doi:10.11659/jjssx.07E022126

·基础研究·

咪达唑仑抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移并诱导其凋亡

季英龙,周全军,冀国力 (潍坊市中医院麻醉二科,山东 潍坊 261041)

[摘 要] **目的** 探讨咪达唑仑对骨肉瘤细胞增殖、凋亡、迁移的影响及其作用机制。**方法** 收集我院38例骨肉瘤患者的肿瘤组织和邻近的非肿瘤骨组织样本。体外培养人骨肉瘤细胞系(MG63、U2OS、SAOS2、HOS、143B)和正常成骨细胞系(hFOB1.19)。qRT-PCR检测组织和细胞中circNOL10表达。将U2OS细胞分为对照组、低咪达唑仑组、中咪达唑仑组、高咪达唑仑组、pcDNA-circNOL10组、pcDNA组、咪达唑仑+si-NC组、咪达唑仑+si-circNOL10组。运用流式细胞仪、Transwell、CCK-8和qRT-PCR分别检测U2OS细胞凋亡率、迁移数量、增殖活性以及circNOL10表达水平。**结果** 与正常组织和细胞比较,circNOL10在骨肉瘤组织和细胞中的表达显著降低($P<0.05$)。与对照组比较,低咪达唑仑组、中咪达唑仑组、高咪达唑仑组U2OS细胞凋亡率、抑制率、E-cadherin蛋白水平、circNOL10表达水平显著升高($P<0.05$),迁移数量、N-cadherin蛋白水平显著减少/降低($P<0.05$)。与pcDNA组比较,pcDNA-circNOL10组U2OS细胞凋亡率、抑制率、E-cadherin蛋白水平显著升高($P<0.05$),迁移数量、N-cadherin蛋白水平显著减少/降低($P<0.05$)。与咪达唑仑+si-NC组比较,咪达唑仑+si-circNOL10组U2OS细胞凋亡率、抑制率、E-cadherin蛋白水平显著降低($P<0.05$),迁移数量、N-cadherin蛋白水平显著增多/升高($P<0.05$)。**结论** 咪达唑仑通过上调circNOL10表达来诱导骨肉瘤细胞凋亡,并抑制其增殖和迁移。

[关键词] 骨肉瘤;咪达唑仑;circNOL10;增殖;迁移;凋亡
[中图分类号] R738 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-30

Midazolam inhibits proliferation, migration and induces apoptosis of osteosarcoma cells

JI Ying-long, ZHOU Quan-jun, JI Guo-li (Second Department of Anesthesiology, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang Shandong 261041, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of midazolam on the proliferation, apoptosis and migration of osteosarcoma cells and its mechanism. **Methods** The tumor tissue and adjacent non-tumor bone tissue samples of 38 patients with osteosarcoma in our hospital were collected. Human osteosarcoma cell lines (MG63, U2OS, SAOS2, HOS, 143B) and normal osteoblast cell lines (hFOB1.19) were cultured in vitro. qRT-PCR was used to detect the expression of circNOL10 in tissues and cells. U2OS cells were divided into the control group, the low midazolam group, the middle midazolam group, the high midazolam group, the pcDNA-circNOL10 group, the pcDNA group, the midazolam+si-NC group, and the midazolam+si-circNOL10 group. Flow cytometry, Transwell, CCK-8 and qRT-PCR were used to detect the apoptosis rate, migration number, proliferation activity and circNOL10 expression level of U2OS cells. **Results** Compared with normal tissues and cells, the expression of circNOL10 in osteosarcoma tissues and cells was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the

[基金项目] 山东省中医药科技项目(2020M101);潍坊市卫生健康委科研项目(WFWSJK_2020_278)
[通信作者] 季英龙,E-mail:jrasqv@163.com

[17] 王 昊,袁建松.消化道恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞的分子机制与风险评估[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(6):4380-4383. doi:10.16563/j.cnki.1671-6272.2021.12.021.
[18] 庞李贺,杨华瑞,周耀君,等.miR-122-5p对滑膜肉瘤细胞株SW982增殖及放疗敏感性的影响[J].巴楚医学,2021,4(2):50-56. doi:10.3969/j.issn.2096-6113.2021.02.015.
[19] 边 倩,曹 妮,刘 航,等.益脾养肝方对大鼠肝癌癌前病变miR-221表达的影响[J].陕西中医,2020,41(11):1515-1519. doi:10.3969/j.issn.1000-7369.2020.11.001.
[20] 王 娜,龚莉莉,叶春梅.miR-146b-5p靶向ZNRF2影响IL-17a诱导乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J].中国免疫学杂志,2021,37(14):1738-1743. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2021.14.014.
[21] Yang Y, Li F, Luo X, et al. Identification of LCN1 as a potential biomarker for breast cancer by bioinformatic analysis[J]. DNA Cell Biol, 2019,38(10):1088-1099. doi: 10.1089/dna.2019.4843.
[22] Wang JY, Kwon JS, Hsu SM, et al. Sensitive tear screening of diabetic retinopathy with dual biomarkers enabled using a rapid electrokinetic patterning platform [J]. Lab Chip, 2020, 20(2): 356-362. doi: 10.1039/c9lc00975b.
[23] Zhang X, Cui Y, He M, et al. Lipocalin-1 expression as a prognosticator marker of survival in breast cancer patients [J]. Breast Care (Basel), 2020,15(3):272-280. doi: 10.1159/000503168.

(编辑:魏 源)

control group, the apoptosis rate, inhibition rate, E-cadherin protein level, and circNOL10 expression level of U2OS cells in the low midazolam group, the middle midazolam group, and the high midazolam group were significantly increased (P<0.05), while the migration number and N-cadherin protein level were significantly reduced (P<0.05). Compared with the pcDNA group, the apoptosis rate, inhibition rate and E-cadherin protein level of U2OS cells in the pcDNA-circNOL10 group were significantly increased (P<0.05), while the migration number and N-cadherin protein level were significantly reduced (P<0.05). Compared with the midazolam+si-NC group, the apoptosis rate, inhibition rate and E-cadherin protein level of U2OS cells in the midazolam+si-circNOL10 group were significantly reduced (P<0.05), while the migration number and N-cadherin protein level were significantly increased (P<0.05). **Conclusion** Midazolam induces apoptosis of osteosarcoma cells, and inhibits its proliferation and migration by up-regulating the expression of circNOL10.

Keywords: osteosarcoma; midazolam; circNOL10; proliferation; migration; apoptosis

骨肉瘤是一种常见于儿童和青少年的骨恶性肿瘤,病死率和致残率高。尽管在接受手术和辅助化疗后,非转移性患者的5年生存率可达60%,但转移和复发患者长期生存率较低[1]。因此,有必要开发一种新药来改善不良的临床结局。近年来,麻醉药被报道可影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,参与癌症转移与复发,从而影响患者预后[2]。咪达唑仑作为术前用药,具有抗焦虑和镇静作用,有利于缓解患者术前焦虑[3-4],可诱导肺癌和胃癌细胞凋亡,抑制细胞增殖,并抑制肺癌裸鼠移植瘤形成[5-6]。此外,咪达唑仑还可通过ERK通路影响肝癌细胞周期和增殖[7]。然而,咪达唑仑对骨肉瘤细胞恶性潜能的影响尚未见报道。环状RNA(circRNA)是具有闭环结构的非编码RNA,其在骨肉瘤进展中具有重要作用[8]。以往研究表明,circNOL10在肺癌和结直肠癌中低表达,上调circNOL10表达可促进肿瘤细胞恶性潜能[9-10]。然而,circNOL10在骨肉瘤进展中的作用尚不清楚。因此,本研究探讨咪达唑仑和circNOL10在骨肉瘤细胞增殖、凋亡和迁移中的作用,并探讨咪达唑仑是否可通过调控circNOL10发挥抗肿瘤活性,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 组织样本与细胞

收集2020年1月至2021年12月于潍坊市中医院接受完全切除的38例骨肉瘤患者的骨肉瘤组织和邻近的非肿瘤骨组织(距匹配的骨肉瘤标本超过3 cm)。组织立即储存在-80 ℃冰箱中。患者术前均未进行抗癌治疗。本研究经潍坊市中医院伦理委员会批准(20190607024),所有患者均签署对本研究的知情同意书。人骨肉瘤细胞系MG63、U2OS、SAOS2、HOS、143B和正常成骨细胞系hFOB1.19购自美国典型培养物保藏中心。所有细胞系均培养于37 ℃、5% CO_2及含10%胎牛血清的DMEM培养基中。

1.2 主要试剂

咪达唑仑(批号:210913)购自江苏恩华药业公司;si-NC、si-circNOL10、pcDNA、pcDNA-circNOL10购自南京金斯瑞生物公司;兔源E钙黏蛋白(E-cadherin)多克隆抗体(AF0131)、兔源N-cadherin多克隆抗体(DF3530)购自美国Affinity公司;羊抗兔IgG(ab205718)、CCK-8试剂盒、兔源GAPDH多克隆抗体(ab245357)购自美国Abcam公司;反转录试剂盒、SYBR Green qPCR master mix购自北京Takara公司;Annexin V-FITC/PI凋亡双染检测试剂盒购自上海锐赛生物公司;Transwell室购自美国BD公司。

1.3 细胞培养、转染及分组

U2OS细胞置于含10%胎牛血清、1%青-链霉素的DMEM培养基,在37 ℃、含5% CO_2的培养箱中孵育。在24孔板中接种对数期U2OS细胞,当细胞汇合达60%时,用脂质体2000将30 nmol/L寡核苷酸(si-NC、si-circNOL10)或2 μg载体(pcDNA、pcDNA-circNOL10)转染U2OS细胞,分别记为si-NC组、si-circNOL10组、pcDNA组和pcDNA-circNOL10组。转染48 h后,qRT-PCR检测细胞中circNOL10的表达情况以验证转染效果,然后进行后续实验。

用含0 μmol/L、25 μmol/L、50 μmol/L、100 μmol/L咪达唑仑[7]的培养液孵育U2OS细胞,分别记为对照组、低咪达唑仑组、中咪达唑仑组、高咪达唑仑组;转染pcDNA-circNOL10、pcDNA的U2OS细胞分别记为pcDNA-circNOL10组、pcDNA组;用含100 μmol/L咪达唑仑的培养液孵育转染si-NC、si-circNOL10的U2OS细胞,分别记为咪达唑仑+si-NC组、咪达唑仑+si-circNOL10组。

1.4 流式细胞术检测U2OS细胞凋亡率

用500 μL结合缓冲液重悬1×10^{6}个U2OS细胞,加入10 μL Annexin-V FITC溶液,室温孵育30 min,再将5 μL PI溶液加入到U2OS细胞中混匀,采用流式细胞

术评估细胞凋亡率。

1.5 CCK-8法检测U2OS细胞增殖活性

将未经转染(对照组)或经转染的U2OS细胞接种于96孔板,贴壁后用含0 μmol/L、25 μmol/L、50 μmol/L、100 μmol/L咪达唑仑的培养液孵育48 h,然后用CCK-8检测细胞在450 nm处的吸光度(absorbance,A)。抑制率(%)=($A_{对照细胞}-A_{处理细胞}$)/$A_{对照细胞}$×100%。

1.6 Transwell实验检测U2OS细胞迁移能力

用无血清培养液重悬各组U2OS细胞,并接种200 μL细胞悬液于Transwell上室,下室加入完全培养液。孵育24 h后,用棉签去除聚碳酸酯膜顶部的非迁移细胞,用1%多聚甲醛固定膜底部迁移30 min,用1%结晶紫染色。用倒置显微镜采集迁移图像,以5个随机视野细胞数均值表示迁移数量。

1.7 qRT-PCR检测circNOL10表达

用TRIzol试剂从骨肉瘤组织和细胞以及各组U2OS细胞中分离总RNA,使用反转录试剂盒合成互补DNA,以互补DNA为模板进行qRT-PCR扩增,检测circNOL10表达。以GAPDH为内参,用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法评估circNOL10表达水平。circNOL10上游引物为5′-CCCAACTCAGGCATGCTTCT-3′,下游引物为5′-CCCTCTATGGTTCCTGTGGC-3′;GAPDH上游引物为5′-TCCCATCACCATCTTCCAGG-3′,下游引物为5′-GATGACCCTTTTGGCTCCC-3′。

1.8 Western blot检测E-cadherin和N-cadherin蛋白表达

RIPA法提取蛋白后,通过SDS-PAGE分离等量蛋白,然后湿转到PVDF膜上。5%脱脂奶粉阻断膜后,分别加入一抗E-cadherin(1∶1 000)、N-cadherin(1∶1 000)和GAPDH(1∶2 000),于4 ℃孵育过夜,再与二抗(1∶1 000)室温孵育膜2 h。化学发光法检测蛋白条带,用Image J软件分析免疫反应条带的相对密度以表示蛋白水平。

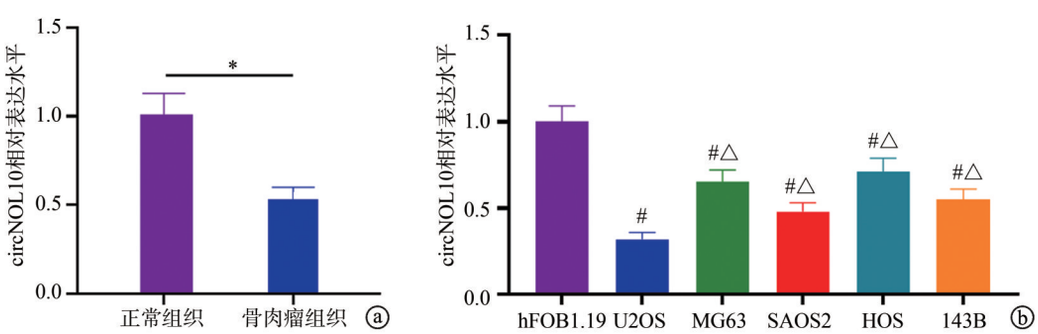
1.9 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多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,2组间比较采用独立样本*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 circNOL10在骨肉瘤组织和细胞的表达情况

与正常组织比较,circNOL10在骨肉瘤组织中的表达显著降低(*P*<0.05),见图1a。此外,与正常成骨细胞系hFOB1.19比较,骨肉瘤细胞系U2OS、MG63、SAOS2、HOS、143B中circNOL10的表达显著降低(*P*<0.05),其中U2OS细胞中circNOL10的表达水平最低,见图1b。因此,选择U2OS细胞进行后续实验。



a:circNOL10在骨肉瘤组织中的表达;b:circNOL10在骨肉瘤细胞中的表达 *:*P*<0.05;#:与hFOB1.19细胞比较,*P*<0.05;△:与U2OS细胞比较,*P*<0.05

图1 circNOL10在骨肉瘤组织和细胞中的表达

2.2 咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞增殖、凋亡的影响

与对照组比较,低咪达唑仑组、中咪达唑仑组、高咪达唑仑组U2OS细胞抑制率、凋亡率显著升高(*P*<0.05),见图2。

2.3 咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞迁移的影响

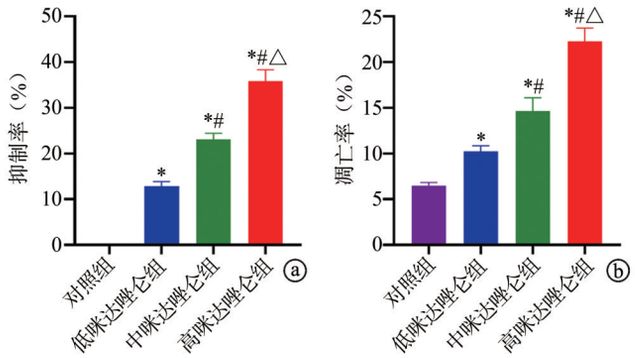
与对照组比较,低咪达唑仑组、中咪达唑仑组、高咪达唑仑组U2OS细胞E-cadherin蛋白水平显著升高(*P*<0.05),迁移细胞数、N-cadherin蛋白水平显著减少/降低(*P*<0.05),见图3、4。

2.4 咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞中circNOL10表达的影响

与对照组比较,低咪达唑仑组、中咪达唑仑组、高咪达唑仑组U2OS细胞circNOL10表达水平显著升高(*P*<0.05),见图5。

2.5 circNOL10转染效率检测

pcDNA-circNOL10组U2OS细胞中circNOL10表



a:细胞抑制率;b:细胞凋亡率　*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与低咪达唑仑组比较,$P<0.05$;△:与中咪达唑仑组比较,$P<0.05$

图2　咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞增殖抑制率、凋亡率的影响

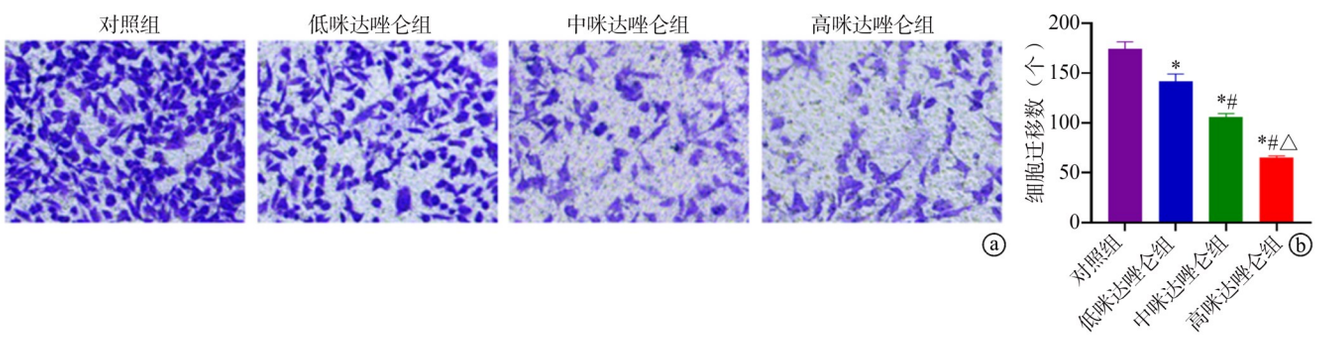
达水平较pcDNA组显著升高($P<0.05$),提示pcDNA-circNOL10转染成功。si-circNOL10组U2OS细胞中circNOL10表达水平较si-NC组显著降低($P<0.05$),提示成功沉默circNOL10可抑制circNOL10表达,见图6。

2.6　circNOL10对骨肉瘤U2OS细胞增殖、凋亡、迁移的影响

与pcDNA组比较,pcDNA-circNOL10组U2OS细胞抑制率、凋亡率、E-cadherin蛋白水平显著升高($P<0.05$),迁移细胞数、N-cadherin蛋白水平显著减少/降低($P<0.05$),见表1。

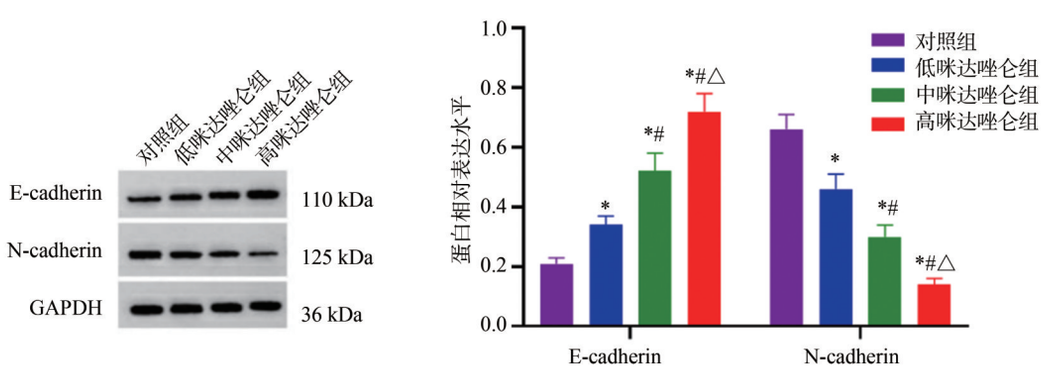
2.7　抑制circNOL10表达逆转咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞增殖、凋亡、迁移的影响

与咪达唑仑+si-NC组比较,咪达唑仑+si-circNOL10组U2OS细胞抑制率、凋亡率、E-cadherin蛋白水平显著降低($P<0.05$),迁移细胞数、N-cadherin蛋白水平显著增加/升高($P<0.05$),见表2。



a:细胞迁移图(结晶紫染色 ×200);b:细胞迁移数　*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与低咪达唑仑组比较,$P<0.05$;△:与中咪达唑仑组比较,$P<0.05$

图3　咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞迁移的影响

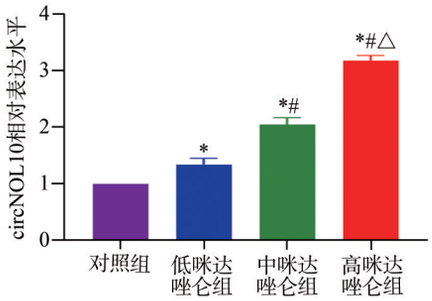


*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与低咪达唑仑组比较,$P<0.05$;△:与中咪达唑仑组比较,$P<0.05$

图4　咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞迁移的影响

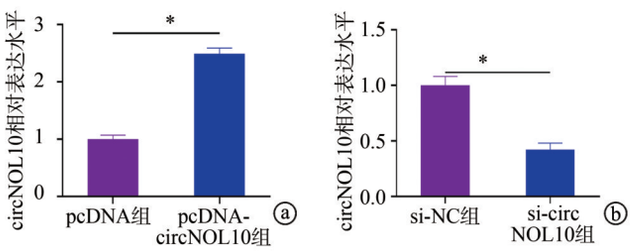
3　讨论

骨肉瘤是常见的骨恶性肿瘤,患者病死率高,预后差。近年来研究发现,静脉麻醉药物对肿瘤细胞(包括骨肉瘤)的增殖、凋亡与转移有直接作用;如丙泊酚可有效抑制骨肉瘤细胞的增殖和侵袭,诱导其凋亡[11]。咪达唑仑作为常用的静脉麻醉药物,已被用于肿瘤患者术前麻醉诱导和围术期镇静,且研究证实其在多种癌症中具有抗癌作用[5-7]。Shen等[12]研究发现,咪达唑仑可抑制肝癌细胞转移并促进细胞凋亡。本研究结果显示,低、中、高剂量的咪达唑仑处理U2OS细胞后,其凋亡率和增殖抑制率升高,且随着剂量增加,咪达唑仑的效果逐渐增强,表明咪达唑仑可通过



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与低咪达唑仑组比较,$P<0.05$;△:与中咪达唑仑组比较,$P<0.05$

图5 咪达唑仑对骨肉瘤U2OS细胞中circNOL10表达的影响



a:circNOL10过表达效率;b:circNOL10沉默效率 *:$P<0.05$

图6 circNOL10转染效率

抑制U2OS细胞增殖和诱导凋亡而发挥抗骨肉瘤作用。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞失去细胞间黏附并获得迁移和侵袭能力的转化,EMT可促使癌细胞转移和侵袭,是癌症进展和转移的必要条件[13]。E-cadherin是上皮标志物,N-cadherin是间质标记物,下调E-cadherin和上调N-cadherin可增强细胞的运动能力,诱导上皮细胞向间质状态过度,促使骨肉瘤进展和转移[14]。本研究显示,咪达唑仑可减少U2OS细胞迁移数量,同时降低U2OS细胞N-cadherin蛋白的表达,促进E-cadherin蛋白的表达,这与迁移检测结果吻合,表明咪达唑仑通过逆转EMT来抑制U2OS细胞迁移,提示咪达唑仑可能通过抑制癌细胞EMT、迁移、增殖和促进细胞凋亡在骨肉瘤中发挥抑制作用。

有研究报道,circRNA在骨肉瘤中表达异常,并参与骨肉瘤恶性进展[15-16]。circNOL10在肺癌中表达下调,通过促进sclm1介导的人素多肽家族的转录而抑制肺癌细胞增殖和阻滞细胞周期[17]。circNOL10低表达与乳腺癌淋巴结转移及预后不良相关,过表达circNOL10可抑制乳腺癌细胞增殖、EMT和迁移[18]。为了研究circNOL10在骨肉瘤中的作用,本研究检测了circNOL10在正常组织、细胞与骨肉瘤组织、细胞中的表达,结果显示,circNOL10在骨肉瘤组织和细胞中的水平降低;功能实验表明,过表达circNOL10抑制了骨肉瘤细胞的增殖活力和迁移,加速了细胞凋亡,且上调了E-cadherin蛋白表达,下调了N-cadherin蛋白表达,与Wang等[18]报道的circNOL10在乳腺癌中的抑制作用吻合。本研究首次揭示了circNOL10在骨肉瘤细胞恶性进展中的作用。

麻醉药可通过调控circRNA水平影响肿瘤进展[19-20]。据报道,丙泊酚可通过调节肺癌中的circTADA2A/miR-455-3p轴来抑制细胞癌变[21];circHMGCS1低表达介导七氟醚抑制结肠癌细胞活力和侵袭,并促进细胞凋亡[22]。此外,有研究显示咪达唑仑可通过下调circASXL1抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭[23];表明咪达唑仑的抗癌作用可能与其调控circRNA表达有关。本研究中,达唑仑处理后U2OS细胞中circNOL10表达增加,过表达circNOL10和咪达唑仑对U2OS细胞恶性潜能的抑制效应一致,推测circNOL10可能介导咪达唑仑的抗骨肉瘤作用。为了验证此推测,本研究在咪达唑仑处理的基础上采用小分子干扰技术敲低circNOL10表达,结果显示,抑制circNOL10表达明显减弱了咪达唑仑对U2OS细胞恶性行为的抑制作用,提示咪达唑仑可能通过上调circ-

表1 circNOL10对骨肉瘤U2OS细胞增殖、凋亡、迁移的影响($\bar{x}\pm s$,$n=9$)

组别	抑制率(%)	凋亡率(%)	迁移细胞数(个)	E-cadherin	N-cadherin
pcDNA组	0.00±0.00	6.50±0.48	169.78±7.49	0.21±0.03	0.66±0.06
pcDNA-circNOL10组	25.28±3.14*	19.82±0.84*	84.22±3.71*	0.55±0.04*	0.25±0.02*
t	24.153	41.304	30.709	20.400	19.448
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*:与pcDNA组比较,$P<0.05$

表2 抑制circNOL10对咪达唑仑处理的骨肉瘤U2OS细胞增殖、凋亡、迁移的影响($\bar{x}\pm s$,$n=9$)

组别	抑制率(%)	凋亡率(%)	迁移细胞数(个)	E-cadherin	N-cadherin
咪达唑仑+si-NC组	35.34±2.72	22.22±1.21	65.67±2.40	0.74±0.05	0.14±0.02
咪达唑仑+si-circNOL10组	13.50±1.39*	12.12±0.60*	131.56±5.06*	0.40±0.05*	0.41±0.05*
t	21.450	22.435	35.296	14.425	15.041
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

*:与咪达唑仑+si-NC组比较,$P<0.05$

NOL10表达来抑制骨肉瘤细胞恶性行为。

综上所述,咪达唑仑可通过上调circNOL10表达来诱导骨肉瘤细胞凋亡,并抑制其增殖和迁移,这为咪达唑仑在骨肉瘤进展中的作用提供了新的见解,并可能为患者选择更合理的麻醉药物提供实验依据。

[参考文献]

[1] Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(1):39-50. doi:10.1080/14737140.2018.1413939.

[2] 曹 悦,张学康. 麻醉药物对癌症患者围术期免疫功能的影响[J]. 实用临床医学, 2020, 21(7): 86-89. doi: 10.13764/j.cnki.lcsy.2020.07.029.

[3] 张 弦,潘守东,马旭波,等. 咪达唑仑经鼻喷雾用于幼儿术前焦虑的疗效评价[J]. 儿科药学杂志,2017,23(5):7-9. doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2017.05.003.

[4] 宋蕴安,顾洪斌,张剑蔚,等. 口服咪达唑仑对儿童术前分离焦虑的效果分析[J]. 现代生物医学进展,2016,16(20):3942-3944. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2016.20.039.

[5] 邓大立,孙丽杰,陈丽娟. 咪达唑仑上调miR-137影响胃癌细胞的增殖、凋亡的机制研究[J]. 中国药师,2020,23(8):1514-1518. doi:10.3969/j.issn.1008-049X.2020.08.008.

[6] 焦晶华,王宇恒,孙晓峰. 咪达唑仑对人肺癌A549细胞裸鼠移植瘤的抑制效应及机制[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(4):21-25. doi:10.7619/jcmp.202004006.

[7] 潘家浩,李 强,陈东泰,等. 咪达唑仑对人肝癌细胞增殖能力的影响[J]. 广东医学,2018,39(19):2861-2864. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.20181030.002.

[8] Wu PF, Tang XM, Sun HL, et al. Depletion of circRNA circ_CDK14 inhibits osteosarcoma progression by regulating the miR-520a-3p/GAB1 axis[J]. Neoplasma, 2021, 68(4):798-809. doi:10.4149/neo_2021_201206N1319.

[9] Zhang Y, Zhang Z, Yi Y, et al. CircNOL10 acts as a sponge of miR-135a/b-5p in suppressing colorectal cancer progression via regulating KLF9[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1):5165-5176. doi:10.2147/OTT.S242001.

[10] Nan A, Chen L, Zhang N, et al. Circular RNA circNOL10 inhibits lung cancer development by promoting SCLM1-mediated transcriptional regulation of the humanin polypeptide family[J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 6(2): 1800654-1800664. doi: 10.1002/advs.201800654.

[11] Huang X, Liu J, Xie H. Propofol suppresses osteosarcoma cell function by regulating FOXO1/TUSC7[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(6):720-725. doi:10.1093/jpp/rgab004.

[12] Shen Q, Xia Y, Yang L, et al. Midazolam suppresses hepatocellular carcinoma cell metastasis and enhances apoptosis by elevating miR-217[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022:2813521. doi:10.1155/2022/2813521.

[13] Gong X, Zheng X, Huang Y, et al. Monoacylglycerol Lipase (MAGL) inhibition impedes the osteosarcoma progression by regulating epithelial mesenchymal transition[J]. Tohoku J Exp Med, 2022, 256(1):19-26. doi:10.1620/tjem.256.19.

[14] 张平安,王晓伟,郭向好. 柴胡皂苷D通过逆转EMT抑制人成骨肉瘤细胞MG-63的迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(16):2561-2564. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.16.009.

[15] Guan K, Liu S, Duan K, et al. Hsa_circ_0008259 modulates miR-21-5p and PDCD4 expression to restrain osteosarcoma progression[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(23): 25484-25495. doi:10.18632/aging.203769.

[16] Li ZQ, Wang Z, Zhang Y, et al. CircRNA_103801 accelerates proliferation of osteosarcoma cells by sponging miR-338-3p and regulating HIF-1/Rap1/PI3K-Akt pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35(3):1021-1028. doi:10.23812/20-725-A.

[17] Ghafouri-Fard S, Dinger ME, Maleki P, et al. Emerging role of circular RNAs in the pathobiology of lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141(1): 111805-111815. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111805.

[18] Wang F, Wang X, Li J, et al. CircNOL10 suppresses breast cancer progression by sponging miR-767-5p to regulate SOCS2/JAK/STAT signaling[J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1):4-14. doi:10.1186/S12929-020-00697-0.

[19] Gao J, Ding C, Zhou J, et al. Propofol suppresses lung cancer tumorigenesis by modulating the circ-ERBB2/miR-7-5p/FOXM1 axis[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(6): 824-834. doi: 10.1111/1759-7714.13856.

[20] Zhao L, Ma N, Liu G, et al. Lidocaine inhibits hepatocellular carcinoma development by modulating circ_ITCH/miR-421/CPEB3 axis[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(12): 4384-4397. doi: 10.1007/s10620-020-06787-1.

[21] Zhao H, Wei H, He J, et al. Propofol disrupts cell carcinogenesis and aerobic glycolysis by regulating circTADA2A/miR-455-3p/FOXM1 axis in lung cancer[J]. Cell Cycle, 2020, 19(19): 2538-2552. doi:10.1080/15384101.2020.1810393.

[22] He J, Zhao H, Liu X, et al. Sevoflurane suppresses cell viability and invasion and promotes cell apoptosis in colon cancer by modulating exosome-mediated circ-HMGCS1 via the miR-34a-5p/SGPP1 axis[J]. Oncol Rep, 2020, 44(6):2429-2442. doi:10.3892/or.2020.7783.

[23] 汪峻羽,卢 想,佟 凯,等. 咪达唑仑通过下调circASXL1抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国实验诊断学,2023,27(4):471-476. doi:10.3969/j.issn.1007-4287.2023.04.025.

(编辑:贺绍梅)