

长链非编码RNA TUG1在宫颈癌中的研究进展

杜美婷, 赵化荣*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

长链非编码RNA (lncRNA)是长度大于200 bp且无编码蛋白功能的RNA。研究发现lncRNA在转录、表观遗传学以及转录后水平等方面发挥重要的调控作用,调节机体的病理和生理过程。一些lncRNA在宫颈癌组织中异常表达,且在宫颈癌的发生过程中起到重要作用。而lncRNA TUG1也发现参与多种恶性肿瘤的发生发展,本文就lncRNA TUG1在宫颈癌发生、发展中的作用机制、治疗及预后进行综述。

关键词

宫颈癌, 长链非编码RNA, lncRNA TUG1

Research Progress of Long Non-Coding RNA TUG1 in Cervical Cancer

Meiting Du, Huarong Zhao*

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Long non-coding RNA (lncRNA) is RNA with a length greater than 200 bp and no protein-coding function. Studies have found that lncRNA plays an important regulatory role in transcriptional, epigenetic and post-transcriptional levels, and regulates the pathological and physiological processes of the body. Some lncRNAs are abnormally expressed in cervical cancer tissues and play an important role in the development of cervical cancer. lncRNA TUG1 has also been found to be involved in

*通讯作者。

the occurrence and development of a variety of malignant tumors. This paper reviews the mechanism of action, treatment and prognosis of lncRNA TUG1 in the occurrence and development of cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Long Non-Coding RNA, lncRNA TUG1

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌, 也称子宫颈癌, 是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 其发病年龄逐渐呈年轻化, 严重威胁女性的生命健康[1], 是全球妇女中第四大常见癌症, 每年有近 60 万例确诊病例, 超过 30 万例死亡, 持续性人类乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要原因[2]。宫颈癌的发生是一个循序渐进的过程, 起病初表现为宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 经 CIN1、CIN2、CIN3、早期浸润癌多个阶段最终发展成浸润癌[3]。研究发现, lncRNA 是一类新型的肿瘤主调控因子, 在细胞增殖、细胞分化、染色体重构、基因组剪接、表观遗传调控、转录等重要生物学过程中发挥着关键作用[4]。近年来, 越来越多的 lncRNA 分子机制和调控网络的研究表明, lncRNA 与肿瘤发生相关[5]。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是具有 200 多个核苷酸的异质性转录本, 由于缺少所需长度的开放阅读框而不具备蛋白质编码能力, 可以按照位置[如长基因间 RNA (large intergenic non-coding RNA, lincRNA)]、结构[如环状 RNA (circular RNA, circRNA)]、功能[如竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA)]和转录方向(如反义 RNA)等进行分类[6]。研究发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在宫颈癌的发生发展密切相关, 如长链非编码 RNA (lncRNA)浆细胞瘤变异易位 1 (PVT1)在负调节 miR-424 中作为竞争性内源性 RNA (ceRNA)或分子海绵的机制促进宫颈癌进展[7], lncRNA NEAT1 通过海绵状 miR-9-5p 促进宫颈癌细胞的生长[8], lncRNA SNHG12 通过调节 miR-125b/STAT3 轴促进宫颈癌的进展[9], lncRNA SLC16 A1-AS1 通过靶向 miR-15a-5p 调控子宫颈癌细胞增殖和侵袭[10]。

牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1, 又称 TI-227H, Linc00080 和 NCRNA00080)是长链非编码 RNAs 的一种, 是位于 chr22q12.2 的 7.1 kb 基因, 由四个外显子组成, 首先发现于小鼠视网膜细胞中, 是一种拼接的, 多腺嘌呤化的 RNA, 其全长为 6.7 千碱基(bp)的 RNA 序列, 其中大于 82 个氨基酸不编码任何开放阅读框[11]。近年研究显示, TUG1 在多种恶性肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展密切相关, 如 lncRNA TUG1 通过 WNT/catenin 途径促进卵巢上皮癌细胞的增殖和侵袭[12], lncRNA TUG1 通过充当 miR-26a 的 ceRNA 促进前列腺癌的进展[13], lncRNA TUG1 通过表观遗传学上沉默 p57 来调节胃癌细胞增殖[14], 抑制 lncRNA TUG1 通过海绵转染 miR-153 抑制骨肉瘤细胞的增殖和细胞侵袭[15], lncRNA TUG1 的上调通过抑制 miR-29c 促进膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭[16], lncRNA TUG1 通过使 miR-524-5p 海绵化来介导 DLX1 表达作为竞争性内源 RNA, 从而调节口腔鳞状细胞癌的发展[17], 以上证明了 TUG1 参与多种癌症的发生发展。李永川[18]研究发现, 宫颈癌患者血清 lncRNA TUG1 水平越高, 患者的恶性程度越高, 术后复发风险越大($P < 0.05$)。夏艳[19]等人研究发现, 宫颈癌患者的癌组

织 lncRNA TUG1 表达水平高于配对的癌旁组织; lncRNA TUG1 表达水平与 FIGO 分期和淋巴结转移正相关; lncRNA TUG1 高表达是宫颈癌患者 OS 较差的独立预测因素。本文就 lncRNA TUG1 在宫颈癌发生、发展中的作用机制、治疗及预后进行综述。

2. 长链非编码 RNA TUG1 促进宫颈癌发生发展的机制

2.1. lncRNA TUG1 在宫颈癌细胞中的高表达促进宫颈癌发展

Hui [20]等人研究发现,利用 RNA 干扰技术沉默 HeLa 细胞中 TUG1 的表达,通过荧光实时定量 PCR (RT-QPCR)检测 HeLa 细胞中 TUG1 的沉默效果;MTT 法检测沉默 TUG1 对 HeLa 细胞增殖的影响,流式细胞术检测 TUG1 对 HeLa 细胞凋亡的影响,Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭能力的变化;通过沉默宫颈癌细胞系 HeLa 中 TUG1 的表达,研究 TUG1 对宫颈癌细胞增殖、凋亡、侵袭的影响,发现沉默 TUG1 的表达后,宫颈癌细胞 HeLa 的增殖受到明显抑制,而凋亡能力则显著增强,提示 TUG1 的异常高表达可以促进宫颈癌肿瘤的增长;此外还发现沉默 HeLa 细胞中 TUG1 的表达,宫颈癌细胞 HeLa 的侵袭能力明显受到抑制;进一步证明了 TUG1 与宫颈癌远处转移密切相关。

Hu 等[21]人利用不同类型的宫颈癌细胞系,通过 RNA 干扰介导的基因敲除(失功能法)研究了 TUG1 的生物学功能,发现 TUG1 通过上调 Bcl-2 的表达,抑制 caspase-3 的活化,促进细胞增殖,减少细胞凋亡,从而在宫颈癌中起促进作用;而 TUG1 下调可显著抑制宫颈癌细胞的生长,诱导细胞凋亡;此外,还进行了体外试验,以评估 TUG1 的作用机制是否涉及 EMT (上皮间充质转换)的影响,检查了 EMT (上皮间充质转换)相关标记物、纤维连接蛋白、波形蛋白和细胞角蛋白的波动,在转染 CaSki 细胞后,这是一种小肠肠系膜转移性宫颈癌细胞系,带有 siTUG1;与对照细胞相比,免疫印迹证实 siTUG1 干扰的 CaSki 细胞间充质标志物纤维连接蛋白和波形蛋白的蛋白表达明显抑制,而细胞角蛋白的表达则相反,细胞角蛋白是一种上皮标志物,因此可以推断 TUG1 通过调节宫颈癌上皮间充质转换(EMT)而促进细胞迁移和侵袭,因此,结果表明 TUG1 作为宫颈癌的重要癌基因。

2.2. TUG1 和 PUM2 的相互作用促进宫颈癌发展

Duan 等[22]人从 64 例宫颈癌患者中手术采集宫颈癌组织和邻近正常组织的样本,记录每个患者的病理数据,包括 TNM 分期和肿瘤;用定量实时聚合酶链反应(QRT-PCR)测定宫颈癌组织中 TUG1 的丰度高于邻近的正常组织,转染 OETUG1 可显著上调宫颈癌细胞 TUG1 水平,过度表达的 TUG1 刺激宫颈癌的活力和迁移率;为了揭示 TUG1 调控宫颈癌细胞活力和迁移能力的分子机制,找出了 TUG1 的靶基因 PUM2, Pumilio (PUM)蛋白是一种核糖核酸结合蛋白(RBPs),它通过与靶 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)结合,选择性地抑制基因表达[23]。PUM 与 Nanos 形成复合物,Nanos 通过识别 3'-UTR 中的“UGUAXAUA” Pumilio 调节元件(PRE)与靶 mRNA 结合,并介导 mRNA 降解[24]。PUM2 在宫颈癌组织中高表达,在宫颈癌组织中,TUG1 和 PUM2 的表达水平呈正相关,在 HeLa 和 SiHA 细胞中转染 OETUG1 后,PUM2 的蛋白质和 mRNA 水平均上调,因此,PUM2 在 TUG1 调控的宫颈癌进展中的重要作用;RNA 下拉试验也证实了 TUG1 和 PUM2 之间的相互作用,TUG1 在宫颈癌中被上调,通过与 PUM2 相互作用而加重宫颈癌的进展,而 PUM2 的沉默逆转了 TUG1 对宫颈癌细胞活力的促进作用[22]。

2.3. TUG1 通过 MIR-138-5p-SIRT1-Wnt/ β -catenin 信号通路轴促进宫颈癌进展

最近,许多研究表明,lncRNA 可能充当 ceRNA 或“分子海绵”来调节 miRNA [25]。Zhu [26]等人为了确定 TUG1 在宫颈癌中是否有类似的机制,使用在线软件 starbase2.0 来预测 miRNA 靶位点;生物信息学表 MIR-1385p 与 TUG1 具有假定的结合位点;双荧光素酶分析表明,TUG1 可直接结合 MIR-1385p;

下拉实验表明, 在 TUG1 下拉球团中 miR-138-5p 的表达增加; 并发现 MIR-138-5p 在宫颈癌组织中的表达下调与 TUG1 的表达呈反比关系; 研究结果表明 TUG1 可以作 miR-138-5p 的海绵, 因此 TUG1 可以直接与 miR-138-5p 相互作用以抑制其功能; 此外, 检测了转染 Hela 和 CaSki 细胞的 shTUG1 中 SIRT1 的表达, 结果表明 TUG1 抑制显著抑制 SIRT1 在 mRNA 和蛋白质水平上的表达; 将 miR-138-5p 模拟物转染到 Wt-TUG1 或 Mut-TUG1 过表达细胞中, 发现 Wt-TUG1 过表达上调了 SIRT1 的表达, 而 miR-138-5p 模拟可以废除 TUG1 过表达诱导的 SIRT1 上调, 因此, TUG1 对 SIRT1 的调节需要 miR-138-5p 的活性; 研究证明 TUG1 通过“海绵吸附”直接结合 miR-138-5p 并抑制 miR-138-5p 的表达, 从而参与激活 miR-138-5p 靶基因去乙酰化酶(SIRT1)和 Wnt/catenin 信号通路, 促进宫颈癌的发生、发展。当 TUG1 被抑制时, 原癌基因、 β -连环蛋白和细胞周期蛋白 D1 表达水平降低, 而上皮细胞钙黏蛋白的表达增加。因此, TUG1 可能通过 miR-138-5p-SIRT1-Wnt/ β -catenin 信号通路轴促进宫颈癌的发生、发展。

2.4. TUG1 通过外泌体方式促进血管形成

外泌体是肿瘤液态活检的明星分子, 作为“胞间通讯”的信使可以在全身体液循环, 在肿瘤发生、发展过程中, 外泌体携带的 lncRNA 能够改变肿瘤微环境, 介导肿瘤细胞增殖、转移和耐药, 促进血管生成[27]。外泌体的内含物多为蛋白质、脂质和 RNA, 可稳定地存在于血液、尿液、乳液、唾液、腹水、阴道分泌物等体液中[28]。在宫颈阴道液来源的外泌体中共鉴定出 2548 个保守的 miRNA, HPV16 感染后, 45 个 miRNA 显著上调, 55 个 miRNA 显著下调[29]。有研究发现, 转化生长因子- β 1 可刺激宫颈癌细胞分泌含有 miR-663b 的外泌体, 转移到新的靶细胞后可显著抑制甘露糖苷乙酰氨基葡萄糖转移酶 3 表达, 激活 EMT 信号通路, 从而促进宫颈癌细胞的转移[30]。外泌体血小板反应蛋白 2 (THBS2)可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响宫颈癌 SiHa 细胞 EMT 及增殖、侵袭和迁移能力[31]。也有相关研究指出外泌体和 miRNA 在 HPV 介导的炎症和宫颈癌中起到致病作用[32]。由于外泌体是细胞间通讯影响癌症生物学行为的关键介质, Lei [33]等人进一步研究证实了 TUG1 在宫颈癌细胞外泌体中的存在, 揭示了宫颈癌细胞可以通过外泌体将 TUG1 转移到受体 HUVECs (人脐静脉血管内皮细胞)中, 证实 Hela-Exo 和 CaSki-Exo 可以被 HUVECs 内化, 外泌体 TUG1 通过抑制 caspase-3 活性和影响凋亡相关蛋白而促进 HUVECs 的增殖; 宫颈癌细胞通过外泌体将 TUG1 转移到受体 HUVECs, 从而促进血管生成, 为宫颈癌的早期诊断提供了一个很有前途的靶点。

3. TUG1 对宫颈癌治疗方面的研究进展

3.1. 低表达 TUG1 通过激活 MAPK 通路来调节宫颈癌疾病进展中的顺铂耐药性

Wei [34]等人通过定量实时聚合酶链反应(qRT-PCR)测定牛磺酸上调基因 1 (TUG 1)在宫颈癌组织和细胞系中的表达。采用 Kaplan-Meier 方法分析了 TUG1 表达与宫颈癌患者预后的相关性。分别通过细胞计数试剂盒-8 (CCK-8)、集落形成和 TUNEL 测定法评估了 TUG1 对顺铂(DDP)诱导的宫颈癌细胞增殖率和凋亡率的调控作用。TUG1 的靶基因通过在线生物信息学预测。TUG1 敲低后测定靶基因的表达水平。随后, 还探索了 DDP 诱导的宫颈癌细胞的增殖率和凋亡率, 并敲低了靶基因。通过 shRNA TUG1 转染, 通过蛋白质印迹检测 MAPK 途径中 Bcl-2、Bax 和相对基因的蛋白表达。QRT-PCR 结果显示 TUG1 在宫颈癌组织中高度表达, 特别是在具有 DDP 耐药性的组织中($P < 0.05$)。同样, TUG1 在宫颈癌细胞系中也高度表达, TUG1 表达较高提示宫颈癌患者的预后较差($P < 0.05$)。TUG1 敲低抑制了增殖速率, 但加速了 DDP 诱导的宫颈癌细胞的凋亡。通过生物信息学预测, RFX7 被筛选出 TUG1 的靶基因。RFX7 的 mRNA 和蛋白质水平都被 TUG1 敲低下调。敲低 RFX7 可抑制宫颈癌细胞的增殖速率和集落形成能力。在宫颈癌细胞中诱导 DDP 后, p38 和 JNK 的磷酸化水平升高, 而 ERK1/2 表达降低($P < 0.05$)。最后证实 TUG1

在宫颈癌组织中高度表达, 并与其 DDP 耐药性密切相关($P < 0.05$)。TUG1 敲低可以抑制增殖速率, 但通过激活 MAPK 途径加速宫颈癌细胞的凋亡($P < 0.05$)。

3.2. 沉默 lncRNA TUG1 可以增强宫颈癌细胞的放射性敏感性

最近, 一些研究表明 lncRNA 可以通过多种机制调控宫颈癌细胞的放疗敏感性, 如 lncRNA ZFAS1 通过靶向 miR-193a-3p 调控宫颈癌细胞 Siha 的放射敏感性[35], lncRNA GAS5 通过调节 miR-106b/IER3 轴赋予子宫颈癌细胞放射敏感性[36], lncRNA SNHG12 通过 miR-148a/CDK1 途径调节子宫颈癌的放射敏感性[37]。

lncRNA TUG1 已被证明通过 2 个靶点影响多种模型的放射敏感性: HMGB1 和 miR-139-5p。TUG1 和 HMGB1 在膀胱癌模型中表达升高, 并在放疗后进一步升高; TUG1 沉默可通过抑制细胞增殖、促进细胞凋亡而增强放射敏感性[38]。在前列腺癌模型中, Xiu 等人描述了 TUG1 上调, miR-139-5p 下调, 以及下游靶点 SMCA1 上调; TUG1 的下调通过降低下游靶点 SMCA1 的表达增强了放射敏感性[39]。这些研究证明了 TUG1 在辐射响应中的重要性, 以及它作为辐射敏化分子靶点的潜力。另有研究报道辐射刺激能够改变 miRNAs 的表达水平[40] [41], 且越来越多的研究证实多个 miRNAs 可以调节肿瘤细胞的放疗敏感性[42]。Liu [43]等人通过 qRT-PCR 检测到宫颈癌细胞 XB1702 和正常子宫内膜间质细胞(ESCs)中 TUG1 和 miR-145 的表达, 研究证明 TUG1 的表达明显上升, 而宫颈癌细胞 XB1702 的 MIR-145 的表达受到明显降低调节; 沉默 TUG1 显著提高了 XB1702 细胞的存活率, 促进了细胞凋亡, 增强了对 XB1702 细胞的辐射敏感性; 抑制 miR-145 逆转了 TUG1 对抑制增殖的沉默作用, 加速了凋亡的促进, 增强了 XB1702 细胞的敏感度。

4. 小结与展望

以上研究证实了 lncRNA TUG1 与宫颈癌发生发展密切相关, 可能将成为治疗宫颈癌预后的潜在靶点, 为宫颈癌的靶向治疗提供参考。随着科学技术的发展和研究方法的不断成熟与完善, lncRNA 在宫颈癌中的作用机制也会被研究者进一步阐明, 在未来宫颈癌靶向治疗中发挥重要作用, 开发出越来越多的特异性药物达到抑制肿瘤细胞生长或在某一阶段控制肿瘤转移能力的效果, 联合放化疗等治疗方法, 最终达到治疗的目的。因此, 未来应继续深入探究 lncRNA TUG1 在宫颈癌中的相关作用机制, 提高宫颈癌患者的治疗和预后是我们接下来要做的。

参考文献

- [1] Ou, R., Lv, M., Liu, X., *et al.* (2020) HPV16 E6 Oncoprotein-Induced Upregulation of lncRNA GABPB1-AS1 Facilitates Cervical Cancer Progression by Regulating miR-519e-5p/Notch2 Axis. *FASEB Journal*, **34**, 13211-13223. <https://doi.org/10.1096/fj.202000762R>
- [2] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., *et al.* (2020) Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- [3] 周青, 张瑞金, 刘帅妹, 等. 宫颈癌发生相关 lncRNA 的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(19): 42-45.
- [4] Xiao, X., Zhu, W., Liao, B., *et al.* (2018) BPLD: Predicting lncRNA-Disease Associations Based on Simple Paths with Limited Lengths in a Heterogeneous Network. *Frontiers in Genetics*, **9**, Article No. 411. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00411>
- [5] Wang, G.Y., Zhu, Y.Y. and Zhang, Y.Q. (2014) The Functional Role of Long Non-Coding RNA in Digestive System Carcinomas. *Bulletin du Cancer*, **101**, E27-E31. <https://doi.org/10.1684/bdc.2014.2023>
- [6] Qu, X., Alsager, S., Zhuo, Y. and Shan, B. (2019) HOX Transcript Antisense RNA (HOTAIR) in Cancer. *Cancer Letters*, **454**, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.016>
- [7] Gao, Y.L., Zhao, Z.S., Zhang, M.Y., Han, L.J., Dong, Y.J. and Xu, B. (2017) Long Noncoding RNA PVT1 Facilitates Cervical Cancer Progression via Negative Regulating of miR-424. *Oncology Research*, **25**, 1391-1398.

- <https://doi.org/10.3727/096504017X14881559833562>
- [8] Xie, Q., Lin, S., Zheng, M., Cai, Q. and Tu, Y. (2019) Long Noncoding RNA NEAT1 Promotes the Growth of Cervical Cancer Cells via Sponging miR-9-5p. *Biochemistry and Cell Biology*, **97**, 100-108. <https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0111>
- [9] Jin, X.J., Chen, X.J., Zhang, Z.F., et al. (2019) Long Noncoding RNA SNHG12 Promotes the Progression of Cervical Cancer via Modulating miR-125b/STAT3 Axis. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 6624-6632. <https://doi.org/10.1002/jcp.27403>
- [10] 卢豪, 占稳稳, 熊国平, 等. lncRNA SLC16A1-AS1 通过靶向 miR-15a-5p 负向调控子宫颈癌细胞的增殖和侵袭[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021(5): 514-519.
- [11] Young, T.L., Matsuda, T. and Cepko, C.L. (2005) The Noncoding RNA Taurine Upregulated Gene 1 Is Required for Differentiation of the Murine Retina. *Current Biology*, **15**, 501-512. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.02.027>
- [12] Liu, S., Liu, Y., Lu, Q., Zhou, X. and Liang, W. (2019) The lncRNA TUG1 Promotes Epithelial Ovarian Cancer Cell Proliferation and Invasion via the WNT/ β -Catenin Pathway [Retraction]. *Oncotargets & Therapy*, **12**, 1041-1042. <https://doi.org/10.2147/OTT.S203520>
- [13] Yang, B., Tang, X., Wang, Z., Sun, D., Wei, X. and Ding, Y. (2018) TUG1 Promotes Prostate Cancer Progression by Acting as a ceRNA of miR-26a. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20180677. <https://doi.org/10.1042/BSR20180677>
- [14] Zhang, E., He, X., Yin, D., et al. (2016) Increased Expression of Long Noncoding RNA TUG1 Predicts a Poor Prognosis of Gastric Cancer and Regulates Cell Proliferation by Epigenetically Silencing of p57. *Cell Death & Disease*, **7**, e2109. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.356>
- [15] Wang, H., Yu, Y., Fan, S. and Luo, L. (2018) Knockdown of Long Noncoding RNA TUG1 Inhibits the Proliferation and Cellular Invasion of Osteosarcoma Cells by Sponging miR-153. *Oncology Research*, **26**, 665-673. <https://doi.org/10.3727/096504017X14908298412505>
- [16] Guo, P., Zhang, G., Meng, J., He, Q., Li, Z. and Guan, Y. (2018) Upregulation of Long Noncoding RNA TUG1 Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion by Inhibiting miR-29c. *Oncology Research*, **26**, 1083-1091. <https://doi.org/10.3727/096504018X15152085755247>
- [17] Liu, S., Liu, L.H., Hu, W.W. and Wang, M. (2019) Long Noncoding RNA TUG1 Regulates the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma through Sponging miR-524-5p to Mediate DLX1 Expression as a Competitive Endogenous RNA. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 20206-20216. <https://doi.org/10.1002/jcp.28620>
- [18] 李永川. 长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 在宫颈癌患者血清中的表达情况及临床意义[J]. 中国性科学, 2022, 31(2): 113-116.
- [19] 夏艳, 金志军. 长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 表达水平在 I-II 期宫颈癌诊断和预后中的作用[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(2): 73-77.
- [20] 惠慧, 吴磊, 周云松, 董楠, 付玉兰, 胡艳. 沉默 TUG1 对宫颈癌 Hela 细胞增殖、凋亡、侵袭的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(12): 1876-1878.
- [21] Hu, Y., Sun, X., Mao, C., et al. (2017) Upregulation of Long Noncoding RNA TUG1 Promotes Cervical Cancer Cell Proliferation and Migration. *Cancer Medicine*, **6**, 471-482. <https://doi.org/10.1002/cam4.994>
- [22] Duan, W., Nian, L., Qiao, J. and Liu, N.N. (2019) lncRNA TUG1 Aggravates the Progression of Cervical Cancer by Binding PUM2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 8211-8218.
- [23] Goldstrohm, A.C., Hall, T. and McKenney, K.M. (2018) Post-Transcriptional Regulatory Functions of Mammalian Pumilio Proteins. *Trend in Genetics*, **34**, 972-990. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.09.006>
- [24] Murata, Y. and Wharton, R.P. (1995) Binding of Pumilio to Maternal Hunchback mRNA Is Required for Posterior Patterning in Drosophila Embryos. *Cell*, **80**, 747-756. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90353-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90353-4)
- [25] Tay, Y., Rinn, J. and Pandolfi, P.P. (2014) The Multilayered Complexity of ceRNA Crosstalk and Competition. *Nature*, **505**, 344-352. <https://doi.org/10.1038/nature12986>
- [26] Zhu, J., Shi, H., Liu, H., Wang, X. and Li, F. (2017) Long Non-Coding RNA TUG1 Promotes Cervical Cancer Progression by Regulating the miR-138-5p-SIRT1 Axis. *Oncotarget*, **8**, 65253-65264. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18224>
- [27] 陈晨, 商安全, 权文强, 孙祖俊, 李冬. 外泌体 lncRNA 在肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 360-365.
- [28] Zhu, L., Sun, H.T., Wang, S., et al. (2020) Isolation and Characterization of Exosomes for Cancer Research. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00987-y>
- [29] Wu, Y., Wang, X., Meng, L., et al. (2020) Changes of miRNA Expression Profiles from Cervical-Vaginal Fluid-Derived Exosomes in Response to HPV16 Infection. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 7046894.

- <https://doi.org/10.1155/2020/7046894>
- [30] You, X., Wang, Y., Meng, J., *et al.* (2021) Exosomal miR-663b Exposed to TGF β 1 Promotes Cervical Cancer Metastasis and Epithelial Mesenchymal Transition by Targeting MGAT3. *Oncology Reports*, **45**, Article No. 12. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7963>
- [31] 黄艳丹, 卢艳, 韦敏, 等. 外泌体血小板反应蛋白2通过Wnt/ β -catenin信号通路对宫颈癌SiHa细胞上皮-间质转化和生物学行为的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(19): 1391-1400.
- [32] Sadri, N.J., Moghoofei, M., Salmaninejad, A., *et al.* (2020) Pathogenic Role of Exosomes and microRNAs in HPV-Mediated Inflammation and Cervical Cancer: A Review. *International Journal of Cancer*, **146**, 305-320. <https://doi.org/10.1002/ijc.32688>
- [33] Lei, L. and Mou, Q. (2020) Exosomal Taurine Up-Regulated 1 Promotes Angiogenesis and Endothelial Cell Proliferation in Cervical Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, **21**, 717-725. <https://doi.org/10.1080/15384047.2020.1764318>
- [34] Wei, X., Zhou, Y., Qiu, J., *et al.* (2019) Low Expression of TUG1 Promotes Cisplatin Sensitivity in Cervical Cancer by Activating the MAPK Pathway. *Journal of BUON*, **3**, 1020-1026.
- [35] 刘晓娟, 王静, 张娟, 高月月, 王虹. lncRNA ZFAS1 靶向 miR-193a-3p 调控宫颈癌细胞 SiHa 放射敏感性的分子机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(2): 195-200.
- [36] Gao, J., Liu, L., Li, G., *et al.* (2019) lncRNA GAS5 Confers the Radio Sensitivity of Cervical Cancer Cells via Regulating miR-106b/IER3 Axis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **126**, 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.176>
- [37] Wang, C., Shao, S., Deng, L., Wang, S. and Zhang, Y. (2020) lncRNA SNHG12 Regulates the Radiosensitivity of Cervical Cancer through the miR-148a/CDK1 Pathway. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 554. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01654-5>
- [38] Jiang, H., Hu, X., Zhang, H. and Li, W. (2017) Down-Regulation of lncRNA TUG1 Enhances Radiosensitivity in Bladder Cancer via Suppressing HMGB1 Expression. *Radiation Oncology*, **12**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0802-3>
- [39] Xiu, D., Liu, L., Cheng, M., Sun, X. and Ma, X. (2020) Knockdown of lncRNA TUG1 Enhances Radiosensitivity of Prostate Cancer via the TUG1/miR-139-5p/SMC1A Axis. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 2319-2331. <https://doi.org/10.2147/OTT.S236860>
- [40] Ma, L., Li, G.Z., Wu, Z.S. and Meng, G. (2014) Prognostic Significance of let-7b Expression in Breast Cancer and Correlation to Its Target Gene of BSG Expression. *Medical Oncology*, **31**, Article No. 773. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0773-7>
- [41] Sampson, V.B., Rong, N.H., Han, J., *et al.* (2007) MicroRNA let-7a Down-Regulates MYC and Reverts MYC-Induced Growth in Burkitt Lymphoma Cells. *Cancer Research*, **67**, 9762-9770. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2462>
- [42] Shi, B., Sepp-Lorenzino, L., Prisco, M., Linsley, P., de Angelis, T. and Baserga, R. (2007) Micro RNA 145 Targets the Insulin Receptor Substrate-1 and Inhibits the Growth of Colon Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 32582-32590. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702806200>
- [43] 刘秀玲, 王森, 王志红, 李静, 陈新宇, 贺全勤. 长链非编码 RNA TUG1 通过吸附 miR-145 对 XB1702 细胞放射敏感性影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(12): 939-941.