·综　述·

基于外泌体的液体活检在肿瘤诊疗中的研究进展*

毛　莉,成　瑶 综述,刘秋倩△ 审校
陆军特色医学中心疾病预防控制科,重庆 400042

摘　要:基于外泌体的液体活检技术,凭借其独特的优势,在肿瘤诊疗领域展现出巨大的应用潜力。该文旨在概述外泌体的基本特性、提取与鉴定技术,并重点探讨了外泌体在肿瘤诊疗领域的最新研究进展。现有研究表明,外泌体的数量、大小及其所携带的生物标志物在实现个体化医疗、提高早期诊断准确度、监测治疗效果及评估预后等方面均具有重要的临床应用价值,对推动肿瘤精准医疗的发展具有深远的意义。尽管当前在外泌体分离纯化的标准化和样本处理的多样性方面仍面临一定的挑战,但随着研究的不断深入和技术的持续发展,外泌体有望在肿瘤诊疗领域发挥更加重要的作用。

关键词:肿瘤;　外泌体;　液体活检

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.015　　**中图法分类号**:R730.4

文章编号:1673-4130(2025)03-0329-06　　**文献标志码**:A

Research progress of liquid biopsy based on exosomes in tumor diagnosis and treatment*

MAO Li,CHENG Yao,LIU Qiuqian△
Department of Disease Control and Prevention,Army Medical Center of PLA,Chongqing 400042,*China*

Abstract:Exosome-based liquid biopsy technology,with its unique advantages,has demonstrated significant application potential in the field of tumor diagnosis and treatment. This article aims to outline the basic characteristics of exosomes,their extraction and identification techniques,and focuses on the latest research progress of exosomes in the field of tumor diagnosis and treatment. Current studies indicate that the quantity,size of exosomes,and the biomarkers they carry are of great clinical value in achieving personalized medicine,improving the accuracy of early diagnosis,monitoring treatment effects,and assessing prognosis. These aspects hold profound significance for advancing the development of precision medicine in tumors. Although there are still certain challenges in the standardization of exosome isolation and purification,and the diversity of sample processing,with ongoing research and continuous technological development,exosomes are expected to play an even more important role in the field of tumor diagnosis and treatment.

Key words:tumor;　exosome;　liquid biopsy

液体活检作为一种新兴的生物检测技术,相较于传统组织活检,其非侵入性、操作简便性及样本采集的可重复性等特性,赋予了其独特的应用优势[1-2]。鉴于此,液体活检在生物医学研究领域已引起广泛的关注,并成为众多学者研究的重点和热点。液体活检中常见的生物标志物载体来源包括循环肿瘤细胞、游离脱氧核糖核酸(DNA)、游离核糖核酸(RNA)、外泌体和肿瘤教化血小板等,外泌体在细胞间的运输调控机制取得重要进展[3-4]。本文以外泌体为关键词,在 Web of Science 数据库中以检索式 TI=(exosome*)进行搜索,发现从 2011 年开始,外泌体的研究报道呈快速增长趋势,且到目前为止,关于外泌体的研究热度未减。外泌体分析作为液体活检的一个重要分支,是通过分析外泌体数量、大小及其携带的肿瘤相关的遗传信息、蛋白质或其他分子,为肿瘤的早期诊断、靶向治疗、疗效评估、预后判断等提供诊疗信息[5-6]。本文概述了外泌体的基本特性、提取与鉴定技术,重点分析了外泌体数量、大小及其携带的肿瘤相关的遗传信息、蛋白质或其他分子在肿瘤诊疗中的最新研究动态,并对目前基于外泌体的液体活检存在的问题进行了探讨。

1　外泌体的基本特性

外泌体直径通常为 30～150 nm,由一个脂质双

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82172374);重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0272)。

△ 通信作者,E-mail:61751131@qq.com。

分子层膜包围，类似于细胞膜的结构[7]。如图1所示，外泌体内部包裹各种生物活性分子，如DNA、RNA、蛋白质和脂质等，外泌体的双分子层膜保护这些生物活性分子免受降解和损伤[8]。这些生物活性分子也叫载荷分子，它们作为一种重要的信息传递介质，能够在细胞之间传递信号物质，调节细胞的生理状态和功能[8]。在肿瘤发生发展过程中，外泌体参与血管生成、上皮间质转化、侵袭转移、免疫逃逸、耐药等方面[9-11]。外泌体表面具有多种标记物，包括膜蛋白、糖蛋白、糖类。这些标记物可以用于识别和分离外泌体，并作为外泌体分离和鉴定的标志物[12]。值得注意的是，一些研究使用“细胞外囊泡”(EVs)一词代替外泌体，因为目前所使用的方法并不能完全纯化外泌体囊泡，而是通过不同的富集方法获取EVs群体[13-14]。此外，国际细胞外囊泡学会也推荐在缺乏特定亚型证据的情况下，使用“细胞外囊泡”这一术语，以避免过多的推测和可能的误导[15]。外泌体可以从几乎所有类型的正常和癌细胞中分泌出来，并广泛存在于多种生物体液中，如血清、血浆、尿液、痰液、唾液、胸腔积液、腹水等[16-17]。此外，正常细胞与肿瘤细胞所分泌的外泌体在尺寸上存在差异[18]。因此，外泌体的表面标记物和尺寸特征成为了研究肿瘤诊断和治疗的重要依据，也为外泌体的临床应用提供了潜在的可能性。

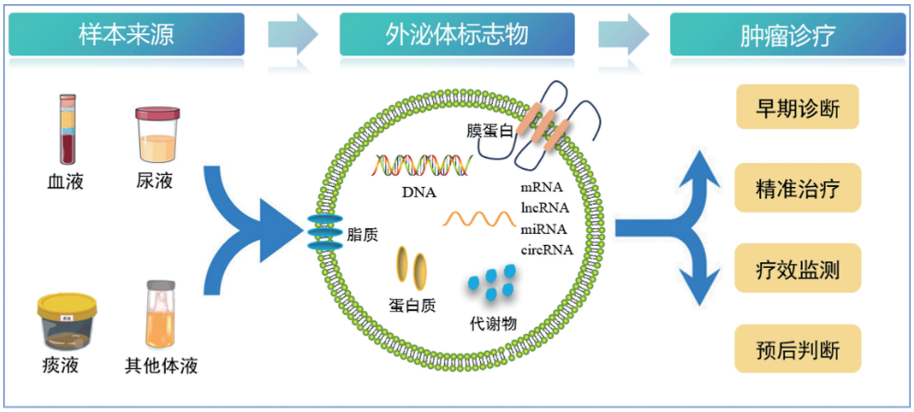

图1　外泌体的样本来源、标志物种类及临床功能

2　外泌体的提取和鉴定

外泌体的分离与纯化通常采用的方法有超速离心法、尺寸排阻法、过滤法、沉淀法(聚合物沉淀法和免疫沉淀法)和膜亲和法等[19-21]。其中超速离心法和尺寸排阻法是最常用的外泌体提取方法[22]。值得注意的是，这些技术各有其独特的优缺点，在选择外泌体提取方法时，需要根据实验要求和实验室条件来评估其可行性和适用性。分离得到的外泌体需要对其形态、粒径和表面标记物进行鉴定，才能确定是否符合外泌体的特征[23-24]。通过电镜观察，如透射电镜或扫描电镜观察外泌体的形态和结构特征，同时利用纳米粒子追踪技术或动态光散射技术测量外泌体的粒径大小[25-26]。然后运用基于免疫学的方法，如蛋白质印迹法、酶联免疫吸附试验法、流式细胞术、质谱法等对外泌体上的特定蛋白质进行检测[27-29]。常见的外泌体标记物包括CD63、CD9、CD81、肿瘤易感基因101和热休克蛋白70等[24,30]。此外，不同细胞来源的外泌体有其特定的蛋白质。T淋巴细胞来源的外泌体在其表面有颗粒酶和穿孔素[31]。抗原呈递细胞来源的外泌体中含有丰富的主要组织相容性复合体Ⅰ类和主要组织相容性复合体Ⅱ类分子[32]。因此针对不同的疾病，可以选择不同组合的标志物进行外泌体的鉴定。

3　基于外泌体的液体活检在肿瘤诊疗方面的应用

3.1　基于外泌体的液体活检在肿瘤早期诊断中的应用

外泌体在肿瘤早期诊断中的应用是一个备受关注的研究领域。肿瘤细胞释放的外泌体能够携带肿瘤特异性的生物标志物，通过检测外泌体中的这些生物标志物，可以实现对肿瘤的早期诊断和筛查。LIU等[33]研究表明，使用阳离子脂质体纳米颗粒生物芯片方法检测5种血清外泌体微小核糖核酸(miRNA)，即miR-21、miR-25、miR-155、miR-210和miR-486，发现联合这5种miRNA诊断早期(Ⅰ～Ⅱ期)非小细胞肺癌(NSCLC)的灵敏度和特异度均为100%。另一项研究发现，外泌体蛋白α2-HS糖蛋白(AHSG)和细胞外基质蛋白1(ECM1)诊断NSCLC的受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)为0.795，诊断早期NSCLC的AUC为0.739，这两个蛋白标志物联合血清标志物癌胚抗原，则诊断NSCLC的AUC提高到0.938，诊断早期NSCLC的AUC提高到0.911[34]。FAN等[35]利用超高分辨率傅立叶变换质谱研究了39例健康人和91例NSCLC患者(44例早期和47例晚期)的血浆外泌体脂质谱，结果表明当使用最佳统计方法和选定的脂质特征，用于区分早期NSCLC

(Ⅰ～Ⅱ期)患者与正常对照者的 AUC 为 0.850。LI 等[36]使用实时荧光定量聚合酶链反应检测并比较了 NSCLC 患者和健康志愿者血清外泌体中 miR-128-3p 和 miR-33a-5p 表达水平，结果表明 miR-128-3p 和 miR-33a-5p 的组合在区分病例组和对照组时的 AUC 分别为 0.855，高于单独使用 miR-128-3p 和 miR-33a-5p 时的 AUC(0.789 和 0.821)。在胰腺导管腺癌(PDAC)中的研究发现，13 种 miRNA(5 种 cf-miRNA 和 8 种外泌体 miRNA)能够成功识别所有阶段的 PDAC 患者。但更重要的是，对于早期阶段 PDAC(Ⅰ期和Ⅱ期，AUC＝0.930)的识别同样具有良好的诊断能力[37]。进一步研究表明，当 miRNA 与糖类抗原 19-9(CA19-9)联合分析时，能够成功识别 CA19-9 阴性病例(AUC 为 0.960)，并显著提高了总体诊断准确性(AUC 为 0.990，而单独使用 CA19-9 的 AUC 为 0.860)[37]。总之，基于外泌体的液体活检技术在肿瘤早期诊断中显示出极高的临床研究价值，通过检测外泌体携带的特异性生物标志物，不仅能提高早期肿瘤的诊断准确性，还能与传统肿瘤标志物联合使用，进一步增强诊断能力。

3.2　基于外泌体的液体活检在肿瘤治疗中的应用

由于肿瘤细胞释放的外泌体中 DNA 或 RNA 具有肿瘤相关突变和表达的特异性，可以用于患者个体化治疗和疗效监测。此外，外泌体中还含有丰富的肿瘤抗原和蛋白质，可以作为癌症治疗的监测指标。如鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 基因(BRAF)是两个常见的癌症驱动基因。有研究表明，利用外泌体 mRNA 检测肿瘤驱动基因 KRAS、BRAF 的突变，可以为靶向治疗提供指导；另外，经组织学确诊的结直肠癌患者中，通过外泌体 mRNA 检测 KRAS 和 BRAF 突变，灵敏度分别为 73.7%和 75.0%，特异度达到 100.0%，总一致性率分别为 94.9%和 93.9%[38]。YUWEN 等[39]探讨外泌体 miR-146a-5p 表达水平与 NSCLC 患者对顺铂化疗灵敏度的关系，结果发现在顺铂诱导的耐药过程中，血清外泌体中的 miR-146a-5p 表达水平逐渐降低。这表明血清外泌体 miR-146a-5p 有望成为实时监测 NSCLC 对顺铂化疗耐药性的生物标志物。YANG 等[40]研究发现，在西妥昔单抗耐药的尿路上皮癌患者和其外泌体中，长链非编码尿路上皮癌相关 1(lncRNA-UCA1)表达水平明显升高，外泌体来源的 lncRNA-UCA1 可以预测西妥昔单抗治疗的临床结果，并且在疾病进展/稳定组患者中 lncRNA-UCA1 表达水平显著高于部分缓解/完全缓解组患者。还有研究表明，外泌体中的一些非编码 RNA 表达水平与靶向治疗耐药性和放疗反应相关[41-42]。此外，ZHANG 等[43]探讨血浆外泌体大小和水平的动态变化与食管鳞状细胞癌(ESCC)患者放化疗效果之间的关系，结果发现，放化疗前外泌体的平均直径为(107.4±14.3)nm，放化疗 2 个月后为(101.7±17.1)nm；放化疗后外泌体水平显著降低(7.3×10^{11} 个/毫升 *vs*. 5.4×10^{11} 个/毫升，$P<0.001$)，通过多变量 Cox 回归分析，外泌体大小或水平的动态变化是接受放化疗的局部晚期 ESCC 患者无进展生存期的独立预测因子。总之，除了外泌体携带的肿瘤相关的 DNA 和 RNA 外，外泌体大小和水平也可用于指导肿瘤患者个体化治疗及疗效的动态监测，这为肿瘤的治疗提供了新的方法和思路。

3.3　基于外泌体的液体活检在肿瘤预后中的应用

外泌体所携带的生物标志物在肿瘤预后评估中扮演着重要角色。HUANG 等[44]研究发现血清外泌体 miR-1246 表达水平高的 NSCLC 患者的总生存期(OS)和无病生存期(DFS)较 miR-1246 表达水平低的患者差，多因素分析表明血清外泌体 miR-1246 是 NSCLC 患者 OS 的独立预后因素，其风险比值(*HR*)为 2.5。ZHENG 等[45]研究发现，血清外泌体 miR-4497 与肿瘤的恶性特征(肿瘤最大径、TNM 分期和远处转移)呈负相关，且是一个独立的肿瘤抑制因子；进一步研究发现，外泌体 miR-4497 联合传统标志物，如癌胚抗原、神经元特异烯醇酶或糖类抗原 125，诊断肿瘤最大径、TNM 分期和远处转移的 AUC 分别为 0.761、0.878 和 0.895；根据生存分析，低水平的外泌体 miR-4497 与较差的 OS 和 DFS 相关，此外，在 Cox 比例风险模型中外泌体 miR-4497 是影响 DFS 的独立保护因素(*HR*＝0.19)。LI 等[46]通过对比高级别星形细胞瘤(HGA)肿瘤组织和正常脑组织中的 circRNA 表达，发现了一组在 HGA 中显著下调的 circRNA，进一步分析显示，其中 4 种 circRNA(hsa_circ_0005019、hsa_circ_0000880、hsa_circ_0051680 和 hsa_circ_0006365)在 HGA 肿瘤组织中的表达水平与患者的 OS 显著相关，并且高表达的 circRNAs 提示 HGA 患者预后良好。MIYAZAKI 等[47]研究了一组 miRNA(miR-181b、miR-193b、miR-195 和 miR-411)在诊断浸润性黏膜下结直肠癌(T1 CRC)患者术后是否发生淋巴结转移(LNM)的能力，结果发现相比于血清游离的 miRNA，外泌体 miRNA 显示出强大的检测 LNM 的能力，该研究团队通过纳入关键病理特征开发了一个风险分层模型，其模型将 LNM 的假阳性率降低了 76%，该研究的重要意义在于可在术前环境中准确识别具有 LNM 风险的 T1 CRC 患者，有助于减轻这种恶性肿瘤的过度治疗负担。另一项研究表明，血浆外泌体 miR-451a 高表达的 NSCLC 患者术后更容易复发和转移，这也意味着其 DFS 和 OS 比 miR-451a 低表达的患者更短[48]。何文举等[49]探讨

NSCLC 根治性放化疗后血清外泌体来源的 miR-4429 水平与预后的关系，结果表明，化疗 2 个周期后 miR-4429 表达水平高，提示 NSCLC 生存预后不良风险低。总之，外泌体中的生物标志物对于肿瘤患者的预后评估具有重要意义，有望成为未来精准医学中的重要辅助指标。

4　基于外泌体的液体活检面临的挑战

尽管基于外泌体的液体活检在疾病诊疗中展现出广泛的应用前景，被视为一种有潜力的技术，但在实际应用中仍然存在一些挑战和问题，制约了基于外泌体的液体活检技术的进一步发展。比如，目前尚未有统一且被广泛接受的外泌体分离纯化标准方法，不同的方法可能会导致外泌体的纯度、产量和性质上的差异，从而影响后续的实验结果和数据分析[18]。因此，需要继续探索更加高效、可靠的外泌体分离纯化技术，以提高纯度和分离效率，同时减少其他细胞外囊泡或杂质的干扰，确保获取到高质量的外泌体样本。其次，由于外泌体的复杂性和多样性，不同的样本处理和分析方法可能会对结果产生显著影响。为了确保实验结果的准确性和可重复性，需要建立统一的标准操作流程和质量控制体系，对样本的采集、储存、运输、处理和分析等环节进行规范[50]。再者，尽管已有许多小规模的实验研究证实了外泌体数量、大小及其携带的标志物在疾病诊疗中的潜力，但大规模、多中心的临床研究仍然缺乏。这些研究对于确认外泌体液体活检在不同疾病中的临床应用效果至关重要[32,51]。另外，对于循环外泌体的溯源、生理学、荷载分子的运送、分泌和靶向摄取机制等问题的了解非常有限[52-55]。深入研讨这些问题，对全面理解外泌体在生理和病理条件下的核心作用至关重要。因此，关于外泌体的研究，还需持续努力和探索，以充分发挥其在精准医疗中的潜力。

5　小结与展望

基于外泌体的液体活检在疾病的早期诊断、预后评估和治疗监测方面已显示出巨大的潜力。随着科技的不断进步和研究的深入，这一技术正逐步成为个性化医疗领域的关键工具。一些研发机构已推出基于免疫亲和性的外泌体检测与分析平台，但这些仪器仅能计数或表征外泌体无法实现分离，且目前仅适用于研究领域，未达到临床检验标准。中国细胞外囊泡学会发布的《人间充质干细胞来源的细胞外小囊泡（HMSC-SEV）指南》为细胞外小泡的研究和临床应用提供了标准化的框架，标志着外泌体研究向标准化和临床应用迈出了重要一步[56]。展望未来，科研工作的重点将不仅限于技术层面的完善，还应包括对外泌体生物学特性的深入理解，以及如何将这些知识转化为临床实践。随着这些技术和理论的成熟，基于外泌体的液体活检有望在临床实践中得到更广泛的应用，从而为患者提供更为精准和个性化的治疗方案。

参考文献

[1] ZHAO Y, TANG J, JIANG K, et al. Liquid biopsy in pancreatic cancer- current perspective and future outlook[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(3): 188868.

[2] FREITAS A J A, CAUISN R L, VARUZZA M B, et al. Liquid biopsy as a tool for the diagnosis, treatment, and monitoring of breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9952.

[3] IROFEI ZAMFIR M A, BUBURUZAN L, HUDITÄ A, et al. Liquid biopsy in lung cancer management[J]. Rom J Morphol Embryol, 2022, 63(1): 31-38.

[4] BACIA K. Intracellular transport mechanisms: Nobel prize for medicine 2013[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2013, 52(48): 12486-12488.

[5] HOFMAN P. Liquid biopsy for lung cancer screening: usefulness of circulating tumor cells and other circulating blood biomarkers[J]. Cancer Cytopathol, 2021, 129(5): 341-346.

[6] KIM Y, SHIN S, LEE K A. Exosome-based detection of EGFR T790M in plasma and pleural fluid of prospectively enrolled non-small cell lung cancer patients after first-line tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 50.

[7] PREMNATH A, BENNY S, PRESANNA A T, et al. The promising role of natural exosomal nanoparticles in cancer chemoimmunotherapy[J]. Curr Drug Metab, 2022, 23(9): 723-734.

[8] XU W M, LI A, CHEN J J, et al. Research development on exosome separation technology[J]. J Membr Biol, 2023, 256(1): 25-34.

[9] LI W, LIU J B, HOU L K, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 25.

[10] YANG C, DOU R, WEI C, et al. Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis[J]. Mol Ther, 2021, 29(6): 2088-2107.

[11] 罗书，李书明，黄勇，等. miR-517 在子痫前期患者胎盘外泌体中的表达及其对滋养层细胞侵袭与 T 细胞增殖的影响[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(12)：1452-1458.

[12] WANG X, XIA J, YANG L, et al. Recent progress in exosome research: isolation, characterization and clinical applications[J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(8): 1051-1065.

[13] REN X D, SU N, SUN X G, et al. Advances in liquid biopsy-based markers in NSCLC[J]. Adv Clin Chem, 2023, 114(1): 109-150.

[14] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics:

biology and translational medicine[J]. Theranostics, 2018, 8(1): 237-255.

[15] WELSH J A, GOBERDHAN D C I, O'Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches[J]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(2): e12404.

[16] PATEL G, ANIHOTRI T G, GITTE M, et al. Exosomes: a potential diagnostic and treatment modality in the quest for counteracting cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2023, 46(5): 1159-1179.

[17] Al-MADHAGI H. The landscape of exosomes biogenesis to clinical applications[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19(1): 3657-3675.

[18] SMOLARZ M, WIDLAK P. Serum exosomes and their miRNA load-a potential biomarker of lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1373.

[19] 贺娇，许泼实. 外泌体提取方法及鉴定分析研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2018，32(7)：718-721.

[20] PATEL G K, KHAN M A, ZUBAIR H, et al. Comparative analysis of exosome isolation methods using culture supernatant for optimum yield, purity and downstream applications[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5335.

[21] WANG X, XIA J, YANG L, et al. Recent progress in exosome research: isolation, characterization and clinical applications[J]. Cancer Gene Therapy, 2023, 30(8): 1051-1065.

[22] GUAN S, YU H, YAN G, et al. Characterization of urinary exosomes purified with size exclusion chromatography and ultracentrifugation[J]. J Proteome Res, 2020, 19(6): 2217-2225.

[23] WU J, SHEN Z. Exosomal miRNAs as biomarkers for diagnostic and prognostic in lung cancer[J]. Cancer Med, 2020, 9(19): 6909-6922.

[24] WU X, SHOWIHEEN S A A, SUN A R, et al. Exosomes extraction and identification[J]. Methods Mol Biol, 2019, 2054: 81-91.

[25] DAVIDSON S M, BOULANGER C M, AIKAWA E, et al. Methods for the identification and characterization of extracellular vesicles in cardiovascular studies: from exosomes to microvesicles[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(1): 45-63.

[26] SINGH S, PAUL D, NATH V, et al. Exosomes: current knowledge and future perspectives[J]. Tissue Barriers, 2024, 12(2): 2232248.

[27] SINGH S, DANSBY C, AGARWAL D, et al. Exosomes: methods for isolation and characterization in biological samples[J]. Methods Mol Biol, 2024, 2835: 181-213.

[28] THEODORAKI M N, HONG C S, DONNENBERG V S, et al. Evaluation of exosome proteins by on-bead flow cytometry[J]. Cytometry A, 2021, 99(4): 372-381.

[29] JALALUDIN I, LUBMAN D M, KIM J. A guide to mass spectrometric analysis of extracellular vesicle proteins for biomarker discovery[J]. Mass Spectrom Rev, 2023, 42(2): 844-872.

[30] LIU J, REN L, LI S, et al. The biology, function, and applications of exosomes in cancer[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2783-2797.

[31] FU W, LEI C, LIU S, et al. CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumour effects and low toxicity[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4355.

[32] XU K, ZHANG C, DU T, et al. Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134(1): 111111.

[33] LIU C, KANNISTO E, YU G, et al. Non-invasive detection of exosomal microRNAs via tethered cationic lipoplex nanoparticles (tCLN) biochip for lung cancer early detection[J]. Front Genet, 2020, 11(1): 258.

[34] NIU L, SONG X, WANG N, et al. Tumor-derived exosomal proteins as diagnostic biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(1): 433-442.

[35] FAN T W M, ZHANG X, WANG C, et al. Exosomal lipids for classifying early and late stage non-small cell lung cancer[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1037: 256-264.

[36] LI M, LIU T, CHENG W, et al. A test of miR-128-3p and miR-33a-5p in serum exosome as biomarkers for auxiliary diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(5): 2616-2626.

[37] NAKAMURA K, ZHU Z, Roy S, et al. An exosome-based transcriptomic signature for noninvasive, early detection of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter cohort study[J]. Gastroenterology, 2022, 163(5): 1252-1266.

[38] HAO Y X, LI Y M, YE M, et al. KRAS and BRAF mutations in serum exosomes from patients with colorectal cancer in a Chinese population[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3608-3616.

[39] YUWEN D L, SHENG B B, LIU J, et al. MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(11): 2650-2658.

[40] YANG Y N, ZHANG R, DU J W, et al. Predictive role of UCA1-containing exosomes in cetuximab-resistant colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18(1): 164.

[41] LI X, CHEN C, WANG Z, et al. Elevated exosome-derived miRNAs predict osimertinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 428.

[42] ZHENG Q, DING H, WANG L, et al. Circulating exosomal miR-96 as a novel biomarker for radioresistant non-small-cell lung cancer[J]. J Oncol, 2021, 2021: 5893981.

[43] ZHANG C, GUO Z, JING Z. Prediction of response to chemoradiotherapy by dynamic changes of circulating exosome levels in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19(1): 1351-1362.

[44] HUANG D,QU D. Early diagnostic and prognostic value of serum exosomal miR-1246 in non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol,2020,13(7):1601-1607.
[45] ZHENG B,PENG M,GONG J,et al. Circulating exosomal microRNA-4497 as a potential biomarker for metastasis and prognosis in non-small-cell lung cancer[J]. Exp Biol Med (Maywood),2023,248(16):1403-1413.
[46] LI P,XU Z,LIU T,et al. Circular RNA sequencing reveals serum exosome circular RNA panel for high-grade astrocytoma diagnosis[J]. Clin Chem,2022,68(2):332-343.
[47] MIYAZAKI K,WADA Y,OKUNO K,et al. An exosome-based liquid biopsy signature for pre-operative identification of lymph node metastasis in patients with pathological high-risk T1 colorectal cancer[J]. Mol Cancer,2023,22(1):2.
[48] KANAOKA R,IINUMA H,DEJIMA H,et al. Usefulness of plasma exosomal microRNA-451a as a noninvasive biomarker for early prediction of recurrence and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. Oncology,2018,94(5):311-323.
[49] 何文举,杨美菊,刘占祥,等. 血清外泌体来源的 microRNA-4429 水平高提示非小细胞肺癌根治性放化疗预后良好[J]. 中华检验医学杂志,2021,44(6):6.
[50] SANDŮA A,ALEGRE E,GONZÁLEZ Á. Exosomes in lung cancer:actors and heralds of tumor development[J]. Cancers (Basel),2021,13(17):4330.
[51] MAHGOUB E O,RAZMARA E,BITARAF A,et al. Advances of exosome isolation techniques in lung cancer[J]. Mol Biol Rep,2020,47(9):7229-7251.
[52] MATHIEU M,MARTIN-JAULAR L,LAVIEU G,et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. Nat Cell Biol,2019,21(1):9-17.
[53] KRYLOVA S V and FENG D. The machinery of exosomes:biogenesis,release,and uptake[J]. Int J Mol Sci,2023,24(2):1337.
[54] YU W,HURLEY J,ROBERTS D,et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer:opportunities and challenges[J]. Ann Oncol,2021,32(4):466-477.
[55] RASKOV H,ORHAN A,SALANTI A,et al. Premetastatic niches,exosomes and circulating tumor cells:early mechanisms of tumor dissemination and the relation to surgery[J]. Int J Cancer,2020,146(12):3244-3255.
[56] LI Q,LI B,YE T,et al. Requirements for human mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles[J]. Inter Med,2023,1(1):e20220015.

(收稿日期:2024-08-19　修回日期:2024-10-19)

(上接第 328 页)

[5] 张佳峰,郭志宏,姚亚萍,等. 1155 例的 HIV-1 抗体阳性者免疫印迹带型分析及规律总结[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(9):2247-2249.
[6] 周惠琼,曾常红,江立敏,等. HIV-1 抗体蛋白印迹试验带型分析[J]. 中国性病艾滋病防治,1997,3(5):222-223.
[7] 张佳峰,郭志宏,姚亚萍,等. 1 155 例的 HIV-1 抗体阳性者免疫印迹带型分析及规律总结[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(9):2247-2249.
[8] 殷方兰,钟培松,张永,等. HIV 抗体不确定结果影响因素的分析及对策[J]. 中国皮肤病性病学杂志,2015,29(9):978-980.
[9] 魏微. 辽阳市 2011－2014 年 HIV 抗体不确定样品的检测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(13):2184-2186.
[10] 包艳丽,邢苗,张国林. 定西市 HIV-1 抗体阳性者蛋白免疫印迹带型分析[J]. 疾病预防控制通报,2020,35(1):15-17.
[11] 黑发欣,张启云,孙伟东,等. 病毒载量检测有助于排除人类免疫缺陷病毒抗体可疑结果中的非感染者[J]. 中华预防医学杂志,2008,42(1):43-46.
[12] 李楠,缪礼锋. WB 带型分析对 HIV 感染期和 AIDS 期的诊断意义[J]. 疾病控制杂志,2005,9(4):376-377.
[13] 夏建晖,柳忠泉,郑敏娜,等. HIV 抗体不确定样品的鉴别策略研究[J]. 热带医学杂志,2010,16(3):62-64.
[14] 张冬合,王立华,郑德桂,等. HIV-1 抗体阳性者的免疫印迹带型分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2022,29(3):231-236.
[15] 屈娅荣,杜冬冬,刘斌,等. 人类免疫缺陷病毒抗体阳性样本 661 例的蛋白免疫印迹试验带型分析[J]. 山西医药杂志,2023,52(8):589-591.
[16] 张肖,董莉娟,陈会超,等. 云南省 HIV-1 分子流行病学研究及实践进展[J]. 中国艾滋病性病,2023,29(11):1271-1275.
[17] 陈坤,张晶,洪亮,等. 上海市虹口区 HIV-1 感染者分子流行病学研究[J]. 上海预防医学,2022,34(9):854-859.
[18] ZHUOMA L,ZHANG Y,YAN T,et al. Non-disclosed men who have sex with men within local MSM HIV-1 genetic transmission networks in Guangyuan,China[J]. Front Public Health,2022,10(1):956217.
[19] YAN H,HE W,HUANG L,et al. The central role of nondisclosed men who have sex with men in human immunodeficiency virus-1 transmission networks in Guangzhou,China[J]. Open Forum Infect Dis,2020,7(5):ofaa154.

(收稿日期:2024-06-19　修回日期:2024-09-22)