

白花蛇舌草-半枝莲水提物抑制和驯化肺癌来源外泌体的作用研究

纪晓洁¹, 刘君秋^{1#}, 刘寨东¹, 孙苗棋¹, 陈子超¹, 王晓婷¹, 郑昊^{2*}, 张振^{1*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 临沂市人民医院, 山东 临沂 276000

摘要: **目的** 探究白花蛇舌草-半枝莲水提物(HSAE)抑制及驯化外泌体的作用机制。**方法** 采用MTT法、细胞划痕实验和流式细胞术实验考察不同质量浓度HSAE(0.5~5.0 mg·mL⁻¹)对A549细胞增殖、迁移和凋亡的作用, Western blotting检测HSAE对A549细胞中肾脏脑蛋白(KIBRA)表达的影响。成功提取并分离了含HSAE药效成分的内源性外泌体(HSAE Exos), 通过原子力显微镜(AFM)和透射电子显微镜(TEM)对外泌体形貌进行了表征, 通过共聚焦显微镜和流式细胞术检测A549细胞对其摄取, Western blotting检测标志蛋白TSG101的表达; 采用UPLC-Q-Exactive-MS/MS研究其药效学成分。通过外泌体(50 μg·mL⁻¹)与A549细胞共培养, 评估对受体细胞增殖、迁移、凋亡及程序性死亡配体(PD-L1)蛋白表达水平的影响。HSAE Exos作用于人T淋巴细胞瘤Jurkat后与A549细胞共培养, 结晶紫染色观察Jurkat细胞对A549细胞的杀伤效果。**结果** MTT法、细胞划痕实验和流式细胞术实验表明, 与对照组相比, HSAE显著抑制A549细胞增殖、迁移($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), 诱导A549细胞凋亡($P<0.05$ 、 0.01), 降低A549细胞中KIBRA的表达($P<0.01$ 、 0.001), 从而减少了外泌体的分泌量; 与对照组比较, HSAE Exos标志蛋白TSG101的表达量较低($P<0.05$ 、 0.01); HSAE Exos可以逆转Exos促进受体细胞增殖、迁移并抑制凋亡的能力。TEM以及AFM结果表明, 提取分离的Exos与外泌体的经典结构相符, 粒径分布均匀, 为30~150 nm。UPLC-Q-Exactive-MS/MS结果表明, HSAE Exos含有HSAE的关键药效成分。共聚焦显微镜表明受体细胞以时间相关性的方式对HSAE Exos进行摄取。Western blotting结果表明, HSAE Exos可以降低A549细胞核因子-κB(NF-κB)以及PD-L1蛋白表达从而抑制免疫逃逸。HSAE Exos增强Jurkat细胞杀伤A549细胞效果。**结论** HSAE不仅可以抑制A549细胞外泌体的生物发生, 还能驯化外泌体, 使其从促癌功能逆转为抑癌功能, 该发现从外泌体介导的细胞间通讯角度, 探索了HSAE抑制肺癌的一种新途径。

关键词: 白花蛇舌草-半枝莲; 非小细胞肺癌; 外泌体; 分泌; 驯化

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)07-2294-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.004

Effects of *Hedyotis diffusa* and *Scutellaria barbata* on inhibition and domestication of lung cancer-derived exosomes

Ji Xiaojie¹, Liu Junqiu¹, Liu Zhaidong¹, Sun Miaoqi¹, Chen Zichao¹, Wang Xiaoting¹, Zheng Hao², Zhang Zhen¹

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China

Abstract: Objective This study investigates the mechanism by which *Hedyotis diffusa* and *Scutellaria barbata* aqueous extract (HSAE) suppresses and reprograms extracellular vesicles. **Methods** The effects of different concentrations of HSAE (0.5—5.0 mg·mL⁻¹) on A549 cell proliferation, migration, and apoptosis were evaluated using MTT assays, scratch assays, and flow cytometry. Western blotting was used to examine the impact of HSAE on the expression of kidney and brain protein (KIBRA) in A549 cells. Endogenous extracellular vesicles containing bioactive components of HSAE (HSAE Exos) were successfully extracted and isolated. Their

收稿日期: 2026-02-11

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(ZR2025MS1285); 山东省中医药科技项目(M20251207); 济南市“新高校20条”资助项目(202228085)

作者简介: 纪晓洁, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础与药物创新。E-mail: xiaojieji2022@163.com

共同第一作者: 刘君秋, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础与药物创新。E-mail: liujunqiu1999@163.com

*通信作者: 张振, 教授, 研究方向为中药药效物质基础与药物创新。E-mail: zhangzhen19801981@126.com

郑昊, 副主任医师, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: zpm_030@126.com

morphology was characterized using atomic force microscopy (AFM) and transmission electron microscopy (TEM). Uptake of HSAE Exos by A549 cells was assessed via confocal microscopy and flow cytometry, and the expression of the marker protein TSG101 was analyzed by Western blotting. The pharmacologically active components were identified using UPLC-Q-Exactive-MS/MS. Co-culture experiments with 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ of HSAE Exos and A549 cells were conducted to evaluate their effects on receptor cell proliferation, migration, apoptosis, and PD-L1 protein expression. After treating human T-cell leukemia Jurkat cells with HSAE Exos and co-culturing them with A549 cells, crystal violet staining was performed to assess the cytotoxic effect of Jurkat cells on A549 cells. **Results** MTT, scratch, and flow cytometry assays showed that compared to the control group, HSAE significantly inhibited A549 cell proliferation and migration ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), induced apoptosis ($P < 0.05, 0.01$), and reduced KIBRA expression ($P < 0.01, 0.001$), thereby decreasing extracellular vesicle secretion. Compared to the control, the expression level of the HSAE Exos marker protein TSG101 was lower ($P < 0.05, 0.01$). HSAE Exos reversed the ability of extracellular vesicles to promote receptor cell proliferation, migration, and inhibit apoptosis. TEM and AFM results confirmed that the isolated exosomes matched the classical structure of extracellular vesicles, with a uniform particle size distribution ranging from 30 to 150 nm. UPLC-Q-Exactive-MS/MS analysis revealed that HSAE Exos contained key bioactive compounds of HSAE. Confocal microscopy demonstrated time-dependent uptake of HSAE Exos by recipient cells. Western blotting showed that HSAE Exos significantly downregulated nuclear factor- κB (NF- κB) and PD-L1 protein expression in A549 cells, thereby suppressing immune evasion. HSAE Exos enhanced the cytotoxicity of Jurkat cells against A549 cells. **Conclusion** HSAE not only inhibits the biogenesis of A549-derived extracellular vesicles but also reprograms them, transforming their pro-tumorigenic function into an anti-tumorigenic one. This finding reveals a novel pathway through which HSAE suppresses lung cancer via extracellular vesicle-mediated intercellular communication.

Key words: *Hedyotis diffusa* and *Scutellaria barbata*; non-small cell lung cancer; exosomes; secretion; domestication

非小细胞肺癌 (NSCLC) 的高死亡率与肿瘤侵袭性生长、早期转移以及治疗耐药等密切相关^[1-4]。肺癌进展不仅取决于肿瘤细胞自身的特性,还与肿瘤微环境中各种细胞间的信息传递相关;外泌体作为细胞间通讯的重要媒介^[5],携带大量蛋白质、核酸和脂质等“货物”,可以重塑肿瘤微环境,促进肿瘤细胞免疫逃逸^[6]。因此,阻断外泌体介导的信息传递可能为肺癌患者提供一种有前景的治疗策略。

在中医理论中,肺癌多归属于“肺岩”“息贲”等范畴,以痰毒证最为常见,治疗以清肺解毒、活血通滞为法^[7]。白花蛇舌草-半枝莲 (HS) 是常用于治疗肺癌的清肺解毒经典药对^[8]。现代研究表明,HS 已广泛运用到肺癌的干预治疗中^[9-10]。目前,HS 对肺癌来源外泌体的具体干预作用尚不明确。本研究探索白花蛇舌草-半枝莲水提物 (HSAE) 对 A549 细胞外泌体生物发生的抑制作用,以及对其功能的驯化作用,从外泌体介导的细胞间通讯角度,探索 HSAE 抑制肺癌的新途径,为中药现代化研究提供新思路。

1 材料

1.1 细胞

人非小细胞肺癌细胞 A549 (目录号 SCSP-503)、人 T 淋巴细胞瘤 Jurkat (目录号 SCSP-513) 均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。

1.2 药材

白花蛇舌草 (批号 20220501)、半枝莲 (批号

20211201) 均购自济南建联中药店;经山东中医药大学实验中心陈子超副教授鉴定分别为唇形科植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 的干燥全草和茜草科植物白花蛇舌草 *Scleromitrion diffusum* (Willd.) R. J. Wang 的干燥全草。

1.3 药品与主要试剂

Dil (货号 C1036)、Hoechst 33342 (货号 C1022)、Actin-Tracker Green-488 (货号 C2201S) 均购自上海碧云天生物技术有限公司;植物血球凝集素 (货号 812317-10 mg) 购自上海源叶公司;佛波醇-12-十四酸脂-13-乙酸脂 (货号 P849986-1 mg) 购自上海麦克林生化科技有限公司;Anti-GAPDH Rabbit pAb (货号 GB11002)、Anti-程序性死亡配体-1 (PD-L1) Rabbit pAb (货号 GB11339A) 均购自武汉赛维儿生物科技有限公司;CD63 抗体 (货号 AF5117)、肾脏脑蛋白 (KIBRA) 抗体 (货号 AF4617) 均购自江苏亲科生物研究中心有限公司;phospho-核因子 (NF) - κB p65 (货号 AP0475) 购自武汉爱博泰克生物公司。

1.4 仪器

XPN-100 型超速离心机 (美国 Beckman 公司);CKX53 型倒置荧光显微镜 (日本 Olympus 公司);LSM880 型激光共聚焦显微镜 (德国 Carl Zeiss AG 公司);JEM-2100 型透射电子显微镜 (日本 JEOL 公司);Multimode 8 型原子力显微镜 (德国 BRUKER

公司); ZSU3100 型纳米粒度及电位分析仪 (马尔文帕纳科仪器有限公司)。

2 方法

2.1 HSAE 的制备

称取白花蛇舌草和半枝莲传统药用部位干燥全草各 5 g, 用 10 倍量的蒸馏水浸泡 0.5 h, 煮沸 1 h 后滤过, 将滤渣再加入 5 倍量蒸馏水煮沸, 0.5 h 后滤过, 合并 2 次滤液, 减压浓缩, 冻干得 HSAE 冻干粉。以野黄芩苷为对照品, 紫外法检测 HSAE 中总黄酮质量分数为 5.63%。

2.2 MTT 实验

A549 细胞使用含有 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素溶液的 RPMI 1640 培养基培养, 将处于对数生长期的细胞以每孔 5×10^3 个的密度接种于 96 孔板中, 待细胞贴壁后, 加入含 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ HSAE 的培养基处理 24 h, 对照组不加药。将 20 μL 5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 MTT 溶液添加到每个孔中, 在培养箱中培养 4 h 后弃上清液, 每孔重新加入 150 μL 二甲基亚砷溶液, 置于酶标仪中振荡 1 min, 在 490 nm 处测量各孔的吸光度 (A) 值, 并计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_{\text{给药}} / A_{\text{对照}}$$

2.3 流式细胞术实验

A549 细胞以每孔 2×10^5 个的密度接种于 6 孔板, 加入 1、2 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的含 HSAE 培养基孵育 24 h, 对照组不加药, 收集细胞, 每组加入 300 μL 试剂盒中的缓冲液混悬细胞, 根据说明书对各组细胞进行 Annexin V-FITC/PI 染色, 上机检测细胞凋亡及 PD-L1 表达情况。

2.4 细胞划痕实验

取对数生长期的 A549 细胞, 调整细胞密度为 2×10^5 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$, 每孔 2 mL 均匀接种于 6 孔板中。当细胞密度达到 90% 时, 用 200 μL 无菌枪头进行划痕, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤后换成含药培养基培养, HSAE 最终质量浓度分别为 0.2、0.5、1.0、2.0 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照组不加药。分别于 0、24、48 h 在显微镜下观察和拍照, 用 Image J 软件测量划痕面积。

$$\text{迁移率} = (0 \text{ h 划痕面积} - 24/48 \text{ h 划痕面积}) / 0 \text{ h 划痕面积}$$

2.5 外泌体的提取和分离

A549 细胞密度生长至 90% 时, 弃去旧培养基, 胰酶消化后离心并弃去上清, 加入完全培养基, 重悬细胞, 吸取 10 μL 细胞混悬液置于计数板上计数,

将 A549 细胞按 1×10^6 个细胞的密度接种于 10 cm^2 培养皿中, 待 A549 细胞融合至 70% 时, PBS 洗涤。换成无血清培养基培养, 分为 Exos 组和 HSAE Exos 组, Exos 组不加药, HSAE Exos 组加入 1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ HSAE, 处理 24 h。收集上清液经梯度离心和滤过后提取外泌体、重悬、冻存。

2.6 外泌体的表征

取外泌体分散液于铜网上, 负染晾干后。在 120 kV 下观察形态与数量; 取稀释的外泌体悬浊液, 滴至云母片, 用原子力显微镜 (AFM) 扫描^[1]。取 10 μL 外泌体分散液滴加于载样铜网上, 室温静置 5 min。从侧面用滤纸吸去多余的液体, 在铜网上滴加 10 μL 2% 醋酸双氧铀染料, 室温下负染 1~2 min。滤纸吸去多余的染色液, 铜网在室温下晾干; 透射电子显微镜 (TEM) 观察外泌体形态与数量, 120 kV 的观察电压。取适量外泌体用超纯水重悬稀释至 1 mL, 充分混匀; 先用超纯水润洗试管内壁, 将测试管置入样品池, 设置好测试条件; 用粒度仪测定 Exos 和 HSAE Exos 的平均粒径和粒径分布, 重复测定 3 次, 取平均值。

2.7 外泌体对 A549 细胞增殖、迁移、凋亡的影响

实验分为对照组、Exos 组、HSAE Exos ($50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 组, 对照组不加药, 外泌体处理 48 h, MMT 实验的细胞接种、给药及检测操作均同“2.2”项, 流式细胞术实验同“2.3”项, 划痕实验同“2.4”项。

2.8 Western blotting 实验

将 A549 细胞接种于 6 孔板中 (每孔 2×10^5 个), 细胞贴壁后, 分别加入 1、2、4 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 HSAE 或 Exos ($50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、HSAE Exos ($50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 继续培养 48 h, 对照组不加药。使用 RIPA 裂解液提取各组细胞总蛋白, NanoDrop 测定蛋白质量浓度, 加入上样缓冲液, 100 $^{\circ}\text{C}$ 环境下变性 5 min。蛋白样品 10% SDS-PAGE 电泳, 转至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶封闭 90 min, 分别加入 CD63、TSG101、PD-L1、NF- κB 、GAPDH、KIBRA 抗体, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 清洗后, 加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体, 室温孵育 1 h, 滴加 ECL 显影液进行蛋白印迹成像, 利用 Image J 软件进行蛋白条带灰度分析。

2.9 药效成分分析

将 5 mg HSAE 溶于 1 mL 纯水中, 使样品质量浓度为 5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 超声处理样品完全溶解, 并通过 0.22 μm 微孔滤膜滤过; 提取的 HSAE Exos 通过

BCA 测定蛋白浓度,用纯水将其调整为 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 直接通过 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜滤过。

液相色谱条件: 乙腈 (A) 和 0.1% 甲酸 (B) 用作流动相, 色谱柱为 Hypersi GOLD ($100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $9 \mu\text{m}$), 柱温 40°C 。梯度洗脱条件: $0 \sim 2 \text{ min}$, $5\% \text{ A}$; $2 \sim 42 \text{ min}$, $5\% \rightarrow 95\% \text{ A}$; $42 \sim 47 \text{ min}$, $95\% \text{ A}$; $47.0 \sim 47.1 \text{ min}$, $95\% \rightarrow 5\% \text{ A}$; $47.1 \sim 50.0 \text{ min}$, $5\% \text{ A}$ 。进样体积为 $5 \mu\text{L}$ 。质谱条件: ESI 电喷雾电离源, 正离子喷雾电压 3.5 kV , 负离子喷雾电压 3.2 kV , 毛细管温度 320°C 。结果使用 Thermo Xcalibur 软件“Qual Browser”模块对数据进行定性分析, 参照 TCMSP 和 Pubmed 数据库对一级质谱和二级质谱图进行分析。

2.10 A549 细胞摄取外泌体

向 $30 \mu\text{L}$ 的外泌体悬液中加入 $5 \mu\text{L}$ Dil 染料工作液, 混匀后室温下避光孵育 20 min 。 $0.22 \mu\text{m}$ 滤器去除多余染料。待 A549 细胞贴壁后, 加入 Dil 标记的外泌体 0 、 2 、 4 、 6 h , 使用 Hoechst 33342 进行细胞核染色, 使用 Actin-Tracher Green-488 进行细胞骨架染色, 并将培养皿置于共聚焦显微镜下进行观察并拍摄图像。

2.11 结晶紫实验

Jurkat 细胞预先用 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 植物血球凝集素和 $50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 佛波醇-12-十四酸脂-13-乙醇脂激活, 取 1×10^5 个细胞接种于 24 孔板。分别用相同浓度

的 Exos 和 HSAE Exos ($50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 加入到 Jurkat 细胞, 对照组不加药, 与 A549 细胞按 $1:3$ 共培养 24 h ; 另设不共培养的 A549 细胞, 分为对照组、Exos ($50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 组和 HSAE Exos ($50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 组, 处理 24 h ; 4% 多聚甲醛固定后, 结晶紫染色观察, 在倒置荧光显微镜中观察并拍摄照片, 用 Image J 软件对结果进行分析。计算各组细胞存活率, 并以相同组别不共培养存活率/共培养存活率作为 Jurkat 细胞杀伤存活率。

2.12 统计学分析

数据使用 GraphPad Prism 8.0.1 进行作图和数据统计学分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间均数差异性比较采用单因素方差分析方法, 对于两组间的数据对比使用 t 检验。

3 结果

3.1 HSAE 抑制 A549 细胞增殖与迁移

如图 1 所示, 与对照组相比, HSAE 呈质量浓度相关性抑制 A549 细胞的增殖, 1.0 、 2.0 、 3.0 、 4.0 、 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $3.33 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Annexin V-FITC/PI 双染色流式细胞术分析发现, 与对照组比较, HSAE 呈质量浓度相关性显著诱导 A549 细胞凋亡 ($P < 0.05$ 、 0.001)。进一步评估对 A549 细胞迁移的影响, 与对照组比较, HSAE 处理后 A549 细胞迁移率显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)。

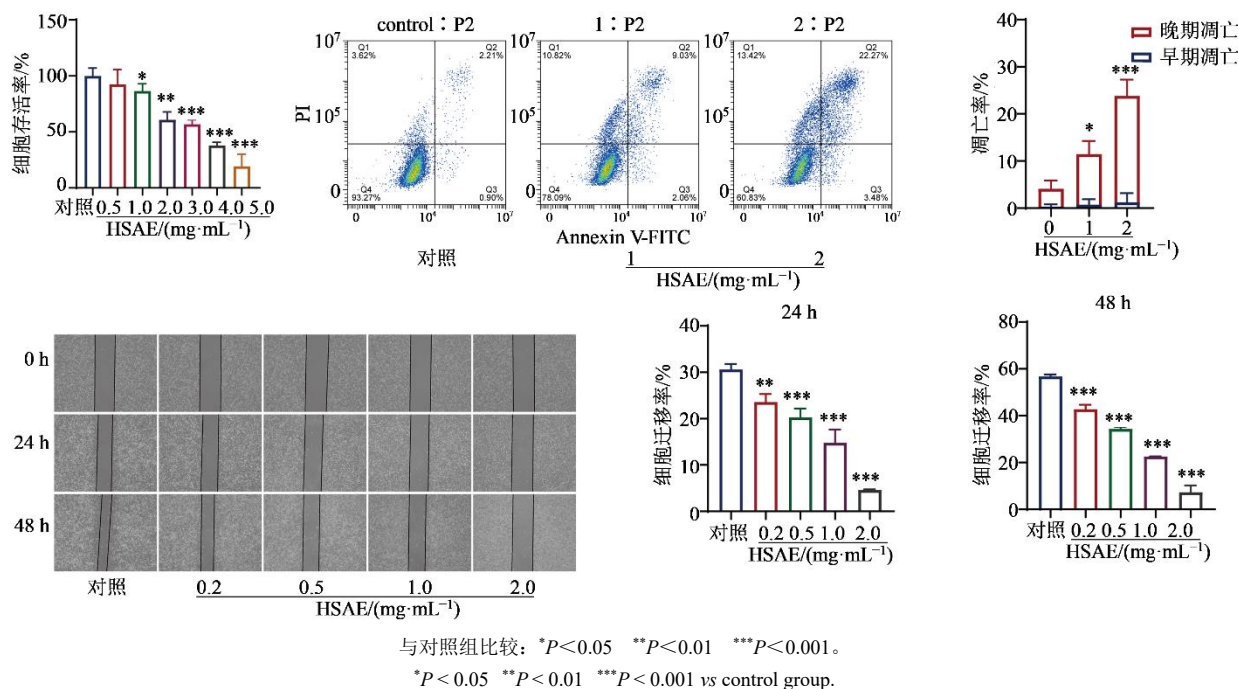


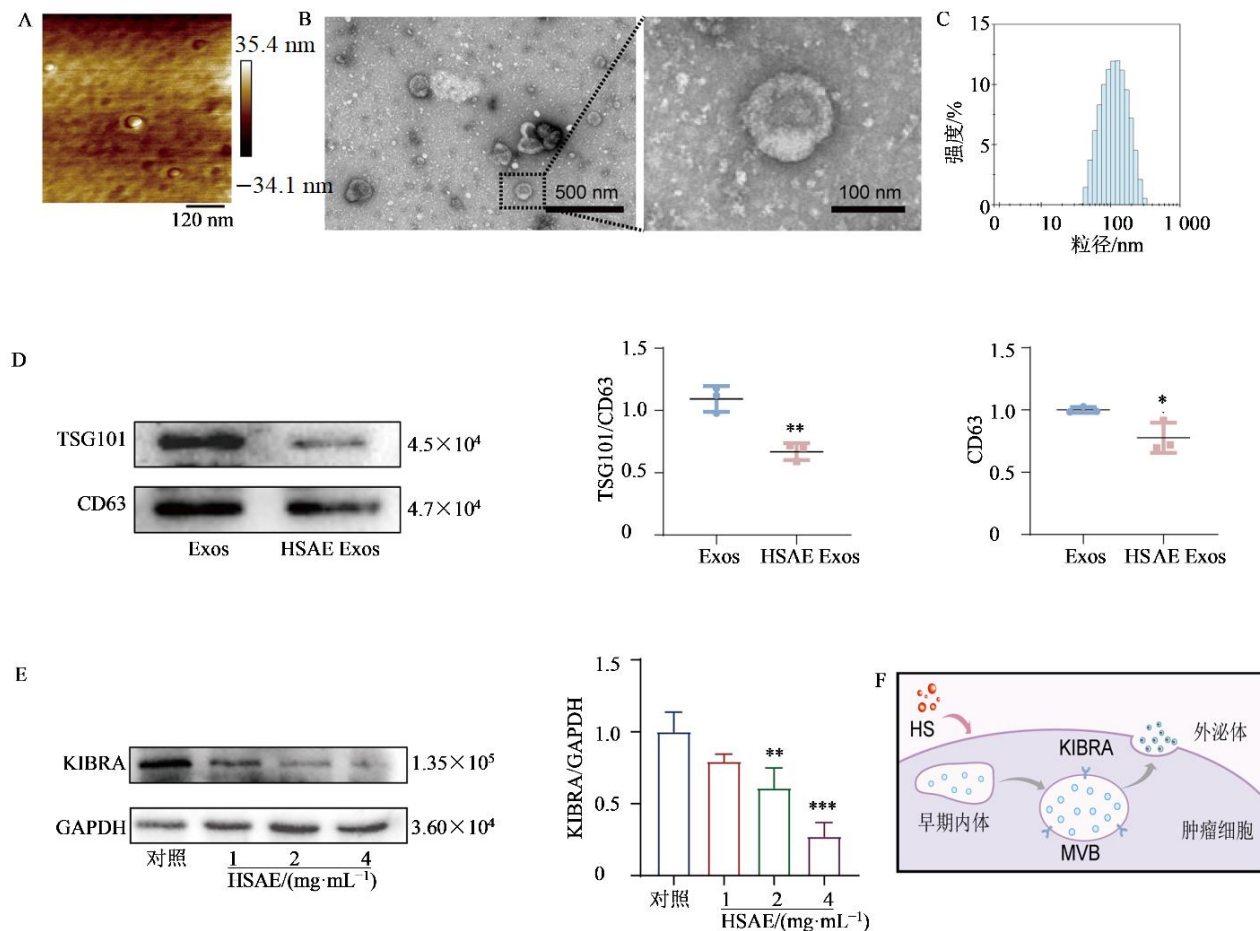
图 1 HSAE 降低 A549 细胞增殖与迁移 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 1 HSAE reduced proliferation and migration of A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.2 HSAE 抑制外泌体的分泌

基于外泌体在肿瘤细胞间通讯的重要作用^[12], 为了探究 HSAE 是否影响外泌体的生物发生, 通过梯度离心提取分离 A549 细胞释放的外泌体 (Exos), TEM 以及 AFM 结果表明, Exos 显示出球形或茶托样的双分子层膜结构, 与外泌体的经典结构相符 (图 2-A、B); 外泌体粒径为 30~150 nm, 且粒径分布均匀 (图

2-C)。通过 Western blotting 对外泌体标志蛋白进行表征 (图 2-D、E), 与对照组比较, HSAE 预处理的外泌体 (HSAE Exos) 标志蛋白 TSG101 的表达量较低 ($P<0.05$ 、 0.01); KIBRA 是一种影响外泌体分泌数量的重要蛋白^[13], 与对照组比较, HSAE 2、4 mg·mL⁻¹ 可以降低 A549 细胞中 KIBRA 的表达 ($P<0.01$ 、 0.001), 从而减少了外泌体的分泌量。



A-Exos AFM 图; B-Exos TEM 图; C-Exos 粒径分布; D-Exos 和 HSAE Exos 中 CD63 和 TSG101 的表达; E-HSAE 抑制 KIBRA 蛋白表达; F-HSAE 调节外泌体分泌示意图; 与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ 。

A-AFM maps of Exos; B- TEM maps of Exos; C- grain size maps of Exos; D-protein expression of CD63 and TSG101 on Exos and HSAE Exos; E- HSAE inhibits the expression of the KIBRA protein; F-Schematic diagram of HSAE regulating exosome secretion; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group.

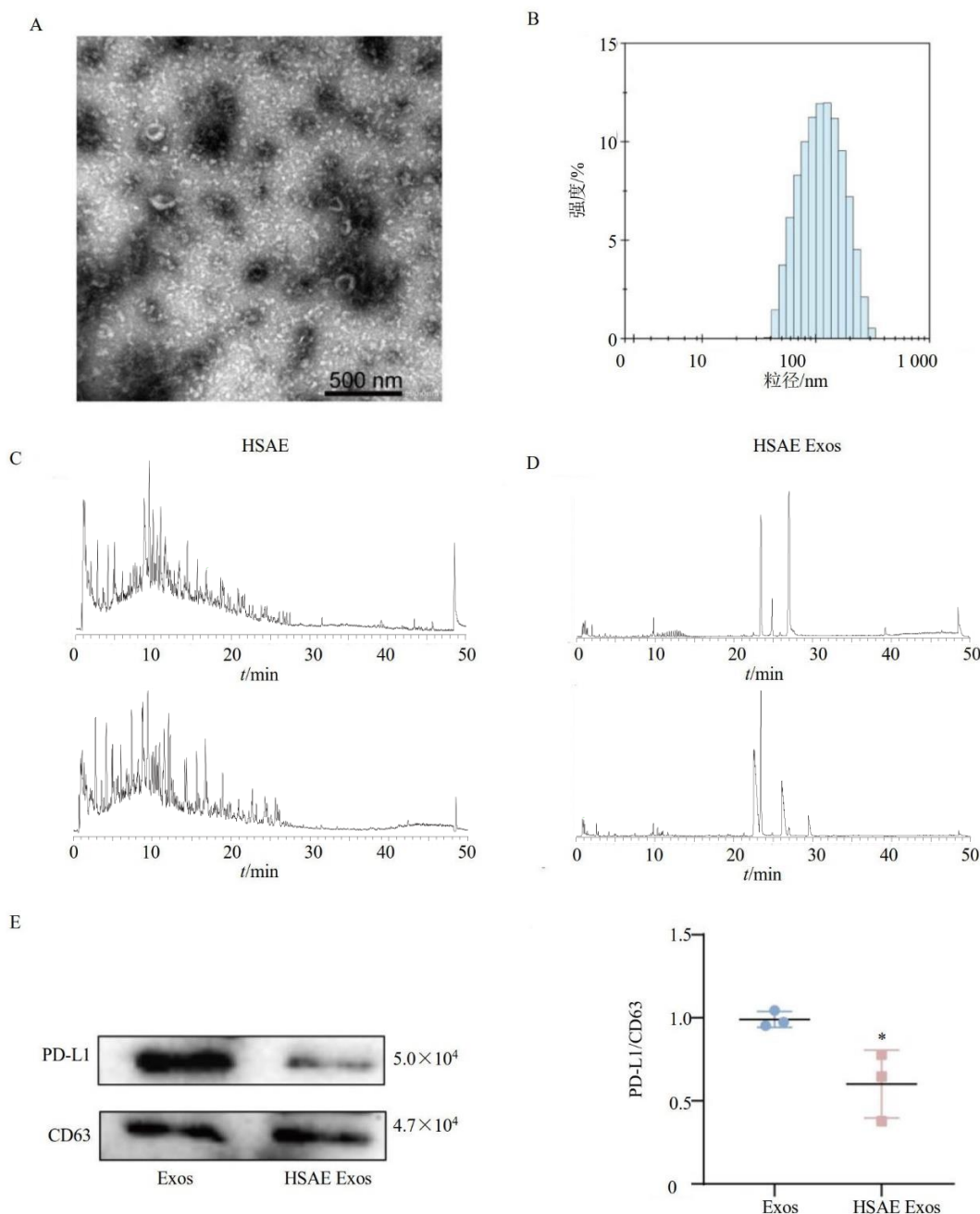
图 2 HSAE 抑制外泌体的分泌 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 2 Exosome secretion inhibited by HSAE ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.3 HSAE 介导的外泌体表型驯化

上述结果表明, HSAE 显著抑制了外泌体的生物发生, 但外泌体作为细胞间通讯的关键载体, 其生物学功能由其携带的特定分子所决定^[14], 接下来探究 HSAE 对外泌体成分的影响。对 HSAE Exos 进行表征, HSAE Exos 与外泌体的经典结构相符 (图 3-A); 粒径均匀且为 30~150 nm (图 3-B); 通过 UPLC-

Q-Exactive-MS/MS 分析了 HSAE Exos 的化学组成, 如图 3-C, 根据一级和二级碎片离子在 HSAE 中鉴定出 32 种化学成分, 见表 1。此外, 如图 3-D 所示, 在 HSAE Exos 中共鉴别出 14 种化学成分, 见表 2。结果表明 HSAE Exos 与 HSAE 中的化学成分高度重合, 如芹菜素、木犀草素、野黄芩素、野黄芩苷等。上述结果表明, HSAE Exos 保留了大量 HSAE 抗肿瘤



A-HSAE Exos TEM 图; B-HSAE Exos 粒径分布; C-HSAE 的 LC-MS 总离子色谱图 (上为正离子模式, 下为负离子模式); D-HSAE Exos 的 LC-MS 总离子色谱图 (上为正离子模式, 下为负离子模式); E-Exos 和 HSAE Exos PD-L1 的表达; 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

A-TEM maps of HSAE Exos; B- grain size maps of HSAE Exos; C-LC-MS total ion chromatograms of HSAE in positive (above figure) and negative ion (below figure) modes; D- LC-MS total ion chromatograms of total chemical components in HSAE Exos in positive (above figure) and negative ion (below figure) modes; E-Protein expression of PD-L1 on exosomes and HSAE pretreated exosomes; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 3 HSAE 介导的外泌体表型驯化 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 3 HSAE-mediated phenotypic domestication of exosomes ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

瘤活性成分, 推测这些活性成分是驱动外泌体功能表型发生改变的关键原因。进一步探究了 HSAE 处理后肿瘤来源外泌体功能相关关键蛋白变化, PD-L1 是外泌体介导免疫逃逸与促进肿瘤进展的重要蛋白, 通过 Western blotting 实验检测 Exos 和 HSAE

Exos 中 PD-L1 蛋白表达水平, 结果表明, 与对照组比较, HSAE Exos 中 PD-L1 表达水平降低 ($P < 0.05$)。结果表明, HSAE 通过改变肿瘤来源外泌体组成及下调 PD-L1 表达, 从而实现肿瘤来源外泌体的驯化, 为其功能重编程提供了分子依据。

表 1 HSAE 的化学成分
Table 1 Chemical constituents of HSAE

序列	化合物	tr/min	分子式	离子模式	理论值(m/z)	实测值(m/z)	误差/($\times 10^{-6}$)	离子碎片 (m/z)
1	7-甲氧基香豆素	11.81	C ₁₀ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	177.054 62	177.054 79	0.96	105.070 37、159.044 11
2	芹菜素	14.35	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	271.060 10	271.060 36	0.96	229.049 76、243.065 46
3	紫云英苷	10.17	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	449.107 84	449.108 76	1.84	85.029 08、269.044 53
4	绿原酸	5.06	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M+H] ⁺	355.102 36	355.102 75	1.10	135.044 17、163.039 03
5	香叶木素	15.14	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.070 66	301.070 98	1.06	168.005 36、286.047 21
6	秦皮乙素	4.87	C ₉ H ₆ O ₄	[M+H] ⁺	179.033 89	179.033 98	0.50	95.049 69、151.039 00
7	泽兰黄酮	12.91	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	[M+H] ⁺	317.065 58	317.065 67	0.28	168.005 39、301.034 39
8	吉马酮	25.08	C ₁₅ H ₂₂ O	[M+H] ⁺	219.174 34	219.174 38	0.18	79.054 97、91.054 88
9	高车前素	14.95	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.070 66	301.070 83	0.56	168.005 29、286.047 21
10	2-羟基-1,4-萘醌	9.33	C ₁₀ H ₆ O ₃	[M+H] ⁺	175.038 97	175.039 18	1.20	65.039 47、131.049 35
11	木犀草素	12.66	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M+H] ⁺	287.055 01	287.055 36	1.22	241.049 82、269.045 35
12	桑色素	12.59	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	[M+H] ⁺	303.049 93	303.050 20	0.89	111.008 12、257.044 56
13	荭草苷	7.97	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	449.107 84	449.108 06	0.44	287.055 39、431.097 66
14	槲皮素	12.59	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	[M+H] ⁺	303.049 93	303.050 20	0.89	111.008 12、257.044 56
15	吴茱萸次碱	19.92	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O	[M+H] ⁺	288.113 14	288.113 31	0.59	79.054 77、120.044 75
16	野黄芩素	11.72	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M+H] ⁺	287.055 01	287.055 24	0.80	119.049 49、259.060 85
17	野黄芩苷	9.37	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	[M+H] ⁺	463.087 10	463.086 82	-0.60	119.049 49、287.055 33
18	鸢尾黄素	14.34	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.070 66	301.070 89	0.76	68.997 92、257.044 59
19	维采宁-2	7.08	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[M+H] ⁺	595.165 75	595.162 78	-4.99	145.028 34、457.113 19
20	牡荆素	8.89	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M+H] ⁺	433.112 92	433.113 95	2.38	283.060 36、313.071 01
21	黄芩素	15.47	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.045 55	269.045 75	0.74	210.031 54、225.055 15
22	黄芩苷	11.63	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	445.077 63	445.077 06	-1.25	181.013 41、353.067 05
23	白杨素	18.51	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	253.050 63	253.050 54	-0.36	119.204 77、143.049 00
24	木犀草苷	9.31	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 28	447.093 66	0.85	227.034 55、285.040 74
25	异泽兰黄素	17.41	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	[M-H] ⁻	343.082 33	343.083 38	3.06	313.035 55、328.058 81
26	连翘脂苷 A	9.58	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.198 14	623.198 55	0.66	133.028 21、161.023 33
27	金丝桃苷	9.09	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.088 20	463.088 71	1.10	135.043 87、151.002 52
28	异麦角甾苷	10.10	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.198 14	623.198 43	0.47	315.108 64、461.166 81
29	异绿原酸 C	10.77	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 50	515.117 92	-3.07	173.044 54、353.087 77
30	异嗟皮啶	8.61	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	221.045 55	221.044 86	-3.12	133.028 18、202.997 83
31	山柰酚	14.58	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M-H] ⁻	285.040 46	285.040 62	0.56	179.143 33、197.153 95
32	毛蕊花糖苷	9.58	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.198 14	623.198 55	0.66	133.028 21、161.023 33

3.4 HSAE Exos 体外摄取及其对 A549 细胞的抑制作用

有研究表明,从中药预处理肿瘤细胞中提取的外泌体对肿瘤具有治疗效果^[15-16]。因此,本研究探究 HSAE 处理是否改变了外泌体原有的生物学功能,以及这种改变是否影响受体细胞。为验证外泌体摄取,将 DiI 标记的 HSAE Exos 与 A549 细胞共孵育后,通过共聚焦显微镜及流式细胞术观察(图 4-A~C),结果表明 A549 细胞可以自发摄取 HSAE Exos。接下来,通过评估 HSAE Exos 对受体细胞增

殖、迁移和凋亡的影响来评估其生物学功能,如图 4-E 所示,与对照组相比,Exos 促进了 A549 细胞的迁移($P<0.05$),而 HSAE Exos 逆转了这种效应($P<0.01$)。如图 4-H 所示,与对照组相比,Exos 促进了 A549 细胞的增殖,而 HSAE Exos 逆转了这种效应。如图 4-F 表明,与 Exos 组及对照组相比,HSAE Exos 明显增加 A549 细胞凋亡率,上述结果表明,Exos 经 HSAE 预处理后其功能被重编程。

研究表明,PD-L1 可以与 T 细胞上的 PD-1 结合,诱导肿瘤免疫逃逸^[17]。为了研究 Exos 是否

表 2 HSAE Exos 的化学成分
Table 2 Chemical constituents of HSAE Exos

序号	化合物	<i>t</i> _R /min	分子式	离子模式	理论值(<i>m/z</i>)	实测值(<i>m/z</i>)	误差/(×10 ⁻⁶)	碎片离子(<i>m/z</i>)
1	7-甲氧基香豆素	10.88	C ₁₀ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	177.054 62	177.054 89	1.53	105.070 49、159.044 33
2	芹菜素	10.55	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	271.060 10	271.060 55	1.66	67.018 72、153.018 49
3	咖啡因	5.06	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	[M+H] ⁺	195.087 65	195.088 03	1.95	138.066 50、177.054 89
4	秦皮乙素	4.98	C ₉ H ₆ O ₄	[M+H] ⁺	179.033 89	179.034 19	1.68	95.049 87、147.044 25
5	异泽兰黄素	17.42	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	[M+H] ⁺	345.096 88	345.097 20	0.93	284.068 18、312.062 84
6	吉马酮	25.10	C ₁₅ H ₂₂ O	[M+H] ⁺	219.174 34	219.174 42	0.37	79.055 08、91.055 04
7	木犀草素	12.69	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M+H] ⁺	287.055 01	287.055 36	1.22	135.044 63、153.018 46
8	野黄芩素	11.62	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M+H] ⁺	287.055 01	287.055 27	0.91	119.049 40、169.013 40
9	野黄芩苷	9.28	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	[M+H] ⁺	463.087 10	463.087 68	1.25	153.018 46、287.055 54
10	鸢尾黄素	14.42	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.070 66	301.071 04	1.26	168.005 54、195.044 48
11	高车前素	14.65	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	299.056 11	299.056 12	0.03	119.048 85、136.986 98
12	高车前苷	10.93	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	461.108 93	461.109 62	1.50	283.024 93、297.040 53
13	夏佛托苷	8.21	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	[M-H] ⁻	563.140 63	563.141 91	2.27	285.038 76、325.068 42
14	维采宁-2	7.03	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[M-H] ⁻	593.151 19	593.151 25	0.10	353.066 38、383.076 93

图 3D 中于 22~27 min (正离子) 和 22~26 min (负离子) 观察到的主峰主要为外泌体内源性的结构组分, 并未纳入该表中。
The main peaks observed in Figure 3D at 22-27 min (positive ion) and 22-26 min (negative ion) are primarily endogenous structural components of exosomes and are not included in this table.

能对 T 细胞介导的肿瘤细胞发挥上述作用, 通过结晶紫染色建立共孵育模型检测受体细胞的活性, 经 HSAE Exos 处理后, A549 细胞存活率显著降低 ($P<0.001$, 图 4-G), HSAE Exos 增强 Jurkat 细胞杀伤效果。结果表明 HSAE 改变了 Exos 的生物学功能, 将其从促癌信号转变为抑癌信号。

3.5 HSAE Exos 对受体细胞的影响

为探究 HSAE Exos 功能改变的潜在分子基础, 分析了 A549 细胞携带的关键免疫检查点蛋白 PD-L1。Western blotting 及流式细胞术结果显示, 与对照组和 Exos 组相比, HSAE Exos 组中 A549 细胞的 PD-L1 显著降低 ($P<0.05$ 、 0.001), NF- κ B 的含量呈降低趋势 (图 5-A、B)。这一发现为 HSAE Exos 丧失免疫抑制能力提供了直接证据, 并初步揭示了 HSAE 通过“重编程”外泌体以逆转免疫逃逸的分子机制 (图 5-C)。

4 讨论

NSCLC 约占肺癌病例的 85%, 是中国癌症相关死亡的主要原因之一^[18]。白花蛇舌草和半枝莲都具有抗癌作用, 常以药对的形式出现在各种经验方中, 用于肿瘤的临床治疗^[19]。本研究揭示了 HSAE 抑制及驯化外泌体的作用机制。如图 6 所示, 本研究初步证实了 HSAE 对肺癌细胞的疗效, 发现

HSAE 对 A549 细胞的干预抑制了肺癌细胞的进程, 促进了 A549 细胞的凋亡。

外泌体在肿瘤进展中起着至关重要的作用, 近年来, 外泌体作为肿瘤微环境中的关键信使, 其促肿瘤功能已被广泛证实^[20]。目前国内外研究主要集中在两大方向: 一是阐述肿瘤源性外泌体在介导免疫逃逸、转移前微环境形成及化疗耐药中的具体机制^[22-24]; 二是探索通过工程化手段改造外泌体, 例如装载 siRNA、miRNA 或进行表面靶向修饰^[25-27], 以将其转化为治疗载体。研究发现, 肿瘤细胞不仅能通过细胞膜上的 PD-L1 “近距离”抑制 T 细胞, 还能将 PD-L1 装载于外泌体释放到血液中, “远程”抑制全身免疫反应^[21]。最近, 免疫检查点阻断疗法 (ICB) 在肿瘤治疗中发挥了重要作用, 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 主要通过阻断 PD-L1 和 PD-1 的结合来发挥治疗作用。然而, 大多数患者对 ICIs 治疗无反应^[28]。这种抗性的主要原因是 PD-L1 通过外泌体分泌到血液中, “远程”破坏免疫功能^[29]。因此, 寻找一种能够同时干扰 PD-L1 表达和外泌体分泌的治疗策略尤为重要。

本研究揭示了 HSAE 对 NSCLC 来源外泌体的一种双重作用模式: HSAE 不仅能够干预肿瘤细胞外泌体分泌, 更重要的是能够调控外泌体化学成分

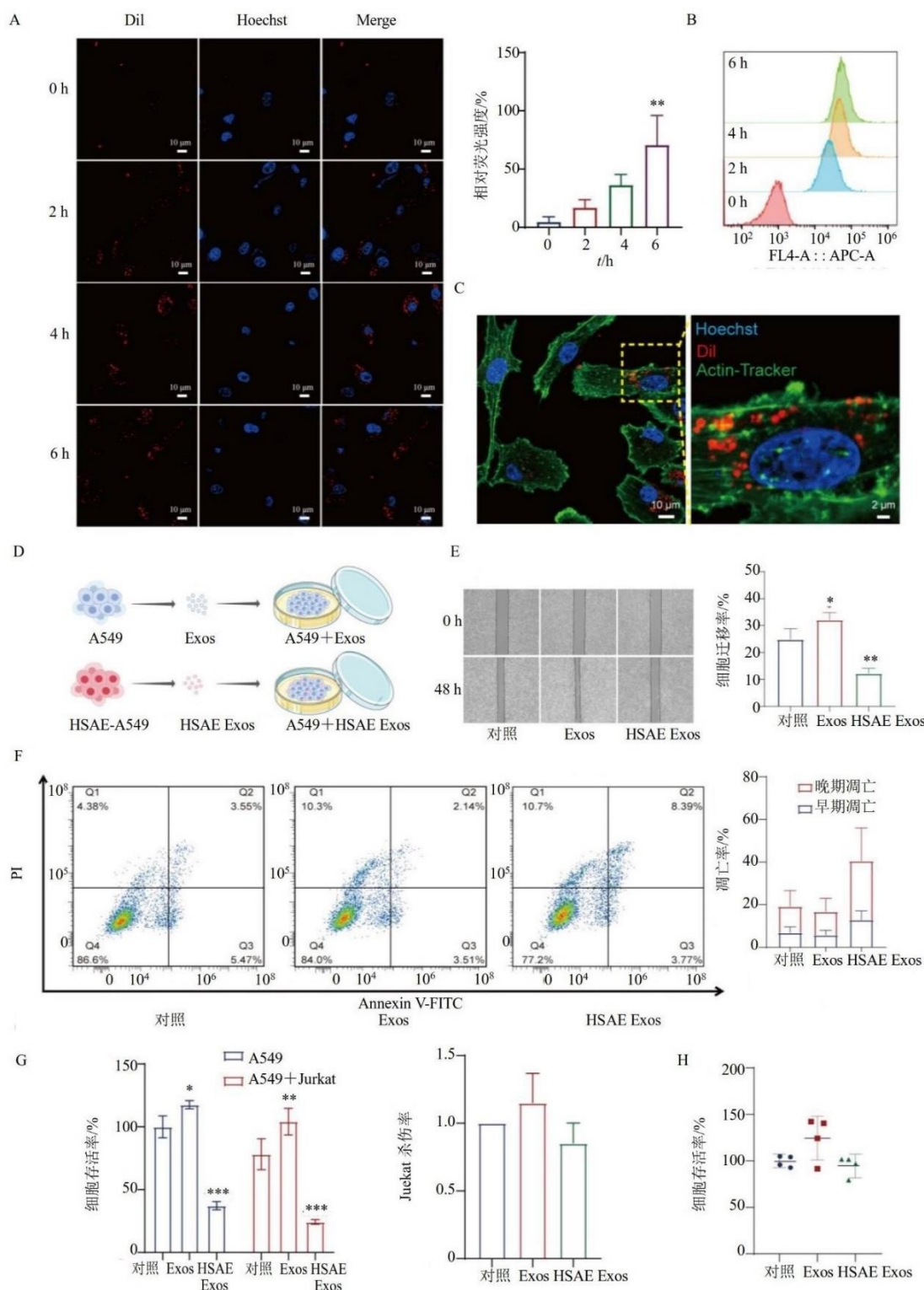
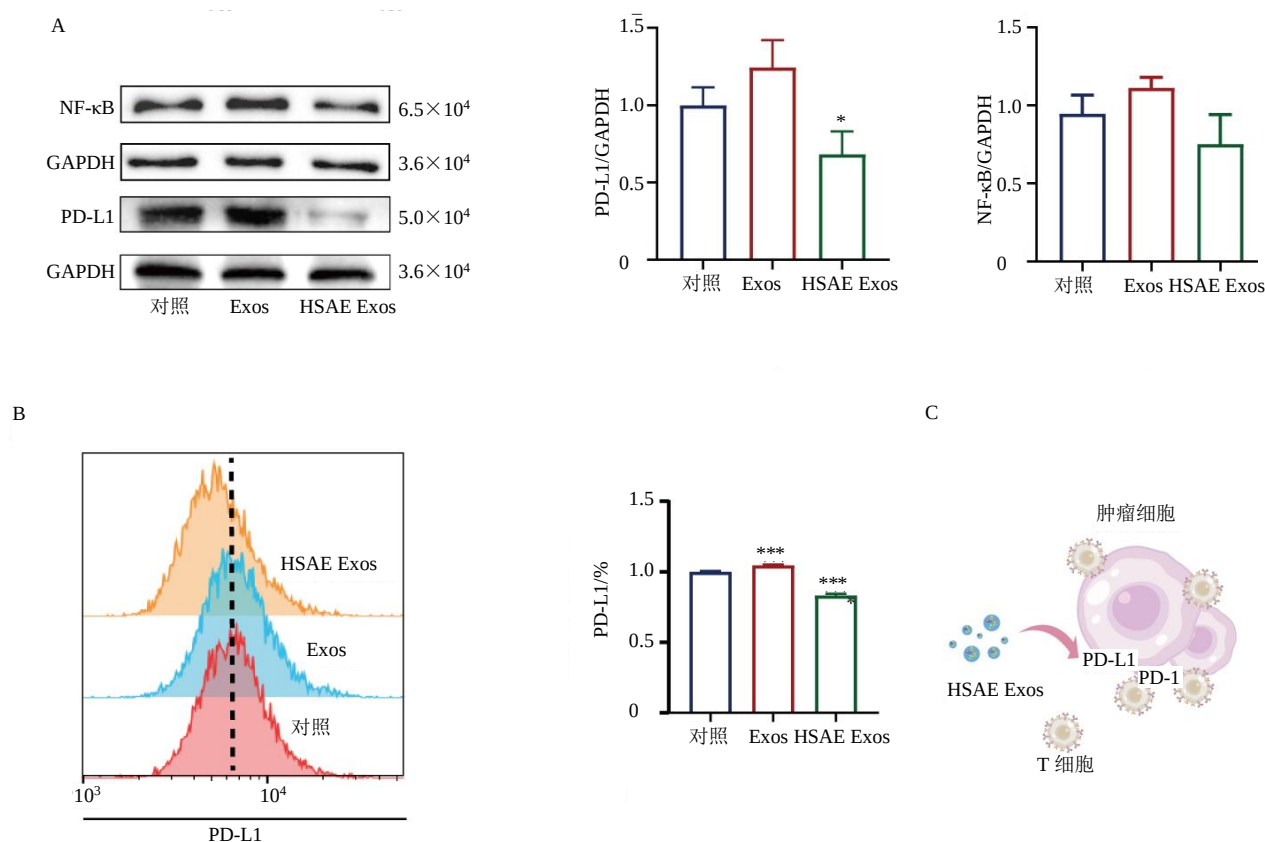


图 4 HSAE Exos 的体外摄取及其对 A549 细胞的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
 Fig. 4 *In vitro* uptake of HSAE Exos and their inhibitory effects on A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)



A-Western blotting 验证外泌体与 A549 细胞共培养后 PD-L1 和 NF-κB 的蛋白质表达水平; B-流式细胞术检测外泌体与 A549 细胞共培养后 PD-L1 表达情况; C-HSAE Exos 抑制 A549 细胞免疫逃逸; 与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ 。

A- Western blotting verified the protein expression level of PD-L1 and NF-κB after co-incubation of exosomes with A549 cells; B- Flow cytometry to detect the co-incubation of exosomes with A549 cells after PD-L1 expression level; C- HSAE Exos inhibits immune escape of A549 cells; * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 5 HSAE Exos 对受体细胞的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 5 Effects of HSAE Exos on receptor cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

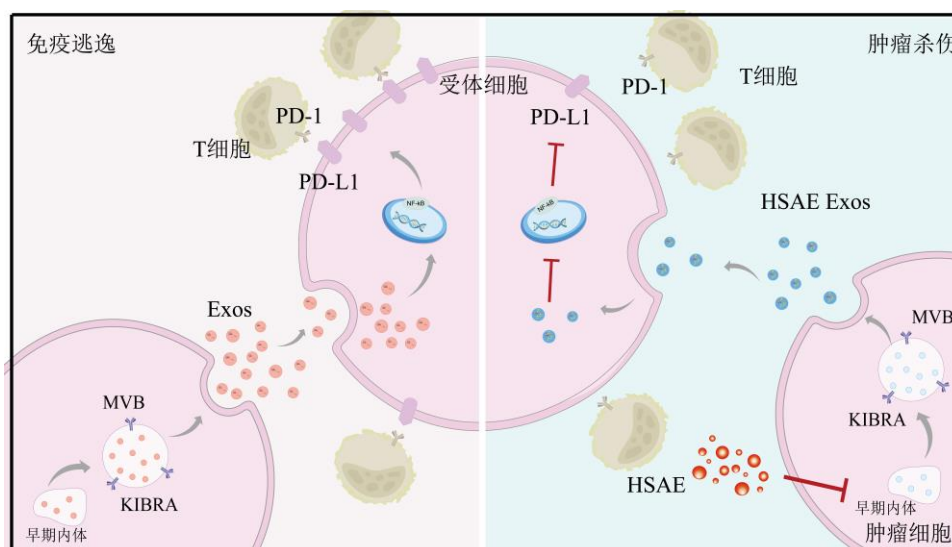


图 6 HSAE 抑制及驯化肺癌来源外泌体的作用研究

Fig. 6 Effects of HSAE on inhibition and domestication of lung cancer-derived exosomes

及功能蛋白表达水平,实现外泌体表型驯化,赋予其全新的抗肿瘤功能。具体而言,在抑制外泌体分泌方面,HSAE 通过下调 KIBRA 蛋白表达发挥作用。已有研究表明 KIBRA 蛋白可通过抑制 Rab27a 的蛋白酶体降解,调控多囊泡体(MVBs)与细胞膜的锚定融合,进而调控外泌体分泌过程^[13]。由此可见,HSAE 可下调肿瘤细胞 KIBRA 蛋白水平,有效抑制外泌体的整体分泌过程。在外泌体表型驯化与功能重编程方面,经 HSAE 处理后肿瘤细胞分泌的 HSAE Exos 含有 HSAE 的关键活性成分,如芹菜素、异泽兰黄素、木犀草素等,这些成分已被证明具有抗肿瘤活性^[30],使得 HSAE Exos 本身成为抗肿瘤效应分子天然载体。与此同时,HSAE Exos 中装载的 PD-L1 的含量下降,削弱了外泌体作为免疫抑制信号远程递送载体的功能。这种“活性成分富集、免疫抑制分子减少”的组成成分重编程,共同驱动了 HSAE 驯化外泌体从促癌到抑癌的功能反转。进一步实验证明,HSAE Exos 通过同源靶向被附近肿瘤细胞摄取,并调节受体细胞相关蛋白的表达,从而抑制肿瘤进展,证实 HSAE 可重编程肿瘤细胞外泌体的生物功能。

HSAE 的双重作用模式协同互补,共同发挥抗肿瘤效应,KIBRA 介导的外泌体分泌抑制,从源头减少促癌外泌体的释放,降低其介导的免疫逃逸与转移前微环境形成等促癌效应,而外泌体的驯化及功能重编程,则逆转了残存外泌体的促癌表型,将原本作为免疫逃逸“帮凶”的外泌体,转变为丧失免疫抑制能力的“抑癌”载体,发挥协同促进抗肿瘤免疫作用。这一发现将中药的多靶点作用机制延伸至外泌体介导的细胞间通讯领域,为理解其系统性抗肿瘤效应提供了崭新的视角。

本研究揭示了 HSAE 具有“抑制新生”和“功能驯化”外泌体的作用,驯化后的外泌体携带 HSAE 主要药效成分;并可以通过下调 NF- κ B/PD-L1 信号通路,有效抑制受体细胞的免疫逃逸。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhang X S, Xiao K, Wen Y K, et al. Multi-omics with dynamic network biomarker algorithm prefigures organ-specific metastasis of lung adenocarcinoma [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 9855.

[2] Tang Y, Wang X M, Li K B, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the niche transitions in the non-small

cell lung cancer microenvironment mediated by piR-hsa-164586 during the invasive and metastatic processes [J]. Interdiscip Med, 2025, 3: e70070.

[3] Ren Y F, Ma Q, Zeng X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals immune microenvironment niche transitions during the invasive and metastatic processes of ground-glass nodules and part-solid nodules in lung adenocarcinoma [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 263.

[4] Rahal Z, El Darzi R, Moghaddam SJ, et al. Tumour and microenvironment crosstalk in NSCLC progression and response to therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2025, 22(7): 463-482.

[5] Sharma S, Jiao X F, Yang J, et al. Extracellular exosomal RNAs are glyco-modified [J]. Nat Cell Biol, 2025, 27(6): 983-991.

[6] Jiang C Y, Zhang N, Hu X L, et al. Tumor-associated exosomes promote lung cancer metastasis through multiple mechanisms [J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 117.

[7] 丁彤晶, 念家云, 张佳慧, 等. 基于数据挖掘的王笑民教授治疗非小细胞肺癌的用药规律 [J]. 世界中医药, 2023, 18(17): 2524-2530.

Ding T J, Nian J Y, Zhang J H, et al. Medication rules of professor Wang Xiaomin for treating non-small cell lung cancer based on data mining [J]. World Chin Med, 2023, 18(17): 2524-2530.

[8] 张力文, 李柳宁, 刘伟胜. 刘伟胜运用半枝莲、白花蛇舌草治疗恶性肿瘤经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2051-2053.

Zhang L W, Li L N, Liu W S. LIU Weisheng's experience on treating malignant tumor with *Hedyotis Diffusa* and *Scutellaria Barbata* [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(10): 2051-2053.

[9] 刘莹, 张世超. 基于网络药理学的白花蛇舌草—半枝莲抗肿瘤作用机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 27-31.

Liu Y, Zhnag S C. Study on anti-tumor mechanism of *Hedyotis Diffusa* and *Scutellaria Barbata* based on network pharmacology [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(08): 27-31.

[10] 李佳, 芦洪波, 郑振东. 白花蛇舌草-半枝莲联合顺铂治疗肺癌的作用机制研究 [J]. 解剖科学进展, 2024, 30(3): 259-262, 266.

Li J, Lu H B, Zheng Z D. The mechanism of *Hedyotis diffusa-Scutellaria barbata* combined with cisplatin in the treatment of lung cancer [J]. Prog Anatom Sci, 2024, 30(3): 259-262, 266.

[11] Lv Y X, Pan H R, Song X Y, et al. *Hedyotis diffusa* plus *Scutellaria barbata* suppress the growth of non-small-cell

- lung cancer via NLRP3/NF- κ B/MAPK signaling pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:6666499.
- [12] He C, Yu W P, Zhao Q Y, et al. Exosomes shape inflammatory tumor microenvironment [J]. Chin Chem Lett, 2025, 111900: 1001-8417.
- [13] Song L, Tang S, Han X L, et al. KIBRA controls exosome secretion via inhibiting the proteasomal degradation of Rab27a [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1639.
- [14] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [15] Zhou J, Song Q, Li H Z, et al. Targeting circ-0034880-enriched tumor extracellular vesicles to impede SPP1high CD206⁺ pro-tumor macrophages mediated pre-metastatic niche formation in colorectal cancer liver metastasis [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 168.
- [16] Xia X J, Wang X, Zhang S P, et al. miR-31 shuttled by halofuginone-induced exosomes suppresses MFC-7 cell proliferation by modulating the HDAC2/cell cycle signaling axis [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 18970-18984.
- [17] Dammeijer F, van Gulijk M, Mulder E E, et al. The PD-1/PD-L1-checkpoint restrains T cell immunity in tumor-draining lymph nodes [J]. Cancer Cell, 2020, 38(5): 685-700.
- [18] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 2-49.
- [19] 吴春红, 熊鸣峰, 唐晓玲, 等. 白花蛇舌草半枝莲对药治疗常见肿瘤的思路探析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(12): 199-202.
- Wu C, Xiong M F, Tang X L, et al. Exploration on the research thinking of couplet medicine of *Hedyotis diffusa* Willd and *Scutellaria Barbata* in treatment cancer [J]. Chin Med Mod Dis Ed China, 2022, 20(12): 199-202.
- [20] Zhang X, Hu C, Li Z, et al. Extracellular vesicle-associated lncRNA LYPLAL1-DT mediates endothelial-cancer cell communication, promoting small cell lung cancer progression [J]. Extracell Vesicles Circ Nucl Acids, 2025, 6(4): 1015-1033.
- [21] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response [J]. Nature, 2018, 560(7718): 382-386.
- [22] Liu C, Liu D, Zheng X, et al. Munc13-4 mediates tumor immune evasion by regulating the sorting and secretion of PD-L1 via exosomes [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 9080.
- [23] Yu P, Han Y, Meng L, et al. The incorporation of acetylated LAP-TGF- β 1 proteins into exosomes promotes TNBC cell dissemination in lung micro-metastasis [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 82.
- [24] Zhao G, Zhang Y, Zhang H, et al. Tumor-derived exosomal tsRNA 3'tiRNA-AlaCGC in promoting fibroblast senescence and Galectin-9 secretion to induce immune tolerance in lung adenocarcinoma [J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 403.
- [25] Jiang J, Lu Y, Chu J, et al. Anti-EGFR ScFv functionalized exosomes delivering LPCAT1 specific siRNAs for inhibition of lung cancer brain metastases [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 159.
- [26] Tian J, Liu M, Yang X, et al. Tumor-derived exosome-based microRNA-206 delivery system as dual modulators of the immune microenvironment and gut microbiota for colorectal cancer therapy [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 321(Pt 4): 146489.
- [27] Zhang W, Yang T, Jin T, et al. Enhancing chemotherapy-related immune responses via bioorthogonal metabolic engineering-driven tumor exosomes elimination [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(33): e06409.
- [28] Yuan Y, Li Q, Yan G, et al. Targeting KMT5C suppresses lung cancer progression and enhances the efficacy of immunotherapy [J]. Adv Sci, 2025, 12(19): e2407575.
- [29] Liu C, Liu D, Zheng X, et al. Munc13-4 mediates tumor immune evasion by regulating the sorting and secretion of PD-L1 via exosomes [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 9080.
- [30] Jiang Z B, Wang W J, Xu C, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 515: 36-48.

[责任编辑 兰新新]