

环状 RNA 的结构和功能及在结核病研究中的应用初探



王旻晋¹, 陈雪融²

1. 四川大学华西医院实验医学科(成都 610041)
2. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【摘要】 环状 RNA 是以共价闭环为特征的非编码 RNA, 可通过转录调控机制影响细胞转导、蛋白质合成等生物学功能, 与多种疾病的发病机制有关, 是一类崭新的生物标志物。该文就环状 RNA 的来源、结构、功能、研究方法进行介绍, 并初步探究了环状 RNA 在结核病研究中的应用。

【关键词】 环状 RNA; 结核; 生物标志物; 生物信息学

The primary exploration of the structure and function of circular RNA as well as application in the investigation of tuberculosis

WANG Minjin¹, CHEN Xuerong²

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China
 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China
- Corresponding author: CHEN Xuerong, Email: 384481688@qq.com

【Abstract】 Circular RNA are one kind of non-coding RNA, characterized by covalently closed rings. They can influence biological functions such as cell transduction and protein synthesis. They are associated with pathogenesis of many diseases and become a novel family of biomarkers. Now we try to introduce the origin, structure, function of circular RNA and the involved research methodology. Furthermore, we primarily discuss their application in the tuberculosis research.

【Key words】 Circular RNA; Tuberculosis; Biomarker; Bioinformatics

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类以共价封闭环为特征的非编码 RNA, 于 1970 年作为 RNA 转录副产品被鉴别出来^[1], 可以通过转录调控机制影响细胞信号传导、蛋白质转录合成等生物学功能^[2-3]。其在多种疾病的发病机制中扮演重要角色, 是一类崭新的疾病生物标志物和药物治疗靶标。现对其结构与功能及其在结核病研究中的应用作一综述。

1 circRNA 概述

1.1 circRNA 的产生、结构和降解

随着 RNA 测序技术及其生物信息学的发展,

在 15 种不同肿瘤或非肿瘤的细胞链中, 被发现的 circRNA 超过 47 000 种。circRNA 主要存在于真核细胞内, 分布十分广泛, 可出现在包括神经组织、肝脏组织等各种组织中, 并且不同组织的 circRNA 差异十分显著。例如, Guo 等^[4]在多种人类细胞系相关的 39 种生物样本中总共发现了 7 112 种 circRNA。Gene Ontology (GO) 分析表明神经细胞内大部分 circRNA 有对应的蛋白编码基因, 能够参与到疾病发生发展过程中^[5]; 亦有研究发现, 不同神经组织区域中 circRNA 的表达量和表达谱都有明显差异^[6]。

circRNA 生成于细胞核, 通过招募信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 输出因子, 转移至细胞质并发挥作用, 具体机制尚不清楚。Hansen 等^[7]研究发现, 微 RNA-7 (microRNA-7, miR-7) 的环状 RNA 海绵 (circular RNA sponge for miR-7,

DOI: 10.7507/1002-0179.201807077

基金项目: 国家科技重大专项艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治项目 (2012ZX10004-901)

通信作者: 陈雪融, Email: 384481688@qq.com

ciRS-7) 定位于细胞质的 P 小体, 介导其发挥作用的效应因子蛋白 AGO 也定位于此。

介导 circRNA 产生的基因序列和蛋白包括: 侧翼内含子与补充序列如 Alu; 涉及反向剪接的外显子; RNA 结合蛋白, 例如腺苷脱氨酶、可变因子、盲肌蛋白 (muscleblind-like protein, MBL) 等^[1, 8-10]。其产生可以和转录同时发生, 也可以发生在转录后。生成的方式有两种: 套索驱动的环化和内含子配对驱动的环化, 在后一种方式中, circRNA 的侧翼内含子含有 Alu 重复序列。circRNA 的生成可能通过剪接和反向剪接的竞争调节线性 RNA 的形成^[1]。

circRNA 分子根据其在基因组中的来源及其构成序列的不同分为以下 3 类: 外显子来源的 circRNA 分子 (exonic circRNA, ecRNA)、内含子来源的环状 RNA 分子 (intronic circRNA, ciRNA) 以及由外显子和内含子共同组成的环状 RNA 分子 (exon-intron circular RNA, EIciRNA)。ecRNA 主要存在于细胞质内, ciRNA 和 EIciRNA 一般分布在细胞核^[1, 11-13]。

circRNA 的降解目前不甚清楚。零星研究提示 *ciRS-7* 是与 *miR-671* 结合后降解的^[14]。

1.2 circRNA 的研究方法

1.2.1 circRNA 的数据库

与 circRNA 有关的数据库已创建不少, 包括 findcirc、CIRCexplorer、circRNA_Finder、Circ2Traits、CIRI、circBase、starBase、CircInteractome 和 CircNet 等, 是研究 circRNA 的重要生物信息学工具。不同数据库各有特点, 可综合应用。circBase (<http://www.circbase.org/>) 包含已经发布的 circRNA 数据, 提供 circBase 支持的 circRNA ID 号或基因组区域位置信息, 或者通过 tablebrowser 进行条件设置, 可以查询相关 circRNA 信息^[15]。Circ2Traits (<http://gyanxet-beta.com/circdb/>) 收集了与人类疾病关联的 circRNA 数据, 并通过预测构建了 miRNA-circRNA-gene 相互作用网络, 鉴定了 circRNA 上的 AGO 相互作用位点^[16]。CircInteractome (<http://circinteractome.nia.nih.gov/>) 数据库可以鉴定出具有 RNA 结合蛋白海绵样作用的潜在 circRNA, 设计小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 以沉默 circRNA^[17]。

1.2.2 circRNA 的分子生物学研究方法

分为 3 个方面: ① 表达分析技术。包括 RNA 测序、实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, qT-PCR)、Northern 杂

交、芯片技术、RNA-荧光原位杂交技术和生物素偶联 circRNA 捕获技术。其中芯片技术主要用于筛查, qT-PCR 主要用作验证。生物素偶联 circRNA 捕获技术是一种基于多生物素信号放大的 circRNA Northern 印迹技术, 具有高灵敏度等特点。② 功能研究。包括通过构建相关载体实现 circRNA 过表达, 以及设计 siRNA 和小发夹 RNA 敲低 (敲除) circRNA。前者如通过转染 pcDNA3-*ciRS-7* 重组质粒入斑马鱼胚胎, 来实现 *ciRS-7* 过表达, 发现可对大脑发育产生一定影响。后者如使用 siRNA 技术研究 circRNA 在直结肠癌发病中的作用, 发现 *hsa_circ_0007534* 可以抑制直结肠细胞的增殖, 诱发其凋亡^[18]。③ circRNA 和 miRNA 相互作用研究。一般通过 AGO 免疫沉淀技术结合 qT-PCR 分析, 主要是研究 circRNA 吸附 miRNA 的“海绵”作用, 由于 circRNA、miRNA 及 AGO 蛋白可在细胞内共定位结合, 故可利用抗体特异性结合纯化富集 AGO 蛋白, 籍此探索 circRNA 和 miRNA 的数量、变化与互动。

1.3 circRNA 的特点

circRNA 广泛存在于生物中, 具有量大、序列特异性高、组织丰富性和疾病特异性等特点。一是丰富: circRNA 在真核细胞中广泛表达, circRNA 的表达水平有时甚至超过线性异构体的 10 倍^[1]。二是特异性: 有时空特异性, 如 *ciRS-7* 主要存在于细胞质, 而 *circEIF3J* 和 *ci-ankrd52* 则仅聚集于细胞核^[2, 19]。又如 *hsa_circRNA_2149* 只在 CD19⁺ 白细胞而非 CD34⁺ 白细胞或中性粒细胞中表达; 一些 circRNA 在卵母细胞中表达, 在胚胎细胞则缺如^[20-21]。三是稳定性: 无论是在细胞核中还是在细胞质中, circRNA 都是稳定存在的。由于 circRNA 具有共价闭合环结构, 缺乏 5' 端的帽子结构和 3' 末端 poly (A) 尾巴, 且不易被 RNA 核酸外切酶降解, 这使其比 mRNA 分子更稳定。这种特性使得 circRNA 作为生物标志物较线性 RNA 有一定优势。四是保守性: ciRNA 主要特点是以 1 个 2', 5'-磷酸二酯键使首尾相连, 而 ecRNA 则以 1 个 3', 5'-磷酸二酯键连接首尾两端, 提示特殊的反式剪接具有高度的保守性, 同时这两种产物在进化上也是高度保守的。

1.4 circRNA 的功能与作用机制

1.4.1 作为 miRNA 海绵发挥作用

这是目前研究得最多的作用机制。例如 *circCDR1* 作为颅内小脑降解相关蛋白 1 (cerebellar degeneration related protein 1, *CDR1*) 基因 miRNA 海绵, 调节颅内 *miR-7*

与 *miR-671*^[2-3,13]; 再如调控同源域相互作用蛋白激酶 3 的 *circHIPK3*, 与 *miR-124* 有多个结合位点, 是细胞生长的调节剂, 在肿瘤组织中高度表达, 与肿瘤进展有关^[1,22]。

1.4.2 和线性 RNA 片段竞争 MBL 可结合其亲本基因第 2 外显子, 促进 MBL 的 *circMbl* 的生物合成; 另一方面, *circMbl* 和其侧翼内含子具有 MBL 特异性连接部位, *circMbl* 与 MBL 结合, 降低 MBL 有效浓度, 减少 *circMbl* 生成, 反向调节 *circRNA* 本身的合成^[6]。

1.4.3 与 RNA 聚合酶 II 作用 含有内含子的 *circRNA*, 可以通过与 RNA 聚合酶 II 作用, 提高亲本基因的转录效能。例如 *ci-ankrd52*, 在转录位点附近与 RNA 聚合酶 II 相互作用, 是聚合酶 II 复合体的正调节因子, 对其母系基因发挥顺式调控作用^[19]。

1.4.4 翻译蛋白质 Pamudurti 等^[23]研究揭示了一种独特的作用机制。他们发现, 果蝇头部的 *circRNA* 利用宿主 mRNA 的起始密码, 可以通过不依赖帽子结构的方式直接翻译蛋白质。

2 *circRNA* 在结核病研究中的应用

circRNA 在结核发病中的调控作用已开始受到关注。已发现 *circRNA* 在人体外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中广泛表达, 并且结核患者 PBMC 所表达的 *circRNA* 数量显著高于健康对照^[24-27]。Zhuang 等^[24]发现血中 *hsa_circ_0005836* 是鉴别肺结核患者与健康对照的新标志物。Qian 等^[25]设计出一个基于 7 个 *circRNA* 分子的结核指数用于结核与健康对照的鉴别, 发现

其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 高达 0.946。Huang 等^[26]发现 *hsa_circRNA_001937* 在肺结核患者 PBMC 的表达较肺炎、肺癌、慢性阻塞性肺疾病患者高, 且在抗结核治疗后指标下降, 是一个有前景的标志物。Zhang 等^[27]除发现 6 个 *circRNA* 分子对于肺结核患者与健康对照有鉴别意义外, 还建立了 2 个崭新的 *circRNA*-*miRNA*-*mRNA* 网络揭示 *circRNA* 在肺结核发病机制中的作用。第 1 个网络由 1 721 个 *circRNA*-*miRNA*-*mRNA* 连接组成, 其中包含 18 个上调的 *circRNA* 和 472 个 *mRNA* 以及 14 个下调的 *miRNA*; 第 2 个网络有 666 个 *circRNA*-*miRNA*-*mRNA* 连接, 包含 6 个下调的 *circRNA* 和 307 个 *mRNA* 以及 8 个上调的 *miRNA*。生物信息学分析 (GO 分析和 KEGG 分析) 提示 *circRNA* 通过 *circRNA*-*miRNA*-*mRNA* 网络调控相关基因、继而通过 Fcg 受体 (FcgR) 介导的内吞作用、细胞因子受体相互作用、泛素介导的蛋白水解等途径影响结核的发病^[24-27]。具体归纳见表 1。

3 *circRNA* 与其他疾病的关联研究

他山之石, 可以攻玉。了解 *circRNA* 与其他疾病的关联研究现状有助于我们在结核病研究中借鉴与学习。已发现 *circRNA* 在多种疾病中发挥作用, 例如动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、糖尿病、肿瘤、乙型肝炎等。*circRNA* 与肿瘤的关系研究得较多。Wang 等^[28]进行 Meta 分析指出, 2012 年—2017 年间共有 19 篇文章涉及 *circRNA* 与肿瘤的关系, 共纳入 1 752 例患者, 以其他非肿瘤患者为对照, 经合并后 *circRNA* 诊断试验的灵敏度、特异度、阳

表 1 肺结核患者 PBMC 中 *circRNA* 的变化

作者	发表年份	病例数 vs. 其他疾病对照例数	病例数 vs. 正常对照例数	标本来源	检测方法	<i>circRNA</i> 名
Zhuang 等 ^[24]	2017	无	30 vs. 34	PBMC	发现: 高通量 RNA 测序 验证: RT-qPCR	<i>hsa_circ_0005836</i> ↓ <i>hsa_circ_0009128</i> ↓
Qian 等 ^[25]	2018	无	10 vs. 11	PBMC	发现: 芯片、RNA 测序 验证: RT-qPCR	<i>hsa_circ_0000414</i> ↑ <i>hsa_circ_0000681</i> ↑ <i>hsa_circ_0002113</i> ↑ <i>hsa_circ_0002362</i> ↑ <i>hsa_circ_0002908</i> ↑ <i>hsa_circ_0008797</i> ↑ <i>hsa_circ_0063179</i> ↑
Huang 等 ^[26]	2018	115 vs. 120	40 vs. 40	PBMC	发现: 芯片 验证: RT-qPCR	<i>hsa_circRNA_001937</i> ↑
Zhang 等 ^[27]	2017	无	20 vs. 20	PBMC	发现: 芯片 验证: RT-qPCR	<i>circRNA_14623</i> ↑ <i>circRNA_09585</i> ↑ <i>circRNA_00074</i> ↑ <i>circRNA_05538</i> ↓ <i>circRNA_09993</i> ↓ <i>circRNA_13478</i> ↓

表 2 不同疾病病变组织和血液中 circRNA 的变化举例

作者	发表年份	疾病	病例数 vs. 对照例数	标本来源	检测方法	circRNA 名
Zhao 等 ^[30]	2016	阿尔茨海默	12 (病例) vs. 6 (正常人)	脑组织	RT-qPCR, Northern blot, RNase R 消化	<i>ciRS-7</i>
Ouyang 等 ^[31]	2017	类风湿关节炎	30 (病例) vs. 25 (正常人)	PBMC	发现: 芯片 验证: RT-qPCR	<i>circRNA-092516</i> ↑ <i>circRNA-003524</i> ↑ <i>circRNA-103047</i> ↑ <i>circRNA-104871</i> ↑ <i>circRNA-101873</i> ↑
Zhao 等 ^[32]	2017	糖尿病	60 (病例) vs. 63 (对照 1: 糖耐量异常) vs. 60 (对照 2: 健康者)	静脉全血	发现: 芯片 验证: RT-qPCR	<i>hsa-circRNA-0054633</i> ↑
Zhu 等 ^[33]	2017	肺腺癌	30 (病例血浆) vs. 30 (正常人血浆), 49 (肿瘤组织) vs. 49 (非肿瘤组织)	血浆石蜡包埋肺组织	发现: 芯片 验证: RT-qPCR	<i>hsa-circRNA-0013958</i> ↑
Huang 等 ^[34]	2017	肝细胞癌	80 (肿瘤组织) vs. 80 (癌周对照组)	快速冰冻癌组织及癌周对照组	发现: 芯片 验证: RT-qPCR	<i>hsa-circRNA-100338</i> ↑ <i>hsa-circRNA-104075</i> ↑

性预测值、阴性预测值、诊断比值比 (diagnostic odds ratio, DOR) 及其 95% 置信区间分别为 0.72 (0.67, 0.76)、0.74 (0.69, 0.78)、2.80 (2.40, 3.10)、0.38 (0.33, 0.44)、7.00 (6.00, 9.00), AUC 为 0.79, 诊断价值尚可; circRNA 在肝细胞癌组织中较其他肿瘤表达水平更高, 特异性、DOR、AUC 也更好, 提示 circRNA 在肝细胞癌的诊断较其他肿瘤更有价值。对于 circRNA 的下游调控通路也作了一些富有成效的研究。例如, 研究者揭示了 *CiRS-7/miR-7* 可通过多条途径影响肿瘤细胞的增殖。*miR-7* 可直接作用于一些靶标, 在癌症相关信号通路中下调重要致癌因子的表达, 这些因子有表皮生长因子受体、胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)-1、IRS-2^[29] 等等。近年的 circRNA 与其他疾病的关联研究举例归纳于表 2^[30-34]。

4 问题与展望

目前对 circRNA 的生成、调节、功能仍不甚清楚。circRNA 在结核病方面作用的研究才刚刚兴起, 数量较少, 没有针对结核病变组织 circRNA 的直接研究, 更无针对肺外结核对象的研究; circRNA 在结核发病发展中的具体机制并未阐明, 尤其对于 circRNA 的下游通路信号, 仅停留在生物信息学研究的层面。

未来可以开展以下方面的研究: ① 深入研究 circRNA 对于结核病和结核感染的诊断价值。对基于 circRNA 的结核生物标志物诊断活动性结核和潜伏感染的效能进行大样本和多中心研究, 了解其灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值、AUC, 并与其他非编码 RNA 如长链非编码 RNA 的诊断效能进行对比, 以期获得最优的结核生物标志物。鼓励在有一定量的真实世界研究基础上作 Meta 等

循证医学分析。② 对 circRNA 调控机制尤其是下游通路进行研究。其下游通路中存在多种与结核病发生发展有关的蛋白质。例如, 按照生物信息学分析, FcγR 介导的内吞作用途径可能受 circRNA 调控; 而吞噬细胞中的 Rab 蛋白家族在吞噬体活化中的作用至为关键^[35], 特定的 circRNA 对 Rab 蛋白家族有无调控作用? 对进一步的研究有可能验证以上科学假说或发现新的作用机制。③ 探索 circRNA 的治疗作用。miRNA 的海绵技术被认为是有可能替代基因敲除技术的一种新型技术。参考 Liu 等^[36] 构建的针对 *miR-21* 及 *miR-221* 的 circRNA 海绵导入黑色素瘤细胞株后便显示出强力的抗癌作用, 有希望发展出具有抗结核作用的 circRNA 海绵。

circRNA 有望成为诊断和预后的新型标志物, 也可能成为新药的靶标, 这些靶标包括: circRNA-miRNA-目标基因网络、融合的 circRNA 和外泌体中的 circRNA。对 circRNA 调控机制进行深入研究, 可能形成基于结核病非编码 RNA 调节网络的新理论。因为 circRNA 的广泛分布, 有望使用血液、脑脊液、胸液乃至无创性标本唾液等各类样本进行检测。circRNA 在结核诊疗应用中有良好的前景。

参考文献

- 1 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157.
- 2 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- 3 Piwecka M, Glažar P, Hernandez-Miranda LR, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. *Science*, 2017, 357(6357): eaam8526.

- 4 Guo JU, Agarwal V, Guo H, *et al.* Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol*, 2014, 15(7): 409.
- 5 Arendt T, Ueberham U, Janitz M. Non-coding transcriptome in brain aging. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(9): 1943-1944.
- 6 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, *et al.* circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66.
- 7 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- 8 Vidal AF, Sandoval GT, Magalhães L, *et al.* Circular RNAs as a new field in gene regulation and their implications in translational research. *Epigenomics*, 2016, 8(4): 551-562.
- 9 Ivanov A, Memczak S, Wyler E, *et al.* Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals. *Cell Rep*, 2015, 10(2): 170-177.
- 10 Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, *et al.* The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*, 2015, 160(6): 1125-1134.
- 11 Liang D, Wilusz JE. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production. *Genes Dev*, 2014, 28(20): 2233-2247.
- 12 Li Z, Huang C, Bao C, *et al.* Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264.
- 13 Starke S, Jost I, Rossbach O, *et al.* Exon circularization requires canonical splice signals. *Cell Rep*, 2015, 10(1): 103-111.
- 14 Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, *et al.* miRNA-dependent gene silencing involving ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J*, 2011, 30(21): 4414-4422.
- 15 Ghosal S, Das S, Sen R, *et al.* Circ2Traits: a comprehensive database for circular RNA potentially associated with disease and traits. *Front Genet*, 2013, 4: 283.
- 16 Glažar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs. *RNA*, 2014, 20(11): 1666-1670.
- 17 Dudekula DB, Panda AC, Grammatikakis I, *et al.* CircInteractome: a web tool for exploring circular RNAs and their interacting proteins and microRNAs. *RNA Biol*, 2016, 13(1): 34-42.
- 18 Zhang R, Xu J, Zhao J, *et al.* Silencing of *hsa_circ_0007534* suppresses proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(1): 118-126.
- 19 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, *et al.* Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- 20 Salzman J, Gawad C, Wang PL, *et al.* Circular RNAs are the predominant transcript *isoform* from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733.
- 21 Salzman J, Chen RE, Olsen MN, *et al.* Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777.
- 22 Zheng Q, Bao C, Guo W, *et al.* Circular RNA profiling reveals an abundant *circHIPK3* that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. *Nat Commun*, 2016, 7: 11215.
- 23 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, *et al.* Translation of CircRNAs. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 9-21.
- 24 Zhuang ZG, Zhang JA, Luo HL, *et al.* The circular RNA of peripheral blood mononuclear cells: *Hsa_circ_0005836* as a new diagnostic biomarker and therapeutic target of active pulmonary tuberculosis. *Mol Immunol*, 2017, 90: 264-272.
- 25 Qian Z, Liu H, Li M, *et al.* Potential diagnostic power of blood circular RNA expression in active pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine*, 2018, 27: 18-26.
- 26 Huang ZK, Yao FY, Xu JQ, *et al.* Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from active tuberculosis patients. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1230-1240.
- 27 Zhang X, Zhu M, Yang R, *et al.* Identification and comparison of novel circular RNAs with associated co-expression and competing endogenous RNA networks in pulmonary tuberculosis. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113571-113582.
- 28 Wang M, Yang Y, Xu J, *et al.* CircRNAs as biomarkers of cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 303.
- 29 Kefas B, Godlewski J, Comeau L, *et al.* microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt pathway and is down-regulated in glioblastoma. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3566-3572.
- 30 Zhao Y, Alexandrov PN, Jaber V, *et al.* Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in Alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; *ciRS-7*). *Genes (Basel)*, 2016, 7(12): E116.
- 31 Ouyang Q, Wu J, Jiang Z, *et al.* Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 651-659.
- 32 Zhao Z, Li X, Jian D, *et al.* *Hsa_circ_0054633* in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2017, 54(3): 237-245.
- 33 Zhu X, Wang X, Wei S, *et al.* *hsa_circ_0013958*: a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma. *FEBS J*, 2017, 284(14): 2170-2182.
- 34 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. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5428.
- 35 López de Armentia MM, Amaya C, Colombo MI. Rab GTPases and the autophagy pathway: bacterial targets for a suitable biogenesis and trafficking of their own vacuoles. *Cells*, 2016, 5(1): E11.
- 36 Liu Y, Cui H, Wang W, *et al.* Construction of circular miRNA sponges targeting *miR-21* or *miR-221* and demonstration of their excellent anticancer effects on malignant melanoma cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(11): 2643-2650.

收稿日期: 2018-07-16 修回日期: 2018-08-01
本文编辑: 凌雪梅