

· 综 述 ·

circRNA 在肿瘤转化医学研究中的前景

陈明达, 孙国贵, 胡万宁

[摘要] 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是近年发现、生物体内广泛存在、逐渐引起重视的非编码 RNA。circRNA 大多由外显子序列组成, 呈闭合环状结构, 性质稳定, 高度保守性, 通过微小 RNA“海绵”作用调控靶基因表达, 与肿瘤的发生、发展相关。这些特性使 circRNA 有潜力成为肿瘤新型分子诊断标志物。通过竞争性与肿瘤相关微小 RNA 的结合, 可以开发针对 circRNA 分子靶点的靶向治疗药。因此, circRNA 在肿瘤转化医学研究中意义巨大。

[关键词] 环状 RNA; 精准医学; 肿瘤; 转化医学研究

[中图分类号] R730.1

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2017)06-0377-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.06.015

The prospects of circular RNA in translational medicine research on tumors

CHEN Mingda, SUN Guogui, HU Wannin

(Department of Radio-Chemotherapy, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei 063001, China)

[Abstract] Existing widely in organisms as a non-coding RNA, circular RNA (circRNA) was founded recently, and focused gradually. Most of circRNA consist of exon sequence with closed loop structure, and share a stable, conservative structure and tissue-specific, development-specific expression. So, circRNA has a potential to become new clinical diagnostic biomarker. Taking action on micro RNA (miRNA) as “sponge” effect, regulating target gene expression, circRNA plays an important role in the occurrence and development of many diseases, especially in tumors. Through a competitive combination with miRNA associated with disease, circRNA is likely used to treatment diseases as targets. So, its research significance in tumor translational medicine is huge.

[Key words] Circular RNA (circRNA); Precision medicine; Tumors; Translational medicine research

21 世纪, 现代临床医疗逐步进入了精准医学时代^[1]。所谓精准医学, 美国国家癌症研究所的定义是将个体疾病的遗传信息用于指导其诊断或治疗的医学^[2]。也就是说, 根据每个患者的个体特征, “量身定制” 治疗方法(方案)。虽然对精准医学的理解可以有不同的含义和层次, 但是精准医学是伴随着分子生物学的发展和疾病与基因的关系的阐明而发展起来的。也就是说, 疾病与基因发生、发展关系的明确是精准医学的基础和内涵。然而, 人类对于疾病与基因关系的认识是一个逐步深化的过程。特别是近年, 分子生物学技术和方法的进步, 这一进程明显加快, 现在已经积累了疾病易感基因、疾病驱动基因、基因与药物敏感性及毒性等系列分子学知

识^[3]。这些基础研究的结果需要经过转化, 即基础研究结果向临床的过渡, 也就是转化医学或研究。转化医学在肿瘤领域研究更为深入, 发展更为迅速。

目前的肿瘤转化研究主要集中在 DNA 层面。因为对肿瘤发生、发展及与诊断、治疗、预后、预测等基因水平的认识均限于 DNA 及其蛋白表达。但是, DNA 与功能蛋白之间尚有转录后水平的调控, 因此针对 DNA 的转化研究并不全面。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是近年发现的, 主要在转录后水平发挥调控作用的非编码 RNA^[4], 其特性、功能及与肿瘤的关系有可能成为肿瘤转化研究新的靶分子。

1 circRNA 的发现和特性

circRNA 是近年发现, 由特殊的可变剪切产生, 不含 5'、3' 末端, 闭合呈环状的非编码 RNA。circRNA 主要由外显子序列组成, 广泛、大量存在于真核细胞

[基金项目] 唐山市科学技术研究与发展计划(15130210C)

[作者单位] 063001 河北 唐山, 唐山市人民医院放疗科(陈明达, 孙国贵, 胡万宁)

[通讯作者] 孙国贵, E-mail: guogui_sun2013@163.com

的细胞质中,有时甚至超过它们线性异构体的10倍之多。circRNA对核酸外切酶稳定,具有高度的保守性及组织、时序和疾病特异性^[4-6]。

2 circRNA的功能

circRNA主要通过与其他分子相互作用发挥调控功能。Memczak等^[4]通过序列分析证实,circRNA在转录后水平具有非常重要的基因表达调控作用。微小RNA(micro RNA, miRNA)是基因表达的重要转录后调节因子,它们通过与信使RNA(messenger RNA, mRNA)非翻译区中的靶位点直接碱基配对而发挥作用。近年的研究表明,circRNA分子富含miRNA结合位点,在细胞中起到miRNA海绵的作用,能阻断或降低miRNA对基因的抑制作用,竞争性抑制miRNA的转录调控,从而促进靶基因的表达,这一作用机制被称为竞争性内源RNA机制^[7]。circRNA充当miRNA海绵。circRNA在细胞质中富集,同时与对应的线性RNA具有相同的转录序列,说明circRNA很有可能是通过影响miRNA的结合来行使功能^[8]。除了作用于miRNA,circRNA也可能作用于以下环节发挥调节作用:通过碱基互补,直接调控其他RNA;与蛋白质结合,抑制蛋白质活性;也可作为翻译模板,指导蛋白质的合成^[9-10]。

3 circRNA与肿瘤

恶性肿瘤的发生、发展过程非常复杂,常常涉及多个基因的表达异常,因此miRNA复杂调节网络的紊乱与细胞增殖和凋亡过程的调节失控可能存在一定关联,circRNA可能在其中起着关键性作用^[11]。

B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因是一个癌基因,它与白血病、淋巴瘤和前列腺癌的发生密切相关。在正常情况下,Bcl-2基因的mRNA表达被相应miRNA黏住,基因不表达,不发生癌症。但是,如果对应的circRNA出现,那么miRNA就被circRNA竞争性结合,Bcl-2基因的mRNA被释放,开始相应蛋白质的合成,这些蛋白质促进细胞的癌变,发生肿瘤。微小RNA-7(micro RNA-7, miR-7)可通过调控细胞凋亡相关基因Bcl-2的表达抑制人非小细胞肺癌A549细胞的生长^[12]。

抑癌基因p53的调控也是如此。很多肿瘤的发生都与p53蛋白质无法合成有关,当然p53蛋白功能缺失尚有其他原因。现有研究发现拖住p53基因mRNA的miRNA,这个时候如果对应的circRNA出现,p53基因mRNA就可以顺利合成蛋白质,细胞癌变就会被阻止^[13]。

现在发现与肿瘤有关的circRNA有CDR1as与肺癌、胃癌、肾癌、宫颈癌、乳腺癌、脑胶质瘤、神经鞘瘤和肝细胞癌,以及CDR1as、circ0817、circ3204、circ6229和circ7374与结直肠癌等^[14-15]。

circRNA通过调节miR-7调控恶性肿瘤的发生和癌细胞的恶性行为。CDR1as能间接调控miR-7靶标的表达,CDR1as/miR-7可以通过多种途径影响肿瘤的发生和发展^[16]。miR-7直接作用的一些靶标是癌症相关信号通路中的重要癌症相关蛋白,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1)、IRS2、p21蛋白活化激酶1(p21-activated kinase-1, Pak1)、癌基因Raf1、活化的CDC42激酶1和磷脂酰肌醇3-激酶催化亚基 δ 等^[17-19]。

在脑胶质瘤细胞株中,miR-7能有效抑制EGFR的表达,同时通过抑制蛋白激酶B(protein kinase B, PKB),降低IRS1及IRS2的表达水平,从而降低其活力及侵袭性^[20]。Pak1是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶中的一种,内源性miR-7与Pak1的表达水平成负相关,与同源结构域转录因子HOXD10的水平呈正相关。在乳腺癌低侵袭表型至高侵袭表型转化过程中,Pak1蛋白水平逐步上调,而miR-7及HOXD10逐步下调。在高侵袭性乳腺癌细胞中,miR-7可抑制其增殖活性、侵袭性及致瘤潜能,显示miR-7/Pak1通路在乳腺癌发生过程中具有重要的作用^[21]。在肺癌、乳腺癌及胶质母细胞瘤细胞株中,Webster等^[22]发现miR-7显著降低EGFR相关mRNA的表达,基因芯片进一步发现癌基因Raf1、PKB及细胞外信号调节激酶1/2下降。

虽然大量的证据证实了miR-7具有抑癌作用,但是相反的作用也有报道;如在结直肠癌中,miR-7下调最多的是miRNA,它以癌基因YY1转录因子为靶基因,最终导致p53的失活^[23]。在表达miR-7的肺癌CL1-5细胞株中,miR-7的水平与裸鼠移植瘤的体积增大和裸鼠生存率的下降成正相关^[24]。另外,在宫颈癌和肺腺癌细胞株中,抑制miR-7分别显示了增殖的下降和凋亡的上升,提示高表达的miR-7不一定是抑制肿瘤发生的有利因素^[25]。另外,肾癌细胞的侵袭和增殖等被认为与miR-7的高表达有关^[26]。

Bachmayr-Heyda等^[27]的结直肠癌研究中显示,在肿瘤组织中一些circRNA与线性RNA的比例(circ0817/CUL5、circ3204/USP3、circ6229/METTL3、circ7374/TNS4)较正常组织低,而在结直肠癌细胞株中则更低,提示circRNA的丰度与肿瘤的增殖指标成负相关。

4 circRNA 在肿瘤转化医学研究中的前景

众所周知,经过转化医学研究,很多 DNA 水平的基因指标成为临床预测疗效、治疗敏感性和治疗靶点的指标。例如乳腺癌 21 基因检测成为美国国家综合癌症网络临床指南推荐的项目^[28],在非小细胞肺癌,EGFR 18-21 外显子的检测成为是否应用小分子酪氨酸酶抑制剂类分子靶向药物的指征。近年,很多这类分子指标指导了临床肿瘤诊治。当然,在其背后是针对这些分子指标与疾病或疾病阶段、临床病理指标关系的确定。在另一方面就是针对这些生物分子的阻断性药物的开发,如目前针对血管内皮生长因子开发的分子靶向药物贝伐珠单抗、阿帕替尼及针对 EGFR 的西妥昔单抗等。

circRNA 是 DNA 转录合成功能蛋白的调控分子^[4],也就是对功能蛋白合成来说,circRNA 比 DNA 本身更起决定性作用。另外,近年研究表明,circRNA 在不同的组织、生物发育各个阶段特异、稳定表达^[6]。不同来源的肿瘤、不同的病理类型、不同的肿瘤发展阶段 circRNA 都呈特异表达,且更加稳定。这些特性使 circRNA 有可能成为新型临床分子诊断标志物。此外,近期研究显示,circRNA 通过 miRNA 的海绵作用,能竞争性结合 miRNA,解除 miRNA 对靶基因的负调控而增加靶基因的活性表达,通过竞争性结合疾病相关的 miRNA 发挥治疗作用^[29]。总之,如果能够确定 circRNA 与疾病的明确关系,其成为临床诊断疾病的生物标志物或疾病治疗的靶点都具备向转化医学发展的巨大潜力。

最近,有学者研究发现,hsa_circ_002059 在胃癌中下调,并且也观察到 hsa_circ_002059 与肿瘤临床分期和远处转移的临床病理特征相关,因此认为 hsa_circ_002059 是潜在的胃癌诊断标志物^[30]。也有研究通过 circRNA 芯片技术筛选出结直肠癌组织的特征性 circRNA,并对 hsa_circRNA_001569 进行生物信息学分析,认为 hsa_circRNA_001569 可能通过影响 miR-145 的活性,调控靶基因的表达,在结直肠癌的发生、发展过程中发挥重要作用^[31]。有研究对肝细胞癌定量反转录聚合酶链反应检测,发现 hsa_circ_0001649 显著下调表达,并且表达水平与肿瘤大小和门静脉癌栓相关^[32]。

5 circRNA 研究方法

随着规模化分子生物信息技术和深度 RNA 测序技术的高速发展,circRNA 研究越来越系统和规范,常用研究方法有 3 种。

5.1 分子生物学方法 由于 circRNA 呈环形封闭

结构,缺乏 3'端,与相同长度的传统线性 RNA 相比,在凝胶中移动的速度较慢,这种效应可被增强型交联凝胶法 (increased gel cross-linking) 增强。但是,circRNA 包含有更少的总核苷酸序列,与同源基因形成的其他转录物相比,在弱交联凝胶 (low cross-linking gel) 中移动较慢。因此,可通过诺瑟杂交 (Northern blot) 法来对 circRNA 进行鉴别。经过核酸外切酶 H 逐个水解或降解后,circRNA 可线性化成单一产物,大小可预测,进一步可通过双向凝胶电泳 (two-dimensional gel electrophoresis) 或琼脂糖凝胶电泳 (gel trap electrophoresis) 法确认 RNA 的环化。

酶法 (enzymatic method) 是最简单的 circRNA 研究方法,通过降解大部分线性 RNA,保留 circRNA,然后进行定量分析,进一步测定 circRNA^[33]。

5.2 基因组学方法 基因组学方法有 2 条途径。一是从目前已存在的转录物模型 (transcript models) 中选取候选接头 (candidate junctions),主要分析来自单一互补脱氧核糖核酸片段另一端的末端配对阅读序列 (paired-end reads sequence) 的独立遗传图谱。另一种途径是通过匹配基因组序列读码框来识别接头,对来自于从哺乳动物到线虫的损耗型核糖 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 的 RNA-seq 数据资料中的索尾插接序列遗传密码进行识别,对此类 rRNA 文库 (rRNA-depleted libraries) 进行进一步分析统计以鉴别确定 circRNA^[34]。

5.3 circRNA 专用数据库 Glazar 等^[35]开发了一个 circBase 数据库,收集并合并了大量成套的 circRNA 相关数据资料,使其能够在基因组环境下浏览访问和下载相关数据资料。数据库能够鉴定 RNA 测序结果中目前已知的 circRNA 和新发现的 circRNA,可以通过互联网免费访问数据库 (<http://www.circbase.org>)。另外,尚有 circRNABase 数据库,主要是整合当前已发表的 circRNA 相关数据资料,包括构建 miRNA 与 circRNA,以及 circRNA 与 RNA 结合蛋白的调控网络,并间断更新中,最新版本发布时间为 2013 年 12 月。circ2Traits 是一个 circRNA 数据库,收集的数据资料以众多与疾病或疾病性状相关的资料为主 (<http://gyanxet-beta.com/circdb/>),最新版本发布时间 2013 年 12 月。

另外,Arraystar 数据库的研究方向为 circRNA 在不同生理及病理条件下的表达规律,是世界上第一款商业化的 circRNA 基因芯片平台。

circRNA 研究手段日趋成熟,目前 circBase、circ2-Traits、circNet 等数据库已收录了近 10 万种 circRNA 测序结果,并能预测 circRNA-miRNA-mRNA 相互作用,帮助研究者系统地研究 circRNA。

分析 circRNA 相关文献的发表情况可以得出, circRNA 与疾病的相关研究已由“提出假设”向“实践证明”转变, circRNA 运用于临床诊疗或成为转化医学与精准医疗的新方向已初现端倪。相信随着研究的进一步深入, circRNA 将带给医学和科学界更多的惊喜与突破。

【参考文献】

- [1] The White House Office of the Press Secretary. Remarks by the president in State of the Union [EB/OL]. (2015-01-20) [2016-11-02]. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>.
- [2] The White House Office of the Press Secretary. FACTSHEET: President Obama's precision-medicine-initiative [EB/OL]. (2015-01-30) [2016-12-02]. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obamas-precision-medicine-initiative>.
- [3] Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs [J]. *JAMA*, 2014, 311 (19) : 1998-2006.
- [4] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495 (7441) : 333-338.
- [5] Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32 (5) : 453-461.
- [6] Rybak-Wolf A. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed [J]. *Mol Cell*, 2015, 58 (5) : 870-885.
- [7] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495 (7441) : 384-388.
- [8] Barrett SP, Salzman J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions [J]. *Development*, 2016, 143 (11) : 1838-1847.
- [9] Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs [J]. *Cell*, 2015, 160 (6) : 1125-1134.
- [10] Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs [J]. *Science*, 1995, 268 (5209) : 415-417.
- [11] Xin Z, Ma Q, Ren S, et al. The understanding of circular RNAs as special triggers in carcinogenesis [J]. *Brief Funct Genomics*, 2016 [Epub ahead of print].
- [12] Xiong S, Zheng Y, Jiang P, et al. MicroRNA-7 inhibits the growth of human non-small cell lung cancer A549 cells through targeting BCL-2 [J]. *Int J Biol*, 2011, 7 (6) : 805-814.
- [13] Li J, Yang J, Zhou P, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5 (2) : 472-480.
- [14] Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (review) [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33 : 2669-2674.
- [15] Song X, Zhang N, Han P, et al. Circular RNA profile in gliomas revealed by identification tool UROBORUS [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44 (9) : e87.
- [16] Kunej T, Godnic I, Horvat S, et al. Cross talk between microRNA and coding cancer genes [J]. *Cancer J*, 2012, 18 (3) : 223-231.
- [17] Webster RJ, Giles KM, Price KJ, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling in human cancer cells by microRNA-7 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (9) : 5731-5741.
- [18] Saydam O, Senol O, Wurdinger T, et al. miRNA-7 attenuation in schwannoma tumors stimulates growth by upregulating three oncogenic signaling pathways [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (3) : 852-861.
- [19] Reddy SD, Ohshiro K, Rayala SK, et al. MicroRNA-7, a homeobox D10 target, inhibits p21-activated kinase 1 and regulates its functions [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (20) : 8195-8200.
- [20] Kefas B, Godlewski J, Comeau L, et al. microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the akt pathway and is down-regulated in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (10) : 3566-3572.
- [21] Okuda H, Xing F, Pandey PR, et al. miR-7 suppresses brain metastasis of breast cancer stem-like cells by modulating KLF4 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (4) : 1434-1444.
- [22] Webster RJ, Giles KM, Price KJ, et al. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling in human cancer cells by microRNA-7 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (9) : 5731-5741.
- [23] Zhang N, Li X, Wu CW, et al. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2012, 32 (42) : 5078-5088.
- [24] Chou YT, Lin HH, Lien YC, et al. EGFR promotes lung tumorigenesis by activating miR-7 through a Ras/ERK/Myc pathway that targets the Ets2 transcriptional repressor ERF [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (21) : 8822-8831.
- [25] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33 (4) : 1290-1297.
- [26] Yu Z, Ni L, Chen D, et al. Identification of miR-7 as an oncogene in renal cell carcinoma [J]. *J Mol Histol*, 2013, 44 (6) : 669-677.

- [12] 董志武. 血管内皮细胞自噬的调控及膜联蛋白 A7 促进内皮细胞自噬作用的研究[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [13] 钱祥云, 戈伟. 抗血管生成治疗耐药与肿瘤微环境关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2016, 13(18): 33-36.
- [14] Din FV, Valanciute A, Houde VP, et al. Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 1504-1515.
- [15] 陈金东. 细胞自噬与细胞凋亡在细胞中的作用[J]. 遵义医学院学报, 2016, 39(3): 217-222.
- [16] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Beclin 1 over- and underexpression in colorectal cancer: distinct patterns relate to prognosis and tumour hypoxia[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(8): 1209-1214.
- [17] Park HJ, Lee SJ, Kim SH, et al. IL-10 inhibits the starvation induced autophagy in macrophages via class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(4): 720-727.
- [18] Jaber N, Dou Z, Chen JS, et al. Class III PI3K Vps34 plays an essential role in autophagy and in heart and liver function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(6): 2003-2008.
- [19] Levy JM, Thorburn A. Targeting autophagy during cancer therapy to improve clinical outcomes[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(1): 130-141.
- [20] Klement GL, Yip TT, Cassiola F, et al. Platelets actively sequester angiogenesis regulators[J]. *Blood*, 2009, 113(12): 2835-2842.
- [21] Lu Z, Luo RZ, Lu Y, et al. The tumor suppressor gene ARHI regulates autophagy and tumor dormancy in human ovarian cancer cells[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(12): 3917-3929.
- [22] Kim R. Recent advances in understanding the cell death pathways activated by anticancer therapy[J]. *Cancer*, 2005, 103(8): 1551-1560.
- [23] Chau YP, Lin SY, Chen JH, et al. Endostatin induces autophagic cell death in EAhy926 human endothelial cells[J]. *Histol Histopathol*, 2003, 18(3): 715-726.
- [24] Guo XL, Li D, Sun K, et al. Inhibition of autophagy enhances anticancer effects of bevacizumab in hepatocarcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(4): 473-483.
- [25] Hu YL, DeLay M, Jahangiri A, et al. Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1773-1783.
- [26] 杜军辉, 李蓉. 非甾体抗炎药物局部点眼辅助治疗 AMD 研究进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2015, 17(2): 122-125.
- [27] 杜军辉, 李蓉. 光动力疗法治疗脉络膜新生血管性疾病后导致的脉络膜低灌注[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(8): 788-791.
- [28] 杜军辉, 李夏, 成静. 光动力疗法联合血管内皮生长因子抑制剂及糖皮质激素治疗脉络膜新生血管性疾病的研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(15): 7180-7182.
- [29] Du JH, Li R, Xu L, et al. Increased serum chemerin levels in diabetic retinopathy of type 2 diabetic patients[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(1): 114-120.

(收稿日期: 2016-12-08 本文编辑: 徐海琴)

(上接第 380 页)

- [27] Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8057.
- [28] National Comprehensive Oncer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (Version 2.2016) [EB/OL]. [2016-12-02]. <https://www.nccn.org/patients>.
- [29] Wang F, Nazarali AJ, Ji S. Circular RNAs as potential biomarkers for cancer diagnosis and therapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(6): 1167-1176.
- [30] 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: 132-136.
- [31] 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): 26680-26691.
- [32] 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.
- [33] Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 9331-9342.
- [34] Wu Q, Wang Y, Cao M, et al. Homology-independent discovery of replicating pathogenic circular RNAs by deep sequencing and a new computational algorithm[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(10): 3938-3943.
- [35] Glazar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs[J]. *RNA*, 2014, 20(11): 1666-1670.

(收稿日期: 2016-12-18 本文编辑: 徐海琴)