

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.014

· 临床研究 ·

## 微小 RNA-380-5p 在宫颈癌组织及细胞中的表达及其通过下调 RHOA 抑制 C33A 细胞的增殖和迁移

韩炜珍, 姜鹏, 杨长群, 颜琳, 谭照平, 熊国平(华中科技大学 同济医学院附属武汉中心医院 妇产科, 湖北 武汉 430014)

**[摘要]** **目的:** 检测微小 RNA-380-5p(miR-380-5p)在人宫颈癌组织和细胞系中的表达,探讨其抑制宫颈癌 C33A 细胞增殖和迁移的作用机制。**方法:** 收集 2016 年 12 月至 2017 年 7 月同济医学院附属武汉中心医院妇产科手术切除的 16 例宫颈癌患者癌组织和对应的癌旁组织标本,以及宫颈癌细胞系 HCC94、C33A、Hela、SiHa 和子宫颈上皮永生细胞 H8,用 qPCR 法检测 miR-380-5p 在癌及癌旁组织、4 种宫颈癌细胞及 H8 细胞中的表达。用脂质体转染技术将 miR-380-5p mimic(实验组)和 miR-NC(阴性对照组)瞬时转染 C33A 细胞,用 qPCR 法检测转染后细胞中 miR-380-5p 表达,CCK-8 法和 Transwell 小室法分别检测转染细胞的增殖和迁移能力。用生物信息学软件 TargetScan 预测 miR-380-5p 的下游基因,用双荧光素酶报告基因实验验证 miR-380-5p 对下游基因 Ras 同源基因家族成员 A(Ras homolog gene family member A, RHOA)的结合作用,qPCR 法和 Western blotting 检测 miR-380-5p 下游基因 RHOA 的表达。**结果:** 宫颈癌组织中 miR-380-5p 表达水平明显低于癌旁组织( $P < 0.01$ ),宫颈癌细胞系中 miR-380-5p 表达水平均明显低于 H8 细胞( $P < 0.05$ ),以 C33A 细胞中的表达水平最低( $P < 0.01$ )。与阴性对照组比较,转染 miR-380-5p mimic 能显著抑制 C33A 细胞的增殖( $P < 0.05$ )和迁移能力( $P < 0.01$ ),且下调 RHOA、ROCK1、ROCK2、CDK2 和 N-cadherin 蛋白的表达(均  $P < 0.01$ )。生物信息学软件预测 RHOA 可能为 miR-380-5p 的调控基因,双荧光素酶报告基因实验结果显示 miR-380-5p 可与 RHOA 3'-非编码区(UTR)特异性结合,miR-380-5p 可明显下调 RHOA 基因的表达( $P < 0.01$ )。**结论:** miR-380-5p 在宫颈癌组织及细胞系中低表达,过表达 miR-380-5p 可能通过下调 RHOA 及其下游蛋白的表达抑制宫颈癌 C33A 细胞的增殖和迁移。

**[关键词]** 微小 RNA-380-5p; 宫颈癌; Ras 同源基因家族成员 A; 增殖; 迁移

**[中图分类号]** R737.33; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0085-05

## Expression of microRNA-380-5p in cervical cancer tissues and cell lines and its inhibition on proliferation and migration of C33A cells by down-regulating RHOA

HAN Weizhen, JIANG Kun, YANG Changqun, YAN Lin, TAN Zhaoping, XIONG Guoping (Department of Obstetrics and Gynecology, the Central Hospital of Wuhan Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of microRNA-380-5p (miR-380-5p) in cervical cancer tissues and cell lines, and to explore the mechanism of miR-380-5p inhibiting the proliferation and migration of cervical cancer cells. **Methods:** 16 pairs of cervical cancerous tissues and corresponding para-cancerous tissues were collected from the Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Wuhan Central Hospital of Tongji Medical College from December 2016 to July 2017; in addition, cervical cancer cell lines (HCC94, C33A, Hela, SiHa) and human cervical epithelial immortalized H8 cells were also collected for this study. The expression of miR-380-5p in above mentioned tissues and cell lines was detected by Real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR). miR-380-5p mimic (experimental group) and miR-NC (negative control group) were transiently transfected into C33A cells by lipofection, and qPCR was used to detect the expression of miR-380-5p in the transfected cells. Cell proliferation and migration were evaluated by cell counting kit (CCK-8) and Transwell assay. Bioinformatics software TargetScan predicted the downstream genes of miR-380-5p, and dual luciferase reporter assay was used to verify the binding of miR-380-5p to the downstream gene RHOA (Ras homolog gene family member A). qPCR and Western blotting were used to detect the expression of miR-380-5p downstream gene-RHOA. **Results:** The expression level of miR-380-5p in cervical cancer tissues and cell lines was significantly lower than that in para-cancerous tissues and normal cervical epithelial H8 cells ( $P < 0.01$ ); and the expression in C33A cells was the lowest ( $P < 0.01$ ). Compared with the negative control group, the miR-380-5p mimic transfection significantly inhibited the proliferation ( $P < 0.05$ ) and migration ability of C33A

**[作者简介]** 韩炜珍(1976-),女,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤的临床治疗研究,E-mail:jewel\_han@sina.com

**[通信作者]** 熊国平(XIONG Guoping, corresponding author),硕士,主任医师,主要从事妇科肿瘤的临床治疗研究,E-mail:hyh0120@163.com

cells ( $P < 0.01$ ), and down-regulated protein expressions of RHOA, ROCK1, ROCK2, CDK2 and N-cadherin (all  $P < 0.01$ ). Bioinformatics software predicted that RHOA may be a downstream gene of miR-380-5p, and dual luciferase reporter assay proved the specific binding of miR-380-5p to the 3'UTR of RHOA ( $P < 0.01$ ). miR-380-5p could significantly down-regulate RHOA gene expression ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** miR-380-5p is low-expressed in cervical cancer cell lines. Over-expression of miR-380-5p may inhibit the proliferation and migration of cervical cancer C33A cells by down-regulating the expression of RHOA gene and its downstream proteins.

**[Key words]** microRNA-380-5p; cervical cancer; RHOA; proliferation; migration

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(1):85-89. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.014]

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,其转移是其致死的主要原因之一,早期发现并及时治疗是治疗宫颈癌的关键<sup>[1]</sup>。研究敏感的标志物用于早期宫颈癌诊断,是防治宫颈癌的重要研究方向<sup>[2]</sup>。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类长度约为19~25个核苷酸的RNA,不具有编码蛋白的功能,可在转录后调控靶基因的表达<sup>[3]</sup>。miRNA参与细胞增殖、分化、凋亡等各种生物学行为的调控,在肿瘤的发生发展中起到重要作用<sup>[4]</sup>。近年来,miRNA在宫颈癌中的研究备受关注<sup>[5]</sup>。但是miR-380-5p的研究报道较少,特别是对在宫颈癌细胞的作用研究尚未见报道。本研究通过检测宫颈癌患者癌组织和宫颈癌细胞系中miR-380-5p的表达水平,旨在探讨miR-380-5p在宫颈癌中的调控作用及其对宫颈癌细胞增殖和迁移的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 组织标本来源

16例宫颈癌组织和对应的癌旁组织(距肿瘤外缘2 cm)标本来自2016年12月至2017年7月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院妇产科手术切除治疗的患者。患者术前均未行任何放化疗,标本均经2名以上病理学医师确诊。所有标本采集前均告知患者并签署知情同意书,研究方案经所在医院伦理委员会批准。

### 1.2 细胞系及主要试剂

人宫颈癌细胞系HCC94、C33A、HeLa和SiHa及人子宫颈上皮永生细胞H8购自中国医学科学院基础医学研究所。DMEM/F12培养基、RPMI 1640培养基和胎牛血清购自美国Gibco公司, RNA提取试剂盒和qPCR试剂盒购自日本TaKaRa公司, miR-380-5p mimic、miR-NC、RHOA-3' UTR野生型质粒(RHOA-wt)和RHOA-3' UTR突变型质粒(RHOA-mut)购自广州市锐博生物科技有限公司,脂质体转染试剂Lipofectamine™ 3000购自美国Invitrogen公司, PCR引物购自上海生工生物工程有限公司, CCK-8试剂盒和二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒购自上海长嘉公司, Transwell小室购自美国Corning公司, 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国Pro-

mega公司,一抗 $\alpha$ -Tubulin、RHOA、ROCK1、ROCK2、CDK2、N-cadherin和辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗均购自美国Abcam公司,增强型化学发光(ECL)检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术公司。

### 1.3 细胞培养、分组及转染

在37℃、5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的培养箱中,用含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基常规培养HCC94、HeLa和SiHa细胞,用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基常规培养C33A和H8细胞。将处于对数生长期的细胞于转染前1 d接种于6孔板,保证转让时细胞汇合度达到50%以上。将C33A细胞随机分为实验组、阴性对照组,实验组转染miR-380-5p mimic,阴性对照组转染miR-NC。转染操作严格按照Lipofectamine™ 3000试剂盒说明书进行。

### 1.4 qPCR法检测宫颈癌组织及细胞系中miR-380-5p和下游基因mRNA表达

采用TRIzol法提取细胞总RNA,使用RNA逆转录试剂盒逆转录RNA为cDNA,用qPCR试剂盒说明书进行qPCR反应。PCR引物序列:miR-380-5p F为5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', R为5'-CAGTGCCTGTCGTGGAGT-3'; U6 F为5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', R为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; GAPDH F为5'-CTGGGCTCACTGAGCACC-3', R为5'-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3'; RHOA F为5'-AGCCTGTGGAAAGACATGCTT-3', R为5'-TCAAACACTGTGGGCACATAC-3'。每个样本设4个复孔。反应条件:94℃ 10 min, 95℃ 6 s, 62℃ 20 s, 72℃ 20 s, 共40个循环。结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算,分别以U6和GAPDH为内参,分析miR-380-5p和RHOA mRNA表达量。实验重复4次。

### 1.5 CCK-8法检测miR-380-5p对C33A细胞增殖的影响

收集转染24 h的细胞,重悬计数,以 $3 \times 10^3$ 个/孔接种于96孔板,在每个时间点每孔加入10  $\mu$ l CCK-8溶液,连续培养3 h,酶标仪上机检测每孔波长在450 nm处的光密度(D)值,分别于接种后1、2、3、4、5 d进行检测。以时间(t)为横轴, D值为纵轴,绘制细胞增殖曲线。每组设4个复孔,实验重复4次。

### 1.6 Transwell小室法检测miR-380-5p对C33A细胞迁移的影响

收集转染48 h后的细胞,无血清培养基重悬,取200 μl密度为 $1.0 \times 10^5$ 个/ml的细胞加入Transwell上室,下室加入600 μl含血清的培养基连续培养24 h,多聚甲醛固定20 min,0.1%结晶紫染色20 min后流水漂洗,倒置显微镜下计数穿膜细胞数取平均值。实验重复4次。

### 1.7 生物信息学预测、双荧光素酶报告基因实验检测miR-380-5p的下游靶基因

利用生物信息学软件TargetScan预测miR-380-5p的下游基因为RHOA,预测的结合位点见图1。构建野生型及突变型RHOA 3' UTR的报告基因质粒,将野生型和突变型质粒转染入细胞,同时共转染miR-380-5p mimic或miR-NC。48 h后收集细胞,通过双荧光素酶检测试剂盒说明书检测各组萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的活性。相对荧光素酶活性=萤火虫荧光强度/海肾荧光强度。

```

Position 437-470 of RHOA 3'UTR  5'...UUUGAAAUGGGCUCAACCAG...3'
                                ||| ||| |||
miR-380-5p                    3' CGCGUACAAGAUACCAGUUGGU 5'
    
```

图1 生物信息学软件预测miR-380-5p与RHOA mRNA的结合位点

Fig.1 Bioinformatics software predicts the binding site of miR-380-5p to RHOA mRNA

### 1.8 Western blotting检测宫颈癌细胞中相关蛋白的表达

收集转染48 h后的细胞,加入细胞裂解液裂解,裂解提取总蛋白,BCA法检测蛋白浓度。每组取50 μg蛋白,经SDS-PAGE、转膜、5%脱脂牛奶室温封闭1 h,磷酸盐吐温缓冲液洗3次,加入一抗(α-Tubulin、RHOA、ROCK1、ROCK2、CDK2、N-cadherin,按1:1 000稀释),4℃孵育过夜。磷酸盐吐温缓冲液洗3次,加入二抗(1:10 000),室温孵育2 h,增强型化学发光试剂(ECL)显影,观察、分析蛋白条带的灰度值。

### 1.9 统计学处理

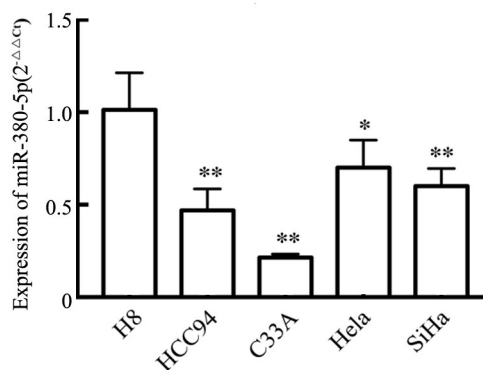
采用SPSS 20.0统计软件和Graphpad 5.0软件对数据进行统计分析和作图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-380-5p在宫颈癌组织和细胞系中的低表达

qPCR检测结果(图2)显示,宫颈癌组织中miR-380-5p的表达明显低于癌旁组织[( $2.06 \pm 0.18$ ) vs ( $4.04 \pm 0.22$ ),  $t = 7.01$ ,  $P < 0.01$ ];在宫颈癌HCC94、

C33A、Hela和SiHa细胞中miR-380-5p表达水平均显著低于H8细胞(均 $P < 0.05$ )。以在C33A细胞中的表达水平最低( $P < 0.01$ ),因此后续实验选用C33A细胞。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs H8 cells

图2 宫颈癌细胞株和宫颈上皮永生化的H8细胞中miR-380-5p的表达

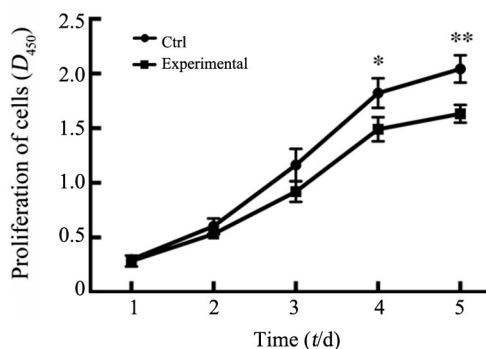
Fig.2 Expression of miR-380-5p in cervical cancer cell lines and cervical epithelial immortalized H8 cells

### 2.2 转染miR-380-5p后C33A细胞中miR-380-5p高表达

qPCR检测结果显示,转染miR-380-5p mimic后,C33A细胞miR-380-5p表达水平显著高于阴性对照组[( $14.89 \pm 1.14$ ) vs ( $1.06 \pm 0.19$ ),  $t = 11.93$ ,  $P < 0.01$ ].

### 2.3 转染miR-380-5p后提高C33A细胞的增殖能力

CCK-8法检测结果(图3)显示,转染miR-380-5p mimic后第4天和第5天时,C33A细胞的增殖能力显著高于阴性对照组( $P < 0.05$ )。结果说明,高表达miR-380-5p提高C33A细胞的增殖能力。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs Ctrl group

图3 miR-380-5p对C33A细胞增殖的影响

Fig.3 Effect of miR-380-5p on proliferation of C33A cells

### 2.4 转染miR-380-5p后抑制C33A细胞的迁移能力

Transwell小室法检测结果(图4)显示,转染miR-380-5p mimic后,C33A细胞的穿膜细胞数显著低于阴性对照组[( $78.75 \pm 15.65$ ) vs ( $196.70 \pm 17.94$ )个,  $t =$

4.95,  $P < 0.01$ ]. 结果表明, miR-380-5p 抑制 C33A 细胞的迁移能力。

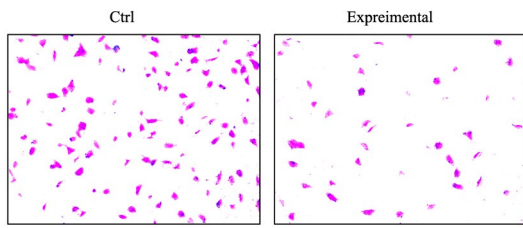


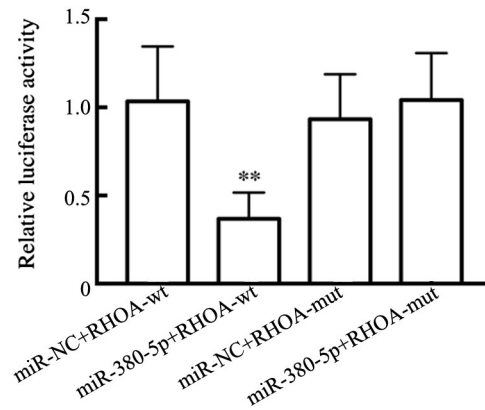
图4 miR-380-5p对C33A细胞迁移能力的影响( $\times 100$ )  
Fig.4 Effect of miR-380-5p on migration of C33A cells( $\times 100$ )

### 2.5 miR-380-5p可直接结合RHOA基因

双荧光素酶报告基因检测实验结果(图5)显示, miR-380-5p mimic 可明显抑制野生型 RHOA 3' UTR 质粒(RHOA-wt)转染细胞的荧光素酶活性( $P < 0.01$ ), 而对突变型 RHOA 3' UTR 质粒(RHOA-mut)转染细胞的荧光素酶活性并无影响( $P > 0.05$ )。结果证实, miR-380-5p 可直接结合 RHOA 基因。

### 2.6 转染miR-380-5p后C33A细胞中RHOA mRNA低表达

qPCR 结果显示, 转染 miR-380-5p mimic 后, C33A 细胞 RHOA mRNA 表达水平显著低于阴性对照组 [ $(0.32 \pm 0.06)$  vs  $(1.04 \pm 0.16)$ ,  $t = 4.30$ ,  $P < 0.01$ ]。



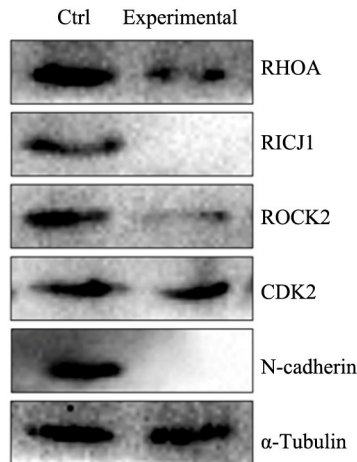
\*\* $P < 0.01$  vs miR-NC+RHOA-wt group

图5 荧光素酶报告基因验证C33A细胞中miR-380-5p与RHOA 3' UTR的靶向结合

Fig.5 Luciferase reporter gene assay was used to verify the targeted binding of miR-380-5p and 3' UTR of RHOA in C33A cells

### 2.7 转染miR-380-5p后C33A细胞中RHOA、ROCK1、ROCK2、CDK2和N-cadherin低表达

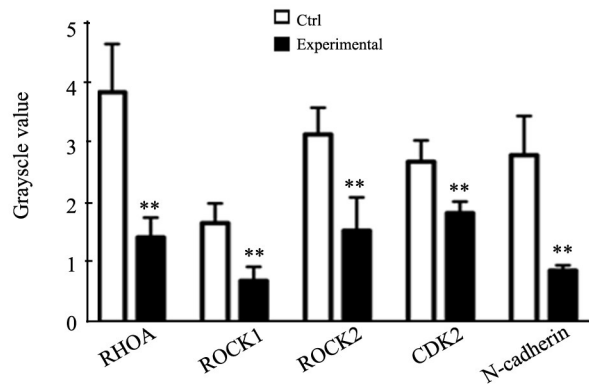
Western blotting 检测结果(图6)显示, 转染 miR-380-5p mimic 后, C33A 细胞中 RHOA、ROCK1、ROCK2、CDK2 和 N-cadherin 表达水平均显著低于阴性对照组(均  $P < 0.01$ )。



\*\* $P < 0.01$  vs Ctrl group

图6 miR-380-5p转染后C33A细胞RHOA、ROCK1、ROCK2、CDK2和N-cadherin低表达

Fig.6 Decreased expressions of RHOA, ROCK1, ROCK2, CDK2 and N-cadherin in C33A cells after transfection of miR-380-5p



## 3 讨论

miRNA 是一类内源性小分子 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区互补结合, 促进靶基因 mRNA 的降解或者抑制其翻译, 影响基因的转录和翻译<sup>[6]</sup>。

miRNA 与人类多种疾病特别是肿瘤的发生发展密切相关, 其在肿瘤的诊断和治疗中发挥重要的作用<sup>[7]</sup>。miRNA 是近年来宫颈癌防治研究的重要方向, 已发现宫颈癌中众多异常表达的 miRNA<sup>[8]</sup>。miR-211、miR-125、miR-204、miR-187 等<sup>[9-12]</sup>在宫颈癌中的癌基

因或抑癌基因作用已被证实。miR-380-5p的研究报道很少,在多种疾病包括肿瘤的发生发展中的功能成为新的关注点。

本研究结果发现,宫颈癌组织中miR-380-5p的表达水平明显低于癌旁组织,提示miR-380-5p在宫颈癌中可能具有抑癌基因作用。转染miR-380-5p mimic后,观察miR-380-5p对宫颈癌C33A细胞增殖和迁移能力的影响结果显示:miR-380-5p对C33A细胞的增殖和迁移具有抑制作用。通过对预测miR-380-5p靶基因进行验证,提示RHOA是miR-380-5p调控宫颈癌C33A细胞增殖和迁移的可能途径。RHOA是一种小分子G蛋白,通过促进下游RHO激酶(ROCK)蛋白的表达,参与调控细胞的肌动蛋白骨架<sup>[13-14]</sup>。ROCK包括ROCK1和ROCK2两种异构体,被RHOA激活后,可促进细胞的增殖和迁移等多种生物学活动<sup>[13]</sup>。RHOA在多种恶性肿瘤中的表达增加,在肿瘤细胞的转移过程中发挥重要作用,其可能成为肿瘤潜在的分子治疗靶点<sup>[15-16]</sup>。在宫颈癌的研究中,过表达RHOA可促进宫颈癌细胞的增殖和迁移<sup>[17-18]</sup>,RHOA可能作为新的治疗靶点。本研究结果证明,RHOA是miR-380-5p的靶基因,miR-380-5p通过下调RHOA表达从而发挥抑制宫颈癌细胞增殖和迁移的作用。

综上所述,miR-380-5p在宫颈癌的发生发展过程中起着抑癌基因的作用,该作用可能是通过下调靶基因RHOA表达从而抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移。miR-380-5p可能成为潜在的宫颈癌早期诊断分子标志物,为miRNA的临床应用提供了重要的实验基础。

#### [参考文献]

- [1] MENG X, ZHAO Y, WANG J, et al. Regulatory roles of miRNA-758 and matrix extracellular phosphoglycoprotein in cervical cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2789-2794. DOI: 10.3892/etm.2017.4887.
- [2] WANG J M, JU B H, PAN C J, et al. MiR-214 inhibits cell migration, invasion and promotes the drug sensitivity in human cervical cancer by targeting FOXM1[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3541-3557[2016-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575170/>.
- [3] NAIR V B, MANASA V G, SINTO M S, et al. Differential expression of micrnas in uterine cervical cancer and its implications in carcinogenesis; an integrative approach[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(3): 553-562. DOI:10.1097/IGC.0000000000001203.
- [4] CHANDRASEKARAN K S, SATHYANARAYANAN A, KARUNAGARAN D. miR-214 activates TP53 but suppresses the expression of RELA, CTNBN1, and STAT3 in human cervical and colorectal cancer cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(7): 464-471. DOI:10.1002/cbf.3304.
- [5] LIANG H, LUO R, CHEN X, et al. miR-187 inhibits the growth of cervical cancer cells by targeting FGF9[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 1977-1984. DOI:10.3892/or.2017.5916.
- [6] WANG P, ZHANG L, ZHANG J, et al. MicroRNA-124-3p inhibits cell growth and metastasis in cervical cancer by targeting IGF2BP1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1385-1393. DOI:10.3892/etm.2017.5528.
- [7] WANG Z, HE S, GUO P, et al. MicroRNA-1297 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting AEG-1 in cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3121-3129. DOI:10.3892/or.2017.5979.
- [8] LI S, YANG F, WANG M, et al. miR-378 functions as an onco-miRNA by targeting the ST7L/Wnt/beta-catenin pathway in cervical cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1047-1056. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3116.
- [9] LIU Y L, WANG G Q, CUI H X, et al. miRNA211 induces apoptosis of cervical cancer SiHa cells via down-regulation of inhibitor of apoptosis proteins[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 336-342. DOI:10.26355/eurrev\_201801\_14177.
- [10] PEDROZA-TORRES A, CAMPOS-PARRA A D, MILLAN-CATALAN O, et al. MicroRNA-125 modulates radioresistance through targeting p21 in cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1532-1540. DOI:10.3892/or.2018.6219.
- [11] SHU L, ZHANG Z, CAI Y. MicroRNA-204 inhibits cell migration and invasion in human cervical cancer by regulating transcription factor 12[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 161-166. DOI:10.3892/ol.2017.7343.
- [12] LIN M, XUE X Y, LIANG S Z, et al. MiR-187 overexpression inhibits cervical cancer progression by targeting HPV16 E6[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 62914-62926[2016-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5609891/>. DOI:10.18632/oncotarget.17516.
- [13] YAO J, GAO P, XU Y, et al. alpha-TEA inhibits the growth and motility of human colon cancer cells via targeting RhoA/ROCK signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2534-2540. DOI:10.3892/mmr.2016.5525.
- [14] LIU Q, WANG W, YANG X, et al. MicroRNA-146a inhibits cell migration and invasion by targeting RhoA in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 189-196. DOI:10.3892/or.2016.4788.
- [15] WANG X, JIANG W, KANG J, et al. Knockdown of RhoA expression alters ovarian cancer biological behavior in vitro and in nude mice[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(2): 891-899. DOI:10.3892/or.2015.4009.
- [16] ZHANG G Y, YANG W H, CHEN Z. Upregulated STAT3 and RhoA signaling in colorectal cancer (CRC) regulate the invasion and migration of CRC cells[J/OL]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(10): 2028-2037[2016-07-16]. <https://www.europeanreview.org/article/10827>.
- [17] LIU X, CHEN D, LIU J, et al. Blocking modification of eukaryotic initiation 5a2 antagonizes cervical carcinoma via inhibition of rhoA/rock signal transduction pathway[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(5): 630-638. DOI:10.1177/1533034616666722.
- [18] YUAN B, CUI J, WANG W, et al. Galph12/13 signaling promotes cervical cancer invasion through the RhoA/ROCK-JNK signaling axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 1240-1246. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.04.048.

[收稿日期] 2018-08-17

[修回日期] 2018-10-18

[本文编辑] 党瑞山