

鹿茸在抗肿瘤领域的研究进展及应用前景

盈金池¹, 王文英², 赵全民¹, 胡鹏飞^{1,2*}, 李春义^{1,2}

(1. 吉林农业大学, 吉林 长春 130118; 2. 长春科技学院鹿茸科学与产品技术研究所, 吉林 长春 130062)

摘要 鹿茸是鹿科动物梅花鹿 *Cervus nippon* Temminck 或马鹿 *Cervus elaphus* Linnaeus 的雄鹿未骨化密生茸毛的幼角, 是目前发现的唯一能够周期性完全再生的哺乳动物器官。在雄激素的调控下, 鹿茸每年进行周期性脱落和再生, 生长速度极快且不发生癌变。研究表明, 鹿茸提取物具有抑制胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的作用, 推测其抗肿瘤作用与鹿茸干细胞及其旁分泌作用密切相关。鹿茸干细胞在鹿茸生长期快速增殖且不发生癌变, 这期间鹿茸干细胞外泌体作为旁分泌中重要的传递信息介质, 其携带的 mRNA、miRNA、DNA 和蛋白质等功能性物质, 在维持鹿茸干细胞快速有序增殖和分化中起着重要作用。因此, 除了鹿茸提取物外, 鹿茸干细胞及其外泌体在抗肿瘤领域中应该具有广阔的应用前景。该文从鹿茸提取物、鹿茸干细胞和外泌体三方面对鹿茸在抗肿瘤领域的研究进展及应用前景进行了综述, 以期对鹿茸的中药材药物开发提供参考。

关键词 鹿茸提取液; 鹿茸干细胞; 外泌体; 抗肿瘤

中图分类号: R285 **文献标识码**: A **文章编号**: 1001-4454(2024)02-0526-05

DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2024.02.045

鹿茸是鹿科动物梅花鹿 *Cervus nippon* Temminck 或马鹿 *Cervus elaphus* Linnaeus 的雄鹿未骨化密生茸毛的幼角, 具有壮肾阳、益精血、强筋骨、调冲任、托疮毒的功效^[1]。鹿茸是鹿类动物特有的具有快速生长能力的骨质器官, 鹿茸生长期内最快纪录可生长 2.7 cm/d, 平均 1~2 cm/d, 在 3~4 个月的时间内可生成几千克至几十千克的鹿茸组织。研究表明, 快速生长期鹿茸的基因表达模式与骨肉瘤高度相似, 但鹿茸极少发生癌变, 其调控机制是非常独特的。笔者前期研究发现鹿茸生长中心间充质细胞 (RM 细胞) 的快速增殖和有序分化是鹿茸快速生长不癌变的决定因素, 鹿茸 RM 细胞的旁分泌 (包括 RM 细胞外泌体等活性物质) 在其中发挥重要的调控作用。

恶性程度高的肿瘤, 如骨肉瘤、胶质瘤等, 在临床治疗上仍然没有十分有效的方法。传统化疗药物缺乏靶向性, 并存在耐药及毒性等副作用。传统医学上大多将鹿茸作为促生长及壮肾阳的药物使用, 但鹿茸的快速生长却不癌变的生长机制使得鹿茸在抗肿瘤方向的研究也越来越多, 鉴于此, 笔者综述了近年来鹿茸在抑制癌症方面的基础研究和临床应用, 通过总结分析, 展望了鹿茸提取物、鹿茸干细胞及其外泌体在肿瘤领域的应用前景, 旨在为深度开发利用鹿茸提供理论参考, 同时为开发创新的肿瘤治疗策略和方法提供新的思路。

1 鹿茸提取物的抗肿瘤作用

鹿茸的活性成分丰富, 具有保护骨骼、保护神经

系统、抗心肌损伤、抗炎症、抗氧化等多种药理作用^[2], 近年来人们发现鹿茸还具有显著的抑制肿瘤的作用。范玉琳等^[3]从鹿茸中提取了鹿茸蛋白, 证实鹿茸具有一定的抗肿瘤作用, 并且显著延长了携带癌症小鼠的寿命。齐艳萍^[4]发现鹿茸提取物不仅对荷瘤小鼠具有肿瘤抑制作用, 还可以增强小鼠机体免疫能力, 同时其毒副作用小。杨吉利等^[5]研究发现经鹿茸多肽给药后, 大鼠乳腺癌骨转移的肿瘤体积明显减少, 骨矿物质含量升高, 肿瘤的生长受到明显抑制。此外, 徐岩等^[6]发现鹿茸提取物 (鹿茸多肽) 对体外培养的人胶质瘤细胞增殖亦具有抑制作用, 可使肿瘤细胞阻滞在细胞周期的 G₂/M 期, 继而诱导肿瘤细胞凋亡。Fraser 等^[7]研究表明口服鹿茸提取液有效降低了小鼠结肠癌的严重程度, 延长了生存期, 并减少了肿瘤质量。Hu 等^[8]发现鹿茸提取物在体外有效抑制大鼠乳腺癌细胞系 MA782 的增殖和端粒酶活性。Tang 等^[9,10]研究结果表明鹿茸提取物显著抑制了前列腺癌细胞 (LN-Cap 和 PC3M 细胞系) 的增殖, 而在正常细胞系中没有检测到不良副作用, 甚至对正常细胞系 (如 HEK 293) 还有强烈的促有丝分裂效应。随后, Yang 等^[11]对荷瘤小鼠静脉注射鹿茸提取物, 结果发现鹿茸提取物有效地抑制了肿瘤生长且没有表现出不良副作用。这些实验表明鹿茸提取物对多种肿瘤均具有显著抑制作用, 但至今鹿茸如何实现抗肿瘤的作用机制仍不清楚, 有待进一步揭示。

收稿日期: 2023-11-03

基金项目: 国家自然科学基金区域联合基金 (U20A20403) 吉林省自然科学基金自由探索重点项目 (YDZJ202101ZYTS102)

作者简介: 盈金池 (1999-), 男, 在读硕士研究生, 专业方向: 天然药物药理学研究; E-mail: 13364448620@163.com。

* 通讯作者: 胡鹏飞, E-mail: pfhoo@hotmail.com。

2 鹿茸抗肿瘤的细胞学基础

鹿茸每年从角柄残桩上完全再生,是目前发现的唯一能够完全再生的哺乳动物器官,因而成为良好的生物医学研究模型。李春义^[12]研究证实了再生鹿茸是角柄骨膜的衍生物,再生鹿茸由内部(软骨和骨)和外部(皮肤,血管和神经)组织构成。由于角柄骨膜是由最初的生茸区骨膜直接衍生而来,所以,鹿茸再生是一个基于骨膜细胞的过程。研究发现,这些骨膜细胞具有干细胞的特性,所以被称为鹿茸干细胞。鹿茸干细胞具有多重分化潜能和很强的增值功能,但是鹿茸却并没有出现由于生长过快导致癌变,并总是在每年的循环中生长脱落,这些细胞群不仅在成年雄性鹿中起组织特异性干细胞的作用,而且还在动物的整个生命过程中保持胚胎来源的特征。经研究统计,鹿茸生长速度每天可达 1~2 cm,可以在 60 d 内生长出 20 kg 的鹿茸组织,而这个快速再生的过程需要大约 330 万个鹿茸干细胞参与^[13]。因此,鹿茸干细胞的发现在鹿茸抗肿瘤研究上是一步重要突破。

鹿茸干细胞作为间充质干细胞的一种,也必然与肿瘤免疫有着不可分割的联系,王大涛等^[14]揭示了肿瘤相关因子 CD9 在鹿茸干细胞中的功能及作用机制,可能有助于进一步揭示 CD9 在快速增殖的细胞特别是肿瘤细胞中的作用。鹿茸本身在不癌变的同时还具有抑制肿瘤生长的作用,其药理作用的关键可能与鹿茸干细胞相关,对鹿茸干细胞的抗肿瘤机制研究,有望在以鹿茸本身为实验基础,真正实现全方位、多靶点、多通路的抗肿瘤,所以鹿茸干细胞在癌症领域的相关研究具有非常重要的现实意义。

3 鹿茸干细胞和外泌体在抗肿瘤领域中的应用前景

3.1 鹿茸干细胞

3.1.1 间充质干细胞的抗肿瘤研究:间充质干细胞属于中胚层的一类多能干细胞,可以通过多种机制替代受损细胞,广泛用于各种组织损伤的治疗,但是随着人们对间充质干细胞的不断深入研究发现,在肿瘤微环境中,间充质干细胞的免疫调节作用使其可以转分化为肿瘤相关的成纤维细胞,促进血管形成和耐药,参与肿瘤的发生发展^[15]。同时它具有向肿瘤部位趋化并对肿瘤细胞的增殖、侵袭甚至转移发挥直接或间接的促进作用^[16]。如在骨肉瘤中,间充质干细胞通过减少 NK 细胞受体 NKp44 和 NKp46 的表达,抑制 NK 细胞的细胞毒性作用,进而更好地发挥抑制肿瘤的作用^[17]。相反,间充质干细胞还可通过水通道蛋白 1(AQP1)诱导骨肉瘤细胞

的迁移与侵袭^[18]。有研究发现构建黑色素瘤小鼠模型 24 h 后静脉注射间充质干细胞,可明显增强体内自 NK 细胞和 T 细胞的抗肿瘤能力,进而抑制肿瘤生长,改善实验动物的生存率^[19]。Khakoo 等^[20]发现骨髓间充质干细胞对卡波济肉瘤细胞具有抑制作用,间充质干细胞可通过抑制肿瘤细胞的 AKT 活性来实现抑制肿瘤的作用。此外,间充质干细胞作为一种非常理想的生物载体,不仅可以携带抗癌基因整合携带,同时它的“归巢”特性以及无免疫原性,且修饰后的间充质干细胞可维持细胞表型、增殖能力及核型稳定都使得它在治疗癌症方面独具优势^[21]。经过基因修饰过的充质干细胞可以作为载体通过其“归巢”效应,在肿瘤局部产生高浓度的抗癌物质以达到抗肿瘤治疗的目的,并且还可以有效降低传统化疗药物的全身毒性反应。

3.1.2 鹿茸干细胞的抗肿瘤研究:鹿茸干细胞作为一种骨膜来源的间充质干细胞,生长速度极快且不发生癌变^[22]。鹿茸干细胞分为生茸区骨膜细胞(AP)细胞、角柄骨膜细胞(PP)细胞和鹿茸尖部生长中心内的间充质细胞(RM)细胞^[23,24]。这 3 种细胞是鹿茸生长的基础和关键,同时也是鹿茸发生、再生和快速生长的直接参与者,研究发现在鹿茸快速生长的过程中伴随着细胞的程序性死亡,这可能就是鹿茸不癌变的关键所在^[25]。此外鹿茸中特殊的免疫微环境,鹿茸干细胞与免疫细胞的互作,招募多种趋化因子,也有利用鹿茸干细胞发挥更佳的抑癌效果^[8]。在鹿茸干细胞与肿瘤关联的研究中,徐代勋^[26]证实 PP 中存在 MAPK-1,推测鹿茸再生过程中 MAPK 信号通路可诱导细胞生长、分化和凋亡,控制细胞有序快速增长而不发生癌变。王大涛^[27]对 AP 和 PP 细胞的差异基因进行通路富集分析,发现了一个肿瘤相关信号通路,参与细胞分裂增殖、生长分化、迁移运动和细胞凋亡等生命过程。进一步研究发现 S100A4 可参与细胞增殖、凋亡和干性维持,促进肿瘤生长并参与肿瘤细胞系中的细胞运动,降低 S100A4 表达可抑制癌细胞增殖^[28]。马超^[29]研究发现鹿茸干细胞条件培养液可下调 SNAIL1、ZEB1、TGF β 1 等上皮-间充质转化调节因子,降低 MDAMB-231 肿瘤细胞迁移、侵袭及增殖能力,但对正常骨髓间充质干细胞增殖无影响。这些研究表明,鹿茸干细胞在抑癌领域可能具有广阔的应用前景,更为重要的是,鹿茸干细胞条件培养液在离体情况下抑制癌细胞转移的发现,进一步证实了鹿茸干细胞可通过旁分泌途径抑制癌变发生,为鹿茸干细胞外泌体在抗肿瘤领域中的应用打下了基础。

3.2 鹿茸干细胞外泌体

3.2.1 外泌体在抗肿瘤领域中的研究:外泌体是由多种活性细胞分泌,具有传递 mRNA、miRNA、DNA 和蛋白质等各种信息和功能性物质的能力,在细胞通讯、细胞迁移和肿瘤生长转移等方面起着重要作用。越来越多的研究显示,外泌体与肿瘤有着密不可分的关系。外泌体参与肿瘤的形成、生长、侵袭和转移等多种重要的活动,部分细胞的外泌体能够抑制肿瘤的生长、增殖和转移,诱导增强相关免疫。目前可以通过生物工程方式构建直接携带治疗药物的细胞外囊泡递送系统用于肿瘤治疗。利用超声、电穿孔、孵育、化学偶联等方式将抗癌药物奥沙利铂、紫杉醇、阿霉素等转染进间充质干细胞来源的细胞外囊泡,利用其归巢特性靶向肿瘤,诱导肿瘤细胞死亡^[30-33]。Garofalo 等^[34]发现靶向配体修饰的外泌体可用于将阿霉素递送至肿瘤组织,具有巨大抗肿瘤的临床应用价值。实验发现修饰后的外泌体对 av 整合素阳性乳腺癌细胞具有高靶向性,可以将阿霉素高效的递送至肿瘤组织,抑制肿瘤生长,并且无明显毒副作用。Shimbo 等^[35]研究发现当人工合成的 miR-143 导入到骨髓间充质干细胞后,以外泌体包被的形式作用于骨肉瘤细胞,能降低肿瘤细胞的转移能力,并证实外泌体转运 miRNA 比通过转染方式在细胞间转运、促进相关基因表达、影响骨肉瘤细胞功能上更有效性。Kalimthi 等^[36]将间充质干细胞与紫杉醇混合,分离出包载有紫杉醇的细胞外囊泡,并评估其对乳腺癌的抗癌作用。结果证实不同浓度的紫杉醇与人骨髓间充质干细胞衍生的细胞外囊泡混合后,与单纯人骨髓细胞外囊泡相比,对乳腺癌的杀伤作用更加显著。Munich 等^[37]研究发现,树突状细胞分泌的外泌体和树突状细胞一样具有促进肿瘤细胞凋亡的功能。同时,树突状细胞外泌体还能够激活 NK 细胞,刺激 NK 细胞分泌 IFN- γ ,激活机体的抗肿瘤免疫。Hannafon 等^[38]通过体外实验发现二十二碳六烯酸(DHA)作用后,肿瘤细胞分泌的外泌体数量增加,且其中具有抑癌或抑制血管形成作用的 miRNA 表达上升,这一发现证明肿瘤细胞外泌体可人为调节,使其由促癌转为抑癌,为肿瘤治疗提供了新的思路。

3.2.2 鹿茸干细胞外泌体的抗肿瘤研究:鹿茸干细胞外泌体作为一种周期性快速再生组织来源的外泌体,目前进行了各种不同组织损伤的修复研究,取得了极佳的效果。比如鹿茸干细胞外泌体可以通过调控 NF- κ B 信号通路预防小鼠酒精性肝损伤^[39],鹿茸干细胞及其外泌体对小鼠肺纤维化也具有一定

的干预作用,在骨关节炎和抗衰老方向也有一定的效果,这都得益于鹿茸及鹿茸干细胞的强大功能^[40,41]。这些修复效果都是基于间充质干细胞来源的外泌体作为药物或生物活性分子广泛应用于多种疾病的无细胞治疗相关研究,但是鹿茸干细胞外泌体来源于鹿茸,与其他来源的外泌体相比,它显示出了具有更好的修复效果。同时利用 3D 培养的外泌体与阿霉素联合用药对骨肉瘤小鼠进行静脉注射,发现比单独采用阿霉素的治疗效果更显著,肿瘤体积明显变小,小鼠体质量下降变缓,这证明骨肉瘤小鼠的肿瘤得到了更有效抑制,且毒副作用更低,因此鹿茸干细胞外泌体在抗肿瘤领域的研究中,如果加以更好的应用,可能对多种肿瘤都有着更好的抑制效果^[42]。此外,还可以将鹿茸干细胞外泌体作为药物载体,通过与细胞特殊的亲和作用、归巢效应等自然趋向作用,将负载的药物运送到靶向组织。鹿茸干细胞外泌体与其他来源外泌体相比是否具有更好的靶向性和肿瘤抑制效果,有待进一步的研究证实^[43]。

4 小结与展望

肿瘤目前仍然是人类所面临的难题,临床的治疗方案大多为手术和化疗,而临床上所使用的抗肿瘤药物均带有严重的副作用,对人们的生活健康产生了很大的影响,鹿茸作为自然界绝无仅有的快速生长并极少癌变的组织,值得深入探索相关机制并加以利用,鹿茸在抗肿瘤领域的应用开发具有重大的现实意义。鹿茸提取物在细胞层面对人胶质瘤细胞增殖有明显抑制作用,在体内实验中对肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌均有一定的抑制效果。充质干细胞在细胞层面可抑制骨肉瘤、卡波济肉瘤等多种肿瘤细胞增殖,在小鼠的动物实验中对黑色素瘤有明显抑制效果且提高了动物生存率。研究发现鹿茸干细胞条件培养液可下调上皮-间充质转化调节因子,降低肿瘤细胞迁移、侵袭及增殖能力,但对正常骨髓间充质干细胞增殖无影响,这也大大提高了鹿茸干细胞在抗肿瘤领域发挥作用的可能性。外泌体可以有效参与肿瘤生长、侵袭、转移等生理过程,并在生物活检和载药载体方向都有一定的研究成果。以骨肉瘤为实验模型,证实了鹿茸干细胞外泌体作为新型载体的有效性和可能性,为后续探究机制打下实验基础的同时也为鹿茸干细胞外泌体的临床应用提供了新的思路。

鹿茸本身在不癌变的同时还具有抑制肿瘤生长的作用,其药理作用的关键可能与鹿茸干细胞相关,如何找出和确认鹿茸干细胞的抗肿瘤因子或血管抑

制因子是今后的主要目标。同时以外泌体的形式进行抗肿瘤研究已成为目前最合理有效的方式,随着研究的发现,外泌体不仅可以作为优秀的生物载体,同时在液体活检中也起到了重要的作用,而且体内特定细胞可以通过外泌体抑制增殖和促进凋亡、抑制肿瘤细胞的转移和侵袭、提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性、抑制肿瘤血管生成从而起到抗肿瘤作用。由于安全和伦理的制约,鹿茸干细胞很难用于临床,但是鹿茸干细胞外泌体可避免异源细胞可能发生的免疫排斥、细胞栓塞等问题,有望在临床应用上大展拳脚。鹿茸干细胞外泌体的抑癌效果、抑癌组分也需要进一步证实。综上所述,未来在抗肿瘤领域的研究中,如果对鹿茸加以更好的应用,可能对多种肿瘤有更好的抑制效果。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2020:336-337.
- [2] 曹占鸿,白浩楠,安昱,等. 鹿茸干细胞及其药理作用的研究进展[J]. 中药材,2023,46(10):2640-2644.
- [3] 范玉琳,邢增涛,卫功庆,等. 鹿茸蛋白的提取分离及其抗肿瘤活性[J]. 经济动物学报,1998,2(1):27-31.
- [4] 齐艳萍. 鹿茸对小鼠肿瘤及免疫功能的影响[J]. 黑龙江八一农垦大学学报,2012,24(1):55-57.
- [5] 杨吉利,景年财,郭环宇,等. 鹿茸多肽对大鼠乳腺癌骨转移模型肿瘤生长及破骨细胞的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(13):3684-3685.
- [6] 徐岩,许佳明,何璐,等. 鹿茸多肽对人胶质瘤细胞生长抑制率及细胞周期的影响[J]. 吉林中医药,2014,34(10):1019-1021.
- [7] Fraser A, Haines SR, Stuart EC, et al. Deer velvet supplementation decreases the grade and metastasis of azoxymethane-induced colon cancer in the male rat[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(45):1288-1292.
- [8] Hu W, Qi L, Tian YH, et al. Studies on the purification of polypeptide from sika antler plate and activities of antitumor[J]. *Bmc Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15:328.
- [9] Tang YJ, Jeon BT, Wang YM, et al. First evidence that sika deer (*Cervus nippon*) velvet antler extract suppresses migration of human prostate cancer cells[J]. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 2015, 35(4):507-514.
- [10] Tang YJ, Fan MQ, Choi YJ, et al. Sika deer (*Cervus nippon*) velvet antler extract attenuates prostate cancer in xenograft model[J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2019, 83(2):348-356.
- [11] Yang HH, Wang LL, Sun H, et al. Anticancer activity in vitro and biological safety evaluation in vivo of Sika deer antler protein[J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2017, 41(6):e12421.
- [12] 李春义. 鹿茸完全再生机制研究进展[J]. 农业生物技术学报,2017,25(1):1-10.
- [13] 魏明立,褚文辉,赵海平,等. 鹿茸干细胞与鹿茸再生[J]. 特产研究,2011,33(2):47-51.
- [14] 王大涛,张伟,巴恒星,等. 肿瘤相关因子 CD9 在鹿茸干细胞中的表达检测及功能分析[J]. 农业生物技术学报,2017,25(7):1130-1138.
- [15] Harrell CR, Volarevic A, Djonov VG, et al. Mesenchymal stem cell: A friend or foe in anti-tumor immunity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(22):12429.
- [16] Roorda BD, Elst A, Kamps WA, et al. Bone marrow-derived cells and tumor growth: Contribution of bone marrow-derived cells to tumor micro-environments with special focus on mesenchymal stem cells[J]. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2009, 69(3):187-198.
- [17] Johann PD, Vaegler M, Giesecke F, et al. Tumour stromal cells derived from paediatric malignancies display MSC-like properties and impair NK cell cytotoxicity[J]. *Bmc Cancer*, 2010, 10:501.
- [18] Pelagalli A, Nardelli A, Fontanella R, et al. Inhibition of AQP1 hampers osteosarcoma and hepatocellular carcinoma progression mediated by bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(7):1102.
- [19] Miloradovic D, Miloradovic D, Markovic BS, et al. The effects of mesenchymal stem cells on antimelanoma immunity depend on the timing of their administration[J]. *Stem Cells International*, 2020, (2020):8842659.
- [20] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2006, 203(5):1235-1247.
- [21] Villatoro AJ, Alcoholado C, Carmen MAM, et al. Suicide gene therapy by canine mesenchymal stem cell transduced with thymidine kinase in a u-87 glioblastoma murine model: Secretory profile and antitumor activity[J]. *PLoS One*, 2022, 17(2):e0264001.
- [22] 鲁晓萍,王大涛,孙红梅,等. 鹿茸发育的组织来源及其相互作用机制研究进展[J]. 特产研究,2014,36(1):61-63.
- [23] Li CY, Mackintosh CG, Martin SK, et al. Identification of key tissue type for antler regeneration through pedicle periosteum deletion[J]. *Cell and Tissue Research*, 2007, 328(1):65-75.
- [24] Li CY, Yang FH, Li GY, et al. Antler regeneration: A dependent process of stem tissue primed via interaction with

- its enveloping skin[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 2007, 307A(2): 95-105.
- [25] Yi H, Ye J, Yang XM, *et al.* High-grade ovarian cancer secreting effective exosomes in tumor angiogenesis[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(5): 5062-5070.
- [26] 徐代勋. 梅花鹿鹿茸角柄骨膜不同部位差异蛋白的筛选[D]. 镇江: 江苏科技大学, 2011.
- [27] 王大涛. 鹿茸干细胞的鉴定以及鹿茸再生关键调控基因的筛选[D]. 北京: 中国农业科学院, 2017.
- [28] Chen N, Sato D, Saiki Y, *et al.* S100A4 is frequently over-expressed in lung cancer cells and promotes cell growth and cell motility[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 447(3): 459-464.
- [29] 马超. 鹿茸干细胞培养上清抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭及其分子机制的初步研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2021.
- [30] Zhou WX, Zhou Y, Chen XL, *et al.* Pancreatic cancer-targeting exosomes for enhancing immunotherapy and reprogramming tumor microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120546.
- [31] Abas BI, Demirbolat GM, Cevik O, *et al.* Wharton jelly-derived mesenchymal stem cell exosomes induce apoptosis and suppress EMT signaling in cervical cancer cells as an effective drug carrier system of paclitaxel[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0274607.
- [32] Chen MZ, Li YY, Ma NF, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with 5-Fu against cholangiocarcinoma *in vitro*[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2022, 25(6): 213.
- [33] Wei HX, Chen F, Chen JY, *et al.* Mesenchymal stem cell derived exosomes as nanodrug carrier of doxorubicin for targeted osteosarcoma therapy via SDF1-CXCR4 axis[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, 17: 3483-3495.
- [34] Garofalo M, Saari H, Somersalo P, *et al.* Antitumor effect of oncolytic virus and paclitaxel encapsulated in extracellular vesicles for lung cancer treatment[J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 283: 223-234.
- [35] Shimbo K, Miyaki S, Ishitobi H, *et al.* Exosome-formed synthetic microRNA-143 is transferred to osteosarcoma cells and inhibits their migration[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 445(2): 381-387.
- [36] Kalimuthu S, Zhu L, Oh JM, *et al.* Migration of mesenchymal stem cells to tumor xenograft models and *in vitro* drug delivery by doxorubicin[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2018, 15(10): 1051-1061.
- [37] Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, *et al.* Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(7): 1074-1083.
- [38] Hannafon BN, Ding WQ, *et al.* Intercellular Communication by Exosome-Derived microRNAs in Cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(7): 14240-14269.
- [39] 王东旭, 任晶, 李吉萍, 等. 鹿茸干细胞来源外泌体调控 NF- κ B 信号通路预防小鼠酒精性肝损伤[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(24): 3824-3830.
- [40] 史立言. 鹿茸干细胞及其外泌体对小鼠肺纤维化的干预作用[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [41] Lei JH, Jiang XY, Li W, *et al.* Exosomes from antler stem cells alleviate mesenchymal stem cell senescence and osteoarthritis[J]. *Protein & Cell*, 2022, 13(3): 220-226.
- [42] Hu PF, Ying JC, Wang YS, *et al.* Extracellular vesicles derived from 3D cultured antler stem cells serve as a new drug vehicle in osteosarcoma treatment[J]. *Cell Transplantation*, 2023, 32: 1-11.
- [43] Li CY, Li Y, Wang WY, *et al.* Deer antlers: the fastest growing tissue with least cancer occurrence[J]. *Cell Death and Differentiation*, doi:org/10. 1038/s41418-023-01231-2.