

# 外泌体 lncRNA 在肝细胞癌诊断与预后评估中的应用研究进展

罗慧妮<sup>1</sup> 韦忠恒<sup>2</sup> (通讯作者)

1.右江民族医学院研究生学院 广西 百色 533000

2.右江民族医学院附属医院肿瘤科 广西 百色 533000

**【摘要】**：肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症相关死亡的主要原因之一，其高发病率、高复发率和高死亡率对临床诊疗构成重大挑战。外泌体作为直径 40 至 150nm 的细胞外囊泡，携带包括长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在内的多种生物分子，在肿瘤发生发展中发挥关键作用。近年研究表明，外泌体来源的 lncRNA 如 THEMIS2-211、CRNDE、ATB 等具有作为 HCC 诊断标志物和预后预测因子的潜力。这些 lncRNA 通过参与基因组不稳定性调控、肿瘤微环境重塑等机制影响 HCC 进展，且在体液中稳定性高，易于检测。本文系统综述外泌体 lncRNA 在 HCC 早期诊断、预后评估和治疗反应预测中的研究进展，并探讨其临床应用前景与挑战。

**【关键词】**：外泌体；长链非编码 RNA；肝细胞癌；诊断；预后；生物标志物

DOI:10.12417/2705-098X.26.06.002

## 1 引言

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第三大癌症死亡原因，每年导致超过 70 万例死亡<sup>[1,2]</sup>。由于缺乏有效的早期诊断方法，大多数 HCC 患者在确诊时已处于晚期，治疗选择有限且预后较差<sup>[3]</sup>。

目前临床常用的诊断标志物如甲胎蛋白敏感性和特异性不足，亟需开发更可靠的生物标志物<sup>[4]</sup>。外泌体是细胞分泌的纳米级囊泡结构，携带蛋白质、脂质和核酸等多种生物活性分子，在细胞间通讯中扮演重要角色<sup>[5,6]</sup>。

近年研究发现，肿瘤来源的外泌体可通过传递遗传物质调控受体细胞的生物学行为，参与肿瘤发生、转移和免疫逃逸等过程<sup>[7]</sup>。特别值得注意的是，外泌体包裹的 lncRNA 能在体液中稳定存在，避免了酶降解，使其成为理想的液体活检靶标<sup>[8]</sup>。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子，越来越多的证据表明其在 HCC 发生发展中发挥关键调控作用<sup>[9]</sup>。外泌体来源的 lncRNA 不仅可作为 HCC 诊断和预后的生物标志物，还可能成为治疗干预的新靶点<sup>[10,11]</sup>。

本文将从分子机制到临床应用，全面综述外泌体 lncRNA 在 HCC 诊疗领域的最新研究进展。

## 2 外泌体 lncRNA 的生物学特性及其在 HCC 中的作用机制

### 2.1 外泌体 lncRNA 的生物学特性

外泌体是多种细胞类型所分泌的纳米大小的囊泡，其携带的 lncRNA 呈现出独特的生物学特性，外泌体包裹的 lncRNA 可逃过体液中酶的降解，维持良好的表达稳定效果，这一属性让它成为理想的液体活检靶标，与游离 lncRNA 作对比，外泌体 lncRNA 在血浆中的检测水平更上乘，诊断比值比 (Diagnostic Odds Ratio, DOR) 和曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC)

等指标的表现达到更优水平<sup>[12]</sup>。

外泌体 lncRNA 在血浆、血清等不同体液里的表达谱有差异现象，体现出样本类型的选择对检测结果影响颇大，从分子特征这一角度看，外泌体 lncRNA 呈现出组织特异的表达模式，可体现出来源细胞的生理或病理情形，可在 HCC 细胞分泌的外泌体中检测到肿瘤特异性 lncRNA，在健康个体身上，这些分子表达水平极低，甚至完全不表达<sup>[13,14]</sup>，外泌体双层膜结构既保护 lncRNA 不被降解，还依靠表面标志物 (如 CD63、CD9) 来介导靶向投递，实现细胞彼此间的特异性通讯<sup>[11]</sup>。

### 2.2 外泌体 lncRNA 参与 HCC 发生发展的分子机制

外泌体 lncRNA 借助多种机制对 HCC 的发生发展进行调控，外泌体 lncRNA 可对基因组稳定性施加影响，借助“突变子假说”参与 HCC 基因组不稳定性的调控，研究人员设计了将 lncRNA 表达水平与体细胞突变数相结合的计算框架，筛选出一组跟基因组不稳定性相关的 lncRNA，这些分子也许可作为 HCC 预后预测的标志物<sup>[15]</sup>。就肿瘤微环境调控而言，外泌体 lncRNA 以调节巨噬细胞功能的方式参与 HCC 进展，肿瘤衍生的外泌体携有特定的 lncRNA 亚群，可由肿瘤相关巨噬细胞摄取，让其表型与功能产生变化，助力免疫抑制微环境的构建<sup>[16]</sup>。

有研究证实外泌体长链非编码 RNA-激活转化生长因子β 信号通路 (Long non-coding RNA activated by TGF-β, lncRNA ATB) 可通过激活特定信号通路，促进 HCC 细胞侵袭转移，外泌体 lncRNA 还参与到表观遗传的调控进程里，5-甲基胞嘧啶 (5-Methylcytosine, m5c) 甲基化修饰对应的 lncRNA 特征可以预测 HCC 患者总体存活情况<sup>[17]</sup>，这些甲基转移酶相关的 lncRNA 借助影响基因表达的表观调控网络，参与 HCC 的出现与发展进程，为掌握 HCC 分子机制提供了新的视角。

### 3 外泌体 lncRNA 在 HCC 诊断中的应用

#### 3.1 外泌体 lncRNA 作为 HCC 诊断标志物的优势

与传统诊断方法相比,外泌体 lncRNA 具有多项优势。首先,外泌体 lncRNA 在体液中稳定性高,能够抵抗核酸酶的降解,保证检测结果的可靠性<sup>[8,18]</sup>。其次,外泌体 lncRNA 具有组织特异性,可反映来源细胞的病理状态,提高诊断特异性。

此外,基于液体活检的外泌体 lncRNA 检测具有非侵入性、可重复取样等优点,适合用于 HCC 的早期筛查和动态监测<sup>[19,20]</sup>。临床研究显示,外泌体 lncRNA 组合如胸腺细胞选择相关家族成员 2-211 (Thymocyte Selection Associated Family Member 2-211, THEMIS2-211) 的诊断性能优于传统标志物 AFP。通过整合多个外泌体 lncRNA 的表达谱,可构建诊断模型,显著提高 HCC 检测的敏感性和特异性<sup>[21]</sup>。值得注意的是,不同来源样本(如血浆与血清)中外泌体 lncRNA 的诊断效能存在差异,优化样本采集和处理流程对提高检测一致性至关重要。

#### 3.2 具有诊断潜力的外泌体 lncRNA 分子

多项研究已鉴定出多个具有 HCC 诊断价值的外泌体 lncRNA<sup>[22]</sup>。血清小细胞外囊泡来源的 lncRNA (Extracellular Vesicle long non-coding RNA, EV-lncRNA) 通过全转录组分析筛选,在 HCC 患者中呈现特异性表达模式。研究人员通过比较两个独立 HCC 数据集的 lncRNA 表达谱,鉴定出一组驱动致癌的 lncRNA 候选分子,这些分子在 HCC 患者血清和小 EV 中表达显著改变<sup>[23]</sup>。外泌体结肠直肠癌差异表达长链非编码 RNA (Colorectal Neoplasia Differentially Expressed long non-coding RNA, lncRNA CRNDE) 是另一个有前景的诊断标志物。一项纳入 166 例 HCC 患者和 100 例健康志愿者的研究表明,血清外泌体 lncRNA CRNDE 在 HCC 患者中表达水平显著升高,且与临床病理特征相关<sup>[24]</sup>。

此外,外泌体 lncRNA ATB 也被多项研究证实可作为 HCC 诊断的生物标志物,其表达水平与肿瘤进展密切相关<sup>[25]</sup>。近期研究还发现,基于外泌体 lncRNA 的组合标志物可进一步提高 HCC 诊断准确性。例如,整合多个外泌体 lncRNA 的表达谱联合甲胎蛋白构建诊断模型,其性能优于单一标志物。这种多分子组合策略有望解决 HCC 异质性带来的诊断挑战<sup>[22]</sup>。

### 4 外泌体 lncRNA 在 HCC 预后评估中的应用

#### 4.1 外泌体 lncRNA 作为预后标志物的研究

外泌体 lncRNA 于 HCC 预后评估中展现出关键价值,外泌体相关 lncRNA 模块和 HCC 患者临床结局呈现显著相关性,可用来构建预后的预测模型<sup>[26]</sup>,对与外泌体生物发生、分泌及生物标志物相关的基因进行分析,研究人员筛选出一组和 HCC 预后相关的 lncRNA,这些分子大概会成为预测患者生存的新型指标物。基因组不稳定性是左右 HCC 预后的关键要素,而

外泌体 lncRNA 可反映肿瘤基因组不稳定的表现,借助单变量和多变量分析筛选得到的“突变子衍生” lncRNA,可对 HCC 患者临床结局进行预估,这些 lncRNA 跟体细胞突变负荷相关联,可作为基因组不稳定性替代性标志物,为预后评估给出分子依据<sup>[15]</sup>。外泌体 lncRNA 同样能预测 HCC 患者对治疗的反应程度,特定外泌体 lncRNA 特征跟免疫检查点阻断治疗和经肝动脉化疗栓塞治疗 (Transarterial chemoembolization, TACE) 的疗效相关联,外泌体 lncRNA 的预测模型可以识别那些对上述治疗反应不好的患者群体,为个体化治疗决策的制定提供借鉴。

#### 4.2 具有预后预测价值的外泌体 lncRNA 分子

多项研究已鉴定出多个具有预后预测价值的外泌体 lncRNA<sup>[27]</sup>。外泌体 lncRNA CRNDE 不仅具有诊断价值,其表达水平还与 HCC 患者的不良预后相关。高表达 CRNDE 的患者往往生存期较短,肿瘤进展更快,提示该分子可能作为预后评估的分子标志物<sup>[24]</sup>。外泌体 lncRNA ATB 也被证实与 HCC 预后相关。荟萃分析结果显示,外泌体转移的非编码 RNA 在预测 HCC 结局方面具有重要价值<sup>[28]</sup>。这些外泌体 ncRNA 通过调控肿瘤微环境、促进血管生成等机制影响 HCC 进展,其表达水平可反映肿瘤的生物行为 and 患者的临床结局。甲基化修饰相关 lncRNA 是另一类有前景的预后标志物。研究人员构建了 m5C 甲基转移酶相关 lncRNA 的总体生存特征模型,该模型可有效预测 HCC 患者的临床结局。这些表观遗传调控相关的 lncRNA 通过影响基因表达网络参与 HCC 进展,为预后评估提供了新的分子视角。

### 5 外泌体 lncRNA 在 HCC 治疗中的潜在应用

#### 5.1 外泌体 lncRNA 作为治疗靶点的潜力

外泌体 lncRNA 不仅可作为诊断和预后标志物,还具有作为 HCC 治疗靶点的潜力。研究表明,外泌体 lncRNA 通过调控肿瘤微环境、介导治疗抵抗等机制影响 HCC 进展,干预这些分子的表达或功能可能成为新的治疗策略。例如,靶向促进抑癌外泌体 lncRNA 的表达,或可阻断 HCC 的进展和转移<sup>[29]</sup>。外泌体 lncRNA 还参与调节 HCC 对免疫治疗的响应。特定 lncRNA 特征与免疫检查点阻断治疗的疗效相关,提示这些分子可能作为预测生物标志物和治疗靶点<sup>[30]</sup>。通过调控外泌体 lncRNA 的表达,有望改善 HCC 患者的免疫治疗响应率,提高临床获益。此外,外泌体 lncRNA 的甲基化修饰(如 m5C)也显示出治疗干预潜力。m5C 甲基转移酶相关 lncRNA 特征不仅具有预后价值,还可能成为表观遗传治疗的靶点。靶向这些修饰酶或相关 lncRNA,或可改变 HCC 的表观遗传景观,抑制肿瘤进展。

#### 5.2 基于外泌体 lncRNA 的治疗策略

基于外泌体 lncRNA 的治疗策略主要包括两个方面:一是

靶向抑制促癌外泌体 lncRNA，二是利用工程化外泌体递送治疗性 lncRNA。在抑制促癌 lncRNA 方面，反义寡核苷酸（Antisense oligonucleotides, ASO）、小干扰 RNA（Small Interfering RNA, siRNA）等技术可用于沉默特定外泌体 lncRNA 的表达，如 CRNDE 等<sup>[24]</sup>。这些方法在临床前模型中已显示出抗肿瘤效果，有望转化为临床应用。工程化外泌体为 lncRNA 递送提供了理想平台。外泌体具有天然的靶向性和生物相容性，可通过改造装载抑癌 lncRNA，实现特异性递送<sup>[31,32]</sup>。

随着外泌体修饰技术的发展，基于外泌体的 lncRNA 递送系统在 HCC 靶向治疗中展现出广阔前景。外泌体 lncRNA 还可用于预测治疗响应，指导个体化治疗。例如，特定 lncRNA 特征可预测 HCC 患者对 TACE 或免疫治疗的响应，帮助临床医生选择最可能受益的治疗方案。这种“治疗伴随诊断”策略有望提高 HCC 治疗的精准性和有效性。

## 6 讨论

尽管外泌体 lncRNA 在 HCC 诊疗中展现出巨大潜力，但其临床应用仍面临多项挑战<sup>[33]</sup>。技术层面，外泌体分离和 lncRNA 检测方法的标准化是亟待解决的问题。不同研究采用的外泌体分离技术（如超速离心、试剂盒法等）和 lncRNA 检测平台存在差异，导致结果难以直接比较。建立统一的技术标准和操作流程对推动领域发展至关重要。生物学层面，HCC 的高度异质性为外泌体 lncRNA 研究带来挑战。不同病因（如 HBV、HCV、酒精等）和分子亚型的 HCC 可能具有独特的外泌体 lncRNA 特征，需要大样本、多中心研究验证标志物的普

适性。

此外，外泌体 lncRNA 的生物学功能和调控网络尚未完全阐明，需要更多机制研究支持其临床应用。转化应用层面，外泌体 lncRNA 从实验室到临床的转化面临诸多障碍。包括检测方法的灵敏度、特异性和可重复性验证，成本效益分析，以及监管审批路径等。这些转化研究需要跨学科团队合作和产业界参与，才能加速临床应用进程。

未来研究应重点关注以下几个方向：

首先，开展大规模、前瞻性临床研究验证外泌体 lncRNA 的诊断和预后价值。通过多中心合作，建立标准化的样本采集、处理和分析流程，评估标志物在真实世界临床环境中的性能。整合外泌体 lncRNA 与其他分子标志物（如蛋白质、代谢物等），构建多组学诊断和预后模型，有望进一步提高预测准确性<sup>[34]</sup>。

其次，深入探究外泌体 lncRNA 的分子机制，为治疗干预提供新靶点。利用基因编辑、单细胞测序等先进技术，解析外泌体 lncRNA 在 HCC 发生发展中的精确作用。特别值得关注的是外泌体 lncRNA 如何调控肿瘤微环境，影响免疫治疗响应，这可能为联合治疗策略提供理论基础。

最后，开发基于外泌体 lncRNA 的液体活检技术和治疗产品。优化外泌体 lncRNA 的检测方法，提高灵敏度和特异性，降低成本，推动临床转化。探索工程化外泌体作为 lncRNA 递送载体的应用，开发新型靶向治疗策略。随着这些研究的深入，外泌体 lncRNA 有望成为 HCC 精准医疗的重要组成部分，改善患者临床结局。

## 参考文献：

- [1] YUE Y,TAO J,AN D,et al.A prognostic exosome-related long non-coding RNAs risk model related to the immune microenvironment and therapeutic responses for patients with liver hepatocellular carcinoma[J].Heliyon,2024,10(2):e24462.
- [2] SIEGEL RL,MILLER KD,JEMAL A.Cancer statistics,2020.CA Cancer[J].Clin,2020,70:7-30.
- [3] XU Y,YU X,ZHANG Q,et al.A novel classification of HCC basing on fatty-acid-associated lncRNA[J].Sci Rep,2022,12(1):18863.
- [4] GUPTA S,BENT S,KOHLWES J.Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C.A systematic review and critical analysis[J].Ann Intern Med,2003,139(1):46-50.
- [5] TAO Q,ZHU K,ZHAN Y,et al.Construction of a novel exosomes-related gene signature in hepatocellular carcinoma[J].Frontiers in cell and developmental biology,2022,10:997734.
- [6] CHEN W,MAO Y,LIU C,et al.Exosome in Hepatocellular Carcinoma:an update[J].Journal of Cancer,2021,12(9):2526-36.
- [7] DA COSTA VR,ARALDI RP,VIGERELLI H,et al.Exosomes in the Tumor Microenvironment:From Biology to Clinical Applications[J].Cells,2021,10(10):2617.
- [8] SHI M,JIA J S,GAO G S,et al.Advances and challenges of exosome-derived noncoding RNAs for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment[J].Biochemistry and biophysics reports,2024,38:101695.
- [9] SHI Z,JIN S,LIU X,et al.The epigenetic regulatory network of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J].Genes&diseases, 2025,12(5):101534.
- [10] 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.
- [11] XIA H,HUANG Z,LIU S,et al.Exosomal Non-Coding RNAs:Regulatory and Therapeutic Target of Hepatocellular Carcinoma[J].Frontiers in oncology,2021,11:653846.
- [12] ZHU K,YANG J,ZHU H,et al.Diagnostic value of exosome derived long noncoding RNA in gastric cancer in Chinese population:A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J].Medicine,2021,100(51):e28153.
- [13] SUN L,SU Y,LIU X,et al.Serum and exosome long non coding RNAs as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma[J].Cancer,2018,9(15):2631-2639.
- [14] CAO SQ,ZHENG H,SUN BC,et al.Long non-coding RNA highly up-regulated in liver cancer promotes exosome secretion.[J].World J Gastroenterol,2019,25(35):5283-5299.
- [15] TANG X,MIAO Y,WANG J,et al.Identification of Mutator-Derived lncRNA Signatures of Genomic Instability for Promoting the Clinical Outcome in Hepatocellular Carcinoma[J].Computational and mathematical methods in medicine,2021,2021:1205029.
- [16] 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.
- [17] PAN Q,YI C,ZHANG Y.Overall Survival Signature of 5-Methylcytosine Regulators Related Long Non-Coding RNA in Hepatocellular Carcinoma[J].Frontiers in oncology,2022,12:884377.
- [18] WU J,LI X,YIN X,et al.Rapid detection of plasma exosomal LncRNA CASC9 for HCC using RT-RPA-CRISPR/Cas12a assay[J].Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,2025,266:117085.
- [19] WU J,LI X,YIN X,et al.Rapid detection of plasma exosomal LncRNA CASC9 for HCC using RT-RPA-CRISPR/Cas12a assay[J].Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,2025,266:117085.
- [20] ZHU L,LOU Y,XIAO Q,et al.Establishment and Evaluation of Exosomes-Related Gene Risk Model in Hepatocellular Carcinoma[J].Biochemical genetics,2024,62(2):698-717.
- [21] YAO J,HUA X,SHI J,et al.LncRNA THEMIS2-211,a tumor-originated circulating exosomal biomarker,promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by functioning as a competing endogenous RNA[J].FASEB journal,2022,36(4):e22238.
- [22] 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].Cell Mol Med,2020,24(2):1311-1318.
- [23] KIM S S,BAEK G O,SON J A,et al.Early detection of hepatocellular carcinoma via liquid biopsy:panel of small extracellular vesicle-derived long noncoding RNAs identified as markers[J].Molecular oncology,2021,15(10):2715-31.
- [24] WANG T,ZHU H,XIAO M,et al.Serum exosomal long noncoding RNA CRNDE as a prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J].Journal of clinical laboratory analysis,2021,35(11):e23959.
- [25] LEE YR,KIM G,TAK WY,et al.Circulating exosomal noncoding RNAs as prognostic biomarkers in human hepatocellular carcinoma[J].Int J Cancer,2019,144(6):1444-1452.
- [26] PENG W,BAI S,ZHENG M,et al.An exosome-related lncRNA signature correlates with prognosis,immune microenvironment,and therapeutic responses in hepatocellular carcinoma[J].Translational oncology,2023,31:101651.
- [27] HOU Y,YU Z,TAM N L,et al.Exosome-related lncRNAs as predictors of HCC patient survival:A prognostic model[J].Am J Transl Res.2018;10:1648-1662.
- [28] NIE G,LIAN N,PENG D,et al.Prognostic value of exosomal noncoding RNA in hepatocellular carcinoma:a meta-analysis[J].Carcinogenesis,2022,43(8):754-65.
- [29] 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.
- [30] ZHAO B,ZHENG X,WANG Y,et al.Lnc-CCNH-8 promotes immune escape by up-regulating PD-L1 in hepatocellular carcinoma[J].Mol Ther Nucleic Acids,2024,35(1):102125.

- [31] HUI B,LU C,WANG J,et al.Engineered exosomes for co-delivery of PGM5-AS1 and oxaliplatin to reverse drug resistance in colon cancer[J].Cell Physiol,2022,237(1):911-933.
- [32] HUANG X,WU W,JING D,et al.Engineered exosome as targeted lncRNA MEG3 delivery vehicles for osteosarcoma therapy[J].Control Release,2022,343:107-117.
- [33] 叶开,李莉,徐雪莹,等.外泌体 LncRNA SFTA1P 和 miR-483-3p 诊断乙型肝炎病毒相关性肝癌的价值研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2024,45(11):1007-11.
- [34] MIRZAEI-NASAB F,MAJD A,SEYEDENA Y,et al.Integrative analysis of exosomal ncRNAs and their regulatory networks in liver cancer progression[J].Practical laboratory medicine,2025,45:e00464.