

## 外泌体非编码 RNA 作为结直肠癌标志物的研究进展

张梅, 杨惠雯, 周瑶, 蓝婷\*

(徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221004)

**摘要:** 结直肠癌是目前全球常见恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在我国逐年升高, 早期发现及治疗对改善患者的生活质量有重要意义。而结肠镜下病理活检和结直肠癌血清标志物检测无法完全实现早期诊断。外泌体是一种直径为 30~140 nm 的双层膜囊泡结构, 具有异质性和稳定性, 存在于几乎所有的体液中。研究表明, 外泌体非编码 RNA (miRNA、circRNA、lncRNA) 与肿瘤的发生发展有着密切关系。本文对近年来外泌体非编码 RNA 作为结直肠癌诊断、预后及耐药的标志物相关研究作一综述。

**关键词:** 外泌体; 非编码 RNA; 标志物; 结直肠癌; 诊断; 预后; 耐药

**中图分类号:** R735 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2024)05-0375-05

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3882.2024.05.011

## Research progress on exosomal non-coding RNA as a biomarker for colorectal cancer

ZHANG Mei, YANG Huiwen, ZHOU Yao, LAN Ting\*

(School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

**Abstract:** Currently, colorectal cancer is one of the common malignant tumors around the world, and its morbidity and mortality rates are increasing year by year in China. Early detection and treatment are of great important to improve patients' lives. However, colonoscopic pathological biopsy and colorectal cancer serum markers cannot fully achieve early diagnosis. Exosomes are double-membrane vesicle structures with a diameter of 30-140 nm, which are heterogeneous and stable and exist in almost all body fluids. Studies have shown that exosomal non-coding RNAs (miRNAs, circRNAs, and lncRNAs) are closely related to tumor development. In this paper, we summarize the recent research progress on exosomal non-coding RNAs as markers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer and drug resistance.

**Key words:** exosome; non-coding RNAs; biomarker; colorectal cancer; diagnosis; prognosis; drug resistance

结直肠癌是目前全球常见恶性肿瘤, 在我国其发病率和死亡率逐年升高, 截止到 2022 年, 结直肠癌发病率已位于恶性肿瘤的第 2 位<sup>[1]</sup>。然而, 大多数结直肠癌患者出现临床症状时已处于晚期, 且结直肠癌的 5 年相对生存率与结直肠癌的分期、分级呈负相关<sup>[2-4]</sup>。早诊断、早治疗成为结直肠癌治疗的一大难题<sup>[5]</sup>。因此, 寻找结直肠癌的早期诊断标志物对于降低我国结直肠癌的发病率和死亡率具有重要意义。

目前, 结肠镜下病理活检是诊断结直肠癌的金标准<sup>[4]</sup>。然而, 结肠镜检查前需要进行清肠等准备工作, 患者不适感较强, 依从性较低, 且检查效果与操作人员的熟练程度有关, 易漏检 10 mm 以下腺瘤或其他良性疾病, 因此结肠镜下病理活检并未成为

诊断早期结直肠癌的首选方案<sup>[6-9]</sup>。与结肠镜下病理活检相比, 血清学检查具有良好的依从性。癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199) 是在临床上广泛应用的肿瘤标志物, 有研究表明 CEA 诊断结直肠癌的敏感度和特异度分别为 48.23%、79.75%, CA199 诊断结直肠癌的敏感度和特异度分别为 41.08%、85.73%<sup>[10]</sup>。张鑫东等<sup>[11]</sup>的结果显示, CEA 和 CA199 诊断结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastasis, CRLM) 的受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.711 和 0.637。并且 CEA 和 CA199 对结直肠癌的晚期诊断价值高于早期诊断价值<sup>[12]</sup>。胰岛素样生长因子结合蛋白 2

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81802063); 中国博士后面上项目 (2022M722679)

\* 通信作者, E-mail: tinglan@xzhmu.edu.cn

(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP-2)、环氧合酶(cyclooxygenase, COX-2)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)甲基化和游离的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是结直肠癌诊断的新型血清标志物<sup>[13-15]</sup>。IGFBP-2和COX-2与结直肠癌的发生发展有关,参与人体内多种反应,易受激素、营养状态等多种因素的影响,因此敏感度和特异度较低<sup>[15]</sup>。DNA甲基化参与肿瘤的发生发展<sup>[16]</sup>,因此血清ctDNA甲基化诊断结直肠癌(AUC=0.937,敏感度:86.6%;特异度:88.1%)以及评估预后(高水平ctDNA甲基化与低水平ctDNA甲基化的5年无复发生存率和总生存率分别为73.4%、64.0%和81.2%、79.0%)具有良好应用价值,但血清中ctDNA含量少、半衰期短、检测难度大,也无法作为结直肠癌诊断的理想手段<sup>[17]</sup>。ncRNA是一群不能被翻译为蛋白质的RNA,主要包括微RNA(miRNA)、环状RNA(circRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)。ncRNA参与调控癌症的发生发展,研究表明多种ncRNA可作为结直肠癌的诊断标志物<sup>[18]</sup>。但血清中游离的ncRNA容易被酶降解,且表达受环境因素影响大。外泌体是一种平均直径为30~140 nm的腔内囊泡<sup>[19]</sup>,人体内细胞均可分泌,在血液、尿液、脑脊液等体液中稳定存在。研究发现外泌体及外泌体内容物参与肿瘤的形成、发展和转移,且癌细胞比正常细胞释放更多的外泌体<sup>[20-22]</sup>。外泌体的双层脂膜结构保护内容物ncRNA不被酶降解,避免ncRNA受温度和pH的干扰<sup>[21-23]</sup>。外泌体来源的非编码RNA参与肿瘤微环境的形成,调控肿瘤的迁移和侵袭,在肿瘤的发生发展及耐药中有着重要作用。本文将重点介绍外泌体ncRNA作为结直肠癌诊断标志物的作用。

## 1 外泌体 miRNA 作为结直肠癌的诊断标志物

miRNA是一类大小为21~24nt的非编码单链RNA<sup>[24]</sup>。miRNA在外泌体中含量高,可作为miRNA海绵的靶标,是竞争性内源RNA(ceRNA)网络的核心,不同miRNA通过相应靶轴在肿瘤的发生和进展中发挥着“癌基因”或“抑癌基因”的作用<sup>[25]</sup>。

近年来,许多研究表明外泌体miRNA可作为结直肠癌鉴别诊断的标志物。研究表明外泌体miR-6803-5p在结直肠癌晚期患者中显著升高,在血清外泌体中miR-6803-5p(AUC=0.740)和hsa-miRNA-3937(AUC=0.827)作为结直肠癌标志物的

诊断价值均高于CEA和CA199<sup>[26-27]</sup>。Qiao等<sup>[27]</sup>将外泌体has-miRNA-3937、CEA和CA199三者联合诊断结直肠癌,曲线下面积(AUC=0.889)显示三者联合诊断的效果最佳。另有研究表明血清外泌体miR-874在结直肠癌患者中显著降低<sup>[28]</sup>,与健康人群相比,外泌体miR-874诊断结直肠癌的AUC为0.818,敏感度为80.8%、特异度为78.6%;与CEA联用后诊断结直肠癌的AUC为0.894,敏感度和特异度分别为85.6%和81.4%;同时,外泌体miR-874诊断良性结直肠腺瘤患者的AUC为0.729、敏感度为76.8%、特异度为62.2%。由于单一的外泌体miRNA的结直肠癌检出率有限,研究人员建立了基于4个外泌体miRNA的诊断模型<sup>[29]</sup>,其中外泌体miR-654-5p、miR-126、miR-10b在结直肠癌患者中显著升高,而外泌体miR-144显著降低,结果显示AUC为0.913,模型召回率为0.91,准确度为0.6。Han等<sup>[30]</sup>研究发现外泌体中4种显著变化的外泌体miRNA(外泌体miR-15b、miR-16、miR-21、miR-31)不仅可以应用于结直肠癌的诊断,还可以用于结直肠癌和结直肠腺瘤的鉴别诊断。其中miR-15b诊断结直肠癌的价值最高(AUC=0.86),敏感度和特异度分别为81.33%和91.80%;而结直肠腺瘤和结直肠癌鉴别诊断价值最高单一指标为外泌体miR-16(AUC=0.79),敏感度和特异度分别为79.05%和71.55%。为了进一步评估外泌体miRNA联合检测的价值,该团队发现将外泌体miR-15b、miR-21、miR-31联合检测诊断结直肠癌和联合外泌体miR-16、miR-21、miR-31三个指标鉴别诊断结直肠癌和结直肠腺瘤的敏感度和特异度均优于单个指标。

外泌体miR-6803-5p还可作为结直肠癌患者预后的标志物。研究表明低表达外泌体miR-6803-5p的结直肠癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)更长<sup>[26]</sup>。与外泌体miR-6803-5p相反,外泌体miR-874低表达患者往往预后不良<sup>[28]</sup>。近年来研究发现miR-204-5p对肿瘤有抑制作用,外泌体miR-204-5p抑制靶基因*Bcl2*和*RAB22A*的表达进而诱导癌细胞凋亡并提高5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的药物敏感性<sup>[31]</sup>。Ning等<sup>[32]</sup>发现外泌体miR-99b-5p通过调节成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)抑制肿瘤的肝转移,与未发生肝转移的结直肠癌患者相比,外泌体miR-99b-5p诊断CRLM的AUC为0.733,与血清

诊断标志物(CEA、CA199、YK1、HSP90)联用后能提高 AUC 至 0.84。以上研究表明,外泌体 miRNA 在结直肠癌的预后诊断中有很大的应用前景。

## 2 外泌体 circRNA 作为结直肠癌的诊断标志物

circRNA 是一类不具有 5' 末端帽子和 3' 末端 poly(A) 尾巴的共价闭环状非编码 RNA, 闭环状结构可避免 circRNA 被相关酶降解<sup>[33]</sup>。外泌体来源的 circRNA 作为靶向递送的载体, 调节基因转录和翻译, 在肿瘤的发生发展及治疗中具有重要作用。

研究表明外泌体 circGAPVD1 可以作为结直肠癌鉴别诊断的标志物, 其 AUC 为 0.7662, 敏感度和特异度分别为 75.64% 和 71.79%, 其高表达与结直肠癌的淋巴转移和 TNM 分期显著相关 ( $P < 0.05$ )<sup>[34]</sup>。Pan 等<sup>[35]</sup>通过对 135 例结直肠癌患者、35 例良性肠道疾病 (benign intestinal disease, BID) 患者及 45 例健康者的血清外泌体 hsa-circ-0004771 进行 qRT-PCR 实验和 AUC 分析, 结果显示, 与健康者相比, 外泌体 hsa-circ-0004771 对结直肠癌鉴别诊断的 AUC 为 0.88、敏感度和特异度分别为 80.91% 和 82.86%, 并且外泌体 hsa-circ-0004771 对早期结直肠癌患者 (TNM 分期为 I/II) 也有良好的诊断价值 (AUC = 0.86; 敏感度: 81.43%; 特异度: 80.00%)。进一步研究发现, 与 BID 相比, 外泌体 hsa-circ-0004771 诊断早期结直肠癌的 AUC 为 0.81, 敏感度和特异度分别为 81.43% 和 74.29%<sup>[35]</sup>。此外, 结直肠癌患者血清中的外泌体 circ-PNN 水平显著升高, 鉴别诊断结直肠癌的 AUC 为 0.826, 敏感度和特异度分别为 89.7% 和 69.0%<sup>[36]</sup>。为了进一步评估外泌体 circ-PNN 对结直肠癌的早期诊断价值, 该团队对 TNM 分期为 I/II 的结直肠癌患者和健康者的血清外泌体 circ-PNN 进行 AUC 分析, 结果表明 AUC 为 0.854, 敏感度和特异度分别为 91.7% 和 69.0%。上述研究表明外泌体 hsa-circ-0004771 和外泌体 circ-PNN 作为结直肠癌的早期诊断标志物有很大潜力。

有结果显示, 外泌体 circ-0000338 可以作为结直肠癌患者 5-FU 耐药的诊断标志物 (AUC = 0.849; 敏感度: 83.33%; 特异度: 77.78%), 并且外泌体 circ-0000338 作为 miR-217/miR-485-3p 海绵靶标使结直肠癌细胞对 5-FU 产生耐药性<sup>[23]</sup>。另一项研究显示外泌体 ciRS-122 (hsa-circ-0005963) 在奥沙利铂 (oxaliplatin, L-OHP) 耐药的

结直肠癌患者中高表达, 通过 ciRS-122-miR-122-PKM2 轴形成 L-OHP 耐药, 表明外泌体 ciRS-122 具有作为 L-OHP 耐药诊断标志物的潜力<sup>[37]</sup>。Yang 等<sup>[38]</sup>结果显示外泌体 circ-PTPRA 作为 miR-671-5p 的海绵, 调节 miR-671-5p-SMAD4 轴促进 SMAD4 的表达, 进而调控结直肠癌的发展并提高放疗效果。外泌体 circPAGRAL (hsa-circ-0069313) 通过调节 miR-142-3p/miR-506-3p-TGF- $\beta$ 1 轴调控中性粒细胞 N1 向 N2 的转变, 促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[39]</sup>。此外, 结直肠癌患者外泌体中高表达的 circ-LPAR1 比低表达的患者 OS 更长 (风险比为 0.64,  $P < 0.05$ ), 提示外泌体 circ-LPAR1 可能作为结直肠癌预后的潜在诊断标志物<sup>[40]</sup>。

## 3 外泌体 lncRNA 作为结直肠癌的诊断标志物

lncRNA 是一类转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA, lncRNA 能够主动进入外泌体, 免受酶的降解, 不同来源外泌体 lncRNA 具有异质性, 外泌体来源的 lncRNA 在肿瘤的发生发展以及药物治疗中发挥着重要作用<sup>[41]</sup>。

2016 年, Liu 等<sup>[42]</sup>研究表明外泌体 lncRNA CRNDE-h 可以作为结直肠癌鉴别诊断的生物标志物, 发现与健康人群、BID 患者相比, lncRNA CRNDE-h 对结直肠癌的诊断价值 (AUC = 0.89) 优于传统指标 CEA, 而两者联用时诊断效果最佳 (AUC = 0.91)。Ng 等<sup>[43]</sup>为了研究外泌体 lncRNA 对结直肠癌诊断的性能, 招募了 18 例结直肠癌患者, 结果显示, 6 种 lncRNA 具有显著差异, 外泌体 LINC00152 在结直肠癌患者尤其晚期患者中显著降低 ( $P < 0.05$ ), 该研究结果提示外泌体 LINC00152 和外泌体 H19 有可能作为结直肠癌的潜在诊断标志物。另一项研究发现外泌体 LINC02418 在结直肠癌患者血清中显著升高, ROC 曲线显示, 与血清游离 LINC02418 (AUC = 0.6784) 相比, 外泌体 LINC02418 具有更好的诊断效果 (AUC = 0.8978; 敏感度: 95.2%; 特异度: 66.4%)<sup>[44]</sup>。Yu 等<sup>[45]</sup>在 207 例结直肠癌患者、20 例 BID 患者和 203 例健康者中发现 3 种显著上调的外泌体 lncRNA: 外泌体 FOXD2-AS1、NRIR 和 XLOC-009459, 其中, 仅使用外泌体 FOXD2-AS1 对结直肠癌进行诊断的特异度及敏感度均最佳; 然而, 单一的外泌体 lncRNA 的诊断能力有限, 该团队联合检测外泌体 FOXD2-AS1、NRIR 和 XLOC-009459, ROC 曲线表明, 联合检测的特异度和敏感

度均优于单一指标。

外泌体中的 lncRNA 不仅可以作为鉴别诊断的标志物,对于结直肠癌的预后判断也有一定价值。研究发现外泌体 CRNDE-h 的过表达可作为结直肠癌的独立预后因素,结果表明低表达外泌体 CRNDE-h 的结直肠癌患者的平均 5 年 OS 最高<sup>[42]</sup>。Zhang 等<sup>[46]</sup>建立了诊断结直肠癌复发的 5-exolncRNA 模型(外泌体 AF079515、CCAT1、UCA1、RP11-434B12.1 和 HOTTIP),研究结果表明该模型不仅可以诊断复发性结直肠癌(AUC = 0.891,敏感度和特异度分别为 88.8%和 85.7%),还可对复发风险进行分级。另一项研究显示,外泌体 lnc-HOXB8-1:2 在神经内分泌分化结直肠癌中显著上调,通过调节 hsa-miR-6825-5p-CXCR3 轴来促进结直肠癌的发展,为结直肠癌预后和诊断的生物标志物研究提供了新方向<sup>[47]</sup>。

#### 4 结 语

以上研究均表明外泌体 ncRNA 作为结直肠癌的诊断标志物有良好的应用前景,并且大部分外泌体 ncRNA 比传统血清诊断标志物 CEA 和 CA199 有更好的诊断效果,同时多项指标联合检测能够显著提高诊断阳性率。然而,外泌体 ncRNA 作为结直肠癌的诊断标志物存在一定局限性<sup>[48-49]</sup>:①外泌体 ncRNA 对于不同肿瘤 TNM 分期阶段和肿瘤亚型的结直肠癌的诊断作用仍缺乏相对全面且系统的研究;②传统外泌体分离方法复杂、耗时长,具有低通量、低纯度和低回收率的缺点;③无法精确定外泌体的来源;④大部分研究实验的样本量较小,外泌体 ncRNA 成为结直肠癌诊断的标志物还需提供更多实验数据。综上所述,我们迫切需要更尖端的外泌体分离和定位技术,阐明外泌体 ncRNA 在疾病发生发展中的作用机制,这将有助于临床实现结直肠癌的精准治疗;同时需要扩大临床样本量开展更深入的研究,从而不断推进外泌体 ncRNA 作为结直肠癌的诊断标志物在临床广泛应用。

#### 参考文献:

[1] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135(5):584-590.

[2] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72(2):338-344.

[3] 杜倩,邵春昕,邹亦群,等. 2015—2021 年北京市通州区结直肠癌早诊早治筛查结果分析[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(9):698-702.

[4] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1):16-38.

[5] Levin TR, Corley DA, Jensen CD, et al. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community-based population [J/OL]. Gastroenterology, 2018, 155(5):1383-1391. e5.

[6] 陈宏达,廖先珍,杜灵彬,等. 结肠镜、免疫法粪便潜血检测及风险分级筛查策略在结直肠癌筛查中的效果研究:一项多中心随机对照试验[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1):114-123.

[7] Tavanapong W, Oh J, Riegler MA, et al. Artificial intelligence for colonoscopy: past, present, and future [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2022, 26(8):3950-3965.

[8] Millien VO, Mansour NM. Bowel preparation for colonoscopy in 2020: a look at the past, present, and future [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020, 22(6):28.

[9] Wu ZW, Li Y, Zhang YB, et al. Colorectal cancer screening methods and molecular markers for early detection [J/OL]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19:1533033820980426.

[10] 刘琳,张养民. 血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(6):976-978, 982.

[11] 张鑫东,葛晓蕾,刘省存,等. 血清 CA199 和 CEA 对结直肠癌转移和预后预测的价值[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(1):57-61.

[12] 孙巍,王琼,刘娟. 血清肿瘤标志物在结直肠癌诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1):11-13.

[13] 张红霞,姜长杰,山素贞,等. IGFBP-2 与结直肠癌的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(2):109-112.

[14] Jiang HF, Zhou SJ, Li G. Novel biomarkers used for early diagnosis and tyrosine kinase inhibitors as targeted therapies in colorectal cancer [J/OL]. Front Pharmacol, 2023, 14:1189799.

[15] 吴晓尉,汪芳裕. COX-2 与结直肠癌关系的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(12):102-106.

[16] 代毅聪,陈凤容,王昆华. DNA 甲基化与胃肠道肿瘤研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(2):161-166.

[17] Mo SB, Dai WX, Wang H, et al. Early detection and prognosis prediction for colorectal cancer by circulating tumour DNA methylation haplotypes: a multicentre cohort study [J/OL]. EClinicalMedicine, 2023, 55:101717.

[18] Ponomaryova AA, Rykova EY, Solovyova AI, et al. Genomic and transcriptomic research in the discovery and application of colorectal cancer circulating markers [J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15):12407.

[19] Li X, Corbett AL, Taatizadeh E, et al. Challenges and opportunities in exosome research-Perspectives from biology, engineering, and cancer therapy [J/OL]. APL Bioeng, 2019, 3(1):011503.

[20] Bakhsh T, Alhazmi S, Ali Alburay N, et al. Exosomal miRNAs as a promising source of biomarkers in colorectal cancer progression [J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):4855.

[21] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J/OL]. Science, 2020, 367(6478):eaau6977.

- [22] Mimeault M, Batra SK. Molecular biomarkers of cancer stem/progenitor cells associated with progression, metastases, and treatment resistance of aggressive cancers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(2):234-254.
- [23] Zhao K, Cheng XH, Ye ZY, et al. Exosome-mediated transfer of circ\_0000338 enhances 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer through regulating microRNA 217 (miR-217) and miR-485-3p[J/OL]. *Mol Cell Biol*, 2021, 41(5):e00517-e00520.
- [24] Chen X, Xie D, Zhao Q, et al. MicroRNAs and complex diseases: from experimental results to computational models [J/OL]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(2):515-539.
- [25] Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7167.
- [26] Yan SS, Jiang Y, Liang CH, et al. Exosomal miR-6803-5p as potential diagnostic and prognostic marker in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5):4113-4119.
- [27] Qiao D, Gu CZ, Wang WW, et al. Tumor-originated exosomal hsa-miR-3937 as a minimally invasive early biomarker for liquid biopsy of colorectal cancer[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022:6990955.
- [28] Zhang N, Zhang PP, Huang JJ, et al. Reduced serum exosomal miR-874 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2):664-672.
- [29] Du G, Ren CR, Wang J, et al. The clinical value of blood miR-654-5p, miR-126, miR-10b, and miR-144 in the diagnosis of colorectal cancer[J/OL]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:8225966.
- [30] Han L, Shi WJ, Xie YB, et al. Diagnostic value of four serum exosome microRNAs panel for the detection of colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(8):970-979.
- [31] Yao SR, Yin Y, Jin GY, et al. Exosome-mediated delivery of miR-204-5p inhibits tumor growth and chemoresistance [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16):5989-5998.
- [32] Ning SF, Chen YS, Li SR, et al. Exosomal miR-99b-5p secreted from mesenchymal stem cells can retard the progression of colorectal cancer by targeting FGFR3 [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(8):2901-2917.
- [33] Huang C, Liang DM, Tatomer DC, et al. A length-dependent evolutionarily conserved pathway controls nuclear export of circular RNAs [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(9/10):639-644.
- [34] Li TK, Zhou TT, Wu J, et al. Plasma exosome-derived circGAPVD1 as a potential diagnostic marker for colorectal cancer [J/OL]. *Transl Oncol*, 2023, 31:101652.
- [35] Pan B, Qin J, Liu XX, et al. Identification of serum exosomal hsa-circ-0004771 as a novel diagnostic biomarker of colorectal cancer [J/OL]. *Front Genet*, 2019, 10:1096.
- [36] Xie Y, Li J, Li PL, et al. RNA-seq profiling of serum exosomal circular RNAs reveals circ-PNN as a potential biomarker for human colorectal cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10:982.
- [37] Wang XY, Zhang HY, Yang HO, et al. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(3):539-555.
- [38] Yang Y, Yang NW, Jiang J. Exosomal circ\_PTPRA inhibits tumorigenesis and promotes radiosensitivity in colorectal cancer by enriching the level of SMAD4 via competitively binding to miR-671-5p[J]. *Cytotechnology*, 2022, 74(1):51-64.
- [39] Shang AQ, Gu CZ, Wang WW, et al. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p- TGF- $\beta$ 1 axis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):117.
- [40] Zheng R, Zhang K, Tan SY, et al. Exosomal circLPAR1 functions in colorectal cancer diagnosis and tumorigenesis through suppressing BRD4 via METTL3-eIF3h interaction[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):49.
- [41] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function [J/OL]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2):e202009045.
- [42] Liu T, Zhang X, Gao SY, 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.
- [43] Ng CT, Azwar S, Yip WK, et al. Isolation and identification of long non-coding RNAs in exosomes derived from the serum of colorectal carcinoma patients[J/OL]. *Biology*, 2021, 10(9):918.
- [44] Zhao YH, Du TT, Du LT, et al. Long noncoding RNA LINC02418 regulates MELK expression by acting as a ceRNA and may serve as a diagnostic marker for colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8):568.
- [45] Yu M, Song XG, Zhao YJ, et al. Circulating serum exosomal long non-coding RNAs FOXD2-AS1, NR1R, and XLOC<sub>009459</sub> as diagnostic biomarkers for colorectal cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11:618967.
- [46] Zhang YL, Liu H, Liu XF, et al. Identification of an exosomal long non-coding RNAs panel for predicting recurrence risk in patients with colorectal cancer[J]. *Ageing*, 2020, 12(7):6067-6088.
- [47] Li XJ, Lan QS, Lai W, et al. Exosome-derived lnc-HOXB8-1: 2 induces tumor-associated macrophage infiltration to promote neuroendocrine differentiated colorectal cancer progression by sponging hsa-miR-6825-5p [J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):928.
- [48] Liu WZ, Ma ZJ, Kang XW. Current status and outlook of advances in exosome isolation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(24):7123-7141.
- [49] Sun ZW, Li J, Tong Y, et al. A ratiometric fluorescent biosensor based on self-fluorescent MOF and target-triggered rolling circle amplification for sensitive detection of exosome-derived miRNA[J/OL]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1221:340136.

收稿日期:2024-02-23 修回日期:2024-04-10

本文编辑:程春开