

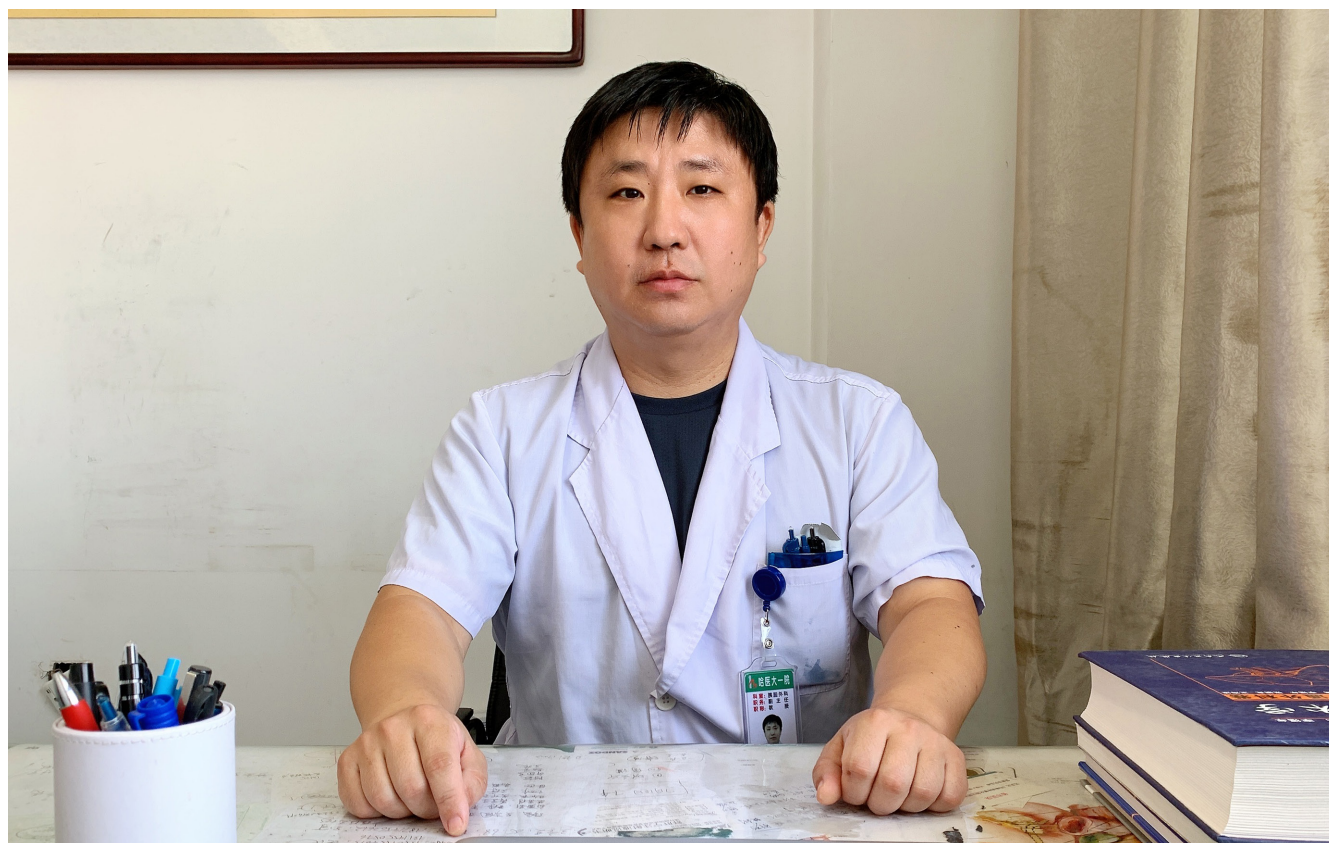
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 11 月 28 日 第 29 卷 第 22 期 (Volume 29 Number 22)



22 / 2021

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

- 1269 肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来

温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 马培晗, 张明鑫

基础研究

- 1276 circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响

张惠忠, 张晓东, 黄建新

临床研究

- 1286 80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析

倪志, 张荣春, 潘阳林

- 1292 乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析

谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智

文献综述

- 1298 减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展

魏金平, 崔宏力

- 1304 结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展

朱晓佳, 杨力

- 1311 生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗

刘威, 周伟

临床实践

- 1316 叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

冯小华, 沈胜娟, 金根娟

消 息

- 1275 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1285 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1303 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1310 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1322 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王刚, 主任医师、教授、博士生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科病房副主任。现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员等30余项学术兼职。现已发表学术论文145篇, 第一作者及通讯作者92篇, 其中SCI收录文章36篇, 第一及通讯作者25篇, 单篇最高影响因子8.71, 单篇最高他引次数181次。作为项目负责人, 主持国家自然科学基金4项、中国博士后基金1项、中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会“晨星计划”基金1项。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 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 2021-11-28

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 22 November 28, 2021

EDITORIAL

- 1269 Intestinal flora and pancreatitis: Present and future

Wen H, Li Q, Lu N, Su YY, Ma PH, Zhang MX

BASIC RESEARCH

- 1276 Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p

Zhang HZ, Zhang XD, Huang JX

CLINICAL RESEARCH

- 1286 Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla

Ni Z, Zhang RC, Pan YL

- 1292 Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis

Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ

REVIEW

- 1298 Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis

Wei JP, Cui HL

- 1304 Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate

Zhu XJ, Yang L

- 1311 Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics

Liu W, Zhou W

CLINICAL PRACTICE

- 1316 Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes

Feng XH, Shen SJ, Jin GJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 22 November 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. wjlu79@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yu-Jie Ma*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2021

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

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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>

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

© 2021 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.

circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响

张惠忠, 张晓东, 黄建新

张惠忠, 张晓东, 黄建新, 金华广福肿瘤医院肝胆胰胃外科 浙江省金华市 321111

张惠忠, 主治医师, 研究方向为肝胆胰胃外科

作者贡献分布: 课题由张惠忠设计; 研究过程及文章初稿写作由张晓东、黄建新完成; 文章修订由张惠忠完成。

通讯作者: 张惠忠, 本科, 主治医师, 321111, 浙江金华环城北路1296号, 金华广福肿瘤医院肝胆胰胃外科. drzhanghuizhong@163.com

收稿日期: 2021-09-09

修回日期: 2021-08-25

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-11-28

Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p

Hui-Zhong Zhang, Xiao-Dong Zhang, Jian-Xin Huang

Hui-Zhong Zhang, Xiao-Dong Zhang, Jian-Xin Huang, Department of Hepatobiliary and Pancreatogastric Surgery, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321111, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Zhong Zhang, Bachelor, Attending Doctor, Department of Hepatobiliary and Pancreatogastric Surgery, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Jinhua 321111, Zhejiang Province, China. drzhanghuizhong@163.com

Received: 2021-09-09

Revised: 2021-08-25

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Circ_0000212 is a newly discovered non-coding RNA whose high expression promotes the progression of colorectal

cancer. However, the expression patterns and roles of circ_0000212 in liver cancer remain unknown.

AIM

To investigate the effect of circ_0000212 targeting miR-139-5p on cell proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity in liver cancer.

METHODS

RT-qPCR was applied to detect the expression of circ_0000212 and miR-139-5p in liver cancer tissues and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was performed to determine the relationship between circ_0000212 and miR-139-5p expression in liver cancer tissues. Dual luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between circ_0000212 and miR-139-5p. Liver cancer HCC9204 cells were divided into a control group, circ_0000212 interference group, circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group, paclitaxel group, paclitaxel + circ_0000212 interference group, and paclitaxel + circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group. The rate of inhibited HCC9204 cells was detected using CCK-8 method; the number of clones formed by HCC9204 cells was calculated using colony formation assay; the apoptotic rate of HCC9204 cells was evaluated by flow cytometry; and the migration and invasion of HCC9204 cells were detected by Transwell assay.

RESULTS

Compared with adjacent tissue, the expression level of circ_0000212 in liver cancer tissue was significantly increased ($P < 0.05$), while the expression level of miR-139-5p was significantly decreased ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression of circ_0000212 and miR-139-5p in liver cancer tissues. Circ_0000212 directly interacted with miR-139-5p. Compared with the control group, circ_0000212 expression in HCC9204 cells in the paclitaxel group was significantly reduced ($P < 0.05$), while

miR-139-5p expression was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the interference circ_0000212 group and paclitaxel group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the circ_0000212 interference group, the numbers of clone formed and migrating and invading HCC9204 cells in the interference circ_0000212+miR-139-5p inhibitor group were significantly increased ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the paclitaxel group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the paclitaxel + circ_0000212 interference group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the paclitaxel + circ_0000212 interference group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the paclitaxel + circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group were significantly increased ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly reduced ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Interfering with circ_0000212 can inhibit cell proliferation, migration, and invasion, induce cell apoptosis, and increase its sensitivity to paclitaxel in liver cancer cells by targeting and up-regulating miR-139-5p.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: circ_0000212; miR-139-5p; Liver cancer; Cell proliferation; Apoptosis; migration; Invasion; Paclitaxel sensitivity

Citation: Zhang HZ, Zhang XD, Huang JX. Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1276-1285

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1276.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1276>

摘要

背景

circ_0000212是一种新发现的非编码RNA, 其高表达可促进结直肠癌进展。然而, circ_0000212在肝癌中的表达模式和作用仍然未知。

目的

探讨circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。

方法

RT-qPCR检测circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织、癌旁组织中的表达。Pearson相关分析确定肝癌组

织中circ_0000212和miR-139-5p表达的关系。双荧光素酶报告实验验证circ_0000212和miR-139-5p靶向关系。将肝癌细胞HCC9204分为对照组、干扰circ_0000212组、干扰circ_0000212 + miR-139-5p抑制物组、紫杉醇组、紫杉醇+干扰circ_0000212组、紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组。CKK-8法检测HCC9204细胞抑制率; 集落形成实验检测HCC9204细胞集落形成数; 流式细胞术检测HCC9204细胞凋亡率; Transwell实验检测HCC9204细胞迁移和侵袭数。

结果

与癌旁组织比较, 肝癌组织中circ_0000212表达水平显著升高($P < 0.05$), miR-139-5p表达水平显著降低($P < 0.05$)。肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达呈负相关关系。circ_0000212和miR-139-5p存在直接相互作用。与对照组比较, 紫杉醇组HCC9204细胞circ_0000212表达水平显著降低($P < 0.05$), miR-139-5p表达水平显著升高($P < 0.05$)。与对照组比较, 干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著升高($P < 0.05$)。与干扰circ_0000212组比较, 干扰circ_0000212 + miR-139-5p抑制物组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著降低($P < 0.05$)。与紫杉醇组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著升高($P < 0.05$)。与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著降低($P < 0.05$)。

结论

干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: circ_0000212; miR-139-5p; 肝癌; 细胞增殖; 凋亡; 迁移; 侵袭; 紫杉醇敏感性

核心提要: 肝癌组织中circ_0000212表达上调, miR-139-5p表达下调。circ_0000212可靶向负调控miR-139-5p表达。干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

文献来源: 张惠忠, 张晓东, 黄建新. circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。世界华人消化杂志

0 引言

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 具有恶性程度高、预后差等特点, 严重危害人们的生命健康. 手术切除、经导管动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的应用虽然延长了肝癌患者的生存时间, 但由于肝血供丰富, 术后复发和转移仍是肝癌患者死亡的主要原因^[1]. 紫杉醇是治疗肝癌的常用化疗药物, 然而在连续治疗后肝癌细胞通常对紫杉醇脱敏, 这严重限制其临床疗效^[2]. 阐明肝癌进展、紫杉醇耐药的分子机制, 对开发新的肝癌治疗策略至关重要. 环状RNA (circRNA)是起源于外显子、内含子或基因间区域的闭环结构RNA分子, 其可能通过与特定微小RNA (miRNA)结合而扮演竞争性内源RNA (ceRNAs)角色, 从而调控下游基因表达, 参与癌细胞增殖、转移、耐药等一系列生物学过程^[3,4]. 研究报道circ_0000212在结直肠癌组织中表达增加, circ_0000212通过靶向miR-491和调节叉头框蛋白4(FOXP4)表达来促进结直肠癌细胞增殖^[5]. 生物信息学分析发现miR-139-5p是circ_0000212的潜在靶点. miR-139-5p低表达报道与肝癌患者预后差相关, 上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞的糖酵解代谢、增殖和转移^[6]. 然而, circ_0000212是否靶向miR-139-5p参与癌症进展仍有待研究. 本研究从细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和紫杉醇耐药角度探讨circ_0000212和miR-139-5p在肝癌进展中的作用, 旨在为抑制肝癌进展、克服紫杉醇耐药提供可用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 肝癌组织和对应癌旁组织(正常组织)取自2018-05/2019-05在我院接受手术治疗的41例肝癌患者. 男性37例, 女性4例, 年龄在48-73岁之间, 中位年龄57岁. 切除后将组织快速冷冻, 然后在-80℃下保存.

1.1.2 细胞和试剂: 人肝癌细胞HCC9204购自美国ATCC; Trizol试剂盒、逆转录试剂盒购自美国Thermo fisher公司; SYBR Green mix试剂盒购自大连Takara公司; DMEM培养基、青链霉素混合液、胎牛血清购自武汉普诺赛生物公司; 紫杉醇(纯度99.9%)购自上海研生生化试剂有限公司; 细胞计数试剂盒(CCK-8)、si-circ_0000212、miR-139-5p inhibitor购自上海生工生物工程公司; 膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin V-FITC/PI)细胞凋亡检测试剂盒购自南京诺维赞生物公司; Transwell小室购自美国Corning公司; 山羊抗兔IgG二抗

(ab205718)、兔cleaved-caspase3多克隆抗体(ab2302)兔磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体(ab245355)购自美国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 RT-qPCR检测肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达: 用Trizol试剂盒从组织中提取总RNA, 根据逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 采用SYBR Green mix试剂盒进行RT-qPCR. 反应条件为94℃ 2 min; 然后94℃ 15 s和60℃ 1 min, 循环40次. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算circ_0000212和miR-139-5p表达水平. circ_0000212上游引物5'-GTT TGG GAG GCT TCT TGG TAA T-3', circ_0000212下游引物5'-AAA GCC AGT TTC CTC CAA GC-3'; GAPDH上游引物5'-CAC CCA CTC CTC CAC CTT TG-3', GAPDH下游引物5'-CCA CCA CCC TGT TGC TGT AG-3'; miR-139-5p上游引物5'-TCT ACA GTG CAC GTG TCT CCA G-3', miR-139-5p下游引物5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; U6上游引物5'-TGC GGG TGC TCG CTT CGG CAG C-3', U6下游引物5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'.

1.2.2 细胞培养: HCC-9204细胞接种到1%青链霉素双抗+10%胎牛血清+89%DMEM培养基的培养皿, 置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱孵育. 当细胞融合度达到80%时, 胰蛋白酶消化细胞, 1:2-1:3传代.

1.2.3 紫杉醇浓度筛选: 将对数期HCC-9204细胞按照 5×10^3 个/孔接种于96孔板, 分别用含1-40 nmol/L紫杉醇的培养液孵育细胞48 h, 向各孔内添加10 μL CCK-8试剂, 在37℃下继续孵育2 h. 酶标仪检测450 nm处各孔的光密度(OD)值. 存活率(%) = 实验A/对照A × 100%. 选择12 nmol/L紫杉醇进行实验.

1.2.4 实验分组: 将对数期HCC-9204细胞按照 2×10^4 个/孔接种于96孔板, 用Lipofectamine 2000分别将si-circ_0000212、si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor分别转染融合度为50%HCC-9204细胞, 培养48 h后收集细胞. 实验分组: 未做任何处理的HCC-9204细胞记为对照组; 转染si-circ_0000212、转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor的细胞分别记为干扰circ_0000212组、干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; 用含12 nmol/L紫杉醇培养液孵育HCC-9204细胞, 记为紫杉醇组; 用含12 nmol/L紫杉醇培养液孵育转染si-circ_0000212、转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor的细胞, 分别记为紫杉醇+干扰circ_0000212组、紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

1.2.5 双荧光素酶报告基因实验: 含有野生型(WT)circ_0000212序列的荧光素酶报告载体WT-circ_0000212, 或者含有突变型(MUT)circ_0000212序列的荧光素酶报告载体MUT-circ_0000212由上海生工公司提供. 将WT-

circ_0000212分别与miR-NC或miR-139-5p mimic共转染到HCC9204细胞中;同时,将MUT-circ_0000212分别与miR-NC或miR-139-5p mimic共转染到HCC9204细胞中。培养48 h后,收集细胞并使用双荧光素酶检测试剂盒测定相对荧光素酶活性。

1.2.6 CCK-8和集落形成实验检测细胞增殖: CCK-8法:将未转染细胞、转染si-circ_0000212细胞或转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor细胞按照 5×10^3 个/孔接种于96孔板,根据1.2.4实验分组分别给予紫杉醇(12 nmol/L)或不加药物的含血清培养基孵育细胞48 h。向各孔内添加10 μ L CCK-8试剂,在37 $^{\circ}$ C下继续孵育2 h。酶标仪检测450 nm处各孔的OD值。抑制率(%) = (1-实验OD/对照OD) \times 100%

集落形成实验:将各组HCC9204细胞按照 5×10^2 个/孔接种于6孔板,每2-3 d更换一次培养液,培养约2 w直到HCC9204细胞形成集落,用甲醇固定细胞集落,用0.1%结晶紫染色。在显微镜下计数大于50个细胞的集落数。

1.2.7 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭:每组取 1×10^4 个HCC9204细胞重悬在200 μ L无血清培养基中,并接种在包被matrigel涂层的Transwell上室。同时,向24孔板下室加入600 μ L含10%胎牛血清的培养基。培养48 h后,棉签擦去未侵袭细胞,用4%聚甲醛固定膜下表面附着细胞,然后用0.1%结晶紫染色。显微镜下随机选择5个视野拍照并计数,以平均值表示HCC9204细胞侵袭数量。迁移测定选择未包被matrigel涂层的Transwell上室,其余步骤同侵袭实验一致。

1.2.8 流式细胞仪检测细胞凋亡:收集各组HCC9204细胞,2000 rpm离心5 min, PBS洗涤3次。用500 μ L的1 \times 结合缓冲液重悬细胞,分别加入5 μ L annexin V/FITC和碘化丙啶(PI)。暗室孵育15 min后,使用流式细胞仪分析HCC9204细胞的凋亡情况。annexin V或PI染色的细胞计数为凋亡细胞。

1.2.9 Western blot检测Cleaved-caspase3蛋白表达:使用RIPA缓冲液裂解各组细胞,取约40 μ g的提取蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,并湿法转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜。用5%牛血清白蛋白阻断PVDF膜,并与抗Cleaved-caspase3的一抗溶液4 $^{\circ}$ C孵育12 h。随后将PVDF至于辣根过氧化物酶偶联的二抗中室温孵育1 h。将PVDF膜置于塑料薄膜上,滴加化学发光试剂进行显色反应。以Image J软件测得的Cleaved-caspase 3和GAPDH条带灰度值的比值表示蛋白表达水平。

统计学处理 每组设置3个复孔,实验独立重复3次,所有数据以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示,采用SPSS 22.0进行统计学分析。两组间差异采用独立样本

*t*检验,多组间差异采用单因素方差分析和SNK-*q*检验。Pearson相关分析确定circ_0000212和miR-139-5p表达在肝癌组织中的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织中表达的分析 与癌旁组织比较,肝癌组织中circ_0000212表达水平显著升高($P < 0.05$),miR-139-5p表达水平显著降低($P < 0.05$),见图1A和图1B。肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达水平呈负相关关系($r = -0.9928$),见图1C。

2.2 紫杉醇对HCC9204中circ_0000212和miR-139-5p表达的影响 用不同浓度的紫杉醇处理HCC9204细胞48 h,随着紫杉醇浓度的增加HCC9204细胞存活率逐渐降低,紫杉醇对HCC9204细胞的IC₅₀值为11.89 nmol/L。见图2。用12 nmol/L的紫杉醇孵育HCC9204细胞,与对照组比较,紫杉醇组HCC9204细胞circ_0000212表达水平显著降低($P < 0.05$),miR-139-5p表达水平显著升高($P < 0.05$),见图3。

2.3 circ_0000212和miR-139-5p靶向关系 Circular RNA interactome预测结果见图4A, circ_0000212和miR-139-5p存在互补的核苷酸序列。miR-139-5p mimics和WT-circ_0000212共转染组HCC9204细胞的相对荧光素酶活性与miR-NC和WT-circ_0000212共转染组比较显著降低($P < 0.05$);miR-139-5p mimics和MUT-circ_0000212共转染组HCC9204细胞的相对荧光素酶活性与miR-NC和MUT-circ_0000212共转染组比较差异无统计学意义,见图4B。干扰circ_0000212组HCC9204细胞miR-139-5p表达水平与对照组比较显著升高($P < 0.05$),见图4C。

2.4 观察转染后紫杉醇对HCC9204增殖的影响 与对照组比较,干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆形成数显著减少($P < 0.05$);与干扰circ_0000212组比较,干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆形成数显著增加($P < 0.05$);与紫杉醇组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆形成数显著减少($P < 0.05$);与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆形成数显著增加($P < 0.05$),见图5和表1。

2.5 观察转染后紫杉醇对HCC9204迁移侵袭的影响 与对照组比较,干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著减少($P < 0.05$);与干扰circ_0000212组比较,干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著增加($P < 0.05$);与紫杉醇组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212

表 1 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204增殖的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	抑制率/%	克隆形成数/个
对照组	0.00 ± 0.00	111.33 ± 5.77
干扰circ_0000212组	43.77 ± 1.96 ^a	74.11 ± 3.00 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	16.78 ± 1.10 ^b	93.67 ± 3.06 ^b
紫杉醇	53.62 ± 4.31 ^a	61.33 ± 3.89 ^a
紫杉醇+干扰circ_0000212组	81.07 ± 6.30 ^c	32.22 ± 1.81 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	67.36 ± 3.37 ^d	48.44 ± 3.37 ^d
F	678.042	564.059
P	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a*P*<0.05; 与干扰circ_0000212组相比, ^b*P*<0.05; 与紫杉醇组相比, ^c*P*<0.05; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d*P*<0.05。

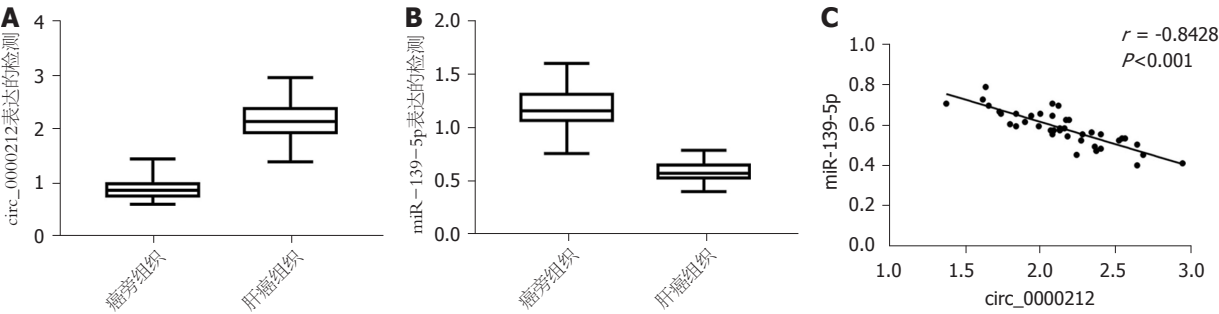


图 1 circ_0000212和miR-139-5p表达的检测及相关性分析. A: 肝癌组织中circ_0000212高表达; B: 肝癌组织中miR-139-5p低表达; C: circ_0000212和miR-139-5p负相关。

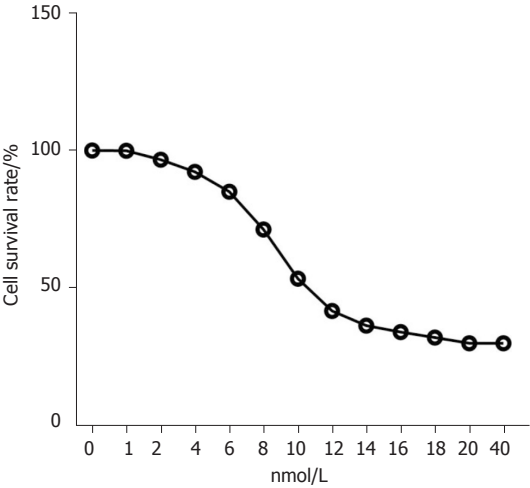


图 2 不同浓度紫杉醇对HCC9204细胞存活率的检测. IC50 = 11.89 nmol/L。

组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著减少(*P*<0.05); 与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞迁移数和侵袭数显著增加(*P*<0.05), 见图6、图7和表2。
2.6 观察转染后紫杉醇对各组HCC9204凋亡的影响 与对照组比较, 干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著升高(*P*<0.05);

与干扰circ_0000212组比较, 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著降低(*P*<0.05); 与紫杉醇组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞抑凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著升高(*P*<0.05); 与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212 +miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-

表 2 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204迁移侵袭的检测(mean \pm SD, $n = 9$)

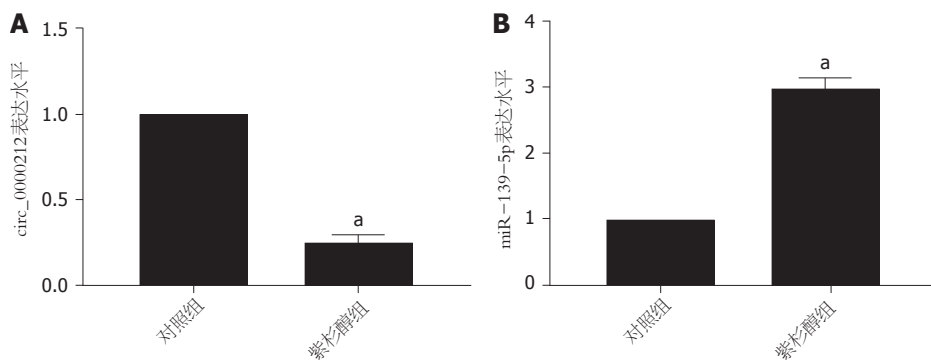
分组	细胞数/个	
	迁移	侵袭
对照	174.56 \pm 9.81	155.67 \pm 7.33
干扰circ_0000212组	94.44 \pm 4.57 ^a	80.89 \pm 4.65 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	149.33 \pm 4.97 ^b	134.44 \pm 7.57 ^b
紫杉醇	82.11 \pm 7.00 ^a	72.89 \pm 3.78 ^a
紫杉醇+干扰circ_0000212组	43.89 \pm 2.56 ^c	33.89 \pm 1.66 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	64.67 \pm 1.63 ^d	54.56 \pm 2.41 ^d
<i>F</i>	687.128	767.957
<i>P</i>	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与干扰circ_0000212组相比, ^b $P < 0.05$; 与紫杉醇组相比, ^c $P < 0.05$; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d $P < 0.05$.

表 3 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204凋亡的检测(mean \pm SD, $n = 9$)

分组	凋亡率/%	Cleaved-caspase3
对照组	8.06 \pm 0.70	0.19 \pm 0.02
干扰circ_0000212组	19.08 \pm 0.9 ^a	0.47 \pm 0.04 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	14.12 \pm 0.79 ^b	0.26 \pm 0.03 ^b
紫杉醇	23.55 \pm 1.55	0.55 \pm 0.03
紫杉醇+干扰circ_0000212组	34.63 \pm 1.67 ^c	0.86 \pm 0.06 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	26.39 \pm 1.37 ^d	0.66 \pm 0.04 ^d
<i>F</i>	528.195	
<i>P</i>	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与干扰circ_0000212组相比, ^b $P < 0.05$; 与紫杉醇组相比, ^c $P < 0.05$; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d $P < 0.05$.

图 3 紫杉醇对circ_0000212和miR-139-5p表达的检测. 与对照组相比, ^a $P < 0.05$.

caspase3蛋白表达显著降低($P < 0.05$), 见图8、图9和表3.

3 讨论

circRNA已被报道参与肝癌进展的各个方面, 例如circ_100395表达水平与肝癌肿瘤分化、微血管浸润和门静脉肿瘤血栓形成有关, 上调circ_100395表达可诱导肝癌细胞凋亡, 抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 降低迁移和侵袭能力^[7]. circ_0091570低

表达能够促进肝癌细胞周期转换, 促进细胞增殖能力, 促进体内肿瘤生长^[8]. circ_0003418通过Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)通路抑制肝癌肿瘤发生和顺铂化疗耐药^[9]. circRNA杆状病毒IAP重复序列蛋白6基因(circ-BIRC6)低表达介导紫杉醇对肝癌肿瘤发生的抑制作用^[10]. 本研究发现circ_0000212在肝癌组织中的表达显著升高, 提示circ_0000212可能参与肝癌进展. 体外功能分析表明, 干扰circ_0000212可抑制肝癌HCC9204细胞增殖、迁移和

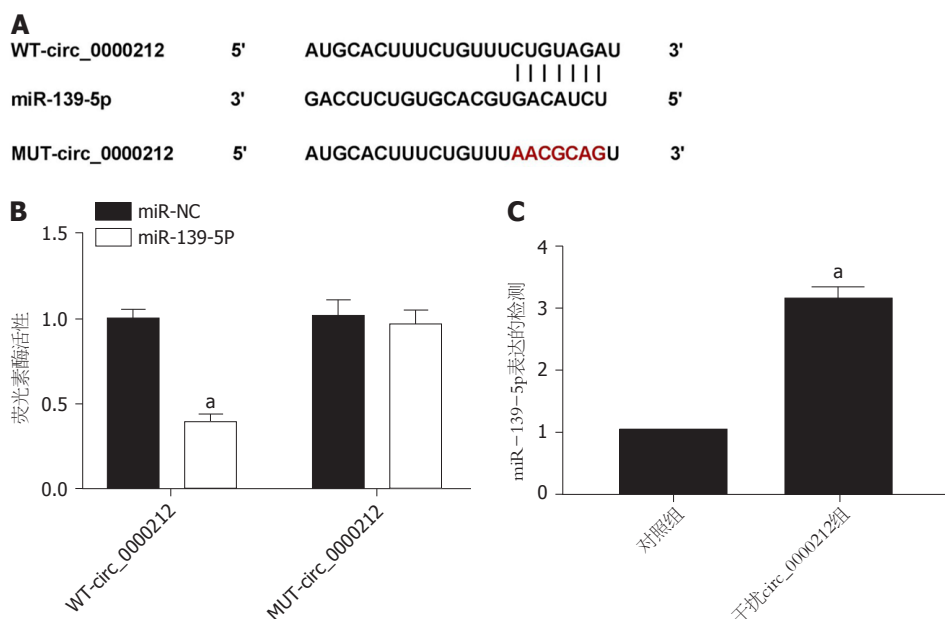


图 4 circ_0000212靶向调控miR-139-5p. A: circ_0000212和miR-139-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: circ_0000212调控miR-139-5p的表达.

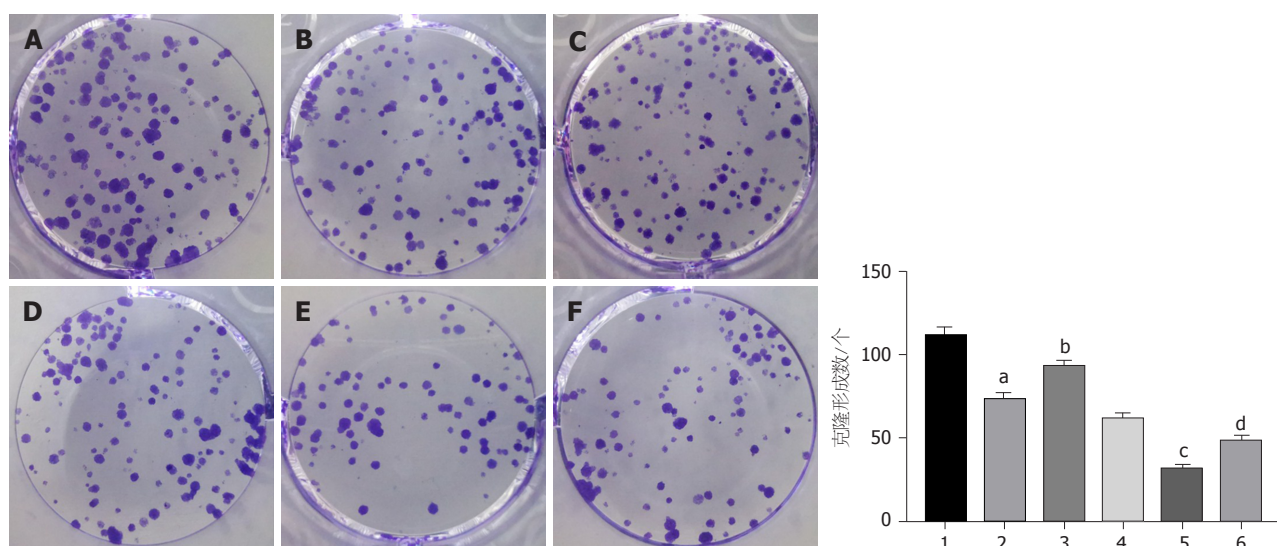


图 5 HCC9204克隆形成数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

侵袭能力, 上调Cleaved-caspase3蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 表明circ_0000212在肝癌中发挥致癌作用. Wang等^[11]报道circ_0000212可促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭能力, 抑制细胞凋亡, 在宫颈癌中起促肿瘤作用, 这与本研究发现类似. 紫杉醇处理可抑制HCC9204细胞增殖、迁移和侵袭能力, 上调Cleaved-caspase3蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 下调circ_0000212表达水平, 且干扰circ_0000212表达显著增强紫杉醇对HCC9204细胞的抗增殖、抗迁移、抗侵袭和促凋亡作用, 这提示干扰circ_0000212表达可提高HCC9204细胞对紫杉醇的敏感性. 以上研究表明, 干扰

circ_0000212表达可能是抑制肝癌进展、紫杉醇化疗增敏的重要靶点.

目前研究显示circ_0000212在癌症进展中的作用均与调控miRNA表达有关^[5,11]. miR-139-5p为子宫内膜癌^[12]、乳腺癌^[13]等多种肿瘤的抑制因子, 研究报道miR-139-5p低表达与非小细胞肺癌临床分期、病理分型、肿瘤大小、淋巴结转移相关^[14]. 过表达miR-139-5p可抑制结直肠癌细胞体外增殖、迁移和侵袭能力, 使肿瘤对化疗敏感, 抑制肿瘤体内生长和转移^[15]. 在肝癌中miR-139-5p对癌细胞活力、侵袭均有抑制作用, 并抑制肝癌

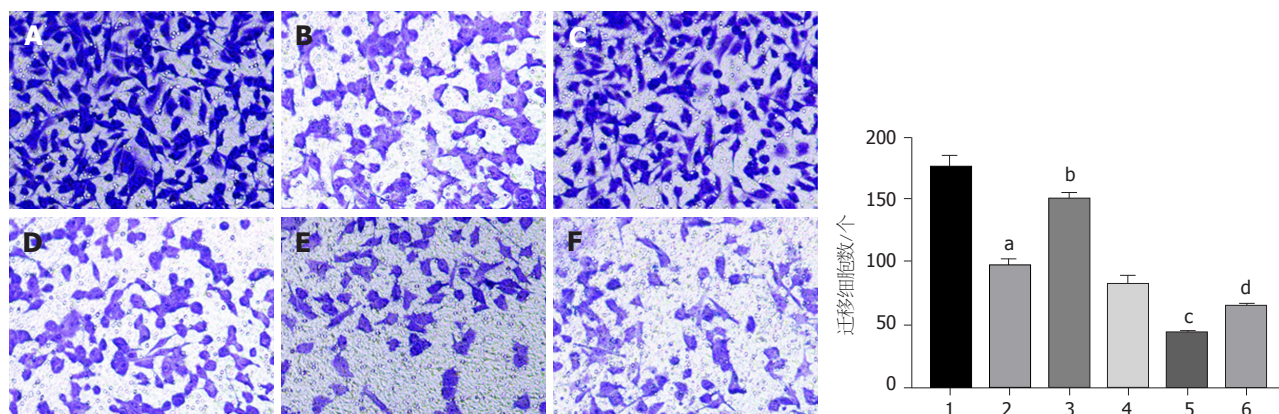


图 6 HCC9204迁移细胞数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

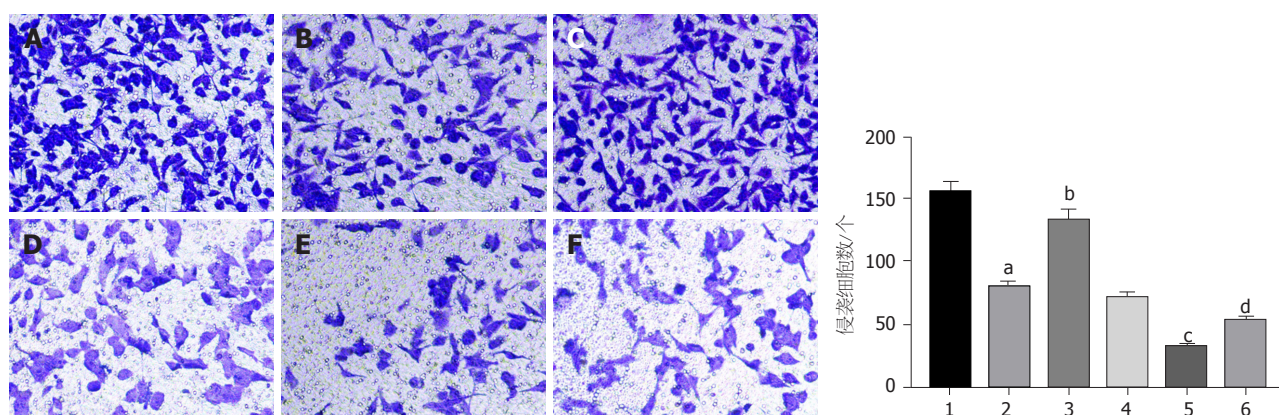


图 7 HCC9204侵袭细胞数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

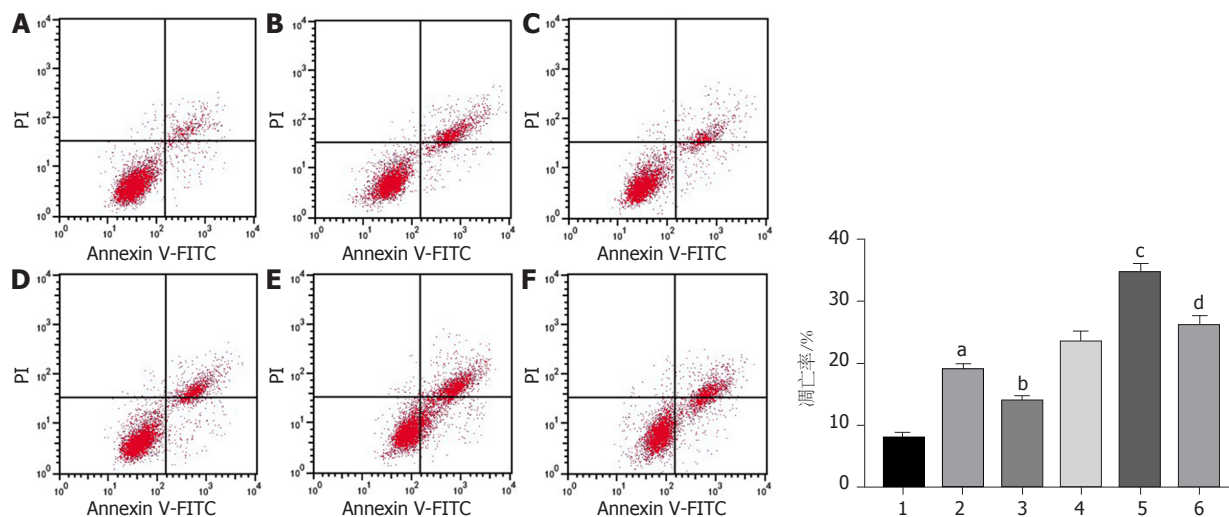


图 8 HCC9204凋亡率的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

EMT和转移^[16,17]. 本研究发现miR-139-5p在肝癌组织表达下调, 且肝癌组织中miR-139-5p和circ_0000212表达呈负相关关系. 此外, 紫杉醇处理显著上调miR-139-5p

表达水平. 双荧光素酶报告基因检测证实miR-139-5p是circ_0000212的特异性靶点, 这提示circ_0000212可能靶向miR-139-5p调控肝癌进展和紫杉醇敏感性. 深入研究

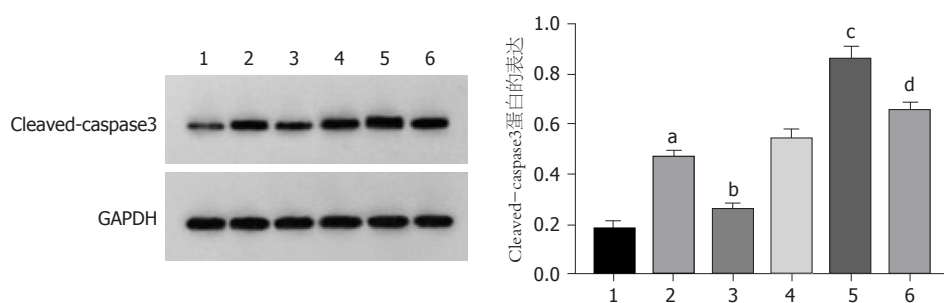


图 9 Cleaved-caspase3蛋白表达的检测。

发现, 抑制miR-139-5p表达显著减弱干扰circ_0000212表达, 且减弱干扰circ_0000212表达联合紫杉醇处理对HCC9204细胞恶性生物行为的抑制作用, 这进一步证实circ_0000212靶向miR-139-5p调控肝癌进展和紫杉醇敏感性。

4 结论

综上所述, circ_0000212在肝癌组织中表达增加, 干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p表达诱导肝癌细胞凋亡, 抑制其增殖、迁移和侵袭能力, 并提高其对紫杉醇的敏感性。这些发现表明, circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

文章亮点

实验背景

手术切除、经导管动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的应用虽然延长了肝癌患者的生存时间, 但由于肝血供丰富, 术后复发和转移仍是肝癌患者死亡的主要原因。紫杉醇是治疗肝癌的常用化疗药物, 然而在连续治疗后肝癌细胞通常对紫杉醇脱敏, 这严重限制其临床疗效。circRNA作为非编码RNA, 其可吸附miRNA参与癌细胞增殖、转移、耐药等一系列生物学过程。因此, 亟需寻找新型circRNA作为肝癌的治疗靶点。

实验动机

circ_0000212在结直肠癌中表达升高, 并可作为癌基因参与结直肠癌进展, 但circ_0000212在肝癌中的表达方式和作用尚不清楚。靶基因预测显示miR-139-5p与circ_0000212存在结合位点, miR-139-5p在肝癌中表达降低, 上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞的糖酵解代谢、增殖和转移, 因此本研究主要探索circ_0000212靶向miR-139-5p在肝癌进展中的作用。

实验目标

验证circ_0000212在肝癌进展中发挥致癌作用, circ_0000212通过靶向调控miR-139-5p从而调控肝癌细

胞恶性行为和紫杉醇敏感性。

实验方法

采用RT-qPCR检测circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织、癌旁组织中的表达。双荧光素酶报告实验验证circ_0000212和miR-139-5p靶向关系。CCK-8法检测细胞增殖抑制率; 集落形成实验检测细胞集落形成能力; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Transwell实验检测细胞迁移和侵袭数。

实验结果

肝癌组织中circ_0000212表达上调, miR-139-5p表达下调。circ_0000212可靶向负调控miR-139-5p表达。干扰circ_0000212可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。circ_0000212靶向负调控miR-139-5p表达。抑制miR-139-5p表达显著减弱干扰circ_0000212表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。

实验结论

干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。

展望前景

circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

5 参考文献

- 1 Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology* 2017; 93 Suppl 1: 135-146 [PMID: 29258077 DOI: 10.1159/000481244]
- 2 Zhou L, Ding L, Liu J, Zhang Y, Luo X, Zhao L, Ren J. Four-and-a-half LIM protein 1 promotes paclitaxel resistance in hepatic carcinoma cells through the regulation of caspase-3 activation. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S767-S773 [PMID: 30249901 DOI: 10.4103/0973-1482.187304]
- 3 Sang Y, Chen B, Song X, Li Y, Liang Y, Han D, Zhang N, Zhang H, Liu Y, Chen T, Li C, Wang L, Zhao W, Yang Q. circRNA_0025202 Regulates Tamoxifen Sensitivity and Tumor Progression via Regulating the miR-182-5p/FOXO3a Axis in Breast Cancer.

- Mol Ther* 2019; 27: 1638-1652 [PMID: 31153828 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.05.011]
- 4 Wang L, Wang P, Su X, Zhao B. Circ_0001658 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells via regulating miR-382-5p/YB-1 axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 77-86 [PMID: 31758574 DOI: 10.1002/cbf.3452]
 - 5 Wu H, Tao Y, Zhang W, Wang G, Zhang Q. circ-0000212 promotes cell proliferation of colorectal cancer by sponging miR-491 and modulating FOXp4 expression. *Mol Med Rep* 2021; 23 [PMID: 33649850 DOI: 10.3892/mmr.2021.11939]
 - 6 Hua S, Lei L, Deng L, Weng X, Liu C, Qi X, Wang S, Zhang D, Zou X, Cao C, Liu L, Wu D. miR-139-5p inhibits aerobic glycolysis, cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via a reciprocal regulatory interaction with ETS1. *Oncogene* 2018; 37: 1624-1636 [PMID: 29335523 DOI: 10.1038/s41388-017-0057-3]
 - 7 Chen Q, Chen Z, Cao S, Guo B, Chen Y, Feng Z, Wang J, Guo G, Chen X, Huang X. Role of CircRNAs_100395 in Proliferation and Metastases of Liver Cancer. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6181-6192 [PMID: 31421050 DOI: 10.12659/MSM.915963]
 - 8 Wang YG, Wang T, Ding M, Xiang SH, Shi M, Zhai B. hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307. *Cancer Lett* 2019; 460: 128-138 [PMID: 31207319 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.007]
 - 9 Chen H, Liu S, Li M, Huang P, Li X. circ_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ β -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9539-9549 [PMID: 31807029 DOI: 10.2147/OTT.S229507]
 - 10 Liu Y, Guo J, Shen K, Wang R, Chen C, Liao Z, Zhou J. Paclitaxel Suppresses Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis Through Regulating Circ-BIRC6/miR-877-5p/YWHAZ Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 9377-9388 [PMID: 33061425 DOI: 10.2147/OTT.S261700]
 - 11 Wang Y, Miao C, Gao X. TCEB3 is Regulated by Circ-0000212/miR-140-3p Axis to Promote the Progression of Cervical Cancer. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2853-2865 [PMID: 33953570 DOI: 10.2147/OTT.S278710]
 - 12 Liu J, Li C, Jiang Y, Wan Y, Zhou S, Cheng W. Tumor-suppressor role of miR-139-5p in endometrial cancer. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 51 [PMID: 29618950 DOI: 10.1186/s12935-018-0545-8]
 - 13 Gu SQ, Luo JH, Yao WX. The regulation of miR-139-5p on the biological characteristics of breast cancer cells by targeting COL11A1. *Math Biosci Eng* 2019; 17: 1428-1441 [PMID: 32233587 DOI: 10.3934/mbe.2020073]
 - 14 Yong-Hao Y, Xian-Guo W, Ming X, Jin-Ping Z. Expression and clinical significance of miR-139-5p in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res* 2019; 47: 867-874 [PMID: 30614351 DOI: 10.1177/0300060518815379]
 - 15 Du F, Cao T, Xie H, Li T, Sun L, Liu H, Guo H, Wang X, Liu Q, Kim T, Franklin JL, Graves-Deal R, Han W, Tian Z, Ge M, Nie Y, Fan D, Coffey RJ, Lu Y, Zhao X. KRAS Mutation-Responsive miR-139-5p inhibits Colorectal Cancer Progression and is repressed by Wnt Signaling. *Theranostics* 2020; 10: 7335-7350 [PMID: 32641995 DOI: 10.7150/thno.45971]
 - 16 Qiu G, Lin Y, Zhang H, Wu D. miR-139-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting ZEB1 and ZEB2. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 315-321 [PMID: 26022123 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.062]
 - 17 Li P, Xiao Z, Luo J, Zhang Y, Lin L. MiR-139-5p, miR-940 and miR-193a-5p inhibit the growth of hepatocellular carcinoma by targeting SPOCK1. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 2475-2488 [PMID: 30710422 DOI: 10.1111/jcmm.14121]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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

