

环状 RNA 在肺癌诊断及预后中的研究进展

刘德慧¹, 严玉兰²

(1. 江苏大学临床医学院, 江苏 镇江, 212013;

2. 江苏大学附属人民医院 呼吸内科, 江苏 镇江, 212002)

摘要: 肺癌是发生率及死亡率最高的癌症之一, 目前临床上主要采用影像学、病理学活检进行早期筛查与诊断。环状 RNA (circRNA) 稳定存在于肺癌组织及患者体液中, 是一种具有前景的癌症诊断及预后评价的生物标志物。本文分别从肺癌组织与体液 2 个方面, 对 circRNA 在肺癌诊断及预后评价中的作用与价值进行综述, 并对当前临床研究中存在的问题进行讨论。

关键词: 环状 RNA; 肺癌; 生物标志物; 诊断; 预后; 非小细胞肺癌

中图分类号: R 446.11; R 446.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-124-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211851

Research progress of circRNAs in diagnosis and prognosis of lung cancer

LIU Dehui¹, YAN Yulan²

(1. Clinical Medical College of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212013; 2. Department of Respiratory Medicine, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212002)

Abstract: Lung cancer is one of the most common cancers with the highest incidence and mortality. At present, imaging and pathological biopsy are mainly used for early screening and diagnosis in clinical practice. Circular RNA (circRNA) is stably present in lung cancer tissues and body fluids of patients, and is a promising biomarker for cancer diagnosis and prognosis evaluation. In this paper, the role and value of circRNA in the diagnosis and prognosis evaluation of lung cancer were reviewed from the perspectives of lung cancer tissue and body fluid, and the problems existing in current clinical studies were also discussed.

Key words: circular RNA; lung cancer; biomarker; diagnosis; prognosis; non-small cell lung cancer

肺癌是一种常见的恶性肿瘤, 其中 85% 为非小细胞肺癌^[1]。中国的肺癌发病率和增长率始终居高不下, 且肺癌患者的 5 年生存期相对较低, 主要原因是缺乏早期筛查以及在治疗过程中出现进展、耐药和复发^[2-3]。目前, 急需一种高效且准确的方法对肺癌患者进行诊断及预后评估。环状 RNA (circRNA) 是一种具有闭合环状结构的 RNA, 这种闭合环状结构使 circRNA 具有高度的稳定性及保守性、普遍性、组织和疾病特异性等, 这提示 circRNA 具有作为癌症诊断及预后评价的生物标志物的潜力。本文从肺癌组织与体液 2 个方面, 对 circRNA 在肺癌诊断及预后评估中的作用与价值进行综述与分析, 并对当前临床研究中存在的问题进行讨论。

1 circRNA 的概述

SANGER H L 等^[4]通过电子显微镜发现了环状结构的 RNA, 但当时普遍认为这种 circRNA 是 pre-mRNA 剪接过程中的副产物, 不具有生物学功能。其后, 随着高通量测序和生物信息分析技术的发展, 相关研究^[5]证实真核细胞包含成千上万个不同的 circRNA, 可以稳定存在于组织、细胞及体液中, 如血液、唾液、外泌体等, 且 circRNA 的拷贝数可能是其相关线性 RNA 的 10 倍, 表明 circRNA 具有潜在的生物学功能。circRNA 可以通过多种途径参与调控基因, 包括小 RNA (miRNA) 的海绵作用^[6]、与 RNA 结合蛋白 (RBPs) 的相互作用^[7]、调节基因转录/剪接过程

及翻译蛋白质^[8-10]等。

2 肺癌组织中异常表达的 circRNA

人类发现了超过 100 000 个不同的 circRNA, 而某些 circRNA 在肺癌组织中富集且异常表达^[11]。研究^[12]发现在非小细胞肺癌组织中表达水平上调的 circRNA 发挥着类似原癌基因的作用, 可以促进非小细胞肺癌的增殖、迁移以及抑制肿瘤细胞凋亡等病理过程, 即肿瘤促进 circRNA (hsa_circ_0075930、circRNA_102231、hsa_circ_0014130、hsa_circ_0011385、hsa_circ_0013958、circ_0067934、hsa_circ_0001715 等); 与之相反, 在非小细胞肺癌组织中表达水平下调的 circRNA 发挥着类似抑癌基因的作用, 可以抑制肿瘤细胞增殖^[13]、迁移并促进凋亡^[14-15], 即肿瘤抑制 circRNA (circRNA_FOXO3、hsa_circ_0001073、hsa_circ_0077837 等)。下文将从诊断准确性、临床特征、预后评估等方面对 2 类 circRNA 作为生物诊断标志物的可能性进行综述。

2.1 circRNA 的诊断价值

通过绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线对肿瘤促进 circRNA 的诊断准确性进行评价, 发现肿瘤促进 circRNA 具有良好的诊断价值。如 hsa_circ_0075930 的曲线下面积 (AUC) 为 0.756 (95% 置信区间: 0.649~0.864; $P < 0.01$), 灵敏度为 76.2%、特异度为 72.1%^[16]。circRNA_102231 的 AUC 为 0.897, 灵敏度及特异度分别为 81.2%、88.7%^[17]。hsa_circ_0014130 的 AUC 为 0.878, 灵敏度与特异度分别为 87.0% 和 84.8%^[18]。至于肿瘤抑制 circRNA, ZHANG Y N 等^[19]证实 circRNA_FOXO3 在非小细胞肺癌组织及细胞中下调, 绘制 ROC 曲线后发现其 AUC 为 0.782 (95% 置信区间: 0.682~0.862), 灵敏度为 80.0%、特异度为 73.3%。hsa_circ_0077837 在肺腺癌及鳞癌中表达水平平均下调, 其 AUC 为 0.921 (95% 置信区间: 0.868~0.975)^[17]。由此可见, 在肺癌组织中, 无论是肿瘤促进 circRNA 还是肿瘤抑制 circRNA, 二者均体现出良好的诊断价值, 具有成为肺癌诊断生物标志物的潜力。

2.2 circRNA 与临床特征

对于肿瘤促进 circRNA, 以其在组织中表达量的中位数为节点, 将患者分为相对高表达组与低表达组进行统计学分析, 研究发现高表达水平的 hsa_circ_0075930 与肿瘤的大小 ($P = 0.001$) 及淋巴结转移 ($P = 0.038$) 有关^[16]; hsa_circ_0014130 的高表达与 TNM 分期 ($P = 0.001$) 及淋

巴结转移 ($P = 0.004$) 有关^[18]; circRNA_102231 的表达水平与晚期 TNM 分期 ($P = 0.024$) 及淋巴结转移 ($P = 0.009$) 有关^[17]; circRNA_100876 的高表达与淋巴结转移阳性 ($P = 0.001$) 及肿瘤分期 ($P = 0.001$) 有关^[20]。由此表明肿瘤促进 circRNA 的高表达与淋巴结转移及肿瘤分期存在着一定的联系。另一方面, 对于肿瘤抑制 circRNA 而言, 在非小细胞肺癌组织中下调的 circ_0001649, 当其表达水平较低时, 预示着可能存在淋巴结转移 ($P = 0.029$) 及患者当前处于肿瘤晚期 ($P = 0.010$)。不管是肿瘤促进 circRNA 还是肿瘤抑制 circRNA, 其表达水平与肿瘤的淋巴结转移及 TNM 分期存在一定关联, 这也意味着目的 circRNA 具有成为一种指导肿瘤分期以及提示淋巴结转移的生物标志物的潜力。

2.3 circRNA 与肿瘤分型

WANG C D 等^[21]研究发现 hsa_circ_0001073 仅在腺癌组织中表达下调, 而 hsa_circ_0001495 仅在鳞癌组织中上调, 分别绘制 ROC 曲线后发现, hsa_circ_0001073 对腺癌诊断的 AUC 为 0.919, hsa_circ_0001495 对鳞癌诊断的 AUC 为 0.965, 这意味着 hsa_circ_0001073 和 hsa_circ_0001495 能作为非小细胞肺癌分型的生物标志物, 具有鉴别鳞癌与腺癌的潜力。

2.4 circRNA 与肿瘤预后

对于肿瘤促进 circRNA 而言, ZOU Q G 等^[22]通过 Kaplan-Meier 生存曲线和 log-rank 检验对总体生存时间进行分析, 发现组织中 circ_0067934 高表达的患者与低表达组相比通常预后不佳。同时运用 Cox 比例风险回归模型进行多因素生存分析发现, circ_0067934 可作为影响非小细胞肺癌患者总体生存期的独立危险因素。此外, ZONG L 等^[17]研究发现 circRNA_102231 高表达患者的预后 (中位生存期为 26 个月) 比低表达者 (中位生存期为 43 个月) 更差。此外, 有学者^[23]研究发现 hsa_circRNA_103809 在顺铂耐药的肺腺癌细胞系中表达水平显著上调, 具有评估肺癌患者治疗效果的生物标志物的潜力^[24]。相关研究^[25-26]证实 hsa_circ_003099 在肺癌组织及细胞中低表达, 生存分析研究显示其表达水平愈高预示着更长的生存时间, 且与紫杉醇的耐药有关。

3 外周血游异常表达的游离 circRNA

外周血细胞外游离的 circRNA 即不同组织细胞分泌进入循环血液中的 circRNA。circRNA 得益于独特的闭合环状结构、对 RNA 水解酶不敏感、

外泌体囊泡的保护作用等因素,可稳定存在于体液中,如血浆,血清,唾液,外泌体等^[27],故液体活检检测 circRNA 可能成为无创诊断肿瘤生物标志物^[28]。作者现分别对血浆/血清中的 circRNA 及外泌体中的 circRNA 对肺癌的诊断及预后价值进行分析。

3.1 血清/血浆中的 circRNA

液体活检因其无创性、可重复性在临床应用中越来越广泛,但目前肺癌分子水平检测主要是血清肿瘤标志物、肺癌自身抗体等,在临床实践中的表现均不甚理想,临床上仍以病理活检为诊断金标准。circRNA 的出现为液体活检在肿瘤诊断及疗效评价中的应用提供了新方向。

3.1.1 circRNA 与肿瘤诊断及临床特征:研究发现肺癌患者血浆中的 hsa_circ_0001715 的表达显著上调($P < 0.001$),其 AUC 为 0.871(95% 置信区间:0.807~0.936),其中灵敏度、特异度及准确性分别为 87.72%、71.67% 及 79.49%,显示出较好的诊断价值;其可作为一种独立的预后评估因素,血浆中 hsa_circ_0001715 的表达水平越高表明生存时间越短^[29]。研究^[30]发现 circPVT1 在肺癌患者血清中表达上调,其 AUC 为 0.794,灵敏度为 71.1%、特异度为 80.0%,提示血清中的 circPVT1 具有作为诊断非小细胞肺癌的生物标志物的潜力。在临床特征方面,LUO Y H 等^[31]发现,肺癌患者血浆中 hsa_circ_0000190 表达量与肿瘤体积($P < 0.0001$)、恶性程度($P = 0.0028$)、TNM 分期晚期($P < 0.0001$)以及远处($P = 0.0039$)及胸外转移($P = 0.0004$)呈正相关,其表达水平上调可能预示着生存时间更短($P = 0.047$)。由此可见,血浆/血清中的 circRNA 在肺癌的诊断、临床分期方面有着重要的价值。

3.1.2 circRNA 与疗效评价:TAN S Y 等^[28]发现 F-circEA 仅在 EML4-ALK 融合基因患者的血浆中表达,推测其可作为非小细胞肺癌液体活检的生物标志物。实验及统计学分析证实,血浆中 hsa_circ_0086414 的表达水平与 EGFR 突变有关($P = 0.001$),具有指导治疗与监测疾病进展的作用;hsa_circ_0000190 的表达水平与肿瘤中程序性死亡受体(PD-L1)有关($P < 0.0001$)^[31],具有评估治疗效果的作用。此外,在免疫治疗患者的长期随访^[32]中发现,血浆中 hsa_circ_0000190 高表达患者全身治疗及免疫治疗效果更差($P = 0.0002, 0.0058$)。血浆中 hsa_circ_0005962 的表达水平在治疗前后有显著差异。血浆或血清中的目的 circRNA 可作为评估疾病进展及疗效的一

种无创性监测指标。

3.2 外泌体 circRNA

外泌体为一种自然生物运载纳米粒子,其囊泡可以携带蛋白质、核酸如 mRNA、微小核糖核酸(miRNA)、circRNA 等^[33]。表明血浆或者血清来源外泌体中的 circRNA 可作为一种高效且非创伤的诊断癌症及评价预后的生物标志物^[34]。

3.2.1 circRNA 与鉴别诊断及临床特征:研究^[35]通过对非小细胞肺癌患者及正常对照组外泌体中 circRNA 进行高通量测序,发现 3 种 circRNA 的表达具有显著差异(circ_0047921、circ_0056285、circ_0007761)。其中 circ_0047921 可有效鉴别慢性阻塞性肺疾病及非小细胞肺癌(AUC = 0.890, 95% 置信区间:0.831~0.902)。而 circ_0056285 与 circ_0007761 可有效联合鉴别出非小细胞肺癌与结核病(AUC = 0.820, 95% 置信区间:0.739~0.902),且 circ_0056285 的表达与临床分期及淋巴结转移相关。血浆外泌体中 hsa_circ_0056616 的表达水平上调对发生淋巴结转移的肺腺癌患者具有一定诊断意义,其 AUC 为 0.812(95% 置信区间:0.720~0.903),灵敏度及特异度分别为 0.792、0.810^[36-37],这使其可作为一种评估淋巴结转移的预测因子。WANG J 等^[38]发现在血清来源外泌体 circRNA_002178 中,通过外泌体与 CD8⁺T 淋巴细胞相互作用,诱导 PD-L1/PD-1 在肺腺癌中的表达,并且其对肺腺癌的诊断具有一定价值(AUC = 0.9956, $P < 0.001$)。

3.2.2 circRNA 的疗效评价:三代 EGFR-TKI 药物奥希替尼(泰瑞沙)为 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌治疗的一线用药,但在临床应用中部分患者表现出不敏感甚或出现耐药,MA J 等^[39]研究发现 hsa_circ_0002130 在抵抗的非小细胞肺癌细胞中高表达,通过体内外实验证实耗竭 hsa_circ_0002130 能够抑制奥希替尼的抵抗作用,并依此推测在血清来源外泌体中表达水平同样上调的 hsa_circ_0002130 可作为一种评估奥希替尼对非小细胞肺癌的治疗效果的生物标志物。血清外泌体来源的 circRNA 可作为一种评估肺癌治疗效果的生物标志物。

4 存在的问题

将 circRNA 作为生物标志物应用于肺癌诊断,仍具有以下问题。尽管 circRNA 以其高度器官组织特异性得以成为一种极具潜力的生物标志物,但当前的研究亦不能证明候选 circRNA 的敏感性优于已知的肿瘤经典血清生物标志物,如

CEA、NSE 等。与组织活检相比,液体活检具有无创性和可重复性的优点,然而 circRNA 在体液中的含量较低,外周血和外泌体的研究临床数据有限,且多数 circRNA 还没有在大样本中显示出优秀的预后或诊断意义,虽然大多数 circRNA 在组织及血液中的表达水平具有一致性^[40],但一些 circRNA 在组织与全血中的表达可能存在差异,甚至存在相背的情况^[41, 29],因此在研究时需要通过对组织及血液中 circRNA 的表达水平进行综合评估。现今对 circRNA 诊断及预后的研究主要是通过 meta 分析等进行评价,这使结果存在一定的局限性,比如受限于研究样本,没有根据不同的 circRNA 进行亚组分析等。

5 展望

circRNA 因其高度的稳定性、保守性、普遍性、组织和疾病特异性,有望成为一种新的肿瘤生物标志物。通过对肺癌患者肿瘤组织中及循环中游离的 circRNA 进行综述,提示 circRNA 在诊断准确性、临床分期、鉴别诊断、预后及治疗反应评价等方面有重要意义与价值。在候选 circRNA 中寻找具有高度特异性及敏感性的肺癌生物标志物,通过将其与其他生物标志物或影像学检查相结合,或许可以提高诊断准确性和特异性,可减少有创操作,同时有助于解决现有肿瘤标志物的低器官特异性等问题。当前研究证实 circRNA 不仅对临床工作中肺癌的诊断及预后评估有一定的帮助,对于降低肺癌的死亡率及生抗肿瘤药物的研发也具有深远意义。此外,还需要进一步深入研究和验证目的 circRNA 作为生物标志物在临床实践中的有效性,以及在肺癌的生理过程中发挥的作用与机制。相信在不久的将来 circRNA 会在肺癌的诊断和预后评估中发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, *et al.* Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22.
- [2] BALGKOURANIDOU I, LILOGLOU T, LIANIDOU E S. Lung cancer epigenetics: emerging biomarkers[J]. *Biomark Med*, 2013, 7(1): 49 - 58.
- [3] LIU J, YANG X, ZHANG L, *et al.* Microarray analysis of the expression profile of immune-related gene in rapid recurrence early-stage lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(9): 2299 - 2310.
- [4] SANGER H L, KLOTZ G, RIESNER D, *et al.* Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(11): 3852 - 3856.
- [5] LU W Y. Roles of the circular RNA circ-Foxo3 in breast cancer progression[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(7): 589 - 590.
- [6] LIU T M, SONG Z, GAI Y L. Circular RNA circ_0001649 Acts as a prognostic biomarker and inhibits NSCLC progression via sponging miR-331-3p and miR-338-5p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1503 - 1509.
- [7] SALMENA L, POKISENO L, TAY Y, *et al.* A CeRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353 - 358.
- [8] YANG Y, FAN X J, MAO M W, *et al.* Extensive translation of circular RNAs driven by N6-methyladenosine[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626 - 641.
- [9] JECK W R, SHARPLESS N E. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5): 453 - 461.
- [10] GUO J U, AGARWAL V, GUO H L, *et al.* Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409.
- [11] YAN Y L, ZHANG R T, ZHANG X F, *et al.* RNA-Seq profiling of circular RNAs and potential function of hsa_circ_0002360 in human lung adenocarcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 160 - 175.
- [12] 张焱, 张日婷, 陈正威, 等. Hsa_circ_0002360 在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(11): 1179 - 1183.
- [13] NAN A, CHEN L J, ZHANG N, *et al.* Circular RNA circ-NOL10 inhibits lung cancer development by promoting SCLM1-mediated transcriptional regulation of the humanin polypeptide family[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(2): 1800654.
- [14] LI Z, RUAN Y, ZHANG H Y, *et al.* Tumor-suppressive circular RNAs: Mechanisms underlying their suppression of tumor occurrence and use as therapeutic targets[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(12): 3630 - 3638.
- [15] CHEN D S, MA W, KE Z Y, *et al.* CircRNA hsa_circ_100395 regulates miR-1228/TCF21 pathway to inhibit lung cancer progression[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(16): 2080 - 2090.
- [16] LI J P, WANG J H, CHEN Z, *et al.* Hsa_circ_0079530 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer[J]. *Gene*, 2018, 665: 1 - 5.
- [17] ZONG L, SUN Q C, ZHANG H P, *et al.* Increased expression of circRNA_102231 in lung cancer and its clinical significance[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 102: 639 - 644.
- [18] ZHANG S Y, ZENG X L, DING T, *et al.* Microarray profile of circular RNAs identifies hsa_circ_0014130 as a new circular RNA biomarker in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2878.
- [19] ZHANG Y N, ZHAO H, ZHANG L C. Identification of the tumor suppressive function of circular RNA FOXO3 in non small cell lung cancer through sponging miR? 155[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7692 - 7700.
- [20] YAO J T, ZHAO S H, LIU Q P, *et al.* Over-expression of CircRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(5): 453 - 456.
- [21] WANG C D, TAN S Y, LIU W R, *et al.* RNA-Seq profiling of circular RNA in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 134.
- [22] ZOU Q G, WANG T J, LI B, *et al.* Overexpression of circ-0067934 is associated with increased cellular proliferation and the prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5551 - 5556.
- [23] ZHU X, HAN J, LAN H Y, *et al.* A novel circular RNA hsa_circRNA_103809/miR-377-3p/GOT1 pathway regulates cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *BMC*

- Cancer, 2020, 20(1): 1190.
- [24] LIU W, MA W M, YUAN Y, *et al.* Circular RNA hsa_circRNA_103809 promotes lung cancer progression via facilitating ZNF121-dependent MYC expression by sequestering miR-4302[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(4): 846–851.
- [25] GONG P, XU R, ZHUANG Q, *et al.* A novel circular RNA (hsa_circRNA_102336), a plausible biomarker, promotes the tumorigenesis by sponging miR-515-5p in human bladder cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 126: 110059.
- [26] LI X P, YANG B, REN H X, *et al.* Hsa_circ_0002483 inhibited the progression and enhanced the Taxol sensitivity of non-small cell lung cancer by targeting miR-182-5p[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 953.
- [27] SU M, XIAO Y H, MA J L, *et al.* Circular RNAs in Cancer: emerging functions in hallmarks, stemness, resistance and roles as potential biomarkers[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 90.
- [28] TAN S Y, GOU Q H, PU W C, *et al.* Circular RNA F-circEA produced from EML4-ALK fusion gene as a novel liquid biopsy biomarker for non-small cell lung cancer[J]. *Cell Res*, 2018, 28(6): 693–695.
- [29] LU G J, CUI J, QIAN Q, *et al.* Overexpression of hsa_circ_0001715 is a potential diagnostic and prognostic biomarker in lung adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10775–10783.
- [30] LI X Y, ZHANG Z L, JIANG H, *et al.* Circular RNA circPVT1 promotes proliferation and invasion through sponging miR-125b and activating E2F2 signaling in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2324–2340.
- [31] LUO Y H, YANG Y P, CHIEN C S, *et al.* Plasma level of circular RNA hsa_circ_0000190 correlates with tumor progression and poor treatment response in advanced lung cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): E1740.
- [32] LIU X X, YANG Y E, LIU X, *et al.* A two-circular RNA signature as a noninvasive diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 50.
- [33] ZHANG L, YU D H. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 455–468.
- [34] LI Y, ZHENG Q P, BAO C Y, *et al.* Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981–984.
- [35] XIAN J F, SU W P, LIU L, *et al.* Identification of three circular RNA cargoes in serum exosomes as diagnostic biomarkers of non-small-cell lung cancer in the Chinese population[J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(8): 1096–1108.
- [36] HE F, ZHONG X J, LIN Z, *et al.* Plasma exo-hsa_circRNA_0056616: a potential biomarker for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(14): 4037–4046.
- [37] LI L Y, LI W, CHEN N F, *et al.* FLI1 exonic circular RNAs as a novel oncogenic driver to promote tumor metastasis in small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1302–1317.
- [38] WANG J, ZHAO X, WANG Y, *et al.* circRNA-002178 act as a CeRNA to promote PDL1/PD1 expression in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 32.
- [39] MA J, QI G B, LI L. A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib-resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5293–5307.
- [40] 杨桃权, 张千仕, 范习刚, 等. 非小细胞肺癌患者癌组织及血清中 circRNA 的表达水平及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(8): 1014–1017.
- [41] ZHOU X, LIU H Y, WANG W Y, *et al.* Hsa_circ_0102533 serves as a blood-based biomarker for non-small-cell lung cancer diagnosis and regulates apoptosis in vitro[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(9): 4395–4404.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 118 面)

- [23] EDIRIWEERA M K, TENNEKOON K H, SAMARAKOON S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 147–160.
- [24] WHELER J J, MOULDER S L, NAING A, *et al.* Anastrozole and everolimus in advanced gynecologic and breast malignancies: activity and molecular alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(10): 3029–3038.
- [25] WANG W, LIU C, ZHOU W, *et al.* Network meta-analysis of the effectiveness of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal, HR-positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25615.
- [26] HAUNSCHILD C E, TEWARI K S. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer[J]. *Future Oncol Lond Engl*, 2020, 16(7): 225–246.
- [27] PIGNATA S, LORUSSO D, JOLY F, *et al.* Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 267–276.
- [28] HJELM B E, GRUNSEICH C, GOWING G, *et al.* Mifepristone-inducible transgene expression in neural progenitor cells in vitro and in vivo[J]. *Gene Ther*, 2016, 23(5): 424–437.
- [29] LONG Q, MA A H, ZHANG H, *et al.* Combination of cyclin-dependent kinase and immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2305–2317.
- [30] FRISONE D, CHARRIER M, CLEMENT S, *et al.* Durable response to palbociclib and letrozole in ovarian cancer with CDKN2A loss[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(3): 197–202.
- [31] COLON-OTERO G, WEROHA S J, ZANFAGNIN V, *et al.* Results of a phase 2 trial of ribociclib and letrozole in patients with either relapsed estrogen receptor (ER)-positive ovarian cancers or relapsed ER-positive endometrial cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 5510.
- [32] MIZUSHIMA T, MIYAMOTO H. The role of androgen receptor signaling in ovarian cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 176.
- [33] BRANCATI S, GOZZO L, LONGO L, *et al.* Fertility preservation in female pediatric patients with cancer: a clinical and regulatory issue[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 641450.
- [34] MOORE H C, UNGER J M, PHILLIPS K A, *et al.* Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 923–932.
- [35] SUN N K, KOHLI A, HUANG S L, *et al.* Androgen receptor transcriptional activity and chromatin modifications on the ABCB1/MDR gene are critical for taxol resistance in ovarian cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8760–8775.

(本文编辑: 周娟)