DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0675
文章编号 1671-8852(2025)03-0335-08

环状 RNA hsa_circ_0117530 通过 miR-874/ZEB1 轴促进宫颈癌细胞生长和转移

郑晨旸　赵玲军　沈亲亲　吕一帆　史慧薇　王毅军
宁波大学附属妇女儿童医院妇科　浙江　宁波　315000

摘要　目的：探讨环状 RNA hsa_circ_0117530 促进宫颈癌发展的机制。方法：通过免疫组织化学方法检测 ZEB2 在宫颈癌组织中的表达，利用 circBase 和 circInteractome 数据库进行分析，筛选出环状 RNA hsa_circ_0117530。随后，敲低和过表达 hsa_circ_0117530，利用 CCK-8 法检测宫颈癌细胞增殖活力。此外，使用 CircInteractome 数据库预测可能与 hsa_circ_0117530 结合的 miRNA 并使用 StarBase 数据库预测 miR-874 在宫颈癌细胞中的下游靶基因。采用荧光素酶报告基因实验验证并进一步分析其下游的靶点。结果：证实 ZEB2 在宫颈癌组织中显著上调，发现 hsa_circ_0117530 分子源自 ZEB2 基因，并在宫颈癌组织中的表达显著增高。进一步检测结果显示敲低 hsa_circ_0117530 抑制了宫颈癌细胞系的生长、增殖和迁移，而过表达则产生相反作用。双荧光素酶报告实验表明 hsa_circ_0117530 与 miR-874 相互作用，且 miR-874 直接靶向 ZEB1 基因。结论：hsa_circ_0117530 通过调控 miR-874/ZEB1 轴促进了宫颈癌细胞的生物功能。

关键词　环状 RNA；circ_0117530；miR-874；ZEB1；宫颈癌
中图分类号　R73-37
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Circular RNA hsa_circ_0117530 promotes cervical cancer cell growth and metastasis through the miR-874/ZEB1 axis

ZHENG Chenyang, ZHAO Lingjun, SHEN Qinqin, LÜ Yifan, SHI Huiwei, WANG Yijun
Dept. of Gynaecology, Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, Zhejiang, China

Abstract

Objective: To investigate the mechanisms underlying the promotion of cervical cancer development by circular RNA hsa_circ_0117530. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of ZEB2 in cervical cancer tissues. The circBase and circInteractome databases were used to analyze and screen out the circular RNA hsa_circ_0117530. Then, knockdown and overexpression of hsa_circ_0117530 were performed, and the proliferative activity of cervical cancer cells was assessed using the CCK-8 assay. In addition, the CircInteractome database was utilized to predict potential miRNAs that could interact with hsa_circ_0117530, and the StarBase database was utilized to predict the downstream target genes of miR-874 in cervical cancer cells. Luciferase reporter gene experiments were used for verification, and its downstream targets were further analyzed. **Results:** ZEB2 was significantly upregulated in cervical cancer tissues. The circular RNA hsa_circ_0117530 was identified as

课题来源：浙江省医药卫生一般项目(编号：2020KY885，2020KY877)
作者简介：郑晨旸，男，1990—，主治医师，主要从事妇科肿瘤的临床及基础研究，E-mail：610206391@qq.com
通信作者：王毅军，男，1981—，主任医师，主要从事妇科肿瘤的临床及基础研究，E-mail：395848265@qq.com

originating from the ZEB2 gene, and its expression exhibited a significant upregulation in cervical cancer tissues. Further analysis revealed that knockdown of hsa_circ_0117530 inhibited the growth, proliferation, and migration of cervical cancer cell lines, while overexpression had the opposite effect. Luciferase reporter assays confirmed the interaction between hsa_circ_0117530 and miR-874, with miR-874 directly targeting the ZEB1 gene. **Conclusion:** The hsa_circ_0117530 promotes the biological functions of cervical cancer cells by regulating the miR-874/ZEB1 axis.

Key Words Circular RNA; circ_0117530; miR-874; ZEB1; Cervical Carcinoma

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一。在我国,年轻女性的发病率呈逐年升高趋势[1]。虽然人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染是罹患宫颈癌主要风险因素,但不是唯一的必要条件。还有许多触发、促进疾病的机制同样是导致宫颈癌发生、发展的主因。因此,了解该疾病的具体发病机制将有助于确定新的治疗方式及治疗靶点。

环状RNA(circular RNA,circRNA)是一类具有调控功能并广泛分布的非编码RNA。circRNA在转录水平和转录后水平调控基因表达,并参与肿瘤的发生和发展[2-3],传统的抑癌基因或由癌基因转录形成的circRNA在肿瘤发生中可能具有重要的调控功能。锌指结构转录因子中的E盒结合锌指蛋白(zinc finger E-box-binding protein,ZEB)家族包括ZEB1和ZEB2两种蛋白质,在转录因子网络中发挥着重要的调控作用,是控制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)的重要驱动因子。ZEB家族是胚胎发育中必需的转录因子,ZEB蛋白质编码基因的突变可能导致严重的胚胎畸形,并有越来越多的证据表明这些基因与恶性肿瘤的进展有关。

本研究通过miR-874和ZEB1深入探索hsa_circ_0117530的分子机制,为探求治疗宫颈癌的新策略提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 *临床对象与样本* 所有原发性宫颈癌肿瘤组织和配对的癌旁正常组织来自2020年5月—2022年8月经病理组织学确诊为宫颈癌,于宁波市妇女儿童医院接受手术的宫颈癌患者,其中ZEB2表达采用免疫组化SP法检测,染色步骤严格按试剂盒说明,光学显微镜下观察阳性细胞比例和染色强度,进行半定量评分。所有患者在手术前未接受放疗和化疗且自愿签署知情同意书。该研究得到了医院伦理委员会的批准。

1.1.2 *主要试剂和引物* ZEB1、ZEB2抗体和β-actin抗体购于英国的Abcam公司,TRIzol购于美国Ambion公司,反转录试剂盒(PrimeScript™ RT reagent Kit)购于日本Takara公司,近岸荧光定量试剂盒(NovoStart®SYBR qPCR SuperMix plus)购于中国Novoprotein公司,细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8,CCK-8)购于中国NCM Biotech公司,4%多聚甲醛购于中国Biosharp公司,结晶紫染液购于中国Solarbio公司,Pierce Renilla萤火虫荧光素酶双检测试剂盒购于美国Thermo公司,电化学发光液购于美国Advansta公司,si-RNA三合一套餐购于中国Genepharma公司,Lipofectamine 2000购于美国Invitrogen公司,circ_0117530过表达质粒购于中国Tsingke公司,miR-874 mimics、miR-874 inhibitor购于中国genepharma公司。qRT-PCR引物序列(见表1),siRNAs和miRNAs模拟物、抑制物序列(见表2)。

1.2 方法

1.2.1 *细胞培养和转染* 所有细胞在RPMI 1640培养基中培养,在37 ℃和5%CO_2的恒温培养箱中进行。使用Lipofectamine 2000转染试剂将siRNA或质粒转染到HeLa或SiHa细胞中。所有操作均按照转染试剂的说明进行。转染后24 h进行下一步操作。

1.2.2 *数据库分析* 利用circBase(http://www.circbase.org/)和CircInteractome(https://circinteractome.nia.nih.gov/)数据库进行分析ZEB2及相关的circRNA分子,使用StarBase(http://starbase.sysu.edu.cn/in)在线数据库预测miR-874在宫颈癌细胞中的下游靶基因。

1.2.3 *实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)* 总RNA采用TRIzol法提取,使用微量核酸蛋白分析仪检测RNA浓度和纯度。调整RNA样品浓度,使用TaKaRa逆转录试剂盒和荧光定量试剂盒将RNA逆转录为cDNA,并准备反应体系,其中β-actin作为内部参考基因扩增。实验结果通过$2^{-\triangle\triangle Ct}$

表 1　引物序列

名称	正向引物(5′—3′)	反向引物(5′—3′)
hsa_circ_0056666	CCAGAAGCCACGATCCAGAC	GAGGGTTGGCAATACCGTCA
hsa_circ_0056665	TGGCATGTATGCATGTGACTT	TTTTTGCGAGACAGACAGGA
hsa_circ_0117524	CAGAAGCCACGATCCAGACC	CCTCCTGGGATTGGCTTGTT
hsa_circ_0117525	TACCTTAGCGATTCTCCGTCA	AAGTGGCTGGGAAGGAGTCT
hsa_circ_0117528	GACAAATGGAGGAGGGGCAAT	GCCAGGGGAATGTCAGTACA
hsa_circ_0117530	TGAAACACAGGGCATGAGCA	CCTCACTTGCTGGTGAAATCC
hsa_circ_0117520	TCTTAAAGTGACCTGGACGTGA	TCTTAAATTCACACATGCATCACT
hsa_circ_0117521	TTTCCAGTAGTATTGTTACCTGCTTG	CATGCCATCTTCCATATTGTCT
hsa_circ_0117523	TTTCCCCCACAGAAGAAATG	CATCATGATTTATGCCCCTGT
hsa_circ_0117526	AATAAGGGAGGGTGGAGTGG	GTTGGCAATACCGTCATCCT
hsa_circ_0117527	CAGAGATTTGTGGTAATTGACGAA	TGGGCAGAAGAGAGAAGGAG
hsa_circ_0117529	ATTGCCTGTGTCTGCCTTCA	CCAGGAGCATATGCCTTTCA
ZEB1	ATGGCGGATGGCCCCAG	GGCTTCATTTGTCTTTTCTTC
GAPDH	ACCCACTCCTCCACCTTTGAC	TGTTGCTGTAGCCAAATTCGTT

表 2　RNA 寡核苷酸序列

RNA 寡核苷酸	序列(5′—3′)
siRNA-NC	UUCUCCGAACGUGUCACGUTT
si-circ_0117524#1	ATTAACAATGGTACAGATCGA
si-circ_0117524#2	ACAATGGTACAGATCGAGCCT
si-circ_0117524#3	TACAGATCGAGCCTGCGTGCT
miR-874 mimics	AGCCAGGGAGCCCGGTCCCGTC
miR-874 inhibitor	GACGGGACCGGGCTCCCTGGCT

法分析。

1.2.4　CCK-8 实验　所有步骤按照试剂盒说明进行。细胞按照每孔 3 000 个细胞的密度植入 96 孔板中。在转染后的 0 h、24 h、48 h、72 h、96 h 检测细胞增殖情况。每个 96 孔板孔中加入 10 μL 的 CCK-8 溶液，在 37 ℃孵育 2 h，然后用微孔板读数器测定溶液在 450 nm 处的吸光度值。每个实验重复 3 次。

1.2.5　划痕愈合实验　收集对数生长阶段的细胞，接种到 6 孔板中，在 6 孔板背面划出 5 条平行线作标记。48 h 后，用 10 μL 枪头在细胞中划出两条与 6 孔板背面线垂直的平行线。用 PBS 溶液轻轻洗涤细胞，然后放入 2 mL 含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基，将培养板放在倒置显微镜下，分别在 0 h、24 h 观察细胞向划痕中间的迁移距离，拍照并记录。每组实验设置 3 个平行孔，重复实验 3 次。

1.2.6　穿膜实验(Transwell)　对数生长期的细胞被种植在 Transwell 穿膜室的上腔，下腔加入 600 μL 含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基。经 48 h 常规培养后，用棉签轻轻擦拭上腔的细胞，细胞用 PBS 溶液洗涤并用结晶紫染色。将 Transwell 穿膜室放在倒置显微镜下观察和拍照；随机观察 5 个视野，并计算穿过膜的细胞数量。实验重复 3 次。

1.2.7　双荧光素酶报告实验　将 circ-0117530-wt 和 circ-0117530-mut 克隆到 pGL3 报告荧光素酶载体中，并标记为 pGL3-circ-0117530-wt 和 pGL3-circ-0117530-mut。分别与 miR-NC 和 miR-874 共转染 48 h。荧光素酶活性通过萤火虫荧光素酶和海葵荧光素酶的荧光活性比率来表示。

1.2.8　蛋白免疫印迹(Western Blot)　细胞经 RIPA 裂解液裂解，使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒确定蛋白质浓度，将总蛋白质通过 SDS-PAGE 电泳分离，转移到 PVDF 膜上，阻断后，用一抗孵育，4 ℃过夜，然后用二抗孵育，并进行显影。使用 Image J 软件分析条带的灰度值。

1.3　统计学分析　使用 Graphpad Prism 8.0 统计软件进行数据分析。测量数据以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，并使用 t 检验进行比较；采用 Pearson 相关分析 miR-874 与 hsa_circ_0117530 在宫颈癌组织中的相关性。双侧 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　hsa_circ_0117530 在癌组织中的表达显著增高　通过免疫组织化学方法检测发现 ZEB2 在宫颈癌组织中显著上调(图 1A)。利用 circBase 和 circInteractome 数据库分析发现，有 13 个 circRNA 分子源自 ZEB2 基因。根据这些 circRNA 的序列设计特异引物，并利用 qRT-PCR 检测宫颈癌细胞中它们的表达水平，结果显示只有 hsa_circ_0056666、hsa_circ_0117524、hsa_circ_0117525、hsa_circ_0117528　和

hsa_circ_0117530被检测到(图1B)。其中,与其相配对的正常组织相比,hsa_circ_0117530在13个宫颈癌组织中的表达显著增高(图1C),而hsa_circ_0056666、hsa_circ_0117524、hsa_circ_0117525和hsa_circ_0117528(图1D~1G)在两者的表达则没有显著差异。

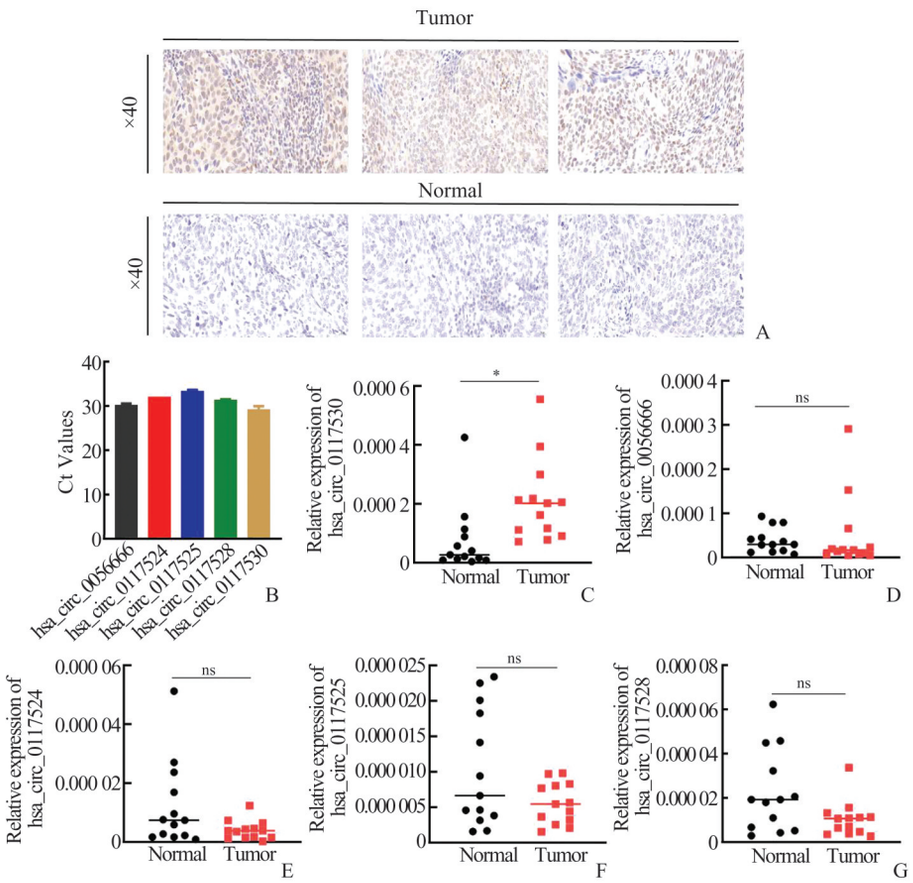


图1 circRNA的筛选和鉴定

A. 免疫组织化学方法检测ZEB2在宫颈癌组织中的高表达;B. hsa_circ_0056666、hsa_circ_0117524、hsa_circ_0117525、hsa_circ_0117528和hsa_circ_0117530在宫颈癌细胞中的检测结果;C~G. qRT-PCR检测hsa_circ_0117530、hsa_circ_0056666、hsa_circ_0117524、hsa_circ_0117525、hsa_circ_0117528在宫颈癌组织中的表达情况。ns:差异无统计学意义,$^{*}P<0.05$

2.2 hsa_circ_0117530促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭 通过转染hsa_circ_0117530过表达载体和其特异性siRNA到HeLa细胞中研究hsa_circ_0117530在宫颈癌发生和转移中的作用,结果显示hsa_circ_0117530被特异性沉默或过表达(图2A、2B)。CCK-8实验显示,hsa_circ_0117530的过表达显著增强了细胞的存活能力和宫颈癌的生长,而沉默则产生了相反的效果(图2D);过表达还导致了迁移和侵袭细胞数量的显著增加,而沉默细胞则表现出减少的迁移和侵袭行为(图2C、2E)。

2.3 hsa_circ_0117530通过吸附miR-874发挥其功能 先前研究表明,细胞质环状RNA可以通过吸附miRNA调控肿瘤的发生和发展改变下游靶基因的表达。因此,使用核质分离实验检测hsa_circ_0117530在宫颈癌细胞中的位置,结果显示75%~85%的hsa_circ_0117530积累在细胞质中(图3A)。然后,使用CircInteractome数据库预测可能与hsa_circ_0117530结合的miRNA,发现miR-874与hsa_circ_0117530之间存在潜在的相互作用位点(图3B)。随后,在宫颈癌细胞中,hsa_circ_0117530-WT或hsa_circ_0117530-MUT与miR-874 mimics共转染。荧光素酶报告基因实验显示,miR-874的表达升高显著降低了hsa_circ_0117530-WT的荧光素酶活性,而hsa_circ_0117530-MUT载体没有显著变化(图3C)。为进一步阐明miR-874和hsa_circ_0117530在宫颈癌中的关系,qRT-PCR检测结果表明miR-874在宫颈癌组织中的表达显著降低(图3D);Pearson相关分析显示miR-874与hsa_circ_0117530在宫颈癌组织中呈负相关(图3E)。

2.4 ZEB1是miR-874的下游靶基因 使用Star-

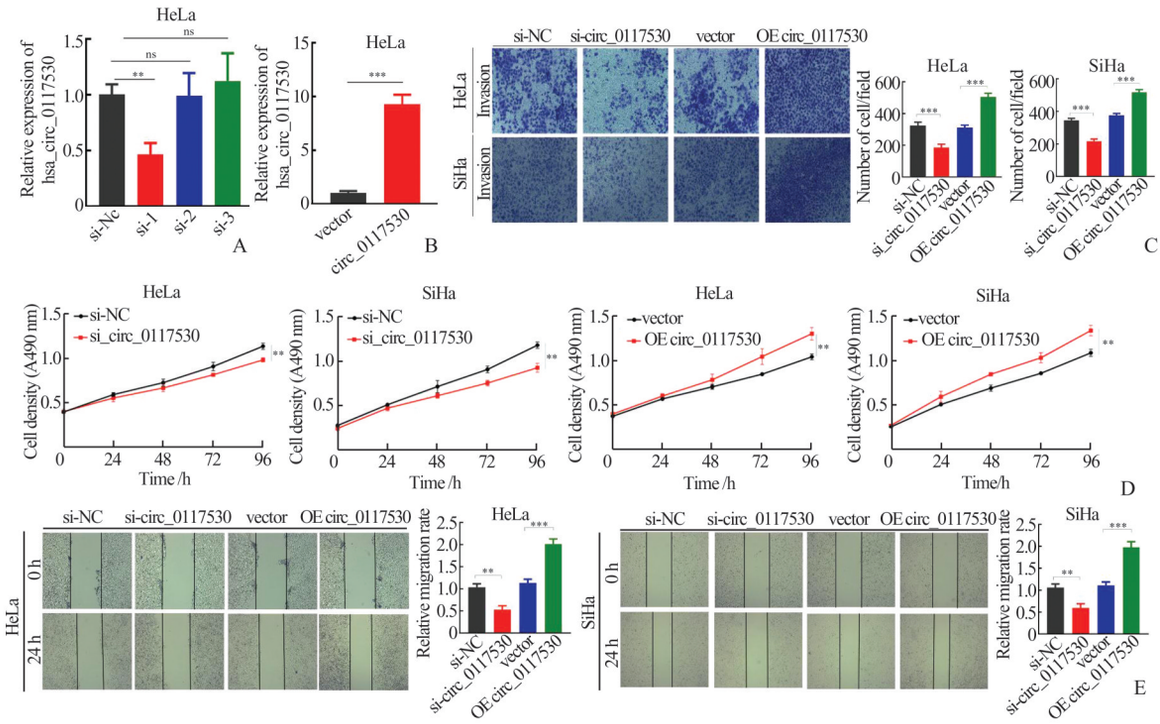


图 2　hsa_circ_0117530 促进宫颈癌细胞的体外实验表型

A. hsa_circ_0117530 特异性沉默后在 HeLa 细胞中的表达；B. hsa_circ_0117530 过表达后在 HeLa 细胞中的表达；C. hsa_circ_0117530 的过表达及沉默对宫颈癌细胞侵袭的影响；D. CCK-8 实验检测各组细胞的增殖；E. 划痕愈合实验检测各组细胞的迁移。ns：差异无统计学意义，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

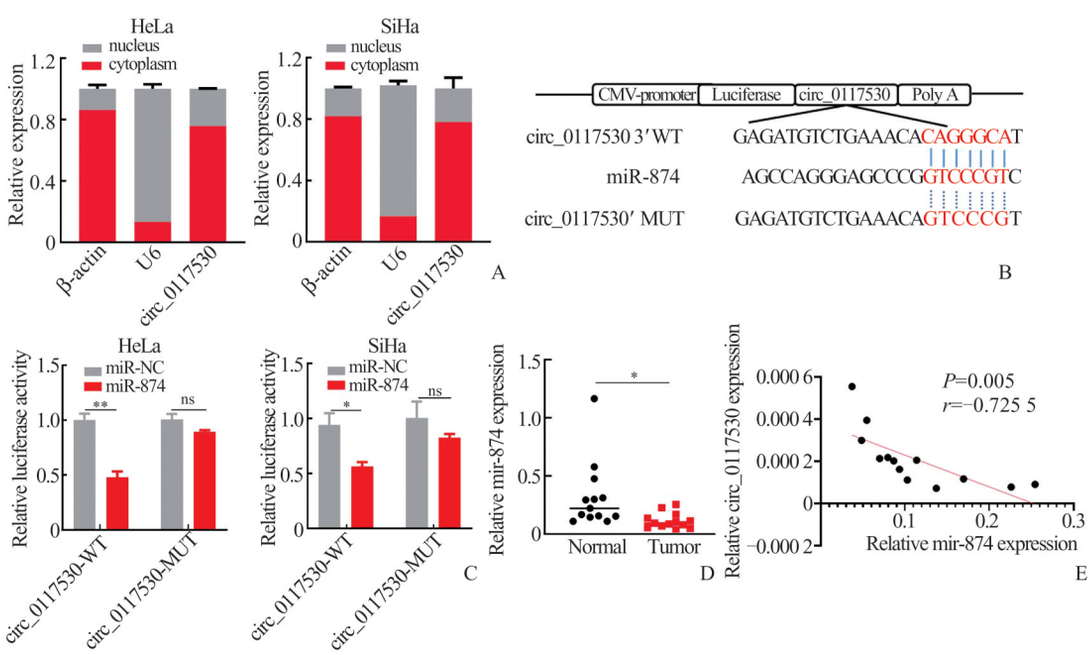


图 3　hsa_circ_0117530 通过吸附 miR-874 发挥作用

A. 核质分离检测 hsa_circ_0117530 在宫颈癌细胞中的定位；B. CircInteractome 数据库预测 miR-874 与 hsa_circ_0117530 之间存在潜在的相互作用位点；C. 双荧光素酶报告实验检测各组荧光素酶活性；D. qRT-PCR 检测 miR-874 在宫颈癌组织中的表达水平；E. miR-874 与 hsa_circ_0117530 在宫颈癌组织中的相关性。ns：差异无统计学意义，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

Base 在线数据库预测 miR-874 在宫颈癌细胞中的下游靶基因，结果发现 miR-874 在 ZEB1 上具有潜在的结合位点（图 4A）。荧光素酶报告基因实验确认了这种相互作用，结果显示 miR-874 与野生型 ZEB1

的3′-UTR特异性结合,但miR-874不与ZEB1突变型的3′-UTR结合(图4B)。此外,qRT-PCR结果显示,在HeLa和SiHa细胞中转染miR-874 mimics可下调ZEB1的表达,而miR-874 inhibitors上调ZEB1的表达(图4C)。Western Blot结果显示,在hsa_circ_0117530上调表达的情况下,ZEB1蛋白水平显著增加(图4D)。挽救实验也进一步证实,hsa_circ_0117530能够部分恢复miR-874抑制ZEB1蛋白表达的作用(图4E)。

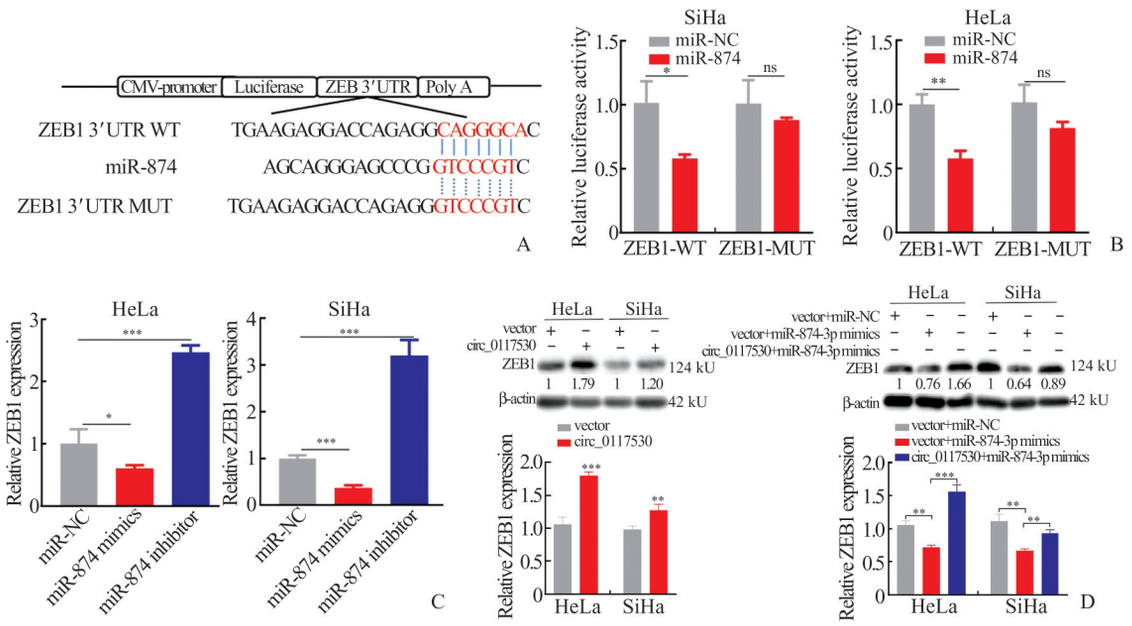


图4 ZEB1是miR-874的下游靶点

A. StarBase在线数据库预测miR-874在ZEB1上具有潜在的结合位点;B. 双荧光素酶报告实验检测各组荧光素酶活性;C. 在HeLa和SiHa细胞中转染miR-874 mimics,qRT-PCR检测到ZEB1表达下调,而miR-874 inhibitors上调ZEB1的表达;D. Western Blot检测上调hsa_circ_0117530表达后ZEB1蛋白水平;E. Western Blot检测发现hsa_circ_0117530能够部分恢复miR-874抑制ZEB1蛋白表达的作用。ns:差异没有统计学意义,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

2.5 Hsa_circ_0117530通过调节miR-874/ZEB1轴在宫颈癌细胞中促进生物功能 为验证hsa_circ_0117530在调节miR-874/ZEB1轴中的作用,使用vector+miR-NC、miR-NC、vector+miR-874 mimics和hsa_circ_0117530+miR-874 mimics转染HeLa和SiHa细胞。数据显示,转染miR-874 mimics抑制了细胞增殖,而hsa_circ_0117530过表达部分消除了这种抑制作用(图5A)。此外,miR-874 mimics对宫颈癌细胞侵袭和迁移的抑制作用可以通过增加hsa_circ_0117530的表达部分恢复(图5B、5C)。

3 讨论

circRNA是最近发现的内源性非编码RNA,它通过与miRNA和其他分子相互作用,在转录水平或转录后水平调节基因表达[4]。由于其高度稳定和强烈的保守性,circRNA具有作为分子标记物或治疗靶点的潜力。本研究在观察到宫颈癌组织中ZEB2表达增加后研究了ZEB2转录产生的circRNA,发现circ-0117530在宫颈癌组织中高度表达。

本研究进行了circ-0117530的敲低和过表达实验,结果显示circ-0117530的敲低抑制了宫颈癌细胞系的增殖、侵袭和迁移,而circ-0117530的过表达产生了相反的效果。这些结果表明circ-0117530在宫颈癌中充当一个致癌基因,促进其发生和发展。类似的研究[5]发现,circSLC26A4在宫颈癌组织中上调表达,并促进增殖和侵袭。一项使用宫颈癌芯片的研究[6]发现circNRIP1在肿瘤组织中上调表达,且在体外和体内实验中都显示了circNRIP1可以促进细胞增殖、迁移和侵袭。

双荧光素酶报告基因实验显示circ-0117530与miR-874存在相互作用。既往研究[7]已证实miR-874在肿瘤发生和发展中的调控作用,miR-874通过靶向SPAG9抑制胃癌细胞增殖,并通过直接靶向AQP3减少非小细胞肺癌中的细胞增殖、迁移和上皮间质转化(EMT)[8];miR-874还通过靶向SOX12和EMT来抑制肝细胞癌转移[9]。在宫颈癌中,

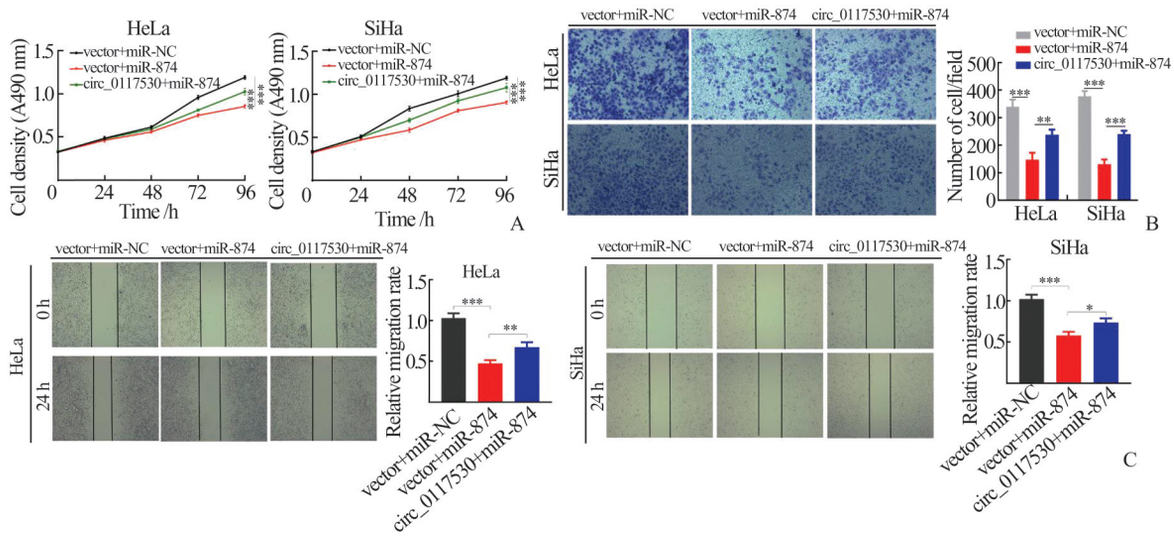


图 5　hsa_circ_0117530 通过调控 miR-874/ZEB1 轴促进宫颈癌细胞的生物功能

A. CCK-8 实验检测 miR-NC、miR-874 mimics 和 hsa_circ_0117530＋miR-874 mimics 转染 HeLa 和 SiHa 细胞后各组细胞的增殖情况；B. Transwell 实验检测各组细胞侵袭能力；C. 划痕愈合实验检测各组细胞迁移能力。$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

miR-874 通过靶向 SREBF2 和 PMVK 抑制甲羟戊酸途径，从而激活 p53 途径，进而抑制肿瘤进展[10,11]。基于这些研究结果，本研究假设 circ-0117530 通过靶向 miR-874 来调控宫颈癌的发生和发展。尽管免疫组化结果显示 ZEB2 在宫颈癌组织中显著上调，但发现 miR-874 直接靶向相关蛋白 ZEB1；而 ZEB1 和 ZEB2 这两个蛋白均属于锌指 E 盒结合同源异形盒（zinc-finger E-box binding homeobox，ZEB），可调控肿瘤相关基因的表达，是 EMT 的重要调节因子，促进 EMT 发生。其中 ZEB1 作为转录因子，可以与 E-钙黏蛋白启动子区域的 E2-box 样 CACCT（G）序列结合，随后抑制其表达；而由于 E-钙黏蛋白在维持上皮表型中起关键作用，其抑制最终导致 EMT，促进多种肿瘤转移[12]。作为控制 EMT 的重要因子[13]，ZEB1 在多种癌症中发挥调控作用，包括乳腺癌[14]、卵巢癌[15]、结直肠癌[16]和白血病[17]。ZEB1 在宫颈癌也是高表达的，CHEN 等[18]指出，ZEB1 在正常宫颈上皮细胞中不表达，但在大多数浸润性宫颈癌中表达，ZEB1 表达水平与宫颈癌患者的淋巴结转移密切相关。与此一致，ZEB1 沉默能抑制宫颈癌细胞 EMT 和转移[19]。本研究结果显示 circ-0117530 可通过 miR-874/ZEB1 轴调控宫颈癌的发生和发展。在这项研究中，我们对宫颈癌组织中 ZEB2 的表达进行了免疫组化分析，发现 ZEB2 及其转录的环状 RNA circ-0117530 在宫颈癌组织中显著增加。同时细胞功能实验表明，circ-0117530 促进了两种宫颈癌细胞系的增殖、侵袭和迁移；进一步研究表明，circ-0117530 通过 miR-874 调节 ZEB1 的表达，从而促进了宫颈癌的发生和发展，这些发现为宫颈癌提供了新的治疗靶点。然而，本研究并未验证 circ-0117530/miR-874/ZEB1 轴在动物模型中的调节机制。另外，作为 EMT 的重要调节分子，ZEB1 也可能在宫颈癌的 EMT 中发挥重要作用。因此，未来应进行更多实验来验证 circ-0117530 对宫颈癌 EMT 的影响。

综上所述，本研究结果表明 ZEB 基因家族的表达与宫颈癌相关，而 circ-0117530 可以通过 miR-874/ZEB1 轴调控宫颈癌的生长、增殖和迁移，这为宫颈癌的治疗和诊断提供了新的见解。

参考文献

[1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[2] LI C, NI Y Q, XU H, et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 383.

[3] HE L, MAN C, XIANG S, et al. Circular RNAs′ cap-independent translation protein and its roles in carcinomas [J]. Molecular Cancer, 2021, 20(1): 119.

[4] YANG Z, XIE L, HAN L, et al. Circular RNAs: Regulators of cancer-related signaling pathways and potential diagnostic biomarkers for human cancers [J]. Theranostics, 2017, 7(12): 3106-3117.

[5] JI F, DU R, CHEN T, et al. Circular RNA circ-

SLC26A4 accelerates cervical cancer progression via miR-1287-5p/HOXA7 axis [J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2020, 19: 413-420.

[6] LI X, MA N, ZHANG Y, et al. Circular RNA circNRIP1 promotes migration and invasion in cervical cancer by sponging miR-629-3p and regulating the PTP4A1/ERK1/2 pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 399.

[7] SUN Q H, YIN Z X, LI Z, et al. miR-874 inhibits gastric cancer cell proliferation by targeting SPAG9 [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 522.

[8] WANG S, WU Y, YANG S, et al. miR-874 directly targets AQP3 to inhibit cell proliferation, mobility and EMT in non-small cell lung cancer [J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(6): 1550-1558.

[9] JIANG T, GUAN L Y, YE Y S, et al. MiR-874 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting SOX12 [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(6): 1310-1321.

[10] AERSILAN A, HASHIMOTO N, YAMAGATA K, et al. MicroRNA-874 targets phosphomevalonate kinase and inhibits cancer cell growth via the mevalonate pathway [J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 18443.

[11] ZHAO X, SUN W, REN Y, et al. Therapeutic potential of p53 reactivation in cervical cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103182.

[12] LI Q, ZHOU Z W, DUAN W, et al. Inhibiting the redox function of APE1 suppresses cervical cancer metastasis via disengagement of ZEB1 from E-cadherin in EMT [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 220.

[13] CARAMEL J, LIGIER M, PUISIEUX A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer [J]. Cancer Res, 2018, 78(1): 30-35.

[14] LARSEN J E, NATHAN V, OSBORNE J K, et al. ZEB1 drives epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer [J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3219-3235.

[15] CORTÉS M, SANCHEZ-MORAL L, DE BARRIOS O, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles [J]. EMBO J, 2017, 36(22): 3336-3355.

[16] LINDNER P, PAUL S, ECKSTEIN M, et al. EMT transcription factor ZEB1 alters the epigenetic landscape of colorectal cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 147.

[17] ALMOTIRI A, ALZAHRANI H, MENENDEZ-GONZALEZ J B, et al. ZEB1 modulates hematopoietic stem cell fates required for suppressing acute myeloid leukemia [J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): e129115.

[18] CHEN Z, LI S, HUANG K, et al. The nuclear protein expression levels of SNAI1 and ZEB1 are involved in the progression and lymph node metastasis of cervical cancer via the epithelial-mesenchymal transition pathway [J]. Human Pathology, 2013, 44(10): 2097-2105.

[19] RAN J, LIN D L, WU R F, et al. ZEB1 promotes epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer metastasis [J]. Fertil Steril, 2015, 103(6): 1606-1614. e1-e2.

(2023-12-13收稿)
编辑 袁 靓