

• 论 著 •

lncRNA SNHG10 下调 miR-154-5p 对非小细胞肺癌细胞的影响

万冬冬¹, 徐俊², 储赏奇¹

南通市海门区人民医院:1. 肿瘤科;2. 呼吸与危重症医学科, 江苏南通 226100

摘要:目的 分析长链非编码 RNA (LncRNA) 小核仁 RNA 宿主基因 10 (SNHG10) 通过海绵化微小 RNA-154-5p (miR-154-5p) 对非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞增殖、迁移及紫杉醇 (PTX) 耐药的影响。方法 体外培养人 NSCLC A549 细胞, 随机转染不同质粒, 分别记为 pcDNA-SNHG10 组、pcDNA 阴性对照 (pcDNA-NC) 组、miR-154-5p 抑制物 (anti-miR-154-5p) 组、抑制物阴性对照 (anti-NC) 组、miR-154-5p 类似物 (mimics) + pcDNA-SNHG10 组、mimics 阴性对照 (miR-NC) + pcDNA-SNHG10 组。实时荧光定量 PCR (qPCR) 检测细胞中 SNHG10、miR-154-5p 的表达; MTT 法检测细胞增殖及 PTX 敏感性; Transwell 检测细胞迁移、侵袭; 双荧光素酶报告实验检测 SNHG10 与 miR-154-5p 的靶向关系; Western blot 法检测多药耐药相关蛋白 1 (MRP1)、微小染色体维持蛋白 (MCMP)、Bcl-2、Bax 水平。结果 过表达 SNHG10 或抑制 miR-154-5p 表达后, A549 细胞 PTX IC₅₀ 值、迁移及侵袭细胞数、MRP1、MCMP 及 Bcl-2 蛋白下降, 细胞增殖抑制率及 Bax 蛋白水平升高 ($P < 0.05$)。SNHG10 负调控 miR-154-5p。上调 miR-154-5p 可逆转 SNHG10 过表达对 A549 细胞 PTX IC₅₀ 值、迁移、侵袭、增殖、MRP1、MCMP、Bcl-2、Bax 蛋白的影响 ($P < 0.05$)。结论 SNHG10 可通过靶向 miR-154-5p 抑制 A549 细胞增殖、迁移、侵袭, 提高 A549 细胞 PTX 敏感性。

关键词:长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 10; 微小 RNA-154-5p; 非小细胞肺癌; 增殖; 迁移; 紫杉醇耐药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.020

中图法分类号: R446.61

文章编号: 1673-4130(2023)04-0480-06

文献标志码: A

Effects of lncRNA SNHG10 down-regulation of miR-154-5p on non-small cell lung cancer cells

WAN Dongdong¹, XU Jun², CHU Shangqi¹1. Department of Oncology; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine
Nantong Haimen People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226100, China

Abstract: Objective To analyze the impacts of long non-coding RNA (LncRNA) small nucleolar RNA host gene 10 (SNHG10) on proliferation, migration and paclitaxel (PTX) resistance of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by sponging microRNA-154-5p (miR-154-5p). **Methods** Human NSCLC A549 cells were cultured in vitro and randomly transfected with different plasmids, which were recorded as pcDNA-SNHG10 group, pcDNA negative control (pcDNA-NC) group, anti-miR-154-5p group, inhibitor negative control (anti-NC) group, miR-154-5p mimics + pcDNA-SNHG10 group, and mimics negative control (miR-NC) + pcDNA-SNHG10 group, respectively. qPCR was performed to measure the expression of SNHG10 and miR-154-5p in cells. MTT assay was performed to measure cell proliferation and PTX sensitivity. Transwell was implemented to measure cell migration and invasion; a dual-luciferase reporter assay was performed to measure the targeting relationship between SNHG10 and miR-154-5p. Western blot was performed to measure the levels of multidrug resistance-related protein 1 (MRP1), minichromosome maintenance protein (MCMP), Bcl-2, and Bax. **Results** After overexpressing SNHG10 or inhibiting the expression of miR-154-5p, the PTX IC₅₀ value, migration and invasion cell numbers, MRP1, MCMP and Bcl-2 proteins of A549 cells decreased, while the cell proliferation inhibition rate and Bax protein level increased ($P < 0.05$). SNHG10 negatively regulated miR-154-5p. Up-regulation of miR-154-5p was able to reverse the effects of SNHG10 overexpression on PTX IC₅₀ value, migration, invasion, proliferation, MRP1, MCMP, Bcl-2, and Bax proteins of A549 cells ($P < 0.05$). **Conclusion** SNHG10 can inhibit the proliferation, migration and invasion of A549 cells by targeting miR-154-5p, and improve the PTX sensitivity of A549 cells.

Key words: long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 10; microRNA-154-5p; non-small cell lung cancer; proliferation; migration; paclitaxel resistance

作者简介: 万冬冬, 男, 副主任医师, 主要从事呼吸系统肿瘤的研究。

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,也是导致癌症死亡的最主要原因,每年导致 160 万人死亡^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,多数患者确诊时,通常处于晚期或已发生转移^[2]。紫杉醇(PTX)是 NSCLC 常用化疗药物,但长期治疗后,部分患者可产生耐药性,严重影响化疗疗效^[3]。探讨 NSCLC 的 PTX 耐药机制,可为临床治疗提供新的思路,使更多患者从中受益。长链非编码 RNA(LncRNA)在药敏、耐药肺癌细胞中异常表达,可能影响化疗耐药性^[4]。研究发现,小核仁 RNA 宿主基因 10(SNHG10)是肝癌中的一种致癌 LncRNA,其在 NSCLC 癌组织中表达下调,过表达 SNHG10 可抑制 NSCLC 细胞增殖^[5]。LncRNA 可作为竞争性内源性 RNA(ceRNA)与靶 mRNA 竞争性结合对抗微小 RNA(miRNA),发挥海绵活性,抑制 miRNA 功能,影响肿瘤的发生、发展^[6]。了解上述干扰方式,可为疾病发展及治疗提供新思路。miR-154-5p 在多种癌症中异常表达,NCBI 的 GEO 数据库显示,miR-154-5p 在 NSCLC 中表达上调^[7]。此外,Starbase 数据库在线预测 SNHG10 与 miR-154-5p 存在结合位点,二者均在 NSCLC 中发挥调控作用,但与 PTX 耐药性的关系尚未可知。因此本研究通过分析 SNHG10 对 NSCLC 细胞增殖、迁移及 PTX 耐药性的影响及可能机制,以期逆转 NSCLC 患者 PTX 耐药提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 主要材料及仪器 人 NSCLC A549 细胞株购自美国 ATCC 公司;MTT 试剂盒(C0009S)、RIPA 裂解液(P0013B)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(P0010S)购自上海碧云天生物技术有限公司;Dual Luciferase 试剂盒(E1910)购自美国 Promega 公司;多药耐药相关蛋白 1(MRP1)、微小染色体维持蛋白(MCMP)、Bcl-2、Bax、 β -actin 兔单克隆抗体(ab233383、ab218242、ab32124、ab32503、ab213262)购自英国 Abcam 公司;TRIzol 试剂(15596018)、High Capacity cDNA 反转录试剂盒(4368813)、Lipofectamine™2000 试剂(11668-027)购自美国 Invitrogen 公司;紫杉醇注射液(国药准字 H20059962)购自哈药集团有限公司;pcDNA-SNHG10、pcDNA 阴性对照(pcDNA-NC)、miR-154-5p 抑制物(anti-miR-154-5p)、抑制物阴性对照(anti-NC)、miR-154-5p 类似物、mimics 阴性对照(miR-NC)质粒均由自上海吉玛制药技术有限公司提供。

实时荧光定量 PCR(qPCR)仪(型号:QuantStudio™3,美国 Applied Biosystems 公司),酶标仪(型号:Multiskan GO,美国 ThermoFisher 公司);电泳仪、蛋白转膜装置(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组 在 RPMI 1640 培养液(含 100 mg/mL 链霉素、100 U/mL 青霉素和 10%胎牛

血清)中培养 A549 细胞,37 ℃、5%CO₂,细胞密度达 85%以上,传代培养。将对数期 A549 细胞以 2×10^5 个/孔接种于 6 孔板中,Lipofectamine™2000 试剂盒分别或同时将 pcDNA-SNHG10、pcDNA-NC、anti-miR-154-5p、anti-NC、miR-154-5p mimics 与 pcDNA-SNHG10、miR-NC 与 pcDNA-SNHG10 质粒转染至 A549 细胞,记为 pcDNA-SNHG10 组、pcDNA-NC 组、anti-miR-154-5p 组、anti-NC 组、miR-154-5p mimics + pcDNA-SNHG10 组、miR-NC + pcDNA-SNHG10 组;每组 6 个复孔。

1.2.2 双荧光素酶报告实验验证 SNHG10 与 miR-154-5p 的靶向关系 生物信息网站 Starbase 预测,SNHG10 与 miR-154-5p 有结合片段。构建野生型 SNHG10-WT 质粒,并利用基因定点突变技术构建突变型 SNHG10-MUT 质粒,由广州市锐博生物科技有限公司设计合成。将 miR-154-5p mimics、miR-NC 与 SNHG10-WT、SNHG10-MUT 共转染 A549 细胞,采用 Dual Luciferase 试剂盒检测各组 A549 细胞荧光素酶活性。

1.2.3 MTT 法检测细胞增殖及 PTX 敏感性 细胞增殖:各组 A549 细胞接种至 96 孔板(2×10^3 个/孔),各孔加 200 μ L RPMI 1640 培养液(含 10%胎牛血清),37 ℃、5%CO₂ 培养 24 h,加 MTT 溶液(20 μ L/孔),培养 4 h,加 DMSO(150 μ L/孔),震荡 5 min,酶标仪测定 490 nm 处吸光度值(A_{490}),计算细胞增殖抑制率[(对照组 A_{490} - 实验组 A_{490})/对照组 $A_{490} \times 100\%$]。PTX 敏感性:分别在培养基中加入 1、5、10、20、40 nmol/L PTX,培养 48 h,其余步骤同细胞增殖。计算药物半数抑制浓度(IC₅₀)值。

1.2.4 Transwell 检测细胞迁移、侵袭 迁移实验:采用无血清 RPMI 1640 培养液将各组 A549 细胞密度调整为 1×10^5 个/mL。Transwell 小室上室加入细胞悬液 100 μ L,RPMI 1640 培养基(含 10%胎牛血清)500 μ L 加入下室中。培养 48 h,多聚甲醛固定、结晶紫染色,倒置显微镜下观察,记录穿膜细胞数。

侵袭实验:将 Matrigel 基质胶(无血清 RPMI 1640 培养液 1:8 稀释)平铺于 Transwell 小室上室,室温固化 30 min,其余步骤与迁移实验相同。

1.2.5 qPCR 检测 SNHG10 与 miR-154-5p 表达 TRIzol 法提取 A549 细胞总 RNA,反转录试剂盒合成 cDNA。使用合成的 cDNA 作为模板在荧光定量 PCR 仪上进行扩增。反应体系(20 μ L):9.0 μ L SYBR mix,0.5 μ L 正向引物、0.5 μ L 反向引物、2.0 μ L cDNA 模板、8.0 μ L RNase dH₂O。反应条件:95 ℃预变性 10 min,95 ℃变性 15 s,60 ℃退火 1 min,共 40 个循环;然后 72 ℃延伸 1 min。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分别计算 SNHG10、miR-154-5p 相对于 GAPDH、U6 的表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

检测项目	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
SNHG10	CCAGCTTAGATTTCATTGATTCC	TTAAGTGCACCAGATGCTG
miR-154-5p	GCCTTCGCTC AACTGAATTG	CTCAACTGGTGTCTGGAGTC
GAPDH	GAACGGGAAGCTCACTGG	GCCTGCTTCACCACCTTCT
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

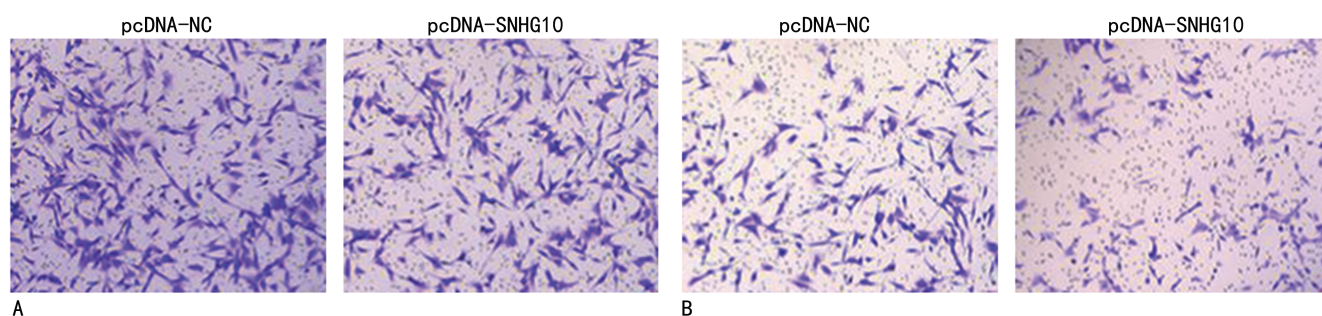
1.2.6 Western blot 法检测 MRP1、MCMP、Bcl-2、Bax 蛋白表达 使用 RIPA 裂解液提取各组 A549 细胞总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度后,取 30 μ g 蛋白上样,进行 SDS-PAGE、转膜、封闭,加入 β -actin、MRP1、MCMP、Bcl-2、Bax 一抗(1:1 000),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,次日加羊抗兔 IgG 二抗(1:2 000),孵育 1 h, ECL 显色、拍照,分析各条带灰度值。

1.3 统计学处理 GraphPad Prism 8.0 软件对数据进行统计分析,检验数据的正态性和方差齐性,验证数据符合正态分布和方差齐性。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描

述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 过表达 SNHG10 对 A549 细胞增殖、迁移、侵袭、PTX 敏感性的影响 pcDNA-SNHG10 组 A549 细胞 miR-154-5p 水平、PTX IC₅₀、迁移细胞数、侵袭细胞数、MRP1、MCMP 及 Bcl-2 蛋白水平低于 pcDNA-NC 组($P < 0.05$),SNHG10 水平、细胞增殖抑制率及 Bax 蛋白水平高于 pcDNA-NC 组($P < 0.05$)。见表 2、图 1、2。

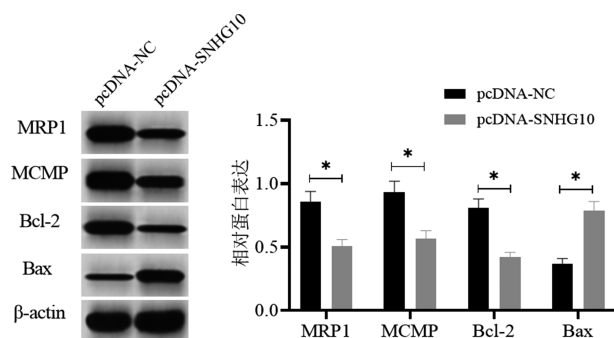


注:A 为细胞迁移实验;B 为细胞侵袭实验。

图 1 过表达 SNHG10 对 A549 细胞迁移、侵袭的影响

表 2 过表达 SNHG10 对 A549 细胞 miR-154-5p 水平、增殖、迁移、侵袭、PTX 敏感性的影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	SNHG10 相对表达水平	miR-154-5p 水平	细胞增殖抑制率 (%)	PTX IC ₅₀ (nmol/L)	迁移细胞数 (个)	侵袭细胞数 (个)
pcDNA-NC 组	1.03 $\pm$ 0.05	1.01 $\pm$ 0.04	0.45 $\pm$ 0.08	16.85 $\pm$ 1.42	182.47 $\pm$ 19.35	147.33 $\pm$ 13.69
pcDNA-SNHG10 组	2.18 $\pm$ 0.15	0.52 $\pm$ 0.06	24.38 $\pm$ 0.87	9.08 $\pm$ 1.02	100.67 $\pm$ 11.72	74.90 $\pm$ 8.25
t	17.816	16.644	67.092	10.886	8.857	11.100
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



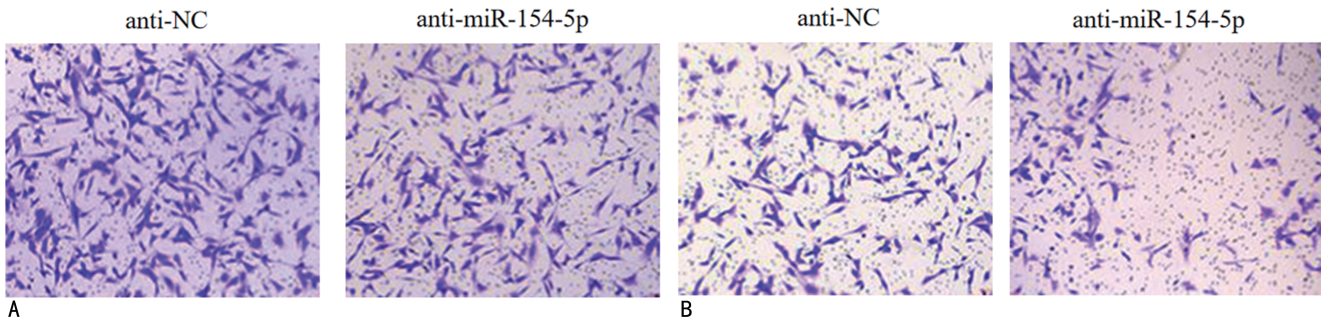
注:* $P < 0.05$; $n=6$ 。

图 2 Western blot 检测 MRP1、MCMP、Bcl-2、Bax 蛋白表达

2.2 下调 miR-154-5p 对 A549 细胞增殖、迁移、侵袭、PTX 敏感性的影响 anti-miR-154-5p 组 A549 细胞 miR-154-5p 水平、PTX IC₅₀ 值、迁移细胞数、侵袭细胞数、MRP1、MCMP 及 Bcl-2 蛋白水平低于 anti-NC 组($P < 0.05$),细胞增殖抑制率及 Bax 蛋白水平高于 anti-NC 组($P < 0.05$)。见表 3 及图 3、4。

2.3 SNHG10 靶向调控 miR-154-5p 表达 Starbase 网站预测,SNHG10 与 miR-154-5p 存在结合位点,见图 5。双荧光素酶实验显示,共转染 SNHG10-WT+miR-NC 的 A549 细胞荧光素酶活性较共转染 SNHG10-WT+miR-154-5p mimics 的 A549 细胞高

($P<0.05$), 见表 4。

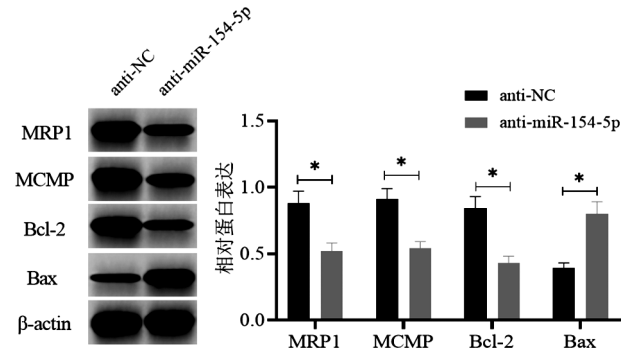


注: A 为细胞迁移实验; B 为细胞侵袭实验。

图 3 下调 miR-154-5p 对 A549 细胞迁移、侵袭的影响

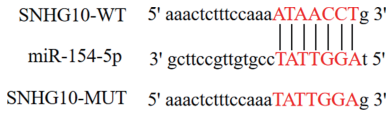
表 3 下调 miR-154-5p 对 A549 细胞增殖、迁移、侵袭、PTX 敏感性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	miR-154-5p 水平	细胞增殖抑制率 (%)	PTX IC50 (nmol/L)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
anti-NC 组	0.99 ± 0.04	0.42 ± 0.07	16.63 ± 1.38	184.07 ± 19.72	148.30 ± 13.54
anti-miR-154-5p 组	0.48 ± 0.05	25.18 ± 0.91	8.93 ± 0.97	101.37 ± 12.08	75.67 ± 8.41
<i>t</i>	19.510	66.451	11.182	8.760	11.162
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



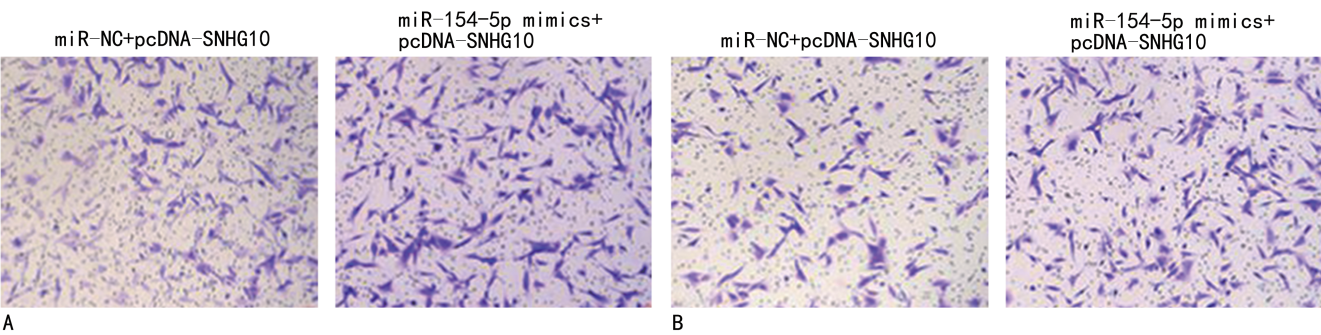
注: * $P<0.05$; $n=6$ 。

图 4 Western blot 检测 MRP1、MCMP、Bcl-2、Bax 蛋白表达



注: WT 表示野生型; MTU 表示突变型。

图 5 SNHG10 与 miR-154-5p 的靶向序列预测



注: A 为细胞迁移实验; B 为细胞侵袭实验。

图 6 过表达 miR-154-5p 可逆转 SNHG10 对 A549 细胞迁移、侵袭的影响

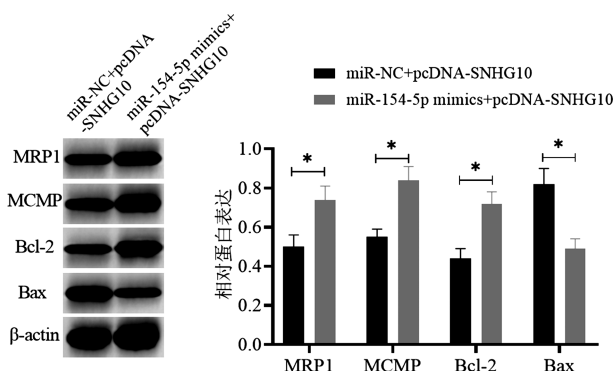
表 4 荧光素酶活性检测 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

分组	SNHG10-WT	SNHG10-MUT
miR-NC 组	1.00 ± 0.04	0.97 ± 0.05
miR-154-5p mimics 组	0.47 ± 0.03	1.02 ± 0.06
<i>t</i>	25.965	1.568
<i>P</i>	<0.001	0.148

2.4 过表达 miR-154-5p 可逆转 SNHG10 对 A549 细胞增殖、迁移、侵袭、PTX 敏感性的影响 miR-154-5p mimics + pcDNA-SNHG10 组 A549 细胞 miR-154-5p 水平、PTX IC50、迁移细胞数、侵袭细胞数、MRP1、MCMP 及 Bcl-2 蛋白水平高于 miR-NC + pcDNA-SNHG10 组 ($P<0.05$), 细胞增殖抑制率及 Bax 蛋白水平低于 miR-NC + pcDNA-SNHG10 组 ($P<0.05$)。见表 5 及图 6、7。

表 5 过表达 miR-154-5p 可逆转 SNHG10 对 A549 细胞增殖、迁移、侵袭、PTX 敏感性的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	miR-154-5p 水平	细胞增殖抑制率 (%)	PTX IC ₅₀ (nmol/L)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
miR-NC+pcDNA-SNHG10 组	0.55±0.07	23.59±0.93	8.97±0.96	99.33±10.57	75.67±8.13
miR-154-5p mimics+pcDNA-SNHG10 组	1.34±0.12	16.35±0.71	13.59±1.12	138.43±13.79	115.70±12.07
<i>t</i>	13.929	15.157	7.672	5.512	6.738
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注: * 表示 $P < 0.05$ 。

图 7 Western blot 检测 PINX1、Bcl-2、Bax、MCMP 蛋白表达

3 讨论

NSCLC 是肺癌的主要亚型,是全球癌症相关死亡的主要原因^[8]。NSCLC 主要包括肺鳞状细胞癌和肺腺癌两种亚型。近年来,NSCLC 靶向治疗及化疗等方面取得了一定的进展,但仍然只有不到 15% 的 NSCLC 患者能够存活 5 年以上^[9]。PTX 是第一个被确定的微管稳定剂,被认为是过去二十年化疗中最重要的进步,是使用最广泛的抗肿瘤药物之一,在多种癌症中具有广泛的活性,包括乳腺癌、子宫内膜癌、NSCLC、膀胱癌和宫颈癌^[10]。临床治疗中 PTX 是晚期 NSCLC 的替代疗法,然而,内在的和获得性耐药经常出现在 NSCLC 治疗过程中,影响疗效^[11]。为了提高 PTX 的化疗效果,迫切需要探索其潜在的作用机制,并制定有效的策略来克服 NSCLC 对 PTX 的耐药性。

多项研究表明,LncRNA 可在不同癌症的进展中发挥关键作用,并与肿瘤转移及耐药性相关^[12]。LI 等^[13]研究发现,LncRNA NEAT1 在 NSCLC PTX 耐药细胞 A549/PTX 中显著上调,抑制 NEAT1 表达可逆转 A549/PTX 细胞的 PTX 抗性。YANG 等^[14]研究发现,LncRNA MALAT1 过表达可显著增加 NSCLC 细胞对顺铂、吉非替尼、阿霉素和 PTX 等药物的化学抗性,MALAT1 可通过靶向 miR-197-3p 调节 NSCLC 细胞的化学耐药性。据报道,SNHG10 在多种人类癌症作为促癌基因发挥作用,SNHG10 能够促进骨肉瘤的细胞增殖和侵袭^[15],且在肝细胞癌^[16]和胃癌^[17]中促进肿瘤发生发展。但 LIANG 等^[5]研究结果则表明,SNHG10 在 NSCLC 中低表达,可能发挥抑癌作用。本研究中,过表达 SNHG10 后,A549

细胞迁移及侵袭细胞数下降,细胞增殖抑制率升高,细胞增殖蛋白 MCMP、抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平下降,促凋亡蛋白 Bax 水平升高,提示过表达 SNHG10 可抑制细胞增殖、迁移、侵袭,与 LIANG^[5]结果一致。CAO 等^[18]研究证实,SNHG10 通过海绵化 miR-1271-5p 上调 TRIM66,可能是前列腺癌多西他赛耐药的分子机制。本研究显示,过表达 SNHG10 可降低 A549 细胞对 PTX 的 IC₅₀ 值,耐药蛋白 MRP1 水平下降,提示过表达 SNHG10 可提高 A549 细胞的 PTX 敏感性。

LncRNA 可充当 miRNA 海绵,从而调节靶向 mRNA 的稳定性,还可通过抑制 miRNA 活性参与肿瘤耐药^[19]。文献[14]表明,MALAT1 可能通过靶向 miR-197-3p 调节 NSCLC 细胞的化学耐药性。文献[18]则显示,SNHG10 可通过海绵化 miR-1271-5p,上调靶基因 TRIM66 的表达,参与前列腺癌多西他赛耐药过程。为探讨 SNHG10 在 NSCLC 细胞 PTX 耐药性中的可能作用机制,本研究首先通过 Starbase 网站搜索发现,SNHG10 与 miR-154-5p 存在互补序列,双荧光素酶实验进一步证实,SNHG10 可靶向调控 miR-154-5p。miR-154-5p 位于人类染色体 14q32 上,参与各种疾病的病理生理学过程。最近的研究表明,miR-154-5p 在多种癌症中作为抑制因子发挥作用,miR-154-5p 在乳腺癌、结直肠癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、骨肉瘤、鼻咽癌下调^[20]。本研究中,抑制 miR-154-5p 表达可降低 A549 细胞增殖、迁移及侵袭能力,提示 miR-154-5p 在 NSCLC 中发挥促癌作用,与其在多数癌症中的作用相反。推测造成这种现象的原因可能与癌症类型以及 miR-154-5p 下游靶基因不同有关,在后续的研究中将从其下游基因入手进行深入分析。此外,miR-154-5p 过表达可增加乳腺癌细胞对阿霉素的治疗敏感性^[21]。本研究结果表明,抑制 miR-154-5p 表达,可降低 A549 细胞对 PTX 的 IC₅₀ 值及 MRP1 水平,表明抑制 miR-154-5p 可提高 A549 细胞的 PTX 敏感性。进一步分析显示,过表达 SNHG10 可下调 miR-154-5p 表达,而过表达 miR-154-5p 可逆转过表达 SNHG10 对 A549 细胞 IC₅₀ 值、迁移、侵袭、增殖、MRP1、MCMP、Bcl-2、Bax 蛋白的影响,提示 SNHG10 可通过靶向 miR-154-5p 提高 NSCLC 细胞的 PTX 敏感性。

有报道称,miR-154-5p 可通过靶向抑制鼻咽癌中

的 KIF14 抑制细胞侵袭和迁移^[22];在宫颈癌中,miR-154-5p 直接靶向 CUL2 调控癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[23]。其中,KIF14 已被鉴定为多种癌症的候选癌基因,过度表达 KIF14 的肺肿瘤患者显示出生存率下降的趋势^[24];KIF14 是否参与 miR-154-5p 对 NSCLC 的调控作用还未可知,在未来的研究中将对此进行深入分析。

综上所述,过表达 SNHG10 可抑制 NSCLC 细胞增殖、迁移、侵袭,增加 NSCLC 细胞对 PTX 的敏感性,可能通过靶向 miR-154-5p 发挥作用。

参考文献

- [1] BROWN S, BANFILL K, AZNAR M C, et al. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1104): 1-15.
- [2] BAJBOUJ K, AL-ALI A, RAMAKRISHNAN R K, et al. Histone modification in NSCLC: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11701-11722.
- [3] CUI H, ARNST K, MILLER D D, et al. Recent advances in elucidating paclitaxel resistance mechanisms in non-small cell lung cancer and strategies to overcome drug resistance [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(39): 6573-6595.
- [4] WANG L, MA L, XU F, et al. Role of long non-coding RNA in drug resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7): 761-768.
- [5] LIANG M, WANG L, CAO C, et al. LncRNA SNHG10 is downregulated in non-small cell lung cancer and predicts poor survival [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 273-278.
- [6] SHEN L, WANG Q, LIU R, et al. LncRNA lnc-RI regulates homologous recombination repair of DNA double-strand breaks by stabilizing RAD51 mRNA as a competitive endogenous RNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(2): 717-729.
- [7] WANG Q, YU X, DOU L, et al. MiR-154-5p functions as an important regulator of angiotensin II-mediated heart remodeling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8768164.
- [8] TAN A C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 511-518.
- [9] AGUIAR PN J R, DE MELLO R A, HALL P, et al. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(6): 499-506.
- [10] ALQAHTANI F Y, ALEANIZY F S, EL TAHIR E, et al. Paclitaxel [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2019, 44(1): 205-238.
- [11] SUN H, ZHOU X, BAO Y, et al. Involvement of miR-4262 in paclitaxel resistance through the regulation of PTEN in non-small cell lung cancer [J]. *Open Biol*, 2019, 9(7): 180227-180237.
- [12] LIU H, WAN J, CHU J. Long non-coding RNAs and endometrial cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119(1): 109396-109402.
- [13] LI B, GU W, ZHU X. NEAT1 mediates paclitaxel-resistance of non-small cell of lung cancer through activation of Akt/mTOR signalling pathway [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(10): 1061-1067.
- [14] YANG T, LI H, CHEN T, et al. LncRNA MALAT1 depressed chemo-sensitivity of NSCLC cells through directly functioning on miR-197-3p/p120 catenin axis [J]. *Mol Cells*, 2019, 42(3): 270-283.
- [15] ZHU S, LIU Y, WANG X, et al. LncRNA SNHG10 promotes the proliferation and invasion of osteosarcoma via Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22(1): 957-970.
- [16] LAN T, YUAN K, YAN X, et al. LncRNA SNHG10 facilitates hepatocarcinogenesis and metastasis by modulating its homolog SCARNA13 via a positive feedback loop [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3220-3234.
- [17] ZHANG Y, GUO H, ZHANG H. SNHG10/DDX54/PBX3 feedback loop contributes to gastric cancer cell growth [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(6): 1875-1884.
- [18] CAO H, WANG D, SUN P, et al. Zhoushi Qi Ling decoction represses docetaxel resistance and glycolysis of castration-resistant prostate cancer via regulation of SNHG10/miR-1271-5p/TRIM66 axis [J]. *Aging*, 2021, 13(19): 23096-23107.
- [19] LI J, HUANG S, ZHANG Y, et al. LINC00460 enhances bladder carcinoma cell proliferation and migration by modulating miR-612/FOXK1 axis [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(1): 79-90.
- [20] ZHAO W, LIU Y, ZHANG L, et al. MicroRNA-154-5p regulates the HPV16 E7-pRb pathway in cervical carcinogenesis by targeting CUL2 [J]. *J Cancer*, 2020, 11(18): 5379-5389.
- [21] BOLANDGHAMAT POUR Z, NOURBAKHSH M, MOUSAVIZADEH K, et al. Suppression of nicotinamide phosphoribosyltransferase expression by miR-154 reduces the viability of breast cancer cells and increases their susceptibility to doxorubicin [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1027-1039.
- [22] CHEN J, MA C, ZHANG Y, et al. MiR-154-5p suppresses cell invasion and migration through inhibiting KIF14 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(1): 2235-2246.
- [23] ZHAO W, LIU Y, ZHANG L, et al. MicroRNA-154-5p regulates the HPV16 E7-pRb pathway in cervical carcinogenesis by targeting CUL2 [J]. *J Cancer*, 2020, 11(18): 5379-5389.
- [24] CORSON T W, HUANG A, TSAO M S, et al. KIF14 is a candidate oncogene in the 1q minimal region of genomic gain in multiple cancers [J]. *Oncogene*, 2005, 24(30): 4741-4753.

(收稿日期:2022-07-23 修回日期:2022-12-02)