



## circRNA-miRNA-mRNA调节网络在疾病研究中的进展

王嵩, 黄思捷, 邵庆, 李国文, 沈朝斌

引用本文:

王嵩, 黄思捷, 庆, 等. circRNA-miRNA-mRNA调节网络在疾病研究中的进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(12): 1801-1804.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.042>

---

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 环状RNA生物学及其与疾病关系

蚌埠医学院学报. 2018, 43(10): 1301-1304 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.009>

### 非编码RNA在乳腺癌上皮间质转化中的相关研究

蚌埠医学院学报. 2019, 44(9): 1294-1296,封3 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.09.043>

### 微小RNA-21在非小细胞肺癌中的研究进展

蚌埠医学院学报. 2015, 40(10): 1457-1459 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.057>

### 微小RNA-182与BRCA1 mRNA在非小细胞肺癌中表达的相关性研究

Study of the correlation between miRNA-182 and BRCA1 mRNA expressions in non-small cell lung cancer  
蚌埠医学院学报. 2017, 42(2): 170-171 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.010>

### miRNA-27b在子痫前期胎盘中的表达及丹参对其表达的影响

Expression of miRNA-27b in placenta of preeclampsia patients, and the effect of Salvia miltiorrhiza on its expression  
蚌埠医学院学报. 2018, 43(5): 577-580 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.05.004>

## circRNA-miRNA-mRNA 调节网络在疾病研究中的进展

王 嵩<sup>1</sup>, 黄思捷<sup>1</sup>, 郗 庆<sup>1</sup> 综述, 李国文<sup>1</sup>, 沈朝斌<sup>2</sup> 审校

[关键词] 环状 RNA; 非编码 RNA; circRNA-miRNA-mRNA 网络; 疾病; 综述

[中图分类号] R 34 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.042

环状 RNA(circular RNA, circRNA)成为近年来研究的热点,是继微小 RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)之后一种新型非编码 RNA。circRNA 在细胞中广泛地表达,具有高度稳定及保守的特性。随着生物信息技术的快速发展,越来越多的 circRNA 被报道,并成为新的研究靶点。circRNA 分子能够选择性地调节细胞转录、与 miRNA 相互作用等。circRNA 的表达与多种疾病密切相关,一些 circRNA 可能通过调节 miRNA 的表达起到 miRNA 海绵的作用。miRNA 是一类由长度约 22 个核苷酸组成的非编码单链 RNA,它参与动、植物转录后基因表达的调控。circRNA-miRNA-mRNA 网络是一些疾病的相关调节模式,circRNA 可作为 miRNA 海绵发挥作用,并调节下游相关 mRNA。本文中,我们讨论了目前对于 circRNA 的理解以及通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络在疾病中的作用作一阐述。

## 1 circRNA 的生物学特征

circRNA 最早由 SANGER 等<sup>[1]</sup>在植物类病毒中发现并提出的。随着高通量测序等技术的发展,相继在人、动物、植物等多种生物中检测出数千种 circRNA,并且数量还在不断增加。大部分 circRNA 存在于细胞质,小部分存在于细胞核中<sup>[2-4]</sup>。不同细胞中的 circRNA 表达水平存在差异,但高于同一来源的线性 RNA 的表达<sup>[5]</sup>。目前,尽管一些研究发现 circRNA 可以通过结合 miRNA 在调节相应线性 mRNA 的活性中起到作用,但是在 circRNA 及其相应的线性转录物之间尚未发现功能方面的特定关联。circRNA 不同于线性 RNA,它是由一个外显子 3'端和另一个外显子 5'端通过共价结合形成的一个闭合环形结构。由于缺乏加帽结构及缺少自由端,因此不易被核酸外切酶降解,无法被翻译成蛋白,具有较强的稳定性<sup>[6]</sup>。大多数外显子 circRNA 的半衰期超过 48 h,而 mRNA 的平均半衰期为 10 h<sup>[7]</sup>,因此,它是诊断及治疗疾病潜在的分子标志物。

研究<sup>[8]</sup>发现多种 circRNA 在特定的组织中如脑及血液中高表达。一些 circRNA 还会随着发育的不同阶段发生改变,其表达随着年龄的增长而变化,GRUNER 等<sup>[9]</sup>发现 22 月龄的小鼠大脑中,circ\_004501 和 circ\_013636 的表达较 12 月龄增高。

## 2 circRNA 主要的功能

2.1 miRNA 海绵作用 miRNA 是转录后水平基因表达的关键调节因子,circRNA 含有 miRNA 的结合位点,因此可竞争性分离、结合 miRNA,充当 miRNA 的海绵,从而起到降解靶向 mRNA 的作用,间接控制基因的表达<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11-12]</sup>发现有包括 circACVR2A、has\_circ\_0002577 等在内的多种 circRNA 具有 miRNA 海绵作用。主要分布于细胞质中的 circACVR2A 在膀胱癌细胞和组织中低表达,这与膀胱癌病人的不良临床病理特征相关。circACVR2A 可与细胞中的 miRNA-626 相互作用,其过表达能拮抗 miRNA-626 介导的膀胱癌细胞中细胞增殖、迁移和侵袭能力的增强,表明 circACVR2A 可以作为 miRNA-626 的海绵来调节 EYA4 基因的表达,可作为膀胱癌潜在的生物标志物和治疗靶点<sup>[11]</sup>。在对 has\_circ\_0002577 的研究中发现,hsa\_circ\_0002577 高表达于子宫内膜癌组织中,与淋巴结转移和子宫内膜癌病人的总体存活率相关。hsa\_circ\_0002577 可能是与 miR-197 相结合,通过其靶基因 CTNND1 发挥作用,调节细胞的增殖、迁移、侵袭能力,最终降低体内肿瘤的生长。该研究推测 hsa\_circ\_0002577 可以通过 hsa\_circ\_0002577/miR-197/CTNND1/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥关键功能,作为子宫内膜癌治疗的新型治疗应用<sup>[12]</sup>。circRNA 在基因不同位置有不同的表达,它们也可以作为 miRNA 介导的转录调控网络的重要组成部分。

2.2 调控亲本基因的表达 非编码 RNA 的一个主要作用是调控亲本基因的表达,不同类型的非编码 RNA 的调控机制各有不同。circRNA 能与 RNA 结合蛋白结合,影响其亲本基因的表达。在 circRNA 的形成过程中,内含子间通过竞争性互补影响 mRNA 的表达以及蛋白质的转录。相关研究预测了一些环状内含子 RNA 或外显子-内含子 circRNA 可作为基因表达的转录后调节因子,调节线性 RNA 的转录和蛋白的表达,丰富的 circRNA 以未知的机制促进其亲本基因的转录;同时外显子-内含子 circRNA 定位于细胞核内,结合核糖蛋白复合物来上调特定基因,并使其形成 circRNA 反向链接过程中的各种转录。circRNA 通过与特异性 RNA 聚合

[收稿日期] 2019-10-09 [修回日期] 2019-12-01

[基金项目] 上海市卫计委科研课题青年项目(20174Y0160);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(沪卫计人事[2019]72号);上海市虹口区卫健委中医药科研项目(HKQ-ZYY-2020-16)

[作者单位] 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院 1. 药剂科, 2. 儿科, 200082

[作者简介] 王 嵩(1984-),男,硕士,副主任药师。

酶 II 的相互作用,促进相关亲本基因的转录。此外 circRNA 可以结合转录机制之外的蛋白质来调节其细胞功能,如内含子 circRNA 通过结合来影响肌萎缩侧索硬化中退化的运动神经元中 TDP-43 蛋白的聚集。因此认为 circRNA 的转录可竞争性地抑制其亲本基因 mRNA 的形成<sup>[12-13]</sup>。

2.3 蛋白编码调控 作为一种非编码 RNA, circRNA 由于其特殊的结构,无法提供适合的核糖体进入位点,被认为无法进行翻译。但从 1995 年起就有研究发现,外源性 circRNA 可以募集核糖体,进入位点后启动翻译机制,将对应的蛋白质进行翻译<sup>[14]</sup>。ZHANG 等<sup>[15]</sup>在肺腺癌组织筛选中发现,高表达的 circ\_0007766 可以上调细胞周期的关键蛋白 Cyclin D1/Cyclin E1/CDK4 的表达,细胞周期在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期停滞,但细胞凋亡未受影响,从而促进肺腺癌的恶性增殖。circRNA\_104075 的过表达抵消了中药苦参碱对细胞增殖的抑制作用,并促进神经胶质瘤 U251 细胞对细胞凋亡和自噬的作用,被抑制的 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 PI3K/AKT 信号通路被 circRNA\_104075 过表达激活<sup>[16]</sup>。

### 3 circRNA-miRNA-mRNA 网络在疾病中的应用

由于 circRNA 可与疾病相关的 miRNA、蛋白、基因等相互作用,引起异常的表达。circRNA 异常表达会通过 circRNA-miRNA-mRNA 调节网络参与相关致病基因的表达,影响疾病的信号转导。通过细胞中 circRNA、miRNA 和 mRNA 的差异表达进行筛选,进行生物信息学分析,并获得与疾病相关的各类 RNA。由于 circRNA 可作为海绵吸附 miRNA 并影响其表达,miRNA 的调整会引起下游靶基因的上调。部分研究以差异性表达的 miRNA 为核心,下游靶基因通过靶向预测与差异性表达的 mRNA 进行匹配,得到靶向关系的 miRNA-mRNA。通过筛选得到上游 circRNA,并最终得到相对应的 circRNA-miRNA-mRNA 通路,对下游的 mRNA 及其蛋白进行更深入的研究,挖掘 circRNA 的潜在作用<sup>[17]</sup>。

3.1 心脑血管疾病 心脑血管疾病是全球死亡的主要原因。包括 lncRNA、circRNA 和 miRNA 的非编码 RNA,通过各种机制参与心脑血管的病理发展。动脉粥样硬化是心血管疾病的重要致病因素之一,ZHANG 等<sup>[18]</sup>为了探索 circRNA 在动脉粥样硬化中的功能,研究了 3 只动脉粥样硬化模型兔的 circRNA、miRNA 和 mRNA 的表达谱,构建了差异表达的 circRNA-miRNA-mRNA 的网络图,通过生成一个 circRNA 相关的内源竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络,发现了 7 个 circRNA (ocu-cirR-novel-18038, -18298, -15993, -17934, -17879, -18036 和 -14389) 与粥样动脉硬化有关,这些 circRNA 参与了细胞黏附、细胞活化和免疫反应。证明了 circRNA 通过在动脉粥样硬化的发病机理中竞争性共享 miRNA 而充当 ceRNA 来调节 miRNA。因此 circRNA-miRNA-mRNA 网络在动脉粥样硬化中可能扮演着重要的角色。TIAN 等<sup>[19]</sup>通过高通量 RNA 测序研究发现,

在人类急性 Stanford A 型主动脉夹层的病人中存在 506 个 circRNA 显著失调,酪氨酸受体激酶 Fgr 在其中起重要的作用。通过差异性表达发现 Fgr 的上游调节分子 circMARK3,可作为该疾病诊断的潜在生物标志物。评估血清中 circMARK3 和 miR-1273-3p 的表达,能进一步提高诊断的灵敏度和特异性。

3.2 骨骼疾病 SHEN 等<sup>[20]</sup>对猪骨骼肌中的 lncRNA 和 circRNA 的表达进行全基因多样性分析,鉴定出差异性表达的 111 个 lncRNA 和 137 个 circRNA 参与了糖酵解、氧化还原和 ATP 代谢。进一步发现 circRNA290-miR27b-Foxj3 和 circRNA9210-miR-23a-MEF2C 两个竞争性网络与肌肉纤维的转换密切相关。XIAO 等<sup>[21]</sup>通过 illumine 测序平台对骨关节炎病人的膝关节髌骨中的 circRNA 的表达,共鉴定出 hg\_circ\_0007474 等 197 个差异性表达的 circRNA,21 个目标 miRNA 和 2 466 个相关基因,其中 hsa\_circ\_0045714、hsa\_circ\_0002485 和 hsa\_circ\_0005567 三个 circRNA 与该疾病密切相关。成骨细胞的形成与破骨细胞的吸收动态维持骨稳定。在破骨细胞过度活化诱导骨稳定态失调的研究中,RANKL + CSF1 处理后的破骨细胞显著诱导 circRNA\_28313 的表达。circRNA\_28313 的敲除会抑制 RANKL + CSF1 诱导的骨髓单核细胞/巨噬细胞内破骨细胞的分化。因此 circRNA\_28313 被认为通过充当 ceRNA 缓解 miR-195a 介导的对 CSF1 的抑制,来调节破骨细胞的分化,影响卵巢切除诱导的小鼠骨吸收<sup>[22]</sup>。此外骨形态蛋白 2 通过 circ19142/circ5846 靶向的 miRNA-mRNA 网络诱导成骨细胞分化。hsa\_circ\_0005846 和 has\_circ\_0019142 分别与 51 和 21 个 miRNA 相互作用,并且都充当 miR-70675p 的海绵,此外它们还参与了 FGF、EGF、PDGF 和 Wnt 信号通路<sup>[23]</sup>。

3.3 肿瘤 由于 circRNA 可与肿瘤相关的 miRNA、基因等相互作用,其异常表达会引起癌变。circRNA 的异常表达通过 circRNA-miRNA-mRNA 影响细胞周期。药物控制是肝细胞癌病人的重要治疗方法,XIONG 等<sup>[24]</sup>通过构建 circRNA-miRNA-mRNA 网络,发现 has\_circRNA\_100291 和 has\_circRNA\_104515 可以作为 ceRNA 在肝细胞癌中发挥关键作用,在此基础上确定了 7 个基因 (JUN、MYCN、AR、ESR1、FOXO1、IGF1 和 CD34),并将地西他滨、吉非替尼和 BW-B70C 确定为肝细胞癌的治疗药物。XIAO 等<sup>[25]</sup>通过该网络图谱鉴定出 4 个关键基因,并筛选出对胰腺导管腺癌有潜在治疗价值的南蛇藤醇等 3 种活性物质。CHENG 等<sup>[26]</sup>首先发现了 miR-124 和 miR-29b 与胃癌中的 circHIPK3 表达相关,miR-124 和 miR-29b 在胃癌病人中表达持续下调, circHIPK3 对 miR-124/miR-29b 的表达起负调节作用,并抑制胃癌细胞的增殖。通过筛选 circHIPK3 对 miR-124/miR-29b 网络中的共同靶标,确认 COL1A 和 COL4A1 两种人类胶原蛋白基因为胃癌病人预后的生物标志物。在对 102 个原代胃癌组织中的 ciRS-7 的表达水平进行评估并验证发现,作为 miRNA-7 海绵的 ciRS-7 的表达显著上调,过表达的

ciRS-7 阻断的 miR-7 诱导的肿瘤,通过拮抗 miR-7 介导的 PTEN/PI3K/AKT 途径抑制 MGC-803 和 HGC-27 细胞,并导致更具侵袭性的致癌表型<sup>[27]</sup>。XIA 等<sup>[28]</sup> 在前列腺病人中发现了 1 021 个差异表达的 circRNA,其中 circ\_0057558 与总胆固醇呈正相关。通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络分析发现,circ\_0057558 和 circ\_0034467 调节 miR-6884 的表达,而 circ\_0062019 和 circ\_0060325 影响 miR-5008 的表达。因此推断 circ\_0062019 和 circ\_0057558 的差异性表达与宿主基因 SLC19A1 可用作前列腺癌的标志物。在乳腺癌病人 MCF-7 细胞中,has\_circ\_0011946 的海绵 miR-26a/b 直接靶向基因 RFC,敲除该基因可抑制 RFC3 mRNA 和蛋白的表达,has\_circ\_0011946/RFC3 信号通路的失活可显著抑制 MCF-7 细胞的迁移和入侵<sup>[29]</sup>。由于 circRNA 的高稳定性,因此将 circRNA 的异常表达作为治疗靶点或标志物,可作为检测和治疗癌症的新的有效途径。

3.4 其他疾病 QIAN 等<sup>[30]</sup> 在系统性红斑狼疮病人中发现,circPTPN22 的亲本基因 PTPN22 是 T 细胞活化的有效调节剂。circPTPN22 的下调与其系统性红斑狼疮疾病活动指数评分呈负相关。评分较高的病人 circPTPN22 表达水平较低,长期激素治疗会显著增加 circPTPN22 的水平。非酒精性脂肪性肝炎被认为是非酒精性肝病的重要阶段,肝细胞中的脂质沉淀而没有酒精过度消耗,但其详细机制尚不明确。JIN 等<sup>[31]</sup> 通过蛋氨酸和胆碱缺乏症饮食建立非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型。最初通过微阵列筛选肝脏 circRNA 和 mRNA 谱,随后进行 qRT-PCR 验证。通过 qRT-PCR 验证重叠预测的 miRNA 作为 circRNA 的下游靶标和 mRNA 的上游调节子,构建了 circRNA\_002581-miR-122-Slc1a5, circRNA\_002581-miR-122-Plp2, circRNA\_002581-miR-122-Cpeb1 和 circRNA\_007585-miR-326-UCP 四种 circRNA-miRNA-mRNA 途径,但目前仅基于动物模型阶段。黄斑变性与年龄密切相关,SU 等<sup>[32]</sup> 构建了具有 303 个 circRNA 节点,4 个 miRNA 节点和 51 个 mRNA 节点的 circRNA-miRNA-mRNA 网络,通过分析确定了 hsa\_circRNA9329/hsa\_miR-9/SCD 的调控轴,促进巨噬细胞介导的炎症和病理性血管的形成,从而导致的黄斑变性的发生。在对脓毒症诱导的肺损伤后的巨噬细胞极化作用的研究中发现,上调的 circRNA 参与多种生物学功能,如调节线粒体分布和 Notch 结合,而下调的 circRNAs 主要参与生物学过程中组蛋白 H3K27 的甲基化,TGF- $\beta$  信号通路与上调的 circRNA 有关<sup>[33]</sup>。

#### 4 小结与展望

随着高通量测序与生信技术的快速发展,在组织中发现了多种具有稳定结构特征的 circRNA,涉及到不同的细胞过程,包括生长、衰老、凋亡等。已经确定的一些与各疾病相关的失调的 circRNA 的表达谱,通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络,可将其作为疾病的临床诊断标志物和靶向药物的寻找工具。尽管对于 circRNA 的研究和认识以及构建的 circRNA-

miRNA-mRNA 还较为局限,随着研究的深入,在未来人类疾病信号通路中具有更为新颖的作用。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] GAO Y, WANG J, ZHAO F. CIRI: An efficient and unbiased algorithm for de novo circular RNA identification [J]. *Genome Biol*, 2015, 16: 4.
- [4] SHEN Y, GUO X, WANG W. Identification and characterization of circular RNAs in zebrafish [J]. *FEBS Lett*, 2017, 591 (1): 213.
- [5] JECKER WR, SORRENINO JA, WANG K, *et al.* Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19 (2): 141.
- [6] ZHANG Y, XUE W, LI X, *et al.* The biogenesis of nascent circular RNAs [J]. *Cell Rep*, 2016, 15 (3): 611.
- [7] JECKER WR, SHARPLESS NE. Detecting and characterizing circular RNAs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32 (5): 453.
- [8] ZHANG SJ, CHEN X, LI CP, *et al.* Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in diabetes retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (14): 6500.
- [9] GRUNER H, CORTÉS-LÓPEZ M, COOPER DA, *et al.* CircRNA accumulation in the aging mouse brain [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38907.
- [10] BARTEL DP. Metazoan MicroRNAs [J]. *Cell*, 2018, 173 (1): 20.
- [11] DONG W, BI J, LIU H, *et al.* Circular RNA ACVR2A suppresses bladder cancer cells proliferation and metastasis through miR-626/EYA4 axis [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 95.
- [12] RONG D, SUN H, LI Z, *et al.* An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (42): 73271.
- [13] SEKAR S, LIANG WS. Circular RNA expression and function in the brain [J]. *Noncoding RNA Res*, 2019, 4 (1): 23.
- [14] CHEN CY, SARNOW P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs [J]. *Science*, 1995, 268 (5209): 415.
- [15] ZHANG S, XIA W, DONG G, *et al.* Cyclic RNA Molecule circ\_0007766 promotes the proliferation of lung adenocarcinoma cells by up-regulating the expression of cyclin D1/CyclinE1/CDK4 [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2019, 22 (5): 271.
- [16] CHI G, XU D, ZHANG B, *et al.* Matrine induces apoptosis and autophagy of glioma cell line U251 by regulation of circRNA-104075/BCL-9 [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 198.
- [17] 徐恒森. AFBI 诱导的 B-2A13 恶性转化细胞中 circRNA-



- miRNA-mRNA 的筛选及其作用的初步研究 [D]. 江苏: 南京医科大学, 2017:1.
- [18] ZHANG F, ZHANG R, ZHANG X, *et al.* Comprehensive analysis of circRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of atherosclerosis in rabbits [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(9):2266.
- [19] TIAN C, TANG X, ZHU X, *et al.* Expression profiles of circRNAs and the potential diagnostic value of serum circMARK3 in human acute Stanford type A aortic dissection [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0219013.
- [20] SHEN L, GAN M, TANG Q, *et al.* Comprehensive analysis of lncRNAs and circRNAs reveals the metabolic specialization in oxidative and glycolytic skeletal muscles [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12):E2855.
- [21] XIAO K, XIA Z, FENG B, *et al.* Circular RNA expression profile of knee condyle in osteoarthritis by illuminaHiSeq platform [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):17500.
- [22] CHEN X, OUYANG Z, SHEN Y, *et al.* CircRNA\_28313/miR-195a/CSF1 axis modulates osteoclast differentiation to affect OVX-induced bone absorption in mice [J]. *RNA Biol*, 2019, 16(9):1249.
- [23] MIAO Q, ZHONG Z, JIANG Z, *et al.* RNA-seq of circular RNAs identified circPTPN22 as a potential new activity indicator in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(4):520.
- [24] XIONG DD, DANG YW, LIN P, *et al.* A circRNA-miRNA-mRNA network identification for exploring underlying pathogenesis and therapy strategy of hepatocellular carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):220.
- [25] XIAO Y. Construction of a circRNA-miRNA-mRNA network to explore the pathogenesis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Cell Biochem*, 2019. doi: 10.1002/jcb.29194.
- [26] CHENG J, ZHUO H, XU M, *et al.* Regulatory network of circRNA-miRNA-mRNA contributes to the histological classification and disease progression in gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):216.
- [27] PAN H, LI T, JIANG Y, *et al.* Overexpression of circular RNA ciRS-7 abrogates the tumor suppressive effect of miR-7 on gastric cancer via PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1):440.
- [28] XIA Q, DING T, ZHANG G, *et al.* Circular RNA expression profiling identifies prostate cancer-specific circRNAs in prostate cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5):1903.
- [29] ZHOU J, ZHANG WW, PENG F, *et al.* Downregulation of hsa\_circ\_0011946 suppresses the migration and invasion of the breast cancer cell line MCF-7 by targeting RFC3 [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:535.
- [30] QIAN DY, YAN GB, BAI B, *et al.* Differential circRNA expression profiles during the BMP2-induced osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:492.
- [31] JIN X, FENG CY, XIANG Z, *et al.* CircRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):66455.
- [32] SU Y, YI Y, LI L, *et al.* circRNA-miRNA-mRNA network in age-related macular degeneration: From construction to identification [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 203:108427.
- [33] BAO X, ZHANG Q, LIU N, *et al.* Characteristics of circular RNA expression of pulmonary macrophages in mice with sepsis-induced acute lung injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10):7111.

(本文编辑 刘璐)