

环状 RNA 在三阴乳腺癌中的研究进展

吴松, 唐海林

中山大学肿瘤防治中心, 广东广州 510060

[专家简介] 唐海林, 男, 医学博士, 研究员, 博士研究生导师, 香江学者, 主要从事恶性肿瘤发病与转移的分子机制研究; 担任 *Research, Front Immunol, Oncol Res* 杂志编委; 担任国家自然科学基金、广东省自然科学基金以及广州市科技项目评审专家; 主持国家自然科学基金 5 项, 省市联合重点项目 1 项, 广州市重点研发计划 1 项, 其他省部级项目 10 余项, 获得中国专利 7 项; 获得湖南省科学技术二等奖 1 项, 获得广西省科学技术三等奖 1 项; 在 *Mol Cancer, Nat Commun, Adv Sci, J Hematol Oncol, Cell Death Differ* 等 SCI 收录期刊发表论文 60 余篇。

[摘要] 三阴乳腺癌(TNBC)是乳腺癌中恶性程度最高的亚型,其特征为不表达雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2。TNBC 具有易侵袭和转移、预后不良、对常规化疗或靶向治疗效果不佳的临床特点。研究表明,环状 RNA(circRNA)在 TNBC 组织表达异常,并与 TNBC 患者的临床病理特征和预后相关。circRNA 可通过调控转录和剪接、作为微小 RNA 海绵、与蛋白质结合以及作为翻译模板,参与 TNBC 肿瘤细胞增殖、转移和耐药过程。因此,circRNA 在 TNBC 的早期诊断、临床治疗和预后监测方面有广泛的应用前景。本文阐述了 circRNA 的形成和作用机制,并总结了 circRNA 在 TNBC 中的生物学功能和临床意义。

[关键词] 三阴乳腺癌; 环状 RNA; 生物标志物

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A



Progress of circRNA in triple-negative breast cancer

WU Song, TANG Hailin

Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, Guangdong, China

[ABSTRACT] Triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancer, which is characterized by the absence of the estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2. TNBC has the clinical characteristics of high invasion and metastasis, poor prognosis, and poor response to conventional chemotherapy or targeted therapy. Studies have shown that abnormal expression of circular RNA (circRNA) in TNBC is related to the clinicopathological features and prognosis of TNBC patients. circRNA can participate in the proliferation, metastasis and drug resistance of TNBC by regulating transcription and splicing, acting as microRNA sponges, binding to proteins, and serving as translation templates. Therefore, circRNA have great application prospects in the early diagnosis, clinical treatment and prognostic monitoring of TNBC. In this review, the formation and mechanism of circRNA were described, and the biological functions and clinical significance of circRNA in TNBC were summarized.

[KEY WORDS] triple-negative breast cancer; circRNA; biomarker

乳腺癌(breast cancer, BC)是女性人群发病率最高的肿瘤,严重威胁着全球女性的健康^[1]。三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌中复发、转移和死亡率最高的亚型,在 BC 中所占比例为 10%~20%^[2]。TNBC 的特征为不表达雌激

素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2); 由于 TNBC 特殊的分子分型, TNBC 对内分泌治疗或分子靶向治疗并不敏感^[3]。由于目前仍缺乏有效的 TNBC 治疗方案,早期发现和有效的靶向治疗

[收稿日期] 2023-09-19

[修回日期] 2023-12-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82273399, 82073117)

[作者简介] 吴松, 硕士, 研究方向为乳腺癌转移的分子机制, E-mail 为 wusong3@mail2.sysu.edu.cn。通信作者唐海林, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为恶性肿瘤发病与转移的分子机制, E-mail 为 tanghl@sysucc.org.cn。

对于 TNBC 患者尤为重要。

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是以共价键形式形成闭合的环状结构单链 RNA, 缺乏 5' 端帽子和 3' poly(A) 尾, 被证实可参与多种疾病的发生和发展过程, 包括神经系统疾病、心血管疾病和肿瘤等^[4-5]。研究表明, 环状 RNA 的异常表达可通过影响 TNBC 细胞的增殖、凋亡、转移和耐药等过程, 最终调控 TNBC 的进程^[6]。因此, 环状 RNA 可能是 TNBC 潜在的生物标志物或治疗靶点。本文主要阐述了环状 RNA 的形成、作用机制和对 TNBC 潜在的临床意义, 为未来的临床应用提供有效的信息。

1 环状 RNA 的形成

与信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的线性剪接相比, 环状 RNA 的形成主要依赖于前体 mRNA 的反向剪接机制, 即前体 mRNA 下游 5' 剪接位点 (剪接供体) 与上游 3' 剪接位点 (剪接受体) 通过 3'-5' 磷酸二酯键连接形成反向剪接位点^[7]。根据组成成分的不同, 环状 RNA 可分为外显子环状 RNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子环状 RNA (circular intronic RNA, ciRNA)、外显子-内含子环状 RNA (exonic-intron circRNA, EIciRNA) 和融合基因来源的环状 RNA 等 4 种类型^[8]。研究表明, 4 种环化机制与 ecircRNA 和 EIciRNA 的生成相关, 包括内含子配对驱动环化、套索驱动环化、依赖 RNA 结合蛋白 (RNA-binding-protein, RBP) 驱动环化和依赖小核糖核糖蛋白驱动环化机制^[6]。ciRNA 主要的产生机制是, 反向互补的特定内含子配对环化形成含有 3'-5' 磷酸二酯键的 RNA 套索, 随后切除 3' 尾巴并形成 ciRNA。ciRNA 和 EIciRNA 定位在细胞核中。环状 RNA 如何从细胞核运输至细胞质中的机制尚不明确。此外, m6A 修饰也被报道会影响环状 RNA 的核输出^[9]。环状 RNA 的闭合环状结构可以有效抵抗核酸外切酶的降解, 所以比线性 RNA 拥有更长的半衰期^[10]。总之, 环状 RNA 的稳态丰度是生成效率、核输出率和降解率三者平衡的结果。

2 环状 RNA 的作用机制

研究表明, 环状 RNA 在基因表达的过程中具有重要作用^[11]。环状 RNA 可调控转录和剪接、作为微小 RNA (microRNA, miRNA) 海绵、与蛋白质结合以及作为翻译模板, 进而影响基因表达。

2.1 调控转录和剪接

环状 RNA 可参与转录和选择性剪接的调控过程。位于细胞核中的 ciRNA 和 EIciRNA 可通过结合 RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 复合体调控基因表达。circANKRD52 和 circSIRT7 聚集在其转录位点, 通过与 RNA Pol II 复合物相互作用从而上调亲本基因的转录^[12]。Guarmerio 等^[13]发现, circPOK 在细胞核中结合并激活 LIF2/3 复合体, 从而在间充质肿瘤中发挥促癌作用。研究表明, 剪接因子可调控环状 RNA 的生成和选择性剪接之间的平衡^[14]。circMBL 由 MBL 基因的第 2 外显子反向剪接生成, 该过程与 MBL 的选择性剪接互相竞争。circMBL 和 circMBL 的侧翼内含子均具有保守的 MBL 蛋白结合位点, 这些位点可被 MBL 牢固而特异地结合。高表达的 MBL 与 circMBL 侧翼内含子结合, 促进 circMBL 的反向剪接而抑制 MBL mRNA 的表达, 同时 circMBL 也会与增加的 MBL 结合, 使其含量趋于稳定^[14]。

2.2 与 miRNA 结合

环状 RNA 可通过作为 miRNA 海绵参与转录后的基因调控。miRNA 通过与 mRNA 3' 非编码区碱基直接配对, 降低 mRNA 稳定性和抑制翻译, 从而负性调控 mRNA 的基因表达。环状 RNA 含有不同类型的 miRNA 反应元件, 可通过碱基互补配对原则竞争性结合 miRNA, 解除 miRNA 对靶基因的抑制作用, 进而上调靶基因的表达, 即形成 circRNA/miRNA/mRNA 调控轴; 该作用机制研究最充分的例子是环状 RNA CDR1as, 它与 miR-7 有 70 多个保守的结合位点, 并被 miRNA 结合蛋白 AGO 蛋白紧密结合^[15]。刘睿涵等^[16]报道, 环状 RNA 结合 miRNA 后在乳腺癌脑转移中发挥关键性作用。本团队近期发现, circROBO1 通过竞争性结合 miR-217-5p 上调 KLF5 的表达, 形成 circROBO1/miR-217-5p/KLF5 调控轴, 并通过抑制 BECN1 的转录进而抑制 afadin 的选择性自噬^[17]。

2.3 与蛋白质结合

环状 RNA 具有 RBP 的结合位点, 可通过与蛋白质相互作用来发挥功能。环状 RNA 不仅可作为支架将不同蛋白质招募或阻滞到特定亚细胞器, 也可与其他 RNA 和蛋白质形成复合物, 从而调节信号通路。环状 RNA FECR1 与 TET1 结合并可招募到 FLI1 的启动子区域, 还可结合并下调 DNMT1, 最终导致 CpG 岛的 DNA 去甲基化并激活 FLI1 转录^[18]。位于细胞质中的 circFoxo3 与抗衰老蛋白 ID1、E2F1 以及抗应激蛋白 FAK、缺氧诱导因子-1 α 相互作用,

阻止这些蛋白进入细胞核,使其滞留在细胞质中,从而促进细胞衰老和应激^[19]。研究表明,circFoxo3能够结合 CDK2 和 p21,形成 circFoxo3-p21-CDK2 三元复合物,阻断细胞由 G1 期进入 S 期,从而阻断细胞周期进程^[20]。环状 RNA 也可以作为竞争元件阻断 RBP 功能。位于细胞质的 circPABPN1 可通过与 RBP HuR 结合,阻断 HuR 与 PABPN1 mRNA 结合,进而抑制 PABPN1 的蛋白翻译过程^[21]。

2.4 作为翻译模板

环状 RNA 具有翻译成蛋白质或者多肽的潜能。一些具有内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)的环状 RNA 可以利用起始密码子,以不依赖帽子结构的方式进行翻译。本团队发现,circFBXW7 不仅作为内源竞争 RNA 竞争性结合 miR-197-3p 而抑制 TNBC 生长,还可翻译一种新型蛋白 FBXW7-185aa, FBXW7-185aa 蛋白可增加 FBXW7 的丰度和促进 c-Myc 降解,最终抑制 TNBC 细胞的增殖和转移^[22]。不依赖于帽子结构的蛋白翻译是低效的,但是在饥饿和热休克等压力条件下,环状 RNA 的翻译效率得到提升^[23]。此外,m6A 修饰也可启动环状 RNA 翻译。Wen 等^[24]发现,环状 RNA 富集 m6A motif,且一个 m6A 位点就能够启动翻译的起始过程。m6A 启动的翻译需要起始因子 eIF4G2 和 m6A 识别蛋白 YTHDF3,同时能被甲基转移酶 METTL3/14 加强,能被去甲基化酶 FTO 抑制,也能被激活上调。该团队进一步发现,m6A 驱动环状 RNA 翻译广泛存在,有数百个内源性环状 RNA 都具有翻译潜能^[24]。

3 环状 RNA 在 TNBC 的生物学功能

随着高通量测序和芯片技术的高速发展,越来越多环状 RNA 在 TNBC 中的功能和潜在机制被报道。环状 RNA 通过直接或间接调控肿瘤相关信号通路,在 TNBC 肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡、自噬、血管生成和化疗耐药等方面发挥重要作用^[25]。

3.1 调控 TNBC 肿瘤细胞的增殖

环状 RNA 可作为促癌或抑癌分子参与 TNBC 肿瘤细胞的增殖和生长过程。上调的环状 RNA 一般被认为是促进肿瘤发生、细胞增殖、侵袭和转移的促癌基因,同时可以抑制细胞周期和凋亡。研究发现,circGFRA1、circEPST11、circKIF4A、circRAD18、circ-PLK1 和 circGNB1 在 TNBC 细胞和组织中均上调^[26],能够在小鼠体内外研究中促进细胞增殖和肿瘤生长。circ_0004676 通过 miR-377-3p/E2F6/PNO1

轴在体外实验可显著加速细胞周期,促进 TNBC 细胞的增殖和迁移,在小鼠体内试验可促进肿瘤的生长和转移^[27]。circSEPT9 在 TNBC 组织中表达上调,与较差的临床分期和预后相关。E2F1 和 EIF4A3 介导生成的 circSEPT9 可通过 miR-637 的海绵调控 LIF 的表达,激活 LIF/STAT3 信号通路,从而促进 TNBC 细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制 TNBC 细胞凋亡和自噬^[28]。

3.2 调控 TNBC 的侵袭和转移

环状 RNA 在 TNBC 的侵袭和转移过程中起着重要作用^[25]。上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是以上皮细胞极性和黏附能力丧失,间充质增加为特征的过程,该过程可通过增强移动性、侵袭性和对凋亡刺激的抵抗,赋予肿瘤细胞转移特性。circKIF4A^[29]和 circPLK1^[30]等环状 RNA 通过不同的分子机制最终靶向 EMT 信号通路,从而促进 TNBC 细胞的侵袭和转移。circNR3C2 在 TNBC 中显著下调,其表达与 TNBC 的远处转移及预后呈负相关。体内外实验进一步表明,circ-NR3C2/miR-513a-3p/HRD1 轴通过诱导多泛素介导的波形蛋白降解,抑制 TNBC 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT 过程^[31]。曾凯旋^[32]发现,circANKS1B 通过诱导 EMT 促进 TNBC 细胞系 MDA-MB-231 在体内外的侵袭和转移能力,而对肿瘤的增殖和生长无影响。在机制上,circANKS1B 通过竞争性吸附 miR-148a-3p 和 miR-152-3p,增加了转录因子 USF1 的表达,激活转化生长因子- β 1/Smad 信号通路,最终促进 EMT。刘庆等^[33]发现,环状 RNA circ0000799 可经 miR-1287-5p/GPX4 轴调控铁死亡促进三阴乳腺癌脑转移。

3.3 调控 TNBC 的耐药

化疗是 TNBC 患者的关键治疗方案。TNBC 常用的化疗药物包括环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、阿霉素(adriamycin, ADM)和紫杉醇(paclitaxel, PTX)等。早期 TNBC 的标准治疗方案为新辅助化疗后手术。对于复发或难治性 TNBC 患者,目前还没有标准的化疗方案。晚期 TNBC 患者可用的治疗方法包括抗代谢物卡培他滨和吉西他滨、非紫杉烷微管动力学抑制剂艾瑞布林和 DNA 交联铂类药物^[34]。而化疗耐药是目前临床治疗的主要限制因素。研究发现,环状 RNA 在 TNBC 化疗耐药过程中发挥重要作用。circKDM4C^[35]被发现在 TNBC 中与 ADM 耐药相关。circGFRA1^[36]被报道可能是导致 TNBC 细胞对 PTX 耐药的重要因素。circHER2 编码一种新型蛋白质 HER2-103,因为 HER2-103 与 HER2 CR1 结构域具

有大部分相同的氨基酸序列,所以 HER2-103 可被 HER2 抗体帕妥珠单抗拮抗。帕妥珠单抗能显著降低 circ-HER2/HER2-103 阳性 TNBC 细胞的体内致瘤性,但对不表达 circ-HER2/HER2-103 的 TNBC 细胞无影响^[37]。

4 环状 RNA 在 TNBC 的临床意义

4.1 TNBC 的诊断和预后标志物

早期筛查和诊断可提高 TNBC 的疗效,降低 TNBC 患者的死亡率。环状 RNA 存在以下特征:①因其末端的闭环结构,环状 RNA 比线性 RNA 更为稳定;②在组织中广泛表达,部分环状 RNA 的表达水平比其亲本基因的 mRNA 更高;③存在组织以及阶段的特异性,部分环状 RNA 的组织特异性比其亲本基因的 mRNA 更高。由于环状 RNA 在构象、稳定性、丰度、时空特异性表达和免疫原性上都不同于 mRNA,与其他标志物相比,环状 RNA 作为生物标志物可能具有更好的分析有效性^[38]。研究报道,TNBC 患者的乳腺组织标本和体液中可检测到不同的特异性环状 RNA,这些环状 RNA 有可能作为理想的 TNBC 诊断标志物,在 TNBC 活检方面有极大的应用前景^[39]。此外,与生存期和临床病理特征相关的环状 RNA 可能是 TNBC 患者的独立预后因素。研究证实,环状 RNA 的表达与 TNBC 的临床参数显著相关,包括肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级、TNM 分期、总生存期和无病生存期等,已有报道 21 种环状 RNA 对 TNBC 患者具有预后价值^[25]。冯晴等^[40]发现,血清 miR-21、miR-30b 对乳腺癌患者术后曲妥珠单抗靶向治疗心脏毒性具有很好的预测价值。本团队发现,circKIF4A 与肿瘤分级、淋巴结及远处转移相关,是 TNBC 的独立预后因素,而 circFBXW7 的表达与肿瘤分期、淋巴结转移呈负相关^[29]。

4.2 TNBC 的潜在治疗靶点

环状 RNA 通过扮演促癌因子或抑癌因子的角色,参与了 TNBC 细胞的增殖、转移、凋亡,以及 TNBC 血管生成和耐药等过程^[25]。因此,环状 RNA 可作为 TNBC 的潜在治疗靶点。针对促癌的环状 RNA 反向剪接位点设计小干扰 RNA 和互补的反义寡核苷酸,使用 CRISPR-Cas9 编辑来诱导促癌环状 RNA 失活,或者通过递送含有重复 miRNA 结合位点的环状 RNA 增加抑癌环状 RNA 的含量,将可能产生显著的抑癌作用。He 等^[41]证明,尾静脉注射靶向 ciRS-7 的小干扰 RNA 可以抑制 TNBC 细胞在体内肝和肺转移,这表明促癌的 ciRS-7 有可能成为

TNBC 治疗的潜在治疗靶点;随着技术的发展,细胞外囊泡和纳米粒子可用于增强环状 RNA 在体内的导入或传递过程。对于编码蛋白的环状 RNA,可以在其开放阅读框前加入 IRES 元件,极大地提高编码蛋白的表达水平,具有产生肿瘤抑制蛋白、肿瘤特异性抗体或免疫刺激细胞因子等潜力^[42]。干扰耐药相关环状 RNA 也可能影响 TNBC 患者对化疗的敏感性。circGFRA1 通过 TLR4 通路促进 TNBC 对 PTX 的耐药。在 PTX 处理的 TNBC PDX 小鼠模型中,与对照组小鼠相比,敲低 circGFRA1 组小鼠的 TLR4 表达量降低,肿瘤的体积也缩小^[36]。

5 结语与展望

环状 RNA 参与 TNBC 的发生发展及耐药过程。但由于环状 RNA 的研究进展大多发生在近十年间,其作用机制和功能尚存在疑点和争议,合成技术和研究方法存在局限性,与肿瘤驱动基因之间的关系仍未明确。此外,有学者提出,那些低丰度的环状 RNA 很可能是剪接过程的副产物,且几乎没有功能^[43];但这些低丰度环状 RNA 存在序列同源折叠,这给目前的环状 RNA 的检测和定量方法带来了挑战。尽管天然环状 RNA 的作用和合成的环状 RNA 生物学功能仍有待进一步探索,但目前环状 RNA 作为一类新兴的肿瘤生物标志物、RNA 治疗药物和疫苗已展示出广泛的应用前景。随着技术的发展及临床试验的进行,基于环状 RNA 的应用将得以开展,为 TNBC 患者带来可靠的生物标志物和新的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] 梁有洋,郝明炫,郭蕊,等. 乳腺癌早期筛查和诊断生物标志物研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1425-1444.
- [2] GARRIDO-CASTRO A C, LIN N U, POLYAK K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 176-198.
- [3] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61.
- [4] CHEN L, WANG C L, SUN H Y, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(2): 1706-1728.
- [5] LI F Y, YANG Q W, HE A T, et al. Circular RNAs in cancer: limitations in functional studies and diagnostic potential[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 49-61.
- [6] TIAN T, ZHAO Y Z, ZHENG J Y, et al. Circular RNA: a potential diagnostic, prognostic, and therapeutic biomarker for human triple-negative breast cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 63-80.

- [7] CHEN L L. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 475-490.
- [8] SHANG Q, YANG Z, JIA R, et al. The novel roles of circRNAs in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 6.
- [9] ZHOU C, MOLINIE B, DANESHVAR K, et al. Genome-wide maps of m6A circRNAs identify widespread and cell-type-specific methylation patterns that are distinct from mRNAs[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(9): 2262-2276.
- [10] ENUKA Y, LAURIOLA M, FELDMAN M E, et al. Circular RNAs are long-lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(3): 1370-1383.
- [11] ZENG Y, ZOU Y T, GAO G F, et al. The biogenesis, function and clinical significance of circular RNAs in breast cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 19(1): 14-29.
- [12] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- [13] 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.
- [14] QU S B, YANG X S, LI X L, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
- [15] 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.
- [16] 刘睿涵, 毛思怡, 叶熹罡, 等. 乳腺癌脑转移分子机制的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(1): 16-20.
- [17] WANG Z H, YANG L, WU P, et al. The circROBO1/KLF5/FUS feedback loop regulates the liver metastasis of breast cancer by inhibiting the selective autophagy of afadin[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 29.
- [18] CHEN N F, ZHAO G, YAN X, et al. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1[J]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 218.
- [19] DU W W, YANG W N, CHEN Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1402-1412.
- [20] DU W W, YANG W N, LIU E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858.
- [21] ABDELMOHSEN K, PANDA A C, MUNK R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by circPABPN1[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3): 361-369.
- [22] 黄俊, 高关凤, 曾艳, 等. 环状 RNA FBXW7 在三阴乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(5): 583-590.
- [23] CHEN C K, CHENG R, DEMETER J, et al. Structured elements drive extensive circular RNA translation[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(20): 4300-4318. e13.
- [24] WEN T X, LI T, XU Y Q, et al. The role of m6A epigenetic modifications in tumor coding and non-coding RNA processing[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 355.
- [25] LYU L, ZHANG S Z, DENG Y J, et al. Regulatory mechanisms, functions, and clinical significance of circRNAs in triple-negative breast cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 41.
- [26] ZOU Y T, ZHENG S Q, XIAO W K, et al. circRAD18 sponges miR-208a/3164 to promote triple-negative breast cancer progression through regulating IGF1 and FGF2 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(12): 1469-1479.
- [27] SHAO G L, FAN X L, ZHANG P S, et al. circ_0004676 exacerbates triple-negative breast cancer progression through regulation of the miR-377-3p/E2F6/PNO1 axis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5): 2183-2205.
- [28] 郑夏颖. E2F1 及 EIF4A3 介导的环状 RNA circSEPT9 在三阴乳腺癌发生发展中的功能及分子机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [29] TANG H L, HUANG X J, WANG J, et al. circKIF4A acts as a prognostic factor and mediator to regulate the progression of triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 23.
- [30] KONG Y N, YANG L, WEI W D, et al. circPLK1 sponges miR-296-5p to facilitate triple-negative breast cancer progression[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(10): 1163-1176.
- [31] FAN Y, WANG J, JIN W, et al. circNR3C2 promotes HRD1-mediated tumor-suppressive effect via sponging miR-513a-3p in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 25.
- [32] 曾凯旋. 环状 RNA circANKS1B 促进乳腺癌细胞上皮间质转化及侵袭转移的作用机制研究[D]. 南京: 东南大学, 2020.
- [33] 刘庆, 宋彩露, 刘凌蕊, 等. circ0000799 经 miR-1287-5p/GPX4 轴调控铁死亡促进三阴乳腺癌脑转移[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(1): 6-11.
- [34] WON K A, SPRUCK C. Triple-negative breast cancer therapy: current and future perspectives (review)[J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(6): 1245-1261.
- [35] LIANG Y R, SONG X J, LI Y M, et al. circKDM4C suppresses tumor progression and attenuates doxorubicin resistance by regulating miR-548p/PBLD axis in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(42): 6850-6866.
- [36] ZHENG S R, HUANG Q D, ZHENG Z H, et al. circGFRA1 affects the sensitivity of triple-negative breast cancer cells to paclitaxel via the miR-361-5p/TLR4 pathway[J]. *J Biochem*, 2021, 169(5): 601-611.
- [37] LI J, MA M G, YANG X S, et al. Circular HER2 RNA positive triple negative breast cancer is sensitive to Pertuzumab[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 142.
- [38] WEN G X, ZHOU T, GU W J. The potential of using blood circular RNA as liquid biopsy biomarker for human diseases[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(12): 911-946.
- [39] KRISTENSEN L S, JAKOBSEN T, HAGER H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 188-206.
- [40] 冯晴, 罗志刚, 方吉. 血清 miR-21、miR-30b 对乳腺癌患者术后曲妥珠单抗靶向治疗心脏毒性的预测价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(1): 12-15.
- [41] HE A T, LIU J L, LI F Y, et al. Targeting circular RNAs as a therapeutic approach: current strategies and challenges[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 185.
- [42] LIU C X, CHEN L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications[J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2016-2034.
- [43] XU C, ZHANG J Z. Mammalian circular RNAs result largely from splicing errors[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(4): 109439.

(此文编辑 蒋湘莲)