

• 论 著 •

LncRNA NEAT1 通过调控 miR-124-3p 对食管鳞状细胞癌
细胞迁移、侵袭的影响*

李险波, 张志强, 韩小勇, 甄志鹏, 赵 钦
保定市第一中心医院胸外科, 河北保定 071000

摘 要:目的 探讨长链非编码 RNA 核富集转录本 1(LncRNA NEAT1)/微小 RNA-124-3p(miR-124-3p)对食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞迁移、侵袭的影响。**方法** 采用实时荧光定量 PCR 检测人 ESCC 细胞 Eca109 及正常人食管上皮细胞(HEEC)中 LncRNA NEAT1 及 miR-124-3p 表达水平;采用双荧光素酶报告基因实验验证 LncRNA NEAT1 与 miR-124-3p 的靶向关系;利用细胞转染技术分别将 miR-124-3p 抑制物、miR-124-3p 模拟物、LncRNA NEAT1 小干扰 RNA(si-NEAT1)转染于 Eca109 细胞,采用 Transwell 实验检测 Eca109 细胞迁移、侵袭能力。**结果** 与 HEEC 细胞相比,Eca109 细胞中 LncRNA NEAT1 表达水平明显升高($P<0.05$),而 miR-124-3p 表达水平明显降低($P<0.05$)。miR-124-3p 和 LncRNA NEAT1 存在靶向关系,且 LncRNA NEAT1 可靶向负调控 miR-124-3p 表达水平。下调 LncRNA NEAT1 表达水平或过表达 miR-124-3p 均能抑制 Eca109 细胞迁移、侵袭能力,抑制 miR-124-3p 表达逆转了下调 LncRNA NEAT1 表达水平对 Eca109 细胞迁移、侵袭的作用。**结论** 下调 LncRNA NEAT1 表达水平可能通过靶向激活 miR-124-3p 表达来抑制 ESCC 细胞的迁移、侵袭能力。

关键词:食管鳞状细胞癌; 微小 RNA-124-3p; 长链非编码 RNA 核富集转录本 1; 迁移; 侵袭
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.007 **中图法分类号:**R735.1
文章编号:1673-4130(2022)22-2722-07 **文献标志码:**A

Effects of LncRNA NEAT1 on the migration and invasion of esophageal squamous
cell carcinoma cells by regulating miR-124-3p*

LI Xianbo, ZHANG Zhiqiang, HAN Xiaoyong, ZHEN Zhipeng, ZHAO Qin

Department of Thoracic Surgery, Baoding No. 1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract:**Objective** To investigate the effects of long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 (LncRNA NEAT1) on the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells (ESCC) by regulating microRNA-124-3p (miR-124-3p). **Methods** Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression levels of LncRNA NEAT1 and miR-124-3p in human ESCC cells Eca109 and normal human esophageal epithelial cells (HEEC); dual luciferase reporter gene assay was used to verify the targeting relationship between LncRNA NEAT1 and miR-124-3p; cell transfection technology was used to transfect miR-124-3p inhibitor, miR-124-3p mimics, and LncRNA NEAT1 small interfering RNA into Eca109 cells, and the Transwell test was used to detect the cell migration and invasion ability. **Results** Compared with HEEC cells, the expression level of LncRNA NEAT1 in Eca109 cells significantly increased ($P<0.05$), while the expression level of miR-124-3p in Eca109 cells significantly decreased ($P<0.05$). There was a targeting relationship between miR-124-3p and LncRNA NEAT1, and LncRNA NEAT1 could target and negatively regulate the expression level of miR-124-3p. Down-regulation the expression level of LncRNA NEAT1 or over-expression of miR-124-3p could inhibit the migration and the invasion of Eca109 cells, and inhibition the expression level of miR-124-3p reversed the effect of down-regulation the expression level of LncRNA NEAT1 on the migration and invasion of Eca109 cells. **Conclusion** Down-regulation the expression level of LncRNA NEAT1 may inhibit the invasion and the migration of ESCC cells through targeting activation of

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20190146)。
作者简介:李险波,男,副主任医师,主要从事胸部肿瘤外科治疗方面的研究。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221010.1336.010.html\(2022-10-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221010.1336.010.html(2022-10-11))

miR-124-3p expression.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; microRNA-124-3p; long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1; migration; invasion

食管癌是癌症死亡的第六大主要原因,也是世界第八大常见癌症类型^[1]。食管癌多为食管鳞状细胞癌(ESCC),其占食管癌的 90%以上,且侵袭性强,生物学行为复杂。ESCC 主要由吸烟、饮酒或营养失衡等因素引起^[2]。尽管外科手术、化学疗法或放射疗法等治疗方法改善了 ESCC 患者的预后,但是接受治疗的患者 5 年生存率仅为 25%~30%^[3-4]。因此,迫切需要探索用于治疗 ESCC 的分子靶标。

长非编码 RNA(LncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子,不能编码蛋白质^[5]。近年来,发现越来越多的 LncRNA 在肿瘤中差异表达,并且在肿瘤的发生、发展中起着至关重要的作用^[6]。核富集转录本 1(NEAT1)是一个约 3.7 kb 的核富集 LncRNA,位于染色体 11q13.1 上^[7]。相关研究表明,LncRNA NEAT1 在膀胱癌、肺癌、乳腺癌和结直肠癌等多种恶性肿瘤中表达异常^[8],且 LncRNA 可以充当天然“微小核糖核酸(miRNA)海绵”,阻止 miRNA 与信使 RNA 结合,抑制 miRNA 功能^[9]。miR-124-3p 作为近年来备受关注的 miRNA 之一,其在宫颈癌组织中低表达,且其表达水平与肿瘤浸润深度、组织分化程度、国际妇产科学联盟(FIGO)分期和淋巴结转移有关^[10]。但 LncRNA NEAT1 及 miR-124-3p 在 ESCC 发生、发展中的具体生物学功能尚不清楚,因此本研究通过体外培养食管癌 Eca109 细胞,探讨 LncRNA NEAT1 及 miR-124-3p 对 ESCC 细胞迁移、侵袭的影响以及可能的分子机制,以期为 ESCC 的临床治疗提供重要的参考依据。

1 材料与方法

1.1 细胞来源 ESCC 细胞 Eca109 及正常人食管上皮细胞(HEEC)均购自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。

1.2 主要试剂与仪器 miR-124-3p 模拟物(miR-124-3p mimics)及其阴性对照(miR-NC)、miR-124-3p 抑制物(anti-miR-124-3p)及其阴性对照(anti-miR-NC)、NEAT1 过表达物(OE-NEAT1)及其阴性对照(OE-NC)、LncRNA NEAT1 小干扰 RNA(si-NEAT1)及其阴性对照(si-NC)均购自美国 ThermoFisher 公司;RPMI 1640 培养基、DMEM 培养基、胎牛血清(FBS)均购自 TaKaRa 公司;Transwell 小室购自金图生物科技有限公司;Lipofectamine 2000 转染试剂盒购自美国 Bio-Rad 公司;TaqMan 反转录试剂盒、TransStart® Green qPCR SuperMix、双荧光

素酶报告基因检测试剂盒均购自北京全式金生物科技有限公司;荧光定量 PCR 仪、CO₂ 培养箱均购自德国 Sigma 公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养与转染 将 HEEC、Eca109 细胞均置于含 10%FBS 的 DMEM 培养基中,在 37℃、5%CO₂ 的培养箱中进行常规原代培养。收集对数期生长的 Eca109 细胞,以 1×10⁶ 个/孔的密度接种到 6 孔培养板中,待细胞融合率达到 80%左右时,利用 Lipofectamine 2000 转染试剂盒对细胞进行分组转染。细胞分为空白组(细胞未转染)、miR-NC 组(细胞转染 50 pmol/μL miR-NC)、miR-124-3p mimics 组(细胞转染 50 pmol/μL miR-124-3p mimics)、anti-miR-NC 组(细胞转染 50 pmol/μL anti-miR-NC)、anti-miR-124-3p 组(细胞转染 50 pmol/μL anti-miR-124-3p)、OE-NC 组(细胞转染 5 μL OE-NC)、OE-NEAT1 组(细胞转染 5 μL OE-NEAT1)、si-NC 组(细胞转染 5 μL si-NC)、si-NEAT1 组(细胞转染 5 μL si-NEAT1)、anti-miR-124-3p+si-NC 组(细胞共转染 50 pmol/μL anti-miR-124-3p 和 5 μL si-NC)、anti-miR-124-3p+si-NEAT1 组(细胞共转染 50 pmol/μL anti-miR-124-3p 和 5 μL si-NEAT1),转染 48h 后,用于后续实验。

1.3.2 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 LncRNA NEAT1 及 miR-124-3p 表达水平 使用 Trizol 试剂进行总 RNA 提取,利用 TaqMan 反转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA。使用 TransStart® Green qPCR SuperMix 试剂盒对 LncRNA NEAT1 及 miR-124-3p 进行定量。扩增反应体系:2×TransStart® Green qPCR SuperMix 10 μL,正向引物(10 μmol/L)0.5 μL,反向引物(10 μmol/L)0.5 μL,cDNA 模板(1 μg)2 μL,使用 RNase-Free H₂O 补足至 20 μL。扩增条件:95℃,30 s;95℃,5 s;60℃,20 s;72℃,10 s,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参,标准化 LncRNA NEAT1 值;以 U6 为内参,标准化 miR-124-3p 值。最后采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 LncRNA NEAT1、miR-124-3p 表达水平。所用引物序列见表 1。

1.3.3 Transwell 实验检测 Eca109 细胞迁移情况 收集各组 Eca109 细胞,将细胞水平调整为 1×10⁴/mL,将 Eca109 细胞接种到 100 μL 无血清的 RPMI 1640 培养基中,然后加入到 Transwell 上腔室中。同时,将 500 μL 含 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基添

加到下腔室。在 37 ℃ 下孵育 24 h 后,将细胞用 0.1%结晶紫染色 20 min,最后在光学显微镜下计数迁移的细胞数目。

1.3.4 Transwell 实验检测 Eca109 细胞侵袭情况

表 1 LncRNA NEAT1、miR-124-3p、GAPDH、U6 引物序列

引物名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
LncRNA NEAT1	TTGGGACAGTFFACGTGTGG	TCAAGTCCAGCAGAGCA
miR-124-3p	GGGTATTGAG-GAAGGTGTT	CAGTGC GTGTCGTGGAGT
GAPDH	TGACGTGCCGCCTGGAGAAC	CCGGCATCGAAGGTGGAAGAG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.3.5 双荧光素酶报告基因实验验证 LncRNA NEAT1 与 miR-124-3p 靶向关系 使用 StarBase v3 数据库预测 LncRNA NEAT1 与 miR-124-3p 结合位点。分别构建 LncRNA NEAT1 的野生型(WT)和突变型(MUT)3'-UTR 区质粒,标记为 WT-NEAT1、MUT-NEAT1。将 Eca109 细胞置于含 10%FBS 的 DMEM 培养基中,于 37 ℃,5%CO₂ 培养箱里培养,待 Eca109 细胞密度达到 80%左右时,按照 miR-NC+WT-NEAT1 共转染组、miR-124-3p mimics + WT-NEAT1 共转染组、miR-NC+MUT-NEAT1 共转染组、miR-124-3p mimics + MUT-NEAT1 共转染组转染 Eca109 细胞。转染 48 h 后,通过双荧光素酶测定系统进行荧光素酶报告基因测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HEEC、Eca109 细胞中 LncRNA NEAT1、miR-124-3p 表达水平比较 与 HEEC 细胞相比,Eca109 细胞中 LncRNA NEAT1 表达水平明显升高,而 miR-124-3p 表达水平明显降低,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05),见图 1。

2.2 下调 LncRNA NEAT1 表达水平对 Eca109 细胞迁移、侵袭的影响 qPCR 结果显示,si-NEAT1 组 Eca109 细胞中 LncRNA NEAT1 表达水平明显低于空白组和 si-NC 组 (*P* < 0.05),提示 Eca109 细胞转染 si-NEAT1 成功,见图 2A。Transwell 实验结果显示,与空白组和 si-NC 组比较,si-NEAT1 组 Eca109 细胞迁移、侵袭数均明显降低 (*P* < 0.05),见图 2B、C、D、E。

2.3 miR-124-3p 过表达对 Eca109 细胞迁移、侵袭的影响 miR-124-3p mimics 组 Eca109 细胞中 miR-

124-3p 表达水平明显高于空白组和 miR-NC 组 (*P* < 0.05),提示 Eca109 细胞转染 miR-124-3p mimics 成功,见图 3A。与空白组和 miR-NC 组比较,miR-124-3p mimics 组 Eca109 细胞的迁移、侵袭数均明显降低 (*P* < 0.05),见图 3B、C、D、E。

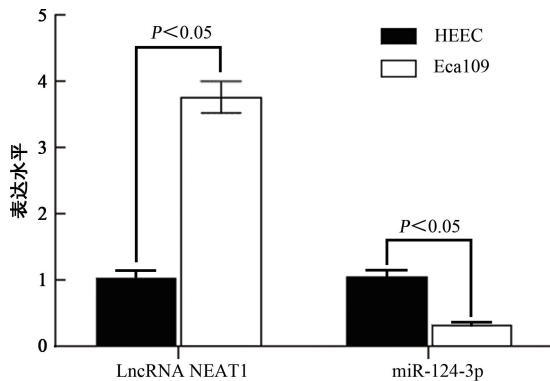


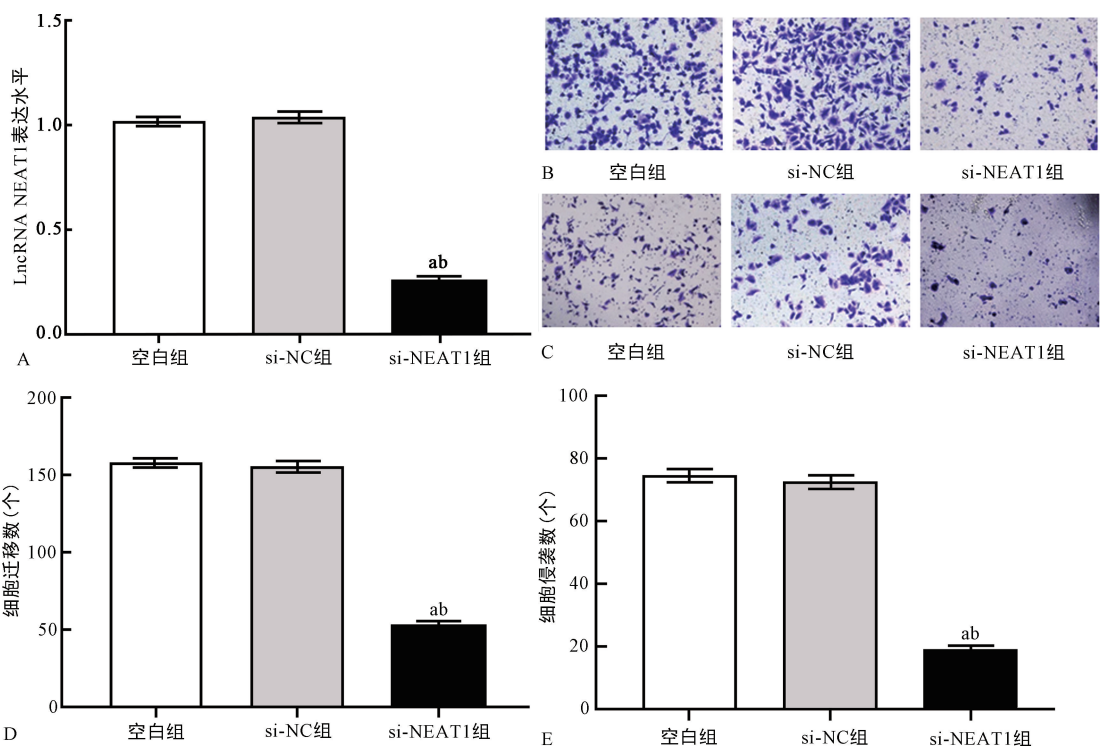
图 1 HEEC 和 Eca109 细胞中 LncRNA NEAT1、miR-124-3p 表达水平比较

2.4 LncRNA NEAT1 靶向调控 miR-124-3p 的表达 利用 StarBase v3 数据库预测发现 LncRNA NEAT1 与 miR-124-3p 存在结合位点,见图 4A。共转染双荧光素酶报告基因实验结果显示,miR-124-3p mimics+WT-NEAT1 组 Eca109 细胞的荧光素酶相对活性较 miR-NC+WT-NEAT1 组明显降低 (*P* < 0.05),而 miR-124-3p imics+MUT-NEAT1 组、miR-NC+MUT-NEAT1 组 Eca109 细胞荧光素酶相对活性差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见图 4B。qPCR 检测结果显示,si-NEAT1 组 Eca109 细胞中 miR-124-3p 表达水平明显高于空白组和 si-NC 组 (*P* < 0.05),而 OE-NEAT1 组 miR-124-3p 表达水平明显低于空白组和 OE-NC 组 (*P* < 0.05),见图 4C。

2.5 抑制 miR-124-3p 表达逆转了下调 NEAT1 表达水平对 Eca109 细胞迁移、侵袭的作用 qPCR 结果显示,si-NEAT1 + anti-miR-124-3p 组 Eca109 细胞中 miR-124-3p 表达水平明显低于 si-NEAT1 组和 si-NEAT1+anti-miR-NC 组,提示 Eca109 细胞共转染

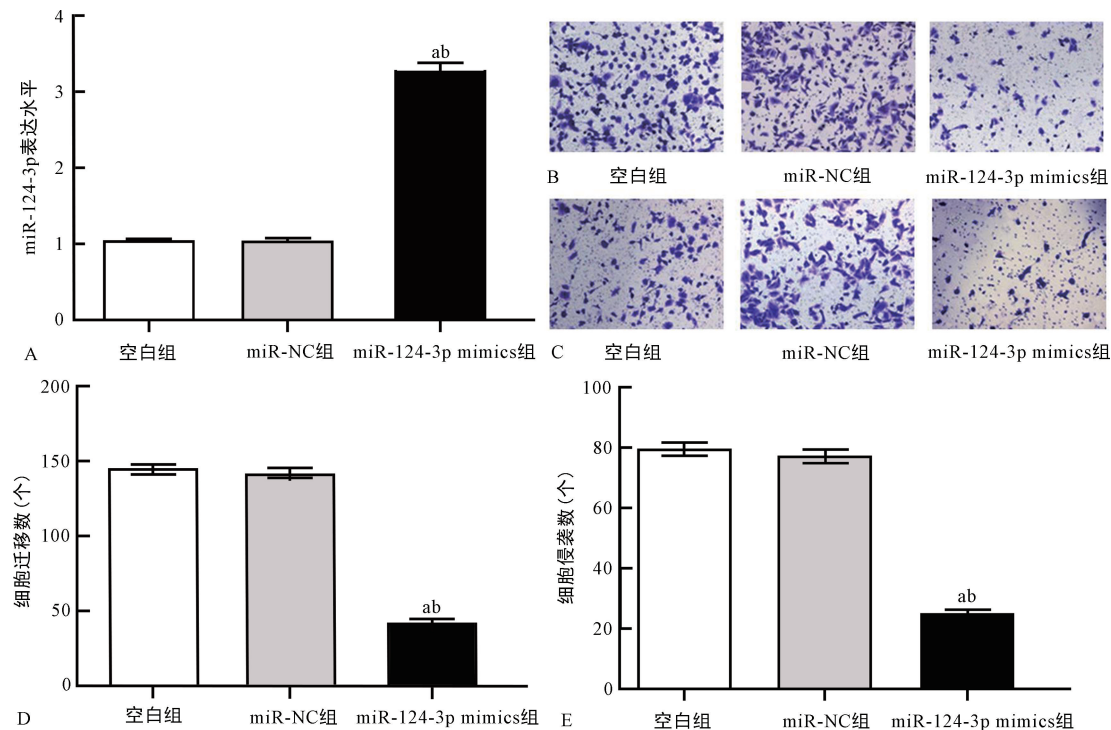
anti-miR-124-3p 和 si-NEAT1 成功,见图 5A。与 si-NEAT1 组和 si-NEAT1 + anti-miR-NC 组比较,si-

NEAT1+anti-miR-124-3p 组 Eca109 细胞的迁移、侵袭数均明显升高($P<0.05$),见图 5B、C、D、E。



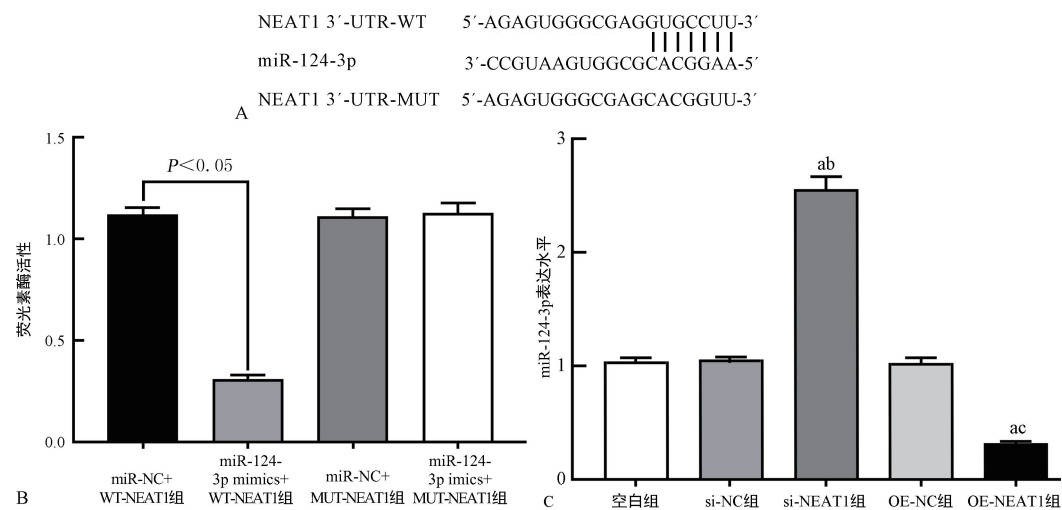
注:A为空白组、si-NC组、si-NEAT1组 Eca109 细胞中 lncRNA NEAT1 表达水平比较;B、C为光学显微镜下($\times 400$)空白组、si-NC组、si-NEAT1组 Eca109 细胞迁移(B)、侵袭(C)结果;D、E为空白组、si-NC组、si-NEAT1组 Eca109 细胞迁移(D)、侵袭(E)数比较;与空白组比较,^a $P<0.05$;与 si-NC组比较,^b $P<0.05$ 。

图 2 下调 lncRNA NEAT1 表达水平对 Eca109 细胞 lncRNA NEAT1 表达水平及迁移、侵袭能力的影响



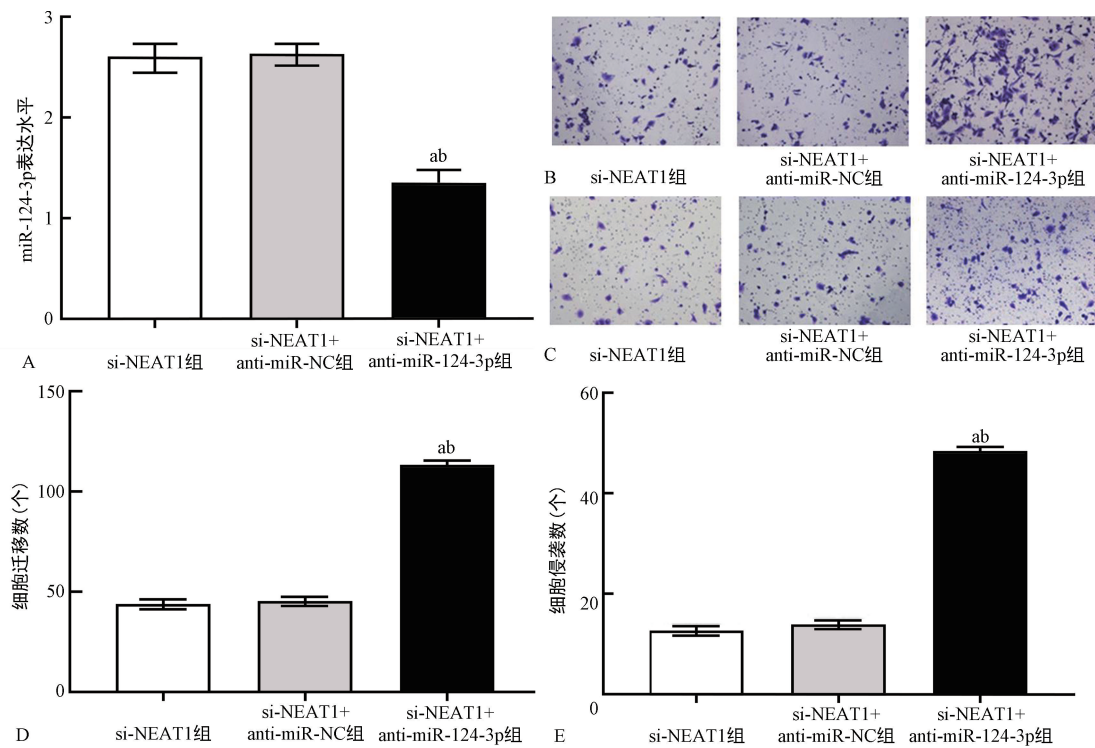
注:A为空白组、miR-NC组、miR-124-3p mimics组 Eca109 细胞中 miR-124-3p 表达水平比较;B、C为光学显微镜下($\times 400$)为空白组、miR-NC组、miR-124-3p mimics组 Eca109 细胞迁移(B)、侵袭(C)结果;D、E为空白组、miR-NC组、miR-124-3p mimics组 Eca109 细胞迁移(D)、侵袭(E)数比较;与空白组比较,^a $P<0.05$;与 miR-NC组比较,^b $P<0.05$ 。

图 3 miR-124-3p 过表达达对 Eca109 细胞 lncRNA NEAT1 表达水平及迁移、侵袭能力的影响



注:A为StarBase v3 数据库预测 LncRNA NEAT1 与 miR-124-3p 的结合位点;B为双荧光素酶报告基因实验结果;C为 LncRNA NEAT1 下调和过表达对 miR-124-3p 的靶向调控作用;与空白组比较,^a $P<0.05$;与 si-NC 组比较,^b $P<0.05$;与 OE-NC 组比较,^c $P<0.05$ 。

图 4 LncRNA NEAT1 靶向调控 miR-124-3p 的表达



注:A为 si-NEAT1 组、si-NEAT1+anti-miR-NC 组、si-NEAT1+anti-miR-124-3p 组 Eca109 细胞中 miR-124-3p 表达水平比较;B、C 为光学显微镜下($\times 400$) si-NEAT1 组、si-NEAT1+anti-miR-NC 组、si-NEAT1+anti-miR-124-3p 组 Eca109 细胞迁移(B)、侵袭(C)结果;D、E 为 si-NEAT1 组、si-NEAT1+anti-miR-NC 组、si-NEAT1+anti-miR-124-3p 组 Eca109 细胞迁移(D)、侵袭(E)数比较;与 si-NEAT1 组比较,^a $P<0.05$;与 si-NEAT1+anti-miR-NC 组比较,^b $P<0.05$ 。

图 5 同时抑制 miR-124-3p 及 LncRNA NEAT1 表达对 Eca109 细胞迁移、侵袭能力的影响

3 讨 论

肿瘤细胞的迁移、侵袭被认为是恶性肿瘤最重要的生物学特性之一,是恶性肿瘤发生、发展的重要因素。据统计,约 90% 的癌症患者死于肿瘤细胞侵袭和迁移^[11]。ESCC 是常见的癌症类型之一,由于缺乏特异性症状和有效的早期诊断方法,导致大多数 ESCC 患者确诊时已出现肿瘤局部浸润和远处转移,随之而来的是肿瘤浸润、转移引起的并发症,这成为 ESCC

患者死亡的主要原因^[12-13]。因此,更好地了解 ESCC 肿瘤发生的分子机制和筛选生物标志物,对 ESCC 的早期诊断和治疗具有重要意义。

近年来,研究发现 LncRNA 通过表观遗传修饰、转录调控、miRNA 海绵等多种途径驱动肿瘤的发生与发展^[14],差异表达的 LncRNA 与肿瘤的增殖、侵袭、转移和预后密切相关,有可能成为肿瘤治疗的新靶点^[15]。据报道,LncRNA NEAT1 在喉鳞状细胞癌

组织中的表达水平明显高于癌旁组织,且颈淋巴结转移或临床分期晚期患者的 LncRNA NEAT1 表达水平较高^[16];LncRNA NEAT1 在 ESCC 细胞中高表达,能增强 ESCC 细胞活力和侵袭能力^[17];沉默 LncRNA NEAT1 后,胃癌细胞的增殖及侵袭能力明显降低^[18]。表明 LncRNA NEAT1 在多种肿瘤中具有促癌作用。本研究结果显示,LncRNA NEAT1 在 ESCC 细胞中高表达,下调 LncRNA NEAT1 表达水平可明显抑制 Eca109 细胞的迁移、侵袭能力,这与前述研究结果一致。提示 LncRNA NEAT1 在 ESCC 中发挥癌基因的作用,LncRNA NEAT1 可能成为治疗 ESCC 的潜在靶点。

LncRNA 可作为一种竞争性内源性 RNA 与 miRNA 相互作用,参与靶基因的表达调控^[19]。为了进一步探究 LncRNA NEAT1 在 ESCC 细胞迁移、侵袭中的具体分子机制,本研究通过 StarBase 数据库预测 LncRNA NEAT1 与 miR-124-3p 可以靶向结合,并通过双荧光素酶报告基因实验证实 miR-124-3p 是 LncRNA NEAT1 的靶基因。据相关研究报道,miR-124-3p 能抑制肝癌增殖、迁移、侵袭和淋巴道转移,同时具有促进肝癌细胞凋亡的作用^[20];miR-124-3p 可通过下调靶基因 STAT3 的表达,进而影响其下游的 p-STAT3、细胞周期素 D₂ 和基质金属蛋白酶 2 信号通路,从而促进鼻咽癌细胞凋亡,抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移及侵袭^[21];miR-124-3p 还能通过靶向 CRKL 抑制肝癌细胞的迁移、侵袭^[22];miR-124-3p 也可通过靶向整合素 $\beta 3$ 抑制胃癌细胞的迁移、侵袭,且 miR-124-3p 可能成为治疗胃癌的分子靶标^[23]。本研究结果显示,miR-124-3p 过表达可明显抑制 Eca109 细胞迁移、侵袭,提示 miR-124-3p 在 ESCC 中发挥着抑癌作用。为进一步验证 LncRNA NEAT1 靶向调控 miR-124-3p 对 ESCC 细胞的迁移和侵袭作用,本研究将 Eca109 细胞共转染 si-NEAT1 和 anti-miR-124-3p,结果发现,抑制 miR-124-3p 表达逆转了下调 LncRNA NEAT1 表达水平对 Eca109 细胞迁移、侵袭的抑制作用。提示下调 LncRNA NEAT1 表达水平对 ESCC 细胞的迁移、侵袭涉及的分子机制可能与激活 miR-124-3p 表达有关。LIU 等^[24]的研究表明 LncRNA NEAT1 敲低通过上调 miR-124-3p 表达水平而减弱肝癌细胞生长,与本研究结果一致。本研究只是在体外细胞水平上证明了 LncRNA NEAT1/miR-124-3p 在 ESCC 细胞迁移、侵袭过程中的作用,后续体内实验尚需进一步深入研究。

综上所述,下调 LncRNA NEAT1 表达水平可能通过激活 miR-124-3p 的表达来抑制 ESCC 细胞的迁移、侵袭能力,其为 ESCC 生物靶向治疗提供了可能

的靶点。

参考文献

- [1] LI Z, QIN X, BIAN W, et al. Exosomal lncRNA ZFAS1 regulates esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation, invasion, migration and apoptosis via microRNA-124/STAT 3 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 477-489.
- [2] YANG H, LIN Z, LIN Y, et al. Risk factors of esophageal squamous cell cancer specific for different macroscopic types[J]. Nutr Cancer, 2020, 72(8): 1336-1344.
- [3] WU F, LI M, YOU W, et al. A genetic variant in miR-124 decreased the susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese Kazakh population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(1): 29-34.
- [4] BAI Y, LIN H, FANG Z, et al. Plasma microRNA-19a as a potential biomarker for esophageal squamous cell carcinoma diagnosis and prognosis[J]. Biomark Med, 2017, 11(5): 431-441.
- [5] HAN L C, CHEN Y. Small and long non-coding RNAs: novel targets in perspective cancer therapy[J]. Curr Genomics, 2015, 16(5): 319-326.
- [6] WANG D, YOU D, PAN Y, et al. Downregulation of lncRNA-HEIH curbs esophageal squamous cell carcinoma progression by modulating miR-4458/PBX3[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(7): 1963-1971.
- [7] YANG C, LI Z, LI Y, et al. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression is associated with poor prognosis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2672-2680.
- [8] GHAFOURI-FARD S, TAHERI M. Nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1): a long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111(1): 51-59.
- [9] LAI K, JIA S, YU S, et al. Genome-wide analysis of aberrantly expressed lncRNAs and miRNAs with associated co-expression and ceRNA networks in β -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin[J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 49931-49943.
- [10] 杨丽菊, 于克, 朱云芳. 宫颈癌组织 miR-124-3p, FOXQ1 mRNA 表达变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2020, 60(34): 65-67.
- [11] 刘正端, 赵智伟, 陈亚娟. 白花丹素下调 FoxM1 对食管鳞癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 药学学报, 2017, 52(4): 563-568.
- [12] OHASHI S, MIYAMOTO S, KIKUCHI O, et al. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1700-1715.
- [13] RUSTGI A, EL-SERAG H B. Esophageal carcinoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(15): 1472-1473. (下转第 2733 页)

- [6] FIRSCHING R, RICKELS E, MAUER U M, et al. Guidelines for the treatment of head injury in adults[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2017, 78(5): 478-487.
- [7] 江基尧. 颅脑创伤临床救治指南[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2015.
- [8] 王振兴, 陈志永, 刘爽. 颅脑损伤合并低钠血症患者血钠水平与颅脑损伤类型、程度及预后的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(1): 66-70.
- [9] BERNON P, MROZEK S, DUPONT G, et al. Can prone positioning be a safe procedure in patients with acute brain injury and moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome? [J]. Crit Care, 2021, 25(1): 30.
- [10] 孙国章, 蒋凤玲, 李英, 等. 创伤性颅脑损伤患者预后的影响因素分析[J]. 中国当代医药, 2020, 27(5): 50-52.
- [11] 郭异之, 蒋宇钢, 刘军. 血清 HIF-1 α 、IL-6 对重型颅脑损伤患者近期预后的预测价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(6): 365-369.
- [12] ZHENG Y, HUANG Z, XU J, et al. MiR-124 and small molecules synergistically regulate the generation of neuronal cells from rat cortical reactive astrocytes[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(5): 2447-2464.
- [13] SONG XJ, ZHANG L, LI Q, et al. HUCB-MSC derived exosomal miR-124 promotes rat liver regeneration after partial hepatectomy via downregulating Foxg1[J]. Life Sci, 2021, 265(1): 118821.
- [14] VUOKILA N, DAS GUPTA S, HUUSKO R, et al. Elevated acute plasma miR-124-3p level relates to evolution of larger cortical lesion area after traumatic brain injury [J]. Neuroscience, 2020, 433(1): 21-35.
- [15] SUN A X, CRABTREE G R, YOO A S. MicroRNAs: regulators of neuronal fate[J]. Curr Opin Cell Biol, 2013, 25(2): 215-21.
- [16] DOEPPNER T R, KALTWASSER B, SANCHEZ-MENDOZA E H, et al. Lithium-induced neuroprotection in stroke involves increased miR-124 expression, reduced RE1-silencing transcription factor abundance and decreased protein deubiquitination by GSK3 β inhibition-independent pathways [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(3): 914-926.
- [17] 苏鑫洪, 叶玉勤, 杨永祥, 等. 小鼠皮层神经元机械损伤后 miR-124 的动态变化及意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(3): 229-233.
- [18] LIU K, LIU Y, MO W, et al. MiR-124 regulates early neurogenesis in the optic vesicle and forebrain, targeting NeuroD1[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(7): 2869-2879.
- [19] 杨永祥, 叶玉勤, 苏鑫洪, 等. 外泌体源性 miR-124 对神经元损伤后轴突再生相关因子表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(5): 440-444.
- [20] WANG J, LI H, CHEN L, et al. mRNA profiling for miR-124-mediated repair in spinal cord injury[J]. Neuroscience, 2020, 438(1): 158-168.
- [21] CHEN X, JIANG M, LI H, et al. CX3CL1/CX3CR1 axis attenuates early brain injury via promoting the delivery of exosomal microRNA-124 from neuron to microglia after subarachnoid hemorrhage [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 209.
- [22] SUN M, HOU X, REN G, et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(7): 649-653.

(收稿日期: 2022-03-26 修回日期: 2022-09-30)

(上接第 2727 页)

- [14] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463.
- [15] LIU B, SUN L, LIU Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2015, 27(3): 370-381.
- [16] WANG P, WU T, ZHOU H, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes laryngeal squamous cell cancer through regulating miR-107/CDK6 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 22-32.
- [17] LI Y, CHEN D, GAO X, et al. LncRNA NEAT1 regulates cell viability and invasion in esophageal squamous cell carcinoma through the miR-129/CTBP2 axis[J]. Dis Markers, 2017, 2017(9): 5314649-5314659.
- [18] 喻大军, 郭晨旭, 李靖, 等. lncRNA NEAT1/miR-103a/STAMBPL1 轴对胃癌细胞增殖和侵袭的调控作用[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(9): 883-887.
- [19] 李鑫, 刘振杰, 梁良, 等. LncRNA LINC00689 靶向调控 miRNA-634 促进胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(12): 851-854.
- [20] 王洪海. miR-124-3p 靶向调控 ANXA7 基因对肝癌细胞增殖、侵袭、迁移及淋巴道转移的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [21] 许珊, 李巍, 赵宁, 等. miRNA-124-3p 通过靶向 STAT3 抑制鼻咽癌细胞生长和转移[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(18): 2866-2874.
- [22] MAJID A, WANG J, NAWAZ M, et al. MiR-124-3p suppresses the invasiveness and metastasis of hepatocarcinoma cells via targeting CRKL[J]. Front Mol Biosci, 2020, 7(1): 223-237.
- [23] WU Q, ZHONG H, JIAO L, et al. MiR-124-3p inhibits the migration and invasion of gastric cancer by targeting ITGB3[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(1): 152762-152772.
- [24] LIU X, LIANG Y, SONG R, et al. Long non-coding RNA NEAT1-modulated abnormal lipolysis via ATGL drives hepatocellular carcinoma proliferation[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 90-107.

(收稿日期: 2022-01-03 修回日期: 2022-09-05)