

## 黑素瘤细胞外泌体来源的环状RNA circ\_0084043对淋巴管内皮细胞的调控作用及机制研究

赵旭明<sup>1</sup>, 柴琴琴<sup>2</sup>, 王世宁<sup>1</sup>, 贾莎莎<sup>1</sup>, 朱由瑾<sup>1</sup>

(河北北方学院附属第一医院 1.皮肤科; 2.神经内科 河北 张家口 075000)

**[摘要]**目的: 研究黑素瘤细胞外泌体来源的环状RNA circ\_0084043对淋巴管内皮细胞(LECs)的调控作用及机制。方法: 收集2022年1月-2024年6月手术切除的84例黑素瘤组织样本及正常皮肤组织样本60例, 检测circ\_0084043的表达水平及微淋巴管密度(m1VD)。培养人黑素瘤细胞株A375, 感染阴性对照(NC) shRNA慢病毒或circ\_0084043 shRNA慢病毒后提取外泌体; 培养LECs, 分为对照组(不添加外泌体)、NC shRNA外泌体组(添加NC shRNA慢病毒感染的黑素瘤细胞外泌体)、circ\_0084043 shRNA外泌体组(添加circ\_0084043 shRNA慢病毒感染的黑素瘤细胞外泌体), 检测LECs的增殖(A450值)、迁移数目、形成淋巴管的长度以及缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平。结果: 黑素瘤组织中circ\_0084043的相对表达水平及m1VD值均高于正常皮肤组织( $P < 0.05$ ); 黑素瘤组织中circ\_0084043的相对表达水平与m1VD值呈正相关( $r=0.419, P < 0.05$ ); NC shRNA外泌体组LECs的A450值、迁移数目、淋巴管长度以及HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达水平均高于对照组( $P < 0.05$ ), circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs的A450值、迁移数目、淋巴管长度以及HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达水平均低于NC shRNA外泌体组( $P < 0.05$ )。结论: 黑素瘤细胞外泌体来源的circ\_0084043促进LECs增殖、迁移及形成新生淋巴管, 激活HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴与上述促进作用相关的可能分子机制。

**[关键词]**黑素瘤; 环状RNA circ\_0084043; 淋巴管新生; 淋巴管内皮细胞; 增殖; HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴

**[中图分类号]**R739.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2026)06-0018-05

## Regulation and Mechanism of Melanoma Cells Exosome-derived Circular RNA circ\_0084043 on Lymphatic Endothelial Cells

ZHAO Xuming<sup>1</sup>, CHAI Qinqin<sup>2</sup>, WANG Shining<sup>1</sup>, JIA Shasha<sup>1</sup>, ZHU Youjin<sup>1</sup>

(1.Department of Dermatology, 2.Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

**Abstract: Objective** To study the regulation and mechanism of melanoma cells exosome-derived circular RNA circ\_0084043 on lymphatic endothelial cells (LECs). **Methods** 84 melanoma tissue samples and 60 normal skin tissue samples were collected from January 2022 to June 2024. Then the expression level of circ\_0084043 and microlymphatic vessel density (m1VD) were detected. Human melanoma cell line A375 was cultured and infected with negative control (NC) shRNA lentivirus or circ\_0084043 shRNA lentivirus. Cultivate LECs were divided into control group (no exosomes were added), NC shRNA exosome group (exosomes from melanoma cells infected with NC shRNA lentivirus were added), and circ\_0084043 shRNA exosome group (exosomes from melanoma cells infected with circ\_0084043 shRNA lentivirus were added). The proliferation (A450 value), number of migration, length of lymphatic vessels, and the expression levels of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured. **Results** The expression level of circ\_0084043 and m1VD value in melanoma tissues were higher than those in normal skin tissues ( $P < 0.05$ ). The relative expression level of circ\_0084043 in melanoma tissues was positively correlated with m1VD value ( $r=0.419, P < 0.05$ ). The A450 value, migration number, lymphatic length, HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression levels of LECs in NC shRNA exosome group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). The A450 value, migration number, lymphatic length, HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression levels of LECs in circ\_0084043 shRNA exosome group were lower than those in NC shRNA exosome group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** circ\_0084043 derived from exosomes of melanoma cells promotes the proliferation, migration and

lymphangiogenesis of LECs, and the possible molecular mechanisms related to the above-mentioned promoting effects is the activation of HIF-1 $\alpha$ /VEGF axis.

**Key words:** melanoma; Circular RNA circ\_0084043; lymphangiogenesis; lymphatic endothelial cells; proliferation; HIF-1 $\alpha$ /VEGF axis

黑色素瘤是来源于软组织的恶性肿瘤,具有恶性程度高、容易发生扩散和转移的特点,常规的手术治疗、放化疗等疗效不理想。虽然近些年免疫疗效、靶向药物用于黑色素瘤治疗取得了一定进展,但患者生存率低、容易发生远处转移的问题并未得到解决<sup>[1-2]</sup>。因此,研究黑色素瘤的分子机制并发现有效的治疗靶点及手段具有重要临床意义。相关研究显示,淋巴管新生在黑色素瘤生长、浸润及转移中起重要作用,黑色素瘤细胞与肿瘤微环境中的淋巴管内皮细胞通过细胞间信号传递发生相互作用,进而促进淋巴管内皮细胞增殖、迁移以及形成新生淋巴管<sup>[3-4]</sup>。外泌体是介导细胞间信号传递的一种细胞外囊泡,内含蛋白质、核酸等信号分子。肿瘤细胞来源的外泌体参与肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互作用,黑色素瘤细胞外泌体对淋巴转移、淋巴管新生具有调控作用<sup>[5-6]</sup>,但参与该调控过程的具体分子仍有待发掘。结直肠癌相关成纤维细胞的外泌体通过携带环状RNA circ\_0084043调控内皮细胞的血管新生<sup>[7]</sup>,基于此提出设想,即黑色素瘤细胞外泌体通过携带circ\_0084043调控淋巴管内皮细胞。为验证上述设想,本研究开展相关细胞试验对黑色素瘤细胞外泌体来源的circ\_0084043调控淋巴管内皮细胞的作用和机制进行探索。

## 1 材料和方法

1.1 组织样本:收集2022年1月-2024年6月手术切除的84例黑色素瘤组织样本。纳入标准:①经病理确诊为黑色素瘤<sup>[8]</sup>;②组织样本保留完整。排除标准:①手术前接受过化疗、放疗等;②既往有其他恶性肿瘤病史。另取同期因外伤切除的正常皮肤组织样本60例作为对照。黑色素瘤患者的年龄37~75岁、平均(52.58 $\pm$ 6.69)岁,男51例、女33例;正常皮肤组织对应患者的年龄35~68岁、平均(51.96 $\pm$ 6.24)岁,男34例、女26例。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得医院临床伦理委员会批准,取得入组受试者的知情同意。

1.2 细胞株:人黑色素瘤细胞株A375、人淋巴管内皮细胞(Lymphatic Endothelial Cell, LEC)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.3 主要试剂:阴性对照(Negative Control, NC) shRNA慢病毒、circ\_0084043 shRNA慢病毒购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司,通用型免疫组化检测试剂盒购自武汉三鹰生物技术有限公司, CCK8法增殖检测试剂盒、细胞上清外泌体提取试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,逆转录试剂盒、qPCR SYBR Green Master Mix试剂购自上海翌圣生物科技有限公司,淋巴管内皮细胞透明质

酸受体-1(Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronic Acid Receptor-1, LYVE-1)、CD9、CD63、肿瘤易感基因101(Tumor Susceptibility Gene 101, TSG101)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)兔抗人一抗购自美国Abcam公司。

### 1.4 实验方法

1.4.1 A375细胞培养、慢病毒感染及外泌体提取、鉴定: A375细胞在含有10%胎牛血清的培养基中贴壁培养,传代后按照 $10^5$ 个/孔接种在6孔培养板中,感染NC shRNA慢病毒或circ\_0084043 shRNA慢病毒,每孔病毒量 $50\times 10^5$  TUI,感染24 h后更换为完全培养基、继续培养。在显微镜下观察细胞生长,当细胞密度达到80%~90%后更换为无血清培养基,继续培养72 h并进行外泌体提取。采用细胞上清外泌体提取试剂盒提取外泌体,每1 ml细胞培养基得到的外泌体加入25  $\mu$ l磷酸盐缓冲液,用BCA法检测蛋白浓度,用免疫印迹实验检测CD9、CD63、TSG101以鉴定外泌体特征。用于LEC处理的外泌体放入-80 $^{\circ}$ C备用。

1.4.2 LEC培养及分组处理: LEC在含有10%胎牛血清的培养基中贴壁培养,传代后根据实验目的接种于不同培养板并进行分组处理。对照组用不含外泌体的培养基处理, NC shRNA外泌体组将感染NC shRNA慢病毒的黑素瘤细胞中提取的外泌体加入培养基、剂量为50 mg/L, circ\_0084043 shRNA外泌体组将感染circ\_0084043 shRNA慢病毒的黑素瘤细胞中提取的外泌体加入培养基、剂量为50 mg/L。

1.4.3 LEC增殖检测: LEC按照 $10^3$ 个/孔接种在96孔培养板内,培养24 h后吸去培养基,按照1.4.2分组处理24 h、48 h、72 h。在细胞处理结束前2 h,每孔加入CCK-8试剂盒的检测液、继续孵育2 h,然后检测450 nm波长的光密度值(A450)。

1.4.4 LEC迁移检测: 各组细胞处理24 h时进行收集,调整密度至 $5\times 10^5$ 个/毫升,取100  $\mu$ l接种在Transwell的上层培养孔,在下层培养孔加入600  $\mu$ l含10%胎牛血清的培养基,继续培养24 h。取出Transwell小室,磷酸盐缓冲液清洗3次后用结晶紫染色10 min,显微镜下观察并对迁移细胞进行计数。

1.4.5 LEC成管检测: 各组细胞处理24 h时进行收集,调整密度至 $2\times 10^5$ 个/毫升,取0.5 ml接种在涂有基质胶的24孔培养板内,继续培养72 h后观察淋巴管形成情况,拍照记录并用Image J软件对淋巴管长度进行测量。

1.4.6 circ\_0084043表达检测: 采用Trizol法提取组织样本、细胞、外泌体中的总RNA,采用逆转录试剂盒将总

RNA逆转录为cDNA,采用荧光定量PCR法检测circ\_0084043的表达,检测的反应体系如下:cDNA 2  $\mu$ l、qPCR SYBR Green Master Mix 25  $\mu$ l、10  $\mu$ mol/L的上游引物和下游引物各1  $\mu$ l,去离子水补足至50  $\mu$ l。在荧光定量PCR仪(ABI7000型,美国ABI公司)中进行荧光定量PCR,根据循环阈值(Ct)、以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算circ\_0084043的相对表达水平。

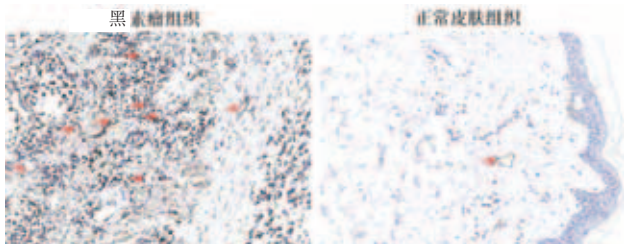
1.4.7 蛋白表达的检测:采用RIPA裂解液提取外泌体及LECs中的总蛋白,检测蛋白浓度后将含有30  $\mu$ g蛋白的样本用于免疫印迹实验,先在聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳,而后电转至PVDF膜,5%脱脂牛奶室温封闭PVDF膜1h,洗膜后进行一抗孵育。外泌体蛋白孵育CD9、CD63、TSG101一抗,LECs蛋白孵育HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、 $\beta$ -actin一抗。一抗孵育过夜后洗膜,而后室温孵育辣根过氧化物酶标记的二抗1h,最后在凝胶成像系统中通过电化学发光的方法得到蛋白条带,以 $\beta$ -actin为内参,对LECs中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的蛋白表达水平进行定量分析。

1.4.8 微淋巴管密度(Microlymphatic Vessel Density, mIVD)检测:取黑色素瘤组织和正常皮肤组织的蜡块,制作病理切片后进行LYVE-1的免疫组化染色。采用通用型免疫组化试剂盒进行实验,脱蜡水化、抗原修复及封闭,而后室温孵育LYVE-1一抗(1:300稀释)1h,冲洗3次后室温孵育二抗30 min, DAB显色、苏木素复染,最后进行脱水及二甲苯处理,封片后观察LYVE-1的染色情况。根据LYVE-1的染色情况进行mIVD计数,单个淋巴管为棕黄色的单个内皮细胞或细胞簇,在高倍视野下随机选择5个视野对淋巴管进行计数,计算平均值即为mIVD值。

1.5 统计学分析:采用SPSS 26.0软件进行统计学处理,实验数据均为计量资料,用 $\bar{x}\pm s$ 描述,通过t检验进行两组间比较、通过单因素方差分析进行三组间比较,通过Pearson检验进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 黑色素瘤组织与正常皮肤组织中circ\_0084043表达及mIVD值的比较:黑色素瘤组织中circ\_0084043的相对表达水平及mIVD值均高于正常皮肤组织( $P<0.05$ );黑色素瘤组织中circ\_0084043的相对表达水平与mIVD值呈正相关( $r=0.419, P<0.05$ )。见图1、表1。



注:箭头指示为TRAP阳性染色的破骨细胞

图1 黑色素瘤组织与正常皮肤组织mIVD计数的LYVE-1染色(SP法, 400 $\times$ )

表1 黑色素瘤组织与正常皮肤组织中circ\_0084043表达及mIVD值的比较

组织	circ_0084043表达水平	mIVD值
黑色素瘤组织 (n=84)	1.62 $\pm$ 0.20	9.85 $\pm$ 1.19
正常皮肤组织 (n=60)	1.00 $\pm$ 0.15	1.52 $\pm$ 0.24
t值	20.275	53.401
P值	<0.001	<0.001

2.2 黑色素瘤细胞外泌体的鉴定:感染NC shRNA慢病毒和circ\_0084043 shRNA慢病毒的黑色素瘤细胞外泌体中均表达CD9、CD63、TSG101,符合外泌体特征。见图2。

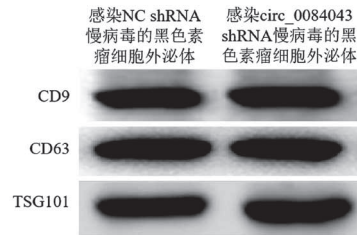


图2 感染NC shRNA慢病毒和circ\_0084043 shRNA慢病毒的黑色素瘤细胞外泌体中CD9、CD63、TSG101的表达

2.3 感染不同shRNA慢病毒对黑色素瘤细胞及其外泌体中circ\_0084043表达的影响:与感染NC shRNA慢病毒的黑色素瘤细胞比较,感染circ\_0084043 shRNA慢病毒的黑色素瘤细胞及其外泌体中circ\_0084043的表达水平均降低( $P<0.05$ )。见表2。

表2 感染NC shRNA慢病毒和circ\_0084043 shRNA慢病毒的黑色素瘤细胞及其外泌体中circ\_0084043表达的比较

感染慢病毒种类	黑色素瘤细胞中	
	circ_0084043的表达	circ_0084043的表达
NC shRNA慢病毒 (n=5)	1.00 $\pm$ 0.08	1.00 $\pm$ 0.11
circ_0084043 shRNA慢病毒 (n=5)	0.45 $\pm$ 0.05	0.57 $\pm$ 0.07
t值	13.036	7.374
P值	<0.001	<0.001

2.4 感染不同shRNA慢病毒的黑色素瘤细胞来源外泌体对LECs增殖的影响:NC shRNA外泌体组LECs 24 h、48 h、72 h的A450水平高于对照组( $P<0.05$ ), circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs 24 h、48 h、72 h的A450水平低于NC shRNA外泌体组( $P<0.05$ )。见表3。

表3 三组不同时间点LECs增殖的比较

组别	24 h	48 h	72 h
对照组 (n=5)	0.67 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.12
NC shRNA外泌体组 (n=5)	0.96 $\pm$ 0.12*	1.07 $\pm$ 0.13*	1.25 $\pm$ 0.15*
circ_0084043 shRNA外泌体组 (n=5)	0.78 $\pm$ 0.09*	0.93 $\pm$ 0.11*	1.05 $\pm$ 0.11*

注:\*表示与对照组比较, $P<0.05$ ;#表示与NC shRNA外泌体组比较, $P<0.05$ 。

2.5 感染不同shRNA慢病毒的黑素瘤细胞来源外泌体对LECs迁移的影响：对照组、NC shRNA外泌体组、circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs迁移的结晶紫染色见图3，平均迁移数目分别为(22.61±3.61)、(186.57±24.27)和(59.68±7.71)。NC shRNA外泌体组LECs的迁移数目高于对照组( $P<0.05$ )，circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs的迁移数目低于NC shRNA外泌体组( $P<0.05$ )。见图3。

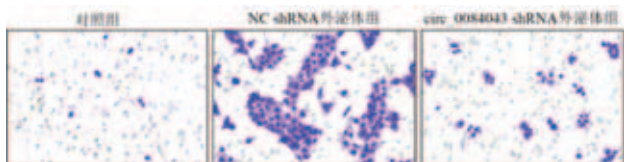


图3 三组LECs的迁移情况(结晶紫染色)

2.6 感染不同shRNA慢病毒的黑素瘤细胞来源外泌体对LECs成管的影响：对照组、NC shRNA外泌体组、circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs成管情况见图3，平均分支点数分别为(16.58±2.31)、(68.69±8.24)、(34.42±5.69)。NC shRNA外泌体组LECs的分支点数高于对照组( $P<0.05$ )，circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs的分支点数低于NC shRNA外泌体组( $P<0.05$ )。见图4。



图4 三组LECs的成管情况

2.7 感染不同shRNA慢病毒的黑素瘤细胞来源外泌体对LECs中HIF-1 $\alpha$ /VEGF的影响：NC shRNA外泌体组LECs中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达水平高于对照组( $P<0.05$ )，circ\_0084043 shRNA外泌体组LECs中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达水平低于NC shRNA外泌体组( $P<0.05$ )。见图5、表4。

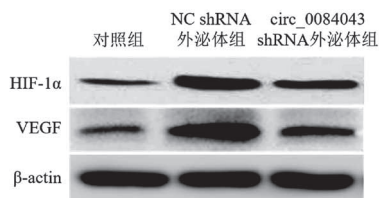


图5 三组LECs中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的蛋白表达

表4 三组LECs中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF表达的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	HIF-1 $\alpha$	VEGF
对照组 (n=5)	0.32±0.04	0.25±0.03
NC shRNA外泌体组 (n=5)	0.98±0.12*	1.06±0.11*
circ_0084043 shRNA外泌体组 (n=5)	0.46±0.06 <sup>‡</sup>	0.39±0.06 <sup>‡</sup>

注：\*表示与对照组比较， $P<0.05$ ；<sup>‡</sup>表示与NC shRNA外泌体组比较， $P<0.05$ 。

### 3 讨论

近些年，淋巴管新生在黑素瘤发生及发展中的作用受到越来越多关注，新生的淋巴管既为肿瘤病灶生长提供了充分的营养供给，也为肿瘤细胞的转移提供了路径。因此，抑制黑素瘤病灶内淋巴管新生有助于抑制肿瘤生长以及肿瘤经淋巴管转移<sup>[9-10]</sup>。淋巴管内皮细胞增殖、迁移并形成管样结构是淋巴管新生的生物学基础，关于黑素瘤发生发展中淋巴管新生的机制、淋巴管内皮细胞生物学功能的调控机制有待深入探索。

外泌体在恶性肿瘤的发生及发展中充当“信使”作用，能够包裹蛋白质、信使RNA、非编码RNA等分子并转运至效应细胞，改变效应细胞中的基因表达或信号通路激活状态，进而调控效应细胞的生物学行为、产生对应的生物学效应。在黑素瘤、结直肠癌、肝细胞癌等恶性肿瘤的血管新生和淋巴管新生中，癌细胞外泌体对血管内皮细胞、淋巴管内皮细胞的增殖、迁移及成管均具有促进作用<sup>[7,11-12]</sup>，提示癌细胞可能通过外泌体携带信号分子作用于内皮细胞、调控细胞的生物学行为并促进血管新生和淋巴管新生。结直肠癌相关的研究表明结直肠癌成纤维细胞外泌体通过携带circ\_0084043调控血管内皮细胞、促进血管新生。本文以circ\_0084043为分子靶点、对黑素瘤外泌体调控LECs的分子机制进行研究。

circ\_0084043是一种在黑素瘤中发挥促癌作用的环状RNA，黑素瘤组织及细胞中circ\_0084043均呈高表达状态，敲低circ\_0084043对黑素瘤细胞的增殖具有抑制作用、凋亡具有促进作用<sup>[13-14]</sup>，但circ\_0084043在黑素瘤中对淋巴管新生的作用尚不清楚。本研究对手术切除的黑素瘤组织样本进行检测，结果显示：与正常皮肤组织比较，黑素瘤组织中circ\_0084043的表达水平增加，这一结果与Wu S等<sup>[13]</sup>及Chen Z等<sup>[14]</sup>的研究结果相似。进一步检测mIVD并进行相关性分析可知：黑素瘤组织中circ\_0084043的表达水平与mIVD呈正相关，提示高表达的circ\_0084043可能在黑素瘤中促进淋巴管新生，所涉及的可能机制是黑素瘤细胞通过外泌体携带circ\_0084043至LECs、促进LECs形成新生淋巴管。

为验证上述分子机制的猜想，本研究通过circ\_0084043 shRNA慢病毒感染黑素瘤细胞的方式获取circ\_0084043表达被敲低的黑素瘤细胞外泌体，观察敲低circ\_0084043表达对黑素瘤细胞外泌体调控LECs增殖、迁移及成管效应的影响。首先，未敲低circ\_0084043的黑素瘤细胞外泌体作用于LECs显著促进增殖、迁移及淋巴管形成，表明外泌体在黑素瘤发生发展中参与淋巴管新生的调控。然后，敲低黑素瘤细胞circ\_0084043的表达并提取外泌体，circ\_0084043表达被敲低的外泌体促进LECs增殖、迁移及淋巴管形成的作用显著减弱，这一结果表明黑素瘤细胞外泌体对LECs的调控作用与携带circ\_0084043有关，进而提示在黑素瘤发生发展过程中黑素瘤细胞外泌体来

源的circ\_0084043参与LECs生物学行为的调控并促进淋巴管新生。

HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴在恶性肿瘤血管新生及淋巴管新生中发挥重要作用, HIF-1 $\alpha$ 能够感应相对缺氧的局部环境并调控VEGF的转录及表达, VEGF通过受体VEGFR-1和VEGFR-2促进血管内皮细胞形成新生血管、通过受体VEGFR-3促进淋巴管内皮细胞形成新生淋巴管<sup>[15-18]</sup>。黑色素瘤相关研究表明HIF-1 $\alpha$ 及VEGF表达增加与黑色素瘤病理进展、淋巴结转移及远处转移相关<sup>[19-20]</sup>。circ\_0084043相关研究表明结直肠癌成纤维细胞外泌体来源的circ\_0084043通过调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴促进血管内皮细胞形成新生血管。本研究对黑色素瘤细胞外泌体作用于LECs后HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴的变化进行检测, 结果显示: 未敲低circ\_0084043的黑色素瘤细胞外泌体显著增加LECs中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达, 敲低circ\_0084043的黑色素瘤细胞外泌体上述调控作用减弱。以上结果表明黑色素瘤细胞外泌体来源的circ\_0084043对LECs的影响与调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴有关。

综上所述, 黑色素瘤细胞外泌体通过携带circ\_0084043的方式作用于LECs, 进而促进LECs增殖、迁移及形成新生淋巴管; 黑色素瘤细胞来源的circ\_0084043上述促进作用与激活HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴有关。

#### [参考文献]

- [1]Yu L, Yan F, Qi J, et al. Burden of melanoma in China and its provinces from 1990 to 2021: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Front Public Health*, 2024, 9(12): 1486617.
- [2]Wu Z, Xia F, Lin R. Global burden of cancer and associated risk factors in 204 countries and territories, 1980-2021: A systematic analysis for the GBD 2021[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1):119.
- [3]Ju W, Cai H H, Zheng W, et al. Cross-talk between lymphangiogenesis and malignant melanoma cells: New opinions on tumour drainage and immunization (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(2):81.
- [4]García-Pérez O, Melgar-Vilaplana L, Sifaoui I, et al. Expression of angiogenic and lymphangiogenic genes in primary cutaneous melanoma: relationship with angiolymphatic invasion and disease-free survival[J]. *Melanoma Res*, 2023, 33(5):375-387.
- [5]Sheta M, Taha E A, Lu Y, et al. Extracellular vesicles: new classification and tumor immunosuppression[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(1):110.
- [6]Wang D, Zhang W, Zhang C, et al. Exosomal non-coding RNAs have a significant effect on tumor metastasis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 31(29):16-35.
- [7]Payervand N, Pakravan K, Razmara E, et al. Exosomal circ\_0084043 derived from colorectal cancer-associated fibroblasts promotes in vitro endothelial cell angiogenesis by regulating the miR-140-3p/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11):e31584.
- [8]CSCO黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(2):159-171.
- [9]Suresh R, Ziemys A, Holder A M. Dissecting the lymphatic system to predict melanoma metastasis[J]. *Front Oncol*, 2020, 27(10):576190.
- [10]Benyahia Z, Gaudy-Marqueste C, Berenguer-Daizé C, et al. Adrenomedullin secreted by melanoma cells promotes melanoma tumor growth through angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23):5909.
- [11]曹宸, 杨莹, 孙秋悦, 等. 细胞外泌体通过Prospero同源异形盒蛋白1调控肿瘤淋巴转移机制的研究[J]. *安徽医药*, 2023, 27(7):1331-1337.
- [12]孙玮螺, 刘素英, 李思锦, 等. miR-193b-3p过表达的HCT116外泌体对HUVEC增殖凋亡、迁移、血管形成影响及其与PAK4靶向关系[J]. *山东医药*, 2024, 64(24):13-18.
- [13]Wu S, Tang Y, Liu W. Circ\_0084043 promotes cell proliferation and glycolysis but blocks cell apoptosis in melanoma via circ\_0084043-miR-31-KLF3 axis[J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1):774-786.
- [14]Chen Z, Chen J, Wa Q, et al. Knockdown of circ\_0084043 suppresses the development of human melanoma cells through miR-429/tribbles homolog 2 axis and Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 15(243): 117323.
- [15]Yang L, Zhao R, Qiao P, et al. The novel oncogenic factor TET3 combines with AHR to promote thyroid cancer lymphangiogenesis via the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):206.
- [16]Hao S, Ji Y, Pan W, et al. Long non-coding RNA BANCR promotes pancreatic cancer lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by regulating the HIF-1 $\alpha$ /VEGF-C/VEGFR-3 pathway via miR-143-5p[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(4):101015.
- [17]Zhang P C, Liu X, Li M M, et al. AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 $\alpha$ /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172:113771.
- [18]Li Y, Zhang M Z, Zhang S J, et al. HIF-1 $\alpha$  inhibitor YC-1 suppresses triple-negative breast cancer growth and angiogenesis by targeting PIGF/VEGFR1-induced macrophage polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161:114423.
- [19]Kim J Y, Cho H, Yoo J, et al. HDAC8 deacetylates HIF-1 $\alpha$  and enhances its protein stability to promote tumor growth and migration in melanoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4):1123.
- [20]García-Pérez O, Melgar-Vilaplana L, Sifaoui I, et al. VEGFC gene expression is associated with tumor progression and disease-free survival in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):379.

[收稿日期]2025-02-24

本文引用格式: 赵旭明, 柴琴琴, 王世宁, 等. 黑色素瘤细胞外泌体来源的环状RNA circ\_0084043对淋巴管内皮细胞的调控作用及机制研究[J]. *中国美容医学*, 2026, 35(6):18-22.