

环状RNA和癌症

Circular RNA and cancer

余昊 综述;王刚,孙备 审阅(哈尔滨医科大学附属第一医院 普外二科,黑龙江 哈尔滨 150000)

[摘要] 环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类新近发现的内源性非编码RNA,具有闭合环状结构,由RNA剪切而成。随着高通量测序技术和生物信息学技术的发展, circRNA不再被认为是RNA剪切过程中的随机产物,其生物学意义和功能受到越来越多的重视。 circRNA不具有5'端帽子和3'端poly(A)尾结构,所以其结构较其他非编码RNA稳定。 circRNA与多种肿瘤的发生发展密切相关,因此被认为可能是一种新型生物标志物及治疗靶点。本文就 circRNA的特征、形成机制、生物学功能与恶性肿瘤的相关性进行综述,并对具有代表性的肿瘤环状RNA调控机制进行概括总结。

[关键词] 环状RNA;肿瘤;形成机制;生物学功能

[中图分类号] R394; R730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0940-05

环状RNA(circular RNA, circRNA)是在1976年从病毒中被发现的一种具有闭环结构的非编码RNA。STEVEN等^[1]运用电子显微镜在猴和人类细胞中发现了 circRNA。 circRNA、微小RNA(miRNA)和长链非编码RNA(lncRNA)等共同构成了非编码RNA家族,与编码RNA一样,在细胞的各项生命进程中起着重要作用。本文就 circRNA的研究进展及其与多种癌症相关性进行了综述。

1 环状RNA的形成方式

一直以来,人们都认为 circRNA是一种在基因转录过程中的随机产物,但是随着人们对其研究的深入以及基因组测序技术的发展,对 circRNA的形成方式有了进一步的认识。根据 circRNA剪接来源的不同,将其分为外显子环化 circRNA(exonic circRNAs, ecircRNA)、内含子环化形成的 circRNA(intronic circRNA, icirRNAs)及外显子-内含子 circRNA(exonic-intronic circRNA, e-icirRNA)^[2]。

1.1 ecirRNAs的形成

ecirRNAs形成过程中的机制有2种解释:套索驱动环化(lariat driven circularization)和内含子配对环化(intron pairing driven circularization)。前者认为线性RNA在转录过程中RNA部分折叠,不相邻的外显子靠近,发生外显子跳跃(exon skipping),形成的套索中间体进一步剪接产生 ecirRNA;后者则认为侧翼内含子通过反向互补序列配对形成环状结构,然后剪切去除内含子并连接外显子,最终形成 ecirRNA^[3]。

1.2 icirRNAs的形成

icirRNA的形成与 ecirRNA的形成方式不尽相

同。能够形成 icirRNAs的序列在5'剪切位点需要有GU富集元件,3'剪切位点有C富集元件。在反向剪切的过程中,这2个片段相互配对形成环状结构。之后剪切位点将序列中多余的外显子和内含子序列剪切掉,剩余的内含子形成 icirRNA^[3]。

1.3 e-icirRNAs的形成

近年来,有学者^[3]发现环化外显子中间保留有内含子,称其为 e-icirRNA,当2个以上的外显子在环化时,它们之间的内含子可能滞留其中,最终形成既有外显子又有内含子的 e-icirRNA。

2 circRNA的生物学特征

circRNA种类丰富,广泛存在于真核细胞中。对多种生物的基因组研究提示,超过10万种 circRNA普遍存在于病毒、线虫、果蝇到斑马和人类的细胞内。在人类成纤维细胞中, circRNA的含量是线性RNA的10倍。细胞内外显子 circRNA占多数,内含子和外显子内含子共同产生的 circRNA仅占总数的2%;并且 circRNA具有时空特异性,在不同的组织和细胞中, circRNA的种类和含量差异很大^[4]。

另有研究^[5]证明, circRNA的表达量不依赖于母基因的表达,而是随着细胞的发育衰老而变化,如 CIRS-7只在人脑组织中表达量高,在其他组织中则

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81670583)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81670583)

[作者简介] 余昊(1994-),男,硕士生,主要从事胰腺癌的基础与临床研究, E-mail: haozaisx@163.com

[通信作者] 孙备(SUN Bei, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤的基础与临床研究, E-mail: sunbei70@tom.com

丰度低;在不同发育时期的线虫胚胎细胞中, circRNA 种类及相对表达量均存在显著差异;时空特异性是 circRNA 具有特定功能的证据。越来越多的研究^[6-7]证实,拥有特定元件如 m6a、IRES 的 circRNA 可以翻译为多肽,这可能是生物体内一个常见的生物进程,虽然大部分多肽的生物学意义依然不明确。应该引起注意的是大部分 circRNA 具有较强进化保守性,不同物种间也存在一定的相似性,这可能代表着 circRNA 在生物体内的重要功能,但是内含子 circRNA 的保守性较差^[8]。

与线性 RNA 不同, circRNA 没有游离的 3' 和 5' 端,因此不易于被核酸外切酶识别和水解。张小梅等^[9]发现,用放线菌素 D 处理后, circRNA 的半衰期超过 48 h,而与其对应的母基因半衰期则短一半以上。由于这种稳定的特性,相较于线性 RNA, circRNA 被认为是一种更理想的疾病诊治标志物^[10-11]。

3 环状 RNA 研究的主要数据库

随着对 circRNA 研究的深入以及高通量测序技术的高速发展,许多新的 circRNA 数据库应运而生。Circbase 和 Deepbase 数据库包含多个生物种属的超过 15 万个 circRNA 基因组和成熟的 circRNA 序列^[12-13]。CircIncRNA 可以自主提交环状 RNA 测序数据,在线分析结果,绘制测序结果的基因功能富集分析 GO 和 KEGG 通路图、RNA 结合蛋白网络图和 miRNA 网络图等^[14]。CircIncRNA 和 CircRNAbase 数据库可以检索到 circRNA 序列、基因组注释、表达情况及其可能参与的 ceRNA 网络^[15]。CircInterome 数据库囊括了部分 circRNA 及其对应的 PCR 引物和 siRNA 的序列,也可用于预测部分 circRNA 的 RBP 序列。除这些以外, circRNA_finder、CIRCexplorer、DCC、MapSplice、Segemehl、find-Circ 和 UROBORUS 都是基于二代测序技术的在线 circRNA 序列数据库。熟练运用这些数据库为 circRNA 研究提供了参照和便利。

4 circRNA 的功能及调控机制

4.1 circRNA 与 miRNA 相互作用

多数 circRNA 含有 miRNA 反应元件(microRNA response element, MRE),其作用是结合特定的 miRNA,因此, circRNA 可以作为高效竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA),通过吸附 miRNA 从而解除 miRNA 对靶基因的抑制作用。目前 circRNA 生物学功能热门的研究方向就是它的 miRNA 海绵作用^[5, 16]。

circRNA 小脑变性相关蛋白 1 反义转录物(cir-

cRNACIRS-7/CDR1as)是最早被发现的以 miRNA 海绵形式调控基因表达的 circRNA。CIRS-7 由 CDR1 基因以反向剪切形式产生的。它有超过 70 个 miRNA 结合位点,是 miRNA-7 和 miRNA-671 等的抑制剂。在 AGO2 蛋白的介导下 miRNA-671 和 CIRS7 结合,释放 miRNA-7。该研究^[16]表明, circRNA 起到了一个中间体的作用,通过制衡了 miRNA-7 和 miRNA-671 的活性,调节 miRNA-7 靶向转录物的水平。有研究^[17]显示, miRNA-7 可以调控肿瘤相关信号通路的一些关键蛋白,如表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素受体底物 I 和底物 II、p21 蛋白活化激酶 I(Pak1)、活化的 CDC42 激酶 I(Ack1)等,作为一种抑癌因子抑制胶质瘤细胞、乳腺癌细胞、胃癌细胞等的增殖活性和侵袭性。CIRS-7 通过调节 miRNA-7 的表达参与多种肿瘤的病理生理过程,但是 circRNA 包含多个 miRNA 分子结合位点的现象可能只是特例,而不是多数 circRNA 通常的规则。在目前已识别的 circRNA 当中,只有极少数含多个 miRNA 的结合位点^[18]。最近的研究^[19]提示,环状 RNA 可能以调控生物模块的形式发挥作用,例如 circHIPK3 包含具有抑制生长功能的 9 个 miRNA 结合位点。

4.2 circRNA 与蛋白质相互作用

circRNA 可以直接结合蛋白质或者偶合 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)调控相关蛋白质的活性。有研究^[20]发现, RNA 剪切因子 MBL 可以促进 circMbl 的环化, circMbl 也能与 MBL 蛋白结合,降低 MBL 有效浓度,减少 circMbl 的合成。高水平的 circ-foxo3 在普通细胞可以结合细胞周期蛋白 p21 和 CDK2 从而形成 circ-Foxo3-p21-CDK2 三联体复合物。CDK2 的可以削弱细胞增殖能力,故认为 circ-foxo3 可以通过这种形式促进肿瘤细胞的细胞增殖和周期。Hsacirc0024707 拥有多个 RBP 结合位点,可以作为竞争元件调节 RBP 的功能。对 RBP 可能参与的剪切、转录和翻译,细胞增殖、分化和衰老等生物进程产生作用。

4.3 circRNA 的翻译功能

在近期的研究中,环状 RNA 的翻译功能受到很大的重视。病毒中有大小为 220nt 的 circRNA 通过滚环的方式翻译为肽段。WANG 等^[21]将内部核糖体接入位点(IRES)构建至绿色荧光蛋白(GFP)的开放阅读框(ORF)前,反向剪切模拟 circRNA,这种模拟的 circRNA 具有翻译功能。另有研究^[19]认为,拥有完整的 RNA 翻译元件如 ORF、IRES 和 m6a 等的 circRNA 均可能翻译为肽段。YANG 等^[22]发现, m6A 能识别蛋白 YTHDF3,并能够结合 circRNA 的修饰位点,通过募集 eIF4G2 和其他翻译起始因子来驱动 circRNA 的翻译;此外,大量的 circRNA 与多核糖体结合在一起,

可能是其有翻译功能的证据。

4.4 circRNA 可调控亲本基因的表达

有研究^[17]显示, circRNA 可以顺式或反式调控亲本基因的转录。一些细胞的核内含有丰富的 circRNA, 通过与聚合酶 II 相互作用促进编码基因转录。科学家在人类细胞中发现了另外一种可与聚合酶 II 相互作用的 circRNA, 被称做 ElciRNAs。ElciRNA(如 circEIF3J 和 circPAIP2)保留母基因的内含子序列, 能够与 U1 互补配对, 进而与 U1 小核核糖核蛋白(U1 small nuclear ribonucleoproteins, snRNP)相互作用以顺式调控作用促进自身编码基因转录。另外, 有一部分 ElciRNA 在细胞核转录位点以外的其他区域富集, 提示细胞核中的 ElciRNA 可能发挥反式调控作用。

5 circRNA 与恶性肿瘤

5.1 胰腺癌

胰腺癌恶性程度高, 诊治困难, 生存率低, circRNA 的进一步研究为胰腺癌的诊治提供了新思路。EGRF 基因与胰腺癌患者癌肿大小及预后存在相关性, CIRS7 可以通过吸附 miR-7 从而降低其表达量, 升高靶基因 EGRF 的表达水平^[23-24]。MCGLYNN 等^[25]研究显示, SIRT7 基因与胰腺癌的转移及预后存在相关性, 主要功能是抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。有研究者^[23]设计了多个 siRNA 敲除 CISIRT7, 并排除了其他因素对 SIRT7 基因表达量的影响, 结果证明该患者 RNA 可以促进母基因 SIRT7 的表达。其可能机制为 CISIRT7 与 RNA 聚合酶结合, 从而促进 SIRT7 的转录, 参与到胰腺癌的病理进程中。

5.2 肝癌

XU 等^[26]研究了 CIRS7 在肝癌中的作用, 认为其与肝癌的微血管侵袭相关。多个研究^[27-29]对肝癌细胞基因组测序发现, hsacirc0000520 (circRPPH1)、hsacirc0005075 (circEIF4G3)、hsacirc0066444 (circADAMTS9) 和 hsacirc0001649 (circSRPRH) 在肝癌组织中存在显著差异表达; 其中 hsacirc0005075 (circEIF4G3) 主要与癌肿的大小有关, 且具有较高的生物标志物的潜能, 可能通过结合 miR-23b-5p、miR-93-3p、miR-581 和 miR-23a-5p 发挥生物功能。hsacirc0001649 (circSRPRH) 主要与癌肿的大小及其侵袭、转移功能相关^[30]。研究^[31]显示, hsa_circ_0005986 在肝癌组织中显著低表达, 可能通过 miRNA 分子海绵的作用吸附 miR-129-5p, 从而下调其靶基因 NOTCH1 的表达量, 对肝癌的大小、侵袭和分期都有一定的关联性。

5.3 胃癌

在胃癌及其配对癌旁组织、手术前后血浆中检测发现, hsa_circ_002059 在胃癌组织中显著低表达, 手术后血浆中则表达量上调^[32]。进一步研究^[33-35]显示, hsa_circ_002059 的表达量与胃癌的转移、侵袭和临床分期都存在统计学相关性。研究^[34]表明, hsa_circ_0001017、hsa_circ_0061276、hsa_circ_0000096 和 hsa_circ_0000190 影响胃癌细胞的增殖和迁移, 也可能作为胃癌的新型生物标志物。有研究^[36]发现, circPVT1 在胃癌细胞中明显差异表达, 与 Let-7b、miR-125a 和 miR-125b 等存在结合关系。miR-125a 和 miR-125b 同属于 miR-125 家族, 它们在肿瘤中往往表现为抑癌基因的功能。circPVT1 可能竞争性结合 miR-125 分子家族, 提高细胞增殖能力; 将 circPVT1 表达量与 187 例标本的不同临床特征进行了相关性分析, 证实 circPVT1 可作为评估肿瘤大小、TNM 分期等指标, 且 circPVT1 高表达的患者预后较好。

5.4 肠癌

研究^[37]显示, hsa_circ_001569 (circABCC)、hsa_circ_105055、hsa_circ_086376 和 hsa_circ_102761 可能参与到肿瘤的增殖、侵袭和转移过程当中, 它们拥有作为肠癌新型生物标志物的潜能。其主要的生物作用机制是调控 PRKCB、EPHA3、BRCA1 和 ABCC1 等癌症相关基因的表达。DOU 等^[38]通过 RNA 测序分析不同结肠癌细胞株外泌体中 circRNA 的差别。发现 circFAT1 明显下调而 circRTN4 上调最明显, 并且这两者所对应的线性 mRNA 变化不明显, 该结果提示结肠癌细胞株中下调的环状 RNA 可分泌至外泌体中, 实现有效传递。

6 结语

circRNA 可以在转录和转录后水平调节基因的表达甚至直接编码蛋白质从而影响肿瘤的发展进程。circRNA 能够通过竞争 miRNA 元件特异性结合 miRNA 调节基因表达^[39]。与 lncRNA、mRNA 构成的 ceRNA 网络相比, circRNA 参与形成的网络更加的复杂也更加稳定和完整。另外, 在部分癌组织或癌细胞中, circRNA 与其线性转录本的比值更低, 即 circRNA 在癌细胞中丰度较正常相比更低, 可能机制是 circRNA 不易降解, 在正常细胞中维持稳定, 但是癌细胞无限增殖, circRNA 被稀释, 所以在癌细胞中丰度较低。同时, circRNA 在体液中表达丰度高且稳定性好, 这些特征表明在不同样本中例如唾液和尿液中进行环状 RNA 检测以诊断和治疗疾病是未来生命科学的十分重要的研究方向^[16, 40]。

综上所述, circRNA 的研究使科学家对 RNA 有了一个更深层次的了解和认识。但是对 circRNA 的

认知依旧在一个初级的阶段,超过3万种 circRNA 的准确功能依旧不清楚,充分探索其功能可以更一步了解生命的语言。

【参考文献】

- [1] STEVEN P, BARRETT A, JULIA S. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. *Development*, 2016, 143(11): 1838-1847. DOI: 10.1242/dev.128074.
- [2] ZHONG Z, HUANG M, LV M, 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(6): 305-317. DOI:10.1016/j.canlet.2017.06.027.
- [3] 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.
- [4] SZABO L, MOREY R, PALPANT N J, et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development[J]. *Genome Biol*, 2015, 16(2): 126-130. DOI:10.1186/s13059-015-0690-5.
- [5] HANSEN T B, KJEMS J, DAMGAARD C K. Circular RNA and miR-7 in cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5609-5612. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-1568.
- [6] 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.
- [7] GRANADOS-RIVERON J T, AQUINO-JARQUIN G. The complexity of the translation ability of circRNAs[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(10): 1245-1251. DOI:10.1016/j.bbagr.2016.07.009.
- [8] LIANG D, TATOMER D C, LUO Z, et al. The output of protein-coding genes shifts to circular RNAs when the pre-mRNA processing machinery is limiting[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(5): 940-954. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.034.
- [9] 张小路, 杜梅红. lncRNA MALAT1 调控 miR-204 表达影响胰腺腺癌细胞的生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1): 79-84. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.014
- [10] WENG W, WEI Q, TODEN S, et al. Circular RNA ciRS-7-A promising prognostic biomarker and a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3918-3928. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2541.
- [11] QIN M, LIU G, HUO X, et al. Hsa_circ_0001649: a circular RNA and potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(1): 161-169. DOI:10.3233/CBM-150552.
- [12] GLAŽAR P, PAPAVALASILEIOU P, RAJEWSKY N. circBase: a database for circular RNAs[J]. *RNA*, 2014, 20(11): 1666-1670. DOI: 10.1261/rna.043687.113.
- [13] ZHENG L L, LI J H, WU J, et al. Deep base v2.0: identification, expression, evolution and function of small RNAs, lncRNAs and circular RNAs from deep-sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D196-D202. DOI:10.1093/nar/gkv1273.
- [14] WU S M, LIU H, HUANG P J, et al. circIncrNet: an integrated web-based resource for mapping functional networks of long or circular forms of noncoding RNAs[J]. *Gigascience*, 2018, 7(1): 1-10. DOI:10.1093/gigascience/gix118.
- [15] LIU Y C, LI J R, SUN C H, et al. circNet: a database of circular RNAs derived from transcriptome sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D209-D215. DOI:10.1093/nar/gkv940.
- [16] 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.
- [17] GUO J U, AGARWAL V, GUO H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409-414. DOI:10.1186/s13059-014-0409-z.
- [18] ZHENG Q, BAO C, GUO W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(29): 11215-11219. DOI: 10.1038/ncomms11215.
- [19] GUALANDI F, TRABANELLI C, RIMESSI P, et al. Multiple exon skipping and RNA circularisation contribute to the severe phenotypic expression of exon 5 dystrophin deletion[J/OL]. *J Med Genet*, 2003, 40(8): e100[2018-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1735543/>. DOI:10.1136/jmg.40.8.e100.
- [20] DU W W, YANG W, LIU E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858. DOI: 10.1093/nar/gkw027.
- [21] WANG Y, WANG Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs[J]. *RNA*, 2015, 21(2): 172-179. DOI: 10.1261/rna.048272.114.
- [22] 黄锐, 伍刚, 许健, 等. miRNA 通过 Mcl-1 基因调控 HBV 阳性肝癌细胞对索拉菲尼的敏感性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 246-251. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.006.
- [23] GU D N, JIANG M J, MEI Z, et al. microRNA-7 impairs autophagy-derived pools of glucose to suppress pancreatic cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.04.020.
- [24] BI Y, SHEN W, MIN M, et al. microRNA-7 functions as a tumor-suppressor gene by regulating ILF2 in pancreatic carcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(4): 900-906. DOI:10.3892/ijmm.2017.2894.
- [25] MCGLYNN L M, MCCLUNEY S, JAMIESON N B, et al. SIRT3 & SIRT7: potential novel biomarkers for determining outcome in pancreatic cancer patients[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e131344 [2018-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487247/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0131344.
- [26] XU L, ZHANG M, ZHENG X, 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.
- [27] 徐品, 卢梦璇, 康凯夫, 等. miR-451 抑制肝癌 HepG2 细胞增殖及其在肝癌诊断和预后中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(5): 497-502. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.010.
- [28] SHANG X, LI G, 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/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(22): e3811[2018-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900729/>. DOI: 10.1097/MD.0000000000003811.
- [29] GUO W, ZHANG J, ZHANG D, 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.
- [30] 刘洪璐, 王熙才. 外周血 miRNA 应用于肿瘤早期诊断的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(2): 109-117. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.02.001.
- [31] FU L, CHEN 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.
- [32] LI P, CHEN S, CHEN H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444(2): 132-136. DOI:10.1016/j.cca.2015.02.018.
- [33] LI P, CHEN H, CHEN S, et al. Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(5): 626-633. DOI:10.1038/bjc.2016.451.
- [34] CHEN S, LI T, ZHAO Q, et al. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 466(2): 167-171. DOI: 10.1016/j.cca.2017.01.025.
- [35] LI W H, SONG Y C, ZHANG H, et al. Decreased expression of hsa_circ_00001649 in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 4587698[2018-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266807/>. DOI: 10.1155/2017/4587698.
- [36] CHEN J, LI Y, ZHENG Q, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388(3): 208-219. DOI:10.1016/j.canlet.2016.12.006.
- [37] ZENG Y, XU Y, SHU R, et al. Altered expression profiles of circular RNA in colorectal cancer tissues from patients with lung metastasis[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1818-1828. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3189.
- [38] DOU Y, CHA D J, FRANKLIN J L, et al. Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37982[2018-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125100/>. DOI: 10.1038/srep37982.
- [39] 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.
- [40] QU S, YANG X, LI X, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148. DOI:10.1016/j.canlet.2015.06.003.

[收稿日期] 2018-04-09

[修回日期] 2018-07-20

[本文编辑] 王映红