http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00009
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

基于微小 RNA 的液体活检技术在肝癌诊疗全过程中的研究与应用现状

[摘要]肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）早期诊断困难，现行超声联合甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）的监测策略对早期病灶灵敏度有限，且 AFP 在慢性肝病背景下假阳性率高。液体活检通过无创检测肿瘤相关分子，为破解上述困境提供了新路径。微小 RNA（microRNA，miRNA）因循环稳定性好、检测技术成熟，已成为 HCC 液体活检最活跃的候选分子。本文概述 miRNA 的生物学特性与功能，沿 HCC 临床管理时间轴梳理其在早期诊断、预后评估及疗效监测中的研究进展，并展望当前挑战与未来方向。目前诊断端证据最为充分，预后监测已具备验证模型，疗效监测尚处早期探索阶段；技术层面仍面临标准化瓶颈、平台可比性不足及病因异质性导致模型外推困难等挑战。未来需建立多模态联合检测体系并推进前瞻性多中心队列研究，推动其向临床转化。

[关键词]肝细胞癌；液体活检；微小核糖核酸；生物标志物
[中图分类号] R735.7/R446

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是我国常见的恶性肿瘤，疾病负担沉重。据国家癌症中心统计，2022 年我国肝癌发病率居恶性肿瘤第 4 位，死亡率居第 2 位[1]。肝癌预后极差，其高死亡率的核心原因在于早期诊断困难，超过半数患者确诊时已属中晚期错失根治性治疗时机[2]。诊断主要依赖影像学检查联合血清标志物，如甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）及异常凝血酶原（des-γ-carboxy prothrombin，DCP）。但常规手段监测高危人群时存在显著局限：超声对早期（≤2 cm）HCC 的灵敏度仅 47%，联合 AFP 也仅提升至 63%[3]；AFP 灵敏度约 60%，特异度约 90%[4]；穿刺活检因创伤性及取样偏倚难以用于筛查。因此，开发便捷、高效的无创监测手段是改善肝癌预后的关键。

液体活检通过非侵入方式检测体液中的肿瘤相关分子，兼具辅助诊断与动态监测功能，检测对象涵盖循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）、循环游离 RNA（cell-free RNA，cfRNA）及非编码 RNA 等。其中，微小 RNA（microRNA，miRNA）因循环稳定性好、检测技术相对成熟，成为理想候选分子[5]，其价值贯穿 HCC 诊断、预后评估及疗效监测全流程。本文概述 miRNA 的生物学特性与功能，沿 HCC 临床管理时间轴梳理其研究进展（优先纳入具备训练集与验证集的研究），并讨论当前挑战与未来方向。

1.miRNA 的生物学特性与功能

miRNA 是一类长约 18～25 个核苷酸的内源性非编码 RNA，主要通过结合靶 mRNA 的 3′-非翻译区诱导 mRNA 降解或抑制其翻译，在转录后水平调控基因表达。在 HCC 中，miRNA 广泛参与细胞增殖、侵袭、转移及耐药：miR-21 抑制抑癌基因而发挥促癌作用[6]，miR-122 表达下调而发挥抑癌效应[7]。其异常表达谱既构成肿瘤发生发展的分子基础，也为其作为生物标志物提供了理论依据。

miRNA 可作为液体活检标志物的核心在于其循环稳定性：循环 miRNA 主要以两种形式存在，一是与 Argonaute2 等蛋白结合形成复合物的游离 miRNA，可抵抗 RNA 酶降解；二是被细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）包裹的 miRNA（EV-miRNA），受脂质双分子层保护，稳定性更优[8]。与游离 miRNA 的被动释放不同，EV-miRNA 多源于肝细胞、肝星状细胞及免疫细胞间的主动分泌，更能反映肿瘤代谢活性与微环境特征[9]，在代谢相关脂肪性肝病相关 HCC（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-HCC，MASLD-HCC）等病因亚型中尤为有价值[10]。EV-miRNA 兼具“标志物”与“功能分子”双重属性，既被动反映肿瘤负荷，又主动参与转移前微环境形成及耐药。因此在预后评估与疗效监测中较单纯基因突变标志物更具优势。检测技术方面，miRNA 定量可依托实时荧光定量聚合酶链反应（quantitative real-time polymerase chain reaction，qPCR）、数字 PCR 及小 RNA 高通量测序等成熟平台实现，为临床转化奠定了方法学基础。

2.miRNA 在 HCC 早期诊断中的作用

约 80%的 HCC 发生于肝硬化基础上，而影像学对再生结节、不典型增生结节与早期 HCC 的鉴别常模棱两可，AFP 在肝硬化患者中基线即可升高，易致假阳性。因此，临床亟需不依赖影像形态、不受 AFP 基线干扰的无创分子标志物，以避免盲目穿刺或过度随访，相关研究多围绕高危人群的早期检出及肝硬化结节的良恶性定性展开。

早期研究多聚焦于单一循环 miRNA，但单一分子在多种疾病谱中均有改变，特异度不足[11-13]。前瞻性研究亦证实在真实高危人群中检出效能有限[14]。研究重点已转向多分子联

阿里米热·塔依尔 1　晏冬 1▲
新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科一病区，新疆乌鲁木齐市，830063；
▲通信作者：晏冬　E-mail：doctoryd@163.com
基金项目：无

10.12201/bmr.202611.00009V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00009
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

合 panel[15]。

我国科学家开发的 7-miRNA 组合（miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a、miR-801）是全球首个获批用于肝癌诊断的 miRNA 试剂盒。大样本多中心验证显示，其诊断 HCC 的灵敏度和特异度分别为 86.1%和 76.8%，对 AFP 阴性 HCC 仍达 77.7%[16]，已被纳入我国原发性肝癌诊疗指南[17]。当超声受肥胖、肝硬化背景或操作者经验影响而图像不清时，该 panel 可提供额外分子信号，识别需接受增强影像检查或缩短随访间隔的高危个体。一项基于全谱 cfRNA 的研究构建含 miR-21-5p 等 6 个标志物联合 AFP 的 HCCMDP panel，独立验证集中对早期 HCC 的曲线下面积（area under the curve，AUC）达 0.928，灵敏度 84%、特异度 86%[18]，提示 miRNA 与其他 cfRNA 联合可提升筛查 panel 的稳健性。

在结节定性方面，《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》已将 7-miRNA 试剂盒的适用场景明确为“AFP 阴性或影像学不典型结节”的辅助定性[17]。胡捷等[19]纳入 4 家医院 64528 例患者的多中心真实世界研究显示，该组合鉴别极早期 HCC 与非 HCC 的 AUC 为 0.718、灵敏度 67.85%；在 AFP 与 DCP 双阴性亚组中仍保持 AUC 0.728（灵敏度 67.82%，特异度 77.73%），证实其在缺乏有效蛋白标志物时的独立价值。另一项纳入 522 例患者的多中心研究筛选出 miR-361-5p、miR-130a-3p、miR-27a-3p、miR-30d-5p、miR-193a-5p 联合 AFP 的模型[20]，验证集中判别 HCC 与肝硬化的 AUC 达 0.957，对早期 HCC 特异度达 91%；该 panel 与 AFP 水平无显著相关性（P>0.05），提示二者经独立机制释放入血，具有天然互补性。

EV-miRNA 在极早期检出与结节定性中优势独特：肿瘤体积小、游离核酸释放有限时，肝源性 EV-miRNA 源于肝内细胞主动分泌，肿瘤信号更富集。Cho 等[21]报道，血清外泌体 miR-4661-5p 联合 miR-4746-5p 检出早期 HCC 的 AUC 达 0.947（灵敏度 81.8%、特异度 91.7%）；EV-miR-19-3p 在非病毒性 HCC（non-B, non-C hepatocellular carcinoma，NBNC-HCC）队列中显示出筛查与预后的双重价值[22]。Wang 等[23]报道血清外泌体 miR-122、miR-148a、miR-1246 联合 AFP 鉴别 HCC 与肝硬化的 AUC 达 0.931（灵敏度 86.0%，特异度 87.5%），在小体积 HCC 结节判别中 AUC 达 0.947；Ghosh 等[24]以肝特异性 Asgr2 抗体免疫富集外泌体，构建 4-miRNA panel（miR-21-5p、miR-10b-5p、miR-221-3p、miR-223-3p），鉴别低 AFP 水平 HCC 与慢性肝炎的 AUC 为 0.84，灵敏度 86%；我国团队利用 GlyExo-Capture 技术捕获血清岩藻糖基化 EV，筛选出 5-miRNA panel（let-7a、miR-21、miR-125a、miR-200a、miR-150），在 194 例 HCC 与 412 例对照的验证集中灵敏度、特异度分别达 90%和 92%，可识别 88.1%的 AFP 阴性 HCC[25]。

综上，miRNA 液体活检已从“高危人群检出”到“肝硬化结节定性”形成较为完整的证据链，多分子 panel 与 EV 富集策略有效弥补了 AFP 阴性及影像学不典型场景的盲区，早期诊断因此成为证据最充分的环节。

3.miRNA 在 HCC 预后中的作用

与传统单时间点的影像学检查或 AFP 相比，miRNA 液体活检可构建“术前分层—术后动态监测”的连续时间轴模型。术前识别高复发风险患者，可辅助确定手术范围及初始随访强度。一项研究经高通量测序筛选及 qPCR 验证锁定 miR-192-5p 与 miR-29a-3p 并构建预后指数（prognostic index，PI）[26]。多因素分析证实该 PI 是乙型病毒性肝炎相关 HCC 患者总生存期（overall survival，OS）和无进展生存期（progression-free survival，PFS）的独立预测因素，联合模型效能优于单独的巴塞罗那临床肝癌（Barcelona Clinic Liver Cancer，BCLC）分期或单一 miRNA 指标；根治性治疗后其水平显著下降，提示其既可用于术前静态分层，也可反映术后肿瘤负荷变化。基于癌症基因组图谱（the cancer genome atlas，TCGA）数据库构建的 10-miRNA 模型经内部及外部验证，可有效预测 HCC 术后或肝移植后复发风险（AUC 约 0.72）[27]。

HCC 根治术后 5 年复发率高达 50%～70%[28]，影像学和 AFP 多在复发灶形成后才呈阳性，液体活检的核心价值在于超前预警。一项前瞻性研究利用肝移植术后 2 h 的血样证实，miR-1246 可独立预测 OS 和无病生存期（disease-free survival，DFS），预警时间远早于影像学复发证据[29]。伴肺转移 HCC 患者血清外泌体 miR-1247-3p 水平显著高于无转移者，其组织高表达与不良 OS 及 DFS 相关[30]，提示该分子术后动态升高或可作为影像学复发前的早期预警指标。未来应开发术后纵向复测模型，同一患者治疗前后 miRNA 谱的相对变化较绝对浓度更具解释意义，但该领域尚缺乏成熟的连续动态监测体系。

4.miRNA 在 HCC 疗效监测中的作用

术后复发或晚期 HCC 患者需接受系统性治疗，耐药克隆演进是制约疗效的核心瓶颈。与传统基因突变标志物相比，miRNA 表达谱可随肿瘤微环境重塑而实时变化，有望更早捕捉治疗反应与耐药信号。一项针对索拉非尼一线治疗的研究构建了 54-miRNA signature，预测治疗应答/耐药的准确率达 88%[31]，证明循环 miRNA 具备治疗前分层潜力。

10.12201/bmr.202611.00009V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00009
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

EV-miRNA 兼具标志物与调控分子双重属性，在耐药检测中展现出独特价值：外泌体介导的 miRNA 细胞间转移可在受体细胞内转录后调控，HCC 细胞借此重塑微环境。Fang 等[30]发现，高转移性 HCC 细胞外泌体 miR-1247-3p 通过激活 β1-integrin-NF-κB 信号通路，促进成纤维细胞向肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）转化，进而引起索拉非尼耐药；提示肿瘤可经外泌体主动重塑远处微环境，为耐药克隆扩增创造条件。血管生成方面，HCC 细胞外泌体 miR-210 可被内皮细胞摄取，靶向抑制 SMAD4 和 STAT6 促进内皮细胞增殖、迁移及管腔形成，其血清水平与肿瘤微血管密度相关[32]。免疫逃逸方面，HCC 来源外泌体 miR-21-5p 通过靶向 RhoB 诱导巨噬细胞 M2 型极化，加剧 T 细胞功能耗竭[33]。治疗干预亦可改变外泌体分泌谱，经导管动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization，TACE）造成的局部缺血缺氧可诱导残余肿瘤细胞释放富含 miR-4508 的外泌体，经 RFX1-IL17A-p38 MAPK-NF-κB 轴激活肺成纤维细胞、构建转移前微环境，术后患者血浆外泌体 miR-4508 水平显著升高[34]。可见循环 EV-miRNA 的动态变化既反映肿瘤负荷消长，也反映耐药及促转移微环境的激活，有望早于影像学或 ctDNA 预警进展，为及时切换方案提供分子依据。

目前疗效预测研究集中于索拉非尼，缺乏针对仑伐替尼、多纳非尼等现行一线药物及免疫联合治疗的 miRNA 研究，尚无法直接指导临床方案选择。随着免疫检查点抑制剂及靶向联合方案成为主流，建立治疗前后动态 miRNA 监测模型、探索其在程序性死亡受体 -1 （ programmed death-1 ， PD-1 ） / 程 序 性 死 亡 配 体 -1 （ programmed death ligand-1，PD-L1）抑制剂疗效预测中的价值，是亟待突破的方向。

表 1 循环 miRNA 液体活检在 HCC 诊疗全过程中的应用汇总

生物标志物/组合检测	组成	关键性能	临床应用
7-miRNA [16,17,19]	miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a、miR-801	Se 86.1%，Sp 76.8%（*n*=934）；AFP 阴性 HCC Se 77.7%；真实世界 AUC 0.718（*n*=64528，AFP/DCP 双阴性亚组 0.728）	早期诊断；不典型结节鉴别诊断
HCCMDP[18]	6 个 cfRNA 片段（含 miR-21-5p）+AFP	AUC 0.928；Se 84%，Sp 86%（*n*=287）	早期筛查，尤其 AFP 阴性及超声受限者
Cho 等[21]	血清外泌体 miR-4661-5p ± miR-4746-5p	AUC 0.947；Se 81.8%，Sp 91.7%（*n*=168）	早期诊断
Boonkaew 等[22]	EV-miR-19-3p（核心）、miR-16-5p、miR-223-3p、miR-30d-5p、miR-451a	miR-19-3p AUC 0.82（*n*=27），联合 AFP 后 0.91（*n*=175）；早期 HCC 检出率 80%	早期诊断；独立预后不良因素
Ng 等[20]	miR-361-5p、miR-130a-3p、miR-27a-3p、miR-30d-5p、miR-193a-5p +AFP	HCC 与肝硬化 AUC 0.957；早期 HCC Sp 91%（*n*=522）	肝硬化背景下性质不明结节的鉴别诊断
Wang 等[23]	外泌体 miR-122、miR-148a、miR-1246 +AFP	HCC 与肝硬化 AUC 0.931；Se 86.0%，Sp 87.5%；早期 HCC AUC 0.947（*n*=245）	肝硬化背景下小结节鉴别诊断
Ghosh 等[24]	miR-21-5p、miR-10b-5p、miR-221-3p、miR-223-3p（Asgr2 抗体富集外泌体）	AUC 0.84；Se 86%（*n*=171）	慢性肝炎背景下低 AFP 肝癌鉴别诊断
Fu-EV 5-miRNA [25]	let-7a、miR-21、miR-125a、miR-200a、miR-150（岩藻糖基化 EV 富集）	Se 0.90，Sp 0.92（HCC 194 例+对照 412 例）；AFP 阴性 HCC 检出率 88.1%	AFP 阴性或影像不典型结节鉴别诊断
miR-192/29a PI[26]	miR-192-5p + miR-29a-3p	OS、PFS 独立预测因子；PI-OS AUC 0.88，PI-PFS AUC 0.85（*n*=224）	术前预后分层
10-miRNA 模型 [27]	10-miRNA 特征	术后复发预测 AUC 约 0.72	术后复发风险预测
miR-1246 [29]	miR-1246	OS、DFS 独立预测因子（*n*=62 肝移植受者）	肝移植术后早期风险分层
54-miRNA 特征	54-miRNA 组合	疗效/耐药预测准确率	靶向治疗前分层

10.12201/bmr.202611.00009V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00009
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[31]									88%

注：Se：灵敏度；Sp：特异度；AUC：受试者工作特征曲线下面积；HCC：肝细胞癌；EV：细胞外囊泡；cfRNA：细胞游离 RNA；AFP：甲胎蛋白；DCP：异常凝血酶原；OS：总生存期；PFS：无进展生存期；DFS：无病生存期；PI：预后指数。

5.总结与展望

循环 miRNA（尤其是 EV-miRNA）液体活检已覆盖 HCC 从早期诊断、预后评估到疗效监测的全病程管理链条，但各环节证据强度不均：诊断端最为成熟，已有获批试剂盒与指南推荐；预后与复发监测已具备验证模型并开始进入临床路径；疗效预测尚处早期探索阶段。总体而言，miRNA 液体活检最适用于早期检出、结节定性及术后动态监测等场景；在靶向及免疫治疗疗效预测领域，则需与 ctDNA 等直接因果标志物联合应用。

限制其临床转化的关键并非候选分子缺乏，而是证据与方法学异质性仍显著。血清与血浆的基质差异、隐匿性溶血及不同 EV 分离方法的回收率变异[35]，均致实验室间结果难以互认，需优先固化采血管类型、离心条件、可接受溶血阈值及储存时限等临床级标准操作流程[36]。现有研究多为单中心、回顾性设计，前瞻性多中心临床试验稀缺；训练集与验证集重叠、缺乏独立外部验证，易致模型效能高估。HCC 病因异质性（肝炎病毒感染、代谢相关性肝病、酒精性肝病）使 miRNA 表达谱存在背景差异，单一 panel 难以覆盖全病因谱；游离 miRNA 与 EV-miRNA 的检测结果亦时有不一致。更高质量的证据需遵循“发现队列—内部验证队列—外部独立验证队列”三级结构，并在预先注册的分析框架中明确主要终点、阈值设定与临床应用场景。

人工智能与机器学习的引入正将 miRNA 液体活检从单标志物判读推向多维模式识别[37]，但诊断性能的提升并不等同于临床可用性：若训练集样本有限、类别分布不均或未设置独立外部验证，模型增益可能主要来自过拟合。对 HCC 这类病因异质性突出的肿瘤，真正具有转化潜力的并非最复杂的模型，而是能在异质高危人群中维持稳定性能、具备可解释性，并可嵌入现有临床路径的模型。卫生经济学层面，miRNA 检测价值不在于取代影像，而在于提高早期检出率、减少不必要的高级影像检查并缩短诊断延迟。qPCR 等平台具有缩短周转时间、降低单样本成本的潜力；但若低成本平台牺牲了结果稳定性，假阳性转诊与重复检测的成本将抵消整体卫生经济学收益。

标志物开发方面，应推进“EV-miRNA＋ctDNA＋蛋白标志物”联合 panel，兼顾肿瘤负荷与分子分型信息，并将 miRNA 与临床分期、肝功能储备、炎症指标及影像学参数整合，构建多维度评价体系，以应对 HCC 病因异质性带来的挑战。临床研究方面，需开展治疗前后纵向队列研究，利用液体活检的时间序列价值指导治疗切换，并重点探索 miRNA 在 PD-1/PD-L1 抑制剂及一线靶向药物疗效预测中的价值。随着 EV 分离技术的成熟与检测成本下降，在更多前瞻性多中心研究的推动下，miRNA 液体活检有望从实验室走向临床，成为 HCC 精准诊疗的常规工具。

参考文献

[1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
[2] Chan S L, Sun H C, Xu Y, et al. The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment[J]. Lancet, 2025, 406(10504): 731-778.
[3] Tzartzeva K, Obi J, Rich N E, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1706-1718.e1.
[4] Singal A G, Llovet J M, Yarchoan M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2023, 78(6): 1922-1965.
[5] Arroyo J D, Chevillet J R, Kroh E M, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(12): 5003-5008.
[6] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer[J]. Gastroenterology, 2007, 133(2): 647-658.
[7] Kota J, Chivukula R R, O'Donnell K A, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model[J]. Cell, 2009, 137(6): 1005-1017.
[8] Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, et al. Characterization of extracellular circulating microRNA[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(16): 7223-7233.
[9] Ma X, Zheng W, Wu C, et al. Roles of extracellular vesicle-derived microRNAs in metabolic

10.12201/bmr.202611.00009V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00009
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

dysfunction-associated steatotic liver disease to hepatocellular carcinoma[J]. Biomedicines, 2026, 14(3): 528.
[10] Keingeski M B, Longo L, Da Silva Pinto A, et al. Extracellular vesicles and microRNAs in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from steatosis to hepatocellular carcinoma[J]. EXCLI J, 2025, 24: 1438-1455.
[11] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(1): 167-175.
[12] Wang H, Hou L, Li A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma[J]. BioMed Res Int, 2014, 2014: 864894.
[13] Bautista-Sánchez D, Arriaga-Canon C, Pedroza-Torres A, et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20: 409-420.
[14] Malik J, Klammer M, Rolny V, et al. Comprehensive evaluation of microRNA as a biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(29): 3917-3933.
[15] Singal A G, Toyoda H, Tanwandee T, et al. Utility of biomarker panels in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma: consensus statements from an international Delphi panel[J]. Liver Cancer, 2025, 14(1): 45-59.
[16] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(36): 4781-4788.
[17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 794-827.
[18] Ning C, Cai P, Liu X, et al. A comprehensive evaluation of full-spectrum cell-free RNAs highlights cell-free RNA fragments for early-stage hepatocellular carcinoma detection[J]. eBioMedicine, 2023, 93: 104645.
[19] 胡捷, 许颖, 黄傲, 等. 血浆 miRNA 检测在极早期肝细胞癌鉴别诊断中的应用：一项多中心真实世界研究[J]. 中国临床医学, 2025, 32(3): 350-354.
[20] Ng K K K, Lu Y, Qiu J, et al. Establishing a miRNA panel for hepatocellular carcinoma screening through a multicenter study[J]. iScience, 2025, 28(8): 112986.
[21] 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.
[22] Boonkaew B, Satthawiwat N, Pinjaroen N, et al. Circulating extracellular vesicle-derived microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for non-viral-related hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16043.
[23] 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.
[24] Ghosh S, Bhowmik S, Majumdar S, et al. The exosome encapsulated microRNAs as circulating diagnostic marker for hepatocellular carcinoma with low alpha-fetoprotein[J]. Int J Cancer, 2020, 147(10): 2934-2947.
[25] Li B, Hao K, Li M, et al. Five miRNAs identified in fucosylated extracellular vesicles as non-invasive diagnostic signatures for hepatocellular carcinoma[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(9): 101716.
[26] Zhu H T, Hasan A M E, Liu R B, et al. Serum microRNA profiles as prognostic biomarkers for HBV-positive hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(29): 45637-45648.
[27] Zhang X, Zhang D, Bu X, et al. Identification of a novel miRNA-based recurrence and prognosis prediction biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. BMC Bioinformatics, 2022, 23: 479.
[28] Nan Y, Xu X, Dong S, et al. Consensus on the tertiary prevention of primary liver cancer[J]. Hepatol Int, 2023, 17(5): 1057-1071.
[29] Ng K T P, Lo C M, Wong N, et al. Early-phase circulating miRNAs predict tumor recurrence and survival of hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 19824-19839.
[30] 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]. Nat Commun, 2018, 9: 191.
[31] D'Abundo L, Bassi C, Callegari E, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for stratifying different phases of liver cancer progression and response to therapy[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):

10.12201/bmr.202611.00009V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00009
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

18551.
[32] Lin X J, Fang J H, Yang X J, et al. Hepatocellular carcinoma cell-secreted exosomal microRNA-210 promotes angiogenesis in vitro and in vivo[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 11: 243-252.
[33] Yu H, Pan J, Zheng S, et al. Hepatocellular carcinoma cell-derived exosomal miR-21-5p induces macrophage M2 polarization by targeting RhoB[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4593.
[34] Jia W, Liang S, Lin W, et al. Hypoxia-induced exosomes facilitate lung pre-metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma through the miR-4508-RFX1-IL17A-p38 MAPK-NF-κB pathway[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(15): 4744-4762.
[35] Von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, et al. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2020, 69(11): 2025-2034.
[36] Zendjabil M. Preanalytical, analytical and postanalytical considerations in circulating microRNAs measurement[J]. Biochem Med (Zagreb), 2024, 34(2): 020501.
[37] Jurj A, Dragomir M P, Li Z, et al. MicroRNAs in oncology: a translational perspective in the era of AI[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2026, 23(4): 239-259.

10.12201/bmr.202611.00009V1