

外泌体微小 RNA 在食管鳞状细胞癌中的研究进展

周冰倩¹ 段威¹ 唐曦^{1▲}

¹长江大学附属荆州医院肿瘤科，湖北省荆州市，434020

【摘要】外泌体微小 RNA (exosomal microRNA, Exo-miRNA) 作为细胞间通讯的关键介质，在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 发生发展中发挥重要调控作用。本综述旨在系统总结其在 ESCC 病理生理过程中的调控机制及其潜在的临床应用价值。通过梳理近年相关文献，重点归纳了 Exo-miRNA 参与调控食管鳞状细胞癌增殖、转移、耐药等恶性生物学行为的具体信号通路与分子调控轴，从而在肿瘤微环境重塑、肿瘤进展及治疗抵抗中发挥双向调控作用。同时，其表达谱的差异也显示出作为 ESCC 早期诊断生物标志物及预后评估指标的潜力。因此，Exo-miRNA 不仅是食管鳞状细胞癌分子机制研究的重要突破口，也为改善患者预后和探寻新型治疗靶点提供了新视角。未来研究需聚焦于其组织特异性、标准化检测及临床转化路径。

【关键词】食管鳞状细胞癌；外泌体；微小 RNA

【分类号】R735.1

食管癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤，不同地区的发病情况差异显著^[1]。据 GLOBOCAN 2022 数据显示，全球每年新增食管癌病例约 51.1 万例，死亡约 44.5 万例，亚洲地区约占 75%^[2]。食管癌的发生是环境因素、生活方式、遗传易感性和慢性炎症等多种因素协同作用、多阶段演进的复杂过程^[3]。食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 是食管癌的两大主要组织学类型，其中 ESCC 在全球范围内具有显著的地域分布差异，其发病率和死亡率在包括中国在内的多个国家仍居高不下^[4]。食管癌起病隐匿，多数患者确诊时已伴远处转移，晚期患者 5 年生存率仍低于 20%^[5]。因此，阐明其发生发展机制、挖掘精准诊断标志物与高效治疗靶点具有重要意义。

外泌体是直径在 50~150nm 范围内的膜性囊泡，其内容物包括核酸、蛋白质、脂质等生物活性物质，在细胞间通讯、免疫调节及肿瘤微环境重塑中发挥关键作用^[6]。其中微小核糖核酸 (MicroRNA, miRNA) 是一种内源性非编码 RNA 分子，它可以与目标 mRNA 序列的 3'-非翻译区结合以抑制翻译或诱导降解^[7]。然而，miRNA 自身稳定性差、靶向性不足等缺陷限制了其在肿瘤诊疗领域的应用。外泌体可包裹 miRNA 防止其被降解，还可通过表面修饰实现靶向递送^[8]。近年来，Exo-miRNA 在 ESCC 中的作用日益受到关注，本文就 Exo-miRNA 在 ESCC 中的生成分选与装载机制、对恶性表型的调控、治疗相关性及其临床转化前景进行系统综述。

1 外泌体 miRNA 的生成分选及装载

MiRNA 进入外泌体并非随机被动过程，而是由 RNA 结合蛋白 (RNA-binding proteins RBPs, RBPs)、RNA 修饰及特异性分选蛋白协同调控的选择性主动过程。在 RNA 结合蛋白层面，异质核糖核蛋白 A2B1 (hnRNPA2B1) 通过识别 miRNA 序列中的 GGAG 基序介导选择性装载^[9]。另外，YBX1 通过结合 miR-223 的 5'端 UCAGU 基序促进其分选^[10]。在 RNA 修饰层面，N6-甲基腺嘌呤 (m6A) 修饰可发挥双重调控作用。一方面削弱 miRNA 与 AGO2 的结合，损害其胞内靶 mRNA 调控功能；另一方面促进其向细胞外囊泡转运^[11]。顺铂耐药 ESCC 细胞释放富含 miR-130a-3p 的外泌体，该 miRNA 进入敏感细胞后抑制 METTL14 介导的 FSP1 m6A 甲基化修饰，上调铁死亡抑制因子 FSP1 表达，抑制铁死亡并赋予顺铂耐药性^[12]。在特异性分选蛋白方面，YWHAE 蛋白可将 miR-451a 选择性分选进入外泌体，后者靶向 CAB39 调控 TGF-β1 信号，削弱抗肿瘤免疫^[13]。

MiRNA 进入外泌体的装载过程依赖两条平行通路：内体分选复合物 (Endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT) 依赖通路和非 ESCRT 依赖通路。ESCRT 复合物通过识别泛素化 RBP-miRNA 复合物，引导 miRNA 进入腔内囊泡^[14]。非 ESCRT 依赖通路包含两条核心调控轴：其一为神经酰胺通路，中性鞘磷脂酶 2 催化鞘磷脂水解生成神经酰胺，后者自发弯曲促进出芽，使富集于脂质微区的 miRNA 同步被包裹；其二为四跨膜蛋白通路，CD9、CD63 等分子在多囊泡体膜形成富集微区，锚定分选后的 RBP-miRNA 复合物并直接介膜出芽^[15]。ESCC 中 miR-191-5p 显著富集于 CD63 阳性外泌体亚群，敲低 CD63 可明显降低其外泌体丰度^[16]。可见，外泌体 miRNA 分选受多层次

1基金项目：湖北省自然科学基金 (2025AFD7860)；国家卫生健康委能力建设和继续教育中心慢病管理研究课题 (GWJJMB202510022078) 通讯作者：唐曦，电子信箱：Tangx@126.com

精密调控，其异常不仅驱动 ESCC 恶性表型，更揭示了从机制靶向干预到液体活检标志物开发的新路径。

2 不同源性外泌体 miRNA 对 ESCC 恶性表型的调控

外泌体 miRNA 功能既取决于分子货物，又取决于细胞来源，体现多靶点、多通路、相互协作的复杂调控网络。

2.1 肿瘤细胞源性外泌体 miRNA

ESCC 细胞自身释放的外泌体 miRNA 是驱动恶性表型的主力，其作用贯穿增殖迁移、上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）及脉管生成的各个环节。在增殖迁移方面，ESCC 源性外泌体 miR-196a-5p 靶向抑制整体膜蛋白 2B（Integral membrane protein 2B, ITM2B），解除其对肿瘤恶性表型的抑制作用^[17]。上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）是肿瘤细胞脱离原发灶、获得侵袭迁移能力的核心病理基础。Snail 家族成员是经典的 EMT 诱导因子，通过上调波形蛋白（Vimentin）、N-钙黏蛋白（N-cadherin）、MMPs 等 EMT 相关基因的表达^[18]。例如，外泌体 miR-21 可通过激活 AP-1 转录因子间接上调 Snail 表达；外泌体 miR-19b-3p 靶向 PTEN 间接负调控 Snail 及 MMP-2，进一步下调 E-cadherin、上调 Vimentin 驱动间质表型获得^[19]。ESCC 外泌体 miR-10527-5p 则通过减少 β -catenin 核转位抑制 Wnt/ β -catenin 下游靶基因 MMPs 转录，逆转 EMT^[20]。肿瘤新生血管是 ESCC 获得营养供应、实现局部进展及远处转移的重要前提。在促进血管生成方面，外泌体 miR-301a-3p 激活 PTEN/PI3K/AKT 轴，诱导巨噬细胞向 M2 型极化，分泌 VEGFA 和 MMP9 促进血管生成^[21]。在抑制血管生成方面，部分外泌体 miRNA 以 VEGFA 为靶点发挥抑血管效应。外泌体 miR-493-5p 直接抑制 VEGFA 表达^[22]。ESCC 外泌体 miRNA 在血管生成调控中兼具促抑双向功能，为抗血管治疗提供了新思路。

2.2 其他细胞源性外泌体 miRNA

肿瘤相关成纤维细胞（Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs）是肿瘤间质中的关键组分，其释放的外泌体 miRNA 协同促进 ESCC 多种恶性表型。CAFs 外泌体 miR-3656 靶向抑制 ACAP2，异常激活 PI3K/AKT 和 β -catenin 信号通路，促进 ESCC 细胞增殖、迁移与侵袭^[23]。在淋巴管生成方面，CAFs 外泌体 miR-100-5p 解除对 IGF1R 的抑制，激活 PI3K/AKT 通路，增强淋巴管生成^[24]。免疫细胞来源的外泌体 miRNA 呈现双重作用。自然杀伤细胞释放的外泌体 miR-30e-3p 可进入 ESCC 细胞，阻断细胞周期、诱导凋亡、抑制侵袭^[25]。人脐带间充质干细胞释放的外泌体 miR-375 通过靶向 ENAH 抑制 ESCC 细胞增殖、侵袭和迁移^[26]。CAFs 来源外泌体 miRNA 促进 ESCC 恶性表型，免疫细胞及间充质干细胞来源外泌体 miRNA 则发挥抑制作用，提示外泌体 miRNA 对 ESCC 的调控具有细胞来源依赖性。

3 外泌体 miRNA 与 ESCC 治疗相关性

3.1 外泌体 miRNA 与 ESCC 化疗耐药

顺铂（DDP）耐药是影响 ESCC 治疗的难点^[27]。外泌体 miRNA 通过多种机制参与食管癌化疗耐药的形成，主要包括直接调控癌细胞存活与周期、重塑肿瘤微环境、调控新型细胞死亡通路以及连接化疗与免疫逃逸四个方面。在直接调控层面，外泌体 miR-21 通过靶向抑制其抑癌基因 PTEN 和 PDCD4，阻断凋亡信号通路，从而增强癌细胞在化疗药物攻击下的存活能力^[28]。在重塑微环境层面，CAFs 是微环境中最活跃的间质细胞成分，也可分泌外泌体 miR-21 进入癌细胞后同样通过靶向 PTEN 和 PDCD4 来降低其对顺铂的敏感性。更为重要的是，CAFs 分泌的白细胞介素-6（Interleukin-6, IL-6）与外泌体 miR-21 协同激活 STAT3 信号通路，促进单核细胞分化为髓源性抑制细胞，构建免疫抑制微环境间接导致化疗耐药^[29]。在新型细胞死亡通路方面，顺铂耐药 ESCC 细胞释放外泌体 miR-130a-3p，通过抑制 METTL14 介导的 m6A 甲基化修饰上调 FSP1 表达，抑制铁死亡从而产生耐药^[12]。在间接影响免疫逃逸方面，外泌体 LncRNA HOTAIR 通过海绵吸附 miR-375、解除对 CDH2 的抑制并上调 PD-L1 表达，将化疗耐药与免疫逃逸相耦合^[30]。上述研究表明，外泌体 miRNA 通过多种路径，构成了 ESCC 化疗耐药的复杂调控网络。

3.2 外泌体 miRNA 与 ESCC 放疗抵抗

放疗是 ESCC 综合治疗的关键，但放射抗性严重制约临床获益。放射抗性的核心特征在于放疗特异性激活的 DNA 损伤修复通路和缺氧微环境对外泌体分选的重塑。ESCC 细胞源性外泌体 miR-339-5p 通过靶向 Cdc25A 提高放疗敏感性^[31]。缺氧肿瘤细胞来源的外泌体 miR-340-5p 通过靶向 KLF10 调控 UVRAG 表达，赋予肿瘤细胞放射抗性^[32]。在微环境重塑层面，ESCC 外泌体 miR-143-3p 诱导巨噬细胞向 M2 型极化，营造免疫抑制微环境导致放疗抵抗^[33]。放疗后肿瘤细胞释放的外泌体 miR-26b-5p 通过靶向 PTEN 增强

MDSC 的扩增与激活^[34]。放疗诱导 CAFs 释放富含 miR-193a-3p 的外泌体，靶向 PTEN 激活 AKT 信号，增强肿瘤细胞侵袭、迁移及 EMT^[35]。不同细胞来源的外泌体释放不同 miRNA，通过靶向相应分子及激活相关通路，可导致放疗抵抗，影响生存及预后。

3.3 外泌体 miRNA 导致 ESCC 免疫逃逸

外泌体 miRNA 因特殊的生物活性，可作为肿瘤细胞实现免疫逃逸的一个关键工具，既可以使 miRNA 免于相关酶物降解，又能起到靶向传送的作用。外泌体 miRNA 可通过直接作用免疫细胞或调节 PD-L1 表达实现免疫逃逸。ESCC 外泌体 lncRNA HOTAIR 海绵吸附 miR-375，解除对 CDH2 的抑制，激活 JAK/STAT 和 PI3K/AKT 通路上调 PD-L1，介导免疫逃逸并重塑免疫微环境^[30]。ESCC 外泌体 miR-181b-5p 通过抑制 PTEN 表达，促进巨噬细胞向 M2 型极化，M2 型巨噬细胞通过分泌白细胞介素-10（Interleukin-10，IL-10）、转化生长因子- β （Transforming growth factor-beta，TGF- β ）等免疫抑制细胞因子，抑制 T 细胞的抗肿瘤功能并诱导其耗竭最终导致免疫逃逸^[36]。ESCC 细胞中的 miR-451a 通过与 YWHAE 蛋白特异性结合，被选择性分选进入外泌体，靶向抑制 CAB39 基因，通过 TGF- β 1 削弱抗肿瘤免疫应答，促进 ESCC 恶性进展^[13]。不仅揭示了 YWHAE 在 miRNA 外泌体分选中的新功能，更指出了 CAB39/TGF- β 1 轴是 ESCC 免疫逃逸的一个关键节点，为未来的靶向治疗和生物标志物开发提供了新思路。在 ESCC 外泌体 miRNA 通过激活相关 JAK/STAT 和 PI3K/AKT 通路最终都聚焦于调控 PD-L1 的表达来构成免疫逃逸，靶向双通路可为 ESCC 免疫联合治疗提供新策略。

4 外泌体 miRNA 作为 ESCC 生物标志物的临床价值

ESCC 内镜诊断依从性低且属有创操作，血清外泌体 miRNA 微创且稳定，是理想的非侵入性标志物。Chen 等基于糖基化细胞外囊泡来源 miRNA 构建诊断模型，在训练集和外部验证集中的 AUC 分别达 0.982 和 0.977^[37]。由血浆外泌体 miR-636、miR-7641、miR-28-3p 和 miR-1246 组成的组合 panel 在区分 ESCC 患者与健康人群时效果最佳^[38]。在无创生物标志物方面，最新研究聚焦于尿液外泌体 miRNA 显示由 57 个 miRNA 组成的诊断组合在验证队列中 AUC 为 0.85，对 0 期和 I 期患者的 AUC 分别高达 0.95 和 0.90，且不受性别、BMI、饮酒及吸烟等因素显著影响^[39]。该领域正从单一血液检测向多源体液拓展，基于唾液及尿液外泌体的完全无创性提取为大规模筛查提供了更具依从性的选择^[40]。

5 小结与展望

外泌体 miRNA 作为 ESCC 发生发展过程中的关键介质，其研究已从基础机制探索迈向临床转化，但仍面临诸多挑战。基础研究层面，应借助单外泌体多组学、空间测序及 AI 高通量筛选等新技术，突破传统批量测序对群体异质性的掩盖。现有研究大多基于细胞系的体外功能实验，体内动物模型验证较少，难以重视肿瘤微环境的复杂交互作用。多数研究局限于靶向单个基因激活经典通路，缺乏对多通路相互作用的系统性剖析。此外 ESCC 中 miRNA 选择性分选进入外泌体的调控机制（ESCRT、YBX1 等）研究十分匮乏。临床转化层面，短期内应以液体活检辅助诊断为核心，开发标准化检测试剂盒，通过多中心大样本前瞻性研究验证候选 miRNA 标志物组合的效能，并联合传统肿瘤标志物与影像组学构建多模态诊断模型（如 PET-CT），逐步应用于高危人群筛查、诊断、预后及疗效动态监测。从长远来看，应聚焦开发高效安全的工程化外泌体联合放化疗增敏方案，同步构建基于外泌体 miRNA 的动态随访与复发预警模型。临床前研究证实，工程化细胞外囊泡可有效封装并递送紫杉醇至肿瘤部位，提高疗效并降低全身毒性^[41]。需指出，该策略以囊泡为药物载体，与本文阐述 Exo-miRNA 作为治疗分子（如外泌体 miRNA 可引起 ESCC 细胞增殖迁移、EMT 及脉管生成等）的机制不同。二者代表外泌体在 ESCC 治疗中的两种互补方向。

利益冲突声明：本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Qi L, Sun M, Liu W, et al. Global esophageal cancer epidemiology in 2022 and predictions for 2050: a comprehensive analysis and projections based on GLOBOCAN data[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(24): 3108-3116.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] Zhang S, Shen Y, Zhu L X, et al. Esophageal cancer: from pathogenesis to

- precision therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2026, 11(1): 134.
- [4] Zhao Y X, Zhao H P, Zhao M Y, et al. Latest insights into the global epidemiological features, screening, early diagnosis and prognosis prediction of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(20): 2638-2656.
- [5] Sabatelle R C, Colson Y L, Sachdeva U, et al. Drug delivery opportunities in esophageal cancer: current treatments and future prospects[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(7): 3103-3120.
- [6] Qian K, Fu W, Li T, et al. The roles of small extracellular vesicles in cancer and immune regulation and translational potential in cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 286.
- [7] Kronstein-Wiedemann R, Künzel S R, Thiel J, et al. Role of miRNA in the regulation of blood group expression[J]. *Transfus Med Hemother*, 2024, 51(4): 237-251.
- [8] Li J, Wang J, Chen Z. Emerging role of exosomes in cancer therapy: progress and challenges[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24: 13.
- [9] Villarroya-Beltri C, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Cabo F, et al. Sumoylated hnRNP A2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2980.
- [10] Ma L, Singh J, Schekman R. Two RNA-binding proteins mediate the sorting of miR-223 from mitochondria into exosomes[J]. *Elife*, 2023, 12: e85878.
- [11] Garbo S, D'Andrea D, Colantoni A, et al. m6A modification inhibits miRNAs' intracellular function, favoring their extracellular export for intercellular communication[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(6): 114369.
- [12] Han H, Li Y, Lin Z, et al. Exosomal miR-130a-3p confers cisplatin resistance in esophageal cancer by regulating ferroptosis via the suppression of METTL14-mediated m6A RNA methylation of FSP1[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113804.
- [13] Wang L, Liu H, Wu Q, et al. miR-451a was selectively sorted into exosomes and promoted the progression of esophageal squamous cell carcinoma through CAB39[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(7): 1060-1069.
- [14] King K E, Ghosh P, Wozniak A L. TRIM25 dictates selective miRNA loading into extracellular vesicles during inflammation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22952.
- [15] Mariadas H, Chen J H, Chen K H. Applications of exosomes in female medicine: a systematic review of molecular biology, diagnostic and therapeutic perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(1): 504.
- [16] Wang H, Matsumoto Y, Maiyulan A, et al. Circulating exosome-derived miR-191-5p is a novel therapeutic biomarker for radiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. *Esophagus*, 2025, 22(3): 454-466.
- [17] Huang M, Li S, Zeng H, et al. Exosomal miR-196a-5p contributes to esophageal squamous cell carcinoma malignant progression by inhibiting ITM2B[J]. *Pathol Int*, 2024, 74(8): 464-474.
- [18] Parfenyev S E, Nazarov A N, Daks A A, et al. Decoding the snail transcriptional network: its role in cancer progression and therapy[J]. *Biol Direct*, 2026, 21(1): 18.
- [19] Zeng Q, Zhu Z, Song L, et al. Transferred by exosomes-derived miR-19b-3p targets PTEN to regulate esophageal cancer cell apoptosis, migration and invasion[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20201858.
- [20] Xiao Z, Feng X, Zhou Y, et al. Exosomal miR-10527-5p inhibits migration, invasion, lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by affecting Wnt/ β -catenin signaling via Rab10 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 95-114.
- [21] Shou Y, Wang X, Chen C, et al. Exosomal miR-301a-3p from esophageal squamous cell carcinoma cells promotes angiogenesis by inducing M2 polarization of macrophages via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 153.
- [22] Xiao Z, Zhao J, Ji G, et al. miR-493-5p silenced by DNA methylation

- promotes angiogenesis via exosomes and VEGF-A-mediated intracellular cross-talk between ESCC cells and HUVECs[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 7165-7183.
- [23] Jin Y, Meng Q, Zhang B, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomal miR-3656 promotes the development and progression of esophageal squamous cell carcinoma via the ACAP2/PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3689-3701.
- [24] Chen C, Yang C, Tian X, et al. Downregulation of miR-100-5p in cancer-associated fibroblast-derived exosomes facilitates lymphangiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(13): 14468-14483.
- [25] Sun M, Li H, Feng B. miR-30e-3p in natural killer cell-derived exosomes inhibits the proliferation and invasion of human esophageal squamous carcinoma cells[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2023, 39(4): 295-302.
- [26] He Z, Li W, Zheng T, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes deliver microRNA-375 to downregulate ENAH and thus retard esophageal squamous cell carcinoma progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 140.
- [27] Cui Y, Zhu X, Qian L, et al. Extracellular transfer of HuR promotes acquired cisplatin resistance in esophageal cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2025, 26(1): 2495999.
- [28] Yang Y C, Liu G J, Yuan D F, et al. Influence of exosome-derived miR-21 on chemotherapy resistance of esophageal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1513-1519.
- [29] Zhao Q, Huang L, Qin G, et al. Cancer-associated fibroblasts induce monocytic myeloid-derived suppressor cell generation via IL-6/exosomal miR-21-activated STAT3 signaling to promote cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 35-48.
- [30] Tiersong T, Shataer M, Chen Y, et al. Extracellular vesicle-lncRNA HOTAIR modulates esophageal cancer chemoresistance and immune microenvironment via miR-375/CDH2 pathway[J]. *J Cell Commun Signal*, 2025, 19(2): e70014.
- [31] Luo A, Zhou X, Shi X, et al. Exosome-derived miR-339-5p mediates radiosensitivity by targeting CDC25A in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 4990-5006.
- [32] Chen F, Xu B, Li J, et al. Hypoxic tumour cell-derived exosomal miR-340-5p promotes radioresistance of oesophageal squamous cell carcinoma via KLF10[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 38.
- [33] Gao L R, Zhang J, Huang N, et al. Tumor-derived exosomal miR-143-3p induces macrophage M2 polarization to cause radiation resistance in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6082.
- [34] Yin X, Tian M, Zhang J, et al. miR-26b-5p in small extracellular vesicles derived from dying tumor cells after irradiation enhances the metastasis promoting microenvironment in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2022, 541: 215746.
- [35] Pang Y, Guo T, Zhou Y, et al. Radiation-induced extracellular vesicles from cancer-associated fibroblasts drive oesophageal squamous cell carcinoma metastasis via the miR-193a-3p/PTEN/AKT pathway[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(10): e70483.
- [36] 樊慧, 赵乃阔, 陈林林, 等. 食管鳞状细胞癌外泌体 miR-181b-5p 通过靶向抑制 PTEN 促进肿瘤相关巨噬细胞极化[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(7): 1441-1446.
- [37] Chen J, Zheng Y, Wang Z, et al. Development of a glycosylated extracellular vesicle-derived miRNA signature for early detection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 39.
- [38] Wang Y, Li X, Wei X, et al. Identification of combinatorial miRNA panels derived from extracellular vesicles as biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *MedComm*, 2023, 4(5): e377.

- [39] Murano T, Yamashita H, Kano Y, et al. Development and validation of a urinary exosomal miRNA diagnostic panel for early detection of esophageal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2026, 117(4): 1080-1092.
- [40] Li K, Lin Y, Zhou Y, et al. Salivary extracellular microRNAs for early detection and prognostication of esophageal cancer: a clinical study[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(4): 661-673.
- [41] Saadh M J, Ahmed H H, Kareem R A, et al. Engineered extracellular vesicles for targeted paclitaxel delivery in cancer therapy: advances, challenges, and prospects[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2025, 18(3-4): 213-237.