

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.020

综述

外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的研究进展

蔡车琴综述 刘琦, 彭湃澜审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060541)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(蔡车琴); 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】 外泌体是由多种细胞分泌的囊性小泡,其内包含多种物质,如脂质、蛋白质、环状 RNA(circRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和微小 RNA(miRNA)等物质。而多种外泌体源性环状 RNA 在胃癌患者血浆中的表达量与正常人血浆中的表达量具有明显差异,直接或间接地影响肿瘤的代谢、转移及预后。较多研究表明,外泌体源性环状 RNA 在胃癌的发展及向远处转移等事件中起着重要作用,文章重点从外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的诊断、转移及预后等方面的作用进行综述。

【关键词】 胃癌;外泌体;环状 RNA**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

Progress in the study of exosome-derived cyclic RNA in gastric cancer Cai Cheqin*, Liu Qi, Peng Pailan.* *Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Department of Gastroenterology, Guizhou Province, Guiyang 550001, China*

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

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82060541)

【Abstract】 Exosomes are vesicles secreted by a variety of cells, which contain a variety of substances, such as lipids, proteins, circular RNA (circRNA), long-chain non-coding RNA (lncRNA) and microRNA (miRNA). However, the expression of multiple exosome-derived cyclic RNA in the plasma of patients with gastric cancer is significantly different from that of normal people, which directly or indirectly affects the metabolism, metastasis and prognosis of tumor. Many studies have shown that exocrine-derived cyclic RNA plays an important role in the development and metastasis of gastric cancer. This article focuses on the role of exocrine-derived cyclic RNA in the diagnosis, metastasis and prognosis of gastric cancer.

【Key words】 Gastric carcinoma; Exosomes; Circular RNA

早期胃癌患者大多无症状,而出现症状时患者大多已处于中晚期,尽管近年来的手术及其他治疗手段不断提高,但其总体 5 年生存率仍不到 30%^[1],给家庭及社会带来了极大负担。目前,诊断胃癌的首选检查是胃镜下取病理组织活检,亦为诊断胃癌的金标准,但是其侵入性的缺点,限制了适用人群,同时限制了其应用于胃癌大规模筛查。因此,发掘新的高敏感度及特异度的生物标志物用于肿瘤的诊断、监测肿瘤的复发、转移及评估预后具有重要意义。

外泌体是一类在多囊泡体内产生并从不同细胞释放的功能性双层膜性结构,其直径在 40~160 nm 之间^[2]。外泌体天然存在于各种体液中,包括唾液、血液、母乳和尿液,可携带多种生物活性分子,如脂质、蛋白质、环状 RNA(circular RNA, circRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小 RNA(miRNA, miRNA)等,不需要细胞表达相应受体即可完成细胞之间的信号传导,被视为细胞之间信号通讯的新型传递者^[3]。越来越多的研究证实,外泌体在肿瘤生长、血管生成和转移中发挥重要作用^[4]。环状 RNA 是一种广泛存在于真核

细胞的共价闭环结构,由于其不存在 5' 帽端及 3' 聚 A 尾端,能抵抗核酶降解而稳定存在于细胞内^[5]。目前已有研究证实,环状 RNA 具有作为 miRNA 海绵、调节选择性剪接、结合 RNA 结合蛋白及编码蛋白质的作用,且在肿瘤组织中的表达量与其在正常组织中的表达量具有明显差异^[6]。外泌体作为运载体,最后发挥的生物学作用多取决于其内运载的货物^[7],外泌体源性环状 RNA 利用外泌体与环状 RNA 稳定特性及表达差异性共同影响胃癌的发生发展,同时在胃癌诊断、治疗及预后评估中起着重要作用。

1 外泌体源性环状 RNA 与胃癌的发生发展

1.1 外泌体源性环状 RNA 与肿瘤血管生成 通过血管摄取足够的营养及氧气是肿瘤细胞生长与转移的必要条件。肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)是一个由多种成分组成的复杂微环境,通过影响肿瘤的血管生成、肿瘤细胞转移及侵袭,对肿瘤细胞生存和发展有着重要作用^[8]。外泌体源性环状 RNA 可通过肿瘤微环境诱导血管生成或抗血管生成^[9]。如高表达外泌体源性 circSHKBP1 可促进血管内皮生长因子(vascu-

lar endothelial growth factor, VEGF) 分泌, 诱导胃癌组织中新生血管形成^[10]。VEGF 具有强大的刺激血管生成的能力, 以及增加血管密度和通透性作用, 可以促进肿瘤的生长转移^[11]。同样, 外泌体源性 circ29 可以调节人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 内 VEGF 水平, 影响胃癌新生血管的形成^[12]。Lu 等^[13] 也证实 Circ-RanGAP1 通过 miR-877-3p 调控血管内皮生长因子 A (VEGFA) 参与血管形成, 从而促进胃癌的转移和侵袭。外泌体源性环状 RNA 在肿瘤生长及转移中的重要作用提示未来也许可通过干预外泌体源性环状 RNA 的表达实现新的胃癌治疗方案、改善胃癌患者预后。

1.2 外泌体源性环状 RNA 与肿瘤转移 尽管针对肿瘤的治疗方式在不断发展, 生存率也在明显提高, 但癌症仍是我国及发达国家主要死亡原因之一^[14], 而肿瘤发生远处转移是导致癌症患者死亡及影响预后的主要原因。原发部位肿瘤细胞通过血管渗入循环, 传播至远处组织, 在靶位置被捕获之后渗出循环, 在此处发生着微观转移到宏观转移的变化, 该过程也称为肿瘤的定植^[15]。转移前生态位是一种由原发肿瘤部位分泌的外泌体向未来要转移部位发出信号形成的预制微环境, 有利于肿瘤向远处转移。有研究报道来源于肝癌细胞的外泌体可借助于整合素促进远处转移前生态位形成, 促进肝癌的转移^[16]。外泌体作为体内的“邮递员”, 其最后的去向及发挥的生物学作用主要取决于其内携带的“信件”^[17]。外泌体源性 circRanGAP1 通过促进血管生成并增加血管通透性促进肿瘤转移, 高表达 circRanGAP1 与胃癌 TNM 分期、淋巴转移和不良预后存在密切关系^[13]。Shi 等^[17] 研究发现, 胃癌相关成纤维细胞来源的外泌体源性 circ0088300 通过与 miR-1305 作用, 可促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。还有研究发现, 外泌体源性 circNEK9 可通过与 miR-409-3p 作用, 加速胃癌细胞的侵袭、转移, 影响患者预后^[18]。Xie 等^[10] 经实验发现将具有 circSHKBPI 高表达水平胃癌细胞植入裸鼠体内, 该类胃癌细胞具有较好的生长趋势及较高的肺转移率, 而敲低 circSHKBPI 则抑制了胃癌细胞的生长, 减少胃癌细胞的肺转移。同样 circNHSL1 在胃癌细胞及胃癌细胞来源的外泌体中均呈高表达状态, 可促进胃癌细胞的侵袭及转移, 敲低 circNHSL1 则可抑制这一现象^[19]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 作为肿瘤微环境的重要组成部分, 与肿瘤细胞相互作用, 促进肿瘤生长。肿瘤细胞来源的外泌体可以改变间充质干细胞的生物学功能, 如诱导脂肪来源间充质干细胞表达 circ_0004303, 间接促进胃癌 (GC) 的进展^[20]。当然, 人体内环境为维持整体平衡, 有促进肿瘤发生就有抑制肿瘤进展的存在。胃癌患者体内高表达的外泌体源性 circ0044366 可显著抑制人脐静脉血管内皮细胞的增殖、迁移, 负向调控 VEGF, 抑制血管的生成和胃癌细胞的转移及侵袭^[12]。Wang 等^[21] 发现 circITCH 在胃癌患者体内也起到抑制胃癌转移的作用。Liu 等^[22] 指出, 外泌体源性 circ_0001190 的过表达可抑制胃癌细胞活力, 减少胃癌细胞向周围及远处组织迁移和侵袭, 同时, circ_0001190 的高表达可抑制胃癌组织血管生成, 阻断胃癌细胞的氧供及营养来源; 此外, 外泌体源性 circ_0001190 还可通过 miR-586/SOSTDC1 轴促进 GC 的细胞凋亡。

肿瘤的预后与是否发生转移密切相关, 明确肿瘤转移机制及影响肿瘤转移的因素, 将有望改善肿瘤患者预后。

2 外泌体源性环状 RNA 与胃癌的诊断

体液活检具有可重复性、实时性及非侵入性的优点。目前临床广泛应用的传统消化道肿瘤标志物有 CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9)、CEA (carcinoembryonic antigen)、CA-125 (carbohydrate antigen 125) 等, 但传统肿瘤标志物在早期胃癌患者体内的检出率低, 用于诊断早期胃癌并不理想^[7]。近年来各界对环状 RNA 的研究逐渐深入, 有学者将胃癌患者胃组织与正常胃组织中环状 RNA 表达水平进行比较发现, 有 467 种环状 RNA 表达水平不同。其中, 214 种环状 RNA 在胃癌组织中显著上调, 另外 253 种环状 RNA 在胃癌组织中显著下调^[23]。环状 RNA 具有稳定性、高度保守性, 其生物学作用与肿瘤的性质、类型及发育阶段存在密切关系^[24]。而外泌体的存在使得环状 RNA 更有能力成为新一代肿瘤生物标志物, Xie 等^[10] 研究发现, circSHKBPI 在血清外泌体中的表达水平与其在胃癌组织中的表达水平一致, 这在某种程度上提示检测血液中环状 RNA 与检测胃癌组织的环状 RNA 具有同效性, Sang 等^[25] 也通过实验发现了 circRELL1 在外泌体与胃癌组织中表达水平一致的类似现象。另外, Xie 等^[10] 通过进一步实验发现将胃癌组织切除后, 血清外泌体中的 circSHKBPI 的表达水平急剧下降, 这意味着血清外泌体源性环状 RNA 的起源可能是胃癌组织。Tang 等^[26] 通过将直接存在于胃癌患者血浆中的 circ-KIAA1244 的表达水平与该患者血浆外泌体中 circ-KIAA1244 的表达水平进行对比, 提出细胞外液中的 circ-KIAA1244 大部分位于外泌体中。Sun 等^[27] 计算得出了胃癌患者血浆中 hsa_circ_0000520 与组织中 hsa_circ_0000520 在受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC), 血浆中 hsa_circ_0000520 AUC 为 0.897, 敏感度 0.824, 特异度 0.844, 组织中 hsa_circ_0000520 AUC 0.613, 敏感度 0.536, 特异度 0.857, 通过比较发现血浆中的 hsa_circ_0000520 具有更高的价值, 可用于筛查胃癌患者。还有研究者发现, 将血浆与组织 has_circ_0001017 和 has_circ_0061276 联合用于胃癌诊断, 其 AUC 高达 0.996, 敏感度、特异度分别可达 0.955、0.957^[5], 用于诊断胃癌具有极大的潜力。此外, 外泌体源性 hsa_circ_0065149 在健康胃组织、慢性胃炎、肠化生和胃癌等 4 种不同组织中表达水平各异, 作为早期胃癌筛查的分子工具, 外泌体源性 hsa_circ_0065149 的临床应用价值也许较胃癌传统生物标志物更具优势^[28]。血浆外泌体源性环状 RNA 不仅较传统生物标志物具有更高的诊断价值, 其低伤害性及低风险操作也解除了胃镜检查对适用人群的限制, 在早期胃癌的筛查与胃癌诊断中具有重要临床意义。

3 外泌体源性环状 RNA 在胃癌预后评估中的作用

癌症的预后与肿瘤 TNM 分期、是否向周围组织侵犯及是否发生远处转移存在密切关系, 胃癌患者体内多种 circRNA 表达水平都与肿瘤预后存在密切关系。circSHKBPI 在胃癌细胞表达明显上调, 与 TNM 晚期、血管侵犯和不良预后相关, 通过检测血浆外泌体源性 circSHKBPI 可协助 GC 预后的评估^[10]。circRanGAP1 的表达水平也与胃癌的 TNM 分期存在密切关

系^[13]。Shao 等^[28]研究发现,肿瘤组织生长直径和发生神经侵犯与外泌体源性 circ_0065149 的表达水平具有显著相关性,外泌体源性 circ_0065149 低表达水平胃癌患者生存时间较高表达水平者长($P=0.020$)。Zhang 等^[29]发现,胃癌细胞来源的外泌体源性 ciRS-133 可加速体内褐色脂肪组织的代谢,加速全身性消耗,促进恶病质形成,与晚期胃癌患者预后及生存质量存在密切关系。Yao 等^[30]还发现环状 RNA 表达水平与胃癌患者生存期明显相关,总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)明显较短的胃癌患者,其体内 circ-PVT1 表达水平普遍较低。circRNA 具有表达稳定性、组织特异性及发育阶段特异性等特点,满足临床对肿瘤标志物所需特性的多项要求,在未来也许对监测肿瘤复发和转移、制定治疗方案、预测术后生存时间等具有重要意义^[31-32]。

4 总结与展望

我国的胃癌发病率极高,每年新增胃癌人数庞大,极大威胁着社会居民的生命财产安全。快速高效识别早期胃癌,争取早期根治手术机会、改善预后是胃癌诊治中的重要目标。液体活检具有可重复性、实时性及非侵入性的优点,具有重大临床意义与应用价值。虽然目前已经存在许多对环状 RNA 及外泌体的研究结果,但外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的具体作用仍需进一步研究,以及未来如何通过干预外泌体源性环状 RNA 而阻止胃癌进展及改善胃癌患者的预后都是广大研究者需要关注的方向。

参考文献

- [1] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 239-248. DOI: 10. 2147/CMAR. S149619.
- [2] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478): eaa6977. DOI: 10. 1126/science. aau6977.
- [3] Fu M, Gu J, Jiang P, et al. Exosomes in gastric cancer: Roles, mechanisms, and applications [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 41. DOI: 10. 1186/s12943-019-1001-7.
- [4] Wu H, Fu M, Liu J, et al. The role and application of small extracellular vesicles in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 71. DOI: 10. 1186/s12943-021-01365-z.
- [5] 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.
- [6] 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. DOI: 10. 1186/s12943-019-1069-0.
- [7] Virgilio E, Montali F, Annicchiarico A, et al. Exosomal functional cargoes from liquid biopsy of gastric cancer: A systematic review of studies with potential clinical relevance [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42 (5): 2249-2259. DOI: 10. 21873/anticancer. 15705.
- [8] Zhang Q, Wang W, Zhou Q, et al. Roles of circRNAs in the tumour microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 14. DOI: 10. 1186/s12943-019-1125-9.
- [9] He Q, Zhao L, Liu Y, et al. Circ-SHKBP1 regulates the angiogenesis of U87 glioma-exposed endothelial cells through miR-544a/FOXP1 and miR-379/FOXP2 pathways [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 331-348. DOI: 10. 1016/j. omnt. 2017. 12. 014.
- [10] 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.
- [11] Ballmer-Hofer K. Vascular endothelial growth factor, from basic research to clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): 3750. DOI: 10. 3390/ijms19123750.
- [12] Li S, Li J, Zhang H, et al. Gastric cancer derived exosomes mediate the delivery of circRNA to promote angiogenesis by targeting miR-29a/VEGF axis in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 560: 37-44. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2021. 04. 099.
- [13] 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.
- [14] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135 (5): 584-590. DOI: 10. 1097/CM9. 0000000000002108.
- [15] Zeeshan R, Mutahir Z. Cancer metastasis - tricks of the trade [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17 (3): 172-182. DOI: 10. 17305/bjbm. 2017. 1908.
- [16] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, et al. Exosome-mediated metastasis: Communication from a distance [J]. *Dev Cell*, 2019, 49 (3): 347-360. DOI: 10. 1016/j. devel. 2019. 04. 011.
- [17] 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.
- [18] Yu L, Xie J, Liu X, 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.
- [19] Hui C, Tian L, He X. Circular RNA circNHSL1 contributes to gastric cancer progression through the miR-149-5p/YWHAZ axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7117-7130. DOI: 10. 2147/CMAR. S253152.
- [20] Ba L, Xue C, Li X, et al. Gastric cancer cell-derived exosomes can regulate the biological functions of mesenchymal stem cells by inducing the expression of circular RNA circ_0004303 [J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30 (16): 830-842. DOI: 10. 1089/scd. 2021. 0059.
- [21] 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.
- [22] Liu C, Yang J, Zhu F, 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.

(下转 219 页)

- microbiome in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):108. DOI:10.1186/s40425-019-0574-4.
- [29] Suzuki K. Diversified IgA-bacteria interaction in gut homeostasis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1254:105-116. DOI: 10.1007/978-981-15-3532-1-9.
- [30] Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(11):1402-1410. DOI:10.1016/j.imbio.2013.06.003.
- [31] Xie W, Huang Y, Xie W, et al. Bacteria peptidoglycan promoted breast cancer cell invasiveness and adhesiveness by targeting toll-like receptor 2 in the cancer cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10850. DOI: 10.1371/journal.pone.0010850.
- [32] Afroz R, Tanvir EM, Tania M, et al. LPS/TLR4 pathways in breast cancer: Insights into cell signalling [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(13):2274-2289. DOI:10.2174/0929867328666210811145043.
- [33] Rutkowski MR, Stephen TL, Svoronos N, et al. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1):27-40. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.009.
- [34] Cai Z, Sanchez A, Shi Z, et al. Activation of Toll-like receptor 5 on breast cancer cells by flagellin suppresses cell proliferation and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7):2466-2475. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1993.
- [35] de Souza PR, Guimaraes FR, Sales-Campos H, et al. Absence of NOD2 receptor predisposes to intestinal inflammation by a deregulation in the immune response in hosts that are unable to control gut dysbiosis [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(10):577-585. DOI: 10.1016/j.imbio.2018.07.003.
- [36] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis; transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction [J]. *Gut*, 2018, 67(1):97-107. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313789.
- [37] Linn YH, Thu KK, Win N. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(2):638-647. DOI: 10.1007/s12602-018-9408-9.
- [38] Lin C, Cai X, Zhang J, et al. Role of gut microbiota in the development and treatment of colorectal cancer [J]. *Digestion*, 2019, 100(1):72-78. DOI:10.1159/000494052.
- [39] Madondo MT, Quinn M, Plebanski M. Low dose cyclophosphamide: Mechanisms of T cell modulation [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42:3-9. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.11.005.
- [40] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide [J]. *Science*, 2013, 342(6161):971-976. DOI:10.1126/science.1240537.
- [41] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4):931-943. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
- [42] 陈燕平. 大黄提取物改善小鼠肠道微生态抑制乳腺癌相关基因表达的机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [43] 常颖, 陈措吉卓玛, 陈默冉, 等. 中药人参皂苷治疗乳腺癌多药耐药药中的研究现状 [J]. *中药材*, 2022(11):2783-2786. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.11.045.
- [44] Wan JY, Wang CZ, Zhang QH, et al. Significant difference in active metabolite levels of ginseng in humans consuming Asian or Western diet: The link with enteric microbiota [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(4):10. DOI: 10.1002/bmc.3851.

(收稿日期:2022-10-13)

(上接 214 页)

- [23] Sui W, Shi Z, Xue W, et al. Circular RNA and gene expression profiles in gastric cancer based on microarray chip technology [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3):1804-1814. DOI:10.3892/or.2017.5415.
- [24] Xia L, Song M, Sun M, et al. Circular RNAs as biomarkers for cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087:171-187. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1_14.
- [25] 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.
- [26] Tang W, Fu K, Sun H, et al. CircRNA microarray profiling identifies a novel circulating biomarker for detection of gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):137. DOI:10.1186/s12943-018-0888-8.
- [27] 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. DOI:10.3233/CBM-170379.
- [28] Shao Y, Tao X, Lu R, et al. Hsa_circ_0065149 is an indicator for early gastric cancer screening and prognosis prediction [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1475-1482. DOI: 10.1007/s12253-019-00716-y.
- [29] Zhang H, Zhu L, Bai M, et al. Exosomal circRNA derived from gastric tumor promotes white adipose browning by targeting the miR-133/PRDM16 pathway [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(10):2501-2515. DOI: 10.1002/ijc.31977.
- [30] Yao W, Guo P, Mu Q, 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.
- [31] Lu L, Fang S, Zhang Y, et al. Exosomes and exosomal circRNAs: The rising stars in the progression, diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:8121-8129. DOI: 10.2147/CMAR.S331221.
- [32] Wang Y, Li Z, Xu S, et al. Novel potential tumor biomarkers: Circular RNAs and exosomal circular RNAs in gastrointestinal malignancies [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7):e23359. DOI:10.1002/jcla.23359.

(收稿日期:2022-10-08)