

• 综 述 •

外泌体环状 RNA 在食管癌中的研究进展*

杨可¹, 林永裕¹, 陈其州²综述, 潘思^{1,3△} 审核

1. 莆田学院基础医学院, 福建莆田 351100; 2. 莆田学院药学与医学技术学院, 福建莆田 351100;
3. 肿瘤转化医学福建省高校重点实验室, 福建莆田 351100

摘要: 食管癌的发病率与病死率在恶性肿瘤中居高不下, 患者通常在中晚期被确诊, 且预后较差, 亟需探寻灵敏的诊断和预后标志物。外泌体是各类细胞分泌的微小囊泡, 可携带多种生物活性分子, 在细胞通信中发挥重要作用。环状 RNA 属于非编码 RNA, 具有独特结构, 稳定性强, 能在外泌体中大量富集, 广泛参与各类生理病理调控过程。外泌体环状 RNA 凭借其特殊结构, 可以调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成、治疗耐药性及肿瘤微环境重构等过程。相较常规标志物, 其在食管癌临床诊断、预后评估等方面优势显著, 极具成为新型生物标志物的潜力。该文分别对外泌体、环状 RNA 结构特点及其在食管癌中的作用进行总结, 深入阐述外泌体来源环状 RNA 在食管癌发生发展中的机制, 讨论其潜在的临床应用价值, 并对当前面临的挑战进行思考与展望。

关键词: 食管癌; 外泌体; 环状 RNA; 生物标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.015 **中图法分类号:** R735.1

文章编号: 1673-4130(2026)09-1111-07 **文献标志码:** A

Research progress on exosomal circular RNAs in esophageal cancer*

YANG Ke¹, LIN Yongyu¹, CHEN Qizhou², PAN Si^{1,3△}

1. School of Basic Medical Science, Putian University, Putian, Fujian 351100, China;
2. Pharmaceutical and Medical Technology College, Putian University, Putian,
Fujian 351100, China; 3. Key Laboratory of Translational Tumor Medicine in
Fujian Province, Putian University, Putian, Fujian 351100, China

Abstract: The incidence and mortality of esophageal cancer are at a high level in all malignancies. Patients are usually diagnosed in the middle and late stages and have poor prognosis. Finding sensitive diagnostic and prognostic biomarkers has become an urgent issue to be concerned and discussed. Exosomes are tiny vesicles secreted by various types of cells that can carry various bioactive molecules and play an important role in inter-cellular communication. Circular RNA belongs to non-coding RNA, which has a unique structure and strong stability. Therefore, it can accumulate in large quantities in exosomes and widely participate in various physiological and pathological regulatory processes. Exosomal circular RNA, due to its unique structural features, can affect the proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis, therapy resistance, and tumor microenvironment remodeling of tumor cells. Compared with conventional diagnostic biomarkers, it exhibits more prominent advantages in clinical diagnosis and prognosis prediction, and is expected to become a highly promising biomarker. This article introduces the structural characteristics of exosomes and circular RNA, as well as their roles in esophageal cancer. It elaborates on the role exosomal circular RNA in the occurrence and development of esophageal cancer, and discusses its potential clinical application value in the diagnosis and treatment of esophageal cancer. Finally, it reflects on and looks forward to the challenges it faces in the diagnosis and treatment of esophageal cancer.

Key words: esophageal cancer; exosome; circular RNA; biomarker

食管癌是全球常见且致死率高的恶性肿瘤, 2022 年全球食管癌新增病例约 51.1 万例, 死亡病例约

* 基金项目: 福建省自然科学基金项目(2022J05259)。

△ 通信作者, E-mail: plar000@163.com。

44.5 万例。从全球恶性肿瘤排序来看,其发病率和病死率分别位列第 11 位(2.6%)和第 7 位(4.6%),给个人健康及国家公共卫生系统带来沉重负担^[1]。尽管近年来食管癌的诊断手段已经取得显著进展,如内镜检查、影像学诊断等,但由于食管癌早期症状隐匿且恶性程度高,其 5 年生存率仍处于较低水平^[2-3]。因此,探寻灵敏的诊断和预后标志物具有重要意义。食管癌的发生发展与其所处的肿瘤微环境(TME)密切相关。近年研究不断证实,外泌体作为重要细胞间信号分子,在 TME 中发挥关键作用^[4]。环状 RNA(circRNA)是一类内源性非编码 RNA,具有独特的环状结构,能避免被常规降解^[5]。circRNA 广泛分布于细胞的多个亚细胞区域,尤其在外泌体中富集,并通过参与肿瘤周期、免疫逃逸、基因表达调控等过程,对肿瘤的发生与发展发挥重要作用^[6-7]。然而,现有研究多将外泌体或 circRNA 作为独立对象展开探索,仅有少量研究尝试将二者结合,解析外泌体来源 circRNA 在食管癌进程中的功能与机制。本文旨在综述外泌体和 circRNA 的结构与功能特性,重点阐述外泌体 circRNA 在食管癌发生发展中的作用机制,探讨其在食管癌诊断、预后评估和治疗中的潜在应用,通过梳理当前研究进展,以期为食管癌的早期诊断与个性化治疗提供新的思路及研究方向。

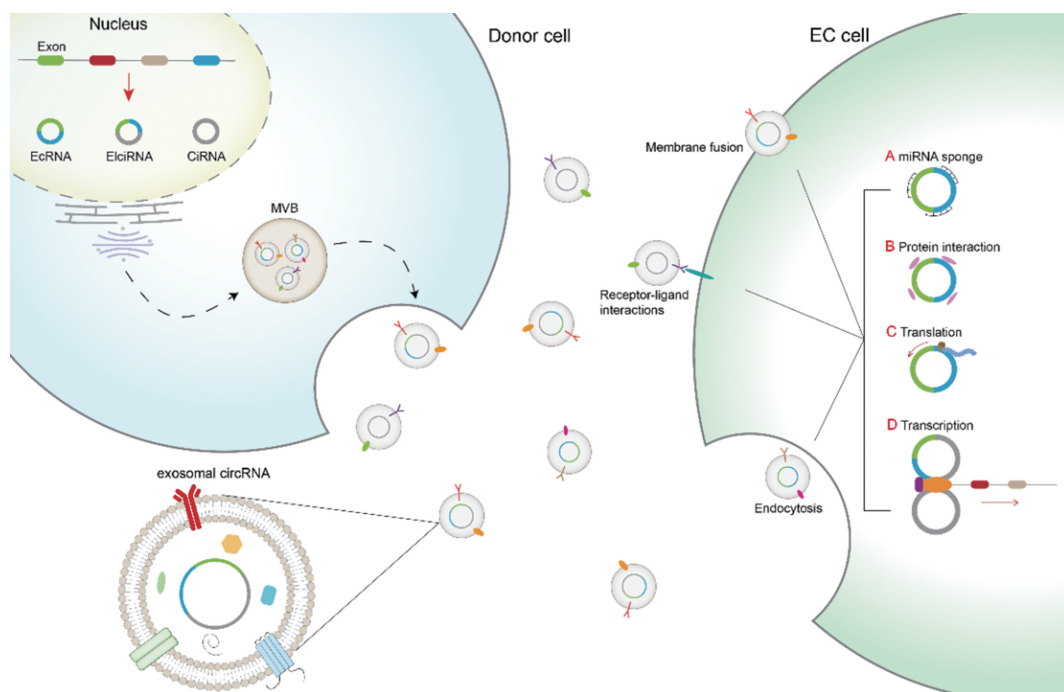
1 外泌体的结构及其在食管癌中的生物学功能

外泌体是一类直径为 30~150 nm 的细胞外囊泡,由各类细胞分泌,广泛存在于各种体液中,如血液、尿液、唾液、脑脊液等^[8]。外泌体具有磷脂双分子层构成的双层膜结构,能稳定包裹多种蛋白质、核酸(如 mRNA、miRNA、circRNA 等)及脂质等生物活性分子^[9]。这种独特的结构赋予外泌体在细胞间通信中的重要功能,其不仅可以保护内部分子免受酶降解,还能确保其内容物在特定细胞或组织中的有效传递。外泌体广泛参与多种细胞生物学过程,包括细胞增殖、分化、免疫调控和信号转导等。近年有研究显示,外泌体与多种疾病存在紧密关联^[10]。在癌症研究中,有学者发现,癌细胞分泌的外泌体通过携带特定的蛋白质、RNA 和脂质,调控 TME 的形成,从而促进肿瘤的增殖、血管生成、免疫逃逸及远处转移^[11]。有研究发现,单个癌细胞在 48 h 内可释放超过 2 万个外泌体,这一数量显著高于正常细胞^[12]。该现象提示,外泌体极有可能在食管癌的发生发展过程中扮演关键角色。在食管癌的发生发展过程中,外泌体通过携带特定分子内容物,在 TME 中通过多种途径调控食管癌进程,是食管癌发生发展的重要调节因子。外泌体在食管癌中的作用机制主要体现在以下几个方面。(1)肿瘤细胞增殖与凋亡。来自肿瘤相关成纤维细胞的外泌体可以激活维甲酸诱导基因 I/干扰素-β

(RIG-I/IFN-β)信号通路,从而促进食管癌细胞的增殖并抑制其凋亡^[13]。(2)肿瘤细胞侵袭与转移。外泌体可以通过转移丙酮酸激酶 M2,增强食管癌细胞的侵袭性和转移能力^[14]。(3)血管生成。含有四跨膜蛋白 Tspan8 的外泌体可有效诱导食管癌细胞中与血管生成相关基因的表达,并促进这些基因的内化与表达^[15]。(4)治疗耐药性。食管癌在放疗后释放外泌体中的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),通过在受体肿瘤细胞中触发磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/叉头框蛋白 O3A(PI3K/AKT/FOXO3A)信号通路,增强 DNA 损伤修复,从而促进食管癌对辐射的抗性^[16]。(5)免疫调控与免疫逃逸。来自食管癌干细胞的 O-连接的 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(OGT)可通过外泌体被相邻的 CD8⁺T 细胞吸收,从而导致 CD8⁺T 细胞中 PD-1 的表达增加,最终介导食管癌的免疫逃逸^[17]。

2 circRNA 的结构及其在食管癌中的作用机制

circRNA 是一类广泛表达的环状非编码 RNA 分子,它通过反向剪接形成共价闭环结构,缺乏线性 RNA 的末端特征,因此稳定性高^[18-19]。circRNA 具有高度物种间保守性,但其表达模式在不同物种、发育阶段和病理状态下呈现出特异性^[20-21]。相较于其他非编码 RNA,circRNA 凭借其独特属性,在食管癌诊断和治疗标志物开发中极具潜力。根据组成和来源,circRNA 可分为 3 种类型:外显子 circRNA(EcRNA)、外显子-内含子 circRNA(EIcircRNA)和内含子 circRNA(CiRNA)。其中,EcRNA 由外显子序列通过反向剪切形成,通常分布于细胞质中,在调控 miRNA 功能和蛋白质表达中扮演重要角色;CiRNA 主要由内含子序列环化形成,通常在细胞核内积累,与基因转录及表观遗传调控密切相关;而 EIcircRNA 兼具外显子和内含子的特点,主要定位在细胞核中,能够通过转录因子或 RNA 聚合酶相互作用,影响宿主基因的转录活性^[22]。由于 circRNA 的特性和多样分类,其在多种生理病理过程中发挥重要作用,尤其是在食管癌的发生发展中展现出多种生物学功能,见图 1。(1)充当 miRNA“分子海绵”。circRNA 与 miRNA 结合抑制其对靶基因的调控作用,间接影响基因表达^[23]。(2)与蛋白质相互作用。circRNA 能与蛋白质结合,调节蛋白质的功能、定位或稳定性,进而影响食管癌的发生发展^[24]。(3)翻译功能。部分 circRNA 具有内部核糖体进入位点,可招募核糖体进行翻译,产生多肽或蛋白质,间接促进或抑制食管癌的生长和转移^[25]。(4)调控基因转录。一些 circRNA 能够在细胞核内与 U1 小核核糖核蛋白(U1 snRNP)、RNA 聚合酶 II(Pol II)等形成转录复合物,直接增强亲本基因转录活性^[26-27]。



注: Exon 为外显子, MVB 为多泡体, Membrane Fusion 为膜融合, Receptor-ligand interactions 为受体-配体识别, Endocytosis 为内吞作用, A 为海绵吸附 miRNA, B 为与蛋白质相互作用, C 为翻译作用, D 为调控转录。

图 1 外泌体 circRNA 在食管癌中的作用机制

3 外泌体 circRNA 与食管癌

3.1 外泌体 circRNA 的结构与特点 外泌体来源的 circRNA 是一类新兴的遗传调控分子,在肿瘤细胞与微环境细胞之间的相互作用中扮演关键角色。它通过介导肿瘤细胞与免疫细胞、成纤维细胞等微环境细胞之间的通信,调节癌症的进展,影响肿瘤的增殖、侵袭、转移及免疫逃逸等重要生物学过程。外泌体 circRNA 兼具外泌体与 circRNA 的优势,外泌体稳定性高、靶向性强、免疫原性低,可保护其携带的 circRNA 并精准递送至靶细胞;circRNA 独特的环状结构赋予其多功能性、特异性与可调控性,这使得它在细胞内的作用更加灵活精确。此外,外泌体 circRNA 借助外泌体的跨细胞传播能力,将其内容物运输到远离原始来源细胞的靶细胞中^[28]。近年来,越来越多的研究聚焦于外泌体 circRNA 在肿瘤中的作用,尤其是在食管癌等恶性肿瘤中的应用。通过深入探索其在肿瘤细胞信号传递、细胞微环境相互作用及肿瘤免疫逃逸等过程中的作用机制,研究人员逐渐揭示外泌体 circRNA 在癌症发展中的重要作用,进而为癌症的早期诊断、靶向治疗及治疗耐药性的突破提供新的思路。因此,外泌体 circRNA 作为一种新型的分子工具,具有巨大的临床应用潜力,特别是在疾病诊断、治疗及作为研究工具开发等领域。随着更多研究的深入,外泌体 circRNA 可能成为肿瘤生物学研究和临床应用中的重要分子标志物和治疗靶点。

3.2 外泌体 circRNA 在食管癌发生发展中的作用

外泌体 circRNA 在食管癌的发生与发展中发挥极为

关键的作用,作为细胞间通信的重要媒介,外泌体 circRNA 以外泌体为载体,通过转运关键分子在肿瘤细胞与微环境细胞之间建立复杂的调控交互网络,调控食管癌发生发展的多个关键过程,包括影响食管癌细胞的增殖与凋亡、侵袭和转移、介导血管生成、诱导治疗耐药性及参与 TME 重构,见表 1。

3.2.1 外泌体 circRNA 与食管癌细胞增殖与凋亡 食管癌细胞的增殖与凋亡失衡,是其高恶性表型的关键体现,而外泌体 circRNA 在此过程中扮演核心调控角色。有研究发现,食管癌组织中的外泌体 circ-FNDC3B 表达显著高于癌旁正常组织。circ-FNDC3B 作为 miR-490-5p 的分子海绵,通过吸附 miR-490-5p,解除其对硫氧还蛋白还原酶 1 (TXNRD1) 的靶向抑制,进而激活 TXNRD1 的表达,从而促进癌细胞的增殖和存活,抑制其凋亡^[29]。外泌体 circ-0024108 在食管癌中显著高表达,通过 miR-488-3p/泛素特异性蛋白酶 14 (USP14) 轴促进食管癌细胞增殖^[30]。此外,外泌体 circ-SFMBT2 在食管癌中过表达,通过海绵吸附 miR-107 调控其靶标致癌基因溶质载体家族 1 成员 5 (SLC1A5),影响食管癌细胞谷氨酰胺代谢,进一步参与肿瘤进展^[31]。这些研究共同揭示外泌体 circRNA 通过内源竞争 RNA 调控网络参与食管癌恶性表型的核心机制,均以“分子海绵”模式吸附 miRNA,解除下游基因抑制,又分别通过调控细胞存活通路、重编程代谢过程等途径,共同调控食管癌细胞的增殖与凋亡。

3.2.2 外泌体 circRNA 与食管癌侵袭与转移

食管

癌的高侵袭性与高转移能力是导致患者预后不佳的核心原因,而外泌体 circRNA 作为关键调控分子,可通过多重机制参与这一病理过程,加速疾病进展。有研究发现,外泌体 circ-0026611 能够与 N- α -乙酰转移酶 10(NAA10)相互作用,解除对 Prospero 相关同源异形盒蛋白 1(PROX1)乙酰化的抑制,进而引发 PROX1 的泛素化和降解,最终通过促进淋巴管生成增强癌细胞侵袭转移能力^[32-33]。癌症相关成纤维细胞衍生的外泌体 circ-0076535 可通过吸附 miR-145-5p,解除其对核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的抑制,从而激活 NF- κ B 通路,诱导食管癌发生上皮间质转化,提升癌细胞的侵袭和转移潜能^[34]。此外,缺氧诱导的外泌体 circNRIP1 通过结合 N1-甲基腺苷甲基转移酶(TRMT6)激活癌症相关成纤维细胞的促转移功能,进而促进食管癌细胞的侵袭与转移^[35]。综上所述,现有研究已明确外泌体 circRNA 可通过靶向调控蛋白修饰、激活关键信号通路、重塑肿瘤微环境等多重维度,参与食管癌侵袭与转移的调控过程。

3.2.3 外泌体 circRNA 与食管癌血管生成 血管生成不仅是食管癌获取营养与氧气的关键,更是其突破原发灶、实现远处转移的核心环节,而外泌体 circRNA 在这一过程中扮演着关键调控角色。缺氧是 TME 中的常见特征,缺氧能显著诱导肿瘤细胞释放更多含特定 circRNA 的外泌体,这些外泌体 circRNA 通过多种机制促进血管生成,形成新的血管网络,为肿瘤生长和扩散提供营养与氧气通道。有研究发现,缺氧诱导的外泌体 circ-ZNF609 在食管癌中显著上调,通过 miR-150-5p/血管内皮生长因子(VEGFA)轴及人类抗原 R(HuR)/闭锁小带蛋白-1(ZO-1)轴促进血管生成,增加肿瘤血管数量和通透性,从而促使癌症恶化^[36]。外泌体 circRNA 还能通过转运促血管生成分子或激活关键信号通路增强血管生成能力,同时拮抗 TME 中抑制血管生成的负面因素,优化 TME 中的血管形成过程^[37]。TME 中的缺氧环境除了直接诱导肿瘤细胞释放更多外泌体,还会选择性调控外泌体内 circRNA 的种类与含量,实现外泌体 circRNA 的选择性调控和靶向作用^[38]。这些外泌体 circRNA 可通过多种途径调节血管生成相关分子的表达与活性,不仅能促进内皮细胞的增殖、迁移及管腔结构形成,还能重塑 TME 中血管相关的微环境平衡,削弱机体对肿瘤血管生成的抑制作用,最终为肿瘤血管的持续生成创造有利条件。

3.2.4 外泌体 circRNA 与食管癌治疗耐药性 食管癌治疗耐药性是导致患者预后不良的主要原因,外泌体 circRNA 在此过程中发挥重要作用。例如,外泌体 circ-0000337 通过充当 miR-377-3p 的分子海绵,上调 Janus 激酶 2(JAK2)的表达,显著增强食管癌细胞对

顺铂的耐药性^[39]。这一机制表明,外泌体 circRNA 可通过干扰关键信号通路分子(如 miRNA、靶蛋白),改变肿瘤细胞的药物反应性。肿瘤来源的外泌体 circ-0081069 通过吸附 miR-195-5p,诱导纺锤体蛋白 1(SPIN1)表达上调,从而促进食管癌的放射耐药性^[40]。外泌体 circRNA 是食管癌治疗耐药性的关键调控因素,可通过介导 TME 中耐药细胞与敏感细胞间的耐药相关信号传递,使敏感细胞获得耐药细胞的耐药特征,还能通过干扰关键信号分子以改变肿瘤细胞的药物反应性。尽管目前食管癌的治疗手段已涵盖手术、化疗、放疗及分子靶向治疗等方式,但治疗耐药性仍显著限制现有疗法的疗效,是亟待攻克的难题。

3.2.5 外泌体 circRNA 与食管癌 TME 重构 肿瘤的发生发展高度依赖 TME 的动态演变。TME 不仅为肿瘤细胞的生长提供支持,还通过复杂的细胞间信号通路,直接影响肿瘤的侵袭、转移和免疫逃逸能力^[41]。在食管癌中,外泌体 circRNA 是 TME 重构的重要调节因子,而肿瘤细胞分泌富含 circRNA 的外泌体,在 TME 中与免疫细胞、成纤维细胞等成分相互作用,改变微环境的特性。例如,食管癌细胞在缺氧条件下释放的外泌体中, circ-0048117 水平显著升高,该 circRNA 可特异性促进 M2 型巨噬细胞极化,通过改变 TME 中免疫细胞的表型与功能,加速肿瘤进展^[42]。外泌体 circRNA 不仅能直接改变免疫细胞的功能,还可通过调控其他信号分子或代谢因子,间接塑造免疫微环境。肿瘤细胞利用多种免疫逃避机制逃避免疫细胞的检测与攻击,增强自身生存优势^[43]。外泌体 circRNA 在 TME 重构中的作用机制为开发新型肿瘤治疗策略提供了新思路。靶向抑制特定外泌体 circRNA 的表达或功能,或可以阻断其介导的细胞间信号传递通路,有望逆转 TME 的恶性重塑,恢复免疫细胞的抗癌活性,进而抑制肿瘤进展。

3.3 外泌体 circRNA 在食管癌的临床应用 外泌体 circRNA 在食管癌临床应用中前景广阔。鉴于食管癌存在早期诊断隐匿、预后评估缺乏精准指标的问题,且外泌体 circRNA 分子稳定性高、可从体液检测的优势,当前研究主要集中在其作为诊断与预后生物标志物及潜在治疗靶标的开发方面,为精准诊疗提供了新方向,见表 1。

3.3.1 外泌体 circRNA 在食管癌诊断与预后预测中的应用 食管癌早期诊断是提升患者生存率的关键前提,而早期干预与预后评估同样对改善不良预后具有重要意义。内镜活检虽为食管癌诊断的“金标准”,但因其具有侵入性且成本较高,难以满足大规模筛查的需求^[44]。而液体活检凭借无创、便捷的优势,逐渐成为食管癌诊断和预后预测领域备受瞩目的新方

向^[45-46]。外泌体 circRNA 稳定性高、特异性强,广泛存在于血液等体液中,被视为液体活检中的潜力生物标志物。例如,外泌体 circ-0043603 在食管癌患者血液中与健康人群相比表达差异显著,且具有高稳定性,有望成为潜在的血液诊断生物标志物^[47];食管癌患者血清外泌体中 circ-0048117 表达水平显著升高,且其表达水平与 TNM 分期呈正相关,展现出辅助早期诊断及预后风险评估的潜力^[42];外泌体 circ-0001946 不仅在疾病诊断中发挥作用,还可作为预测食管癌复发、总生存期和无病生存期的生物标志物^[47]。

3.3.2 外泌体 circRNA 在食管癌治疗靶标中的应用 外泌体 circRNA 凭借其独特的功能与作用机制,不仅在肿瘤诊断和预后判断方面具有显著优势,还在

治疗领域展现出重要的潜在治疗靶点价值,为肿瘤精准诊疗带来了新的希望与方向。外泌体作为天然的纳米级囊泡,不仅具有磷脂双分子层的独特结构,还具备一定的特异性细胞趋向性,这使其成为药物递送领域备受关注的理想载体,相关研究日益深入^[48]。尽管目前外泌体 circRNA 在食管癌治疗靶标中的应用尚较为罕见,但近年来有研究表明,基于外泌体 circRNA 构建的递送系统,可有效且精准地将治疗分子递送至其他肿瘤部位,同时降低对正常组织的毒性^[49]。此外,将外泌体 circRNA 的靶向调控策略与现有治疗方法(如化疗、靶向治疗及免疫治疗)相结合,也可能显著提高治疗效果并克服部分耐药性,为食管癌治疗策略的优化提供了新思路^[50-51]。

表 1 外泌体 circRNA 在食管癌中的作用

名称	目标 miRNA	目标基因/通路	生物学功能	表达水平
circ-FNDC3B ^[29]	miR-490-5p	TXNRD1	促进肿瘤进展	上调
circ-0024108 ^[30]	miR-488-3p	USP14	促进肿瘤进展	上调
circ-SFMBT2 ^[31]	miR-107	SLC1A5	影响谷氨酰胺代谢	上调
circ-0026611 ^[32-33]	—	NAA10/PROX1	淋巴管生成 预后预测	上调
circ-0076535 ^[34]	miR-145-5p	NF-κB	上皮间质转化	上调
circNRIP1 ^[35]	—	TRMT6	激活癌症相关成纤维细胞	上调
circ-ZNF609 ^[36]	miR-150-5p	VEGFA 和 HuR/ZO-1	血管生成	上调
circ-0000337 ^[39]	miR-377-3p	JAK2	提高顺铂耐药	上调
circ-0081069 ^[40]	miR-195-5p	SPIN1	提高辐射抵抗	上调
circ-0048117 ^[42]	miR-140	M2 巨噬细胞极化	TME 重构 进展预测	上调
circ-0043603 ^[47]	—	—	早期诊断	—
circ-0001946 ^[47]	—	—	早期诊断 预后预测	—

注:TXNRD1 为硫氧还蛋白还原酶 1,USP14 为泛素特异性蛋白酶 14,SLC1A5 为溶质载体家族 1 成员 5,NAA10/PROX1 为 N-α-乙酰转移酶 10/Prospero 相关同源异形盒蛋白 1,NF-κB 为核因子 κB,TRMT6 为 N1-甲基腺苷甲基转移酶,VEGFA 为血管内皮生长因子 A,HuR/ZO-1 为人类抗原 R/锁链小带蛋白-1,JAK2 为 Janus 激酶 2,SPIN1 为纺锤体蛋白 1;—表示无数据。

4 总结与展望

外泌体 circRNA 在食管癌的发生与发展中扮演着重要角色,通过外泌体载体在肿瘤细胞与微环境细胞之间的转运,调控食管癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移、血管生成、治疗耐药性及 TME 的重构,进而构建复杂调控网络,发挥重要生物学功能。近年来有研究表明,外泌体 circRNA 不仅在食管癌的基础研究中发挥重要作用,在临床应用中也具有广阔的前景,其在液体活检生物标志物开发及新型治疗靶点挖掘中展现出巨大潜力。尽管如此,当前外泌体 circRNA 研究在向临床转化过程中仍面临多重挑战,诸多临床应用层面的关键局限性尚未突破。首先,在临床转化的技术基础方面,现有分离与鉴定体系存在明显不足,如外泌体的分离方法在效率与纯度上难以满足临床大规模检测的要求;鉴定技术的灵敏度、稳定性及特

异性尚未达到临床诊断的标准化水平,易导致临床样本检测结果出现偏差,因而无法作为可靠的检测指标应用于实际诊疗。其次,在临床应用的精准性层面,目前对不同分期及病理亚型食管癌患者外泌体 circRNA 表达的动态变化与分子谱系特征仍缺乏系统解析,导致其无法有效支持个体化医疗场景的应用。例如,外泌体 circRNA 无法帮助医生依据疾病进展阶段及病理亚型制订针对性检测方案,也难以作为亚型鉴别或预后判断的标志物,从而严重限制了其临床推广价值。更为关键的是,外泌体 circRNA 临床应用的核心技术问题尚未解决:一方面,其作用靶点、体内递送机制及对正常组织的潜在安全性风险仍未理清,存在较大的治疗不确定性;另一方面,现有研究多局限于小样本探索,缺乏多中心、大样本的临床验证数据,同时缺乏统一的检测阈值与结果判读标准,致使临床

医生难以将其纳入常规诊疗决策。此外,外泌体 circRNA 在联合治疗方案中的协同机制、联合用药策略及安全性调控等问题,也有待进一步深入探究。未来研究可聚焦以下几个方向:首先,深入研究外泌体 circRNA 作用机制,揭示其在食管癌不同疾病阶段和微环境中的动态变化,为精准治疗提供理论基础;其次,开发高效、低成本检测技术用于液体活检中外泌体 circRNA 的检测,助力早期诊断;最后,设计更具针对性的药物递送系统,以外泌体为载体联合化疗、靶向或免疫治疗,有望攻克耐药难题,提升治疗效果。

近年来,外泌体 circRNA 在食管癌研究中的重要性逐渐突显,其搭建了基础研究与临床应用之间的桥梁,为揭示食管癌的发病机制、改善患者诊疗效果提供了新的契机。随着技术进步与研究深入,外泌体 circRNA 有望成为精准医学时代的关键工具,推动食管癌诊断和治疗取得革命性进展。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] LI J, XU J, ZHENG Y, et al. Esophageal cancer: epidemiology, risk factors and screening[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(5): 535-547.
- [3] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [4] LI Q. Role of exosomes in cellular communication between tumor cells and the tumor microenvironment[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(1): 240.
- [5] SALEEM A, KHAN M U, ZAHID T, et al. Biological role and regulation of circular RNA as an emerging biomarker and potential therapeutic target for cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 296.
- [6] XU Y X, PU S D, LI X, et al. Exosomal ncRNAs: Novel therapeutic target and biomarker for diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106135.
- [7] ZHANG F, JIANG J, QIAN H, et al. Exosomal circRNA: emerging insights into cancer progression and clinical application potential[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 67.
- [8] HAMZAH R N, ALGHAZALI K M, BIRIS A S, et al. Exosome traceability and cell source dependence on composition and cell-cell cross talk[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5346.
- [9] DZHUGASHVILI E, TAMKOVICH S. Exosomal cargo in ovarian cancer dissemination[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(12): 9851-9867.
- [10] DEB A, GUPTA S, MAZUMDER P B. Exosomes: a new horizon in modern medicine [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118623.
- [11] BAI S, WANG Z, WANG M, et al. Tumor-derived exosomes modulate primary site tumor metastasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 752818.
- [12] WU H, FU M, LIU J, et al. The role and application of small extracellular vesicles in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 71.
- [13] CUI Y, ZHANG S, HU X, et al. Tumor-associated fibroblasts derived exosomes induce the proliferation and cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells through RIG-I/IFN- β signaling[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12462-12474.
- [14] YANG L, ZHENG S, LIU Q, et al. Plasma-derived exosomal pyruvate kinase isoenzyme type M2 accelerates the proliferation and motility of oesophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncology Reports*, 2021, 46(4): 45.
- [15] NAZARENKO I, RANA S, BAUMANN A, et al. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1668-1678.
- [16] DU X, ZHANG X, DONG J, et al. Irradiation-induced exosomal HMGB1 to confer radioresistance via the PI3K/AKT/FOXO3A signaling pathway in ESCC[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 507.
- [17] YUAN Y, WANG L, GE D, et al. Exosomal O-GlcNAc transferase from esophageal carcinoma stem cell promotes cancer immunosuppression through up-regulation of PD-1 in CD8(+) T cells[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 98-106.
- [18] ASHWAL-FLUSS R, MEYER M, PAMUDURTI N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66.
- [19] 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.
- [20] DONG R, MA X K, CHEN L L, et al. Increased complexity of circRNA expression during species evolution[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(8): 1064-1074.
- [21] ALTESHA M A, NI T, KHAN A, et al. Circular RNA in cardiovascular disease[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5588-6000.
- [22] WEN S Y, QADIR J, YANG B B. Circular RNA translation: novel protein isoforms and clinical significance[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(5): 405-420.
- [23] XI Y, SHEN Y, WU D, et al. CircBCAR3 accelerates esophageal cancer tumorigenesis and metastasis via sponging miR-27a-3p[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 145.
- [24] ZHANG N, WANG X, LI Y, et al. Mechanisms and therapeutic implications of gene expression regulation by circRNA-protein interactions in cancer[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 77.
- [25] MENG E, DENG J, JIANG R, et al. CircRNA-encoded peptides or proteins as new players in digestive system

- neoplasms[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:944159.
- [26] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- [27] 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.
- [28] XU J, JI L, LIANG Y, et al. CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1 [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):298.
- [29] TANG B, ZHANG Q, LIU K, et al. Exosomal circRNA FNDC3B promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-490-5p and regulating thioredoxin reductase 1 expression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):13829-13848.
- [30] HU T, PENG H, YANG F, et al. Circ_0024108 promotes the progression of esophageal cancer cells[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 71(7):418-431.
- [31] CHANG Z, FU Y, JIA Y, et al. Circ-SFMBT2 drives the malignant phenotypes of esophageal cancer by the miR-107-dependent regulation of SLC1A5[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):495.
- [32] LIU S, LIN Z, RAO W, et al. Upregulated expression of serum exosomal hsa_circ_0026611 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(3):918-926.
- [33] YAO W, JIA X, ZHU L, et al. Exosomal circ_0026611 contributes to lymphangiogenesis by reducing PROX1 acetylation and ubiquitination in human lymphatic endothelial cells (HLECs) [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):271-296.
- [34] KANG N, GE W, HU J, et al. Cancer-associated fibroblasts derived-exosomal circ_0076535 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression [J]. *Technol Health Care*, 2025, 33(2):1088-1098.
- [35] QIAO G, LI C, WANG M, et al. Hypoxia-induced exosomal circNRIP1 activates cancer-associated fibroblasts to promote esophageal squamous cell carcinoma migration and invasion[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1):605.
- [36] MAO Y, WANG J, WANG Y, et al. Hypoxia induced exosomal Circ-ZNF609 promotes pre-metastatic niche formation and cancer progression via miR-150-5p/VEGFA and HuR/ZO-1 axes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):133.
- [37] YANG K, ZHOU Q, QIAO B, et al. Exosome-derived non-coding RNAs: function, mechanism, and application in tumor angiogenesis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27:983-997.
- [38] JIANG H, ZHAO H, ZHANG M, et al. Hypoxia induced changes of exosome cargo and subsequent biological effects[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:824188.
- [39] ZANG R, QIU X, SONG Y, et al. Exosomes mediated transfer of Circ_0000337 contributes to cisplatin (CDDP) resistance of esophageal cancer by regulating JAK2 via miR-377-3p[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:673237.
- [40] CHAI T, LIU J, LIU Z, et al. Exosome-transported of circ_0081069 induces SPIN1 production by binding to miR-195-5p to inhibit radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(2):e23659.
- [41] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221:107753.
- [42] LU Q, WANG X, ZHU J, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal Circ0048117 facilitates M2 macrophage polarization acting as miR-140 sponge in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:11883-11897.
- [43] GALASSI C, CHAN T A, VITALE I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(11):1825-1863.
- [44] MANNATH J, RAGUNATH K. Role of endoscopy in early oesophageal cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(12):720-730.
- [45] MATSUSHITA D, ARIGAMI T, OKUBO K, et al. The diagnostic and prognostic value of a liquid biopsy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10):3070.
- [46] CHEN X, GOLE J, GORE A, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3475.
- [47] FAN L, CAO Q, LIU J, et al. Circular RNA profiling and its potential for esophageal squamous cell cancer diagnosis and prognosis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):16.
- [48] KIM M S, HANEY M J, ZHAO Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3):655-664.
- [49] LI J, ZHANG G, LIU C G, et al. The potential role of exosomal circRNAs in the tumor microenvironment: insights into cancer diagnosis and therapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1):87-104.
- [50] SHANG A, GU C, WANG W, et al. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p-TGF- β 1 axis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):117.
- [51] HU Z, CHEN G, ZHAO Y, et al. Exosome-derived circCCAR1 promotes CD8⁺ T-cell dysfunction and anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):55.