



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.07

文章编号: 2095-1264(2023)04-0443-06

## circ-E2F3 促进宫颈癌细胞增殖的机制研究

缪华珍<sup>1</sup>, 刘敏<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>江阴市妇幼保健院, 江苏无锡, 214400; <sup>2</sup>南京市第二医院, 江苏南京, 210003)

**摘要:** **目的** 研究 circ-E2F3 通过抑制 miR-296-5p 影响宫颈癌进展的作用机制。**方法** 采用 qRT-PCR 检测宫颈癌组织和癌旁组织中 circ-E2F3 的表达量, 筛选宫颈癌细胞系, 通过 qRT-PCR 检测宫颈癌细胞系和正常宫颈黏膜上皮细胞中 circ-E2F3 的表达量。采用 CCK-8 检测细胞活力, 通过检索数据库筛查 circ-E2F3 可能的分子机制, 并通过双荧光素酶分析、qRT-PCR 等方法证实调控机制。**结果** circ-E2F3 在宫颈癌组织和宫颈癌细胞系 CaSki 中表达上调。体外实验证实 circ-E2F3 能促进宫颈癌细胞增殖; 体内实验证实 circ-E2F3 通过抑制 miR-296-5p 促进肿瘤细胞生长。**结论** circ-E2F3 通过抑制 miR-296-5p 在宫颈癌的进展中发挥重要作用, 高表达的 circ-E2F3 可能是判断宫颈癌进展的重要指标。

**关键词:** circ-E2F3; miR-296-5p; 宫颈癌; 增殖

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A

### Mechanism of circ-E2F3 promoting the proliferation of cervical cancer cells

MIAO Huazhen<sup>1</sup>, LIU Min<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Jiangyin City Maternal and Child Health Hospital, Wuxi, 214400, Jiangsu, China;

<sup>2</sup>Nanjing Second Hospital, Nanjing, 210003, Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of circ-E2F3 on the progression of cervical cancer by inhibiting miR-296-5p. **Methods** The expression levels of circ-E2F3 in cervical cancer tissues and adjacent tissues were detected by qRT-PCR, and cervical cancer cell lines were then screened. The expression levels of circ-E2F3 expression in cervical cancer cell lines and normal cervical mucosal epithelial cells were detected by qRT-PCR. Cell viability was detected by CCK-8. The possible molecular mechanism of circ-E2F3 was screened by searching the database, and its regulatory mechanism was confirmed by dual luciferase analysis and qRT-PCR. **Results** The expression of circ-E2F3 was up-regulated in cervical cancer tissues and cervical cancer cell line CaSki. *In vitro* experiment found that circ-E2F3 can promote the proliferation of cervical cancer cells. circ-E2F3 promoted the tumor growth *in vivo* by inhibiting miR-296-5p. **Conclusion** circ-E2F3 played an important role in the progress of cervical cancer by inhibiting miR-296-5p. Highly-expressed circ-E2F3 may be an important indicator to predict the progress of cervical cancer.

**Keywords:** circ-E2F3; miR-296-5p; Cervical cancer; Proliferation

### 前言

宫颈癌是指发生在宫颈阴道部或移行带鳞状上皮细胞及颈管内膜柱状上皮细胞交界处的恶性肿瘤, 是常见的妇科恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。中国宫颈癌

发病病例在全球约占 12%, 宫颈癌相关死亡病例约占 11%<sup>[2]</sup>。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是人类癌症 (包括宫颈癌) 中一种重要的生物标志物。研究发现, circRNA 参与宫颈癌等多种恶性肿瘤的发生和发展<sup>[3]</sup>。circRNA-AKT1 可阻断 miR-942-5p

对 AKT1 的上调作用,促进宫颈癌的发展<sup>[4]</sup>。E2F 家族是高等真核生物中编码一系列转录因子并参与哺乳动物细胞周期和 DNA 合成调控的一组基因。E2F 转录因子 3 (E2F3) 是 E2F 家族成员之一,在控制细胞周期进程中发挥重要作用,并且可调节不同类型癌症的转移<sup>[5]</sup>。微小 RNA (microRNA, miRNA) 的分布受遗传和环境因素调节,而遗传和环境因素可因人体细胞的遗传和表观遗传学变化而失衡,因此,miRNA 检测对于常见的非癌性疾病和癌症诊断必不可少<sup>[6]</sup>。研究表明,circ-E2F3 在宫颈癌中表达上调<sup>[7]</sup>,但其在宫颈癌中的调控机制尚不清楚。据报道,在许多人类疾病(包括癌症)的机制中,circRNA 通常充当 miRNA 海绵调节基因<sup>[8]</sup>。根据上述证据,我们推测 circ-E2F3 通过抑制 miR-296 影响子宫颈癌的进展。为了验证这一猜想,本研究选择宫颈癌细胞系进一步探讨 circ-E2F3 在慢病毒感染和质粒转染后对宫颈癌进展的调节作用。

## 1 材料与方法

**1.1 实验材料** 人宫颈癌细胞系 CaSki 和人宫颈正常上皮细胞 HcerEpic 均购自美国模式培养物集存库(ATCC, Bethesda, MD, USA); circ-E2F3 干扰慢病毒、miR-296-5p 的 mimic 和 NC mimic 均购自 Dharmacon 公司(Lafayette, CO, USA); TRIzol 试剂盒购自 Invitrogen; 逆转录试剂盒、SYBR Premix EX Taq 试剂盒均购自 Takara; CCK-8 试剂盒购自 Dojindo; BALA/C 裸鼠购自中国医学科学院北京药理学研究所。

**1.2 细胞培养** 用含 10% 胎牛血清(Gibco, USA)、100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  链霉素、100  $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$  青霉素的 DMEM (Gibco, USA) 完全培养基培养细胞,并放置于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、95% 饱和湿度培养箱中进行培养,待细胞生长密度为 80% 左右时进行细胞传代。

**1.3 慢病毒和 miRNA mimic 转染** 制备慢病毒穿梭质粒及其辅助包装原件载体质粒。按 Lipofectamine 2000 转染试剂说明书转染 CaSki 细胞,6 h 后更换为完全培养基,分别培养 48 h 和 72 h,收集富含慢病毒颗粒的细胞上清液,置于 0.45  $\mu\text{m}$  滤器中过滤,采用超速离心机浓缩,得到高滴度慢病毒浓缩液,分装后置于 -80  $^{\circ}\text{C}$  环境下保存。采用稀释计数法测定各组病毒滴度。第 1 天将生长状态良好的 CaSki 细胞消化计数后稀释至  $1\times 10^4$  个/mL,以 100  $\mu\text{L}$ /孔加入 96 孔板,每组设 6 个复孔,置于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%

$\text{CO}_2$  培养箱中培养 48 h,荧光显微镜观察。按以下公式计算病毒滴度:滴度( $\text{PFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ )=细胞数 $\times$ 荧光百分比 $\times$ 感染复数(multiplicity of infection, MOI) $\times$ 病毒稀释倍数 $\times 10^3$ 。

将细胞以  $3\times 10^5$  个/孔的密度接种于 6 孔板,待细胞生长密度达 50% 时进行转染。设计 2 条 sh-circ-E2F3 序列,采用 qRT-PCR 检测其在 CaSki 细胞中的干扰效率,筛选出效率最高的序列。sh-circ-E2F3-1: CCCTCCGGCCATTTTTTCAGCT; sh-circ-E2F3-2: CGGCGGCCCT CCGGCCATTTT; miR-296-5p mimic: AGGGCCCC CCUCAAUCCUGU。用 qRT-PCR 检测转染效率,用 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  嘌呤霉素进行稳转细胞株筛选。

**1.4 qRT-PCR** 采用 TRIzol 法提取总 RNA,使用逆转录试剂盒将 RNA 反转录成 cDNA,体系 20  $\mu\text{L}$  (2  $\mu\text{g}$  RNA+1  $\mu\text{L}$  OligodT,加水至 11  $\mu\text{L}$ ,0.5  $\mu\text{L}$  酶,0.5  $\mu\text{L}$  RNA 酶抑制剂,2  $\mu\text{L}$  dNTP/2  $\mu\text{L}$  buffer/2  $\mu\text{L}$  DEPC/2  $\mu\text{L}$  水),反应条件:37  $^{\circ}\text{C}$  15 min,85  $^{\circ}\text{C}$  5 s。反应体系:SYBR Mix 9  $\mu\text{L}$ ,正引物 0.5  $\mu\text{L}$ ,负引物 0.5  $\mu\text{L}$ ,cDNA 2  $\mu\text{L}$ ,RNase Free ddH<sub>2</sub>O 8  $\mu\text{L}$ ;反应条件:95  $^{\circ}\text{C}$  10 min,95  $^{\circ}\text{C}$  15 s,60  $^{\circ}\text{C}$  1 min,连续 40 个循环。circ-E2F3、miR-296-5p 和 GAPDH 的引物由上海生工合成(表 1)。每个样品设置 3 个复孔,记录各孔 Ct 值,以 GAPDH 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算产物相对表达量。 $\Delta\text{Ct}=(\text{实验组目的基因平均 Ct 值}-\text{实验组管家基因平均 Ct 值})-(\text{对照组目的基因平均 Ct 值}-\text{对照组管家基因平均 Ct 值})$ 。实验重复 3 次。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequence

基因名称	引物序列
circ-E2F3	F: 5'-TGTTCTCTCCCTCCAAAG-3'
	R: 5'-GATGCAACGGATTGCGAGG-3'
miR-296-5p	F: 5'-TGCCTAATTCAGAGGTTGG-3'
	R: 5'-CTCCACTCTGGCACACAG-3'
U6	F: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
	R: 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
GAPDH	F: 5'-AGAAGGCTGGGCTCATTG-3'
	R: 5'-AGGGCCATCCACAGTCTTC-3'

**1.5 CCK-8 实验** 转染 48 h 后,将各组细胞消化后铺 96 孔板,每孔约 2 500 个,分别培养 1、2、3、4、5 d,加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8 溶液,置于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、95% 饱和湿度培养箱中孵育 2 h,酶标仪检测各孔在

450 nm处的吸光度(OD值),每组取8孔测定值进行统计分析,绘制生长曲线。

**1.6 双荧光素酶报告基因实验** 通过 CircInteractome (<https://circinteractome.nia.nih.gov/index.html>) 网站分析得出 circ-E2F3 最有可能结合 miR-296-5p 的两个位点。全基因合成 miR-296-5p 潜在结合位点上下游约 500 bp 野生型(WT)及结合位点突变型(Mut),克隆至 psiCHECK-2 载体的 R-Luciferase (hRLuc) 3'UTR 区域,然后与待测 miRNA 的 mimics/NC 共同转染 CaSki 细胞,转染方法同上。转染 48 h 后收集并裂解细胞,使用双荧光素酶报告系统检测荧光素酶活性,以萤火虫荧光素酶(hLuc+)作为内参校正不同样品之间的转染效率,以海肾荧光素酶测定值(relative light unit, RLU)与萤火虫荧光素酶测定值的比值判断目的报告基因的激活程度。

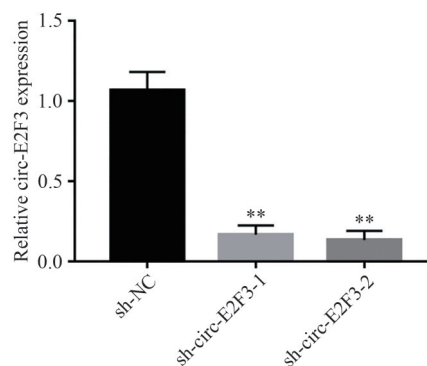
**1.7 裸鼠成瘤实验** BALB/C 裸鼠共 36 只,4~6 周龄,体重 18~25 g,均为无胸腺、雌性。将裸鼠置于 SPF 级动物实验室分笼饲养,湿度 60%~65%,温度 22~25 °C,交替给予 12 h 光照和 12 h 黑暗环境,提供游离食物和水,适应性饲喂 1 周后开始实验,实验前观察裸鼠健康状态。本实验过程以及动物使用方案均已获得我院动物伦理委员会的批准。将裸鼠随机分成 3 组(对照组、sh-NC 组、sh-circ-E2F3 组),每组 12 只。分别取  $1 \times 10^6$  个稳转细胞作为对照组和 sh-circ-E2F3 转染组、sh-NC 组和 sh-circ-E2F3 组, PBS 清洗 2 次,用 50  $\mu$ L 生理盐水重悬,加入 50  $\mu$ L Matrigel Matrix,混合均匀后进行皮下注射,观察并记录肿瘤体积。移植瘤体积  $(V) = (A \times B^2) / 2$ ,其中 A 为长径, B 为短径,体积单位为  $\text{mm}^3$ ,绘制每个时间点的平均肿瘤体积。30 d 后采用二氧化碳窒息法处死裸鼠,取出瘤体测量肿瘤质量并拍照。所有动物实验均按照《实验动物管理条例》的原则和程序进行。

**1.8 统计学分析** 所有数据均采用 SPSS 21.0 (SPSS, Inc, Chicago, USA) 统计软件进行处理。计量资料采用均数  $\pm$  标准差的形式表示,癌组织及癌旁组织的比较采用配对 *t* 检验,其他两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 sh-circ-E2F3 抑制宫颈癌细胞增殖

PCR 结果显示,与 sh-NC 组相比,sh-circ-E2F3-1 组、sh-circ-E2F3-2 组 circ-E2F3 表达水平均明显降低 ( $P < 0.01$ ),且 sh-circ-E2F3-2 组低于 sh-circ-E2F3-1 组(图 1),因此选用 sh-circ-E2F3-2 进行后续实验。将转染 sh-NC 和 sh-circ-E2F3-2 的 CaSki 细胞用嘌呤霉素筛选稳转细胞株,研究 circ-E2F3 对宫颈癌增殖、迁移和侵袭的影响。CCK-8 实验结果显示,与 sh-NC 组相比,sh-circ-E2F3 组细胞活力显著降低 ( $P < 0.01$ )(图 2)。

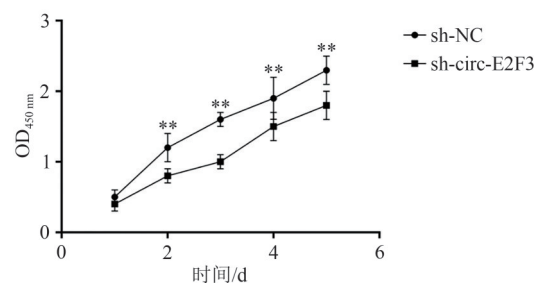


注:与 sh-NC 组比较,\*\* $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the sh-NC group, \*\* $P < 0.01$ .

图 1 qRT-PCR 检测 circ-E2F3 的干扰效率

Fig. 1 Interference efficiency of circ-E2F3 detected by qRT-PCR



注:与 sh-NC 组比较,\*\* $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the sh-NC group, \*\* $P < 0.01$ .

图 2 sh-circ-E2F3 对 HcerEpic 细胞增殖的影响

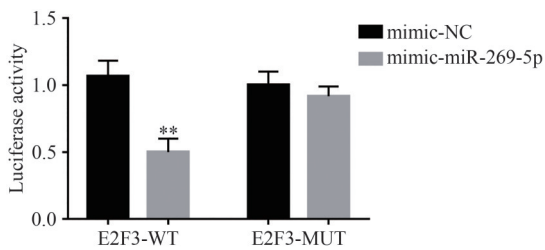
Fig. 2 Effects of silencing circ-E2F3 on the proliferation of HcerEpic cells

**2.2 circ-E2F3 抑制 miR-296-5p 表达** 为了揭示 circ-E2F3 调控宫颈癌的机制,本研究使用 CircInteractome 和 miRDB 数据库来预测被 circRNA 结合的 miRNA,结果表明,circ-E2F3 具有 miR-296-5p 保守的靶区,且得分较高(图 3)。为了验证 circ-E2F3 和 miR-296-5p 的相互关系,本研究对 CaSki 细胞进行了双荧光素酶报告基因分析,结果表明 miR-296-

CircRNA Mirbase ID	CircRNA (Top)-miRNA (Bottom) pairing	Site Type
hsa_circ_0075804 (5'...3')	CCUCCAUCCCCGCUUGGGGCCCGC 	7mer-m8
hsa-miR-296-5p (3'...5')	UGUCCUAACUCCCCCGGGA	

图 3 circ-E2F3 上的 miR-296-5p 结合位点  
 Fig. 3 miR-296-5p binding sites on circ-E2F3

5p mimic 可显著降低 circ-E2F3-WT 的荧光素酶活性, 而 circ-E2F3-Mut 的荧光素酶活性没有改变, 提示 circ-E2F3 与 miR-296-5p 可能存在直接的相互作用(图 4)。qRT-PCR 检测 CaSki 细胞及 HcerEpic 细胞中 miR-296-5p 的表达, 发现沉默 circ-E2F3 可显著增加 miR-296-5p 的表达, 过表达 circ-E2F3 可显著降低 CaSki 细胞中 miR-296-5p 的表达(图 5), 表明 circ-E2F3 可以抑制宫颈癌细胞系中 miR-296-5p 的表达。



注: 在 CaSki 细胞中分别转染 NC mimick+circ-E2F3-WT、miR-296-5p mimick+circ-E2F3-WT、NC mimick+circ-E2F3-MUT 和 miR-296-5p mimick+circ-E2F3-MUT 后检测相对荧光素酶活性。与 mimick-NC 组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

Note: After transfection of NC mimick + circ-E2F3-WT, miR-296-5p mimick + circ-E2F3-WT, NC mimick + circ-E2F3-MUT and miR-296-5p mimick + circ-E2F3-MUT in CaSki cells, detect the relative luciferase activity. Compared with the mimick-NC group, \*\* $P < 0.01$ .

图 4 各组细胞相对荧光素酶活性

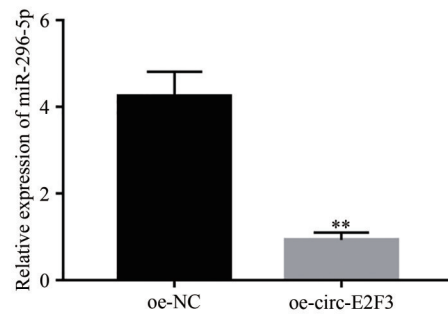
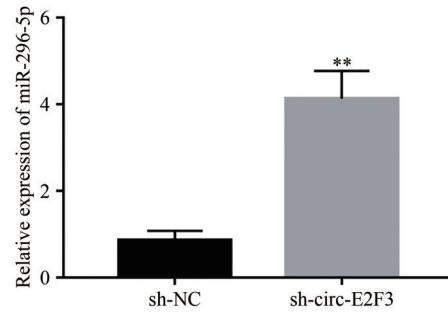
Fig. 4 The relative luciferase activity of cells in each group

### 2.3 sh-circ-E2F3 抑制宫颈癌移植瘤的生长

为了研究 circ-E2F3 对体内肿瘤生长的影响, 我们将转染 sh-NC 和 sh-circ-E2F3 载体的 CaSki 稳定细胞株分别接种于裸鼠皮下, 4 周后取瘤, 对肿瘤大小及质量进行分析发现, 与 sh-NC 组相比, sh-circ-E2F3 组肿瘤体积和质量均显著降低( $P < 0.01$ )(图 6)。

## 3 讨论

宫颈癌是一个复杂的病理过程, 宫颈癌细胞的增殖和凋亡对病程发展起着重要作用<sup>[9]</sup>。本研究结



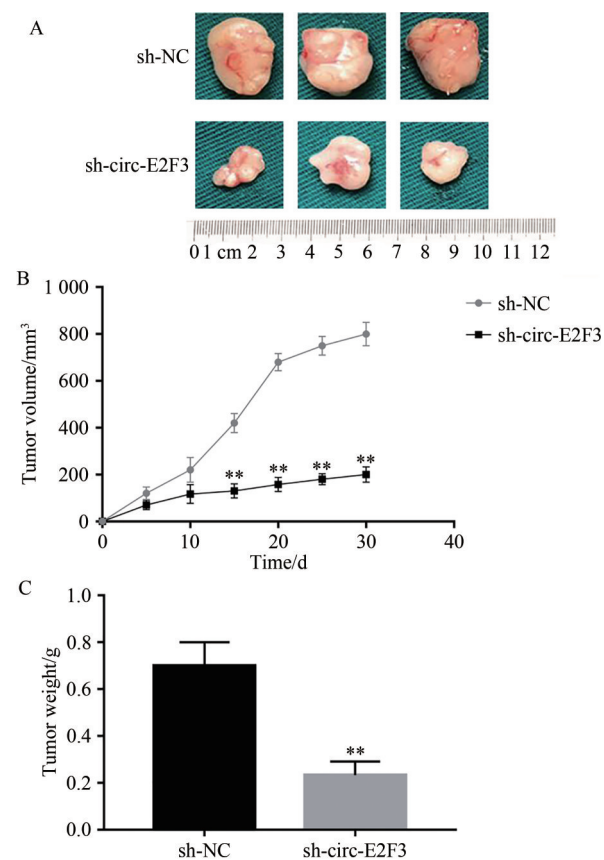
注: 与 sh-NC 组比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 oe-NC 组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the sh-NC group, \*\* $P < 0.01$ ; Compared with the oe-NC group, \*\* $P < 0.01$ .

图 5 在宫颈癌细胞中过表达 circ-E2F3 和沉默 circ-E2F3  
 Fig. 5 Circ-E2F3 was overexpressed and silenced in cervical cancer cells

果显示, circ-E2F3 在宫颈癌组织和细胞中表达上调。Yao 等<sup>[10]</sup>发现, 过表达 Gas5 可减弱宫颈癌细胞的恶性行为, 并在 Gas5 过表达细胞中观察到 circ-E2F3 低表达, 与本研究结果相符合。此外, 本研究发现, 干扰 circ-E2F3 表达可抑制宫颈癌细胞增殖。有研究报道, 针对 circ-E2F3 的 siRNA 可以抑制肠道细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[7]</sup>。有研究发现, circ-E2F3 调节基因的水平决定了细胞周期进程以及 DNA 合成速度, 从而决定了细胞增殖速度<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 在沉默 circ-E2F3 的裸鼠中, Ki67 和 CD31 表达水平显著降低, 肿瘤体积缩小, 进一步表明沉默 circ-E2F3 可以抑制宫颈癌的发生、转移和血管生成。Parida 等<sup>[12]</sup>发现, 在异种移植瘤模型中, 肿瘤增殖呈剂量依赖性降低, 其特征是肿瘤质量和体积降低以及 Ki67 表达显著下调, 而 CD31 特异性染色减少表明肿瘤血管生成减少。此外, Wan 等<sup>[13]</sup>研究发现, 敲除 E2F3 会消除 HOXB9 对子宫内膜癌细胞的促迁移能力, 这与我们的发现是一致的。此外, 已知 miR-296-5p 靶向转录激活因子 3 (signal transduction and transcription activator 3, STAT3), 而 miR-296-5p 通过下调信号转导子和 STAT3 抑制食管鳞状细胞癌细胞侵袭和迁移<sup>[14]</sup>。研究表明, 癌症患者





注: (A) 稳定转染 sh-NC 和 sh-circ-E2F3 的 CaSki 细胞经皮下注射入裸鼠背侧形成移植瘤, 瘤体的代表图; (B) 瘤体体积; (C) 瘤体质量。与 sh-NC 组比较, \*\* $P < 0.01$

Note: (A) CaSki cells stably transfected with sh-NC and sh-circ-E2F3 were injected subcutaneously into the dorsal side of nude mice to form a transplanted tumor, a representative diagram of the tumor body; (B) tumor volume; (C) tumor weight. Compared with the sh-NC group, \*\* $P < 0.01$ .

图 6 sh-circ-E2F3 抑制宫颈癌移植瘤的生长  
 Fig. 6 sh-circ-E2F3 inhibits tumor growth of cervical cancer cells *in vivo*

体内 STAT3 的激活可以加速肿瘤细胞增殖、侵袭和血管生成<sup>[15]</sup>。高水平的组成型活性 STAT3 是各种上皮细胞恶性肿瘤(例如宫颈癌)的特性<sup>[16]</sup>。STAT3 是一种致癌基因, 在约 70% 的人类癌症中表达上调。然而在致癌信号的刺激下, STAT3 会被持续激活, 以活化状态恒定存在于细胞核中, 持续激活靶基因, 促进肿瘤细胞增殖<sup>[17]</sup>。

此外, 本研究发现 circ-E2F3 可以下调 miR-296-5p 在宫颈癌中的表达。有研究表明, 过表达 miR-210 可诱导 E2F3 表达下调, 而沉默 miR-210 则可上调 E2F3 的表达<sup>[18]</sup>。Dong 等<sup>[19]</sup>证明, circ\_0076305 可以通过抑制 miR-296-5p 来调节非小细

胞肺癌中 STAT3 的表达和顺铂耐药性。阻断细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 的合成会导致细胞生长阻滞, 并且 CyclinD1 会延缓 G<sub>1</sub> 期进程, 在宫颈癌的进展中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。当 CyclinD1 蛋白表达水平发生改变时, STAT3 的磷酸化也被抑制<sup>[21]</sup>。目前的研究证明, circ-E2F3 可抑制 miR-296-5p 表达, 高水平的 circ-E2F3 可能是调节宫颈癌进展的重要指标。本研究有助于探索不同的宫颈癌检测指标, 并为宫颈癌的治疗和预防提供理论依据。然而, 仍然有必要探究 circ-E2F3 的相应浓度以判断宫颈癌的进展, 而 circ-E2F3 是否可用于预防和预测宫颈癌的发生还有待进一步阐明。

综上所述, circ-E2F3 可通过抑制 miR-296-5p 促进宫颈癌的发展, 高水平的 circ-E2F3 可能是判断宫颈癌进展的有效指标。

### 参考文献

- [1] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl ComprCancNetw*, 2019, 17(1): 64-84. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0001.
- [2] LI B H, GUO X D, LI N, et al. WNT1, a target of miR-34a, promotes cervical squamous cell carcinoma proliferation and invasion by induction of an E-P cadherin switch via the WNT/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(3): 489-503. DOI:10.1007/s13402-020-00506-8.
- [3] TRAN A M, CHALBATANI G M, BERLAND L, et al. A new world of biomarkers and therapeutics for female reproductive system and breast cancers: circular RNAs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 50. DOI:10.3389/fcell.2020.00050.
- [4] OU R Y, MO L M, TANG H J, et al. circRNA-AKT1 sequesters miR-942-5p to upregulate AKT1 and promote cervical cancer progression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 308-322. DOI:10.1016/j.omtn.2020.01.003.
- [5] LIU Z L, BI X W, LIU P P, et al. Expressions and prognostic values of the E2F transcription factors in human breast carcinoma[J]. *Cancer Management and Research*, 2018, 10: 3521.
- [6] KATOH M. Cardio-miRNAs and onco-miRNAs: circulating miRNA-based diagnostics for non-cancerous and cancerous diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2014, 2: 61. DOI: 10.3389/fcell.2014.00061.
- [7] WANG N J, WANG J Y, MENG X S, et al. The pharmacological effects of spatholobi caulis tannin in cervical cancer and its precise therapeutic effect on related circRNA [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 121-129. DOI:10.1016/j.omto.2019.04.007.
- [8] JIANG Q, LIU C, LI C P, et al. Circular RNA-ZNF532 regulates diabetes-induced retinal pericyte degeneration and vascular dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3833-3847. DOI: 10.1172/JCI123353.
- [9] FEIL L, KOCH A, UTZ R, et al. Cancer-selective treatment of cancerous and non-cancerous human cervical cell models by a non-thermally operated electrosurgical argon plasma device [J]. *Cancers*, 2020, 12(4): 1037. DOI: 10.3390/can-

- cers12041037.
- [10] YAO T T, LU R B, 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. DOI:10.1002/jcp.27647.
- [11] BERTOLI C, SKOTHEIM J M, DE BRUIN R A M. Control of cell cycle transcription during G<sub>1</sub> and S phases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 518–528. DOI:10.1038/nrm3629.
- [12] PARIDA S, PAL I, PAREKH A, et al. GW627368X inhibits proliferation and induces apoptosis in cervical cancer by interfering with EP4/EGFR interactive signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(3): e2154. DOI:10.1038/cddis.2016.61.
- [13] WAN J H, LIU H Y, FENG Q L, et al. HOXB9 promotes endometrial cancer progression by targeting E2F3 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 509. DOI:10.1038/s41419-018-0556-3.
- [14] WANG Z Z, LUO Y R, DU J, et al. miR-296-5p inhibits cell invasion and migration of esophageal squamous cell carcinoma by downregulating STAT3 signaling [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5206–5214. DOI: 10.26355/eurrev\_201906\_18185.
- [15] CHAKRABORTY C, SHARMA A R, SHARMA G, et al. The interplay among miRNAs, major cytokines, and cancer-related inflammation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 606–620. DOI:10.1016/j.omtn.2020.04.002.
- [16] ZHANG Y, LI X, ZHANG J, et al. Natural killer T cell cytotoxic activity in cervical cancer is facilitated by the LINC00240/microRNA-124-3p/STAT3/MICA axis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 474: 63–73. DOI:10.1016/j.canlet.2019.12.038.
- [17] WU C J, SUNDARARAJAN V, SHEU B C, et al. Activation of STAT3 and STAT5 signaling in epithelial ovarian cancer progression: mechanism and therapeutic opportunity [J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 24. DOI:10.3390/cancers12010024.
- [18] GOU D, RAMCHANDRAN R, PENG X, et al. miR-210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(8): L682–L691. DOI: 10.1152/ajplung.00344.2011.
- [19] DONG Y, XU T, ZHONG S P, et al. Circ\_0076305 regulates cisplatin resistance of non-small cell lung cancer via positively modulating STAT3 by sponging miR-296-5p [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 116984. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116984.
- [20] BOJKOVA D, WESTHAUS S, COSTA R, et al. Sofosbuvir activates EGFR-dependent pathways in hepatoma cells with implications for liver-related pathological processes [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1003. DOI: 10.3390/cells9041003.
- [21] YUE Y Y, QIAN W K, LI J, et al. 2'-Hydroxyflavanone inhibits the progression of pancreatic cancer cells and sensitizes the chemosensitivity of EGFR inhibitors via repressing STAT3 signaling [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 135–146. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.041.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 缪华珍, 刘敏. circ-E2F3 促进宫颈癌细胞增殖的机制研究[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(4): 443–448. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.07.

Cite this article as: MIAO Huazhen, LIU Min. Mechanism of circ-E2F3 promoting the proliferation of cervical cancer cells [J]. *Anti-tumor Pharmacology*, 2023, 13(4): 443–448. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.07.