

国老年学杂志, 2022, 42(4): 781-784.

[19] 黄烈坤, 卓奕春, 陈雪丽. 血清 MIP-2、PCT 及 IL-6 水平对心力衰竭合并肺部感染的诊断价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(6): 63-65.

[20] 陶锋, 张凯, 郑晓晖. 血清 Lp-PLA2、H-FABP 结合 UA 对急性心肌梗死急诊 PCI 术后心力衰竭的预测分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2023, 44(24): 2322-2326.

[21] 郭磊, 李立鹏, 陈素芹. 血清 GDF-15 和 Lp-PLA2 在慢性心衰不同 NYHA 分级中的变化及与心室重构的关系探讨[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(10): 1205-1208.

(收稿日期: 2025-06-09 修回日期: 2025-09-26)

• 短篇论著 •

## Circ-Sirt1 调控 miR-124/p53 轴抑制胃癌细胞增殖和转移的机制研究\*

冯翎翼, 谢茜荣, 王雨晶

成都市第三人民医院, 四川成都 610031

**摘要:**目的 探究环状 RNA Sirt1 (circ-Sirt1) 通过调控微小 RNA-124 (miR-124)/p53 轴对胃癌细胞增殖和转移的影响。方法 通过实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测 circ-Sirt1、miR-124 表达情况; 免疫组织化学染色检测 p53 表达情况。培养胃癌细胞系 AGS、HGC27、N87、SNU1 和正常胃上皮细胞 GES-1, 通过 qPCR 检测 circ-Sirt1、miR-124 的表达。对 N87 细胞进行 circ-Sirt1 过表达处理, 并分为 circ-Sirt1 过表达组和过表达对照组。通过 qPCR 检测细胞 miR-124 表达水平变化, 蛋白质印迹法检测 p53、Vimentin、N-cadherin、E-cadherin、Bcl-2、Bax 和 Bad 蛋白表达水平变化。免疫荧光实验检测 Ki-67 表达。EdU、克隆形成、Transwell 和划痕实验检测细胞增殖、侵袭和迁移能力。使用双荧光素酶实验分析 circ-Sirt1、miR-124 和 p53 之间的靶向关系。结果 与癌旁组织相比, 胃癌组织中 circ-Sirt1 和 p53 表达水平降低 ( $P < 0.05$ ), 而 miR-124 表达水平升高 ( $P < 0.05$ )。与正常胃上皮细胞 GES-1 相比, 胃癌细胞中 circ-Sirt1 和 p53 表达水平降低 ( $P < 0.05$ ), 而 miR-124 表达水平升高 ( $P < 0.05$ )。与过表达对照组相比, circ-Sirt1 过表达组细胞增殖、迁移和侵袭活性降低 ( $P < 0.05$ ), miR-124、Vimentin、N-cadherin、Bcl-2 和 Ki-67 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.05$ ), p53、E-cadherin、Bax 和 Bad 蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05$ )。双荧光素酶实验表明, circ-Sirt1 靶向结合并抑制 miR-124 表达, 而 miR-124 靶向结合并抑制 p53 表达。结论 circ-Sirt1 在胃癌组织中表达下调, 并且通过调控 miR-124/p53 轴抑制胃癌细胞增殖和转移。

**关键词:** 环状 RNA Sirt1; 微小 RNA 124; p53; 胃癌

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.023

**中图法分类号:** R735.2

**文章编号:** 1673-4130(2026)02-0246-07

**文献标志码:** A

作为全球癌症相关死亡的主要原因之一, 胃癌的发病和进展相关分子机制在很大程度上仍然未知<sup>[1]</sup>。尽管临床上手术与化疗相结合的治疗方式取得了很大进展, 但胃癌患者的预后仍没有明显改善<sup>[2]</sup>。在胃癌发生发展的复杂过程中, 细胞内多种分子和信号通路发生改变<sup>[3]</sup>。靶向这些分子的治疗策略对于胃癌患者来说具有重要意义。因此, 有必要阐明胃癌发生发展的分子机制, 开发新的生物标志物和治疗靶点<sup>[4]</sup>。环状 RNA (circRNA) 是一种内源性非编码 RNA, 其特征是具有后剪接位点的共价闭合连续环<sup>[5]</sup>。与线性对应物相比, circRNA 因其环状结构而高度稳定, 这使得它们成为各种疾病, 特别是癌症的潜在诊断和预后生物标志物<sup>[6]</sup>。有研究表明, 多种 circRNA 参与多种癌症的发生和发展, 例如细胞增

殖、侵袭和转移<sup>[7-9]</sup>。尽管在胃癌中已报道了多种 circRNA 的表达水平变化及其功能<sup>[10]</sup>, 但 circ-Sirt1 在胃癌中的作用和功能尚未得到深入阐明。此外, 在胃癌中, 一些 circRNA 被报道通过靶向结合微小 RNA (miRNA) 而发挥促癌功能<sup>[11-12]</sup>。因此, 本研究重点探究了 circ-Sirt1 在胃癌中的表达情况, 以及其通过靶向 miR-124/p53 轴对胃癌细胞增殖和转移产生的调控作用。

### 1 材料与方法

**1.1 材料来源** 选取 80 例胃癌患者经手术切除下来的癌组织和对应癌旁组织标本, 并冻存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱内。人胃癌细胞系 AGS、HGC27、N87 和 SNU1 购自中国医学科学院基础医学研究所, 人正常胃上皮细胞 GES-1 购自合肥万物生物公司, 293T 细胞购自武

\* 基金项目: 四川省医学(青年创新)科研课题(Q23009)。

汉普诺赛生物公司。所有患者均签署知情同意书,标本收集获得本院伦理委员会审批核准(伦理批号:YK2022004)。

**1.2 主要试剂** RPMI-1640 培养基购自北京中生奥邦生物公司;胎牛血清购自美国 Gibco 公司;BCA 蛋白定量试剂盒、RIPA 裂解液、PBS 缓冲液购自北京索莱宝公司;抗 GAPDH、p53、Bcl-2、Bax 及 Bad 抗体购自英国 abcam 公司;抗 Vimentin、N-cadherin 和 E-cadherin 抗体购自美国 Cell Signaling 公司;羊抗兔及羊抗鼠二抗购自上海雅酶生物公司;EdU 增殖试剂盒和双荧光素酶检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;Ki-67 抗体、荧光二抗、DAPI 试剂和 DAB 试剂购自武汉赛维尔公司;Lipofectamin 3000 试剂购自美国 Thermo Fisher 公司;TRIZol 试剂及 ChamQ SYBR 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR) Master 试剂盒购自南京 Vazyme 公司;RNase R 酶购自上海宇劲生物公司;Hifair cDNA 合成试剂盒购自上海翊圣生物科技有限公司;pmirGLO 载体购自美国 Promega 公司。

**1.3 方法**

**1.3.1 qPCR** 使用 TRIZol 试剂提取细胞或组织中总 RNA,并加入 RNase R 酶消除线性 RNA。之后,通过 Hifair cDNA 合成试剂盒对 1 μg 的 RNA 进行逆转录,并得到 cDNA。通过 ChamQ SYBR qPCR Master 试剂盒进行 qPCR。以 GAPDH 或 U6 作为内源性参照。引物序列见表 1。

表 1 qPCR 引物序列

基因	名称	序列(5'-3')
GAPDH	上游序列	TGTGGGCATCAATGGATTGG
	下游序列	ACACCATGTATTCCGGGTCAAT
U6	上游序列	AAAGCAAATCATCGGACGACC
	下游序列	GTACAACACATTGTTTCTCGGA
circ-Sirt1	上游序列	AGAGATTGTGTTTTTGGTGAA
	下游序列	GAAGGTTATTTGGAATTAGTGC
miR-124	上游序列	GCGCTAAGGCACGCGGT
	下游序列	CAGTGCAGGGTCCGAGGT

**1.3.2 免疫组织化学染色** 收集术中切除下来的胃癌组织和癌旁组织切片,对石蜡包埋的临床标本进行免疫组织化学染色。脱亲和复水后,用 10% 的山羊血清封闭组织切片以减少非特异性染色,然后用 p53 一抗(1:400)在 4 °C 下与切片孵育过夜。用 PBS 冲洗 3 次后,切片与生物素化的山羊抗兔二抗(1:500)在室温下孵育 2 h。最后,使用 DAB 试剂染色切片。最后,在显微镜下观察切片染色情况。

**1.3.3 蛋白质印迹法(Western blot)** 收集细胞,用 PBS 冲洗 3 次后,实用 RIPA 裂解液裂解细胞。将裂解物置于 4 °C、15 000 r/min 条件下离心 10 min。离

心后,留取上清,使用 BCA 试剂盒测定上清中蛋白样品浓度。之后,将蛋白样品加入至 SDS-PAGE 凝胶内进行电泳分离,并转移到 PVDF 膜上。在室温下,用 5% 脱脂牛奶对膜进行封闭,之后与一抗溶液(1:1 000)在 4 °C 下孵育过夜。然后,继续使用二抗溶液(1:10 000)与膜在室温下孵育 1 h。最后,向膜上滴加 ECL 化学发光液,对蛋白条带进行显影。

**1.3.4 circ-Sirt1 敲低** circ-Sirt1 过表达载体和阴性对照载体购自上海吉玛基因公司。将 N87 细胞分组为 circ-Sirt1 过表达组和过表达对照组,使用 Lipofectamin 3000 试剂将载体转染进入 N87 细胞。

**1.3.5 细胞免疫荧光实验** 将 1×10<sup>5</sup> 个细胞接种在 24 孔培养板中,培养 24 h。然后用 4% 多聚甲醛固定细胞 30 min,用 0.5% Triton X-100 透化细胞 10 min。随后,细胞在 4 °C 下与 Ki-67 一抗(1:200)孵育过夜,然后在室温下与荧光标记二抗(抗兔 IgG,1:400)避光孵育 2 h。细胞核用 DAPI 试剂染色 5 min。染色结果通过荧光显微镜观察。

**1.3.6 EdU 增殖实验** 将细胞接种于 6 孔板内,待其密度达 80%,加入 50 μmol/L EdU 试剂处理细胞 2 h,然后用 4% 多聚甲醛在室温下固定细胞 15 min。在室温下将细胞与 0.5% Triton X-100 共同孵育 30 min,随后使用 EdU 反应混合物与细胞反应 30 min。细胞核用 DAPI 试剂染色 10 min,并在荧光显微镜下观察。

**1.3.7 克隆形成实验** 将 200 个细胞接种于 6 孔板的每个孔内,连续培养 10 d,观察到有明显的细胞集落形成。撤去培养基,用 PBS 冲洗 3 次,每孔加入 1 mL 的 4% 多聚甲醛对细胞进行固定。之后,每孔加入 500 μL 的 0.1% 结晶紫对细胞进行染色。用 PBS 冲洗 3 次后,观察并统计每孔形成的细胞集落数量。

**1.3.8 划痕实验** 将细胞接种于 6 孔板内,培养至密度为 70%,撤去培养基,用 PBS 冲洗 3 次。用无菌 10 μL 枪头在孔底划痕,然后用 PBS 洗去漂浮的细胞。继续以无血清培养基培养细胞。分别在划痕后第 0 小时和第 48 小时在显微镜下观察划痕面积变化情况。使用 Image J 软件分析划痕愈合面积比例。

**1.3.9 Transwell 实验** 将处于对数生长期的细胞消化并离心,用无血清培养基进行重悬并计数。之后,将 1 000 个细胞加入至 Transwell 板的上室内,向下室内加入 800 μL 含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基。培养 48 h 后,将上室浸入 4% 多聚甲醛内以固定细胞。用 PBS 轻轻洗涤 3 次后,将上室浸入 0.1% 结晶紫内以染色细胞。之后,用 PBS 轻轻洗涤 3 次,并将上室倒置风干。之后,在显微镜下观察并统计侵袭的细胞数量。

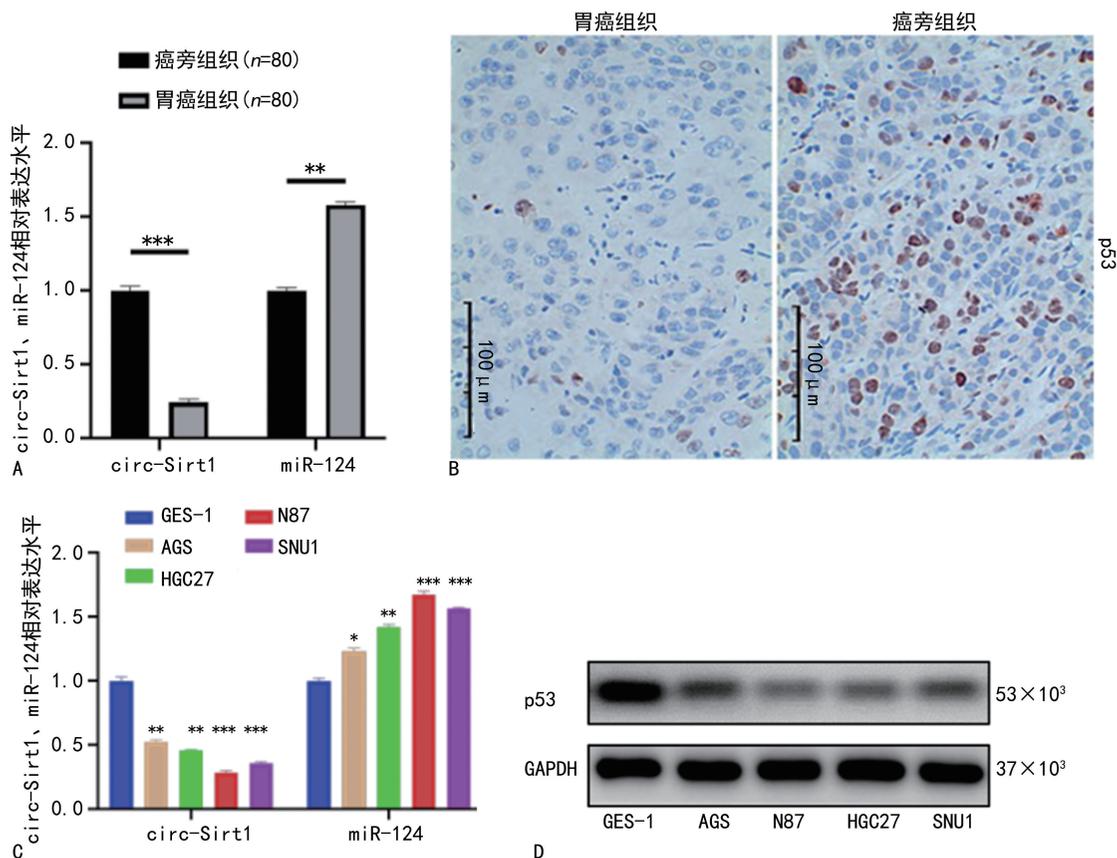
**1.3.10 双荧光素酶实验** 野生型 circ-Sirt1(Sirt1-wt)、突变型 circ-Sirt1(Sirt1-mut)、野生型 p53(p53-wt)、突变型 p53(p53-mut)的序列-3p 结合位点被插

入到 pmirGLO 载体的下游。使用 Lipofectamine 3000 将上述载体分别与 miR-124-mimics 和 miR-124-mimicsNC 转染到 293T 细胞中。48 h 后,裂解细胞并使用荧光素酶测定系统测定荧光素酶活性。

**1.4 统计学处理** 采用 Graphpad Prism8.0 软件进行统计分析并绘制统计结果图。符合正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 circ-Sirt1、miR-124、p53 在胃癌组织和细胞系中的表达情况** 与癌旁组织相比,胃癌组织中 circ-Sirt1 和 p53 表达水平均降低( $P < 0.05$ ),而 miR-124 表达水平升高( $P < 0.05$ )。此外,与 GES-1 细胞相比,胃癌细胞系 AGS、HGC27、N87、SNU1 中 circ-Sirt1 和 p53 表达水平均降低( $P < 0.05$ ),而 miR-124 表达水平升高( $P < 0.05$ )。见图 1。



注:A为qPCR检测 circ-Sirt1、miR-124 在胃癌组织及癌旁组织中的表达水平;与癌旁组织比较, \*  $P < 0.01$ , \*\*  $P < 0.001$ ;B为免疫组织化学染色检测 p53 蛋白在胃癌组织( $n = 80$ )及癌旁组织( $n = 80$ )中的表达水平;C为qPCR检测 circ-Sirt1、miR-124 在胃癌细胞系和正常胃上皮细胞中的表达水平;与 GES-1 细胞比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*  $P < 0.001$ ;D为 Western blot 检测 p53 蛋白在胃癌细胞系和正常胃上皮细胞中的表达水平。

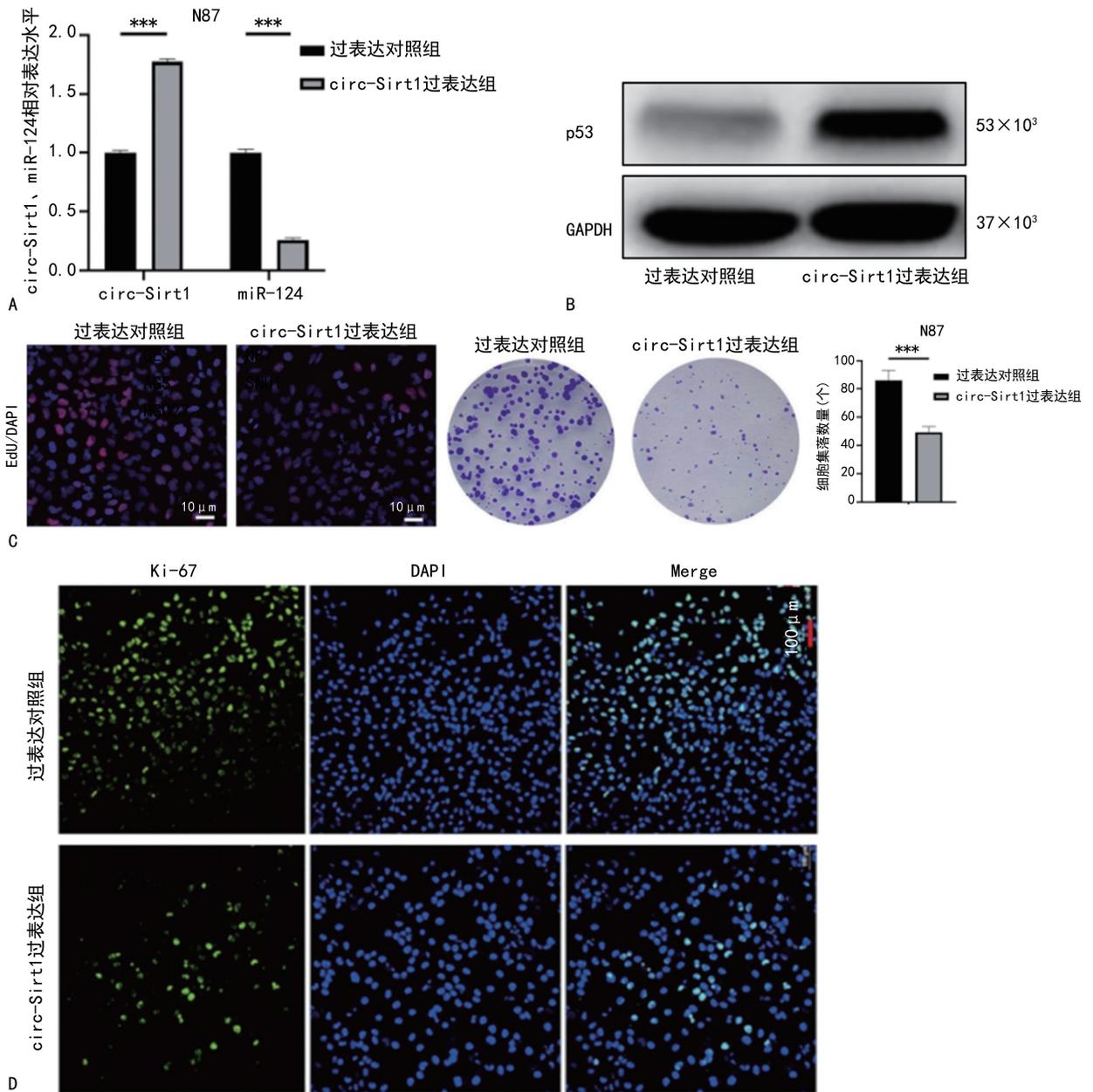
图 1 circ-Sirt1、miR-124、p53 在胃癌组织和细胞系中的表达情况

**2.2 circ-Sirt1 过表达抑制 N87 细胞增殖活性和 miR-124 表达并升高 p53 水平** 通过 qPCR 验证 N87 细胞内 circ-Sirt1 过表达转染效率。随后,进一步检测了 miR-124 和 p53 表达水平变化,发现 circ-Sirt1 过表达后,miR-124 水平降低( $P < 0.05$ ),而 p53 水平升高( $P < 0.05$ )。EdU 增殖实验结果显示,与过表达对照组细胞相比,circ-Sirt1 过表达组细胞 EdU 染色荧光强度减弱,细胞增殖活性降低。此外,克隆形成实验也表明,circ-Sirt1 过表达组细胞形成的细胞集落数量少于过表达对照组。而细胞免疫荧光实验结果显示,与过表达对照组细胞相比,circ-Sirt1 过表达组细胞 Ki-67 荧光强度减弱,细胞增殖活性降低。见

图 2。

**2.3 circ-Sirt1 过表达诱导 N87 细胞凋亡并抑制上皮-间质转化(EMT)** Western blot 结果显示,与过表达对照组细胞相比,circ-Sirt1 过表达组细胞 Bcl-2、Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达水平降低( $P < 0.05$ ),而 Bad、Bax 和 E-cadherin 蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ )。见图 3。

**2.4 circ-Sirt1 过表达抑制 N87 细胞转移** 在划痕实验中,circ-Sirt1 过表达组细胞 48 h 迁移面积少于过表达对照组。在 Transwell 实验中,circ-Sirt1 过表达组细胞 48 h 内发生侵袭的细胞数量少于过表达对照组( $P < 0.05$ )。见图 4。



注:A为通过qPCR检测N87细胞circ-Sirt1过表达效率以及miR-124表达水平变化;与过表达对照组比较,\*\*\* $P < 0.001$ ;B为过表达circ-Sirt1后,通过Western blot检测N87细胞p53蛋白表达水平变化;C、D为EdU增殖实验和克隆形成实验检测N87细胞增殖活性变化,与过表达对照组比较,\*\*\* $P < 0.001$ ;E为细胞免疫荧光染色检测N87细胞Ki-67表达水平变化,绿色表示Ki-67,蓝色表示细胞核。

图2 circ-Sirt1过表达抑制N87细胞增殖活性和miR-124表达,升高p53水平

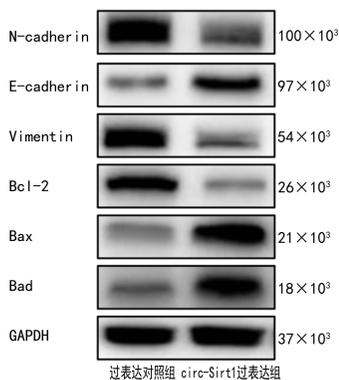
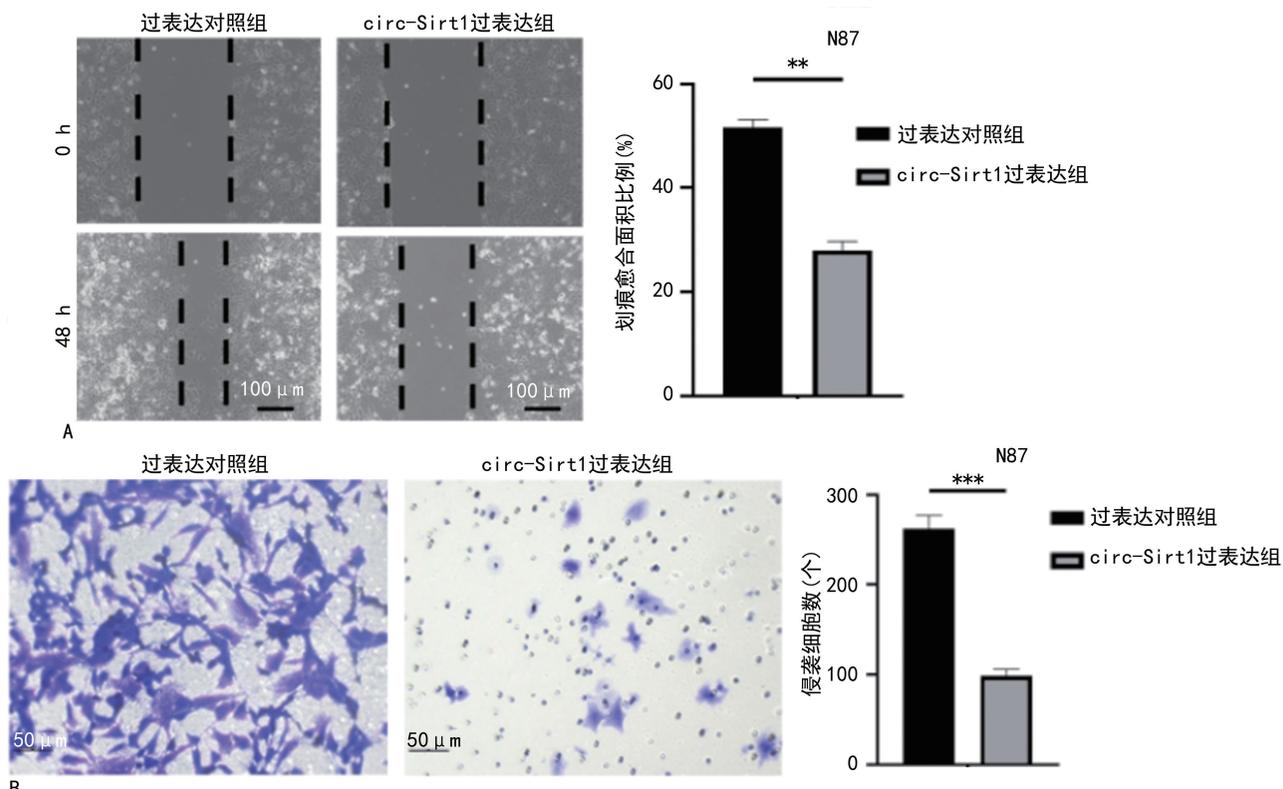


图3 circ-Sirt1过表达诱导N87细胞凋亡并抑制EMT

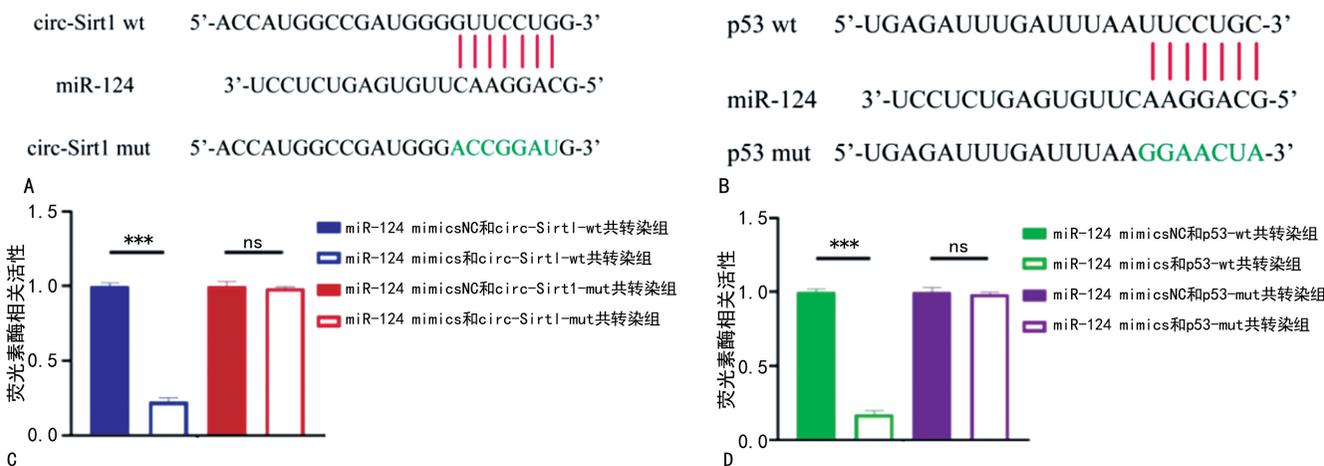
证 通过lncRNAmapp软件和TargetScan网站分别预测了circ-Sirt1与miR-124、miR-124与p53之间的靶向结合位点。检测荧光素酶活性发现,与miR-124 mimicsNC和circ-Sirt1-wt共转染组比较,miR-124 mimics和circ-Sirt1-wt共转染组荧光素酶活性降低( $P < 0.05$ );与miR-124 mimicsNC和circ-Sirt1-mut共转染组比较,miR-124 mimics和circ-Sirt1-mut共转染组荧光素酶活性差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与miR-124 mimicsNC和p53-wt共转染组比较,miR-124 mimics和p53-wt共转染组荧光素酶活性降低( $P < 0.05$ );与miR-124 mimicsNC和p53-mut共转染组比较,miR-124 mimics和p53-mut共转染组荧光素酶活性差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图5。

## 2.5 circ-Sirt1、miR-124、p53之间的靶向关系实验



注:A为划痕实验检测 N87 细胞迁移能力变化,与过表达对照组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; B为 Transwell 实验检测 N87 细胞侵袭能力变化,与过表达对照组比较, \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 4 circ-Sirt1 过表达抑制 N87 细胞转移



注:A、B为通过 lncRNAmapp 软件和 TargetScan 网站分别预测了 circ-Sirt1 与 miR-124、miR-124 与 p53 之间的靶向结合位点,红色线条表示 circ-Sirt1-wt 或 p53-wt 与 miR-124 的结合位点,绿色表示 circ-Sirt1-mut 或 p53-mut 的突变位点;C为通过双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶相对活性, \*\*\*  $P < 0.001$ , ns 表示差异无统计学意义。

图 5 circ-Sirt1、miR-124、p53 之间的靶向关系验证

### 3 讨论

有研究表明, circRNA 与多种疾病尤其是癌症密切相关, 它们通过不同的分子机制在不同程度上促进或抑制癌症进展, 并且显示出巨大的临床应用价值<sup>[13-14]</sup>。 circRNA 稳定的结构和生物学特性使其成为近年来生物医学研究的新热点, 特别是在胃肠相关癌症<sup>[15]</sup>。 本研究证实, circ-Sirt1 在胃癌组织和细胞系中显著下调。 从功能上来说, circ-Sirt1 过表达通过海绵吸附作用下调 miR-124 的表达并升高抑癌基因

p53 的表达从而发挥抑制胃癌进展的作用。

circRNA 通过充当 miRNA 海绵发挥多种生物学功能。 作为竞争性内源 RNA, circRNA 通过抑制 miRNA 与其靶标物 3'UTR 的结合来调节 miRNA 功能<sup>[16]</sup>。 在本研究中, 笔者探讨了 circ-Sirt1 在胃癌进展中的调节作用。 笔者通过 qPCR 和 Western blot 分别检测了 circ-Sirt1、miR-124 和 p53 在胃癌组织和细胞系中的表达情况, 以明确三者 in 胃癌中的表达变化。 随后, 通过转染质粒构建了 circ-Sirt1 过表达的

N87 细胞,并分析了 circ-Sirt1 过表达后 N87 细胞 miR-124、p53 的表达水平变化。之后,进一步分析了 circ-Sirt1 过表达对 N87 细胞增殖、凋亡、EMT 和转移的影响,并明确了 circ-Sirt1 过表达会显著抑制 N87 细胞的致瘤活性,是一种抑癌因子。此外,有文献表明, circ-Sirt1 可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 核易位而发挥抑制炎症的作用<sup>[17]</sup>。与此同时, circ-Sirt1 还被指出依靠抑制 p65 发挥体内外抑制血管炎症的作用<sup>[18]</sup>。最近,有研究报道 miR-124 在多种肿瘤中表达异常<sup>[17-18]</sup>。比如, miR-124 可以通过抑制 ITGA3 轴抑制结肠癌发展<sup>[19]</sup>和抑制三阴性乳腺癌、肺癌的进展<sup>[20-21]</sup>,这为本研究提供了研究基础。而 p53 作为已知的抑癌基因,其与 miRNA 在胃癌中的相互作用也已有报道<sup>[22-23]</sup>。在本研究中,笔者确定了 miR-124 与 p53 在胃癌中的异常表达,并且发现其靶向结合抑制关系。由于受到 circ-Sirt1 的海绵吸附抑制作用,当 circ-Sirt1 过表达时, miR-124 在胃癌中表达下调,引起 p53 表达上调,进而抑制胃癌进展。

circRNA 还可以通过与蛋白质相互作用来调节肿瘤的发生和发展。EMT 过程被认为是一种以细胞黏附丧失为特征的生物细胞重编程过程<sup>[24-26]</sup>。其中, Vimentin、N-cadherin 和 E-cadherin 蛋白表达水平变化在 EMT 过程中发挥重要作用, Vimentin、N-cadherin 蛋白表达水平升高和 E-cadherin 蛋白水平降低是细胞 EMT 过程增强的标志之一。EMT 增强肿瘤细胞的转移和侵袭,并可能引发对治疗的耐药性。有研究表明, circRNA 与 EMT 及 EMT 诱导的细胞转移之间均有着紧密联系<sup>[27]</sup>。WANG 等<sup>[28]</sup>报道称, circ-Sirt1 通过招募和结合转录因子 eIF4A3 促进结肠癌细胞增殖和 EMT。在本研究中,笔者发现, circ-Sirt1 过表达导致 N87 细胞 EMT 水平降低,表现为 Vimentin、N-cadherin 蛋白水平降低和 E-cadherin 蛋白水平升高。进一步功能实验结果显示, N87 细胞迁移和侵袭能力均受到显著抑制。这进一步表明 circ-Sirt1 在胃癌细胞 EMT 和转移过程中具有重要调节作用。

综上所述, circ-Sirt1 通过调节 miR-124/p53 轴来抑制胃癌细胞增殖、EMT 和转移。因此, circ-Sirt1 可能是胃癌诊断和治疗的潜在靶点。

## 参考文献

- ZENG Y, JIN R U. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):566-582.
- WANG Y, ZHANG L, YANG Y, et al. Progress of gastric cancer surgery in the era of precision medicine[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4):1041-1049.
- WU M, YUAN S, LIU K, et al. Gastric cancer signaling pathways and therapeutic applications[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23:15330338241271935.
- MATSUOKA T, YASHIRO M. Novel biomarkers for early detection of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(17):2515-2533.
- HU H, TANG J, WANG H, et al. The crosstalk between alternative splicing and circular RNA in cancer: pathogenic insights and therapeutic implications[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1):142.
- CONN V M, CHINNAIYAN A M, CONN S J. Circular RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(9):597-613.
- ZENG K, PENG J, XING Y, et al. A positive feedback circuit driven by m(6)A-modified circular RNA facilitates colorectal cancer liver metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):202.
- LEI M, ZHENG G, NING Q, et al. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):30.
- LI J, SUN D, PU W, et al. Circular RNAs in cancer: biogenesis, function, and clinical significance [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(4):319-336.
- WEI L, SUN J, ZHANG N, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):62.
- CHEN D L, SHENG H, ZHANG D S, et al. The circular RNA circDLG1 promotes gastric cancer progression and anti-PD-1 resistance through the regulation of CXCL12 by sponging miR-141-3p[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):166.
- PENG L, SANG H, WEI S, et al. circCUL2 regulates gastric cancer malignant transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR-142-3p/ROCK2[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):156.
- KRISTENSEN L S, JAKOBSEN T, HAGER H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3):188-206.
- CHEN L, SHAN G. CircRNA in cancer: fundamental mechanism and clinical potential[J]. *Cancer Lett*, 2021, 505:49-57.
- NAELI P, POURHANIFEH M H, KARIMZADEH M R, et al. Circular RNAs and gastrointestinal cancers: epigenetic regulators with a prognostic and therapeutic role [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145:102854.
- MA B, WANG S, WU W, et al. Mechanisms of circRNA/lncRNA-miRNA interactions and applications in disease and drug research[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162:114672.
- HAN M. Circular RNA circ-Sirt1 inhibits vascular inflammation in vitro and in vivo[J]. *Atheroscler*, 2018, 32:20.
- LAN J, LI K, GRESHAM A, et al. Tanshinone II A sodium sulfonate attenuates inflammation by upregulating circ-Sirt1 and inhibiting the entry of NF- $\kappa$ B into the nucleus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 914:174693.

- [19] ZHANG H R, WU S Y, FU Z X. LncRNA-cCSC1 promotes cell proliferation of colorectal cancer through sponging miR-124-3p and upregulating CD44 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 228-235.
- [20] JI H, SANG M, LIU F, et al. miR-124 regulates EMT based on ZEB2 target to inhibit invasion and metastasis in triple-negative breast cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 697-704.
- [21] TANG L X, CHEN G H, LI H, et al. Long non-coding RNA OGFRP1 regulates LYPD3 expression by sponging miR-124-3p and promotes non-small cell lung cancer progression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(2): 578-585.
- [22] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, BAHROUDI Z, et al. An update on the role of miR-124 in the pathogenesis of human disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111198.
- [23] SANCHEZ-CABRERO D, GARCIA-GUEDE Á, BURDIEL M, et al. miR-124 as a liquid biopsy prognostic biomarker in small extracellular vesicles from NSCLC patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11464.
- [24] YANG D, SHI M, YOU Q, et al. Tumor- and metastasis-promoting roles of miR-488 inhibition via HULC enhancement and EZH2-mediated p53 repression in gastric cancer [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4): 1341-1358.
- [25] GUO Q, WANG X Y, ZHAI Y C, et al. Oxaliplatin activates P53/miR-34a/survivin axis in inhibiting the progression of gastric cancer cells [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(9): e70004.
- [26] RAMESH V, BRABLETZ T, CEPI P. Targeting EMT in cancer with repurposed metabolic inhibitors [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(11): 942-950.
- [27] ASHRAFIZADEH M, DAI J, TORABIAN P, et al. Circular RNAs in EMT-driven metastasis regulation: modulation of cancer cell plasticity, tumorigenesis and therapy resistance [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 214.
- [28] WANG X, LIU S, XU B, et al. Circ-SIRT1 promotes colorectal cancer proliferation and EMT by recruiting and binding to eIF4A3 [J]. *Anal Cell Pathol*, 2021, 2021: 5739769.

(收稿日期: 2025-07-10 修回日期: 2025-09-29)

• 短篇论著 •

## 血清 AnxA1、CTRP12、FGF21 水平与下肢动脉硬化闭塞症介入治疗后再狭窄的相关性

张 未<sup>1</sup>, 刘思雯<sup>2</sup>, 徐衍泽<sup>1</sup>, 李恩丞<sup>1</sup>

1. 北大荒集团总医院介入血管外科, 黑龙江哈尔滨 150006; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院 日间门诊病房, 黑龙江哈尔滨 150088

**摘要:**目的 探讨血清膜联蛋白 A1 (AnxA1)、补体 C1 肿瘤坏死因子相关蛋白家族 12 (CTRP12)、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 水平与下肢动脉硬化闭塞症 (LASO) 患者介入治疗后再狭窄的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月在北大荒集团总医院行介入治疗的 98 例 LASO 患者作为 LASO 组。根据术后血管再狭窄发生情况将患者分为再狭窄组 (35 例)、非再狭窄组 (63 例); 另选取同期 80 例健康志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 AnxA1、CTRP12、FGF21 水平, 采用多因素 Logistic 回归模型分析 LASO 患者介入治疗后再狭窄发生的影响因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 AnxA1、CTRP12、FGF21 水平对 LASO 患者介入治疗后再狭窄的预测效能。结果 LASO 组血清 AnxA1、FGF21 水平升高高于对照组 ( $P < 0.05$ ), CTRP12 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。再狭窄组血清 AnxA1、FGF21 水平高于非再狭窄组 ( $P < 0.05$ ), CTRP12 水平低于非再狭窄组 ( $P < 0.05$ )。AnxA1、FGF21 是影响 LASO 患者介入治疗后再狭窄的危险因素 ( $P < 0.05$ ), CTRP12 是保护因素 ( $P < 0.05$ )。血清 AnxA1、CTRP12、FGF21 单独及联合预测 LASO 患者介入治疗后再狭窄的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.871、0.860、0.853、0.954, 联合预测优于单独预测 ( $Z = 2.211, 2.349, 2.229, P < 0.05$ )。结论 LASO 患者血清 AnxA1、FGF21 水平升高, CTRP12 水平降低, 与介入治疗后再狭窄发生有关, 对 LASO 患者介入治疗后再狭窄发生具有一定的预测作用。

**关键词:** 下肢动脉硬化闭塞症; 膜联蛋白 A1; 补体 C1 肿瘤坏死因子相关蛋白家族 12; 成纤维细胞生长因子 21

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.024

文章编号: 1673-4130(2026)02-0252-05

中图法分类号: R473.6

文献标志码: A

下肢动脉硬化闭塞症 (LASO) 是下肢外周动脉疾病的常见类型之一, 由动脉粥样硬化斑块形成和钙化引起, 造成下肢动脉内膜增厚、样化, 使动脉管腔发生

狭窄、闭塞, 进而引起下肢缺血, 使患者出现间歇性跛行、静息痛、溃疡坏死等病症, 严重威胁患者的身体健康<sup>[1]</sup>。目前, 血管内介入治疗创伤小、简单快速, 已成