

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.010

# 骨肉瘤患者组织和血清中环状 RNA hsa\_circ\_0005721 表达水平及临床意义

向黎娜, 张卫国

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院骨科, 武汉 430022)

**[摘要]** 目的: 探索骨肉瘤患者肿瘤组织和血清中环状RNA hsa\_circ\_0005721表达水平及临床意义。方法: 采用qRT-PCR检测50例骨肉瘤患者癌组织和癌旁组织中hsa\_circ\_0005721表达水平, 探讨hsa\_circ\_0005721表达水平与患者临床病理参数的关系, Kaplan-Meier生存分析并比较hsa\_circ\_0005721高低表达患者无瘤生存率及总生存率差异。qRT-PCR法检测30例骨肉瘤、30例骨良性肿瘤和30例健康对照者血清中hsa\_circ\_0005721相对表达水平, 受试者工作特征(receiver operating characters, ROC)曲线分析血清hsa\_circ\_0005721对骨肉瘤患者的诊断价值。结果: 骨肉瘤组织中hsa\_circ\_0005721表达水平显著高于癌旁组织( $P < 0.01$ )。hsa\_circ\_0005721表达水平与患者Enneking分期和肺转移显著相关( $P < 0.01$ ); hsa\_circ\_0005721高表达患者无瘤生存率( $P < 0.001$ )和总生存率( $P < 0.001$ )均显著低于hsa\_circ\_0005721低表达患者。hsa\_circ\_0005721表达水平是影响骨肉瘤患者无瘤生存率( $P = 0.009$ )和总生存率( $P = 0.021$ )的独立危险因素。骨肉瘤患者血清中hsa\_circ\_0005721相对表达水平显著高于良性骨肿瘤患者和健康对照者( $P < 0.001$ ); 骨肉瘤患者血清中hsa\_circ\_0005721区分骨肉瘤和健康对照者的ROCAUC为0.821(95%CI 0.651~0.891), 区分骨肉瘤和良性骨肿瘤的ROCAUC为0.701(95%CI 0.601~0.801)。结论: Hsa\_circ\_0005721在骨肉瘤组织和血清中上调, 是影响骨肉瘤预后的生物标志物; Hsa\_circ\_0005721在骨肉瘤患者血清中上调, 可作为骨肉瘤无创性诊断分子标志物。

**[关键词]** 骨肉瘤; 环状RNA hsa\_circ\_0005721; 临床意义

## Expression level of circular RNA hsa\_circ\_0005721 in tissues and serum of patients with osteosarcoma and its clinical significance

XIANG Lina, ZHANG Weiguo

(Department of Orthopaedics, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the expression level of hsa\_circ\_0005721 in tumor tissues and serum samples of patients with osteosarcoma and its clinical significance. **Methods:** The relative expression levels of hsa\_circ\_0005721

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-20

通信作者 (Corresponding author): 张卫国, Email: 13807179929@163.com

in tumor tissues and adjacent normal tissues of 50 cases osteosarcoma patients were detected by qRT-PCR. The correlation between hsa\_circ\_0005721 expression levels and clinical pathological parameters was analyzed. Kaplan-Meier survival analysis were used to compared the Disease-free and Overall survival rate between hsa\_circ\_0005721 high and low expression patients. The relative expression levels of hsa\_circ\_0005721 in 30 cases of osteosarcoma, 30 cases of benign bone tumors and 30 cases of healthy people were detected by qRT-PCR. The diagnostic value of serum hsa\_circ\_0005721 in patients with osteosarcoma was investigated by ROC analysis. **Results:** The expression level of hsa\_circ\_0005721 in osteosarcoma was significantly higher than that in adjacent non-tumor tissues ( $P<0.01$ ). The relative expression level of hsa\_circ\_0005721 was significantly correlated with Enneking stage and lung metastasis ( $P<0.01$ ). The disease-free survival rate and overall survival rate of patients with high expression of hsa\_circ\_0005721 were significantly lower than those with low expression level of hsa\_circ\_0005721 ( $P<0.001$ ). The expression of hsa\_circ\_0005721 was independent prognostic factor for disease-free survival ( $P=0.001$ ) and overall survival ( $P=0.021$ ) in osteosarcoma patients. The relative expression level of hsa\_circ\_0005721 in osteosarcoma patients was significantly higher than that in benign bone tumor patients and healthy controls ( $P<0.001$ ). The relative expression level of hsa\_circ\_0005721 in osteosarcoma patients can differentiate osteosarcoma patients from healthy individuals with ROCAUC of 0.821 (95% CI 0.651–0.891), and differentiate osteosarcoma patients from benign bone tumors patients with a ROCAUC of 0.701 (95% CI 0.601–0.801). **Conclusion:** Hsa\_circ\_0005721 is up-regulated in osteosarcoma and is a good prognostic biomarker for osteosarcoma. Hsa\_circ\_0005721 is up-regulated in the serum of patients with osteosarcoma and can be used as a promising non-invasive biomarker for osteosarcoma.

**Keywords** osteosarcoma; circular RNA hsa\_circ\_0005721; clinical significance

骨肉瘤是儿童和青少年最常见的原发性骨肿瘤, 具有早期转移和快速进展的特点, 病死率高<sup>[1]</sup>。新辅助化疗联合手术治疗使得早期骨肉瘤患者生存率有所改善, 但转移性骨肉瘤5年总生存率仍低于30%, 近几十年来无明显改善<sup>[2]</sup>。骨肉瘤精确病因尚不清楚, 普遍认为其发生和进展是一个涉及多种分子和表观遗传学改变的复杂过程<sup>[3]</sup>。寻找和鉴定与骨肉瘤发生和进展相关的生物学标志物对骨肉瘤的诊治尤为重要。环状RNA(circRNA)是一种新型RNA, 其由共价闭环形成且缺乏蛋白质编码能力, 较线性mRNA更为稳定, 可在肿瘤发生和进展中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。文献[6]报道: hsa\_circ\_001569在结直肠癌中高表达并调节miR-145表达, 促进结直肠癌进展。研究<sup>[7]</sup>证实: hsa\_circ\_0001649和hsa\_circ\_0013958为肝细胞癌和肺腺癌预后生物标志物。本研究旨在检测骨肉瘤患者肿瘤组织和血清样本中hsa\_circ\_0005721的表达并评估其临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 组织标本

本研究标本分成两部分, 第一部分为骨肉

瘤组织标本, 收集2013年1月至2015年1月在骨科完成的骨肉瘤切除术标本50例。纳入标准: 1)患者手术前未接受放疗; 2)患者除骨肉瘤外不存在其他部位原发性肿瘤; 3)患者临床病案及随访资料完整。排除标准: 不符合上述纳入标准者。最终纳入患者50例, 男27例, 女23例, 年龄8~64(26.78±10.34)岁; Enneking I+IIA期15例, IIB+III期35例; 有肺转移12例, 无肺转移38例。

第二部分为骨肉瘤患者血清标本, 收集2018年1月至2019年4月新诊断的骨肉瘤患者30例, 其中男19例, 女11例; Enneking I+IIA期18例, IIB+III期12例; 存在肺转移者8例, 无肺转移者22例。同期年龄和性别匹配的骨良性肿瘤30例(骨巨细胞瘤11例, 纤维异常增生19例)和年龄性别相匹配健康志愿者30例作为健康对照。采集患者和对照者血样, 离心后于-80℃储存备用。本研究经武汉中心医院医学伦理委员会批准, 所有参与者获得知情同意书。

### 1.2 随访

所有患者术后行严密随访, 通过门诊或电话随访, 每3个月随访1次, 随访内容包括肿瘤复发或死亡, 随访截止时间为2019年2月1日。无瘤生

存时间为患者手术后出院第1天到患者复发时间或随访截止时间, 生存时间定义为患者手术后出院第1天到患者死亡时间或随访截止时间。

### 1.3 环状RNA测序

通过TRIzol(美国Invitrogen公司)对5个骨肉瘤组织和癌旁组织提取总RNA。用RNaseR(美国Epicenter Technologies公司)消化RNA以除去线性RNA并富集环状RNA。测序分析在Illumina HiSeq 2000平台(美国Illumina公司)上进行。用Cluster 3.0软件(University of Tokyo, Human Genome Center)分析测序结果, 以检测骨肉瘤组织和癌旁组织中的circRNA表达谱。

### 1.4 qRT-PCR

使用TRIzol试剂分离骨肉瘤及血清标本总RNA。使用SYBR green试剂盒(日本Takara公司), 使用qRT-PCR检测hsa\_circ\_0005721表达。将hsa\_circ\_0005721的表达归一化为GAPDH表达。使用引物如下: hsa\_circ\_0005721正向引物3'-ACTGCCAGAAAGTGTGTCCC-5', 反向引物3'-CGGGCCTCGTTTTGAACATC-5'; GAPDH正向引物5'AATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3', 反向引物5'-TGAAGGGGTCATTGATGGCA-3'。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析结果。

### 1.5 分组

测定50例骨肉瘤标本hsa\_circ\_0005721的相对表达量, 并以hsa\_circ\_0005721表达中位值为界, 将50例骨肉瘤组织标本分为hsa\_circ\_0005721高表达组( $n=25$ )和hsa\_circ\_0005721低表达组( $n=25$ )。

### 1.6 统计学处理

使用SPSS 18.0版软件分析数据。数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。通过配对 $t$ 检验或卡方检验( $\chi^2$ )分析hsa\_circ\_0005721表达与临床病理参数的关系。Kaplan-Meier生存分析患者无瘤生存率和总生存率, Cox比例风险模型用于分析影响预后的单因素和多因素。受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线用于评估hsa\_circ\_001569对患者诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 hsa\_circ\_0005721在骨肉瘤组织中上调表达

环状RNA测序结果示骨肉瘤组织和癌旁组织间存在12个上调的circRNA和7个下调circRNA, 其倍数变化均至少 $>2.0$ ( $P<0.05$ , 图1A); qRT-PCR分析证实hsa\_circ\_0005721表达在骨肉瘤组织中表达量高于癌旁组织( $P<0.01$ , 图1B)。

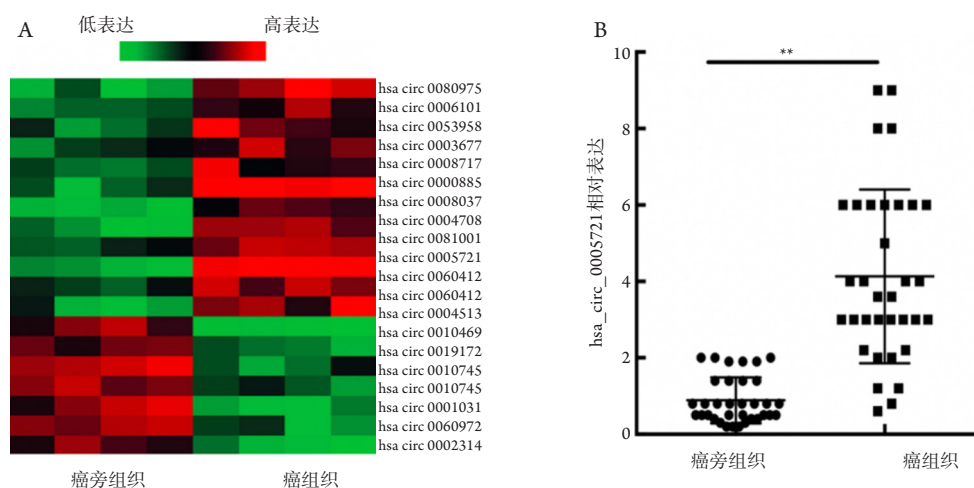


图1 hsa\_circ\_0005721在骨肉瘤组织中上调表达

Figure 1 hsa\_circ\_0005721 expression was upregulated in osteosarcoma tissue

(A) 热图显示骨肉瘤组织和癌旁组织中circRNA表达谱; (B) 骨肉瘤组织和癌旁组织中hsa\_circ\_0005721表达水平比较。红色和绿色分别表示高表达和低表达,  $**P<0.001$ 。

(A) The heatmap shows the circRNA expression profiles of osteosarcoma tissues and adjacent non-tumor tissues; (B) Expression levels of hsa\_circ\_0005721 in 50 pairs of osteosarcoma tissues and adjacent non-tumor tissues, analyzed by qRT-PCR. Red and green indicate high and low expression, respectively,  $**P<0.001$ .

## 2.2 hsa\_circ\_0005721 表达与患者临床病理参数的关系

hsa\_circ\_0005721 的表达与患者年龄、性别和肿瘤大小无关( $P>0.05$ ); 与肺转移、Enneking 分期显著相关( $P<0.01$ , 表1)。

## 2.3 hsa\_circ\_0005721 表达与患者预后的关系

Kaplan-Meier生存分析示 hsa\_circ\_0005721 高表达组患者无瘤生存率和总生存率均显著低于 hsa\_circ\_0005721 低表达组患者( $P<0.001$ , 图2); 单因素分析示 Enneking 分期( $P=0.002$ )、肺转移( $P<0.001$ )及 hsa\_circ\_0005721 表达( $P<0.001$ )为影响无瘤生存率的危险因素; 多因素分析示肺转移( $P=0.001$ )及 hsa\_circ\_0005721 表达( $P=0.009$ )为影响总生存率的独立危险因素。Enneking 分期( $P<0.001$ )、肺转移( $P<0.001$ )及 hsa\_circ\_0005721 表达( $P<0.001$ )为影响无瘤生存率的单因素, 肺转移( $P=0.021$ )和 hsa\_circ\_0005721 表达( $P=0.037$ )为影响总生存率的独立危险因素(表2)。

circ\_0005721 表达( $P<0.001$ )为影响无瘤生存率的单因素, 肺转移( $P=0.021$ )和 hsa\_circ\_0005721 表达( $P=0.037$ )为影响总生存率的独立危险因素(表2)。

## 2.4 hsa\_circ\_0005721 在骨肉瘤患者血清中上调表达

采用 qRT-PCR 检测血清中 hsa\_circ\_0005721 相对表达状态, 结果显示: 与良性骨肿瘤患者或健康对照者相比, 骨肉瘤患者血清中 hsa\_circ\_0005721 相对表达水平显著升高( $P<0.01$ , 图3A); 同时 Enneking IIB+III 期骨肉瘤患者血清 hsa\_circ\_0005721 相对表达水平显著性高于 Enneking IIA+I 期患者( $P<0.05$ , 图3B); 存在肺转移患者血清 hsa\_circ\_0005721 相对表达水平显著高于不存在肺转移病例( $P<0.01$ , 图3C)。

表1 骨肉瘤患者临床病理参数与骨肉瘤组织中 hsa\_circ\_0005721 表达的关系

Table 1 Correlations between the clinical parameters of patients with osteosarcoma and hsa\_circ\_0005721 expression in osteosarcoma tissues

参数	n	hsa_circ_0005721 表达		P
		低表达	高表达	
性别				0.285
男	27	12	15	
女	23	13	10	
年龄/岁				0.500
<25	31	16	15	
≥25	19	9	10	
Enneking 分期				0.006
I+IIA	15	12	3	
IIB+III	35	13	22	
肺转移				0.009
无	38	23	15	
有	12	2	10	
肿瘤大小/cm				0.500
<8	29	15	14	
≥8	21	10	11	

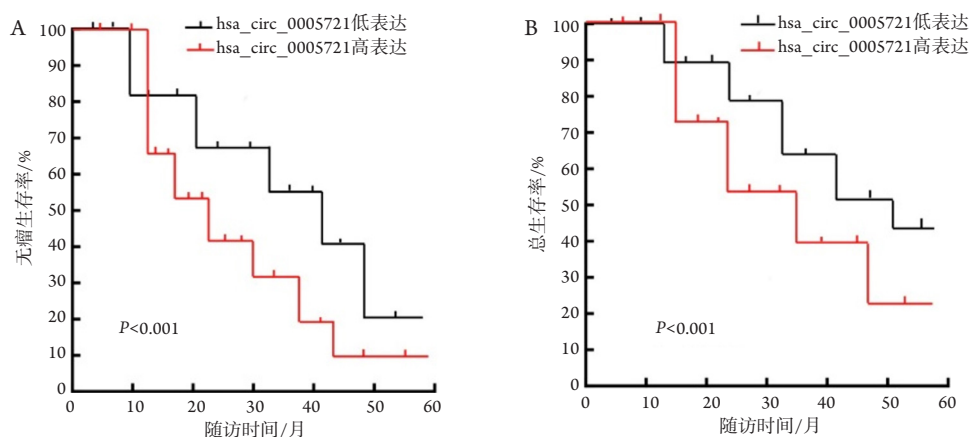


图2 hsa\_circ\_0005721高表达组和低表达组患者无瘤生存(A)和总生存(B)曲线比较

Figure 2 Comparison of disease-free survival (A) and overall survival (B) curve in patients with high and low expression of hsa\_circ\_0005721

表2影响骨肉瘤患者无瘤生存率和总生存率的危险因素

Table 2 Factors influencing the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in patients with osteosarcoma.

变量	无瘤生存率		总生存率	
	HR	P	HR	P
单因素分析				
性别 (男 / 女)	0.873	0.679	0.954	0.895
年龄 (<25 岁 vs ≥ 25 岁)	0.897	0.739	0.752	0.437
Enneking 分期 (IIB+III vs I+IIA)	3.504	0.002	4.001	<0.001
肺转移 (是 vs 否)	6.090	<0.001	5.757	<0.001
肿瘤大小 (>5 cm vs ≤ 5 cm)	1.328	0.396	1.030	0.936
hsa_circ_0005721 表达 (高 vs 低)	3.356	<0.001	4.247	<0.001
多因素分析				
Enneking 分期 (IIB+III vs I+IIA)	2.164	0.091	2.226	0.121
肺转移 (有 vs 无)	3.382	0.001	2.996	0.021
hsa_circ_0005721 表达 (高 vs 低)	1.924	0.009	2.458	0.037

## 2.5 血清 hsa\_circ\_0005721 表达水平对骨肉瘤的诊断价值

ROC曲线评估血清 hsa\_circ\_0005721 表达水平的诊断价值, 发现其区分骨肉瘤患者和健康个体

的ROC<sup>AUC</sup>为0.821(95%CI 0.651~0.891), 敏感度和特异度分别为76%和81%, 其区分骨肉瘤和良性骨肿瘤患者的ROC<sup>AUC</sup>为0.701(95%CI 0.601~0.801), 敏感度和特异度分别为66%和79%。



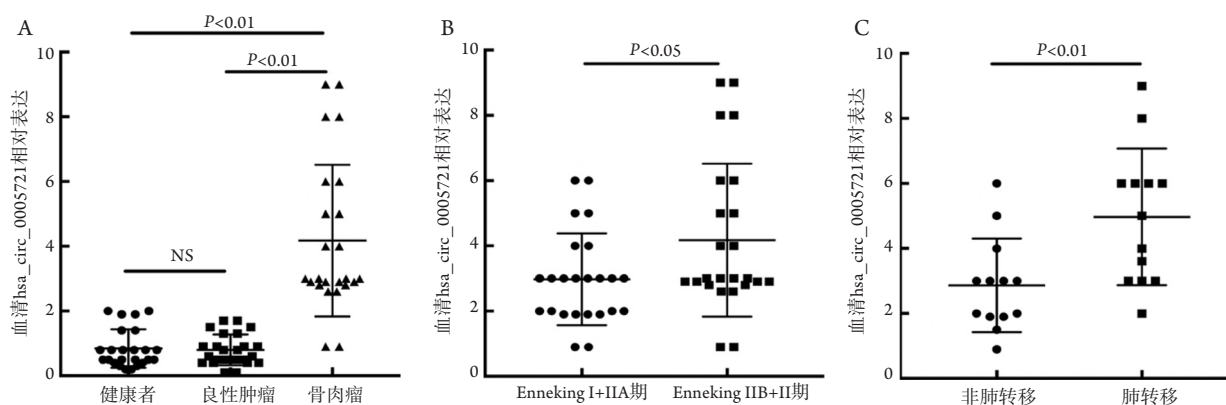


图3 骨肉瘤患者血清中hsa\_circ\_0005721相对表达水平升高

**Figure 3 Serum hsa\_circ\_0005721 levels were increased in serum from patients with osteosarcoma**

(A)骨肉瘤、良性骨肿瘤和健康对照者血清hsa\_circ\_0005721表达水平比较；(B)Enneking I+IIA期和Enneking IIB+III期血清hsa\_circ\_0005721相对表达水平比较；(C)有无肺转移的骨肉瘤患者血清hsa\_circ\_0005721相对表达水平比较。

(A) Expression levels of hsa\_circ\_0005721 in osteosarcoma, benign bone tumors, and healthy controls; (B) Relative expression of hsa\_circ\_0005721 in Enneking stage I + IIA and Enneking stage IB + III; (C) Relative expression of hsa\_circ\_0005721 in osteosarcoma with and without lung metastasis.

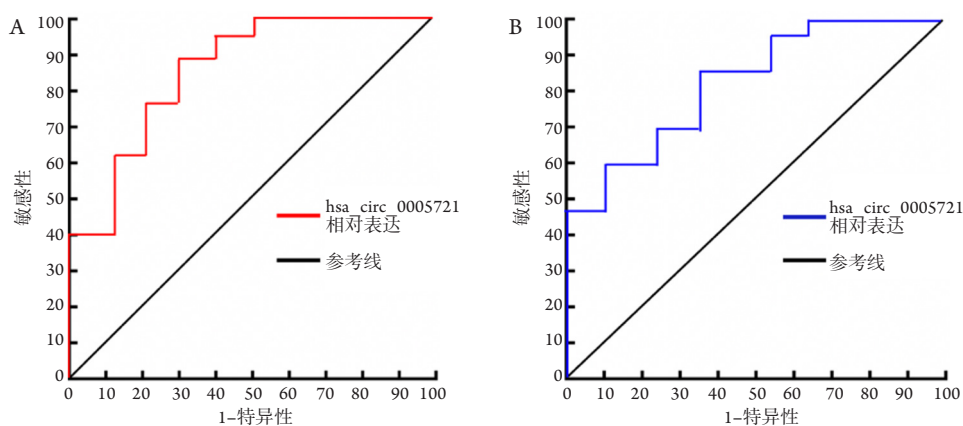


图4 血清hsa\_circ\_0005721对骨肉瘤的诊断价值

**Figure 4 Diagnostic value of serum hsa\_circ\_0005721 for osteosarcoma patients**

(A)血清hsa\_circ\_0005721区分健康对照者和骨肉瘤的ROC曲线；(B)血清 hsa\_circ\_0005721区分骨肉瘤和良性骨肿瘤患者ROC曲线。

(A) ROC curve shows the diagnostic value of hsa\_circ\_0005721 in distinguishing osteosarcoma patients from healthy individuals; (B) ROC curve shows the diagnostic value of hsa\_circ\_0005721 in distinguishing osteosarcoma patients from benign bone tumors.

### 3 讨论

骨肉瘤是儿童和年青人中最常见的原发性骨恶性肿瘤,并在10~20岁人群及老年人群中形成典型的双峰分布<sup>[8-9]</sup>。骨肉瘤发生发展的相关分子机制尚不明确,临床上也没有针对性的有效治疗,骨肉瘤易发生肺转移,且转移性骨肉瘤患者预后较差,发现和鉴定与骨肉瘤诊断和预后相关分子标志物对骨肉瘤早期诊断和指导治疗具有重要的临

床价值<sup>[9-10]</sup>。

最近研究<sup>[10]</sup>发现环状RNA(circRNA)在人类疾病特别是恶性肿瘤发生和进展中发挥重要作用。文献<sup>[11-12]</sup>报道:一些circRNA在多种肿瘤(也包括骨肉瘤)中表达失调而发挥肿瘤抑制因子或肿瘤启动子作用。本研究通过环状RNA测序在骨肉瘤患者癌组织和癌旁组织中发现多个环状RNA表达异常,其中circRNA hsa\_circ\_0005721表达在环状RNA测序和qRT-PCR验证均显示其在骨肉瘤患

者癌组织中表达水平显著高于癌旁组织。此外, 本研究发现hsa\_circ\_0005721表达增加与Enneking更高分期和肺转移显著相关, 结果提示hsa\_circ\_0005721高表达患者疾病分期更高, 病情更为严重。本研究生存分析显示: hsa\_circ\_0005721表达也与骨肉瘤患者无瘤生存率和总生存率相关, 并且hsa\_circ\_0005721是无瘤生存率及总生存率的独立危险因素, 上述结果提示hsa\_circ\_0005721可能是预测骨肉瘤患者不良预后的新预测分子标志物。

多种恶性肿瘤患者血清中某些circRNA异常表达<sup>[13-14]</sup>, 其中hsa\_circ\_0081001在骨肉瘤细胞系、组织和血清中上调, 且与预后不良相关, 可能是骨肉瘤患者中比碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶更敏感的生物标志物<sup>[15]</sup>。circRNA\_104075诊断肝细胞癌的受试者工作特征曲线下面积为0.973, 敏感性为96.0%, 特异性为98.3%, 显示其为肝细胞癌新的诊断生物标志物<sup>[14]</sup>。Circ PRMT5证实可促进尿路上皮癌细胞上皮-间充质转化, 并可作为膀胱尿路上皮癌患者预后的生物标志物和治疗靶点<sup>[16]</sup>。本研究结果显示与良性骨肿瘤患者和健康对照组相比, 骨肉瘤患者血清中hsa\_circ\_0005721表达水平显著增加, 与癌旁组织比, 骨肉瘤组织中hsa\_circ\_0005721表达显著增加, Enneking IIB期和III期骨肉瘤患者及肺转移患者血清中hsa\_circ\_0005721表达水平也显著高于Enneking I期或IIA期患者和无肺转移患者。ROC曲线表明hsa\_circ\_0005721区分骨肉瘤患者和健康个体的ROC<sup>AUC</sup>为0.821, 敏感性和特异性分别为76%和81%, 其区分骨肉瘤和良性骨肿瘤患者的ROC<sup>AUC</sup>为0.701, 敏感性和特异性分别为66%和79%, 结果显示其可以作为骨肉瘤诊断的良好分子标志物, 考虑到骨肉瘤患者易于早期血行性肺转移<sup>[17]</sup>, 而血清hsa\_circ\_0005721表达水平为非侵入性生物标志物, 其可能具有潜在的应用前景。

本研究存在如下不足: 本研究为单中心研究, 纳入病例数目较少, 需要多中心大样本研究来证实本研究结论; 本研究未探讨hsa\_circ\_0005721在骨肉瘤患者可作为诊断和预后分子标志物的潜在机制, 而其靶向调节的基因或信号通路值得进一步研究。

综上, hsa\_circ\_0005721在骨肉瘤中的表达上调, 可作为良好的预后分子标志物, 是良好的诊断分子标志物。

## 参考文献

- Anderson ME. Update on survival in osteosarcoma[J]. *Orthopedic Clinics*, 2016, 47(1): 283-292.
- Durfee RA, Mohammed M, Luu HH. Review of osteosarcoma and current management[J]. *Rheumatol Ther*, 2016, 3(2): 221-243.
- Shi ZW, Wang JL, Zhao N, et al. Single nucleotide polymorphism of hsa-miR-124a affects risk and prognosis of osteosarcoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(2): 249-257.
- De Almeida RA, Fraczek MG, Parker S, et al. Non-coding RNAs and disease: the classical ncRNAs make a comeback[J]. *Biochem Soc T*, 2016, 44(4): 1073-1078.
- Taborda MI, Ramirez S, Bernal G. Circular RNAs in colorectal cancer: Possible roles in regulation of cancer cells[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2017, 9(2): 62-69.
- Xie H, Ren X, Xin S, et al. Emerging roles of circRNA\_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26680-26891.
- Chen S, Zhao Y. Circular RNAs: Characteristics, function, and role in human cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(9): 887-893.
- Marko TA, Diessner BJ, Spector LG. Prevalence of metastasis at diagnosis of osteosarcoma: an international comparison[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(6): 1006-1011.
- Lindsey BA, Markel JE, Kleinerman ES. Osteosarcoma overview[J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(1): 25-43.
- Caiment F, Gaj S, Claessen S, et al. High-throughput data integration of RNA-miRNA-circRNA reveals novel insights into mechanisms of benzo [a] pyrene-induced carcinogenicity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(5): 2525-2534.
- Liu G, Huang K, Jie Z, et al. CircFAT1 sponges miR-375 to promote the expression of Yes-associated protein 1 in osteosarcoma cells[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 170.
- Wu Z, Shi W, Jiang C. Overexpressing circular RNA hsa\_circ\_0002052 impairs osteosarcoma progression via inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by regulating miR-1205/APC2 axis[J]. *Bilchem Bioph Res Co*, 2018, 502(4): 465-471.
- Song YZ, Li JF. Circular RNA hsa\_circ\_0001564 regulates osteosarcoma proliferation and apoptosis by acting miRNA sponge[J]. *Bilchem Bioph Res Co*, 2018, 495(3): 2369-2375.
- Zhang X, Xu Y, Qian Z, et al. circRNA\_104075 stimulates YAP-dependent tumorigenesis through the regulation of HNF4a and may serve as a diagnostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1091.
- Kun-Peng Z, Chun-Lin Z, Jian-Ping H, et al. A novel circulating hsa\_

- circ\_0081001 act as a potential biomarker for diagnosis and prognosis of osteosarcoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1513-1520.
16. Chen X, Chen RX, Wei WS, et al. PRMT5 circular RNA promotes metastasis of urothelial carcinoma of the bladder through sponging miR-30c to induce epithelial-mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6319-6330.
17. Wang C, Ren M, Zhao X, et al. Emerging roles of circular RNAs in osteosarcoma[J]. *Med Sci Monitor*, 2018, 24: 7043.

**本文引用:** 向黎娜, 张卫国. 骨肉瘤患者组织和血清中环状RNA hsa\_circ\_0005721表达水平及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1136-1143. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.010

**Cite this article as:** XIANG Lina, ZHANG Weiguo. Expression level of circular RNA hsa\_circ\_0005721 in tissues and serum of patients with osteosarcoma and its clinical significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1136-1143. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.010