

外泌体环状 RNA 在胶质瘤发生发展中的作用

宋旅萌 李 舜 熊 平 程银川 夏小超 王子豪

【摘要】 胶质瘤是最常见、最致命的原发性中枢神经系统恶性肿瘤。目前,胶质瘤的治疗手段主要采用手术切除联合放疗、化疗等综合治疗,但几乎所有恶性胶质瘤术后均会复发,并且化疗耐药率高,放疗抵抗率高。因此,探究胶质瘤发生发展的分子机制、寻找新的治疗靶点至关重要。外泌体是一种参与细胞间信息交流的细胞外囊泡,携带各种不同的物质,例如蛋白质、核酸、脂质等,在肿瘤微环境中发挥重要作用。环状 RNA(circRNA)是可由外泌体携带的一类稳定的非编码 RNA,其通过作为微小 RNA(miRNA)海绵,在胶质瘤的发生发展中发挥重要作用。本文综述外泌体 circRNA 在胶质瘤增殖迁移、血管生成、耐药等方面的最新研究进展,并阐其在临床应用中的价值。

【关键词】 胶质瘤;外泌体;环状 RNA
【文章编号】 1009-153X(2024)12-0761-06 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Role of exosomal circular RNA in the tumorigenesis and development of glioma

SONG Lü-meng, LI Shun, XIONG Ping, CHENG Yin-chuan, XIA Xiao-chao, WANG Zi-hao. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Glioma is the most common and lethal primary malignant tumor of the central nervous system. At present, the treatment methods for glioma mainly adopt comprehensive treatments such as surgical resection combined with radiotherapy and chemotherapy. Nevertheless, almost all malignant gliomas will relapse after surgery, and the rates of chemotherapy resistance and radiotherapy resistance are high. Hence, exploring the molecular mechanisms of glioma occurrence and development and seeking new therapeutic targets are of paramount significance. Exosomes are extracellular vesicles involved in intercellular information communication, carrying various substances such as proteins, nucleic acids, and lipids, and playing a crucial role in the tumor microenvironment. Circular RNA (circRNA) is a type of stable non-coding RNA that can be carried by exosomes and functions as a microRNA (miRNA) sponge, exerting an important role in the occurrence and development of glioma. This article reviews the latest research progress of exosomal circRNA in aspects such as glioma proliferation and migration, angiogenesis, and drug resistance, and expounds on its value in clinical application.

【Key words】 Glioma; Exosome; Circular RNA

胶质瘤约占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的 80.9%,是最常见的、最致命的原发性中枢神经系统恶性肿瘤^[1]。根据 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类,胶质瘤可分为 1~4 级,级别越高,恶性程度越高^[2],其中以胶质母细胞瘤发病率及病死率最高,5 年存活率仅为 6.9%,中位生存期为 8 个月^[1]。目前,胶质瘤的治疗手段主要采用手术切除联合放疗、化疗等综合治疗,但几乎所有恶性胶质瘤术后均会复发,并且化疗耐药率高,放疗抵抗率高。因此,探究胶质瘤发生发展的分子机制、寻找新的治疗靶点至关重要。

胶质瘤是一种异质性肿瘤,肿瘤细胞与其周围

的小胶质细胞、巨噬细胞、神经前体细胞、血管细胞、成纤维细胞和免疫细胞等,共同组成了复杂的肿瘤微环境^[3]。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞与周围细胞相互沟通^[4],影响胶质瘤的发生、发展。外泌体是一种参与细胞间信息交流的细胞外囊泡,携带各种不同的物质,例如蛋白质、核酸、脂质等,在肿瘤微环境中发挥重要作用。环状 RNA(circular RNA, circRNA)是可由外泌体携带的一类稳定的非编码 RNA,其通过作为微小 RNA(microRNA, miRNA)海绵,在胶质瘤的发生发展中发挥重要作用^[5]。本文综述了外泌体 circRNA 在胶质瘤增殖迁移、血管生成、耐药等方面的最新研究进展,并阐述了外泌体 circRNA 的应用潜力。

1 外泌体的生成和特性

外泌体是一种直径 40~160 nm 的细胞外囊泡^[6],广泛存在于各种体液中,如血液、羊水、母乳、精液

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.12.013
作者单位:637000 四川南充,川北医学院附属医院神经外科(宋旅萌、李 舜、熊平、程银川、夏小超、王子豪)
通信作者:李 舜,Email:morelee@163.com

等。其生成始于细胞膜的内吞作用,从而形成包含细胞表面蛋白和可溶性蛋白的早期胞内体,在历经晚期胞内体阶段后,再成熟为多囊泡胞内体(multivesicular bodies, MVB)。MVB 内有许多由其限制膜向内出芽而形成的腔内囊泡(intraluminal vesicle, ILV)。一部分 ILV 通过 MVB 与细胞膜融合释放出胞从而形成外泌体,另一部分则与溶酶体或者自噬小体融合降解(图 1)^[6-7]。外泌体的生成涉及多种机制,其中最经典的是内体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)机制,其对于外泌体膜的形成及货物分选有着特殊作用。ESCRT 系统由 ESCRT 0、I、II 和 III 组成,其中 ESCRT 0 和 ESCRT I 负责泛素化内容物及脂质微域的关联,ESCRT II 和 ESCRT III 参与 MVE 和 ILV 的形成^[8]。同时,凋亡相关基因 2-相互作用蛋白 X、空泡蛋白分类相关蛋白 4 和肿瘤易感基因 101 蛋白等蛋白,也协助着 ESCRT 生成外泌体^[7]。其次,非依赖 ESCRT 机制也在外泌体的生成中发挥不可或缺的作用,如热休克蛋白(heat shock protein, HSP) 60、HSP70 和 HSP90 作为伴侣蛋白,CD63、CD81、CD82、CD37 和 CD9 作为四跨膜蛋白,在外泌体膜形成及内容物结合中发挥作用^[7]。然而,具体由哪种机制生成外泌体,则由内容物的种类决定^[8]。

外泌体是一种复杂且功能多样的细胞外囊泡,其异质性主要表现在大小、内容物、功能及来源四个方面^[6]。外泌体的内容物包括核酸、膜蛋白、核蛋白、代谢产物等,由于 MVB 膜的不均匀内陷,导致形成大小各异的 ILV,从而引发 ILV 的内容物及内容物含

量的差异^[9]。不同种类的细胞在人体内均可产生外泌体,这种来源的多样性赋予了外泌体不同功能。最初,外泌体被视为是一种清除细胞内废物的机制,用以排除多余或无功能的细胞内容物,以维持细胞内环境的稳态^[6]。然而,随着研究的深入,人们发现外泌体可参与多种生物学过程,并且在正常的生长发育及疾病发生发展过程中起着关键作用。例如,在繁殖、发育过程中,胎盘细胞可产生并输送外泌体至非胎盘细胞,以保护胚胎免受病毒的侵害^[10]。母乳来源的外泌体可以调节外周血液来源的 T 细胞数量,从而影响胎儿的免疫功能^[11]。在免疫应答方面,巨噬细胞可产生外泌体进行细菌抗原提呈,从而增强机体抗菌免疫反应^[12]。对于寄生虫感染,被疟原虫感染的红细胞会释放含有其 DNA 和小 RNA 的外泌体,而单核细胞摄取这些外泌体后,其功能会受到影响,从而提高疟原虫的存活率^[13]。肿瘤细胞来源的外泌体被认为是一种细胞间信息交流的媒介,在肿瘤微环境中与基质细胞相互作用^[8],在肿瘤的发生发展、血管生成、免疫抑制和耐药等多个方面起着关键作用。

外泌体作为细胞的天然产物,在临床应用方面具有巨大潜力。液体活检是一种通过检测血液、唾液、尿液等体液中的生物成分来进行疾病诊断的方法。相对于传统的组织活检,液体活检对病人创伤小,且操作方便^[7]。外泌体广泛存在于各种体液中,因此,从这些体液中提取外泌体并进一步分析其内容物的含量在液体活检中具有巨大潜力。此外,通过动态监测体液中外泌体内容物的含量,可以动态观察疾病的进展情况及治疗效果。外泌体作为天然的纳米级囊泡,在作为靶向药物的载体方面拥有独特的优势,包括低毒性、无免疫原性和高生物利用度等^[14]。这使得外泌体可作为药物传递系统,在体内精确地递送药物至特定组织或细胞,从而提高治疗效果并降低毒副作用。这种天然生成物的潜力和其在液体活检及药物递送领域的独特应用价值,为临床医学和疾病治疗开辟了新的前景。

2 circRNA 的特点及功能

circRNA 是一类具有共价闭环结构的非编码 RNA,是由 RNA 聚合酶 II 通过前体 mRNA 反向剪切而产生的^[15],由于缺少 5'-帽结构和多聚腺苷酸尾结构,因此能抵抗 RNA 核酸外切酶,从而稳定表达于细胞之中^[16]。circRNA 可分为三种类型:外显子环状 RNA(exonic circRNA, ecircRNA)、内含子环状 RNA

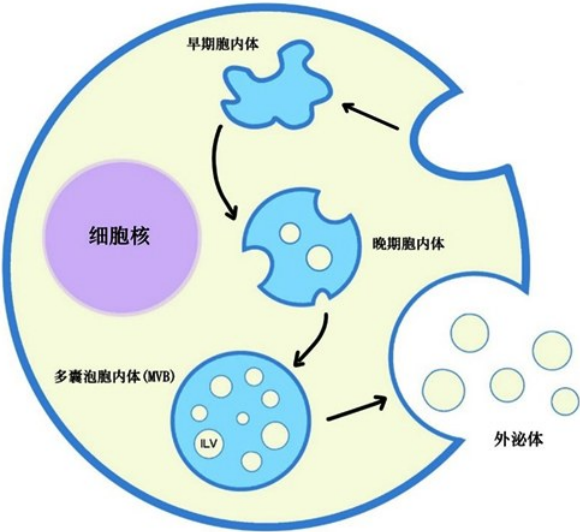


图 1 外泌体的生成模式图
Figure 1 Dchematic diagram of exosome generation

(intronic circRNA, ciRNA) 和外显子-内含子环状 RNA (exon-intron circRNA, ElciRNA), ecircRNA 由外显子组成, ciRNA 由内含子组成, ElciRNA 由外显子与内含子共同组成^[16, 17]。circRNA 有四种环化模式: 内含子配对驱动环化、RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 驱动环化、直接反向剪接环化和套索驱动环化^[16]。ecircRNA 和 ElciRNA 由内含子配对驱动环化机制、RBP 驱动环化机制和直接反向剪接环化机制生成, 而套索驱动环化机制主要生成 ciRNA (图 2)。

circRNA 起初被认为是剪接错误的产物^[18], 但随着深入研究, 逐渐发现 circRNA 在多种生物过程中发挥着至关重要的作用^[19]。首先, circRNA 可以与 miRNA 相互作用, 充当 miRNA 海绵, 通过与 miRNA 竞争性结合到 mRNA-miRNA 结合位点, 从而负性调控 miRNA 的活性^[16, 17]。这在包括癌症、神经系统疾

病、心血管疾病等多种疾病的发生发展中发挥着重要作用。例如, circ_0006528 可作为 miR-1236-3p 海绵, 增加 DNA 结合蛋白 4 (DNA-binding protein 4, CHD4) 的表达, 从而促进乳腺癌的增殖^[20]。其次, circRNA 可以与 circRNA 结合蛋白 (circRNA binding protein, cRBP) 相互作用, 通过与 cRBP 结合来调节特定蛋白质的转位, 或者作为促进剂或竞争者来增强或减弱两种蛋白质之间的相互作用^[16, 17]。例如, circNfix 可以增强 Ybx1 和 Nedd4l 之间的相互作用, 通过促使 Ybx1 的泛素化降解, 从而抑制心肌细胞的细胞周期蛋白 A2 和 B1 的表达, 抑制心肌细胞的增殖^[21]。此外, circRNA 还可以与 mRNA 或染色质结合形成复合物, 从而调节 mRNA 的稳定性、蛋白质的翻译及基因转录^[16]。Zhu 等^[22]研究发现, 在肠道干细胞中, circPan3 可以通过与 IL13RA1 mRNA 结合来促进 IL13RA1/IL-13R α 1 的表达, 从而稳定 IL13RA1/

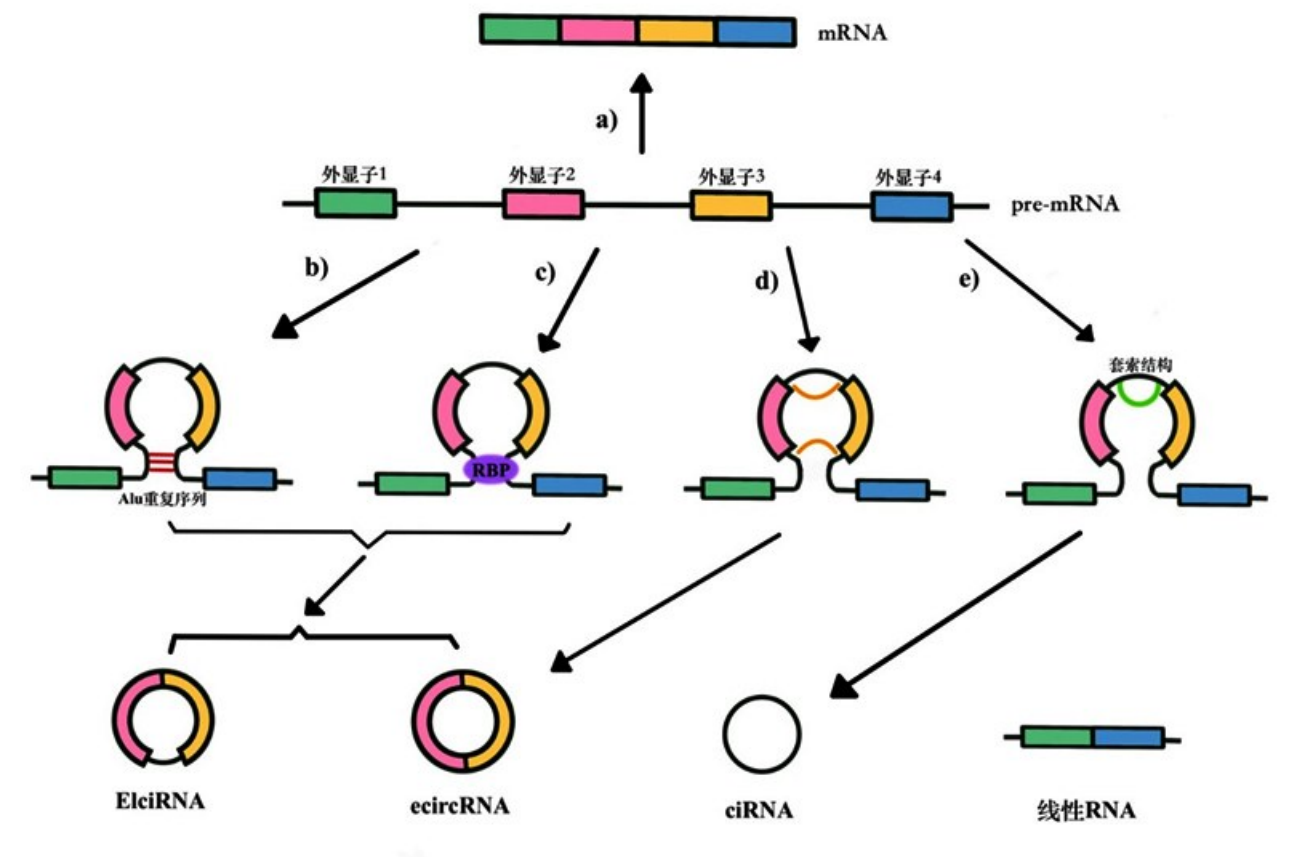


图2 环状 RNA 的生成模式图

a. 传统剪接过程生成线性RNA;b. Alu 重复序列直接插入介导的内含子配对驱动环化机制生成 circRNA;c. RNA 结合蛋白驱动环化机制生成 circRNA;d. 直接反向剪接环化生成 circRNA;e. 套索驱动环化机制生成 circRNA

Figure 2 Schematic diagram of the generation of circular RNAs

a: Linear RNA is generated through the conventional splicing process. b: The intron pairing driven by the direct insertion of Alu repeat sequences mediates the circularization mechanism for generating circRNAs. c: The circularization mechanism driven by RNA-binding proteins for generating circRNAs. d: Direct reverse splicing circularization for generating circRNAs. e: The lariat-driven circularization mechanism for generating circRNA.

IL13R 的表达。最后, circRNA 可通过与核糖体结合编码多肽^[16], 如 circRNAFBXW7 编码 FBXW-185aa, 从而抑制胶质母细胞瘤增殖^[23]。

相对于人体其他组织, 大脑中有着更高水平的 circRNA, 且在突触部位含量最高, 故有研究推测 circRNA 与神经系统的发育及脑肿瘤的发生发展密切相关^[16, 24]。circRNA 在外泌体中含量丰富, 外泌体可将其转移到邻近或远处的细胞发挥作用^[25]。研究表明, 一些 circRNA 在胶质瘤中异常表达, 并且可以通过外泌体在细胞间进行传递, 影响着胶质瘤的进展^[26]。

3 外泌体 circRNA 在胶质瘤中的作用

3.1 外泌体 circRNA 与胶质瘤增殖侵袭 胶质瘤以快速增殖与广泛侵袭为特征, 不仅难以通过手术完全切除, 并且术后即使联合放化疗依然会复发。因此, 明确胶质瘤增殖与侵袭的潜在分子机制对于胶质瘤的治疗十分重要。胶质瘤细胞衍生的外泌体可携带特定 circRNA, 通过细胞间信息交流促进胶质瘤的进展。一方面, 胶质瘤细胞可影响非肿瘤细胞的增殖。Zhang 等^[27]发现, 胶质瘤细胞通过外泌体, 将明显上调的 circRNA_10494 转移到正常星形胶质细胞中, 通过海绵化 miR-29b-3p 使致癌因子 DNMT3B 表达增多, 肿瘤抑制因子 MTSS1 表达减少, 从而促进星形胶质细胞的过度增殖。另一方面, 胶质瘤细胞之间可相互沟通。Han 等^[28]研究表明, circRNA 0001445 在胶质瘤衍生的外泌体中上调, 靶向周围胶质瘤细胞的 miRNA-127-5p, 使分选神经素 5 上调, 从而促进胶质瘤的增殖与侵袭。

4.2 外泌体 circRNA 与替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 耐药及放疗抵抗 TMZ 是一种烷基化药物, 通过损伤胶质瘤细胞的 DNA 从而发挥疗效, 是目前公认的对胶质瘤最常见和最有效的化疗药物^[29], 但部分胶质瘤病人对 TMZ 耐药, 从而导致了治疗效果不佳, 预后差。研究表明, TMZ 耐药的胶质瘤细胞可通过外泌体向非耐药肿瘤细胞传递耐药性, 从而影响了 TMZ 的化疗效果。Geng 等^[30]发现, circWDR62 在 TMZ 耐药的胶质瘤细胞及其外泌体中表达上调, circWDR62 可海绵吸附 miR-370-3p, 调节 O6-甲基鸟嘌呤甲基转移酶的表达, 从而使化疗敏感细胞转化为耐药细胞。目前, 放射治疗也是治疗胶质瘤的一种方法。研究发现, 外泌体携带的 circRNA 会降低胶质瘤对放射治疗的敏感性。Zhang 等^[31]发现, 胶质母细胞瘤和小胶质细胞之间的串扰导致了胶质母细

胞瘤的生长和对放疗的抵抗, circ_0012381 在接受过辐照的胶质母细胞生成的外泌体中表达增加, 并且通过外泌体进入小胶质细胞通过与 miR-340-5p 的海绵化作用诱导小胶质细胞向 M2 表型极化, M2 表型的小胶质细胞通过 CCL2/CCR2 轴促进了受照射胶质母细胞瘤细胞的生长, 从而降低了对放射治疗的敏感性。因此, circRNA 可作为一种有潜在靶点, 在胶质瘤的化疗及放疗调节中起到重要作用。

4.3 外泌体 circRNA 与胶质瘤血管形成 血管生成是肿瘤的发展和生长必不可少的环节, 新生血管对肿瘤进行着营养支持, 并且新生血管的通透性高, 可导致血浆外渗、凝血和局限性水肿, 同时增加了肿瘤血管的间质压力, 减少了白细胞的流入及药物对肿瘤的渗透^[32]。因胶质瘤的快速增殖, 胶质瘤的生长需要更多的氧气及营养物质, 所以新血管的生成是胶质瘤增殖的必需条件。Li 等^[33]研究发现外泌体可通过在肿瘤微环境中运送 circGLIS3, 从而诱导内皮细胞的血管生成。所以, 深入挖掘胶质瘤血管生成的机制, 有助于研发新的抗血管疗法。

4.4 外泌体 circRNA 与肿瘤微环境 肿瘤微环境是由肿瘤细胞与非肿瘤细胞构成的, 而免疫细胞是其中的重要组成部, 其在肿瘤的免疫反应中发挥着重要作用, 其中巨噬细胞是胶质瘤肿瘤微环境中的关键细胞, 对胶质瘤的增殖及形成适合胶质瘤生长的免疫抑制微环境都起到了重要作用。Shi 等^[34]发现, 在巨噬细胞生成的外泌体中, circBTG2 显著上调, 并且通过 circBTG2/miR-25-3p/PTEN 信号通路抑制胶质瘤进展。Pan 等^[35]研究表明, 胶质瘤外泌体中过表达的 circNEIL3 被包装入外泌体, 接着传递给浸润的肿瘤相关巨噬细胞 (tumour associated macrophages, TAMs), TAMs 通过稳定胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 蛋白获得免疫抑制特性, 从而促进胶质瘤的进展。这表明, circRNA 可以通过外泌体影响着巨噬细胞的功能, 从而促进胶质瘤的发生发展。

4.5 外泌体 circRNA 作为潜在的生物标志物 目前, 诊断胶质瘤的金标准为组织病理检查, 但大部分的病人多在出现临床症状后才发现胶质瘤的存在, 难以在早期发现胶质瘤, 且病理组织标本只能通过手术获取, 对病人创伤大。虽然目前影像学发展迅速, 头部 MRI 可以对胶质瘤进行影像学诊断, 但此方式需与多种疾病进行鉴别, 且在胶质瘤发生的极早期阶段和早期复发阶段难以发现胶质瘤的存在。故寻找外周的生物标志物, 对于胶质瘤的早期诊断十分关键。Xia 等^[36]研究表明, 外泌体衍生的 hsa_circ_

0055202、hsa_circ_0074920 和 hsa_circ_0043722 均在胶质瘤病人血浆中升高,可能是预测胶质母细胞瘤的潜在生物标志物。其次,对外周生物标志物检测,可能有助于胶质瘤的分级。Li 等^[37]对血清外泌体 circRNA 进行检测,筛选高级别星形细胞胶质瘤的组合为:hsa_circ_0075828、hsa_circ_0003828、hsa_circ_0002976,预后良好小组的组合为:高浓度的 hsa_circ_0005019、hsa_circ_0000880、hsa_circ_0051680、hsa_circ_0006365。Wang 等^[38]研究发现,circ-METRN 可能在分次放疗的早期阶段被外泌体输送到血液中,所以在放疗早期监测血清外泌体 circ-METRN 有利于预测放疗效果和预后,还可以辅助 MRI 诊断,发现胶质母细胞瘤的极早期复发。

4 展 望

外泌体 circRNA 在胶质瘤的多个关键领域中发挥着关键作用,包括增殖侵袭、血管生成和治疗耐药性等方面。对胶质瘤中外泌体 circRNA 的分子机制的深入了解,对于开发新的靶向治疗方法或者提高现有治疗方式的疗效至关重要。首先,外泌体作为一种天然的载体,在靶向治疗方面具有巨大的潜力。其独特之处在于,可以顺利通过血脑屏障,同时又不会发生机体排异反应。然而,要实现外泌体精准定位到病变部位,并在最佳时机释放其内容物仍然是一个未知数,这需要更深入的研究,以充分发挥外泌体在靶向治疗中的优势。另一方面,早期检测及诊断对提高胶质瘤预后有着极大帮助,胶质瘤释放的外泌体可以存在于脑脊液或血液中,这为胶质瘤的早期诊断提供了新的途径。然而,人体内几乎所有细胞均可生成外泌体,虽然目前有许多纯化外泌体的方法,但是纯化效果欠佳,并且如何选择最合适的纯化方法依然未知,所以对于精准筛选来自胶质瘤的外泌体仍然是一个巨大的挑战,需要进一步研究和改进。总之,外泌体 circRNA 在胶质瘤研究和治疗中具有巨大的潜力,但要将其应用于临床,还需要更深入的研究和技术的不断完善,这一领域的发展将为胶质瘤带来更有效的治疗方法和早期诊断工具。

【利益冲突声明】:本文作者声明在起草本文的过程中未涉及任何利益冲突。

【作者贡献声明】:宋旅萌、李舜负责研究设计;宋旅萌、熊平、程银川、夏小超、王子豪参与文献查找和资料整理;宋旅萌负责文稿撰写;李舜、宋旅萌进行文

稿修改。

【参考文献】

[1] OSTROM QT, PRICE M, NEFF C, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019 [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(Suppl 5): v1–v95.

[2] LOUIS D N, 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.

[3] BARTHEL L, HADAMITZKY M, DAMMANN P, *et al.* Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(1): 53–75.

[4] TLSTY TD, COUSSENS LM. Tumor stroma and regulation of cancer development [J]. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1: 119–150.

[5] CHENG J, MENG J, ZHU L, *et al.* Exosomal noncoding RNAs in glioma: biological functions and potential clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 66.

[6] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.

[7] VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213–228.

[8] PASKEH M DA, ENTEZARI M, MIRZAEI S, *et al.* Emerging role of exosomes in cancer progression and tumor microenvironment remodeling [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 83.

[9] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, *et al.* Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9–17.

[10] DELORME-AXFORD E, DONKER RB, MOUILLET JF, *et al.* Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(29): 12048–12053.

[11] ADMYRE C, JOHANSSON SM, QAZI KR, *et al.* Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1969–1978.

[12] CHENG Y, SCHOREY JS. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(12): 3279–3290.

[13] SISQUELLA X, OFIR-BIRIN Y, PIMENTEL MA, *et al.* Malaria parasite DNA-harboring vesicles activate cytosolic immune sensors [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1985.

[14] LUO H, ZHANG H, MAO J, *et al.* Exosome-based nanoimmunotherapy targeting TAMs, a promising strategy for glioma [J]. *Cell*

Death Dis, 2023, 14(4): 235.

[15] CHEN LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 475–490.

[16] MISIR S, WU N, YANG BB. Specific expression and functions of circular RNAs [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(3): 481–491.

[17] LI W, LIU JQ, CHEN M, *et al.* Circular RNA in cancer development and immune regulation [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(6): 1785–1798.

[18] COCQUERELLE C, MASCREZ B, HÉTUIN D, *et al.* Mis-splicing yields circular RNA molecules [J]. FASEB J, 1993, 7(1): 155–160.

[19] HUANG S, YANG B, CHEN BJ, *et al.* The emerging role of circular RNAs in transcriptome regulation [J]. Genomics, 2017, 109(5–6): 401–107.

[20] GHAZIMORADI MH, BABASHAH S. The role of CircRNA/miRNA/mRNA axis in breast cancer drug resistance [J]. Front Oncol, 2022, 12: 966083.

[21] HUANG S, LI X, ZHENG H, *et al.* Loss of super-enhancer-regulated circRNA Nfix induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice [J]. Circulation, 2019, 139(25): 2857–2876.

[22] ZHU P, ZHU X, WU J, *et al.* IL-13 secreted by ILC2s promotes the self-renewal of intestinal stem cells through circular RNA circPan3 [J]. Nat Immunol, 2019, 20(2): 183–194.

[23] 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): 304–315.

[24] XU K, DING L, CHANG TC, *et al.* Structure and evolution of double minutes in diagnosis and relapse brain tumors [J]. Acta Neuropathol, 2019, 137(1): 123–137.

[25] SHI X, WANG B, FENG X, *et al.* circRNAs and exosomes: a mysterious frontier for human cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 384–392.

[26] LI Y, ZHENG X, WANG J, *et al.* Exosomal circ-AHCY promotes glioblastoma cell growth via Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(6): 865–878.

[27] ZHANG S, GUAN N, MAO X, *et al.* Exosomal circRNA_104948 enhances the progression of glioma by regulating miR-29b-3p and DNMT3B/MTSS1 signaling [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2022, 41(2): 47–59.

[28] HAN Y, LIU Y, ZHANG B, *et al.* Exosomal circRNA 0001445 promotes glioma progression through miRNA-127-5p/SNX5 pathway [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(9): 13287–13299.

[29] HOMBACH-KLONISCH S, MEHRPOUR M, SHOJAEI S, *et al.* Glioblastoma and chemoresistance to alkylating agents: involvement of apoptosis, autophagy, and unfolded protein response [J]. Pharmacol Ther, 2018, 184: 13–41.

[30] GENG X, ZHANG Y, LIN X, *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.

[31] ZHANG C, ZHOU Y, GAO Y, *et al.* Radiated glioblastoma cell-derived exosomal circ_0012381 induce M2 polarization of microglia to promote the growth of glioblastoma by CCL2/CCR2 axis [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 388.

[32] BALANDEH E, MOHAMMADSHAFIE K, MAHMOUDI Y, *et al.* Roles of Non-coding RNAs and angiogenesis in glioblastoma [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 716462.

[33] LI Y, CHEN J, CHEN Z, *et al.* CircGLIS3 promotes high-grade glioma invasion via modulating Ezrin phosphorylation [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 663207.

[34] SHI L, CAO Y, YUAN W, *et al.* Exosomal circRNA BTG2 derived from RBP-J overexpressed-macrophages inhibits glioma progression via miR-25-3p/PTEN [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 506.

[35] PAN Z, ZHAO R, LI B, *et al.* EWSR1-induced circNEIL3 promotes glioma progression and exosome-mediated macrophage immunosuppressive polarization via stabilizing IGF2BP3 [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 16.

[36] XIA D, GU X. Plasmatic exosome-derived circRNAs panel act as fingerprint for glioblastoma [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(15): 19575–19586.

[37] LI P, XU Z, LIU T, *et al.* Circular RNA sequencing reveals serum exosome circular RNA panel for high-grade astrocytoma diagnosis [J]. Clin Chem, 2022, 68(2): 332–343.

[38] WANG X, CAO Q, SHI Y, *et al.* Identification of low-dose radiation-induced exosomal circ-METRN and miR-4709-3p/GRB14/PDGFRα pathway as a key regulatory mechanism in glioblastoma progression and radioresistance: Functional validation and clinical theranostic significance [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(4): 1061–1078.

(2023-04-12 收稿, 2023-11-02 修回)