

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 3 月 8 日 第 31 卷 第 5 期 (Volume 31 Number 5)



5 / 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

- 165 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的研究进展
陈悦, 张超, 罗涛
- 172 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展
侯梦圆, 刘艳坤
- 178 低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展
刘非凡, 卓光鑽, 赵玉涓, 张斌, 赵勇, 丁健华

基础研究

- 184 黄芪注射液通过调控mTOR/p70S6K信号通路对急性出血坏死型胰腺炎肺损伤炎症反应的影响
洪春霞, 张照伟, 陈伟前

临床研究

- 193 胃癌患者根治性手术后血小板分布宽度与远期生存的相关性
蒋宏进, 李红晨, 王征, 梅剑锋

病例报告

- 201 利伐沙班联合重复肝切除术治疗肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌1例
王世美, 文君, 胡玲, 伍丽萍, 袁德强

消 息

- 171 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
183 《世界华人消化杂志》正文要求
192 《世界华人消化杂志》修回稿须知
206 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科行政副主任, 主任医师, 莆田学院副教授, 福建医科大学硕士研究生导师, 莆田市五四青年奖章获得者. 福建省医学会胸外科分会青年委员, 福建省抗癌协会肺癌专委会青委, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医学会胸部肿瘤分会理事. 主持福建省卫生厅科研基金2项及莆田市科技计划项目3项, 获得莆田市科技进步奖三等奖1项. 《中国胸心血管外科临床杂志》审稿专家, 《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》以及SCI等国内外核心期刊杂志上发表论文近20篇.

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 2023-03-08

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](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《超星期刊域出版平台(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 5 March 8, 2023

REVIEW

- 165 Percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent implantation for treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice
Chen Y, Zhang C, Luo T
- 172 Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer
Hou MY, Liu YK
- 178 Advances in diagnosis and treatment of low anterior resection syndrome
Liu FF, Zhuo GZ, Zhao YJ, Zhang B, Zhao Y, Ding JH

BASIC RESEARCH

- 184 Astragalus injection improves inflammatory response in lung injury in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by regulating the mTOR/p70S6K signal pathway
Hong CX, Zhang ZW, Chen WQ

CLINICAL RESEARCH

- 193 Correlation between platelet distribution width and long-term survival in patients with gastric cancer after radical surgery
Jiang HJ, Li HC, Wang Z, Mei JF

CASE REPORT

- 201 Rivaroxaban combined with repeat hepatectomy for treatment of cirrhosis-related acute portal vein thrombosis with hepatocellular carcinoma: A case report
Wang SM, Wen J, Hu L, Wu LP, Yuan DQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 5 March 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian City, No. 449 Nanmenxi Road, Putian 351100, Fujian Province, China. xujianxin8210@126.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 March 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.

外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展

侯梦圆, 刘艳坤

侯梦圆, 华北理工大学研究生学院 河北省唐山市 063200

刘艳坤, 唐山市人民医院医学分子诊断科, 唐山市精准医学检测重点实验室 河北省唐山市 063000

侯梦圆, 检验师, 主要从事消化系统恶性肿瘤及非编码RNA的研究.

基金项目: 河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目, No. H2021105019.

作者贡献分布: 本综述由侯梦圆完成; 刘艳坤审核.

通讯作者: 刘艳坤, 主任技师, 063000, 河北省唐山市路南区胜利路65号, 唐山市人民医院医学分子诊断科, 河北省分子肿瘤学重点实验室, 唐山市精准医学检测重点实验室. rmyy_lyk@163.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2022-12-02

接受日期: 2023-02-13

在线出版日期: 2023-03-08

Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer

Meng-Yuan Hou, Yan-Kun Liu

Meng-Yuan Hou, Graduate College of North China University of Technology, Tangshan 063200, Hebei Province, China

Yan-Kun Liu, Department of Medical Molecular Diagnosis, Tangshan People's Hospital, Tangshan Key Laboratory of Precision Medicine Testing, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Natural Science Foundation Precision Medicine Joint Fund Cultivation Project, No. H2021105019.

Corresponding author: Yan-Kun Liu, Senior Technologist, Department of Medical Molecular Diagnosis, Tangshan People's Hospital, Hebei Key Laboratory of Molecular Oncology, Tangshan Key Laboratory of Precision Medical Testing, No. 65 Shengli Road, Lunan District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. rmyy_lyk@163.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2022-12-02

Accepted: 2023-02-13

Published online: 2023-03-08

Abstract

Exosomes are lipid bilayer vesicles secreted by almost various cell types, including circRNAs, microRNAs (miRNAs), proteins, and nucleic acids. CircRNAs act as molecular sponges of miRNAs and participate in regulating gene transcription. This paper reviews the biogenesis, function, isolation, and identification of exosomal circRNAs and their role in the early diagnosis, prognosis, therapy, and drug resistance of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Exosomes; CircRNAs; Tumor; Drug resistance

Citation: Hou MY, Liu YK. Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 172-177

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/172.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.172>

摘要

外泌体是各类细胞几乎都分泌的脂质双分子层囊泡, 其中包含circRNAs、microRNAs、蛋白质和核酸等. circRNAs充当miRNAs分子海绵调节基因转录. 本文综述了外泌体circRNAs的生物发生、功能、分离鉴定及其在结直肠癌早期诊断、预后、治疗和耐药中的作用.

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

关键词: 结直肠癌; 外泌体; circRNAs; 肿瘤; 耐药

核心提要: 目前的血清肿瘤标志物特异性和敏感性较低, 不能筛选出早期结直肠癌患者. 外泌体中circRNAs作为生物标志物成为近年来研究的热点, 本文总结了近年来外泌体circRNAs生物发生、功能、分离鉴定与及其在结直肠癌中的研究进展.

文献来源: 候梦圆, 刘艳坤. 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 172-177

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/172.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.172>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率居于恶性肿瘤前列^[1]. CRC早期治疗预后较佳, 但很多患者在确诊时已属中晚期并发生肝转移. 在大多数发达国家, 50岁以上人群好发CRC, 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)结直肠癌诊疗指南推荐, 50-74岁个体进行结肠镜检查; 结肠镜未发现肠道肿瘤者, 可每隔5年行结肠镜检查1次. 由于CRC的筛查标记物如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)敏感性和特异性均较低^[2], 到目前为止尚未发现敏感性和特异性高的新型肿瘤标志物. 外泌体是由几乎所有类型细胞分泌的一类细胞外囊泡, 包裹不同蛋白质、脂质和核酸、lncRNAs以及circRNAs, 存在于血液、尿液和唾液等体液中^[3]. 研究表明^[2], 外泌体非编码RNA, 如miRNAs、lncRNAs和circRNAs具有CRC的诊断潜能, 其敏感性和特异性均高于CEA和CA19-9单独检测. circRNAs具有特异性表达、高度保守、结构稳定的特点, 因此我们选择了外泌体circRNAs在CRC早期诊断、预后、治疗和耐药中的临床价值进行阐述.

1 外泌体

1.1 外泌体的生物发生和功能 外泌体是一种由多泡体(multivesicular bodies, MVBs)与细胞膜融合后向胞外分泌的、直径为30 nm-150 nm的小囊泡. 外泌体的生物发生(图1)始于核内体区室, 早期核内体膜内陷, 使腔内囊泡(intraluminal vesicle, ILV)位于其自身管腔内, 形成细胞内多泡体^[4]. 多泡体随后与溶酶体合并降解, 或者通过与细胞膜合并将ILV分泌到细胞外空间. 外泌体被释放到细胞外环境后, 可以将细胞信号传递给受体细胞并引发功能改变和一系列细胞表型变化^[5]. 外泌体是一种重要的细胞间通信工具, 在细胞间信号转导等方面发挥重要作用^[6]. 外泌体在恶性肿瘤患者血中的含量是正常人的两

倍多^[7], 可应用于临床诊断.

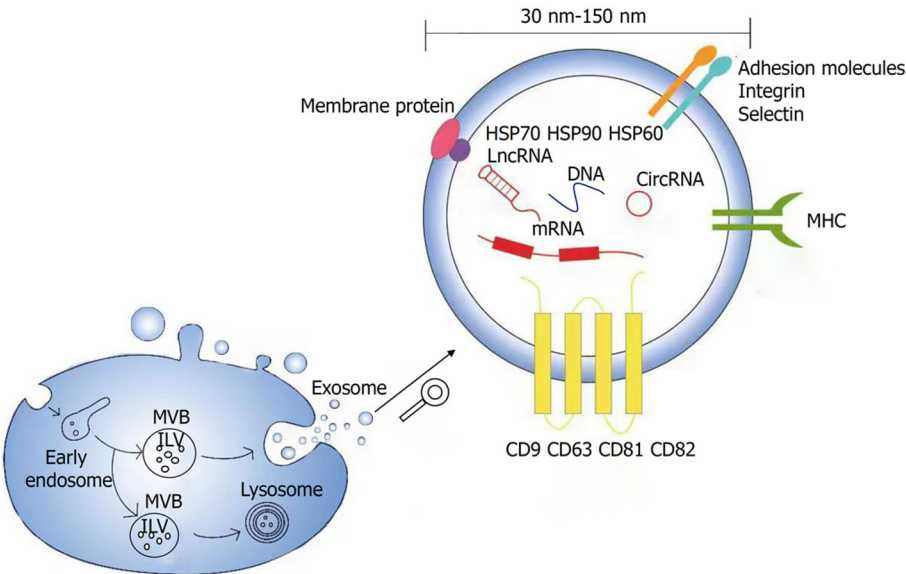
1.2 外泌体的分离和鉴定 外泌体直径小(30 nm-150 nm)、密度低(1.13 g/mL-1.21 g/mL), 且细胞分泌产生的囊泡不止外泌体, 还有微囊泡, 所以分离起来非常困难. 目前常用的分离手段包括超速离心法、密度梯度离心、色谱法、超滤法、微流控技术、磁珠免疫法和多聚物沉淀法. 不同方法得到的外泌体的数量、纯度和生物活性不同, 也存在一定的局限性, 可以按需选用合适的方法进行外泌体的分离提纯. 超速离心法耗时长且效率低, 导致囊泡破裂和损失^[8]; 聚乙二醇沉淀法的缺点是外泌体纯度低, 影响外泌体进一步分析^[9]; 免疫亲和层析法成本高, 还会破坏外泌体的膜结构, 影响外泌体的生物活性^[9].

外泌体有多种特征性蛋白分子, 如分子伴侣HSP70和HSP90、整合素和四次跨膜蛋白超家族CD63、CD9、CD81和CD82等, 均可作为鉴定外泌体的分子标志物^[10]. 因此, 利用外泌体蛋白作为诊断标志物的方法学存在非特异性和不确定性等问题. 外泌体形态的检测方法主要有透射电子显微镜法、扫描电子显微镜法和冷冻电子显微镜法. 外泌体大小的检测方法主要有纳米颗粒跟踪分析法和动态光散射法.

2 circRNAs

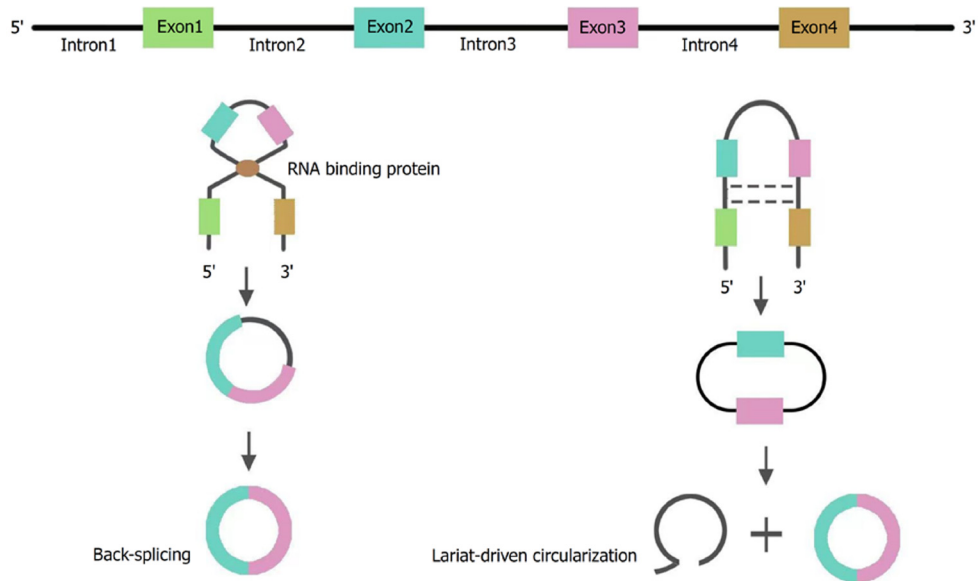
2.1 circRNAs的生物发生、分类和命名 circRNAs起源于pre-mRNA, 是内源性非编码RNA家族的成员之一, 最初被认为是转录垃圾或副产物^[11]. circRNAs的形成可能是“反向剪接”或者套索驱动(图2). “反向剪接”是指下游外显子剪接供体连接到上游外显子剪接受体, RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)结合到特定的位点上, 使之连接环化^[12], 这是circRNAs特有的剪接方式. 套索驱动是指剪接体介导的pre-mRNA切除内含子, 上游外显子和下游外显子的剪接供体相互接近产生一个包含外显子和内含子的套索结构, 套索受到去分支酶和外切酶的作用便发生降解, 因此, 套索是一个中间分子, 随后外显子通过磷酸二酯键连接形成circRNAs. 根据circRNAs的生物发生机制, circRNAs通常分为三类. 第一类是外显子来源的circRNAs, 即circRNAs的序列来源于外显子; 第二类是内含子来源的circRNAs, 即circRNAs的序列来源于内含子; 第三类是外显子和内含子来源的circRNAs, 即circRNAs的序列来源于外显子和内含子; 第四类是由pre-tRNA剪切后形成的tracRNA(tRNA intronic circRNA)^[13].

circRNA命名为: hsa-circHUGO-#, HUGO为circRNA来源宿主基因的HUGO号, 同一个基因来源的多个circRNA时, 主要由末尾的阿拉伯数字来区别, 转录起始



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.172 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 外泌体的生物发生过程及内部结构图. Early endosome: 早期核内体; ILV: 腔内囊泡; MVB: 多泡体; Lysosome: 溶酶体; Exosome: 外泌体; Membrane protein: 膜蛋白; Adhesion molecules: 黏附分子; Integrin: 选择素; Selectin: 整合素; HSP: 热休克蛋白; DNA: 脱氧核糖核酸; RNA: 核糖核酸; mRNA: 信使RNA; LncRNA: 长链非编码RNA; CircRNA: 环状RNA; CD: 四次跨膜蛋白; MHC: 主要组织相容性复合体.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.172 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 circRNA的生物发生过程. Intron: 内含子; Exon: 外显子; RNA binding protein: RNA结合蛋白; Back-splicing: 反向剪接; Lariat-driven circularization: 套索驱动环化.

位点靠前的circRNA对应的数值越小, 默认以001开始编排, 相同转录起始的circRNA则转录终点靠前的排在前面. 转录起始、终点位置一致的circRNA(circRNA可变剪切体)采用“hsa-circHUGO-#_V#”范式, V意指可变剪切, #数值大小与circRNA长度长短对应. 基因间来源的circRNA命名范式为“hsa-circChrom#_#”, Chrom#为染色体数, 末尾#意义参考前面蛋白基因规则^[14].

2.2 circRNAs的功能 circRNA充当miRNA分子海绵抑制miRNA表达, 进而调控miRNA靶基因的表达, 并与RNA结合蛋白相互作用, 参与多种生理和病理活动^[15]. 近年来, 研究表明circRNAs在不同肿瘤的发生发展中起原癌基因^[16-18]或抑癌基因^[19-21]的作用. 阐明circRNAs在CRC肿瘤发生、转移和耐药中的作用及分子机制可为肿瘤的诊断和治疗提供新思路.

表 1 外泌体circRNAs在CRC中的潜在临床价值

外泌体来源	外泌体circRNAs名称	表达水平	miRNA	靶向基因	潜在价值	参考文献
血清	circ0004771	上调	—	—	早期诊断	[22]
血清	circKLDHC10	上调	—	—	早期诊断	[23]
血清	circPNN	上调	miR-6833-3P/let-7i-3p/miR-1301-3P	—	早期诊断	[24]
血浆	circCOG2	上调	miR-1305	TGF-β2/SMAD3	预后评估, 治疗靶点	[25]
血浆	circIFT80	上调	miR-1236-3p	HOXB7	预后评估, 治疗靶点	[26]
血清	circ133	上调	miR-133a	GEF-H1/ RhoA	治疗靶点	[27]
血浆	circEPB41L2	下调	miR-21-5p/miR-942-5p	PTEN/AKT	早期诊断, 治疗靶点	[28]
组织和细胞系	circFMN2	上调	miR-1182	hTERT	早期诊断, 预后评估, 治疗靶点	[29]
细胞培养基	circLONP2	上调	miR-17-5p	—	预后评估, 治疗靶点	[30]
血清	circ0000338	上调	miR-217/miR-485-3p	—	早期诊断, 治疗靶点	[31]
血浆	circFNDC3B	下调	miR-97-5p	TIMP3	治疗靶点	[36]
细胞培养基	circEIF3K	上调	miR-214	PD-L1	治疗靶点	[37]
细胞培养基	circ0007334	上调	miR-577	KLF12	治疗靶点	[38]
细胞培养基	circPACRGL	上调	miR-142-3p/miR-506-3p	TGF-β1	治疗靶点	[39]
细胞培养基	circRNF121	上调	miR-1224-5p	FOXMI	治疗靶点	[40]

CRC: 结直肠癌; GEF-H1: 鸟嘌呤核苷酸交换因子; RhoA: Ras同源基因家族成员A; HOXB7: 同源异型盒基因B7; TIMP3: 组织金属蛋白酶抑制因子3; PTEN: 磷酸酶和张力蛋白同源物; AKT: 蛋白激酶B; TGF: 转化生长因子; SMAD3: SMAD家族成员3, 一种蛋白质; PD-L1: 程序性死亡配体1; KLF12: Kruppel样转录因子12; FOXM1: 叉头框蛋白M1, 一种转录因子; hTERT: 人端粒酶逆转录酶。

3 外泌体circRNAs在CRC中的潜在临床价值

外泌体circRNAs富集且稳定, 普遍存在于血液、尿液、唾液、乳汁、胸腹腔积液、脑脊液等诸多体液中, 在血清或血浆中含量多, 在唾液、尿液和脑脊液等体液样本很少。大量研究表明, 外泌体circRNAs表达异常可为CRC的早期诊断、预后评估和治疗提供新靶点(表1)。

3.1 外泌体circRNAs用于CRC的早期诊断 Pan等^[22]人检测了110例CRC患者、35例良性肠道疾病患者和35例健康人血清中的外泌体circ0004771, 发现其在CRC患者血清中显著上调, 认为其可作为CRC早期诊断的新型生物标志物。Li等^[23]人研究发现, 与正常人相比, circKLDHC10在CRC患者血清外泌体中表达水平显著升高。Xie等^[24]人研究证实, 对50例CRC患者和50例正常人的总RNA进行测序分析(RNA-seq), 与正常人相比, CRC患者血清中外泌体circPNN水平显著升高, 认为外泌体circPNN可作为CRC早期诊断的生物标志物。

3.2 外泌体circRNAs用于CRC的预后评估 研究发现^[25], circCOG2在CRC患者组织、血浆外泌体中表达增加, 通过激活circCOG2/miR-1305/TGF-β2/SMAD3通路促进CRC增殖、迁移和侵袭, circCOG2表达增加与CRC患者不良预后相关。也有研究表明^[26], 外泌体circIFT80在CRC患者血浆中表达显著上调, 其表达增加与肿瘤增大和肿瘤晚期相关。

3.3 外泌体circRNAs作为CRC的治疗靶点 研究发现^[27],

外泌体circ133在CRC患者血清中表达明显上调, 通过circ133/miR-133a/GEF-H1/RhoA轴促进CRC细胞增殖, 认为其可作为CRC的治疗靶点。外泌体circIFT80通过miR-1236-3p/HOXB7轴促进CRC细胞增殖、迁移和侵袭, 可作为CRC的治疗靶点^[26]。外泌体circEPB41L2在CRC患者血浆中下调, 通过海绵吸附miR-21-5p和miR-942-5p调控PTEN/AKT信号通路, 抑制CRC细胞增殖、迁移、侵袭^[28]。

最近的研究表明^[29], 外泌体circRNAs在CRC临床应用中具有巨大潜力。例如, circFMN2在CRC诊断、治疗和预后中可作为强有力的生物标志物; circIFT80、circCOG2和circLONP2在CRC预后和治疗方面是潜在的生物标记物^[25,26,30]; circ0000338和circ0009361在CRC诊断和治疗中有望成为生物标志物^[28,31]; 但是, 外泌体circRNAs来源具有多样性, 例如circ0004771、circKLDHC10和circ133来源于血清, circCOG2、circFNDC3B和circIFT80来源于血浆, circFMN2来源于组织和细胞系。这种来源不同是否会影响外泌体circRNAs的含量及检测稳定性, 需要更多的研究证实。

3.4 外泌体circRNAs与CRC耐药性 Wang等^[32]人报道外泌体circ0005963与化疗耐药呈正相关, 研究发现circ0005963通过调控miR-122和PKM2来抑制糖酵解、逆转对奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)的耐药。外泌体circFBXW7与miR-18b-5p直接结合会导致OXA外流减

表 2 外泌体circRNAs与CRC耐药性

外泌体circRNA名称	来源	表达	潜在临床价值	耐药	参考文献
circ0000338	5-FU耐药的HCT116/SW480细胞系	上调	监测治疗生物标志物/治疗靶点	5-FU	[31]
circ0005963	血清和细胞系(SW480,HCT116,HEK293)	上调	监测治疗生物标志物/治疗靶点	OX	[32]
circFBXW7	FHC细胞培养	下调	潜在治疗靶点	OX	[33]
circ0032883					
circ0066629	FOLFOX耐药的HCT116细胞系	上调	监测治疗生物标志物	5-FU/OX	[34]
circ0002039					
circ0000338					
circ0006174	组织样本	上调	监测治疗生物标志物/治疗靶点	DOX	[35]

SW480, HCT116: 人结直肠癌细胞系; HEK293: 人胚胎肾上皮细胞系; FOLFOX: 结直肠癌经典的化疗方案; OX: 奥沙利铂; 5-FU: 5-氟尿嘧啶; DOX: 阿霉素.

少、抑制上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和增加耐药细胞对OX的敏感性^[33]. Zhao等^[31]人研究发现, 外泌体circ0000338通过与miR-217和miR-485-3p直接结合增强CRC对氟尿嘧啶(5-FU)的耐药性. 在另一项研究^[34]中, 共鉴定出105个显著上调的外泌体circRNA和34个显著下调的外泌体circRNA. 其中circ0000338在耐化疗CRC中可能具有双重调节作用; 在CRC细胞(抑制肿瘤)和CRC外泌体(促进肿瘤)中有不同的特性, 敲除circ0000338可提高CRC细胞对5-FU和OXA的耐药性. 研究发现^[35]外泌体circ0006174可通过靶向miR-1205/CCND2轴增加CRC细胞对阿霉素(doxorubicin, DOX)的耐药性. 由于外泌体circRNA在CRC耐药中的作用数据有限, 需要进一步的研究, 以确定新的耐药相关生物标志物(表2).

4 结论

目前, CRC的早期诊断主要依靠肿瘤标志物和肠镜检查等. 但是由于肠癌筛查工作开展欠佳, CEA和CA19-9在敏感性和特异性方面的不足及肠镜检查的局限性, 导致CRC的早诊率较低, 相当一部分CRC患者就诊时已是中晚期. 近年来, 随着高通量测序技术的发展, 外泌体circRNAs作为肿瘤诊断和预后标志物的研究已经引起广泛的关注. 但是目前外泌体的分离和检测方法仍不成熟, 检测时间和成本也是制约外泌体应用于临床肿瘤标志物的重要因素. 虽然circRNAs在外泌体中富集且稳定, 但是由于外泌体circRNAs本身含量低, 在外泌体中提取circRNAs变得很困难. 外泌体circRNAs作为临床肿瘤诊断标志物的研究尚属初期, 相信在不久的将来, 外泌体circRNAs的临床研究将会出现新突破.

5 参考文献

1 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev*

Gastroenterol Hepatol 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]

2 Baassiri A, Nassar F, Mukherji D, Shamseddine A, Nasr R, Temraz S. Exosomal Non Coding RNA in LIQUID Biopsies as a Promising Biomarker for Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32092975 DOI: 10.3390/ijms21041398]

3 杨文静, 吕丽华, 姚嘉怡, 王皓, 张春燕, 王蓓丽, 潘柏中, 郭玮. 外泌体来源的环状RNA在肿瘤诊疗中的价值. *检验医学* 2020; 35: 1213-1219 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.12.003]

4 Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1747-1758 [PMID: 30734835 DOI: 10.1007/s00018-019-03035-2]

5 Wang Y, Liu J, Ma J, Sun T, Zhou Q, Wang W, Wang G, Wu P, Wang H, Jiang L, Yuan W, Sun Z, Ming L. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases. *Mol Cancer* 2019; 18: 116 [PMID: 31277663 DOI: 10.1186/s12943-019-1041-z]

6 Alenquer M, Amorim MJ. Exosome Biogenesis, Regulation, and Function in Viral Infection. *Viruses* 2015; 7: 5066-5083 [PMID: 26393640 DOI: 10.3390/v7092862]

7 Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]

8 Chen BY, Sung CW, Chen C, Cheng CM, Lin DP, Huang CT, Hsu MY. Advances in exosomes technology. *Clin Chim Acta* 2019; 493: 14-19 [PMID: 30797770 DOI: 10.1016/j.jcca.2019.02.021]

9 Zhu L, Sun HT, Wang S, Huang SL, Zheng Y, Wang CQ, Hu BY, Qin W, Zou TT, Fu Y, Shen XT, Zhu WW, Geng Y, Lu L, Jia HL, Qin LX, Dong QZ. Isolation and characterization of exosomes for cancer research. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 152 [PMID: 33168028 DOI: 10.1186/s13045-020-00987-y]

10 张敏, 张晨光, 丁卫. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的意义. *生理科学进展* 2014; 45: 372-378

11 Santer L, Bär C, Thum T. Circular RNAs: A Novel Class of Functional RNA Molecules with a Therapeutic Perspective. *Mol Ther* 2019; 27: 1350-1363 [PMID: 31324392 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.001]

12 Ebbesen KK, Kjems J, Hansen TB. Circular RNAs: Identification, biogenesis and function. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 163-168 [PMID: 26171810 DOI: 10.1016/j.bbagr.2015.07.007]

13 陆彩霞, 代解杰. circRNA研究进展. *实验动物科学* 2018; 35: 83-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2018.05.017]

14 Liu M, Wang Q, Shen J, Yang BB, Ding X. Circbank: a comprehensive database for circRNA with standard nomenclature. *RNA Biol* 2019;

- 16: 899-905 [PMID: 31023147 DOI: 10.1080/15476286.2019.1600395]
- 15 付丽云, 胡耀仁, 郭俊明. 环状RNA与人类疾病. 中国生物化学与分子生物学报 2015; 31: 771-778 [DOI: 10.13865 /j.cnki. gjbmb.2015.08.01]
- 16 Zhuang M, Zhao J, Wu J, Fu S, Han P, Song X. The circular RNA expression profile in ovarian serous cystadenocarcinoma reveals a complex circRNA-miRNA regulatory network. *BMC Med Genomics* 2021; 14: 276 [PMID: 34857007 DOI: 10.1186/s12920-021-01132-5]
- 17 Cao J, Zhang X, Xu P, Wang H, Wang S, Zhang L, Li Z, Xie L, Sun G, Xia Y, Lv J, Yang J, Xu Z. Circular RNA circLMO7 acts as a microRNA-30a-3p sponge to promote gastric cancer progression via the WNT2/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 6 [PMID: 33397440 DOI: 10.1186/s13046-020-01791-9]
- 18 Song HM, Meng D, Wang JP, Zhang XY. circRNA hsa_circ_0005909 Predicts Poor Prognosis and Promotes the Growth, Metastasis, and Drug Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer via the miRNA-338-3p/SOX4 Pathway. *Dis Markers* 2021; 2021: 8388512 [PMID: 34413915 DOI: 10.1155/2021/8388512]
- 19 Meng L, Chang S, Sang Y, Ding P, Wang L, Nan X, Xu R, Liu F, Gu L, Zheng Y, Li Z, Sang M. Circular RNA circCCDC85A inhibits breast cancer progression via acting as a miR-550a-5p sponge to enhance MOB1A expression. *Breast Cancer Res* 2022; 24: 1 [PMID: 34983617 DOI: 10.1186/s13058-021-01497-6]
- 20 Yan D, Dong W, He Q, Yang M, Huang L, Kong J, Qin H, Lin T, Huang J. Circular RNA circPICALM sponges miR-1265 to inhibit bladder cancer metastasis and influence FAK phosphorylation. *EBioMedicine* 2019; 48: 316-331 [PMID: 31648990 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.074]
- 21 Luo Z, Rong Z, Zhang J, Zhu Z, Yu Z, Li T, Fu Z, Qiu Z, Huang C. Circular RNA circCCDC9 acts as a miR-6792-3p sponge to suppress the progression of gastric cancer through regulating CAV1 expression. *Mol Cancer* 2020; 19: 86 [PMID: 32386516 DOI: 10.1186/s12943-020-01203-8]
- 22 Pan B, Qin J, Liu X, He B, Wang X, Pan Y, Sun H, Xu T, Xu M, Chen X, Xu X, Zeng K, Sun L, Wang S. Identification of Serum Exosomal hsa-circ-0004771 as a Novel Diagnostic Biomarker of Colorectal Cancer. *Front Genet* 2019; 10: 1096 [PMID: 31737058 DOI: 10.3389/fgene.2019.01096]
- 23 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
- 24 Xie Y, Li J, Li P, Li N, Zhang Y, Binang H, Zhao Y, Duan W, Chen Y, Wang Y, Du L, Wang C. RNA-Seq Profiling of Serum Exosomal Circular RNAs Reveals Circ-PNN as a Potential Biomarker for Human Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 982 [PMID: 32626660 DOI: 10.3389/fonc.2020.00982]
- 25 Gao L, Tang X, He Q, Sun G, Wang C, Qu H. Exosome-transmitted circCOG2 promotes colorectal cancer progression via miR-1305/TGF- β 2/SMAD3 pathway. *Cell Death Discov* 2021; 7: 281 [PMID: 34635639 DOI: 10.1038/s41420-021-00680-0]
- 26 Feng W, Gong H, Wang Y, Zhu G, Xue T, Wang Y, Cui G. circIFT80 Functions as a ceRNA of miR-1236-3p to Promote Colorectal Cancer Progression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 18: 375-387 [PMID: 31648103 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.024]
- 27 Yang H, Zhang H, Yang Y, Wang X, Deng T, Liu R, Ning T, Bai M, Li H, Zhu K, Li J, Fan Q, Ying G, Ba Y. Hypoxia induced exosomal circRNA promotes metastasis of Colorectal Cancer via targeting GEF-H1/RhoA axis. *Theranostics* 2020; 10: 8211-8226 [PMID: 32724467 DOI: 10.7150/thno.44419]
- 28 Jiang Z, Hou Z, Li L, Liu W, Yu Z, Chen S. Exosomal circEPB41L2 serves as a sponge for miR-21-5p and miR-942-5p to suppress colorectal cancer progression by regulating the PTEN/AKT signalling pathway. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13581 [PMID: 34022068 DOI: 10.1111/eci.13581]
- 29 Li Y, Li C, Xu R, Wang Y, Li D, Zhang B. A novel circFMN2 promotes tumor proliferation in CRC by regulating the miR-1182/hTERT signaling pathways. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 2463-2479 [PMID: 31738400 DOI: 10.1042/CS20190715]
- 30 Han K, Wang FW, Cao CH, Ling H, Chen JW, Chen RX, Feng ZH, Luo J, Jin XH, Duan JL, Li SM, Ma NF, Yun JP, Guan XY, Pan ZZ, Lan P, Xu RH, Xie D. CircLONP2 enhances colorectal carcinoma invasion and metastasis through modulating the maturation and exosomal dissemination of microRNA-17. *Mol Cancer* 2020; 19: 60 [PMID: 32188489 DOI: 10.1186/s12943-020-01184-8]
- 31 Zhao K, Cheng X, Ye Z, Li Y, Peng W, Wu Y, Xing C. Exosome-Mediated Transfer of circ_0000338 Enhances 5-Fluorouracil Resistance in Colorectal Cancer through Regulating MicroRNA 217 (miR-217) and miR-485-3p. *Mol Cell Biol* 2021; 41 [PMID: 33722958 DOI: 10.1128/MCB.00517-20]
- 32 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
- 33 Xu Y, Qiu A, Peng F, Tan X, Wang J, Gong X. Exosomal transfer of circular RNA FBXW7 ameliorates the chemoresistance to oxaliplatin in colorectal cancer by sponging miR-18b-5p. *Neoplasia* 2021; 68: 108-118 [PMID: 33147048 DOI: 10.4149/neo_2020_200417N414]
- 34 Hon KW, Ab-Mutalib NS, Abdullah NMA, Jamal R, Abu N. Extracellular Vesicle-derived circular RNAs confers chemoresistance in Colorectal cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 16497 [PMID: 31712601 DOI: 10.1038/s41598-019-53063-y]
- 35 Zhang Y, Tan X, Lu Y. Exosomal transfer of circ_0006174 contributes to the chemoresistance of doxorubicin in colorectal cancer by depending on the miR-1205/CCND2 axis. *J Physiol Biochem* 2022; 78: 39-50 [PMID: 34792792 DOI: 10.1007/s13105-021-00831-y]
- 36 Zeng W, Liu Y, Li WT, Li Y, Zhu JF. CircFNDC3B sequesters miR-937-5p to derepress TIMP3 and inhibit colorectal cancer progression. *Mol Oncol* 2020; 14: 2960-2984 [PMID: 32896063 DOI: 10.1002/1878-0261.12796]
- 37 Yang K, Zhang J, Bao C. Exosomal circEIF3K from cancer-associated fibroblast promotes colorectal cancer (CRC) progression via miR-214/PD-L1 axis. *BMC Cancer* 2021; 21: 933 [PMID: 34412616 DOI: 10.1186/s12885-021-08669-9]
- 38 Bai L, Gao Z, Jiang A, Ren S, Wang B. Circular noncoding RNA circ_0007334 sequesters miR-577 to derepress KLF12 and accelerate colorectal cancer progression. *Anticancer Drugs* 2022; 33: e409-e422 [PMID: 34459455 DOI: 10.1097/CAD.0000000000001221]
- 39 Shang A, Gu C, Wang W, Wang X, Sun J, Zeng B, Chen C, Chang W, Ping Y, Ji P, Wu J, Quan W, Yao Y, Zhou Y, Sun Z, Li D. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p- TGF- β 1 axis. *Mol Cancer* 2020; 19: 117 [PMID: 32713345 DOI: 10.1186/s12943-020-01235-0]
- 40 Jiang Z, Hu H, Hu W, Hou Z, Liu W, Yu Z, Liang Z, Chen S. Circ-RNF121 regulates tumor progression and glucose metabolism by miR-1224-5p/FOXO1 axis in colorectal cancer. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 596 [PMID: 34742305 DOI: 10.1186/s12935-021-02290-3]

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

