

本文引文格式:张亚,浦洞. circRNA 在肝细胞癌致病机制中的研究进展[J].

右江民族医学院学报, 2021, 43(5): 664-668.

【综述与讲座】

circRNA 在肝细胞癌致病机制中的研究进展

张亚¹, 浦洞²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 环状 RNA(circRNA)是近几年来国内外医学界研究的热点,是一类广泛存在于真核细胞中天然呈封闭环状的特殊非编码 RNA 分子。circRNA 在许多癌症中发挥着重要的调控作用,它在癌症中致病的主要机制是通过与微小 RNA(miRNA)的竞争性结合,解除微小 RNA 对下游相对应靶基因的抑制作用,也有一定数量的 circRNA 可以通过调节细胞干性、上皮间充质转化(EMT)以及细胞的自噬水平,从而对癌症的发生发展进行调控,尤其是在肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移方面扮演着至关重要的角色。现就 circRNA 在肝细胞癌致病机制中的研究进展作一综述。

关键词: circRNA; 癌, 肝细胞; miRNA; 细胞干性/EMT/自噬

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)05-0664-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.05.020

在全世界恶性肿瘤中病死率居于第二位的恶性肿瘤——肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝脏原发性肿瘤中最常见的类型,尤其在我国最为多见^[1]。我国每年有超过 300 000 人死于肝癌,这对我国国民的身体健康造成了极其严重的危害,而且其发病率仍然呈上升趋势,这主要是近几十年来病毒性肝炎、酗酒和肥胖的发病率增加所致^[1-2]。其中导致我国 HCC 发生的主要因素为乙型病毒性肝炎后的肝硬化,而西方国家比较常见的因素则是长期大量的饮酒,此外还有含黄曲霉毒素食物的摄入、非酒精性脂肪肝损伤等^[3]。虽然近年来已经在 HCC 的诊疗技术上取得较大进步,但是传统的手术切除仍然是目前延长肝癌患者生存期最有效的治疗方法,也是唯一能治愈 HCC 的方法^[4]。但有研究显示,HCC 手术切除术后 5 年复发转移率可高达 60%~70%^[5],大约有 50% 的患者在手术切除后 5 年内死亡^[6]。大多数 HCC 患者处于疾病的早期时不易被发现,究其原因主要为 HCC 缺乏特异性的标志物,等到发现的时候已经失去了手术医治的最佳时期,因此 HCC 患者的治疗效果和预后较差^[7]。除此之外,HCC 的复发和转移也是影响 HCC 患者是否能够得到长期生存的关键要素。

近年来,对原发性肝癌致病机制的研究,重点涉及了致癌基因、抑癌基因、表观遗传学、非编码 RNA 等

方面,特别是针对环状 RNA(circRNA)在原发性肝癌的致病机制研究中,涉及了 HCC 的干性转变、上皮间充质转化(EMT)、细胞 miRNA 的表达异常等,并获得了较大的进展。本文就 circRNA 在 HCC 发生发展中的作用机制研究部分新进展作一综述。

1 circRNA 概述

circRNA 是人类最早于 20 世纪 70 年代在病毒中发现的一类 RNA^[8],它独特的天然封闭式环状结构使自身不容易受 RNA 外切酶的影响而发生降解,因此自身的表达更加稳定^[9]。但当时人们的知识水平与技术条件有限,发现 circRNA 是一种不编码蛋白质的 RNA,因此认为它没有生物学功能,只是一种由于剪接错误而产生的一类特殊的内源性非编码 RNA 分子,从而忽略了对它的研究。近些年来随着高分子通量测序等生物技术的飞速发展,越来越多的 circRNA 被证实很多肿瘤的发生、发展中扮演着至关重要的角色^[10]。研究发现, circRNA 是共价封闭的环状 RNA 分子,通常来自于外显子序列,并在正侧剪接位点被剪接而成; circRNA 大多数是来自于基因编码区的外显子,其它 circRNA 来自于 5'-或 3'-非翻译区(5'-utrs 或 3'-utrs)、内含子和基因间区,以及反义 RNA^[11]。因此, circRNA 被分为 4 类:外显子 circRNA、内含子 circRNA、外显子-内含子 circRNA 和

基金项目: 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA259019);百色市科学研究与技术开发计划项目(百科 20204723)

第一作者简介: 张亚(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:肝癌的基础与临床,E-mail:15575625260@163.com

通讯作者简介: 浦洞(1966-),男,硕士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肝癌的基础与临床,E-mail:pujianym@

基因间 circRNA。circRNA 丰度,甚至是通过选择性剪接表达的 circRNA 亚型丰度,都因细胞类型不同而不同;circRNA 在大脑中富集,并在胎儿发育期间大量增加^[12]。这些特征的发现,使得研究人员提出了关于 circRNA 的生物合成、在顺式和反式中的调控、功能及其作用机制的基本问题,并成为当今的研究热点^[13]。此外,circRNA 在细胞中的运输和降解也是一个具有挑战性的未解问题。近几年来,越来越多的 circRNA 被发现在肿瘤细胞中存在着异常表达,它们的异常表达影响了癌细胞的侵袭和迁移能力,也是癌症患者转移复发和死亡的重要原因。但这些发现只是冰山一角,对于人类来说,成千上万存在于自然界的 circRNA 如今仍然是谜一样的存在。

2 circRNA 的作用机制

circRNA 近几年来作为被广泛研究的对象,它参与了多种恶性肿瘤的细胞增殖、分化、迁移、侵袭和许多信号通路,尤其是与 HCC 之间的关联已成为当前研究的热门话题。下面从 circRNA 在 HCC 中影响 miRNA 的表达、调节干性转变及上皮间充质转化(EMT),以及细胞自噬等综述其致病机制。

2.1 circRNA 与 miRNA miRNA 是一种内源性非编码单链内源性染色体编码的核苷酸小分子 RNA,长度为 19~25 个核苷酸的小分子 RNA,它们通过调控 mRNA 翻译和降解而调节抑癌基因和癌基因的表达,控制肿瘤细胞的发生与发展,在几乎所有与肿瘤相关的过程都发挥着重要作用,对多种肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭以及转移有重要意义^[14]。比如,有学者通过实验研究发现 miRNA-338-3p 在癌组织或细胞中的表达较低,而在癌旁组织中的表达明显要高于癌组织,并且通过实验证明了 miRNA-338-3p 与肿瘤细胞的迁移和增殖有关^[15-16]。Salmena L 等^[17]在 2011 年首次发现并证明 circRNA 主要是作为竞争性内源 RNA(ceRNA),即作为 miRNA 分子“海绵”来发挥作用,又被称为竞争内源性 RNA 机制。ceRNA 上存在着多个能够与 miRNA 互补结合位点,自身来充当 miRNA 的海绵,与 miRNA 竞争性结合,从而发挥对下游靶基因的调控作用,参与 HCC 的发生与发展^[18]。

在肝癌的发生发展中,miRNA 在 circRNA 调节肝癌发生发展的致病机制中充当的重要角色已部分获得阐明,如 Yu J 等^[19]通过实验证实 circRNA-104718 通过靶向 miR-218-5p/TXNDC5 信号通路促进肝癌的进展。circRNA-104718 作为 ceRNA,通过与硫氧还蛋白结构域蛋白 5(TXNDC5)mRNA 竞争,并直接与 miR-218-5p 结合,解除 miR-218-5p 靶 TXNDC5 的抑制,从而导致 miRNA 功能的抑制,促进了细胞的增殖、迁移、侵袭,以及抑制了细胞的凋亡,并且在肝癌组

织中过表达的 circRNA-104718 可以增加肿瘤的体积和转移率。而且,circRNA 通过海绵样作用于 miRNA,形成 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络来影响肝癌的发生发展^[20]。如 Liu Z 等^[21]发现 circRNA-5692 能通过 circRNA-5692/miR-328-5p/DAB2IP 通路抑制 miR-328-5p,促进 DAB2IP 表达,从而抑制肝癌的进展。Jiang P 等^[22]发现 *circ_0091579* 可通过介导 miR-940 调节 TACR1 的表达来介导 HCC 的发展,他们通过注射 Huh7 细胞建立小鼠异种移植模型,证实敲除 *circ_0091579* 可以下调 *circ_0091579* 基因表达来抑制 HCC 细胞的生长,这可能与其通过 ceRNA 的机制介导 miR-940/TACR1 轴降低肿瘤细胞的生长相关。在乳腺癌中也存在与 HCC 类似的机制,Xie J 等^[23]用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)或蛋白印迹法(Western Blot)检测 *circ_0061825* 在乳腺癌(BC)组织和细胞中呈过表达,通过双荧光素酶报告基因分析确定 *circ_0061825*、miR-593-3p 和 FGFR3 之间的靶向关系以及动物实验得出,*circ_0061825* 作为 miR-593-3p 的分子海绵,可以通过海绵包裹 miR-593-3p 来调控 FGFR3 的表达来调节 BC 恶性进展,除此之外还发现通过敲低 *circ_0061825* 能证实 miR-593-3p 过表达可通过下调 FGFR3 抑制 BC 细胞的恶性进展。类似的原理在胃癌中也被证明,Yang X 等^[24]发现 *circ_0110805* 是一种在耐顺铂的胃癌组织和细胞中表达上调高表达的 circRNA,其沉默可以抑制胃癌的发展,通过海绵 miR-299-3p 下调 ENDOPDI 表达来抑制胃癌细胞对顺铂等化疗药物的耐药性。

2.2 circRNA 与 HCC 的干性转变 肿瘤干细胞(cancer stem cells/tumor initial cells,CSCs)被认为是恶性肿瘤不易被治疗的重要因素之一,它一方面能够通过自我复制保持其自身的“干性”,另一方面也可以通过分化成为肿瘤细胞,从而促进肿瘤的生长。目前可检测的肿瘤细胞干性标志物主要有 CD133、CD44、CD90、ALDH1、ABCG2、核黄素等,并且已经有越来越多的证据证实 circRNA 在与 CSCs 相关的调控信号通路中扮演着至关重要的角色,在这些信号通路中,它们既可以作为癌基因,也可以作为肿瘤抑制因子,而 Wnt/ β -catenin 信号通路则是参与 CSCs 调控的关键通路^[25]。研究发现,*circ-ABCC1* 上调通过 CD133-/Caco2 或 CD133-/HCT15 介导促进结肠直肠癌细胞的干性、集落形成和转移,并证实 *circ-ABCC1* 是通过激活 Wnt/catenin 通路促进结肠直肠癌进展^[26];Sun J 等^[27]发现 *hsa_circ_0001806* 在结肠直肠癌组织中显著上调,通过激活 *hsa_circ_0001806*/miR-193a-5p/COL1A1 轴促进结肠直肠癌细胞的干性,并与结肠直肠癌的 TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移和远处转移

相关。Zhu YJ 等^[28]在研究中首次证明 circZKSCAN1 通过与 FMRP 竞争性结合来阻断 CCAR1 与 FMRP 结合,使 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,从而抑制肝癌的细胞干性,诱导肿瘤静止,并通过抑制癌细胞的干性来抑制多种恶性行为。此外,还有研究发现, circ-MALAT1 通过充当 ceRNA,并与 miR-6887-3p 竞争性结合,上调癌基因(JAK2)和增加磷酸化 JAK2,增强 JAK2/STAT3 信号转导,从而促进肝 CSCs 的自我更新,促进肿瘤的发生发展^[29]。

2.3 circRNA 与 HCC 的上皮间充质转化 上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是标志恶性肿瘤细胞开始发生转移以及获得迁移和侵袭能力的重要过程,肿瘤细胞上皮间充质转化的发生一般预示着肿瘤恶性进程的开端^[30]。在此过程中伴有 E-cadherin 表达的减少、N-cadherin 和 Vimentin 等分子标志物的升高^[31]。肿瘤细胞通过 EMT 使其失去与基底膜、细胞之间的黏附连接,获得了较高的游走迁移、抗凋亡和降解细胞外基质的能力,从而获得间质细胞的形态和特性,使得肿瘤细胞更易离开原位,发生原位浸润或者远处转移^[32]。例如,在 HCC 中,有研究者发现 circ-000663 在 HCC 组织中呈低表达,而高水平的 circ-000663 可以抑制 HCC 细胞的增殖来发挥抑癌作用,与 HCC 的 EMT 增殖、侵袭及转移有着重要的关系,这将在很大程度上改善 HCC 患者的预后,最大程度地降低 HCC 的复发与转移^[33]; Zhang X 等^[34]发现 circSMAD2 在肝癌组织中表达下调,且与肿瘤分化程度相关, circSMAD2 过表达通过抑制 miR-629 的表达来抑制肝癌细胞的迁移、侵袭和 EMT,从而促进肝癌细胞的 EMT 进程。而同样地在胃癌中,也有学者发现 circFNDC3B 表达增加、circ-HIAT1 的表达降低,促进了胃癌的 EMT 并诱导远处转移,这也是进展期胃癌患者预后不良的最主要原因^[35-36]。Pu J 等^[37]在前期的研究中发现 HCC 的发展与 hsa_circ_0000092/miR-338-3p/HN1 的调控轴有关,主要机制是通过 hsa_circ_0000092 与 miR-338-3p 竞争性结合,从而降低 miR-338-3p 的表达,上调下游 HN1 的表达水平,加速了 HCC 的 EMT 进程,使得 HCC 组织中的肿瘤细胞发生增殖、迁移、侵袭以及生成血管,促进了 HCC 的进展。

2.4 circRNA 与细胞自噬 自噬一般被认为是降解受损或不需要的蛋白质和器官的一种非选择性途径。细胞自噬功能在肿瘤发生发展的不同阶段中,起着不同的作用——抑癌或致癌作用,而 circRNA 与细胞自噬关系密切。在乳腺癌中, Liang GH 等^[38]发现与自噬相关的 circCDYL 在 BC 组织中的表达水平比在癌旁组织中的表达水平明显升高, circCDYL 通过 miR-

1275-ATG7/ULK1 轴提高 BC 细胞自噬水平,在体内外均增强了 BC 细胞的恶性进展;在临床上, BC 患者肿瘤组织和血清中 circCDYL 的增加与肿瘤负荷高、生存期短和临床治疗反应差有关。在肺癌中, circHIPK3 被认为是肺癌亚组中关键的自噬调节因子, Chen XY 等^[39]认为 circHIPK3 通过 MIR124-3p-STAT3 轴调节自噬诱导的细胞系(A549 和 H838)的自噬,从而促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭,研究还揭示了高 circHIPK3 和 linHIPK3 比率(C/L 比值)(> 0.49)是患者预后不良的指标,尤其是在非小细胞肺晚期的癌患者中,适当上调 circHIPK3/linHIPK3 之间的比例可能对非小细胞肺癌(NSCLC)患者具有治疗潜力。在口腔鳞癌中, circCDR1as 通过 AKT/ERK1/mTOR 信号通路上调处于缺氧条件下的口腔鳞癌细胞自噬以促进肿瘤细胞存活,并且 circCDR1as 的高表达通过促进自噬提高了口腔鳞癌细胞在低氧微环境下的细胞活力,以此来适当地加强内质网应激来抑制癌细胞的凋亡,从而促进恶性肿瘤的进展^[40]。在肝癌中,许多研究证明了 circ-SPECC1 在多种癌细胞中的表达水平明显升高^[41], Zhang B 等^[42]也证实了 circ-SPECC1 能够促进体内肿瘤的生长, circ-SPECC1 作为 ceRNA,通过竞争性拮抗 miR-33a 的抑癌作用促进氧化应激下肝癌细胞的增殖,并且抑制了细胞的凋亡,从而对肝癌的恶性进展起到促进作用;此外,在实验中加入自噬抑制剂 3-MA 后证明了细胞自噬抑制在氧化应激下 HCC 的进展。Lin SB 等^[43]的研究中发现 circ_0027345 可以通过与 miR-345-5p 结合来调控肝癌细胞的存活、凋亡、细胞周期、迁移、侵袭和自噬; circ_0027345 过表达可通过下调 Beclin 1 和 LC3-II/LC3-I 的水平来抑制细胞凋亡和自噬,加速细胞周期进程,促进肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭。

3 小结

circRNA 是近年来国内外医学界的研究热点,目前研究主要集中在 HCC 发展过程中的机制,涉及了 HCC 的干性转变、EMT、细胞 miRNA 表达异常以及细胞自噬等,并获得较大的进展,并且已发现诸多 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络与肿瘤的发生与发展相关。circRNA 是一类比较稳定的天然呈封闭环状的非编码 RNA,它在多种恶性肿瘤细胞中都有异常表达——升高或降低,目前已发现在 HCC 组织中表达量升高的 circRNA 有 hsa_circ_0056836^[44]、 hsa_circ_0003645^[45]、 hsa_circ_0016788 等^[46],而 hsa_circ_0001649^[47]、 circADAMTS13^[48]等表达水平降低,它们很多是通过充当 ceRNA 与 miRNA 竞争性结合,靶向调控相应通路来促进 HCC 的进展。随着对 circRNA 在肿瘤致病机制方面研究的不断加深,研究者们逐渐

发现有的 circRNA 是通过促进或者抑制恶性肿瘤细胞的干性转变来调控肿瘤的进展,也有的 circRNA 是促进肿瘤细胞的上皮间充质转化(EMT)进程来加快肿瘤的恶性进展过程,还有的 circRNA 则是通过提高肿瘤细胞的自噬水平来抑制或加速肿瘤的进展方向。

综上所述,在 HCC 中,大多数 circRNA 主要是作为竞争性内源 RNA(ceRNA),通过充当 miRNA 海绵来解除对下游相对应靶基因的抑制作用而发挥对肿瘤的调控作用。circRNA 可与蛋白质相互作用,调节基因的剪接或转录;也可翻译成蛋白质或小肽;还参与表观遗传调控。也有一定数量的 circRNA 可以通过调节细胞干性、EMT 以及自噬水平,进而调节 HCC 的生长、侵袭和迁移,从而影响患者的预后。由于 circRNA 能够在各种组织中得到稳定的表达,这大大增加了其作为生物标志物和治疗靶标的潜力,因此,可以作为 HCC 患者早期诊断和有效治疗的生物标记物。尽管对 circRNA 在肝癌中的功能研究已经取得了很大进展,但大多数 circRNA 在肝癌进展中的功能和机制仍远未完全阐明,并且要将其应用于临床还需要很长的时间,期待我们更多的努力探索。

参考文献:

- [1] 方安宁,周卫凤,严家来. 环状 RNA(circRNA)在肝细胞癌中的研究进展[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2018,17(5):93-95.
- [2] Bertuccio P, Turati F, Carioli G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality [J]. J Hepatol, 2017, 67(2):302-309.
- [3] 王若帆,孙立众,张立鑫,等. 肝细胞癌病因及发病机制的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(17):107-112.
- [4] 吴贤建,浦洞. 肝细胞癌外科治疗研究进展[J]. 山东医药,2019,59(7):94-97.
- [5] 廖艳,陈谱,廖维甲. 环形 RNA 在原发性肝细胞癌中的研究现状及展望[J]. 中国实验诊断学,2019,23(1):175-178.
- [6] Zhang XM, Bai YF, Xu L, et al. Clinical and morpho-molecular classifiers for prediction of hepatocellular carcinoma prognosis and recurrence after surgical resection [J]. Hepatol Int, 2019, 13(6):715-725.
- [7] Gao T, Zhi J, Mu CL, et al. One-step detection for two serological biomarker species to improve the diagnostic accuracy of hepatocellular carcinoma [J]. Talanta, 2018, 178:89-93.
- [8] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(11):3852-3856.
- [9] 宋东强,史冬敏,张顺财. 环状 RNA 与肿瘤研究进展[J]. 中国临床医学,2018,25(4):639-643.
- [10] 石华盛,辛洋,韩冰,等. 基于生物信息学方法筛选与肝细胞癌发生和预后相关的潜在关键基因[J]. 精准医学杂志,2020,35(4):367-371.
- [11] Hsiao KY, Sun HS, Tsai SJ. Circular RNA-New member of noncoding RNA with novel functions [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(11):1136-1141.
- [12] 郭鹏威,尤燕舞. 环状 RNA 在系统性红斑狼疮中的研究新进展[J]. 右江民族医学院学报,2021,43(2):256-259.
- [13] Lei B, Tian Z, Fan W, et al. Circular RNA: A novel biomarker and therapeutic target for human cancers [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(2):292-301.
- [14] 杨鑫苗,张永强. miRNA 调控实体肿瘤发生发展机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(9):1587-1589.
- [15] Chen JS, Liang LL, Xu HX, et al. miR-338-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(42):71418-71429.
- [16] Xiao G, Wang Q, Li B, et al. MicroRNA-338-3p Suppresses Proliferation of Human Liver Cancer Cells by Targeting SphK2 [J]. Oncol Res, 2018, 26(8):1183-1189.
- [17] 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.
- [18] Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs [J]. Cancer Lett, 2015, 365(2):141-148.
- [19] Yu J, Yang M, Zhou B, et al. CircRNA-104718 acts as competing endogenous RNA and promotes hepatocellular carcinoma progression through microRNA-218-5p/TXNDC5 signaling pathway [J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(13):1487-1503.
- [20] 赵静,杨兴武,李京涛,等. 基于高通量测序的肝癌 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络构建及功能富集分析 [J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(8):1740-1744.
- [21] Liu ZG, Yu YQ, Huang ZB, et al. CircRNA-5692 inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by sponging miR-328-5p to enhance DAB2IP expression [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12):900.
- [22] Jiang PQ, Han W, Fu Y, et al. The Hsa_circ_0091579/miR-940/TACR1 Axis Regulates the Development of Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:9087-9096.
- [23] Xie JP, Wan Y, Zhang M, et al. Circ_0061825 Acts as a miR-593-3p Sponge to Promote Breast Cancer Progression by Regulating FGFR3 Expression [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:11243-11255.
- [24] Yang X, Zhang QX, Guan BG. Circ_0110805 Knockdown Enhances Cisplatin Sensitivity and Inhibits Gastric Canc-

- er Progression by miR-299-3p/ENDOPDI Axis[J]. *Onco Targets Ther*,2020,13:11445-11457.
- [25] Feng Z, Meng S, Zhou H, et al. Functions and Potential Applications of Circular RNAs in Cancer Stem Cells[J]. *Front Oncol*,2019,9:500.
- [26] Zhao H, Chen S, Fu Q. Exosomes from CD133⁺ cells carrying circ-ABCC1 mediate cell stemness and metastasis in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*,2020,121(5-6):3286-3297.
- [27] Sun J, Liu J, Zhu Q, et al. Hsa_circ_0001806 Acts as a ceRNA to Facilitate the Stemness of Colorectal Cancer Cells by Increasing COL1A1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020,13:6315-6327.
- [28] Zhu YJ, Zheng B, Luo GJ, et al. Circular RNAs negatively regulate cancer stem cells by physically binding FMRP against CCAR1 complex in hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*,2019,9(12):3526-3540.
- [29] Chen L, Kong RJ, Wu C, et al. Circ-MALAT1 Functions as Both an mRNA Translation Brake and a microRNA Sponge to Promote Self-Renewal of Hepatocellular Cancer Stem Cells [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7 (4): 1900949.
- [30] 张彩灵,覃小珊,黄赞松. 苦参素通过上调 miR-204 对人肝癌 HepG2 细胞的上皮间质转化及细胞生物学特性的影响[J]. *右江民族医学院学报*,2021,43(1):11-16.
- [31] Ou H, Chen Z, Xiang L, et al. Frizzled 2-induced epithelial-mesenchymal transition correlates with vasculogenic mimicry, stemness and Hippo signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*,2019,110(4):1169-1182.
- [32] 伍敏,刘必成. 上皮细胞间充质转化的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*,2010,26(4):312-315.
- [33] 罗泽斌,陈志安,陈龙林,等. 环状 RNA circRNA_0006633 在肝癌组织中的表达及对肝癌细胞增殖能力的影响[J]. *医学临床研究*,2020,37(1):45-49.
- [34] Zhang X, Luo P, Jing W, et al. circSMAD2 inhibits the epithelial-mesenchymal transition by targeting miR-629 in hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018,11:2853-2863.
- [35] Hong YL, Qin HF, Li Y, et al. FNDC3B circular RNA promotes the migration and invasion of gastric cancer cells via the regulation of E-cadherin and CD44 expression[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(11):19895-19910.
- [36] Quan J, Dong D, Lun Y, et al. Circular RNA circHIAT1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cell lines through downregulation of miR-21 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34 (4): e22458.
- [37] Pu J, Wang JC, Li WC, et al. hsa_circ_0000092 promotes hepatocellular carcinoma progression through up-regulating Hn1 expression by binding to microRNA-338-3p [J]. *J Cell Mol Med*,2020,(7):1-13.
- [38] Liang GH, Ling Y, Mehrpour M, et al. Autophagy-associated circRNA circCDYL augments autophagy and promotes breast cancer progression[J]. *Mol Cancer*,2020,19(1):65.
- [39] Chen XY, Mao R, Su WM, et al. Circular RNA *circHIPK3* modulates autophagy via *MIR124-3p*-STAT3-PRKAA/AMPK α signaling in STK11 mutant lung cancer[J]. *Autophagy*,2019,16(4):659-671.
- [40] Gao L, Dou Z C, Ren W H, et al. CircCDR1as upregulates autophagy under hypoxia to promote tumor cell survival via AKT/ERK_{1/2}/mTOR signaling pathways in oral squamous cell carcinomas[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(10):745.
- [41] Jiao J, Zhang T, Jiao XL, et al. hsa_circ_0000745 promotes cervical cancer by increasing cell proliferation, migration, and invasion[J]. *J Cell Physiol*,2020,235(2):1287-1295.
- [42] Zhang B, Liu Z, Cao K, et al. Circ-SPECC1 modulates TGF β 2 and autophagy under oxidative stress by sponging miR-33a to promote hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J]. *Cancer Med*,2020,9(16):5999-6008.
- [43] Lin SB, Zhuang J, Zhu LP, et al. Matrine inhibits cell growth, migration, invasion and promotes autophagy in hepatocellular carcinoma by regulation of circ_0027345/miR-345-5p/HOXD3 axis[J]. *Cancer Cell Int*,2020,20:246.
- [44] Li ZQ, Liu Y, Yan JY, et al. Circular RNA hsa_circ_0056836 functions an oncogenic gene in hepatocellular carcinoma through modulating miR-766-3p/FOSL2 axis [J]. *Aging (Albany NY)*,2020,12(3):2485-2497.
- [45] Yu QY, Dai JH, Shu M. Hsa_circ_0003645 shows an oncogenic role by sponging microRNA-1299 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Clin Lab Anal*,2020,34(6):e23249.
- [46] 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*, 2018,234(1): 500-508.
- [47] Su Y, Xu C, Liu YT, et al. Circular RNA hsa_circ_0001649 inhibits hepatocellular carcinoma progression via multiple miRNAs sponge[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019,11(10):3362-3375.
- [48] Qiu LM, Huang YB, Li ZL, et al. Circular RNA profiling identifies circADAMTS13 as a miR-484 sponge which suppresses cell proliferation in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Oncol*,2019,13(2):441-455.

收稿日期:2021-06-07;修回日期:2021-06-24