

circ_0001461/ miR-145-5p/ TFRC 在宫颈癌患者中 调控铁死亡及其预后价值*

马晓蓉 谢 群 郭 静 万 莉**

新疆医科大学附属中医医院 新疆维吾尔自治区中医药研究院, 乌鲁木齐 830000

[摘要] 目的 探索调控宫颈癌中铁死亡的环状核糖核酸 (circRNAs) 对开发新的治疗靶点的作用。方法 基于 GSE102686、TCGA、GSE9750 数据分析宫颈癌组和对照组之间的差异表达的 circRNAs (DEcircRNAs)、差异表达的微小核糖核酸 (DEmiRNAs) 和差异表达的信使核糖核酸 (DEmRNAs)。通过 Starbase 数据库预测与 DEmiRNAs 具有靶向调控关系的 circRNAs、mRNAs, 并与差异分析结果进行比较分析。对 mRNAs 进行富集分析以识别与细胞死亡 (细胞周期、凋亡和铁死亡) 相关的 mRNAs, 并构建相关竞争性内源性 RNAs (ceRNAs) 调控网络。通过单因素 Cox 回归分析识别显著影响患者预后的 miRNAs 和 mRNAs。收集 12 例宫颈癌患者的宫颈癌组织及远处对照宫颈组织样本, 利用定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR) 和蛋白免疫印记方法检测基因的表达, 并利用双荧光素酶报告检测基因的靶向结合。结果 宫颈癌和对照之间鉴定了 179 个 DEcircRNAs、93 个 DEmiRNAs 和 739 个 DEmRNAs, 并发现了 160 个 DEcircRNAs, 565 个 DEmRNAs 与 DEmiRNAs 有靶向关系。最终鉴定出 circ_0001461/ miR-145-5p/ 转铁蛋白受体 (TFRC) 的 ceRNAs 调控网络与铁死亡相关。circ_0001461、TFRC 在宫颈癌组织中显著上调 ($P < 0.05$), miR-145-5p 下调表达 ($P < 0.05$)。TFRC 蛋白在宫颈癌组织中显著上调表达 ($P < 0.05$)。此外, miR-145-5p 与 circ_0001461 和 TFRC 均具有靶向结合能力 ($P < 0.05$)。结论 circ_0001461/ miR-145-5p/ TFRC 的 ceRNAs 网络调节铁死亡, 并与宫颈癌患者的预后相关, 可为宫颈癌患者提供新的治疗方法。

[关键词] 宫颈癌; 竞争性内源性 RNA 网络; 总体生存; 铁死亡

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.03.012

circ_0001461/ miR-145-5p/ TFRC Regulation of Ferroptosis and the Prognostic Value in Cervical Cancer

Ma Xiaorong, Xie Qun, Guo Jing, Wan Li**

Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Uygur Autonomous
Region Institute, Urumqi 830000

** Corresponding author: Wan Li, email: wanli2029@163.com

[Abstract] **Objective** To explore circular RNAs (circRNAs) that regulate ferroptosis in cervical cancer, in the development of new therapeutic targets. **Methods** The differentially expressed circRNAs (DEcircRNAs), differentially expressed microRNAs (DEmiRNAs) and differentially expressed mRNAs (DEmRNAs) between cervical cancer and control groups were analyzed based on GSE102686, TCGA, GSE9750. circRNAs and mRNAs with targeted regulatory relationships with DEmiRNAs were predicted by the Starbase database and compared with differential analysis results. Enrichment analysis of mRNAs was performed to identify mRNAs associated with cell death (cell cycle, apoptosis, and iron death) and to construct relevant competitive endogenous RNAs (ceRNAs) regulatory networks. Univariate Cox regression analysis was performed to identify miRNAs and mRNAs that significantly affect patient outcomes. Cervical cancer tissues and distant control cervical tissue samples from 12 patients with cervical cancer were collected to detect gene expression using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot, and targeted binding of genes was detected using a dual-luciferase reporter. **Results** A total of 179 DEcircRNAs, 93 DEmiRNAs, and 739 DEmRNAs were identified between cervical cancer and controls, and 160 DEcircRNAs were found, and 565 DEmRNAs were targeted

* 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2019D01C182)

** 通讯作者: 万 莉, 电子邮箱 wanli2029@163.com

to DEmiRNAs. The ceRNAs regulatory network of circ_0001461/miR-145-5p/transferrin receptor (TFRC) was finally identified to be associated with ferroptosis. circ_0001461 and TFRC were significantly upregulated and miR-145-5p was downregulated in cervical cancer tissues ($P < 0.05$). The protein expression of TFRC in cervical cancer tissues was significantly upregulated ($P < 0.05$). In addition, miR-145-5p had target binding ability to both circ_0001461 and TFRC ($P < 0.05$). **Conclusion** The ceRNAs network of circ_0001461/miR-145-5p/TFRC regulates ferroptosis and is associated with the prognosis of patients with cervical cancer, which may provide novel therapeutic approaches for patients with cervical cancer.

[**Key words**] Cervical cancer; Competitive endogenous RNAs network; Overall survival; Ferroptosis

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤, 新增病例数和死亡人数均居癌症中的第四位^[1]。2020年, 全球约有60.4万宫颈癌新发病例和34.2万宫颈癌死亡病例, 因此宫颈癌对全球女性的生命健康已构成严重威胁, 导致宫颈癌的主要病因之一是高危型人乳头瘤病毒的持续感染^[2-3]。尽管多数国家进行了人乳头瘤病毒筛查以及预防性疫苗接种, 但宫颈癌仍然是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一^[4]。对于局部晚期宫颈癌患者, 子宫切除术、放疗、化疗和免疫疗法是主要的治疗手段, 尽管治疗效果较好, 但不良事件仍不可避免^[5]。

研究表明, 多种微小核糖核酸 (microRNA, miRNAs) 可能作为宫颈癌早期检测和预后的可靠生物标志物^[6]。已有研究评估了 miRNAs 作为预测宫颈癌转移和预后的生物标志物的效用^[7]。此外, 通过环状核糖核酸 (circular RNAs, circRNAs) 与信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNAs) 的相互作用, 形成竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNAs, ceRNAs) 的网络, 参与宫颈癌的发展^[8]。近年来, ceRNAs 网络在促进宫颈癌的发生、发展和预后方面发挥了重要的调节作用, 其可被靶向用于开发治疗剂或作为筛选的生物标志物^[9]。铁死亡是新发现的调节性细胞死亡、参与多种癌症的病理过程^[10-11]。此外, miRNAs 和 circRNAs 均参与铁死亡的调控机制^[12]。然而, 目前宫颈癌中关于铁死亡的调控机制的研究十分有限。

本研究基于宫颈癌患者的 circRNAs、miRNAs 和 mRNAs 表达数据, 构建 ceRNAs 调控网络, 探讨其在宫颈癌中对铁死亡的调控作用机制。

1 对象与方法

1.1 数据收集

GSE9750 数据集中包含了 33 例宫颈鳞状细胞癌样本和 24 例正常宫颈上皮细胞样本的 mRNAs 表达谱; GSE102686 数据集中包含了 5 例宫颈鳞状细胞癌组织和 5 例配对癌旁宫颈组织的 circRNAs 表达谱; TCGA 数据集中包含了 236 例宫颈鳞状细胞癌样本和 3 例相邻的正常样本的 miRNAs 表达谱。使用 R 语言 limma 包对宫颈癌和对照之间差异表达的 mRNAs (Differentially expressed mRNA, DEmRNAs)、差异表达的 circRNAs (Differentially ex-

pressed circRNAs, DEcircRNAs)、差异表达的 miRNAs (Differentially expressed miRNAs, DEmiRNAs) 进行鉴定。

1.2 生物信息学分析

使用 Starbase 数据库预测与 DEmiRNAs 具有靶向调控关系的 circRNAs、mRNAs。将预测结果分别与 DEcircRNAs、mRNAs 进行交集分析。使用 R 语言 ENRICH 包对交集的 mRNAs 进行 KEGG 富集分析鉴定出与铁死亡相关的 mRNAs。进而将交集的 circRNAs、铁死亡相关的 mRNAs 和 DEmiRNAs 构建为 ceRNAs 调控网络。

1.3 临床样本收集

收集 2021 年 6 月—2022 年 6 月期间在新疆医科大学附属中医医院就诊的 20 例宫颈癌患者的宫颈癌组织及远处对照宫颈组织样本。临床样本保存在液氮中用于定量逆转录聚合酶链反应 (Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR) 和蛋白免疫印迹 (Western Blot, WB) 实验。所有研究内容经新疆医科大学附属中医医院伦理委员会审查通过 (2019XE0155)。患者均知晓研究内容并签署知情同意书。

1.3.1 qRT-PCR qRT-PCR 用来检测 circRNAs、miRNAs 和 mRNAs 的表达。首先利用 Trizol (广州硕谱生物科技有限公司, 生产批号 22024565) 从组织样本中提取总 RNA; 再经 PrimeScript RT reagent Kit (成都福际生物技术有限公司, 生产批号 Z21011) 将 500 ng RNA 逆转录为 cDNA; 后使用 SYBR Green PCR Kit (成都福际生物技术有限公司, 生产批号 P221001) 进行 qRT-PCR。使用以下热循环条件: 95 °C 55 s; 95 °C 10 s, 57 °C 30 s, 40 个循环; 72 °C 10 s; 72 °C 10 min。以 GAPDH 作为 circRNAs 和 mRNAs 的内参基因, 以 U6 作为 miRNAs 的内参基因, 利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算相对表达, 引物序列见表 1。

1.3.2 WB 实验 使用含有蛋白酶抑制剂的放射免疫沉淀试验裂解缓冲液 (上海碧云天生物技术有限公司, 生产批号 0329422220614) 提取组织样本的总蛋白质, 并使用双辛可宁酸蛋白质分析试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 生产批号 MK222410) 测定蛋白质浓度。随后将 30 μ g 的蛋

白质通过十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离, 并转印到聚偏二氟乙烯膜 (Millipore 公司, 生产批号 0000261849) 上。在室温下, 将膜在 5% 脱脂牛奶中封闭 1 h, 并用抗转铁蛋白受体 (Transferrin receptor, TFRC) 抗体 (武汉爱博泰克生物科技有限公司, 生产批号 4000000582) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (Glyceraldehyde-3-phos-

phate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (武汉爱博泰克生物科技有限公司, 生产批号 3522122856) 在 4 °C 中孵育过夜, 然后与含辣根过氧化物酶缀合的二抗在室温下孵育 2 h。GAPDH 用作内参对照蛋白, 使用标准化学发光试剂盒 (广州硕谱生物科技有限公司, 生产批号 22005761) 检测蛋白质条带, 并使用 Image J 软件对蛋白质条带进行量化分析。

表 1 qRT-PCR 引物

Tab. 1 Primers in qRT-PCR

基因	方向	序列	大小
circ_0001461	F	5' - AGACCAACATTAATCTTGTG - 3'	102 bp
	R	5' - GCAAGCCTTTGTCTTAGCT - 3'	
miR-145-5p	F	5' - CTCACGGTCCAGTTTTCCCA - 3'	32 bp
	R	5' - ACCTCAAGAACAGTATTTCCAGG - 3'	
TFRC	F	5' - AGCAGTTGGCTGTTGTACCTCTCA - 3'	123 bp
	R	5' - CACTAGTGGCACCGTCCCTTGATC - 3'	
U6	F	5' - CTCGCTTCGGCAGCACA - 3'	68 bp
	R	5' - AACGCTTCACGAATTTGCGT - 3'	
GAPDH	F	5' - CCAGGTGGTCTCCTCTGA - 3'	108 bp
	R	5' - GCTGTAGCCAAATCGTTGT - 3'	

1.4 双荧光素酶测定

使用 PCR 扩增含有预测的 miR-145-5p 结合位点的 TFRC mRNA 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 和 circ_0001461 的 3'-UTR, 并将所得产物克隆到 pGL3 荧光素酶报告载体 (上海碧云天生物技术有限公司, 生产批号 041229370420) 的萤火虫荧光素酶基因的下游, 构建野生型 (Wild type, WT) 载体。同时, 使用 QuickChange 定点突变试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 生产批号 02261210817) 通过 PCR 诱变产生 TFRC 3'-UTR 和 circ_0001461 3'-UTR 中 miR-145-5p 结合位点的突变, 构建突变型 (Mutant type, MUT) 载体。然后, 将 HeLa 宫颈癌细胞 (武汉普诺赛生命科技有限公司) 接种到 24 孔板中, 使用 Lipofectamine 2000 (Polyplus 公司, 生产批号 0000000806) 分别将含有 TFRC 3'-UTR (WT 或 MUT) 和 circ_0001461 3'-UTR (WT 或 MUT) 载体与 miR-145-5p 模拟物 (mimic) 和 mimic NC (30 nM) 共转染。转染 2 d 后, 使用双荧光素酶报告基因测定法测定荧光素酶活性。

1.5 统计学方法

生物信息学分析使用 R 软件 (3.6.0 版) 进行统计分析, 数据使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 配对 *t* 检验用于配对样本的比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。差异表达的 circRNAs、mRNAs 中 $|\log_2FC| > 1$ 且 $P <$

0.05 为差异有统计学意义; 差异表达的 miRNAs 中 $|\log_2FC| > 2$ 且 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 对 ceRNAs 网络内的 mRNAs 和 miRNAs 进行单因素 Cox 回归分析识别显著影响患者预后的基因, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鉴定差异表达基因

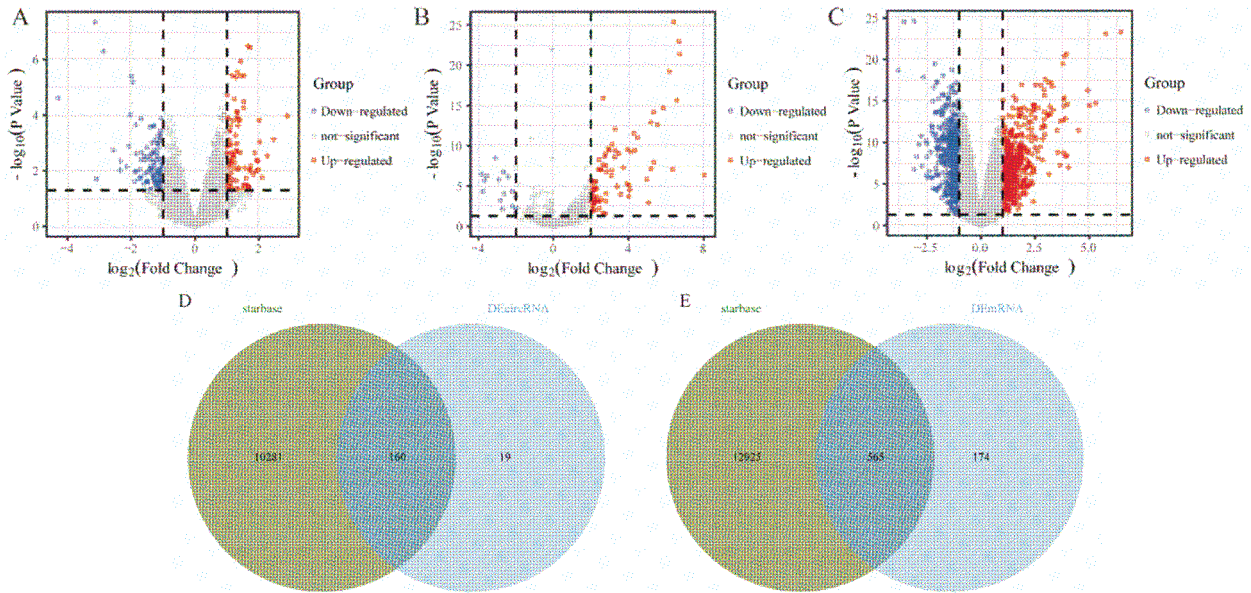
通过差异分析在宫颈癌和对照之间鉴定了 179 个 DEcircRNAs, 见图 1A; 93 个 DEmiRNAs, 见图 1B; 739 个 DEmRNAs, 见图 1C。在 Starbase 数据库中预测与 DEmiRNAs 有靶向调控关系的 circRNAs 和 mRNAs。通过交集分析发现了 160 个 DEcircRNAs 与 DEmiRNAs 有靶向关系, 见图 1D; 565 个 DEmRNAs 与 DEmiRNAs 有靶向关系, 见图 1E。

2.2 构建铁死亡相关的 ceRNAs 网络

对 565 个交集 mRNAs 进行富集分析以鉴定参与细胞死亡 (细胞周期、凋亡和铁死亡) 的 mRNAs, 见图 2A。进一步对这些 mRNA 构建调控网络, 见图 2B。其中, circ_0001704 (下调)/miR-141-3p (上调)/JUN (下调); circ_0001704/miR-200a-3p (上调)/JUN (下调); circ_0001461 (上调)/miR-145-5p (下调)/TFRC (上调) 的表达方向符合 ceRNAs 的调控机制。Cox 回归分析结果显示, TFRC、JUN、PIK3R3 显著影响宫颈癌患者的预后, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2C; miR-145-5p、miR-345-5p

显著影响宫颈癌患者的预后, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2D。富集分析结果中 TFRC 参与

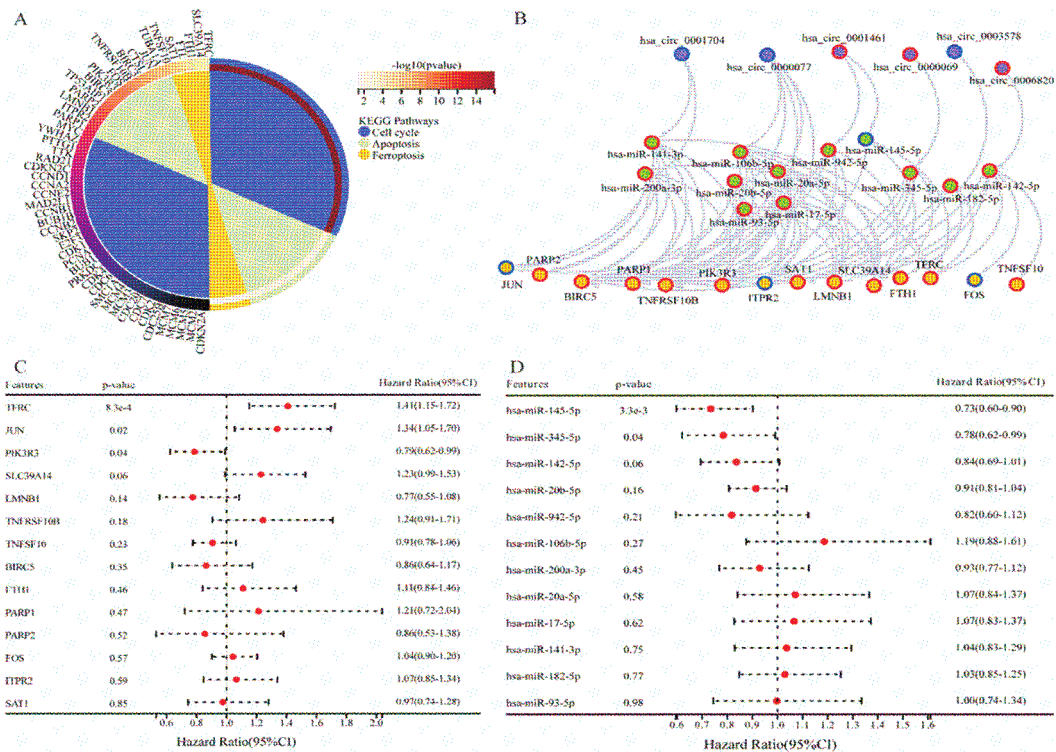
铁死亡, 因此, circ_0001461/ miR-145-5p/ TFRC 被鉴定为关键的铁死亡相关 ceRNAs 网络。



注: A. DEcircRNAs 的火山图; B. DEMiRNAs 的火山图; C. DEMRNAs 的火山图; D. 靶向调控 DEMiRNAs 的 circRNAs 和 DEcircRNAs 的交集; E. DEMiRNAs 调控的 mRNA 和 DEMRNAs 的交集

图 1 宫颈癌患者和对照之间的差异表达基因

Fig. 1 Differentially expressed genes between cervical cancer and controls



注: A. 参与细胞死亡的交集 mRNAs; B. 参与细胞死亡的 mRNAs 的调控网络, 红色圈代表上调表达, 蓝色圈代表下调表达; C. 参与铁死亡的 mRNAs 的单因素 Cox 回归分析; D. 调控参与铁死亡的 DEMiRNAs 单因素 Cox 回归分析

图 2 鉴定关键 ceRNAs 网络

Fig. 2 Identification of the key ceRNAs network

2.3 分子实验验证

qRT-PCR实验结果显示与癌旁对照组织相比, circ_0001461、TFRC在宫颈癌组织中显著上调, 而 miR-145-5p 表达水平显著下调, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); WB实验结果显示, 与癌旁对照组织相比, TFRC在宫颈癌组织中显著上调, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图3和表2。

2.4 miR-145-5p 直接靶向 circ_0001461 和 TFRC 的表达

与 mimic NC 相比, miR-145-5p mimic 与 WT-circ_0001461 共转染显著降低了 HeLa 细胞中荧光素酶活性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在与 MUT-circ_0001461 共转染中无显著变化。与 mimic NC 相比, miR-145-5p mimic 与 WT-

TFRC 共转染显著降低了 HeLa 细胞中荧光素酶活性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在与 MUT-TFRC 共转染中无显著变化, 见表3。

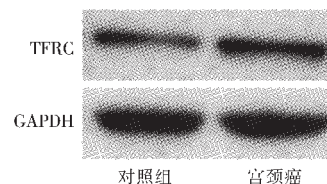


图3 WB实验检测宫颈癌和对照组织之间TFRC的表达

Fig. 3 The expression of TFRC between cervical cancer and control tissues was detected by WB

表2 基因在宫颈癌及癌旁对照组中的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Gene expression in cervical cancer and adjacent controls ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RNA 水平			蛋白水平
		circ_0001461	miR-145-5p	TFRC	TFRC
癌旁对照	20	1.075 ± 0.091	1.025 ± 0.049	1.014 ± 0.028	1.000 ± 0.026
宫颈癌	20	1.299 ± 0.098	0.745 ± 0.075	1.119 ± 0.074	1.212 ± 0.023
t 值		6.418	4.884	4.689	42.723
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 双荧光素酶测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Dual luciferase assay results ($\bar{x} \pm s$)

组别	WT-circ_0001461	MUT-circ_0001461	WT-TFRC	MUT-TFRC
mimic NC	1.000 ± 0.049	0.997 ± 0.044	1.000 ± 0.103	0.982 ± 0.064
miR-145-5p mimic	0.439 ± 0.042	0.990 ± 0.054	0.689 ± 0.076	1.003 ± 0.087
t 值	15.090	0.154	4.183	0.338
P 值	0.001	0.885	0.013	0.752

3 讨论

尽管近年来大量研究报告关注了癌症中铁死亡的过程, 但铁死亡在宫颈癌中的调控机制仍有待阐明, circRNAs 对宫颈癌中铁死亡的作用仍不明确。本研究发现了 circ_0001461 (circFAT1) 海绵 miR-145-5p 调控 TFRC 的表达, 以及参与宫颈癌铁死亡的作用机制。

转录组和生物信息学分析的数据显示, 大量 circRNAs 在肿瘤组织中异常表达, 并且失调的 circRNAs 在肿瘤进展中起关键作用^[13-14]。本研究结果显示 circ_0001461 在宫颈癌组织中的表达高于癌旁健康组织。circ_0001461 在口腔鳞癌细胞系和肿瘤组织中均被证实为高表达, 敲除 circ_0001461 可抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 并抑制异种移植瘤的生长^[15]。circ_0001461 作为 miRNAs 的海绵靶向调节基因表达促进骨肉瘤和甲状腺乳头

状癌的进展和转移^[16-17]。然而, 尚未有研究证实 circ_0001461 在宫颈癌中的潜在作用。

在宫颈癌中, 本研究结果证实了 miR-145-5p 的低表达。与之相似的是, Aftab 等^[18]发现在宫颈癌患者的尿液、血清、肿瘤活检和宫颈刮片中均检测到 miR-145-5p 的表达低于健康对照组, 并可作为宫颈癌早期检测的可靠生物标志物。miR-145-5p 在宫颈癌组织和细胞中下调, 其过表达抑制了 HeLa 细胞的迁移、侵袭和生存能力^[19]。本研究结果提示 miR-145-5p 是宫颈癌患者预后的保护因素。Chen 等^[20]研究显示在宫颈癌中过表达 miR-145-5p 与延长的患者生存期密切相关, 与本研究结果一致。

TFRC 是细胞铁吸收过程中不可或缺的铁转运蛋白, 其在肿瘤发生和发展过程中促进铁死亡^[21]。本研究结果显示 TFRC 在宫颈癌中高表达, Wang

等^[22]发现 TFRC 在宫颈癌中表达上调, 是患者预后的危险因素, 与本研究结果一致。

本研究通过双荧光素酶报告基因证实了 circ_0001461 和 miR-145-5p、miR-145-5p 和 TFRC 之间的靶向调控关系, 建立了与患者的预后显著相关的 circ_0001461/miR-145-5p/TFRC 调控网络。这些发现揭示了 circ_0001461/miR-145-5p/TFRC 调控铁死亡的关键功能, 为开发治疗此类疾病的新药提供了潜在的机会。

参考文献

- [1] He Z, Chen R, Hu S, et al. The value of HPV genotypes combined with clinical indicators in the classification of cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 776.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [3] Sun Q, Wang L, Zhang C, et al. Cervical cancer heterogeneity: a constant battle against viruses and drugs [J]. *Biomark Res*, 2022, 10 (1): 85.
- [4] Chakravarthy A, Reddin I, Henderson S, et al. Integrated analysis of cervical squamous cell carcinoma cohorts from three continents reveals conserved subtypes of prognostic significance [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 5818.
- [5] Lee JE, Chung Y, Rhee S, et al. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer [J]. *BMB Rep*, 2022, 55 (9): 429-438.
- [6] Choi PW, Liu TL, Wong CW, et al. The dysregulation of microRNAs in the development of cervical pre-cancer - an update [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13): 7126.
- [7] Kwon AY, Jeong JY, Park H, et al. MiR-22-3p and miR-30e-5p are associated with prognosis in cervical squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (10): 5623.
- [8] Basera A, Hull R, Demetriou D, et al. Competing endogenous RNA (ceRNA) networks and splicing switches in cervical cancer: HPV oncogenesis, clinical significance and therapeutic opportunities [J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (9): 1852.
- [9] Ma X, Zhang Q, Du J, et al. Integrated analysis of ceRNA regulatory network associated with tumor stage in cervical cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 618753.
- [10] You H, Wang L, Bu F, et al. Ferroptosis: shedding light on mechanisms and therapeutic opportunities in liver diseases [J]. *Cells*, 2022, 11 (20): 3301.
- [11] Bano I, Horky P, Abbas SQ, et al. Ferroptosis: a new road towards cancer management [J]. *Molecules*, 2022, 27 (7): 2129.
- [12] Zuo YB, Zhang YF, Zhang R, et al. Ferroptosis in cancer progression: role of noncoding RNAs [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (5): 1829-1843.
- [13] Li S, Teng S, Xu J, et al. Microarray is an efficient tool for circRNA profiling [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20 (4): 1420-1433.
- [14] Ou R, Lu S, Wang L, et al. Circular RNA circLMO1 suppresses cervical cancer growth and metastasis by triggering miR-4291/ACSL4-mediated ferroptosis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 858598.
- [15] Erfanparast L, Taghizadieh M, Shekarchi AA. Non-coding RNAs and oral cancer: small molecules with big functions [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 914593.
- [16] Gu H, Cheng X, Xu J, et al. Circular RNA circFAT1 (e2) promotes osteosarcoma progression and metastasis by sponging miR-181b and regulating HK2 expression [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3589871.
- [17] Liu J, Li H, Wei C, et al. CircFAT1 (e2) promotes papillary thyroid cancer proliferation, migration, and invasion via the miRNA-873/ZEB1 axis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 1459368.
- [18] Aftab M, Poojary SS, Seshan V, et al. Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 10323.
- [19] He S, Yu G, Peng K, et al. MicroRNA-145-5p suppresses fascin to inhibit the invasion and migration of cervical carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (6): 5282-5292.
- [20] Chen P, Zhang W, Chen Y, et al. Comprehensive analysis of aberrantly expressed long non-coding RNAs, microRNAs, and mRNAs associated with the competitive endogenous RNA network in cervical cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (1): 405-415.
- [21] Zhao MY, Liu P, Sun C, et al. Propofol augments paclitaxel-induced cervical cancer cell ferroptosis in vitro [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 816432.
- [22] Wang Q, Vattai A, Vilsmaier T, et al. Immunogenomic identification for predicting the prognosis of cervical cancer patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2442.