

外泌体非编码RNA在非小细胞肺癌中的研究进展

范园, 桂海霞, 吴佳琦, 凌振航, 范晓航*

湖北文理学院基础医学院, 湖北 襄阳

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月7日; 发布日期: 2023年10月18日

摘要

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率居我国恶性肿瘤首位, 患者5年生存率很低。越来越多的研究发现非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。外泌体ncRNA可参与转录调节、细胞增殖、凋亡等多个生物学过程。部分外泌体ncRNA在非小细胞肺癌中存在差异表达, 有望成为NSCLC早期诊断的标志物。本文主要综述外泌体中的微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)在NSCLC中的研究进展, 探讨外泌体ncRNA作为早期诊断NSCLC新型标志物的临床应用价值与局限性。

关键词

非编码RNA, 外泌体, 非小细胞肺癌

Research Progress of Exosomal Non-Coding RNA in Non-Small Cell Lung Cancer

Yuan Fan, Haixia Gui, Jiaqi Wu, Zhenhang Ling, Xiaohang Fan*

School of Basic Medicine, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang Hubei

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 7th, 2023; published: Oct. 18th, 2023

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common malignant tumors, with the highest mortality rate and the very low 5-year survival rate. More and more studies have found that non-

*通讯作者。

coding RNA (ncRNA) plays an important role in the occurrence and development of tumors. Exosomal ncRNA can participate in many biological processes such as transcriptional regulation, cell proliferation, apoptosis and so on. Some exosomal ncRNA are differentially expressed in non-small cell lung cancer, which is expected to be a marker for the early diagnosis of NSCLC. This paper mainly reviews the research progress of microRNAs (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA) in exosomes in NSCLC. To investigate the clinical application value and limitation of exosome ncRNA as a novel marker for early diagnosis of NSCLC.

Keywords

Non-Coding RNA, Exosome, Non-Small Cell Lung Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2020 年全球癌症统计报告数据显示, 肺癌的发病率、死亡率分别位居全球癌症疾病谱的第 2 位和第 1 位[1], 临床上确诊的肺癌病例中 80%~85% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 且大于 65% 的患者被发现时处于肺癌晚期, 预后较差[2]。根据 NSCLC 的病理学特征, 可以细分为三个亚型: 肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LAD)、肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LSCC)和大细胞癌(large cell carcinoma, LCC), 其中 NSCLC 的主要类型是肺腺癌和肺鳞癌, 分别占 NSCLC 病人的 50% 和 30% [3]。目前 NSCLC 患者的治疗策略主要集中在手术治疗、化学治疗、放射治疗、靶向治疗以及免疫治疗等方面, 根据患者的自身情况制定个体化的综合治疗方案。目前 70% 的患者在被确诊时已是晚期, 且现阶段使用的治疗方法患者 5 年生存率尚不足 15% [4]。因此, 提高患者 5 年生存率最重要的方法就是提高非小细胞肺癌的早期诊断率。

当前, 临床上对于诊断 NSCLC 的主要手段方法包括 X 线检查、计算机体层成像(CT)、磁共振成像(MRI)、经支气管镜活检术和经胸腔穿刺活检术等[5] [6]。X 线检查可能会造成漏诊, 且对病变的确切位置诊断存在一定困难; 随着 CT 技术的日益成熟, 对于 NSCLC 的检出率在逐步提高, 但其准确率亟待提升; 在 MRI 图像中无法显示肺的微观结构, 并对肺内的钙化病灶不敏感; 而经胸腔穿刺活检术并不适用于所有患者, 且严重并发症的发生率可达 24.45% [7] [8] [9]。以上检查方法都存在着一一定的局限性, 因此, 亟待寻找能够提高 NSCLC 检出率和特异性的方法。

由于外泌体(exosome)在细胞通讯中发挥着至关重要的作用, 近年来逐渐成为学者们争相研究的宠儿。非编码核糖核酸(Noncoding RNA, ncRNA)在转录调节、染色体复制、核糖核酸加工和修饰、mRNA 的稳定和翻译以及蛋白质的降解和转运等方面具有重大意义[10]。因此, 外泌体中的 ncRNA 可能成为早期诊断或提高 NSCLC 病人 5 年生存率的潜在标志物。本文将 NSCLC 潜在标志物的非编码 RNA 在外泌体中的研究进展进行综述。

2. 外泌体与外泌体非编码 RNA

外泌体是一种大小在 30~100 nm 之间细胞外膜样的杯状微形囊泡, 普遍存在于体液中, 主要通过体内大部分种类的细胞分泌, 其来源于细胞内部的多泡体, 通过胞吐作用后, 被释放到细胞外的微环境中

[11]。外泌体中的细胞成分较多,主要有 DNA、RNA、脂类、代谢产物、胞质等,也含有多种细胞表面蛋白[12]。现在,主要使用以下七种方法:超速离心法、密度梯度离心法、超滤法、商品化试剂盒沉淀法、亲和层析法、免疫磁珠法和微流控芯片法对外泌体进行提取和分离[13] [14]。表 1 归纳了几种外泌体分离方法的优缺点。

Table 1. Comparison of common methods of exosome extraction and isolation

表 1. 外泌体提取和分离的常见方法对比

| 分离方法 | 优点 | 缺点 |
|-----------|-------------------------------|------------------------------|
| 超速离心法 | 最常用的纯化手段,金标准,适合大样本分离 | 耗时耗力,还需有超速离心机,过高的速度会对外泌体造成破坏 |
| 密度梯度离心法 | 得到外泌体纯度较高 | 过程繁琐,费时 |
| 超滤法 | 操作方法简单,富集效率高,不会轻易影响外泌体自身生物学活性 | 滤膜容易破损或堵塞 |
| 商品化试剂盒沉淀法 | 操作简便、不需要特殊设备 | 价格过高,不宜进行大规模提取 |
| 亲和层析法 | 特性高、纯度高 | 成本高,产量低 |
| 免疫磁珠法 | 特异性强 | 磁珠成本偏高,无法提取和分离大量外泌体 |
| 微流控芯片法 | 样品用量少,快速简便 | 缺乏临床试验 |

对外泌体进行鉴别的方法主要有以下三种:应用透射电子显微镜直接观察外泌体的形态,免疫学方法也就是通过流式细胞术、Western-blot、酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)等实验手段对外泌体表面特异蛋白 CD9、CD63 进行检测,以及纳米示踪分析技术(NTA) [15] [16]。

非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA)是指信使 RNA (message RNA, mRNA)系列上除编码序列以外的其他序列,因此是不能作为翻译模板的非 mRNA 转录产物[17]。经过对非编码 RNA 形状、长度和功能的研究,学者们将其分为以下三个大类:环状 RNA (Circular RNA, circRNA),长链 ncRNA (Long non-coding RNA, lncRNA)及小 ncRNA (Small RNA, sRNA)。其中,由外显子-内含子 circRNA、外显子 circRNA 和基因间 circRNA 组成的环状 RNA,由于稳定性高,具有较强的表达特异性和保守性,被赋予较高的临床意义;lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的 ncRNA,属于一种数量巨大的非编码 RNA,其数量超过了全部 RNA 的 80%;小 ncRNA 主要由小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、微小 RNA (miRNA)、与 Piwi 蛋白相作用的 RNA (Piwi-interacting RNA, piRNA)等组成,在转录水平及转录后水平介导基因沉默等方面起着重要作用[18] [19] [20]。表 2 对部分外泌体 ncRNA 的一些生物学作用进行了归纳总结。

Table 2. Biological role of some exosomal non-coding RNA

表 2. 部分外泌体非编码 RNA 的生物学作用

| 类别 | 名称 | 表达水平 | 生物学功能 |
|------------|------------------|------|-------------------------------------|
| 外泌体 miRNA | miR-21 | 表达上调 | 抑制细胞分化,诱导正常细胞转变为有恶性倾向的细胞,对恶性肿瘤有促进作用 |
| | miR-184 | 表达上调 | 鉴别诊断 NSCLC 的良恶性性质 |
| | miR-210 | 表达上调 | 介导 NSCLC 细胞迁移和侵袭 |
| 外泌体 lncRNA | linc01125 亚型 | 表达下调 | 抑制癌症生长和转移 |
| | lncRNA RP5-977B1 | 表达上调 | 肿瘤分期和远处转移相关 |

Continued

| | | | |
|-------------|--------------|------|--|
| | circ_0047921 | 表达下调 | 区分 NSCLC 病例和 COPD 病例 |
| | circ_0056285 | 表达下调 | 区分 NSCLC 病例和结核病病例 |
| 外泌体 circRNA | circ_0007761 | 表达上调 | 区分 NSCLC 病例和结核病病例 |
| | circSATB2 | 表达上调 | 促进 NSCLC 的增殖、迁移和入侵， 和 NSCLC 淋巴结转移密切联系 |

3. 外泌体 ncRNA 作为非小细胞肺癌生物标志物的研究

外泌体中含有大量可以发挥生物学功能的 RNA，其中不具备编码功能的 ncRNA 数量大、种类多，主要包括：miRNA、lncRNA、circRNA 等等。这些外泌体 ncRNA 可参与细胞相关的几乎所有生理或病理过程，其生物学功能包括抑制或促进肿瘤的生长和转移、参与细胞的分化和代谢等[21]。因此，研究外泌体 ncRNA 的功能，在疾病的预防、治疗、预后等方面具有重要意义。

3.1. 外泌体 miRNA (exosomal microRNA, exo-miRNA)与 NSCLC

微小 RNA (miRNA)被学者定义为长度约 19~22 个 nt 的小分子 ncRNA，其主要生理功能是参与调控生命的基本过程，比如器官组织的发生、发育成熟等，与此同时 miRNA 既可以作为抑制肿瘤的因子，也可以作为促肿瘤的因子[22]。目前已知的与细胞增殖、分化、凋亡、转移有关的 miRNA 大约有 800~1000 种，而与 NSCLC 癌细胞相关的 miRNA 约有 40 种，其中 miR-21、miR-210 和 miR-184 是目前已知与 NSCLC 癌细胞生长密切相关的外泌体 miRNA。

miR-21 是位于人类第 17 号染色体区域的微小 RNA，高度保守[21]，在肺癌、胃癌、膀胱癌等大多数临床上常见的恶性肿瘤中表达异常[23]。He 等[24]人经研究发现 NSCLC 患者血清中 miR-21 高表达，其作用机理可能是通过 miR-21 来抑制细胞的分化，并促使细胞向肿瘤细胞转变，从而提高癌症的发生率。Shen 等[25]的研究发现，血清外泌体 miR-21 可通过不同的靶向分子调控肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和转移。miR-21 在 NSCLC 早期诊断中具有特定的价值，或被认为是 NSCLC 早期诊断的辅助指标。Li 等[26]的研究显示，在 NSCLC 病人的血清中，miR-184 的表达比正常人群要高很多，它在区分非小细胞肺癌的良恶性方面具有重要意义，并且与病人的预后有很好的相关性。Yang 等[27]发现外泌体中的 miR-210 的表达水平与 NSCLC 细胞的迁移、增殖、入侵能力以及 EMT 的增加有明显的正相关，可通过 PTEN/PI3K/AKT 途径对 NSCLC 细胞的转移和入侵进行调节。上述研究提示，在 NSCLC 细胞外泌体中的 miRNA 可能作为诊断 NSCLC 的潜在标志物。

3.2. 外泌体 lncRNA (exosomal lncRNA, exo-lncRNA)与非小细胞肺癌

LncRNA 是一种线性的 ncRNA，其长度大多超过 200 个核苷酸[19]。据人类基因数据库 Human GENCODE 的统计结果显示，人类基因组的 lncRNA 数量超过 16000 个。根据 lncRNA 基因在人类基因组上的定位，可分为 5 类：1) 位于基因间的一类 lncRNA，称为 lincRNA (Long intergenicRNA)；2) 反义链 lncRNA；3) 正义链 lncRNA；4) 位于内含子区的 lncRNA；5) 双向 lncRNA [28]。Xian 等[29]人在血清外泌体中发现一种全新的非编码 RNA，即 Linc01125。Linc01125 能够起到竞争内源性 RNA 的作用，通过海绵化 miR-3b-3p，提高肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3, TNFAIP3)表达，从而抑制肿瘤生长和转移。因而血清外泌体 linc01125 是一种有希望的生物标志物，可用于无创诊断 NSCLC 和预测 NSCLC 的预后。Ling 等[30]的研究显示，NSCLC 患者血清中表达 lncRNA RP5-977B1 的新型外泌体对 NSCLC 早期诊断敏感性高，具有特异性，临床诊断应用潜力较大。外泌体

RP5-977B1 水平与 NSCLC 预后呈负相关, 与肿瘤分期和远处转移相关, 表明其具有基于血清的预后生物标志物的潜力。Talebi 等[31]通过评估不同 lncRNA 在 NSCLC 患者的肿瘤组织、邻近非癌组织(Adjacent Non-Cancerous Tissue, ANCT)和外泌体中的表达发现, 与 ANCT 相比, lncRNA-GHSROS、lncRNA-HNF1A-AS1 和 lncRNA-HOTAIR 在外泌体的表达显著上调, 而 lncRNA-HMlncRNA717 和 lncRNA-P21 在外泌体中表达下调, 将肺癌特异性 lncRNA 与以上五种 lncRNA 组合检测, 可提高 NSCLC 诊断的准确性。

3.3. 外泌体 circRNA (exosomal circRNA, exo-circRNA)与 NSCLC

circRNA 是一种内源性 ncRNA, 在 1976 年 Hsu 等人[32]在 HeLa 细胞质中发现了 circRNA 的表达。Xian 等[33]在循环外泌体中鉴定出三种 circRNA 分别是: CIRC_0047921、CIRC_0056285 和 CIRC_0007761, 对 NSCLC 早期诊断具有重要的意义。该研究发现, CIRC_0047921 和 CIRC_0056285 在 NSCLC 患者血清中表达量减少, 而 CIRC_0007761 的表达量明显增加。CIRC_004792 可区分 NSCLC 患者和慢性阻塞性肺疾病患者, CIRC_0056285 和 CIRC_0007761 可区分 NSCLC 患者和肺结核患者。此外, Zhang 等[34]发现 circSATB2 在 NSCLC 细胞和组织中高表达, 可能促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并且可能与 NSCLC 患者的淋巴转移有关。在 NSCLC 患者血清中, 外泌体 circSATB2 检测的灵敏性和特异性高于非癌性样本, 提示 circSATB2 可作为肺癌和转移性肺癌的外泌体生物标志物。circRNA 在外泌体中含量丰富且稳定, 在 NSCLC 早期诊断、预后等方面具有极大的临床前景和应用价值。

4. 外泌体 ncRNA 检测的应用价值与限制性

目前已有多项研究显示, 外泌体 ncRNA 在 NSCLC 的早期诊断、治疗及预后中具有不可或缺的作用。NSCLC 细胞可向其他细胞分泌含有特定 ncRNA 的外泌体, 从而激活相关信号通路、促进新血管的生成, 进而促进癌症的发生发展; 其他细胞在接收 NSCLC 细胞分泌的外泌体同时, 也可将外泌体分泌至 NSCLC 细胞, 从而影响癌症的发生发展。外泌体作为遗传物质的有效载体, 已成为研究 NSCLC 发病机制和最新研究技术的有力工具。然而, 目前关于外泌体的研究尚存在局限性, 首先, 外泌体分离及鉴定方法虽然有多种, 但每一种都有不同程度的局限, 亟待进一步改善; 再者, 有关外泌体的发生释放等过程尚未完全揭示, 对于新提出的分离检测方法还需反复验证、进一步完善; 第三, 现有的技术还需提高外泌体识别的分辨率、特异性和灵敏性, 加速相关临床应用发展; 第四, 提高外泌体的回收率、降低损失, 进一步保证含量高且能大批量分离外泌体。

5. 小结

NSCLC 具有较高的发病率和死亡率, 目前临床上主流的治疗方法包括化学药物治疗、放射治疗、外科手术、靶向治疗和免疫治疗等综合治疗, 但要提高 NSCLC 患者的 5 年生存率仍有一定难度。液体活检技术是检测外泌体 ncRNA 的重要方法, 外泌体 ncRNA 将成为 NSCLC 早期诊断、治疗及预后的关键生物标志物。尽管外泌体 ncRNA 与 NSCLC 的研究得到许多学者的关注, 但目前发现的外泌体 ncRNA 基因仍较少, 研究较局限, 因此, 未来还需要不断探索新的靶点或者标志物来突破 NSCLC 治疗瓶颈, 提高 NSCLC 患者的生活质量。

致 谢

行文至此, 落笔为终。从论文的选题、资料的收集到论文的撰写完成, 首先要感谢的是我的导师范晓航老师, 范晓航老师严谨的治学态度和渊博的学识对我影响深远, 笔短情长, 师恩难忘! 同时还要感谢我的朋友们, 在学习工作中见证了我的喜怒哀乐, 敬友谊长存, 不离不弃, 各自努力, 高处相见。

基金项目

湖北省教育厅中青年人才项目(Q20182603), 湖北文理学院大学生创新创业项目(202110519007、X202110519015、X202310519068), 湖北文理学院博士科研启动经费资助项目(2059201)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 颜晨红, 金儿. 外泌体 PD-L1 在非小细胞肺癌诊断和治疗上的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(9): 1457-1461.
- [3] Chen, P., Liu, Y., Wen, Y.K. and Zhou, C.C. (2022) Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Cancer Communications*, **42**, 937-970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
- [4] Anoue, L.T., Tanner, T., Gould, M.K. and Silvestri, G.A. (2015) Lung Cancer Screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 19-33. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1777CI>
- [5] 程大钊, 唐旭东. 外泌体在肺癌诊疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 731-736.
- [6] 陆秋琴, 张琳琳, 贾维. 外泌体作为诊断肺癌的标志物的研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(2): 276-280.
- [7] Nam, B.D., Yoon, S.H., Hong, H., *et al.* (2021) Tissue Adequacy and Safety of Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy for Molecular Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean Journal of Radiology*, **22**, 2082-2093. <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0244>
- [8] Pietersen, P.I., Kristjansdottir, B., Laursen, C., *et al.* (2022) Systemic Air Embolism following Computed-Tomography-Guided Transthoracic Needle Biopsy of Lung Lesion—A Systematic Search of Case Reports and Case Series. *Acta Radiologica Open*, **11**. <https://doi.org/10.1177/20584601221096680>
- [9] 陈勇, 杨文魁, 梁志华, 等. CT 引导下经皮肺穿刺活检并发症及处理策略的临床研究[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(4): 44-46, 50.
- [10] 赵国云, 朱梦迪. 环状 RNA 在肿瘤免疫中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 726-730.
- [11] Kok, V.C. and Yu, C.C. (2020) Cancer-Derived Exosomes: Their Role in Cancer Biology and Biomarker Development. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 8019-8036. <https://doi.org/10.2147/IJN.S272378>
- [12] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [13] Chen, J., Li, P., Zhang, T., *et al.* (2022) Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article 811971. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.811971>
- [14] Xu, W.M., Li, A., Chen, J.J. and Sun, E.J. (2023) Research Development on Exosome Separation Technology. *The Journal of Membrane Biology*, **256**, 25-34. <https://doi.org/10.1007/s00232-022-00260-y>
- [15] Wang, J., Yao, Y., Wu, J., *et al.* (2015) Identification and Analysis of Exosomes Secreted from Macrophages Extracted by Different Methods. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 6135-6142.
- [16] Takahashi, K., Chida, S., Suwatthanarak, T., *et al.* (2022) Non-Competitive Fluorescence Polarization Immunosensing for CD9 Detection Using a Peptide as a Tracer. *Lab on a Chip*, **22**, 2971-2977. <https://doi.org/10.1039/D2LC00224H>
- [17] May, J.M., Bylicky, M., Chopra, S., Coleman, C.N. and Aryankalayil, M.J. (2021) Long and Short Non-Coding RNA and Radiation Response: A Review. *Translational Research*, **233**, 162-179. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.005>
- [18] Yan, H. and Bu, P. (2021) Non-Coding RNA in Cancer. *Essays in Biochemistry*, **65**, 625-639. <https://doi.org/10.1042/EBC20200032>
- [19] 陈玲玲, 冯珊珊, 范祖森, 等. 非编码 RNA 研究进展[J]. 中国科学(生命科学), 2019, 49(12): 1573-1605.
- [20] 池诚, 罗毅鑫, 刘洁. 长链非编码 RNA 在皮肤疾病中的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(38): 3111-3114.
- [21] Li, B., Cao, Y., Sun, M. and Feng, H. (2021) Expression, Regulation, and Function of Exosome-Derived miRNAs in Cancer Progression and Therapy. *The FASEB Journal*, **35**, e21916. <https://doi.org/10.1096/fj.202100294RR>
- [22] 何艳玲, 涂红缨. miRNA 与非小细胞肺癌诊治相关性的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 110-112.
- [23] 翁克贵, 王颖, 蒋勇. miRNA-21 靶向调控 Wnt/ β -catenin 对非小细胞肺癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. 中国组织化

- 学与细胞化学杂志, 2018, 27(6): 514-520.
- [24] 何鑫, 荣昊, 任伟宏, 等. 外泌体 miRNA-21 对非小细胞肺癌风险预测价值的研究[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 225-230.
- [25] Shen, K.H., Hung, J.H., Chang, C.W., *et al.* (2017) Solasodine Inhibits Invasion of Human Lung Cancer Cell through Downregulation of miR-21 and MMPs Expression. *Chemico-Biological Interactions*, **268**, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.03.005>
- [26] Li, S., Lin, Y., Wu, Y., *et al.* (2022) The Value of Serum Exosomal miR-184 in the Diagnosis of NSCLC. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 9713218. <https://doi.org/10.1155/2022/9713218>
- [27] Yang, F., Yan, Y., Yang, Y., *et al.* (2020) MiR-210 in Exosomes Derived from CAFs Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Migration and Invasion through PTEN/PI3K/AKT Pathway. *Cellular Signalling*, **73**, Article ID: 109675. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109675>
- [28] Moran, V.A., Perera, R.J. and Khalil, A.M. (2012) Emerging Functional and Mechanistic Paradigms of Mammalian Long Non-Coding RNAs. *Nucleic Acids Research*, **40**, 6391-6400. <https://doi.org/10.1093/nar/gks296>
- [29] Xian, J., Zeng, Y., Chen, S., *et al.* (2021) Discovery of a Novel linc01125 Isoform in Serum Exosomes as a Promising Biomarker for NSCLC Diagnosis and Survival Assessment. *Carcinogenesis*, **42**, 831-841. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab034>
- [30] Min, L., Zhu, T., Lv, B., *et al.* (2022) Exosomal LncRNA RP5-977B1 as a Novel Minimally Invasive Biomarker for Diagnosis and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1013-1024. <https://doi.org/10.1007/s10147-022-02129-5>
- [31] Talebi, S., Abadi, A.J., Kazemioula, G., *et al.* (2022) Expression Analysis of Five Different Long Non-Coding Ribonucleic Acids in Nonsmall-Cell Lung Carcinoma Tumor and Tumor-Derived Exosomes. *Diagnostics*, **12**, Article 3209. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123209>
- [32] Hsu, M.T. and Coca-Prados, M. (1979) Electron Microscopic Evidence for The circular form of RNA in the Cytoplasm of Eukaryotic Cells. *Nature*, **280**, 339-340. <https://doi.org/10.1038/280339a0>
- [33] Xian, J., Su, W., Liu, L., *et al.* (2020) Identification of Three Circular RNA Cargoes in Serum Exosomes as Diagnostic Biomarkers of Non-Small-Cell Lung Cancer in the Chinese Population. *The Journal of Molecular Diagnostics*, **22**, 1096-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.05.011>
- [34] Zhang, N., Nan, A., Chen, L., *et al.* (2020) Circular RNA circSATB2 Promotes Progression of Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01221-6>