

环状 RNA: 消化道肿瘤诊治的新靶点

Circular RNA: a new target of gastrointestinal cancer diagnosis and treatment

李金莹¹综述;施颖^{1,2},黄卫¹审阅(1. 暨南大学第一附属医院 消化内科,广东 广州 510630; 2. 厦门大学微生物生态研究院,福建 厦门 361000)

[摘要] 环状 RNA(circular RNA, circRNA),作为非编码 RNA(non-coding RNA)的重要成员,广泛存在于包括人类在内的多种原核及真核生物体内,对生命活动具有重要的调控作用,已成为非编码 RNA 研究领域的热点。与线性 RNA 相比,circRNA 呈共价闭合环状结构,具有结构稳定、序列保守、组织特异性、时空特异性等特点,在包括消化道肿瘤在内的多种疾病中发挥重要作用。circRNA 可通过竞争性吸附 miRNA、调控基因表达、参与蛋白质翻译等多种途径,参与肿瘤的发生发展,在肿瘤早期诊断、疗效监测、分期分型、预后、耐药逆转等方面具有一定的潜能,有望成为消化道肿瘤诊断和治疗的新靶点。本文就 circRNA 的结构特点、调控机制及其在消化道肿瘤的相关研究进展进行综述。

[关键词] 环状 RNA;消化道肿瘤;肿瘤标志物;靶向治疗

[中图分类号] R735; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0528-05

环状 RNA(circular RNA, circRNA)自发现至今已有 30 多年的历史。在最初被发现时,circRNA 一直被误认为是错误可变剪接所得的结果,未引起研究者的足够重视。随着基因测序技术的迅猛发展和生物信息分析技术的兴起,circRNA 的生物学特征、作用机制逐渐引起研究者们深入探究。研究^[1-3]表明,circRNA 其可竞争性内源 RNA,充当海绵体作用,调控基因表达,参与蛋白质翻译等作用。circRNA 与多种疾病相关,在肿瘤细胞的增殖分化、分期分型、远处转移、耐药、逆转耐药等方面起一定作用,具有新型肿瘤标志物及分子靶向药物的潜能。消化道肿瘤由于早期诊断手段有一定局限性,中晚期缺乏有效治疗方法,敏感、特异的诊断手段及治疗方法有待发现^[4]。本文就 circRNA 的结构特征、生物学作用、在消化道肿瘤早期诊断和治疗中的最新研究进展进行综述。

1 circRNA 的结构特征

circRNA 属于非编码 RNA,不同于传统线性 RNA,是由外显子和(或)内含子经非共价连接形成的闭合 RNA,其主要特征包括:(1)circRNA 广泛存在于真核生物体内,丰度高^[1],在同一生物体的不同组织中表达量不同,在不同发育时期的细胞中含量不同,在不同的肿瘤组织中含量也不同,具有时空特异性的特点;(2)由于 circRNA 不具有 5' 端帽子及 3' 端尾巴(poly A)结构,不能被 RNA 核糖核酸酶 R 剪切,因而在真核生物体内具有结构稳定性的特点^[5];(3)具有高度保守的序列,在生物进化过程中多数不发生变异;(4)可在人类外泌体中广泛存在,超过 1 000 种

circRNA 存在于人血清外泌体中,并且血清外泌体中的 circRNA 在肿瘤组织中的表达具有特异性,可作为潜在的肿瘤标志物^[6]。基于以上特点以及现有的临床研究表明,circRNA 除与动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、糖尿病等诸多疾病相关之外,也密切参与到恶性肿瘤的发生发展过程之中^[2, 7-8]。circRNA 在恶性肿瘤的发生发展、侵袭转移、耐药监测等方面具有重要的作用,有望成为肿瘤诊断的新型分子标志物及靶向治疗的靶标。

2 circRNA 的生物学作用

2.1 竞争性吸附微小 RNA(miRNA)调控基因表达

有研究^[9]表明,circRNA 可以通过与 miRNA 相互作用来调控基因表达。circRNA 具有 miRNA 的结合位点,能充当竞争性内源性 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的作用,进而解除 miRNA 对靶基因的抑制作用,提高靶基因的表达水平。如小脑变性相关蛋白 1 反义转录物(antisense transcription of cerebellar degeneration related protein 1, CDR1as)^[10]含至少 70 个 miR-7 的 miRNA 应答元件(miRNA response element, MRE),可充当 miR-7 海绵,通过吸附

[基金项目] 广东省医学科学基金资助项目(No. A2018011)。Project supported by the Medical Science Foundation of Guangdong Province(No. A2018011)

[作者简介] 李金莹(1993-),女,硕士生,主要从事胃肠镜及消化相关疾病的研究,E-mail:517019088@qq.com

[通信作者] 黄卫(HUANG Wei, corresponding author),博士,教授、主任医师,硕士生导师,主要从事胃肠镜及消化相关疾病的研究,E-mail: thuangw@163.com

miR-7从而对其产生负向调控作用。TANG等^[10]通过分析结直肠癌中CDR1as的反义表达,发现CDR1as的下调可增加miR-7的表达从而抑制了结直肠癌细胞的增殖和侵袭。LI等^[11]在HeLa细胞中发现一类外显子之间保留有内含子序列的circRNA,并将其命名为外显子-内含子环状RNA(exon-intron circular RNA, EIciRNA),其中包括circEIF3及circPAIP2,并发现circEIF3及circPAIP2可通过RNA-RNA结合的形式在核内与U1小核核糖核酸结合蛋白(small nuclear RNA binding protein, snRNA)形成EIciRNA-U1 snRNP复合体,该复合体可与Pol II转录复合体在亲本基因启动区相互作用,从而增强基因的表达,对转录基因进行调控。

2.2 参与蛋白质翻译

ABE等^[12]研究发现,将体外合成的无限开放阅读框(infinite open reading frame, IORF)转染大肠杆菌细胞系中,可以翻译成相应的蛋白质;并且,该翻译系统中circRNA无终止密码子,即理论上讲,该翻译可以无限地持续下去,而在人类细胞中同样能被有效地翻译成相应的蛋白质。ABOUHAIDAR等^[13]发现,在水稻黄斑病毒上存在一长约220 nt的共价闭合circRNA(replicating covalently closed circular RNA, RCCC RNA),可与核糖体结合,翻译成相对分子质量为16 000的蛋白质。circPABPN1可通过竞争性结合HuR,抑制后者与PABPN1的mRNA结合,从而降低PABPN1的翻译效率^[14]。

2.3 其他作用

有研究^[15-18]表明,circ-FOXO3既可促进ID-1、E2F1、FAK、HIF1 α 等因子滞留在细胞质中,从而调控细胞应激及衰老的过程,又可与p21、CDK2相互作用,加强p21对CDK2的抑制作用,参与细胞周期调控;circ-Amotl1还可与Stat3相互作用,促进细胞增殖、迁移与黏附,也可通过促进c-Myc进入细胞核,增强c-Myc稳定性及其与多种启动子结合的亲和力,促进肿瘤的发生。

3 circRNA具有消化道肿瘤早期诊断的潜力

circRNA因其结构稳定、表达丰富,且具有组织特异性,为其作为肿瘤特异性生物学标志物提供了可能;且其在血清外泌体中广泛存在,具备早期诊断肿瘤的潜能。目前多个研究表明,circRNA在癌组织、癌旁及正常组织中存在差异表达,如has_circ_001988在结肠癌组织、癌旁组织、结肠息肉组织中表达不同^[9]。在同一组织的不同发展阶段其表达水平也存在差异。同时,不同的肿瘤也有各自特异性circRNA表达谱,如has_circ_0001649表达量与肝癌分

期分级相关^[20]。随着基因芯片及高通量测序等技术的应用,对circRNA的研究越来越多,人们对其认识也逐步加深中,使得circRNA有望成为新一代用于诊断的肿瘤生物学标志物。

3.1 食管癌

XIA等^[21]在51例食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者的队列研究中发现,与癌旁组织相比,hsa_circ_0067934在ESCC组织中表达上调,且与肿瘤分化程度及TNM分期相关,提示hsa_circ_0067934不仅可作为ESCC诊断的生物学标志物,还可为判断预后提供依据。

3.2 胃癌

胃癌早期症状无特异性,缺乏敏感的诊断工具。DANG等^[22]通过对50例胃癌组织及正常组织中研究发现,有713个circRNA存在组织差异性表达。SHAO等^[23]通过冻融及孵育实验发现,circ_0014717可以稳定存在人胃液中,且77.7%胃癌组织中的circ_0014717水平下调;比较健康人、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡及胃癌患者中circRNA表达,circ_0014717在健康人与胃溃疡患者胃液中无表达差异,而在慢性萎缩性胃炎及胃癌患者中表达水平明显下降;表明可通过检测胃液中circ_0014717的水平,对胃癌高危人群进行筛查,提高早期胃癌的检出率。ZHANG等^[24]发现,circRNA_100269在胃癌组织中低表达;上调该circRNA后可抑制胃癌细胞的增殖,其作用机制与circRNA_100269_miRNA_630信号通路相关;同时发现,在胃癌组织中circRNA_100269及其线性异构体LPHN2表达水平下降,LPHN2作为细胞表面受体,被认为是P53的下游靶点。胃癌相关circRNA的调控途径见表1。总之,circRNA可作为鉴别胃肿瘤良恶性的诊断标志物。

3.3 结直肠癌

结直肠癌具有较高的发病率及病死率,尽管可通过外科手术、化疗等方法改善患者的5年生存率,但仍有近50%患者复发。缺乏肿瘤转移的预测因子成为降低复发率的瓶颈,而circRNA在此方面显示出强大的潜能。ZHANG等^[25]通过对170例配对样本检测发现,circRNA_103809和circRNA_104700在结直肠癌组织中表达水平明显低于癌旁组织;两者的表达水平与淋巴结转移和肿瘤转移显著相关。XIE等^[26]发现,circ_001569在结直肠癌组织中表达上调。ZHANG等^[27]发现,circRNA_0020397通过促进miR-138表达,调控结直肠癌细胞的增殖、侵袭和凋亡能力。结直肠癌相关circRNA的调控途径见表1。综上,circRNA可能参与结直肠癌的转移,可作为早期筛查结直肠癌转移风险的潜在标志物。

表1 胃癌和结直肠癌相关的circRNA调控途径

肿瘤	circRNA	miRNA	相关靶基因或通路	可能的作用	参考文献
胃癌	circ_100269	miR-630	...	抑制癌细胞增殖	[24]
	circPVT1	miR-125	...	促进癌细胞增殖	[32]
结直肠癌	CDR1as	miR-7	EGFR/IGF-1R	促进癌细胞的增殖和侵袭	[11]
	circ_0020397	miR-138	TERT/PD-L1	抑制癌细胞凋亡	[27]
	circ_001569	miR-145	E2F5/BAG4/FMNL2	增强细胞增殖及侵袭	[26]
	circ-BANP	BANP	P13k/AKT	促进癌细胞增殖	[33]
	circ_0048234	miR-671	EGFR	负向调节癌细胞耐药	[34]
	circ_0007031	miR-885	Bcl-2	促进癌细胞耐药	[34]
	circ_0000504	miR-405	STAT3	促进癌细胞耐药	[34]

4 消化道肿瘤治疗的新靶点及预后判断

4.1 食管癌

XIA等^[21]发现, circ_0067934与ESCC分化程度和TNM分期相关,通过流式细胞术发现 circ_0067934可阻断在ESCC的细胞周期G2期,提出其可能通过转录后调控的机制调控细胞周期来促进ESCC细胞的增殖的假设,通过siRNA的 circ_0067934的体外沉默抑制ESCC细胞的增殖和迁移并阻断细胞周期进程,提示 circ_0067934可作为ESCC治疗的新型靶点。

肿瘤在放疗期间获得的放射抗性被认为是肿瘤复发或疗效欠佳的重要原因。SU等^[28]通过构建放射抵抗的食管癌细胞系发现,与亲本细胞系KYSE-150相比,人放射抵抗的食管癌细胞系KYSE-150R中有57个circRNA显著上调和17个circRNA的下调,后者可能通过Wnt信号通路参与辐射抗性的发展。提示失调的circRNA可能与肿瘤放疗过程中产生抵抗有关,有作为放疗抵抗患者治疗的靶点及预后判断的潜能。

4.2 胃癌

目前研究还未能明确治疗胃癌的circRNA靶点,但近年越来越多的胃癌相关circRNA被发现。SHAO等^[23]研究发现, circ_0014717水平与肿瘤分期、远处转移、CEA、CA19-9表达相关;同年,他们确认 circ_0001895与细胞分化程度、Borrmann分型和CEA表达显著相关。此外,还有学者发现, circ_002059^[29]、 circ_0000190^[30]与TMN分期、CA19-9水平、远处转移和CEA表达相关,如能进一步明确这些circRNA表达调控可以影响胃癌细胞的增殖,则可以作为胃癌治疗的靶点选择以及胃癌预后判断的监测指标。

关于胃癌术后肿瘤复发预测方面,ZHANG等^[31]纳入4个circRNA(circRNA_101308, circRNA_104423, circRNA_104916和 circRNA_100269)建立的III期胃

癌患者术后复发模型较传统分类指标效率更高,通过与TNM分期和LAUREN分型等传统分类指标结合,可进一步提高预测准确率,提示利用circRNA可开发出预测肿瘤复发风险的新技术。但是,该研究受其样本量小、模型准确性及特异性无法评估等限制,需要进一步研究其应用价值。也有研究^[32]发现, circPVT1可作为胃癌患者的OS和DFS的独立预后标志物。

4.3 结直肠癌

相关研究^[25]表明, circ_0020397上有miR-138结合位点,通过抑制miR-138的活性,促进miR-138靶基因TERT和pd-11表达,进而促进结直肠癌细胞的增殖及侵袭能力,抑制结直肠癌细胞凋亡。XIE等^[26]研究发现, circ_001569在结直肠癌组织中上调,可作为miR-145海绵体,抑制miR-145活性,上调靶基因E2F5、BAG4、FMNL2,从而增强结直肠癌细胞的增殖及侵袭能力。miR-138作为一种肿瘤抑制基因,在多种肿瘤组织中下调,可通过对多个靶基因的调控从而抑制癌细胞的增殖和迁移。此外,ZHU等^[33]发现, circ-BANP的表达在结直肠癌组织中明显上调,通过敲减circ-BANP的siRNA,可抑制结直肠癌细胞增殖,同时发现si-circ-BANP转染抑制p-AKT的表达,推测circ-BANP通过PI3K/AKT途径促进结直肠癌细胞的增殖。进一步的研究需要验证circ-BANP对细胞增殖的作用机制,因此, circ-BANP可作为结直肠癌的潜在的治疗靶标。

关于结直肠癌相关放化疗抵抗方面,XIONG等^[34]首次报道了差异表达的circRNA在放化疗抵抗结直肠癌细胞系中的作用。通过建立5-FU及放化疗抵抗的结直肠癌细胞株,微阵列分析显示有47个circRNA表达上调,24个circRNA下调。RT-PCR显示, circ_0007031明显上调;同时,结直肠癌治疗前与放化疗后2d比较,血浆miR-885-3p表达有明显差异,推断 circ_0007031可能作为miR-885-3p海绵体的作

用在结直肠癌发展中起重要作用。该项研究为进一步了解和解决放化疗抵抗或耐药提供了依据,为克服结直肠癌耐药问题提供新思路。

5 结语

消化道肿瘤早期症状不明显,筛查指标特异性不高,早发现、早诊断成为一大难题,并且术后复查检测指标精确性及敏感性尚不理想,circRNA的研究为消化道肿瘤早期诊断带来了曙光。目前,circRNA的检测预测手段也正在快速发展。越来越多的研究表明,circRNA具有早期诊断及治疗靶标的潜能,但是研究尚缺乏多中心临床研究数据的支持,其在消化道肿瘤发生发展过程中具体的功能机制及分子生物学行为也仍不十分明确,需要更多的大数据临床相关研究加以论证,相信不久的将来,可以从中筛选出消化道肿瘤诊治的有效靶点。

[参考文献]

- [1] BARRETT S P, SALZMAN J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. *Development*, 2016, 143(11): 1838-1847. DOI: 10.1242/dev.128074.
- [2] HOLDT L M, STAHRINGER A, SASS K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12429[2017-12-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992165/>. DOI: 10.1038/ncomms12429.
- [3] SALZMAN J, GAWAD C, WANG P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733[2017-12-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270023/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0030733.
- [4] ROZEN P. Cancer of the gastrointestinal tract: early detection or early prevention?[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2004, 13(1): 71-75. DOI: 10.1097/00008469-200402000-00011.
- [5] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157. DOI: 10.1261/rna.035667.112.
- [6] LI Y, ZHENG Q, BAO C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981-984. DOI: 10.1038/cr.2015.82.
- [7] ZHAO Y, ALEXANDROV P N, JABER V, et al. Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in Alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; ciRS-7) [J]. *Genes (Basel)*, 2016, 7(12): 116-124. DOI: 10.3390/genes7120116.
- [8] PAQUETTE C, FRANZEN E, JONES G M, et al. Walking in circles: navigation deficits from Parkinson's disease but not from cerebellar ataxia[J/OL]. *Neuroscience*, 2011, 190: 177-183[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704129/>. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.020.
- [9] CHEN I, CHEN C Y, CHUANG T J. Biogenesis, identification, and function of exonic circular RNAs[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(5): 563-579. DOI: 10.1002/wrna.1294
- [10] TANG W, JI M, HE G, et al. Silencing CDR1as inhibits colorectal cancer progression through regulating microRNA-7[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 2045-2056. DOI: 10.2147/OTT.S131597.
- [11] LI Z, HUANG C, BAO C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J/OL]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664725/>. DOI: 10.1038/nsmb.2959.
- [12] ABE N, MATSUMOTO K, NISHIHARA M, et al. Rolling circle translation of circular RNA in living human cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16435-16443[2018-01-27]. <https://www.nature.com/articles/srep16435/>. DOI: 10.1038/srep16435.
- [13] ABOUHAIIDAR M G, VENKATARAMAN S, GOLSHANI A, et al. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(40): 14542-14527. DOI: 10.1073/pnas.1402814111.
- [14] ABDELMOHSEN K, PANDA A C, MUNK R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by circPABPN1[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3): 361-369. DOI: 10.1080/15476286.
- [15] DU W W, YANG W, CHEN Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1402-1412. DOI:10.1093/eurheartj/ehw001.
- [16] DU W W, YANG W, LIU E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858. DOI: 10.1093/nar/gkw027.
- [17] YANG Z G, AWAN F M, DU W W, et al. The circular RNA Interacts with STAT3, increasing its nuclear translocation and wound repair by modulating dnmt3a and miR-17 function[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(9): 2062-2074. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.05.022.
- [18] YANG Q, DU W W, WU N, et al. A circular RNA promotes tumorigenesis by inducing c-myc nuclear translocation[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9): 1609-1620. DOI: 10.1038/cdd.2017.86.
- [19] WANG X, ZHANG Y, HUANG L, et al. Decreased expression of hsa_circ_001988 in colorectal cancer and its clinical significances [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 16020-16025. DOI: 10.1038/nsmb.2959.
- [20] QIN M, LIU G, HUO X, et al. Hsa_circ_0001649: a circular RNA and potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(1): 161-169. DOI: 10.3233/CBM-150552.
- [21] XIA W, QIU M, CHEN R, et al. Circular RNA has_circ_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35576-33584[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067712/>. DOI: 10.1038/srep35576.
- [22] DANG Y, OUYANG X, ZHANG F, et al. Circular RNAs expression profiles in human gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9060-9070. DOI: 10.1038/s41598-017-09076-6.
- [23] SHAO Y, LI J, LU R, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1173-1180. DOI: 10.1002/cam4.1055.
- [24] 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. DOI: 10.18632/aging.101254.
- [25] ZHANG P, ZUO Z, SHANG W, et al. Identification of differentially expressed circular RNAs in human colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1-10. DOI: 10.1177/1010428317694546.
- [26] XIE H, REN X, XIN S, et al. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26680-2669. DOI: 10.18632/oncotarget.8589.
- [27] ZHANG X L, XU L L, WANG F. Hsa_circ_0020397 regulates colorectal cancer cell viability, apoptosis and invasion by promoting the expression of the miR-138 targets TERT and PD-L1[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(9): 1056-1064. DOI: 10.1002/cbin.10826.
- [28] SU H, LIN F, DENG X, et al. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in radioresistant esophageal cancer cells[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 225-234. DOI: 10.1186/s12967-016-0977-7.
- [29] LI P, CHEN S, CHEN H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 132-136[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689795/>. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018.
- [30] CHEN S, LI T, ZHAO Q, et al. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer[J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2017, 466: 167-171[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130019/>. DOI: 10.1016/j.cca.2017.01.025.
- [31] ZHANG Y, LI J, YU J, et al. Circular RNAs signature predicts the early recurrence of stage III gastric cancer after radical surgery[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22936-22943. DOI: 10.18632/oncotarget.15288.
- [32] ZHANG J, ZHU J. Comment on response to "Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer," *Cancer Lett*, 2017, Mar 1; 388(2017): 208-219[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 208-219[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576752/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.09.006.
- [33] ZHU M, XU Y, CHEN Y, et al. Circular BANP, an upregulated circular RNA that modulates cell proliferation in colorectal cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:138-144[2018-01-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28103507/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.097.
- [34] XIONG W, AI Y Q, LI Y F, et al. Microarray analysis of circular RNA expression profile associated with 5-fluorouracil-based chemoradiation resistance in colorectal cancer cells[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017: 8421614-8421621[2018-01-27]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/8421614/>. DOI: 10.1155/2017/8421614.

[收稿日期] 2017-10-18

[修回日期] 2018-03-27

[本文编辑] 党瑞山