

液体活检技术在肝细胞癌早期诊断中的研究进展

李佳玮, 王江渝, 罗诗樵*

重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。其起病隐匿, 早期无明显症状, 就诊时多数已为疾病中晚期, 其预后不良。腹部彩超和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)作为传统的筛检手段, 诊断早期肝细胞癌的灵敏度及特异度低, 因此如何早期诊断肝细胞癌一直是研究热点。液体活检技术(Liquid biopsy)是一种新兴的非侵入性检测技术, 通过分析体液中生物标志物, 如细胞外游离核酸、细胞外囊泡、循环肿瘤细胞、肿瘤诱导血小板等, 为肝细胞癌早期诊断及临床预测提供了新途径。本文就液体活检技术在肝细胞癌早期诊断中的研究成果进行综述, 旨在为HCC早期精准诊断提供参考。

关键词

肝细胞癌, 早期诊断, 液体活检

Research Progress of Liquid Biopsy Technology in the Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Jiawei Li, Jiangyu Wang, Shiqiao Luo*

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 2, 2026

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the malignant tumors with the highest incidence and

*通讯作者。

文章引用: 李佳玮, 王江渝, 罗诗樵. 液体活检技术在肝细胞癌早期诊断中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 271-277. DOI: 10.12677/acm.2026.163789

mortality rates. Its onset is insidious, with no obvious symptoms in the early stage, making it impossible to achieve effective early diagnosis and resulting in a poor prognosis. Abdominal Doppler ultrasound and alpha-fetoprotein (AFP), as traditional screening methods, have low sensitivity and specificity in diagnosing early hepatocellular carcinoma. Therefore, how to diagnose hepatocellular carcinoma at an early stage has always been a research hotspot. Liquid biopsy is an emerging non-invasive detection technique. By analyzing biomarkers in body fluids, such as cell-free nucleic acids, extracellular vesicles, circulating tumor cells, and tumor-educated platelets, it provides a new approach for the early diagnosis and clinical prediction of hepatocellular carcinoma. This article reviews the research achievements of liquid biopsy technology in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma, aiming to provide a reference for the early and precise diagnosis of HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Early Diagnosis, Liquid Biopsy

Copyright © 2026 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. 背景

肝癌是全球六大常见的恶性肿瘤之一，其预后差，居全球恶性肿瘤死因第4位[1]。由于肝癌早期隐匿性强，相关标志物的准确性有限，约70%的患者就诊时已为疾病中晚期，其5年生存率仅为12.1%[2]。有数据分析发现从1988年到2015年，美国肝细胞癌患者的生存率显著提高，这可能归功于早期诊断和治疗方法的进步[3]。因此针对肝癌的早期筛查和预防是改善肝细胞癌患者预后的关键。

目前肝细胞癌检测方法，如甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein variant L3, AFP-L3)、异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence-II, PIVKA II)和超声等，均不能可靠地检测早期HCC[4]。一项meta分析表明，超声对于早期HCC检测的敏感性仅为27.3%[5]。超声检查在检测小于2cm的早期肿瘤方面也存在局限性，其准确性在很大程度上依赖于操作者的熟练程度[6]。超声成像结果的质量也会受到患者的影响，在肥胖患者或NAFLD患者中可能会导致假阳性或不确定结果。另外HCC中AFP表达的阳性率仅约70%，且AFP经常在活动性肝炎、生殖系统肿瘤患者和妊娠妇女中出现假阳性[7]。有研究发现，与单一生物标志物相比，PIVKA-II与AFP组合可提高HCC的诊断率。结合两种生物标志物可提高检测早期HCC的灵敏度，但降低了特异度[8]。一项meta分析也发现AFP-L3对于诊断早期HCC虽具有较高的特异性(92%)，但敏感性(34%)较低[9]。这预示着AFP-L3也不适合用于早期HCC的一线筛查。因此，迫切需要发现既敏感性较高又特异性较高的生物标志物，以实现HCC的早期检测。

液体活检技术是一种基于体液的非侵入性方式检测生物标志物的技术，在肿瘤患者的早期诊断、疗效监测、预后预测等方面显示出了巨大潜力。图1直观呈现了肝细胞癌早期诊断研究中常见液体活检生物标志物(包括细胞外游离核酸、细胞外囊泡、循环肿瘤细胞和肿瘤诱导血小板)的来源及检测方法。本文将对相关生物标志物在肝细胞癌早期诊断中的研究现状做出系统阐述。

2. 细胞外游离核酸(Cell-Free Nucleic Acids, cfNAs)

人类外周血中的细胞外游离核酸，包括细胞外游离DNA(cell-free DNA, cf-DNA)和细胞外游离RNA(cell-free RNA, cf-RNA)，可来源于不同组织的细胞的凋亡、坏死和主动分泌[10]。cf-DNA可以检测到肿

瘤细胞的遗传学改变(包括突变、拷贝数变化和甲基化改变),显示出良好的肝癌筛查和监测性能。cf-DNA 包括正常细胞和肿瘤细胞释放的 DNA,而循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)只是 cf-DNA 的一部分,只包括肿瘤细胞释放的 DNA。与 cf-DNA 相比,cf-RNA 所揭示的基因表达差异提供了许多疾病状态的信息,疾病特异性转录物的过表达可能导致血液中疾病源性 cf-RNA 信号的放大,这表明 cf-RNA 同样具有在临床诊断各种疾病中的应用潜力。

DNA 甲基化是一种表观遗传现象,可以改变基因的表达,在癌症发生中尤为重要。有研究证实基于甲基化位点的生物标志物,不仅可用于诊断原发性肝癌,还可用于区分 HCC 和 ICC [11]。2022 年美国临床肿瘤学会报道了一种基于血液的 ctDNA 甲基化检测方法 HepaQ,它以高灵敏度和高特异性对早期 HCC 显示出优异的诊断性能(敏感性为 85.2%) [12]。一项研究发现环指蛋白 135 (ring finger protein 135, RNF135) 和乳酸脱氢酶 B (lactic dehydrogenase B, LDHB)是普遍适用的 HCC 甲基化标记物,通过甲基化敏感高分辨率熔解(MS-HRM)分析发现,联合 RNF135 和 LDHB 的 MS-HRM 分析检测 HCC 的敏感性是 57%,优于 AFP 检测的敏感性,并且具有相当的特异性,与 AFP 检测联合应用可以将诊断 HCC 的敏感性提高到 70% [13]。目前,已确认在血浆中存在肿瘤来源的 cf-mRNA,可用于癌症检测、肿瘤组织来源预测和癌症亚型确定[14]。除了 cf-mRNA 外,cf-lncRNA 和 cf-miRNA 也可作为肝细胞癌诊断和生存预测的潜在新型生物标志物。

cfNAs 是基于现代分子生物学技术和机器学习技术的液体活检方法,可以反映 HCC 的基因组和表观遗传特征,具有更高的敏感性和特异性,以及更多的功能性。但目前仍然没有 FDA 批准的 HCC 液体活检检测,主要是因为这些检测缺乏生存获益的报告。应用多种体液液体活检标志物,从单个血液样本中解锁更多的诊断信息,或者应用多种体液液体活检标志物,能否进一步提高 HCC 早期诊断的准确性仍需要继续探索。

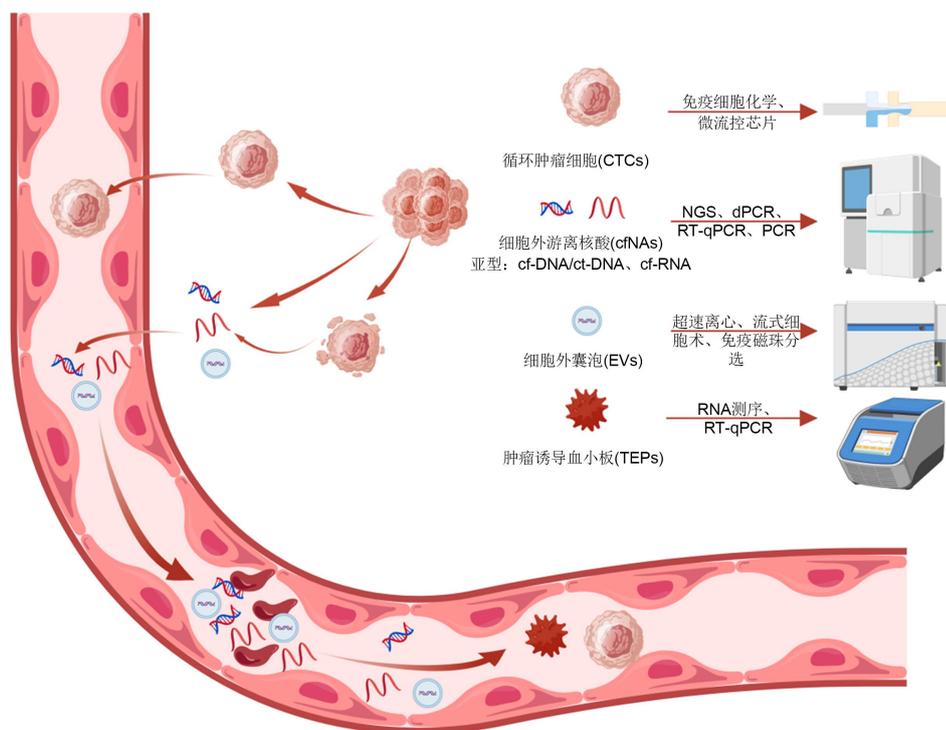


Figure 1. Biomarker source and detection principle of liquid biopsy in blood

图 1. 血液中液体活检生物标志物来源及检测原理

3. 细胞外囊泡(Extracellular Vesicle, EV)

EV 是由细胞释放到细胞外环境中的囊泡状小体, 它可选择性地富集特定蛋白和核酸, 以介导细胞间通讯并激活靶细胞中的信号通路。EV 可根据其直径大小分为: 外泌体(直径 40~150 nm)、微泡(直径 100~1000 nm)和凋亡小体(直径 1000~5000 nm)。通过对肝细胞癌患者血清 EV 的研究发现, 其在肝细胞癌的发病过程中发挥着重要的作用。一方面, 肿瘤细胞来源的 EV 参与肿瘤的发生、发展与转移; 另一方面, 正常细胞分泌的 EV 可将抑癌基因表达产物传递至癌变的细胞内, 通过阻断相应的信号通路, 抑制癌细胞增殖。EV 中可检测到 mRNA、miRNA、lncRNA、circRNA 和 DNA 等多种核酸, 这表明与传统的肿瘤生物标志物测定相比, EV 中的内容物可提供更多特定生物标志物的信息[15]。通过监测 EV 内特定生物标志物将是一种方便且精准的非侵入性肿瘤早期检测和诊断方法[16] [17]。

EV 中的 mRNA、microRNA、circRNA、smRCs 表现出作为 HCC 生物标志物的潜力[18]-[20]。Won Soh 等[21]发现与慢性乙型病毒性肝炎或肝硬化患者相比, HCC 患者的血清外泌体 miR-18a、miR-221、miR-222 和 miR-224 的水平显著升高, 而血清外泌体 miR-101、miR-106b、miR-122 和 miR-195 的水平显著降低。另一项研究从 HCC 组织和相邻肝组织中分离出 EV 进行 miRNA 水平测序。发现 hsa-miR-483-5p 在 HCC EV 中高表达, 并通过结合 CDK15, 下调 CDK15 表达, 最终促进 HCC 进展[22]。这表明 EV 中 miR-483-5p 可作为 HCC 诊断的潜在生物标志物。

基于 EV 的癌症诊断的多项研究表明, EV 转录组和蛋白质组生物标志物可以提高癌症早期检测的敏感性。有研究分析了血浆外泌体中的差异表达蛋白, 在慢性乙型肝炎组和肝癌组之间筛选出了 25 种差异表达的蛋白质。通过 ROC 曲线和 AUC 值的计算, 发现 CO9、LBP、SVEP1 和 VWF 在血浆外泌体中的表达水平可以作为诊断慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌的新型生物标志物, 具有较高的诊断准确性和敏感性[23]。有学者开发了一种基于 HCC EV 表面蛋白的检测方法, 称为 HCC EV ECG 评分, 用于早期诊断 HCC [24]。该方法利用四种与 HCC 相关的蛋白标记物来纯化和定量 HCC EV 的八个亚群, 从这八个亚群中筛选出三个与 HCC 最相关的亚群并构建了一个逻辑回归模型, 即 HCC EV ECG 评分, 用于区分早期 HCC 和肝硬化。并在验证队列中证明其具有高敏感性和特异性, 且该模型在检测早期 HCC 方面明显优于 AFP。另外, 有研究利用尿液外泌体的糖蛋白组学分析来筛选 HCC 的潜在生物标志物, 发现了一些与 HCC 相关的异常糖基化蛋白, 如 LG3BP, PIGR, KNG1 和 ASPP2, 它们在尿液外泌体中的特定位点的糖基化形式可能是 HCC 的潜在非侵入性候选生物标志物[25]。

尽管利用 EV 进行液体活检显示出了强大的早期诊断 HCC 潜能, 但仍然存在一些限制。现缺乏获取肿瘤特异性 EV 的方法, 从 EV 中分离的载体分子可能来自其他组织源, 包括非恶性组织, 这些组织会自发释放 EV 到全身循环中。且目前从体液中分离 EV 尚无一个确切、高效的标准流程。新兴的纳米技术的出现可能有助于解决 EV 液体活检现阶段所面临的困境。

4. 循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)

循环肿瘤细胞是从原发性和转移性肿瘤释放的细胞, 其脱落到血液或淋巴管中并参与外周血循环。通过检测循环肿瘤细胞辅助诊断 HCC 同样是研究热点。有研究检测了患者血液中的 CTCs 和肿瘤干细胞(CSCs)中 CK19、CD133、CD90、MAGE1 和 MAGE3 等特异性标记物, 这些标志物的表达水平与肿瘤的分级和分期有显著相关性, 提示它们具有早期诊断和预测预后的价值。另外, 该项研究还发现 CK19 和 CD90 可以用于 HCV 相关 HCC 的早期筛查[26]。Cheng [27]等研究发现, 在 HCC 患者的外周血中所有表型的 CTCs 均明显高于非恶性肝病患者, 且总 CTCs 具有最高的诊断价值(AUC 0.774), 高于传统的 AFP 标志物(AUC 0.669)。有研究者提出了一个基于循环肿瘤细胞生物标志物和常规生化指标组合的新的评分

系统 HCC-CTCs, 发现其具有高度的敏感性和特异性, 能够区分早期 HCC 患者和慢性肝炎患者, 且优于 AFP 的诊断能力[28]。

然而, 在血液中 CTC 的表达极低, 现有的富集策略不能满足临床要求, 且未发现 HCC 患者 CTC 中稳定表达的位点特异性标志物, CTC 检测用于 HCC 患者的诊断仍需进一步研究。

5. 肿瘤诱导血小板(Tumor-Educated Platelets, TEPs)

血小板是从成熟巨核细胞中脱落的无细胞核碎片, 主要参与人体生理性止血过程。大量研究表明, 血小板与肿瘤细胞可通过直接或间接方式相互作用, 参与肿瘤的增殖与转移、免疫逃逸和获得耐药性。循环血小板在其生命周期中可主动摄取和富集肿瘤衍生的蛋白质和 mRNA [29]。此外, 肿瘤细胞分泌的刺激因子, 如二磷酸腺苷、IgG 或 RNA, 可通过改变来自巨核细胞的 pre-mRNA 剪接和蛋白质合成过程, 诱导血小板内蛋白质组学和转录组学谱发生显著变化[30] [31]。因此, 针对 TEPs 的液体活检可作为一种潜在的肿瘤早期诊断手段。

既往研究已经表明 TEPs 在肝细胞癌早期诊断中的应用潜力。Asghar [32]开展了一项小样本量研究, 发现血小板中 TGF- β 、NF- κ B、VEGF、AKT 和 PI3K 作为生物标志物, 均可成功地将 HCC 患者与对照组区分开, 其中 AKT 和 PI3K 在检测早期 HCC 方面具有更好的潜力。Waqar [33]发现, 肝硬化结节背景患者 TEP 中包含的 CTNNA1、Rho A、SPINK1、IFITM3 和 SERPIND1 等 mRNA, 在诊断早期 HCC 表现出强大的诊断能力, 其联合 AUC 值可达 1.0。有研究团队在 HCC 患者和对照患者的血液样本中筛选出 250 个差异表达 miRNA, 其中 miR-495-3p 和 miR-1293 诊断 HCC 的 AUC 值分别可达 0.76 和 0.78 [34]。Zhao 等[35]的研究表明, SNORD12B、SNORA63 和 SNORD14E 三种 TEP snoRNAs 联合诊断早期 HCC 的诊断性能强, 其 AUC 值为 0.92。虽然相关研究已经证实 TEPs 在肿瘤诊断中的潜力, 但目前对 TEPs 的机制的理解仍不完善, 需要进行后续的深入研究。

6. 各生物标志物优缺点

目前, 肝细胞癌早期诊断研究主要集中于 cfDNAs、CTCs 和外泌体, 因其来源、物理性质和携带信息不同, 在稳定性、灵敏度和信息维度上存在显著差异。ctDNA 中突变片段的含量通常极低, 且与大量来源于正常细胞的 cf-DNA 混合, 识别突变片段依赖于灵敏度更高的测序技术。DNA 甲基化异常常发生于肿瘤早期, 且在 ctDNA 中丰度相对较高, 稳定性更好, 结合高通量靶向测序技术能够更稳定的识别早期肿瘤。cfDNA 主要来源于坏死和凋亡细胞, 而细胞外囊泡主要由活细胞分泌, 表明 EV 可能更好和更早的反映肿瘤状态。在一项研究中, 作者同时使用 EV DNA 和 cfDNA 检测 EGFR 突变, 发现 EV DNA 表现出更高的敏感性[36]。另一项研究发现, EV DNA 用于诊断早期非小细胞肺癌的灵敏度和特异度均优于 cfDNA [37]。肿瘤细胞释放入血可发生在肿瘤发展的各个阶段, 因此 CTCs 可以作为肝细胞癌的诊断、疗效评价及预后分层的液体活检生物标志物。血液中循环肿瘤细胞数量稀少, 特别是在肿瘤早期, 因此 CTC 用于癌症早期诊断能力相对不足, 现其应用主要集中于晚期患者的预后评估和转移生物学基础研究。

7. 总结与展望

液体活检技术应用于肝细胞癌早期诊断具有很大的潜力, 但仍存在许多问题亟待解决。液体活检在实际应用中的一个关键限制是需要分离、纯化和检测生物标记物。因此, 必须发展新的检测技术和分析平台, 建立标准化的操作程序 and 数据分析流程, 以提高液体活检的准确性。此外, 机器学习等大数据技术的引入将有助于开发将生物标志物与临床指标相结合的最优化诊断模型。随着新型检测技术的进步和新型生物标志物的开发, 可预见液体活检技术将在肝细胞癌的早期诊疗中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Chen, Z., Xie, H., Hu, M., *et al.* (2020) Recent Progress in Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 2993-3036.
- [2] Shi, J., Cao, M., Wang, Y., Bai, F., Lei, L., Peng, J., *et al.* (2020) Is It Possible to Halve the Incidence of Liver Cancer in China by 2050? *International Journal of Cancer*, **148**, 1051-1065. <https://doi.org/10.1002/ijc.33313>
- [3] Ding, J. and Wen, Z. (2021) Survival Improvement and Prognosis for Hepatocellular Carcinoma: Analysis of the SEER Database. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 1157. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>
- [4] Tayob, N., Kanwal, F., Alsarraj, A., Hernaez, R. and El-Serag, H.B. (2023) The Performance of AFP, AFP-3, DCP as Biomarkers for Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Phase 3 Biomarker Study in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 415-423.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.047>
- [5] Huang, D.Q., Singal, A.G., Kanwal, F., Lampertico, P., Buti, M., Sirlin, C.B., *et al.* (2023) Hepatocellular Carcinoma Surveillance—Utilization, Barriers and the Impact of Changing Aetiology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 797-809. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00818-8>
- [6] Singal, A., Volk, M.L., Waljee, A., Salgia, R., Higgins, P., Rogers, M.A.M., *et al.* (2009) Meta-Analysis: Surveillance with Ultrasound for Early-stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **30**, 37-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>
- [7] Jin, J., Zhang, X.Y., Shi, J.L., *et al.* (2017) Application of AFP Whole Blood One-Step Rapid Detection Kit in Screening for HCC in Qidong. *American Journal of Cancer Research*, **7**, 1384-1388.
- [8] Kim, D.Y., Toan, B.N., Tan, C., Hasan, I., Setiawan, L., Yu, M., *et al.* (2023) Utility of Combining PIVKA-II and AFP in the Surveillance and Monitoring of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, 277-292. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0212>
- [9] Zhou, J., Wang, T. and Zhang, K. (2021) AFP-L3 for the Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e27673. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027673>
- [10] Anker, P., Lyautey, J., Lederrey, C. and Stroun, M. (2001) Circulating Nucleic Acids in Plasma or Serum. *Clinica Chimica Acta*, **313**, 143-146. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00666-0](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00666-0)
- [11] Bai, Y., Tong, W., Xie, F., Zhu, L., Wu, H., Shi, R., *et al.* (2021) DNA Methylation Biomarkers for Diagnosis of Primary Liver Cancer and Distinguishing Hepatocellular Carcinoma from Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Aging*, **13**, 17592-17606. <https://doi.org/10.18632/aging.203249>
- [12] Yang, X.R., Liu, R., Zhou, J., *et al.* (2022) Discovery and Clinical Validation of Cost-Effective Noninvasive Early Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC) through Circulating Tumor DNA (ctDNA) Methylation Signature. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 4103.
- [13] Kim, S., Kim, D., Cho, E.J., Lee, J., Kim, J., Kwon, C., *et al.* (2023) A Circulating Cell-Free DNA Methylation Signature for the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01872-1>
- [14] Sun, Y., Yu, H., Han, S., Ran, R., Yang, Y., Tang, Y., *et al.* (2023) Method for the Extraction of Circulating Nucleic Acids Based on MOF Reveals Cell-Free RNA Signatures in Liver Cancer. *National Science Review*, **11**, nwae022. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwae022>
- [15] Liu, J., Ren, L., Li, S., Li, W., Zheng, X., Yang, Y., *et al.* (2021) The Biology, Function, and Applications of Exosomes in Cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 2783-2797. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.01.001>
- [16] Jin, Y., Wong, Y.S., Goh, B.K.P., Chan, C.Y., Cheow, P.C., Chow, P.K.H., *et al.* (2019) Circulating MicRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10464. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46872-8>
- [17] Johnson, P., Zhou, Q., Dao, D.Y. and Lo, Y.M.D. (2022) Circulating Biomarkers in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 670-681. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00620-y>
- [18] Sun, N., Lee, Y., Zhang, R.Y., Kao, R., Teng, P., Yang, Y., *et al.* (2020) Purification of HCC-Specific Extracellular Vesicles on Nanosubstrates for Early HCC Detection by Digital Scoring. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4489. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18311-0>
- [19] Sun, X., Wang, Y., Li, G., Zhang, N. and Fan, L. (2020) Serum-Derived Three-CircRNA Signature as a Diagnostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01302-y>
- [20] Yang, J., Dong, W., Zhang, H., Zhao, H., Zeng, Z., Zhang, F., *et al.* (2022) Exosomal MicroRNA Panel as a Diagnostic Biomarker in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 927251. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.927251>

- [21] Sohn, W., Kim, J., Kang, S.H., Yang, S.R., Cho, J., Cho, H.C., *et al.* (2015) Serum Exosomal Micromas as Novel Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Experimental & Molecular Medicine*, **47**, e184. <https://doi.org/10.1038/emm.2015.68>
- [22] Lin, J., Lin, W., Bai, Y., Liao, Y., Lin, Q., Chen, L., *et al.* (2022) Identification of Exosomal Hsa-miR-483-5p as a Potential Biomarker for Hepatocellular Carcinoma via MicroRNA Expression Profiling of Tumor-Derived Exosomes. *Experimental Cell Research*, **417**, Article ID: 113232. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113232>
- [23] Ye, B., Shen, Y., Chen, H., Lin, S., Mao, W., Dong, Y., *et al.* (2022) Differential Proteomic Analysis of Plasma-Derived Exosomes as Diagnostic Biomarkers for Chronic HBV-Related Liver Disease. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 14428. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13272-4>
- [24] Sun, N., Zhang, C., Lee, Y.T., *et al.* (2023) HCC EV ECG Score: An Extracellular Vesicle-Based Protein Assay for Detection of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **77**, 774-788.
- [25] Li, D., Jia, S., Wang, S. and Hu, L. (2023) Glycoproteomic Analysis of Urinary Extracellular Vesicles for Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Molecules*, **28**, Article 1293. <https://doi.org/10.3390/molecules28031293>
- [26] Bahnassy, A.A., Zekri, A.R.N., El-Bastawisy, A., *et al.* (2014) Circulating Tumor and Cancer Stem Cells in Hepatitis C Virus-Associated Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 18240-18248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18240>
- [27] Cheng, Y., Luo, L., Zhang, J., Zhou, M., Tang, Y., He, G., *et al.* (2019) Diagnostic Value of Different Phenotype Circulating Tumor Cells in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 2354-2361. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-04067-y>
- [28] El-Mezayen, H., El Kassas, M., El-Taweel, F., Metwally, F. and Ghonaim, N. (2022) Diagnostic Performance of Circulating Tumor Cells for Predicting of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus-High Risk Patients: Role of Liquid Biopsy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **23**, 2541-2549. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.7.2541>
- [29] Kuznetsov, H.S., Marsh, T., Markens, B.A., Castaño, Z., Greene-Colozzi, A., Hay, S.A., *et al.* (2012) Identification of Luminal Breast Cancers That Establish a Tumor-Supportive Macroenvironment Defined by Proangiogenic Platelets and Bone Marrow-Derived Cells. *Cancer Discovery*, **2**, 1150-1165. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-12-0216>
- [30] Calverley, D.C., Phang, T.L., Choudhury, Q.G., Gao, B., Oton, A.B., Weyant, M.J., *et al.* (2010) Significant Downregulation of Platelet Gene Expression in Metastatic Lung Cancer. *Clinical and Translational Science*, **3**, 227-232. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2010.00226.x>
- [31] Sabrkhany, S., Kuijpers, M.J.E., Knol, J.C., Olde Damink, S.W.M., Dingemans, A.C., Verheul, H.M., *et al.* (2018) Exploration of the Platelet Proteome in Patients with Early-Stage Cancer. *Journal of Proteomics*, **177**, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2018.02.011>
- [32] Asghar, S., Waqar, W., Umar, M. and Manzoor, S. (2020) Tumor Educated Platelets, a Promising Source for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma: Liquid Biopsy an Alternative Approach to Tissue Biopsy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **44**, 836-844. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.023>
- [33] Waqar, W., Asghar, S. and Manzoor, S. (2021) Platelets' RNA as Biomarker Trove for Differentiation of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma from Underlying Cirrhotic Nodules. *PLOS ONE*, **16**, e0256739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256739>
- [34] Zhu, B., Gu, S., Wu, X., He, W. and Zhou, H. (2021) Bioinformatics Analysis of Tumor-Educated Platelet MicroRNAs in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20211420. <https://doi.org/10.1042/bsr20211420>
- [35] Zhao, X., Chen, G., Wu, Y., Li, X., Zhang, Z., Xie, L., *et al.* (2024) TEP SNORD12B, SNORA63, and SNORD14E as Novel Biomarkers for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma (HBV-Related HCC). *Cancer Cell International*, **24**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03179-z>
- [36] Lee, J.S., Hur, J.Y., Kim, I.A., Kim, H.J., Choi, C.M., Lee, J.C., *et al.* (2018) Liquid Biopsy Using the Supernatant of a Pleural Effusion for EGFR Genotyping in Pulmonary Adenocarcinoma Patients: A Comparison between Cell-Free DNA and Extracellular Vesicle-Derived DNA. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1236. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5138-3>
- [37] Wan, Y., Liu, B., Lei, H., Zhang, B., Wang, Y., Huang, H., *et al.* (2018) Nanoscale Extracellular Vesicle-Derived DNA Is Superior to Circulating Cell-Free DNA for Mutation Detection in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **29**, 2379-2383. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy458>