



电子、语音版

·综述·

CircRNA 在脑胶质瘤发生发展中的调控机制和应用研究进展

周硕¹, 张作鑫², 任鹏², 曹勇勇¹, 吕胜青²

1. 重庆大学医学院, 重庆 400030

2. 陆军军医大学第二附属医院神经外科, 重庆 400037

摘要: 脑胶质瘤是颅内常见的原发性恶性肿瘤之一, 其病情进展快、复发率高、预后差。环状 RNA (circRNA) 是一种特殊的非编码 RNA, 具有独特的稳定性、组织特异性及疾病特异性。有证据表明, 大量异常表达的 circRNA 在脑胶质瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡等过程中展现重要作用, 被认为是脑胶质瘤早期诊断和预后评估的一种新型生物标志物, 将为脑胶质瘤的预防、诊断和靶向治疗提供新的思路 and 手段。该文概述了 circRNA 在脑胶质瘤发生发展中的调控机制, 并对 circRNA 在脑胶质瘤临床诊疗应用研究的最新进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 66–72]

关键词: 脑胶质瘤; 环状 RNA; 生物标志物; 靶向治疗

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.03.013

Regulatory mechanism of circular RNA in the development and progression of glioma and related application and research advances

ZHOU Shuo¹, ZHANG Zuoxin², REN Peng², CAO Yongyong¹, LÜ Shengqing²

1. School of Medicine, Chongqing University, Chongqing 400030, China

2. Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

Abstract: Glioma is a common primary intracranial malignancy characterized by rapid progression, high recurrence rate, and poor prognosis. Circular RNA (circRNA) is a special type of non-coding RNA and has unique stability, tissue specificity, and disease specificity. Current evidence has shown that abnormally expressed circRNAs play an important role in the proliferation, invasion, migration, and apoptosis of glioma cells and are considered novel biomarkers for the early diagnosis and prognostic evaluation of glioma, which provides new ideas and methods for the prevention, diagnosis, and targeted treatment of glioma. This article reviews the regulatory mechanism of circRNA in the development and progression of glioma and the latest advances in the application of circRNA in the clinical diagnosis and treatment of glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(3): 66–72]

Keywords: glioma; circular RNA; biomarker; targeted therapy

脑胶质瘤是颅内常见的原发性恶性肿瘤之一, 占原发性脑恶性肿瘤的 45%~55%, 具有侵袭性高, 生长速度快, 复发率高等特点。其中脑胶质母细胞瘤的患者中位

生存期仅为 12~15 个月, 5 年生存率仅为 5%, 其诊疗一直是神经外科领域的主要难题之一^[1]。目前, 临床上脑胶质瘤的诊断依旧依赖于病理学和影像学信息等传统手

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81972360); 重庆英才创新创业领军人才 (医学领域) (CQYC20200303149)。

收稿日期: 2023-01-05; **修回日期:** 2023-04-23

作者简介: 周硕 (1999—), 女, 硕士研究生在读, 主要从事脑胶质瘤相关研究。

通信作者: 吕胜青 (1971—), 男, 主任医师、教授, 医学博士, 博士生导师, 主要从事脑肿瘤发生发展分子机制和临床治疗研究。Email: lvsq0518@hotmail.com。

段,治疗上已采用手术切除、放疗化疗联合的综合治疗,但面临肿瘤耐药以及肿瘤恶变等棘手问题。环状RNA(circRNA)是一类无5'末端及3'末端多聚尾结构,首尾相连形成环形的特殊非编码RNA^[2]。因其独特的环形结构,能较好抵御核酸内切酶影响,与其他非编码RNA如长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)相比,具有更长的半衰期以及更稳定的转录前调节功能,在物种间具有高度保守性^[3]。其在脑胶质瘤组织中存在特异性表达和多样性表达,并涉及肿瘤细胞活动,将有望成为脑胶质瘤诊断及预后评估的新生物标志物,并为脑胶质瘤治疗提供新思路^[4-7]。本文从circRNA在脑胶质瘤中的生物调控作用机制出发,总结和分析近年来circRNA参与胶质瘤细胞增殖与凋亡、血管内皮生成、免疫调控等脑胶质瘤生发过程中的最新研究进展,展望其在脑胶质瘤分子学诊断上的应用前景,以及在靶向治疗等应用方面潜在的新手段和新思路。

1 CircRNA生成及调控作用机制

1.1 CircRNA来源及其特异性

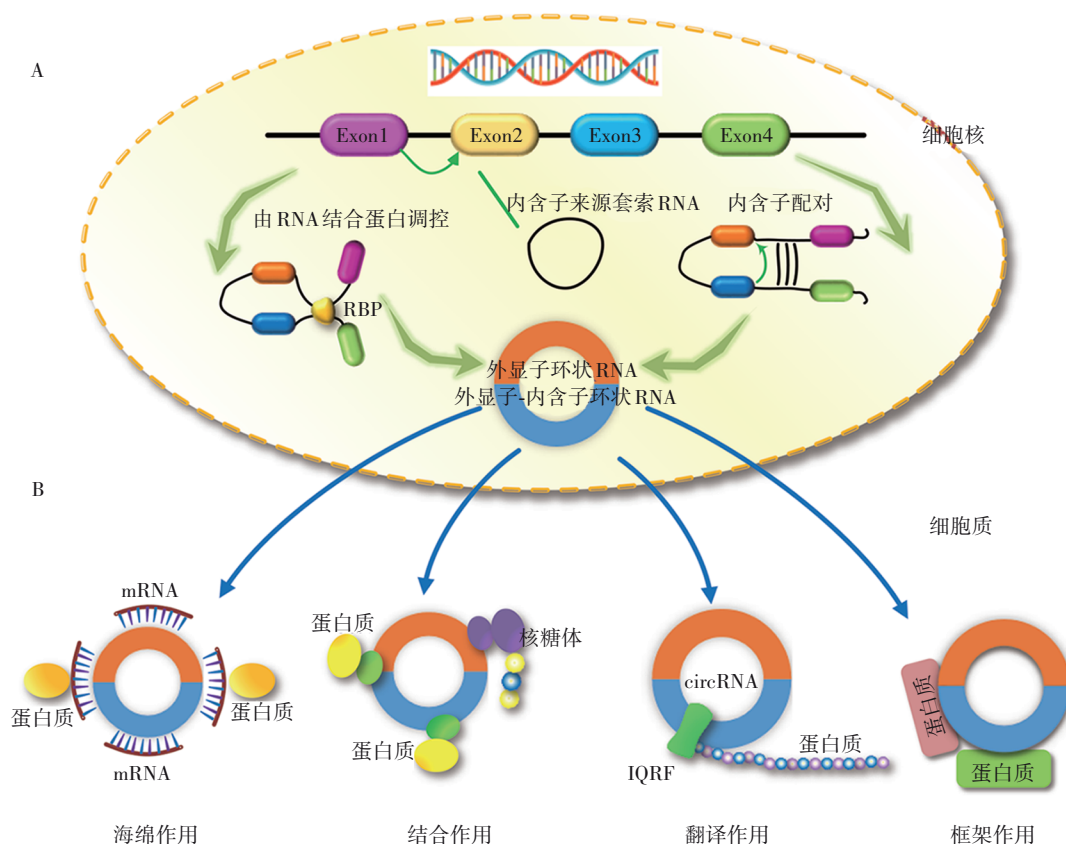
circRNA在生物体内的生成机制非常复杂。目前普遍认为其主要来源于编码RNA的外显子区域,少部分来

源于内含子区域,由RNA聚合酶Pol II介导的信使RNA(messenger RNA, mRNA)可变剪切生成^[8](见图1A)。circRNA种类繁多,且广泛存在于生物体各部位,包括脑、肝、心、肺、胃、结肠、肾等器官多种类型的组织。在不同表达部位,circRNA表达模式也高度不同,尤其在哺乳动物大脑及神经元组织中,circRNA更加多样化,主要原因被认为可能是脑组织中存在丰富的选择性剪接因子(alternative splicing factor, ASF)和RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBP)^[9]。

circRNA已被证实其与多种疾病,尤其与肿瘤生发相关。除脑胶质瘤外,其他肿瘤如肺癌、乳腺癌、胃癌及前列腺癌等中皆有circRNA与肿瘤生发相关性的研究报道^[10]。circRNA在肿瘤组织中广泛存在异常表达,这提示其在肿瘤生发过程中扮演重要角色。

1.2 CircRNA调控作用机制

circRNA参与细胞周期、端粒维持、凋亡以及血管生成和转移等多种生物活性的调控。一般认为circRNA主要作用为调控细胞基因表达,常体现在转录后水平^[11]。circRNA可通过影响其他信号网络中的重要因子,从而间接调控靶基因的表达。如有些circRNA通过自身具有的



A: circRNA生成; B: circRNA海绵作用、结合作用、翻译作用, 框架作用; RBP: RNA结合蛋白, IQR: 内部核糖体进入位点。

图1 CircRNA生成及调控作用机制

微小RNA 应答元件(microRNA response element, MRE),能与微小核糖核酸(miRNA, miRNA)相互作用。circRNA主要通过如下几种作用参与多种细胞生物活动(见图1B):①circRNA与miRNA之间的海绵作用,circRNA上存在许多miRNA结合位点,它们可竞争性与对应的miRNA进行特异性结合,如同海绵吸附。通过这一机制,circRNA可特异性抑制miRNA对mRNA的负性调节作用,从而通过miRNA间接影响靶基因的表达,调控生物的生命活动。在细胞信号网络中,circRNA可与lncRNA、mRNA等一同作为内源竞争RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)系统的重要部分互相影响和调节。②circRNA的蛋白质结合作用,circRNA可以与不同的蛋白结合,形成特异性的RNA蛋白复合物,从而调控细胞活动,如肿瘤细胞生长等^[12]。③circRNA的翻译作用,circRNA自身可作为模板参与翻译,通过内部核糖体进入位点(internal ribosome entry Site, IQRF),生成具有调节细胞活动效益的多肽^[13]。④circRNA的蛋白框架作用,circRNA可作为支架募集蛋白质,与之结合后互相作用,并以结合物形式影响相关基因的表达。

2 circRNA与脑胶质瘤生发

脑胶质瘤的生成发展是一个极其复杂的过程,涉及大量细胞活动的调控。目前大量实验已证实,circRNA可直接或间接影响肿瘤增殖、分化、凋亡、血管内皮生成以及免疫细胞浸润等多种胶质瘤细胞的生物学行为。通过比对肿瘤组织及正常组织中circRNA的表达差异,可探讨circRNA与胶质瘤生发机制的关系;研究circRNA在脑胶质瘤生成发展过程中参与的调控机制,如在TP53基因、受体酪氨酸激酶等脑胶质瘤细胞信号通路起到的作用,可为后续靶向药物的研究和提供理论支持^[14-15]。

2.1 参与调控胶质瘤细胞的生命周期、增殖与凋亡

肿瘤细胞恶性程度高是脑胶质瘤预后不佳的主要原因之一,在细胞行为上表现为细胞恶性增殖、凋亡减少、侵袭性强、出现黏附与迁移。circRNA与miRNA特异性结合,通过海绵作用,可直接靶向脑胶质瘤细胞重要的信号通路,抑制相关基因表达,达到调控肿瘤细胞恶性行为的目的。现已发现多种circRNA皆涉及肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭。如PENG等^[16]发现circCPA4(hsa_circ_0082374)可通过与肿瘤抑制相关miRNA let-7的海绵作用,从而靶向调控CPA4基因表达,促进胶质瘤细胞凋亡,抑制肿瘤增殖、迁移和侵袭。ZHAN等^[17]发现circPITX1可作为ceRNA网络体系(ceRNA networks, ceNETs)中的重要介导因子,后者在临床样本中被证实可促进胶质瘤生长、迁移、侵袭。circPITX1敲低实验证明它可通过与miRNA329-3p的海绵作用促进NIMA相关激酶2(never in mitosis A related kinase 2, NEK2)的表达,而NEK2作为一种NIMA相关激酶,在胶质瘤细胞中普遍上调,并对恶

性胶质瘤分级和预后评估有意义^[18]。circRNA在信号网络中调控miRNA及蛋白激酶效果的作用具有复杂性,如circ-0001946可与miRNA-671-5p互相拮抗,circPITX1作用可被丝裂原活化蛋白激酶激酶2(MAP2K2)的上调抵消。基于信号网络复杂的调控机制需求,部分修饰后circRNA同样可发挥作用。Wu等^[19]2022年发现由甲基转移酶3介导的N6-甲基腺苷修饰被证明可上调circDLC1表达,抑制脑胶质瘤细胞恶性增殖。通过对比初发脑胶质瘤与复发脑胶质瘤中circASAP1的表达差异,已证实circASAP1通过和miR-502-5p产生海绵作用影响NRAS/MEK1/ERK1-2信号通路,造成脑胶质瘤细胞增殖增加,凋亡减少,呈现抗药性^[20]。

2.2 影响脑胶质瘤血管内皮生成及干预免疫调控

circRNA不仅在脑胶质瘤细胞自身生物学行为中起到重要作用,也在脑胶质瘤血管生成和免疫相关机制中扮演着重要角色。He团队^[21]2018年实验证明circ-SHKBP1可影响脑胶质瘤U87细胞分泌血管生成因子,其下调将使血管生成机制中具有效益的miR544a/miR-379同样下调,从而抑制它所靶向的FOXP1/2通路,最终抑制脑胶质瘤血管生成。2020年JIANG等^[22]通过研究circRNA ARF1与转录因子ISL2、miR-342-3p等的相互作用,显示它们组成的信号环路具有促胶质瘤血管生成的功能。circRNA在血管生成机制中的作用可为脑胶质瘤联合治疗方案的制定以及肿瘤治疗新靶向药物的研制提供思路。

脑胶质瘤存在于包括免疫细胞在内的复杂微环境中,具有免疫抑制的特性^[23]。研究其在进展过程中的免疫细胞浸润模式,对于评估患者预后、进行对应治疗皆具有重要意义。circRNA参与胶质瘤免疫抑制机制,且常涉及免疫细胞与肿瘤细胞间交流。使用circRNA微阵列芯片过表达免疫球蛋白K链J区重组信号结合蛋白的巨噬细胞发现,外泌体来源的circRNA BTG2可通过miRNA-25-3p/PTEN信号通路抑制脑胶质瘤细胞的增殖^[24]。而circNEIL3在胶质瘤细胞中的高表达,可促进巨噬细胞在肿瘤微环境中的浸润。circNEIL3的过表达可使肿瘤中CCL2、LOX表达增加,从而激活肿瘤相关巨噬细胞的YAP1信号通路,进而促进胶质瘤的进展^[25]。

3 circRNA与脑胶质瘤分子诊断

脑胶质瘤诊断手段的不断增多,对临床治疗方案的选择及患者预后评估都具有重要意义。但目前脑胶质瘤的临床分型诊断依旧以传统手术病理诊断为主,缺乏更加安全有效的诊断手段。自2016年IDH分子分型首次被世界卫生组织引入胶质瘤诊断评估系统以来,脑胶质瘤分子分型起越来越重要的作用^[26]。研究显示,circRNA在胶质瘤中的特异性表达可反映脑胶质瘤病情,如hsa-circ-0007534、hsa-circ-0001649、hsa-circ-0000177在I~

IV级脑胶质瘤中的表达水平与肿瘤级别呈现正相关^[27]。临床统计证实,存在 circ-ELF2 过表达的脑胶质瘤患者预后较差^[28]。故检测特殊 circRNA 的表达情况,可获得有诊断价值的信息。另外, circRNA 作为一种细胞表达产物,可经细胞外泌体进入体液,因而在发病组织外进行的体液检测将有望应用于脑胶质瘤诊断。目前已发现许多具有诊断价值的外泌体来源 circRNA,如可促进胶质瘤细胞侵袭的 circRNA 0001445^[29],可提示强干细胞性特性脑胶质瘤细胞的 circPTN^[30]等。2019年 ZHAO 等^[31]从抗放射治疗的脑胶质瘤细胞外泌体中发现的 circATP8B4,可提示肿瘤细胞放疗抵抗性,对临床治疗方案的制定和调

整皆有宝贵价值。

circRNA 在脑胶质瘤诊断上的应用目前主要有:①脑脊髓液来源的 circRNA 分子标志物;②血浆外泌体来源 circRNA 分子标志物;③脑胶质瘤组织病理检查(见图2)。脑胶质瘤组织来源的 hsa_circ_0000512 经过 70 例临床样本报告分析,已证明其表达水平与胶质瘤患者生存率呈负相关,可提示胶质瘤患者生存预后情况^[32]。血清外泌体来源的 circ15:98707562|98708107 作为脑胶质瘤特异性分子诊断标志物,其敏感度和特异度分别为 87.5% 和 85.6%,为脑胶质瘤早期无创诊断提供了可能^[33]。

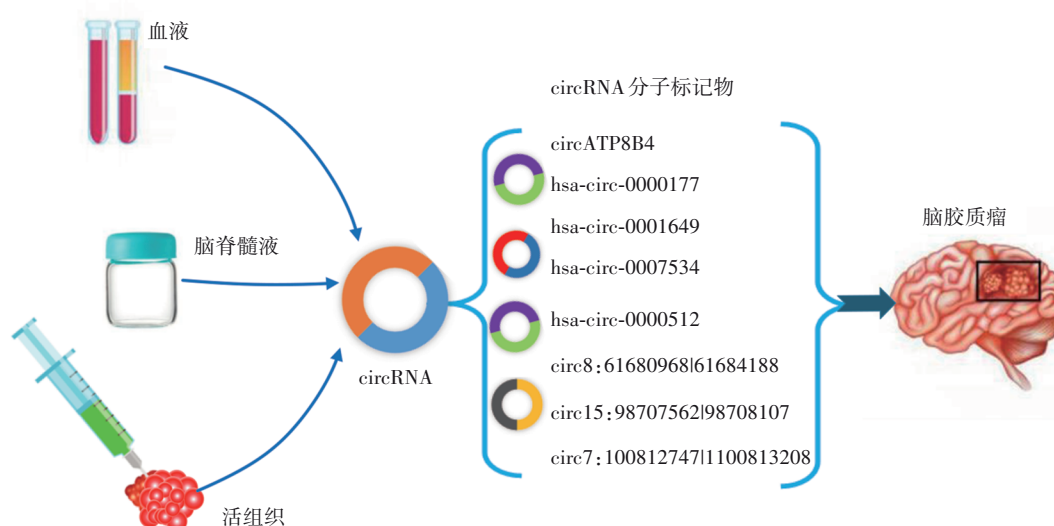


图2 circRNA在脑胶质瘤诊断上的应用及部分已应用的脑胶质瘤 circRNA 分子诊断标志物

4 circRNA与脑胶质瘤治疗

circRNA 相关研究所揭示的胶质瘤生发机制,或将对脑胶质瘤治疗提供帮助(见图3)。目前脑胶质瘤临床治疗尤其高级别脑胶质瘤,除采用传统外科手术治疗外,一般还联合化学、生物及电场等治疗手段进行综合治疗,然而患者预后仍不理想^[34]。替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)是目前高级别胶质瘤临床化疗的一线药物^[35]。但统计显示,部分胶质瘤患者在接受 TMZ 治疗后出现耐药性,严重影响其治疗效果,有的甚至治疗失败^[36]。深入研究脑胶质瘤 TMZ 耐药机制,是目前改善化疗中后期患者以及高级别胶质瘤患者预后的重要任务^[37]。circRNA 的研究已揭示了大量与脑胶质瘤生发相关的细胞机制,它们将为解决脑胶质瘤治疗上的这些问题提供帮助。例如, circHIPK3 可影响磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT 信号通路,后者是神经胶质瘤对 TMZ 产生耐药性的重要信号通路之一,可促进肿瘤细胞的自噬、浸润、侵袭和转移。其中肿瘤细胞的自噬作用与神经胶质瘤对 TMZ 产生耐药性密切相关^[38],被过度活化的 AKT 可持续激活哺乳动物雷

帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),而 mTOR 能够整合汇聚多种信号的刺激,诱导相关肿瘤基因的表达,将促进肿瘤细胞增殖,并可抑制肿瘤细胞凋亡,加速神经胶质瘤的发生及发展^[39]。

随着基因芯片与生物信息学分析等技术应用于 circRNA 研究,许多 circRNA 如 circ0043949 的高表达被证实与高化疗抵抗型肿瘤存在紧密关联^[40]。2022年 GENG 等^[41]发现 circWDR62 可通过影响 miRNA-370-3p/MGMT 通路促进脑胶质瘤细胞恶性发展,以及获得 TMZ 耐药性。2021 年有研究团队通过裸鼠实验证明,由具有 TMZ 抗性的 U251 人胶质瘤细胞来源含有 hsa_circ_0042003 的外泌体,可诱导对 TMZ 敏感的 U251 细胞产生 TMZ 耐药性^[42],证实 hsa_circ_0042003 可通过外泌体被其他细胞接收,并在被接收后产生作用。这些实验表明在耐药性细胞系中呈现异常表达的 circRNA 或将成为揭示 TMZ 耐药性成因的突破口。

靶向治疗在肿瘤治疗领域中具有特异性高、精准性强、支持个性治疗的优势。circRNAs 参与多种调控机制,

自身结构可包含 miRNA 结合位点,靶向抑制 circRNAs 比靶向抑制单个位点具有更多的治疗优势和潜力。circRNA 调控机制的药物研究在体外实验中已取得了一定进展。2019 年 CHI 等^[43]发现苦参碱可抑制脑胶质瘤 U251 细胞系中的 circRNA-104075,从而诱导脑胶质瘤细

胞凋亡和自噬。因此,将 circRNA 作为药物作用治疗靶点具有可行性,它可为脑胶质瘤分子靶向药物的研究和提供理论支撑和实验证据。但靶向治疗研究目前多聚焦于探索 circRNA 在脑胶质瘤细胞活动中的作用机制,将研究成果应用于临床实践仍面临巨大的挑战。

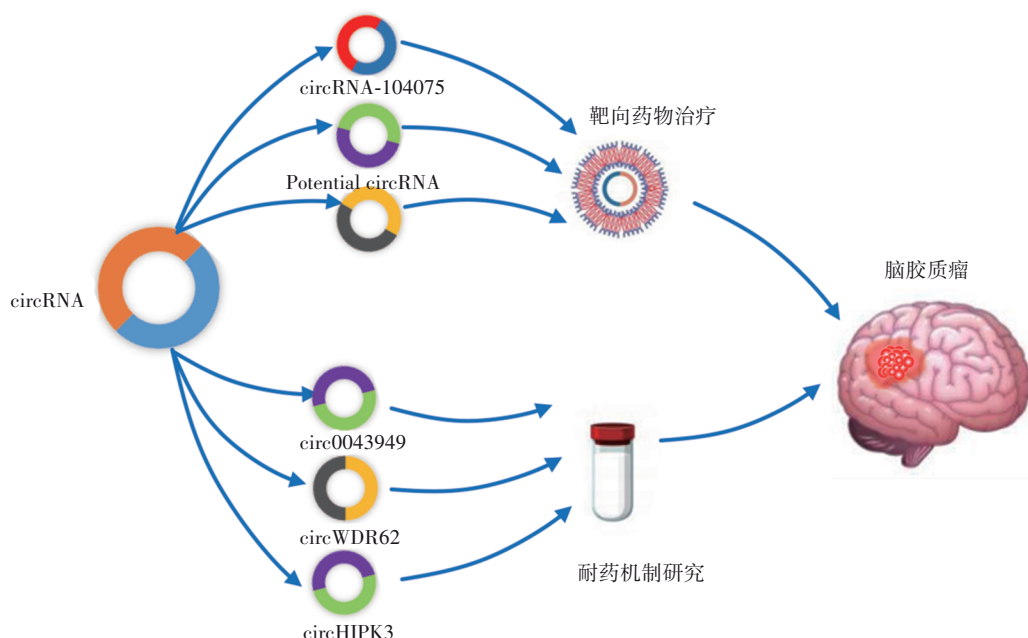


图3 circRNA在脑胶质瘤靶向药物治疗及耐药机制研究上的应用

5 总结与展望

大量实验证明异常表达的 circRNA 在脑胶质瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡等过程中发挥重要作用, circRNA 有望为脑胶质瘤早期诊断和预后评价提供新的策略和有效手段。但由于脑胶质瘤发生机制复杂,分子表型多样,现阶段对 circRNA 的研究多局限于体外研究及细胞基础层面,临床应用少。未来 circRNA 研究仍面临三方面的挑战:①在基础医学研究方面, circRNA 作为重要的调控因子族群,其涉及的信号网络及调控机制仍需深入研究,寻找特异性更强,重要性更高,具有更大临床转化潜力的 circRNA 种类是未来基础研究重要的课题;②在转化医学方面,探讨 circRNA 研究成果如何应用于脑胶质瘤靶向治疗、诊断、预后评估等临床实践,以进一步促进成果快速、有效地转化;③在临床医学方面, circRNA 与脑胶质瘤临床特征之间的关联,以及脑胶质瘤特异性与 circRNA 表达模式仍有待进一步深入探索。

参考文献

[1] 刘春波,孙猛,路洪珍,等.铁死亡在脑胶质瘤中作用机制的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2022,49(4): 85-90.

[2] ZHOU WY, CAI ZR, LIU J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. Mol Cancer, 2020, 19 (1): 172.

[3] LI X, YANG L, CHEN LL. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs[J]. Mol Cell, 2018, 71(3): 428-442.

[4] CHEN MY, YAN CY, ZHAO XH. Research progress on circular RNA in glioma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 705059.

[5] FAN JN, WANG YY, LIANG X, et al. Roles of circular RNAs in regulating the development of glioma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(3): 979-993.

[6] JIANG T, NAM DH, RAM Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 60-72.

[7] PENG DZ, LUO L, ZHANG XY, et al. CircRNA: an emerging star in the progression of glioma[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113150.

[8] ZHOU M, XIAO MS, LI ZG, et al. New progresses of circular RNA biology: from nuclear export to degradation[J]. RNA Biol, 2021, 18(10): 1365-1373.

[9] MEHTA SL, DEMPSEY RJ, VEMUGANTI R. Role of circular RNAs in brain development and CNS diseases[J]. Prog Neurobiol, 2020, 186: 101746.

[10] LI J, SUN D, PU WC, et al. Circular RNAs in cancer:

- biogenesis, function, and clinical significance[J]. Trends Cancer, 2020, 6(4): 319-336.
- [11] 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.
- [12] HUANG AQ, ZHENG HX, WU ZY, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. Theranostics, 2020, 10(8): 3503-3517.
- [13] WU P, MO YZ, PENG M, et al. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 22.
- [14] LOU JC, HAO YC, LIN KF, et al. Circular RNA *CDRIAs* disrupts the p53/MDM2 complex to inhibit Gliomagenesis[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 138.
- [15] 王鸿宇, 阎云基, 郭天雪, 等. CircRNA对胶质瘤生物学功能作用机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(3): 320-324.
- [16] PENG H, QIN CY, ZHANG C, et al. circCPA4 acts as a prognostic factor and regulates the proliferation and metastasis of glioma[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(10): 6658-6665.
- [17] ZHAN L, MU Z, YANG MC, et al. Elevation of circ-PITX1 upregulates interleukin 17 receptor D expression via sponging miR-518a-5p and facilitates cell progression in glioma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 16495-16502.
- [18] GUAN YC, CAO Z, DU JH, et al. Circular RNA circPITX1 knockdown inhibits glycolysis to enhance radiosensitivity of glioma cells by miR-329-3p/NEK2 axis[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 80.
- [19] WU QS, YIN XF, ZHAO WB, et al. Molecular mechanism of m⁶A methylation of circDLC1 mediated by RNA methyltransferase METTL3 in the malignant proliferation of glioma cells[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 229.
- [20] WEI YT, LU CF, ZHOU P, et al. EIF4A3-induced circular RNA ASAP1 promotes tumorigenesis and temozolomide resistance of glioblastoma via NRAS/MEK1/ERK1-2 signaling[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(4): 611-624.
- [21] HE QR, ZHAO LN, LIU YH, et al. circ-SHKBP1 regulates the angiogenesis of U87 glioma-exposed endothelial cells through miR-544a/FOXP1 and miR-379/FOXP2 pathways[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 10: 331-348.
- [22] JIANG Y, ZHOU JP, ZHAO JS, et al. The U2AF2/circRNA ARF1/miR-342-3p/ISL2 feedback loop regulates angiogenesis in glioma stem cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 182.
- [23] GRABOWSKI MM, SANKEY EW, RYAN KJ, et al. Immune suppression in gliomas[J]. J Neurooncol, 2021, 151(1): 3-12.
- [24] SHI L, CAO Y, YUAN W, et al. Exosomal circRNA BTG2 derived from RBP-J overexpressed-macrophages inhibits glioma progression via miR-25-3p/*PTEIN*[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 506.
- [25] PAN ZW, ZHAO RR, LI BY, et al. EWSR1-induced circNEIL3 promotes glioma progression and exosome-mediated macrophage immunosuppressive polarization via stabilizing IGF2BP3[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 16.
- [26] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [27] CHEN ZQ, DUAN XB. hsa_circ_0000177-miR-638-FZD7-Wnt signaling cascade contributes to the malignant behaviors in glioma[J]. DNA Cell Biol, 2018, 37(9): 791-797.
- [28] ZHANG WX, XU CM, GUO JY, et al. Circ-ELF2 Acts as a competing endogenous RNA to facilitate glioma cell proliferation and aggressiveness by targeting MiR-510-5p/MUC15 signaling[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 10087-10096.
- [29] HAN YG, LIU YC, ZHANG BX, et al. Exosomal circRNA 0001445 promotes glioma progression through miRNA-127-5p/SNX5 pathway[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(9): 13287-13299.
- [30] CHEN JS, CHEN TL, ZHU YB, et al. circPTN sponges miR-145-5p/miR-330-5p to promote proliferation and stemness in glioma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 398.
- [31] ZHAO MJ, XU JJ, ZHONG SL, et al. Expression profiles and potential functions of circular RNAs in extracellular vesicles isolated from radioresistant glioma cells[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 1893-1900.
- [32] 中国医科大学附属第一医院. 人脑胶质瘤标志物 hsa-circ-0000512 及其应用: CN202210665290.6 [P]. 2022-08-19.
- [33] 中南大学湘雅医院. 胶质瘤诊断标志物 circ15:987075621 98708107 及应用: CN201711056871.5[P]. 2018-01-09.
- [34] TAN AC, ASHLEY DM, LÓPEZ GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 299-312.
- [35] 连露露, 范小璇, 赵晓平, 等. 复发性脑胶质瘤的临床治疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 84-88.
- [36] HU ZF, MI YJ, QIAN HM, et al. A potential mechanism of temozolomide resistance in glioma-ferroptosis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 897.
- [37] ZHANG XN, YANG KD, CHEN C, et al. Pericytes augment glioblastoma cell resistance to temozolomide through CCL5-CCR5 paracrine signaling[J]. Cell Res, 2021, 31(10): 1072-1087.
- [38] GUO L, WU ZY. FOXM1-mediated NUF2 expression confers temozolomide resistance to human glioma cells by regulating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Neuropathology, 2022, 42(5): 430-446.

- [39] YIN HQ, CUI X. Knockdown of circHIPK3 facilitates temozolomide sensitivity in glioma by regulating cellular behaviors through miR-524-5p/KIF2A-mediated PI3K/AKT pathway[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(7): 556-567.
- [40] ZHAO CB, GAO YY, GUO RM, et al. Microarray expression profiles and bioinformatics analysis of mRNAs, lncRNAs, and circRNAs in the secondary temozolomide-resistant glioblastoma [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(5): 1227-1235.
- [41] GENG XC, ZHANG YH, LIN XM, et al. Exosomal circWDR62 promotes temozolomide resistance and malignant progression through regulation of the miR-370-3p/MGMT axis in glioma[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 596.
- [42] SI JC, LI W, LI X, et al. Heparanase confers temozolomide resistance by regulation of exosome secretion and circular RNA composition in glioma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9): 3491-3506.
- [43] CHI GN, XU DH, ZHANG BY, 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: 198-205.

责任编辑:王荣兵