

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.020

综述

外泌体 RNA 作为胃癌诊断生物标志物的研究进展

邓柯综述 刘琦, 彭湃澜审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060541); 贵州省科技厅基金项目(黔科合支撑【2021】)一般 089)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(邓柯); 贵州医科大学附属医院消化内科(刘琦、彭湃澜)

通信作者: 彭湃澜, E-mail: pengpailan@163.com

【摘要】 寻找特异性及敏感性均高的胃癌诊断生物标志物对于胃癌患者的生存及预后有着重要的意义。目前液体活检已成为一种无创且方便的癌症诊断方法, 外泌体作为广泛分布于体液中的囊性小泡, 在肿瘤患者体液中的表达量相对于正常人有着显著的差异。因此肿瘤外泌体可用作液体活检, 以帮助诊断恶性肿瘤。文章就外泌体 RNA 作为胃癌诊断生物标志物研究进展做一综述。

【关键词】 胃癌; 外泌体; 长链非编码 RNA; 微小 RNA; 环状 RNA; 生物标志物

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A

Research progress on extracellular RNA as a biomarker for the diagnosis of gastric cancer Deng Ke, Liu Qi, Peng Pailan. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Peng Pailan, E-mail: pengpailan@163.com

【Abstract】 Nowadays, liquid biopsy has become a non-invasive and convenient method for cancer diagnosis. Therefore, finding biomarkers with high specificity and sensitivity for gastric cancer diagnosis is of great significance for the survival and prognosis of gastric cancer patients. As cystic vesicles widely distributed in body fluids, the expression of exosomes in body fluids of tumor patients is significantly different from that of normal subjects. Therefore, tumor exosomes can be used as liquid biopsies to help diagnose malignant tumors. The article provides a review of the progress of research on exosomal RNA as a diagnostic biomarker for gastric cancer.

【Key words】 Gastric Cancer; Exosomes; Long non-coding RNA; MicroRNA; Circular RNA; Biomarkers

胃癌是第五大最常见的癌症,也是导致癌症死亡的第三大原因^[1]。胃癌早期通常缺乏明显症状,而患者出现典型症状后往往已达到中晚期,此时患者的存活率很低,其 5 年存活率低于 20%。而早期胃癌的 5 年生存率可达 90% 以上^[2]。因此早期诊断能显著提高胃癌患者的生存率。目前早期胃癌的诊断方法仍主要是内镜检查和活检,但内镜检查有着一定的漏诊率^[3-4],以及具有侵入性和组织样本有限等缺点,而肿瘤生物标志物以其安全性高及可重复采集,便于动态监测等优点,相较于内镜及活检更易被受检者接受。因此液体活检成为胃癌早期诊断的一种有前途的检测手段,故寻找特异性和敏感性均高的胃癌生物标志物对于胃癌患者早诊断有着重要意义。

1 外泌体(Exosomes)

外泌体于 1983 年由 Pan 和 Johnstone 等首次发现^[5],是几乎所有正常细胞和肿瘤细胞分泌的一类直径在 30 ~ 150 nm 的膜结合双层脂质囊泡,与细胞质膜融合后从多种细胞中释放到细胞外^[6],广泛分布于体液中,如血液、尿液、唾液、脑脊液、胆汁、母乳、精液等^[7],其内包括蛋白质、代谢物、脂质、氨基酸、多种 RNA 等物质^[8],外泌体 RNA 包括长链非编码 RNA(long non-

coding RNA, lncRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)、微小 RNA(microRNA, miRNA)等^[9],外泌体通过将其内容物传递到受体细胞来参与细胞间通讯,肿瘤细胞分泌的外泌体通过促进癌症增殖,抑制细胞凋亡,建立转移前的生态位,在细胞间传递信息以及调节耐药,在恶性肿瘤中起着关键作用。Liu 等^[10]研究发现肿瘤细胞产生的外泌体比正常细胞多约 10 倍,导致患者体液中外泌体的浓度显著高于正常人。传统生物标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA199(carbohydrate antigen 19-9)、CA724(carbohydrate antigen 724)的敏感度及特异度均较低^[11-12],而外泌体作为双层脂质囊泡,可保护其转运的 RNA 免受核酸酶的降解,并且在各种温度和 pH 条件下保持稳定,因此肿瘤细胞分泌的外泌体可以较准确地反映癌症的发生及其发展变化,外泌体检测具有快速精确、采集方便、可重复采集、疼痛小、能够追踪肿瘤进展等特点^[13-14],是可用于临床的理想液体活检技术,因此外泌体作为以非侵入方式进行癌症诊断的生物标志物具有重要临床前景。

2 长链非编码 RNA(lncRNA)

lncRNA 是一组长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,在

转录和转录后水平调控多种细胞功能, lncRNA 通过基因表达调控肿瘤的发生及进展。lncRNA 作为癌症生物标志物, 在胃癌组织及体液中大量表达, 大量研究表明循环 lncRNA 可作为胃癌诊断的生物标志物^[15]。Cao 等^[16]发现 lncRNA 在胃癌组织中表达具有差异性, 大部分的 lncRNA 表达上调。Xiao 等^[17]在进一步研究胃癌中 lncRNA 的表达时, 检测到 520 个 lncRNA 差异表达, 其中有 328 个表达上调, 192 个表达下调, 且通过对差异表达的 lncRNA 进行层次聚类分析, 结果表明差异表达的 lncRNA 可以准确地地区分出正常组织和癌症组织。Guo 等^[18]研究表明总循环 lncRNA-GC1 几乎都包含在外泌体中, 且循环外泌体 lncRNA-GC1 的水平与胃癌组织中表达一致。这或许提示检测胃癌患者循环中的外泌体长链非编码 RNA 表达水平, 相对于检测胃癌组织同样具有诊断意义。Zhou 等^[19]计算出循环外泌体 lncRNA H19 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.849, 高于传统的生物标志物 CEA (0.721)、CA72-4 (0.588)、CA199 (0.640), 且外泌体 lncRNA H19 联合以上 3 种传统胃癌生物标志物诊断胃癌的 AUC 为 0.864, 与单独检测外泌体 lncRNA H19 的 AUC (0.849) 并没有显著的差别。这表明外泌体 lncRNA H19 诊断胃癌患者的能力明显优于传统的胃癌生物标志物, 意味着其可能成为未来的胃癌诊断标志物。Guo 等^[18]发现循环外泌体 lncRNA-GC1 水平与胃癌分期有显著关系, 随着分期的递增 lncRNA-GC1 水平逐渐升高 (HD 与 I 期, $t = 20.98, P < 0.001$; I 期与 II 期, $t = 2.787, P = 0.006$; II 期与 III 期, $t = 4.471, P < 0.001$; III 期与 IV 期, $t = 1.023, P = 0.03$), 表明循环外泌体 lncRNA-GC1 可作为早期检测胃癌的非侵入性生物标志物, 且表达水平越高暗示着患者分期达晚期的可能性越大。同样 Wei 等^[20]计算出 lncRNA NR0389785 在胃癌患者体液中显著过表达其 AUC 为 0.715, 且与肿瘤的大小及 TNM 分期呈正相关 ($P < 0.05$)。Zheng 等^[21]通过实验表明胃癌患者的外泌体长链非编码 RNA lnc-SLC2A12-10:1 表达水平较健康对照组显著上调, 且在最优临界值下外泌体 lnc-SLC2A12-10:1 的敏感度及特异度分别为 78.3% 和 75.0%, 患者术后的外泌体 lnc-SLC2A12-10:1 较术前的表达水平显著下降 ($P < 0.05$)。这意味着血液循环中的外泌体长链非编码 RNA 来源于胃癌患者的癌组织细胞。Xu 等^[22]研究发现胃癌患者血清外泌体 lncRNA MIAT 的表达水平显著高于胃腺瘤 ($P < 0.001$) 及健康对照组 ($P < 0.001$), 并且胃腺瘤患者血清外泌体 lncRNA MIAT 高于健康对照组 ($P = 0.001$), 在胃癌患者接受治疗后, 患者血清外泌体 lncRNA MIAT 水平显著降低 ($P < 0.001$), 复发表达水平明显升高, 且高水平的患者组复发率高于低水平表达患者组。同样 Xiao 等^[23]研究证明胃癌患者循环 lncRNA CCTA1 表达水平显著高于健康对照组、慢性胃炎组及非典型增生患者组, 其中非典型增生组表达水平也高于健康对照组 (P 均 < 0.05)。这些都表明了外泌体长链非编码 RNA 在不同胃组织的不同病理阶段中表达不同, 且表达量越高对于胃癌检测越有提示意义, 同时表达量高的患者预后相对于表达量低的患者更差。Li 等^[24]实验得出胃癌患者循环中的外泌体 lncRNA-GNAQ-6:1 表达量显著降低, 其 AUC 为 0.732, 高于 CEA、CA19-9、CA72-4, 但

还需要更大规模的研究来确定其是否可成为胃癌患者诊断的生物标志物。Cai 等^[25]经实验得出与健康对照组相比, 胃癌患者外泌体长链非编码 RNA-psck2-2:1 表达量显著下降 ($P = 0.006$), 其 AUC 为 0.896, 敏感度及特异度分别为 84.0%、86.5%, 显著高于 CA724 的敏感度 (56.0%) 及特异度 (65.5%), CA199 (52.0%、62.0%)。Pang 等^[26]表明 lncRNA-LINC00857 表达下调抑制胃癌细胞增殖。Chen 等^[27]的研究表明 lncRNA-LINC01939 在胃癌患者中表达显著下调, 且低表达与 TNM 分期、淋巴结转移呈正相关, lncRNA-LINC01939 低表达与胃癌的进展及生存率低有关。表明不同类型的长链非编码 RNA 在胃癌患者与健康人群中体液的表达水平不同, 且长链非编码 RNA 的显著上调及下调均意味着胃癌患者的预后相对较差。长链非编码 RNA 在诊断胃癌时较传统生物标志物具有更高的敏感度及特异度, 因此检测胃癌患者体液中长链非编码 RNA 的差异表达对诊断胃癌患者具有重要的意义。

3 微小 RNA (miRNA)

miRNA 是一种具有 17~25 个核苷酸的内源性短链非编码 RNA, 直接通过与靶向 mRNA 的 3'-UTR 中的互补序列结合, 来调节相应的 mRNA 降解抑或翻译, miRNA 在细胞的增殖、分化、转移、凋亡等过程中起着重要的作用^[28]。Ge 等^[29]研究表明在血清外泌体中的 miRNA 中有 136 个 miRNA 表达水平上调和 170 个 miRNA 表达水平下调。研究表明胃癌患者在出现临床体征或异常影像学之前, 外泌体 miRNA 在血源性转移胃癌患者中就已经失调了^[30]。Shi 等^[31]通过实验发现血清外泌体 miR-1246 表达水平增加可以区分 TNM I 期胃癌患者与健康对照及良性疾病患者, AUC 分别为 0.843 和 0.811。Tang 等^[32]经研究得出外泌体 miRNA let-7g-5p 在鉴别早期胃癌与健康对照组的 AUC 为 0.756 (95% CI 0.659~0.892, 临界值 < 4.184 , 敏感度 54%, 特异度 88%), 明显高于 CEA 的 AUC 值 (0.520, 95% CI 0.405~0.635, 临界值 < 1.440 , 敏感度 38%, 特异度 70%)。提示外泌体 miRNA 较传统生物标志物更利于胃癌的诊断。血浆外泌体 miR-195-5p 和 miR-211-5p 表达水平更高的胃癌患者预后相对于表达水平低的患者更差^[33]。Zhang 等^[34]指出胃癌患者血清外泌体 miR-215-5p 表达水平较健康受试者及良性胃疾病 (Benign gastric disease, BGD) 患者表达水平明显升高 ($P < 0.001$), 而当患者行胃切除术后血清中外泌体 miR-215-5p 的水平显著降低 ($P < 0.001$), 而在手术患者中的 ETR (early tumor recurrence) 患者水平则又显著升高 ($P < 0.001$)。因此当血清外泌体 miRNA 在手术治疗后明显下降甚至正常, 则提示预后好, 而当下降后又再次升高, 则可能提示复发, 预后则较差。Wang 等^[35]研究得出血清外泌体 miR-10401-3p、miR-1255b-5p、miR-6736-5p 在胃癌患者组表达水平显著下降 ($P < 0.05$), miR-10401-3p 的 AUC 为 0.833 ($P < 0.001$), miR-1255b-5p 的 AUC 为 0.832 ($P < 0.001$), miR-6736-5p 的 AUC 为 0.814 ($P < 0.001$), 证明了血清外泌体作为胃癌诊断的生物标志物的巨大潜力。Zheng 等^[36]的研究表明, 血清外泌体 miR-590-5p 在胃癌患者表达水平显著降低, 在健康对照组、早期 (I、II 期)、晚期 (III 期) 中的血清外泌体 miR-590-5p 表达水平分别为 $30.34 \pm$

6.35, 6.19 ± 0.81, 2.90 ± 0.19 (均 $P < 0.05$)。表明其表达水平与胃癌患者的分期呈负相关, 不仅有利于胃癌患者的早期检测, 还利于对胃癌患者进行病理诊断分期。相关研究表明外泌体 miRNA-3184-5p 可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 但胃癌患者中的外泌体 miRNA-3184-5p 表达水平下调, 以致于抑制胃癌细胞生长的作用减弱^[37]。Jin 等^[38]指出胃癌患者血清外泌体 miRNA-134 表达水平降低, 而表达低的患者的总生存期及无复发生存期较短。表明检测外泌体 miRNA 表达水平对于判断机体是否患有胃癌及预后具有重要临床意义。

4 环状 RNA (circRNA)

环状 RNA 是一种非编码的共价闭环内源性 RNA, 于 1970 年由 Sanger 等^[39]在 RNA 病毒中发现和鉴定, 由于其没有 5' 帽端及 3' 聚(A)尾, 因此对 RNase R 和其他核酸外切酶具有抗性而稳定存在。环状 RNA 主要通过作为转录调节因子、miRNA 海绵以及与蛋白质相互作用而发挥其主要作用^[40]。环状 RNA 在胃癌细胞的增殖、凋亡等过程中发挥重要的作用, 因其高度稳定性及广泛分布于外泌体中, 环状 RNA 在作为胃癌生物标志物方面具有巨大潜力^[41], 其中 hsa_circ_0074362、hsa_circ_0000096、has_circ_0061276、has_circ_0001017、circNRIP1、circKIAA244、circPSMC3、circ133、circPVT1、circAKT3、circDONSON、circPVRL3 等已被作为筛查胃癌的潜在生物标志物^[42]。Lu 等^[43]发现 circ-RanGAP1 在胃癌组织及胃癌患者的血浆外泌体中表达量均显著上调。Shi 等^[44]表明胃癌组织中的 circ0088300 表达水平与在血浆外泌体中的表达水平相对应。同样 Xie 等^[45]证明 circSHKBPI 在胃癌组织中的表达量较正常组织高 2.31 倍 ($P < 0.05$), 胃癌患者血清中的外泌体 circSHKBPI 与胃癌患者肿瘤组织中的 circSHKBPI 水平一致, 且血清中表达量约为肿瘤组织中的 6 倍 ($R^2 = 0.679, P < 0.001$)。这或许表明相对于侵入性的胃癌组织活检, 检测胃癌患者血清中的外泌体环状 RNA 对诊断胃癌具有同样的意义。Xiao 等^[46]通过实验研究 3 种外泌体环状 RNA (circRNA Chr10q11、circRNA Chr7q11、circRNA1p11) 在胃癌外泌体中的表达, 结果显示 3 种外泌体环状 RNA 在健康受试者组、慢性胃炎组、非典型增生组、胃癌组中的表达量呈上升趋势, 且各组差异均具有统计学意义, 此外结果还表明, 3 种外泌体环状 RNA 在 III 期 + IV 期的表达量均显著高于 I 期 + II 期 (均 $P < 0.05$)。Zhang 等^[47]根据实验数据得出血清 hsa-circ-0007507 诊断胃癌的 AUC 值为 0.832 (95% CI 0.771 ~ 0.892, $P < 0.001$, 敏感度 73%, 特异度 85%), 高于传统生物标志物 CEA 的 AUC 值 (0.765, 95% CI 0.697 ~ 0.833, $P < 0.001$) 及 CA199 的 AUC 值 (0.587, 95% CI 0.504 ~ 0.670, $P = 0.044$), 而 hsa-circ-0007507 分别联合 CEA、CA199 及三者联合的 AUC 为 0.839, 0.835, 0.849, 表明单独检测 hsa-circ-0007507 的诊断效能高于传统生物标志物, 并且多种生物标志物联合检测可以弥补单一生物标志物的局限性。Zheng 等^[48]表明术后 10 d 患者外泌体 hsa_circ_0015286 的表达水平显著下降 ($P < 0.01$), 且低表达组的患者相对于高表达组的患者总生存率更长。说明监测患者手术前后的外泌体环状 RNA 的表达量可判断患者的预后及生存率。胃癌细胞的

circ0001789 表达量显著高于正常胃上皮细胞, circ0001789 表达上调与胃癌的进展及预后不良有关, 高表达患者存活率明显高于低表达患者^[49]。Rao 等^[50]从鉴定出来的 67 880 个 circRNA 中筛选出 1 060 个表达显著不同的 circRNA, 其中有 620 个 circRNA 上调及 440 个 circRNA 下调。Li 等^[51]研究证实 Hsa_circ006282 在胃癌细胞和组织中低表达, 其低表达后细胞增殖、抗凋亡能力增强。Zhang 等^[52]发现 circSTAU2 在胃癌患者中显著下调, 然而 circSTAU2 的过表达在体内体外都可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。Lu 等^[53]通过研究表明胃癌患者血浆 Has-circ-0006848 显著下调, 在评估各生物标志物检测早期胃癌的诊断价值时, 得出 Has-circ-0006848、CEA、CA199、CA72-4 表达水平的 AUC 分别为 0.733、0.529、0.562、0.594, 四者联合检测的 AUC 为 0.825, 在 CEA、CA199、CA72-4 表达水平均正常的早期胃癌血浆中, Has-circ-0006848 诊断的 AUC 为 0.692, 表明其单独及联合传统生物标志物具有良好的诊断意义。同样有研究指出胃癌患者的血浆外泌体 circRELL1 表达水平下调, 且与较差的分级及分期有关, 而胃癌患者术后血浆外泌体 circRELL1 表达水平升高^[54]。表明外泌体环状 RNA 相对于传统生物标志物对筛查及诊断胃癌具有良好的诊断价值。

5 结语

胃癌仍是世界上发病率和病死率均较高的恶性肿瘤之一, 胃癌的早诊断对于患者的早治疗至关重要。近年来, 液体活检作为一种非侵入性肿瘤筛查方法受到了极大的关注, 检测体液中的外泌体 RNA 表达水平在胃癌患者的早期发现、评估分期、治疗评估、监测复发和预后评估中具有重要的意义。但目前临床上仍缺乏特异度及敏感度都较高的外泌体 RNA 作为生物标志物。有研究表明联合检测不同的肿瘤标志物能提高胃癌早期诊断的阳性率^[55], 也可以准确地判断胃癌的迁移和侵袭、预后等。因此迫切需要开发出常规的、无创的、具有高度组织器官特异性的外泌体 RNA 生物标志物, 以早期诊断胃癌并指导治疗, 提高患者的生存率及改善预后。今后对于胃癌外泌体 RNA 生物标志物的研究可从以下方面发展: 通过大规模的临床试验寻找并且验证高特异度及高敏感度的外泌体 RNA 生物标志物; 找到针对癌症不同病理类型的更加特异的外泌体 RNA 生物标志物; 联合检测不同的胃癌生物标志物对胃癌进行诊断等。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Tan Z. Recent advances in the surgical treatment of advanced gastric cancer: A review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 3537-3541. DOI: 10.12659/MSM.916475.
- [3] Yao K, Uedo N, Kamada T, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer[J]. Dig Endosc, 2020, 32(5): 663-698. DOI: 10.1111/den.13684.
- [4] 郝捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 634-666. DOI: 10.3760/

- cma. j. cn112152-20220617-00430.
- [5] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro; selective externalization of the receptor[J]. *Cell*, 1983, 33 (3) : 967-978. DOI: 10. 1016/0092-8674 (83)90040-5.
- [6] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. *Cells*, 2019, 8 (7) : 727. DOI: 10. 3390/cells8070727.
- [7] Zhou Y, Zhang Y, Gong H, et al. The role of exosomes and their applications in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (22) : 12204. DOI: 10. 3390/ijms222212204.
- [8] Thakur A, Ke X, Chen YW, et al. The mini player with diverse functions: Extracellular vesicles in cell biology, disease, and therapeutics [J]. *Protein Cell*, 2022, 13 (9) : 631-654. DOI: 10. 1007/s13238-021-00863-6.
- [9] Guring S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: From biogenesis to uptake and intracellular signalling[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19 (1) : 47. DOI: 10. 1186/s12964-021-00730-1.
- [10] Liu H, Chen L, Peng Y, et al. Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 9 (2) : 2887-2894. DOI: 10. 18632/oncotarget. 20812.
- [11] Jiang T, Mei L, Yang X, et al. Biomarkers of gastric cancer: Current advancement[J]. *Heliyon*, 2022, 8 (10) : e10899. DOI: 10. 1016/j. heliyon. 2022. e10899.
- [12] Chivu-Economescu M, Necula L, Matei L, et al. Clinical applications of liquid biopsy in gastric cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8 : 749250. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 749250.
- [13] Ma X, Ou K, Liu X, et al. Application progress of liquid biopsy in gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12 : 969866. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 969866.
- [14] Hirahata T, Ul Quraish R, Quraish AU, et al. Liquid biopsy: A distinctive approach to the diagnosis and prognosis of cancer[J]. *Cancer Inform*, 2022, 21 : 11769351221076062. DOI: 10. 1177/11769351221076062.
- [15] Yuan L, Xu ZY, Ruan SM, et al. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1) : 96. DOI: 10. 1186/s12943-020-01219-0.
- [16] Cao WJ, Wu HL, He BS, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (23) : 3658-3664. DOI: 10. 3748/wjg. v19. i23. 3658.
- [17] Xiao N, Hu Y, Juan L. Comprehensive analysis of differentially expressed lncRNAs in gastric cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8 : 557. DOI: 10. 3389/fcell. 2020. 00557.
- [18] Guo X, Lv X, Ru Y, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding rna1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: A multiphase study [J]. *JAMA Surg*, 2020, 155 (7) : 572-579. DOI: 10. 1001/jamasurg. 2020. 1133.
- [19] Zhou H, Shen W, Zou H, et al. Circulating exosomal long non-coding RNA H19 as a potential novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (7) : 300060520934297. DOI: 10. 1177/0300060520934297.
- [20] Wei S, Dai S, Zhang C, et al. LncRNA NR038975, A serum-based biomarker, promotes gastric tumorigenesis by interacting with NF90/NF45 complex[J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 721604. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 721604.
- [21] Zheng P, Zhang H, Gao H, et al. Plasma exosomal long noncoding RNA lnc-SLC2A12-10:1 as a novel diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13 : 4009-4018. DOI: 10. 2147/OTT. S253600.
- [22] Xu H, Zhou J, Tang J, et al. Identification of serum exosomal lncRNA MIAT as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (8) : e23323. DOI: 10. 1002/jcla. 23323.
- [23] Xiao K, Dong Z, Wang D, et al. Clinical value of lncRNA CCAT1 in serum extracellular vesicles as a potential biomarker for gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21 (6) : 447. DOI: 10. 3892/ol. 2021. 12708.
- [24] Li S, Zhang M, Zhang H, et al. Exosomal long noncoding RNA lncGNAQ-6:1 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501 : 252-257. DOI: 10. 1016/j. cca. 2019. 10. 047.
- [25] Cai C, Zhang H, Zhu Y, et al. Serum exosomal long noncoding rna pcsk2-2:1 as a potential novel diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12 : 10035-10041. DOI: 10. 2147/OTT. S229033.
- [26] Pang K, Ran MJ, Zou FW, et al. Long non-coding RNA LINC00857 promotes gastric cancer cell proliferation and predicts poor patient survival[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (2) : 2119-2124. DOI: 10. 3892/ol. 2018. 8883.
- [27] Chen CL, Ke Q, Luo M, et al. Loss of LINC01939 expression predicts progression and poor survival in gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214 (10) : 1539-1543. DOI: 10. 1016/j. prp. 2018. 07. 007.
- [28] Yao Y, Ding Y, Bai Y, et al. Identification of serum circulating microRNAs as novel diagnostic biomarkers of gastric cancer[J]. *Front Genet*, 2021, 11 : 591515. DOI: 10. 3389/fgene. 2020. 591515.
- [29] Ge L, Zhang N, Li D, et al. Circulating exosomal small RNAs are promising non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (24) : 14502-14513. DOI: 10. 1111/jcmm. 16077.
- [30] Liu X, Chu KM. Exosomal miRNAs as circulating biomarkers for prediction of development of haematogenous metastasis after surgery for stage II/III gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (11) : 6220-6232. DOI: 10. 1111/jcmm. 15253.
- [31] Shi Y, Wang Z, Zhu X, et al. Exosomal miR-1246 in serum as a potential biomarker for early diagnosis of gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25 (1) : 89-99. DOI: 10. 1007/s10147-019-01532-9.
- [32] Tang S, Cheng J, Yao Y, et al. Combination of four serum exosomal MiRNAs as novel diagnostic biomarkers for early-stage gastric cancer[J]. *Front Genet*, 2020, 11 : 237. DOI: 10. 3389/fgene. 2020. 00237.
- [33] Yang J, Li X, Wei S, et al. Evaluation of the diagnostic potential of a plasma exosomal mirnas panel for gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 683465. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 683465.
- [34] Zhang Y, Huang F, Xu N, et al. Overexpression of serum extracellular vesicle microRNA-215-5p is associated with early tumor recurrence and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76 : e2081. DOI: 10. 6061/clinics/2021/e2081.

- [35] Wang JF, Jiang YM, Zhan WH, et al. Screening of serum exosomal miRNAs as diagnostic biomarkers for gastric cancer using small RNA sequencing [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5346563. DOI: 10. 1155/2022/5346563.
- [36] Zheng GD, Xu ZY, Hu C, et al. Exosomal miR-590-5p in serum as a biomarker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 636566. DOI:10. 3389/fmolb. 2021. 636566.
- [37] Lin S, Que Y, Que C, et al. Exosome miR-3184-5p inhibits gastric cancer growth by targeting XBPI to regulate the AKT, STAT3, and IRE1 signalling pathways[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(2): e27-e38. DOI:10. 1111/ajco. 13663.
- [38] Jin Z, Song Y, Lian C, et al. Decreased serum exosomal microma-134 expression and its prognostic value in gastric cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(4): 563-570.
- [39] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(11): 3852-3856. DOI:10. 1073/pnas. 73. 11. 3852.
- [40] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517. DOI:10. 7150/thno. 42174.
- [41] 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. DOI: 10. 1007/s00018-019-03345-5.
- [42] 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. DOI:10. 1002/jcla. 23049.
- [43] Lu J, Wang YH, Yoon C, et al. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2019. 11. 038.
- [44] Shi H, Huang S, Qin M, et al. Exosomal circ_0088300 derived from cancer-associated fibroblasts acts as a miR-1305 sponge and promotes gastric carcinoma cell tumorigenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676319. DOI:10. 3389/fcell. 2021. 676319.
- [45] 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]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 112. DOI:10. 1186/s12943-020-01208-3.
- [46] Xiao K, Li S, Ding J, et al. Expression and clinical value of circRNAs in serum extracellular vesicles for gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 962831. DOI:10. 3389/fonc. 2022. 962831.
- [47] Zhang W, Zheng M, Kong S, et al. Circular RNA hsa_circ_0007507 may serve as a biomarker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 699625. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 699625.
- [48] Zheng P, Gao H, Xie X, et al. Plasma exosomal hsa_circ_0015286 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610446. DOI:10. 3389/pore. 2022. 1610446.
- [49] 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]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 83. DOI: 10. 1186/s12967-022-03853-2.
- [50] Rao M, Zhu Y, Qi L, et al. Circular RNA profiling in plasma exosomes from patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2199-2208. DOI:10. 3892/ol. 2020. 11800.
- [51] Li Z, Xie Y, Xiao B, et al. The tumor suppressor function of hsa_circ_0006282 in gastric cancer through PTEN/AKT pathway [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(10): 1562-1569. DOI: 10. 1007/s10147-022-02210-z.
- [52] 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]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 127-142. DOI:10. 2147/IJN. S391872.
- [53] Lu J, Zhang PY, Xie JW, et al. Circular RNA hsa_circ_0006848 related to ribosomal protein L6 acts as a novel biomarker for early gastric cancer [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 3863458. DOI: 10. 1155/2019/3863458.
- [54] 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]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 56. DOI:10. 1038/s41419-021-04364-6.
- [55] Wang Y, Cui D, Li D, et al. Clinical value on combined detection of serum CA724, DKK1, and TK1 in diagnosis of gastric cancer [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6941748. DOI:10. 1155/2022/6941748.

(收稿日期:2023-02-26)

(上接 766 页)

- [48] Katagiri D, Doi K, Honda K, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2): 577-583. DOI: 10. 1016/j. athoracsur. 2011. 10. 048.
- [49] Uwaezuoke SN. The role of novel biomarkers in childhood idiopathic nephrotic syndrome: A narrative review of published evidence [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2017, 10: 123-128. DOI: 10. 2147/IJNRD. S131869.
- [50] Xu Y, Xie Y, Shao X, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 85-90. DOI: 10. 1016/j. cca. 2015. 03. 017.
- [51] Nishida M, Kawakatsu H, Hamaoka K. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in pediatric nephrotic syndrome and tubular dysfunction [J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(5): 442-445. DOI: 10. 1111/ped. 13533.
- [52] Aravindan N, Aravindan S, Riedel BJ, et al. Furosemide prevents apoptosis and associated gene expression in a rat model of surgical ischemic acute renal failure [J]. *Ren Fail*, 2007, 29(4): 399-407. DOI:10. 1080/08860220701263671.
- [53] Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: A Review of clinical studies [J]. *Cells*, 2015, 4(4): 622-630. DOI: 10. 3390/cells4040622.

(收稿日期:2023-02-12)