

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.08.05

环状 RNA 在胃癌与结直肠癌中的功能和作为临床标志物的潜力

林 夏, 陈 平*

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肝胆外科, 重庆 400042)

摘要 环状 RNA(circRNA)是一种广泛存在于生物体内的新型内源性 RNA。CircRNA 由 RNA 前体可变剪接产生,比线性 RNA 有更好的稳定性,是最近几年 RNA 领域的明星分子。CircRNA 来源于内含子或外显子,可充当 miRNA 海绵或者结合蛋白质来参与基因表达调控,甚至已发现有 circRNA 能编码蛋白质。越来越多的研究表明,circRNA 在肿瘤(如:食管癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和膀胱癌等)的发生发展中发挥了重要作用。近年来,circRNA 在胃癌、结直肠癌的研究逐渐增加,circRNA 可能成为新的生物学标志物发挥诊断和预后的作用。本文将主要介绍 circRNA 在胃癌及结直肠癌的功能和作为临床标志物的研究进展。

关键词 环状 RNA; 胃癌; 结直肠癌; 临床标志物

中图分类号 R322.47

Function of Circular RNAs in Gastric and Colorectal Cancer and Its Potential as a Clinical Marker

LIN Xia, CHEN Ping*

(Department of Hepatobiliary Surgery, Daping Hospital and Research Institute of Surgery, The Third Military Medical University(Army Medical University), Chongqing 400042, China)

Abstract Circular RNAs (circRNAs), a novel class of endogenous RNAs, exist widely in organisms. CircRNAs are backspliced from RNA precursors with a more stable structure than linear RNAs. CircRNAs arise from exons or introns. By acting as miRNA sponges or combining with proteins, circRNAs participate in the regulation of gene expression and some circRNAs even could encode proteins. Accumulating researches have shown that many circRNAs play important roles in the occurrence and progression of various tumors, such as esophagus, liver, stomach, colon and bladder tumor. CircRNAs are related to the biogenesis and development of gastric cancer and colorectal cancer and can be regarded as a novel biomarker for diagnosis and prognosis. This article introduces the recent researches on the relationship between circRNAs and gastric cancer and colorectal cancer and its potential as a clinical marker.

Key words circular RNA; gastric cancer; colorectal cancer; clinical marker

环状 RNA(circular RNA, circRNA)是一类广泛存在于哺乳动物中,具有调控基因表达作用的内源性 RNA 分子。20 世纪 70 年代,有学者在 RNA 病毒中发现了 circRNA^[1]。但是,当时一直认为, circRNA 是由外显子转录本发生错误剪接而形成的转录垃圾,从而对 circRNA 缺乏深入研究^[2]。随着 RNA 测序(RNA sequencing, RNA-seq)和生物信息学等技术的蓬勃发展,人们在研究大规模转录组数据时发现, circRNA 并非像之前所报道是一种极其

罕见的现象,而是大量存在于真核细胞中。Jeck 等^[3]在人类成纤维细胞中检测出 25 000 多种的

收稿日期: 2017-12-15; 修回日期: 2018-02-04; 接受日期: 2018-04-22

* 通讯作者 Tel: 023-68757966, E-mail: chenpingsyd@126.com

Received: December 15, 2017; Revised: February 4, 2018; Accepted: April 22, 2018

* Corresponding author Tel: 023-68757966, E-mail: chenpingsyd@126.com

circRNA。2013 年,Memczak 等^[4]通过 RNA-seq 数据结合人白细胞数据库鉴定出 1 950 种人类 circRNA、1 903 种小鼠 circRNA(其中 81 种与人类 circRNA 相同)和 724 种线虫 circRNA,并首次发现人类小脑变性相关蛋白 1(cerebellar degeneration-related protein 1,CDR1)基因反义链来源的 circRNA 小脑变性相关蛋白 1 反义转录物(cerebellar degeneration-related protein 1 antisense,CDR1as),具有多个微 RNA(如:miR-7)结合位点,可在神经系统中通过与 miR-7 结合发挥拮抗作用,并且过表达 CDR1as 后会损害斑马鱼的中脑发育。

CircRNA 在单细胞生物中,主要来自前核糖体 RNA 基因转录本的自我剪接^[5]。但是,在古生物中则由蛋白质编码基因转录生成^[6]。动物中 circRNA 主要来源于剪接体中同一外显子 5'端和下游 3'序列环化而成^[7]。CircRNA 广泛存在于血液、尿液、脑脊液等体液中^[8]。与传统的线性 RNA(linear RNA,含 5'和 3'末端)不同,circRNA 分子成封闭环状结构,不易被核酸外切酶所降解,故比线性 RNA 更加稳定^[9],因此这些特性也使 circRNA 成为理想的肿瘤标志物,并具有良好的应用前景。最近,大量的研究在探索 circRNA 的作用机制方面做出了巨大的努力。截止目前,已经明确的机制如下:(1)某些 circRNA 可充当 miRNA 海绵,吸附相应的 miRNA,从而发挥拮抗作用^[10];(2)某些 circRNA 可反转录并整合到基因组中,形成假基因^[11];(3)某些 circRNA 可与多种 RNA 结合蛋白(RNA-binding proteins, RBP)结合充当脚手架,从而调控基因表达^[12];(4)某些 circRNA 可编码蛋白质,从而发挥生物学功能^[13]。

本文将对至今为止经实验验证的与胃、结直肠癌肿瘤相关的 circRNA 作一系统性介绍,重点关注其生物学功能以及作为临床标志物的应用前景。

1 胃癌相关 circRNA

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的恶性肿瘤之一,死亡率居恶性肿瘤第 2 位^[14]。早期胃癌的 5 年生存率达到 90% ~ 95%。然而,发展到晚期阶段,其 5 年生存率将急剧下降。通过早期筛查诊断的患者,进行手术治疗能显著提高预后^[15]。目前,临床上也缺乏除了癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖链抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)以外的更加有效的诊断及预后标志物。因此,circRNA 与胃癌发生发展是否存在联系,

以及 circRNA 能否作为胃癌的肿瘤标志物,是研究者急需解决的问题。如今,通过广泛使用 circRNA 芯片及二代测序技术,一些与胃癌相关的 circRNA 已经逐渐被研究者们发现(Table 1),现列举如下:

在包括 101 例对胃癌样本的研究中,hsa_circ_0000096 和 hsa_circ_002059 被发现在胃癌组织中显著降低,并且胃癌患者术后血清中,hsa_circ_002059 的表达量较术前明显下降。通过临床病理数据分析发现,低表达的 hsa_circ_0000096 与胃癌患者的性别、组织侵袭及国际恶性肿瘤标记符号(tumor node metastasis, TNM)分期有关,低表达的 hsa_circ_002059 与胃癌患者的性别、年龄、TNM 分期及远处转移有关。进一步功能实验揭示,敲低 hsa_circ_0000096 的表达,可下调细胞周期蛋白依赖性激酶 6(cyclin-dependent kinases 6, CDK6)、细胞周期蛋白 D1 以及侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinases 2, MMP-2)和 MMP-9 的表达,进而延长细胞周期及降低细胞侵袭能力。动物成瘤模型也发现,敲低 hsa_circ_0000096 可减缓肿瘤生长速度。研究者推测其潜在的机制可能是,hsa_circ_0000096 作为竞争性内源 RNA 发挥上述调控作用。Hsa_circ_0000096 的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析显示,其曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.82。Hsa_circ_002059 的 AUC 为 0.73。当联合分析二者时,发现其 AUC 上升至 0.91。因此,hsa_circ_0000096 及 hsa_circ_002059 可能作为潜在的胃癌临床标志物^[15, 16]。

有研究通过 circRNA 芯片发现,hsa_circ_0000190 在胃癌标本中低表达。通过 104 例扩大样本分析发现,hsa_circ_0000190 在胃癌组织表达显著低于癌旁非肿瘤组织。同时,与非胃癌患者相比,hsa_circ_0000190 在胃癌患者血清中的表达量显著降低。ROC 曲线分析显示,AUC 为 0.75,hsa_circ_0000190 的诊断敏感性及特异性分别为 72.1% 和 68.3%^[17]。

最近有报道,通过生物信息学分析及实时定量反转录聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reactions, RT-qPCR)验证发现,hsa_circ_0001895 在胃癌中低表达,其低表达与血清癌胚抗原水平及 Borrmann 分型有关。ROC 曲线分析表明,AUC 为 0.792。Hsa_circ_0001895 的诊断敏感性及特异性分别为 67.8% 和 85.7%,故 hsa_circ_0001895 可能成为潜在的胃癌

临床标志物^[18]。

有研究者收集 3 位胃癌患者的临床样本,通过 RNA-seq 技术发现 circ-PVT1。随后,对 187 例胃癌样本进行 circ-PVT1 表达量的定量分析,发现 circ-PVT1 在胃癌组织表达显著高于癌旁组织,并且其表达与肿瘤直径相关。机制探究表明,circ-PVT1 可能充当 miR-125 的海绵,通过吸附 miR-125 发挥拮抗作用,促进 c-myc 的表达,进而促进肿瘤细胞的增殖^[19]。

hsa_circ_00001649 在胃癌组织中低表达,其低表达与病理分化相关,通过分析 20 例胃癌患者血清样本发现,术后 hsa_circ_00001649 表达量较术前明显升高。ROC 曲线分析显示,AUC 为 0.834,其诊断敏感性及特异性分别为 0.711 和 0.816^[20]。

有研究利用 circRNA 芯片分析胃癌中 circRNA 和 mRNA 的表达特征,发现 3 个高表达的 circRNA 分子:hsa_circ_0047905、hsa_circ_0138960 和 hsa_circ_769015。功能学研究结果显示,分别沉默三者均可抑制细胞增殖及侵袭^[21]。

另有研究在 20 例胃癌和癌旁组织中通过 RT-qPCR 分析 3 种 circRNA 分子的表达情况,基于通路预测和竞争性结合 miRNA 的分析,作者选择 hsa_circ_0000745 作为研究重点。在 60 例胃癌标本验证中表明,hsa_circ_0000745 在胃癌组织中低表达。采用 ROC 曲线分析显示,将 hsa_circ_0000745 与癌胚抗原联合检测时,其 AUC 值 0.775^[22]。结果表明,hsa_circ_0000745 具有诊断潜能。

Shao 等^[23]通过基因芯片分析 3 对配对胃癌组织发现,hsa_circ_0014717 在癌组织中的表达显著下降,随后通过 RT-qPCR 验证 hsa_circ_0014714 在 96 对胃癌标本中低表达,并且 hsa_circ_0014717 与肿瘤分期、远处转移、癌胚抗原及 CA19-9 高表达相关,具有较好的诊断潜能。这些数据表明,hsa_circ_0014717 与胃癌的恶化部分相关,可能成为胃癌的生物标志物和治疗靶点。Liu 等^[24]通过 circRNA 芯片和 46 对临床样本的 RT-qPCR 验证,发现 circ-ZFR 在胃癌标本中低表达。进一步研究发现,circ-ZFR 通过 miR-130 a/miR-107-PTEN 信号轴,抑制胃癌细胞增殖和促进凋亡功能。这些结果表明,circ-ZFR 调控胃癌的发生发展。

Lu 等^[25]通过 RT-qPCR 发现,hsa_circ_0006633 在 96 例胃癌临床标本及胃癌细胞系中表达下调,并且其表达水平与癌胚抗原的表达相关。ROC 曲线分析示,AUC 为 0.741,其诊断敏感性及特异性分别

为 0.60 和 0.81,因此提示 hsa_circ_0006633 具有较好的诊断效果,可作为潜在的胃癌诊断标志物。

2 结直肠癌相关 circRNA

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一。在 2012 年,因结直肠癌死亡的病患多达约 70 万。早期结直肠癌的 5 年生存率高达 90.1%,一旦出现远处转移,其 5 年生存率仅为 11.7%^[26]。故为了提高患者的预后及治疗方式,探索结直肠癌的潜在致病机制也成为研究者急需解决的问题。Zhu 等^[27]研究者通过 circRNA 芯片,发现 circ-BANP 在结直肠癌组织中明显升高。功能实验表明,敲低 circ-BANP 的表达抑制结直肠癌增殖和侵袭。Xie 等^[28]通过 circ2Traits (<http://gyanxet-beta.com/circdb/>) 公共数据库筛选出 hsa_circ_001569,30 例标本验证发现,其表达水平在结直肠癌组织中明显升高,并且其表达水平与肿瘤分化和 TNM 分级相关。进一步研究揭示,hsa_circ_001569 可作为 miRNA 海绵,解除 miR-145 对 E2F5、BAG4 和 FMNL2 的负向调控,从而促进肿瘤细胞增殖及侵袭。

有研究通过对 6 对结直肠癌标本组织进行聚类分析发现,hsa_circ_0000069 的表达明显上升,在 21 例样本中发现其表达水平与年龄和肿瘤分级相关。干扰 hsa_circ_0000069 发现可抑制细胞增殖、细胞侵袭以及将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期^[29]。

Zhang 等^[30]通过 RT-qPCR 发现,hsa_circ_103809 与 hsa_circ_104700 在 170 例结直肠癌标本中表达明显下调。hsa_circ_103809 的表达水平与结直肠癌淋巴结转移及肿瘤 TNM 分期相关,而 hsa_circ_104700 的表达水平与结直肠癌的远处转移相关。ROC 曲线分析示,hsa_circ_103809 与 hsa_circ_104700 的 AUC 分别为 0.699 和 0.616。因此,hsa_circ_103809 与 hsa_circ_104700 可以作为诊断结直肠癌的潜在肿瘤标志物。

Wang 等^[31]通过 31 例结直肠癌组织标本定量发现,hsa_circ_001988 在癌组织中低表达,其表达水平与神经侵犯相关。ROC 曲线示 AUC 为 0.788,诊断敏感性及特异性分别为 0.68 和 0.73。Hisao 等^[32]通过 RNA-seq 筛选结肠癌相关 circRNA,挑选 circ-CCDC66 进行深入分析。在包括 229 例的临床样本研究中,circ-CCDC66 在肿瘤组织中高表达,并且 circ-CCDC66 表达水平与预后呈负相关。基于公认的 circRNA-miRNA 调控机制,使用生物信息学分

析构建了 circ-CCDC66-miRNA-mRNA 相互作用网络,发现 99 种可能含有 circ-CCDC66 结合位点的 miRNAs,并且认为 *DNMT3B*、*E2H2*、*MYC* 和 *YAP1* 为其潜在的靶基因。功能试验显示, circ-CCDC66 促进结直肠癌的增殖、侵袭和转移。ROC 曲线显示, AUC 为 0.8843。因此, circ-CCDC66 可能成为结直肠癌潜在的临床标志物。以往的研究结果显示, circ-ITCH 在食管鳞状上皮细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中, 可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 ESCC 增殖^[33]。因此, Huang 等^[34]将 miR-20a、miR-7 和 ITCH 在结直肠癌

中的关系进行了研究。用 45 对结直肠癌及配对非肿瘤组织进行分析后发现, circ-ITCH 在结直肠癌组织中低表达。功能研究结果显示, circ-ITCH 通过海绵吸附解除了 miR-20a 和 miR-7 对亲本基因 *ITCH* 的抑制作用, 从而通过调控 Wnt/ β -catenin 抑制细胞增殖。因此证明, 这条调控通路不仅在 ESCC 中存在, 在结直肠癌中也同样存在。

通过以上研究可以看出, circRNA 在胃及结直肠肿瘤中仍处于表达相关性研究阶段。机制主要为经典的 circRNA-miRNA-mRNA 轴, 并未深入到具体的功能学及机制研究。

Table 1 Summary of GC- and CRC-related circRNAs

CircRNAs	Samples	Expression level	Reference
hsa_circ_0000096	101	Down-regulated (GC)	[15]
hsa_circ_0000190	104	Down-regulated (GC)	[17]
circ-PVT1	187	Up-regualted (GC)	[19]
hsa_circ_0000745	60	Down-regulated (GC)	[22]
hsa_circ_0014714	96	Down-regulated (GC)	[23]
circ-ZFR	46	Down-regulated (GC)	[24]
hsa_circ_0006633	96	Down-regulated (GC)	[25]
hsa_circ_001569	30	Up-regualted (CRC)	[28]
hsa_circ_103809	170	Down-regulated (CRC)	[30]
hsa_circ_104700	170	Down-regulated (CRC)	[30]
hsa_circ_001988	31	Down-regulated (CRC)	[31]
circ-CCDC66	226	Up-regualted (CRC)	[32]

3 问题与展望

随着近年来大量 circRNA 的发现,其重要性逐渐引起了学者们的高度重视。同时, circRNA 在胃、肠道肿瘤的作用也受到越来越多的关注。但是, circRNA 在胃癌和结直肠癌的报道仍然较少, 并且面临诸多挑战。首先, 方法学上, 在设计小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 进行功能验证时, 必须排除脱靶效应, 即避免将亲本基因的线性转录本同时干扰掉。因此, 只有环化位点附近为数不多的靶点可用来设计针对 circRNA 的特异性 siRNA。其次, 一部分原因是, 现有的 circRNA 的作用机制假说还比较局限, 大多数的研究主要将 circRNA 的作用机制归纳为 circRNA-miRNA-mRNA 轴, 但这种通常用于其他非编码 RNA 的研究策略, 可能并不适用于大多数的 circRNA。

临床标志物是 circRNA 的应用前景之一。究其原因, 主要有以下几点: (1) circRNA 由于其独特的成环结构, 能够抵抗核酸外切酶的降解作用, 因此相比其他 linear RNA 具有更好的稳定性, 并且

circRNA 比 linear RNA 拥有更长的半衰期。(2) 表达丰度、检测时间、成本和侵入性是临床标志物的重要考虑因素。circRNA 由于在血液、尿液和脑脊液中广泛存在, 因此在客观条件上可作为理想的临床标志物。(3) 当机体处于健康或疾病的不同状态下, circRNA 的表达水平也不同, 故将 circRNA 作为临床标志物时可增加对疾病诊断的敏感性及特异性。

越来越多的证据表明, circRNA 有潜力成为胃癌和结直肠癌的临床标志物。比如上述研究表明, circRNA 在胃癌和结直肠癌的发生发展中发挥不同作用。但 circRNA 在具体疾病中作用机制研究还较为缺乏。可以预见的是, 随着未来技术的提高, circRNA 在肿瘤等疾病中的具体调控机制将会被揭示, 未来, 我们也将持续关注这一领域。

参考文献 (References)

[1] Wilusz JE, Sharp PA. Molecular biology. a circuitous route to noncoding RNA [J]. Science, 2013, 340(6131): 440-441
[2] 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 U

- S A, 1976, **73**(11): 3852-3856
- [3] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, *et al.* Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, **19**(2): 141-157
 - [4] 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
 - [5] Grabowski PJ, Zaug AJ, Cech TR. The intervening sequence of the ribosomal RNA precursor is converted to a circular RNA in isolated nuclei of Tetrahymena [J]. *Cell*, 1981, **23**(2): 467-476
 - [6] Danan M, Schwartz S, Edelleit S, *et al.* Transcriptome-wide discovery of circular RNAs in Archaea [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, **40**(7): 3131-3142
 - [7] Salzman J, Gawad C, Wang PL, *et al.* Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e30733
 - [8] Dong WW, Li HM, Qing XR, *et al.* Identification and characterization of human testis derived circular RNAs and their existence in seminal plasma [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 39080
 - [9] Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant rNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(6): 9331-9342
 - [10] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, **495**(7441): 384-388
 - [11] Liu J, Liu T, Wang X, *et al.* Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure [J]. *Mol Cancer*, 2017, **16**(1): 58
 - [12] 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
 - [13] Yang Y, Gao X, Zhang M, *et al.* Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, **110**(3). doi: 10.1093/jnci/djx166
 - [14] Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer [J]. *Gut Liver*, 2015, **9**(1): 5-17
 - [15] Li P, Chen H, Chen S, *et al.* Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2017, **116**(5): 626-633
 - [16] Li P, Chen S, Chen H, *et al.* Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, **444**: 132-136
 - [17] Chen S, Li T, Zhao Q, *et al.* Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, **466**: 167-171
 - [18] Shao Y, Chen L, Lu R, *et al.* Decreased expression of hsa_circ_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances [J]. *Tumor Biol*, 2017, **39**(4): 1010428317699125
 - [19] Chen J, Li Y, Zheng Q, *et al.* Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, **388**: 208-219
 - [20] Li WH, Song YC, Zhang H, *et al.* Decreased expression of Hsa_circ_00001649 in gastric cancer and its clinical significance [J]. *Dis Markers*, 2017, **2017**: 4587698
 - [21] Lai Z, Yang Y, Yan Y, *et al.* Analysis of co-expression networks for circular RNAs and mRNAs reveals that circular RNAs hsa_circ_0047905, hsa_circ_0138960 and has-circRNA7690-15 are candidate oncogenes in gastric cancer [J]. *Cell Cycle*, 2017, **16**(23): 2301-2311
 - [22] Huang M, He YR, Liang LC, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, **23**(34): 6330-6338
 - [23] Shao Y, Li J, Lu R, *et al.* Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance [J]. *Cancer Med*, 2017, **6**(6): 1173-1180
 - [24] Liu T, Liu S, Xu Y, *et al.* Circular RNA-ZFR inhibited cell proliferation and promoted apoptosis in gastric cancer by sponging miR-130a/miR-107 and modulating PTEN [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, doi: 10.4143/crt.2017.537. [Epub ahead of print]
 - [25] Lu R, Shao Y, Ye G, *et al.* Low expression of hsa_circ_0006633 in human gastric cancer and its clinical significances [J]. *Tumour Biol*, 2017, **39**(6): 1010428317704175
 - [26] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, **62**(4): 220-241
 - [27] 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
 - [28] 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]. *Oncotarget*, 2016, **7**(18): 26680-26691
 - [29] Guo JN, Li J, Zhu CL, *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]. *Onco Targets Ther*, 2016, **9**: 7451-7458
 - [30] 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
 - [31] Wang XN, Zhang Y, Huang L, *et al.* Decreased expression of hsa_circ_001988 in colorectal cancer and its clinical significances [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8**(12): 16020-16025
 - [32] Hsiao KY, Lin YC, Gupta SK, *et al.* Noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2017, **77**(9): 2339-2350
 - [33] Li F, Zhang L, Li W, *et al.* Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(8): 6001-6013
 - [34] Huang G, Zhu H, Shi Y, *et al.* cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(6): e0131225