新型环状RNA调控胶质瘤化疗耐药的最新进展Δ

曾昭穆[1,2*]，刘　超[2]，刘丽娜[2]，温稀超[1]，何秋果[2]，郭岩松[2]，郑克彬[1#]（1.河北大学附属医院神经外科，河北 保定 071000；2.河北大学临床医学院，河北 保定　071000）

中图分类号　R739.4；R966　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）15-1916-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.24

摘　要　胶质瘤是一种复发率极高的恶性肿瘤。临床上伴随着化疗药物使用时间的延长，胶质瘤细胞对化疗药物的耐药性也在不断增强，最终导致患者预后不良以及总体生存时间缩短。肿瘤细胞耐药机制复杂，包括药物转运代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复、自噬、肿瘤干细胞变异、上皮间充质转化等。环状RNA（circRNA）是一种具有独特稳定性和组织特异性的新型RNA分子。越来越多的证据表明，大量异常表达的circRNA在胶质瘤化疗耐药中发挥核心作用，其可以靶向调节化疗敏感性。本文系统地综述了胶质瘤的多种耐药机制，并重点讨论了circRNA在胶质瘤替莫唑胺耐药调控中的作用及分子机制，同时对circRNA作为新型治疗靶点的潜在功能进行展望，旨在为开发新的治疗方法提供理论依据。

关键词　环状RNA；胶质瘤；化疗耐药；机制

Recent progress of novel circular RNA regulating chemotherapy resistance in glioma

ZENG Zhaomu[1,2], LIU Chao[2], LIU Lina[2], WEN Xichao[1], HE Qiuguo[2], GUO Yansong[2], ZHENG Kebin[1] (1. Dept. of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071000, China; 2. College of Clinical Medicine, Hebei University, Hebei Baoding 071000, China)

ABSTRACT　Glioma is a malignant tumor with extremely high rates of recurrence. Clinically, with the prolongation of the use of chemotherapy drugs, the drug resistance of glioma cells to chemotherapy drugs is also increasing, which eventually leads to poor prognosis and shortens overall survival time of patients. It is well known that the development of drug resistance involves multiple mechanisms, including drug transport metabolism, apoptosis, DNA damage repair, autophagy, variation of cancer stem cells and epithelial mesenchymal transition. Abnormal expression of circular RNA (circRNA), a novel RNA molecule with unique stability and tissue specificity, has been shown by more and more evidence to play a crucial regulatory role in the development of drug resistance in glioma. This paper systematically reviews the mechanism of multiple drug resistance in glioma, and focuses on the role and molecular mechanism of circRNA regulating temozolomide-resistance in glioma. At the same time, the potential function of circRNA as a new therapeutic target is prospected, in order to provide an objective theoretical basis for the development of new therapeutic methods.

KEYWORDS　circular RNA; glioma; chemotherapy resistance; mechanism

胶质瘤是中枢神经系统中最常见的肿瘤之一，占恶性脑肿瘤的75%以上[1]。其中，多形性胶质母细胞瘤被认为是最具侵袭性的原发性恶性脑肿瘤，患者诊断后中位生存期仅为12～15个月[2]。替莫唑胺（temozolomide，TMZ）作为目前最常用的烷化剂类化疗药物，是胶质瘤术后化疗的首选方案之一。遗憾的是，以TMZ为基础的化疗方案只能暂时缓解病情的发展，最终还会导致获得性耐药和复发，造成患者预后不佳及总体生存期显著缩短[3]。近年来，大量的研究证实，在胶质瘤耐药形成过程中存在基因的异常表达，包括编码和非编码RNA的差异性表达、致癌基因的激活和抑癌基因的失活等[4]。其中，一种新型非编码RNA——环状RNA（circular RNA，circRNA）受到广泛关注。与传统线性RNA不同，circRNA的3′和5′末端之间可以形成共价闭合的环状结构来抵抗核糖核酸酶的剪切，显现出更强的稳定性、保守性以及组织和细胞特异性[5]。正是基于这些特点，circRNA作为胶质瘤恶性进展过程中的分子靶点，在调控肿瘤增殖、侵袭、迁移和血管生成等方面表现出巨大潜力，已成为胶质瘤诊治的潜在标志物[6]。在本文中，笔者从耐药的角度出发，重点阐述了circRNA调控胶质瘤化疗耐药的分子机制，旨在为开发新的治疗方法提供理论依据。

1　胶质瘤化疗耐药机制

既往的研究认为，血脑屏障的存在使得抗肿瘤药物不能到达肿瘤组织是导致胶质瘤患者化疗失败的根本原因。但2022年发表的一项研究显示，恶性胶质瘤患者

Δ **基金项目**　河北省省级研究生创新资助项目（No.CXZZBS2022015）；政府资助临床医学优秀人才培养项目（团队）（No.361007）

＊**第一作者**　博士研究生。研究方向：中枢神经系统肿瘤基础。E-mail：zzmhemisphere@163.com

＃**通信作者**　副教授，主任医师。研究方向：胶质瘤基因治疗。E-mail：zhengkebinzkb@163.com

血脑屏障常常存在不同程度的破坏，胶质瘤本身对抗肿瘤药物的耐受才是导致化疗失败的最本质原因[7]。因此，揭示其分子调节机制对于逆转肿瘤化疗耐药至关重要。在此，笔者对胶质瘤耐药机制进行归纳总结。

1.1 药物转运代谢

许多抗肿瘤药物在到达治疗靶点后，可被转运蛋白以逆浓度梯度的形式主动泵出瘤体细胞，进而减少细胞内药物的积累，导致耐药发生。这一过程涉及的蛋白主要包括P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）、多药耐药蛋白（multidrug resistance protein，MRP）、乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）等[8]。研究发现，P-gp是一种ATP依赖性药物输出泵，可同时结合化疗药物和ATP，通过耗能将化疗药物转移至胶质瘤细胞外，进而使胶质瘤细胞产生耐药[9]。同时，P-gp也可表达于血管内皮细胞，参与血肿瘤屏障（blood tumour barrier，BTB）引起的耐药[10]。MRP和P-gp有着相同的作用，可特异性识别疏水性化疗药物的转运，并与谷胱甘肽结合形成谷胱甘肽巯基共轭物转运泵，间接转运弱碱类化疗药物[9－10]。Marinho等[11]在研究中发现，胶质瘤细胞系中均存在MRP1和MRP3的高表达，并且相应基因可以直接调控肿瘤对依托泊苷和长春新碱的耐药性。BCRP最初分离于耐药乳腺癌细胞，但其在胶质瘤细胞中也存在高表达，能影响柔红霉素、米托蒽醌等20余种抗肿瘤药物的药效，进而导致胶质瘤细胞产生耐药性[12]。总体说来，新兴研究揭示了胶质瘤放化疗耐药的分子机制，随着高通量测序技术的快速发展，找到调控药物转运代谢的关键信号通路，是逆转胶质瘤细胞化疗耐药的新策略。

1.2 细胞凋亡

当肿瘤细胞出现耐药时，细胞的凋亡/抗凋亡机制处于失衡状态。*p*53是一个经典的抑癌基因，野生型*p*53可直接诱导肿瘤细胞发生凋亡。在TMZ化疗过程中，胶质瘤细胞产生的耐药机制常表现为野生型*p*53缺失或突变，O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶（O6-methylguanine-DNA methyltransferase，MGMT）的表达明显增加，进而无法诱导细胞凋亡[13]。B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，*Bcl*-2）基因是众所周知的抗凋亡基因，可抑制肿瘤细胞凋亡而使其产生耐药，因而也被认定为一种新型的耐药基因。除此之外，凋亡系统中还有关键性因子同源盒（homeobox，*HOX*）基因，该基因在化疗过程中易发生高表达，可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）信号通路直接抑制肿瘤细胞的凋亡，进而促进肿瘤细胞对TMZ产生耐药；同时，其还可激活核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路，以此提高肿瘤细胞中MGMT的表达水平，进而减弱化疗药物的细胞毒性[14]。因此，选择性地针对与肿瘤细胞凋亡相关的基因进行敲除或过表达，这将为胶质瘤化疗耐药的靶向治疗带来新希望。

1.3 DNA损伤修复

破坏肿瘤细胞的DNA结构促使细胞发生凋亡，是最常见的抗肿瘤药物作用机制之一。反之，在胶质瘤化疗过程中，倘若肿瘤细胞修复受损DNA的能力增强，便会导致化疗药物的失效。MGMT作为胶质瘤预后和化疗敏感性判断的指标之一，主要功能是修复由烷化剂造成的细胞内DNA损伤，即MGMT可通过阻止DNA交联的形成，降低烷化剂对细胞的毒性作用[15]。错配修复（mismatch repair，MMR）系统主要参与DNA复制错误的修复，防止基因发生突变，进而抑制肿瘤的发生发展和耐药；并且MMR系统与MGMT之间还存在复杂的调控网络，研究已证明两者在胶质瘤细胞中呈负相关[13,16]。拓扑异构酶Ⅱ（TopⅡ）也是近年来化疗耐药研究的重要靶点，其可通过降低药物效应来维持胶质瘤细胞的DNA稳定和基因组完整[17]。此外，另一研究还报道，当多聚ADP-核糖聚合酶1[poly（ADP-ribose）polymerase-1，PARP-1]、碱基切除修复（base excision repair，BER）蛋白和高迁移率族蛋白A2（high mobility group AT-hook 2，HMGA2）的表达降低时，胶质瘤细胞对TMZ的敏感性均会增强[18]。综上所述，大量研究证实了DNA损伤修复与胶质瘤化疗耐药存在确切的相关性，对DNA损伤修复相关的作用靶点进行干预修饰，将为逆转胶质瘤化疗耐药提供新的思路。

1.4 自噬

自噬在肿瘤细胞中可以表现出促进和抑制2种调控机制，这主要取决于肿瘤本身的类型和状态。当化疗药物刺激肿瘤细胞时，自噬作为一种应激反应被激活，从而通过降解蛋白为肿瘤细胞的代谢提供充足的能量，进而促进肿瘤发展并降低化疗药物的功效[19]。目前研究发现，PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、缺氧诱导因子1α/C-X-C趋化因子受体4（hypoxia-inducible factor 1-alpha/C-X-C chemokine receptor type 4，HIF-1α/CXCR4）、Ras/Raf/MEK等多条信号通路参与TMZ诱导的胶质瘤细胞自噬[20]。因此，调控自噬相关的靶基因来抑制肿瘤耐药性，可能成为治疗胶质瘤耐药的新策略。

1.5 胶质瘤干细胞变异

胶质瘤干细胞（glioma stem cells，GSCs）存在于胶质瘤组织中，具有超强的增殖分化能力，且常规放化疗手段对其基本无效，因此其被认为是胶质瘤复发的“罪魁祸首”[21]。值得注意的是，GSCs具备的这种强大抵抗能力和超长生存时间，使得肿瘤细胞的耐药性会随着GSCs变异的积聚而不断增强。相关研究也证明，胶质瘤化疗耐药与GSCs中多重耐药基因、ATP结合盒转运蛋白基因等耐药基因的高度表达均有密切联系[22]。综上所述，精准筛选GSCs中差异表达的基因或蛋白，进一

步探究它们的功能及作用机制，将在逆转胶质瘤化疗耐药方面产生积极作用。

1.6 上皮间充质转化

目前，越来越多的证据表明，胶质瘤细胞可通过上皮间充质转化（epithelial mesenchymal transformation，EMT）形成具有GSCs样特征的细胞；并且GSCs也可以激活EMT相关基因，促进EMT的发生，这2种生物学进程共同造成GSCs数量成倍激增，最终促进胶质瘤侵袭、耐药等生物学行为的进展[23]。一些学者甚至把EMT、GSCs和化疗抵抗统称为胶质瘤的“邪恶轴心”，认为这是肿瘤难以治愈的根本原因[22]。因此，靶向干预或逆转EMT为抗胶质瘤化疗耐药提供了新的研究思路。

2 circRNA调控胶质瘤细胞对TMZ耐药

TMZ作为治疗恶性胶质瘤的一线治疗药物被广泛应用，其细胞毒性作用的主要机制是破坏胶质瘤细胞中的DNA结构，阻止DNA错配修复，从而诱导肿瘤细胞发生凋亡[3]。目前，已有多项研究证实一些致癌性circRNA参与了胶质瘤细胞对TMZ的耐药。以circ_ASAP1为例，其在复发性胶质母细胞瘤组织和TMZ抗性细胞系中均显著上调，其海绵功能可以直接阻碍miR-502-5p与神经母细胞瘤RAS（neuroblastoma RAS，NRAS）的3′-UTR靶向结合，进而促进肿瘤细胞自噬来增强胶质瘤对TMZ的耐药性[24]。circ_0000936也可以通过竞争性结合miR-1294来促进胶质瘤细胞自噬，从而提高肿瘤细胞的TMZ化疗耐药性[25]。同样，另一致癌性circ_0076248也被证实可通过促进细胞自噬来降低胶质瘤对TMZ的敏感性，其主要耐药机制是通过海绵吸附miR-181a来诱导肿瘤细胞中肿瘤蛋白p53和去乙酰化酶1（sirtuin 1，SIRT1）的表达[26]。此外，研究证明，来自TMZ抗性胶质瘤细胞的外泌体可以介导circ_0042003将耐药性传递给对TMZ敏感的胶质瘤细胞[27]。因此，笔者认为外泌体circRNA在耐药方面具有不可否认的作用，其可以通过调控多种信号通路直接参与胶质瘤化学耐药的发展。Ding等[28]研究发现，外泌体circ_0072083可靶向结合miR-1252-5p来促进烷基化修复同源蛋白5（alkylation repair homolog protein 5，ALKBH5）介导的去甲基化，进而上调同源框蛋白表达，以此降低TMZ对体外胶质瘤细胞和体内异种移植瘤组织的毒性作用。circ_NFIX也可诱导胶质母细胞瘤细胞对TMZ产生耐药。Ding等[29]研究证实，外泌体介导的circ_NFIX可以海绵吸附miR-132，进而使受体细胞中MGMT的表达水平显著升高，最终导致对TMZ敏感的胶质瘤细胞产生耐药性。

除此之外，还有一些circRNA也被证实可以通过调控凋亡相关基因来诱导胶质瘤细胞对TMZ产生耐药。由Mcl-1外显子反向剪接形成的circ_ 0110757被证实在TMZ耐药胶质瘤细胞系中表达上调，其潜在耐药机制是通过miR-1298-5p/整合素α（integrin alpha，ITGα）信号途径来抑制TMZ诱导的细胞凋亡[30]。同样，circ_HIPK3通过与miR-524-5p相互作用来刺激胶质瘤细胞中驱动蛋白家族成员2A（kinesin family member 2A，KIF2A）表达上调，从而抑制胶质瘤细胞对TMZ的敏感性和细胞凋亡[31]。circ_0005198是一种在胶质瘤组织、血浆样本和TMZ耐药细胞中高表达的竞争性内源RNA，可以靶向结合miR-198来调节三结构域蛋白14（tripartite motif-containing 14，TRIM14）的表达；而降低circ_0005198的表达则可以直接限制耐药胶质瘤的生物学行为，显著促进肿瘤细胞凋亡，进而提高细胞对TMZ的敏感性[32]。此外，circRNA还可以靶向ATP结合盒转运蛋白，通过促进药物排泄来使肿瘤细胞获得耐药性。Hua等[33]的研究证实，miR-145-5p是circ_CEP128的下游靶标，沉默circ_CEP128可以通过促进miR-145-5p与三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2（ATP binding cassette sub-family G member 2，ABCG2）的靶向结合，来升高胶质瘤细胞内的TMZ浓度，从而增强TMZ的细胞毒性作用。

综上，circRNA可通过调控胶质瘤细胞中的相关靶基因及信号通路来影响肿瘤细胞对TMZ的耐药性（具体见表1），这不仅可以给胶质瘤的TMZ治疗提供关键靶点，还可以为逆转肿瘤化疗耐药提供新的策略。

表1 circRNA调控胶质瘤细胞对TMZ耐药的具体机制

circRNA种类	胶质瘤中表达情况	靶基因及信号通路	耐药机制	参考文献
circ_ASAP1	上调	miR-502- 5p/NRAS	自噬	[24]
circ_0000936	上调	miR-1294	自噬	[25]
circ_0076248	上调	miR-181a、p53、SIRT1	自噬	[26]
circ_0072083	上调	miR-1252-5p/ALKBH5	DNA损伤修复	[28]
circ_NFIX	上调	miR-132	DNA损伤修复	[29]
circ_0110757	上调	miR-1298-5p/ITGα	细胞凋亡	[30]
circ_HIPK3	上调	miR-524-5p/KIF2A	细胞凋亡	[31]
circ_0005198	上调	miR-198/TRIM14	细胞凋亡	[32]
circ_CEP128	上调	miR-145-5p/ABCG2	药物转运代谢	[33]

3 circRNA调控胶质瘤细胞对其他抗肿瘤药物耐药

在胶质瘤治疗过程中，BTB的存在严重阻碍了抗肿瘤药物向中枢神经系统的有效递送。Gao等[34]报道，circ_USP1在体外胶质瘤脑微血管内皮细胞（glioma-derived microvascular endothelial cell，GDMEC）中呈高表达，并可以作为miRNA的分子海绵与miR-194-5p发生结合。因此，circ_USP1的敲低可以通过介导miR-194-5p/friend白血病病毒整合1（friend leukemia virus integration 1，FLI1）轴直接降低GDMEC中紧密连接相关蛋白5（Cldn-5）、闭合蛋白（Ocln）和闭锁连接蛋白1（ZO-1）的表达，从而破坏BTB的完整并增加阿霉素的渗透性，最终促进阿霉素诱导胶质瘤细胞凋亡。另一研究发现，RNA结合蛋白KHDRBS3在GDMEC中表达上调，其可与circ_DENND4C结合形成核糖核蛋白复合物，进而提高circ_DENND4C稳定性；同样，circ_DENND4C作为miR-577的分子海绵，也可影响

BTB的通透性。circ_DENND4C的敲低可以显著增强miR-577对下游靶基因*Cldn*-5、*Ocln*和*ZO*-1的降解，促进阿霉素跨越BTB，最终导致胶质瘤细胞凋亡[35]。circRNA_001160也被认为是GDMEC生长的重要调节剂，可以增强阿霉素耐药性，其潜在机制是可通过海绵吸附miR-195-5p来上调红细胞特异性转化基因变异体1（erythroblast transformation specific variant 1，ETV1）的表达，过表达的ETV1可以与紧密连接相关蛋白的启动子结合，从而提高紧密连接相关蛋白的表达，最终阻断阿霉素向胶质瘤细胞的递送，抑制阿霉素诱导的细胞凋亡[36]。此外，circRNA_104075在胶质瘤对苦参碱耐药中的作用也已被证实：其可以通过激活Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）和PI3K/Akt信号通路来诱导胶质瘤细胞发生自噬，以此减弱苦参碱的细胞毒性[37]。circRNA调控胶质瘤细胞对阿霉素和苦参碱的耐药机制见表2，其调节机制可为胶质瘤化疗耐药提供新的策略。

表2　circRNA调控胶质瘤细胞对阿霉素和苦参碱耐药的具体机制

circRNA种类	胶质瘤中表达情况	靶基因及信号通路	药物	参考文献
circ_USP1	上调	miR-194-5p/FLI1	阿霉素	[34]
circ_DENND4C	上调	miR-577/Cldn、Ocln、ZO-1	阿霉素	[35]
circ_001160	上调	miR-195-5p/ETV1	阿霉素	[36]
circ_104075	上调	Wnt/β-catenin、PI3K/Akt	苦参碱	[37]

4　总结与展望

circRNA在胶质瘤化疗耐药中起关键调控作用，通过使用特异性siRNA或特定过表达载体来靶向纠正耐药形成过程中内源性circRNA的失调[38]，可能是逆转胶质瘤耐药的一种有效策略。miRNA类药物的开发是近年来特别活跃的研究领域，目前已有数百项涉及miRNA类药物的临床试验正在进行之中。例如，Cobomarsen是一种基于锁核酸修饰的anti-miR-155，其以患者体内的致癌性miR-155为靶点来调节细胞的增殖和分化，目前已进入淋巴瘤和白血病Ⅱ期临床试验[39]。遗憾的是，由于circRNA是新兴的研究靶点，相关的机制研究仍有待进一步探索，迄今为止，还未见有关于circRNA药物进入临床前试验的报道。但是，circRNA独特的结构和功能使其作为胶质瘤耐药治疗的潜在靶点仍值得我们深入探索。总之，circRNA已被证明可以直接调控胶质瘤的耐药性，在监测和克服胶质瘤耐药方面有着巨大潜力。当前还有许多与耐药性密切相关的circRNA仍然未知，仍迫切需要我们进行更深入的科学研究和临床试验，以进一步开发其临床价值。

参考文献

[1] PERUZZI P，VALDES P Q，AGHI M K，et al. The evolving role of neurosurgical intervention for central nervous system tumors[J]. Hematol Oncol Clin North Am，2022，36(1)：63-75.

[2] ARVIND R，CHANDANA S R，BORAD M J，et al. Tumor-treating fields：a fourth modality in cancer treatment，new practice updates[J]. Crit Rev Oncol Hematol，2021，168：103535.

[3] YASASWI P S，SHETTY K，YADAV K S. Temozolomide nano enabled medicine：promises made by the nanocarriers in glioblastoma therapy[J]. J Control Release，2021，336：549-571.

[4] VALTORTA S，SALVATORE D，RAINONE P，et al. Molecular and cellular complexity of glioma. focus on tumour microenvironment and the use of molecular and imaging biomarkers to overcome treatment resistance[J]. Int J Mol Sci，2020，21(16)：E5631.

[5] SUN W，ZHOU H D，HAN X T，et al. Circular RNA：a novel type of biomarker for glioma：review[J]. Mol Med Rep，2021，24(2)：602.

[6] PENG D Z，LUO L，ZHANG X Y，et al. CircRNA：an emerging star in the progression of glioma[J]. Biomed Pharmacother，2022，151：113150.

[7] SALAMI R，SALAMI M，MAFI A，et al. Circular RNAs and glioblastoma multiforme：focus on molecular mechanisms[J]. Cell Commun Signal，2022，20(1)：13.

[8] KHUNWEERAPHONG N，KUCHLER K. Multidrug resistance in mammals and fungi：from MDR to PDR：a rocky road from atomic structures to transport mechanisms[J]. Int J Mol Sci，2021，22(9)：4806.

[9] BARTOLINI D，TORQUATO P，PIRODDI M，et al. Targeting glutathione S-transferase P and its interactome with selenium compounds in cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj，2019，1863(1)：130-143.

[10] WIESE M，STEFAN S M. The A-B-C of small-molecule ABC transport protein modulators：from inhibition to activation：a case study of multidrug resistance-associated protein 1（$ABCC_1$）[J]. Med Res Rev，2019，39(6)：2031-2081.

[11] MARINHO M A G，DA SILVA MARQUES M，LETTNIN A P，et al. Interaction between near-infrared radiation and temozolomide in a glioblastoma multiform cell line：a treatment strategy? [J]. Cell Mol Neurobiol，2021，41(1)：91-104.

[12] CHAVES C，DECLÈVES X，TAGHI M，et al. Characterization of the blood-brain barrier integrity and the brain transport of SN-38 in an orthotopic xenograft rat model of diffuse intrinsic pontine glioma[J]. Pharmaceutics，2020，12(5)：399.

[13] ZHANG X M，KATSAKHYAN L，LIVOLSI V A，et al. TP53 mutation and extraneural metastasis of glioblastoma：insights from an institutional experience and comprehensive literature review[J]. Am J Surg Pathol，2021，45(11)：1516-1526.

[14] SE Y B，KIM S H，KIM J Y，et al. Underexpression of HOXA11 is associated with treatment resistance and poor prognosis in glioblastoma[J]. Cancer Res Treat，2017，49(2)：387-398.

[15] ZAMPIERI L X, SBOARINA M, CACACE A, et al. Olaparib is a mitochondrial complex Ⅰ inhibitor that kills temozolomide-resistant human glioblastoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11938.

[16] CHO Y A, KIM D, LEE B, et al. Incidence, clinicopathologic, and genetic characteristics of mismatch repair gene-mutated glioblastomas[J]. J Neurooncol, 2021, 153(1): 43-53.

[17] TOMÉ M, TCHORZ J, GASSMANN M, et al. Constitutive activation of Notch2 signalling confers chemoresistance to neural stem cells via transactivation of fibroblast growth factor receptor-1[J]. Stem Cell Res, 2019, 35: 101390.

[18] JIA W Q, ZHU J W, YANG C Y, et al. Verbascoside inhibits progression of glioblastoma cells by promoting Let-7g-5p and down-regulating HMGA2 via Wnt/beta-catenin signalling blockade[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 2901-2916.

[19] KHAN I, BAIG M H, MAHFOOZ S, et al. Deciphering the role of autophagy in treatment of resistance mechanisms in glioblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1318.

[20] CHUANG H Y, HSU L Y, PAN C M, et al. The E3 ubiquitin ligase NEDD4-1 mediates temozolomide-resistant glioblastoma through PTEN attenuation and redox imbalance in Nrf2-HO-1 axis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10247.

[21] SHARIFZAD F, GHAVAMI S, VERDI J, et al. Glioblastoma cancer stem cell biology: potential theranostic targets[J]. Drug Resist Updat, 2019, 42: 35-45.

[22] URIBE D, TORRES Á, ROCHA J D, et al. Multidrug resistance in glioblastoma stem-like cells: role of the hypoxic microenvironment and adenosine signaling[J]. Mol Aspects Med, 2017, 55: 140-151.

[23] LAH T T, NOVAK M, BREZNIK B. Brain malignancies: glioblastoma and brain metastases[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 60: 262-273.

[24] WEI Y T, LU C F, 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.

[25] HUA L, HUANG L F, ZHANG X, et al. Downregulation of hsa_circ_0000936 sensitizes resistant glioma cells to temozolomide by sponging miR-1294[J]. J Biosci, 2020, 45: 101.

[26] LEI B X, HUANG Y T, ZHOU Z W, et al. Circular RNA hsa_circ_0076248 promotes oncogenesis of glioma by sponging miR-181a to modulate SIRT1 expression[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 6698-6708.

[27] SI J C, 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.

[28] DING C Y, YI X H, CHEN X R, et al. Warburg effect-promoted exosomal circ_0072083 releasing up-regulates NANGO expression through multiple pathways and enhances temozolomide resistance in glioma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 164.

[29] DING C Y, YI X H, WU X Y, et al. Exosome-mediated transfer of circRNA CircNFIX enhances temozolomide resistance in glioma[J]. Cancer Lett, 2020, 479: 1-12.

[30] LI H Y, LIU Q, CHEN Z H, et al. Hsa_circ_0110757 up-regulates ITGA1 to facilitate temozolomide resistance in glioma by suppressing hsa-miR-1298-5p[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 252.

[31] YIN H Q, CUI X. Knockdown of circHIPK$_3$ 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.

[32] DENG Y Y, ZHU H W, XIAO L, et al. Circ_0005198 enhances temozolomide resistance of glioma cells through miR-198/TRIM14 axis[J]. Aging, 2020, 13(2): 2198-2211.

[33] HUA L, HUANG L F, ZHANG X, et al. Knockdown of circular RNA CEP128 suppresses proliferation and improves cytotoxic efficacy of temozolomide in glioma cells by regulating miR-145-5p[J]. Neuroreport, 2019, 30(18): 1231-1238.

[34] GAO Y, WU P Q, MA Y W, et al. Circular RNA USP1 regulates the permeability of blood-tumour barrier via miR-194-5p/FLI1 axis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 342-355.

[35] WU P Q, GAO Y, SHEN S Y, et al. KHDRBS$_3$ regulates the permeability of blood-tumor barrier via cDENND4C/miR-577 axis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 536.

[36] LI H, SHEN S Y, RUAN X L, et al. Biosynthetic CircRNA_001160 induced by PTBP$_1$ regulates the permeability of BTB via the CircRNA_001160/miR-195-5p/ETV1 axis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 960.

[37] CHI G N, XU D H, ZHANG B Y, 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.

[38] VIVEK A T, KUMAR S. Computational methods for annotation of plant regulatory non-coding RNAs using RNA-seq[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(4): bbaa322.

[39] ANASTASIADOU E, SETO A G, BEATTY X, et al. Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, slows DLBCL tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1139-1149.

（收稿日期：2022-02-26 修回日期：2022-06-24）
（编辑：唐晓莲）