

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.015

· 综述 ·

环状 RNA 在胃癌诊断和治疗中作用的研究进展

Research progress on the role of circRNAs in the diagnosis and treatment of gastric cancer

秦静^{1,2}综述; 刘丽华¹审阅(1. 河北医科大学附属第四医院 肿瘤免疫科, 河北 石家庄 050035; 2. 石家庄市第三医院 普通外科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 胃癌是世界范围内第五大常见恶性肿瘤, 居肿瘤相关死亡原因的第三位。晚期诊断、高复发和高转移与其不良预后相关。胃癌的发病机制非常复杂, 其潜在机制尚待探索。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类以单链共价闭环结构为特征的新型长链非编码 RNA, 主要在转录和转录后水平上参与基因表达调控。近年来研究发现, circRNA 参与许多生物学过程, 包括肿瘤的发生和发展。circRNA 在胃癌中起着关键作用, 其在胃癌中异常表达与胃癌组织的病理特征相关, 并通过调控一些靶基因、miRNA 和蛋白质的表达, 参与调控胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等生物学过程, 提示 circRNA 可能是胃癌诊断和预后潜在的生物标志物和治疗靶点。本文论述近年来 circRNA 的生物学功能及其在胃癌诊治中作用的相关研究进展。

[关键词] 环状 RNA; 胃癌; 生物标志物; 治疗靶点

[中图分类号] R735.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)01-0097-05

胃癌是消化系统最常见而高复发风险的恶性肿瘤, 在全部恶性肿瘤病死率中仅次于肺癌和肝癌^[1]。东亚地区尤其是中国、日本和韩国是胃癌的高发区^[2]。虽然中国胃癌临床治疗已取得许多进展, 但由于早期症状不典型和缺乏特异性分子标志物, 大多数胃癌患者就诊时已属于进展期, 其 5 年总生存率仍低于 30%^[3]。因此, 阐明胃癌发生发展的分子机制及其特异性生物标志物, 对探索更精准的胃癌诊断和治疗方法至关重要。表观遗传学研究^[4]发现, 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 具有较高的丰度、稳定性、进化物种的保守性以及组织特异性, 且广泛存在于各种体液中。circRNA 在肿瘤发生发展和复发、转移过程中发挥重要作用。本文就近年来 circRNA 在胃癌诊治中作用的相关研究进展进行综述, 旨在为胃癌的早期诊断、精准治疗和判断预后提供参考依据。

1 circRNA 的生物起源及分类

circRNA 是 1976 年在仙台病毒中首次被发现的一种新型非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。随后, 一些研究^[5]报道了 circRNA 是低丰度和异常剪接的副产物。随着高通量筛选和预测技术的发展, 大量 circRNA 在哺乳动物细胞中被发现, circRNA 开始受到人们的广泛关注。有研究^[6]证实, circRNA 在转录、转录后和翻译水平上调控基因表达并参与许多疾病的病理过程, 如心血管病、糖尿病、阿尔茨海默病、神经功能障碍和肿瘤等。circRNA 是由不同的序列和结构域组合形成的。根据起源的不同, circRNA 可分为 3 类^[1]: 外显子环状 RNA (exonic

circRNA, ecircRNA)、外显子-内含子环状 RNA (exon-intron circRNA, elciRNA) 和内含子环状 RNA (circular intronic RNA, ciRNA)。此外, 转运 RNA 的 circRNA (tRNA intronic circRNA, tricRNA) 是通过转运 RNA 前体剪接形成的另一种 circRNA^[7]。由于 circRNA 分子呈封闭环状结构, 不受 RNA 外切酶影响, 表达更稳定、不易降解, 可能与生物的生长发育、疾病发生和发展等密切相关。

2 circRNA 的生物学功能

作为 ncRNA, circRNA 主要存在于真核细胞的细胞质或外泌体中^[8]。大部分 circRNA 在不同物种中高度保守、表达高度丰度, 且具有组织和时序特异性。研究证实, circRNA 通过不同途径参与调控机体的多种病理生理过程。

2.1 作为微小 RNA (miRNA) 的“海绵”

miRNA 是在真核生物中被发现的一类内源性、

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81871894, No. 91942314); 河北省自然科学基金资助项目 (No. H2018206318, No. H2020206236, No. H2020206309); 河北省政府资助省级临床医学优秀人才项目 (No. 2019139)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81871894, No. 91942314), the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2018206318, No. H2020206236, No. H2020206309), and the Outstanding Talent Project Funded by Provincial Government of Hebei (No. 2019139)

[作者简介] 秦静 (1982-), 女, 博士生, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究, E-mail: qinjinghebei2008@126.com

[通信作者] 刘丽华 (LIU Lihua, corresponding author), 博士, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫与生物治疗研究, E-mail: cdlihua@aliyun.com

调节性、非编码的小RNA。成熟的miRNA是通过一系列核酸酶对长的原始转录本进行加工,然后组装成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)而产生的。miRNA可以通过碱基互补配对、直接沉默RISC来降解靶mRNA或抑制靶mRNA的翻译来识别靶mRNA。circRNA广泛存在于真核细胞中,具有多种miRNA应答元件(miRNA response element, MER),它们可以竞争性地结合miRNA,作为竞争性内源性RNA(ceRNA),解除miRNA对靶基因的抑制作用,从而调控miRNA的功能和相关基因的表达^[4],所以把circRNA对miRNA的作用形容为海绵样作用。目前研究最多的miRNA是miR-7, ciRS-7中含有63个miR-7保守结合位点并抑制其生物活性和功能。ciRS-7作为miR-7的海绵在胃癌、肝细胞癌、食管鳞状细胞癌、胰岛素分泌和心肌梗死等病理生理过程中发挥重要作用^[9-11]; circ_0000218靶向miR-139-3p,促进结直肠癌的进展^[12]; circRIP2与miR-1305相互作用促进膀胱癌细胞的增殖和迁移^[13]。以上研究均表明,对miRNA的海绵样作用是circRNA的普遍功能。

2.2 与RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)相互作用

circRNA可以与多个RBP相互作用,发挥多种生物学功能。circDnmt1可以与P53和AUF1相互作用,促进核转录,从而导致细胞自噬或降低靶mRNA的不稳定性^[14]。研究^[15]发现,数百个circRNA在人上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中受到调控。QKI蛋白是EMT中增强circRNA产生的关键调控因子。ecircRNA circ-Foxo3在非肿瘤细胞中高表达,可与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)和CDK抑制剂1(p21)相互作用,阻滞细胞周期进展,抑制细胞增殖。此外, circ-Foxo3可以结合小鼠双微体2(mouse double microsome 2, MDM2)和p53,促进MDM2的泛素化功能,诱导细胞凋亡。对于已知的RBP,具有高密度结合位点的circRNA是增强海绵样功能的“超级海绵”。

2.3 翻译蛋白

位于细胞质中的ecircRNA,具有翻译蛋白质或多肽的潜力。一些ecircRNA中存在内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)和开放阅读框,这使得蛋白质的形成成为可能^[16]。研究^[17]发现,甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)在人类细胞circRNA中富集,作为IRES翻译circRNA。m6A在circRNA中的广泛翻译表明,circRNA可以翻译蛋白。研究^[18]发现, circPPP1R12A编码的一种新蛋白通过

Hippo-YAP信号促进结肠癌的肿瘤发生和转移。具有蛋白质翻译功能的circRNA,不仅是传统的ncRNA,而且可能是一种新型的蛋白质编码RNA。

2.4 选择性剪接

不均一核RNA(heterogeneous nuclear RNA, hnRNA),简称mRNA前体,剪接可导致线性mRNA或circRNA的生物发生。circRNA不仅可以直接与蛋白质结合,而且可以通过RNA介导的相互作用间接与蛋白质结合,从而影响选择性剪接,调控基因表达。ASHWAL-FLUSS等^[19]发现,环状肌盲(circular muscle blind, circMBL)是由剪切因子MBL的第二个外显子产生,与传统的pre-mRNA剪接形成竞争。MBL可以促进circMBL的形成,与circMBL紧密结合,从而降低MBL的有效浓度,减少circMBL的形成。在果蝇和人类细胞中,一旦增加线性剪接,circRNA的产量就会相应减少,这表明pre-mRNA的环化可能与其线性剪接竞争,从而达到环化与线性剪接的平衡。

2.5 调控亲本基因的转录

elciRNA和ciRNA的miRNA结合位点较少,导致缺乏miRNA海绵样效应。研究^[20]发现,elciRNA通过与U1 snRNA相互作用来保留U1 snRNP,然后elciRNA-U1 snRNP复合物与Pol II转录复合体在亲本基因启动子处相互作用,增强基因的转录和表达。circRNA也能正反馈调控Pol II的转录。ZHANG等^[21]发现,ci-ankrd52是由ANKRD52基因产生,能积累到其转录位点并正反馈调节Pol II。这表明circRNA可能通过与Pol II转录因子相互作用来调控亲本基因的表达。

3 circRNA在胃癌发病机制中的作用

通过高通量测序技术和生物信息学分析,在胃癌组织中发现了大量circRNA。部分circRNA在胃癌组织和癌旁组织中有差异表达,且表达水平的变化趋势不同,既有上调的,又有下调的,与临床病理特征的联系也不尽相同,从而导致生物学和遗传学信息的改变,提示circRNA在胃癌的发生发展中起重要作用,并且有望成为胃癌诊断、预后的潜在生物标志物和治疗靶点。

3.1 胃癌中的致癌circRNA

胃癌组织及其配对的癌旁组织中表达上调的circRNA,可作为致癌基因促进胃癌的发生发展。

ciRS-7是研究最多的circRNA之一,也是miR-7的海绵。PAN等^[9]发现,在胃癌中ciRS-7通过拮抗miR-7介导的PTEN/PI3K/AKT通路而发挥致癌作用。过表达ciRS-7可以抵消miR-7对胃癌细胞迁移

能力的抑制作用,减少 miR-7 诱导的细胞凋亡。异种移植小鼠模型实验表明,ciRS-7 能够消除 miR-7 介导的抑制肿瘤生长的作用。研究证实,ciRS-7 削弱了 miR-7 上调 PTEN 表达、下调 PTEN/PI3K/AKT 通路中 PI3K 和 AKT 磷酸化水平的作用。由于 PTEN/PI3K/AKT 通路参与肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤,PTEN 作为抑癌基因负调控 PI3K/AKT 信号通路,从而影响肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡^[22-25]。

circPVT1 来源于肿瘤易感位点,PVT1 最初被证实可在胃癌组织中显著上调,原因是 DNA 扩增^[26]。在胃癌组织中,circPVT1 通过海绵 miR-125b 作为增殖因子,沉默 circPVT1 可选择性地抑制胃癌细胞的增殖,并降低 miR-125b 靶基因 E2F2 的表达。circPVT1 和 miR-125b 的共同表达减弱了 miR-125b 的抗增殖作用。此外,circPVT1 表达水平与 T4 期肿瘤数量及神经侵袭有关。circPVT1 表达水平、TNM 分期和肿瘤大小是胃癌的独立预后因素。

circHIPK3 通过 circHIPK3-miR-107 轴参与胃癌的进展^[27]。作为 miR-107 的海绵,circHIPK3 在胃癌组织中上调与 TNM 分期相关,且与 miR-107 呈负相关。此外,预测了 circHIPK3-miR-107 轴,大部分靶基因与细胞增殖、转移密切相关。失能与获能研究证实,circHIPK3 能促进胃癌细胞的增殖和转移。同时,靶基因脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)在胃癌组织中上调,可能是诊断和预后的潜在生物标志物。

3.2 胃癌中的抑癌 circRNA

胃癌组织及其配对的癌旁组织中表达下调的 circRNA,可作为抑癌基因抑制胃癌的发生发展。

circYAP1 是潜在的胃癌抑制因子^[28]。circYAP1 是从 circNet 数据库中挑选的且在胃癌组织中表达下调。circYAP1 表达较低的患者生存时间较短,提示 circYAP1 可作为预后因素。过表达和敲低实验表明,circYAP1 在体内外均能抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。circYAP1-miR-367-5p/p27kip1 轴在胃癌细胞中得到了验证。circYAP1 过表达或沉默可分别上调或下调靶基因 p27kip1,并可被 miR-367-5p 模拟物或抑制剂逆转。虽然 circYAP1 来源于癌基因 YAP1,但它在胃癌中起抑癌基因的作用。

circFAT1 (e2) 来源于 FAT1 基因外显子 2, circFAT1 (e2) 在胃癌组织和细胞系中下调,且与临床分期相关。过表达 circFAT1 (e2) 明显抑制胃癌细胞在体外的增殖、侵袭、迁移以及体内肿瘤的生长。亚细胞定位显示,circFAT1 (e2) 同时存在于胃癌细胞的细胞质和细胞核中。在细胞质中,预测并验证了 circFAT1 (e2) 可直接与 miR-548g 结合并负调控 miR-

548g 的表达,从而通过 RUNX1 促进胃癌的进展。在细胞核中,circFAT1 (e2) 与蛋白 YBX1 相互作用,下调其靶基因 EGFP、c-Met CDC25A^[29]。由于癌蛋白 YBX1 属于 DNA 和 RNA 结合的转录因子家族参与了转录、翻译和 DNA 损伤修复等细胞过程,circFAT1 (e2) 可与 YBX1 结合,阻断其在胃癌中的活性。

circ-RHOBTB3 在胃癌组织和细胞中明显下调,起抑癌基因的作用^[30]。研究表明,circ-RHOBTB3 通过阻断细胞周期,促进细胞凋亡,抑制细胞增殖。circ-RHOBTB3-miR-654-3p/p21 网络预测并证实可以调控胃癌进展。circ-RHOBTB3 过表达会削弱 miR-654-3p 对胃癌细胞周期、细胞增殖和凋亡的影响。转染 miR-654-3p 模拟物,通过靶向 p21,促进胃癌细胞的增殖和阻止细胞凋亡。体内实验证实,circ-RHOBTB3 通过海绵 miR-654-3p 增加 p21 的表达,从而抑制胃癌的生长。

4 circRNA 在胃癌诊断和治疗中的潜在应用

4.1 作为胃癌诊断和预后的生物标志物

虽然早期胃癌患者可通过手术方法治愈,由于缺乏可靠、有效的早期诊断技术,大多数患者到晚期才能被确诊,失去了最佳的手术机会。内镜检查是目前诊断胃癌的金标准,但属于侵入性检查,其结果取决于医生的技术和经验。随着测序和生物技术的不断发展,在人类唾液、胃液、血浆等成分中发现了与疾病相关的 RNA,其中一些已被用作诊断标志物^[31]。这表明 circRNA 作为一种新的生物标志物具有很大的潜力,为肿瘤早期诊断提供了新思路。此外,预后评估在不良预后因素的早期干预和延长患者的生命中起着重要作用。SUN 等^[32]证实,circ_0000520 在胃癌组织、血浆和细胞系中表达下调,可能作为一种新的生物标志物。研究^[33]发现,circ_00000181 在胃癌组织中表达下调,与 TNM 分型、肿瘤分化等多种临床病理因素相关。circ_0003159 在胃癌组织中表达下调,与远处转移、TNM 分期呈负相关^[34]。ZHANG 等^[35]报道了 circDLST 在胃癌组织中表达上调,与肿瘤发生和淋巴结转移相关。circLMTK2 表达水平与胃癌患者预后、淋巴结转移及 TNM 分期有关^[36]。此外,还有学者^[37]发现,circNHSL1 在胃癌组织中表达上调,与国际抗癌联盟(UICC)分期、病理 T 分期、淋巴结转移、远处转移等相关。阐明这些 circRNA 作为胃癌筛选预后评估的生物标志物,还需要更多的临床病例来证实其临床价值。

4.2 作为胃癌的治疗靶点

随着 circRNA 在肿瘤中的调控作用逐渐被揭示,circRNA 可能成为有效的治疗靶点。基于 circRNA

的生物学功能,可能有如下几种治疗胃癌的策略。首先,外源性上调或下调相关 circRNA 来调控 miRNA,可能是一个有效的方法。针对 circRNA 的 siRNA 或 shRNA 特定反向剪接序列,用来抑制其表达。CRISPR/Cas9 系统可以敲除 circRNA,而质粒和慢病毒载体用于增加 circRNA 水平^[26]。LIANG 等^[38]介绍了如何利用短内含子重复序列构建 circRNA 的有效过表达载体。研究^[39]证实,体外合成的含有 miR-21 结合位点的 circRNA 能够实现 miRNA 功能的靶向缺失,从而抑制胃癌细胞的增殖,提示合成 circRNA 海绵可能成为胃癌潜在的治疗方法。其次,人工控制内源性循环可能是另一种选择。利用“mRNA 陷阱”隔离功能失调 mRNA 的翻译起始位点,可减少疾病相关蛋白的合成^[40]。此外,利用 circRNA 作为蛋白诱饵,调控疾病相关蛋白的释放和生物活性,靶向编码 circRNA,参与肿瘤的发生发展,可能是潜在的治疗方法。再有,研究^[8]表明,利用含有 circRNA 或靶向 circRNA 的 siRNA 修饰的外泌体,介导 circRNA 的运输,可能也是一种有效的治疗方法。外泌体的脂质双层结构能阻止并确保 circRNA 的有效浓度,小的外泌体及其膜结构有助于其被肿瘤细胞吸收和融合。因此,外泌体 circRNA 作为治疗靶点的研究,将是 circRNA 领域中最值得关注的领域之一。

5 展 望

随着生物信息技术的不断发展,越来越多与胃癌相关的 circRNA 将被发现。作为具有重要生物学功能的新型 ncRNA,一些失调的 circRNA 有望成为诊断和预后的生物标志物和治疗靶点。因此, circRNA 在胃癌的相关领域探索具有很大的应用潜力。但由于 circRNA 的研究尚处在起步阶段,仍有许多问题亟待解决:首先, circRNA 参与肿瘤发生的确切机制有待深入研究。第二,目前对肿瘤中 circRNA 的研究主要使用肿瘤细胞和组织样本,非侵入性样本(血液、胃液、唾液等)应被推广应用。第三, circRNA 作为潜在的肿瘤治疗靶点,如何将 circRNA 转运到相关部位并产生长期有效的作用?如何实现无免疫排斥?第四, circRNA 研究的最终目的是将 circRNA 安全地应用于人类疾病的临床治疗,因此,需要进行大量的实验和临床研究。随着 circRNA 的奥秘终将被解开,基于 circRNA 的新型诊断和治疗策略将更有效地服务于临床实践。

[参 考 文 献]

[1] JIANG F, SHEN X B. Current prevalence status of gastric cancer and recent studies on the roles of circular RNAs and methods used

to investigate circular RNAs[J/OL]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 53[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6698018/>. DOI:10.1186/s11658-019-0178-5.

- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J/OL]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588097/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
- [4] 余昊. 环状 RNA 和癌症[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(9): 940-944. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.09.015.
- [5] HSU M T, COCA-PRADOS M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells[J]. *Nature*, 1979, 280(5720): 339-340. DOI:10.1038/280339a0.
- [6] 柳东红, 廖勇, 曹广文. 环状 RNA 的功能及其在原发性肝癌中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(8): 927-937. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.014.
- [7] LU Z P, FILONOV G S, NOTO J J, et al. Metazoan tRNA introns generate stable circular RNAs in vivo[J/OL]. *RNA*, 2015, 21(9): 1554-1565[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536317/>. DOI:10.1261/rna.052944.115.
- [8] SHTAM T A, KOVALEV R A, VARFOLOMEEVA E Y, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11: 88[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895799/>. DOI: 10.1186/1478-811X-11-88.
- [9] PAN H Y, LI T, JIANG Y G, et al. Overexpression of circular RNA ciRS-7 abrogates the tumor suppressive effect of miR-7 on gastric cancer via PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 440-446. DOI:10.1002/jcb.26201.
- [10] MENG L, LIU S, DING P, et al. Circular RNA ciRS-7 inhibits autophagy of ESCC cells by functioning as miR-1299 sponge to target EGFR signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1039-1049. DOI:10.1002/jcb.29339.
- [11] STOLL L, SOBEL J, RODRIGUEZ-TREJO A, et al. Circular RNAs as novel regulators of β -cell functions in normal and disease conditions[J/OL]. *Mol Metab*, 2018, 9: 69-83[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870096/>. DOI:10.1016/j.molmet.2018.01.010.
- [12] PEI F L, CAO M Z, LI Y F. Circ_0000218 plays a carcinogenic role in colorectal cancer progression by regulating miR-139-3p/RAB1A axis[J]. *J Biochem*, 2020, 167(1): 55-65. DOI:10.1093/jb/mvz078.
- [13] SU Y J, FENG W L, SHI J Y, et al. circRIP2 accelerates bladder cancer progression via miR-1305/Tgf- β 2/smad3 pathway[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 23[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6998850/>. DOI:10.1186/s12943-019-1129-5.
- [14] DU W W, YANG W N, LI X M, et al. A circular RNA circ-DNMT1 enhances breast cancer progression by activating autophagy[J]. *Oncogene*, 2018, 37(44): 5829-5842. DOI: 10.1038/s41388-018-0369-y.
- [15] CONN S J, PILLMAN K A, TOUBIA J, et al. The RNA binding

- protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1125-1134. DOI:10.1016/j.cell.2015.02.014.
- [16] PAMUDURTI N R, BARTOK O, JENS M, et al. Translation of circRNAs[J/OL]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 9-21.e7[2020-03-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387669/>. DOI:10.1016/j.molcel.2017.02.021.
- [17] YANG Y, FAN X J, MAO M W, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N6-methyladenosine[J/OL]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-641[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520850/>. DOI:10.1038/cr.2017.31.
- [18] ZHENG X, CHEN L J, ZHOU Y, et al. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 47[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440158/>. DOI:10.1186/s12943-019-1010-6.
- [19] ASHWAL-FLUSS R, MEYER M, PAMUDURTI N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66. DOI:10.1016/j.molcel.2014.08.019.
- [20] LI Z Y, HUANG C, BAO C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264. DOI:10.1038/nsmb.2959.
- [21] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806. DOI:10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [22] LING C H, WANG X T, ZHU J J, et al. MicroRNA-4286 promotes cell proliferation, migration, and invasion via PTEN regulation of the PI3K/Akt pathway in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(7): 3520-3531[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601592/>. DOI:10.1002/cam4.2220.
- [23] DU W, ZHANG X, WAN Z. miR-3691-5p promotes hepatocellular carcinoma cell migration and invasion through activating PI3K/Akt signaling by targeting PTEN[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 4897-4906[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593750/>. DOI:10.2147/OTT.S208127.
- [24] GAO X, QIN T, MAO J, et al. PTEN^{hi}/miR-20a/PTEN axis contributes to breast cancer progression by regulating PTEN via PI3K/AKT pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 256. DOI:10.1186/s13046-019-1260-6.
- [25] LIU H W, WANG J, TAO Y X, et al. Curcumol inhibits colorectal cancer proliferation by targeting miR-21 and modulated PTEN/PI3K/Akt pathways[J]. *Life Sci*, 2019, 221: 354-361. DOI:10.1016/j.lfs.2019.02.049.
- [26] CHEN J, LI Y, ZHENG Q P, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 208-219. DOI:10.1016/j.canlet.2016.12.006.
- [27] WEI J, XU H F, WEI W, et al. circHIPK3 promotes cell proliferation and migration of gastric cancer by sponging miR-107 and regulating BDNF expression[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 1613-1624[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041611/>. DOI:10.2147/OTT.S226300.
- [28] LIU H, LIU Y, BIAN Z L, et al. Correction to: Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27 Kip1 axis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 117[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615290/>. DOI:10.1186/s12943-019-1045-8.
- [29] FANG J, HONG H, XUE X F, et al. A novel circular RNA, circFAT1 (e2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 222-232. DOI:10.1016/j.canlet.2018.10.040.
- [30] DENG G X, MOU T Y, HE J Y, et al. Circular RNA circRHOTB3 acts as a sponge for miR-654-3p inhibiting gastric cancer growth[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 1[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956561/>. DOI:10.1186/s13046-019-1487-2.
- [31] YANG H B, LI X B, MENG Q T, et al. circPTK2 (hsa_circ_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 13[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977296/>. DOI:10.1186/s12943-020-1139-3.
- [32] SUN H D, TANG W W, RONG D W, et al. Hsa_circ_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2): 299-306. DOI:10.3233/CBM-170379.
- [33] ZHAO Q F, CHEN S J, LI T W, et al. Clinical values of circular RNA 0000181 in the screening of gastric cancer[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(4): e22333[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817246/>. DOI:10.1002/jcla.22333.
- [34] TIAN M Q, CHEN R Y, LI T W, et al. Reduced expression of circRNA hsa_circ_0003159 in gastric cancer and its clinical significance[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(3): e22281[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817154/>. DOI:10.1002/jcla.22281.
- [35] ZHANG J, HOU L D, LIANG R, et al. CircDLST promotes the tumorigenesis and metastasis of gastric cancer by sponging miR-502-5p and activating the NRAS/MEK1/ERK1/2 signaling[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 80[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449953/>. DOI:10.1186/s12943-019-1015-1.
- [36] WANG S, TANG D, WANG W, et al. circLMTK2 Acts as a sponge of miR-150-5p and promotes proliferation and metastasis in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 162. DOI:10.1186/s12943-019-1081-4.
- [37] ZHU Z L, RONG Z Y, LUO Z, et al. Circular RNA circNHSL1 promotes gastric cancer progression through the miR-1306-3p/SIX1/vimentin axis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 126[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704702/>. DOI:10.1186/s12943-019-1054-7.
- [38] LIANG D M, WILUSZ J E. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production[J/OL]. *Genes Dev*, 2014, 28(20): 2233-2247[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4201285/>. DOI:10.1101/gad.251926.114.
- [39] LIU X, ABRAHAM J M, CHENG Y L, et al. Synthetic circular RNA functions as a miR-21 sponge to suppress gastric carcinoma cell proliferation[J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 312-321[2020-03-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6197335/>. DOI:10.1016/j.omtn.2018.09.010.
- [40] BOSE R, AIN R. Regulation of transcription by circular RNAs[M]// *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer Singapore, 2018: 81-94. DOI:10.1007/978-981-13-1426-1_7.

[收稿日期] 2020-03-10

[修回日期] 2020-11-26

[本文编辑] 党瑞山