



· 论 著 ·

miR-496通过SFMBT1抑制子宫颈癌HeLa细胞增殖、迁移和侵袭的相关研究

方艳惠¹, 马彩娟², 张纯丽¹, 翟嘉威¹, 朱巧英¹, 刘茵¹, 赵喜娃

1. 河北医科大学第四医院东院区妇科, 河北石家庄 050011;
2. 晋州同济医院妇产科, 河北石家庄 052260

[摘要] 背景与目的: 微小RNA (microRNA, miRNA) 已被证实与子宫颈癌的发病相关。分析miR-496与SFMBT1的相互关系, 阐明miR-496在子宫颈癌中的作用及其机制。方法: 预测并验证miR-496的靶基因。实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 和蛋白质印迹法 (Western blot) 分析miR-496 mimics对SFMBT1表达的影响。使用免疫荧光和Western blot分析SFMBT1在子宫颈癌组织中的表达变化。细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 法和transwell实验分别检测miR-496和SFMBT1对HeLa细胞增殖、迁移和侵袭的影响。观察miR-496在BALB/c裸小鼠移植瘤模型中对肿瘤生长的影响。结果: 相比癌旁正常组织, SFMBT1在子宫颈癌组织中的mRNA (1.69 ± 0.23 vs 1.00 ± 0.12) 以及蛋白 (1.73 ± 0.28 vs 1.00 ± 0.15) 均呈高表达, miR-496能通过特异性结合SFMBT1的3'-UTR抑制SFMBT1的mRNA (0.81 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.15) 以及蛋白表达 (0.26 ± 0.02 vs 1.00 ± 0.14); 细胞实验中相比对照组, miR-496 mimics处理组能抑制HeLa细胞增殖 (1.39 ± 0.10 vs 2.01 ± 0.09)、迁移 (40.50 ± 3.17 vs 28.42 ± 1.21) 和侵袭能力 (15.03 ± 1.67 vs 25.71 ± 2.56), 但相比miR-496 mimics处理组, miR-496+SFMBT1处理组迁移 (33.21 ± 2.66 vs 19.28 ± 1.50) 和侵袭能力增强 (30.11 ± 2.73 vs 15.03 ± 1.67)。子宫颈癌裸小鼠移植瘤模型发现, 相比对照组miR-496组裸小鼠中移植瘤体积、重量均明显降低。miR-496组裸小鼠中病变程度、SFMBT1表达和Ki-67增殖指数均明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。结论: miR-496通过靶向调控SFMBT1抑制子宫颈癌细胞的生物学行为和裸小鼠移植瘤的生长。

[关键词] SFMBT1; miR-496; 子宫颈癌; HeLa

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.08.002

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)08-0697-07

miR-496 inhibits proliferation, migration and invasion of HeLa cell in cervical cancer via SFMBT1 FANG Yanhui¹, MA Caijuan², ZHANG Chunli¹, ZHAI Jiawei¹, ZHU Qiaoying¹, LIU Yin¹, ZHAO Xiwa¹ (1. Department of Gynecology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Jinzhou Tongji Hospital, Shijiazhuang 052260, Hebei Province, China) Correspondence to: ZHAO Xiwa E-mail: yffh01@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** MicroRNA (miRNA) has been proved to be related to the pathogenesis of cervical cancer. The study aimed to analyze the mutual relation between miR-496 and SFMBT1 and the mechanism of miR-496 in cervical cancer. **Methods:** Target gene of miR-496 was predicted and confirmed. The effect of miR-496 mimics on SFMBT1 expression was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) and Western blot. Changes of SFMBT1 expression in cervical cancer tissues were analyzed using immunofluorescence and Western blot. Cell counting kit-8 (CCK-8) and transwell assays were used to detect the effects of both miR-496 and SFMBT1 on HeLa cell proliferation, migration and invasion, respectively. The impact of miR-496 on tumor growth was also explored in nude mice model. **Results:** Compared with para-cancerous tissues, mRNA (1.69 ± 0.23 vs 1.00 ± 0.12) and protein (1.73 ± 0.28 vs 1.00 ± 0.15) of SFMBT1 were highly expressed in tissues of cervical cancer; miR-496 could inhibit mRNA (0.81 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.15) and protein (0.26 ± 0.02 vs 1.00 ± 0.14) expression of SFMBT1 via specifically binding to the 3'-UTR of SFMBT1. In cell experiments, HeLa cell proliferation (1.39 ± 0.10 vs 2.01 ± 0.09), migration (40.50 ± 3.17 vs 28.42 ± 1.21) and invasion (15.03 ± 1.67 vs 25.71 ± 2.56) abilities were suppressed in miR-496 mimics group compared with control group. Abilities of cell migration (33.21 ± 2.66 vs 19.28 ± 1.50) and invasion (30.11 ± 2.73 vs 15.03 ± 1.67) were enhanced in miR-

基金项目: 河北省2021年度医学科学研究重点课题 (20210082)。
通信作者: 赵喜娃 E-mail: yffh01@163.com

496+SFMBT1 group compared with miR-496 mimics group. In nude mice xenograft model of cervical cancer, tumor volume and weight were obviously reduced in miR-496 group compared with control group. The degree of lesion and SFMBT1 expression and Ki-67 proliferative index were obviously decreased in miR-496 group ($P < 0.01$). **Conclusion:** MiR-496 inhibits biological behaviors of cervical cancer cells and transplanted tumor growth of nude mice via targeted regulation of SFMBT1.

[Key words] SFMBT1; miR-496; Cervical cancer; HeLa

子宫颈癌^[1-2]是女性常见的肿瘤之一, 高危型人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染是其主要致病因素^[3], 尽管有强大的致癌潜力, 但研究发现HPV感染本身并不足以引起肿瘤恶性变化^[4]。随着研究的深入, 已证实包括miRNA在内的其他因子也与子宫颈癌发生、发展密切相关^[5], 因此探究子宫颈癌的具体分子机制至关重要。

微小RNA (microRNA, miRNA) 是一类内源的非编码RNA。miRNA的失调与多种人类癌症有关, 在子宫颈癌中, 多种miRNA处于失调状态, 并参与调控子宫颈癌发病机制。Wang等^[6]研究发现, miR-449a在子宫颈癌组织和细胞中表达降低并与淋巴结转移、分化、预后不良密切相关。一项研究^[7]发现, miR-10b在子宫颈癌组织中表达降低, 进一步研究发现, 随着子宫颈癌进展其表达下降明显, 同时miR-10b低水平与具有侵袭性的肿瘤表型显著相关。目前, 越来越多的证据表明miRNAs表达异常与子宫颈癌病理进程相关。MiR-496已被发现在诸多人类癌症中起促/抑癌基因的作用, 进而参与癌症发展过程^[8-9], 但在子宫颈癌中的作用机制鲜见报道。本研究旨在观察体外转染miR-496对子宫颈癌细胞的影响, 并通过分析其与SFMBT1的 (通过TargetScan预测为miR-496潜在靶基因) 相互关系, 揭示miR-496在子宫颈癌中的作用及其机制。

1 资料和方法

1.1 研究样本采集

子宫颈癌的癌组织标本和癌旁组织标本来自河北医科大学第四医院接受手术的81例子宫颈癌患者。本研究所涉及标本患者均签署知情同意书, 并获得本院伦理委员会批准。

1.2 细胞培养和转染

HeLa细胞使用含10%胎牛血清, 100 U/mL青

霉素和100 g/mL链霉素的RPMI-1640培养基, 培养箱中CO₂体积分数为5%, 温度为37 ℃。转染前24 h将细胞接种于6孔板, 将子宫颈癌细胞系分为对照组、SFMBT1处理组、miR-496 mimics处理组和miR-496+SFMBT1处理组, 随后按照转染试剂说明书对细胞进行转染。

1.3 双荧光素酶报告基因实验

通过miRNA数据库发现miR-496在SFMBT1的3'-UTR上的潜在结合位点, 构建了野生型SFMBT13'-UTR (SFMBT1-wt) 质粒和突变型SFMBT13'-UTR (SFMBT1-mut) 质粒, 随后, 将SFMBT1-wt或者SFMBT1-mut和miR-496 mimic或NC模拟物共转染HeLa细胞48 h, 随后测量细胞中的荧光素酶活性。

1.4 实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)

使用TRIzol从细胞系或组织中提取总RNA, miR-496的表达水平以U6为内参, GAPDH为SFMBT1表达内参, 按照RTFQ-PCR试剂盒说明书进行PCR, 每个样本重复3次。

1.5 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测

提取子宫颈癌或癌旁组织、细胞蛋白, 测定蛋白浓度, 与12%SDS-PAGE分离蛋白后进行转膜, 用5%脱脂奶粉37 ℃封闭。加入SFMBT1一抗, 温育。洗膜后加入二抗。ECL液暗室发光显影, 定影。

1.6 H-E染色

将石蜡切片放入染缸内, 进行脱蜡。先用苏木精染液浸泡10 min, 洗去浮色; 用伊红染液浸泡2 min, 然后用蒸馏水速洗30 s。用70%的乙醇浸泡30 s; 然后再用80%乙醇、95%乙醇 (I) 及95%乙醇 (II) 各浸泡1 min; 最后用无水乙醇 (I) 和无水乙醇 (II) 各浸泡2 min。切片放入二甲苯 (I) 与二甲苯 (II) 中各浸泡3 min。将

透明后的切片从染色缸中取出, 切片一面朝上, 平放在铺有吸水纸的桌面上, 用吸水纸吸尽切片周围的透明液, 然后用小玻璃棒蘸取一滴中性快干胶滴于材料上, 用镊子取一片盖玻片, 让盖玻片一侧接触快干胶后再慢慢平放在快干胶上, 完成封固。将封好的切片平放于温箱中, 待干燥后, 即可在显微镜下观察。

1.7 免疫荧光实验

将组织切片脱蜡入水, 微波加热法修复抗原, 温度94 ℃左右, 10~15 min, 自然冷却至室温。加入5%的正常羊血清封闭, 37 ℃温育60 min。弃去血清, 滴加1:500比例稀释的SFMBT1抗体, 4 ℃过夜。弃一抗, PBS冲洗3次, 滴加荧光素标记的二抗, 37 ℃避光温育60 min。弃二抗, PBS冲洗3次, 防淬灭封片剂封片, 4 ℃避光保存。荧光显微镜观察拍照。

1.8 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 实验

96孔板每孔铺HeLa细胞, 每孔200 μL细胞悬液。细胞在转染72 h后, 按照CCK-8试剂盒操作说明书于每孔加入10 μL CCK-8溶液, 于37 ℃培养箱中温育1 h, 450 nm波长下进行吸光度 (*D*) 检测。

1.9 Transwell实验

转染后, 收集每组细胞, Matrigel基质胶于4 ℃条件下过夜, 次日Matrigel基质胶对transwell小室进行预包被, 将细胞密度调为 1×10^6 个/mL, 然后将200 μL细胞悬液接种于上室, 在下室加入600 μL含10%胎牛血清的培养基, 随后恒温培养箱培养24 h。取出小室后, 将小室置于95%乙醇中固定5 min; 在0.5%结晶紫染色液中染色10 min后, 用PBS漂洗去除未结合细胞的染色液。用棉签轻拭去小室滤膜上层的细胞, 在显微镜下观察滤膜下层细胞。

1.10 构建宫颈癌裸小鼠移植瘤模型

本研究中动物实验经河北医科大学第四医院动物实验委员会批准, 选取BALB/c裸小鼠12只, 6~8周, 体重19~23 g。取对数生长期细胞消化后, 1 200 r/min离心3 min, 定量的PBS缓冲液及培养基将细胞吹打浓度至 5×10^6 个/mL, 接种

前, 细胞置于冰上保存。所有裸小鼠随机分为对照组 (6只) 和miR-496组 (6只)。将以PBS缓冲液混悬的细胞和以完全培养基混悬的细胞分别接种在裸小鼠的左后肢腋下及右后肢腋下, 以每个接种部位0.2 mL皮下注射。每3 d用游标卡尺测量肿瘤的长径 (*b*)、短径 (*a*), 计算肿瘤体积, 绘制肿瘤生长曲线, 肿瘤体积计算公式: $V = a^2 \times b \times 0.5$ 。21 d后, 颈椎脱臼处死小鼠, 剪开肿瘤生长处的皮肤, 取出肿瘤并称重。

1.11 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据间的比较采用*t*检验, 3组及以上的比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫颈癌组织中SFMBT1的表达

免疫荧光结果显示SFMBT1蛋白在子宫颈癌组织中的表达明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图1A)。采用RTFQ-PCR、Western blot检测SFMBT1在子宫颈癌组织和癌旁组织中的表达水平, 结果显示, 相比癌旁组织, 子宫颈癌组织中SFMBT1的mRNA表达水平 (1.69 ± 0.23 vs 1.00 ± 0.12) 以及蛋白水平 (1.73 ± 0.28 vs 1.00 ± 0.15) 均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图1)。

2.2 TargetScan筛选miR-496的靶基因及调控

采用TargetScan筛选miR-496的潜在靶基因, 结果显示, SFMBT1的3'-UTR上具有潜在的结合位点与miR-496形成互补结合 (图2A)。通过双荧光素酶报告基因实验发现, pMIR-SFMBT1-wt+miR-NC组、pMIR-SFMBT1-wt+miR-496组HeLa细胞荧光素酶活性分别为 17.68 ± 1.81 、 13.34 ± 1.51 , $P < 0.01$); pMIR-SFMBT1-mut+miR-NC组、pMIR-SFMBT1-mut+miR-496组HeLa细胞荧光素酶活性分别为 19.16 ± 2.04 、 17.78 ± 1.84 , 差异无统计学意义 ($P = 0.43$, 图2B); 提示miR-496 mimics可抑制pMIR-SFMBT1-wt荧光素酶活性, 而对pMIR-SFMBT1-mut荧光素酶活性无影响。

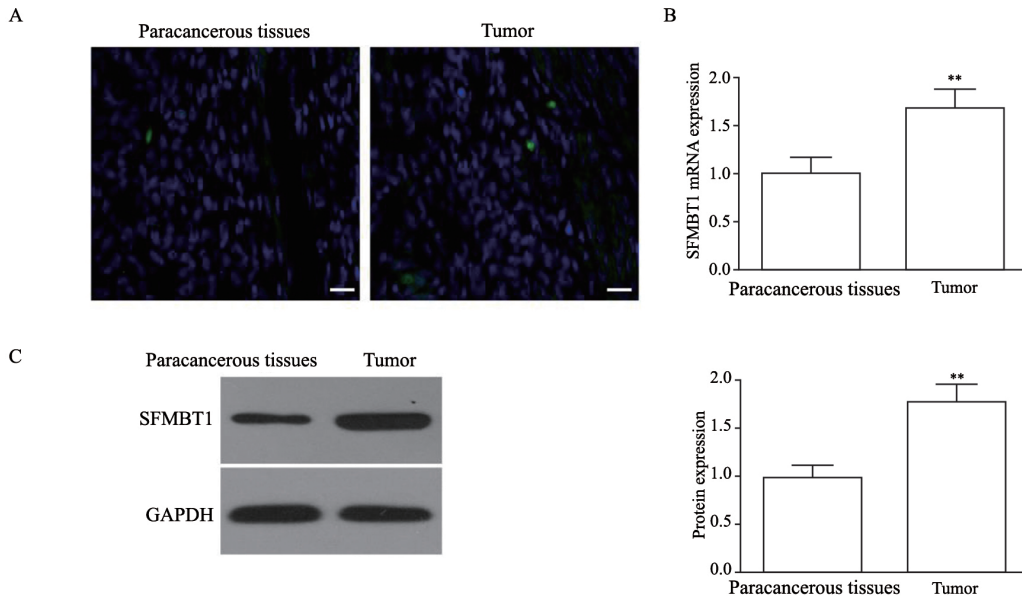


图1 子宫颈癌组织中SFMBT1的表达变化

Fig. 1 The expression of SFMBT1 in cervical cancer tissues

A: The protein expression of SFMBT1 was detected by immunofluorescence, scale bar=20 μm (×500); B: The mRNA expression of SFMBT1 in cervical cancer tissues was detected by RTFQ-PCR; C: The protein expression of SFMBT1 was detected by Western blot. **: $P < 0.01$, compared with paracancerous tissues

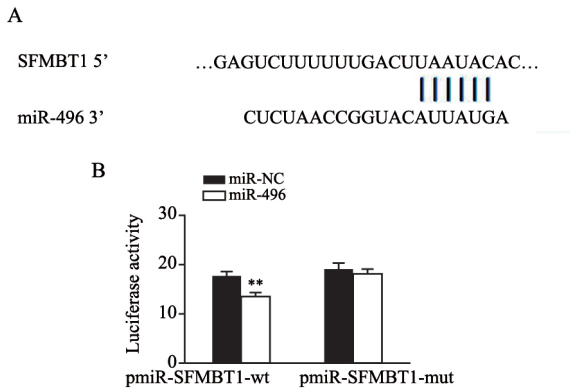


图2 SFMBT1是miR-496潜在靶基因

Fig. 2 SFMBT1 is a potential target gene of miR-496

A: TargetScan predicted that miR-496 had a potential binding site on the 3'-UTR of SFMBT1; B: The effects of miR-496 mimics on the luciferase activity of pIR-SFMBT1-wt plasmid and pIR-SFMBT1-mut plasmid were detected by dual luciferase reporter gene assay. **: $P < 0.01$, compared with miR-NC

将miR-496 mimics转染进HeLa细胞后, RTFQ-PCR结果显示HeLa细胞中miR-496的表达水平较对照组明显升高 (7.15 ± 0.78 vs 1.00 ± 0.14 , $P < 0.01$, 图3A), 提示 miR-496 mimics转染成功, 然后采用RTFQ-PCR和Western blot检测转染成功后SFMBT1表达的变化, 结果显示, 相比对照组, miR-496过表达的细胞中SFMBT1的mRNA

表达和蛋白水平均明显降低, 差异均有统计学意义 (0.81 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.15 , 0.26 ± 0.02 vs 1.00 ± 0.14 , $P < 0.01$, 图3B、C)。

2.3 miR-496和SFMBT1对HeLa细胞生物行为的调控

用CCK-8增殖实验检测各组细胞的增殖能力。结果显示, 相比对照组, SFMBT1处理组增殖能力提高 (2.78 ± 0.13 vs 2.01 ± 0.09) 而 miR-496处理组中D值明显降低 (1.39 ± 0.10 vs 2.01 ± 0.09), 进一步发现miR-496+SFMBT1处理组的D值明显高于miR-496 mimics处理组 (2.35 ± 0.19 vs 1.39 ± 0.10)。采用transwell实验检测各组细胞的迁移和侵袭能力, 结果显示, 相比对照组, miR-496 mimics处理组中迁移 (40.50 ± 3.17 vs 28.42 ± 1.21) 和侵袭 (15.03 ± 1.67 vs 25.71 ± 2.56) 细胞计数均明显降低, 而SFMBT1处理组相对升高 (39.64 ± 1.78 vs 28.42 ± 1.21 和 37.45 ± 2.89 vs 25.71 ± 2.56), 进一步发现miR-496+SFMBT1处理组迁移 (33.21 ± 2.66 vs 19.28 ± 1.50) 和侵袭 (30.11 ± 2.73 vs 15.03 ± 1.67) 细胞计数较miR-496处理组明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, 图4)。

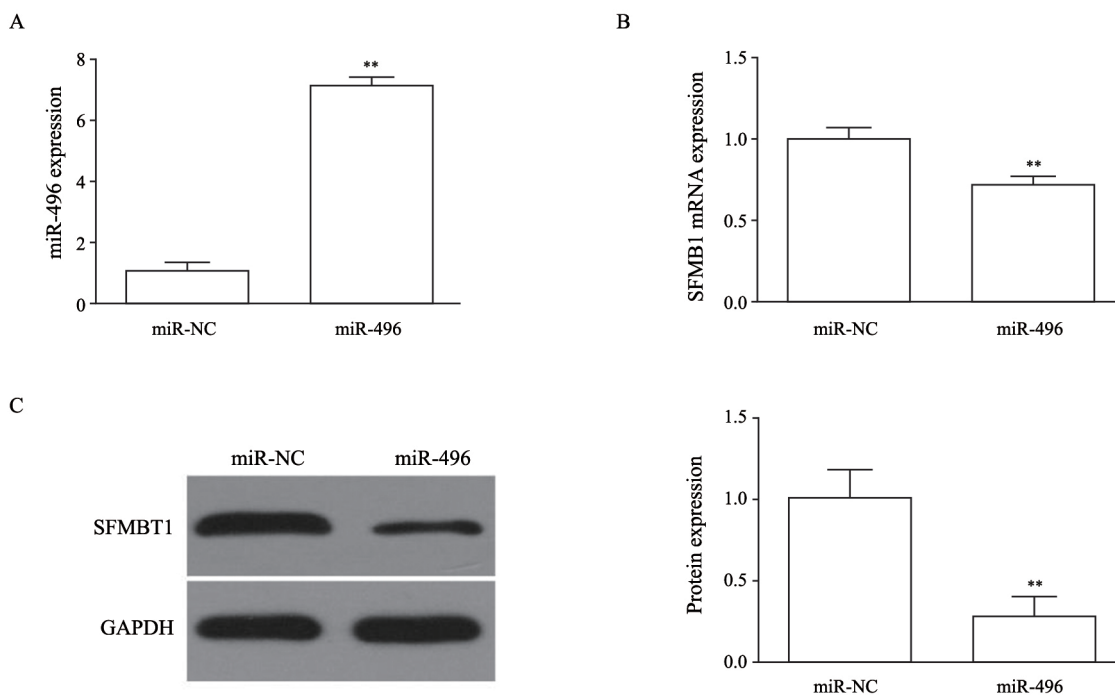


图3 miR-496负调控SFMBT1表达

Fig. 3 miR-496 negatively regulated the expression of SFMBT1

A: miR-496 was successfully transfected; B: The mRNA expression of SFMBT1 was detected by RTFQ-PCR; C: The protein expression of SFMBT1 was detected by Western blot. **: $P < 0.01$, compared with miR-NC

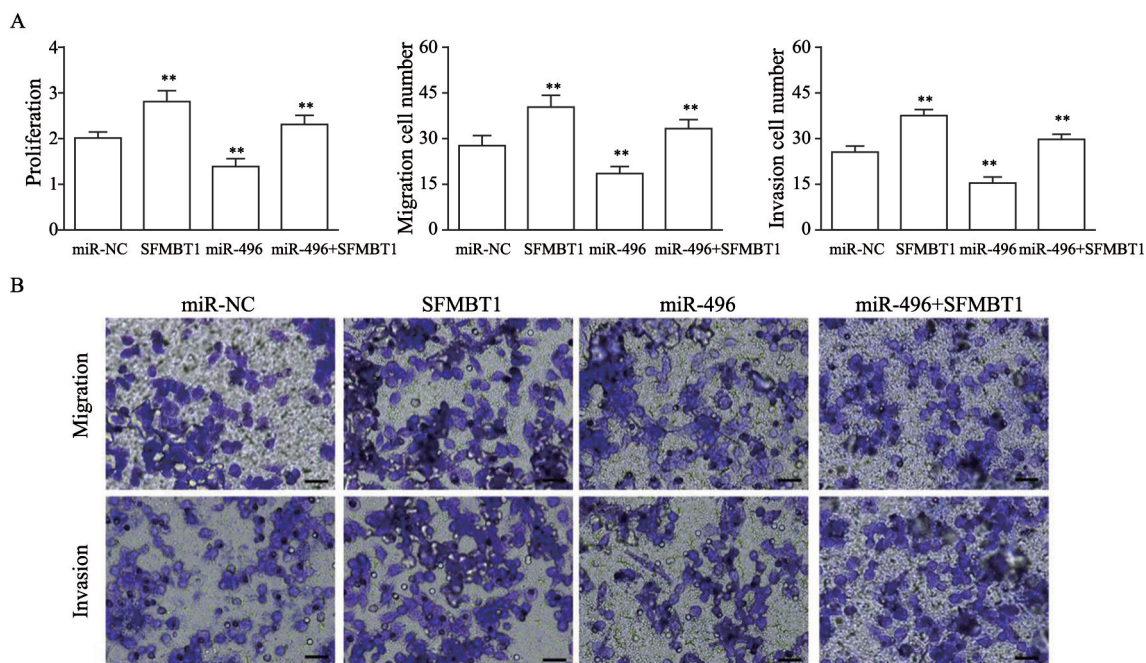


图4 miR-496和SFMBT1对HeLa细胞生物学行为的调控

Fig. 4 Regulation of biological behavior of HeLa cells by miR-496 and SFMBT1

A: The proliferative ability of each group was detected by CCK-8 assay; B: The abilities of cell migration and invasion in each group were detected by transwell assay. Scale bar=25 μm ($\times 400$); **: $P < 0.01$, compared with miR-NC

2.4 miR-496在子宫颈癌裸小鼠移植瘤模型中的作用

选取BALB/c裸小鼠12只, 随机分为对照组(6只)和miR-496组(6只), HeLa细胞分别转染miR-NC或miR-496 mimics并皮下注射到裸小鼠的右后肢腋部, 每只裸小鼠接种细胞数为 2×10^6 个, 构建子宫颈癌裸小鼠移植瘤模型。21 d后显示, miR-496组裸小鼠中不同时间点的移植瘤体积明显低于对照组(图5A), 同时miR-496组肿瘤重量明显降低(0.44 ± 0.08 vs 0.25 ± 0.04 , $P < 0.01$, 图5B)。采用H-E染色和免疫荧光检测各组裸小鼠肿瘤组织中病变程度、SFMBT1表达和Ki-67增殖指数, 结果显示, miR-496组裸小鼠中病变程度、SFMBT1表达和Ki-67增殖指数均明显低于对照组(图5C), 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。表明miR-496在子宫颈癌裸小鼠移植瘤模型中能抑制子宫颈癌病变及细胞增殖。

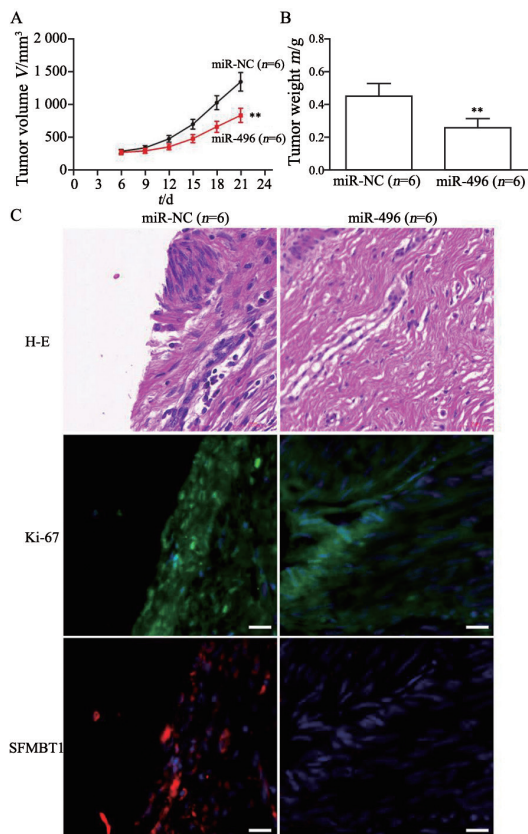


图5 miR-496在子宫颈癌裸小鼠移植瘤模型中的作用

Fig. 5 The role of miR-496 in cervical cancer xenograft model of nude mice

A: Tumor volume; B: Tumor weight; C: The expression of miR-496 in tumor tissues of nude mice was detected by H-E staining and immunofluorescence. Scale bar=50 μ m ($\times 200$); **: $P < 0.01$, compared with miR-NC

3 讨论

SFMBT1是一种转录抑制因子, 研究^[10-11]发现, 其与癌细胞上皮-间质转化及细胞增殖侵袭等相关。Liu等^[12]的研究团队发现, SFMBT1敲除可抑制透明细胞性肾细胞癌的增殖, 抑制原位肿瘤的生长; 在子宫颈癌中, SFMBT1的过表达诱导子宫颈癌细胞上皮-间质转化, 增强子宫颈癌细胞的迁移和侵袭能力^[13]; 与以往研究结果类似, 本研究通过免疫荧光等实验发现SFMBT1在子宫颈癌组织中的表达相比对照组明显升高, SFMBT1可能作为癌基因参与子宫颈癌的发生、发展。本研究通过生信分析, 证实SFMBT1可能是miR-496潜在靶基因, 并验证了这一结论, 发现SFMBT1可能受miR-496调控影响。为了进一步验证两者对子宫颈癌发生、发展的影响, 本研究从细胞和动物水平观察了miR-496及其靶基因SFMBT1对子宫颈癌细胞和体内肿瘤生长的影响。

miR-496已被证实与多种癌症发病机制相关。在非小细胞肺癌中, miR-496通过靶向脑源性神经营养因子介导的PI3K/Akt信号通路抑制肿瘤发生^[14]; 在结肠癌中, miR-496/RASSF轴参与Wnt通路介导的肿瘤转移^[9], 但miR-496在子宫颈癌中的作用尚不清楚。本研究发现, miR-496过表达的裸小鼠中移植瘤体积和重量明显低于对照组, 表明miR-496可抑制裸小鼠瘤体的生长, 提示miR-496可能具有抑制子宫颈癌的功能。

miRNA主要通过调控靶基因进而发挥生物学功能^[15], 因此, 探究miRNA功能的关键环节是确定其靶基因。在本研究中利用TargetScan发现miR-496在SFMBT1的3'-UTR上具有潜在的结合位点, 表明SFMBT1是其潜在靶基因。为了进一步验证这一预测, 双荧光素酶报告基因实验的结果证实miR-496 mimics能抑制SFMBT1野生型3'-UTR报告基因质粒的荧光素酶活性, 但对其突变型报告基因质粒的荧光素酶活性无明显影响。同时, 在HeLa细胞中过表达miR-496能下调SFMBT1的mRNA和蛋白的表达, 表明miR-496

的确能与SFMBT1的3'-UTR特异性结合并抑制其表达。

我们进一步通过体外实验分析miR-496与SFMBT1对子宫颈癌细胞生物学行为的影响。实验结果显示, 转染miR-496 mimics能抑制HeLa细胞增殖、迁移和侵袭能力, 但在细胞中同时高表达SFMBT1则能逆转miR-496的这种抑制效果。表明miR-496是通过靶向调控SFMBT1从而抑制子宫颈癌细胞的生物学行为。在子宫颈癌裸小鼠移植瘤模型中, miR-496过表达也能下调SFMBT1的表达水平, 并抑制细胞的增殖及肿瘤生长, 进一步验证了miR-496在子宫颈癌中的抗肿瘤功能。

综上所述, 本研究实验结果表明miR-496的低表达与子宫颈癌密切相关, miR-496可抑制子宫颈癌HeLa细胞的恶性生物学行为, 并且能通过靶向SFMBT1抑制子宫颈癌发生、发展, 抑制子宫颈癌裸小鼠移植瘤的生长。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG S, BATUR P. Human papillomavirus in 2019: an update on cervical cancer prevention and screening guidelines [J]. *Cleavel Clin J Med*, 2019, 86(3): 173-178.
- [2] LEATH C A 3rd, MONK B J. Twenty-first century cervical cancer management: a historical perspective of the gynecologic oncology group/NRG oncology over the past twenty years [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(3): 391-397.
- [3] PORRAS C, TSANG S H, HERRERO R, et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1643-1652.
- [4] ZAMULAEVA I A, SELIVANOVA E I, KISELEVA V I, et al. Correlation of radiation response of cervical cancer stem cells with their initial number before treatment and molecular genetic features of papillomavirus infection [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 170(2): 241-245.
- [5] ZHOU C, TAN D M, CHEN L, et al. Effect of miR-212 targeting TCF7L2 on the proliferation and metastasis of cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(2): 219-226.
- [6] WANG L Y, ZHAO Y, XIONG W D, et al. MicroRNA-449a is downregulated in cervical cancer and inhibits proliferation, migration, and invasion [J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(11): 564-571.
- [7] ZOU D L, ZHOU Q, WANG D, et al. The downregulation of MicroRNA-10b and its role in cervical cancer [J]. *Oncol Res*, 2016, 24(2): 99-108.
- [8] HU J, LIU T, ZHANG Z, et al. Oxidized low-density lipoprotein promotes vascular endothelial cell dysfunction by stimulating miR-496 expression and inhibiting the Hippo pathway effector YAP [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(5): 528-538.
- [9] WANG H, YAN B B, ZHANG P, et al. MiR-496 promotes migration and epithelial-mesenchymal transition by targeting RASSF6 in colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1469-1479.
- [10] TANG M, SHEN H X, JIN Y, et al. The malignant brain tumor (MBT) domain protein SFMBT1 is an integral histone reader subunit of the LSD1 demethylase complex for chromatin association and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(38): 27680-27691.
- [11] LIN S B, SHEN H X, LI J L, et al. Proteomic and functional analyses reveal the role of chromatin reader SFMBT1 in regulating epigenetic silencing and the myogenic gene program [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(9): 6238-6247.
- [12] LIU X J, SIMON J M, XIE H B, et al. Genome-wide screening identifies SFMBT1 as an oncogenic driver in cancer with VHL loss [J]. *Mol Cell*, 2020, 77(6): 1294-1306.e5.
- [13] JIANG Z J, SONG Q C, ZENG R, et al. MicroRNA-218 inhibits EMT, migration and invasion by targeting SFMBT1 and DCUN1D1 in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45622-45636.
- [14] MA R, ZHU P, LIU S, et al. miR-496 suppress tumorigenesis via targeting BDNF-mediated PI3K/Akt signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2): 273-277.
- [15] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3855-3864.

(收稿日期: 2021-03-01 修回日期: 2021-05-14)