

• 综 述 •

外泌体 lncRNA 在肿瘤中的研究进展*

陈 晨, 商安全, 权文强, 孙祖俊 综述, 李 冬[△] 审校

同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065

摘 要: 外泌体是肿瘤液态活检的明星分子, 作为“胞间通讯”的信使可以在全身体液循环。随着科学家们对长链非编码 RNA(lncRNA) 的深入研究, 发现 lncRNA 在表观遗传修饰、转录调控与转录后调控等多个层面发挥作用。在肿瘤发生、发展过程中, 外泌体携带的 lncRNA 能够改变肿瘤微环境, 介导肿瘤细胞增殖、转移和耐药, 促进血管生成和介导缺氧信号等, 在肿瘤诊断、疗效监测和预后评估等方面具有广阔的应用前景。该文总结外泌体 lncRNA 在肿瘤发生、发展中的作用, 并对外泌体 lncRNA 在肿瘤诊断中的临床应用价值进行综述。

关键词: 外泌体; 液态活检; lncRNA; 肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.025

中图法分类号: R730.23

文章编号: 1673-4130(2021)03-0360-06

文献标志码: A

Research progress of exosomal lncRNA in tumor*

CHEN Chen, SHANG Anquan, QUAN Wenqiang, SUN Zujun, LI Dong[△]

Department of Laboratory Medicine, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

Abstract: Exosomes are the star molecules in liquid biopsies of tumors that circulate throughout the body as "cell communication" messengers. With the in-depth study of long noncoding RNA (lncRNA) by scientists, lncRNA plays a role in epigenetic modification, transcriptional regulation and post-transcriptional regulation. In the process of tumorigenesis and development, exosomal lncRNA plays a role in changing the tumor microenvironment, mediating the proliferation, metastasis and drug resistance of tumor cells, promoting angiogenesis and mediating hypoxia signals, and has a broad prospect in tumor diagnosis, efficacy monitoring and prognosis assessment. This paper will summarize the regulatory role of exosome lncRNA in tumor genesis and development, and summarize the clinical application value of exosomal lncRNA in tumor diagnosis.

Key words: exosome; liquid biopsies; long noncoding RNA; tumor

外泌体是直径为 30~150 nm 的杯形小囊泡, 具有特定的表面分子特征^[1], 其可携带蛋白质、脂质和核酸等多种物质在体液中循环, 作为“胞间通讯”的载体存在于绝大部分体液中, 包括外周血、尿液、脑脊液、唾液、泪液、滑膜液、支气管肺泡灌洗液、母乳、精液和腹水等^[2-4]。研究发现, 外泌体通过将生物活性分子转移到受体细胞, 改变受体细胞的内容物和行为, 在肿瘤发生、发展过程中发挥改变肿瘤微环境, 介导肿瘤细胞增殖、转移和耐药, 促进血管生成等作用, 在细胞间的远距离通讯上具有重大意义^[5-7]。病理状态下, 肿瘤细胞释放外泌体的水平显著升高, 并且外泌体的内容物与正常生理状态下相比也会发生显著改变, 由于外泌体能够运载物质在全身体液循环, 这

使得它作为一种新型液态活检标志物备受研究人员的关注。外泌体中包含大量非编码 RNA, 如微小 RNA(miRNA)、环状 RNA、长链非编码 RNA(lncRNA)等, 其中 lncRNA 因序列长、空间结构复杂, 参与表达调控肿瘤发生、发展的机制多样^[8] 而备受关注。本文将对外泌体 lncRNA 对肿瘤发生、发展的调控作用, 以及外泌体 lncRNA 在肿瘤诊断中的临床应用价值进行综述。

1 外泌体的生化特征

外泌体是多泡体与细胞质膜融合后释放到细胞外的脂质双分子层膜性小囊泡, 呈杯形, 大小相对均一。外泌体的密度由它的细胞来源和蛋白质水平决定, 为 1.15~1.19 g/mL。外泌体的膜表面具有多种

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81873975、81802084、81974314、81902984、82072362); 上海市医疗卫生系统优秀学科带头人培养计划(2018BR31); 上海市自然科学基金项目(19ZR1448800); 上海市医学引导类科技支撑计划(19411964800); 上海市同济医院临床培育项目[ITJ(ZD)1803、ITJ(ZD)1905、ITJ(QN)1905]。

[△] 通信作者, E-mail: lidong@tongji.edu.cn。

本文引用格式: 陈晨, 商安全, 权文强, 等. 外泌体 lncRNA 在肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 360-365.

特征分子,如凋亡相关基因相互作用蛋白 X(ALIX)、肿瘤易感基因 101(TSG101)、四跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81)、热休克蛋白(HSP70、HSP90)等^[9-10]。

差速超速离心法是目前提取外泌体的“金标准”,此方法尤其适用于细胞上清液和尿液等大体积液体标本的检测。对所得的外泌体进行鉴定是必不可少的实验环节,目前,公认的鉴定方法是从外泌体的物理特征(形态、大小和粒径分布)和表面分子成分(标志蛋白)两方面进行的,即通过扫描电镜(SEM)或透射电镜(TEM)技术直接观察外泌体的杯形或凹半球样结构。纳米粒径跟踪分析技术(NTA)测定外泌体的粒径范围;免疫印迹法(Western blot)检测外泌体表面标志蛋白(CD63、CD81、TSG101 等)的存在。国际细胞外囊泡协会(ISEV)在 2018 年发布的指南中明确指出^[11],TEM、NTA、Western blot 是外泌体鉴定必备的 3 种技术,需要联合使用、相互验证从而完成外泌体的鉴定,只有经过严格鉴定的外泌体才能进行下一步的功能研究。

2 lncRNA

lncRNA 是不能编码蛋白、长度大于 200 nt 的长链转录本,lncRNA 大多数分布在细胞核,但也有部分分布在细胞质,与 mRNA 相比,lncRNA 的核定位偏向更为显著^[12]。起初科学家们认为 lncRNA 是基因组转录的“噪声”,不具有任何生物学功能。但是随着转录组测序技术的发展和科学家的深入研究发现,lncRNA 在表观遗传调控、转录调控和转录后调控等多层面调控基因的表达,它参与了细胞分化、胚胎发育、细胞增殖与凋亡、细胞代谢、X 染色体沉默、基因组印记、染色质修饰、转录激活与抑制、核内运输等绝大部份的生理或病理过程^[8],因此,lncRNA 具有成为生物标志物和治疗靶标的可能性。在序列上,lncRNA 具有低保守性,仅有极少部分的 lncRNA 能在人类之外的其他生物中找到。在表达上,lncRNA 具有时间与空间的特异性,不同组织和发育阶段的 lncRNA 表达均会有所差异。在结构上,lncRNA 具有 mRNA 样结构,5'端有 7mc 的帽子,3'端有或无 polyA 尾^[13]。

根据 lncRNA 与编码基因的关系,lncRNA 可分为反义 lncRNA、正义 lncRNA、内含子 lncRNA、基因间 lncRNA、重叠转录的 lncRNA 和双向 lncRNA^[14]。lncRNA 虽不能编码蛋白,但是可从转录前修饰、转录调控及转录后调控等多种层面调控基因的表达。

2.1 lncRNA 转录前修饰 常见的 lncRNA 转录前修饰是通过调控 DNA 甲基化与羟甲基化,以及组蛋白乙酰化与甲基化作用,调控下游分子的转录。ZHOU 等^[15]研究发现,敲减 lncRNA H19 可激活 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶(SAHH)导致 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH)水平相对降低,使 SAH 对 S-腺苷甲硫氨酸依赖的甲基转移酶的抑制作用减弱,诱导全基

因组范围内广泛的甲基化改变。lncRNA 中的 HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)可以作为分子支架,与组蛋白修饰复合物 PRC2 和 LSD1/CoREST/REST 相互结合,不同区域的结合发挥特定的功能,介导组蛋白甲基化与去甲基化^[16]。HOTAIR 在实体瘤中普遍过表达,并与肿瘤浸润、转移和不良预后相关^[17]。

2.2 lncRNA 转录调控 lncRNA 在转录水平可促进增强子环化,并诱导转录因子、剪接因子结合到靶基因周围,从而影响靶基因的转录与表达。lncRNA LINoCR 的转录可导致鸡溶菌酶基因上游的绝缘子不再与 CCCTC-结合因子结合,解除绝缘子对增强子的抑制作用从而促进靶基因表达^[18];lncRNA Evf2 还能作为转录因子 DLX2 的共激活因子,促进 Dlx5/6 增强子的转录表达^[19]。

2.3 lncRNA 转录后调控 在转录后水平,lncRNA 可以通过参与 mRNA 可变剪接和提高 mRNA 稳定性的方式调控基因表达。lncRNA 肺癌转移相关转录物 1(MALAT1)在多种癌症中有异常表达,MALAT1 可以调控丝氨酸/精氨酸剪接因子在剪接斑点中的分布和磷酸化水平,从而改变 pre-mRNA 的选择性剪接^[20]。lncRNA β -分泌酶(BACE1)-AS 通过与 BACE1 的 mRNA 序列部分互补结合,增加 BACE1 mRNA 的稳定性,促进 β -淀粉样蛋白(A β 1-42)的合成,A β 1-42 还能正反馈促进 BACE1-AS 的转录,最终导致 A β 1-42 沉积,引起阿尔茨海默病^[21]。关于 lncRNA 转录后调控的功能研究目前主要聚焦在竞争性内源 RNA 机制上,lncRNA 可以作为 miRNA 的“分子海绵”,以碱基互补配对的方式与靶基因竞争性结合 miRNA,从而减弱 miRNA 对靶基因的沉默作用,进一步影响 miRNA 对下游靶基因的调控,形成一个 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控关系,lncRNA 的表达与 mRNA 的表达通常呈正相关^[22]。如 WU 等^[23]发现,间充质干细胞在肿瘤微环境中影响胃癌细胞的耐药,将间充质干细胞与胃癌细胞共培养可诱导 lncRNA HCP5 上调,并通过 miR-3619-5p/AMPK/PGC1 α /CEBPB 轴促进脂肪酸氧化,提高肿瘤细胞的干性与化疗耐药。

3 外泌体 lncRNA 的稳定性与分选机制

外泌体作为液体活检的明星分子具有极佳的稳定性。不同于循环肿瘤细胞(CTC)需要新鲜标本才能进行研究,外泌体在保存良好的陈旧标本中仍然稳定存在并且可以很容易检出。2015 年的一项研究表明,从 20 年前储存在冷库中的血液标本中仍能检测并分离出富含磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1(GPC-1)的外泌体^[24]。GPC-1 在胰腺癌发病早期患者的血清外泌体中显著升高,且该指标能将慢性胰腺炎患者和胰腺癌早期、晚期患者进行区别,具有一定的诊断特异度和灵敏度。

外泌体对其内容物具有保护作用。有研究人员

使用 Rnase A 处理细胞培养液发现 lncARSR 并无差异,但在同时使用 Rnase A 与 TritonX-100 处理后 lncARSR 会显著降低^[25]。Rnase A 可降解 RNA, TritonX-100 作为破膜剂,这表明 lncARSR 在细胞培养液中的存在形式是以膜包裹为主,而非直接游离在培养液中,经 Western blot 鉴定标志蛋白(TSG101、CD9)发现该膜性结构为外泌体。在临床标本中,从人体体液中分离得到的裸露的 lncRNA 极易受外界因素影响而发生降解,而外泌体中的 lncRNA 却可以在脂质双分子膜层的保护作用下稳定存在。研究表明,即使反复冻融,血浆外泌体 lncRNA PTENP1 的表达也没有显著变化^[26],这表明 lncRNA 在血浆外泌体中是稳定的,一定程度的冻融对外泌体影响不大。在常见的尿液标本中,外泌体膜可以保护 lncRNA 免于尿液中普遍存在的蛋白酶和 RNA 酶的降解^[3],这种优异的稳定性使得外泌体 lncRNA 成为肿瘤诊断的理想生物标志物。

RNA 测序表明,外泌体的 RNA 表达谱一定程度上可以反映分泌细胞的 RNA 组成,但是一部分细胞内低表达的 lncRNA 在相应外泌体中却富集存在,并且有的转录本只存在于外泌体中,在细胞内无法检测到。这表明,外泌体包裹 RNA 的过程是一种“选择性分选”机制^[27-28],外泌体中特异的、富集的 lncRNA 可能通过外泌体在远端运输,并有效影响受体细胞,进而影响肿瘤的发生与发展。然而,这种分选机制目前尚不明确。外泌体 miRNA 中均存在一个被命名为 EXO motif 的特定序列(GGAG),该序列可被 hnRNPA1 和 hnRNPA2B 特异性识别,从而调控这些特定的 miRNA 进入外泌体。hnRNPA2B1 也可通过识别一个特定的序列参与 lncRNA 的分选^[29]。

4 外泌体 lncRNA 的肿瘤生物学功能

外泌体 lncRNA 在肿瘤生物学中具备多种生物学功能。肿瘤细胞可分泌携带有肿瘤相关核酸、蛋白质的外泌体,并随体液转移至正常细胞,从而使正常细胞向癌细胞发生转变。另有研究表明,正常细胞分泌的外泌体 lncRNA 也可以转移进癌细胞中,发挥抑癌作用。lncRNA PTENP1 在正常细胞及其分泌的外泌体中表达上调,并且外泌体中的相对表达水平大约是其生产细胞的 3 倍,但是膀胱癌患者的血浆外泌体中 lncRNA PTENP1 表达下调,并且外泌体 PTENP1 的低表达与更高的肿瘤分期、分级有关^[26]。外泌体 lncRNA 的肿瘤生物学研究仍处于初级阶段,目前大多数研究探讨了不同 lncRNA 在肿瘤中的作用,但关于 lncRNA 如何通过外泌体发挥其肿瘤促进作用还有待进一步的研究。如 KOGURE 等^[30]发现, lncRNA TUC339 在肝癌细胞培养液外泌体中高表达,上调或下调 lncRNA TUC339 均可影响肿瘤细胞的增殖与转移,然而,该研究并无直接证据证明外泌体中的 lncRNA 可以影响肿瘤的发展。

4.1 调节肿瘤微环境与血管生成 肿瘤组织微环境和外周循环中均含有丰富的外泌体,其中肿瘤细胞是外泌体最主要的来源,其余外泌体主要来自肿瘤相关巨噬细胞(TAM)^[31]。研究表明,外泌体来源的 lncRNA 可通过调节肿瘤微环境从而影响肿瘤生长、转移、侵袭和预后。WU 等^[32]研究发现, TAM 外泌体可以抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)迁移,但是将 TAM 外泌体与卵巢癌细胞 SKOV3 外泌体联合刺激 HUVEC 时发现, SKOV3 来源的外泌体可能通过转移 lncRNA 远程逆转 TAM 外泌体对内皮细胞的抑制作用,最终恢复内皮细胞的迁移,反映了外泌体 lncRNA 在肿瘤微环境调控中的强大作用。

CONIGLIARO 等^[33]研究发现,在肝细胞癌中 CD90⁺ 癌细胞通过黏附 HUVEC 可以将外泌体转移至内皮细胞, CD90⁺ 癌细胞外泌体中高表达的 lncRNA H19 可促进靶细胞合成与释放血管内皮生长因子,进而促进血管生成。LANG 等^[34]研究发现, U87MG 细胞分泌的富含 linc-CCAT2 的外泌体,通过转运入内皮细胞,使内皮细胞的血管内皮生长因子 A 和转化生长因子 β (TGF- β) 的表达上调, Bax 和 caspase-3 的表达下调,最终达到促进血管生成、减少细胞凋亡的作用。

4.2 缺氧信号转导与上皮间质转化(EMT) 缺氧是一个重要的肿瘤病理学因素,肿瘤细胞经常利用低氧信号来维持缺氧状态下的增殖反应,并在缺氧状态下逃避生长停滞。TAKAHASHI 等^[35]研究发现, lncRNA ROR 是一种缺氧应答的 lncRNA,并能促进缺氧条件下癌细胞的存活,通过外泌体的转移来调节缺氧对细胞间的反应。此外,低氧信号常常刺激细胞 EMT 过程,这是转移的关键调节因子。研究表明,许多外泌体 lncRNA 影响癌细胞的 EMT 信号^[36]。XUE 等^[37]研究发现,低氧诱导的富含 lncRNA UCA1 的 5637 细胞来源外泌体可促进 UMUC2 细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导 EMT。

BERRONDO 等^[13]研究发现,敲减 lncRNA HO-TAIR 会降低膀胱癌细胞的迁移与侵袭能力,且改变 EMT 相关基因 SNAI1、ZEB1、ZO1、MMP1 的表达,影响肿瘤进展,并且在膀胱癌患者的尿液外泌体中也发现了富集的 lncRNA HOTAIR,这提示尿液外泌体中的 lncRNA 可能成为膀胱癌的无创诊断生物标志物及预后监测指标,是极有研究价值的液体活检分子。

4.3 介导耐药 研究发现,外泌体可通过转运 lncRNA 介导受体细胞耐药性的产生^[6,36,38]。高表达的 lncRNA AFAP1-AS1 可通过与 AU 结合因子 1 (AUF1)结合,促进酪氨酸激酶受体 2 (ERBB2)的翻译,从而诱导乳腺癌细胞曲妥珠单抗耐药,并且由外泌体包裹 lncRNA AFAP1-AS1 传递耐药性^[38]。在舒尼替尼耐药的肾癌癌细胞外泌体中发现一个显著

升高的 lncRNA ARSR,该 lncRNA 可以竞争性结合 miRNA,促进下游靶基因 AXL 和 c-MET 的表达,激活 RTK 并介导耐药^[25]。TGF-β 可降低肝细胞癌细胞对索拉菲尼的敏感性,有研究发现,使用 TGF-β 刺激肝癌细胞,其分泌的外泌体中 lncRNA ROR 与 lncRNA VLDLR 均升高^[35,39]。将高表达 lncRNA ROR 的肝细胞癌来源的外泌体与 HepG2 细胞共培养后发现,HepG2 细胞的 lncRNA ROR 也表达升高并获得了较高的化疗耐药性,lncRNA VLDLR 也具有类似的作用。以上发现证明了外泌体作为 lncRNA 运输的载体可传递肿瘤细胞的耐药性,这无疑增加了临床用药的难度与风险,关于外泌体 lncRNA 与化疗耐药之间的具体作用机制仍需研究人员进一步关注。

5 外泌体 lncRNA 与肿瘤诊断

外泌体具有运载 lncRNA 在全身体液循环的特性,使得外泌体 lncRNA 可成为新兴生物标志物,尤

其在肿瘤发生、发展过程中,外泌体可携带比肿瘤细胞丰度更高的特异性 lncRNA,从而精确地反映肿瘤进程,在临床上具有极高的研究意义与应用价值,见表 1。如 ZHANG 等^[40]收集宫颈癌患者和体检健康者的宫颈阴道灌洗液外泌体,结果发现,外泌体中 lncRNA HOTAIR、MALAT1、MEG3 在宫颈癌患者中表达显著高于体检健康者。因此,宫颈癌患者的阴道灌洗液外泌体中的 lncRNA HOTAIR、MALAT1、MEG3 具有成为宫颈癌生物标志物的潜力。值得注意的是,在目前的研究中,一般共识不建议将单个的外泌体 lncRNA 分子作为肿瘤诊断标志物,而是将多个分子作为一组,从而提高诊断的整体可信度。在某些标本类型中,如阴道灌洗液和尿液因其无创性且易于收集,尤其是尿液,通过尿液外泌体来研究膀胱癌等泌尿系统肿瘤的发生、发展,在肿瘤早期诊断、疗效检测及用药指导等方面均有较高的应用价值。

表 1 外泌体 lncRNA 的肿瘤生物学功能

癌症类型	标本来源	lncRNA	生物学功能	参考文献
肝细胞癌	细胞	ROR	耐药	[35]
	细胞	VLDLR	耐药	[39]
	细胞	H19	血管生成	[33]
肺癌	血清	MALAT-1	生物标志物	[40]
肾癌	血清	ARSR	耐药/生物标志物	[25]
膀胱癌	尿液	HOTAIR	EMT/生物标志物	[13]
	血浆	PTENP1	生物标志物	[26]
	细胞	UCA1	低氧耐受性	[37]
胃癌	血清	HOTTIP	生物标志物	[36]
结直肠癌	血清	CRNDE-h	生物标志物	[41]
卵巢癌	细胞	MEG3	耐药	[42]
宫颈癌	血清	H19	生物标志物	[43]
	阴道灌洗液	HOTAIR/MALAT1/MEG3	生物标志物	[44]
前列腺癌	尿液	P21	生物标志物	[45]
乳腺癌	细胞	UCA1	耐药	[46]

6 展 望

近年来,CTC、循环肿瘤 DNA(ctDNA)和外泌体成为液体活检的“三驾马车”^[47]。CTC 在肿瘤初期的数量少,富集效率低,限制了早期肿瘤的阳性检出率;ctDNA 的检测技术对标本质量要求高,很难在临床推广和应用;外泌体作为“胞间通讯”的信使可以在全身体液循环,并含有多种脂类、蛋白质和核酸,可作为液体活检的较好检测目标。随着科学家们对 lncRNA 的深入研究发现,lncRNA 并非基因组“噪声”,反而在表观遗传修饰、转录调控与转录后调控等多个层面发挥功能,虽然不能编码蛋白,但是其编码短肽的能力同样具有重要意义^[48]。外泌体对 lncRNA 的富集和“选择性分选”机制,使得外泌体 lncRNA 更具有研究可行性和作为生物标志物的特异性。目前,大多数研究仅探讨了 lncRNA 在肿瘤发生、发展中的作用,对 lncRNA 通过外泌体的细胞间运送发挥作用的研究还不深入。lncRNA 的二级结构复杂,而目前并没有很

好地预测二级结构的生物信息学手段,这使得科研人员无法从结构推测其功能。lncRNA 的低保守性、结构复杂性、表达的时空和组织特异性使其研究更加困难,目前研究主要聚焦于人和动物,在微生物和植物方面的探索鲜见报道。外泌体 lncRNA 作为一个新兴的分子,未来研究前景十分广阔,随着新技术的应用和发展及科学家们的不断深入探索,将在疾病早期诊断、疗效监测和预后评估等方面具有广阔的临床应用前景。

参考文献

[1] KHUSHMAN M,BHARDWAJ A,PATEL G K,et al. Exosomal markers (CD63 and CD9) expression pattern using immunohistochemistry in resected malignant and nonmalignant pancreatic specimens[J]. Pancreas,2017,46 (6):782-788.

[2] LI Y,ZHENG Q,BAO C,et al. Circular RNA is enriched

- and stable in exosomes; a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981-984.
- [3] 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.
 - [4] ZHOU R, CHEN KK, ZHANG J, et al. The decade of exosomal long RNA species; an emerging cancer antagonist[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 75.
 - [5] CHEN X, LIU J, ZHANG Q, et al. Exosome-mediated transfer of miR-93-5p from cancer-associated fibroblasts confer radioresistance in colorectal cancer cells by downregulating FOXA1 and upregulating TGFβ3[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 65.
 - [6] KIRAVE P, GONDALIYA P, KULKARNI B, et al. Exosome mediated miR-155 delivery confers cisplatin chemoresistance in oral cancer cells via epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(13): 1157-1171.
 - [7] 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.
 - [8] SCHMITZ S U, GROTE P, HERRMANN B G. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(13): 2491-2509.
 - [9] ZHOU H, YUEN P S, PISITKUN T, et al. Collection, storage, preservation, and normalization of human urinary exosomes for biomarker discovery[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(8): 1471-1476.
 - [10] 王萌萌, 孔凡虹, 宗曾艳, 等. 外泌体在肿瘤中的作用及前景[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(19): 2397-2402.
 - [11] THÉRY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
 - [12] VAN-HEESCH S, VAN-ITERSON M, JACOBI J, et al. Extensive localization of long noncoding RNAs to the cytosol and mono- and polyribosomal complexes[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(1): R6.
 - [13] 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.
 - [14] MA L, BAJIC V B, ZHANG Z. On the classification of long non-coding RNAs[J]. *RNA Biol*, 2013, 10(6): 925-933.
 - [15] ZHOU J, YANG L, ZHONG T, et al. H19 lncRNA alters DNA methylation genome wide by regulating S-adenosylhomocysteine hydrolase [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10221.
 - [16] WU Y, ZHANG L, WANG Y, et al. Long noncoding RNA HOTAIR involvement in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9531-9538.
 - [17] TANG Q, HANN S S. HOTAIR; an oncogenic long non-coding RNA in human cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 893-913.
 - [18] WITHAM J, OUBOUSSAD L, LEFEVRE P F. A NF-κB-dependent dual promoter-enhancer initiates the lipopolysaccharide-mediated transcriptional activation of the chicken lysozyme in macrophages [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59389.
 - [19] BERGHOFF E G, CLARK M F, CHEN S, et al. Evf2 (Dlx6as) lncRNA regulates ultraconserved enhancer methylation and the differential transcriptional control of adjacent genes [J]. *Development*, 2013, 140(21): 4407-4416.
 - [20] TRIPATHI V, ELLIS J D, SHEN Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 925-938.
 - [21] MODARRESI F, FAGHIHI M A, PATEL N S, et al. Knockdown of BACE1-AS nonprotein-coding transcript modulates beta-amyloid-related hippocampal neurogenesis[J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011(3): 929042.
 - [22] 王可, 曹新生, 石菲, 等. 长链非编码 RNA 调控成骨分化作用机制的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(7): 696-699.
 - [23] WU H, LIU B, CHEN Z, et al. MSC-induced lncRNA HCP5 drove fatty acid oxidation through miR-3619-5p/AMPK/PGC1α/CEBPB axis to promote stemness and chemo-resistance of gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 233.
 - [24] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 177-182.
 - [25] 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.
 - [26] ZHENG R, DU M, WANG X, et al. Exosome-transmitted long non-coding RNA PTENP1 suppresses bladder cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 143.
 - [27] ELDH M, EKSTRÖM K, VALADI H, et al. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress, possible role of exosomal shuttle RNA[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15353.
 - [28] 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.
 - [29] VILLARROYA-BELTRI C, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, SÁNCHEZ-CABO F, et al. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 2980.

- [30] KOGURE T, YAN I K, LIN W L, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of a novel long noncoding RNA TUC339: a mechanism of intercellular signaling in human hepatocellular cancer[J]. Genes Cancer, 2013, 4 (7/8): 261-272.
- [31] CHEN X, ZHOU J, LI X, et al. Exosomes derived from hypoxic epithelial ovarian cancer cells deliver microRNAs to macrophages and elicit a tumor-promoted phenotype[J]. Cancer Lett, 2018, 435(1): 80-91.
- [32] WU Q, WU X, YING X, et al. Suppression of endothelial cell migration by tumor associated macrophage-derived exosomes is reversed by epithelial ovarian cancer exosomal lncRNA[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17(1): 62-68.
- [33] 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.
- [34] LANG H L, HU G W, ZHANG B, et al. Glioma cells enhance angiogenesis and inhibit endothelial cell apoptosis through the release of exosomes that contain long non-coding RNA CCAT2[J]. Oncol Rep, 2017, 38(2): 785-798.
- [35] TAKAHASHI K, YAN I K, KOGURE T, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer[J]. FEBS Open Bio, 2014, 4: 458-467.
- [36] WANG J, LV B, SU Y, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA HOTTIP promotes cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating HMGA1/miR-218 Axis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 11325-11338.
- [37] XUE M, CHEN W, XIANG A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 143.
- [38] HAN M, GU Y, LU P, et al. Exosome-mediated lncRNA AFAP1-AS1 promotes trastuzumab resistance through binding with AUF1 and activating ERBB2 translation[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 26.
- [39] TAKAHASHI K, YAN I K, WOOD J, et al. Involvement of extracellular vesicle long noncoding RNA (linc-VLD-LR) in tumor cell responses to chemotherapy[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(10): 1377-1387.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] ZHANG J, LIU J, XU X, et al. Curcumin suppresses cisplatin resistance development partly via modulating extracellular vesicle-mediated transfer of MEG3 and miR-214 in ovarian cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(3): 479-487.
- [43] IEMPRIDEE T. Long non-coding RNA H19 enhances cell proliferation and anchorage-independent growth of cervical cancer cell lines[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(2): 184-193.
- [44] 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.
- [45] ISIN M, UYSALER E, ÖZGÜR E, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J]. Front Genet, 2015, 6(1): 168.
- [46] XU C G, YANG M F, REN Y Q, et al. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20): 4362-4368.
- [47] 李海霞, 涂建成, 任丽, 等. 液体活检在临床肿瘤诊疗中的应用及挑战[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(20): 2433-2438.
- [48] WU P, MO Y, PENG M, et al. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 22.

(收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-08-19)

• 综 述 •

非侵入性生物标志物微小 RNA 在感染性疾病中的研究进展*

谢可心, 李福兴, 张玉琳 综述, 赵卫东[△] 审核
大理大学临床医学院, 云南大理 671000

摘 要: 微小 RNA(miRNA) 是一类新发现的非编码小 RNA 分子, 主要在转录水平调节细胞的增殖、分化

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81960363); 云南省教育厅基金项目(2019Y0284); 大理大学博士科研基金项目(KYBS201721)。

[△] 通信作者, E-mail: wdzhao@dali.edu.cn.

本文引用格式: 谢可心, 李福兴, 张玉琳, 等. 非侵入性生物标志物微小 RNA 在感染性疾病中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 365-370.