

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.030>

环状 RNA：肝纤维化相关疾病的病理新机制

罗鲲鹏¹, 梁美惠² 综述 金世柱¹ 审校

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 哈尔滨 150081;
2. 新疆生产建设兵团第十师北屯医院功能科, 新疆 北屯 830000)

[摘要] 肝纤维化相关疾病是一组发病率高、病因复杂、预后不良的疾病,但其发生机制尚不明,对于已经形成的肝纤维化病变也缺乏有效的逆转手段。最新研究发现环状RNA(circular RNA, circRNA)在肝纤维化及其相关疾病的发生、发展中起重要的调控作用。本文综述了circRNA在肝组织中的表达及其在肝纤维化过程中的调控作用、其在肝纤维化相关疾病中的调控作用、作用机制和差异性表达情况,以期为其在临床上相关疾病的靶向治疗研究提供新思路,为临床诊断寻找新的生物学标志物。

[关键词] 环状RNA; 肝纤维化; 治疗靶点; 诊断标志物; 病理机制

CircRNA: A new pathological mechanism of hepatic fibrotic disease

LUO Kunpeng¹, LIANG Meihui², JIN Shizhu¹

(1. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081; 2. Department of Function, Beitun Hospital, 10th Division of Xinjiang Production and Construction Corps, Beitun Xinjiang 830000, China)

Abstract Liver fibrosis related diseases are a group of diseases with high incidence rate, complex etiology, and poor prognosis. However, the pathogenesis is still unknown, and there is also a lack of effective means for the reversal of liver fibrosis. Recent studies have found that circular RNA (circRNA) plays an important regulatory role in the occurrence and development of liver fibrosis and its related diseases. In order to provide new ideas for the targeted treatment of clinical related diseases, and find new biological markers for clinical diagnosis, this paper reviews the expression of circRNA in liver tissue, its regulatory role in the process of liver fibrosis, its regulatory role, mechanism and differential expression in liver fibrosis related diseases.

Keywords circular RNA; liver fibrosis; therapeutic target; diagnostic markers; pathological mechanism

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-29

通信作者 (Corresponding author): 金世柱, Email: drshizhujin@hrbmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 新疆生产建设兵团重点领域科技攻关计划 (2020AB020)。This work was supported by the Key Scientific and Technological Research Plan of Xinjiang Production and Construction Corps, China (2020AB020).

肝纤维化是一种继发于肝细胞死亡, 伴有肝组织慢性炎症、假小叶生成、肝再生结节形成的病理过程^[1-2]。HSC与肝细胞外基质在这一过程中起主要的调控作用^[3]。肝纤维化相关疾病病因十分复杂, 包括病毒、酒精、放射性因素、自身免疫相关因素等。每年全球约有200万人因肝纤维化相关疾病死亡, 但目前对于慢性肝纤维化病变相关疾病仍无逆转其纤维化形成的确切有效的治疗方法^[4-5]。

环状RNA(circular RNA, circRNA)具有在哺乳动物中高度保守的特点, 且在基因表达过程中, 尤其是目的基因的转录和翻译的过程中发挥着重要的调控作用^[6]。CircRNA的5'端无帽子结构, 3'端无多聚腺苷酸尾部, 因而可以在核糖核酸酶与核酸外切酶的作用下保持稳定^[7]。随着对circRNA的进一步研究, circRNA在肝纤维化相关疾病中的作用机制和调控作用逐渐被揭示, 成为研究热点。本文将综述肝纤维化及肝纤维化相关疾病中circRNA的相关研究进展, 希望为肝纤维化相关疾病的诊断与治疗提供新的思路。

1 CircRNA 在肝组织中的表达及其与肝纤维化过程的关系

在人类的转录本中, 编码蛋白质的信使RNA(messenger RNA, mRNA)仅占mRNA总量的5%, 其他mRNA均为非编码RNA, 包括核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)、转运RNA(transfer RNA, tRNA)、微RNA(microRNA, miRNA)、circRNA等, 他们在生命活动的调控中起重要的作用^[8-9], 其中, circRNA因其在疾病中的特殊作用成为近年来的研究热点。circRNA具有miRNA的特异性结合靶点, 通过与miRNAs相互作用形成信号级联, 作为分子海绵, 下调相关miRNA的表达, 从而调控肝纤维化过程^[10-12]。与此同时, circRNA也是许多肝硬化激活因素的下游反应器, 如circ-pwp2a是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的共同下游反应器, circ-pwp2a又可以与miR-203和miR-223特异性结合, 从而促进HSC的活化^[13]。Ji等^[14]证明在肝纤维化过程中, 肝组织内hsa_circ_u0070963的表达水平降低; 而上调hsa_circ_u0070963可抑制HSC激活, 降低 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)和I型胶原水平。Hsa_circ_u0070963的作用是通过下调miR-223-

3p的水平, 上调LEMD3的表达, 进而抑制HSC的活化。

Chen等^[15]发现: circFBXW4/miR-18b-3p/FBXW7轴是抑制HSC活化的重要通路, 可以调控肝纤维化过程。胸腺肽 β 4通过PI3K/AKT途径作用于HSC发挥其抗纤维化作用。胸腺肽 β 4缺失的LX-2细胞与正常LX-2细胞共有644个差异表达的circRNAs。胸腺肽 β 4缺失的LX-2细胞circRNA_0067835的表达显著增加。在对敲除circRNA_0067835基因后, 可观察到细胞分裂G₁期的停滞, 凋亡细胞的数目也有明显的增加, 证明敲除circRNA_0067835基因可显著降低LX-2细胞的增殖。同时, Zhu等^[16]进一步研究证实了circRNA_0067835通过充当miR-155的分子海绵促进FOXO3a的表达, 从而实现对肝纤维化过程的调控。Zhou等^[17]研究证实: mmu_circu_u34116/miR-22-3P/BMP7信号轴参与调控HSC活化和增殖过程。mmu_circu_u34116可下调miR-22-3P的表达, 从而抑制HSC的激活过程。上述研究表明, circRNA在肝纤维化、HSC的活化以及肝细胞微环境的变化过程中发挥重要调控作用。

2 CircRNA 在肝纤维化相关疾病临床诊疗中的作用

2.1 乙型肝炎病毒肝炎及相关肝纤维化

据WHO^[18-20]统计, 在全球, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者约有2.4亿, 每年因乙型肝炎相关疾病死亡的人数约有65万。慢性HBV感染的并发症会诱发慢性的肝组织损害及肝细胞死亡, HBV慢性感染者如果未及时治疗, 随着病情的进展, 常继发肝纤维化病变, 患者常预后不良。HBV的共价封闭环状DNA(covalently blocking circular DNA, cccDNA)是HBV RNA的真正转录模板, 这使得相比于其他病毒感染, HBV感染和HBV继发的肝纤维化病变具有慢性化和难以治愈的特点^[21]。在乙型肝炎相关肝纤维化的病理过程中, circRNA起重要的调控作用。在慢性乙型肝炎患者的血清中, circMTO1的表达水平显著下降。circMTO1可以使miR-17-5p的表达水平显著降低, 从而抑制HSC活化和增殖, 进一步阻止肝纤维化过程的进展。在这个过程中, Smad7是miR-17-5p的作用靶点, miR-17-5p表达水平的显著降低使Smad7的表达水平下调, 从而抑制了HSC的活化和增殖。通过上述过程, circMTO1调控着miR-17-5p和Smad7的表达, 抑制了肝纤维化的病理过程^[22]。HBV核

昔类似物在临床实践中可以有效地抑制病毒的反转录和DNA载量,但从长期来看,病毒的cccDNA小染色体和cccDNA的转录产物仍在持续表达。敲除DExH-盒解旋酶9(DExH-box helicase 9, DHX9)可增加HBV感染细胞中circRNA的表达,使病毒蛋白表达水平降低,但HBV DNA的表达水平变化不大^[23]。上述研究表明:在HBV感染中, RNA结合因子DHX9是一种新的circRNA和病毒蛋白的调节因子,但circRNA在HBV中的具体调控作用和其干预HBV DNA翻译的具体机制还有待进一步研究。

2.2 肝原发肿瘤及相关肝纤维化

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,如若不进行及时的临床治疗,患者预后常较差。肝癌的发生、发展和肝纤维化病变密切相关。研究^[24]证实:在肝癌的发生、发展及肝癌相关肝纤维化的过程中, circRNA起重要的调控作用。在肝癌患者血浆中, circRNA SMARCA5的表达明显下调。circRNA SMARCA5可阻止癌细胞转移到其他器官。在甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)低于临界值的肝癌患者中, circRNA SMARCA5可作为肝癌的潜在预测和监测的生物标志物^[25]。Chien等^[26]发现:在沉默circ_0071410后,肝纤维化病变的关键因素——HSC的激活被抑制;进一步研究证实, CDR1和circ_0067934在肝癌的侵袭和转移过程中起重要的促进作用,而circMTO1对肝癌的进展具有重要负调控作用。通过检验学和分子生物学分析,肝癌组织中hsa_circ_0001445表达水平显著降低,且hsa_circ_0001445表达水平降低程度与肿瘤灶数显著相关,揭示了血浆hsa_circ_0001445作为肿瘤标志物的临床诊断和对肿瘤的预后判断的价值^[27]。Fu等^[28]发现:hsa_circ_u0004018在肝癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织。在肝癌组织发生、发展的过程中,可以降低肿瘤相关miRNAs的表达,从而参与肿瘤相关途径的调控。同样具有作为临床上肿瘤标志物巨大潜能的还有hsa_circ_u0003570和hsa_circ_u0003570,其表达水平与肝癌的临床病理特征密切相关,为肿瘤的临床诊断开辟了新思路^[29]。不仅如此, Jiang等^[30]在对临床标本的研究中发现:hsa_circ_0028502和hsa_circ_0076251在肝硬化和慢性肝炎的组织中显著差异性表达,且上述circRNA在肝癌组织中的表达显著高于正常组织,揭示了在临床诊断过程中hsa_circ_0028502和hsa_circ_0076251作为生物学标志物在区分肝硬化组织、慢性肝炎组织、肝癌组织中的潜力。在对受试者远期预后进行随访观察的

过程中, Jiang等^[30]还发现hsa_circ_0076251的低表达与肝细胞癌的不良生存率显著相关,表明hsa_circ_0076251在判断患者远期预后过程中可以作为重要的参考指标。这些研究不仅揭示了circRNA在肝纤维化病变和与其相关的肝肿瘤的发生、发展过程的调控机制,还为肝肿瘤及相关肝纤维化的靶向治疗和临床诊断研究提供了坚实的基础工作。

2.3 肝放射性损伤及相关肝纤维化

随着肝疾病的治疗手段不断进展,放射性治疗成为治疗肝疾病,尤其是肝原发及继发肿瘤的重要手段。长期的放射性损伤会诱导慢性、大量的肝细胞死亡及明显的肝纤维化病变,如果不及时给予恰当的临床干预,患者预后多不良^[31]。放射线通过提高TGF- β 1的表达水平促进静止的HSC转化为肌成纤维细胞样细胞(活化HSC),从而参与肝纤维化病变的发生和进展^[32]。与此同时,炎症因子、细胞因子、肝微环境中的其他有害因素也在诱导静止HSC的激活中起到重要的调控作用。被激活的HSC可以过量分泌细胞外基质成分,促进肝纤维化过程的进展^[33]。与正常HSC相比,被放射线辐射后的HSC中,有179个circRNAs上调,630个circRNAs下调,生物信息学分析表明细胞对放射线的反应和肝纤维化的生物学过程与circRNA的表达变化有关。在进一步的研究中,采用PCR检测到在放射性损伤肝纤维化模型中存在大量表达改变的circRNA中,有6个circRNA差异性表达明显,其中hsa_circ_0072765、hsa_circ_0071410、hsa_circ_0054345表达明显上调,hsa_circ_0070963、hsa_circ_0061893、hsa_circ_0013255表达明显下调。在对hsa_circ_0071410在HSC活化过程中功能的研究中,有学者^[34]还发现hsa_circ_0071410具有miR-9-5p的特异性结合位点,通过与miR-9-5p进行结合,从而下调miR-9-5p表达,从而进一步降低HSC的活化和细胞外基质中 α -SMA和I型胶原的产生。在下调hsa_circ_0071410的表达后miR-9-5p的表达水平明显上调,放射线诱导的HSC活化被明显抑制。上述研究揭示了circRNA在HSC的转化、肝细胞微环境的变化、肝纤维化病变过程中的调控机制,为肝放射性损伤及相关肝纤维化的治疗提供了新思路。

2.4 丙型肝炎及相关肝纤维化

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是全世界肝脏相关疾病和病死率的主要原因之一,全球约有2亿人患有丙型肝炎及相关肝纤

维化疾病^[35]。同时, HCV感染也是世界范围内肝硬化的主要病因之一^[36]。MiRNA-122是一类在肝细胞中高度表达的miRNA, 它可以保护HCV病毒的RNA不被肝细胞内的核酸外切酶降解, 从而促进病毒RNA的复制和翻译^[37]。针对该miRNA, Jost等^[38]设计了一种工程化的人工circRNA来下调miRNA-122的表达, 体外实验证明: 该工程化circRNA成功作为分子海绵降低了miRNA-122的表达水平, 从而抑制HCV细胞培养体系中病毒相关蛋白的产生。Chen等^[39]同样通过体外的细胞学实验, 对circRNA在病毒增殖过程中的作用进行了研究, 结果表明: 在细胞模型中, circTIAL和circEXOSC表达明显增加, 并且在核糖核酸酶具有高度抗性的circPSD3的进一步研究中发现, circPSD3可以显著增加细胞外HCV的丰度, 且与细胞内病毒感染情况呈显著正相关。尽管上述研究还具有明显的局限性, 对于circRNA的功能和表达水平的研究和探讨还停留在细胞水平层面, 对于其在疾病发生、发展过程中的具体机制的研究也并不明确, 但还是为治疗丙型肝炎及相关肝纤维化提供了新的思路, 在一定程度上说明了circRNA在丙型肝炎及相关肝纤维化中的作用, 为其在临床诊断和相应临床治疗方法和药物的设计提供了一定的研究基础。

3 结语

随着近年来生物医学的研究方法不断进展, 竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的功能受到越来越多的关注。在ceRNA的研究中, circRNA的功能、作用机制尤其吸引研究者的关注。CircRNA不仅在肝发育、肝纤维化病变、肝纤维化病变相关肝疾病的发生、发展中起重要的调控作用, 而且有望成为相关肝疾病的生物学标志物和治疗的靶点。CircRNA的相关研究为临床上circRNA相关靶点的靶向药物的研发、相关疾病的临床检验诊断提供了重要的研究基础。尽管目前circRNA相关靶向药物的研发尚未成熟, 但已有许多研究揭示了circRNA作为靶向药物的潜能。如circ-SMARCA5可以靶向miR-767-5p抑制多发性骨髓瘤进展^[40], hsa_circ_0002483可以靶向miR-182-5p抑制非小细胞肺癌的进展^[41]。虽然在肝发育、肝纤维化病变、肝纤维化病变相关肝疾病的调控过程中, 有大量的circRNA参与, 但是被探究清楚相关作用方式和作用机制的circRNA数目非常有限。因此, circRNA在肝发育、肝纤维化病

变、肝纤维化病变相关肝疾病中的调控作用还有待进一步探究, circRNA的作用机制及其在相关调控网络中的作用仍具有巨大的研究价值。CircRNA的相关研究可能为肝纤维化病变、肝纤维化病变相关肝疾病的临床诊断和临床治疗带来革命性的巨大进步。

参考文献

1. Lin S, Nascimento EM, Gajera CR, et al. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 244-248.
2. Drew L. Liver cirrhosis: scar wars[J]. *Nature*, 2018, 564(7736): S73.
3. Villesen IF, Daniels SJ, Leeming DJ, et al. Review article: the signalling and functional role of the extracellular matrix in the development of liver fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1): 85-97.
4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2650-2666.
5. Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. Management strategies for liver fibrosis[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(1): 48-56.
6. Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: a new star of noncoding RNAs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
7. Pasmán Z, Been MD, Garcia-Blanco MA. Exon circularization in mammalian nuclear extracts[J]. *RNA*, 1996, 2(6): 603-610.
8. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775-1789.
9. Hsiao KY, Sun HS, Tsai SJ. Circular RNA - new member of noncoding RNA with novel functions[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(11): 1136-1141.
10. Riaz F, Li D. Non-coding RNA associated competitive endogenous RNA regulatory network: novel therapeutic approach in liver fibrosis[J]. *Curr Gene Ther*, 2019, 19(5): 305-317.
11. Yao J, Dai Q, Liu Z, et al. Circular RNAs in organ fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 259-273.
12. Song M, Xia L, Sun M, et al. Circular RNA in liver: health and diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 245-257.
13. Liu W, Feng R, Li X, et al. TGF- β - and lipopolysaccharide-induced upregulation of circular RNA PWWP2A promotes hepatic fibrosis via sponging miR-203 and miR-223[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21): 9569-9580.
14. Ji D, Chen GF, Wang JC, et al. Hsa_circ_0070963 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-223-3p and LEMD3[J]. *Aging (Albany NY)*,

- 2020, 12(2): 1643-1655.
15. Chen X, Li HD, Bu FT, et al. Circular RNA circFBXW4 suppresses hepatic fibrosis via targeting the miR-18b-3p/FBXW7 axis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 4851-4870.
 16. Zhu L, Ren T, Zhu Z, et al. Thymosin- β 4 mediates hepatic stellate cell activation by interfering with circRNA-0067835/miR-155/FoxO3 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1389-1398.
 17. Zhou Y, Lv X, Qu H, et al. Preliminary screening and functional analysis of circular RNAs associated with hepatic stellate cell activation[J]. *Gene*, 2018, 677: 317-323.
 18. Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42): 11941-11953.
 19. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546-1555.
 20. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
 21. Liu S, Zhou B, Valdes JD, et al. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1816-1827.
 22. Wang W, Dong R, Guo Y, et al. CircMTO1 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-17-5p and Smad7[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5486-5496.
 23. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, et al. DHX9 regulates production of hepatitis B virus-derived circular RNA and viral protein levels[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(30): 20953-20964.
 24. Koduru SV, Leberfinger AN, Kawasawa YI, et al. Non-coding RNAs in various stages of liver disease leading to hepatocellular carcinoma: differential expression of miRNAs, piRNAs, lncRNAs, circRNAs, and sno/mt-RNAs[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7967.
 25. Li Z, Zhou Y, Yang G, et al. Using circular RNA SMARCA5 as a potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 492: 37-44.
 26. Chien Y, Tsai PH, Lai YH, et al. CircularRNA as novel biomarkers in liver diseases[J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(1): 15-17.
 27. Zhang X, Zhou H, Jing W, et al. The Circular RNA hsa_circ_0001445 regulates the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma and may serve as a diagnostic biomarker[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 3073467.
 28. Fu L, Yao T, Chen Q, et al. Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 58405-58416.
 29. Fu L, Wu S, Yao T, et al. Decreased expression of hsa_circ_0003570 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): e22239.
 30. Jiang Z, Shen L, Wang S, et al. Hsa_circ_0028502 and hsa_circ_0076251 are potential novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17): 7278-7287.
 31. Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(4): 256-263.
 32. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, et al. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(9/10): 1346-1355.
 33. Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 1066-1079.
 34. Chen Y, Yuan B, Wu Z, et al. Microarray profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of hsa_circ_0071410 in the activated human hepatic stellate cell induced by irradiation[J]. *Gene*, 2017, 629: 35-42.
 35. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C[J]. *Liver Int*, 2009, 29(Suppl 1): 74-81.
 36. Wood CL, McInturff A, Young HS, et al. Human infectious disease burdens decrease with urbanization but not with biodiversity[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1722): 20160122.
 37. Li Y, Masaki T, Yamane D, et al. Competing and noncompeting activities of miR-122 and the 5' exonuclease Xrn1 in regulation of hepatitis C virus replication[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(5): 1881-1886.
 38. Jost I, Shalamova LA, Gerresheim GK, et al. Functional sequestration of microRNA-122 from Hepatitis C Virus by circular RNA sponges[J]. *RNA Biol*, 2018, 15(8): 1032-1039.
 39. Chen TC, Tallo-Parra M, Cao QM, et al. Host-derived circular RNAs display proviral activities in Hepatitis C virus-infected cells[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(8): e1008346.
 40. Liu H, Wu Y, Wang S, et al. Circ-SMARCA5 suppresses progression of multiple myeloma by targeting miR-767-5p[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 937.
 41. Li X, Yang B, Ren H, et al. Hsa_circ_0002483 inhibited the progression and enhanced the Taxol sensitivity of non-small cell lung cancer by targeting miR-182-5p[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 953.

本文引用: 罗鲲鹏, 梁美惠, 金世柱. 环状RNA: 肝纤维化相关疾病的病理新机制[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2684-2688. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.030

Cite this article as: LUO Kunpeng, LIANG Meihui, JIN Shizhu. CircRNA: A new pathological mechanism of hepatic fibrotic disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(11): 2684-2688. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.030