

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 10 月 8 日      第 28 卷      第 19 期      (Volume 28 Number 19)



## 19/2020

ISSN 1009-3079



《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

- 933 非酒精性脂肪性肝病研究现状与进展

池肇春

- 951 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂

### 临床研究

- 959 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探

孙萍胡, 丁小云

- 964 宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析

曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君

- 972 同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响

沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王敏

### 文献综述

- 979 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用

王亚梅, 贾漪涛, 李中信

- 986 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

### 临床实践

- 992 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系

方顺金, 刘超平

## 消 息

- 950 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
- 963 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 978 《世界华人消化杂志》正文要求
- 991 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

孙诚谊, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士生导师、博士后指导教师, 就职于贵州医科大学附属医院。贵州省肝胆胰脾疾病研究所所长, 贵州医科大学附属医院肝胆外科学术带头人, 贵州省核心专家、贵州省高层次创新型人才“十层次”。发表核心期刊论文250篇, SCI发表31篇, 出版学术专著20部, 获省部级奖7项, 在研国家自然科学基金3项, 省部级以上科研项目20余项, 国家级专利4项。

## 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 2020-10-08

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: wcjd@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 19 October 8, 2020

### EDITORIAL

- 933 Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease

*Chi ZC*

- 951 Role of circular RNAs in digestive system tumors

*Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M*

### CLINICAL RESEARCH

- 959 Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study

*Sun PH, Ding XY*

- 964 Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia

*Cao J, Wang GH, Wu J, Zhao D, Wang WF, Zhang XX, Ruan JG, Yang WJ*

- 972 Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis

*Shen HL, Gao YP, Wang YP, Wang M*

### REVIEW

- 979 Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases

*Wang YM, Jia YT, Li ZX*

- 986 Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system

*Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB*

### CLINICAL PRACTICE

- 992 Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis

*Fang SJ, Liu CP*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 19 October 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cheng-Yi Sun, MD, PhD, Second-Grade Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor and Master Supervisor, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. No. 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, 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** October 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](mailto: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](mailto: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.



## 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂

谭晓勇, 赵在林, 四川省宣汉县人民医院 四川省达州市 636150

林芳, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

谭晓勇, 研究生, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究.

**基金项目:** 国家自然科学基金, No. 81800434; 四川省科学技术厅项目, No. 2019YJ0487; 泸州市-西南医科大联合项目, No. 2017LZXNYD-T05.

**作者贡献分布:** 本文述评由谭晓勇、赵在林及林芳完成; 罗茂审校.

**通讯作者:** 罗茂, 博士, 副研究员, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心. luomao20050908@163.com

**收稿日期:** 2020-05-09

**修回日期:** 2020-06-25

**接受日期:** 2020-07-15

**在线出版日期:** 2020-10-08

### Role of circular RNAs in digestive system tumors

Xiao-Yong Tan, Zai-Lin Zhao, Fang Lin, Mao Luo

**Xiao-Yong Tan, Zai-Lin Zhao,** Pharmaceutical Department, Xuanhan County People's Hospital, Dazhou 636150, Sichuan Province, China

**Fang Lin, Mao Luo,** Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81800434; the Scientific Research Fund of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2019YJ0487; and Luzhou-Southwest Medical University Joint Project, No. 2017LZXNYD-T05.

**Corresponding author:** Mao Luo, PhD, Associate Fellow, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, No. 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

**Received:** 2020-05-09

**Revised:** 2020-06-25

**Accepted:** 2020-07-15

**Published online:** 2020-10-08

### Abstract

Circular RNAs (circRNAs), a class of endogenous closed-loop noncoding RNAs, are expressed widely in all kinds of eukaryotic cells and have the characteristics of stable structure, high conservation, cell specificity, and tissue specificity. Several studies have revealed that circRNAs are closely related to the occurrence and development of cardiovascular system diseases, nervous system diseases, tumors, and other diseases. Recently, more and more studies have indicated that circRNAs have good clinical efficacy in the diagnosis and treatment of digestive system tumors, and they are expected to become biomarkers for early diagnosis and new therapeutic targets for the development of novel anticancer drugs. Therefore, it has become a hot topic of the current and future development direction in clinical research. circRNAs play a dual role in the pathological evolution of digestive system tumors, wherein they acting as miRNA sponges could play significant roles in carcinogenesis and anticarcinogenesis. This paper reviews the biological characteristics of circRNAs, summarizes the research progress of circRNAs in digestive system tumors, and discusses the potential use of circRNAs as targets for prevention, diagnosis, and treatment of digestive system tumors in the future.

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

**Key Words:** circRNA; miRNA; Epigenetics; Biomarker; Digestive system tumors

**Citation:** Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M. Role of circular RNAs in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 951-958

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/951.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.951>

## 摘要

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类广泛表达于各种真核细胞, 具有高度稳定性、保守性和特异性的内源性闭合环状非编码RNA. 研究揭示, circRNA与心血管系统疾病、神经系统疾病、肿瘤等众多疾病的发生、发展过程密切相关. 越来越多的研究表明, circRNA在消化系统肿瘤的诊断、治疗中有着巨大的潜能, 有望成为该类疾病诊断的生物标志物和治疗药物研发的新靶点, 而这一方向已成为当前研究者们关注的热点. 在消化系统肿瘤的病理演变过程中, circRNA主要以微小RNA“海绵”的形式发挥调控作用. 本文简单介绍了circRNA的生物学功能, 详细综述了circRNA在消化系统肿瘤中的研究进展, 展望了未来circRNA成为消化系统肿瘤预防、诊断和治疗新靶点的潜力.

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

**关键词:** 环状RNA; 微小RNA; 表观遗传学机制; 生物标志物; 消化系统肿瘤

**核心提要:** 本文综述了近年来环状RNA(circular RNA, circRNA)在消化系统恶性肿瘤如食管癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌、胰腺癌中的研究进展, 展望了未来circRNA成为消化系统恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗药物研发靶点的广阔应用前景.

**文献来源:** 谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂. 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 951-958

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/951.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.951>

## 0 引言

环状RNA (circular RNA, circRNA)是一类由5'末端帽子结构和3'末端poly(A)尾巴以共价键形式结合而成的高度保守的闭合环状非编码RNA. 1976年, circRNA首次被发现表达于植物病毒中<sup>[1]</sup>. 目前, circRNA的形成机制尚不明确, 主要有以下几种理论: (1)外显子跳读; (2)内含子配对驱动环化; (3)内含子套索及剪接驱动环化; (4)RNA结合蛋白驱动环化. 根据来源及构成序列不同circRNA分为3类: 外显子circRNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子circRNA (intronic circRNA, ciRNAs)及由外显子和内含子共同形成的circRNA (exon-intron circRNA, ElciRNA), 其中, ecircRNA主要存在于细胞质中, 而ElciRNA和ciRNA主要表达于细胞核中. 越来越多的研究表明, circRNA具有微小RNA (microRNA, miRNA)“海绵”、RNA结合蛋白及核转录调节等功

能. 作为一种特殊的“中间体”, circRNA在诸如心血管系统疾病<sup>[2]</sup>、神经系统疾病<sup>[3]</sup>、椎间盘退变<sup>[4]</sup>和肿瘤<sup>[5]</sup>等众多疾病的发生和发展过程中扮演着十分重要的角色. 有研究者提出circRNA可作为较为理想的诊断肿瘤的分子标志物, 通过敲除或者过表达细胞中的circRNA, 调控其下游靶基因的表达, 从而达到预防、治疗肿瘤性疾病发生的目的.

随着我国社会经济的不断发展, 人们生活水平不断提高, 生活习惯、饮食结构逐步改变, 我国居民的疾病谱亦发生了明显的变化. 近年来, 我国食管癌(esophageal cancer, EC)、胃癌(gastric carcinoma, GC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率均逐步上升至我国恶性肿瘤的前5位. 消化系统肿瘤俨然已成为危害我国人民生命健康最主要的疾病之一. 因此, 探索消化系统肿瘤的病理发生机制以及其中的分子调控网络、信号通路, 进而研发新型诊断、预防和治疗消化系统肿瘤的药物已成为公共卫生最重要的任务之一. 越来越多的证据表明, circRNA能通过吸附、结合消化系统组织细胞内多种miRNA, 抑制miRNA对下游靶基因的调控作用, 进而直接参与调控消化系统肿瘤的病理发生过程<sup>[6]</sup>. 本文综述了circRNA的特点及功能, 详细介绍了circRNA在消化系统肿瘤中的研究进展, 揭示了circRNA参与调控消化系统肿瘤发生、发展的分子调控机制, 展望了circRNA作为消化系统恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗药物研发靶点的广阔应用前景.

## 1 circRNA的主要功能

**1.1 miRNA海绵作用** 作为内源性竞争RNA, circRNA包含多个miRNA结合位点, 能通过吸附、结合游离miRNA, 抑制miRNA与其靶mRNA结合, 阻断miRNA对靶基因的调控作用, 从而改变靶基因的表达水平, 这种功能称为“miRNA海绵”. 研究发现, 小脑变性相关蛋白-1反义转录物(circular RNA sponge for miR-7, ciRS-7)含有70多个miR-7结合位点, 能通过调控miR-7/miR-671/ciRS-7轴在肿瘤等疾病中发挥重要作用<sup>[6]</sup>. Yang等<sup>[7]</sup>研究发现circ-Foxo3作为8个miRNA的海绵, 含有25个miRNA结合位点, 能通过调控miRNA靶基因表达, 抑制癌细胞增殖、浸润和肿瘤生长. 然而, 关于circRNA的miRNA海绵作用一直争论不断. 如Jeck等<sup>[8]</sup>研究表明哺乳动物细胞中的circRNA很少含有一个miRNA的10个以上结合位点, 多数外显子circRNA亦含有少量的miRNA结合位点. 同时, Guo等<sup>[9]</sup>认为circRNA丰度低, 长度小, 起不了miRNA海绵的作用. 因此, circRNA是否是真核细胞生物miRNA活性的调节者, 以及circRNA、miRNA和

ceRNA构成的分子网络是如何调节细胞内稳态的, 还有待于进一步深入研究。

**1.2 调控转录和剪接** 表达于细胞核内的ElciRNA和ciRNA可作为基因表达的调控因子广泛参与机体的转录调控, 在人体众多生命活动中发挥着重要的作用。Li等<sup>[10]</sup>研究揭示, circEIF3J和circPAIP2可能通过U1小核糖核蛋白颗粒和ElciRNA之间特异的RNA-RNA相互作用显著提高其亲本基因的聚合酶II的转录效率。ciRNA作为circRNA的一种亚型, 含有很少的miRNAs结合位点, 广泛表达于细胞核内, 参与基因表达的调控。如ci-ankrd52和ci-sirt7等ciRNA分子作为聚合酶II的调节因子, 在其亲本基因的高效转录中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。研究表明, circRNA能通过与pre-mRNA的剪接位点竞争性结合来调节线性剪接。如甘露聚糖结合凝集素蛋白可以直接与circMbl结合并促进circMbl的生成, 竞争性抑制经典剪接<sup>[12]</sup>。与经典剪接产生线性转录不同, ecircRNA主要由同源结构域相互作用蛋白激酶2/3的外显子通过“选择性”剪接而来, 而ecircRNA的环化将抑制正常的蛋白编码和转录过程<sup>[13]</sup>。

**1.3 与RNA结合蛋白相互作用** 研究表明, 部分circRNA作为蛋白质海绵, 含有一个或多个RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)结合位点, 可与RBPs结合形成RNA蛋白复合体进而影响机体基因表达水平。如Hansen<sup>[14]</sup>等研究发现, ciRS-7广泛表达于人和小鼠大脑细胞中, 能以miR-7依赖的方式与AGO蛋白高度结合, 进而抑制miR-7的活性, 上调miR-7靶基因的表达。Du等<sup>[15]</sup>研究发现由Foxo3基因编码的circ-Foxo3能与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1(cyclin-dependent kinase inhibitor 1, p21)等5种蛋白结合, 而异常表达的circ-Foxo3能与CDK2和p21结合形成circ-Foxo3-p21-CDK2三元复合物, 抑制肿瘤细胞增殖, 阻断肿瘤细胞周期衍变进程。

**1.4 蛋白质翻译** 传统观念认为, 蛋白质是先由DNA转录成线性mRNA, 然后在mRNA的基础上翻译而来。但近几年来, 越来越多的研究表明, 作为单链闭合环状的circRNA也具备翻译蛋白质的功能。2014年, AbouHaidar等<sup>[16]</sup>研究发现共价闭合circRNA含有核糖进入位点, 并通过两个或三个完全重叠的开放阅读框被真核细胞核糖体直接翻译。目前, circ-ZNF609<sup>[17]</sup>、circMbl<sup>[18]</sup>、circ-FBXW7<sup>[19]</sup>和circ-SHPRH<sup>[20]</sup>等4种circRNA已被证实具有翻译蛋白质的功能。Yang等<sup>[21]</sup>研究揭示, N6甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)能直接参与启动circRNA的翻译, 而热休克条件下m6A启动的circRNA翻译显著增强, 表明circRNA编码的蛋白质在机体内环境改变的情况下, 可能发挥着保护机体的重要作用。众多研究表明,

circRNA翻译蛋白质的功能在肿瘤细胞中可能普遍存在, 而研究这其中的具体分子机制和调控网络将拓展人类转录基因的编码领域, 为今后的circRNA研究提供新的方向。

## 2 circRNA与消化系统肿瘤

越来越多的研究表明, circRNA广泛参与细胞增殖、凋亡和自噬, 与消化系统肿瘤的病理过程密切相关, 有望成为此类疾病诊断的生物标记物和治疗药物研发的新靶点(表1总结了circRNA与消化系统肿瘤关系的详细信息)。

**2.1 circRNA与EC** 研究表明, EC已成为世界上最常见的六大恶性肿瘤之一, 是一类发生于食管上皮组织细胞的恶性肿瘤, EC的早期发生隐匿, 发生到中晚期后存在预后效果差、死亡率高等问题, 因此, 探寻特异性的早期诊断分子标记物以及研发后期治疗药物对降低EC患者的发生率和死亡率具有重大意义。Li等<sup>[22]</sup>利用RT-qPCR技术对我国684例食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者癌细胞中的circRNA进行定量分析发现, 与邻近非肿瘤细胞相比, ESCC细胞中circ-ITCH的表达水平显著降低, 进一步研究发现, circ-ITCH能作为miR-7、miR-17和miR-214的海绵, 显著上调atrophin 1相互作用蛋白4(atrophin 1 interacting protein 4, ITCH)的表达, 促进磷酸化Dvl2的泛素化和降解, 通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin途径, 抑制ESCC细胞的增殖, 在EC的发生过程中扮演着重要角色。相反, Xia等<sup>[23]</sup>研究证实, hsa-circ-0067934能促进ESCC细胞的增殖和迁移。此外, circRNA已被证实与EC的放疗抵抗密切相关。如Su等<sup>[24]</sup>研究揭示, 人EC耐药细胞株KYSE-150R中57个circRNA表达显著上调, 而17个circRNA表达显著下调, 进一步研究发现circRNA可通过影响Wnt信号通路来调节癌细胞放疗敏感性。最近, Sun等<sup>[25]</sup>利用RNA测序和生物信息学分析技术已探明EC细胞中circRNA表达谱, 证实了circRNA广泛参与EC细胞的代谢、凋亡、增殖和迁移。Niu等<sup>[26]</sup>通过荟萃分析技术对4篇circRNA与EC相互关系的研究进行分析发现, circRNA在EC患者与健康人鉴别诊断中具有较高的诊断价值, 提出, 它们可能成为EC诊断的潜在临床生物标志物。

**2.2 circRNA与GC** GC是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在全球癌症发病率中高居第五位, 是癌症患者死亡的三大原因之一。近几年来, 我国每年有近40万人确诊为GC患者, 而死亡人数约30万人。研究发现, 早期诊治的GC患者, 5年生存率超过90%。因此, 寻找有效的早期诊断方法对于提高GC患者的生活质量、诊断率和生存率至关重要。而circRNA与GC的相互关系则成为最新的研究焦点。Chen等<sup>[27]</sup>研究揭示, GC细胞



表 1 部分消化系统肿瘤相关环状RNA

circRNA	肿瘤类型	表达情况	信号通路	功能	Ref.
cir-ITCH	ESCC	下调	cir-ITCH-miR-7/miR-17/miR-214-ITCH-Wnt	降低ESCC细胞活力和增殖能力	Yang等 <sup>[21]</sup>
	CRC	下调	cir-ITCH-Wnt	抗肿瘤	Huang等 <sup>[35]</sup>
	HCC	下调	-	抑制HCC发生, 增加HCC患者存活率	Guo等 <sup>[51]</sup>
hsa_circ_0067934	ESCC	上调	-	促进ESCC细胞增殖和迁移	Xia等 <sup>[23]</sup>
circPVT1	GC	上调	circPVT1-miR-125-E2F2	影响GC细胞增殖	Chen等 <sup>[27]</sup>
	GC	上调	ciRS-7-miR-7-PTEN/PI3K/AKT	产生更具侵略性的致癌表型	Pan等 <sup>[28]</sup>
ciRS-7 (CDR1as)	CRC	上调	ciRS-7-miR-7-EGFR/RAF1/MAPK	肿瘤患者生存率的独立影响因素	Weng等 <sup>[36]</sup>
	HCC	上调	ciRS-7-miR-7-EGFR or PI3K/AKT/mTOR	肝脏微血管浸润的独立影响因素, 促进HCC细胞增殖	Yang等 <sup>[44]</sup>
hsa_circ_0001895	GC	下调	-	影响GC细胞分化、浸润	Shao等 <sup>[29]</sup>
circLARP4	GC	下调	circLARP4-miR-424-LATS1-YAP	抑制GC细胞增殖、浸润, 与肿瘤大小、淋巴转移有关	Zhang等 <sup>[30]</sup>
hsa_circ_0000745	GC	下调	hsa_circ_0000745-miRNAs	影响肿瘤分化	Huang等 <sup>[31]</sup>
hsa_circ_000984	CRC	上调	hsa_circ_000984-miR-106bCDK6	促进CRC细胞增殖、迁移、浸润和肿瘤形成	Xu等 <sup>[38]</sup>
hsa_circ_001569	CRC	上调	hsa_circ_001569-miR-145-E2F5/BAG4/FMNL2	促进CRC细胞增殖和浸润	Xie等 <sup>[39]</sup>
circCCDC66	CRC	上调	circCCDC66-miRNAs-oncogenes	促进CRC细胞增殖、迁移和浸润	Hsiao等 <sup>[40]</sup>
circHIPK3	CRC	上调	c-Myb-circHIPK3-miR-7-FAK,IGF1R, EGFR, YY1	促进CRC细胞转移	Zeng等 <sup>[37]</sup>
circMTO1	HCC	下调	circMTO1-miR-9-p21	抑制HCC细胞增殖和浸润	Han等 <sup>[45]</sup>
hsa_circ_0004018	HCC	下调	hsa_circ_0004018-miR-30e-5p/miR-626-MYC	与HCC细胞分化、分期密切相关	Fu等 <sup>[46]</sup>
circZKSCAN1	HCC	下调	circZKSCAN1-miRNA-Mrna	抑制HCC细胞生长、迁移和浸润	Yao等 <sup>[47]</sup>
cSMARCA5	HCC	下调	cSMARCA5-miR-17-3p/miR-181b-5p-TIMP3	抑制HCC细胞增殖、迁移	Yu等 <sup>[48]</sup>
circRNA_100338	HCC	上调	circRNA_100338-miR-141-3p	影响合并乙肝患者的HCC转移	Huang等 <sup>[49]</sup>
circARSP91	HCC	下调	AR-ADAR1-CircARSP91	抑制肿瘤生长	Shi等 <sup>[50]</sup>
hsa-circRNA-0007334	PC	上调	hsa-miR-144-3p/hsa-miR-577-MMP7/COL1A1	促进癌细胞的侵袭作用	Yang等 <sup>[52]</sup>
hsa-circ-0000977	PC	上调	hsa-miR-874-3p-PLK1	促进PC的发生和发展	Huang等 <sup>[53]</sup>

circRNA: 环状RNA; ESCC: 食管鳞状细胞癌; GC: 胃癌; CRC: 结肠直肠癌; HCC: 肝细胞癌; PC: 胰腺癌。

中存在大量异常表达的circRNA, circPVT1在GC细胞中的表达水平显著提高; circPVT1能通过充当miR-125家族成员的海绵促进GC细胞增殖。Pan等<sup>[28]</sup>通过检测102个原发性GC组织细胞和癌旁组织细胞中ciRS-7的表达水平发现, ciRS-7在GC细胞中的表达水平显著上调, 而多因素生存分析显示ciRS-7可能是影响总生存率的独立危险因素; 进一步研究证实, ciRS-7作为miR-7的海绵, 能通过拮抗miR-7介导的PTEN/PI3K/AKT通路, 阻断miR-7诱导的MGC-803和HGC-27细胞的肿瘤抑制, 产生更具侵袭性的致癌表型, 提示ciRS-7可作为GC预后的生物学标志物和一个有前途的治疗靶点。同样的, 三项独立研究揭示, 与邻近的非癌组织相比, GC

组织中hsa-u-circh-0001895<sup>[29]</sup>、circLARP4<sup>[30]</sup>和hsa-u-circh-0000745<sup>[31]</sup>的表达水平均显著下调。Zhang等<sup>[30]</sup>研究证明, circLARP4主要位于GC细胞的胞浆中, 表达水平显著下调, 能通过调控miR-424靶基因大肿瘤抑制基因的表达抑制GC细胞的增殖和侵袭。最新研究揭示, hsa-u-circh-0000745与GC细胞分化和TNM分期密切相关, 结合癌胚抗原的表达, GC患者血浆中hsa-circ-u0000745的表达水平可能成为诊断GC较有希望的指标<sup>[31]</sup>。而Zhang等<sup>[32]</sup>建立四个圆环的分类模型可以预测根治术后III期GC的早期复发, 与传统TNM分期相结合, 可进一步提高其准确性。总之, circRNA在GC发生过程中起着重要作用, 是临床GC早期诊断、预后评估的潜在生物标志物。

此外, circRNA表达的组织特异性结合常用的生物标志物可能有助于提高GC筛查的敏感性和特异性. 谢富佳等<sup>[33]</sup>利用基因芯片技术查明GC相关circRNA表达谱, 发现与正常人相比, GC患者血浆中566种circRNA存在差异表达, 其中68种circRNA表达水平差异超过2倍; 进一步研究表明, hsa-circ0033634通过circ-0033634/miR-331-3p/RAS-ERK调控网络促进GC细胞增殖, 并增强GC细胞的迁移和侵袭能力, 在肿瘤发生发展过程中发挥正性调控作用. 潘志宏等<sup>[34]</sup>利用Stata 15.0软件荟萃学分析发现circRNA在GC的诊断中表现出较高的效率.

**2.3 circRNA与CRC** 越来越多的研究表明, 在CRC的发生发展过程中, circRNA既可作为抑癌基因, 又可作为癌基因. Huang等<sup>[35]</sup>利用PCR技术, 分析了45例CRC和配对癌旁组织中cir-ITCH表达水平与CRC发生的关系. 研究发现, 与癌周组织相比, CRC细胞中cir-ITCH的表达水平明显下调; 后续研究表明, cir-ITCH可以增加ITCH的表达水平, 而这与抑制Wnt/ $\beta$ -catenin途径密切相关. Weng等<sup>[36]</sup>研究表明, 多变量生存分析显示ciRS-7是影响总生存率的独立危险因素, 而与匹配的正常粘膜相比, CRC组织细胞中ciRS-7显著上调, 其过度表达与患者生存率低呈正相关; 进一步研究显示, ciRS-7在HCT116和HT29细胞中的过表达能显著下调miR-7的表达, 随后激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和RAF1癌基因, 从而导致更具侵袭性的致癌表型产生. 最新研究显示, circHIPK3在结肠癌组织细胞中显著上调, 过表达的circHIPK3能促进CRC细胞的增殖、迁移、侵袭和诱导凋亡, 促进CRC的生长和体内转移; 这一作用可能与circHIPK3高表达促进miR-7靶向癌基因EGFR等表达水平显著上调; 有效地逆转miR-7诱导的CRC细胞恶性表型的衰减. 提出, 通过敲除circHIPK3基因抑制c-Myb/circHIPK3/miR-7轴可能是治疗CRC患者很有希望的治疗方法<sup>[37]</sup>. 在CRC的发生过程中, 还有其他几种可作为癌基因的circRNA, 如hsa-circ-000984<sup>[38]</sup>、hsa-circ-001569<sup>[39]</sup>和circCCDC66<sup>[40]</sup>, 一方面, 它们能促进CRC细胞的增殖、侵袭, 和转移; 另一方面, 它们通过circRNA/miRNA/靶基因轴或直接调控癌基因亚群发挥功能. Li等<sup>[41]</sup>研究表明, 大肠癌组织中有48个circRNA存在差异表达, 其中上调的394个, 下调的54个, 进一步研究显示, circDDX17在CRC组织中表达明显下调. 体外实验表明, 沉默circDDX17能促进大肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭和抑制凋亡. Tian等<sup>[42]</sup>研究表明, hsa-circ-0004585在大肠癌患者组织和外周血中的表达均显著上调, 并且hsa-circu-0004585与肿瘤大小呈正相关, 提示hsa-circu-0004585在大肠癌的发生、转移中扮演着重要的作用.

**2.4 circRNA与HCC** HCC是肝脏中最常见的恶性肿瘤, 具有高复发率、高转移率和高致死率等特点. 目前, 早期HCC主要以外科手术切除或肝移植治疗为主, 生存率为70%, 然而, 到临床就诊的患者多数已发展成为中晚期HCC, 已发生血行转移, 治疗效果和预后极差. 因此, 寻找新的HCC早期特异性的筛查、诊断标志物对提高HCC治愈率显得尤为迫切. 近年来, 许多miRNAs被发现与HCC的发生密切相关<sup>[43]</sup>. 虽然circRNA在HCC中的具体功能和调控机制尚不清楚, 但越来越多的证据表明circRNA参与了HCC的发生发展. ciRS-7是迄今为止最为人所熟知的circRNA, 作为miR-7的海绵ciRS-7在HCC中高表达, 与肝微血管侵犯、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平及年龄的增长密切相关. 同样的, Yang等<sup>[44]</sup>研究证明, ciRS-7可通过抑制miR-7的表达靶向调控EGFR在HCC细胞中的表达, 发挥其致癌的功能. 研究表明, circMTO1在HCC细胞中显著下调, circMTO1能充当癌基因miR-9的海绵, 促进p21的表达来抑制HCC的进展. 肝细胞癌组织中低水平的circMTO1表达可能是患者生存期缩短的预后预测因子<sup>[45]</sup>. 同样, Fu等<sup>[46]</sup>研究表明hsa\_circ\_0004018在HCC细胞中的表达亦明显减少, hsa\_circ\_0004018的低表达与AFP水平、HCC直径、分化程度、巴塞罗那临床HCC分期、TNM分期密切相关, 更重要的是, hsa-circ-0004018在从慢性肝炎、肝硬化到HCC的各种慢性肝病中显示出阶段特异性表达的特征, 提示, hsa\_circ\_0004018在HCC细胞的转移和致癌作用中扮演着重要的角色. Yao等<sup>[47]</sup>研究表明ZKSCAN1基因及其相关的circRNA通过不同的下游信号途径抑制HCC细胞的生长、迁移和侵袭. 最新研究表明, circRNA-cSMARCA5能通过刺激miR-17-3p和miR-181b-5p的表达, 显著上调金属蛋白酶组织抑制因子的表达, 抑制HCC细胞的增殖和迁移, 进而抑制HCC的发生; 在HCC中cSMARCA5表达的下调与HCC的侵袭性密切相关, 它可能是HCC患者肝切除术后总生存率和无复发生存率的独立危险因素<sup>[48]</sup>. Huang等<sup>[49]</sup>研究表明HCC细胞中高表达的circRNA\_100338与HCC合并乙型肝炎患者的低累积生存率和高转移率密切相关, 同时证实雄激素受体(androgen receptor, AR)能通过显著上调RNA依赖性腺嘌呤脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1)的表达, 进而抑制circRNA的表达. Shi等<sup>[50]</sup>研究表明AR可以通过上调ADAR1 p110抑制hsa-circ0085154的表达, ADAR1的异常高表达与HCC的AR呈正相关; 提示, ADAR1的表达可以有效预测HCC患者的预后. Guo等<sup>[51]</sup>利用流行病学随访研究调查分析高表达的circ-ITCH与HCC患者的生存率呈正相关.

**2.5 circRNA与胰腺癌** Yang等<sup>[52]</sup>利用RNA测序技术分析

了10个胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织及其相邻非肿瘤组织中circRNA的表达谱,发现278个circRNA在PDAC组织中差异表达. 其中, hsa-circRNA-0007334显著上调, 可作为一种竞争性内源性RNA竞争性吸附hsa-miR-144-3p和hsa-miR-577调节PDAC中基质金属蛋白酶7和胶原 I 型 $\alpha 1$ 链的表达和功能. Huang等<sup>[53]</sup>利用高通量微阵列分析发现hsa-circ-0000977在胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)组织中显著上调, 并利用qRT-PCR技术对这一发现进行了验证, 进一步研究发现沉默hsa-circ-0000977能通过与hsa-miR-874-3p相互作用抑制Polo样激酶1蛋白(Polo-like kinase 1, PLK1)的表达, 进而抑制PC的进展, 提出对hsa-circ-0000977的深入研究可能成为未来PC诊断和治疗提供一个有希望的新思路. 黄文杰等<sup>[54]</sup>研究表明, circRNA NOL10在PC组织中异常高表达, 并且circRNA NOL10表达高的患者预后均较差, 进一步研究揭示, circRNA NOL10可以通过“海绵效应”吸附miR-874-3p引起PLK1表达水平升高并促进PC的生长. 张水生等<sup>[55]</sup>研究揭示Hsacirc0007564在PC患者的外周血中高表达, 可作为一个新的诊断标志物用于PC的诊断及鉴别, 同时证实在PC患者中, Hsacirc0007564的高表达是预后不良的独立影响因素.

### 3 结论

circRNA曾被认为是基因转录过程中的副产物, 为深入探索circRNA的潜在功能, 研究者在不同的细胞类型和组织中进行了大量的研究, 诸如cRNA\_finder, CIRCexplorer, find\_circ, UROBORUS, KNIFE, CIRI, MapSplice, segemehl和NCLscan等circRNA研究工具应运而生. 目前, circRNA已被证实具有调节转录、剪接、充当miRNA海绵、与RBPs相互作用、翻译蛋白质等多种生物学功能, 广泛参与人体多种疾病尤其是肿瘤性疾病的发生发展过程. 随着越来越多消化系统肿瘤相关circRNA的发现, circRNA已成为消化系统肿瘤诊断、治疗的一个新靶点研究的突破口, 越来越多的研究表明, 消化系统组织细胞中异常表达的circRNA与肿瘤细胞的增殖、迁移、分化、浸润密切相关. circRNA可作为促癌或抑癌基因在消化系统肿瘤的发生、发展以及转归过程中发挥十分重要的作用. 众多研究表明, circRNA能在消化系统肿瘤患者组织细胞中差异表达, 而在外周血中稳定并持续表达, 有望成为消化系统肿瘤性疾病诊断、治疗的新一代生物分子标志物. 因circRNA的非侵入性、结构稳定性、组织特异性和发育阶段特异性, 在未来消化系统肿瘤的综合治疗中circRNA有望替代传统的生化指标来指导临床医生制定治疗方案.

尽管circRNA参与调控消化系统肿瘤性疾病发生

发展过程的分子作用机制及信号通路研究已取得较大进步, 然而circRNA最终发展成为临床上有效的诊断、治疗消化系统肿瘤性疾病的生物标志物还存在许多困难, 其主要原因是, 单个circRNA的表达还不能作为特定消化系统肿瘤的生物标志物, 因为单个circRNA的异常表达不仅与多种类型的消化系统肿瘤有关, 还参与对其他系统的肿瘤或疾病的调控; 并且, 部分circRNA在不同的肿瘤性疾病中存在相反的表达情况. 同时, 单个消化系统肿瘤中存在多个异常表达的circRNA, 而具体选择哪一个circRNA作为肿瘤的生物标记物有待进一步深入研究. 因此, 只有全面深入地挖掘消化系统肿瘤中circRNA的表达情况, 找出某种消化系统肿瘤中特异性表达的circRNA才能给临床医生提供更可靠的参考依据.

综上所述, circRNA与消化系统肿瘤相互关系的研究拓展了当前研究的视野, 增加了消化系统肿瘤分子调控机制研究的复杂性. circRNA为解释消化系统肿瘤发病机制提供了新的可能性, 深入了解circRNA在消化系统肿瘤中的作用, 无疑将为消化系统肿瘤的发病机理提供有益的见解, 并产生新的假说, 最终可能在临床应用上取得突破.

### 4 参考文献

- 1 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]
- 2 Holdt LM, Stahlinger A, Sass K, Pichler G, Kulak NA, Wilfert W, Kohlmaier A, Herbst A, Northoff BH, Nicolaou A, Gäbel G, Beutner F, Scholz M, Thiery J, Musunuru K, Krohn K, Mann M, Teupser D. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nat Commun* 2016; 7: 12429 [PMID: 27539542 DOI: 10.1038/ncomms12429]
- 3 Bai Y, Zhang Y, Han B, Yang L, Chen X, Huang R, Wu F, Chao J, Liu P, Hu G, Zhang JH, Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. *J Neurosci* 2018; 38: 32-50 [PMID: 29114076 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017]
- 4 Cheng X, Zhang L, Zhang K, Zhang G, Hu Y, Sun X, Zhao C, Li H, Li YM, Zhao J. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 770-779 [PMID: 29343508 DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212056]
- 5 闫宁宁, 徐迎春, 张凤春. 环状RNA与肿瘤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5670-5676 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5670]
- 6 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]
- 7 Yang W, Du WW, Li X, Yee AJ, Yang BB. Foxo3 activity



- promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Oncogene* 2016; 35: 3919-3931 [PMID: 26657152 DOI: 10.1038/onc.2015.460]
- 8 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
  - 9 Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol* 2014; 15: 409 [PMID: 25070500 DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z]
  - 10 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]
  - 11 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]
  - 12 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal 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]
  - 13 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]
  - 14 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]
  - 15 Du WW, Yang W, Liu E, Yang Z, Dhaliwal P, Yang BB. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 2846-2858 [PMID: 26861625 DOI: 10.1093/nar/gkw027]
  - 16 AbouHaidar MG, Venkataraman S, Golshani A, Liu B, Ahmad T. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14542-14547 [PMID: 25253891 DOI: 10.1073/pnas.1402814111]
  - 17 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]
  - 18 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wyler E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Shenzi 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]
  - 19 Yang Y, Gao X, Zhang M, Yan S, Sun C, Xiao F, Huang N, Yang X, Zhao K, Zhou H, Huang S, Xie B, Zhang N. Novel Role of FBXW7 Circular RNA in Repressing Glioma Tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 304-315 [PMID: 28903484 DOI: 10.1093/jnci/djx166]
  - 20 Zhang M, Huang N, Yang X, Luo J, Yan S, Xiao F, Chen W, Gao X, Zhao K, Zhou H, Li Z, Ming L, Xie B, Zhang N. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene* 2018; 37: 1805-1814 [PMID: 29343848 DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9]
  - 21 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 N<sup>6</sup>-methyladenosine. *Cell Res* 2017; 27: 626-641 [PMID: 28281539 DOI: 10.1038/cr.2017.31]
  - 22 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/ $\beta$ -catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
  - 23 Xia W, Qiu M, Chen R, Wang S, Leng X, Wang J, Xu Y, Hu J, Dong G, Xu PL, Yin R. Circular RNA has\_circ\_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 35576 [PMID: 27752108 DOI: 10.1038/srep35576]
  - 24 Su H, Lin F, Deng X, Shen L, Fang Y, Fei Z, Zhao L, Zhang X, Pan H, Xie D, Jin X, Xie C. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in radioresistant esophageal cancer cells. *J Transl Med* 2016; 14: 225 [PMID: 27465405 DOI: 10.1186/s12967-016-0977-7]
  - 25 Sun J, Yuan X, Li X, Wang D, Shan T, Wang W, Wan Q, Wang X, Yan J, Gao S. Comparative transcriptome analysis of the global circular RNAs expression profiles between SHEE and SHEEC cell lines. *Am J Transl Res* 2017; 9: 5169-5179 [PMID: 29218114]
  - 26 Niu C, Zhao L, Guo X, Shen Y, Shao Y, Liu F. Diagnostic Accuracy of circRNAs in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 9673129 [PMID: 31534563 DOI: 10.1155/2019/9673129]
  - 27 Chen J, Li Y, Zheng Q, Bao C, He J, Chen B, Lyu D, Zheng B, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, Wang Y, He X, Shi Y, Huang S. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 388: 208-219 [PMID: 27986464 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.006]
  - 28 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 440-446 [PMID: 28608528 DOI: 10.1002/jcb.26201]
  - 29 Shao Y, Chen L, Lu R, Zhang X, Xiao B, Ye G, Guo J. Decreased expression of hsa\_circ\_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317699125 [PMID: 28443463 DOI: 10.1177/1010428317699125]
  - 30 Zhang J, Liu H, Hou L, Wang G, Zhang R, Huang Y, Chen X, Zhu J. Circular RNA\_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression. *Mol Cancer* 2017; 16: 151 [PMID: 28893265 DOI: 10.1186/s12943-017-0719-3]
  - 31 Huang M, He YR, Liang LC, Huang Q, Zhu ZQ. Circular RNA hsa\_circ\_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6330-6338 [PMID: 28974900 DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6330]
  - 32 Zhang Y, Li J, Yu J, Liu H, Shen Z, Ye G, Mou T, Qi X, Li G. Circular RNAs signature predicts the early recurrence of stage III gastric cancer after radical surgery. *Oncotarget* 2017; 8: 22936-22943 [PMID: 28206972 DOI: 10.18632/oncotarget.15288]
  - 33 谢富佳. 胃癌相关circRNA的筛选、验证及hsa\_circ\_0033634的功能、机制研究. 兰州市: 兰州大学 2018
  - 34 潘志宏, 程彦, 闻立伟, 曲韬, 杜志娜. circRNA作为胃癌诊断标记物可行性的meta分析. *肿瘤预防与治疗* 2019; 32: 675-681
  - 35 Huang G, Zhu H, Shi Y, Wu W, Cai H, Chen X. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0131225 [PMID: 26110611 DOI: 10.1371/journal.pone.0131225]
  - 36 Weng W, Wei Q, Toden S, Yoshida K, Nagasaka T, Fujiwara T, Cai S, Qin H, Ma Y, Goel A. Circular RNA ciRS-7-A Promising Prognostic Biomarker and a Potential Therapeutic



- Target in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3918-3928 [PMID: 28174233 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2541]
- 37 Zeng K, Chen X, Xu M, Liu X, Hu X, Xu T, Sun H, Pan Y, He B, Wang S. CircHIPK3 promotes colorectal cancer growth and metastasis by sponging miR-7. *Cell Death Dis* 2018; 9: 417 [PMID: 29549306 DOI: 10.1038/s41419-018-0454-8]
- 38 Xu XW, Zheng BA, Hu ZM, Qian ZY, Huang CJ, Liu XQ, Wu WD. Circular RNA hsa\_circ\_000984 promotes colon cancer growth and metastasis by sponging miR-106b. *Oncotarget* 2017; 8: 91674-91683 [PMID: 29207676 DOI: 10.18632/oncotarget.21748]
- 39 Xie H, Ren X, Xin S, Lan X, Lu G, Lin Y, Yang S, Zeng Z, Liao W, Ding YQ, Liang L. Emerging roles of circRNA\_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 26680-26691 [PMID: 27058418 DOI: 10.18632/oncotarget.8589]
- 40 Hsiao KY, Lin YC, Gupta SK, Chang N, Yen L, Sun HS, Tsai SJ. Noncoding Effects of Circular RNA CCDC66 Promote Colon Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Res* 2017; 77: 2339-2350 [PMID: 28249903 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1883]
- 41 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]
- 42 Tian J, Xi X, Wang J, Yu J, Huang Q, Ma R, Zhang X, Li H, Wang L. CircRNA hsa\_circ\_0004585 as a potential biomarker for colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 5413-5423 [PMID: 31354349 DOI: 10.2147/CMAR.S199436]
- 43 罗宇霖, 任美萍, 罗茂. 消化系统肿瘤循环微小RNA研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1446-1453 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i16.1446]
- 44 Yang X, Xiong Q, Wu Y, Li S, Ge F. Quantitative Proteomics Reveals the Regulatory Networks of Circular RNA CDR1as in Hepatocellular Carcinoma Cells. *J Proteome Res* 2017; 16: 3891-3902 [PMID: 28892615 DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00519]
- 45 Han D, Li J, Wang H, Su X, Hou J, Gu Y, Qian C, Lin Y, Liu X, Huang M, Li N, Zhou W, Yu Y, Cao X. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Hepatology* 2017; 66: 1151-1164 [PMID: 28520103 DOI: 10.1002/hep.29270]
- 46 Fu L, Yao T, Chen Q, Mo X, Hu Y, Guo J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa\_circ\_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 58405-58416 [PMID: 28938566 DOI: 10.18632/oncotarget.16881]
- 47 Yao Z, Luo J, Hu K, Lin J, Huang H, Wang Q, Zhang P, Xiong Z, He C, Huang Z, Liu B, Yang Y. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. *Mol Oncol* 2017; 11: 422-437 [PMID: 28211215 DOI: 10.1002/1878-0261.12045]
- 48 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]
- 49 Huang XY, Huang ZL, Xu YH, Zheng Q, Chen Z, Song W, Zhou J, Tang ZY, Huang XY. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 5428 [PMID: 28710406 DOI: 10.1038/s41598-017-05432-8]
- 50 Shi L, Yan P, Liang Y, Sun Y, Shen J, Zhou S, Lin H, Liang X, Cai X. Circular RNA expression is suppressed by androgen receptor (AR)-regulated adenosine deaminase that acts on RNA (ADAR1) in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3171 [PMID: 29144509 DOI: 10.1038/cddis.2017.556]
- 51 Guo W, Zhang J, Zhang D, Cao S, Li G, Zhang S, Wang Z, Wen P, Yang H, Shi X, Pan J, Ye H. Polymorphisms and expression pattern of circular RNA circ-ITCH contributes to the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 48169-48177 [PMID: 28636993 DOI: 10.18632/oncotarget.18327]
- 52 Yang J, Cong X, Ren M, Sun H, Liu T, Chen G, Wang Q, Li Z, Yu S, Yang Q. Circular RNA hsa\_circRNA\_0007334 is Predicted to Promote MMP7 and COL1A1 Expression by Functioning as a miRNA Sponge in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Oncol* 2019; 2019: 7630894 [PMID: 31428151 DOI: 10.1155/2019/7630894]
- 53 Huang WJ, Wang Y, Liu S, Yang J, Guo SX, Wang L, Wang H, Fan YF. Silencing circular RNA hsa\_circ\_0000977 suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma progression by stimulating miR-874-3p and inhibiting PLK1 expression. *Cancer Lett* 2018; 422: 70-80 [PMID: 29454093 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.014]
- 54 黄文杰. CircRNA NOL10通过“海绵效应”吸附miR-874-3p进而促进胰腺导管腺癌增殖的机制研究. 广州市: 南方医科大学, 2019
- 55 张水生. 胰腺癌临床病理特点及预后/Hsa\_circ\_0007564:胰腺癌诊断和预后新的标志物. 北京市: 北京协和医学院, 2018

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

