

- Metab, 2022, 40(2):262-274.
- [13] CHOI C, JEONG W, GHANG B, et al. Cyr61 synthesis is induced by interleukin-6 and promotes migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1):275.
- [14] WEI Y H, LIAO S L, WANG C C, et al. Simvastatin inhibits CYR61 expression in orbital fibroblasts in graves' ophthalmopathy through the regulation of FoxO3a signaling[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:8888913.
- [15] PAN X, CHEN S, SHEN R, et al. HOXA11-OS participates in lupus nephritis by targeting miR-124-3p mediating Cyr61 to regulate podocyte autophagy[J]. Mol Med, 2022, 28(1):138.
- [16] ZHOU M, ZE K, HUA L, et al. Cyr61 promotes inflammation of a gouty arthritis model in rats[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:8298615.
- [17] LIU Y, ZHAO C, MENG J, et al. Galectin-3 regulates microglial activation and promotes inflammation through TLR4/MyD88/NF- κ B in experimental autoimmune uveitis[J]. Clin Immunol, 2022, 236:108939.
- [18] MENDES-FRIAS A, GALLO V, IACOBELLI V, et al. Galectin-3 binding protein stimulated IL-6 expression is impeded by antibody intervention in SARS-CoV-2 susceptible cell lines[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):17047.
- [19] CHEN S Y, WANG C T, CHEN C Y, et al. Galectin-3 mediates NETosis and acts as an autoantigen in systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar Haemorrhage[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11):9493.
- (收稿日期:2024-06-03 修回日期:2024-11-23)
- 短篇论著 •

circRPPH1 通过 p38 MAPK 信号通路对食管鳞状细胞癌细胞增殖和转移的影响*

梅宁卓¹, 李智军¹, 马宇霞², 边超^{1△}

内蒙古自治区人民医院:1. 放射治疗科;2. 手术麻醉科, 内蒙古呼和浩特 010017

摘要:目的 探究环状 RNA(circR) PPH1 在食管鳞状细胞癌(ESCC)中的表达及对 ESCC 细胞增殖和转移的影响。方法 收集 2015 年 1 月至 2018 年 2 月该院 72 例 ESCC 患者癌组织及癌旁组织。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测 ESCC、癌旁组织和 ESCC 细胞系中 circRPPH1 的表达,分析 circRPPH1 的表达与 ESCC 患者临床病理参数的关系及对患者预后的影响。根据 circRPPH1 在 ESCC 细胞系中的表达,选择 circRPPH1 低表达的 ESCC 细胞系分为 oe-NC 组、oe-circRPPH1 组;选择 circRPPH1 呈高表达的 ESCC 细胞系分为 sh-NC 组、sh-circRPPH1 组。qPCR 检测各组细胞中 circRPPH1 的表达水平;CCK8 检测各组细胞增殖能力;Transwell 试验检测各组细胞转移能力;Western-blot 检测各组细胞中 p38 MAPK 信号通路主要蛋白 p38 和 p-p38 的表达。结果 与癌旁组织相比,ESCC 癌组织中 circRPPH1 表达水平增高($P < 0.05$),ESCC 细胞系中 circRPPH1 表达水平高于人正常食管鳞状上皮细胞系中的表达水平($P < 0.05$),其在 TE-10 细胞中的表达水平最低,在 Eca109 细胞中的表达水平最高($P < 0.05$)。有脉管癌栓、有淋巴结转移和 TNM 分期 III~IV 期 ESCC 患者癌组织中 circRPPH1 表达水平高于无脉管癌栓、无淋巴结转移和 TNM 分期 I~II 期 ESCC 患者($P < 0.05$)。circRPPH1 高表达组 5 年生存率低于 circRPPH1 低表达组($P < 0.05$)。TE-10 细胞转染 circRPPH1 过表达质粒,与 oe-NC 组 TE-10 细胞相比,oe-circRPPH1 组细胞中 circRPPH1 表达水平和 Eca109 细胞 p-p38 蛋白表达水平增加($P < 0.05$),细胞增殖和转移能力增加($P < 0.05$),两组 p38 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);Eca109 细胞转染 circRPPH1 敲减质粒,与 sh-NC 组 Eca109 细胞相比,sh-circRPPH1 组细胞中 circRPPH1 表达水平和 Eca109 细胞 p-p38 蛋白表达水平降低($P < 0.05$),细胞增殖和转移能力降低($P < 0.05$),两组 p38 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 circRPPH1 在 ESCC 癌组织中呈高表达,可能是通过 p38 MAPK 信号通路促进 ESCC 癌细胞增殖和转移。

关键词:食管鳞状细胞癌; 环状 RNA PPH1; 增殖; 转移; p38 MAPK

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.022

中图法分类号:R735.1

文章编号:1673-4130(2025)07-0879-06

文献标志码:A

食管癌是常见的上消化道恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均位居全球前十^[1]。食管癌包括鳞状细

胞癌(ESCC)和腺癌两种病理组织学亚型,其中 ESCC 约占 90%,是最主要的组织学亚型。ESCC 经常发生

* 基金项目:内蒙古自治区科学计划项目(202002108)。

△ 通信作者, E-mail:530639757@qq.com。

在食道中上部,在东亚国家,特别在中国是最常见的组织学亚型,存在散发和家族聚集两种发病情况^[2]。尽管对于 ESCC 的治疗,在手术切除、放疗和化疗方面都取得了显著进展,但患者的预后仍不令人满意^[3]。目前,仍然缺乏有效的 ESCC 靶向治疗药物。环状 RNA(circRNA)是一类新发现的共价闭合 RNA 分子,不包含 5' 帽和 3' 末端聚(a)尾,曾被认为是剪接错误的副产物。有研究表明,circRNA 在转录和转录后水平上调节基因表达方面发挥着关键作用^[4]。异常表达的 circRNA 与肿瘤发生发展密切相关,可以充当癌基因及抑癌基因发挥重要作用^[5-6]。circRPPH1 又称为 circRNA-001846,是新近发现的 circRNA 之一,目前 circRPPH1 在乳腺癌、胃癌和非小细胞肺癌等常见恶性肿瘤中被报道为促癌基因,可促进肿瘤的恶性生物学行为,包括增殖、侵袭和转移等能力,具有作为肿瘤治疗分子靶点的潜在能力^[7-9]。但是 circRPPH1 在 ESCC 中的表达情况及发挥的作用未知,本研究对此进行了分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2018 年 2 月本院 72 例 ESCC 患者的癌组织及癌旁组织。纳入标准:(1)行食管切除术,术后病理证实为原发 ESCC;(2)手术前未接受放、化疗或靶向等治疗;(3)临床病理资料完整;(4)具备规范的患者术后随访资料。排除标准:(1)发生远处转移;(2)同时患有其他恶性肿瘤。患者或家属签署知情同意书。本研究收集标本遵循《赫尔辛基宣言》,并由本院伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 人正常食管鳞状上皮细胞系和 ESCC 细胞系 KYSE 450、Eca109、TE-10、EC-1 均购自美国 ATCC 细胞库;DMEM 培养基、胰酶、circRPPH1 敲减质粒和 circRPPH1 过表达质粒和 BCA 蛋白浓度检测试剂盒均购自美国 Thermo 公司;胎牛血清购自澳大利亚 Ausbian[®] 公司;Trizol 试剂购自上海爱必信生物科技有限公司;RNA 提取试剂盒购自苏州先达基因科技有限公司;实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)试剂盒购自德国 QIAGEN 公司;Transwell 小室购自美国 Corning 公司;CCK8 试剂盒购自上海圣尔生物科技有限公司;苏木素染色液购自南京景泰医疗有限公司;RIPA 裂解液购自北京金克隆生物技术;ECL 超敏发光液购自北京普利莱基因技术有限公司;PVDF 膜购自美国 Millipore 公司;p38、p-p38 和 GAPDH 抗体购自英国 Abcam 公司。

1.3 方法

1.3.1 qPCR 检测 circRPPH1 表达 待检测组织经液氮冻存后研磨成粉末,加入 TRIzol 试剂裂解并溶解组织。根据 RNA 提取试剂盒说明书获得总 RNA,并检测 RNA 的纯度,获得其浓度。依据 qPCR 试剂盒说明书配制反应体系,其中 circRPPH1 正向引物

5'-TTGGGAAGGTCTGAGACTAGGG-3',反向引物 5'-CCACTGATGAGCTTCCCTCC-3';GAPDH 正向引物 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3',反向引物 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'。并根据设置的反应条件于 PCR 仪上进行 qPCR,获得每个样品的 Ct 值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算组织标本中 circRPPH1 的相对表达水平,以 GAPDH 为内参。

1.3.2 随访 以打电话或者门诊、住院复诊的方式对手术后患者进行 5 年随访,包括疾病进展和生存情况,随访时间为手术后开始,每半年随访 1 次,直至患者死亡或随访时间截止。总生存期(OS)被定义为患者从手术到死亡或最后 1 次随访的时间。

1.3.3 细胞培养 ESCC 细胞系 KYSE 450、Eca109、TE-10、EC-1 和人正常食管鳞状上皮细胞系均采用含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养,即细胞从液氮中取出,立即复苏后去除冻存液,重悬至 37 °C 培养基中,放置在 37 °C 细胞培养箱中培养,并且含有 5% 的 CO₂ 和饱和湿度。

1.3.4 细胞转染 Eca109 和 TE-10 细胞分别以每孔 1×10^5 个接种至 6 孔板内,TE-10 细胞分为 oe-NC 组和 oe-circRPPH1 组,Eca109 细胞分为 sh-NC 组和 sh-circRPPH1 组。oe-NC 组 TE-10 细胞转染过表达对照质粒,oe-circRPPH1 组 TE-10 细胞转染过表达 circRPPH1 质粒,sh-NC 组 Eca109 细胞转染敲减对照质粒,sh-circRPPH1 组 Eca109 细胞转染敲减 circRPPH1 质粒,放置在细胞培养箱中培养。转染 48 h 后,采用 qPCR 检测 circRPPH1 在各组细胞中的表达。

1.3.5 CCK8 检测细胞增殖能力 各组细胞以每孔 2 000 个接种至 96 孔板中,放置在细胞孵育箱中培养。并分别在培养的 0、24、48 和 72 h 时更换 100 μ L 的新鲜培养基,加入 10 μ L 的 CCK8 检测试剂,混匀后于细胞孵育箱中继续培养 2 h。放入酶标仪内检测细胞在 490 nm 处的吸光度(A)值,每组细胞设置 6 个平行重复孔,每组细胞 A 值为 6 个平行重复孔的平均 A 值。

1.3.6 Transwell 试验检测细胞转移能力 24 孔板中的 Transwell 小室膜中加入 100 μ L 无血清培养基重悬的 1×10^6 个各组细胞,并在小室膜下加入 500 μ L 含有 10% 胎牛血清的细胞培养基。培养 12 h 后,Transwell 小室膜在 PBS 中洗 3 次后,甲醇中固定 10 min、苏木素染色 20 min 后,用刀片将 Transwell 小室膜切割后,采用二甲苯及中性树胶将小室膜固定在载玻片上,并封片。在显微镜下计数 5 个视野内细胞的穿膜数目,并取平均数作为每组细胞穿膜数目。

1.3.7 Western-blot 检测 p38 MAPK 信号通路主要蛋白表达 采用胰酶细胞消化收集细胞,并采用 PBS 清洗后,加入 100 μ L 蛋白裂解液,于超声仪中裂解细胞,低温高速离心 30 min,获得清亮的蛋白裂解液。

蛋白煮沸变性后加至电泳凝胶中进行电泳,经过电泳转膜后,于膜内加入待检测蛋白 p38 和 p-p38 的一抗稀释液在 4℃下孵育过夜,p38 和 p-p38 一抗稀释浓度均为 1:500,加入二抗稀释液室温中孵育 1 h,二抗稀释浓度为 1:8 000。采用 ECL 发光试剂盒显示蛋白条带及 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计分析,采用 graphpad 软件绘制统计图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法分析 circRPPH1 表达对 ESCC 患者生存预后的影响。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 circRPPH1 在 ESCC 癌组织及癌旁组织中的表达 ESCC 癌组织中 circRPPH1 表达水平为 (2.86 ± 0.83),癌旁组织中 circRPPH1 表达水平为 (1.03 ± 0.57),ESCC 癌组织中 circRPPH1 表达水平高于癌旁组织(*t* = 10.332, *P* < 0.001)。

2.2 circRPPH1 表达水平与 ESCC 患者临床病理特征关系的分析 不同性别、年龄、肿瘤分化程度和 T 分期的 ESCC 患者癌组织中 circRPPH1 表达水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),有脉管癌栓、有淋巴结转移和 TNM 分期 III ~ IV 期 ESCC 患者癌组织中 circRPPH1 表达水平高于无脉管癌栓、无淋巴结转移和 TNM 分期 I ~ II 期 ESCC 患者(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 circRPPH1 表达水平与 ESCC 患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)				
临床病理特征	<i>n</i>	circRPPH1 表达	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.927	0.357
男	40	2.94 ± 0.87		
女	32	2.76 ± 0.75		
年龄(岁)			1.959	0.054
<65	43	2.71 ± 0.74		
≥65	29	3.08 ± 0.85		
肿瘤最大径(cm)			1.952	0.055
<3	42	2.73 ± 0.63		
≥3	30	3.04 ± 0.71		
肿瘤分化程度			1.615	0.111
中高分化	51	2.79 ± 0.60		
低分化	21	3.03 ± 0.59		
脉管癌栓			2.790	0.007
有	24	3.18 ± 0.76		
无	48	2.70 ± 0.65		
T 分期			1.915	0.066

续表 1 circRPPH1 表达水平与 ESCC 患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)				
临床病理特征	<i>n</i>	circRPPH1 表达	<i>t</i>	<i>P</i>
T1~T2	39	2.74 ± 0.49		
T3~T4	33	3.00 ± 0.66		
淋巴结转移			2.653	0.010
有	26	3.13 ± 0.70		
无	46	2.71 ± 0.62		
TNM 分期			2.347	0.022
I ~ II 期	47	2.73 ± 0.54		
III ~ IV 期	25	3.10 ± 0.79		

2.3 circRPPH1 表达对 ESCC 患者生存预后的影响 72 例 ESCC 患者均完成随访,其中死亡 38 例,存活 34 例。以 circRPPH1 在 ESCC 癌组织中的中位表达水平(2.86)为界,分为 circRPPH1 低表达组(43 例)和 circRPPH1 高表达组(29 例)。circRPPH1 高表达组 5 年生存率为 39.53%(17/43),circRPPH1 低表达组 5 年生存率为 58.62%(17/29),circRPPH1 高表达组 5 年生存率低于 circRPPH1 低表达组($\chi^2 = 4.461, P = 0.035$)。见图 1。

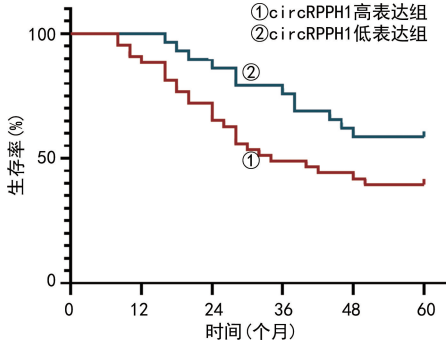


图 1 circRPPH1 表达对 ESCC 患者生存预后的影响

2.4 ESCC 细胞系中 circRPPH1 的表达水平 ESCC 细胞系 KYSE 450、Eca109、TE-10、EC-1 中 circRPPH1 表达水平分别为 (5.83 ± 0.47)、(6.95 ± 0.42)、(1.84 ± 0.05)、(2.79 ± 0.67),在人正常食管鳞状上皮细胞系中的表达水平为 (1.01 ± 0.05)。与人正常食管鳞状上皮细胞系相比,ESCC 细胞系 KYSE 450、Eca109、TE-10、EC-1 中 circRPPH1 表达水平增加(*t* = 3.066 ~ 17.663, *P* < 0.05),其中在 TE-10 细胞中表达水平最低,在 Eca109 细胞中表达水平最高。

2.5 circRPPH1 敲减质粒及过表达质粒转染效果 oe-NC 组、oe-circRPPH1 组 TE-10 细胞中 circRPPH1 表达水平分别为 (1.00 ± 0.03)、(5.43 ± 0.67),与 oe-NC 组相比,oe-circRPPH1 组 TE-10 细胞中 circRPPH1 表达水平增加(*t* = 11.441, *P* < 0.001)。sh-NC 组、sh-circRPPH1 组 Eca109 细胞中 circRPPH1 表达水平分别为 (0.99 ± 0.05)、(0.37 ± 0.04),与 sh-

NC 组相比,sh-circRPPH1 组 Eca109 细胞中 circRPPH1 表达水平降低($t=19.476,P<0.001$),见图 2。

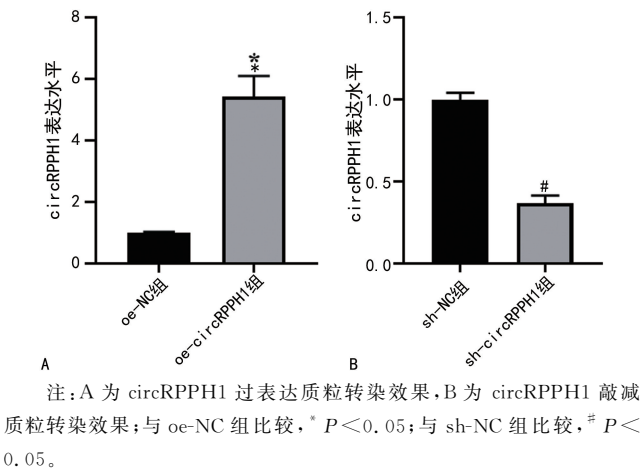


图 2 circRPPH1 过表达质粒和敲减质粒转染效果

2.6 circRPPH1 对 ESCC 细胞增殖能力的影响 与 oe-NC 组相比,oe-circRPPH1 组细胞增殖能力增强($P<0.05$),与 sh-NC 组相比,sh-circRPPH1 组细胞

增殖能力降低($P<0.05$)。见表 2。

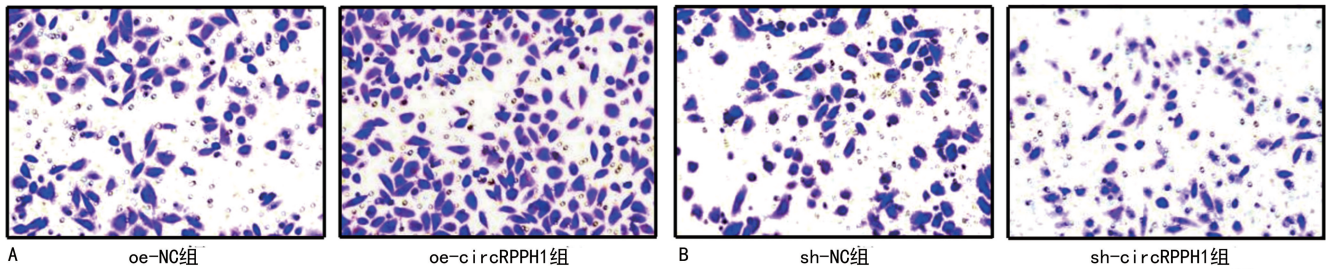
2.7 circRPPH1 对 ESCC 细胞转移能力的影响 oe-NC 组和 oe-circRPPH1 组 TE-10 细胞穿膜数目分别为(69.67 ± 7.15)个和(105.33 ± 9.68)个,与 oe-NC 组相比,oe-circRPPH1 组 TE-10 细胞转移能力增加($t=5.132,P=0.007$)。sh-NC 组和 sh-circRPPH1 组 Eca109 细胞穿膜数目分别为(63.67 ± 6.59)个和(46.67 ± 5.46)个,与 sh-NC 组相比,sh-circRPPH1 组 Eca109 细胞转移能力降低($t=3.441,P=0.026$),见图 3。

2.8 Western-blot 检测各组 ESCC 细胞中 p38 MAPK 信号通路主要蛋白的变化 与 sh-NC 组相比,sh-circRPPH1 组 Eca109 细胞中 p38 MAPK 信号通路主要蛋白 p38 蛋白表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),p-p38 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。与 oe-NC 组相比,oe-circRPPH1 组 TE-101 细胞中 p38 蛋白表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),p-p38 蛋白表达水平增加($P<0.05$)。见表 3。

表 2 CCK8 检测各组细胞 A 值($\bar{x}\pm s$)

时间(h)	TE-10 细胞				Eca109 细胞			
	oe-NC 组	oe-circRPPH1 组	<i>t</i>	<i>P</i>	sh-NC	sh-circRPPH1	<i>t</i>	<i>P</i>
0	0.20±0.01	0.20±0.01	—	—	0.22±0.01	0.22±0.02	—	—
24	0.43±0.03	0.52±0.04	3.118	0.036	0.43±0.06	0.29±0.01	3.986	0.016
48	0.78±0.03	1.26±0.08	9.731	0.001	0.77±0.04	0.46±0.08	6.003	0.004
72	1.11±0.06	1.56±0.09	7.206	0.002	1.13±0.12	0.60±0.04	7.257	0.002

注:—表示无数据。



注: A 为过表达 circRPPH1 对 ESCC 细胞转移能力的影响, B 为敲减 circRPPH1 的表达对 ESCC 细胞转移能力的影响。

图 3 过表达 circRPPH1 和敲减 circRPPH1 的表达对 ESCC 细胞转移能力的影响($\times 200$)

表 3 circRPPH1 对 p38 MAPK 信号通路的影响($\bar{x}\pm s$)

蛋白	TE-10 细胞				Eca109 细胞			
	oe-NC 组	oe-circRPPH1 组	<i>t</i>	<i>P</i>	sh-NC 组	sh-circRPPH1 组	<i>t</i>	<i>P</i>
p-p38	0.46±0.06	0.93±0.08	8.141	0.001	1.26±0.10	0.81±0.08	6.086	0.004
p38	1.03±0.09	1.05±0.07	0.304	0.776	1.02±0.08	0.96±0.06	1.039	0.357

3 讨 论

ESCC 早期缺乏明显的临床症状和有效的筛查策略,ESCC 患者通常在发现时已伴有淋巴结转移,而被确诊为晚期,全身化疗和放疗是晚期癌症的主要治疗

方法,预后较差,晚期癌症患者的 5 年生存率通常低于 20%,在一些国家,晚期癌症患者的 5 年生存率甚至低至 5%^[3]。肿瘤激活和转移是一个多步骤的复杂过程,涉及各种重要基因和信号通路的活化,ESCC 的

发病机制涉及多种可改变的风险因素(如饮酒、吸烟、食用滚烫的食物和腌制食品、室内空气污染和水源污染等)和遗传变异(遗传和表观遗传变化)等,目前对其发病机制尚未完全阐明^[10]。因此,研究 ESCC 恶性进展中发挥关键作用的分子,对了解 ESCC 的进展和转移以寻找 ESCC 治疗靶点具有重要的临床意义。

circRNA 是一种新型内源性非编码 RNA(ncRNA),与线性 RNA 不同,circRNA 具有共价闭合的连续环结构,且具有显著的细胞外稳定性和进化保守性^[4]。circRNA 已成为恶性肿瘤研究领域中的重要角色,可能成为肿瘤诊断、预后潜在生物标志物和治疗靶点^[11]。随着高通量测序技术的发展,ESCC 中异常表达的 circRNA 越来越多,例如 circCYP24A1 在 ESCC 中表达上调,主要通过 NF- κ B 通路激活剂 PKM2 相互作用,增加趋化因子配体 5(CCL5)的分泌,促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和克隆形成的能力^[6]。circFAM120B 在 ESCC 患者癌组织和血浆中表达下调,其表达下调与 ESCC 患者总生存率低相关。circFAM120B 通过微小 RNA(miR)-661 的吸附恢复肿瘤抑制因子 PPM1L 的表达进而抑制 ESCC 癌细胞的增殖、转移和侵袭能力。circFAM120B 是 ESCC 的一种有前途的生物标志物和候选治疗靶点^[12]。而 circRPPH1 是由 ZHAO 等^[13]在 2020 年首次报道,目前相关研究虽然较少,但有研究结果显示,circRPPH1 在肿瘤中发挥促癌作用,其在乳腺癌组织中表达增加,可促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和糖酵解,并诱导癌细胞凋亡。但是 circRPPH1 在 ESCC 中的表达情况鲜见有报道,本研究结果显示,circRPPH1 在 ESCC 癌组织中表达上调,且 circRPPH1 表达上调与 ESCC 患者食管癌、淋巴结转移及 TNM 分期 III~IV 期相关,表明在 ESCC 中 circRPPH1 同样可能发挥促癌作用,并且 circRPPH1 高表达的 ESCC 患者 5 年生存率较低,表明 circRPPH1 可作为评估 ESCC 患者预后不良的生物标志物。

为进一步分析 circRPPH1 在 ESCC 发生发展中的作用,本研究通过敲减 circRPPH1 表达和 circRPPH1 过表达试验均发现 circRPPH1 可促进 ESCC 癌细胞的增殖和转移能力。在非小细胞肺癌中 circRPPH1 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路(P13K/AKT)和非受体酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK2/STAT3)信号轴来加速癌细胞的生长和转移,从而促进肿瘤恶性进展^[9]。在胆囊癌中 circRPPH1 可以作为 miR-296-5P 的海绵来上调 STAT3,并与 FUS 相互作用以促进磷酸化(p)-STAT3 核转运,从而促进胆囊癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[14]。circRPPH1 可能通过激活肿瘤相关信号通路促进 ESCC 恶性进展。丝裂原活化蛋白激酶 P38(p38 MAPK)是参与 MAPKs 的 4 种主要信号通路之一,在细胞外刺激下,激活的 p38 MAPK Tyr 和

Tyr 双位点同时磷酸化,激活的 p38 MAPK 将信号传导到 Nuclei,启动相关靶基因的转录,促进细胞表型转化^[15]。有研究表明,p38 MAPK 在 ESCC 中呈高表达,与肿瘤的发生和发展有关^[16]。CHENG 等^[17]发现,miR-125b 可以靶向 p38 MAPK 抑制 ESCC 癌细胞生长和转移能力。本研究结果显示,circRPPH1 激活 ESCC 中 p38 MAPK 信号通路,提示 circRPPH1 可能通过激活 p38 MAPK 信号通路促进 ESCC 癌细胞的增殖和转移能力。目前研究发现 circRNA 的作用机制主要是通过竞争性内源性 RNA(ceRNA)竞争性结合 miR,靶向 miR 调节 mRNA 来发挥作用^[7,14],但本研究未对此进行深入研究,在后续试验中会对此进行探讨。

综上所述,circRPPH1 在 ESCC 癌组织中表达上调,与患者食管癌、淋巴结转移、TNM 分期 III~IV 期和预后差相关,circRPPH1 促进 ESCC 癌细胞增殖和转移能力,可能是通过激活 p38 MAPK 信号通路发挥作用。本研究主要不足是未深入分析 circRPPH1 在 ESCC 中促进癌细胞增殖和转移能力的确切作用机制和直接的作用靶点,未来的研究将进一步深入分析。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CUI Y, CHEN H, XI R, et al. Whole-genome sequencing of 508 patients identifies key molecular features associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Res, 2020, 30(10): 902-913.
- [3] YAMAMOTO S, KATO K. JUPITER-06 establishes immune checkpoint inhibitors as essential first-line drugs for the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Cell, 2022, 40(3): 238-240.
- [4] ZHANG M, BAI X, ZENG X, et al. circRNA-miRNA-mRNA in breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 120-130.
- [5] CHEN L, SHAN G. CircRNA in cancer: fundamental mechanism and clinical potential[J]. Cancer Lett, 2021, 505: 49-57.
- [6] GU L, SANG Y, NAN X, et al. circCYP24A1 facilitates esophageal squamous cell carcinoma progression through binding PKM2 to regulate NF- κ B-induced CCL5 secretion[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 217-226.
- [7] LI J, LI Y, CHENG H. Circ-RPPH1 knockdown retards breast cancer progression via miR-328-3p-mediated suppression of HMGA2[J]. Clin Breast Cancer, 2022, 22(3): e286-e295.
- [8] LIU J, YANG H, DENG J, et al. CircRPPH1 promotes the stemness of gastric cancer cells by targeting miR-375/SLC7A11 axis[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(1):

115-125.

[9] XIONG J W, SONG S B, XIONG L M, et al. CircRPPH1 promotes cell proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer via the PI3K/AKT and JAK2/STAT3 signalling axes[J]. J Biochem, 2022, 171(2): 245-252.

[10] 杨欢, 孙宛怡, 王建炳, 等. 中国食管癌病因学、筛查及早期诊断研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3): 169-175.

[11] 苏琦. 非编码 RNA 在消化系统肿瘤中的作用[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6): 781-784.

[12] SONG H, TIAN D, SUN J, et al. circFAM120B functions as a tumor suppressor in esophageal squamous cell carcinoma via the miR-661/PPM1L axis and the PKR/p38 MAPK/EMT pathway[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 361.

[13] ZHAO C, LI L, LI Z, et al. A novel circular RNA hsa_circRPPH1_015 exerts an oncogenic role in breast cancer by impairing miRNA-326-mediated ELK1 inhibition [J].

Front Oncol, 2020, 10(1): 906-913.

[14] LIU X, TONG Y, HUANG Q, et al. CircRPPH1 accelerates the proliferation and migration of bladder cancer via enhancing the STAT3 signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2023, 49(5): 103-118.

[15] ZHOU B, WANG J. Epidermal growth factor-like domain 7 regulates breast cancer cell proliferation and vascular endothelial growth factor expression via the P38 MAPK signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 2608-2616.

[16] 吴艳. p38 MAPK 抑制剂对食管鳞癌细胞增殖的影响及分子机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.

[17] CHENG C, MAO Q, SHI M, et al. miR-125b prevent the progression of esophageal squamous cell carcinoma through the p38-MAPK signaling pathway[J]. J Gastrointest Oncol, 2020, 11(6): 1113-1122.

(收稿日期: 2024-08-15 修回日期: 2024-11-24)

• 短篇论著 •

基于抗菌肽 LL-37 探讨乳痈方治疗哺乳期乳腺炎的效果*

钱 晨, 孙 雯, 薛佩佩, 陶颖娜[△]

同济大学附属上海市第四人民医院中医科, 上海 200434

摘要:目的 基于抗菌肽 LL-37 探讨乳痈方治疗哺乳期乳腺炎的效果。方法 选取 2021 年 8 月至 2023 年 10 月该院就诊的哺乳期乳腺炎患者 50 例为研究对象, 根据随机信封法将其分为对照组(25 例)和观察组(25 例)。对照组给予常规治疗, 观察组在此基础上予以乳痈方治疗, 均治疗 7 d。比较两组临床疗效、安全性及治疗前后临床症状体征变化、乳汁细菌阳性率、乳汁菌群含量、乳汁抗菌肽 LL-37 表达。结果 观察组治疗总有效率(96.00%)与对照组(76.00%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 观察组乳房肿块、乳房胀痛、乳汁欠畅、局部皮肤颜色变化及灼热评分低于对照组($P<0.05$); 治疗前后, 两组乳汁细菌阳性率及葡萄球菌、乳酸杆菌、链球菌含量比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 观察组 LL-37 mRNA 及 LL-37 蛋白水平低于对照组($P<0.05$); 观察组不良反应发生率(12.00%)与对照组(8.00%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 乳痈方治疗哺乳期乳腺炎安全有效, 可通过调节抗菌肽 LL-37 mRNA 和蛋白表达, 调节患者乳汁菌群平衡, 从而促进患者临床症状体征改善。

关键词: 抗菌肽; LL-37; 乳痈方; 哺乳期乳腺炎; 疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.023 **中图法分类号:** R446.5

文章编号: 1673-4130(2025)07-0884-05 **文献标志码:** A

哺乳期乳腺炎是哺乳期女性常见的乳腺组织和周围结缔组织的炎症性疾病, 主要由乳汁淤积和细菌感染等原因引起, 多出现在产后 3~4 周, 其典型症状包括乳房疼痛、红肿、发热、乳房硬块或乳腺脓肿, 常导致患者提前回乳, 因而造成母乳喂养率降低, 对婴儿的健康也可能造成不良影响^[1-2]。目前, 临床仍缺乏哺乳期乳腺炎的特效治疗方法, 主要使用解热镇痛、消炎药物等进行对症处理, 虽在一定程度上能缓

解疼痛和发热等症状, 但存在耐药性问题、不良反应及影响婴儿肠道菌群平衡的风险, 不利于疾病治愈^[3]。既往研究发现, 乳腺菌群失调是哺乳期乳腺炎的发病机制^[4], 而陶颖娜等^[5]发现, 乳痈方治疗哺乳期乳腺炎疗效显著, 且对乳汁菌群具有一定调节作用。此外, 随着研究的不断进展, 有学者发现人类唯一的 Cathelicidins 家族抗菌肽 LL-37 在多种感染性疾病中展现出良好的抗菌、杀菌活性, 能通过电荷吸

* 基金项目: 上海市虹口区卫生健康委科研计划项目(HKQGYQY-ZYY-2022-18); 同济大学附属上海市第四人民医院学科助推计划项目(SY-XKZT-2021-1011)。

[△] 通信作者, E-mail: TerainaTao@126.com。