

环状 RNA 与自噬在胃癌中作用的研究进展

郝雅琴 胡云峰 郝 静 赵 鑫 王会丰 马军伟

摘 要 胃癌是世界上高发且病死率较高的恶性肿瘤之一,其早期诊断直接关系到患者的预后。化疗是晚期及复发转移胃癌必不可少的治疗手段,但肿瘤细胞在化疗过程中产生的耐药性却严重影响了患者的获益。环状 RNA (circular RNA, circRNAs) 是一种环状非编码 RNA,近年来许多关于 circRNAs 的研究表明,其高特异性和高敏感度使得体液中的 circRNAs 有望成为胃癌早期诊断、预后预测的重要生物学标志物。此外,在化疗耐药分子机制中, circRNAs 与自噬也扮演着非常重要的角色。因此, circRNAs 与自噬在胃癌中作用机制的研究,引起了人们的广泛关注。本文就 circRNAs 作为胃癌诊断和预后预测的生物学标志物、 circRNAs 与自噬调控胃癌耐药的分子机制以及 circRNAs 作为治疗靶标的潜力做一综述。

关键词 circRNAs 自噬 胃癌 早期诊断 癌症治疗

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.038

2020 年 GLOBOCAN 报告显示,胃癌在全球 1930 万新发病例中位居第 5 位,1000 万死亡病例中位居第 4 位。我国作为胃癌高发国家之一,2020 年胃癌新发病例数约为 48 万例,死亡病例数 37 万例,其发生率及病死率在所有恶性肿瘤中均高居第 3 位^[1]。据分析,胃癌的早期诊断直接关系到患者的预后,早期局限性胃癌患者的 5 年总生存率可超 60%,而远处转移的患者 5 年总生存率甚至达不到 5%。除此之外,化疗作为胃癌必不可少的治疗手段之一,其耐药性严重影响了很多晚期患者的治疗效果及预后^[2]。因此,提高胃癌的早期诊断率、研究化疗耐药机制以及找到解决耐药性的办法是目前胃癌防治的关键瓶颈,亟待解决,以实现胃癌患者的最佳诊治。基于自噬在肿瘤发生、发展过程中的重要作用以及对非编码 RNAs 愈加深入的认识,近年来 circRNAs 与自噬在胃癌中作用的研究引起了人们广泛的关注。研究发现 circRNAs 的表达水平与胃癌的发生、发展密切相关,作为生物学标志物在胃癌的诊断和预后预测中具有极大的潜力,而且 circRNAs 与自噬在胃癌耐药中的分子机制也为胃癌的治疗提供了潜在的新靶点。

一、环状 RNA 概述

目前,人们认识到非编码 RNAs (non - coding RNAs, ncRNAs) 主要可分为微小 RNAs (microRNAs, miRNAs)、长链非编码 RNAs (long non - coding

RNAs, lncRNAs) 和环状非编码 RNAs (circRNAs) 三大类^[3]。40 多年前,人们在一种植物病毒中发现了 circRNAs。近年来,非编码 RNAs 一直是 RNA 研究的新热点。circRNAs 作为一种环状非编码 RNA,是共价闭环 RNA 分子,它没有 5' - 3' 极性的多聚腺苷酸尾巴,由前体编码 RNAs (messenger RNAs, mRNAs) 反向剪接和选择性剪接形成,不易被核酸外切酶降解^[4]。一些研究表明, circRNAs 在心血管疾病、神经系统疾病以及肿瘤的治疗中都发挥着重要作用^[5]。在肿瘤中, circRNAs 可以作为各种癌症的生物学标志物或预后预测标志物,与周围正常组织或者癌旁组织比较,肿瘤细胞中 circRNAs 的表达上调或下调。它们可以通过海绵 miRNA 或直接靶向某个基因来调节肿瘤的增殖、侵袭、化疗耐药性和其他生物学行为,从而进一步促进或抑制肿瘤的发生、发展^[6]。

circRNAs 主要的生物学功能有五大方面^[7]。有些 circRNAs 能结合 RNA 结合蛋白 (RNA - binding protein, RBP), 发挥蛋白质海绵作用;有些 circRNAs 能同时结合酶及相应底物,作为蛋白脚手架发挥功能;有少数 circRNAs 具有翻译功能,可以作为模板翻译合成多肽;还有一些则可以在细胞核中调控转录;还有研究最为成熟的就是 miRNA 海绵作用,与 lncRNAs 发挥作用的途径类似,它也可以和 miRNAs 形成一个竞争的内源 RNA。ceRNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 即竞争内源 RNA,包括 lncRNAs、circRNAs、mRNAs、tRNAs (transfer RNAs, tRNAs)、rRNAs (ribosome RNAs, rRNAs) 和假基因 RNAs^[5]。它们与 miRNAs 形成一个相互作用的调控网络,称为 ceRNA

基金项目:国家自然科学基金资助项目(地区项目)(82060452)

作者单位:716000 延安大学附属医院

通信作者:胡云峰,电子邮箱:88136095@qq.com

网络。不同的 ceRNA 通常含有多个 miRNAs 的反应元件 (miRNA response element, MRE), 每个 miRNA 可以调控多个 ceRNA, 同样大多数 ceRNA 也受多个 miRNAs 的调控。ceRNA 通过靶向 miRNAs 来调节亲本 RNA 的转录和翻译^[8]。近年来, 有关 circRNAs 在胃癌中作用的研究大多基于 ceRNA 网络。

二、环状 RNA 作为胃癌的生物学标志物在诊断及预后预测中的作用

1. 诊断: 胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 目前仍缺乏一些在早期诊断、随访监测以及预后预测等各个发生、发展阶段中特异性强、敏感度高的生物学标志物。关于环状 RNA 作为生物学标志物在胃癌诊断方面的前景正在被不断发现, 其作用也在被逐渐验证。不少研究发现, circRNAs 由于其高稳定性, 在作为胃癌诊断标志物方面表现出较大的优越性^[9]。

研究发现, circPDZD8 在胃癌组织和细胞中表达上调, 而它靶向的 mir-197-5p 在胃癌中表达下调, circPDZD8 可以通过海绵 miR-197-5p 上调 CHD9 的表达, 并通过调节 miR-197-5p/CHD9 轴来调节胃癌细胞的生长^[10]。Zhang 等^[11] 研究发现, circNRIP1 在人胃癌组织中显著上调, 并通过海绵 miR-149-5p 进一步调节 Akt1/mTOR 信号通路, 来促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。除了表达上调的 circRNAs, 还有研究发现有些 circRNAs 在胃癌组织中呈低表达。稳定表达且定位于细胞质的 circCUL2 在胃癌组织和细胞中表达显著降低, 而过表达的 circCUL2 起抑癌作用^[12]。另一项研究发现, 胃癌组织中 circRHOBTB3 的表达水平显著下调, circRHOBTB3 具有抑癌活性, 可通过海绵化 miR-654-3p 并促进其靶标 p21 的表达来抑制胃癌细胞的生长^[13]。

由于 circRNAs 的环状结构使其在体液中也具有较高的稳定性, 不少研究者在血液标本中发现了 circRNAs 的差异化表达。Peng 等^[14] 在 66 例胃癌患者的血浆中发现, 胃癌患者 circ_0010882 的表达水平显著高于正常对照组。它通过调节 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路在胃癌细胞系的增殖、迁移和侵袭中发挥重要作用。Xie 等^[15] 通过透射电子显微镜和蛋白印迹实验, 分析了 20 例胃癌患者和 20 例健康对照的血清中外泌体中 circSHKBP1 的表达。发现血清外泌体的 circSHKBP1 在胃癌患者中比健康对照组更丰富, 这与肿瘤组织中的结果一致, 而且血清外泌体中表达水平大约是肿瘤中的 6 倍。该团队还研究证实了胃切除术后血清外泌体中 circSHKBP1 的表达急剧下降,

这些结果表明, circSHKBP1 是一种来自胃癌组织高表达的 circRNA。同组织中一样, 血液标本中也有一些低表达的 circRNAs, 一些研究者发现, circPSMC3 在胃癌患者的血浆和组织样品中表达下调, circPSMC3 通过海绵化 miRNA-296-5p 来调节 PTEN 促进胃癌的进程^[16]。Tao 等^[17] 研究发现, circ_0000419 在胃癌患者的血浆和外泌体中表达下调, 探究其机制发现 circ_0000419 可以抑制 miR-141-5p 和 miR-5893p 调控下游靶基因的表达进而调控胃癌的发生、发展。这些证据均表明, circRNAs 在胃癌患者的体液中可以稳定表达, 并且表达水平与胃癌的发生、发展相关。

不仅如此, 还有研究者将 circRNAs 与临床上现有的肿瘤标志物联合应用于胃癌的诊断, 评估其诊断效能。例如, 有研究发现, circ_0001821 在胃癌组织和胃癌患者的全血标本中显著下调, 进一步行 ROC 分析 (receiver operating characteristic curve, ROC) 表明, 循环 circ_0001821 的 AUC (area under the curve, AUC) 值为 0.872, 高于 CEA、CA199 和 CA125。将循环 circ_0001821 与上述标志物相结合, 最大 AUC 值可达 0.933。由此可见, circ_0001821 在胃癌诊断中体现了极大的潜力^[18]。Huang 等^[19] 研究发现, circ_0000745 在胃癌患者的胃癌组织和血浆中下调, 与血清 CEA 比较, circ_0000745 筛查胃癌具有更高的敏感度和特异性, 二者联合检测则提高了诊断价值, circ_0000745 作为可能的胃癌诊断标志物已显示出一定潜力。

从分子机制角度来看, 多项研究发现 circRNAs 可以协同自噬效应, 共同调节胃癌的发生、发展。一项关于 circ_0032821 的研究发现, 在人胃癌组织和胃癌细胞中该 circRNA 表达显著上调, 机制上, circ_0032821 通过激活 MEK1/ERK1/2 信号通路, 在体内外诱导人胃癌细胞增殖、内胚层转化、迁移、侵袭以及自噬抑制, 来发挥致癌作用, 促进胃癌发生、发展^[20]。另一项研究表明, 在胃癌细胞中 circ_0006470 的表达显著增高, 通过海绵 miR-27b-3, 同样抑制了自噬活性, 在胃癌发生中发挥致癌作用^[21]。

这些研究均表明, circRNAs 在胃癌的诊断方面具有相当大的前景, 包括早期诊断以及随访监测中的诊断。且 circRNAs 在体液中的稳定存在, 使其转化为临床所用变得更有可能是。但是不同的 circRNAs 可能发挥抑癌作用, 也可能发挥促癌作用, 笔者猜测这可能取决于肿瘤的不同类型、细胞的遗传环境和特定的

细胞应激等,其中更深层次的内涵机制还需要未来进一步研究阐明。

2. 预后:在反映胃癌患者预后方面, circRNAs 也得到了很多人的关注,有望成为胃癌患者预后预测的生物学标志物。Xia 等^[10]通过对所收集的 70 例胃癌组织标本患者的总体生存信息随访,进行生存分析,结果显示当 circPDZD8 水平较高时,胃癌患者的总体生存率较低, circPDZD8 基因敲除可抑制胃癌细胞的增殖和迁移。有研究分析 circSMARCA5 与临床病理特征的关系,发现在胃癌组织中 circSMARCA5 表达下调,并且与胃癌患者的分化、淋巴结转移、血管浸润以及无病生存期(overall survival, OS)和总体生存期(disease-free survival, DFS)差有关,而且多因素分析结果表明, circSMARCA5 低表达是胃癌患者生存的独立预后因素^[22]。Du 等^[23]研究发现, circPRMT5 的表达水平与肿瘤直径、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移和远处转移相关,且表达降低的胃癌患者预后和总生存期更好。

有研究者在血液标本中也观察到了 circRNAs 与患者的临床病理特征及预后密切相关。他们在胃癌患者的血浆中发现表达下调的 circ_0000419 与肿瘤分期、淋巴和远处转移、静脉和神经周围浸润负相关,并与 Borrmann 分型和分化等级显著相关,且表达下调的患者 OS 和 DFS 较差^[17]。另一项研究发现 circ-KIAA1244 在胃癌患者的血浆中表达下调,并与肿瘤分期、淋巴结转移和 OS 降低呈负相关,且 circ-KIAA1244 的下调是胃癌患者 OS 的独立预后指标^[24]。诸如此类的发现还有很多,这些研究都提示了 circRNAs 在胃癌患者的预后预测方面有着巨大的潜能,有望在胃癌诊疗过程中为患者带来更大的获益。

三、环状 RNA 介导自噬对胃癌化学耐药性的调节

1. 自噬:自噬(autophagy)是细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质,以维持生存和新陈代谢的过程,又被称为Ⅱ型程序性死亡^[25]。自噬可分为宏观自噬、微观自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬是研究最多、最经典的一种类型^[25]。在哺乳动物和酵母的遗传类似物中,大约有 30 个基因被确定为自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs),参与自噬通路的调控,比如酵母中的 ATG6、哺乳动物基因 Beclin1 等^[26]。自噬失调可导致许多系统的疾病,如阿尔茨海默病、心血管疾病、糖尿病,甚至癌

症等。肿瘤发生最重要的直接原因在于细胞增殖和细胞死亡之间的失衡。当自噬失调、细胞增殖和死亡之间的平衡被破坏,便意味着早期肿瘤形成的开始。而在肿瘤发生、发展的不同阶段,自噬扮演的角色也不同。在早期阶段,自噬被认为可以抑制癌症的发生。在晚期,自噬却是保护肿瘤细胞存活的机制。自噬在肿瘤发生、发展中起双向调节作用,因此,它在肿瘤研究中引起了相当大的关注^[27]。

2. 自噬与胃癌发生、发展及化学耐药:多数研究表明,自噬的激活可以抑制早期胃癌发生^[28]。早在 1999 年,人们就发现 Beclin1 通过激活自噬在抑制癌症发生、发展中起着关键作用^[29]。UVRAG 作为染色体稳定性的守护者,与 Beclin1 相互作用,发挥正向调节自噬的作用,而有人在胃癌中观察到了该基因的丢失,且表现出抑瘤性^[30]。不难发现,在胃癌早期自噬被激活后可以抑制胃癌细胞的生长并诱导其凋亡。与早期抑制肿瘤发生的作用相反,自噬在肿瘤开始生长后转变为促进肿瘤的进展。在肿瘤细胞快速增殖期,体内营养和能量极其缺乏,细胞对营养、能量的供给不足有明显反应。在这样的代谢应激条件下,癌基因 RAS 被激活,并通过诱导自噬降解细胞组分来维持氧化代谢和肿瘤发生。RAS 诱导的自噬通过提供能量和营养来源使癌细胞适应应激,延长了癌细胞的存活^[31]。由此,不少研究认为自噬通过提高应激耐受性和提供必要的营养来提高肿瘤细胞的存活率,以满足肿瘤细胞在生长过程中日益增强的能量需求。

除了自噬对胃癌发生、发展的作用,许多研究者还将目光投向了自噬在胃癌化学耐药中的作用机制,大多数研究结果表明,自噬水平的增高可以导致肿瘤细胞产生耐药性。在多药耐药的情况下,自噬可能作为一种保护机制被激活,以保护肿瘤细胞免受化疗药物的毒性^[32]。而关于自噬与胃癌化学耐药性之间更进一步的关系及作用,还需要我们去深入研究。如何利用自噬这把双刃剑更好地在胃癌治疗中发挥作用,值得进一步探索。

3. 环状 RNA、自噬与胃癌化学耐药性:近年来许多研究发现,在化疗耐药分子机制中, circRNAs 与自噬扮演着非常重要的角色, circRNAs 调节自噬的机制主要通过两方面的功能,即 miRNA 海绵和 RBP 结合^[33]。一方面, circRNAs 通过海绵 miRNA,激活影响自噬过程的关键途径,通过调节自噬活性来调节肿瘤的化疗耐药性^[34]。另一方面, circRNAs 可以直接与自噬启动的相关蛋白结合。但 circRNAs 是否可以

通过编码特定的肽和蛋白来调控自噬过程,或者是否可以通过在细胞核中调控其转录过程来调节自噬中关键蛋白的表达,还需要进一步研究。

目前 circRNAs - 自噬轴研究较为充分的仍是 miRNA 海绵作用。一项研究发现,在顺铂耐药胃癌细胞系中,circCUL2 表达增加会抑制细胞活力,而表达降低则诱导顺铂耐药,实验结果表明 circCUL2 可能通过 miR - 142 - 3p/ROCK2 介导的自噬调节而成为顺铂敏感度的抑制因子和调节剂,这可能成为胃癌化疗耐药的关键机制和治疗靶点^[12]。另一项研究表明,circ - PVT1 在铂类耐药的胃癌血清和细胞中表达较铂类敏感者上调,敲减 circ - PVT1 可以通过靶向 miR - 30a - 5p/YAP1 轴促进细胞凋亡、减少自噬,进一步抑制铂类耐药细胞中的耐药性。circ - PVT1 敲低可能成为对抗胃癌铂类耐药的新策略^[35]。这些证据均提示 circRNAs 与自噬在胃癌耐药机制中发挥着重要作用,并且有一定的治疗潜在价值。

四、展 望

circRNAs 作为一种组织特异性 RNA,其环状结构比线性 RNA 更稳定,在生理过程、病理过程和多种疾病进展中发挥着重要作用。本文从多角度综述了 circRNAs 及其与自噬在胃癌中的作用。诸多研究结果表明,circRNAs 参与调控胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮间充质转化等生物学行为,而且多与胃癌患者的临床病理特征(肿瘤分化程度、TNM 分期和转移等)有关,因此 circRNAs 也被认为是胃癌早期诊断和预后判断的生物学标志物。虽然自噬在胃癌中更深层次的发生机制尚不完全清楚,但自噬与胃癌的发生、进展、治疗和预后密切相关。在上述研究的基础上,不少研究聚焦到了 circRNAs 与自噬在胃癌化疗耐药性上的作用,参与胃癌发生、发展的 circRNAs 与自噬极有可能成为胃癌个体化治疗以及解决化疗耐药性的新靶点。尽管将其转化到临床应用还是一个漫长的过程,但 circRNAs 和自噬在胃癌早期诊断、疗效评估、预后预测以及可能的治疗方法中的作用仍需开展进一步研究予以证实。

参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 - 249

2 Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, *et al.* Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2020, 39(4): 1179 - 1203

3 Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnos-

tics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(3): 143 - 159

4 Han B, Chao J, Yao H. Circular RNA and its mechanisms in disease: from the bench to the clinic[J]. Pharmacol Ther, 2018, 187: 31 - 44

5 Qu S, Yang X, Li X, *et al.* Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. Cancer Letters, 2015, 365(2): 141 - 148

6 李勇, 郭敏. 环状 RNA 在肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(11): 21 - 24

7 Yuan Y, Zhang X, Fan X, *et al.* The emerging roles of circular RNA - mediated autophagy in tumorigenesis and cancer progression[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 385 - 394

8 An Y, Furber KL, Ji S. Pseudogenes regulate parental gene expression via ceRNA network[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017, 21(1): 185 - 192

9 Naeli P, Pourhanifeh MH, Karimzadeh MR, *et al.* Circular RNAs and gastrointestinal cancers: epigenetic regulators with a prognostic and therapeutic role[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145: 102854 - 102874

10 Xia T, Pan Z, Zhang J. CircPDZD8 promotes gastric cancer progression by regulating CHD9 via sponging miR - 197 - 5p[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(19): 19352 - 19364

11 Zhang X, Wang S, Wang H, *et al.* Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA - 149 - 5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 20 - 43

12 Peng L, Sang H, Wei S, *et al.* circCUL2 regulates gastric cancer malignant transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR - 142 - 3p/ROCK2[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 156 - 174

13 Deng G, Mou T, He J, *et al.* Circular RNA circRHOTB3 acts as a sponge for miR - 654 - 3p inhibiting gastric cancer growth[J]. J Exp Clin Canc Res, 2020, 39(1): 1 - 16

14 Peng YK, Pu K, Su HX, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0010882 promotes the progression of gastric cancer via regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(3): 1142 - 1151

15 Xie M, Yu T, Jing X, *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): 112 - 133

16 Rong D, 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 - 37

17 Tao X, Shao Y, Lu R, *et al.* Clinical significance of hsa_circ_0000419 in gastric cancer screening and prognosis estimation[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(1): 152763 - 152770

18 Kong S, Yang Q, Tang C, *et al.* Identification of hsa_circ_0001821 as a novel diagnostic biomarker in gastric cancer via comprehensive circular RNA profiling[J]. Front Genet, 2019, 10: 878 - 889

19 Huang M, He Y, Liang L, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. World J Gastroentero, 2017, 23(34): 6330 - 6338

20 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 International*, 2020, 20(1): 74 – 85
 - 21 Cui Y, Cao J, Huang S, *et al.* circRNA_0006470 promotes the proliferation and migration of gastric cancer cells by functioning as a sponge of miR – 27b – 3p[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(6): 1245 – 1256
 - 22 Cai J, Chen Z, Zuo X. circSMARCA5 functions as a diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. *Disease Markers*, 2019, 2019: 1 – 11
 - 23 Du W, Li D, Guo X, *et al.* Circ – PRMT5 promotes gastric cancer progression by sponging miR – 145 and miR – 1304 to upregulate MYC[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4120 – 4130
 - 24 Tang W, Fu K, Sun H, *et al.* CircRNA microarray profiling identifies a novel circulating biomarker for detection of gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 137 – 142
 - 25 张升, 吴友苹, 顾利强, 等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展[J]. *生命的化学*, 2018, 38(2): 213 – 223
 - 26 施诚龙, 陈冲, 高永军, 等. PI₃K/AKT/mTOR 信号通路在细胞自噬中作用及机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(27): 102 – 105
 - 27 Patergnani S, Missiroli S, Morciano G, *et al.* Understanding the role of autophagy in cancer formation and progression is a real opportunity to treat and cure human cancers[J]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5622 – 5658
 - 28 赵宝银, 张丽霞, 梁昭君, 等. 自噬、凋亡及焦亡在胃癌发生发展中的研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(4): 408 – 410
 - 29 Liang XH, Jackson S, Seaman M, *et al.* Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by Beclin 1 [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672 – 676
 - 30 Liang C, Feng P, Ku B, *et al.* Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1 – binding protein UVRAG[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(7): 688 – 699
 - 31 Guo JY, Chen H, Mathew R, *et al.* Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis[J]. *Genes & Development*, 2011, 25(5): 460 – 470
 - 32 聂微, 严芝强, 成兴真, 等. 奥沙利铂通过自噬诱导胃癌细胞耐药的机制[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(7): 828 – 835
 - 33 Zhou X, Lin J, Wang F, *et al.* Circular RNA – regulated autophagy is involved in cancer progression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 961983 – 961998
 - 34 Mu Q, Lv Y, Luo C, *et al.* Research progress on the functions and mechanism of circrna in cisplatin resistance in tumors[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709324 – 709345
 - 35 Yao W, Guo P, Mu Q, *et al.* Exosome – derived circ – pvt1 contributes to cisplatin resistance by regulating autophagy, invasion, and apoptosis via miR – 30a – 5p/YAP1 axis in gastric cancer cells[J]. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2021, 36(4): 347 – 359
- (收稿日期: 2022 – 06 – 14)
(修回日期: 2022 – 12 – 12)
-
- (上接第 187 页)
- 18 Li H, Chen X, Gao Y, *et al.* XBP1 induces snail expression to promote epithelial – to – mesenchymal transition and invasion of breast cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(1): 82 – 89
 - 19 Urrea H, Henriquez D, Cánovas J, *et al.* IRE1 α governs cytoskeleton remodelling and cell migration through a direct interaction with filamin A[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 942 – 953
 - 20 Cubillos – Ruiz J, Bettigole S, Glimcher L. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 692 – 706
 - 21 Bartoszewska S, Collawn J. Unfolded protein response (UPR) integrated signaling networks determine cell fate during hypoxia[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 18
 - 22 Hsu S, Chiu C, Dahms H, *et al.* Unfolded protein response (UPR) in survival, dormancy, immunosuppression, metastasis, and treatments of cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2518
 - 23 Burr M, van den Boomen D, Bye H, *et al.* MHC class I molecules are preferentially ubiquitinated on endoplasmic reticulum luminal residues during HRD1 ubiquitin E3 ligase – mediated dislocation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(35): 14290 – 14295
 - 24 Condamine T, Kumar V, Ramachandran IR, *et al.* ER stress regulates myeloid – derived suppressor cell fate through TRAIL – R – mediated apoptosis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2626 – 2639
 - 25 Thevenot P, Sierra R, Raber P, *et al.* The stress – response sensor chop regulates the function and accumulation of myeloid – derived suppressor cells in tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(3): 389 – 401
 - 26 Mohamed E, Sierra R, Trillo – Tinoco J, *et al.* The unfolded protein response mediator perk governs myeloid cell – driven immunosuppression in tumors through inhibition of STING signaling[J]. *Immunity*, 2020, 52(4): 668 – 682, e667
 - 27 Cubillos – Ruiz J, Silberman P, Rutkowski M, *et al.* ER stress sensor XBP1 controls anti – tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1527 – 1538
 - 28 Batista A, Rodvold J, Xian S, *et al.* IRE1 α regulates macrophage polarization, PD – L1 expression, and tumor survival[J]. *PLoS Biology*, 2020, 18(6): e3000687
 - 29 Song M, Sandoval TA, Chae CS, *et al.* IRE1 α – XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity [J]. *Nature*, 2018, 562(7727): 423 – 428
 - 30 Ma X, Bi E, Lu Y, *et al.* Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143 – 156, e145
 - 31 Cao Y, Trillo – Tinoco J, Sierra R, *et al.* ER stress – induced mediator C/EBP homologous protein thwarts effector T cell activity in tumors through T – bet repression[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1280
 - 32 Binet F, Sapieha P. ER stress and angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 560 – 575
 - 33 Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, *et al.* Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro – oesophageal junction cancer (KEYNOTE – 061): a randomised, open – label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 123 – 133
 - 34 Ojha R, Leli NM, Onorati A, *et al.* ER translocation of the MAPK pathway drives therapy resistance in BRAF – mutant melanoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 396 – 415
- (收稿日期: 2022 – 10 – 15)
(修回日期: 2022 – 11 – 14)