

· 综述 ·

环状 RNA 的功能及其在甲状腺乳头状癌中的作用

黄丽君

广东医科大学附属医院国际医疗与特需医疗部, 湛江 524001

通信作者: 黄丽君, Email: lijunhuang_2018@163.com

【摘要】 环状 RNA (circRNA) 是一种新型的长链非编码 RNA (ncRNA), 具有共价闭环的特征, 不受 RNA 外切酶影响, 相较线性 RNA 更加稳定。研究表明, circRNA 在调节细胞的生理病理过程中具有小分子 RNA (miRNA) 的海绵效应、调控基因剪接和转录、充当自噬调节剂与 RNA 结合蛋白的相互作用、翻译蛋白质等重要作用。甲状腺乳头状癌 (PTC) 是最常见的甲状腺恶性肿瘤类型, 约占所有甲状腺恶性肿瘤病例的 90%, PTC 多数预后良好, 但部分患者复发率高, 预后差。近年来越来越多的研究发现 circRNA 在 PTC 的发生和发展中具有重要作用, 表明 circRNA 作为生物标志物的功能及其在该疾病中的治疗意义。

【关键词】 环状 RNA; 甲状腺乳头状癌; 生物标志物

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200927-09052

Function of circRNAs and its role in thyroid papillary carcinoma Huang Lijun. Department of International Medicine and Special Needs, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

Corresponding author: Huang Lijun, Email: lijunhuang_2018@163.com

【Abstract】 CircularRNA (circRNA) is a new type of long non-coding RNA (ncRNA) with covalent closed-loop characteristics, which is not affected by RNA exonuclease and is more stable than linear RNA. Studies have shown that circRNA plays an important role in regulating the physiological and pathological processes of cells, such as the sponge effect of miRNA, regulating gene splicing and transcription, acting as an autophagy regulator and the interaction between RNA binding proteins, and translating proteins. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid malignant tumor type, accounting for more than 90% of all thyroid malignant tumor cases. Most PTC patients have a good prognosis, but some patients have a high recurrence rate and a poor prognosis. In recent years, more and more studies have found that circRNA plays an important role in the occurrence and development of PTC, indicating the function of circRNA as a biomarker and its therapeutic significance in this disease.

【Keywords】 CircularRNA; Papillary thyroid carcinoma; Biomarker

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200927-09052

甲状腺癌 (TC) 是常见的恶性肿瘤, 在过去几年中其发病率迅速增加, 甲状腺乳头状癌 (PTC) 约占 TC 中的 90%^[1]。PTC 具有肿瘤生长缓慢, 恶性程度低和潜伏期长的特点, 多数预后良好, 但部分患者复发率高, 预后差。因此, 临床医生面临着如何平衡治疗策略, 以使甲状腺良性结节或低危疾病患者不被过度治疗的挑战。随着分子生物学和表观遗传学的迅速发展, 分子靶向治疗为 PTC 的临床诊断和治疗提供了新的策略和方法, 具有良好的应用前景, 寻求新的潜在干预靶点, 对于提高治愈率, 降低疾病复

发率, 改善患者预后具有重要的临床意义。

非编码 RNA (ncRNA) 占人类基因组的 98% 以上, 在基因调控和翻译中发挥着至关重要的作用。越来越多的研究已经证明了 ncRNA 在肿瘤发生过程中的作用, 包括细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭^[2]。环状 RNA (circRNA) 是最近被重新认识的一类具有独特结构的 ncRNA, 其研究尚未深入, 最初被认为是错剪接的结果, 或者是近 30 年来前信使 RNA (pre-mRNA) 加工的副产物。随着下一代测序、核外富集工具和生物信息学分析的快速发展, circRNA 在

包括糖尿病、神经系统疾病和癌症等在内的大量人类疾病的发病机制中发挥了重要作用。越来越多的研究表明, circRNA 可能参与了肿瘤的增殖、侵袭、转移和凋亡, 这表明了 circRNA 作为有前景的生物标志物及其治疗相关性的潜能^[3-4]。此外, 根据最近的研究, circRNA 可能是 PTC 发生和发展的重要调控因子。此综述讨论了 circRNA 表达异常和 circRNA 介导的 PTC 进展, 以及 circRNA 在 PTC 中的诊断和预后价值。

1 circRNA 概述

circRNA 是一种新型的内源性 ncRNA, 通过共价连接形成的闭合环状结构, 无 3' 尾端和 5' 帽端, 因此对核酸内切酶具有很高的抵抗力, 并且与线性对应物相比, 由于 circRNA 的封闭结构, 它们更稳定^[5]。随着高通量 RNA 测序技术和生物信息学的发展, 已在不同物种中检测到成千上万的 circRNA。circRNA 可以分为 3 个亚型: 即仅由外显子组成的外显子 circRNA (exonic circRNAs, ecircRNAs) 主要存在于细胞质中, 源自内含子的内含子 circRNA (intronic circRNAs, cirRNAs) 主要存在于细胞核中, 和外显子-内含子 circRNA (exon-intron circRNAs, ELciRNAs), 既包含内含子又包含外显子, 主要存在于细胞核中。其中, ecircRNAs 数量最多, 位于真核生物细胞质中。形成 circRNA 的机制主要有以下 3 种: (1) 套索驱动环化为直接反向剪接和外显子跳读。(2) 内含子配对环化。(3) RNA 结合蛋白 (RNA-binding proteins, RBPs) 介导的环化^[6]。目前尚未完全阐明 circRNA 的生物机制, 以后可能通过更先进的计算工具进一步地了解 circRNA 生物发生的机制。

2 circRNA 的生物学功能

2.1 小分子 RNA 海绵效应 circRNA 的主要生物学功能为其充当小分子 RNA (miRNA) 海绵的作用。具有丰富的 miRNA 反应元件的高度丰富的 circRNA 更可能与 miRNA 结合并与内源性 RNA 功能竞争。Hansen 等^[7] 和 Memczak 等^[8] 的两个独立实验证明 circRNAs 可以作为 miRNA 海绵, 通过竞争性结合 miRNA 位点, 抑制 miRNA 对下游基因的调控作用从而影响基因的表达。例如, 在膀胱癌中, Huang 等^[9] 发现 lncRNA H19 和 circRNA 肌球蛋白轻链激酶 (MYLK) 可与 miRNA-29a-3p 竞争结合, 增加靶基因

DNA 甲基转移酶 3 β (DNMT3B), 血管内皮生长因子 A (VEGFA) 和整合素亚基 β 1 (ITGB1) 的表达。

2.2 调控基因剪接和转录 大多数 circRNA 位于细胞质中, 但仍有少数存在于细胞核中的 circRNA 部分充当转录或剪接调节剂, 干扰基因表达, 并参与其他剪接和转录过程, 与传统线性转录产物 mRNA 之间存在竞争关系, 能影响线性 mRNA 表达。例如, Li 等^[10] 发现外显子内含子圆环 RNA (ELciRNAs), 环状 RNA-EIF3J (circ-EIF3J) 和环状 RNA-PAIP2 (circ-PAIP2) 均可通过参与 U1 小核糖核酸蛋白 (snRNPs) 与 RNA 聚合酶 II 之间的相互作用来增加其亲本基因在人胚胎肾细胞 293 (HEK293) 和海拉细胞系中的表达; 由 *Zbtb7a* 基因 (也称为 POKEMON, LRF) 编码的环状 RNA-POK (circPOK) 作为非编码原癌基因 RNA 独立地和与其线性转录物对应物起作用, 通过共激活 ILF2/3 复合物来调节促增殖和促血管生成因子^[11]。

2.3 充当自噬调节剂 自噬是一个高度保守且连续的自降解过程, 在细胞应激反应和存活中起着重要作用, 这种过程通常发生在肿瘤发生、进展、转移和化学疗法中, 导致癌症的耐药性。近年来有文献报道 circRNA 参与了肿瘤自噬, 影响了人类癌症的发生和发展; 例如: 苦参碱通过抑制胶质瘤细胞中磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 和 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt- β -catenin) 信号通路, 下调 circRNA-104075 和 *Bcl-9* 的表达诱导细胞凋亡和自噬; circHECTD1 作为 microRNA142 海绵起作用以抑制 MIR142 活性, 导致 TCDD 诱导型聚 ADP 核糖聚合酶 (TIPARP) 表达的抑制, 随后通过巨自噬/自噬抑制星形胶质细胞活化^[12]。因为 circRNA 在肿瘤自噬过程中的研究仍处于起步阶段, 所以其真正的作用机制仍需进一步的研究。

2.4 circRNA 与 RNA 结合蛋白的相互作用 RNA 结合蛋白 (RBPs) 是参与基因转录和翻译的广泛类型的蛋白质, 研究表明, circRNA 可以充当 RBPs 海绵, 调节 RBPs 的功能, 影响基因表达。与 RBPs 的相互作用被认为是 circRNA 功能的重要组成部分, 其可作用为 circRNA 功能的基本元件, 包括靶基因的起源, 翻译, 转录调控和细胞外运输^[13]; 例如: RNA 结合蛋白 3 (RBM3) 动态调节硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 基因的 3'UTR 的热点 circRNA 的表达 (称为 SCD-circRNA 2),

从而促进肝细胞癌中的细胞增殖^[14]。

2.5 翻译蛋白质 近年来,研究发现circRNA参与蛋白质的翻译。Granados-Riveron等^[15]的研究表明circRNA可以与多核糖体结合,其中一些包含起始密码子 AUG 和长度合适的推定开放阅读框(ORF),或含有内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)的circRNA可以在体外或体内翻译蛋白质,这提示了circRNA具有出乎意料的蛋白质编码潜能。例如:Circ-ZNF609含有一个开放阅读框,在环化时产生与线性转录本一样,从起始密码子开始,终止于框内终止密码子。Circ-ZNF609与重多核糖体相关,并且它以剪接依赖性和不依赖帽的方式翻译成蛋白质^[16]。

3 circRNA 与 PTC 的关系

目前,circRNAs已逐渐成为 ncRNA 中的一个新的研究热点,并随后引起了癌症研究领域的关注。大量研究表明,circRNA在多种癌组织中差异表达。此外,越来越多的研究证明 PTC 组织中存在异常表达的circRNA,提示circRNA在 PTC 的发生和发展中具有相关性,有望成为 PTC 新的生物学标记物。PTC 中部分相关circRNAs见表 1。

3.1 circRNA 在 PTC 中的表达 Liu等^[17]研究中,鉴定出 14 种在 PTC 中表达上调的circRNA,其中表达上调的 hsa_circ_0004458 可通过抑制 miR-885-5p 和激活 *RAC1* 促进 PTC 的进展。此外, hsa_circ_0011385 与 hsa_circ_0067934 可能在 PTC 中扮演重要角色,并可作为 PTC 提供潜在的治疗靶点。Yang等^[18]使用高通量测序从甲状腺乳头状癌患者的血清中鉴定外泌体中 circRNA 的改变,与被诊断为良性甲状腺肿的对照组相比,甲状腺乳头状癌患者血清来源的外泌体含有 3 个上调的circRNA(hsa_circ_

007293、hsa_circ_031752 和 hsa_circ_020135) 和 19 个下调的circRNA,发现差异表达的circRNA与 16 条信号通路有关,这表明circRNA可能在甲状腺乳头状癌的发展中起作用。Peng等^[19]通过对 PTC 样本进行微阵列分析,发现 PTC 中有 16 种表达显著差异的circRNA,表达上调的circRNA12种,表达下调的circRNA4种。通过分析发现其中表达下调 hsa_circRNA_100395 其显示出与两种癌症相关的 miR-141-3p和miR-200a-3p的相互作用潜力, hsa_circRNA_100395/miR-141-3p/miR-200a-3p轴可能参与 PTC 的发病机制。多项研究表明, circRNA 表达失调可能参与了 PTC 的发生、发展过程。

3.2 circRNA 在 PTC 的发生、发展中的作用机制

3.2.1 circRNA 发挥 miRNA 海绵作用调控 PTC 的发生发展、侵袭和转移 CircBACH2在 PTC 组织和细胞系中高表达,其通过直接与 miR-139-5p 海绵作用并减轻 LIM 结构域蛋白 4(LMO4)表达的抑制,从而促进细胞增殖,迁移和侵袭^[20]。环状 RNA 叉头框转录因子(circFoxM1)的表达在 PTC 组织和细胞系中均表达显著上调,沉默circFOXMI可以在体外和体内抑制 PTC 细胞的生长。研究证明 circFOXMI可以充当miR-1179海绵,从而上调高流动性箱蛋白 B1(HMGB1)水平,从而促进 PTC 的发展^[21]。同样, hsa_circ_0039411 在 PTC 组织及细胞系中表达上调,其分别与 miR-1179 和 miR-1205 海绵作用后增加 *ABCA9* 及 *MTA1* 的表达水平,从而促进 PTC 细胞生长,迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡^[22]。以上研究表明, circRNA 可能作为 miRNAs 海绵参与 PTC 的生物学调控。

3.2.2 circRNA 通过肿瘤相关信号通过参与调控 PTC 的发生发展、侵袭和转移 在 PTC 组织中表达

表 1 PTC 中部分相关 circRNA

CircRNA	基因	调节异常	功能/临床意义	文献
circBACH2	<i>BACH2</i>	上调	miR-139-5p 海绵(LMO4);细胞增殖、迁移、侵袭	[20]
circFOXMI	<i>FOXMI</i>	上调	miR-1179 海绵(HMGB1);细胞增殖	[21]
hsa_circ_0039411	—	上调	miR-1179 海绵、miR-1205 海绵	[22]
hsa_circ-0058124	—	上调	miR-940 海绵;细胞增殖、转移、代谢能力	[23]
hsa_circ_102171	—	上调	细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡;Wnt 通路	[24]
circITCH	<i>ITCH</i>	下调	miR-22-3p 海绵;细胞增殖、侵袭、凋亡	[25]
circFNDC3B	<i>FNDC3B</i>	上调	miR-1178 海绵;细胞增殖、凋亡	[26]
hsa_circRNA_047771	—	下调	淋巴结转移、TNM 分期有关	[27]

注: CircRNA: 环状 RNA; PTC: 甲状腺乳头状癌; BACH2: 碱性亮氨酸拉链结构转录因子; FOXMI: 叉头框转录因子; ITCH: 大肿瘤抑制因子 E3 泛素蛋白连接酶; FNDC3B: III 型纤连蛋白结构域含 3B; TNM: 临床病理分期

显著上调的 hsa_circ_0058124 通过竞争性内源 RNA 调节 miRNA-218-5p 及其靶基因 NUMB 内吞作用适配器蛋白质 (NUMB) 表达, 并因此抑制切口受体 3/含 2A 的 GATA 的锌指域 (NOTCH3/GATAD2A) 信号通路, 从而作为促进 PTC 细胞的增殖, 致瘤性, 肿瘤侵袭和转移的致癌驱动因子^[23]。circRNA_102171 与 β 连环相互作用蛋白 1 (CTNNBIP1) 相互作用以阻断其与 β -连环蛋白/转录因子 3/转录因子 4/淋巴增强结合因子 1 (β -catenin/TCF3)/TCF4/LEF1) 复合物的相互作用, 导致 Wnt- β -catenin 途径的激活, 从而促进 PTC 的发生发展^[24]。circ-ITCH 在 PTC 组织中表达比在正常邻近组织中表达下调, circ-ITCH 通过海绵 miR-22-3p 上调核 β -连环蛋白的 E3 连接酶 Cbl 原癌基因 (CBL) 的表达, 升高的 CBL 水平抑制 Wnt/ β -连环蛋白途径的激活并因此减抑制 PTC 细胞增殖和侵袭, 并在体外促进细胞凋亡^[25]。总之, 越来越多的研究证明 circRNA 在 TC 发生、发展、侵袭和转移中发挥着重要作用。

3.3 circRNA 可作为 PTC 诊断和预后的生物标志物 影响 TC 转移和复发的重要因素包括肿瘤的组织类型, 原发肿瘤大小, 局部浸润, 坏死, 血管浸润, BRAF 突变, 远处转移等。circFNDC3B 在 PTC 组织和细胞系中明显上调, 通过分析 circFNDC3B 与临床病理特征之间的关系, 发现肿瘤大小、淋巴结转移、甲状腺外扩展和临床病理分期 (TNM) 与 circFNDC3B 的高表达有关^[26]。Ren 等^[27] 检测 circRNA 芯片发现, 在 PTC 和癌旁正常组织之间存在显著差异性表达的 circRNA 中上调和下调最多的 circRNA 是 hsa_circRNA_007148 和 hsa_circRNA_047771。表达下调的 hsa_circRNA_047771 与 BRAFV600 突变, 淋巴结转移以及晚期 TNM 分期有关。表达上调的 hsa_circRNA_007148 与淋巴结转移显著相关。该研究表明, circRNA 失调在 PTC 发病机理中起关键作用, PTC 相关的 hsa_circRNA_047771 和 hsa_circRNA_007148 可以作为 PTC 患者的潜在诊断生物标志物和预后指标。Lan 等^[28] 通过高通量 RNA 测序技术评估 PTC 中 circRNA 的表达谱, 与配对的正常甲状腺组织相比, 在 PTC 组织中鉴定出许多差异表达的 circRNA, 其中 ROC (受试者工作特征) 曲线表明这些差异表达的 circRNA 可以作为 PTC 的潜在生物标记。尽管有不少研究结果显示,

circRNA 有望成为 PTC 新一代的预后标志物和治疗靶点, 但因研究样本较少, 如需其作为生物标志物应用到临床实践中尚需在不同人群中进行更大样本研究。

4 展望

越来越多的研究表明, circRNA 在不同的生物学过程中发挥着重要作用, 尤其是在肿瘤的发生、发展和转移中。此外, circRNA 可能有希望生物标志物和肿瘤诊断和治疗的靶标。circRNA 已成为癌症研究中的一个新领域, 并引起了研究人员的广泛关注。PTC 相关的 circRNA 主要通过调节细胞增殖, 侵袭, 迁移, 凋亡和细胞周期在 PTC 中发挥其生物学功能。目前, 已发现 PTC 中 circRNA 转录组数量不断增加, 并且已经确定了一些 circRNA 是与临床表现相关的功能性 ncRNA。但是, 用于研究 circRNA 的表达谱和特定功能的实验样品数量相对较少。因此, 迫切需要对大量标本进行全面研究, 以确证 PTC 中 circRNA 的转录组测序数据和功能。特别是, 当前的研究主要揭示了 circRNA 作为 miRNA 海绵的功能, 这表明还需要进一步研究以探索 circRNA 在 PTC 发病机理中的其他潜在机制。CircRNA 在甲状腺乳头状癌的发生发展中具有重要作用, 在众多的 circRNA 中找到发挥关键作用的分子任重而道远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mao Y, Xing M. Recent incidences and differential trends of thyroid cancer in the USA [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23 (4): 313-322. DOI: 10.1530/ERC-15-0445.
- [2] Kumar S, Pandey M, Sharawat SK. Biological functions of long non-coding RNAs and circular RNAs in small-cell lung cancer [J]. *Epigenomics*, 2020, 12 (19): 1751-1763. DOI: 10.2217/epi-2020-0214.
- [3] Cao X, Li F, Shao J, et al. Circular RNA hsa_circ_0102231 sponges miR-145 to promote non-small cell lung cancer cell proliferation by up-regulating the expression of RBBP4 [J]. *J Biochem*, 2021, 169 (1): 65-73. DOI: 10.1093/jb/mvaa093.
- [4] Zhou X, Zhan L, Huang K, et al. The functions and clinical significance of circRNAs in hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 138. DOI: 10.1186/s13045-020-00976-1.
- [5] Azari H, Mousavi P, Karimi E, et al. The expanding role of CDR1-AS in the regulation and development of cancer and human diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (2): 771-790. DOI: 10.1002/

- jcp. 29950.
- [6] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20 (11) : 675-691. DOI: 10. 1038/s41576-019-0158-7.
 - [7] 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.
 - [8] 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.
 - [9] 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]. *Oncotarget*, 2016, 7 (30) : 47186-47200. DOI: 10. 18632/oncotarget. 9706.
 - [10] 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.
 - [11] Guarnerio J, Zhang Y, Cheloni G, et al. Intragenic antagonistic roles of protein and circRNA in tumorigenesis [J]. *Cell Res*, 2019, 29 (8) : 628-640. DOI: 10. 1038/s41422-019-0192-1.
 - [12] Han B, Zhang Y, Zhang Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP; implications for cerebral ischemic stroke [J]. *Autophagy*, 2018, 14 (7) : 1164-1184. DOI: 10. 1080/15548627. 2018. 1458173.
 - [13] 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.
 - [14] Dong W, Dai ZH, Liu FC, et al. The RNA-binding protein RBM3 promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma by regulating circular RNA SCD-circRNA 2 production [J]. *EBioMedicine*, 2019, 45 : 155-167. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2019. 06. 030.
 - [15] Granados-Riveron JT, Aquino-Jarquin G. The complexity of the translation ability of circRNAs [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859 (10) : 1245-1251. DOI: 10. 1016/j. bbagrm. 2016. 07. 009.
 - [16] 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. e9. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2017. 02. 017.
 - [17] Liu Q, Pan LZ, Hu M, et al. Molecular Network-Based Identification of Circular RNA-Associated ceRNA Network in Papillary Thyroid Cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 (2) : 1293-1299. DOI: 10. 1007/s12253-019-00697-y.
 - [18] Yang C, Wei Y, Yu L, et al. Identification of Altered Circular RNA Expression in Serum Exosomes from Patients with Papillary Thyroid Carcinoma by High-Throughput Sequencing [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25 : 2785-2791. DOI: 10. 12659/MSM. 915658.
 - [19] Peng N, Shi L, Zhang Q, et al. Microarray profiling of circular RNAs in human papillary thyroid carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3) : e0170287. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0170287.
 - [20] Cai X, Zhao Z, Dong J, et al. Circular RNA circBACH2 plays a role in papillary thyroid carcinoma by sponging miR-139-5p and regulating LMO4 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (3) : 184. DOI: 10. 1038/s41419-019-1439-y.
 - [21] Ye M, Hou H, Shen M, et al. Circular RNA circFOXMI Plays a Role in Papillary Thyroid Carcinoma by Sponging miR-1179 and Regulating HMGB1 Expression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19 : 741-750. DOI: 10. 1016/j. omt. 2019. 12. 014.
 - [22] Yang Y, Ding L, Li Y, et al. Hsa_circ_0039411 promotes tumorigenesis and progression of papillary thyroid cancer by miR-1179/ABCA9 and miR-1205/MTA1 signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (2) : 1321-1329. DOI: 10. 1002/jcp. 29048.
 - [23] Yao Y, Chen X, Yang H, et al. Hsa_circ_0058124 promotes papillary thyroid cancer tumorigenesis and invasiveness through the NOTCH3/GATAD2A axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1) : 318. DOI: 10. 1186/s13046-019-1321-x.
 - [24] Bi W, Huang J, Nie C, et al. CircRNA circRNA_102171 promotes papillary thyroid cancer progression through modulating CTNBP1-dependent activation of β -catenin pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (1) : 275. DOI: 10. 1186/s13046-018-0936-7.
 - [25] Wang M, Chen B, Ru Z, et al. CircRNA circ-ITCH suppresses papillary thyroid cancer progression through miR-22-3p/CBL/ β -catenin pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504 (1) : 283-288. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 08. 175.
 - [26] Wu G, Zhou W, Pan X, et al. Circular RNA Profiling Reveals Exosomal circ_0006156 as a Novel Biomarker in Papillary Thyroid Cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19 : 1134-1144. DOI: 10. 1016/j. omt. 2019. 12. 025.
 - [27] Ren H, Liu Z, Liu S, et al. Profile and clinical implication of circular RNAs in human papillary thyroid carcinoma [J]. *PeerJ*, 2018, 6 : e5363. DOI: 10. 7717/peerj. 5363.
 - [28] Lan X, Xu J, Chen C, et al. The Landscape of Circular RNA Expression Profiles in Papillary Thyroid Carcinoma Based on RNA Sequencing [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47 (3) : 1122-1132. DOI: 10. 1159/000490188.

(收稿日期: 2020-09-27)