

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230714.0910.002\(2023-07-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230714.0910.002(2023-07-14))

LINC00626 下调 miR-18a 和 miR-21 调控 PTEN/P13K/Akt 增强顺铂对 NSCLC 细胞活性的抑制^{*}

徐 飞¹, 康 霞², 宋慧琴³, 张海峰⁴, 李 丽², 韦海涛^{4△}

(1. 河南大学淮河医院呼吸与危重症医学科, 河南开封 475000; 2. 河南大学护理与健康学院, 河南开封 475004; 3. 河南大学第一附属医院病理科, 河南开封 475001; 4. 河南大学淮河医院胸外科, 河南开封 475000)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA 00626(LINC00626)在调节顺铂对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞毒性中的作用,并探究其潜在的分子机制。**方法** 采用实时荧光定量逆转录 PCR 检测 LINC00626、miR-18a、miR-21 在人正常支气管上皮细胞系和 NSCLC 细胞系中的表达水平,用四唑盐法分析顺铂对细胞的毒性作用,采用荧光酶素报告基因试验分析 LINC00626 对 miR-18a、miR-21 的调控作用及 miR-18a、miR-21 对 PTEN 的调控作用。**结果** 在 NSCLC 细胞系中, LINC00626 低表达,而 miR-18a 和 miR-21 高表达($P<0.05$)。LINC00626 增强了顺铂对细胞活性的抑制作用($P<0.05$)。下调 miR-18a 和 miR-21 与 LINC00626 作用效果相似,而 miR-18a 模拟物和 miR-21 模拟物表现出与 LINC00626 相反的效果($P<0.05$)。miR-18a 和 miR-21 是 LINC00626 在 NSCLC 中的两个靶点,PTEN 是 miR-18a 和 miR-21 在 NSCLC 中的靶点。LINC00626 过表达使 PTEN 表达水平升高, p-Akt/Akt 比值降低($P<0.05$)。miR-18a 模拟物或 miR-21 模拟物可减弱 LINC00626 过表达对 PTEN 表达和 p-Akt/Akt 比值的影响($P<0.05$)。**结论** LINC00626 通过 PTEN/PI3K/Akt 通路抑制 miR-18a 和 miR-21 表达,增强顺铂对 NSCLC 细胞活力的抑制作用。

[关键词] 非小细胞肺癌;长链非编码 RNA 00626;miR-18a;miR-21;顺铂

[中图法分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)17-2561-09

LINC00626 down-regulates miR-18a and miR-21 regulates PTEN/P13K/Akt to enhance the inhibition of cisplatin on NSCLC cell activity^{*}

XU Fei¹, KANG Xia², SONG Huiqin³, ZHANG Haifeng⁴, LI Li², WEI Haitao^{4△}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan 4750002, China; 2. School of Nursing and Health, Henan University, Kaifeng, Henan 475004, China; 3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475001, China; 4. Department of Thoracic Surgery, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the role of long non-coding RNA 00626 (LINC00626) in regulating the cytotoxicity of cisplatin to non-small cell lung cancer (NSCLC), and to explore its underlying molecular mechanism. **Methods** The expression levels of LINC00626, miR-18a and miR-21 in human normal bronchial epithelial cell lines and NSCLC cell lines were detected by real-time quantitative PCR. The cytotoxicity of cisplatin was analyzed by MTT assay. The regulatory effect of LINC00626 on miR-18a and miR-21 and miR-18a and miR-21 on PTEN were analyzed by luciferase reporter gene test. **Results** LINC00626 was low expressed, while miR-18a and miR-21 were over-expressed in NSCLC cell lines ($P<0.05$). LINC00626 enhanced the inhibition effect of cisplatin on cell viability ($P<0.05$). Down-regulation of miR-18a and miR-21 exhibited the similar effect to LINC00626, while mimics of miR-18a and miR-21 displayed the opposite effect to LINC00626 ($P<0.05$). MiR-18a and miR-21 were two targets of LINC00626 in NSCLC. PTEN was found to be a target of miR-18a and miR-21 in NSCLC. LINC00626 overexpression increased PTEN expression level and reduced

^{*} 基金项目:河南省科技攻关项目(2221023110422)。 作者简介:徐飞(1988—),主治医师,学士,主要从事临床呼吸与危重症疾病研究。

[△] 通信作者, E-mail: taoge9885@163.com。

the ratio of p-Akt/Akt ($P<0.05$). MiR-18a mimics or miR-21 mimics attenuated the effect of LINC00626 overexpression on the PTEN expression and ratio of p-Akt/Akt. **Conclusion** LINC00626 inhibits the expression of miR-18a and miR-21 through PTEN/PI3K/Akt pathway, and enhances the inhibitory effect of cisplatin on NSCLC cell viability.

[Key words] non-small cell lung cancer; long non-coding RNA 00626; miR-18a; miR-21; cisplatin

肺癌是世界上最常见的癌症之一,也是癌症相关死亡的主要原因^[1],分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)两种类型, NSCLC 约占所有肺癌患者的 85%。对于早期 NSCLC,主要的治疗方法是手术;但对于一些局部晚期癌症和转移性疾病,主要治疗方法是放化疗联合或姑息性化疗。顺铂是一种有效的化疗药物且常用于多种癌症的治疗,但却因细胞耐药性而降低其疗效^[2]。在 NSCLC 的治疗中,顺铂的耐药已被证实^[3]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一种蛋白质非编码 RNA^[4]。近年来,在多种癌症中发现了 lncRNA 的异常表达,且 lncRNA 在癌症进展中的作用越来越受到人们的关注^[5]。长基因间非蛋白编码 RNA 626 (LINC00626) 是 lncRNA 家族的一员,被认为是一种新型的肿瘤抑制因子^[6]。然而, LINC00626 对 NSCLC 细胞的顺铂的毒性影响尚不清楚。微 RNA (microRNA, miRNA) 也是一种非编码 RNA,是转录后的重要调控因子。miRNA 在多种生物学进程中发挥着重要作用,miRNA 的异常表达与包括癌症在内的多种疾病有关^[7],如 NSCLC 中 miR-18a 和 miR-21 的表达上调^[8-9]。lncRNA 可能与 miRNA 相互作用,并调控其靶点 miRNA 的表达^[10]。本研究旨在分析 LINC00626 调节顺铂在 NSCLC 细胞毒性中的作用,探讨 LINC00626 通过下调 miR-18a 和 miR-21 调控 PTEN/PI3K/Akt 通路,增强顺铂诱导 NSCLC 细胞活性的抑制作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

人正常支气管上皮细胞系(16-HBE)和 6 种 NSCLC 细胞系(A549、HCC-857、H552、H520、H1975 和 GCT)购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。耐顺铂 A549 细胞株(A549/CDDP)购自北京博奥森生物科技有限公司。10%胎牛血清购自美国 Gibco 公司。DMEM 培养基、TRIZOL 试剂、Lipofectamine2000 试剂购自美国 Invitrogen 公司。Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit、SYBR Prime-Script miRNA RT-PCR Kit 购自中国郑州 Takara 公司。LINC00626 过表达载体(pcDNA3.1-00626)、空载体(pcDNA3.1)、miR-18a 抑制剂、miR-21 抑制剂、抑制剂对照、miR-18a 模拟物、

miR-21 模拟物和模拟物对照由上海吉玛制药技术有限公司合成。pMIR-REPORT Luciferase 载体质粒购自美国 Ambion 公司。双荧光素酶报告测定系统,购自美国 Promega 公司。酶标仪、增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)试剂、蛋白分析试剂盒和 Nitrocellulose 膜购自美国 Bio-Rad Laboratories 公司。蛋白质提取试剂 RIPA 购自上海碧云天生物技术有限公司。抗 PTEN、Akt、p-Akt(S473)、 β -actin 一抗和辣根过氧化物酶偶联二抗购自美国 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

将细胞放置在 5% CO₂、37℃ 的细胞培养箱中培养,培养基为含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 DMEM 培养基。

1.2.2 实时荧光定量逆转录 PCR

使用 TRIZOL 试剂从细胞中提取总 RNA。用 Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit 进行逆转录。采用 SYBR Prime-Script miRNA RT-PCR Kit,按照生产厂家说明书进行实时荧光定量逆转录 PCR 检测。GAPDH 作为 mRNA(LINC00626)的标准化内参;U6 作为 miRNA(miR-18a 和 miR-21)的标准化内参。引物序列见表 1。采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 法计算相对表达水平。

表 1 相关基因的引物序列

引物	引物序列 5'-3'	碱基数 (bp)
00626-R	GCACATTGGACGGTGTTC	20
00626-F	CCCAGTCCTTCACAGGTCAC	20
miR-18a-R	TCCGAGATAGACGTGATCTA	20
miR-18a-F	GTGCAGGGTCCGAGGT	16
miR-21-R	GGGTAGCTTATCAGACTGATGTT	24
miR-21-F	CAGTGCAGGGTCCGAGGT	18
U6-R	CTCGCTTCGGCAGCACATATACT	23
U6-F	ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC	22
DAPDH-R	AATGGGCAGCCGTTAGGAAA	20
GAPDH-F	TGAAGGGGTCATTGATGGCA	20

R:反向;F:正向。

1.2.3 转染

根据说明用 Lipofectamine2000 进行转染。转染细胞培养 48 h 后进行分析。

1.2.4 四唑盐(MTT)分析

用 MTT 法检测细胞活性。将密度为 5×10^3 的 A549、H1975 和 GCT 细胞接种到 96 孔板中,与不同浓度顺铂(0、2.5、5.0、7.5、10.0、12.5 $\mu\text{mol/L}$)共孵育。A549/CDDP 细胞与不同浓度的顺铂(0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0、64.0 $\mu\text{mol/L}$)孵育 48 h。每孔加 10 μL (5 mg/mL)MTT 溶液孵育 4 h。加入二甲亚砜溶液溶解形成的 10% 甲醛溶液。用酶标仪测定 490 nm 处的吸光度。

1.2.5 双荧光素酶报告实验

将 LINC00626 和 PTEN 的 3'UTR 片段扩增,分别克隆到 pMIR-Report 报告质粒中。通过两步 PCR 方法获取 LINC00626 或 PTEN 突变的 3'UTR,并将其克隆到 pMIR-Report 中。为了分析 LINC00626 和 miR-18a 的相互作用,将野生型 LINC00626 (LINC00626-WT) 或突变型 LINC00626 (LINC00626-MUT)的报告载体和 miR-18a 模拟物或模拟物对照共转染到 A549 细胞中。为了分析 LINC00626 和 miR-21 的相互作用,将 LINC00626-WT 或 LINC00626-MUT 的报告载体和 miR-21 模拟物或模拟物对照共转染到 A549 细胞中。为了分析 PTEN 是否为 miR-18a 的靶标,将野生型 PTEN (PTEN-WT)或突变型 PTEN (PTEN-MUT)的报告载体与 miR-18a 模拟物或模拟对照共转染到 A549 细胞中。为了验证 PTEN 是否为 miR-21 的靶点,将 PTEN-WT 或 PTEN-MUT 的报告载体与 miR-21 模拟物或模拟物对照共转染到 A549 细胞中。48 h 后使用双荧光素酶报告测定系统,测定荧光素酶活性。海肾荧光素酶活性作为荧光素酶活性的标准化内参。

1.2.6 蛋白质免疫印迹法

使用蛋白质提取试剂 RIPA 从细胞中提取总蛋白。用蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度。将蛋白裂解产物(50 μg)在 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺电泳上分离,并在硝化纤维素膜上进行转膜。用 5% 脱脂牛奶在 Tris 缓冲盐水中室温封闭 2 h。随后,将该膜与抗 PTEN、Akt、p-Akt (S473) 和 β -actin 一抗在 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境下孵育一夜。然后将膜与辣根过氧化物酶偶联二抗,在室温下孵育 2 h。最后,根据制造商的说明书使用 ECL 试剂观察免疫反应。

1.2.7 裸鼠皮下荷瘤实验

将浓度为 $5 \times 10^6/200$ μL 顺铂+空载体和顺铂+LINC00626 过表达载体的 A549 细胞分别接种到 3~4 周龄裸鼠皮下,每组各 5 只。待 5~7 d 肉眼可观皮下明显成瘤后,每 3 天测量 1 次瘤体体积,20 d 后处死裸鼠,观察成瘤情况,并记录。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LINC00626、miR-18a 和 miR-21 在 NSCLC 细胞中的表达水平

与 16-HEB 细胞比较,LINC00626 在 A549、HCC-857、H522、H520、H1975、GCT 细胞中表达水平降低,miR-18a、miR-21 在上述细胞中表达水平升高($P < 0.05$)。与 A549 细胞比较,A549/CDDP 细胞的 LINC00626 表达水平降低,miR-18a、miR-21 表达水平升高($P < 0.05$),见图 1。

2.2 顺铂对 NSCLC 细胞毒性的影响

顺铂浓度为 5.0、7.5、10.0、12.5 $\mu\text{mol/L}$ 时,可以明显抑制 A549、H1975 细胞的活力($P < 0.05$)。顺铂浓度为 2.5、5.0、7.5、10.0、12.5 $\mu\text{mol/L}$ 时,可以明显抑制 GCT 细胞的活力($P < 0.05$)。顺铂浓度为 16.0、32.0 和 64.0 $\mu\text{mol/L}$ 时,可明显抑制 A549/CDDP 细胞的活力($P < 0.05$),见图 2。

2.3 LINC00626、miR-18a 和 miR-21 对顺铂诱导 NSCLC 细胞活力抑制的影响

LINC00626 过表达抑制了 A549、H1975、GCT 和 A549/CDDP 细胞的活力,LINC00626 过表达增强了顺铂的抑制作用($P < 0.05$)。miR-18a 和 miR-21 抑制剂对 A549、H1975、GCT 和 A549/CDDP 细胞的活力有抑制作用($P < 0.05$)。此外,miR-18a 和 miR-21 抑制剂可增强顺铂的抑制作用($P < 0.05$),见图 3。

2.4 miR-18a 和 miR-21 是 NSCLC 细胞中 LINC00626 的直接靶点

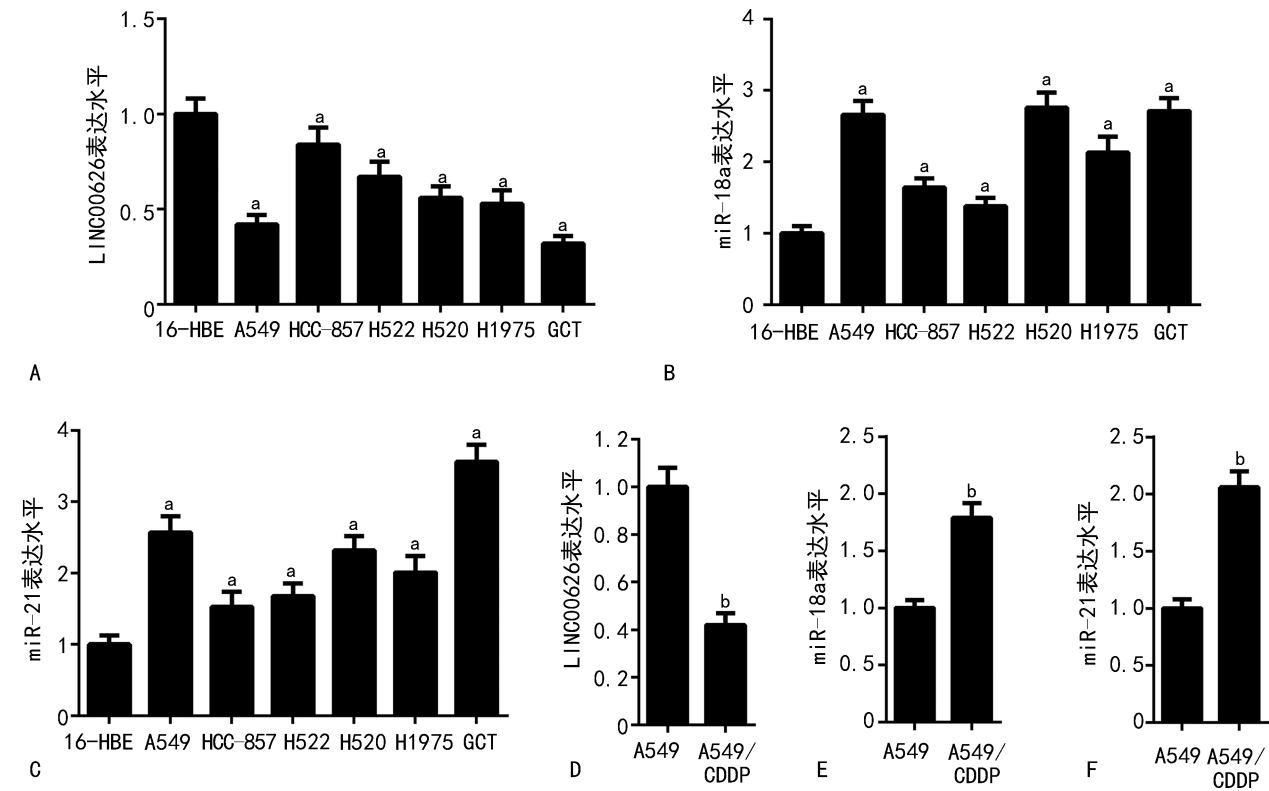
与 LINC00626-WT+模拟物对照的细胞比较,LINC00626-WT+miR-18a 模拟物、LINC00626-WT+miR-21 的 A549 细胞荧光素酶活性降低($P < 0.05$)。过表达 LINC00626 抑制了 miR-18a 和 miR-21 的表达水平,见图 4。

2.5 miR-18a 和 miR-21 抑制了 LINC00626 对 NSCLC 细胞活力的影响

LINC00626 过表达增强了顺铂对细胞活力的抑制作用,而 miR-18a 或 miR-21 上调可以减弱这一抑制作用,见图 5。

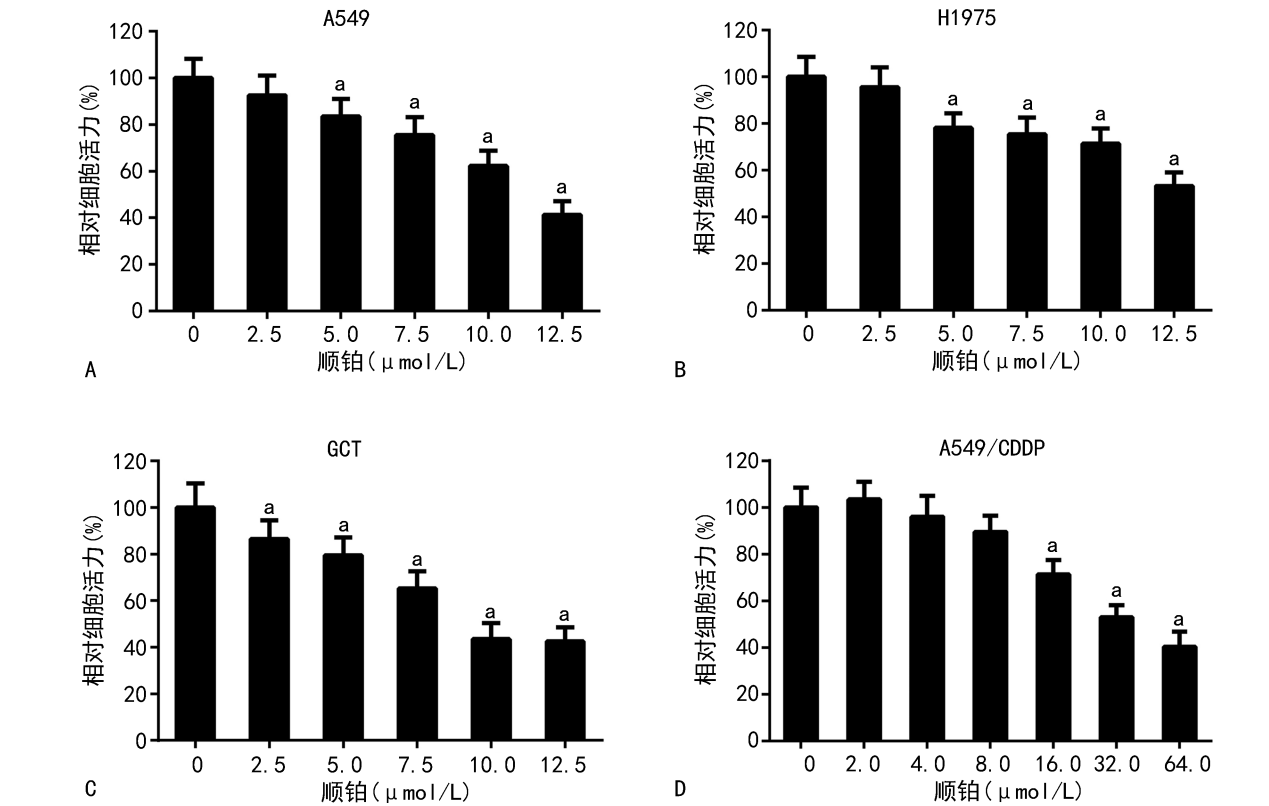
2.6 PTEN 是 miR-18a 和 miR-21 的直接靶点

与 PTEN-WT+模拟物对照组比较,PTEN-WT+miR-18a 模拟物、PTEN-WT+miR-21 模拟物的 A549 细胞荧光素酶活性降低($P < 0.05$)。miR-18a、miR-21 上调后,PTEN 表达水平降低($P < 0.05$);而 miR-18a、miR-21 下调后,PTEN 表达增加($P < 0.05$),见图 6。



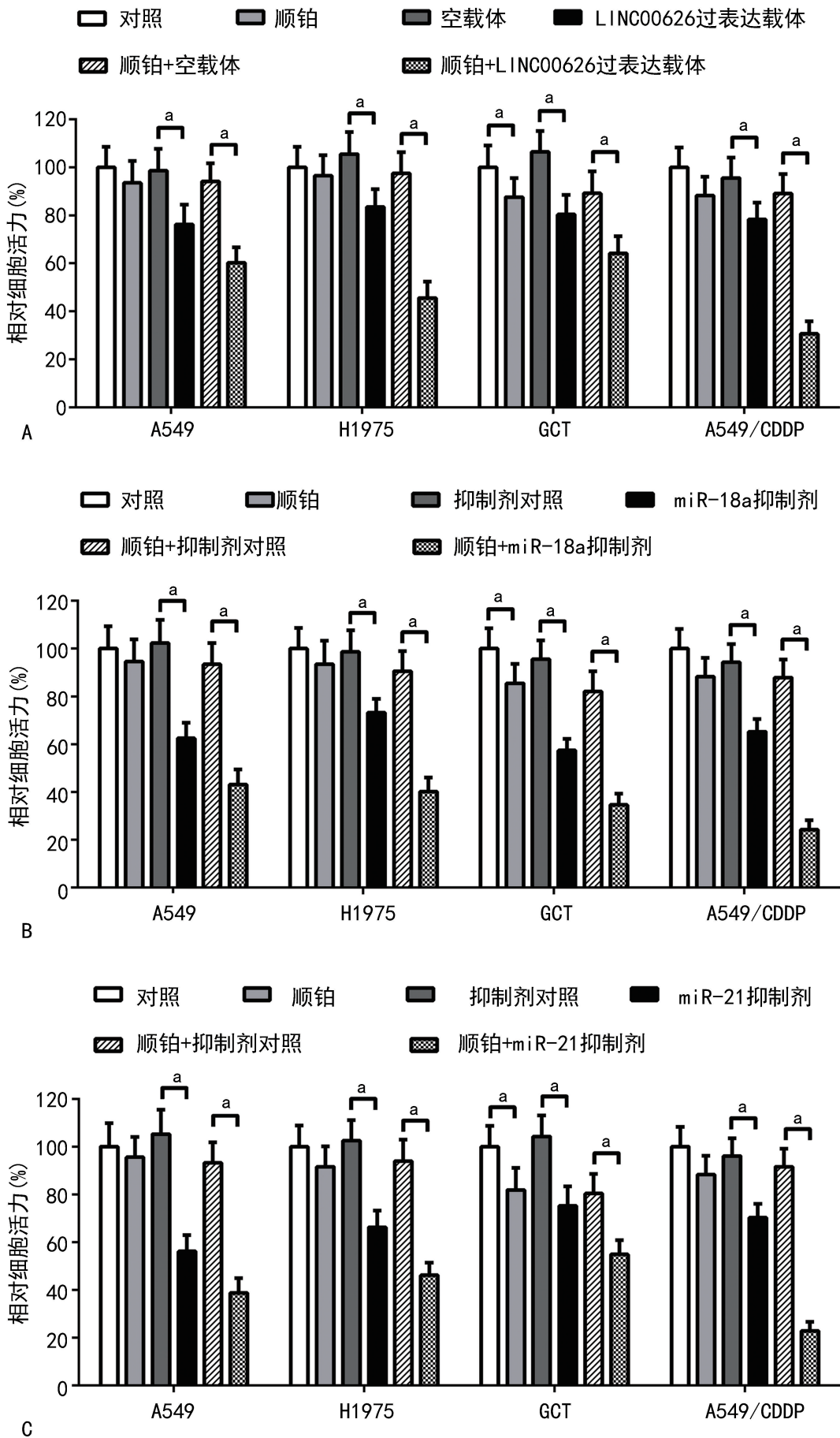
A: LINC00626 在 NSCLC 细胞中的表达水平; B: miR-18a 在 NSCLC 细胞中的表达水平; C: miR-21 在 NSCLC 细胞中的表达水平; D: LINC00626 在 A549 和 A549/CDDP 细胞中的表达水平; E: miR-18a 在 A549 和 A549/CDDP 细胞中的表达水平; F: miR-21 在 A549 和 A549/CDDP 细胞中的表达水平; ^a: $P < 0.05$, 与 16-HBE 细胞比较; ^b: $P < 0.05$, 与 A549 细胞比较。

图 1 NSCLC 细胞中 LINC00626、miR-18a 和 miR-21 的表达水平



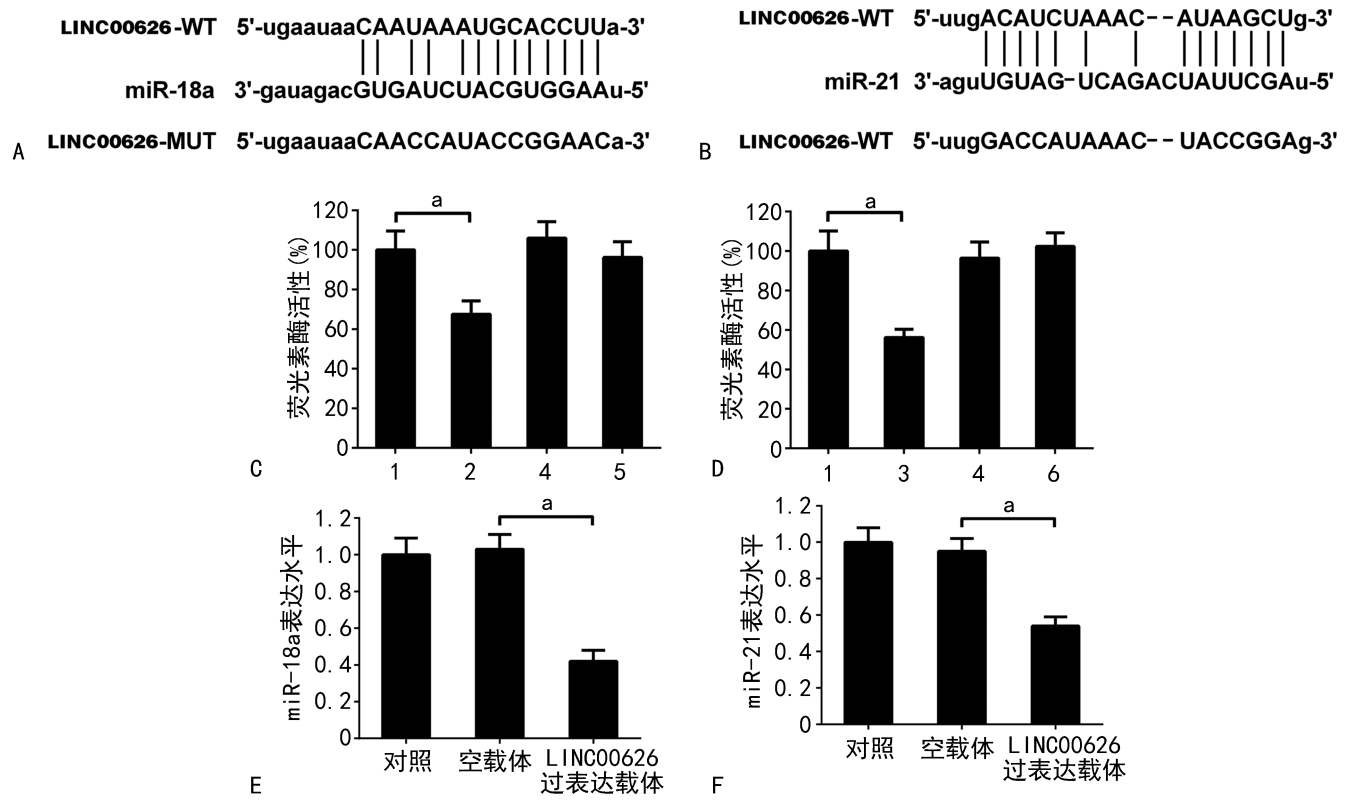
A: 顺铂对 A549 细胞的毒性; B: 顺铂对 H1975 细胞的毒性; C: 顺铂对 GCT 细胞的毒性; D: 顺铂对 A549/CDDP 细胞的毒性; ^a: $P < 0.05$, 与 0 μmol/L 顺铂比较。

图 2 顺铂对 NSCLC 细胞毒性的影响



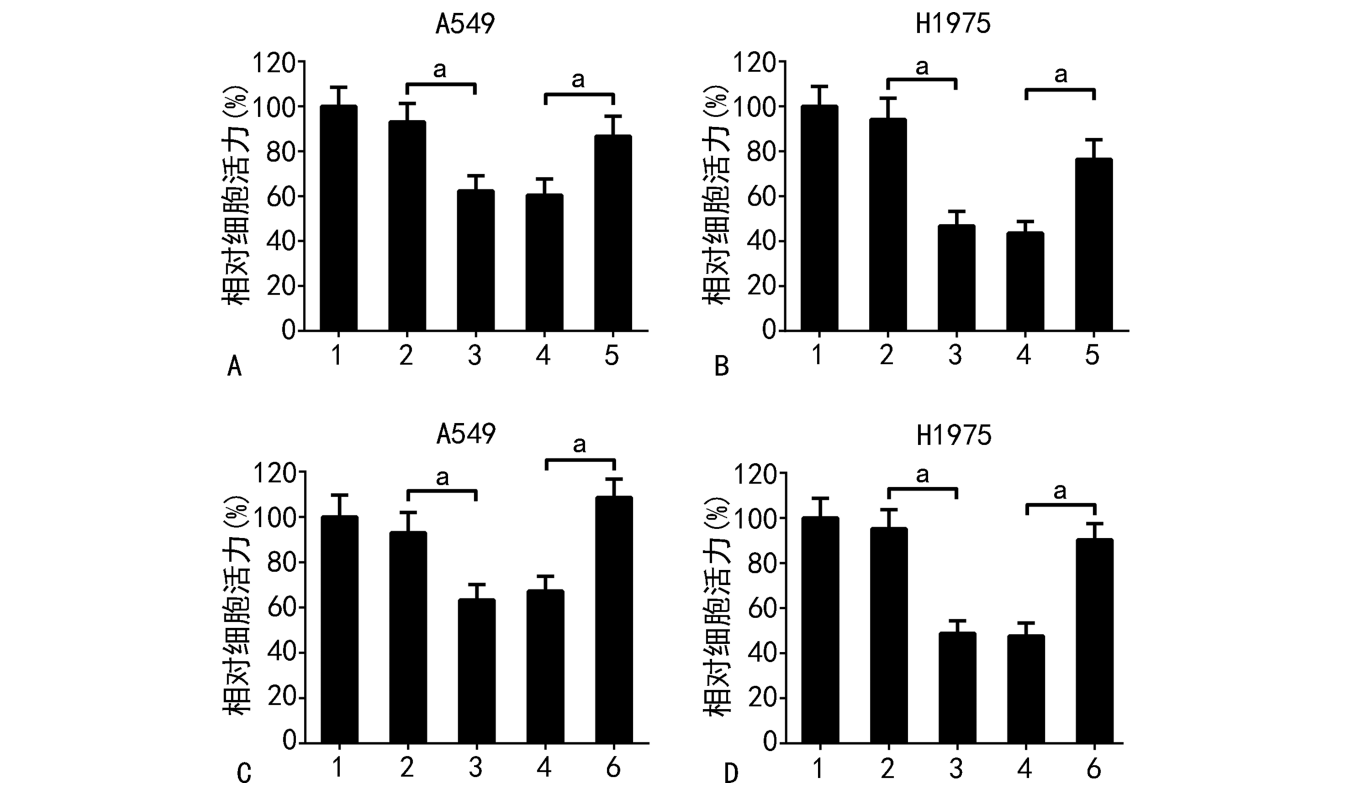
A:LINC00626 对顺铂诱导 NSCLC 细胞活性抑制的影响;B:miR-18a 对顺铂诱导 NSCLC 细胞活性抑制的影响;C:miR-21 对顺铂诱导 NSCLC 细胞活性抑制的影响;^a: $P<0.05$ 。

图 3 LINC00626、miR-18a 和 miR-21 对顺铂诱导 NSCLC 细胞活力抑制的影响



A: LINC00626 的结合位点预测;B:miR-18a/miR-21 的结合位点预测;C:miR-18a 双荧光素酶报告实验;D:miR-21 双荧光素酶报告实验;E: miR-18a 的表达水平;F:miR-21 的表达水平;1:LINC00626-WT+模拟物对照;2:LINC00626-WT+miR-18a 模拟物;3:LINC00626-WT+miR-21 模拟物;4:LINC00626-MUT+模拟物对照;5:LINC00626-MUT+miR-18a 模拟物;6:LINC00626-MUT+miR-21 模拟物;^a: $P<0.05$ 。

图 4 miR-18a 和 miR-21 是 LINC00626 的直接靶点



A:miR-18a 对 A549 细胞活性的影响;B:miR-18a 对 H1975 细胞活性的影响;C:miR-21 对 A549 细胞活性的影响;D:miR-21 对 H1975 细胞活性的影响;1:空载体;2:顺铂+空载体;3:顺铂+LINC00626 过表达载体;4:顺铂+LINC00626 过表达载体+模拟物对照;5:顺铂+LINC00626 过表达载体+miR-18a 模拟物;6:顺铂+LINC00626 过表达载体+miR-21 模拟物;^a: $P<0.05$ 。

图 5 miR-18a 和 miR-21 可以抵抗 LINC00626 对 NSCLC 细胞活力的影响

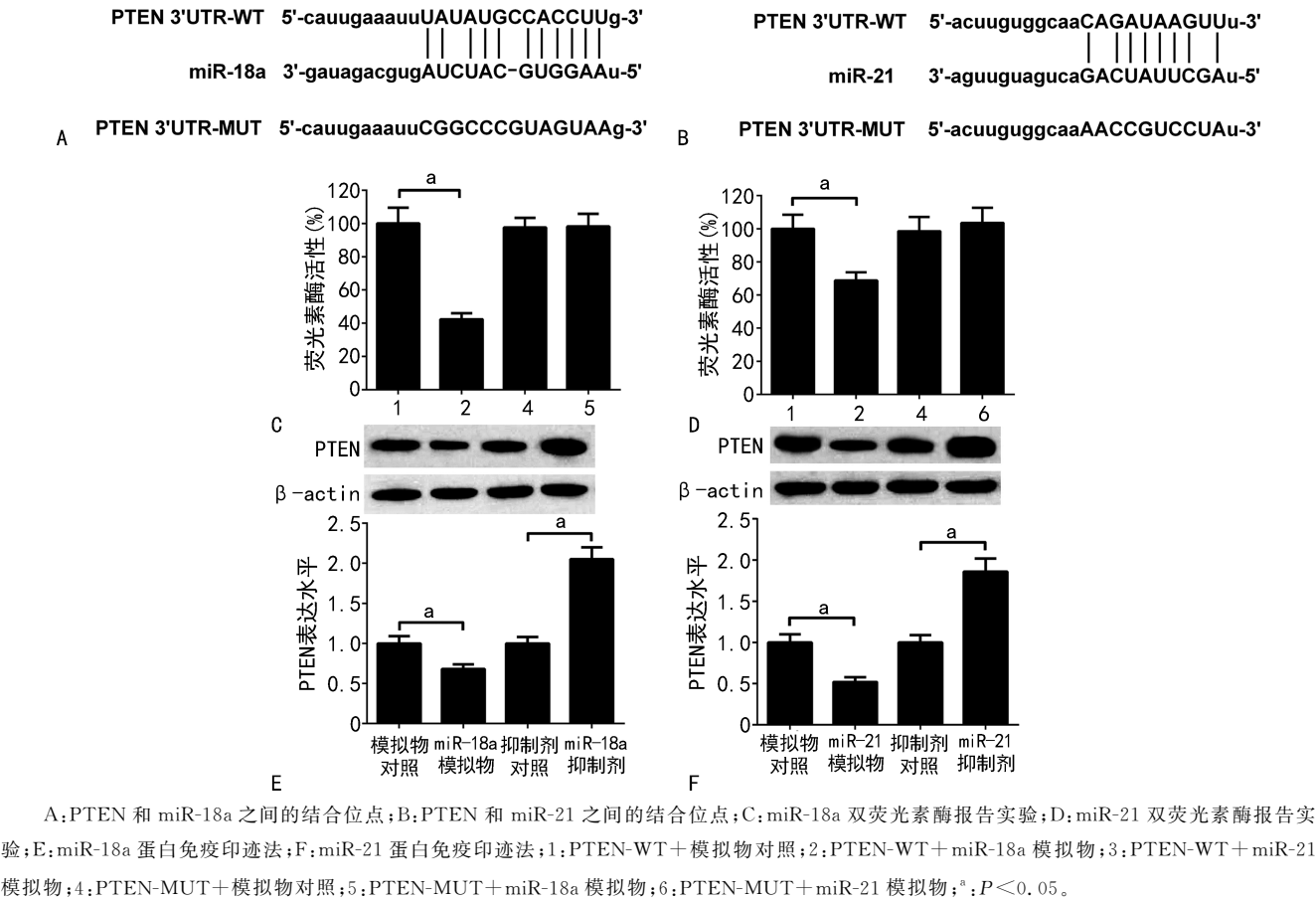


图6 PTEN是miR-18a和miR-21的靶点

2.7 LINC00626通过下调miR-18a和miR-21调控PTEN/PI3K/Akt通路

LINC00626过表达增加了PTEN的表达水平,降低了p-Akt/Akt的比值($P<0.05$)。miR-18a模拟物、miR-21模拟物减弱了LINC00626过表达对

PTEN表达和p-Akt/Akt比值的影响($P<0.05$)。miR-18a抑制剂、miR-21抑制剂逆转了LINC00626过表达对PTEN表达和p-Akt/Akt比值的影响($P<0.05$),见图7。

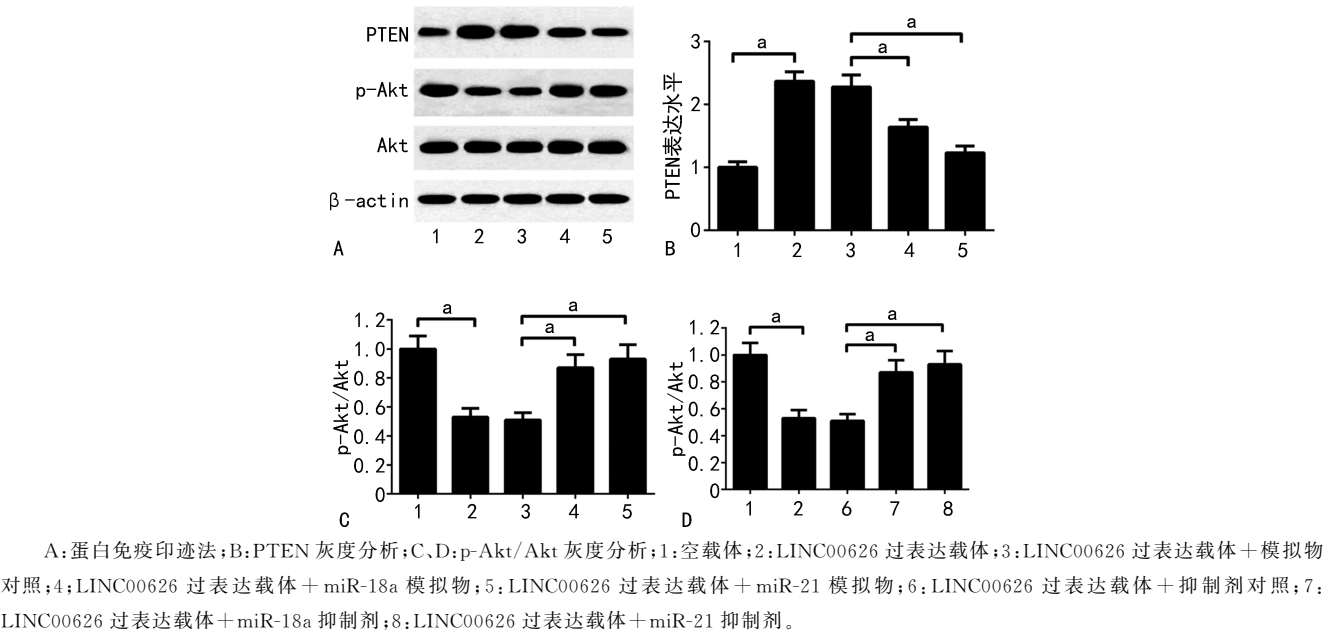
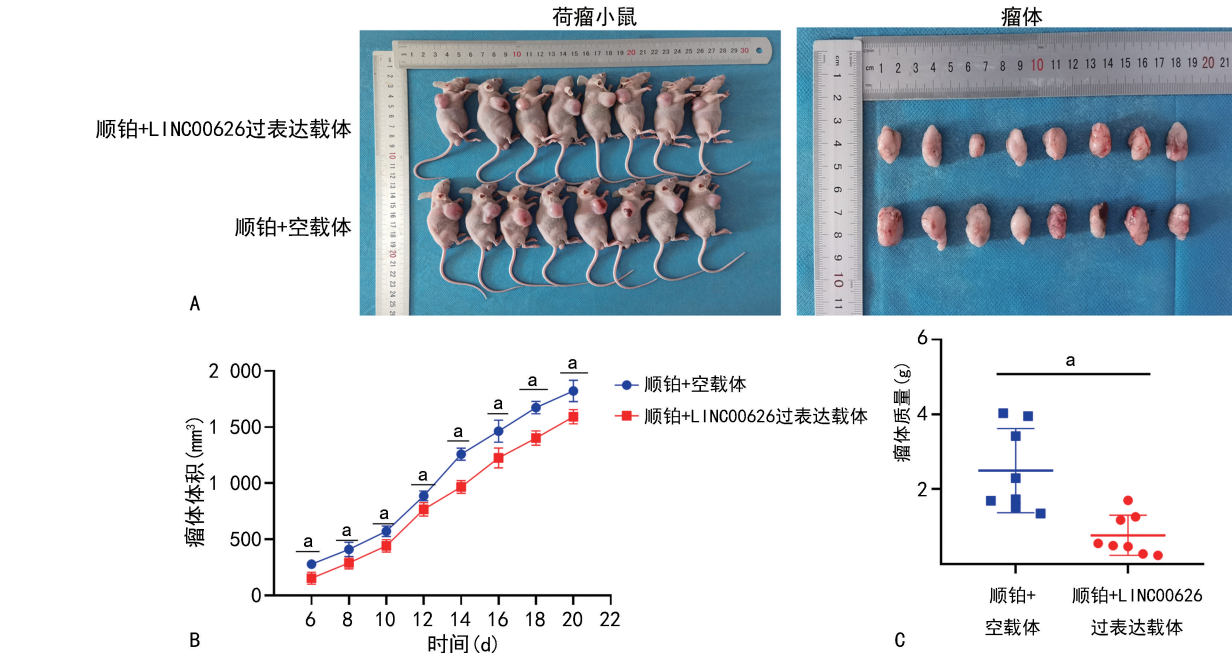


图7 LINC00626通过下调miR-18a和miR-21来调控PTEN/PI3K/Akt通路

2.8 LINC00626 促进裸鼠体内顺铂抑制细胞活力作用

与顺铂+空载体比较,顺铂+LINC00626 过表达

载体荷瘤小鼠瘤体体积小、质量减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 8。



A: 荷瘤小鼠及瘤体; B: 瘤体体积; C: 瘤体质量; ^a: $P<0.05$ 。
图 8 LINC00626 在裸鼠体内增强顺铂抑制 NSCLC 活性

3 讨 论

lncRNA 代表了一大类功能性 RNA 分子,在人类癌症发生、发展过程中起着重要作用^[11]。lncRNA 可以作为基因调节剂,影响多种癌症的生物过程^[12-14]。LINC00626 是一种肿瘤抑制因子^[15]。本研究发现与 16-HBE 细胞比较,LINC00626 在 NSCLC 细胞系中低表达。miR-21 是一种致癌基因,已被发现在包括 NSCLC 的癌症中上调^[16]。据报道,高血浆 miR-18a 与不良预后相关,表明 miR-18a 可能会在 NSCLC 患者中作为一种新的和有发展前景的预后生物标志物^[9,17-18]。

既往研究表明,直肠癌组织中 LINC00626 表达下调,且 LINC00626 低表达与生存时间短、临床病理特征差有关,过表达 LINC00626 抑制直肠癌细胞增殖^[15]。本研究发现低浓度顺铂 ($2.5 \mu\text{mol/L}$) 对 A549 和 H1975 细胞无毒性。LINC00626 过表达使 A549 和 H1975 细胞对顺铂 ($2.5 \mu\text{mol/L}$) 敏感性增强。LINC00626 过表达增强顺铂 ($2.5 \mu\text{mol/L}$) 对 GCT 细胞的抑制作用。过表达 LINC00626 也使 A549/CDDP 细胞对顺铂 ($8.0 \mu\text{mol/L}$) 敏感。TANG 等^[19]研究表明,miR-21 可能通过干扰肺癌细胞中 SMAD7 的表达来促进细胞增殖、迁移和侵袭。另一项研究结果显示,miR-21 的明显增加可能反映了局部炎症对全身反应的影响^[20]。TSE 等^[21]研究表明,miR-21 与胃癌进展有关,并将 miR-21 确立为胃癌的稳健治疗靶点。此外,miR-18a 与鼻咽癌化疗敏感性

有关^[22]。本研究发现下调 miR-18a 和 miR-21 可增强顺铂对 A549、H1975 和 GCT 细胞活性的抑制作用。miR-18a 和 miR-21 下调也可使 A549/CDDP 细胞对顺铂 ($8.0 \mu\text{mol/L}$) 敏感性增强。

miR-21 抑制剂可以有效缓解结肠炎症状、抑制结肠血管生成,调控 PTEN、PI3K 和 p-Akt 的表达,提示 miR-21 抑制剂通过 PTEN/PI3K/Akt 通路抑制结肠炎小鼠结肠炎和血管生成^[23]。miR-21 通过 PTEN/PI3K/Akt 通路促进克罗恩患者脐静脉内皮细胞增殖和迁移^[24]。miR-21 也可以通过 PTEN/PI3K/Akt 调节卵巢癌细胞的增殖和凋亡^[25]。此外,miR-18a 通过调节 PTEN/PI3K/Akt/mTOR 信号轴上调 Cyclin D1,促进食管鳞状细胞癌细胞的增殖^[26]。本研究发现,在 NSCLC 中 PTEN 是 miR-18a 和 miR-21 的直接靶点,LINC00626 通过下调 miR-18a 和 miR-21 调控 PTEN/PI3K/Akt 通路。

综上所述,LINC00626 在 NSCLC 细胞系中低表达,且增强了顺铂对细胞活性的抑制作用。miR-18a 和 miR-21 是 NSCLC 中 LINC00626 的靶点。在 NSCLC 中,PTEN 被发现是 miR-18a 和 miR-21 的直接靶点,PTEN/PI3K/Akt 通路参与了 LINC00626 的调节。因此,LINC00626 通过抑制 miR-18a 和 miR-21 调控 PTEN/PI3K/Akt 通路,增强顺铂诱导的 NSCLC 细胞活力抑制作用。

参考文献

[1] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et

- al. Lung cancer[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535-554.
- [2] FERRARO G, SANFILIPPO V, CHIAVERINI L, et al. Cisplatin binding to angiogenin protein: new molecular pathways and targets for the drug's anticancer activity [J]. *Dalton Trans*, 2023, 52(26): 9058-9067.
- [3] CHAFT J E, SHYR Y, SEPESI B, et al. Preoperative and postoperative systemic therapy for operable non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 546-555.
- [4] DE GOEDE O M, NACHUN D C, FERRARO N M, et al. Population-scale tissue transcriptomics maps long non-coding RNAs to complex disease[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2633-2648.
- [5] ZHOU D S, LI X, SHANG S P, et al. Prioritizing cancer lncRNA modulators via integrated lncRNA-mRNA network and somatic mutation data[J]. *Current Bioinformatics*, 2022, 17(8): 723-734.
- [6] TAN Y T, LIN J F, LI T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(2): 109-120.
- [7] HILL M, TRAN N. MiRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [8] LIANG H, JIAO Z, RONG W, et al. 3'-Terminal 2'-O-methylation of lung cancer miR-21-5p enhances its stability and association with Argonaute 2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(13): 7027-7040.
- [9] ZHANG X, WANG X, CHAI B, et al. Downregulated miR-18a and miR-92a synergistically suppress non-small cell lung cancer via targeting Sprouty 4[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 11281-11295.
- [10] VENKATESH J, WASSON M D, BROWN J M, et al. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: novel points of interaction for strategic attack[J]. *Cancer Lett*, 2021, 509: 81-88.
- [11] SHAATH H, VISHNUBALAJI R, ELANGO R, et al. Long non-coding RNA and RNA-binding protein interactions in cancer: experimental and machine learning approaches [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(3): 325-345.
- [12] ZHENG J, ZHAO Z, WAN J, et al. N-6 methylation-related lncRNA is potential signature in lung adenocarcinoma and influences tumor microenvironment[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(11): e23951.
- [13] HE Y, YE Y, TIAN W, et al. A novel lncRNA panel related to ferroptosis, tumor progression, and microenvironment is a robust prognostic indicator for glioma patients[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 788451.
- [14] YANG S, ZHOU J, CHEN Z, et al. A novel m7G-related lncRNA risk model for predicting prognosis and evaluating the tumor immune microenvironment in colon carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 934928.
- [15] 杨梅, 夏耀雄, 江波, 等. 血清 LINC00626 在老年直肠癌患者新辅助放化疗疗效预测中的作用研究[J]. *癌症进展*, 2019, 17(8): 968-971.
- [16] HUANG W C, YADAV V K, CHENG W H, et al. The MEK/ERK/miR-21 signaling is critical in osimertinib resistance in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells[J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 6005.
- [17] SHAO L, LU X, ZHOU Y, et al. Altered miR-93-5p/miR-18a expression in serum for diagnosing non-small cell lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5073-5079.
- [18] HOSSEINI S A, SEIDI M, YAGHOUBI H. Designed miR-19a/b sponge induces apoptosis in lung cancer cells through the PI3K-PTEN-Akt pathway regulation[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(9): 8485-8493.
- [19] TANG J, LI X, CHENG T, et al. miR-21-5p/SMAD7 axis promotes the progress of lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(17): 2307-2313.
- [20] LAI Y C, HABIBY G H, PATHIRANAGE C C J, et al. Bovine serum miR-21 expression affected by mastitis[J]. *Res Vet Sci*, 2021, 135: 290-292.
- [21] TSE J, PIERCE T, CARLI A L E, et al. OncomiR-21 promotes STAT 3-dependent gastric cancer progression[J]. *Cancers*, 2022, 14(2): 264.
- [22] 常利红, 姚周周, 鲍宏伟, 等. miR-18a 促进自噬增强人鼻咽癌细胞株放疗敏感性的研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(7): 736-745.
- [23] XIE X, LIU P, WU H, et al. miR-21 antagonist alleviates colitis and angiogenesis via the PTEN/PI3K/AKT pathway in colitis mice induced by TNBS[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7): 413.

- researchgate.net/publication/342754516_Analysis_of_the_Amplitude_Changes_and_Baseline_Drift_of_Respiratory_Motion_during_Liver_Stereotactic_Body_Radiation_Therapy_Based_on_Intra-Fraction_CBCT.
- [16] SIOW T R, LIM S K. Correlating lung tumour location and motion with respiration using 4D CT scans[J]. J Radiother Practice, 2021, 20(1): 17-21.
- [17] 杨燕, 李建成, 陈健铃, 等. 基于 4DCT 的食管癌靶区运动的初步研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 53-57.
- [18] REITZ D, CARL G, SCHÖNECKER S, et al. Real-time intra-fraction motion management in breast cancer radiotherapy: analysis of 2028 treatment sessions[J]. Radiat Oncol, 2018, 13: 1-9.
- [19] ZHANG J, HUANG L, WU F, et al. Tailoring PTV expansion to improve the dosimetry of post modified radical mastectomy intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer patients by using 4D CT combined with cone beam CT[J]. J Appl Clin Med Phys, 2021, 22(5): 139-146.
- [20] CHUNG J H, CHUN M, KIM J, et al. Three-dimensional versus four-dimensional dose calculation for breast intensity-modulated radiation therapy[J]. Br J Radiol, 2020, 93(1110): 20200047.
- [21] GUO B, LI J B, WANG W, et al. A comparison of dosimetric variance for external-beam partial breast irradiation using three-dimensional and four-dimensional computed tomography [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1857.
- [22] LEE B M, CHANG J S, KIM S Y, et al. Hypofractionated radiotherapy dose scheme and application of new techniques are associated to a lower incidence of radiation pneumonitis in breast cancer patients[J]. Front Oncol, 2020, 10: 124.
- [23] TATSUNO S, OKADA W, INOUE E, et al. Risk factors for radiation pneumonitis after rotating gantry intensity-modulated radiation therapy for lung cancer[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1-10.
- [24] DA SILVA R M F L. Effects of radiotherapy in coronary artery disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2019, 21: 1-8.
- [25] VAN DEN BOGAARD V A B, TA B D P, VAN DER SCHAAF A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(11): 1171-1178.
- [26] DUEPPERS P, MEULI L, REUTERSBERG B, et al. Early and mid-term outcomes of open versus endovascular left subclavian artery debranching for thoracic aortic diseases[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 28(3): 193.
- [27] SONG J, TANG T, CAUDRELIER J M, et al. Dose-sparing effect of deep inspiration breath hold technique on coronary artery and left ventricle segments in treatment of breast cancer [J]. Radiother Oncol, 2021, 154: 101-109.
- (收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-04-22)
(编辑: 袁皓伟)
-
- (上接第 2569 页)
- [24] XIE X, QU P, WU H, et al. Circulating exosomal miR-21 mediates HUVEC proliferation and migration through PTEN/PI3K/AKT in Crohn's disease[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(5): 258.
- [25] LIU H Y, ZHANG Y Y, ZHU B L, et al. MiR-21 regulates the proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells through PTEN/PI3K/AKT[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4149-4155.
- [26] ZHANG W, LEI C, FAN J, et al. miR-18a promotes cell proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells by increasing cyclin D1 via regulating PTEN-PI3K-AKT-mTOR signaling axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(1): 144-149.
- (收稿日期: 2022-12-18 修回日期: 2023-05-21)
(编辑: 袁皓伟)