

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.036

## 外泌体 lncRNA 在肝细胞癌中的作用\*

郭鑫<sup>1</sup>, 杜华<sup>2</sup>综述, 师迎旭<sup>1,3△</sup>审校

1. 内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古呼和浩特 010050; 3. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010050

关键词: 外泌体; 长链非编码 RNA; 肝细胞癌  
中图分类号: R735.7 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)16-2293-04

肝细胞癌(HCC)是最常见的原发性肝癌,在中国,HCC 发病率、病死率分别位于恶性肿瘤的第 6 位和第 3 位<sup>[1]</sup>。HCC 发生的具体病因尚未明确,其主要危险因素包括乙型/丙型肝炎病毒感染、酗酒、非酒精性脂肪性肝炎等<sup>[2]</sup>。恶性肿瘤严重影响人类的健康,由于恶性肿瘤的发病机制复杂、进展迅速且不易早期诊断,因此,当前恶性肿瘤的早期诊断、精准诊疗成为研究热点。肿瘤的发生、发展依赖于肿瘤细胞和肿瘤微环境之间的相互作用,除了细胞间接触和释放可溶性因子的途径外,肿瘤细胞还可以通过外泌体与肿瘤微环境进行交流。研究发现,肿瘤源性外泌体携带的内容物 DNA、微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)等分子反映了起源于肿瘤细胞的基因或信号变化<sup>[3]</sup>。lncRNA 在各种恶性肿瘤中被解除调控,且与恶性肿瘤的进展密切相关。已有研究证实,lncRNA 是 HCC 的原癌基因/抑癌基因<sup>[4]</sup>。HCC 来源的外泌体 lncRNA 被发现 HCC 增殖、转移、血管生成、诊断、治疗、预后中都发挥重要作用。外泌体 lncRNA 成为近年来的研究热点,有广泛的应用前景。本文综述了 HCC 分泌的外泌体 lncRNA 对肿瘤微环境及 HCC 细胞生物学特性的调节作用,以期临床为研究 HCC 的发病机制、诊治方法提供参考。

### 1 外泌体概述

外泌体是一种可以被大多数细胞分泌的微小膜泡,具备脂质双分子层结构,直径 30~150 nm,属于细胞外囊泡(EVs)的亚群。外泌体经胞外刺激、微生物攻击或其他应激条件诱导产生<sup>[5]</sup>。目前普遍认为,外泌体的产生始于细胞膜内陷形成早期内体,随后早期内体膜向内出芽形成多囊泡体(MVB),即晚期内体。最终,在内体转运复合体(ESCRT)及特定蛋白质的调控下,MVB 分泌到胞外形成外泌体(图 1)。由细胞释放到胞外的外泌体存在于多种体液中,如血浆、血清、尿液和鼻分泌物等<sup>[6]</sup>。外泌体内包含蛋白

质、DNA、信使 RNA(mRNA)、miRNA、lncRNA 等分子,可作为信号分子传递给受体细胞,参与细胞间通讯和微环境的调节<sup>[7]</sup>。因此,调控 lncRNA 的表达可能成为治疗肿瘤的一种新策略。同时,由于外泌体存在于相对独立的环境中,比组织或体液中自由存在的肿瘤生物标志物具有更高的稳定性,这一特点使外泌体有成为肿瘤生物标志物的潜能。

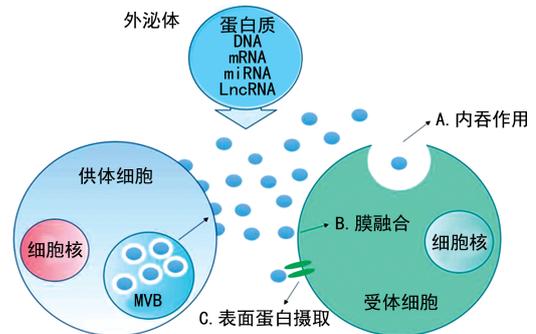


图 1 外泌体形成和被靶细胞摄取

### 2 外泌体 lncRNA 在 HCC 中的作用

lncRNA 是一类长度不小于 200 nt 的非编码 RNA,肿瘤来源的外泌体 lncRNA 可作为肿瘤细胞间协调细胞功能的信号媒介。lncRNA 在维持细胞生命活动中发挥重要作用。lncRNA 不可编码蛋白质,但在表观遗传、转录前、转录中、转录后的基因表达调控中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。lncRNA 主要通过以下 3 种方式来发挥调控作用:(1) lncRNA 作为竞争性内源 RNA(ceRNA)调节 miRNA 表达;(2) lncRNA 与蛋白质相互作用;(3) lncRNA 直接与细胞核 DNA 结合发挥作用。虽然关于 lncRNA 的研究较多,但目前对 lncRNA 的种类、数量和功能仍了解较少。lncRNA 的失调在调控原癌基因和抑癌基因中起主要作用<sup>[9]</sup>。近年来,HCC 细胞分泌的外泌体 lncRNA 异常表达也逐渐被发现,且其对 HCC 的发生、发展有极大影响<sup>[10-18]</sup>,见表 1。

\* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2019LH08032);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划项目(NJYT-18-B18);内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2017KJBW004);内蒙古医科大学附属医院一般科研项目(NYFY YB040);内蒙古医科大学致远人才计划项目(ZY0202020)。

△ 通信作者, E-mail: shiyingxu@126.com。

表 1 不同外泌体 lncRNA 对 HCC 发生、发展的影响

作用	名称	机制	参考文献
调节 HCC 细胞增殖、转移	lnc85	靶向结合 miR-324-5p, 导致 miR-324-5p 失调, 促进 HCC 细胞增殖、转移	[10]
	lncRNA HULC	海绵作用于 miR-372-3p, 促进外泌体分泌	[11]
	lncRNA SENP3-EIF4A1	竞争性结合 miR-9-5p, 促进 ZFP36 表达, 抑制 HCC 细胞增殖、转移	[12]
	lncRNA HOTAIR	调控分泌小体的运输, 与质膜融合、对接, 促进外泌体分泌	[13]
调节免疫系统	lncRNA TUC339	促进巨噬细胞向 M2 型转化, 介导免疫逃避	[14]
	lncRNA PCED1B-AS1	靶向 miR-194-5p, 促进程序性死亡受体 1 配体(PD-Ls)表达, 抑制 T 淋巴细胞和巨噬细胞功能	[15]
影响血管生成	lncRNA SNHG16	海绵作用于 miR-4500, 促进肿瘤血管生成	[16]
影响药物疗效	lncRNA-ROR	调节转化生长因子(TGF)- $\beta$ 依赖的化疗耐药途径, 降低肿瘤对化疗药物的敏感性	[17]
	lncRNA HI9	海绵作用于 miR-520a-3p, 抑制异丙酚的抗肿瘤作用	[18]

### 2.1 外泌体 lncRNA 对 HCC 细胞增殖、转移的影响

HCC 细胞因具有高增殖、转移能力而导致肿瘤相关死亡。尽管如此, 由于缺乏对 HCC 细胞增殖、转移的完全了解, 影响了 HCC 的治疗研究进展。lncRNA 对肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移能力均有调节作用<sup>[19]</sup>。HUANG 等<sup>[10]</sup>研究发现, HCC 源性外泌体中 lnc85 特异性升高, 对 HCC 细胞的增殖、迁移过程有重要调控作用, lnc85 可靶向结合 miR-324-5p(一种肿瘤抑制因子), 导致 miR-324-5p 失调而促进 HCC 细胞增殖、转移。WANG 等<sup>[12]</sup>发现, lncRNA SENP3-EIF4A1 可通过外泌体从正常细胞传递至 HCC 细胞, 降低 HCC 细胞的增殖和迁移能力, 从而抑制 HCC 的体内外进展。CAO 等<sup>[11]</sup>研究发现, lncRNA HULC 在 HCC 组织、HCC 患者血清中高表达, 且 lncRNA HULC 在 HCC 源性外泌体中的表达与肿瘤 TNM 分期相关。lncRNA HULC 作为海绵分子负向调控 miR-372-3p 介导的对 Rab 11a 的抑制作用, 从而促进 HCC 发生、发展, 这一发现为 lncRNA HULC 在 HCC 中的作用机制研究提供了新的依据。外泌体 lncRNA SENP3-EIF4A1 通过竞争性结合 miR-9-5p, 促进 ZFP36 表达, 抑制 HCC 细胞的增殖、转移<sup>[12]</sup>。

此外, 肿瘤的增殖、转移同时受肿瘤细胞和肿瘤微环境的双重调节<sup>[20]</sup>。研究证明, 肿瘤细胞在肿瘤发生、发展过程中会释放外泌体<sup>[21]</sup>。肿瘤源性外泌体可以通过分泌活性分子(mRNA、miRNAs、lncRNA、蛋白质等)调节肿瘤微环境, 进而影响肿瘤的发生、发展。外泌体的分泌是一个多分子调控的复杂过程, 涉及 MVB 的运输、与质膜对接和融合<sup>[22]</sup>。lncRNA 在 HCC 分泌外泌体的过程中起关键作用, YANG 等<sup>[13]</sup>发现, lncRNA HOTAIR 可以诱导 MVB 向质膜转运, 通过调控 RAB35 的表达和定位来控制 MVB 与质膜的对接过程。此外, lncRNA HOTAIR 还可以影响 VAMP3 和 SNAP23 的共定位和活性, 促进 MVB 与质膜融合, 达到促进 HCC 分泌外泌体的目的, 这个发现证实了 lncRNA 具有促进肿瘤分泌外泌体的新功

能, 也为肿瘤 lncRNA 的研究提供了新思路。

### 2.2 外泌体 lncRNA 对 HCC 免疫系统的影响

肝脏被称为“免疫特惠器官”, 其内含有较多的白细胞, 包括肝巨噬细胞、自然杀伤细胞等, 所以肝细胞更易被诱导为免疫耐受状态(耐受原性)。lncRNA 在天然免疫或获得性免疫中均发挥着重要作用, 包括对免疫系统的激活和稳态的调节。正常情况下, 机体的免疫系统可以识别并清除肿瘤细胞, 但 HCC 源性外泌体 lncRNA 可介导机体产生免疫耐受。巨噬细胞是机体天然免疫中的关键角色, 是肿瘤微环境的参与者。在受到肿瘤微环境刺激后, 巨噬细胞可极化为 M1 促炎型和 M2 抗炎型两种表型, 这两种表型可在不同的肿瘤微环境下动态地进行相互转换<sup>[23]</sup>。LI 等<sup>[14]</sup>研究发现, HCC 来源的外泌体中富含 lncRNA TUC339, 可介导 HCC 细胞与周围环境中巨噬细胞的信号传导。HCC 源性外泌体 lncRNA TUC339 被肿瘤微环境中的巨噬细胞摄取后, 可促进巨噬细胞向 M2 抗炎型转化, 从而抑制促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12]产生, 介导 HCC 细胞免疫逃避(抑制机体的免疫反应), 此发现为肿瘤和免疫细胞之间的相互作用研究提供了新的思路, 揭示了 HCC 治疗的新靶点。FAN 等<sup>[15]</sup>研究表明, HCC 细胞外泌体 lncRNA PCED1B-AS1 被受体 HCC 细胞摄取后, 可以靶向 miR-194-5p, 促进 PD-Ls 的表达, 继而抑制 T 淋巴细胞和巨噬细胞功能, 诱导 HCC 免疫抑制。因此, lncRNA PCED1B-AS1 是一种潜在的 HCC 治疗靶点。

### 2.3 外泌体 lncRNA 对 HCC 血管生成的影响

肿瘤血管生成是指肿瘤组织形成新血管的过程。血管生成有利于肿瘤细胞获得充足的氧气和营养物质, 是促进肿瘤发生、发展的关键。血管生成是一个极其复杂的过程, 受肿瘤细胞或肿瘤微环境的诱导等因素调节, 涉及肿瘤细胞、内皮细胞、肿瘤微环境之间的相互作用。由于肿瘤组织中未成熟的血管受到周围肿瘤细胞的压迫, 导致生成的血管畸形、曲折。肿瘤血管

往往表现为血流混乱,且血管内皮细胞之间连接松散,有高度的渗漏性和通透性,这一特性有助于肿瘤细胞进入血管,随血液远处转移。目前,抗 HCC 血管生成已经成为一种治疗策略,较多学者开始深入研究 HCC 的血管生成过程。lncRNA 对肿瘤血管生成有促进和抑制的双重作用,外泌体 lncRNA 参与肿瘤细胞间、细胞间质间的物质运输和信号传导。HCC 分泌的外泌体 lncRNA 参与 HCC 血管生成。LI 等<sup>[16]</sup>研究发现,lncRNA SNHG16/miR-4500/GALNT1 轴在体外、体内外泌体介导的肿瘤血管生成中发挥重要作用。

目前,关于 HCC 源性外泌体 miRNA 促进和抑制肿瘤血管生成的研究很多,但外泌体 lncRNA 对 HCC 血管生成的影响研究极少,其参与 HCC 发生、发展的具体机制也不明确,仍需大量研究来进一步验证。

**2.4 外泌体 lncRNA 对 HCC 治疗药物疗效的影响** HCC 的治疗手段包括手术治疗、放疗、化疗、中医治疗等,这些方法可以有效控制原发灶,抑制肿瘤生长。化疗药物治疗是一种重要的 HCC 治疗手段。目前,有很多针对 HCC 的化疗药物,但耐药性是影响疗效的重要因素。索拉非尼和阿霉素是常规的 HCC 全身或局部化疗药物,HCC 对其有很强的耐药性<sup>[24]</sup>。为了更好地治疗 HCC,研究 HCC 先天或获得性耐药的具体机制是非常必要的。肿瘤耐药细胞分泌的外泌体可以通过传递 lncRNA 向敏感细胞传递耐药性<sup>[25]</sup>。TAKAHASHI 等<sup>[17]</sup>研究发现,TGF- $\beta$ 可以降低 HCC 细胞对索拉非尼/阿霉素的敏感性,同时促进 lncRNA-ROR 在 HCC 细胞及其外泌体中富集。受体细胞摄取了富集 lncRNA-ROR 的外泌体后,减少了化疗诱导的细胞死亡。WANG 等<sup>[18]</sup>发现,外泌体 lncRNA H19 通过海绵作用于 miR-520a-3p,上调 LIM 激酶 1,促进异丙酚治疗后的 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭,抑制 HCC 细胞凋亡。这一结果提示,通过干预受体细胞与 lncRNA 的作用,可以改善 HCC 对化疗药物的耐药性,或许这将会是一种新的 HCC 治疗方法。

### 3 外泌体 lncRNA 用于 HCC 诊断

早期 HCC 可以采取手术治疗(如肝切除、肝移植),然而,大多数的 HCC 患者都是在不可手术的晚期才被确诊<sup>[26]</sup>。因此,虽然 HCC 的诊断和治疗技术已经较为成熟,但早期诊断方法仍存在不足,从而导致患者预后不良。对于 HCC 的早期诊断或动态监测,需要一种新型、高灵敏度、高特异度,且可区分 HCC 与非 HCC 的微创指标。血清甲胎蛋白(AFP)是实验室诊断 HCC 的常用标志物,但其存在特异度较低、误诊率较高的缺点<sup>[27]</sup>。穿刺活检是诊断 HCC 的“金标准”,但其属于有创检查,容易造成肿瘤细胞经穿刺孔扩散。最近的研究表明,HCC 微环境中不

同细胞群体间的外泌体内容物(mRNA、miRNA、lncRNA 等)交换不仅在 HCC 的发生和维持中起着关键作用,而且可能是 HCC 敏感的非侵入性生物标志物和治疗靶点。外泌体 lncRNA 可以在体液中保持稳定状态,并存在代表不同肿瘤细胞特性的表达谱,研究这些 lncRNA 可能有利于 HCC 早期诊断。

LU 等<sup>[28]</sup>研究发现,HCC 外泌体分泌的 lncRNA (lncRNA ENSG00000248932.1、ENST00000440688.1、ENST00000457302.2)比 AFP 具有更高的诊断灵敏度和特异度,这 3 项 lncRNA 指标可能是预测慢性肝炎患者或健康人 HCC 发生风险的潜在生物标志物,也可用于 HCC 转移的动态监测。XU 等<sup>[29]</sup>证明,联合检测血清外泌体 lncRNA ENSG00000258332.1、LINC00635 和 AFP 诊断 HCC 的曲线下面积为 0.894,提示上述指标联合检测可能是一种可行的 HCC 诊断方法。除此之外,lncRNA ENSG00000258332.1 和 LINC00635 高表达与 HCC 淋巴结转移、TNM 分期有关,且可预测 HCC 患者的存活期,而且在患者接受手术治疗后上述两种 lncRNA 水平均显著降低,提示 lncRNA 有助于 HCC 患者的临床分期和预后评估。经过多因素分析,LEE 等<sup>[30]</sup>发现,外泌体 lncRNA-ATB 是 HCC 进展的独立预测因子,外泌体 lncRNA-ATB 水平高的患者存活率明显降低,提示 lncRNA-ATB 可以作为 HCC 患者的预后标志物。HUANG 等<sup>[10]</sup>发现,血清外泌体 lnc85 在 AFP 阳性和 AFP 阴性的 HCC 患者中均有较高的表达水平,并且可以很好地区分 AFP 阴性的 HCC 患者、健康人及肝硬化患者,此发现提示 lnc85 有作为 HCC 生物标志物的潜力。

### 4 总结与展望

综上所述,外泌体与 HCC 关系密切,作为与周围基质交流的桥梁,外泌体可以调节肿瘤微环境和细胞间的通讯。HCC 外泌体 lncRNA 在 HCC 的发生、发展、侵袭、转移中发挥着重要作用,也可用于 HCC 的早期诊断、治疗及预后评估。但仍存在一些认知及技术方面的不足:(1)外泌体的分离、纯化技术不成熟,无法保证外泌体的纯度、活性;(2)外泌体由多种细胞分泌,如何确定其来源还有待研究;(3)外泌体作为靶向治疗药物载体的体外合成技术还有待提高;(4)外泌体 lncRNA 在多种肿瘤中发挥作用,但具体机制不明确;(5)外泌体 lncRNA 作为 HCC 诊断分子标志物的特异性还无法确定;(6)多个外泌体 lncRNA 对 HCC 有相同的作用靶点,完全解析其调控网络仍较困难。相信随着对外泌体 lncRNA 的深入研究,上述问题均可被逐一解决。研究 HCC 外泌体 lncRNA 的作用对 HCC 甚至其他肿瘤的诊疗均具有重要意义。

### 参考文献

[1] 张婷,曹文斋,钟森.基于细胞外泌体的肝癌转移机制及

- 靶向抗癌治疗的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020,28(12):953-957.
- [2] PIÑERO F, DIRCHWOLF M, PESSÓA M G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells Basel*, 2020, 9(6):1370.
- [3] LI X, LI C, ZHANG L, et al. The significance of exosomes in the development and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):1.
- [4] HUANG Z, ZHOU J K, PENG Y, et al. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):77.
- [5] DOYLE L M, WANG M Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. *Cells Basel*, 2019, 8(7):727.
- [6] ZHU L, SUN H T, WANG S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):152.
- [7] ABUDOUREYIMU M, ZHOU H, ZHI Y, et al. Recent progress in the emerging role of exosome in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2):e12541.
- [8] SUN C, WANG P, DONG W, et al. LncRNA PVT1 promotes exosome secretion through YKT6, RAB7, and VAMP3 in pancreatic cancer[J]. *Aging*, 2020, 12(11):10427-10440.
- [9] PIAO H Y, GUO S, WANG Y, et al. Exosome-transmitted lncRNA PCGEM1 promotes invasive and metastasis in gastric cancer by maintaining the stability of SNAI1 [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(2):246-256.
- [10] HUANG X, SUN L, WEN S, et al. RNA sequencing of plasma exosomes revealed novel functional long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9):3338-3349.
- [11] CAO S, ZHENG H, SUN B, et al. Long non-coding RNA highly up-regulated in liver cancer promotes exosome secretion[J]. *World J Gastroentero*, 2019, 25(35):5283-5299.
- [12] WANG J, PU J, ZHANG Y, et al. Exosome-transmitted long non-coding RNA SENP3-EIF4A1 suppresses the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12):11550-11567.
- [13] YANG L, PENG X, LI Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes exosome secretion by regulating RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):78.
- [14] LI X, LEI Y, WU M, et al. Regulation of macrophage activation and polarization by HCC-derived exosomal lncRNA TUC339[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):2958.
- [15] FAN F, CHEN K, LU X, et al. Dual targeting of PD-L1 and PD-L2 by PCED1B-AS1 via sponging hsa-miR-194-5p induces immunosuppression in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2):444-458.
- [16] LI S, QI Y, HUANG Y, et al. Exosome-derived SNHG16 sponging miR-4500 activates HUVEC angiogenesis by targeting GALNT1 via PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(4):667-682.
- [17] 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.
- [18] WANG D, XING N, YANG T, et al. Exosomal lncRNA H19 promotes the progression of hepatocellular carcinoma treated with Propofol via miR-520a-3p/LIMK1 axis [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(19):7218-7230.
- [19] IACCARINO I, KLAPPER W. LncRNA as cancer biomarkers[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 23(48):27-41.
- [20] CHENG Y Q, WANG S B, LIU J H, et al. Modifying the tumour microenvironment and reverting tumour cells: new strategies for treating malignant tumours [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8):e12865.
- [21] ZHANG L, YU D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2):455-468.
- [22] KENIFIC C M, ZHANG H, LYDEN D. An exosome pathway without an ESCRT[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):105-106.
- [23] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.
- [24] GAO S, NI Q, WU X, et al. GHR knockdown enhances the sensitivity of HCC cells to sorafenib[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18):18127-18136.
- [25] 完家进, 朱芮, 杨联河. 外泌体与肿瘤化疗耐药研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(12):891-896.
- [26] 吴俊艺, 赖智德, 田毅峰, 等. 血清外泌体来源的 microRNA-221-3p 在肝细胞癌中的表达及意义 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(8):1768-1772.
- [27] 王月, 许炜璐, 柴晓哲. 血清 AKR1B10 和甲胎蛋白联合检测对肝细胞癌诊断的意义 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(6):541-543.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.