

# 长链非编码 RNA-C00473 在子宫内膜癌中的表达及其通过 miR-15b/cyclin D1 对 Ishikawa 细胞增殖的影响\*

张义灵<sup>1</sup> 贺新<sup>1</sup> 杨茜<sup>2</sup> 马媛<sup>3</sup> 张小燕<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军空军军医大学唐都医院肿瘤科, 陕西 西安 710038; 2. 大同市第五人民医院肿瘤科, 山西 大同 037009; 3. 中国人民解放军空军军医大学唐都医院妇产科, 陕西 西安 710038)

**【摘要】** 目的 观察长链非编码 RNA(lncRNA)C00473 在子宫内膜癌组织中的表达, 及其通过调控微小 RNA 15b (miR-15b) 对子宫内膜癌细胞(Ishikawa)增殖能力的影响。方法 qRT-PCR 检测 20 例子宫内膜癌组织(研究组)与 20 例正常子宫内膜组织(正常组)中 lncRNA-C00473 的表达情况。在 Ishikawa 细胞中转染过表达质粒(pcDNA3.1-C00473)、siRNA-C00473 以及空质粒(pcDNA3.1), 分别为过表达组、抑制组及对照组(NC 组)。CCK8 法检测各组 Ishikawa 细胞增殖情况。qRT-PCR、western-blot 检测各组中 lncRNA-C00473、miR-15b 及其靶基因细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达情况。结果 与正常组相比, 研究组 lncRNA-C00473 的表达增高( $P < 0.05$ )。qRT-PCR 显示 Ishikawa 细胞中 lncRNA-C00473 过表达与抑制效果显著( $P < 0.05$ ); 与 NC 组相比, 过表达组细胞增殖能力升高, 抑制组细胞增殖力降低, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 过表达组 miR-15b 水平低于抑制组, cyclin D1 在 mRNA 和蛋白水平均高于抑制组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 lncRNA-C00473 与子宫内膜癌相关, 其可能通过 miR-15b/cyclin D1 途径影响子宫内膜癌细胞增殖能力。

**【关键词】** 长链非编码 RNA; 微小 RNA; 子宫内膜癌; Ishikawa 细胞; 细胞增殖

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.12.004

## Expression of lncRNA-C00473 in endometrial carcinoma and its effect on Ishikawa cell proliferation through miR-15b / cyclin D1

ZANG Yiling<sup>1</sup>, HE Xin<sup>1</sup>, YANG Qian<sup>2</sup>, MA Yuan<sup>3</sup>, ZHANG Xiaoyan<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xian 710038, China; 2. Department of Oncology, The Fifth People's Hospital of Datong, Datong 037009, Shanxi, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xian 710038, China)

**【Abstract】** **Objective** To observe the expression of long non-coding RNA (lncRNA) C00473 in endometrial carcinoma tissues and its effect on the proliferation ability of endometrial carcinoma cells (Ishikawa cells) by regulating microRNA 15b (miR-15b). **Methods** qRT-PCR was used to detect the expression of lncRNA-C00473 in 20 cases of endometrial carcinoma tissues (research group) and 20 cases of normal endometrial tissues (normal group). The overexpression plasmid (pcDNA3.1-C00473), siRNA-C00473, and empty plasmid (pcDNA3.1) were transfected into Ishikawa cells and divided into overexpression group, suppression group, and control group (NC group). CCK8 method was used to detect the proliferation of Ishikawa cells in each group. qRT-PCR and western-blot were used to detect the expression of lncRNA-C00473, miR-15b and its target gene cyclin D1 (cyclin D1) in each group. **Results** Compared with the normal group, the expression of lncRNA-C00473 in the study group increased ( $P < 0.05$ ). qRT-PCR showed that lncRNA-C00473 overexpression and inhibitory effect were significant in Ishikawa cells ( $P < 0.05$ ). The cell proliferation ability of the expression group was increased, and the cell proliferation of the inhibition group was decreased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of miR-15b in the overexpression group was lower than that in the inhibition group, and the levels of cyclin D1 in the overexpression group were higher than those in the mRNA and protein levels. In the inhibition group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** lncRNA-

C00473 is associated with endometrial carcinoma, which may affect the proliferation ability of endometrial carcinoma cells through miR-15b/cyclin D1 pathway.

**【Key words】** Long non-coding RNA; MicroRNA; Endometrial carcinoma; Ishikawa cells; Cell proliferation

子宫内膜癌(Endometrial Carcinoma, EC)为最常见的妇科恶性肿瘤之一,近年来呈现发病率高、低龄化等趋势<sup>[1]</sup>。其确切发病机制不清,可能与雌激素依赖<sup>[2]</sup>,肿瘤相关基因突变、失活、过表达,以及遗传因素等相关<sup>[3]</sup>。近有研究表明,非编码 RNA(Non-coding RNAs, ncRNA),包括 lncRNA、miRNA 等,以多种方式参与了子宫内膜癌的发生、发病过程<sup>[4-5]</sup>,其中 lncRNA 具有潜在的疾病标志物潜能<sup>[6]</sup>。lncRNA 长度超过 200 nt 且不能编码蛋白质,参与肿瘤细胞增殖、凋亡,血管生成和癌症转移等过程,还能以多种方式调控同为 ncRNA 属性的 miRNA,间接影响 miRNA 的靶基因发挥相关生理功能<sup>[7-9]</sup>。lncRNA-C00473 参与了肺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤发病过程<sup>[10-11]</sup>;其在大肠癌细胞中通过对 miR-15b 发挥竞争性内源 RNA (Competing Endogenous RNA, ceRNA)作用,影响肠癌细胞增殖<sup>[12]</sup>;而 miR-15b 与子宫内膜癌发病相关<sup>[13]</sup>,其与 cyclin D1 间具有靶向调控关系,能够抑制神经胶质瘤增殖并诱导其凋亡<sup>[14]</sup>。因此,本实验通过检测 lncRNA-C00473 在正常子宫内膜与子宫内膜癌组织中的表达情况,明确其与子宫内膜癌的相关性;在已知 lncRNA-C00473 与 miR-15b 具有靶向关系的基础上,进一步明确两者间调控方式以及它们对子宫内膜癌细胞相关功能的影响情况;为子宫内膜癌的临床诊治提供一定理论帮助。

## 1 材料与方法

1.1 临床标本收集 选取 2018 年 7 月~2019 年 5 月于中国人民解放军空军军医大学唐都医院住院接受子宫内膜癌手术治疗及子宫肌瘤行全子宫切除术的患者为研究对象,其中子宫内膜癌手术治疗患者的癌组织为研究组( $n=20$ ),子宫肌瘤行全子宫切除术患者的正常子宫内膜组织为对照组( $n=20$ )。两组患者平均(48.6±12.7)岁。依据 FIGO(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2009 病理分期标准(该组患者术前未接受任何治疗),研究组离体标本术后经病理证实为内膜样癌(临床分期≤Ⅱ期);对照组离体标本取子宫内膜组织,术后经病理证实为内膜组织(该组患者术前宫颈液基细胞学及 HPV 检测正常)。标本组织用无菌生理盐水洗涤,立即于液氮中快速冷冻,然后在-80℃下储存用于进一步分析。所有实验均经医院伦理委员会批准,纳入患者签署知情同意书。

1.2 细胞株及主要试剂 子宫内膜癌 Ishikawa 细胞由中国人民解放军空军军医大学唐都医院妇产科实验室惠赠。RPMI-1640 培养基、胎牛血清(Fetal Bovine Serum, FBS)购自美国 Thermo 公司;空质粒(pcDNA3.1)和 C00473 过表达质粒(pcDNA3.1-C00473)购自中国上海吉玛公司;siRNA(C00473 抑制序列)、PCR 引物购自中国广州瑞博公司;TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司;反转录试剂盒、实时定量 PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;Lipofectamine TM2000 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;CCK-8 测定试剂盒购自中国碧云天公司;SDS 裂解液及蛋白定量试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;鼠抗人 cyclin D1 单克隆抗体、鼠抗人 GAPDH 单克隆抗体、相应的生物素化二抗购自英国 Abcam 公司。

1.3 细胞培养与转染 将 Ishikawa 细胞复苏后,接种培养在含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中。将细胞保持在 37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养。取对数生长期 Ishikawa 细胞进行转染实验。按照 Lipofectamine2000 试剂盒说明书步骤,进行空质粒(pcDNA3.1)、C00473 过表达质粒(pcDNA3.1-C00473)、siRNA(C00473 抑制序列)的转染;该部分实验与后续所有实验均共分 3 组:过表达组、抑制组及对照组(NC 组)。每组设置 5 孔重复。转染后 6 h 第一次细胞换液,培养 24 h 进行后续实验。

1.4 实时定量聚合酶链反应(Quantitative Real-time PCR, qRT-PCR) 按照 TRIzol 试剂盒说明步骤提取冻存研究组及对照组标本组织及各转染组细胞总 RNA,并检测 RNA 质量。根据 PrimerBank 公布的基因序列设计合成 lncRNA-C00473、miR-15b、cyclin D1 及内参 U6、β-actin 的引物序列,具体序列见表 1。

表 1 目的基因引物序列及 PCR 反应条件

Table 1 Primer sequence of target gene and PCR reaction conditions

目的基因	引物序列(5'-3')	退火温 度(℃)	循环 数(个)
Lnc-C00473	上游: GGCAGCCTCAGGTTACAAAT	55	40
	下游: AGGAGCAGGTAGGGAAATGA		
U6	上游: CTCGCTTCGGCAGCACA	55	40
	下游: AACGCTTCACGAATTTGCGT		
MiR-15b	上游: ATGAACCTTCTCTGTCTTGG	55	40
	下游: TCACCGCCTCGGCTTGTCACA		
cyclin D1	上游: GATACCAGAAGGGAAAGC	55	40
	下游: ATGCCTAGAACCCCACTA		
βactin	上游: TGCAGCAAAAACAAGATGAGATT	55	40
	下游: TGGGGGACAAAAAGGGGAAGG		

使用 PrimeScript RT Master Mix 反转录合成 lncRNA-C00473、cyclin D1 cDNA。使用 PrimeScript II 1st Strand cDNA Synthesis Kit 反转录合成 MiR-15b cDNA。分别以 U6、β-actin 为内参,按照 SYBR Premix ExTaq 试剂盒说明行实时定量 PCR 反应。采用基于比较 Ct 法计算目的基因的相对表达水平。每次设定 3 个复孔,各重复 3 次。

1.5 CCK8 法检测细胞增殖 按照 CCK-8 测定试剂盒说明步骤,检测各组 Ishikawa 细胞转染后增殖能力。取过表达组、抑制组、NC 组对数生长期细胞,调整细胞密度至  $4 \times 10^5$  个,接种于 96 孔细胞培养板中,记录分组培养 0、24、48、72 h CCK-8 溶液孵育后酶标仪测量数值(490 nm 处 OD 值),进行后续统计学分析。实验重复 3 次。

1.6 蛋白印迹(Western Blot, WB) 通过使用 SDS 裂解液提取各组细胞总蛋白,BCA 测定试剂盒测量蛋白质浓度。通过 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶上电泳分离等量的蛋白质,然后转移到聚偏二氟乙烯膜(Polyvinylidene Fluoride, PVDF)上。将膜用 5% 脱脂乳在室温下封闭 1 h,然后在 4 °C 下与鼠抗人 cyclin D1(1:1000)、鼠抗人 GAPDH(1:1500)单克隆抗体孵育过夜。将膜与 HRP 标记的二抗(1:2000)在室温下孵育 1 h。使用化学发光检测系统(Thermo Fisher Scientific)检测 Western 印迹条带。目的蛋白的表达量以 cyclin D1/内参 GAPDH 比值表示。实验重复 3 次。

1.7 统计学分析 数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 T 检验,3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 lncRNA-C00473 在子宫内膜癌组织中的表达情况 qRT-PCR 检测结果显示,与对照组相比,研究组 lncRNA-C00473 表达水平增高,差异有统计学意义( $F = 12.99, P < 0.05$ ),见表 2。这提示 lncRNA-C00473 在子宫内膜癌组织中呈病理性高表达。

表 2 lncRNA-C00473 在子宫内膜癌组织中的表达情况( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Expression of lncRNA-C00473 in endometrial cancer tissue

组别	n	lncRNA-C00473
研究组	20	0.99 ± 0.20 <sup>①</sup>
对照组	20	0.59 ± 0.08
t		8.37
P		<0.01

注:与对照组相比,①P < 0.05

2.2 lncRNA-C00473 在各组 Ishikawa 细胞中的表达情况 qRT-PCR 检测结果显示,与 NC 组相比, lncRNA-C00473 在过表达组 Ishikawa 细胞中表达水平显著增高,在抑制组中表达水平显著降低(均 P < 0.05),见表 3。

2.3 lncRNA-C00473 影响 miR-15b/cyclin D1 的表达 qRT-PCR 检测结果显示,与 NC 组和抑制组相比,过表达组细胞转染 pcDNA3.1-C00473 后,miR-15b 表达水平降低(P < 0.05),见表 3; Western blot 结果显示,与抑制组相比,过表达组 Ishikawa 细胞中 cyclin D1 在 mRNA 和蛋白水平均升高(均 P < 0.05),见表 3、图 1。

2.4 lncRNA-C00473 对 Ishikawa 细胞增殖能力的影响 CCK8 法检测结果显示,分组培养 24、48、72 h,与 NC 组相比,过表达组 Ishikawa 细胞增殖能力升高,抑制组细胞增殖力降低(P < 0.05),见表 4、图 2。

表 3 各组细胞转染后 C00473、miR-15b、cyclin D1 mRNA、蛋白表达量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of C00473, miR-15b, and cyclin D1 mRNA and protein expression in each group of cells after transfection

组别	n	lncRNA-C00473	miR-15b	cyclin D1 mRNA	cyclin D1 蛋白
过表达组	3	1.18 ± 0.119 <sup>①②</sup>	0.66 ± 0.12 <sup>②</sup>	1.30 ± 0.20 <sup>②</sup>	0.98 ± 0.11 <sup>②</sup>
NC 组	3	0.96 ± 0.14	0.93 ± 0.14	1.05 ± 0.23	0.55 ± 0.94
抑制组	3	0.55 ± 0.13 <sup>①</sup>	1.21 ± 0.16 <sup>①</sup>	0.72 ± 0.09 <sup>①</sup>	0.38 ± 0.09 <sup>①</sup>
F		50.54	44.27	28.91	115.68
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NC 组相比,①P < 0.05;与抑制组相比,②P < 0.05

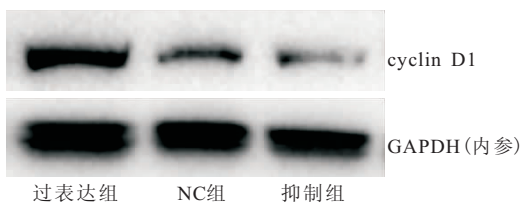


图 1 cyclin D1 在各组 Ishikawa 细胞中蛋白水平的表达情况

Figure 1 Cyclin D1 protein expression of Ishikawa cells in each group

表 4 各组 Ishikawa 细胞转染后不同时间的 OD 值( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 OD values of different groups of Ishikawa cells after transfection

组别	n	24 h	48 h	72 h
过表达组	3	0.49 ± 0.08 <sup>①</sup>	0.72 ± 0.10 <sup>①</sup>	0.96 ± 0.11 <sup>①</sup>
NC 组	3	0.29 ± 0.04	0.46 ± 0.07	0.72 ± 0.08
抑制组	3	0.19 ± 0.01 <sup>①</sup>	0.25 ± 0.06 <sup>①</sup>	0.50 ± 0.06 <sup>①</sup>
F		61.96	73.45	57.448
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NC 组相比,①P < 0.05

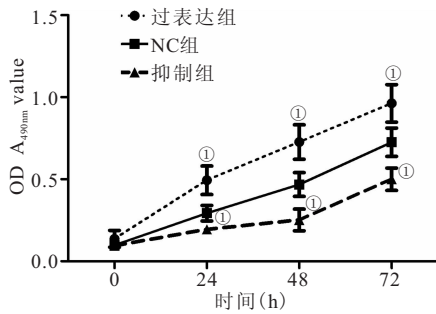


图 2 CCK8 法检测各组细胞增殖(OD 值)情况

Figure 2 CCK8 method to detect cell proliferation (OD value) of each group

注:与 NC 组相比,① $P < 0.05$

### 3 讨论

子宫内膜癌严重威胁女性健康,在生殖系统肿瘤中占比高达 30%<sup>[15]</sup>;其恶性程度高,肿瘤细胞增殖、侵袭力强,中、晚期患者的预后不佳<sup>[16]</sup>。因此,进一步探讨子宫内膜癌发病机制,寻找新的治疗靶点及方式尤为重要。而非编码 RNA 中的 lncRNA 已被验证参与了包括妇科恶性肿瘤<sup>[17]</sup>在内的多种癌症疾病发病过程,其具有血液中稳定表达的特性<sup>[18]</sup>,成为妇产科相关疾病早期诊断与治疗靶点的潜在可能<sup>[19]</sup>。

目前,已明确了不同期别的子宫内膜癌组织中差异表达的 miRNAs、lncRNAs 能在不同层面上单独或交互作用,互相影响,参与子宫内膜癌的发病过程<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,与正常子宫内膜组织相比,lncRNA-C00473 在子宫内膜癌组织中呈病理性高表达( $P < 0.05$ ),提示其与子宫内膜癌具有相关性。Shi 等<sup>[11]</sup>研究发现,lncRNA-C00473 在宫颈癌组织中亦呈增高表达,通过促进宫颈癌细胞增殖、抑制其凋亡,参与疾病过程。本研究进一步提示,lncRNA-C00473 在妇科恶性肿瘤疾病中可能发挥重要作用,但其参与疾病的相关具体机制仍需进一步探讨。

lncRNA 与 miRNA 为最重要且功能强大的两类非编码 RNA<sup>[22]</sup>,能通过影响基因、表观遗传学等参与多种生理过程,这两者还能通过竞争结合等方式,相互关联,互相影响,共同构成一个精细、复杂、值得探讨的调控网络。在大肠癌细胞中 lncRNA-C00473 与 miR-15b 之间的负向调控关系已得到验证<sup>[12]</sup>,C00473 能够通过对 miR-15b 发挥 ceRNA 作用,间接影响肠癌细胞功能。本研究中,在 Ishikawa 细胞中通过转染实验,发现 lncRNA-C00473 的过表达与抑制效果显著( $P < 0.05$ );并且过表达与抑制 lncRNA-C00473 后,各组中 miR-15b 表达情况同时显示出被负性调控的趋势( $P < 0.05$ ),这与胡晓云等<sup>[12]</sup>研究结果一致;但更换细胞平台后,lncRNA-C00473 与 miR-15b 间具

体的作用结合位点还需要进一步的研究进行充分验证。

miR-15b 与子宫内膜癌的相关性研究已较为深入,其在内膜癌组织中病理性低表达<sup>[13]</sup>,可能发挥抑癌作用。本研究在明确了 lncRNA-C00473 与子宫内膜癌相关及其在 Ishikawa 细胞中仍可能与 miR-15b 具有竞争性结合关系的基础上,通过细胞增殖能力检测(CCK8 法)发现:过表达 C00473 后 Ishikawa 细胞增殖能力降低;抑制其表达,则细胞增殖力增强(均  $P < 0.05$ )。进一步检测 miR-15b 靶基因 *cyclin D1* 表达,发现 C00473 表达增强后 *cyclin D1* 在 mRNA 及蛋白水平均升高( $P < 0.05$ )。

在神经胶质瘤细胞中,miR-15b 能够负性调控 *cyclin D1*,抑制细胞增殖<sup>[14]</sup>。与 miR-15b 在 3' UTR 端具有互补结合的种子序列的 *cyclin D1* 参与细胞周期 G1/S 期的调控,与细胞增殖功能密切相关<sup>[23]</sup>。在子痫前期疾病中,*cyclin D1* 对滋养细胞的迁移能力具有促进作用<sup>[24]</sup>;而在乳腺癌细胞中,LIN-C00473 则能够通过维持细胞中激活和抑制信号之间的平衡介导 *cyclin D1* 的表达<sup>[25]</sup>。因此,lncRNA、miRNA 与 *cyclin D1* 之间构成的调控网络在子宫内膜癌发病过程中可能发挥一定作用。

本研究结果提示,子宫内膜癌相关 C00473 过表达后,可能发挥了 ceRNA 样作用,内源性竞争性结合、吸附 miR-15b,抑制其表达;继而间接降低了 miR-15b 对靶基因的负性调控,*cyclin D1* 表达增高,致使 Ishikawa 细胞增殖力降低。但是 C00473 与 miR-15b 在 Ishikawa 细胞中竞争性结合的靶点,以及具体的结合部位、相关机制还存在诸多不明确,需后续相关实验进行验证,这也是进一步要完善和探讨的方向。

### 4 结论

本研究结果显示,lncRNA-C00473 在子宫内膜癌组织中表达水平升高,其可影响 miR-15b 及其靶基因 *cyclin D1* 在 Ishikawa 细胞中的表达情况;过表达 lncRNA-C00473 可抑制 Ishikawa 细胞增殖能力,而抑制 lncRNA-C00473 表达,Ishikawa 细胞增殖力增强。因此,lncRNA-C00473 与子宫内膜癌相关,其可能通过 miR-15b/*cyclin D1* 途径,影响子宫内膜癌细胞增殖;这有成为该疾病潜在分子诊治靶标的可能性,但仍需后续进一步的深入研究进行验证。

### 【参考文献】

- [1] 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,

2018, 68(6): 394-424.

[2] 包媛媛, 洛若愚. 子宫内膜癌早期筛查与诊断研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(1):76-80.

[3] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 880-885.

[4] 李慕白, 王婷婷, 陈靖馨, 等. 长链非编码 RNA 与子宫内膜癌关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1):19-24.

[5] 刘春艳, 谭小勇, 朱冬梅, 等. miR-181a 和 CA125 在 I 型和 II 型子宫内膜癌中的表达及其相关性研究[J]. 西部医学, 2019, 31(1):51-54.

[6] XIN W, YANHONG C, LILI D, *et al.* Evaluation of circulating placenta-related long noncoding RNAs as potential biomarkers for preeclampsia [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4309-4317.

[7] 唐平, 盛健峰, 党好. LncRNAs 在甲状腺癌中的生物学功能及其临床价值研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(12): 1135-1139.

[8] KOPP F. Molecular functions and biological roles of long non-coding RNAs in human physiology and disease [J]. *J Gene Med*, 2019, 21(8): e3104.

[9] 邓巧玲, 柳家翠, 喻明霞, 等. 结直肠癌中 LncRNA 介导的内源性竞争性 RNA 调控网络[J]. 西部医学, 2020, 32(2):166-170.

[10] CHEN Z, LI JL, LIN S, *et al.* cAMP/CREB-regulated LINC00473 marks LKB1-inactivated lung cancer and mediates tumor growth [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2267-2279.

[11] SHI C, YANG Y, YU J, *et al.* The long noncoding RNA LINC00473, a target of micro RNA 34a, promotes tumorigenesis by inhibiting ILF2 degradation in cervical cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 2157-2168.

[12] 胡晓云. LNC473 竞争性吸附 miR-574/miR-15b 靶向 IRES 上调 APAF1 抑制大肠癌发生发展的分子机制[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[13] 张英, 马瑞霞, 杜艳云, 等. MicroRNA-15b 在子宫内膜癌组织中的表达及其对子宫内膜癌细胞增殖的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(3):177-181.

[14] SUN G, SHI L, YAN S, *et al.* MiR-15b Targets Cyclin D1 to Regulate Proliferation and Apoptosis in Glioma Cells [J]. *Biomol Res Int*, 2014, 2014:687826.

[15] SIMONY A, HANSEN E J, CHRISTENSEN S B, *et al.* Incidence of cancer in adolescent idiopathic scoliosis patients treated 25 years previously [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25 (10): 3366-3370.

[16] ZANFAGNIN V, FERRERO A, BIGLIA N, *et al.* The role of surgery in recurrent endometrial cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(7): 741-750.

[17] 田延龙, 何小岗, 高晓, 等. 长链非编码 RNA TUSC8 调控 MiR-137 对宫颈癌迁移和侵袭的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(1):24-29.

[18] 闫波, 邹森, 钟悦. LncRNA 在喉癌患者血清与癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 西部医学, 2020, 32(1):117-120.

[19] XIN W, YANHONG C, LILI D, *et al.* Evaluation of circulating placenta-related long noncoding RNAs as potential biomarkers for preeclampsia [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4309-4317.

[20] 王丹丹, 王焱, 张俊俊, 等. 长链非编码 RNA NOTAIR 在子宫内膜癌表达及其对子宫内膜癌细胞增殖迁移及侵袭能力的影响[J]. 西部医学, 2017, 29(9):1198-1202.

[21] ZHANG XH, LI M, KANG YJ, *et al.* Long non-coding RNA LINP1 functions as an oncogene in endometrial cancer progression by regulating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(16): 6830-6838.

[22] DANG Y, WEI X, XUE L, *et al.* Long Non-Coding RNA in Glioma: Target miRNA and Signaling Pathways [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6):887-894.

[23] PINELES BL, ROMERO R, MONTENEGRO D, *et al.* Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(3):261. e1-e6.

[24] DAI Y, QIU Z, DIAO Z, *et al.* MicroRNA-155 inhibits proliferation and migration of human extravillous trophoblast derived HTR-8/SVneo cells via down-regulating cyclinD1 [J]. *Placenta*, 2012, 33:824-829.

[25] SHI X, WANG X. LINC00473 mediates cyclin D1 expression through a balance between activation and repression signals in breast cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(7):751-759.

(收稿日期:2020-02-27;修回日期:2020-08-09;编辑:郭翠)

## 《西部医学》2021 年各期重点内容安排

期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容
1	呼吸 感染	4	影像 介入	7	消化 普外	10	内分泌 血液
2	肾内 泌尿	5	妇产 儿科	8	骨科 创伤	11	老年医学 全科
3	心内 心外	6	神内 神外	9	肿瘤 血管外	12	急诊 重症

注:请广大作者按各期重点内容提前 6 个月投送符合本刊要求的学术论文

(本刊编辑部)