

• 论 著 •

Circ_0032821/miR-936/CEP55 调控轴在胃癌组织中的表达及与临床特征之间的关系

郑娴娟¹, 高明^{2△}

1. 合肥市第一人民医院南区滨湖医院检验科, 安徽合肥 230000; 2. 安徽医科大学第二附属医院急诊外科, 安徽合肥 230000

摘要:目的 通过生物信息学技术构建胃癌相关 circRNA 的内源竞争性 RNA(ceRNA)调控网络并探讨其临床意义。方法 挖掘基因表达图谱(GEO)数据库中差异表达的环状 RNA(circRNA)、微小 RNA(miRNA)、信使 RNA(mRNA), Cytoscape 软件构建 circRNA、miRNA、mRNA 之间的 ceRNA 调控网络, 并对差异表达的 mRNA 进行基因本体论和京都基因与基因组百科全书数据库通路富集分析, 最后利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库的 343 个胃癌组织标本和 30 个正常组织标本的临床资料对 ceRNA 网络中的 mRNA 进行生存分析和表达验证, 筛选其中重要的 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络。在胃癌组织中对 ceRNA 的表达进行初步验证, 并分析其与临床特征之间的关系。结果 构建的 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络中包含 6 个 circRNA、4 个 miRNA 和 21 个 mRNA。根据 TCGA 数据库中胃癌患者临床资料分析和表达验证, ceRNA 网络中 CEP55 和 CCDC80 与患者生存预后相关, CEP55 在胃癌肿瘤标本中的表达显著高于正常组织标本中的表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 最终筛选出 circ_0032821-miR936-CEP55 是胃癌的关键调控网络。经临床验证发现 circ_0032821、miR-936 及 CEP55 均在胃癌组织中差异表达, 且 circ_0032821 的表达量与临床分期、淋巴结转移及浸润深度密切相关。结论 circ_0032821-miR-936-CEP55 调控轴在胃癌组织中差异表达, 且 circ_0032821 表达与胃癌的进展相关。

关键词:胃癌; 生物信息学; circ_0032821; ceRNA 调控网络

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.016

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2023)16-1993-07

文献标志码:A

The expression of circ_0032821/miR-936/CEP55 regulatory axis in gastric cancer and its relationship with clinical features

ZHENG Xianxian¹, GAO Ming^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, South Binhu Hospital of Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui 230000, China; 2. Department of Emergency Surgery, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: **Objective** To construct the ceRNA regulatory network of gastric cancer-related circRNAs by bioinformatics technology and explore its clinical significance. **Methods** The differentially expressed circRNAs, miRNAs, and mRNAs in the gene expression omnibus(GEO) were mined, and the Cytoscape software was used to construct the ceRNA regulatory network of circRNA-miRNA-mRNA. The differentially expressed mRNAs in the GEO database were enriched by gene ontology and kyoto encyclopedia of genes and genomes. Finally, the clinical data of 343 gastric cancer tissue samples and 30 normal tissue samples in the cancer genome atlas(TCGA) database were used to perform survival analysis and expression verification of the mRNAs in the ceRNA network, and screen the important circRNA-miRNA-mRNA regulatory network. Preliminarily verify the expression of ceRNA in gastric cancer tissue, and analyze the relationship between ceRNA expression and clinical characteristics. **Results** The constructed circRNA-miRNA-mRNA regulatory network contained 6 circRNAs, 4 miRNAs and 21 mRNAs. According to the clinical data analysis and expression verification of gastric cancer patients in the TCGA database, CEP55 and CCDC80 in the ceRNA network were related to the survival time of patients, and the expression of CEP55 in gastric cancer samples was significantly higher than that in normal tissue samples, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Finally, circ_0032821-miR-936-CEP55 was screened out as the key regulatory network for gastric cancer. Clinical verification showed that circ_0032821, mir-936 and CEP55 were differentially expressed in gastric cancer, and the

expression of circ_0032821 was closely related to clinical stage, lymph node metastasis and depth of invasion.

Conclusion Circ_0032821-miR-936-CEP55 regulatory axis is differentially expressed in gastric cancer. The expression of circ_0032821 is related to the progression of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; bioinformatics; circ_0032821; ceRNA regulatory network

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤,起源于胃黏膜上皮,作为世界位列第五的恶性肿瘤,超过 70% 的新发病例出现在亚洲,尤以我国更为明显^[1-2]。目前,内镜结合病理检查是诊断胃癌的金标准,根治性手术切除是治疗的主要方式,然而,有些患者发现时已属晚期,姑息性切除严重影响患者生存时间。因此如何寻找胃癌的特异性血清标志物及在分子水平上为胃癌的治疗提供靶点尤为重要。环状 RNA(circRNA)作为 microRNA(miRNA)的“分子海绵”与 miRNA 互补结合,调控其生物学功能,与多种肿瘤的发生、发展、侵袭、迁移及耐药密切相关,已成为肿瘤领域研究的热点^[3-4]。本研究基于微阵列数据,通过生物信息学和多个数据库的联合应用,构建胃癌相关竞争性内源 RNA(ceRNA)调控网络,在人胃癌组织中进行初步验证,并分析其与临床特征之间的关系,期待为胃癌治疗提供潜在靶点。

1 资料与方法

1.1 公共数据库资料 本研究使用美国国立生物技术信息中心(NCBI)的基因表达图谱数据库(GEO)(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>)中的基因芯片数据集构建 ceRNA 调控网络,GSE78092(3 个胃癌肿瘤标本、3 个配对的正常组织标本)用于筛选差异表达的 circRNA(DECs)^[5];GSE23739(40 个胃癌肿瘤标本、40 个正常组织标本)用于筛选差异表达的 miRNA(DEMs)^[6];GSE65801(32 个胃癌肿瘤标本、32 个配对的正常组织标本)用于筛选差异表达的 mRNA(DEGs)^[7]。癌症基因组图谱(TCGA)数据库中胃癌组织标本 343 个,正常组织标本 30 个,下载数据及临床资料后用于 ceRNA 网络中 mRNA 表达验证及临床资料分析。

1.2 标本来源 标本来源于安徽医科大学第二附属医院急诊外科 2020 年 1 月至 2022 年 5 月行手术治疗的 40 例胃癌患者的胃癌组织及其配对的癌旁正常黏膜组织,入选标准为首次发现的胃癌患者,且术前未接受过化疗、中药等任何治疗措施,所有标本离体后立即留取胃癌组织及其配对的癌旁正常黏膜组织,置于液氮中保存,余下标本送病理学检查。所有入组患者均记录完整病例资料,包括性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移及临床分期。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书,自愿参与本研究。

1.3 方法

1.3.1 circRNA、miRNA 和 mRNA 的差异表达分析 首先对基因芯片数据集的原始数据进行背景校

正和标准化处理,使用 R 语言(<https://www.r-project.org/>)“limma”^[8]包筛选差异表达的 circRNA、miRNA 及 mRNA,“pheatmap”包绘制热图。使用表达倍数(FC)比较差异表达大小。circRNA 筛选标准为 $|\log FC| > 2$ 和 $\text{adj. } P < 0.05$ 。miRNA 和 mRNA 筛选标准为 $|\log FC| > 1$, $\text{adj. } P < 0.05$ 。

1.3.2 ceRNA 调控网络的构建 根据基因芯片数据集中 circRNA 差异表达分析结果,使用 circBase(<http://www.circbase.org/>)和 CSCD 数据库(<http://gb.whu.edu.cn/CSCD/>)预测 circRNA 与 miRNA 之间的调控关系并与 DEMs 取交集。取交集后的 miRNA 分别使用 miRTarBase 和 TargetScan 数据库预测 mRNA,同时出现在两个数据库中的 mRNA 纳入 miRNA-mRNA 调控对。同时满足以下条件构建 ceRNA 网络:(1) circRNA、miRNA、mRNA 在各自数据集中均差异表达;(2) 基于共享的 miRNA 构建 circRNA-miRNA、miRNA-mRNA 关系对;(3) circRNA-miRNA、miRNA-mRNA 均成负向调控关系。最后利用 Cytoscape 软件(版本 3.9.0)对调控网络进行可视化。

1.3.3 GO 和 KEGG 富集分析 采用 R 语言“clusterProfiler”^[9]对 DEGs 进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书数据库(KEGG)通路富集分析,并用“enrichplot”包对富集结果进行可视化,筛选条件为 $P < 0.05$ 。

1.3.4 ceRNA 网络中 mRNA 的表达验证及生存分析 下载 TCGA 数据库中胃腺癌临床资料及 RNA 转录组数据,利用“survival”包对数据进行生存分析,“survminer”包进行生存曲线的绘制。

1.3.5 circ_0032821-miR936-CEP55 调控轴在胃癌组织中的表达 (1)RNA 提取:称取组织 50~100 mg,剪碎,液氮研磨成粉末状,收集粉末,加入 1 mL TRIzol(由 Life technologies 公司提供)裂解,裂解完全后,加入 0.2 mL 氯仿,剧烈振荡 15 s,室温放置 5 min,余下步骤按说明书进行。(2)cDNA 第一链合成:根据 PrimeScriptTM RT reagent Kit with gDNA Eraser 反转录试剂盒(由 TaKaRa 公司提供)步骤进行,各监测指标及内参引物见表 1,引物由上海生工生物工程(上海)股份有限公司合成,其中 β -actin 为 circ_0032821 和 CEP55 的内参基因,U6 为 miR936 的内参基因。(3)实时荧光定量聚合酶链反应:依据 Novostart SYBR qPCR SuperMix Plus 荧光定量试剂盒(由近岸蛋白公司提供)步骤进行,循环参数如下:95 ℃ 1 min 预变性,95 ℃ 20 s、60 ℃ 1 min,扩增 40

个循环,应用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行分析,计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法;计量资料的组间比较采用独立标本 t 检验;连续性变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析,Graphpad prism 9 软件用于图表的绘制, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

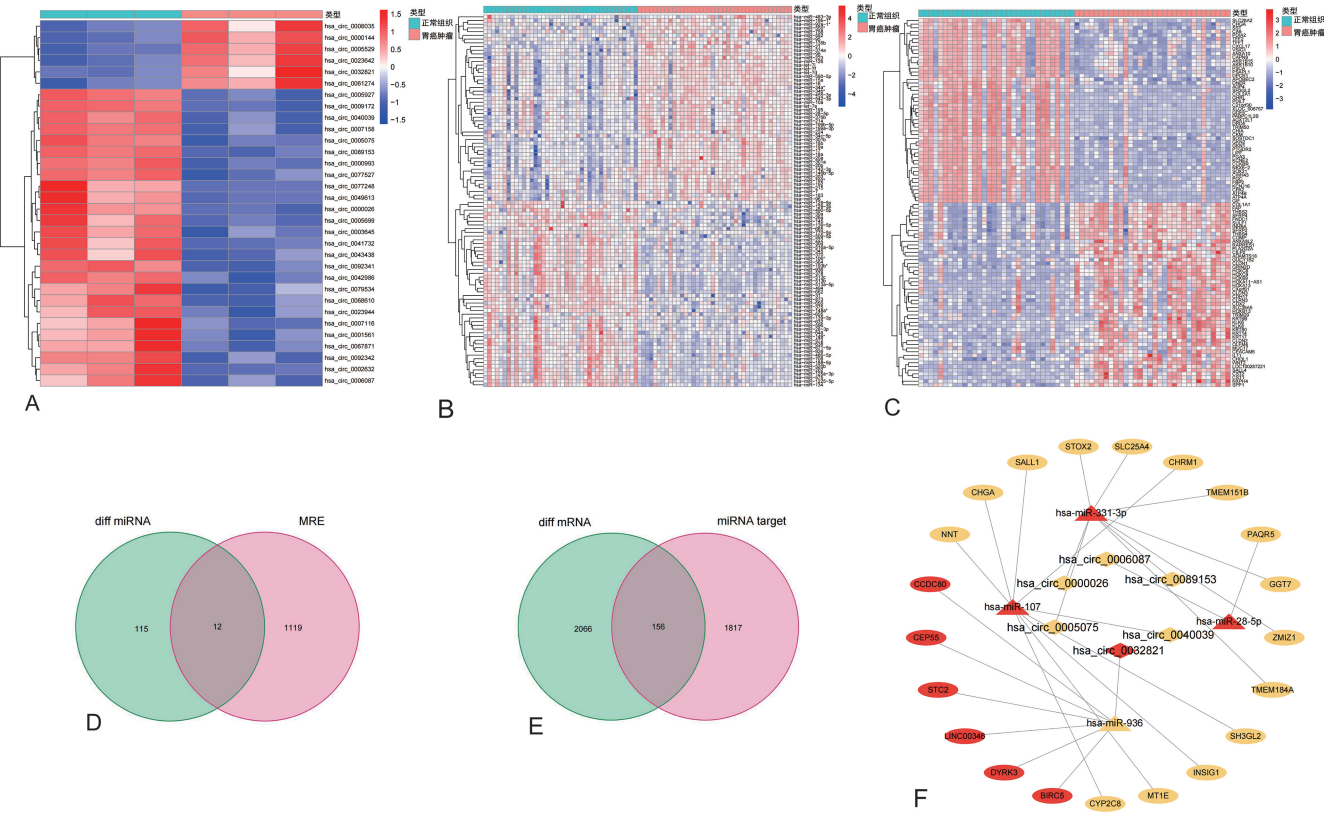
2.1 circRNA、miRNA 和 mRNA 的差异表达结果及 ceRNA 调控网络的构建 数据集 GSE78092 筛选得到 DECs 32 个,其中上调 circRNA 6 个,下调 circRNA 26 个(图 1A);数据集 GSE23739 筛选得到 DEMs 127 个,其中上调 miRNA 66 个,下调 miRNA

61 个(图 1B);数据集 GSE65801 筛选得到 DEGs 2 222 个,其中上调 mRNA 1 082 个,下调 mRNA 1 140 个(图 1C)。

32 个 DECs 经 circBase 和 CSCD 数据库预测后, circRNA 与 miRNA 之间共有 1 745 个调控关系对,包含 1 131 个 miRNA,与 DEMs 取交集后得到交叉 miRNA 12 个,见图 1D。取交集后的 miRNA 经 miRTarBase 和 TargetScan 在线预测并取交集后得到 mRNA 1 973 个,与 GSE65801 数据集内的 DEGs 取交集,得到交叉 mRNA 156 个,见图 1E。基于 ceRNA 构建理论,筛选出 21 个 circRNA-miRNA-mRNA 调控轴,其中 circRNA 6 个、miRNA 4 个、mRNA 21 个,Cytoscape 软件可视化后见图 1F。

表 1 各监测指标及内参引物信息

项目	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')
β-actin	AGTGTGACGTTGACATCCGT	TGCTAGGAGCCAGAGCAGTA
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
CEP55	GGGCAGACCATTTTCAGAGA	CAGCTTTCCCTTTCCCACTTG
circ-0032821	AAGGAATCTGAGTTGCAGTG	GTGCTCCTCTTCAATGCTTA
miR-936	ACACTCCAGCTGGGACAGTAGAGGGAGGAA	TGGTGTCGTGGAGTCG



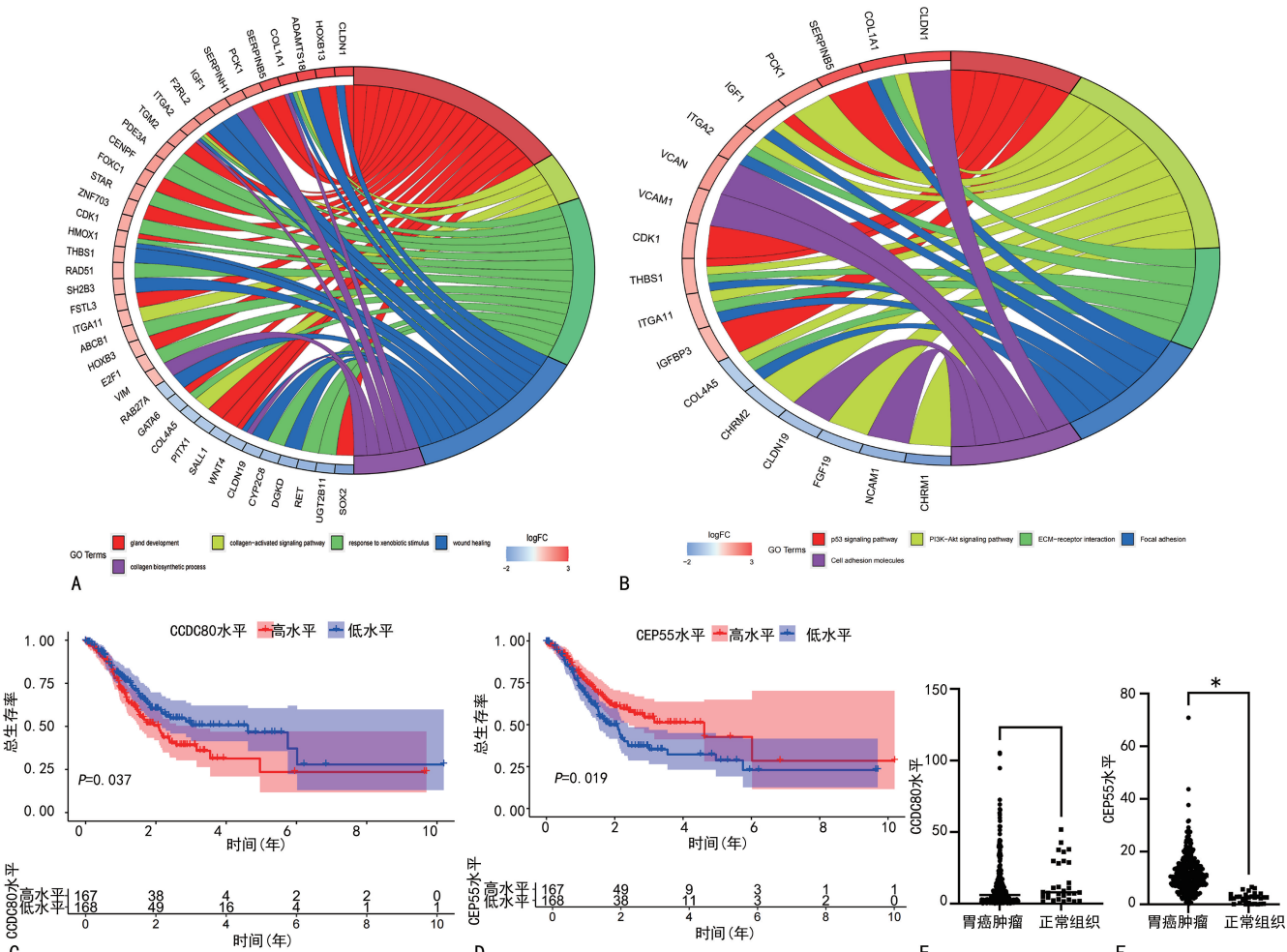
注: A、B、C 分别为差异表达 circRNA、miRNA、mRNA 热图,红色代表上调,蓝色代表下调;D 为目标 miRNA 选取韦恩图(diff miRNA 为 GSE23739 中差异表达的 miRNA;MRE 为 DECs 预测的 miRNA);E 为目标 mRNA 选取韦恩图(diff mRNA 为 GSE65801 中差异表达的 mRNA;miRNA target 为 DEMs 预测的 mRNA);F 为 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络,菱形、三角形、圆形分别代表 circRNA、miRNA、mRNA;红色表示上调,黄色表示下调。

图 1 circRNA-miRNA-mRNA 网络构建

2.2 GO 和 KEGG 富集分析结果 对 156 个交叉得到的 DGEs 进行功能分析。GO 分析显示 mRNA 参与腺体发育、胶原激活信号通路、异种刺激反应等生物过程; KEGG 富集注释表明差异基因主要参与 p53、PI3K-Akt、细胞黏附分子等信号通路, 见图 2A、B。

2.3 ceRNA 网络中 mRNA 表达验证及生存分析 TCGA 数据库中有关胃癌肿瘤标本 343 个, 正常组织标本 30 个, 数据下载集整理后对 ceRNA 网络中的 21

个 mRNA 进行生存分析发现 CCDC80 和 CEP55 能够影响胃癌患者生存时间, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2C、D。对以上两个基因再次进行表达量的验证后发现 CCDC80 在胃癌肿瘤标本及正常组织标本中比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 CEP55 在胃癌肿瘤标本中的表达显著高于正常组织标本中的表达, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2E、F, 最终确定 circ_0032821-miR936-CEP55 调控轴可能在疾病的发生、发展中具有调控作用。



注: A、B 分别为排名前 5 的 GO 分析及 KEGG 分析结果; C、D 分别表示 CCDC80 及 CEP55 在 TCGA 数据库中的生存分析结果; E、F 分别表示 CCDC80 及 CEP55 在 TCGA 数据库中差异表达; 与正常组织比较, * $P < 0.05$ 。

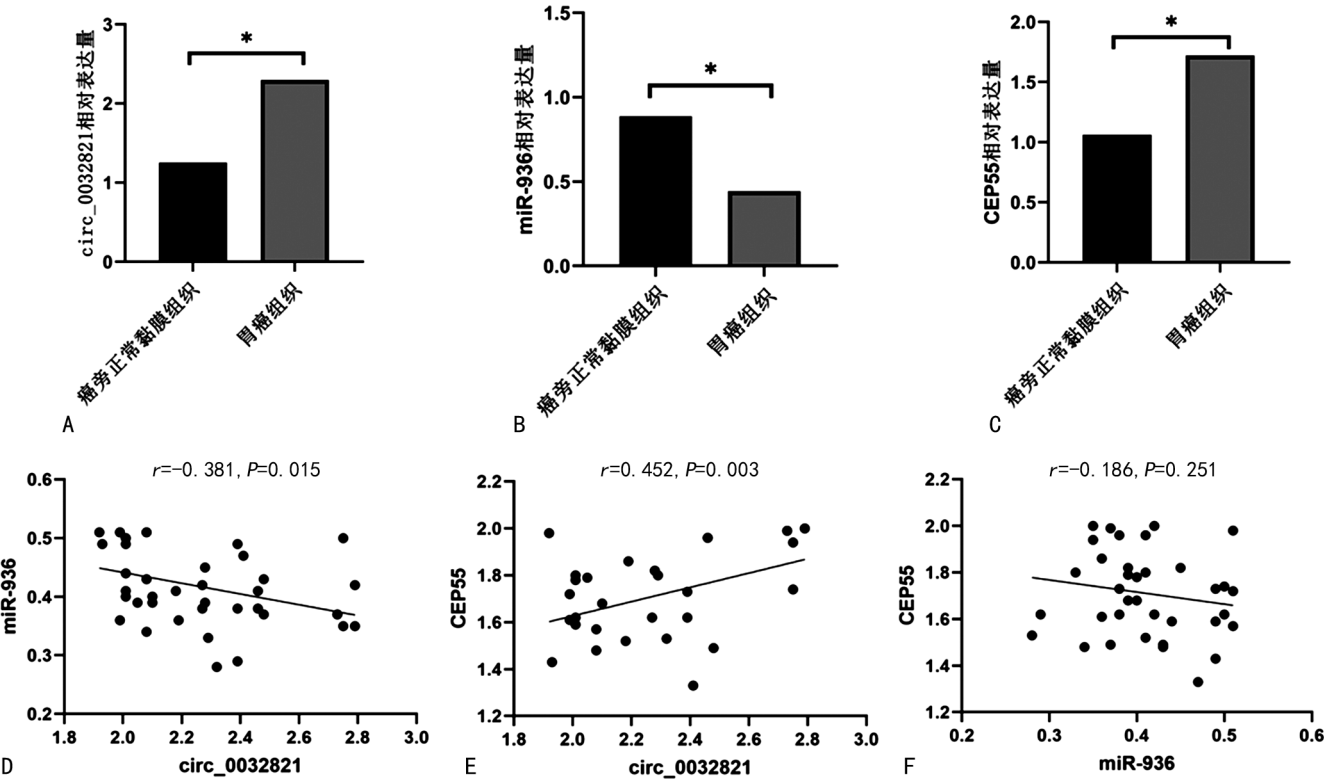
图 2 mRNA 富集分析及初步表达验证

2.4 circ_0032821-miR936-CEP55 调控轴在人胃癌组织中的表达及相关性分析 应用实时荧光定量聚合酶链反应的方法对 40 例胃癌组织及其癌旁正常黏膜组织中 circ_0032821、miR936 及 CEP55 的表达量进行检测, 结果显示 circ_0032821 及 CEP55 在胃癌组织中高表达, 而 miR936 在胃癌组织中低表达, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3 A、B、C。相关性分析发现 circ_0032821 与 miR-936、CEP55 分别呈负相关和正相关 (均 $P < 0.05$), 而 miR-936 与 CEP55 之间无相关性 ($P = 0.057$)。见图 3 D、E、F。上述结果

验证了通过生信分析的方法筛选出的 circ_0032821-miR936-CEP55 调控轴在胃癌组织中的初步表达情况。

2.5 circ_0032821 与胃癌患者临床特征之间的相关性 根据 circ_0032821 分子表达水平的中位数, 将 40 例胃癌患者分为高表达组和低表达组, 每组各 20 例, 分析 circ_0032821 与患者性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移及临床分期之间的关系。经 Fisher 确切概率法检验后发现 circ_0032821 的表达与患者年龄、性别及肿瘤最大径无相关, 与临

床分期、浸润深度和有无淋巴结转移呈显著相关,见表 2。



注:A~C 表示 circ_0032821、miR-936、CEP55 在胃癌组织及癌旁正常黏膜组织中表达;与癌旁正常黏膜组织比较,* $P < 0.05$;D~F 表示 circ_0032821、miR-936、CEP55 相关性分析。

图 3 circ_0032821-miR936-CEP55 调控轴初步验证

项目	circ_0032821 表达		P
	高表达组(n=20)	低表达组(n=20)	
年龄			
≤60 岁	9	7	0.748
>60 岁	11	13	
性别			
男	11	6	0.200
女	9	14	
浸润深度			
黏膜或黏膜下层	1	8	0.020
肌层或浆膜层	19	12	
临床分期			
T1~T2 期	2	9	0.031
T3~T4 期	18	11	
有无淋巴结转移			
有	19	12	0.020
无	1	8	
肿瘤最大径			
≤5 cm	7	6	1.000
>5 cm	13	14	

3 讨 论

环状 RNA 在分类上归属于非编码 RNA,通过反向剪接方式形成既没有 5'帽子也没有 3'尾部的共价闭合环状结构,不易被核酸外切酶降解,因此结构稳定且高度保守^[10]。作为竞争性内源 RNA,circRNA 可以充当 miRNA 的“分子海绵”与其互补结合,从而影响 miRNA 对其靶基因的调控功能。目前,国内外研究表明 circRNA 与人类多种恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[11-14]。本研究首先通过生物信息学技术和 GEO 数据库的联合应用构建了胃癌中由 circRNA 介导的原始 ceRNA 调控网络,并对 GEO 数据库中差异表达 mRNA 进行功能富集分析,以判断其行使的生物学功能,接着通过 TCGA 数据库对 DEGs 进行生存分析,挖掘胃癌预后相关基因,通过表达验证提取关键子网,确定可能影响胃癌患者预后的关键网络,最后通过人胃癌组织标本初步验证 ceRNA 调控网络的表达及与临床特征之间的关系。

miRTarBase 和 TargetScan 数据库中同时出现的 mRNA 与 GSE65801 数据集中的 DEGs 取交集后经富集分析发现其中一些 mRNA 参与腺体发育、胶原激活信号通路、异种刺激反应等生物过程;KEGG 富集注释表明差异基因主要参与 p53、PI3K-Akt、细胞黏附分子等信号通路,而这些通路均在以往的研究

中被证实分子水平上参与了胃癌的发生发展^[15-17]。基于 ceRNA 构建理论,筛选出 6 个 circRNA、4 个 miRNA、21 个 mRNA 用于构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络,结合 TCGA 数据库中有关胃癌的数据资料,经生存分析及表达验证后最终确定 circ_0032821-miR-936-CEP55 调控轴可能是影响疾病发生、发展及预后的关键子网。

JIANG 等^[18]研究发现 Circ_0032821 通过激活 MEK1/ERK1/2 信号通路诱导人胃癌细胞增殖、上皮间质转化、迁移、侵袭和自噬抑制,表明 circ_0032821 在胃癌中具有致癌作用。LIU 等^[19]研究则证实过表达后的 miR-936 通过 Akt 相关信号通路靶向调控 ERBB4 抑制胃癌细胞增殖和侵袭并促进细胞凋亡,为 miR-936/ERBB4 调控轴治疗胃癌提供了新的见解。CEP55 作为卷曲螺旋蛋白质家族中的一员,对细胞周期过程有重要的调控作用,加强了多种肿瘤细胞的迁移、侵袭能力^[20-21],同时,TAO 等^[22]和 HUANG 等^[23]团队的研究均证实 CEP55 与胃癌的不良预后密切相关。为了进一步证实生物信息学技术挖掘的科学性、可行性,收集了 40 例胃癌患者的胃癌组织及其配对的癌旁正常黏膜组织标本,利用实时荧光定量聚合酶链反应的方法检测两组标本中 circ_0032821、miR936 及 CEP55 的表达水平,结果显示 circ_0032821 及 CEP55 表达水平在胃癌组织中显著升高,而 miR936 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),初步验证了生信挖掘结果的科学性、可行性。目前有关 circ_0032821、miR-936、CEP55 与胃癌之间的关系已见报道,但三者之间是否存在 circ_0032821-miR-936-CEP55 调控关系尚未被证实,进一步通过相关性分析发现,circ_0032821 与 miR-936、CEP55 分别呈负相关和正相关,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),然而 miR-936 与 CEP55 之间无相关性($P = 0.057$),究其原因可能与标本量偏小有关。结合生信分析及相关性分析结果,推断 circ_0032821、miR-936、CEP55 之间存在竞争性调控关系,未来拟通过细胞功能实验、裸鼠成瘤实验等进一步验证 circ_0032821、miR-936、CEP55 三者之间的分子调控机制。除此以外,还初步分析了 circ_0032821 与胃癌患者临床特征之间的关系,根据 circ_0032821 在胃癌组织中表达水平的中位数,将 40 例胃癌患者分为 circ_0032821 高表达组及低表达组,经 Fisher 确切概率法检验后发现 circ_0032821 的表达与患者年龄、性别及肿瘤最大径无相关性,与临床分期、浸润深度和有无淋巴结转移呈显著相关,而临床分期、浸润深度及淋巴结转移情况均是影响胃癌患者预后的因素,因此,circ_0032821 的表达水平可能在分子水平上影响胃癌患者的预后。

本研究首先利用生物信息学技术分析了 GEO 数据库中有关 circRNA、miRNA 和 mRNA 的芯片数据,构建了 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络,随后通过 TCGA 数据库验证并发现 circ_0032821 可能通过吸附 hsa-miR-936 上调 CEP55 促进胃癌发生发展。其次初步验证了 circ_0032821-miR936-CEP55 调控轴在人胃癌组织标本中的表达,并发现 circ_0032821 与影响胃癌预后密切相关,这可能为胃癌的早期诊断提供新的分子标志物,为分子治疗提供潜在靶点。

参考文献

- [1] WANG J, QU J, LI Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22185.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] XIE J, CHEN Q, ZHOU P, et al. Circular RNA hsa_circ_0000511 improves epithelial mesenchymal transition of cervical cancer by regulating hsa-mir-296-5p/HMGA1[J]. J Immunol Res, 2021, 2021(1): 1-17.
- [4] CHEN P, YAO Y, YANG N, et al. Circular RNA circCTNNA1 promotes colorectal cancer progression by sponging miR-149-5p and regulating FOXM1 expression[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 557.
- [5] HUANG Y S, JIE N, ZOU K J, et al. Expression profile of circular RNAs in human gastric cancer tissues[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 2469-2476.
- [6] OH H K, TAN A L, DAS K, et al. Genomic loss of miR-486 regulates tumor progression and the OLFM4 anti-apoptotic factor in gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(9): 2657-2667.
- [7] LI H, YU B, LI J, et al. Characterization of differentially expressed genes involved in pathways associated with gastric cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125013.
- [8] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47.
- [9] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287.
- [10] CHEN L, WANG C, SUN H, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(2): 1706-1728.
- [11] LI Y, MENG F D, SUI C G, et al. CircWHSC1 expedites cervical cancer progression via miR-532-3p/LTBP2 axis[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(6): 1669-1679.
- [12] WANG M, CHEN D, ZHANG H, et al. Circular RNA

- circPTK2 modulates migration and invasion via miR-136/NFIB signaling on triple-negative breast cancer cells in vitro[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(4):409-421.
 - [13] CHEN Z, HE L, ZHAO L, et al. circREEP3 drives colorectal cancer progression via activation of FKBP10 transcription and restriction of antitumor immunity [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13):e2105160.
 - [14] CHEN W, TANG D, LIN J, et al. Exosomal circSHKBP1 participates in non-small cell lung cancer progression through PKM2-mediated glycolysis[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24(1):470-485.
 - [15] WEI G H, WANG X. lncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3850-3856.
 - [16] WU S, CHEN M, HUANG J, et al. ORAI2 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis through PI3K/Akt signaling and MAPK-dependent focal adhesion disassembly[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4):986-1000.
 - [17] ICHIKAWA T, OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, et al. Clinical significance and biological role of L1 cell adhesion molecule in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(12):1058-1068.
 - [18] JIANG Y, ZHANG Y, CHU F, et al. Circ_0032821 acts as an oncogene in cell proliferation, metastasis and autophagy in human gastric cancer cells in vitro and in vivo through activating MEK1/ERK1/2 signaling pathway [J]. *Cancer Cell In*, 2020, 20(1):74.
 - [19] LIU S, GONG Y, XU X D, et al. MicroRNA-936/ERBB4/Akt axis exhibits anticancer properties of gastric cancer through inhibition of cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(2):111-120.
 - [20] HUANG R H, YANG W K, WU C M, et al. Over-expression of CEP55 predicts favorable prognosis in colorectal cancer patients with lymph node involvement[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(1):543-547.
 - [21] LI Y H, XU K C, HUANG G M, et al. The function and molecular mechanism of CEP55 in anaplastic thyroid cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18):9549-9555.
 - [22] TAO F, QI L, LIU G. Long intergenic non-protein coding RNA 662 accelerates the progression of gastric cancer through up-regulating centrosomal protein 55 by sponging microRNA-195-5p[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):3007-3018.
 - [23] HUANG S, MA L, LAN B, et al. Comprehensive analysis of prognostic genes in gastric cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(20):23637-23651.
- (收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-07-30)
-
- (上接第 1992 页)
- [14] DONG T, YIN R, YU Q, et al. Sensitive detection of microRNA-21 in cancer cells and human serum with Au@Si nanocomposite and lateral flow assay[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1147(19):56-63.
 - [15] MOHAMMADI S, MOHAMMADI S, SALIMI A . A 3D hydrogel based on chitosan and carbon dots for sensitive fluorescence detection of microRNA-21 in breast cancer cells[J]. *Talanta*, 2021, 224(1):121895.
 - [16] 李春红, 付蓉, 王一浩, 等. miR-21 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤肿瘤组织中的表达及临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(2):339-343.
 - [17] 牟永平, 李晓芸. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 miR-21 和 miR-155 表达与预后关系[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(10):731-735
 - [18] 林秀清, 吴伟, 黄智铭, 等. 胃癌患者 D-二聚体及血管性血友病因子水平变化与肿瘤病理特征的相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(11):1335-1337.
 - [19] 朱森, 施青青, 孙幸, 等. 淋巴瘤荷瘤小鼠凝血状态与血小板活化对肿瘤高凝状态的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2):512-511.
 - [20] 陈霞, 陈熙. 血浆蛋白 C 与血管性血友病因子在多发性骨髓瘤中的临床意义[J]. *检验医学*. 2021, 36(11):1110-1113.
 - [21] 蔡玮, 郭应芳, 王玲, 等. 甲状腺未分化癌组织 vWF 表达与血管生成拟态相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(10):5-6.
 - [22] YOUNES K B, DOGHRI R, MRAD K, et al. PTEN loss and cyclin A2 upregulation define a PI3K/AKT pathway activation in helicobacter pylori-induced MALT and DL-BCL gastric lymphoma with features of MALT[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(1):56-61.
 - [23] ZHONG W J, ZHU Z G, XU X, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote the growth and drug-resistance of diffuse large B-cell lymphoma by secreting IL-6 and elevating IL-17A levels[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):73.
 - [24] 毛红华, 张可尔, 张辉, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 VEGF 和 IL-17 水平变化的临床实验研究[J]. *医学理论与实践*, 2022, 10(5):56-58.
 - [25] 许昕, 李庆山, 朱志刚, 等. 初诊 DLBCL 患者外周血 Th17 细胞表达与国际预后指标的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(22):411-412.
 - [26] ROSCHEWSKI M, STAUDT L M, WILSON W H . Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 127(25):3127-3128.
- (收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-07-30)