



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1):107-115.

· 文献综述 ·

## 环状RNA在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展

郝芬林<sup>1</sup>, 李涛<sup>2</sup>, 姚宏<sup>2</sup>, 查勇<sup>1</sup>

(昆明医科大学第三附属医院 1. 肝胆胰外科 2. 肿瘤生物治疗中心, 云南昆明 650100)

### 摘要

环状RNA (circRNA) 是一类内源性非编码RNA, 是由线性RNA经反向剪切形成的闭合环状结构, 广泛存在于真核细胞中, 且可在多种体液中检测到, 具有结构稳定、高度保守以及表达具有特异性等特点, 是肿瘤的重要调节因子。circRNA主要通过吸附微小RNA (miRNA) 或者RNA结合蛋白 (RBP) 发挥“海绵作用”, 进而调控下游靶基因表达, 在多种疾病尤其在肿瘤中发挥重要功能, 包括参与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、细胞周期、凋亡、上皮间充质转化和信号通路传导等多种生物学过程。近来研究发现, circRNA对肝细胞癌 (HCC) 的发生和发展具有重要调控作用, 有望成为HCC诊断的生物标志物及治疗靶点。笔者就circRNA在HCC发生发展中的作用的研究进展进行综述。

### 关键词

癌, 肝细胞; RNA, 环状; 生物标记; 分子靶向治疗; 综述

中图分类号: R735.7

## Association of circRNAs with the occurrence and development of hepatocellular carcinoma: recent progress

HAO Fenlin<sup>1</sup>, LI Tao<sup>2</sup>, YAO Hong<sup>2</sup>, ZHA Yong<sup>1</sup>

(1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery 2. Cancer Biotherapy Center, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650100, China)

### Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a class of endogenous non-coding RNAs, with a closed circular structure formed through the back-splicing of linear RNAs. CircRNAs widely exist in eukaryotic cells and can be detected in many types of body fluid samples, presenting with stable structure, highly conserved and specific expression, and are important regulators of tumors. CircRNAs exert a "sponge action" mainly by adsorbing microRNAs (miRNAs) or RNA binding proteins (RBPs) to regulate the expression of downstream target genes, and play important role in a variety of diseases, especially in tumors. They are involved in many biological processes such as proliferation, migration, invasion, cell cycle, apoptosis, epithelial-mesenchymal transformation and signaling pathway of tumor cells. Recent studies have shown that circRNAs have critical regulatory functions affecting the occurrence and development of hepatocellular carcinoma (HCC), and they are expected to become the diagnostic biomarkers and therapeutic targets of HCC. Here, the authors address the research progress of the roles of circRNAs in

**基金项目:** 云南省科技厅科技人才和平台计划基金资助项目 (2018HB058); 云南省卫生健康委员会医学学科带头人培养计划基金资助项目 (D-20180001)。

**收稿日期:** 2021-08-26; **修订日期:** 2021-12-29。

**作者简介:** 郝芬林, 昆明医科大学第三附属医院硕士研究生, 主要从事上消化道肿瘤综合治疗方面的研究。

**通信作者:** 查勇, Email: zhayong888@sina.com; 姚宏, Email: yaohong20055@hotmail.com

the initiation and progression of HCC.

**Key words**

Carcinoma, Hepatocellular; RNA, Circular; Biomarkers; Molecular Targeted Therapy; Review

**CLC number:** R735.7

大多数癌症患者在诊断时已有不同程度的转移, 尽管现有针对各类癌症的治疗方法, 但许多类型的癌症仍然是导致高人口病死率和高医疗支出的重要因素<sup>[1]</sup>。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌的最主要的病理表现形式之一<sup>[2]</sup>, 是世界上最常见的恶性肿瘤之一<sup>[3]</sup>, 已成为一个严重的公共卫生问题<sup>[4]</sup>。迄今为止, 常见治疗策略包括化疗、放射治疗、手术切除、靶向治疗和肝移植<sup>[5-6]</sup>。但是部分 HCC 患者症状出现较晚, 早期诊断较为困难, 目前只有约 1/3 的 HCC 患者能够接受根治性切除, 而这些 HCC 患者转移率和复发率高, 预后差<sup>[7]</sup>。靶向治疗对改善晚期 HCC 患者预后的效果显著, 其中索拉菲尼和仑伐替尼是改善进展期 HCC 患者生存期的一线用药<sup>[8]</sup>。另外传统的血液生物标志物广泛用于肿瘤诊断, 但其低敏感度和特异度限制了其在普通人群肿瘤筛查中的广泛应用。面对这些挑战需要寻找潜在的生物标志物进行早期诊断和预后监测, 并寻找新的靶点制定更有效的治疗策略<sup>[9]</sup>。

环状 RNA (circRNA) 是一类新的内源性功能性非编码 RNA (non-coding RNA), 在肿瘤的发生发展中起着重要作用<sup>[10]</sup>, 单个的 circRNA 被证明可以作为癌基因或者抑癌基因<sup>[11-12]</sup>。近来研究发现, 一些 circRNA 上有微小 RNA (microRNA, miRNA) 结合位点, 作为一种新发现的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 通常存在于各种生物体中, 充当“miRNA 海绵”, 竞争性吸附结合 miRNA, 调控靶基因的表达, 进而调节 HCC 的进展<sup>[13]</sup>。RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 是一类广泛参与基因转录和翻译的蛋白质, 单个 circRNA 包含 RBP 结合基序, 可能具有海绵吸附结合这些 RBP 的功能, 与 RBP 的相互作用被认为是 circRNA 功能的重要组成部分, 并且通过调控 RBP 的功能来间接调控 HCC 的发生和发展<sup>[14]</sup>。这提示 circRNA 可能作为 HCC 的诊断生物标志物和治疗靶点的潜在价值<sup>[15]</sup>。本文综述了近年来 circRNA 在 HCC 表达失调、作用功能以及临床意义方面的研究进展。

## 1 circRNA 概述

环状 RNA 首次进入大家的视线是在 1976 年由 Sanger 等<sup>[16]</sup>在高等植物类病毒中发现的共价闭合的环状分子形式, 最初一直被认为是拼接错误的产物, 后来在 1979 年也被发现是真核生物的内源性 RNA 剪接产物<sup>[17]</sup>。随着 RNA 的高通量测序技术、circRNA 特异性基因芯片分析以及生物信息学的不断发展, circRNA 的研究越来越受到关注<sup>[18]</sup>。尤其 circRNA 具有很强的诊断、预后和预测的生物标志物潜力, 强调其在对样本, 如血浆、唾液和尿液中液体活检的检测能力<sup>[19]</sup>。

### 1.1 circRNA 的来源和特征

与线性 RNA 不同, circRNA 来源于前体 mRNA (pre-mRNA) 的反向剪接, 是一种具有环状共价闭合结构的内源性非编码 RNA<sup>[20]</sup>, 可能出现在任何基因组区域, 包括基因携带区域和基因间区域, 长度范围从几百个到几千个核苷酸不等。大多数环状 RNA 的半衰期比相应的线性 RNA 的半衰期长。环状 RNA 没有 3' 帽子端或 5' 尾端, 这使它们比来自细胞中相同基因的典型线性转录物更稳定和丰富, 对核酸外切酶具有更高的耐受性, 广泛存在于真核生物中<sup>[21-22]</sup>。因其具有结构稳定、高度保守和组织特异性表达的特点, circRNA 可能在多种肿瘤中作为重要的生物标志物, 其中包括 HCC。21 世纪, 随着 RNA 测序 (RNA-seq) 技术和生物信息学的发展, circRNA 的丰富度和多样性得到了证实, 揭示了 circRNA 在不同发育阶段和生理条件下的动态表达模式<sup>[23]</sup>。大多数 circRNA 在组织发育过程中表现出明显细胞类型特异性、发育阶段特异性和疾病特异性, 表明它们广泛参与各种生理和病理生理过程。circRNA 的丰富度表现在, 哺乳动物细胞中存在大量的 circRNA, 其中一些 circRNA 含量丰富且稳定, 表明它们可能在细胞中具有调节功能<sup>[24]</sup>。除了分布于组织, circRNA 也存在于不同的体液中, 如唾液、血液、尿液和脑脊液中<sup>[25]</sup>。目前, 新兴的研究正在开发通过液体活检这一微创技术在人体的各类体液中获得新型的、高度精确的生

物标志物。circRNA表达模式在肿瘤患者和健康对照组之间表现出明显的差异,这表明体液中的circRNA可能是监测肿瘤发生和进展的新型生物标志物<sup>[26]</sup>。

## 1.2 circRNA的种类

circRNA的种类包括以下3种<sup>[7]</sup>: EcircRNA, 外显子来源的circRNA, 仅由外显子组成, 在circRNA中占大多数, 定位于细胞质中, 主要通过 miRNA 或 RBP 结合而发挥作用; ciRNA, 内含子来源的circRNA, 仅由内含子组成, 分布于细胞核中; EIciRNA 是保留内含子的外显子 circRNA, 主要由外显子形成, 但在结构中保留一小段内含子, 存在于细胞核中<sup>[27]</sup>, 后两者比 EcircRNA 具有更少的 miRNA 结合位点<sup>[28]</sup>。

## 1.3 circRNA的作用机制

研究<sup>[29]</sup>表明 circRNA 在体内广泛表达, 并且通过各种机制参与调节人体多种生命活动。circRNA 可能的作用模式包括充当“miRNA 海绵”、与蛋白质的相互作用以及调节蛋白质翻译过程。

**1.3.1 与 miRNA 结合** circRNA 在癌症中最著名的功能是充当“miRNA 海绵”并竞争 miRNA 上的 mRNA 结合位点, 间接调控 miRNA 靶基因的表达, 从而调节肿瘤的进展, 即 circRNA 的“miRNA 海绵”功能模型。最早提出这一功能模型的是 Max Delbruck 柏林医学系统生物学研究所的 Rajewsky 团队<sup>[30]</sup>, 其发现 CDR1as 上存在多达 63 个 miR-7 的结合位点, 由此提出“miRNA 海绵”这一功能模型, 也称为最著名的 circRNA 功能模型。近来发现, CDR1as 可通过 miR-7 介导的机制调节肿瘤的转移。此外, CDR1as 水平反映了与不同治疗反应相关的细胞状态<sup>[31]</sup>。circRNA 能够通过作为竞争性内源 RNA 调节基因表达, 也被称为“miRNA 海绵”, 在许多生物学过程中吸附结合来调节 miRNA 靶向 mRNA 的表达<sup>[32]</sup>。circRNA 与疾病相关 miRNA 的相互作用表明 circRNA 在包括癌症在内的多种疾病中起重要调控作用。一个特异的 circRNA 可能与多个 miRNA 结合, 而不同的 circRNA 可能与一个特异的 miRNA 相互作用, 表明 circRNA 可能通过调节不同的 miRNA 而影响 HCC 的进展。另外, 许多 circRNA 被认为在神经发育和上皮-间质转化过程中起作用<sup>[33]</sup>。circRNA 通过其调节功能在肿瘤的发生发展过程中起癌基因或抑癌基因的作用, 这表明 circRNA 可能是肿瘤诊断的新的生物标志物或治疗

靶点。Wang 等<sup>[9]</sup>发现 hsa\_circ\_0091570 在 HCC 组织和细胞系中的表达水平明显下调, 其下调可促进 HCC 细胞增殖和迁移, 抑制 HCC 细胞凋亡, 从而促进肿瘤的生长。RNA 体内沉淀实验测定 HCC 细胞中可能与 hsa\_circ\_0091570 相互作用的 miRNA, 得出 hsa\_circ\_0091570 可以作为 miR-1307 的“海绵”, 进而调节 ISM1 的表达, 即 hsa\_circ\_0091570 通过保护 ISM1 免受 miR-1307 的下调而发挥抗肿瘤作用。circRNA 在肿瘤发生发展中作为“miRNA 海绵”发挥功能不仅见于 HCC, 也见于其他类型的癌症, 例如乳腺癌、结直肠癌。Liu 等<sup>[34]</sup>发现 hsa\_circ\_001783 在乳腺癌组织中的表达明显高于配对的非癌组织, Kaplan-Meier 分析进一步显示 hsa\_circ\_001783 表达水平较高的患者更容易发生复发, 且无病生存率低。多因素分析显示 hsa\_circ\_001783 的表达水平是预测乳腺癌患者预后的独立因素。而且 hsa\_circ\_001783 通过吸附结合 miR\_200c\_3p 促进乳腺癌细胞的进展, 可以作为乳腺癌新的预后标志物和治疗靶点。Hu 等<sup>[35]</sup>发现结直肠癌组织和细胞中 circFAT1、UHRF1 水平升高, miR-520b、miR-302c-3p 水平降低。敲低 circFAT1 可抑制细胞增殖、周期、糖酵解以及诱导细胞凋亡。circFAT1 是 miR-520b 和 miR-302c-3p 的“海绵”, 而 miR-520b 和 miR-302c-3p 可以靶向 UHRF1。提示 circFAT1 上调 UHRF1, 通过靶向 miR-520b 和 miR-302c-3p 影响结直肠癌细胞增殖、凋亡和糖酵解, 为结直肠癌的治疗提供理论依据。作为“miRNA 海绵”的 circRNA 为诊断和治疗多种类型的肿瘤提供了新的方向, 肿瘤发生发展中的 circRNA-miRNA 基因调控网络有待进一步的研究。

**1.3.2 与 RBP 结合** RBP 在转录后修饰和 mRNA 翻译中起着至关重要的作用。circRNA 以 ceRNA 机制来调节 RBP 的功能, 此外 circRNA 作为“RBP 海绵”调节下游基因转录, 即作为载体将 RBP 储存、分类或传递到特定的亚细胞位置<sup>[36]</sup>。Zhu 等<sup>[37]</sup>发现 circZKSCAN1 通过调节 RBP 脆性 X 智力低下蛋白 (FMRP) 的功能, 阻断 FMRP 与  $\beta$ -catenin 结合蛋白细胞周期和凋亡调节因子 1 (CCAR1) mRNA 的结合, 从而使 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路失活。此外, circZKSCAN1 在体内诱导肿瘤静止, 表明其具有精确靶向治疗的潜力。这揭示了 circZKSCAN1 在抑制 HCC 细胞的干细胞 (HCC-CSCs) 调节作用的机制, 并确定了新发现的 circZKSCAN1-FMRP-CCAR1-Wnt 信号

轴可能是HCC治疗的重要靶点。

**1.3.3 翻译成蛋白** circRNA可翻译成有功能性蛋白，此类研究比较新颖。Bozzoni团队<sup>[38]</sup>发现circ-ZNF609与重链多核糖体相关，并以剪接依赖性和帽依赖性的方式翻译成蛋白质，从而提供了真核生物中编码蛋白质circRNA的一个例子。Yang等<sup>[39]</sup>发现circ-FBXW7在正常人脑中大量表达，由内部核糖体进入位点驱动的circ-FBXW7跨接开放阅读框编码了一种新的21 kDa蛋白，将其称为FBXW7-185aa。癌细胞中FBXW7-185aa的上调抑制了增殖和细胞周期的加速，而FBXW7-185aa的敲低则促进了体内和体外的恶性表型。此外，胶质母细胞瘤临床样本中的circ-FBXW7和FBXW7-185aa水平与其配对的肿瘤相邻组织相比表达降低（ $P<0.001$ ）。circ-FBXW7表达与胶质母细胞瘤患者的总体生存呈正相关（ $P=0.03$ ）。说明内源性circRNA可编码细胞中的有功能性的蛋白，且circ-FBXW7和FBXW7-185aa对脑胶质母细胞瘤具有潜在的预后影响。

## 2 circRNA在HCC中的作用

circRNA主要通过circRNA-miRNA-mRNA轴调控癌基因或抑癌基因的表达。大量的circRNA在HCC组织中异常表达，提示这些circRNA可能在HCC的发生、发展过程中发挥重要作用，其中主要包括生长、凋亡、转移、侵袭、细胞周期、上皮间充质转化和信号通路等方面。

### 2.1 circRNA在HCC中的抑癌作用

越来越多的研究表明circRNA可作为抑癌因子负性调控HCC细胞增殖、分化、迁移、侵袭等生物学进程，抑制HCC的发生发展。一般来说，上调的circRNA在HCC中作为癌基因发挥促癌作用，促进细胞生长增殖、迁移和侵袭，但抑制细胞周期阻滞和凋亡（表1）。

Qin等<sup>[40]</sup>发现hsa\_circ\_0001649在HCC组织中的表达明显低于其在配对癌旁组织中的表达，且其表达水平与肿瘤生长呈反相关，即hsa\_circ\_0001649可能发挥抑癌作用。对hsa\_circ\_0001649的序列进行研究发现其多个潜在的RBP结合位点，提示hsa\_circ\_0001649可能与蛋白质吸附结合或作为一种转录调节因子参与HCC的发生和发展。

Han等<sup>[41]</sup>分析了circRNA在HCC组织中的表达谱，发现circMTO1是一种肿瘤相关分子在HCC组织中表达明显下调，且HCC组织中circMTO1的表达降低与HCC患者的预后不良显著相关：与高表达者相比，低表达的HCC患者生存期缩短，所以HCC组织中circMTO1的降低可能作为预后不良的预测指标。circMTO1吸附结合致癌基因miR-9，通过circMTO1/miR-9/p21轴抑制HCC的进展，提示其在HCC发生发展中的抑癌作用。此外，circMTO1的体内干预显示了其在HCC靶向治疗中的潜力，提示circMTO1可作为HCC潜在的治疗靶点和预后生物标志物。Yu等<sup>[42]</sup>发现cSMARCA5在HCC组织中的表达水平较低，cSMARCA5的下调与HCC的侵袭性特征显著相关，是HCC患者术后总生存率（OS）和无复发生存率（RFS）的独立危险因素。cSMARCA5通过诱导miR-17-3p和miR-181b-5p促进其共同靶点肿瘤抑制因子TIMP3的表达，从而抑制HCC细胞的增殖和迁移。Chen等<sup>[43]</sup>发现hsa\_circ\_0051443是经外泌体从正常细胞向HCC细胞转移，通过促进细胞凋亡和阻断细胞周期抑制肿瘤恶性生物学行为。HCC患者的组织和血浆外泌体中的hsa\_circ\_0051443表达明显下调。hsa\_circ\_0051443高表达可抑制体内肿瘤生长，并通过激活miR-331-3p来调控其靶基因BAK1，从而促进HCC细胞凋亡，发挥抑癌作用。Chen等<sup>[44]</sup>发现circ\_0003418在HCC组织和细胞系中表达下调，且与HCC患者肿瘤大小、TNM分期及HBsAg水平相关。circ\_0003418可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin途径抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭，并提高HCC细胞对顺铂的敏感度从而起到抑癌作用。circ\_0003418敲低可激活HCC细胞中的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路，促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。因此，circ\_0003418可能是一种新的生物标志物，并提供了治疗HCC的新思路。Li等<sup>[45]</sup>发现circ-102, 166在HCC中表达降低，其表达水平与多种临床病理特征及HCC患者的临床预后显著相关。体外和体内实验表明，circ-102, 166过表达显著抑制HCC细胞的增殖、侵袭、迁移和致瘤性。此外，circ-102, 166可以与miR-182和miR-184结合，调节其下游几个靶点（FOXO3a、MTSS1、SOX7、p-RB和c-MYC）的表达，表明circ-102, 166在HCC中具有肿瘤抑制作用。

表 1 circRNA 在 HCC 中的生物学功能及作用机制  
Table 1 Biological function and action mechanism of circRNAs in HCC

circRNA	表达变化	生物学功能	调控轴	文献
hsa_circ_0091570	下调	增殖(抑制) 凋亡(促进)	miR-1307/ISM1	[9]
hsa_circ_0001649	下调	转移(抑制)	RBP	[40]
circMTO1	下调	增殖(抑制) 侵袭(抑制)	miR-9/P21	[41]
cSMARCA5	下调	增殖(抑制) 迁移(抑制)	miR-17-3p/miR-181b-5p/TIMP3	[42]
hsa_circ_0051443	下调	凋亡(促进)	miR-331-3p/BAK1	[43]
circ_0003418	下调	增殖(抑制) 迁移(抑制) 侵袭(抑制)	Wnt/ $\beta$ -catenin	[44]
circ-102,166	下调	增殖(抑制) 迁移(抑制) 侵袭(抑制) 致癌性(抑制)	miR-182/miR-184	[45]
circRHOT1	上调	转移(促进)	TIP60/NR2F6	[46]
hsa_circ_101280	上调	增殖(促进) 凋亡(抑制)	miR-375/JAK2	[47]
hsa_circ_103809	上调	增殖(促进) 迁移(促进)	miR-377-3p/FGFR1/ERK	[48]
circASAP1	上调	增殖(促进) 侵袭(促进)	miR-326/miR-532-5p-MAPK1/CSF-1	[49]
hsa_circ_0039053	上调	增殖(促进) 侵袭(促进)	miR-637/USP21	[50]
circMAST1	上调	增殖(促进) 侵袭(促进) 迁移(促进)	miR-1299	[51]
hsa_circRNA_104348	上调	增殖(促进) 侵袭(促进) 侵袭(促进) 凋亡(抑制)	miR-187-3p/RTKN2 Wnt/ $\beta$ -catenin	[52]
circPUM1	上调	增殖(促进) 侵袭(促进) 侵袭(促进)	miR-1208/MAP3K2	[53]

## 2.2 circRNA 在 HCC 中的促癌作用

除了作为肿瘤抑制因子外,一些 circRNA 可通过靶向肿瘤抑制基因影响肿瘤的发生发展,已经被证实在包括 HCC 在内的多种人类癌症中对肿瘤细胞增殖、转移、侵袭具有重要的调控作用。一般来说 circRNA 下调的典型功能是作为 HCC 中的抑制因子,抑制细胞增殖、转移和侵袭,同时诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡。

Wang 等<sup>[46]</sup>发现在 HCC 组织中, circRHOT1 是 1 个表达明显上调的 circRNA,高表达 circRHOT1 的

HCC 患者多预后不良。通过体外和体内实验,证明 circRHOT1 能显著促进 HCC 的生长和转移。在机制上, circRHOT1 通过依赖于 TIP60 的 NR2F6 表达促进 HCC 的进展, circRHOT1 可能是 HCC 预后的潜在生物标志物。Cao 等<sup>[47]</sup>通过基因表达结合数据分析筛选 HCC 组织中差异表达的 circRNA 及应用 qRT-PCR 检测,发现在 HCC 细胞系中 hsa\_circ\_101280 高表达而其下游 miR-375 低表达,体外研究显示 hsa\_circ\_101280 通过上调 miR-375 和 JAK2,促进 HCC 细胞的增殖并且抑制其凋亡,从而极大地促

进了HCC的发生发展。Zhan等<sup>[48]</sup>发现 hsa\_circ\_103809 在HCC患者中高表达, hsa\_circ\_103809 基因敲低显著抑制HCC细胞增殖和迁移, 表明 hsa\_circ\_103809 通过调节 miR-377-3p/FGFR1/ERK 轴促进HCC的发生和发展。Hu等<sup>[49]</sup>通过体内体外研究表明 circASAP1 促进HCC生长和肺转移, 促进细胞增殖、集落形成、迁移侵袭。circASAP1 作为 miR-326 和 miR-532-5p 的竞争性内源性 RNA (ceRNA), 而 MAPK1 和 CSF-1 是 miR-326 和 miR-532-5p 的直接共同靶点, circASAP1 作用于 miR-326/miR-532-5p-MAPK1/CSF-1 信号通路促进HCC细胞增殖和侵袭, 并且可能预测HCC患者预后。Yang等<sup>[50]</sup>发现 hsa\_circ\_0039053 在HCC组织和细胞系中高表达, 其高表达与晚期HCC患者的临床特征相关。下调 hsa\_circ\_0039053 的表达会抑制HCC增殖和侵袭能力。hsa\_circ\_0039053 作为一种 ceRNA 通过结合 miR-637 正向调控 USP21 表达, 从而起到抑癌作用。Yu等<sup>[51]</sup>发现 circMAST1 在HCC组织和细胞系中上调, 通过 siRNA 沉默 circMAST1 的表达可以抑制HCC细胞的迁移、侵袭和增殖以及在体内的肿瘤生长。在HCC临床样本中, circMAST1D 的表达与 catenin delta-1 (CTNND1) 呈正相关, 与 miR-1299 呈负相关。circMAST1 通过结合 miR-1299 和稳定 CTNND1 的表达促进HCC进展。因此 circMAST1 可能作为HCC的新型生物标志物和治疗靶点。Huang等<sup>[52]</sup>发现 hsa\_circRNA\_104348 在HCC组织和细胞中明显上调, 且 hsa\_circRNA\_104348 高表达的HCC患者预后较差。hsa\_circRNA\_104348 促进HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 同时抑制HCC细胞凋亡。此外, hsa\_circRNA\_104348 直接靶向 miR-187-3p, 可调节 miR-187-3p 影响HCC细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 并可能对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路产生影响。RTKN2 可能是 miR-187-3p 的直接靶点。hsa\_circRNA\_104348 可能通过靶向 miR-187-3p/RTKN2 轴和激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 作为竞争性内源性 RNA (ceRNA) 促进HCC进展。Zhang等<sup>[53]</sup>研究发现 circPUM1 在HCC细胞呈高表达。在体外能促进HCC细胞增殖、迁移和侵袭; 体内研究表明, circPUM1 可增加HCC肿瘤的发生, 并调节 EMT 相关蛋白的表达。此外, circPUM1 可以通过结合 miR-1208 从而上调 MAP3K2 的表达来促进HCC的发

展, 证明 circPUM1 可能是HCC的潜在治疗靶点。

### 3 circRNA与HBV相关性HCC

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是HCC的主要病因。慢性乙型肝炎病毒感染是亚洲和撒哈拉以南非洲大多数地区HCC高发的主要危险因素<sup>[54]</sup>。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 在全球范围内影响着20多亿人, 尤其是亚太地区, 每年约有65万例死亡<sup>[55]</sup>。慢性乙型肝炎病毒感染可导致严重的肝脏疾病, 包括纤维化、肝硬化和HCC, 并对其他多个器官产生影响<sup>[56]</sup>。大多数HCC患者有HBV感染, 继发于慢性坏死性炎症<sup>[57]</sup>。circRNA在慢性乙型肝炎肝组织中的表达与正常肝组织不同, 与对照组织相比, CHB组织中有一系列 circRNA 差异表达, 如与正常组织相比, CHB中有1个 circRNA (hsa\_circ\_0000650) 下调。Hsa\_circ\_0000650 与 TGFB2 呈正相关 ( $P=0.01$ ), 与 miR-6873-3p 呈负相关 ( $P<0.05$ ), 提示 hsa\_circ\_0000650 与 miR-6873-3p 介导的 TGFB2 相互作用。差异最大的 circRNA 代表了对 CHB 有潜在价值的诊断生物标志物。circRNA 可以与 CHB 中的 miRNA 相互作用, 这种相互作用有望成为 HBV 感染和 CHB 进展的新机制<sup>[58]</sup>。到目前为止, 至少有4个 circRNA/miRNA 调控轴, 如 circRNA\_101764/miR-181、circRNA\_100338/miR-141-3p、circ-ARL3/miR-1305、circ-ATP5H/miR-138-5p 和几种循环 circRNA 被报道与 HBV-HCC 的发展相关<sup>[59]</sup>。

Huang等<sup>[60]</sup>发现 circRNA\_100338 是HCC中上调的 circRNA 之一, 其高表达与乙型肝炎HCC患者的低累积生存率和转移进展密切相关。circRNA\_100338 在HCC中充当 miR-141-3p 的内源性“海绵”, circRNA\_100338 和 miR-141-3p 在HCC细胞侵袭潜能调节中起拮抗作用。在乙型肝炎相关的HCC患者中, HCC组织中多个 circRNA 的差异表达及其临床意义表明, circRNA\_100338 是一个潜在的有价值的HCC诊断生物标志物和治疗靶点。Wu等<sup>[61]</sup>发现与慢性肝炎或健康对照组相比, circ\_0009582, circ\_0037120 和 circ\_0140117 在HBV相关的HCC样本中表达升高, 可能作为预测HBV感染患者HCC发生的潜在生物标志物。

## 4 小 结

综上,肿瘤的发生和发展也是一个动态复杂的过程,HCC是全球第六大常见癌症,也是癌症相关死亡的第三大原因,且晚期HCC患者生存率较低,一直是人类共同面临的严重健康问题,虽然近年来相继开展了新的治疗方法,但HCC的生存率仍然很低,预后很差。液体活检等新型的微创方法,在肿瘤早期检测中特异性较高,敏感性较低,可以监测肿瘤进展、转移和复发。因HCC高度异质性的特征,HCC患者对治疗方案表现出不同的敏感性。在液体活检中,基因组特征个体变异的识别有潜力极大地提高精准肿瘤学能力,从而推进HCC的个性化治疗。上述阐明环状RNA作为“miRNA海绵”和“RBP海绵”发挥吸附结合作用的重要功能,HCC中差异性circRNA的表达谱及其生物学功能的变化,在HCC的高危群体筛查、早期诊断、早期治疗、预后评估和术后肿瘤复发等方面具有重要的临床应用价值。现阶段对环状RNA的研究主要集中在其生物发生、环化方式及作为ceRNA的机制等几个方面,进一步的研究需要解决circRNA的准确检测、验证、功能分析及其统一命名等,使人们更广泛地了解在HCC中特异性表达的circRNA谱,包括其性质、功能和作用机制在HCC中的深入研究,这将丰富对HCC发生过程中复杂调控网络的认识,有助于为circRNA在HCC早期诊断干预提供新的思路和理论依据,减轻HCC所带来的经济负担和社会压力。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Ji Q, Zhang C, Sun X, et al. Circular RNAs function as competing endogenous RNAs in multiple types of cancer[J]. *Oncol Lett*. 2018, 15(1):23–30. doi: 10.3892/ol.2017.7348.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121–138. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2020.02.01. Medical Administration and Management Bureau of the National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinom (2019 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(2): 121–138. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005–2208.2020.02.01.
- [3] European Association for the Study of the Liver, addressElectronic: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*. 2018, 69(1): 182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [5] Kuo YH, Wu IP, Wang JH, et al. The outcome of sorafenib monotherapy on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(2): 307–314. doi: 10.1007/s10637-017-0468-6.
- [6] Luo P, Wu S, Yu Y, et al. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 599–603. doi: 10.1007/s12253-019-00585-5.
- [7] Wang M, Yu F, Li P. Circular RNAs: Characteristics, Function and Clinical Significance in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8):258. doi: 10.3390/cancers10080258.
- [8] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):910–923. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2018.07.016. Chen SF, Zhao LJ. Research progress on mechanisms for occurrence of liver cancer and its treatment status[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(7): 910–923. doi: 10.3978/j.issn.1005–6947.2018.07.016.
- [9] Wang YG, Wang T, Ding M, et al. hsa\_circ\_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307[J]. *Cancer Lett*, 2019, 460: 128–138. doi: 10.1016/j.canlet.2019.06.007.
- [10] Qiu L, Wang T, Ge Q, et al. Circular RNA Signature in Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(15): 3361–3372. doi: 10.7150/jca.31243.
- [11] Li J, Sun D, Pu W, et al. Circular RNAs in Cancer: Biogenesis, Function, and Clinical Significance[J]. *Trends Cancer*. 2020, 6(4): 319–336. doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.012.
- [12] Lei M, Zheng G, Ning Q, et al. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 30. doi: 10.1186/s12943-020-1135-7.
- [13] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495 (7441):384–388. doi: 10.1038/nature11993.
- [14] 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).
- [15] Li F, Yang Q, He AT, et al. Circular RNAs in cancer: Limitations in functional studies and diagnostic potential[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75:49–61. doi: [10.1016/j.semcancer.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.002).
- [16] 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](https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.3852).
- [17] Hsu MT, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells[J]. *Nature*, 1979, 280(5720):339–340. doi: [10.1038/280339a0](https://doi.org/10.1038/280339a0).
- [18] 彭炯敏, 夏发达, 王文龙, 等. 环状RNA FBLIM1在肝细胞癌中生物学功能的初步研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(9):1109–1114. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.012).
- Peng EM, Xia FD, Wang WL, et al. Preliminary study of the biological function of circular RNA FBLIM1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(9): 1109–1114. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.012).
- [19] Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021. doi: [10.1038/s41571-021-00585-y](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00585-y). [Online ahead of print]
- [20] Meng S, Zhou H, Feng Z, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):94. doi: [10.1186/s12943-017-0663-2](https://doi.org/10.1186/s12943-017-0663-2).
- [21] 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. doi: [10.3390/ijms15069331](https://doi.org/10.3390/ijms15069331).
- [22] Xue C, Li G, Lu J, et al. Crosstalk between circRNAs and the PI3K/AKT signaling pathway in cancer progression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):400. doi: [10.1038/s41392-021-00788-w](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00788-w).
- [23] Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(2):357–370. doi: [10.1038/cdd.2016.133](https://doi.org/10.1038/cdd.2016.133).
- [24] Panda AC, Grammatikakis I, Kim KM, et al. Identification of senescence-associated circular RNAs (SAC-RNAs) reveals senescence suppressor CircPVT1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(7):4021–4035. doi: [10.1093/nar/gkw1201](https://doi.org/10.1093/nar/gkw1201).
- [25] Wang S, Zhang K, Tan S, et al. Circular RNAs in body fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):13. doi: [10.1186/s12943-020-01298-z](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01298-z).
- [26] Wen G, Zhou T, Gu W. The potential of using blood circular RNA as liquid biopsy biomarker for human diseases[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(12):911–946. doi: [10.1007/s13238-020-00799-3](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00799-3).
- [27] Du WW, Zhang C, Yang W, et al. Identifying and Characterizing circRNA-Protein Interaction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17): 4183–4191. doi: [10.7150/thno.21299](https://doi.org/10.7150/thno.21299).
- [28] 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. doi: [10.1038/nsmb.2959](https://doi.org/10.1038/nsmb.2959).
- [29] Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 475–490. doi: [10.1038/s41580-020-0243-y](https://doi.org/10.1038/s41580-020-0243-y).
- [30] 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).
- [31] Hanniford D, Ulloa-Morales A, Karz A, et al. Epigenetic Silencing of CDR1as Drives IGF2BP3-Mediated Melanoma Invasion and Metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(1): 55–70. doi: [10.1016/j.ccell.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.007).
- [32] Sun X, Ge X, Xu Z, et al. Identification of circular RNA-microRNA-messenger RNA regulatory network in hepatocellular carcinoma by integrated analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(1):157–164. doi: [10.1111/jgh.14762](https://doi.org/10.1111/jgh.14762).
- [33] 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: 11215. doi: [10.1038/ncomms11215](https://doi.org/10.1038/ncomms11215).
- [34] Liu Z, Zhou Y, Liang G, et al. Circular RNA hsa\_circ\_001783 regulates breast cancer progression via sponging miR-200c-3p[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):55. doi: [10.1038/s41419-018-1287-1](https://doi.org/10.1038/s41419-018-1287-1).
- [35] Hu B, Xian Z, Zou Q, et al. *CircFAT1* Suppresses Colorectal Cancer Development Through Regulating *miR-520b/UHRF1* Axis or *miR-302c-3p/UHRF1* Axis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(1):45–57. doi: [10.1089/cbr.2019.3291](https://doi.org/10.1089/cbr.2019.3291).
- [36] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1):55–66. doi: [10.1016/j.molcel.2014.08.019](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.019).
- [37] 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. doi: [10.7150/thno.32796](https://doi.org/10.7150/thno.32796).
- [38] 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).
- [39] 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. doi: [10.1093/jnci/djx166](https://doi.org/10.1093/jnci/djx166).
- [40] 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](https://doi.org/10.3233/CBM-150552).



- [41] Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1151–1164. doi: [10.1002/hep.29270](https://doi.org/10.1002/hep.29270).
- [42] 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).
- [43] Chen W, Quan Y, Fan S, et al. Exosome-transmitted circular RNA has\_circ\_0051443 suppresses hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Lett*, 2020, 475: 119–128. doi: [10.1016/j.canlet.2020.01.022](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.01.022).
- [44] Chen H, Liu S, Li M, et al. circ\_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:9539–9549. doi: [10.2147/OTT.S229507](https://doi.org/10.2147/OTT.S229507).
- [45] Li R, Deng Y, Liang J, et al. Circular RNA circ-102,166 acts as a sponge of miR-182 and miR-184 to suppress hepatocellular carcinoma proliferation and invasion[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(2):279–295. doi: [10.1007/s13402-020-00564-y](https://doi.org/10.1007/s13402-020-00564-y).
- [46] Wang L, Long H, Zheng Q, et al. Circular RNA circRHOT1 promotes hepatocellular carcinoma progression by initiation of NR2F6 expression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):119. doi: [10.1186/s12943-019-1046-7](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1046-7).
- [47] Cao S, Wang G, Wang J, et al. Hsa\_circ\_101280 promotes hepatocellular carcinoma by regulating miR-375/JAK2[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(2):218–228. doi: [10.1111/imcb.12213](https://doi.org/10.1111/imcb.12213).
- [48] Zhan W, Liao X, Chen Z, et al. Circular RNA hsa\_circRNA\_103809 promoted hepatocellular carcinoma development by regulating miR-377-3p/FGFR1/ERK axis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2):1733–1745. doi: [10.1002/jcp.29092](https://doi.org/10.1002/jcp.29092).
- [49] Hu ZQ, Zhou SL, Li J, et al. Circular RNA Sequencing Identifies CircASAP1 as a Key Regulator in Hepatocellular Carcinoma Metastasis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 906–922. doi: [10.1002/hep.31068](https://doi.org/10.1002/hep.31068).
- [50] Yang TB, Yi F, Liu WF, et al. Identification of hsa\_circ\_0039053 as an up-regulated and oncogenic circRNA in hepatocellular carcinoma via the miR-637-mediated USP21 activation[J]. *J Cancer*, 2020, 11(23):6950–6959. doi: [10.7150/jca.48998](https://doi.org/10.7150/jca.48998).
- [51] Yu X, Sheng P, Sun J, et al. The circular RNA circMAST1 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration by sponging miR-1299 and regulating CTNND1 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):340. doi: [10.1038/s41419-020-2532-y](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2532-y).
- [52] Huang G, Liang M, Liu H, et al. CircRNA hsa\_circRNA\_104348 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-187-3p/RTKN2 axis and activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1065. doi: [10.1038/s41419-020-03276-1](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03276-1).
- [53] Zhang Y, Wang D, Zhu T, et al. CircPUM1 promotes hepatocellular carcinoma progression through the miR-1208/MAP3K2 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1):600–612. doi: [10.1111/jcmm.15998](https://doi.org/10.1111/jcmm.15998).
- [54] de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1190–1200. doi: [10.1002/hep.27969](https://doi.org/10.1002/hep.27969).
- [55] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212–2219. doi: [10.1016/j.vaccine.2011.12.116](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116).
- [56] Pan CQ, Dai E, Bhamidimarri KR, et al. Clinical Features of Chronic Hepatitis B in Treatment-naive Asian Patients With Positive HBeAg and Coexisting Precore and/or Basal Core Promoter Mutations[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(3):261–267. doi: [10.1097/MCG.0000000000000664](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000664).
- [57] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264–1273. doi: [10.1053/j.gastro.2011.12.061](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061).
- [58] Zhou TC, Li X, Chen LJ, et al. Differential expression profile of hepatic circular RNAs in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(11):1341–1351. doi: [10.1111/jvh.12944](https://doi.org/10.1111/jvh.12944).
- [59] Liao R, Liu L, Zhou J, et al. Current Molecular Biology and Therapeutic Strategy Status and Prospects for circRNAs in HBV-Associated Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 697747. doi: [10.3389/fonc.2021.697747](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.697747).
- [60] Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5428. doi: [10.1038/s41598-017-05432-8](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05432-8).
- [61] Wu C, Deng L, Zhuo H, et al. Circulating circRNA predicting the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with HBV infection[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 10216–10222. doi: [10.1111/jcmm.15635](https://doi.org/10.1111/jcmm.15635).

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式:郝芬林,李涛,姚宏,等.环状RNA在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展[J].中国普通外科杂志,2022,31(1):107–115. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012)

Cite this article as: Hao FL, Li T, Yao H, et al. Association of circRNAs with the occurrence and development of hepatocellular carcinoma: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(1):107–115. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012)