



circ_001146通过miR-1200/SP1轴减轻脊髓损伤炎症并促进神经功能恢复*

李名武¹, 秦书超², 平炜楠³, 张诚诚³, 段军¹, 李静静⁴[△]

1. 黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)骨科(黄石 435000); 2. 武汉科技大学医学院(武汉 430070);
3. 湖北理工学院医学院(黄石 435000); 4. 黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)老年病科(黄石 435000)

【摘要】 目的 探讨环状RNA circ_001146调控miR-1200/特异性蛋白1(SP1)轴在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)中的作用机制。方法 动物模型中,选取8周龄、体质量220~250 g的雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠,随机分为5组(每组5只),包括假手术组、SCI组、circ_0011462敲低组(sh-circ_0011462)、sh-circ_0011462联合空载质粒对照组(NC)、sh-circ_0011462联合SP1过表达组(过表达SP1)。评估各组大鼠在不同时间点的运动功能,包括Basso-Beattie-Bresnahan(BBB)评分、甩尾潜伏期(TFL)及网格行走(Gridwalk)测试。尼氏染色测定脊髓前角运动神经元数量,免疫组化检测脊髓组织中神经丝蛋白(pNF)和突触素的表达。免疫多重染色检测M1型小胶质细胞数量。ELISA检测各组外周血中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达水平。在细胞实验中,运用qPCR检测circ_0011462、miR-1200及SP1的mRNA表达,Western blot检测SP1、Bcl-2和Caspase-3蛋白水平,流式细胞术分析细胞凋亡率,相差显微镜观察细胞形态变化。结果 动物实验结果显示,术后21 d和28 d,sh-circ_0011462组的BBB评分(7.00 \pm 1.20、10.00 \pm 2.21)和TFL评分(1.21 \pm 0.41、1.19 \pm 0.31)高于过表达SP1组(BBB: 5.00 \pm 0.60、6.00 \pm 0.80; TFL: 0.80 \pm 0.25、0.70 \pm 0.20)及SCI组(BBB: 4.00 \pm 0.60、5.00 \pm 0.70; TFL: 0.60 \pm 0.21、0.50 \pm 0.18),而Gridwalk评分(1.38 \pm 0.31、1.22 \pm 0.33)则低于上述两组(均 P <0.05)。术后28 d,假手术组的炎症因子水平低于其他各组(P <0.05)。SCI组与过表达SP1组的炎症因子水平均高于sh-circ_0011462组(P <0.05)。此外,sh-circ_0011462组的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)阳性细胞数少于SCI组和过表达SP1组(P <0.05),同时脊髓前角运动神经元数量、轴突长度及突触形成程度提高(均 P <0.05)。细胞实验结果显示,敲低circ_0011462可上调miR-1200表达,下调SP1 mRNA和蛋白水平,降低Caspase-3蛋白表达,上调Bcl-2蛋白,减少PC12细胞凋亡率,并促进神经元轴突生长。转染miR-1200抑制物或SP1过表达质粒可逆转上述效应。双荧光素酶报告实验进一步证实,miR-1200可直接靶向circ_0011462与SP1。结论 circ_001146可能通过靶向调控miR-1200/SP1轴来改善SCI的病理状况,包括降低炎症反应、抑制神经细胞凋亡并促进神经再生。

【关键词】 环状RNA_001146 微小RNA-1200 特异性蛋白1 脊髓损伤

Underlying Mechanism of the circ_0011462/miRNA-1200/SP1 Axis in Regulating Inflammatory Response, Apoptosis, and Neural Regeneration in a Spinal Cord Injury Model

LI Mingwu¹, QIN Shuchao², PING Weinan³, ZHANG Chengcheng³, DUAN Jun¹, LI Jingjing⁴[△]

1. Department of Orthopedic, Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China; 2. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430070, China; 3. School of Medicine, Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China; 4. Department of Geriatri, Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

[△] Corresponding author, E-mail: 641149222@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the regulatory mechanism of a circular RNA (circRNA), circ_001146, on the miR-1200/SP1 axis in spinal cord injury (SCI). **Methods** In the animal model, male Sprague-Dawley rats of 8 weeks old, weighing 220-250 g, were randomly assigned to 5 groups ($n = 5$ per group), including the sham-operated (SHAM) group, SCI group, circ_0011462 knockdown (sh-circ_0011462) group, circ_0011462 knockdown + empty plasmid control (NC) group, and circ_0011462 knockdown + SP1 overexpression (overexpression-SP1) group. Motor function recovery of the

* 湖北省科技厅自然科学基金面上项目(No. 2022CFB505)和湖北理工学院校级科研项目(No. 22xjz06Y)资助

[△] 通信作者, E-mail: 641149222@qq.com

出版日期: 2025-11-20

rats in different groups was evaluated at multiple time points using the Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) locomotor rating scale, tail-flick latency (TFL) test, and grid walking test. Nissl staining was performed to measure the number of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord. Immunohistochemistry assays were performed to determine the expression of pNF and synaptophysin in the spinal tissue. The quantity of M1-type microglia was assessed using multiplex immunofluorescence. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed to measure the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in peripheral blood across the groups. In addition, cellular experiments included qPCR to determine the mRNA levels of circ_001146, miR-1200, and SP1 in different groups, Western blot (WB) to detect the protein levels of SP1, BCL-2, and Caspase-3, flow cytometry to assess cell apoptosis rates, and phase-contrast microscopy to observe cell morphological changes. **Results** In the animal experiment, at 21 and 28 days post surgery, the sh-circ_0011462 group exhibited significantly higher BBB scores (7.00 ± 1.20 and 10.00 ± 2.21) and TFL scores (1.21 ± 0.41 and 1.19 ± 0.31) compared with the SP1 overexpression group (BBB: 5.00 ± 0.60 and 6.00 ± 0.80 ; TFL: 0.80 ± 0.25 and 0.70 ± 0.20) and the SCI group (BBB: 4.00 ± 0.60 and 5.00 ± 0.70 ; TFL: 0.60 ± 0.21 and 0.50 ± 0.18) (all $P < 0.05$). In contrast, Gridwalk scores in the sh-circ_0011462 group (1.38 ± 0.31 and 1.22 ± 0.33) were significantly lower than those in the overexpression-SP1 group (2.32 ± 0.37 and 2.40 ± 0.41) and the SCI group (2.72 ± 0.45 and 2.80 ± 0.42) ($P < 0.05$ for all comparisons). At day 28 post-surgery, the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the sham group were lower than those in all other groups ($P < 0.05$). The SCI and overexpression-SP1 groups showed elevated levels of these cytokines, all of which were significantly higher than those in the sh-circ_0011462 group (all $P < 0.05$). Immunostaining revealed that the number of iNOS-positive cells in the sh-circ_0011462 group was significantly lower than that in the SCI group and the overexpression-SP1 group ($P < 0.05$). Moreover, the number of motor neurons, axonal length, and synapse density in the anterior horn of rats in the sh-circ_0011462 group were all significantly greater than those in the SCI and overexpression-SP1 groups (all $P < 0.05$). In cellular experiments, qPCR and Western blot assays showed that circ_0011462 knockdown resulted in increased expression of miR-1200, decreased mRNA and protein levels of SP1, downregulation of Caspase-3, upregulation of Bcl-2, reduced apoptosis rate and enhanced axonal growth in PC12 cells. These effects were reversed by transfection with the miR-1200 inhibitor or the overexpression-SP1 plasmid. Transfection with the miR-1200 mimic produced effects similar to those of circ_0011462 knockdown, while co-transfection with the SP1 plasmid attenuated these effects. Flow cytometry further confirmed that apoptosis rates in PC12 cells treated with H₂O₂ or NC vectors were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). In the sh-circ_0011462 group, apoptosis rates significantly decreased ($P < 0.05$). When the miR-1200 inhibitor or the SP1 plasmid was transfected into the sh-circ_0011462 group, apoptosis rates increased again ($P < 0.05$). Moreover, co-transfection with SP1 plasmid increased the apoptosis rate, which was higher than that in the pcDNA vector control group ($P < 0.05$). Dual-luciferase reporter assays confirmed that miR-1200 directly targeted circ_0011462 and SP1. Compared with the miR-NC group, miR-1200 mimic significantly reduced the luciferase activity of circ_0011462-wt and SP1-wt ($P < 0.05$), while no significant changes were observed in their respective mutant constructs ($P > 0.05$). **Conclusion** circ_001146 may target and modulate the miR-1200/SP1 axis to ameliorate the pathological conditions of SCI, thereby reducing inflammatory responses, inhibiting neuronal apoptosis, and promoting neural regeneration.

[Key words] circ_001146 miR-1200 SP1 Spinal cord injury

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)作为一种严重的中枢神经系统病变,常导致不可逆的感觉丧失、神经功能损害、功能障碍以及细胞坏死^[1]。全球有超过250万人受SCI影响,其中约50%~80%的患者因治疗手段有限而长期承受中到重度创伤性疼痛^[2-3]。SCI的发生和发展分为两个阶段,包括初级损伤和随后的一系列生化和细胞反应特征的继发性损伤,如神经炎症的激活、促凋亡信号通路的触发、血管缺血、细胞毒性碎片积累以及脂质过氧化^[4-5]。现有治疗策略难以有效应对这些复杂的生物学过

程,因此,深入探索SCI的分子机制并寻找更有效的治疗靶点显得尤为重要。

环状RNA(circRNA)作为在真核细胞中普遍存在且具有独特闭环结构的非编码RNA,已被证实如在癌症、免疫系统疾病、心血管疾病和神经系统疾病等多种疾病的发病机制和进展中发挥着重要作用^[6-9]。在SCI研究中,异常表达的circRNAs显示出成为治疗靶点的潜力^[10],但其具体作用及机制仍有待深入研究。本课题组前期研究发现, circ_0011462在大鼠SCI模型的

脊髓组织中显著上调,生物信息学分析进一步揭示了circ_0016788和微小RNA(microRNA, miR)-1200之间存在互补结合位点。已知miR-1200在多种肿瘤疾病的恶性进展中受到circRNA的调控^[11-12],前期生物信息学分析结果显示,在SCI大鼠脊髓组织中miR-1200的表达显著低于对照组,这提示其可能在SCI中受到circRNA调控并发挥重要作用。此外,课题组还发现miR-1200具有结合位点的特异性蛋白1(SP1),其作为SP/KLF(specificity protein/Krüppel-like factor)家族的一员,在多种疾病表现出异常的表达和活性,并受到circRNA和miRNA的调控^[13-15],同时其在SCI中的作用已有初步研究^[16-17]。鉴于此,本研究旨在探究circ_0011462、miR-1200和SP1在促进SCI功能恢复中的作用,并明确circ_0011462是否通过调控miR-1200/SP1途径来介导SCI中的炎症反应、细胞凋亡和神经再生。

1 材料与方法

1.1 实验动物与细胞

本研究于2023年4月-2023年7月,采用Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠(约8周龄,体质量220~250 g)和未分化的PC12细胞株进行研究。SD大鼠购自南京青龙山医学实验动物中心,PC12细胞株购自上海拜力生物技术有限公司。本研究经湖北理工学院生物与医学伦理委员会批准(伦快审2022-13号)。

1.2 主要试剂和仪器

慢病毒、空白质粒和过表达SP1质粒(上海汉恒生物科技有限公司,中国)、过氧化氢(H₂O₂)(广州锐博生物技术有限公司,中国);引物(上海生工生物工程股份有限公司,中国);DMEM培养基、胎牛血清、抗生素(广州赛美生物科技有限公司,中国);Trizol试剂(上海索宝生物科技有限公司,中国);TaqMan MicroRNA反转录试剂盒(上海圻明生物科技有限公司,中国);TaKaRa反转录试剂盒(上海金畔生物科技有限公司,中国);SYBR Green PCR Master Mix(上海联迈生物工程有限公司,中国);RIPA裂解液和蛋白酶抑制剂(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,中国);BCA蛋白定量试剂盒(上海百奥生物科技有限公司,中国);SDS-PAGE电泳试剂、PVDF膜和ECL检测试剂(上海嘉洲生物科技有限公司,中国);兔源抗大鼠SP1抗体、cleaved-caspase3抗体、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抗体、Bcl-2抗体、神经丝蛋白(pNF)抗体、突触素抗体、荧光标记二抗和DAB显色剂(Abcam,美国);Annexin V-FITC试剂盒、PBS缓冲液(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,中国);白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿

瘤坏死因子 α (TNF- α) ELISA试剂盒(上海茁彩生物科技有限公司,中国);PrimeScript RT reagent kit(大连宝生物工程技术有限公司,中国);双荧光素酶报告基因检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,中国)。实验设备主要包括Western blot系统(广州博鹭腾)、酶标仪(北京普朗)、台式低温高速离心机(广州吉迪)、细胞培养箱(广州贝兰伯)、流式细胞仪(上海碧迪)、PCR仪(北京普朗)、显微镜(上海洛凯)、超净工作台(广州吉迪)和显微图像分析系统(上海洛凯)。

1.3 研究方法

1.3.1 生物学信息学

从GEO数据库中获取了GSE114426和GSE19890的芯片数据的基因表达矩阵。使用R语言中的limma软件包(版本3.56.1)对数据进行分析,以筛选差异表达的circRNA和miRNA,筛选标准为对数倍数变化绝对值(|logFC|) ≥ 2 ,且校正后的P值(FDR) < 0.05 。在CSCD网站中筛选与circ_0011462具有结合位点的miRNA,并与GSE19890数据中SCI组和Sham组间差异表达的miRNA进行交集分析。最终选择miR-1200作为circ_0011462的下游miRNA。

1.3.2 动物模型建立、分组和慢病毒注射

SD大鼠饲养于特制的恒温无病原体环境中,环境参数为:温度(22 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度(70 \pm 5)%,12 h光照周期,自由获取食物和水。采用“Allen”背侧打击法构建SCI模型:首先,腹腔注射戊巴比妥钠(40~60 mg/kg)进行麻醉。对手术区域进行脱毛和消毒后,在大鼠T10段背部进行纵向切口,露出脊髓硬膜,然后使用一个10 g、直径2 mm的砝码从5 cm高度自由落体打击T10段。假手术组(Sham)进行相同步骤,但不进行打击。将25只大鼠采用随机数字表方法分为5组(每组5只):Sham组、SCI组、circ_0011462敲低组(sh-circ_0011462,注射10 μL 敲低慢病毒)、敲低+空白对照组(注射5 μL 敲低慢病毒与5 μL 空白质粒)及敲低+SP1过表达组(注射5 μL 敲低慢病毒与5 μL 过表达SP1质粒)。所有病毒滴度均为 1×10^8 TU/mL。SCI模型建立后,使用显微注射系统于损伤中心两侧各注射5 μL 病毒悬液(速度1 $\mu\text{L}/\text{min}$)。注射后缓慢取出针头并停留2 min,以防止液体外溢并确保病毒在目标区域有效停留。术后给予抗生素和镇痛支持,并在不同时间点(0、7、14、21和28 d)取材脊髓组织进行实验分析。

1.3.3 评估脊髓运动功能

于术后0、7、14、21和28 d,对各组大鼠进行运动功能评估,具体包括:Basso, Beattie, and Bresnahan(BBB)评分、甩尾潜伏期(TFL)及网格行走(Gridwalk)测试。

1.3.4 神经元数量、轴突长度、突触形成及小胶质细胞 M1 型检测

在术后 28 d 检测脊髓组织中的神经元数量、轴突长度、突触形成及小胶质细胞 M1 型比例。采用尼氏染色法测定脊髓前角运动神经元的数量。具体步骤为:对脊髓组织进行固定、脱水、石蜡包埋后,切成 5 μm 厚切片。切片经甲紫染色、乙醇分化后,于显微镜下观察,并采用图像分析软件对脊髓前角运动神经元进行计数。采用免疫组化技术检测 pNF 和突触素的表达,以评估轴突长度及突触形成比例。脊髓切片经过抗原修复、3% H_2O_2 封闭后,滴加 pNF 或突触素一抗,4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜。次日,滴加二抗, DAB 显色,苏木精复染后,观察和评估轴突长度及突触形成比例。采用免疫多重荧光染色法检测 M1 型小胶质细胞的数量。切片进行抗原修复,用 5% 山羊血清封闭,加入针对 M1 型标志物(iNOS)的一抗,4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜。次日,用荧光标记的二抗孵育, DAPI 复染细胞核后封片,通过荧光显微镜观察并计数 M1 型小胶质细胞。

1.3.5 实时荧光定量 PCR (qPCR) 和 ELISA

采用 Trizol 法从受损脊髓组织或 PC12 细胞中提取总 RNA,并用紫外分光光度计检测 RNA 的含量和纯度。circ_001146 和 miR-1200 的相对表达量检测如下:使用 TaqMan MicroRNA 反转录试剂盒合成 cDNA,再用 SYBR Green PCR Master Mix 进行扩增。SP1 mRNA 的相对表达量检测如下:使用 TaKaRa 反转录试剂盒进行反转录,然后进行扩增。qPCR 的具体参数为:95 $^\circ\text{C}$ 预变性 10 min;95 $^\circ\text{C}$ 变性 15 s,60 $^\circ\text{C}$ 退火 30 s,70 $^\circ\text{C}$ 延伸 30 s,共循环 40 次。circRNA、miRNA 和 mRNA 的相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算,U6 和 GAPDH 分别作为 circRNA/miRNA 和 mRNA 的内参。引物设计如下:circ_0011462 的前向引物为 AGCATCCTAGCAGCCTTCTCC,反向引物为 AGGGTTGAACTCCTCGTGGTAG;miR-1200 的茎环引物为 GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACGAGGCT,前向引物为 CCCCTCTGAGCCATTCTG,通用下游引物为 AGTGCAGGGTCCGAGGTATT;SP1 的前向引物为 GGACCTCCCATAGGCAC TCT,反向引物为 ACACCGTTCATCCATACTTCA;GAPDH 的前向引物为 TGAACGGGAAGCTCACTGG,反向引物为 TCCACCACCCTGTTGCTGTA;U6 的前向引物为 CTCGCTTCGGCAGCACA,反向引物为 AACGCTT CACGAATTTGCGT。ELISA 用于检测各组外周血中不同时间点的炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)水平。于术后 28 d 采集大鼠外周血样本,通过离心获得血清并保存。

将标准品和样本依次进行加样、捕获抗体孵育、洗涤、酶标抗体孵育、底物显色及终止等步骤,最后于 450 nm 波长下测定吸光度,并根据标准曲线计算炎症因子的浓度。

1.3.6 细胞模型构建与转染

PC12 细胞在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养(37 $^\circ\text{C}$,体积分数为 5% CO_2)。为构建细胞损伤模型,将 6 孔培养板中的 PC12 细胞密度调整为 1×10^5 个细胞/孔,培养 3 d 后,使用含 150 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 的无血清培养液替换原来的培养液,继续培养 1 d 以备后续研究。随后,按感染复数(MOI)值计算所需的慢病毒原液加入量,每孔加入 2 μL 1×10^8 TU/mL 病毒原液进行转染,将细胞置于培养箱中继续培养 12 ~ 16 h 后,更换为完全培养基并加入 2 $\mu\text{g/mL}$ 嘌呤霉素筛选稳定转染的细胞株,随后继续培养以备后续实验。细胞分组具体如下,① circ_0011462 敲低+miR-1200 干预:sh-NC、sh-circ_0011462、sh-circ_0011462+inhibitor-NC、sh-circ_0011462+miR-1200 inhibitor;② circ_0011462 敲低+SP1 救援:sh-NC、sh-circ_0011462、sh-circ_0011462+Vector、sh-circ_0011462+SP1;③ miR-1200 过表达+SP1 救援:mimic-NC、miR-1200 mimic、miR-1200 mimic+Vector、miR-1200 mimic+SP1。

1.3.7 Western blot 分析

在完成相应处理/转染后 48 h,收集受损的 PC12 细胞裂解物,使用 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂提取总蛋白质,BCA 法测定蛋白浓度。每孔加入 30 μg 蛋白质样本进行 10% SDS-PAGE 电泳,随后在 100 V 电压下转移到 PVDF 膜上(约 2 h)。转膜后,用 5% 脱脂牛奶在室温下封闭 1 h,再与一抗(SP1 1 : 800, caspase3 和 Bcl-2 1 : 500,内参 GAPDH 1 : 3 000)结合,在 4 $^\circ\text{C}$ 下孵育过夜。次日,用 TBST 清洗 PVDF 膜 3 次,在室温下与 IgG 二抗(1 : 1 000)孵育 2 h。最后,使用 ECL 染色并进行凝胶图像分析。

1.3.8 流式细胞术

于病毒转染 48 h 后,收集 PC12 细胞,并与 300 μL $1 \times$ Binding buffer 缓冲液混合,加入 5 μL Annexin V-FITC 和 PI。在室温暗室中静置 15 min 后,用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.3.9 双荧光素酶报告基因检测

为验证 circ_0011462 与 miR-1200 以及 miR-1200 与 SP1 之间的相互作用,将包含 circ_0011462 和 SP1 3'UTR 中 miR-1200 结合位点的野生型和突变型序列片段分别克隆至 pGL3 报告基因载体中。随后将这些载体与 miR-1200 模拟物或阴性对照(NC)共转染入 PC12 细胞。转染 48 h 后,使用双荧光素酶检测系统测定萤火虫荧光素酶和海

肾萤光素酶的活性,以海肾萤光素酶作为内参标准化相对萤光素酶活性。

1.4 统计学方法

circRNA和miRNA的表达差异分析均通过R(版本4.2.1)语言中的limma包(版本3.56.2)完成,筛选标准设定为对数2倍变化的绝对值 ≥ 2 且校正后 $P < 0.05$ 。其结果可视化通过ggplot2包生成火山图与热图。所有实验均重复3次,统计数据分析实验图形绘制使用GraphPad Prism软件(版本7)。计数结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于多组多时间点变量(如BBB评分和分子水平检测),采用重复测量方差分析(Repeated Measures ANOVA)评估时间与组别的交互效应;在单一时间点的数据分析中采用单因素方差分析(One-way ANOVA),若存在显著差异,进一步使用LSD-*t*检验进行组间两两比较。若数据不符合正态分布或方差齐性,将采用Kruskal-Wallis *H*非参数秩和检验进行分析。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析结果

通过对GSE114426数据集(Sham组和SCI组各3例)的分析,本研究发现circ_0011462在SCI组与Sham组间的表达差异显著,因此将其确定为研究目标。进一步,通过将circ_0011462的预测靶向miRNA与GSE19890数据集(Sham组和SCI组各5例)中的差异miRNA取交集,筛选出miR-1200作为其潜在的下游靶点,见网络资源附件。

2.2 运动功能评价

在术后早期(0、7、14 d),各组BBB评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着恢复时间延长,sh-circ_0011462组在术后21 d与28 d的BBB评分(7.00 ± 1.20 ; 10.00 ± 2.21)高于

同期的SCI组(4.00 ± 0.60 ; 5.00 ± 0.70)与过表达SP1组(5.00 ± 0.60 ; 6.00 ± 0.80)($P < 0.05$, 图1A)。术后28 d的进一步分析显示,sh-circ_0011462组的Gridwalk评分更低(0.9 ± 0.1),而TFL值更高[(3.4 ± 0.1) s],与SCI组[(2.3 ± 0.2 ; (2.6 ± 0.4) s)和过表达SP1组[(2.1 ± 0.3 ; (2.7 ± 0.3) s)相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$, 图1B、1C)。

2.3 脊髓组织中circ_0011462、miR-1200及SP1 mRNA和蛋白的表达情况

qPCR结果显示,术后0、7 d时,各组间circ_0011462、miR-1200和SP1 mRNA相对水平无明显差异($P > 0.05$)。在术后14、21、28 d时,与SCI组和过表达SP1组相比,敲低circ_0011462能降低脊髓组织中circ_0011462(图2A)与SP1 mRNA水平(图2C),同时上调miR-1200 mRNA水平(图2B)($P < 0.05$)。该趋势在蛋白水平得到证实,术后28 d时,敲低circ_0011462组的SP1蛋白表达量低于SCI组及过表达SP1组(图2D)($P < 0.05$)。

2.4 SP1过表达逆转敲低circ_0011462对SCI大鼠炎症反应与神经再生的影响

为验证SP1在circ_0011462功能中的下游作用,本研究检测了相关指标。术后28 d,敲低circ_0011462显著降低了SCI引发的炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)升高,但此效应在过表达SP1组中被逆转(图3)。同样,在神经再生方面(图4A~4C),Sham组各项指标最佳,敲低circ_0011462组的轴突长度、突触比例和运动神经元数量均优于SCI组和过表达SP1组($P < 0.05$)。此外,敲低circ_0011462显著抑制了M1型小胶质细胞活化(以iNOS标记),而SP1过表达则逆转了该抑制效果(图4D)。

2.5 miR-1200抑制或SP1过表达逆转敲低circ_0011462对PC12细胞凋亡和神经元轴突生长的影响

qPCR证实转染sh-circ_0011462可有效降低受损

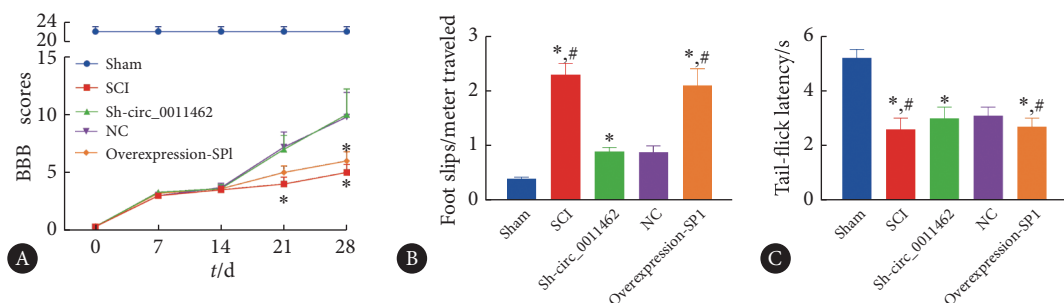


图1 敲低circ_0011462治疗SCI大鼠后感觉和运动功能变化

Fig 1 Changes in sensory and motor functions after circ_0011462 knockdown in SCI model rats

Sham: sham-operated group; SCI: spinal cord injury group; sh-circ_0011462: circ_0011462 knockdown group; NC: circ_0011462 knockdown + empty plasmid control group; overexpression-SP1: circ_0011462 knockdown + SP1 overexpression group; BBB: Basso, Beattie, and Bresnahan locomotor rating scale. A, Comparison of BBB scores among the five groups; B, comparison of grid walk test results among the five groups; C, comparison of tail-flick latency among the five groups. * $P < 0.05$, vs. sham group; # $P < 0.05$, vs. sh-circ_0011462 group. $n = 5$.

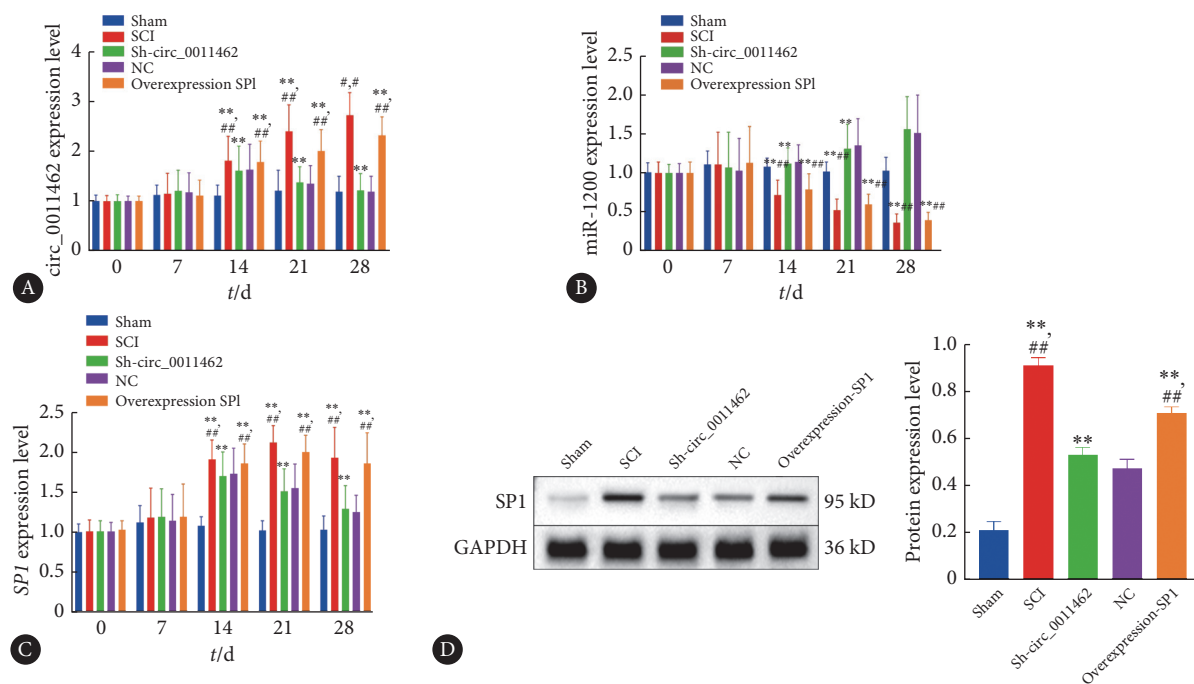


图 2 敲低circ_0011462后脊髓组织mRNA变化

Fig 2 Changes in spinal cord mRNA expression after circ_0011462 knockdown

The abbreviations are explained in the note to Fig 1. A, Relative expression levels of circ_0011462 in the five groups; B, relative expression levels of miR-1200 in the five groups; C and D, relative mRNA (C) and protein (D) levels of SP1 in the five groups. ** $P < 0.01$, vs. sham group; ## $P < 0.01$, vs. circ_0011462 knockdown group. $n = 5$.

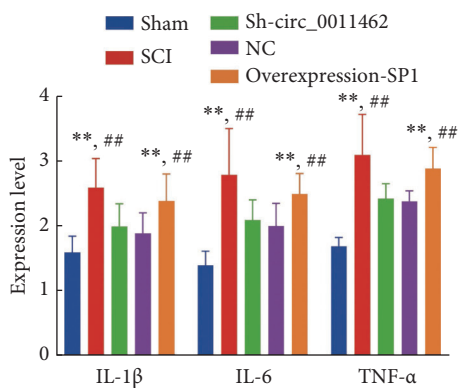


图 3 SP1上调敲除circ_0011462对SCI大鼠炎症因子影响

Fig 3 Effects of SP1 upregulation on inflammation factor after circ_0011462 knockdown in SCI rats

IL: interleukin; TNF- α : tumor necrosis factor α ; The abbreviations are explained in the note to Fig 1. ** $P < 0.01$, vs. sham group; ## $P < 0.01$, vs. circ_0011462 knockdown group. $n = 5$.

PC12细胞中circ_0011462的表达($P < 0.05$)。流式细胞术检测显示, H_2O_2 处理组和NC组PC12细胞的凋亡率高于对照组($P < 0.05$)。而在sh-circ_0011462组中, 凋亡率明显降低($P < 0.05$)。提示circ_0011462敲低可减弱 H_2O_2 诱导的凋亡效应。进一步在sh-circ_0011462组中分别转染miR-1200抑制物或SP1过表达质粒, 均观察到PC12细胞凋亡率升高(图5A, 6A)。Western blot结果则显示, 敲低circ_0011462后同时抑制了SP1和caspase-3蛋白的表达, 同时显著上调

了抗凋亡蛋白Bcl-2的表达(图5B, 6B)。对照组细胞成梭形或多边形, 并长出较长的神经纤维, H_2O_2 组细胞变少, 胞体变小, 轴突退化; 而与 H_2O_2 组相比, sh-circ_0011462组细胞, 形态较完整, 且密度较高(图5C, 6C)。而在sh-circ_0011462组中转染miR-1200抑制物(图5)或SP1质粒(图6)后, 上述趋势均得以逆转。

2.6 SP1上调逆转过表达miR-1200对受损PC12细胞凋亡和神经元轴突生长的影响

qPCR检测结果表明在受损PC12细胞中转染miRNA-1200模拟物, 其表达水平上升($P < 0.05$)。流式细胞术检测表明, miR-1200组细胞凋亡率较miR-1200-NC组下降($P < 0.05$), 提示miR-1200上调可抑制 H_2O_2 诱导的细胞凋亡。

此外, 在miR-1200组中转染过表达SP1质粒(SP1组), 细胞凋亡率回升, 高于pcDNA空载组($P < 0.05$)(图7A)。Western blot结果显示, 转染miR-1200模拟物后, PC12细胞中促凋亡蛋白caspase-3表达水平降低, 抗凋亡蛋白Bcl-2表达上调, SP1蛋白表达则明显下调。而SP1组中, caspase-3表达回升, Bcl-2表达下降, SP1蛋白恢复至较高水平(图7B)。与miRNA-1200-NC组相比, miRNA-1200组细胞形态较完整, 且密度较高(图7C)。而在miRNA-1200组中转染SP1质粒后, 上述趋势得以逆转(图7C)。

2.7 circ_0011462/miR-1200/SP1靶向调控关系的验证

通过CSCD数据库预测发现, circ_0011462与miR-

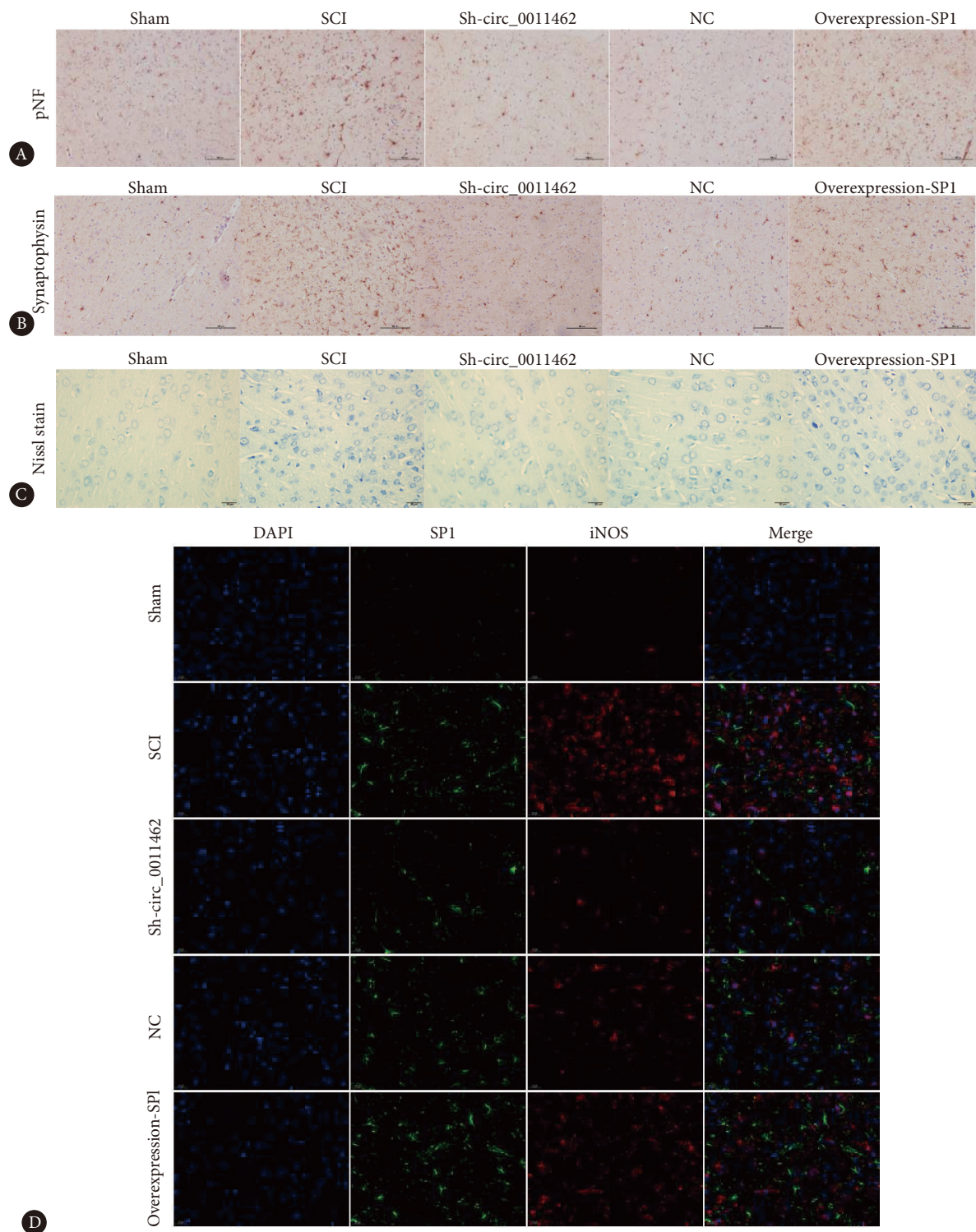


图 4 SP1上调敲低circ_0011462对SCI大鼠炎症反应和神经再生的影响

Fig 4 Effects of SP1 upregulation on inflammation and nerve regeneration after circ_0011462 knockdown in SCI model rats

The abbreviations are explained in the note to Fig 1. A, immunohistochemical staining of phosphorylated neurofilament (pNF) in the 5 groups; B, immunohistochemical staining of synaptophysin in the 5 groups; C, Nissl staining of spinal cord tissue in the 5 groups; D, immunofluorescence staining of iNOS in spinal cord tissue (inverted fluorescence microscopy, original magnification $\times 200$). Scale bars: 100 μm in panels 4A-4B and 20 μm in panel 4C.

1200存在潜在的结合位点(图8A)。同时, TargetScan数据库预测表明, miRNA-1200和SP1具有结合位点(图8B)。为验证上述预测,本研究分别构建了包含野

生型(wt)和突变型(mut)结合位点的荧光素酶报告载体。结果显示, 与miR-NC+circ_0011462-wt组比较(1.02 \pm 0.11), miR-1200 mimics+circ_0011462-wt组

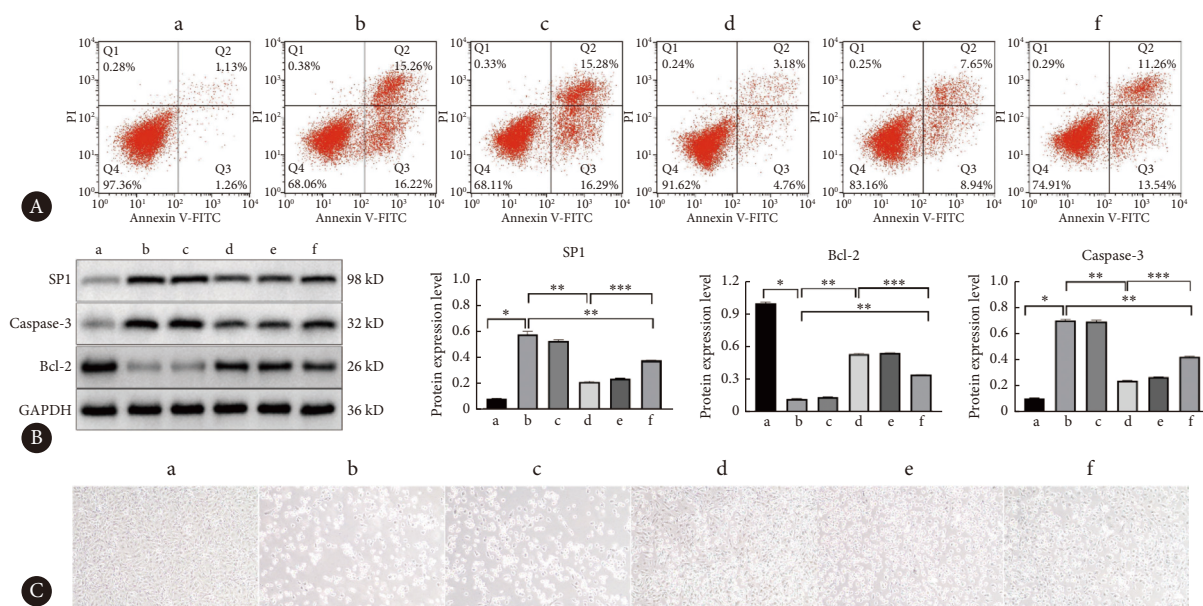


图 5 circ_0011462/miR-1200对受损PC12细胞凋亡和神经元轴突生长的影响

Fig 5 Effects of circ_0011462/miR-1200 on apoptosis and axonal growth in injured PC12 cells

A, Comparison of apoptosis rates among the groups; B, Western blot analysis of SP1, Bcl-2, and caspase-3 protein expression levels in each group; C, phase-contrast microscopy of PC12 cells (× 200); a: control; b: H₂O₂; c: NC; d: sh-circ_0011462; e: sh-circ_0011462 + inhibitor NC; f: miRNA-1200 inhibitor. * *P* < 0.05, ** *P* < 0.05, *** *P* < 0.05. *n* = 5.

(0.22±0.01) 荧光素酶活性降低 (*P* < 0.05), 这表明 miR-1200 能够直接结合 circ_0011462。而 miR-NC+circ_0011462-mut 组 (1.01±0.11) 与 miR-1200 mimics+circ_0011462-mut 组 (0.99±0.10) 荧光素酶活性差异无统计学意义 (*P* > 0.05, 图 7C), 进一步证明了该结合位点的特异性。此

外, 双荧光素酶检测结果还显示, miR-1200 降低了野生型 SP1 结合位点的荧光素酶活性 (1.09±0.18 vs. 0.34±0.08) (*P* < 0.05), 但不影响突变型 (0.91±0.13 vs. 0.97±0.13) (*P* > 0.05, 图 8D), 这表明 miR-1200 可以通过结合 SP1 的 3'UTR 调控其表达。

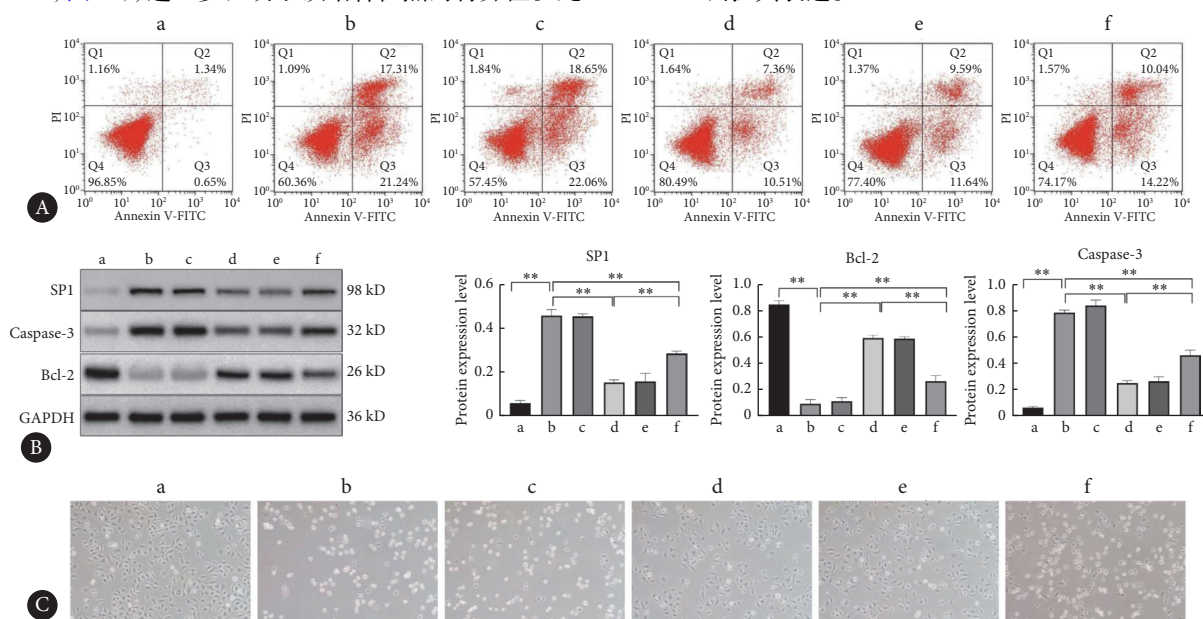


图 6 circ_0011462/SP1对受损PC12细胞凋亡和神经元轴突生长的影响

Fig 6 Effects of circ_0011462/SP1 on apoptosis and axonal growth in injured PC12 cells

OE: overexpression. A, Comparison of apoptosis rates among the groups; B, Western blot analysis of SP1, Bcl-2, and Caspase-3 protein expression levels in each group; C, phase-contrast microscopy of PC12 cells (× 200); a: control; b: H₂O₂; c: NC; d: sh-circ_0011462; e: sh-circ_0011462 + NC-SP1; f: sh-circ_0011462 + OE-SP1. ** *P* < 0.05. *n* = 5.

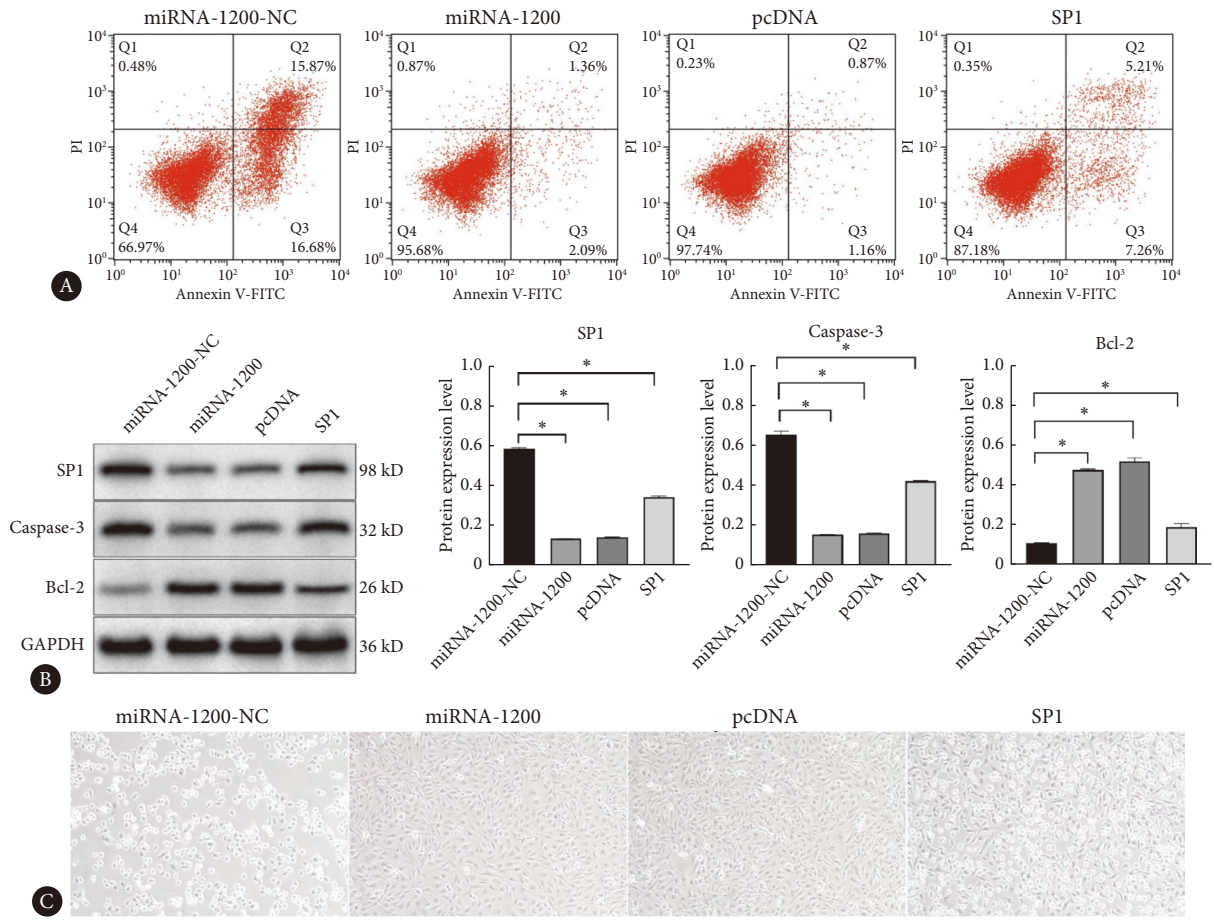


图 7 miR-1200/SP1对受损PC12细胞凋亡和神经元轴突生长的影响

Fig 7 Effects of miR-1200/SP1 on apoptosis and axonal growth in injured PC12 cells

A, Comparison of apoptosis rates among the groups; B, Western blot analysis of SP1, Bcl-2, and caspase-3 protein expression levels in each group; C, phase-contrast microscopy of PC12 cells (× 200). * P < 0.05. n = 5.

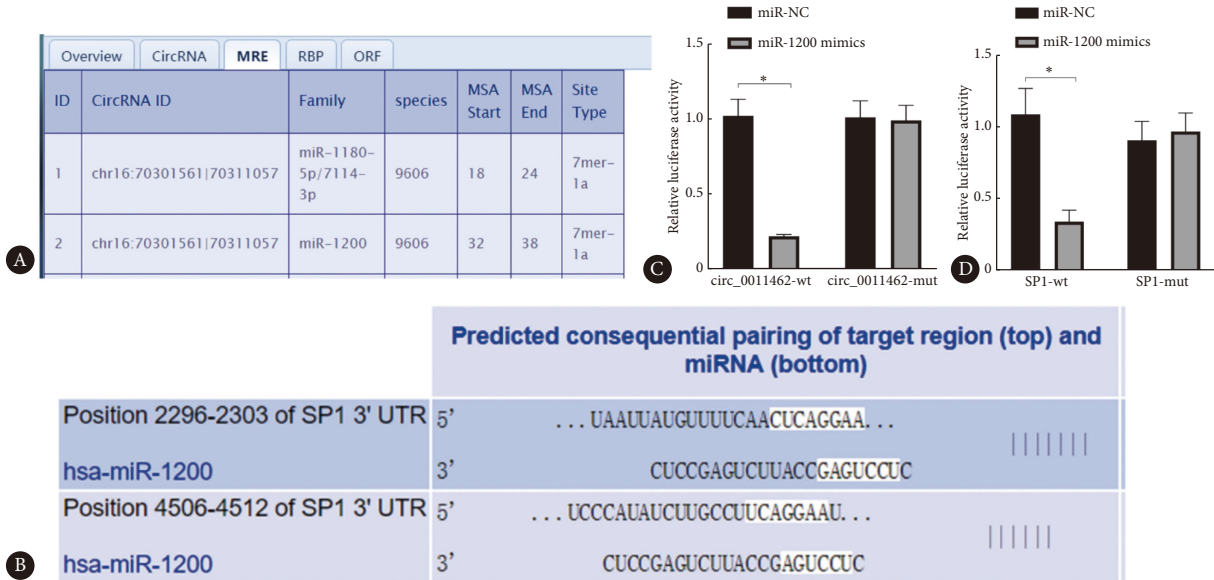


图 8 circ_0011462/miR-1200/SP1之间靶向调控作用

Fig 8 Targeted regulatory interactions among circ_0011462, miR-1200, and SP1

A, Predicted binding sites between circ_0011462 and miR-1200; B, predicted binding sites between miR-1200 and SP1; C, dual-luciferase reporter assay verifying the interaction between circ_0011462 and miR-1200; D, dual-luciferase reporter assay verifying the interaction between miR-1200 and SP1. * P < 0.05. n = 5.

3 讨论

本研究通过体内和体外实验发现,敲低circ_001146能够通过上调miR-1200来抑制其下游靶基因SP1的表达,这一过程在改善SCI中的炎症反应、抑制神经细胞凋亡,并促进神经再生方面发挥了显著作用。SCI严重制约患者身心健康,而传统的治疗方法在临床上疗效有限。因此,科学家们一直致力于深入理解其复杂的发病机制,以寻找新的治疗策略和靶点。非编码RNA,曾被误认为是无用的“噪音”RNA,但随着对其作用机理的深入研究,越来越多的研究揭示了其在包括SCI在内的许多疾病中的重要作用^[18-19]。circRNA作为非编码RNA家族的重要成员,其在脊髓损伤中的具体作用机制仍处于初级阶段。例如,WANG等^[20]发现circGTF2H2C可通过竞争性结合miR-1323上调PTPN11表达,从而调控NLRP3的去磷酸化水平,促进脊髓损伤后的炎症反应,提示circGTF2H2C在SCI相关慢性炎症中可能具有潜在的致病作用。而GUO等^[21]研究发现circ_0013613通过miR-370-3p/caspase1轴改善了SCI动物模型的功能。本研究在上述研究的基础上取得了进展,发现敲低circ_001146的表达不仅可以显著改善SCI大鼠模型的炎症反应,而且还能促进神经元的生长,这一发现通过进一步的体外实验得到了验证。本研究结果不仅为深入理解SCI的病理机制,尤其是circRNA在其中的作用,提供了新的理论依据,也为开发新的治疗策略提供了潜在的靶点。

circRNA通常通过“海绵吸附”调控下游miRNA来发挥其生物学功能。本研究运用生物信息学方法预测出miR-1200可能是circ_001146的目标基因。后续的实验证实了这一预测,揭示了circ_001146对miR-1200的抑制作用,并进一步阐明了miR-1200在SCI中的作用。目前,已有一些研究探讨了circRNA通过调控miR-1200在多种肿瘤中的作用和机制。例如,YANG等^[22]发现circFLNA可以通过调控miR-1200表达下调,进而促进胃癌细胞的恶性生物学行为。而FENG等^[23]发现circZNF609通过吸附miR-1200而减轻了对靶标CDC25B表达的抑制作用,进而促进膀胱癌的进展和降低其对顺铂的敏感性。然而,miR-1200在SCI中的作用仍鲜有研究。本研究发现,过表达miR-1200能有效改善SCI中的炎症反应、抑制神经细胞凋亡,并促进神经再生,而这一过程受到circ_001146的调控抑制。进一步发现,过表达SP1可以逆转沉默circ_00114和上调miR-1200对SCI的调控作用。SP1作为miR-1200的靶基因,在肿瘤、心脏病和精神疾病中的作用已有广泛报道^[24-26]。此外,SP1在SCI研究中也展现出了一定的

潜力。例如,沉默SP1可以减轻缺血/再灌注引起的脊髓神经炎症和细胞凋亡,并改善Tarlov评分^[16]。而一项体外研究则指出,沉默SP1能增强PC12细胞的活性^[17]。SP1的沉默还能抑制脂多糖所导致脊髓组织中的星形胶质细胞的增殖和迁移^[27]。然而,本研究首次揭示了SP1在circRNA介导的SCI机制中的参与,不仅揭示了SP1对神经元轴突生长和炎症反应的调节作用,还揭示了其对M1型小胶质细胞极化的影响。这些多维度的发现不仅增强了本研究的可信度和重要性,还为SCI治疗提供了更多的靶细胞和靶基因。本研究发现在SCI的复杂病理过程中,circ_001146/miR-1200/SP1轴扮演着关键角色。具体来说,敲低circ_001146后能够减少其对miR-1200的吸附,从而上调了miR-1200的表达,导致SP1表达的下调。而SP1的下调减弱了M1型小胶质细胞的极化,降低了炎症介质的产生,减少了神经细胞的损伤,并促进了受损神经纤维的修复和再生。关于SP1的下游通路,已有深入的研究。例如,卢敏等^[28]发现SP1在激素型股骨头中通过抑制MEK/ER通路发挥其独特作用。同时,其他研究揭示SP1通过Wnt/ β -catenin信号通路在股骨头坏死中起关键作用^[29]。在神经系统中,有研究显示SP1通过HDAC2催化的组蛋白去乙酰化抑制PGC-1 α 在慢性压迫性神经损伤诱导的神经痛中发挥作用^[30]。但circ_001146/miR-1200/SP1轴在SCI的下游通路仍有待进一步探究。

总的来说,本研究通过生物信息学方法和体内外实验,首次清晰地阐释了circ_001146/miR-1200/SP1信号通路在SCI中的功能机制。这一发现不仅增进了研究者对SCI复杂病理过程的理解,而且为开发新的治疗方法提供了科学依据。此外,鉴于circ_001146/miR-1200/SP1轴在调节神经炎症和促进神经再生方面的潜力,本研究为SCI治疗策略的创新提供了初步的理论支持。为了深化这一发现的临床应用价值,未来的研究将专注于进一步揭示该信号通路的下游因子和相关分子机制。具体计划包括:(1)对临床样本进行基因表达分析,以验证研究结果在人类SCI中的适用性;(2)通过系统性药物筛选,探索针对circ_001146/miR-1200/SP1轴的潜在治疗药物;(3)进行功能性实验以评估这些候选药物在改善SCI症状方面的效果。这些后续研究不仅有助于深入理解SCI的病理机制,而且可能为开发新的治疗方法提供实证基础。

* * *

作者贡献声明 李名武负责论文构思、数据审编、正式分析、经费获取、调查研究、研究方法、验证、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,秦书超负责调查研究和研究方法,平炜楠负责调查研究、研究方法和提

供资源,张诚诚负责调查研究和数据审编,段军负责调查研究、研究方法、验证和研究项目管理,李静负责论文构思、经费获取、研究方法、研究项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution LI Mingwu is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, validation, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. QIN Shuchao is responsible for investigation and methodology. PING Weinan is responsible for investigation, methodology, and resources. ZHANG Chengcheng is responsible for investigation and data curation. DUAN Jun is responsible for investigation, methodology, validation, and project administration. LI Jingjing is responsible for conceptualization, funding acquisition, methodology, project administration, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] SUN C, DENG J, MA Y, *et al.* The dual role of microglia in neuropathic pain after spinal cord injury: detrimental and protective effects. *Exp Neurol*, 2023, 370: 114570. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114570.
- [2] GBD Spinal Cord Injuries Collaborators. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 2023, 22(11): 1026-1047. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00287-9.
- [3] JAZAYERI S B, MAROUFI S F, MOHAMMADI E, *et al.* Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review, data integration, and update. *World Neurosurg X*, 2023, 18: 100171. doi: 10.1016/j.wnsx.2023.100171.
- [4] HARO S, GOMEZ-LAHOZ A M, MONSERRAT J, *et al.* Patients with chronic spinal cord injury display a progressive alteration over the years of the activation stages of the T lymphocyte compartment. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17596. doi: 10.3390/ijms242417596.
- [5] SUNSHINE M D, BINDI V E, NGUYEN B L, *et al.* Oxygen therapy attenuates neuroinflammation after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 303. doi: 10.1186/s12974-023-02985-6.
- [6] 韩希. 环状RNA在肺癌发生、发展、诊断及预后中的研究进展. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(19): 2406-2410. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.020.
- [7] HAN X. Research progress on the role of circRNA in the occurrence, development, diagnosis and prognosis of lung cancer. *Int J Lab Med*, 2023, 44(19): 2406-2410. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.020.
- [8] 李冬艳, 陈文娟, 田亚丹, 等. 竞争性内源RNA在类风湿关节炎中的调控作用研究进展. *中国医药*, 2023, 18(8): 1272-1276. doi: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.08.033.
- [9] LI D Y, CHEN W J, TIAN Y D, *et al.* Research progress on the regulatory role of competitive endogenous RNA in rheumatoid arthritis. *Chin Med*, 2023, 18(8): 1272-1276. doi: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.08.033.
- [10] 任佳容, 张芸. 环状RNA在心血管疾病中的研究进展. *陕西医学杂志*, 2023, 52(10): 1446-1449. doi: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.10.038.
- [11] REN J R, ZHANG Y. Research progress on circular RNAs in cardiovascular diseases. *Shaanxi Med J*, 2023, 52(10): 1446-1449. doi: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.10.038.
- [12] 王宏方, 耿丹丹, 张润姣, 等. 环状RNA在阿尔茨海默病中的作用及研究进展. *解剖学报*, 2023, 54(4): 490-494. doi: 10.16098/j.issn.0529-1356.2023.04.017.
- [13] WANG H F, GENG D D, ZHANG R J, *et al.* Role and research progress of circular RNA in Alzheimer's disease. *Acta Anatomica Sinica*, 2023, 54(4): 490-494. doi: 10.16098/j.issn.0529-1356.2023.04.017.
- [14] SHAO Q, ZHANG Y, ZHANG Z, *et al.* Downregulation of circular RNA Gla reduced astrocyte inflammatory status by regulating miR-488/MEKK1 levels and promoted functional recovery after spinal cord injury. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 7123-7139. doi: 10.2147/JIR.S467940.
- [15] 于海东, 杨海明, 马存凯, 等. circ_0016788靶向调控miR-1200抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭. *中国老年学杂志*, 2023, 43(3): 721-726. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.03.052.
- [16] YU H D, YANG H M, MA C K, *et al.* Circ_0016788 targets and regulates miR-1200 to inhibit proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Chin J Geriatr*, 2023, 43(3): 721-726. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.03.052.
- [17] 滕寅, 冉鹏, 席阳, 等. circ-0005273靶向miR-1200对食管癌Eca109细胞增殖和凋亡的影响. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(24): 10-15. doi: 10.7619/jcmp.20211214.
- [18] TENG Y, RAN P, XI Y, *et al.* Effects of circ-0005273 targeting miR-1200 on the proliferation and apoptosis of esophageal cancer Eca109 cells. *J Pract Clin Med*, 2021, 25(24): 10-15. doi: 10.7619/jcmp.20211214.
- [19] XU L, DUAN J, LI M, *et al.* Circ_0000253 promotes the progression of osteosarcoma via the miR-1236-3p/SP1 axis. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(2): 227-235. doi: 10.1093/jpp/rgac081.
- [20] CAO C, ZHANG H, ZHANG T, *et al.* Circular RNA NINL accelerates the malignant progression of cervical cancer. *Discov Oncol*, 2023, 15(1): 766-766. doi: 10.1007/s12672-024-01588-8.
- [21] 张焯君, 李倩, 姜展, 等. miR-299-5p靶向SP1对帕金森模型细胞凋亡的作用及机制. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(5): 515-526. doi: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2023.05.003.
- [22] ZHANG Y J, LI Q, LOU Z, *et al.* Effect of miR-299-5p targeting SP1 on apoptosis of Parkinson's model cells and its mechanism. *J Guizhou Med Univ*, 2023, 48(5): 515-526. doi: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2023.05.003.
- [23] WANG D, CHEN F, FANG B, *et al.* Corrigendum: MiR-128-3p alleviates spinal cord ischemia/reperfusion injury associated neuroinflammation and cellular apoptosis via SP1 suppression in rat. *Front Neurosci*, 2022, 15: 707766. doi: 10.3389/fnins.2021.707766.
- [24] XU Q, KONG F, ZHAO G, *et al.* SP1 transcriptionally activates HTR2B to aggravate traumatic spinal cord injury by shifting microglial M1/M2 polarization. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 230. doi: 10.1186/s13018-024-04678-z.
- [25] WANG Z, JIAO P. Roles of non-coding RNAs and exosomal non-coding RNAs, particularly microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs, in pathogenic mechanisms behind chronic pain: a review. *Int J Biol Macromol*, 2025, 307(Pt 3): 141945. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.14194.
- [26] 吴晓霞, 邓烈华. 非编码RNA在脓毒症心肌病中作用及机制的研究进展. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(7): 968-971. doi: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.07.031.
- [27] WU X X, DENG L H. Role and mechanism of non-coding RNA in the pathogenesis of septic cardiomyopathy. *Chinese Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine*, 2023, 18(7): 968-971. doi: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.07.031.
- [28] WANG Y, CAI D, KONG J, *et al.* CircGTF2H2C regulates NLRP3 dephosphorylation via modulating PTPN11 expression in spinal cord injury. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(8): 10869-10882. doi: 10.1007/s12035-025-04877-7.
- [29] GUO Y, MA L, ZHANG Z. circ_0013613 Promotes the recovery of spinal cord injury by regulating mir-370-3p/caspase1 to regulate neuronal pyroptosis. *Acta Biochim Pol*, 2023, 70(1): 91-97. doi: 10.18388/abp.2020_6244.
- [30] YANG X, LI D, SUN Y, *et al.* CircFLNA facilitates gastric cancer cell proliferation and glycolysis via regulating SOX5 by sponging miR-1200. *Arab J Gastroenterol*, 2024, 25(4): 369-377. doi: 10.1016/j.ajg.2024.07.012.
- [31] FENG D, LV J, LI K, *et al.* CircZNF609 promotes bladder cancer progression and inhibits cisplatin sensitivity via miR-1200/CDC25B pathway. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5): 1-18. doi: 10.1007/s10565-022-

- 09715-3.
- [24] 卢香云, 祖木热提古丽·阿不来提, 姚永坤, 等. 转录因子SP1蛋白在石河子地区口腔鳞癌表达及其与患者预后的关系. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2023, 41(3): 367-371. doi: 10.13880/j.cnki.65-1174/n.2023.22.014.
- LU X Y, ZUMURETIGULI-ABULAITI, YAO Y K, *et al.* Expression of transcription factor SP1 protein in oral squamous cell carcinoma and its relationship with prognosis in Shihezi area. *J Shihezi Univ (Nat Sci)*, 2023, 41(3): 367-371. doi: 10.13880/j.cnki.65-1174/n.2023.22.014.
- [25] 谭珍妮, 吕春美, 邹海林. LncRNA NEAT1调节miR-27b-3p、SP1对心房颤动大鼠心肌纤维化的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(8): 668-676. doi: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.004.
- TAN Z N, LÜ C M, ZOU H L. Effect of lncRNA NEAT1 on myocardial fibrosis in rats with atrial fibrillation by regulating the miR-27b-3p/SP1 axis. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(8): 668-676. doi: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.004.
- [26] 夏君燕, 李亚男, 章隽, 等. 老年性痴呆患者血清miR-375、SP1水平与认知功能的相关性. *东南大学学报(医学版)*, 2023, 42(2): 257-266. doi: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.02.013.
- XIA J Y, LI Y N, ZHANG J, *et al.* Correlation between serum miR-375 and SP1 levels and cognitive function in patients with senile dementia. *J Southeast Univ(Med Ed)*, 2023, 42(2): 257-266. doi: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.02.013.
- [27] LIN X, YANG Y, JI Y, *et al.* MiR-135a-5p/SP1 axis regulates spinal astrocyte proliferation and migration. *Neuroscience*, 2023, 515: 12-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.01.038.
- [28] 卢敏, 许晓彤, 申楠, 等. 黄芪多糖对激素性股骨头坏死模型骨细胞凋亡和SP1/MEK/ERK轴的影响. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 33-40. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.006.
- LU M, XU X T, SHEN N, *et al.* Effect of astragalus polysaccharides on osteocyte apoptosis and SP1/MEK/ERK axis in cell models of steroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Chin Mod Med*, 2023, 33(12): 33-40. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.006.
- [29] ZHANG S, DONG K, ZENG X, *et al.* Astragalus polysaccharide ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by regulating miR-200b-3p-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway via inhibiting SP1 expression: Astragalus polysaccharide regulates SONFH via SP1. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 369. doi: 10.1186/s12891-023-06447-1.
- [30] MIAO J, CHEN Z, WU Y, *et al.* Sp1 inhibits PGC-1 α via HDAC2-catalyzed histone deacetylation in chronic constriction injury-induced neuropathic pain. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(23): 3438-3452. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00440.

(2024-09-21收稿, 2025-06-10修回)

编辑 刘华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*