

gene delivery by recombinant baculoviruses[J]. J Virol, 2003, 77(18): 9799-9808.

[24] MÄKELÄ A R, MATILAINEN H, WHITE D J, et al. Enhanced baculovirus-mediated transduction of human cancer cells by tumor-homing peptides[J]. J Virol, 2006, 80(13): 6603-6611.

[25] HÜSER A, RUDOLPH M, HOFMANN C. Incorporation of decay-accelerating factor into the baculovirus envelope generates complement-resistant gene transfer vectors[J]. Nature Biotechnol, 2001, 19(5): 451-455.

(收稿日期: 2019-11-03 修回日期: 2020-02-11)

• 综 述 •

外泌体在 HBV 感染相关性肝脏疾病中的研究进展*

王 路¹, 叶 莎¹, 史清海²综述, 伏建峰^{2△}审校

(1. 新疆维吾尔自治区巴州人民医院医学检验科, 新疆库尔勒 841000; 2. 新疆军区总医院临床检验诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘 要: 乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国严重的公共卫生问题, HBV 感染相关性肝脏疾病威胁着人类的身心健康, 早期有效的诊断、治疗、监测尤为重要。越来越多的研究表明, 外泌体源性的微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、蛋白质等参与了 HBV 感染所致肝炎、肝纤维化、肝细胞癌的发生、发展及转归, 有望成为 HBV 感染相关性肝脏疾病诊治、预后评估的潜在生物学标志物。

关键词: 外泌体; 乙型肝炎病毒; 肝脏疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 14. 024 **中图法分类号:** R446. 6

文章编号: 1673-4130(2020)14-1754-05 **文献标识码:** A

Research progress of exosomes in HBV infection-related liver diseases*

WANG Lu¹, YE Sha¹, SHI Qinghai², FU Jianfeng^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Bazhou People's Hospital, Kuerle, Xinjiang 841000, China; 2. Clinical Laboratory Diagnostic Center, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious public health problem in China. HBV infection-related liver diseases threat the physical and mental health of the human. Early effective diagnosis, treatment and monitoring are particularly important. More and more studies have shown that exosome-derived miRNAs, lncRNAs and proteins have been involved in the occurrence, development and prognosis of hepatitis, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma caused by HBV infection, which is expected to be a potential biomarker for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of HBV infection-related liver diseases.

Key words: exosomes; hepatitis B virus; liver diseases

慢性乙型肝炎(CHB)是全球流行疾病, 约有 20 亿人曾感染过乙型肝炎病毒(HBV), 其中慢性感染者有 2.4 亿人^[1], 每年有约 65 万人死于 HBV 感染导致的肝脏疾病^[2]。在我国, 已确诊的 CHB 患者人数众多, 并且发病率呈逐年上升趋势^[3]。目前已证实, HBV 感染的慢性化是导致肝纤维化、肝细胞癌(HCC)发生的主要原因^[4]。近年来的多项研究显示, 外泌体源性的微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、蛋白质等可能参与了 HBV 感染所致肝炎、肝纤维化、HCC 的发生、发展及转归, 可能是

HBV 传播、感染、致病的一种重要媒介^[5-6]。为理清外泌体参与 HBV 感染相关性肝脏疾病的发生、发展的机制, 本文就该问题综述如下。

1 外泌体

外泌体是一种直径为 30~100 nm 的磷脂双分子膜结构的细胞囊泡, 广泛存在于血液、羊水、尿液、腹水、脑脊液、母乳、精液及胆汁等体液中^[7-8]。外泌体可携带脂质、蛋白质、信使 RNA(mRNA)、miRNA、lncRNA, 甚至 DNA 等, 将生物信息传递给受体细胞, 在正常或疾病状态下发挥其生理及生物学作用^[9]。

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(WYWY-202010)。

△ 通信作者, E-mail: dxpjf@163. com。

本文引用格式: 王路, 叶莎, 史清海, 等. 外泌体在 HBV 感染相关性肝脏疾病中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1754-

长期以来,外泌体的功能被认为是去除细胞内不需要的“垃圾”蛋白质和核酸分子,而近期的研究表明,外泌体可作为细胞通信介质调控机体正常的生理过程,以及参与疾病的发生和发展^[10]。

外泌体具有多种功能,既可以传递给受体细胞保护性的信号,又能导致受体细胞病理性损伤,这主要取决于外泌体来源的组织和携带的分子^[10]。根据第 4 版外泌体数据库,来自各种生物和细胞的外泌体含有 4 563 种蛋白质、194 种脂质、1 639 种 mRNA 和 764 种 miRNA^[11]。其中外泌体 RNAs,特别是 miRNA 和 lncRNA^[12],在细胞信号传导和交换的过程中发挥着调控靶细胞生理和病理活动的关键作用。病毒感染相关研究表明:外泌体一方面可通过激活抗病毒通路或传递抗病毒分子引起机体免疫应答;另一方面可传递病毒核酸和蛋白质,改变微环境,参与致病过程^[13]。

2 外泌体与 HBV 感染

HBV 感染引起的 CHB 在我国发病率较高,而 HBV 持续复制和机体免疫功能低下诱发的肝脏组织免疫损伤是导致乙型肝炎慢性化的主要原因。

2.1 外泌体源性的 HBV 感染标志物 研究发现,外泌体参与病毒性肝炎的发生、发展过程,并且外泌体可作为病毒性肝炎等相关疾病的潜在分子标志物。在病毒性肝炎中,外泌体可以作为病毒、蛋白质、宿主 RNA 的携带者。JIA 等^[14]研究了来源于被 HBV 感染的 Hepad38 细胞分泌的外泌体,通过非标记定量蛋白质组学技术鉴定出 1 412 个外泌体蛋白质,其中包括外泌体标志蛋白、肝功能相关蛋白、免疫相关蛋白以及蛋白酶复合物蛋白等。这些外泌体,尤其是被 HBV 感染且复制的 Hepad38 细胞分泌的外泌体和亚病毒颗粒能使 PD-L1 表达上调和 CD69 表达下调。这一改变说明:与未被 HBV 感染的 Hepad38 细胞分泌的外泌体相比,被 HBV 感染的 Hepad38 细胞分泌的外泌体和亚病毒颗粒具有很强的免疫抑制作用^[15]。进一步研究发现,HBV 感染者外周血血清分离出的外泌体中含有大量的病毒成分,包括 HBV-DNA、HBV-RNA、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、蛋白质^[16-17]。马越云^[6]对 8 份血清标本(HBV-DNA 水平在 10^7 IU/mL 以上)进行检测,提取后的外泌体中 HBV-DNA 水平明显高于血清中 HBV-DNA 水平,最高可达 9.8 倍,提示外泌体是血清 HBV-DNA 的重要来源。此外,携带有 HBV-DNA 的外泌体,经荧光色素 DiD 标记并感染自然杀伤(NK)细胞后,可在 NK 细胞中检出外泌体和 HBV-DNA,包括松弛环状 DNA(rcDNA)和共价闭合环状 DNA(cccDNA)^[17]。以上研究显示,外泌体可通过抑制机体免疫功能促进 HBV 复制而使病毒转移、感染下一个细胞,外泌体源性的 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 等可能是细胞外 HBV 感染标志物的来源,故检

测外泌体源性的 HBV 感染标志物有助于隐匿性感染的发现。

2.2 外泌体源性的 miRNA 在 HBV 感染中的作用 肝脏细胞除了分泌包裹病毒成分的外泌体外,还可以分泌富含内源性 mRNA、miRNA、lncRNA 和蛋白质等效应分子的外泌体,并发挥多种生物学效应^[18]。HBV 可以调节 miRNA 的表达,并且 HBV 相关的 miRNA 可被分泌到细胞外囊泡中。有研究发现,HBV 感染肝细胞分泌的外泌体 miR-194-5p 水平明显高于无 HBV 感染肝细胞分泌的外泌体 miR-194-5p 水平,这与 CHB 患者血清 miR-194-5p 水平高于健康对照者的结果一致^[19]。为探讨巨噬细胞外泌体与 CHB 肝损伤的相关性,有研究者发现巨噬细胞外泌体 miR-638 水平在 CHB 中高表达,巨噬细胞外泌体可以明显地抑制 HBV-DNA 的复制,同时还发现 HBV 复制活跃期血清外泌体中 miR-638 的表达低于 HBV 非复制期,并且在 HBV 复制活跃期血清外泌体 miR-638 的表达与其自身的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、HBV-DNA 载量呈负相关^[20]。HBV 感染的肝细胞来源的外泌体 miR-3 也可抑制 HBV-DNA 的复制,外泌体 miR-3 直接与 HBV3.5-kb 转录物结合(HBV 基因组 2 125~2 145 位),抑制 HBsAg、HBeAg 和乙型肝炎核心蛋白(HBc)的表达,减弱 HBV 的复制,可避免对肝细胞的损害^[21]。外泌体源性的 miRNA 在 HBV 感染时传递细胞信号,并且可调控 HBV-DNA 的复制、转录,在 HBV 感染中发挥了重要的作用。

3 外泌体与肝纤维化

肝纤维化是一个动态过程,由病毒性肝炎及其他肝损伤引起,其发生机制复杂,最终导致失代偿期肝脏疾病和终末期肝脏疾病。肝星状细胞(HSC)是肝脏合成细胞外基质的主要细胞群,当肝脏发生炎症或受到损伤时,HSC 被激活并转化为肌成纤维细胞,引起肝纤维化;HSC 通过分泌作用对肝损伤作出反应,形成纤维瘢痕组织的胶原,而阻断 HSC 活化,可抑制肝纤维化的发生。外泌体在肝纤维化过程中的作用,取决于它们如何调控信号通路,是激活还是阻断 HSC 的活化。

3.1 外泌体源性的 miRNA 在肝纤维化中的作用 miR-122 被认为是肝脏特异性的 miRNA,由肝脏分泌的 miR-122 被外泌体包裹转移至单核细胞,通过影响其靶抗氧蛋白血红素氧合酶-1(HO-1)和脂多糖(LPS),增强单核细胞炎性反应,造成肝损伤^[22]。CHB 患者血清 miR-122 水平显著高于健康人群,而肝纤维化晚期患者的 miR-122 水平降低,肝组织炎症活性较低^[23],说明 miR-122 可反映肝脏受炎症损伤的程度。近期研究发现,外泌体参与 HSC 的活化过程,人或小鼠 HSC 分泌的外泌体 miR-214 是 HSC 中结缔组织生长因子 2(CCN2)依赖性肝纤维化

发生的调节因子^[24],外泌体 miR-214 的减少主要在肝纤维化的初始阶段,并使 CCN2 在纤维化的肝脏中表达上调,通过 HSC 转移至相邻细胞而促进肝纤维化的形成^[25]。而间充质干细胞分泌的外泌体 miR-181-5p 通过直接靶向 Bcl-2 和 Stat3,减弱该基因表达,抑制 HSC 的活化,减少肝纤维化的发生^[26]。同样,间充质干细胞的外泌体 miR-125b 通过抑制 Hh 信号转导,减少肝纤维化,有助于肝细胞再生^[27]。此外,与肝纤维化形成有关的 miRNA 还包括:miR-181b、miR-125a-5p、miR-21、miR-27、miR-221、miR-222(以上 miRNA 促进肝纤维化的形成),miR-15b、miR-16、miR-29、miR-133a、miR-148a、miR-195、miR-378a(以上 miRNA 抑制肝纤维化的形成)^[28]。文献^[29]报道血清 miR-181b 和 miR-106b 联合检测诊断肝纤维化,尤其是早期肝纤维化,具有重大的临床价值。肝纤维化患者血清 miR-125a-5p 水平增高,其表达量与 HBV-DNA 和透明质酸、层粘连蛋白、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原等肝纤维化标志物的表达量呈正相关,而 HCC 患者血清 miR-125a-5p 水平降低^[30]。miRNA 被外泌体包裹转移到受体细胞内,介导肝纤维化的发生、发展,评估 miRNA 表达水平的变化有助于肝脏炎症损伤、纤维化及肿瘤疾病的监测。

3.2 外泌体源性的 lncRNA 在肝纤维化中的作用 除了 miRNA, lncRNA 同样参与了肝纤维化的形成。有研究发现,在小鼠肝纤维化模型中肝组织分泌的 lncR-p21 表达显著降低。因为 lncR-p21 通过增强 p21 的表达阻碍原代 HSC 的细胞周期进程和增殖,抑制肝纤维化的形成;该研究还发现与健康受试者相比,肝硬化患者,尤其是肝硬化失代偿期患者血清 lncR-p21 水平同样显著降低^[31]。ZHANG 等^[32]发现一种富含于肝脏的 lncRNA——肝纤维化相关 lncRNA1(lnc-LFAR1),可通过激活转化生长因子- β (TGF- β) 和 Notch 信号增强 HSC 的活化而促进肝纤维化的发生、发展。lncRNA 参与调控 HSC 的活化、增殖和凋亡,是肝纤维化研究的新热点,而外泌体源性的 lncRNA 在肝纤维化中的作用还需进一步探讨。

4 外泌体与 HCC

国内 HCC 患者 HBV 感染率高达 80%,有研究表明,外泌体在肿瘤生物学中发挥着重要的作用, HCC 细胞分泌的外泌体影响局部肿瘤微环境,并且通过转移癌蛋白和核酸参与肿瘤的发生、发展和转移^[33-34]。

4.1 外泌体源性的 miRNA 在 HCC 中的作用 在 HBV 感染患者的 HCC 细胞中,研究者发现了一种 HBV 编码的 miRNA,其被外泌体和 HBV 核心颗粒释放到循环中参与 HCC 的发生、发展。通过观察 20 例 HBV 阳性 HCC 患者和 3 例 HBV 阴性 HCC 患者中 miR-3 的表达,发现肝组织来源的 miR-3 在 HBV 阳性 HCC 细胞中高表达,而在 HBV 阴性 HCC 细胞

中不表达^[21],提示 miR-3 很可能是 HBV 感染患者肝组织分泌的特异性 miRNA。巨噬细胞分泌的外泌体 miR-142、miR-223 被巨噬细胞以细胞接触依赖性方式转移到 HCC 细胞,从而影响 HCC 细胞内蛋白质的转录后调节以及内源性表达的 stathmin-1 和胰岛素样生长因子-1 受体,进而在功能上抑制 HCC 细胞的增殖^[35]。有研究发现在二乙基亚硝胺诱导的 HCC 大鼠模型中,肝组织及血液样品中 miR-21 随着肝脏炎症损害的加重而增高,联合检测 miR-21、miR-10b 和甲胎蛋白(AFP)有望成为早期诊断 HCC 的生物学标志物^[36]。同样, TIAN 等^[37]发现外泌体 miR-21 和 miR-10b 可促进 HCC 细胞的增殖和转移,血清外泌体 miR-21 和 miR-10b 水平与 HCC 分期和低氧诱导因子(HIF)-1 α 、HIF-2 α 的表达相关,并且是 HCC 患者生存的独立预测因素。关于外泌体 miRNA 对 HCC 诊断及预后价值的相关报道还包括:血清外泌体 miR-221、miR-191、miR-181a、miR-26a 可早期诊断 HCC^[38], miR-125b^[39]、miR-638^[40]、miR-665^[41] 可评估 HCC 患者的预后。这些研究有助于 HCC 患者的早期诊断及预后评估,同时 miRNA 在肿瘤中的通讯和转移也可能是肿瘤细胞免疫防御的新机制。

4.2 外泌体源性的 lncRNA 在 HCC 中的作用 有研究报道,来自癌症患者的外泌体 lncRNA 也可能成为新的肿瘤生物标志物^[42],甚至有望成为 HCC 诊断及疗效判断的指标^[43]。部分 lncRNA 在 HCC 细胞来源的外泌体内富集,如 lncR Unigene56159 在 HBV 相关的 HCC 组织中显著上调, lncR Unigene56159 可以直接与 miR-140-5p 结合,并有效地作为 miR-140-5p 的竞争性内源 RNA(ceRNA)去抑制靶基因 Slug 的表达,而促进 HCC 细胞的迁移和转化^[44]。CD90 阳性 HCC 细胞通过分泌外泌体 lncR H19 作用于内皮细胞,促进肿瘤血管生成,增强邻近 HCC 细胞的增殖和侵袭能力,在 HCC 的发生和转移中发挥作用^[45]。LEE 等^[46]分析了 HCC 组织和匹配的正常肝脏组织的临床标本,通过检测组织及血清外泌体中 lncRNA 的表达,发现 lncR ATB 在 HCC 中显著上调,而 lncR MEG3 在 HCC 中下调,并且 lncR ATB 的表达与 HCC 患者的肿瘤大小和不良预后显著相关。外泌体源性的 lncRNA 不仅影响 HCC 的发生和发展,还有助于评估肿瘤患者的预后。

5 小 结

综上所述,外泌体参与了 HBV 感染所致的肝炎、肝纤维化, HCC 的发生、发展及转归,评估外泌体源性的病毒感染标志物,以及相关 miRNA、lncRNA 等的表达,可为 HBV 感染相关肝脏疾病的诊疗选择新的生物学标志物,同时外泌体也为 HBV 感染相关肝脏疾病的发生机制提供了新的研究视角。

目前有关外泌体与肝脏疾病的研究尚处于初期阶段,还需大量的临床标本以及循证医学进一步验

证。外泌体还可作为化疗佐剂、免疫疗法载体,本文虽未详述,但这也是临床诊疗所关注的重点。而外泌体源性 miRNA、lncRNA、蛋白质所介导细胞间的信号通路、激活机体的免疫应答机制以及作为治疗的有效载体仍是今后研究的方向。

参考文献

- [1] OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection; new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] 张国民, 缪宁, 郑徽, 等. 中国 2005—2016 年乙型病毒性肝炎报告发病的年龄和地区特征[J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(2): 121-126.
- [4] SHLOMAI A, DE JONG Y P, RICE C M. Virus associated malignancies: the role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26(6): 78-88.
- [5] KITAB B, ALJ H S, EZZIKOURI S. MicroRNAs as important players in host-hepatitis B virus interactions[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2015, 3(2): 149-161.
- [6] 马越云. 外泌体开辟肝炎标志物检测的新视角[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(7): 496-498.
- [7] CHAHAR H S, BAO X, CASOLA A. Exosomes and their role in the life cycle and pathogenesis of RNA viruses[J]. *Viruses*, 2015, 7(6): 3204-3225.
- [8] ZHOU Y, XIA L, LIN J, et al. Exosomes in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(5): 767-777.
- [9] RASHED M H, BAYRAKTAR E, HELAL G K, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 538-563.
- [10] IBRAHIM A, MARBÀN E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology[J]. *Ann Rev Physiol*, 2016, 78(1): 67-83.
- [11] MATHIVANAN S, FAHNER C J, REID G E, et al. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(D1): D1241-D1244.
- [12] GEZER U, ÖZGÜR E, CETINKAYA M, et al. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes[J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(9): 1076-1079.
- [13] 张光辉, 任静朝, 姚武, 等. 外泌体在病毒感染中的作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(6): 476-480.
- [14] JIA X, CHEN J, MEGGER D A, et al. Label-free proteomic analysis of exosomes derived from inducible hepatitis B virus-replicating HepAD38 cell line[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, 16(4 Suppl 1): S144-S160.
- [15] KAKIZAKI M, YAMAMOTO Y, YABUTA S, et al. The immunological function of extracellular vesicles in hepatitis B virus-infected hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0205886.
- [16] KOUWAKI T, FUKUSHIMA Y, DAITO T, et al. Extracellular vesicles including exosomes regulate innate immune responses to hepatitis B virus infection[J]. *Front Immunol*, 2016, 7(8): 335-373.
- [17] YANG Y, HAN Q, HOU Z, et al. Exosomes mediate hepatitis B virus (HBV) transmission and NK-cell dysfunction[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(5): 465-475.
- [18] HYENNE V, LEFEBVRE O, GOETZ J G. Going live with tumor exosomes and microvesicles[J]. *Cell Adh Migr*, 2017, 11(2): 173-186.
- [19] VAN DER REE M H, JANSEN L, KRUIZE Z, et al. Plasma microRNA levels are associated with hepatitis B e antigen status and treatment response in chronic hepatitis B patients[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(9): 1421-1429.
- [20] 杨帆, 杨涛, 周文靖, 等. 巨噬细胞外泌体抑制 HBV DNA 复制[J]. *传染病信息*, 2018, 31(2): 125-130.
- [21] YANG X, LI H, SUN H, et al. Hepatitis B virus-encoded microRNA controls viral replication[J]. *J Virol*, 2017, 91(10): e01916- e01919.
- [22] MOMEN-HERAVI F, BALA S, KODYS K, et al. Exosomes derived from alcohol-treated hepatocytes horizontally transfer liver specific miRNA-122 and sensitize monocytes to LPS[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(5): 9991-10039.
- [23] ARATAKI K, HAYES C N, AKAMATSU S, et al. Circulating microRNA-22 correlates with microRNA-122 and represents viral replication and liver injury in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(5): 789-798.
- [24] CHARRIER A, CHEN R J, CHEN L, et al. Exosomes mediate intercellular transfer of pro-fibrogenic connective tissue growth factor (CCN2) between hepatic stellate cells, the principal fibrotic cells in the liver[J]. *Surgery*, 2014, 156(3): 548-555.
- [25] SHEN J L, HUANG C K, YU H, et al. The role of exosomes in hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 986-992.
- [26] QU Y, ZHANG Q D, CAI X B, et al. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2491-2502.
- [27] HYUN J, WANG S, KIM J, et al. MicroRNA125b-mediated hedgehog signaling influences liver regeneration by chorionic plate-derived mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(9): 14135-14174.
- [28] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [29] CHEN Y J, ZHU J M, WU H, et al. Circulating microRNAs as a fingerprint for liver cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66577.
- [30] ZHENG J, ZHOU Z, XU Z, et al. Serum microRNA-125a-5p, a useful biomarker in liver diseases, correlates

- with disease progression[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1584-1590.
- [31] ZHENG J J, DONG P H, MAO Y Q, et al. LincRNA-p21 inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis via p21[J]. *FEBS J*, 2015, 282(24): 4810-4821.
- [32] ZHANG K, HAN X, ZHANG Z, et al. The liver-enriched lnc-LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGF β and Notch pathways[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 144-201.
- [33] PAN Y, LI C, CHEN J, et al. The emerging roles of long noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its possible mechanisms in human cancers[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1/2): 219-229.
- [34] 彭程, 李巍. 外泌体源性微 RNA 在肝细胞癌发生发展及诊断中的作用[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(7): 491-495.
- [35] AUCHER A, RUDNICKA D, DAVIS D M. MicroRNAs transfer from human macrophages to Hepato-Carcinoma cells and inhibit proliferation[J]. *J Immunol*, 2013, 191(12): 6250-6260.
- [36] LIU W H, REN L N, WANG X, et al. Combination of exosomes and circulating microRNAs May serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(10): 1767-1778.
- [37] TIAN X P, WANG C Y, JIN X H, et al. Acidic microenvironment up-regulates exosomal miR-21 and miR-10b in early-stage hepatocellular carcinoma to promote cancer cell proliferation and metastasis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 1965-1979.
- [38] LI Y, ZHANG L, LIU F, et al. Identification of endogenous controls for analyzing serum exosomal miRNA in patients with hepatitis B or hepatocellular carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 893594.
- [39] LIU W, HU J, ZHOU K, et al. Serum exosomal miR-125b is a novel prognostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(8): 3843-3851.
- [40] SHI M, JIANG Y, YANG L, et al. Decreased levels of serum exosomal miR-638 predict poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6): 4711-4716.
- [41] QU Z, WU J H, WU J Y, et al. Exosomal miR-665 as a novel minimally invasive biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80666-80678.
- [42] LI Q, SHAO Y, ZHANG X, et al. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(3): 2007-2012.
- [43] HUO X Q, HAN S L, WU G, et al. Dysregulated long noncoding RNAs (lncRNAs) in hepatocellular carcinoma: implications for tumorigenesis, disease progression, and liver cancer stem cells[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 165-201.
- [44] LYU J, FAN H X, ZHAO X P, et al. Long non-coding RNA Unigene56159 promotes epithelial mesenchymal transition by acting as a ceRNA of miR-140-5p in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 382(2): 166-175.
- [45] CONIGLIARO A, COSTA V, LO DICO A, et al. CD90⁺ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 155-192.
- [46] LEE E, KIM G, JANG S Y, et al. Abstract 3504: high expression of lncRNA-ATB and miR-21 as a biomarker in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(S13): 3504-3504.

(收稿日期: 2019-09-18 修回日期: 2020-02-25)

(上接第 1750 页)

- [6] XIA X, JIANG S, ZHANG Y, et al. Serum levels of trace elements in children born after assisted reproductive technology[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 664-669.
- [7] 洪滨, 张建珺, 林洪宜, 等. 广州市越秀地区 3 475 例 0~13 岁儿童常量和微量元素检测结果分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(7): 773-775.
- [8] ESMAEILI M, RAKHSHANIZADEH F. Serum trace elements in children with end-stage renal disease[J]. *J Ren Nutr*, 2019, 29(1): 48-54.
- [9] 兰菲菲, 梁凯玲, 何薇, 等. 广东省河源市龙川县罗西村留守学龄儿童健康状况分析[J]. *广东医学*, 2015, 36(7): 1109-1111.
- [10] 连炬飞, 王挺, 曾丽, 等. 广州地区 5 083 例儿童全血 5 种微量元素检测结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(10): 1547-1550.
- [11] 刘娟, 董磊, 马红雨, 等. 西藏地区儿童微量元素检测结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(8): 127-128.
- [12] 马丽娟, 周林. 儿童微量元素的检测及其价值分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(4): 240-242.
- [13] 周燕菊, 魏孝侃, 徐小娟, 等. 小汤山地区儿童微量元素分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2015, 30(3): 192-193.
- [14] 王海, 周蕾, 刘琴, 等. 杭州市 2 236 例学龄前儿童微量元素检测结果分析[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(6): 974-976.
- [15] 邱楠. 0~12 岁儿童微量元素含量检测 654 例结果分析[J]. *广东医学*, 2017, 27(增刊 1): 174-175.

(收稿日期: 2019-10-25 修回日期: 2020-01-11)