

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.011

文章编号: 1005-8982 (2019) 09-0053-05

综述

环状 RNA 在胃癌中的研究现状 *

潘劲辉, 姚文霞, 周新科

(广州医科大学附属第五医院, 广东 广州 510700)

摘要: 环状 RNA 是一种以闭合共价环结构为特征的非编码 RNA, 广泛存在于各种真核生物中。近年研究表明, 环状 RNA 并非简单的剪接副产物, 其具有丰富的生物学作用, 在多种肿瘤和慢性疾病的发生、发展中起到重要作用。胃癌是世界范围内普遍的癌症之一, 尽管近年来胃癌的病死率有所下降, 但仍是发病率居第 4 的恶性肿瘤以及癌症相关死亡的第 3 大原因。有研究表明, 环状 RNA 与胃癌的发生、发展密切相关, 该文就环状 RNA 在胃癌发生、发展过程中的作用以及作为胃癌诊断与预后的新型标志物方面作一综述。

关键词: 胃肿瘤; 环状 RNA/RNA; 新型标志物

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Research progress on CircRNAs in gastric cancer*

Jing-hui Pan, Wen-xia Yao, Xin-ke Zhou

(The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510700, China)

Abstract: CircRNA is a type of non-coding RNAs characterized by closed covalent ring structure, which widely exist in various eukaryotes. Recent studies have shown that circRNAs are not just simple by-products of transcription but also exerts biological functions including the occurrence and development of multiple neoplasms and chronic diseases. Gastric cancer is one of the most common malignant tumors, which is the third-leading cause of cancer-related deaths worldwide, while the mortality rate of gastric cancer has decreased in recent years. Some studies have shown that circRNAs are closely related to the occurrence and development of gastric cancer. This article reviews the role of circRNAs in the occurrence and development of gastric cancer and its potentially value as a marker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer; CircRNAs/RNA; new markers

胃癌作为世界范围普遍的癌症之一, 尽管近年来胃癌的病死率有所下降, 但胃癌仍是发病率位居第 4 的恶性肿瘤以及癌症相关死亡的第 3 大原因^[1]。虽然诊断和治疗的方法不断进步, 但是胃癌早期仍很难发现, 许多患者在被确诊为胃癌时已是胃癌中晚期, 而且预后不良, 5 年生存率很低^[2], 因此实现早期诊断尤为重要。随着高通量测序技术的飞速发展, 越来越多

环状 RNA 被发现, 近年环状 RNA 也成为研究热点^[3-5]。鉴于环状 RNA 的稳定性及血液检测的简便性并且研究发现环状 RNA 也存在于外泌体中^[6-7], 环状 RNA 作为新型生物标志物有很大发展空间, 从而在一定程度上为胃癌诊断和预后判断提供新的思路 and 希望^[8-10]。此外, 深入研究环状 RNA 与胃癌之间的关系, 有助于进一步阐明胃癌发生、发展的机制, 并有望在胃癌的

收稿日期: 2018-11-20

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81673206); 国家自然科学基金青年项目 (No: 31500142)

[通信作者] 周新科, E-mail: zxkstar@126.com

靶向治疗方面提供新的思路^[8-11]。

1 环状 RNA 的概述

环状 RNA 是一类以闭合共价环为特征, 不含有 5'-末端帽子结构和 3'-末端 poly A 尾巴的内源性非编码 RNA 分子, 在各种真核生物中广泛存在^[12-13], 相比于其同源的线性 RNA, 环状 RNA 因其形成闭合共价环的结构特点以及无黏性末端, 可抵抗 RNA 酶消化作用^[14-17], 具有更好的稳定性。研究表明, 环状 RNAs 并非仅仅是剪接的副产物, 其具有丰富的生物学功能, 可通过与 microRNA 结合或与其他分子的相互作用在转录水平或转录后水平调控基因表达^[18], 其中与 microRNA 结合即 microRNA 海绵作用, 可通过自身的 microRNA 结合位点与 microRNA 进行高效结合, 像海绵一样吸附 microRNA, 进而影响 microRNA 对其靶标的作用。环状 RNA 对多种肿瘤(如结直肠癌、食管癌、乳腺癌、肝癌、胃癌等)^[8, 19-21]及多种慢性疾病(如神经系统疾病、心血管疾病、自身免疫疾病等)^[22-23]的发生、发展具有重要作用。

2 环状 RNA 与胃癌

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤, 很多长链非编码 RNA 已被研究证实参与到胃癌的发生、发展过程中^[24]。作为一种新的内源性 RNA, 环状 RNA 参与了包括胃癌在内的多种疾病的过程。目前研究中, 胃癌中相关环状 RNA 见附表。

2.1 环状 RNA 在胃癌组织及对应的正常组织中的表达情况

2015 年和 2017 年, LI 等利用数据库关注到了胃癌

相关的环状 RNA hsa_circ_002059^[25]、hsa_circ_0000096^[26]和 hsa_circ_0001895^[27]在胃癌组织中是低表达, 然后分别对 101 对胃癌组织和对应的癌旁正常组织进行实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)扩增, 验证 hsa_circ_002059 和 hsa_circ_0000096 在胃癌组织中表达降低, 同时通过对 5 个胃癌细胞系与 257 个组织样品的扩增, 验证 hsa_circ_0001895 在胃癌组织中表达降低。2017 年 CHEN 等^[28]又通过基因芯片筛选到 hsa_circ_0000190, 经过对 103 对胃癌组织和对应的癌旁正常组织进行验证, 证明 hsa_circ_0000190 在胃癌组织中的表达降低, 同年 SHAO 等^[29]又通过基因芯片筛选 308 个在胃癌组织与对应的正常癌旁组织中具有差异性表达的环状 RNA, 其中有 201 个环状 RNA 在胃癌组织中表达下调, 并且挑选下调程度处于中间水平的 hsa_circ_0014717 作进一步的研究, 通过 96 对胃癌与正常组织的配对样品的验证, 证明 hsa_circ_0014717 在胃癌组织确实表达下调。2017 年, LI 等^[30]通过对胃癌组织与对应的正常癌旁组织配对样品的检测, 发现 hsa_circ_00001649 在胃癌组织中的表达降低。ZHANG 等^[31]研究的 circLARP4 在胃癌细胞系中表达下调, 然后利用荧光杂交的方法评估 circLARP4 在胃癌组织跟配对癌旁正常组织的表达水平, 证实 circLARP4 在胃癌组织中表达下调; LU 等^[32]通过数据库筛选到 hsa_circ_0006633, 经过 96 对配对组织的检测, 发现 79.2%(76/96)胃癌组织中 hsa_circ_0006633 是表达下调。有趣的是, 该下调的环状 RNA 的表达水平与一些重要的临床病理特征的联系却不尽相同, hsa_circ_002059、hsa_circ_0000096、hsa_circ_0000190 的表达水平都与临床 TNM 分期有关, 而 hsa_

表 1 与胃癌相关环状 RNA

| 环状 RNA | 功能(机制) | 标记 | 失调 | 基因 | 参考文献 |
|-------------------|---------------------|-------|----|----------------------------------|------|
| hsa_circ_002059 | 未知 | 诊断标志物 | 下调 | <i>KIAA0907</i> | [25] |
| hsa_circ_0000096 | 细胞增殖, 迁移 | 诊断标志物 | 下调 | <i>HIAT1</i> | [26] |
| hsa_circ_0001895 | 未知 | 诊断标志物 | 下调 | <i>PRRC2B</i> | [27] |
| hsa_circ_0000190 | 未知 | 诊断标志物 | 下调 | <i>CNIH4</i> | [28] |
| hsa_circ_0014717 | 未知 | 诊断标志物 | 下调 | <i>chr1: 156290629-156304709</i> | [29] |
| hsa_circ_00001649 | 未知 | 诊断标志物 | 下调 | <i>SHPRH</i> | [30] |
| circLARP4 | 细胞增殖和侵袭, miR-424 海绵 | 预后标志物 | 下调 | <i>LARP4</i> | [31] |
| hsa_circ_0006633 | 未知 | 诊断标志物 | 下调 | <i>chr1: 59805629-59844509</i> | [32] |
| circPVT1 | 细胞增殖, miR-125 海绵 | 预后标志物 | 上调 | <i>PVT1</i> | [16] |
| hsa_circ_0058246 | 未知 | 预后标志物 | 上调 | <i>VIL1</i> | [33] |

circ_0014717 的表达水平与肿瘤分期和远处转移有关, hsa_circ_00001649 的表达水平与病理分化水平有关, circLARP4 的表达水平与病理分期有关, hsa_circ_0006633 的表达水平与远处转移有关。

CHEN 等^[17]发现 circPVT1 在其收集的大部分(67%)胃癌组织样品中是上调的。此外,除表1中显示的被研究的胃癌相关环状RNA外, FANG 等通过基因芯片发现胃癌组织中有141个环状RNA表达上调,有165个环状RNA表达下调,其中 hsa_circ_0058246 表达水平在临床结果不良的患者中上升更明显^[33]。SUI 等^[34]通过基因芯片技术发现在胃癌组织中214个环状RNA上调,253个环状RNA下调。

GUO 等通过基因芯片筛选的308个在胃癌组织与对应的正常癌旁组织中具有差异性表达的环状RNA中,其中107个环状RNA在胃癌组织中表达上调,有201个环状RNA在胃癌组织中表达下调^[29]。环状RNA circPVT1 的表达水平与临床肿瘤分期有关,而 hsa_circ_0058246 的表达水平在不同TNM分期组间以及不同的肿瘤分期组间无差异,而只在淋巴结侵犯多于16个组与少于16个组之间有差异。

通过本研究表明,很多环状RNA在胃癌组织与对应的正常癌旁组织中表达有差异性,但是该差异性表达的环状RNA在胃癌组织中的表达水平变化趋势是不同,既有表现为上调的亦有表现为下调,而且与临床病理特征的联系也是不尽相同。就目前该环状RNA与胃癌的研究可以看到,在胃癌组织与对应的正常癌旁组织中具有差异性表达的环状RNA中,表现为下调的环状RNA数量多于表现为上调的环状RNA,而上调组和下调组之间的数量差异是否有统计学意义则需要更多深入的研究。此外,环状RNA除了在胃癌组织与对应的癌旁正常组织中出现差异性表达外,LI 等^[30]发现,胃癌患者血清中,低表达的环状RNA hsa_circ_00001649 在术后的表达水平高于术前;CHEN 等^[28]研究 hsa_circ_0000190 发现,其在胃癌患者血清中的表达水平较正常人低,而研究的 hsa_circ_0006633 在胃癌患者血清中的表达水平却比正常人血清中的表达水平增高^[32]。

2.2 环状RNA在胃癌发生、发展中的作用机制

越来越多的研究表明,环状RNA在转录及转录后水平调控基因的表达,在目前的胃癌相关环状RNA中,其可能涉及的作用机制可见表1。其中被研究和阐述最多的就是作为microRNA海绵,即circRNA通

过多个结合位点结合microRNA,影响其活性,从而调控microRNA靶基因的表达水平,进而影响细胞的增殖、侵袭和迁移。环状RNA circPVT1 在胃癌组织中高表达,进一步研究表明, circPVT1 通过结合 miR-125,使 miR-125 与靶基因 E2F2 结合受到抑制,从而上调 E2F2 的表达水平以及通过结合 let-7b 促进 c-Myc 的表达,从而促进细胞的增殖^[17]。还有研究显示,环状 circLARP4 在胃癌组织中下调表达,并且与病理分期有关,这直接影响胃癌患者诊断后生存率。研究表明, circLARP4 通过结合 miR-424,抑制 miR-424 对其靶基因 LATS1 的作用而使 LATS1 表达上调,从而使胃癌细胞的增殖、侵袭受到抑制^[31]。

另外有一些环状RNA则可能作用于某些基因,调控其蛋白的表达。LI 等研究发现, hsa_circ_0000096 在胃癌组织中低表达,且与患者TNM分期相关,敲低了 hsa_circ_0000096 后,调控细胞周期相关蛋白 cyclin D1 与 CDK6 表达减少,诱导 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞,细胞增殖受到抑制,同时迁移相关蛋白 MMP-2 与 MMP-9 的表达也出现下调,细胞迁移也受到抑制。因此说明 hsa_circ_0000096 可通过作用于相关基因,调控细胞周期和迁移相关蛋白的表达,从而影响肿瘤的发生、发展^[26]。

除通过上述的方式发挥作用外,环状RNA在胃癌中的作用肯定更多样,在转录前或转录后甚至翻译中调控胃癌相关基因和蛋白的表达,从而影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。但是,目前关于环状RNA与胃癌的作用机制的研究较少,其上下游的信号通路也较复杂,因此想要明确详细的机制和信号通路,则需要更多深入的研究。

2.3 环状RNA作为胃癌诊断和预后的新型标志物的潜能

近年来,随着对环状RNA的研究热度不断增加,已证明了环状RNA与多种疾病相关,尤其是肿瘤。虽然目前对环状RNA与胃癌相关性的研究不多,但也可以看出环状RNA作为胃癌诊断与预后的一种新型标志物的潜能。2015年,LI 等为评估 hsa_circ_002059 对胃癌的诊断价值,通过对101对临床胃癌患者的组织样品进行分析,构建出ROC曲线,其曲线下区域(AUC)为0.73、敏感性为81%、特异性为62%,得出 hsa_circ_002059 有望成为胃癌诊断的新型标志物的结论^[25]。2017年,GUO 等分别在研究 hsa_circ_0000096、hsa_circ_0001895、hsa_circ_0000190

和 hsa_circ_0006633 时构建 ROC 曲线, AUC 分别为 0.82、0.792、0.75 和 0.741^[26-28, 32] 以及 LI 等也对研究的 hsa_circ_00001649 构建出 ROC 曲线, AUC 为 0.834, 笔者得出环状 RNA 具有成为胃癌新型标志物的潜能的结论^[30]。

而环状 RNA 在作为胃癌预后判断标志物时就显得复杂, 通常情况下, 高表达的非编码 RNA 在癌症中可能扮演类似癌基因的角色, 而低表达的非编码 RNA 可能发挥抑癌基因的作用^[26]。ZHANG 等^[31] 研究的 circLARP4 在胃癌细胞系及胃癌组织中是表达下调的, 其 circLARP4 高表达组的患者较低表达组生存率更高。然而, ZHANG 等^[35] 研究的低表达环状 RNA 中, 其低表达组的生存率却比较高表达组的生存率高, 还有 LI 等研究发现, 在胃癌组织中低表达的 Hsa_circ_0000096 经过敲低后, 通过细胞增殖实验发现细胞增殖却受到抑制^[26]。CHEN 等研究的 circPVT1 在大部分胃癌组织中高表达, 但通过分组构建出生存曲线发现, 高表达组的生存率却比低表达组的高^[17]。此外, 通过将环状 RNA circPVT1 的表达水平与相关的重要临床病理特征 (如分化程度、TNM 分期等) 联合成一个预测指标以及多种环状 RNA 的表达水平联合成一个预测指标时, 可达到更好的预后评估效果。通过这些研究, 笔者发现不同的环状 RNA 在胃癌中高表达或低表达的情况对胃癌预后的预测不同, 会出现截然不同的情况, 并不能一概而论, 人体是一个复杂的整体, 即使不同的环状 RNA 对细胞的作用表现类似, 但是在人体内环境中大量不同的环状 RNA 分子以及各种小分子, 它们相互作用构成复杂的信号网络, 因此会产生与推论不一致的情况。

目前在胃癌的血清学诊断中尚未发现特异的肿瘤标志物, 而经典的胃癌辅助诊断标志物有癌胚抗原 (carcino embryonic antigen, CEA)、糖抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、糖抗原 724 (carbohydrate antigen 724, CA724), 3 项肿瘤标志物对胃癌诊断的敏感性和特异性都较低^[36-37], 而且在胃癌早期中大多不升高^[38]。环状 RNA 因其自身的环状结构, 没有游离末端, 稳定性较好。同时, 相比于传统的胃癌诊断辅助标志物, 环状 RNA 的分布具有组织特异性, 而且通过目前研究构建的 ROC 曲线可以看到, 环状 RNA 作为诊断标志物的敏感性比传统的 CEA、CA199、CA724 等都要高。因此, 虽然目前环状 RNA 在胃癌中的作用机制虽然目前还不完全明确,

但是环状 RNA 作为胃癌诊断和预后的一种新型标志物的潜能是肯定的。

3 结语

环状 RNA 是广泛的、稳定的、独特的一类非编码 RNA, 具有多样的生物学功能。关于环状 RNA 与胃癌相关的功能机制仍有很多未知的地方, 需要不断的深入研究, 不过从目前研究发现, 环状 RNA 在胃癌组织的差异性表达以及在血浆中也呈现出类似的差异性表达的情况, 让大家看到环状 RNA 作为胃癌诊断的新型标志物的希望。也有研究发现, 某些环状 RNA 在胃炎组织中比胃癌组织中下调表达程度更明显^[32], 期待通过更多的深入研究, 环状 RNA 能成为更早期、更简便的诊断策略。此外, 从环状 RNA 表达来预测患者预后的结果显示, 虽然环状 RNA 表达水平高低对患者预后的估计出现差异, 但这或许只是与未能完全探究清楚环状 RNA 对患者整体的作用机制而引起。相信通过不断的深入研究, 环状 RNA 将会成为一种成熟可靠的诊断和预后估计的新型标志物^[8-9, 39-40]。

参 考 文 献:

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. The Lancet, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [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(2): e30733.
- [4] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.
- [5] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. RNA, 2013, 19(2): 141-157.
- [6] LI Y, ZHENG Q, BAO C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. Cell Research, 2015, 25(8): 981-984.
- [7] YAN Y, FU G, YE Y, et al. Exosomes participate in the carcinogenesis and the malignant behavior of gastric cancer[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(5): 499-504.
- [8] 杨平, 倪超, 陈思, 等. 环状 RNA 及其在胃癌中作用的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2017(12): 1633-1641.
- [9] 何存存, 吴会超, 成绍敏. 环状 RNAs 在消化系统恶性肿瘤中的表达, 生物学功能及临床应用研究进展 [J]. 山东医药, 2017,

- 57(40): 100-103.
- [10] 徐芳, 龚文倩, 李婷园, 等. 竞争性内源 RNA 在胃癌发生发展中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(11): 1676-1681.
- [11] HAN Y N, XIA S Q, ZHANG Y Y, et al. Circular RNAs: A novel type of biomarker and genetic tools in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64551-64563.
- [12] SALZMAN J, CHEN R E, OLSEN M N, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777.
- [13] GUO J U, AGARWAL V, GUO H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409.
- [14] ZHENG Q, BAO C, GUO W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11215-11227.
- [15] YU C, LI T, WU Y, et al. The circular RNA circBIRC6 participates in the molecular circuitry controlling human pluripotency[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 1149-1163.
- [16] SUZUKI H, TSUKAHARA T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(6): 9331-9342.
- [17] CHEN J, LI Y, ZHENG Q, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Letters*, 2017, 2017(388): 208-219.
- [18] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- [19] 帅优, 马佩, 束永前. 环状 RNA 与肿瘤研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(4): 282-286.
- [20] 吴炯焯, 孙柯. 环状 RNA 与肝细胞癌的研究现状[J]. 生物技术通讯, 2017, 28(2): 214-216.
- [21] XU Z, YAN Y, ZENG S, et al. Circular RNAs: clinical relevance in cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 1444-1460.
- [22] 顾天伦, 包兴洁, 毛书奇, 等. 环状 RNA 在慢性病发病中作用机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2017, 48(3): 167-172.
- [23] CHEN Y H, LI C, TAN C, et al. Circular RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. *Molecular Medicine*, 2016, 53(6): 359-365.
- [24] 何增, 魏纓霁, 张久聪. 长非编码 RNA 在胃癌发病机制中相关作用的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2016, 27(4): 586-591.
- [25] LI P, CHEN S, CHEN H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 2015(444): 132-136.
- [26] LI P, CHEN H, CHEN S, et al. Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2017, 116(5): 626-633.
- [27] SHAO Y, CHEN L, LU R, et al. Decreased expression of hsa_circ_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances[J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(4): 568835784.
- [28] CHEN S, LI T, ZHAO Q, et al. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2017, 466(2017): 167-171.
- [29] SHAO Y, LI J, LU R, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1173-1180.
- [30] LI W, SONG Y, ZHANG H, et al. Decreased expression of hsa_circ_00001649 in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Disease Markers*, 2017, 2017: 4587698.
- [31] ZHANG J, LIU H, HOU L, et al. Circular RNA_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 151-166.
- [32] LU R, SHAO Y, YE G, et al. Low expression of hsa_circ_0006633 in human gastric cancer and its clinical significances[J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(6): 568835279.
- [33] FANG Y, MA M, WANG J, et al. Circular RNAs play an important role in late-stage gastric cancer: Circular RNA expression profiles and bioinformatics analyses[J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(6): 568835111.
- [34] SUI W, SHI Z, XUE W, et al. Circular RNA and gene expression profiles in gastric cancer based on microarray chip technology[J]. *Oncology Reports*, 2017, 37(3): 1804-1814.
- [35] ZHANG Y, LI J, YU J, et al. Circular RNAs signature predicts the early recurrence of stage III gastric cancer after radical surgery[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22936-22943.
- [36] VIRGILIO E, PROIETTI A, D'URSO R, et al. Measuring intragastric tumor markers in gastric cancer patients: a systematic literature review on significance and reliability[J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(6): 2817-2821.
- [37] ABBAS M, HABIB M, NAVEED M, et al. The relevance of gastric cancer biomarkers in prognosis and pre-and post-chemotherapy in clinical practice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017(95): 1082-1090.
- [38] 王洋, 王欢, 莫佳美, 等. 血清肿瘤标志物在胃癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(4): 883-885.
- [39] ZHANG Y, LIANG W, ZHANG P, et al. Circular RNAs: emerging cancer biomarkers and targets[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 152.
- [40] HAN B, CHAO J, YAO H. Circular RNA and its mechanisms in disease: From the bench to the clinic[J]. *Pharmacol Ther*, 2018(187): 31-34.

(王荣兵 编辑)