

• 临床研究 •

基于 circRNA 芯片数据的肺癌生物信息学分析*

翟西华, 李霞, 孙秋文, 白津, 马凯[△]

221000 江苏 徐州, 徐州医科大学 医学信息与工程学院 (翟西华、马凯); 221000 江苏 徐州, 徐州医科大学附属医院 肿瘤科 (李霞); 221000 江苏 徐州, 徐州医科大学 医学影像学院 (孙秋文); 221000 江苏 徐州, 徐州医科大学 肿瘤防治研究所 (白津)

[摘要] **目的:** 环状 RNA (circRNA) 在肿瘤的发展过程中起着重要作用, 但具体作用机制并不明确。本文旨在寻找肺癌与癌旁正常组织的差异表达 circRNA 并预测与其结合的 MicroRNA (miRNA) 的靶基因。**方法:** 从基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 下载 circRNA 表达谱数据, 芯片 GSE101684 与 GSE112214 共包含 7 例肺癌患者样本与 7 例肺癌患者癌旁正常样本。首先, 利用 R 软件筛选出样本中差异表达的 circRNA; 接着, 在癌症特异性数据库 (Cancer-Specific circRNA Database, CSCD) 中找到与差异表达显著的 circRNA 结合的 miRNA; 然后, 利用 Perl 编程预测 miRNA 的靶基因; 最后, 利用生物学信息手段对靶基因进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 生物学功能富集分析与京都基因与基因组大百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析。**结果:** 共筛选出 350 个差异表达的 circRNA, 上调的 circRNA 有 169 个, 下调的 circRNA 有 181 个, 其中 hsa_circ_0039908 上调最明显。与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 共有 35 个, 对这些 miRNA 进行靶基因预测。GO 富集分析结果显示与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因主要参与肌肉组织发育、对类固醇激素的反应与细胞酰胺代谢过程的负调控等生物学过程。KEGG 富集分析结果显示与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因主要富集的信号通路有调节干细胞多能性的信号通路、FoxO 信号通路、AMPK 信号通路等。**结论:** hsa_circ_0039908 在肺癌组织中显著上调, 可能通过与其结合的 miRNA 间接调控靶基因 *SOCS7*、*BTG2* 与 *RLF* 等在肺癌中的作用。

[关键词] 肺癌; CircRNA; miRNA; 生物信息学; GEO 数据库; 靶基因

[中图分类号] R734.2; R730.231 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.004

引文格式: Zhai XH, Li X, Sun QW, et al. Bioinformatics analysis of lung cancer based on circRNA microarray data [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 475-480. [翟西华, 李霞, 孙秋文, 等. 基于 circRNA 芯片数据的肺癌生物信息学分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 475-480.]

Bioinformatics Analysis of Lung Cancer Based on CircRNA Microarray Data

Zhai Xihua, Li Xia, Sun Qiuwen, Bai Jin, Ma Kai

School of Medical Informatics Engineering, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China (Zhai Xihua, Ma Kai); Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China (Li Xia); College of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China (Sun Qiuwen); The Institute of Cancer Prevention and Treatment, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China (Bai Jin)

Corresponding author: Ma Kai, E-mail: cumtmbakai@126.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81872304).

[Abstract] **Objective:** CircRNAs play important roles in the development of tumors. However, the specific mechanism is not clear. This paper aims to find differentially expressed circRNAs between lung cancer and adjacent normal tissue and predict the target genes of miRNAs that bind to the differentially expressed circRNAs. **Methods:** CircRNA expression profiles

[收稿日期] 2020-01-06 **[修回日期]** 2020-04-24

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 81872304)

[通讯作者] [△] 马凯, E-mail: cumtmbakai@126.com

were downloaded from Gene Expression Omnibus. GSE101684 and GSE112214 totally contain 7 samples of lung cancer tissue and 7 samples of adjacent normal tissue. First, R software was used to select differentially expressed circRNAs of the sam-

ples. Besides, the miRNAs that bind to significantly differentially expressed circRNAs were found in cancer-specific circRNA database. Perl, a programming language, was then used to predict miRNA target genes. Finally, the target genes were subjected to Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results:** Among 350 differentially expressed circRNAs, 169 up-regulated circRNAs and 181 down-regulated circRNAs were screened, and hsa_circ_0039908 was up-regulated most significantly. Target genes of 35 miRNAs that bind to hsa_circ_0039908 were predicted. Results of GO enrichment analysis showed that the target genes of miRNAs combined with hsa_circ_0039908 were mainly involved in the biological processes such as development of muscle tissue, responses to steroid hormones and negative regulation of cellular amide metabolic process etc. Results of KEGG enrichment analysis showed that target genes of miRNAs combined with hsa_circ_0039908 were mainly enriched in FoxO, AMPK and signaling pathways regulating pluripotency of stem cells. **Conclusion:** Hsa_circ_0039908 is significantly up-regulated in lung cancer tissue and may indirectly regulate the role of target genes, such as SOCS7, BTG2 and RLF, through associative miRNAs.

[**Key words**] Lung cancer; CircRNA; miRNA; Bioinformatics; GEO; Target gene

肺癌是对人类生命威胁最大的恶性肿瘤之一。肺癌分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两种^[1],其中非小细胞肺癌包括腺癌、大细胞癌和鳞状细胞癌。近年来,尽管在肺癌的诊断、分类和治疗方面的研究逐步有了新的进展,但肺癌患者的总体生存率仍然很低,晚期或转移性肺癌患者的预后更差^[2]。肺癌已成为全球公共卫生的挑战。因此,进一步了解肺癌的分子机制,寻找新的治疗靶标对于肺癌的治疗非常重要^[3]。

CircRNA 是一类特殊的非编码 RNA,具有闭合环状结构,类似于长链非编码 RNA^[4],被认为是转录物异常剪接产生的环状结构中的 RNA 分子。越来越多的数据表明, circRNA 在许多生物学过程中都可以发挥重要作用。例如:细胞增殖^[5]、侵袭^[6]和分化^[7]。相关报道表明, circRNA 在肺癌、结直肠癌及肝癌等多种肿瘤中具有重要功能。Zong 等^[8]研究表明, circRNA_102231 在肺癌组织表达上调,并可能成为肺癌患者的潜在生物标志物和治疗靶标。Yao 等^[9]报道在非小细胞肺癌组织中 circRNA_100876 表达显著上调,并与淋巴结转移和肿瘤分期密切相关。Wan 等^[10]提出 circRNA-ITCH 通过抑制 Wnt/ β -catenin 途径抑制肺癌细胞的增殖。本文利用生物信息学方法分析肺癌的 circRNA 表达谱芯片,对比肺癌组织与正常组织,寻找差异表达 circRNA 并预测其潜在靶基因,为 circRNA 在肺癌中的作用机制与临床治疗提供新方向。

1 材料与方法

1.1 获取肺癌芯片数据

从美国生物技术信息中心的基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO)^[11] 中下载肺癌组织的 circRNA 芯片数据, GSE101684 包含 4 例肺癌

患者的组织样本与 4 例肺癌癌旁正常组织的样本。GSE112214 包含 3 例肺癌患者的组织样本与 3 例肺癌癌旁正常组织的样本。共有 7 例肺癌患者的组织样本(癌症组)与 7 例肺癌癌旁正常组织的样本(正常组)。

1.2 芯片数据处理

利用 Perl 脚本文件将芯片矩阵数据中安捷伦 (Agilent) 私有的 circRNA 名称转换为标准的 circRNA 标志号 (identity document, ID) (本文转化为: hsa_circ_0039908)。接着,利用 R 软件读取芯片矩阵数据,对其中 circRNA 的表达值进行 log2 对数转换^[12]。表达矩阵中相同的 circRNA 通过取平均表达值的方法合并数据。CircRNA 探针信息均通过平台文件 GPL21825 (芯片数据集的平台文件) 注释。

1.3 差异表达 circRNA

利用 R 语言中“limma”算法包对上述处理后的芯片数据进行差异表达 circRNA 的筛选。首先,对 circRNA 芯片数据进行归一化处理^[13],并在二维坐标系中绘制火山图。癌症组和正常组之间的 circRNA 表达值通过 t 检验计算 P 值, BH 法校正 P 值^[14]。差异 circRNA 的筛选条件为差异倍数 $|\log_2\text{FoldChange}| > 1$ 且校正后的 P 值 < 0.05 。根据火山图找到差异表达的 circRNAs,并展示分析结果。同时,使用 R 语言中的“pheatmap”绘图方法绘制热图,展现筛选出的 circRNA 表达量的差异性。

1.4 miRNA 靶基因预测

环状 RNA 数据库 (CircBase)^[15] 统一了成套的 circRNA,能够在基因组环境中访问、下载和浏览支持它们表达的证据。数据库中收录了人类、小鼠等多个物种的 circRNA 序列信息^[16]。根据 circRNA 的 ID 可以在该数据库中得到该 circRNA 所在的基因名称和染色体的位置, circRNA 所在的样品名以

及 fasta 碱基序列,便于寻找与 circRNA 相结合的 miRNA。

CircRNA 可通过吸附 miRNA,导致 miRNA 不能与其他线性 RNA 结合,其他线性 RNA 表达变高,从而间接调控基因的表达^[17]。根据 circBase 数据库得到的 circRNA 所在染色体的位置信息,在 CSCD 在线分析软件中,可得到 circRNA 相对应部分结合的 miRNA ID 及结合位置。利用 Perl 脚本文件在软件预测的哺乳动物 miRNA 靶基因数据库(Search for Predicted MicroRNA Targets in Mammals, TargetScan)、实验验证的 miRNA 靶基因数据库(Experimentally Validated MicroRNA-target Interactions Database, miRTarBase)与 miRNA 靶基因数据库(MicroRNA Target Prediction Database, miRDB)中进一步筛选,得到与 circRNA 结合的 miRNA 靶基因。

1.5 靶基因富集分析

首先利用 Perl 脚本文件将上述得到的 miRNA 的靶基因名转化为靶基因 ID,利用 R 软件中“Cluster Profiler”包对其靶基因分别进行基因本体论(gene ontology, GO)生物学功能富集分析与京都基

因与基因组大百科全书(Kyoto Encyclopedia for Genes and Genomes, KEGG)信号通路富集分析。GO 富集包括分子功能、生物过程与细胞组成 3 个类别^[18]。 $P < 0.05$ 为富集有统计学意义。KEGG 由系统信息、基因组信息、化学信息与健康信息四类数据库组成,利用 KEGG 数据库^[19]对差异转录本进行通路分析(结合 KEGG 注释结果),得到肺癌发展过程中关键的通路。

2 结 果

2.1 差异 circRNA 筛选

如图 1 所示,对 GSE101684 与 GSE112214 进行数据处理,聚类分析表明两组样本中 circRNA 的表达存在差异。对比癌症组与正常组筛选出 350 个差异 circRNA,其中上调的 circRNA 有 169 个,下调的 circRNA 有 181 个,如图 2 差异表达 circRNA 火山图所示。此外,如表 1 所示,在差异 circRNA 上调与下调最显著的前 10 个 circRNA 中,hsa_circ_0039908 上调最明显。

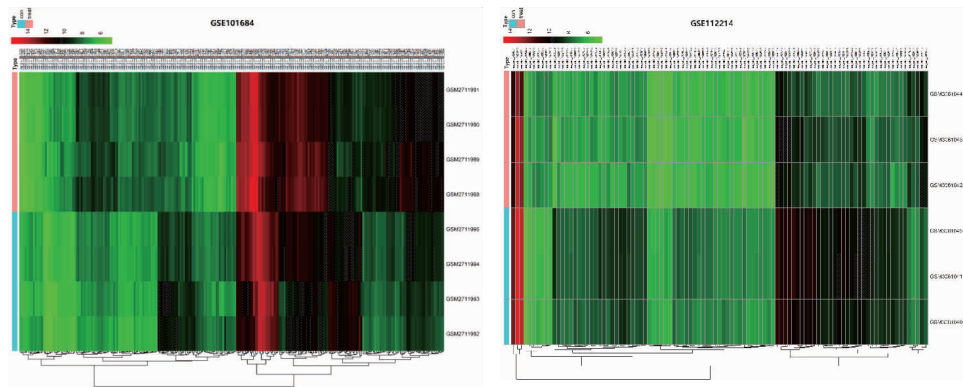


图 1 GSE101684 与 GSE112214 数据集中差异表达基因热图

Figure 1. Differentially Expressed Genes in Dataset GSE101684 and GSE112214

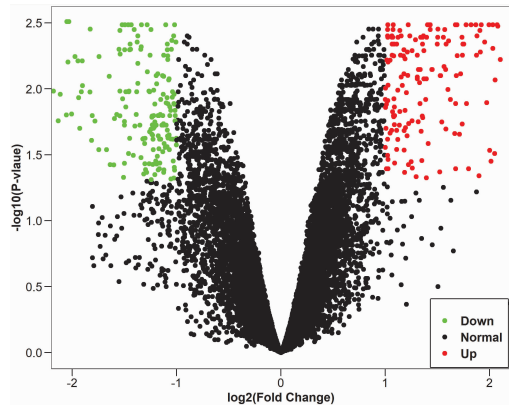


图 2 差异表达 circRNA 火山图

Figure 2. Differentially Expressed CircRNAs in the Subjects

表 1 差异最显著的上调与下调的 circRNA

Table 1. Most Significantly Up-or Down-Regulated CircRNAs in the Subjects

Circrna	Expression level	logFC	P
Hsa_circ_0039908	Up-regulated	2.828	0.011
Hsa_circ_0067301	Up-regulated	2.689	0.003
Hsa_circ_0001806	Up-regulated	2.571	0.005
Hsa_circ_0006349	Up-regulated	2.459	0.003
Hsa_circ_0080968	Up-regulated	2.408	0.003
Hsa_circ_0001955	Up-regulated	2.335	0.004
Hsa_circ_0000700	Up-regulated	2.308	0.004
Hsa_circ_0089761	Up-regulated	2.298	0.065
Hsa_circ_0031968	Up-regulated	2.284	0.005

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Circrna	Expression level	logFC	P
Hsa_circ_0050648	Up-regulated	2.249	0.007
Hsa_circ_0000317	Down-regulated	-2.626	0.016
Hsa_circ_0008234	Down-regulated	-2.450	0.006
Hsa_circ_0006677	Down-regulated	-2.378	0.016
Hsa_circ_0001947	Down-regulated	-2.293	0.012
Hsa_circ_0001946	Down-regulated	-2.235	0.011
Hsa_circ_0072305	Down-regulated	-2.180	0.004
Hsa_circ_0001320	Down-regulated	-2.134	0.025
Hsa_circ_0016123	Down-regulated	-2.114	0.038
Hsa_circ_0001640	Down-regulated	-2.056	0.018
Hsa_circ_0007386	Down-regulated	-2.051	0.005

2.2 靶基因预测结果

对上述差异最显著的 circRNA, 即 hsa_circ_

表 2 miRNA 及其靶基因

Table 2. miRNAs and Its Target Genes

MiRNA	Target genes	Number of sites
Hsa-miR-136-5p	<i>SOC57, MTMR4, ZNF148, MLS2, MTPN, FCGR3B</i>	6
Hsa-miR-3119	<i>BTG2, KIAA1143, TXNIP, SDCBP, ECHDC3, ZMAT1, ZBTB21, CCDC85C</i>	8
Hsa-miR-375	<i>RLF, ELAVL4</i>	2
Hsa-miR-4677-5p	<i>GRPEL2, SLC45A4, STX6, MB21D2, LMAN2, EIF2S1, ARHGAP21, SEC24A, ADSS, STYK1, AZIN1</i>	11
Hsa-miR-6834-3p	<i>PHAX, TM9SF3, TBL1XR1, ANP32E, NUCKS1</i>	5
Hsa-miR-6844	<i>EBNA1BP2, TAF2, PDPK1, PLCL1, HBS1L, SYNJ2BP, ARNTL, UBE2H</i>	8
Hsa-miR-599	<i>ABI2, PLXDC2</i>	2
Hsa-miR-5586-5p	<i>TNRC6B, ORC4, TRMT5, KLHL28, NR3C1, C9orf78, ZBTB18, MIER1, PLEKH01, HMG2, FOS, LRIG2</i>	12
Hsa-miR-3918	<i>SGPL1, CSDC2, SSTR3, OLFML2A, HOXA3, FLOT2, RNF44, SAMD4B, ABT1, ATG7, SURF4</i>	11
Hsa-miR-513a-5p	<i>ELOVL1, UBE2D1, USP46, DDT, ALG9, TNPO1, UBXN7, CTNND1, CCND1, AK2, SMAD4, MKLN1, BUB3, NAA20, GNG13, RBM12B</i>	16

0039908, 进一步分析。首先, 根据 hsa_circ_0039908 的 ID 信息在 CSCD 在线软件中确定与该 circRNA 结合的 miRNA。经软件分析, 共有 35 个 miRNA 与 hsa_circ_0039908 结合, 包括: hsa-miR-136-5p、hsa-miR-3119 与 hsa-miR-375 等。基于 miRDB、miRTarBase 与 TargetScan 三个数据库, 利用 Perl 脚本, 得到这 35 个 miRNA 的靶基因。表 2 所示为与 hsa_circ_0039908 结合的 35 个 miRNA 中的 10 个代表性 miRNA 及其靶基因。通过构建竞争内源性 RNA 调控网络(ceRNA regulation network, ceRNA)与进一步分析, 得到了关键的几对“circRNA-miRNA-mRNA”信息, 具体包括: “hsa_circ_0039908”-“hsa-miR-136-5p”-“*SOC57*”, “hsa_circ_0039908”-“hsa-miR-3119”-“*BTG2*”与“hsa_circ_0039908”-“hsa-miR-375”-“*RLF*”(图 3)。

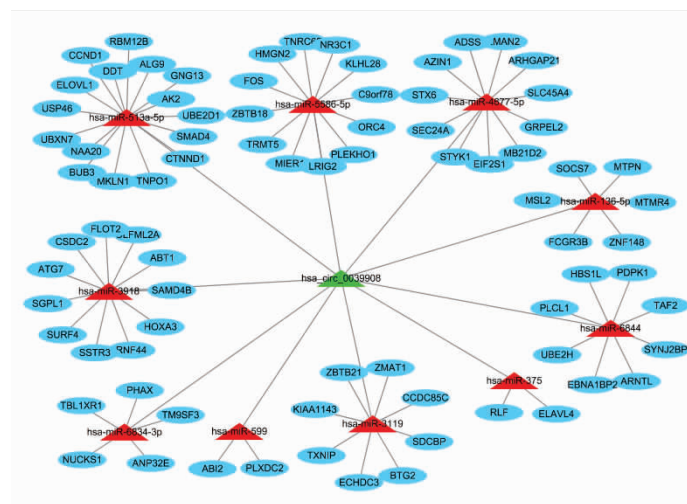


图 3 ceRNA 调控网络图

Figure 3. ceRNA Regulatory Network

2.3 靶基因 GO 富集分析

对与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因进行 GO 富集分析。如图 4 靶基因 GO 富集分析图所示,靶基因主要参与肌肉组织发育、对类固醇激素的反应和细胞酰胺代谢过程的负调控等生物学过程。

DUS2 基因与肺癌发生有关, *DUS2L* 基因由 *DUS2* 编码, 是 hsa_circ_0039908 的来源基因。*DUS2* 编码的蛋白可以通过抑制干扰素诱导的蛋白激酶来提高翻译速率。由 GO 富集结果分析图可知, hsa_circ_0039908 的靶基因主要富集于细胞质应激颗粒和蛋白激酶复合物。从而进一步说明, hsa_circ_0039908 可能影响蛋白激酶参与的生物学过程, 调控肺癌的发生发展。

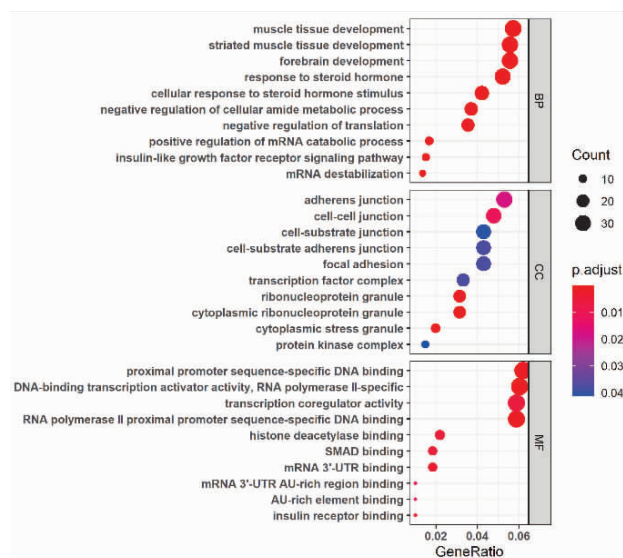


图 4 靶基因 GO 富集分析

Figure 4. GO Enrichment Analysis of the Target Genes
GO: Gene Ontology.

2.4 靶基因 KEGG 富集分析

对与 hsa_circ_0039908 结合的 miRNA 靶基因进行 KEGG 富集分析。如图 5 靶基因 KEGG 富集分析图所示,共得到 7 条 KEGG 统计结果,靶基因主要与调节干细胞多能性的信号通路、FoxO 信号通路、AMPK 信号通路和催乳素信号通路等有关。

FoxO 信号通路包含 *circ-FoxO3* 基因。实验表明, *circ-FoxO3* 在肺癌细胞中高表达。P53 充当诱导细胞周期停滞并促进由于 DNA 损伤引起的细胞凋亡修复的介质。*Circ-FoxO3* 可以促进癌基因 *MDM2* 与 p53 之间的结合, 促进 *MDM2* 诱导的 p53 泛素化和降解, 抑制 p53 的表达, 进而抑制肿瘤细胞的增殖。由此说明, hsa_circ_0039908 可以通过影响 FoxO 信号通路, 影响肺癌的进展。

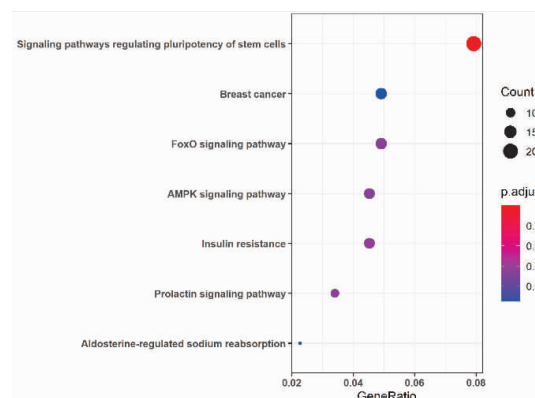


图 5 靶基因 KEGG 富集分析

Figure 5. KEGG Enrichment Analysis of the Target Genes
KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

3 讨论

传统分子生物学方法对 circRNA 数量和丰度的检测能效有限。因此, 一直以来 circRNA 被认为是异常剪切的副产物。近年随着 RNA 测序技术和生物信息学分析的发展, 通过高通量测序和生物信息学方法已经鉴定了大量的 circRNA, 同时发现 circRNA 能够间接调控基因的表达。随着基因芯片技术的发展, 越来越多地将生物信息学方法用于寻找癌症治疗靶点和诊断标志物, 以实现恶性肿瘤的诊断与治疗。研究发现大多数 circRNA 包含有 miRNA 结合位点, 能吸附 miRNA 从而调控 miRNA 的靶基因^[20]。

本研究选取 GEO 数据库的肺癌芯片数据, 包括 7 例肺癌患者样本与 7 例癌旁正常组织样本。通过比较 2 组 circRNA 表达水平, 共找出 350 个差异表达的 circRNA, 其中上调的 circRNA 有 169 个, 下调的 circRNA 有 181 个。结果显示, 与癌旁组织相比, hsa_circ_0039908 在肺癌组患者中上调最显著, 提示该基因可能在肺癌中具有特异性。

利用 miRDB、miRTarBase 与 TargetScan 三个数据库对 hsa_circ_0039908 进行 miRNA 靶基因预测。CircRNA 富含 miRNA 结合位点, 能作为 miRNA 海绵, 间接调控 miRNA 靶基因的表达。因此, 为了研究 hsa_circ_0039908 的功能, 利用“Cluster Profiler”软件包对 hsa_circ_0039908 的 miRNA 靶基因进行 GO 与 KEGG 富集分析。结果表明, 靶基因参与肌肉组织发育、对类固醇激素的反应与细胞酰胺代谢过程的负调控等生物学过程。神经酰胺^[21]与肿瘤的发生发展有密切的关系。研究表明^[22], 神经酰胺通过不同信号途径, 能促进或者抑制细胞增殖。“细胞酰胺代谢过程的负调控”是 hsa_circ_0039908 的 miRNA 靶基因参与的生物学过程。因此, hsa_circ_0039908 可能通过影响神经酰胺代谢过程, 调控肺癌的进展。

circ_0039908 的表达失常可能与癌细胞代谢异常高度相关。KEGG 富集分析结果表明,miRNA 靶基因富集的信号通路有调节干细胞多能性的信号通路、FoxO 信号通路与 AMPK 信号通路。AMPK 信号通路可以调控癌细胞自噬过程,在肺癌发生发展过程中自噬有两种作用方式,其一,“自噬”能清除细胞内有毒物质,预防肺癌;其二,“自噬”能为压力状态下的肺癌细胞提供能量,促进肺癌细胞存活。因此推测 hsa_circ_0039908 的上调可能会间接激活 AMPK 信号通路从而影响癌细胞“自噬过程”。

综上所述,利用生物信息学方法确定可能参与肺癌发生发展的 circRNA,通过 GO 与 KEGG 分析确定了细胞酰胺代谢过程的负调控、AMPK 信号通路与调节干细胞多能性的信号通路可能参与肺癌的发生发展。当前,circRNA 在癌症发展过程中的作用机制与生物学功能尚不明确。需要更多深层次的研究探索 circRNA 在肺癌中的功能机制。由于样本数据的限制,无法根据肺癌的类型,针对性地研究 circRNA 对鳞状上皮细胞癌、小细胞未分化癌、大细胞未分化癌与腺癌等的作用机制。所以本研究存在一定局限性,仍需融合更多类型数据,进一步研究 circRNA 在不同类型肺癌发生发展中的作用机制。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer[J]. Cancer, 2002, 23(1): 65-81.
- [2] Ye YT, Zhong W, Sun P, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of Salvia miltiorrhiza Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 200(37): 107-116.
- [3] Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: The predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(4): 612-623.
- [4] 成星宇, 申洪. 环状 RNA 在肺癌研究中的进展[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(1): 50-56.
- [5] Wang H, Xiao Y, Wu L, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-000911/miR-449a pathway in breast carcinogenesis[J]. Int J Oncol, 2018, 52(3): 743-754.
- [6] Zhang W, Qian S, Yang G, et al. MicroRNA-199 suppresses cell proliferation, migration and invasion by downregulating RGS17 in hepatocellular carcinoma[J]. Gene, 2018, 659(30): 22-28.
- [7] Jiang H, Zhang H, Hu X, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST inhibits cell viability and invasion by regulating miR-137/PXN axis in non-small cell lung cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 111(2): 623-631.
- [8] Zong L, Sun Q, Zhang H, et al. Increased expression of circRNA_102231 in lung cancer and its clinical significance[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102(56): 639-644.
- [9] Yao JT, Zhao SH, Liu QP, et al. Over-expression of CircRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5): 453-456.
- [10] Wan L, Zhang L, Fan K, et al. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the Wnt/ β -Catenin pathway[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(1): 1-11.
- [11] Sun G, Li Y, Peng Y, et al. Identification of differentially expressed genes and biological characteristics of colorectal cancer by integrated bioinformatics analysis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9): 15215-15224.
- [12] 龚倩倩, 宋春江, 龙秀英, 等. 恶性肿瘤相关性脑梗死的临床特点及相关危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 193-198.
- [13] Li C, Zhang H, Wang S, et al. Bioinformatics analysis in differences of RNA expression in the tendon according to anatomic outcomes in rotator cuff repair: Letter to the editor[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(13): NP30-NP30.
- [14] 秦娟, 吴艳, 朱晓荣, 等. 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者代谢相关因素与肿瘤临床特征的相关性分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(2): 99-102.
- [15] 王书鹏, 吴松, 蔡志明, 等. 前列腺癌基因表达谱芯片的生物信息学分析[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(2): 199-202.
- [16] 魏红辉, 何明骏, 牛威, 等. 抑郁症外周血 circRNA 的生物信息学分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(5): 421-425.
- [17] 郭行雅, 章瑞南, 何崇信, 等. 人环状 RNA-0046366 与肝细胞脂肪变性的相关性及其机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 713-717.
- [18] Friesner J, Assmann SM, Bastow R, et al. The next generation of training for arabidopsis researchers: Bioinformatics and quantitative biology[J]. Plant Physiol, 2017, 175(4): 1499-1509.
- [19] Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, et al. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(70): D353-D361.
- [20] Qi X, Zhang DH, Wu N, et al. ceRNA in cancer: Possible functions and clinical implications[J]. J Med Genet, 2015, 52(10): 710-718.
- [21] Liu LK, Choudhary V, Toulmay A, et al. An inducible ER-Golgi tether facilitates ceramide transport to alleviate lipotoxicity[J]. J Cell Biol, 2017, 216(1): 131-147.
- [22] Morad SAF, Cabot MC. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 13(1): 51-65.