

· 肿瘤专栏 ·

# 环状 RNA sirt1 对胃癌细胞焦亡和肿瘤血管生成的影响研究

何蕴灏<sup>1</sup>, 李青科<sup>2</sup>, 张云丽<sup>1</sup>, 张建蕊<sup>1</sup>, 赵媛<sup>1</sup>, 韩双双<sup>3\*</sup>

(1.河北省唐山市人民医院消化中心,河北唐山 063000;2.河北省唐山市人民医院胃肠外科,  
河北唐山 063000;3.河北医科大学第一医院胃肠病诊疗四科,河北石家庄 050031)

**[摘要]** 目的 探究环状 RNA sirt1(circular RNAsirt1, circ-sirt1)的表达对胃癌细胞焦亡和血管生成的影响。方法 收集河北省唐山市人民医院和河北医科大学第一医院胃癌患者 30 例的病理组织样本,检测 circ-sirt1 和细胞焦亡相关蛋白表达水平。培养胃癌细胞系 AGS(Adenocarcinoma Gastric Stomach)、HGC27(Human Gastric Carcinoma-27)、NUGC3(Nagoya University-Gastric Cancer-3)、SNU1(Seoul National University-1)、SNU601(Seoul National University-601)和正常胃上皮细胞 GES-1(Gastric Mucosal Epithelial Cell Line-1),检测 circ-sirt1、细胞焦亡相关蛋白表达水平。对 HGC27 细胞进行 circ-sirt1 敲低或过表达处理,检测细胞增殖活性、血管生成能力、细胞焦亡相关蛋白水平变化情况。结果 与癌旁组织、GES-1 细胞比较,胃癌组织、胃癌细胞中 circ-sirt1 和细胞焦亡相关蛋白表达水平均降低。敲低 circ-sirt1 后,HGC27 细胞增殖活性、血管生成能力增强,细胞焦亡水平降低;过表达 circ-sirt1 后,HGC27 细胞增殖活性、血管生成能力减弱,细胞焦亡水平升高。结论 circ-sirt1 在胃癌组织和胃癌细胞系中均表达下调,过表达 circ-sirt1 能够升高胃癌细胞焦亡水平,并抑制肿瘤血管生成。

**[关键词]** 胃肿瘤;环状 RNA sirt1;细胞焦亡;血管生成 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.06.004

**[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)06-0642-07

## Effect of circular RNA sirt1 on pyroptosis and tumor angiogenesis in gastric cancer cells

HE Yun-hao<sup>1</sup>, LI Qing-ke<sup>2</sup>, ZHANG Yun-li<sup>1</sup>, ZHANG Jian-rui<sup>1</sup>,  
ZHAO Yuan<sup>1</sup>, HAN Shuang-shuang<sup>3\*</sup>

(1. Digestive Center, Tangshan People's Hospital, Hebei Province, Tangshan 063000, China;  
2. Department of Gastroenterology, Tangshan People's Hospital, Hebei Province, Tangshan  
063000, China; 3. The Fourth Department of Gastroenterology, the First Hospital of  
Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of circular RNA sirt1 (circ-sirt1) expression on pyroptosis and angiogenesis in gastric cancer cells. **Methods** Pathological tissue samples were collected from 30 gastric cancer patients from Tangshan People's Hospital and the First Hospital of Hebei Medical University, and the expression levels of circ-sirt1 and pyroptosis-related proteins were detected. Gastric cancer cell lines adenocarcinoma gastric stomach (AGS), human gastric carcinoma-27 (HGC27), Nagoya University-Gastric Cancer-3 (NUGC3), Seoul National University-1 (SNU1), Seoul National University-601 (SNU601) and normal gastric mucosal epithelial cell line-1 (GES-1) were cultured, and the expression levels of circ-sirt1 and pyroptosis-

[收稿日期]2024-12-14

[基金项目]河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目  
(ZF2025045);唐山市人才资助项目(A202203027)

[作者简介]何蕴灏(1991-),女,满族,河北遵化人,河北省唐山市人民医院主治医师,医学硕士,从事消化系统肿瘤疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:58802437@hebm.u.edu.cn

related proteins were detected. Knockdown or overexpression of circ-sirt1 was performed on HGC27 cells, and the changes of cell proliferation activity, angiogenesis ability and pyroptosis-related protein levels were detected. **Results** Compared with para-cancerous tissue and GES-1 cells, the expression levels of circ-sirt1 and pyroptosis-related proteins were decreased in gastric cancer tissue and gastric cancer cells. After knocking down circ-sirt1, the proliferation activity and angiogenesis ability of HGC27 cells were enhanced, while the level of pyroptosis was decreased. After overexpressing circ-sirt1, the proliferation activity and angiogenesis ability of HGC27 cells were weakened, while the level of pyroptosis was increased. **Conclusion** circ-sirt1 is down-regulated in gastric cancer tissue and gastric cancer cell lines, and overexpression of circ-sirt1 can increase the level of pyroptosis in gastric cancer cells and inhibit tumor angiogenesis.

[**Key words**] stomach neoplasms; circular RNA sirt1; pyroptosis; angiogenesis

作为全球癌症相关死亡的主要原因之一,胃癌的发病和进展相关分子机制在很大程度上仍然是未知的<sup>[1]</sup>。尽管临床采取手术与化疗相结合的治疗方式取得了很大进展,但胃癌患者的预后仍没有明显改善。在胃癌发生发展的复杂过程中,细胞内多种分子和信号通路发生改变。因此,有必要阐明胃癌发生发展的分子机制,开发新的生物标志物和治疗靶点。环状 RNA(circular RNA, circRNA)已成为一种新型的内源性非编码 RNA,其特征是具有后剪接位点的共价闭合连续环<sup>[2]</sup>。与线性对应物相比, circRNA 由于其环状结构而高度稳定,这使得它们成为各种疾病,特别是癌症的潜在诊断和预后生物标志物<sup>[3]</sup>。越来越多的证据<sup>[4]</sup>表明,多种 circRNA 参与多种癌症的发生和发展,例如细胞增殖、侵袭和转移。尽管在胃癌研究<sup>[5]</sup>中已报道了多种 circRNA 的表达水平变化及其功能,但 circRNA sirt1(circ-sirt1)在胃癌中的作用和功能尚未得到深入阐明。细胞焦亡是一种半胱天冬酶依赖性细胞死亡,会导致细胞膜孔形成、细胞肿胀、质膜破裂以及内容物的释放<sup>[6]</sup>。越来越多的证据<sup>[7]</sup>表明细胞焦亡具有抗肿瘤和促肿瘤作用。血管生成是肿瘤增殖和转移的重要前提和基础,而过往研究<sup>[8]</sup>表明,某些 circRNA 参与了对肿瘤血管生成过程的调控。最近的一项研究<sup>[9]</sup>表明, circ-sirt1 参与调控肺动脉高压大鼠肺动脉血管重塑。本团队前期研究中,表明 circ-sirt1 在胃癌组织中表达下调,但尚缺乏功能上的深入研究<sup>[10]</sup>。因此,本研究初步探讨了 circ-sirt1 的表达对胃癌细胞焦亡和血管生成的作用。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北省唐山市人民医院和河北医科大学第一医院胃癌患者 30 例的病理组织样本,样本收集人胃癌细胞系 AGS、HGC27、NUGC3

购自合肥万物生物公司, SNU1 和 SNU601 购自武汉普诺赛生物公司,正常胃上皮细胞 GES-1 和人脐静脉血管内皮细胞 HUVECs 购自中国医学科学院基础医学研究所。

本研究获得医院伦理委员会审批。所有患者均知情同意且签署知情同意书。

1.2 主要试剂 RPMI-1640 培养基、胎牛血清购自美国 Gibco 公司; BCA 蛋白定量试剂盒、RIPA 裂解液购自北京索莱宝公司; 抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体购自英国 abcam 公司; 抗含 NLR 家族 PYRIN 域蛋白 3 (NLR Family Pyrin Domain Containing Protein 3, NLRP3)、cleaved caspase-1 和 N-消皮素 D (N-gasdermin D, N-GSDMD) 抗体购自美国 Proteintech 公司; 羊抗兔、羊抗鼠二抗购自上海雅酶生物公司; EdU 增殖试剂盒购自上海碧云天公司; TRIzol 试剂、ChamQ SYBR qPCR Master 试剂盒购自南京 Vazyme 公司; RNase R 酶购自上海宇劲生物公司; Hifair cDNA 合成试剂盒购自上海翊圣生物公司; DAB 试剂、DAPI 试剂购自武汉赛维尔公司; 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18 检测试剂盒购自江苏宝莱生物公司。

## 1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 使用 TRIzol 试剂提取细胞或组织中总 RNA, 并加入 RNase R 酶消除线性 RNA。之后, 通过 Hifair cDNA 合成试剂盒对 1  $\mu$ g 的 RNA 进行逆转录反应, 并得到 cDNA。通过 ChamQ SYBR qPCR Master 试剂盒进行 qRT-PCR 反应。以 GAPDH 作为内源性参照。引物序列见表 1。

1.3.2 免疫组织化学染色 收集术中切除下来的胃癌组织和癌旁组织切片, 对石蜡包埋的临床标本

进行免疫组化染色。脱亲和和复水后,用10%的山羊血清封闭组织切片以减少非特异性染色,然后用一抗(1:400)在4℃下与切片孵育过夜。之后,切片与生物素化的山羊抗兔二抗(1:500)在室温下孵育2 h。最后,使用DAB试剂染色切片。在显微镜下观察切片染色情况。

表1 qRT-PCR反应引物序列

Table 1 Primer sequences for qRT-PCR reactions

基因	序列(5'-3')
GAPDH	F:TGTGGGCATCAATGGATTTGG R:ACACCATGTATTCCGGGTCAAT
circ-sirt1	F:AGAGATTGTGTTTTTGGTGAA R:GAAGGTTATTTGGAATTAGTGC

1.3.3 Western blot 收集细胞,用PBS冲洗3次后,用RIPA裂解液裂解细胞。将裂解物置于4℃、15 000 r/min条件下离心10 min。离心后,留取上清,使用BCA试剂盒测定上清中蛋白样品浓度。之后,将蛋白样品加入至SDS-PAGE凝胶内进行电泳分离,并转移到PVDF膜上。在室温下,用5%脱脂牛奶对膜进行封闭,之后与一抗溶液(1:1 000)在4℃下孵育过夜。然后,继续使用二抗溶液(1:10 000)与膜在室温下孵育1 h。最后,向膜上滴加ECL化学发光液,对蛋白条带进行显影。

1.3.4 circ-sirt1过表达和敲低 circ-sirt1过表达(overexpression, OE)载体和阴性对照(overexpression negative control, OENC)载体、circ-sirt1敲低(short hairpin RNA, shRNA)载体和阴性对照(short hairpin RNA negative control, shNC)载体均购自上海吉玛基因公司。将HGC27细胞分组为敲低circ-sirt1的HGC27细胞株(shsirt1-HGC27)及其阴性对照细胞株(shNC-sirt1-HGC27)、过表达circ-sirt1的HGC27细胞株(sirt1-OE-HGC27)及其阴性对照细胞株(sirt1-OENC-HGC27)。

1.3.5 EdU增殖实验 将细胞接种于6孔板内,待其密度达80%,加入50 μmol/L EdU试剂处理细胞2 h,然后用4%多聚甲醛在室温下固定细胞15 min。然后,在室温下将细胞与0.5% Triton X-100共同孵育30 min,随后使用EdU反应混合物与细胞反应30 min。细胞核用DAPI试剂染色10 min,并在荧光显微镜下观察。

1.3.6 酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 收集细胞培养上清,根据制造商的说明,使用ELISA试剂盒检测IL-1β和IL-18水平。

1.3.7 血管生成实验 将提前预冷的Matrigel胶按200 μL每孔加入至24孔板内,然后于37℃下孵育1 h使Matrigel胶凝固。随后,将200 μL HUVECs细胞(约10 000个)接种于24孔板内, HUVECs细胞分组为:shsirt1-HGC27上清组, shNC-sirt1-HGC27上清组, sirt1-OE-HGC27上清组, sirt1-OENC-HGC27上清组。取前述各组HGC27细胞培养上清200 μL加入至每孔。培养12 h后,在光学显微镜下观察血管形成情况,使用Image J软件统计总管长和支点数量。

1.4 统计学方法 应用Graphpad Prism 8.0统计软件分析数据。计量资料采用独立样本t检验、单因素方差分析和SNK-q检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 胃癌组织和细胞系中circ-sirt1、细胞焦亡水平分析 通过qRT-PCR和免疫组织化学染色分别检测了胃癌组织和癌旁组织中circ-sirt1、NLRP3、N-GSDMD和cleaved caspase 1的表达情况。结果显示, circ-sirt1、NLRP3、N-GSDMD和cleaved caspase 1在胃癌组织中均表达下调。此外,胃癌细胞系中circ-sirt1、NLRP3、N-GSDMD和cleaved caspase 1表达水平以及培养上清中IL-1β、IL-18水平均低于GES-1细胞。见表2、表3,图1。

表2 癌旁组织和癌组织circ-sirt1、NLRP3、N-GSDMD和cleaved caspase 1相对表达水平比较

Table 2 Comparison of relative expression levels of circ-sirt1, NLRP3, N-GSDMD and cleaved caspase 1 in para-cancerous tissue and cancer tissue

(n=30,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	circ-sirt1	NLRP3	N-GSDMD	cleaved caspase 1
癌旁组织	1.00±0.12	1.00±0.19	1.00±0.14	1.00±0.18
癌组织	0.36±0.09	0.31±0.11	0.22±0.08	0.28±0.06
t值	36.950	25.196	51.472	44.081
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同细胞系 circ-sirt1、NLRP3、N-GSDMD 和 cleaved caspase 1 相对表达水平以及培养上清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平比较Table 3 Comparison of relative expression levels of circ-sirt1, NLRP3, N-GSDMD and cleaved caspase 1 in different cell lines and levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 in culture supernatant(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

细胞系	circ-sirt1	NLRP3/GAPDH	N-GSDMD/ GAPDH	cleaved caspase1/ GAPDH	IL-1 $\beta$ (ng/L)	IL-18(ng/L)
GES-1	1.00 $\pm$ 0.04	0.65 $\pm$ 0.06	0.50 $\pm$ 0.05	0.48 $\pm$ 0.03	55.38 $\pm$ 5.02	51.42 $\pm$ 3.86
AGS	0.43 $\pm$ 0.07 *	0.27 $\pm$ 0.03 *	0.19 $\pm$ 0.04 *	0.16 $\pm$ 0.02 *	31.54 $\pm$ 3.12 *	34.83 $\pm$ 4.18 *
HGC27	0.32 $\pm$ 0.04 *	0.21 $\pm$ 0.05 *	0.16 $\pm$ 0.02 *	0.14 $\pm$ 0.04 *	20.18 $\pm$ 3.14 *	17.69 $\pm$ 4.55 *
NUGC3	0.45 $\pm$ 0.05 *	0.33 $\pm$ 0.04 *	0.26 $\pm$ 0.04 *	0.21 $\pm$ 0.02 *	39.05 $\pm$ 6.32 *	35.28 $\pm$ 4.19 *
SNU1	0.52 $\pm$ 0.05 *	0.30 $\pm$ 0.05 *	0.23 $\pm$ 0.02 *	0.19 $\pm$ 0.04 *	37.46 $\pm$ 4.44 *	30.82 $\pm$ 5.01 *
SNU601	0.47 $\pm$ 0.07 *	0.26 $\pm$ 0.03 *	0.20 $\pm$ 0.04 *	0.14 $\pm$ 0.02 *	31.28 $\pm$ 3.05 *	29.16 $\pm$ 4.35 *
F 值	57.030	37.800	34.220	57.760	21.510	18.860
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\* P 值&lt;0.05 与 GES-1 细胞比较(SNK-q 检验)

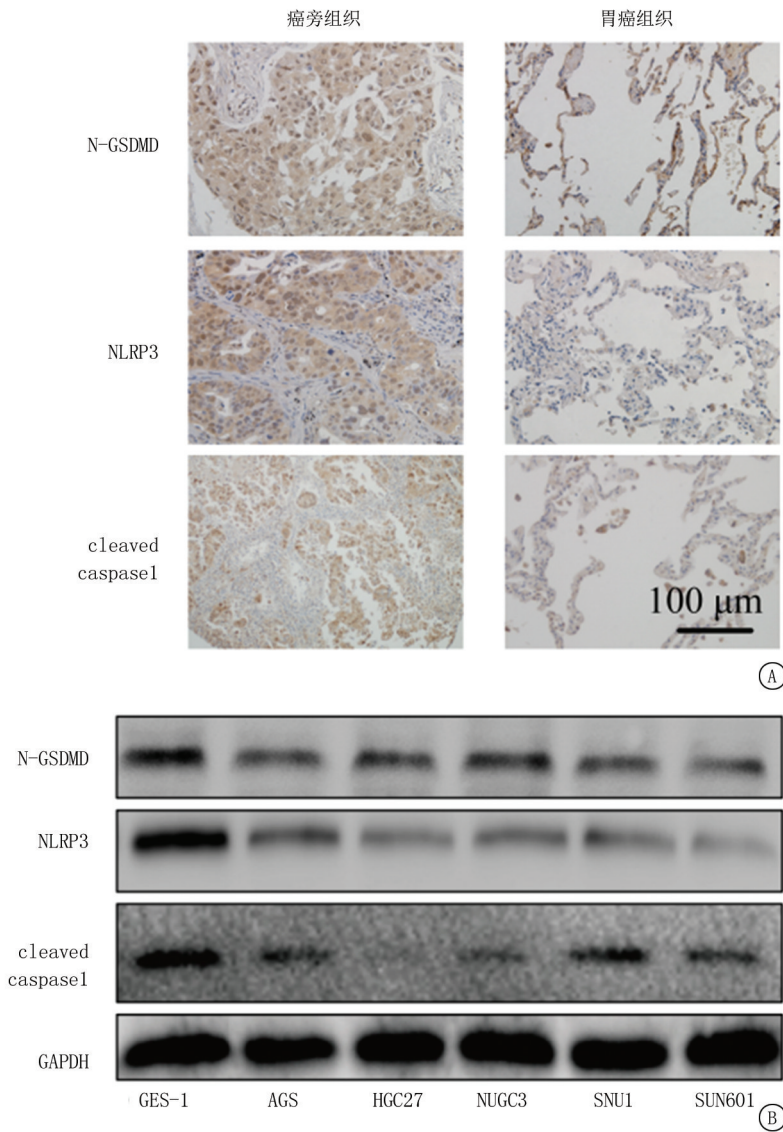


图1 胃癌组织和细胞系中 circ-sirt1、细胞焦亡水平分析

A.免疫组织化学染色结果( $\times 200$ );B.Western blot 检测结果

Figure 1 Analysis of circ-sirt1 and cell pyroptosis levels in gastric cancer tissues and cell lines

2.2 circ-sirt1 对 HGC27 细胞焦亡和增殖的影响  
circ-sirt1 与焦亡相关蛋白在胃癌组织和细胞系

中表达同步降低,提示二者可能存在联系。与 shNC-sirt1-HGC27 细胞比较,shsirt1-HGC27 细胞



表5 过表达 circ-sirt1 对 HGC27 细胞焦亡和增殖的影响

Table 5 The effect of overexpression of circ-sirt1 on the pyroptosis and proliferation of HGC27 cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	NLRP3/GAPDH	N-GSDMD/ GAPDH	cleaved caspase1/ GAPDH	IL-1 $\beta$ (ng/L)	IL-18(ng/L)	EdU 相对荧光强度
sirt1-OENC	0.20 $\pm$ 0.04	0.21 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.03	20.47 $\pm$ 3.56	21.92 $\pm$ 4.01	1.00 $\pm$ 0.03
sirt1-OE	0.62 $\pm$ 0.07	0.57 $\pm$ 0.04	0.51 $\pm$ 0.05	75.62 $\pm$ 8.84	81.66 $\pm$ 10.22	0.31 $\pm$ 0.04
t 值	10.440	8.102	13.027	15.382	19.412	11.102
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

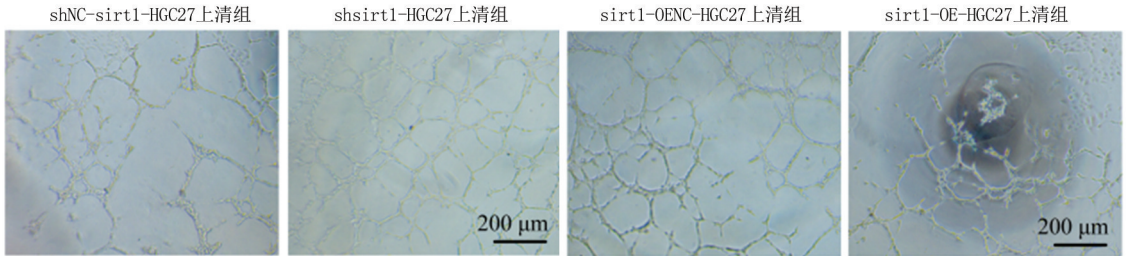
图3 circ-sirt1 对 HGC27 细胞肿瘤血管生成的影响 ( $\times 200$ )Figure 3 The effect of circ-sirt1 on tumor angiogenesis in HGC27 cells ( $\times 200$ )

表6 敲低 circ-sirt1 对 HGC27 细胞肿瘤血管生成的影响

Table 6 The effect of knockdown of circ-sirt1 on tumor angiogenesis in HGC27 cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	总管长( $\mu$ m)	支点数量
shNC-sirt1-HGC27 上清组	36 664.33 $\pm$ 1 121.91	43.67 $\pm$ 1.53
shsirt1-HGC27 上清组	58 802.00 $\pm$ 1 341.26	77.35 $\pm$ 2.52
t 值	21.937	20.006
P 值	<0.001	<0.001

表7 过表达 circ-sirt1 对 HGC27 细胞肿瘤血管生成的影响

Table 7 The effect of overexpression of circ-sirt1 on tumor angiogenesis in HGC27 cells

(n=3,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	总管长( $\mu$ m)	支点数量
sirt1-OENC-HGC27 上清组	35 764.00 $\pm$ 757.82	45.33 $\pm$ 1.15
sirt1-OE-HGC27 上清组	20 235.33 $\pm$ 1 274.75	19.18 $\pm$ 1.08
t 值	18.145	16.732
P 值	<0.001	<0.001

### 3 讨 论

研究<sup>[11-12]</sup>表明, circRNA 与多种疾病尤其是癌症密切相关, 其通过不同的分子机制在不同程度上促进或抑制癌症进展, 并且显示出巨大临床应用价值。circRNA 稳定的结构和生物学特性使其成为近年来生物医学研究的新热点, 特别是在胃肠相关癌症<sup>[13]</sup>。本研究通过 qRT-PCR 和 Western blot 检测了 circ-sirt1 和焦亡相关蛋白的表达水平, 并证实二者在胃癌组织和细胞系中同步下调。在后续的 circ-sirt1 表达增强和敲低实验中, 表明 circ-sirt1 能够通过诱导细胞焦亡水平升高并抑制肿瘤血管生成来抑制胃癌进展。因此, 本研究结果表明 circ-sirt1

可以作为胃癌的潜在临床诊断和治疗靶点。

细胞焦亡是一种溶解性和炎症性的程序性细胞死亡, 通常由炎症小体(如 NLRP3)触发并由下游蛋白(如 GSDMD)执行。细胞焦亡的主要特征是细胞肿胀、膜穿孔和细胞内容物释放。在正常生理学中, 焦亡在宿主防御病原体感染中发挥着关键作用。然而, 过度的细胞焦亡可能会引起过度且持续的炎症反应, 从而导致炎症性疾病的发生。近年来, 有关细胞焦亡和肿瘤发生发展的关系已经得到大量研究, 细胞焦亡可以通过诱导焦亡细胞死亡并激活强烈的抗肿瘤免疫抑制癌症<sup>[13-14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>表明, 某些药物通过增强 gasdermin B 裂解诱导的细胞焦亡水平以治疗胃癌。另外, 低焦亡风险评分与肿瘤部位抗肿瘤免疫细胞浸润增强、焦亡活性增加和患者预后改善相关, 通过构建低焦亡风险评分有助于优化胃癌患者的新辅助免疫治疗<sup>[16]</sup>。升高胃癌细胞焦亡水平能够增强胃癌干细胞对化疗药物的敏感性<sup>[17]</sup>。本研究表明, circ-sirt1 与焦亡相关蛋白 NLRP3、N-GSDMD、cleaved caspase 1 在胃癌组织和细胞系中呈现同步表达下降趋势。在进一步敲低 circ-sirt1 后, 胃癌细胞焦亡水平进一步降低; 而过表达 circ-sirt1 后, 胃癌细胞焦亡水平同步升高, 表明 circ-sirt1 可能参与了胃癌细胞焦亡过程的调控。

肿瘤血管生成是导致癌症进一步发展的重要过程之一。靶向肿瘤血管生成作为一种癌症干预方法已被广泛认同, 这也与免疫治疗具有协同作用<sup>[18]</sup>。肿瘤血管生成是在肿瘤微环境内新血管的形成, 通过各组促血管生成因子和抗血管生成因子之间复杂的相互作用, 调节肿瘤生长和转移所需的血管

化<sup>[19]</sup>。据报道,失调的 circRNA 可以通过影响血管生成来影响癌症进展<sup>[20]</sup>。比如,在缺氧条件下, circLMP2A 通过升高血管内皮生长因子 A 的表达促进胃癌的血管生成<sup>[21]</sup>。此外, circSHKBP1 在胃癌组织和细胞中高表达,在体内、外实验中均促进胃癌增殖、转移和血管生成<sup>[22]</sup>。研究<sup>[23-24]</sup>表明, circPAK2 高表达与胃癌淋巴结转移和不良预后呈正相关,并且促进肿瘤血管生成。本研究表明,胃癌细胞中 circ-sirt1 的表达上调能够在共培养实验中进一步抑制 HUVECs 细胞的血管生成能力,说明不同的 circRNA 在胃癌血管生成过程中既可能是促进作用,也可能是抑制作用。

综上所述,本研究在之前的工作基础之上,进一步表明了 circ-sirt1 的表达对胃癌细胞焦亡的诱导作用和对肿瘤血管生成过程的抑制作用。进一步表明, circ-sirt1 可能是胃癌诊断和治疗的潜在靶点。然而,关于 circ-sirt1 通过何种机制来调控胃癌细胞焦亡和肿瘤血管生成,还需要进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Zeng Y, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):566-582.
- [2] Hu H, Tang J, Wang H, et al. The crosstalk between alternative splicing and circular RNA in cancer: pathogenic insights and therapeutic implications[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1):142.
- [3] Conn VM, Chinnaiyan AM, Conn SJ. Circular RNA in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(9):597-613.
- [4] Beilerli A, Gareev I, Beylerli O, et al. Circular RNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83:242-252.
- [5] Hosseini SA, Haddadi MH, Fathizadeh H, et al. Long non-coding RNAs and gastric cancer: An update of potential biomarkers and therapeutic applications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163:114407.
- [6] Coll RC, Schroder K, Pelegrin P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8):653-668.
- [7] Huang C, Li J, Zhang C. What role does pyroptosis play in cancer? [J]. *Mol Metab*, 2022, 65:101587.
- [8] Liu J, Zhang Q, Yang D, et al. The role of long non-coding RNAs in angiogenesis and anti-angiogenic therapy resistance in cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28:397-407.
- [9] Diao W, Liu G, Shi C, et al. Evaluating the effect of circ-sirt1 on the expression of SIRT1 and its role in pathology of pulmonary hypertension [J]. *Cell Transplant*, 2022, 31:9636897221081479.
- [10] 李青科. Circ-sirt1 在胃癌中的表达及相关功能研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2022.
- [11] Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3):188-206.
- [12] Chen L, Shan G. CircRNA in cancer: Fundamental mechanism and clinical potential[J]. *Cancer Lett*, 2021, 505:49-57.
- [13] Naeli P, Pourhanifeh MH, Karimzadeh MR, et al. Circular RNAs and gastrointestinal cancers: Epigenetic regulators with a prognostic and therapeutic role[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145:102854.
- [14] Zhao L, Cheng H, Tong Z, et al. Nanoparticle-mediated cell pyroptosis: a new therapeutic strategy for inflammatory diseases and cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):504.
- [15] Ge J, Zhang Z, Zhao S, et al. Nanomedicine-induced cell pyroptosis to enhance antitumor immunotherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(16):3857-3880.
- [16] Lin W, Zhang Y, Yang Y, et al. Anti-PD-1/Her2 bispecific antibody ibi315 enhances the treatment effect of her2-positive gastric cancer through gasdermin B-cleavage induced pyroptosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30):e2303908.
- [17] Wang JB, Gao YX, Ye YH, et al. Comprehensive multi-omics analysis of pyroptosis for optimizing neoadjuvant immunotherapy in patients with gastric cancer [J]. *Theranostics*, 2024, 14(7):2915-2933.
- [18] Li YT, Tan XY, Ma LX, et al. Targeting LGSN restores sensitivity to chemotherapy in gastric cancer stem cells by triggering pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8):545.
- [19] Zhou J, Wang L, Peng C, et al. Co-targeting tumor angiogenesis and immunosuppressive tumor microenvironment: a perspective in ethnopharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:886198.
- [20] Kaur G, Roy B. Decoding tumor angiogenesis for therapeutic advancements: mechanistic insights[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4):827.
- [21] Liu CG, Li J, Xu Y, et al. Long non-coding RNAs and circular RNAs in tumor angiogenesis: From mechanisms to clinical significance[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22:336-354.
- [22] Du Y, Zhang JY, Gong LP, et al. Hypoxia-induced ebv-circLMP2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1 $\alpha$ /VEGFA pathway[J]. *Cancer Lett*, 2022, 526:259-272.
- [23] Xie M, Yu T, Jing X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):112.
- [24] Ding P, Wu H, Wu J, et al. N6-methyladenosine modified circPAK2 promotes lymph node metastasis via targeting IGF2BPs/VEGFA signaling in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2024, 43(34):2548-2563.