

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.012

外泌体中circRNA-miRNA-mRNA网络在胃癌发生发展及其治疗中的作用 Role of circRNA-miRNA-mRNA networks in exosomes in gastric cancer development and its treatment

韩明 综述; 张梦圆, 方盛泉 审阅(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 消化内科, 上海 200437)

[摘要] 复杂的肿瘤微环境(TME)是导致胃癌高度异质性的主要原因之一。外泌体是多囊泡体和质膜融合后释放到体液中形成的纳米级生物囊泡,是TME中的重要组成部分。外泌体携带的生物分子通过促进细胞间的信号交流,在一定程度上参与调控癌症的发生和转移。环状RNA(circRNA)是稳定存在于外泌体中的非编码RNA,其作为miRNA分子海绵,抑制miRNA与mRNA的结合,进而调节下游靶基因mRNA的表达,并由此形成circRNA-miRNA-mRNA网络。外泌体中circRNA-miRNA-mRNA网络通过参与调节胃癌的增殖、迁移和侵袭,诱导胃癌细胞上皮间质转化(EMT),介导胃癌血管生成,调节胃癌转移,调控胃癌的化疗耐药以及放射敏感性,在胃癌的发生发展中发挥重要作用。此外,以外泌体中circRNA为靶点或者靶向circRNA-miRNA-mRNA网络可能为胃癌的治疗提供新的治疗选择。

[关键词] 胃癌;外泌体;circRNA-miRNA-mRNA;肿瘤微环境

[中图分类号] R735.2;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)12-1116-07

胃癌是消化系统中一种常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的主要原因^[1]。由于早期缺乏敏感和特异的诊断标志物以及精准有效的治疗靶点,胃癌的早期检出率以及治疗的效果不容乐观。目前肿瘤的治疗已经从靶向肿瘤细胞向调控肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)转变,因此TME可能成为胃癌治疗的潜在靶点^[2]。TME是肿瘤发生发展的重要条件,在TME的众多成分中,外泌体是其重要的组成部分,环状RNA(circular RNA, circRNA)稳定存在于外泌体中,并且表达丰富^[3-4]。circRNA是一种具有多种生物学功能的非编码RNA,其中研究最多的一个功能是作为竞争性内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)参与形成circRNA-miRNA-mRNA网络^[5]。研究^[6]显示,外泌体中circRNA-miRNA-mRNA网络广泛参与调节胃癌的发生和转移,以外泌体中circRNA为靶点或者靶向circRNA-miRNA-mRNA网络在胃癌治疗中具有广阔的前景。本文系统概述了存在于外泌体中的circRNA-miRNA-mRNA网络在胃癌发生发展中的作用,并着重探讨了其在胃癌治疗中的潜在应用,以期为胃癌的临床治疗提供新的研究思路。

1 外泌体中circRNA-miRNA-mRNA网络

外泌体是直径30~150 nm的细胞外囊泡,具有磷脂双层结构,脂质双分子结构可以保护外泌体内的物质,防止其被清除或者降解^[7]。外泌体中包含蛋白质、代谢产物、脂质、DNA、mRNA、miRNA、长链非

编码RNA(lncRNA)、circRNA等多种物质^[8],其中circRNA广泛富集并稳定存在于外泌体中^[9]。有研究^[10]显示,肿瘤细胞来源的外泌体可以对肿瘤特异性circRNA进行选择包装、分泌和转运,参与调控TME,促进或抑制肿瘤细胞的恶性进展。circRNA是由单个或者多个外显子组成的一种共价闭环的单链RNA结构,大部分来源于前体信使RNA(precursor messenger RNA, pre-mRNA),由已知的蛋白质编码基因表达^[11-12]。与miRNA和线性RNA不同,circRNA具有特殊的环状共价键闭合结构,这种结构使其具有高度的稳定性,能够更大程度的忍受核糖核酸外切酶对其分子进行降解^[5]。circRNA具有多种生物学功能,其中最重要也是最常见的功能是circRNA充当ceRNA网络或作为miRNA分子海绵,通过与miRNA竞争性结合,抑制miRNA与靶基因mRNA的3'-UTR结合,而miRNA结合mRNA通常会引发mRNA降解或者mRNA翻译抑制,因此circRNA通过吸附miRNA以减少miRNA与mRNA的结合,从而在转录和翻译水平来调节靶基因mRNA的稳定性,即circRNA-miRNA-mRNA网络^[13]。在circRNA-

[基金项目] 上海市自然科学基金(No. 20ZR1459300);上海市级医院消化内科临床能力促进与提升专科联盟资助项目(No. SHDC22021311);朱生裸全国名老中医药专家传承工作室建设项目[No. 国中医药人教函(2022)75号];中医脾胃病优势专科建设项目[No. YW(2023-2024)-01-08]

[作者简介] 韩明(1996—),男,博士生,主要从事中西医结合防治消化道肿瘤的基础与临床研究。E-mail: 2077195735@qq.com

[通信作者] 方盛泉, E-mail: fsq20032003@163.com

miRNA-mRNA 网络中, circRNA 和 mRNA 的表达水平同 miRNA 呈负相关, 而 circRNA 的表达水平与 mRNA 呈正相关^[14]。此外, circRNA 有大量的 RNA 结合蛋白位点(RBP), 可以充当蛋白质海绵并阻断 RBP 的活性^[15]; circRNA 也可以为蛋白质组装提供结合位点并充当蛋白质支架, 从而产生蛋白质复合物^[16]; circRNA 还可调节亲本基因的转录, 以及转录后翻译来发挥其生物学功能^[17-18]。

2 外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络在胃癌发生发展中的作用

越来越多的研究发现, 外泌体中 circRNA 作为细胞通讯的介质在胃癌中发挥重要作用。circRNA 由外泌体转运到不同的受体细胞, 并形成 circRNA-miRNA-mRNA 网络, 进而通过多种方式参与调节胃癌的发生发展(图 1)。

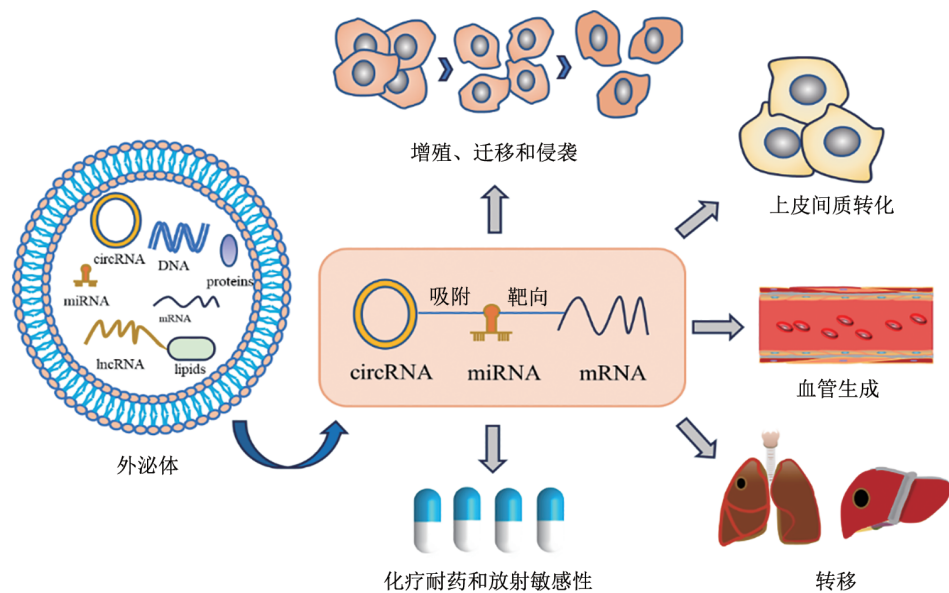


图 1 外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络在胃癌中的作用

2.1 调控胃癌增殖、迁移和侵袭

外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络参与调节胃癌的增殖、迁移和侵袭。SHI 等^[19]研究发现, 来源于肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblast, CAF) 的外泌体中 circ_0088300 通过吸附 miR-1305, 调节 JAK/STAT 信号通路以促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。血浆外泌体中 circNEK9 作为 miR-409-3p 的分子海绵上调 MAP7 蛋白的表达, 以促进胃癌细胞的增殖、迁移和转移^[20]。ZHANG 等^[21]研究发现, 在胃癌患者血清外泌体中 circFCHO2 分子的表达上调; 同时, 功能实验也表明, 沉默外泌体中 circFCHO2 可以降低胃癌细胞增殖、侵袭、血管生成能力以及干性表达, 其机制可能是血清外泌体中 circFCHO2 作为致癌因子, 通过吸附 miR-194-5p 激活 JAK1/STAT3 信号通路, 从而促进胃癌进展。

2.2 诱导胃癌细胞 EMT

EMT 是上皮细胞转化为具有干细胞样特性、运动性和较强侵袭能力的类间充质细胞的生物学过程, 也是癌症恶性进展的重要程序^[22]。在癌症早期阶段, 肿瘤细胞具有上皮样特征, 随着疾病的进展, 肿瘤细胞获得更多的间充质特性, 从而使其具有侵袭和迁移能力^[22]。

在 TME 中, 旁分泌类型的细胞几乎都可以释放外泌体。外泌体中 circRNA 通过激活 EMT 诱导转录因子或效应分子的表达, 促进肿瘤 EMT 进程^[23]。在 EMT 进程中, 上皮标志物 (如 E-钙黏蛋白和 ZO-1) 的表达下调, 间充质标志物 (如 N-钙黏蛋白和波形蛋白) 的表达上调^[24]。大量文献^[25-27]报道, 外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络可调节胃癌细胞 EMT, 并促进胃癌细胞的侵袭和迁移。如 circNRIP1 在胃癌组织和细胞中高表达, 可以经胃癌细胞分泌的外泌体转运, 并通过 EMT 促进胃癌的肺和腹膜转移。其机制可能是 circNRIP1 作为 miR-149-5p 海绵通过调节 AKT1/mTOR 通路诱导胃癌细胞的代谢和自噬, 并通过外泌体转运促进胃癌进展^[25]。circUBE2Q2 位于胃癌细胞释放的外泌体中, 并在血浆外泌体中表达增加。外泌体中 circUBE2Q2 以自分泌或旁分泌的方式, 激活 STAT3 信号通路, 并调节胃癌 EMT。其机制可能是 circUBE2Q2 通过 miR-370-3p/STAT3 轴调节胃癌进展, 并通过外泌体传递促进胃癌转移, 最终导致胃癌的恶性进展^[26]。血清外泌体中 circITCH 在胃癌患者中表达下调, 其表达水平与胃癌的浸润深度有关。功能检测实验显示, circITCH 过表达抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT, 其机制可能是

circITCH 充当 miR-199a-5p 的海绵, 增加 miR-199a-5p 靶基因 Klotho 的表达, 从而抑制胃癌的侵袭和迁移^[27]。

2.3 介导胃癌血管生成

肿瘤血管生成是导致肿瘤快速增殖、早期转移和预后不良的重要原因^[10]。通过血管生成, 肿瘤细胞不仅能够获得足够的氧气和营养物质, 而且可以清除 CO₂ 和代谢废物, 从而有利于肿瘤细胞的生长和代谢^[28]。肿瘤血管生成需要肿瘤细胞和肿瘤基质细胞及其分泌物, 如细胞因子、细胞外囊泡等的协同配合^[29]。多个蛋白质酪氨酸激酶受体参与肿瘤血管的形成, 其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体可以促进血管内皮的形成, 在调节肿瘤的发生发展中具有重要作用^[30-31]。外泌体中 circRNA 可以通过调节 VEGF 和信号通路参与肿瘤血管生成, 从而影响胃癌的发生。例如 XIE 等^[32] 研究发现, circSHKBP1 在胃癌患者血清外泌体和肿瘤组织中表达增加。外泌体中 circSHKBP1 可以促进 VEGF 分泌并诱导胃癌血管生成, 其机制可能是 circSHKBP1 通过吸附 miR-582-3p 上调人类抗原 R (human antigen R, HuR) 基因的表达, 从而加强 VEGF mRNA 稳定性。LIU 等^[33] 研究发现, 存在于胃癌组织中的 circ_0001190 在胃癌患者血浆外泌体中低表达, 外泌体 circ_0001190 作为 miR-586 海绵上调含硬化蛋白域蛋白 1 (recombinant sclerostin domain containing protein 1, SOSTDC1) 基因的表达, 抑制胃癌细胞的血管生成、增殖、迁移和侵袭能力, 并促进胃癌细胞的凋亡。YOU 等^[34] 研究发现, 胃癌细胞外泌体中 circ_0001789 可以增加 VEGF-A 蛋白的表达, 促进内皮细胞的血管生成, 从而有利于胃癌的恶性进展。其机制可能是 circ_0001789 通过调节 miR-140-3p/PAK2 轴促进胃癌的发生和转移。总之, 以上研究均揭示了外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络参与调节肿瘤血管生成, 从而影响胃癌的发生和恶性进展。

2.4 调节胃癌转移

胃癌转移是胃癌细胞从原发部位向其他部位迁移的过程, 与多种癌基因相关, 并涉及到多种信号通路。胃癌转移也是胃癌快速发展和预后不良的重要原因^[35-36]。外泌体中 circRNA 在胃癌细胞与其他细胞的相互作用中发挥着重要作用, 有助于胃癌的侵袭和转移。ZHANG 等^[37] 通过体内、外实验证实, 外泌体中 circSTAU2 过表达促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 其机制可能是外泌体 circSTAU2 通过调节 miR-589/CAPZA1 轴抑制胃癌的进展。另外, circRanGAP1 在胃癌患者血浆外泌体和肿瘤组织中表达明显增加。外泌体中 circRanGAP1 作为 ceRNA

抑制 miR-877-3p 及增加靶基因 VEGFA 的表达, 从而促进胃癌侵袭和转移^[38]。SANG 等^[39] 通过体内、外功能实验研究证实, 外泌体中 circRELL1 可以显著抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和抗凋亡能力, 并减轻胃癌的肺转移。其机制可能是 circRELL1 在转录后水平上通过吸附 miR-637 发挥 ceRNA 功能, 下调 EPHB3 基因表达并调节胃癌自噬激活, 从而抑制胃癌进展。

2.5 调控胃癌化疗耐药和放射治疗的敏感性

化疗耐药不仅影响胃癌的治疗效果, 而且导致胃癌的预后不良。YANG 等^[40] 研究发现, 外泌体中 circ_0063526 可作为 miR-449a 的海绵上调 SHMT2 基因表达, 从而促进胃癌细胞对顺铂化疗产生耐药。YAO 等^[41] 揭示了外泌体中 circPVT1 通过 miR-30a-5p/YAP1 轴调控胃癌细胞的凋亡、侵袭和自噬能力, 并促进顺铂化疗耐药。LIU 等研究^[42] 证实, circ_0000260 在胃腺癌患者的组织以及血清来源的外泌体中表达增强, 外泌体中 circ_0000260 可作为 ceRNA 通过靶向 miR-129-5p 上调 MMP11 基因的表达, 从而调控胃癌对顺铂化疗耐药的发生。CHEN 等^[43] 揭示了 circ_0091741 在胃癌细胞及其分泌的外泌体中高表达, 其作用机制可能是胃癌细胞来源的外泌体中 circ_0091741 可竞争性结合 miR-330-3p, 以降低其与靶基因 TRIM14 的结合, 从而增加 TRIM14 基因的表达, 而 TRIM14 基因的过表达促进胃癌细胞自噬和对奥沙利铂 (oxaliplatin, OXA) 等化疗药物产生耐药。此外, TRIM14 基因可以通过稳定 Dvl2 (人类 Dishevelled 基因家族成员) 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。因此, 外泌体中 circ_0091741 可通过 miR-330-3p/TRIM14/Dvl2/Wnt/ β -catenin 轴促进胃癌细胞自噬和对化疗药物的耐药性。HE 等^[44] 研究发现, 外泌体中 circPRRX1 充当 miR-596 的海绵可上调 NF- κ B 激活蛋白 (NF- κ B activating protein, NKAP) 从而调节胃癌的发生和放射治疗的敏感性。以上研究均表明, 胃癌细胞通过外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络, 可重塑胃癌 TME 以调控对化疗药物的耐药性和放疗的敏感性。外泌体中 circRNA 及 circRNA-miRNA-mRNA 网络在胃癌发生发展中的作用见表 1。

3 外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络在胃癌治疗中的作用

鉴于外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络在胃癌发生发展中发挥多种作用, 其可促进或抑制胃癌的进展和转移, 因此以外泌体中 circRNA 为靶点或者靶向 circRNA-miRNA-mRNA 网络可能为胃癌的治疗提供新的治疗策略。

表1 外泌体中 circRNA 及 circRNA-miRNA-mRNA 网络在胃癌发生发展中的作用

circRNA 名称	角色	circRNA-miRNA-mRNA 网络	作用	参考文献
circ_0088300	致癌	KHDRBS3/circ_0088300/miR-1305/JAK/STAT	促进增殖、迁移和侵袭	[19]
circNEK9	致癌	circNEK9/miR-409-3p/MAP7	促进增殖、迁移和转移	[20]
circFCHO2	致癌	circFCHO2/miR-194-5p/JAK1/STAT3	促进血管生成, 增殖、侵袭和干细胞特性	[21]
circNRIP1	致癌	QKI/circNRIP1/miRNA149-5p/AKT1/mTOR	促进 EMT, 肺和腹膜转移; 调节代谢和自噬	[25]
circUBE2Q2	致癌	circUBE2Q2/miR-370-3p/STAT3	促进 EMT, 迁移侵袭	[26]
circITCH	抑癌	circITCH/miR-199a-5p/Klotho	抑制 EMT, 增殖、迁移和侵袭	[27]
circSHKBP1	致癌	circSHKBP1/miR-582-3p/HUR/VEGF	促进血管生成	[32]
circ_0001190	抑癌	circ_0001190/miR-586/SOSTDC1	抑制血管生成, 增殖、迁移和侵袭、凋亡	[33]
circ_0001789	致癌	circ_0001789/miR-140-3p/PAK2	促进 EMT 和血管生成	[34]
circSTAU2	抑癌	MBNL1/circSTAU2/miR-589/CAPZA1	促进增殖、迁移和侵袭	[37]
circRanGAP1	致癌	circRanGAP1/miR-877-3p/VEGFA	促进侵袭和转移	[38]
circRELL1	抑癌	circRELL1/miR-637/EPHB3	抑制增殖, 迁移, 侵袭和抗凋亡能力; 调节自噬	[39]
circ_0063526	-	circ_0063526/miR-449a/SHMT2	促进顺铂耐药	[40]
circPVT1	-	circPVT1/miR-30a-5p/YAP1	调控凋亡、侵袭和自噬; 促进顺铂耐药	[41]
circ_0000260	-	circ_0000260/mir-129-5p/MMP11	促进顺铂耐药	[42]
circ_0091741	-	circ_0091741/miR-330-3p/TRIM14/Dvl2/Wnt/ β -catenin	促进自噬和 OXA 耐药	[43]
circPRRX1	-	circPRRX1/miR-596/NKAP	干扰增殖、迁移、侵袭和放射敏感性	[44]

3.1 以外泌体中 circRNA 为靶点治疗胃癌

如前所述, 外泌体中 circRNA 可能作为胃癌发生的驱动因子或者胃癌的抑制介质, 通过有效的技术手段进行基因敲除或者过表达而干预 circRNA, 可能为胃癌的靶向治疗提供更多的机会。

3.1.1 外泌体转运小分子干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 抑制致癌 circRNA 的表达

现有研究^[45]显示, 胃癌组织中 circRNA 表达上调可促进胃癌的恶性进展。circRNA 的反向剪切位点能够被同源线性 mRNA 分子的表达所干扰, 因此通过设计 siRNA 敲低致癌 circRNA 的特异性表达水平, 可减轻对胃癌的促进作用。有研究^[46]表明, circ_0000064 分子在胃癌组织和细胞中表达增加, 并通过 miR-621/SYF2 轴促进胃癌的进展, 而利用 siRNA 敲低 circ_0000064 分子的表达水平, 可以抑制胃癌细胞的增殖活力、迁移和侵袭。然而靶向致癌 circRNA 的 siRNA 本身不够稳定并且容易降解, 转运非编码 RNA 的外泌体可以有效保持其稳定性。外泌体具有纳米尺寸、磷脂双分子层、较高的生物活性、低毒和免疫原性, 以及良好的组织相容性、较长的生命周期和容载量大等生物特点, 其经过修饰可以作为药物载体, 通过转运 siRNA、反义寡核苷酸、化疗药物和免疫调节剂, 递送到相应的肿瘤细胞从而发挥治疗作用^[47-49]。因此, 通过利用外泌体递送 siRNA, 可以降低致癌 circRNA 分子的表达水平, 从而达到抗肿瘤的效果。例如, WANG 等^[50]利用外泌体递送的 siRNA 可降低 ciRS-122 分子的表达, 从而调控 ciRS-122-miR-

122-PKM2 轴以抑制结肠癌小鼠体内糖酵解和逆转对 OXA 耐药。但外泌体转运 siRNA 靶向 circRNA 的治疗仍处于基础研究阶段, 转化为临床应用还需深入探索。此外, 鉴于 circRNA 与 miRNA 的相互作用, 外泌体也可以通过转运 miRNA 抑制致癌 circRNA 的表达, 干预肿瘤的发生发展^[51]。

3.1.2 工程修饰的外泌体转运抑癌 circRNA 使其过表达

研究^[52]显示, 抑癌的 circRNA 分子在胃癌组织中表达下调, 因此通过外泌体转运特定的抑癌 circRNA 使其过表达, 可抑制胃癌的进展。GUO 等^[53]研究发现, circDIDO1 分子在胃癌中表达下调, 并通过 miR-1307-3p/SOSC2 轴抑制胃癌进展。在治疗方面, circDIDO1 通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartic acid, RGD) 工程修饰的外泌体 (RGD-exosome-circDIDO1, RGD-Exo-circDIDO1) 递送并作用于胃癌细胞, 能够显著抑制其增殖、迁移和侵袭, 并促进其凋亡。体内实验也证实, 经 RGD-Exo-circDIDO1 治疗的胃癌小鼠未出现明显的并发症, 其心、肝、脾、肺、肾等组织病理学未见明显病变, 肝肾功能也未出现显著的异常, 表明 RGD-Exo-circDIDO1 治疗胃癌安全有效, 并可能是一个切实可行的胃癌治疗方法。此外, 基于工程修饰的外泌体治疗已经用于具有 KrasG12D 基因突变的胰腺癌患者的 I 期临床试验 (NCT03608631)。期待未来能够设计基于工程修饰的外泌体中 circRNA, 以应用于胃癌的临床治疗。

3.2 中药在靶向 circRNA-miRNA-mRNA 网络治疗胃癌中作用

中药单体或中药提取物在抗肿瘤治疗中具有巨大的潜力。已有多项研究发现,中药单体在胃癌治疗中可以通过靶向 circRNA-miRNA-mRNA 网络发挥抗癌作用。例如,淫羊藿苷可以通过调节 circ_0003159/miR-223-3p/NLRP3 轴下调胃癌细胞的活性并促进其凋亡,从而抑制胃癌的增殖^[54]。姜黄素通过调节 circ_0056618/miR-194-5p 轴下调胃癌细胞中细胞周期蛋白 1 和 N-钙粘蛋白的表达,并增加 E-钙黏蛋白的表达水平,从而逆转胃癌细胞 EMT 进程,抑制胃癌的侵袭和迁移^[55]。然而中药单体靶向 circRNA-miRNA-mRNA 网络治疗胃癌尚处于临床前研究阶段,还需要进一步验证其临床疗效。此外,针对具有抗肿瘤作用但生物学活性不稳定的中药单体,经外泌体递送的靶向治疗也可能是有效的干预手段。

4 小结

外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络通过调节胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,诱导胃癌细胞 EMT 进程,介导胃癌血管生成,调节胃癌转移,调控胃癌的化疗耐药以及对放射敏感性等在胃癌发生发展中发挥着重要作用。此外,外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络在 TME 中的作用也是目前的研究热点,而且基于外泌体中 circRNA 的递送治疗以及靶向 circRNA-miRNA-mRNA 网络抑制胃癌的增殖、侵袭和转移,在胃癌治疗中具有广阔的应用前景并可能成为胃癌治疗的新策略。尽管关于外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络的研究已经取得较大的进展,然而从基础研究到临床应用还存在较大的差距,今后还需要进行大样本多中心临床研究证实以外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络为基础的新疗法在改善胃癌患者临床预后中的潜在效用。相信随着对外泌体中 circRNA-miRNA-mRNA 网络研究的深入,未来以外泌体中 circRNA 为靶点的治疗以及靶向 circRNA-miRNA-mRNA 网络的药物将应用于临床实践,从而为胃癌患者的治疗提供更多的选择。

【参考文献】

[1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, *et al.* Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31288-5.

[2] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084948/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.

[3] OYA Y, HAYAKAWA Y, KOIKE K. Tumor microenvironment in

gastric cancers[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 2696-2707. DOI: 10.1111/cas.14521.

[4] LI J, ZHANG G, LIU C G, *et al.* The potential role of exosomal circRNAs in the tumor microenvironment: insights into cancer diagnosis and therapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 87-104. DOI: 10.7150/thno.64096.

[5] TANG X Z, REN H Y, GUO M J, *et al.* Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer[J/OL]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 910-928[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851342/>. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.018.

[6] DONG Z J, LIU Z Y, LIANG M, *et al.* Identification of circRNA-miRNA-mRNA networks contributes to explore underlying pathogenesis and therapy strategy of gastric cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 226[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8161999/>. DOI: 10.1186/s12967-021-02903-5.

[7] JIANG Q, LIU C, LI C P, *et al.* Circular RNA-ZNF₃₂ regulates diabetes-induced retinal pericyte degeneration and vascular dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3833-3847. DOI: 10.1172/JCI123353.

[8] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J/OL]. *Science*, 2020, 367(6478): eaa6977 [2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717626/>. DOI: 10.1126/science.aau6977.

[9] HAN Z, CHEN H, GUO Z, *et al.* Circular RNAs and Their Role in Exosomes[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 848341[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9096127/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.848341.

[10] WANG S, DONG Y H, GONG A J, *et al.* Exosomal circRNAs as novel cancer biomarkers: challenges and opportunities[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 562-573. DOI: 10.7150/ijbs.48782.

[11] GUO J U, AGARWAL V, GUO H, *et al.* Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J/OL]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165365/>. DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z.

[12] KRAMER M C, LIANG D M, TATOMER D C, *et al.* Combinatorial control of *Drosophila* circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(20): 2168-2182. DOI: 10.1101/gad.270421.115.

[13] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388. DOI: 10.1038/nature11993.

[14] CHEN D L, SHENG H, ZHANG D S, *et al.* The circular RNA circDLG1 promotes gastric cancer progression and anti-PD-1 resistance through the regulation of CXCL12 by sponging miR-141-3p [J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 166[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8672580/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01475-8.

[15] HUANG A Q, ZHENG H X, WU Z Y, *et al.* Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517. DOI: 10.7150/thno.42174.

[16] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, *et al.* Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734744/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01286-3.

[17] VERDUCI L, STRANO S, YARDEN Y, *et al.* The circRNA-microRNA code: emerging implications for cancer diagnosis and

- treatment[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(4): 669-680. DOI: 10.1002/1878-0261.12468.
- [18] LIU C X, CHEN L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications[J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2016-2034. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.021.
- [19] SHI H, HUANG S, QIN M D, *et al.* Exosomal circ_0088300 derived from cancer-associated fibroblasts acts as a miR-1305 sponge and promotes gastric carcinoma cell tumorigenesis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676319[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188357/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.676319.
- [20] YU L, XIE J, LIU X M, *et al.* Plasma exosomal circNEK9 accelerates the progression of gastric cancer via miR-409-3p/MAP7 axis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(12): 4274-4289. DOI: 10.1007/s10620-020-06816-z.
- [21] ZHANG Z, SUN C, ZHENG Y, *et al.* circFCHO2 promotes gastric cancer progression by activating the JAK1/STAT3 pathway via sponging miR-194-5p[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(20): 2145-2164. DOI: 10.1080/15384101.2022.2087280.
- [22] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84. DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4.
- [23] NIETO M A, HUANG R Y, JACKSON R A, *et al.* EMT: 2016[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
- [24] PAN G, LIU Y, SHANG L, *et al.* EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 199-217. DOI: 10.1002/cac2.12138.
- [25] ZHANG X, WANG S, WANG H, *et al.* Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 20[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360801/>. DOI: 10.1186/s12943-018-0935-5.
- [26] YANG J, ZHANG X, CAO J, *et al.* Circular RNA UBE2Q2 promotes malignant progression of gastric cancer by regulating signal transducer and activator of transcription 3-mediated autophagy and glycolysis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 910[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8492724/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04216-3.
- [27] WANG Y, WANG H, ZHENG R, *et al.* Circular RNA ITCH suppresses metastasis of gastric cancer via regulating miR-199a-5p/Klotho axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(5-6): 522-536. DOI: 10.1080/15384101.2021.1878327.
- [28] LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1745-1770. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
- [29] SHAFQAT A, OMER M H, AHMED E N, *et al.* Reprogramming the immunosuppressive tumor microenvironment: exploiting angiogenesis and thrombosis to enhance immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1200941[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10374407/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1252998.
- [30] MABETA P, STEENKAMP V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15585[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9779738/>. DOI: 10.3390/ijms232415585.
- [31] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL M Z I, *et al.* The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175586[2023-07-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299923000973?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175586.
- [32] XIE M, YU T, JING X, *et al.* Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 112[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322843/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01208-3.
- [33] LIU C, YANG J, ZHU F C, *et al.* Exosomal circ_0001190 regulates the progression of gastric cancer via miR-586/SOSTDC1 axis[J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(6): 1895-1913. DOI: 10.1007/s10528-021-10180-6.
- [34] YOU J, CHEN Y, CHEN D, *et al.* Circular RNA 0001789 sponges miR-140-3p and regulates PAK2 to promote the progression of gastric cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 83[2023-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9901162/>. DOI: 10.1186/s12967-022-03853-2.
- [35] KINAMI S, SAITO H, TAKAMURA H. Significance of lymph node metastasis in the treatment of gastric cancer and current challenges in determining the extent of metastasis[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11: 806162. [2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8777129/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.806162.
- [36] LI D, ZHANG X, JIANG L. Molecular mechanism and potential therapeutic targets of liver metastasis from gastric cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1000807[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9682021/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1000807.
- [37] ZHANG C, WEI G, ZHU X, *et al.* Exosome-delivered circSTAU2 Inhibits the progression of gastric cancer by targeting the miR-589/CAPZA1 axis[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 127-142[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9832994/>. DOI: 10.2147/IJN.S391872.
- [38] LU J, WANG Y H, YOON C, *et al.* Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis[J/OL]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48[2023-07-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383519306020?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038.
- [39] SANG H, ZHANG W, PENG L, *et al.* Exosomal circRELL1 serves as a miR-637 sponge to modulate gastric cancer progression via regulating autophagy activation[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 56[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8758736/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04364-6.
- [40] YANG G, TAN J, GUO J, *et al.* Exosome-mediated transfer of circ_0063526 enhances cisplatin resistance in gastric cancer cells via regulating miR-449a/SHMT2 axis[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(10): 1047-1057. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001386.
- [41] YAO W J, GUO P, MU Q M, *et al.* Exosome-derived circ-PVT1 contributes to cisplatin resistance by regulating autophagy, invasion, and apoptosis via miR-30a-5p/YAP1 axis in gastric cancer cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(4): 347-359. DOI: 10.1089/cbr.2020.3578.
- [42] LIU S C, WU M, PENG M Y. Circ_0000260 regulates the

- development and deterioration of gastric adenocarcinoma with cisplatin resistance by upregulating MMP11 via targeting miR-129-5p[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10505-10519[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591103/> DOI: 10.2147/cmar.s272324.
- [43] CHEN Y, LIU H, ZOU J, *et al.* Exosomal circ_0091741 promotes gastric cancer cell autophagy and chemoresistance *via* the miR-330-3p/TRIM14/Dvl2/Wnt/beta-catenin axis[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(1): 258-275. DOI: 10.1007/s13577-022-00790-6.
- [44] HE Y, ZHENG L, YUAN M, *et al.* Exosomal circPRRX1 functions as a ceRNA for miR-596 to promote the proliferation, migration, invasion, and reduce radiation sensitivity of gastric cancer cells *via* the upregulation of NF-kappaB activating protein[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(10): 1114-1125. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001358.
- [45] DONG J, ZENG Z, HUANG Y, *et al.* Challenges and opportunities for circRNA identification and delivery[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2023, 58(1): 19-35. DOI: 10.1080/10409238.2023.2185764.
- [46] HARE A, ZENG M, REHEMUTULA A, *et al.* Hsa-circ_0000064 accelerates the malignant progression of gastric cancer *via* sponging microRNA-621[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(10): 841-850. DOI: 10.1002/kjm2.12419.
- [47] CHEN L, WANG L, ZHU L, *et al.* Exosomes as drug carriers in anti-cancer therapy[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 728616 [2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8826094/>. DOI: 10.3389/fcell.2022.728616.
- [48] PATEL G, AGNIHOTRI T G, GITTE M, *et al.* Exosomes: a potential diagnostic and treatment modality in the quest for counteracting cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(5): 1159-1179. DOI: 10.1007/s13402-023-00810-z.
- [49] WANG Y, JIANG M, ZHENG X, *et al.* Application of exosome engineering modification in targeted delivery of therapeutic drugs [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 215: 115691[2023-07-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295223002824?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115691.
- [50] WANG X, ZHANG H, YANG H, *et al.* Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(3): 539-555. DOI: 10.1002/1878-0261.12629.
- [51] PULLAN J E, CONFELD M I, OSBORN J K, *et al.* Exosomes as drug carriers for cancer therapy[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2019, 16(5): 1789-1798. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00104.
- [52] YE D, GONG M, DENG Y, *et al.* Roles and clinical application of exosomal circRNAs in the diagnosis and treatment of malignant tumors[J/OL]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 161[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8981684/>. DOI: 10.1186/s12967-022-03367-x.
- [53] GUO Z, ZHANG Y, XU W, *et al.* Engineered exosome-mediated delivery of circDIDO1 inhibits gastric cancer progression *via* regulation of MiR-1307-3p/SOCS2 Axis[J/OL]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 326[2023-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9306104/>. DOI: 10.1186/s12967-022-03527-z.
- [54] ZHANG F, YIN Y, XU W, *et al.* Icariin inhibits gastric cancer cell growth by regulating the hsa_circ_0003159/miR-223-3p/NLRP3 signaling axis[J/OL]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221097363 [2023-07-26]. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09603271221097363>. DOI: 10.1177/09603271221097363.
- [55] LI S, ZHANG L, LI S, *et al.* Curcumin suppresses the progression of gastric cancer by regulating circ_0056618/miR-194-5p axis [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 937-949. DOI: 10.1515/biol-2021-0092.

[收稿日期] 2023-07-28

[修回日期] 2023-11-10

[本文编辑] 阮芳铭