

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.12

circRNA 在胃癌中的研究进展^{*}

李铄^{1,2}, 王茂叶¹, 臧雪燕¹, 蒋鹏程², 许文荣¹, 张徐¹ (1. 江苏大学医学院 & 江苏省检验医学重点实验室, 江苏镇江 212013; 2. 江苏大学消化病研究所, 江苏镇江 212002)

摘要: 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 特异性表达与胃癌发生、发展有密切关系, 通过深入研究 circRNA 在胃癌中的作用机制, 有望为早期胃癌的无创诊断及预后提供新的潜在检测标志物。该文就 circRNA 的生物学作用、检测方法、以及其在胃癌中的作用机制、诊断和预后等方面的研究进展作一综述。

关键词: 环状 RNA; 胃癌; 循环标志物; 外泌体; 诊断

中图分类号: R446; R735.2

文献标志码: A

胃癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一^[1]。尽管近年来胃癌的发病率有下降趋势, 但早期胃癌缺乏特异性临床表现, 许多患者确诊时已处于进展期, 丧失了手术机会。内镜结合增强 CT 是目前诊断早期胃癌的金标准, 但此法为有创操作, 不易作为诊断和监测肿瘤进展的长期方法。血清学检测癌胚抗原 CEA、糖类抗原 CA-199 等指标对早期胃癌的敏感性和特异性不高。因此, 寻找新的诊断标志物和治疗策略尤为重要。

circRNA 是一类新型的非编码 RNA, 于 20 世纪 70 年代科学家研究植物病毒时被发现。既往研究人员认为 circRNA 是前体 mRNA 加工过程中的副产物或者错误剪接的结果, 不具有生物学意义, 未引起足够重视。随着高通量 RNA 测序 (RNA-seq) 技术和生物信息学的发展, circRNA 现已被证实广泛存在于各种生命体内, 具有细胞信号传导、蛋白质翻译等重要的生物学功能, 其异常表达影响着肺癌、肝癌及胃癌等多种肿瘤的发生、发展^[2]。诸多研究^[3-5]也已证实, circRNA 可通过结合蛋白和作为 miRNA 的海绵吸附分子参与胃癌的发病过程, 具有成为胃癌诊断、预后监测生物学标志物的潜能。本文分别从 circRNA 的结构功能、检测方法及其与胃癌的相关研究进展作一综述, 以期对胃癌的诊断、疗效分析等提供参考。

1 circRNA

1.1 circRNA 的结构与生物学功能 circRNA 是一种单链共价闭合环状的 RNA。相比线性 RNA, 因其具有抵抗核酸外切酶的水解作用, 故而稳定性更高。根据基因编码环化方式, circRNA 可分为外显子 circRNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子 circRNA (intronic circRNA, ciRNA)、外显子-内含子 circRNA (exon-intron circular RNA, EiciRNA) 以及基因间 circRNA (intragenic circular, icircRNA) 4 大类^[6]。circRNA 具有许多潜在生物学功能, 例如, (1) 作为 miRNA 的

海绵吸附分子; circRNA 能起到竞争内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 的功能, 通过竞争具有结合位点的 miRNA, 阻滞 miRNA 对其靶基因的抑制作用, 进而调控相关 mRNA 表达^[7]。(2) 结合相关蛋白质: 在细胞核中某些 circRNA 能够与蛋白质结合, 充当蛋白质的“分子诱饵”, 影响下游靶基因表达^[8]。(3) 调节基因转录: ciRNA 和 EiciRNA 可以通过与 U1 核内小核糖核蛋白 (small nuclear ribo-nucleo-proteins, snRNP) 以及位于其亲本基因启动子上的 RNA 聚合酶 II (RNA-pol II) 相互作用促进其亲本基因转录表达^[9]。(4) 翻译蛋白质: 有学者在肝炎病毒中发现 circRNA 可直接翻译蛋白质^[10]。2017 年, Legnini 等^[11]发现, circ-ZNF609 在内部核糖体进入位点序列 (internal ribosome entry site, IRES) 驱动下翻译小鼠成肌细胞中的蛋白质; Pamudurti 等^[12]发现, circMbl3 可以翻译果蝇中的蛋白质。以上研究证实了 circRNA 新的功能, 为今后 circRNA 的研究提供了新的方向。

1.2 circRNA 检测技术 随着对 circRNA 医学研究价值认识的深入, 寻求快速、敏感、高效检测 circRNA 的方法愈发重要。目前常用检测 circRNA 的方法包括: (1) 基因芯片技术 (gene chip): 应用相对成熟的检测技术, 通过将已知序列的分子探针固定在基片上, 与标记的样本进行杂交, 通过检测样本杂交信号的强弱及分布情况以确定 RNA 序列, 其具有高通量、特异性高的特点, 但相对“封闭”, 只能检测已知的序列, 无法检测未知的 circRNA, 使用成本较高。(2) 逆转录-聚合酶链式反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测技术: 逆转录获得 cDNA, 通过实时检测扩增产物的数量, 最终达到间接定量检测 circRNA 的目的, 该法广泛应用于基因芯片结果的验证以及 circRNA 在组织中表达水平的测定。但 circRNA 在体液中的含量极低, RT-PCR 的敏感性无法满足 circRNA 的基因检测要求, 此外, 分析 circRNA 结果使用的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法需要人体内源性稳定表达的内参进行矫正, 而目前缺乏相应的体液内参指标, 限制

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金 (81972310)。

作者简介: 李铄, 1996 年生, 男, 硕士研究生, 从事消化道肿瘤研究。

通信作者: 张徐, 教授, 博士研究生导师, E-mail: xuzhang@ujs.edu.cn。

了 circRNA 作为非侵入性诊断工具的应用。

鉴于上述检测方法的局限,有学者在其原理基础上进行改良,设计出针对外周体液中 circRNA 具有高敏感性的检测方法。微滴式数字 PCR(droplet digital PCR, ddPCR)是近年来对微量核酸表达进行快速、准确定量检测的技术^[13]。通过将含有 circRNA 目的基因的样本进行微滴化预处理,使其形成纳米直径大小油包水的微滴,使单个微滴独立进行 PCR 反应,通过微滴检测器捕捉单个微滴的荧光信号,高于阈值的荧光信号判断为阳性信号,否则判为阴性信号。按照泊松分布原理,通过计算得出原始样本中 circRNA 浓度。ddPCR 可准确得出目标核苷酸的浓度,适合对血清等体液中 circRNA 检测,目前主要应用于病毒和核酸类肿瘤标志物的检测。

为进一步提高检测的敏感性,研究人员基于不同原理设计出新的检测技术。例如,双链特异性核酸酶(duplex-specific nuclease, DSN)是一种从勘察加蟹的肝脏胰腺中分离提取的核酸酶,其能够对双链 DNA 和 DNA-RNA 杂交体中 DNA 链进行专一裂解,但对 RNA 和单链 DNA 几乎没有作用。Jiao 等^[14]利用 DSN 酶的这种特性实现对 circRNA 的快速精准检测。DSN 酶介导的核酸酶诱导扩增反应是基于核酸酶水解作用形成的信号扩增技术,该方法直接在溶液中将 DSN 酶与 circRNA 混合进行快速检测,实验设计简单,敏感性高,不需要 PCR 扩增过程,相较 PCR 减少假阳性结果。具体机制见图 1。

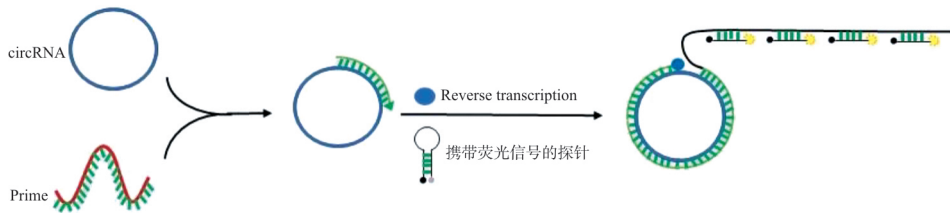


图 2 RT-RCA 对 circRNA 的检测机制

目前对于 circRNA 的功能研究还在不断深入,创新的检测方法对于促进 circRNA 的研究具有重要的作用。circRNA 由于其丰度低、特异性不高,在高效检测方面仍面临许多困难。目前对于 circRNA 检测的研究主要聚焦于如何提高检测

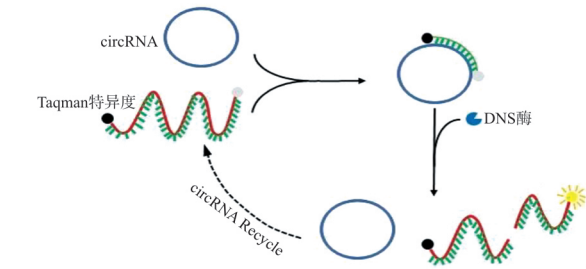


图 1 DSN 酶介导的核酸酶诱导扩增反应对 circRNA 的检测机制

滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)技术由于其较高的扩增效率及相对简单的反应条件,受到众多研究者的关注,近年来广泛用于生命领域的检测。RCA 反应体系中剪切酶在固定温度下保持活性,使得反应可在恒温条件完成,与 PCR 相比无需热循环过程进行扩增,可减少反应装置体积及成本。2019 年, Liu 等^[15]在 RCA 反应原理基础上设计出逆转录-滚环扩增(reverse transcription-rolling circle amplification, RT-RCA)技术。其首先在反应体系中加入脱氧核糖核酸(dNTPs)、剪切酶、环状引物,让环状引物与 circRNA 结合,在 ProtoScript II 逆转录酶作用下,以环状引物为模板催化 dNTPs 形成反复衔接的环形核酸单链。而线性 RNA 无法产生足够的重复序列,因此,可将 circRNA 与线性 RNA 进行鉴别,与传统方法相比,其具有操作简化、费用较低、敏感性高的特点。具体机制见图 2。

敏感性,降低检测成本以及简化操作等方面,未来便携、灵敏、经济、高通量、具有足够特异性的检测技术是最终发展的趋势。表 1 将常见 circRNA 的检测技术进行对比,根据检验目的并结合相关检测技术特点,选择经济合理的检测方法。

表 1 circRNA 的检测技术

检测方法	敏感性	优点	不足
Northern blot 法	低	可检测 circRNA 大小	消耗大量样本,操作复杂
基因芯片技术	低	高通量	假阳性结果高,检测成本高
RT-PCR 法	高	敏感性高,特异性强	需要昂贵实验仪器,试剂价格高,检测时间长
微滴式数字 PCR 技术	高	敏感性高,定量检测,自动化检测,无需内参	操作步骤相对繁琐,检测成本较高
DSN 酶介导的核酸酶诱导扩增技术	高	高通量,特异性高,敏感性高,无需逆转录及 PCR	需要设计信号探针,易受环境因素影响,干扰实验结果
RT-RCA 法	高	信号放大程度高,敏感性高,特异性强,操作简单,可多重检测	需要设计信号探针,工具酶成本高

2 circRNA 与胃癌

2.1 circRNA 在胃癌中发生、发展的作用

2.1.1 具有致癌作用的 circRNA RNA 测序分析表明, circRNA 在胃癌组织中高度特异性表达,其表达水平与胃癌的

恶性生物学行为有密切关系^[16]。Zhang 等^[17]采用 qRT-PCR 证实 circNRIP1 在胃癌细胞中相对正常胃黏膜上皮细胞呈过量表达($P<0.001$), circNRIP1 可通过结合 miR-149-5p 激活 AKT1/mTOR 信号通路,提示其与胃癌的增殖、侵袭和迁

移相关。另一项研究发现^[18], circPDSS1 通过负调控 miR-186-5p 在体内外促进肿瘤细胞的增殖及侵袭,该负调控导致有丝分裂相关激酶 2(never in mitosis gene A-related expressed kinase2,NEK2)的表达水平升高,影响 DNA 损伤和衰老调控机制。Zhu 等^[19]研究发现, circNHSL1 与结合波形蛋白(vimentin,VIM)在胃癌组织中均呈高表达。大量研究证实,VIM 与多种肿瘤的发展密切相关,通过进一步研究发现, circNHSL1 与 VIM 之间存在靶向关系, circNHSL1 结合 miR-1306-3p 使得同源异型盒基因(sine oculis homeobox homolog1, Six1)表达增强,产物 Six1 转录因子通过结合 VIM 启动子区域,增强 VIM 表达,促进胃癌细胞的增殖。

2.1.2 具有抑癌作用的 circRNA Liu 等^[20]发现,相较癌旁

组织, circ0002320 在胃癌组织中呈低表达($P<0.001$),其进一步采用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测结果显示, circ-0002320 和 miR-367-5p 共同在细胞质中定位, circ-0002320 过表达上调细胞周期蛋白激酶抑制因子(p27 Kip1)在胃癌细胞中的表达,并抑制胃癌生长和侵袭。Zhang 等^[21]通过 RNA 数据库进行生物信息学预测, circRNA 表达谱数据分析以及 RNA 免疫沉淀技术验证,推导出源自 *LARP4* 基因位点的 circLARP4 海绵吸附 miR-424, 其高表达抑制胃癌细胞增殖、侵袭。目前仍有大量的 circRNA 尚未发现,其影响胃癌生物学行为的具体机制仍需探索。涉及与胃癌调控相关 circRNA 见表 2。

表 2 调控胃癌相关的 circRNA

circRNA	调控方式	调控基因/通路	来源基因	功能	文献
circZFR	下调	miR-130a/miR-107, PTEN	ZFR	抑制胃癌增殖,促进凋亡	[16]
has_circ_0002320	下调	miR-367-5p/p27 Kip1	YAP1	抑制胃癌生长和侵袭	[20]
circLARP4	下调	miR-424	LARP4	抑制胃癌细胞增殖、侵袭	[21]
circ NRIP1	上调	miR-149-5p	NRIP1	促进胃癌发展	[17]
circPDSS1	上调	miR-186-5p, NEK2	PDSS1	抑制 miR-186-5p,促进细胞增殖	[18]
circ NHSL1	上调	miR-1306-3p/ Six1/Vimentin	NHSL1	抑制 miR-1306-3p,促进细胞迁移和侵袭	[19]
circPVT1	上调	miR-125	PVT1	抑制 miR-125,促进胃癌增殖	[22]

2.2 circRNA 作为早期胃癌潜在诊断标志物 circRNA 的特殊结构使其能在外周体液及组织中稳定存在,方便取样检测;此外 circRNA 在正常组织及肿瘤组织中的表达存在显著差异,具有较高的特异性及敏感性,与肿瘤的发生、发展有较高的关联性,这些特点使其具备作为非侵入性诊断标志物的条件。研究表明, circRNA 具有临床疾病早期诊断的潜在价值^[23]。Wei 等^[24]研究发现, hsa_circRNA_102958 在 30 例健康人对照者组织中的表达水平显著低于胃癌患者,其作为诊断标志物的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC^{ROC})为 0.74,敏感性及特异性分别为 0.61 和 0.86,表明 hsa_circRNA_102958 具有一定诊断价值。Zhao 等^[25]通过 qRT-PCR 检测发现, hsa_circ_0000181 在胃癌患者组织和血清中相对健康人呈低表达,且组织样本的特异性为 0.852,明显高于血清样本的 0.206,而胃癌患者血清标本的敏感性为 0.990,显著高于组织标本的 0.539,表明血清中的 circRNA 相较于组织作为早期胃癌潜在诊断标志物具有一定的优势。

为进一步提高 circRNA 诊断早期胃癌的敏感性及特异性,有学者将几种具有诊断价值的 circRNA 进行组合分析。例如, Li 等^[26]研究发现, hsa_circ_0061276 和 hsa_circ_0001017 在胃癌患者血浆和组织中均呈低表达,其 AUC^{ROC}分别为 0.851 和 0.849,但将这 2 种标志物联合分析,其 AUC^{ROC}提高至 0.912。表明与胃癌相关 circRNA 进行组合分析,其诊断精确度较单项结果更高。与胃癌诊断相关的 circRNA 见表 3。

2.3 circRNA 作为胃癌预后辅助标志物 胃癌具有易转移、易复发、预后差的特点,寻找相关准确判断胃癌患者预后的生物学指标,对于胃癌患者的临床精准化治疗具有重要意义。 circRNA 通过多种调控信号通路影响胃癌的发生、发

展,调节胃癌细胞的迁移、侵袭、增殖和凋亡能力,目前已发现多种 circRNA 与胃癌的预后相关。Rong 等^[27]研究发现, circPSMC3 在胃癌组织中下调,其进一步分析 106 例胃癌患者 circPSMC3 的表达水平并结合临床病理资料,结果发现 circPSMC3 表达降低患者存在 TNM 分期升高、总生存期(overall survival, OS)缩短等现象,其鉴别诊断胃癌的 AUC^{ROC}为 0.93(95%CI:0.886~0.979, $P<0.001$),当 cut-off 值为 9.965 时,其敏感性及特异性分别为 0.85、0.95,表明 circPSMC3 可作为独立预测患者预后的指标。Pan 等^[28]通过对 108 例胃癌患者临床病理资料分析发现, circUBA1 在胃癌组织中显著高表达,其高表达与肿瘤体积、TNM 分期相关;进一步进行多元生存分析发现,高表达 circUBA1 患者的生存预后明显较差(16.7% vs 45.6%, $P<0.001$)。Wei 等^[29]研究表明, circHIPK3 在胃癌细胞系及组织中表达显著上调,通过 circHIPK3/miR-107/BDNF 通路调控胃癌进展, circHIPK3 表达升高与胃癌患者预后不良显著相关,有望成为胃癌预后判断的良好检测指标。

表 3 与胃癌诊断和预后相关 circRNA

circRNA	临床 价值	调控 方式	敏感性	特异性	AUC ^{ROC}	文献
hsa_circ_0000190	诊断	下调	0.414	0.875	0.60	[23]
hsa_circ_0000181	诊断	下调	0.539	0.852	0.756	[25]
hsa_circ_0061276	诊断	下调	0.903	0.517	0.851	[26]
hsa_circ_0001017	诊断	下调	0.794	0.811	0.849	[26]
circPSMC3	预后	下调	0.85	0.95	0.9326	[27]
circPVT1	预后	上调	-	-	-	[22]
hsa_circRNA_102958	诊断	上调	-	-	0.74	[24]
circUBA1	预后	上调	-	-	-	[28]
circHIPK3	预后	上调	0.833	0.573	0.743	[29]

3 外泌体来源的 circRNA 与胃癌

外泌体是具有双膜结构的微小囊泡,可由体内多种细胞(包括肿瘤细胞)分泌释放,通过在细胞间传递生物活性分子进行生物信息交换并使受体细胞重新编程,源自肿瘤细胞的外泌体携带(包括 circRNA 等)囊泡内的生物分子释放给其他受体细胞,促进肿瘤的发生和转移^[30]。研究发现,胃癌细胞以外泌体形式将 cikS-133 递送至前脂肪细胞,通过激活结构域蛋白 16(PR domain-containing 16, PRDM16)和抑制 miR-133,以促进前脂肪细胞向棕色样细胞的分化,在胃癌相关恶病质中发挥关键作用^[31]。Xie 等^[32]研究发现,高表达外泌体 circSHKBP1 与胃癌患者预后不良相关,而手术治疗后的胃癌患者体内外泌体 circSHKBP1 水平普遍下降,其进一步研究显示,其通过抑制 miR-582-3p 使 RNA 结合蛋白(HUR)和血管内皮生长因子(VEGF)呈高表达,从而促进血管生成和诱导肿瘤发展。此外,外泌体 circSHKBP1 与辅助伴侣蛋白 STUB1 竞争性地与热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)结合,防止 HSP90 泛素化,共同促进胃癌细胞增殖。外泌体的脂质双分子层囊泡能够保护内容物不受核酸酶等微环境因素影响,有利于其在外周体液中循环流动,参与肿瘤的发生、发展,其作为 circRNA 的“天然运输工具”为早期胃癌的诊治提供一种新的思路。

4 小结及展望

circRNA 作为 miRNA 海绵,抑制其功能,可影响下游多种信号通路调控相关癌基因的表达,促进胃癌的发生、发展。circRNA 的特殊结构使其具备易获取、敏感性高、特异性强、不易降解的特点,相较传统检测物更具优势,更加符合作为胃癌早期诊断、预后评估生物学标志物的标准。但目前有关 circRNA 仅限于理论研究,缺乏进一步的临床应用。究其原因主要包括:(1)已知的 circRNA 大部分在多种肿瘤中均有表达,缺乏在特定肿瘤中特异性表达而在其他肿瘤中正常表达的 circRNA,无法做到精准检测的要求;(2)分析检测 circRNA 技术虽有发展,但仍无法满足大规模检测要求,限制了其在临床中的应用;(3)缺乏大规模、系统规范独立个体样本的验证,缺少高质量的临床数据应用支持。

目前关于 circRNA 的研究还处于初级阶段,存在大量 circRNA 的功能尚不可知以及在肿瘤中具体作用机制仍不清楚等问题,但 circRNA 自身初步展现的生物学特性使其在未来肿瘤领域具有巨大的研究价值。此外,仍需要加强 circRNA 的基础研究成果向临床应用方面的转化,以期尽早实现对肿瘤的精准化诊治。

5 参考文献

- [1] Wang FH, Shen L, Li J, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1):10.
- [2] Meng S, Zhou H, Feng Z, *et al.* CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):94.
- [3] 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.
- [4] Tian M, Chen R, Li T, *et al.* Reduced expression of circRNA hsa_circ_0003159 in gastric cancer and its clinical significance[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(3).
- [5] Yao T, Chen Q, Shao Z, *et al.* Circular RNA 0068669 as a new biomarker for hepatocellular carcinoma metastasis[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(8):e22572.
- [6] Zhang XO, Dong R, Zhang Y, *et al.* Diverse alternative back-splicing and alternative splicing landscape of circular RNAs[J]. Genome Res, 2016, 26(9):1277-1287.
- [7] Wang FL, Nazarali AJ, Ji SP. Circular RNAs as potential biomarkers for cancer diagnosis and therapy[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(6):1167-1176.
- [8] Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, *et al.* CircSMARCA5 regulates VEGFA mRNA splicing and angiogenesis in glioblastoma multiforme through the binding of SRSF1[J]. Cancers, 2019, 11(2):194.
- [9] Li Z, Huang C, Bao C, *et al.* Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(3):256-264.
- [10] Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, *et al.* The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA[J]. Nature, 1986, 323(6088):558-560.
- [11] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, *et al.* Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. Mol Cell, 2017, 66(1):22-37.e9.
- [12] Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, *et al.* Translation of CircRNAs[J]. Mol Cell, 2017, 66(1):9-21.e7.
- [13] Campomenosi P, Gini E, Noonan DM, *et al.* A comparison between quantitative PCR and droplet digital PCR technologies for circulating microRNA quantification in human lung cancer[J]. BMC Biotechnol, 2016, 16(1):60.
- [14] Jiao J, Gao T, Shi H, *et al.* A method to directly assay circRNA in real samples[J]. Chem Commun, 2018, 54(95):13451-13454.
- [15] Liu YQ, Zhang X, Liu M, *et al.* Direct detection of circRNA in real samples using reverse transcription-rolling circle amplification[J]. Anal Chim Acta, 2020, 1101:169-175.
- [16] Liu TL, 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):1396-1417.
- [17] Zhang X, Wang S, Wang HX, *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.
- [18] Ouyang YM, Li YJ, Huang YG, *et al.* CircRNA circPDSS1 promotes the gastric cancer progression by sponging miR-186-5p and modulating NEK2[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7):10458-10469.
- [19] Zhu ZL, Rong ZY, Luo Z, *et al.* Circular RNA circNHS1 promotes gastric cancer progression through the miR-1306-3p/SIX1/vimentin axis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):126.
- [20] Liu H, Liu Y, Bian ZL, *et al.* Correction to: Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regu-

lating the miR-367-5p/p27 Kip1 axis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):117.

[21] Zhang J, Liu H, Hou LD, *et al.* Circular RNA_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):151.

[22] Chen J, Li Y, Zheng QP, *et al.* Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2017, 388:208-219.

[23] Chen SJ, Li TW, Zhao QF, *et al.* Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2017, 466:167-171.

[24] Wei J, Wei W, Xu HF, *et al.* Circular RNA hsa_circRNA_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. Cancer Biomark, 2020, 27(2):139-145.

[25] Zhao QF, Chen SJ, Li TW, *et al.* Clinical values of circular RNA 0000181 in the screening of gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4):e22333.

[26] Li TW, Shao YF, Fu LY, *et al.* Plasma circular RNA profiling of patients with gastric cancer and their droplet digital RT-PCR detection[J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(1):85-96.

[27] Rong DW, Lu C, Zhang B, *et al.* CircPSMC3 suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-296-5p[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):25.

[28] Pan HD, Pan JX, Chen PJ, *et al.* WITHDRAWN: Circular RNA circUBA1 promotes gastric cancer proliferation and metastasis by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-375 and regulating TEAD4[J]. Cancer Lett, 2020;S0304-S3835(20)30085-9.

[29] Wei J, Xu HF, Wei W, *et al.* circHIPK3 promotes cell proliferation and migration of gastric cancer by sponging miR-107 and regulating BDNF expression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:1613-1624.

[30] 许文荣, 孙瑶湘. 外泌体内分子标志物检测及其临床应用[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(3):161-164.

[31] 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.

[32] Xie MY, Yu T, Jing XM, *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):1-22.

(收稿日期:2020-07-28)
(本文编辑:许晓蒙)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

临床检验杂志开设稿件处理“快速通道”

为满足具有重大发现的论文、基金资助论文、研究生论文等需要加快处理的要求,本刊特设“快速通道”,对符合要求的论文采用快速审稿流程,在收稿 2 个月内将论文审稿结果(发表或修改后发表、按普通稿件处理、退稿)告知作者,一般在收稿后 6 个月内(需修改者在收到修改稿后 3 个月左右)予以刊登。“快速通道”论文投稿要求:(1)具有重大发现的论文、基金资助论文、研究生论文等需要加快处理的论文,可以进入“快速通道”处理;(2)提供说明论文需通过“快速通道”发表理由的书面申请,同时提供有资质的查新机构出具的“查新报告”;(3)论文应符合本刊《投稿须知》的要求,并附至少 1 位具高级职称的同行专家推荐意见;(4)作者可推荐 1~2 名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括 E-mail)供编辑部参考。(5)提供作者的通讯地址、电话、手机、传真、E-mail 等联系方式。进入“快速通道”的稿件,需交纳审稿费每篇 200 元。汇款至南京市中央路 42 号临床检验杂志编辑部,附言中请务必注明“快速通道审稿费”。

《临床检验杂志》编辑部