

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.07.008

· 基础研究 ·

miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的恶性生物学行为

王慧玲¹, 杨君¹, 陈瑞香¹, 蔡政²(1. 新乡医学院第一附属医院 妇科二病区, 河南 卫辉 453100; 2. 云南省中医医院肿瘤科, 云南 昆明 650021)

[摘要] **目的:** 探索 miR-149-3p 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移的影响及其机制。**方法:** HeLa 细胞随机分为 5 组: 未转染(HeLa)组、mimic-scramble 组、miR-149 mimic 组、*FOXP3* 过表达(pc-*FOXP3*)组、共转染(mimic+pc-*FOXP3*)组, Mimic-scramble 为 miR-149 mimic 的阴性对照随机序列。荧光素酶实验验证 miR-149-3p 与 *FOXP3* 的靶向结合关系。实时定量 PCR (qRT-PCR)检测 HeLa 细胞中 miR-149-3p 表达及 *FOXP3* 的 mRNA 水平, Western blotting 检测 *FOXP3* 的蛋白水平。CCK-8 检测细胞增殖, 流式细胞术分析细胞凋亡, Transwell 实验检测细胞侵袭, 划痕实验分析细胞迁移。**结果:** 荧光素酶实验显示 miR-149-3p 可靶向结合 *FOXP3*。与未转染组相比 miR-149 mimic 组 miR-149-3p 表达升高、*FOXP3* mRNA 水平下降($P<0.01$), 而且 miR-149 mimic 组 *FOXP3* 蛋白水平低于未转染组($P<0.01$)、pc-*FOXP3* 组 *FOXP3* 蛋白水平高于未转染组($P<0.01$), 与 pc-*FOXP3* 组相比 mimc+pc-*FOXP3* 组 *FOXP3* 蛋白水平降低($P<0.01$)。miR-149 mimic 组 HeLa 细胞增殖倍数低于未转染组($P<0.01$), pc-*FOXP3* 组细胞增殖倍数高于未转染组($P<0.01$), 与 pc-*FOXP3* 组相比 mimc+pc-*FOXP3* 组细胞增殖倍数下降($P<0.01$); miR-149 mimic 组 HeLa 细胞凋亡率高于未转染组($P<0.01$), pc-*FOXP3* 组细胞凋亡率低于未转染组($P<0.01$), 与 pc-*FOXP3* 组相比 mimc+pc-*FOXP3* 组细胞凋亡率上升($P<0.01$); miR-149 mimic 组每个视野下的侵袭细胞数和划痕愈合率低于未转染组($P<0.01$), pc-*FOXP3* 组每个视野下的侵袭细胞数和划痕愈合率高于未转染组($P<0.01$), 与 pc-*FOXP3* 组相比 mimc+pc-*FOXP3* 组每个视野下的侵袭细胞数和划痕愈合率下降($P<0.01$)。**结论:** miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖、侵袭和迁移, 同时促进细胞凋亡。

[关键词] miR-149-3p; *FOXP3* 基因; 宫颈癌; HeLa 细胞; 增殖; 凋亡; 侵袭; 迁移

[中图分类号] R737.33; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)07-0704-07

miR-149-3p suppresses malignant biological behaviors of cervical cancer HeLa cells via targeting *FOXP3*

WANG Huiling¹, YANG Jun¹, CHEN Ruixiang¹, CAI Zheng²(1. Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, Henan, China; 2. Department of Oncology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of miR-149-3p on the proliferation, apoptosis, invasion and migration of cervical cancer HeLa cells and the possible mechanisms. **Methods:** HeLa cells were randomly divided into five groups, including untransfected (HeLa) group, mimic-scramble group (the negative control of miR-149 mimic), miR-149 mimic group, *FOXP3* over-expression (pc-*FOXP3*) group, and co-transfection (mimic+pc-*FOXP3*) group. The targeted relationship of miR-149-3p and *FOXP3* was verified by luciferase assay. The expressions of miR-149-3p and *FOXP3* mRNA were tested by quantitative real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR). The protein levels of *FOXP3* were measured by Western blotting. The proliferation was detected by CCK-8; the apoptosis was tested by flow cytometry, the cell invasion was measured by transwell invasion assay and cell migration was detected by scratch assay. **Results:** The luciferase assay showed that miR-149-3p could target combine with *FOXP3*. Compared with untransfected group, the expression of miR-149-3p was increased while mRNA level of *FOXP3* was decreased in miR-149 mimic group (all $P<0.01$). Moreover, the protein level of *FOXP3* in miR-149 mimic group was lower than that in untransfected group ($P<0.01$), while the protein level of *FOXP3* in pc-*FOXP3* group was higher than that in untransfected group ($P<0.01$); Compared with pc-*FOXP3* group, the protein levels of *FOXP3* in mimc+pc-*FOXP3* group were reduced ($P<0.01$). The proliferation in miR-149 mimic group was lower than that in untransfected group ($P<0.01$), while the proliferation in pc-*FOXP3* was higher than that in untransfected group ($P<0.01$); compared with pc-*FOXP3* group,

[基金项目] 河南省卫生厅科技攻关项目 (No. 201303105)。Project supported by the Science and Technology Project of Henan Provincial Health Department (No. 201303105)

[作者简介] 王慧玲(1981-), 女, 硕士生, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤的研究, E-mail: yudoc4466@sina.com

[通信作者] 蔡政(CAI Zheng, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤的抗血管生成和免疫治疗的研究, E-mail: caizheng999@126.com

the proliferation in mimic+pc-*FOXP3* group was decreased ($P<0.01$). The apoptosis rate of HeLa cells in miR-149 mimic group was higher than that in untransfected group ($P<0.01$), while the apoptosis rate in pc-*FOXP3* was lower than that in untransfected group ($P<0.01$); compared with pc-*FOXP3* group, the apoptosis in mimic+pc-*FOXP3* group was elevated ($P<0.01$). The number of invasive cells per field and wound healing rate in miR-149 mimic group was lower than those in untransfected group ($P<0.01$) while the invasive cells and wound healing rate in pc-*FOXP3* group was higher than those in untransfected group ($P<0.01$); compared with pc-*FOXP3* group, the number of invasive cells per field and wound healing rate in mimic+pc-*FOXP3* group was reduced ($P<0.01$). **Conclusion:** miR-149-3p inhibits proliferation, invasion and migration and promotes apoptosis of cervical cancer HeLa cells via targeting *FOXP3*.

[Key words] miR-149-3p; *FOXP3* gene; cervical cancer; HeLa cell; proliferation; apoptosis; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(7): 704-710. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.07.008]

宫颈癌是女性的第四大癌症。据统计,2012年全世界宫颈癌新增病例52.8万,宫颈癌死亡病例26.6万,而且每年的宫颈癌病例还在不断增加^[1]。宫颈癌是包括中国在内的发展中国家的一个严重的公共卫生问题,约87%的宫颈癌死亡病例都发生在发展中国家^[2],深入研究宫颈癌对全球医疗卫生事业的发展具有重要意义。MicroRNA(miRNA)是一类约22个核苷酸的非编码RNAs,涉及基因转录后的调控。miRNA在所有肿瘤生物学进程中起着重要作用,miRNA的异常表达常与癌症在内的多种疾病相关^[3]。Has-miR-149位于人类染色体2q37.3处,可产生2种亚型:miR-149-5p和miR-149-3p,具有靶向致癌基因或抑癌基因的双重影响,进而调控各种癌症的增殖、凋亡、侵袭、迁移及药物的敏感性和耐药性等^[4]。但关于miR-149-3p在宫颈癌中的作用的报道还十分匮乏,有待进一步研究。本研究的主要目的是探究miR-149-3p靶向*FOXP3*对宫颈癌HeLa细胞增殖、凋亡和侵袭的影响,为探寻宫颈癌治疗的靶分子提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

宫颈癌HeLa细胞来源于美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)。DMEM培养基、胎牛血清和转染试剂TurboFect Transfection Regent购自赛默飞世尔科技公司,miR-149 mimic和*FOXP3*过表达载体pc-*FOXP3*由上海Genepharma公司提供,荧光素酶检测试剂盒来源于Promega公司, RNA提取试剂盒和定量PCR试剂盒SYBR Premix Ex Taq™购自大连TaKaRa公司,Transwell小室及人工基底膜购自美国BD公司,抗*FOXP3*抗体购自英国Abcam公司。

1.2 细胞培养与转染

宫颈癌HeLa细胞于含10%胎牛血清和1%青-链霉素的DMEM培养基,并置于37℃、5%CO₂的恒温培养箱中培养。当细胞增殖到约80%汇合度时进行传代。为了提高miR-149-3p和*FOXP3*表达,按照转

染试剂TurboFect Transfection Regent说明书将miR-149 mimic和pc-*FOXP3*分别或者同时转入HeLa细胞中。HeLa细胞随机分为5组:未转染(HeLa)组,mimic-scramble组,miR-149 mimic组,*FOXP3*过表达(pc-*FOXP3*)组,共转染(mimic+pc-*FOXP3*)组。mimic-scramble为miR-149 mimic的阴性对照随机序列。

1.3 荧光素酶分析

将miR-149 mimic分别转入*FOXP3*野生型和突变型细胞中,48 h后移去细胞培养板中的培养液,用洗涤液进行洗涤,弃去洗涤液后在孔中加入1×细胞裂解液将细胞裂解。室温下振荡器上振荡5~10 min,移入离心管中3 000×g离心5 min,弃上清。按照试剂盒和仪器操作说明对待测样品进行发光值测定。

1.4 实时定量PCR(qRT-PCR)检测癌细胞中miR-149-3p和*FOXP3*的表达

用RNA提取试剂盒提取各组细胞总RNA后反转成cDNA,用以下引物:miR-149-3p上游引物:ACACTCCAGCTGGGAGGGAGGGACGGGGGC; miR-149-3p下游引物:CTCAACTGGTGTCTGGTA; *FOXP3*上游引物:ATCGCTGCTAGCTACTTAGCTA; *FOXP3*下游引物:CTGATCGTGAAGTGGCGTGGCTA。根据SYBR Premix Ex Taq™说明书进行qRT-PCR,用公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算相对表达量。

1.5 Western blotting检测癌细胞中*FOXP3*蛋白表达

各组细胞经PBS清洗3次后加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液提取总蛋白,100℃变性5 min。然后等量蛋白进行SDS-PAGE分离并转至PVDF膜。经5%的BSA封闭1 h后加入抗*FOXP3*的一抗,4℃过夜孵育。第2天加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育1.5 h。最后加入发光液后于凝胶成像仪进行曝光拍照,并统计灰度值计算相对表达量。

1.6 CCK-8法检测宫颈癌细胞的增殖

首先将CCK-8溶液用培养基稀释到10%,然后将各组待测细胞悬浮于上述稀释液中,在37℃恒温培养箱中培养4 h,最后检测450 nm处光密度(D)值,计算细胞增殖倍数。

1.7 流式细胞术分析癌细胞的凋亡

收集各组待测细胞,经PBS洗涤后用 1×10^6 个/ml的悬液。然后加入annexin V-fluorescein isothiocyanate (FITC),室温避光下轻轻地混匀,孵育10 min。再加入碘化丙啶(propidium iodide, PI),室温、避光、孵育5 min。最后使用流式细胞仪对染色的细胞进行检测。

1.8 Transwell法检测癌细胞的侵袭

首先将各组待测细胞用无血清的培养基制成细胞密度为 1×10^6 个/ml的悬液,然后将细胞悬液加入铺有人工基底膜的transwell上室中,同时在下室中加入含20%胎牛血清的培养基。37℃培养24 h后,用0.5%的结晶紫对上室底部细胞进行染色,并用棉签将上室内侧的细胞除去。显微镜下观察并统计细胞数量。

1.9 划痕实验分析癌细胞的迁移

将各组待测细胞制成 1×10^6 个/ml的细胞悬液,加入6孔板中,过夜培养至形成单层细胞。在单层细胞上用10 μl的枪头划横线,PBS洗3次,洗去因划痕而脱落的细胞。显微镜下拍照测量划痕宽度,培养24 h后再取出拍照测量划痕宽度。

1.10 统计学处理

用SPSS 16.0软件对实验数据进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较用独立的t检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

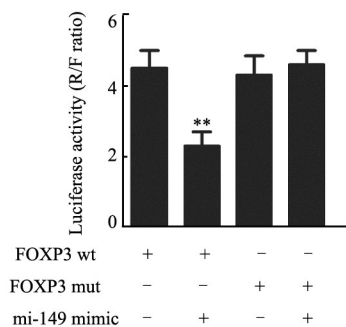
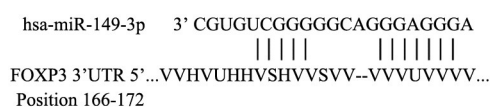
2 结果

2.1 miR-149-3p靶向结合FOXP3

通过生物信息学预测发现miR-149-3p可靶向FOXP3,利用荧光素酶实验进一步确认miR-149-3p与FOXP3的靶向结合关系。如图1所示,FOXP3野生型细胞和FOXP3突变型细胞中荧光素酶活性无明显差异,在FOXP3野生型细胞中转入miR-149 mimic后荧光素酶活性会下降($P < 0.01$),在FOXP3突变型细胞中转入miR-149 mimic后荧光素酶活性无明显变化。上述结果表明,miR-149-3p可靶向结合FOXP3。

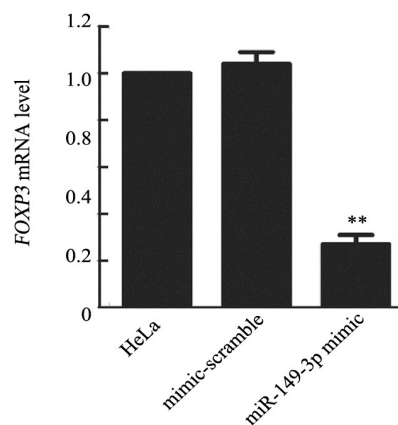
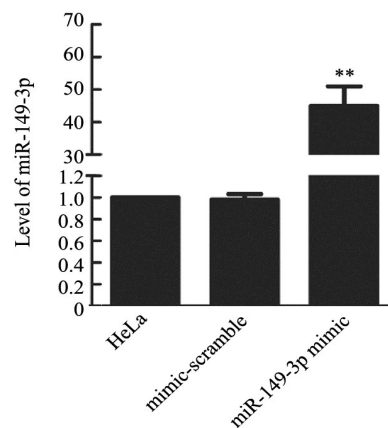
2.2 miR-149 mimic抑制宫颈癌HeLa细胞FOXP3 mRNA表达水平

将miR-149 mimic转入宫颈癌HeLa细胞后,利用qRT-PCR检测miR-149-3p表达及FOXP3 mRNA水平。图2显示,mimic-scramble组与未转染组中miR-149-3p及FOXP3表达无明显差异。与未转染组相比,miR-149 mimic组miR-149-3p表达升高,FOXP3 mRNA水平下降(均 $P < 0.01$)。可见,miR-149 mimic可减弱宫颈癌HeLa细胞FOXP3 mRNA水平。



** $P < 0.01$ vs FOXP3 wild type cells

图1 荧光素酶实验验证miR-149-3p与FOXP3的靶向关系
 Fig. 1 The targeted relationship of miR-149-3p and FOXP3 was verified by Luciferase assay



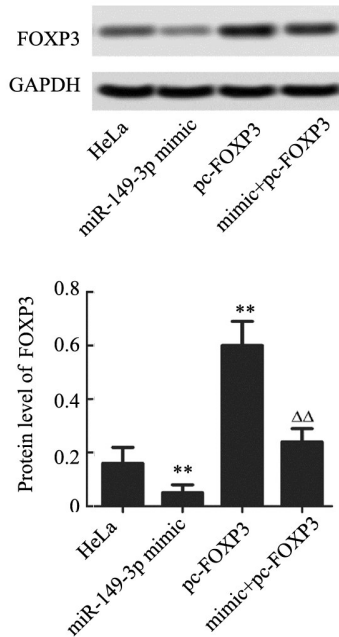
** $P < 0.01$ vs HeLa group

图2 qRT-PCR检测miR-149-3p表达及FOXP3 mRNA水平
 Fig. 2 Expression of miR-149-3p and FOXP3 mRNA levels was measured by qRT-PCR

2.3 miR-149-3p负向调控宫颈癌HeLa细胞FOXP3蛋白表达

为进一步分析miR-149-3p对FOXP3表达的影响,将miR-149 mimic和FOXP3过表达载体pc-

FOXP3 分别或同时转入宫颈癌 HeLa 细胞, Western blotting 检测 *FOXP3* 蛋白水平。由图 3 可知, miR-149 mimic 组 *FOXP3* 蛋白水平低于未转染组 ($P < 0.01$), pc-*FOXP3* 组 *FOXP3* 蛋白水平高于未转染组 ($P < 0.01$)。与 pc-*FOXP3* 组相比, mimic+pc-*FOXP3* 组 *FOXP3* 蛋白水平降低 ($P < 0.01$)。以上结果说明, miR-149-3p 可负向调控宫颈癌 HeLa 细胞 *FOXP3* 蛋白表达。



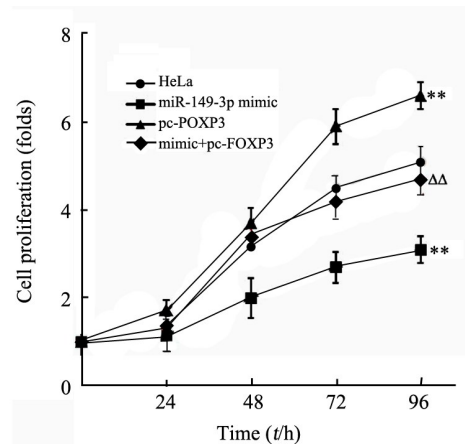
** $P < 0.01$ vs HeLa group, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs pc-*FOXP3* group

图 3 Western blotting 检测 HeLa 细胞中 *FOXP3* 蛋白水平
Fig. 3 Protein levels of *FOXP3* were detected by Western blotting in HeLa cells

2.4 miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖

采用 CCK-8 法检测各组细胞增殖倍数, 分析

miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖的影响。如图 4 所示, miR-149 mimic 组细胞增殖倍数低于未转染组 ($P < 0.01$); pc-*FOXP3* 组细胞增殖倍数高于未转染组 ($P < 0.01$); 与 pc-*FOXP3* 组相比, mimic+pc-*FOXP3* 组细胞增殖倍数下降 ($P < 0.01$)。上述结果表明, miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 可抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖。



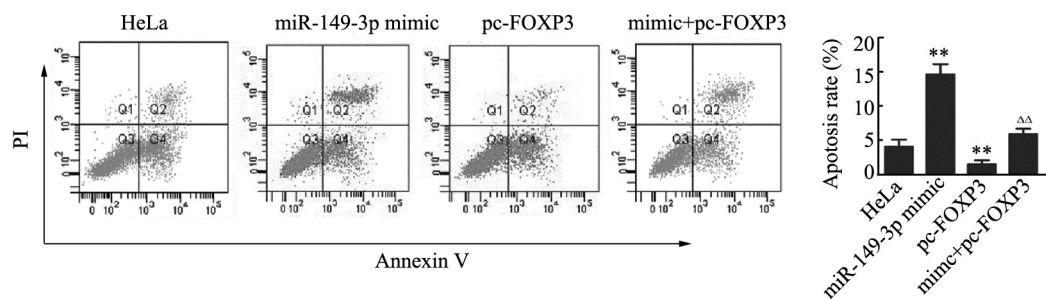
** $P < 0.01$ vs HeLa group, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs pc-*FOXP3* group

图 4 CCK-8 法检测 HeLa 细胞的增殖

Fig. 4 Proliferation of HeLa cells was measured by CCK-8

2.5 miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 促进宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡

通过流式细胞术分析 miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响。图 5 显示, miR-149 mimic 组细胞凋亡率高于未转染组 ($P < 0.01$); pc-*FOXP3* 组细胞凋亡率低于未转染组 ($P < 0.01$); 与 pc-*FOXP3* 组相比, mimic+pc-*FOXP3* 组细胞凋亡率上升 ($P < 0.01$)。由此可见, miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 可促进宫颈癌 HeLa 细胞凋亡。



** $P < 0.01$ vs HeLa group, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs pc-*FOXP3* group

图 5 流式细胞术检测 HeLa 细胞的凋亡

Fig. 5 Apoptosis of HeLa cells was tested by flow cytometry

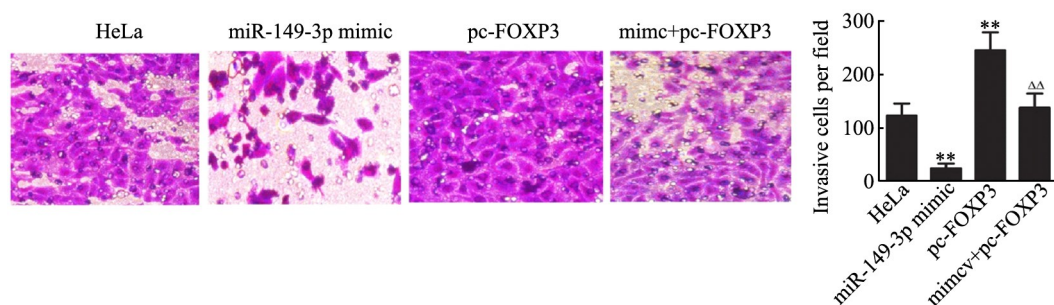
2.6 miR-149-3p 通过靶向 *FOXP3* 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭

为分析 miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 对宫颈癌 HeLa

细胞侵袭的影响, transwell 实验检测细胞侵袭。如图 6 所示, miR-149 mimic 组每个视野下的侵袭细胞数低于未转染组 ($P < 0.01$); pc-*FOXP3* 组每个视野下的

侵袭细胞数高于未转染组($P<0.01$);与 pc-FOXP3 组相比, mimic+pc-FOXP3 组每个视野下的侵袭细胞数

减少($P<0.01$)。以上结果说明, miR-149-3p 靶向 FOXP3 可抑制宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭。



** $P<0.01$ vs HeLa group, $\Delta\Delta P<0.01$ vs pc-FOXP3 group

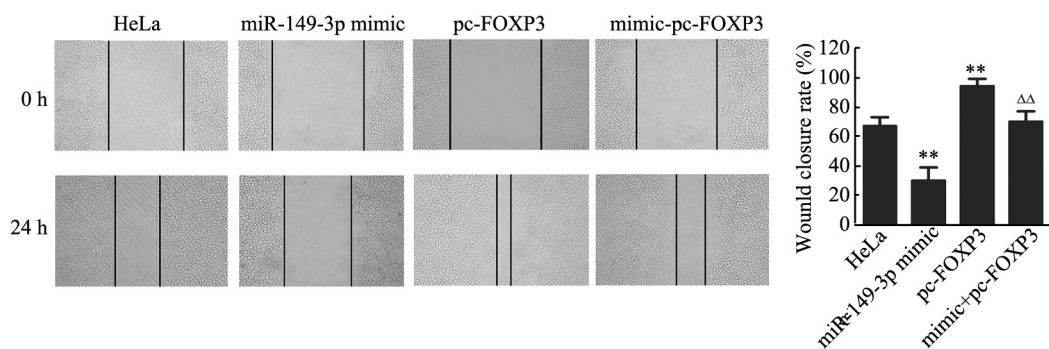
图6 Transwell实验检测HeLa细胞的侵袭($\times 400$)

Fig. 6 The invasion of HeLa cells was measured by transwell($\times 400$)

2.7 miR-149-3p 通过靶向 FOXP3 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的迁移

通过划痕实验分析 miR-149-3p 靶向 FOXP3 对宫颈癌 HeLa 细胞迁移的影响。由图 7 可知, miR-149 mimic 组划痕愈合率低于未转染组 ($P<0.01$); pc-

FOXP3 组划痕愈合率高于未转染组 ($P<0.01$); 与 pc-FOXP3 组相比, mimic+pc-FOXP3 组划痕愈合率下降 ($P<0.01$)。上述结果表明, miR-149-3p 靶向 FOXP3 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的迁移。



** $P<0.01$ vs HeLa group, $\Delta\Delta P<0.01$ vs pc-FOXP3 group

图7 划痕实验检测HeLa细胞的迁移($\times 200$)

Fig. 7 Cell migration was detected by scratch assay($\times 200$)

3 讨论

在过去的十年中, miRNA 的出现一直是癌症生物学的重要发展之一^[5]。miRNA 在上调或下调的过程中扮演着致癌因子或抗癌因子的作用。miRNA 具有作为预后和诊断生物标志的潜在能力。目前可根据两种主要方法(miRNA mimics 和 miRNA inhibitor)调节 miRNA 表达来用于临床治疗^[6]。大量数据表明 miRNA 具有调控癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的功能。

癌细胞不受控的增殖是癌症的主要特征之一, 许多 miRNA 可调节癌细胞增殖。有研究^[7]发现, miR-133a 通过靶向 EGFR 减弱宫颈癌细胞生长。有

数据^[8]显示, 在宫颈癌细胞中 miR-195 可通过靶向 cyclin D1a 抑制细胞增殖。有研究^[9]表明, miR-138 通过靶向 c-Met 抑制宫颈癌细胞增殖。据报道^[10]miR-149-5p 靶向 ZBTB2 可抑制胃癌细胞增殖。ZHANG 等^[11]发现 miR-149-5p 靶向 EphB3 可减弱结肠癌细胞增殖。本研究结果显示, miR-149-3p 靶向 FOXP3 可降低宫颈癌 HeLa 细胞增殖。

细胞凋亡在癌症进程中十分重要, 越来越多的研究表明 miRNA 在控制细胞凋亡中发挥着积极作用。据报道^[12]miR-506 可通过靶向 Gli3 增强宫颈癌细胞凋亡。有研究^[13]显示在宫颈癌细胞中, miR-375 可通过靶向 IGF-1R 促进细胞凋亡。FAN 等^[14]发现在宫颈癌细胞中 miR-125a 可通过靶向 STAT3 促进细

胞凋亡。有数据^[15]表明在黑色素瘤细胞中 miR-149-5p 靶向 LRIG2 可促进细胞凋亡。本研究结果显示,miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 可增强宫颈癌 HeLa 细胞凋亡。

大量文献报道许多 miRNA 具有调节癌细胞侵袭的功能。有研究^[16]表明 miR-7 可通过靶向 FAK 抑制宫颈癌细胞侵袭。据报道^[17]miR-142-3p 可通过靶向 FZD7 减弱宫颈癌细胞侵袭。JIANG 等^[18]发现 miR-218 可靶向 SFMBT1 和 DCUN1D1 降低宫颈癌细胞侵袭。有数据^[19]显示在结肠、直肠癌细胞中,miR-149-5p 靶向 FOXM1 可抑制细胞侵袭。据报道^[20]在膀胱癌细胞中 miR-149-3p 靶向 S100A4 可减弱细胞侵袭。本研究结果显示,miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 可降低宫颈癌 HeLa 细胞侵袭。

细胞迁移能力对癌症进程非常重要,大量数据表明许多 miRNA 可调节癌细胞的迁移能力。据报道^[21]在宫颈癌细胞中 miR-183 可通过靶向 MMP-9 降低细胞迁移。ZHOU 等^[22]发现,miR-195 可通过靶向 Smad3 抑制宫颈癌细胞迁移。有研究^[23]显示,miR-342-3p 可通过靶向 FOXM1 减弱宫颈癌细胞迁移。据报道^[24]miR-149-5p 可通过靶向 PPM1F 降低肝癌细胞迁移。有数据^[25]表明 miR-149-3p 可通过靶向 GIT 抑制乳腺癌细胞迁移。本研究结果显示,miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 可减弱宫颈癌 HeLa 细胞迁移。

综上,在宫颈癌 HeLa 细胞中,miR-149-3p 可靶向 *FOXP3*; miR-149-3p 可负向调控 *FOXP3* 表达; miR-149-3p 靶向 *FOXP3* 可抑制细胞增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡。下一步计划进行 miR-149-3p 影响宫颈癌发生发展的体内研究,为宫颈癌的治疗提供参考。

[参 考 文 献]

- FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- DI J, RUTHERFORD S, CHU C. Review of the cervical cancer burden and population-based cervical cancer screening in china[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(17): 7401-7407. PMID: 26625735.
- ACUNZO M, ROMANO G, WERNICKE D, et al. MicroRNA and cancer--a brief overview[J]. *Adv Biol Regul*, 2015, 57: 1-9. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.09.013.
- HE Y, YU D, ZHU L, et al. Mir-149 in human cancer: a systemic review[J]. *J Cancer*, 2018, 9(2): 375-388. DOI: 10.7150/jca.21044.
- HAYES J, PERUZZI P P, LAWLER S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8): 460-469. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.005.
- TUTAR L, TUTAR E, TUTAR Y. MicroRNAs and cancer; an overview[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(5): 430-437. PMID: 24846068.
- SONG X, SHI B, HUANG K, et al. Mir-133a inhibits cervical cancer growth by targeting egfr[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(3): 1573-1580. DOI: 10.3892/or.2015.4101.
- WANG N, WEI H, YIN D, et al. MicroRNA-195 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting cyclin d1a[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4711-4720. DOI: 10.1007/s13277-015-4292-3.
- LI B, YANG XX, WANG D, et al. MicroRNA-138 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting c-met [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(6): 1109-1114. PMID: 27049264.
- WANG Y, ZHENG X, ZHANG Z, et al. MicroRNA-149 inhibits proliferation and cell cycle progression through the targeting of zbtb2 in human gastric cancer[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(10): e41693. DOI: 10.1371/journal.pone.0041693.
- ZHANG G, LIU X, LI Y, et al. Ephb3-targeted regulation of mir-149 in the migration and invasion of human colonic carcinoma hct116 and sw620 cells[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 408-418. DOI: 10.1111/cas.13161.
- WEN S Y, LIN Y, YU Y Q, et al. Mir-506 acts as a tumor suppressor by directly targeting the hedgehog pathway transcription factor gli3 in human cervical cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(6): 717-725. DOI: 10.1038/onc.2014.9.
- YU X, ZHAO W, YANG X, et al. Mir-375 affects the proliferation, invasion, and apoptosis of hpv16-positive human cervical cancer cells by targeting igf-1r[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(5): 851-858. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000711.
- FAN Z, CUI H, XU X, et al. Mir-125a suppresses tumor growth, invasion and metastasis in cervical cancer by targeting stat3[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25266-25280. DOI: 10.18632/oncotarget.4457.
- CHEN W, ZHANG J, XU H, et al. The negative regulation of mir-149-5p in melanoma cell survival and apoptosis by targeting Irig2 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(9): 4331-4340. PMID: PMC5622275.
- HAO Z, YANG J, WANG C, et al. MicroRNA-7 inhibits metastasis and invasion through targeting focal adhesion kinase in cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 480-487. PMID: PMC4358475.
- DENG B, ZHANG Y, ZHANG S, et al. MicroRNA-142-3p inhibits cell proliferation and invasion of cervical cancer cells by targeting fzd7[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 8065-8073. DOI: 10.1007/s13277-015-3483-2.
- JIANG Z, SONG Q, ZENG R, et al. MicroRNA-218 inhibits emt, migration and invasion by targeting sfmbt1 and dcun1d1 in cervical cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45622-45636. DOI: 10.18632/oncotarget.9850.
- XU K, LIU X, MAO X, et al. MicroRNA-149 suppresses colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting forkhead box transcription factor foxm1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(2): 499-515. DOI: 10.1159/000369715.
- YANG D, DU G, XU A, et al. Expression of mir-149-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of bladder cancer by targeting s100a4[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 2209-2219. PMID: PMC5714750.
- FAN D, WANG Y, QI P, et al. MicroRNA-183 functions as the tumor suppressor via inhibiting cellular invasion and metastasis by targeting mmp-9 in cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1): 166-174. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.006.
- ZHOU Q, HAN L R, ZHOU Y X, et al. Mir-195 suppresses cervical

- cancer migration and invasion through targeting smad3 [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(5): 817-824. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000686.
- [23] LI X R, CHU HJ, LV T, et al. Mir-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting foxm1 in human cervical cancer [J]. *FEBS letters*, 2014, 588(17): 3298-3307. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.07.020.
- [24] LUO G, CHAO Y L, TANG B, et al. Mir-149 represses metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting actin-regulatory proteins ppm1f[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37808-37823. DOI: 10.18632/oncotarget.5676.
- [25] DONG Y, CHANG C, Liu J, et al. Targeting of git1 by mir-149 in breast cancer suppresses cell proliferation and metastasis in vitro and tumor growth in vivo[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5873-5882. DOI: 10.2147/OTT.S144280.

[收稿日期] 2018-03-15

[修回日期] 2018-05-25

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭