

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.10.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240223.1220.002\(2024-02-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240223.1220.002(2024-02-26))

lncRNA SNHG16 靶向 PAR1 调控肺癌发生、发展的机制研究*

李燕,刘杰,耿良,张璐,王歌,于小林

(郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院中西医结合科,郑州 450008)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)SNHG16 调控 PAR1 对肺癌增殖、迁移、侵袭的影响及机制。**方法** 收集 2020 年 3 月至 2021 年 8 月于该院手术切除的 35 例肺癌患者的肺癌组织及癌旁组织标本,同时培养肺癌细胞系(HCC827、A549、SK-LU-1、A427)和正常肺细胞系(MRC5)。利用表达载体 pcDNA3.1 构建生成 PAR1 过表达模型(pcDNA-PAR1),A549 细胞转染后分为转染 si-SNHG16、转染 si-PAR1、转染 si-SNHG16+pcDNA-PAR1 及对照(转染 si-NC)。采用实时荧光定量逆转录-PCR(qRT-PCR)检测肺癌细胞系(HCC827、A549、SK-LU-1、A427)、肺癌组织及癌旁组织标本中 lncRNA SNHG16 及 PAR1 表达水平,并验证各组细胞转染效率。MTT 法和克隆形成测定各组细胞的增殖,流式细胞仪检测各组细胞凋亡,细胞划痕和 Transwell 实验检测各组细胞的迁移和侵袭能力,Western blot 检测 PAR1 的蛋白表达变化。**结果** 肺癌组织 lncRNA SNHG16 表达水平高于癌旁组织($P < 0.05$)。肺癌细胞系(HCC827、A549、SK-LU-1、A427)lncRNA SNHG16 表达水平高于正常肺细胞系(MRC5),差异有统计学意义($P < 0.05$)。qRT-PCR 结果显示,转染 si-SNHG16 后 lncRNA SNHG16 基因表达水平为对照的(21.02 ± 0.04)%,转染 si-PAR1 后 PAR1 基因表达水平为对照的(19.06 ± 0.02)%,pcDNA-PAR1 的 PAR1 基因表达水平为对照的(2.70 ± 0.00)倍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot 结果显示,各转染的 PAR1 蛋白表达水平与对照比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照比较,转染 si-SNHG16 的细胞活性更低,克隆形成、细胞迁移、侵袭能力明显受到抑制,细胞凋亡率更高($P < 0.05$),而 pcDNA-PAR1 可减弱转染 si-SNHG16 对细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响($P < 0.05$)。lncRNA SNHG16 与 PAR1 表达水平呈正相关($r = 0.61$)。**结论** lncRNA SNHG16 可通过靶向 PAR1 调控肺癌的发生、发展。

[关键词] 肺癌;lncRNA SNHG16;PAR1;增殖;凋亡;迁移;侵袭

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)10-1454-06

Mechanism of lncRNA SNHG16 targeting PAR1 to regulate the occurrence and development of lung cancer*

LI Yan, LIU Jie, GENG Liang, ZHANG Lu, WANG Ge, YU Xiaolin

(Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Provincial Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan 450008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of long chain non-coding RNA (lncRNA) SNHG16 regulating PAR1 on the proliferation, migration and invasion of lung cancer. **Methods** From March 2020 to August 2021, lung cancer tissues and adjacent tissues of 35 patients with lung cancer were collected, and lung cancer cell lines (HCC827, A549, SK-LU-1, A427) and normal lung cell lines (MRC5) were simultaneously cultured. The overexpression model of PAR1 (pcDNA-PAR1) was constructed by using the expression vector pcDNA3.1. A549 cells were divided into four groups after transfection: si-SNHG16, si-PAR1, si-SNHG16+pcDNA-PAR1 and control (transfection with si-NC). The expression levels of lncRNA SNHG16 and PAR1 in lung cancer cell lines (HCC827, A549, SK-LU-1, A427), lung cancer tissues and adjacent tissues were detected by real-time fluorescence quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the transfection efficiency of each group was verified. MTT assay and clonal formation were used to determine the proliferation of cells in each group, flow cytometry was used to detect the apoptosis of cells in each group, cell scratch and Transwell test were used to detect the migration and invasion ability of cells in each group, and Western blot was used to detect the protein expression of PAR1. **Results** The ex-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82204844,82102916);河南省科技攻关项目(222102310468)。

pression level of lncRNA SNHG16 in lung cancer tissue was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression level of lncRNA SNHG16 in lung cancer cell lines (HCC827, A549, SK-LU-1, A427) was higher than that in normal lung cell lines (MRC5), with statistical significance ($P < 0.05$). The results of qRT-PCR showed that the expression level of lncRNA SNHG16 gene was $(21.02 \pm 0.04)\%$ of the control after transfection of si-SNHG16, the expression level of PAR1 gene was $(19.06 \pm 0.02)\%$ of the control after transfection of si-PAR1, and the expression level of PAR1 gene was 2.70 ± 0.00 folds of the control after transfection of pcDNA-PAR1, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of Western blot showed that the expression level of transfected in each PAR1 protein was different from that of the control ($P < 0.05$). Compared with the control, the activity of cells transfected with si-SNHG16 was lower, the ability of clone formation, cell migration and invasion was obviously inhibited, and the apoptosis rate was higher ($P < 0.05$), while pcDNA-PAR1 could weaken the influence of transfected si-SNHG16 on cell proliferation, apoptosis, migration and invasion ($P < 0.05$). lncRNA SNHG16 was positively correlated with the expression level of PAR1 ($r = 0.61$). **Conclusion** lncRNA SNHG16 can regulate the occurrence and development of lung cancer by targeting PAR1.

[Key words] lung cancer; long chain non-coding RNA SNHG16; PAR1; proliferation; apoptosis; migration; invasion

癌症仍是威胁全球人类健康的主要疾病之一^[1-2],在各种癌症中,肺癌一直位居致死率之首^[3-4]。仅 2020 年美国约有 116 万男性和 112 万女性罹患肺癌,超过 13 万患者死于肺癌^[5]。该数据表明,人类对肺癌的治疗手段虽经过传统的化疗、放疗发展到目前的靶向、免疫治疗阶段,但对其疗效并不理想,寻求有效的控制措施仍是目前亟待解决的问题。最新研究提示,长链非编码 RNA(lncRNA)SNHG16 在肺癌中呈高表达,其水平与肺癌发生、发展密切相关,本课题组也有部分前期数据给予佐证,但其作用机制尚不明确^[6-8]。有研究提示,lncRNA SNHG16 通过 let-7a-5p 促进肺腺癌细胞的增殖和侵袭^[9]。另有研究表明,SNHG16 通过 miR-520/VEGF 轴和 USP21/YY1 轴促进肺癌的增殖^[7-8]。结合前期研究发现,lncRNA SNHG16 或许有靶向 PAR1 的可能,因此,本研究旨在探讨 SNHG16 通过靶向 PAR1 在肺癌中的具体作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织

收集 2020 年 3 月至 2021 年 8 月于本院手术切除的 35 例肺癌患者的肺癌组织及癌旁组织标本。纳入标准:(1)肺癌诊断明确;(2)术前未行化疗、放疗及其他相关治疗;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)临床信息不完善;(2)病理组织不合适;(3)有精神异常等其他疾病。将标本放置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,病理分期由本院病理科负责。本研究通过医院伦理委员会批准(审批号:2019083002)。

1.1.2 细胞和试剂

肺癌细胞系(HCC827、A549、SK-LU-1、A427)和正常肺细胞系(MRC5)购自美国菌种保藏中心。逆转录试剂盒、Lipofectamine2000 转染试剂购自美国

Thermo Fisher Scientific 公司;DMEM、胎牛血清、MTT 试剂盒、凋亡试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司;MTT 试剂盒、膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)凋亡试剂盒购自美国 BD Biosciences 公司;PAR1 单克隆抗体(1:5 000 稀释,货号 AB56352)购自英国 Abcam 公司;二抗抗兔抗体(货号 BA1041)购自武汉博士德生物工程有限公司;十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)和 Transwell 小室购自美国 BD 公司;靶向干扰 lncRNA SNHG16 RNA 序列(si-SNHG16)、阴性对照(si-NC)均由广州 RiboBio 生物有限公司化学合成。酶标仪(型号 MULTISKANMK3,美国 Thermo Fisher Scientific 公司),GeneAmp PCR system 扩增仪(型号 9700,美国 PerkinElmer 公司);流式细胞仪(型号 CytoFLEX,美国 Beckman 公司);倒置显微镜(型号 IX51,日本 Olympus 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染

5 种细胞株均使用 DMEM 培养基置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 含 5% CO_2 培养箱中培养。实验所需细胞均为对数生长期细胞。利用表达载体 pcDNA3.1 构建生成过表达 PAR1 模型(pcDNA-PAR1)。按照 Lipofectamine2000 说明书靶向干扰 RNA 进行 A549 细胞转染,分为转染 si-SNHG16、转染 si-PAR1、转染 pcDNA-PAR1、转染 si-SNHG16 + pcDNA-PAR1 及对照(转染 si-NC)。

1.2.2 基因和蛋白检测

实时荧光定量逆转录-PCR(qRT-PCR)检测基因表达情况。适量组织研磨后加入 RNAiso plus 及氯仿,震荡并静置 10 min 后进行离心,提取 RNA 后在分光光度仪下进行测定。使用 TRIzol 试剂提取细胞中的总 RNA,逆转录试剂盒进行逆转录。lncRNA

SNHG16:正向引物 5'-GCA GAA TGC CAT GGT TTC CC-3',反向引物 5'-GGA CAG CTG GCA AGA GAC TT-3'。PAR1:正向引物 5'-GGT GGC TGT AGA GAT CGT TCA-3',反向引物 5'-AGG GAA AGA GGA AAC TTT CGA A-3'。β-actin:正向引物 5'-CCT GGA TAG C A ACG TAC-3',反向引物 5'-CAC CTT CTA CAA TGA GCT-3'。结果分析采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行。

Western blot 检测蛋白表达情况。转染 si-NC 或 si-SNHG16 后的 A549 细胞在 RIPA 裂解缓冲液中处理,提取细胞蛋白后进行浓度测定,用 SDS-PAGE 进行蛋白分离,然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上进行脱脂封闭。经特异性一抗、二抗处理后通过酶联化学发光法进行条带检测,β-actin 蛋白条带作为内参。

1.2.3 细胞增殖和凋亡测定

使用 MTT 试剂盒测定体外细胞增殖,将转染后的 A549 细胞接种至 96 孔板中,将密度调整为 5×10^3 /孔,37 °C 条件下培养 0、12、24、48、96 h。根据说明书加入 MTT 调整最终培养基浓度为 5 mg/mL,37 °C 下孵化 4 h。使用微孔板分光光度计在 570 nm 处进行吸光度检测。

将转染后的 A549 癌细胞按照 500/孔的密度接种于 6 孔板中,常规培养 12 d 后进行克隆形成测定。0.5% 的结晶紫染色 5 min 后,用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 2 次,将培养皿晒干过夜。倒置显微镜低倍镜下计数,每超过 50 个细胞的菌落算作一个克隆。

使用 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒对转染后的细胞进行凋亡检测。按照说明书进行染色,使用流式细胞仪检测并分析凋亡细胞的百分率。

1.2.4 细胞迁移和侵袭能力检测

细胞划痕实验:转染后的 A549 细胞接种于 6 孔板中,培养至聚集度达 90%。移液管尖端进行刮取形成 1 条划痕进行细胞划痕实验,于 0、24 h 后拍摄图像。显微镜下记录划痕处的愈合情况。

Transwell 实验:将分别转染 si-SNHG16 或 si-NC 的 A549 细胞密度调整至 200 μL 悬液含有 4×10^4 个,放置于 Transwell 小室的上室,下室只添加生长介质 DMEM。37 °C 孵育 24 h 后,用 10% 甲醛固定侵袭下室细胞,然后用 0.1% 的结晶紫染色。显微镜下选择视野进行测定。

1.3 统计学处理

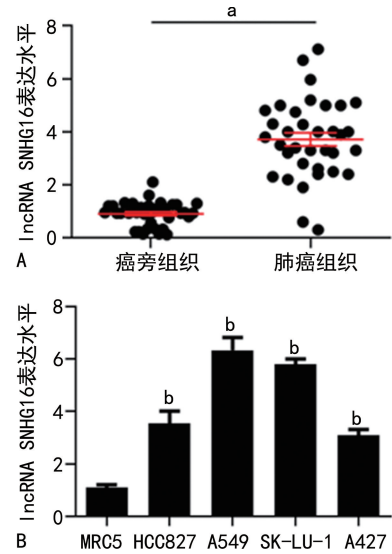
采用 SPSS22.0 和 GraphPad Prism7.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 One-way ANOVA 或 Student's *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA SNHG16 在肺癌组织和肺癌细胞系中的表达情况

肺癌组织 lncRNA SNHG16 表达水平高于癌旁组

织($P < 0.05$)。肺癌细胞系(HCC827、A549、SK-LU-1、A427)lncRNA SNHG16 表达水平高于正常肺细胞系(MRC5),差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



A:肺癌组织和癌旁组织 lncRNA SNHG16 表达情况比较;B:肺癌细胞系和正常肺细胞系 lncRNA SNHG16 表达情况比较;^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.05$,与 MRC5 比较。

图 1 lncRNA SNHG16 在肺癌组织和细胞中的表达情况

2.2 转染效率验证

qRT-PCR 结果显示,转染 si-SNHG16 后 lncRNA SNHG16 表达水平为对照的(21.02 ± 0.04)%,转染 si-PAR1 后 PAR1 基因表达水平为对照的(19.06 ± 0.02)%,转染 pcDNA-PAR1 后的 PAR1 基因表达水平为对照的(2.70 ± 0.00)倍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot 结果显示,各转染的 PAR1 蛋白表达水平与对照比较有差异($P < 0.05$),见图 2。

2.3 lncRNA SNHG16 通过调控 PAR1 影响肺癌细胞增殖、凋亡

与对照比较,转染 si-PAR1、si-SNHG16 的细胞活性更低,克隆形成受抑制,细胞凋亡率更高($P < 0.05$)。而 pcDNA-PAR1 可减弱转染 si-SNHG16 对细胞增殖、凋亡的影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。

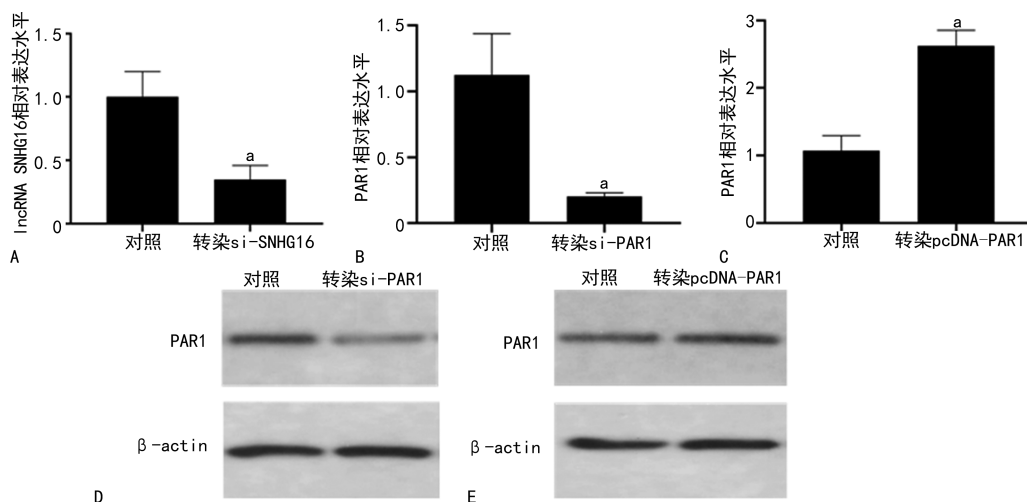
2.4 lncRNA SNHG16 通过调控 PAR1 影响肺癌细胞迁移、侵袭

转染 si-SNHG16 后细胞迁移、侵袭能力明显受到抑制($P < 0.05$)。而 pcDNA-PAR1 可减弱转染 si-SNHG16 对细胞迁移、侵袭的影响,且与对照比较无差异($P > 0.05$),见图 4。

2.5 肺癌细胞中 lncRNA SNHG16 和 PAR1 的相关性验证

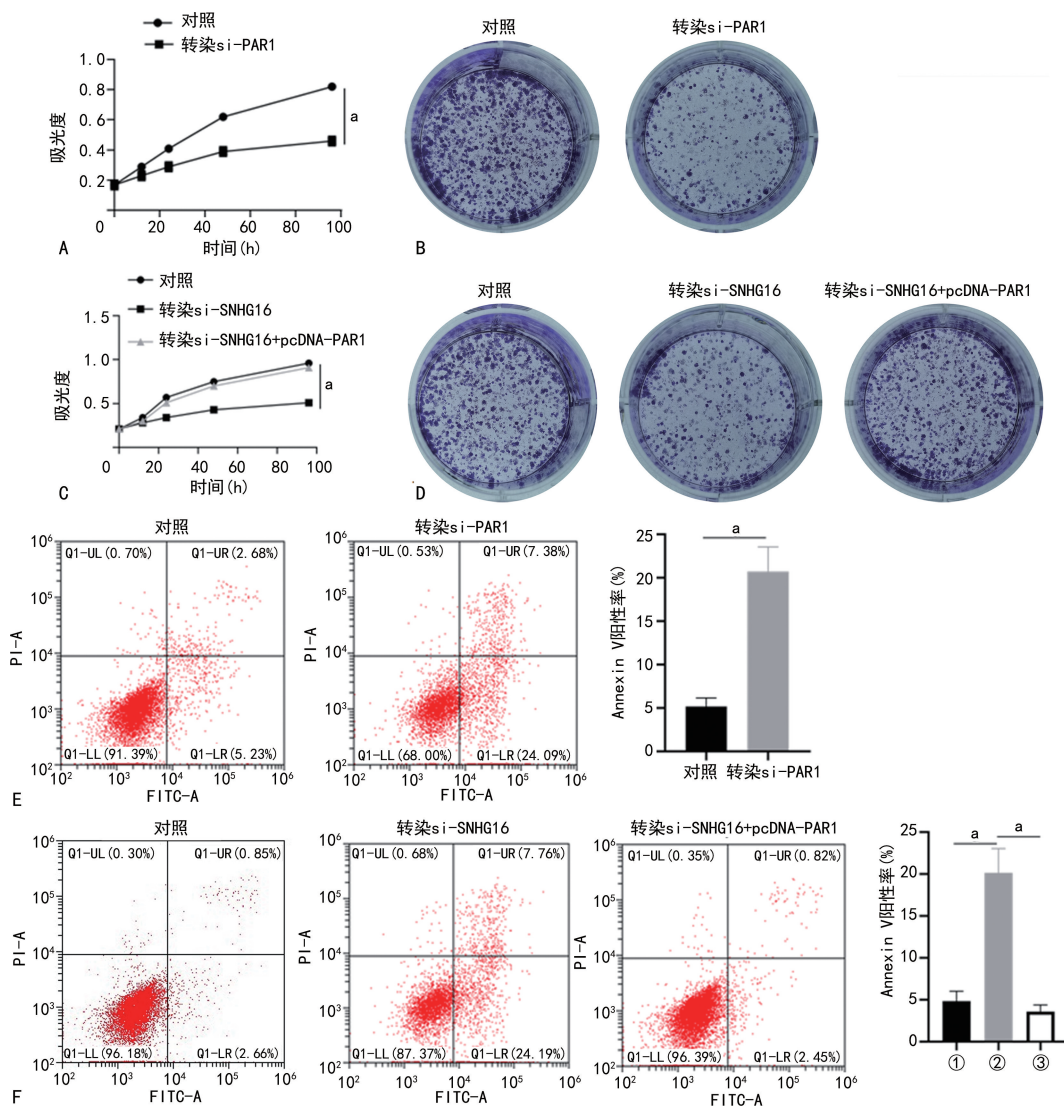
经转染 si-PAR1 及转染 si-SNHG16 + pcDNA-PAR1 双向验证,提示 SNHG16 对细胞的调节作用是通过 PAR1 的调控实现的。为进一步论证该结论,采用 Western blot 检测转染 si-SNHG16 后 PAR1 的蛋白表达,结果显示 PAR1 表达水平较对照明显降低

($P < 0.05$), 见图 5。此外, lncRNA SNHG16 与 PAR1 表达水平呈正相关($r = 0.61$)。



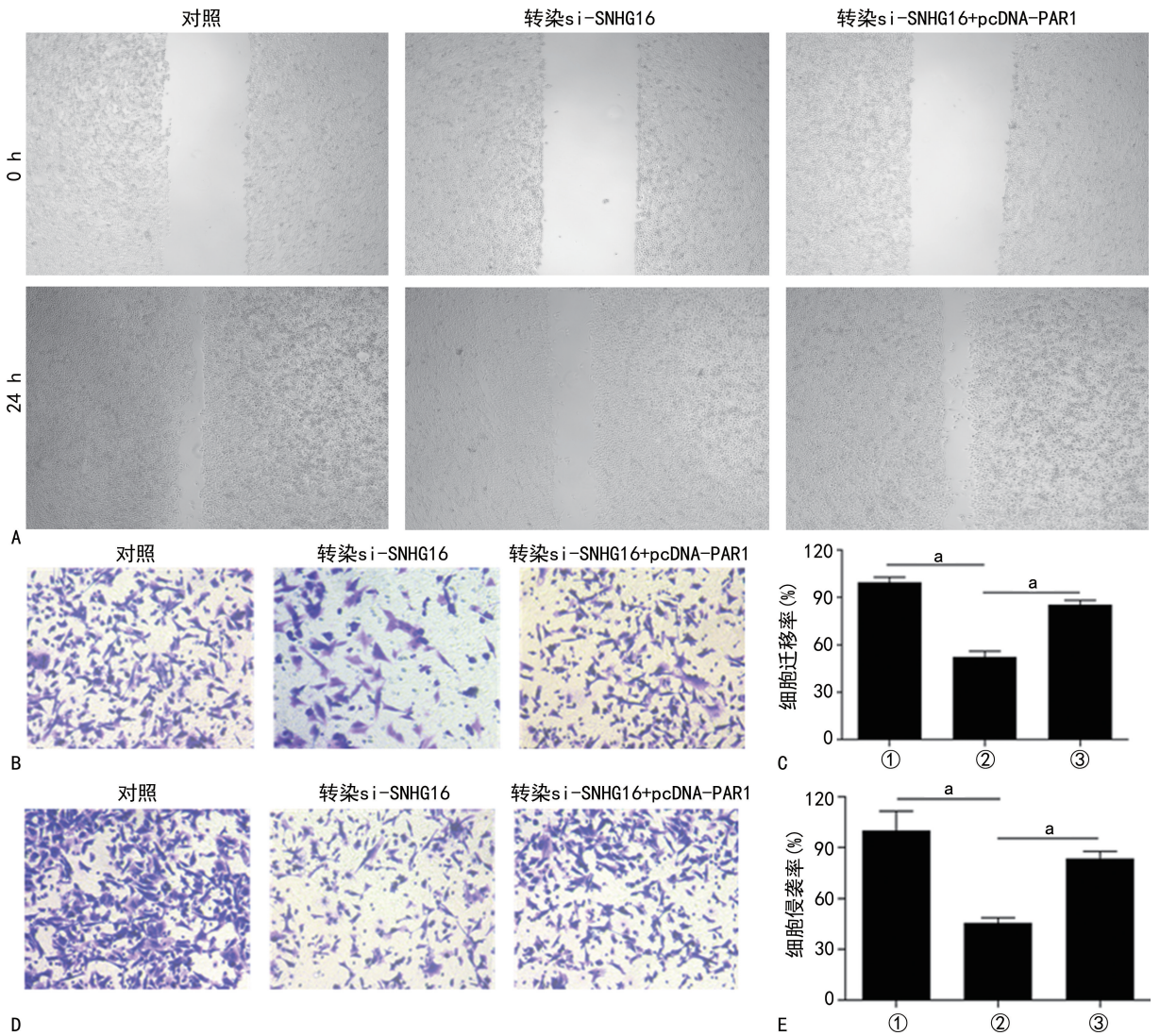
A: qRT-PCR 检测转染 si-SNHG16 后 lncRNA SNHG16 表达水平; B: qRT-PCR 检测转染 si-PAR1 后 PAR1 基因表达水平; C: qRT-PCR 检测转染 pcDNA-PAR1 后 PAR1 基因表达水平; D: Western blot 检测转染 si-PAR1 后 PAR1 蛋白表达情况; E: Western blot 检测转染 pcDNA-PAR1 后 PAR1 蛋白表达情况; ^a: $P < 0.05$, 与对照比较。

图 2 各组转染效率验证



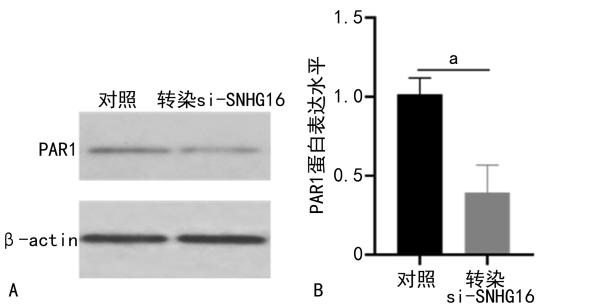
A: 转染 si-PAR1 后 A549 细胞活性; B: 转染 si-PAR1 后 A549 克隆形成情况; C: pcDNA-PAR1 对转染 si-SNHG16 细胞活性的影响; D: pcDNA-PAR1 对转染 si-SNHG16 克隆形成的影响; E: 转染 si-PAR1 后细胞凋亡情况; F: pcDNA-PAR1 对转染 si-SNHG16 细胞凋亡的影响; ^a: $P < 0.05$, 与对照比较; ①: 对照; ②: 转染 si-SNHG16; ③: 转染 si-SNHG16+pcDNA-PAR1。

图 3 lncRNA SNHG16 调控 PAR1 影响肺癌细胞增殖、凋亡情况



A: 细胞划痕实验结果(100×); B: 细胞迁移实验结果(200×); C: 细胞迁移率比较; D: 细胞侵袭实验结果(200×); E: 细胞侵袭率比较; ^a: $P < 0.05$; ①: 对照; ②: 转染 si-SNHG16; ③: 转染 si-SNHG16+pcDNA-PAR1。

图 4 IncRNA SNHG16 调控 PAR1 影响肺癌细胞迁移、侵袭



A: Western blot 检测 PAR1 蛋白表达; B: PAR1 蛋白表达水平比较; ^a: $P < 0.05$ 。

图 5 IncRNA SNHG16 与 PAR1 蛋白的相关性验证

3 讨论

肺癌患者的病死率极高^[10],其主要原因之一是通常确诊较晚,且治疗效果并不理想^[11-12]。探寻肺癌早期标志物并寻找新的治疗靶点成为目前亟待解决的问题^[13]。基于肺癌发病的分子生物学基础,IncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸,不具备翻译蛋白功能的 RAN 分子。多项研究提示,其与癌症的发生、发展

密切相关^[14],如部分 lncRNA 与肝癌病理及维持癌干细胞样存在相关性^[15],或可作为胃癌的生物标志物或治疗靶点^[16]。近年来,IncRNA 自身或其靶基因可被认为是肺癌诊断预后的分子标志物,有研究发现,IncRNA HOTAIR 在肺癌诊断和治疗中存在一定潜力^[17];IncRNA PVT1 或可作为肺癌患者总生存期的独立预后标志物^[18]。

最新研究结果结合本课题组前期部分数据提示,PAR1 在肺癌组织中呈现高表达,且与 lncRNA 间有密切联系^[19-20]。本研究首次通过体外实验阐明了 lncRNA SNHG16 与 PAR1 分子间的相互作用,后者在转录水平上受到 lncRNA SNHG16 的调控,并通过了 PAR1 基因和蛋白表达检测的证实。PAR1 是 G 蛋白偶联受体家族——蛋白酶激活受体成员之一,可通过蛋白水解产生配体而激活^[21-22]。研究发现,PAR1 在乳腺、卵巢、胰腺等恶性肿瘤中均呈现过表达,参与调控多种生物学进程^[23-25]。已有研究证实,PAR1 在促进乳腺癌转移、复发中发挥了重要作用^[26-27]。本研

究论证了 PAR1 在肺癌细胞及肺癌组织高表达^[15]。通过转染技术,沉默 PAR1 后表现出明显的对 A549 细胞增殖、侵袭和转移的抑制作用。而诱导 PAR1 过表达可逆转敲除 lncRNA SNHG16 后对肺癌细胞的各项抑制作用,且细胞未出现明显的凋亡特征,因此进一步得以证明了 lncRNA SNHG16 与 PAR1 分子间的调控作用。

综上所述,本研究发现 lncRNA SNHG16 与肺癌的发生、发展密切相关,并可通过调控 PAR1 分子水平发挥作用。通过沉默 lncRNA SNHG16 介导 PAR1 可明显抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并促进凋亡。本研究证实了 lncRNA SNHG16 在肺癌中的预后和治疗作用,并认为靶向 PAR1 的调控可作为一种新的抗癌策略,该研究为进一步探寻肺癌治疗新靶点新路径提供了科学依据。

参考文献

- [1] ZHANG Y, LUO G, ETXEBERRIA J, et al. Global patterns and trends in lung cancer incidence: a population-based study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16: 933-944.
- [2] 漆思晗, 王荣临, 张俊有, 等. 增强子调控癌症发生、发展的机制研究[J]. *遗传*, 2022, 44(4): 275-288.
- [3] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22.
- [4] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chinese Med J Peking*, 2022, 135(5): 584-590.
- [5] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24.
- [6] LI Y, JIANG L, ZHU Z, et al. Long noncoding RNA SNHG16 regulates the growth of human lung cancer cells by modulating the expression of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) [J]. *J Oncol*, 2022, 2022(1): 2411642-2411654.
- [7] CHEN L, QIU C H, CHEN Y, et al. LncRNA SNHG16 drives proliferation, migration, and invasion of lung cancer cell through modulation of miR-520/VEGF axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2020, 24(18): 9522-9531.
- [8] XU P, XIAO H, YANG Q, et al. The USP21/YY1/SNHG16 axis contributes to tumor proliferation, migration, and invasion of non-small-cell lung cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(1): 41-55.
- [9] GUO Y, ZHEN H, CHEN W, et al. Long non-coding RNA SNHG16 promotes cell proliferation and invasion in lung adenocarcinoma via sponging let-7a-5p [J]. *Minerva Chir*, 2019, 74(6): 509-511.
- [10] LÖFING L, BAHMANYAR S, KIELER H, et al. Temporal trends in lung cancer survival: a population-based study [J]. *Acta Oncol*, 2022, 61(5): 625-631.
- [11] WU F, WANG L, ZHOU C. Lung cancer in China: current and prospect [J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(1): 40-46.
- [12] FAN Y, JIANG Y, GONG L, et al. Epidemiological and demographic drivers of lung cancer mortality from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019 [J]. *Front Public Health*, 2023, 11(1): 1054200.
- [13] JAKOBSEN E, OLSEN K E, BLIDDAL M, et al. Forecasting lung cancer incidence, mortality, and prevalence to year 2030 [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 985.
- [14] YANG X S, WANG G X, LUO L. Long non-coding RNA SNHG16 promotes cell growth and metastasis in ovarian cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2018, 22(3): 616-622.
- [15] MO Q G, LI W J, LIU L, et al. A nomogram based on 4-lncRNAs signature for improving prognostic prediction of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 27(6): 142-160.
- [16] FAZAEI H, SHEIKHOLESLAMI A, GHASHEMIAN F, et al. The emerging role of lncRNA FENDRR in multiple cancers: a review [J]. *Curr Mol Med*, 2023, 23(7): 606-629.
- [17] YAO X, WANG T, SUN M Y, et al. Diagnostic value of lncRNA HOTAIR as a biomarker for detecting and staging of non-small cell lung cancer [J]. *Biomarkers*, 2022, 27(6): 526-533.
- [18] SHEN W Y, PU J, ZUO Z, et al. The RNA demethylase ALKBH5 promotes the progression and angiogenesis of lung cancer by regulating the stability of the lncRNA PVT1 [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 353.
- [19] 李燕, 蒋立峰, 马东阳, 等. 化疗解毒法通过调控 PAR1 对非小细胞肺癌靶向治疗患者免疫逃逸的逆转 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(6): 145-147.

- [14] LU X, QIAN J. Downregulated MEG3 participates in rheumatoid arthritis via promoting proliferation of fibroblast-like synoviocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1637-1642.
- [15] LI J, HUANG L, HE Z, et al. Andrographolide suppresses the growth and metastasis of Luminal-like breast cancer by inhibiting the NF- κ B/miR-21-5p/PDCD4 signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:643525.
- [16] DEGHAN F, BOOZARPOUR S, TORABIZADEH Z, et al. MiR-21: a promising biomarker for the early detection of colon cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12:5601-5607.
- [17] SUN X, ZHANG K, Li D. Prognostic potential of miR-21-3p in gastric cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(6):2678-2682.
- [18] ZHAO Q, CHEN S, ZHU Z, et al. MiR-21 promotes EGF-induced pancreatic cancer cell proliferation by targeting Spry2 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12):1157.
- [19] SHEEDY F J, PALSSON-MCDERMOTT E, HENNESSY E J. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):141-147.
- [20] WANG L, He L, ZHANG R. Regulation of T lymphocyte activation by microRNA-21 [J]. *Mol Immunol*, 2014, 59(2):163-171.
- [21] SHEEDY F J. Turning 21: induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:19.
- [22] SUO Q F, SHENG J, QIANG F Y, et al. Association of long noncoding RNA GAS5 and miR21 levels in CD4⁺ T cells with clinical features of systemic lupus erythematosus[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):345-350.
- [23] 霍爱鑫, 巴燕娜, 吴振彪, 等. miR-21 和 miR-155 在系统性红斑狼疮患者外周血 B 细胞中的表达及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(35):6948-6951.
- [24] STAGAKIS E, BERTSIAS G, VERGINIS P, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8):1496-1506.

(收稿日期:2023-11-19 修回日期:2024-01-21)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 1459 页)

- [20] XIAO T, REN S, BAO J, et al. Vorapaxar proven to be a promising candidate for pulmonary fibrosis by intervening in the PAR1/JAK2/STAT1/3 signaling pathway-an experimental in vitro and vivo study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 3(15):175438.
- [21] LV J Y, LIU J G, CHAO G Q, et al. PARs in the inflammation-cancer transformation of CRC [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(5):1242-1251.
- [22] 冯大鹏, 张艳, 张丽. 基于白细胞介素-6R、蛋白酶活化受体 4 和嘌呤能受体探讨炎症-凝血正反馈回路在新型冠状病毒诱发急性肺损伤中的作用机制[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(14):34-37.
- [23] ZHU Y, TAO Z, CHEN Y, et al. Exosomal MMP-1 transfers metastasis potential in triple-negative breast cancer through PAR1-mediated EMT[J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2022, 193(1):65-81.
- [24] 梁幸甜, 冯舒韵, 廖美娟. 舒芬太尼对卵巢癌患者术中 GP II b/III a、CD62P 及 PAR 的影响[J]. *江西医药*, 2021, 56(5):648-650.
- [25] LIU H, TAO H, WANG H, et al. Corrigendum: doxycycline inhibits cancer stem cell-like properties via PAR1/FAK/PI3K/AKT pathway in pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1):830506.
- [26] WANG Y F, LIAO R C, CHEN X Y, et al. Twist-mediated PAR1 induction is required for breast cancer progression and metastasis by inhibiting Hippo pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):520-531.
- [27] 陈月华, 王振光, 李大成, 等. 低 pH 插入肽-蛋白酶激活受体 1 复合物抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的实验研究[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(2):167-172.

(收稿日期:2023-11-16 修回日期:2024-01-19)

(编辑:袁皓伟)