

环状 RNA 在儿童常见恶性实体肿瘤中的研究进展



全文二维码 开放科学码

尉嘉斌 鹿洪亭

【摘要】 儿童恶性肿瘤是导致儿童死亡的主要原因之一,仅次于意外死亡。环状 RNA(circRNA) 是一类非编码 RNA 分子,与传统的线性 RNA 不同,circRNA 分子呈闭合环状结构,不易被 RNA 内切酶降解,表达更稳定。近年研究表明,circRNA 在儿童恶性实体肿瘤的发生、转移及侵袭中发挥着重要的作用,这预示着 circRNA 可能成为治疗儿童恶性实体肿瘤的一个新突破口。本文就目前 circRNA 在儿童恶性实体肿瘤中的研究进展进行综述。

【关键词】 circRNA; 实体肿瘤; 恶性肿瘤; 表达差异; 儿童

【中图分类号】 R726 R730.26

Research advances of circular RNAs in common pediatric malignant solid tumors. Yu Jiabin, Lu Hongting. Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao 266003, China. Corresponding author: Lu Hongting, Email: luhongting@126.com.

【Abstract】 As one of the most important causes of mortality among children only after accidental death, pediatric malignant tumor has become a major factor endangering children's health^[1-2]. Circular RNA (circRNA) is a class of non-coding RNA molecules. Unlike traditional linear RNA, circRNA molecules have a closed and stably expressed circular structure not liable to degradation by endonucleases. As demonstrated by recent studies, circRNA plays an important role in the occurrence, metastasis and invasion of malignant solid tumors in children. Thus it implied that circRNA may become a new therapeutic breakthrough for malignant solid tumors in children. This article reviews the latest research advances of circRNA in pediatric malignant solid tumors.

【Key words】 circRNA; Malignant Tumors; Solid Tumors; Differential Expression; Child

儿童恶性肿瘤严重危害儿童健康^[1,2]。circRNA 最早由 Sanger^[3]于 1976 年在 RNA 病毒中发现。随着高通量测序技术的迅速发展,Salzman^[4]在 2012 年首次通过 RNA 测序方法在人类白细胞中检测到了 80 多种 circRNA。随后,Jeck 等^[5]在人类纤维母细胞中发现了超过 25 000 种 circRNA,如此庞大的数据提示 circRNA 并不是 RNA 剪接过程中的偶然产物,而是广泛、稳定、高度保守地存在于人类细胞中。

一、circRNA 概述

(一) circRNA 分子特征

circRNA 是一类稳定的非编码 RNA 分子,大多

存在于真核细胞的细胞质中,但少部分内含子来源的 circRNA 存在于核内。传统的线性 RNA 含有 5' 末端帽子和 3' 末端 poly(A) 尾巴,但 circRNA 分子呈闭合环状结构,不含有 5' 和 3' 末端,表达更稳定,不易被核酸内切酶降解^[6]。

(二) circRNA 的分类

circRNA 大部分由外显子反向剪接形成,但也有小部分是内显子和基因间区域形成的。根据其来源分为:外显子环状 RNA(exonic circRNAs)、内含子环状 RNA(intronic circRNAs)、外显子-内含子环状 RNA(exon-intron circRNAs)等,具体形成机制尚不明确^[7-9]。除此之外,还有一种特殊类型的 circRNA,称为 tricRNA,是由前体 tRNA 剪接形成^[10]。研究发现,其表达具有年龄依赖性及组织特异性。另一种分类是根据 circRNA 与相邻编码 RNA 的位置不同,又可以将其分为以下 5 种类型。“exonic”由外显子剪切而成;“intronic”由内含子剪

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.010

基金项目:青岛市民生科技计划项目(编号:18-6-17-nsh)

作者单位:青岛大学附属医院小儿外科(山东省青岛市,266000)

通信作者:鹿洪亭,Email:luhongting@126.com

切而成;“antisense”指 circRNA 基因位点与线性 RNA 重合,由反义链转录而来;“sense overlapping”指 circRNA 与线性 RNA 转录自相同的基因位点,但不属于外显子型或内含子型;“intergenic”指 circRNA 基因位点位于已知基因外^[11,12]。

(三) circRNA 的生物学功能

1. miRNA 海绵作用 circRNA 通过碱基互补作用,像海绵一样吸附 miRNA,这种作用形式被称为 miRNA 海绵作用。2013年, *Nature* 上发文报道 *CDR1* 基因起源的 circRNA (ciRS-7) 可以结合吸附 miR-7,使 miR-7 的活性降低,间接上调 miR-7 相关靶基因的表达^[13]。Zheng^[14] 通过试验发现 circHIPK3 可直接结合 miR-124 并抑制其活性。近年来,大量研究证实 circRNA 的 miRNA 海绵作用在多种组织及细胞系中普遍存在。由于 circRNA 结构稳定,在机体内 miRNA 的吸附能力要强于线性 RNA。

2. 转录调控 转录调控是 circRNA 一个重要的功能。为了研究 circRNA 对转录机制的调控, Li 等^[9] 采用交联免疫沉淀法在 HeLa 细胞中鉴定出 111 个与 RNA 聚合酶 II 相互作用的 circRNA,并对其中的 circEIF3J 和 circPAIP2 进行功能实验,结果发现在 HeLa 及 HEK293 细胞中敲除 circEIF3J 和 circPAIP2,可降低亲本基因 *EIF3J* 和 *PAIP2* 的 mRNA 水平。再如,在小鼠中 *Fmn* 基因是肢体发育所必需的。外显子 circRNA 是通过反向剪接从 *Fmn* 基因转录产生的。缺乏这种剪接受体的小鼠不能检测到外显子 circRNA 的表达,虽有正常的肢体发育,但会出现一种不完全穿透性肾发育不全表型^[15]。circRNA 通过阻断翻译的起始位点,进而减少蛋白质的表达。

3. 与 RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 相互作用 研究发现 circRNA 可以与 RBP 直接结合形成 RNA 蛋白复合物,对 RBP 起调节作用或者通过部分碱基互补配对直接作用于靶基因,也可通过 RNA 介导间接与蛋白质发生关联,影响蛋白质功能^[16]。例如, circRNA 可以稳定地与 AGO 蛋白和 RNA 聚合酶 II 结合,通过加强其功能进而提高基因转录水平。也有人提出, circRNA 可作为靶向元件,同时与 RNA 结合蛋白及与其互补的 RNA 或 DNA 序列结合^[7]。剪接因子 MBL 就是一种 RBP,在人类和果蝇中可结合其亲本基因的第二外显子促进其环化形成 circMBL。circMBL 能与 MBL 结合,降低 MBL 有效浓度,减少 circMBL 生成^[17]。

4. 参与蛋白质翻译 部分 circRNA 可以编码

蛋白质。存在于哺乳动物细胞中的肝炎 δ 因子就是一种由 circRNA 编码的蛋白质^[18]。研究发现,人骨肉瘤细胞 U2OS 内的 circRNA 具有蛋白质翻译功能,但效率较低^[19]。Legnini 等^[20] 报道, circ-ZNF609 与多聚核糖体结合,通过不依赖 5' 端帽子结构的方式和剪接依赖两种形式参与蛋白质的转录和翻译。

二、circRNA 与儿童常见恶性实体肿瘤

1. 骨肉瘤 骨肉瘤 (osteosarcoma) 也叫成骨肉瘤,在小儿骨恶性肿瘤中最多见,约占所有小儿肿瘤的 5%。有研究发现, circRNA_100876 的下调可显著抑制骨肉瘤细胞的生长^[21]。Liu 等^[22] 通过基因芯片分析发现, hsa_circRNA_103801 在骨肉瘤细胞株和组织中表达均上调,而 hsa_circRNA_104980 则下调。功能实验发现 hsa_circRNA_103801 参与 HIF-1、VEGF、血管再生通路、RAP1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路;而 hsa_circRNA_104980 与紧密结合途径有关。Wu 等^[23] 研究发现, circTAD2A 在骨肉瘤组织和细胞系中的表达显著增加, circTAD2A 通过“吸附” mi-203a-3p 和 *CREB3* (与骨肉瘤相关的致癌基因) 促进骨肉瘤的发生及转移,这提示 circTAD2A-miR-203a-3p/*CREB3* 可以作为治疗骨肉瘤的新靶点。越来越多的数据表明, circRNA 与骨肉瘤的发生和发展呈正相关。例如, circRNALRP6 通过对 KLF2 和 APC 水平的负面影响而促进骨肉瘤的发生^[24]。 circRNA_100876 通过吸附 miRNA-136 抑制骨肉瘤细胞增殖^[21]。 circ_0000285 通过“海绵” miRNA-599 促进骨肉瘤的进展^[25]。

2. 肝母细胞瘤 肝母细胞瘤 (hepatoblastoma) 是一种恶性胚胎肿瘤,是儿童肝脏肿瘤常见类型之一。Liu 等^[26] 分别取肝母细胞瘤和邻近的癌旁组织,通过基因测序检测出两样本之间表达差异的 circRNA。其中,肝母细胞瘤组织中 circ_0015756 的表达显著上调。经功能实验发现, circ_0015756 充当 miR-1250-3p 海绵来调节肝母细胞瘤细胞功能。 circ_0015756 沉默可降低肝母细胞瘤细胞活力、增殖能力和体外侵袭能力。其团队还测定了 circ_0015756 在肝母细胞瘤患者外周血中的表达情况,结果显示其表达水平显著增加。Zhen 等^[27] 也在 64 例肝切除患者肝母细胞瘤组织与正常肝组织的比较中发现, circHMGCS1 在肝母细胞瘤组织中显著上调, circHMGCS1 通过“海绵” miR-503-5p 调节 IGF2 和 IGF1R 的表达,并影响下游 PI3K-Akt 信号通路,调节肝母细胞瘤的细胞增殖和谷氨酰胺降解。这提示 circHMGCS1 对于肝母细胞瘤来说可能成为一

种有前景的治疗靶点和预后标志。

3. 神经母细胞瘤 神经母细胞瘤(neuroblastoma)是儿童最常见的颅外肿瘤,属于神经内分泌性肿瘤,可以起源于交感神经系统的任意神经脊部位。Chen等^[16]发现 circAGO2 在神经母细胞瘤组织和细胞系中的表达水平上调,他们推测 circAGO2 可能与癌细胞的生长、侵袭和转移有关。最终他们通过实验证明了 circAGO2 与癌细胞中的 HuR 相互作用并激活 HuR 蛋白,通过促进 AGO2-miRNA 复合物的 HuR 抑制功能,使 AGO2-miRNA 介导的基因沉默受到抑制,使目标基因表达增加,从而促进肿瘤的发生和侵袭。这说明 circAGO2 可能会为神经母细胞瘤的诊断提供新的思路。该团队进一步探讨了 circAGO2 敲除对荷瘤裸鼠转移瘤生长和存活的治疗效果。在癌症转移的治疗实验中,敲除的裸鼠存活概率提高。虽然目前仅仅停留在实验阶段,但仍提示 circRNA 对神经母细胞瘤的预后有着重要的作用。Li等^[28]通过实验研究发现,由致癌基因 *CUX1* 产生的含内含子的环状 RNA (circ-*CUX1*) 在神经母细胞瘤的发生和侵袭中有重要作用。上调的 circ-*CUX1* 通过与 *EWSR1* 结合并促进其与 *MYC* 相关的锌指蛋白的相互作用,促进神经母细胞瘤的有氧糖酵解和生长过程,并增加其侵袭性。

4. 血管瘤 血管瘤(hemangioma)是由胚胎期间成血管细胞增生而形成的常见于皮肤和软组织内的先天性良性肿瘤或血管畸形,多见于婴儿出生时或出生后不久。Fu等^[29]首次对婴儿血管瘤内的 circRNA 进行了分析,检测出具有差异性表达的 circRNA,同时鉴定出 234 条上调和 374 条下调的 circRNA。其中,明显上调的是 hsa_circ_100933 和 hsa_circ_100709,下调的是 hsa_circ_104310。Li^[30]从 3 例患儿身上获得增殖毛细血管瘤和与之匹配的正常皮肤组织,通过 qRT-PCR 发现 249 个表达差异的 circRNA,与匹配的正常皮肤对照相比,在血管瘤组织中有 124 个上调和 125 个下调的 circRNA。hsa_circRNA_001885 和 hsa_circRNA_006612 在血管瘤组织中的表达分别是正常皮肤的 12.33 倍和 7.13 倍。他们还通过 GO 和 KEGG 途径分析差异表达的 circRNA 的来源基因,GO 结果显示,发生差异表达的 circRNA 来源基因主要参与细胞成分的发生、蛋白质结合。KEGG 途径分析则显示,存在差异表达的 circRNA 起源基因与细胞间信息交流的方式有关。

5. 横纹肌肉瘤 横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是儿童软组织肉瘤中最常见的一种,是起源于

横纹肌细胞或向横纹肌细胞分化的一种恶性肿瘤。Rossi等^[31]通过研究 circ-ZNF609 在儿童横纹肌肉瘤中的表达和功能,加深了 circ-ZNF609 在细胞周期调控中作用的认识。他们不仅发现 circ-ZNF609 主要在胚胎型和肺泡型横纹肌肉瘤活检中被上调,还发现在胚胎型横纹肌肉瘤衍生的细胞系中,基因敲除 circ-ZNF609 导致 p-Akt 蛋白水平显著下降,该蛋白在细胞周期中发挥着重要作用。其原理大致为 circ-ZNF609 通过对抗 p-Akt 蛋白酶体依赖性降解作用,从而作为与细胞增殖相关的途径的新调节剂。此外,Rossi等通过对 circ-ZNF609 缺失的人原发性成肌细胞进行 RNA 序列分析,发现 circ-ZNF609 使得细胞周期相关基因下调和天然免疫基因上调,说明 circ-ZNF609 与横纹肌肉瘤细胞增殖存在密切联系。

三、小结

随着新一代高通量测序和生物技术的发展,越来越多的学者开始从不同角度深入地研究 circRNA,由于 circRNA 的结构特异、高度保守、在细胞中含量丰富等特点,已经成为分子生物学领域的研究热点。其中,circRNA 与肿瘤的关系不容忽视。大量研究表明 circRNA 在肿瘤的发生、增殖、转移和侵袭等方面都扮演着举足轻重的角色,不过 circRNA 在儿童恶性实体肿瘤领域中的文献报道比较少。虽然 circRNA 已被确定的功能尚不完全清楚,但随着对 circRNA 的进一步研究,更多在儿童肿瘤中差异表达的 circRNA 将被发现,未来将在诊断、治疗、疾病预后中发挥越来越重要的作用。

参考文献

- 1 Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36 (4): 277-285. DOI: 10.1186/1476-069X-10-S1-S8.
- 2 鲍萍萍,郑莹,金凤. 儿童恶性肿瘤的环境危险因素研究进展[J]. *环境与职业医学*, 2008, 25 (2): 190-194. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3617.2008.02.024.
Bao PP, Zheng Y, Jin F. Research advances of environmental risk factors of childhood cancers [J]. *J Environ Occup Med*, 2008, 25 (2): 190-194. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3617.2008.02.024.
- 3 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. DOI: 10.1073/pnas.

73. 11. 3852.
- 4 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]. *PLoS One*, 2012, 7 (2) : e30733. DOI:10.1371/journal.pone.0030733.
 - 5 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. DOI: 10.1261/rna.035667.112.
 - 6 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs [J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32 (5) : 453–461. DOI:10.1038/nbt.2890.
 - 7 Chen B, Huang SL. Circular RNA: An emerging non-coding RNA as a regulator and biomarker in cancer [J]. *Cancer Letters*, 2018, 418: 41–50. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.011.
 - 8 Huang C, Shan G. What happens at or after the transcription—Insights into circRNA biogenesis and function [J]. *Transcription*, 2015, 6 (4) : 61–64. DOI: 10.1080/21541264.2015.1071301.
 - 9 Li ZY, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22 (3) : 256–264. DOI: 10.1038/nsmb.2959.
 - 10 Lu Z, Filonov GS, Noto JJ, et al. Metazoan tRNA introns generate stable circular RNAs in vivo [J]. *RNA*, 2015; rna.052944. 115. DOI:10.1261/rna.052944.115.
 - 11 Liu J, Liu T, Wang X, et al. Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure [J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16 (1) : 58. DOI: 10.1186/s12943-017-0630-y.
 - 12 Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs [J]. *RNA*, 2015, 21 (2) : 172–179. DOI: 10.1261/rna.048272.114.
 - 13 Memczak S, Jens M, Elefimioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495 (7441) : 333–338. DOI: 10.1038/nature11928.
 - 14 Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs [J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 11215. DOI: 10.1038/ncomms11215.
 - 15 Chao CW, Chan DC, Kuo A, et al. The mouse formin (Fmn) gene: abundant circular RNA transcripts and gene-targeted deletion analysis [J]. *Molecular Medicine*, 1998, 4 (9) : 614. DOI: 10.1006/mgme.1998.2741.
 - 16 Chen Y, Yang F, Fang E, et al. Circular RNA circAGO2 drives cancer progression through facilitating HuR-repressed functions of AGO2-miRNA complexes [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26 (7) : 1346–1364. DOI: 10.1038/s41418-018-0220-6.
 - 17 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti N, et al. CircRNA Biogenesis Competes with Pre-mRNA Splicing [J]. *Molecular Cell*, 2014, 56 (1) : 55–66. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019.
 - 18 Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, et al. The hepatitis delta (δ) virus possesses a circular RNA [J]. *Nature*, 1986, 323 (6088) : 558–560. DOI: 10.1038/323558a0.
 - 19 Guo JU, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs [J]. *Genome Biol*, 2014, 15 (7) : 409. DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z.
 - 20 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 Is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis [J]. *Molecular Cell*, 2017, 66 (1) : 22–37. e9. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017.
 - 21 Jin J, Chen A, Qiu W, et al. Dysregulated circRNA_100876 suppresses proliferation of osteosarcoma cancer cells by targeting microRNA-136 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (9) : 15678. DOI: 10.1002/jcb.28837.
 - 22 Liu W, Zhang J, Zou C, et al. Microarray expression profile and functional analysis of circular RNAs in osteosarcoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (3) : 969–985. DOI: 10.1159/000481650.
 - 23 Wu Y, Xie Z, Chen J, et al. Circular RNA circTADA2A promotes osteosarcoma progression and metastasis by sponging miR-203a-3p and regulating CREB3 expression [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1) : 73. DOI: 10.1186/s12943-019-1007-1.
 - 24 Zheng S, Qian Z, Jiang F, et al. CircRNA LRP6 promotes the development of osteosarcoma negatively regulating KLF2 and APC levels [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (7) : 4126–4138.
 - 25 Zhang ZC, Pu FF, Wang BC, et al. Hsa_circ_0000285 functions as a competitive endogenous RNA to promote osteosarcoma progression by sponging hsa-miRNA-599 [J]. *Gene Ther*, 2020, 27 (5) : 186–195. DOI: 10.1038/s41434-019-0112-5.
 - 26 Liu BH, Zhang BB, Liu XQ, et al. Expression profiling identifies Circular RNA signature in hepatoblastoma [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 45 (2) : 706–719. DOI: 10.1159/000487163.
 - 27 Zhen N, Gu S, Ma J, et al. CircHMGCS1 promotes hepatoblastoma cell proliferation by regulating the IGF Signaling Pathway and Glutaminolysis [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (3) : 900–919. DOI: 10.7150/thno.29515.

(下转第1031页)

- 14 Wang W, Ge Y, Wang Z, et al. Comparing micropercutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery in treating 1–2 cm solitary renal stones in pediatric patients younger than 3 years [J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15(5): e511–e517. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.06.010.
- 15 Rashid AO, Amin SH, Al Kadum MA, et al. Mini-percutaneous nephrolithotomy for complex staghorn stones in children [J]. *Urol Int*, 2019, 102(3): 356–359. DOI: 10.1159/000499491.
- 16 Sen H, Seckiner I, Bayrak O, et al. A comparison of micro-*PERC* and retrograde intrarenal surgery results in pediatric patients with renal stones [J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(6): e611–e619. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.04.022.
- 17 Baş O, Dede O, Aydogmus Y, et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery and micro-percutaneous nephrolithotomy in moderately sized pediatric kidney stones [J]. *J Endourol*, 2016, 30(7): 765–770. DOI: 10.1089/end.2016.0043.
- 18 Sabnis RB, Ganesamoni R, Doshi A, et al. Micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) vs retrograde intrarenal surgery for the management of small renal calculi: a randomized controlled trial [J]. *BJU Int*, 2013, 112(3): 355–361. DOI: 10.1111/bju.12164.
- 19 Silay M, Tepeler A, Atis G, et al. Initial report of microperc in the treatment of pediatric nephrolithiasis [J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(7): 1578–1583. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.06.015.
- 20 Li J, Wang W, Du Y, et al. Combined use of flexible ureteroscopic lithotripsy with micro-percutaneous nephrolithotomy in pediatric multiple kidney stones [J]. *J Pediatr Urol*, 2018, 14(3): 281–e1–281–e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.03.005.
- 21 石博文, 徐科, 黄云腾. 经皮肾镜取石术在儿童肾结石中的应用及进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16(6): 617–621. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.06.021.
- 22 Shi BW, Xu K, Huang YT. Applications and advances in percutaneous nephrolithotomy for pediatric kidney stones [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16(6): 617–621. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.06.021.
- 23 Tepeler A, Akman T, Silay M, et al. Comparison of intrarenal pelvic pressure during micro-percutaneous nephrolithotomy and conventional percutaneous nephrolithotomy [J]. *Urolithiasis*, 2014, 42(3): 275–279. DOI: 10.1007/s00240-014-0646-3.
- 24 梁宗, 李晓刚, 曹国灿. 小儿与成人经皮肾镜取石术中穿刺的比较 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2015, 14(2): 130–132. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.02.014.
- 25 Liang Z, Li XG, Cao GC. Differences in time and space between children and adults via percutaneous renal access during micro-percutaneous nephrolithotomy [J]. *J Clin Ped Sur*, 2015, 14(2): 130–132. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.02.014.

(收稿日期: 2020-03-24)

本文引用格式: 卡哈尔曼·斯拉木, 赵方舟, 迪力夏提·吾麦尔, 等. 两种经皮肾镜碎石术式治疗新疆维吾尔族儿童多发性肾结石疗效的回顾性分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(11): 1026–1031. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.013.

Citing this article as: Kahrman · I, Zhao FZ, Dilxat · O, et al. Retrospective comparison of two different PCNL procedures for pediatric sporadic nephrolithiasis in Xinjiang [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(11): 1026–1031. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.013.

(上接第 1015 页)

- 28 Li HH, Yang F, Hu AP, et al. Therapeutic targeting of circ-CUX1/EWSR1/MAZ axis inhibits glycolysis and neuroblastoma progression [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(12): e10835. DOI: 10.15252/emmm.201910835.
- 29 Fu C, Lv R, Xu G, et al. Circular RNA profile of infantile hemangioma by microarray analysis [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(11): e0187581. DOI: 10.1371/journal.pone.0187581.
- 30 Jun L, Qian L, Ling C, et al. Expression profile of circular RNAs in infantile hemangioma detected by RNA-Seq [J]. *Medicine*, 2018, 97(21): e10882. DOI: 10.1097/MD.00000000000010882.
- 31 Rossi F, Legnini I, Megiorni F, et al. Circ-ZNF609 regulates G1-S progression in rhabdomyosarcoma [J]. *Oncogene*, 2019, 38(20): 3843–3854. DOI: 10.1038/s41388-019-0699-4.

(收稿日期: 2019-12-14)

本文引用格式: 尉嘉斌, 鹿洪亭. 环状 RNA 在儿童常见恶性实体肿瘤中的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(11): 1012–1015, 1031. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.010.

Citing this article as: Yu JB, Lu HT. Research advances of circular RNAs in common pediatric malignant solid tumors [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(11): 1012–1015, 1031. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.010.