

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.037

## • 专论与综述 •

## 外泌体 miRNA 生物标志物在肝癌中的研究进展\*

余灵祥<sup>1,2</sup> 肖朝辉<sup>2</sup> 纪旭<sup>2</sup> 张绍庚<sup>2</sup> 刘荣<sup>1△</sup>

(1 中国人民解放军医学院 北京 100853; 2 北京市解放军 302 医院 北京 100039)

**摘要:** 外泌体广泛存在于多种体液中, 携带有大量活性物质, 如 mRNA、miRNA、蛋白和脂质等。其中的 miRNA 是一类短非编码 RNA, 在转录后水平调节基因的表达, 广泛参与个体生长发育等各生命活动。外泌体 miRNA 有多种生物学功能, 在肿瘤的发生发展、侵袭转移、机体耐药及免疫调控等多方面发挥着重要作用。目前的研究表明, 无论是作为肿瘤早筛早诊和预后评估标志物还是用于肿瘤治疗, 外泌体 miRNA 都有很好的应用前景。本文就近年来外泌体 miRNA 在肝癌中的研究进展和临床应用进行综述。

**关键词:** 肝癌; 外泌体; miRNA; 生物标志物

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)01-171-04

## Progress in Study on the Role of Exosomal miRNA in Liver Cancer\*

YU Ling-xiang<sup>1,2</sup>, XIAO Chao-hui<sup>2</sup>, JI Xu<sup>2</sup>, ZHANG Shao-geng<sup>2</sup>, LIU Rong<sup>1△</sup>

(1 Medical School of Chinese PLA, Beijing, 100853, China; 2 302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

**ABSTRACT:** Exosomes are widely distributed in a variety of body fluids, carrying a large number of active substances, such as mRNAs, miRNAs, proteins and lipids. MiRNAs are short non-coding RNAs that modulate gene expression at the post transcriptional level, and are extensively involved in henogenesis and development. Exosome-derived miRNAs have a variety of biological functions, playing important roles in tumor progression, metastasis, drug resistance and immune regulation. Accumulating studies have shown that miRNAs derived from exosomes can potentially be used as biomarkers for early diagnosis and prognosis. In addition, as natural carriers for material transportation, exosomes have been used as drug delivery systems for treating tumors. In this article, the research progress in exosome-derived miRNAs in liver cancer and their clinical applications were reviewed.

**Key word:** Liver cancer; Exosome, miRNA, Biomarker

**Chinese Library Classification (CLC):** R735.7 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)01-171-04

## 前言

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年新发病例 78.3 万, 死亡 74.6 万。中国是全球肝癌发病率最高的国家, 新发病例及死亡例数均占全球的 50% 左右<sup>[1]</sup>。手术切除及肝移植被认为是肝癌可能的治愈方法, 但由于肝癌起病隐袭, 早期诊断困难, 约 80% 肝癌患者就诊时已为中晚期。中晚期肝癌主要的治疗方法为化疗, 但预后并不理想。索拉菲尼是目前唯一获得 FDA 批准的肝癌靶向药, 但整体响应率较低, 易产生耐药性, 相比于传统化疗, 对改善患者预后效果不显著。因此, 探索肝癌诊断、治疗和耐药中潜在的标志物, 以提高肝癌患者的生存率显得尤为重要。

外泌体是广泛存在于血液、尿液、唾液等多种体液中的一种囊泡结构, 携带有大量母细胞来源的物质, 如核酸、蛋白和脂质等, 可通过细胞间物质信息的传递调节肿瘤微环境, 在肿瘤的生长、转移及逃逸免疫监控等过程中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。活体细胞在动态释放外泌体, 健康细胞和肿瘤细胞虽然都在释放外

泌体, 但肿瘤细胞释放的外泌体数量显著高于健康细胞<sup>[3]</sup>, 并且健康细胞和肿瘤细胞所释放的外泌体内容物, 如蛋白和 miRNA 表达谱也大相径庭<sup>[4,5]</sup>。因此外泌体中可能存在较好的进行肿瘤早期诊断、用药指导和疗效监控的生物标志物。本文将对外泌体 miRNA 生物标志物在肿瘤, 尤其是肝癌中的研究进展进行综述, 以期找到肝癌诊断、治疗和监测中的生物标志物及潜在的治疗靶标。

## 1 外泌体及其组成

外泌体最早发现于体外培养的绵羊红细胞上清液中, 直径约为 40~100 nm, 可由内皮细胞、淋巴细胞、间质细胞等多种细胞分泌<sup>[6]</sup>, 并且广泛存在于各种体液, 如血浆、尿液、脑脊液、唾液和腹水中<sup>[7]</sup>, 甚至在体外细胞培养的上清液中也可检测到外泌体。不同于其他胞外囊泡, 外泌体由细胞内多囊泡体与细胞膜融合后, 以膜性囊泡释放到细胞外基质中<sup>[8]</sup>, 携带大量母细胞信息, 进而通过受体-配体作用、胞吞作用, 将母细胞信息传入靶细胞, 对靶细胞进行调控<sup>[9]</sup>。

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(30901795)

作者简介: 余灵祥, 副主任医师, 研究方向: 肝病外科诊断与手术治疗, E-mail: ylx302@163.com

△ 通讯作者: 刘荣, 主任医师

(收稿日期: 2018-02-28 接受日期: 2018-03-24)

外泌体内容物丰富,根据 ExoCarta 数据库的收录,截止 2017 年 11 月,已知外泌体中至少存在超过 3000 种 mRNA、2000 种 miRNA、9000 种蛋白和 1000 种脂类。外泌体的组成与其细胞来源有关,不同细胞来源的,甚至相同细胞来源的外泌体在不同的生理状态下所含成分也不尽相同。所有外泌体中普遍存在的蛋白包括 CD9、CD63、CD81、CD82 等,这些可以作为外泌体的特异标志物。另一类组分只存在于特定细胞来源外泌体中,如肾癌细胞源性外泌体富含肾癌特异性抗原 G250,人鼻咽癌来源的外泌体含 LMP1<sup>[10]</sup>。外泌体中除蛋白组分外,还含有大量的 mRNA 及非编码 RNA,如 miRNA 和 LncRNA 等核酸组分,一起参与细胞间信息交流,在新生血管和肿瘤细胞生长及细胞迁移等过程中进行调控。

## 2 外泌体与肿瘤

外泌体是一种重要的细胞间物质和信息交流的工具,它通过在细胞间传递核酸和蛋白信号,调节肿瘤微环境,从而介导肿瘤细胞的生长、转移、耐药和免疫调控等各方面。外泌体可促进肿瘤的发生和发展。有研究发现,将突变型 KRAS 的结肠癌细胞分泌的外泌体加入野生型 KRAS 的细胞中,可以观察到野生型 KRAS 的肠细胞的增殖能力增强<sup>[11]</sup>。外泌体在肿瘤的侵袭和转移过程中也发挥着重要的作用。如外泌体整合素可以组织特异性的方式与相应的靶细胞融合,从而促进肿瘤细胞转移前微环境的形成,进而指导器官特异性转移的发生<sup>[12]</sup>。外泌体还与肿瘤的耐药性、免疫调控相关。基于此有研究认为,外泌体或可作为肿瘤诊断的指示物。来自美国 M.D. Anderson Cancer Center 的研究者发现,早期胰腺癌病人血清中的外泌体 GPC1 呈阳性,而良性胰腺疾病患者则为阴性,且 GPC1 阳性与肿瘤的负荷相关,可作为诊断和预后的生物标志物<sup>[4]</sup>。

## 3 外泌体 miRNA 在肝癌中的作用

miRNA 是一类非编码小 RNA,长度约为 22nt,广泛存在于从线虫到哺乳动物的各类真核生物中。miRNA 可以与目标 mRNA 结合,而阻断靶基因的表达,在胚胎发育、器官生成和细胞分化等过程中起重要的调控作用。外泌体中的 miRNA,相对于血液中游离的 miRNA,因为膜结构的存在,使其免受 RNA 酶的降解,而更加稳定。并且随着外泌体分离技术的日益成熟,有大量研究从生物学机制和临床应用角度探讨外泌体在肿瘤中的作用。目前对外泌体内容物研究最多的是 miRNA,一方面是 miRNA 在外泌体中可以自行加工成熟,在不同的生理病理状态下会选择性的在外泌体中富集,可进入靶细胞,甚至突破血脑屏障发挥重要的调控功能;另一方面是对于 miRNA 的检测技术,如 miRNA 芯片和 miRNA 测序及其分析方法都较成熟,而通过质谱检测外泌体蛋白及蛋白修饰还存在一定的技术瓶颈<sup>[13]</sup>。

### 3.1 肝癌发生发展相关外泌体 miRNA

miRNA 可通过外泌体在细胞间传递,进入受体细胞并作用于相应的目标基因,而发挥调控作用。大量研究表明,miRNA 与肝癌的发生发展密切相关。相比于正常肝组织,在肝癌组织中检测到 miR-21 等表达水平显著升高<sup>[14]</sup>,而 miR-122a 等的表达水平显著降低<sup>[15]</sup>。miR-122 是目前研究较多的与肝癌相关的

外泌体 miRNA,它是正常肝脏组织中丰度最高的 miRNA,约占肝脏 miRNA 的 50%,而在肝癌组织及肝癌血清外泌体中,miR-122 表达显著下降<sup>[16]</sup>。此外,有研究发现,当人肝癌细胞株 Huh7 与 miR-122 缺陷的 HepG2 细胞共培养时,miR-122 可通过外泌体进入 HepG2 细胞,从而影响其生长速度和增殖能力<sup>[17]</sup>。外泌体 miRNA 可以在同种细胞间传递,也可在异种细胞间传递,如来源于脂肪间充质干细胞可通过外泌体将 miR-122 运输到 HepG2 细胞,调控其生长增殖。

### 3.2 肝癌侵袭转移相关的外泌体 miRNA

有些肿瘤在生长过程中,会脱离原发生长部位,经淋巴道、血管或体腔等途径,进行远端转移。肿瘤的侵袭转移是肿瘤临床治疗失败的主要原因之一。肿瘤细胞来源的外泌体在一定程度上影响着肿瘤的侵袭与转移。肿瘤细胞外泌体可将调控肿瘤转移的 miRNA 直接转运至靶细胞,通过与靶基因的结合调控细胞的迁移能力。也可以通过基质细胞等分泌的外泌体,改变肿瘤转移的微环境,调控肿瘤细胞的转移。如 IL-4 激活巨噬细胞分泌含有 miR-223 的外泌体,miR-223 进入乳腺癌细胞后,调控目标基因 Mef2c 的表达,从而影响 -catenin 的核内堆积,并介导肿瘤细胞的迁移<sup>[18]</sup>。另有研究表明,miR-150 可通过抑制内皮细胞中其靶基因 c-Myb 的表达来刺激内皮细胞迁移<sup>[19]</sup>。最近一项肝癌中的研究通过对比癌旁相关成纤维细胞 (PAF) 和癌相关成纤维细胞 (CAF) 中 miRNA 表达谱的差异,发现 CAF 中 miR-320a 的表达显著低于 PAF 中。进一步体外和体内实验证明基质细胞可以通过外泌体将 miRNA 转移到肝癌细胞中,miR-320a 进入肝癌细胞后,通过与其靶基因 PBX3 的结合来抑制肝癌细胞的增殖和迁移。正是由于 CAF 中 miR-320a 的缺失,部分造成肝癌细胞的增殖不受控及迁移加快<sup>[20]</sup>。

### 3.3 肝癌耐药相关外泌体 miRNA

肝癌患者易对传统化疗药物如多柔比星和 5-FU 等产生耐药,也易对索拉非尼等靶向治疗药物产生耐药性。Shi 等研究发现,miR-122 可以通过下调多重耐药相关基因如 MDR-1,MRP, GST- $\pi$  及细胞周期相关基因 cyclin B1 和细胞凋亡相关基因 Bcl-w 的表达,来提高肝癌细胞对化疗的敏感性<sup>[21]</sup>。Lou 等将 miR-122 转染入微环境细胞中,使其产生富含 miR-122 的外泌体。miR-122 通过外泌体由微环境细胞进入靶细胞肝癌细胞中,推测其通过下调 miR-122 目标基因 IGF1R 或 cyclin B1 等的表达,促进细胞周期阻滞及引起细胞凋亡,从而提高肝癌细胞对 5-FU 及索拉非尼的敏感性<sup>[10]</sup>。

### 3.4 肝癌免疫调控相关外泌体 miRNA

近年来人们已经认识到逃避免疫监视和抑制免疫反应在肿瘤发展等过程中至关重要,在肿瘤发展和转移过程中,很多肿瘤细胞都会被自身的免疫系统所抑制。肿瘤细胞分泌的特异性 miRNA,通过外泌体运送到免疫细胞,调控宿主细胞的免疫功能,从而为肿瘤发生免疫逃逸创造条件。如外泌体将肿瘤细胞分泌的 miR-214 运送到 CD4<sup>+</sup>T 细胞中,下调受体细胞中靶基因 PTEN 的表达,从而影响调节性 T 细胞的功能,最终引起宿主免疫逃逸以及肿瘤快速增长<sup>[22]</sup>。

病毒组分也可被组装进外泌体。流行病学和实验研究均表明病毒性肝炎与原发性肝癌的发生有着密切的关系,目前比较

明确的与肝癌发生有关的有乙型、丙型和丁型 3 种肝炎病毒,我国原发性肝癌 90%都有乙肝感染背景。最近有研究发现,乙肝病毒(HBV)以经典的 Droscha-Dice 方式编码产生一种 miRNA,称为 HBV-miR-3。在 HBV 感染患者中,HBV-miR-3 通过外泌体和 HBV 病毒粒子释放到循环系统中,其表达与 HBV 急性期感染患者血清 HBV 滴度正相关。并且,HBV-miR-3 靶向其转录物以减弱 HBV 复制,而有助于 HBV 感染导致肝细胞轻度损伤后持续感染的维持。同样有研究报道,丙肝病毒(HCV)可通过外泌体进行释放。用 HCV 转染肝癌 Huh7.5.1 细胞,HCV 病毒可存在与外泌体中进行细胞间运送,感染其他未经转染的肝癌细胞,逃避机体免疫,维持细胞处于持续感染的状态<sup>[23]</sup>。

## 4 外泌体 miRNA 在肝癌中的应用

外泌体 miRNA 广泛存在于血液、尿液、脑脊液等多种体液中,并能反映出个体的生理病理状态。有研究发现,肿瘤患者的外泌体数量比健康人更多,且外周血外泌体中包含的 miRNA 与肿瘤组织类似,有望作为新型无创检测手段替代传统的有创取样<sup>[24]</sup>。因此外泌体中 miRNA 具有潜在的作为诊断和预后标志物的价值,甚至可以被开发用作治疗靶标。

### 4.1 肝癌早筛早诊

很多肿瘤死亡率居高不下的重要原因之一就是早期诊断困难。患者在确诊时已是中晚期,缺少有效的治疗方法。如果可以在早期对肿瘤进行筛查和诊断,势必极大地提高患者的生存率。目前肝癌中只有血清标志物甲胎蛋白(AFP)用于早期诊断,但其特异性不高。而外泌体来源的 miRNA 因为其无创采样、灵敏度高、特异性强等优势,正越来越多的被研发用于肿瘤的早筛早诊。

在卵巢癌中,Taylor 等的研究确定了有 8 种血清外泌体来源 miRNA 在卵巢癌患者中的表达水平相较于健康人有显著差异,可用于卵巢癌的早期诊断<sup>[17]</sup>。在肺癌中,Cazzoli 等针对健康人群、良性肺肉芽肿患者及恶性肺癌患者的研究表明,外周血外泌体 miR-200b-5p 和 miR-378 可作为肺癌早期筛查诊断的生物标志物。早期诊断对提高肝癌患者的生存率同样极其重要。Wang 等发现,肝癌患者的血清外泌体中 miR-21 水平,相比于肝炎患者和正常人群明显升高,而且高表达的外泌体 miR-21 与肝癌的分期相关,提示外泌体 miR-21 为潜在的肝癌诊断生物标志物<sup>[18]</sup>。Li 等研究发现,外周血外泌体中的 let-7a、miR-26a、miR-181a、miR-191、miR-221 的含量可用于动态监测慢性肝炎向肝癌的演变过程<sup>[20]</sup>。另有研究提示多种外泌体 miRNA 用作肝癌诊断标志物的潜能,如肝癌患者的血清外泌体中 miR-18a 等含量显著高于肝炎和肝硬化患者,而 miR-101 等含量却明显低于肝炎和肝硬化患者。

### 4.2 肝癌预后评估

外泌体来源 miRNA 除了可用做早筛早诊的标志物,也可以用做肿瘤预后的标志物。有研究表明,胶质瘤患者的脑脊液中 miR-21 的表达量越高,越倾向于发生脑室转移,且肿瘤分级和预后越差<sup>[24]</sup>。肝癌中的研究也表明,肝癌组织中检测到 miR-21 高表达,促进肿瘤细胞的增殖和转移,临床数据显示 miR-21 表达量与患者的预后及生存率呈负相关。miR-221 在肝

癌组织中亦存在高表达,且与肝癌的大小及患者的预后相关<sup>[25]</sup>。另有研究报道,在肝癌中,外周血外泌体中 miR-718 通过调节靶基因 HOXB8 的表达而抑制肿瘤细胞分化,且患者肝移植术后血清外泌体 miR-718 的表达量与肿瘤复发呈负相关<sup>[24]</sup>。

### 4.3 肝癌的治疗

目前,对于早期肝癌患者,根治性切除术和肝动脉化疗栓塞术是有效的可治愈方式;而对于晚期肝癌患者,靶向治疗及传统化疗只能在一定程度上延长患者的生存期。近年来国内外研究证实,可以通过外泌体运送特异性的小 RNA 分子,从而控制肿瘤生长,实现治疗作用。针对胰腺癌中的高频突变的 KRAS 基因,研究人员通过基因修饰的外泌体(被称作 iExosome)运送特异性地靶向 KRAS 突变基因的小 RNA 分子,成功在胰腺癌模式小鼠中观察到病情缓解,总存活率增加<sup>[26]</sup>。外泌体相对于传统的运输载体有其独特的优势。首先,外泌体具有双层膜结构和特异的表面蛋白,可轻松进入靶细胞(包括癌细胞)中,作为一种高效的 RNAi 载体发挥作用。并且,外泌体由自身细胞分泌,具有良好的免疫耐受性,不易引起生物体毒性与免疫反应。用于 KRAS 突变的胰腺癌治疗的 iExosome 外泌体上因为 CD47 的存在,使其可以避免被单核细胞吞噬。耶鲁大学的一项研究也显示在淋巴瘤的治疗中,外泌体可靶向运送 anti-miR 至肿瘤微环境中,从而特异性地抑制 miR-155 的表达,起到抗肿瘤的治疗效果<sup>[27]</sup>。

外泌体的特有优势还包括,相较于其它药物很难通过血脑屏障控制颅内病灶,外泌体可包裹其内容物有效穿越血脑屏障,将治疗药物靶向性运送至颅内。Katakowskia 等的研究表明,用表达 miR-146 的质粒转染骨髓间充质干细胞并收集其释放的外泌体,将此外泌体对大鼠原发性脑肿瘤模型进行瘤内注射,观察到神经胶质瘤转移瘤的生长显著减慢,从而证明了对于传统治疗难以给药的中枢神经系统疾病,外泌体可作为新型载体,有效运输抗肿瘤 miRNA 至靶标部位进行治疗<sup>[27]</sup>。

## 5 展望

外泌体 miRNA 在肝癌的发生发展、侵袭转移、机体耐药及免疫调控等多方面发挥着重要作用。目前的研究表明,在肝癌的临床诊疗中,从早筛早诊、预后评估到疗效监测等各方面,外泌体生物标志物都有良好的应用价值。目前对于肝癌外泌体 miRNA 的研究还局限于表达谱的改变上,缺乏对 miRNA 转录后靶基因调控研究及相关信号通路的研究。而肝癌的发展、转移、耐药等机制多是相关信号通路整体异常导致。此外,如将外泌体用于实际临床应用,也有许多重要问题急需阐明,如外泌体 miRNA 作为肝癌诊断和预后标志物的灵敏度和特异性如何?如何利用外泌体的特性,更好的将其用作药物载体?在临床试验方面,用于丙肝治疗的 miR-122 拮抗剂已经进入了 II 期临床试验(NCT01200420,NCT01727934)。相信随着对外泌体 miRNA 研究的不断深入,以上问题将会逐一解决,会有更多 miRNA 或者外泌体 miRNA 疗法用于肝炎、肝癌等的治疗,最终对肝癌的诊断和治疗带来颠覆性的改变。

### 参考文献(References)

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

- [2] Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 523 (7559): 177-182
- [3] 薛颖,李琦.外泌体在肝癌发生发展中的研究进展[J].*临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(3): 272-276  
Xue Ying, Li Qi. Progress in research of exosomes in occurrence and development of hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 22(3): 272-276
- [4] Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226-1232
- [5] Zhang Y, Luo CL, He BC, et al. Exosomes derived from IL-12-anchored renal cancer cells increase induction of specific antitumor response in vitro: a novel vaccine for renal cell carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(1): 133-140
- [6] Demory Beckler M, Higginbotham JN, Franklin JL, et al. Proteomic analysis of exosomes from mutant KRAS colon cancer cells identifies intercellular transfer of mutant KRAS[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(2): 343-355
- [7] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527 (7578): 329-335
- [8] Sohn W, Kim J, Kang SH, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e184
- [9] Basu, S, Bhattacharyya, SN. Insulin-like growth factor-1 prevents miR-122 production in neighbouring cells to curtail its intercellular transfer to ensure proliferation of human hepatoma cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(11): 7170-7185
- [10] Lou G, Song X, Yang F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 122
- [11] Yang M, Chen J, Su F, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 117
- [12] Zhang Y, Liu D, Chen X, et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration [J]. *Mol Cell*, 2010, 39 (1): 133-44
- [13] Zhang Z, Li X, Sun W, et al. Loss of exosomal miR-320a from cancer-associated fibroblasts contributes to HCC proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 33-42
- [14] Xu Y, Xia F, Ma L, et al. MicroRNA-122 sensitizes HCC cancer cells to adriamycin and vincristine through modulating expression of MDR and inducing cell cycle arrest[J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(2): 160-169
- [15] Yin Y, Cai X, Chen X, et al. Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: a major link between immune evasion and tumor growth[J]. *Cell Res*, 2014, 24(10): 1164-1180
- [16] Ramakrishnaiah V, Thumann C, Fofana I, et al. Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh7.5 cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(32): 13109-13113
- [17] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1): 13-21
- [18] Cazzoli R, Buttitta F, Di Nicola M, et al. microRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9):1156-62
- [19] Wang H, Hou L, Li A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 864894
- [20] 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
- [21] Shi R, Wang PY, Li XY, et al. Exosomal levels of miRNA-21 from cerebrospinal fluids associated with poor prognosis and tumor recurrence of glioma patients[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 26971-26981
- [22] 白纪红,李凡.外泌体在肝脏疾病中的研究概况[J].*中国医学创新*, 2017, 14(26): 145-148  
Bai Ji-hong, Li Fan. A Review of Study on Exosomes in Liver Diseases[J]. *Medical Innovation of China*, 2017, 14(26): 145-148
- [23] Li J, Wang Y, Yu W, et al. Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(1): 70-73
- [24] Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3): 532-538
- [25] Kamekar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 498-503
- [26] Cheng CJ, Bahal R, Babar IA, et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment [J]. *Nature*, 2015, 518(7537): 107-110
- [27] Katakowski M, Buller B, Zheng X, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 201-204