· 论著 ·

# miR-4677-3p通过靶向调控KLF7影响结直肠癌细胞增殖、凋亡和侵袭

康嘉敏[1],高紫玉[2],刘妍慧[1],乌日罕[2],刘彩霞[2],邢智伟[2]
(内蒙古医科大学 1. 研究生院; 2. 附属医院肿瘤内科,呼和浩特 010050)

**摘要 目的** 探讨miR-4677-3p通过靶向KLF7对结直肠癌(CRC)细胞增殖、凋亡和侵袭的影响。**方法** 采用Western blotting及实时PCR检测CRC组织及细胞中miR-4677-3p、KLF7表达水平。将HCT116细胞分为miR-NC组、miR-4677-3p mimics组、si-NC组、si-KLF7组、miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1组、miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7组,用集落形成实验、流式细胞术、Transwell实验分别检测细胞增殖、凋亡、侵袭情况; 用Western blotting检测增殖、凋亡、侵袭相关蛋白表达。通过裸鼠移植瘤实验观察移植瘤生长情况,用实时PCR检测移植瘤组织miR-4677-3p表达水平,用免疫组织化学染色检测移植瘤组织中增殖、凋亡、侵袭相关蛋白表达。用starBase网站预测及双萤光素酶报告基因实验检测miR-4677-3p与*KLF7*的靶向关系。**结果** 在CRC组织及CRC细胞系HCT116、SW480、HT29中,miR-4677-3p表达下调,KLF7表达上调($P < 0.05$); 过表达miR-4677-3p及沉默*KLF7*均可降低细胞克隆形成数、细胞侵袭数及KLF7、Ki-67、MMP-9、CLDN1表达,增高细胞凋亡率及cleaved caspase-3表达($P < 0.05$); 而在过表达miR-4677-3p基础上沉默*KLF7*可部分逆转过表达miR-4677-3p对CRC细胞生长的抑制作用;miR-4677-3p与*KLF7*之间存在靶向关系; miR-4677-3p mimics组较miR-NC组移植瘤体积、重量减小,miR-4677-3p及cleaved caspase-3表达水平升高,KLF7、Ki-67、MMP-9、CLDN1表达水平降低($P < 0.05$)。**结论** miR-4677-3p可通过靶向抑制KLF7而抑制CRC细胞增殖、侵袭,促进其凋亡。

**关键词** miR-4677-3p; KLF7; 结直肠癌; 增殖; 凋亡; 侵袭
**中图分类号** R735.3 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)08-0700-07
**网络出版地址** https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260716.1650.006
**DOI:** 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.08.005

## miR-4677-3p regulates the proliferation, apoptosis and invasion of colorectal cancer cells by targeting and modulating KLF7

KANG Jiamin[1], GAO Ziyu[2], LIU Yanhui[1], WU Rihan[2], LIU Caixia[2], XING Zhiwei[2]
(1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Oncology Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**Abstract Objective** To explore the effects of miR-4677-3p on the proliferation, apoptosis, and invasion of colorectal cancer (CRC) cells by targeting KLF7. **Methods** Real-time PCR and Western blotting were used to detect miR-4677-3p and KLF7 expression in CRC tissues and cells. HCT116 cells were assigned into miR-NC, miR-4677-3p mimics, si-NC, si-KLF7, miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1, and miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7 groups. Cell cloning experiments, flow cytometry, and Transwell assay were used to detect cell proliferation, apoptosis, and invasion, respectively. Western blotting was used to test proliferation, apoptosis, and invasion-related proteins. The nude mouse transplant tumor experiment was used to observe the growth of the transplant tumor. Real-time PCR was performed to detect miR-4677-3p in tumor tissue. Immunohistochemistry was performed to detect the proteins related to tumor tissue proliferation, apoptosis, and invasion. **Results** In the CRC tissues and CRC cells HCT116, SW480, and HT29, miR-4677-3p was downregulated and KLF7 was upregulated ($P < 0.05$). The miR-4677-3p mimic group showed a decrease in the number of cell clones formed, the number of cell invasions, KLF7, Ki-67, MMP-9, and CLDN1, and an increase in the apoptosis rate and cleaved caspase-3 when compared to the miR-NC group ($P < 0.05$). For the si-NC group, the si-KLF7 group showed a decrease in the number of cell clones formed, the number of cell invasions, Ki-67, MMP-9, and CLDN1, and an increase in the apoptosis rate and cleaved caspase-3 when compared to the si-NC group ($P < 0.05$). The miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7 group showed an increase in the number of cell clones formed, the number of cell invasions, KLF7, Ki-67, MMP-9, and CLDN1, and a decrease in the apoptosis rate and cleaved caspase-3 compared to the miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1 group ($P < 0.05$). The starBase website prediction and dual-luciferase assay reports indicated a targeted relationship

**基金项目:** 内蒙古自治区“草原英才”工程创新创业团队项目(ZY20241207)
**作者简介:** 康嘉敏(1999-),女,硕士研究生.
**通信作者:** 邢智伟,E-mail:13847109666@139.com
**收稿日期:** 2025-07-11
**网络出版时间:** 2026-07-17 10:31:05

between miR-4677-3p and KLF7. In the miR-NC group, the miR-4677-3p mimics group showed a decrease in regard to the tumor volume and mass, an increase in miR-4677-3p and cleaved caspase-3 levels, and a decrease in KLF7, Ki-67, MMP-9, and CLDN1 ($P < 0.05$).
**Conclusion**　miR-4677-3p can inhibit CRC cell proliferation, invasion, and promote apoptosis by targeting KLF7.
**Keywords**　miR-4677-3p; KLF7; colorectal cancer; proliferation; apoptosis; invasion

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是胃肠道常见的恶性肿瘤，也是引发癌症相关死亡的主要原因之一[1-2]。CRC早期发病隐匿不易确诊，而晚期多发生转移，导致治疗难度增大，患者5年生存率极低[3]。近年来，分子靶向治疗因具有较高的安全性、灵敏度和特异度，而成为治疗多种癌症相关疾病的热点。寻求CRC特异性生物标志物有助于及早诊断并针对性靶向治疗，延长患者总生存期[4]。微RNA（microRNA，miRNA）在癌症相关疾病的发展进程中发挥重要的作用。研究[5]发现，miR-4677-3p在胃癌细胞中呈低表达，过表达miR-4677-3p可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。转录因子Krüppel样因子7（Krüppel-like factor 7，KLF7）在结肠腺癌组织中表达上调，抑制KLF7可抑制结肠腺癌细胞增殖、迁移和侵袭，进而抑制肿瘤生长和转移[6]。本研究拟探讨miR-4677-3p能否通过调控KLF7影响CRC细胞增殖、凋亡和侵袭，以期为CRC分子靶向治疗机制的研究提供参考。

## 1　材料与方法

### 1.1　材料

选取2023年5月至2024年5月间内蒙古医科大学附属医院收治的30例首次病理确诊为CRC的患者，取手术切除的CRC及癌旁组织，保存于液氮中待用。纳入标准：首次确诊；未接受任何辅助性放化疗等治疗。排除标准：近期使用过免疫调节剂或糖皮质激素；存在精神、免疫、肿瘤等相关疾病。所有患者及家属签署知情同意书。本研究获得内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准（2023-04-037）。

人结肠上皮细胞系NCM460及CRC细胞系HCT116、SW480、HT29均购自上海酶研生物科技有限公司。miR-NC、miR-4677-3p mimics、si-NC、si-KLF7、pcDNA3.1、pcDNA-KLF7质粒购自上海禾午生物科技有限公司；lipofectamine™ 2000购自柏莱源（天津）生物科技有限公司；兔抗人KLF7、MMP-9、CLDN1购自南京赛戈巍生物科技有限公司；兔抗小鼠Ki-67、兔抗人Ki-67购自北京索莱宝科技有限公司；兔抗人cleaved caspase-3购自沈阳万类生物科技有限公司。4周龄、体重18~20 g、雄性BALB/c裸鼠［SCXK（滇）2022-0003］购自云南达生生物科技有限公司。本研究动物实验在内蒙古华希生物科技有限公司进行。本研究获得内蒙古华希生物科技有限公司动物伦理委员会批准（2024549）。

### 1.2　方法

1.2.1　细胞培养：在37 ℃、5%$CO_2$培养箱中，NCM460、HCT116、HT29细胞用RPMI 1640培养基（10% FBS+1%青–链霉素混合液）培养，SW480细胞用L15完全培养基（10% FBS+1%青–链霉素混合液）培养，待细胞密度达90%以上，消化传代。

1.2.2　实时PCR检测CRC组织及细胞中miR-4677-3p表达水平：用TRIzol试剂分离CRC组织、癌旁组织及NCM460、HCT116、SW480、HT29细胞总RNA，逆转录合成cDNA，然后进行实时PCR。PCR反应体系：2 μL cDNA模板，0.5 μL 10 μmol/L引物，10 μL 2× All-in-One™ qPCR Mix，dd$H_2O$补至20 μL。PCR反应条件：95 ℃预变性5 min，95 ℃变性30 s、60 ℃退火30 s、72 ℃延伸60 s，40个循环。*U6*作为内参。用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算miR-4677-3p相对表达量。引物序列：miR-4677-3p，正向5'-CTGTGAGACCAAAGAACTACTCGC-3'，反向5'-CTCTACAGCTATATTGCCAGCCAC-3'；*U6*，正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3'，反向5'-TTTGCGTGTCATCCTTGCG-3'。

1.2.3　细胞分组与处理：将HCT116细胞分为miR-NC组、miR-4677-3p mimics组、si-NC组、si-KLF7组、miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1组、miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7组。待HCT116细胞生长至对数期接种至6孔板，培养24 h，参照lipofectamine™ 2000试剂说明书分别转染相应质粒24 h，收集细胞进行后续实验。

1.2.4　集落形成实验检测细胞增殖：将1.2.3转染后

各组细胞接种至6孔板，培养2周，4%多聚甲醛固定后，结晶紫染色，显微镜下观察。

1.2.5　流式细胞术检测细胞凋亡：预冷PBS重悬1.2.3转染后各组细胞，离心弃上清，用PBS重悬，依次加入Annexin V-FITC和PI试剂混匀，4 ℃避光孵育30 min，加入PBS，进行流式检测分析。

1.2.6　Transwell实验检测细胞侵袭：用含1% FBS培养基重悬1.2.3转染后各组细胞，将0.5 mL细胞悬液（$1\times10^5$/mL）加入Transwell小室（铺有Matrigel胶），同时在下室加入0.75 mL含10% FBS的培养液，在37 ℃、5% $CO_2$培养箱中培养48 h，取出小室，PBS清洗后，室温下用甲醛固定，结晶紫染色，PBS清洗后，晾干，置于显微镜下观察拍照。

1.2.7　Western blotting检测增殖、凋亡及侵袭相关蛋白表达：将1.2.3转染后各组细胞进行蛋白裂解提取总蛋白，BCA定量。蛋白变性上样，进行凝胶电泳分离后转至PVDF膜，用血清封闭，加入一抗（4 ℃过夜）、HRP二抗（室温1 h），清洗后化学发光，用凝胶成像系统收集图像并分析条带灰度值。

1.2.8　生物信息学及双萤光素酶报告基因实验检测miR-4677-3p与*KLF7*的靶向关系：利用starBase网站（http://rnasysu.com/encori/index.php）预测miR-4677-3p与*KLF7*的靶向关系。将*KLF7*的野生/突变（WT/MUT）序列（含miR-4677-3p结合位点）分别克隆至psiCHECK-2报告载体，与miR-NC或miR-4677-3p mimics质粒共转染HCT116细胞48 h，裂解细胞后与萤光素酶底物共孵育，酶标仪检测萤光强度，以萤火虫/海肾萤光强度比值表示*KLF7*的双萤光素酶活性。

1.2.9　裸鼠移植瘤实验：裸鼠适应性喂养1周，用无菌注射器分别将含有miR-NC或miR-4677-3p mimics质粒的0.2 mL HCT116细胞悬液（$5\times10^6$/mL）注射于裸鼠右侧腋窝皮下，每天观察裸鼠状态，每7 d测量1次肿瘤体积，35 d后处死裸鼠，取瘤组织称重。取部分瘤组织，实时PCR检测瘤组织中miR-4677-3p水平，剩余瘤组织用甲醛固定待用。

1.2.10　免疫组织化学染色检测瘤组织KLF7及增殖、凋亡、侵袭相关蛋白表达：取1.2.9甲醛固定移植瘤组织，浸蜡包埋切片，脱蜡透明水化，进行抗原修复，3%$H_2O_2$灭活后血清封闭，4 ℃下与一抗反应过夜，清洗后，室温下与二抗反应2 h，显色处理，清洗后干燥透明封片，观察拍照，并进行光密度分析。

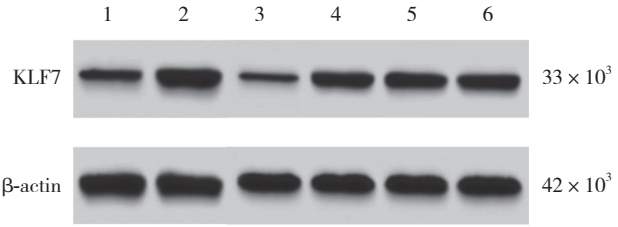
1.3　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-$q$检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　CRC组织及细胞中miR-4677-3p、KLF7的表达

与癌旁组织比较，CRC组织miR-4677-3p表达水平降低（$t=23.515$，$P<0.001$），KLF7表达水平升高（$t=31.530$，$P<0.001$）。CRC细胞HCT116、SW480、HT29较人结肠上皮细胞NCM460 miR-4677-3p表达水平降低（$F=130.688$，$P<0.001$），KLF7表达水平升高（$F=80.118$，$P<0.001$）。见图1、表1。




1, neoplastic adjacent tissues; 2, CRC tissues; 3, NCM460 cell; 4, HCT116 cell; 5, SW480 cell; 6, HT29 cell.

图1　Western blotting检测CRC组织及各细胞系中KLF7表达

Fig.1　Expression of KLF7 in CRC tissues and cell lines detected with Western blotting

表1　CRC组织及各细胞系中miR-4677-3p、KLF7表达水平比较

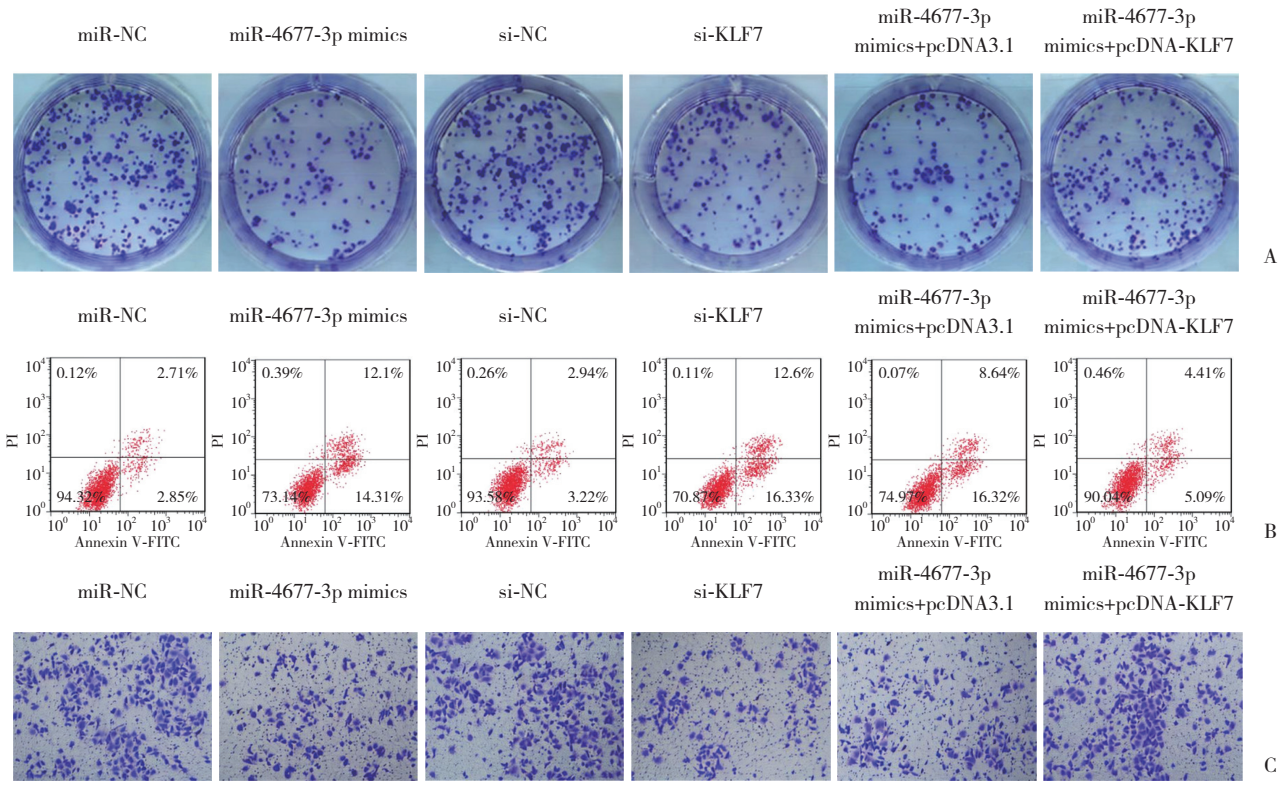
Tab.1　Comparison of miR-4677-3p and KLF7 expression levels in CRC tissues and different cell lines

| Item | CRC tissue | Neoplastic adjacent tissue | NCM460 cell | HCT116 cell | SW480 cell | HT29 cell |
|---|---|---|---|---|---|---|
| miR-4677-3p | 0.42 ± 0.05 | 0.90 ± 0.10[1)] | 0.93 ± 0.10 | 0.32 ± 0.04[2)] | 0.35 ± 0.04[2)] | 0.37 ± 0.05[2)] |
| KLF7 | 0.95 ± 0.10 | 0.33 ± 0.04[1)] | 0.25 ± 0.03 | 0.88 ± 0.10[2)] | 0.84 ± 0.09[2)] | 0.83 ± 0.09[2)] |

1) $P<0.05$ vs. CRC tissues; 2) $P<0.001$ vs. NCM460 cell.

### 2.2　miR-4677-3p过表达对HCT116细胞KLF7表达、增殖、凋亡及侵袭的影响

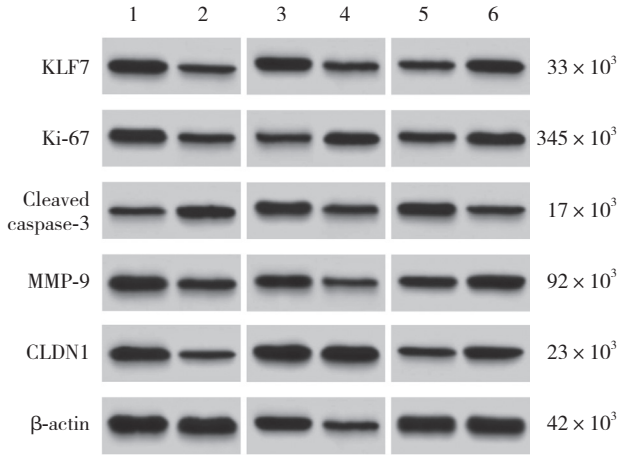
miR-4677-3p mimics组较miR-NC组细胞克隆形成数、细胞侵袭数减少，KLF7、Ki-67、MMP-9、CLDN1表达降低，细胞凋亡率、cleaved caspase-3表达升高（$P<0.05$）；见图2、3，表2。




A，cell cloning formation experiment results（×10）；B，flow cytometry results；C，Transwell assay results（×200）.

**图2　各组细胞增殖、凋亡及侵袭情况比较**

Fig.2　Comparison of cell proliferation，apoptosis and invasion in each group




1，miR-NC group；2，miR-4677-3p mimics group；3，si-NC group；4，si-KLF7group；5，miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1 group；6，miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7 group.

**图3　Western blotting检测各组细胞中KLF7、Ki-67、cleaved caspase-3、MMP-9、CLDN1表达**

Fig.3　Western blotting analysis of KLF7，Ki-67，cleaved caspase-3，MMP-9，and CLDN1 expression levels in cells from each group

### 2.3　*KLF7*沉默对HCT116细胞增殖、凋亡及侵袭的影响

si-KLF7组较si-NC组细胞克隆形成数、细胞侵袭数减少，KLF7、Ki-67、MMP-9、CLDN1表达降低，细胞凋亡率及cleaved caspase-3表达升高（$P<0.05$）。见图2、表2。提示*KLF7*沉默可抑制HCT116细胞增殖及侵袭，并促进细胞凋亡。

### 2.4　miR-4677-3p过表达后过表达*KLF7*对HCT116细胞KLF7表达及增殖、凋亡、侵袭的影响

miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7组较miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1组细胞克隆形成数、细胞侵袭数增加，KLF7、Ki-67、MMP-9、CLDN1表达升高，细胞凋亡率、cleaved caspase-3表达降低（$P<0.05$）。见图2、表2。提示过表达KLF7可部分逆转过表达miR-4677-3p对HCT116细胞增殖、侵袭的抑制作用及对细胞凋亡的促进作用。

2.5　miR-4677-3p与*KLF7*的靶向关系

starBase网站预测结果显示，miR-4677-3p与*KLF7*存在靶向关系（图4）。双萤光素酶报告基因实验结果显示，*KLF7*-WT+miR-4677-3p mimics组（0.52 ± 0.06）较*KLF7*-WT+miR-NC组（0.96 ± 0.10）双萤光素酶活性降低（$P < 0.05$）；*KLF7*-MUT+miR-NC组（0.94 ± 0.10）与*KLF7*-MUT+miR-4677-3p mimics组（0.93 ± 0.10）双萤光素酶活性无统计学差异（$P > 0.05$）。表明miR-4677-3p与*KLF7*之间存在靶向关系。

2.6　裸鼠移植瘤体积、重量及miR-4677-3p表达水平

表2　各组细胞增殖、凋亡、侵袭情况及相关蛋白表达

Tab.2　Proliferation，apoptosis，invasion status in each group of cells and expression of related proteins

| Group | KLF7 | Number of cell clones formed | Ki-67 | Apoptosis rate (%) |
|---|---|---|---|---|
| miR-NC | 0.85 ± 0.10 | 86.33 ± 9.12 | 0.89 ± 0.10 | 5.64 ± 0.63 |
| miR-4677-3p mimics | 0.31 ± 0.04[1)] | 39.27 ± 4.08[1)] | 0.40 ± 0.05[1)] | 26.71 ± 2.89[1)] |
| si-NC | 0.84 ± 0.10 | 83.44 ± 8.76 | 0.85 ± 0.10 | 6.19 ± 0.71 |
| si-KLF7 | 0.27 ± 0.04[2)] | 35.17 ± 3.74[2)] | 0.32 ± 0.04[2)] | 28.45 ± 3.07[2)] |
| miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1 | 0.34 ± 0.04 | 40.22 ± 4.32 | 0.42 ± 0.05 | 24.81 ± 2.73 |
| miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7 | 0.80 ± 0.09[3)] | 76.28 ± 8.05[3)] | 0.83 ± 0.09[3)] | 9.12 ± 1.03[3)] |
| Group | Cleaved caspase-3 | Number of invasive cells | MMP-9 | CLDN1 |
| miR-NC | 0.35 ± 0.04 | 127.38 ± 13.85 | 0.94 ± 0.10 | 0.83 ± 0.10 |
| miR-4677-3p mimics | 0.79 ± 0.09[1)] | 50.46 ± 5.72[1)] | 0.48 ± 0.06[1)] | 0.37 ± 0.05[1)] |
| si-NC | 0.38 ± 0.05 | 117.64 ± 12.43 | 0.90 ± 0.10 | 0.81 ± 0.09 |
| si-KLF7 | 0.82 ± 0.09[2)] | 48.26 ± 5.12[2)] | 0.42 ± 0.05[2)] | 0.30 ± 0.04[2)] |
| miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1 | 0.77 ± 0.09 | 55.60 ± 5.92 | 0.50 ± 0.06 | 0.39 ± 0.05 |
| miR-4677-3p mimics+pcDNA-KLF7 | 0.39 ± 0.05[3)] | 115.23 ± 12.39[3)] | 0.89 ± 0.10[3)] | 0.80 ± 0.09[3)] |

1) $P < 0.05$ vs. miR-NC；2) $P < 0.05$ vs. si-NC group；3) $P < 0.05$ vs. miR-4677-3p mimics+pcDNA3.1.



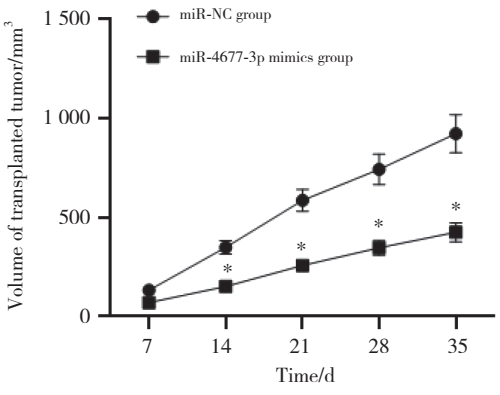

图4　miR-4677-3p与*KLF7*的靶向关系预测

Fig.4　Prediction of the targeting relationship between miR-4677-3p and *KLF7*

miR-4677-3p mimics组较miR-NC组移植瘤体积（图5）、重量（796.24 mg ± 81.53 mg vs. 1 526.38 mg ± 155.29 mg，$P < 0.05$）减小，miR-4677-3p表达水平（0.85 ± 0.09 vs. 0.39 ± 0.05，$P < 0.05$）升高。

2.7　裸鼠移植瘤组织中KLF7及增殖、凋亡、侵袭相关蛋白表达情况

miR-4677-3p mimics组较miR-NC组移植瘤组织中KLF7（0.34 ± 0.04 vs. 0.82 ± 0.09）、Ki-67（0.44 ± 0.05 vs. 0.89 ± 0.10）、MMP-9（0.50 ± 0.06 vs. 0.93 ± 0.10）、CLDN1（0.41 ± 0.05 vs. 0.86 ± 0.09）表达降低，cleaved caspase-3（0.82 ± 0.09 vs. 0.36 ± 0.04）表达升高（$P < 0.05$）。见图6。




*$P < 0.05$ vs. miR-NC group.

图5　裸鼠移植瘤体积

Fig.5　Tumor volume of transplanted tumors in nude mice

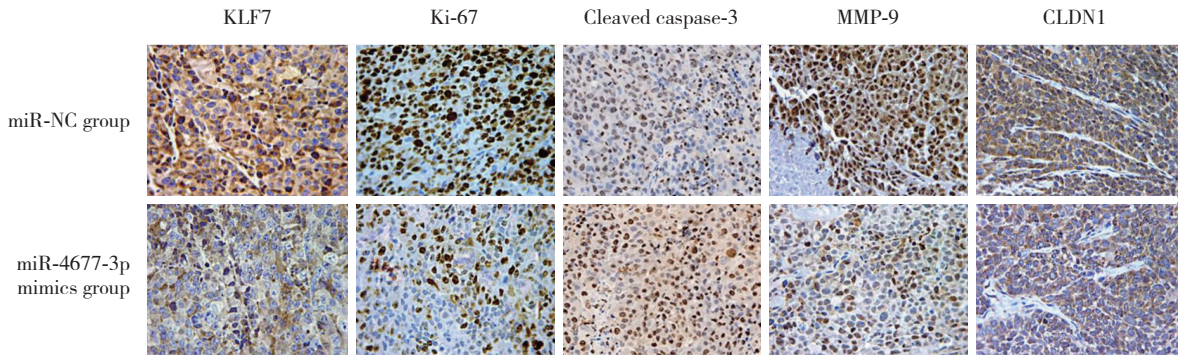



图6　免疫组织化学检测移植瘤组织中KLF7、Ki-67、cleaved caspase-3、MMP-9、CLDN1表达　×200

Fig.6　Immunohistochemical detection of the expression of KLF7, Ki-67, cleaved caspase-3, MMP-9, and CLDN1 in the transplanted tumor tissues　× 200

## 3　讨论

CRC是受遗传、生活方式、饮食习惯等多种因素影响的消化系统常见恶性肿瘤。近年来，CRC已成为50岁以下成人癌症死亡的主要原因之一，这与CRC诊断延迟及晚期转移密切相关[7]。然而，常规治疗手段对转移性CRC效果甚微，而通过分子生物标志物进行临床靶向治疗已成为当前的研究热点[8]。miRNA在细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程中发挥重要作用，参与包括肿瘤在内多种病理进程的发生、发展。miRNA表达异常与CRC的发展及转移有关，如miR-106b-5p过表达可抑制CRC细胞增殖、迁移与侵袭[9]。miR-4677-3p在膀胱癌细胞中表达下调，miR-4677-3p过表达可抑制膀胱癌细胞的活力、增殖和迁移，促进细胞凋亡，进而抑制异种移植瘤生长[10]。过表达miR-4677-3p还可抑制卵巢癌细胞增殖，诱导细胞凋亡，阻滞细胞周期[11]。miR-4677-3p表达上调可抑制口腔鳞状上皮细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭[12]。本研究结果显示，miR-4677-3p在CRC组织及细胞中低表达，过表达miR-4677-3p可抑制CRC细胞恶性生物学行为及裸鼠移植瘤生长。

KLF是一种可广泛调控细胞功能的转录调节因子，参与多种肿瘤相关的生物学过程，且在CRC患者体内异常表达，其家族成员mRNA表达水平可能是CRC患者的预后指标[13]。KLF7是KLF家族成员之一，在CRC中表达上调，抑制KLF7表达可抑制人HCT116 CRC细胞的生长和克隆形成，进而抑制肿瘤形成[14]。另外，KLF7在CRC组织中呈高表达，KLF7过表达可促进CRC细胞增殖、迁移和侵袭，抑制细胞凋亡，促进体内肿瘤生长[15]。沉默*KLF7*可抑制CRC细胞的生存、侵袭和迁移能力，抑制肿瘤生长[16]。本研究结果显示，KLF7在CRC组织及细胞中呈高表达，过表达miR-4677-3p可抑制KLF7表达，过表达KLF7可部分逆转过表达miR-4677-3p对CRC细胞恶性生物学行为的抑制作用，而且starBase网站预测及双萤光素酶基因报告实验均显示，miR-4677-3p与*KLF7*之间存在靶向关系，说明miR-4677-3p可通过靶向抑制KLF7而抑制CRC细胞的恶性生物学行为。

CRC细胞的异常增殖、凋亡及侵袭是促进肿瘤发生、发展的重要因素。Ki-67是一种与细胞有丝分裂相关的肿瘤增殖抗原，其表达与肿瘤细胞增殖密切相关，常作为判断肿瘤发展程度的生物标志物，Ki-67表达可用于CRC临床诊断及预后预测[17]。下调Ki-67表达可抑制CRC细胞增殖，进而抑制BALB/c小鼠CT26细胞衍生肿瘤的生长[18]。caspase-3是细胞凋亡过程中的执行蛋白，激活caspase-3可促进癌细胞凋亡，进而抑制癌症的发展进程。cleaved caspase-3是caspase-3的活化形式，促进cleaved caspase-3表达可诱导CRC细胞凋亡，进而抑制CRC肿瘤生长[19]。另外，抑制Ki-67表达、促进cleaved caspase-3表达可抑制HCT116细胞的存活，促进其凋亡，抑制小鼠异种移植瘤生长[20]。MMP-9与CLDN1均是与癌细胞侵袭相关的蛋白。抑制MMP-9表达可抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭，并抑制体内肿瘤转移[21]。CLDN1作为维持黏膜结构和生理功能的重要蛋白，参与CRC发生和发展，其表达可促进CRC细胞侵袭、迁移和转移性肝肿瘤的形成[22]。本研究结果显示，

过表达miR-4677-3p可抑制CRC细胞及移植瘤组织中Ki-67、MMP-9、CLDN1表达，促进cleaved caspase-3表达，说明过表达miR-4677-3p可抑制CRC细胞增殖、侵袭，促进细胞凋亡，抑制裸鼠移植瘤生长。

综上所述，本研究发现，miR-4677-3p可通过靶向抑制KLF7而抑制CRC细胞增殖、侵袭，促进细胞凋亡。CRC发病机制较复杂，其分子靶向具有多样性，本研究内容较单一，后续将丰富实验设计，进一步深入探讨CRC的分子靶向治疗机制。

**参考文献：**


[1] BAIDOUN F，ELSHIWY K，ELKERAIE Y，et al. Colorectal cancer epidemiology：recent trends and impact on outcomes [J]. Curr Drug Targets，2021，22 (9)：998-1009. DOI：10.2174/1389450121999201117115717.

[2] PATEL SG，KARLITZ JJ，YEN T，et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer：a comprehensive review of epidemiology，clinical features，biology，risk factors，prevention，and early detection [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2022，7 (3)：262-274. DOI：10.1016/S2468-1253 (21) 00426-X.

[3] SHIN AE，GIANCOTTI FG，RUSTGI AK. Metastatic colorectal cancer：mechanisms and emerging therapeutics [J]. Trends Pharmacol Sci，2023，44 (4)：222-236. DOI：10.1016/j.tips.2023.01.003.

[4] ZYGULSKA AL，PIERZCHALSKI P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci，2022，23 (2)：852. DOI：10.3390/ijms23020852.

[5] MI C，ZHANG D，LI YR，et al. miR-4677-3p participates proliferation and metastases of gastric cancer cell via CEMIP-PI3K/AKT signaling pathway [J]. Cell Cycle，2021，20 (19)：1978-1987. DOI：10.1080/15384101.2021.1971375.

[6] LI ZJ，LIU Q. The oncogenic role of KLF7 in colon adenocarcinoma and therapeutic perspectives [J]. Int J Genom，2023，2023 (1)：5520926. DOI：10.1155/2023/5520926.

[7] KIM BJ，HANNA MH. Colorectal cancer in young adults [J]. J Surg Oncol，2023，127 (8)：1247-1251. DOI：10.1002/jso.27320.

[8] LEOWATTANA W，LEOWATTANA P，LEOWATTANA T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol，2023，29 (10)：1569-1588. DOI：10.3748/wjg.v29.i10.1569.

[9] 方洪生，骆洋，林海萍，等. miR-106b-5p靶向调控细胞周期蛋白D1抑制结直肠癌细胞增殖、迁移与侵袭 [J]. 现代肿瘤医学，2022，30 (6)：949-955. DOI：10.3969/j.issn.1672-4992.2022.06.001.

[10] ZHI YL，SUN FH，CAI CK，et al. LINC00265 promotes the viability，proliferation，and migration of bladder cancer cells via the miR-4677-3p/FGF6 axis [J]. Hum Exp Toxicol，2021，40 (12_suppl)：S434-S446. DOI：10.1177/09603271211043479.

[11] 陈岑，苏丹，李宁蔚，等. 长链非编码RNA DUXAP8通过调控miR-4677-3p对卵巢癌细胞增殖、周期和凋亡的影响 [J]. 第三军医大学学报，2021，43 (24)：2656-2663. DOI：10.16016/j.1000-5404.202106001.

[12] 龚瑶，李梦园，章茜. circFOXK2靶向miR-4677-3p促进口腔鳞癌细胞增殖、侵袭和迁移 [J].蚌埠医学院学报，2024，49 (2)：141-145. DOI：10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.001.

[13] HUANG ZT，HE HB，QIU F，et al. Expression and prognosis value of the KLF family members in colorectal cancer [J]. J Oncol，2022，2022 (1)：6571272. DOI：10.1155/2022/6571272.

[14] SUI Y，JIANG HL，KELLOGG CM，et al. Promotion of colorectal cancer by transcription factor BHLHE40 involves upregulation of ADAM19 and KLF7 [J]. Front Oncol，2023，13：1122238. DOI：10.3389/fonc.2023.1122238.

[15] LI YZ，LIU LN. UKLF/PCBP2 axis governs the colorectal cancer development by transcriptionally activating SLC39A4 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res，2024，1871 (6)：119755. DOI：10.1016/j.bbamcr.2024.119755.

[16] ZHANG J，LI ZH，HAN JX，et al. KLF7 enhances the invasion and migration of colorectal cancer cells via the miR-139-5p/TPD52 axis [J]. Cancer Biol Ther，2024，25 (1)：2385172. DOI：10.1080/15384047.2024.2385172.

[17] YUAN CF，HUANG JN，WANG YZ，et al. Exploration and validation of the Ki67，Her-2，and mutant P53 protein-based risk model，nomogram and lymph node metastasis model for predicting colorectal cancer progression and prognosis [J]. Front Oncol，2023，13：1236441. DOI：10.3389/fonc.2023.1236441.

[18] HUANG ZY，GAN S，ZHUANG XR，et al. Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy [J]. Cells，2022，11 (16)：2472. DOI：10.3390/cells11162472.

[19] NAN K，ZHONG ZW，YUE Y，et al. HSK3486 inhibits colorectal cancer growth by promoting oxidative stress and ATPase inhibitory factor 1 activation [J]. Dig Dis Sci，2024，69 (4)：1214-1227. DOI：10.1007/s10620-023-08213-8.

[20] LIN F，ZHANG GL，YANG XH，et al. A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism and potential active targets of ethanol extract of Wei-Tong-Xin against colorectal cancer through induction of apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol，2023，303：115933. DOI：10.1016/j.jep.2022.115933.

[21] WANG L，LI SS，LUO HH，et al. PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/AKT signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages [J]. J Exp Clin Cancer Res，2022，41 (1)：303. DOI：10.1186/s13046-022-02477-0.

[22] SUGIURA K，MASUIKE Y，SUZUKI K，et al. LIN28B promotes cell invasion and colorectal cancer metastasis via CLDN1 and NOTCH3 [J]. JCI Insight，2023，8 (14)：e167310. DOI：10.1172/jci.insight.167310.


（编辑　王又冬）