

DOI: 10.13376/j.cbbs/202401660

文章编号: 1004-0374(2024)12-1562-10

· 技术与应用 ·

环状RNA数据库汇总及其应用

许钊源^{1#}, 王豫琪^{1#}, 何璐云^{2*}

(1 郑州大学第一临床医学院, 郑州 450001; 2 郑州大学基础医学院病理生理学系, 郑州 450001)

摘要: 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是通过反向剪接形成的闭合非编码 RNA 分子。它可以通过多种方式参与细胞生命活动, 同时也是肿瘤等多种疾病的生物标志物和潜在治疗靶点。随着高通量测序技术的发展和 circRNA 研究的不断深入, circRNA 信息和功能注释不断增加。许多聚焦不同方向的 circRNA 数据库被建立, 为 circRNA 研究者了解、分析、注释及研究 circRNA 提供了很大便利。本文收集了 28 个 circRNA 数据库并对其进行分类汇总, 希望为研究者选择 circRNA 数据库提供一些参考和帮助。

关键词: 环状 RNA; 环状 RNA 数据库; 信息汇总; 生物标志物

中图分类号: Q522 **文献标志码:** A

circRNA databases and the application

XU Zhao-Yuan^{1#}, WANG Yu-Qi^{1#}, HE Lu-Yun^{2*}

(1 First Clinical Medical College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2 Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: circular RNAs (circRNAs) are closed non-coding RNA molecules formed by back-splicing. circRNAs can involve in cell life by a variety of ways, and they are also biomarkers and potential therapeutic targets for a variety of diseases including cancers. With the development of high-throughput sequencing technology and the deepening research, the information and functional annotations of circRNAs become more and more. A number of circRNA databases focusing on different contents have been established, providing great convenience for circRNA researchers to understand, analyze, annotate and study circRNAs. In this paper, 28 established circRNA databases are collected and classified, in order to provide references when selecting circRNA databases.

Key words: circRNA; circRNA databases; information summary; biomarkers

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是通过反向剪接, 由内含子和 (或) 外显子形成的无 5' 帽子和 3' 尾巴结构的单链共价闭合非编码 RNA 分子^[1]。1976 年, Sanger 等^[2]首次通过电子显微镜在感染植物的类病毒中观察到 circRNA。类病毒中的 circRNA 是单链共价闭合 RNA 分子, 由一些碱基配对的双链区和不配对的单链环状区相间排列而成。类病毒中的 circRNA 利用宿主的 RNA 酶和 DNA 连接酶生成。而目前广泛研究的 circRNA 是通过剪接体介导的反向剪接产生的, 这通常需要外显子环化的典型剪接信号^[3]。circRNA 在剪接过程中还受顺式作用元件和反式作用因子等多种因素调节^[4]。circRNA 广泛分布于人类、动物、植物和微

生物中。长期以来, circRNA 一直被认为是错误剪接的产物; 随着生物信息学和高通量测序技术的发展, circRNA 越来越受到大家的关注。

由于 circRNA 对核糖核酸酶 (ribonuclease, RNase) 具有抗性, 这使得它具有高于线性 RNA 分子的稳定性^[5]。同时, circRNA 还具有亚细胞位置特异性、组织表达特异性和疾病特异性^[6-7]。研究表明, circRNA 可通过多种方式参与生物学调控过程, 包

收稿日期: 2024-05-04; 修回日期: 2024-06-20

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(23A310028)

[#]共同第一作者

^{*}通信作者: E-mail: hly2020@zzu.edu.cn

括: 充当 miRNA 海绵^[8]、与 RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 直接相互作用^[9]、翻译短肽^[10-11]和调控多种信号通路等^[12-13]。circRNA 参与了肿瘤等疾病的发生发展^[9,14], 促进了肿瘤的恶性发展和免疫逃逸^[12,15]。新出现的证据表明, circRNA 的失调可通过破坏葡萄糖和脂质稳态导致细胞代谢紊乱^[16]。由于 circRNA 在血浆、唾液和尿液等液体活检样本中的可检测性^[17], circRNA 在诊断、预后和预测生物标志物方面具有很高的临床应用潜力^[18-20]。因为 circRNA 具有蛋白质/肽编码能力、高稳定性、低免疫原性, 以及可以结合内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 和开放阅读框 (open reading frame, ORF) 的特殊闭环结构等特点, circRNA 疫苗在大多数疾病中具有优越的应用前景^[21]。同时, circRNA 还可作为新型冠状病毒疫苗或其他病毒感染的潜在治疗靶点应用于全球疫情防控^[22-24]。最新研究还发现, 基于 circRNA 构建的适配体能够用于银屑病的临床治疗^[25]。

随着对 circRNA 研究的不断深入, 研究者建立了多种数据库用于汇总 circRNA 基本信息并进行功能分析和预测等。本文将目前已有的 circRNA 数据库进行了分类汇总, 包括: circRNA 基本信息数据库、circRNA 翻译相关数据库、circRNA-miRNA/RBP 互作预测数据库、疾病相关 circRNA 数据库、肿瘤相关 circRNA 数据库、植物相关 circRNA 数据库和病毒相关 circRNA 数据库。本文介绍了每个数据库的特点、包含内容、功能和使用方法, 希望能够帮助 circRNA 研究者准确快速地获取相关信息和资源。

1 circRNA 基本信息数据库

1.1 circBase

circBase 为一个集合了人类、小鼠、线虫、腔棘鱼、矛尾鱼和果蝇六种生物的 circRNA 信息汇总数据库, 于 2014 年由德国 Max Delbrück 分子医学中心首次发布^[26], 最新一次数据更新是 2017 年 6 月^[27]。circBase 对 circRNA 相关信息进行了汇总, 包括: 基因组位置、基因 ID、基因组长度、组织标本来源、基因注释以及参考文献等。circBase 还对已发布的数据集进行了合并、统一和标注, 并将这些数据与外部资源 (UCSC 和 NCBI 数据库) 进行整合。circBase 是首个收录 circRNA 基本信息的数据库, 用户可以根据需要下载 circRNA 的基本信息。但是, circBase 仍存在无法直接在线提交数据、不

能对 circRNA 精确分类的缺点, 有待进一步完善。

1.2 TSCD

继 2014 年 circBase 发布后, 越来越多的 circRNA 数据库被开发出来, 但一直缺少一个专注于组织特异性 circRNA 的数据库。2016 年, 武汉大学联合德克萨斯农工大学的研究团队发布了人类和小鼠组织特异性 circRNA 数据库: TSCD (Tissue-Specific circRNA Database)^[28]。TSCD 包含了 302 853 个组织特异性 circRNA, 并能直接显示物种间的保守性和外显子结构。用户可以按照物种搜索组织特异性 circRNA, 查看包括组织类别、circRNA ID、基因组位置、基因注释、RBP 位点和 miRNA 识别位点 (miRNA-recognition elements, MRE) 在内的相关信息。用户还可以直接在数据库页面比较不同组织间的 circRNA。TSCD 的建立加速了组织特异性 circRNA 的相关研究。

1.3 CIRCpedia v2

2018 年, 中国科学院的研究团队发布了可用于 circRNA 注释和比较的数据库 CIRCpedia v2^[29]。与初代版本 CIRCpedia 相比, CIRCpedia v2 收录了人类、小鼠、大鼠、斑马鱼、果蝇和线虫六个物种中 185 个 RNA-seq 数据集。用户可以通过输入特定的基因组区域或基因名称来搜索 circRNA, 并对 circRNA 的选择性反向剪接事件等相关信息进行可视化。CIRCpedia v2 能够对 circRNA 进行注释和表达分析, 是 circRNA 研究的重要资源。

2 circRNA 翻译相关数据库

2.1 circRNADb

2016 年, 南京医科大学的研究团队发布了能够精确注释 circRNA 的数据库 circRNADb^[30]。circRNADb 包含了人类中 32 914 个 circRNA 及其详细信息, 包括基因组信息、外显子剪接、基因组序列、IRES 和 ORF 等。此外, circRNADb 收录的 circRNA 中, 有 46 个 circRNA 可以表达蛋白。用户可直接搜索感兴趣的 circRNA 进行研究。circRNADb 是研究 circRNA 分子及其相关生物学功能的重要数据库。

2.2 TransCirc

近年来, 越来越多的 circRNA 被报道可被翻译。因此, 建立一个综合专业的可翻译 circRNA 数据库显得尤为重要。2020 年, 中国科学院的研究团队发布了可翻译 circRNA 数据库 TransCirc^[31]。TransCirc 收录了 328 080 个人类 circRNA, 并总结了每个可被翻译的 circRNA 的相关信息: 核糖体与 circRNA

结合位点、circRNA 翻译起始位点、促进翻译起始的 N⁶- 甲基腺苷 (m⁶A) 修饰数据、ORF 和 IRES 等。TransCirc 能够展示可翻译的 circRNA、circRNA 翻译产物和支持翻译的调控元件, 并整合了多种证据得出一个评分来预测 circRNA 特异性 ORF 和潜在翻译能力。

2.3 riboCIRC

过去几年, circRNA 的翻译引起了较大关注, 但很长时间内都没有针对 circRNA 翻译并为多个物种提供 circRNA 体内翻译证据的数据库。2021 年, 由中山大学的研究团队发布的 riboCIRC 数据库填补了这一空白^[32]。riboCIRC 包含了来自人类、小鼠、大鼠、秀丽隐杆线虫、斑马鱼和果蝇六个物种的 2 247 个预测的 ribo-circRNA 和 216 个已经过实验验证的可翻译 circRNA, 是第一个能够对多物种间可翻译 circRNA 进行分析、探索和可视化的数据库。数据库首页主要包含了四部分内容: 已通过计算预测的 ribo-circRNA、经实验验证的可翻译 circRNA、circRNA 编码肽的注释和 ribo-circRNA 的可视化。用户可以点击任一部分来了解相关信息。riboCIRC 系统地分析了 circRNA 翻译数据并汇总了所有的 ribo-circRNA, 还能够通过计算预测潜在的 ribo-circRNA, 是推动 circRNA 翻译功能研究的宝贵资源。

2.4 CircPrimer 2.0

2022 年, 南京医科大学的研究团队发布了用于注释 circRNA 的 ORF、IRES 和 m⁶A 位点的 CircPrimer 2.0^[33]。与 2018 年发布的 CircPrimer 相比^[34], CircPrimer 2.0 除了第一版所具有的注释 circRNA 和确定 circRNA 引物特异性这两种功能外, 还进行了以下更新: (1) 能够预测 ORF、IRES 和 m⁶A 修饰位点; (2) 能够显示出表达保守的 circRNA。CircPrimer 2.0 可帮助研究者预测 circRNA 的翻译潜力, 对 circRNA 的研究具有重要意义。

3 circRNA-miRNA/RBP 互作预测数据库

3.1 CircInteractome

大部分 circRNA 能够充当 miRNA 海绵或与 RBP 结合从而发挥生物学功能。2016 年, 美国国家卫生研究院的研究团队发布了一个能够预测 circRNA 与 miRNA 和 RBP 结合位点的在线网络工具 CircInteractome^[35]。该工具通过检索公共数据库转录组学数据, 对 circRNA 的潜在结合位点进行预测。该平台还能够帮助研究者识别能够结合 RBP

以及 miRNA 的 circRNA, 设计 circRNA 的特异性引物, 设计用于 circRNA 的 siRNA 以及预测潜在的 IRES。用户可直接输入 circRNA 名称或基因名称进行搜索。

3.2 CircFunBase

2019 年, 浙江大学的研究团队发布了一个具有计算预测功能的 circRNA 数据库 CircFunBase^[36]。CircFunBase 包含了超过 7 000 个人工整理的 circRNA, 涉及 15 个物种 (人类、猴、小鼠、猪、牛、拟南芥、小麦和番茄等)。CircFunBase 支持研究者提交新的功能性 circRNA 数据, 并定期更新数据。用户可以输入 circRNA 名称和基因名称进行检索, 或者按照物种查询 circRNA 的基本信息以及可与其互作的 miRNA 和 RBP 等信息, 并且还可以通过网页以图表的形式查询和下载 circRNA 的潜在功能。

3.3 Circbank

2019 年, 广州 ATCGene 公司和多伦多大学的研究团队联合发布了 Circbank 数据库^[37], 并开发了一种基于 circRNA 母基因的新型 circRNA 命名系统。根据其发布的新型命名系统, Circbank 命名了人类 140 790 个 circRNA 并收集了 circRNA 的 6 个特征信息, 包括: MRE、circRNA 的保守性、circRNA 的 m⁶A 修饰、circRNA 的突变、circRNA 的蛋白质编码潜能和预测的潜在 IRES。用户可以通过输入 circRNA ID、基因名称、miRNA 等信息来查询感兴趣的 circRNA, 获得 circRNA 序列和 miRNA-circRNA 互作等信息, 极大方便了 circRNA 相关研究者。

3.4 circAtlas 3.0

2020 年, 北京生命科学研究院的研究团队开发了一个收录种属相近物种 circRNA 资源的 circAtlas 数据库^[38]。circAtlas 收录了六种脊椎动物 (人类、猕猴、小鼠、大鼠、猪和鸡) 中的 1 007 087 个 circRNA, 并分析了这些 circRNA 的表达模式、保守性和功能注释, 生成了这些相近物种的 circRNA 共表达综合图谱。

2023 年, 更新版 circAtlas 3.0 发布^[39]。与其前一代版本相比, circAtlas 3.0 中的 circRNA 数量增加到了 3 179 560 个, 包含了来自 10 个不同物种 (新增了犬、猫、绵羊和家兔四个物种)、33 个不同组织的 2 609 个 Illumina 数据集和 65 个 nanopore RNA-seq 数据集, 是第一个整合了 Illumina 和 nanopore 测序数据集并采用标准化命名方案的 circRNA 数据库。用户可以根据物种来搜索感兴趣的 circRNA, 并了解该 circRNA 的基本信息、剪接序列、基因位置、

保守性以及 mRNA、RBP 和 miRNA 的相互作用等信息。circAtlas 3.0 还能够链接到 GeneCards 等其他数据库资源,方便用户查询了解相关信息。总的来说, circAtlas 3.0 是探索 circRNA 的全新平台。

3.5 RMVar

m⁶A 修饰是真核细胞中 RNA 最常见的内部修饰,并且经常发生变异^[40]。为了研究 m⁶A 修饰变异对 RNA 作用机制的影响,2017 年中山大学的研究团队开发了 m6AVar 数据库^[41]。2021 年,该研究团队将 m6AVar 数据库进行了更新,并发布 RMVar 数据库^[42]。RMVar 数据库包含了 9 种 RNA 修饰,即 m⁶A、m⁶Am、m¹A、假尿苷、m⁵C、m⁵U、2'-O-Me、A-to-I 和 m⁷G 以及超过 1 500 000 个与 RNA 修饰相关的变异,其中 40.4% 与 circRNA 形成有关。RMVar 包含了 circRNA 修饰相关变异较为全面的功能注释,包括 circRNA 剪接位点、RBP 结合位点、miRNA 靶点等。用户在搜索页面可通过基因、染色体位置、疾病或修饰类型查询 circRNA 变体的相关信息,并得到一个可视化的图表结果。

3.6 CircNetVis

2024 年,越南国立大学的研究团队发布了可用于可视化和分析 circRNA 相互作用的网络在线平台 CircNetVis^[43]。用户可以在 CircNetVis 首页输入 circRNA 的 circBase ID、circRNA 坐标(染色体、起始位置、终止位置)以及 FASTA 格式的 circRNA 序列来检索 circRNA-miRNA-mRNA 和 circRNA-RBP 相互作用网络数据。CircNetVis 还支持上传用户自己的 circRNA 数据,并可导出分析结果文件,是一个方便用户探索和分析 circRNA 相互作用网络的研究工具。

4 疾病相关 circRNA 数据库

circRNA 与人类疾病的关系一直是 circRNA 领域的研究重点。研究表明, circRNA 在各种疾病中发挥着关键作用。circRNA 药物作为下一代 RNA 疗法的核心,在许多疾病的治疗和诊断方面具有巨大潜力^[44]。另外, circRNA 还能作为神经系统疾病^[45-46]、心血管疾病^[47-48]和糖尿病^[11,49]等多种疾病的生物标志物和治疗靶点^[50-52]。因此,疾病相关 circRNA 数据库的建立和开发,有利于研究者更进一步地认识疾病的发生发展以及诊断和预后转归。

4.1 CircR2Disease v2.0

2018 年,陕西师范大学的研究团队发布了一

个为各种疾病提供 circRNA 资源的数据库 CircR2-Disease^[53]。CircR2Disease 收录了 100 种疾病中的 661 个 circRNA,包含 circRNA 名称、基因坐标和符号、疾病名称、circRNA 表达模式、实验技术和 circRNA-disease 关系简述等信息。

2021 年,研究团队发布了更新的 Circ2RDisease v2.0^[54]。与先前版本相比, Circ2RDisease v2.0 收录了 3 077 个 circRNA 和 312 种疾病亚型,这次更新还增加了 circRNA-miRNA、circRNA-miRNA-mRNA 和 circRNA-RBP 相互作用等信息。用户可以直接输入 circRNA 名称或基因名称进行检索。Circ2RDisease 2.0 是研究 circRNA 在疾病中作用机制的重要资源。

4.2 Circad

越来越多的研究报道了 circRNA 在疾病中有作为生物标志物的潜能^[55]。2020 年,印度基因组与整合生物学研究所的研究团队开发了关注 circRNA 作为生物标志物潜能的 Circad 数据库^[56]。Circad 共鉴定出 1 388 个与 150 种疾病相关的 circRNA,并提供了现成的引物以便对 circRNA 进行功能研究。用户可通过搜索 circRNA 名称、基因名称、染色体位置、物种名称、疾病名称或 PMID 等得到 circRNA 的基因位置、相关疾病名称、检测样本类型及数量、PCR 引物序列及相关文献出处链接等详细信息。

4.3 circMine

由于 circRNA 转录组数据数量巨大且有很大的异质性,所以很难在短时间内找到特定的 circRNA 数据。2021 年,香港大学深圳医院等 12 家单位的研究团队针对以上问题开发了第一个专门用于系统集成、标准化和研究人类疾病相关 circRNA 的 circMine 数据库^[57]。circMine 收录了 87 种疾病中的 136 871 个 circRNA,涵盖了 31 个组织部位的 1 107 个样本。circMine 对每个数据集都进行了标准化处理并标注了相关临床信息,还提供了可以分析和可视化这些集成 circRNA 的 13 种在线分析功能。用户可以根据临床数据对样品进行分组,并且可以导入自己的 circRNA 转录组数据进行分析。此外, circMine 还可以预测 circRNA 的生物学功能,包括预测 circRNA-miRNA 相互作用、IRES 和 ribo-circRNA 定位。circMine 为研究者提供了便利的 circRNA 疾病分析服务,以发现和确定 circRNA 在人类疾病中的作用与功能。

4.4 PanCircBase

为探究 circRNA 在胰岛中的作用,印度研究团

队于2022年发布了胰岛RNA测序数据集相关数据库PanCircBase^[58]。该数据库包含以下内容:胰岛circRNA的详细注释信息(基因组位置、母基因、外显子信息、剪接长度、circRNA序列,以及其他数据库circRNA ID和在不同物种间的保守性)、检测circRNA所用PCR引物序列、沉默circRNA的siRNA以及circRNA相关的miRNA等。用户可以在搜索页面按母基因名称搜索circRNA的相关信息,并通过单击“快速查看”选项访问circRNA的基本注释,或者通过单击“完整详细信息”按钮获得有关circRNA的详细信息。PanCircBase对研究者了解circRNA在胰岛细胞和糖尿病中的功能和作用机制具有重要意义。

4.5 circRNADisease v2.0

2018年,首都医科大学神经外科研究所的研究团队发布了circRNA disease数据库^[59]。circRNA disease从PubMed数据库中通过关键词搜索得到354条circRNA-disease条目,是一个人工收集的circRNA疾病相关数据库。circRNA disease包含circRNA ID、疾病名称、表达模式、实验检测方法、circRNA相互作用分子和circRNA功能简述等信息。circRNA disease为用户提供了浏览、搜索和提交新circRNA-disease关系的界面。

2024年,研究团队发布了该数据库的更新版本circRNADisease v2.0^[60]。circRNADisease v2.0收录了4246个circRNA和330种疾病,涉及6998个circRNA-disease条目。新增内容包括circRNA母基因、miRNA、RBP、分子机制与信号通路、生物学功能和预后证据等详细信息。此外,circRNA-Disease v2.0还采用了标准化的circRNA命名方式。用户可以在搜索界面输入circRNA名称、母基因名称、疾病类型和miRNA来搜索感兴趣的circRNA进行探索与研究。

5 肿瘤相关circRNA数据库

研究表明,circRNA在肿瘤的发生、发展和转移等方面发挥着重要作用^[9,61],另外肿瘤患者体液中的外泌体circRNA能够起到早期诊断和复发预测的作用^[62]。肿瘤细胞内的失调circRNA以及分泌至细胞外的外泌体circRNA能够导致肿瘤患者耐药^[63]、淋巴结转移^[64]和免疫微环境紊乱^[65-66]等严重后果。因此,肿瘤相关circRNA数据库的建立,有助于研究者更好地探索失调circRNA和外泌体circRNA在肿瘤中发挥的作用及内在机制。

5.1 exoRBase 2.0

2017年,复旦大学的研究团队发布了收录外泌体RNA的数据库exoRBase^[67],并在2021年对exoRBase数据库进行更新,发布了exoRBase 2.0^[68]。与exoRBase相比,exoRBase 2.0收录了更多的体液样本(除血液外还包括尿液、脑脊液、胆汁),数据库收录的条目增加到79084个circRNA、15645个lncRNA和19643个mRNA。用户可以在搜索页面输入基因名称、circRNA ID、信号通路ID或名称以及组织或细胞名称来搜索感兴趣的circRNA,并且搜索结果可以图表和表格的形式呈现出来。exoRBase 2.0是探索人类正常和癌变患者体液中细胞外囊泡(EV)内circRNA的唯一在线资源,整合比较了EV内circRNA的表达图谱,为研究者探究EV中的circRNA提供了很大帮助。

5.2 MiOncoCirc

2019年,密歇根大学的研究团队使用外显子捕获RNA测序这种全新的方法检测分析circRNA后,发布了迄今为止最为全面的肿瘤circRNA数据库MiOncoCirc^[69]。该数据库包含了已发表的临床数据,肿瘤细胞系以及正常组织共868个样本,收录了这些样本中18种肿瘤组织的128850个circRNA。此外,MiOncoCirc还收录了大量circBase未收录的circRNA,并发现了一种由同一条染色体上相邻两个基因形成的新型circRNA——通读circRNA(read-through circRNA)。用户可以根据样本名称或circRNA名称来搜索、浏览感兴趣的circRNA的相关信息,并直观了解其在不同肿瘤组织中的表达情况。MiOncoCirc可以帮助研究者方便快捷地了解circRNA在不同肿瘤中的特异性表达模式。

5.3 circExp database

circExp database是一个提供肿瘤中circRNA表达谱的数据库,于2021年由北京大学联合广州医科大学和澳大利亚的研究人员共同发布^[70]。circExp database确定了18种癌症中189193个在正常和癌症样本之间存在差异表达的circRNA。用户可以根据circRNA母基因名称和癌症类型在circExp database中查询和浏览circRNA相关信息,并能够下载circRNA的所有文件,包括1个数据集汇总表、48个注释探针数据表、49个表达矩阵文件和34个circRNA差异表达比较结果。

5.4 CircNet 2.0

2021年,广州的研究团队对CircNet进行更新,发布了CircNet 2.0数据库^[71]。与初代版本相比,

CircNet 2.0 的重点专注于更新癌症中的 circRNA 及其与 miRNA 的相互作用。CircNet 2.0 提供了 37 种人类癌症 (包括乳腺癌、前列腺癌和淋巴瘤) 相关 circRNA、基因的表达谱和 miRNA 相互作用信息。对于每个 circRNA, 均提供了其染色体位置、染色体、母基因、全长序列以及与 miRNA 的相互作用等信息。用户可以通过搜索感兴趣的 circRNA、miRNA 和母基因来获得目的 circRNA 的基本信息、circRNA 的 ORF、相关 RBP、相互作用的 miRNA 和 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络等全面信息。此外, CircNet 2.0 允许用户搜索显著表达的癌症相关 circRNA 进行癌症特异性分析, 这将极大地方便研究人员进行靶标筛选和探索。

5.5 CSCD2

2022 年, 武汉大学的研究团队发布了综合性的癌症特异性 circRNA 数据库 CSCD2^[72]。CSCD2 收录了来自 825 个组织和 288 个细胞系的 1 013 461 个癌症特异性 circRNA。与上一版本 CSCD 相比^[73], CSCD2 更新了三个方面: (1) 数据量显著增加; (2) 预测了 circRNA 与 miRNA 和 RBP 的潜在相互作用; (3) 预测了 circRNA 的全长序列和 ORF。CSCD2 是一个全面的癌症特异性 circRNA 数据库, 用户可以直接在首页输入 circRNA ID 来检索相关信息。CSCD2 的建立为深入探究 circRNA 在癌症中的功能提供了帮助。

5.6 TCCIA

2024 年, 以中南大学为首的多中心研究团队发布了第一个免疫治疗 circRNA 数据库 TCCIA^[74]。TCCIA 包含了来自 25 个免疫检查点阻断剂 (ICB) 队列的约 4 000 个临床样本, 涵盖 10 种不同的肿瘤类型, 收录了 555 098 个 circRNA。TCCIA 数据库提供了 circRNA 浏览、相关性分析、差异表达分析、肿瘤免疫微环境评估、分子特征探索、治疗反应和预后预测等功能模块。用户可以直接选取肿瘤类型或输入 circRNA 进行相关分析与检索。TCCIA 将 circRNA 表达谱、免疫治疗数据和患者生存预后信息整合在一起, 填补了现有资源的空白, 有助于发现潜在的生物标志物和治疗靶点, 从而为精准免疫治疗提供支持。

6 植物相关 circRNA 数据库

6.1 PlantcircBase 7.0

大部分的 circRNA 数据库均以人类样本或动物样本为研究对象, 为了填补植物 circRNA 数据库的

空白, 浙江大学的研究团队于 2017 年发布了 PlantcircBase 数据库^[75]。PlantcircBase 预测了 1 861 个可作为 miRNA 海绵的 circRNA, 构建了 1 335 个 circRNA-miRNA-mRNA 网络, 并且还提供了 circRNA 的反向剪接序列, 为每一个 circRNA 提供了详细且全面的信息。2022 年, PlantCircBase 更新至 7.0 版本^[76], 所收录的植物 circRNA 数量增加至 171 118 个, 植物种类增加至 12 种。相较于 PlantCircBase, PlantCircBase 7.0 增加了三个新内容: circRNA 的全长序列、circRNA 保守性的量化以及 circRNA 在不同组织和单细胞水平下的表达模式。用户可以按照关键字、circRNA ID、母基因名称、miRNA 名称搜索相应的 circRNA; 还可以通过输入物种、染色体、起始位点和终点对 circRNA 的注释信息进行可视化。PlantCircBase 7.0 将会保持持续更新, 对植物 circRNA 的研究具有重要意义。

6.2 GreenCircRNA

2020 年, 陕西师范大学的研究团队发布了植物 circRNA 数据库 GreenCircRNA^[77]。与之前发布的植物 circRNA 数据库 (PlantcircBase 等) 相比, GreenCircRNA 重点关注植物中能作为 miRNA 海绵的 circRNA。GreenCircRNA 包含了 69 种植物的 213 494 个 circRNA, 并提供了这些 circRNA 的相关信息 (基因位置、母基因、表达水平、全长序列和 circRNA-miRNA 调控网络), 另外还分析了 38 种植物中 circRNA 的潜在海绵功能。GreenCircRNA 为第一个可预测 miRNA 海绵的植物 circRNA 数据库, 有助于研究者研究植物 circRNA 的基本性质和特征, 详细探索植物 circRNA 及其潜在的海绵功能。

7 病毒相关 circRNA 数据库

7.1 VirusCircBase 2.0

2021 年, 湖南省医学病毒学重点实验室针对病毒 circRNA 开发了 VirusCircBase^[78]。VirusCircBase 是第一个关于病毒 circRNA 的数据库, 收录了 23 种病毒的 11 924 个 circRNA。VirusCircBase 从病毒感染相关的 RNA 测序数据中通过计算方法预测病毒 circRNA, 还对病毒 circRNA 的序列、保守性和功能进行了描述, 用户可以通过不同病毒种类、物种和细胞检索相关 circRNA。

为了更加系统地研究病毒 circRNA, 该团队将数据库更新为 VirusCircBase 2.0^[79]。VirusCircBase 2.0 中病毒 circRNA、病毒种类、宿主生物的数量分别增加至 60 859 个、43 个、22 个, 并且新增了

1 902 个全长病毒 circRNA。与 VirusCircBase 相比, VirusCircBase 2.0 能够显示病毒 circRNA 在样本中的表达水平和病毒 circRNA 在病毒基因组中的表达情况,还可以按宿主浏览病毒 circRNA。总的来说, VirucCircBase 2.0 为进一步研究病毒 circRNA 提供了有价值的资源,也为病毒 circRNA 的生物合成机制提供了新的见解。

7.2 ViroidDB

2021 年,美国国立卫生研究院联合牛津大学研究人员共同发布了收录类病毒和类病毒样 circRNA 的 ViroidDB 数据库^[80]。ViroidDB 收集了目前所有已知的类病毒和类病毒样 circRNA 序列,其中包含类病毒、逆转录病毒样元件、小环状卫星 RNA、核酶病毒和逆转录酶等相关序列。用户可以通过在搜索界面选择类病毒类型和所属的科、属、种等来浏览和分析感兴趣的 circRNA 相关数据,并将它们

以 viroids.org 的格式下载。ViroidDB 数据库的开发对类病毒样 circRNA 以及类病毒的研究具有重要意义。

8 问题与展望

目前已建立的 circRNA 数据库主要集中在 circRNA 基本信息、circRNA 的翻译功能和疾病相关的 circRNA 等领域,可了解 circRNA 的基本信息、剪接序列、基因位置、保守性以及 RBP 和 miRNA 的相互作用等信息,有助于发现潜在的生物标志物和治疗靶点,加速了 circRNA 的功能研究及其在疾病中调控机制的研究。但不可否认的是,目前仍缺乏单一疾病特异性 circRNA 等相关领域的数据库,对于 circRNA 在某一具体疾病(如癌症)中的检索还比较困难。具有类似功能的多个 circRNA 同时出现,对于研究者来说选择十分困难。相信随着高通

表1 环形RNA数据库汇总

数据库名称	网址	参考文献
circBase	http://www.circbase.org/	[26]
TSCD	http://gb.whu.edu.cn/TSCD	[28]
CIRCpedia v2	http://www.picb.ac.cn/rnomics/circpedia	[29]
circRNADb	http://reprod.njmu.edu.cn/circrnadb	[30]
TransCirc	https://www.biosino.org/transcirc/	[31]
riboCIRC	http://www.ribocirc.com/	[32]
CircPrimer 2.0	http:// www.bio-inf.cn/	[33]
CircInteractome	http://circinteractome.nia.nih.gov	[35]
CircFunBase	http://bis.zju.edu.cn/CircFunBase	[36]
Circbank	http://www.circbank.cn/	[37]
circAtlas 3.0	http://circatlas.biols.ac.cn/	[39]
RMVar	http://rmvar.renlab.org/	[42]
CircNetVis	https://www.meb.ki.se/shiny/truvu/CircNetVis/	[43]
CircR2Disease v2.0	http://bioinfo.snnu.edu.cn/CircR2Disease_v2.0	[54]
Circad	http://clingen.igib.res.in/circad/	[56]
circMine	http://www.biomedical-web.com/circmine/	[57]
PanCircBase	http://www.pancircbase.net/	[58]
circRNADisease v2.0	http://cgga.org.cn/circRNADisease/	[60]
exoRBase 2.0	http://www.exoRBase.org/	[68]
MiOncoCirc	http://mioncocirc.github.io/	[69]
circExp database	http://soft.bioinfominzhao.org/circexp/	[70]
circNet2.0	http://awi.cuhk.edu.cn/	[71]
CSCD2	http://geneyun.net/CSCD2/	[72]
TCCIA	https://shiny.zhoulab.ac.cn/TCCIA/	[74]
PlantcircBase 7.0	http://ibi.zju.edu.cn/plantcircbase/	[76]
GreenCircRNA	http://greencirc.cn/	[77]
VirusCircBase 2.0	http://www.computationalbiology.cn/ViruscircBase/home.html/	[79]
ViroidDB	https://viroids.org/	[80]

表2 环形RNA数据库功能简介

分类	数据库名称	功能
circRNA基本信息数据库	circBase	人类、小鼠、线虫、腔棘鱼、矛尾鱼和果蝇六种生物circRNA信息汇总
	TSCD	人类和小鼠组织特异性circRNA信息汇总
	CIRCpedia v2	人类、小鼠、大鼠、斑马鱼、果蝇和线虫六种生物circRNA信息汇总
circRNA翻译相关数据库	circRNADb	人类circRNA功能精确注释
	TransCirc	人类可被翻译的circRNA的相关信息
	riboCIRC	分析和探索人、小鼠、大鼠、秀丽隐杆线虫、果蝇和斑马鱼可翻译circRNA
	CircPrimer 2.0	注释circRNA，预测ORF、IRES和m ⁶ A修饰位点软件
circRNA-miRNA/RBP互作 预测数据库	CircInteractome	预测circRNA与miRNA和RBP结合位点的在线网络工具
	CircFunBase	查询15个物种中circRNA的基本信息以及可与其互作的miRNA和RBP
	Circbank	人类circRNA的保守性、MRE、m ⁶ A修饰、突变位点、翻译潜能和IRES
	circAtlas 3.0	10种脊椎动物circRNA的基本信息及与miRNA、RBP互作预测
	RMVar	circRNA修饰相关变异较为全面的功能注释
	CircNetVis	circRNA-miRNA-mRNA、circRNA-RBP相互作用网络预测
疾病相关circRNA数据库	CircR2Disease v2.0	312种疾病相关circRNA信息汇总
	Circad	疾病生物标志物circRNA信息汇总
	circMine	人类疾病相关circRNA信息汇总及标准化处理
	PanCircBase	胰岛circRNA的详细注释信息
	circRNADisease v2.0	330种疾病circRNA相关信息与功能总结
肿瘤相关circRNA数据库	exoRBase 2.0	外泌体内的circRNA信息汇总
	MiOncoCirc	18种肿瘤circRNA信息汇总
	circExp database	18种肿瘤中差异表达circRNA表达谱
	circNet2.0	37种人类肿瘤中的circRNA、基因表达谱和miRNA相互作用信息汇总
	CSCD2	290万个癌症特异性circRNA信息汇总
	TCCIA	肿瘤免疫治疗相关circRNA
植物相关circRNA数据库	PlantcircBase 7.0	12种植物circRNA信息汇总
	GreenCircRNA	69种植物circRNA信息汇总
病毒相关circRNA数据库	VirusCircBase 2.0	43种病毒circRNA信息汇总
	ViroidDB	类病毒和类病毒样circRNA

量测序技术和生物信息学的迅猛发展，整合度更高的 circRNA 数据库会被开发建立，帮助研究者进一步探索 circRNA 的生物学功能，为人类疾病的诊断和治疗提供帮助。本文所述的所有 circRNA 数据库对应的名称、网址、参考文献和功能见表 1 和表 2。

[参 考 文 献]

[1]

Nielsen AF, Bindereif A, Bozzoni I, et al. Best practice standards for circular RNA research. *Nat Methods*, 2022, 19: 1208-20

[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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, 73: 3852-6

[3]

Zhou Z, Zhang J, Zheng X, et al. CIRI-deep enables single-cell and spatial transcriptomic analysis of circular RNAs with deep learning. *Adv Sci*, 2024, 11: 2308115

[4]

Gao X, Ma XK, Li X, et al. Knockout of circRNAs by base editing back-splice sites of circularized exons. *Genome Biol*, 2022, 23: 16

[5]

Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 475-90

[6]

Liu CX, Chen LL. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications. *Cell*, 2022, 185: 2016-34

[7]

Zhang F, Jiang J, Qian H, et al. Exosomal circRNA: emerging insights into cancer progression and clinical application potential. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 67

[8]

Jiao L, Liu Y, Yu XY, et al. Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 15

[9]

Li K, Guo J, Ming Y, et al. A circular RNA activated by TGFβ promotes tumor metastasis through enhancing IGF2BP3-mediated PDPN mRNA stability. *Nat Commun*, 2023, 14: 6876

[10]

Kameda S, Ohno H, Saito H. Synthetic circular RNA switches and circuits that control protein expression in mammalian cells. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51: 24

[11]

Liu Y, Yang Y, Xu C, et al. Circular RNA circGlis3 protects against islet β-cell dysfunction and apoptosis in

- obesity. *Nat Commun*, 2023, 14: 351
- [12] Li Y, Kong Y, An M, et al. ZEB1-mediated biogenesis of circNIPBL sustains the metastasis of bladder cancer via Wnt/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42: 191
- [13] Xue C, Li G, Zheng Q, et al. The functional roles of the circRNA/Wnt axis in cancer. *Mol Cancer*, 2022, 21: 108
- [14] Song H, Tian D, Sun J, et al. circFAM120B functions as a tumor suppressor in esophageal squamous cell carcinoma via the miR-661/PPM1L axis and the PKR/p38 MAPK/EMT pathway. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 361
- [15] Zhou C, Li W, Liang Z, et al. Mutant KRAS-activated circATXN7 fosters tumor immunoescape by sensitizing tumor-specific T cells to activation-induced cell death. *Nat Commun*, 2024, 15: 499
- [16] Yang Y, Luo D, Shao Y, et al. circCAPRIN1 interacts with STAT2 to promote tumor progression and lipid synthesis via upregulating ACC1 expression in colorectal cancer. *Cancer Commun*, 2023, 43: 100-22
- [17] Guo X, Gao C, Yang DH, et al. Exosomal circular RNAs: a chief culprit in cancer chemotherapy resistance. *Drug Resist Updat*, 2023, 67: 100937
- [18] Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 22-36
- [19] Xu C, Jun E, Okugawa Y, et al. A circulating panel of circRNA biomarkers for the noninvasive and early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2023, 166: 178-90
- [20] Zhao Q, Liu J, Deng H, et al. Targeting mitochondria-located circRNA SCAR alleviates NASH via reducing mROS output. *Cell*, 2020, 183: 76-93
- [21] Niu D, Wu Y, Lian J. Circular RNA vaccine in disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 341
- [22] Qu L, Yi Z, Shen Y, et al. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell*, 2022, 185: 1728-44
- [23] Bai Y, Liu D, He Q, et al. Research progress on circular RNA vaccines. *Front Immunol*, 2023, 13: 1091797
- [24] Amaya L, Grigoryan L, Li Z, et al. Circular RNA vaccine induces potent T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e2302191120
- [25] Guo SK, Liu CX, Xu YF, et al. Therapeutic application of circular RNA aptamers in a mouse model of psoriasis. *Nat Biotechnol*, 2024, doi: 10.1038/s41587-024-02204-4
- [26] Glažar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs. *RNA*, 2014, 20: 1666-70
- [27] Maass PG, Glažar P, Memczak S, et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues. *J Mol Med*, 2017, 95: 1179-89
- [28] Xia S, Feng J, Lei L, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes. *Brief Bioinform*, 2017, 18: 984-92
- [29] Dong R, Ma XK, Li GW, et al. CIRCpedia v2: an updated database for comprehensive circular RNA annotation and expression comparison. *Genom Proteom Bioinf*, 2018, 16: 226-33
- [30] Chen X, Han P, Zhou T, et al. circRNADb: a comprehensive database for human circular RNAs with protein-coding annotations. *Sci Rep*, 2016, 6: 34985
- [31] Huang W, Ling Y, Zhang S, et al. TransCirc: an interactive database for translatable circular RNAs based on multi-omics evidence. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 236-42
- [32] Li H, Xie M, Wang Y, et al. riboCIRC: a comprehensive database of translatable circRNAs. *Genome Biol*, 2021, 22: 79
- [33] Zhong S, Feng J. CircPrimer 2.0: a software for annotating circRNAs and predicting translation potential of circRNAs. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23: 215
- [34] Zhong S, Wang J, Zhang Q, et al. CircPrimer: a software for annotating circRNAs and determining the specificity of circRNA primers. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19: 292
- [35] Dudekula DB, Panda AC, Grammatikakis I, et al. CircInteractome: a web tool for exploring circular RNAs and their interacting proteins and microRNAs. *RNA Biol*, 2016, 13: 34-42
- [36] Meng X, Hu D, Zhang P, et al. CircFunBase: a database for functional circular RNAs. *Database*, 2019, 2019: baz003
- [37] Liu M, Wang Q, Shen J, et al. Circbank: a comprehensive database for circRNA with standard nomenclature. *RNA Biol*, 2019, 16: 899-905
- [38] Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: an integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. *Genome Biol*, 2020, 21: 101
- [39] Wu W, Zhao F, Zhang J. circAtlas 3.0: a gateway to 3 million curated vertebrate circular RNAs based on a standardized nomenclature scheme. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52: 52-60
- [40] Shao Y, Liu Z, Song X, et al. ALKBH5/YTHDF2-mediated m⁶A modification of circAFF2 enhances radiosensitivity of colorectal cancer by inhibiting Cullin neddylation. *Clin Transl Med*, 2023, 13: 1318
- [41] Zheng Y, Nie P, Peng D, et al. m⁶AVar: a database of functional variants involved in m⁶A modification. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 139-45
- [42] Luo X, Li H, Liang J, et al. RMVar: an updated database of functional variants involved in RNA modifications. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 1405-12
- [43] Nguyen TH, Nguyen HN, Vu TN. CircNetVis: an interactive web application for visualizing interaction networks of circular RNAs. *BMC Bioinformatics*, 2024, 25: 31
- [44] Ngo LH, Bert AG, Dredge BK, et al. Nuclear export of circular RNA. *Nature*, 2024, 627: 212-20
- [45] Yang R, Yang B, Liu W, et al. Emerging role of non-coding RNAs in neuroinflammation mediated by microglia and astrocytes. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 173
- [46] Puri S, Hu J, Sun Z, et al. Identification of circRNAs linked to Alzheimer's disease and related dementias. *Alzheimers Dement*, 2023, 19: 3389-405
- [47] Ju J, Li XM, Zhao XM, et al. Circular RNA FEACR inhibits ferroptosis and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by interacting with NAMPT. *J Biomed*

- Sci, 2023, 30: 45
- [48] Wang L, Xu G, Spanos M, et al. Circular RNAs in cardiovascular diseases: regulation and therapeutic applications. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 0038
- [49] Yuan Q, Sun Y, Yang F, et al. CircRNA DICAR as a novel endogenous regulator for diabetic cardiomyopathy and diabetic pyroptosis of cardiomyocytes. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 99
- [50] Huang D, Zhu X, Ye S, et al. Tumour circular RNAs elicit anti-tumour immunity by encoding cryptic peptides. *Nature*, 2024, 625: 593-602
- [51] Li Q, Zhao Y, Xu C, et al. Chemotherapy-induced senescence reprogramming promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis by circRNA-mediated PKR activation. *Adv Sci*, 2023, 10: 2205668
- [52] Zhong J, Wu X, Gao Y, et al. Circular RNA encoded MET variant promotes glioblastoma tumorigenesis. *Nat Commun*, 2023, 14: 4467
- [53] Fan C, Lei X, Fang Z, et al. CircR2Disease: a manually curated database for experimentally supported circular RNAs associated with various diseases. *Database (Oxford)*, 2018, 2018: bay044
- [54] Fan C, Lei X, Tie J, et al. CircR2Disease v2.0: an updated web server for experimentally validated circRNA-disease associations and its application. *Genom Proteom Bioinf*, 2022, 20: 435-45
- [55] Lin Z, Ji Y, Zhou J, et al. Exosomal circRNAs in cancer: Implications for therapy resistance and biomarkers. *Cancer Lett*, 2023, 566: 216245
- [56] Rophina M, Sharma D, Poojary M, et al. Circad: a comprehensive manually curated resource of circular RNA associated with diseases. *Database*, 2020, 2020: baaa019
- [57] Zhang W, Liu Y, Min Z, et al. circMine: a comprehensive database to integrate, analyze and visualize human disease-related circRNA transcriptome. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 83-92
- [58] Sinha T, Mishra SS, Singh S, et al. PanCircBase: an online resource for the exploration of circular RNAs in pancreatic islets. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 942762
- [59] Zhao Z, Wang K, Wu F, et al. circRNA disease: a manually curated database of experimentally supported circRNA-disease associations. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 475
- [60] Sun ZY, Yang CL, Huang LJ, et al. circRNADisease v2.0: an updated resource for high-quality experimentally supported circRNA-disease associations. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52: 1193-200
- [61] Chen RX, Xu SD, Deng MH, et al. Mex-3 RNA binding family member A (MEX3A)/circMPP6 complex promotes colorectal cancer progression by inhibiting autophagy. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 80
- [62] Wen N, Peng D, Xiong X, et al. Cholangiocarcinoma combined with biliary obstruction: an exosomal circRNA signature for diagnosis and early recurrence monitoring. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 107
- [63] Dong FL, Xu ZZ, Wang YQ, et al. Exosome-derived circUPF2 enhances resistance to targeted therapy by redeploying ferroptosis sensitivity in hepatocellular carcinoma. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 298
- [64] Diao X, Guo C, Zheng H, et al. SUMOylation-triggered ALIX activation modulates extracellular vesicles circTLCD4-RWDD3 to promote lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 426
- [65] Sun Z, Xu Y, Shao B, et al. Exosomal circPOLQ promotes macrophage M2 polarization via activating IL-10/STAT3 axis in a colorectal cancer model. *J Immunother Cancer*, 2024, 12: e008491
- [66] Amaya L. Pathways for macrophage uptake of cell-free circular RNAs. *Mol Cell*, 2024, 84: 2104-18
- [67] Li S, Li Y, Chen B, et al. exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 106-12
- [68] Lai H, Li Y, Zhang H, et al. exoRBase 2.0: an atlas of mRNA, lncRNA and circRNA in extracellular vesicles from human biofluids. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 118-28
- [69] Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, et al. The landscape of circular RNA in cancer. *Cell*, 2019, 176: 869-81
- [70] Zhao M, Liu Y, Qu H. circExp database: an online transcriptome platform for human circRNA expressions in cancers. *Database*, 2021, 2021: baab045
- [71] Chen Y, Yao L, Tang Y, et al. CircNet 2.0: an updated database for exploring circular RNA regulatory networks in cancers. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 93-101
- [72] Feng J, Chen W, Dong X, et al. CSCD2: an integrated interactional database of cancer-specific circular RNAs. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 1179-83
- [73] Xia S, Feng J, Chen K, et al. CSCD: a database for cancer-specific circular RNAs. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 925-9
- [74] Wang S, Xiong Y, Zhang Y, et al. TCCIA: a comprehensive resource for exploring circRNA in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*, 2024, 12: 008040
- [75] Chu Q, Zhang X, Zhu X, et al. PlantcircBase: a database for plant circular RNAs. *Mol Plant*, 2017, 10: 1126-8
- [76] Xu X, Du T, Mao W, et al. PlantcircBase 7.0: full-length transcripts and conservation of plant circRNAs. *Plant Commun*, 2022, 3: 100343
- [77] Zhang J, Hao Z, Yin S, et al. GreenCircRNA: a database for plant circRNAs that act as miRNA decoys. *Database*, 2020, 2020: baaa039
- [78] Cai Z, Fan Y, Zhang Z, et al. VirusCircBase: a database of virus circular RNAs. *Brief Bioinform*, 2021, 22: 2182-90
- [79] Fu P, Cai Z, Zhang Z, et al. An updated database of virus circular RNAs provides new insights into the biogenesis mechanism of the molecule. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12: 2261558
- [80] Lee BD, Neri U, Oh CJ, et al. ViroidDB: a database of viroids and viroid-like circular RNAs. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 432-8