

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.030

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201022.1634.002.html>(2020-10-22)

环状 RNA 在胃癌研究中的意义^{*}

曹 莹¹,张 徐²综述,蒋鹏程¹审校

(1. 江苏大学附属人民医院普外科,江苏镇江 212002;2. 江苏大学医学院,江苏镇江 212000)

[摘要] 环状 RNA(circRNA)是一类无 5'帽子结构或 3'末端 poly(A)尾巴的单链共价闭合的非编码 RNA,其丰富多样,还具有保守性、稳定性和特异性。胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率及病死率均较高。目前大量研究发现环状 RNA 通过作为微小 RNA(microRNA,miRNA)的分子海绵,发挥与 RNA 结合蛋白(RBP)相互作用或翻译蛋白等功能,从而参与多种疾病的发生发展,其中就包括胃癌。环状 RNA 在胃癌中的特异表达展现了其成为新的生物标志物的潜力,对胃癌细胞的增殖、凋亡、迁移侵袭均有影响,这为胃癌的治疗提供了新思路。本文将从环状 RNA 的生物特性、功能及其与胃癌的关系,存在的临床意义等方面进行综述。

[关键词] 环状 RNA;胃癌;生物标志物;综述

[中图法分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0850-05

Significance of circular RNA in the study of gastric cancer^{*}

CAO Xuan¹,ZHANG Xu²,JIANG Pengcheng²

(1. Department of General Surgery, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China; 2. School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China)

[Abstract] Circular RNA (circRNA) is a type of single-stranded covalently closed non-coding RNA without 5'cap structure or 3'poly(A) tail. It is rich and diverse, and also has conservation, stability and specificity characteristics. Gastric cancer is one of the most common gastrointestinal malignancies with high morbidity and mortality. Recently, a large number of studies found that circRNA played as a molecular sponge of microRNA (miRNA) to interact with RNA binding protein (RBP) or translate proteins, thereby participating in the occurrence and development of many diseases, including gastric cancer. The specific expression of circRNA in gastric cancer shows its potential to become a new possible biomarker. Since circRNA has an impact on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of gastric cancer cells, it also provides us a new idea for the treatment of gastric cancer. This article reviewed the clinical significance of circRNA and its relationship with gastric cancer, and its clinical significance.

[Key words] circRNA; gastric cancer; biomarker; review

1 环状 RNA(circRNA)的背景

circRNA 最初是在植物病毒中被发现^[1],由于其是共价闭合且无 5'帽子结构和 3'末端 poly(A)尾巴的环状结构,加之当时的技术限制,一直被认为是错误拼接的产物^[2]。随着高通量 RNA 测序(RNA-seq)技术和生物信息学分析的发展和应用,科学家们检测出越来越多的 circRNA,同时发现其参与了多种疾病的发生发展,特别是在恶性肿瘤领域。

2 circRNA 的类型及形成机制

circRNA 根据来源可为 3 类:外显子 circRNA、内含子 circRNA 和外显子-内含子 circRNA。不过目前, circRNA 的成熟机制尚不完全清楚。推测外显子

circRNA 是经历反向剪接而形成的^[3]。目前有 3 种假说模型解释外显子 circRNA 的形成:第 1 种是套索驱动的环化,第 2 种是内含子配对驱动的环化,第 3 种是 RNA 结合蛋白(RBP)介导的环化^[4]。

3 circRNA 的特点

大多数 circRNA 是外显子 circRNA。外显子 circRNA 主要存在于细胞质中,而少部分内含子 circRNA 和外显子-内含子 circRNA 则在细胞核中^[4]。目前 circRNA 还被证实有以下特点:(1)多样性及丰富性:广泛存在于真核细胞中,种类繁多^[5];(2)稳定性:circRNA 与线性 RNA 不同,是不带有 5'帽子结构和 3'末端 poly(A)尾巴的单链、共价闭环结构。该结

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81972310)。

作者简介:曹莹(1993—),在读硕士研究生,主要从事 circRNA 与胃癌的研究。

构可能保护其不易被 RNA 外切酶(RNaseR)降解,从而比线性 RNA 具有更高的稳定性^[6]; (3)保守性: circRNA 在不同物种中高度保守^[7]; (4)特异性: 主要表现在细胞类型特异性及组织特异性^[8]。

4 circRNA 的功能

其主要功能是除了充当内源性竞争 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA), 或与 miRNA 结合, 在细胞中起到分子海绵的作用外, 还有与 RBP 相互作用等, 近年还发现部分 circRNA 可以编码蛋白。随着大量的研究发现, circRNA 在心血管疾病、阿尔兹海默症、癌症等各种疾病的发生发展中起着重要的作用。

4.1 充当 ceRNA 或 miRNA 海绵

circRNA 作为 ceRNA, 竞争 miRNA 结合位点, 从而减少 miRNA 与其靶位点的结合, 从而减弱其靶向 mRNA 的能力。抑制 miRNA 的这种功能也被称为 miRNA 海绵^[9]。目前研究 circRNA 的作用机制主要集中在此功能。大量 circRNA 也被证实通过此功能在癌症中发挥作用。例如: circANKS1B 能够吸附 miR-148A-3p 和 miR-152-3p, 充当 miRNA 海绵发挥促进乳腺癌的侵袭、转移的作用^[10]。circTP63 竞争性地与 miR-873-3p 结合, 作为 ceRNA, 取消了 miR-873-3p 对靶基因 FOXM1 的抑制作用, 而升高的 FOXM1 可促进 CENPA 和 CENPB 的表达, 进而推动细胞周期进展和细胞增殖^[11]。

4.2 与 RBP 结合

某些 circRNA 可以作为蛋白质诱饵或者拮抗剂, 并通过作为竞争元件来阻断蛋白质的活性^[8]。例如: circAmotl1 与 Stat3 在 Dnmt3a 启动子区有共同位点并相互作用, 导致了细胞黏附、迁移、增殖、存活和伤口修复的增加。不仅如此, circAmotl1 还与 E2F1、E2F4、EGF、ETS-1、AP1、NF1 之间也存在着相互作用^[12]。

4.3 翻译蛋白

因为 circRNA 缺少 5'帽子结构、3'末端 poly(A)尾巴, 所以一直被认为是无翻译功能。近年发现, 一些 circRNA 是可以编码蛋白的。例如: CircPP1R12A 编码一个功能性蛋白, ZHENG 等^[13]称之为 CircPPP1R12A-73aa, 而体内外实验发现可以增强结肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力的是 CircPP1R12A-73aa 而不是 circPPP1R12A。最后, 证实了 circPPP1R12A-73aa 是通过激活 Hippo-Yap 信号通路促进了结肠癌细胞的生长和转移。circSHPRH 编码 SHPRH-146aa, SHPRH-146aa 可以避免 SHPRH 被泛素蛋白酶体降解。E3 的连接酶 SHPRH, 可以泛素化增殖细胞核抗原(PCNA), 从而抑制细胞恶性增殖行为和降低致癌性^[14]。

5 circRNA 与胃癌

胃癌是常见的胃肠道恶性肿瘤之一, 同时位居全

世界死亡原因第 3 名。虽然近年来手术和化学治疗效果显著提升, 但是由于肿瘤转移和复发的原因, 胃癌患者的 5 年总生存率依然低于 30%^[15], 故需要寻求特异性显著及敏感性强的早期诊断生物标志物和新的治疗手段。研究发现, 胃癌中有许多表达异常的 circRNA, 并调控着胃癌的发生发展, 加之 circRNA 的稳定性和组织特异性, 均表明了 circRNA 今后有可能成为一种新的生物标记物用于诊断, 也可能成为新的治疗靶点。

5.1 促进胃癌发生发展的 circRNA

有一部分 circRNA 在胃癌中呈现高表达水平, 起着促进胃癌发生发展的作用。WANG 等^[16]检测到位于细胞质中的 circOSBPL10 在胃癌组织中高表达, 并且可以作为胃癌患者总生存期和无病生存期的一个预后指标。CircOSBPL10 作为 miR-136-5P 的海绵促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。ZHU 等^[17]发现 circNHSL1 主要存在于细胞质中, 而且在胃癌组织和细胞中高表达, 与临床病理参数进行相关性分析, 发现其表达水平与病理 T 分期、淋巴结转移、远处转移呈正相关, 同时发现 circNHSL1 的表达水平与 miR1306-3p 的表达水平呈负相关, 而 miR-1306-3p 的表达水平又与 SIX1 的表达水平呈负相关。进一步研究证实 circNHSL1 充当 miR-1306-3p 海绵, 缓解了 miR-1306-3p 对 SIX1 的抑制作用, 然后 SIX1 直接与 Vimentin 的启动子区域结合, 在转录水平上增强了 Vimentin 的表达, 施展增强胃癌细胞迁移和侵袭的能力, 促进胃癌的进展。据报道, 细胞周期或凋亡异常可以导致肿瘤的异常增殖。比如: 与癌旁组织比较, circPDSS1 在胃癌组织中的水平升高。采用流式细胞仪分析, circPDSS1 表达敲除后, 使胃癌细胞较多分布在 G₀/G₁ 期, 促进细胞凋亡。circPDSS1 过表达, 则结果相反^[18]。

5.2 抑制胃癌发生发展的 circRNA

在胃癌中还同样存在着可以抑制胃癌发生发展的 circRNA。circ ZFR 成为 miR-107 和 miR-130a 的海绵调节 PTEN 可以阻滞细胞周期, 促使细胞凋亡, 然后抑制胃癌细胞增殖^[19]。circRNA_100269 之前就被发现是一种预测肿瘤复发的生物标志物, 但其在胃癌中的表达水平和功能尚不清楚。ZHANG 等^[20]采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测到 circRNA_100269 在胃癌组织和细胞中表达下降, 后续试验证明了其靶向 miR-630 抑制肿瘤细胞生长。DAI 等^[21]从众多 circRNA 中筛选出 circGRAMD1B, 检测了其在胃癌组织和细胞中的表达水平, 发现 circGRAMD1B 处于低表达的状态。后来通过一系列实验证实了 circGRAMD1B 作为抑癌基因, 扮演 miR-130a-3p 的竞争性内源 RNA 的角色来抑制胃癌细胞的生长, 减弱胃癌细胞迁移、侵袭能力。

circRNA 在胃癌中的差异性表达, 可以预示着胃

癌的发展,今后很有可能成为一种早期诊断和预后评估的新的生物标志物。然而,关于胃癌患者血浆中 circRNA 的研究很少。JIANG 等^[22]回顾了多个 circRNA 研究,通过 meta 分析显示,这些 circRNA 的敏感性、特异性和 AUC 值均在 70% 以上,确定了 circRNA 对胃癌有很高的诊断价值。hsa_circ_0021087 和 hsa_circ_0005051 也首次被证实在胃癌组织、细胞和血浆中的表达明显下调,提示它们可作为一种新的无创性生物标志物应用于胃癌的诊断。而且,hsa_circ_0021087 在胃癌患者术前、术后血浆的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。更加有力地验证了血液中特异的 circRNA 可用于早期胃癌的诊断和术后评估^[23]。

5.3 激活信号通路的胃癌相关 circRNA

有时 circRNA 不只是调节靶基因,还可以激活一些癌症相关通路发挥作用。例如:Wnt/ β -catenin 是一条经典的、与细胞增殖相关的信号通路。LIU 等^[24]将胃癌组织和细胞中的 circHIPK3 表达水平与其在癌旁组织和正常胃黏膜上皮细胞中的表达水平进行比较,发现 circHIPK3 在胃癌组织和细胞中高表达。根据收集的随访数据进行生存分析发现 circHIPK3 的表达水平和胃癌患者的总生存期呈负相关。沉默 circHIPK3 不仅可以减弱细胞的增殖和迁移能力,还能下调 WNT1、TCF4 和 β -catenin 的表达水平。circHIPK3 最终被证明是通过调控 Wnt/ β -catenin 通路促进胃癌细胞的增殖和迁移。circMRPS35 在胃癌组织中的表达明显降低。circMRPS35 表达水平与临床病理参数 TNM 分期、淋巴转移及肿瘤大小有关,与 FOXO1/3a 的表达呈正相关。研究证明 circMRPS35 作为一个支架,将组蛋白乙酰转移酶 KAT7 募集到 FOXO1 和 FOXO3a 基因的启动子上,然后 circM-

RPS35 直接与 FOXO1/FOXO3a 启动子区域特异性结合,在体内外发挥抑制胃癌细胞增殖和侵袭的能力。GO 富集和 KEGG 通路分析也表明,FOXO 信号通路是其相关性最强的通路。总之 circMRPS35 是通过调控组蛋白修饰触发了 FOXO 通路来抑制胃癌的进展^[25]。

5.4 影响上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition,EMT)的 circRNA

EMT 是指上皮细胞失去黏附等特性,变成具有运动性、迁移性和侵袭性的间充质干细胞。在 EMT 进展过程中 E-cadherin 等上皮标志物表达减少,而 N-cadherin、Vimentin 和 claudin 等间充质标志物表达增加。还有多种 EMT 转录因子(EMT-TF),包括 Snail、Twist 和 Zeb 家族,汇聚成 EMT 调控因子。目前已经有研究发现 EMT 参与肿瘤转移过程^[26]。ZHANG 等^[27]发现 circCACTIN 在胃癌组织和胃癌细胞中的表达水平明显增高。敲除 circCACTIN 后可抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和下调 Vimentin 和 Snail1 的表达,上调 E-cadherin 的表达。过表达则呈现相反的情况,但对胃癌细胞的增殖无影响。他们同时还证明了 circCACTIN 通过竞争 ceRNA 的机制影响胃癌的进展。circHIAT1 过表达可以显著降低细胞存活率,促使胃癌细胞凋亡,还能使 E-cadherin 水平明显升高,而 N-cadherin、Vimentin 和 Zeb1 水平显著降低,由此可见 circHIAT1 还可以抑制 EMT 的发生。深入研究发现 circHIAT1 除了通过阻碍细胞生长、抑制 EMT 过程,还抑制 PTEN/PI3K/AKT 和 ERK 信号通路发挥抗肿瘤作用^[28]。另外,还有 circ_0000267 也可以促进胃癌细胞的增殖、转移和 EMT 过程^[29]。胃癌中不同的 circRNA 的表达及临床价值见表 1。

表 1 胃癌中不同的 circRNA 的表达及临床价值

circRNAs	表达	功能	临床病理参数联系	参考文献
circOSBPL10	升高	促进细胞生长、迁移和侵袭	总生存期和无病生存期	[16]
circNHSL1	升高	促进细胞迁移和侵袭	T 分期、淋巴结转移和远处转移	[17]
circPDSS1	升高	促进细胞周期、抑制凋亡	预后不良	[18]
circZFR	降低	阻滞细胞周期、促进凋亡	未知	[19]
circRNA_100269	降低	抑制细胞生长	肿瘤复发	[20]
circGRAMD1B	降低	抑制细胞增殖、迁移和侵袭	肿瘤大小、T 分期	[21]
circHIPK3	升高	促进细胞增殖和迁移	总生存期	[24]
circMRPS35	降低	抑制细胞增殖和侵袭	TNM 分期、淋巴转移及肿瘤大小	[25]
circCACTIN	升高	促进细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 过程。	未知	[27]
circHIAT1	降低	促进细胞凋亡和抑制 EMT 过程	未知	[28]
circ_0000267	升高	促进细胞增殖、转移和 EMT 过程	肿瘤大小、淋巴结转移	[29]

6 小 结

circRNA 从一开始被认为无生物学功能,到今天成为疾病领域研究热点,尤其是在癌症中存在着重大

作用并得到科学家的认可。尽管如此,由于 circRNA 与线性 RNA 的序列几乎完全重叠,使得对 circRNA 的表达和功能的准确评估仍然具有挑战性。例如:外

显子 circRNA 是通过反向剪接形成,那剪接体是如何特异性地识别 circRNA 的外显子,而不是线性 RNA 的这些外显子。最近的研究发现 m6A 修饰的 circRNA 通常来自 mRNAs 中没有甲基化的外显子,而甲基化的 mRNA 外显子的 circRNA 稳定性较差,至于 m6A 修饰是否会影响 circRNA 的稳定性仍不清楚。circRNA 又是如何降解的,以及环状结构可能赋予与它们对应的线性 RNA 哪些不同的功能。circRNA 的功能含义只被初步探索,可能是由于研究工具的限制^[30]。已有越来越多的研究证明了 circRNA 与胃癌的发生发展密切相关,预示着 circRNA 未来极有可能呈为胃癌新的治疗靶点和生物标志物。circRNA 表达水平与临床病理参数分析,发现其表达水平可与性别、肿瘤大小、浸润深度、TNM 分期、癌胚抗原等相关。但这些结果仍然需要在更多的病例中得到证实。目前的研究标本主要是肿瘤组织,考虑到采集肿瘤组织操作不便,加之 circRNA 可存在于唾液、血液等体液中。所以今后可着重检测体液中 circRNA 的水平并分析它的敏感度及特异性,研究 circRNA 更重要的目的是为了早诊断,早治疗。目前针对胃癌的治疗主要包含手术治疗、化疗和放疗。手术治疗对于早期胃癌的效果较好。而对于晚期胃癌患者来说则建议选择新辅助治疗,或者单一的放化疗。部分患者对化疗或者放疗不敏感或者耐受性较差,而且抗癌药物开发周期较长,如何提高药物及射线的敏感性也是需要探究的难题。胃癌最让人困扰的问题就是复发。很多患者因为工作、生活、还有胃镜检查繁琐耗时等原因,总是忽略胃镜检查。所以寻求检测胃癌复发的新方式也是胃癌治疗的重中之重。目前已经有一些 circRNA 被研究者发现可以用于预测胃癌复发,且改善耐药。但是 circRNA 的各种研究最终的目的是应用于临床工作中,所以仍需要大量的试验、时间来证明。同时也要做好对大众普及胃癌方面的知识,提高体检的意识等工作。毕竟胃癌形成的过程复杂,研究者们也面临着多方面的挑战,需要更多时间、精力去攻克。

7 展 望

circRNA 的发现为胃癌研究者、临床医生和胃癌患者带来了希望,为目前治疗方式的“瓶颈期”开拓新的视角,提供了新的思路。尽管现在对 circRNA 的认识还不够全面,相信随着新技术的应用和科学家的不断努力,circRNA 的神奇奥秘终将会被解开。总之,circRNA 潜力无穷,未来可期。

参考文献

[1] SANGER H L,KLOTZ G,RIESNER D,et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-

paired rod-like structures[J]. P Natl A Sci, 1976,73(11):3852-3856.

[2] COCQUERELLE C,MASCREZ B,HÉTUIN D,et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. Faseb J,1993,7(1):155-160.

[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]. PLoS One,2012,7:e30733.

[4] JECK W R,SORRENTINO J A,WANG K,et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. RNA, 2013, 19:141-157.

[5] GLAŽAR P,PAPAVASILEIOU P,RAJEWSKY N. circBase:a database for circular RNAs [J]. RNA,2014,20:1666-1670.

[6] SUZUKI H,TSUKAHARA T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs [J]. Int J Mol Sci,2014,15:9331-9342.

[7] 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):14542-14547.

[8] SHANG Q,YANG Z,JIA R,et al. The novel roles of circRNAs in human cancer [J]. Mol Cancer,2019,18(1):6.

[9] ZHONG Y,DU Y,YANG X,et al. Circular RNAs function as ceRNAs to regulate and control human cancer progression[J]. Mol Cancer, 2018,17(1):79.

[10] ZENG K X,HE B S,YANG B B,et al. The prometastasis effect of circANKS1B in breast cancer[J]. Mol Cancer,2018,17(1):160.

[11] CHENG Z A,YU C T,CUI S H,et al. circTP63 functions as a ceRNA to promote lung squamous cell carcinoma progression by upregulating FOXM1 [J]. Nat Commun, 2019, 10 (1):3200.

[12] 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,2017,25:2062-2074.

[13] ZHENG X,CHEN L J,ZHOU Y,et al. A novel protein encoded by a circular RNA circPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling[J]. Mol Cancer,2019,18(1):47.

- [14] ZHANG M L, HUANG N N, YANG X S, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2018, 37: 1805-1814.
- [15] 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]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):20.
- [16] WANG S, ZHANG X, LI Z, et al. Circular RNA profile identifies circOSBPL10 as an oncogenic factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(44):6985-7001.
- [17] 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]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):126.
- [18] OUYANG Y M, LI Y J, HUANG Y G, et al. CircRNA circPDSS1 promotes the gastric cancer progression by sponging miR-186-5p and modulating NEK2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234:10458-10469.
- [19] LIU T, LIU S, XU Y, et al. Circular RNA-ZFR inhibited cell proliferation and promoted apoptosis in gastric cancer by sponging miR-130a/miR-107 and modulating PTEN[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(4):1394-1417.
- [20] ZHANG Y, LIU H, LI W D, et al. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(1): 1585-1594.
- [21] DAI X L, GUO X, LIU J J, et al. Circular RNA circGRAMD1B inhibits gastric cancer progression by sponging miR-130a-3p and regulating PTEN and p21 expression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21):9689-9708.
- [22] JIANG F, HONG F L, SHAH M W, et al. Circular RNAs as diagnostic biomarkers in gastric cancer: A meta-analysis review[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(6):152419.
- [23] HAN L, ZHANG X Y, WANG A M, et al. A dual-circular RNA signature as a non-invasive diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:184.
- [24] LIU W G, XU Q. Upregulation of circHIPK3 promotes the progression of gastric cancer via Wnt/ β -catenin pathway and indicates a poor prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23:7905-7912.
- [25] JIE M M, WU Y R, GAO M Y, et al. CircM-RPS35 suppresses gastric cancer progression via recruiting KAT7 to govern histone modification[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):56.
- [26] SHANG B Q, LI M L, QUAN H Y, et al. Functional roles of circular RNAs during epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):138.
- [27] ZHANG L, SONG X, CHEN X, et al. Circular RNA circCACTIN promotes gastric cancer progression by sponging miR-331-3p and regulating TGFBR1 expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5):1091-1103.
- [28] QUAN J Z, DONG D F, LUN Y, et al. Circular RNA circHIAT1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cell lines through downregulation of miR-21[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34:e22458.
- [29] CAI X P, NIE J Y, CHEN L D, et al. circ_0000267 promotes gastric cancer progression via sponging MiR-503-5p and regulating HMGA2 expression[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(2):e1093.
- [30] LI X, YANG L, CHEN L L. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(3):428-442.

(收稿日期:2020-10-22 修回日期:2020-12-18)