

lncRNA DDX11-AS1 靶向 miR-299-3p 调控宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭

车艳红, 梁菁菁, 赵莹, 刘娅, 杨慧丽

郑州市妇幼保健院秦岭产科三区, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探讨长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) DDX11 反义 RNA1(DDX11 antisense 1, DDX11-AS1) 靶向 miR-299-3p 对宫颈癌细胞增殖、迁移侵袭的影响。方法 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR) 检测宫颈癌组织、癌旁组织中 DDX11-AS1 和 miR-299-3p 表达水平。将小干扰 RNA 阴性对照(si-NC 组)、DDX11-AS1 小干扰 RNA 组(si-DDX11-AS1 组)、miR-299-3p 模拟物组(miR-299-3p 组)、miRNA 模拟物阴性对照组(miR-NC 组)、si-DDX11-AS1+miRNA 抑制物阴性对照组(si-DDX11-AS1+anti-miR-NC 组)、si-DDX11-AS1+miR-299-3p 抑制物组(si-DDX11-AS1+anti-miR-299-3p 组) 分别转染 HeLa 细胞。采用四甲基偶氮唑蓝(MTT)、transwell 实验分别检测细胞活力、迁移侵袭能力。双荧光素酶报告实验和 RT-qPCR 验证 DDX11-AS1 对 miR-299-3p 的靶向调控作用。结果 与癌旁组织相比, 宫颈癌组织中 DDX11-AS1 表达显著升高, miR-299-3p 表达显著降低($P<0.05$)。与 si-NC 组相比, si-DDX11-AS1 组 HeLa 细胞活力、迁移和侵袭细胞数显著降低($P<0.05$)。与 miR-NC 组比较, miR-299-3p 组 HeLa 细胞活力、迁移和侵袭细胞数显著降低($P<0.05$)。与 si-DDX11-AS1+anti-miR-NC 组比较, si-DDX11-AS1+anti-miR-299-3p 组 HeLa 细胞活力、迁移和侵袭细胞数显著升高($P<0.05$)。miR-299-3p 是 DDX11-AS1 的靶基因, DDX11-AS1 负调控 miR-299-3p 表达。

结论 宫颈癌中 DDX11-AS1 呈高表达。沉默 DDX11-AS1 通过上调 miR-299-3p 能够降低宫颈癌细胞增殖、迁移侵袭能力。

关键词: DDX11 antisense 1, DDX11-AS1; miR-299-3p; 宫颈癌; 细胞增殖; 迁移侵袭

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)06-0754-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.06.027

宫颈癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤之一, 是导致女性癌症相关死亡主要原因。世卫组织数据显示, 2018 年全球宫颈癌新发病例约为 56.9 万例, 死亡病例约 31.1 万例^[1]。随着宫颈癌诊断、治疗技术不断改善, 早期非浸润宫颈癌患者预后良好, 但晚期、转移性宫颈癌患者预后不佳, 5 年生存率较低^[2]。因此, 阐明宫颈癌发生、转移的分子机制有助于制定有效的治疗策略, 提高临床疗效。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是一类新型的单链 RNA 分子, 由大于 200 个核苷酸组成, 其缺乏蛋白表达能力, 但在宫颈癌的预后、肿瘤进展、侵袭转移、细胞凋亡和耐辐射等方面具有重要作用^[3-5]。DDX11 反义 RNA1(DDX11 antisense 1, DDX11-AS1) 位于人类 12 号染色体, 近年来被证实与多种肿瘤发生有关。如胃癌、结肠癌中 DDX11-AS1 呈高表达, 抑制 DDX11-AS1 表达可抑制胃癌细胞增殖和克隆形成, 抑制结肠癌细胞增殖和转移^[6-7]。然而, DDX11-AS1 在宫颈癌中的表达及其在宫颈癌中的确切作用尚不清楚。靶基因预测分析显示, DDX11-AS1 与 miR-299-3p 存在结合位点。已有研究证实宫颈癌中 miR-299-3p 表达降低, 上调其

表达可抑制宫颈癌细胞的生长和侵袭^[8]。但 DDX11-AS1 能否靶向 miR-299-3p 参与宫颈癌发生发展尚未可知。本研究通过检测 DDX11-AS1 在宫颈癌组织中表达水平, 探讨其在宫颈癌细胞增殖、侵袭转移中的作用, 以为宫颈癌治疗提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 组织标本 收集 2015 年 2 月—2018 年 2 月在郑州市妇幼保健院进行手术切除的 41 例宫颈癌组织和癌旁组织标本。组织样本切除后立即置于液氮中冷冻, 并储存于 -80 ℃ 冰箱。所有宫颈癌组织(鳞癌 35 例, 腺癌 6 例)、癌旁组织均经该院病理科确诊。所有患者术前未接受放、化疗, 未合并患有其他肿瘤。每位患者均签署知情同意书。本研究获得该院伦理委员会批准。

1.1.2 细胞和试剂 宫颈癌细胞 HeLa 购于中国科学院上海细胞库; DMEM 培养基、胎牛血清、青链霉素双抗购于美国 Hyclone 公司; Trizol 试剂、Lipofectamine™ 2000 购于美国 Invitrogen 公司; 逆转录试剂盒、SYBR-Green 荧光定量 PCR 试剂盒购于大连 TAKARA 公司; DDX11-AS 小干扰 RNA(si-DDX11-AS1) 及其阴性对

作者简介: 车艳红(1985-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤的研究。

照 (si-NC)、miR-299-3p 模拟物 (miR-299-3p mimics) 及其阴性对照 (miR-NC)、miR-299-3p 抑制物 (anti-miR-299-3p) 及其阴性对照 (anti-miR-NC)、双荧光素酶报告质粒由广州锐博生物公司提供; 四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 试剂盒、放射免疫沉淀试验 (RIPA) 缓冲液购于上海生工生物公司; Transwell 小室购于美国 Millipore 公司; 兔源细胞周期素 D1 (CyclinD1) 抗体、兔源 p21 抗体、兔源基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 抗体、兔源 MMP-9 抗体、兔源磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 抗体、山羊抗兔二抗购于上海碧云天生物研究所。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 复苏 HeLa 细胞后, 用含 10% 胎牛血清、1% 青链霉素双抗的 DMEM 培养液于 37 °C、含 5% CO₂ 培养箱中培养。弃去旧培养基, 加入消化液进行消化, 细胞变圆时弃去消化液, 加入适量新鲜培养液反复吹打为单细胞悬液, 按照 1:3 比例转移至新的培养瓶培养。取对数期 HeLa 细胞进行实验。

1.2.2 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 DDX11-AS1 和 miR-299-3p 表达水平 使用 Trizol 试剂从宫颈癌组织中分离总 RNA。用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。RT-qPCR 采用 SYBR-Green 荧光定量 PCR 试剂盒进行。分别以 GAPDH、U6 为内参照, 2^{-ΔΔCt} 法分析 DDX11-AS1 和 miR-299-3p 相对表达水平。引物序列如下: DDX11-AS1 上游 5'-TTA GGA GGA CAA CGA ATC ACC TC-3', 下游 5'-GTC ATC TCC CAG AAC CAG ACT TT-3'; GAPDH 上游 5'-TGA CTT CAA CAG CGA CAC CCA-3', 下游 5'-CAC CCT GTT GCT GTA GCC AAA-3'; miR-299-3p 上游 5'-ACA CTC CAG CTG GGT ATG TGG GAT GGT AAA C-3', 下游 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; U6 上游 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 下游 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.2.3 细胞转染和实验分组 细胞转染取 2×10⁵ 个 HeLa 细胞接种 6 孔板, 当细胞 50% 汇合时进行细胞转染。转染前准备: 用 100 μl 无血清培养基稀释 10 μg 待转染载体; 另用 100 μl 无血清培养基稀释 50 μg 脂质体转染试剂 Lipofectamine™ 2000。将二者轻轻混合, 室温下静置 15 min。用不含血清培养液洗涤细胞两次, 然后加入无血清细胞培养液。将混合物加入无血清培养液中, 混合均匀, 培养箱孵育 6 h 后更换新鲜含血清培养液, 转染 48 h 按照 RT-qPCR 步骤检测转染效果, 合格后进行后续实验。根据转染物不同 HeLa 细胞共分为以下几组: si-NC 组 (转染 si-NC)、si-DDX11-AS1 组 (转染 si-DDX11-AS1)、miR-NC 组

(转染 miR-NC)、miR-299-3p 组 (转染 miR-299-3p mimics)、si-DDX11-AS1+anti-miR-NC (共转染 si-DDX11-AS1 和 anti-miR-NC)、si-DDX11-AS1+anti-miR-299-3p 组 (共转染 si-DDX11-AS1 和 anti-miR-299-3p)。

1.2.4 MTT 实验检测细胞活力 取 5×10³ 个 HeLa 细胞接种 96 孔板, 按照实验分组进行细胞转染, 转染 24、48、72 h 时各取出一板细胞, 每孔添加 10 μl 的 MTT 溶液, 孵育 4 h 后, 弃去细胞培养液, 每孔添加 150 μl 的二甲基亚砷。在 490 nm 处测定各孔的吸光度值。每组设置 3 个复孔, 独立重复 3 次。

1.2.5 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭 侵袭实验: 取 100 μl 基质胶均匀包被 Transwell 上室膜置于 37 °C 5 h 待胶凝固后备用。取 2×10⁴ 个 HeLa 细胞重悬于 300 μl 无血清培养基中加入 Transwell 上室, 取 500 μl 含 20% 胎牛血清的培养基加入 24 孔板下室。培养箱孵育 24 h 后, 取出上室膜表面基质胶和未侵袭细胞。用 4% 多聚甲醛固定粘附在 Transwell 小室下表面的细胞, 并用结晶紫染色。显微镜下拍照, 计数。迁移实验采用未包被基质胶的 Transwell 小室, 其步骤同侵袭实验。设置 3 个平行实验, 独立重复 3 次。

1.2.6 蛋白质印记 (Western blot) 检测 CyclinD1、p21、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达水平 利用 RIPA 缓冲液制备细胞裂解液, 提取细胞总蛋白。用 SDS-PAGE 分离蛋白样品, 并将其转移到硝化纤维素膜上。随后, 用 5% 牛血清白蛋白室温封闭膜 2 h, 然后用一抗溶液孵育膜 4 °C 过夜, GAPDH 为内参照。最后将膜与二抗溶液在室温下孵育 2 h。加入化学发光试剂暗室显色后, 用 ImageJ 软件分析目标蛋白相对表达水平。设置 3 个平行实验, 独立重复 3 次。

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验 LncBase Predicted v.2 在线预测分析显示 DDX11-AS1 与 miR-299-3p 之间存在理论结合位点。将含有 miR-299-3p 结合位点的 DDX11-AS1 野生型 (WT) 序列、含有 miR-299-3p 结合位点的 DDX11-AS1 突变 (MUT) 序列分别克隆到 pGL3 载体, 构建双荧光素酶报告质粒 WT-DDX11-AS1、MUT-DDX11-AS1。将 WT-DDX11-AS1、MUT-DDX11-AS1 分别与 miR-NC、miR-299-3p 共转染 HeLa 细胞。转染 48 h 后, 使用双荧光素酶报告基因测定系统检测荧光素酶活性。设置 3 个平行实验, 独立重复 3 次。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 *t* 检验比较两组间差异, 采用单因素方差分析比较多组间差

异,进一步两两差异比较采用 SNK-*q* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA DDX11-AS1 和 miR-299-3p 在宫颈癌组织中的表达 宫颈癌组织中 DDX11-AS1 表达较癌旁组织显著升高,miR-299-3p 表达较癌旁组织显著降低($P<0.05$),见表 1。

表 1 lncRNA DDX11-AS1 和 miR-299-3p 在宫颈癌组织中的表达($\bar{x}\pm s,n=41$)

分组	DDX11-AS1 表达	miR-299-3p 表达
癌旁组织	1.00±0.08	1.00±0.06
宫颈癌组织	3.25±0.23	0.53±0.03
<i>t</i> 值	27.719	21.019
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

2.2 沉默 lncRNA DDX11-AS1 表达对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭的影响 与 si-NC 组相比,si-

表 2 沉默 lncRNA DDX11-AS1 表达对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭的影响($\bar{x}\pm s,n=9$)

分组	DDX11-AS1 表达	OD 值			迁移细胞数 (个)	侵袭细胞数 (个)	CyclinD1 蛋白 表达	p21 蛋白 表达	MMP-2 蛋白 表达	MMP-9 蛋白 表达
		24 h	48 h	72 h						
si-NC	1.00±0.06	0.31±0.03	0.68±0.06	1.05±0.07	111.58±10.23	95.71±10.03	0.76±0.07	0.18±0.02	0.63±0.05	0.71±0.06
si-DDX11-AS1	0.54±0.06	0.22±0.02	0.34±0.03	0.47±0.04	53.56±5.42	44.48±4.91	0.31±0.03	0.57±0.04	0.23±0.02	0.29±0.03
<i>t</i> 值	16.263	7.488	15.205	21.582	15.035	13.762	17.726	26.162	22.283	18.783
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 miR-299-3p 过表达对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭的影响 与 miR-NC 组相比,miR-299-3p 组 HeLa 细胞 miR-299-3p 的表达水平显著升高,提示转染 miR-299-3p mimics 后 HeLa 细胞中 miR-299-3p 表达得到上调。过表达 miR-299-3p 后 HeLa 细胞活力(24~72 h)、迁移侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达显著降低,p21 蛋白表达显著升高($P<0.05$),见表 3、图 2。

表 3 miR-299-3p 过表达对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭的影响($\bar{x}\pm s,n=9$)

分组	miR-299-3p 表达	OD 值(490 nm)			迁移细胞数 (个)	侵袭细胞数 (个)	CyclinD1 蛋白 表达	p21 蛋白 表达	MMP-2 蛋白 表达	MMP-9 蛋白 表达
		24 h	48 h	72 h						
miR-NC	1.00±0.05	0.32±0.02	0.69±0.07	1.08±0.07	114.33±9.55	94.96±9.61	0.78±0.07	0.16±0.02	0.61±0.05	0.72±0.06
miR-299-3p	2.68±0.21	0.29±0.03	0.46±0.04	0.59±0.05	62.48±6.40	53.75±5.10	0.35±0.03	0.53±0.05	0.29±0.02	0.33±0.03
<i>t</i> 值	23.347	2.496	8.558	17.088	13.531	8.606	16.939	20.612	17.827	17.441
<i>P</i> 值	0.000	0.024	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 lncRNA DDX11-AS1 靶向调控 miR-299-3p 的表达 靶基因预测数据库 LncBase Predicted v.2 在线分析显示,DDX11-AS1 与 miR-299-3p 之间存在互补的核苷酸序列,见图 3。双荧光素酶报告实验确定二者靶向关系显示,与 miR-NC 组比较,miR-299-3p

DDX11-AS1 组 HeLa 细胞 DDX11-AS1 的表达显著降低,提示转染 si-DDX11-AS1 后 HeLa 细胞中 DDX11-AS1 的表达受到抑制。沉默 DDX11-AS1 后 HeLa 细胞活力(24~72 h)、迁移侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达显著降低,p21 蛋白表达显著升高($P<0.05$),见表 2、图 1。

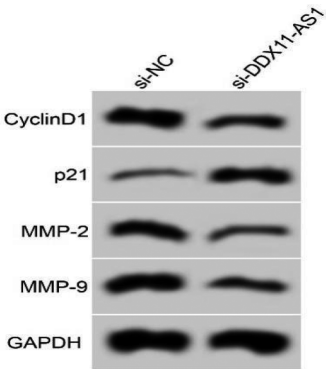


图 1 增殖、迁移侵袭相关蛋白表达($n=9$)

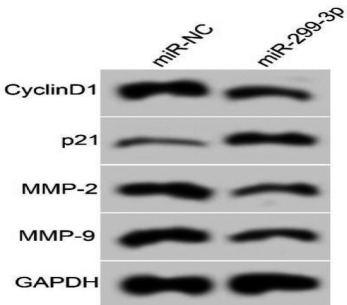


图 2 增殖、迁移侵袭相关蛋白表达($n=9$)

mimics 和 MUT-DDX11-AS1 共转染后 HeLa 细胞的荧光素酶活性显著降低($P<0.05$),但 miR-299-3p mimics 和 WT-DDX11-AS1 共转染后 HeLa 细胞的荧光素酶活变化差异无统计学意义,见表 4。RT-qPCR 检测显示,pcDNA-DDX11-AS1 组 HeLa 细胞 miR-299-

3p 表达较 pcDNA 组显著降低;si-DDX11-AS1 组 HeLa 细胞 miR-299-3p 表达较 si-NC 组显著升高($P<0.05$), 见表 5。



图 3 DDX11-AS1 的序列中含有与 miR-299-3p 互补的核苷酸序列

表 4 双荧光素酶报告实验($\bar{x}\pm s, n=9$)

分组	WT-DDX11-AS1	MUT-DDX11-AS1
miR-NC	0.99±0.07	0.98±0.06
miR-299-3p	0.47±0.05	1.00±0.04
<i>t</i> 值	18.135	0.832
<i>P</i> 值	0.000	0.418

表 5 lncRNA DDX11-AS1 调控 miR-299-3p 的表达($\bar{x}\pm s, n=9$)

分组	miR-299-3p 表达
pcDNA	1.00±0.03
pcDNA-DDX11-AS1	0.55±0.05 ^a
si-NC	0.99±0.07
si-DDX11-AS1	2.76±0.15 ^b
<i>F</i> 值	1121.182
<i>P</i> 值	0.000

注:a 与 pcDNA 组比较, $P<0.05$;b 与 si-NC 组比较, $P<0.05$ 。

表 6 抑制 miR-299-3p 表达逆转了沉默 DDX11-AS1 表达对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭的作用($\bar{x}\pm s, n=9$)

分组	miR-299-3p 表达	OD 值(490 nm)			迁移细胞数 (个)	侵袭细胞数 (个)	CyclinD1 蛋白 表达	p21 蛋白 表达	MMP-2 蛋白 表达	MMP-9 protein
		24 h	48 h	72 h						
si-DDX11-AS1+anti-miR-NC	1.00±0.05	0.20±0.02	0.31±0.03	0.46±0.04	53.15±4.77	43.80±3.54	0.30±0.03	0.58±0.05	0.21±0.02	0.28±0.03
si-DDX11-AS1+anti-miR-299-3p	0.65±0.05	0.29±0.02	0.57±0.05	0.85±0.08	99.46±7.33	81.52±5.77	0.65±0.05	0.26±0.02	0.52±0.05	0.60±0.06
<i>t</i> 值	14.849	9.546	13.377	13.081	15.886	16.716	18.007	17.827	17.270	14.311
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

目前,临床主要采用手术、放化疗来延长宫颈癌患者生命,但肿瘤浸润、转移是导致治疗失败和死亡的主要原因。因此,深入探讨宫颈癌细胞增殖、转移的分子机制有助于为宫颈癌提供有效治疗靶点。

DDX11-AS1 又称内聚调节剂非编码 RNA,其通过调控解旋酶 DDX11 的活性在姐妹染色单体内聚力的形成中发挥直接作用,对 DNA 的复制至关重要。然而,DDX11-AS1 不能调节 DDX11 的 mRNA 或蛋白质表达水平。目前,DDX11-AS1 已被报道在多种人类癌症中发挥致癌作用。DDX11-AS1 高表达与肝癌患者生存期较差相关,沉默 DDX11-AS1 可降低肝癌细胞

2.5 抑制 miR-299-3p 表达逆转了沉默 DDX11-AS1 表达对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭的作用 与 si-DDX11-AS1+anti-miR-NC 组相比,si-DDX11-AS1+anti-miR-299-3p 组 HeLa 细胞 miR-299-3p 表达显著降低,细胞活力(24~72 h)、迁移侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达显著升高,p21 蛋白表达显著降低($P<0.05$),见表 6、图 4。

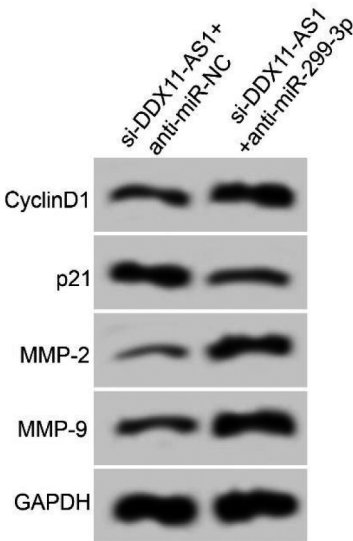


图 4 增殖、迁移侵袭相关蛋白表达($n=9$)

的增殖、迁移和侵袭能力,抑制细胞周期进展^[9]。沉默 DDX11-AS1 通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B 信号通路活化减缓非小细胞肺癌进展^[10]。此外,沉默 DDX11-AS1 通过 TATA 框结合蛋白关联因子 1 抑制拓扑异构酶 2 α 转录还可降低食管癌细胞对紫杉醇的耐药^[11]。本研究探讨 DDX11-AS1 在宫颈癌中的生物学作用发现,DDX11-AS1 在宫颈癌组织呈高表达,转染 si-DDX11-AS1 沉默 DDX11-AS1 表达可减弱 HeLa 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,降低促增殖蛋白 CyclinD1、促迁移侵袭蛋白 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平,升高增殖抑制蛋白 p21 表达,提示 DDX11-AS1 在宫颈癌中亦具有致癌作用。

近来,lncRNA 已被证实具有竞争性内源 RNA 的作用,其通过与 miRNA 直接相互作用从而减弱 miRNA 对靶 mRNA 的翻译抑制或降解作用,参与多种肿瘤进展^[12]。已有研究显示,沉默 DDX11-AS1 可通过吸附 miR-326 下调胰岛素受体底物 1 表达,从而抑制奥沙利铂耐药胃癌细胞的进展和奥沙利铂耐药^[13]。为探讨 DDX11-AS1 在宫颈癌中的作用机制,本研究通过靶基因预测分析发现 DDX11-AS1 与 miR-299-3p 之间存在集合位点,并通过双荧光素酶报告实验证实了 DDX11-AS1 对 miR-299-3p 的靶向负调控作用。后续研究发现,宫颈癌组织中 miR-299-3p 表达降低,转染 miR-299-3p 模拟物过表达 miR-299-3p 可减弱 HeLa 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,降低 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达水平,促进 p21 表达,表明 miR-299-3p 在宫颈癌中具有抑癌作用,与 Yu 等^[8]、Duan 等^[14]的研究结果一致。此外,miR-299-3p 在甲状腺癌^[15]中亦发挥抑癌作用,敲减 TUG1 通过上调 miR-299-3p 还可抑制肾细胞癌形成^[16]。进一步恢复实验显示,抑制 miR-299-3p 表达还可逆转沉默 DDX11-AS1 对 HeLa 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。提示 DDX11-AS1 通过吸附 miR-299-3p 参与宫颈癌进展。由于一个 lncRNA 可以吸附多种 miRNA,一个 miRNA 也可以调控多种蛋白,后续将进一步研究 DDX11-AS1 能否调控其他 miRNA 和蛋白,有助于更好理解 DDX11-AS1 调控宫颈癌进展的潜在机制。

综上所述,lncRNADDX11-AS1 在宫颈癌中发挥致癌基因作用。沉默 DDX11-AS1 通过上调 miR-299-3p 可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。靶向 DDX11-AS1/miR-299-3p 可为宫颈癌治疗提供一种新的途径。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- Xie F, Xie G, Sun Q. Long noncoding RNA DLX6-AS1 promotes the progression in cervical cancer by targeting miR-16-5p/ARPP19 Axis [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(2): 129-136.
- Zhang WY, Liu YJ, He Y, et al. Suppression of long noncoding RNA NCK1-AS1 increases chemosensitivity to cisplatin in cervical cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 4302-4313.
- 李子博, 周江, 周琳, 等. 长链非编码 RNA CRNDE 检测在乳腺癌诊断中的意义[J]. 实用预防医学, 2018, 25(3): 276-279.
- Ren Z, Liu X, Si Y, et al. Long non-coding RNA DDX11-AS1 facilitates gastric cancer progression by regulating miR-873-5p/SPC18 axis [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 572-583.
- Tian JB, Cao L, Dong GL. Long noncoding RNA DDX11-AS1 induced by YY1 accelerates colorectal cancer progression through targeting miR-873/CLDN7 axis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13): 5714-5729.
- Yu Y, Zhao JD, Yang H. MiR-299-3p inhibits proliferation and invasion of cervical cancer cell via targeting TCF4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13): 5621-5627.
- Li Y, Zhuang W, Huang M, et al. Long noncoding RNA DDX11-AS1 epigenetically represses LATS2 by interacting with EZH2 and DNMT1 in hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(4): 1051-1057.
- Feng X, Yang S, Zhou S, et al. Long non-coding RNA DDX11-AS1 promotes non-small cell lung cancer development via regulating PI3K/AKT signaling [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(9): 1622-1631.
- Zhang S, Jiang H, Xu Z, et al. The resistance of esophageal cancer cells to paclitaxel can be reduced by the knockdown of long noncoding RNA DDX11-AS1 through TAF1/TOP2A inhibition [J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(10): 2233-2248.
- Li D, Chai L, Yu X, et al. The HOTAIRM1/miR-107/TDG axis regulates papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 227-237.
- Song W, Qian Y, Zhang MH, et al. The long non-coding RNA DDX11-AS1 facilitates cell progression and oxaliplatin resistance via regulating miR-326/IRS1 axis in gastric cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(6): 3049-3061.
- Duan H, Li X, Chen Y, et al. LncRNA RHPN1-AS1 promoted cell proliferation, invasion and migration in cervical cancer via the modulation of miR-299-3p/FGF2 axis [J]. Life Sci, 2019, 239(1): 116856.
- Chen X, Qi M, Yang Q, et al. MiR-299-3p functions as a tumor suppressor in thyroid cancer by regulating SHOC2 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1): 232-240.
- Li Y, Zheng D, Pan L, et al. Knockdown of TUG1 by shRNA inhibited renal cell carcinoma formation by miR-299-3p/VEGF axis *in vitro* and *in vivo* [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 860(1): 172536-172546.

收稿日期: 2021-02-16