

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 2 月 8 日 第 31 卷 第 3 期 (Volume 31 Number 3)



3 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 85 circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展
吴雨林, 楼晓军, 范依静
- 92 慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展
曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯
- 98 老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况
林珏, 张敏, 鄧敏
- 105 影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素
王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺

基础研究

- 113 PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究
胡晓, 郭然, 张旭光

临床研究

- 121 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析
占路娟, 朱丽燕, 刘艺超

消 息

- 104 《世界华人消化杂志》栏目设置
112 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
128 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

王荣福, 医学和理学博士, 主任医师、二级教授, 博导. 1982年毕业于福建医科大学获医学学士学位, 1992年获法国巴黎五大医学博士学位, 1995年获法国图卢兹三大药理学博士. 以第一作者及通讯作者发表SCI及国内核心期刊论文500多篇, 其中SCI论文60篇. 先后主持国家自然科学基金7项, 国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家重大科研设备开发项目、国家十一五和十二五支撑项目子课题各1项. 获北京市住培优秀指导教师、国家优秀住培基地主任、北京大学优秀教学奖、北京大学优秀教材奖和中华医学会核医学分会卓越成就奖. 教育部“核技术应用”重点学科学术带头人, 北京大学核医学系主任, 北京核学会核医学与分子影像专业委员会主任委员, 北京市住院医师规范化培训核医学专业委员会主任委员.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 31 Number 3 February 8, 2023

REVIEW

- 85 Role of circRNAs in gastric cancer
Wu YL, Lou XJ, Fan YJ
- 92 Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis
Zeng XP, Zeng JH, Wang R, Wang W
- 98 Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease
Lin J, Zhang M, Zhi M
- 105 Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy
Wang K, Xu WT, Kou WJ, Qi XS

BASIC RESEARCH

- 113 Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa
Hu X, Guo R, Zhang XG

CLINICAL RESEARCH

- 121 Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery
Zhan LJ, Zhu LY, Liu YC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 3 February 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, No. 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展

吴雨林, 楼晓军, 范依静

吴雨林, 范依静, 浙江中医药大学第四临床医学院 浙江省杭州市 310053

楼晓军, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

吴雨林, 硕士研究生在读, 主要从事早期胃癌的临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由吴雨林完成; 楼晓军审校; 范依静参与修改.

通讯作者: 楼晓军, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科. lou.xj.01@163.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2023-01-04

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-08

Role of circRNAs in gastric cancer

Yu-Lin Wu, Xiao-Jun Lou, Yi-Jing Fan

Yu-Lin Wu, Yi-Jing Fan, The Fourth Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Xiao-Jun Lou, Jiaying Hospital of T.C.M, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Lou, Chief Physician, Jiaying Hospital of T.C.M, No. 1501 Zhongshan East Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. lou.xj.01@163.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2023-01-04

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a large class of non-coding RNAs with single-strand covalently closed loops, formed by reverse splicing, which widely exist in many cell lines and diverse species. Some circRNAs have highly evolutionarily conserved sequences, or tissue-specific

or cell-specific expression patterns, and many circRNAs are extremely stable. In the past decades, accumulating evidence has indicated that circRNAs participate in the mechanisms associated with the development of many kinds of tumors, exert important biological functions by acting as microRNA or protein 'sponges', transcriptional regulatory factors, and protein translation templates, and play key roles in the occurrence and development of gastric cancer. This review comprehensively summarizes the biogenesis, characteristics, and biological functions of circRNAs, and the molecular mechanisms underlying the role of circRNAs in the carcinogenesis and progression of gastric cancer.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: circRNA; MicroRNA sponge; RNA binding protein; Gastric cancer; biomarker

Citation: Wu YL, Lou XJ, Fan YJ. Role of circRNAs in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 85-91

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/85.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.85>

摘要

环状RNA是通过反向剪接形成的一大类单链共价闭合的非编码RNA, 广泛存在于多个细胞系和不同物种中, 具有高度保守的序列, 在特定组织或发育阶段特异性表达, 并极其稳定. 新近证据表明, 环状RNA与各类肿瘤密切相关, 可作为微小RNA及蛋白质“海绵”、转录调节因子、蛋白质翻译模板等角色, 在胃癌发生发展机制中发挥着多种重要作用. 本文就环状RNA的生物发生、特性、生物学功能、介导胃癌发生发展的潜在作用等方面研究现状进行了综述.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环状RNA; microRNA海绵; RNA结合蛋白; 胃癌; 诊断标志物

核心提要: circRNA作为分子调控机制可能是胃癌癌变的关键中介, 控制着许多涉及基因和信号分子的级联反应. 本文综述了circRNA参与胃癌的发生和进展及其对胃癌早期诊断和治疗的贡献.

文献来源: 吴雨林, 楼晓军, 范依静. circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 85-91

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/85.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.85>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)作为癌症相关死亡的第四大原因^[1], 是全球目前所重视的主要公共卫生问题之一. 环状RNA(circular RNA, circRNA)在最初并未受到较多关注, 在长达三十余年时间内被认为是细胞内mRNA剪接错误导致的无功能副产物^[2]. 随后, 由于分子生物学领域的不断进步和高通量测序等技术的广泛使用, circRNA的研究持续完善不断扩充, 许多数据支持circRNA在胃癌发生发展中的作用. 据报道, 多种circRNA在胃癌组织或细胞系中异常表达, 探索胃癌相关circRNA作为生物标志物或靶点的机制及潜能将为胃癌早期诊断、预后和有效治疗提供新的方向和可能性, 具有明确的临床意义.

1 circRNA概述

1.1 circRNA的发生和类别 CircRNA作为一种缺少5'端和3'端的共价闭环状结构的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 由一种称为反向剪接的非常规方式产生. 在反向剪接过程中, 下游的5'剪接供体部位与上游的3'剪接受体部位共价连接, 同时剪接体移除全部或部分内含子后其余序列再次连接, 形成单链共价闭环^[3]. 常规剪接点的突变或使用剪接体的通用抑制剂异银杏双黄酮, 均可一定程度上抑制反向剪接从而减少circRNA的产生^[4], 这表明circRNA的反向剪接利用了常规剪接体或线性剪接相同的剪接位点. 具体circRNA类别及形成方式见图1.

1.2 circRNA合成的可能机制 既往有报道阐述了circRNA的4种可能形成机制^[4,10]: (1)套索驱动环化: 一个外显子的3'端与另一外显子的5'端通过核糖体蛋白的连续组装形成套索结构, 导致外显子跳读并驱动环化形成circRNA; (2)反向重复序列驱动环化: 含有反向重复元件的两个内含子, 如Alu元件, 由互补的碱基配对, 使下游剪接位点与上游剪接位点紧密接近, 构成并排的双链, 推动环化反应从而形成circRNA; (3)RNA结合蛋白

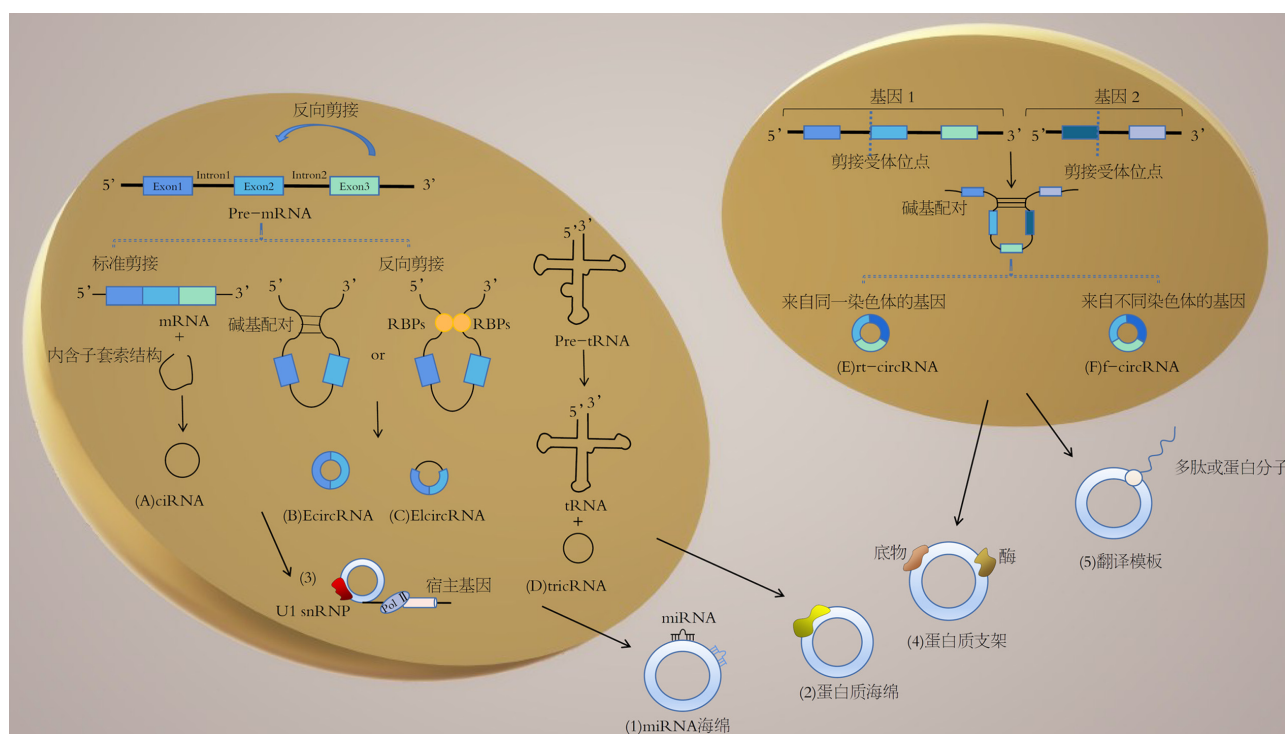
(RNA binding proteins, RBPs)驱动环化: 内含子中RBPs的保守结合序列通过结合外显子侧翼的内含子, 引起下游内含子与上游内含子的相互作用而促进环化, 原理基本同(2); (4)tRNA前体剪接途径: tRNA剪接内切酶复合体(tRNA splicing endonuclease complex, TSEN)识别bulge-helix-bulge(BHB)序列, 再切除tRNA前体的内含子, 连接末端形成tRNA和tRNA内含子circRNA. 然而目前circRNA生成的具体机制尚未明确, 相关证据并不充分, 仍需要持续且更深入的研究.

2 circRNA经典功能角色与胃癌发生发展机制的关系

circRNA以不同的角色发挥其功能(图1), 影响胃癌发生和进展. 在此, 我们讨论了circRNA主要的作用机制, 并通过特定的例子说明其与胃癌的关系.

2.1 circRNA作为microRNA(miRNA)分子“海绵”影响胃癌发生发展 miRNA作为另一类非编码RNA, 在翻译后水平上参与基因表达调控, 其失调与胃癌的发生有关^[11]. circRNA具有多个miRNA反应元件(microRNA response elements, MER)^[12], 可作为分子海绵以及内源竞争RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)与相应的miRNA吸附结合. 其于胃癌的致癌或抑癌功能极其可能通过与miRNA的竞争性结合, 促使miRNA降解, 或降低miRNA对mRNA的3'端非翻译区靶向结合的能力, 影响下游miRNA分子信号通路, 直接或间接调控胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移等肿瘤活动^[13,14].

既往一些研究已经证明了circRNA在胃癌中的miRNA海绵作用. CIRS-7/CDR1as是第一批被指出可作为miRNA海绵从而起到调控作用的circRNA. Pan等人^[15]随后研究发现并证实, CIRS-7/CDR1as的过表达可通过PTEN/PI3K/AKT信号通路拮抗miR-7诱导的抑癌作用, 并认为该circRNA的异常表达与细胞增殖、凋亡以及TNM分期和预后相关. 在Yang和Wang等人的研究^[16,17]中, circHIPK3和circSMAD4均于胃癌组织中过度表达, 分别通过miR-637/AKT1轴、miR-1276/WNT/ β -catenin轴促进胃癌细胞的生长和代谢. hsa_circ_0081143^[13]被报道在体内发挥海绵作用, 从而下调miR-646, 进一步与miR-646靶点细胞周期蛋白依赖性蛋白6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)相互作用, 因而可能在胃癌进展过程中发挥调节癌基因的作用. circCOL1A2通过阻隔miR-1286来调节泛素特异性蛋白酶10(ubiquitin-specific protease 10, USP10), 进而诱导复制激活因子C2刺激胃癌细胞的迁移和侵袭^[18]. 另外, circ_0063526被证明为miR-449a的分子海绵, 可通过调节miR-449a/SHMT2轴, 增强胃癌细胞对顺铂(cisplatin, CDDP)的耐药性^[19], 为胃癌治疗策略提供了一种新思路.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.85 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 circRNA的形成、分类及其相关角色功能。 (A)内含子circRNA: 当一个或多个内含子在不脱支酶介导的线性化的情况下可保持环状形态, 从而产生内含子circRNA^[5]; (B)外显子circRNA: 在细胞核或线粒体中由单个或多个外显子组成^[6]; (C)外显子-内含子circRNA: 当外显子circRNA保留部分内含子序列的条件下便可形成^[7]; (D)tRNA内含子circRNA: 由tRNA前体剪接后形成^[8]; (E)Readthrough circRNA: 是转录终止失败而得到的产物, 包含来自相邻基因中的外显子^[9]; (F)融合circRNA: 发生于染色体易位过程中, 包含来自两个远距离基因中的外显子^[9]。 (1) miRNA海绵: 与相应的miRNA吸附结合影响下游信号通路; (2)蛋白质海绵: 与蛋白质结合影响其功能及活性; (3)调控基因表达: 通过与U1核内小核糖核蛋白结合, 调节RNA聚合酶 II 的活性, 在转录水平上调控基因的表达; (4)蛋白质支架: 作为支架来增强酶反应动力学; (5)翻译模板: 可编码特殊的多肽或蛋白并具备相关生物学功能。 Intron: 内含子; Exon: 外显子; mRNA: 信使核糖核酸; Pre-mRNA: 信使核糖核酸前体; RBPs: 核糖核酸结合蛋白; Pre-tRNA: 转运核糖核酸前体; ciRNA: 内含子环状核糖核酸; EcircRNA: 外显子环状核糖核酸; ElcircRNA: 外显子-内含子环状核糖核酸; tRNA: 转运核糖核酸; tricRNA: 转运核糖核酸内含子环状核糖核酸; rt-circRNA: Readthrough环状核糖核酸; f-circRNA: 融合环状核糖核酸; miRNA: 微小核糖核酸; U1 snRNP: U1核内小核糖核蛋白; Pol II: RNA聚合酶 II。

2.2 circRNA与蛋白质互相作用在胃癌细胞中的功能
一些circRNA以蛋白质“海绵”、调节因子或支架的身份, 通过调节下游信息通路, 影响肿瘤细胞的恶性行为^[4,20]。

Pereira团队^[21]分析了54个circRNA中存在的RBP位点, 其中, IGF2BP2和MOV10能够与这项研究中的所有circRNA结合; 此外, LIN28A和LIN28B在11个circRNA中均有结合位点, 并且在一项Meta分析中被报道与胃癌相关^[22]。另一项研究^[23]中, Y-box结合蛋白-1(Y-box binding protein 1, YBX1)也是一种可与circRNA互相作用的RBP, circFAT1能直接与其结合进而间接阻断胃癌细胞的发生发展。Yang等人^[24]表明circ-HuR在胃癌组织中表达下调, 这种异常表达对胃癌细胞的生长、侵袭和转移均有抑制作用。进一步分析机制发现, circ-HuR可与CCHC型锌指核酸结合蛋白(CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein, CNBP)相互作用, 抑制CNBP与人类抗原R(human antigen R, HuR)启动子的结合, 导致HuR下调, 起到抑制肿瘤进展的作用。此外, 有关于HuR,circTHBS1

还能与其互相作用提高由HuR介导的抑制素 β A(inhibin subunit beta A, INH β A)癌基因mRNA的稳定性, 激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)途径增强胃癌恶性程度^[25]。

与此同时, 可在细胞核中富集的circRNA有机会参与基因表达的调控, 通过与U1核内小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleic protein, snRNP)或参与转录的蛋白结合, 调节RNA聚合酶 II(RNA-pol II RNA polymerase II, Pol II)的活性, 在转录水平上调控基因的表达^[26]。Ding研究^[27]发现, 沉默NURF复合体亚基BPTF、RBBP4或SNF2L可诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移和侵袭, 并认为NURF复合体也促进了胃癌的进展; 定位于细胞核的circ_DONSON则可招募NURF复合体至SOX4启动子并启动其转录从而抑制胃癌的生长。

circRNA还可作为蛋白质支架来增强酶反应动力学, 例如, circ_CEA^[28]起到支架作用并增强抑癌基因p53和细胞周期蛋白依赖性蛋白1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)之间的相互作用, 由CDK1介导的p53于Ser315位

点的磷酸化因此而强化, 导致p53的活性被抑制, 使胃癌细胞免受应激诱导的凋亡, 于是circ_CEA靶向药物与化疗药物联合应用可能增加胃癌细胞的凋亡率, 缩小肿瘤体积, 减轻化疗药物的副作用。

2.3 circRNA作为翻译模板调节胃癌发生发展 最初, circRNA被预计是一类没有蛋白质编码能力的ncRNA^[29]。然而有研究表明, 包含起始密码子(AUG)、开放阅读框(open reading frame, ORF)、m6A内部核糖体进入位点(m6A internal ribosome entry site, MIREs)和内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)^[30]的circRNA可以通过滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)驱动翻译^[31,32], 因此可编码特殊的多肽或蛋白并具备相关生物学功能, 例如, Qu等^[33]研究者研发了一种具有编码Spike蛋白受体结合域(RBD)的circRNA疫苗, 可以有效增强对抗新冠病毒的能力。

目前circRNA翻译功能在胃癌中的相关研究较少, 其中, circMAPK1被报道可编码新型抑癌蛋白MAPK1-109aa, 该蛋白通过竞争性结合MEK1并削弱MAPK1的磷酸化, 从而抑制MAPK1通路及其下游因子的激活, 削弱胃癌细胞增殖和侵袭的能力^[34]。在有关circGSPT1的研究中, Hu等人^[35]发现该circRNA可由IRES驱动编码一个功能性多肽, 称为GSPT1-238aa, 其在体外可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。他们还证实GSPT1-238aa能与Vimentin/Beclin1/14-3-3复合体结合, 通过PI3K/AKT/mTOR信号通路调节胃癌细胞的自噬, 并认为该蛋白极有潜力作为胃癌治疗的新靶点。

根据生物信息学算法, 应有数千个起到编码蛋白质作用的circRNA。然而, 到目前为止, 只有少数被证明具有翻译功能, 因而circRNA的翻译能力仍存在争议。有研究认为^[10], 这种翻译可能是无效的: 由于一个环状结构RNA的同一ORF的始末位置非常接近, 据此, 翻译过程的起始和终止将同时于同一位置发生, 该情况在目前已知条件下难以成立。总而言之, circRNA翻译功能这一假设应考虑其他证据来源来支持, 有待进一步的全面研究。

3 circRNA影响肿瘤生物学行为在胃癌发生发展中的作用

胃癌发生发展涉及多个方面, 例如癌细胞的生长、死亡和肿瘤微环境等, 都共同决定了其生物学行为。已有大量研究表明, circRNA在胃癌组织中高度特异性表达, 其表达水平与胃癌的恶性肿瘤生物学行为密切相关, 在影响胃癌发展方面发挥着重要作用。

3.1 调控细胞周期和调节细胞增殖、自噬、凋亡 研究发现许多在组织及细胞中异常表达的circRNA具有影响细胞周期或调节细胞增殖、死亡的能力。例如, circFOXO3通过与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-

dependent kinase 2, CDK2)和p21结合形成三元复合物circFOXO3-p21-CDK2, 该三元复合物阻断细胞周期蛋白E(cyclinE)/CDK2复合物的形成, 同时消除p21对细胞周期蛋白A(cyclinA)/CDK2复合物的抑制, 使细胞周期在G1期停滞, 抑制细胞增殖^[36]。在胃癌中, Xie等人^[37]发现hsa_circ_0006470的过表达可显著诱导细胞周期阻滞而无法进入S期, 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和活力以阻止胃癌的发生发展。另外, Wang^[38]认为circ_SKA3可能通过miR-520h/CDC42轴参与调节胃癌细胞增殖、细胞周期进程、集落形成、迁移、侵袭、凋亡。近期, Xu等学者^[39]还证明circST3GAL6通过调控FOXO2介导的转录抑制原癌基因MET, 而MET是经典自噬通路PI3K/Akt/mTOR的启动因素, circST3GAL6则可能诱导细胞凋亡和自噬抑制了胃癌细胞的恶性行为。

3.2 调节胃癌细胞铁死亡 铁死亡是近期发现的一种有别于细胞凋亡、坏死和自噬的新型细胞死亡类型, 它涉及铁依赖的过氧化脂质和活性氧的积累从而诱导细胞死亡, 并被认为是胃癌的一种抑癌机制^[40]。Jiang^[41]的研究认为, circ_0000190在抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的同时, 还通过miR-382-5P/ZnRF3轴促进Erastin和ras选择性致死化合物(ras selective lethal 3, RSL3)诱导的铁死亡进而阻滞胃癌的发展。而Li^[42]发现circ_0008035通过调控miR-599及其靶基因EIF4A1减少铁蓄积和削弱脂质过氧化, 从而抑制细胞铁死亡, 导致胃癌的侵袭和进展。

3.3 影响上皮间充质转化 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)即原有上皮表型的细胞的黏附性逐渐丢失, 分化为易侵袭、易迁移的间充质表型细胞的过程, 是肿瘤发展的重要途径, 伴随着大多数肿瘤细胞的转移。在大多数EMT过程中, 上皮型钙黏蛋白(E-cad)含量减少, 而神经钙黏蛋白(N-cad)、Vimentin和EMT-TF因子等的表达水平逐渐增强^[43]。一项研究^[44]中的体内外实验表明, circPTPN22可能通过与miRNA的竞争性结合靶向调控并促进EMT过程, 从而影响胃癌细胞的转移。在另一项研究中, hsa_circ_0005230同样通过海绵作用影响miR-1299/RHOT1通路, 增强EMT途径并影响胃癌的生物学行为^[45]。

3.4 血管生成 在胃癌的发展过程中, 癌细胞可以产生多种促进血管生成的蛋白质, 其中, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是一种经典的肿瘤血管形成分子, 诱导血管内皮细胞增殖, 促进肿瘤血管形成, 是肿瘤侵袭和转移的关键步骤, 与胃癌患者预后密切相关^[46]。Lu等人^[47]在研究circ-RanGAP1过程中发现其作为miR-877-3p的海绵, 上调VEGF的表达, 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭。另外, HuR是VEGF信号通路中的重要元件, 通过与VEGF信使RNA受体结

合并稳定其结构^[48], circSHKBP1则通过上调HuR促进VEGF的翻译^[49]. circ_0007099的表达在胃癌患者中下调, 其抗肿瘤功能可能通过介导miR-425-3p/GNG7轴抑制血管生成和葡萄糖代谢等胃癌细胞的恶性行为^[50]. Du等^[51]还发现EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)编码的circRNA, ebv-circLMP2A, 在调节EBV相关胃癌(EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC)的肿瘤血管生成中是必需的, 并可能为EBVaGC提供有价值的治疗靶点.

3.5 糖酵解代谢和组织缺氧 糖酵解是机体相对缺氧时获得能量的主要途径, 是肿瘤生长和发展的主要能量来源, 同时癌细胞可在一定程度上增加缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达, 促进肿瘤组织处血管生成, 与肿瘤的侵袭、浸润和转移紧密关联^[52], 是癌症恶变的重要始动因素. 一些circRNA已经显示出重编程细胞糖酵解的能力, 胃癌相关circRNA的下调可能会抑制胃癌细胞的糖酵解和其进展. Zhou等人^[53]的研究提出, circ_0006089可能通过海绵化miR-3P增强胃癌细胞糖酵解能力并促进其生长、转移. circDNMT1是新近发现的一种用于肿瘤治疗的circRNA, Li等学者^[54]研究发现circDNMT1可能是胃癌进展过程中糖酵解的重要贡献者, 认为circDNMT1的过表达抵消了miR-576-3P对葡萄糖摄取、丙酮酸产生、HIF-1 α 表达的抑制作用以及对葡萄糖摄取与乳酸生成比的升高作用, 提供胃癌进展的肿瘤微环境.

4 circRNA作为早期胃癌血清标志物

一些circRNA可以稳定地存在于人体体液中, 且丰度较高, 拥有较高的稳定性和重复性, 可作为液体活检的生物标志物^[55].

Roy等人^[56]认为血清circRNA指标可以有效识别早期胃癌患者, 并根据胃癌术后患者血清标本中多种circRNA的表达减少这一结果, 认为它们具有肿瘤特异性, 并极有可能起源于体循环. Reis-das-Mercês^[57]发现5种circRNA(hsa_circ_0000211、hsa_circ_0000284、hsa_circ_0000524、hsa_circ_0001136和hsa_circ_0004771)在胃癌组织中的表达均显著上调, 其中, 有3种circRNA的qPCR表达谱在组织和血液两种类型的样本中相近, 也就是说, 这些circRNA作为侵袭性较小的胃癌血清学生物标志物具有巨大的临床应用潜力.

许多胃癌患者难以被早期诊断是由于其中相当一部分是由胃炎转化而来, 因此区分胃癌和胃炎也尤为重要. 为此, Ma等人^[44]收集了104例健康者、70例胃炎患者和120例胃癌患者的血液样本, 以检测circPTPN22表达水平的差异. 研究结果表明, 血清circPTPN22水平在这三种人群中呈阶梯式升高, 在诊断胃癌的敏感性(78%)、

特异性(84%)、总体准确率(80%)、阳性预测值(84%)和阴性预测值(76%)方面, circPTPN22均高于临床上常用的CEA和CA199.

5 结论和展望

在过去的十年中, circRNA已经成为一大类重要的非编码RNA, 其中许多circRNA通过不同的作用机制在胃癌的发生和发展中发挥关键作用, 这些分子作为胃癌诊断、预后的生物标记物以及治疗干预方面均具有明确的前景. 因此, 为了更好地指导、归纳和实验设计, 不同的研究团队已鉴定和记录了数以万计的circRNA, 特别是归纳了癌症特异性circRNA的综合数据库CSCD^[58]. 然而, 对于这样一个相对年轻的研究领域, 目前还没有circRNA显示出在该领域临床实践中的适用性, 仍有复杂的争议亟待解决以及严峻的挑战需要面对, 这对推动未来胃癌诊断、预后监测生物学标志物以及治疗靶点至关重要.

6 参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 2 Xu C, Zhang J. Mammalian circular RNAs result largely from splicing errors. *Cell Rep* 2021; 36: 109439 [PMID: 34320353 DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109439]
- 3 Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 675-691 [PMID: 31395983 DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7]
- 4 Ward Z, Pearson J, Schmeier S, Cameron V, Pilbrow A. Insights into circular RNAs: their biogenesis, detection, and emerging role in cardiovascular disease. *RNA Biol* 2021; 18: 2055-2072 [PMID: 33779499 DOI: 10.1080/15476286.2021.1891393]
- 5 Tang X, Ren H, Guo M, Qian J, Yang Y, Gu C. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 2021; 19: 910-928 [PMID: 33598105 DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.018]
- 6 Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: an integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. *Genome Biol* 2020; 21: 101 [PMID: 32345360 DOI: 10.1186/s13059-020-02018-y]
- 7 Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 188-206 [PMID: 34912049 DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y]
- 8 Schmidt CA, Giusto JD, Bao A, Hopper AK, Matera AG. Molecular determinants of metazoan tricRNA biogenesis. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 6452-6465 [PMID: 31032518 DOI: 10.1093/nar/gkz311]
- 9 Vidal AF. Read-through circular RNAs reveal the plasticity of RNA processing mechanisms in human cells. *RNA Biol* 2020; 17: 1823-1826 [PMID: 32783578 DOI: 10.1080/15476286.2020.1805233]
- 10 Li R, Jiang J, Shi H, Qian H, Zhang X, Xu W. CircRNA: a rising star in gastric cancer. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 1661-1680 [PMID: 31659415 DOI: 10.1007/s00018-019-03345-5]
- 11 Zeng X, Xiao J, Bai X, Liu Y, Zhang M, Liu J, Lin Z, Zhang Z. Research progress on the circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA

- axis in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2022; 238: 154030 [PMID: 36116329 DOI: 10.1016/j.prp.2022.154030]
- 12 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
- 13 Xue M, Li G, Fang X, Wang L, Jin Y, Zhou Q. hsa_circ_0081143 promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-646/CDK6 pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 25 [PMID: 30733646 DOI: 10.1186/s12935-019-0737-x]
- 14 Wang KW, Dong M. Role of circular RNAs in gastric cancer: Recent advances and prospects. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11: 459-469 [PMID: 31236197 DOI: 10.4251/wjgo.v11.i6.459]
- 15 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 440-446 [PMID: 28608528 DOI: 10.1002/jcb.26201]
- 16 Yang D, Hu Z, Zhang Y, Zhang X, Xu J, Fu H, Zhu Z, Feng D, Cai Q. CircHIPK3 Promotes the Tumorigenesis and Development of Gastric Cancer Through miR-637/AKT1 Pathway. *Front Oncol* 2021; 11: 637761 [PMID: 33680975 DOI: 10.3389/fonc.2021.637761]
- 17 Wang L, Li B, Yi X, Xiao X, Zheng Q, Ma L. Circ_SMAD4 promotes gastric carcinogenesis by activating wnt/ β -catenin pathway. *Cell Prolif* 2021; 54: e12981 [PMID: 33458917 DOI: 10.1111/cpr.12981]
- 18 Li H, Chai L, Ding Z, He H. CircCOL1A2 Sponges MiR-1286 to Promote Cell Invasion and Migration of Gastric Cancer by Elevating Expression of USP10 to Downregulate RFC2 Ubiquitination Level. *J Microbiol Biotechnol* 2022; 32: 938-948 [PMID: 35791074 DOI: 10.4014/jmb.2112.12044]
- 19 Yang G, Tan J, Guo J, Wu Z, Zhan Q. Exosome-mediated transfer of circ_0063526 enhances cisplatin resistance in gastric cancer cells via regulating miR-449a/SHMT2 axis. *Anticancer Drugs* 2022; 33: 1047-1057 [PMID: 36206102 DOI: 10.1097/cad.0000000000001386]
- 20 Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, Mirabella F, Barbagallo C, Lauretta G, Morrone A, Certo F, Broggi G, Caltabiano R, Barbagallo GM, Spina-Purrello V, Ragusa M, Di Pietro C, Hansen TB, Purrello M. CircSMARCA5 Regulates VEGFA mRNA Splicing and Angiogenesis in Glioblastoma Multiforme Through the Binding of SRSF1. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 194 [PMID: 30736462 DOI: 10.3390/cancers11020194]
- 21 Pereira AL, Magalhães L, Pantoja RP, Araújo G, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF. The Biological Role of Sponge Circular RNAs in Gastric Cancer: Main Players or Coadjuvants? *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1982 [PMID: 32708088 DOI: 10.3390/cancers12071982]
- 22 Zhang J, Xu A, Miao C, Yang J, Gu M, Song N. Prognostic value of Lin28A and Lin28B in various human malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 79 [PMID: 30976203 DOI: 10.1186/s12935-019-0788-z]
- 23 Fang J, Hong H, Xue X, Zhu X, Jiang L, Qin M, Liang H, Gao L. A novel circular RNA, circFAT1(e2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus. *Cancer Lett* 2019; 442: 222-232 [PMID: 30419346 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.040]
- 24 Yang F, Hu A, Li D, Wang J, Guo Y, Liu Y, Li H, Chen Y, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation. *Mol Cancer* 2019; 18: 158 [PMID: 31718709 DOI: 10.1186/s12943-019-1094-z]
- 25 Qiu S, Li B, Xia Y, Xuan Z, Li Z, Xie L, Gu C, Lv J, Lu C, Jiang T, Fang L, Xu P, Yang J, Li Y, Chen Z, Zhang L, Wang L, Zhang D, Xu H, Wang W, Xu Z. CircTHBS1 drives gastric cancer progression by increasing INHBA mRNA expression and stability in a ceRNA- and RBP-dependent manner. *Cell Death Dis* 2022; 13: 266 [PMID: 35338119 DOI: 10.1038/s41419-022-04720-0]
- 26 李钰, 王茂叶, 臧雪燕, 蒋鹏程, 许文荣, 张徐. circRNA在胃癌中的研究进展. *临床检验杂志* 2021; 39: 213-217 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.12]
- 27 Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, Li Z, Wei J, Liu M, Li G. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer* 2019; 18: 45 [PMID: 30922402 DOI: 10.1186/s12943-019-1006-2]
- 28 Yuan Y, Zhang X, Du K, Zhu X, Chang S, Chen Y, Xu Y, Sun J, Luo X, Deng S, Qin Y, Feng X, Wei Y, Fan X, Liu Z, Zheng B, Ashktorab H, Smoot D, Li S, Xie X, Jin Z, Peng Y. Circ_CEA promotes the interaction between the p53 and cyclin-dependent kinases 1 as a scaffold to inhibit the apoptosis of gastric cancer. *Cell Death Dis* 2022; 13: 827 [PMID: 36167685 DOI: 10.1038/s41419-022-05254-1]
- 29 Hansen TB. Signal and noise in circRNA translation. *Methods* 2021; 196: 68-73 [PMID: 33588029 DOI: 10.1016/j.ymeth.2021.02.007]
- 30 Zhao J, Li Y, Wang C, Zhang H, Zhang H, Jiang B, Guo X, Song X. IRESbase: A Comprehensive Database of Experimentally Validated Internal Ribosome Entry Sites. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2020; 18: 129-139 [PMID: 32512182 DOI: 10.1016/j.gpb.2020.03.001]
- 31 Lu Y, Li K, Gao Y, Liang W, Wang X, Chen L. CircRNAs in gastric cancer: current research and potential clinical implications. *FEBS Lett* 2021; 595: 2644-2654 [PMID: 34561854 DOI: 10.1002/1873-3468.14196]
- 32 Wang Y, Wu C, Du Y, Li Z, Li M, Hou P, Shen Z, Chu S, Zheng J, Bai J. Expanding uncapped translation and emerging function of circular RNA in carcinomas and noncarcinomas. *Mol Cancer* 2022; 21: 13 [PMID: 34996480 DOI: 10.1186/s12943-021-01484-7]
- 33 Qu L, Yi Z, Shen Y, Lin L, Chen F, Xu Y, Wu Z, Tang H, Zhang X, Tian F, Wang C, Xiao X, Dong X, Guo L, Lu S, Yang C, Tang C, Yang Y, Yu W, Wang J, Zhou Y, Huang Q, Yisimayi A, Liu S, Huang W, Cao Y, Wang Y, Zhou Z, Peng X, Wang J, Xie XS, Wei W. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell* 2022; 185: 1728-1744.e16 [PMID: 35460644 DOI: 10.1016/j.cell.2022.03.044]
- 34 Jiang T, Xia Y, Lv J, Li B, Li Y, Wang S, Xuan Z, Xie L, Qiu S, He Z, Wang L, Xu Z. A novel protein encoded by circMAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing activation of MAPK signaling. *Mol Cancer* 2021; 20: 66 [PMID: 33836754 DOI: 10.1186/s12943-021-01358-y]
- 35 Hu F, Peng Y, Chang S, Luo X, Yuan Y, Zhu X, Xu Y, Du K, Chen Y, Deng S, Yu F, Feng X, Fan X, Ashktorab H, Smoot D, Meltzer SJ, Li S, Wei Y, Zhang X, Jin Z. Vimentin binds to a novel tumor suppressor protein, GSPT1-238aa, encoded by circGSPT1 with a selective encoding priority to halt autophagy in gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2022; 545: 215826 [PMID: 35839920 DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215826]
- 36 Bivik Stadler C, Arefin B, Ekman H, Thor S. PIP degranulation-stabilized Dacapo/p21(Cip1) and mutations in ago act in an anti-versus pro-proliferative manner, yet both trigger an increase in Cyclin E levels. *Development* 2019; 146: dev175927 [PMID: 31289041 DOI: 10.1242/dev.175927]
- 37 Xie J, Ning Y, Zhang L, Lin Y, Guo R, Wang S. Overexpression of hsa_circ_0006470 inhibits the malignant behavior of gastric cancer cells via regulation of miR-1234/TP53111 axis. *Eur J Histochem* 2022; 66: 3477 [PMID: 36190397 DOI: 10.4081/ejh.2022.3477]
- 38 Wang C, Jiang H, Peng J, Weng D, Zhang Y, Zhou Y, Zhang Q. Circular RNA circ_SKA3 enhances gastric cancer development by targeting miR-520h. *Histol Histopathol* 2022; 18521 [PMID: 36134741 DOI: 10.14670/hh-18-521]
- 39 Xu P, Zhang X, Cao J, Yang J, Chen Z, Wang W, Wang S, Zhang

- L, Xie L, Fang L, Xia Y, Xuan Z, Lv J, Xu H, Xu Z. The novel role of circular RNA ST3GAL6 on blocking gastric cancer malignant behaviours through autophagy regulated by the FOXp2/MET/mTOR axis. *Clin Transl Med* 2022; 12: e707 [PMID: 35061934 DOI: 10.1002/ctm2.707]
- 40 Ma M, Kong P, Huang Y, Wang J, Liu X, Hu Y, Chen X, Du C, Yang H. Activation of MAT2A-ACSL3 pathway protects cells from ferroptosis in gastric cancer. *Free Radic Biol Med* 2022; 181: 288-299 [PMID: 35182729 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.015]
- 41 Jiang M, Mo R, Liu C, Wu H. Circ_0000190 sponges miR-382-5p to suppress cell proliferation and motility and promote cell death by targeting ZNF3 in gastric cancer. *J Biochem* 2022 [PMID: 35037032 DOI: 10.1093/jb/mvac003]
- 42 Li C, Tian Y, Liang Y, Li Q. Circ_0008035 contributes to cell proliferation and inhibits apoptosis and ferroptosis in gastric cancer via miR-599/EIF4A1 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 84 [PMID: 32190008 DOI: 10.1186/s12935-020-01168-0]
- 43 Shang BQ, Li ML, Quan HY, Hou PF, Li ZW, Chu SF, Zheng JN, Bai J. Functional roles of circular RNAs during epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Cancer* 2019; 18: 138 [PMID: 31526370 DOI: 10.1186/s12943-019-1071-6]
- 44 Ma S, Kong S, Gu X, Xu Y, Tao M, Shen L, Shen X, Ju S. As a biomarker for gastric cancer, circPTPN22 regulates the progression of gastric cancer through the EMT pathway. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 44 [PMID: 33430866 DOI: 10.1186/s12935-020-01701-1]
- 45 Peng YY, Sun D, Xin Y. Hsa_circ_0005230 is up-regulated and promotes gastric cancer cell invasion and migration via regulating the miR-1299/RHOT1 axis. *Bioengineered* 2022; 13: 5046-5063 [PMID: 35170374 DOI: 10.1080/21655979.2022.2036514]
- 46 Mortara L, Benest AV, Derosa L, Chouaib S, Ribatti D. Editorial: The intricate innate immune-cancer cell relationship in the context of tumor angiogenesis, immunity and microbiota: The angiogenic switch in the tumor microenvironment as a key target for immunotherapies. *Front Immunol* 2022; 13: 1045074 [PMID: 36275734 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1045074]
- 47 Lu J, Wang YH, Yoon C, Huang XY, Xu Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Zheng CH, Li P, Huang CM. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 471: 38-48 [PMID: 31811909 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038]
- 48 Yang LQ, Yu SP, Yang YT, Zhao YS, Wang FY, Chen Y, Li QH, Tian P, Zhu YY, Zhang JG, Lin GQ. Muscone derivative ZM-32 inhibits breast tumor angiogenesis by suppressing HuR-mediated VEGF and MMP9 expression. *Biomed Pharmacother* 2021; 136: 111265 [PMID: 33450490 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111265]
- 49 Xie M, Yu T, Jing X, Ma L, Fan Y, Yang F, Ma P, Jiang H, Wu X, Shu Y, Xu T. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation. *Mol Cancer* 2020; 19: 112 [PMID: 32600329 DOI: 10.1186/s12943-020-01208-3]
- 50 Zhang Z, Zhou Y, Zhou N, Yin J, Kuang X. Circ_0007099 upregulates GNG7 to function as a tumor inhibitor in gastric carcinoma by interacting with miR-425-3p. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 1626-1639 [PMID: 36092318 DOI: 10.21037/jgo-22-684]
- 51 Du Y, Zhang JY, Gong LP, Feng ZY, Wang D, Pan YH, Sun LP, Wen JY, Chen GF, Liang J, Chen JN, Shao CK. Hypoxia-induced ebv-circLMP2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1 α /VEGFA pathway. *Cancer Lett* 2022; 526: 259-272 [PMID: 34863886 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.11.031]
- 52 Ng WL, Mohd Mohidin TB, Shukla K. Functional role of circular RNAs in cancer development and progression. *RNA Biol* 2018; 15: 995-1005 [PMID: 29954251 DOI: 10.1080/15476286.2018.1486659]
- 53 Zhou Y, Zhang Q, Liao B, Qiu X, Hu S, Xu Q. circ_0006089 promotes gastric cancer growth, metastasis, glycolysis, and angiogenesis by regulating miR-361-3p/TGFB1. *Cancer Sci* 2022; 113: 2044-2055 [PMID: 35347818 DOI: 10.1111/cas.15351]
- 54 Li H, Cao B, Zhao R, Li T, Xu X, Cui H, Deng H, Gao J, Wei B. circDNMT1 Promotes Malignant Progression of Gastric Cancer Through Targeting miR-576-3p/Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha Axis. *Front Oncol* 2022; 12: 817192 [PMID: 35712504 DOI: 10.3389/fonc.2022.817192]
- 55 鲁意迅, 陈凛. 环状RNA在胃癌中的研究进展. *中国普外基础与临床杂志* 2022; 29: 255-263
- 56 Roy S, Kanda M, Nomura S, Zhu Z, Toiyama Y, Taketomi A, Goldenring J, Baba H, Kadera Y, Goel A. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer. *Mol Cancer* 2022; 21: 42 [PMID: 35139874 DOI: 10.1186/s12943-022-01527-7]
- 57 Reis-das-Mercês L, Vinasco-Sandoval T, Pompeu R, Ramos AC, Anaissi AKM, Demachki S, de Assumpção PP, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos Â, Magalhães L. CircRNAs as Potential Blood Biomarkers and Key Elements in Regulatory Networks in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 650 [PMID: 35054834 DOI: 10.3390/ijms23020650]
- 58 Feng J, Chen W, Dong X, Wang J, Mei X, Deng J, Yang S, Zhuo C, Huang X, Shao L, Zhang R, Guo J, Ma R, Liu J, Li F, Wu Y, Han L, He C. CSCD2: an integrated interactional database of cancer-specific circular RNAs. *Nucleic Acids Res* 2022; 50: D1179-D1183 [PMID: 34551437 DOI: 10.1093/nar/gkab830]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

