



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.013  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.013  
China Journal of General Surgery, 2023, 32(7):1079-1086.

· 文献综述 ·

## 环状RNA对肝细胞癌的血管生成、免疫细胞和能量代谢调控的研究进展

叶道文, 沈万波, 查勇

(云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院 肝胆胰外科, 云南 昆明 650118)

### 摘要

肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌最主要的病理类型,占肝癌患者总数的75%~85%。HCC的发生发展与编码RNA和非编码RNA的调节功能密切相关,其中环状RNA(circRNA)代表了一类新的内源性非编码RNA。circRNA也是一种共价闭环RNA,它通过对前体mRNA的反向剪接环化形成。与线性RNA相比,circRNA没有5'-末端帽子和3'-末端poly A尾巴结构,可以调节哺乳动物中的基因表达。circRNA的结构保守且稳定,对核酸外切酶具有更高的耐受性。在HCC中,circRNA已被证明可以调节肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和细胞死亡抵抗力。它们在调节血管生成、基因组不稳定、免疫监视和代谢转换方面的作用正在显现。但circRNA在HCC中所涉相关机制的细节仍然难以解析,尤其在调控HCC的血管生成、调节HCC细胞躲避免疫细胞的监测与攻击和调节细胞能量代谢为HCC细胞供能,从而引发HCC的增殖、侵袭和转移等方面。研究在HCC中起关键调控作用的circRNA,针对其靶向治疗有望提高HCC的治疗效果,并改善患者预后。笔者就HCC中异常表达的circRNA,以及circRNA对HCC的血管生成、免疫细胞和能量代谢的调控做一综述。

### 关键词

癌,肝细胞;RNA,环状;新生血管化,病理性;免疫;能量代谢;综述  
中图分类号:R735.7

## Research progress on circular RNAs in the regulation of angiogenesis, immune cells, and energy metabolism in hepatocellular carcinoma

YE Daowen, SHEN Wanbo, ZHA Yong

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yunnan Cancer Hospital/the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most prevalent pathological type of primary liver cancer, accounting for 75% to 85% of all liver cancer cases. The occurrence and development of HCC are closely associated with the regulatory functions of both coding RNAs and non-coding RNAs. Circular

**基金项目:** 云南省科技人才与平台计划(院士专家工作站)基金资助项目(202305AF150067);云南省卫生健康委员会医学学科带头人基金资助项目(D-2018001)。

**收稿日期:** 2023-03-22; **修订日期:** 2023-06-26。

**作者简介:** 叶道文,云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院硕士研究生,主要从事消化系统肿瘤综合治疗方面的研究。

**通信作者:** 查勇, Email: zhayong888@sina.com

RNAs (circRNAs) represent a novel class of endogenous non-coding RNA. CircRNAs are covalently closed-loop RNA formed by back-splicing of precursor mRNAs. Compared to linear RNAs, circRNAs lack the 5'-end cap and 3'-end poly A tail structure but can regulate gene expression in mammals. CircRNAs are structurally conserved and stable and have a higher tolerance to exonucleases. In HCC, circRNAs have been demonstrated to regulate tumor cell proliferation, migration, invasion, and resistance to cell death. Their roles in regulating angiogenesis, genomic instability, immune surveillance, and metabolic reprogramming are also becoming evident. However, the detailed mechanisms involving circRNAs in HCC remain elusive, especially regarding how circRNAs regulate angiogenesis in HCC, modulate the evasion of HCC cells from the detection and attack of the immune cells, and regulate cellular energy metabolism to provide energy for HCC cell proliferation, invasion, and metastasis. Studying circRNAs that play critical regulatory roles in HCC may hold promise for targeted therapies, thereby enhancing treatment effectiveness and improving patient prognosis. In this review, the authors summarize the abnormal expression of circRNAs in HCC and their regulatory roles in angiogenesis, immune cell interactions, and energy metabolism for HCC cells.

#### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; RNA, Circular; Neovascularization, Pathologic; Immunity; Energy Metabolism; Review

CLC number: R735.7

根据世界卫生组织 2020 年全球癌症统计数据<sup>[1]</sup>显示,原发性肝癌发病率居恶性肿瘤第 6 位,病死率居第 3 位。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌最常见的病理类型,也是全球最常见的恶性肿瘤之一,约占肝癌总数的 75%~85%<sup>[2]</sup>。仅少数早期肝癌患者可接受如局部介入消融、切除或肝移植等治疗,患者预后较好;大多数患者发现时已为晚期,治疗方案少,患者预后差<sup>[3]</sup>。由于在临床上缺乏具有高特异度和敏感度的早期诊断生物标志物以及 HCC 自身的高转移特性,造成 HCC 患者的总生存率非常低<sup>[1]</sup>。因此,寻找新的生物标志物和免疫治疗靶点对于改善 HCC 的诊断和治疗具有重要意义,并可以更好地理解 HCC 的病理学与发病机制<sup>[4]</sup>。近年来,研究者发现环状 RNA (circRNA) 对癌症的发生发展有着多方面的调控作用,比如 circRNA 肿瘤的形成和发展过程中有新生血管生成<sup>[5]</sup>,有逃避免疫细胞的监控<sup>[6]</sup>和控制细胞能量代谢为肿瘤发生发展提供充足的能量<sup>[7]</sup>等。

1976 年,由 Sanger 等<sup>[8]</sup>在高等植物中首次发现一种 RNA 病毒并将此结构的 RNA 命名为 circRNA,其真实结构是一种单链环状闭合的类病毒。而 circRNA 是通过前体 mRNA (pre-mRNA) 的反向剪接环化共价的 RNA<sup>[9]</sup>,与线性 RNA 相比,

circRNA 的结构少了 5'-末端帽子和 3'-末端 poly A 尾巴。circRNA 环状共价闭合的结构保守且稳定,并且对 RNA 核糖核酸外切酶 R (RNase R) 具有更高的耐受性<sup>[10]</sup>。通过高通量测序和新型计算方法,表明多种 circRNA 通常以组织特异性或细胞类型特异性的方式高表达<sup>[11-12]</sup>。近年来,针对非编码 RNA 中新型 RNA 分子 circRNA 在各种疾病<sup>[13]</sup>中的重要作用而受到越来越多的关注,包括人类恶性肿瘤<sup>[14-15]</sup>中的 HCC<sup>[16]</sup>。经研究发现, circRNA 可以通过多种途径参与调控,包括 circRNA 作为微小 RNA (miRNA) 的海绵吸附作用<sup>[17]</sup>, circRNA 与 RNA 结合蛋白的相互作用<sup>[18]</sup>, circRNA 可翻译成蛋白<sup>[19]</sup>等。circRNA 可在肿瘤发生发展中起关键作用,使其成为癌症患者的预期治疗靶点。笔者总结了 HCC 中 circRNA 的最新研究,概述其参与 HCC 中血管生成、免疫细胞调控和细胞能量代谢的作用机制。为 HCC 的诊断和预后的预测提供更有效的策略,并为基于 circRNA 的 HCC 分子靶向治疗提供依据。

## 1 circRNA 的分子结构特征及功能

circRNA 主要有三种环化方式:包括仅外显子来源环化成环的 circRNA,仅内含子来源环化成环的 circRNA 和外显子与内含子间环化成环的

circRNA<sup>[20]</sup>。而circRNA成环机制也主要有三种:内含子配对驱动环化、套索驱动环化和RNA结合蛋白驱动环化<sup>[21]</sup>(图1)。circRNA的分子结构具有以下特征:(1)circRNA广泛分布在真核生物的各种组织细胞内,多数存在于细胞质,少数在细胞核内;(2)在机体正常的生长发育和不同的病理生理状态

下,circRNA具有组织和发育阶段性特异性的表达<sup>[22]</sup>;(3)circRNA共价闭合,缺少5'-末端帽子和3'-末端poly A尾巴,序列高度保守且稳定,不易被RNase R降解<sup>[23]</sup>。目前,已知circRNA主要有三大功能:circRNA可作为miRNA的海绵作用<sup>[17]</sup>,与RNA结合蛋白的结合<sup>[18]</sup>,可翻译成蛋白质<sup>[19]</sup>。

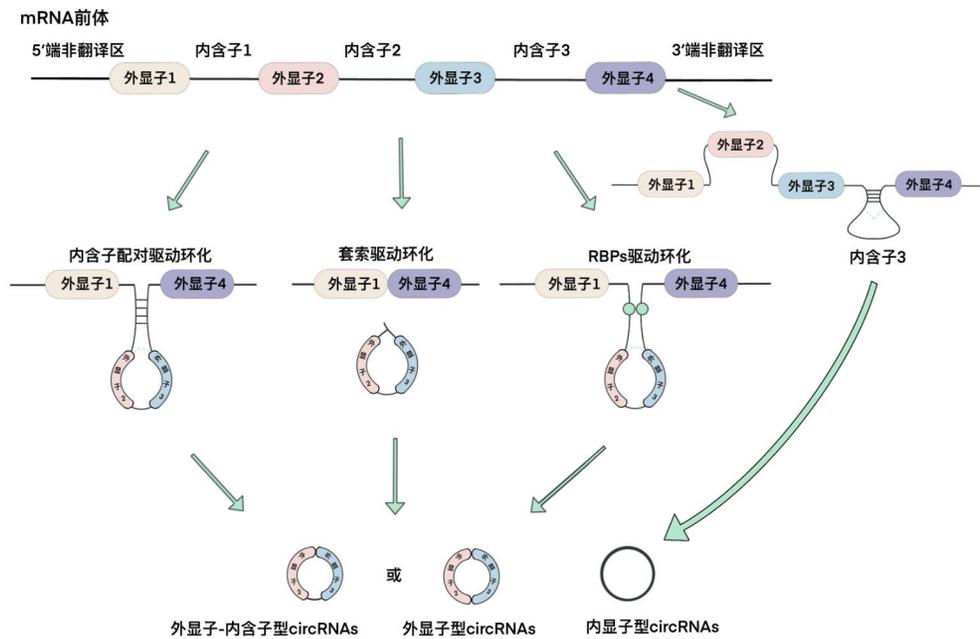


图1 circRNA形成的3种成环机制和3种环化方式

Figure 1 The three circularization mechanisms of circRNA formation and the three modes of circularization

## 2 circRNA在HCC中充当miRNA“海绵”

circRNA作为“海绵”通过内源性竞争结合吸附特定的miRNA,从而调节miRNA与mRNA的结合,来调控基因的表达<sup>[24]</sup>。Memczak等<sup>[23]</sup>发现CDR1as上存在63个miR-7的结合位点,通过体内、外实验进行验证,发现了CDR1as具有海绵吸附作用的第1个circRNA。它可与miR-7吸附结合,并抑制其功能并发挥负调控作用。可见,circRNA与miRNA的作用机制参与调控肿瘤恶性进展,circRNA未来可作为治疗肿瘤的理想靶点。

## 3 circRNA参与HCC中蛋白质的相互作用

RNA结合蛋白是参与基因转录和翻译的一类广泛的蛋白质,而circRNAs和RNA结合蛋白之间的相互作用是circRNA发挥功能的关键环节之一<sup>[25]</sup>。

circRNA能够起到蛋白质海绵或诱饵的作用,对自身细胞功能产生影响,进而对基因的转录进行调控,进而对细胞周期的进程产生抑制作用,引发细胞的凋亡,促进心脏衰老,并对细胞增殖和生存等过程产生影响<sup>[26]</sup>。通过找到circRNA-蛋白质轴,可为HCC患者治疗提供新的治疗靶点。

## 4 circRNA翻译蛋白质的功能

通常,真核mRNA翻译需要5'm<sup>7</sup>GpppN帽和3'poly-A尾<sup>[27]</sup>,而circRNA由于缺乏5'-帽和3'-A尾,其本质上被认为是非编码RNA。研究发现,circRNA除了调控某些基因的表达,还可以通过特殊的机制修饰circRNA翻译成蛋白质,从而对细胞增殖能力的调控。有证据<sup>[28-29]</sup>表明,一些circRNA与多聚核糖体相关,包含ORF、IRES元件、m<sup>6</sup>A修饰的核苷酸序列,这些序列对于帽非依赖性翻

译起始至关重要。Liang 等<sup>[30]</sup>研究显示 circ $\beta$ -catenin 主要定位于 HCC 的细胞质中，并耐受 RNase-R，且 circ $\beta$ -catenin 在 HCC 组织中高表达。体内体外实验表明，circ $\beta$ -catenin 的沉默显著抑制 HCC 的恶性表型，并且 circ $\beta$ -catenin 的敲低成功降低了  $\beta$ -连环蛋白的表达水平而不影响其 mRNA 水平。

## 5 circRNA 参与 HCC 的血管生成调控

血管生成是现有毛细血管或毛细血管后静脉形成新血管的生理过程<sup>[31]</sup>，其发生与细胞增殖、迁移和血管内皮生长因子的分泌密切相关<sup>[32]</sup>，此过程失调可引起病理改变。circRNA 表达出现异常与 HCC 新生血之间的关联，是否可以作为治疗 HCC 的研究方向并应用于临床，提高 HCC 患者的预后，未来需要进行更深层次的探索。研究<sup>[33]</sup>发现，在高度转移的 HCC 细胞及其分泌的外泌体中 circRNA-100338 均高度表达，将外泌体 circRNA-100338 转移到受体人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 增加了促血管生成活性，从而增强 HCC 细胞的转移能力。由此，首次证明外泌体 circRNA-100338 参与了血管生成和 HCC 转移的调控。Ji 等<sup>[34]</sup>研究显示 circCRIM1 在 HCC 组织中显著上调，并实验证明 circCRIM1 通过 miR-378a-3p/SKP2 轴在 HCC 发生和血管生成中发挥启动子的作用，促进 HCC 血管生成。Wu 等<sup>[35]</sup>发现雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 通过招募结合肉瘤 (FUS) 并稳定组织金属蛋白酶抑制剂 2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP2) 的表达，从而通过激活 circ\_0004018 表达抑制 HCC 的血管生成。circGFRA1 在 HCC 组织及肝癌细胞系中均异常高表达，血管生成实验<sup>[36]</sup>表明，敲低 circGFRA1 可以抑制 HCC 细胞的血管补充。同时发现 circGFRA1 可以与 miR-149 结合，通过对 miR-149 的敲低可以部分恢复 circGFRA1 敲低而引起的 HCC 细胞的抑制增殖、迁移和血管生成活性。由此可见，一些 circRNA 的异常表达可以引发 HCC 的血管生成，造成 HCC 的生长转移。

## 6 circRNA 参与 HCC 的免疫细胞调节

肿瘤细胞发生免疫逃逸是肿瘤进展的重要组成部分之一。肿瘤细胞通过各种机制逃避机体的免疫监视和攻击后，增殖、侵袭、转移等一系列恶性生物行为得到了进一步增强，导致机体免疫系统失去了对肿瘤细胞生长控制<sup>[37]</sup>。circRNA 参与免疫细胞的活性的调节导致其功能耗竭或无法极化，使得肿瘤细胞发生免疫逃逸。circRNA 在 HCC 中主要与 NK 细胞、巨噬细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞发生调控关系。

### 6.1 circRNA 与 NK 细胞

在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中，NK 细胞是肿瘤免疫监视的重要免疫细胞类型之一，而 NK 细胞免疫缺陷与恶性肿瘤的发生显著相关<sup>[38]</sup>。血浆外泌体 circUHRF1 在 HCC 和肝癌细胞系中均高水平表达，其异常表达与 NK 细胞数量的下降和在肿瘤微环境中 NK 细胞肿瘤浸润减少密切相关。circUHRF1 可以通过降解 miR-449c-5p 促进 NK 细胞上 TIM-3 跨膜糖蛋白的表达，进而对 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的生成产生抑制作用，从而抑制 NK 细胞的功能<sup>[39]</sup>，使得 HCC 发生免疫逃逸。在 HCC 组织和细胞中 hsa\_circ\_0048674 高度表达，并充当 miR-223-3p 海绵来改变 PD-L1 表达。通过敲低 hsa\_circ\_0048674 抑制了细胞的生长，迁移，侵袭，凋亡和血管生成，同时促进了 NK 细胞介导的对 HCC 毒性<sup>[40]</sup>。以上结果证明，部分 circRNA 可以同时调控 HCC 的血管生成和免疫细胞。在 HCC 组织中 hsa\_circ\_0007456 表达明显下调，hsa\_circ\_0007456 可以通过对 miR-6852-3p 的结合以及调节细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1) 的表达从而抑制了 NK 细胞介导的 HCC 毒性，导致 HCC 发生发展和免疫逃逸<sup>[41]</sup>。研究<sup>[42]</sup>发现，雄激素受体 (androgen receptor, AR) 抑制的 circARSP91 可以促进 UL16 结合蛋白 1 (UL16 binding protein 1, ULBP1) 的表达并增强 NK 细胞介导 HCC 细胞的细胞毒性。而 ULBP1 是一种介导肿瘤细胞与 NK 细胞相互作用的 NKG2D 配体相似的杀伤细胞凝集素<sup>[43]</sup>。由此可以得到，通过靶向 circRNA 的异常表达可能会衰竭 NK 细胞对 HCC 的毒性，从而抑制 HCC 的免疫逃逸与进展，可为 HCC 治疗与预后提供了新的潜在靶标。

## 6.2 circRNA与巨噬细胞

巨噬细胞作为一种重要的免疫细胞,在天然免疫中起着关键作用。circRNA在巨噬细胞中广泛表达,并调控巨噬细胞的极化。活化的巨噬细胞在不同环境因素中可以极化为M1(经典)或M2(替代)巨噬细胞<sup>[44]</sup>。M1巨噬细胞主要的生理功能是去除异物,在机体内具有杀死和去除肿瘤细胞的能力<sup>[45]</sup>。在TME内,M1巨噬细胞大量分泌细胞因子,募集促免疫刺激性白细胞和吞噬肿瘤细胞的作用促进肿瘤细胞的破坏<sup>[46-47]</sup>。M2巨噬细胞似乎抑制免疫监视并增强新血管形成<sup>[48]</sup>,而M2表型的肿瘤相关巨噬细胞可促进癌症进展和转移<sup>[49]</sup>。研究<sup>[50]</sup>发现,敲低的 hsa\_circ\_0074854 表达可降低人抗原 R (HuR) 蛋白的稳定性,并抑制上皮间充质转化,同时抑制外泌体介导的巨噬细胞 M2 极化来抑制 HCC 中的迁移和侵袭。Wang 等<sup>[51]</sup>发现,在 HCC 中 hsa\_circ\_0110102 可吸附 miR-580-5p; 而 miR-580-5p 能直接与 PPAR $\alpha$  的 3'UTR 结合,从而降低了 HCC 细胞中趋化因子配体 2 (CCL2) 的产生和释放。而 CCL2 能通过 FoxO1 以 p38MAPK 依赖的方式激活巨噬细胞环氧合酶-2/前列腺素 E2 (COX-2/PGE2) 通路。由此得出, hsa\_circ\_0110102 作为 miR-580-5p 的海绵,通过降低 HCC 细胞中 PPAR $\alpha$  的表达,抑制 CCL2 分泌到 TME 中,然后通过调节 COX-2/PGE2 通路在 HCC 中抑制巨噬细胞释放促炎细胞因子。由此可以看出,在 HCC 中 circRNA 通过相关通路抑制巨噬细胞的极化从而抑制 HCC 的发生发展。

## 6.3 circRNA与CD8<sup>+</sup>T细胞

抗肿瘤免疫调节受损导致肿瘤细胞发生逃逸,这是由于肿瘤微环境中出现了功能失调的 CD8<sup>+</sup>T 细胞<sup>[52]</sup>。肿瘤微环境的抑制和/或肿瘤抗原长期存在导致 CD8<sup>+</sup>T 细胞处于耗竭状态,引发肿瘤细胞逃逸<sup>[53]</sup>。研究<sup>[54]</sup>发现, HCC 细胞分泌的外泌体 circCCAR1 通过加速 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能障碍,使得 PD-L1 表达增加,并促进抗 PD1 治疗的抵抗导致 HCC 发生发展。缺氧相关的 circPRDM4 在 HCC 中高表达,通过调节 HIF-1 $\alpha$  与 CD274 启动子之间的相互作用,从而促进 PD-L1 的表达,有助于 HCC 细胞

介导 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤免疫逃逸<sup>[55]</sup>。circRNA 通过抑制 HCC 肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup>T 细胞产生 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , 颗粒酶-B 和穿孔素,促进 PD-L1 的表达从而实现 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能耗竭而发生免疫逃逸。

## 7 circRNA参与细胞能量代谢

在肿瘤进展过程中能量代谢失调为肿瘤细胞的生长和分裂提供了重要的来源。其中对碳水化合物、脂质代谢失调不仅需要致癌蛋白从中协调,还需要非编码 RNA 的协调,例如 circRNA。circRNA 通过相应机制对糖代谢和脂质代谢的调控,从而控制 HCC 的发生发展。

### 7.1 circRNA与糖酵解

正常生理过程中,细胞在有氧条件下通过氧化磷酸化消耗葡萄糖以产生 ATP 供能,仅在缺氧条件下进入糖酵解。然而,Warburg 发现肿瘤细胞即使在常氧环境也更喜欢糖酵解<sup>[7]</sup>,这种现象称之为“Warburg 效应”<sup>[56]</sup>。研究<sup>[57]</sup>发现, circRPN2 通过加速 ENO1 降解和调节 miR-183-5p/FOXO1 轴来抑制 HCC 有氧糖酵解和转移。circ\_0091579 部分通过 miR-490-5p/CASC3 轴促进 HCC 细胞的糖酵解<sup>[58]</sup>。circ-PRMT5 在 miR-188-5p/HK2 轴上对 HCC 细胞的增殖、迁移和糖酵解起关键作用<sup>[59]</sup>。说明 circRNA 在 HCC 的 TME 中调节糖酵解进程为肿瘤进展起到重要调节作用。通过靶向 circRNA 有效抑制有氧糖酵解可抑制 HCC 的进展。

### 7.2 circRNA与脂质代谢

脂质代谢增加是引发肿瘤进展的另一个标志。因肿瘤细胞生长需要大量的脂肪酸来生产细胞膜,导致内源性脂肪酸合成被激活<sup>[60]</sup>。研究<sup>[61]</sup>发现,体脂比例较高的 HCC 患者倾向于肿瘤进展更快,预后较差。脂肪细胞外泌体释放的 circ-DB 海绵化吸附 miR-34 和激活泛素特异性蛋白酶 7 (ubiquitin-specific protease 7, USP7) 似乎提高了 HCC 患者的体脂比例,使 HCC 进展。其真正的机制仍然难以捉摸,需要进一步探索。circRNA 对 HCC 的血管生成、免疫细胞和能量代谢的调控文献归纳见表 1。

表1 circRNA在HCC中的作用机制  
Table 1 Action mechanism of circRNAs in HCC

circRNA	表达变化	功能	作用轴	文献
circRNA-100338	上调	促血管生成	HUVECs	[33]
circCRIM1	上调	促血管生成	miR-378a-3p/SKP2	[34]
circ_0004018	上调	抑制血管生成	ESR1/circ_0004018/FUS/TIMP2	[35]
circGFRA1	上调	促血管生成	miR-149	[36]
circUHRF1	上调	调控NK细胞活性	miR-449c-5p/TIM-3	[39]
hsa_circ_0048674	上调	调控NK细胞活性	miR-223-3p/PD-L1	[40]
hsa_circ_0007456	下调	调控NK细胞活性	miR-6852-3p/ICAM-1	[41]
circARSP91	下调	调控NK细胞活性	AR/circARSP91/ULBP1	[42]
hsa_circ_0074854	上调	调控巨噬细胞极化	HuR	[50]
hsa_circ_0110102	下调	调控巨噬细胞极化	miR-580-5p/PPAR $\alpha$ /CCL2	[51]
circCCAR1	上调	调控CD8 <sup>+</sup> T细胞活性	PD-L1	[54]
circPRDM4	上调	调控CD8 <sup>+</sup> T细胞活性	HIF-1 $\alpha$ 与CD274/PD-L1	[55]
circRPN2	上调	调控有氧糖酵解	ENO1/miR-183-5p/FOXO1	[57]
circ_0091579	上调	调控有氧糖酵解	miR-490-5p/CASC3	[58]
circ-PRMT5	上调	调控有氧糖酵解	miR-188-5p/HK2	[59]
circ-DB	上调	调控脂质代谢	miR-34/USP7	[61]

## 8 展 望

circRNA具有多种生物学特性和功能，其异常表达与HCC患者的预后不良有关，提示通过靶向circRNA相关通路可调节HCC的发生发展。一系列研究更充分证明了circRNA作为HCC生物标志物的潜力。circRNA在HCC的血管生成中起作用，但尚不清楚涉及血管生成机制具体如何参与。血管生成与HCC发生发展需要进一步研究。同时，circRNA与其他免疫细胞有无直接的调节关系，circRNA是如何具体参与能量代谢调控，如何通过综合调节HCC均需进一步研究。综上所述，circRNA是一个非常具有前景的研究方向。深度诠释circRNA调控HCC的机制内容，能为HCC的临床治疗提供新的治疗方案。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：叶道文负责对本文章进行撰写和修改；沈万波对本文章辅助修改；查勇负责本综述构思、指导和修改。

### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [2] Zhou P, Zheng GL, Li Y, et al. Construction of a circRNA-miRNA-

mRNA network related to macrophage infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. Front Genet, 2020, 11: 1026. doi: 10.3389/fgene.2020.01026.

- [3] 王涛, 陈东风. 肝细胞癌的临床诊治: 从指南到临床实践[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8):1745-1747. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.001.
- Wang T, Chen DF. Clinical diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: from guidelines to clinical practice[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(8): 1745-1747. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.001.
- [4] Wang F, Xu X, Zhang N, et al. Identification and integrated analysis of hepatocellular carcinoma-related circular RNA signature[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 294. doi: 10.21037/atm.2020.03.06.
- [5] Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1805(1):105-117. doi: 10.1016/j.bbcan.2009.11.002.
- [6] Xu Z, Li P, Fan L, et al. The potential role of circRNA in tumor immunity regulation and immunotherapy[J]. Front Immunol, 2018, 9:9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00009.
- [7] Yu T, Wang Y, Fan Y, et al. CircRNAs in cancer metabolism: a review[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1):90. doi: 10.1186/s13045-019-0776-8.
- [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 U S A, 1976, 73(11):3852-3856. doi: 10.1073/pnas.73.11.3852.
- [9] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(4): 205-211. doi: 10.1038/nrm.2015.32.
- [10] Jeck WR, Sorrentino JA, 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](https://doi.org/10.1261/rna.035667.112).
- [11] Starke S, Jost I, Rossbach O, et al. Exon circularization requires canonical splice signals[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(1): 103-111. doi: [10.1016/j.celrep.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.002).
- [12] Liang D, Wilusz J. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(20):2233-2247. doi: [10.1101/gad.251926.114](https://doi.org/10.1101/gad.251926.114).
- [13] Abbaszadeh-Goudarzi K, Radbakhsh S, Pourhanifeh MH, et al. Circular RNA and diabetes: epigenetic regulator with diagnostic role[J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(7): 516-526. doi: [10.2174/1566524020666200129142106](https://doi.org/10.2174/1566524020666200129142106).
- [14] Borran S, Ahmadi G, Rezaei S, et al. Circular RNAs: new players in thyroid cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(10):153217. doi: [10.1016/j.prp.2020.153217](https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153217).
- [15] Yin Y, Long J, He Q, et al. Emerging roles of circRNA in formation and progression of cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(21): 5015-5021. doi: [10.7150/jca.30828](https://doi.org/10.7150/jca.30828).
- [16] Ding B, Fan W, Lou W. hsa\_circ\_0001955 enhances in vitro proliferation, migration, and invasion of HCC cells through miR-145-5p/NRAS axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22:445-455. doi: [10.1016/j.omtn.2020.09.007](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.09.007).
- [17] Yu J, Xu QG, Wang ZG, et al. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1214-1227. doi: [10.1016/j.jhep.2018.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.012).
- [18] 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](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014).
- [19] 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](https://doi.org/10.1038/cr.2017.31).
- [20] 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](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.003).
- [21] Xiong D, He R, Dang YW, et al. The latest overview of circRNA in the progression, diagnosis, prognosis, treatment, and drug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 608257. doi: [10.3389/fonc.2020.608257](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.608257).
- [22] Yao T, Chen Q, Fu L, et al. Circular RNAs: Biogenesis, properties, roles, and their relationships with liver diseases[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(6):497-504. doi: [10.1111/hepr.12871](https://doi.org/10.1111/hepr.12871).
- [23] 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](https://doi.org/10.1038/nature11928).
- [24] Sumazin P, Yang X, Chiu HS, et al. An extensive microRNA-mediated network of RNA-RNA interactions regulates established oncogenic pathways in glioblastoma[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 370-381. doi: [10.1016/j.cell.2011.09.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.041).
- [25] Zang J, Lu D, Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 87-97. doi: [10.1002/jnr.24356](https://doi.org/10.1002/jnr.24356).
- [26] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8):3503-3517. doi: [10.7150/thno.42174](https://doi.org/10.7150/thno.42174).
- [27] Gallie DR. The cap and poly(A) tail function synergistically to regulate mRNA translational efficiency[J]. *Genes Dev*, 1991, 5(11): 2108-2116. doi: [10.1101/gad.5.11.2108](https://doi.org/10.1101/gad.5.11.2108).
- [28] Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, et al. Translation of CircRNAs[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 9-21. doi: [10.1016/j.molcel.2017.02.021](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.02.021).
- [29] 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. doi: [10.1016/j.molcel.2017.02.017](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.02.017).
- [30] Liang WC, Wong CW, Liang PP, et al. Translation of the circular RNA circ $\beta$ -catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway[J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 84. doi: [10.1186/s13059-019-1685-4](https://doi.org/10.1186/s13059-019-1685-4).
- [31] Liu Y, Yang Y, Wang Z, et al. Insights into the regulatory role of circRNA in angiogenesis and clinical implications[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 298: 14-26. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.017](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.017).
- [32] Sun LL, Li WD, Lei FR, et al. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4568-4587. doi: [10.1111/jcmm.13700](https://doi.org/10.1111/jcmm.13700).
- [33] Huang XY, Huang ZL, 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):20. doi: [10.1186/s13046-020-1529-9](https://doi.org/10.1186/s13046-020-1529-9).
- [34] Ji Y, Yang S, Yan X, et al. CircCRIM1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation and angiogenesis by sponging miR-378a-3p and regulating SKP2 expression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:796686. doi: [10.3389/fcell.2021.796686](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.796686).
- [35] Wu Y, Zhang M, Bi X, et al. ESR1 mediated circ\_0004018 suppresses angiogenesis in hepatocellular carcinoma via recruiting FUS and stabilizing TIMP2 expression[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2):112804. doi: [10.1016/j.yexcr.2021.112804](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112804).
- [36] Yu YX, Ge TW, Zhang P. Circular RNA circGFRA1 promotes angiogenesis, cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma by combining with miR-149[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21):11058-11064. doi: [10.26355/eurrev\\_202011\\_23591](https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23591).
- [37] Huang Z, Xia H, Liu S, et al. The mechanism and clinical significance of circular RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:714665. doi: [10.3389/fonc.2021.714665](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.714665).
- [38] Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 200-218. doi: [10.1038/s41573-019-0052-1](https://doi.org/10.1038/s41573-019-0052-1).
- [39] Zhang PF, Gao C, Huang XY, et al. Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause

- resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):110. doi: 10.1186/s12943-020-01222-5.
- [40] Li S, Chen Z, Zhou R, et al. Hsa\_circ\_0048674 facilitates hepatocellular carcinoma progression and natural killer cell exhaustion depending on the regulation of miR-223-3p/PDL1[J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(12): 1185-1199. doi: 10.14670/HH-18-440.
- [41] Shi M, Li ZY, Zhang LM, et al. Hsa\_circ\_0007456 regulates the natural killer cell-mediated cytotoxicity toward hepatocellular carcinoma via the miR-6852-3p/ICAM-1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1):94. doi: 10.1038/s41419-020-03334-8.
- [42] Ma YM, Zhang C, 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.
- [43] Soriani A, Zingoni A, Cerboni C, et al. ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NKG2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype[J]. *Blood*, 2009, 113(15): 3503-3511. doi: 10.1182/blood-2008-08-173914.
- [44] Wang XF, Luo GT, Zhang KD, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization via PTEN/PI3K $\gamma$  to promote pancreatic cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16):4586-4598. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3841.
- [45] Evans R, Alexander P. Cooperation of immune lymphoid cells with macrophages in tumour immunity[J]. *Nature*, 1970, 228(5272):620-622. doi: 10.1038/228620a0.
- [46] Lan J, Sun L, Xu F, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 146-158. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0014.
- [47] Ngambenjawong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114:206-221. doi: 10.1016/j.addr.2017.04.010.
- [48] Zajac E, Schweighofer B, Kupriyanova TA, et al. Angiogenic capacity of M1- and M2-polarized macrophages is determined by the levels of TIMP-1 complexed with their secreted proMMP-9[J]. *Blood*, 2013, 122(25): 4054-4067. doi: 10.1182/blood-2013-05-501494.
- [49] Yang L, Dong Y, Li Y, et al. IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF- $\kappa$ B/Notch1 pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4):1099-1110. doi: 10.1002/ijc.32151.
- [50] Wang Y, Gao R, Li J, et al. Downregulation of hsa\_circ\_0074854 suppresses the migration and invasion in hepatocellular carcinoma via interacting with HuR and via suppressing exosomes-mediated macrophage M2 polarization[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2803-2818. doi: 10.2147/IJN.S284560.
- [51] Wang X, Sheng W, Xu T, et al. CircRNA hsa\_circ\_0110102 inhibited macrophage activation and hepatocellular carcinoma progression via miR-580-5p/PPAR $\alpha$ /CCL2 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11969-11987. doi: 10.18632/aging.202900.
- [52] Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, et al. CD8 T cell exhaustion in chronic infection and cancer: opportunities for interventions[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 301-318. doi: 10.1146/annurev-med-012017-043208.
- [53] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-499. doi: 10.1038/nri3862.
- [54] Hu Z, Chen G, Zhao Y, et al. Exosome-derived circCCAR1 promotes CD8<sup>+</sup> T-cell dysfunction and anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 55. doi: 10.1186/s12943-023-01759-1.
- [55] Chen ZQ, Zuo XL, Cai J, et al. Hypoxia-associated circPRDM4 promotes immune escape via HIF-1 $\alpha$  regulation of PD-L1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 17. doi: 10.1186/s40164-023-00378-2.
- [56] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191):309-314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
- [57] Li J, Hu ZQ, Yu SY, et al. CircRPN2 inhibits aerobic glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(6): 1055-1069. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1259.
- [58] Liu W, Yin C, Liu Y. Circular RNA circ\_0091579 promotes hepatocellular carcinoma proliferation, migration, invasion, and glycolysis through miR-490-5p/CASC3 axis[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2021, 36(10):863-878. doi: 10.1089/cbr.2019.3472.
- [59] Ding Z, Guo L, Deng Z, et al. Circ-PRMT5 enhances the proliferation, migration and glycolysis of hepatoma cells by targeting miR-188-5p/HK2 axis[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(3):269-279. doi: 10.1016/j.aohep.2020.01.002.
- [60] Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 763-777. doi: 10.1038/nrc2222.
- [61] Zhang H, Deng T, Ge SH, et al. Exosome circRNA secreted from adipocytes promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting deubiquitination-related USP7[J]. *Oncogene*, 2019, 38(15):2844-2859. doi: 10.1038/s41388-018-0619-z.

( 本文编辑 熊杨 )

本文引用格式:叶道文,沈万波,查勇.环状RNA对肝细胞癌的血管生成、免疫细胞和能量代谢调控的研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(7):1079-1086. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.013  
Cite this article as: Ye DW, Shen WB, Zha Y. Research progress on circular RNAs in the regulation of angiogenesis, immune cells, and energy metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(7):1079-1086. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.013