

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.014

· 综述 ·

血小板 RNA 在非小细胞肺癌中作用的研究进展

Research progress on the role of platelet RNA in non-small cell lung cancer

张秀华 综述; 崔宏伟 审阅(内蒙古医科大学附属医院 临床医学研究中心/内蒙古自治区医学细胞生物学重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010050)

[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。早期发现和干预可以大大延长NSCLC患者的生存期。近年来液体活检在肿瘤的诊断中发展迅速,其中血小板RNA(platelet RNA)作为新型生物标志物得到广泛关注。血小板RNA是与肿瘤发生相互作用而形成的一种特殊血小板,由于血小板无细胞核,因此血小板中的RNA都来自巨核细胞或血小板吸收的RNA。多项研究表明,血小板RNA在健康人和NSCLC患者体内存在差异表达,其内具有不同的RNA而形成肿瘤特异的RNA谱。血小板RNA在止血、免疫和炎症以及肿瘤的生长和转移中起重要作用,尤其是对于NSCLC的诊断、分期、治疗以及提高患者的生存率等方面具有一定的指导意义。本文综述血小板RNA的生物来源及其在NSCLC中作用的研究进展。

[关键词] 非小细胞肺癌(NSCLC); 血小板RNA; 液体活检; 生物标志物

[中图分类号] R734.2; R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)04-0405-05

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中85%以上为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),主要包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等多种类型^[1]。由于NSCLC起病较为隐匿,在早期诊断中缺乏特异性和敏感性高的生物标志物,而且预后也较差^[2-3],因此研发早期诊断的标志物对于临床极为重要。组织活检是NSCLC诊断的金标准,但在揭示肿瘤遗传和表型异质性方面缺乏时空分辨率,对患者具有一定的风险性和不适感^[4-6]。血小板作为一种外泌体,在肿瘤细胞和肿瘤环境因素刺激下可选择性传递其中的RNA对周围环境产生相应的反应,故被称为肿瘤相关血小板(tumor-educated platelet, TEP)^[7-8]。因血小板RNA(platelet RNA)具有对肿瘤细胞刺激做出快速反应的特性,肿瘤细胞存在时血小板RNA的功能发生明显变化,且RNA表达具有肿瘤特异性,在肿瘤检测和诊断方面具有重要意义^[9-11]。因此基于液体活检的TEP已成为肿瘤生物标志物潜在的生物来源,对NSCLC的早期诊断及提高生存率具有较大的潜力和优势^[12]。但是目前血小板RNA对于NSCLC细胞的作用机制尚不清楚。本文就近年来血小板RNA在NSCLC中作用及其机制的研究进展作一综述。

1 血小板RNA概述

在健康人群中,主要由骨髓巨核细胞产生的血小板数量庞大,仅次于红细胞。在感染、肿瘤或骨髓疾病时,血小板数量可以增加或减少,缺乏特异性,但对于多种肿瘤的类型和发展阶段、诊断和预后TEP有可能达到99%的特异性,具有潜在的诊断价

值^[13-15]。2015年BEST等^[16]提出了TEP的概念,是指血小板在肿瘤患者体内与肿瘤细胞相互作用的过程中,受到肿瘤细胞和肿瘤微环境的刺激,产生局部和系统性应答转化而来的血小板。在肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞可通过不同的信号分子活化受体,影响血小板,使血小板RNA的表达图谱和相关蛋白质的含量发生改变,形成TEP,从而参与肿瘤的发生发展过程。同时,血小板在肿瘤细胞诱导下活化,会释放出血小板微粒(platelet microparticle, PMP),可以有效地促进肿瘤细胞的侵袭与迁移^[17]。

血小板无核、无DNA,富含编码RNA(mRNA)和非编码RNA(ncRNA),其中ncRNA包括微小RNA(miRNA)、环状RNA(circRNA)、酵母RNA(YRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)和环境衍生的外源miRNA等^[18]。血小板具有生理性止血和参与病理性血栓形成的作用,在正常机体中起着重要的促凝作用。有研究^[19]表明,血小板可以将RNA转移至肝细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞以及肿瘤细胞,整合的mRNA被翻译成蛋白质,并且miRNA可以调控基因表达,导致受体细胞的功能发生改变。此外,还有研究证实血小板自身miRNA表达改变,具有影响血小板的聚集、抗菌能力以及内皮细胞的功能等

[基金项目] 教育部春晖计划资助项目(No. 20180056)。Project supported by the Chunhui Program of Ministry of Education of China (No.20180056)

[作者简介] 张秀华(1998-),女,本科生,主要从事肿瘤病因学研究, E-mail:18847102372@139.com

[通信作者] 崔宏伟(CUI Hongwei, corresponding author),博士,副研究员,硕士生导师,主要从事肿瘤病因学研究, E-mail: cuihw 2001423@163.com

作用^[20-22]。

2 血小板 RNA 在 NSCLC 中的作用

2.1 在肺癌中的作用

通过对血小板 mRNA 进行高通量研究发现, 血小板 RNA 可以受到机体病理因素的影响, 有 10~1 000 个 mRNA 发生了改变, 因此血小板 RNA 可作为诊断、预测、监测疾病的生物标志物^[23]。在肺癌细胞存在的条件下, 血小板 RNA 的相关基因会发生改变, 能够为肺癌的早期诊断提供相关依据。XUE 等^[24]探讨了 TEP RNA 在肺癌患者体内的差异表达, 从而评估血小板 RNA 作为一种生物标志物用于肺癌检测和诊断的潜力。研究者利用二代测序技术、qPCR 等技术对 TEP RNA 进行分析后得出结论, 血小板 RNA 中 ACIN1 mRNA 在肺癌组织中呈高表达状态, 因此对肺癌的诊断具有临床价值。冉坤灵^[25]利用 RNA 测序技术对健康受试者与肺癌患者的血小板 RNA 进行测序和 PCR 扩增, 证实存在 6 个显著差异表达基因 (differentially expressed gene, DEG), 即 MAOB、MAP2、STK19、NR2F6、VAT1 和 F8A3, 其中 MAOB、MAP2、NR2F6、VAT1 在肿瘤患者中表达上调, STK19、F8A3 表达下调。研究结果表明, 这些 DEG 可能参与了肿瘤的发生和发展。由于以上的试验均为小样本研究, 把握度不足, 出现假阴性结果的可能性比较大, 若要进一步证实血小板 RNA 在肺癌中存在 DEG, 还需要扩大样本量进行深入研究。

2.2 在 NSCLC 中的作用

在 NSCLC 中已鉴定出肿瘤来源的外泌体 miRNA 表达谱具有非常高的预测价值, 包括 206 种最重要的 AC 和 SCC 特异性的 miRNA。使用在线生物信息学进行鉴定, 总共 229 种 miRNA 可以对血小板中 20 个持续变化的 mRNA 以及在 miRNA 列表中发现的 206 个最重要的 NSCLC 特异性外泌体 miRNA 中的 12 个进行调节^[26]。NSCLC 患者血小板中有 18 个差异表达的 mRNA, 其中下调的 12 个是转录后调控基因表达的 7 个外泌体 miRNA 的靶标^[27]。研究表明, 这 7 个 miRNA 通常通过同一途径靶向多个 mRNA 发挥作用, 提示血小板不仅吸收包含肿瘤相关 mRNA 的肿瘤微囊, 而且可以通过调节外泌体中 miRNA 进而改变 mRNA 谱^[28]。巨核细胞可以产生大量的 mRNA 和蛋白质, 在释放到循环之前先包装形成血小板^[29]。此外, 人类血小板中有许多外显子跳跃剪接亚型, 其特征是跨越新剪接的外显子-外显子连接的肽^[30]。CALVERLY 等^[31]鉴定了源自巨核细胞/血小板的亚型在转移性肺癌中差异表达的 mRNA, NSCLC 患者 TEP 的选择性剪接和外显子剪接导致血

小板 RNA 的特异性变化。BEST 等^[16]应用留交叉验证的支持向量机算法对 NSCLC 患者的血液样本进行血小板 RNA 测序, 可以在一定程度上区分 NSCLC 患者和健康受试者, 但该试验由于 NSCLC 患者处于晚期居多, 因此缺乏对早期 NSCLC 患者的早期诊断的验证。随后, RIJAVEC 等^[32]采用粒子群优化算法对血小板 RNA 进行分析, 可以有效地从血小板 RNA 序列库中筛选出基因片段, 从而获得可靠的检测数据, 包括病史、年龄、炎症状况和全血存储时间, 结果显示血小板 RNA 的基因表达差异能在一定程度上区分 NSCLC 和非 NSCLC, 并在 NSCLC 的分期上具有较高的准确度。血小板 RNA 在肿瘤环境刺激下, RNA 的基因表达会出现显著差异, 在肿瘤的发生发展中也可能存在 DEG。ZHANG 等^[33]的试验结果表明, 转移性 NSCLC 患者的血小板中普遍存在 DEG, 同时还验证了几个上调的 DEG 可能参与了肿瘤细胞诱导的血小板聚集和肿瘤的发生, 提示血小板 RNA 可能对 NSCLC 的早期检测有一定的意义。XING 等^[34]采用两种不同的 PCR 技术对 NSCLC 患者、健康受试者以及肺部良性结节病患者血小板 RNA 中的 ITGA2B 进行分析, 结果发现血小板 RNA 中的 ITGA2B 可以有效地检测 I 期 NSCLC 以及鉴别良、恶性肺结节。LIU 等^[35]的研究表明, 用标记的 TEP 信号 (MAX、MTURN、HLA-B) 可以检测到早期 NSCLC。

目前, 已有多种 lncRNA 被报道为 NSCLC 患者体液中的候选生物标志物, 并且在肿瘤进展中起重要作用。然而, lncRNA 在 NSCLC 中的表达模式和潜在作用有待进一步研究^[36]。2018 年, LUO 等^[37]对 NSCLC 患者血浆和血小板中 MAGI2 反义 RNA3 (MAGI2-AS3) 和 ZNFX1 反义 RNA1 (ZFAS1) 的表达进行了检测并绘制了 ROC 曲线, 以评估其潜在的诊断价值。研究发现, 对比鳞癌和腺癌中 MAGI2-AS3 和 ZFAS1, 血小板 RNA 和血浆中的分子信号在 NSCLC 中的诊断价值更高; 临床病理特征分析进一步证实, 肿瘤的转移 (包括淋巴结转移和远处转移) 均与 MAGI2-AS3 的表达水平存在一定的联系, 而 ZFAS1 的表达只与肿瘤的转移和分期有关。因此, 通过对 lncRNA 中的 MAGI2-AS3 进行相关的检测和分析可能会在一定程度上判断 NSCLC 是否发生转移以及转移的类型, 对于诊断 NSCLC 具有潜在应用价值。

以上的研究结果进一步证明了 TEP RNA 谱的变化具有广阔的应用前景, TEP RNA 谱不仅反映了肿瘤组织的 RNA 变化, 还显示了肿瘤患者的血小板特异性 RNA 变化。因此, 血小板 RNA 可以作为肿瘤诊断的潜在生物标志物的来源, 这使研究人员可以通

通过对TEP RNA进行测序来探索肿瘤的分子演化进程,从而为肿瘤监测提供了重要参考。TEP RNA谱具有诊断NSCLC的巨大潜力,对于研究肿瘤转移的机制具有广泛的用途。

3 血小板RNA的检测方法及临床应用

目前从活体组织中收集肿瘤组织的分析方法是诊断肿瘤的金标准,然而组织活检具有一定的局限性,受到取材等限制容易出现假阴性,由于组织活检仅限于穿刺后肿瘤的改变,同样给临床诊断带来不便。在这种背景下,血小板RNA为肿瘤的诊断提供了一个有价值的生物标志物,有可能使液体活检这一技术应用到临床^[38]。液体活检技术作为组织活检的补充方法,可以检测体液(例如血液、唾液、尿液和脑脊液等)中的一些分子生物标志物,对其中的血小板RNA进行图谱分析,为临床肿瘤的诊断提供依据。该方法具有明显的优势,样本容易获得,这种无创并能进行实时监测的技术将会成为检验科的一种新的检测方法^[39-41]。

血小板RNA的检测方法有许多,据相关研究^[40]显示,对于全血样本(通常采用富血小板血浆)利用血液分析仪进行血小板计数,对血小板RNA进行扩增,该方法样本用量较少,但对于血小板减少的患者得到较多纯化血小板比较困难;血小板样本可以进行RNA分离,用DNA文库构建试剂盒(Illumina)构建测序所需文库,用IlluminaMiSeq测序仪测序,再进行RPKM分配、同源和异构体选择、qPCR比较,由于许多基因没有预测的同系物,容易导致结果出现偏差;总RNA样本可运用qPCR,通过血小板RNA-seq与微阵列数据的相关性分析,可对表达水平、序列变异和剪接变异进行高度敏感的评估;同时,血小板RNA样本可以用血小板RNA序列库和智能增强的机器学习分类算法,具有使用低RNA产量进行血小板RNA分析的能力,但是价格昂贵。

目前,液体活检的主要来源的生物标志物包括循环肿瘤细胞DNA(circulating tumor cell DNA, ctDNA)、外泌体、循环RNA、循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)和血小板RNA。ctDNA用于肿瘤的点突变、结构变异、拷贝数变异、差异ctDNA长度和甲基化状态的检测^[3],ctDNA的突变和甲基化分析可能会提高肿瘤诊断的特异性^[42]。外泌体可协助肿瘤细胞逃离免疫监视,提供肿瘤的生长环境^[43],已经被认为是液体活检的有前途的生物标志物^[44]。循环RNA可用于肿瘤的早期诊断及预后评估标志物的相关研究,对临床治疗NSCLC具有一定的指导意义^[45]。CTC可以准确地反映肿瘤的生物学特征,在分子水平上对肿瘤

进行诊断与监测,指导治疗决策^[46]。分析血小板RNA图谱或直接测量血小板中肿瘤源性生物标志物可以掌握患者的肿瘤进程^[47]。ctDNA和CTC已被美国食品药品监督管理局批准临床应用^[48]。尽管血小板RNA作为一种液体活检来源很有前景,但在未来还需要进行大量的研究和临床试验来证明其临床价值。

4 结 语

现有的临床试验证实了在肿瘤细胞和肿瘤环境的刺激作用下,血小板RNA表达水平发生了明显的改变,对NSCLC的早期诊断、疗效监测和预后评估具有潜在的临床价值,同时对NSCLC的治疗也有指导作用。虽然已有研究证实血小板RNA在肿瘤存在的条件下会发生差异基因表达,以及相关RNA图谱和蛋白质含量的改变,但是由于实验样本量不足,还需要大量研究证实其在NSCLC诊断中的价值。血小板RNA在肿瘤患者体内的作用机制尚不清楚,血小板RNA是如何改变受体细胞功能也尚未阐明。因此,研究血小板RNA的作用机制尤为重要,有可能在肿瘤的早期诊断、治疗和预后评估中发挥极大的作用。同样重要的是,血小板RNA的研究扩大了液体活检的应用范围,对于NSCLC的早期诊断、治疗和预后评估提供了新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] 姜战胜,张宇,任秀宝,等.晚期非小细胞肺癌一线生物靶向治疗的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(8):843-851. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.08.002.
- [2] LIU X Y, LIU X F, LI J Y, et al. Identification and integrated analysis of key biomarkers for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 9280-9289. DOI:10.12659/MSM.918620.
- [3] 郭梦玲,王熙才,陈艳. miRNA在肺癌发生发展中的作用及其机制的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(11):1281-1287. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.11.013.
- [4] IDING J S, KRIMSKY W, BROWNING R. Tissue requirements in lung cancer diagnosis for tumor heterogeneity, mutational analysis and targeted therapies: initial experience with intra-operative Frozen Section Evaluation (FROSE) in bronchoscopic biopsies[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(Suppl 6): S488-S493. DOI:10.21037/jtd.2016.03.17.
- [5] CHOUGULE A, BASAK S. Epidermal growth factor receptor T790M testing in progressed lung cancer: a review of sensitive methods for analysis of tissue and liquid biopsy samples[J]. Indian J Cancer, 2017, 54(Suppl): S45-S54. DOI:10.4103/ijc.ijc_540_17.
- [6] VOIGT W, MANEGOLD C, PILZ L, et al. Beyond tissue biopsy: a diagnostic framework to address tumor heterogeneity in lung cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(1): 68-77. DOI: 10.1097/cco.0000000000000598.

- [7] IN' T VELD S G J G, WURDINGER T. Tumor-educated platelets [J]. *Blood*, 2019, 133(22): 2359-2364. https://www.researchgate.net/publication/342221296_Abstract_IA22. DOI: 10.1182/blood-2018-12-852830.
- [8] WURDINGER T. Tumor-educated platelets for the detection of cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(3): 179. DOI: 10.1158/1557-3265.LiqBiop20-IA22.
- [9] WURDINGER T, IN 'T VELD S G J G, BEST M G. Platelet RNA as pan-tumor biomarker for cancer detection[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(7): 1371-1373. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-3684.
- [10] HEINHUIS K M, IN 'T VELD S G J G, DWARSHUIS G, et al. RNA-sequencing of tumor-educated platelets, a novel biomarker for blood-based sarcoma diagnostics[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): E1372[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352477/>. DOI:10.3390/cancers12061372.
- [11] BEST M G, WESSELING P, WURDINGER T. Tumor-educated platelets as a noninvasive biomarker source for cancer detection and progression monitoring[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3407-3412. DOI:10.1158/0008-5472.can-18-0887.
- [12] BRINKMAN K, MEYER L, BICKEL A, et al. Extracellular vesicles from plasma have higher tumour RNA fraction than platelets[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1741176[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170366/>. DOI: 10.1080/20013078.2020.1741176.
- [13] TJON-KON-FAT L A, SOL N, WURDINGER T, et al. Platelet RNA in cancer diagnostics[J]. *Semin Thromb Hemostasis*, 2018, 44(2): 135-141. DOI:10.1055/s-0037-1606182.
- [14] GARSHICK M S, TAWIL M, BARRETT T J, et al. Activated platelets induce endothelial cell inflammatory response in psoriasis via COX-1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1340-1351. DOI:10.1161/atvbaha.119.314008.
- [15] DAVIZON-CASTILLO P, MCMAHON B, AGUILA S, et al. TNF- α -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging[J/OL]. *Blood*, 2019, 134(9): 727-740[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716075/>. DOI: 10.1182/blood.2019000200.
- [16] BEST M G, SOL N, KOOI I, et al. RNA-seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics[J/OL]. *Cancer Cell*, 2015, 28(5): 666-676 [2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644263/>. DOI:10.1016/j.ccell.2015.09.018.
- [17] 朱小双, 孙铁华. 血小板在肿瘤转移中的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(3): 522-525. DOI:CNKI:SUN:ZSZZ.0.2020-03-051.
- [18] GUTMANN C, JOSHI A, ZAMPETAKI A, et al. The landscape of coding and noncoding RNAs in platelets[J/OL]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 2020: Online ahead of print[2020-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460515/>. DOI:10.1089/ars.2020.8139.
- [19] XIA L X, ZENG Z, TANG W H. The role of platelet microparticle associated microRNAs in cellular crosstalk[J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 29[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893844/>. DOI:10.3389/fcvm.2018.00029.
- [20] TRAN J Q D, PEDERSEN O H, LARSEN M L, et al. Platelet microRNA expression and association with platelet maturity and function in patients with essential thrombocythemia[J]. *Platelets*, 2020, 31(3): 365-372. DOI:10.1080/09537104.2019.1636019.
- [21] DAHIYA N, ATREYA C D. MiR-181a reduces platelet activation via the inhibition of endogenous RAP1B[J]. *Microna*, 2020, 9(3): 240-246. DOI:10.2174/2211536608666191026120515.
- [22] LIU J, QIN L A, WANG Z Q, et al. Platelet-derived miRNAs as determinants of the antiplatelet response in clopidogrel-treated patients with ACS[J]. *Thromb Res*, 2020, 186: 71-74. DOI:10.1016/j.thromres.2019.12.016.
- [23] BEST M G, VANCURA A, WURDINGER T. Platelet RNA as a circulating biomarker trove for cancer diagnostics[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(7): 1295-1306. DOI:10.1111/jth.13720.
- [24] XUE L, XIE L, SONG X, et al. Identification of potential tumor-educated platelets RNA biomarkers in non-small-cell lung cancer by integrated bioinformatical analysis[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(7): e22450[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817076/>. DOI:10.1002/jcla.22450.
- [25] 冉坤灵. 肺癌患者血小板RNA的差异表达基因研究[D]. 南充: 川北医学院, 2019.
- [26] JIN X C, CHEN Y F, CHEN H B, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5311-5319. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577.
- [27] WOZNIAK M B, SCELO G, MULLER D C, et al. Circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for early detection of non-small-cell lung cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125026[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428831/>. DOI:10.1371/journal.pone.0125026.
- [28] GÁMEZ B, RODRIGUEZ-CARBALLO E, VENTURA F. MicroRNAs and post-transcriptional regulation of skeletal development[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(3): R179-R197. DOI:10.1530/JME-13-0294.
- [29] DAVILA J, MANWANI D, VASOVIC L, et al. A novel inflammatory role for platelets in sickle cell disease[J]. *Platelets*, 2015, 26(8): 726-729. DOI:10.3109/09537104.2014.983891.
- [30] POWER K A, MCREDMOND J P, DE STEFANI A, et al. High-throughput proteomics detection of novel splice isoforms in human platelets[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e5001[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654914/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0005001.
- [31] CALVERLEY D C, PHANG T L, CHOUDHURY Q G, et al. Significant downregulation of platelet gene expression in metastatic lung cancer[J/OL]. *Clin Transl Sci*, 2010, 3(5): 227-232[2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427741/>. DOI:10.1111/j.1752-8062.2010.00226.x.
- [32] RIJAVEC E, COCO S, GENOVA C, et al. Liquid hiopsy in non-small cell lung cancer: Highlights and challenges[J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 17. DOI:10.3390/cancers12010017.
- [33] ZHANG Q, HU H, LIU H, et al. RNA sequencing enables systematic identification of platelet transcriptomic alterations in NSCLC patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 204-214. DOI:10.1016/j.biopha.2018.05.074.
- [34] XING S, ZENG T, XUE N, et al. Development and validation of tumor-educated blood platelets integrin alpha 2b (ITGA2B) RNA for diagnosis and prognosis of non-small-cell lung cancer through RNA-seq[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9): 1977-1992. DOI:10.7150/

- ijbs.36284.
- [35] LIU L, SONG X, LI X, et al. A three-platelet mRNA set: MAX, MTURN and HLA-B as biomarker for lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(11): 2713-2723. DOI: 10.1007/s00432-019-03032-9.
- [36] LUO D B, LV H B, SUN X H, et al. LncRNA TRERNA1 promotes malignant progression of NSCLC through targeting FOXL1[J/OL]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1233-1242. DOI: 10.26355/currev_202002_20176.
- [37] LUO C L, XU Z G, CHEN H, et al. LncRNAs and EGFRv III sequestered in TEPs enable blood-based NSCLC diagnosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1449-1459. DOI:10.2147/cmar.s164227.
- [38] ZHOU W, LIU T, SAREN G, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1145-1156. DOI: 10.3892/ol.2019.10414.
- [39] LIU L, LIN F, MA X, et al. Tumor-educated platelet as liquid biopsy in lung cancer patients[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 146: 102863. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.102863.
- [40] JUNQUEIRA-NETO S, BATISTA I A, COSTA J L, et al. Liquid biopsy beyond circulating tumor cells and cell-free DNA[J]. *Acta Cytol*, 2019, 63(6): 479-488. DOI:10.1159/000493969.
- [41] 康艳丽, 曹颖平. 肺癌的液体活检和检测技术进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(17): 2429-2431. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.17.028.
- [42] MA M W, ZHU H C, ZHANG C, et al. "Liquid biopsy" -ctDNA detection with great potential and challenges[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(16): 235. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.29.
- [43] CUI S, CHENG Z, QIN W, et al. Exosomes as a liquid biopsy for lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 116: 46-54. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.12.012.
- [44] FITTS C A, JI N, LI Y, et al. Exploiting exosomes in cancer liquid biopsies and drug delivery[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(6): e1801268[2020-10-17]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201801268>. DOI:10.1002/adhm.201801268.
- [45] GHANY S M, ALI E M, AHMED A, et al. Circulating miRNA-30a and miRNA-221 as novel biomarkers for the early detection of non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Middle East J Cancer*, 2020, 11(1): 50-58[2020-10-17]. <https://www.researchgate.net/publication/338392187>. DOI: 10.30476/MEJC.2019.61242.0.
- [46] CUEVA BAÑUELOS J F, RODRÍGUEZ LÓPEZ C, CORTEGOSO MOSQUERA A, et al. Clinical relevance and therapeutic application of CTCs in advanced breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1220: 147-164. DOI:10.1007/978-3-030-35805-1_10.
- [47] MARTIN M, RENÁTA VI, BALAZS H, et al. Plasma next generation sequencing and droplet digital-qPCR-based quantification of circulating cell-free RNA for noninvasive early detection of cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(2): 353. DOI:10.3390/cancers12020353.
- [48] LIANG D H, HALL C, LUCCI A. Circulating tumor cells in breast cancer[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2020, 215: 127-145. DOI: 10.1007/978-3-030-26439-0_7.

[收稿日期] 2020-10-18

[修回日期] 2021-03-13

[本文编辑] 党瑞山