

circ-0005273 靶向 miR-1200 对食管癌 Eca109 细胞增殖和凋亡的影响

滕寅¹, 冉鹏², 席阳², 付宁华²

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳, 550001; 2. 贵州医科大学附属医院 胸外科, 贵州 贵阳, 550004)

摘要: **目的** 探讨 circ-0005273 对食管癌细胞增殖和凋亡的影响及可能机制。**方法** 收集 41 例食管癌患者的癌组织及癌旁组织, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 检测组织中 circ-0005273 和 miR-1200 表达。体外培养食管癌 Eca109 细胞, 分别转染 circ-0005273 小干扰 RNA、miR-1200 模拟物, 或共转染 circ-0005273 小干扰 RNA 与 miR-1200 抑制剂。采用 CCK-8 法和克隆形成实验检测细胞增殖; 流式细胞术检测细胞凋亡; 蛋白印迹法检测细胞中 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白表达; 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-1200 与 circ-0005273 调控关系。**结果** 食管癌组织中 circ-0005273 的表达量高于癌旁组织, 而 miR-1200 的表达量低于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。干扰 circ-0005273 表达或过表达 miR-1200 后, Eca109 细胞光密度 (OD) 值和克隆形成数降低, 凋亡率和 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白的表达量增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。circ-0005273 靶向负调控 miR-1200, 干扰 miR-1200 可逆转干扰 circ-0005273 对 Eca109 细胞增殖和凋亡的影响。**结论** circ-0005273 在食管癌组织中呈高表达, 干扰 circ-0005273 可能通过靶向负调控 miR-1200 阻碍了食管癌细胞增殖, 并加剧了细胞凋亡。

关键词: 食管癌; circ-0005273; miR-1200; 细胞增殖; 凋亡

中图分类号: R 735.1; R 285.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)24-010-06 DOI: 10.7619/jcmp.20211214

Effects of circ-0005273 targeting miR-1200 on the proliferation and apoptosis of esophageal cancer Eca109 cells

TENG Yin¹, RAN Peng², XI Yang², FU Ninghua²

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550001; 2. Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550004)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of circ-0005273 on the proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells and its possible mechanism. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 41 patients with esophageal cancer were collected, and the expression of circ-0005273 and miR-1200 in the tissues were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Esophageal cancer Eca109 cells were cultured *in vitro*, and were respectively transfected with circ-0005273 small interfering RNA (si-circ-0005273) or miR-1200 mimic, or co-transfected with circ-0005273 small interfering RNA and miR-1200 inhibitor. CCK-8 method and clone formation experiment were used to detect cell proliferation, flow cytometry was used to detect cell apoptosis, the western blotting was used to detect the protein expression of cleaved-caspase9 and cleaved-caspase3 in cells, and the dual luciferase reporter gene experiment was used to verify the regulatory relationship between miR-1200 and circ-0005273. **Results** The expression of circ-0005273 in esophageal cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues, but the expression of miR-1200 was significantly lower than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). After disturbing circ-0005273 or over-expressing miR-1200, the optical density (OD) value and clone formation number of Eca109 cells significantly decreased ($P < 0.05$), but the apoptosis rate and the protein expression of cleaved-caspase9 and cleaved-caspase3 increased significantly ($P < 0.05$). Circ-0005273 was able to target and negatively

regulate miR-1200, and disturbing miR-1200 reversed the effect of disturbing circ-0005273 on the proliferation and apoptosis of Eca109 cells. **Conclusion** Circ-0005273 is highly expressed in esophageal cancer tissues. Disturbing circ-0005273 may hinder the proliferation of esophageal cancer cells and aggravate cell apoptosis by targeting and negatively regulating miR-1200.

Key words: esophageal cancer; circ-0005273; miR-1200; cell proliferation; apoptosis

食管癌是常见的恶性肿瘤,其发病机制尚未阐明,且缺乏有效的治疗方法^[1]。研究^[2-4]表明,原癌基因的异常激活及抑癌基因的失活在肿瘤的发生发展中起关键作用,分析肿瘤中异常表达的基因分子及其对肿瘤发生发展的影响可为肿瘤的治疗提供分子靶点。环状 RNA(circRNA)和微小 RNA(miRNA)是两类小分子非编码 RNA,其中 circRNA 可发挥 miRNA 分子海绵作用,进而调控 miRNA 靶基因的表达,二者在肿瘤的进展中发挥重要的调控作用。研究发现, circ-0005273 在乳腺癌^[5]、胰腺癌^[6]、结肠癌^[7]和甲状腺乳头状癌^[8]中的表达均显著上调,可促进肿瘤的进展,或可作为肿瘤治疗的分子靶点。

Circular RNA Interactome 靶基因在线软件预测显示, circ-0005273 可能发挥 miR-1200 分子海绵作用。研究^[9]发现, miR-1200 在神经胶质瘤中表达下调,通过靶向上调其表达可阻碍神经胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,其在神经胶质瘤中发挥抑癌基因作用。本研究以食管癌 Eca109 细胞为研究对象,探讨 circ-0005273、miR-1200 对 Eca109 细胞增殖和凋亡的影响,分析 circ-0005273 能否靶向调控 miR-1200 而发挥作用,以明确 circ-0005273 和 miR-1200 对食管癌发生发展的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月—2019 年 10 月在本院确诊并行手术治疗的 41 例食管癌患者的食管癌组织及癌旁组织,其中女 8 例,男 33 例,平均年龄 (49.25 ± 8.53) 岁; TNM 分期 I 期 3 例, II 期 16 例, III 期 22 例; 低分化 19 例,中分化 18 例,高分化 4 例。纳入标准: 首次确诊者; 术后病理确诊为食管鳞状细胞癌者。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 合并糖尿病、高血压等慢性疾病者。本研究经本院伦理委员会批准,患者知情同意。

1.2 细胞和试剂

Eca109 细胞系购自中国科学院上海细胞库;

RPMI 1640 培养基、细胞计数试剂盒-8 (CCK-8)、Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒、二喹啉甲酸 (BCA) 蛋白检测试剂盒和双荧光素酶活性检测试剂盒购自北京索莱宝; 胎牛血清 (FBS) 购自杭州四季青; PCR 引物、circ-0005273 小干扰 RNA (si-circ-0005273) 及乱序无意义阴性序列 (si-NC)、miR-1200 模拟物 (mimcs) 及模拟对照序列 (miR-NC)、miR-1200 抑制剂 (anti-miR-1200) 及抑制剂阴性序列 (anti-miR-NC)、circ-0005273 野生型质粒 (WT-circ-0005273) 和突变型质粒 (MUT-circ-0005273) 购自上海生工; RNA 抽提试剂盒、逆转录试剂盒和 PCR 试剂盒购自大连宝生物; Lipofectamine™2000 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司; 兔抗人活化的半胱天冬酶 9 (cleaved-caspase9)、活化的半胱天冬酶 3 (cleaved-caspase3) 抗体购自美国 Santa Cruz 公司。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 检测组织中 circ-0005273 和 miR-1200 表达: 将收集的癌组织和癌旁组织在液氮保护下进行研磨, 采用 RNA 抽提试剂盒提取组织中总 RNA。经逆转录后, 行 PCR 扩增。扩增程序为 95 ℃ 下 10 min, 95 ℃ 下 10 s, 58 ℃ 下 30 s, 72 ℃ 下 30 s, 共 35 个循环。引物序列: circ-0005273 上游 5'-AATGCCTGTGAACCCATAGTG-3', 下游 5'-CTGACAGCATGAGCATCCCT-3'; GAPDH 上游 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3', 下游 5'-AGGGGCATCCACAGTCTTC-3'; miR-1200 上游 5'-ACACTCCAGCTGGGCTCCTGAGCCATTCTG-3', 下游 5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGGAGGC TCA-3'; U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。2^{-ΔΔCt} 法计算 circ-0005273 相对于 GAPDH、miR-1200 相对于 U6 的表达水平。

1.3.2 细胞培养和转染: 在超净工作台中复苏 Eca109 细胞, 加含 10 % FBS 的 RPMI 1640 培养基, 并转移至 25 cm² 培养瓶中, 于培养箱中培养。将对数期 Eca109 细胞接种于 6 孔板中 (5.0 × 10⁵

个/孔),采用 Lipofectamine™2000 脂质体转染法,分别转染 si-circ-0005273 (si-circ-0005273 组)、si-NC (si-NC 组)、miR-1200 mimcs (miR-1200 组)、miR-NC (miR-NC 组)、共转染 si-circ-0005273 与 anti-miR-1200 (si-circ-0005273 + anti-miR-1200 组)、si-circ-0005273 与 anti-miR-NC (si-circ-0005273 + anti-miR-NC 组)。转染后 12 h, 更换含 10 % FBS 的 RPMI 1640 培养基,再培养 24 h, 收集细胞备用。

1.3.3 CCK-8 法检测细胞增殖: 将各组 Eca109 细胞接种于 96 孔板中 (2.5×10^4 个/孔), 培养 24 h, 加 10 μ L CCK-8 试剂, 孵育 2 h, 采用酶标仪 ($\lambda = 450$ nm) 检测各孔光密度 (OD) 值。

1.3.4 克隆形成实验: 将各组 Eca109 细胞接种于 6 孔板中 (1.0×10^4 个/孔), 每 2 d 更换 1 次培养基, 培养 14 d 后, 弃培养基。采用 4 % 多聚甲醛固定 30 min、0.4 % 结晶紫染色 20 min 后, 显微镜观察, 对超过 50 个细胞的克隆进行计数。

1.3.5 流式细胞术检测细胞凋亡: 将各组 Eca109 细胞接种于 6 孔板中 (5.0×10^5 个/孔), 培养 24 h 后收集细胞。采用 PBS 清洗 2 次, 1 500 转/min 离心 5 min, 弃上清。采用 Annexin V-FITC/PI 试剂盒, 上流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.3.6 Western Blot 法检测 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白表达: 将各组 Eca109 细胞接种于 6 孔板中 (5.0×10^5 个/孔), 培养 24 h 后, 采用 RIPA 试剂提取细胞中总蛋白。经 BCA 法定量、SDS-PAGE 电泳、转膜及 5% 脱脂奶粉封闭后, 分别采用 cleaved-caspase9 (1: 500)、cleaved-caspase3 (1: 500) 和 β -actin (1: 500) 一抗在 4 $^{\circ}$ C 冰箱中进行孵育, 过夜后再用山羊抗兔二抗 (1: 2 000) 在 37 $^{\circ}$ C 摇床中孵育 1 h。最后加显影液避光显影, 曝光拍照, Image J 软件分析 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 相对于 GAPDH 的表达量。

1.3.7 双荧光素酶报告基因实验: 将 Eca109 细

胞接种于 6 孔板中 (5.0×10^5 个/孔), 采用 Lipofectamine™2000 脂质体转染法, 分别共转染 WT-circ-0005273 与 miR-1200 mimcs、WT-circ-0005273 与 miR-NC、MUT-circ-0005273 与 miR-1200 mimcs、MUT-circ-0005273 与 miR-NC。转染后 12 h, 换新鲜培养基, 再培养 24 h, 收集细胞并裂解, 1 500 转/min 离心 5 min, 取上清, 检测荧光素酶活性 (以萤火虫荧光强度与海肾荧光强度的比值表示)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析实验数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌旁组织、食管癌组织中 circ-0005273 和 miR-1200 的表达

癌旁组织、食管癌组织中 circ-0005273 的表达量分别为 (1.00 ± 0.06)、(4.21 ± 0.32), miR-1200 的表达量分别为 (1.00 ± 0.09)、(0.43 ± 0.03)。癌旁组织与食管癌组织中 circ-0005273 和 miR-1200 的表达比较, 差异均有统计学意义 ($t_{\text{circ-0005273}} = 63.131, P < 0.05$; $t_{\text{miR-1200}} = 38.472, P < 0.05$)。

2.2 干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞增殖的影响

结果显示, si-circ-0005273 组 Eca109 细胞中 circ-0005273 表达量低于 si-NC 组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 表明干扰 circ-0005273 表达的 Eca109 细胞构建成功; 干扰 circ-0005273 表达后, Eca109 细胞 OD 值和克隆形成数也降低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 表明干扰 circ-0005273 表达抑制食管癌 Eca109 细胞增殖。见表 1。

表 1 干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$) (*n* = 9)

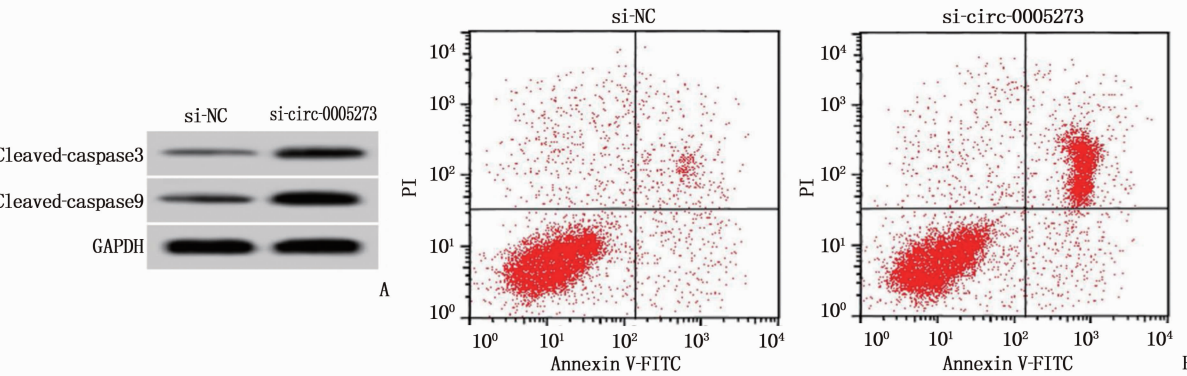
组别	circ-0005273	OD _{450 nm} 值	克隆形成数/个
si-NC 组	1.00 $\pm$ 0	0.81 $\pm$ 0.06	92.24 $\pm$ 7.81
si-circ-0005273 组	0.33 $\pm$ 0.03*	0.35 $\pm$ 0.03*	41.03 $\pm$ 4.08*

与 si-NC 组比较, **P* < 0.05。

2.3 干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞凋亡的影响

干扰 circ-0005273 表达后, Eca109 细胞凋亡率升高, 细胞中凋亡相关蛋白 cleavde-caspase9 和

cleavde-caspase3 的表达量增加, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 说明干扰 circ-0005273 表达可促进食管癌 Eca109 细胞凋亡。见图 1、表 2。



A: 干扰 circ-0005273 后 Eca109 细胞中凋亡相关蛋白表达; B: 干扰 circ-0005273 后 Eca109 细胞凋亡流式图。

图 1 干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞凋亡的影响

表 2 干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)

组别	凋亡率/%	cleavde-caspase3 蛋白	cleavde-caspase9 蛋白
si-NC 组	6.11 ± 0.56	0.24 ± 0.02	0.31 ± 0.03
si-circ-0005273 组	22.86 ± 2.53*	0.65 ± 0.04*	0.75 ± 0.05*

与 si-NC 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 circ-0005273 靶向调控 miR-1200 的表达

Circular RNA Interactome 靶基因在线软件预测显示, circ-0005273 与 miR-1200 的核苷酸序列存在连续结合位点。共转染 miR-1200 与 WT-circ-0005273 的食管癌 Eca109 细胞荧光素酶活性为 (0.53 ± 0.04), 低于共转染 miR-NC 与 WT-circ-0005273 的细胞荧光素酶活性 (1.05 ± 0.08), 差异有统计学意义 ($t = 17.441, P < 0.05$); 共转染 miR-1200 与 MUT-circ-0005273 的食管癌 Eca109 细胞荧光素酶活性为 (1.01 ± 0.06), 与共转染 miR-NC 与 MUT-circ-0005273 的细胞荧光素酶活性 (1.02 ± 0.07) 比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.325, P > 0.05$), 说明 circ-0005273 可靶向结合 miR-1200。同时, si-circ-0005273 组食管癌 Eca109 细胞中 miR-1200 的表达量为 (3.06 ± 0.24), 高于 si-NC 组的 (0.97 ± 0.06), 差异有统计学意义 ($t = 25.345, P <$

0.05), 说明 circ-0005273 负调控 miR-1200。见图 2。

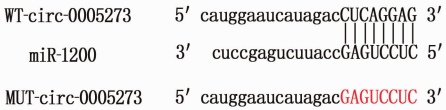
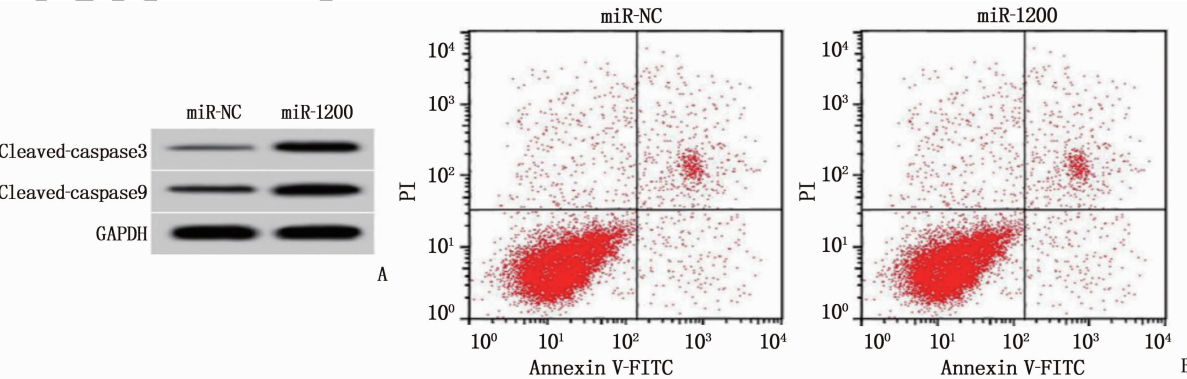


图 2 circ-0005273 与 miR-1200 互补的核苷酸序列

2.5 过表达 miR-1200 对食管癌 Eca109 细胞增殖和凋亡的影响

结果显示, miR-1200 组 Eca109 细胞中 miR-1200 表达量高于 miR-NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明过表达 miR-1200 的 Eca109 细胞构建成功; 过表达 miR-1200 后, Eca109 细胞 OD 值和克隆形成数降低, 凋亡率及凋亡相关蛋白 cleavde-caspase9 和 cleavde-caspase3 的表达量增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明过表达 miR-1200 阻碍食管癌 Eca109 细胞增殖, 并促进其凋亡。见图 3、表 3。



A: 过表达 miR-1200 后 Eca109 细胞中凋亡相关蛋白表达; B: 过表达 miR-1200 后 Eca109 细胞凋亡流式图。

图 3 过表达 miR-1200 对食管癌 Eca109 细胞凋亡的影响

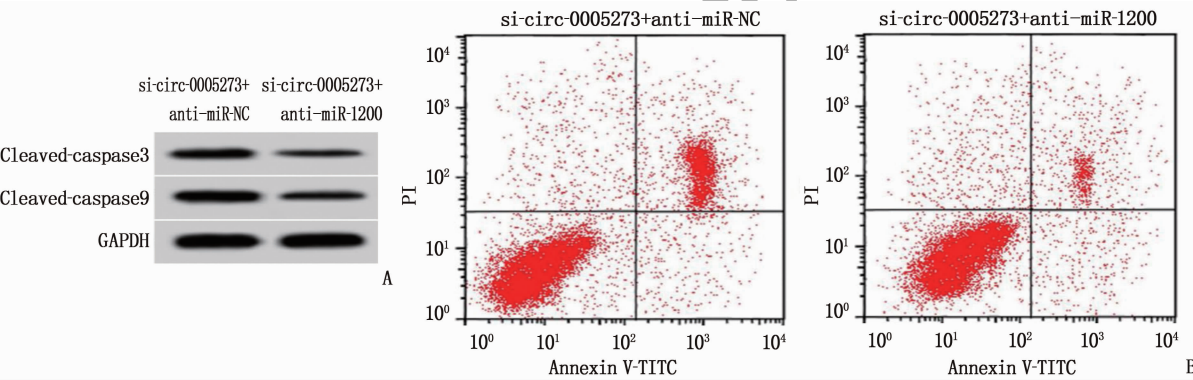
表 3 过表达 miR-1200 对食管癌 Eca109 细胞增殖和凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)

组别	miR-1200	OD _{450 nm} 值	克隆形成数/个	凋亡率/%	cleaved-caspase3 蛋白	cleaved-caspase9 蛋白
miR-NC 组	1.00 ± 0	0.83 ± 0.07	94.51 ± 7.93	6.49 ± 0.53	0.23 ± 0.02	0.29 ± 0.02
miR-1200 组	3.12 ± 0.25*	0.42 ± 0.05*	50.76 ± 5.99*	18.97 ± 1.62*	0.61 ± 0.05*	0.69 ± 0.05*

与 miR-NC 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.6 干扰 miR-1200 逆转了干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞增殖和凋亡的作用
与 si-circ-0005273 + anti-miR-NC 组比较, si-circ-0005273 + anti-miR-1200 组 Eca109 细胞中 miR-1200 表达量降低, 细胞 OD 值和克隆形成数

升高, 凋亡率及凋亡相关蛋白 cleavde-caspase9 和 cleavde-caspase3 的表达量减少, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明干扰 miR-1200 可逆转干扰 circ-0005273 表达对食管癌 Eca109 细胞增殖的抑制作用及凋亡促进作用。见图 4、表 4。



A: 同时干扰 circ-0005273 和 miR-1200 后 Eca109 细胞中凋亡相关蛋白表达;
B: 同时干扰 circ-0005273 和 miR-1200 后 Eca109 细胞凋亡流式图。

图 4 干扰 miR-1200 逆转干扰 circ-0005273 对食管癌 Eca109 细胞凋亡的作用

表 4 干扰 miR-1200 逆转干扰 circ-0005273 对食管癌 Eca109 细胞增殖和凋亡的作用 ($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)

组别	miR-1200	OD _{450 nm} 值	克隆形成数/个	凋亡率/%	cleaved-caspase3 蛋白	cleaved-caspase9 蛋白
si-circ-0005273 + anti-miR-NC 组	1.00 ± 0	0.34 ± 0.03	40.33 ± 4.15	23.86 ± 2.66	0.67 ± 0.05	0.76 ± 0.06
si-circ-0005273 + anti-miR-1200 组	0.39 ± 0.04*	0.71 ± 0.05*	83.48 ± 6.56*	12.11 ± 1.21*	0.32 ± 0.03*	0.41 ± 0.04*

与 si-circ-0005273 + anti-miR-NC 组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

食管癌的发病机制较为复杂,受遗传、基因和环境等多种因素的影响^[10]。分析食管癌中异常表达的基因分子及其对食管癌发生发展的影响和作用机制,可为治疗提供分子靶点。研究表明,多种 circRNA 在食管癌中异常表达,如 circ-LRP6^[11]、circLPAR3^[12]和 circRNA_001275^[13]等 circRNA 在食管癌中表达上调,促进食管癌的进展;而 circ_RNA0023397^[14]、circLARP4^[15]和 circ-Foxo3^[16]等 circRNA 在食管癌中表达降低,对食管癌的进展起抑制作用。本研究结果显示,食管癌组织中 circ-0005273 的表达量高于癌旁组织,干扰 circ-0005273 引起食管癌细胞增殖受阻,而凋亡加剧,提示 circ-0005273 作为致癌基因促进食管癌的进展,其可能成为食管癌治疗的分子靶点。

细胞凋亡受多种基因分子和信号通路的影响,

其中在线粒体信号通路介导的细胞凋亡过程中,由于线粒体膜电位的降低,导致大量细胞色素 C 进入细胞质,与 Apaf-1 结合,进而激活 caspase 级联反应,诱导细胞凋亡^[17]。研究^[18]显示, caspase9 是 caspase 级联反应的起始分子,其在受到凋亡信号刺激后,被激活生成 cleavde-caspase9,进而激活下游效应的 caspase3; caspase3 被激活后,生成 cleavde-caspase3,进而剪切细胞内各种底物,诱导细胞凋亡。本研究显示,干扰 circ-0005273 表达增加了食管癌细胞中 cleavde-caspase9 和 cleavde-caspase3 蛋白的表达量,提示 circ-0005273 可能通过调控 caspase 级联反应来影响食管癌细胞凋亡。

研究^[19]显示 circRNA 可与 miRNA 竞争性结合,调控 miRNA 靶基因的表达,进而发挥生物学调控作用。为了进一步探究 circ-0005273 参与调控食管癌细胞增殖和凋亡的分子机制,本研究证

实了 circ-0005273 靶向结合并负向调控 miR-1200, 这与本研究中食管癌组织中 circ-0005273 表达升高而 miR-1200 表达降低的结果一致。研究^[20]显示, circ_0001785 在骨肉瘤细胞系中高表达, 敲减 circ_0001785 可减弱骨肉瘤细胞的增殖能力, 并诱导骨肉瘤细胞凋亡, 其作用机制与竞争性结合 miR-1200 并正向调控 HOXB2 的表达有关, 为阐明骨肉瘤发病机制提供了新的思路; circ_0026359 在胃癌中表达升高, 其通过靶向抑制 miR-1200 并促进 POLD4 的表达增强胃癌细胞的顺铂抗性, circ_0026359/miR-1200/POLD4 轴可能为逆转胃癌细胞顺铂抗性提供了分子靶点^[21]。本研究显示, 过表达 miR-1200 对食管癌细胞增殖起抑制作用, 而对其凋亡发挥促进作用, 且干扰 miR-1200 逆转了干扰 circ-0005273 对食管癌细胞增殖和凋亡的影响, 进而提示 circ-0005273 通过靶向负调控 miR-1200 来影响食管癌细胞的增殖和凋亡, 进而促进食管癌的发展进程。

本研究也存在不足之处: miR-1200 靶基因及下游信号通路对食管癌发生发展的影响还未进行研究, 且未在体内验证 circ-0005273/miR-1200 轴对食管癌发生发展的影响, 这将是后续研究的重点。

综上所述, 食管癌组织中 circ-0005273 表达升高, 而 miR-1200 表达降低; 干扰 circ-0005273 可有效阻碍食管癌细胞的增殖能力, 并诱导食管癌细胞凋亡, 其作用机制可能与靶向负调控 miR-1200 有关, circ-0005273/miR-1200 轴可能为食管癌发病机制的阐明及治疗靶点的选择提供了新途径。

参考文献

- [1] MENG L, LIU S, DING P, *et al.* Circular RNA ciRS-7 inhibits autophagy of ESCC cells by functioning as miR-1299 sponge to target EGFR signaling[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2): 1039–1049.
- [2] WANG H L, WANG H R, LIANG Y, *et al.* Hsa_circ_0006571 promotes spinal metastasis through sponging microRNA-138 to regulate sirtuin 1 expression in lung adenocarcinoma[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(6): 2411–2427.
- [3] ZHANG C C, LI Y, FENG X Z, *et al.* Circular RNA circ_0001287 inhibits the proliferation, metastasis, and radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells by sponging microRNA miR-21 and up-regulating phosphatase and tensin homolog expression[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 414–425.
- [4] WEN Y, LI B, HE M, *et al.* circHIPK3 promotes proliferation and migration and invasion via regulation of miR-637/HDAC4 signaling in osteosarcoma cells[J]. Oncol Rep, 2021, 45(1): 169–179.
- [5] WANG X H, JI C L, HU J S, *et al.* Hsa_circ_0005273 facilitates breast cancer tumorigenesis by regulating YAP1-hippo

signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 29.

- [6] HOU Y S, LI X. Circ_0005273 induces the aggravation of pancreatic cancer by targeting KLF12[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(22): 11578–11586.
- [7] YANG H, LI X, MENG Q, *et al.* CircPTK2 (hsa_circ_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 13.
- [8] ZHANG W, ZHANG H, ZHAO X. circ_0005273 promotes thyroid carcinoma progression by SOX2 expression[J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(1): 11–21.
- [9] PAN B, ZHAO M, WANG N, *et al.* LncRNA RGMB-AS1 promotes glioma growth and invasion through miR-1200/HOXB2 axis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10107–10114.
- [10] 刘明建. 肿瘤坏死因子受体相关蛋白1的表达与食管癌临床病理特征及预后的关系探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(6): 110–112.
- [11] WANG J, ZHU W, TAO G, *et al.* Circular RNA circ-LRP6 facilitates Myc-driven tumorigenesis in esophageal squamous cell cancer[J]. Bioengineered, 2020, 11(1): 932–938.
- [12] SHI Y, FANG N, LI Y, *et al.* Circular RNA LPAR3 sponges microRNA-198 to facilitate esophageal cancer migration, invasion, and metastasis[J]. Cancer Sci, 2020, 111(8): 2824–2836.
- [13] ZOU F W, YANG S Z, LI W Y, *et al.* circRNA_001275 upregulates Wnt7a expression by competitively sponging miR-370-3p to promote cisplatin resistance in esophageal cancer[J]. Int J Oncol, 2020, 57(1): 151–160.
- [14] LI X Y, YANG B, SUN Y, *et al.* Effect of hsa_circ_RNA0023397 regulation of miR-106b expression on proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 8855–8862.
- [15] CHEN Z, YAO N, GU H, *et al.* Circular RNA_LARP4 sponges miR-1323 and hampers progression of esophageal squamous cell carcinoma through modulating PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(8): 2272–2283.
- [16] XING Y, ZHA W J, LI X M, *et al.* Circular RNA circ-Foxo3 inhibits esophageal squamous cell cancer progression via the miR-23a/PTEN axis[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2595–2605.
- [17] 王晓庚, 刘林, 左健, 等. 沉默 FoxM1 通过促进线粒体释放细胞色素 C 诱导口腔鳞癌细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3): 430–435.
- [18] 余鑫, 米智华, 高巨. 自噬在机械通气致大鼠脑组织神经元凋亡中的作用[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(8): 12–15, 21.
- [19] LIU Z, HU G, ZHAO Y, *et al.* Silence of cZNF292 suppresses the growth, migration, and invasion of human esophageal cancer Eca-109 cells via upregulating miR-206[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2354–2362.
- [20] LI S, PEI Y, WANG W, *et al.* Circular RNA 0001785 regulates the pathogenesis of osteosarcoma as a CeRNA by sponging miR-1200 to upregulate HOXB2[J]. Cell Cycle, 2019, 18(11): 1281–1291.
- [21] ZHANG Z, YU X, ZHOU B, *et al.* Circular RNA circ_0026359 enhances cisplatin resistance in gastric cancer via targeting miR-1200/POLD4 pathway[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5103272.

(本文编辑: 梁琥)