

## 胃癌组织中 circMAPK14 的表达及意义研究

唐洁, 宋丹<sup>△</sup>

(重庆市大渡口区人民医院急诊科, 重庆 400084)

**[摘要]** **目的** 研究丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)14 环状 RNA(circMAPK14)在胃癌组织中的表达及意义。**方法** 收集该院 29 例胃癌患者的组织样本,利用逆转录实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测胃癌及其癌旁组织、人胃癌细胞系 SGC7901、正常胃黏膜上皮细胞 GES-1 中 circMAPK14 的表达水平。采用小干扰 RNA (siRNA)降低 circMAPK14 的表达水平后,观察其对细胞增殖、凋亡、迁移情况的影响,以及对 MAPK14 和凋亡相关基因表达的影响。**结果** 胃癌患者癌灶组织中的 circMAPK14 mRNA 的表达水平明显低于癌旁组织 ( $P < 0.01$ ),SGC7901 较 GES-1 的 circMAPK14 mRNA 表达水平明显降低 ( $P < 0.01$ );采用 siRNA 降低 circMAPK14 的表达促进了 SGC7901 细胞增殖、迁移,抑制了细胞凋亡; circMAPK14 表达水平的降低增强了 MAPK14 磷酸化水平,降低了 Bax、Puma、Noxa 等 mRNA 的表达水平 ( $P < 0.01$ )。**结论** circMAPK14 可能通过影响 MAPK14 的活性来调控 MAPK 信号通路,进而调控凋亡相关基因的表达,最终影响胃癌进程。

**[关键词]** 胃癌; circMAPK14; 增殖; 凋亡; 迁移; MAPK14 信号通路

**[中图分类号]** R735

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3554-06

## Study on the expression and significance of circMAPK14 in gastric cancer tissues

TANG Jie, SONG Dan<sup>△</sup>

(Emergency Department, Chongqing Dadukou District People's Hospital, Chongqing 400084, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression and significance of mitogen-activated protein kinase (MAPK) 14 cyclic RNA (circMAPK14) in gastric cancer tissues. **Methods** The tissue samples of 29 gastric cancer patients in this hospital were collected, and the expression levels of circMAPK14 in gastric cancer and its paracancerous tissues, human gastric cancer cell line SGC7901 and normal gastric mucosal epithelial cell GES-1 were detected by reverse transcription real-time quantitative fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR). After using small interfering RNA (siRNA) to reduce the expression level of circMAPK14, the effects on cell proliferation, apoptosis and migration, as well as on the expression of MAPK14 and apoptosis-related genes were observed. **Results** The expression level of circMAPK14 in the cancerous tissues of gastric cancer patients was significantly lower than that in paracancerous tissues ( $P < 0.01$ ), and the expression level of circMAPK14 mRNA in SGC7901 was significantly lower than in GES-1 ( $P < 0.01$ ). After silencing the expression of circMAPK14 by siRNA, the proliferation cells and migration of SGC7901 cells were promoted, and apoptosis was inhibited. The decreased expression level of circMAPK14 enhanced the phosphorylation level of MAPK14 and weakened the expression of Bax mRNA, Puma mRNA, Noxa mRNA and other genes ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** CircMAPK14 may regulate the MAPK signaling pathway by affecting the activity of MAPK14, which in turn regulates the expression of apoptosis-related genes and ultimately affects the gastric cancer process.

**[Key words]** gastric cancer; circMAPK14; proliferation; apoptosis; migration; MAPK14 signaling pathway

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,在全球的发病率和致死率均较高。尽管医学的进步促进了胃癌的诊断和治疗,但大多数晚期胃癌患者的 5 年总生存率仍不到 30%<sup>[1]</sup>。目前,临床上胃癌的治疗方式主

要为外科手术(早期或中期)和化、放疗(晚期)。早期手术效果较好,生存率可超过 90%,而晚期常常面临患者对放疗不敏感或者耐受性较差的问题,且患者容易复发,因此迫切需要寻找新的治疗方式<sup>[2]</sup>。环状

RNAs(circular RNAs, circRNAs)是一类以共价键形成闭合环状结构的长链非编码 RNA,没有 5' 帽子结构和 3' poly A 尾巴,具有稳定性、丰富性和保守性等特点<sup>[3-4]</sup>。研究表明, circRNA 在消化系统恶性肿瘤的发生和发展中发挥重要作用<sup>[5-7]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是众多经典信号转导通路之一,通过蛋白激酶、转录因子等信号将细胞外信号转运至细胞内,最终导致细胞增殖、分化、凋亡、转移等<sup>[8]</sup>。MAPK14 是 MAPK 家族的关键成员,在信号级联中发挥核心功能<sup>[9]</sup>。然而,源自 MAPK14 的 circRNA(circMAPK14)在胃癌中是否具有功能,目前缺乏相关报道。本研究分析胃癌患者癌灶组织及癌旁组织中 circMAPK14(hsa\_circ\_24603)的表达情况,研究其功能和相关机制,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 临床组织标本

收集 2021 年 2 月至 2022 年 8 月本院收治的 29 例胃癌患者癌灶组织和癌旁组织(距离肿瘤组织边缘 2 cm)作为研究对象。患者和家属均签署了知情同意书。

#### 1.1.2 细胞株及试剂

正常永生化胃上皮细胞株 GES-1 和人胃癌细胞系 SGC7901 购于美国典型培养物保藏中心(ATCC)细胞库;DMEM 高糖培养基、RPMI1640 培养基、Opti-MEM 培养基、胎牛血清、胰酶购于美国 HyClone 公司;细胞计数试剂盒(CCK-8)购于日本 Dojindo Laboratories 公司;Lipofectamine<sup>TM</sup>2000 转染试剂购于美国 Invitrogen 公司;逆转录试剂盒、TRIzol 试剂购于 TaKaRa 宝生物工程(大连)有限公司;SYBR Green/ROX Master Mix 试剂盒购于加拿大 Fermentas 公司;膜联蛋白-V(Annexin-V)-异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate isomer, FITC)/碘化丙啶(propidium iodide, PI)凋亡检测试剂盒、叔丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide, TBH)购于德国 Sigma 公

司;抗体 p-MAPK14、 $\beta$ -actin、辣根过氧化物酶(horse-radish peroxidase, HRP)标记的二抗购于美国 Cell Signaling Technology 公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床组织标本处理

将收集的组织标本在液氮中速冻,用研钵研磨后加入 TRIzol 试剂提取 RNA,再逆转录为 cDNA。

#### 1.2.2 细胞培养

SGC7901 用 RPMI-1640 培养基、GES-1 用 DMEM 高糖培养基培养,胎牛血清浓度为 10%。培养箱设定参数为 37 °C、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度。

#### 1.2.3 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰与 TBH 处理

circMAPK14 siRNA 干扰序列由广州锐博生物技术有限公司设计合成,分装、储存方法按照说明书进行。将对数生长期的 SGC7901 细胞用胰蛋白酶消化计数后接种于 6 孔板(每孔约  $5 \times 10^5$  个细胞),待细胞密度约为 60%时,更换成无血清培养基。24 h 后进行转染,实验组加入终浓度 50 nmol/L 的 circMAPK14 siRNA,对照组加入同剂量的阴性对照(scramble siRNA),转染 48 h。

#### 1.2.4 流式细胞分析

实验组与对照组均加入 TBH(分别纳入实验+TBH 组,对照+TBH 组),浓度为 50  $\mu$ mol/L。24 h 后收集细胞及上清液,用预冷磷酸盐缓冲液(PBS)洗 2 次,室温 1 000 r/min 离心 5 min,按照 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒说明书进行处理,流式细胞仪检测细胞的凋亡情况。

#### 1.2.5 逆转录实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测

根据不同标本的 cDNA,检测 circMAPK14、MAPK14、Noxa、Bax、Puma 的表达水平。以 GAPDH 基因为内参基因,采用 SYBR Green/ROX Master Mix 试剂盒通过荧光定量 PCR 仪(美国 BioRad 公司)进行操作,引物序列见表 1。提取 SGC7901、GES-1 细胞 RNA,逆转录后定量检测 circMAPK14 的表达情况。

表 1 PCR 引物序列

基因	方向	引物序列(5'-3')	大小(bp)
circMAPK14	正向	AGT CTT TGA CTC AGA TGC CGA	21
	反向	TGG TAG ATA AGG AAC TGA ACA TGG	24
MAPK14	正向	GCG GAG AGG TTC CAT ATT GGG	21
	反向	CTA AGG CTC CAG TGG TCG C	19
GAPDH	正向	CCA TGG GGA AGG TGA AGG TC	20
	反向	GAC TCC ACG ACG TAC TCA GC	20

续表 1 qPCR 引物序列

基因	方向	引物序列(5'-3')	大小(bp)
Bax	正向	GCC CTT TTG CTT CAG GGT TT	20
	反向	CAT CCT CTG CAG CTC CAT GT	20
Noxa	正向	TGT GTT CCT GTT GGG CGT TA	20
	反向	TAC TGG CCC CAA GTA ACC CT	20
Puma	正向	GAA AGG CTG TTG TGC TGG TG	20
	反向	AGG CTA GTG GTC ACG TTT GG	20

### 1.2.6 CCK-8 法检测细胞增殖

将 SGC7901 细胞接种于 96 孔板中,每孔  $1 \times 10^3$  个细胞,12 h 后更换成无血清培养基进行 siRNA 干扰。转染 24、48 h 后每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 试剂,在细胞培养箱中孵育 1 h 后用酶标仪检测 450 nm 处吸光度 [ $A_{(450)}$ ] 值。每组实验重复 3 次,取平均值并绘制生长曲线图。

### 1.2.7 划痕试验

将 SGC7901 细胞接种于 6 孔板中( $1 \times 10^6$ /孔),转染 24 h 后用无菌 200  $\mu$ L 移液器枪头沿孔的中间刮擦细胞板,显微镜拍照。随后更换成无血清培养基,孵育 48 h 后再用显微镜拍照。

### 1.2.8 Western blot 检测 MAPK14 磷酸化水平

干扰 circMAPK14 48 h 后,弃掉细胞上清液,预冷的 PBS 洗涤 2 次,加入蛋白裂解液冰上裂解 30 min,刮下细胞后置于 1.5 mL EP 管中,12 000 r/min、4  $^{\circ}$ C 离心 15 min。转移裂解上清液并检测蛋白水平。在裂解液中加入  $5 \times$  上样缓冲液,煮沸 5 min。采用聚丙烯酰胺凝胶电泳(12%)后将分离的蛋白条带转移到硝酸纤维素膜上,丽春红染色、漂洗后用 5% 的脱脂牛奶室温封闭 2 h,加入一抗孵育,4  $^{\circ}$ C 过夜。吸掉一抗后加入 TBST 洗膜 3 次,再用二抗室温孵育 2 h,吸弃二抗洗膜后进行化学发光反应,使用 ImageJ 进行灰度值分析。

### 1.3 统计学处理

采用 Graphpad Prism9.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 circMAPK14 在癌灶组织和胃癌细胞中的表达

纳入研究的 29 例胃癌患者癌灶组织中 circMAPK14 的 mRNA 表达水平低于癌旁组织 ( $P < 0.01$ );SGC7901 细胞中 circMAPK14 的 mRNA 表达水平低于 GES-1 细胞 ( $P < 0.01$ ),见图 1。

### 2.2 对照组与实验组胃癌细胞 circMAPK14 mRNA 表达水平比较

实验组 circMAPK14 的 mRNA 表达水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见图 2。

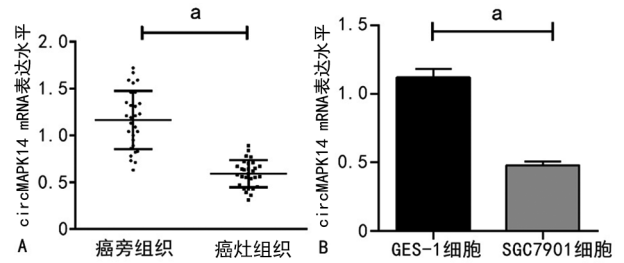
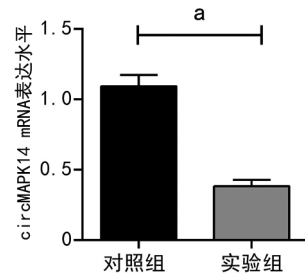


图 1 不同组织中 circMAPK14 mRNA 的表达水平比较  
A: circMAPK14 在癌灶组织和癌旁组织中的表达水平; B: circMAPK14 在 SGC7901 和 GES-1 细胞中的表达水平;  $^a: P < 0.01$ 。

图 1 不同组织中 circMAPK14 mRNA 的表达水平比较

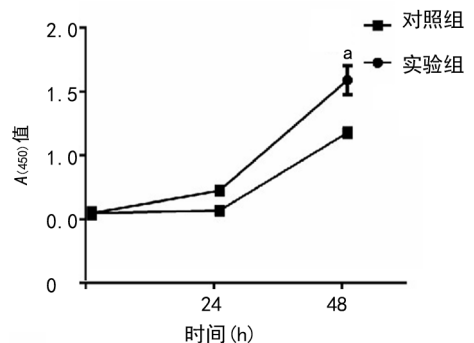


$^a: P < 0.01$ 。

图 2 对照组与实验组 SGC7901 细胞 circMAPK14 mRNA 表达水平比较

### 2.3 circMAPK14 对细胞增殖的影响

CCK-8 结果显示,实验组吸光度明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),细胞增殖明显增强,见图 3。



$^a: P < 0.01$ ,与对照组比较。

图 3 CCK-8 检测各时间段 SGC7901 细胞的增殖能力

### 2.4 circMAPK14 对胃癌细胞凋亡的影响

流式细胞术结果显示,实验+TBH 组细胞凋亡率低于对照+TBH 组( $P<0.01$ ),下调 SGC7901 细

胞 circMAPK14 表达会降低由 TBH 诱导的 SGC7901 细胞凋亡,见图 4。

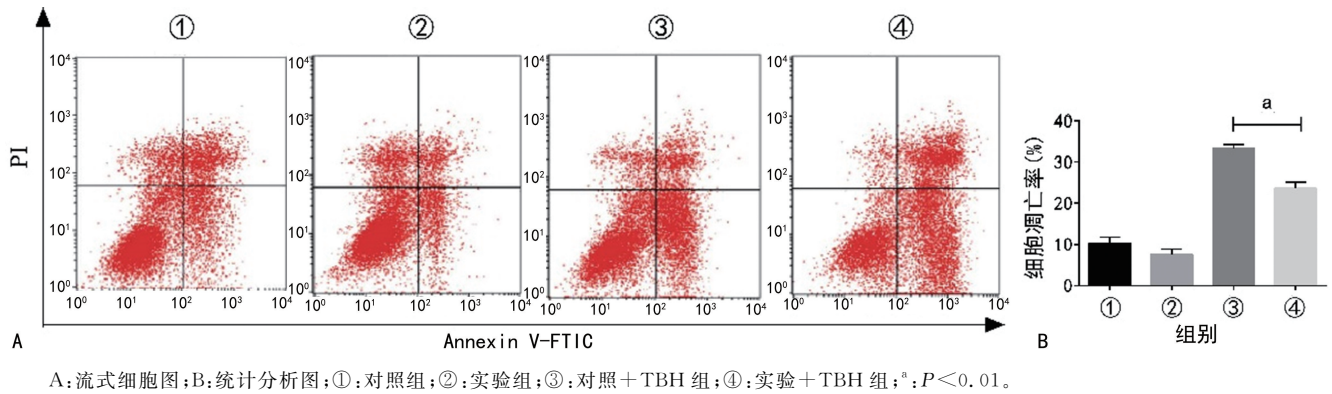


图 4 流式检测 circMAPK14 对 SGC7901 细胞凋亡的影响

### 2.5 circMAPK14 对胃癌细胞的迁移影响

划痕实验结果表明,实验组细胞迁徙能力明显上升,见图 5。

### 影响

实验组 MAPK14 磷酸化水平增强,Bax、Puma、Noxa 的 mRNA 表达水平降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见图 6。

### 2.6 circMAPK14 对 MAPK14 和凋亡相关基因的影响

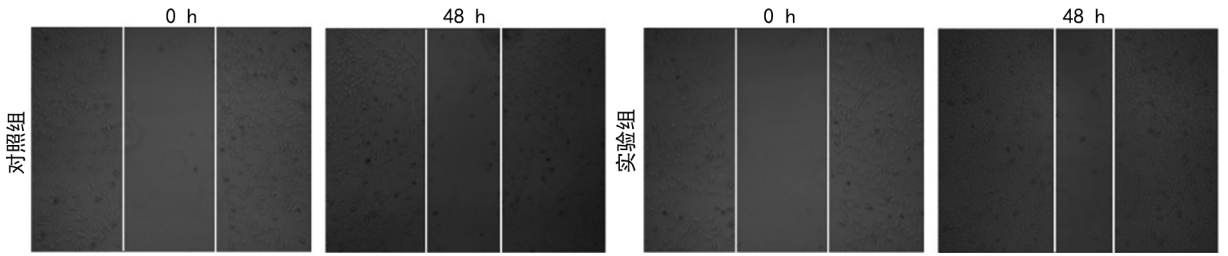
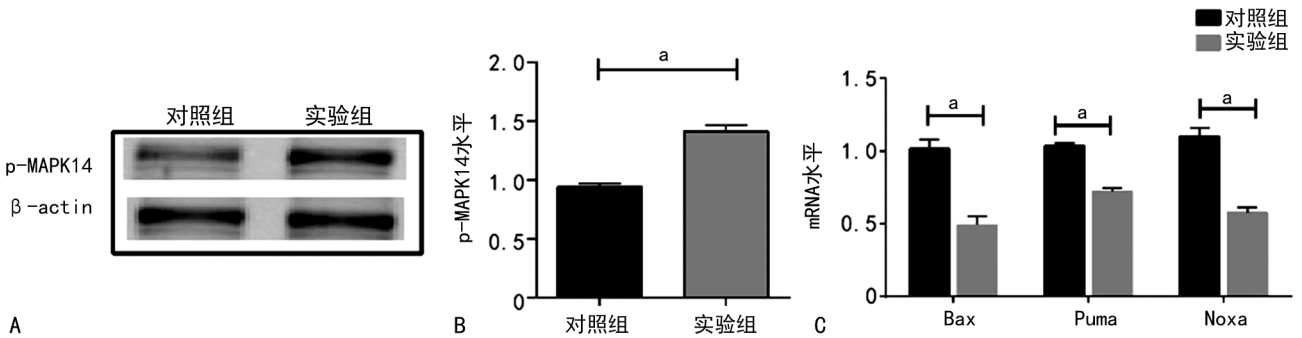


图 5 划痕实验检测 circMAPK14 对 SGC7901 细胞迁移的影响(200×)



A,B:p-MAPK14 的 Western blot 实验结果;C:凋亡相关基因 mRNA 表达水平比较;<sup>a</sup>: $P<0.01$ 。

图 6 circMAPK14 对 MAPK14 和凋亡相关基因的影响

## 3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,靶向治疗方法正越来越受到重视。最初,研究人员认为 circRNA 是机体错误拼接的产物,不具有任何生物学作用,但随着人们对基因研究的深入,发现 circRNA 具有强大的功能,与细胞分化、细胞存活、细胞增殖息息相关,在胃癌的治疗方面发挥重要作用。例如 circRNA GAP1 能竞争结合 miR-877-3p 的靶位点,抑制其表达,从而促进胃癌细胞的侵袭、迁移和生长<sup>[10]</sup>。核受体相互作用

用蛋白 1 环状 RNA(circNRIP1)充当 miR-149-5p 的海绵,活化下游的 AKT1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,促进胃癌细胞进展和上皮-间充质转化<sup>[11]</sup>。YANG 等<sup>[12]</sup>的体内体外实验均证明人抗原 R 环状 RNA(circHuR)能抑制胃癌细胞的生长。线粒体核糖体蛋白 S35 环状 RNA(circMRPS35)可作为分子支架,将组蛋白乙酰转移酶 KAT7 募集到叉头转录因子 O 亚型 1(FOXO1)和叉头转录因子 O 亚型 3a(FOXO3a)基因的启动子上,从而诱导 H4K5 的乙酰

化,触发 FOXO 信号通路,抑制胃癌细胞的侵袭和增殖<sup>[13]</sup>。氧固醇结合蛋白样 10 抗体环状 RNA (circOSBPL10)可作为胃癌患者总生存期和无病生存期的一个预后指标<sup>[14]</sup>。此外,还有研究指出,circRNA 参与了胃癌化疗耐药的调控<sup>[15-16]</sup>。因此,circRNA 具有潜在治疗靶点、生物学标志物等优势。

MAPK 信号通路参与调控了细胞增殖、迁移、分化和凋亡等一系列生理活动<sup>[8,17]</sup>。MAPK 共有 4 个亚族:细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2、ERK5、p38、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)<sup>[17]</sup>。p38 的活化不仅能促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭,还能通过调控血管的形成来促进肿瘤细胞在人体的发展<sup>[18-20]</sup>。此外,某些药物也能通过抑制 p38 通路来发挥效果,例如异丙酚通过抑制表皮生长因子受体和 p38 的表达来抑制细胞增殖与侵袭,二氢杨梅素通过抑制 ERK 和 p38 的表达而具有明显抑制胃癌细胞增殖的效能<sup>[21-22]</sup>。MAPK14 即 p38 $\alpha$ ,属于 p38 成员之一,可通过激活多种转录因子产生级联反应,发挥其生物学效应<sup>[9]</sup>。自发现 MAPK14 以来,临床试验阐明了其在肿瘤发生、转移、侵袭和化疗反应中的作用<sup>[23-24]</sup>。因此,在胃癌中寻找与 MAPK14 紧密相关的 circRNA 至关重要。

本研究中的 circRNA 来源于 MAPK14,是在胃癌组织中发现的差异表达明显的基因,提示此 circRNA 可能与胃癌的发生、发展有关。进一步研究发现,circMAPK14 能抑制胃癌细胞增殖、迁移,促进细胞凋亡,这为胃癌的研究提供了新思路 and 可能的治疗靶点。机制研究方面,本研究结果提示 circMAPK14 可作为 MAPK 信号通路的调控因子,调控 MAPK14 磷酸化水平,并产生级联效应,影响 Bax、Noxa、Puma 等抑癌基因的表达,从而抑制胃癌细胞的增殖、凋亡等进程。

然而,circRNA 对 MAPK 的调控方式多种多样,部分通过充当 miRNAs 的分子海绵,进而调控 MAPK 和 PI3K/AKT-mTOR 信号通路<sup>[25]</sup>;部分 circRNA 能编码蛋白,影响 MAPK 磷酸化进而影响癌症的进程<sup>[26]</sup>;部分扮演支架角色影响相关基因的降解,从而调控 MAPK 信号通路<sup>[27]</sup>。本研究已明确 circMAPK14 能影响 MAPK14 的磷酸化,但如何调控还需更深入的实验研究。

## 参考文献

[1] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-

2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972):977-1010.

- [2] MERZ V, ZECCHETTO C, SIMIONATO F, et al. A phase II trial of the FGFR inhibitor pemi-gatinib in patients with metastatic esophageal-gastric junction/gastric cancer trastuzumab resistant; the FiGhTeR trial [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920937889.
- [3] SANGER H L, KLOTZ G, RIESNER D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(11):3852-3856.
- [4] ABOUHAIDAR M G, VENKATARAMAN S, GOLSHANI A, et al. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(40):14542-14547.
- [5] WEI Y, CHEN X, LIANG C, et al. A noncoding regulatory RNAs network driven by Circ-CDYL acts specifically in the early stages hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 71(1):130-147.
- [6] LU J, WANG Y H, YOON C, et al. Circular RNA Circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471:38-48.
- [7] ZHOU C, LIU H S, WANG F W, et al. Circ-CAMSAP1 promotes tumor growth in colorectal cancer via the miR-328-5p/E2F1 axis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(3):914-928.
- [8] BRAICU C, BUSE M, BUSUIOC C, et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(10):1618.
- [9] MADKOUR M M, ANBAR H S, EL-GAMAL M I. Current status and future prospects of p38 alpha/MAPK14 kinase and its inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 213:113216.
- [10] LU J, WANG Y H, YOON C, et al. Circular RNA Circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2020,

- 471;38-48.
- [11] ZHANG X, WANG S, WANG H, et al. Circular RNA CircNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):20.
- [12] YANG F, HU A, LI D, et al. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):158.
- [13] JIE M, WU Y, GAO M, et al. CircMRPS35 suppresses gastric cancer progression via recruiting KAT7 to govern histone modification[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):56.
- [14] WANG S, ZHANG X, LI Z, et al. Circular RNA profile identifies CircOSBPL10 as an oncogenic factor and prognostic marker in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(44):6985-7001.
- [15] HUANG X, LI Z, ZHANG Q, et al. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression [J]. *Mol Cancer* 2019, 18(1):71.
- [16] LIU H, LIU Y, BIAN Z, et al. Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27Kip1 axis[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):151.
- [17] AKASAKA E, TAKEKOSHI S, HORIKOSHI Y, et al. Protein oxidative damage and heme oxygenase in sunlight-exposed human skin; roles of MAPK responses to oxidative stress[J]. *Tohoku J Exp Clin Med*, 2010, 35(4):152-164.
- [18] MAIK R, ACHLINE G, ZEHORAI E, et al. The nuclear translocation of the kinases p38 and JNK promotes inflammation-induced cancer [J]. *Sci Signal*, 2018, 11(525):eaao3428.
- [19] HUTH H W, SANTOS D M, GRAVINA H D, et al. Upregulation of p38 pathway accelerates proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4):2497-2505.
- [20] XU J, SHI J, TANG W, et al. ROR2 promotes the epithelial-mesenchymal transition by regulating MAPK/p38 signaling pathway in breast cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10):4142-4153.
- [21] 白建云, 贺峰, 徐珍, 等. 异丙酚通过 EGFR/p38 信号通路诱导胃癌细胞周期阻滞及相关机制研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(23):2501-2504.
- [22] 陆崇, 王承党. 二氢杨梅素通过 ERK 和 p38 途径抑制人胃癌 AGS 细胞的增殖并诱导其凋亡 [J]. *福建医科大学学报*, 2021, 55(5):390-394.
- [23] GUPTA J, BARCO B I, IGEA A, et al. Dual function of p38alpha MAPK in colon cancer: suppression of colitis-associated tumor initiation but requirement for cancer cell survival [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4):484-500.
- [24] RAINGEAUD J, WHITMARSH A J, BARRETT T, et al. MKK3-and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(3):1247-1255.
- [25] LIU Y, HOU J, ZHANG M, et al. Circ-016910 sponges miR-574-5p to regulate cell physiology and milk synthesis via MAPK and PI3K/AKT-mTOR pathways in GMECs[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5):4198-4216.
- [26] JIANG T, XIA Y, LV J, et al. A novel protein encoded by CircMAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing activation of MAPK signaling[J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1):66.
- [27] SHEN S, YANG Y, SHEN P, et al. CircPDE4B prevents articular cartilage degeneration and promotes repair by acting as a scaffold for RIC8A and MID1[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(9):1209-1219.

(收稿日期:2023-02-26 修回日期:2023-07-10)

(编辑:张芃捷)