

· 综述 ·

# 宫颈癌相关长链非编码 RNA 及其信号通路的研究进展

肖瑶, 魏芳

1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院妇产科, 山西 太原 030000

**摘要:** 近年来,通过完善筛查系统以及接种人乳头瘤病毒疫苗,宫颈癌的发病率显著下降,但其仍是导致女性死亡的主要原因之一。晚期肿瘤转移及耐药性是宫颈癌患者死亡的主要原因,因此,深入了解宫颈癌发展过程中的分子机制可能为宫颈癌治疗提供新的方向。据报道,长链非编码 RNA(lncRNAs)是许多生物过程中的关键调节因子,它是一种长度超过 200 个核苷酸但不能编码蛋白质的 RNA,可以在转录、翻译和翻译后水平上执行多种功能。LncRNA 在癌症表达失调,被认为是癌症中潜在的生物标志物和治疗靶点。本文就 lncRNA 在宫颈癌中的调节机制及其在调节高度保守的信号通路中的作用机制进行讨论,为宫颈癌的诊断治疗提供新的思路。

**关键词:** 宫颈癌; 长链非编码核糖核酸; 信号通路; 人乳头瘤病毒

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)07-1087-05

## Research progress of cervical cancer associated long non-coding RNA and its signaling pathway

XIAO Yao\*, WEI Fang

\* Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Corresponding author: WEI Fang, E-mail: 2yuanweifang@163.com

**Abstract:** The incidence of cervical cancer has declined significantly in recent years through improved screening systems and human papillomavirus (HPV) vaccination, but it remains one of the leading causes of death among women. Advanced stage, metastasis and drug-resistance are the main causes of death in cervical cancer patients. Therefore, a thorough understanding of the molecular mechanisms in the development of cervical cancer may provide new directions for the treatment of cervical cancer. It has been reported that long non-coding RNAs (lncRNAs) are emerging as important regulators in many biological processes. LncRNAs are a group of RNA with more than 200 nucleotides in length but cannot encode proteins, which can perform a variety of functions at the transcriptional, translational and post-translational levels. Dysregulated lncRNA can serve as potential biomarker and therapeutic target in cancer. This article discusses the regulatory mechanism of lncRNA in cervical cancer and its role in regulating highly conserved signaling pathways, so as to provide new ideas for the diagnosis and treatment of cervical cancer.

**Keywords:** Cervical cancer; Long non-coding RNA; Signaling pathway; Human papillomavirus

根据 2020 年 GLOBOCAN 全球癌症统计,宫颈癌是女性癌症死亡的第四大原因,2020 年全球约有 60 万新发病例和 34 万死亡病例<sup>[1]</sup>。尽管近年来通过完善筛查系统及普及预防接种疫苗使其发病率有所下降,但宫颈癌患者的存活率并没得到改善,晚期宫颈癌及预防化疗耐药性方面仍存在许多挑战。

研究表明,90%以上的宫颈癌发生伴随高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的持续感染,但并非所有感染 HPV 的患者都将发展成为宫颈癌,个体遗传因素和表观遗传变异也起着重要作用<sup>[2]</sup>。

随着 RNA 测序(RNA-seq)技术的发展,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)作为许多生物过程中的关键调节因子受到广泛关注,其可以通过结合核酸和蛋白质作为分子信号、诱饵、支架和向导来调节基因表达<sup>[3]</sup>。研究表明,lncRNAs 在宫颈癌中扮演着重要角色,被认为是一类用于治疗癌症的潜在生物标志物和治疗靶点。本文综述各种 lncRNA 及其参与的信号通路在宫颈癌中发挥的作用,及其在诊断和治疗中的潜在影响。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.07.025

通信作者: 魏芳, E-mail: 2yuanweifang@163.com

出版日期: 2023-07-20

## 1 lncRNA

**1.1 lncRNA 概述** lncRNA 被定义为长度超过 200 个核苷酸但不能编码蛋白质的 RNA,与不同水平的基因表达的表观遗传调控密切相关,包括染色质重塑、基因剪接以及转录和转录后过程的调节,进一步影响细胞增殖、分化、自噬和细胞迁移。lncRNA 已被证明通过与转录起始位点的相互作用来充当转录因子募集剂、转录共激活剂,或作为蛋白质的支架,也可以作为分子诱饵捕获转录因子,从而限制转录因子与 DNA 结合位点结合的能力。除转录调控外,lncRNA 还通过调控 mRNA 剪接、抑制翻译、作为 miRNA 海绵或竞争 mRNA 上的 miRNA 结合位点,在 mRNA 加工、成熟和稳定性中发挥作用<sup>[4]</sup>。随着研究的深入,lncRNA 呈现出功能的多样性及复杂性,根据 lncRNA 不同功能,可将其分类为以下 4 类。(1) 信号 lncRNA: 与特定的信号通路相关,其表达表明活跃的信号传导事件;(2) 诱饵 lncRNA: 它们与转录因子相互作用并锚定转录因子与靶基因启动子的结合,促进基因活化或沉默;(3) 引导 lncRNA: 与酶活性蛋白复合物结合,并将它们引导至调节下游信号事件和基因表达的特定靶基因启动子或基因组位点;(4) 支架 lncRNA: 充当各种蛋白质复合物连接的中心平台,并被定向到特定的基因组位置或调节基因表达和染色体动力学的靶基因启动子<sup>[5]</sup>。

### 1.2 lncRNA 在宫颈癌中的作用

**1.2.1 lncRNA 在宫颈癌中的作用** 越来越多的研究表明,多种 lncRNA 在宫颈癌中差异性表达,参与宫颈癌细胞的生长、分化、迁移、侵袭以及凋亡等过程,从而影响宫颈癌的发生、转移过程。陈干涛等<sup>[6]</sup>利用高通量 lncRNA 芯片技术分别检测 20 例宫颈癌组织及 20 例正常宫颈组织中 lncRNA 表达情况,结果显示与正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中共 22 043 条 lncRNA 存在差异表达,11 545 条表达上调,10 498 条表达下调,表明 lncRNA 在宫颈癌中扮演着重要角色。Liu 等<sup>[7]</sup>通过人 lncRNA 微阵列 V3.0 芯片发现小核仁 RNA 宿主基因 1(SNHG1)在宫颈癌组织和宫颈癌细胞系中高度表达,SNHG1 小干扰 RNA(siRNA)通过降低 SNHG1 的表达来抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移和侵袭。与之相反,与正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中 PTCSC3 显著下调。Western Blot 实验显示乳头状甲状腺易感基因 3(PTCSC3)过表达可使抑制上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)相关的蛋白 E-钙黏蛋白表达上调,并降低了 Cyclin D1、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、N-钙黏蛋白和 β-连环蛋白的表达,从而抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移,并诱导细胞周期停滞。另外,上调 miR-574-5p 的表达可以消除 PTCSC3 对宫颈癌细胞增殖、侵袭性和迁移性的抑制作用<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 lncRNA 与宫颈癌中 HPV 的相互作用** 90%的宫颈癌都与 HPV 相关,HPV DNA 整合到宿主 DNA 中,致癌病毒蛋白 E6 结合 P53,导致其通过 E6 相关蛋白(E6AP)介导的泛素化降解,致癌病毒蛋白靶向视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)进行泛素化,释放 E2F 转录因子,二者调控细胞周期,促进细胞增殖

及肿瘤形成<sup>[9]</sup>。

据报道,在宫颈癌患者中,lncRNA 淋巴细胞白血病缺失基因 1(lncRNA DLEU1)的表达与肿瘤大小、HPV 感染、淋巴结转移和 FIGO 分期有关,且 DLEU1 与宫颈癌 HPV 感染患者的生存率之间存在显著相关性<sup>[10]</sup>。lncRNA 人卵巢癌特异性转录本 2(lncRNA HOST2)在 HPV 阳性宫颈癌组织和细胞中上调,可促进 HPV 阳性宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并通过抑制 miRNA let-7b 抑制 HPV 阳性宫颈癌细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。

多项研究表明,在 HPV 阳性宫颈癌中,lncRNA 通过 E6 和/或 E7 相互调控介导宫颈癌的进展。转移相关的肺腺癌转录本 1(MALAT1)是一种广泛表达的 lncRNA,参与细胞过程的许多方面。研究表明,HPV 阳性宫颈组织中的 MALAT1 水平高于 HPV 阴性宫颈组织,并且过表达 HPV16 E7 可以显著增强 MALAT1 的表达,但是在敲低 pRB 后,MALAT1 的表达没有变化,这表明 HPV16 E7 以 pRB 非依赖性方式调节 MALAT1 表达。通过构建野生型 E7(E7FL)和缺失突变体(E7ΔN)的表达质粒,发现 HPV16 E7 可直接与 MALAT1 启动子结合并与 SP1 相互作用形成三元复合物影响 MALAT1 的转录水平<sup>[12]</sup>。

## 2 lncRNA 参与调控宫颈癌的信号通路

细胞信号传导通路由许多信号分子组成,虽然这些信号分子可能不直接参与转录,但它们可以通过直接或间接地调节转录因子的活性影响基因的表达。越来越多的研究表明,lncRNA 可以通过与各种信号通路相互作用促进宫颈癌的发展。

**2.1 Wnt 信号通路** Wnt 信号通路是参与细胞分化、增殖、迁移和极性的复杂蛋白质网络,这些过程对胚胎发育、组织再生、干细胞维持和体内平衡至关重要。通过激活规范和非规范 Wnt 信号传导可以单独或通过与其他生物分子和信号通路作用促进肿瘤细胞增殖、侵袭和凋亡<sup>[13]</sup>。Wnt 与细胞膜上 Frizzled(Fzd)家族的受体结合刺激规范途径,使糖原合酶激酶 3β(GSK-3β)磷酸化失活,解离 APC-AXIN-GSK-3β-β-连环蛋白复合物,导致 β-连环蛋白磷酸化被阻断。因此,细胞质 β-连环蛋白被转运到细胞核中,与 TCF/LEF 靶基因的启动子区域结合,从而调节下游靶基因表达。

lncRNA HNRNPU-AS1 是一种与类风湿性关节炎滑膜细胞数量显著相关的 lncRNA,很少在癌症中被研究。Niu 等<sup>[12]</sup>发现 HNRNPU-AS1 在人宫颈癌细胞和组织内呈现低表达,并作为竞争内源性 RNA(ceRNA)通过抑制 miR-205-5p 来增强轴抑制蛋白(AXIN2)的表达。AXIN2 与多种癌症形成密切相关,主要生物学功能是负调节 Wnt/β-连环蛋白途径活化。DKK1 和 β-连环蛋白是 Wnt/β-连环蛋白途径的标志物。研究显示,敲低 HNRNPU-AS1 和过表达 miR-205-5p 可上调 β-连环蛋白表达和下调 DKK1 表达进而激活 Wnt 信号通路,而 AXIN2 的过表达抑制了这种途径的激活。另外,无论 HNRNPU-AS1 或 miR-205-5p 水平高低,AXIN2 表达低的宫颈癌患者预后不良。这可能是因为 AXIN2 的低表达在宫颈癌中起致癌作用,说明宫颈癌不仅受 miR-205-5p 和 HNRNPU-AS1

的调节,还受其他因素的调节<sup>[14]</sup>。

研究表明,癌症易感性候选物 11(CASC11)可以靶向异质核糖核蛋白 K(hnRNP-K)以激活结直肠癌细胞中的 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导,促进结直肠癌细胞的生长和转移<sup>[15]</sup>。在宫颈癌组织中,敲低 CASC11 的表达可降低 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路的活性和 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径相关蛋白  $\beta$ -连环蛋白的表达。而用 Wnt 信号激活剂氯化锂处理 si-CASC11 转染的细胞,通过上调  $\beta$ -连环蛋白的表达,显著促进了 HeLa 细胞的迁移和侵袭。lncRNA CASC11 高度表达与肿瘤大小和 FIGO 分期呈正相关,与宫颈癌患者的生存率呈负相关,意味着 CASC11 可作为宫颈癌预后的潜在标志物<sup>[16]</sup>。

## 2.2 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路

PI3K 是一组质膜相关的脂质激酶,生理条件下,通过生长因子、细胞因子和激素等细胞外信号分子激活,催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)的磷酸化,产生第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-磷酸(PIP<sub>3</sub>),进而激活 AKT 调控细胞的生长、增殖、迁移、存活以及糖代谢<sup>[17]</sup>。目前为止,PI3K/AKT 通路在几乎所有人类癌症中都被异常激活,表明该通路具有作为癌症靶向治疗的潜能<sup>[18]</sup>。

在该途径的众多调节因子中,lncRNA 也参与其中。例如,LINC00861 在宫颈癌组织中的表达水平显著低于邻近正常组织,并与肿瘤分期、淋巴结转移和低生存率相关。研究表明,LINC00861 过表达可能在宫颈癌进展中作为 miR-513b-5p 的 ceRNA,上调磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)表达水平<sup>[19]</sup>。PTEN 是一种肿瘤抑制因子,通过将 PIP<sub>3</sub> 脱磷酸化负调节 PI3K/AKT 信号通路<sup>[20]</sup>。因此,PI3K/AKT 信号通路可能参与 LINC00861 过表达对宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

HOX 转录本反义 RNA(HOTAIR)是从同源盒基因 C 簇(HOXC)的反义链转录而来的,被认为是各种癌症的关键参与者,它能够结合 polycomb 抑制复合物 2(PRC2)或组蛋白去甲基化酶 LSD1/CoREST/REST 复合体,介导 H3K27me<sub>3</sub> 修饰<sup>[21]</sup>。另外,HOTAIR 已被证实可与特定的 miRNA 结合,包括 miR-17-5p、miR-143-3p、miR-23b 和 miR-148a,对宫颈癌的增殖、迁移和侵袭发挥调节作用。Zhang 等<sup>[22]</sup>发现 HOTAIR 可以竞争性地结合 miR-29b 促进宫颈癌中的 EMT 来促进化学耐药性,HOTAIR 敲低或 miR-29b 模拟物的转染均可使 PTEN 蛋白水平上调,且 HOTAIR 过表达对 PTEN/PI3K 的影响可被 miR-29b 模拟物的共表达所抵消,这意味着 HOTAIR/miR-29b/PTEN/PI3K 轴可为宫颈癌化学耐药性的治疗提供新的思路。

**2.3 Notch 信号通路** Notch 信号通路是一种进化保守的途径,参与调节多个组织器官的发育,它的失调会导致多种疾病的发生。就癌症而言,Notch 信号通路既能促进又能抑制各类癌症的发展<sup>[19]</sup>。Notch 信号通路的激活需要两部分,四个 Notch 受体之一(Notch1~4)和五个配体中的任何一个(Dll-1, Dll-3, Dll-4, JAG 1~2)。当 Notch 信号传导细胞与 Notch 受体表达细胞相互接触时,将会导致 Notch 裂解和 Notch 细胞内

结构域(NICD)的释放,随后 NICD 被转移到细胞核中激活其下游靶基因的转录<sup>[20]</sup>。

在宫颈癌组织中已经检测到许多 lncRNA 在某些水平上控制 Notch 途径或其表达受该途径的调节。He 等<sup>[23]</sup>通过分析 GEO 和 TCGA 数据集发现 lncRNA DLEU2 在宫颈癌组织及细胞中特异性上调,并通过促进细胞周期从 G<sub>1</sub> 期到 S 期的转变来促进宫颈癌细胞增殖。研究表明,Notch1、APH1B、KAT2B 和 RBPJ 基因在 Notch 信号通路中差异表达,在 lncRNA DLEU2 敲低组中,Notch1、APH1B 和 KAT2B 的表达上调,而 RBPJ 的表达下调,lncRNA DLEU2 过表达细胞则获得相反的结果,这说明 lncRNA DLEU2 通过抑制 Notch 信号通路的活性,促进细胞增殖。

天冬氨酰-tRNA 合成酶反义 RNA1(DARS-AS1)可以作为癌症促进剂,在非小细胞肺癌、骨髓瘤和透明细胞肾细胞癌等癌症中发挥作用。GEPIA 数据表明,宫颈鳞状细胞癌和宫颈腺癌中 DARS-AS1 表达水平明显升高。研究发现,DARS-AS1 的缺失抑制了宫颈癌细胞增殖并诱导细胞凋亡,几个 JAG1 下游基因(包括 Hes-1、Hey-1、Bcl-2、Cyclin D1 和 MYC)的蛋白质水平在 DARS-AS1 沉默的 HeLa 细胞中下降,提示 DARS-AS1 敲低使 Notch 信号通路失活。已证实 JAG1 过表达抵消了 DARS-AS1 沉默对宫颈癌细胞生长的抑制作用,因此,DARS-AS1 通过 JAG1 激活 Notch 信号传导,促进宫颈癌的发生。基于此,靶向 DARS-AS1 可能是宫颈癌患者的有效治疗途径<sup>[24]</sup>。

**2.4 有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路** MAPK 信号通路是三个激酶的级联反应,通过各种输入信号激活,包括激素、细胞因子和生长因子以及内源性应激和环境信号等。级联磷酸化后,细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38/应激激活蛋白激酶(SAPKs)转移到细胞核并调节下游靶标的表达。研究表明,MAPK 通路在各种癌症中上调,并通过影响生长因子和细胞因子的分泌,影响 EMT 过程<sup>[25-26]</sup>。MAPK 信号通路在宫颈癌进展中的作用已经得到验证,并且许多 lncRNA 已被确定为宫颈癌中 MAPK 途径的调节因子。LINC00997 在宫颈癌组织中显著高表达,主要定位于宫颈癌细胞的细胞质中,这表明 LINC00997 可能在转录后水平上起作用。研究显示,LINC00997 通过与 miR-574-3p 相互作用上调 cullin 2(CUL2)水平,功能实验结果显示 CUL2 过表达促进宫颈癌细胞的增殖及自噬。另外,CUL2 过表达增加了磷酸化的 ERK/总 ERK(p/t-ERK)、p/t-c-Jun N-末端蛋白激酶(p/t-JNK)和 p/t-p38 蛋白比值,提示 CUL2 过表达激活 MAPK 信号通路<sup>[27]</sup>。

lncRNA 癌症易感性候选基因 2(CASC2)位于染色体 10q26 上,最初被发现为子宫内膜癌的肿瘤抑制基因,在人脑胶质瘤恶性肿瘤的发展及肺腺癌 EMT 中也起抑制作用。研究显示,CASC2 在宫颈癌组织及细胞系中显著下调,Western Blot 结果显示,用 pcDNA-CASC2 转染的 HeLa 细胞中,p-JNK 和 p-ERK1 蛋白水平显著降低,相反,siCASC2 组 p-JNK 和 p-ERK1 的表达显著增加,说明 CASC2 通过 MAPK 途径介导宫颈癌的发展<sup>[28]</sup>。

2.5 p53 通路 p53 是一种肿瘤抑制因子,大约超过 50% 的人类肿瘤发生 tp53 突变。作为转录因子,p53 通过调节下游靶基因的表达,参与包括细胞凋亡、细胞周期停滞和衰老等多种生物过程。另外,p53 的其他功能也有助于其作为肿瘤抑制因子的作用,例如 p53 调节各种代谢途径,以维持细胞的代谢稳态并使细胞适应压力<sup>[29-30]</sup>。

越来越多的证据表明,lncRNA 可以 p53 调控网络中发挥作用。部分 lncRNA 被证明能够直接或间接调节 p53。另外,像蛋白质编码基因或 miRNA 一样,lncRNA 也可以作为 p53 效应子。其中,RAR 相关孤儿受体(RoR)还可以抑制 p53 形成一个自动调节反馈回路<sup>[31]</sup>。

lncRNA WT1 反义 RNA(WT1-AS)是 Wilm 肿瘤基因的反义转录本之一,研究显示 lncRNA WT1-AS 通过 miR-330-5p/p53 轴抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[32]</sup>。lncRNA HIF1A-AS2 在宫颈癌组织和 HPV 阳性宫颈癌细胞中显著增加,并通过 p53/半胱天冬酶 9/半胱天冬酶 3 轴调节细胞凋亡<sup>[33]</sup>。DNA 损伤诱导的 lncRNA(DINO)是一种 TP53 转录靶标,可与 tp53 结合并稳定 tp53,从而促进 tp53 信号传导。研究表明,HPV 阳性宫颈癌细胞中 DINO 低水平表达,DINO 上调可以激活 HPV 阳性宫颈癌细胞 p53 肿瘤抑制因子的功能,增加 HPV 阳性宫颈癌对化疗药物的敏感性<sup>[34]</sup>。

### 3 结 语

虽然对于晚期宫颈癌目前还没有有效的治疗方法,也未找到用于判断预后的生物标志物,但 lncRNA 的出现提供了新的思路<sup>[35]</sup>。本文介绍了 lncRNA 在宫颈癌中发挥的作用以及在相关信号通路中的作用机制,它们都有望成为未来宫颈癌治疗的靶点。然而,宫颈癌的发生发展并非单因素决定,lncRNA 参与宫颈癌发病具体的调控机制及功能模式有待进一步深入研究,例如,lncRNA 与其他 RNA 的相互作用,lncRNA 与染色质结构和其他表观遗传调控的相互作用,lncRNA 在宫颈癌转录后调控中的作用。多项研究证明,lncRNA 可以直接或间接与信号分子相互作用调节信号传导,从而实现生物功能。lncRNA 存在几种亚细胞定位,单个 lncRNA 也可能具有不同的结合位点,并可以根据细胞环境通过不同的机制发挥作用。因此,需要更加深入的研究来发现 lncRNA 在宫颈癌进展中的确切作用机制,为临床应用提供精确和有针对性的选择。

利益冲突 无

### 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] Moore EE, Wark JD, Hopper JL, et al. The roles of genetic and environmental factors on risk of cervical cancer: a review of classical twin studies[J]. Twin Res Hum Genet, 2012, 15(1): 79-86.
- [3] 孙清华,任婕,王亚菲,等.LncRNA GABPB1-AS1 靶向 miR-497-5p 在宫颈癌细胞中的免疫调控作用[J].中国临床研究,2022,35(9): 1193-1199.  
Sun QH, Ren J, Wang YF, et al. Immunomodulatory effect of LncRNA GABPB1-AS1 targeting miR-497-5p in cervical cancer cells [J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(9): 1193-1199.
- [4] Charles Richard JL, Eichhorn PJA. Platforms for investigating LncRNA functions[J]. SLAS Technol, 2018, 23(6): 493-506.
- [5] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long non-coding RNA and cancer: a new paradigm [J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 3965-3981.
- [6] 陈干涛,杨潇,程艳香.LncRNA 在宫颈癌组织中的表达谱变化及意义[J].实用癌症杂志,2017,32(4): 523-527.  
Chen GT, Yang X, Cheng YX. Different expression profiles of lncRNA in cervical cancer tissues and its significance [J]. Pract J Cancer, 2017, 32(4): 523-527.
- [7] Liu Y, Yang YL, Li L, et al. LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer [J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(1): 38-43.
- [8] Tong R, Zhang JR, Wang CY, et al. LncRNA PTCSC3 inhibits the proliferation, invasion and migration of cervical cancer cells via sponging miR-574-5p [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(3): 439-448.
- [9] Zhang Y, Jia LG, Wang P, et al. The expression and significance of lncRNA HOST2 and microRNA let-7b in HPV-positive cervical cancer tissues and cell lines [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(6): 2380-2390.
- [10] Wang T, Zhang W, Huang WB, et al. LncRNA MALAT1 was regulated by HPV16 E7 independently of pRB in cervical cancer cells [J]. J Cancer, 2021, 12(21): 6344-6355.
- [11] Yang M, Wang M, Li XP, et al. Wnt signaling in cervical cancer? [J]. J Cancer, 2018, 9(7): 1277-1286.
- [12] Niu ZY, Wang FL, Lv SH, et al. HNRNPU-AS1 regulates cell proliferation and apoptosis via the microRNA 205-5p/AXIN2 axis and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cervical cancer [J]. Mol Cell Biol, 2021, 41(10): e0011521.
- [13] Zhang ZY, Zhou C, Chang YY, et al. Long non-coding RNA CASC11 interacts with hnRNP-K and activates the WNT/ $\beta$ -catenin pathway to promote growth and metastasis in colorectal cancer [J]. Cancer Lett, 2016, 376(1): 62-73.
- [14] Hsu W, Liu LF, Chen X, et al. LncRNA CASC11 promotes the cervical cancer progression by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Biol Res, 2019, 52(1): 1-12.
- [15] Park JH, Pyun WY, Park HW. Cancer metabolism: phenotype, signaling and therapeutic targets [J]. Cells, 2020, 9(10): 2308.
- [16] Yang J, Nie J, Ma XL, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 1-28.
- [17] Liu H, Zhang L, Ding XL, et al. LINC00861 inhibits the progression of cervical cancer cells by functioning as a ceRNA for miR-513b-5p and regulating the PTEN/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 23(1): 1.
- [18] Chen CY, Chen JY, He LN, et al. PTEN: tumor suppressor and

- metabolic regulator[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 338.
- [19] Zhou BH, Lin WL, Long YL, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 95.
- [20] Misiorek JO, Przybyszewska-Podstawka A, Kałafut J, et al. Context matters: notch signatures and pathway in cancer progression and metastasis[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 94.
- [21] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689–693.
- [22] Zhang WY, Wu QW, Liu Y, et al. LncRNA HOTAIR promotes chemoresistance by facilitating epithelial to mesenchymal transition through miR-29b/PTEN/PI3K signaling in cervical cancer[J]. *Cells Tissues Organs*, 2022, 211(1): 16–29.
- [23] He M, Wang YT, Cai J, et al. LncRNA DLEU2 promotes cervical cancer cell proliferation by regulating cell cycle and NOTCH pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 402(1): 112551.
- [24] Chen YH, Wu QM, Lin J, et al. DARS-AS1 accelerates the proliferation of cervical cancer cells via miR-628-5p/JAG1 axis to activate Notch pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 1–11.
- [25] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [26] Lamsisi M, Wakrim L, Bouziyane A, et al. The biological significance of long noncoding RNAs dysregulation and their mechanism of regulating signaling pathways in cervical cancer[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2021, 10: 75–101.
- [27] Chu DM, Liu TT, Yao Y, et al. LINC00997/MicroRNA 574-3p/CUL2 promotes cervical cancer development via mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2021, 41(8): e0005921.
- [28] Wang XW, Zhang W. Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2 inhibits the cell proliferation, invasion and angiogenesis of cervical cancer through the MAPK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8): 3261–3269.
- [29] Hu JH, Cao JS, Topatana W, et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 1–19.
- [30] Lacroix M, Riscal R, Arena G, et al. Metabolic functions of the tumor suppressor p53: implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer[J]. *Mol Metab*, 2020, 33: 2–22.
- [31] Zhang AL, Xu M, Mo YY. Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer[J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(3): 181–191.
- [32] Cui LJ, Nai MM, Zhang K, et al. LncRNA WT1-AS inhibits the aggressiveness of cervical cancer cell via regulating p53 expression via sponging miR-330-5p[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 651–667.
- [33] Guan HM, Li WQ, Liu J, et al. LncRNA HIF1A-AS2 modulated by HPV16 E6 regulates apoptosis of cervical cancer cells via P53/caspase9/caspase3 axis[J]. *Cell Signal*, 2022, 97: 110390.
- [34] Sharma S, Munger K. Expression of the long noncoding RNA DINO in human papillomavirus-positive cervical cancer cells reactivates the dormant TP53 tumor suppressor through ATM/CHK<sub>2</sub> signaling[J]. *mBio*, 2020, 11(3): e01190–e01120.
- [35] 聂明月, 辛乐, 叶红. 长链非编码 RNA MALAT1 在宫颈癌中作用的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(3): 321–324.
- Nie MY, Xin L, Ye H. Role of lncRNA MALAT1 in cervical cancer [J]. *J Clin Pract Diagn Ther*, 2022, 36(3): 321–324.
- 收稿日期: 2023-02-01 修回日期: 2023-04-02 编辑: 王国品

(上接第 1086 页)

- [7] Hozo E, Susic G, Zaja I. Burnout syndrome among educators in pre-school institutions[J]. *Mater Sociomed*, 2015, 27(6): 399.
- [8] Nuo LS, Hee OC. Linking leadership styles and affective commitment to turnover intention: a conceptual study [J]. *IJ-ARBSS*, 2020, 10(8): 244–257.
- [9] 刘玲. 护士职业认同水平及其与工作压力、职业倦怠的相关研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- Liu L. Study on the level of nurses' professional identity and its correlation with work stress and job burnout [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2009.
- [10] 郑航. 我国临床研究协调员职业专业化发展研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- Zheng H. Research on professional development of clinical research coordinators in China [D]. Tianjin: Tianjin University, 2017.
- [11] 李鹏岗, 杨莉. 中国临床研究协调员核心工作内容调查 [J]. *中华医学科研管理杂志*, 2019, 32(2): 151–157.
- Li PG, Yang L. A survey for the core work activity of clinical research coordinator in China [J]. *Chin J Med Sci Res Manag*, 2019, 32(2): 151–157.
- [12] 芦静. 我国基地管理组织临床研究协调员职业培训研究 [D]. 北京: 首都经济贸易大学, 2018.
- Lu J. Study on vocational training of clinical research coordinator of base management organization in China [D]. Beijing: Capital University of Economics and Business, 2018.
- 收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-01-19 编辑: 王国品