

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.006

· 基础研究 ·

circFBXL5通过靶向miR-515-5p影响膀胱癌T24细胞的恶性生物学行为及其分子机制

邓海波, 于剑刚, 陈一帆, 朱枕砚, 陈武(苏州市中西医结合医院 泌尿外科, 江苏 苏州 215100)

[摘要] **目的:**探讨 circFBXL5 通过靶向 miR-515-5p 影响膀胱癌 T24 细胞的增殖、迁移、侵袭及其分子机制。**方法:**收集 2020 年 4 月至 2020 年 6 月间在苏州市中西医结合医院手术切除的 41 例膀胱癌组织及其癌旁组织, 采用 qPCR 法检测 circFBXL5、miR-515-5p 的表达; 双荧光素酶报告实验验证 circFBXL5 与 miR-515-5p 之间的靶向关系, 体外培养人膀胱癌 T24 细胞, 实验分为 si-NC 组、si-circFBXL5 组、anti-miR-NC+si-circFBXL5 组和 si-circFBXL5+anti-miR-515-5p 组; MTT 法、细胞克隆形成实验、FCM、Transwell 实验和 WB 法分别检测转染后 T24 细胞的增殖、细胞克隆形成、迁移、侵袭和凋亡及 BAX、Bcl-2 蛋白水平。**结果:**膀胱癌组织中 circFBXL5 呈高表达, miR-515-5p 呈低表达(均 $P < 0.05$); circFBXL5 靶向且负向调控 miR-515-5p 的表达; 敲减 circFBXL5 后 T24 细胞的增殖抑制率、凋亡率和 BAX 蛋白水平均显著增高(均 $P < 0.05$), 细胞克隆形成数和迁移、侵袭细胞数均显著减少(均 $P < 0.05$), Bcl-2 蛋白水平显著降低($P < 0.05$); 同时敲减 circFBXL5 和 miR-515-5p 可部分逆转敲减 circFBXL5 对 T24 细胞增殖的抑制作用。**结论:**circFBXL5 通过调控 miR-515-5p 表达影响膀胱癌 T24 细胞的增殖、迁移、侵袭, circFBXL5 和 miR-515-5p 可能膀胱癌治疗的潜在分子靶标。

[关键词] 膀胱癌; T24 细胞; circFBXL5; miR-515-5p; 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

[中图分类号] R737.14; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)12-1101-07

The effects of circFBXL5 on the malignant biological behaviors of bladder cancer T24 cells by targeting miR-515-5p and its molecular mechanisms

DENG Haibo, YU Jiangang, CHEN Yifan, ZHU Zhenyan, CHEN Wu (Department of Urology, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215100, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of circFBXL5 on the proliferation, migration, and invasion of bladder cancer T24 cells by targeting miR-515-5p and its possible molecular mechanisms. **Methods:** 41 bladder cancer tissues and their adjacent tissues were collected at Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from April 2020 to June 2020. The expressions of circFBXL5 and miR-515-5p were detected by qPCR. Dual-luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between circFBXL5 and miR-515-5p. Human bladder cancer cells T24 were cultured *in vitro* and divided into si-NC group, si-circFBXL5 group, anti-miR-NC+si-circFBXL5 group, and si-circFBXL5+anti-miR-515-5p group. MTT assay, plate colony formation assay, flow cytometry, Transwell assay and Western blotting were used to detect cell proliferation, clone formation, migration, invasion, apoptosis and BAX and Bcl-2 protein levels of T24 cells after transfection, respectively. **Results:** circFBXL5 was highly expressed and miR-515-5p was lowly expressed in bladder cancer tissues (all $P < 0.05$). circFBXL5 could negatively regulate the expression of miR-515-5p. After the knockdown of circFBXL5, the cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate, and protein level of BAX were significantly increased (all $P < 0.05$); the number of cell clone formation, migration, and invasion cells were decreased (all $P < 0.05$); the protein level of Bcl-2 was significantly decreased ($P < 0.05$). Knockdown of circFBXL5 and miR-515-5p simultaneously could partially reverse the inhibiting effect of circFBXL5 knockdown on T24 cells. **Conclusion:** circFBXL5 promoted the proliferation, migration, and invasion of bladder cancer T24 cells by inhibiting miR-515-5p expression. circFBXL5 and miR-515-5p may serve as potential molecular targets for bladder cancer treatment.

[Key words] bladder cancer; T24 cell; circFBXL5; miR-515-5p; proliferation; migration; invasion; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(12): 1101-1107. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.006]

[基金项目] 苏州市 2017 年度产业技术创新专项资助项目 (No. SYSD2017050)

[作者简介] 邓海波 (1982—), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事泌尿系统肿瘤的研究, E-mail: dbgyrw@163.com

[通信作者] 陈武, E-mail: 496892445@qq.com

膀胱癌是临床常见的恶性肿瘤,具有发病率高与病死率高等特点,目前常采用手术治疗、放疗和化疗等手段进行治疗,但因其转移能力强,患者预后常常较差^[1-2]。circRNA是非编码RNA分子,通过竞争性结合miRNA来调控基因表达。研究^[3-4]表明,circRNA表达异常与膀胱癌发生发展密切相关。乳腺癌细胞中circFBXL5表达上调,对其生长有促进作用^[5]。但circFBXL5在膀胱癌中的作用仍不很清楚。Starbase软件预测发现circFBXL5可与miR-515-5p结合。研究^[6]显示,miR-515-5p在膀胱癌细胞中呈低表达,上调其表达可抑制膀胱癌发生发展进程。但miR-515-5p对膀胱癌细胞的作用机制尚未完全阐明。因此,本研究主要探讨circFBXL5通过靶向调控miR-515-5p对膀胱癌细胞恶性生物学行为的影响及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 组织标本、细胞和主要试剂

收集2020年4月至2020年6月在苏州市中西医结合医院泌尿外科切除的41例膀胱癌患者的癌组织及其癌旁组织,冷冻保存,所有标本均通过病理学诊断为膀胱癌。患者年龄在48~66岁之间,中位数年龄54岁,患者平均年龄(53.36±4.58)岁。本研究方案经苏州市中西医结合医院伦理委员会批准(No.20200205008),并征得所有患者同意且签署知情同意书。

人膀胱癌T24细胞购自上海慧颖生物公司。DMEM培养液、胎牛血清购自美国Gibco公司,反转录试剂盒、SYBR荧光定量PCR(qPCR)试剂盒购自北京天根生化公司,si-NC、si-circFBXL5、miR-NC、miR-515-5p mimic、anti-miR-NC、anti-miR-515-5p均购自广州锐博生物公司,Lipofectamine™ 3000转染试剂、TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司,荧光素酶活性检测试剂盒、野生型/突变型载体(WT/MUT-circFBXL5)均购自美国Promega公司,MTT试剂、细胞凋亡检测试剂盒购自北京索莱宝公司,Transwell小室购自美国Corning公司,基质胶购自美国BD公司,兔抗人BAX、Bcl-2抗体、GAPDH抗体均购自美国CST公司,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗购自美国Santa Cruz公司。

1.2 细胞转染与分组

将T24细胞(1×10^4 个/孔)接种至6孔板,待细胞汇合度达约80%时,采用Lipofectamine™ 3000转染试剂将si-NC、si-circFBXL5分别转染至T24细胞,分别标记为si-NC组、si-circFBXL5组;采用脂质体转染法将si-circFBXL5和anti-miR-NC、si-circFBXL5和

anti-miR-515-5p分别共转染T24细胞,分别标记为si-circFBXL5+anti-miR-NC组和si-circFBXL5+anti-miR-515-5p组。

1.3 qPCR法检测膀胱癌组织及转染后各组T24细胞中circFBXL5和miR-515-5p表达

用TRIzol试剂提取膀胱癌组织、癌旁组织及转染后各组T24细胞总RNA。用反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA,用SYBR qPCR试剂盒进行qPCR反应,PCR反应条件:95℃ 2 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s,共计40个循环。引物序列:circFBXL5正向引物为5'-CCTGATGATGAATGGGTGAA-3',反向引物为5'-CACGGAAATCGTTGTTGTTG-3'; miR-515-5p正向引物为5'-CGGGTTCTCCAAAAGAAAGCA-3',反向引物为5'-CAGCCACAAAAGAGCACAAT-3'; GAPDH正向引物为5'-ACAACCTTGGTATCGTGGAAGG-3',反向引物为5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'; U6正向引物为5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物为5'-AACGCTTCACGAATTGCGT-3'。以GAPDH或U6为内参基因,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算出目的基因的相对表达量。

1.4 双荧光素酶报告基因实验验证circFBXL5与miR-515-5p之间的靶向关系

将circFBXL5与miR-515-5p间结合位点序列克隆至pGL3质粒中构建野生型载体WT-circFBXL5。circFBXL5与miR-515-5p间结合位点的突变序列克隆至pGL3质粒中构建突变型载体MUT-circFBXL5。采用脂质体转染法分别将WT-circFBXL5、MUT-circFBXL5与miR-NC或miR-515-5p mimic共转染T24细胞,分别记作WT-circFBXL5+miR-NC组、WT-circFBXL5+miR-515-5p mimic组、MUT-circFBXL5+miR-NC和MUT-circFBXL5+miR-515-5p mimic,转染24 h后检测转染各组T24细胞相对荧光素酶活性。采用脂质体转染法将si-NC、si-circFBXL5分别转染至T24细胞,48 h后采用qPCR法检测miR-515-5p相对表达量。

1.5 MTT法检测转染后各组T24细胞的增殖能力

将转染后各组T24细胞(1×10^3 个/孔)接种于96孔板中,培养48 h后,每孔加入20 μL MTT溶液处理4 h,使用微孔板光密度读数器在490 nm处读取光密度(D)值,计算细胞增殖抑制率(%)。抑制率=(对照细胞D-处理细胞D)/(对照细胞D)×100%。

1.6 平板克隆形成实验检测转染后各组T24细胞的克隆形成能力

将转染后各组T24细胞(5×10^2 个/孔)接种于6孔板培养14 d。去除培养液,预冷PBS洗涤后,用甲醇固定、结晶紫染色,显微镜下统计≥50个细胞的克

隆形成数。每组设定3个复孔。

1.7 FCM检测转染后各组T24细胞的凋亡情况

取对数生长期的转染后各组T24细胞200 μ L(含 1×10^5 个细胞)与400 μ L结合缓冲液混匀,将5 μ L Annexin V-FITC与PI分别加入细胞悬浮液中,室温下放置15 min,于1 h内上流式细胞仪检测。

1.8 Transwell实验检测转染后各组T24细胞的迁移与侵袭能力

检测细胞侵袭时,在Transwell室上室中均匀覆盖基质胶,检测细胞迁移时上室不含基质胶。收集转染后各组T24细胞并接种于Transwell上室(1×10^5 个/孔),在下室中加600 μ L含10% FBS血清培养液。在37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 条件下培养24 h后,固定、染色、干燥后,显微镜($\times 200$)下拍照,并计数侵袭或迁移细胞数。

1.9 WB法检测转染后各组T24细胞中BAX和Bcl-2蛋白的表达

采用BCA法检测RIPA裂解液提取的转染后各组T24细胞的总蛋白浓度。取40 μ g蛋白进行

SDS-PAGE、转膜,接着用5%脱脂牛奶封闭2 h,加入BAX(1:1 000)、Bcl-2(1:1 000)和GAPDH一抗(1:3 000),4 $^{\circ}$ C下处理24 h,加入1:5 000稀释的二抗,37 $^{\circ}$ C下处理2 h,用化学发光法进行显影,以GAPDH作内参,应用Quantity One软件对蛋白条带进行定量分析。

1.10 统计学处理

以上主要实验均独立重复3次。采用SPSS21.0统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 t 检验比较两组间差异,采用单因素方差分析比较多组间差异。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 circFBXL5在膀胱癌组织中呈高表达而miR-515-5p呈低表达

qPCR法检测结果(图1)显示,与癌旁组织比较,膀胱癌组织中circFBXL5呈高表达,miR-515-5p则呈低表达(均 $P < 0.05$)。

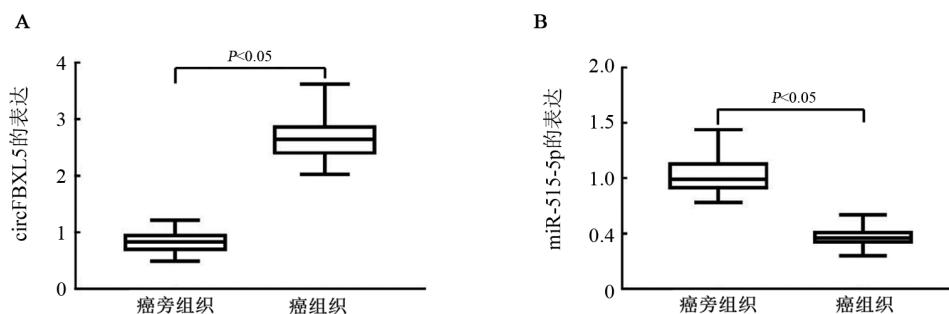


图1 circFBXL5和miR-515-5p在膀胱癌组织中的表达

2.2 circFBXL5靶向负调控miR-515-5p的表达

Starbase软件预测显示,circFBXL5与miR-515-5p之间存在互补核苷酸序列(图2A)。双荧光素酶报告基因实验结果(图2B)显示,与WT-circFBXL5+miR-NC组比,WT-circFBXL5+miR-515-5p mimic组荧光素酶活性显著降低($P < 0.05$),而MUT-circFBXL5+miR-NC组、MUT-circFBXL5+miR-515-5p mimic组相对荧光素酶活性基本不变($P > 0.05$)。qPCR法检测结果(图2C)显示,与si-NC组比较,si-circFBXL5组miR-515-5p的表达水平显著升高($P < 0.01$)。实验结果说明,miR-515-5p与circFBXL5之间存在靶向结合关系,circFBXL5负向调控miR-515-5p表达。

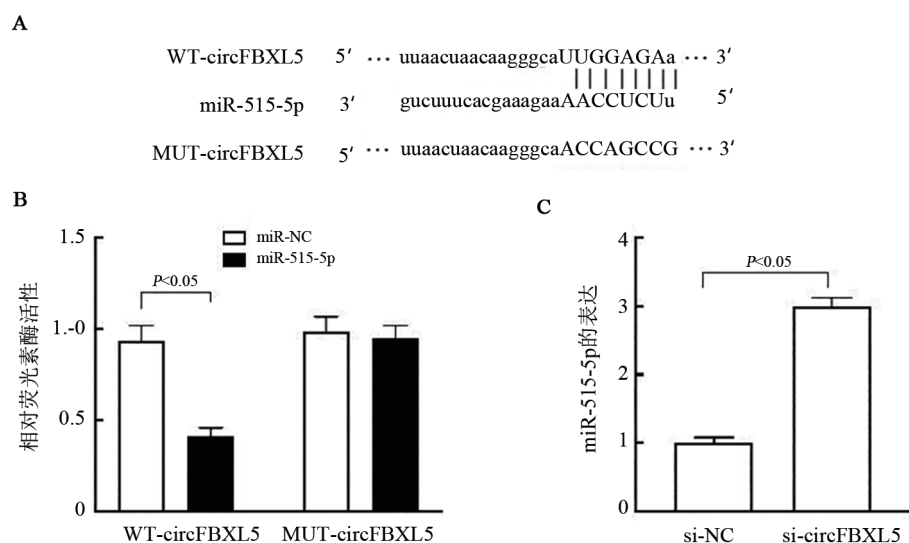
2.3 si-circFBXL5和anti-miR-515-5p显著敲减了其目标基因的表达

qPCR法检测(图3)结果显示,与si-NC组比较,si-circFBXL5组T24细胞中circFBXL5表达水平显著

降低($P < 0.05$);与anti-miR-NC组比较,anti-miR-515-5p组T24细胞中miR-515-5p表达水平显著降低($P < 0.05$)。实验结果说明,转染si-circFBXL5、anti-miR-515-5p分别显著敲减了其目标基因的表达。

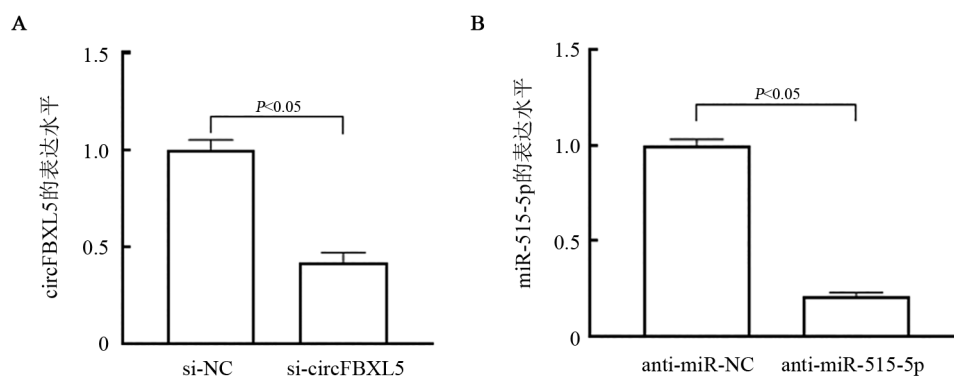
2.4 敲减circFBXL5能抑制膀胱癌T24细胞的增殖能力

MTT法和克隆形成实验检测结果(图4)显示,与si-NC组比较,si-circFBXL5组T24细胞增殖抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆数显著减少($P < 0.05$),实验说明,敲减circFBXL5后T24细胞的增殖明显受到抑制;与si-circFBXL5+anti-miR-NC组比较,si-circFBXL5+anti-miR-515-5p组T24细胞增殖抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆数显著增多($P < 0.05$),实验说明,同时敲减circFBXL5和miR-515-5p可部分逆转敲减circFBXL5对T24细胞增殖的抑制作用。



A: Starbase 软件预测的 circFBXL5 与 miR-515-5p 之间的结合序列; B: 双荧光素酶报告基因实验验证 circFBXL5 与 miR-515-5p 之间的存在靶向结合关系; C: 敲减 circFBXL5 后 T24 细胞中 miR-515-5p 的表达升高

图2 circFBXL5 靶向且负调控 miR-515-5p 表达



A: 敲减 circFBXL5 可显著降低 circFBXL5 的表达; B: 敲减 miR-515-5p 可显著降低 miR-515-5p 的表达

图3 si-circFBXL5 与 anti-miR-515-5p 转染后 T24 细胞后 circFBXL5 和 miR-515-5p 表达水平

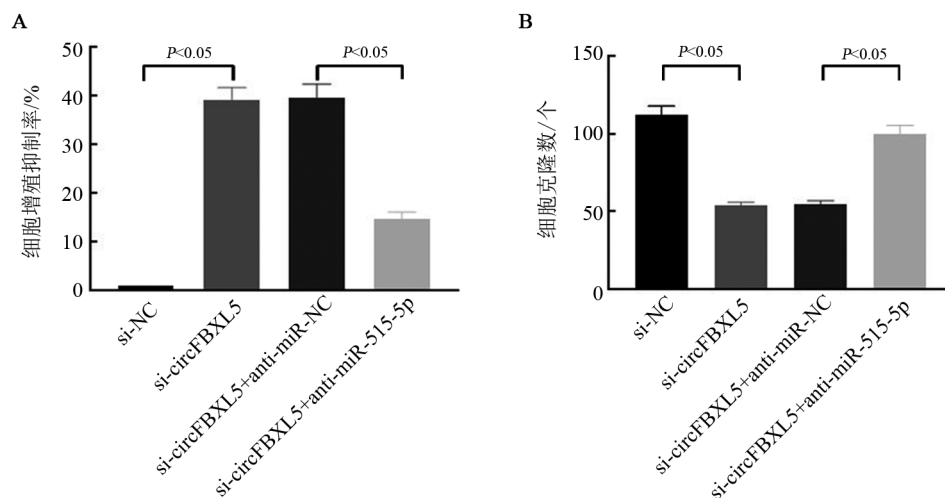


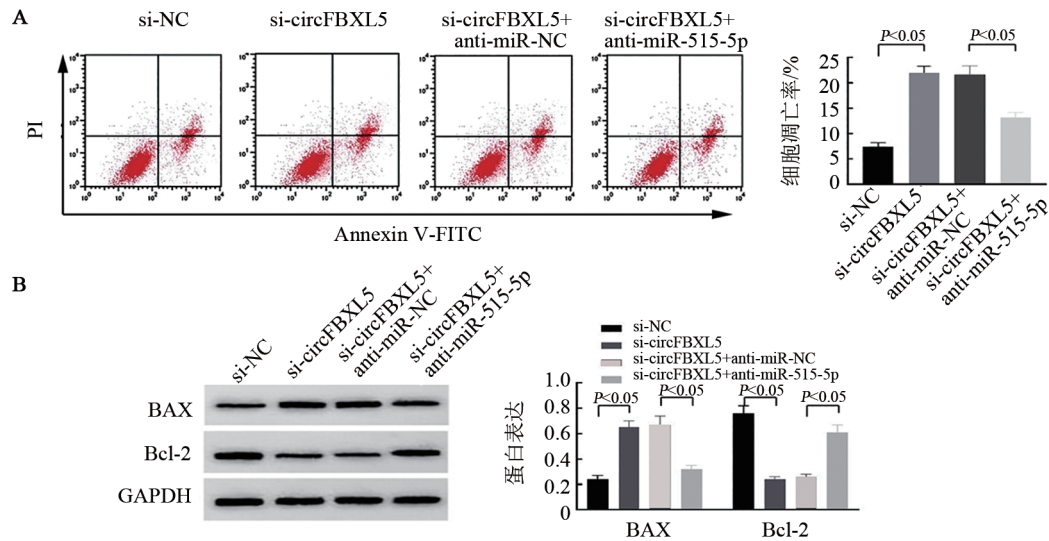
图4 敲减 circFBXL5 对膀胱癌 T24 细胞增殖(A)、克隆形成能力(B)的影响

2.5 敲减 circFBXL5 促进膀胱癌 T24 细胞凋亡而抑制 miR-515-5p 则能减少其凋亡

FCM 法和 WB 法检测结果(图 5)显示,与 si-NC 组比较, si-circFBXL5 组 T24 细胞凋亡率、BAX 表达

水平显著升高, Bcl-2表达水平显著降低(均 $P < 0.05$); 与 si-circFBXL5+anti-miR-NC 组比较, si-circFBXL5+anti-miR-515-5p 组 T24 细胞凋亡率和 BAX 蛋白水平显著降低, Bcl-2 蛋白水平显著升高(均 $P < 0.05$)。实

验结果说明, 敲减 circFBXL5 可促进 T24 细胞凋亡, 同时敲减 circFBXL5 和 miR-515-5p 则能部分逆转 circFBXL5 对 T24 细胞凋亡的促进作用。



A: FCM 检测转染后各组 T24 细胞的凋亡情况; B: WB 法检测转染后各组 T24 细胞中凋亡相关蛋白的表达

图 5 敲减 circFBXL5 对膀胱癌 T24 细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响

2.6 敲减 circFBXL5 能抑制膀胱癌 T24 细胞迁移和侵袭而敲减 miR-515-5p 则能逆转 circFBXL5 对其迁移和侵袭的抑制作用

Transwell 小室检测结果(图 6)显示, 与 si-NC 组比较, si-circFBXL5 组 T24 细胞迁移和侵袭细胞数均降低 ($P < 0.05$); 与 si-circFBXL5+anti-miR-NC 组比

较, si-circFBXL5+anti-miR-515-5p 组 T24 细胞迁移和侵袭细胞数均增多 ($P < 0.05$)。实验结果说明, 敲减 circFBXL5 可抑制 T24 细胞的迁移与侵袭能力, 同时敲减 circFBXL5 和 miR-515-5p 能部分逆转敲减 circFBXL5 对其迁移与侵袭的抑制作用。

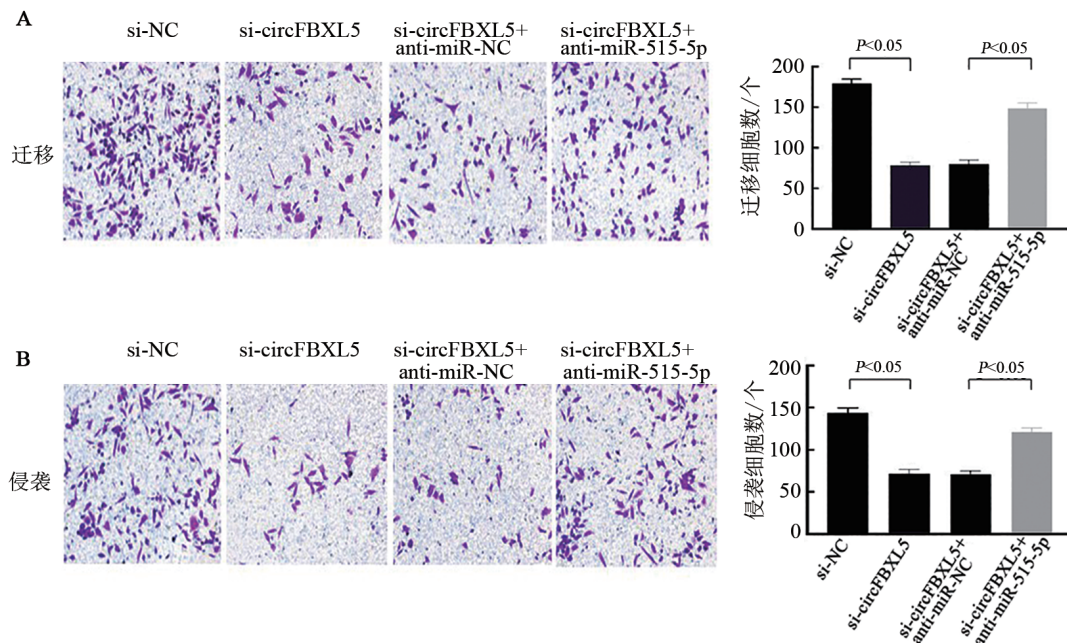


图 6 敲减 circFBXL5 和同时敲减 circFBXL5 及 miR-515-5p 对膀胱癌 T24 细胞的迁移(A)和侵袭(B)能力的影响($\times 200$)

3 讨论

随着高通量测序与生物信息学技术的发展,发现 circRNA 在真核生物中广泛存在,并可作为 miRNA 的海绵分子而发挥作用,还可与 RNA 结合蛋白结合而参与肿瘤发生发展过程^[7-8]。circRNA 通过吸附 miRNA 可解除 miRNA 对靶基因的抑制,从而调控靶基因的表达^[9-10]。研究^[11-12]表明 circRNA 可通过调节膀胱癌细胞生物学行而影响膀胱癌的进展,并可能作为膀胱癌的潜在治疗靶点。

circFBXL5 在乳腺癌组织中表达增高,能促进细胞增殖、转移^[13-14]。但 circFBXL5 在膀胱癌中的作用和机制尚未可知。本研究发现,膀胱癌组织中 circFBXL5 呈高表达,敲减 circFBXL5 后可抑制膀胱癌 T24 细胞增殖。Bcl-2 蛋白家族对线粒体外膜通透性有调控作用,该家族中 BAX 属于促凋亡蛋白,其可从细胞质转移至线粒体外膜,从而增强线粒体膜的通透性进而促进细胞凋亡^[15-16]。本研究结果显示,敲减 circFBXL5 可促使 T24 细胞凋亡。同时本研究发现,敲减 circFBXL5 可抑制 T24 细胞的迁移及侵袭能力。

本研究证实 circFBXL5 可负向调控 miR-515-5p 表达。miR-515-5p 已被建议在各种人类癌症中可充当肿瘤抑制因子^[17-18]。有研究结果^[19]表明,miR-515-5p 在膀胱癌中呈低表达,并可促进膀胱癌细胞转移。miR-515-5p 过表达可抑制膀胱癌细胞增殖和转移^[20]。miR-515-5p 表达上调可抑制胃癌细胞增殖^[21]。本研究结果显示,膀胱癌组织中 miR-515-5p 呈低表达,而 circFBXL5 呈高表达,后者负向调控前者的表达;敲减 circFBXL5 可抑制 T24 细胞的增殖、细胞克隆的形成和迁移和侵袭能力,促进其凋亡;同时敲减 circFBXL5 和 miR-515-5p 则能部分逆转敲减 circFBXL5 对 T24 细胞的上述作用,提示 circFBXL5 可通过负向调控 miR-515-5p 的表达促进 T24 细胞的增殖及转移。

综上所述,膀胱癌组织中 circFBXL5 呈高表达,而 miR-515-5p 呈低表达, circFBXL5 可充当 miR-515-5p 的海绵分子而参与膀胱癌发生及发展过程,沉默 circFBXL5 可通过促进 miR-515-5p 表达而诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡,并抑制其增殖、迁移及侵袭。本研究证实了 circFBXL5 是膀胱癌的潜在干预靶点,可为膀胱癌治疗提供参考。在未来的研究中,将对 miR-515-5p 的下游靶基因进行分析,并结合体内实验进一步验证 circFBXL5 的作用机制。

[参考文献]

- [1] SU Y J, FENG W L, SHI J Y, *et al.* circRIP2 accelerates bladder cancer progression via miR-1305/Tgf-β2/smads3 pathway[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 23[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019579/>. DOI:10.1186/s12943-019-1129-5.
- [2] HUANG Z M, WANG H, JI Z G. CircRNA-100284 activates aurora kinase B by inducing methylation of HSP70 via microRNA-217 to promote proliferation of bladder cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3): 703-712. DOI:10.1007/s00432-020-03468-4.
- [3] WANG H B, NIU X B, MAO F, *et al.* Hsa_circRNA_100146 acts as a sponge of miR-149-5p in promoting bladder cancer progression via regulating RNF2[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11007-11017[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33149615/>. DOI:10.2147/OTT.S273622.
- [4] ZHUANG C L, HUANG X B, YU J, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0075828 promotes bladder cancer cell proliferation through activation of CREB1[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(2): 82-87. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.059.
- [5] ZHU M Z, WANG Y Y, WANG F, *et al.* circFBXL5 promotes the 5-FU resistance of breast cancer via modulating miR-216b/HMGA2 axis [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 384[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281530/>. DOI:10.1186/s12935-021-02088-3.
- [6] CAO G H, ZHANG C, TIAN X Y, *et al.* circCEP128 knockdown suppresses bladder cancer progression via regulating microRNA-515-5p/SDC1 axis[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 2885-2896 [2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833571/>. DOI: 10.2147/CMAR.S288229.
- [7] LIU F, ZHANG H, XIE F, *et al.* Hsa_circ_0001361 promotes bladder cancer invasion and metastasis through miR-491-5p/MMP9 axis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(8): 1696-1709. DOI: 10.1038/s41388-019-1092-z.
- [8] YU Q N, LIU P, HAN G Y, *et al.* CircRNA circPDSS1 promotes bladder cancer by down-regulating miR-16[J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20191961[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868205/>. DOI:10.1042/BSR20191961.
- [9] SU N, LIU L, HE S, *et al.* circ_0001666 affects miR-620/WNK2 axis to inhibit breast cancer progression[J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(8): 947-959. DOI:10.1007/s13258-021-01114-y.
- [10] LIU Q, CAO G, WAN Y F, *et al.* Hsa_circ_0001073 targets miR-626/LIFR axis to inhibit lung cancer progression[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(6): 1052-1060. DOI:10.1002/tox.23104.
- [11] LU Q, LIU T Y, FENG H J, *et al.* Circular RNA circSLC8A1 acts as a sponge of miR-130b/miR-494 in suppressing bladder cancer progression via regulating PTEN[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 111[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31228937/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1040-0.
- [12] DONG W, BI J M, LIU H W, *et al.* Circular RNA ACVR2A suppresses bladder cancer cells proliferation and metastasis through miR-626/EYA4 axis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 95[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101108/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1025-z.
- [13] ZHOU H M, TANG G H, ZHAO M, *et al.* circFBXL5 promotes breast cancer progression by sponging miR-660[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 356-361. DOI:10.1111/jcmm.14737.
- [14] MA Y Q, NIU X B, YAN S, *et al.* Circular RNA profiling facilitates the diagnosis and prognostic monitoring of breast cancer: a pairwise meta-analysis[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1): e23575

[1] SU Y J, FENG W L, SHI J Y, *et al.* circRIP2 accelerates bladder

- [2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159705/>. DOI: 10.1002/jcla.23575.
- [15] LUO Y, FU X Y, RU R Z, *et al.* CpG oligodeoxynucleotides induces apoptosis of human bladder cancer cells *via* caspase-3-bax/bcl-2-p53 axis[J]. Arch Med Res, 2020, 51(3): 233-244. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.02.005.
- [16] CHAI X, ZHANG J W, LI S H, *et al.* Xanthoceraside induces cell apoptosis through downregulation of the PI3K/Akt/Bcl-2/Bax signaling pathway in cell lines of human bladder cancer[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2021, 64(2): 294-301. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_462_19.
- [17] ZHANG X Y, ZHOU J, XUE D W, *et al.* miR-515-5p acts as a tumor suppressor *via* targeting TRIP13 in prostate cancer[J/OL]. Int J Biol Macromol, 2019, 129: 227-232[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685303/>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.127.
- [18] NI J S, ZHENG H, OU Y L, *et al.* miR-515-5p suppresses HCC migration and invasion *via* targeting IL6/JAK/STAT3 pathway [J/OL]. Surg Oncol, 2020, 34: 113-120[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891315/>. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.03.003.
- [19] GONG P F, XU R F, ZHUANG Q F, *et al.* A novel circular RNA (hsa_circRNA_102336), a plausible biomarker, promotes the tumorigenesis by sponging miR-515-5p in human bladder cancer [J/OL]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110059[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208321/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110059.
- [20] DAI G C, HUANG C C, YANG J H, *et al.* lncRNA SNHG3 promotes bladder cancer proliferation and metastasis through miR-515-5p/GINS2 axis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(16): 9231-9243. DOI: 10.1111/jcmm.15564.
- [21] WANG D, LIU K T, CHEN E D. LINC00511 promotes proliferation and invasion by sponging miR-515-5p in gastric cancer [J/OL]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25: 4[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042282/>. DOI: 10.1186/s11658-020-0201-x.

[收稿日期] 2022-08-10

[修回日期] 2022-10-06

[本文编辑] 向正华, 沈志超