

- Increased placental expressions of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and antioxidant enzymes in gestational diabetes: Protective mechanisms against the placental oxidative stress? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 238: 78-85.
- [35] PANDUR E, PAP R, MONTSKÓ G, et al. Fractalkine enhances endometrial receptivity and activates iron transport towards trophoblast cells in an in vitro co-culture system of HEC-1A and JEG-3 cells[J]. Exp Cell Res, 2021, 403(1): 112583.
- [36] ALDAHMAH W M, ALWASEL S H, ALJERIAN K. Gestational diabetes mellitus induces placental vasculopathy[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(13): 19860-19868.
- [37] ZHANG C, YANG Y, CHEN R, et al. Aberrant expression of oxidative stress related proteins affects the pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus patients [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 269-279.
- [38] LUAN X, YAN Y, ZHENG Q, et al. Excessive reactive oxygen species induce apoptosis via the APPL1-Nrf2/HO-1 antioxidant signalling pathway in trophoblasts with missed abortion[J]. Life Sci, 2020, 254: 117781.
- (收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.036

肝癌来源的外泌体中 miRNA 的作用

张娇弟¹, 马梦婷¹, 张倩¹综述, 刘欣跃^{1,2△} 审校

兰州大学第二医院: 1. 药物基因组学实验室; 2. 检验医学中心, 甘肃兰州 730000

关键词: 肝癌; 外泌体; 转移; 诊断

中图法分类号: R735.7 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)19-2725-04

外泌体是由多囊体衍生出来的小膜泡, 在供体细胞和受体细胞之间穿梭, 通过自分泌或旁分泌的方式促进血清和血浆中细胞间通讯的新模式, 其作为细胞间传递信号的囊泡结构, 在肿瘤增殖、侵袭和耐药中发挥重要作用。肿瘤来源的外泌体中含有诸如核酸、脂类和蛋白质等生物分子, 是肿瘤生物标志物和治疗载体的潜在来源, 其含有的多种 RNAs 已逐渐被认为是新的生物标志物、病理生理介质、预后指标, 甚至是疾病治疗的纳米药物。肝细胞癌(HCC)是全球第六大最常见的癌症, 也是全球癌症死亡的第四大原因^[1], 虽然肝癌的治疗方法多种多样, 但肝癌的预后仍然较差, 诊断延迟以及高转移率、复发率是导致肝癌预后不良的主要原因^[2], 因此早诊断早治疗对改善肝癌患者预后极其重要。然而目前还没有有效的生物标志物和技术, 因此, 探索与 HCC 相关的分子机制, 开发新的 HCC 临床预防生物标志物是迫切需要的。现已发现肿瘤微环境在肝癌的发生、发展中起着至关重要的作用。肝癌肿瘤微环境主要由成纤维细胞、免疫细胞和细胞外基质组成, 异常的肿瘤微环境与肝癌转移密切相关。最近的研究表明, HCC 中多种信号通路和细胞间通讯失调, 而外泌体是细胞间通讯的主要媒介之一, 其由多泡体衍生出来的小膜泡与质膜融合后由各种细胞类型分泌而成。外泌体携带许多具有多种生物学功能的物质, 包括 miRNAs, 与肿瘤的发生、进展和恶性肿瘤的转移密切相关^[3]。miRNAs 是一种内源性非编码小 RNAs, 主要存在于真核生物中, 研究发现 miRNAs 在肿瘤发生、转移和耐药中发挥着重要作用。在 HCC 中, miRNAs 不仅是一种有效的生物标志物, 还具有调节肝癌细胞增

殖、凋亡和化疗药物敏感性的作用, 并能通过调控相关靶基因抑制肿瘤的发生和进展^[4]。因此进一步了解 HCC 来源的外泌体中 miRNAs 对 HCC 的及时诊断和治疗具有重要意义。本文旨在综述肝癌来源的外泌体中 miRNAs 在肝癌中的一些潜在调控机制及诊断价值, 以期对肝癌的早期诊断和精准治疗提供新的思路。

1 肝癌中 miRNAs 的表达

miRNAs 有 18~25 个核苷酸, 通过抑制靶 mRNAs 的翻译有效地调控基因表达^[5]。研究发现 miRNAs 可能具有肿瘤抑制或致癌作用, 许多研究已经报道 miRNAs 在包括 HCC 在内的不同肿瘤中异常表达^[6]。在肝癌中, miRNAs 可下调或缺失, 包括 miRNA-26a、miRNA-29c、miRNA-21^[7] 及 miR-424-5p^[8] 等; 相反, 致癌性 miRNAs 包括 miR-10b-5p、miR-18a-5p、miR-215-5p、miR-940^[9]、miR-122、miR-148a、miR-1246^[10]、miR-1251-5p^[11]、miR-378b^[12] 等在肝癌中过度表达。因此肝癌中 miRNAs 异常表达可作为其诊断、转移及预后的有效生物标志物。

2 肝癌来源的外泌体中 miRNAs 的作用

2.1 参与肝癌转移 转移是 HCC 患者疾病死亡的主要原因。然而, 肝癌转移的机制尚不清楚。研究发现肝癌来源的外泌体 miRNAs 可通过诱导肿瘤血管生成、免疫逃逸、细胞外基质重塑、耐药等介导肝癌转移。

2.1.1 血管生成 血管生成是肿瘤生长和转移的重要过程, 肝癌来源的外泌体首先通过调节和破坏其靶点的组织结构, 导致肿瘤血管生成, 从而促进肝癌转移^[13]。ZHOU 等^[14] 的研究显示, 外泌体 miRNA-21

△ 通信作者, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn.

可直接靶向磷酸酯酶(PTEN),导致造血干细胞中丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 1(PDK1)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路的激活,并且 miR-21 高表达与癌相关成纤维细胞(CAFs)活化程度高、血管密度高相关,活化的 CAFs 通过分泌血管生成细胞因子,进一步促进了肿瘤的进展;此外,转化生长因子- β 受体 III(TGF β R III)是一种普遍表达的 TGF- β 共受体,是 TGF- β 信号转导和肿瘤进展的调节剂,包括肝癌的转移和侵袭。CHEN 等^[12]发现 HCC 中 miR-378b 表达上调,TGF β R III 表达下调,miR-378b 靶向 TGF β R III,miR-378b 过表达可促进血管生成和肿瘤生长,耗尽 miR-378b 可干扰肝癌细胞迁移并促进细胞凋亡,并且下调 TGF β R III 可逆转 miR-378b 下调对 HCC 细胞的影响,因此 miR-378b 促进肝癌细胞进展和血管生成,原因可能与 TGF β R III 相关,可为肝癌的治疗提供药物靶点;相反,外泌体 miR-451a 作为一种抑癌因子,有研究发现其可诱导 HCC 细胞系和人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的凋亡,LPIN1 是 miR-451a 的一个关键靶点,通过调控肝癌细胞凋亡和血管生成抑制 HCC 的发生^[11]。

2.1.2 免疫逃逸 肿瘤来源的外泌体可能具有免疫调节特性,影响 T 细胞功能和肿瘤逃脱免疫监视,诱导免疫耐受,促进肿瘤进展^[15]。内质网(ER)应激在肿瘤进展和调节免疫细胞功能中发挥重要作用。有报道称,肝癌中 ER 应激标志物水平与巨噬细胞浸润和 PD-L1 表达相关,ER 应激导致 HCC 细胞释放富含 miR-23a-3p 的外泌体靶向巨噬细胞,miR-23a-3p 一旦被巨噬细胞内化,可抑制 PTEN 的表达,激活磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/AKT 通路,上调 PD-L1,进一步研究证实外泌体激活的巨噬细胞与 T 细胞共孵育可下调 CD8⁺ T 细胞比例,抑制白细胞介素(IL)-2 的产生,并诱导 T 细胞凋亡^[16]。将富含 miR-146a-5p 的外泌体从 HCC 细胞(小鼠和人)转移到巨噬细胞中也获得了类似的结果^[17]。因此 HCC 可能通过高表达 PD-L1 抑制 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性,介导免疫逃逸。NK 细胞是人类肝脏免疫系统的另一个主要组成部分,肝癌细胞如 Hep-3B,可以释放富含 miR-92b 的外泌体,通过限制 CD69 抑制 NK 细胞的作用^[18]。NAKANO 等^[18]分别提取原位肝癌模型大鼠血清和无外泌体血清,静脉注射裸鼠,前者血清在致瘤组织中显示高水平的 AFP 和过表达的 miR-92b,而后者未显示 ATP 水平异常,ROC 曲线证实,患者血清 miR-92b 水平对 HCC 早期(AUC=0.925)和晚期(AUC=0.761)复发具有理想的可预测性。从机制上讲,血清 CD69 作为活化 T 细胞的表面抗原之一,不仅参与淋巴细胞增殖诱导和信号转导,而且作为重要的介质参与 NK 细胞介导的细胞毒性,HCC 来源的外泌体中过表达的 miR-92b 在肿瘤微环境中浸润 NK 细胞,参与抑制 CD69 表达,拮抗 NK 细胞对 HCC 的细胞毒作用,从而诱导肿瘤细胞免疫逃逸。

2.1.3 细胞外基质重塑 细胞外基质的主要成分包

括胶原蛋白、纤维连接蛋白、糖胺聚糖和蛋白聚糖,它们与肿瘤细胞和基质细胞的表型和功能改变有关^[19]。外泌体通过介导细胞外基质重塑改变肿瘤微环境,最终促进肿瘤转移。研究发现来自高转移性 HCC 的外泌体富含癌蛋白和 RNAs,外泌体被正常肝细胞摄取后,激活 PI3K/AKT 和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路,诱导活性基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的分泌,促进细胞外基质降解,加速肿瘤细胞迁移和侵袭^[20];上皮-间质转化(EMT)参与上皮细胞极性丧失、细胞外基质重塑和转移前体的形成,增强癌细胞进入循环系统的能力,促进肿瘤细胞转移,有研究发现外泌体中含有的致癌 miRNAs 参与了 EMT 的调控^[21]。然而,外泌体是否促进肝癌细胞 EMT 的发生及其机制尚不清楚。有研究发现在 EMT 过程中,上皮肿瘤细胞在肿瘤基质中 CAFs 的影响下获得间充质特征,肿瘤细胞失去极性和细胞间连接,进入低增殖状态,迁移和侵袭能力增强^[22];CAF 作为肿瘤微环境中最多产的细胞类型,是转化或纤维细胞的一个子集,促进肿瘤进展和转移,ZHANG 等^[23]从 HCC 肿瘤组织中提取 CAFs 和癌旁成纤维细胞(PAFs)进行培养并分离出外泌体,分析发现,与 PAFs 相比,CAF 来源的外泌体 miR-320a 水平更低,miR-320a 可以直接靶向前 B 细胞白血病同源盒 3,抑制 MAPK 信号通路的激活,从而抑制转移,这表明 miR-320a 水平的降低可能促进肝癌的转移。最近的一项研究表明,高转移性肝癌比低转移性肝癌更易将正常成纤维细胞转化为 CAFs^[24],因为 HCC 合并肺转移患者血清外泌体 miR-1247-3p 水平明显高于无肺转移患者,外泌体 miR-1247-3p 直接靶向 β -1,4-半乳糖基转移酶 III(B4GALT3),导致成纤维细胞中 β -整合素/NF- κ B 信号通路激活,从而将成纤维细胞转化为 CAFs,活化的 CAFs 通过分泌 IL-6、IL-8 和促炎细胞因子促进肝癌细胞的转移,增强肝癌细胞的干细胞特性和 EMT。这些数据提示,HCC 细胞来源的外泌体 miR-1247-3p 可促进炎症微环境和肺转移。

2.1.4 肝癌耐药 肿瘤细胞耐药使药物疗效降低,导致患者预后不良。近年来,越来越多的研究表明肿瘤来源的外泌体可以通过多种机制促进耐药。外泌体可将耐药相关蛋白和 miRNAs 运输到靶细胞,实现耐药细胞与敏感细胞、基质细胞与肿瘤细胞之间的信号传递,诱导肿瘤细胞耐药^[25]。ZHANG 等^[4]的研究发现外泌体 miR-199a-3p 表达水平与 HCC 中顺铂(DDP)耐药相关,上调 miR-199a-3p 可逆转肿瘤的化疗耐药性,减缓了肿瘤在体内的生长。同样 LOU 等^[26]证明 miR-199a-3p 水平增高与 HCC 阿霉素(Dox)化疗敏感性呈正相关,miR-199a-3p 具有调节潜在靶标、结合细胞、抑制细胞入侵、刺激细胞凋亡和减弱细胞功能的能力,其在肝癌耐药细胞中内化可通过抑制 mTOR 通路介导药物高敏感性,DDP 或 Dox 化疗后显著抑制肿瘤细胞增殖和转移,并伴有细胞凋

亡率升高。此外越来越多的证据表明外泌体 miRNAs 参与了索拉非尼耐药机制。miR-32-5p 在肝癌耐药组织中过表达,耐药癌症组织释放的外泌体将 miR-32-5p 转移到索拉非尼敏感的 HCC 细胞中,通过抑制紧张素同源物 PTEN 激活 PI3K/AKT 通路,从而促进血管生成和 EMT,介导肝癌的多药耐药^[27];在 HIRAO 等^[28]的研究中发现,miR-125-5p 诱导肝癌细胞(PLC/PRF5)索拉非尼耐药,并且 PLC/PRF5-miR-125-5p 显示出更高的迁移和侵袭能力,进一步研究发现,miR-125-5p 抑制 ataxin-1,从而诱导 EMT 和肿瘤干细胞特性。miR-744 在索拉非尼耐药 HepG2 细胞来源的外泌体中表达降低,当使用 miR-744 过表达的外泌体处理时,HepG2 细胞的增殖显著受到抑制,索拉非尼耐药性降低^[29]。因此,miR-744 在 HCC 的增殖和化疗耐药性中具有重要作用,血清外泌体 miR-744 可能作为 HCC 的生物标志物,可为 HCC 治疗提供创新策略。以上表明,miRNAs 的表达状态将成为 HCC 患者治疗选择有效药物的标志物。

2.2 作为肝癌早期诊断的生物标志物 早期发现 HCC 对于治疗和改善其预后至关重要,然而早期发现 HCC 具有挑战性,因为该病通常无症状进展。超声虽为肝癌监测的首选方法,但存在诊断准确性低等局限。甲胎蛋白(AFP)为肝癌最常用的血清学检测,但对早期 HCC 诊断的敏感性较低^[30]。超声与 AFP 联合使用虽然可以提高检出率,但可能增加假阳性和成本,其他肿瘤生物标志物,如凝集素结合的 AFP、磷脂酰肌醇聚糖 3、高尔基体蛋白 73 等,也不能有效提高诊断的准确性^[15]。因此,寻找 HCC 早期检测的敏感、特异的生物标志物极其重要。液体活检是一种无创的癌症诊断方法,近年来受到广泛关注,循环肿瘤细胞和循环肿瘤 DNA 是最常用的液体活检方法,外泌体 miRNAs 也被认为是液体活检标本^[31]。SOROP 等^[30]的研究表明,HCC 患者来源的外泌体中 miR-21-5p 上调,miR-92a-3p 下调,基于 AFP 诊断 HCC 的 AUC 为 0.72,将 AFP、外泌体 miR-21-5p、miR-92a-3p 纳入 HCC 诊断的 Logistic 回归方程后,其 AUC 为 0.85,显著优于 AFP,因此外泌体 miR-21-5p 和 miR-92a-3p 可与 AFP 一起作为筛查 HCC 的潜在生物标志物。ZHANG 等^[32]的研究显示 3 种血清 miRNAs (miR-92-3p、miR-107 和 miR-3126-5p)联合 AFP 可以很好地将早期 HCC 患者和 AFP 低水平 HCC 患者与对照组区分开来。另外有研究显示 HCC 来源外泌体中 miR-122、miR-148a 和 miR-1246 的表达水平明显高于肝硬化组和正常对照组,但与慢性肝炎组无明显差异,miR-148a 对早期 HCC 和肝硬化的鉴别效果较好 (AUC = 0.891),明显优于 AFP (AUC=0.712),且 miR-122、miR-148a 和 AFP 联合使用可进一步提高 AUC 至 0.931,miR-122 是区分 HCC 和正常对照组的理想选择 (AUC = 0.990)^[10]。这些数据表明,肝癌来源的外泌体 miRNAs 与传统生物标志物的结合可能进一步提升其诊断的准确性。

最近的一项研究综合分析 3 种不同的人肝癌 RNA 测序数据集 miRNAs 表达谱,发现血清外泌体 miR-4661-5p 在 HCC 所有分期 (AUC=0.917),甚至早期 (AUC=0.923)均具有良好的诊断性能,其准确性高于其他候选血清外泌体 miRNAs 和血清 AFP,此外,由外泌体 miR-4661-5p 和 miR-4746-5p 组成的外泌体 miRNAs 面板被认为是早期诊断 HCC 最准确的生物标志物 (AUC=0.947)^[33]。因此血清中多种外泌体 miRNAs 的存在为外泌体液体活检技术在 HCC 早期诊断中的临床应用开辟了广阔的前景。

3 小 结

外泌体作为小型外囊泡,在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用,了解外泌体的生理功能对于阐明它们如何影响癌症进展至关重要。外泌体通过物质运输介导细胞间信号转导,诱导不同受体细胞的生理或病理生理过程。外泌体 miRNAs 参与调控肝癌细胞与肿瘤微环境之间复杂的相互作用,并通过特定的方法如肿瘤血管生成、细胞外基质重塑、EMT、耐药和免疫逃逸等介导肝癌的发展。因此,外泌体 miRNAs 作为肝癌诊断和预后的生物标志物或为未来 HCC 抗肿瘤策略的靶点提供了一个新的潜在角度,对其特异调控机制的相关研究可为肝癌的精准治疗提供潜在靶点。同时,基于外泌体 miRNAs 的液体活检技术也为多发性恶性肿瘤的早期诊断和预后评估提供了一种无创、有前景的选择。尽管外泌体 miRNAs 具有许多优点,但在临床应用中仍面临一些关键问题,如分离和纯化方法有局限性,如费时、费力,缺乏大规模的前瞻性研究,无法提供液体活检可以替代肿瘤组织活检的证据,产生外泌体 miRNAs 的细胞类型不同等,这在临床上必须加以控制。因此,需要进行更多的研究来解决这些问题,并开发出更有效的外泌体 miRNAs 应用于临床。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] KULIK L, EL-SERAG H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 477-491.
- [3] CHEN W, MAO Y, LIU C, et al. Exosome in hepatocellular carcinoma: an update[J]. J Cancer, 2021, 12(9): 2526-2536.
- [4] ZHANG K, SHAO C X, ZHU J D, et al. Exosomes function as nanoparticles to transfer miR-199a-3p to reverse chemoresistance to cisplatin in hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Rep, 2020, 40(7): BSR20194026.
- [5] BRACKEN C P, SCOTT H S, GOODALL G J. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(12): 719-732.

- [6] SUN W, FU S, WU S, et al. Growing evidence of exosomal microRNA-related metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:4501454.
- [7] LIN H, ZHANG Z. Diagnostic value of a microRNA signature panel in exosomes for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(4):1478-1487.
- [8] DU H, XU Q, XIAO S, et al. MicroRNA-424-5p acts as a potential biomarker and inhibits proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting TRIM29[J]. *Life Sci*, 2019, 224:1-11.
- [9] CHO H J, EUN J W, BAEK G O, et al. Serum exosomal MicroRNA, miR-10b-5p, as a potential diagnostic biomarker for early-stage hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1):281.
- [10] WANG Y, ZHANG C, ZHANG P, et al. Serum exosomal microRNAs combined with alpha-fetoprotein as diagnostic markers of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5):1670-1679.
- [11] HAN S, WANG L, SUN L, et al. MicroRNA-1251-5p promotes tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting AKAP12[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109754.
- [12] CHEN W, HUANG L, LIANG J, et al. Hepatocellular carcinoma cells-derived exosomal microRNA-378b enhances hepatocellular carcinoma angiogenesis [J]. *Life Sci*, 2021, 273:119184.
- [13] LAWAL G, XIAO Y, RAHNEMAI-AZAR A A, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(10):1184.
- [14] ZHOU Y, REN H, DAI B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):324.
- [15] XIA H, HUANG Z, LIU S, et al. Exosomal non-coding RNAs: regulatory and therapeutic target of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:653846.
- [16] LIU J, FAN L, YU H, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. *Hepatology (Baltimore Med)*, 2019, 70(1):241-258.
- [17] YIN C, HAN Q, XU D, et al. SALL4-mediated upregulation of exosomal miR-146a-5p drives T-cell exhaustion by M2 tumor-associated macrophages in HCC[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(7):1601479.
- [18] NAKANO T, CHEN I H, WANG C C, et al. Circulating exosomal miR-92b: Its role for cancer immunoediting and clinical value for prediction of posttransplant hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(12):3250-3262.
- [19] WU Q, ZHOU L, LV D, et al. Exosome-mediated communication in the tumor microenvironment contributes to hepatocellular carcinoma development and progression [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):53.
- [20] HE M, QIN H, POON T C, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(9):1008-1018.
- [21] CAO M, SEIKE M, SOENO C, et al. MiR-23a regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(3):869-875.
- [22] DIEPENBRUCK M, CHRISTOFORI G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 43:7-13.
- [23] 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.
- [24] FANG T, LV H, LV G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer[J]. *Nature Commun*, 2018, 9(1):191.
- [25] BACH D H, HONG J Y, PARK H J, et al. The role of exosomes and miRNAs in drug-resistance of cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(2):220-230.
- [26] LOU G, CHEN L, XIA C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):4.
- [27] FU X, LIU M, QU S, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):52.
- [28] HIRAO A, SATO Y, TANAKA H, et al. MiR-125b-5p is involved in sorafenib resistance through ataxin-1-mediated epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19):4917.
- [29] WANG G, ZHAO W, WANG H, et al. Exosomal miR-744 inhibits proliferation and sorafenib chemoresistance in hepatocellular carcinoma by targeting PAX2[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:7209-7217.
- [30] SOROP A, IACOB R, IACOB S, et al. Plasma small extracellular vesicles derived miR-21-5p and miR-92a-3p as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma screening[J]. *Front Genet*, 2020, 11:712.
- [31] YE Q, LING S, ZHENG S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):114.
- [32] ZHANG Y, LI T, QIU Y, et al. Serum microRNA panel for early diagnosis of the onset of hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine*, 2017, 96(2):e5642.
- [33] CHO H J, BAEK G O, SEO C W, et al. Exosomal microRNA-4661-5p-based serum panel as a potential diagnostic biomarker for early-stage hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(15):5459-5472.