

研究论文

circ_UBE2D2/miR-144-3p调控宫颈癌SiHa细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的机制研究

何翹楚*

(中国医科大学附属第四医院, 病理科, 沈阳 110032)

摘要 该研究探讨 circ_UBE2D2/miR-144-3p 分子轴对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响及其可能作用机制。体外培养人宫颈癌细胞 SiHa, 并将各蛋白基因分别转染至其中, 再将 si-circ_UBE2D2 和 anti-miR-NC、si-circ_UBE2D2 和 anti-miR-144-3p 分别共转染至 SiHa 细胞; 应用双荧光素酶实验检测 miR-144-3p 过表达对野生型载体 WT-circ_UBE2D2 与突变型载体 MUT-circ_UBE2D2 荧光素酶活性的影响; 检测各组细胞相关生物学行为活性; Western blot 检测相关蛋白表达量。上调 miR-144-3p 表达对 WT-circ_UBE2D2 的荧光素酶活性降低具有明显效用 ($P < 0.05$), 而未能影响 MUT-circ_UBE2D2 的荧光素酶活性; 分别与转染 si-NC 或 miR-NC 相比, 转染 si-circ_UBE2D2 或转染 miR-144-3p mimics 后细胞增殖抑制率、细胞凋亡率和 Cleaved-caspase3、Bax 蛋白水平升高 ($P < 0.05$), 细胞克隆及迁移活性均显著降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白呈明显低表达 ($P < 0.05$); 与共转染 si-circ_UBE2D2 和 anti-miR-NC 相比, 共转染 si-circ_UBE2D2 和 anti-miR-144-3p 后, 细胞增殖抑制率、细胞凋亡率和 Cleaved-caspase3、Bax 蛋白水平降低 ($P < 0.05$), 细胞克隆、迁移等活性均明显升高 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白呈明显高表达 ($P < 0.05$)。干扰 circ_UBE2D2 表达可通过上调 miR-144-3p 表达而抑制宫颈癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭, 并可诱导细胞凋亡。

关键词 宫颈癌; circ_UBE2D2; miR-144-3p; 细胞增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

Study on the Mechanism of circ_UBE2D2/miR-144-3p Regulating the Proliferation, Apoptosis, Migration and Invasion of Cervical Cancer SiHa Cells

HE Qiaochu*

(Department of Pathology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China)

Abstract The aim of this work is to explore the influence and its possible mechanism of circ_UBE2D2/miR-144-3p molecular axis on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of cervical cancer SiHa cells. si-NC, si-circ_UBE2D2, miR-NC, miR-144-3p mimics were transfected into SiHa cells. si-circ_UBE2D2 and anti-miR-NC, or si-circ_UBE2D2 and anti-miR-144-3p were co-transfected into SiHa cells. The dual luciferase reporter experiment was used to detect the effect of miR-144-3p overexpression on the luciferase activity of wild-type vector WT-circ_UBE2D2 or mutant vector MUT-circ_UBE2D2. MTT assay, plate colony formation assay, flow

收稿日期: 2023-02-28

接受日期: 2023-04-03

*通讯作者: Tel: 024-62243327, E-mail: h18900916085@163.com

Received: February 28, 2023

Accepted: April 3, 2023

*Corresponding author. Tel: +86-24-62243327, E-mail: h18900916085@163.com

cytometry, and Transwell assay were used to detect the proliferation, colony formation, apoptosis, migration and invasion of SiHa cells, respectively. Western blot was used to detect the protein expression of Cleaved-caspase3, Bax, and Bcl-2. Overexpression of miR-144-3p could reduce the luciferase activity of WT-circ_UBE2D2 ($P<0.05$) but not that of MUT-circ_UBE2D2. Compared with the si-NC or miR-NC group, the cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate and the protein levels of Cleaved-caspase3, Bax were increased in the si-circ_UBE2D2 or miR-144-3p mimics group ($P<0.05$), while the number of cell clone formation, migration and invasion cells, and the protein level of Bcl-2 were decreased ($P<0.05$). Compared with the si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC group, the cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate and the protein levels of Cleaved-caspase3, Bax were reduced ($P<0.05$) in the si-circ_UBE2D2+anti-miR-144-3p group, while the number of cell clone formation, migration and invasion cells and Bcl-2 protein level were increased ($P<0.05$). circ BE2D2 interference could inhibit the proliferation, clone formation, migration and invasion, induce cell apoptosis of cervical cancer cells by up-regulating miR-144-3p.

Keywords cervical cancer; circ_UBE2D2; miR-144-3p; cell proliferation; migration; invasion; apoptosis

宫颈癌是威胁女性生命安全的恶性肿瘤之一,且已成为造成世界范围内女性癌症死亡的重要原因之一,宫颈癌的发生和进展过程与机体内多种基因、多种因子调控有关,其中肿瘤细胞的转移是造成宫颈癌治疗失败的主要原因^[1-2]。环状RNA(circular RNA, circRNA)被认定是一种具有环状闭合结构的RNA分子,并可在转录水平或转录后水平上调控基因表达进而参与宫颈癌等多种肿瘤发生及发展过程^[3-4]。circRNA的表达不仅在种间具有很好的保守性,而且具有较高的细胞类型和组织特异性^[5]。此外,它不受RNA外切酶的影响,表达更稳定,更不易被降解^[6]。circRNA可作为微小RNA(microRNA, miRNA)海绵或蛋白质支架,调控乳腺癌进程中相关基因的表达^[7-9]。circ_UBE2D2在乳腺癌组织和细胞中表达水平升高,提示该因子可能对机体内乳腺恶性肿瘤细胞的生长及增殖具有一定影响,并对患者预后诊断提供借鉴意义^[10]。但circ_UBE2D2对宫颈癌细胞生物学行为的影响尚未可知。Starbase预测显示, circ_UBE2D2与miR-144-3p存在互补序列。研究表明, miR-144-3p在宫颈癌细胞中表达水平降低, miR-144-3p过表达可抑制宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭^[11]。但circ_UBE2D2/miR-144-3p分子轴在宫颈癌发生及发展过程中的作用机制尚未明确。因此,本研究主要探讨 circ_UBE2D2是否可通过靶向调控 miR-144-3p表达而参与宫颈癌细胞生长及转移过程。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人宫颈癌细胞 SiHa由武汉普诺赛生命科技有限公司提供; DMEM培养液、胎牛血清、MTT试剂与细胞凋亡检测试剂盒由上海碧云天生物技术有限公司提供; Trizol试剂购自上海麦克林生化科技公司; 转染试剂购自美国 Invitrogen公司; 相关基因及蛋白等均购自广州锐博生物技术有限公司; 野生型载体 WT-circ_UBE2D2、突变型载 MUT-circ_UBE2D2与荧光素酶活性检测试剂盒购自美国 Promega公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 将SiHa细胞接种于6孔板(1×10^4 个/孔), 观察细胞生长情况并待其融合度 $>80\%$ 时, 将si-NC、si-circ_UBE2D2、miR-NC、miR-144-3p mimics分别转染至SiHa细胞并按照转染情况分别建立分组。参照Lipofectamine™ 3000 Transfection Reagent转染试剂说明书将si-circ_UBE2D2和anti-miR-NC、si-circ_UBE2D2和anti-miR-144-3p分别共转染至SiHa细胞, 并按照转染情况分别建组。

1.2.2 qRT-PCR检测circ_UBE2D2、miR-144-3p的表达水平 于SiHa细胞中加入1 mL Trizol试剂提取总RNA并测定其浓度。以cDNA为模板进行qRT-PCR扩增, 反应条件: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min,

循环1次, 95 °C变性30 s, 60 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 共循环40次。应用ABI StepOnePlus荧光定量PCR仪检测circ_UBE2D2和miR-144-3p的相对表达量。

1.2.3 双荧光素酶检测方法 采用分子克隆方法将circ_UBE2D2与miR-144-3p的结合位点进行克隆并构建野生型载体WT-circ_UBE2D2, 利用基因突变技术将结合位点进行突变, 将突变位点克隆至pGL3质粒中构建突变型载体MUT-circ_UBE2D2, 参照Lipofectamine™ 3000 Transfection Reagent转染试剂说明书将miR-NC、miR-144-3p mimics分别与WT-circ_UBE2D2或MUT-circ_UBE2D2共转染至SiHa细胞, 在37 °C含5%二氧化碳的潮湿环境下培养24 h, 收集细胞, 采用试剂盒检测细胞相对荧光素酶活性。

1.2.4 细胞增殖活性检测 准备好96孔板并以 1×10^3 个/孔规格将各组SiHa完成接种, 孔中置入20 μ L MTT溶液后持续培养4 h, 完成后将培养基和MTT溶液均废弃, 各孔均加入150 μ L DMSO, 并检测490 nm处对应的吸光度值(*D*值), 连续测量7天, 根据测量结果绘制细胞生长曲线。

1.2.5 克隆活性检测方法 准备好6孔板并对各组细胞进行接种, 持续培养13天后, 应用甲醇对各组细胞进行固定, 在-20 °C恒温条件下, 持续时间20 min, 之后配制浓度为1%的结晶紫在37 °C环境下进行染色, 持续时间15 min。在显微镜(低倍镜)下计数大于30个细胞的克隆数, 最后计算克隆形成率。

1.2.6 细胞凋亡检测方法 收集各组细胞加入胰蛋白酶在37 °C环境下消化3~5 min, 经2 000 $\times$ g离心1 min, 去除上清后, 应用PBS洗涤并重悬。然后依次加入5 μ L Annexin V-FITC与5 μ L PI, 之后在室温避光环境下孵育15 min, 检测各组细胞凋亡率。

1.2.7 细胞迁移与侵袭活性检测 侵袭活性检测: 收集各组SiHa细胞接种于用Matrigel基质胶稀释液铺满的小室的上室(1×10^5 个/孔), 下室含10%胎牛血清的培养液, 持续培育24 h后用PBS进行洗涤, 应用多聚甲醛对各组细胞在4 °C环境下进行固定20 min, 0.1%结晶紫染液室温染色10 min, 于显微镜下计算穿过膜的细胞数。迁移实验: 收集各组SiHa细胞接种于小室的上室(1×10^5 个/孔), 后续实验步骤同侵袭实验。

1.2.8 Cleaved-caspase3、Bax、Bcl-2蛋白表达量检

测方法 收集各组SiHa细胞加入500 μ L RIPA裂解液后置于冰上孵育30 min, 14 000 $\times$ g离心3 min, 收集上清液并测定细胞总蛋白浓度, 操作完成后加缓冲液置于100 °C环境下持续10 min以完成变性。每孔道加入40 μ g蛋白进行SDS-PAGE, 将得到的蛋白凝胶置于膜上, 并在PVDF膜上于室温下加5%脱脂牛奶封闭2 h, 加入Cleaved-caspase3(1:800)、Bax(1:1 000)、Bcl-2(1:1 000)一抗与内参GAPDH抗体(1:2 000)稀释液, 4 °C孵育过夜, 加入二抗稀释液(1:3 000), 37 °C孵育2 h, 滴加ECL, 暗室内曝光显影, 应用Quantity One软件对蛋白条带进行定量。

1.2.9 统计学方法 采用SPSS 20.0进行统计分析。数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组比较采用独立样本*t*检验, 三组及以上组间比较单因素方差分析和SNK-*q*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分子轴转染效率的检测

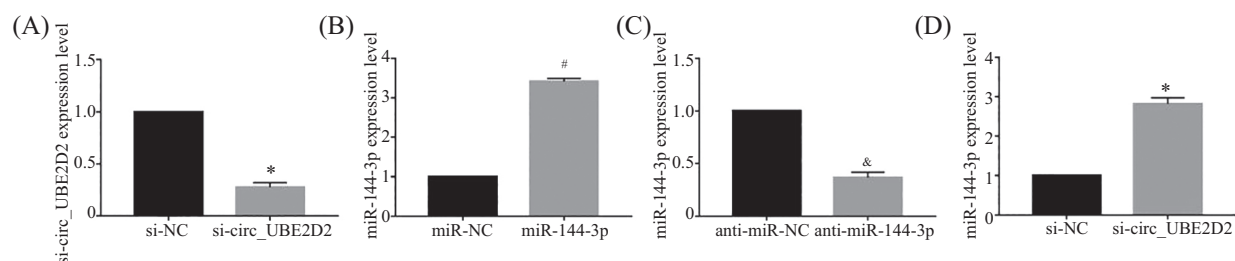
si-circ_UBE2D2组circ_UBE2D2表达量明显低于si-NC组(*P*<0.05), miR-144-3p表达水平明显升高(*P*<0.05); 与miR-NC组比较, miR-144-3p组miR-144-3p呈明显高表达趋势(*P*<0.05); 与anti-miR-NC组比较, anti-miR-144-3p组miR-144-3p呈明显低表达(*P*<0.05)(图1)。

2.2 circ_UBE2D2靶向miR-144-3p

circ_UBE2D2和miR-144-3p存在结合位点(图2)。共转染野生型载体WT-circ_UBE2D2的细胞实验中, 与miR-NC组比较, miR-144-3p组细胞相对荧光素酶活性降低(*P*<0.05); 共转染突变型载体MUT-circ_UBE2D2的细胞实验中, miR-144-3p组细胞相对荧光素酶活性与miR-NC组比较差异无统计学意义(图3)。

2.3 分子轴对宫颈癌SiHa细胞增殖的影响

与si-NC组比较, si-circ_UBE2D2组细胞增殖抑制活性明显增强(*P*<0.05), 细胞克隆活性明显降低(*P*<0.05); 与miR-NC组比较, miR-144-3p组细胞增殖抑制活性明显增强(*P*<0.05), 细胞克隆活性明显降低(*P*<0.05); 与si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC组比较, si-circ_UBE2D2+anti-miR-144-3p组细胞增殖抑制活性降低(*P*<0.05), 细胞克隆活性明显升高(*P*<0.05)(图4)。

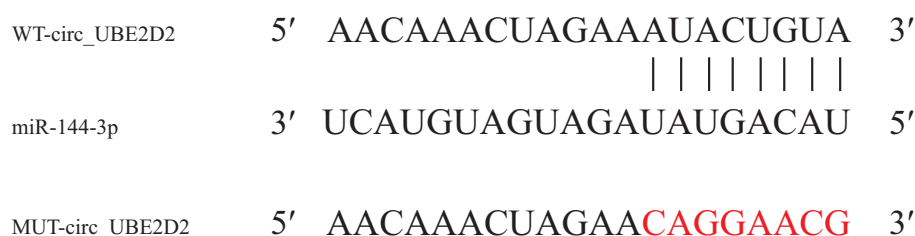


A: circ_UBE2D2的表达检测; B~D: miR-144-3p的表达检测。* $P<0.05$, 与si-NC组相比; # $P<0.05$, 与miR-NC组相比; & $P<0.05$, 与anti-miR-NC组相比。

A: detection of circ_UBE2D2; B-D: detection of miR-144-3p. * $P<0.05$ compared with si-NC group; # $P<0.05$ compared with miR-NC group; & $P<0.05$ compared with anti-miR-NC group.

图1 相关分子表达的检测

Fig.1 Detection of related molecular expression

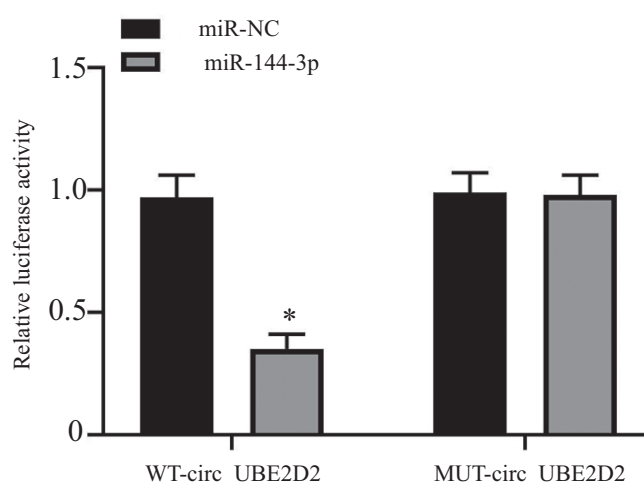


红色标记为突变位点序列。

The red mark represents the mutation site sequence.

图2 circ_UBE2D2和miR-144-3p的互补序列

Fig.2 Complementary sequences of circ_UBE2D2 and miR-144-3p



* $P<0.05$, 与miR-NC组相比。

* $P<0.05$ compared with miR-NC group.

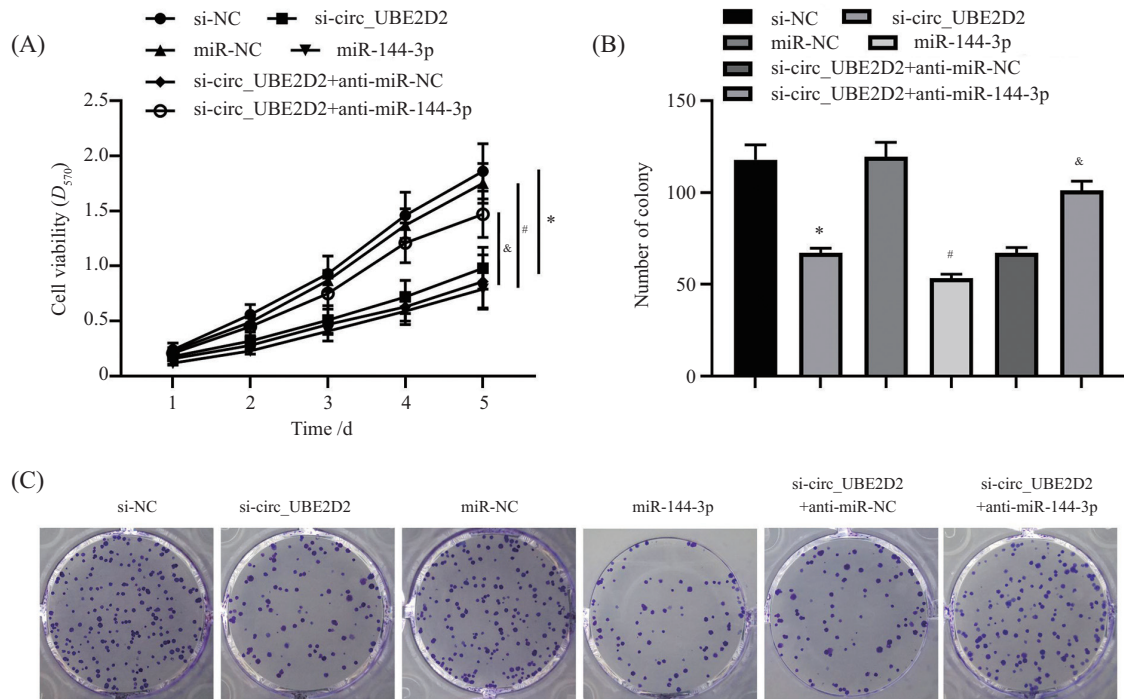
图3 双荧光素酶报告实验

Fig.3 Dual luciferase reporter experiment

2.4 分子轴对宫颈癌SiHa细胞凋亡的影响

图5结果显示, 与si-NC组比较, si-circ_UBE2D2组细胞凋亡率和Cleaved-caspase3、Bax蛋白水平升高($P<0.05$); 与miR-NC组比较, miR-144-3p组细

胞凋亡率和Cleaved-caspase3、Bax蛋白水平升高($P<0.05$); 与si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC组比较, si-circ_UBE2D2+anti-miR-144-3p组细胞凋亡率和Cleaved-caspase3、Bax蛋白水平降低($P<0.05$), si-

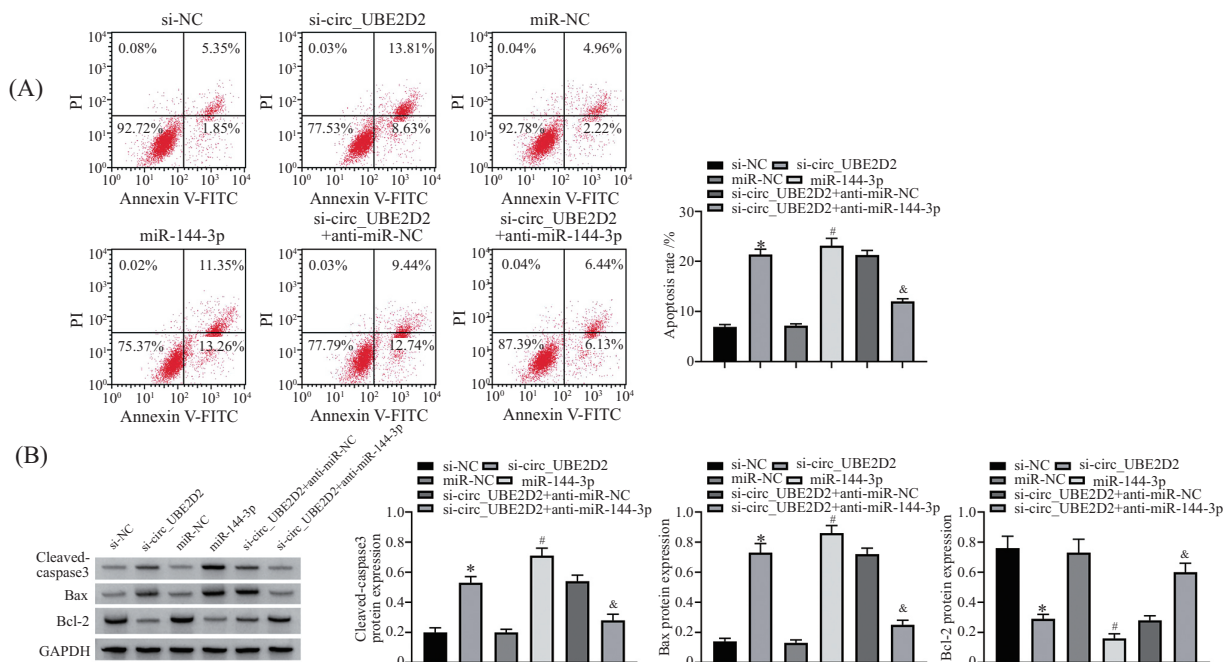


A: SiHa细胞增殖活性的检测; B、C: SiHa细胞克隆数目的检测。* $P<0.05$, 与 si-NC 组相比; # $P<0.05$, 与 miR-NC 组相比; & $P<0.05$, 与 si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC 组相比。

A: detection of SiHa cells viability; B,C: detection of the colony number of SiHa cells. * $P<0.05$ compared with si-NC group; # $P<0.05$ compared with miR-NC group; & $P<0.05$ compared with si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC group.

图4 circ_UBE2D2和miR-144-3p对宫颈癌SiHa细胞增殖的检测

Fig.4 Detection of the proliferative effect of circ_UBE2D2 and miR-144-3p on cervical cancer SiHa cells

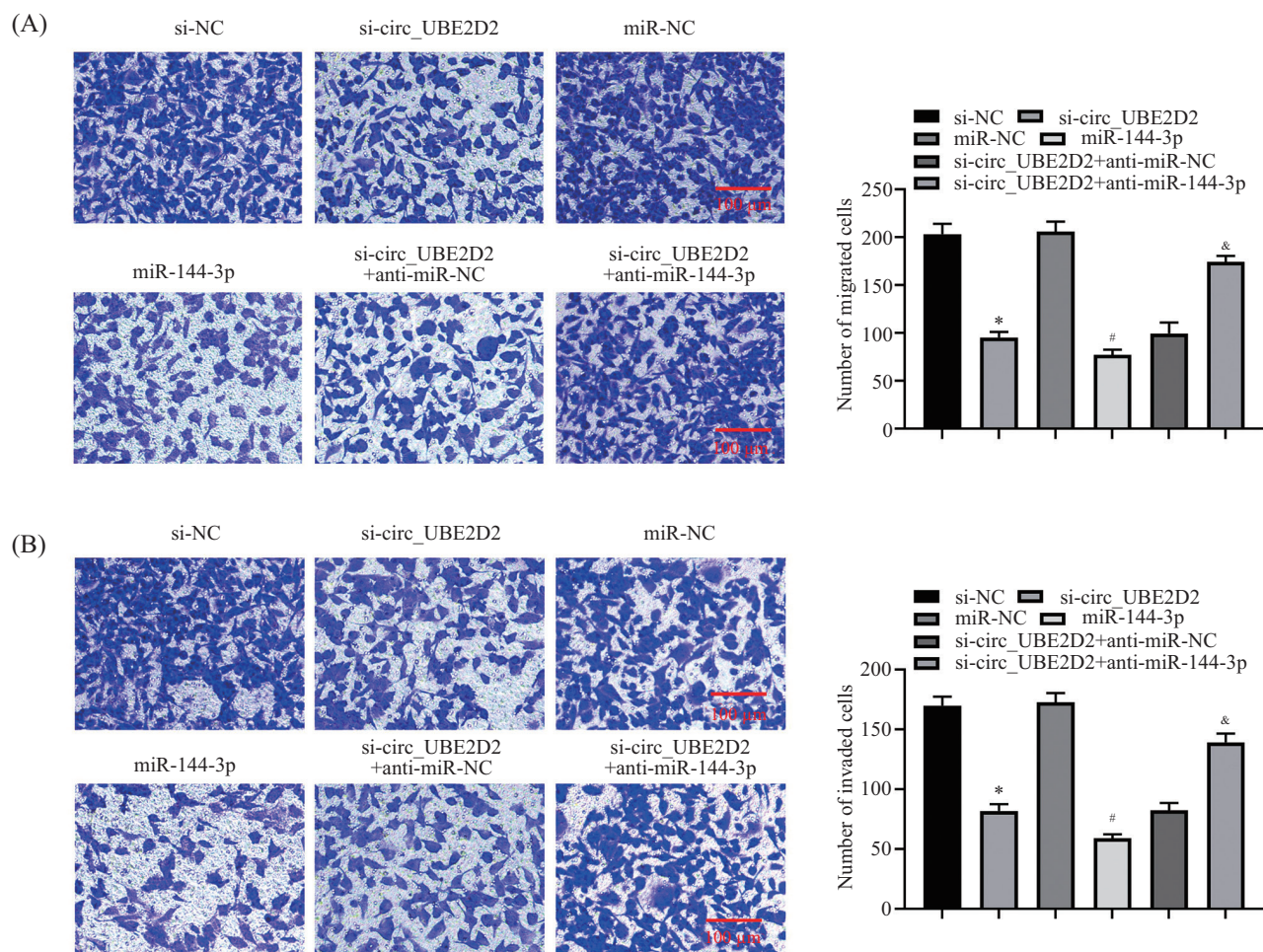


A: SiHa细胞凋亡的检测; B: SiHa细胞凋亡相关蛋白表达的检测。* $P<0.05$, 与 si-NC 组相比; # $P<0.05$, 与 miR-NC 组相比; & $P<0.05$, 与 si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC 组相比。

A: detection of SiHa cells apoptosis; B: detection of the apoptosis-related protein expression levels of SiHa cells. * $P<0.05$ compared with si-NC group; # $P<0.05$ compared with miR-NC group; & $P<0.05$ compared with si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC group.

图5 circ_UBE2D2和miR-144-3p对宫颈癌SiHa细胞凋亡及相关蛋白表达的影响

Fig.5 Effects of circ_UBE2D2 and miR-144-3p on apoptosis and expression of related proteins in cervical cancer SiHa cells



A: SiHa细胞迁移的检测; B: SiHa细胞侵袭的检测。* $P<0.05$, 与si-NC组相比; # $P<0.05$, 与miR-NC组相比; & $P<0.05$, 与si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC组相比。

A: detection of SiHa cells migration; B: detection of SiHa cells invasion. * $P<0.05$ compared with si-NC group; # $P<0.05$ compared with miR-NC group; & $P<0.05$ compared with si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC group.

图6 circ_UBE2D2和miR-144-3p对宫颈癌SiHa细胞迁移、侵袭的检测

Fig.6 Detection of the migration and invasion effect of circ_UBE2D2 and miR-144-3p on cervical cancer SiHa cells

circ_UBE2D2相关组及 miR-NC组中 Bcl-2蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。

2.5 circ_UBE2D2和miR-144-3p对宫颈癌SiHa细胞迁移、侵袭的影响

与 si-NC组比较, si-circ_UBE2D2组迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$); 与 miR-NC组比较, miR-144-3p组迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$); 与 si-circ_UBE2D2+anti-miR-NC组比较, si-circ_UBE2D2+anti-miR-144-3p组迁移及侵袭细胞数增多($P<0.05$)(图6)。

3 讨论

circRNA不受核酸外切酶的影响且具有稳定

性, 并可作为新型临床诊断标志物, 研究表明, circRNA参与宫颈癌等多种肿瘤的癌变过程, 部分circRNA可作为miRNA竞争内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)而在宫颈癌发展过程中发挥生物学作用^[12-14]。circRNA可通过与多种miRNA相互作用而调节宫颈癌细胞生物学行为从而参与宫颈癌发生及发展过程, 提示对临床治疗宫颈癌提供新的治疗研究思路与方向^[15-16]。

一项针对乳腺癌发病机制的研究显示, circ_UBE2D2在乳腺癌细胞中明显高表达, 抑制其表达可减弱乳腺癌他莫昔芬耐药性^[17]。但关于circ_UBE2D2与宫颈癌发生发展的作用机制和影响仍鲜有报道。本研究结果显示, 干扰circ_UBE2D2表达

后宫颈癌细胞增殖抑制率升高,细胞克隆活性明显降低,提示调整 circ_UBE2D2表达水平对宫颈癌细胞生物学行为的改变具有重要意义。同时线粒体中的细胞色素会被释放,其中细胞色素C可进一步激活 caspase级联反应, caspase3的上游蛋白可促使 caspase3活化形成 Cleaved-caspase3进而促进细胞凋亡^[18-19]。本研究结果显示,干扰 circ_UBE2D2表达后宫颈癌细胞凋亡率和 Cleaved-caspase3、Bax蛋白水平升高, Bcl-2蛋白水平降低,提示干扰 circ_UBE2D2表达可促进宫颈癌细胞凋亡。本研究发现,干扰 circ_UBE2D2表达后宫颈癌细胞迁移及侵袭细胞数减少,提示干扰 circ_UBE2D2表达可抑制宫颈癌细胞迁移及侵袭。

宫颈癌细胞中 miR-144-3p呈更低表达,其表达升高可降低宫颈癌细胞的转移行为活性^[20]。miR-144-3p通过靶向抑制 ZEB1而增强胃癌细胞放射敏感性^[21]。miR-144-3p在结直肠癌细胞中表达水平降低,其表达升高可有效降低结直肠癌细胞增殖行为活性^[22]。本研究结果显示, circ_UBE2D2可充当 miR-144-3p的 ceRNA,提示 circ_UBE2D2可能通过充当 miR-144-3p的海绵分子而促进宫颈癌细胞生长及转移。同时,本研究结果显示, miR-144-3p过表达可抑制宫颈癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭,并可促进细胞凋亡,而抑制 miR-144-3p表达可减弱干扰 circ_UBE2D2表达对宫颈癌细胞生物学行为的作用。这提示 circ_UBE2D2/miR-144-3p分子轴在宫颈癌细胞生长及转移过程中可发挥重要调控作用。

综上所述,干扰 circ_UBE2D2表达可通过促进 miR-144-3p表达而抑制宫颈癌细胞恶性生物学行为,并可促进宫颈癌细胞凋亡, circ_UBE2D2可能作为宫颈癌潜在的治疗靶点。

参考文献 (References)

- SONG T, XU A, ZHANG Z, et al. CircRNA hsa_circRNA_101996 increases cervical cancer proliferation and invasion through activating TPX2 expression by restraining miR-8075 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 14296-305.
- TANG Q, CHEN Z, ZHAO L, et al. Circular RNA hsa_circ_0000515 acts as a miR-326 sponge to promote cervical cancer progression through up-regulation of ELK1 [J]. Aging, 2019, 11(22): 9982-99.
- JIAO J, ZHANG T, JIAO X, et al. Hsa_circ_0000745 promotes cervical cancer by increasing cell proliferation, migration, and invasion [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2): 1287-95.
- JI F, DU R, CHEN T, et al. Circular RNA circSLC26A4 accelerates cervical cancer progression via miR-1287-5p/HOXA7 axis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19(1): 413-20.
- CHEN R, LIANG F, YAN J, et al. circCDK17 knockdown inhibits tumor progression and cell glycolysis by downregulating YWHAZ expression through sponging miR-1294 in cervical cancer [J]. J Ovarian Res, 2022, 15: 15(1): 24.
- ZHONG P, GUO A, WANG L, et al. Circular RNA CDK6 suppresses cervical cancer proliferation and metastasis by sponging miR-449a [J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 4885-97.
- SHU C, WANG S, HU J, et al. circNDST1 promotes papillary thyroid cancer progression via its interaction with CSNK2A1 to activate the PI3K-Akt pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(3): 545-57.
- LI S, ZHANG H, JIAO Y, et al. Oxymatrine induces anti-tumor response in cervical cancer by modulating circ_0008460/miR-197-3p/ribonucleotide reductase subunit M2 (RRM2) [J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12912-26.
- JI H, HU N. Circular RNA 0001823 aggravates the growth and metastasis of the cervical cancer cells through modulating the microRNA-613/RAB8A axis [J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10335-49.
- WANG Y, LI J, DU C, et al. Upregulated circular RNA circ_UBE2D2 predicts poor prognosis and promotes breast cancer progression by sponging miR-1236 and miR-1287 [J]. Transl Oncol, 2019, 12(10): 1305-13.
- WU J, ZHAO Y, LI F, et al. miR-144-3p: a novel tumor suppressor targeting MAPK6 in cervical cancer [J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(2): 143-52.
- 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): 399-409.
- TIAN Y, XU Z, FU J. CircularRNA-9119 promotes the proliferation of cervical cancer cells by sponging miR-126/MDM4 [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 470(1/2): 53-62.
- ZHANG S, CHEN Z, SUN J, et al. CircRNA hsa_circRNA_0000069 promotes the proliferation, migration and invasion of cervical cancer through miR-873-5p/TUSC3 axis [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1): 287-97.
- CHEN R, MAO L, SHI R, et al. circRNA MYLK accelerates cervical cancer via up-regulation of RHEB and activation of mTOR Signaling [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(1): 3611-21.
- CHEN Y, GENG Y, HUANG J, et al. circNEIL3 promotes cervical cancer cell proliferation by adsorbing miR-137 and upregulating KLF12 [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 34-44.
- HU K, LIU X, LI Y, et al. Exosomes mediated transfer of circ_UBE2D2 enhances the resistance of breast cancer to tamoxifen by binding to miR-200a-3p [J]. Med Sci Monit, 2020, 26(1): e922253-e63.
- DIAO W, GUO Q, ZHU C, et al. USP18 promotes cell proliferation and suppressed apoptosis in cervical cancer cells via activating AKT signaling pathway [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 741-52.
- JIANG T, CHEN Z H, CHEN Z, et al. SULF2 promotes tumori-

- genesis and inhibits apoptosis of cervical cancer cells through the ERK/AKT signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(2): e8901-11.
- [20] MENG Q, ZHANG B, ZHANG Y, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles impede the progression of cervical cancer via the miR-144-3p/CEP55 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1867-83.
- [21] GAO Z Y, LIU H, ZHANG Z. miR-144-3p increases radiosensitivity of gastric cancer cells by targeting inhibition of ZEB1 [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 491-500.
- [22] SUN N, ZHANG L, ZHANG C, et al. miR-144-3p inhibits cell proliferation of colorectal cancer cells by targeting BCL6 via inhibition of Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25(1): 19-29.