

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.07.003

❖ 基础研究 ❖

miR-372 靶向 E2F 转录因子 5 抑制宫颈鳞状细胞癌 SiHa 细胞的恶性生物学行为

王冬苗¹, 税明才¹, 熊林¹, 李贤见²

(重庆市开州区人民医院, 1. 肿瘤科; 2. 检验科, 重庆 405400)

【摘要】目的: 探讨微小 RNA-372(miR-372)对宫颈鳞状细胞癌 SiHa 细胞恶性生物学行为的影响及其可能作用机制。**方法:** RT-qPCR 检测宫颈鳞状细胞癌组织及其癌旁组织中 miR-372 和 E2F 转录因子 5(E2F5)表达水平,构建 miR-372 过表达和低表达 SiHa 细胞系(miR-372、anti-miR-372),采用 MTT 法、流式细胞术、Transwell 法及 Western blot 分别检测细胞增殖、凋亡、侵袭情况及其相关蛋白水平。在线预测 miR-372 与 E2F5 靶向关系并进行双色荧光素酶实验验证,在 miR-372 过表达 SiHa 细胞系上调 E2F5,观察细胞增殖、凋亡和侵袭情况。**结果:** 癌组织中 miR-372 表达低于其癌旁组织($P < 0.05$),而 E2F5 表达高于其癌旁组织($P < 0.05$)。miR-372 过表达抑制细胞增殖、侵袭和核蛋白(Ki67)、增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞周期蛋白(cyclin A1)、细胞周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)、N-钙粘蛋白(N-cadherin)表达($P < 0.05$);上调细胞凋亡和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9(Caspase-9)、Caspase-3、B 淋巴细胞瘤 2 蛋白/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2/Bax)、E-钙粘蛋白(E-cadherin)表达($P < 0.05$)。miR-372 可靶向抑制 E2F5 表达,E2F5 过表达可缓解 miR-372 对 SiHa 细胞作用效果。**结论:** miR-372 过表达可抑制 SiHa 细胞增殖和侵袭、促进细胞凋亡,可能与靶向作用抑制 E2F5 表达有关。

【关键词】 宫颈鳞状癌细胞;miR-372;E2F 转录因子 5;细胞增殖;细胞凋亡;细胞侵袭药性

【中图分类号】 R737.33;R730.2 **【文献标志码】** A

miR-372 inhibiting malignant biological behaviors of cervical squamous cell carcinoma SiHa cells by targeting E2F transcription factor 5

WANG Dong-miao¹, SHUI Ming-cai¹, XIONG Lin¹, LI Xian-jian²

(1. Department of Oncology; 2. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects and possible action mechanism of microRNA-372 (miR-372) on the malignant biological behaviors of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) SiHa cells. **Methods:** The expression levels of miR-372 and E2F transcription factor 5 (E2F5) in CSCC tissues and para-carcinoma tissues were detected by RT-PCR. SiHa cell lines (miR-372, anti-miR-372) with overexpression and low-expression of miR-372 were constructed. The cells proliferation, apoptosis, invasion and levels of related proteins were detected by MTT, flow cytometry, Transwell and Western blot. The targeted relationship between miR-372 and E2F5 was predicted online, and which was verified by double-color luciferase assay. E2F5 was upregulated in SiHa cell lines with miR-372 overexpression to observe proliferation, apoptosis and invasion of cells. **Results:** The miR-372 expression in CSCC tissues was lower than that in para-carcinoma tissues ($P < 0.05$), while E2F5 expression was higher than that in para-carcinoma tissues ($P < 0.05$). Overexpression of miR-372 could inhibit cells proliferation, invasion and expressions of Ki67, PCNA, cyclin A1, CDK2 and N-cadherin proteins ($P < 0.05$), promote cells apoptosis and expressions of Caspase-9, Caspase-3, Bcl-2/Bax and E-cadherin proteins ($P < 0.05$). The miR-372 could inhibit E2F5 expression, and overexpression of E2F5 could alleviate the action effect of miR-372 on SiHa cells. **Conclusion:** The overexpression of miR-372 can inhibit the proliferation and invasion of SiHa cells, and promote their apoptosis, which may be related to inhibiting E2F5 expression.

【Key words】 Cervical squamous cell carcinoma; miR-372; E2F transcription factor 5; Cell proliferation; Apoptosis; Cell invasion

宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)约占宫颈癌的 80% ~ 85%, 发病与人乳头瘤病毒感染有关, 好发于 50 ~ 55 岁女性人群, 呈

年轻化趋势^[1-2]。我国每年死于宫颈癌的人群 ≥ 3 万, 且 CSCC 早期症状不明显, 随着病情进展至晚期, 肿瘤侵犯病灶周围组织或远处转移, 严重威胁女

基金项目: 重庆市开州科技指导计划项目(20191503)

作者简介: 王冬苗(1976 -), 男, 副主任医师。E-mail: wdmm965@163.com

通讯作者: 税明才。E-mail: 1203687196@qq.com

性生命安全^[3-4]。微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)是具有调节功能的内源性非编码小分子RNA,可参与宫颈癌组织细胞增殖、凋亡及侵袭、迁移等过程,是宫颈癌诊断、治疗靶标以及预后和疗效评估的新指标之一^[5-6]。miR-372位于染色体19q13.42,参与人类多种恶性肿瘤恶性行为,在肿瘤发生、进展过程中表现出致癌或抑癌作用^[7]。miR-372可通过调节细胞周期相关蛋白激酶活性,控制肿瘤细胞生长、细胞周期运行,促进胃癌和脑胶质瘤发生和进展^[8]。miR-372在肾癌、乳腺癌组织及其细胞系中表达量降低,其表达量升高可促进肿瘤细胞凋亡,在不同类型肿瘤发生、进展过程中发挥关键作用^[9],但miR-372在CSCC方面的相关研究报道较少。因此,本研究拟探讨miR-372对CSCC细胞SiHa细胞系恶性生物学行为的影响及其可能作用的靶标。

1 材料与与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年6月重庆市开州区人民医院收治的63例行根治术治疗并经病理学确诊为CSCC患者作为研究对象。纳入标准:(1)术前未进行放、化疗;(2)自愿签署知情同意书;(3)年龄42~63岁。采集手术切除的癌变组织及其癌旁组织(距离癌组织5cm)。本研究经医院伦理委员会通过批准。

1.2 材料及仪器

1.2.1 细胞材料 人源性SiHa细胞株(上海信裕生物科技有限公司)。

1.2.2 试剂 miR-372 mimic、NC-miR、miR-372 inhibitors、NC-anti-miR(广州威佳科技有限公司),Lipofectamine[®]2000(美国Invitrogen公司),pcDNA-E2F5质粒载体和其阴性对照(上海雅吉生物科技有限公司),MTT Kit(Sigma-Aldrich),兔多抗细胞增殖相关核蛋白(nuclear associated antigen,Ki67)与鼠多抗增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)抗体(武汉菲恩生物科技有限公司),双荧光素酶试剂盒(武汉纯度生物科技有限公司),ECL Kit(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司),RNAprep pure细胞试剂盒与Reverse Transcriptase Kit(天根生化科技北京有限公司),2×HSYBR qPCR Mix(北京庄盟国际生物基因科技有限公司),流式细胞凋亡检测试剂盒(上海嵘威达实业有限公司),兔多抗细胞周期蛋白A1(Cyclin A1)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(Cyclin-dependent kinase 2,CDK2)、N-钙粘蛋白(N-cadherin)、E-钙粘蛋白(E-cadherin)和兔抗人

含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶9(Caspase-9)、兔多抗Caspase-3、兔多抗B淋巴细胞瘤2蛋白(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)、兔多抗Bcl-2相关X蛋白(Bax)抗体(武汉益普生物科技有限公司)。

1.2.3 仪器 冷冻离心机(德国Eppendorf公司),荧光定量PCR仪(德国Jena公司)。

1.3 方法

1.3.1 miR-372靶基因预测 TargetScan/TargetScanS在线预测显示E2F5为miR-372的靶基因之一。

1.3.2 细胞培养和转染 SiHa细胞株采用含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养(37℃、5%CO₂),第3代细胞用于后续实验。细胞转染前24h, SiHa细胞接种至6孔板(3×10⁵/孔),采取无血清培养基培养过夜,待SiHa细胞汇合度>50%,按照Lipofectamine[®]2000试剂盒说明将miR-372 mimic(5'-AAGCUGGAUCAGUCAGUCAGUCAGUCAGUCAGUCU-3')、NC-miR(5'-UCCUCCGAACGUGUCACGUTT-3')、miR-372 inhibitors(5'-ACGCUCAGUCAGUCAGUCAGUCAGUCUU-3')、NC-anti-miR(5'-CAGUACUUUGUGUAGUACAA-3')分别转染至SiHa细胞,并分别记为miR-372组、NC-miR组、anti-miR-372组和anti-miR组,继续培养48h,然后收集各组细胞用RT-PCR检测miR-372表达水平。明确各细胞系转染成功后,参照文献^[10]将E2F5过表达质粒(pc-E2F5)、(5'-GAGGUACCAUCCAGAAATT-3')及阴性对照(5'-UAAAAGUUGUAGUCAUCUGTT-3')分别转染miR-372 SiHa细胞系,并分别记为miR-372+E2F5组、miR-372+pc组,RT-qPCR检测E2F5表达水平。

1.3.3 miR-372、E2F5表达检测 提取组织样本和细胞总RNA并逆转录生成cDNA用于RT-qPCR扩增模板,PCR扩增条件为:95℃3min,95℃12s,40个循环,62℃1min。miR-372,前引物5'-ACACTCCAGCTGGGAAAGTGCTGCGACATTT-3',后引物5'-GTGCAGG GTCCGAGGTT-3',产物157bp;E2F5,前引物5'-CACCTTCTGGTACACAACCTGG-3',后引物5'-GGGCTTAGATGAACCTCGACTC-3',产物128bp;U6,前引物5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3',后引物5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3',产物109bp;β-actin,前引物5'-AGCCATGTACGTACCCATCC-3',后引物5'-ACCCTCATAGAT CCCGCACAG-3',产物115bp;2^{-ΔΔCt}计算出miR-372、E2F5相对表达量。

1.3.4 荧光素酶活性试验 软件预测在E2F5 3'-UTR与miR-372存在结合位点,并合成该位点及其突变体的DNA片段(E2F5 wt、E2F5 mut),克隆至双荧光素酶启动子载体pGL3,将miR-372 mimic共转染至SiHa细胞,孵育48h,依据试剂盒操作说明比

较各组细胞荧光素值变化。

1.3.5 MTT 检测细胞活性 将转染成功 SiHa 细胞调整密度至 3×10^4 个/mL,以 200 μ L/孔接种于 96 孔板,培养 48 h 后,加入 MTT 溶液反应 4 h,于 570 nm 波长检测吸光值,细胞存活率 = (转染组吸光值/阴性对照组吸光值) $\times 100\%$ 。

1.3.6 流式细胞术检测细胞凋亡 将转染成功的 SiHa 细胞调整密度至 4×10^4 个/mL,以 400 μ L/孔接种于 6 孔板,培养 48 h 后经离心弃上清,重悬细胞后加 Annex-inV/FITC、PI 混合,室温避光孵育 15 min,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.3.7 Transwell 检测细胞侵袭 将 SiHa 细胞以 3×10^4 个/孔接种至上室(预先用无血清 Mateigel 胶包裹),下室注入含血清培养基,培养 24 h,棉签擦除未穿过膜的细胞,固定、1% 结晶紫染色,记录高倍镜观察 5 个不重叠视野中细胞数取其均值。

1.3.8 蛋白质印迹法检测蛋白表达 提取细胞总蛋白,经 SDS-PAGE 分离、转移至 PVDF 膜、室温密封 2 h,洗膜后,加兔多抗 Ki67、PCNA、Cyclin A1、CDK2、N-cadherin、E-cadherin、Caspase-3、Bcl-2、Bax 抗体和兔抗人 Caspase-9 抗体(1:500)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,将膜与辣根过氧化物酶(horse radish peroxidase,HRP)偶联的抗小鼠/兔 IgG 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,显色、曝光、定影。

1.4 统计学分析

采用了 SPSS 21.0 及 GraphPad Prism 5.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组

间比较符合正态分布的计量资料使用成组 t 检验,偏态分布的计量资料采用 Mann-Whitney 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CSCC 癌组织及其癌旁组织中 miR-372 和 E2F5 表达水平比较

宫颈鳞状细胞癌组织中 miR-372 表达水平低于其癌旁组织 ($P < 0.05$);E2F5 表达水平高于其癌旁组织 ($P < 0.05$)。见图 1。

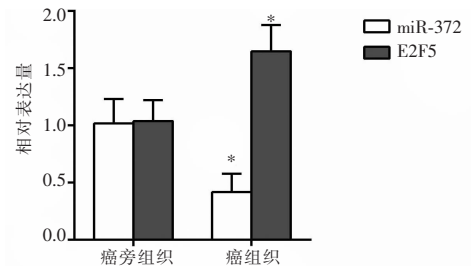


图 1 癌组织及其癌旁组织中 miR-372 和 E2F5 表达水平比较

* $P < 0.05$,与同基因癌旁组织比较。

2.2 miR-372 过表达对 SiHa 细胞增殖的影响

miR-372 SiHa 细胞活性和 Ki67、PCNA、cyclin A1、CDK2 蛋白水平均低于 NC-miR 组 ($P < 0.05$), anti-miR-372 组细胞增殖率及 Ki67、PCNA、cyclin A1、CDK2 蛋白水平高于 NC-anti-miR 组 ($P < 0.05$)。见图 2。

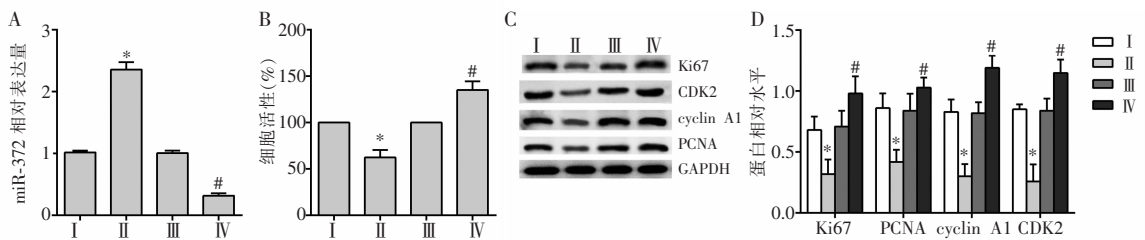


图 2 miR-372 过表达对 SiHa 细胞增殖的影响

A. miR-372 转染细胞 RT-qPCR 验证;B. 各组细胞 MTT 检测结果;C. 各组细胞 Ki67、PCNA、cyclin A1、CDK2 蛋白凝胶成像结果;D. 各组细胞 Ki67、PCNA、cyclin A1、CDK2 蛋白相对表达水平统计结果。I. NC-miR 组;II. miR-372 组;III. NC-anti-miR 组;IV. anti-miR-372 组。* $P < 0.05$,与 NC-miR 组比较;# $P < 0.05$,与 NC-anti-miR 组比较。

2.3 miR-372 过表达对 SiHa 细胞凋亡的影响

miR-372 组细胞凋亡率和 Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2/Bax 蛋白水平高于 NC-miR 组 ($P < 0.05$);anti-miR-372 组细胞凋亡率和 Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2/Bax 蛋白水平低于 NC-anti-miR 组 ($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 miR-372 过表达对 SiHa 细胞侵袭的影响

miR-372 组细胞侵袭数目和 N-cadherin 蛋白水平低于 NC-miR 组 ($P < 0.05$);E-cadherin 蛋白水平

高于 NC-miR 组 ($P < 0.05$)。anti-miR-372 SiHa 细胞侵袭数目和 N-cadherin 蛋白水平高于 NC-anti-miR 组 ($P < 0.05$);E-cadherin 蛋白水平低于 NC-anti-miR 组 ($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 miR-372 与 E2F5 靶向关系确定

miR-372 组细胞的 E2F5 相对表达水平低于 NC-miR 组 ($P < 0.05$),而 anti-miR-372 组细胞的 E2F5 相对表达水平高于 NC-anti-miR 组 ($P < 0.05$)。TargetScan/TargetScanS 在线预测筛选结果

显示 E2F5 3'-UTR 存在与 miR-372 结合位点, 双色荧光素酶活性 E2F5 wt/miR-372 mimic SiHa 细胞的荧光素酶活性信号降低 ($P < 0.05$)。见图 5。

在 miR-372 组细胞基础上过表达 E2F5 并检测细胞生物学行为, 发现 miR-372 + E2F5 SiHa 细胞增

殖率、细胞侵袭数目和 cyclin A1、CDK2、N-cadherin 蛋白水平均高于 miR-372 + pc 组 ($P < 0.05$); 细胞凋亡率和 Caspase-3、E-cadherin 蛋白水平均低于 miR-372 + pc 组 ($P < 0.05$)。见图 6。

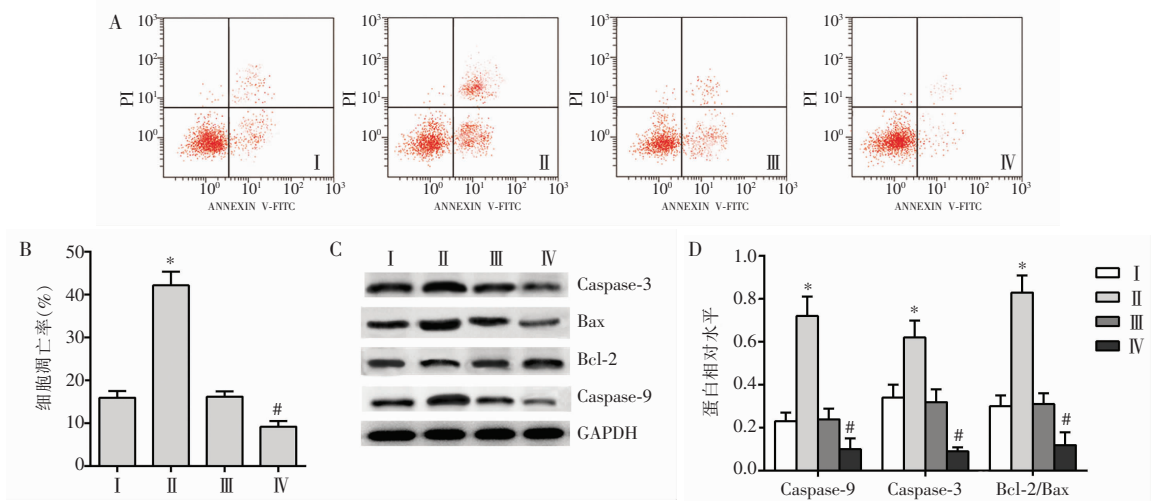


图3 miR-372 过表达对 SiHa 细胞凋亡的影响

A. 各组流式术细胞检测结果; B. 各组细胞凋亡率统计结果; C. Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白凝胶成像结果; D. Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达水平。I. NC-miR 组; II. miR-372 组; III. NC-anti-miR 组; IV. anti-miR-372 组。* $P < 0.05$, 与 NC-miR 组比较; # $P < 0.05$, 与 NC-anti-miR 组比较。

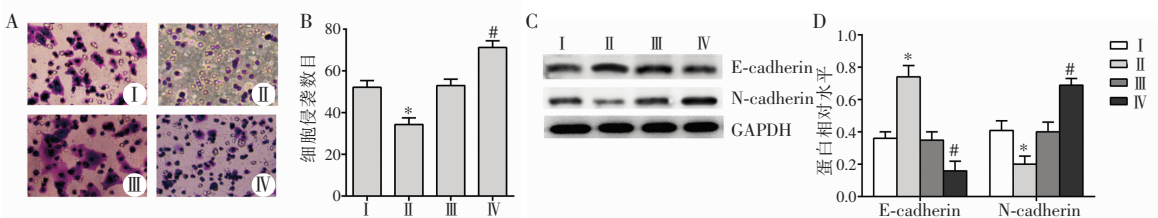


图4 miR-372 过表达对 SiHa 细胞侵袭的影响

A. 各组细胞 Transwell 检测结果 (400 \times); B. 各组细胞细胞侵袭数目统计结果; C. N-cadherin、E-cadherin 蛋白凝胶成像结果; D. C 图中蛋白相对水平统计结果。I. NC-miR 组; II. miR-372 组; III. NC-anti-miR 组; IV. anti-miR-372 组。* $P < 0.05$, 与 NC-miR 组比较; # $P < 0.05$, 与 NC-anti-miR 组比较。

3 讨论

miRNA 可通过与靶基因的 mRNA 的 3'-UTR 进行不完全互补配对结合, 在转录水平调节其相关靶基因翻译水平, 参与细胞生长、凋亡、侵袭等生理活动^[11]。既往研究^[12]发现已有 195 种 miRNA 在宫颈癌中高表达, 呈低表达趋势则有 96 种。miR-372 在卵巢癌组织中的表达水平明显低于正常卵巢组织和良性肿瘤组织, 在抑制卵巢癌组织细胞生长过程中占据重要作用^[13]。本研究显示, 宫颈鳞状癌组织 miR-372 表达下调, 而 E2F5 表达呈上升趋势, 因此 miR-372 可能在宫颈鳞状癌生长过程中发挥调节作用。

宫颈鳞状癌细胞生长过程与细胞增殖密切相

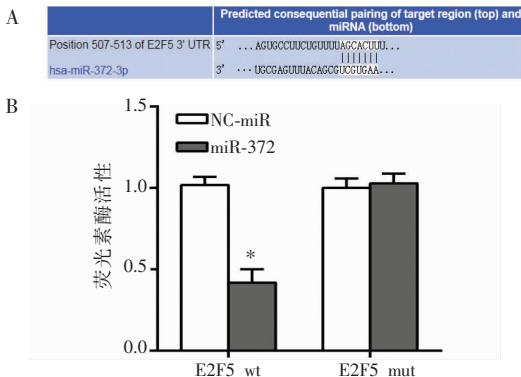


图5 miR-372 与 E2F5 靶向关系确定

A. miR-372 与 E2F5 靶向关系预测; B. 双色荧光素酶活性信号检测统计结果。* $P < 0.05$, 与 NC-miR 组比较。

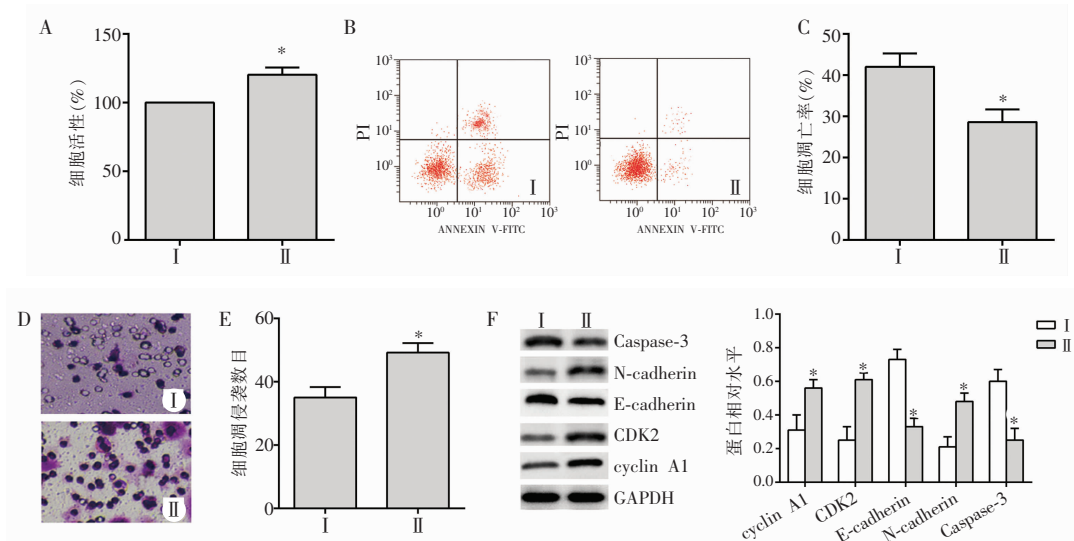


图6 细胞增殖、凋亡和侵袭结果比较

A. 各组细胞 MMT 检测结果;B. 流式细胞术检测结果;C. 细胞凋亡率统计结果;D. 各组细胞 Transwell 检测结果 (400 \times);E. 各组细胞侵袭数目检测结果;F. cyclin A1、CDK2、N-cadherin、Caspase-3、E-cadherin 蛋白表达。I. miR-372+pc 组;II. miR-372+E2F5 组。* $P < 0.05$, 与 miR-372+pc 组比较。

关,PCNA 本质为 DNA 聚合酶 δ 辅助蛋白,对细胞增殖过程中的 DNA 复制有促进作用^[14],还参与 DNA 复制所需的聚合酶合成,调节细胞分裂周期从 G1 期进入 S 期,其表达水平高低直接影响细胞的增殖速度^[15]。Ki-67 表达水平异常与恶性肿瘤细胞增殖、分化和转移关系密切^[16]。Cyclin A1 能与 CDK2 组成复合体促进细胞周期 S 期、G2/M 期运转通畅,整合参与细胞生长过程中的多个信号通路。本研究通过构建转染细胞系发现 miR-372 过表达可降低细胞增殖和 Ki67、PCNA、Cyclin A1、CDK2 蛋白表达,miR-372 低表达细胞呈相反趋势,说明 miR-372 过表达可以抑制 SiHa 细胞增殖,可能与影响细胞周期相关蛋白水平表达有关。

肿瘤细胞的恶性行为除细胞增殖失控外,还伴有恶性细胞侵袭病灶周围组织和细胞凋亡情况减弱。细胞凋亡信号刺激可促使 Caspase 家族成员活化状态与非活化状态发生改变,经 Caspase-3 蛋白诱导细胞凋亡。Bcl-2 和 Bax 可以通过改变线粒体膜的通透性,调节细胞凋亡情况^[17]。E-Cadherin、N-Cadherin 是上皮-间质转化过程的标志物,上皮-间质转化可促进肿瘤细胞发生转移、浸润。本研究中,miR-372 过表达可提高 SiHa 细胞系的细胞凋亡率和 Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2/Bax、E-cadherin 蛋白水平,降低细胞侵袭数目和 N-cadherin 蛋白表达,miR-372 低表达对 SiHa 细胞系的上述指标的作用趋势完全相反,表明 miR-372 过表达可抑制 SiHa 细胞侵袭和促进细胞凋亡。

E2F 转录因子可通过调节 DNA 合成和增殖相关基因表达水平参与细胞周期运转,已有研究^[18]表

明 miR-372-3p 通过靶向作用 E2F9 调节肺鳞癌细胞的增殖和侵袭能力。本研究通过生物信息软件对 miR-372 预测分析发现 miR-372 可以与 E2F5 的 3'-UTR 的某些位点结合,证实 E2F5 是 miR-372 的靶基因,并且通过双色荧光素酶活性试验得到证实。本研究还显示,在 miR-372 过表达 SiHa 细胞系基础上提高 E2F5 表达量可以减弱 miR-372 过表达对 SiHa 细胞增殖和侵袭的抑制效果,降低 SiHa 细胞凋亡情况,并且还会影响 miR-372 过表达对 SiHa 细胞系中 cyclin A1、CDK2、N-cadherin、Caspase-3、E-cadherin 蛋白表达,说明 miR-372 可能通过靶向作用 E2F5 抑制 SiHa 细胞的恶性生物学行为。

综上,miR-372 过表达可抑制 SiHa 细胞增殖和侵袭、促进细胞凋亡,可能与靶向作用抑制 E2F5 表达有关,但关于其中具体作用机制还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Stefanicka P, Gnojckakova N, Kurinec F, *et al.* Incidence and clinical predictors of cystic squamous cell carcinoma metastases in lateral cervical cysts [J]. *The Journal of Laryngology and Otology*, 2019, 133(5): 430-435.
- [2] Baik SH, Seo JW, Kim JH, *et al.* Prognostic value of cervical nodal necrosis observed in preoperative CT and MRI of patients with tongue squamous cell carcinoma and cervical node metastases: a retrospective study [J]. *AJR American Journal of Roentgenology*, 2019, 213(2): 437-443.
- [3] 张仲华,刘晨晔,任会叶,等. 2003—2018 年间中国女性宫颈癌发病与死亡趋势研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(1): 14-20.
- [4] 张红,胡晓霞,洛若愚,等. 卵泡抑素样蛋白 1 与宫颈癌高危型

- HPV 感染关联性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(10): 675-681.
- [5] 林元, 邓森灵, 符春丽, 等. 血清 miR-92a 及 miR-224 表达水平预测宫颈癌患者预后价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(20): 1651-1656.
- [6] 张英, 马瑞霞, 董学彩, 等. miR-191 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(10): 1126-1130.
- [7] Yasukawa K, Kinoshita D, Yaku K, *et al.* The microRNAs miR-302b and miR-372 regulate mitochondrial metabolism via the SLC25A12 transporter, which controls MAVS-mediated antiviral innate immunity[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(2): 444-457.
- [8] Wang LQ, Yu P, Li B, *et al.* miR-372 and miR-373 enhance the stemness of colorectal cancer cells by repressing differentiation signaling pathways[J]. *Molecular Oncology*, 2018, 12(11): 1949-1964.
- [9] Cheng X, Chen J, Huang Z. miR-372 promotes breast cancer cell proliferation by directly targeting LATS2[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(3): 2812-2817.
- [10] Sun J, Li H, Huo Q, *et al.* The transcription factor FOXN3 inhibits cell proliferation by downregulating E2F5 expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43534-43545.
- [11] 孙颂赞, 黄海溶, 龙文芳, 等. microRNA 多态与肺癌遗传易感性关联 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(15): 1129-1135.
- [12] Liu G, Tian J, Zuo C, *et al.* Epidemiological evidence for associations between variants in microRNA or biosynthesis genes and lung cancer risk[J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9(5): 1937-1950.
- [13] Guan X, Zong ZH, Chen S, *et al.* The role of miR-372 in ovarian carcinoma cell proliferation[J]. *Gene*, 2017, 624: 14-20.
- [14] 陶正贵, 杜静虎, 田葵, 等. miR-520f-3p 靶向 MCL1 抑制结肠癌细胞生长及移植瘤发生[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3526-3532.
- [15] 王俐杰, 江宁, 马建华, 等. 抑癌基因 MHP 对人鼻咽癌 CNE-1 细胞增殖与凋亡影响研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(9): 678-685.
- [16] 崔永佳, 张丽华, 王铭, 等. 子宫颈胃型腺癌 11 例临床病理特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(11): 1375-1377.
- [17] 谢九冰, 杨杉杉, 陈喜月, 等. miR-135a-5p 通过调控 Bel-2/Bax 通路对青光视网膜神经节细胞凋亡的作用机制[J]. 重庆医学, 2022, 51(8): 1290-1296.
- [18] Wang Q, Liu S, Zhao X, *et al.* miR-372-3p promotes cell growth and metastasis by targeting FGF9 in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Medicine*, 2017, 6(6): 1323-1330.
- (收稿日期: 2023-03-06 修回日期: 2023-04-29)

(上接第 876 页)

- [9] Zhang F, Cheng R, Li P, *et al.* Hsa_circ_0010235 functions as an oncogenic drive in non-small cell lung cancer by modulating miR-433-3p/TIPRL axis[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 1-14.
- [10] Sun C, Zhang S, Liu C, *et al.* Curcumin promoted miR-34a expression and suppressed proliferation of gastric cancer cells[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2019, 34(10): 634-641.
- [11] Liu T, Chi H, Chen J, *et al.* Curcumin suppresses proliferation and in vitro invasion of human prostate cancer stem cells by ceRNA effect of miR-145 and lncRNA-ROR[J]. *Gene*, 2017, 631: 29-38.
- [12] Feng Y, Wang W, Liu C. Effect of Solanum lyratum polysaccharide on malignant behaviors of lung cancer cells by regulating the Circ_UHRF1/miR-513b-5p axis[J]. *Cellular and Molecular Biology*, 2022, 67(6): 191-199.
- [13] Liang H, Liu Y, Fu L, *et al.* Berberine inhibits the development of endometrial cancer through circ_ZNF608/miR-377-3p/COX2 axis[J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(7): 485-495.
- [14] Liu X, Zhao P, Wang X, *et al.* Celastrol mediates autophagy and apoptosis via the ROS/JNK and Akt/mTOR signaling pathways in glioma cells[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*: CR, 2019, 38(1): 184.
- [15] Zhang X, Qin Y, Pan Z, *et al.* Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 302-312.
- [16] Reno TA, Kim JY, Raz DJ. Triptolide inhibits lung cancer cell migration, invasion, and metastasis[J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2015, 100(5): 1817-1825.
- [17] Liang ZZ, Guo C, Zou MM, *et al.* circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in human lung cancer: an update[J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20(1): 173-183.
- [18] Yu Y, Xing Y, Zhang Q, *et al.* Soy isoflavone genistein inhibits hsa_circ_0031250/miR-873-5p/FOXO1 axis to suppress non-small-cell lung cancer progression[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1): 92-107.
- [19] Tian F, Yu CT, Ye WD, *et al.* Cinnamaldehyde induces cell apoptosis mediated by a novel circular RNA hsa_circ_0043256 in non-small cell lung cancer[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 493(3): 1260-1266.
- [20] Zhao J, Yan W, Huang W, *et al.* Circ_0010235 facilitates lung cancer development and immune escape by regulating miR-636/PDL1 axis[J]. *Thoracic Cancer*, 2022, 13(7): 965-976.
- [21] Zhu Y, Ma C, Lv A, *et al.* Circular RNA circ_0010235 sponges miR-338-3p to play oncogenic role in proliferation, migration and invasion of non-small-cell lung cancer cells through modulating KIF2A[J]. *Annals of Medicine*, 2021, 53(1): 693-706.
- (收稿日期: 2022-10-05 修回日期: 2023-01-01)