肿瘤精准医学与转化研究

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003866

环状RNA在卵巢癌中的研究进展

余　爽，程　瑜，黄佳佳，李　月
（重庆医科大学附属第二医院检验科，重庆　400010）

【摘　要】卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一，其发生发展是1个多基因参与、多阶段的过程。环状RNA（circular RNA，circRNA）是一类呈封闭环状结构的特殊非编码RNA，在癌症中发挥着重要的调控作用。本文介绍了环状RNA对卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用；环状RNA作为液体检测标志物监测卵巢癌进展的潜在价值和其在调控卵巢癌化疗耐药中的最新研究进展，为卵巢癌的诊断和治疗提供新思路。

【关键词】卵巢癌；环状RNA；肿瘤标志物；治疗靶点
【中图分类号】R737.31　　【文献标志码】A

Research advances in circular RNA in ovarian cancer

Yu Shuang，*Cheng Yu*，*Huang Jiajia*，*Li Yue*
（*Department of Laboratory Medicine*，*The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*，*Chongqing*）

【**Abstract**】Ovarian cancer is one of the three major malignant tumors in the female reproductive system，and its development and progression involves multiple genes and stages. Circular RNA is a special type of non-coding RNA with a closed circular structure and plays an important regulatory role in cancer. The article comprehensively introduces the role of circular RNA in the proliferation，migration，and invasion of ovarian cancer cells and summarizes the potential value of circular RNA. The article reviews the use of circular RNA as a liquid marker to monitor cancer progression and summarizes the situation of regulating chemotherapy resistance. This article provides a new idea for the diagnosis and treatment of ovarian cancer.

【**Key words**】ovarian cancer；circular RNA；tumor marker；therapeutic target

卵巢癌（ovarian cancer，OC）是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一，是全球女性第八大常见癌症，在2020年癌症病例中所占比例约为3.7%，在癌症死亡人数中所占比例为4.7%。近年来研究发现，在北欧和北美地区的发病率呈下降趋势，而在东欧和亚洲部分地区的发病率逐步上升[1]。在我国，OC的发病率虽趋于平稳，但病死率仍呈持续上升趋势[2]。OC严重威胁女性生命健康，其原因不仅是卵巢位于盆腔深处，缺乏早期临床症状和可靠的检测方法[3]，更主要的因素是疾病易复发。目前，OC多采用铂类和紫杉醇的联合治疗，虽然最初对化疗的反应良好，但其大部分患者都会出现多次疾病复发[4]。近年来，以多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase 1，PARP）抑制剂为代表的抑制DNA修复药物和以贝伐珠单抗为代表的抗血管生成药物，成为OC治疗的新方法。与传统方法相比，靶向治疗虽可以提高药物特异性，在一定程度上延长患者生存期，但仍面临疗效不稳定和治疗中出现不良反应的问题[5]。也正是这样，基于目前OC诊断治疗效果欠佳的现状，本课题组认为了解其发生发展的分子机制，寻找关键靶点在解决OC诊断和治疗中具有重要的临床意义。

许多非编码基因随着新一代测序技术的运用而逐渐被人类所认识[6-7]。环状RNA（circular RNA，circRNA）是由前体mRNA反向剪切而成的1种特殊的内源性非编码RNA[8]。随着生物信息学技术、基因芯片技术和RNA测序技术的发展，大量研究发现circRNA序列稳定，结构保守，具有一定的组织特异性[9]。circRNA可分为3种类型：外显子环状RNA、内含子环状RNA和外显子-内含子环状RNA[10]。进一步研究表明，circRNA的主要功能包括充当竞争性内源性RNA（competitive endogenous RNA，ceRNA）与功能蛋白质相互作用，形成RNA蛋白复合物；调控基因转录，调节翻译和翻译后修饰等[11]。其中较为经典的功能是circRNA充当ceRNA，结合并隔离miRNA，阻止其与靶mRNA相互作用，这种海绵机制允许环状RNA调节miRNA的活性，影响癌症进展[12-14]。

此外，大量结果证明了circRNA与一系列复杂的疾病之

作者介绍：余　爽，Email：yushuang2007@cqmu.edu.cn，研究方向：卵巢相关疾病基础研究。
通信作者：李　月，Email：300922@cqmu.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：81873971）；重庆市自然科学基金资助项目（编号：CSTB2023NSCQ-MSX0342、CSTB2022NSCQ-MSX0060）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250522.1422.006（2025-05-23）

间的联系，如代谢系统、血液系统和神经系统疾病[11]。近年来，circRNA在肿瘤发生发展中的调控作用也越来越受到人们的关注，相关研究如表1所示。因此，对circRNA的研究能够进一步了解疾病的发生和发展机制，有助于找到新的疾病标志物及诊疗靶点，对疾病的诊治意义重大。本文就circRNA与卵巢癌的研究进展作如下综述。

1 circRNA在卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭中的研究

OC是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤，多数晚期才被确诊，复发率高。近几年的研究发现，恶性肿瘤的最主要特点是不断增殖[29]。区别于受到严密调控的正常细胞增殖；肿瘤细胞的增殖通过直接分泌生长物质；刺激正常细胞分泌生长物质和改变受体活性等几种途径逃脱机体免疫系统的监控[30]。大量研究表明，circRNA可以作为ceRNA，通过海绵微小RNA（microRNA，miRNA）和靶向mRNA，对细胞增殖产生影响。环状RNA TMCO3（Circular RNA TMCO3，circTMCO3）通过miR-515-5p/整合素α8（integrin subunit alpha 8，ITGA8）促进OC细胞的增殖、侵袭[31]。circBNC2通过靶向miR223-3p上调F-框WD重复蛋白7（F-box/WD repeat-containing protein 7，FBXW7）的表达，阻滞肿瘤细胞由G_0/G_1期转入G_2/M期，抑制肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭[32]。circUBAP2通过海绵miR-382-5p作为ceRNA上调前体mRNA加工因子8（Pre-mRNA processing factor，PRPF8）的表达，导致B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）升高，Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）和半胱天冬酶-3（Cysteine-dependent aspartate-specific protease-3，Caspase-3）降低，促进卵巢癌细胞增殖，抑制凋亡[33]。circPVT1通过与miR-149-5p结合，提高叉头框蛋白M1基因表达水平，从而影响卵巢癌细胞活力[34]。circ_0013958通过对miR-637的海绵作用，提高丛状蛋白B2（Plexin B2，PLXNB2）基因的表达，抑制卵巢肿瘤细胞在体内的增殖[35]。Chen QZ等[36]研究发现hsa_circ_0061140通过改变叉头框蛋白M1活性逆转卵巢癌细胞增殖和转移。Zong ZH等[37]发现，circWHSC1通过对miR-145和miR-1182的海绵作用，对粘液素1（Mucin1，MUC1）和人端粒酶逆转录酶基因（human telomerase reverse transcriptase，hTERT）进行调控，促进卵巢癌细胞的增殖。Wei L等[38]研究表明敲低circ_0026123有助于抑制癌细胞生长。Sheng H和Wang XL[39]通过对circ-PIP5K1A海绵miR-942-5p调节核因子ⅠB（nuclear factor Ⅰ B，NFIB）的研究，发现下调circ-PIP5K1A的表达可以减少卵巢癌细胞的生长。

肿瘤血管生成主要依赖于血管内皮生长因子A的驱动反应，通过细胞外信号调节激酶、磷酸肌苷3激酶等物质参与血管生成和血管通透性的调节，这些改变导致血管功能失调[40-41]。最近的研究显示，在此过程中，circRNA与新生血管的形成存在着极大关联。Wang J等[42]的研究发现，circATRNL1在卵巢癌中发挥重要作用，并通过靶向miR-378抑制血管生成和癌症转移。circASH2L作为ceRNA调控miR-665/血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A，VEGFA）促进细胞增殖、侵袭、介导血管生成，在卵巢癌中发挥致瘤作用[43]。circ_0061140通过miR-761依赖性调节亮氨酸拉链和EF-hand的跨膜蛋白1（leucine zipper and EF-hand containing transmembrane protein 1，LETM1）加重卵巢癌进展，促进癌细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成[44]。

Wu ZY等[45]总结了消化系统癌症免疫微环境（immune microenvironment，TME）中circRNA的异常表达机制，发现其与免疫监视、血管生成、上皮间质转化（epithelial-to-mesenchymal transition，EMT）和细胞外基质（extra cellular matrix，ECM）重塑有密切关系。EMT是上皮细胞获得间质特征的过程，是肿瘤细胞转移、扩散的重要机制[46-47]。相关研究发现，circRNA通过调节EMT相关转录因子参与卵巢癌

表1 circRNA在肿瘤发生发展中的生物学功能

肿瘤类型	circRNA	功能	作用靶分子	参考文献
胃癌	circ_000780	调节增殖和迁移	miR-27a-3p	[15]
胃癌	circ_0051620	调节迁移和侵袭	miR-338-3p	[16]
肝细胞癌	circ_0003006	促进增殖和转移	miR-542-3p	[17]
非小细胞肺癌	circ_TADA2A	促进增殖、入侵和迁移	miR-450b-3p/HMGN5	[18]
非小细胞肺癌	circ_0001073	抑制增殖、迁移和侵袭，增加细胞凋亡	miR-582-3p/RGM	[19]
宫颈癌	circ_0001823	促进生长和转移	miR-613/RAB8A	[20]
宫颈癌	circVPRBP	抑制生长	miR-106b-5p/TRIM3	[21]
膀胱癌	circ_0013936	抑制$CD8^+$T细胞	miR-320a/JAK2 miR-301b/CREB1	[22]
膀胱癌	circLOC729852	促进癌症进展	miR-769-5p/IL-10	[23]
膀胱癌	circPSMA7	调节细胞周期、EMT	miR-128-3p	[24]
膀胱癌	circRNA ATF6	抑制增殖和迁移	miR-146a-5p/FLNA	[25]
三阴性乳腺癌	circ_0045881	抑制增殖和侵袭	miR-214-3p	[26]
结直肠癌	circPLCE1	加速EMT、糖酵解和TAM M2极化	miR-485-5p/ACTG1	[27]
结肠癌	circRNA_007630	调节铁死亡	miR-506-3p/AURKA	[28]

发生发展过程的研究已成为热点[48-51]。Zhang L 等[49]发现 circPLEKHM3 在卵巢癌中发挥抑癌作用，在对其机制的研究中发现，circPLEKHM3 通过海绵 miR-9 增强抑制内源性乳腺癌易感基因 1（breast cancer gene 1，BRCA1）、DNAJ 热休克蛋白家族（Hsp40）成员 B6（DNAJ heat shock protein family Hsp40 member B6，DNAJB6）、克鲁佩尔样因子 4（Krüppel-like factor 4，KLF4）的作用，从而使丝氨酸/苏氨酸激酶 1（serine/threonine kinase 1，AKT1）和 Wnt-β-catenin 信号通路失活，改变神经钙黏蛋白（neural cadherin，N-cadherin）波形蛋白（vimentin，VIM）和上皮钙黏蛋白（epithelial cadherin，E-cadherin）蛋白的表达，抑制 EMT 的发生。

简言之，circRNA 通过不同的机制来调控 OC 的发生，大多数 circRNA 作为 miRNA 海绵发挥作用，1 种 circRNA 可以吸附多种 miRNA 参与卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭的过程。因此研究 circRNA 参与 OC 的调节机制，可以发现新的治疗靶点。然而，目前通过 RNA 测序在 OC 中鉴定出大量 circRNA，如何从大量 circRNA 中筛选具有临床价值的 circRNA 仍需要大量的研究，且目前涉及 OC 亚型的研究较少，这些可能是未来研究的重点。

2 circRNA 作为液体检测标志物预测卵巢癌的研究

液体活检是一种新型检测技术，具有实用性和非侵入性等优点，可进行连续取样和长期监测肿瘤的动态变化[52]。OC 缺乏早期临床症状和可靠的检测方法，因而成为世界上最致命的妇科肿瘤。大量研究发现，circRNA 具有组织特异性和肿瘤特异的表达模式，通常在血浆、唾液和尿液等液体样本中检测到，是具有液体检测标志物潜力的诊断和预测指标[53]。

在此，本课题组回顾了 OC 相关 circRNA 作为液体检测标志物的临床潜力。Ge L 等[54]的研究发现在卵巢癌患者血浆、组织中 hsa_circ_0003972 和 hsa_circ_0007288 的表达量下调明显，2 者用于诊断卵巢癌的曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为 0.724 和 0.790，随后该研究构建 circ-COMBO 诊断模型，发现与癌抗原 125（cancer antigen 125，CA125）联合检测诊断卵巢癌的 AUC 为 0.923。Aferin Beilerli 收集 111 例上皮性卵巢癌（epithelial ovarian cancer，EOC）患者血浆样本，依据国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO）分期标准，其中 47 例 FIGO 分期为Ⅰ A~Ⅱ B 期，64 例为Ⅱ B~Ⅳ期；同时收集健康女性志愿者的术前和术后血浆样本，分析发现上皮性卵巢癌 FIGO Ⅰ~Ⅳ期患者术前血浆 ciRS-7 表达水平明显高于健康对照组（P<0.001）。受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic，ROC）分析发现，循环 ciRS-7 能较准确区分上皮性卵巢癌组与健康对照组，因此血浆循环 ciRS-7 水平被认为是诊断上皮性卵巢癌的候选生物标志物[55]。Ning L 等[56]研究发现血浆 circN4BP2L2 在上皮性卵巢癌早期患者血浆中表达明显下调，与 CA125 和人附睾蛋白 4（human epididymis protein 4，HE4）联合检测能更好的区分良、恶性肿瘤，因此 circN4BP2L2 可作为 1 种新型诊断生物标志物，用于上皮性卵巢癌的早期诊断。Hu YC 等[57]的研究发现，circBNC2 在上皮性卵巢癌患者的组织和血浆样本中表达下调。相对于 CA125 和 HE4，血浆 circBNC2 的检测结果具有更好的敏感度及 ROC 曲线面积，因此有望成为新型液体检测标志物。

从目前的研究来看，circRNA 作为液体检测标志物诊断 OC 的相关研究处于初级阶段。这种只需抽血，无须其他侵入性检测的方法，为未来检测循环肿瘤标志物提供了可行性，相比传统病理组织活检的方式，其侵入性小，可实时跟踪、监测癌症的发展[54]。现阶段还需要继续深入研究 circRNA 在 OC 发展过程中的相关机制；同时，筛选更加有价值的 circRNA，才能将这一研究领域向前推进。

3 circRNA 调控卵巢癌化疗耐药的研究

近年来，大多数卵巢癌的主要治疗方案为术后联合化疗和靶向治疗，以顺铂（Cisplatin，DDP）为主的化疗耐药是影响卵巢癌治疗效果的重要因素，circRNA 被发现参与了铂耐药的发病机制[58]。Li H 等[59]的研究发现 circPLPP4 在耐铂卵巢癌细胞中明显上调，而 circPLPP4 沉默降低卵巢癌细胞的化学耐药。研究者构建肿瘤模型并向体内递送 1 种靶向 circPLPP4 的反义寡核苷酸，可提高 DDP 的疗效。因此 circPLPP4 可能作为卵巢癌 DDP 耐药治疗的新靶点，成为 OC 治疗的新方案。Zhu YS 等[60]的研究揭示 circNUP50 可以作为 miR-197-3p 的海绵，从而上调 Ras GTP 酶激活蛋白结合蛋白 1（ras GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 1，G3BP1）介导 p53 泛素化，促进 OC 患者铂耐药；研究者构建铂和 si-circNUP50 共递送纳米系统（platinum and si-circNUP50 co-delivery nanosystems，Psc@DPP）后发现能有效克服卵巢肿瘤模型中的铂耐药。有研究在探讨 circ_0078607 参与卵巢癌细胞顺铂耐药及其潜在机制的研究发现，过表达 circ_0078607 抑制顺铂耐药卵巢癌细胞的生长，诱导细胞凋亡。circ_0078607 通过 circ_0078607/miR-196b-5p/生长停滞特异性基因 7（growth arrest-specific gene 7，GAS7）的调节作用，增加了卵巢癌细胞对 DDP 的敏感性[61]。过表达 circ_0063804 与 OC 患者预后不良有关，过表达 circ_0063804 可促进 DDP 耐药，并在治疗过程中诱发并发症[62]。相关研究表明，糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）和 PARP 参与了 DDP 耐药[63-66]。circ_0063804 沉默可能通过下调 P-gp 和 PARP 来促进卵巢癌细胞凋亡，抑制 DDP 耐药性。Wu H 等[67]指出 circ-Cdr1as 在 DDP 敏感性 OC 细胞系中的表达高于 DDP 抗性 OC 细胞系；circ-Cdr1as 通过海绵 miR-1299，增加蛋白磷酸酶 1 调节亚基 12B 基因（protein phosphatase 1 regulates subunit 12B，PPP1R12B）的表达，改变癌细胞对 DDP 的敏感性。Qin KY 等[68]发现，OC 组织中 circ-Snx12 过表达可通过 miR-194-5p 的海绵作用增强溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）的表达；因此，通过敲低 circ-

Snx1，下调SLC7A11，促进铁死亡来恢复DDP敏感性。Li H等[69]观察到circ-ITGB6表达水平在DDP耐药OC患者中升高，circ-ITGB6与RNA结合蛋白相互作用，提高成纤维细胞生长因子9（fibroblast growth factor 9，FGF9）mRNA的稳定性，诱导肿瘤相关巨噬细胞M2表型极化，导致M2型巨噬细胞依赖性DDP耐药增加。Fu LH等[70]研究发现circPBX3通过与胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白（insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2，IGF2BP2）相互作用稳定p型ATPase的成员（P-type ATPase，ATP7A）mRNA表达，促进OC细胞的DDP耐药。Du P等[71]发现敲低has_circ_0000585抑制细胞自噬，增强卵巢癌细胞对DDP的敏感性，促进细胞死亡，降低DDP耐药。此外circ_0067934、circ-Foxp1、circ_0007841、circ_0026123、circ-PIP5K1A在OC细胞的表达改变均与DDP抗性相关[38-39,72-74]。

紫杉醇（paclitaxel，PTX）化疗通过抑制微管解聚来阻止细胞分裂导致细胞死亡，是长期应用于卵巢癌临床治疗的一线化疗药物，已被公认为OC的必要治疗手段。然而，PTX为基础的化疗在OC中的应用因耐药而受到明显限制，探讨相关机制是OC研究的重难点。近来发现circRNA与PTX耐药密切相关。circ_0061140通过海绵miR-136下调染色体盒同源物2基因（chromobox homolog 2，CBX2）表达影响卵巢癌的进展和PTX耐药[44]。circSLC39A8可以通过调节circ-SLC39A8/miR-185-5p/Bcl-2修饰因子（bcl-2 modifying factor，BMF）来促进PTX的敏感性[75]。circ_0000231通过调节circ_0000231/miR-140/RAS相关蛋白1B（RAS-related protein 1B，RAP1B）信号通路，抑制PTX耐药和OC的进展[76]。沉默circ-NRIP1抑制OC细胞对PTX的抗性[77]。这些发现为PTX治疗OC的研究提供了新的思路。

越来越多的研究显示，通过circRNA调控策略与传统化疗、靶向治疗的联合应用协同增效，可重塑OC患者肿瘤微环境，有效逆转化疗耐药及靶向治疗抵抗，这种新型联合治疗方案为OC治疗提供了新的临床应用方向。然而，从大量的候选circRNA中选择关键靶标仍是1个挑战，未来需要进行大量的转化研究和临床研究来验证以circRNA为基础的治疗方法[78]。

4 结语与展望

circRNA是一种封闭的环状非编码RNA，由前体RNA反方向剪接而成。近年来，circRNA在OC中的研究日益受到重视。本研究综述了circRNA在卵巢癌细胞增殖、侵袭和转移的相关机制；circRNA作为液体检测标志物监测卵巢癌进展的研究情况；circRNA调控卵巢癌化疗耐药的研究现状。目前，circRNA功能的研究尚处于初步阶段，研究主要集中在circRNA对miRNA的海绵作用，未来关于circRNA直接影响基因和蛋白质的表达、circRNA作为转录模板作用的研究，可能成为新的热点[79]。其次，circRNA的研究主要集中在卵巢癌组织，对于外周血、腹水、唾液、尿液等样本中circRNA的研究较少，随着多样本类型研究的不断深入，研究人员获得更全面的数据支持，这为开发用于疾病筛查和预后监测的新型试剂盒奠定了重要基础。最后，这些研究仍处于初期阶段，需要持续的患者监测、评估和进一步探索。总之，随着circRNA检测技术的更新及其在OC中作用机制的持续突破，研究者将逐步揭示circRNA在OC中复杂的调控网络，这一重要进展有望推动基于circRNA的新型分子标志物和靶向治疗策略的开发，为OC的诊疗带来新方法。

参 考 文 献

[1] Webb PM, Jordan SJ. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 389-400.

[2] 王 朴，何玉清，杨晓雨，等. 中国女性卵巢癌流行现状和趋势及预测分析[J]. 重庆医科大学学报，2022，47(9)：1030-1035.
Wang P, He YQ, Yang XY, et al. Epidemiological status, trends and predictive analysis of ovarian cancer among Chinese women[J]. J Chongqing Med Univ, 2022, 47(9): 1030-1035.

[3] Gao YJ, Zhou NY, Liu J. Ovarian cancer diagnosis and prognosis based on cell-free DNA methylation[J]. Cancer Control, 2024, 31: 10732748241255548.

[4] Wang L, Wang X, Zhu XP, et al. Drug resistance in ovarian cancer: from mechanism to clinical trial[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 66.

[5] An Y, Yang Q. Tumor-associated macrophage-targeted therapeutics in ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2021, 149(1): 21-30.

[6] Dzhugashvili E, Tamkovich S. Exosomal cargo in ovarian cancer dissemination[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(12): 9851-9867.

[7] Kaur P, Singh SK, Mishra MK, et al. Nanotechnology for boosting ovarian cancer immunotherapy[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 202.

[8] Yi Q, Yue J, Liu Y, et al. Recent advances of exosomal circRNAs in cancer and their potential clinical applications[J]. J Transl Med, 20, 21(1): 516.

[9] Hashemi M, Khosroshahi EM, Daneii P, et al. Emerging roles of CircRNA-miRNA networks in cancer development and therapeutic response[J]. Noncoding RNA Res, 2024, 10: 98-115.

[10] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(11): 675-691.

[11] Wang M, Yu F, Li PF. Circular RNAs: characteristics, function and clinical significance in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(8): 258.

[12] Zhong ZY, Huang MG, Lv MX, et al. Circular RNA MYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway[J]. Cancer Lett, 2017, 403: 305-317.

[13] Li YW, Zheng FX, Xiao XY, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. EMBO Rep, 2017, 18(9): 1646-1659.

[14] Choi SS, Kim SE, Oh SY, et al. Clinical Implications of Circulating Circular RNAs in Lung Cancer[J]. Biomedicines, 2021, 10(4): 111-120.

[15] Song J, Yu SY, Zhong DJ, et al. The circular RNA hsa_circ_000780 as a potential molecular diagnostic target for gastric cancer[J]. BMC Med Genomics, 2021, 14(1): 282.

[16] AmeliMojarad M, AmeliMojarad M, Pourmahdian A. Circular RNA circ_0051620 sponges miR-338-3p and regulates ADAM17 to promote the gastric cancer progression[J]. Pathol Res Pract, 2022, 233: 153887.

[17] Tu Q, You XX, He J, et al. Circular RNA circ-0003006 promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis through sponging miR-542-3p and regulating HIF-1A[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 7859-7870.

[18] Jin J, Xu B, Hu Z, et al. Circular RNA circTADA2A promotes the proliferation, invasion, and migration of non-small cell lung cancer cells via the miR-450b-3p/HMGN5 signaling pathway[J]. Transl Cancer Res, 2021, 11(1): 242-251.

[19] Jing XF, Ren MY, Fan YS, et al. Circular RNA_0001073 (*circ_0001073*) suppresses the progression of non-small cell lung cancer *via miR-582-3p/RGMB* axis[J]. Cell J, 2021, 23(6): 684-691.

[20] Ji H, Hu NJ. Circular RNA 0001823 aggravates the growth and metastasis of the cervical cancer cells through modulating the microRNA-613/RAB8A axis[J]. Bioengineered, 2022, 134: 10335-10349.

[21] Jiang YY, Xu W, Tao JZ. Circular RNA circVPRBP serves as a microRNA-106b-5p sponge to regulate proliferation and metastasis of cervical cancer cells via tripartite motif-containing protein 3[J]. Anticancer Drugs, 2020, 33(9): 850-860.

[22] Shi XJ, Pang SY, Zhou JW, et al. Bladder-cancer-derived exosomal circRNA_0013936 promotes suppressive immunity by up-regulating fatty acid transporter protein 2 and down-regulating receptor-interacting protein kinase 3 in PMN-MDSCs[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 52.

[23] Dong CM, Hui PY, Wu ZQ, et al. CircRNA LOC729852 promotes bladder cancer progression by regulating macrophage polarization and recruitment *via* the miR-769-5p/IL-10 axis[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(7): e18225.

[24] Yi JH, Ma XY, Ying YF, et al. N6-methyladenosine-modified CircPSMA7 enhances bladder cancer malignancy through the miR-128-3p/MAPK1 axis[J]. Cancer Lett, 2024, 585: 216613.

[25] Lu B, Zhou YQ, Ma Z, et al. CircRNA ATF6 suppresses bladder cancer cell proliferation and migration *via* miR-146a-5p/FLNA axis[J]. Mutat Res, 2024, 829: 111876.

[26] Ren J, Chen W, Zhou Y, et al. The novel circRNA circ_0045881 inhibits cell proliferation and invasion by targeting mir-214-3p in triple-negative breast cancer[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 278.

[27] Yi B, Dai KJ, Yan ZQ, et al. Circular RNA PLCE1 promotes epithelial mesenchymal transformation, glycolysis in colorectal cancer and M2 polarization of tumor-associated macrophages[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6243-6256.

[28] Hu Y, Wu XJ, Tan XB, et al. Hsa_circRNA_007630 knockdown delays colon cancer progression by modulation of ferroptosis *via* miR-506-3p/AURKA axis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(8): e23771.

[29] Ye WL, Xiang N, Wang Q, et al. Role of circular RNA as competing endogenous RNA in ovarian cancer (Review)[J]. Int J Mol Med, 2024, 53(5): 41.

[30] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.

[31] Ran XM, Yang J, Wang ZY, et al. M2 macrophage-derived exosomal circTMCO$_3$ acts through miR-515-5p and ITGA8 to enhance malignancy in ovarian cancer[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 583.

[32] Liu T, Yuan L, Zou XF. Circular RNA circ-BNC2 (hsa_circ_0008732) inhibits the progression of ovarian cancer through microRNA-223-3p/FBXW7 axis[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 95.

[33] Xu Q, Deng B, Li ML, et al. circRNA-UBAP2 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of ovarian cancer though miR-382-5p/PRPF8 axis[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 81.

[34] Li M, Chi C, Zhou LQ, et al. Circular PVT1 regulates cell proliferation and invasion *via* miR-149-5p/FOXM1 axis in ovarian cancer[J]. J Cancer, 2021, 12(2): 611-621.

[35] Liang YF, Meng KY, Qiu R. Circular RNA Circ_0013958 functions as a tumor promoter in ovarian cancer by regulating miR-637/PLXNB2 axis[J]. Front Genet, 2021, 12: 644451.

[36] Chen QZ, Zhang JR, He YY, et al. hsa_circ_0061140 knockdown reverses FOXM1-mediated cell growth and metastasis in ovarian cancer through miR-370 sponge activity[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 13: 55-63.

[37] Zong ZH, Du YP, Guan X, et al. CircWHSC1 promotes ovarian cancer progression by regulating MUC1 and hTERT through sponging miR-145 and miR-1182[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 437.

[38] Wei L, He WC, Zhao H, et al. Circ_0026123 promotes cisplatin resistance and progression of ovarian cancer by upregulating RAB1A through sequestering miR-543[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(10): 1069-1080.

[39] Sheng H, Wang XL. Knockdown of circ-PIP5K1A overcomes resistance to cisplatin in ovarian cancer by miR-942-5p/NFIB axis[J]. Anticancer Drugs, 2020, 34(2): 214-226.

[40] Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 8(1): 1980-2001.

[41] Lorena Pérez-Gutiérrez, Napoleone Ferrara. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(11): 816-834.

[42] Wang J, Yan L, Jin HZ, et al. CircATRNL1 activates Smad4 signaling to inhibit angiogenesis and ovarian cancer metastasis via miR-378[J]. Mol Oncol, 2021, 15(4): 1217-1220.

[43] Chen JX, Li XC, Yang L, et al. CircASH2L promotes ovarian cancer tumorigenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis by regulating the miR-665/VEGFA axis as a competing endogenous RNA[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 595585.

[44] Zhu J, Luo JE, Chen YR, et al. Circ_0061140 knockdown inhibits tumorigenesis and improves PTX sensitivity by regulating miR-136/CBX2 axis in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 136.

[45] Wu ZY, Yu X, Zhang SJ, et al. Mechanism underlying circRNA dysregulation in the TME of digestive system cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 951561.

[46] Sadrkhanloo M, Entezari M, Orouei S, et al. STAT3-EMT axis in tumors: Modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106311.

[47] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(3): 212-226.

[48] Shang BQ, Li ML, Quan HY, et al. Functional roles of circular

RNAs during epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):138.

[49] Zhang L, Zhou Q, Qiu QZ, et al. CircPLEKHM3 acts as a tumor suppressor through regulation of the miR-9/BRCA1/DNAJB6/KLF4/AKT1 axis in ovarian cancer[J]. Mol Cancer,2019,18(1):144.

[50] Zhou J, Dong ZN, Qiu BQ, et al. CircRNA FGFR3 induces epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer by regulating miR-29a-3p/E2F1 axis[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(14): 14080-14091.

[51] Zhang FH, Xu Y, Ye WF, et al. Circular RNA S-7 promotes ovarian cancer EMT *via* sponging miR-641 to up-regulate ZEB1 and MDM2 [J]. Biosci Rep,2020,40(7):BSR20200825.

[52] Chauhan US, Kohale MG, Jaiswal N, et al. Emerging applications of liquid biopsies in ovarian cancer[J]. Cureus,2023,15(12):e49880.

[53] Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol,2021,19(3):188-206.

[54] Ge L, Sun Y, Shi Y, et al. Plasma circRNA microarray profiling identifies novel circRNA biomarkers for the diagnosis of ovarian cancer [J]. J Ovarian Res,2024,15(1):58-63.

[55] Beilerli A, Begliarzade S, Sufianov A, et al. Circulating ciRS-7 as a potential non-invasive biomarker for epithelial ovarian cancer: An investigative study[J]. Noncoding RNA Res,2023,7(3):197-204.

[56] Ning L, Lang J, Wu L. Plasma circN4BP2L2 is a promising novel diagnostic biomarker for epithelial ovarian cancer[J]. BMC Cancer, 2023,22(1):612-621.

[57] Hu YC, Zhu YP, Zhang W, et al. Utility of plasma circBNC2 as A diagnostic biomarker in epithelial ovarian cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019,12:9715-9723.

[58] Malek Mohammadi M, Rismanchi H, Esmailzadeh S, et al. The emerging role of circular RNAs in cisplatin resistance in ovarian cancer: From molecular mechanism to future potential[J]. Noncoding RNA Res, 2024,9(4):1280-1291.

[59] Li H, Lin R, Zhang YN, et al. N6-methyladenosine-modified circPLPP4 sustains cisplatin resistance in ovarian cancer cells *via* PIK3R1 upregulation[J]. Mol Cancer,2024,23(1):5.

[60] Zhu YS, Liang LL, Zhao YX, et al. CircNUP50 is a novel therapeutic target that promotes cisplatin resistance in ovarian cancer by modulating p53 ubiquitination[J]. J Nanobiotechnology,2024,22(1):35.

[61] Dai C, Dai SY, Gao Y, et al. Circ_0078607 increases platinum drug sensitivity *via* miR-196b-5p/GAS7 axis in ovarian cancer[J]. Epigenetics,2023,18(1):2175565.

[62] Qin MY, Zhang CM, Li Y. Circular RNAs in gynecologic cancers: mechanisms and implications for chemotherapy resistance[J]. Front Pharmacol,2023,14:1194719.

[63] Martincuks A, Song J, Kohut A, et al. PARP inhibition activates STAT3 in both tumor and immune cells underlying therapy resistance and immunosuppression in ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 724104.

[64] Shi Q, Shen LY, Dong B, et al. Downregulation of HOXA13 sensitizes human esophageal squamous cell carcinoma to chemotherapy[J]. Thorac Cancer,2018,9(7):836-846.

[65] He C, Sun ZY, Hoffman RM, et al. P-glycoprotein overexpression is associated with cisplatin resistance in human osteosarcoma[J]. Anticancer Res,2019,39(4):1711-1718.

[66] Lu CJ, Shan ZX, Li CG, et al. MiR-129 regulates cisplatin-resistance in human gastric cancer cells by targeting P-gp[J]. Biomed Pharmacother,2017,86:450-456.

[67] Wu H, Zhao XB, Wang J, et al. Circular RNA CDR1as alleviates cisplatin-based chemoresistance by suppressing miR-1299 in ovarian cancer[J]. Front Genet,2022,12:815448.

[68] Qin KY, Zhang FH, Wang HX, et al. circRNA circSnx12 confers Cisplatin chemoresistance to ovarian cancer by inhibiting ferroptosis through a miR-194-5p/SLC7A11 axis[J]. BMB Rep,2021,56(2):184-189.

[69] Li H, Luo F, Jiang XY, et al. CircITGB6 promotes ovarian cancer cisplatin resistance by resetting tumor-associated macrophage polarization toward the M2 phenotype[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e004029.

[70] Fu LH, Zhang D, Yi N, et al. Circular RNA circPBX3 promotes cisplatin resistance of ovarian cancer cells *via* interacting with IGF_2BP_2 to stabilize ATP7A mRNA expression[J]. Hum Cell,2022,35(5):1560-1576.

[71] Du P, Xu XY, Wang Y. Hsa_circ_0000585 promotes chemoresistance to *Cis*-platin in epithelial cells of ovarian cancer by modulating autophagy[J]. Biochem Biophys Res Commun,2023,678:186-192.

[72] Yin YC, Li J, Rong JS, et al. Circ_0067934 reduces JNK phosphorylation through a microRNA-545-3p/PPA1 axis to enhance tumorigenesis and cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2022,44(2):261-274.

[73] Luo YW, Gui R. Circulating exosomal circFoxp1 confers cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer cells[J]. J Gynecol Oncol, 2020, 31(5):e75.

[74] Gao Y, Huang Y. Circ_0007841 knockdown confers cisplatin sensitivity to ovarian cancer cells by down-regulation of NFIB expression in a miR-532-5p-dependent manner[J]. J Chemother, 2023, 35(2): 117-130.

[75] Liu YW, Shen ZJ, Wei XY, et al. CircSLC39A8 attenuates paclitaxel resistance in ovarian cancer by regulating the miR-185-5p/BMF axis[J]. Transl Oncol,2023,36:101746.

[76] Liu J, Wang H, Xiao SQ, et al. Circ_0000231 promotes paclitaxel resistance in ovarian cancer by regulating miR-140/RAP1B[J]. Am J Cancer Res,2023,13(3):872-885.

[77] Li M, Cai JN, Han XR, et al. Downregulation of circNRIP1 suppresses the paclitaxel resistance of ovarian cancer *via* regulating the miR-211-5p/HOXC8 axis[J]. Cancer Manag Res,2020,12:9159-9171.

[78] Wei L, Sun JJ, Zhang NS, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance[J]. Mol Cancer,2020,19(1):62.

[79] Zhu GM, Chang XY, Kang YC, et al. CircRNA: a novel potential strategy to treat thyroid cancer (Review)[J]. Int J Mol Med, 2021, 48(5):201.

（收稿：2024-12-19；修回：2025-03-05；录用：2025-03-19）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

余 爽，程 瑜，黄佳佳，等. 环状RNA在卵巢癌中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(9)：1212-1217.