

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.014

· 综述 ·

环状RNA的功能及其在原发性肝癌中的作用

Function of circRNAs and its role in primary liver cancer

柳东红¹综述; 廖勇¹, 曹广文²审阅 (1. 重庆医科大学附属第二医院 病毒性肝炎研究所 感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016; 2. 中国人民解放军海军军医大学 流行病学教研室, 上海 200433)

[摘要] 环状RNA是一类通过特殊成环机制形成的具有相对稳定结构的RNA,广泛存在于真核细胞中。环状RNA在众多病理生理过程中发挥重要作用,包括肿瘤的发生发展。原发性肝癌的发病率和病死率在全球肿瘤发生和死亡中均居前列,探索环状RNA在原发性肝癌中的作用将丰富对原发性肝癌的发生发展及防治的了解。有不少研究表明环状RNA参与原发性肝癌的发生发展及预后,本文就环状RNA的产生及功能,及其在原发性肝癌中的作用进行综述,为原发性肝癌的早期诊断、预后预测及治疗靶点选择提供依据。

[关键词] 环状RNA; 肿瘤; 原发性肝癌

[中图分类号] R735.7; R730 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)08-0927-09

1976年, KOLAKOFSKY^[1]首次报道了仙台病毒中的circRNA, circRNA一开始作为异常剪切的副产物^[2-3]而出现在人们的视野中。随着高通量测序技术、生物信息学工具和数据分析方法的进步, circRNA的神秘面纱正一层一层被揭开^[4-5]。CircRNA具有较好的组织特异性、较高的丰度以及稳定的结构等特性^[5], 在心血管^[6-7]、神经系统^[8-9]、肿瘤等疾病中发挥重要功能。近年来,对circRNA在肿瘤发生发展、侵袭迁移及免疫反应等过程中的功能,成为研究的热点^[10-11]。作用机制上, circRNA不仅可以竞争性吸附微小RNA (microRNA, miRNA), 作为miRNA海绵参与多种基因的表达调控^[12], 还能与蛋白结合影响该蛋白定位进而影响其功能^[13], 甚至报道还能够编码蛋白影响疾病进展^[8]。对circRNA的这些研究表明其有望作为肿瘤预防、早期诊断、治疗及预后评估的分子标志物^[14-16]。肝癌在世界范围内发病率位居第六, 病死率排在癌症相关死因的第四位^[17], 给患者造成极大的经济和心理负担。为此, 研究circRNA在肝癌的发生发展、防治及预后评估上具有重要意义。本文就circRNA的功能及其在原发性肝癌中的作用进行综述, 以期后续研究做参考。

1 circRNA的产生、调控及其作用模式

CircRNA有着多样的生成、调控机制, 并且其可通过不同的通路在miRNA结合、编码蛋白和调控转录和翻译等过程中发挥功能(图1)^[18-19]。

1.1 circRNA的产生与调控

不同于线性RNA分子, circRNA是通过“反向剪切”(back-splicing), 由外显子、内含子或间区组成的一种共价、无5'端帽和3'端多聚腺苷酸尾结构的闭合环状单链RNA分子^[20]。根据其组成, circRNA被分

为三种不同类型: 外显子 circRNA (exon circular RNA, ecircRNA)^[5], 内含子 circRNA (intron circular RNA, ciRNA)^[21], 外显子-内含子 circRNA (exon-intron circular RNA, EICIcRNA)^[22]。不同类型的circRNA有不同的成环机制, 尽管成环机制尚未完全阐明, 目前主要有两种ecircRNA成环模型^[5]: 套索驱动环化 (lariat-driven or exon skipping circularization) 和内含子配对环化 (intron pairing-driven or direct back-splicing circularization)。套索驱动环化模型提出, 在mRNA前体剪切过程中, 下游分支位点腺苷酸2'羟基基团攻击上游剪切受体位点, 通过2,5磷酸二酯键形成包含一个外显子的经典的套索结构。然后该套索结构进行内部的反向剪切, 上游分支位点攻击下游剪切受体, 形成双重套索。于是下游外显子的3'羟基基团亲核攻击上游剪切受体位点, 通过3,5磷酸二酯键完成环化^[23-24](图1B)。内含子配对环化模型则是由于RNA中茎环结构的存在, 使得上游分支位点靠近下游受体位点, 从而2'羟基基团攻击下游位点, 最终使游离的3'羟基基团攻击5'位点产生circRNA^[23](图1A)。CiRNA则在逃脱经典的内含子去分支降解过程的套索结构中产生^[24]。套索驱动环化模型提出, 当内含子未被切除时, 成环的外显子和未

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2015CB554006)。Project supported by the Major State Basic Research Development Program (973 Program) of China (No. 2015CB554006)

[作者简介] 柳东红(1992-), 女, 博士生, 主要从事肝癌发生发展的机制及其治疗研究, E-mail: 783011725@qq.com

[通信作者] 廖勇(LIAO Yong, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤的病毒致瘤机制及分子靶向治疗相关研究, E-mail: yongliao@cqmu.edu.cn; 曹广文(CAO Guangwen, co-corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事癌症进化发育学和灾难医学相关研究, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

被切除的内含子就产生了 EIciRNAs(图 1B)。

各种 circRNA 表达水平差异很大,在不同的细胞中表达水平也不一样。大部分 circRNA 表达水平较其线性 mRNA 低^[25],但有约 50 个 circRNA 表达水平较其线性 mRNA 表达水平高^[5]。侧翼内含子互补序列影响外显子环化^[26],IVANOV 等^[27]的研究表明,外显子侧翼内含子中的反向互补配对序列促进该外显子环化,作用于 RNA 的腺苷脱氨酶(adenosine to inosine acting on RNA enzyme, ADAR)是高度保守的结合双链 RNA,是将腺苷脱氨基为肌苷(A-I 转换)的 RNA 编辑酶,通过 RNA 干扰(RNA interfere, RNAi)敲低其表达后, circRNA 表达水平增加,而线性 RNA 表达不受影响。而有研究^[28]表明,外显子环化和线性剪切彼此竞争,盲肌蛋白促进 circRNA 的生成。

1.2 circRNA 的作用模式

1.2.1 结合 miRNA 竞争性内源性 RNA 假说(competing endogenous RNA hypothesis, ceRNA)^[29]

指出,具有 miRNA 结合位点的转录本通过整合作用可以影响 miRNA 活性,从而上调 miRNA 靶标的表达。mRNA、转录假基因和长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)通过 miRNA 反应元件(microRNA response element, MRE)形成紧密联系的转录调控网络,参与病理生理过程。许多 circRNA 因具有 MRE,能竞争性结合 miRNA^[30](图 1C)。HANSEN 等^[12]首先发现,具有 70 多个 miR-7 结合位点的 circRNA

ciRS-7 能够与 miR-7/AGO2 复合物结合,调控下游 mRNA 的表达。越来越多的研究发现 circRNA 可以吸附 miRNA,因此 circRNA 吸附 miRNA 参与 ceRNA 调控网络极有可能是一种普遍现象。

1.2.2 编码蛋白质

许多 circRNA 来源于编码蛋白的基因,由完整的外显子组成,因此理论上 circRNA 可以翻译成蛋白质。有不少在线工具可对 circRNA 的编码潜能进行预测(表 1)。CircRNA 与其线性 mRNA 共用起始密码子,并且具有保守的终止密码子,其非编码区(untranslated region, UTR)能让其以帽子非依赖的方式进行转录^[31]。此外,将内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)插入到 circRNA 起始密码子上游^[32-33](图 1D),或者通过滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)方式^[34](图 1E),甚至 circRNA 发生 m⁶A 修饰后^[35](图 1F)均可能被翻译。Circ-ZNF609 以剪切依赖和帽子非依赖的方式翻译成蛋白质,尽管其翻译效率低于其线性 mRNA 翻译效率两个数量级^[36]。所以, circRNA 的确能够被翻译,但其产物是否参与到病理生理过程呢? ZHANG 等^[8]发现, circRNA SHPRH 编码的肽 SHPRH-14aa 通过阻止泛素蛋白酶体降解全长 SHPRH 而在胶质瘤中发挥抑癌作用,然而由于检测技术限制, circRNA 的编码功能及其产物的生理病理作用仍未被充分解释。

表 1 预测 circRNA 编码潜能的工具

名称	功能简述	网址	参考文献
ORF Finder	从用户提交的序列中检索开放阅读框	http://bioinf.ibun.unal.edu.co/servicios/sms/orf_find.html	[37]
IRESite	提供经实验验证的内部核糖体进入位点信息	http://www.iresite.org	[38]
IRES finder	识别真核细胞中的内部核糖体进入位点	https://github.com/xiaofengsong/IRESfinder	[39]
CircCode	基于 Python 3 语言框架系统识别出环状 RNA 的编码能力	https://github.com/PSSUN/CircCode	[40]
CircPro	从高通量测序数据中发现环状 RNA 的编码能力	http://bis.zju.edu.cn/CircPro/	[41]
CircInteractome	检索内部核糖体进入位点片段	http://circinteractome.nia.nih.gov	[42]
circRNADb	提供内部核糖体进入位点和开放阅读框信息	http://reprod.njmu.edu.cn/circrnadb	[43]

1.2.3 调控转录和翻译

大部分 circRNA 位于细胞质^[5],但仍有部分 circRNA,尤其含有内含子的 circRNA 位于细胞核^[21,44],核内 circRNA 可参与转录调节。核内的 EIciRNA 与 U1 snRNP 相互作用,该复合物在启动子区与 RNA 聚合酶 II 复合体结合促进其来源基因的转录^[44](图 1G)。Ci-ANKRD52 和 ci-SIRT7 可与 RNA 聚合酶 II 复合体结合,敲降其表达后可以导致其来源基因的表达减少^[21]。如果 circRNA 包含了其来源基因的转录起始位点,那么其线性 RNA 就

很有可能没有起始密码子^[20], circRNA 的形成也可能因为打乱了线性 RNA 的结构从而导致蛋白质不能翻译或者只能产生无功能蛋白^[26](图 1H)。

1.2.4 与线性 RNA 竞争性剪切

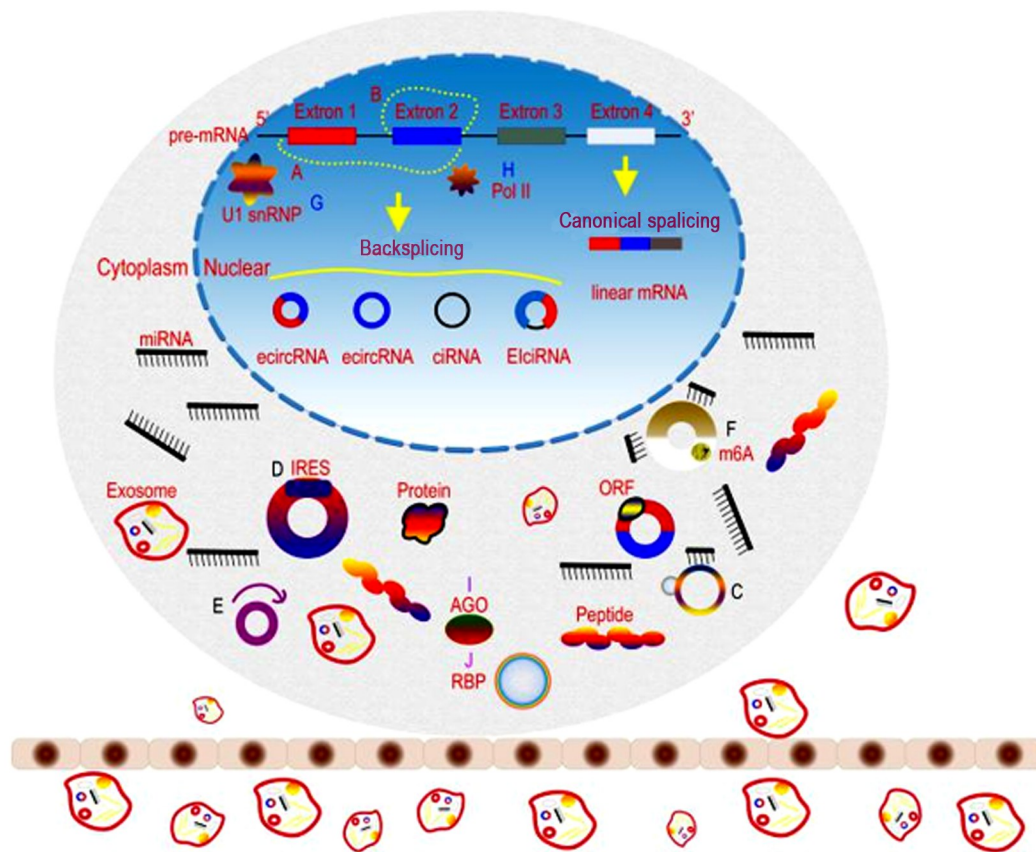
CircRNA 主要来源于 mRNA 前体的反向剪切,因此 circRNA 的成环与经典的 mRNA 前体线性剪切很有可能相互竞争同一套剪切机制。ZHANG 等人^[26]发现, circRNA 与其线性 RNA 表达呈负相关。当 MBL 蛋白过度表达时,将与侧翼内含子结合而促进环状 MBL 的表达,减少线

性MBL产生, circMbl结合过量的MBL蛋白,从而调节circRNA产生和经典剪切的平衡^[28]。

1.2.5 与蛋白质协作 CircRNA与蛋白结合后将影响该蛋白定位影响其功能,如circ-Foxo3与ID1和E2F1及HIF1a和FAK结合,使之停留在细胞质,抑制其作为转录因子的活性^[6]。ABDELMOHSEN等^[43]发现, circPABPN1结合HuR后,使后者不能与PABPN1 mRNA结合,从而抑制了HuR的翻译激活作用,使PABPN1转录水平降低。那么, circRNA是否作为不

同蛋白质相互作用的分子支架呢? 通过免疫共沉淀IMP3和RNA-seq技术检测,发现了IMP3相关circRNA^[46],但目前尚缺乏该circRNA调节IMP3功能的研究。

值得注意的是, YOU等^[47]研究发现, circRNA既不能吸附miRNA,也不能结合RBP和编码多肽。CircRNA究竟能在多大水平上发挥功能,影响机体病理生理过程,需要更多的研究。



A: circRNA主要环化模型即内含子配对环化(上游分支位点靠近下游受体位点,从而2'羟基基团攻击下游位点,游离的3'羟基基团攻击5'位点完成环化);B:套索驱动环化(mRNA前体剪切时下游分支位点腺苷酸2'羟基基团攻击上游剪切受体位点,通过2,5磷酸二酯键形成包含一个外显子的经典的套索结构,然后该套索结构进行内部的反向剪切,上游分支位点攻击下游剪切受体形成双重套索,于是下游外显子的3'羟基基团亲核攻击上游剪切受体位点,通过3,5磷酸二酯键完成环化);C: circRNA吸附miRNAs;D~F: circRNA编码蛋白质(D示插入IRES可引起circRNA翻译, E示滚环扩增, F示m6A修饰);G-H: circRNA调控转录和翻译(核内EiRNAs与U1 snRNP和RNA聚合酶II复合物相互作用调控靶基因转录和翻译);I-J: circRNA与蛋白质协作

图1 circRNA的产生(A、B)及其作用(C~J)模式图(参考文献[18]、[19]绘制)

2 circRNA在原发性肝癌中的作用

CircRNA参与广泛的基因生命过程,从转录、mRNA剪切、RNA降解到翻译都有circRNA参与,那么circRNA参与疾病的发生发展也是不容置疑的。在人类肿瘤中, circRNA具有与其来源基因相似的功能,因而可以通过其来源基因预测该circRNA的功能^[47]。在肿瘤和正常组织里具有差异表达的cir-

cRNA中,多种circRNA在肿瘤组织里都呈低表达^[14,48-49],并且某一circRNA在不同肿瘤中可呈高表达或低表达^[48,50-51]。比如has_circ_002059在胃癌组织中低表达,并且其血浆表达水平在术前和术后具有明显差异,其低表达与肿瘤远处转移、TNM分期、性别和年龄有关^[14]。Has_circ_001988和has_circ_104912分别在结直肠癌和喉癌中低表达,其表达水平与肿瘤分化程度和侵袭转移有关,表明circRNA可

以作为潜在的治疗靶标和生物标志物^[52-53]。与 cSMARCA5 在肝癌中的低表达不同, KONG 等人^[54]发现, circSMARCA5 在前列腺癌组织中高表达, 并且发挥原癌基因作用。这样截然相反的作用, 提示 circRNA 的功能是极其复杂的, 在不同组织中可能通过不同的机制发挥不同的作用或者通过相同机制发挥不同作用, 对 circRNA 进行时空特异性研究也是很有必要的。中国肝癌发病率高, 肝癌占肿瘤相关死因也高, 因此, 探索 circRNA 在肝癌中的作用, 将为肝癌的预防、诊断及治疗提供新的突破口。

2.1 原发性肝癌中具有抑癌作用的 circRNA

CircRNA 参与到肝癌的增殖、凋亡、侵袭和转移等过程中。HAN 等^[55]发现, 肝癌中 circMTO1 低表达者生存时间较高表达者短, circMTO1 可以作为肝癌不良预后的预测因子; circMTO1 可以通过吸附 miR-9 促进 p21 的表达, 阻碍细胞增殖和侵袭, 但是在肝癌组织中 circMTO1 表达是降低的。CircITCH 参与了喉癌、肺癌、胃癌和结直肠癌的发生发展, 在肝癌中该 circRNA 似乎也能作为预后生物标志物, 并且其单核苷酸多态性 rs10485505 和 rs4911154 与肝癌风险相关, 表示其可作为肝癌敏感性标志^[51]。肝癌组织中 circC3P1 呈低表达, 但 circC3P1 可通过吸附 miR-4641 促进 PCK1 表达, 发挥抑癌基因作用^[56]。CircCDK13 在多种肝癌细胞系中低表达, 过表达该 circRNA 后可以抑制肝癌细胞的侵袭转移能力, 并且改变细胞周期进程, 基因芯片分析发现其可能是通过 JAK/STAT 和 PI3K/AKT 通路发挥作用的^[10]。SMAD2 在肝癌的 EMT 过程中具有重要作用^[57], SMAD2 来源的 circSMAD2 可以被 TGF- β 诱导表达^[58]。ZHANG 等人^[59]发现, circSMAD2 吸附 miR-629, 可抑制肝癌的转移、侵袭和 EMT 过程。CircSMAD2 在肝内胆管癌中低表达, 抑制胆管癌细胞增殖, 提高吉西他滨和顺铂治疗的敏感性^[60]。

2.2 原发性肝癌中具有原癌基因作用的 circRNA

Cullin2 是多种 ECSE3 泛素蛋白酶体复合物的的重要组成部分, 降解泛素化的 HIF- α 而发挥抑癌作用^[61]。Twist1 通过结合启动子调控 EMT 相关基因, 如上调 Vimentin 表达^[62]。研究^[63]发现, Twist1 结合 Cullin2 启动子可以促进 Cullin2 转录和 circCullin2 表达, circCullin2 表达与 Twist1 水平正相关, 且可以促进 EMT 进程。肝癌组织中 circRBM23 表达上调, 并通过调节发挥抑癌作用的 miR-138 促进肝癌细胞增殖、迁移^[64]。Circ_0067934 通过 miR-1324/FZD5/Wnt/ β -catenin 信号通路影响肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 有望成为肝癌治疗的靶标^[65]。Has_circ_0005075 高表达与肝癌进展有关, 其具有高特异性、

敏感性和准确性的特点, 有望成为肝癌的潜在生物标志物^[66]。CiRS-7 高表达与肝癌微血管浸润有关^[67]。Circ-ZEB1.33/miR-200a/CDK6 促进肝癌的增殖, 组织和血清中高表达 circ-ZEB1.33 可以作为诊断肝癌和预后预测的标志物^[68]。图 2 简要描绘了肝细胞癌中的 circRNA 及其功能。

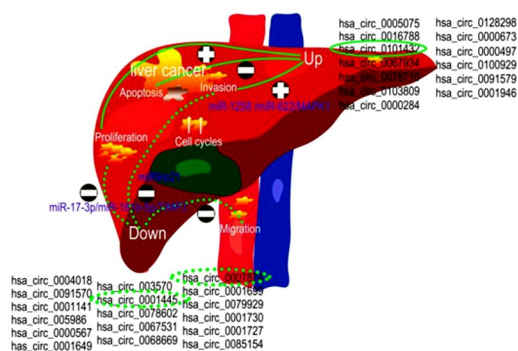


图 2 肝细胞癌中的 circRNA 及其功能

肿瘤的一大特征是逃避免疫监视, PD-1 抗体被用于肝癌的二线治疗^[69], 但疗效有限。CircMET 通过 miR-30-5p/Snail/dipeptidylpeptidase 4(DPP4)/CXCL10 轴诱导免疫抑制微环境形成, 在肝癌的发展中扮演着重要角色^[70]。肝癌患者中肿瘤浸润性淋巴细胞数量高者 hsa-circ-0064428 表达量降低, 并且与患者总体生存期和肿瘤大小、TNM 分期以及肿瘤分化程度呈负相关, 提示 hsa-circ-0064428 有望作为肝癌预后的生物标志物^[71]。

近年来, 外泌体在细胞间信号交流中的作用得到越来越多的诠释, 外泌体 circRNA 成为一大研究热点。研究^[72]发现, 外泌体 circ-100338 参与调节肝癌的血管形成和转移。来源于亚硝酸盐转化细胞的外泌体 circRNA-100284, 通过 miRNA-217/EZH2 通路调控细胞周期和增殖从而参与肝细胞的恶性转化^[73]。体脂率高的肝癌患者具有较高的外泌体 circ-DB 表达, 进一步研究发现, 外泌体 circ-DB 可以通过抑制 miR-34a 和激活去泛素化相关 USP7 的表达促进肝癌的生长以及降低 DNA 损伤水平^[74]。用 LM3 细胞系来源的外泌体 circPTGR1 处理肝癌 HepG2 和 97L 细胞后, 低转移潜能细胞的转移能力增加了, 这主要是因为 circPTGR1 可以与 MET 竞争性结合 miR449a 的种子区^[75]。由于外泌体广泛存在于体液中, 包括血液、尿液、唾液、乳汁等^[76], 探索外泌体 circRNA 在肿瘤及其微环境中的作用, 有望发现极具临床应用价值的 circRNA。

尽管 circRNA 在肝内胆管癌中的研究还较少, 但已有研究表明 circRNA 在胆管癌中有着重要作

用^[77-78]。中国肝炎感染人口众多,而肝癌患者大多会经历慢性肝炎-肝硬化-肝癌的发展过程,在发展成为肝癌前,circRNA是否参与这系列病理过程呢?探索circRNA在肝脏疾病中的功能及机制,在发展成为肝

癌前进行早期干预,发现其临床应用价值是很有意义的工作。表2列举了部分在肝细胞癌发生发展中的circRNA及其功能。

表2 肝细胞癌中的circRNA及其功能

circRNA	circBase ID	基因	染色体	表达	功能	机制	文献
hsa_circ_0005075	hsa_circ_0005075	EIF4G3	chr1	↑	增殖(+) 迁移(+) 侵袭(+)	miR-431	[66,79]
hsa_circ_0016788	hsa_circ_0016788	TRIM11	chr1	↑	增殖(+) 侵袭(+) 凋亡(-)	miR-486/CDK4	[80]
hsa_circ_005986	hsa_circ_005986	PRDM2	chr1	↓	增殖(-) 细胞周期(-)	miR-129-5p	[81]
hsa_circ_0067531	hsa_circ_0067531	PIK3CB	chr3	↓	影响CD90 ⁺ 细胞功能	影响CD90 ⁺ 细胞功能	[82]
hsa_circ_103561	hsa_circ_0068669	SENP5	chr3	↓	微血管浸润 TNM分期	文中未提及	[15]
circ_0067934	hsa_circ_0067934	PRKCI	chr3	↑	增殖(+) 迁移(+)	miR-1324/FZD5/Wnt/ β -catenin	[65]
hsa_circ_0078602	hsa_circ_0078602	SLC22A1	chr6	↓	文中未提及	文中未提及	[83]
has_circ_0078710	has_circ_0078710	THBS2	chr6	↑	增殖(+) 迁移(+) 侵袭(+)	miR-31/HDAC/CDK2	[84]
hsa_circ_0001649 / hsa_circ_0001599	has_circ_0001649	SHPRH	chr6	↓	增殖(-) 迁移(-) 侵袭(-) 凋亡(+)	MMP	[85]
circMTO1	hsa_circRNA_0007874/hsa_circRNA_104135	MTO1	chr6	↓	增殖(-) 侵袭(-)	miR-9/p21	[55]
circCDK13	hsa_circ_0001699	CDK13	chr7	↓	迁移(-) 侵袭(-)	JAK/STAT, PI3K/ATK	[10]
hsa_circ_0079929	hsa_circ_0079929	CDK13	chr7	↓	增殖(-) 细胞周期(-)	PI3K/AKT/mTOR	[86]
circ-EPHB4	hsa_circ_0001730	EPHB4	chr7	↓	凋亡(+) 迁移(-) 侵袭(-)	HIF-1 α (-)	[87]
circZKSCAN1	hsa_circ_0001727	ZKSCAN1	chr7	↓	增殖(-) 迁移(-) 侵袭(-)	未提及	[49]
circARSP91	hsa_circ_0085154	ARSP91	chr8	↓	增殖(-) 侵袭(-)	ADAR1	[88]
hsa_circ_003570	hsa_circ_003570	FAM53B	chr10	↓	文中未提及	未提及	[89]
circHIPK3	hsa_circ_0000284	HIPK3	chr11	↑	增殖(+)	miR-124/ AQP3	[90]

续表 2

circRNA	circBase ID	基因	染色体	表达水平	功能	机制	文献
hsa_circ_101280/ hsa_circ_0100929/ hsa_circ_SLAIN1	hsa_circ_0100929	SLAIN1	chr13	↑	增殖 (+) 凋亡 (-)	miR-375/JAK2	[91]
circ_000839	-	SLAIN1	chr13	↑	迁移 (+) 侵袭 (+)	miR-200b	[92]
circSETD3	hsa_circ_0000567/ hsa_circRNA_101436	SETD3	chr14	↓	增殖 (+) G1/S 阻滞	miR-421/MAPK14	[93]
hsa_circ_0101432/ hsa_circ_RPPH1	hsa_circ_0101432	RPPH1	chr14	↑	增殖 (+) 侵袭 (+) 凋亡 (-)	miR-1258 /miR-622/ MAPK1	[94]
hsa_circ_0103809	hsa_circ_0103809	AP4E1	chr15	↑	增殖 (+) 迁移 (+) 凋亡 (-)	miR-490-5p/SOX2	[95]
hsa_circ_0128298	hsa_circ_0128298	SPINK1	chr15	↑	总体生存期短	文中未提及	[96]
hsa_circ_0000673	hsa_circ_0000673	RSL1D1	chr16	↑	增殖 (+) 侵袭 (+)	miR-767-3p/SET	[97]
hsa_circ_0004018	hsa_circ_0004018	SMYD4	chr17	↓	文中未提及	文中未提及	[98]
circ-ITCH	hsa_circ_0001141	ITCH	chr20	↓	生存期长	SNP	[51]
hsa_circ_0091579	hsa_circ_0091579	GPC3	chrX	↑	预后差	文中未提及	[16]
hsa_circ_0091570	hsa_circ_0091570	MBNL3	chrX	↓	增殖 (-) 迁移 (-) 凋亡 (+)	miR-1307/ISM1	[99]
Cdr1as	hsa_circ_0001946	CDR1	chrX	↑	微血管浸润 增殖 (+) 侵袭 (+)	miR-7/ CCNE1/PIK3CD	[67,100]

- :抑制;+:促进;↑:上调;↓:下调

2.3 circRNA 在原发性肝癌中的临床应用价值及其前景

由于肝癌起病隐匿,早期发现手段有限,以至于患者确诊时多数已经处于晚期,失去进行根治性手术的机会。进展期肝癌治疗以化疗为主,虽然化疗药物如激酶抑制剂索拉非尼可以延长总体生存期^[101-102],但其治疗作用仍难以满足医生和患者的期待。因此急需找到能够对肝癌进行早期发现和预测预后的生物标志物以及进行干预的有效靶点,以提高患者生存时间和生活质量。CircRNA 在组织和体液中均有表达,其表达量高且稳定,并且具有组织特异性,因此有望成为疾病早期发现、诊疗及预后预测的分子标志物。

有研究^[103]表明,在早期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中 circ-CDYL 高表达,抑制其表达后可以阻碍干细胞特征表达和肿瘤生长,circ-CDYL 单独或者联合 HDGF 和 HIF1AN 可以作为 HCC 早期

发现的独立标志物,其早期诊断价值优于 AFP。对血清、血浆和外周血单核细胞中的 circRNA 进行检测似乎可以作为非侵入性诊断 HCC 的手段^[104-106],如 HCC 中 circ-104075 的 ROC 面积为 0.973,敏感性为 96.0%,特异性为 98.3%^[104]。在 MATBOLI 等^[105]的研究中发现,联合检测 hsa_circ_00224、hsa_circ_00520 和 hsa_circ_00156 对 HCC 诊断的有效性、特异性均高于 AFP,其中 hsa_circ_00520 还与无复发生存有关。

Circ-BIRC6 表达与 HCC 的 TNM 分期和微血管浸润有关^[107],hsa-circ-0046600 及 circC3P1 表达不仅与 TNM 分期和微血管浸润有关,还与肿瘤大小有关^[108-109]。CircTRIM33-12 低表达可以作为 HCC 术后总体生存和无复发生存的独立危险因素^[110]。

研究^[111-112]发现,circRNA_101505 吸附 miR-103 从而促进 NOR1 表达,增加 HCC 对顺铂治疗的敏感性;CircARSP91 可以增加 HCC 对 NK 细胞的敏感性,在肿瘤免疫中发挥作用,提示 circRNA 在 HCC 免疫

治疗中的作用不容忽视。对肝内胆管癌中 circSMAD2 的研究^[60]发现, circSMAD2 可以提高肿瘤细胞对吉西他滨和顺铂治疗的敏感性, 有望成为检测疾病进展和预后的生物标志物。

尽管对原发性肝癌中 circRNA 功能及其机制进行的研究较多, 也有不少研究者提出 circRNA 具有作为诊断、预后预测及潜在治疗靶点的生物标志物的潜能, 但因研究样本较少, 如需其作为生物标志物应用到临床实践中尚需在不同人群中进行更大样本研究。目前尚未见以 circRNA 为治疗靶点的药物研究报道。干预 circRNA 表达量或者影响其功能, 比如翻译能力, 是否影响疾病转归也是值得探索的问题。靶向具有促癌作用的 circRNA 或者外源性表达具有抑癌作用的 circRNA, 或者利用其海绵吸附功能作为载体将具有治疗效应的分子递送到体内进行靶向治疗, 将增加个体化治疗方式的选择范围。对 circRNA 不同作用模式的深入研究了解, 有望发展精准化治疗模式。

3 展 望

CircRNA 是近年来的研究热点, 发现 circRNA 可编码蛋白具有里程碑式意义。从发现到功能研究无不吸引着众多研究者的视线, 但是对其研究主要集中在其环化方式和 ceRNA 机制, 目前仍有许多问题需要一一解决。CircRNA 尚无统一命名规则, 主要命名方式有 circBase ID 和 circ+ 宿主基因名。将 circRNA 统一命名将会大大方便以后的研究。目前用于发现 circRNA 的方法, 比如 RNA-seq, 受 RNA 质量影响, 并且不同生物信息学分析方法也使得 circRNA 的发现存在假阳性或者假阴性。CircRNA 的验证手段主要是 RT-qPCR, 反转录时如果发生模板转换将会使结果可信度降低。不同 circRNA 对 RNase R 耐受性差异大, 在用 RNase R 验证其环状结构时, 耐受性差的分子将出现假阴性。对 circRNA 翻译功能的研究还较少, 除了其编码蛋白质能力不一而足外, 目前预测和鉴定其编码蛋白质或多肽的手段也仍然有限。提高 circRNA 的检测、验证、功能分析手段是亟待解决的问题。探索 circRNA 在肝癌发生前阶段, 比如慢性肝炎、肝硬化中的作用及机制, 在疾病发展成为肝癌前进行早期干预甚至预防, 将极大减轻肝癌带来的经济压力和社会负担。CircRNA 在原发性肝癌的发生发展中具有重要作用, 在众多的 circRNA 中找到发挥关键作用的分子任重而道远。

[参 考 文 献]

[1] KOLAKOFSKY D. Isolation and characterization of Sendai virus

DI-RNAs[J]. Cell, 1976, 8(4): 547-555. DOI: 10.1016/0092-8674(76)90223-3.

- [2] COCQUERELLE C, MASCREZ B, HÉTUIN D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. FASEB J, 1993, 7(1): 155-160. DOI: 10.1096/fasebj.7.1.7678559.
- [3] CAPEL B, SWAIN A, NICOLIS S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis[J]. Cell, 1993, 73(5): 1019-1030. DOI:10.1016/0092-8674(93)90279-Y.
- [4] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338. DOI:10.1038/nature11928.
- [5] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. RNA, 2013, 19(2): 141-157. DOI:10.1261/rna.035667.112.
- [6] DU W W, YANG W N, CHEN Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses[J]. Eur Heart J, 2017, 38(18): 1402-1412. DOI:10.1093/eurheartj/ehw001.
- [7] GENG H H, LI R, SU Y M, et al. The Circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression[J/OL]. PloS one, 2016, 11(3): e0151753[2020-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26998750/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0151753.
- [8] ZHANG M L, HUANG N N, YANG X S, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis[J]. Oncogene, 2018, 37(13): 1805-1814. DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9.
- [9] ZHANG M L, ZHAO K, XU X P, et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma[J]. Nat Commun, 9(1): 4475. DOI:10.1038/s41467-018-06862-2.
- [10] LIN Q, LING Y B, JCHEN J W, et al. Circular RNA circCDK13 suppresses cell proliferation, migration and invasion by modulating the JAK/STAT and PI3K/AKT pathways in liver cancer[J]. Int J Oncol, 2018, 53(1): 246-256. DOI: 10.3892/ijo.2018.4371.
- [11] YANG L, FU J R, ZHOU Y F. Circular RNAs and their emerging roles in immune regulation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619334/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02977.
- [12] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. Nature, 2013, 495(7441): 384-388. DOI:10.1038/nature11993.
- [13] YANG Z G, AWAN F M, DU W W, et al. The circular RNA interacts with STAT3, increasing its nuclear translocation and wound repair by modulating DNMT3a and miR-17 function[J]. Mol Ther, 2017, 25(9): 2062-2074. DOI:10.1016/j.ymthe.2017.05.022.
- [14] LI P F, CHEN S C, CHEN H L, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2015, 444: 132-136. DOI:10.1016/j.cca.2015.02.018.
- [15] YAO T, CHEN Q Q, SHAO Z W, et al. Circular RNA 0068669 as a new biomarker for hepatocellular carcinoma metastasis[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(8): e22572. DOI:10.1002/jcla.22572.
- [16] ZHANG C X, ZHANG C Y, LIN J M, et al. Circular RNA Hsa_Circ_0091579 serves as a diagnostic and prognostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1): 290-300. DOI:10.1159/000495230.

- [17] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [18] FU L Y, JIANG Z L, LI T W, et al. Circular RNAs in hepatocellular carcinoma: functions and implications [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 3101-3109. DOI: 10.1002/cam4.1574.
- [19] ZHANG Z C, GUO X L, LI X. The novel roles of circular RNAs in metabolic organs [J]. *Genes Dis*, 2017, 5(1): 16-23. DOI: 10.1016/j.gendis.2017.12.002.
- [20] JECK W R, SHARPLESS N E. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5): 453-461. DOI:10.1038/nbt.2890.
- [21] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806. DOI:10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [22] SALZMAN J, CHEN R E, OLSEN M N, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J/OL]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777[2020-06-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24039610/>. DOI:10.1371/journal.pgen.1003777.
- [23] BARRETT S P, WANG P L, SALZMAN J. Circular RNA biogenesis can proceed through an exon-containing lariat precursor[J/OL]. *eLife*, 2015, 4: e07540[2020-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26057830/>. DOI:10.7554/eLife.07540.
- [24] BARRETT S P, SALZMAN J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. *Development*, 2016, 143(11): 1838-1847. DOI:10.1242/dev.128074.
- [25] GUO J U, AGARWAL V, GUO H L, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 1-14. DOI:10.1186/s13059-014-0409-z.
- [26] ZHANG X O, WANG H B, ZHANG Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 134-147. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.001.
- [27] IVANOV A, MEMCZAK S, WYLER E, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(2): 170-177. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.019.
- [28] ASHWAL-FLUSS R, MEYER M, PAMUDURTI N R, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66. DOI:10.1016/j.molcel.2014.08.019.
- [29] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [30] BEZZI M, GUARNERIO J, PANDOLFI P P. A circular twist on microRNA regulation[J]. *Cell Res*, 2017, 27(12): 1401-1402. DOI: 10.1038/cr.2017.136.
- [31] PAMUDURTI N R, BARTOK O, JENS M, et al. Translation of circRNAs[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 9-21. e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021.
- [32] WANG Y, WANG Z F. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs[J]. *RNA*, 2015, 21(2): 172-179. DOI: 10.1261/rna.048272.114.
- [33] CHEN C Y, SARNOW P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs[J]. *Science*, 1995, 268(5209): 415-417. DOI: 10.1126/science.7536344.
- [34] ABE N, MATSUMOTO K, NISHIHARA M, et al. Rolling circle translation of circular RNA in living human cells[J]. *Sci Rep*, 5(1): 16435. DOI:10.1038/srep16435.
- [35] YANG Y, FAN X, MAO M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N₆-methyladenosine[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-641. DOI:10.1038/cr.2017.31.
- [36] LEGNINI I, DI TIMOTEO G, ROSSI F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 22-37.e9. DOI:10.1016/j.molcel.2017.02.017.
- [37] STOTHARD P. The sequence manipulation suite: JavaScript programs for analyzing and formatting protein and DNA sequences[J]. *BioTechniques*, 2000, 28(6): 1102-1104. DOI:10.2144/00286ir01.
- [38] MOKREJŠ M, MAŠEK T, VOPÁLENSKÝ V, et al. IRESite—a tool for the examination of viral and cellular internal ribosome entry sites[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(suppl 1): D131-D136. DOI:10.1093/nar/gkp981.
- [39] ZHAO J, WU J, XU T Y, et al. IRESfinder: Identifying RNA internal ribosome entry site in eukaryotic cell using framed k-mer features[J]. *J Genet Genom*, 2018, 45(7): 403-406. DOI: 10.1016/j.jgg.2018.07.006.
- [40] SUN P S, LI G L. CircCode: a powerful tool for identifying circRNA coding ability[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 981. DOI:10.3389/fgene.2019.00981.
- [41] MENG X W, CHEN Q, ZHANG P J, et al. CircPro: an integrated tool for the identification of circRNAs with protein-coding potential [J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(20): 3314-3316. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx446.
- [42] PANDA A C, DUDEKULA D B, ABDELMOHSEN K, et al. Analysis of circular RNAs using the web tool circInteractome[J]. *Circ RNAs*, 2018, 1724: 43-56. DOI:10.1007/978-1-4939-7562-4_4.
- [43] CHEN X P, HAN P, ZHOU T, et al. circRNADb: a comprehensive database for human circular RNAs with protein-coding annotations [J]. *Sci Rep*, 6(1): 34985. DOI:10.1038/srep34985.
- [44] LI Z Y, HUANG C, BAO C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256. DOI:10.1038/nsmb.2959.
- [45] ABDELMOHSEN K, PANDA A C, MUNK R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by CircPABPN1[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3): 361-369. DOI:10.1080/15476286.2017.1279788.
- [46] SCHNEIDER T, HUNG L H, SCHREINER S, et al. CircRNA-protein complexes: IMP3 protein component defines subfamily of circRNPs[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31313. DOI:10.1038/srep31313.
- [47] YOU X, VLATKOVIC I, BABIC A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 603-510. DOI: 10.1038/nn.3975.
- [48] HUANG G L, ZHU H, SHI Y X, et al. Cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the wnt/ β -catenin pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131225. DOI: 10.1371/journal.pone.0131225.
- [49] YAO Z C, LUO J Y, HU K P, et al. ZKSCAN₁ gene and its related circular RNA (circZKSCAN₁) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(4): 422-437. DOI:10.1002/1878-

- 0261.12045.
- [50] WAN L, ZHANG L, FAN K, et al. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1579490. DOI: 10.1155/2016/1579490.
- [51] GUO W Z, ZHANG J K, ZHANG D Y, et al. Polymorphisms and expression pattern of circular RNA circ-ITCH contributes to the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (29): 48169-48177. DOI:10.18632/oncotarget.18327.
- [52] WANG X N, ZHANG Y, HUANG L, et al. Decreased expression of hsa_circ_001988 in colorectal cancer and its clinical significances [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 16020-16025.
- [53] XUAN L J, QU L M, ZHOU H, et al. Circular RNA: a novel biomarker for progressive laryngeal cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 932-939.
- [54] KONG Z, WAN X C, ZHANG Y L, et al. Androgen-responsive circular RNA circSMARCA5 is up-regulated and promotes cell proliferation in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3): 1217-1223. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.07.162.
- [55] HAN D, LI J X, WANG H M, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1151-1164. DOI: 10.1002/hep.29270.
- [56] ZHONG L H, WANG Y Y, CHENG Y, et al. Circular RNA circC3P1 suppresses hepatocellular carcinoma growth and metastasis through miR-4641/PCK1 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(4): 1044-1049. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.221.
- [57] HELDIN C H, MOUSTAKAS A. Role of smads in TGF β signaling [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 21-36. DOI:10.1007/s00441-011-1190-x.
- [58] CONN S J, PILLMAN K A, TOUBIA J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. *Cell*, 2015, 160 (6): 1125-1134. DOI:10.1016/j.cell.2015.02.014.
- [59] ZHANG X W, LUO P, JING W, et al. circSMAD2 inhibits the epithelial-mesenchymal transition by targeting miR-629 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 2853-2863. DOI: 10.2147/OTT.S158008.
- [60] LU Q, FANG T. Circular RNA SMARCA5 correlates with favorable clinical tumor features and prognosis, and increases chemotherapy sensitivity in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(4): e23138. DOI:10.1002/jcla.23138.
- [61] CAI W J, YANG H F. The structure and regulation of Cullin 2 based E3 ubiquitin ligases and their biological functions[J]. *Cell Div*, 2016, 11: 7. DOI:10.1186/s13008-016-0020-7.
- [62] SHIBUE T, WEINBERG R A. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(10): 611-629. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.44.
- [63] MENG J, CHEN S, HAN J X, et al. Twist1 regulates vimentin through Cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15): 4150-4162. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-3009.
- [64] WANG B Y, CHEN H W, ZHANG C F, et al. Effects of hsa_circRBM23 on hepatocellular carcinoma cell viability and migration as produced by regulating miR-138 expression[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2018, 33(5): 194-202. DOI:10.1089/cbr.2017.2424.
- [65] ZHU Q, LU G Y, LUO Z H, et al. CircRNA circ_0067934 promotes tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma through regulation of miR-1324/FZD5/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 626-632. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.119.
- [66] SHANG X C, LI G Z, LIU H, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals that hsa_circ_0005075, a new circular RNA biomarker, is involved in hepatocellular carcinoma development[J]. *Medicine*, 2016, 95(22): e3811. DOI:10.1097/MD.0000000000003811.
- [67] XU L L, ZHANG M, ZHENG X B, et al. The circular RNA ciRS-7 (Cdr1as) acts as a risk factor of hepatic microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (1): 17-27. DOI:10.1007/s00432-016-2256-7.
- [68] GONG Y H, MAO J Z, WU D, et al. Circ-ZEB1.33 promotes the proliferation of human HCC by sponging miR-200a-3p and upregulating CDK6[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12935-018-0602-3.
- [69] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [70] HUANG X Y, ZHANG P F, WEI C Y, et al. Circular RNA circMET drives immunosuppression and anti-PD1 therapy resistance in hepatocellular carcinoma via the miR-30-5p/snail/DPP4 axis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 92. DOI:10.1186/s12943-020-01213-6.
- [71] WENG Q Y, CHEN M J, LI M Q, et al. Global microarray profiling identified hsa_circ_0064428 as a potential immune-associated prognosis biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1): 32-38. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105440. [Link-Out]
- [72] HUANG X Y, HUANG Z L, HUANG J, et al. Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing invasiveness and angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 1-16. DOI:10.1186/s13046-020-1529-9.
- [73] DAI X Y, CHEN C, YANG Q L, et al. Exosomal circRNA_100284 from arsenite-transformed cells, via microRNA-217 regulation of EZH2, is involved in the malignant transformation of human hepatic cells by accelerating the cell cycle and promoting cell proliferation[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 454. DOI:10.1038/s41419-018-0485-1.
- [74] ZHANG H Y, DENG T, GE S H, et al. Exosome circRNA secreted from adipocytes promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting deubiquitination-related USP7[J]. *Oncogene*, 2019, 38 (15): 2844. DOI:10.1038/s41388-018-0619-z.
- [75] WANG G Y, LIU W, ZOU Y, et al. Three isoforms of exosomal circPTGR1 promote hepatocellular carcinoma metastasis via the miR449a-MET pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 432-445. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.12.062.
- [76] WANG Y X, LIU J B, MA J F, et al. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 1-10. DOI:10.1186/s12943-019-1041-z.
- [77] JIANG X M, LI Z L, LI J L, et al. A novel prognostic biomarker for cholangiocarcinoma: circRNA Cdr1as[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 365-371. DOI:10.26355/eurrev_201801_14182.

- [78] WANG S M, HU Y L, LV X, et al. Circ-0000284 arouses malignant phenotype of cholangiocarcinoma cells and regulates the biological functions of peripheral cells through cellular communication[J]. *Clin Sci Lond Engl*, 2019, 133(18): 1935-1953. DOI: 10.1042/CS20190589.
- [79] LI M F, LI Y H, HE Y H, et al. Emerging roles of hsa_circ_0005075 targeting miR-431 in the progress of HCC[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 848-858. DOI:10.1016/j.biopha.2018.01.150.
- [80] GUAN Z, TAN J, GAO W, et al. Circular RNA hsa_circ_0016788 regulates hepatocellular carcinoma tumorigenesis through miR-486/CDK4 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(1): 500-508. DOI: 10.1002/jcp.26612.
- [81] FU L Y, CHEN Q Q, YAO T, et al. Hsa_circ_0005986 inhibits carcinogenesis by acting as a miR-129-5p sponge and is used as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 43878-43888. DOI:10.18632/oncotarget.16709.
- [82] ZHANG K T, CHE S Y, SU Z, et al. CD90 promotes cell migration, viability and sphere-forming ability of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 946-954. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3314.
- [83] KOU P S, ZHANG C Y, LIN J M, et al. Circular RNA hsa_circ_0078602 may have potential as a prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 2091-2098. DOI:10.3892/ol.2018.9863.
- [84] XIE B H, ZHAO Z X, LIU Q Q, et al. CircRNA has_circ_0078710 acts as the sponge of microRNA-31 involved in hepatocellular carcinoma progression[J]. *Gene*, 2019, 683: 253-261. DOI: 10.1016/j.gene.2018.10.043.
- [85] ZHANG X W, QIU S L, LUO P, et al. Down-regulation of hsa_circ_0001649 in hepatocellular carcinoma predicts a poor prognosis[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 22(1): 135-142. DOI: 10.3233/cbm-171109.
- [86] ZHENG H F, CHEN T F, LI C, et al. A circular RNA hsa_circ_0079929 inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 443-454. DOI:10.2147/CMAR.S189338.
- [87] TAN Y H, DU B Y, ZHAN Y J, et al. Antitumor effects of circ-EPHB4 in hepatocellular carcinoma via inhibition of HIF-1 α [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(6): 875-886. DOI:10.1002/mc.22976.
- [88] SHI L, YAN P J, LIANG Y L, et al. Circular RNA expression is suppressed by androgen receptor (AR)-regulated adenosine deaminase that acts on RNA (ADAR1) in human hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(11): e3171[2019-06-22]. <https://www.nature.com/articles/cddis2017556>. DOI:10.1038/cddis.2017.556.
- [89] FU L Y, WU S D, YAO T, et al. Decreased expression of hsa_circ_0003570 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): e22239[2019-06-22]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.22239>. DOI: 10.1002/jcla.22239.
- [90] CHEN G W, SHI Y T, LIU M M, et al. circHIPK₃ regulates cell proliferation and migration by sponging miR-124 and regulating AQP3 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 9(2): 175. DOI:10.1038/s41419-017-0204-3.
- [91] CAO S, WANG G H, WANG J, et al. Hsa_circ_101280 promotes hepatocellular carcinoma by regulating miR-375/JAK2[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(2): 218-228. DOI:10.1111/imcb.12213.
- [92] WANG B G, LI J S, LIU Y F, et al. MicroRNA-200b suppresses the invasion and migration of hepatocellular carcinoma by downregulating RhoA and circRNA_000839[J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(7): 1010428317719577. DOI:10.1177/1010428317719577.
- [93] XU L L, FENG X F, HAO X Y, et al. CircSETD3 (Hsa_circ_0000567) acts as a sponge for microRNA-421 inhibiting hepatocellular carcinoma growth[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 98. DOI:10.1186/s13046-019-1041-2.
- [94] ZOU H B, XU X G, LUO L Y, et al. Hsa_circ_0101432 promotes the development of hepatocellular carcinoma (HCC) by adsorbing miR-1258 and miR-622[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(19): 2398-2413. DOI:10.1080/15384101.2019.1618120.
- [95] CAI H, HU B, JI L, et al. Hsa_circ_0103809 promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting miR-490-5p_SOX2 signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(6): 1690-1702.
- [96] CHEN D W, ZHANG C Y, LIN J M, et al. Screening differential circular RNA expression profiles reveal that hsa_circ_0128298 is a biomarker in the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1275-1283. DOI: 10.2147/CMAR.S166740.
- [97] JIANG W D, WEN D C, GONG L L, et al. Circular RNA hsa_circ_0000673 promotes hepatocellular carcinoma malignance by decreasing miR-767-3p targeting SET[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(2): 211-216. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.04.041.
- [98] FU L Y, YAO T, CHEN Q Q, et al. Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 58405-58416. DOI:10.18632/oncotarget.16881.
- [99] WANG Y G, WANG T, DING M, et al. Hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307[J]. *Cancer Lett*, 2019, 460: 128-138. DOI:10.1016/j.canlet.2019.06.007.
- [100] YU L, GONG X J, SUN L, et al. The circular RNA Cdr1as act as an oncogene in hepatocellular carcinoma through targeting miR-7 expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158347. DOI: 10.1371/journal.pone.0158347.
- [101] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390. DOI:10.1056/nejmoa0708857.
- [102] CHENG A L, KANG Y K, CHEN Z D, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- [103] WEI Y P, CHEN X, LIANG C, et al. A noncoding regulatory RNAs network driven by circ-CDYL Acts specifically in the early stages hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 130-147. DOI:10.1002/hep.30795.
- [104] ZHANG X, XU Y F, QIAN Z J, 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. DOI:10.1038/s41419-018-1132-6.
- [105] MATBOLI M, SHAFEI A E, ALI M A, et al. circRNAs (hsa_circ_

- 00156, hsa_circ_000224, and hsa_circ_000520) are novel potential biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 7711-7724. DOI:10.1002/jcb.28045.
- [106] LEI B, ZHOU J, XUAN X Y, et al. Circular RNA expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients by sequence analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1423-1433. DOI:10.1002/cam4.2010.
- [107] YANG G S, WANG X, LIU B Q, et al. circ-BIRC6, a circular RNA, promotes hepatocellular carcinoma progression by targeting the miR-3918/Bcl2 axis[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(9): 976-989. DOI: 10.1080/15384101.2019.1601477.
- [108] ZHAI Z S, FU Q, LIU C J, et al. Emerging roles of hsa-circ-0046600 targeting the miR-640/HIF-1 α signalling pathway in the progression of HCC[J]. *OncoTargets Ther*, 2019, 12: 9291-9302. DOI:10.2147/ott.s229514.
- [109] ZHONG L H, WANG Y Y, CHENG Y, et al. Circular RNA circC3P1 suppresses hepatocellular carcinoma growth and metastasis through miR-4641/PCK1 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(4): 1044-1049. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.221.
- [110] ZHANG P F, WEI C Y, HUANG X Y, et al. Circular RNA circ-TRIM33-12 acts as the sponge of microRNA-191 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 1-15. DOI:10.1186/s12943-019-1031-1.
- [111] LUO Y W, FU Y F, HUANG R, et al. CircRNA_101505 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to cisplatin by sponging miR-103 and promotes oxidoreductase domain-containing protein 1 expression[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5(1): 121. DOI:10.1038/s41420-019-0202-6.
- [112] MA Y M, ZHANG C J, ZHANG B, et al. circRNA of AR-suppressed PABPC₁ 91 bp enhances the cytotoxicity of natural killer cells against hepatocellular carcinoma via upregulating UL16 binding protein 1[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 388-397. DOI:10.3892/ol.2018.9606.

[收稿日期] 2020-02-20

[修回日期] 2020-08-12

[本文编辑] 黄静怡