

circRNA 在非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药机制中的研究进展

时嘉¹ 王鹏¹ 乔晓娟² 呼群²

1.内蒙古医科大学研究生院,内蒙古呼和浩特 010000;2.内蒙古医科大学附属医院肿瘤科,内蒙古呼和浩特 010000

[摘要] 非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中的主要亚型,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)靶向治疗可以显著改善敏感突变患者的预后,但耐药性仍是临床重大挑战。环状 RNA(circRNA)具有独特的闭合环状结构、高稳定性及多维度调控等特点。当前医学前沿揭示了环状 circRNA 在 EGFR-TKIs 耐药中发挥关键作用。EGFR-TKIs 可通过吸附微 RNAs 解除其对下游促耐药基因的抑制作用,或编码功能性蛋白、间接调控信号通路等机制促进耐药。这些发现揭示了 circRNA 作为新型耐药生物标志物及治疗靶点的潜力,为逆转 NSCLC 靶向耐药提供了新策略。本文旨在对 circRNA 在 NSCLC 患者中 EGFR-TKIs 治疗下 circRNA 参与的耐药机制的最新研究进展进行综述,以推动肺癌的精准诊疗。

[关键词] 环状 RNA;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;竞争性内源性 RNA

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2025)11(c)-0016-06

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.33.04

Research progress on the role of circRNA in the mechanism of EGFR-TKIs resistance in non-small cell lung cancer

SHI Jia¹ WANG Peng¹ QIAO Xiaojuan² HU Qun²

1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010000, China;

2. Department of Oncology, Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010000, China

[Abstract] Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the predominant subtype of lung cancer, targeted therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) can significantly improve the prognosis of patients with sensitive mutations; however, drug resistance remains a major clinical challenge. Circular RNAs (circRNAs) are characterized by their unique closed circular structure, high stability, and multi-dimensional regulatory capabilities. Current medical research has revealed that circRNAs play a critical role in EGFR-TKIs resistance. They can promote resistance by sponging miRNAs to relieve their inhibitory effect on downstream drug-resistance genes, encoding functional proteins, or indirectly regulating signaling pathways. These findings highlight the potential of circRNAs as novel biomarkers for drug resistance and therapeutic targets, offering new strategies to reverse targeted resistance in NSCLC. This review aims to summarize the latest research advances on the mechanisms of circRNA-mediated resistance in NSCLC patients undergoing EGFR-TKIs therapy, with the goal of promoting precision diagnosis and treatment in lung cancer.

[Key words] Circular RNA; Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; Competitive endogenous RNA

肺癌(lung cancer, LC)是全球癌症致死的主要原因,对人类生命健康构成重大威胁^[1]。依据组织学特征

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08046);吴阶平医学基金会科研专项资助基金课题(320.6750.2024-13-29)。

[作者简介] 时嘉(2001.5-),女,内蒙古医科大学研究生院2024级肿瘤学专业在读硕士研究生;研究方向:肺癌、分子靶向治疗。

[通讯作者] 呼群(1973.11-),男,博士,主任医师,硕士生导师;研究方向:肺癌、分子靶向治疗。

及起源的异同,肺癌主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)这两大类,其中 NSCLC 发生率约占所有肺癌病例的 85%^[2]。NSCLC 常见治疗方法包括手术、放疗、化疗、分子靶向治疗及免疫治疗。对于早期 NSCLC,手术切除被当作实现临床治愈的首选方法,然而多数肺癌患者在确诊时已处于无法手术的晚期阶段^[2]。因此综合治疗成为治疗策略的关键要点,其中以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal

growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 为代表, 对有敏感 EGFR 突变的 NSCLC 患者有益。亚洲人群中, 有 30%~40%(腺癌患者中高达 50%) 的 NSCLC 患者发生 EGFR 突变, 并且其生存获益可在 EGFR-TKIs 的治疗下得到延长^[3-4]。一线 EGFR-TKIs 使无进展生存期(progression-free survival, PFS) 延长 9~19 个月, 第三代 TKIs 可进一步改善总生存期(overall survival, OS), 最终中位 OS 可达 38.6 个月^[5-6]。虽然 EGFR-TKIs 给晚期 NSCLC 患者的疾病控制带来了希望, 但耐药性这一难题却无法避开, 成为治疗过程中的关键障碍。

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类经反向拼接而生成的内源性非编码 RNA, 呈现出独特的 3'-5' 共价闭合链结构, 构成单链圆形转录物, 这种结构特性致使 circRNA 与传统线性 mRNA 存在明显差异, 赋予它潜在的蛋白质编码能力。此外, 这种结构特性还具有不易被 RNA 外切核酸酶或者核糖核酸酶降解的能力, 并呈现独特的稳定性^[7]。另外, circRNA 可直接参与 EGFR-MAPK-ERK 信号传递, 例如 circRNA C190 作为 EGFR-MAPK/ERK 通路的关键介质, 借助激活 CDK 和翻译相关激酶推动 NSCLC 进展^[8]。而应用 CRISPR/Cas13a 靶向降解致癌 circRNA C190, 为 NSCLC 治疗提供了新策略。然而关于 NSCLC 中 EGFR-TKIs 耐药性背景下 circRNA 的表达模式与功能, 机制复杂多样^[9]。本综述通过总结国内外文献, 分析 circRNA 在 NSCLC EGFR-TKIs 治疗耐药机制研究的最新进展与发现, 旨在为临床实践与科研工作提供指导价值。

1 circRNA 的生物学特性

circRNA 与其他已知的 RNA 存在差异, RNA 最初有的是根据功能来命名(如 mRNA)、有的是根据核仁定位, 如小核仁 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA) 或者尺寸如长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 命名, 而 circRNA 则因其独特的共价闭合环状结构而被专门界定^[10]。由于过去技术的限制, circRNA 曾长时间被当作无生物学意义的 RNA 或者转录产物的异常衍生物, 这种误解致使其生物学功能的关键性被忽略, 如今借助前沿的 RNA 测序技术及生物信息学手段, circRNA 在临床诊断与治疗领域的应用呈现出优势, 还识别出额外的病毒环形 RNA 基因组。许多蛋白质编码基因可经历反向拼接过程, 在真核细胞中广泛产生特定类型的 circRNA, 这些分子展现出在自然界中的高度稳定性、多样功能及进化保守性, 数量比

传统 RNA 多不少, 显示出其在生物体功能调控中的关键地位。

2 circRNA 在 NSCLC 中的生物学作用

2.1 circRNA 竞争 miRNA 结合位点

circRNA 作为非编码 RNA 里的新成员, 它独特的环状结构赋予了它独特的生物学功能, 成为癌症耐药研究的热点内容。它主要是借助竞争性结合微 RNA (microRNA, miRNA) 来发挥“海绵”作用, 抑制 miRNA 对下游 mRNA 的调控能力, 形成竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络^[11]。当 miRNA 被 circRNA “捕获”后, 就无法结合靶 mRNA 的 3'-UTR 区域, 比如 miRNA 应答元件 (microRNA response elements, MREs), 这样就能解除对 mRNA 翻译的抑制作用。例如, circCdr1as 含 73 个 miR-7 结合位点, 借助吸附 miR-7 上调 EGFR 和 RAF1 等促癌基因表达^[12]。circFGFR1 直接结合 miR-381-3p, 上调趋化因子受体 CXCR4 的表达, 促进了 NSCLC 的增殖、迁移及侵袭^[13]。上文提到的 circRNAC190 也同样有特殊作用, 在 NSCLC 中其与 miR-142-5p 相互作用, 减轻后者对 CDK1 和 CDK6 的抑制效果, 激活 EGFR-MAPK-ERK 信号通路, 加速 NSCLC 的发病与进展, 这些调控网络被称为 ceRNA 机制^[8]。

2.2 调控信号通路

circRNA 还可以通过 miRNA 依赖或者非依赖的方式激活或抑制关键通路, 影响肿瘤生长、侵袭及耐药。如 circ0006427 通过吸附 miR-6783-3p, 解除其对靶基因 DKK1 的抑制作用。DKK1 是 Wnt/ β -catenin 通路的抑制剂。circ0006427 通过抑制 miR-6783-3p, 增加 DKK1 的表达, DKK1 的升高导致 Wnt 通路核心因子(如 β -catenin) 的核内水平下降, 通路活性被抑制, 从而抑制 NSCLC 进展^[14]。此外, circRNA 还可直接与信号通路蛋白结合, 调控细胞凋亡或周期进程。如 circFOXO3 与 MDM2/p53 形成复合物, 促进 p53 泛素化降解, 抑制凋亡通路, 降低化疗敏感性^[15]。

2.3 表观遗传调控

circRNA 还可以通过表观遗传调控基因表达。如在 NSCLC 中, circSCAP 可以通过结合 SF3A3 并促进其降解, 破坏了 SF3A3-PRMT5 复合物的功能, 从而影响 PRMT5 介导的表观遗传修饰(如组蛋白甲基化), 并调控 RNA 剪接。最终, 这一过程激活 p53 信号通路, 抑制肿瘤进展, 体现了 circRNA 在表观遗传和转录后调控中的桥梁作用^[16]。circNDUFB2 通过双重表观遗传调控机制, 调控蛋白稳定性及免疫信号通路,

在 NSCLC 中发挥抑癌作用^[6]。circNDUFB2 作为支架,增强 E₃ 泛素连接酶 TRIM25 与癌蛋白 IGF2BPs (IGF2BP1/2/3) 的相互作用,通过泛素-蛋白酶体途径降低 IGF2BPs 的稳定性。circNDUFB2 的 N⁶-甲基腺苷(N⁶-Methyladenosine, m⁶A) 修饰通过 METTL3/14 复合物,进而强化其促降解作用。此外,circNDUFB2 过表达还可显著增加肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞和树突状细胞的浸润,形成抗肿瘤免疫应答。

2.4 调控肿瘤微环境

缺氧是肿瘤微环境的重要特征之一,其中 circC-CDC66 可通过与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关联,影响 EGFR 控制的 SAE2 表达,从而介导对 TKIs 的抵抗^[7]。circZNF707 作为 miR-668-3p 的 ceRNA,可以解除 miR-668-3p 对肌肉型磷酸果糖激酶(phosphofructokinase muscle type, PFKM) 的抑制作用,PFKM 上调驱动糖酵解,促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,同时通过代谢产物改变微环境^[8]。

2.5 circRNA 编码蛋白质/肽

大多数 circRNA 起源于蛋白质编码基因,这些基因含有启动翻译的内源性核糖体进入位点序列和 m⁶A 修饰,这表明 circRNA 可以翻译成蛋白质/肽。Zhao 等^[9]研究发现 circ β -catenin 参与 NSCLC 的增殖、迁移和侵袭。circ β -catenin 通过编码 circ β -catenin-370aa 肽段,竞争性结合 GSK3 β ,阻止 β -catenin 的磷酸化,导致 β -catenin 蛋白稳定和 Wnt 通路激活,而 β -catenin 是 NSCLC 和其他癌症的促进癌转录因子,表明 circ β -catenin 通过编码功能性肽段调控 NSCLC 恶性表型。

本节系统梳理了 circRNA 在 NSCLC 中发挥生物学功能的五大核心机制,从经典的 ceRNA 作用一直到前沿的蛋白编码功能,全面呈现出 circRNA 作为一类有多种功能的分子在肿瘤发生及发展过程中的关键地位,这些机制并非彼此孤立,而是共同构建成一个复杂、相互作用且动态变化的调控网络。一方面,circRNA 的高稳定性及组织特异性让其成为理想的生物标志物,然而其在外周血中的丰度情况、不同癌种之间的特异性及标准化检测技术的缺乏,成为其迈向液体活检所面临的实际阻碍;另一方面,其功能机制的多样特性也提供了独特的治疗契机,可针对其自身进行靶向,也可针对其编码的功能多肽开展靶向,甚至可以借助其稳定结构作为治疗性 RNA 或者肽类的递送载体。对 circRNA 生物学作用的探索已经从

“发现”阶段进入“功能解析”及“临床转化”的深入领域,未来的研究要秉持更为整合、动态及精准的视角,要把 circRNA 当作新的标志物,更要将其视作可进行干预的治疗靶点,最终为实现 NSCLC 的精准诊疗提供新模式。

3.1 海绵吸附 miRNA 调控耐药性

3.1.1 第一代 TKIs 耐药 circRNA 在 NSCLC 中主要是发挥“海绵”作用,调节靶基因的表达,进而影响细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性。为了深入理解此机制,Yang^[20]及其团队进行了研究,通过 Arraystar 高通量 circRNA 筛选耐药前后患者血清外泌体中的差异表达,以及 RT-qPCR 等实验发现,circ 102481 通过吸附 miR-30a-5p 调控 ROR1 表达,进而促进 EGFR-TKIs 耐药。这一机制不仅揭示了 circRNA 在耐药中的直接作用,也提示外泌体 circRNA 可能作为非侵入性生物标志物用于耐药监测。然而,其在不同 EGFR 突变亚型中的表达差异及调控特异性仍有待进一步探究。

另有研究发现,在 TKIs 耐药细胞中显著上调的 hsa-circ0004015,可通过吸附 miR-1183 解除其对 PDPK1 基因的抑制^[21]。PDPK1 作为 PI3K-Akt/mTOR 信号通路的关键激酶,其表达上调会显著促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及耐药性。在 TKIs 耐药细胞中,hsa-circ-0004015 通过 miR-1183-PDPK1 轴上调 PDPK1,导致 Gefitinib 的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)显著升高,调控 TKIs 耐药性,并为克服 EGFR-TKIs 耐药提供了潜在靶点。Qu 等^[22]的团队研究发现,circ0091537 可作为 miR-520h 的海绵,通过吸附 miR-520h,解除其对 YAP1 的抑制作用,导致 YAP1 表达上调。而 YAP1 是 Hippo 信号通路的关键效应分子,其高表达增强 Gefitinib 耐药性,过表达可逆转 miR-520h 对耐药细胞恶性表型的抑制作用。表明 circ0091537-miR520h-YAP1 轴的失调与 NSCLC 患者对 Gefitinib 的耐药性密切相关,且 circ0091537 的靶向干预可能成为逆转耐药的策略。Wen 等^[23]的团队利用高通量测序筛选出在 Gefitinib 耐药细胞(HCC827/GR/PC9/GR)的 NSCLC 细胞中差异表达的 circRNA,其中 hsa-circ-0000567 上调和 hsa-circ-0006867 下调在 NSCLC 中对 Gefitinib 的后天耐药性发展中发挥重要作用。Hsa-circ-0000567 上调后可吸附 miRNA,使促耐药基因,如 MET、AKT1、IGF1R 增多,导致 Gefitinib 耐药。Hsa-circ-0006867 下调后可释放 miRNA,使耐药抑制基因 ABCB1、CDKN2A 减少,导致 Gefitinib 耐药。CCDC66 circRNA 在 NSCLC 中

被发现可作为多个 miRNA 的海绵, 可以通过吸附 miR-145 等来间接激活 EGFR 信号通路, 促进肿瘤细胞增殖和转移, 从而上调 EGFR 表达^[24]。这种机制导致 EGFR 信号增强, 引起对 Gefitinib 的耐药性, 降低 EGFR-TKIs 的敏感性。

3.1.2 第三代 TKIs 耐药 为证实 circRNA 可构建复杂调控网络, 涉及多基因协同作用, 对 TKIs 耐药性中发挥作用。Ma 等^[25]研究发现 hsa-circ-0002130 通过海绵作用吸附 miR-498, 抑制其功能。而 miR-498 的抑制可导致其靶基因葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)和乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)表达上调, 导致葡萄糖摄取、乳酸生成及细胞外酸化率(extracellular acidification rate, ECAR)水平升高, 增强糖酵解。而恢复 miR-498 表达可逆转 hsa-circ-0002130 敲低对耐药性的抑制作用。该研究揭示了 hsa-circ-0002130 通过 miR498-GLUT1- HK2-LDHA 轴调控糖酵解, 进而驱动奥希替尼(Osimertinib)耐药的分子机制, 为克服 NSCLC 耐药提供了理论依据和潜在干预靶点。Tang 等^[26]及其团队揭示, circ-PPAPDC1A 通过吸附 miR-30a-3p 解除其对胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1, IGF-1R)的抑制作用, 进而激活 PI3K-AKT-mTOR 信号通路, 增强肿瘤细胞存活能力, 从而驱动 Osimertinib 耐药。circ-PPAPDC1A 可作为耐药诊断标志物, 靶向该通路 circ-PPAPDC1A 或恢复 miR-30a-3p 通路可能逆转耐药性。

综上所述, ceRNA 机制是 circRNA 介导 EGFR-TKIs 耐药最为经典且普遍的范式, circRNA 依靠充当“分子海绵”, 对第一代和第三代 TKIs 耐药过程中多条关键信号通路的活性进行精细调控, 构成一个复杂且协同的转录后调控网络, 然而其临床转化面临着诸多挑战与机遇。多数研究在特定细胞系中验证了单一的“circRNA-miRNA-mRNA”轴, 然而该轴在不同 EGFR 突变亚型、不同组织学类型及不同人种 NSCLC 患者中的普适性, 仍需要大规模临床队列给予验证, 未来要利用多中心临床样本, 结合生物信息学分析, 绘制出更具普适性的 circRNA-ceRNA 调控图谱。circRNA 因其环形结构在外周血外泌体中异常稳定, 成为无创动态监测耐药发生、发展的理想生物标志物, 上文提到的外泌体 circRNA_102481 和 circ-PPAPDC1A 等分子已呈现出巨大的诊断潜力, 未来研究重点应转向开发标准化、高灵敏度的检测技术, 并开展前瞻性临床试验, 评估其指导临床用药的实时价

值。ceRNA 机制奠定了 circRNA 在 EGFR-TKIs 耐药中的核心地位, 未来研究应超越对单一调控轴的描述, 揭示其网络性、动态性和异质性特点, 并加速推动其在液体活检和靶向治疗中的临床应用, 最终为克服 NSCLC 耐药这一临床难题提供新策略。

3.2 编码功能性蛋白调控耐药性

CircASK1 属于该领域有代表性的分子, Wang 等^[27]研究显示, circASK1 可编码一种由 272 个氨基酸构成的新型蛋白, 即 ASK1-272a.a, 此蛋白借助竞争性结合 Akt1, 抑制其对 ASK1 蛋白的磷酸化抑制作用, 激活 ASK1-JNK/p38 凋亡通路, 最终提升肺癌细胞对 Gefitinib 的敏感性。研究还发现, 耐药细胞中借助 m⁶A 修饰降解 circASK1, 致使其功能丧失的关键上游机制, circRNA 的编码功能与其自身的表观遗传调控紧密关联, 构成了一个复杂的调控网络, circASK1 及其编码产物是潜在的预后标志物, 还为逆转耐药提供了有前景的治疗靶点。circRNA 的编码功能改变了对这类分子的传统认识, 为耐药机制研究开创了全新范式, 其中 circRNA 编码的多肽一般与其亲本基因编码的蛋白在序列上有相似性但又存在差异, 这可能介导了特异性功能增益或显性负效应, 以更精细的方式调控信号通路。

3.3 调控信号通路间接影响耐药性

3.3.1 第一代 TKIs 耐药 circRNA 还可通过调控信号通路, 同样在 TKIs 耐药中发挥关键作用。Fan 等^[28]研究发现 circMACF1 在 Gefitinib 耐药细胞 (A549/GR 和 PC9/GR)患者血浆中显著下调, 且定位于细胞质, 过表达的 circMACF1 可显著降低 Gefitinib 的 IC₅₀ 值, 逆转耐药性, 并可抑制 EMT, 从而抑制肿瘤进展。circ-MACF1 通过直接结合并“海绵吸附”miR-942-5p, 抑制其表达, 而 miR-942-5p 直接靶向抑制 TGFBR2 的 3' UTR。TGFBR2 已被证明是 NSCLC 的强效抑制剂, 是 TGF-β 信号通路的关键受体, 其激活可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 并促进凋亡^[29]。circMACF1 通过抑制 miR-942-5p 解除了对 TGFBR2 的抑制, 从而上调 TGFBR2 表达, 激活 TGF-β 信号通路的抑癌功能, 从而逆转 Gefitinib 耐药。这一机制为靶向 TGF-β 通路克服 TKIs 耐药提供了新思路, 且 circMACF1 或可作为治疗靶点或耐药预测标志物。

3.3.2 第三代 TKIs 耐药 Li 等^[30]和其团队指出, circMYBL1 可提高 NSCLC 患者对 Osimertinib 的敏感性, 该研究团队预测出 circMYBL1 有可能吸附多个 miRNA, 如 miR-1200、miR-1263、miR-1290 等, 凭借这些

miRNA 对下游基因表达实施调控, 以此抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭行为, 提高 Osimertinib 的敏感性。circMYBL1 还可借助调控多个信号通路, 来对肿瘤进展及耐药性产生影响, TCGA 数据分析结果显示, circMYBL1 调控的下游基因, 例如 ADCY5、NFATC2、KAT2B, 与肺癌患者的 OS 显著相关, 这为其在耐药性方面所起的作用提供了支持。

综上, circMACF1 及 circMYBL1 的功能可明确地显示出 circRNA 可借助对关键信号通路核心节点的调控, 以一种间接的方式对 EGFR-TKIs 的敏感性产生影响, 突出了 circRNA 在肿瘤信号网络里的枢纽作用, 即它们不只是信号的传递者, 还是多个通路交叉处的调控者。然而, 目前仍存在一些挑战和机遇, 如 circRNA 怎样协同调控多个并行或者交叉的通路复杂性及交互性仍需要去阐明。此外, 虽然 circMACF1、circMYBL1 等被提出来作为治疗靶点, 但其干预策略仍然面临巨大挑战, 怎样实现 circRNA 的特异性靶向并且高效地传送到肿瘤部位, 是把它从理论机制转化为治疗方式时要解决的关键难题。

4 总结与展望

在肿瘤发展的各个阶段当中, circRNA 发挥着极为关键的功能作用, 虽然它们的形成机制及丰度可能与同源线性 mRNA 存在差异, 然而它们的相互作用伙伴集合及在肿瘤发生过程中对细胞的最终功能作用呈现出高度的一致性, 然而 circRNA 变体同线性 RNA 变体相比, 其多样性增加了多达 10 倍, 并且因为在细胞内有极高的稳定性, circRNA 可对肿瘤发展的各个阶段产生影响。circRNA 通过 ceRNA 网络、蛋白编码及微环境重塑多维调控 EGFR-TKIs 耐药, 其高稳定性和组织特异性赋予其作为动态监测标志物和靶向治疗载体的潜力。尽管 circRNA 在 EGFR-TKIs 耐药中的作用机制逐渐清晰, 但其临床转化仍面临诸多挑战, 如 circRNA 的异质性、递送系统的缺乏, 以及其在正常组织中的潜在副作用等。未来研究应着重于开发特异性高的 circRNA 干预工具、探索其与免疫治疗的联合策略, 并推动基于 circRNA 的个体化治疗方案的临床前与临床研究。此外, 深入剖析 circRNA 在癌症领域的广泛影响, 聚焦于其时空表达模式、生物发生因子变异及在癌症不同进展阶段的功能表现, 也同样是科研的关键要点^[31]。

当前关于 circRNA 在 EGFR-TKIs 耐药性中的作用机制研究指出多个潜在的治疗干预点, circRNA 凭借调节凋亡、激活替代信号通路、影响药物转运蛋

白以及诱导 EMT 等方式, 在 EGFR-TKIs 耐药性的发展中发挥了关键作用。研究 circRNA 在 NSCLC 患者 TKIs 耐药中的作用意义重大, 随着对 circRNA 复杂调控功能的理解不断加深, 其有可能揭示提高 NSCLC 患者靶向治疗效果及克服耐药的新策略, 指导个体化治疗方案的选择。总之, circRNA 在 EGFR-TKIs 耐药性中的作用机制复杂多样, 进一步的研究和临床验证对于充分利用 circRNA 在肿瘤发展的各个阶段至关重要, 有望改善 NSCLC 患者的临床治疗效果。

作者贡献声明:时嘉负责构架设想与规划, 收集、筛选和分析资料, 撰写文章; 王鹏负责整理资料; 呼群、乔晓娟负责确定方向、修订和审核校对。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] MUSTACHIO L M, ROSZIK J. Current Targeted Therapies for the Fight against Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11):374.
- [2] GUO Q, LIU L, CHEN Z, *et al.* Current treatments for non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:945102.
- [3] 文苗苗, 夏靖华, 孙盈, 等. EGFR-TKIs 联合化疗一线治疗晚期 EGFR 基因突变非小细胞肺癌患者的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(21):3905-3910.
- [4] 刘娜, 张咪, 蒋爱民, 等. 一线 EGFR-TKIs 联合血管生成抑制剂治疗晚期 EGFR 突变非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(11):2042-2048.
- [5] YANG J C, CHENG Y, MURAKAMI H, *et al.* A Randomized Phase 2 Study of Gefitinib With or Without Pemetrexed as First-line Treatment in Nonsquamous NSCLC With EGFR Mutation: Final Overall Survival and Biomarker Analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(1):91-100.
- [6] WU Y L, AHN M J, GARASSINO M C, *et al.* CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26):2702-2709.
- [7] 任婷婷, 岳文彬, 刘月芬. NSCLC 组织 CircRNA ADAM22 表达与含顺铂化疗方案敏感性的关系[J]. *东南大学学报*, 2024, 43(2):216-223.
- [8] ISHOLA A A, CHIEN C S, YANG Y P, *et al.* Oncogenic circRNA C190 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer *via* Modulation of the EGFR/ERK Pathway [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(1):75-89.
- [9] HSU C Y, FAISAL A, JUMAA S S, *et al.* Exploring the impact of circRNAs on cancer glycolysis: Insights into tumor progression and therapeutic strategies [J]. *Noncoding RNA*

- Res, 2024, 9(3): 970-994.
- [10] YANG L, WILUSZ J E, CHEN L L. Biogenesis and Regulatory Roles of Circular RNAs [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2022, 38: 263-289.
- [11] YANG J, CHEN Z, HE J, *et al.* A circRNA-based ceRNA network shows its diagnostic value in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Biochem*, 2023, 121-122: 110657.
- [12] 任庆, 吴大平, 邓程伟. 干扰 CircRNA-CDR1as 通过靶向 miR-7-5p/POLE4 抑制非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为[J]. *热带医学杂志*, 2025, 25(6): 764-770, 875.
- [13] XU T, WANG M, JIANG L, *et al.* CircRNAs in anticancer drug resistance: recent advances and future potential [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 127.
- [14] HONG W, XUE M, JIANG J, *et al.* Circular RNA circ-CPA4/let-7 miRNA/PD-L1 axis regulates cell growth, stemness, drug resistance and immune evasion in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 149.
- [15] DRULA R, PIRLOG R, TRIF M, *et al.* circFOXO3: Going around the mechanistic networks in cancer by interfering with miRNAs regulatory networks [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(5): 166045.
- [16] CHEN D, ZHOU H, CAI Z, *et al.* CircSCAP interacts with SF3A3 to inhibit the malignance of non-small cell lung cancer by activating p53 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 120.
- [17] WANG X, ZHANG C, SONG H, *et al.* CircCCDC66: Emerging roles and potential clinical values in malignant tumors [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1061007.
- [18] CHEN W, FANG S, WU X, *et al.* circZNF707 promoted glycolysis and tumor progression through miR-668-3p-PFKM axis in NSCLC [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 141.
- [19] ZHAO W, ZHANG Y, ZHU Y. Circular RNA circbeta-catenin aggravates the malignant phenotype of non-small-cell lung cancer via encoding a peptide [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9): e23900.
- [20] YANG B, TENG F, CHANG L, *et al.* Tumor-derived exosomal circRNA_102481 contributes to EGFR-TKIs resistance via the miR-30a-5p/ROR1 axis in non-small cell lung cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(9): 13264-13286.
- [21] ZHOU Y, ZHENG X, XU B, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0004015 regulates the proliferation, invasion, and TKI drug resistance of non-small cell lungcancer by miR-1183/PDPK1 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2): 527-535.
- [22] QU R, MA J. Circ_0091537 promotes gefitinib chemoresistance in non-small cell lung cancer by mediating the miR-520h/YAP1 network [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(10): 1151-1161.
- [23] WEN C, XU G, HE S, *et al.* Screening Circular RNAs Related to Acquired Gefitinib Resistance in Non-small Cell Lung Cancer Cell Lines [J]. *J Cancer*, 2020, 11(13): 3816-3826.
- [24] JEYARAMAN S, HANIF E A M, AB MUTALIB N S, *et al.* Circular RNAs: Potential Regulators of Treatment Resistance in Human Cancers [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1369.
- [25] MA J, QI G, LI L. A Novel Serum Exosomes-Based Biomarker hsa_circ_0002130 Facilitates Osimertinib-Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer by Sponging miR-498 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5293-5307.
- [26] TANG Y F, LIU Z H, ZHANG L Y, *et al.* circ_PPAPDC1A promotes Osimertinib resistance by sponging the miR-30a-3p/IGF1R pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 91.
- [27] WANG T, LIU Z, SHE Y, *et al.* A novel protein encoded by circASK1 ameliorates gefitinib resistance in lung adenocarcinoma by competitively activating ASK1-dependent apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 321-331.
- [28] FAN D, YANG Y, ZHANG W. A novel circ_MACF1/miR-942-5p/TGFBR2 axis regulates the functional behaviors and drug sensitivity in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer cells [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 27.
- [29] XU J B, BAO Y, LIU X, *et al.* Defective expression of transforming growth factor beta type II receptor (TGFBR2) in the large cell variant of non-small cell lung carcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(1): 36-43.
- [30] LI Y, WANG N, HUANG Y, *et al.* CircMYBL1 suppressed acquired resistance to osimertinib in non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Genet*, 2024, 284-285: 34-42.
- [31] WU M, LI W, HU N, *et al.* Discovery of a novel viroid-like circular RNA in colorectal cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(1): 46-50.

(收稿日期: 2025-07-17)

(修回日期: 2025-09-05)