

DOI:10.13350/j.cjpb.250502

• 论著 •

LINC00339 调控 miR-214-3p 对 HPV16 阳性宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响^{*}

曾彬彬¹, 卢丹², 商潇予¹, 朱佳宁¹, 李佳璐¹, 奚菊群^{1**}

(1. 扬州大学医学院(转化医学研究院), 江苏扬州 225001; 2. 扬州大学附属苏北人民医院)

【摘要】 目的 探讨 LINC00339 调控 miR-214-3p 对 HPV16 阳性宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响。**方法** qRT-PCR 法检测 HPV16 阳性宫颈癌组织及细胞中 LINC00339、miR-214-3p 水平;将 HPV16 阳性宫颈癌细胞 SiHa 分别转染相应质粒后分为 si-NC 组、si-LINC00339 组、miR-NC、miR-214-3p mimics、si-LINC00339 + anti-NC 组、si-LINC00339 + anti-miR-214-3p 组;qRT-PCR 法检测各组 SiHa 细胞中 LINC00339、miR-214-3p 水平;Edu、划痕实验与 Transwell 实验分别检测细胞增殖、迁移、侵袭;Western blot 检测增殖、迁移、侵袭相关蛋白表达;裸鼠移植瘤观察移植瘤生长情况;qRT-PCR 法检测瘤组织 LINC00339、miR-214-3p 水平;免疫组化检测瘤组织增殖、迁移、侵袭相关蛋白表达。

结果 在宫颈癌组织及 SiHa、CaSki 细胞中 LINC00339 水平升高,miR-214-3p 水平降低($P < 0.05$);沉默 LINC00339 可降低 LINC00339 水平及 Edu 阳性率、划痕愈合率、细胞侵袭数、Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,升高 miR-214-3p 水平($P < 0.05$);miR-214-3p 过表达可降低 Edu 阳性率、划痕愈合率、细胞侵袭数、Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,升高 miR-214-3p 水平($P < 0.05$);沉默 LINC00339 后沉默 miR-214-3p 可升高 Edu 阳性率、划痕愈合率、细胞侵袭数、Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,降低 miR-214-3p 水平($P < 0.05$);Starbase 网站预测及双荧光素酶实验报告显示 LINC00339 与 miR-214-3p 之间存在靶向关系;裸鼠移植瘤实验结果显示,沉默 LINC00339 可降低 LINC00339 水平,升高 miR-214-3p 水平,抑制瘤组织中 Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,抑制裸鼠移植瘤生长($P < 0.05$)。**结论** LINC00339 可通过靶向抑制 miR-214-3p 促进宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭。

【关键词】 LINC00339;miR-214-3p;HPV16 阳性宫颈癌;增殖;迁移;侵袭

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)05-0557-06

[*Journal of Pathogen Biology.* 2025 May;20(05):557—562.]

Impacts of LINC00339 on the proliferation, migration, and invasion of HPV16 positive cervical cancer cells by modulating miR-214-3p

ZENG Binbin¹, LU Dan², SHANG Xiaoyu¹, ZHU Jianing¹, LI Jialu¹, XI Juqun¹ (1. *Institute of Translational Medicine, Yangzhou University School of Medicine*), Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 2. *Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University*)^{***}

【Abstract】 Objective To discuss the impacts of LINC00339 on proliferation, migration, and invasion of HPV16 positive cervical cancer cells by modulating miR-214-3p. **Methods** QRT-PCR was used to measure LINC00339 and miR-214-3p in HPV16 positive cervical cancer tissues and cells. HPV16 positive cervical cancer cells SiHa were transfected with corresponding plasmids and grouped into si-NC group, si-LINC00339 group, miR-NC group, miR-214-3p mimics group, si-LINC00339 + anti-NC group, and si-LINC00339 + anti-miR-214-3p group. QRT-PCR was used to test LINC00339 and miR-214-3p in SiHa cells. Edu, scratch assay and Transwell assay were applied to test cell proliferation, migration, and invasion, respectively. Western blot was applied to detect proliferation, migration, and invasion related proteins. The nude mouse transplant tumor was used to observe the growth of the transplant tumor. QRT-PCR was used to measure LINC00339 and miR-214-3p in tumor tissue. Immunohistochemistry was used to detect proteins related to tumor tissue proliferation, migration, and invasion. **Results** The LINC00339 increased and miR-214-3p decreased in cervical cancer tissues and SiHa, CaSki cells ($P < 0.05$). Silencing LINC00339 could reduce LINC00339, Edu positivity rate, scratch healing rate, cell invasion number, Ki-67, PCNA, CD147, MMP-9, and raise miR-214-3p ($P < 0.05$). Overexpression of miR-214-3p could decline Edu positivity rate, scratch healing rate, cell invasion number, Ki-67, PCNA, CD147, MMP-9, and raise miR-214-3p ($P < 0.05$). Silencing miR-214-3p after silencing LINC00339 could increase Edu

* **【基金项目】** 江苏省科技项目(No. BK20231329)

** **【通信作者】** 奚菊群, E-mail: crgb123456@126.com

【作者简介】 曾彬彬(2002—),男,本科,江苏徐州人,从事宫颈癌方面研究工作。E-mail: Z124591839156@126.com

positivity rate, scratch healing rate, cell invasion number, Ki-67, PCNA, CD147, MMP-9, and reduce miR-214-3p ($P < 0.05$). The Starbase website prediction and dual luciferase assay report indicated a targeted relationship between LINC00339 and miR-214-3p. Nude mouse transplantation experiments found that silencing LINC00339 could decline LINC00339, increase miR-214-3p, inhibit Ki-67, PCNA, CD147, MMP-9 in tumor tissue, and suppress the growth of nude mouse transplantation tumors ($P < 0.05$). **Conclusion** LINC00339 can promote the proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells by targeting and inhibiting miR-214-3p.

【Keywords】 LINC00339; miR-214-3p; HPV16 positive cervical cancer; proliferation; migration; invasion

宫颈癌是具有高发病率与死亡率的女性生殖系统恶性肿瘤,近年来随着医疗技术的快速发展及普及,发达国家发病率有所下降,但我国宫颈癌的发病率持续升高,且发病年龄趋于年轻化,严重威胁女性生命健康^[1]。其中高危型人乳头瘤病毒(HPV)的感染是导致宫颈癌发病的主要原因,而 HPV16 是最常见的高危型 HPV,具有强的致癌性^[2-3]。目前主要通过普及推广 HPV 疫苗及宫颈细胞学早期筛查以及时预防诊断宫颈癌,再结合手术及放化疗等显著提高患者生存率,然而对于复发或发生淋巴结转移部分患者,由于治疗有限最终导致死亡^[4]。寻求新型治疗方法和药物仍是当前研究重点。近年来分子靶向治疗癌症备受关注,其中 lncRNAs 作为长链非编码 RNA,其在人类多种疾病的发展进程中发挥重要作用,常被作为诊断疾病和确定患者预后和治疗功效的分子生物标志物。而 LINC00339 作为新发现的 lncRNA,其与肿瘤大小、TNM 分期、病理分级等临床特征显著相关,而且其在多种癌症中表达上调,参与肿瘤细胞的增殖、运动和侵袭^[5]。另外通过全基因组关联研究发现 LINC00339 是宫颈癌信号最可能的候选基因之一^[6]。miRNAs 同样常作为分子靶向标志物用于癌症治疗,其中 miR-214-3p 可抑制细胞的活力、侵袭和迁移,进而抑制宫颈癌的发展^[7]。

本研究主要探究 LINC00339 能否可通过调控 miR-214-3p 影响 HPV16 阳性宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭,以期丰富 HPV16 阳性宫颈癌的发病机制与治疗策略。

材料与方法

1 主要材料

收集 2023 年 1 月至 2024 年 1 月扬州大学附属苏北人民医院收治的 60 例首次确诊的 HPV16 阳性的宫颈鳞癌患者的病理组织,置于液氮中保存待用。其中所有患者术前均未接受过任何可改变癌症病理的治疗,且均已获得患者及家属签署同意书及扬州大学附属苏北人民医院伦理委员会审批。

人永生表皮细胞 HaCaT 及人 HPV16 阳性的宫颈癌细胞 SiHa、CaSki 购自;4 周龄 BALB/c 裸鼠购自扬州大学比较医学中心,动物饲养于 SPF 级无菌

环境,动物实验符合伦理要求;si-NC、si-LINC00339、miR-NC、miR-214-3p mimics、si-LINC00339 + anti-NC、si-LINC00339 + anti-miR-214-3p 质粒及 LINC00339、miR-214-3p、U6 引物由合成;兔源 Ki-67、PCNA 抗体(kl-2130R、kl-2006R)购自;兔源 CD147、MMP-9 抗体(abs120129)购自。

2 方法

2.1 细胞培养 HaCaT 及 SiHa、CaSki 细胞均在含 5% CO₂ 的 37 °C 环境下的 DMEM 培养基(10%胎牛血清+1%青-链霉素)中培养,2~3 d 需更换一次培养基,待细胞生长密度达 80%~90%,用胰蛋白酶进行消化传代,选择对数生长期细胞进行后实验研究。

2.2 qRT-PCR 法检测宫颈癌组织及细胞中 LINC00339、miR-214-3p 水平 提取宫颈癌病理组织、HaCaT、SiHa、CaSki 细胞及各组转染质粒的 SiHa 细胞 RNA,反转录成 cDNA,然后 PCR 扩增,U6 作为 LINC00339、miR-214-3p 内部对照,2^{-ΔΔCt} 法进行分析。

2.3 分组与处理 将 SiHa 细胞分为 si-NC 组、si-LINC00339 组、miR-NC、miR-214-3p mimics、si-LINC00339 + anti-NC 组、si-LINC00339 + anti-miR-214-3p 组;对数期 SiHa 细胞分别转染相应质粒 24 h。

2.4 Edu 检测细胞增殖 对数期 SiHa 细胞转染相应质粒后收集细胞,与 Edu 反应 2 h,然后固定进行 DAPI 室温避光反应,最后荧光显微镜下观察阳性细胞,分析细胞增殖情况。

2.5 划痕实验检测细胞迁移 对数期 SiHa 细胞转染相应质粒后,将其接种于 6 孔板,待细胞融合度达 95%以上,采用灭菌 200 μL 移液枪枪头垂直划痕,然后用 PBS 洗涤后,继续在 37 °C 环境下培养 24 h,然后测量 0、24 h 划痕距离,计算划痕愈合率。

2.6 Transwell 检测细胞侵袭 对数期 SiHa 细胞转染相应质粒后收集细胞重悬成单细胞悬液,然后将其加入铺有 Matrigel 凝胶的上室,同时将 DMEM 培养基(10%胎牛血清)加入下室,37 °C 环境下培养 24 h,取出小室,将侵袭到底部细胞进行固定染色,并在显微镜下观察计数。

2.7 双荧光素酶检测 LINC00339 与 miR-214-3p 的靶向关系 分别将构建的 LINC00339-WT、

LINC00339-MUT 载体与 miR-NC 或 miR-214-3p mimics 共转染至对数期 SiHa 细胞 24 h,最后根据萤火虫与海肾的荧光强度比值,分析 LINC00339 荧光素酶相对活性。

2.8 Western blot 检测增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达 通过蛋白裂解液提取转染相应质粒后的 SiHa 细胞的总蛋白并定量,然后蛋白变性并在 SDS-PAGE 后转膜封闭,加入一抗 4 ℃ 环境下过夜反应,再加入 HRP 标记二抗室温下反应 1 h,最后加入 ECL 采集图像并用 Image 软件分析。

2.9 裸鼠移植瘤检测 HPV16 阳性宫颈癌移植瘤生长 将 0.2 mL 1×10^8 个/mL 稳定转染 si-NC、si-LINC00339 质粒的对数期 SiHa 细胞分别皮下注射于裸鼠背部,每天观察裸鼠状态,从第 5 d 开始每 5 d 测量一次肿瘤体积,30 d 后处死裸鼠取瘤组织称重,然后取部分瘤组织检测 LINC00339、miR-214-3p 水平,剩余瘤组织甲醛固定待用。

2.10 免疫组化检测瘤组织增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达 对上述甲醛固定的瘤组织进行浸蜡包埋,切片后脱蜡水化,然后抗原修复并进行灭活处理,山羊血清封闭,加入一抗 4 ℃ 环境下过夜反应,第二天置于室温下平衡 30 min 后清除一抗,加入 HRP 标记二抗室温反应 2 h,然后进行显色处理,最后干燥密封后显微镜下观察分析各蛋白平均光密度值。

3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行统计分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

表 1 沉默 LINC00339 对 SiHa 细胞的影响($n=6,\bar{x}\pm s$)
Table 1 Effect of silencing LINC00339 on SiHa cells

	LINC00339	miR-214-3p	Edu 阳性率 (%)	Ki-67	PCNA	划痕愈合率 (%)	细胞侵袭数 (个)	CD147	MMP-9
si-NC	0.93±0.10	0.39±0.05	25.46±2.76	0.95±0.11	0.90±0.10	30.06±3.17	128.64±14.95	0.89±0.10	0.87±0.10
si-LINC00339	0.48±0.06 ^a	0.85±0.09 ^a	13.55±1.43 ^a	0.46±0.05 ^a	0.42±0.05 ^a	15.42±1.69 ^a	71.58±8.23 ^a	0.44±0.05 ^a	0.40±0.05 ^a

注:vs si-NC 组,^a $P<0.05$ 。

表 2 miR-214-3p 过表达对 SiHa 细胞的影响($n=6,\bar{x}\pm s$)
Table 2 Effect of overexpression of miR-214-3p on SiHa cells

	miR-214-3p	Edu 阳性率 (%)	Ki-67	PCNA	划痕愈合率 (%)	细胞侵袭数 (个)	CD147	MMP-9
miR-NC	0.31±0.04	23.42±2.53	0.90±0.10	0.88±0.10	29.63±3.12	125.83±13.91	0.84±0.09	0.82±0.09
miR-214-3p mimics	0.87±0.10 ^a	11.58±1.26 ^a	0.48±0.06 ^a	0.39±0.05 ^a	14.82±1.56 ^a	70.92±8.15 ^a	0.36±0.04 ^a	0.33±0.04 ^a

注:vs miR-NC 组,^a $P<0.05$ 。

表 3 沉默 LINC00339 后沉默 miR-214-3p 对 SiHa 细胞的影响($n=6,\bar{x}\pm s$)
Table 3 Effect of silencing miR-214-3p on SiHa cells after silencing LINC00339

	miR-214-3p	Edu 阳性率 (%)	Ki-67	PCNA	划痕愈合率 (%)	细胞侵袭数 (个)	CD147	MMP-9
si-LINC00339+anti-NC 组	0.88±0.09	14.62±1.53	0.48±0.06	0.44±0.05	16.84±1.77	78.62±8.96	0.49±0.06	0.45±0.05
si-LINC00339+anti-miR-214-3p 组	0.45±0.05 ^a	24.73±2.69 ^a	0.48±0.06 ^a	0.39±0.05 ^a	27.69±2.95 ^a	114.83±12.37 ^a	0.80±0.09 ^a	0.76±0.09 ^a

注:vs si-LINC00339+anti-NC 组,^a $P<0.05$ 。

1 宫颈癌组织及细胞中 LINC00339、miR-214-3p 水平

宫颈癌组织 LINC00339 水平为 0.90 ± 0.10 , miR-214-3p 水平为 0.35 ± 0.04 ;癌旁组织 LINC00339 水平为 0.41 ± 0.05 ,miR-214-3p 水平为 0.87 ± 0.10 。宫颈癌组织较癌旁组织 LINC00339 水平升高,miR-214-3p 水平降低($P<0.05$)。

SiHa、CaSki、HaCaT 细胞 LINC00339 水平分别为 0.97 ± 0.11 、 0.91 ± 0.10 、 0.33 ± 0.04 ,miR-214-3p 水平分别为 0.40 ± 0.05 、 0.44 ± 0.05 、 0.89 ± 0.10 ; SiHa、CaSki 细胞较 HaCaT 细胞 LINC00339 水平升高,miR-214-3p 水平降低($P<0.05$)。

2 沉默 LINC00339 对 SiHa 细胞中 LINC00339、miR-214-3p 水平及增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达

沉默 LINC00339 可降低 LINC00339 水平及 Edu 阳性率、划痕愈合率、细胞侵袭数、Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,升高 miR-214-3p 水平($P<0.05$)(表 1)。

3 miR-214-3p 过表达对 SiHa 细胞中 miR-214-3p 水平及增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达

miR-214-3p 过表达可降低 Edu 阳性率、划痕愈合率、细胞侵袭数、Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,升高 miR-214-3p 水平($P<0.05$)(表 2)。

4 沉默 LINC00339 后沉默 miR-214-3p 对 SiHa 细胞 miR-214-3p 水平及增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达

沉默 LINC00339 后沉默 miR-214-3p 可升高 Edu 阳性率、划痕愈合率、细胞侵袭数、Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,降低 miR-214-3p 水平($P<0.05$)(表 3)。

中异常表达而被作为分子标记物用于癌症诊断及预后。而 miR-214-3p 作为新型 miRNA,其在宫颈癌组织及细胞中低表达,促进其表达可促进宫颈癌细胞焦亡,进而抑制宫颈癌的发展^[11]。另外在多种癌症发展进程中,发现 miRNA 与 lncRNA 相互拮抗参与调控癌症发生发展。其中 lncRNA HOTAIR 可通过与 miR-214-3p 结合促进细胞增殖,抑制 HPV16 阳性宫颈癌细胞的凋亡^[12]。lncRNA NEAT1 通过抑制 miR-214-3p 促进人卵巢癌细胞增殖、迁移与侵袭,抑制凋亡,在体内促进肿瘤生长及血管生成^[13]。本研究结果显示,miR-214-3p 在宫颈癌组织及细胞中低表达,过表达 miR-214-3p 可抑制宫颈癌的发展。

癌细胞异常增殖、迁移与侵袭是影响宫颈癌发生发展的重要因素。其中癌细胞异常增殖与细胞周期紊乱及核内 DNA 异常合成密切相关,而 Ki-67 属于增殖细胞中的一种核抗原,其在细胞增殖期高表达,与细胞周期密切相关,其表达水平可用于反应细胞增殖的活跃程度。PCNA 是参与癌细胞核内 DNA 合成的一种关键核蛋白,可用于反应癌细胞增殖状态。研究显示,Ki-67、PCNA 在宫颈癌组织及细胞中高表达,抑制 Ki-67、PCNA 表达可将细胞阻滞在 S 期,抑制宫颈癌细胞增殖^[14]。另外抑制 Ki-67、PCNA 表达可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制肿瘤生长^[15]。癌细胞迁移与侵袭是癌转移前提,而 CD147 属于免疫球蛋白超家族一员,是原发性肿瘤中最常见的一种高度糖基化的 I 型跨膜蛋白,在各种癌症类型中高表达,其可调控肿瘤细胞产生基质金属蛋白酶(MMPs),促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[16]。而 MMP-9 是 MMPs 之一,其可降解细胞外基质蛋白成分,是参与肿瘤细胞侵袭迁移过程的重要调控分子^[17]。研究显示,CD147 在宫颈癌组织中高表达,抑制 CD147 可抑制肿瘤细胞体内外增殖、侵袭和转移^[18]。另外通过抑制 MMP-9 表达可抑制宫颈癌细胞迁移和细胞侵袭^[19]。减少 Ki-67 和 PCNA 的表达可阻滞细胞周期,降低 MMP-9 水平可降低细胞侵袭和迁移能力,进而抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移^[20]。本研究结果显示,抑制 Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,可抑制宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭。

本研究结果显示,沉默 LINC00339 或 miR-214-3p 过表达均可以抑制 Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,进而抑制宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭。而沉默 LINC00339 后沉默 miR-214-3p 可上调 Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,另外通过 Starbase 网站预测及双荧光素酶实验报告显示 LINC00339 与 miR-214-3p 存在靶向关系,说明 LINC00339 可通过靶向抑制 miR-214-3p 促进宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭。而且

裸鼠移植瘤实验结果显示沉默 LINC00339 可上调 miR-214-3p 水平,抑制 Ki-67、PCNA、CD147、MMP-9 表达,进而抑制宫颈癌移植瘤生长,进一步表明 LINC00339 可通过靶向抑制 miR-214-3p 促进宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭。

综上所述,LINC00339 可通过靶向抑制 miR-214-3p 促进宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭。但宫颈癌发病机制较复杂,其生物分子靶点较多,后续将增设实验设计,全面深入探讨。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Sahasrabudhe VV. Cervical cancer: Precursors and prevention [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2024, 38(4): 771-781.
- [3] Kobayashi O, Kamata S, Okuma Y, et al. Carcinogenesis and epidemiology of cervical cancer: The hallmark of human papillomavirus-associated cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(1): 25-30.
- [4] Gopu P, Antony F, Cyriac S, et al. Updates on systemic therapy for cervical cancer[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(2): 293-302.
- [5] Wu Z, Zhang S, Guo W, et al. LINC00339: An emerging major player in cancer and metabolic diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149(1): 112788-112796.
- [6] Koel M, Vosa U, Joeloo M, et al. GWAS meta-analyses clarify the genetics of cervical phenotypes and inform risk stratification for cervical cancer[J]. Hum Mol Genet, 2023, 32(12): 2103-2116.
- [7] Wang X, Xu J, Hua F, et al. MiR-214-3p suppresses cervical cancer cell metastasis by downregulating THBS2 [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(9): 195-200.
- [8] 李倩, 刘丹彤, 姚海荣, 等. lncRNA LINC00339 靶向 miR-520a-3p 对卵巢癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(2): 195-201.
- [9] 许迪锋, 罗璟璐, 章恒. Linc00339 对三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生物学特性的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(10): 1505-1510, 1515.
- [10] Zhou P, Wu J, Zheng Z, et al. LINC00339 accelerates invasion and migration of colorectal cancer via mediating miRNA-30a-5p [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(14): 226-231.
- [11] 黎康玲, 张潇迪, 刘珏, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体源性 miR-214-3p 调控 IKKB 基因促进宫颈癌细胞焦亡[J]. 中国现代医生, 2023, 61(25): 50-55.
- [12] Zhou Y, Wang Y, Lin M, et al. lncRNA HOTAIR promotes proliferation and inhibits apoptosis by sponging miR-214-3p in HPV16 positive cervical cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 400-414.
- [13] Liu Y, Li Y, Wu Y, et al. The long non-coding RNA NEAT1 promotes the progression of human ovarian cancer through targeting miR-214-3p and regulating angiogenesis[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 219-232.
- [14] Long H, Li Y, Wang H, et al. C/EBP β expression decreases in

- cervical cancer and leads to tumorigenesis[J]. BMC Cancer, 2023,23(1):79-91.
- [15] Liang M, Li Y, Chen C. LMCD1-AS1 facilitates cell proliferation and EMT by sponging miR-873-3p in cervical cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2023,33(2):13-25.
- [16] Asgari R, Vaisi-Raygani A, Aleagha MSE, et al. CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes [J]. Biomed Pharmacother, 2023,157(1):113983-113994.
- [17] Wang C, Wang Y, Liu C, et al. Kinetochore-associated protein 1 promotes the invasion and tumorigenicity of cervical cancer cells via matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 [J]. Bioengineered, 2022,13(4):9495-9507.
- [18] 曹勋荣, 吕桂雪, 魏雯雯. RNA 干扰抑制 CD147 表达对宫颈癌细胞增殖、转移和侵袭能力的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(2):349-353, 358.
- [19] Lee CY, Ho YC, Lin CW, et al. EF-24 inhibits TPA-induced cellular migration and MMP-9 expression through the p38 signaling pathway in cervical cancer cells[J]. Environ Toxicol, 2023,38(2):451-459.
- [20] Hong Y, Sun X, Lu L. Loureirin B inhibits cervical cancer development by blocking PI3K/AKT signaling pathway: network pharmacology analysis and experimental validation[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2024(1):1-10.
- 【收稿日期】 2025-01-22 【修回日期】 2025-04-02
- ~~~~~
- (上接 556 页)
- [14] Sun L, Hu Y, Niyonsaba A, et al. Detection and evaluation of immunofunction of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. Clin Exp Med, 2014, 14(4): 389-395.
- [15] Deng B, Zhang S, Geng Y, et al. Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. PloS One, 2012, 7(7): e41365.
- [16] Maghazachi AA. Role of chemokines in the biology of natural killer cells[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2010, 341:37-58.
- [17] Li J, Li S, Yang L, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: a highly lethal bunyavirus [J]. Crit Rev Microbiol, 2021, 47(1):112-125.
- [18] 韩越, 田莉, 杨盼, 等. 发热伴血小板减少综合征病毒 Gn 蛋白的表达及其免疫原性[J]. 中国生物制品学杂志, 2024, 37(3):267-272.
- [19] Kim D, Lai C J, Cha I, et al. SFTSV Gn-Head mRNA vaccine confers efficient protection against lethal viral challenge[J]. J Med Virol, 2023, 95(11): e29203.
- [20] Lu J, Liu J, Wu Y, et al. A full-length glycoprotein mRNA vaccine confers complete protection against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, with broad-spectrum protective effects against bandaviruses [J]. J Virol, 98(7): e00769-24.
- [21] Sun Z, Cheng J, Bai Y, et al. Architecture of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. Protein Cell, 2023, 14(12):914-918.
- [22] Du S, Peng R, Xu W, et al. Cryo-EM structure of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):6333.
- [23] Halldorsson S, Behrens AJ, Harlos K, et al. Structure of a phleboviral envelope glycoprotein reveals a consolidated model of membrane fusion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(26): 7154-7159.
- [24] Plegge T, Hofmann-Winkler H, Spiegel M, et al. Evidence that processing of the severe fever with thrombocytopenia syndrome virus gn/gc polyprotein is critical for viral infectivity and requires an internal Gc signal peptide [J]. PloS One, 2016, 11(11): e0166013.
- [25] Chen D, Gallagher S, Monson NL, et al. Inebilizumab, a B Cell-Depleting Anti-CD19 antibody for the treatment of autoimmune neurological diseases; insights from preclinical studies[J]. J Clin Med, 2016, 5(12):107.
- [26] Cutrina-Pons A, De Sa A, Fear DJ, et al. Inhibition of PI3K p110 δ activity reduces IgE production in IL-4 and anti-CD40 stimulated human B cell cultures [J]. Immunology, 2023, 170(4):483-494.
- [27] Boehm U, Klamp T, Groot M, et al. Cellular responses to interferon-gamma [J]. Annu Rev Immunol, 1997, 15:749-795.
- [28] Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions [J]. Annu Rev Immunol, 1999, 17:701-738.
- [29] Liu Y, Wu B, Paessler S, et al. The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interferon knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever [J]. J Virol, 2014, 88(3):1781-1786.
- [30] Yoshikawa T. Vaccine Development for severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. Viruses, 2021, 13(4):627.
- [31] Kon E, Elia U, Peer D. Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine [J]. Curr Opin Biotechnol, 2022, 73:329-336.
- [32] Liu H, Li X, Yan R, et al. DNA tetrahedron nanoparticles service as a help carrier and adjuvant of mRNA vaccine [J]. J Transl Med, 2024, 22(1):1024.
- 【收稿日期】 2024-12-19 【修回日期】 2025-03-06