

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.02.012

· 综述 ·

# 环状RNA研究进展及其在口腔疾病中的研究展望

曾秉辉 综述; 余东升 审校

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院,广东省口腔医学重点实验室,广东 广州(510055)

**【摘要】** 环状RNA(circular RNA)是一类共价闭环结构的RNA,具有保守性高、稳定性高、组织特异、广泛存在的特点。环状RNA能发挥miRNA海绵体的作用,调控相应的通路;能与RNA结合蛋白结合,调控基因的表达;环状RNA在疾病组织中的特异性表达,使它有望成为新的疾病诊断标志物和治疗靶点。本文就环状RNA的研究进展作一综述,并展望其在口腔病方面的研究前景。

**【关键词】** 环状RNA; 肿瘤; 口腔病; miRNA海绵体; 生物标志物

**【中图分类号】** R78 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)02-123-06

**【引用著录格式】** 曾秉辉,余东升.环状RNA研究进展及其在口腔疾病中的研究展望[J].口腔疾病防治,2017,25(2):123-128.

**Research progress of circular RNA and its research prospects in oral diseases** ZENG Bing-hui, YU Dong-sheng. Guanghua School of Stomatology, Hospital of Stomatology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: YU Dong-sheng, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-83862543

**【Abstract】** Circular RNAs (circRNAs) are RNAs with a covalently closed loop structure, characterized by its conservation, stability, tissue specific and ubiquity. CircRNAs can serve as miRNA ‘sponges’ to modulate the mRNA targets of miRNAs. CircRNAs can bind with RNA binding proteins and regulate the expression of some genes. The differential expression of circRNAs between pathogenic and normal tissues makes circRNAs possibly promising biomarkers for diagnosis and targets for treatment. In this article, we reviewed the research progress of circRNA and discussed its research prospects in oral diseases.

**【Key words】** Circular RNA; Tumor; Oral diseases; miRNA sponge; Biomarker

环状RNA(circular RNA)是一类具有共价闭环结构的RNA分子,最早在1976年由Sanger等<sup>[1]</sup>发现,他们观察到某些感染高等植物的类病毒是单链环状RNA分子。1979年,Hsu等<sup>[2]</sup>在电镜下观察到,HeLa细胞、猴肾CV-1细胞、中国仓鼠卵巢细胞和多头绒泡菌的总RNA提取物中存在环状RNA。之后,科学家发现丁型肝炎病毒、酵母线粒

体、小鼠睾丸中也存在环状RNA<sup>[3-5]</sup>。1993年,Cocquerelle等<sup>[6]</sup>通过PCR和测序的方法证明在人体细胞中存在环状RNA,由于当时科学水平所限,在很长一段时间内,只有少量环状RNA被发现,并被认为可能是剪接错误而产生的产物。随着二代测序技术的发展,2012年,Salzman等<sup>[7-8]</sup>发现并证明环状RNA是人类细胞基因表达的一个普遍现象,而非错误剪接的产物。这个结论进一步在人,小鼠,线虫等生物中被证实<sup>[9]</sup>,从此环状RNA的研究呈爆发式增长。研究者发现环状RNA广泛存在,序列保守,能与小RNA(microRNA, miRNA)相互作用,发挥miRNA海绵体(sponge)的功能<sup>[10]</sup>。它也能与RNA结合蛋白结合,参与转录后调控<sup>[11]</sup>。越

**【收稿日期】** 2016-09-30; **【修回日期】** 2016-10-13

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81272554、81472526);广东省科技计划项目(2016A020216007)

**【作者简介】** 曾秉辉,在读博士生,Email: zengbh@mail3.sysu.edu.cn

**【通讯作者】** 余东升,主任医师,博士,Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn

来越多的研究证明环状RNA与发育、肿瘤、全身系统疾病相关联,从而具备运用于疾病诊断和治疗的潜能;这些研究成果在口腔病领域也具有深刻的指导意义和研究运用前景。

## 1 环状RNA的产生及降解

### 1.1 环状RNA的产生机制

Jeck等<sup>[12]</sup>提出,环状RNA的产生可能通过套索驱动环化(lariat-driven circularization)或者内含子配对驱动环化(intron-pairing-driven circularization)两种机制。套索驱动环化由经典的外显子跳读(canonical exon skipping)引起,被跳读的外显子和内含子形成套索,内含子逐步被剪切,外显子成环<sup>[13]</sup>。内含子配对驱动的环化的前提条件是成环的外显子两侧有互补配对序列,如Alu原件<sup>[14]</sup>。通过互补配对,成环外显子的剪接供体与其前面的剪接受体靠近,形成直接反向剪接(direct backsplice)<sup>[12, 15]</sup>。Zhang等<sup>[16]</sup>研究表明,当环化的外显子上下游有多个Alu原件时,他们能竞争性配对,出现可变化环化(alternative circularization)现象,使同一个基因位点能产生多个不同的环状RNA。然而,并非所有内含子重复序列都促进环化,有时重复序列间形成稳定的发夹结构会阻碍环状RNA的生成<sup>[14]</sup>。除了Alu原件这样的重复序列,内含子中非重复的互补序列(nonrepetitive complementary sequence)也能促进外显子环化<sup>[16]</sup>。

和线性RNA的产生一样,环状RNA的产生也需要经典的剪切位点(canonical splice sites),当经典的剪切位点突变后,野生型的环状RNA环化效率降低或无法生成;潜在的剪切位点可能会被启用<sup>[17]</sup>,这些潜在剪切位点在一定程度上丰富了环状RNA的种类,但目前仍不知道由此产生的新的环状RNA是否具有功能。某些RNA结合蛋白能影响环状RNA的合成。震动蛋白(quaking, QKI)是一种能影响mRNA剪接的蛋白,研究表明,在人类上皮细胞-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的过程中,超过1/3的环状RNA是由QKI调控的<sup>[18]</sup>。在内含子配对驱动的环化中,RNA编辑酶(RNA-editing enzyme)ADAR通过“溶解”互补配对的内含子序列,能拮抗环状RNA的产生<sup>[15]</sup>。

### 1.2 环状RNA的降解机制

环状RNA的降解机制目前所知甚少。由于其环状结构对核酸外切酶不敏感,因而比较稳定<sup>[12]</sup>。在神经元等长寿命的细胞当中,环状RNA比例升

高<sup>[19]</sup>。在转录组降解的血小板中,环状RNA与线性RNA的比例达到相应核组织的12.7倍<sup>[20]</sup>。Hansen等<sup>[21]</sup>报道,在Ago2存在时,环状RNA Cdr1as可以被miR-671降解,其余环状RNA降解的方式尚不清楚。Lasda等<sup>[22]</sup>研究显示,环状RNA在外泌体(exosome)中富集,并被释放到细胞外,这可能是细胞清除环状RNA的一种方式。

## 2 环状RNA的特点

环状RNA具有以下特点:①序列高度保守,尤其是miRNA应答元件(miRNA response element)序列<sup>[23]</sup>,提示环状RNA具有重要功能;②对RNA外切酶不敏感,比线性RNA稳定<sup>[20]</sup>;③部分环状RNA表达量与同一基因线性RNA的表达量相当<sup>[7, 12]</sup>;④广泛存在于真核生物的各种细胞<sup>[9]</sup>;⑤具有组织特异性<sup>[8]</sup>;⑥细胞质的分布比细胞核多<sup>[12]</sup>。

## 3 环状RNA的功能

2011年,哈佛医学院Salmena等<sup>[24]</sup>提出竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)假说,认为信使RNA(messenger RNA),假基因(pseudogene)和长链非编码RNA(long noncoding RNA)能通过miRNA应答元件竞争性结合miRNA,从而精确调控转录组。绝大部分环状RNA是长链非编码RNA,能竞争性结合miRNA,起到海绵体的作用;同时也能竞争性与RNA结合蛋白结合,调控基因翻译水平。

### 3.1 miRNA海绵体的作用

许多环状RNA具有miRNA应答元件,能结合相应的miRNA。生物信息学分析表明,环状RNA在miRNA应答元件位点的SNP密度明显低于随机位点,这提示环状RNA的miRNA应答元件是具有功能的<sup>[23]</sup>。最典型的例子是环状RNA CDR1as,它具有63个保守的miR-7结合位点,能有效地竞争性结合并下调miR-7<sup>[9]</sup>,而miR-7的下调与包括舌鳞癌在内的全身多处肿瘤相关联<sup>[25]</sup>;CDR1as通过miR-7对胰岛素的分泌、心肌梗死等过程也能产生影响<sup>[26-27]</sup>。特异性表达于睾丸的环状RNA Sry,则被推测含有16个miR-138的结合位点,能有效地敲低miR-138,调控下游基因的表达<sup>[10]</sup>。

有少数学者表达了不同的意见。如Guo等<sup>[28]</sup>的实验结果提示,绝大部分环状RNA都只有极低的丰度,环化外显子区域也没有结合更多Ago2蛋白,因而可能不具有miRNA海绵体的功能。但目前越来

越多的环状RNA都被证实具有miRNA海绵体功能,从而参与各项生理、病理过程<sup>[29-31]</sup>。

### 3.2 与RNA结合蛋白相互作用

环状RNA CDR1as能稳定地和AGO蛋白(Argonaute protein)结合,从而使AGO蛋白被隔绝<sup>[9]</sup>。环状RNA Mbl可以和盲肌(muscleblind)蛋白结合,从而调控盲肌蛋白的表达水平<sup>[32]</sup>。环状Foxo3能与细胞周期蛋白CDK2(cyclin-dependent kinase 2)、p21(cyclin-dependent kinase inhibitor 1)形成一个三元复合物,此复合物的形成使得CDK2不能与cyclin A、cyclin E相互作用,阻碍细胞周期的进行<sup>[33]</sup>。

### 3.3 调控亲源基因的转录

大部分环状RNA都是由外显子环化而来;但有些环状RNA环化的外显子间保留有内含子,称为外显子-内含子环状RNA(exon-intron circRNA, EIciRNA)<sup>[34]</sup>;还有一些环状RNA完全由内含子环化形成,称为内含子环状RNA(circular intronic RNA, ciRNA)<sup>[35]</sup>。EIciRNA主要定位于细胞核,能和U1小核核糖核蛋白相互作用,促进其亲源性基因的转录<sup>[34]</sup>;ciRNA在细胞核富集,敲低ciRNA会导致其亲源性基因表达的降低<sup>[35]</sup>。

### 3.4 作为疾病标志物

环状RNA对RNA酶不敏感,不易被降解<sup>[20, 36]</sup>,因而具备作为疾病标志物的前提条件。研究表明,细胞内的环状RNA能进入外泌体并被分泌出细胞,在唾液、血液中都检测出环状RNA<sup>[22, 37]</sup>。在血小板中,由于线性RNA的降解,环状RNA得到富集<sup>[20]</sup>。在血清外泌体中,可以检测到超过1000种环状RNA,且利用这些环状RNA可以区分结肠癌病人和健康个体<sup>[38]</sup>。has\_circ\_0001649在肝细胞癌中低表达,其表达量和肿瘤大小相关联<sup>[39]</sup>。has\_circ\_002059在胃癌组织中显著低表达,其表达量在同一患者手术前的血浆中低于手术后的血浆,has\_circ\_002059的表达水平还和远处转移、TNM分期相关联<sup>[40]</sup>。这些数据提示环状RNA可能可以作为一种新的疾病标志物。

## 4 环状RNA在疾病、发育的作用

### 4.1 环状RNA与肿瘤

miRNA在肿瘤的发生发展过程中有重要作用;某些环状RNA表达量高、稳定性高、具有miRNA应答元件,能作为内源竞争性RNA,通过miRNA对肿瘤的各方面产生影响。研究表明,环状RNA CDR1as高表达于肝细胞癌(hepatocellular

carcinoma, HCC)组织,miR-7低表达于HCC组织;敲低CDR1as能抑制HCC细胞的增殖和侵袭,此效应是通过靶向miR-7实现的<sup>[41]</sup>。环状RNA Foxo3通过靶向8种miRNA,能上调mRNA Foxo3的表达,从而抑制癌细胞的增殖和存活<sup>[42]</sup>。环状HIPK3是一种丰度很高的环状RNA,在HuH-7、HCT-116和HeLa 3个人类肿瘤细胞系中的实验表明,敲低环状HIPK3能显著抑制肿瘤细胞生长;荧光素酶实验显示环状HIPK3具有18个潜在的miR结合位点,能结合9种miRNA,这些miRNA均具有抑制细胞生长的功能的<sup>[43]</sup>。环状ITCH在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的表达量比癌旁组织低,环状ITCH可激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,促进ESCC的增殖<sup>[44]</sup>。在结直肠癌中,环状ITCH的这些作用也被证实<sup>[36]</sup>。环状RNA has\_circ\_001569能结合miR-145,进而上调E2F5, BAG4和FMNL2,从而促进结直肠癌细胞的增殖和侵袭<sup>[45]</sup>。在膀胱癌中,环状TCF25高表达,它能下调miR-103a-3p和miR-107,上调CDK6的表达,促进细胞增殖和迁移<sup>[46]</sup>。Guarnerio等<sup>[47]</sup>对急性骨髓性白血病的研究表明,肿瘤相关的染色体易位产生融合环状RNA,并且这些融合环状RNA能促进肿瘤细胞活力并产生对治疗的抵抗性。

### 4.2 环状RNA与其他疾病

Liu等<sup>[48]</sup>检测骨关节炎的软骨和正常软骨中环状RNA的表达,发现71种环状RNA具有显著的差异表达;进而发现环状RNA CER能竞争性结合miR-136,上调MMP13的表达量,从而促进软骨外基质降解,引发骨关节炎。miR-7高表达在转基因小鼠的胰岛细胞中引起糖尿病,CDR1as结合miR-7,显著增加胰岛素的分泌量和含量<sup>[49]</sup>。CDR1as/miR-7下游的MYRIP能调控胰岛素颗粒的分泌;另一个CDR1as/miR-7的靶点PAX6能增加胰岛素的转录<sup>[49]</sup>。环状RNA Foxo3在老年病人和小鼠的心脏组织中高表达,并和细胞衰老的标志物相关联;沉默环状RNA Foxo3能抑制小鼠胚胎纤维母细胞的衰老,而过表达环状Foxo3能介导细胞衰老<sup>[50]</sup>。

### 4.3 环状RNA与发育

Dang等<sup>[51]</sup>对人类植入前胚胎(pre-implantation embryo)进行环状RNA测序,鉴定出10 032种新的环状RNA;其中大部分环状RNA都是发育阶段特异并动态调控的,这提示环状RNA在胚胎发育中可能有独特而重要的功能。对不同发育时期的胚

胎猪脑的环状RNA的研究显示,在猪脑的发育过程中,来源于2 195个基因的4 634种环状RNA在不同的时间段有差异表达;原位杂交结果显示,在猪脑不同的位置环状RNA的表达量也有差异<sup>[52]</sup>。

## 5 环状RNA的研究方法

### 5.1 定位、表达量分析及过表达/敲低载体的构建

对环状RNA可以用RNA-荧光原位杂交(RNA-fluorescence in situ hybridization, RNA-FISH)、实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)、RNA印迹(northern blot)或者生物素偶联环状RNA捕获(biotin-coupled circRNA capture)等技术进行定位或表达量分析研究,但应注意设计的引物或探针应是环状RNA特异的发散引物(divergent primer)<sup>[9, 43]</sup>。环状RNA还可以通过环状RNA芯片或者环状RNA测序进行表达量研究<sup>[43, 46]</sup>。

由前文所述环状RNA的合成机制可知,在需环化的外显子上下游插入反向互补序列,将此片段构建到表达载体,转染到目标细胞中,可实现目标环状RNA的过表达<sup>[27]</sup>。环状RNA的敲低可通过针对环状RNA反向剪接位点的特异性小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)来实现<sup>[12, 43]</sup>。

### 5.2 环状RNA数据库的运用

目前发现的环状RNA已超过十万种,有专门的数据库可以检索,并预测它们与miRNA、RNA结合蛋白的相互作用。circBase(<http://circrna.org/>)收录了包括人,小鼠,线虫等物种的环状RNA,能查询环状RNA的基本信息。deepBase v2.0(<http://rna.sysu.edu.cn/deepBase/>)可以查询15个细胞系中环状RNA的表达量。starBase v2.0(<http://starbase.sysu.edu.cn/mirCircRNA.php>)可以预测环状RNA和miRNA的相互作用。Circular RNA Interactome(<http://circinteractome.nia.nih.gov/>)可以预测miRNA靶点,还可以预测环状RNA和RNA结合蛋白的相互作用。

## 6 环状RNA在口腔疾病中的研究前景

目前直接研究环状RNA与口腔疾病的文献较少,但miRNA已被证实有重要作用<sup>[53]</sup>,因此,环状RNA很可能通过miRNA海绵体的作用对口腔疾病产生重要影响。口腔肿瘤和全身其他部位的肿瘤有着相似的分子机制,环状RNA在其他部位肿瘤的研究成果可能也能在口腔肿瘤中证实。例如,跟口腔癌相关的miR-7、

miR-193a可以被环状RNA CDR1as、环状HIPK3调控<sup>[41, 43, 54]</sup>。MMP13的高表达是颞下颌关节病的原因之一<sup>[55]</sup>,由于环状RNA CER能调控MMP13的表达量<sup>[48]</sup>,因而我们推测环状RNA CER在颞下颌关节病中也有重要作用。环状RNA对胚胎发育的调控,已有初步的证据<sup>[51-52]</sup>,唇腭裂、颌面畸形、先天缺牙等口腔发育遗传性疾病是否也有环状RNA的参与仍不得而知。环状RNA在神经系统中有富集<sup>[19]</sup>,三叉神经痛等面部神经疾病可能会有环状RNA的改变参与其中。

## 参考文献

- [1] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(11): 3852-3856.
- [2] Hsu MT, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells[J]. Nature, 1979, 280(5720): 339-340.
- [3] Kos A, Dijkema R, Amberg AC, et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA[J]. Nature, 1986, 323(6088): 558-560.
- [4] Amberg AC, Van Ommen GJ, Grivell LA, et al. Some yeast mitochondrial RNAs are circular[J]. Cell, 1980, 19(2): 313-319.
- [5] Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis[J]. Cell, 1993, 73(5): 1019-1030.
- [6] Cocquerelle C, Mascrez B, Hetuin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. FASEB J, 1993, 7(1): 155-160.
- [7] Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(2): e30733[2016-09-01].<http://pubmedcentralcanada.ca/articlerender.cgi?accid=PMC3270023>.
- [8] Salzman J, Chen RE, Olsen MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. Plos Genetics, 2013, 9(9): 119-129.
- [9] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.
- [10] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. Nature, 2013, 495(7441): 384-388.
- [11] Dudekulay DB, Panda AC, Grammatikakis I, et al. CircInteractome: a web tool for exploring circular RNAs and their interacting proteins and microRNAs[J]. RNA Biology, 2016, 13(1): 34-42.
- [12] 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.
- [13] Barrett SP, Wang PL, Salzman J. Circular RNA biogenesis can proceed through an exon-containing lariat precursor[J/OL]. Elife, 2015, 4: e7540[2016-09-01].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- 26057830?dopt=Abstract.
- [14] Liang D, Wilusz JE. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(20): 2233-2247.
- [15] 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.
- [16] Zhang X, Wang H, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated Exon Circularization[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 134-147.
- [17] Starke S, Jost I, Rossbach O, et al. Exon circularization requires canonical splice signals[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(1): 103-111.
- [18] Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1125-1134.
- [19] Chen W, Schuman E. Circular RNAs in brain and other tissues: a functional enigma[J]. *Trends in Neurosciences*, 2016, 39(9): 597-604.
- [20] 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): 1-11.
- [21] Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA[J]. *EMBO J*, 2011, 30(21): 4414-4422.
- [22] Lasda E, Parker R. Circular RNAs Co-Precipitate with extracellular vesicles: A possible mechanism for circRNA Clearance[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e148407[2016-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848835>.
- [23] Thomas LF, Saetrom P. Circular RNAs are depleted of polymorphisms at microRNA binding sites[J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(16): 2243-2246.
- [24] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [25] Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2669-2674.
- [26] Xu H, Guo S, Li W, et al. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12453.
- [27] Geng HH, Li R, Su YM, 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.
- [28] Guo JU, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs[J]. *Genome Biology*, 2014, 15(7): 1-14.
- [29] Kulcheski FR, Christoff AP, Margis R. Circular RNAs are miRNA sponges and can be used as a new class of biomarker[J]. *J Biotechnol*, 2016, 23(8): 42-51.
- [30] Qu S, Zhong Y, Shang R, et al. The emerging landscape of circular RNA in life processes[J/OL]. *RNA Biol*, 2016, 1: 1-8[2016-09-01]. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15476286.2016.1220473>.
- [31] Panda AC, Grammatikakis I, Munk R, et al. Emerging roles and context of circular RNAs[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016 [2016-09-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wrna.1386/abstract>.
- [32] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Molecular Cell*, 2014, 56(1): 55-66.
- [33] 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.
- [34] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2015, 22(3): 256-264.
- [35] Zhang Y, Zhang X, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Molecular Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- [36] Huang G, Zhu H, Shi Y, et al. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/beta-catenin pathway[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e131225[2016-09-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110611>.
- [37] Wang F, Nazarali AJ, Ji S. Circular RNAs as potential biomarkers for cancer diagnosis and therapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(6): 1167-1176.
- [38] Li Y, Zheng Q, Bao C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Research*, 2015, 25(8): 981-984.
- [39] 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.
- [40] 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(2): 132-136.
- [41] Yu L, Gong X, Sun L, et al. The circular RNA Cdr1as act as an oncogene in hepatocellular carcinoma through targeting miR-7 expression[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e158347[2016-09-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158347>.
- [42] Yang W, Du WW, Li X, et al. Foxo3 activity promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2016, 35(30): 3919-3931.
- [43] 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.
- [44] Li F, Zhang L, Li W, et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6001-6013.
- [45] Xie H, Ren X, Xin S, et al. Emerging roles of circRNA\_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26680-26691.
- [46] Zhong Z, Lv M, Chen J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circTCF25-miR-103a-3p/miR-107-CDK6 pathway in bladder carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30919.

- [47] Guarnerio J, Bezzi M, Jeong J C, et al. Oncogenic role of fusion-circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations [J]. *Cell*, 2016, 166(4): 1055-1056.
- [48] Liu Q, Zhang X, Hu X, et al. Circular RNA related to the chondrocyte ECM Regulates MMP13 expression by functioning as a MiR-136 'Sponge' in human cartilage degradation[J/OL]. *Scientific Reports*, 2016, 6(22572)[2016-09-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773870>.
- [49] Xu H, Guo S, Li W, et al. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12453.
- [50] 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/OL]. *Eur Heart J*, 2016[2016-09-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873092>.
- [51] Dang Y, Yan L, Hu B, et al. Tracing the expression of circular RNAs in human pre-implantation embryos[J]. *Genome Biology*, 2016, 17(1): 1-15.
- [52] Venø MT, Hansen TB, Venø ST, et al. Spatio-temporal regulation of circular RNA expression during porcine embryonic brain development [J]. *Genome Biology*, 2015, 16(1): 1-17.
- [53] 张贞, 赵红宇. 牙周炎与其相关微小RNA[J]. *口腔疾病防治*, 2016, 24(6): 378-380.
- [54] Chen D, Cabay RJ, Jin Y, et al. MicroRNA deregulations in head and neck squamous cell carcinomas[J/OL]. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 2013, 4(1): e2[2016-09-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886106>.
- [55] Wang M, Li S, Xie W, et al. Activation of  $\beta$ -catenin signalling leads to temporomandibular joint defects[J]. *European Cells & Materials*, 2014, 28: 223-235.

(编辑 全春天)

· 短讯 ·

## 《口腔疾病防治》获得国际期刊刊名代码

2016年11月,《口腔疾病防治》杂志获得美国国际CODEN服务部分配的国际期刊名称代码:KJFOA4。它标志着《口腔疾病防治》得到国际科技期刊界的认可。本刊从2016年第24卷第11期起,将CODEN码印刷在期刊封面右上角国际标准刊号ISSN 2096-1456和国内统一刊号CN 44-1724/R下方。

国际期刊刊名代码即CODEN码,是一种以期刊刊名的缩写为基础的代码形式,是由美国材料试验学会(ASTM)制定的科技期刊代码,全码由6位组成。CODEN码具有唯一性,是在世界范围内识别某一种期刊的国际性编码,在国际上公认并被广泛使用。国外多种文献数据库,如美国《工程索引》(EI Compendex)、《化学文摘》(CA, Chemistry Abstracts)、《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's IPD)、英国《科学文摘》(SA, INSPEC)等文献数据库,以及各国图书馆收藏部门均采用CODEN码进行文献/期刊识别。目前国内一些大型文献数据库也将CODEN码列为数据库记录中的重要字段。

因此,CODEN码KJFOA4的获得使《口腔疾病防治》在国内、外检索和引用中又增加了一个重要标识,对创建精品科技期刊、推动科技期刊走向国际化具有重要的作用和深远的影响。