

- 素血症性不孕肝郁脾虚证患者性激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(2): 368-371.
- [6] 王婧, 黄向华. 子宫内异位症对卵巢功能及胚胎发育影响的研究新进展[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(4): 486-490.
- [7] 梁素梅. 从中医角度谈月经不调之月经先期[N]. 甘肃科技报, 2024-05-06(5).
- [8] 缪醇, 赵蕾, 曹亚芳, 等. 滋清汤治疗黄体功能不足所致月经先期临床观察[J]. 光明中医, 2024, 39(1): 101-103.
- [9] 李昕芹, 李燕. 李燕教授加味清经散妇科临床应用举隅[J]. 基层中医药, 2025, 4(6): 7-11.
- [10] 徐鹏. 滋阴清海汤治疗月经先期(阴虚血热证)的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [11] 刘万鑫. 四物三补汤加减治疗月经先期(阴虚血热证)的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [12] 张晨, 卢伟. 应用养阴清热法治疗月经先期的临床观察[J]. 临床医药实践, 2024, 33(4): 260-263.
- [13] 关丽. 安经汤加减治疗月经先期(阴虚血热证)的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [14] 赵仕茹, 刘丽敏. 清肝解郁汤加减治疗肝郁血热型月经先期临床观察[J]. 山西中医, 2024, 40(6): 26-28.
- [15] 李静, 梁志齐. 梁志齐基于脏腑奇经辨证治疗月经先期临床经验[J]. 北京中医药, 2025, 44(10): 1319-1322.
- [16] 吴慧明. 国医大师伍炳彩辨治月经不调的经验研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [17] 洪筱梅. 疏肝补肾法治肝郁肾虚型月经先期的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [18] 刘晓娜, 徐云霞. 徐云霞治疗月经先期临床经验[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(7): 34-36.
- [19] 商婷婷, 周俊兵, 任青玲. 陈自明辨治月经病经验采撷[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(1): 201-203.
- [20] 吕田尧, 王国华. 王国华教授运用温经汤治疗月经病临证经验[J]. 妇儿健康导刊, 2023, 2(5): 67-70.
- [21] 庞竹怡. 袁士良名老中医调周法治月经病经验总结[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(6): 90-91.
- [22] 张再阳, 闫鑫, 任诗妍, 等. 中医膏方治疗月经失调的临床组方用药分析[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(2): 254-256.
- [23] 刘丽萍, 王佑招, 文中, 等. 针刺人工周期法治排卵障碍型异常子宫出血临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(10): 1822-1824.
- [24] 王熙月, 来婷. 艾灸治疗黄体功能不足性月经失调的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(6): 92-93.
- [25] 杨丽洁, 陈颖, 陈雅洁. 针灸治疗黄体功能不全疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(12): 1582-1586.
- [26] 陈雅洁, 吴节, 杨丽洁, 等. 已时针灸治疗脾肾阳虚型黄体功能不足疗效观察[J]. 山西中医, 2021, 37(1): 27-29.

(收稿日期: 2026-03-09)

circRNA-miRNA-mRNA竞争性内源RNA调控网络在急性髓系白血病中的研究进展

张纯纯¹, 许涛², 傅磊^{1,2*}

(1.上海市第一人民医院蚌埠医院/蚌埠医科大学第二附属医院血液内科, 安徽 蚌埠 233000; 2.安徽省慢性疾病免疫学基础与临床重点实验室/蚌埠医科大学检验医学院, 安徽 蚌埠 230000)

摘要: 环状RNA(circRNA)在急性髓系白血病(AML)中常有异常表达,并可作为分子“海绵”特异性吸附相应微小RNA(miRNA),调节下游靶基因信使RNA(mRNA)的转录表达。circRNA的表达上调或下调,可构建成相应的circRNA-miRNA-mRNA竞争性内源RNA(ceRNA)网络,影响AML肿瘤发生、发展、耐药及预后,是AML肿瘤相关机制研究热点。本文就近年来circRNA-miRNA-mRNA相关ceRNA调控网络在AML中的相关研究进展

资助项目:安徽省卫生健康科研项目(AHJWJ2024Ab0028);安徽省中医药传承创新科研项目(2025CCCX102);安徽省慢性疾病免疫学基础与临床重点实验室开放研究基金项目(MBDX202409);蚌埠医学院自然科学重点项目(2022byzd078);蚌埠市科技创新指导类项目(20230135);蚌埠医科大学-齐鲁制药有限公司2025年临床研究合作专项项目(BY-QLYB048)

作者简介:张纯纯(1997—),女,硕士,住院医师,研究方向:血液系统疾病诊治。

*通信作者:傅磊(1985—),男,硕士,副主任医师,研究方向:血液系统疾病诊治;E-mail:mdbaby1513@163.com。

做一综述,旨在为探索急性白血病的诊断、治疗及预后评估相关靶点或通路提供新思路。

关键词:环状RNA;微小RNA;信使RNA;竞争性内源RNA;急性髓系白血病

中图分类号: R733.71

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2026)05-0422-08

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是造血系统恶性肿瘤,目前仍需探索新的靶向治疗方法以提高疗效。环状RNA(circular RNA, circRNA)是具有独特环状结构的非编码RNA,在调节基因表达中发挥作用。微小RNA(micro RNA, miRNA)是负责调节靶基因的信使RNA(messenger RNA, mRNA)转录的小RNA,miRNA失调影响肿瘤发生、发展,是肿瘤诊断和预后的生物标志物。circRNA能够作为分子“海绵”特异性地吸附相应的miRNA来调节下游基因的表达,并通过与蛋白质结合甚至作为转录模板来促进肿瘤的发生、发展^[1]。AML中有多种circRNA异常表达, circRNA可调节各种生理和病理过程^[2],构建成的circRNA-miRNA-mRNA竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA),在肿瘤的发生、发展、耐药及预后中起到重要作用,是肿瘤相关机制研究热点,具有广阔应用前景。本文就circRNA-miRNA-mRNA相关ceRNA上调、下调调控网络在AML中的研究进展作一综述。

1 ceRNA上调调控网络

1.1 circ_0009910-miR-491-5p-B4GALT5

circ_0009910在AML组织和细胞系中高表达。circ_0009910沉默后可抑制AML细胞的增殖、球体形成和自噬,促进AML细胞凋亡, circ_0009910可海绵化miR-491-5p促进AML进展。 β -1,4-半乳糖基转移酶5(β -1,4-galactosyltransferase 5, B4GALT5)是miR-491-5p的靶标, B4GALT5过表达质粒可逆转miR-491-5p过表达对AML细胞的影响, circ_0009910可以通过下调AML细胞中的miR-491-5p来调节B4GALT5的表达,也能通过海绵化miR-491-5p激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein Kinase B, AKT)信号通路^[3]。

1.2 circ_0003602-miR-502-5p-IGF1R

circ_0003602在AML中表达上调并提示低生存率,敲低AML细胞系中circ_0003602能抑制增殖、迁移和侵袭,并引起细胞凋亡, circ_0003602通过ceRNA发挥作用来隔离miR-502-5p,调节胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)表达^[4]。

1.3 circNPM1-miR-345-5p-FZD5

核仁磷酸蛋白1(nucleophosmin 1, NPM1)突变是AML的核心分子标志, circNPM1在AML患者血清和细胞系中高表达, circNPM1沉默或miR-345-5p恢复能抑制集落形成、细胞迁移和侵袭,导致细胞凋亡和细胞周期停滞,并削弱AML细胞的阿霉素耐药性。miR-345-5p是circNPM1的靶标,在AML血清和细胞中表达下调, miR-345-5p缺陷逆转了circNPM1沉默的影响。此外,卷曲蛋白5(frizzled 5, FZD5)是miR-345-5p的靶点, circNPM1通过吸附miR-345-5p来调节FZD5的表达, FZD5过表达可以阻断miR-345-5p功能的恢复^[5]。

1.4 circ_KCNQ5-miR-622-RAB10

儿童AML患者骨髓样本和细胞系中,钾电压门控通道亚家族Q成员5(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 5, KCNQ5)的相关circRNA(circ_KCNQ5)的表达增加,敲除circ_KCNQ5能抑制AML细胞增殖、促进细胞凋亡, circ_KCNQ5直接与miR-622结合并抑制其表达, miR-622抑制剂的共转染逆转了circ_KCNQ5敲除的作用,可恢复细胞增殖并阻止细胞凋亡, RAS致癌基因家族成员10(RAS oncogene family 10, RAB10)是miR-622的靶点, circ_KCNQ5与miR-622结合以增加RAB10的表达, miR-622恢复抑制AML细胞增殖并诱导细胞凋亡,而RAB10过表达消除了这些作用^[6]。

1.5 circ_0005774-miR-192-5p-ULK1

circ_0005774在儿童AML患者的血液和AML细胞系中高表达,并伴有下调的miRNA-192-5p,阻断circ_0005774和/或过表达miR-192-5p可以增强HL-60和NB4细胞的凋亡率^[7]。消除miR-192-5p可抵消AML细胞中circ_0005774敲低的作用,不协调的51样激酶1(uncoordinated 51-like kinase 1, ULK1)与AML的诊断、预后和治疗策略相关,恢复ULK1可以消除白血病细胞中miR-192-5p过表达诱导的效应, ULK1是miR-192-5p的下游靶标,并受circ_0005774调节^[7]。

1.6 circPVT1-miR-455-3p-MCL1

浆细胞瘤转化迁移基因1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)相关circRNA(circPVT1)在AML骨髓

标本和细胞系中均高表达,能通过与miR-455-3p的相互作用促进髓样细胞白血病因子1(myeloid cell leukemia factor 1, MCL1)的表达;使用小干扰RNA(si)-circPVT1、miR-455-3p抑制剂或si-MCL1转染细胞,si-circPVT1和si-MCL1抑制AML细胞株的活力和髓外浸润,而miR-455-3p抑制剂对细胞的作用相反^[8]。

1.7 circ_0012152-miR-652-3p-SOX4

circ_0012152在AML患者中表达显著上调,是总生存期的独立不良预后因素,敲低circ_0012152可抑制AML细胞系的细胞生长,并抑制细胞周期进程;miR-652-3p是circ_0012152的靶标miRNA,miR-652-3p抑制剂显著缓解了circ_0012152敲低对细胞生长的抑制,并上调了circ_0012152敲低导致的SRY相关HMG-box转录因子4(SRY-box transcription factor-4, SOX4)表达降低,同时miR-652-3p可靶向SOX4^[9]。

1.8 circ-SFMBT2-miR-491-5p-HOXA9

AML患儿骨髓样本和AML细胞系中源于基因SFMBT2(Scm-like with four mbt domains 2)的circRNA(circ-SFMBT2)、HOXA9 mRNA表达水平升高,而miR-491-5p表达水平明显降低;circ-SFMBT2高表达的AML患儿总生存率显著降低。circ-SFMBT2的沉默可显著上调miR-491-5p表达,降低HOXA9表达,抑制AML细胞增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡;下调miR-491-5p表达可显著减弱circ-SFMBT2沉默对细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用,也可以靶向miR-491-5p并在AML中负调控miR-491-5p的表达,HOXA9是miR-491-5p的靶标^[10]。

1.9 circ_0001602-miR-192-5p-ZBTB20

AML组织和细胞中circ_0001602和含锌指和BTB结构域的蛋白20(zinc finger and BTB domain containing 20, ZBTB20)表达上调,miR-192-5p表达下调,circ_0001602沉默可抑制AML细胞增殖并诱导细胞周期停滞,促进细胞凋亡。circ_0001602是miR-192-5p的海绵,miR-192-5p沉默恢复了circ_0001602敲低对AML细胞进程的抑制作用;ZBTB20是miR-192-5p的靶点,ZBTB20过表达中和了miR-192-5p介导的对AML细胞恶性表型的抑制作用,circ_0001602可以海绵miR-192-5p正向调节ZBTB20的表达^[11]。

1.10 circ_0081188-miR-616-3p-ADCY2

Wei等^[12]发现AML中的circ_0081188高表达提示更差的总生存期;AML细胞敲除circ_0081188能抑制细胞增殖

并增加细胞凋亡;增强的circSLC25A13表达促进了AML细胞的存活;circ_0081188可作为miR-616-3p的miRNA海绵发挥作用,并抑制腺苷酸环化酶2(adenylate cyclase 2, ADCY2)的表达。miR-616-3p的下调和ADCY2的过表达挽救了circSLC25A13缺陷诱导的细胞生长停滞,通过竞争性吸收miR-616-3p,上调ADCY2表达,circ_0081188促进了AML进展^[12]。

1.11 circ_0010984-miR-375-YAP1

Yang等^[13]研究发现circ_0010984敲低可抑制AML细胞系的增殖并阻断细胞周期,circ_0010984作为miR-375的内源性海绵,分离miR-375并抑制其活性,增加其靶标Yes相关蛋白1(yes-associated protein 1, YAP1)的表达,并最终激活参与恶性肿瘤增殖的Hippo信号通路。

1.12 circ_0104700-miR-665-MCM2

GEO数据库中可筛选出高表达circ_0104700,AML患者样本和细胞系中同样发现circ_0104700高表达;circ_0104700耗竭减弱了MV-4-11和Kasumi-1细胞的细胞活力并诱导了细胞凋亡;circ_0104700耗竭可增加AML细胞中G0/G1期细胞数量并降低S期细胞的比例;circ_0104700通过海绵化miR-665在AML细胞中增强微小染色体维持蛋白2(minichromosome maintenance complex component 2, MCM2)表达,沉默circ_0104700可抑制AML细胞增殖和细胞周期,并抑制miR-665诱导细胞凋亡,MCM2耗竭通过灭活酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路减缓了AML细胞的增殖和细胞周期,并增强了细胞凋亡,JAK/STAT信号转导参与circ_0104700介导的AML细胞的恶性表型^[14]。

1.13 circPLXNB2-miR-654-3p-CCND1

神经丛蛋白B2(plexin-B2, PLXNB2)相关的circPLXNB2在AML患者和细胞系中高表达,circPLXNB2敲除后可影响AML细胞的增殖、凋亡和细胞周期分布,circPLXNB2可充当miR-654-3p的海绵,通过靶向miR-654-3p影响AML细胞的进程;miR-654-3p可靶向cyclin D1蛋白(CCND1)抑制AML进展。circPLXNB2通过海绵miR-654-3p调节CCND1的表达^[15]。

1.14 circ_0013880-miR-148a-3p/miR-20a-5p-USP32/Rap1b

AML患者骨髓单核细胞中circ_0013880表达增加,促进AML细胞增殖和迁移,并减少细胞凋亡;泛素特异性

肽酶32(ubiquitin-specific peptidase 32, USP32)是在AML患者的BMNCs中高度表达的去泛素化酶, circ_0013880可以提高USP32的表达; USP32沉默会增加泛素化的Ras相关蛋白1b(ras-related protein 1b, Rap1b)。Rap1b的过表达恢复了USP32敲低的作用; 在AML的发展中存在circ_0013880、miR-148a-3p/miR-20a-5p和USP32之间的潜在调节网络^[16]。

1.15 circNFIX-miR-876-3p-TRIM31

核因子I(nuclear factor I, NFI)家族包含NFIA、NFIB、NFIC和NFIX 4个成员。AML患者骨髓样本和细胞系中circNFIX的表达水平显著升高, circNFIX沉默可抑制AML细胞增殖并促进细胞凋亡; 抑制miR-876-3p逆转了circNFIX沉默对AML细胞进展的影响; circNFIX可通过miR-876-3p间接调节三基序蛋白31(tripartite motif 31, TRIM31), TRIM31过表达则抵消了circNFIX沉默对AML细胞增殖和细胞凋亡的影响^[17]。

1.16 circ_0044907-miR-186-5p-KIT

circ_0044907在AML患者来源的骨髓和AML细胞中过表达, 可作为AML的诊断和预后指标; circ_0044907沉默降低了细胞活力, 抑制了细胞增殖, 阻止了细胞周期进程, 并在体外诱导了AML细胞凋亡; circ_0044907敲低降低了小鼠模型中的AML细胞生长; circ_0044907能够海绵化miR-186-5p以阻断miR-186-5p对KIT(CD117)的抑制作用, 沉默的miR-186-5p表达减弱circ_0044907敲低介导的对AML细胞活力、增殖和周期进展的抑制; KIT高表达减弱了miR-186-5p上调介导的对AML细胞活力、增殖和周期进展的抑制^[18]。

1.17 circPTK2-miR-582-3p-ALG3

AML外周血样本和细胞系中蛋白酪氨酸激酶2(protein tyrosine kinase 2, PTK2)相关的circPTK2水平提升, circPTK2敲低抑制AML细胞增殖和糖酵解, 促进细胞凋亡和细胞周期停滞; circPTK2作为miR-582-3p在AML细胞中调控 α -1, 3-甘露糖基转移酶(alpha-1, 3-mannosyltransferase, ALG3)表达的海绵发挥作用, miR-582-3p敲减改善了circPTK2敲低对AML细胞过程的影响, miR-582-3p过表达能通过靶向ALG3调节细胞表型^[19]。

1.18 circ_0000488-miR-582-5p-COX2

circ_0000488和环氧化酶2(Cyclooxygenase-2, COX2)表达在AML骨髓样本和细胞系中显著上调, miR-582-5p表达下调, circ_DLEU2敲低能抑制细胞增殖, 而在AML中

诱导细胞停滞在G0/G1期促进细胞凋亡, 但此影响会被miR-582-5p抑制剂减弱; circ_0000488通过与miR-582-5p相互作用来调节COX2表达; 沉默circ_0000488可通过海绵化miR-582-5p下调COX2表达, 阻碍AML恶性进展^[20]。

1.19 circ_0035381-miR-582-3p-YWHAZ

circ_0035381在AML骨髓样本和AML细胞中表达上调, circ_0035381的下调减少了裸鼠的AML细胞生长并抑制了AML细胞增殖, 导致体外AML细胞凋亡和线粒体损伤; circ_0035381可充当miR-582-3p的海绵, miR-582-3p下调减轻了circ_0035381干扰对AML细胞增殖、凋亡和线粒体损伤的影响; miR-582-3p可靶向酪氨酸3单加氧酶-色氨酸5单加氧酶激活蛋白 ζ (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein zeta, YWHAZ), 通过降低YWHAZ表达来抑制AML细胞增殖并促进细胞凋亡和线粒体损伤; circ_0035381可通过miR-582-3p调节YWHAZ的表达; circ_0035381敲除后可通过调节AML中的miR-582-3p/YWHAZ轴抑制细胞增殖并促进细胞凋亡和线粒体损伤^[21]。

1.20 circ_0094100-miR-217-ATP1B1

Cao等^[22]研究发现, circ_0094100在AML组织和细胞中升高, 用雷帕霉素处理的AML细胞的circ_0094100水平降低; circ_0094100敲低进一步抑制雷帕霉素介导的AML细胞活力和细胞周期, 促进细胞凋亡; circ_0094100沉默降低了雷帕霉素处理的AML细胞中相关蛋白水平。circ_0094100充当miR-217的海绵, 并且miR-217抑制逆转了雷帕霉素处理的AML细胞circ_0094100敲低介导的恶性行为; miR-217过表达可抑制细胞活力和细胞周期, 并促进雷帕霉素暴露的AML细胞凋亡, 这些细胞凋亡通过增加 Na^+/K^+ ATP酶 β 亚基(ATPase Na^+/K^+ transporting subunit beta 1, ATP1B1)而被消除^[22]。

1.21 circRNF220-miR-330-5p-SOX4

环指蛋白220(ring finger protein 220, RNF220)相关的circRNF220在AML中过表达, circRNF220的沉默促进了细胞凋亡, 但阻碍了AML细胞的增殖、细胞周期进程、侵袭和糖酵解代谢; circRNF220直接靶向miR-330-5p, si-circRNF220的作用可被miR-330-5p抑制剂消除; circRNF220靶向miR-330-5p以增加SOX4的表达, SOX4促进AML的细胞进展^[23]。

1.22 circ-SFMBT2-miR-582-3p-ZBTB20

AML患者和细胞系中circ-SFMBT2和ZBTB20水平升高,而miR-582-3p水平降低,circ-SFMBT2/ZBTB20的缺失会阻碍AML细胞的增殖、迁移、侵袭和糖酵解,并诱导细胞凋亡;circ-SFMBT2通过海绵化miR-582-3p、miR-582-3p靶向ZBTB20促进AML进展,敲低circ-SFMBT2可通过调节miR-582-3p/ZBTB20轴抑制AML进展^[24]。

1.23 circ_0075451-miR-330-5p/miR-326-PRDM16

Wang等^[25]研究发现circ_0075451表达被验证为AML患者更短总生存期的独立预测因子,circRNA调控网络表明84个中心基因受到circ_0075451海绵的10个miRNA的调控;circ_0075451-miR-330-5p/miR-326-PRDM16调控轴通过双萤光素酶报告测定、荧光原位杂交和shRNA干扰测定得到进一步功能验证。

1.24 circRNF220-miR-30a-MYSM1/IER2

circRNF220在儿童AML患者的外周血和骨髓中特别丰富,circRNF220的高表达可独立预测预后且是白血病复发的不利预后标志,circRNF220敲低能特异性抑制AML细胞系和原代细胞的增殖并促进凋亡;circRNF220能充当miR-30a的内源性海绵,隔离miR-30a并抑制其活性,从而增加其靶标去泛素化酶Myb样SWIRM和MPN结构域1(Myb-like,SWIRM,and MPN domains 1,MYSM1)和人即刻早期反应基因2(immediate early response 2,IER2)的表达并与AML复发有关^[26]。

1.25 circ_0058058-miR-4319-EIF5A2

circ_0058058和真核翻译起始因子5A2(eukaryotic translation initiation factor 5A2,EIF5A2)在AML中表达升高,而miR-4319表达下降,circ_0058058敲低可抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并通过靶向AML细胞中的miR-4319促进细胞凋亡;作为miR-4319的靶标,EIF5A2过表达推翻了miR-4319上调对AML进展的抑制作用;circ_0058058能通过海绵化miR-4319上调AML细胞中的EIF5A2表达;circ_0058058敲低可抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并通过减少EIF5A2加速细胞凋亡通过靶向miR-4319表达^[27]。

1.26 circ_0035381-miR-186-5p-CDCA3

circ_0035381在AML患者和AML细胞系中增加,其缺乏能阻碍AML细胞系的增殖和糖酵解水平,并促进细胞凋亡,circ_0035381能吸附miR-186-5p,抑制miR-186-5p能逆转circ_0035381敲低对AML细胞进展的影响^[28]。细胞分裂周期相关因子3(cell division cycle associated 3,

CDCA3)是miR-186-5p的靶基因,CDCA3过表达逆转了circ_0035381敲低引起的AML细胞增殖和糖酵解抑制及细胞凋亡促进作用^[28]。

2 ceRNA下调调控网络

2.1 circ_000427-miR-134-5p-SSBP2

circ_0004277在AML中表达下调,伴随miR-134-5p表达上调,circ_0004277的过表达或miR-134-5p抑制显著抑制了AML细胞活力、迁移和侵袭;miR-134-5p是circ_0004277的直接下游靶点,单链DNA结合蛋白2(single-stranded DNA binding protein 2,SSBP2)被确定为miR-134-5p的靶点;miR-134-5p类似物消除了circ_0004277对AML细胞恶性表型的生物学功能^[29]。

2.2 circBMI1-miR-338-5p-ID4

BMI1多梳无名指原癌基因(B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1,BMI1)可参与AML在内的多种不同肿瘤的发病.Su等^[30]研究发现AML患者骨髓单核细胞中circBMI1显著降低,过表达circBMI1后可抑制白血病细胞增殖、促进细胞凋亡、增加AML化疗药物敏感性;相关实验揭示了circBMI1、miR-338-5p和DNA结合蛋白抑制剂4(inhibitor of DNA-binding protein 4,ID4)之间的结合位点;circBMI1通过与miR-338-5p结合影响ID4的表达来抑制AML进展;而circBMI1-HL-60细胞的外泌体可抑制HL-60增殖、促进细胞凋亡和增加化疗药物敏感性,来自si-circBMI1-HL-60细胞的外泌体显示出相反的作用。

2.3 circ_0001187-miR-499a-5p-RNF113A/METTL3

circ_0001187在AML患者中下调并提示不良预后,敲除circ_0001187在体外和体内显著促进AML细胞增殖并抑制细胞凋亡,而过表达circ_0001187则产生相反的作用;circ_0001187会降低mRNA m6A甲基化通过增强甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like protein 3,METTL3)蛋白降解对AML细胞进行修饰;circ_0001187可以海绵化miR-499a-5p以增强E3泛素连接酶(ring finger protein 113A,RNF113A)的表达,RNF113A通过K48连接的聚泛素链介导METTL3泛素/蛋白酶体依赖性降解^[31]。

2.4 circ_0040823-miR-516b-PTEN

circ_0040823在AML患者和细胞系中显著下调,circ_0040823的过度表达抑制AML细胞增殖,并诱导细胞凋亡和细胞周期停滞,circ_0040823的上调也抑制了体内异种移植肿瘤的生长;circ_0040823可充当miR-516b海绵

并下调miR-516b来调节白血病细胞中的关键细胞事件;肿瘤抑制磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是miR-516b的下游靶标,miR-516b的抑制会损害白血病细胞的增殖能力并诱导细胞凋亡,而PTEN缺陷会减弱这些作用^[32]。

2.5 circCRKL-miR-196a-5p/miR-196b-5p-p27

AML细胞系和患者样本中Crk样蛋白(CRK-like proto-oncogene adaptor protein, CRKL)相关的circCRKL表达较低,过表达circCRKL抑制了AML细胞的增殖和集落形成能力,而其沉默则促进了它们的增殖和集落形成能力;

circCRKL可以海绵化miR-196a-5p和miR-196b-5p来促进细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1B(P27)的表达^[33]。

3 结语与展望

circRNA是目前AML发生、发展相关机制的研究热点。ceRNA上调或下调调控网络(表1)在AML肿瘤发生、发展、耐药及预后中起重要作用,为探索AML新的诊断、治疗及预后评估相关靶点或通路提供了新思路,在AML治疗靶点的发掘及临床转化中极具潜力。ceRNA参与AML的肿瘤发病机制十分复杂,后期仍需更多、更全面的深入研究来阐明相关机制,并探索临床应用的可行性。

表1 急性髓系白血病circRNA-miRNA-mRNA竞争性内源RNA调控网络概述

序号	circRNA	miRNA	宿主基因	ceRNA 网络	ceRNA 调控状态
1 ^[3]	circ_0009910	miR-491-5p	B4GALT5	circ_0009910-miR-491-5p-B4GALT5	上调
2 ^[4]	circ_0003602	miR-502-5p	IGF1R	circ_0003602-miR-502-5p-IGF1R	上调
3 ^[5]	circNPM1	miR-345-5p	FZD5	circNPM1-miR-345-5p-FZD5	上调
4 ^[6]	circ_KCNQ5	miR-622	RAB10	circ_KCNQ5-miR-622-RAB10	上调
5 ^[7]	circ_0005774	miR-192-5p	ULK1	circ_0005774-miR-192-5p-ULK1	上调
6 ^[8]	circPVT1	miR-455-3p	MCL1	circPVT1-miR-455-3p-MCL1	上调
7 ^[9]	circ_0012152	miR-652-3p	SOX4	circ_0012152-miR-652-3p-SOX4	上调
8 ^[10]	circ-SFMBT2	miR-491-5p	HOXA9	circ-SFMBT2-miR-491-5p-HOXA9	上调
9 ^[11]	circ_0001602	miR-192-5p	ZBTB2	circ_0001602-miR-192-5p-ZBTB20	上调
10 ^[12]	circ_0081188	miR-616-3p	ADCY2	circ_0081188-miR-616-3p-ADCY2	上调
11 ^[13]	circ_0010984	miR-375	YAP1	circ_0010984-miR-375-YAP1	上调
12 ^[14]	circ_0104700	miR-665	MCM2	circ_0104700-miR-665-MCM2	上调
13 ^[15]	circPLXNB2	miR-654-3p	CCND1	circPLXNB2-miR-654-3p-CCND1	上调
14 ^[16]	circ_0013880	miR-148a-3p miR-20a-5p	USP32 Rap1b	circ_0013880-miR-148a-3p/miR-20a-5p-USP32/Rap1b	上调
15 ^[17]	circNFIX	miR-876-3p	TRIM31	circNFIX-miR-876-3p-TRIM31	上调
16 ^[18]	circ_0044907	miR-186-5p	KIT	circ_0044907-miR-186-5p-KIT	上调
17 ^[19]	circPTK2	miR-582-3p	ALG3	circPTK2-miR-582-3p-ALG3	上调
18 ^[20]	circ_0000488	miR-582-5p	COX2	circ_0000488-miR-582-5p-COX2	上调
19 ^[21]	circ_0035381	miR-582-3p	YWHAZ	circ_0035381-miR-582-3p-YWHAZ	上调
20 ^[22]	circ_0094100	miR-217	ATP1B1	circ_0094100-miR-217-ATP1B1	上调
21 ^[23]	circRNF220	miR-330-5p	SOX4	circRNF220-miR-330-5p-SOX4	上调
22 ^[24]	circ-SFMBT2	miR-582-3p	ZBTB20	circ-SFMBT2-miR-582-3p-ZBTB20	上调
23 ^[25]	circ_0075451	miR-330-5p miR-326	PRDM16	circ_0075451-miR-330-5p/miR-326-PRDM16	上调
24 ^[26]	circRNF220	miR-30a	MYSM1 IER2	circRNF220-miR-30a-MYSM1/IER2	上调
25 ^[27]	circ_0058058	miR-4319	EIF5A2	circ_0058058-miR-4319-EIF5A2	上调
26 ^[28]	circ_0035381	miR-186-5p	CDCA3	circ_0035381-miR-186-5p-CDCA3	上调
27 ^[29]	circ_000427	miR-134-5p	SSBP2	circ_000427-miR-134-5p-SSBP2	下调
28 ^[30]	circBMI1	miR-338-5p	ID4	circBMI1-miR-338-5p-ID4	下调
29 ^[31]	circ_0001187	miR-499a-5p	RNF113A/METTL3	circ_0001187-miR-499a-5p-RNF113A/METTL3	下调
30 ^[32]	circ_0040823	miR-516b	PTEN	circ_0040823-miR-516b-PTEN	下调
31 ^[33]	circCRKL	miR-196a-5p miR-196b	p27	circCRKL-miR-196a-5p/miR-196b-5p-p27	下调

参考文献

- [1] Hashemi M, Khosroshahi E M, Daneii P, et al. Emerging roles of CircRNA-miRNA networks in cancer development and therapeutic response[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 10: 98-115.
- [2] To K K W, Zhang H, Cho W C. Competing endogenous RNAs (ceRNAs) and drug resistance to cancer therapy[J]. *Cancer Drug Resist*, 2024, 7: 37.
- [3] Wu Y, Zhao B, Chen X, et al. Circ_0009910 sponges miR-491-5p to promote acute myeloid leukemia progression through modulating B4GALT5 expression and PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44(2): 320-332.
- [4] Ye Q, Li N, Zhou K, et al. Homo sapiens circular RNA 0003602 (Hsa_circ_0003602) accelerates the tumorigenicity of acute myeloid leukemia by modulating miR-502-5p/IGF1R axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 635-644.
- [5] Ding J, Zhang X, Xue J, et al. CircNPM1 strengthens Adriamycin resistance in acute myeloid leukemia by mediating the miR-345-5p/FZD5 pathway[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2021, 46(2): 162-182.
- [6] Hu X, Yin J, He R, et al. Circ_KCNQ5 participates in the progression of childhood acute myeloid leukemia by enhancing the expression of RAB10 via binding to miR-622[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 431-440.
- [7] Li Q, Luan Q, Zhu H, et al. Circular RNA circ_0005774 contributes to proliferation and suppresses apoptosis of acute myeloid leukemia cells via circ_0005774/miR-192-5p/ULK1 ceRNA pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 551: 78-85.
- [8] Wu K, Li Y, Nie B, et al. MEF2A is a transcription factor for circPVT1 and contributes to the malignancy of acute myeloid leukemia[J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(5): 111.
- [9] Chen Y, Li BX, Niu TT, et al. Circ_0012152 Accelerates Acute Myeloid Leukemia Progression through the miR-652-3p/SOX4 Axis[J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(3): 611-622.
- [10] 李妍, 史利欢, 谢昕, 等. circ-SFMBT2调节miR-491-5p/HOXA9轴对急性髓系白血病细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(6): 1599-1607.
- [11] Wu W, Deng J, Chen C, et al. Circ_0001602 aggravates the progression of acute myeloid leukemia by regulating the miR-192-5p/ZBTB20 axis[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2240133.
- [12] Wei W, Pan J, Wang J, et al. circSLC25A13 acts as a ceRNA to regulate AML progression via miR-616-3p/ADCY2 axis[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(10): 1546-1562.
- [13] Yang X, Wang Y, Rong S, et al. Gene SH3BGRL3 regulates acute myeloid leukemia progression through circRNA_0010984 based on competitive endogenous RNA mechanism[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1173491.
- [14] Chen K, Ning X, Yan X, et al. Circ_0104700 contributes to acute myeloid leukemia progression by enhancing MCM2 expression through targeting miR-665[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2227489.
- [15] Wang J, Wu C, Zhou W. CircPLXNB2 regulates acute myeloid leukemia progression through miR-654-3p/CCND1 axis[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2220522.
- [16] Zhang H, Tao Y, Ding X, et al. Roles of the hsa_circ_0013880/USP32/Rap1b axis in the proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(3): 382-393.
- [17] Huang L, Huang L, Ming X, et al. CircNFIX knockdown inhibited AML tumorigenicity by the miR-876-3p/TRIM31 axis[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 1046-1055.
- [18] Liu L, Qiang X. Hsa_circ_0044907 promotes acute myeloid leukemia progression through upregulating oncogene KIT via sequestering miR-186-5p[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 960-970.
- [19] Shang Z, Ming X, Wu J, et al. CircPTK2 promotes cell viability, cell cycle process, and glycolysis and inhibits cell apoptosis in acute myeloid leukemia by regulating miR-582-3p/ALG3 axis[J]. *Expert Rev Hematol*, 2022, 15(12): 1073-1083.
- [20] Dong S, Zhong H, Li L. Circ_DLEU2 knockdown represses cell proliferation, migration and invasion, and induces cell apoptosis through the miR-582-5p/COX2 pathway in acute myeloid leukemia[J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(2): 171-183.
- [21] Xue F, Li M, Liu Y, et al. Circ_0035381 Regulates Acute Myeloid Leukemia Development by Modulating YWHAZ Expression via Adsorbing miR-582-3p[J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(1): 354-371.
- [22] Cao J, Huang S, Li X. Rapamycin inhibits the progression of human acute myeloid leukemia by regulating the circ_0094100/miR-217/ATP1B1 axis[J]. *Exp Hematol*, 2022, 112-113: 60-69.
- [23] Zhang Z, Lin S, Yin J, et al. CircRNF220 plays a pathogenic role to facilitate cell progression of AML in vitro via sponging miR-330-5p to induce upregulation of SOX4[J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(10): 1019-1030.
- [24] Chang W, Shang Z, Ming X, et al. Circ-SFMBT2 facilitates the malignant growth of acute myeloid leukemia cells by modulating miR-582-3p/ZBTB20 pathway[J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(2): 137-149.
- [25] Wang J, Pan J, Huang S, et al. Development and validation of a novel circular RNA as an independent prognostic factor in acute

- (收稿日期:2026-02-04)
(综述栏目编辑:杜雯英)

以卒中样发作为首发症状的线粒体脑肌病1例

3.华北理工大学研究生院,河北 唐山 063000)

中图分类号: R746 文献标志码: A 文章编号: 1004-6879(2026)05-0429-03

吵后出现左侧肢体无力,表现为左手持物不稳、左下肢行走费力伴左下肢不自主抖动,症状持续不缓解。既往史:2型糖尿病3个月。患者有早产史,动作发育相对同龄人稍显迟缓,自幼不能耐受运动。家族史:母亲有2型糖尿病史,父亲和1个妹妹体健。神经系统查体:神清语利,反应迟钝,左侧肢体肌力4级,右侧肢体肌力5级,左下肢不自主抖动,左侧共济运动欠稳准,左侧巴氏征阳性,余查体未见异常。入院后查动脉血气分析:乳酸 $2.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;

*通信作者:赵凤丽(1966—),女,博士,主任医师,研究方向:脑血管病;E-mail:fenglizhaovip@163.com。