

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 6 月 8 日 第 28 卷 第 11 期 (Volume 28 Number 11)



11 / 2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 393 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景
张强, 张秀芳, 牛春燕

基础研究

- 401 lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响
颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮

临床研究

- 410 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响
曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕

文献综述

- 417 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展
侯钦, 林洁纯, 吴灵飞
- 428 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展
王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌
- 435 促进大肠癌血管新生相关因素研究进展
李明月, 范恒, 胡德胜

研究快报

- 443 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析
叶雅玲, 钱希, 吕璨
- 448 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究
俞月笑, 杨群英

消 息

- 400 《世界华人消化杂志》修回稿须知
409 《世界华人消化杂志》栏目设置
427 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
434 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

王荣福, 教授、主任医师、博士生导师, 北大医院和北大国际医院核医学科。主要从事核医学分子影像诊断和放射性核素靶向治疗临床工作, 利用核素示踪技术践行临床医学在恶性肿瘤的影像诊断与核素治疗、心脑血管疾病的精准医疗及多模态跨尺度生物医学成像技术, 大数据人工智能临床应用和新型放射性药物研发及临床转化应用研究等。现任北医核医学系主任, 北京大学医院核医学科前任主任和北大国际医院核医学科主任。全国高建委名医名院发展促进专业委员会核医学专委会主委, 为全国“核技术应用”重点学科学术带头人, 担任国内外多种学术期刊主编或编委, 《世界华人消化杂志》常务副主编。承担多项国家和部委级课题, 主编教材20部和专著3部, 发表论文500多篇 (SCI收录50多篇, 最高IF42.082), 获3项中国发明专利和5项部委级成果奖。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 11 June 8, 2020

EDITORIAL

- 393 Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases
Zhang Q, Zhang XF, Niu CY

BASIC RESEARCH

- 401 LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p
Yan WX, Qi XZ, Sun YS, Lin JX, Zhou HZ, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 410 Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation
Zeng X, Yang SW, Yang HQ, Chen Y, Pan Q

REVIEW

- 417 Role of circular RNAs in digestive system malignancies
Hou Q, Lin JC, Wu LF
- 428 Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer
Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB
- 435 Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer
Li MY, Fan H, Hu DS

RAPID COMMUNICATION

- 443 Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation
Ye YL, Qian X, Lv C
- 448 Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation
Yu YX, Yang QY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 11 June 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital; Peking University International Hospital, No. 8, Xishiku Road, Xicheng District, Beijing 100034, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展

侯钦, 林纯洁, 吴灵飞

侯钦, 林纯洁, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

侯钦, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由侯钦与林纯洁共同完成; 吴灵飞审核.

基金项目: 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2020-03-03

修回日期: 2020-04-17

接受日期: 2020-04-27

在线出版日期: 2020-06-08

Role of circular RNAs in digestive system malignancies

Qin Hou, Jie-Chun Lin, Ling-Fei Wu

Qin Hou, Jie-Chun Lin, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases of Ministry of Education and Guangdong Government, No. yue caijiao [2015]286.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69, Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2020-03-03

Revised: 2020-04-17

Accepted: 2020-04-27

Published online: 2020-06-08

Abstract

Gastrointestinal malignancies have very high morbidity

and mortality worldwide, seriously endangering human life and health. However, there are still many challenges in their early diagnosis and effective treatment. Circular RNAs (circRNAs) are a new class of endogenous long non-coding RNAs characterized by covalently closed loops. Because they do not have a 5' cap structure and a 3' poly(A) tail, circRNAs have higher stability, abundance, and evolutionary conservation than linear RNAs. CircRNAs are expressed in a tissue- or developmental stage-specific manner. These features produce various potential biological functions of circRNAs, such as acting as sponges of microRNAs (miRNAs; circRNAs bind to miRNAs to eliminate the inhibitory effect of miRNAs on their target genes and play a role of competing endogenous RNAs) or forming RNA protein complexes through RNA binding proteins, participating in the regulation of protein functions. In recent years, more and more studies have shown that circRNAs play a vital role in the occurrence and development of digestive system tumors. At the same time, their enormous potential as a biomarker and therapeutic target is also evolving. In this review, we summarize the latest research progress of circRNAs in digestive system malignancies.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circular RNAs; Competing endogenous RNA; Digestive system malignancies; Biomarker

Citation: Hou Q, Lin JC, Wu LF. Role of circular RNAs in digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 417-427
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/417.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.417>

摘要

消化系恶性肿瘤在全球范围内具有极高的发病率及致死率, 严重危害了人类的生命健康, 然而在

早期诊断以及有效治疗上仍面临诸多挑战. 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)是一类以共价键形成闭合环状结构的长链非编码RNA. 由于环状RNAs不具有5'帽结构和3' poly A尾巴, 因此与线性RNA相比, 环状RNAs具有更高的稳定性、丰富性和进化保守性. 其表达还具有组织特异性和时序特异性. 这些特征赋予circRNAs多种潜在的生物学功能, 例如作为微小RNA (microRNA, miRNA)海绵, 通过结合miRNAs进而解除miRNAs对其靶基因的抑制, 发挥竞争性内源RNA功能; 或通过RNA结合蛋白形成RNA蛋白复合物, 参与蛋白功能的调控. 近年来, 越来越多的研究表明, circRNAs在消化系恶性肿瘤的发生和发展中发挥重要作用, 未来有望成为肿瘤诊断的分子标志物或药物治疗的潜在靶点. 本文就circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一简述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环状RNAs; 竞争性内源RNA; 消化系恶性肿瘤; 生物标志物

核心提要: 本文就环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一综述. circRNAs通过一系列复杂的机制参与多种消化系恶性肿瘤发生、进展、远处转移及化疗耐药的调控, 有可能成为肿瘤防治的新型靶标.

文献来源: 侯钦, 林洁纯, 吴灵飞. circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 417-427

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/417.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.417>

0 引言

近年, 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)在消化系恶性肿瘤中的作用受到广泛关注. 有证据显示, circRNAs参与了细胞多种生命活动, 并与肿瘤的发生与进展密切相关, 本文结合国内外最新报道, 对circRNAs在消化系恶性肿瘤中的表达及作用作一综述.

1 circRNAs的产生

1976年, Sanger等^[1]利用电子显微镜、超速离心、热变性等方法, 首先在植物感染的病毒颗粒中观察到了共价闭合环状RNA分子, 并将其命名为环状RNA. 它是一类新型的非编码长链RNA, 由前体mRNA剪切而成, 既无5'端帽子又无3'端poly A尾巴的闭合环状结构, 广泛存在于多种真核生物体内, 主要位于细胞质或储存于外泌体中, 不受RNA外切酶影响, 表达稳定且不易降解. 大多数circRNAs是由外显子环化而成, 也有部分circRNAs是

由内含子环化而成的套索结构. Chen等^[2]提出circRNAs是由真核生物中数千种基因的前体mRNA反向剪接产生的. 根据其前体mRNA的不同, circRNAs可大致分为四类: 全外显子型的ecRNA (exonic circRNA)^[3]、套索内含子从前体mRNA切除形成的ciRNA(intronic circRNA)^[4]、内含子保留的转录本反向剪切后形成的EIciRNA(exon-intron circRNA)^[5]以及由病毒RNA基因组、tRNA、rRNA、snRNA等环化产生或人工合成的circRNAs. 其中, ecRNA数量最多. 2013年Jeck等^[6]提出了两种被学术界广泛接受的circRNA环化模型. 第一种是套索驱动环化模型, 它是由一个外显子3'端的剪接供体和另一个外显子的5'端剪接受体共价结合, 形成含外显子的套索结构, 再切除内含子而形成circRNA^[7]. 如果保留了外显子之间的内含子, 则更可能形成EIciRNA. 第二种是内含子配对驱动环化模型, 它认为其合成是通过环化外显子相邻的两侧内含子的反向互补序列进行碱基配对而形成环状结构, 再剪掉内含子, 最终形成circRNA. 而ciRNA由内含子独立环化而来, 其结构的形成依赖于靠近5'剪接位点的富含7个核苷酸GU的元件和靠近分支点的富含11个核苷酸C的元件^[4]. 在反向剪接过程中, 富含GU的元件和富含C的元件首先结合在一起形成环形结构, 然后通过剪接体将该区域的外显子和内含子切除.

由于circRNAs是由RNA聚合酶II转录, 由剪接体产生, 并且与经典剪接竞争, 因此通过调节顺式剪接因子或改变RNA聚合酶II转录动力学可以改变剪接效率^[8]. 下调剪接调节因子(如SR蛋白SF2)或核心剪接体元件(如snRNP-U1-70K、snRNP-U1-C、Prp8、Slu7、CDC40), 可将产物从线性变成circRNAs^[9,10]. CircRNAs没有自由末端, 因此并不是通用经典的RNA降解途径. 理论上, circRNAs降解可能由核酸内切酶启动, 随后联合外切和内切. MiRNA介导的circRNAs降解是目前研究较为充分的circRNAs降解途径. 如miR-671与Cdr1as上有一段序列互补, 可触发miRNA介导的Ago2剪切, 将环状Cdr1as变为线性RNA, 导致其稳定性降低而降解^[11]. 最近的一项研究指出, m6A修饰亦可促进核酸内切酶的募集并参与circRNAs的降解^[12]. 除此之外, 胞吐作用亦可促进circRNAs从细胞中清除^[13]. 鉴于越来越多的证据表明circRNAs是功能分子, 它的降解、胞外运输机制势必成为未来研究的重点.

2 circRNAs的结构和功能

circRNAs的结构为环状, 它比线性结构的RNA更耐受核酸外切酶降解, 且在胞内的半衰期超过48 h, 因此能在复杂的细胞内外环境中稳定存在. 研究发现, 许多

circRNAs可稳定存在于唾液和血清外泌体中, 这为临床检测提供了方便^[14]. circRNAs数量繁多, 分布广泛, 其总数可达线性mRNA的10倍, 其中大部分circRNAs在细胞进化过程中表现出很强的保守性. 同时circRNAs还具有组织、时序特异性和疾病特异性等特点^[6,15], 使其有可能成为新的临床诊断和预后判断的分子靶标, 为疾病的研究提供理论依据.

目前, circRNAs的作用机制包括充当miRNA海绵^[16]、与RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)相互作用^[17]、翻译蛋白质^[18]、调节转录或剪接^[2,19]以及表观遗传学改变^[20]等. 目前研究最多的是circRNAs作为miRNAs功能的调节因子. 研究表明某些circRNAs含有许多miRNAs结合位点, 可通过选择性吸附而调节miRNAs水平和/或活性^[21]. 另外, 由于circRNAs能长时间存在且与RBPs结合, 可充当这些因子的诱饵或转运子. 在某些情况下, circRNAs和宿主基因蛋白还可直接或间接地进行交互作用^[22]. 此外, 还有circRNAs可被翻译的研究报道^[23-25]. 有趣的是, 可翻译的circRNAs趋向于使用与宿主基因同样的起始密码子, 并有一个进化保守的终止密码子, 这是环形开放阅读框架所独有的. Pamudurti等^[24]还发现某些可翻译的circRNAs具有内部核糖体进入位点, 能够在体内和体外以不依赖帽的方式翻译. 据报道, 一些circRNAs可通过与RNA聚合酶II复合体结合并翻译相关蛋白来调节基因转录^[2], 也参与选择性剪接的调控^[19]. 近年研究还发现, circRNAs不仅在多种组织生理过程中发挥作用, 如影响胰岛素分泌^[26]及组织发育^[27]等; 而且在疾病病理过程中亦发挥重要作用, 如在神经系统疾病^[28], 心血管疾病^[29], 退化性疾病^[30]和肿瘤^[31]等均出现多种circRNAs的表达异常.

3 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的作用

随着对circRNAs结构和功能研究的深入, circRNAs在消化系恶性肿瘤中的作用越来越受到重视, 下表总结了近年在消化系恶性肿瘤中一些新发现的circRNAs及其可能的调节机制(表1).

3.1 肝癌 肝癌在世界范围内的发病率和死亡率都较高^[32]. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的肝脏恶性肿瘤类型, 占原发性肝癌的90%. 中国HCC患病率高, 具有恶性程度高、易发生血道转移、早期诊断率低等特点. 越来越多的证据表明, circRNAs在HCC发生、发展中发挥着重要的作用.

3.1.1 高表达的circRNAs: Hu等^[33]研究证实, circASAP1与肝癌切除术后肺转移密切相关, 它可通过竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)机制竞争性结合miR-326和miR-532-5p, 一方面上调MAPK1的表

达促进肿瘤的增殖和侵袭, 另一方面又通过调节CSF-1的表达促进肿瘤相关巨噬细胞浸润, 改变肿瘤生长、侵袭的微环境. Wei等^[34]发现在HCC的早期阶段circ-CDYL明显上调, 并证实circ-CDYL可分别充当miR-892a和miR-328-3p的分子海绵, 通过ceRNA竞争性机制活化miR-892a/HDGF/PI3K/AKT途径及miR-328-3p/HIF1AN/NOTCH2通路抑制肿瘤的干性及增殖. 此外, 他们通过受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析发现, 相比于单因素评估, 将circ-CDYL、HDGF和HIF1AN联合应用时, 曲线下面积(area under the curve, AUC)提高到0.73, 其敏感性和特异性分别为75.36%、66.67%, 对肝癌的早期诊断效率优于AFP (AUC = 0.59). Xiao等^[35]研究发现, 雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)在HCC组织中表达下调, 其表达与circ-SMG1.72呈负相关, 进一步研究发现, ER α 可与宿主基因SMG的启动子直接结合, 通过转录调控来抑制circ-SMG1.72的表达. 高表达的circ-SMG1.72通过竞争性结合miR-141-3p来上调GSN, 从而促进HCC细胞侵袭. 因此, 靶向ER α 可以通过改变ER α /circRNA-SMG1.72/miR-141-3p/GSN信号转导来抑制HCC侵袭转移.

另有报道, 一些circRNAs可通过与特定蛋白质相互作用而影响肿瘤生长. circRHOT1主要定位于细胞核, 在HCC组织中高表达, 可通过激活Tip60上调NR2F6表达而促进HCC细胞增殖、侵袭和迁移, 并与HCC预后不良相关, 因而circRHOT1可能成为评估HCC患者预后的潜在指标. 值得注意的是, 在HCC患者中抑制circRHOT1较为困难, 作者认为药理学上将抑制NR2F6作为治疗靶点可能更有前景^[36]. 虽然大多数circRNAs被归类为非编码RNA, 但有些仍具有编码能力. Liang等^[37]筛选出源自 β -catenin基因位点的circ-0004194 (称为circ β -catenin)进行研究, 发现它在大多数肝癌细胞系中高表达, 它可翻译出新型 β -catenin异构体, 该异构体通过拮抗GSK3 β 而诱导 β -catenin磷酸化和降解, 导致Wnt/ β -catenin信号通路激活, 从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移.

3.1.2 低表达的circRNAs: Yu等^[38]对5对肝癌组织以及相应的癌旁组织进行RNA测序, 发现HCC组织中cSMARCA5的表达明显下调, 其低表达预示着侵袭性临床病理特征和预后不良. cSMARCA5的表达受DHX9的调控, 它可通过海绵样吸附miR-17-3p和miR-181b-5p来调节TIMP3的表达, 从而抑制HCC的生长和转移. Zhang等^[39]研究发现circTRIM33-12在肝癌组织和细胞系中的表达明显下调, 其低表达与患者不良预后呈负相关. circTRIM33-12可通过ceRNA机制竞争性结合miR-191来调控TET1诱导的DNA去甲基化, 从而抑制HCC细胞的增殖、侵袭和免疫逃逸. 因此, circTRIM33-12/

表 1 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的表达水平及可能的调节机制

肿瘤类型	circRNAs名称	表达水平	可能的调节机制	参考文献
肝癌	circASAP1	上调	miR-326和miR-532-5p/MAPK1和CSF-1	[33]
	circ-CDYL	上调	miR-892a/HDGF/PI3K/AKT及miR-328-3p/HIF1AN/NOTCH2	[34]
	circ-SMG1.72	上调	miR-141-3p/GSN	[35]
	circRHOT1	上调	IP60/NR2F6	[36]
	circβ-catenin	上调	β-catenin异构体/Wnt/β-catenin	[37]
	cSMARCA5	下调	miR-17-3p和miR-181b-5p/TIMP3	[38]
	circTRIM33-12	下调	miR-191/TET1	[39]
	circSETD3	下调	miR-421/MAPK14	[40]
	circZKSCAN1	下调	FMRP/CCAR1/Wnt/β-catenin	[41]
	circ-RanGAP1	上调	miR-877-3p/VEGFA	[44]
胃癌	circNRIP1	上调	miRNA-149/AKT1/mTOR	[45]
	circ-Donson	上调	NURF/ SOX4	[46]
	circ-AKT3	上调	miR-198/PIK3R1/PI3K/AKT	[47]
	circYAP1	下调	miR-367-5p/p27 ^{Kip1}	[48]
	circPSMC3	下调	miRNA-296-5p/PTEN	[49]
	circ-HuR	下调	CNBP/HUR	[50]
	合成circRNA	下调	miR-21	[51]
结直肠癌	circCAMSAP1	上调	miR-328-5p/E2F1	[53]
	circPPP1R12A	上调	circPPP1R12A-73aa/Hippo-YAP	[54]
	circPTK2	上调	波形蛋白/诱导EMT	[55]
	circLONP2	上调	miR-17	[56]
	has_circ_001680	上调	miR-340/BMI1	[57]
	hsa_circ_0005963	上调	miR-122/PKM2	[58]
	circCCDC66	上调	DHX9/circCCDC66	[59]
	circITGA7	下调	miR-370-3p/neurofibromin 1/Ras/ITGA7	[60]
	circDDX17	下调	miR-21-5p	[61]
	hsa_circ_0009361	下调	miR-582/APC2/Wnt/β-catenin	[62]
食管癌	circFNDC3B	下调	circFNDC3B-218aa/Snail1/FBP1	[63]
	ciRS-7	上调	miR-7/HOXB13/NF-κB/p65	[65]
			miR-876-5p/MAGE-A家族	[66]
	circGSK3β	上调	GSK3β/β-catenin	[67]
	hsa_circ_0006948	上调	miR-490-3p/HMGA2诱导EMT	[68]
	hsa_circ_0006168	上调	miR-100/mTOR	[69]
	circRNA_100367	上调	miR-217/Wnt3/β-catenin	[70]
	circ-ITCH	下调	miR-7、miR-214、miR-17/ITCH /Wnt/β-catenin	[71]
	circ-Foxo3	下调	miR-23a/PTEN	[72]
	hsa_circ_0001946	下调	miR-7-5p	[73]
胰腺癌	circ-ASH2L	上调	miR-34a/Notch1	[75]
	circ-PDE8A	上调	miR-338/MACC1/MET/AKT或ERK	[76]
	circ-IARS	上调	miR-122/RhoA/F-actin和ZO-1	[77]
	circ-ADAM9	上调	miR-217/PRSS3/ERK/VEGF	[78]
	hsa_circ_001653	上调	miR-377/HOXC6	[79]
	circFOXK2	上调	miR-942/ ANK1、GDNF和PAX6及YBX1、hnRNP/NUF2、PDXK	[80]
胆囊癌	circERBB2	上调	PA2G4/TIFIA和Pol I	[82]
	circFOXP1	上调	PTBP1/PKLR及miR-370/PKLR	[83]

circRNA: 环状RNA.

miR-191/TET1联合检测作为HCC潜在的预后生物标志物可能具有实用价值. Xu等^[40]通过微阵列分析及qRT-

PCR检测发现circSETD3是HCC的抑制因子, 它通过靶向作用miR-421/MAPK14信号通路抑制HCC细胞的增

殖、侵袭及迁移,并可作为HCC根治性肝切除术后判断预后的“Biomarker”。也有一些研究报道了circRNAs通过与RBPs相互作用来发挥作用。Zhu等^[41]通过HCC组织微阵列分析发现circZKSCAN1在HCC中表达下调,其表达受QKI5的调控。作者还揭示了circZKSCAN1在HCC肿瘤干细胞中的作用机制。他们利用生物信息学分析预测出可能与其结合的10个RBPs,进一步实验证实circZKSCAN1可竞争性结合其中的FMRP,通过阻断FMRP与靶基因CCAR1的结合,使Wnt/ β -catenin信号通路失活,进而抑制HCC肿瘤干细胞的恶性特征。有趣的是, Li等^[42]研究发现,肝癌中circRNAs的下调与RNA剪接因子NUDT21的下调有关,NUDT21的缺失阻止了含有UGUA序列的circRNAs环化,使circRNAs无法竞争性结合miRNAs,从而下调了抑癌基因的表达,导致肿瘤细胞增殖失控。

3.2 胃癌 胃癌(gastric cancer, GC)在全球的发病率居高不下,尽管在诊断方法和治疗方面已取得了许多进步,但在大多数国家进展期GC的5年总生存率仍不到30%^[43]。而早期GC治疗后5年生存率可超过90%,甚至达到治愈效果。目前我国早期GC的诊治率低于10%,远低于日本(70%)和韩国(50%)。因此,在自然人群中推行早期GC筛查措施和高危人群进行内镜精查策略,是改变我国目前GC诊治严峻现状的有效途径。

3.2.1 高表达的circRNAs: Lu等^[44]发现在GC组织中circ-RanGAP1表达显著上调,过表达的circ-RanGAP1可促进体外GC细胞的侵袭、迁移和体内肿瘤的生长,且与TNM分期、淋巴结转移及生存率密切相关。作者进一步探究发现circ-RanGAP1可通过充当miR-877-3p的海绵来上调VEGFA的表达,从而促进GC细胞的侵袭和迁移。此外,他们还发现术前GC患者血浆外泌体中circ-RanGAP1表达上调,这些外泌体中的circ-RanGAP1可增强GC细胞的迁移和侵袭能力。Zhang等^[45]研究发现,在GC组织中circNRIP1的表达明显上调,其表达受到RNA结合蛋白QKI的调控。他们通过实验证实敲低circNRIP1可抑制GC细胞的增殖、迁移、侵袭和AKT1的表达水平。circNRIP1可竞争性吸附miR-149-5p,活化下游的AKT1/mTOR通路而促进GC的进展。circNRIP1还可通过GC细胞之间的外泌体进行信号传播,并在体内促进上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)及肿瘤转移。Ding等^[46]发现circ-Donson在GC组织及细胞系中表达上调,其高表达与TNM分期和淋巴结转移正相关。进一步研究发现, circ-Donson位于细胞核,可通过与NURF复合体的SNF2L亚基直接作用,将NURF复合体募集到SOX4启动子并启动其转录,最终促进GC细胞生长。新近一些报道指出, circRNAs还参与了GC化疗耐

药的调控, Huang等^[47]发现在顺铂耐药的GC组织和细胞中, circAKT3的表达均高于顺铂敏感组。在基于顺铂的标准方案治疗的GC患者中, circAKT3的上调与肿瘤大小、组织学分级、临床TNM分期和顺铂耐药呈正相关,并且是无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立危险因素。在体及离体实验均证实circAKT3通过ceRNA机制海绵样吸附miR-198来促进PIK3R1表达,激活GC细胞中的PI3K/AKT信号通路,从而促进DNA损伤修复并抑制GC细胞的凋亡,表明circAKT3可能成为顺铂耐药GC患者的潜在治疗靶标。

3.2.2 低表达的circRNAs: Liu等^[48]通过qRT-PCR检测17例GC组织和相应的癌旁正常组织中circYAP1表达水平,结果表明circYAP1在GC组织中表达水平显著低于癌旁正常组织。进一步研究发现circYAP1可与miR-367-5p结合,拮抗miR-367-5p对p27^{Kip1}的下调,从而抑制GC细胞的增殖和侵袭。此外,他们还发现circYAP1高表达的GC患者生存期更长且对化疗更敏感,表明circYAP1亦可作为GC的“Biomarker”来判断患者的预后。Rong等^[49]通过基因芯片技术对10例GC患者的血浆样品进行了circRNA微阵列分析,发现circPSMC3在GC患者血浆中显著下调且与不良预后相关。同时他们通过生物信息学分析及荧光素酶报告实验证实circPSMC3通过ceRNA机制吸附miR-296-5p来上调PTEN的表达,从而抑制GC的增殖和侵袭,裸鼠实验亦证实circ-PSMC3可抑制GC的生长和转移。Yang等^[50]发现circ-HuR在GC组织和细胞系中表达下调。过表达circ-HuR在体外和体内均抑制GC细胞的生长。作者观察到circ-HuR可与CNBP相互作用,抑制其与HUR启动子结合,下调HUR的表达并抑制GC细胞生长和侵袭。有趣的是,不仅天然存在的circRNAs影响肿瘤的生长,某些人工合成的circRNAs也被证明可参与肿瘤生长的调控。miR-21是一种抗凋亡因子,在多种肿瘤中高表达,可促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡。Liu等^[51]在体外巧妙设计出一种包含多个凸起miR-21结合位点的合成circRNA,通过荧光素酶报告基因实验等方法,证实这种合成的circRNA同样可以海绵样方式吸附miR-21并抑制其活性,阻止癌蛋白DAXX表达从而达到抑制GC细胞增殖的目的,这种采用人工合成或载体表达的外源性“miRNA海绵”的治疗策略为circRNAs的临床应用开辟了一条新途径。

3.3 结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,近年来,尽管内镜诊疗技术有所进步,但我国结直肠癌发病率仍呈上升趋势,特别是伴有转移的中晚期患者,预后仍差^[52]。

3.3.1 高表达的circRNAs: Zhou等^[53]研究发现,在CRC组织中circCAMSAP1的表达显著上调,并且与患者的生

存率呈负相关. circCAMSAP1可作为竞争性内源RNA, 与miR-328-5p结合, 上调E2F1的表达, 从而促进CRC细胞的增殖、侵袭和迁移. 在CRC患者术前血清中亦检测到circCAMSAP1表达水平升高, 提示CRC细胞很有可能通过外泌体将其转运至血清中, 参与肿瘤的进展. 据报道, circPPP1R12A是第一个在结肠癌(colon cancer, CC)中发现的编码小蛋白质的真核生物circRNA^[54]. circPPP1R12A在CC组织中的表达明显上调, 在促进CC细胞的增殖、迁移和侵袭方面发挥了关键作用. circPPP1R12A带有一个开放阅读框, 可编码一种功能蛋白circPPP1R12A-73aa, 该蛋白通过激活Hippo-YAP信号通路在体内外均能促进肿瘤的生长和转移. Yang等^[55]通过使用circRNA微阵列分析证实circPTK2在CRC组织中高表达, 并与CRC细胞的增殖、侵袭和迁移呈正相关. 进一步研究发现, circPTK2通过与波形蛋白磷酸化位点Ser38、Ser55和Ser82物理结合, 促进波形蛋白表达, 从而介导EMT, 促进CRC进展和转移. 因此, circPTK2可作为CRC转移的潜在治疗靶点及判断肿瘤转移的潜在生物标志物. Han等^[56]观察到circLONP2 (hsa_circ_0008558) 在转移性的原发CRC组织中以及沿转移部位的浸润边缘呈异常高表达, 并且与患者不良预后相关. 研究表明, circLONP2可增强体外CRC细胞的侵袭性, 而靶向circLONP2的反义寡核苷酸则可降低其体内移植瘤的侵袭. circLONP2定位于细胞核, 其表达受原癌基因FUS的正性调控, 以DDX1依赖性的方式募集DGCR8和Drosha复合物, 与pri-miR-17直接相互作用并促进其加工生产, 成熟的miR-17-5p组装到外泌体中被邻近肿瘤细胞摄取而增强其侵袭性. 作者认为, circLONP2通过调节miR-17的细胞内成熟和细胞间转移, 在CRC发展过程中充当了关键的转移起始分子, 在肿瘤侵袭及转移过程中发挥了重要作用. CircLONP2可作为CRC治疗的有效预后指标或新型抗转移治疗靶标.

CircRNAs不仅影响CRC的生长及进展, 在调控化疗耐药方面也发挥重要作用. Jian等^[57]研究发现, has_circ_001680可通过ceRNA机制竞争性结合miR-340, 上调BMI1的表达, 从而促进肿瘤干细胞增殖, 并诱导伊立替康耐药. 另一项研究报道, hsa_circ_0005963 (亦称ciRS-122)在奥沙利铂耐药细胞的外泌体中明显上调^[58]. 外泌体将ciRS-122传递至周边敏感细胞, 通过竞争性结合miR-122而促进PKM2表达, 加速糖酵解并诱发奥沙利铂耐药. 这种通过外泌体进行细胞间分子信号传递的机制为研究肿瘤耐药提供了新思路. Lin等^[59]研究发现, 在奥沙利铂耐药的CRC细胞中circCCDC66表达上调, 其机制与奥沙利铂通过PI3KK介导的DHX9磷酸化有关. 上调的circCCDC66可促进肿瘤细胞增殖并抑制调

亡, 从而增强化疗耐药.

3.3.2 低表达的circRNAs: Li等^[60]发现circITGA7及其线性宿主基因ITGA7在CRC组织和细胞系中均显著下调. 作者证实敲除circITGA7或ITGA7可促进CRC细胞在体外的增殖和迁移, 并促进肿瘤在体内的生长. 他们发现circITGA7可与miR-370-3p通过竞争性结合, 使neurofibromin 1的表达上调, 通过抑制Ras信号通路和促进ITGA7的转录来发挥抑癌作用. Li等^[61]通过高通量测序技术和qRT-PCR检测发现circDDX17在CRC组织中表达明显下调, 其低表达与淋巴血管浸润、淋巴结转移、远处转移、TNM分期密切相关. 生物信息学分析表明它可能通过与miR-21-5p结合来发挥抑癌作用. Geng等^[62]发现hsa_circ_0009361在CRC组织和细胞中显著下调, 其低表达可促进CRC细胞增殖、迁移及侵袭, 并诱导EMT. 同时研究还发现hsa_circ_0009361可通过与miR-582竞争性结合促进APC2表达, 阻滞Wnt/ β -catenin信号通路并最终抑制CRC的恶性表型. 有趣的是, Pan等^[63]研究发现, circFNDC3B在结肠癌肿瘤组织中表达下调, 它可编码一种新型蛋白质circFNDC3B-218aa, 该蛋白可通过下调Snail1而促进FBP1的表达, 进而抑制EMT, 阻止肿瘤细胞增殖、侵袭和生长.

3.4 食管癌 食管癌是全世界癌症死亡的第六大主要原因, 包括食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌两大类, 其中ESCC是我国最常见的食管癌类型, 占全球食管癌病例的70%^[64]. 食管癌发病率具有明显的地理分布差异, 在东亚、东非、南非以及南欧等地区的发病率较高. 大部分食管癌早期临床症状不明显, 就诊时多已进展为中晚期. 目前临床上治疗以手术、放化疗为主, 但效果不尽人意, 进展期食管癌5年生存率不足30%. 研究报道circRNAs在ESCC中扮演着十分重要的角色.

3.4.1 高表达的circRNAs: ciRS-7作为一种经典的circRNA, 在多种肿瘤中均发挥重要作用. Li等^[65]发现在ESCC组织和细胞系中ciRS-7均明显上调, 其高表达与ESCC患者的TNM分期呈正相关. Kaplan-Meier分析表明高表达ciRS-7的ESCC患者的总生存期(overall survival, OS)和DFS更短. 作者通过实验证明ciRS-7的过表达可减弱miR-7的肿瘤抑制作用, 促进ESCC恶性进程, 进一步研究揭示了ciRS-7/miR-7/HOXB13/NF- κ B轴在ESCC中的关键作用. 有趣的是, 在另一项研究中, Sang等^[66]发现ciRS-7具有19个miR-876-5p结合位点, ciRS-7通过海绵样吸附miR-876-5p, 来上调MAGE-A家族表达, 以促进ESCC细胞的增殖、迁移和侵袭. Hu等^[67]对50例ESCC组织及其邻近的正常组织进行qRT-PCR测定, 发现circGSK3 β 在ESCC的各阶段均表达上调. circGSK3 β 通

过与GSK3 β 直接作用, 保护 β -catenin免受GSK3 β 磷酸化, 从而激活 β -catenin, 并促进ESCC细胞的转移和侵袭。有趣的是, 作者研究证实: 与CEA相比, circGSK3 β 的特异性虽低, 但敏感性更高, 而二者的联合检测在ESCC早期可大大提高诊断的灵敏性。Pan等^[68]通过circRNA微阵列分析, 发现在ESCC组织和细胞中hsa_circ_0006948表达上调, 其过表达在体内外均可诱导肿瘤生长, 同时还与淋巴转移和不良预后呈正相关。进一步研究表明, hsa_circ_0006948可通过海绵样吸附miR-490-3p, 增强靶基因HMGA2的表达并诱导EMT。Shi等^[69]发现hsa_circ_0006168在ESCC组织及细胞系中均显著增加, 其高表达与ESCC患者的淋巴结转移和TNM分期正相关。机制研究表明, hsa_circ_0006168可作为诱饵吸附miR-100导致mTOR表达上调, 从而促进ESCC增殖、迁移和侵袭。

研究表明circRNAs的异常表达还与肿瘤的放射敏感性相关。Su等^[70]通过circRNA芯片技术在不同的食管癌细胞系中选择了74种差异表达的circRNAs并进行分析, 发现具有放射抗性的KYSE-150/KYSE-150R细胞中circRNA_100367表达上调幅度最大。进一步研究发现circRNA_100367可通过ceRNA机制与miR-217竞争结合以上调Wnt3的表达, 并激活Wnt/ β -catenin通路, 从而降低了食管癌KYSE-150R细胞的放射敏感性。

3.4.2 低表达的circRNAs: Li等^[71]通过qRT-PCR对684例ESCC组织及其对应的癌旁组织进行检测, 发现circ-ITCH在癌组织中表达显著低于癌旁组织。进一步研究表明, circ-ITCH可竞争性吸附miR-7、miR-214、miR-17致使ITCH基因表达上调, 促进Dv12蛋白的泛素化与降解, 调控Wnt/ β -catenin信号通路而抑制ESCC的发生、发展。Xing等^[72]发现circ-Foxo3在ESCC组织和细胞系中均呈低表达, 过表达circ-Foxo3可抑制癌细胞的增殖, 使细胞阻滞在G1期并诱导凋亡。机制研究表明, circ-Foxo3可通过调节miR-23a/PTEN轴来发挥抑癌作用。Fan等^[73]通过对3例ESCC组织和对应的正常组织进行circRNA微阵列分析, 发现1045个上调和1032个下调的circRNAs, 其中6个circRNAs经临床标本qRT-PCR验证, 结果证实与组织芯片结果相一致; 另外3个circRNAs可在血浆中检测到。作者通过对50例ESCC患者术前血浆与50例健康人血浆进行分析及比对, 发现hsa_circ_0001946在ESCC患者血浆中表达下调。他们通过ROC曲线评估得出其AUC = 0.894, 敏感度为92%, 特异度为80%, 表明血液检测hsa_circ_0001946可作为诊断ESCC的分子“Biomarker”。Kaplan-Meier分析结果表明, 低表达hsa_circ_0001946的ESCC患者OS更短、预后更差。作者还通过生物信息学分析技术预测了hsa_circ_0001946可能

通过靶向结合miRNA-7-5p参与食管癌细胞增殖和侵袭的调控, 但具体机制仍需进一步研究。

3.5 胰腺癌 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是一种相对罕见的消化系恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[74]。PC恶性程度极高, 其5年生存率不到5%。

Chen等^[75]通过实验证实circ-ASH2L在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞及肿瘤组织中呈高表达, 其表达与淋巴管浸润和TNM分期有关。多因素分析表明circ-ASH2L高表达是影响PDAC患者OS的独立危险因素。作者还通过qRT-PCR和双荧光素酶报告基因实验证实circ-ASH2L可通过ceRNA机制竞争性结合miR-34a以上调Notch1表达, 从而促进肿瘤的侵袭、增殖和血管生成。Li等^[76]通过微阵列分析及qRT-PCR检测发现circ-PDE8A在PC组织中表达上调, 其高表达与淋巴结浸润、TNM分期及低生存率密切相关。作者进一步研究发现circ-PDE8A可通过ceRNA机制竞争性结合miR-338, 上调MACC1的表达, 并激活MET/AKT或ERK信号通路而促进PC细胞的增殖、侵袭和EMT。此外, 他们还发现高度恶性的肿瘤细胞可分泌含有circ-PDE8A的外泌体进入低度恶性的细胞以及血液循环, 从而促进肿瘤的侵袭与进展。Li等^[77]通过qRT-PCR检测证实circ-IARS在PC组织及血浆外泌体中均呈高表达, 其表达水平与血管浸润、肝转移和TNM分期呈正相关。作者进一步研究发现circ-IARS通过外泌体转运进入人微血管内皮细胞, 通过海绵样吸附miR-122以增强RhoA活性, 从而上调F-actin表达以促进内皮细胞收缩, 并下调ZO-1表达以破坏内皮细胞间的紧密连接, 最终增加了毛细血管的通透性, 促进肿瘤的侵袭与转移。Xing等^[78]发现在PC组织和细胞系中circ-ADAM9表达升高, 而miR-217表达降低, 二者均与TNM分期和淋巴结转移密切相关。作者通过裸鼠实验发现沉默circ-ADAM9或过表达miR-217均可明显抑制肿瘤生长, 并且二者共同作用具有累加效应。进一步研究表明, circ-ADAM9能够通过ceRNA机制吸附miR-217, 减少其对PRSS3的抑制作用, 从而激活ERK/VEGF信号通路, 促进PC进展。Zhang等^[79]发现hsa_circ_001653在PDAC组织中高表达, 它可竞争性结合miR-377, 上调HOXC6的表达, 从而促进PDAC细胞增殖。有趣的是, 新近的一项研究表明, circRNAs可通过多种途径起作用。Wong等^[80]发现circFOXK2在PDAC中高表达。CircFOXK2一方面作为分子诱饵吸附miR-942, 解除其对下游靶标的抑制, 促进ANK1、GDNF和PAX6表达; 另一方面又与RNA结合蛋白YBX1和hnRNPK相互作用, 增强癌基因NUF2和PDXK的表达, 二者共同作用的结果促进了PC细胞的生长、侵袭和转移。

3.6 胆囊癌 胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是最常见的胆道上皮恶性肿瘤, 其恶性程度高, 且较晚出现临床症状^[81]。手术切除可以使早期患者获得根治, 但对晚期GBC患者仍缺乏有效的治疗方法。目前关于GBC与circRNAs的研究不多, 但意义不容忽视。

Huang等^[82]研究证实发现, circERBB2在GBC组织中的表达上调, 其高表达与GBC患者预后差密切相关。他们还发现, 不同于miRNA海绵, 过表达的circERBB2在核仁中富集, 通过调控PA2G4的核仁定位, 增强TIFIA与PolII之间相互作用来调控核糖体DNA的转录和GBC细胞增殖。Wang等^[83]通过对GBC组织和相应的癌旁组织进行RNA序列分析, 发现circFOXP1(hsa_circ_0008234)在GBC组织中表达明显上调, 其高表达与淋巴结转移、TNM分期及预后不良呈正相关。研究表明circFOXP1通过促进RNA结合蛋白PTBP1从细胞核到细胞质的易位, 上调PKLR的表达并增强其稳定性, 从而促进Warburg效应, 导致GBC细胞恶性增生。此外, 他们还证实circFOXP1可通过海绵样吸附miR-370上调PKLR的表达, 促进肿瘤的发生与发展。

4 结论

circRNAs具有种类丰富、结构稳定、高度保守性、组织特异性及时序特异性等特征, 近年来, 作为非编码RNA家族中的一个新研究热点, 其在消化系恶性肿瘤中的作用已得到越来越多研究的证实。但目前circRNAs仅有通过ceRNA机制充当miRNA海绵发挥作用这一功能相对明确, 其它的直接作用及间接调控机制我们仍知之甚少, 对其具体的生物学功能及作用我们的认识仍十分有限, 相信在未来, 随着高通量测序技术和生物信息学技术的进步, circRNAs作为消化系恶性肿瘤诊断及预后的“Biomarker”和新治疗靶点将发挥越来越重要的作用。

5 参考文献

- Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]
- Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
- Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu X, Chen LL, Yang L. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell* 2014; 159: 134-147 [PMID: 25242744 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001]
- Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
- Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
- Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
- Starke S, Jost I, Rossbach O, Schneider T, Schreiner S, Hung LH, Bindereif A. Exon circularization requires canonical splice signals. *Cell Rep* 2015; 10: 103-111 [PMID: 25543144 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.002]
- Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, Gold B, March ZM, Cherry S, Wilusz JE. Combinatorial control of Drosophila circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins. *Genes Dev* 2015; 29: 2168-2182 [PMID: 26450910 DOI: 10.1101/gad.270421.115]
- Liang D, Tatomer DC, Luo Z, Wu H, Yang L, Chen LL, Cherry S, Wilusz JE. The Output of Protein-Coding Genes Shifts to Circular RNAs When the Pre-mRNA Processing Machinery Is Limiting. *Mol Cell* 2017; 68: 940-954.e3 [PMID: 29174924 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.034]
- Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]
- Park OH, Ha H, Lee Y, Boo SH, Kwon DH, Song HK, Kim YK. Endoribonucleolytic Cleavage of m⁶A-Containing RNAs by RNase P/MRP Complex. *Mol Cell* 2019; 74: 494-507.e8 [PMID: 30930054 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.02.034]
- Preußner C, Hung LH, Schneider T, Schreiner S, Hardt M, Moebus A, Santoso S, Bindereif A. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2018; 7: 1424473 [PMID: 29359036 DOI: 10.1080/20013078.2018.1424473]
- Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
- Suzuki H, Zuo Y, Wang J, Zhang MQ, Malhotra A, Mayeda A. Characterization of RNase R-digested cellular RNA source that consists of lariat and circular RNAs from pre-mRNA splicing. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e63 [PMID: 16682442 DOI: 10.1093/nar/gkl151]
- Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]
- Huang A, Zheng H, Wu Z, Chen M, Huang Y. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics* 2020; 10: 3503-3517 [PMID: 32206104 DOI: 10.7150/thno.42174]
- Lei M, Zheng G, Ning Q, Zheng J, Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 30 [PMID: 32059672 DOI: 10.1186/s12943-020-1135-7]
- Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evtantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]
- Chen N, Zhao G, Yan X, Lv Z, Yin H, Zhang S, Song W, Li X, Li L,

- Du Z, Jia L, Zhou L, Li W, Hoffman AR, Hu JF, Cui J. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1. *Genome Biol* 2018; 19: 218 [PMID: 30537986 DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y]
- 21 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
- 22 Abdelmohsen K, Panda AC, Munk R, Grammatikakis I, Dudekula DB, De S, Kim J, Noh JH, Kim KM, Martindale JL, Gorospe M. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by CircPABPN1. *RNA Biol* 2017; 14: 361-369 [PMID: 28080204 DOI: 10.1080/15476286.2017.1279788]
- 23 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
- 24 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wyler E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Shenzen S, Samson M, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
- 25 Yang Y, Fan X, Mao M, Song X, Wu P, Zhang Y, Jin Y, Yang Y, Chen LL, Wang Y, Wong CC, Xiao X, Wang Z. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶-methyladenosine. *Cell Res* 2017; 27: 626-641 [PMID: 28281539 DOI: 10.1038/cr.2017.31]
- 26 Xu H, Guo S, Li W, Yu P. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Sci Rep* 2015; 5: 12453 [PMID: 26211738 DOI: 10.1038/srep12453]
- 27 Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, Jens M, Pino N, Giusti S, Hanan M, Behm M, Bartok O, Ashwal-Fluss R, Herzog M, Schreyer L, Papavasileiou P, Ivanov A, Öhman M, Refojo D, Kadener S, Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol Cell* 2015; 58: 870-885 [PMID: 25921068 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027]
- 28 Lukiw WJ. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD). *Front Genet* 2013; 4: 307 [PMID: 24427167 DOI: 10.3389/fgene.2013.00307]
- 29 Burd CE, Jeck WR, Liu Y, Sanoff HK, Wang Z, Sharpless NE. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001233 [PMID: 21151960 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001233]
- 30 Liu Q, Zhang X, Hu X, Dai L, Fu X, Zhang J, Ao Y. Circular RNA Related to the Chondrocyte ECM Regulates MMP13 Expression by Functioning as a MiR-136 'Sponge' in Human Cartilage Degradation. *Sci Rep* 2016; 6: 22572 [PMID: 26931159 DOI: 10.1038/srep22572]
- 31 Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, Shukla S, Xiao L, Zhang Y, Wu YM, Dhanasekaran SM, Engelke CG, Cao X, Robinson DR, Nesvizhskii AI, Chinnaiyan AM. The Landscape of Circular RNA in Cancer. *Cell* 2019; 176: 869-881.e13 [PMID: 30735636 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021]
- 32 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 33 Hu ZQ, Zhou SL, Li J, Zhou ZJ, Wang PC, Xin HY, Mao L, Luo CB, Yu SY, Huang XW, Cao Y, Jia F, Zhou J. Circular RNA Sequencing Identifies CircASAP1 as a Key Regulator in Hepatocellular Carcinoma Metastasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31838741 DOI: 10.1002/hep.31068]
- 34 Wei Y, Chen X, Liang C, Ling Y, Yang X, Ye X, Zhang H, Yang P, Cui X, Ren Y, Xin X, Li H, Wang R, Wang W, Jiang F, Liu S, Ding J, Zhang B, Li L, Wang H. A Noncoding Regulatory RNAs Network Driven by Circ-CDYL Acts Specifically in the Early Stages Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 130-147 [PMID: 31148183 DOI: 10.1002/hep.30795]
- 35 Xiao Y, Liu G, Sun Y, Gao Y, Ouyang X, Chang C, Gong L, Yeh S. Targeting the estrogen receptor alpha (ERα)-mediated circ-SMG1.72/miR-141-3p/Gelsolin signaling to better suppress the HCC cell invasion. *Oncogene* 2020; 39: 2493-2508 [PMID: 31996784 DOI: 10.1038/s41388-019-1150-6]
- 36 Wang L, Long H, Zheng Q, Bo X, Xiao X, Li B. Circular RNA circRHO1 promotes hepatocellular carcinoma progression by initiation of NR2F6 expression. *Mol Cancer* 2019; 18: 119 [PMID: 31324186 DOI: 10.1186/s12943-019-1046-7]
- 37 Liang WC, Wong CW, Liang PP, Shi M, Cao Y, Rao ST, Tsui SK, Waye MM, Zhang Q, Fu WM, Zhang JF. Translation of the circular RNA circβ-catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome Biol* 2019; 20: 84 [PMID: 31027518 DOI: 10.1186/s13059-019-1685-4]
- 38 Yu J, Xu QG, Wang ZG, Yang Y, Zhang L, Ma JZ, Sun SH, Yang F, Zhou WP. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 1214-1227 [PMID: 29378234 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.012]
- 39 Zhang PF, Wei CY, Huang XY, Peng R, Yang X, Lu JC, Zhang C, Gao C, Cai JB, Gao PT, Gao DM, Shi GM, Ke AW, Fan J. Circular RNA circTRIM33-12 acts as the sponge of MicroRNA-191 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Mol Cancer* 2019; 18: 105 [PMID: 31153371 DOI: 10.1186/s12943-019-1031-1]
- 40 Xu L, Feng X, Hao X, Wang P, Zhang Y, Zheng X, Li L, Ren S, Zhang M, Xu M. CircSETD3 (Hsa_circ_0000567) acts as a sponge for microRNA-421 inhibiting hepatocellular carcinoma growth. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 98 [PMID: 30795787 DOI: 10.1186/s13046-019-1041-2]
- 41 Zhu YJ, Zheng B, Luo GJ, Ma XK, Lu XY, Lin XM, Yang S, Zhao Q, Wu T, Li ZX, Liu XL, Wu R, Liu JF, Ge Y, Yang L, Wang HY, Chen L. Circular RNAs negatively regulate cancer stem cells by physically binding FMRP against CCAR1 complex in hepatocellular carcinoma. *Theranostics* 2019; 9: 3526-3540 [PMID: 31281495 DOI: 10.7150/thno.32796]
- 42 Li X, Ding J, Wang X, Cheng Z, Zhu Q. NUDT21 regulates circRNA cyclization and ceRNA crosstalk in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2020; 39: 891-904 [PMID: 31570791 DOI: 10.1038/s41388-019-1030-0]
- 43 Allemanni C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010 [PMID: 25467588 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9]
- 44 Lu J, Wang YH, Yoon C, Huang XY, Xu Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Zheng CH, Li P, Huang CM. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 471: 38-48 [PMID: 31811909 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038]
- 45 Zhang X, Wang S, Wang H, Cao J, Huang X, Chen Z, Xu

- P, Sun G, Xu J, Lv J, Xu Z. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway. *Mol Cancer* 2019; 18: 20 [PMID: 30717751 DOI: 10.1186/s12943-018-0935-5]
- 46 Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, Li Z, Wei J, Liu M, Li G. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer* 2019; 18: 45 [PMID: 30922402 DOI: 10.1186/s12943-019-1006-2]
 - 47 Huang X, Li Z, Zhang Q, Wang W, Li B, Wang L, Xu Z, Zeng A, Zhang X, Zhang X, He Z, Li Q, Sun G, Wang S, Li Q, Wang L, Zhang L, Xu H, Xu Z. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression. *Mol Cancer* 2019; 18: 71 [PMID: 30927924 DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3]
 - 48 Liu H, Liu Y, Bian Z, Zhang J, Zhang R, Chen X, Huang Y, Wang Y, Zhu J. Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27^{Kip1} axis. *Mol Cancer* 2018; 17: 151 [PMID: 30336780 DOI: 10.1186/s12943-018-0902-1]
 - 49 Rong D, Lu C, Zhang B, Fu K, Zhao S, Tang W, Cao H. CircPSMC3 suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-296-5p. *Mol Cancer* 2019; 18: 25 [PMID: 30777076 DOI: 10.1186/s12943-019-0958-6]
 - 50 Yang F, Hu A, Li D, Wang J, Guo Y, Liu Y, Li H, Chen Y, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation. *Mol Cancer* 2019; 18: 158 [PMID: 31718709 DOI: 10.1186/s12943-019-1094-z]
 - 51 Liu X, Abraham JM, Cheng Y, Wang Z, Wang Z, Zhang G, Ashktorab H, Smoot DT, Cole RN, Boronina TN, DeVine LR, Talbot CC Jr, Liu Z, Meltzer SJ. Synthetic Circular RNA Functions as a miR-21 Sponge to Suppress Gastric Carcinoma Cell Proliferation. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 13: 312-321 [PMID: 30326427 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.010]
 - 52 Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79-92 [PMID: 28050011 DOI: 10.1038/nrc.2016.126]
 - 53 Zhou C, Liu HS, Wang FW, Hu T, Liang ZX, Lan N, He XW, Zheng XB, Wu XJ, Xie D, Wu XR, Lan P. circCAMSAP1 Promotes Tumor Growth in Colorectal Cancer via the miR-328-5p/E2F1 Axis. *Mol Ther* 2020; 28: 914-928 [PMID: 31951832 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.12.008]
 - 54 Zheng X, Chen L, Zhou Y, Wang Q, Zheng Z, Xu B, Wu C, Zhou Q, Hu W, Wu C, Jiang J. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 47 [PMID: 30925892 DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6]
 - 55 Yang H, Li X, Meng Q, Sun H, Wu S, Hu W, Liu G, Li X, Yang Y, Chen R. CircPTK2 (hsa_circ_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 13 [PMID: 31973707 DOI: 10.1186/s12943-020-1139-3]
 - 56 Han K, Wang FW, Cao CH, Ling H, Chen JW, Chen RX, Feng ZH, Luo J, Jin XH, Duan JL, Li SM, Ma NF, Yun JP, Guan XY, Pan ZZ, Lan P, Xu RH, Xie D. CircLONP2 enhances colorectal carcinoma invasion and metastasis through modulating the maturation and exosomal dissemination of microRNA-17. *Mol Cancer* 2020; 19: 60 [PMID: 32188489 DOI: 10.1186/s12943-020-01184-8]
 - 57 Jian X, He H, Zhu J, Zhang Q, Zheng Z, Liang X, Chen L, Yang M, Peng K, Zhang Z, Liu T, Ye Y, Jiao H, Wang S, Zhou W, Ding Y, Li T. Hsa_circ_001680 affects the proliferation and migration of CRC and mediates its chemoresistance by regulating BMI1 through miR-340. *Mol Cancer* 2020; 19: 20 [PMID: 32005118 DOI: 10.1186/s12943-020-1134-8]
 - 58 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
 - 59 Lin YC, Yu YS, Lin HH, Hsiao KY. Oxaliplatin-Induced DHX9 Phosphorylation Promotes Oncogenic Circular RNA CCDC66 Expression and Development of Chemoresistance. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32187976 DOI: 10.3390/cancers12030697]
 - 60 Li X, Wang J, Zhang C, Lin C, Zhang J, Zhang W, Zhang W, Lu Y, Zheng L, Li X. Circular RNA circITGA7 inhibits colorectal cancer growth and metastasis by modulating the Ras pathway and upregulating transcription of its host gene ITGA7. *J Pathol* 2018; 246: 166-179 [PMID: 29943828 DOI: 10.1002/path.5125]
 - 61 Li XN, Wang ZJ, Ye CX, Zhao BC, Li ZL, Yang Y. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 325 [PMID: 30591054 DOI: 10.1186/s13046-018-1006-x]
 - 62 Geng Y, Zheng X, Hu W, Wang Q, Xu Y, He W, Wu C, Zhu D, Wu C, Jiang J. Hsa_circ_0009361 acts as the sponge of miR-582 to suppress colorectal cancer progression by regulating APC2 expression. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1197-1213 [PMID: 31109967 DOI: 10.1042/CS20190286]
 - 63 Pan Z, Cai J, Lin J, Zhou H, Peng J, Liang J, Xia L, Yin Q, Zou B, Zheng J, Qiao L, Zhang L. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 71 [PMID: 32241279 DOI: 10.1186/s12943-020-01179-5]
 - 64 Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17048 [PMID: 28748917 DOI: 10.1038/nrdp.2017.48]
 - 65 Li RC, Ke S, Meng FK, Lu J, Zou XJ, He ZG, Wang WF, Fang MH. CiRS-7 promotes growth and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of miR-7/HOXB13. *Cell Death Dis* 2018; 9: 838 [PMID: 30082829 DOI: 10.1038/s41419-018-0852-y]
 - 66 Sang M, Meng L, Sang Y, Liu S, Ding P, Ju Y, Liu F, Gu L, Lian Y, Li J, Wu Y, Zhang X, Shan B. Circular RNA ciRS-7 accelerates ESCC progression through acting as a miR-876-5p sponge to enhance MAGE-A family expression. *Cancer Lett* 2018; 426: 37-46 [PMID: 29635069 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.049]
 - 67 Hu X, Wu D, He X, Zhao H, He Z, Lin J, Wang K, Wang W, Pan Z, Lin H, Wang M. circGSK3 β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β -catenin signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 160 [PMID: 31722716 DOI: 10.1186/s12943-019-1095-y]
 - 68 Pan Z, Lin J, Wu D, He X, Wang W, Hu X, Zhang L, Wang M. Hsa_circ_0006948 enhances cancer progression and epithelial-mesenchymal transition through the miR-490-3p/HMGA2 axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 11937-11954 [PMID: 31881015 DOI: 10.18632/aging.102519]
 - 69 Shi Y, Guo Z, Fang N, Jiang W, Fan Y, He Y, Ma Z, Chen Y. hsa_circ_0006168 sponges miR-100 and regulates mTOR to promote the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109151 [PMID: 31229921 DOI: 10.1016/j.bioph.2019.109151]

- 70 Liu J, Xue N, Guo Y, Niu K, Gao L, Zhang S, Gu H, Wang X, Zhao D, Fan R. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12412-12427 [PMID: 31851619 DOI: 10.18632/aging.102580]
- 71 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
- 72 Xing Y, Zha WJ, Li XM, Li H, Gao F, Ye T, Du WQ, Liu YC. Circular RNA circ-Foxo3 inhibits esophageal squamous cell cancer progression via the miR-23a/PTEN axis. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2595-2605 [PMID: 31680314 DOI: 10.1002/jcb.29481]
- 73 Fan L, Cao Q, Liu J, Zhang J, Li B. Circular RNA profiling and its potential for esophageal squamous cell cancer diagnosis and prognosis. *Mol Cancer* 2019; 18: 16 [PMID: 30674324 DOI: 10.1186/s12943-018-0936-4]
- 74 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- 75 Chen Y, Li Z, Zhang M, Wang B, Ye J, Zhang Y, Tang D, Ma D, Jin W, Li X, Wang S. Circ-ASH2L promotes tumor progression by sponging miR-34a to regulate Notch1 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 466 [PMID: 31718694 DOI: 10.1186/s13046-019-1436-0]
- 76 Li Z, Yanfang W, Li J, Jiang P, Peng T, Chen K, Zhao X, Zhang Y, Zhen P, Zhu J, Li X. Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MACC1/MET pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2018; 432: 237-250 [PMID: 29709702 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.035]
- 77 Li J, Li Z, Jiang P, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Bi H, Liu X, Li X. Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 177 [PMID: 30064461 DOI: 10.1186/s13046-018-0822-3]
- 78 Xing C, Ye H, Wang W, Sun M, Zhang J, Zhao Z, Jiang G. Circular RNA ADAM9 facilitates the malignant behaviours of pancreatic cancer by sponging miR-217 and upregulating PRSS3 expression. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 3920-3928 [PMID: 31810373 DOI: 10.1080/21691401.2019.1671856]
- 79 Shi H, Li H, Zhen T, Dong Y, Pei X, Zhang X. hsa_circ_001653 Implicates in the Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Regulating MicroRNA-377-Mediated HOXC6 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 20: 252-264 [PMID: 32193152 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.028]
- 80 Wong CH, Lou UK, Li Y, Chan SL, Tong JHM, To KF, Chen Y. CircFOXK2 Promotes Growth and Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Complexing with RNA Binding Proteins and Sponging MiR-942. *Cancer Res* 2020 [PMID: 32217695 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3268]
- 81 Baiu I, Visser B. Gallbladder Cancer. *JAMA* 2018; 320: 1294 [PMID: 30264121 DOI: 10.1001/jama.2018.11815]
- 82 Huang X, He M, Huang S, Lin R, Zhan M, Yang D, Shen H, Xu S, Cheng W, Yu J, Qiu Z, Wang J. Circular RNA circERBB2 promotes gallbladder cancer progression by regulating PA2G4-dependent rDNA transcription. *Mol Cancer* 2019; 18: 166 [PMID: 31752867 DOI: 10.1186/s12943-019-1098-8]
- 83 Wang S, Zhang Y, Cai Q, Ma M, Jin LY, Weng M, Zhou D, Tang Z, Wang JD, Quan Z. Circular RNA FOXP1 promotes tumor progression and Warburg effect in gallbladder cancer by regulating PKLR expression. *Mol Cancer* 2019; 18: 145 [PMID: 31623628 DOI: 10.1186/s12943-019-1078-z]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

