环状 RNA 的生物特征及其功能研究进展

李　乐　吴金亮　徐　明　赵江民

摘　要　环状 RNA 是在真核细胞中广泛存在的一类非编码 RNA。与线性 RNA 不同,环状 RNA 不具有 5′ 末端帽子和 3′ 末端多聚 A 尾,而是形成一个共价闭合的环形结构。近两年的最新研究发现,环状 RNA 具有多种生物学功能,可能参与了多种疾病的发生、发展,如神经系统疾病、心脏疾病、骨关节炎及肿瘤等。本文就环状 RNA 的起源、特征、功能及其在疾病中的作用对近年来的研究进展做一综述。

关键词　环状 RNA　miRNA 海绵　基因表达调控

中图分类号　Q522　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.004

非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA)占人类基因组的 98% 以上,在基因表达及调控中发挥着非常重要作用。ncRNA 包括 rRNA、tRNA、snRNA、siRNA 等多种具有重要功能的 RNA,还包括近些年研究比较多的 microRNA 和 lncRNA(long noncoding RNA)。环状 RNA(circular RNA, circRNA)是 ncRNA 中的新成员,虽然几十年前人们就在类病毒、酵母真菌及人类基因转录本中发现 circRNA 的存在,但当时人们认为 circRNA 是转录本异常剪接形成的低丰度 RNA 分子,并没有对它们进行深入研究。随着高通量测序技术的发展,研究人员发现 circRNA 在真核细胞中广泛存在,且有多种生物学功能,可能参与了人类多种疾病的发病机制,因而 circRNA 逐渐成为 RNA 领域最近研究的热点。

一、circRNA 的起源及特征

1. circRNA 的起源:circRNA 不具有 5′ 末端帽子和 3′ 末端多聚 A 尾,而是以反向剪接的方式形成一个共价闭合环形结构。circRNA 主要起源于蛋白质编码基因,也可起源于 LncRNA、tRNA、基因间区及反义转录本等[1,2]。根据其组成序列 circRNA 主要分为 3 大类:① 仅由外显子构成的 circRNA,称为 exonic circRNA,这类 circRNA 主要定位在细胞质[3];② 仅由内含子构成的 circRNA,称为 intronic circRNA,主要定位在细胞核[4];③ 外显子来源的 circRNA 是不含内含子的,但有一部分 circRNA 保留了外显子之间的内含子,这类 circRNA 被称为 exon - intro circRNA(EIciRNA),主要定位在细胞核[5]。

CircRNA 的产生机制可分为外显子环化和内含子环化。外显子环化的两种模式由 JECK 提出,即套索驱动环化和内含子配对驱动环化[6]。套索驱动环化:外显子跳读产生了一个包含外显子的套索结构,再通过套索内的剪接形成一个环形 RNA。后一种模式不依赖于外显子跳读,环化外显子的侧翼内含子能通过 RNA 二级结构或内含子内丰富的 ALU 反向互补配对,使环化外显子的剪接供体和剪接受体位置更接近,促进环化的形成。Liang 等[7]和 Zhang 等[8]的研究也认为外显子侧翼内含子重复序列之间的互补配对有利于 circRNA 的形成。不同内含子的反向重复 ALU(限制性内切核酸酶 Alu Ⅰ 的识别序列 AGCT)的选择性配对及它们之间的竞争导致一个基因可以产生多个不同的 circRNA,这被称作可变环化[8]。而内含子自身环化可以形成 intronic circRNA[4]。circRNA 大部分是在转录后期产生的,环化和传统的剪接是相互竞争的,它们之间的平衡可能由剪接因子调控[9]。RNA - pol Ⅱ TER(RNA - pol Ⅱ transcription elongation rate)的增加可以提高初始 circRNA 的水平[10]。MBL 蛋白(muscleblind, MBL)、RNA 结合蛋白 Quaking(QKI)可正向调控某些 circRNA 的生成[11]。RNA 编辑酶 ADAR(adenosine deaminase)可抑制 circRNA 的形成[12]。此外,circRNA 的水平还受到核内不均一核糖核蛋白(hnRNP)、和 SR 蛋白(Serine/arginine - rich protein)和内含子重复序列的共同调节[13]。

基金项目:上海市卫生局项目(20124194);上海市宝山区科学技术委员会科研项目(14 - E - 4);上海交通大学医学院项目(12XJ30061)

作者单位:201999　上海交通大学医学院附属第九人民医院影像科(李乐、赵江民);233000　蚌埠医学院(吴金亮);201999　上海交通大学医学院附属第九人民医院肿瘤研究室(徐明)

通讯作者:赵江民,硕士生导师,电子信箱:johnmzhao@sjtu.edu.cn

2. circRNA 的特征：circRNA 的主要特征：① circRNA 广泛存在于真核细胞中，但不同细胞中 circRNA 的丰度不同。大部分 circRNA 的丰度比同一基因来源的线性 RNA 丰度要低，但部分 circRNA 的含量却比同一基因来源的线性 RNA 更丰富，有时可超过线性 RNA 的 10 倍之多[6]。无核的红细胞和血小板内也有丰富的 circRNA[14]。人血浆外泌体内也存储着大量的 circRNA[1]；② circRNA 在不同物种间具有保守性；③circRNA 大部分来源于外显子，少部分来源于内含子；④circRNA 在细胞内非常稳定，胞质中部分 circRNA 的半衰期超过 48h[6]，这有可能因为 circRNA 可以抵抗分支酶及核酸外切酶 RNase R 的降解；⑤circRNA 还具有组织特异性和发育阶段特异性。

二、circRNA 的生物学功能

1. 环状 RNA 对 miRNA 的调控作用：作为 microRNA 海绵，microRNA 通过与靶基因的非翻译区碱基配对结合来抑制靶 mRNA 的翻译或降解 mRNA。RNA 之间可以通过竞争结合共同的 microRNA 而影响 microRNA 对靶标的抑制作用，进而实现互相调节，这些 RNA 便可互称为竞争性内源 RNA（competing endogenous RNA，ceRNA）。有些环状 RNA 比一般 ceRNA 具有更多的 microRNA 结合位点，能够更好地抑制 microRNA 活性，具有强效 microRNA 海绵作用。具有代表性的环状 RNA 是小脑变性相关蛋白 1 反义转录物（antisense to the cerebellar degeneration － related protein tanscript，CDR1as，又名 ciRS －7），它含有 70 多个 miR －7 的保守结合位点。在斑马鱼中，CDR1as 过表达与敲减 miR －7 的效果是一样的，都能损伤斑马鱼中脑发育。Y 染色体性别决定区（sex － determing region Y，SRY）基因的环状转录物含有 16 个 miR －138 的结合位点，具有 miR －138 海绵的功能[15]。此外，有的 circRNA 可以与多种 microRNA 结合，具有多重基因调节功能，如 circHIPK3 可以与 9 种 microRNA 结合，含每种 microRNA 的 1 ～5 个结合位点，沉默 circHIPK3 后可以显著抑制细胞生长[2]。

2. circRNA 作为反转录转座子介导假基因的产生：假基因是基因组上与编码基因序列非常相似的基因组 DNA 拷贝，已丧失了蛋白质编码功能，但在基因表达调控等方面起着非常重要的作用。假基因可以通过 DNA 复制及 mRNA 反座形成。最近一项研究发现 circRNA 反座也可以形成假基因[16]。在 RFWD2 基因座中至少 33 个假基因是起源于 circ － RFWD2。线性 mRNA 起源的假基因中外显子顺序与本位基因是保持一致的，但 circRNA 起源的假基因外显子连接顺序与本位基因是相反的。这说明了 circRNA 可以作为反转录转座子改变基因组结构，调控基因表达。

3. circRNA 调控基因表达水平：circRNA 在基因表达调控方面也发挥重要作用。Exon － intro circRNA 通过与 U1 小核核糖核蛋白相互作用，增强其本位基因的转录，调控基因表达[5]。环状 RNA ci － ankrd52 能与 RNApol Ⅱ复合体相互作用影响该酶的活性，从而上调其本位基因转录[4]。

4. circRNA 与蛋白质结合形成 RNA － 蛋白复合物：最新研究发现有些 circRNA 能够和蛋白质相互作用。如 circ － FOXO3 能够与 CDK2（cyclin － dependent kinase 2，CDK2）、P21 形成 circ － FOXO3 － CDK2 － P21 三元复合物来抑制细胞周期进展[17]。而 CDK2 和细胞周期蛋白 E（cyclin E）结合形成的 cyclin E/CDK2 复合物是有丝分裂细胞由 G_1 期向 S 期发展的关键酶复合物；CDK2 和细胞周期蛋白 A（cyclin A）结合形成的 cyclin A/CDK2 复合物，促使细胞顺利完成 S 期。P21 和 CDK2 结合后可以抑制 CDK2 与 cyclinA、E 的结合。因此，circ － FOXO3 － CDK2 － P21 三元复合物的形成增强了 P21 对 CDK2 的抑制作用，避免了 cyclin E/CDK2 复合物的形成，阻断细胞从 G_1 期进入 S 期，同时也避免了 cyclin A/CDK2 复合物的形成，使细胞停滞在 S 期或发生凋亡。而且，circ － Foxo3 在细胞质中还可以与衰老相关蛋白 ID1、E2F1 以及应激相关蛋白 HIF1α、FAK 结合，阻碍这些蛋白发挥抗衰老作用[18]。circMbl 可以和 MBL 蛋白结合，干扰 mRNA 前体的剪接，降低 MBL 蛋白水平[9]。

5. circRNA 具有翻译潜能：目前发现丁型肝炎病毒的单股负链 circRNA 以及水稻黄斑驳病毒中的 circRNA 可以编码蛋白质[19,20]。基因工程构建的包含内部核糖体进入位点的 circRNA 也具有翻译功能[21]。尽管某些 circRNA 含有起始密码子或开放读码框架，但在真核细胞中目前还没有证据表明 circRNA 具有翻译功能。

6. circRNA 其他可能的功能：mRNA 前体中 circRNA 的可变环化必然会影响剩余的 mRNA 前体的剪接模式，因此，circRNA 的形成很可能是调控基因可变剪接的一种方式[22]。胚胎大脑中高表达的 CDR1as 和在成年睾丸中高表达的 SRY 基因环形转

录物提示 circRNA 很可能在发育调节中也发挥重要作用。Zhang 等[23]的研究发现大鼠哺乳期第 1 天和第 7 天的乳腺组织中表达的 circRNA 种类是不一样的，提示 circRNA 在哺乳期乳腺发育中也发挥重要作用。但发育调节是否是 circRNA 的一般特征还有待进一步研究。此外，在古生菌中，circRNA 还可以作为核糖核酸酶 P。

三、circRNA 与疾病的关系

circRNA 在多种细胞中广泛存在，参与多种生物学过程如基因的转录、转录后调控等，增加了非编码 RNA 调控网络的复杂性。因此，circRNA 的任何调节异常都可能引起细胞功能缺陷或异常，进而导致人类各种疾病的发生。

1. circRNA 与肿瘤：基因水平的异常如基因突变、缺失、易位等与肿瘤的发生、发展有着密切关系，目前许多研究已证实 circRNA 在肿瘤样本和正常样本之间的表达是不一样的。例如，cir－ITCH 在食管鳞癌中的表达是下调的。hsa－circ－001988 在结直肠癌中的表达是降低的，并且该环形 RNA 的表达水平与肿瘤分化程度和嗜神经侵犯显著相关[24]。胃癌组织中 hsa_circ_002059 的低表达水平与患者年龄、TNM 分期及远处转移显著相关[25]。与正常血浆相比，结直肠癌患者血浆外泌体内能检测到 257 种新的 circRNA，另有 67 种 circRNA 是缺失的，因此，血浆外泌体内的 circRNA 有可能成为诊断肿瘤的循环生物标志物[1]。另外，研究者发现胰腺导管细胞癌、脑神经胶质细胞瘤、肝细胞癌等肿瘤的 circRNA 表达与其相对应的正常组织中 circRNA 表达有明显的异常[26～28]。

最新研究发现，肿瘤相关染色体易位导致的基因融合能产生融合环状 RNA（fusion circRNAs，f－circRNA）[29]。在白血病中比较常见的 PML/RARa、MLL/AF9 染色体易位、尤文肉瘤相关的 EWSR1/FLI1 易位以及肺癌相关 EML4/ALK1 易位都能够产生 f－circRNA，并且 f－circRNA 在肿瘤细胞中发挥重要作用，能增加肿瘤细胞的增殖速率。过表达这些 f－circRNA，肿瘤细胞活力可以得到提升，敲减 f－circRNA 后可以抑制肿瘤生长，造成肿瘤细胞凋亡。这说明 f－circRNA 可以促进肿瘤的发展。另外，f－circRNA 还可以减少药物治疗引起的肿瘤细胞凋亡，因此，f－circRNA 相关的抗药机制可以为肿瘤治疗提供新的治疗靶点。

2. circRNA 与心血管系统疾病：研究表明，circRNA 参与了多种心血管疾病的发病机制。有的 circRNA 具有保护心肌的作用。例如，ARC（apoptosis repressor with CARD）蛋白具有减轻心肌肥厚的作用，Wang 等[30]的研究发现 circRNA HRCR（heart－related circRNA）具有 miR－223 海绵功能，能抑制 miR－223 的活性，提高 miR－223 靶基因 ARC 的表达。因此 circRNA HRCR 可以通过上调 ARC 的表达来保护心肌细胞。

但有的 circRNA 过表达能加重心肌病的发展。在心肌细胞中，miR－7a 对心肌缺血非常敏感，并且可以通过抑制 PARP（poly ADP－ribose polymerase，PARP）和 SP1（stimulatory protein 1，Sp1）的活性来保护缺血损伤的心肌细胞[31]。CDR1as 作为 miR－7a 的海绵，抑制了 miR－7a 的作用，因此能加重心肌损伤[32]。心肌细胞中的 circ－Foxo3 可以与衰老相关蛋白 ID1、E2F1 以及应激相关蛋白 HIF1α、FAK 结合，抑制这些蛋白的抗衰老作用，从而促进心肌细胞的衰老[18]。此外，ANRIL（antisense non－coding RNA in the INK4 locus）基因产生的环形 cANRIL 可能与动脉粥样硬化性血管病的患病易感性相关[33]。

3. circRNA 与神经系统疾病：circRNA 可能参与了大脑缺血再灌注损伤（ischemia－reperfusion injury，IRI）机制。在氧糖剥夺/复氧的小鼠海马神经元 HT22 细胞中，有 15 种 circRNA 表达水平与正常对照组的表达水平是显著不同的，其中有 3 种 circRNA 表达上调，12 种 circRNA 表达下调。其中一个表达上调的 mmu－circRNA－015947 能与多种 miRNAs 相互作用，增强其靶基因的表达。KEGG 途径分析，mmu－circRNA－015947 可能参与了细胞凋亡、新陈代谢及免疫相关信号通路，影响 IRI 发病机制[34]。

在阿尔茨海默病中，泛素结合酶 E2A（ubiquitin conjugating enzyme E2A，UBE2A）是一种有自体吞噬作用的蛋白，其重要功能是清除阿尔茨海默病患者脑内的淀粉样蛋白。CDR1as 作为 miR－7 的海绵，可提高 miR－7 靶基因表达水平。因此，CDR1as 在大脑中表达减少时，会引起 miR－7 靶基因 UBE2A 表达水平下降，加重阿尔茨海默病的发展。

4. circRNA 与骨关节疾病：在骨关节炎中，软骨细胞外基质相关环状 RNA（circRNA－CER）参与了软骨退变的机制。circRNA－CER 可以和基质金属蛋白酶 13（matrix metalloproteinase 13，MMP13）竞争性结合 miR－136，进而调控 MMP13 的表达。敲除 circRNA－CER 后可以增强 miR－136 的作用，抑制

MMP13 的表达，促进细胞外基质的形成。而且，circRNA－CER 还含有其他 miRNA 的结合位点，如 miR－217、miR－636、miR－646，这表明 circRNA－CER 参与软骨退变的机制是非常复杂的，有待进一步研究。另外，circRNA 与 miRNA 也参与了破骨细胞的分化成熟过程，circRNAs 存在于破骨细胞形成的不同阶段，并且在不同阶段的表达水平是不一样的。因此可预测 circRNAs 的异常表达参与了骨代谢性疾病的发生。

5. circRNA 与糖尿病：胰岛细胞能表达 CDR1as，并且 CDR1as 的高表达能显著增加胰岛素的合成和分泌。在胰岛细胞中，miR－7 靶基因 Pax6 和 Myrip 的表达水平受 CDR1as 的调控。Pax6 可以和胰岛素基因的增强子结合，增强胰岛素基因的转录，提高胰岛素基因 mRNA 水平。Myrip 基因的产物能与包含胰岛素的囊泡相结合，增强其出胞能力，增加胰岛素的分泌。

四、展　　望

近年来，有关 circRNA 的研究越来越多，但有关 circRNA 的生成及调控机制尚未完全清楚，目前的研究也只揭示了一小部分 circRNA 的生物学功能，研究者还未发现 circRNA 的共同生物学功能，或许这些 circRNA 共同点也只有它们的外形，大部分 circRNA 的功能有待进一步研究，而且，circRNA 的命名机制也有待完善。已知的 circRNA 功能如 miRNA 海绵作用、与蛋白质相互作用等让我们对 circRNA 的未知功能充满期待，基因工程构建的 circRNA 也将在 miRNA、蛋白质等多个领域发挥重要作用。circRNA 在真核细胞中普遍存在，能存储在血浆外泌体内，且在多种疾病中异常表达，这些特征有望为疾病的临床诊断和预后提供更为便捷的检测手段和方法，同时也为多种疾病尤其是肿瘤的治疗提供新的治疗靶点。

参考文献

1 Li Y, Zheng Q, Bao C, *et al*. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. Cell Res, 2015, 25(8): 981－984

2 Zheng Q, Bao C, Guo W, *et al*. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11215

3 Salzman J, Gawad C, Wang P L, *et al*. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30733

4 Zhang Y, Zhang X, Chen T, *et al*. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792－806

5 Li Z, Huang C, Bao C, *et al*. Exon－intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. Na Struct Mol Biol, 2015, 22(3): 256－264

6 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, *et al*. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. RNA, 2013, 19(2): 141－157

7 Liang D, Wilusz J E. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production[J]. Genes Dev, 2014, 28(20): 2233－2247

8 Zhang X, Wang H, Zhang Y, *et al*. Complementary sequence－mediated exon circularization[J]. Cell, 2014, 159(1): 134－147

9 Ashwal－Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, *et al*. CircRNA biogenesis competes with Pre－mRNA splicing[J]. Molecular Cell, 2014, 56(1): 55－66

10 Zhang Y, Xue W, Li X, *et al*. The biogenesis of nascent circular RNAs[J]. Cell Rep, 2016, 15(3): 611－624

11 Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, *et al*. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. Cell, 2015, 160(6): 1125－1134

12 Ivanov A, Memczak S, Wyler E, *et al*. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals[J]. Cell Rep, 2015, 10(2): 170－177

13 Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, *et al*. Combinatorial control of Drosophila circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins[J]. Genes Dev, 2015, 29(20): 2168－2182

14 Alhasan AA, Izuogu OG, Al－Balool HH, *et al*. Circular RNA enrichment in platelets is a signature of transcriptome degradation[J]. Blood, 2016, 127(9): e1－e11

15 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al*. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. Nature, 2013, 495(7441): 384－388

16 Dong R, Zhang X, Zhang Y, *et al*. CircRNA－derived pseudogenes[J]. Cell Res, 2016, 26(6): 747－750

17 Du WW, Yang W, Liu E, *et al*. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(6): 2846－2858

18 Du WW, Yang W, Chen Y, *et al*. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses[J]. Eur Heart J, 2016, Epub ahead of print

19 Abouhaidar MG, Venkataraman S, Golshani A, *et al*. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt[J]. Proc Natl Acad Sci, 2014, 111(40): 14542－14547

20 Flores R, Grubb D, Elleuch A, *et al*. Rolling－circle replication of viroids, viroid－like satellite RNAs and hepatitis delta virus: variations on a theme[J]. RNA Biol, 2011, 8(2): 200－206

21 Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs[J]. Science, 1995, 268(5209): 415－417

22 Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function[J]. RNA, 2014, 20(12): 1829－1842

（下转第 62 页）

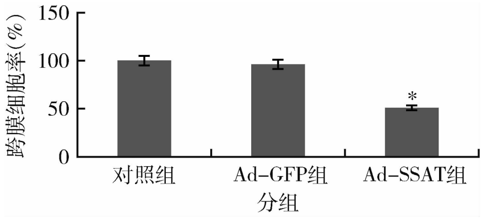

图7　3组细胞跨膜细胞率

与对照组比较,* $P<0.05$

PC3 中的表达,可以提高细胞的增殖能力。同时,通过划痕修复实验和 Transwell 跨膜实验可知,SSAT 表达提高可以降低前列腺癌细胞 PC3 的转移能力。这和临床研究中肿瘤组织中多胺高表达患者预后差、病情进展快相一致。综上所述,提高前列腺癌细胞中 SSAT 表达能使细胞能抑制前列腺癌细胞生长,降低细胞的迁移能力。

参考文献

1 Casero RA, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases[J]. Nat Rev Drug Disc, 2007, 6(5): 373 - 390

2 Zhu Q, Huang Y, Marton LJ, *et al*. Polyamine analogs modulate gene expression by inhibiting lysine - specific demethylase 1(LSD1) and altering chromatin structure in human breast cancer cells[J]. Amino Acids, 2012, 42(2 - 3): 887 - 898

3 Zhang Y, Peng G, Hsueh EC. Induction of autophagy and apoptosis with polyamine synthesis inhibition and metformin in human melanoma and colon cancer cells[J]. Cancer Res, 2014, 74(S19): 1418

4 王清, 王艳林, 曹春雨. 以多胺代谢为靶点的抗肿瘤研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 597 - 600

5 张军, 韩钰, 王艳林. 多胺调控细胞生长机制的研究进展[J]. 生命科学, 2014, 26(1): 85 - 90

6 Çoker A, Arısan ED, Palavan - ünsal N. Silencing of the polyamine catabolic key enzyme SSAT prevents CDK inhibitor - induced apoptosis in Caco - 2 colon cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(4): 1037 - 1042

7 Huang W, Eickhoff JC, Mehraein - Ghomi F, *et al*. Expression of spermidine/spermine N1 - acetyl transferase(SSAT) in human prostate tissues is related to prostate cancer progression and metastasis[J]. The Prostate, 2015, 75[11]: 1150 - 1159

8 李海涛, 周华军, 田书梅, 等. 多胺参与细胞程序性死亡调控的研究进展[J]. 生命科学研究, 2015, 19(3): 242 - 245

9 Jang SJ, Wi SJ, Choi YJ, *et al*. Increased polyamine biosynthesis enhances stress tolerance by preventing the accumulation of reactive oxygen species: T - DNA mutational analysis of Oryza sativa lysine decarboxylase - like protein 1[J]. Mol Cells, 2012, 34(3): 251 - 262

10 Karouzakis E, Gay RE, Gay S, *et al*. Increased recycling of polyamines is associated with global DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arth Rheum, 2012, 64(6): 1809 - 1817

11 Zwighaft Z, Aviram R, Shalev M, *et al*. Circadian clock control by polyamine levels through a mechanism that declines with age[J]. Cell Metab, 2015, 22(5): 874 - 885

12 König SG, Öz S, Krämer R. A polyamine - modified near - infrared fluorescent probe for selective staining of live cancer cells[J]. Chem Commun, 2015, 51(34): 7360 - 7363

13 Tomasi ML, Ryoo M, Skay A, *et al*. Polyamine and methionine adenosyltransferase 2A crosstalk in human colon and liver cancer[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(12): 1902 - 1911

14 赵璐, 张莹石, 刘然, 等. 多胺在恶性肿瘤诊断及疗效观察中的应用[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(1): 97 - 99

15 Schwarz RE, Abdalla EK, Aloia TA, *et al*. AHPBA/SSO/SSAT sponsored consensus conference on the multidisciplinary treatment of colorectal cancer metastases[J]. HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2013, 15(2): 89

16 Pirnes - Karhu S, Sironen R, Alhonen L, *et al*. Lipopolysaccharide - induced anti - inflammatory acute phase response is enhanced in spermidine/spermine N 1 - acetyltransferase(SSAT) overexpressing mice[J]. Amino Acids, 2012, 42(2 - 3): 473 - 484

17 吕阳, 许戈良. 肿瘤干细胞与肿瘤转移的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(3): 359 - 362

(收稿日期:2016 - 12 - 01)
(修回日期:2016 - 12 - 11)

(上接第 13 页)

23 Zhang C, Wu H, Wang Y, *et al*. Expression patterns of circular RNAs from primary kinase transcripts in the mammary glands of lactating rats[J]. J Breast Cancer, 2015, 18(3): 235

24 Wang X, Zhang Y, Huang L, *et al*. Decreased expression of hsa_circ_001988 in colorectal cancer and its clinical significances[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(12): 16020 - 16025

25 Li P, Chen S, Chen H, *et al*. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2015, 444: 132 - 136

26 Qu S, Song W, Yang X, *et al*. Microarray expression profile of circular RNAs in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Genomics Data, 2015, 5: 385 - 387

27 Song X, Zhang N, Han P, *et al*. Circular RNA profile in gliomas revealed by identification tool UROBORUS[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(9): e87

28 Qin M, Liu G, Huo X, *et al*. Hsa_circ_0001649: A circular RNA and potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2016, 16(1): 161 - 169

29 Guarnerio J, Bezzi M, Jeong JC, *et al*. Oncogenic role of fusion - circRNAs derived from cancer - associated chromosomal translocations[J]. Cell, 2016, 165(2): 289 - 302

30 Wang K, Long B, Liu F, *et al*. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR - 223[J]. Eur Heart J, 2016, Epub ahead of print

31 Li B, Li R, Zhang C, *et al*. MicroRNA - 7a/b protects against cardiac myocyte injury in ischemia/reperfusion by targeting poly(ADP - Ribose) polymerase[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90096

32 Geng H, Li R, Su Y, *et al*. The Circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR - 7a on its target genes expression[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e151753

33 Zheng Q, Bao C, Guo W, *et al*. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11215

34 Lin S, Ye S, Long Y, *et al*. Circular RNA expression alterations are involved in OGD/R - induced neuron injury[J]. Biochem Biophy Res Commun, 2016, 471(1): 52 - 56

(收稿日期:2016 - 05 - 11)
(修回日期:2016 - 06 - 13)