研究热点 [18]。第 2 类为细胞培养与试验，由于外泌体内容物含量较少，研究时需富集有效内容物。第 3 类与肿瘤治疗与预后监测有关。

(3) 论文关键词时序分析：中国在该领域的论文关键词演化如**图 8** 所示，关键词被聚类成 13 簇，大致包括外泌体来源、外泌体成分、外泌体功能、肿瘤治疗等方面，微囊泡、细胞通讯、胃癌恶性腹水、泌尿、结肠直肠癌等不同来源的外泌体等主题在早期出现，面积最大的节点出现在 2004 年左右外泌体类的研究中，说明中国科学家们紧跟着全球外泌体研究的热潮，对外泌体及其功能展开了广泛研究。

统计主题突现时序表可知，中国在该领域的研究与疾病的诊断和治疗密切相关，见**表 8**，早期突现的关键词包括疾病、信使 RNA、T 细胞、肿瘤等，且以高热度持续到近年。除了肿瘤领域，外泌体在神经系统疾

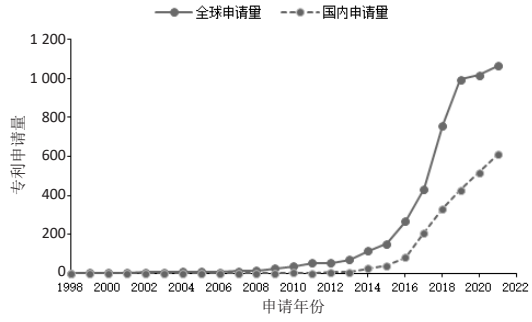


图 2 | 外泌体领域专利技术申请趋势图

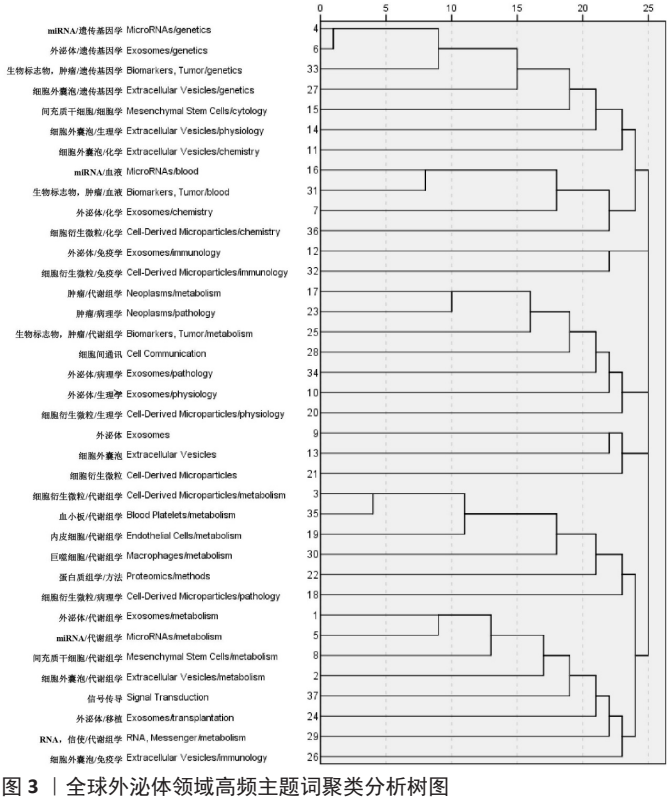


图 3 | 全球外泌体领域高频主题词聚类分析树图

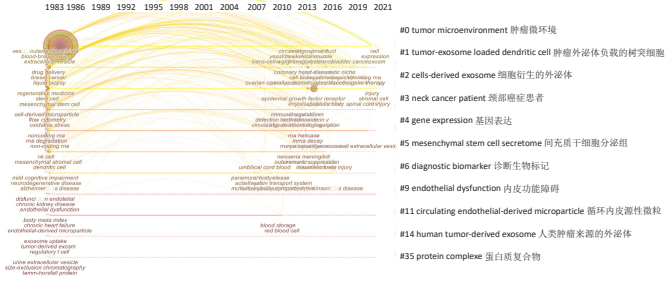


图 4 | 全球外泌体领域论文关键词时间演化图谱 (N=532，E=1 390，其中 N 为节点、E 为连线)

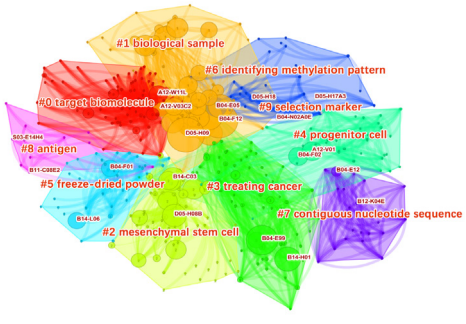


图 5 | 全球外泌体领域技术热点共现图谱 (N=841，E=6 331，其中 N 为节点、E 为连线)

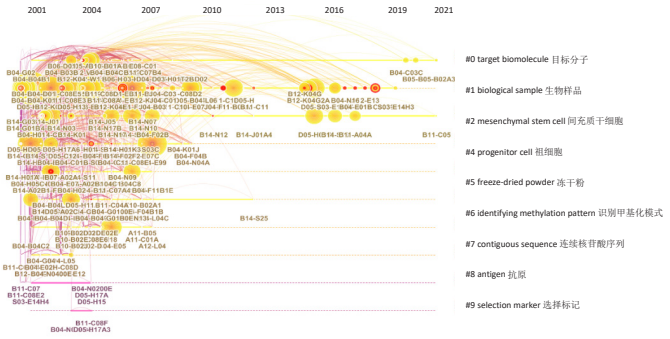


图 6 | 全球外泌体领域技术时间演化图谱 (N=475，E=3 757，其中 N 为节点、E 为连线)

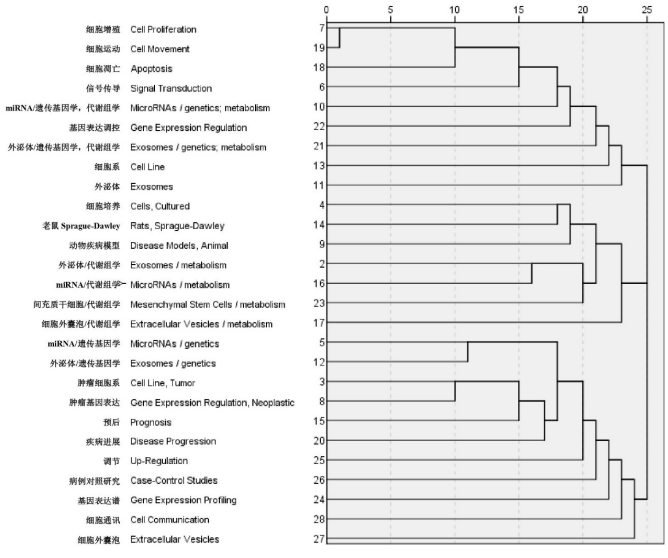


图 7 | 中国外泌体领域高频主题词聚类分析树图

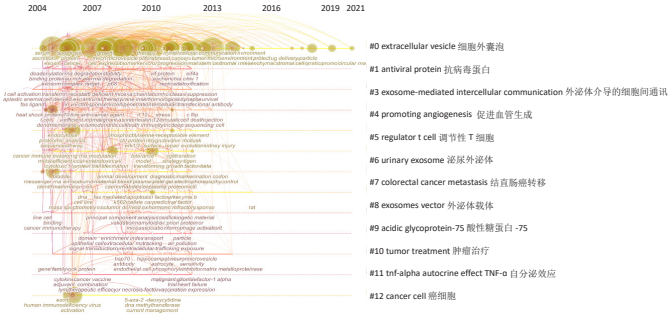


图 8 | 中国外泌体领域论文关键词时间演化图谱 (N=627，E=3 279，其中 N 为节点、E 为连线)

表 8 | 中国外泌体领域论文主题词突现时序表

关键词	突现强度	开始年份	结束年份	突现时间示意图 (2004–2021 年)
疾病	38.525 3	2005	2017	
免疫反应	26.421 0	2019	2021	
免疫疗法	22.481 7	2019	2021	
细胞通讯	22.420 1	2017	2018	
循环 microRNA	22.353 3	2013	2017	
微环境	21.501 7	2010	2017	
在体外	21.373 9	2018	2019	
信使 RNA	17.582 6	2005	2016	
T 细胞	16.481 1	2005	2016	
肿瘤	15.789 2	2011	2017	

病、心血管领域中也有广阔的应用前景。随着精准医疗的提出与发展，细胞通讯、微环境、体外等主题词相继突现，说明中国开始聚焦微环境研究疾病的发展机制，并大力研究将外泌体作为药物载体用于靶向肿瘤的领域。此外，液体活检是体外诊断的重要分支，以外泌体为基础的液体活检是未来肿瘤诊断发展的方向，也是中国在外泌体领域的研究重点。近年来肿瘤免疫学飞速发展，免疫反应、免疫疗法等主题词突现强度高，彰显出中国在该领域的研究从基础研究向临床应用方向转化，特别是围绕外泌体分离与检测技术的难题展开研究，加快实现外泌体基础研究与转化应用的成功衔接。

3.2.2 再生医学领域的外泌体技术方兴未艾

(1) 技术热点领域识别：利用 Citespace 得到外泌体领域中国专利出现频次较高的前 10 个 DMC 技术，如**表 9** 所示，热点技术领域包括微生物检测、基因序列等相关技术，与全球专利研发热点大致相同，中国高频技术类别还包括动植物细胞培养、肿瘤治疗探针等，主要涉及外泌体的制备方法与肿瘤诊断等。通过分析具体专利内容，发现中国专利申请量最多的是外泌体作为生物标志物的技术，在外泌体基因水平研究技术的专利布局居多，但外泌体的免疫功能方面的技术较少。

表 9 | 中国外泌体领域高频技术类别

出现频次	技术类别	
724	B04-F12	微小细胞和细胞器
656	D05-H09	检测和探测 (细菌、真菌、病毒)
505	B04-E99	核酸中基因序列记录
436	D05-H99	微生物学、实验室程序中基因序列记录
371	B12-K04F	涉及核酸、杂交探针等的试验
363	D05-H08B	动植物细胞培养
267	B04-E05	引物与探针 (如肿瘤治疗探针)
264	B12-K04G2A	肿瘤、癌症的诊断
254	B14-H01	一般性或其他抗癌
240	B04-E01	非特异性或一般性核酸

中国专利 DMC 共现聚类图谱如**图 9** 所示，该领域的专利技术集中在疾病诊断、制药成分、外泌体来源与制备的相关领域。中国在外泌体领域的技术均以疾病诊断为主，在肿瘤治疗方面的专利申请量较少，这可能与外泌体分离技术不够完善、临床试验不足有关。

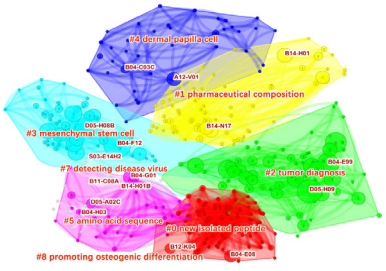


图 9 | 中国外泌体领域技术热点共现图谱 (N=389，E=2 776，其中 N 为节点、E 为连线)

(2) 技术主题时序分析：**图 10** 显示了中国外泌体技术主要研发领域的技术演化情况，中国相较于全球该领域技术研发来说起步较晚，技术主题于 2006–2013 年开始快速增长。其中，肿瘤诊断是外泌体领域在中国持续热度最久的主题，不同细胞来源的外泌体具有不同的生理病理状态，能够作为不同疾病的肿瘤标志物，应用于早期临床诊断，以胶质瘤、卵巢癌、乳腺癌、肝癌等为主。同时，药物载体方向的研究在中国的热度不断高涨。

根据技术主题词突现表可知，中国在外泌体领域的高突现强度技术以肿瘤诊断与检测、外泌体制备与分离为主，见**表 10**，于较早期突现，且持续时间久。而计算机药理学模型的相关专利则是外泌体研究的最新热点。随着中国精准医疗计划的实施以及 2019 年 COVID-19 引发的疫情席卷全球，抗体研发技术、基因治疗技术于近两年突现，且突现强度高，这与全球外泌体技术的研发趋同，中国在外泌体的免疫功能方面技术布局与全球水平比较偏弱。

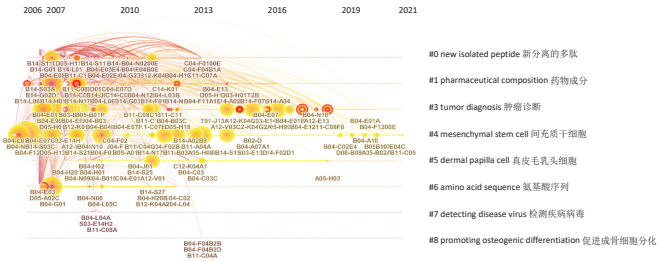


图 10 | 中国外泌体领域技术时间演化图谱 (N=389，E=2 776，其中 N 为节点、E 为连线)

表 10 | 中国外泌体领域技术主题词突现时序表

技术类别		突现强度	开始年份	结束年份	突现时间示意图 (2006–2021 年)
B11-C08E5	使用探针的核酸杂交检测方法	22.471 6	2011	2017	
B12-K04A1	诊断肿瘤、癌症	16.480 0	2008	2015	
B14-G01	一般性或其他抗体	16.474 9	2019	2021	
B14-S11C	抗癌疫苗	16.343 4	2007	2015	
B12-K04A	一般动物疾病的诊断	15.080 7	2018	2019	
B14-J01	脑保护、神经保护等	14.292 4	2013	2017	
B14-S03A	基因治疗	14.090 3	2019	2021	
D05-H08	一般或未知细胞或组织培养	13.171 2	2007	2015	
B11-C11	计算机药理学模型	12.878 4	2007	2014	
A12-E13	仪器仪表、试验	12.642 9	2007	2015	

4 结论与展望 Conclusions and prospects

4.1 研究结论

4.1.1 外泌体研发进入高速发展期 从上述论文和专利分析结果可以看出，外泌体基础研究自 2014 年以来已进入高速发展期。预测至 2025 年，外泌体领域的累积发文量将达到 49 204 篇。在技术研发方面，全球外泌体专利呈现先缓慢增长、后爆发式增长的趋势。主要专利权人以美国为主，还包括韩国、日本与中国，其中外泌体领头企业 Codiak BioSciences 与 ExoCoBio 等美国公司在外泌体领域中具有绝对的技术优势。主要技术涉及抗肿瘤药、骨髓与脾脏、核酸、蛋白、癌症、干细胞、基因治疗等，其中外泌体在传递抗肿瘤药方面的技术是该领域内的核心技术。

4.1.2 中国正在逐步赶上全球领先水平 从主题词聚类分析可以看出研究热点为外泌体作为疾病诊断和预后的生物标志物、间充质干细胞与巨噬细胞来源的外泌体、外泌体的细胞通讯与肿瘤治疗等方向；与之相对应的是专利集中于外泌体的提取、分离、检测与有效保存技术，关注外泌体的组成成分、来源细胞等方向。近年来，中国在该领域的研究水平有显著提升。论文研究大致包括外泌体的代谢功能、肿瘤诊断与预后监测、外泌体制备与分离、外泌体作为药物载体等主题。专利技术集中于疾病诊断、药物载体、外泌体来源与制备等领域，免疫功能方面的技术较少。

4.1.3 肿瘤治疗、免疫疗法和再生医学将成为重点发展方向 从时序分析可以看出主题词的发展变化规律，从而推测该技术领域的发展趋势。其中，论文的高突现主题词由“非编码 RNA”“微观粒子”等转向“诊断”“肝细胞癌”等，显示出该领域的发展趋势由外泌体成分与来源分析等微观研究转向提取技术、肿瘤诊断与治疗等方面，基础研究向外泌体应用于广泛而具体的肿瘤治疗方向发展；专利起源于分离技术，经历了细胞通讯、药物载体、肿瘤诊断等技术热点演化。随着研究的深入，研究者对分离培养外泌体、有效保存外泌体的需求日益增加，不断提高分离与纯化精度和效率可能依然是未来外泌体领域的技术研发热点。此外，该领域的技术研发集中于疾病诊断阶段，随着精准医学与探测技术的发展，外泌体技术在肿瘤治疗领域的应用将受到更加广泛的关注，液体活检、免疫疗法也将是未来中国外泌体发展的重要探索方向。

总之，从论文和专利的计量分析结果可以看出，外泌体的研究与技术应用已经受到全球科学家的广泛关注，其在再生医学领域展示出了不可估量的临床应用价值，有望成为细胞治疗时代的下一个风口。论

文方面将补充对外泌体来源细胞的研究，外泌体用于疾病诊断与预后的生物标志物可能变得更加普遍，对于外泌体作用的内在机制和功能的研究可能更加全面。最重要的是，将外泌体作为各种具体肿瘤类型的治疗工具的研究可能会更加深入。专利方面可能不断优化外泌体的分离与检测技术，紧跟基础研究的发展态势，大力研发外泌体用于肿瘤治疗的技术。

4.2 **未来展望** 随着人类癌症发病率的上升，学术界与产业界对外泌体技术的重视程度与日俱增。Research And Markets 预计全球外泌体市场在 2020–2025 年期间的复合年增长率将接近 27.89%，到 2023 年，全球外泌体市场将达到 1.8 亿美元。

4.2.1 加强外泌体科技的自主知识产权建设 从上述分析可以看出，中国外泌体研究布局较晚，但近几年在某些方面已经达到或超过国际先进水平，特别是外泌体基础理论如代谢机制、功能机制以及分离标记技术、肿瘤筛查等方面取得了较显著的成就。例如，发现了乳腺癌外泌体来源 miRNA 促进早期髓源性抑制细胞的发展，为乳腺癌提供潜在的治疗靶点[19]；发现外泌体中具有传递肿瘤抗药性功能的长链非编码 RNA[20]，揭示促转移“龛”结构形成新机制，为肿瘤肺转移提供了新的治疗靶点[21]。此外，中国在诊断和识别主题中也有相当多的研究成果，如发现外泌体 tRNA 衍生的 tsRNA 可作为肿瘤诊断生物标志物[22]；发现外泌体 HOTTIP 可能是胃癌诊断和预后的潜在生物标志物[23]；发现脑脊液与血液外泌体生物标志物之间具有一致性[24]。从 2015 年至今中国已经通过国家重点研发计划和自然科学基金等方式对外泌体相关领域的研发项目开展资助。外泌体在再生医学领域的应用将是未来最重要的发展方向之一，随着中国在该研究领域投入逐步增大，外泌体研究将获得更多的支持。

但中国在自主知识产权占有率方面相对美国差距还较大，特别是在免疫学和肿瘤治疗等相关技术方面仍较为薄弱。因此在进一步加强优势的同时应该重视弱势领域的开拓，进一步加强对填补国内空白研发项目的专项支持，实施有效措施激励创新意识和新技术推广应用。同时，再生医学已经成为外泌体研究的全球前沿热点，中国在此领域已经具备领先的研究设施和研发团队，可以在此方向加强投入和专项支持，快速占领国际战略高地，掌握研发优先权和自主知识产权，进而在今后的国际市场竞争中树立品牌效应。

4.2.2 积极推动外泌体技术临床转化和开发市场需求产品 外泌体在肿瘤的免疫治疗、检测等方面将发挥巨大的作用。目前，中国在临床试验数量上已经处于国际领先地位，正在开展的外泌体临床试验有 24 项，而同期在美国 Clinicaltrial 网站中能够搜索到外泌体相关临床试验 19 项。随着外泌体技术的逐步成熟和市场需求的日益增长，刺激了中国外泌体产业界对外泌体产品开发的高度重视。2021 年 7 月，天津国际生物医药联合研究院与天津市康婷生物工程集团有限公司于研究院举行细胞外泌体技术合作项目签约及启动仪式，9 月北京恩泽康泰生物科技有限公司宣布与北京寻因生物科技有限公司开展战略合作开展外泌体临床研究。国家政策的支持与企业大量的投入已经为中国发展外泌体技术与产品创造了较为良好的产业环境，预期在近期中国会有较为成熟和完善的相关技术与产品进入市场。

4.2.3 进一步完善外泌体新技术的实验和市场管理与伦理学规范 对于生物制品的实验和上市应用在国内外都有着严格的监管制度。2014 年 9 月，美国政府颁布了新版《生命科学双重用途研究机构监管政策》，旨在将产品监管模式转变为信息知识全链条监管模式。2016 年美国国立卫生研究院 (NIH) 发布了一份外泌体相关的 R01 项目申请指南，对研究项目进行规范，并通过《健康保险携带和责任法案》对所有生物医学研究和医疗机构数据的共享使用进行管理。中国于 2020 年后陆续颁布《生物制品注册分类及申报材料要求》《中华人民共和国生物安全法》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等对生物医学研发审查制度进行规范。2022 年 1 月国家卫生健康委在其官网发布了《医疗卫生机构科研用人类生物样本管理暂行办法（征求意见稿）》，明确了医疗及相关机构对包括外泌体在内的生物样本管理的责任主体及其相应责任。由于外泌体相关产业尚处于雏形阶段，其监管体系仍需要根据产业发展逐步改进。该领域的医学数据共享以及伦理学规范的建立，需要通过科学探讨和广泛的社会参与进一步完善；也需要所涉及的药监局、药品审评中心，还有卫健委、科技部以及各级政府和市场监管部门的共同努力。

作者贡献：郑颖负责构思和方法设计、引言与背景撰写、结论与展望的论述、论文主体把控与全文校改，黄珂敏负责数据收集与分析。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

5 参考文献 References

[1] 梁艳胜 , 刘文卉 , 盛其萍 , 等 . 外泌体在心血管疾病中的研究进展 [J]. 当代医学 ,2021,27(8):188-192.
[2] GREENING DW, GOPAL SK, XU R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. Semin Cell Dev Biol. 2015;40:72-81.
[3] KOUREMBANAS S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. Annu Rev Physiol. 2015;77:13-27.
[4] LOTVALL J, VALADI H. Cell to cell signalling via exosomes through esRNA. Cell Adh Migr. 2007;1(3):156-158.
[5] GAO L, WANG L, DAI T, et al. Tumor-derived exosomes antagonize innate antiviral immunity. Nat Immunol. 2018;19(3):233-245.
[6] PUHKA M, TAKATALO M, NORDBERG ME, et al. Metabolomic Profiling of Extracellular Vesicles and Alternative Normalization Methods Reveal Enriched Metabolites and Strategies to Study Prostate Cancer-Related Changes. Theranostics. 2017;7(16):3824-3841.
[7] EIRIN A, LERMAN LO. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles for Chronic Kidney Disease: Are We There Yet? Hypertension. 2021;78(2): 261-269.
[8] CIANCIARUSO C, BELTRAMINELLI T, DUVAL F, et al. Molecular Profiling and Functional Analysis of Macrophage-Derived Tumor Extracellular Vesicles. Cell Rep. 20194;27(10):3062-3080.e11.
[9] STREET JM, KORITZINSKY EH, GLISPIE DM, et al. Urine Exosomes: An Emerging Trove of Biomarkers. Adv Clin Chem. 2017;78:103-122.
[10] BATRAKOVA EV, KIM MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. J Control Release. 2015;219:396-405.
[11] MA L, ZHU S, TIAN Y, et al. Label-Free Analysis of Single Viruses with a Resolution Comparable to That of Electron Microscopy and the Throughput of Flow Cytometry. Angew Chem Int Ed Engl. 2016;55(35):10239-10243.
[12] ZHAO H, YANG L, BADDOUR J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. Elife. 2016;5:e10250.
[13] ZHANG T, MA S, LV J, et al. The emerging role of exosomes in Alzheimer’s disease. Ageing Res Rev. 2021;68:101321.
[14] WENG Z, ZHANG B, WU C, et al. Therapeutic roles of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in cancer. J Hematol Oncol. 2021;14(1):136.
[15] 史亮 . 流式细胞仪的发展历史及其原理和应用进展研究 [J]. 中国设备工程 , 2021(12):13-14.
[16] CHEN Y, ZHU Q, CHENG L, et al. Exosome detection via the ultrafast-isolation system: EXODUS. Nat Methods. 2021;18(2):212-218.
[17] 李洪超 , 金银鹏 , 王晢 , 等 . 人脂肪干细胞及外泌体冻干粉的安全性 [J]. 中国组织工程研究 ,2018,22(29):4593-4600.
[18] GOLDIE BJ, DUN MD, LIN M, et al. Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons. Nucleic Acids Res. 2014;42(14):9195-9208.
[19] JIANG M, ZHANG W, ZHANG R, et al. Cancer exosome-derived miR-9 and miR-181a promote the development of early-stage MDSCs via interfering with SOCS3 and PIAS3 respectively in breast cancer. Oncogene. 2020;39(24):4681-4694.
[20] QU L, DING J, CHEN C, et al. Exosome-Transmitted lncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA. Cancer Cell. 2016;29(5):653-668.
[21] LIU Y, GU Y, HAN Y, et al. Tumor Exosomal RNAs Promote Lung Pre-metastatic Niche Formation by Activating Alveolar Epithelial TLR3 to Recruit Neutrophils. Cancer Cell. 2016;30(2):243-256.
[22] ZHU L, LI J, GONG Y, et al. Exosomal tRNA-derived small RNA as a promising biomarker for cancer diagnosis. Mol Cancer. 2019;18(1):74.
[23] ZHAO R, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer. Mol Cancer. 2018;17(1):68.
[24] JIA L, QIU Q, ZHANG H, et al. Concordance between the assessment of Aβ42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid. Alzheimers Dement. 2019;15(8):1071-1080.

（责任编辑：MZH，ZN，QY，ZM）