

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.020

circ_0008039 调控乳腺癌细胞自噬、增殖及细胞周期机制研究

李 今¹, 雷 莹¹, 郭静姝¹, 高建华^{2△}

1. 西北妇女儿童医院乳腺甲状腺外科, 陕西西安 710061; 2. 榆林市第一医院普通外科二病区, 陕西榆林 719000

摘要:目的 分析 circ_0008039 对乳腺癌细胞自噬、增殖、细胞周期的影响及其机制。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 10 月西北妇女儿童医院诊治的 30 例乳腺癌患者作为研究对象, 收集其乳腺癌组织和癌旁组织进行检测。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测乳腺癌组织、癌旁组织中 circ_0008039 及微小 RNA (miR)-1287-5p 表达水平。体外培养健康人乳腺上皮细胞 (MCF-10A) 与乳腺癌细胞系 (SKBR3、BT474、MCF-7、BT-20), 分别将 si-NC、si-circ_0008039、si-circ_0008039、anti-miR-NC、si-circ_0008039 与 anti-miR-1287-5p 转染至 BT-20 细胞, 按照转染方式的不同分为 si-NC 组、si-circ_0008039 组、si-circ_0008039+anti-miR-NC 组及 si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组。采用 qRT-PCR 检测各组细胞中 circ_0008039、miR-1287-5p 表达水平; 采用 CCK-8 法检测细胞增殖、吸光度 (A), 采用流式细胞仪检测细胞周期, 采用双荧光素酶报告实验检测 circ_0008039 与 miR-1287-5p 的靶向关系, 采用 Western blotting 法检测微管相关蛋白轻链 3B (LC3B)、Beclin-1、p21、细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 蛋白表达水平。结果 乳腺癌组织的 circ_0008039 表达水平高于癌旁组织, miR-1287-5p 表达水平低于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。乳腺癌 SKBR3、BT474、MCF-7、BT-20 细胞中 circ_0008039 的表达水平高于 MCF-10A 细胞, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。敲低 circ_0008039 后, si-circ_0008039 组 A、CyclinD1 蛋白表达水平低于 si-NC 组, LC3B、Beclin-1、p21 蛋白表达水平高于 si-NC 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。si-circ_0008039 组 G0/G1 期细胞比值大于 si-NC 组 ($P < 0.05$)。miR-1287-5p 组 WT-circ_0008039 载体的荧光素酶活性低于 miR-NC 组 ($P < 0.05$)。下调 miR-1287-5p 表达水平后, si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组的 miR-1287-5p 水平、G0/G1 期细胞比值、LC3B、Beclin-1、p21 蛋白水平低于 si-circ_0008039+anti-miR-NC 组, si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组的 A、S 期细胞比例、CyclinD1 蛋白水平高于 si-circ_0008039+anti-miR-NC 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 敲低 circ_0008039 可通过上调 miR-1287-5p 诱导乳腺癌细胞周期阻滞, 抑制细胞增殖并促进细胞自噬。

关键词: circ_0008039; miR-1287-5p; 乳腺癌; 自噬; 增殖; 细胞周期**中图法分类号:** R737.9**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2023)23-3501-05**Mechanism of circ_0008039 regulating autophagy, proliferation and cell cycle of breast cancer cells**LI Jin¹, LEI Ying¹, GUO Jingshu¹, GAO Jianhua^{2△}

1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Second Ward of General Surgery, Yulin First Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect and mechanism of circ_0008039 on autophagy, proliferation and cell cycle of breast cancer cells. **Methods** A total of 30 patients with breast cancer diagnosed and treated in Northwest Women and Children's Hospital from January 2018 to October 2019 were selected as the research objects, and their breast cancer tissues and adjacent tissues were collected for detection. Quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of circ_0008039 and microRNA (miR)-1287-5p in breast cancer tissues and adjacent tissues. Normal human breast epithelial cell line (MCF-10A) and breast cancer cell lines (SKBR3, BT474, MCF-7, BT-20) were cultured in vitro. si-NC, si-circ_0008039, si-circ_0008039, anti-miR-NC, si-circ_0008039 and anti-miR-1287-5p were transfected into BT-20 cells, respectively. According to the different transfection methods, they were divided into si-NC group, si-circ_0008039 group, si-circ_0008039+anti-miR-NC group and si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p group. The expression levels of circ_0008039 and miR-1287-5p were detected by qRT-PCR. Cell proliferation and optical density (A) were detected by CCK-8 assay, cell cycle was detected by flow cytometry, and the targeting relationship between circ_0008039 and miR-1287-5p was detected by dual luciferase reporting assay. The expression levels of microtubule-associated protein light chain 3B (LC3B), Beclin-1, p21 and CyclinD1 were detected

by Western blotting. **Results** The expression level of circ_0008039 in breast cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the expression level of miR-1287-5p was lower than that in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of circ_0008039 in SKBR3, BT474, MCF-7 and BT-20 cells was higher than that in MCF-10A cells, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After knocking down circ_0008039, the A and CyclinD1 protein expression level in si-circ_0008039 group were lower than those in si-NC group, while the protein expression levels of LC3B, Beclin-1 and p21 in si-NC group were higher than those in si-NC group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After down-regulating the expression level of miR-1287-5p, the G0/G1 phase cell ratio in si-circ_0008039 group was higher than that in si-NC group ($P < 0.05$). The luciferase activity of WT-circ_0008039 carrier in miR-1287-5p group was lower than that in miR-NC group ($P < 0.05$). The levels of miR-1287-5p, G0/G1 phase cell ratio, LC3B, Beclin-1 and p21 protein in si-circ_0008039+anti-miR-NC group were lower than those in si-circ_0008039+anti-Mir-NC group. The A, S phase cell proportion and CyclinD1 protein level in si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p group were higher than those in si-circ_0008039+anti-miR-NC group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Knockdown of circ_0008039 can induce breast cancer cell cycle arrest, inhibit cell proliferation and promote autophagy by up-regulating miR-1287-5p.

Key words: circ_0008039; miR-1287-5p; breast cancer; autophagy; proliferation; cell cycle

乳腺癌的发病机制尚未完全明确,有研究发现乳腺癌中环状核糖核酸(circRNA)的表达失调可导致调控细胞发生增殖、迁移、侵袭等生物学行为,故 circRNA 可作为诊断乳腺癌的生物标志物^[1-2]。有研究发现 circ_001783 通过充当微小 RNA(miR)-200c-3p 的海绵分子而参与乳腺癌的进展过程^[3]。circ_0052112 通过充当 miR-125a-5p 的海绵分子促进乳腺癌细胞迁移和侵袭^[4]。circ_0008039 在乳腺癌细胞中的表达水平升高,具有提高增殖、迁移能力的作用,与靶向 miR-432-5p/E2F 转录因子 3(E2F3)轴相关^[5]。miR-1287-5p 在宫颈癌中呈低表达, circSLC26A4 通过调节 miR-1287-5p/同源盒蛋白 Hox-A7(HOXA7)轴促进宫颈癌的进展^[6]。靶基因预测显示 circ_0008039 与 miR-1287-5p 存在结合位点。目前在 circ_0008039 是否通过调节 miR-1287-5p 影响乳腺癌进展过程方面尚无相关研究。本研究旨在探讨 circ_0008039 对乳腺癌细胞自噬、增殖、细胞周期的影响及其机制。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 10 月西北妇女儿童医院诊治的 30 例乳腺癌患者作为研究对象,年龄 50~67 岁,平均(60.03±4.68)岁,收集所有研究对象的乳腺癌组织和癌旁组织用于后续检测。纳入标准:(1)经症状体征、临床表现、影像学检查、术前或术后病理组织学检查确诊为乳腺癌;(2)首次确诊及治疗,既往无乳腺病史(包括乳腺癌、乳腺纤维瘤、乳腺炎等乳腺疾病);(3)未采取手术、化疗、放疗及内分泌等治疗手段;(4)卡氏功能状态(KPS)评分≥70 分,预计生存期≥6 个月。排除标准:(1)合并其他肿瘤、严重心血管病等疾病;(2)存在其他肿瘤乳腺转移。所有患者均知情同意且签署知情同意书。本研究经西

北妇女儿童医院医学伦理委员会批准(YLL035)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 将健康人乳腺上皮细胞(MCF-10A)、乳腺癌细胞系(SKBR3、BT474、MCF-7、BT-20)细胞置于 DMEM 培养液中培养,待融合度达 70% 时开始传代。调整数期 BT-20 细胞的密度为 1×10^5 /mL,并将其接种于 96 孔板,每孔 100 μ L,分别将 si-NC、si-circ_0008039(敲低 circ_0008039)、si-circ_0008039 与 anti-miR-NC、si-circ_0008039 与 anti-miR-1287-5p(下调 miR-1287-5p)转染至 BT-20 细胞,分别记为 si-NC 组、si-circ_0008039 组、si-circ_0008039+anti-miR-NC 组及 si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)测定 circ_0008039、miR-1287-5p 表达水平 提取癌旁组织、乳腺癌组织中 MCF-10A、SKBR3、BT474、MCF-7、BT-20 细胞及转染后的 BT-20 细胞中的总 RNA,测定水平后,采用反转录试剂获得 cDNA,并以此为模板进行 qRT-PCR,应用罗氏 LightCycler480 荧光定量 PCR 仪检测 circ_0008039、miR-1287-5p 表达水平。

1.2.3 CCK-8 法检测 BT-20 细胞增殖 BT-20 细胞经 1.2.1 处理后,用 10 μ L CCK-8 溶液孵育细胞 2 h,然后在 450 nm 处测量吸光度(A)。

1.2.4 细胞周期检测 各组细胞加入预冷磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤、离心、重悬(500 μ L),加入 3.5 mL 预冷 70%乙醇溶液,置于 4 $^{\circ}$ C 环境中孵育 24 h,以 3 000 r/min 离心 5 min,去上清液,加入 50 μ L 核糖核酸酶 A(RNaseA),置于 37 $^{\circ}$ C 环境中孵育 30 min,加入 450 μ L 碘化丙啶(PI)染色液,置于 4 $^{\circ}$ C 环境中孵育 30 min,采用上流式细胞仪测定细胞周期[包括细胞停止分裂(G0)期/DNA 合成前(G1)期、DNA 合

成(S)期、DNA 合成后(G2)期/细胞分裂(M)期]。

1.2.5 双荧光素酶报告基因验证 circ_0008039 与 miR-1287-5p 的靶向关系 采用 Circinteractome 数据库预测显示 circ_0008039 与 miR-1287-5 的结合位点。BT-20 细胞与构建成功的野生型/突变型载体 WT/MUT-circ_0008039 与 miR-NC 或 miR-1287-5p mimics 共转染。转染 24 h 后,检测荧光素酶活性。

1.2.6 蛋白质印迹法(Western blotting)检测微管相关蛋白轻链 3B(LC3B)、Beclin-1、p21、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)蛋白的表达水平 用 400 μL RIPA 裂解液提取总蛋白,定量后用聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶分离蛋白,然后转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。在 5%脱脂奶粉中封闭 2 h,加入 LC3B、Beclin-1、p21、CyclinD1 一抗(1:1 000),置于 4℃环境中过夜;与二抗(1:2 000)在室温下孵育 1 h,采用增强型化学发光试剂(ECL)显影,计算 LC3B、Beclin-1、p21、CyclinD1 蛋白的表达水平。

1.3 细胞与试剂 MCF-10A、SKBR3、BT474、MCF-7、BT-20 细胞购自美国 ATCC 细胞库;Lipo-fectamine2000 购自北京索莱宝;si-NC、miR-NC、anti-miR-NC、si-circ_0008039、miR-1287-5p mimics、anti-miR-1287-5p 购自上海吉玛;反转录试剂、荧光定量 PCR 试剂购自日本 TaKaRa 公司;Trizol 试剂购自上海杰美基因医药科技有限公司;CCK-8 试剂购自 MCE 公司;兔抗人 LC3B、Beclin-1 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司;兔抗人 p21、CyclinD1 抗体、山羊抗兔 IgG(HRP 标记)二抗购自美国 Abcam 公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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 人乳腺癌组织和癌旁组织细胞中 circ_0008039 和 miR-1287-5p 的表达水平比较 乳腺癌组织的 circ_0008039 表达水平高于癌旁组织,miR-1287-5p 表达水平低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 5 种乳腺细胞中 circ_0008039 的表达水平比较 乳腺癌 SKBR3、BT474、MCF-7、BT-20 细胞中 circ_0008039 的表达水平高于 MCF-10A 细胞,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 circ_0008039 和 miR-1287-5p 在人乳腺癌组织和癌旁组织中的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	circ_0008039	miR-1287-5p
癌旁组织	1.03±0.02	1.00±0.02
乳腺癌组织	2.89±0.11	0.37±0.02
<i>t</i>	-16.860	24.770
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.3 敲低 circ_0008039 后 si-NC 组和 circ_0008039 组的 BT-20 细胞 A 及相关蛋白水平比较 si-circ_0008039 组 A、CyclinD1 蛋白表达水平低于 si-NC 组,LC3B、Beclin-1、p21 蛋白表达水平高于 si-NC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1、表 3。

表 2 circ_0008039 在人乳腺癌细胞中的表达水平($\bar{x} \pm s$)	
细胞类型	circ_0008039
MCF-10A	1.00±0.02
SKBR3	3.49±0.03*
BT474	2.42±0.02*
MCF-7	4.49±0.06*
BT-20	6.27±0.03*
<i>F</i>	3 499.000
<i>P</i>	<0.001

注:与 MCF-10A 细胞比较,* $P < 0.05$ 。

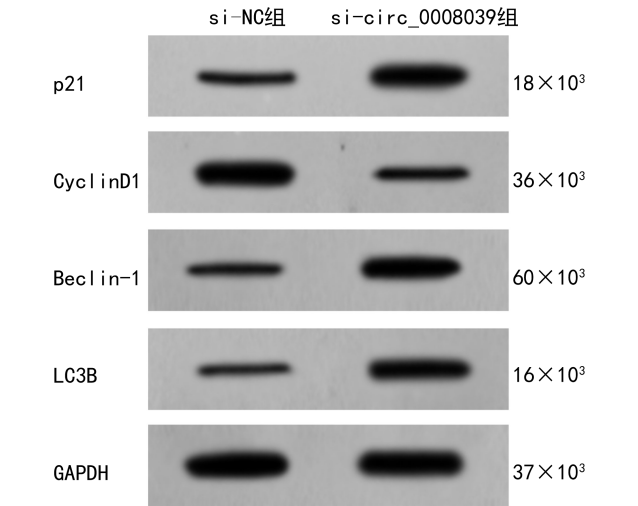


图 1 si-NC 组和 si-circ_0008039 组自噬、增殖相关蛋白表达水平

表 3 敲低 circ_0008039 后 si-NC 组和 circ_0008039 组的 BT-20 细胞 A 及相关蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	circ_0008039	A(450 nm)	LC3B	Beclin-1	CyclinD1	p21
si-NC 组	1.01±0.03	1.15±0.03	0.64±0.02	0.38±0.03	0.54±0.03	0.56±0.03
si-circ_0008039 组	0.37±0.02	0.85±0.03	0.74±0.02	0.61±0.03	0.37±0.02	0.66±0.03
<i>t</i>	18.370	7.422	-3.813	-5.255	4.564	-4.727
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 敲低 circ_0008039 后 si-NC 组和 circ_0008039 组的 BT-20 细胞周期比例比较 si-circ_0008039 组 G0/G1 期细胞比值大于 si-NC 组 ($P<0.05$), 两组 S 期细胞比例和 G2/M 期细胞比值比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 敲低 circ_0008039 后 si-NC 组和 circ_0008039 组的 BT-20 细胞周期比例比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	G0/G1 期 (%)	S 期 (%)	G2/M 期 (%)
si-NC 组	62.77±0.87	27.99±1.52	21.10±0.03
si-circ_0008039 组	89.03±1.34	15.94±0.73	21.15±0.02
<i>t</i>	-16.410	7.165	-1.254
<i>P</i>	<0.001	0.150	0.228

2.5 miR-NC 组和 miR-1287-5p 组双荧光素酶活性比较 circ_0008039 与 miR-1287-5p 存在互补的核苷酸位点, 见图 2。miR-1287-5p 组 WT-circ_0008039 载体的荧光素酶活性低于 miR-NC 组 ($P<0.05$), miR-NC 组和 miR-1287-5p 组 MUT-circ_0008039 载体的荧光素酶活性比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

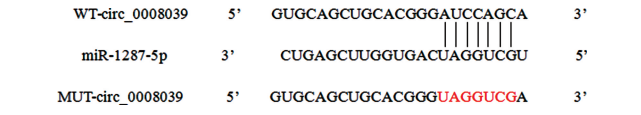


图 2 circ_0008039 与 miR-1287-5p 的结合位点

2.6 下调 miR-1287-5p 表达水平后 si-circ_0008039 + anti-miR-NC 组及 si-circ_0008039 + anti-miR-1287-5p 组 miR-1287-5p 水平、A、BT-20 细胞周期比例、相关蛋白水平比较 si-circ_0008039 + anti-miR-1287-

5p 组的 miR-1287-5p 水平、G0/G1 期细胞比值、LC3B、Beclin-1、p21 蛋白水平低于 si-circ_0008039 + anti-miR-NC 组, si-circ_0008039 + anti-miR-1287-5p 组的 A、S 期细胞比例、CyclinD1 蛋白水平高于 si-circ_0008039 + anti-miR-NC 组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 3、表 6。

表 5 miR-NC 组和 miR-1287-5p 组双荧光素酶活性比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	WT-circ_0008039	MUT-circ_0008039
miR-NC 组	1.00±0.01	0.98±0.02
miR-1287-5p 组	0.44±0.03	1.01±0.03
<i>t</i>	18.440	0.810
<i>P</i>	<0.001	0.430

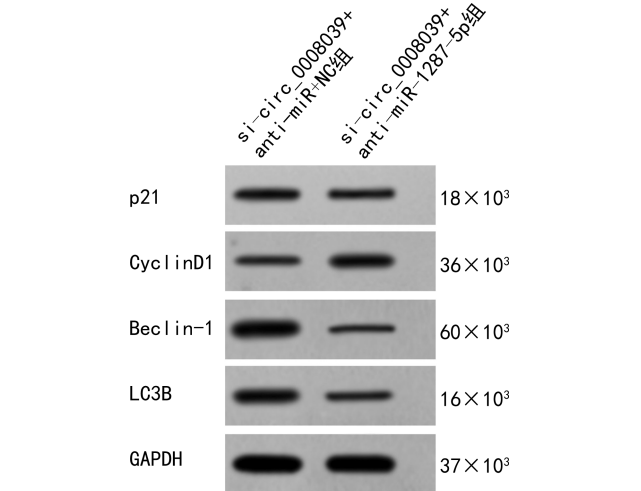


图 3 自噬、增殖相关蛋白表达水平

表 6 下调 miR-1287-5p 表达水平 si-circ_0008039+anti-miR-NC 组及 si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组 miR-1287-5p 水平、A、BT-20 细胞周期比例、相关蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	miR-1287-5p	A(450 nm)	G0/G1 期 (%)	S 期 (%)	
si-circ_0008039+anti-miR-NC 组	2.34±0.01	0.56±0.02	83.17±1.64	13.31±0.89	
si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组	1.82±0.04	0.74±0.02	61.58±1.58	20.34±0.82	
<i>t</i>	21.346	-7.295	18.923	-30.477	
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
组别	G2/M 期 (%)	LC3B	Beclin-1	CyclinD1	p21
si-circ_0008039+anti-miR-NC 组	21.10±0.02	0.70±0.03	0.57±0.04	0.37±0.02	0.55±0.03
si-circ_0008039+anti-miR-1287-5p 组	21.09±0.02	0.52±0.02	0.40±0.02	0.50±0.02	0.48±0.02
<i>t</i>	0.726	13.181	11.812	-8.429	5.781
<i>P</i>	0.551	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

circRNA 在乳腺癌中的表达水平异常, 同时可充当微小核糖核酸(miRNA)的海绵分子参与乳腺癌发病机制, circRNA_0006528 作为竞争性内源 RNA 通过充当 miR-7-5p 的海绵分子并激活 MAPK /ERK 信号通路而促进乳腺癌的发展^[7]。circRNA_0025202

通过调节 miR-182-5p /FOXO3a 轴而调节乳腺癌的进展^[8]。circEPSTI1 可能作为判断乳腺癌患者预后的标志物^[9]。目前 circRNA 对乳腺癌进展的影响及作用机制尚未完全明确。circ_0008039 通过充当 miR-515-5p 的海绵分子而上调多梳蛋白 4 从而促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[10]。circ_0008039 在

膀胱癌组织中显著上调,其可能促进膀胱癌进展^[11]。本研究结果显示, circ_0008039 在人乳腺癌组织中表达水平升高,提示 circ_0008039 可能促进乳腺癌进展。进一步研究发现,敲低 circ_0008039 可抑制乳腺癌细胞活力,下调 S 期细胞比例,提高 G0/G1 期细胞比值,并可降低 CyclinD1 蛋白水平及提高 p21 蛋白水平。CyclinD1 与 p21 蛋白在肿瘤中表达异常,并可通过调控细胞周期从而调节细胞增殖^[12]。上述结果表明敲低 circ_0008039 对乳腺癌细胞增殖的抑制作用与阻滞细胞周期相关。细胞自噬水平升高可促进细胞凋亡,其中 LC3B、Beclin-1 蛋白水平升高预示自噬水平升高^[13]。本研究结果显示,敲低 circ_0008039 可提高 LC3B、Beclin-1 蛋白的表达水平,提示敲低 circ_0008039 可促进乳腺癌细胞自噬。

本研究证实 circ_0008039 可充当 miR-1287-5p 的海绵分子,进一步研究发现 miR-1287-5p 在乳腺癌组织中表达水平降低,提示 miR-1287-5p 可能起抗乳腺癌的功能。miR-1287-5p 通过与磷酸肌醇 3 激酶 CB 相互作用抑制乳腺癌的生长^[14]。LncRNA PRKCQ-AS1 通过调节 miR-1287-5p/YBX1 轴促进结肠癌细胞增殖和迁移^[15]。上调 circ-UBE2D2 可充当 miR-1236/miR-1287 的海绵分子,促进乳腺癌细胞转移和增殖^[16]。本研究发现,下调 miR-1287-5p 表达水平可能提高乳腺癌细胞增殖能力,并降低自噬。本研究还发现,同时下调 circ_0008039、miR-1287-5p 表达可显著提高乳腺癌细胞活力,降低 LC3B、Beclin-1 蛋白的表达水平及 G0/G1 期细胞比值,并可提高 S 期细胞比例,提示抑制 miR-1287-5p 表达可明显逆转敲低 circ_0008039 对乳腺癌细胞自噬、增殖及细胞周期的作用。

综上所述,敲低 circ_0008039 可阻滞细胞周期、促进细胞自噬并抑制细胞增殖,其机制与上调 miR-1287-5p 表达有关, circ_0008039 可能是乳腺癌治疗的潜在生物标志物,为研究 circ_0008039 在其他癌症中的作用提供了参考,也为乳腺癌的靶向分子治疗提供了新的理论基础。

参考文献

- [1] ZHAO B, SONG X, GUAN H. CircACAP2 promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting miR-29a/b-3p-COL5A1 axis [J]. Life Sci, 2020, 244: 117179.
- [2] XU J Z, SHAO C C, WANG X J, et al. circTADA2As suppress breast cancer progression and metastasis via targeting miR-203a-3p/SOCS3 axis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3):175.
- [3] LIU Z, ZHOU Y, LIANG G, et al. Circular RNA hsa_circ_001783 regulates breast cancer progression via sponging miR-200c-3p[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2):55.
- [4] ZHANG H D, JIANG L H, HOU J C, et al. Circular

- RNA hsa_circ_0052112 promotes cell migration and invasion by acting as sponge for miR-125a-5p in breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107:1342-1353.
- [5] LIU Y, LU C, ZHOU Y, et al. Circular RNA hsa_circ_0008039 promotes breast cancer cell proliferation and migration by regulating miR-432-5p/E2F3 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502(3):358-363.
- [6] 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, 19:413-420.
- [7] GAO D, QI X, ZHANG X, et al. Hsa_circRNA_0006528 as a competing endogenous RNA promotes human breast cancer progression by sponging miR-7-5p and activating the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(4):554-564.
- [8] SANG Y, CHEN B, SONG X, et al. CircRNA_0025202 regulates tamoxifen sensitivity and tumor progression via regulating the miR-182-5p/FOXO3a axis in breast cancer [J]. Mol Ther, 2019, 27(9):1638-1652.
- [9] CHEN B, WEI W, HUANG X, et al. circEPSTI1 as a prognostic marker and mediator of triple-negative breast cancer progression[J]. Theranostics, 2018, 8(14):4003-4015.
- [10] HUANG F J, DANG J Q, ZHANG S, et al. Circular RNA hsa_circ_0008039 promotes proliferation, migration and invasion of breast cancer cells through upregulating CBX4 via sponging miR-515-5p [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4):1887-1898.
- [11] SHEN C, WU Z, WANG Y, et al. Downregulated hsa_circ_0077837 and hsa_circ_0004826, facilitate bladder cancer progression and predict poor prognosis for bladder cancer patients[J]. Cancer Med, 2020, 9(11):3885-3903.
- [12] LI S, MA Y M, ZHENG P S, et al. GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):80.
- [13] 李磊, 张秘, 李文涛, 等. miR-337 靶向调节 p53 表达对结肠癌细胞自噬和迁移能力的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(10):1791-1797.
- [14] SCHWARZENBACHER D, KLEC C, PASCULLI B, et al. MiR-1287-5p inhibits triple negative breast cancer growth by interaction with phosphoinositide 3-kinase CB, thereby sensitizing cells for PI3Kinase inhibitors[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1):20.
- [15] CUI G, ZHAO H, LI L. Long noncoding RNA PRKCQ-AS1 promotes CRC cell proliferation and migration via modulating miR-1287-5p/YBX1 axis[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(10):4166-4175.
- [16] 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):1305-1313.