

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.008

长链非编码 RNA-GAS5 竞争性结合 miR-10 调控 SiHa 细胞的增殖、迁移及侵袭能力的影响^{*}

王阳阳¹, 刘 耘¹, 杨红梅², 董仙萍³, 刘桂艳^{1△}

1. 河北省唐山中心医院妇科, 河北唐山 067000; 2. 河北省开滦总医院妇科, 河北唐山 067000; 3. 河北省唐山市妇幼保健院妇科, 河北唐山 067000

摘 要:目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)-生长停滞特异性转录 5(GAS5)竞争性结合微小 RNA-10(miR-10)调控人子宫颈鳞癌(SiHa)细胞的增殖、迁移及侵袭能力的影响。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在河北省唐山中心医院接受手术治疗的 48 例宫颈癌手术患者作为研究对象,提取所有研究对象的肿瘤样本和癌旁正常组织样本中的 SiHa 细胞,按照转染方式的不同将培养的 SiHa 细胞分为对照组、GAS5 组、miR-10 组、血小板反应蛋白(THBS)2 组、GAS5+miR-10 组和 GAS5+miR-10+THBS2 组。检测 lncRNA-GAS5、miR-10 和 THBS2 在其肿瘤样本和癌旁正常组织样本中的表达水平;采用 Starbase、TargetScan 数据库预测 lncRNA-GAS5 和 miR-10 及 miR-10 和 THBS2 的结合位点;检测转染 lncRNA-GAS5 和 THBS2 后 SiHa 细胞的吸光度(A)及侵袭细胞数。结果 宫颈癌组织的 miR-10 表达水平高于癌旁正常组织,而宫颈癌组织的 lncRNA-GAS5、THBS2 表达水平低于癌旁正常组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。将 lncRNA-GAS5 过表达质粒转染进 SiHa 细胞后,lncRNA-GAS5 组 miR-10 表达水平较对照组明显升高($P<0.05$)。转染 miR-10 后,miR-10 组 SiHa 细胞中的 miR-10 表达水平比转染前高($P<0.05$)。lncRNA-GAS5 的 3'-UTR 有 miR-10 的结合位点,miR-10 在 THBS2 的 3'-UTR 上具有潜在的结合位点。相比对照组,miR-10 组 PMIR-GAS5-WT 及 PMIR-THBS2-WT 野生型质粒荧光素酶活性明显降低($P<0.05$)。相比对照组,GAS5 组和 THBS2 组 SiHa 细胞的 A 及侵袭细胞数降低,而 miR-10 组 SiHa 细胞的 A 及侵袭细胞数升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);相比 miR-10 组,GAS5+miR-10 组 SiHa 细胞的 A 和细胞迁移细胞数降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);相比 GAS5+miR-10 组,GAS5+miR-10+THBS2 组 SiHa 细胞的 A 和细胞迁移细胞数降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 lncRNA-GAS5 能通过抑制 miR-10 上调 THBS2 的表达水平从而抑制宫颈癌细胞的生物学行为。

关键词:宫颈癌; 生长停滞特异性转录 5; 微小 RNA-10; 血小板反应蛋白 2

中图法分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)23-3453-05

Effects of long non-coding RNA-GAS5 competitively binding miR-10 on the regulation of proliferation,migration and invasion ability of SiHa cells^{*}

WANG Yangyang¹, LIU Yun¹, YANG Hongmei², DONG Xianping³, LIU Guiyan^{1△}

1. Department of Gynaecology, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei 067000, China;

2. Department of Gynaecology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 067000, China;

3. Department of Gynaecology, Tangshan Women's and Children's Hospital, Tangshan, Hebei 067000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of long non-coding RNA (lncRNA)-growth arrest-specific 5 (GAS5) competitively binding microRNA-10 (miR-10) on the regulation of proliferation,migration and invasion ability of human cervical squamous cell carcinoma (SiHa) cells. **Methods** A total of 48 patients with cervical cancer who underwent surgery in Tangshan Central Hospital of Hebei Province from January 2021 to January 2022 were selected as the research objects. SiHa cells were extracted from the tumor samples and ad-

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究重点课题资助项目(20210127)。

作者简介:王阳阳,女,主治医师,主要从事宫颈、阴道癌前病变预防和处理方向的研究。△ 通信作者,E-mail:liuzigang666666@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231122.1007.004.html>(2023-11-23)

jacent normal tissue samples of all the research objects. According to different transfection methods, SiHa cells were divided into control group, GAS5 group, miR-10 group, thrombospondin (THBS) 2 group, GAS5 + miR-10 group and GAS5 + miR-10 + THBS2 group. The expression levels of lncRNA-GAS5, miR-10 and THBS2 in tumor samples and adjacent normal tissue samples were detected. The Starbase and TargetScan databases were used to predict the binding sites of lncRNA-GAS5, miR-10 and miR-10, THBS2. The optical density(A) of SiHa cells transfected with lncRNA-GAS5 and THBS2 and the number of invasive cells were detected. **Results** The expression level of miR-10 in cervical cancer tissues was higher than that in adjacent normal tissues, while the expression levels of lncRNA-GAS5 and THBS2 in cervical cancer tissues were lower than those in adjacent normal tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After the lncRNA-GAS5 overexpression plasmid was transfected into SiHa cells, the miR-10 expression level of lncRNA-GAS5 group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After transfection with miR-10, the miR-10 expression level of SiHa cells in the miR-10 group was higher than that before transfection ($P < 0.05$). lncRNA-GAS5 had a miR-10 binding site in the 3'-UTR, and miR-10 had a potential binding site in the 3'-UTR of THBS2. Compared with the control group, the luciferase activities of PMIR-GAS5-WT and PMIR-THBS2-WT wild-type plasmids in the miR-10 group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the A and invasive cell numbers of SiHa cells in GAS5 group and THBS2 group were decreased ($P < 0.05$), while the A and invasive cell numbers of SiHa cells in miR-10 group were increased ($P < 0.05$). However, compared with the miR-10 group, the A and the number of migrating cells of GAS5 + miR-10 group were decreased ($P < 0.05$). Compared with GAS5 + miR-10 group, the A and cell migration of SiHa cells in GAS5 + miR-10 + THBS2 group were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA-GAS5 can inhibit the biological behavior of cervical cancer cells by inhibiting miR-10 and up regulating the expression of THBS2.

Key words: cervical cancer; growth arrest-specific 5; microRNA-10; thrombospondin 2

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一^[1-2], 相关研究已证实人乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌的主要病因^[3-4], 其中淋巴结转移是影响及限制宫颈癌患者生存率的主要问题^[5], 所以深入了解宫颈癌的发病机制, 将有助于确定该疾病新的治疗及预后靶点。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类不具备编码蛋白功能的 RNA, 研究证实 lncRNA 水平异常与多种疾病发展有关^[6-7], 有研究显示, 在宫颈癌患者中, lncRNA 小核 RNA 宿主基因 1(SNHG1)在宫颈癌组织和宫颈癌细胞系中均呈高水平; LIANG 等^[8]发现 lncRNA 分化拮抗非蛋白质编码 RNA(DANCR)通过与微小 RNA-335-5p(miR-335-5p)竞争结合调控 Rho 关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶 1(ROCK1)从而促进宫颈癌的发生及发展。lncRNA-生长停滞特异性转录 5(GAS5)是 5'TOP RNA。有研究发现 lncRNA-GAS5 在前列腺癌和乳腺癌中是一个潜在的肿瘤抑制基因^[9-10], 但 lncRNA-GAS5 对宫颈癌的影响鲜有报道。因此本研究旨在分析 lncRNA-GAS5、微小 RNA-10(miR-10)及靶基因的相互关系, 观察三者对宫颈癌细胞生物学行为的影响, 初步探究 lncRNA-GAS5 在宫颈癌病理过程中的作用。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在

河北省唐山中心医院接受手术治疗的 48 例宫颈癌手术患者作为研究对象, 平均年龄为 (51.16 ± 14.26) 岁。纳入标准: 所有患者术前均未进行化学治疗; 接受宫颈癌手术。排除标准: 临床资料不全者。所有患者或家属均签署知情同意书, 本研究通过河北省唐山中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染及分组 收集所有研究对象的肿瘤样本和癌旁正常组织样本置于 -80°C 环境中保存, 提取人宫颈癌细胞株。将人子宫颈鳞癌(SiHa)细胞保存在含 10% 胎牛血清(FBS)、100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素的 RPMI 1640 培养基中, 在 37°C 含 5% CO_2 的环境中培养。转染前 24 h 将 SiHa 细胞接种到 6 孔板, 按照转染试剂说明书对细胞进行转染。分别将 si-NC、lncRNA-GAS5、miR-10、血小板反应蛋白(THBS)2、lncRNA-GAS5 + miR-10、lncRNA-GAS5 + miR-10 + THBS2 转染至 SiHa 细胞, 按照转染方式的不同将培养的 SiHa 细胞分为对照组、GAS5 组、miR-10 组、THBS2 组、GAS5 + miR-10 组和 GAS5 + miR-10 + THBS2 组。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR) 用 TRIzol 试剂提取细胞、组织中的总 RNA, miR-10 水平以 U6 或三磷酸甘油醛(GAPDH)作为内部参照,

按照 qRT-PCR 试剂盒说明书,进行 PCR 反应。引物序列如下: GAS5 正引向引物为 5'-GGAAGCTG-GATAACAGAGCGA-3', 反向引物为 5'-GGTAT-TCCTTGTAATGGGACCAC-3'; miR-10 正向引物为 5'-AGCTGTACAAGTAAGGTGGCTCAGAG-GAAGA GATT-3', 反向引物为 5'-GG-GAGAGGGGCTTAGGAACGAGGCGGCTGACCA-3'; U6 正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 反向引物为 5'-AAC GCTTCACGAATTTGCGT-3'; GAPDH 正向引物为 5'-AATGGGCAGCCGT-TAGGAAA-3', 反向引物为 5'-GCGCCCAAT AC-GACCAAATC-3'。

1.2.3 免疫组化 将肿瘤石蜡组织切片并置于 65 ℃ 环境中进行烤片,梯度脱蜡、水化。将切片置于柠檬酸盐抗原修复液中,进行抗原修复。加入 5% 的正常羊血清封闭 15 min。加入 THBS2 抗体(1:800),置于 4 ℃ 环境中过夜。加入辣根过氧化物酶标记的兔二抗,于 37 ℃ 环境中孵育 30 min。采用二氨基联苯胺(DAB)显色后,以苏木精室温染色 2 min,进行脱水和中性树脂封片,置于显微镜中观察切片。

1.2.4 数据库预测 采用 Starbase 数据库预测 lncRNA-GAS5 和 miR-10 的结合位点(<https://starbase.sysu.edu.cn/>)及 TargetScan 数据库预测 miR-10 和 THBS2 的结合位点。(http://www.targetscan.org/vert_71/)。

1.2.5 双荧光素酶报告基因实验 构建 lncRNA-GAS5 野生型质粒 PMIR-GAS5-WT 和突变型质粒 PMIR-GAS5-MUT, THBS2 野生型质粒 PMIR-THBS2-WT 和突变型质粒 PMIR-THBS2-MUT。将 lncRNA-GAS5 野生型/突变型质粒与 miR-NC 和 miR-10 共转染进 SiHa 细胞。将 THBS2 野生型/突变型质粒与 miR-NC 和 miR-10 共转染进 SiHa 细胞。转染 24 h 后,检测各组细胞中的荧光素酶活性。

1.2.6 CCK8 实验 转染 24 h 后,收集各组 SiHa 细胞接种于 96 孔板。随后每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,黑暗中孵育 2 h 后,用酶标仪测定 450 nm 波长的吸光度(A)。

1.2.7 transwell 实验 将处于对数生长期的各组 SiHa 细胞调整浓度后按 4×10^5 /孔分别接种于 6 孔板。培养 1 晚后,分别转染对照组、GAS5 组、miR-10 组、THBS2 组、GAS5 + miR-10 组及 GAS5 + miR-10 + THBS2 组的 SiHa 细胞,再置于 37 ℃ 含 5% CO₂ 的培养箱中培养 48 h。将细胞培养液换成不完全培养液饥饿 12 h,使胰酶消化细胞,采用磷酸缓冲盐(PBS)缓冲液洗涤 3 次,计数并用不完全 DMEM 培养基稀释细胞,调整密度为 1×10^6 /mL。

取 24 孔板,下室加入 650 μL 含 10% FBS 的 DMEM 完全培养液,用镊子放入 8 μm 膜孔径的 transwell 小室,在每孔上室加入 200 μL 细胞悬液,置于 37 ℃ 含 5% CO₂ 的培养箱中培养 24 h。从培养板中取出 transwell 小室,吸出液体,用干净的湿棉签擦净小室内膜上的细胞,不要碰到下层细胞。采用 PBS 缓冲液洗涤小室 2 遍后,浸入无水乙醇中放置 0.5 h。用 PBS 缓冲液漂洗后将小室反扣于吸水纸上,室温干燥基底膜。配制结晶紫染液:取结晶紫 0.05 g 溶于甲醇制成 0.5% 的结晶紫溶液,用 PBS 溶液按照 1:5 的比例稀释成 0.1% 的结晶紫染液。用结晶紫染色 20 min, PBS 缓冲液漂洗 2 遍,晾干。于倒置显微镜下对非细胞接种侧拍照。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌组织和癌旁正常组织的 lncRNA-GAS5、miR-10 和 THBS2 的表达水平比较 宫颈癌组织的 miR-10 表达水平高于癌旁正常组织(2.45 ± 0.21 vs. 1.00 ± 0.09 , $t = 10.99$, $P < 0.05$),而宫颈癌组织的 lncRNA-GAS5 表达水平低于癌旁正常组织(0.34 ± 0.03 vs. 1.00 ± 0.08 , $t = -13.38$, $P < 0.05$)。宫颈癌组织中 THBS2 表达水平低于癌旁正常组织(1.00 ± 0.11 vs. 3.56 ± 0.42 , $t = -10.21$, $P < 0.05$)。

2.2 lncRNA-GAS5、miR-10 和 THBS2 调控的关系 将 lncRNA-GAS5 过表达质粒转染进 SiHa 细胞后,GAS5 组 miR-10 表达水平较对照组明显升高(11.02 ± 1.95 vs. 1.00 ± 0.08 , $t = 12.576$, $P < 0.05$),转染 miR-10 后 miR-10 组的 SiHa 细胞中 miR-10 表达水平比转染前高(10.33 ± 1.89 vs. 0.99 ± 0.09 , $t = 12.091$, $P < 0.05$)。

经 Starbase 和 TargetScan 数据库预测结果发现 lncRNA-GAS5 的 3'-UTR 有 miR-10 的结合位点,miR-10 在 THBS2 的 3'-UTR 上具有潜在的结合位点,见图 1。相比对照组,miR-10 组 PMIR-GAS5-WT 及 PMIR-THBS2-WT 野生型质粒荧光素酶活性明显降低(29.12 ± 3.34 vs. 13.51 ± 1.64 , $t = 10.276$, $P < 0.05$; 27.13 ± 2.78 vs. 12.13 ± 1.43 , $t = 11.753$, $P < 0.05$),但 miR-10 组的 PMIR-GAS5-WUT 及 PMIR-THBS2-WUT 突变型质粒的荧光素酶活性均无明显变化(29.54 ± 3.65 vs. 27.98 ± 2.87 , $P > 0.05$; 26.65 ± 5.45 vs. 25.14 ± 4.76 , $P > 0.05$)。

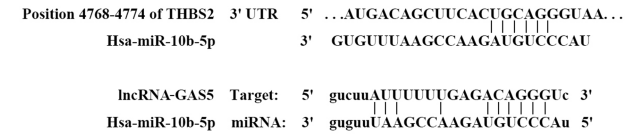
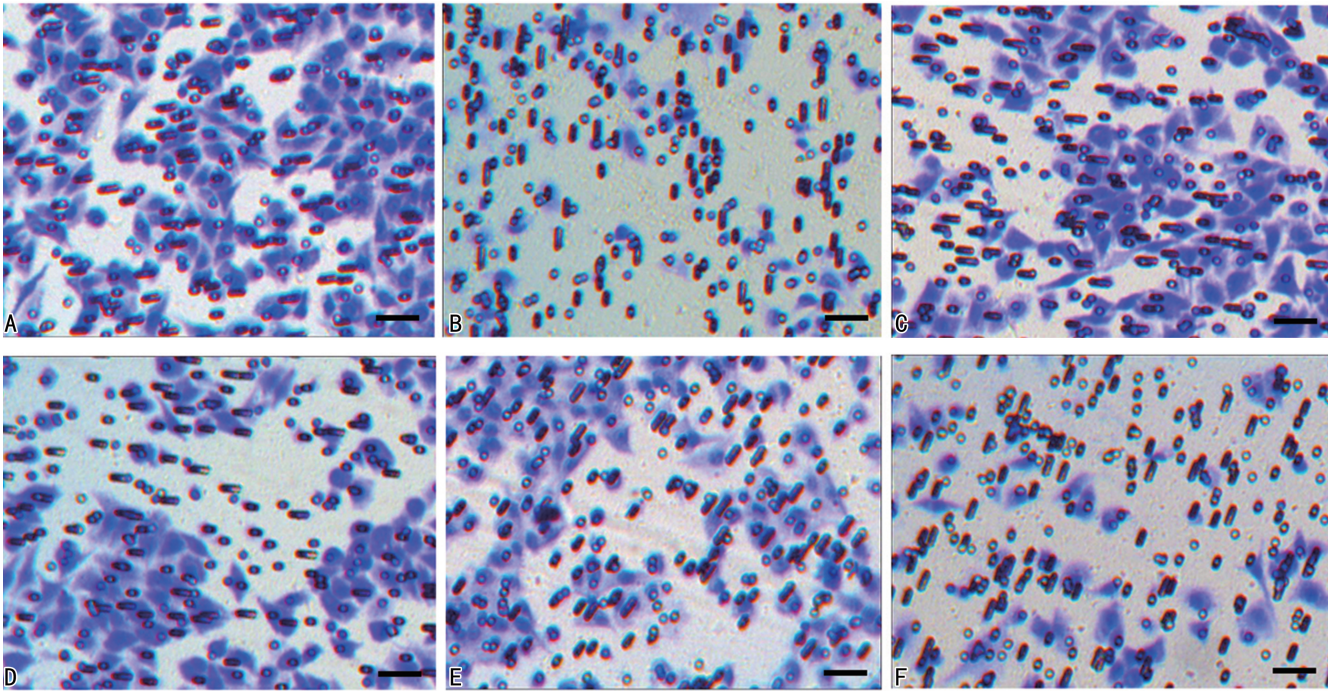


图 1 lncRNA-GAS5、miR-10、THBS2 结合位点图

2.3 lncRNA-GAS5 和 THBS2 对 SiHa 细胞增殖、迁移的影响 相比对照组,GAS5 组和 THBS2 组 Si-

Ha 细胞的 A 及侵袭细胞数降低,而 miR-10 组 SiHa 细胞的 A 及侵袭细胞数升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);相比 miR-10 组,GAS5+miR-10 组 SiHa 细胞的 A 和细胞迁移细胞数降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);相比 GAS5+miR-10 组,GAS5+miR-10+THBS2 组 SiHa 细胞的 A 和细胞迁移细胞数降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1,图 2。



注:A 为对照组;B 为 GAS5 组;C 为 miR-10 组;D 为 THBS2 组;E 为 GAS5+miR-10 组;F 为 GAS5+miR-10+THBS2 组。

图 2 6 组 SiHa 细胞的 Transwell 实验检测

表 1 lncRNA-GAS5 和 THBS2 对 SiHa 细胞增殖、迁移的影响 ($\bar{x}\pm s$)		
组别	A	迁移细胞数
对照组	1.56±0.17	64.97±6.52
GAS5 组	0.81±0.07 ^a	38.94±4.53 ^a
miR-10 组	2.47±0.24 ^a	93.66±10.25 ^a
THBS2 组	1.13±0.15 ^a	47.89±5.13 ^a
GAS5+miR-10 组	1.49±0.15 ^b	61.12±6.43 ^b
GAS5+miR-10+THBS2 组	0.87±0.09 ^c	35.35±5.89 ^c
F	155.59	103.58
P	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 miR-10 组比较,^b $P<0.05$;与 GAS5+miR-10 组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

近年来,lncRNA 已成为基因调控网络的关键组成部分,lncRNA 通过与非编码基因和编码基因相互作用来调控疾病的发病机制,其中 lncRNA-GAS5 通

过与糖皮质激素受体域结合而诱导细胞凋亡,在癌症研究领域受到越来越多的关注^[11]。目前有研究发现在乳腺癌、肾细胞癌、膀胱癌、前列腺癌和胰腺癌等癌症中,观察到 lncRNA-GAS5 水平异常下降^[12]。本研究结果表明,宫颈癌组织的 lncRNA-GAS5 表达水平低于癌旁正常组织($P<0.05$)。近年来关于 lncRNA 作用机制的相关研究发现 lncRNA 表达失调已被证明与多种癌症的发展相关^[13],lncRNA 可以与微小核糖核酸(miRNA)相互作用影响 miRNA 的靶基因发挥相关生物学功能。竞争性内源性 RNA(ceRNA)假说表明,在 ceRNA 的作用网络中 lncRNA 通过自身携带的 MREs 与 miRNA 的下游靶基因的信使 RNA(mRNA)竞争结合 miRNA 发挥调控作用,当 lncRNA 吸附结合某个 miRNA 后,就能够将该 miRNA 所靶向的 mRNA 释放出来,编码蛋白质发挥生物学效应,此时的 lncRNA 与 mRNA 即可称为一对 ceRNA,此揭示了一种 RNA 间相互作用的新机制^[14]。为了探究 lncRNA-GAS5 在宫

颈癌中的作用, 本研究发现 lncRNA-GAS5 的 3'-UTR 有 miR-10 的结合位点, miR-10 在 THBS2 的 3'-UTR 上具有潜在的结合位点, 这提示 THBS2 是 miR-10 的靶基因。本研究通过免疫组化发现宫颈癌组织中 THBS2 水平低于癌旁正常组织 ($P < 0.05$), 提示 THBS2 具有抑制宫颈癌的功能。WU 等^[15]研究发现, 在 SiHa 中, THBS2 表达水平下降, 并且过表达 THBS2 可以抑制 miR-221-3p 血管生成功能, 这与本研究结果相符。

本研究发现, 相比对照组, miR-10 组 PMIR-GAS5-WT 及 PMIR-THBS2-WT 野生型质粒荧光素酶活性明显降低 ($P < 0.05$), 但 miR-10 组 PMIR-GAS5-WUT 及 PMIR-THBS2-WUT 突变型质粒的荧光素酶活性均无明显变化 ($P > 0.05$)。表明 lncRNA-GAS5、miR-10、miR-10 及 THBS2 均存在靶向结合关系。

本研究通过进一步细胞实验探究 GAS5+miR-10+THBS2 信号轴对于宫颈癌 SiHa 细胞生物学行为的影响发现, 相比对照组, GAS5 组和 THBS2 组 SiHa 细胞的 A 及侵袭细胞数降低, 而 miR-10 组 SiHa 细胞的 A 及侵袭细胞数升高; 但相比 miR-10 组, GAS5+miR-10 组 SiHa 细胞的 A 和细胞迁移细胞数降低; 相比 GAS5+miR-10 组, GAS5+miR-10+THBS2 组 SiHa 细胞的 A 和细胞迁移细胞数降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明上调 lncRNA-GAS5 的表达水平能抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 而 miR-10 恢复了这种抑制效果。同时, THBS2 逆转了 miR-10 的促进增殖、迁移能力。

综上所述, lncRNA-GAS5 的异常表达可能和宫颈癌有关, lncRNA-GAS5 通过抑制 miR-10 上调 THBS2 的表达水平从而抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

参考文献

- [1] 王建东, 孔为民, 姜昊. 国际妇产科联盟 2018 年宫颈癌分期及有关问题[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 94-98.
- [2] DING X, JIA X, WANG C, et al. A DHX9-lncRNA-MDM2 interaction regulates cell invasion and angiogenesis of cervical cancer[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(9): 1750-1765.
- [3] BEDELL S L, GOLDSTEIN L S, GOLDSTEIN A R, et al. Cervical cancer screening: past, present, and future[J]. Sex Med Rev, 2020, 8(1): 28-37.
- [4] 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.
- [5] 张培, 张恒亮, 祁艳, 等. FIGO I B-II A 期宫颈癌患者根治性术后下肢淋巴水肿发生率及危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8): 1375-1377.
- [6] YAO T, LU R, ZHANG J, et al. Growth arrest-specific 5 attenuates cisplatin-induced apoptosis in cervical cancer by regulating STAT3 signaling via miR-21 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 9605-9615.
- [7] LIU Y, YANG Y, LI L, et al. LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer[J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(1): 38-43.
- [8] LIANG H, ZHANG C, GUAN H, et al. LncRNA DAN-CR promotes cervical cancer progression by upregulating ROCK1 via sponging miR-335-5p [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7266-7278.
- [9] LIN C, WANG S, YANG C, et al. Impact of GAS5 genetic polymorphism on prostate cancer susceptibility and clinicopathologic characteristics [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(11): 1424-1429.
- [10] GOUSTIN A S, ThePSUWAN P, KOSIR M A, et al. The growth arrest specific (GAS)-5 long non-coding RNA: a fascinating lncRNA widely expressed in cancers [J]. Noncoding RNA, 2019, 5(3): 46.
- [11] CHENG K, ZHAO Z, WANG G, et al. LncRNA GAS5 inhibits colorectal cancer cell proliferation via the miR-182-5p/FOXO3a axis [J]. Oncol Rep, 2018, 40(4): 2371-2380.
- [12] ZHANG L, WANG C, MA M. LncRNA POU3F3 promotes cancer cell proliferation, migration, and invasion in renal cell carcinoma by downregulating LncRNA GAS5 [J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(5): 613-619.
- [13] ZHENG S, LI M, MIAO K, et al. LncRNA GAS5, promoted apoptosis in triple negative breast cancer by targeting miR8a/SUFU signaling [J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2225-2235.
- [14] 冯艳, 孙延霞, 贺晶, 等. LncRNA UCA1 通过调节 miR-206/PTP1B 轴影响宫颈癌细胞增殖迁移及侵袭[J]. 西部医学, 2021, 33(9): 1276-1283.
- [15] WU X G, ZHOU C F, ZHANG Y M, et al. Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma [J]. Angiogenesis, 2019, 22(3): 397-410.

(收稿日期: 2023-02-06 修回日期: 2023-09-25)