

三阴性乳腺癌化疗耐药相关核心 circRNA 的研究现状

张苗苗¹ 马瑞² 李涌涛^{3▲}

1.新疆医科大学第三临床医学院，新疆乌鲁木齐 830000；2.新疆医科大学第三临床医学院，新疆乌鲁木齐 830000；3.新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科，新疆乌鲁木齐 830000

摘要

三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）缺乏传统内分泌及抗 HER2 治疗的有效靶点，化疗耐药严重制约患者预后。环状 RNA（circular RNA, circRNA）作为一类共价闭合、高度稳定的非编码 RNA，通过海绵吸附微小 RNA（microRNA, miRNA）、调控信使 RNA（messenger RNA, mRNA）稳定性或与蛋白质互作等机制，影响 TNBC 细胞凋亡、DNA 损伤修复、上皮-间质转化及干性，进而介导对紫杉醇、蒽环类及铂类药物的耐药。本文系统综述相关核心 circRNA 的研究进展，并探讨其作为生物标志物及治疗靶点的转化前景。

关键词：三阴性乳腺癌；化疗耐药；环状 RNA；ceRNA 网络；生物标志物

中图分类号：R737.9

引言

雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）和人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）均阴性表达的乳腺癌亚型被称为三阴性乳腺癌（TNBC），占乳腺癌的 15%~20%^[1-2]。该亚型以高侵袭性、早期内脏转移及预后差为特征，5 年生存率显著低于其他亚型。由于缺乏有效靶点，化疗仍是 TNBC 系统性治疗的核心^[3]。然而，约 30%~40% 的患者对新辅助化疗无应答，化疗耐药已成为疗效提升的关键瓶颈^[4]。免疫治疗及抗体药物偶联物虽为部分患者带来希望，但同样面临耐药问题^[5]。因此，从新的分子层面解析耐药机制迫在眉睫。

环状 RNA (circRNA) 是一类共价闭合结构的非编码 RNA，因其高稳定性、组织特异性和调控多样性而成为肿瘤耐药研究的热点^[6-8]。circRNA 可以通过海绵吸附微小 RNA (miRNA)、结合蛋白、调控转录等方式影响基因表达。在 TNBC 中，多个 circRNA 已被证实与紫杉醇、蒽环类及铂类药物的敏感性密切相关。本文将从凋亡调控、DNA 损伤修复、肿瘤干细胞干性与上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）、外泌体介导的耐药传递四个维度，系统综述近五年 TNBC 化疗耐药相关核心 circRNA 的研究进展，并探讨其临床转化前景。

1. TNBC 化疗耐药的机制局限与 circRNA 的理论优势

化疗耐药对 TNBC 是一种多维度、动态适应的复杂网络事件，而不是单一靶点突变^[9]。肿瘤经常通过克隆演化或表型重塑产生交叉耐药，这限制了目前的系统性治疗，包括靶向和免疫治疗。

传统研究主要聚焦于蛋白质编码基因的变化，包括 ABC 转运蛋白的外排功

能增强、DNA 损伤修复（DNA damage repair, DDR）的代偿性增强以及凋亡通路的抑制^[10-11]。然而，ABC 转运蛋白抑制剂在 III 期试验中未获成功，聚 ADP 核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）抑制剂仅使少数 BRCA 突变患者获益^[12]。其根本障碍在于线性思维难以解释肿瘤的高度异质性及耐药特性的细胞间传递。

面对传统机制的局限，circRNA 为破解 TNBC 耐药网络提供了全新视角。相比线性因子，circRNA 具备两个关键优势。其一，极高的物理稳定性。其共价闭环结构可抵抗核酸外切酶（RNase R）的降解，使其在化疗引起的氧化应激和缺氧等恶劣微环境中持续发挥作用。其二，网络化的调控枢纽特性。circRNA 可通过竞争性内源 RNA（competing endogenous RNA, ceRNA）机制同时海绵吸附多个 miRNA，或作为支架重塑蛋白质，实现对下游多条耐药通路的级联放大调控^[13]。

凭借一节点控多路的特性，circRNA 恰好契合了 TNBC 化疗耐药多靶点、动态变化的复杂性，弥补了传统理论的不足，成为当前筛选生物标志物和药物靶点的前沿方向^[14]。

2. 核心 circRNA 在 TNBC 化疗耐药中的作用机制

多个与 TNBC 化疗耐药密切相关的核心 circRNA 已被发现。根据作用方式，可归纳为四类：调控细胞凋亡与存活通路、影响 DNA 损伤修复、促进肿瘤干细胞干性与 EMT、以及外泌体介导的耐药传递。

不同化疗药物对应的 circRNA 调控差异明显：紫杉醇耐药多涉及 circ_0006528/miR-1299/CDK8 轴^[15]；蒽环类（多柔比星、吡柔比星）耐药与 circRNA-CREIT 调控 PKR 应激颗粒及 circZCCHC2/miR-1200/TPR 通路相关^[16,18]；铂类（顺铂）耐药则富集 circADAM22 及 circSTAT3 介导的干性维持^[17,20]。这些差异提示 circRNA 调控具有药物特异性，可为临床联合用药及耐药逆转策略提供依据。

2.1 调控细胞凋亡与存活通路的 circRNA

化疗药物主要通过激活凋亡通路杀伤肿瘤细胞。在 TNBC 中，多种 circRNA 可通过干扰凋亡执行或增强促生存信号介导耐药，其机制涉及 ceRNA 网络直接调控凋亡相关基因，以及通过调控细胞应激适应性反应间接重塑凋亡阈值。作为 ceRNA 网络核心组分的 miRNA，其异常表达亦深度参与肿瘤耐药调控。Wang 等^[16]证实，circRNA-CREIT 在多柔比星耐药的 TNBC 中结合并促进双链 RNA 依赖的蛋白激酶（double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR）泛素化降解，抑制真核翻译起始因子 2 α （eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α ）磷酸化及应激颗粒形成，从而恢复多柔比星诱导的凋亡。杨亮等^[17]发现 circRNA ADAM22 在顺铂耐药 TNBC 组织中显著高表达，张帆^[18]则证实 circZCCHC2 可通过 miR-1200/TPR/ERK 轴影响蒽环类敏感性。

然而，需审慎看待 circRNA 通过 ceRNA 机制调控凋亡的普遍性。目前多数研究通过质粒过表达 circRNA，其细胞内丰度远超生理水平。在真实化学计量

比下，单个 circRNA 能否有效竞争结合数百个 miRNA 拷贝并解除对靶基因的抑制，仍存在理论争议。此外，circRNA-CREIT 对 PKR 的调控虽新颖，但该机制是否在患者化疗压力下被普遍激活，尚缺乏临床样本验证。

2.2 影响 DNA 损伤修复的 circRNA

DNA 损伤修复（DDR）能力增强是 TNBC 对铂类/蒽环类药物耐药的核心机制^[19-20]。尽管约 15%~20% 携带 BRCA 突变的 TNBC 患者因同源重组修复（homologous recombination repair, HRR）缺陷而对化疗敏感，但多数患者 DDR 通路功能完整甚至亢进^[21]。值得注意的是，EMT 表型的获得常伴随 DDR 通路的代偿性激活，两者协同驱动肿瘤细胞产生多重耐药表型^[22]。而 circRNA 可通过 ceRNA 机制上调 DDR 基因表达，或直接与 DNA 修复蛋白互作改变其功能，重塑肿瘤细胞对 DNA 损伤药物的耐受阈值。

TNBC 中 circRNA 调控 DDR 的研究尚处初步阶段，直接的功能证据仍较匮乏。其他肿瘤模型中的相关发现可为 TNBC 提供借鉴。例如在胰腺癌模型中^[23]，已有研究证实特定 circRNA 能够同时招募转录因子与表观修饰酶，在表观遗传层面直接激活 DNA 连接酶的转录，从而赋予肿瘤细胞强大的多重 DNA 损伤修复能力。然而，此类 circRNA-转录因子-修复酶的级联调控模式在 TNBC 中尚无直接报道，其是否同样存在于 TNBC 的 DDR 亢进背景中，是未来值得探索的方向。张帆^[18]的研究亦间接提示 circRNA 可能参与蒽环类药物的 DDR 调控网络。circZCCHC2 通过 miR-1200/TPR/ERK 信号轴影响 TNBC 对吡柔比星的敏感性，但是否直接通过 DDR 通路介导，尚待进一步验证。

2.3 促进肿瘤干细胞干性与 EMT 的 circRNA

肿瘤细胞高度的表型可塑性是 TNBC 化疗后产生获得性耐药与复发的根源。化疗应激下，肿瘤干细胞（CSCs）特征富集与 EMT 高度耦合^[24]。肿瘤微环境中的基质细胞可通过外泌体 circRNA 远程调控 TNBC 干性。

缺氧条件下，肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）可分泌携带特定 circRNA 的外泌体，被 TNBC 细胞摄取后重塑其干性表型。Yang 等^[25]发现，缺氧条件下肿瘤相关成纤维细胞（CAF）来源的外泌体中 circSTAT3 显著富集，被 TNBC 细胞内化后海绵吸附 miR-671-5p，激活 NOTCH1 通路，促进干性标志物表达及 EMT 进程，增强顺铂耐药。孙静宜等^[26]则从另一角度揭示了 circRNA 调控 TNBC 干性的机制，发现 circVANGL1 可通过海绵吸附 miR-134-5p 上调 CDCA3 表达，增强乳腺癌干细胞的增殖、迁移与侵袭能力，表明 circRNA 对干性调控的靶点具有高度多样性。

2.4 外泌体来源 circRNA 介导的耐药传递

外泌体作为直径 30~150 nm 的囊泡结构，可包裹 circRNA、miRNA 等生物活性分子，通过循环系统抵达受体细胞后释放内容物，重塑其生物学行为。在 TNBC 中，耐药细胞来源的外泌体携带特定促耐药 circRNA（如 circSEPT9^[27]），可诱导敏感细胞获得耐药表型，从而扩大耐药细胞群体，促进肿瘤异质性形成。类似现象在胃癌模型中也得到证实^[28]，外泌体携带的 circ_0001947 可诱导 CD8+ T 细胞耗竭并介导抗 PD-1 耐药，提示外泌体

circRNA 的耐药传递功能具有跨癌种普遍性。此外，外泌体可经工程化改造后递送治疗性 circRNA。Guo 等^[29]发现内源性 circRNA BISC 通过结合胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2（insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, IGF2BP2）克服 TNBC 对溴结构域和超末端结构域（bromodomain and extra-terminal domain, BET）抑制剂的耐药，将其装载入靶向外泌体可逆转耐药。叶方舟^[30]发现 CAFs 通过外泌体传递 circMIB1 促进 TNBC 进展。

当前外泌体 circRNA 研究的共同短板在于体内实验证据薄弱。多数研究依赖体外共培养体系或异种移植模型，这些模型无法反映人循环系统对外泌体的清除稀释效应。此外，耐药细胞释放的外泌体 circRNA 剂量是否足以在体内改变整个肿瘤异质性格局，仍是一个开放问题。未来需借助条件性基因敲除动物模型和人体液体活检动态队列，才能明确外泌体 circRNA 作为耐药传递媒介的实质性贡献。

3. circRNA 的临床转化前景与挑战

随着对 circRNA 在 TNBC 化疗耐药中的作用机制的深入研究,其临床转化价值变得更加明显。以下从标志物、治疗靶点及转化障碍三个维度进行阐述。

3.1 液体活检与疗效预测标志物

CircRNA 在血浆或外泌体中稳定存在的特性使其成为液体活检的最佳候选物^[14]。Ferrari 等^[14]的综述指出，circRNA 因其组织特异性和调控多样性，在化疗耐药 TNBC 的生物标志物研究中备受关注。Darbesheshti 等^[31]进一步证实，血浆 circ_0000977 在 TNBC 中显著低表达，具有鉴别诊断潜力。国内研究中，circADAM22 在顺铂耐药 TNBC 组织中高表达^[17]，circZCCHC2 可影响蒽环类敏感性^[18]，而 CAF 来源外泌体 circMIB1 则展现出预后标志物潜能^[30]。新型分子标志物正为 TNBC 疗效评估提供技术路径。

然而，目前的研究多为回顾性、单中心分析，样本量有限。未来需开展多中心前瞻性研究，结合临床病理及免疫微环境指标，验证 circRNA 的独立预测价值，并通过 TNBC 分子分型分层分析，确定各亚型的最佳 circRNA 标志物组合。

3.2 促耐药 circRNA 的靶向干预与精准联合治疗

靶向促耐药 circRNA 以恢复化疗敏感性，是克服 TNBC 耐药的重要策略。Wang 等^[16]证实，在多柔比星耐药的 TNBC 中，沉默 circRNA-CREIT 可降解 PKR、抑制应激颗粒形成，从而恢复凋亡应答。Yang 等^[25]发现，敲低缺氧 CAF 来源外泌体中的 circSTAT3，可阻断其通过 miR-671-5p/NOTCH1 轴介导的干性维持和顺铂耐药。国内的研究亦表明，circZCCHC2 通过 miR-1200/TPR/ERK 信号轴影响 TNBC 对蒽环类药物吡柔比星的敏感性^[18]，为 circRNA 作为增敏靶点提供了本土证据。

在干预手段方面，促耐药 circRNA 可用反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide, ASO）或成簇规律间隔短回文重复序列相关蛋白 13（clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 13,

CRISPR-Cas13) 系统沉默, 抑癌 circRNA 则可通过工程化外泌体递送^[32-33]。Guo 等^[29]将内源性 circRNA BISC 装载入靶向外泌体, 成功逆转了 TNBC 对 BET 抑制剂的获得性耐药, 展现了外泌体递送治疗性 circRNA 的可行性。此外, circRNA 表达状态可指导联合用药, 如 Liu 等^[15]发现 circ_0006528 通过 miR-1299/CDK8 轴介导紫杉醇耐药, 提示针对该轴的联合干预可能增强化疗疗效。未来应基于耐药 circRNA 分子特征, 匹配相应通路抑制剂, 建立精准联合治疗策略。

3.3 转化瓶颈与未来攻关方向

尽管前景可观, circRNA 走向临床仍面临多重挑战。检测标准化是首要障碍。各研究在 RNA-seq 建库、逆转录引物设计及定量 PCR 归一化方式上的差异, 导致结果难以横向比较。部分 circRNA 在外泌体与血浆中的丰度分布规律尚不明晰, 样本处理流程的细微差异即可显著影响可重复性。建立全流程标准化规范并通过多中心比对验证, 是 circRNA 进入临床检测路径的必要前提。

另一问题在于, 当前研究在实验设计上已呈现同质化趋势。多数研究沿用表达差异筛选、体外功能验证和靶基因鉴定的常规流程, 以细胞活力或凋亡率为主要终点, 很难区分 circRNA 是耐药的原因还是仅仅伴随耐药出现。同一 circRNA 在不同模型中功能相悖的情况时有报告, 如 ciRS-7 在某些体系中促耐药而在另一些背景下抑癌, 提示 circRNA 功能高度依赖细胞亚型和微环境。若不经体内因果验证便将细胞系结果外推至临床, 存在较大风险。未来需引入条件性基因敲除动物模型和临床耐药前后配对活检, 以确证 circRNA 的真实贡献。

工程化外泌体为治疗性 circRNA 的体内投递提供了新思路, 但其靶向性、载药效率及安全性仍待系统评价, 标准化质控体系尚未建立^[33]。鉴于 circRNA 表达状态可指导联合用药选择, 未来应建立基于 circRNA 分子分型的临床前评估体系, 为精准治疗提供依据。

4. 小结

环状 RNA 通过调控细胞凋亡、DNA 损伤修复、肿瘤干细胞干性及外泌体介导的耐药传递等多重机制, 参与 TNBC 对紫杉醇、铂类及蒽环类药物的耐药形成。circRNA 在血浆及外泌体中高度稳定的特性, 使其成为液体活检的理想候选分子, 而靶向促耐药 circRNA 或利用工程化外泌体递送治疗性 circRNA, 已展现出逆转耐药的初步可行性^[34-35]。然而, 从基础发现到临床应用, 仍须跨越检测标准化、前瞻性验证及递送系统优化等关键障碍。随着多中心临床队列的建立和递送技术的成熟, 基于 circRNA 的精准耐药诊疗策略有望为 TNBC 患者带来切实获益。

参考文献

- [1] BIANCHINI G, DE ANGELIS C, LICATA L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer: expanded options, evolving needs [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19 (2): 91-113.
- [2] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM HK, et al. Breast cancer: presentation,

- investigation and management [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2022, 83 (2): 1-7.
- [3] BHARDWAJ PV, ABDOU YG. The evolving landscape of immune checkpoint inhibitors and antibody drug conjugates in the treatment of early-stage breast cancer [J]. *Oncologist*, 2023, 28 (10): 832-844.
- [4] LI H, YANG P, WANG J, et al. HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 2.
- [5] LAROSE ÉA, HUA X, YU S, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer treatment: resistance mechanisms and the role of therapeutic sequencing [J]. *Cancer Drug Resist*, 2025, 8: 11.
- [6] KRISTENSEN LS, ANDERSEN MS, STAGSTED LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20 (11): 675-691.
- [7] CHEN LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (8): 475-490.
- [8] MENG S, ZHOU H, FENG Z, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16 (1): 94.
- [9] MCGRANAHAN N, SWANTON C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future [J]. *Cell*, 2017, 168 (4): 613-628.
- [10] ROBEY RW, PLUCHINO KM, HALL MD, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18 (7): 452-464.
- [11] MOYER A, TANAKA K, CHENG EH. Apoptosis in cancer biology and therapy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2025, 20 (1): 303-328.
- [12] TUTT ANJ, GARBER JE, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (25): 2394-2405.
- [13] TAY Y, RINN J, PANDOLFI PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505 (7483): 344-352.
- [14] FERRARI P, SCATENA C, GHILLI M, et al. Molecular mechanisms, biomarkers and emerging therapies for chemotherapy resistant TNBC [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1665.
- [15] LIU G, ZHANG Z, SONG Q, et al. Circ_0006528 contributes to paclitaxel resistance of breast cancer cells by regulating miR-1299/CDK8 axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 9497-9511.
- [16] WANG X, CHEN T, LI C, et al. CircRNA-CREIT inhibits stress granule assembly and overcomes doxorubicin resistance in TNBC by destabilizing PKR [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 122.
- [17] 杨亮, 张明帅. 环状 RNA ADAM22 及其下游信号因子在顺铂耐药三阴性乳腺癌组织中的表达 [J]. *中国医药*, 2023, 18 (2): 256-259.
- [18] 张帆. 基于 circZCCHC2/miR-1200/TPR/ERK 通路研究吡柔比星抑制三阴性乳腺癌的作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [19] GROELLY FJ, FAWKES M, DAGG RA, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23 (2): 78-94.
- [20] HUANG R, ZHOU PK. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 254.
- [21] LI S, WANG L, WANG Y, et al. The synthetic lethality of targeting cell cycle checkpoints and PARPs in cancer treatment [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 147.
- [22] DONGRE A, WEINBERG RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (2): 69-84.

- [23] XU L, MA X, ZHANG X, et al. hsa_circ_0007919 induces LIG1 transcription by binding to FOXA1/TET1 to enhance the DNA damage response and promote gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22 (1): 195.
- [24] 车相贤,谢亦璠,王晗等. 2025 年中国乳腺癌基础转化研究进展与展望[J]. *中国癌症杂志*, 2026, 36 (2): 95-101.
- [25] YANG L, ZHAO S, LIU X, et al. Hypoxic cancer-associated fibroblast exosomal circSTAT3 drives triple negative breast cancer stemness via miR-671-5p/NOTCH1 signaling [J]. *J Transl Med*, 2025, 23 (1): 814.
- [26] 孙静宜,李建梅,马英桥. circVANG1/miR-134-5p/CDCA3 轴调控乳腺癌干细胞增殖、迁移、侵袭的机制研究[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37 (10): 27-34.
- [27] ZHENG X, HUANG M, XING L, et al. The circRNA circSEPT9 mediated by E2F1 and EIF4A3 facilitates the carcinogenesis and development of triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 73.
- [28] WANG B, LIU W, ZHANG M, et al. Circ_0001947 encapsulated by small extracellular vesicles promotes gastric cancer progression and anti-PD-1 resistance by modulating CD8+ T cell exhaustion [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22 (1): 563.
- [29] GUO J, LI K, MING Y, et al. A circular RNA overcomes acquired resistance to BET inhibitors by antagonizing IGF2BP2-mediated c-MYC translation in TNBC [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122 (27): e2504320122.
- [30] 叶方舟.肿瘤相关成纤维细胞经外泌体传递蛋白编码 circMIB1 调控三阴性乳腺癌进展转移的机制研究[D]. 济南: 山东大学,2024.
- [31] DARBEHESHTI F, MANSOORI Y, AZIZI-TABESH G, et al. Evaluation of Circ_0000977-mediated regulatory network in breast cancer: a potential discriminative biomarker for triple-negative tumors [J]. *Biochem Genet*, 2023, 61 (4): 1487-1508.
- [32] MITCHELL MJ, BILLINGSLEY MM, HALEY RM, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (2): 101-124.
- [33] XU G, JIN J, FU Z, et al. Extracellular vesicle-based drug delivery: research landscape, quality control and nonclinical evaluation strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10 (1): 255.
- [34] 黄祝,李文静,宋子卷等.非编码 RNA 调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与三阴性乳腺癌发生和发展的研究进展 [J]. *生理学报*,2026, 78 (2): 315-330.
- [35] LEON-FERRE RA, GOETZ MP. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer [J]. *BMJ*, 2023, 381: e071674.