

环状RNA作为生物标志物在结直肠癌发生发展及预后中的作用

Role of circRNA as biomarkers in the development and prognosis of colorectal cancer

萧志昊^a综述;肖瑶^b,卢晓丹^a审阅(广州医科大学 a. 公共卫生学院; b. 卫生管理学院卫生管理学教研室, 广东 广州 511436)

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发病率和病死率处于各类肿瘤的第3位。环状RNA(circular RNA, circRNA)是一种新型长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),早期被当作剪切过程中的副产物且无生物学意义和功能。近年来研究发现,环状RNA不具有5'末端和3'末端的闭合环状,其结构较其他非编码RNA稳定,能作为RNA的海绵体以及调控剪切和转录,也能影响蛋白质以及核糖体,参与肿瘤的发生、发展和预后,在肿瘤的早期诊断、分型和分期中也具有一定的潜能。随着研究的深入,环状RNA在肿瘤组织的差异表达与CRC的发生、发展以及预后存在密切的关系,为CRC的诊断、治疗及预后提供了可观的发展前景。本文对环状RNA作为CRC生物标志物近年来的研究进展作一综述。

[关键词] 环状RNA;结直肠癌;发生发展;预后;生物标志物

[中图分类号] R735.3; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0116-05

环状RNA(circular RNA, circRNA)是1976年在植物类病毒中发现的单链环状RNA,随后发现人体细胞也存在大量环状RNA^[1-2]。但在后来的数十年间,环状RNA一直被认为是错误可变剪接的产物所得的结果,一直未被研究者所重视。随着生物信息学和测序技术的发展,越来越多的环状RNA被发现,其生物学特征和功能也逐渐被揭示^[3]。环状RNA可以结合特定微小RNA(microRNA, miRNA),充当miRNA海绵,与蛋白质相互作用,具有一定翻译功能,调控亲本基因的表达等作用。目前环状RNA生物学作用热门的研究方向就是它的miRNA海绵作用^[4]。根据近年的研究^[5]发现,环状RNA与多种疾病相关,在肿瘤的发生、发展和预后等方面起一定的作用。本文就环状RNA在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的发生、发展和预后中作用的最新研究进展进行综述。

1 环状RNA的特征和发生机制

环状RNA具有以下重要特征:环状RNA在一些组织中的含量比线性RNA多,可达10倍以上;一般的线性RNA具有5'末端和3'末端,而环状RNA是没有5'末端和3'末端的闭合环状,通过3',5'-磷酸二酯键首尾相连接,正是由于这样特殊结构的存在,使得环状RNA比线性RNA更具有稳定性^[5];环状内含子RNA中含有少量miRNA应答元件,含有大量miRNA结合位点,可通过与miRNA结合,调控mRNA的表达和蛋白质的翻译^[6-7]。

研究^[8]发现,环状RNA与线性RNA的经典剪切方式不同,主要有外显子环化和内含子环化,根据其产生方式分成3种环状RNA:环状外显子RNA(circular exonic RNA, ceRNA)、环状内含子RNA(circular intronic RNA, ciRNA)、外显子-内含子环状RNA(exon-intron circRNA, EIciRNA)。

目前普遍认为环状外显子RNA有两种机制解释^[5]:套索驱动环化以及内含子配对环化,前者由不均一核RNA(heterogeneous nuclear RNA, hnRNA)在转录过程中RNA部分折叠拉近非相邻的外显子,发生外显子跳跃,形成的套索中间体进一步剪接产生;后者则认为侧翼内含子通过反向互补序列配对形成环状结构,然后剪切去除内含子并连接外显子,最终形成环状外显子RNA。环状内含子RNA则由一些能躲避分支酶降解而在胞内聚集的内含子套索结构形成,这些内含子具有特定的核酸序列,在剪接作用后不被脱分支酶降解^[9];外显子-内含子环状RNA为2个以上的外显子在环化时,它们之间的内含子可能滞留其中,最终形成既有外显子又有内含子的EIciRNA^[9]。

2 环状RNA与肿瘤

在肿瘤的发生过程中,不同的miRNA可分别有类似抑癌基因和原癌基因的作用^[10]。环状RNA可通

[作者简介] 萧志昊(1998-),男,本科生,主要从事结直肠癌与环状RNA的研究, E-mail: 445494502@qq.com

[通信作者] 肖瑶(XIAO Yao, corresponding author),博士,讲师,主要从事社会医学和卫生事业管理研究, E-mail: 47525971@qq.com

过内源性竞争与miRNA上的靶位点结合,从而增强或抑制肿瘤细胞的增殖、分化和侵袭。ZHANG等^[11]发现,circRNA_100269在胃癌中下调,通过靶向miR-630抑制肿瘤细胞的增殖。ZHU等^[12]发现,circ_0067934通过抑制miR-1324和FZD5/Wnt/ β -catenin信号通路的联合激活,增强肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)细胞的增殖、迁移和侵袭能力,在肿瘤细胞中表达显著上调。QIN等^[13]发现,hsa_circ_0001649在HCC细胞中表达水平显著低于癌旁组织,且其表达水平与肿瘤大小相关。YAO等^[14]发现,在非小细胞癌中circRNA-100876高表达,影响肿瘤细胞的分期与转移。此外,环状RNA在喉癌、膀胱癌、乳腺癌等也有差异性表达^[15-17]。上述研究结果表明,环状RNA有望成为诊断肿瘤的特异性生物标志物。

环状RNA因其数量多、稳定性好、高度进化保守性、组织特异性且易提取等特点,成为当前肿瘤界的研究热点。虽然至今还未应用到临床疾病的诊治中,但随着研究的不断深入及扩展,多种环状RNA的联合运用将极大地提高肿瘤的诊断率,为肿瘤的治疗和预后提供更多的可能性。

3 环状RNA与CRC

3.1 环状RNA作为CRC诊断的生物标志物

环状RNA在真核细胞中大量存在,相比于线性RNA分子,环状RNA具有对核糖核酸酶(ribo-nuclease,RNase)不敏感、稳定性更高、进化上高度保守且有组织特异性和发育不同阶段特异性等特征^[4],多项研究表明,环状RNA在CRC患者的癌组织以及癌旁组织中的表达水平有显著差异(表1),环状RNA也有望成为CRC诊断的生物标志物。但大多数研究只存在于组织样本阶段,对照样本数量尚不足,检测方法尚未进入临床,故环状RNA真正进入CRC的临床诊断阶段,尚有一段很长的路要走。

3.2 环状RNA与CRC的TNM分期

科学的综合治疗是改善CRC预后的关键,而肿瘤的分期确诊在患者的预后过程中起着重要的作用。国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control,UICC)和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)提出的TNM分期是当前世界范围内主要应用的肿瘤分期系统。T分期指肿瘤原发灶的情况,N分期为区域淋巴结受累情况,M分期指肿瘤的远处转移情况,通常为血道转移情况。近期的研究显示,差异表达的环状RNA与TNM分期系统有着密切关系(表2),环状RNA有望成为CRC的TNM分期的生物标志物。

现阶段研究中,差异表达的环状RNA与CRC的

TNM分期中的N分期以及M分期相关性较强,环状RNA的差异表达可能与CRC的淋巴结受累情况以及CRC的血道转移有关。因此,环状RNA很有可能参与了CRC的进展和转移,差异表达的环状RNA有望成为CRC的TNM分期的生物分子标志物。

表1 环状RNA在CRC中的表达

环状RNA	表达水平	样本	文献
circRNA0003906	下调	组织	[18]
hsa_circRNA_103809	下调	组织	[19]
hsa_circRNA_104700	下调	组织	[19]
hsa_circ_0001649	下调	血清/组织	[20]
hsa_circ_0000567	下调	组织	[21]
hsa_circ_0014717	下调	组织	[22]
hsa_circ_001988	下调	组织	[23]
hsa_circ_0020397	上调	组织	[24]
circRNA_001569	上调	组织	[25]
hsa_circ_000984	上调	组织	[26]
hsa_circ_0000069	上调	组织	[27]
ciRS-7	上调	组织	[28]
circHIPK3	上调	组织	[29]
circ CCDC66	上调	组织	[30]
circular BANP	上调	组织	[31]
hsa_circ_0007534	上调	组织	[32]
circ-ITCH	上调	组织	[33]

表2 环状RNA表达与CRC的TNM分期

TNM分期	环状RNA	表达水平	文献
I-II期	hsa_circ_0014717	低表达	[22]
	hsa_circ_0000069	高表达	[27]
	ciRS-7	高表达	[28]
	hsa_circ_0007534	高表达	[32]
III-IV期 T分期	hsa_circ_000984	高表达	[26]
	circ_001569	高表达	[25]
	ciRS-7	高表达	[28]
	circHIPK3	高表达	[29]
N分期	circRNA0003906	低表达	[18]
	hsa_circRNA_103809	低表达	[19]
	hsa_circ_0000567	低表达	[21]
	circ_001569	高表达	[25]
	ciRS-7	高表达	[28]
	circHIPK3	高表达	[29]
	hsa_circ_0007534	高表达	[32]
M分期	hsa_circRNA_104700	低表达	[19]
	hsa_circ_0000567	低表达	[21]
	hsa_circ_0014717	低表达	[22]
	ciRS-7	高表达	[28]
	circHIPK3	高表达	[29]
	hsa_circ_0007534	高表达	[32]

3.3 环状RNA与肿瘤细胞的增殖和凋亡

XIE等^[25]发现, circ_001569具有miR-145的海绵作用而抑制miR-145的活性,使下游产物E2F5、BAG4和FMNL2的表达上调,通过消除细胞周期停滞和抑制细胞凋亡来促进CRC细胞增殖。XU等^[26]发现, hsa_circ_000984可以作为miRNA海绵结合miR-106b,通过circRNA-miRNA-mRNA网络使下游靶CDK6的增加,调控细胞从G1期过渡到S期,推进了CRC细胞周期,促进细胞的增殖。GUO等^[27]发现,敲低hsa_circ_0000069使CRC细胞中的细胞周期进程停滞在G0/G1期,抑制细胞的增殖。ZENG等^[29]敲低circHIPK3抑制了CRC细胞系的集落形成能力。进一步的研究发现,沉默circHIPK3显著抑制CRC细胞的增殖。ZHU等^[31]发现, circ-BANP可能有助于CRC细胞的增殖,通过PI3K/AKT途径促进p-AKT的蛋白质表达,而AKT的总蛋白水平保持不变,表明AKT途径也参与了circ-BANP诱导的细胞增殖的过程。ZHANG等^[24]发现, hsa_circ_0020397上有miR-138的结合位点, hsa_circ_0020397通过miR-138的海绵作用使TERT和PD-L1的表达上调,调控CRC细胞的增殖,抑制CRC细胞的凋亡。WANG等^[22]发现, hsa_circ_0014717正向调控肿瘤抑制因子p16的表达促进细胞周期阻滞,使CRC细胞的集落数明显降低,使细胞周期停滞。ZHANG等^[32]发现,敲低hsa_circ_0007534可以降低抗凋亡基因Bcl-2以及促凋亡基因Bax的比率,抑制CRC细胞增殖和促进细胞凋亡。HUANG等^[33]发现, circ-ITCH作为miR-7的海绵调控CRC细胞的增殖和凋亡以及促进磷酸化Dvl2的泛素化和降解,抑制经典Wnt信号转导,抑制癌基因c-myc和cyclin D1表达,从而抑制CRC细胞的增殖。

3.4 环状RNA与肿瘤的侵袭和进展

ZHANG等^[24]发现, hsa_circ_0020397过表达显著具有促侵袭效应,通过miR-138的海绵作用,调控TERT和PD-L1的表达,从而调控CRC细胞的侵袭。XIE等^[25]发现, circ_001569的过表达有效的增加CRC细胞侵袭能力,与circ_001569具有miR-145的海绵作用,促进E2F5、BAG4和FMNL2的表达有关。GUO等^[27]发现,敲除hsa_circ_0000069表达显著降低CRC细胞的侵袭。WANG等^[23]对比健康标本以及CRC组织样本发现, hsa_circ_001988的表达水平与分化程度以及神经周围浸润程度有关。ZENG等^[29]发现, circHIPK3能作为miR-7结合位点与miR-7结合,促进FAK、IGF1R、EGFR和YY1表达,减弱了miR-7诱导的CRC细胞侵袭性。XU等^[26]发现,沉默hsa_circ_000984抑制CRC细胞的侵袭能力,可能与hsa_circ_000984作为miRNA海绵结合到miR-106b、

促进下游靶标CDK6的增加有关。

3.5 环状RNA作为预后的分子标志物

有研究^[30]显示, circCCDC66在结肠癌和息肉中表达增高,且与不良预后相关。功能获得和功能缺失实验表明, CRC细胞中circCCDC66通过调控多个癌基因参与细胞增殖、迁移、侵袭以及不依赖支持物生长等多个病理进程。根据上述的研究,环状RNA很可能在CRC细胞的转移、增殖、凋亡、侵袭等在多个病理过程中都有着不同的作用,有望成为CRC预后的生物标志物。

4 展望

在以往的研究中,普遍认为环状RNA不具备功能。随着高通量测序和生物芯片技术的飞速发展以及生物信息学的运用,越来越多的差异表达环状RNA在CRC等肿瘤组织中被发现。从原来认为环状RNA不具备功能,发展认识到环状RNA具备海绵体、剪切及转录、蛋白与蛋白的衔接子功能以及核糖体RNA加工功能等。但是目前检测和表征环状RNA的方法仍然有限,高度复杂的ceRNA网络通过miRNA和绝大多数已鉴定的circRNA结构进行通信,这也促使人们开辟了新的研究途径,以揭示这些ncRNA在细胞调控和人类疾病中的生物学功能^[34]。同时,现阶段的研究中,只有少量研究对于环状RNA与CRC化疗相关性进行研究,例如XIONG等^[35]就5-FU的化疗药物耐药与环状RNA进行研究;同时也缺乏对于环状RNA作为CRC患者治疗靶点以及药物的研究。在临床诊断方面,环状RNA有更多研究价值。因为其闭合环结构,在体液中具有更稳定的性能,在血浆^[36]、唾液^[37-38]以及外泌体中都稳定存在^[39-40],因此具有成为诊断生物标志物的可能。随着环状RNA与肿瘤的影响机制的进一步研究和阐明,更多在CRC中差异表达的环状RNA将被发现。本文总结了环状RNA的差异性表达在CRC诊断、分期和转移、增殖和凋亡以及侵袭中作用的研究现状,为今后更多的关于环状RNA以及CRC关系的研究提供了参考资料。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 李金莹,施颖,黄卫. 环状RNA: 消化道肿瘤诊治的新靶点[J]. 中国

- 肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(5): 528-532. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.015.
- [4] 余昊,王刚,孙备. 环状RNA和癌症[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(9): 940-944. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.09.015.
- [5] JECK W R, SORRENTINO J A, 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.
- [6] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long non-coding RNAs[J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792-806. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [7] 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. DOI:10.1038/nature11993.
- [8] TING S, MIAO H, GANG W, et al. An intriguing RNA species-perspectives of circularized RNA[J]. Protein Cell, 2015, 6(12): 871-880. DOI:10.1007/s13238-015-0202-0.
- [9] 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.
- [10] KARRETH F A, PANDOLFI P P. ceRNA cross-talk in cancer: when ce-bling rivalries go awry[J]. Cancer Discov, 2013, 3(10): 1113-1121. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0202.
- [11] ZHANG Y, LIU H, LI W, et al. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. Aging, 2017, 9(6): 1585-1594. DOI: 10.18632/aging.101254.
- [12] ZHU Q, LU G, LUO Z, et al. CircRNA circ_0067934 promotes tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma through regulation of miR-1324/FZD5/Wnt/ β -catenin axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(2): 626-632. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.119.
- [13] 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.
- [14] YAO J T, ZHAO S H, LIU Q P, et al. Over-expression of circRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5): 453-456. DOI:10.1016/j.prp.2017.02.011.
- [15] XUAN L, QU L, ZHOU H, et al. Circular RNA: a novel biomarker for progressive laryngeal cancer[J/OL]. Am J Transl Res, 2016, 8(2): 932-939[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846937/>.
- [16] HUANG M, ZHONG Z, LV M, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed profiles of lncRNAs and circRNAs with associated co-expression and ceRNA networks in bladder carcinoma [J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(30): 47186-47200[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216934/>. DOI:10.18632/oncotarget.9706.
- [17] YANG W, DU W W, LI X, et al. Foxo3 activity promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis[J]. Oncogene, 2015, 35(30): 3919-3931. DOI:10.1038/onc.2015.460.
- [18] ZHUO F, LIN H, CHEN Z, et al. The expression profile and clinical significance of circRNA0003906 in colorectal cancer[J/OL]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 5187[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661852/>. DOI:10.2147/OTT.S147378.
- [19] ZHANG P, ZUO Z, SHANG W, et al. Identification of differentially expressed circular RNAs in human colorectal cancer[J]. Tumour Biol, 2017, 39(3): 1010428317694546. DOI:10.1177/1010428317694546.
- [20] JI W X, QIU C L, WANG M, et al. Hsa_circ_0001649: a circular RNA and potential novel biomarker for colorectal cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 122-126. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.02.036.
- [21] WANG J, LI X, LU L, et al. Circular RNA hsa_circ_0000567 can be used as a promising diagnostic biomarker for human colorectal cancer[J/OL]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(5): e22379[2018-06-14]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.22379>. DOI: 10.1002/jcla.22379.
- [22] WANG F, WANG J, CAO X, et al. Hsa_circ_0014717 is downregulated in colorectal cancer and inhibits tumor growth by promoting p16 expression[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 775[2018-06-14]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217358821>. DOI:10.1016/j.biopha.2018.01.015.
- [23] WANG X, ZHANG Y, HUANG L, et al. Decreased expression of hsa_circ_001988 in colorectal cancer and its clinical significances[J/OL]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(12):16020-16025[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730091/>.
- [24] ZHANG X L, XU L L, WANG F. Hsa_circ_0020397 regulates colorectal cancer cell viability, apoptosis, and invasion by promoting the expression of the miR-138 targets TERT and PD-L1[J]. Cell Biol Int, 2017, 41(9): 1056-1064. DOI:10.1002/cbin.10826.
- [25] 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/OL]. Oncotarget, 2016, 7(18): 26680-26691[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042007/>. DOI: 10.18632/oncotarget.8589.
- [26] XU X W, ZHENG B A, HU Z M, et al. Circular RNA hsa_circ_000984 promotes colon cancer growth and metastasis by sponging miR-106b[J/OL]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91674-91683. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710956/>. DOI:10.18632/oncotarget.21748.
- [27] GUO J, JIN L, ZHU C, et al. Comprehensive profile of differentially expressed circular RNAs reveals that hsa_circ_0000069 is upregulated and promotes cell proliferation, migration, and invasion in colorectal cancer[J/OL]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 7451-7458[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5158168/>. DOI: 10.2147/OTT.S123220.
- [28] WENG W, WEI Q, TODEN S, et al. Circular RNA ciRS-7-A promising prognostic biomarker and a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3918-3928. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2541.
- [29] ZENG K, CHEN X, XU M, et al. CircHIPK3 promotes colorectal cancer growth and metastasis by sponging miR-7[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(4): 417. DOI:10.1038/s41419-018-0454-8.
- [30] HSIAO K Y, LIN Y C, GUPTA S K, et al. Noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and metastasis [J]. Cancer Res, 2017, 77(9): 2339-2350. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-1883.
- [31] ZHU M, XU Y, CHEN Y, et al. Circular BANP, an upregulated circular RNA that modulates cell proliferation in colorectal cancer[J]. Biomed

- Pharmacother, 2017, 88: 138-144[2018-06-14]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216321400>. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.097.
- [32] ZHANG R, XU J, ZHAO J, et al. Silencing of hsa_circ_0007534 suppresses proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(1): 118-126. DOI: 10.26355/eurrev_201801_14108.
- [33] HUANG G, ZHU H, SHI Y, et al. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/ β -catenin pathway[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131225[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482251/>. DOI:10.1371/journal.pone.0131225.
- [34] LI J, YANG J, ZHOU P, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2014, 5(2): 472-480[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396047/>.
- [35] XIONG W, AI Y Q, LI Y F, et al. Microarray analysis of circular RNA expression profile associated with 5-fluorouracil-based chemoradiation resistance in colorectal cancer cells[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8421614[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471554/>. DOI:10.1155/2017/8421614.
- [36] KOH W, PAN W, GAWAD C, et al. Noninvasive in vivo monitoring of tissue-specific global gene expression in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20): 7361-7366. DOI: 10.1073/pnas.1405528111.
- [37] BAHN J H, ZHANG Q, LI F, et al. The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1): 221-230. DOI:10.1373/clinchem.2014.230433.
- [38] LIN X, LO H C, WONG D T, et al. Noncoding RNAs in human saliva as potential disease biomarkers[J/OL]. *Front Genet*, 2015, 6: 175[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423433/>. DOI:10.3389/fgene.2015.00175.
- [39] DOU Y, CHA D J, FRANKLIN J L, et al. Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37982[2018-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125100/>. DOI: 10.1038/srep37982.
- [40] LI Y, ZHENG Q, BAO C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8):981-984. DOI:10.1038/cr.2015.82.

[收稿日期] 2018-06-15

[修回日期] 2018-11-08

[本文编辑] 党瑞山