

• 论 著 •

lncRNA SNHG1/miR-340-5p/PTX3 信号通路
在肺癌奥希替尼耐药中的机制研究*

张 露¹, 赵文立², 何伶文², 许晨宇²

1. 东莞东华医院肿瘤内科, 广东东莞 523000; 2. 东莞松山湖东华医院肿瘤内科, 广东东莞 523000

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)核仁小分子 RNA 宿主基因 1(SNHG1)/微小核糖核酸(miR)-340-5p/正五聚蛋白 3(PTX3)信号通路在肺癌奥希替尼耐药中的机制。方法 通过实时荧光定量 PCR 检测 SNHG1、miR-340-5p 及 PTX3 在肺癌组织、癌旁组织及奥希替尼敏感和耐药细胞系中的表达水平。利用 siRNA 敲低 SNHG1, 检测其对细胞增殖、凋亡和奥希替尼敏感性的影响。双荧光素酶报告实验验证 SNHG1 与 miR-340-5p 及 miR-340-5p 与 PTX3 之间的结合关系。蛋白质印迹分析 PTX3 蛋白表达变化。结果 SNHG1 在肺癌组织和奥希替尼耐药细胞中高表达, 而 miR-340-5p 表达下调。SNHG1 通过直接结合 miR-340-5p, 抑制其功能, 解除 miR-340-5p 对 PTX3 的负调控, 导致 PTX3 在肺癌耐药细胞中的高表达。敲低 SNHG1 可提高耐药细胞的凋亡率, 抑制集落形成能力, 并增强细胞对奥希替尼的敏感性。miR-340-5p 抑制剂上调了肺癌敏感细胞中的 PTX3 表达。结论 SNHG1 作为竞争性内源 RNA 抑制 miR-340-5p, 进而上调 PTX3 表达, 推动了肺癌细胞的耐药性, SNHG1/miR-340-5p/PTX3 轴可能为肺癌耐药性治疗提供潜在的靶点。

关键词:核仁小分子 RNA 宿主基因 1; 微小核糖核酸-340-5p; 正五聚蛋白 3; 肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.14.017 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2025)14-1758-06 **文献标志码:**A

Mechanism study of lncRNA SNHG1/miR-340-5p/PTX3 signaling
pathway in osimertinib resistance of lung cancer*

ZHANG Lu¹, ZHAO Wenli², HE lingwen², XU Chenyu²

1. Department of Medical Oncology, Dongguan Donghua Hospital, Dongguan,
Guangdong 523000, China; 2. Department of Medical Oncology, Donghua
Hospital, Songshan Lake, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of the long non-coding RNA(lncRNA) small nucleolar RNA host gene 1 (SNHG1)/microRNA (miR) -340-5p/pentraxin 3 (PTX3) signaling pathway in osimertinib resistance of lung cancer. **Methods** The expression levels of SNHG1, miR-340-5p and PTX3 in lung cancer tissues, adjacent tissues and osimertinib-sensitive and resistant cell lines were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. SNHG1 was knockdown using siRNA to detect its effects on cell proliferation, apoptosis and osimertinib sensitivity. The dual-luciferase reporter assay verified the binding relationship between SNHG1 and miR-340-5p, as well as between miR-340-5p and PTX3. Western blotting was used to analyze the expression changes of PTX3 protein. **Results** SNHG1 was highly expressed in lung cancer tissues and osimertinib-resistant cells, while the expression of miR-340-5p was downregulated. SNHG1 inhibits the function of miR-340-5p by directly binding to it and releases the negative regulation of miR-340-5p on PTX3, resulting in the high expression of PTX3 in lung cancer drug-resistant cells. Knockdown of SNHG1 can increase the apoptosis rate of drug-resistant cells, inhibit the ability of colony formation, and enhance the sensitivity of cells to osimertinib. The miR-340-5p inhibitor upregulated the expression of PTX3 in lung cancer sensitive cells. **Conclusion** SNHG1 as competitive endogenous RNA inhibition of miR-340-5p, thus raising PTX3 expression, the drug resistance of lung cancer cells, SNHG1/miR-340-5p/PTX3 shaft may provide potential targets in the treatment of lung cancer drug resistance.

Key words: small nucleolar RNA host gene 1; microRNA-340-5p; pentraxin 3; lung cancer

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 其中 尽管近年来靶向治疗和免疫治疗取得了一定的进展, 非小细胞肺癌(NSCLC)占据肺癌病例的绝大多数^[1]。 但是肺癌患者的预后仍然较差, 尤其是由于靶向药物

* 基金项目: 2022 年东莞市社会发展科技项目(20221800904982)。

作者简介: 张露, 女, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的化疗、免疫、靶向及癌痛治疗研究。

的耐药性问题^[2]。第三代表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂奥希替尼是针对 EGFR 突变(T790M)的靶向治疗药物,可延长部分 NSCLC 患者的生存期^[3]。然而,在治疗过程中,奥希替尼耐药现象逐渐显现,耐药可导致疗效下降,已成为临床上的重大挑战^[4]。近年来,越来越多的研究表明,长链非编码 RNA(lncRNA)在癌症的发生、发展和耐药过程中发挥了重要作用^[5]。其中,核仁小分子 RNA 宿主基因 1(SNHG1)作为一种功能的 lncRNA,被发现在多种癌症中参与了肿瘤的增殖、迁移和耐药^[6]。有研究发现 SNHG1 通过 miR-340-5p/CCND1 轴调控食管癌的增殖、迁移^[7]。然而,SNHG1 在奥希替尼耐药中的具体机制仍不清楚。微小核糖核酸(miRNA,简称 miR)作为一类重要的非编码小 RNA,通过结合靶基因的 3'非翻译区(3'UTR)调控基因的表达,从而影响肿瘤的生物学行为^[8]。已有研究表明,miR-340-5p 在多种癌症中具有肿瘤抑制作用,并与肿瘤细胞的增殖、凋亡及耐药性密切相关^[9]。并且 lncRNA 可以作为竞争性内源 RNA,通过结合 miR 并抑制其功能,间接调控下游基因的表达^[10]。正五聚蛋白 3(PTX3)是另一重要的分子,属于长五聚体家族的急性期反应蛋白^[11]。研究发现,PTX3 不仅在免疫应答中发挥作用,还与多种癌症的进展及耐药性有关^[12]。然而,PTX3 在肺癌耐药性中的具体调控机制,尤其是与 lncRNA 和 miR 之间的相互作用,尚未得到充分探讨。基于此,本研究旨在揭示 lncRNA SNHG1、miR-340-5p 及其靶基因 PTX3 在肺癌患者奥希替尼耐药中的相互关系,探讨 SNHG1 是否通过调控 miR-340-5p/PTX3 信号通路参与了肺癌耐药的分子机制。以期为深入理解奥希替尼耐药的分子机制、开发新的耐药性治疗靶点提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在东莞东华医院(简称本院)接受治疗的肺癌患者 65 例,其中奥希替尼敏感患者 33 例,奥希替尼耐药患者 32 例,并选取经活检确定健康对照 65 例作为对照组。肺癌患者纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)确诊为肺癌,并存在 EGFR 基因突变(L858R 或 Exon 19 缺失);(3)奥希替尼敏感组需接受奥希替尼治疗至少 6 个月且病情稳定,奥希替尼耐药组经影像学及病理学标准确认为奥希替尼耐药;(4)体能状态评分为 0~2 分。排除标准:(1)过去 5 年内有其他恶性肿瘤病史;(2)合并心、肝、肾等重要器官功能不全或严重感染;(3)活动性自身免疫疾病或正在使用免疫抑制剂;(4)怀孕或哺乳期女性;(5)曾接受其他 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后转用奥希替尼;(6)对奥希替尼有严重过敏史,或研究者认为不适合参与的其他情况。3 组基本资料包括年龄、性别、吸烟史等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署了知情同意书,研究已获得本院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 组织样本收集

收集患者的肿瘤组织样本,并从健康对照组采集相应的肺组织。包括肺腺癌耐药组织、肺腺癌敏感组织和正常肺组织,所有组织样本经 RNA 提取,用于后续的实时荧光定量 PCR(qPCR)分析。

1.2.2 细胞培养及药物处理

肺癌细胞系 H1975 和 HCC827,以及其相应的奥希替尼耐药株 H1975-OR 和 HCC827-OR,均购自中国科学院细胞库。细胞培养基为 RPMI-1640 培养基,内含 10% 胎牛血清,培养条件为 37℃、5% CO₂。将肺癌细胞系 H1975 和 HCC827 接种于培养皿中,待细胞生长至对数生长期后,逐步增加奥希替尼的药物浓度进行耐药株诱导。起始药物浓度为 10 nmol/L,每次递增 10~20 nmol/L,直至最终达到 400~800 nmol/L 的稳定浓度。整个耐药诱导过程持续 3~6 个月,直至获得稳定生长且对奥希替尼呈现耐药性的 H1975-OR 和 HCC827-OR 细胞株。并利用 RNA 干扰构建阴性对照小干扰 RNA(si-NC),SNHG1 的小干扰 RNA(si-SNHG1)。所有 siRNA 序列委托生工生物工程(上海)股份有限公司合成。采用化学合成法,经高效液相色谱纯化,纯度≥98%。合成完成后进行质谱检测确认分子量正确性。转染前 24 h,将 H1975、HCC827、H1975-OR 和 HCC827-OR 细胞以 2×10^5 个细胞/孔的密度接种于 6 孔板中,使转染时细胞融合度达到 60%~80%。使用 LipofectamineTM 3000 转染试剂(Invitrogen 公司),按照制造商说明书操作。药物敏感性检测:将细胞接种至 96 孔板中,密度为每孔 5 000 个细胞,并加入不同浓度的奥希替尼进行处理,设定的药物浓度梯度分别为 0、10、25、50、100、200、400、800 和 1 600 nmol/L。处理 48 h 后,加入噻唑兰溶液,每孔 20 μL,将 96 孔板置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中共培养 4 h 后,吸除上清液。每孔加入 150 μL 的二甲基亚砷溶解形成的紫色结晶,随后在 570 nm 处测定各孔的吸光度,使用 630 nm 波长作为参比值进行背景扣除。通过绘制药物浓度与细胞存活率曲线,计算细胞存活率并确定奥希替尼对各细胞株的半数抑制浓度(IC₅₀)。

1.2.3 qPCR 检测基因表达

提取组织样本及细胞系中的总 RNA,使用逆转录试剂盒合成 cDNA。采用 SYBR Green qPCR 法检测 SNHG1、miR-340-5p 及 PTX3 表达。各基因的相对表达水平使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,引物见表 1。

1.2.4 双荧光素酶报告实验

将含有 PTX3 3'UTR 野生型(WT)或突变型(MUT)序列的报告质粒转染入 293T 细胞,并与 miR-340-5p 模拟物共转染。48 h 后,采用双荧光素酶报告系统检测荧光素酶活性,以验证 miR-340-5p 与 PTX3 之间的直接结合关系。

1.2.5 蛋白质印迹(Western blot)检测蛋白表达

离心收集细胞,在磷酸盐缓冲液中重悬并超声破碎,

提取细胞总蛋白,使用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转膜至聚偏二氟乙烯膜。用特异性抗体

(GAPDH、PTX3)孵育,增强型化学发光系统检测蛋白条带,分析 GAPDH 及 PTX3 表达。

表 1 qPCR 引物

引物名称	引物序列(5'~3')	产物大小(bp)
SNHG1 正向	TAACCTGCTTGGCTCAAAGGG	91
SNHG1 反向	CAGCCTGGAGTGAACACAGA	
miR-340-5p 正向	CACTCCAGCTGGGTATATAAAGCAATGAGA	85
miR-340-5p 反向	TGGTGTCTGTTGGAGTCG	
PTX3 正向	CATCTCCTTGCGATTCTGTTTTG	107
PTX3 反向	CCATTCCGAGTGTCTCCTGA	
GAPDH 正向	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	179
GAPDH 反向	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验。使用 Pearson 相关性分析 miR-340-5p 与 SNHG1 和 PTX3 的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

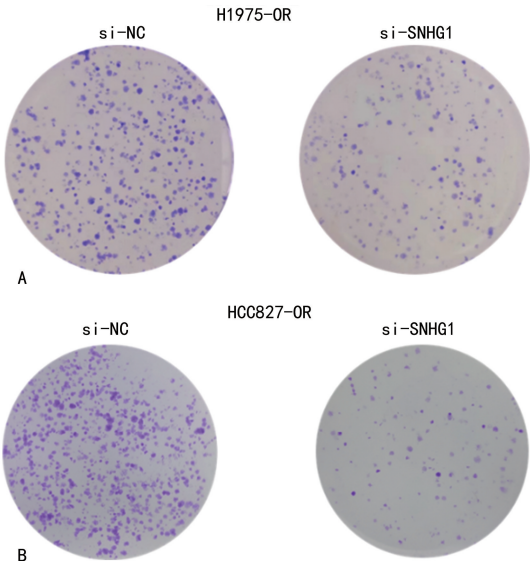
2 结 果

2.1 SNHG1 在肺癌组织和耐药细胞中的表达 肺腺癌耐药组织 SNHG1 表达(3.17 ± 1.04)显著高于肺腺癌敏感组织(2.00 ± 0.70)和正常肺组织(1.05 ± 0.45)。SNHG1 高表达与肺癌的进展及奥希替尼耐药密切相关。在 H1975 和 HCC827 细胞系中过表达 SNHG1 后奥希替尼 IC_{50} 分别为 $3.593 \mu\text{mol/L}$ 和 $1.873 \mu\text{mol/L}$,显著高于野生型的 $0.066 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.022 \mu\text{mol/L}$ 。

2.2 SNHG1 敲低后对耐药细胞的影响 在 H1975-OR 和 HCC827-OR 细胞中敲低 SNHG1 后,使用 qPCR 检测 SNHG1 表达,证实 SNHG1 在两个细胞系中表达分别为(0.400 ± 0.064)和(0.375 ± 0.078)均显著低于未沉默 SNHG1 细胞系的(1.067 ± 0.092)和(1.114 ± 0.126),提示建模成功。药敏试验显示敲低 SNHG1 后,细胞对奥希替尼的敏感性增加, IC_{50} 降低至 $0.813 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.340 \mu\text{mol/L}$ 。SNHG1 敲低抑制了耐药细胞系 H1975-OR 和 HCC827-OR 的集落形成能力。见图 1。

2.3 SNHG1 影响 miR-340-5p 表达 SNHG1 与 miR-340-5p 之间存在结合位点(图 2)。双荧光素酶报告实验验证了 SNHG1 与 miR-340-5p 的直接结合

关系。与正常肺组织(1.25 ± 0.51)相比,肺癌组织中 miR-340-5p 表达(0.50 ± 0.29)下调,且肺癌耐药组织中 miR-340-5p 表达(0.45 ± 0.22)低于肺癌敏感组织(0.66 ± 0.25),差异有统计学意义($P < 0.05$)。SNHG1 与 miR-340-5p 表达呈负相关($r = -0.587$, $P < 0.001$)。耐药细胞在转染 si-SNHG1 后,集落数量减少,而 miR-340-5p 抑制物共转染集落数量增加。见图 3。



注:A 为 H1975-OR 细胞,B 为 HCC827-OR 细胞。
图 1 细胞集落形成实验检测 SNHG1 敲低后对细胞集落形成能力的影响($\times 200$)

微小RNA	基因序列	基因名	基因类型	靶位点	序列比对
hsa-miR-340-5p ↑	ENSG00000255717 ↑	SNHG1	lncRNA ↑	chr11:62855840-62855862[-] ↑	Target: 5' AAGUGGCUUCUGGUCUUUAUAG 3' ↑ :: : : miRNA : 3' UUAGUCAGAGUAC-GAAAUAUU 5'

图 2 SNHG1 与 miR-340-5p 之间存在结合位点

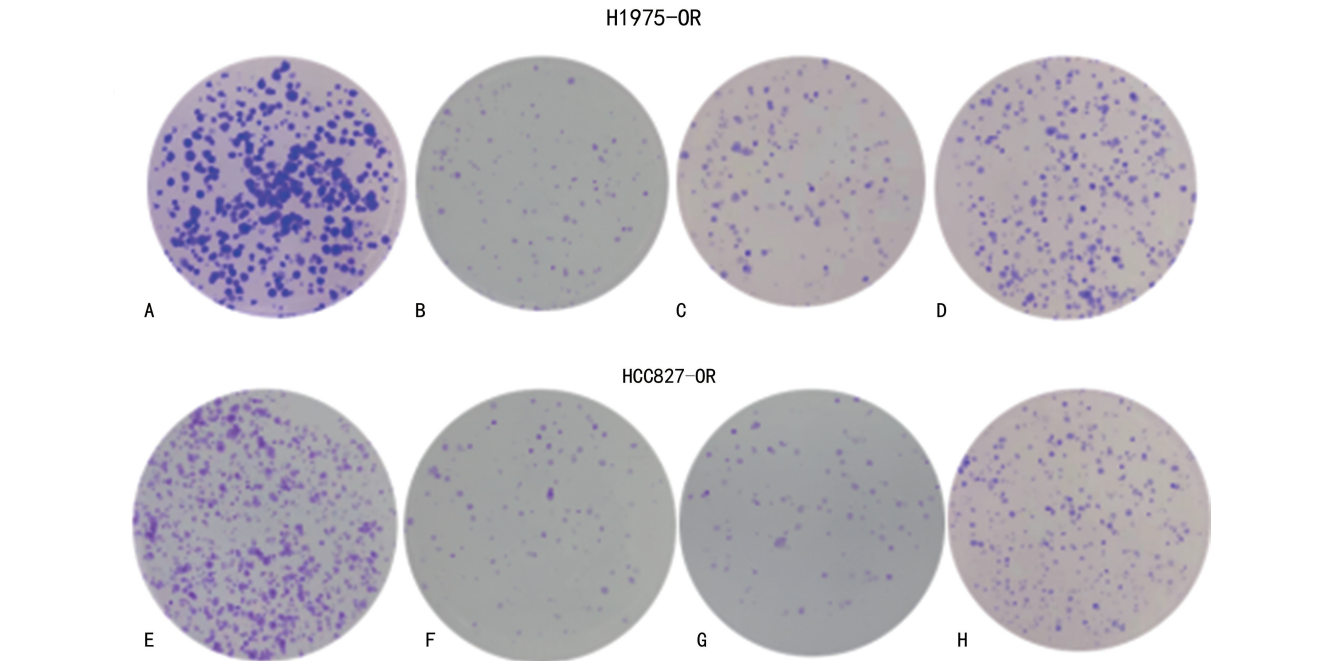
2.4 SNHG1 敲低后 miR-340-5p 表达情况 在 H1975-OR 和 HCC827-OR 细胞中,敲低 SNHG1 后,miR-340-5p 表达分别为(2.14 ± 0.20)和(2.31 ± 0.35)高于未敲低的(1.00 ± 0.04)和(1.05 ± 0.14),加入被 miR-340-5p 干扰剂后表达分别为($1.36 \pm$

0.13)和(1.25 ± 0.10)显著降低进一步证明 SNHG1 通过负向调控 miR-340-5p 的表达影响细胞功能。
2.5 miR-340-5p 通过靶向非翻译区抑制 PTX3 表达 PTX3 的 3'非翻译区含有与 miR-340-5p 结合的潜在位点。miR-340-5p 可直接与 PTX3 3'UTR 结

合,双荧光素酶报告基因实验显示,miR-340-5p 抑制剂能够抑制 PTX3 3' 非翻译区 WT 的荧光活性 (0.37 ± 0.08),而对 PTX3 3' UTR MUT 无影响 (0.99 ± 0.05)。进一步的实验显示,PTX3 在肺癌组织和耐药细胞中高表达。在肺癌组织中,PTX3 与 miR-340-5p 表达呈负相关($r=-0.621,P<0.001$)。

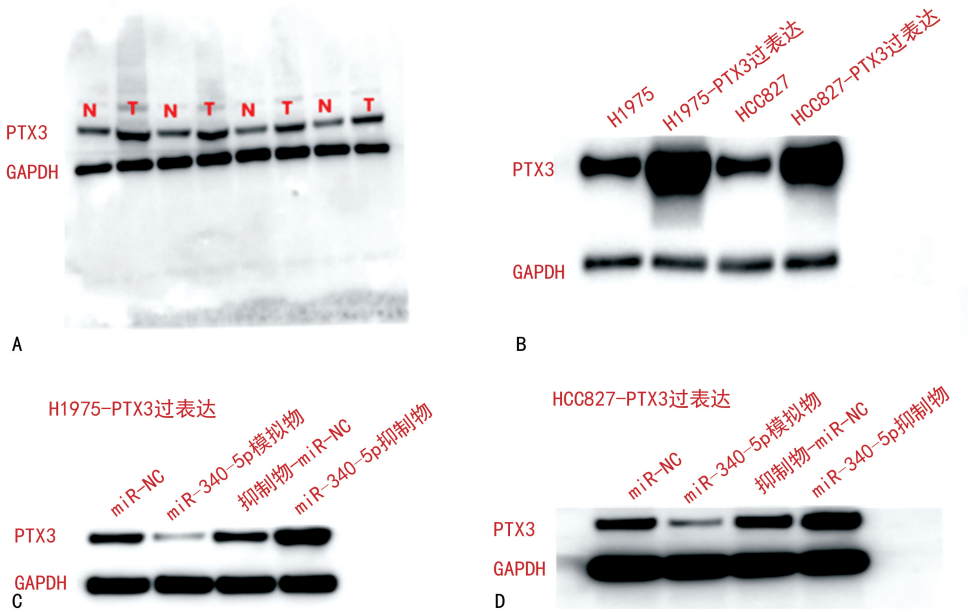
2.6 在细胞系中对应加入 miR-340-5p 模拟物和抑制物考察对 PTX3 表达影响 Western blot 结果显示在肺癌组织中 PTX3 表达显著高于正常肺组织,

PTX3 在耐药细胞中的表达显著高于敏感细胞,miR-340-5p 抑制 PTX3 在耐药细胞中的表达,过表达 miR-340-5p 可下调 PTX3 蛋白水平。见图 4。miR-340-5p 模拟物可以降低 H1975-OR 和 HCC827-OR 中 PTX3 表达至 0.29 ± 0.05 和 0.31 ± 0.06 ,且 PTX3 表达可以在 PTX3 过表达质粒的引入下显著增加至 0.74 ± 0.05 和 0.77 ± 0.07 ,进一步证实 miR-340-5p 与 PTX3 的相互作用。见图 5。



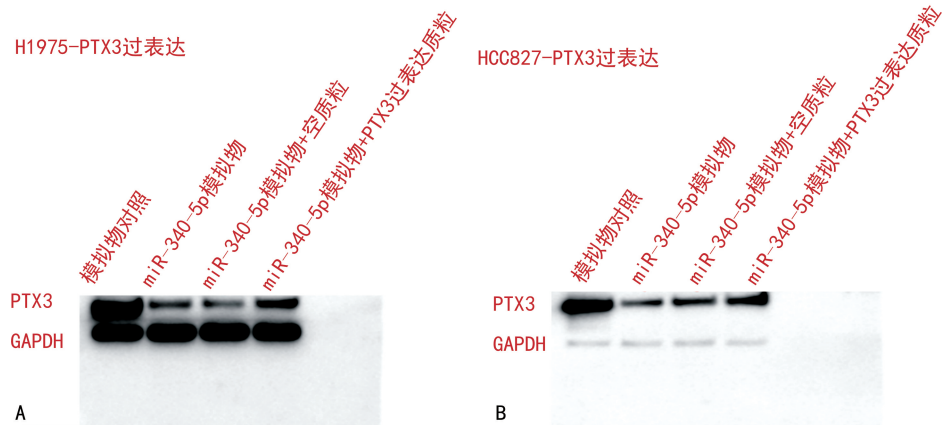
注:A为 H1975-OR 细胞系 si-NC 处理;B为 H1975-OR 细胞系 si-SNHG1 处理;C为 H1975-OR 细胞系 si-SNHG1+miR-NC 处理;D为 H1975-OR 细胞系 si-SNHG1+miR-340-5p 处理;E为 HCC827-OR 细胞系 si-NC 处理;F为 HCC827-OR 细胞系 si-SNHG1 处理;G为 HCC827-OR 细胞系 si-SNHG1+miR-NC 处理;H为 HCC827-OR 细胞系 si-SNHG1+miR-340-5p 处理。

图 3 细胞集落实验(×200)



注:A为 Western blot 检测临床样本 PTX3 蛋白在肺癌组织(T)和正常肺组织(N)中的表达。B为 PTX3 在 H1975 及 HCC827 细胞系中表达;C为 H1975-OR 细胞系中 miR-340-5p 对 PTX 表达影响;D为 HCC827-OR 细胞系中 miR-340-5p 对 PTX 表达影响。

图 4 Western blot 检测 miR-340-5p 对 PTX3 蛋白表达影响



注:A 为 miR-340-5p 对 H1975-OR 细胞系 PTX3 表达影响;B 为 miR-340-5p 对 HCC827-OR 细胞系 PTX3 表达影响。

图 5 Western blot 检测 miR-340-5p 对耐药细胞 PTX3 蛋白表达影响

3 讨 论

NSCLC 是全球癌症相关死亡的主要原因之一,约占肺癌病例的 85%^[1]。随着分子靶向治疗的发展,尤其是 EGFR 突变的发现,EGFR-TKI 为 EGFR 突变的 NSCLC 患者带来了显著的临床获益^[2]。奥希替尼作为第三代 EGFR 抑制剂,尤其对 EGFR T790M 突变的患者显示出良好的疗效,显著延长了患者的生存期^[3]。然而,耐药性的出现极大地限制了奥希替尼的长期疗效,克服和延缓耐药性成为临床治疗中的重大挑战^[4]。近年研究表明,lncRNA 在肿瘤的发生、发展及药物耐药中发挥了重要作用^[5]。SNHG1 作为一种关键的 lncRNA,已被发现在多种癌症中与肿瘤的增殖、迁移和耐药性密切相关^[6]。然而,SNHG1 在奥希替尼耐药中的作用机制尚不清楚。本研究旨在探讨 SNHG1 是否通过调控 miR-340-5p/PTX3 信号通路参与奥希替尼耐药的分子机制,期望为 NSCLC 耐药性治疗提供新的潜在靶点。

在多种癌症中,lncRNA SNHG1 被报道与肿瘤的进展及耐药性密切相关^[13]。本研究的结果显示,SNHG1 在肺癌耐药细胞中上调,并通过抑制 miR-340-5p 表达,增强了细胞对奥希替尼的耐药性。这种调控机制在其他癌症中的类似研究也有所报道,例如在胃癌中,SNHG1 通过类似的机制促进肿瘤细胞的增殖和耐药性^[14]。SNHG1 敲低实验进一步验证了其在耐药细胞恶性表型中的关键作用。敲低 SNHG1 降低了细胞的集落形成能力,并使细胞对奥希替尼的敏感性增强。这些结果表明,SNHG1 可能通过调控 miR-340-5p/PTX3 轴,促进了肺癌细胞的耐药性及其恶性生物学行为。

miR-340-5p 作为一种已知的肿瘤抑制因子,在多种癌症中被报道与肿瘤的增殖、迁移和耐药性密切相关^[15]。本研究发现 miR-340-5p 在肺癌组织及奥希替尼耐药细胞中的表达下调,而其与 SNHG1 呈负相关。SNHG1 通过直接结合 miR-340-5p,抑制了其抑

癌作用,从而为耐药细胞的存活提供了有利条件。在肺癌细胞系中,过表达 miR-340-5p 能够显著下调 PTX3 的表达。这一结果表明,miR-340-5p 可以靶向抑制 PTX3。PTX3 是一种急性期反应蛋白,在癌症中具有促癌作用,尤其与肿瘤的侵袭性及耐药性相关^[12-13]。本研究显示,PTX3 在肺癌组织及奥希替尼耐药细胞中的表达上调,而 miR-340-5p 通过靶向其 3'UTR 直接抑制 PTX3 表达。

本研究揭示的 SNHG1/miR-340-5p/PTX3 信号通路在肺癌奥希替尼耐药中的重要作用,具有潜在的临床应用价值。SNHG1 可作为肺癌耐药患者的生物标志物,而 miR-340-5p 和 PTX3 的调控轴则可能成为肺癌耐药治疗的新靶点。通过靶向该通路的治疗策略,如利用 miR-340-5p 模拟物或抑制 SNHG1 的表达,有望增强肺癌患者对奥希替尼的治疗反应。

然而,本研究也存在一定局限性。首先,样本量相对较小,未来需要在更大规模的临床样本中验证研究结果。其次,尽管本研究揭示了 SNHG1/miR-340-5p/PTX3 轴在肺癌耐药中的作用,但缺乏干预 miR-340-5p 和/或 PTX3 后的耐药测试及细胞集落形成实验,尚需要证明 miR-340-5p 和 PTX3 对肺癌细胞耐药的直接影响。此外,未来的研究应探索其他与该信号通路相关的分子网络,以全面理解其在肺癌耐药性中的作用。本研究 SNHG1 通过抑制 miR-340-5p 表达,解除 miR-340-5p 对 PTX3 的负调控,可能是 SNHG1 导致肺癌细胞的耐药性的机制。这一发现为肺癌奥希替尼耐药的分子机制提供了新的见解,并为未来的耐药性治疗策略开发提供了潜在靶点。

参考文献

[1] THANDRA K C, BARSOUK A, SAGINALA K, et al. Epidemiology of lung cancer[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2021, 25(1): 45-52.
[2] HE J, HUANG Z, HAN L, et al. Mechanisms and man-

- agement of 3rd generation EGFR TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2021, 59(5):90.
 - [3] REMON J, BESSE B, AIX S P, et al. Overall survival from the EORTC LCG-1613 APPLE trial of osimertinib versus gefitinib followed by osimertinib in advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(12):1350-1356.
 - [4] ZENG Y, YU D, TIAN W, et al. Resistance mechanisms to osimertinib and emerging therapeutic strategies in non-small cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2022, 34(1):54-65.
 - [5] ZHU Y, ZHANG F, ZHANG S, et al. Predicting latent lncRNA and cancer metastatic event associations via variational graph auto-encoder[J]. Methods, 2023, 211(1):1-9.
 - [6] WANG Q, YANG J, PAN R, et al. LncRNA SNHG1 overexpression alleviates osteoarthritis via activating PI3K/Akt signal pathway and suppressing autophagy[J]. Immunobiology, 2024, 229(3):152799.
 - [7] 黄建伟, 李玉凤, 张权, 等. 长链非编码 RNA SNHG1 靶向 miR-340-5p/CCND1 轴调控食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12):2209-2215.
 - [8] UZUNER E, ULU G T, SEVIM BEYZA GÜRLER, et al. The role of miRNA in cancer: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2257(1):375-422.
 - [9] SONG L, TANG L, LU D, et al. Sinomenine inhibits vasculogenic mimicry and migration of breast cancer side population cells via regulating miR-340-5p/SIAH2 axis[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:4914005.
 - [10] TAN J, WANG W, SONG B, et al. Integrative analysis of three novel competing endogenous RNA biomarkers with a prognostic value in lung adenocarcinoma[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:2837906.
 - [11] 张岱, 任伟宏, 高云, 等. 血清 Pentraxin-3 在肺癌诊断及疗效评估中的价值研究[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(11):997-1001.
 - [12] LI D, HAO Z, NAN Y, et al. Role of long pentraxin PTX3 in cancer[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(8):4401-4411.
 - [13] SHE K, HE S, LU X, et al. LncRNA SNHG7 promotes non-small cell lung cancer progression and cisplatin resistance by inducing autophagic activity[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(1):155.
 - [14] HU Y, MA Z, HE Y, et al. LncRNA-SNHG1 contributes to gastric cancer cell proliferation by regulating DNMT1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 36(11):926.
 - [15] YANG K D, WANG Y, ZHANG F, et al. CircN4BP2L2 promotes colorectal cancer growth and metastasis through regulation of the miR-340-5p/CXCR4 axis[J]. Lab Invest, 2022, 102(1):38-47.
- (收稿日期:2024-11-26 修回日期:2025-03-27)
-
- (上接第 1757 页)
- [15] WOJDA I. Immunity of the greater wax moth *Galleria mellonella*[J]. Insect Sci, 2017, 24(3):342-357.
 - [16] INSUA J L, LLOBET E, MORANTA D, et al. Modeling *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis by infection of the wax moth *Galleria mellonella*[J]. Infect Immun, 2013, 81(10):3552-3565.
 - [17] RAMARAO N, NIELSEN-LEROUX C, LERECLUS D. The insect *Galleria mellonella* as a powerful infection model to investigate bacterial pathogenesis[J]. J Vis Exp, 2012, 11(70):e4392.
 - [18] BRENNAN M, THOMAS D Y, WHITEWAY M, et al. Correlation between virulence of *Candida albicans* mutants in mice and *Galleria mellonella* larvae[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2002, 34(2):153-157.
 - [19] BRUNKE S, QUINTIN J, KASPER L, et al. Of mice, flies and men? comparing fungal infection models for large-scale screening efforts[J]. Dis Model Mech, 2015, 8(5):473-486.
 - [20] SZCZUKA E, URBANŃSKA K, PIETRYKA M, et al. Biofilm density and detection of biofilm-producing genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains[J]. Folia Microbiol (Praha), 2013, 58(1):47-52.
 - [21] O'NEILL E, POZZI C, HOUSTON P, et al. Association between methicillin susceptibility and biofilm regulation in *Staphylococcus aureus* isolates from device-related infections[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(5):1379-1388.
 - [22] LEE H, YOON E J, KIM D, et al. Ceftaroline resistance by clone-specific polymorphism in penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(9):e00485.
 - [23] MENDES R E, TSAKRIS A, SADER H S, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* displaying increased MICs of ceftaroline[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(6):1321-1324.
 - [24] DABUL A N G, AVACA-CRUSCA J S, VAN TYNE D, et al. Resistance in in vitro selected tigecycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 5 is driven by mutations in *mepR* and *mepA* Genes[J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(5):519-526.
- (收稿日期:2024-11-25 修回日期:2025-03-13)