

circRNA-miRNA-mRNA 调控网络在非小细胞肺癌诊断、预后及治疗抵抗中的研究进展

黄家伟^{1,2}, 黄 丹³, 李丽霞^{2*}, 杨志雄² (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院肿瘤中心, 广东湛江 524001; 3. 广东医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 广东湛江 524001)

摘要: 非小细胞肺癌(NSCLC)起病隐匿,大部分患者初诊时已处于疾病晚期。环状RNA(circRNA)在NSCLC中存在表达差异并能稳定存在于外周循环中,可作为疾病早期诊断及预后指标。此外,circRNA、微小RNA(miRNA)和信使RNA(mRNA)组成的调控网络还与NSCLC疗效密切相关。该文综述了circRNA和miRNA生物发生机制及功能作用、circRNA-miRNA-mRNA调控网络对NSCLC治疗及预后的影响。

关键词: circRNA; miRNA; mRNA; 非小细胞肺癌

中图分类号: R730

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0494-05

Role of circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in diagnosis, prognosis and therapeutic resistance of non-small cell lung cancer

HUANG Jia-wei^{1,2}, HUANG Dan³, LI Li-xia^{2*}, YANG Zhi-xiong² (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Cancer Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Most of the newly diagnosed patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) are already in the advanced stage owing to its insidious onset. The circular RNA (circRNA) is differentially expressed in NSCLC and stably exists in peripheral circulation, which can serve as an indicator for its early diagnosis and prognosis. In addition, the regulatory network composing of circRNA, MicroRNA (miRNA) and messenger RNA (mRNA) is closely related to NSCLC efficacy. This article reviews the biogenesis and function of circRNA and miRNA, and the influence of circRNA-miRNA-mRNA regulatory network on the treatment and prognosis of NSCLC.

Key words: circRNA; miRNA; mRNA; non-small cell lung cancer

肺癌是起源于气管、支气管黏膜或者腺体的一种恶性肿瘤,分为两个组织学类型:非小细胞肺癌(NSCLC,占肺癌的85%)和小细胞肺癌(SCLC)。遗传及环境因素的共同作用被认为是导致肺癌发生的关键。肺癌起病隐匿,早期症状不明显,诊断时多为晚期(IIIB-IV期)^[1]。根据2020年全球癌症数据,肺癌仍然是癌症死亡的首要原因,约占死亡病例的18.0%^[2]。晚期肺癌预后差,治疗手段有限且经济负担重^[3]。因此深入了解肺癌发生的分子机制,将有助于为其治疗提供新的方案。人类基因组中编码基因仅占2%^[4],剩

余的基因大部分为非编码RNA(ncRNA)^[5]。研究者在ncRNA的基础上提出了竞争内源性RNA(ceRNA)假说,mRNA、伪基因和lncRNA(Long non-coding RNA)可以通过与microRNA响应元件(MRE)结合相互调节^[5]。随后的研究亦发现环状RNA(circRNA)也是ceRNA的一员^[6]。本综述介绍了ceRNA网络中circRNA-miRNA-mRNA在NSCLC诊断、治疗及预后中的作用。

1 circRNA和miRNA

circRNA属于非编码RNA,于1976年在RNA病毒中被首次发现,随后发现其同样存在于真核细胞中,并一直被认为是内源性RNA剪接错误的产物^[6]。circRNA和线性mRNA都是通过剪接前体mRNA(pre-mRNA)产生的,与线性mRNA使用的典型剪接

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No.81871883)

收稿日期: 2021-03-19; **修订日期:** 2021-06-07

作者简介: 黄家伟(1995-),男,在读硕士研究生

通信作者: 李丽霞(1979-),女,硕士,副主任医师, E-mail: lialady@126.com

不同, circRNA 主要通过反向剪接并共价连接 3' 上游剪接位点和 5' 下游剪接位点从而形成闭环结构。因此相较于线性 RNA, circRNA 对核糖核酸酶(RNase)具有更高的抵抗力,也具有更长的半衰期及更高的稳定性^[6]。根据 circRNA 的剪接形成模式和组成可以分为 9 种类型,其中以外显子 circRNA(Exonic circRNA)、外显子-内含子 circRNA(EIciRNA)和内含子 circRNA(ciRNA)最具代表性^[7]。随着研究的深入,发现 circRNA 能特异性结合 miRNA,参与调控多种疾病的发生、发展^[8]。

miRNA 也是一种非编码 RNA。人类基因组中包含大量的 miRNA 基因,是数量最多的小 RNA,约占所有人类基因的 15%,其中已被注释的有 2 000 个^[9]。大部分 miRNA 首先通过 RNA 聚合酶 II 转录为初级 miRNA(pri-miRNA),在细胞核中被 RNase III Drosha 进一步切割成前体 miRNA (pre-miRNA),最后经由 Exportin 5 转运至细胞质并由 Dicer 切割形成双链 miRNA(dsRNA)。成熟的 miRNA 被装载到 Argonaute 蛋白后,促进了 RISC 的组装,随后与其靶基因的 mRNA 3' 非翻译区(3' UTR)特异性结合,起着负调控作用^[10]。在调控网络中,1 个 miRNA 可以调控多个 mRNA,而 1 个 mRNA 也可以接受不同的 miRNA 调控。据估计,约三分之二的人类编码基因受 miRNA 调控^[9]。

2 circRNA- miRNA-mRNA 调控网络在 NSCLC 中的作用

根据 ceRNA 假说,当 circRNA 与 miRNA 具有结合位点时可发生竞争性结合,发挥海绵作用,从而影响 miRNA 对靶基因的调控作用。circRNA- miRNA-mRNA 调控网络在多种肿瘤中的作用已有较多的报道。在 NSCLC 中,该调控网络参与了肿瘤生存、侵袭转移、耐药等多种生物过程。

2.1 circRNA- miRNA-mRNA 网络在 NSCLC 诊断和预后中的应用

circRNA 是一种闭环结构的 RNA,对 RNase 具有抵抗力,同时这种稳定性使它具有参与疾病诊断的潜力^[6]。Zhang 等^[11]在 NSCLC 组织及细胞系中发现 circ-SATB2 高表达,而 circSATB2 可通过海绵 miR-326 上调靶基因 FSCN1(Fascin Actin-Bundling Protein 1)的表达,以促进细胞增殖、迁移和入侵。此外 circSATB2 还可以通过外泌体参与细胞间传递并影响受体细胞的功能。在另一项研究中,Liu 等^[12]根据肺癌组织中 circ_0046264 表达水平进行生存分析发现,低表达组

患者的生存期明显长于 circ_0046264 高表达组。在患者的肿瘤组织和血清中, circ_0046264 的者操作特性(ROC)曲线下面积分别为 0.971 和 0.915,特异性为 0.973 和 0.957,敏感性为 0.951 和 0.927,约登指数分别为 0.924 和 0.884。此外, Tan 等^[13]发现 F-circEA 是由 EML4-ALK(EMAP Like 4-ALK Receptor Tyrosine Kinase)融合基因反向剪切产生,并且特异地存在于 EML4-ALK 阳性 NSCLC 患者血浆中。上述这些研究表明 circRNA 可在外周血循环中稳定存在并具有进行检测的可能性,而且它在 NSCLC 组织及外周循环中具有相近的诊断效率,以及良好的特异性和敏感性,具有一定的实际应用价值。另外,外周特定 circRNA 的出现及表达变化还可反映肿瘤细胞内相应基因的改变,这将有助于疾病的诊断及治疗。

circRNA 的表达水平变化也与 NSCLC 的临床预后相关。circ_0021205 在 NSCLC 组织及细胞系中表达上调,并与肿瘤大小、淋巴结扩散和远处转移呈正相关。在体外研究中发现 circ_0021205 通过海绵 miRNA-16-5p 上调 VEGFA(vascular endothelial growth factor A)表达水平以促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[14]。Chen 等^[15]通过在线微阵列数据集发现 circ_100395 在 NSCLC 中低表达,并在 69 对肺癌组织和非肿瘤组织中得到进一步验证。circ_100395 表达水平与肿瘤的 TNM(肿瘤大小、淋巴结、远处转移)分期及预后呈负相关。在体外研究中发现, circ_100395 可以通过调节 miR-1228/TCF21(transcription factor 21)信号轴抑制 NSCLC 细胞的生存和侵袭迁移,并在异位移植实验中得到验证。Han 等^[16]发现 circ-BANP 的高表达与肺癌患者的低存活率相关,在机制上 circ-BANP 介导 miR-503/LARP1(La Ribonucleoprotein Domain Family Member 1)信号轴促进 NSCLC 细胞的生长和迁移。circ-FOXO1 和 circ_0003645 也被发现在 NSCLC 组织中表达上调,并与淋巴结扩散、较晚的 TNM 分期及预后密切相关^[17-18]。而 circ-RAD23B 则与肿瘤低分化和总生存期(OS)较短密切相关^[19]。上述的研究表明 circRNA 与 NSCLC 的肿瘤大小、淋巴结扩散、远处器官转移、低分化程度及生存期直接关联,这些都是 NSCLC 不良预后的独立因素,同时也说明了 circRNA 在 NSCLC 中可能是一种潜在的预后标志物。

2.2 circRNA- miRNA-mRNA 网络与 NSCLC 的治疗

在肺癌的治疗中,放疗和化疗是基本的治疗手段,另外免疫及靶向治疗也占据重要地位。一旦患者出现治疗药物耐药及放射抵抗,都将导致患者预后变差。此外,患者出现远处转移也被认为是治疗失败的

原因之一。

顺铂、紫杉醇等化疗药物已经作为NSCLC指南中的一级推荐用药,一旦肿瘤对这些药物产生耐药将有可能导致治疗失败^[20]。Li等^[21]发现NSCLC组织和细胞中的circ_0072083表达升高,对其敲低后细胞的生存和转移都受到抑制,而这一现象随着顺铂的加入变得更显著。机制研究发现,circ_0072083通过海绵miR-545-3p上调CBLL1(Cbl Proto-Oncogene Like 1)的表达,降低DDP对细胞的毒性作用。Guo等^[22]则报道了circ_0011292调节miR-379-5p/TRIM65(Tripertite Motif Containing 65)信号轴促进NSCLC对紫杉醇产生耐药。另外,circPVT1被报道在肺腺癌(LAD)组织中高表达,并与患者的淋巴扩散和化疗药物抵抗(顺铂和培美曲塞)呈正相关,机制上circPVT1可以通过miR-145-5p/ABCC1(ATP Binding Cassette Subfamily C Member 1)信号轴促进LAD对顺铂和培美曲塞的耐药^[23]。Xiao等^[24]研究发现,circRNA_103762在NSCLC组织和细胞中表达上调,并通过抑制CHOP(DNA Damage Inducible Transcript 3)的表达介导NSCLC细胞的多重耐药。

此外放射治疗是NSCLC的另一种基础治疗手段。Zhang等^[25]报道了circ_0001287在NSCLC组织和细胞系中表达下调,并与NSCLC的分化程度和淋巴结扩散负相关。机制研究发现,circ_0001287可以通过海绵miR-21上调PTEN(Phosphatase And Tensin Homolog)的表达,进而抑制NSCLC细胞的增殖、转移和放射抗性。Li等^[26]发现,circMTDH.4/miR-630/AEG-1(Astrocyte Elevated Gene-1 Protein)信号轴可以增强NSCLC细胞对放射的抵抗性。circ_0086720也被报道可以通过调控miR-375/SPIN1(Spindlin 1)信号轴增强NSCLC细胞的放射抗性^[27]。Jin等^[28]对获得性抗辐射的A549和固有抗辐射的H1299细胞进行高通量测序,通过数据筛选和生物信息学方法构建了一个包含14个交互配对和8个circRNA、4个miRNA和4个mRNA的circRNA-miRNA-mRNA网络,提供了一种潜在的筛选放疗敏感性生物标志物的策略。

肿瘤还可以通过免疫逃避而使人类的免疫系统无法有效识别清除肿瘤细胞。PD-1(programmed cell death 1)是一种免疫抑制分子,可被诱导调节T细胞,在平衡保护性免疫和免疫病理、内稳态和耐受力方面起着重要作用。然而,在对慢性病原体 and 肿瘤的反应中,PD1表达可以限制保护性免疫力^[29]。现有研究表明抗PD-1可以重新激活CD8⁺T细胞的抗肿瘤作用^[30]。Xu等^[31]研究发现,circMET/miR-145-5p/CX-

CL3(C-X-C Motif Chemokine Ligand 3)信号轴参与了NSCLC的免疫逃避。在NSCLC组织中circMET或CXCL3表达和CD8⁺T细胞之间呈负相关。研究发现circCPA4和PD-L1(programmed cell death-Ligand 1)在NSCLC细胞和癌组织中高表达,并且circ-CPA4可以通过let-7 miRNA/PD-L1信号轴介导肿瘤免疫微环境中CD8⁺T细胞的灭活^[32]。circNDUFB2也被发现在NSCLC中通过激活RIG-I- mavs信号级联,招募免疫细胞进入肿瘤微环境(TME)以激活抗肿瘤免疫系统。而circFGFR1可以通过海绵上调miR-381-3p靶基因CXCR4(C-X-C Motif Chemokine Receptor 4)的表达,从而导致NSCLC对PD-1治疗的耐药^[33]。在NSCLC的靶向治疗中,Zhou等^[34]发现circ_0004015可显著增加HCC827细胞对吉非替尼的耐药性。Ma等^[35]也发现circ_0002130可以通过靶向miR-498调节GLUT1(Solute Carrier Family 2 Member 1)、HK2(Hexokinase 2)和LDHA(Lactate Dehydrogenase A),最终导致奥希替尼耐药的发生。

在肿瘤出现转移时,由钙离子依赖的细胞粘附素家族(Cadherin)介导的细胞间粘附丧失以及基质金属蛋白酶(MMP)家族介导的细胞外基质(ECM)降解都在肿瘤侵袭转移过程中发挥关键作用。Wei等^[36]发现circPTPRA在NSCLC肿瘤组织中表达显著下降,并且其低表达水平与远处转移及不良预后相关。circPTPRA可以通过调控miR-96-5p/RASSF8(Ras Association Domain Family Member 8)/E-cadherin信号轴抑制NSCLC细胞侵袭转移的发生。另一项研究发现circCAMK2A在肺腺癌组织中高表达,并与淋巴结转移、远处转移、晚期临床阶段和预后不佳密切相关;同时观察到circCAMK2A可以通过海绵调控miR-615-5p/fibronectin 1信号轴,从而促进MMP2和MMP9的表达,以及肺腺癌的转移^[37]。

3 小结与展望

近年来随着技术的发展,circRNA被重新认识并重视起来。令人惊喜的是,circRNA的闭环结构可以使它稳定存在于肿瘤组织和外周循环中,或可提供一种损伤更小、更快捷、准确的早期诊断策略,同时也可作为预后及指导治疗的生物标志物。肺癌除了传统的手术、化疗、放疗等治疗手段外,还有新兴的靶向和免疫治疗,这让肺癌患者拥有了更多的治疗选择^[38-39]。然而当NSCLC患者出现治疗抵抗或者远处转移等不良因素时,这些治疗方法所取得的效果不显著,并最终导致治疗失败和疾病进展。因此,不断探索

NSCLC 的发生、发展机制以及探索新的治疗靶点仍然是重要的。circRNA- miRNA-mRNA 调控网络参与了 NSCLC 的治疗抵抗及转移的发生、发展。这是一个庞大、复杂的网络,值得我们对其进行深入探究,阐明其对 NSCLC 的致病机制,为患者带来更多的治疗希望。

参考文献:

- [1] RAMI-PORTA R, BOLEJACK V, GIROUX D J, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(11):1618-1624.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [3] ZHANG X, LIU S, LIU Y, et al. Economic burden for lung cancer survivors in urban China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(3):308.
- [4] BOEKE J D, CHURCH G, HESSEL A, et al. GENOME ENGINEERING. The Genome Project-Write[J]. *Science*, 2016, 353(6295):126-127.
- [5] CHAN J J, TAY Y. Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):1310.
- [6] ZHANG H, SHEN Y, LI Z, et al. The biogenesis and biological functions of circular RNAs and their molecular diagnostic values in cancers[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1):e23049.
- [7] LIANG Z Z, GUO C, ZOU M M, et al. circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in human lung cancer: an update [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:173.
- [8] RONG D, SUN H, LI Z, et al. An emerging function of circRNA-miRNAs- mRNA axis in human diseases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):73271-73281.
- [9] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2628-2647.
- [10] MICHLEWSKI G, CÁCERES J F. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis[J]. *RNA*, 2019, 25(1):1-16.
- [11] ZHANG N, NAN A, CHEN L, et al. Circular RNA circ-SATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):101.
- [12] LIU Z H, YANG S Z, CHEN X T, et al. Correlations of hsa_circ_0046264 expression with onset, pathological stage and chemotherapy resistance of lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18):9511-9521.
- [13] TAN S, GOU Q, PU W, et al. Circular RNA F-circEA produced from EML4-ALK fusion gene as a novel liquid biopsy biomarker for non-small cell lung cancer[J]. *Cell Res*, 2018, 28(6):693-695.
- [14] YANG Y, HUANG X J. Circ0021205 aggravates the progression of non-small cell lung cancer by targeting miRNA-16-5p/VEGFA[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):213-221.
- [15] CHEN D, MA W, KE Z, et al. CircRNA hsa_circ_100395 regulates miR-1228/TCF21 pathway to inhibit lung cancer progression[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(16):2080-2090.
- [16] HAN J, ZHAO G, MA X, et al. CircRNA circ-BANP-mediated miR-503/LARP1 signaling contributes to lung cancer progression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2429-2435.
- [17] LIU G, SHI H, DENG L, et al. Circular RNA circ-FOXO1 facilitates cell progression as ceRNA to target PPDPF and MACC1 by sponging miR-1304-5p in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1):207-212.
- [18] AN J, SHI H, ZHANG N, et al. Elevation of circular RNA circ_0003645 forecasts unfavorable prognosis and facilitates cell progression via miR-1179/TMEM14A pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(4):921-925.
- [19] HAN W, WANG L, ZHANG L, et al. Circular RNA circ-RAD23B promotes cell growth and invasion by miR-593-3p/CCND2 and miR-653-5p/TIAM1 pathways in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(3):462-466.
- [20] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 非小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020:28-46.
- [21] LI H, LIU F, QIN W. Circ_0072083 interference enhances growth-inhibiting effects of cisplatin in non-small-cell lung cancer cells via miR-545-3p/CBLL1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:78.
- [22] GUO C, WANG H, JIANG H, et al. Circ_0011292 enhances paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer by regulating miR-379-5p/TRIM65 axis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, doi: 10.1089/cbr.2019.3546. Online ahead of print.
- [23] ZHENG F, XU R. CircPVT1 contributes to chemotherapy resistance of lung adenocarcinoma through miR-145-5p/ABCC1 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124:109828.
- [24] XIAO G, HUANG W, ZHAN Y, et al. CircRNA_103762 promotes multidrug resistance in NSCLC by targeting DNA damage inducible transcript 3 (CHOP) [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(6):e23252.
- [25] ZHANG C C, LI Y, FENG X Z, et al. Circular RNA circ_0001287 inhibits the proliferation, metastasis, and radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells by sponging microRNA miR-21 and up-regulating phosphatase and

- tensin homolog expression[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 414-425.
- [26] LI Y H, XU C L, HE C J, et al. circMTDH.4/miR-630/AEG-1 axis participates in the regulation of proliferation, migration, invasion, chemoresistance, and radioresistance of NSCLC[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(2):141-153.
- [27] JIN Y, SU Z, SHENG H, et al. Circ_0086720 knockdown strengthens the radiosensitivity of non-small cell lung cancer via mediating the miR-375/SPIN1 axis[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(1):96-107.
- [28] JIN X, YUAN L, LIU B, et al. Integrated analysis of circRNA-miRNA-mRNA network reveals potential prognostic biomarkers for radiotherapies with X-rays and carbon ions in non-small cell lung cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1373.
- [29] SHARPE A H, PAUKEN K E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 153-167.
- [30] BUCHAN S L, FALLATAH M, THIRDBOROUGH S M, et al. PD-1 blockade and CD27 stimulation activate distinct transcriptional programs that synergize for CD8⁺ T-Cell-Driven antitumor immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(10):2383-2394.
- [31] PEI X, CHEN S W, LONG X, et al. circMET promotes NSCLC cell proliferation, metastasis, and immune evasion by regulating the miR-145-5p/CXCL3 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13):13038-13058.
- [32] LI B, ZHU L, LU C, et al. circNDUFB2 inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):295.
- [33] ZHANG P F, PEI X, LI K S, et al. Circular RNA circFGFR1 promotes progression and anti-PD-1 resistance by sponging miR-381-3p in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):179.
- [34] ZHOU Y, ZHENG X, XU B, et al. Circular RNA hsa_circ_0004015 regulates the proliferation, invasion, and TKI drug resistance of non-small cell lung cancer by miR-1183/PD-PK1 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2):527-535.
- [35] MA J, QI G, LI L. A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib-resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:5293-5307.
- [36] WEI S, ZHENG Y, JIANG Y, et al. The circRNA circPT-PRA suppresses epithelial-mesenchymal transitioning and metastasis of NSCLC cells by sponging miR-96-5p[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44:182-193.
- [37] DU J, ZHANG G, QIU H, et al. The novel circular RNA circ-CAMK2A enhances lung adenocarcinoma metastasis by regulating the miR-615-5p/fibronectin 1 pathway[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:72.
- [38] RaMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-Mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50.
- [39] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.