

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.004

· 基础研究 ·

## 环状RNA\_000926通过靶向miR-411-5p调控宫颈癌细胞的增殖和凋亡

王娜, 张霞, 李淼, 张华林, 王玉净(河北医科大学第一医院 妇科, 河北 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的:**探讨环状RNA\_000926(circ\_000926)对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制。**方法:**收集2019年5月至2020年9月河北医科大学第一医院手术切除的30例宫颈癌患者的癌及癌旁组织标本,以及人宫颈癌细胞HeLa、SiHa和正常宫颈细胞Ect1/E6E7,用qPCR法检测组织和细胞中circ\_000926和miR-411-5p的表达水平。将circ\_000926过表达质粒及空白质粒、circ\_000926小干扰RNA及阴性对照寡核苷酸、miR-411-5p mimic和阴性对照质粒分别转染HeLa和SiHa细胞,分为pc-circ\_000926组、pc-NC组、si-circ\_000926组、si-NC组、miR-411-5p mimic组和miR-NC组。通过CCK-8法检测转染细胞的增殖活力,TUNEL法检测细胞的凋亡水平。通过双荧光素酶报告基因实验验证circ\_000926与miR-411-5p之间的靶向关系,WB法检测细胞中Ki67、BAX、Caspase-3和Caspase-9蛋白的表达。**结果:**与癌旁组织和Ect1/E6E7细胞相比,宫颈癌组织和HeLa、SiHa细胞中circ\_000926表达显著升高、miR-411-5p表达显著降低(均 $P<0.01$ )。与pc-NC组相比,pc-circ\_000926组细胞增殖活力显著增强、细胞凋亡率显著降低(均 $P<0.01$ ),细胞中miR-411-5p表达显著降低、Ki67蛋白表达显著升高,BAX、Caspase-3、Caspase-9蛋白表达显著降低(均 $P<0.01$ )。与si-NC组相比,si-circ\_000926组细胞增殖活力显著降低、细胞凋亡率显著升高(均 $P<0.01$ ),细胞中miR-411-5p表达显著升高、Ki67蛋白表达显著降低,BAX、Caspase-3和Caspase-9蛋白表达显著升高(均 $P<0.01$ )。双荧光素酶报告基因实验结果证实circ\_000926靶向负向调控miR-411-5p表达,过表达miR-411-5p可逆转过表达circ\_000926对宫颈癌细胞增殖和凋亡的作用。**结论:**circ\_000926通过靶向吸附miR-411-5p促进宫颈癌细胞的增殖,并抑制细胞凋亡。

**[关键词]** 环状RNA\_000926;miR-411-5p;宫颈癌;HeLa细胞;SiHa细胞;增殖;凋亡

**[中图分类号]** R737.33;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)03-0189-06

## circRNA\_000926 regulates proliferation and apoptosis of cervical cancer cells by targeting miR-411-5p

WANG Na, ZHANG Xia, LI Miao, ZHANG Hualin, WANG Yujing (Department of Gynecology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the effects of circular RNA\_000926 (circ\_000926) on the proliferation and apoptosis of cervical cancer cells and its mechanism. **Methods:** The tumor tissues and para-cancerous tissues of 30 cervical cancer patients resected in the First Hospital of Hebei Medical University from May 2019 to September 2020 were collected. In addition, human normal cervical cell line Ect1/E6E7 and human cervical cancer cell lines (HeLa and SiHa) were also collected for this study. The expression levels of circ\_000926 and miR-411-5p in tissues and cells were detected by qPCR. circ\_000926 over-expression plasmids, blank plasmids, circ\_000926 small interfering RNA and its negative control oligonucleotide, miR-411-5p mimic and negative control were transfected into HeLa and SiHa cells, respectively, namely pc-circ\_000926 group, pc-NC group, si-circ\_000926 group, si-NC group, miR-411-5p mimic group and miR-NC group. Cell viability was detected by CCK-8 assay. Cell apoptosis was detected by TUNEL assay. The targeting relationship between circ\_000926 and miR-411-5p was verified by Dual-luciferase report gene assay. The protein expression levels of Ki67, BAX, Caspase-3 and Caspase-9 were detected by Western blotting assay. **Results:** Compared with para-cancerous tissues and normal cervical epithelial Ect1/E6E7 cells, the expression level of circ\_000926 was significantly increased while the expression level of miR-411-5p was significantly decreased (all  $P<0.01$ ) in cervical cancer tissues and HeLa and SiHa cells. Compared with pc-NC group, the cell proliferation viability in pc-circ\_000926 group was significantly increased, the apoptosis rate and the expression of miR-411-5p were significantly decreased (all  $P<0.01$ ), the protein expression of Ki67 was significantly increased ( $P<0.01$ ), while the protein expression of BAX, Caspase-3 and Caspase-9 was significantly decreased (all  $P<0.01$ ). Compared with si-NC group, the cell proliferation viability of si-circ\_000926 group was significantly decreased ( $P<0.05$ ), the cell apoptosis rate and

**[基金项目]** 河北省2021年度医学科学研究课题(No.20210081)

**[作者简介]** 王娜(1983—),女,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤的临床研究,E-mail: wnu196624@163.com

**[通信作者]** 王玉净,E-mail: WangYJ20210701@163.com

the expression of miR-411-5p were significantly increased (all  $P < 0.01$ ), and the protein expression of Ki67 was significantly decreased while the protein expression of BAX, Caspase-3 and Caspase-9 was significantly increased (all  $P < 0.01$ ). Dual-luciferase report gene assay verified that circ\_000926 negatively regulated the expression of miR-411-5p, and over-expression of miR-411-5p could reverse the effect of circ\_000926 over-expression on the proliferation and apoptosis of cervical cancer cells. **Conclusion:** circ\_000926 can promote the proliferation and inhibit the apoptosis of cervical cancer cells by adsorbing miR-411-5p.

**[Key words]** circ\_000926; miR-411-5p; cervical cancer; HeLa cell; SiHa cell; proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(3): 189-194. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.004]

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,全世界每年大约有53万新发病例和27万死亡病例<sup>[1]</sup>。持续性人乳头瘤病毒感染是宫颈癌的主要发病原因。随着医疗技术的进步,接受手术、放射与化学治疗患者的5年总生存(OS)率达80%,复发患者的5年OS率低于50%<sup>[2]</sup>。因此,需要更深入地了解宫颈癌发生和发展的病理机制来寻找新的治疗靶点,以改善患者预后。环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类内源性非编码RNA, circRNA的结构是一个独特的闭环,因此,在各种生物学过程中不易降解和稳定表达。研究结果<sup>[3-4]</sup>发现, circRNA在多种类型恶性肿瘤中起重要作用。circ\_000926在肾细胞癌中高表达,并通过下调其表达可抑制肾细胞癌细胞的增殖、迁移与侵袭能力<sup>[5]</sup>。然而, circ\_000926在宫颈癌中的作用及其机制尚不清楚。miRNA是小的单链RNA,其长度为20~25个核苷酸,可作为基因调控的关键功能因子<sup>[6]</sup>。miR-411-5p能够抑制宫颈癌细胞增殖,并促进细胞凋亡<sup>[7]</sup>,但其在宫颈癌中表达失调的机制尚未明了。本研究通过检测宫颈癌组织和细胞中circ\_000926和miR-411-5p表达水平,通过体外实验探讨过表达或沉默circ\_000926对宫颈癌细胞增殖与凋亡的影响及其作用机制,为寻求宫颈癌特异性靶向治疗方法提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 组织标本、细胞及主要试剂

收集2019年5月至2020年9月在河北医科大学第一医院手术切除的30例宫颈癌患者的癌及癌旁组织标本,所有组织标本均经过病理学诊断。组织标本收集后,立即保存于-80℃液氮中。所有患者术前均告知并签署知情同意书,研究方案征得医院医学伦理委员会的批准。人宫颈癌细胞HeLa和SiHa和正常宫颈细胞Ect1/E6E7均购自美国模式培养物集存库。DMEM培养基、Lipofectamine™ 2000转染试剂盒、TRIzol试剂、PCR逆转录试剂盒均购自美国Invitrogen公司,双荧光素酶载体、circ\_000926过表达质粒和空白质粒、circ\_000926小干扰RNA和阴性对照寡核苷酸、miR-411-5p模拟物(mimic)及其阴性对照购自上海吉玛公司,CCK-8试剂、RIPA裂解液、BCA蛋白试剂盒、TUNEL细

胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天公司,细胞核增殖抗原标志物Ki67抗体(ab15580)、BAX抗体(ab32503)、Caspase-3抗体(ab32351)和Caspase-9抗体(ab32539)、 $\beta$ -actin抗体(ab8227)及羊抗兔IgG(ab6721)均购自英国Abcam公司。

### 1.2 细胞培养、转染及分组

将所有细胞在含有10%胎牛血清和1%链霉素的DMEM培养基中培养,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的培养箱中常规培养,每3d更换1次培养液,直到细胞达到对数生长期。

按照Lipofectamine™ 2000转染试剂盒说明将circ\_000926过表达质粒和空白质粒(pc-NC)、circ\_000926小干扰RNA和阴性对照寡核苷酸(si-NC)、miR-411-5p mimic和阴性对照(miR-NC)分别转染至HeLa和SiHa细胞,实验分为pc-circ\_000926组、pc-NC组、si-circ\_000926组、si-NC组、miR-411-5p mimic组和miR-NC组。转染48h后,采用qPCR检测转染效率,转染成功后,方可进行后续实验。

### 1.3 qPCR法检测宫颈癌组织和细胞中circ\_000926和miR-411-5p的表达

用TRIzol试剂提取组织和细胞中总RNA,并逆转录成cDNA,后采用SYBR-Green PCR试剂和ABI7500FAST Real-Time PCR仪进行实时荧光定量PCR(qPCR)。引物序列:circ\_000926上游为5'-TTG TGCTTTCTGGAGGGTCT-3',下游为5'-GCACAA ATAAACCCACATTTT-3'; miR-411-5p上游为5'-TCGCTGTAGTAGACCGTAT-3',下游为5'-GCACCT CAGGCTTGTTACC-3'; GAPDH上游为5'-GAAGGT GAGGTCGGAGTC-3',下游为5'-GAAGAGTGG ATGGGATTC-3'; U6上游为5'-GCTTCGGCAGCA CATATACTAA-3',下游为5'-GCTTCACAATTTGC GTGTCAT-3'。qPCR反应条件:95℃预变性5min; 95℃变性30s, 60℃退火30s, 72℃延伸30s,共35个循环。以GAPDH和U6为内参,通过2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>方法计算circ\_000926和miR-411-5p的相对表达量。

### 1.4 CCK-8法检测宫颈癌细胞的增殖活力

将对数生长期的各组转染细胞接种于96孔板(2×10<sup>3</sup>个细胞/孔),待细胞贴壁后加入20μL CCK-8试剂,在37℃、5%CO<sub>2</sub>环境下继续培养,分别在培养

24、48、72 和 96 h 时,用酶标仪检测在 450 nm 波长处各组细胞的光密度( $D$ )值,并绘制细胞增殖曲线。

### 1.5 TUNEL 法检测宫颈癌细胞的凋亡水平

将各组孔细胞接种在 1 cm×1 cm 的玻璃片上,置于 24 孔板中,PBS 洗涤 3 次。加入 4% 多聚甲醛固定 30 min, PBS 洗涤 1 次。根据制造商说明,使用 TUNEL 细胞凋亡检测盒试剂进行染色,37 °C 避光处理 1 h, PBS 洗涤 3 次。用抗荧光淬灭封片液封片后,在荧光显微镜下观察,随机选取 5 个视野,通过计算 TUNEL 阳性细胞核数量占 DAPI 染色核数量的比例,计算凋亡细胞数的百分比。

### 1.6 双荧光素酶报告基因实验验证 circ\_000926 与 miR-411-5p 之间的靶向关系

通过在线网站 StarBase 预测 circ\_000926 与 miR-411-5p 之间存在互补的结合位点。使用 Lipofectamine™ 2000 将 circ\_000926-野生型(WT)和 circ\_000926-突变型(MUT)报告基因质粒分别与 miR-411-5p mimic、miR-NC 共转染至 HeLa 细胞,48 h 后,按照试剂盒说明书方法,在 Dual-Luciferase® Reporter Assay System 上测定转染细胞的荧光素酶活性。

### 1.7 WB 法检测宫颈癌细胞中 Ki67、BAX、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白的表达水平

用 RIPA 裂解缓冲液提取细胞中总蛋白,使用 BCA 法对蛋白进行定量,进行 10% SDS-PAGE,将分离的蛋白质转移至 PVDF 膜上,10% 脱脂牛奶中封闭 2 h,加

入 Ki67(1:1 000)、BAX(1:1 000)、Caspase-3(1:1 000)、Caspase-9(1:1 000)和  $\beta$ -actin(1:500)一抗,4 °C 过夜培养。TBST 洗膜后,在羊抗兔二抗(1:2 000)中处置 1 h 后,使用 ECL 电化学发光法显影。采用 ImageJ 图像分析软件分析目的蛋白条带的灰度值,以  $\beta$ -actin 作为内参对照计算蛋白相对表达量。

### 1.8 统计学处理

qPCR 法、CCK-8 法、TUNEL 法和 WB 法等实验均独立重复 3 次。采用 SPSS 22.0 统计软件对实验数据进行统计分析,以 GraphPad Prism 8.0 软件作图。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间差异比较采用  $t$  检验,多组间差异比较采用单因素方差分析,以  $P<0.05$  或  $P<0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 宫颈癌组织和细胞中 circ\_000926 高表达、miR-411-5p 低表达

qPCR 法检测结果(图 1)显示,与癌旁组织相比,宫颈癌组织中 circ\_000926 表达水平显著升高、miR-411-5p 表达水平显著降低(均  $P<0.01$ );与 Ect1/E6E7 细胞相比,HeLa 和 SiHa 细胞中 circ\_000926 表达水平均显著升高、miR-411-5p 表达水平均显著降低(均  $P<0.01$ )。结果表明,宫颈癌组织和细胞中 circ\_000926 显著高表达、miR-411-5p 显著低表达。

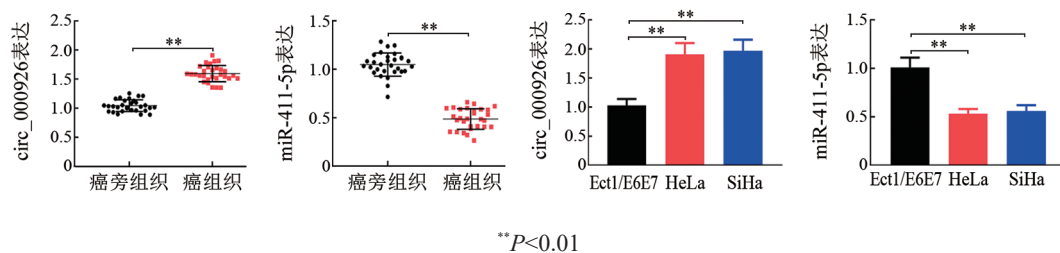


图 1 circ\_000926 和 miR-411-5p 在宫颈癌组织和细胞中的表达

### 2.2 干扰 circ\_000926 对 HeLa 和 SiHa 细胞增殖的影响

qPCR 检测结果显示,与 pc-NC 组相比,pc-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞中 circ\_000926 表达水平均显著升高( $2.89\pm 0.28$  vs  $1.06\pm 0.13$ ,  $2.97\pm 0.23$  vs  $0.97\pm 0.16$ ; 均  $P<0.01$ );与 si-NC 组相比,si-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞中 circ\_000926 表达水平均显著降低( $0.34\pm 0.08$  vs  $0.93\pm 0.17$ ,  $0.41\pm 0.05$  vs  $1.02\pm 0.10$ ; 均  $P<0.01$ )。CCK-8 法检测结果(图 2)显示,与 pc-NC 组相比,pc-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞增殖活力显著增强(均  $P<0.01$ );与 si-NC 组相比,si-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞增殖

活力均显著降低(均  $P<0.01$ )。结果表明,过表达 circ\_000926 促进宫颈癌细胞增殖,敲减 circ\_000926 则抑制宫颈癌细胞增殖。

### 2.3 过表达或敲减 circ\_000926 可抑制或促进 HeLa 和 SiHa 细胞凋亡

TUNEL 法检测结果(图 3)显示,与 pc-NC 组相比,pc-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞凋亡率均显著降低(均  $P<0.01$ );与 si-NC 组相比,si-circ\_000926 组细胞凋亡率均显著增高(均  $P<0.01$ )。结果表明,过表达 circ\_000926 抑制宫颈癌细胞凋亡,敲减 circ\_000926 则促进宫颈癌细胞凋亡。



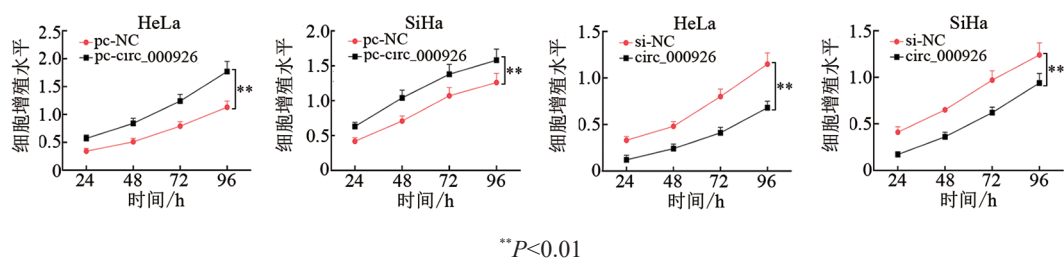


图2 过表达或敲减 circ\_000926 对 HeLa 和 SiHa 细胞增殖的影响

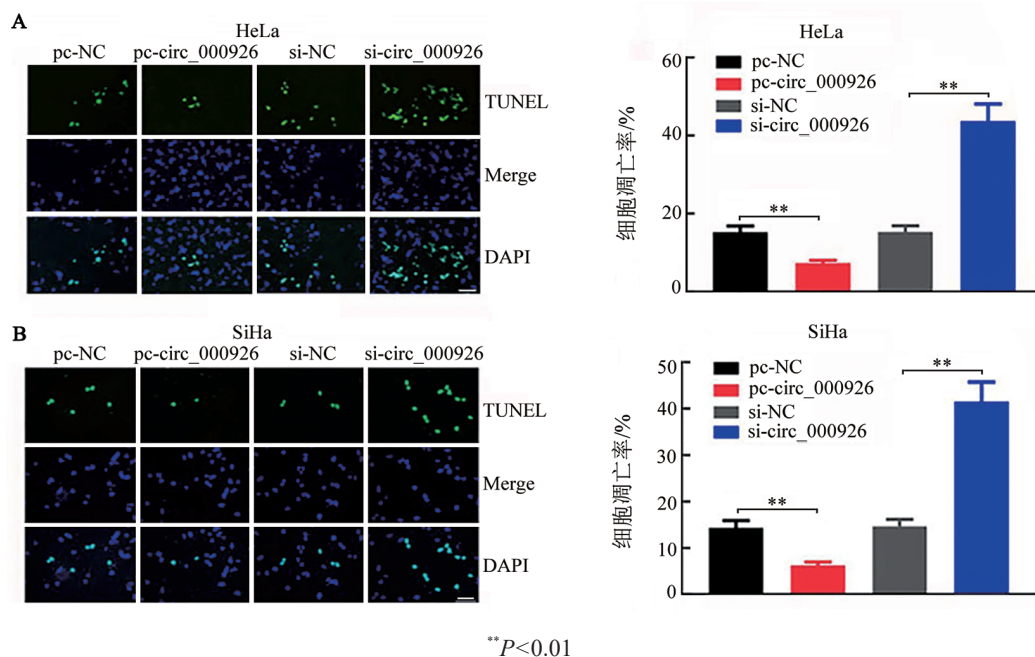


图3 过表达或敲减 circ\_000926 对 HeLa(A) 和 SiHa 细胞(B) 凋亡的影响(标尺=250 μm)

#### 2.4 circ\_000926 靶向负向调控 miR-411-5p 表达

通过在线网站 StarBase 预测发现, circ\_000926 与 miR-411-5p 之间存在互补的结合位点(图 4A)。双荧光素报告基因实验结果(图 4B)显示, 与 miR-NC 组相比, miR-411-5p mimic 与 circ\_000926-WT 共转染组细胞的荧光素酶活性显著降低( $P < 0.01$ ), 而与 circ\_000926-MUT 共转染组细胞的荧光素酶活性无变化( $P > 0.05$ ), 表明 miR-411-5p 可以与 circ\_000926 直接结合。qPCR 法检测结果(图 4C)显示, 与 pc-NC 组相比, pc-circ\_000926 组细胞中 miR-411-5p 表达显著降低(均  $P < 0.01$ ); 与 si-NC 组相比, si-circ\_000926 组细胞中 miR-411-5p 表达显著升高(均  $P < 0.01$ )。实验结果表明, miR-411-5p 是 circ\_000926 的靶基因, circ\_000926 可负向调控 miR-411-5p 表达。

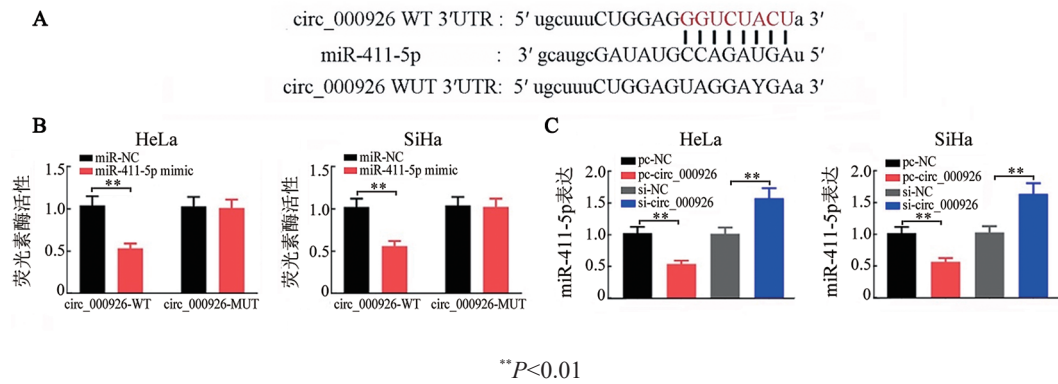
#### 2.5 过表达或敲减 circ\_000926 对宫颈癌细胞中增殖与凋亡相关蛋白表达的影响

WB 法检测结果(图 5)显示, 与 pc-NC 组相比, pc-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞中 Ki67 蛋白的表达显著升高(均  $P < 0.01$ ), 而 BAX、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白的表达显著降低(均  $P < 0.01$ ); 与 si-NC

组相比, si-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞中 Ki67 蛋白的表达显著降低(均  $P < 0.01$ ), BAX、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白的表达显著升高(均  $P < 0.01$ )。结果表明, 过表达 circ\_000926 可上调 Ki67 蛋白的表达, 并下调 BAX、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白的表达; 敲减 circ\_000926 表达后结果则相反。

#### 2.6 过表达 miR-411-5p 可逆转过表达 circ\_000926 对宫颈癌细胞增殖、凋亡的作用

转染 miR-411-5p mimic 后, CCK-8 法、TUNEL 法和 WB 法检测结果显示, 与 pc-NC 组相比, pc-circ\_000926 组 HeLa 和 SiHa 细胞增殖活性均显著增高(均  $P < 0.01$ , 图 6A)、细胞凋亡率均显著降低(均  $P < 0.01$ , 图 6B), Ki67 蛋白的表达显著升高、BAX 蛋白的表达显著降低(均  $P < 0.01$ , 图 6C); 与 pc-circ\_000926 组相比, pc-circ\_000926+miR-411-5p mimic 组 HeLa 和 SiHa 细胞增殖活性显著降低(均  $P < 0.05$ , 图 6A)、细胞凋亡率显著升高(均  $P < 0.05$ , 图 6B), Ki67 蛋白的表达显著降低、BAX 蛋白的表达显著增加(均  $P < 0.01$ , 图 6C)。结果表明, 过表达 miR-411-5p 可逆转过表达 circ\_000926 对宫颈癌细胞增殖和凋亡的作用。



A: 生物信息学方法分析 circ\_000926 与 miR-411-5p 之间的互补结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验验证 circ\_000926 与 miR-411-5p 间的靶向关系; C: qPCR 法检测过表达或敲减 circ\_000926 对 HeLa 和 SiHa 细胞 miR-411-5p 表达的影响

图4 circ\_000926 与 miR-411-5p 间的靶向调控

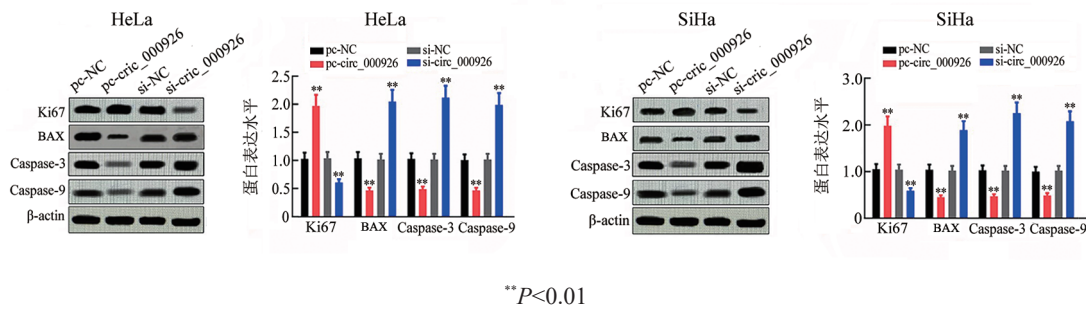


图5 过表达或敲减 circ\_000926 对宫颈癌细胞中增殖与凋亡相关蛋白表达的影响

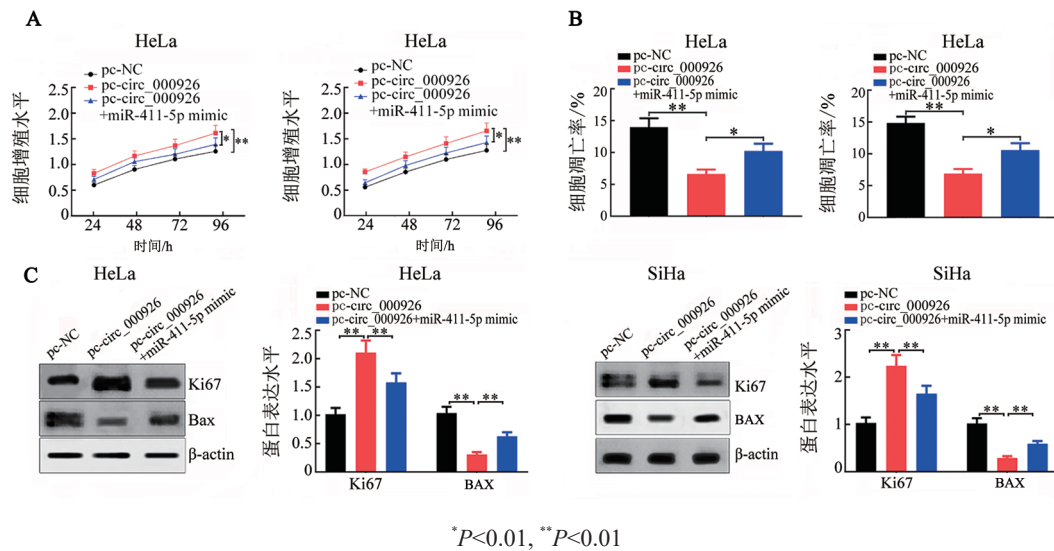


图6 过表达 miR-411-5p 可逆转过表达 circ\_000926 对细胞增殖(A)、凋亡(B)及相关蛋白(C)的影响

### 3 讨论

宫颈癌是发展中国家女性发病率与病死率较高的恶性肿瘤之一,手术、放射治疗和化学治疗对于晚期宫颈癌患者的疗效并不理想<sup>[8]</sup>,亟待寻找新的治疗方法。circRNA 是稳定的 RNA 分子,通常起着 miRNA 海绵的作用,以调节基因表达、参与不同的病理反应<sup>[9]</sup>,其可作为肿瘤诊断和预后评估的标志物及

潜在的治疗靶点。

越来越多的证据表明,circRNA 在包括宫颈癌在内的多种肿瘤中发挥重要作用。例如,circ\_102002 在甲状腺乳头癌中高表达,其通过靶向 miR-488-3p/HAS2 轴促进甲状腺乳头癌细胞的迁移和 EMT<sup>[10]</sup>;circ\_0000218 通过靶向吸附 miR-1182 促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[11]</sup>;circRNA\_400029 通过调控 miR-1285-3p/TLN1 轴促进宫颈癌的恶性生物学行为,并抑制细胞凋

亡,下调 circRNA\_400029 可抑制裸鼠体内肿瘤生长<sup>[12]</sup>。据报道<sup>[5]</sup>, circ\_000926 在肾细胞癌中上调,敲减 circ\_000926 通过靶向 miR-411/CDH2 轴抑制肾细胞癌细胞的迁移、侵袭和 EMT。本研究发现, circ\_000926 在宫颈癌组织和细胞中呈高表达,其可促进宫颈癌细胞增殖而抑制细胞凋亡。

miRNA 在细胞增殖、分化及凋亡过程中发挥重要的调节功能<sup>[13-14]</sup>。多数研究表明, miR-411-5p 在多数肿瘤中发挥抑癌基因的作用。例如, miR-411-5p 在乳腺癌中下调, SNHG15 通过调节 miR-411-5p/VASP 轴促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡<sup>[15]</sup>; miR-411-5p 在前列腺癌中低表达,其通过靶向 SMAD3/TGFBR2 抑制前列腺癌细胞增殖和侵袭,促进细胞凋亡,并抑制裸鼠体内肿瘤生长<sup>[16]</sup>。本研究通过生物信息学分析发现, miR-411-5p 与 circ\_000926 序列间存在特异性结合位点,双荧光素酶报告基因实验结果证实 circ\_000926 与 miR-411-5p 直接结合且负向调控 miR-411-5p 表达;此外,上调 miR-411-5p 表达可逆转过表达 circ\_000926 对宫颈癌 HeLa、SiHa 细胞增殖、凋亡的影响。

综上所述,本研究证实 circ\_000926 能够通过靶向吸附 miR-411-5p 促进宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞的增殖,并抑制其凋亡,为宫颈癌治疗和预后提供了潜在靶点。未来还需进行体内实验,进一步验证本实验结论。

## [参考文献]

- [1] HU Z, MA D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(10): 5217-5236. DOI:10.1002/cam4.1501.
- [2] WANG W, ZHOU Y, WEI R, *et al.* Bradykinin promotes proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells through STAT3 signaling pathways[J/OL]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2521-2527[2021-07-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859440/>. DOI:10.3892/or.2019.7380.
- [3] LIANG L M, ZHANG L, ZHANG J G, *et al.* Identification of circRNA-miRNA-mRNA networks for exploring the fundamental mechanism in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2945-2955[2021-07-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152915/>. DOI:10.2147/OTT.S235664.
- [4] 刘德慧, 严玉兰. 环状 RNA 在肺癌诊断及预后中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(13): 124-128. DOI:10.7619/jcmp.20211851.
- [5] ZHANG D, YANG X J, LUO Q D, *et al.* Down-regulation of circular RNA\_000926 attenuates renal cell carcinoma progression through miRNA-411-dependent CDH2 inhibition[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(12): 2469-2486. DOI:10.1016/j.ajpath.2019.06.016.
- [6] SUN M, HUANG F, YU D, *et al.* Autoregulatory loop between TGF- $\beta$ 1/miR-411-5p/SPRY4 and MAPK pathway in rhabdomyosarcoma modulates proliferation and differentiation[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1859[2021-07-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558514/>. DOI:10.1038/cddis.2015.225.
- [7] 王洪伟, 林娟. miR-411-5p 靶向 SPHK1 基因调控宫颈癌细胞存活和凋亡的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(10): 2145-2149. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.10.038.
- [8] 方艳惠, 马彩娟, 张纯丽, 等. miRNA-496 通过 mTOR 影响宫颈癌 HeLa 细胞的恶性生物学行为及裸鼠移植瘤的生长[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(11): 1068-1074. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.003.
- [9] 盛树海, 佟易凡, 郑进. 环状 RNA circ\_0072995 在乳腺癌的表达及其功能研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(13): 1655-1658. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.13.009.
- [10] ZHANG W, LIU T, LI T S, *et al.* Hsa\_circRNA\_102002 facilitates metastasis of papillary thyroid cancer through regulating miR-488-3p/HAS2 axis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(3/4): 279-293. DOI: 10.1038/s41417-020-00218-z.
- [11] 郭静, 齐卫红. circ\_0000218 通过靶向吸附 miR-1182 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2021, 11(2): 113-119. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2021.02.007.
- [12] MA Y, LIU J, YANG Z, *et al.* CircRNA\_400029 promotes the aggressive behaviors of cervical cancer by regulation of miR-1285-3p/TLN1 axis[J/OL]. *J Cancer*, 2022, 13(2): 541-553[2021-07-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8771527/>. DOI: 10.7150/jca.61437.
- [13] 张东伟, 蓝冰, 蔡双启, 等. lncRNA HOTTIP 通过 miR-637/KLK4 轴促进肺癌 SPC-A-1 细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(10): 961-968. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.002.
- [14] 代丽丽, 陈丽娜, 蔡丽娜, 等. miR-19 通过靶向 PTEN 调节 PI3K-Akt 通路促进子宫内膜癌 KLE 细胞的侵袭和迁移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(11): 1107-1112. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.008.
- [15] LIU L B, JIANG Z J, JIANG X L, *et al.* Up-regulation of SNHG15 facilitates cell proliferation, migration, invasion and suppresses cell apoptosis in breast cancer by regulating miR-411-5p/VASP axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4): 1899-1912. DOI: 10.26355/eurev\_202002\_20368.
- [16] PAN J C, LIU Z H, YANG Z Z, *et al.* Circ\_0001686 promotes prostate cancer progression by up-regulating SMAD3/TGFBR2 via miR-411-5p[J/OL]. *World J Mens Health*, 2022, 40(1): 149-161[2021-07-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761241/>. DOI: 10.5534/wjmh.200204.

[收稿日期] 2021-07-14

[修回日期] 2022-03-04

[本文编辑] 党瑞山