前锋·新锐

外泌体长链非编码 RNA：肿瘤分子诊断新型标志物*

常文婧 综述，李　冬，孙祖俊△审校
（同济大学附属同济医院检验科，上海 200065）

摘　要：外泌体、循环肿瘤细胞和游离 DNA 被誉为液体活检的“三驾马车”，其中外泌体是一种非常有潜力的生物标志物。作为外泌体的重要内容物，长链非编码 RNA（lncRNA）稳定存在于外泌体中，并参与细胞间的物质交换和信息交流过程。随着研究的深入，外泌体 lncRNA 作为一种便捷、灵敏度高、特异性强、无创的肿瘤分子诊断标志物陆续被报道。该文着重分析外泌体 lncRNA 这一新型液体活检标志物在肿瘤早期诊断、治疗监测和预后评估中的潜在临床应用价值，总结并展望其检测面临的挑战。

关键词：外泌体；　液体活检；　长链非编码 RNA；　分子诊断
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.001　　**中图法分类号**：R730.43
文章编号：1673-4130(2020)15-1793-07　　**文献标识码**：A

Exosomal long noncoding RNA: a novel marker for molecular diagnosis of tumors*

CHANG Wenjing, *LI Dong*, *SUN Zujun*△
(*Department of Clinical Laboratory*, *Tongji Hospital of Tongji University*, *Shanghai* 200065, *China*)

Abstract: It is known that exosomes, circulating tumor cells and free DNA are the "three carriages" of liquid biopsy, and exosomes are potential biomarkers. As an important content of exosomes, long noncoding RNA (lncRNA) can be stable in exosomes and participated in the material exchange and information exchange among cells. With the deepening of research, exosomal lncRNA has been reported as a convenient, highly sensitive, highly specific, and non-invasive molecular diagnostic marker for tumor. This paper focuses on the analysis of the potential clinical application value of exosomal lncRNA as a novel liquid biopsy marker in the early diagnosis, treatment monitoring and prognosis evaluation of tumors, and summarizes and presents a prospect on the challenges of its detection.

Key words: exosome;　liquid biopsy;　long noncoding RNA;　molecular diagnosis



孙祖俊

外泌体是直径为 50～200 nm，由脂质双层膜包裹的纳米级细胞外囊泡，广泛存在于血液、尿液、淋巴液、精液、乳汁、唾液等体液中。外泌体可作为载体携带蛋白质、核酸［DNA、mRNA、miRNA、长链非编码 RNA（lncRNA）等］和脂类等物质，可通过直接的膜融合作用、内吞作用、吞噬作用和配体/受体的相互作用将其相关成分转移到靶细胞，从而发挥相应的生物学功能[1]。近年来研究表明，lncRNA 可被外泌体携带，广泛参与细胞间物质交换与信号转导并稳定地存在于体液中，且不受内源性 RNA 酶对其降解的影响[2]。深入分析外泌体 lncRNA 在肿瘤中的临床应用，将为肿瘤的早期诊断、治疗监测和预后评估等提供新的生物标志物。

1　外泌体 lncRNA 概述

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA，缺乏完整的开放阅读框，不具有编码蛋白能力，或编码功能受限。lncRNA 可调控基因组在转录、转录后、表观遗传学方面的表达，参与染色质修饰，转录

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（81974314、81873975）；上海市自然科学基金项目（19411964800）；上海市医学引导类项目（19411964800）；同济大学附属同济医院临床研究培育项目［ITJ(ZD)1803、ITJ(ZD)1905］。

专家简介：孙祖俊，同济大学附属同济医院检验科，副主任技师/副教授，博士，硕士研究生导师。目前担任上海市医学会检验专科分会青年委员；白求恩精神研究会检验分会青年副主任委员；上海市政府采购评审专家；Clin Chim Acta、BMC Cancer 等国内外多个学术期刊审稿专家。近年来以第一/通信作者身份在 SCI 期刊发表论文 10 余篇。课题研究方向为肿瘤标志物的筛查与免疫治疗，目前主持国家自然科学基金、上海市自然科学基金、上海市医学引导类项目及同济大学附属同济医院临床培育项目等课题近 10 项。　△ **通信作者**，E-mail：sunzujun@tongji.edu.cn。

本文引用格式：常文婧，李冬，孙祖俊. 外泌体长链非编码 RNA：肿瘤分子诊断新型标志物［J］. 国际检验医学杂志，2020，41(15)：1793-1799.

激活与抑制，基因组印记修饰，核内运输，mRNA 剪切和降解等调控过程，并与多种疾病，尤其是肿瘤的发生、发展、治疗等密切相关[3]。目前，已有大量研究结果证明，病理状态下，尤其是肿瘤疾病，许多外泌体 lncRNA 与正常对照样本中的表达水平具有明显差异，这说明外泌体能够选择性地包装、分泌和转移特定 lncRNA，并发挥相应的生物学功能[2]。外泌体 lncRNA 研究是肿瘤生物学的重要部分，可参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成等环节，在药物抵抗和免疫抑制微环境等方面也具有重要作用[2]。外泌体 lncRNA 可来源于肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞和成纤维细胞，通过恶性细胞和非转化细胞间的信号传递作用于特定靶细胞，改变肿瘤微环境，促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移；另外，外泌体 lncRNA 被证明可调节抗原呈递，影响免疫细胞的活性，并诱导相关效应细胞的凋亡[4]。由于外泌体 lncRNA 的上述特性，目前普遍认为其可作为肿瘤早期诊断、疗效监测和预后评估的新型生物标志物。

2　外泌体 lncRNA 的临床应用

目前，临床上常用的肿瘤生物标志物主要是肿瘤抗原和异位激素，虽然传统生物标志物在肿瘤早期诊断中的应用比较广泛，但其存在诸多不足，包括灵敏度低、特异性差，且同一种生物标志物可能预示多种癌症风险，存在较大的漏诊和误诊概率。因此，寻找敏感、特异、无创的肿瘤生物标志物，对肿瘤的早期诊断、治疗监测和预后评估等均具有重要意义。近年来，随着液体活检的深入研究，发现外泌体 lncRNA 是最有潜力的液体活检生物标志物之一。通过分析癌原性外泌体携带的 lncRNA，可以直接获取更多肿瘤学信息，协助肿瘤的早期诊断、治疗监测和预后评估等[5]。

2.1　外泌体 lncRNA 在神经系统肿瘤诊断中的应用　神经胶质瘤和胶质母细胞瘤是神经系统最常见的肿瘤，研究显示，外泌体 lncRNA 在神经系统肿瘤诊断中具有潜在应用价值[6-8]。王博等[6]通过对 82 例神经胶质瘤患者和 80 例健康对照者血浆外泌体 lncRNA LINC00511 的表达进行检测，发现其在神经胶质瘤患者血浆外泌体中表达上调，并与临床特征及预后密切相关。另外，有研究发现，血清外泌体中的 lncRNA HOTAIR 和 SBF2-AS1 可作为胶质母细胞瘤诊断和预后评估的生物标志物[7-8]，见表 1。

表 1　外泌体 lncRNA 在神经系统肿瘤诊断中的应用

疾病	lncRNA	表达改变	用途(AUC)	外泌体来源	参考文献
神经胶质瘤	LINC00511	上调	预后评估	血浆	[6]
胶质母细胞瘤	HOTAIR	上调	诊断(0.913)、预后评估	血清	[7]
	SBF2-AS1	上调	诊断	血清	[8]

注：AUC 为受试者工作特征曲线下面积。

2.2　外泌体 lncRNA 在消化系统肿瘤诊断中的应用　消化系统肿瘤主要包括胃癌、胆囊癌、肝癌、结直肠癌和胰腺癌，其发病率和病死率均较高。ZHAO 等[9]通过检测 126 例胃癌患者和 120 例健康对照者血清外泌体 lncRNA HOTTIP 的表达水平，结果发现，胃癌患者组表达水平明显高于健康对照组，并与肿瘤浸润和 TNM 分期显著相关，对胃癌的诊断效能明显高于血清学标志物[癌胚抗原、糖类抗原(CA)19-9 和 CA72-4]，是胃癌预后的独立危险因子。因此，外泌体 lncRNA HOTTIP 是胃癌诊断和预后评估的潜在生物标志物。XU 等[10]通过检测 60 例肝癌、85 例肝硬化、96 例慢性乙型肝炎患者和 60 例健康对照者血清 ENSG00000258332.1 和 LINC00635 的表达水平，发现肝癌患者血清中两种 lncRNAs 表达水平均明显高于其他组，且与门静脉栓塞、淋巴结转移、TNM 分期和总生存期相关；通过一项独立队列研究发现，ENSG00000258332.1、LINC00635 与甲胎蛋白联合诊断肝癌具有更高的灵敏度与特异度[10]。HU 等[11]采用微阵列分析了 50 例结直肠癌患者和 50 例健康对照者血浆外泌体 lncRNA 表达谱，并采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测表达水平，结果表明，患者血浆中有 6 种 lncRNAs (LNCV6_116109、LNCV6_98390、LNCV6_38772、LNCV_108266、LNCV6_84003、LNCV6_98602)的表达水平较健康个体明显上调，可能成为结直肠癌早期诊断的生物标志物。GE 等[12]通过对胆管癌患者胆汁外泌体 lncRNAs 测序、GO 分析、KEGG pathway 和共表达分析，以及 ROC 曲线和生存分析发现，与对照组比较，ENST00000588480.1 和 ENST00000517758.1 表达水平明显增加，二者具有成为诊断标志物和治疗靶点的潜在应用价值。任潇凡等[13]通过检测 66 例胰腺癌患者及 66 例健康对照者血清中外泌体 lncRNA CCAT1 表达水平，发现该 lncRNA 在胰腺癌患者外泌体中高表达，在胰腺癌的早期诊断中比 CA19-9 具有更高的灵敏度、特异度和准确性，并且与 TNM 分期和患者生存期有关，可作为预测胰腺癌患者不良预后的独立因素。综上所述，外泌体 lncRNA 在消化系统各类常见肿瘤，如胃癌、结直肠癌、肝癌等肿瘤患者中的表达水平与正常对照者比较有明显差异，具有作为疾病诊断、预后评估等生物标志物的潜能，见表 2。

表 2　外泌体 lncRNA 在消化系统肿瘤诊断中的应用

疾病	lncRNA	表达改变	用途(AUC)	外泌体来源	参考文献
胃癌	HOTTIP	上调	诊断(0.827)、预后评估	血清	[9]
	LINC00152	上调	诊断(0.657)	血浆	[14]
	UEGC1	上调	诊断(0.876)	血浆	[15]
	MIAT	上调	诊断(0.892)、疗效监测、预后评估	血清	[16]
	PCSK2-2:1	下调	诊断(0.896)、预后评估	血清	[17]
	GNAQ-6:1	下调	诊断(0.736)、预后评估	血清	[18]
	ZFAS1	上调	诊断(0.630)	血清	[19]
	RMRP	下调	诊断(0.639)	血浆	[20]
肝癌	ENSG00000258332.1、LINC00635	上调	诊断(0.719、0.750)、预后评估	血清	[10]
	ATB	上调	恶性程度、预后评估	血清	[21]
	HEIE	上调	诊断、预后评估	血清	[22]
	LINC00161	上调	诊断(0.794)	血清	[23]
	LINC00974	上调	诊断(0.733)	血浆	[24]
	POU3F3	上调	诊断(0.842)	血浆	[25]
	ENSG00000248932.1、ENST00000440688.1、ENST00000457302.2	上调	诊断(0.766、0.612、0.720,三者联合:0.960)	血浆	[26]
	CASC9、LUCAT1	上调	复发	血清	[27]
	PVT1、uc002mbe.2	下调	二者联合诊断(0.764)	血清	[28]
结直肠癌	BLACAT1	上调	诊断(0.858)	血清	[29]
	LNCV6_116109、LNCV6_98390、LNCV6_38772 、LNCV_108266、LNCV6_84003、LNCV6_98602	上调	诊断(0.805、0.709、0.746、0.729、0.736、0.680)	血浆	[11]
	CRNDE-h	上调	诊断(0.892)、预后评估	血清	[30]
	UCA1	下调	诊断(0.719)、疗效监测	血清	[31]
	CCAT2	上调	诊断	血清	[32]
	RPPH1	上调	诊断(0.856)、预后评估	血浆	[33]
	GAS5	下调	诊断(0.964)、预后评估	血清	[34]
	HOTTIP	下调	诊断(0.750)、预后评估	血清	[35]
	KRTAP5-4、MAGEA3、BCAR4	上调	三者联合诊断(0.877)	血清	[36]
	PCA3、BCAR4	上调	二者联合诊断(0.896)	血清	[37]
胆管癌	ENST00000588480.1、ENST00000517758.1	上调	二者联合诊断(0.709)	胆汁	[12]
胰腺癌	CCAT1	上调	预后评估	血清	[13]
	HULC	上调	诊断(0.920)	血清	[38]
	HOTAIR	上调	诊断	唾液	[39]

注:AUC 为受试者工作特征曲线下面积。

2.3　外泌体 lncRNA 在生殖系统肿瘤诊断中的应用　近几年女性生殖系统肿瘤发病率急剧上升,并呈年轻化趋势,严重威胁女性的健康。研究表明,外泌体 lncRNA 可作为卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌的早期诊断和预后评估标志物[40-44]。QIU 等[40]研究发现,lncRNA MALAT-1 在卵巢癌患者血清外泌体中呈高表达,且与肿瘤的进展和转移高度相关,是卵巢癌总生存期的独立预测因子。TANG 等[41]研究发现,卵巢癌患者血清外泌体中 aHIF 表达水平升高,Kaplan-Meier 生存分析显示,血清外泌体 aHIF 表达水平较高的患者总体生存率较差。因此,aHIF 被认为是卵巢癌不良预后的独立因素。ZHANG 等[42]通过定量检测宫颈癌患者和健康对照者阴道灌洗液中外泌体 lncRNAs HOTAIR、MALAT-1 和 MEG3 表达水平,发现与正常对照者相比,3 种 lncRNAs 富集于宫颈癌患者外泌体中,可作为宫颈癌诊断的生物标志物。ZHONG 等[43]通过 qRT-PCR 检测 H19 在乳腺癌患者及健康对照者血清外泌体中的表达水平,发现其在乳腺癌患者中表达水平明显上调,患者术后 H19 的中位表达水平明显低于术前;此外,外泌体 H19 表达水平与转移、TNM 分期相关,是一种新的乳腺癌诊断标志物。WANG 等[44]的研究表明,血浆外泌体 lncRNA HOTAIR 的表达与肿瘤组织中受体酪氨酸激酶 ErbB2 的表达呈正相关,可为开发新的液体活检生物标志物和提高乳腺癌靶向治疗效果提供分子基础。见表 3。

2.4　外泌体 lncRNA 在泌尿系统肿瘤诊断中的应用　泌尿系统肿瘤主要包括前列腺癌、膀胱癌、肾癌、尿路上皮癌、阴茎癌、睾丸癌等。大量研究表明,血液或尿液中外泌体 lncRNA 是一种便捷、无创的泌尿系

统肿瘤早期诊断及预后评估的新型标志物[45-53]。ISIN 等[45]通过比较 30 例前列腺癌患者和 49 例良性前列腺增生患者尿液外泌体 lncRNA-p21 和 GAS5 的表达水平，观察到前列腺癌和前列腺增生患者的外泌体 lncRNA-p21 表达水平有明显差异，而 GAS5 表达水平无明显差异，表明外泌体 lncRNA-p21 可作为评估前列腺癌患者恶性状态的标志物。研究人员通过 RNA 测序来鉴定尿路上皮细胞癌患者尿液中富集的 lncRNA，结果表明，尿液来源的 lncRNA 可作为生物标志物和治疗靶点[46]。WANG 等[46]的研究发现，与健康对照者及膀胱良性疾病患者相比，外泌体 lncRNA H19 富集于膀胱癌患者血清外泌体中，生存曲线分析显示，膀胱癌患者血清外泌体 H19 水平越高，预后越差，认为血清外泌体 H19 可作为判断膀胱癌患者预后的标志物。QU 等[47]研究发现，lncRNA ARSR 可作为外泌体的一部分被传递给舒尼替尼敏感的肾癌细胞，导致舒尼替尼耐药，可作为肾癌预测耐药的指标和潜在的治疗靶点。多种 lncRNA 参与前列腺癌和膀胱癌的发生和发展，并可在尿液和血液中被检出，可作为诊断、预后评估和预测耐药的标志物。见表 4。

2.5　外泌体 lncRNA 在呼吸系统肿瘤诊断中的应用　肺癌是发病率和病死率增长最快、对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。研究表明，外泌体 lncRNA 对肺癌的早期诊断具有重要临床意义。ZANG 等[54]通过 qRT-PCR 检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者肿瘤组织、血清和血清外泌体中 UFC1 的表达水平，发现 NSCLC 患者肿瘤组织、血清、血清外泌体中 UFC1 表达水平均上调，且高水平的 UFC1 与肿瘤浸润有关，认为 UFC1 是诊断 NSCLC 的潜在标志物。TAO 等[55]对 NSCLC 患者和健康对照者的血清外泌体 lncRNA 进行定量分析，发现 SOX2OT、TBILA 和 AGAP2-AS1 表达水平明显上调，其中 TBILA 和 AGAP2-AS1 对早期 NSCLC 患者具有更好的诊断效率，且这两种外泌体 lncRNAs 与临床广泛应用的血清肿瘤生物标志物(CA21-1)联合使用，能够进一步提高 NSCLC 患者诊断的准确性。LI 等[56]对 64 例 NSCLC 患者和 40 例健康者进行血清外泌体 GAS5 定量分析，结果表明，与健康对照组相比，NSCLC 患者 GAS5 表达水平下调，此外，其低表达与肿瘤体积及 TNM 分期相关。因此，GAS5 可作为 NSCLC 早期诊断的标志物。ZHANG 等[57]研究发现，外泌体 MALAT-1 在 NSCLC 患者中呈高表达，尤其是外泌体 MALAT-1 的表达水平与肿瘤分期和淋巴转移均呈正相关，可作为 NSCLC 诊断和预后评估的液体活检标志物。见表 5。

表 3　外泌体 lncRNA 在生殖系统肿瘤诊断中的应用

疾病	lncRNA	表达改变	用途(AUC)	外泌体来源	参考文献
卵巢癌	MALAT-1	上调	诊断、预后评估	血清	[40]
	aHIF	上调	诊断、预后评估	血清	[41]
宫颈癌	HOTAIR、MALAT-1、MEG3	上调	诊断	阴道灌洗液	[42]
乳腺癌	H19	上调	诊断(0.870)、预后评估	血清	[43]
	HOTAIR	上调	诊断、预后评估	血浆	[44]

注：AUC 为受试者工作特征曲线下面积。

表 4　外泌体 lncRNA 在泌尿系统肿瘤诊断中的应用

疾病	lncRNA	表达改变	用途(AUC)	外泌体来源	参考文献
前列腺癌	p21	上调	诊断(0.633)	尿液	[45]
	SAP30L-AS、LAP1	上调	二者联合 PSA 诊断	血浆	[48]
	PCA3	上调	诊断	尿液	[49]
尿路上皮癌	HOTAIR	上调	诊断	尿液	[50]
膀胱癌	H19	上调	诊断(0.851)、预后评估	血清	[46]
	MALAT-1、PCAT-1、SPRY4-IT1	上调	诊断(0.844、0.832、0.760，三者联合：0.960)	尿液	[51]
	ANRIL、PCAT-1	上调	诊断(0.723、0.729)	尿液	[52]
	HOX-AS、ANRIL	上调	诊断	尿液	[50]
	LINC00355、UCA1-203、MALAT-1	上调	诊断(0.750、0.800、0.730)	尿液	[53]
	UCA1-201	下调	诊断(0.930)	尿液	[53]
	LINC00477、LOC100506688、HYMAI、OTX2-AS1	上调	诊断	尿液	[50]
肾癌	ARSR	上调	预测耐药	血浆	[47]

注：AUC 为受试者工作特征曲线下面积。

表 5　外泌体 lncRNA 在 NSCLC 诊断中的应用

lncRNA	表达改变	用途(AUC)	外泌体来源	参考文献
UFC1	上调	诊断(0.794)	血清	[54]
TBILA、AGAP2-AS1	上调	诊断(0.679、0.734,二者联合:0.853)	血清	[55]
GAS5	下调	诊断(0.857)	血清	[56]
MALAT-1	上调	诊断(0.703)	血清	[57]

注:AUC 为受试者工作特征曲线下面积。

3　外泌体 lncRNA 检测面临的挑战

在外泌体 lncRNA 的研究中,制备高纯度外泌体是后续试验中至关重要的一步,是试验结果可靠的基础。已有多种方法和技术可用于外泌体的分离、鉴定及 lncRNA 的检测,但研究人员也面临一系列重大挑战。目前,外泌体 lncRNA 检测面临的挑战主要表现在以下几个方面:(1)虽然现在不断推出新的外泌体提取试剂盒,操作步骤也越来越简便、快速,但总体来说获得的产物纯度依然较低,现有的外泌体提取方法仍存在一定的缺陷,缺乏统一规范的标准化操作步骤,造成各实验室之间检测结果差异较大,因此,暂不适合于临床大规模开展;(2)qRT-PCR 检测 lncRNA 应用广泛,为验证的金标准,可定量,操作简便,成本低廉,但受到低通量的局限性;(3)RNA 微阵列芯片检测 lncRNA 具有高通量的优势,但成本高、数据处理复杂;(4)RNA 测序技术具有高通量的优势,但不能满足检测单个基因的要求,检测成本较高;(5)lncRNA 的内参基因不统一,目前无法确定选取何种基因作为内参是稳定的,以及如何用合适的内参基因来计算循环 lncRNA 的表达。另外,对于外泌体 lncRNA 在肿瘤发生和发展中的作用及机制研究有待深入探索,选取作为生物标志物的外泌体 lncRNA 应具有检测的高灵敏度和强特异度,在体液中的丰度应较高,而目前研究发现的一些 lncRNAs,如 H19、HOTAIR、MALAT-1 等在多种肿瘤中呈高表达,其作为诊断标志物的特异度有待进一步提升,并且还应保证 lncRNA 在外泌体内稳定存在,必要时还要验证其稳定性,满足临床检测的要求。人体肿瘤细胞和正常细胞都能分泌外泌体,但是目前尚无特异性的标志物来区分外泌体的来源,因此,如何避免正常细胞分泌的外泌体产生的干扰,分离肿瘤特异性外泌体也是面临的一大挑战。

4　总结与展望

病理活检作为传统肿瘤诊断的金标准具有一定局限性,活检取材对患者有创,具有一定的危险性,包括出血、肿瘤播散等,也不利于重复检测和纵向监测;另外,病理活检取材范围局限,只能留取病变部位的一小块组织,而肿瘤病变具有异质性,因此,不利于准确、全面地掌握疾病信息。近年来,外泌体 lncRNA 作为一种无创伤、特异和敏感的肿瘤标志物越来越受到人们的重视。外泌体 lncRNA 检测多采用血清或血浆标本进行液体活检,具有无创、可重复检测、实时监测等优势,联合影像学资料及传统的肿瘤标志物检测,有望实现对肿瘤的早期诊断、复发监测、预后判断和疗效评估。目前,外泌体的分离提取、鉴定及 lncRNA 检测技术尚需不断优化,建立统一规范的标准化操作程序,对推动外泌体检测在临床上的应用具有重要意义。考虑到外泌体的来源是异质性的,分泌到肿瘤中的外泌体具有多种亚型,外泌体亚型及外泌体对 lncRNA 的选择性包装、分泌和转移机制都需要深入探索,以确保未来临床应用的准确性。目前,外泌体 lncRNA 检测技术还存在一定的局限性,那么对现有技术的改进及新技术的开发与应用就十分有必要。网络数字模型、生物传感器、人工智能等技术的联合应用,将为外泌体 lncRNA 检测技术带来一场新的革命。随着外泌体 lncRNA 的基础理论和应用研究的不断深入,外泌体 lncRNA 除了作为疾病早期诊断、治疗监测和预后评估等生物标志物外,还可作为肿瘤的治疗靶点,为肿瘤的精准诊疗提供一个新的方向。因此,外泌体 lncRNA 在肿瘤诊疗领域将具有广阔的应用前景。

参考文献

[1] FUJITA Y, KOSAKA N, ARAYA J, et al. Extracellular vesicles in lung microenvironment and pathogenesis[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(9): 533-542.

[2] CHENG J, MENG J, ZHU L, et al. Exosomal noncoding RNAs in glioma: biological functions and potential clinical applications[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 66-79.

[3] AKHADE V S, PAL D, KANDURI C. Long noncoding RNA: genome organization and mechanism of action[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1008: 47-74.

[4] WU Y, WANG Y, WEI M, et al. Advances in the study of exosomal lncRNAs in tumors and the selection of research methods[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123: 109716-109724.

[5] LUO J, XIONG Y, FU P F, et al. Exosomal long non-coding RNAs: biological properties and therapeutic potential in cancer treatment [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2019, 20(6): 488-495.

[6] 王博,王亚周,王凯,等. 神经胶质瘤患者血浆外泌体 lncRNA LINC00511 的表达及意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(14): 1548-1553.

[7] TAN S K, PASTORI C, PENAS C, et al. Serum long non-

coding RNA HOTAIR as a novel diagnostic and prognostic biomarker in glioblastoma multiforme[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 74-80.

[8] ZHANG Z, YIN J, LU C, et al. Exosomal transfer of long non-coding RNA SBF2-AS1 enhances chemoresistance to temozolomide in glioblastoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 166-181.

[9] ZHAO R, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 66-70.

[10] XU H, CHEN Y, DONG X, et al. Serum exosomal long noncoding RNAs ENSG00000258332. 1 and LINC00635 for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(6): 710-716.

[11] HU D, ZHAN Y, ZHU K, et al. Plasma exosomal long non-coding RNAs serve as biomarkers for early detection of colorectal cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(6): 2704-2715.

[12] GE X, WANG Y, NIE J, et al. The diagnostic/prognostic potential and molecular functions of long non-coding RNAs in the exosomes derived from the bile of human cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(41): 69995-70005.

[13] 任潇凡, 李志花. 外泌体 lncRNA CCAT1 在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. 岭南现代临床外科, 2019, 19(1): 23-27.

[14] SUN Z, YANG S, ZHOU Q, et al. Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor microenvironment[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 82-90.

[15] LIN L Y, YANG L, ZENG Q, et al. Tumor-originated exosomal lncUEGC1 as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 84-89.

[16] XU H, ZHOU J, TANG J, et al. Identification of serum exosomal lncRNA MIAT as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 10: e23323.

[17] CAI C, ZHANG H, ZHU Y, et al. Serum exosomal long noncoding RNA pcsk2-2: 1 as a potential novel diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10035-10041.

[18] LI S, ZHANG M, ZHANG H, et al. Exosomal long noncoding RNA lnc-GNAQ-6: 1 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2020, 501: 252-257.

[19] PAN L, LIANG W, FU M, et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression[J]. J Cancer Res, 2017, 143(6): 991-1004.

[20] SHAO Y, YE M, LI Q, et al. LncRNA-RMRP promotes carcinogenesis by acting as a miR-206 sponge and is used as a novel biomarker for gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(25): 37812-37824.

[21] LEE Y R, KIM G, TAK W Y, et al. Circulating exosomal noncoding RNAs as prognostic biomarkers in human hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(6): 1444-1452.

[22] ZHANG C, YANG X, QI Q, et al. LncRNA-HEIH in serum and exosomes as a potential biomarker in the HCV-related hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(3): 651-659.

[23] SUN L, SU Y, LIU X, et al. Serum and exosome long non coding RNAs as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer, 2018, 9(15): 2631-2639.

[24] TANG J, ZHUO H, ZHANG X, et al. A novel biomarker Linc00974 interacting with KRT19 promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(12): 1549-1561.

[25] TONG Y S, WANG X W, ZHOU X L, et al. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mole Cancer, 2015, 21(14): 3-4.

[26] LU Y, DUAN Y, XU Q, et al. Circulating exosome-derived bona fide long non-coding RNAs predicting the occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1311-1318.

[27] GRAMANTIERI L, BAGLIONI M, FORNARI F, et al. LncRNAs as novel players in hepatocellular carcinoma recurrence[J]. Oncotarget, 2018, 9(80): 35085-35099.

[28] YU J, HAN J, ZHANG J, et al. The long noncoding RNAs PVT1 and uc002mbe. 2 in sera provide a new supplementary method for hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. Medicine, 2016, 95(31): 4436-4443.

[29] DAI M, CHEN X, MO S, et al. Meta-signature lncRNAs serve as novel biomarkers for colorectal cancer: integrated bioinformatics analysis, experimental validation and diagnostic evaluation[J]. Sci Rep, 2017, 13(7): 46572-46582.

[30] LIU T, ZHANG X, GAO S, et al. Exosomal long noncoding RNA CRNDE-h as a novel serum-based biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85551-85563.

[31] BARBAGALLO C, BREX D, CAPONNETTO A, et al. LncRNA UCA1, upregulated in CRC biopsies and downregulated in serum exosomes, controls mRNA expression by RNA-RNA interactions[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 7(12): 229-241.

[32] WANG L, DUAN W, YAN S, et al. Circulating long noncoding RNA colon cancer-associated transcript 2 protected by exosome as a potential biomarker for colorectal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 113: 108758-108763.

[33] LIANG Z X, LIU H S, WANG F W, et al. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting

with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):829-845.

[34] LIU L, MENG T, YANG X H, et al. Prognostic and predictive value of long non-coding RNA GAS5 and mircoRNA-221 in colorectal cancer and their effects on colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(2):283-299.

[35] OEHME F, KRAHL S, GYORFFY B, et al. Low level of exosomal long non-coding RNA HOTTIP is a prognostic biomarker in colorectal cancer[J]. RNA Biol, 2019, 16(10):1339-1345.

[36] DONG L, LIN W, QI P, et al. Circulating long RNAs in serum extracellular vesicles: their characterization and potential application as biomarkers for diagnosis of colorectal cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(7):1158-1166.

[37] JIANG N, PAN J, FANG S, et al. Liquid biopsy: Circulating exosomal long noncoding RNAs in cancer[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495(8):331-337.

[38] TAKAHASHI K, OTA Y, KOGURE T, et al. Circulating extracellular vesicle-encapsulated HULC is a potential biomarker for human pancreatic cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111(1):98-111.

[39] XIE Z, CHEN X, LI J, et al. Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(18):25408-25419.

[40] QIU J J, LIN X J, TANG X Y, et al. Exosomal metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 promotes angiogenesis and predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. Int J Bio Sci, 2018, 14(14):1960-1973.

[41] TANG X, LIU S, LIU Y, et al. Circulating serum exosomal aHIF is a novel prognostic predictor for epithelial ovarian cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12(9):7699-7711.

[42] ZHANG J, LIU S C, LUO X H, et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6):1116-1121.

[43] ZHONG G, WANG K, LI J, et al. Determination of serum exosomal H19 as a noninvasive biomarker for breast cancer diagnosis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(5):2563-2571.

[44] WANG Y L, LIU L C, HUNG Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in circulatory exosomes is correlated with ErbB2/HER2 positivity in breast cancer[J]. Breast, 2019, 46(8):64-69.

[45] ISIN M, UYSALER E, OZGUR E, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J]. Front Genet, 2015, 6(5):168-172.

[46] WANG J, YANG K, YUAN W, et al. Determination of serum exosomal H19 as a noninvasive biomarker for bladder cancer diagnosis and prognosis[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(11):9307-9316.

[47] QU L, DING J, CHEN C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. Cancer Cell, 2016, 29(5):653-668.

[48] WANG Y H, JI J, WANG B C, et al. Tumor-derived exosomal long noncoding RNAs as promising diagnostic biomarkers for prostate cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(2):532-545.

[49] NILSSON J, SKOG J, NORDSTRAND A, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2009, 100(10):1603-1607.

[50] BERRONDO C, FLAX J, KUCHEROV V, et al. Expression of the long non-coding RNA HOTAIR correlates with disease progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes[J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147236.

[51] ZHAN Y, DU L, WANG L, et al. Expression signatures of exosomal long non-coding RNAs in urine serve as novel non-invasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):142-146.

[52] ABBASTABAR M, SARFI M, GOLESTANI A, et al. Tumor-derived urinary exosomal long non-coding RNAs as diagnostic biomarkers for bladder cancer[J]. EXCLI J, 2020, 19(3):301-310.

[53] YAZARLOU F, MODARRESSI M H, MOWLA S J, et al. Urinary exosomal expression of long non-coding RNAs as diagnostic marker in bladder cancer[J]. Cancer Manag Rese, 2018, 10(11):6357-6365.

[54] ZANG X, GU J, ZHANG J, et al. Exosome-transmitted lncRNA UFC1 promotes non-small-cell lung cancer progression by EZH2-mediated epigenetic silencing of PTEN expression[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4):215-227.

[55] TAO Y, TANG Y, YANG Z, et al. Exploration of serum exosomal lncrna tbila and AGAP2-AS1 as promising biomarkers for diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3):471-482.

[56] LI C, LV Y, SHAO C, et al. Tumor-derived exosomal lncRNA GAS5 as a biomarker for early-stage non-small-cell lung cancer diagnosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11):20721-20727.

[57] ZHANG R, XIA Y, WANG Z, et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2):406-414.

(收稿日期:2020-05-19　修回日期:2020-06-22)