

## • 综述 •

## 胃癌分子标志物环状 RNA 研究进展\*

鲁彦<sup>①</sup> 李德红<sup>②</sup> 综述 杨伟林<sup>③</sup> 审校

**摘要** 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是广泛存在于多物种细胞中结构稳定、高度保守、表达量丰富、可充当微小 RNA 海绵、具有剪切和转录调控、亲代基因修饰功能的内源性单链闭合 circRNA。circRNA 主要通过套索驱动的环化、内含子配对驱动的循环、内含子环化方式合成。在胃癌发生和进展过程中,不同种类的 circRNA 作用不一致。部分 circRNA 在胃癌组织中表达上调,通过微小 RNA/p53/上皮细胞-间充质转化轴等机制促进胃癌细胞增殖、迁移;相反,部分 circRNA 在胃癌组织中表达下调,通过与 miRNA 间的海绵作用抑制胃癌细胞增殖和迁移。目前,已在人类唾液、胃液、血浆等成分中检测出胃癌相关的 circRNA,提示 circRNA 具有作为胃癌诊断标志物的潜力。干预 circRNA 表达提高抗肿瘤药物敏感度,体外合成具有抑癌基因作用的 circRNA,或下调具有癌基因作用的 circRNA 下游信号蛋白是胃癌治疗的有效手段。circRNA 为胃癌的诊断和治疗提供了新的思路。

**关键词** 环状 RNA 胃癌 生物标志物 靶点

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20210246

## Research progress on circular RNAs as molecular markers for gastric cancer

Yan Lu<sup>1</sup>, Dehong Li<sup>2</sup>, Weilin Yang<sup>3</sup>

Correspondence to: Weilin Yang; E-mail: 1228095880@qq.com

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; <sup>2</sup>Laboratory Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; <sup>3</sup>Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

This work was supported by the Project of Gansu Provincial Health and Family Planning Commission (No. GSWSky2017-15), Lanzhou Science and Technology Development Program (No. 2017-4-83), National Scientific Research Program Cultivation Program of Gansu Provincial People's Hospital (No. 19SYPYB-25)

**Abstract** Circular RNA (circRNA) is a type of endogenous single-stranded closed RNA with a stable structure, high conservation, and abundant expression in multiple species. Previous studies have indicated that circRNAs play roles in gene splicing, transcriptional regulation, and parental gene modification by acting as microRNA (miRNA) sponges. circRNAs are primarily synthesized via lariat-driven circularization, intron-pairing-driven circularization, and intron cyclization. The levels of some circRNAs are upregulated in gastric cancer (GC) tissues, and they function as oncogenes to promote the proliferation and migration of GC through the miRNA/p53/epithelial-mesenchymal transition axis and other mechanisms. However, the levels of other circRNAs are down regulated in GC tissues, and they inhibit the proliferation and migration of GC cells by acting as miRNA sponges. Many GC-related circRNAs have been identified in human saliva, gastric juice, and plasma, implying that circRNAs have great potential to be used as biomarkers of GC. Thus, circRNAs may act as a new target in the treatment of GC by intervention of circRNA expression to improve the sensitivity of anti-tumor drugs, synthesis of antioncogenic circRNAs, or down regulation of downstream signaling proteins of oncogenic circRNAs.

**Keywords:** circular RNA (circRNA), gastric cancer (GC), biomarker, therapeutic target

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是广泛存在于人类、啮齿类动物等不同物种细胞中结构稳定、高度保守、表达量丰富、可充当微小 RNA (micro RNA, miRNA) 海绵、具有剪切和转录调控、亲代基因修饰功能的内源性单链闭合 circRNA<sup>[1-3]</sup>。circRNA 分为外

显子 circRNA、内含子 circRNA、外显子-内含子 circRNA、反义链 circRNA、基因间 circRNA 和基因内 circRNA 等种类,具有稳定性、保守性、亚细胞定位、组织和时空特异性、多样性等线性 RNA 不具有的特点<sup>[4-5]</sup>。circRNA 在胃癌组织差异化表达,与胃癌细胞

作者单位:①甘肃省中医院检验科(兰州市730050);②甘肃省人民医院检验科;③兰州大学第一附属医院普外科

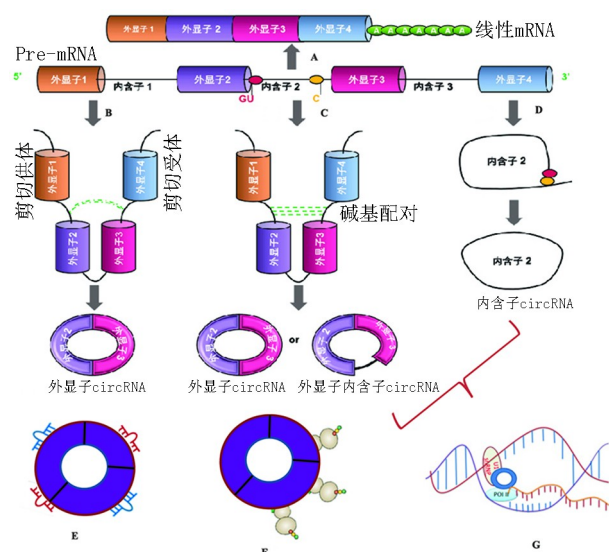
\*本文课题受甘肃省健康卫生计划(编号:GSWSky2017-15)、兰州市科技发展专项(编号:2017-4-83)和甘肃省人民医院国家级科研培育项目(编号:19SYPYB-25)资助

通信作者:杨伟林 1228095880@qq.com

的增殖和胃癌进展密切相关,提示 circRNA 可作为胃癌早期诊断和预后的生物学指标,并可作为新的治疗靶点。

### 1 circRNA 的结构特点、合成和功能

circRNA 分子是以共价键方式结合的单链闭合 circRNA(图 1),分子结构中没有 5'-帽和 3'-多聚腺苷酸 A 尾(poly A),主要存在于细胞质中<sup>[6]</sup>。circRNA 的长度平均为 500 个核苷酸,大部分 circRNA 少于 1 500 个核苷酸<sup>[7-8]</sup>。根据 circRNA 的来源序列,分为 6 类<sup>[7,9]</sup>:外显子 circRNA、内含子 circRNA、外显子-内含子 circRNA、反义链 circRNA、基因间 circRNA 和基因内 circRNA。与线性 RNA 结构不同, circRNA 具有独特的闭合环状结构,因此也拥有线性 RNA 不具备的稳定性、保守性、亚细胞定位、组织和时空特异性、多样性等特点。circRNA 主要通过 3 种方式合成<sup>[5,10-11]</sup>:1)套索驱动的环化:剪接供体和剪接受体之间共价结合,形成一个含有外显子的套索(图 1B);2)内含子配对驱动的循环:内含子互补的碱基对使相邻的两个外显子靠在一起。外显子和内含子被剪接体切断,形成 circRNA(图 1C);3)内含子环化:内含子从 pre-mRNA 上裂解形成 circRNA(图 1D)。circRNA 主要功能:1)作为 miRNA 海绵触发对 mRNA 切割或阻遏 mRNA 翻译(图 1E);2)选择性剪切调控与 pre-mRNA 的线性剪接竞争剪接位点<sup>[12]</sup>;3)调节亲代基因转录(图 1G);4)作为蛋白质翻译模板,参与某些蛋白质的翻译(图 1F),有翻译功能的 circRNA 可能在人类转录体中较为普遍。



A: pre-mRNA 合成线性 mRNA,选择性剪切调控与 pre-mRNA 的环状剪接(B~D)竞争剪接位点;E: circRNA 作为 miRNA 海绵触发对 mRNA 切割或阻遏 mRNA 翻译;F: circRNA 作为蛋白质翻译模板,参与某些蛋白质的翻译;G: 内含子 circRNA 或内含子外显子 circRNA 调节亲代基因转录

图 1 circRNA 结构、合成方式和主要功能

### 2 circRNA 和胃癌密切相关

大量研究表明 circRNA 在胃癌的发生发展过程中起重要作用。与癌旁组织比较,胃癌组织内 circRNA 大量差异化表达,提示 circRNA 能够用于胃癌诊断或作为胃癌治疗的靶点(表 1)。

#### 2.1 胃癌组织 circRNA 差异化表达且与胃癌的增殖和进展密切相关

与癌旁组织或正常组织比较,不同种类的 circRNA 在胃癌组织中表达不一致,部分 circRNA 上调,部分 circRNA 下调,提示 circRNA 在胃癌的发病过程中作用可能不一致。1)部分 circRNA 胃癌组织中表达上调,且与胃癌患者 TNM 分期呈正相关。与癌旁组织比较 hsa\_circRNA\_102958<sup>[13]</sup>、circRNA\_0005075<sup>[14]</sup>、circRNA\_100876<sup>[15]</sup>、circRNA\_0023642<sup>[16]</sup>在胃癌组织和细胞系中表达上调,且与胃癌患者的 TNM 呈正相关。2)与健康对照组血浆、癌旁组织和正常细胞株比较,hsa\_circ\_0000520<sup>[17]</sup>、circRNA\_100269<sup>[18]</sup>、hsa\_circ\_0067582<sup>[19]</sup>、circPSMC3<sup>[20]</sup>、circRNACDR1as<sup>[21]</sup>、hsa\_circ\_0000745<sup>[22]</sup>在胃癌组织、血浆和胃癌细胞系中表达显著下调。

目前研究认为,胃癌组织 circRNA 主要通过以下机制参与胃癌发病。

2.1.1 circRNA 作为癌基因 circRNA 通过 miRNA/p53/EMT 轴等机制促进胃癌增殖、迁移。circRNA\_0005075 通过与 miR-431 海绵作用参与胃癌发病。circRNA\_0005075 在胃癌组织和细胞系中显著上调, circRNA\_0005075 通过和 miR-431 的海绵作用促进胃癌细胞增殖和转移,导致胃癌患者预后差。沉默 circRNA\_0005075 可以削弱对 miR-431 的海绵作用,上调 p53 的表达,降低胃癌细胞内 bcl-2,增加细胞内 Bax,阻断上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)信号通路,最终抑制胃癌的肿瘤发生<sup>[14]</sup>。Chen 等<sup>[23]</sup>研究表明, circPVT1 在胃癌组织和细胞系表达均上调,其机制可能和 circPVT1 通过与 miR-125 家族的海绵作用启动细胞增生有关。circPVT1 可能是胃癌的增殖和进展因子。circRNA\_100876 促进胃癌细胞增殖、侵袭和迁移。抑制 circRNA\_100876 能够抑制胃癌细胞株 AGS 和 SGC7901 细胞增殖、迁移。迁移和侵袭增强子(migration and invasion enhancer 1, MIEN1)是一种在多种人类癌症中过表达的膜相关蛋白。circRNA\_100876 通过与 miR-136 的海绵作用阻滞 miR-136 对相应靶点 MIEN1 的抑制作用。MIEN1 表达和胃癌预后呈负相关。敲除 circRNA\_100876 下调胃癌细胞系 AGS 和 SGC7901 中 MIEN1 的表达,转染 anti-miR-

136 质粒逆转敲除 circRNA\_100876 下调 AGS 和 SGC7901 中 MIEN1 表达的作用。这些结果表明 circRNA\_100876 通过与 miR-136 海绵作用调控胃癌细胞 MIEN1 表达<sup>[15]</sup>。

表1 不同 circRNA 在胃癌患者血液或胃癌组织中的表达方式、靶基因及其在胃癌增殖和进展中的作用

| 参考文献                     | 名称                 | 在血液或组织中表达 | 靶基因                              | 在胃癌增殖和进展中的作用                                                                                                                      |
|--------------------------|--------------------|-----------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wei等 <sup>[13]</sup>     | hsa_circRNA_102958 | 上调        | hsa-miR-146b-3p, hsa-miR-23a-5p等 | 在胃癌中的表达水平与TNM分期显著相关; 诊断胃癌AUC为0.74, 敏感度为0.61, 特异度为0.86                                                                             |
| Wu等 <sup>[14]</sup>      | circRNA_0005075    | 上调        | miR-431                          | circRNA_0005075促进胃癌细胞增殖和转移, 导致胃癌患者预后差                                                                                             |
| Yu等 <sup>[15]</sup>      | circRNA_100876     | 上调        | miR-665                          | circRNA_100876促进胃癌的生长、迁移和侵袭, 与生存呈负相关                                                                                              |
| Zhou等 <sup>[16]</sup>    | circRNA_0023642    | 上调        | miR-665或miR-136                  | circRNA_100876促进肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭; circRNA_0023642高表达患者预后差                                                                            |
| Sun等 <sup>[17]</sup>     | hsa_circ_0000520   | 下调        | hsa-223miR-556-5p, hsa-miR-521   | hsa_circ_0000520抑制胃癌细胞对赫赛汀的耐药性; 与TNM分期和CEA表达呈负相关                                                                                  |
| Zhang等 <sup>[18]</sup>   | circRNA_100269     | 下调        | miR-605-3p                       | circRNA_100269抑制胃癌细胞株的增殖、迁移、侵袭和EMT, 增强细胞凋亡                                                                                        |
| Yu等 <sup>[19]</sup>      | hsa_circ_0067582   | 下调        | hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-1243    | Hsa_circ_0067582诊断胃癌的AUC为0.693 7, 敏感度为66.67%, 特异度为61.29%, 与肿瘤直径和CA19-9相关                                                          |
| Rong等 <sup>[20]</sup>    | circPSMC3          | 下调        | miR-296-5p                       | 抑制胃癌细胞株增殖和肿瘤发生。与TNM分期和淋巴节转移呈负相关; 区分胃癌的AUC为0.932, cutoff值-9.965, 敏感度85.85%, 特异度95.24%                                              |
| Li等 <sup>[21]</sup>      | circRNA CDR1as     | -         | miR-7-5p                         | 敲除circCDR1as可通过调节miR-7-5p/REGγ轴, 特异性地促进低剂量DB对胃癌细胞的细胞毒性作用                                                                          |
| Huang等 <sup>[22]</sup>   | hsa_circ_0000745   | 下调        | 系列miRNA                          | 与CEA水平联合是有前途的恶性肿瘤诊断指标                                                                                                             |
| Chen等 <sup>[23]</sup>    | circPVT1           | 上调        | miR-125 家族                       | circPVT1是胃癌患者生存的独立的预后标志物, 下调circPVT1通过与miR-124-3p海绵作用上调锌指蛋白E-box结合同源框1 (ZEB1) 表达提高耐紫杉醇治疗胃癌的敏感度                                    |
| Wang等 <sup>[24]</sup>    | hsa_circ_0027599   | 下调        | miR-101-3p                       | 抑制胃癌细胞增殖和迁移, 是胃癌诊断和治疗的潜在标志物                                                                                                       |
| Li等 <sup>[25]</sup>      | hsa_circ_0000096   | 下调        | -                                | hsa_circ_0000096具有致癌活性, 与胃癌患者性别、肿瘤侵袭和TNM分期相关                                                                                      |
| Zhao等 <sup>[26]</sup>    | hsa_circ_0000181   | 下调        | -                                | 血浆标本中hsa_circ_0000181降低的程度与胃癌分化程度相关; 胃癌组织hsa_circ_0000181的表达与肿瘤直径、淋巴转移、远端转移及CEA、CA19-9水平相关, 表明血浆和组织hsa_circ_0000181可能是一种可靠的胃癌诊断指标 |
| Wang等 <sup>[27-28]</sup> | hsa_circ_0003159   | 下调        | miR-223-3p                       | hsa_circ_0003159抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导胃癌细胞凋亡, 其表达水平与患者的性别、侵袭、TNM分期等病理特征相关                                                             |
| Li等 <sup>[29]</sup>      | hsa_circ_0001649   | 下调        | miR-20a                          | 上调hsa_circ_0001649抑制胃癌细胞生存能力、增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡; hsa_circ_0001649的表达水平与肿瘤分化程度相关, 对胃癌的诊断敏感度0.711, 特异度0.81, 截断值为0.226, 曲线面积为0.834     |
| Shao等 <sup>[30]</sup>    | hsa_circ_0001895   | 下调        | -                                | 与胃癌细胞分化、Borrmann类型、CEA水平相关                                                                                                        |
| Huang等 <sup>[31]</sup>   | circAKT3           | -         | miR-198                          | circAKT3在对CDDP耐药的胃癌患者或细胞中表达高于对CDDP敏感患者                                                                                            |

一: 目前文献中尚缺乏相关的研究报道

2.1.2 circRNA 作为抑癌基因抑制肿瘤细胞增殖和迁移 circPSMC3 可抑制 MGC823 和 AGS 细胞系的细胞增殖<sup>[20]</sup>; 相反, si-circPSMC3 可促进 BGC823 和 SGC7901 细胞系增殖。进一步的研究表明, circPSMC3 通过 miR-296-5p 的海绵作用, 调控磷酸酶和 Tensin 同源物 (PTEN) 的表达, 进而抑制胃癌细胞的增殖<sup>[20]</sup>。胃癌组织中 circRNA\_100269 及其线性异构体 LPHN2 mRNA 表达水平下调<sup>[18]</sup>。circRNA\_100269 通过与 miR-630 的海绵作用, 抑制细胞增殖。将 miR-630 模拟物转染到过表达 circRNA\_100269 的胃癌细

胞株能抑制 circRNA\_100269 的功能。circRNA\_100269 在胃癌中下调, 且与 miR-630 呈负相关<sup>[18]</sup>。hsa\_circ\_0027599 (circ\_0027599) 在胃癌患者和胃癌细胞中表达明显下调。circ\_0027599 过表达抑制胃癌细胞的增殖和转移, circ\_0027599 通过与 miR-101-3p 的海绵作用调控 Pleckstrin 同源结构域家族 A 成员 1 (PHLDA1), 进而抑制胃癌细胞生存和转移<sup>[24]</sup>。

2.1.3 影响细胞周期、通过 EMT 等其他机制参与胃癌发病 hsa\_circ\_0000096 具有致癌活性, 与胃癌患者性别、肿瘤侵袭和 TNM 分期相关。敲除 hsa\_circ\_

0000096 能降低 cyclin D1、CDK6、MMP-2 和 MMP-9 表达使胃癌细胞处于 G0/G1 期,抑制胃癌细胞增殖和迁移<sup>[25]</sup>。circRNA\_0023642 通过 EMT 信号通路促进胃癌细胞增殖、迁移、侵袭,抑制细胞凋亡。下调 circRNA\_0023642 能降低 N-钙黏蛋白和波形蛋白表达,促进 e-cadherin mRNA 和蛋白表达<sup>[16]</sup>。

## 2.2 circRNA 是胃癌早期诊断和预后潜在的生物学标志

有研究在人类唾液、胃液、血浆等成分中检测出与疾病相关的 circRNA。测序技术和生物技术的不断发展表明 circRNA 具有作为胃癌诊断标志物的潜力,能为胃癌的早期诊断提供新思路。circRNA 不仅能作为胃癌早期诊断的指标,也能作为胃癌预后的指标。胃癌患者组织和血浆样本中 hsa\_circ\_0000181 显著低于癌旁组织和健康人群血浆标本<sup>[26]</sup>,血浆标本中 hsa\_circ\_0000181 降低的程度与胃癌分化程度、CEA 水平相关;组织中 hsa\_circ\_0000181 的表达与肿瘤直径、淋巴转移、远端转移及 CA19-9 水平相关,表明胃癌患者血浆和组织 hsa\_circ\_0000181 可能是一种可靠的胃癌诊断指标。与相邻组织和正常胃上皮细胞相比,胃癌组织和胃癌细胞系中 hsa\_circ\_0000096 和 hsa\_circ\_0003159 下调,两种 circRNA 的表达水平与患者的性别、侵袭、TNM 分期等病理特征有关<sup>[25,27-28]</sup>。其他的研究表明,circRNA 与胃癌患者预后有关,可作为术后随访的标志物。血浆 hsa\_circ\_0001649 水平与肿瘤分化有显著相关性。与术前血浆标本相比,术后 hsa\_circ\_0001649 表达上调,提示 hsa\_circ\_0001649 可作为胃癌患者术后随访标志物<sup>[29]</sup>。胃癌前病变、胃癌组织中、胃癌细胞系(AGS、BGC-823、HGC-27、MGC-803、SGC-7901)中 hsa\_circ\_0001895 表达较健康组织和正常胃上皮细胞显著下调且与胃癌细胞分化、Borrmann 类型、CEA 水平相关<sup>[30]</sup>。Yu 等<sup>[19]</sup>研究表明,与正常组织相比,胃癌组织中 hsa\_circ\_0067582 水平明显降低。hsa\_circ\_0067582 诊断胃癌的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.693 7,敏感度为 66.67%,特异度为 61.29%。hsa\_circ\_0067582 与肿瘤直径和糖类抗原 19-9 有明显相关性。同时,低水平组胃癌患者术后预后较好。hsa\_circ\_0067582 可能是胃癌诊断和预后评估的潜在生物标志物。

## 3 circRNA 是胃癌治疗的新靶点

越来越多的证据表明,circRNA 在胃癌细胞的增殖和进展中发挥重要作用,是未来胃癌治疗的靶点。目前部分抗肿瘤药物通过 circRNA 发挥作用。1)干预 circRNA 表达,提高抗肿瘤药物敏感度。黄独素 B(Diosbulbin-B, DB)是薯蓣科薯蓣属植物黄独的有效成分,广泛应用于胃癌治疗。研究表明 DB 显著降

低胃癌细胞 circRNA CDR1as 水平。DB 通过下调 circRNA CDR1as 表达、上调 miR-7-5p 表达,减轻 circRNA CDR1as 对 miR-7-5p 的海绵作用抑制胃癌细胞 REGgamma 的表达,抑制胃癌细胞增殖并促进胃癌细胞凋亡<sup>[21]</sup>。顺铂是治疗胃癌最常用的药物。有研究表明,circAKT3 在顺铂耐药的患者胃癌组织和细胞中表达高于顺铂敏感患者组织和细胞。在接受顺铂治疗的胃癌患者中,circAKT3 的上调与侵袭性特征显著相关,是无病生存的独立危险因素。circAKT3 促进 DNA 损伤修复,抑制胃癌细胞的凋亡。进一步机制研究表明,circAKT3 通过与 miR-198 的海绵作用促进 PIK3R1 表达<sup>[31]</sup>。紫杉醇是治疗胃癌的一线化疗药物,但其耐药性降低了治疗效果。Liu 等<sup>[32]</sup>研究显示 circPVT1 在紫杉醇耐药的胃癌组织和细胞中表达上调。下调 circPVT1 通过与 miR-124-3p 海绵作用上调锌指蛋白 E-box 结合同源框 1(ZEB1)表达提高耐紫杉醇治疗胃癌的敏感度,提示了一种针对胃癌的潜在治疗策略。2)人工合成 circRNA,通过与促进胃癌细胞增殖、侵袭的 miRNA 之间的海绵作用,达到治疗胃癌的目的。Liu 等<sup>[33]</sup>通过人工合成耐核酸酶消化的 circRNA。人工合成的 circRNA 作为 miR-21 海绵,通过抑制 miR-21 及其下游 DAXX 等蛋白靶的活性抑制胃癌细胞增殖。合成 circRNA 通过海绵作用抑制 miRNA 是一种简单、有效、方便的体外实现 miRNA 功能靶向丧失的策略,在人类患者中具有潜在的治疗应用前景。

## 4 结语

在中国胃癌是仅次于肺癌和肝癌的第三种发病率最高的肿瘤。科技进步使得胃癌早诊断、早治疗取得了重大进步,胃癌患者 5 年生存率明显提高。虽然在过去的几十年里,胃癌治疗取得了巨大进展。然而,胃癌的发病率和死亡率仍居高不下。生物学方法和信息学技术的发展促进了大量与胃癌相关的 circRNA 的识别和研究。circRNA 作为胃癌诊断和预后的生物标志物以及新的治疗靶点具有很大潜力。虽然目前对胃癌患者中 circRNA 的循环、降解、细胞定位和功能的精确机制尚不清楚,但随着研究深入,上述有关 circRNA 的问题终将被解决,基于 circRNA 的新型诊疗策略将在未来有效地服务于临床实践。

## 参考文献

- [1] Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T, et al. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98:103-107.
- [2] Jakobi T, Czaja-Hasse LF, Reinhardt R, et al. Profiling and validation of the circular RNA repertoire in adult murine hearts[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(4):216-223.
- [3] Shen Y, Guo X, Wang W. Identification and characterization of cir-

- cular RNAs in zebrafish[J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(1):213-220.
- [4] Zhang H, Shen Y, Li Z, et al. The biogenesis and biological functions of circular RNAs and their molecular diagnostic values in cancers[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1):e23049.
  - [5] Shan C, Zhang Y, Hao X, et al. Biogenesis, functions and clinical significance of circRNAs in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):136-140.
  - [6] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):333-338.
  - [7] Lyu D, Huang S. The emerging role and clinical implication of human exonic circular RNA[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(8):1000-1006.
  - [8] Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(11215):1-13.
  - [9] Wang F, Nazarali AJ, Ji S. Circular RNAs as potential biomarkers for cancer diagnosis and therapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(6):1167-1176.
  - [10] 董珊珊, 龙瀛, 王冉冉, 等. 环状RNA在肿瘤中的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(3):257-261.
  - [11] Tran AM, Chalbatani GM, Berland L, et al. A new world of biomarkers and therapeutics for female reproductive system and breast cancers: circular RNAs[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(50):1-17.
  - [12] Li R, Jiang J, Shi H, et al. CircRNA: a rising star in gastric cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9):1661-1680.
  - [13] Wei J, Wei W, Xu H, et al. Circular RNA hsa\_circRNA\_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(2):139-145.
  - [14] Wu J, Chen Z, Song Y, et al. CircRNA\_0005075 suppresses carcinogenesis via regulating miR-431/p53/epithelial-mesenchymal transition axis in gastric cancer[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(7):932-942.
  - [15] Yu X, Xiao W, Song H, et al. CircRNA\_100876 sponges miR-136 to promote proliferation and metastasis of gastric cancer by upregulating MIEN1 expression[J]. *Gene*, 2020, 748:144678.
  - [16] Zhou LH, Yang YC, Zhang RY, et al. CircRNA\_0023642 promotes migration and invasion of gastric cancer cells by regulating EMT[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8):2297-2303.
  - [17] Sun H, Tang W, Rong D, et al. Hsa\_circ\_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2):299-306.
  - [18] Zhang Y, Liu H, Li W, et al. CircRNA\_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(6):1585-1594.
  - [19] Yu X, Ding H, Yang L, et al. Reduced expression of circRNA hsa\_circ\_0067582 in human gastric cancer and its potential diagnostic values[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3):e23080-23085.
  - [20] Rong D, Lu C, Zhang B, et al. CircPSMC3 suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-296-5p[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):25-37.
  - [21] Li C, Li M, Xue Y. Downregulation of CircRNA CDR1as specifically triggered low-dose Diosbulbin-B induced gastric cancer cell death by regulating miR-7-5p/REGgamma axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109462.
  - [22] Huang M, He YR, Liang LC, et al. Circular RNA hsa\_circ\_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34):6330-6338.
  - [23] Chen J, Li Y, Zheng Q, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388:208-219.
  - [24] Wang L, Shen J, Jiang Y. Circ\_0027599/PHDLA1 suppresses gastric cancer progression by sponging miR-101-3p.1[J]. *Cell Biosci*, 2018, 8:58-67.
  - [25] Li P, Chen H, Chen S, et al. Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(5):626-633.
  - [26] Zhao Q, Chen S, Li T, et al. Clinical values of circular RNA 0000181 in the screening of gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(4):e22333-22338.
  - [27] Wang J, Lv W, Lin Z, et al. Hsa\_circ\_0003159 inhibits gastric cancer progression by regulating miR-223-3p/NDRG1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:57-69.
  - [28] Tian M, Chen R, Li T, et al. Reduced expression of circRNA hsa\_circ\_0003159 in gastric cancer and its clinical significance[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(3):e22281-22284.
  - [29] Li WH, Song YC, Zhang H, et al. Decreased Expression of Hsa\_circ\_00001649 in Gastric Cancer and Its Clinical Significance[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017:4587698.
  - [30] Shao Y, Chen L, Lu R, et al. Decreased expression of hsa\_circ\_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4): 1010428317699125.
  - [31] Huang X, Li Z, Zhang Q, et al. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):71-90.
  - [32] Liu YY, Zhang LY, Du WZ. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12):BSR20193045.
  - [33] Liu X, Abraham JM, Cheng Y, et al. Synthetic Circular RNA Functions as a miR-21 Sponge to Suppress Gastric Carcinoma Cell Proliferation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13:312-321.

(2021-02-02 收稿)

(编辑: 武斌 校对: 张艳辉)

## 作者简介

鲁彦 专业方向为肿瘤标志物的临床评价和应用。

E-mail: lu73free@aliyun.com

