

## 竞争性内源RNA与消化系统恶性肿瘤关联的研究进展

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉

### ■背景资料

竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)是一种相互作用的RNA转录本, 通过竞争性结合并降低靶标微小RNA(microRNA, miRNA)的水平, 解除信使RNA(messenger RNA, mRNA)的抑制作用。肿瘤相关性ceRNA在消化系统肿瘤的形成过程中发挥关键作用。

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉, 昆明医科大学第二附属医院消化内科一病区 云南省昆明市 650000

基金项目: 云南省应用基础研究基金资助项目, No. 2015FB059.

作者贡献分布: 本文写作由史燕妹与牛义淳共同完成; 本文设计由路明亮与黄华完成; 本文参考文献由常江与和海玉提供。

通讯作者: 牛义淳, 主治医师, 650000, 云南省昆明市五华区滇缅大道294号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科一病区. 78227118@qq.com  
电话: 0871-63402361

收稿日期: 2016-12-14

修回日期: 2017-01-13

接受日期: 2017-01-22

在线出版日期: 2017-03-08

### Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers

Yan-Mei Shi, Yi-Chun Niu, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Jiang Chang, Hai-Yu He

Yan-Mei Shi, Yi-Chun Niu, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Jiang Chang, Hai-Yu He, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 294 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Supported by: Applied Basic Research Foundation of Yunnan Province of China, No. 2015FB059.

Correspondence to: Yi-Chun Niu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 294 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China. 78227118@qq.com

Received: 2016-12-14

Revised: 2017-01-13

Accepted: 2017-01-22

Published online: 2017-03-08

### ■同行评议者

李忠武, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院病理科; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

### Abstract

Competing endogenous RNAs (ceRNAs) are RNA transcripts which can communicate with each other by sponging and decreasing target microRNAs (miRNAs) and thus de-repressing messenger RNAs (mRNAs). ceRNAs have crucial roles in oncogenic pathways involved in many types of gastrointestinal cancers by sponging miRNAs. Here, we review oncogene-related findings found up to now and analyze the cross-talk between ceRNAs and miRNAs, with an aim to give a novel perspective to the understanding of oncogene-mediated mechanisms in gastrointestinal cancers.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Competing endogenous RNA; MicroRNA; Pseudogene; Long non-coding RNA; Circular RNA; Gastric cancer; Colorectal cancer; Liver cancer

Shi YM, Niu YC, Lu ML, Huang H, Chang J, He HY. Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 596-601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/596.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.596>

### 摘要

竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)是一种相互作用的RNA转录本, 通过竞争性结合并降低靶标微小RNA(microRNA, miRNA)的水平, 解除信使RNA(messenger RNA, mRNA)的抑制作用。miRNA、mRNA、长链非编码RNA、假基因、环形RNA之间形成了密不可分的网络,

通过这种复杂的网络互相调节各自的表达水平, 从而参与一系列的生物学行为, 包括肿瘤的发生. 肿瘤相关性ceRNA在消化系肿瘤的形成过程中发挥关键作用, 我们对消化系肿瘤相关性ceRNA做简要综述, 并简单分析其与靶标miRNA的相互作用, 为进一步理解ceRNA介导的肿瘤生成分子机制提供新思路.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 竞争性内源RNA; 微小RNA; 假基因; 长链非编码RNA; 环形RNA; 胃癌; 结肠癌; 肝癌

**核心提要:** 大量研究表明竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 参与消化系肿瘤的发生、发展, 对消化系肿瘤相关性ceRNA的探讨将为消化系肿瘤的发生、发展机制提供诊治的新思路.

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉. 竞争性内源RNA与消化系恶性肿瘤关联的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 596-601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/596.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i7.596>

## 0 引言

2013年全国肿瘤登记中心调查数据显示, 目前我国癌症发病率排在前十名的是: 肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌、食管癌、乳腺癌、胰腺癌、淋巴瘤、膀胱癌和甲状腺癌. 其中消化系恶性肿瘤占全部癌症发病率的43.3%. 消化系恶性肿瘤严重危害我国人民健康, 近年来对于消化系肿瘤的分子学和基因学的研究, 为其发生发展提供了重要依据.

近几年大量研究<sup>[1]</sup>发现人体表达许多竞争性结合微小RNA (microRNA, miRNA) 的RNA转录产物, 包括长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和假基因、环形RNA (circular RNA, circRNA), 目前把这些RNA叫做竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)<sup>[2]</sup>, 又称miRNA “海绵”, 这类内源性RNA具有某些miRNA结合位点, 他们可以通过这些miRNA结合位点竞争性结合相同的miRNA, 从而降低miRNA对靶基因的mRNA的抑制作用, 增加了靶基因的表达水平<sup>[3]</sup>. miRNA、mRNA、lncRNA、假基因、

circRNA之间形成了密不可分的网络, 通过这种复杂的网络互相调节各自的表达水平, 从而参与一系列的生物学行为, 包括肿瘤的发生<sup>[4]</sup>. 这就是Salmena等<sup>[5]</sup>提出的ceRNA假说, 是“RNA-miRNA-RNA”作用模式, 是目前肿瘤研究的热点. 虽然目前绝大多数ceRNA的致病机制还未完全清楚阐述, 但大量研究<sup>[6-8]</sup>表明ceRNA参与消化系肿瘤的发生、发展, 对消化系肿瘤相关性ceRNA的探讨将为消化系肿瘤的发生、发展机制提供诊治的新思路. 现就ceRNA与消化系肿瘤的研究进展作一综述.

## 1 ceRNA的调控机制

miRNA是一种广泛存在的对基因具有微调作用的分子<sup>[9]</sup>, 是一类非编码调控单链小分子RNA, 大约22 nt, 他通过与靶向RNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)端结合, 抑制靶向RNA的分裂与翻译, 因此调节细胞生长、分化、凋亡<sup>[10]</sup>. miRNA包含的miRNA反应元件(miRNA response element, MRE)被所有ceRNA分享, miRNA能调节不同MRE, 从而调控细胞mRNA的复制<sup>[11-13]</sup>, 所以, miRNA在ceRNA中担任重要的角色.

目前, miRNA替代疗法已经成为肿瘤诊治研究的热点, 在动物实验中体内应用miRNA的方法已经得到有益的尝试, 而且有部分miRNA研究进入了临床试验阶段, 调控miRNA表达及活性的药物也得以发展. 总而言之, miRNA在肿瘤的诊治及判断预后等方面都有显著优势, 具有广阔的临床应用前景<sup>[14]</sup>.

LncRNA是一类转录长度超过200个核苷酸的RNA, 通过与相应的调节因子如转录因子、染色质修复酶或DNA结合蛋白作用, 或者转录后通过组蛋白修饰或染色质折叠等方式使RNA结构稳定, 改变基因表达量, 从而调控生物过程, 如肿瘤发生、胚胎发育等<sup>[15]</sup>. 按照与编码蛋白基因距离的关系可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、内含子lncRNA及基因间lncRNA<sup>[16]</sup>. 近几年, lncRNA在肿瘤领域研究成为一大热点.

假基因是一类具有与功能基因相似的序列, 但是由于突变等原因导致这些基因失去了原有的功能. 假基因有和编码基因类似或相同的转录及翻译调控原件, 这也使得假基因在很大程度上与编码基因产生竞争性的机制, 从而

## ■ 研究前沿

ceRNA通过调控靶基因影响消化系肿瘤的发生发展、转移等, 对消化系肿瘤相关性ceRNA的分析, 为进一步理解ceRNA介导的肿瘤生成分子机制提供新思路.

## ■ 相关报道

Salmena等提出的ceRNA假说, 是“RNA-miRNA-RNA”作用模式, 是目前肿瘤研究的热点. 虽然目前绝大多数ceRNA的致病机制还未完全清楚阐述, 但大量研究表明ceRNA参与肿瘤的发生、发展, 将为肿瘤的诊治提供新的研究方向.

## ■ 创新盘点

目前以ceRNA方式检测转录子上的miRNA反应元件并识别相关miRNA的新技术已成为现实, 竞争性内源性RNA的研究扩展了对复杂的miRNA调控网络的进一步认识, 并为基于miRNA的肿瘤诊断和治疗带来新的策略。

调控基因表达<sup>[17]</sup>。由于假基因的3'UTR较编码基因相对保守且具有相似的miRNA结合位点, 因此他们会被相同的miRNA调控。

circRNA是由两个或以上并且来自蛋白质编码基因的外显子构成的环形RNA分子, 他通过竞争结合miRNA位点, 阻断对靶基因的抑制作用, 从而调靶基因的表达, 他扩充了ceRNA的调控功能<sup>[18-21]</sup>。许多研究<sup>[22-24]</sup>提示circRNA与许多疾病相关, 如直肠癌、卵巢癌、特发性肺纤维化、糖尿病等。

## 2 ceRNA与胃癌

目前应用RNA印迹法、荧光定量PCR等技术发现许多miRNA与胃癌细胞生长、转移、凋亡等相关<sup>[25,26]</sup>, 其中表达上调的有miR-21、miR-130a、miR-373、miR-324-5p、miR-34a等; 表达下调的有miR-199a、miR-125a、miR-100、miR-203等<sup>[27-29]</sup>。目前认为在胃癌细胞中miRNA表达上调, 类似“癌基因”, 可以促进肿瘤的发展; 而表达下调的miRNA类似“抑癌基因”, miRNA通过下调胃癌抑制因子及相关靶基因, 促进肿瘤细胞生长、转移, 抑制肿瘤细胞凋亡等, 从而参与胃癌的发生、转移<sup>[30]</sup>。例如: miR-373在胃癌组织中表达上调, 可抑制*TNFAIP1*基因。miR-21表达上调可调控*TMPI*、*PTEN*和*PECK*等基因, 促进肿瘤细胞生长。miR-199a表达下调可抑制Smad4, 进而下调转化生长因子-β1介导的细胞周期阻滞和促凋亡效应, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞增殖<sup>[31]</sup>。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌的一个危险因素。研究<sup>[32]</sup>发现*H. pylori*感染后的胃组织中miR-21、miR-194、miR-155、miR-196表达上调, 而Let-7表达下调, 进而增加Ras的表达, 这些都参与胃癌的发生。例如, miR-7的表达与炎症反应的程度呈负相关, 说明miR-7参与了炎症与癌症的发生。在胃癌中, 通过激活巨噬细胞产生巨噬细胞源性因子, 造成miR-7的表达下降, 从而使miR-7失去抑癌作用<sup>[33]</sup>。这样, 胃炎患者根除幽门螺杆菌前后对胃组织胃癌相关miRNA的监测, 对预测胃癌的发生有重要意义。另外, 胃液中检测胃癌相关miRNA对胃癌的预测在研究中, 若成功应用于临床, 对于有癌前病变患者及胃癌术后患者监测胃癌的发生与复发意义重大。

lncRNA在胃癌发生发展机制中扮演了重要的角色。研究<sup>[30,34]</sup>表明胃癌组织中发现88种lncRNA表达异常, 其中71种上调, 17种下调, 其中, H19、HOTAIR及CCAT1等lncRNA均在胃癌发生发展中起着重要作用。H19基因是最早发现的基因之一, 胃癌患者血浆中H19基因水平升高, 行胃癌根治术后患者血浆中H19基因水平降低, 提示H19基因对与胃癌的发生密切相关<sup>[35]</sup>。胃癌组织中的lncRNA BC032469可以下调miR-1027-5p介导的hTERT, 影响肿瘤细胞凋亡。在胃癌组织中的lncRNA FER1L4可下调miR-106a-5p介导的PTEN, 从而下调细胞转移及增殖<sup>[36]</sup>。目前lncRNA在胃癌的发生、发展、侵袭、转移及预后均有异常表达, 但致病机制尚不清楚。相信随着对lncRNA研究的深入, 会使lncRNA成为治疗胃癌新的生物靶点。

目前关于circRNA在胃癌中的研究较少。研究提示hsa-circ-002059的, 其在胃癌标本中的表达增高, 提示胃癌发生、发展与hsa-circ-002059密切相关<sup>[37]</sup>。患者血浆中他的水平在术前术后存在差异, 其低水平与胃癌远处转移、TNM分期、性别、年龄明显相关<sup>[38,39]</sup>。不断的研究将可能使他成为诊断胃癌的一种新型分子标志。

## 3 大肠癌

研究<sup>[40]</sup>发现IGF1R、ROCK2和RAP1B通过ceRNA与miRNA-139-5q结合发挥蛋白编码非依赖性致癌作用, 调节结肠癌细胞的增殖与生长能力。抑制转录因子Yin Yang1可以通过下调p53和Wnt通路, 降低结肠细胞活力和成瘤能力, 并且介导细胞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的停滞及增加细胞早期凋亡。另外miR-7通过抑制修复基因*XRCC2*, 降低结肠癌细胞的生长速度, 提高细胞凋亡率<sup>[41]</sup>。

研究<sup>[42]</sup>表明PTEN表达与他的假基因*PTENP1*拷贝数有直接关系, PTENP1的转录活性可通过ceRNA功能调节PTEN的表达从而发挥抑癌基因的功能, 与结肠癌的发生密切相关。野生型细胞HCT116表达的结肠癌细胞中KRAS和PTEN及ZEB2和PTEN之间可通过ceRNA分子机制彼此相互作用产生相应生物学功能<sup>[43,44]</sup>。HCT116中通过小干扰RNA下调SERINC1、VAPA或CNOT6L后能引起PTEN蛋白表达的显著降低; 在HCT116细胞中消除



ceRNA时同样能诱导PTEN的极度下降<sup>[45]</sup>。所以, 可以研究小干扰RNA在HTC116中下调PTEN蛋白表达, 从而影响结直肠癌的发生。

#### 4 肝癌

在肝癌细胞中发现linc-MD1下调miR-133的分子的表达水平, 进而调节MAML1的表达<sup>[46]</sup>。研究显示蛋白聚糖的3'UTR ceRNA可靶向结合miR-133a、miR-199a、miR-144及miR-431, 并能与纤维连接蛋白和CD34发生交互作用, 增加纤维连接蛋白、CD34和蛋白聚糖的表达, 导致miRNA的功能变化, 最终引起肝癌的发生、发展。miR-7通过抑制磷脂酰肌醇酶催化亚单位D抑制肝癌的生长、侵袭和远处转移<sup>[47]</sup>。

慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一个公认的风险因素。烟草摄入可导致基因组稳定, 并增加丙肝病毒复制, 且是通过上调DDX3的表达并与miR-122竞争性结合, 从而加速肝miR-122的直接靶基因转录。所以, 慢性HCV患者应戒烟, 降低肝癌发生率。另外, 通过基因沉默或上调miR-122可干扰丙肝复制<sup>[48]</sup>, 为治疗丙肝相关肝癌的药物研究提供了理论基础。

致癌基因HULC是原发性HCC中表达最多的分子, 是含有2个外显子的近500 nt组成的lncRNA, 作为一种ceRNA竞争性结合miR-372并降低靶基因PRKACB的活性, 继而诱导CREB的磷酸化, 实现特定功能。肝癌细胞中lncRNA HULC可以下调miR-372分子的表达水平。HULC通过与miR-372相互作用激活CREB并增强自身活性, 最终形成一个自我放大调节回路。

目前对于竞争性内源性RNA与食管癌、胰腺癌关系的研究还微不足道<sup>[49]</sup>, 无法在此阐述。

竞争性内源性RNA调控机制的异常可导致消化系恶性肿瘤的发生, 目前以ceRNA方式检测转录子上的MRE并识别相关miRNA的新技术已成为现实, 竞争性内源性RNA的研究扩展了对复杂的miRNA调控网络的进一步认识, 并为基于miRNA的肿瘤诊断和治疗带来新的策略。

**志谢:** 感谢杨云生专家工作站的老师们从课题设计、研究技术等方面对我们科研发展的支持和帮助, 使得我们有能力能深入对消化系肿

瘤分子学及基因学进行研究。在此, 谨向杨云生专家工作站各位老师致以衷心的感谢和崇高的敬意!

#### 5 参考文献

- 1 Sarver AL, Subramanian S. Competing endogenous RNA database. *Bioinformatics* 2012; 8: 731-733 [PMID: 23055620 DOI: 10.6026/97320630008731]
- 2 Cesana M, Daley GQ. Deciphering the rules of ceRNA networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7112-7113 [PMID: 23620514 DOI: 10.1073/pnas.1305322110]
- 3 Su X, Xing J, Wang Z, Chen L, Cui M, Jiang B. microRNAs and ceRNAs: RNA networks in pathogenesis of cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 235-239 [PMID: 23592905 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.08]
- 4 de Giorgio A, Krell J, Harding V, Stebbing J, Castellano L. Emerging roles of competing endogenous RNAs in cancer: insights from the regulation of PTEN. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 3976-3982 [PMID: 23918803 DOI: 10.1128/MCB.00683-13]
- 5 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 2011; 146: 353-358 [PMID: 21802130 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014]
- 6 汤锋, 刘昆梅, 李润乐, 奚涛. 竞争内源性RNA (ceRNAs)研究进展-RNA对话的新机制. *中国药科大学学报* 2012; 43: 481-485
- 7 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 竞争性内源RNA: 一种全新的基因表达调控模式. *中国生物化学和分子生物学报* 2012; 28: 1075-1081
- 8 魏炎, 李锴男, 李梦岩, 毕经旺. 竞争性内源RNA在不同类型肿瘤中的作用. *生物技术通讯* 2015; 26: 862-866
- 9 徐娜, 原红霞, 林娟, 孙巧玲. MiRNA在肿瘤发生发展机制中的研究进展. *中国医药指南* 2012; 10: 81-82
- 10 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505: 344-352 [PMID: 24429633 DOI: 10.1038/nature12986]
- 11 Fang L, Du WW, Yang X, Chen K, Ghanekar A, Levy G, Yang W, Yee AJ, Lu WY, Xuan JW, Gao Z, Xie F, He C, Deng Z, Yang BB. Versican 3'-untranslated region (3'-UTR) functions as a ceRNA in inducing the development of hepatocellular carcinoma by regulating miRNA activity. *FASEB J* 2013; 27: 907-919 [PMID: 23180826 DOI: 10.1096/fj.12-220905]
- 12 Lee S, Vasudevan S. Post-transcriptional stimulation of gene expression by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013; 768: 97-126 [PMID: 23224967 DOI: 10.1007/978-1-4614-5107-5\_7]
- 13 Ma G, Tang M, Wu Y, Xu X, Pan F, Xu R. LncRNAs and miRNAs: potential biomarkers and therapeutic targets for prostate cancer. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5141-5150 [PMID: 28077991]
- 14 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]

#### ■应用要点

miRNA替代疗法已经成为肿瘤诊治研究的热点, 在动物实验中体内应用miRNA的方法已经得到有益的尝试, 而且有部分miRNA研究进入了临床试验阶段, 调控miRNA表达及活性的药物也得以发展。总而言之, ceRNA在消化系肿瘤的诊治及判断预后等方面都有显著优势, 具有广阔的临床应用前景。

# ■名词解释

竞争性内源RNA(ceRNA): 又称miRNA“海绵”, 这类内源性RNA具有某些miRNA结合位点, 他们可以通过这些miRNA结合位点竞争性结合相同的miRNA, 从而降低miRNA对靶基因的抑制作用, 增加了靶基因的表达水平。

- 15 Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A, Bozzoni I. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011; 147: 358-369 [PMID: 22000014 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.028]
- 16 Pilyugin M, Irminger-Finger I. Long non-coding RNA and microRNAs might act in regulating the expression of BARD1 mRNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 356-367 [PMID: 25008968 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.06.018]
- 17 Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 2010; 465: 1033-1038 [PMID: 20577206 DOI: 10.1038/nature09144]
- 18 Ledford H. Circular RNAs throw genetics for a loop. *Nature* 2013; 494: 415 [PMID: 23446397 DOI: 10.1038/494415a]
- 19 Qu S, Yang X, Li X, Wang J, Gao Y, Shang R, Sun W, Dou K, Li H. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett* 2015; 365: 141-148 [PMID: 26052092 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.003]
- 20 陈学英, 许萍萍, 代娟娟, 田玲. 环形RNA研究进展. *生命科学* 2015; 27: 1125-1132
- 21 俞秋嫣, 王力, 杨忠现, 黄远威, 罗金丰, 张燕婷, 李克. 基因表达调控分子circRNAs的研究进展. *综述* 2016; 28: 407-410
- 22 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]
- 23 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]
- 24 Hentze MW, Preiss T. Circular RNAs: splicing's enigma variations. *EMBO J* 2013; 32: 923-925 [PMID: 23463100 DOI: 10.1038/emboj.2013.53]
- 25 Salzman J, Gawad C, Wang PL, Lacayo N, Brown PO. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One* 2012; 7: e30733 [PMID: 22319583 DOI: 10.1371/journal.pone.0030733]
- 26 Tay FC, Lim JK, Zhu H, Hin LC, Wang S. Using artificial microRNA sponges to achieve microRNA loss-of-function in cancer cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 117-127 [PMID: 24859534 DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.010]
- 27 Ishihara R. Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 672-676 [PMID: 20486079 DOI: 10.1055/s-0029-1244205]
- 28 Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer* 2010; 13: 137-148 [PMID: 20820982 DOI: 10.1007/s10120-010-0560-5]
- 29 徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁. 竞争内源性RNA在胃癌发生发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1676-1681
- 30 Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, De W, Wang KM, Wang ZX. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 92 [PMID: 24775712 DOI: 10.1186/1476-4598-13-92]
- 31 Xia T, Liao Q, Jiang X, Shao Y, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 6088 [PMID: 25124853 DOI: 10.1038/srep06088]
- 32 Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 33: 2669-2674 [PMID: 25873049 DOI: 10.3892/or.2015.3904]
- 33 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- 34 Song H, Sun W, Ye G, Ding X, Liu Z, Zhang S, Xia T, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances. *J Transl Med* 2013; 11: 225 [PMID: 24063685 DOI: 10.1186/1479-5876-11-225]
- 35 Mei D, Song H, Wang K, Lou Y, Sun W, Liu Z, Ding X, Guo J. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association. *Med Oncol* 2013; 30: 709 [PMID: 23996296 DOI: 10.1007/s12032-013-0709-2]
- 36 Sun W, Wu Y, Yu X, Liu Y, Song H, Xia T, Xiao B, Guo J. Decreased expression of long noncoding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2013; 34: 2697-2701 [PMID: 23645148 DOI: 10.1007/s13277-013-0821-0]
- 37 Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, Xiao B, Guo J. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 132-136 [PMID: 25689795 DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018]
- 38 Baccelli I, Trumpp A. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J Cell Biol* 2012; 198: 281-293 [PMID: 22869594 DOI: 10.1083/jcb.201202014]
- 39 Kong D, Piao YS, Yamashita S, Oshima H, Oguma K, Fushida S, Fujimura T, Minamoto T, Seno H, Yamada Y, Satou K, Ushijima T, Ishikawa TO, Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene* 2012; 31: 3949-3960 [PMID: 22139078 DOI: 10.1038/nc.2011.558]
- 40 Tay Y, Kats L, Salmena L, Weiss D, Tan SM, Ala U, Karreth F, Poliseno L, Provero P, Di Cunto F, Lieberman J, Rigoutsos I, Pandolfi PP. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell* 2011; 147: 344-357 [PMID: 22000013 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029]
- 41 Shen K, Mao R, Ma L, Li Y, Qiu Y, Cui D,

- Le V, Yin P, Ni L, Liu J. Post-transcriptional regulation of the tumor suppressor miR-139-5p and a network of miR-139-5p-mediated mRNA interactions in colorectal cancer. *FEBS J* 2014; 281: 3609-3624 [PMID: 24942287 DOI: 10.1111/febs.12880]
- 42 Xu K, Chen Z, Qin C, Song X. miR-7 inhibits colorectal cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting XRCC2. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 325-332 [PMID: 24570594 DOI: 10.2147/OTT.S59364]
- 43 Zhang N, Li X, Wu CW, Dong Y, Cai M, Mok MT, Wang H, Chen J, Ng SS, Chen M, Sung JJ, Yu J. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 5078-5088 [PMID: 23208495 DOI: 10.1038/onc.2012.526]
- 44 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; 61: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]
- 45 Gao XH, Fu CG, Lao XY, Tan ZJ. [Competing endogenous RNA regulation mechanism and its role in the development and progression of colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2012; 15: 1318-1321 [PMID: 23596669]
- 46 Meza-Sosa KF, Pérez-García EI, Camacho-Concha N, López-Gutiérrez O, Pedraza-Alva G, Pérez-Martínez L. MiR-7 promotes epithelial cell transformation by targeting the tumor suppressor KLF4. *PLoS One* 2014; 9: e103987 [PMID: 25181544 DOI: 10.1371/journal.pone.0103987]
- 47 Fang Y, Xue JL, Shen Q, Chen J, Tian L. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/ Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1852-1862 [PMID: 22234835 DOI: 10.1002/hep.25576]
- 48 Zhao L, Li F, Taylor EW. Can tobacco use promote HCV-induced miR-122 hijacking and hepatocarcinogenesis? *Med Hypotheses* 2013; 80: 131-133 [PMID: 23218444 DOI: 10.1016/j.mehy.2012.11.009]
- 49 Wang Y, Liu J, Liu C, Naji A, Stoffers DA. MicroRNA-7 regulates the mTOR pathway and proliferation in adult pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes* 2013; 62: 887-895 [PMID: 23223022 DOI: 10.2337/db12-0451]

#### 同行评价

本文内容较新颖, 扣题较紧密, 结构合理。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

