

## 基于circRNA调控网络探讨ITGB1诱导胃癌耐药的作用机制

陈勇<sup>1</sup>, 何冬雷<sup>1</sup>, 周江浩<sup>1</sup>, 梁月祥<sup>1</sup>, 杨丞<sup>2</sup>

(海南医科大学第一附属医院 1. 胃肠肿瘤外科; 2. 病理科, 海口 570102)

**摘要** **目的** 基于circRNA-miRNA-ITGB1调控网络探讨ITGB1诱导胃癌耐药的作用机制。**方法** 收集21例胃癌患者的肿瘤组织样本,应用实时荧光定量PCR检测ITGB1基因的表达水平,采用circRNA测序比较ITGB1高表达和低表达患者间的差异circRNA。将si-circ\_0027189、si-miR-455和si-NC分别转染至BGC-823细胞,分为si-circ\_0027189组、si-miR-455组和si-NC组。检测各组细胞circ\_0027189、miR-455和ITGB1表达水平以及对奥沙利铂的敏感性。**结果** circRNA调控网络显示,circ\_0027189通过miR-455调控ITGB1表达。与si-NC组比较,si-circ\_0027189组细胞circ\_0027189和ITGB1表达水平降低,miR-455表达水平升高,对奥沙利铂的敏感性降低。与si-NC组比较,si-miR-455组细胞miR-455表达水平降低,ITGB1表达水平升高,对奥沙利铂的敏感性增加。**结论** circ\_0027189通过靶向抑制miR-455表达,提高ITGB1表达水平,最终增加胃癌细胞的耐药性。

**关键词** circRNA调控网络; 胃癌; 奥沙利铂; 耐药性

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)10-0923-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241009.1526.002>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.10.009

### Mechanism underlying ITGB1-induced drug resistance in gastric cancer based on the circRNA regulatory network

CHEN Yong<sup>1</sup>, HE Donglei<sup>1</sup>, ZHOU Jianghao<sup>1</sup>, LIANG Yuexiang<sup>1</sup>, YANG Cheng<sup>2</sup>

(1. Gastrointestinal Tumor Surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

**Abstract** **Objective** To explore the mechanism underlying ITGB1-induced drug resistance in gastric cancer based on the circRNA-miRNA-ITGB1 regulatory network. **Methods** Tumor tissue samples were collected from 21 patients with gastric cancer. The ITGB1 gene expression levels were determined using real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, and circRNA sequencing was performed to compare the differences in circRNAs between patients with low and high ITGB1 expression. BGC-823 cells were transfected with si-circ\_0027189, si-miR-455, or si-NC and divided into the si-circ\_0027189, si-miR-455, or si-NC groups, respectively. The circ\_0027189, miR-455, and ITGB1 expression levels in each group and the sensitivity to oxaliplatin were measured. **Results** The circRNA regulatory network showed that circ\_0027189 regulated ITGB1 expression through miR-455. Compared to the si-NC group, the si-circ\_0027189 group exhibited decreased expression levels of circ\_0027189 and ITGB1, increased expression levels of miR-455, and reduced sensitivity to oxaliplatin. In contrast, the si-miR-455 group showed decreased expression levels of miR-455, increased expression levels of ITGB1, and enhanced sensitivity to oxaliplatin compared to the si-NC group. **Conclusion** circ\_0027189 can increase ITGB1 expression levels by targeting miR-455 expression, ultimately increasing drug resistance in gastric cancer cells.

**Keywords** circRNA regulatory network; gastric cancer; oxaliplatin; drug resistance

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,受遗传和环境因素<sup>[1]</sup>影响。随着医疗水平的快速提高,胃癌的诊疗水平也有了很大提高。但常规化疗会诱导基因组的不稳定性,导致肿瘤细胞产生耐药,并且还可以在宿主中诱导免疫反应,从而减弱抗肿瘤反

应。因此,迫切需要制订新的策略解决胃癌耐药问题,以提高患者的生存率。

整合素是细胞膜受体,可以通过调节基因表达影响细胞凋亡、黏附、增殖和迁移,在细胞生长和肿瘤进展中起关键作用。整合素B1(integrin B1,ITGB1)是整合素的一种,通常在人类恶性肿瘤如肺癌、乳腺癌和胃癌中上调,并参与肿瘤的发生和转移<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>报道,ITGB1的表达上调显著提高了结直肠癌细胞的体外增殖和侵袭能力。多项研究<sup>[4]</sup>表明,

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200052)

作者简介:陈勇(1982-),男,副主任医师,本科。

通信作者:陈勇,E-mail:honeykidd@163.com

收稿日期:2023-10-19

网络出版时间:2024-10-10 14:29:31

ITGB1介导肿瘤对多种抗癌药物的耐药性,包括厄洛替尼、贝伐单抗、吉西他滨和吉非替尼等。在肝癌中,ITGB1通过促进血管生成,从而增强肿瘤细胞的耐药性<sup>[5]</sup>。以上研究说明,ITGB1在肿瘤发展和肿瘤耐药中发挥重要作用。环状RNA(circular RNA, circRNA)是一种特殊的RNA分子,由多个外显子反向剪接形成,没有5'和3'末端,在真核细胞中含量丰富。越来越多的研究<sup>[6]</sup>表明,circRNA在多种人类疾病尤其是癌症的发生和发展过程中发挥重要作用。随着生物信息学的发展,基于circRNA调控网络研究疾病发展的思路被广泛应用。研究<sup>[7]</sup>表明,姜黄素通过circ-PRKCA/miR-384/ITGB1调控网络抑制非小细胞肺癌的恶性发展。本研究通过应用circRNA测序技术探讨影响胃癌化疗耐药的circRNA-miRNA-ITGB1调控网络,并分析miRNA差异表达对胃癌化疗耐药的影响,明确circRNA-miRNA-ITGB1网络在胃癌化疗耐药中的分子机制,以期为解决胃癌化疗耐药提供一定的参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床样本

收集2020年10月至2023年6月间我院收治的21例胃癌患者的手术切除肿瘤组织。其中,男14例,女7例;年龄( $59.62 \pm 7.24$ )岁;胃腺癌18例,胃鳞状细胞癌3例。本研究获得我院伦理委员会审核批准(审批号:20200923329),所有患者签署知情同意书。

### 1.2 细胞和主要试剂

人胃腺癌细胞BGC-823细胞,购自中国科学院上海分院细胞库;奥沙利铂,购自江苏恒瑞医药股份有限公司;胎牛血清,购自美国Gibco公司;胰酶消化液、RPMI 1640培养基,购自武汉普诺赛生命科技有限公司;CCK-8检测试剂盒,购自北京索莱宝科技有限公司;TRIzol试剂、Evo M-MLV 反转录试剂盒、ROX和SYBR Green试剂,购自湖南艾科瑞生物工程有限公司;双荧光素酶报告基因试剂盒,购自美国Promega公司;RNA纯化磁珠、RNase R,购自美国Epicentre公司;si-NC、si-miR-455、si-circ\_0027189、ITGB1 MUT质粒、circ\_0027189 MUT质粒、Lipofectamine 2000,购自美国Invitrogen公司;circ\_0027189引物、GAPDH引物、miR-455引物、ITGB1引物,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

### 1.3 实验方法

1.3.1 circRNA测序:通过TRIzol试剂提取人胃癌组织的总RNA。线性RNA经RNase R酶消化后,加入片段化缓冲液,片段化至140~160 nt。使用磁珠纯化和回收反应产物。设置末端修复反应系统参数,并在恒温混合器中反应,获得具有黏性末端的cDNA双链体。PCR产物通过磁珠纯化、回收,构建链cDNA文库。质量检测合格后,使用Illumina Novaseq 6000进行测序,使用CIRCEXplorer2和CIRI软件对circRNA进行预测,有生物学重复的同时满足 $|\log_2 \text{倍数}| \geq 1$ 和 $P < 0.05$ 为差异基因。

1.3.2 生物信息学预测:利用TargetScan数据库([https://www.targetscan.org/vert\\_80/](https://www.targetscan.org/vert_80/))预测调控ITGB1的靶miRNA;利用lncRNA2Target数据库(<http://www.lncrna2target.org/index.jsp>)预测差异circRNA调控的靶miRNA。

1.3.3 荧光素酶报告基因实验:circ\_0027189 WT、circ\_0027189 MUT及miR-145 mimic、miR-145-NC mimic共转染至BGC-823细胞中;ITGB1 WT、ITGB1 MUT及miR-145 mimic、miR-145-NC mimic共转染至BGC-823细胞中,48 h后,应用双荧光素酶活性检测试剂盒检测BGC-823细胞的荧光素酶活性。相对荧光素酶活性(%) = 萤火虫荧光素酶活性/海肾荧光素酶活性  $\times 100$ 。

1.3.4 细胞培养与细胞转染:使用含10%胎牛血清、青霉素和链霉素的RPMI 1640培养基培养细胞。将细胞置于37 °C、含5% CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养,待细胞的生长密度达到80%时进行传代,取对数生长期的细胞进行转染实验。将 $3.5 \times 10^6$ 个对数生长期的BGC-823细胞接种于6孔板中,待细胞生长密度至65%~75%时,将细胞随机分为si-NC组(转染si-NC)、si-miR-455组(转染si-miR-455)和si-circ\_0027189组(转染si-circ\_0027189)。

1.3.5 实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, RT-qPCR):应用TRIzol试剂提取总RNA,酶标仪检测总RNA的纯度和含量。按照Evo M-MLV反转录试剂盒的说明进行逆转录。使用ROX与SYBR Green试剂进行RT-qPCR。反应条件:95 °C 30 s预变性后,变性95 °C 7 s,退火55 °C 30 s,72 °C 15 s,40个循环周期。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算mRNA的相对表达量。RT-qPCR引物序列:GAPDH,正向5'-AATGGGCAG

CCGTTAGGAAA-3', 反向5'-GCGCCCAATACGACC AAATC-3'; miR-455, 正向5'-GCCTTTGGACTACAT CGTGGA-3', 反向5'-ACATAGGCCTTGAGGCAAGT-3'; circ\_0027189, 正向5'-GGACGTCCTTCCCCAGG A-3', 反向5'-GGGGTCAGTTGTCCTCCAG-3'; ITGB1, 正向5'-CGCCGCGCGAAAAGATG-3', 反向5'-AAA CACCAGCAGCCGTGTA-3'。

1.3.6 CCK-8检测细胞的存活率:取各组处理后的细胞,胰酶消化后离心收集,用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基稀释成单细胞悬液,以 $3 \times 10^4$ /mL的密度接种到96孔板中(200  $\mu$ L)。分别给予0、10、20、40、80  $\mu$ mol/L奥沙利铂处理24 h。结束后,每孔加入10  $\mu$ L CCK-8继续培养4 h,酶标仪检测各孔450 nm波长的光密度(optical density, OD)值。细胞存活率(%) = (10、20、40、80  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>奥沙利铂组OD值/0  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>奥沙利铂组OD值) × 100。

#### 1.4 统计学分析

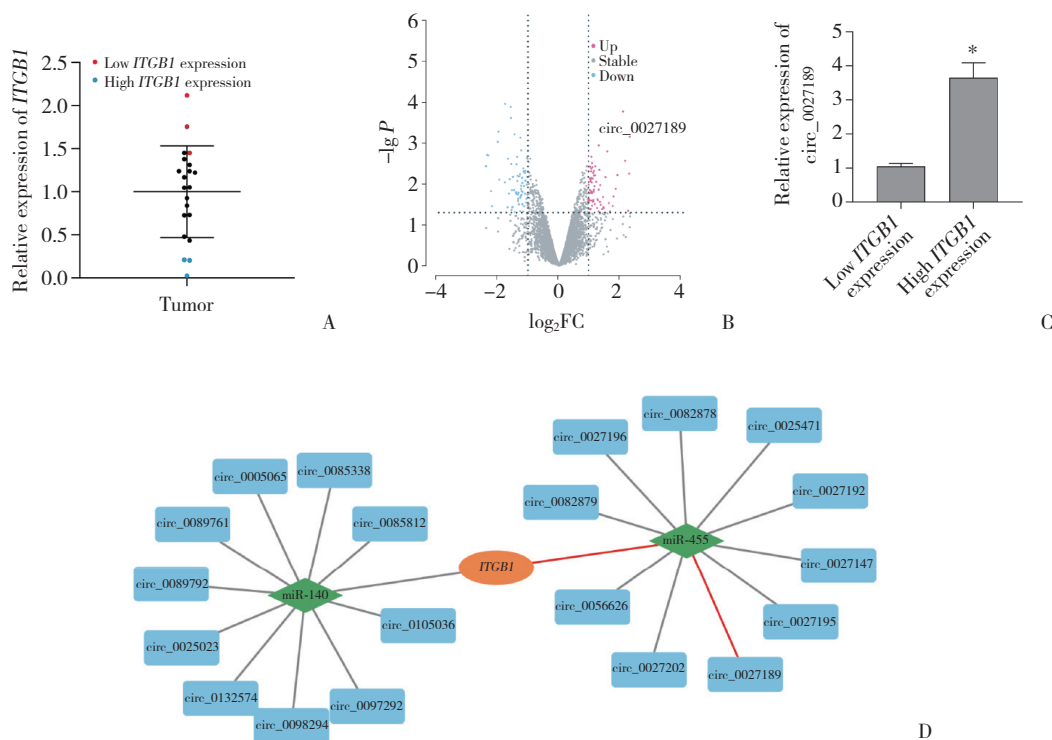
采用GraphPad Prism 8.0软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,先采用F检验进行方差齐性检

验,方差齐时,2组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌组织中circRNA-miRNA-ITGB1调控网络

根据肿瘤组织中ITGB1基因的表达水平,选出表达最高(ITGB1高表达组)和最低(ITGB1低表达组)的3例患者,见图1A。circRNA测序结果显示,与ITGB1低表达组比较,ITGB1高表达组有69个circRNA表达降低,73个circRNA表达升高,见图1B。RT-qPCR结果显示,与ITGB1低表达组比较,ITGB1高表达组circ\_0027189表达升高( $P < 0.05$ ),见图1C。生物信息学预测显示,仅有miR-455和miR-140靶向ITGB1。根据预测,选择靶向性最高的10个circRNA分别靶向miR-455和miR-140,绘制circRNA-miRNA-ITGB1调控网络,其中circ\_0027189在调控网络中(circ\_0027189-miR-455-ITGB1),见图1D。结果表明,circ\_0027189-miR-455-ITGB1可能参与胃癌的发生和发展。



A, patients were divided into low and high ITGB1 expression groups; B, circRNA thermogram of tumor tissues with low and high ITGB1 expression; C, circ\_0027189 expression determined using RT-qPCR; D, circRNA-miRNA-ITGB1 regulatory network with a marked red path indicating circ\_0027189-miR-455-ITGB1. FC, fold change. \*  $P < 0.05$  vs. the low ITGB1 expression group.

图1 胃癌组织中circRNA-miRNA-ITGB1调控网络

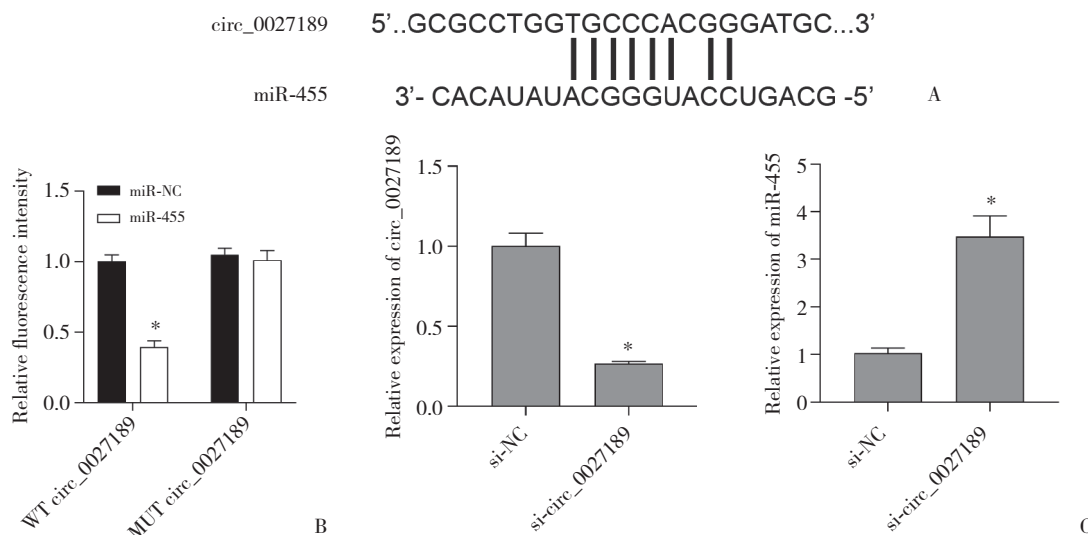
Fig.1 circRNA-miRNA-ITGB1 regulatory network in gastric cancer

### 2.2 circ\_0027189靶向抑制miR-455

预测结果显示,circ\_0027189与miR-455有8个碱基互补,见图2A。荧光素酶报告基因实验结果显示,在野生型circ\_0027189中,miR-455组荧光强度低于miR-NC组( $P < 0.05$ );在突变型circ\_0027189中,miR-455组和miR-NC组荧光强度无统计学差异( $P >$

0.05),见图2B。结果表明,胃癌细胞中circ\_0027189靶向miR-455。

RT-qPCR结果显示,与si-NC组比较,si-circ\_0027189组circ\_0027189表达水平降低( $P < 0.05$ ),miR-455表达水平升高( $P < 0.05$ ),见图2C。结果表明,circ\_0027189靶向抑制miR-455表达。



A, circ\_0027189 and miR-455 target binding sites; B, targeting of circ\_0027189 and miR-455 assessed using the luciferase reporter assay; C, expression of circ\_0027189 and miR-455 measured using RT-qPCR. \*  $P < 0.05$  vs. the miR-NC group or si-NC group.

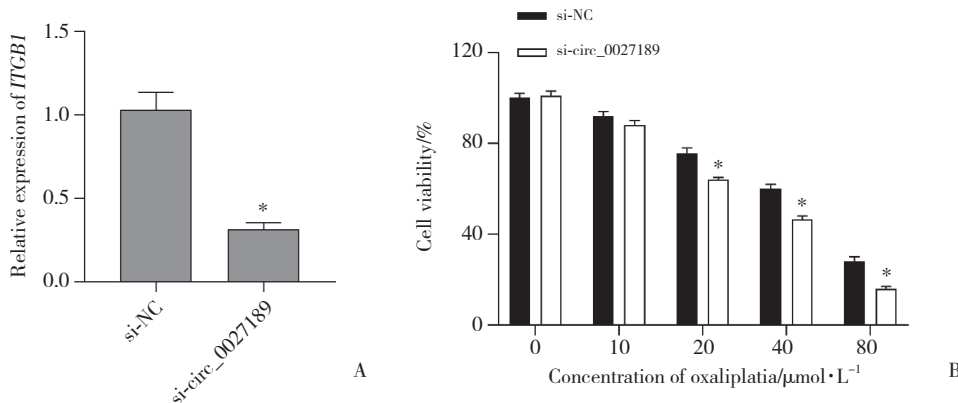
图2 胃癌细胞中circ\_0027189靶向抑制miR-455

Fig.2 circ\_0027189 targets miR-455 in gastric cancer cells

### 2.3 敲减circ\_0027189抑制ITGB1表达并降低胃癌细胞化疗耐药性

RT-qPCR和CCK-8实验结果显示,与si-NC组比较,si-circ\_0027189组ITGB1表达水平降低( $P < 0.05$ ),

在不同浓度(20、40、80  $\mu\text{mol/L}$ )奥沙利铂的作用下,细胞存活率明显降低( $P < 0.05$ ),见图3。结果表明,抑制circ\_0027189表达可以通过抑制ITGB1表达降低胃癌细胞的化疗耐药性。



A, ITGB1 expression measured using RT-qPCR; B, killing effect of oxaliplatin on gastric cancer cells measured using CCK-8 assay. \*  $P < 0.05$  vs. the si-NC group.

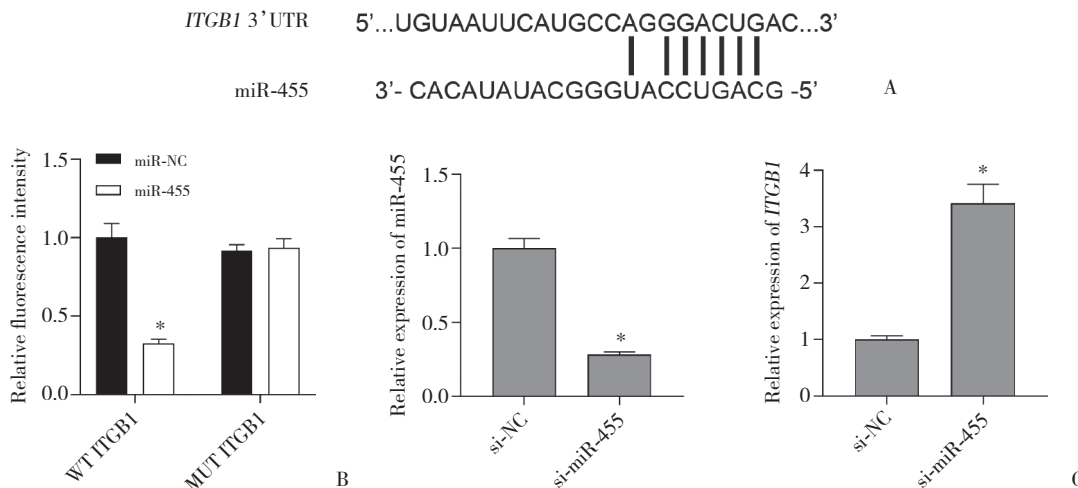
图3 敲减circ\_0027189降低胃癌细胞的化疗耐药性

Fig.3 Knockdown of circ\_0027189 reduces resistance to chemotherapy in gastric cancer cells

### 2.4 miR-455靶向抑制ITGB1表达

预测结果显示,miR-455与ITGB1有7个碱基互补,见图4A。荧光素酶报告基因实验结果显示,在野生型ITGB1中,miR-455组荧光强度低于miR-NC组( $P < 0.05$ );在突变型ITGB1中,miR-455组和miR-NC

组荧光强度无统计学差异( $P > 0.05$ ),见图4B。结果说明,在胃癌细胞中miR-455靶向ITGB1。RT-qPCR结果显示,与si-NC组比较,si-miR-455组miR-455表达水平降低( $P < 0.05$ ),ITGB1表达水平升高( $P < 0.05$ ),见图4C。结果表明,miR-455靶向抑制ITGB1表达。



A, miR-455 and ITGB1 target binding sites; B, targeting of miR-455 and ITGB1 determined using the luciferase reporter assay, compared to the miR-NC group; C, expression of miR-455 and ITGB1 measured using RT-qPCR. \*  $P < 0.05$  vs. the miR-NC group or si-NC groups.

图4 胃癌细胞中miR-455靶向抑制ITGB1

Fig.4 miR-455 targets ITGB1 in gastric cancer cells

### 2.5 敲减miR-455提高ITGB1表达并增强胃癌细胞化疗耐药性

CCK-8实验结果显示,与si-NC组比较,si-miR-455组在不同浓度(40、80  $\mu\text{mol/L}$ )奥沙利铂的作用下,细胞存活率明显升高( $P < 0.05$ ),见图5。结果表明,抑制miR-455表达可以通过提高ITGB1表达增强胃癌细胞的化疗耐药性。

### 2.6 胃癌组织中circ\_0027189与miR-455、ITGB1表达的相关性

通过RT-qPCR检测21胃癌组织中circ\_0027189、miR-455和ITGB1相对表达水平。相关性分析结果显示,circ\_0027189、ITGB1表达与miR-455表达呈负相关( $P < 0.001$ ),circ\_0027189表达与ITGB1表达呈正相关( $P < 0.001$ ),见图6。

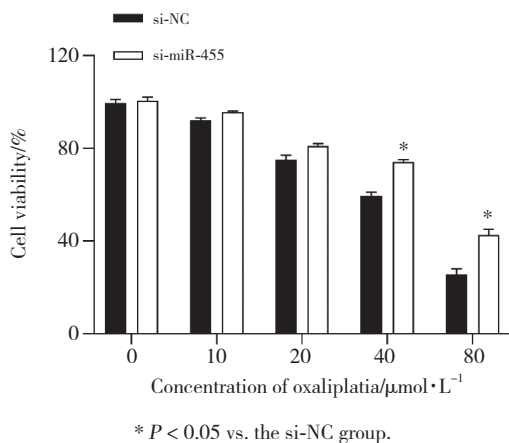


图5 敲减miR-455增强胃癌细胞的化疗耐药性

Fig.5 Knockdown of miR-455 increases the drug resistance in gastric cancer cells

## 3 讨论

在过去几十年中,化疗一直是临床上癌症的主要治疗方法,大大提高了血液瘤和实体瘤患者的总体生存率<sup>[8]</sup>。但是长时间、多次化疗会增强癌细胞对药物的耐药性,降低化疗效果,导致治疗失败。肿瘤的耐药性突变可以使癌细胞逃避某些药物的抑制,适应环境的变化,驱动肿瘤的生长<sup>[9]</sup>。目前,胃癌的发病机制和综合治疗尚无突破性进展。奥沙利铂属于新的铂类抗癌药,长期使用奥沙利铂化疗的患者易出现耐药,导致预后不良<sup>[10]</sup>。因此,了解奥沙利铂耐药的生物学机制并确定新的治疗靶点以增强化疗敏感性,对胃癌的治疗具有重要意义。

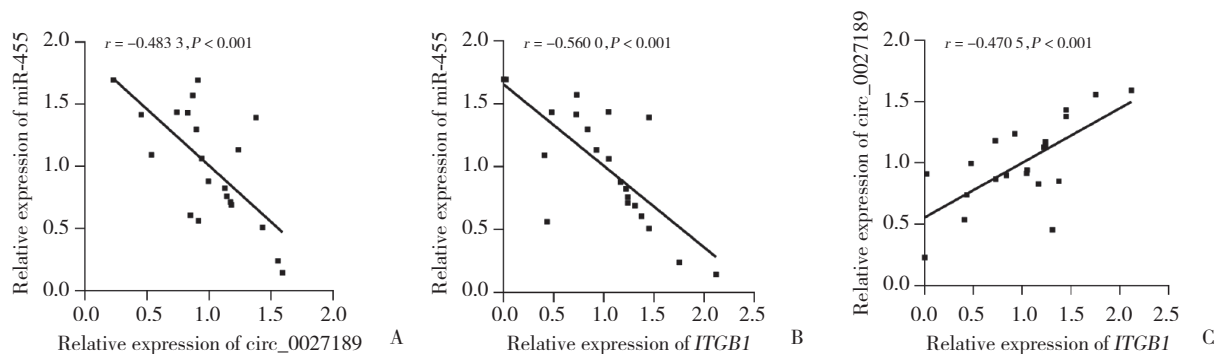


图6 circ\_0027189与miR-455、ITGB1表达的相关性  
Fig.6 Correlation of circ\_0027189 with miR-455 and ITGB1 expression

circRNA是一种非编码RNA,由于没有5'-帽和3'-poly A尾结构,所以不易被核酸外切酶RNase R降解<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>报道,circRNA在癌症的发生、转移和治疗抵抗中发挥至关重要的作用,circRNA主要通过吸附作用与miRNA结合,间接调控miRNA下游靶基因对应的mRNA表达,促进胃癌的进展。如抑制has\_circ\_0001461的表达,可以通过调节细胞质中的miR-548g/RUNX1信号轴来抑制胃癌细胞的增殖,同时has\_circ\_0001461也与胃癌患者的总生存期相关<sup>[13]</sup>。因此,circRNA-miRNA-mRNA轴可能是胃癌早期诊断和预后的标志物以及潜在的治疗靶点。ITGB1参与细胞黏附、组织修复、免疫反应和肿瘤转移,影响胃癌患者的预后,在胃癌免疫抑制中发挥核心作用。本研究将胃癌组织分为ITGB1低表达组与ITGB1高表达组,circRNA测序结果显示,ITGB1高表达组有73个circRNA表达升高。通过生物信息学预测绘制circRNA-miRNA-ITGB1调控网络,筛选出多个可能参与胃癌进展的circRNA-miRNA-ITGB1调控网络,这些调控网络有望成为胃癌的治疗靶点,值得进行进一步深入探索。二者联合分析发现,这些高表达的circRNA中仅有circ\_0027189通过靶向miR-455调控ITGB1表达,提示circ\_0027189-miR-455-ITGB1轴可能是调控胃癌发生和发展的关键。

失调的circRNA与肿瘤的发生有关。研究<sup>[14]</sup>报道,circ\_0092306通过抑制胃癌细胞凋亡和促进肿瘤细胞增殖,加速胃癌进展。此外,在胃癌中,miR-455抑制细胞增殖和侵袭,促进细胞凋亡<sup>[15]</sup>。本研究通过生物信息学预测与荧光素酶报告基因实验,发现circ\_0027189可以靶向miR-455,敲低circ\_0027189可以抑制miR-455表达并降低胃癌细胞对化疗药

物的敏感性。另一方面,本研究发现miR-455可以靶向ITGB1,敲低miR-455可以抑制ITGB1表达,增强胃癌细胞对化疗药物的敏感性。这些结果表明,circ\_0027189-miR-455-ITGB1轴在胃癌细胞中真实存在,并可以促进胃癌细胞对化疗药物耐药。在肿瘤组织中,circ\_0027189、ITGB1表达与miR-455表达呈负相关,circ\_0027189表达与ITGB1表达呈正相关。进一步说明了circ\_0027189-miR-455-ITGB1调控网络在胃癌耐药中的重要作用。

综上所述,circ\_0027189-miR-455-ITGB1调控网络影响胃癌细胞对化疗药物的敏感性。circ\_0027189通过靶向抑制miR-455表达,提高ITGB1表达水平,最终增加胃癌细胞的耐药性。本研究为circ\_0027189成为胃癌耐药性标志物提供了依据,也为寻找胃癌耐药的治疗靶点提供了参考。

参考文献:

[1] 韩超,胡晓云,刘畅,等. 延胡索通过靶向CXCL17激活AMPK信号通路下调PD-L1抑制EB病毒感染诱导的胃癌免疫逃逸[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53 (5): 414-420. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.05.005.  
[2] REN L, MO W, WANG L, et al. Matrine suppresses breast cancer metastasis by targeting ITGB1 and inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Exp Ther Med, 2020, 19 (1) : 367-374. DOI: 10.3892/etm.2019.8207.  
[3] WANG X, LI T. Ropivacaine inhibits the proliferation and migration of colorectal cancer cells through ITGB1 [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1) : 44-53. DOI: 10.1080/21655979.2020.1857120.  
[4] 周文彬,单冰晨,陈建生,等. 长链非编码RNA linc-ITGB1对骨肉瘤细胞上皮间质转化和Wnt通路的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26 (8) : 694-699. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.08.004.  
[5] SHI Y, SHANG J, LI Y, et al. ITGA5 and ITGB1 contribute to Sorafenib resistance by promoting vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Med, 2023, 12 (3) : 3786-3796.

POAG患者视功能状态的一种新的诊断方法。本研究结果提示此方法用于POAG的筛查是可行的,也能满足确诊青光眼患者的随访、检测视功能进展状况等临床工作。如果与其他检查方法联合应用,有望进一步提高临床诊断的准确率,具有较好的临床诊断与筛查应用前景。因此,应用柯蒂亚视觉电生理仪检测Ic-VEP对POAG具有良好的诊断效能,不仅对中晚期POAG有诊断意义,对早期POAG也有较好的诊断意义。

#### 参考文献:

- [1] ZHAO WJ, FAN CL, HU XM, et al. Regulated cell death of retinal ganglion cells in glaucoma: molecular insights and therapeutic potentials [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43 (7) : 3161-3178. DOI: 10.1007/s10571-023-01373-1.
- [2] 刘丹霞, 余乔, 张旺, 等. 青光眼视神经M通路损害的研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23 (10) : 127-129. DOI: 10.7619/jcmp.201910037.
- [3] HUCHZERMAYER C, HORN F, LÄMMER R, et al. Summation of temporal L-cone- and M-cone-contrast in the magno- and parvocellular retino-geniculate systems in glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (6) : 17. DOI: 10.1167/iovs.62.6.17.
- [4] 李海凌. 《中华眼科学》(第3版) 一书出版 [J]. *临床眼科杂志*, 2016, 24 (5) : 468. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2016.05.042.
- [5] WANG MY, SHEN LQ, PASQUALE LR, et al. Artificial intelligence classification of central visual field patterns in glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127 (6) : 731-738. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.004.
- [6] 王宁利, 辛晨, 张敬学, 等. 中国青光眼防治工作展望 [J]. *眼科学报*, 2021, 36 (6) : 400-404. DOI: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.06.06.
- [7] THAM YC, LI X, WONG TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (11) : 2081-2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [8] 覃佐欣. 重庆市青光眼致盲率的流行病学研究 [D]. 重庆: 陆军军医大学, 2022.
- [9] BERTAUD S, ARAGNO V, BAUDOIN C, et al. Primary open-angle glaucoma [J]. *Rev Med Interne*, 2019, 40 (7) : 445-452. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.12.001.
- [10] ANTWI-BOASIAGO K, CARTER-DAWSON L, HARWERTH R, et al. The relationship between macula retinal ganglion cell density and visual function in the nonhuman primate [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (1) : 5. DOI: 10.1167/iovs.62.1.5.
- [11] MASRI RA, GRÜNERT U, MARTIN PR. Analysis of parvocellular and magnocellular visual pathways in human retina [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (42) : 8132-8148. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1671-20.2020.
- [12] GLOVINSKY Y, QUIGLEY HA, DUNKELBERGER GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32 (3) : 484-491.
- [13] GLOVINSKY Y, QUIGLEY HA, PEASE ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34 (2) : 395-400.
- [14] FAN X, WU LL, DING AH. Assessing early stage open-angle glaucoma in patients by isolated-check visual evoked potential [J]. *J Vis Exp*, 2020 (159) : e60673. DOI: 10.3791/60673.
- [15] 张恒丽, 唐广贤, 李凡, 等. 分离格栅视觉诱发电位联合HD-OCT对早期原发性开角型青光眼的诊断效能研究 [J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28 (3) : 244-248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2020.03.013.

(编辑 王又冬)

(上接第928页)

- DOI: 10.1002/cam4.5110.
- [6] CHEN L, WANG C, SUN H, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22 (2) : 1706-1728. DOI: 10.1093/bib/bbaa001.
- [7] XU X, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Curcumin suppresses the malignancy of non-small cell lung cancer by modulating the circ-PRKCA/miR-384/ITGB1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111439. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111439.
- [8] YAHYA EB, ALQADHI AM. Recent trends in cancer therapy: a review on the current state of gene delivery [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119087. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119087.
- [9] LUKOW DA, SAUSVILLE EL, SURI P, et al. Chromosomal instability accelerates the evolution of resistance to anti-cancer therapies [J]. *Dev Cell*, 2021, 56 (17) : 2427-2439.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.07.009.
- [10] ZHU L, LI H, DU Q, et al. Meta-analysis of risk factors associated with oxaliplatin hypersensitivity reactions in cancer patients [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26 (12) : 2194-2204. DOI: 10.1007/s10147-021-02034-3.
- [11] ZANG J, LU D, XU A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98 (1) : 87-97. DOI: 10.1002/jnr.24356.
- [12] WEI J, WEI W, XU H, et al. Circular RNA hsa\_circRNA\_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27 (2) : 139-145. DOI: 10.3233/CBM-182029.
- [13] FANG J, HONG H, XUE X, et al. A novel circular RNA, circFAT1 (e2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 222-232. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.040.
- [14] CHEN Z, JU H, ZHAO T, et al. hsa\_circ\_0092306 targeting miR-197-3p promotes gastric cancer development by regulating PRKCB in MKN-45 cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 617-626. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.012.
- [15] NING T, PENG Z, LI S, et al. miR-455 inhibits cell proliferation and migration via negative regulation of EGFR in human gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38 (1) : 175-182. DOI: 10.3892/or.2017.5657.

(编辑 陈 姜)