

• 综 述 •

环状 RNA:潜在的肿瘤诊断生物标记物*

冯 笑¹,金 玉¹,龚莉莎¹,王佳佳^{1,2}综述,季敬璋^{1,3,4△}审校

(1. 温州医科大学检验医学院、生命科学学院,浙江温州 325000;2. 浙江省台州医院,浙江台州 318000;
3. 检验医学教育部重点实验室,浙江温州 325000;4. 浙江省医学遗传学重点实验室,浙江温州 325000)

摘 要:环状 RNA(circRNA)是一种环形闭合结构的 RNA 分子,主要通过吸附特定的 miRNA 竞争性抑制其靶基因,调节细胞的增殖、分化和凋亡,参与肿瘤发生发展。由于 circRNA 在血浆中含量丰富、半衰期长且特异性高,其有潜力成为新型生物标志物,在肿瘤早期诊断、治疗和预后方面发挥重要作用。此外,与传统检测手段相比,circRNA 作为肿瘤标志物具有便捷、灵敏、无创、易于追踪等优点。最新证据表明 circRNA 具有翻译蛋白的功能,其不再是严格意义上的非编码 RNA,这也为研究 circRNA 与肿瘤的作用机制提供了新方向。该文就 circRNA 的形成机制及其作为潜在肿瘤诊断标志物的研究进展作一综述。

关键词:环状 RNA; 肿瘤; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.023

文章编号:1673-4130(2018)19-2423-06

中图法分类号:R730.2

文献标识码:A

环状 RNA(circRNA)是新近发现的缺少 5'-3'末端和聚 A 尾、具有共价闭合结构的内源非编码 RNA^[1]。circRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录,其转录效率与线性 RNA 相同^[2]。在真核细胞细胞质中,circRNA 含量丰富,具有组织特异性、作用时间特异性及疾病特异性^[3]。与线性 RNA 不同的是,circRNA 对 RNA 外切酶有抗性,具有较高的稳定性。在过去的几十年里,技术上的制约因素限制了 circRNA 研究的进展。然而,随着生物信息学和高通量测序的迅速发展,circRNA 的古老而保守的特征正在逐渐被揭开。越来越多的证据表明,circRNA 参与多种人类疾病如衰老^[4-5],心脏肥大^[6-10]和肿瘤^[11-16]等。最新研究认为 circRNA 是肿瘤基因表达和病理网络的重要调控因子,其在肿瘤生长、转移和治疗耐药中发挥重要作用^[13],肿瘤来源及肿瘤相关 circRNA 有望代替组织活检,辅助肿瘤的早期诊断、疗效评价和预后分析。circRNA 作为肿瘤生物标志物在临床医学检验领域具有巨大的临床潜力。

1 circRNA 的形成及调控机制

1.1 circRNA 的形成 线性 RNA 是由 mRNA 前体(pre-mRNAs)的外显子选择性剪接而成的,通常具有编码蛋白质的功能^[17-19]。近年来的研究显示,pre-mRNAs 中的外显子转录物也可能被反向剪接成 circRNA^[20-21],分为外显子 circRNAs^[22-24]和内含子 circRNA^[25-27]。外显子 circRNA 的生物发生和形成主要

包括以下 3 种模型^[28]:套索驱动循环模型、反向剪接模型、内含子驱动的内含子模型^[29]。

1.1.1 套索驱动循环模型 大多数情况下,circRNA 是通过套索驱动循环模型形成的(图 1a)。pre-mRNA 转录过程中内含子跳读产生一个包含外显子的套索,例如,外显子 1 的 3'末端的剪接供体和外显子 4 的 5'末端的剪接受体共价连接在一起。随后套索内部进行剪切,释放内含子,形成由外显子 2 外显子 3 组成的 circRNA。

1.1.2 反向剪接模型 此外,circRNA 也可通过直接反向剪接形成(图 1b)。一个外显子下游的 3'剪接供体(splice donor)尾端与同一个外显子上游的 5'剪接受体的外显子接头相互结合,使供受体发生碱基配对,介导外显子环化形成 circRNA。

1.1.3 内含子驱动的内含子模型 在内含子驱动的环化过程中^[30-32],从初级转录时对内含子进行两步处理。首先,分支点腺苷(BPA)的 2'-OH 基团与在 5'外显子处的剪接位点相连接。然后,新生成的 3'-OH 基团与 3'剪接位点结合(图 1c),通过这两步形成内含子 circRNA 和可变剪接形成的线性 RNA。circRNA 可以作为 miRNA 或 RNA 结合蛋白(RBP)海绵,并参与调节 mRNA 表达。

1.1.4 RBP 调节 circRNA 形成 有研究显示 circRNA 的形成受 RBP 的影响,其与侧翼内含子中的靶位点结合并诱导 circRNA 的环化和生物发生(图

* 基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(201710343002);浙江省自然科学基金公益类计划(LGF18H200003);浙江省大学生科技创新项目(2017R413050、2017R413051)。

△ 通信作者,E-mail:jjz@wmu.edu.cn。

本文引用格式:冯笑,金玉,龚莉莎,等.环状 RNA:潜在的肿瘤诊断生物标记物[J].国际检验医学杂志,2018,39(19):2423-2428.

1d)。例如,作用于 RNA 的肌肉屏障(MBNL1)和腺苷脱氨酶 1(ADAR1),可通过不同的作用方式增强或抑制环形 RNA 形成和生物发生。MBNL1 可结合其自身的 pre-mRNAs,将两个侧翼的内含子连接在一起以诱导反向剪接。ADAR1 可通过调控腺苷-肌苷(A-to-I)的编码来间接调控 circRNA 的生成,此外它也可影响其双链核糖核酸(dsRNA)的结合活性直接调控 circRNA 的生物合成^[33-34]。

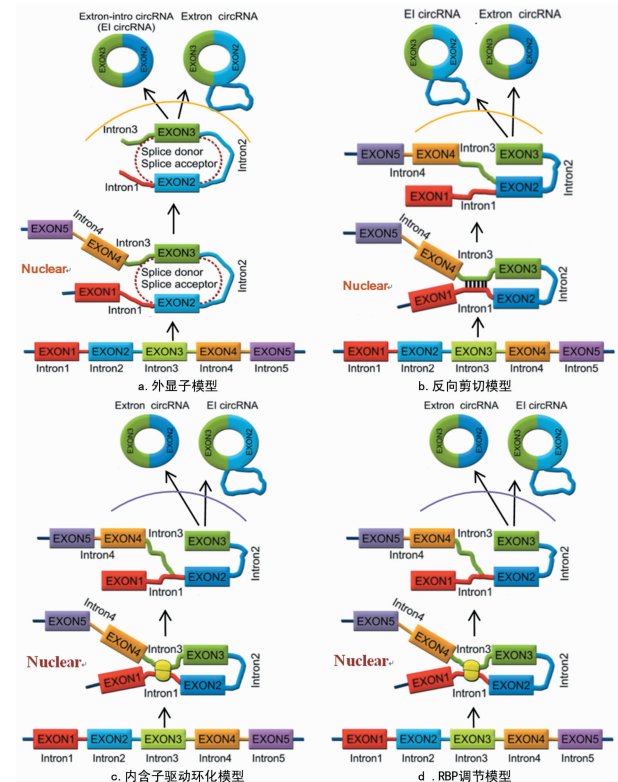


图 1 circRNA 形成机制

2 CircRNA 是人类常见肿瘤诊断和预后的潜在新型生物标志物

已报道 circRNA 在各种疾病中发挥重要作用, circRNA 可作为 miRNA 海绵、RBP 海绵或直接结合靶 mRNA 调节 mRNA 表达。通过与肿瘤相关 miRNA 或信号通路的相互作用, circRNA 在多种肿瘤发生发展中起着重要调节作用。此外, circRNA 的特征(普遍性、保守性、组织细胞特异性和稳定性)也提示其在临床样本的检测中可能优于线性 RNA, 具有更高的诊断价值^[35-36]。例如, MEMCZAK 等^[37]发现许多在血液中高表达的 circRNA, 而相应的线性 RNA 表达量较低。circRNA 的独特功能和特性使他们在生命科学和医学方面具有很大的临床潜力。最近, 许多研究都探索了 circRNA 在肿瘤中的临床价值, 表明一些 circRNA 在肿瘤早期诊断、治疗和预后中具有巨大的临床潜力^[38-41]。

2.1 肝细胞性肝癌(HCC)相关 circRNA 通过对 HCC 患者的全 circRNA 表达及其功能的测序分析,

HUANG 等^[42]预测 circRNA_100338 与 HCC 相关。qRT-PCR 结果显示 circRNA_100338 在 HCC 组织中表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且其表达水平与同时患有乙肝的 HCC 患者的低累计存活率及转移相关。HUANG 等^[42]发现 circRNA_100338 作为 miR-141-3p 的内源性海绵, 拮抗其表达来调控肿瘤的侵袭。该研究提示 circRNA_100338 可能是乙型肝炎相关的 HCC 诊断的有效生物标志物及 HCC 的治疗靶标。

YAO 等^[38]分析了 102 名患者的样本, 发现与匹配的相邻非肿瘤组织相比, HCC 样品中 ZKSCAN1 mRNA 和 circZKSCAN1 的表达显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ZKSCAN1 的低表达水平仅与肿瘤大小($P=0.032$)相关, 而 circZKSCAN1 水平在肿瘤数($P<0.05$)、血管浸润($P=0.002$)、多种维生素输注(MVI), 差异有统计学意义($P=0.002$)、肿瘤等级($P<0.05$)。沉默 ZKSCAN1 mRNA 和 circZKSCAN1 能促进细胞增殖, 迁移和浸润。circZKSCAN1 的表达水平在不同肿瘤数目, 肝硬化, 血管浸润, 显微血管浸润和肿瘤分级的患者中显著不同。以上研究表明 circZKSCAN1 可作为 HCC 的潜在诊断标志物。

有研究报道了 hsa_circ_0004018 和 hsa_circ_0005986 在 HCC 中的表达水平显著低于相邻的非癌组织^[38-39]。hsa_circ_0004018 和 hsa_circ_0005986 的表达水平与肿瘤大小, 分化程度和 TNM 分期有关。HAN 等^[43]的研究发现 circMTO1 在 HCC 组织中显著下调, circMTO1 可以通过作为致癌 miR-9 的海绵来抑制 HCC 的进展, 从而促进 p21 的表达。circMTO1 siRNA 瘤内给药可促进 HCC 肿瘤生长, 这提示 circMTO1 可能是 HCC 治疗的潜在靶点。circMTO1 表达水平降低与 HCC 患者预后不良显著相关, 提示 circMTO1 可能是预后的生物标志物。

2.2 胃癌相关 circRNA LI 等^[44]发现 hsa_circ_002059 在胃癌组织中的表达显著下调。术后胃癌患者血浆 hsa_circ_002059 表达水平明显低于术前患者。低表达的 hsa_circ_002059 与远处转移和 TNM 分期有关。Hsa_circ_002059 稳定存在于胃癌患者的血浆中, 表明其具有作为生物标志物的潜力。CHEN 等^[45]对胃癌和癌旁组织中的 circRNA 进行了分析, 发现 5 500 个 circRNA 差异表达。他们发现胃癌组织和胃癌患者血浆中 hsa_circ_0000190 表达水平下调与肿瘤大小, 淋巴结转移, 远处转移和 TNM 分期有关^[45]。另一项研究表明, 胃癌组织中 circPVT1 表达水平明显升高。CircPVT1 通过作为 miR-125 的海绵来促进细胞增殖, 并且可作为胃癌患者总生存期和无病生存时间的独立预后指标。此外, LI 等^[46]发现

hsa_circ_002059 在胃癌组织中的表达显著下调,术后良好的胃癌患者血浆中 hsa_circ_002059 表达水平明显减低,统计学结果显示低表达的 hsa_circ_002059 与远处转移和 TNM 分期有关,表明其具有作为生物标志物的潜力。Hsa_circ_0014717 在胃癌组织中也显著下调^[47]。其在胃癌组织中的表达水平与肿瘤分期和远端转移有关。以上研究表明 circRNAs 有潜力成为胃癌诊断和预后的新型生物标志物。

2.3 喉鳞状细胞癌相关 circRNA XUAN 等^[48]发现在喉鳞状细胞癌(LSCC)组织中有 698 个 circRNAs 有差异表达,包括 302 个上调的和 396 个下调的 circRNA 转录物。其中,hsa_circRNA_100855 显著上调,hsa_circRNA_100855 高表达与淋巴结转移和临床分期有关;hsa_circRNA_104912 显著下调,LSCC 颈淋巴结转移、分化较差及晚期的患者 hsa_circRNA_104912 表达水平较低。这项研究表明,circRNA 可能在喉癌的发生发展、诊断和预后中起重要作用。

2.4 结肠癌相关 circRNA BACHMAYR-HEYDA 等^[49]通过检测结肠癌组织和正常组织,发现在结肠癌肿瘤组织中,circRNA 的比值显著高于正常组织,并且其表达丰度与增殖指数呈负相关。其中,ciRS-7 显著上调,并成为总体存活率的独立影响因素。WENG 等^[50]预测 ciRS-7 是一种潜在的预后生物标志物,可作为结直肠癌患者的治疗靶点。在另外一项关于结肠直肠癌(CRC)患者 45 对标本的研究中,HUANG 等^[51]发现 CRC 组织中 cir-ITCH 表达显著下调,机制研究表明其能促进编码基因 ITCH 的表达并可抑制了 Wnt 途径,从而抑制了结肠癌进展,已知 Wnt 途径是肿瘤发展的重要信号通路之一。上述研究提示 ciRS-7、cir-ITCH 有望成为结肠癌临床诊断的新型生物标志物。

2.5 神经胶质瘤相关 circRNA YANG 等^[52]对 10 个病理诊断神经胶质母细胞瘤样本及其相邻的正常脑组织进行 circRNA 深度测序,发现肿瘤组织中 circ-FBXW7 及 FBXW7-185aa 的表达水平显著降低,预测其与神经胶质瘤有关。研究表明,circ-FBXW7 表达与胶质母细胞瘤患者总生存期正相关。他们发现上调 FBXW7-185aa 可抑制肿瘤细胞增殖与细胞周期,而沉默 FBXW7-185aa 可促进肿瘤进展。此外,在胶质瘤组织中 circ-TTBK2 通过充当 miR-217 海绵在胶质瘤细胞中发挥致癌作用,circ-TTBK2 过表达可促进细胞增殖,迁移和侵袭^[53]。另一项研究表明 cZNF292 在胶质瘤细胞中也有表达,沉默 cZNF292 可以抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号传导并诱导细胞周期停滞从而发挥抑癌作用^[54]。因此,circ-FBXW7 对神经胶质母细胞瘤有潜在的预后作用。

2.6 乳腺癌相关 circRNA LU 等^[55]通过对 circRNA/miRNA 相互反应预测及分析测序结果,发现在乳腺肿瘤组织中有 715 个 circRNA 上调及 440 个 circRNA 下调。其中上调的 circ_103110、circ_104689、circ_104821 及下调的 circ_006054、circ_100219、circ_406697 可以靶向互补 miRNA 应答元件。并且 circ_006054、circ_100219 及 circ_406697 联合诊断乳腺肿瘤的 ROC 曲线下面积为 0.82(95% CI:0.73~0.90)。进一步实验表明这些 circRNA 可以参与调控肿瘤相关信号通路如 Wnt、RAP1、RAS 等并作为 miRNA 海绵,对肿瘤发生发展具有重要的作用。因此,上述 circRNA 有望作为新型的乳腺癌生物诊断标志物。

2.7 膀胱癌相关 circRNA LI 等^[56]采用 RNA-seq 测序分析了膀胱癌及正常膀胱组织中 circRNA 的表达谱,发现 circHIPK3 的表达水平在膀胱癌组织中显著下调,该差异在细胞系中更为显著;且其表达丰度与膀胱癌分级、肿瘤侵入及淋巴结转移呈负相关。circHIPK3 包含两个 miR-558 的重要结合位点,其可大量结合 miR-558 从而抑制靶基因的表达。体外实验表明,过表达 circHIPK3 可抑制膀胱癌细胞转移、侵袭及血管新生;体内实验证实其过表达可抑制膀胱癌生长及转移。因此,本研究提示 circHIPK3 可用作膀胱癌的治疗新靶标和潜在生物标志物。

2.8 肺癌相关 circRNA WAN 等^[57]发现 cir-ITCH 在肺癌组织中表达下调,cir-ITCH 过表达可抑制肺癌细胞增殖。cir-ITCH 通过调节 miR-7 和 miR-214 的活性发挥抑癌作用,miR-7 和 miR-214 可以上调 ITCH 的表达水平并抑制 Wnt 途径引起肺癌细胞增殖。YAO 等^[58]发现 circRNA_100876 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中上调,高水平 circRNA_100876 的 NSCLC 患者总体生存时间明显短于 circRNA_100876 低水平的患者,提示其与 NSCLC 的淋巴结转移和肿瘤分期有关。

3 总结与展望

综上所述,简要地总结了 circRNAs 的形成及作为肿瘤生物标志物的临床价值。circRNAs 表现出高度的组织和细胞特异性,与某些生理和病理条件密切相关,说明 circRNAs 的形成不是偶然的随机事件,而是严格控制的生物过程。尽管已经初步提出了 circRNA 的形成模型,circRNA 的产生机制,包括新生的 circRNA 的生物合成、circRNA 的二级结构及同一个宿主基因的不同 RNA 产物之间的关系仍需要进一步探索。

目前的研究主要集中在 circRNA 在肿瘤发生发展中的生物学功能和作用机制。circRNAs 可以在转录水平和转录后水平调节基因表达。一些 circRNA

甚至可以翻译蛋白质, YANG 等^[59] 发现被腺苷(m6A)基序修饰的 circRNA 可以被有效地翻译。此外, circ-ZNF609 含有与线性转录本相同的起始密码子的开放阅读框,能够在人和小鼠细胞的肌生成期间翻译蛋白质,但蛋白质翻译效率低于线性 RNA。circRNA 在调节 miRNA 中的作用使得 ceRNA 网络更加完整和复杂。未来,还需要进一步研究肿瘤中 circRNA 的作用机制,如基因或蛋白质活性的调控。此外,与组织相比,血液中的环状至线性 RNA 表达通常更高,表明细胞可以通过外泌体将血循环 RNA 分泌到血液中^[60],循环中的 circRNA 可能在细胞通讯中起着重要的作用。

目前肿瘤中 circRNA 的检测主要集中在组织样本上,此方法创伤性较大,不适用于临床早期肿瘤诊断。与组织相比,血清、尿液和体液等临床样本更易获取且无创伤性,未来应进一步研究 circRNA 在血清和疾病相关体液(胃液、脑脊液、浆膜腔积液等)中的表达检测。其次,研究人员应对样本处理、检测方法和临界值做统一规定,使 circRNA 发展成为临床诊断生物标记物。此外,对肿瘤进行联合检测可能会使诊断结果具有更高的灵敏度和准确度(其中包括联合检测不同的 circRNAs 及联合检测 circRNAs 和传统的诊断标记物)。同时, circRNA 也被认为是肿瘤治疗的潜在靶点, circRNA 在肿瘤的发生发展和预后治疗中发挥重要作用,因此 circRNA 的靶向方法可能有助于提高肿瘤的疗效。

参考文献

- [1] AFONINA Z A, MYASNIKOV A G, SYASNIKOV V A, et al. Formation of circular polyribosomes on eukaryotic mRNA without cap-structure and poly(A)-tail: a cryo electron tomography study[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(14): 9461-9469.
- [2] CHEN L L, YANG L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381-388.
- [3] ZHANG Y, LIANG W, HANG P, et al. Circular RNAs: emerging cancer biomarkers and targets[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 152-165.
- [4] ABDELMOHSEN K, PANDA A C, DE S, et al. Circular RNAs in monkey muscle: age-dependent changes[J]. *Ageing*, 2015, 7(11): 903-910.
- [5] MAIESE K. Disease onset and aging in the world of circular RNAs[J]. *J Transl Sci*, 2016, 2(6): 327-329.
- [6] XIE Y Z, YANG F H, TAN W J, et al. The anti-cancer components of *Ganoderma lucidum* possesses cardiovascular protective effect by regulating circular RNA expression[J]. *Oncoscience*, 2016, 3(7/8): 203-207.
- [7] WANG K, LONG B, LIU F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602-2611.
- [8] KHAN M A, RECKMAN Y J, AUFIERO S, et al. RBM20 regulates circular RNA production from the titin gene[J]. *Circ Res*, 2016, 119(9): 996-1003.
- [9] WERFEL S, NOTHUNG S, SCHARZMAYR T A, et al. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98(2): 103-107.
- [10] THUM T. Facts and updates about cardiovascular non-coding RNAs in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2015, 2(3): 108-111.
- [11] QU S B, YANG X S, LI X L, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
- [12] QU S N, ZHONG Y E, SHANG R Z, et al. The emerging landscape of circular RNA in Life processes[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(8): 992-999.
- [13] GUARNERIO J, BEZZI M, JEONG J C, et al. Oncogenic role of Fusion-circRNAs derived from Cancer-Associated chromosomal translocations[J]. *Cell*, 2016, 165(2): 289-302.
- [14] CHEN X, FAN S, SONG E. Noncoding RNAs: New Players in Cancers[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 927(8): 1-47.
- [15] BAO C Y, LYU D B, HUANG S L. Circular RNA expands its territory[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(2): e1084443-e1084445.
- [16] ATHYALA P K, KANWAR J R, ALAMEEN M, et al. Probing the biophysical interaction between Neocarzinostatin toxin and EpCAM RNA aptamer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 257-262.
- [17] CHEN I J, CHEN C Y, CHUANG T J. Biogenesis, identification, and function of exonic circular RNAs[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(5): 563-579.
- [18] KAYAL E, BENTLAGE B, COLLINS A G. Insights into the transcriptional and translational mechanisms of linear organellar chromosomes in the box jellyfish *Alata alata* (cnidaria: medusozoa: cubozoa)[J]. *RNA Biol*, 2016, 13(9): 799-809.
- [19] FOMINA-YADLIN D, MUJACIC M, MGGIORA K, et al. Transcriptome analysis of a CHO cell line expressing a recombinant therapeutic protein treated with inducers of protein expression[J]. *J Biotechnol*, 2015, 212(10): 106-115.
- [20] GRANADOS-RIVERON J T, AQUINO-JARQUIN G. The complexity of the translation ability of circRNAs[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(10): 1245-1251.
- [21] BROADBENT K M, BROADBENT J C, RIBACKE U, et al. Strand-specific RNA sequencing in *Plasmodium falciparum* malaria identifies developmentally regulated long non-coding RNA and circular RNA[J]. *BMC Genomics*,

- 2015,16(1):454.
- [22] XIA S Y, FENG J, LEI L J, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes[J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(6): 984-992.
- [23] YE C Y, ZHANG X C, CHU Q J, et al. Full-length sequence assembly reveals circular RNAs with diverse non-GT/AG splicing signals in rice[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(8):1055-1063.
- [24] LI Y. Splicing noncoding RNAs from the inside out[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(6):651-660.
- [25] KRAMER M C, LIANG D M, TATOMAR D C, et al. Combinatorial control of *Drosophila* circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(20):2168-2182.
- [26] NIELSEN H. Group I intron ribozymes[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 848(1):73-89.
- [27] LU T T, CUI L L, ZHOU Y, et al. Transcriptome-wide investigation of circular RNAs in rice[J]. *RNA*, 2015, 21(12):2076-2087.
- [28] BARRETT S P, PETER L W, SALZMAN J. Circular RNA biogenesis can proceed through an exon-containing lariat precursor[J]. *Elife*, 2015, 4(6):e07540-e07580.
- [29] ZHANG X O, WANG H B, ZHANG Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization[J]. *Cell*, 2014, 159(1):134-147.
- [30] SCHMIDT C A, NOTO J J, FILONOV G S, et al. A method for expressing and imaging abundant, stable, circular rnas in vivo using trna splicing[J]. *Methods Enzymol*, 2016, 572(3):215-236.
- [31] SUZUKI H, AOKI Y, KAMEYAMA T, et al. Endogenous multiple Exon skipping and Back-Splicing at the DMD mutation hotspot[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):1722-1738.
- [32] LAN P H, LIU Z H, PEI Y J, et al. Landscape of RNAs in human lumbar disc degeneration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39):63166-63176.
- [33] IVANOV A, MENMCZAK S, WYLER E, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(2):170-177.
- [34] YANG Z Z, XIE L, HAN L, et al. Circular RNAs: regulators of Cancer-Related signaling pathways and potential diagnostic biomarkers for human cancers[J]. *Theranostics*, 2017, 7(12):3106-3117.
- [35] ZHENG Q P, BAO C Y, GUO W J, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1):11215-11228.
- [36] SUZUKI H, TSUKAHARA T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6):9331-9342.
- [37] MEMCZAK S, PAPAVALASILEIOU P, PETERS O A. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0141214-e0141227.
- [38] YAO Z C, LUO J Y, HU K P, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(4):422-437.
- [39] FU L Y, YAO T, CHEN Q Q, et al. Screening differential circular RNA expression profiles reveals has_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58405-58416.
- [40] FU L Y, CHEN Q Q, YAO T, et al. Hsa_circ_0005986 inhibits carcinogenesis by acting as a miR-129-5p sponge and is used as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):43878-43888.
- [41] FU L Y, WU S D, YAO T, et al. Decreased expression of hsa_circ_0003570 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(3):e22239-e22246.
- [42] HUANG X Y, HUANG Z L, XU Y H, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5428-5440.
- [43] HAN D, LI J X, WANG H M, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1151-1164.
- [44] LI P F, CHEN S C, CHEN H L, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444(4):132-136.
- [45] CHEN J, LI Y, ZHENG Q P, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388(3):208-219.
- [46] LI P F, CHEN S C, CHEN H L, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444(4):132-136.
- [47] SHAO Y F, LI J Y, LU R D, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6):1173-1180.
- [48] XUAN L J, Qu L M, Han H, et al. Circular RNA: a novel biomarker for progressive laryngeal cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):932-939.
- [49] BACHMAYR-HEYDA A, REINER A T, AUER K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation—exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1):8057-8067.

[50] WENG W H, WEI Q, TODEN S, et al. Circular RNA ciRS-7-A promising prognostic biomarker and a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(14): 3918-3928.

[51] HUANG G L, ZHU H, SHI Y X, et al. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/beta-Catenin pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131225-e0131235.

[52] YANG Y B, GAO X Y, ZHANG M L, et al. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(3): 304-315.

[53] ZHENG J, LIU X B, XUE Y X, et al. TTBK2 circular RNA promotes glioma malignancy by regulating miR-217/HNF1beta/Derlin-1 pathway[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 52-71.

[54] YANG P, QIU Z J, JIANG Y, et al. Silencing of cZNF292 circular RNA suppresses human glioma tube formation via the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63449-63455.

[55] LU L S, SUN J, SHI P Y, et al. Identification of circular RNAs as a promising new class of diagnostic biomarkers for human breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(27): 44096-44107.

[56] LI Y W, ZHENG F X, XIAO X Y, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. EMBO Rep, 2017, 18(9): 1646-1659.

[57] WAN L, ZHANG L, FAN K, et al. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the Wnt/beta-Catenin pathway[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(1): 1579490-1579501.

[58] 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.

[59] YANG Y, FAN X J, MAO M W, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N-6-methyladenosine[J]. Cell Res, 2017, 27(5): 626-641.

[60] LASDA E, PARKER R. Circular RNAs Co-precipitate with extracellular vesicles: A possible mechanism for circRNA clearance[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148407-e0148418.

(收稿日期: 2018-02-12 修回日期: 2018-04-28)

• 综 述 •

液态悬浮芯片技术在卵巢恶性肿瘤诊断中应用价值研究进展*

赵冰冰 综述, 李 力[△]审校

(广西医科大学附属肿瘤医院妇科/区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021)

摘 要:卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,对卵巢癌的早期诊断是提高生存率和生活质量的关键。目前发现包括糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)等数十种卵巢癌血清肿瘤标志物用于卵巢癌的 诊断,传统的血清检测卵巢癌标志物的方法,如放射免疫法(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、电化学发光 法(ECLIA)等,难以克服灵敏度和特异度不高、操作步骤繁琐、工作量大、样本使用量大、容易出现误差等缺点。 液态悬浮芯片检测技术是基于流式细胞仪发展起来的新技术,其有机整合了激光分析、流式细胞技术、荧光编 码微球及信号处理等多种技术。其以聚苯乙烯微球为反应界面,利用特异性探针分子包被后即可俘获一些小 分子物质,通过检测微球的“放大”作用对小分子物质进行检测,具有高通量、高灵敏度、高特异度等优点。目前 液态悬浮芯片用于卵巢癌血清标志物的检测主要是联合检测多个指标,现就液态悬浮芯片技术在卵巢癌诊断 中应用价值加以综述。

关键词:液态悬浮芯片技术; 卵巢癌; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.024 **中图法分类号:**R450
文章编号:1673-4130(2018)19-2428-05 **文献标识码:**A

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,美国癌症协会的统计数据显示,尽管卵巢癌只占女性全部肿瘤的 3%,但其致死率却仅次于肺癌、乳腺癌、结直肠癌和胰腺癌,位居第五位^[1]。在我国,卵巢癌的发病呈现逐年上升的趋势,现今在妇科肿瘤中的发病率成为仅次于宫颈癌的第二大恶性肿瘤。由于卵

* 基金项目:广西自然科学基金资助项目(2014GXNSFBA118203、2015GXNSFAA139191)。
[△] 通信作者, E-mail: lili@gxmu.edu.cn。
本文引用格式:赵冰冰,李力. 液态悬浮芯片技术在卵巢恶性肿瘤诊断中应用价值研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2428-2432.