

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.06.003

· 基础研究 ·

TTTY10 调控 miR-490-3p 通过 HMGB1 信号通路对宫颈癌细胞迁移和侵袭的影响

杨长群¹, 刘婷婷², 金志珊³, 熊国平¹(1. 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; 2. 武汉科技大学附属汉阳医院妇产科, 湖北武汉 430050; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科, 湖北武汉 430022)

[摘要] **目的:** 探讨长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, lncRNA) TTTY10 对宫颈癌细胞迁移和侵袭的影响及其对 miR-490-3p 及高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 信号通路的调控作用。 **方法:** 收集华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院妇产科 2013 年 8 月至 2014 年 10 月 14 例宫颈癌患者的癌组织及相对应的癌旁组织标本, qPCR 检测宫颈癌组织及不同宫颈癌细胞株中 TTTY10 表达情况。将编码 TTTY10-siRNA 的质粒或空载质粒转染至宫颈癌 CasKi 细胞中, qPCR 检测质粒 TTTY10-siRNA 转染宫颈癌细胞的转染效率, Transwell 迁移和侵袭实验检测沉默 TTTY10 后宫颈癌细胞迁移和侵袭能力的变化, qPCR 检测沉默 TTTY10 后 miR-490-3p 和 HMGB1 mRNA 的表达。双荧光素酶报告基因检测 miR-490-3p 与 HMGB1 的相互作用, Western blotting 检测沉默 TTTY10 后 HMGB1 信号通路蛋白的表达情况。 **结果:** 宫颈癌组织中 TTTY10 的表达显著高于癌旁组织, 宫颈癌细胞株中 TTTY10 的表达显著高于宫颈上皮永生细胞 ($P < 0.01$); TTTY10-siRNA 质粒可以有效转染进入 CasKi 细胞内并敲减 TTTY10 的表达 ($P < 0.01$), 沉默 TTTY10 可以抑制宫颈癌 CasKi 细胞的迁移和侵袭能力, 促进宫颈癌细胞 miR-490-3p 的表达和抑制 HMGB1 mRNA 的表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。miR-490-3p 能与 HMGB1 mRNA 的 3'-UTR 特异性结合, 沉默 TTTY10 后 HMGB1 信号通路蛋白表达水平下调。 **结论:** TTTY10 可以靶向调节 miR-490-3p, 并且通过 HMGB1 信号通路影响宫颈癌 CasKi 细胞的迁移和侵袭能力; TTTY10 可作为宫颈癌的诊断标志物和潜在的药物治疗靶点。

[关键词] 宫颈癌; 长链非编码 RNA; TTTY10; miR-490-3p; 高迁移率族蛋白 1; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.33; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)06-0562-06

Effect of TTTY10 regulating miR-490-3p on migration and invasion of cervical cancer cell via HMGB1 signaling pathway

YANG Changqun¹, LIU Tingting², JIN Zhishan³, XIONG Guoping¹ (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430050, Hubei, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Xie He Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of long-chain non-coding RNA TTTY10 (lncRNA TTTY10) on the migration and invasion of cervical cancer cells, and to explore its regulatory effect on miR-490-3p and HMGB1 (high mobility group box 1) signaling pathways. **Methods:** Fourteen pairs of cervical cancer tissues and corresponding paracancerous tissues resected at the Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Wuhan Central Hospital of Tongji Medical College from August 2013 to December 2014 were collected for this study. The expression of TTTY10 in cervical cancer tissue and different cervical cancer cell lines were detected by qPCR. Plasmids encoding TTTY10-siRNA or empty plasmids were transfected into cervical cancer CasKi cells, and the transfection efficiency was detected by qPCR. Transwell migration assay and Transwell invasion assay were used to detect the migration and invasion abilities of cervical cancer cells after TTTY10 silencing. qPCR was used to detect the expression of miR-490-3p and HMGB1 mRNA after TTTY10 silencing. Dual luciferase reporter assay validated the interaction between miR-490-3p and HMGB1. Western blotting was used to detect the expression of HMGB1 signaling pathway related proteins after TTTY10 silencing. **Results:** The expression of TTTY10 in cervical cancer tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues ($P < 0.01$), the expression of TTTY10 in cervical cancer cell lines was significantly higher than that in cervical epithelial cells ($P < 0.01$). TTTY10-siRNA plasmids could efficiently transfect

[作者简介] 杨长群(1975-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事 lncRNA 在妇科肿瘤中作用的基础研究, E-mail: kittyheng@163.com

[通信作者] 刘婷婷(LIU Tingting, corresponding author), 本科, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤的防治研究, E-mail: ltt18963987378@126.com

CasKicells to knockdown TTTY10 expression ($P<0.01$). Silencing of TTTY10 inhibited the migration and invasion of cervical cancer CasKi cells ($P<0.05$), promoted the expression of miR-490-3p ($P<0.01$) and inhibited the expression of *HMGB1* mRNA in cervical cancer ($P<0.05$ or $P<0.01$). miR-490-3p could specifically bind to the 3'-UTR of *HMGB1* mRNA ($P<0.01$). *HMGB1* signaling pathway related proteins were down-regulated after TTTY10 silencing. **Conclusion:** TTTY10 can target regulate the expression of miR-490-3p and affect the migration and invasion ability of cervical cancer CasKi cells through the *HMGB1* signaling pathway; TTTY10 can be used as a diagnostic marker and potential treatment target of cervical cancer.

[Key words] cervical cancer; long-chain non-coding RNA(lncRNA); TTTY10; high mobility group box 1(HMGB1); miR-490-3p; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(6): 562-567. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.06.003]

宫颈癌的发病率和病死率居女性恶性肿瘤第二位,是女性最常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前宫颈癌的治疗策略尚未取得重大进展,尤其是针对转移的宫颈癌患者^[2]。因此,探究宫颈癌发生发展和转移的分子机制具有重要的临床价值。长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, lncRNA)是一类转录本>200 nt且不编码蛋白质的RNA,通过对细胞迁移和侵袭的调控,发挥癌基因或抑癌基因的作用^[3]。有研究^[4]表明,lncRNA的异常表达与多种肿瘤的发生、进展显著相关。TTY10是新发现的一种lncRNA,其在肿瘤尤其是宫颈癌中的作用未见报道。本研究旨在观察TTY10在宫颈癌组织及细胞株中的表达,并探讨TTY10对宫颈癌CasKi细胞迁移及侵袭能力的影响,以及是否通过调控miR-490-3p通过高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)信号通路影响宫颈癌的迁移和侵袭,为宫颈癌的靶向治疗提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院妇产科2013年8月至2014年10月宫颈癌患者14例,年龄32~59岁,根据国际妇产科联盟临床分期标准:I期6例,II期8例;病理分级:高分化7例,中分化5例,低分化2例;组织学类型:鳞癌12例,腺癌2例。所有患者术前均未经任何抗肿瘤治疗。本研究经医院伦理委员会同意,患者均签署知情同意书。所有标本均由两名以上病理学专家确诊。患者组织标本包括宫颈癌组织和相应的癌旁组织(距肿瘤边缘2 cm左右)。

1.2 细胞系与试剂

宫颈癌SiHa、HeLa、CasKi、HCC94、C33A及人宫颈上皮永生细胞H8均购自上海拜力生物科技有限公司。DMEM高糖培养液、RPMI-1640培养液、胎牛血清购自美国HyClone公司,引物由上海吉玛基因有限公司合成,Lipofectamine™3000、实时定量聚合酶链反应(qPCR)试剂盒购自美国Invitrogen公司;双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国Promega公司,TTY10-siRNA质粒、空载质粒、miR-490-3p模拟物、miR-NC、包含野生型

*HMGB1*基因3'端非翻译区(3'-UTR)的质粒(HMGB1-wt)和突变*HMGB1*基因3'-UTR的质粒(HMGB1-mut)由上海捷瑞生物工程有限公司合成,一抗HMGB1、RAGE、Zeb-1、N-cadherin、Claudin-1、E-cadherin和 β -Tubulin购自英国Abcam公司。

1.3 细胞培养和转染

宫颈癌细胞SiHa、HeLa和HCC94常规培养于含10%胎牛血清的DMEM高糖培养液中,CasKi、C33A和H8细胞常规培养于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液中,培养条件为37℃、5%CO₂,每2 d消化传代。将细胞分为对照组(转染空载质粒)和实验组(转染TTY10-siRNA质粒),按照Lipofectamine™3000试剂盒说明书进行转染操作。

1.4 生物信息学软件预测TTY10的miRNA的下游靶基因

通过LncBase v.2预测TTY10的下游miRNA,通过microRNA.org-Targets and Expression预测miRNA的下游靶基因。

1.5 qPCR检测TTY10、miR-490-3p及HMGB1的mRNA水平

采用总RNA提取试剂盒提取宫颈癌组织及宫颈癌细胞中的RNA。*GAPDH*管家基因作为对照检测TTY10和*HMGB1* mRNA表达,*U6*管家基因作为对照检测miR-490-3p表达。使用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 方法计算宫颈癌组织和细胞中TTY10、miR-490-3p及*HMGB1* mRNA相对表达量。引物序列见表1。实验重复4次。

表1 qPCR引物序列
Tab.1 Sequence of qPCR primers

Type	Primer sequences (5'-3')
TTY10	F: TGCACTGTGAATCTTGAACAA
	R: CCTGGTGTCTTTTGGAGTTACC
<i>GAPDH</i>	F: CTGGGCTACACTGAGCACC
	R: AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG
miR-490-3p	F: GCTATCAACCTGGAGGACTCCA
	R: CAGTGCCTGTCGTGGAGT
<i>U6</i>	F: CTCGCTTCGGCAGCACA
	R: AACGCTTCACGAATTTGCGT
<i>HMGB1</i>	F: TATGGCAAAAGCGGACAAGG
	R: CTTTCGCAACATCACCAATGGA

1.6 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力

转染24 h后,使用无血清的RPMI 1640培养液饥饿细胞6 h,消化重悬细胞,以 3.5×10^4 个/孔接种于24孔Transwell上室,下室中加入600 μ l含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液,培养箱内培养24 h,多聚甲醛固定5 min,结晶紫染色10 min,棉棒擦去上室内底部的细胞。每个培养孔随机选择5个视野显微镜($\times 100$)拍照,计算各组小室透过基底膜细胞的平均数。Transwell侵袭实验操作如下,在Transwell上室内加入Matrigel基质胶,培养箱内孵育4 h,使Matrigel基质胶凝固。其余操作同Transwell迁移实验。

1.7 双荧光素酶报告基因检测 miR-490-3p 与 HMGB1 的相互作用。

转染前24 h消化和计数CasKi细胞,接种于24孔板,待细胞汇合度达到50%进行转染。按Lipofectamine™3000说明书进行转染操作,转染分为4组:miR-NC+HMGB1-wt组、miR-490-3p+HMGB1-wt组、miR-NC+HMGB1-mut组、miR-490-3p+HMGB1-mut组,设4个复孔。转染后48 h收集细胞,按照双荧光素酶报告基因检测试剂盒说明书进行操作。

1.8 Western blotting 检测 HMGB1 信号通路蛋白表达水平

PBS溶液清洗细胞3次,加入适量的蛋白裂解液提取总蛋白,SDS-PAGE分离总蛋白,将其转移到硝酸纤维素膜。5%脱脂牛奶充分封闭2 h,并与一抗在4 $^{\circ}$ C孵育过夜。TBST溶液洗3次后,使用二抗孵育2 h,TBST溶液洗3次后,采用增强化学发光试剂ECL显影液检测目标蛋白的表达水平,以GAPDH作对蛋白内参对照。实验重复4次。

1.9 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 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。

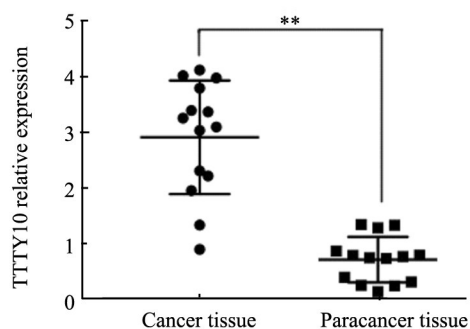
2 结果

2.1 TTTY10在宫颈癌组织中的表达明显增高

qPCR检测结果(图1A)显示,宫颈癌组织TTTY10的表达显著高于癌旁组织(2.92 ± 0.27 vs 0.73 ± 0.11 , $P < 0.01$)。

2.2 各宫颈癌细胞株中 TTTY10 的表达

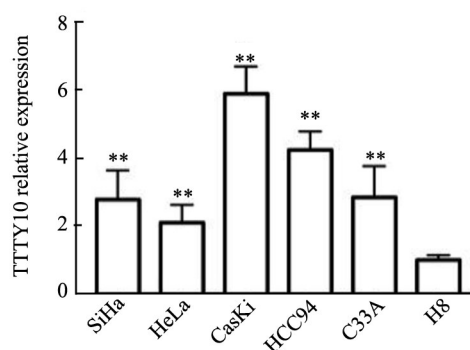
通过检测TTTY10表达水平筛选合适的宫颈癌细胞株,qPCR检测结果(图2)显示,TTTY10在宫颈癌细胞SiHa、HeLa、HCC94、CasKi和C33A中相对表达量明显高于H8(2.79 ± 0.43 、 2.11 ± 0.26 、 5.90 ± 0.40 、 4.25 ± 0.27 、 2.85 ± 0.46 vs 1.00 ± 0.07 ,均 $P < 0.01$),其中在CasKi细胞中表达水平明显最高。



** $P < 0.01$ vs Paracancer tissue

图1 宫颈癌组织中TTTY10的相对表达量

Fig. 1 Relative expression of TTTY10 in cervical cancer tissues and paracancer tissues



** $P < 0.01$ vs H8 cell group

图2 各宫颈癌细胞株中TTTY10的相对表达量

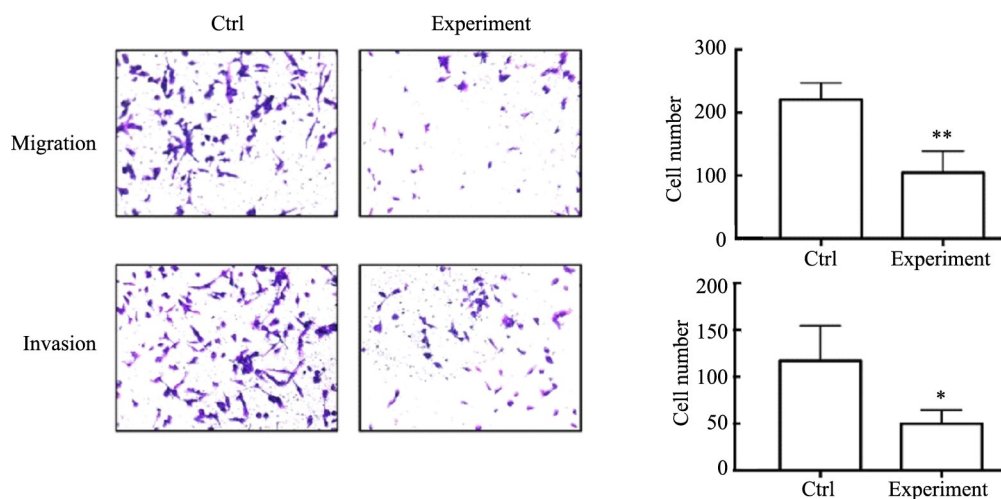
Fig. 2 Relative expression of TTTY10 in various cervical cancer cell lines

2.3 TTTY10-siRNA质粒转染后TTTY10表达明显降低

转染TTTY10-siRNA质粒后,qPCR检测结果显示,CasKi细胞中TTTY10的相对表达量明显低于对照组(0.38 ± 0.12 vs 1.01 ± 0.10 , $P < 0.01$),表明TTTY10-siRNA质粒可以有效转染进入CasKi细胞内,并敲减TTTY10。

2.4 TTTY10的表达下调明显抑制CasKi细胞的迁移和侵袭能力

Transwell迁移试验检测结果(图3A)显示,实验组TTTY10-siRNA转染的宫颈癌CasKi细胞迁移数目明显少于对照组[(104.60 ± 17.31) vs (220.70 ± 13.27)个, $P < 0.01$],表明TTTY10表达下调可以抑制CasKi细胞的迁移能力。同样,实验组TTTY10-siRNA转染宫颈癌CasKi细胞侵袭数目明显少于对照组[(49.95 ± 7.28) vs (117.00 ± 18.68)个, $P < 0.05$,图3B],表明TTTY10的表达下调可以抑制CasKi细胞的侵袭能力。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group

图3 TTTY10-siRNA对宫颈癌CasKi细胞迁移和侵袭能力的影响($\times 400$)

Fig.3 Effect of TTTY10-siRNA on the migration and invasion of cervical cancer CasKi cells($\times 400$)

2.5 生物信息学预测 miR-490-3p 与 HMGB1 mRNA 的 3'-UTR 结合情况

生物信息学预测结果(图4)显示,通过 IncBase v.2 生物信息学预测 TTTY10 可靶向结合 miR-490-3p,通过 microRNA.org-Targets and Expression 预测 miR-490-3p 可靶向结合 HMGB1 mRNA。

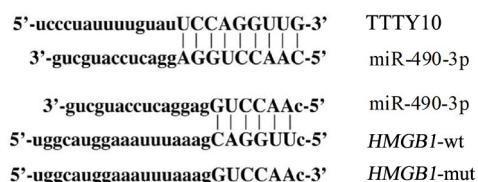


图4 TTTY10 可靶向结合 miR-490-3p 和 miR-490-3p 可靶向结合 HMGB1 mRNA

Fig.4 TTTY10 target binding miR-490-3p and miR-490-3p target binding HMGB1 mRNA

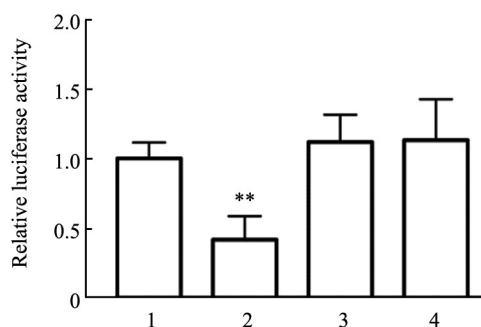
2.6 TTTY10-siRNA 对 CasKi 细胞中 miR-490-3p 和 HMGB1 mRNA 表达的影响

qPCR 检测结果显示, CasKi 细胞中 miR-490-3p 的表达量实验组明显低于对照组 (1.05 ± 0.19 vs 6.85 ± 0.61 , $P < 0.01$), HMGB1 mRNA 表达量实验组明显高于对照组 (1.02 ± 0.12 vs 0.34 ± 0.09 , $P < 0.01$)。表明 TTTY10 的表达下调可以促进 CasKi 细胞中 miR-490-3p 的表达,抑制 HMGB1 mRNA 的表达。

2.7 miR-490-3p 与 HMGB1 存在靶向关系且相互作用

双荧光素酶报告基因检测结果(图5)显示,共转染重组质粒 HMGB1 的 3'-UTR-wt、HMGB1 的 3'-UTR-mut 和 miRNAs 后,与 miR-NC+HMGB1-wt 组

相比,miR-490-3p+HMGB1-wt 组荧光素酶活性明显降低 ($P < 0.01$)。miR-NC+HMGB1-mut 组与 miR-490-3p+HMGB1-mut 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明 miR-490-3p 与 HMGB1 存在靶向关系且相互作用。



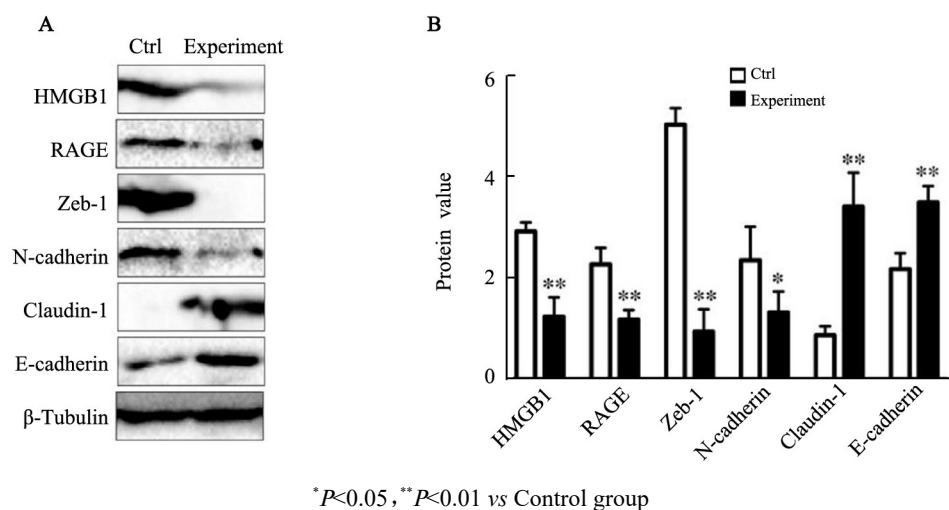
** $P < 0.01$ vs miR-NC+HMGB1-wt group

1: miR-NC+HMGB1-wt; 2: miR-490-3p+HMGB1-wt; 3: miR-NC+HMGB1-mut; 4: miR-490-3p+HMGB1-mut
图5 双荧光素酶验证 miR-490-3p 与 HMGB1 的靶向关系

Fig.5 The target relationship between miR-490-3p and HMGB1 validated by double luciferase assay

2.8 TTTY10-siRNA 可以抑制 HMGB1 信号通路蛋白的表达

Western blotting 检测结果(图5)显示,沉默 TTTY10 后,与对照组比较,实验组 CasKi 细胞中 HMGB1、RAGE、Zeb-1、N-cadherin 蛋白表达明显降低, Claudin-1、E-cadherin 蛋白表达明显升高(均 $P < 0.01$),表明 TTTY10 的表达下调可以抑制 CasKi 细胞中 HMGB1 信号通路蛋白的表达。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group

A: Western blotting; B: Gray value analysis

图6 TTTY10-siRNA对HMGB1信号通路蛋白的影响

Fig.6 Effect of TTTY10-siRNA on HMGB1 signaling pathway related proteins

3 讨论

宫颈癌的转移严重影响患者的预后,然而其转移机制尚不明确。在多种类型的肿瘤中均发现 lncRNA 的异常表达, lncRNA 参与肿瘤的增殖和转移等恶性行为^[5]。近年来随着肿瘤研究中分子机制的不断深入, lncRNA 成为宫颈癌诊断和判断预后的新的研究对象,并成为潜在的治疗靶点^[6]。宫颈癌中已鉴定出一些在肿瘤进展中起关键作用的 lncRNAs, *HOXD-AS1*、*CRNDE*、*PANDAR* 等 lncRNA 被证明是诱导宫颈癌细胞增殖和转移的相关基因^[7-9]; *GAS5*、*MEG3* 等 lncRNA 也被证明在宫颈癌中发挥抑癌基因作用^[10-11]。

本研究发现, lncRNA-TTTY10 在宫颈癌及细胞株中的表达高于人宫颈正常上皮细胞 H8。进一步的实验表明, 沉默 CasKi 细胞中 TTTY10 的表达可抑制宫颈癌细胞的迁移和侵袭。研究^[12]证实, lncRNA 可以作为竞争性内源 RNA 通过序列结合“吸附”miRNA, 调节 miRNA 的聚集和生物学功能。miRNA 是一种长约 22 nt 的非编码单链 RNA, 可通过完全或者不完全互补结合靶基因的 3' UTR, 从而抑制或者降解靶基因的翻译^[13]。本研究通过生物信息学软件检测发现, TTTY10 可特异性结合 miR-490-3p, miR-490-3p 可特异性结合 *HMGB1* 基因 mRNA。本研究发现, 沉默 CasKi 细胞中 TTTY10 的表达可促进 miR-490-3p 的表达, 抑制 *HMGB1* 基因的表达。有文献^[14-15]报道, miR-490-3p 具有抑制乳腺癌、卵巢癌发生发展的作用。*HMGB1* 基因几乎存在于所有的真核细胞中, 在宫颈癌、结肠癌、胃癌等多数肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[16-17]。荧光素酶

报告基因检测显示, 在宫颈癌 CasKi 细胞中 miR-490-3p 可直接结合 *HMGB1* 3'-UTR。TTY10 可能通过吸附 miR-490-3p, 降低后者对 *HMGB1* 基因的抑制作用, 从而参与宫颈癌细胞迁移和侵袭的调控。宫颈癌的浸润及转移是影响肿瘤患者预后及生存最重要的原因之一。上皮-间质转换是近年来宫颈癌转移研究领域的热点, 其过程对宫颈癌的转移非常重要, 通过丢失上皮细胞表型如 Claudin-1、E-cadherin 蛋白, 获得间质细胞表型如 Zeb-1、N-cadherin 蛋白, 宫颈癌细胞的转移能力增强^[18-20]。进一步研究发现, *HMGB1* 信号通路蛋白 RAGE 表达下调, 上皮细胞表型 Claudin-1、E-cadherin 蛋白表达升高, 间质细胞表型 Zeb-1、N-cadherin 蛋白表达降低。本研究下一步将通过检测宫颈癌组织中 miR-490-3p 和 *HMGB1* 的表达, 验证 TTTY10、miR-490-3p 和 *HMGB1* 三者表达的相关性, 并进一步通过转染 miR-490-3p, 观察高表达 miR-490-3p 对宫颈癌细胞迁移和侵袭能力的影响。

总之, 本研究结果显示, 宫颈癌组织中 TTTY10 表达明显增加, TTTY10 可调控 miR-490-3p 并影响 *HMGB1* 信号通路的转导是宫颈癌的容易转移机制之一, TTTY10 可作为宫颈癌的诊断标志物和潜在的药物治疗靶点。

[参考文献]

- [1] GAO Y L, ZHAO Z S, ZHANG M Y, et al. Long noncoding RNA PVT1 facilitates cervical cancer progression via negative regulating of miR-424[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1391-1398. DOI: 10.3727/096504017X14881559833562.
- [2] WEI H, ZHANG J J, TANG Q L. MiR-638 inhibits cervical cancer metastasis through Wnt/w-catenin signaling pathway and correlates

- with prognosis of cervical cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5587-5593. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13999.
- [3] HU Y, SUN X, MAO C, et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(2): 471-482. DOI:10.1002/cam4.994.
- [4] ZHANG S, ZHANG G, LIU J. Long noncoding RNA PVT1 promotes cervical cancer progression through epigenetically silencing miR-200b[J]. *APMIS*, 2016, 124(8): 649-658. DOI: 10.1111/apm.12555.
- [5] CAO W, PENG T, ZHOU Y. Long noncoding RNA activated by transforming growth factor- promotes cancer development and is a prognostic marker in cervical cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5):801-806. DOI:10.4103/jert.JCRT_256_17.
- [6] ZHAO L P, LI R H, HAN D M, et al. Independent prognostic factor of low-expressed LncRNA ZNF667-AS1 for cervical cancer and inhibitory function on the proliferation of cervical cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5353-5360. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13920.
- [7] HU Y C, WANG A M, LU J K, et al. Long noncoding RNA HOXD-AS1 regulates proliferation of cervical cancer cells by activating Ras/ERK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22): 5049-5055. DOI: 10.26355/eurrev_201711-13817.
- [8] MENG Y, LI Q, LI L, et al. The long non-coding RNA CRNDE promotes cervical cancer cell growth and metastasis[J]. *Biol Chem*, 2017,399(1):93-100. DOI:10.1515/hsz-2017-0199.
- [9] HUANG H W, XIE H, MA X, et al. Upregulation of LncRNA PANDAR predicts poor prognosis and promotes cell proliferation in cervical cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(20): 4529-4535.
- [10] WEN Q, LIU Y, LYU H, et al. Long noncoding RNA GAS5, which acts as a tumor suppressor via microRNA 21, regulates cisplatin resistance expression in cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(6): 1096-1108. DOI:10.1097/IGC.0000000000001028.
- [11] ZHANG J, YAO T, WANG Y, et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(1): 104-113. DOI:10.1080/15384047.2015.1108496.
- [12] JIN X, CHEN X, HU Y, et al. LncRNA-TCONS_00026907 is involved in the progression and prognosis of cervical cancer through inhibiting miR-143-5p[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6):1409-1423. DOI: 10.1002/cam4.1084.
- [13] HUA F F, LIU S S, ZHU L H, et al. MiRNA-338-3p regulates cervical cancer cells proliferation by targeting MACC1 through MAPK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5342-5352. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13919.
- [14] JIA Z, LIU Y, GAO Q, et al. miR-490-3p inhibits the growth and invasiveness in triple-negative breast cancer by repressing the expression of TNKS2[J]. *Gene*, 2016, 593(1): 41-47. DOI:10.1016/j.gene.2016.08.014.
- [15] CHEN S, CHEN X, XIU Y L, et al. MicroRNA-490-3P targets CDK1 and inhibits ovarian epithelial carcinoma tumorigenesis and progression[J]. *Cancer Lett*, 2015, 362(1): 122-130. DOI:10.1016/j.canlet.2015.03.029.
- [16] CHANDRASEKARAN K S, SATHYANARAYANAN A, KARUNAGARAN D. Downregulation of HMGB1 by miR-34a is sufficient to suppress proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13155-13166. DOI:10.1007/s13277-016-5261-1.
- [17] XU Y, CHEN Z, ZHANG G, et al. HMGB1 overexpression correlates with poor prognosis in early-stage squamous cervical cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 9039-9047. DOI: 10.1007/s13277-015-3624-7.
- [18] 尹逊哲, 陈爽, 李文杰, 等. 携带凋亡素基因的溶瘤腺病毒ATV对人宫颈癌HeLa细胞的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(12): 1356-1361. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.12.003.
- [19] QURESHI R, ARORA H, RIZVI M A. EMT in cervical cancer: its role in tumour progression and response to therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015,356(2 Pt B): 321-331. DOI:10.1016/j.canlet.2014.09.021.
- [20] 姜杰, 杨明浩, 姜召玲, 等. Tim-4促进子宫颈癌细胞SiHa侵袭与迁移及其可能机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 270-274. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.010.

[收稿日期] 2018-02-09

[修回日期] 2018-04-29

[本文编辑] 王映红