suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin[J]. Circ Res, 2004, 94(4): e27-31.
[37] ZHANG P, WANG Y, FAN Y, et al. Overexpression of adiponectin receptors potentiates the antiinflammatory action of subeffective dose of globular adiponectin in vascular endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(1): 67-74.
[38] BUSHRA S, AL-SADEQ D W, BARI R, et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced retinal endothelial dysfunction, highlighting pathways, regulators, and networks[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 3135-3166.
[39] ZHANG M, CHEN X, ZHU Y, et al. Causal associations of circulating adiponectin with cardiometabolic diseases and osteoporotic fracture[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6689.
[40] KARAMIAN M, MOOSSAVI M, HEMMATI M. From diabetes to renal aging: the therapeutic potential of adiponectin[J]. J Physiol Biochem, 2021, 77(2): 205-214.
[41] 李洁, 李海霞, 阎春生, 等. 细胞焦亡与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(2): 207-212.
[42] ZHANG L, YUAN M, ZHANG L, et al. Adiponectin alleviates NLRP3-inflammasome-mediated pyroptosis of aortic endothelial cells by inhibiting FoxO4 in arteriosclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(1): 266-272.
[43] ZHAO S, KUSMINSKI C M, SCHERER P E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders[J]. Circ Res, 2021, 128(1): 136-149.
[44] NIGRO E, MALLARDO M, POLITO R, et al. Adiponectin and leptin exert antagonizing effects on HUVEC tube formation and migration modulating the expression of CXCL1, VEGF, MMP-2 and MMP-9[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7516.
[45] DUBOIS V, DELORT L, BILLARD H, et al. Breast cancer and obesity: in vitro interferences between adipokines and proangiogenic features and/or antitumor therapies? [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58541.
[46] LU Y, GAO X, WANG R, et al. Adiponectin inhibits proliferation of vascular endothelial cells induced by ox-LDL by promoting dephosphorylation of caveolin-1 and depolymerization of eNOS and up-regulating release of NO[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 73: 424-434.
[47] MAHADEV K, WU X, DONNELLY S, et al. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(2): 376-384.

（收稿日期：2022-12-12 修回日期：2023-05-26）

·综 述·

环状 RNA 在肺癌发生、发展、诊断及预后中的研究进展*

韩 希 综述，张艳亮△ 审校
昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省医学检验临床医学研究中心，云南昆明 650032

摘 要：肺癌的发病率高，预后差，其发病机制一直备受关注。环状 RNA（circRNA）是一类结构呈闭合环状的内源性非编码 RNA，并且具有序列保守、高度稳定等生物学特性。circRNA 可作为致癌、抑癌因子在肺癌的进展过程中发挥关键作用，有望为肺癌早期诊疗及预后提供新的分子标志物。因此，该文就 circRNA 的起源、生物学功能及其在肺癌发生、发展、诊断、预后等方面的研究现状进行综述。

关键词：环状 RNA； 肺癌； 微小 RNA 海绵； 生物标志物
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.020 **中图法分类号**：R734.2
文章编号：1673-4130(2023)19-2406-5 **文献标志码**：A

Research progress on the role of circRNA in the occurrence, development, diagnosis and prognosis of lung cancer*

HAN Xi, ZHANG Yanliang△
Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine/Yunnan Province Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, *China*

Abstract: Lung cancer has a high incidence and poor prognosis, and its pathogenesis has always attracted

* **基金项目**：云南省兴滇英才计划“青年拔尖人才专项”（RLZYL20200501）；云南省高层次卫生技术人才培养项目（D-2018024）。
△ **通信作者**，E-mail：zylyh2007@163.com。

much attention. Circular RNAs (circRNAs) are a class of endogenous non-coding RNAs with a closed circular structure, and has unique biological characteristics such as sequence conserved and highly stable. CircRNA can play an indispensable and key role in the progression of lung cancer as a carcinogenic and anticancer factor, which is expected to provide a new molecular marker for the early diagnosis and treatment and prognosis of lung cancer. Therefore, in this review, the origin and biological function of circRNA and its research status in the occurrence, development, diagnosis and prognosis of lung cancer were reviewed.

Key words: circRNA;　lung cancer;　miRNA sponge;　biomarker

肺癌是目前对人类生命威胁最大的恶性肿瘤之一，根据 2020 年版全球癌症统计报告（GLOBOCAN2020）的数据，2020 年，全球肺癌的发病人数和病死人数分别为 220 万例和 180 万例[1]。根据组织学类型，肺癌可分为非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC），其中前者占肺癌的 85%[2]。环状 RNA（circRNA）是真核生物中的前体 mRNA（pre-mRNA）经反向剪接而形成的头尾相连的环状 RNA 分子，不具有 5′“帽”和 3′末端结构。1976 年，SANGER 等[3]首次发现了 circRNA 的存在，但在当时其被视为错误剪切产生的副产物。随着二代测序技术和生物信息学技术的应用，circRNA 被认为是一类具有调节功能的 RNA，并且提出 circRNA 可以作为微小 RNA（miRNA）海绵发挥生物学功能[4-5]。有研究显示，circRNA 的表达与肺癌的发生和进展过程具有密切联系，在疾病的动态监测过程中发挥关键作用[6]。

1　circRNA 概述

1.1　circRNA 的生物学特性　（1）稳定性：因 circRNA 具有特殊的环状结构，其表达极为稳定，半衰期可比线性 RNA（linear RNA）长达 10 倍左右，并且天然对核酸酶（RNase）具有抵抗能力，能够使其自身丰度保持在一个较高的水平上[7-8]。（2）特异性：circRNA 广泛存在于细胞中，在不同的细胞类型及细胞的生长阶段、不同疾病及疾病的进展阶段分别具有不同的表达模式[9]。（3）丰富性：circRNA 广泛存在于各物种当中，有时其表达丰度可比相应的宿主基因高达 5 倍以上[10]。（4）保守性：circRNA 是一种高度保守的环状分子，且在不同物种当中也具有保守性[11]。

1.2　circRNA 的形成机制与分类　circRNA 分为以下 4 种类型[12-13]：（1）外显子 circRNA（ecircRNA）。ecircRNA 的形成主要为套索环化模式，通过外显子的 3′端剪接供体与 5′端剪接受体结合，形成套索结构，进而再将套索中内含子成分移除。ecircRNA 多数定位于细胞质中，富含 miRNA 的结合元件，能够在恶性肿瘤转录后调控发挥关键作用。（2）内含子 circRNA（ciRNA）。线性内含子通过配对诱导反向剪接过程，2 个内含子共价结合形成内含子 ciRNA。（3）外显子-内含子 circRNA（EIciRNA）。EIciRNA 是由外显子和内含子共同环化而形成的，大多数位于细胞核，可以调控宿主基因的转录过程。（4）前体 tRNA 剪接形成的 circRNA（TricRNA）。

1.3　circRNA 的调控机制

1.3.1　circRNA 的海绵吸附活性　位于细胞质中的 circRNA 富含 miRNA 结合位点，可以作为高效的竞争性内源 RNA（ceRNA），通过 circRNA-miRNA-mRNA 轴实现对靶 mRNA 的调控作用。另外，有些 circRNA 还可以与多个 miRNA 结合，实现对多种基因信号通路的调控[14-15]。HANSEN 等[5]早期在人和小鼠的正常大脑中发现了一个表达量很高的 circRNA 分子小脑变性相关蛋白反义转录物 1（CDR1as），其富含多于 70 个 miRNA 的作用位点，同时还可以与 Argonaute（AGO）蛋白相互作用调控 miR-7 的功能。circRNA 可作为“miRNA 海绵”是目前 circRNA 发挥生物学功能的主要途径。

1.3.2　与 RNA 结合蛋白（RBP）相互作用　RBP 是一类可以参与 RNA 代谢调控的蛋白质。circRNA 可以与 RBP 结合形成复合物调节游离 RBP 的活性，从而对下游靶 mRNA 的功能产生影响[16]。人类抗原 R（HuR）是一种研究较为广泛的 RBP，circDCUN1D4 可以作为支架促进 HuR 蛋白与硫氧还蛋白互作蛋白（TXNIP）的相互作用，从而提高 TXNIP mRNA 的稳定性。有研究证实，circDCUN1D4 能够通过碱基互补直接与 TXNIP mRNA 相互作用，可以形成 circDCUN1D4/HuR/TXNIP RNA-蛋白质三元复合体，并且 circDCUN1D4 抑制肺腺癌细胞的转移和糖酵解也需要依赖 TXNIP 途径发挥调控作用[17]。HUANG 等[18]研究发现，circXPO1 通过与 IGF2BP1 相互作用，增强肺腺癌细胞中 CTNNB1 mRNA 的稳定性，并且通过体内外实验证实了 circXPO1/IGF2BP1-CTNNB1 轴可以促进肺癌细胞的增殖和迁移，而沉默 circXPO1 能够抑制肿瘤的生长。上述研究提示 circXPO1 可能是肺腺癌的治疗靶点。

1.3.3　翻译蛋白质或多肽　由于 circRNA 不具有头尾结构，缺乏翻译所需的必要元件，因此，一般被认为是不具备翻译功能。但最新的研究表明，circRNA 可以以一种不依赖帽的方式，通过内部核糖体进入位点（IRES）和 6-甲基腺嘌呤（m6A）诱导的核糖体参与位点（MIRES）来启动蛋白质/多肽的翻译[19]。YANG 等[20]研究发现，circRNA CIRC-FBXW7 在健康人脑中表达上调，由 IRES 序列驱动的开放阅读框（ORF）能够对蛋白质 FBXW7-185aa 的序列进行编码，在人类胶质瘤的发生发展中扮演重要的角色。circ-

ZNF609 可以在人和鼠的成肌细胞中表达，调节成肌细胞的增殖。circZNF609 序列中含有跨过反向剪接位点的 ORF，可以以不依赖“帽”和依赖剪接的方式使之被翻译成为蛋白质，并且其翻译过程还可以在应激条件下进行[21]。

1.3.4　调节基因的转录和剪接　与线性 RNA 不同，circRNA 可以存在于真核转录组中。EIciRNA 广泛存在于细胞核，通过与 U1 小核糖核蛋白粒子（U1 snRNP）相互作用可以与 U1 snRNP 形成 EIciRNA-U1 snRNP 复合物，进一步与亲本基因启动子上的 RNA 聚合酶Ⅱ（RNA polⅡ）转录物作用，促进亲本基因的转录表达[22]。NAN 等[23]通过体内外研究证实，circNOL10 可以抑制转录因子 SCML1 泛素化降解过程并促进其表达，SCML1 可以调控 HN 多肽家族的线粒体功能，影响多条信号通路，最终抑制肺癌细胞的恶性程度及致瘤能力，延缓肺癌的进展。

2　circRNA 在肺癌中的作用

2.1　circRNA 作为致癌基因　LU 等[24]研究发现，circCSNK1G3 在肺癌组织中表达上调。通过细胞增殖和凋亡等功能实验证实，过表达 circCSNK1G3 可促进肺癌的恶性程度，并通过生信分析及双荧光素酶检测，circCSNK1G3 与 miR-143-3p 的表达呈负相关，进而诱导下游靶基因 HOXA10 信号转导促进肺癌的进展。ZHANG 等[25]研究结果表明，circ_0017639 在肺癌组织中高度表达，circ_0017639 的高表达通过触发 PI3K/AKT 信号转导通路增强了 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。circSATB2 在肺癌中上调，发挥致癌作用，敲减 circSATB2 可抑制细胞增殖、侵袭，促进细胞凋亡；之后通过实验验证发现，circ-SATB2 具有 miR-326 的结合位点，而肌动蛋白结合蛋白（FSCN1）为 miR-326 的靶基因，circSATB2 通过调节 miR-326/FSCN1 轴发挥致癌基因的作用。此外，circSATB2 可以在 NSCLC 患者血清外泌体中检测到。因此推测，circSATB2 可以作为肺癌检测的新型循环生物标志物[26]。hsa_circ_0001875 是一个在 NSCLC 组织和细胞系中显著上调的环状分子，可以促进 NSCLC 肿瘤细胞的增殖和转移；在作用机制上，circ-000187 通过转化生长因子 β（TGF-β）/Smad2 信号通路调节 miR31-5p/sp1 轴，促进上皮细胞-间充质转化（EMT）过程，发挥致癌作用[27]。

2.2　circRNA 作为抑癌基因　circSCAP 在肺癌组织中的表达水平低于癌旁组织，其表达水平与肺癌患者 TNM 分期呈负相关；通过生物学功能实验验证发现，过表达 circSCAP 可以显著减弱 NSCLC 细胞的活力，抑制迁移和侵袭；circSCAP 可以直接与 SF3A3 结合并促进其降解，导致 MDM4S 水平升高，激活 p53 信号，进而抑制 NSCLC 的恶性程度，延缓肺癌的进展[28]。LI 等[29]研究发现，hsa_circ_0030998 在肺癌组织较癌旁组织中表达量较低，并可以通过与 miR-558 相互作用延缓肺癌的进展，抑制细胞增殖活性及侵袭等恶性细胞表型，同时可以降低肺癌细胞对紫杉醇的耐药性。circNDUFB2 在肺癌组织中呈低表达，并且可以作为支架蛋白增强 TRIM25 与 IGF2BPs 的结合，IGF2BPs 是能够促进肿瘤进展的正向调控因子，三者形成的复合物结构可以加速 IGF2BPs 的泛素化降解进程。此外，circNDUFB2 还能够激活 RIG-I-MAVS 信号通路，触发肿瘤的免疫防御反应[30]。

2.3　circRNA 与肺癌的转移与侵袭　转移与癌症患者的死亡和治疗失败密切相关。circRNA 是多种恶性肿瘤进展相关的信号转导关键调控分子，如经典的 Wnt 信号通路、TGF-β 等信号通路，这些通路都是影响肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移与 EMT 的重要调控通路。circ_0001806 在 NSCLC 组织和细胞中表达呈高表达，circ_0001806 可通过“miRNA 海绵”抑制 miR-1182 的功能，增强神经肿瘤腹侧抗原 2（NOVA2）的表达，促进 NSCLC 细胞的迁移和侵袭[31]。c-Myc 是原癌基因 MYC 编码的转录因子，是多条信号转导通路的靶基因，与多种恶性肿瘤的发生具有密切联系[32]。ZHANG 等[33]研究发现，circRNA_010763 可作为 miR-715 的 ceRNA 发挥生物学功能，抑制 miR-715 对 c-Myc 的负调控，上调 c-Myc 基因的表达，促进癌细胞的生长、加速癌细胞的迁移和侵袭。LIU 等[34]研究发现，雌激素受体 β（Erβ）可通过与 circ-TMX4 宿主基因 TMX4 的 5′端启动子区域结合促进其表达；体内外实验验证结果显示，circ-TMX4 可以抑制 miR-622 的表达，通过减少 miRNA 与其 3′非翻译区（3′UTR）的结合，增加 CXCR4 信使 RNA 的翻译，从而促进 NSCLC 细胞的侵袭。

2.4　circRNA 调控肺癌肿瘤微环境　肿瘤间质与细胞外基质、氧气水平和 pH 等因素共同构成了肿瘤微环境，微环境变化在肿瘤发生阶段具有至关重要的作用[35]。缺氧是肿瘤生长的重要标志，主要受缺氧诱导因子-1（HIF-1α）的调节。HIF-1α 在缺氧环境中表达量增多，可以调节多种与缺氧有关的基因，使肿瘤细胞可以快速对缺氧的微环境进行适应性调节，促进肿瘤的进展[36]。有研究发现，circHMGB2 在肿瘤组织中较配对癌旁组织表达上调，circHMGB2 的高表达可以影响肺癌细胞的增殖，并且可以通过 circHMGB2/miR-181a-5p/CARM1 轴促进形成免疫抑制肿瘤微环境来限制程序性死亡受体-1（PD-1）的疗效[37]。SHANGGUAN 等[38]研究发现，circSLC25A16（hsa_circ_0018534）可以促进 NSCLC 细胞的糖酵解过程，提升葡萄糖摄取、乳酸合成和三磷酸腺苷（ATP）产生的能力，促进癌细胞的增殖。此外，circSLC25A16 可以吸附 miR-488-3 调节 HIF-1α 的表达，促进乳酸脱氢酶的转录激活。

3　circRNA 的临床价值

circRNA 稳定性高、半衰期长，并广泛存在于人

体的血清、血浆和外泌体中，容易被收集检测，使得 circRNA 成为包括癌症在内多种疾病理想的生物标志物。

3.1　可作为肺癌诊断和预后的生物标志物　在 NSCLC 组织中筛选出表达显著上调的 circRNA100146，circRNA100146 对 NSCLC 的诊断具有一定价值，其灵敏度和特异度均高于大多数肺癌的诊断标志物[39]。circRNA_101237 在 NSCLC 细胞和组织中均呈高表达，经 Kaplan-Meier 生存分析结果显示，circRNA_101237 表达量高的患者的总体生存期短于表达水平低的患者，提示 circRNA_101237 的表达与 NSCLC 患者预后不良具有密切关系[40]。

3.2　可作为肺癌治疗的靶点　circ_0072088 在 NSCLC 组织中表达显著下调，细胞功能实验中证实，circ_0072088 可以通过与 miR-944 结合抑制 LASP1 的表达，进而抑制 NSCLC 细胞的恶性进展，提高 NSCLC 细胞对顺铂药物的敏感性，因此，circ_007208 可能成为 NSCLC 新的治疗靶点[41]。circRNA-002178 在 LUAD 组织和细胞中显著上调，circRNA-002178 可以通过海绵介导 miR-34 在癌细胞中促进 T 细胞耗竭促进 PD-L1 的表达。circRNA-002178 可以通过外泌体从癌细胞转移到 $CD8^+$ T 细胞中，并吸收 $CD8^+$ T 细胞中的 miR-28-5p 诱导 PD-1 的表达，提示 circRNA-002178 可作为检测 LUAD 一个潜在的生物标志物，并可以作为肺癌免疫治疗的靶点[42]。

4　小结与展望

随着 circRNA 在不同类型的肺癌组织中被发现，circRNA 被证实参与肺癌的进展。circRNA 对于肺癌的诊断具有较高的特异度与灵敏度，研究潜力较大。虽然越来越多的研究人员进行 circRNA 与肺癌发病机制的研究，但大部分研究重点集中在 circRNA 的 miRNA 海绵吸附功能上，应更多地关注 circRNA 与蛋白质的相互作用及其转录调控功能等的研究。由于 circRNA 数量繁多、功能复杂，它们的分子机制在很大程度上仍然是未知的，阻碍了其在临床上的应用，并且 NSCLC 患者的预后不良可能与肺癌进展的复杂性和分子机制的不明确性相关。因此，还需对 circRNA 进行深入研究，使其能够在癌症研究及精准医学领域中正确和精确地使用。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209-249.

[2] INAMURA K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO Classification[J]. Front Oncol, 2017, 7: 193.

[3] SANGER H L, 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 U S A, 1976, 73(11): 3852-3856.

[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.

[5] 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.

[6] WANG C, TAN S, LI J, et al. CircRNAs in lung cancer: biogenesis, function and clinical implication[J]. Cancer Lett, 2020, 492: 106-115.

[7] LIU C X, CHEN L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications[J]. Cell, 2022, 185(12): 2016-2034.

[8] GREENE J, BAIRD A M, BRADY L, et al. Circular RNAs: biogenesis, function and role in human diseases[J]. Front Mol Biosci, 2017, 4: 38.

[9] CHEN L L. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(4): 205-211.

[10] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. RNA (New York, NY), 2013, 19(2): 141-157.

[11] ZHANG Y, LIANG W, ZHANG P, et al. Circular RNAs: emerging cancer biomarkers and targets[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 152.

[12] ZAIOU M. Circular RNAs as potential biomarkers and therapeutic targets for metabolic diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1134: 177-191.

[13] NOTO J J, SCHMIDT C A, MATERA A G. Engineering and expressing circular RNAs via tRNA splicing[J]. RNA Biol, 2017, 14(8): 978-984.

[14] HASHEMI N, JAMSHIDIAN A, BABAEI S, et al. Reconstruction and analysis of circRNA-miRNA-mRNA network in the pathology of lung cancer[J]. Klin Onkol, 2022, 35(6): 461-472.

[15] NG W L, MOHD MOHIDIN T B, SHUKLA K. Functional role of circular RNAs in cancer development and progression[J]. RNA Biol, 2018, 15(8): 995-1005.

[16] JIANG P C, BU S R. Clinical value of circular RNAs and autophagy-related miRNAs in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2019, 18(6): 511-516.

[17] LIANG Y, WANG H, CHEN B, et al. circDCUN1D4 suppresses tumor metastasis and glycolysis in lung adenocarcinoma by stabilizing TXNIP expression[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23: 355-368.

[18] HUANG Q, GUO H, WANG S, et al. A novel circular RNA, circXPO1, promotes lung adenocarcinoma progression by interacting with IGF2BP1[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12): 1031.

[19] PRATS A C, DAVID F, DIALLO L H, et al. Circular RNA, the key for translation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21

(22):8591.

[20] YANG Y, GAO X, ZHANG M, et al. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(3):304-315.

[21] 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.

[22] LI Z, HUANG C, BAO C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(3):256-264.

[23] NAN A, CHEN L, ZHANG N, et al. Circular RNA circNOL10 inhibits lung cancer development by promoting SCLM1-mediated transcriptional regulation of the humanin polypeptide family[J]. Adv Sci, 2019, 6(2):1800654.

[24] LU T, QIU T, HAN B, et al. Circular RNA circCSNK1G3 induces HOXA10 signaling and promotes the growth and metastasis of lung adenocarcinoma cells through hsa-miR-143-3p sponging[J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 44(2):297-310.

[25] ZHANG H B, QIU X M, ZHANG Y C, et al. Circ_0017639 facilitates proliferative, migratory, and invasive potential of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells via PI3K/AKT signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(1):1590-1601.

[26] ZHANG N, NAN A, CHEN L, et al. Circular RNA circSATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):101.

[27] WU D, CHEN T, ZHAO X, et al. HIF1α-SP1 interaction disrupts the circ-0001875/miR-31-5p/SP1 regulatory loop under a hypoxic microenvironment and promotes non-small cell lung cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):156.

[28] CHEN D, ZHOU H, CAI Z, et al. CircSCAP interacts with SF3A3 to inhibit the malignance of non-small cell lung cancer by activating p53 signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):120.

[29] LI X, FENG Y, YANG B, et al. A novel circular RNA, hsa_circ_0030998 suppresses lung cancer tumorigenesis and Taxol resistance by sponging miR-558[J]. Mol Oncol, 2021, 15(8):2235-2248.

[30] LI B, ZHU L, LU C, et al. circNDUFB2 inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):295.

[31] YI S, LI Z, WANG X, et al. Circ_0001806 promotes the proliferation, migration and invasion of NSCLC cells through miR-1182/NOVA2 axis[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:3067-3077.

[32] DELMORE J E, ISSA G C, LEMIEUX M E, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc[J]. Cell, 2011, 146(6):904-917.

[33] ZHANG P, XUE X F, LING X Y, et al. CircRNA_010763 promotes growth and invasion of lung cancer through serving as a molecular sponge of miR-715 to induce c-Myc expression[J]. Eur Rev Medical Pharmacol Sci, 2020, 24(13):7310-7319.

[34] LIU S, HU C, LI M, et al. Estrogen receptor beta promotes lung cancer invasion via increasing CXCR4 expression[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1):70.

[35] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2021, 221:107753.

[36] KUMAR A, DEEP G. Hypoxia in tumor microenvironment regulates exosome biogenesis: molecular mechanisms and translational opportunities[J]. Cancer Lett, 2020, 479:23-30.

[37] ZHANG L X, GAO J, LONG X, et al. The circular RNA circHMGB2 drives immunosuppression and anti-PD-1 resistance in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas via the miR-181a-5p/CARM1 axis[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):110.

[38] SHANGGUAN H, FENG H, LV D, et al. Circular RNA circSLC25A16 contributes to the glycolysis of non-small-cell lung cancer through epigenetic modification[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6):437.

[39] CHEN L, NAN A, ZHANG N, et al. Circular RNA 100146 functions as an oncogene through direct binding to miR-361-3p and miR-615-5p in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):13.

[40] ZHANG Z Y, GAO X H, MA M Y, et al. CircRNA_101237 promotes NSCLC progression via the miRNA-490-3p/MAPK1 axis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):9024.

[41] ZHANG L, WU Y, HOU C, et al. Circ_0072088 knockdown contributes to cisplatin sensitivity and inhibits tumor progression by miR-944/LASP1 axis in non-small cell lung cancer[J]. J Gene Med, 2022, 24(5):e3414.

[42] WANG J, ZHAO X, WANG Y, et al. circRNA-002178 act as a ceRNA to promote PDL1/PD1 expression in lung adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1):32.

(收稿日期:2022-12-20 修回日期:2023-05-29)