

• 论著 •

LncRNA TUC338 通过激活 EGFR/PI3K/AKT 信号通路促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^{*}

夏航彪 赵界 王述红

(遂宁市中心医院呼吸与危重症医学科, 四川 遂宁 629000)

【摘要】 目的 探讨长链非编码 RNA TUC338(lncRNA TUC338)对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞增殖、迁移、侵袭及表皮生长因子受体(EGFR)/磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)通路的影响。**方法** 收集 2019 年 7 月—2021 年 6 月我院胸外科手术切除的 37 例 NSCLC 患者肺癌组织与癌旁组织标本,RT-qPCR 检测组织标本及 NSCLC 细胞中 lncRNA TUC338 表达;对 NCI-H157 细胞进行干预,将 si-TUC338、si-NC、pcDNA-TUC338、pcDNA-NC 质粒转染细胞及 EGFR 与 PI3K 双重抑制剂 MTX-211(MTX-211)、pcDNA-TUC338 与 MTX-211 共同处理细胞,CCK-8 法检测细胞增殖,Transwell 小室法检测细胞迁移与侵袭,Western blot 检测细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、MMP-9 蛋白及 EGFR、PI3K、AKT 相关蛋白表达。**结果** lncRNA TUC338 在肺癌组织与细胞中高表达;抑制 lncRNA TUC338 表达可显著抑制 NCI-H157 细胞增殖、迁移与侵袭及 EGFR/PI3K/AKT 通路激活($P < 0.05$);过表达 lncRNA TUC338 可促进 NCI-H157 细胞增殖、迁移与侵袭及 EGFR/PI3K/AKT 激活($P < 0.05$)。**结论** lncRNA TUC338 在肺癌中呈高表达,可能通过激活 EGFR/PI3K/AKT 信号通路促进肺癌 NCI-H157 细胞增殖、迁移与侵袭。

【关键词】 长链非编码 RNA TUC338;表皮生长因子受体;肺癌细胞;增殖;迁移与侵袭

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 09. 009

LncRNA TUC338 promotes the proliferation, migration and invasion of lung cancer cells by activating EGFR/PI3K/AKT signaling pathway

XIA Hangbiao, ZHAO Jie, WANG Shuhong

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects and regulatory mechanisms of long non-coding RNA (lncRNA) TUC338 on the proliferation, migration and invasion and epidermal growth factor receptor (EGFR)/phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/serine/threonine protein kinase (AKT) of non-small cell lung cancer cells. **Methods** From July 2019 to June 2021, lung cancer tissue and paracancerous tissue specimens resected from 37 patients with NSCLC by thoracic surgery in Suining Central Hospital were collected. RT-qPCR was used to detect the expression of lncRNA TUC338 in tissue specimens and NSCLC cells. NCI-H157 cells were intervened, and si-TUC338, si-NC, pcDNA-TUC338, pcDNA-NC plasmids were transfected into cells. EGFR and PI3K dual inhibitor MTX-211 inhibitor (MTX-211). pcDNA-TUC338 and MTX-211 were co-treated Cells. CCK-8 assay was used to detect cell proliferation. Transwell chamber assay was used to detect cell migration and invasion. Western blot was used to detect cyclin D1 (cyclin D1), matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), MMP-9 protein and EGFR. The phosphoinositide 3 kinase (PI3K), serine/threonine protein kinase (AKT) related protein expression were detected respectively. **Results** LncRNA TUC338 was highly expressed in lung cancer tissues and cells. Inhibiting the expression of lncRNA TUC338 could significantly inhibit the proliferation, migration and invasion of NCI-H157 cells and the activation of EGFR/PI3K/AKT pathway ($P < 0.05$). Over-expression

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会资助项目(17PJ037)

通讯作者:赵界,E-mail:i626gz@163.com

引用本文:夏航彪,赵界,王述红. LncRNA TUC338 通过激活 EGFR/PI3K/AKT 信号通路促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 西部医学,

2023,35(9):1292-1297. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 09. 009

of lncRNA TUC338 could promote NCI-H157 cells proliferation, migration and invasion and EGFR/PI3K/AKT activation ($P < 0.05$). **Conclusion** LncRNA TUC338 is highly expressed in lung cancer, which may promote the proliferation, migration and invasion of lung cancer NCI-H157 cells by activating the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway.

【Key words】 Long non-coding RNA TUC338; Epidermal growth factor receptor; Lung cancer cells; Proliferation; Migration and invasion

肺癌是发病率与死亡率最高的恶性肿瘤,其中主要病理类型为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),约占肺癌患者 85% 以上,尽管肺癌的治疗手段取得一定进步,仍有部分患者发生耐药、复发转移等问题,因此研究肺癌的发生发展与转移的分子机制具有重要意义^[1-2]。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)为内源性非编码 RNA,研究显示,多种 lncRNA 在肺癌中异常表达,与肺癌患者预后及临床病理特征、侵袭和转移有关^[3-5]。LncRNA TUC338 为新发现的 lncRNA,研究显示,它在前列腺癌、肺癌、宫颈癌等多种肿瘤中表达上调^[6-8],发挥促癌基因的作用,但 LncRNA TUC338 在 NSCLC 中的作用机制尚不清楚。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)可调控肿瘤细胞增殖,在肺癌中高表达,与肿瘤的恶性转化有关^[9],且 EGFR 高表达可激活磷酸肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Phosphoinositide 3-kinase/serine/threonine protein kinase, PI3K/AKT)通路,在肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移等过程中发挥重要作用^[10-11]。本研究将探讨 LncRNA TUC338 对肺癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响及其作用机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例 收集 2019 年 7 月—2021 年 6 月我院胸外科手术切除的 37 例 NSCLC 患者肺癌组织与癌旁组织标本,均为肺腺癌,患者手术前未经任何抗肿瘤治疗,其中男性 15 例,女性 22 例,年龄 32~75 岁。取得标本在液氮罐中长期保存,本研究得到本院伦理委员会的批准(批准号:1905-04),患者知情同意并签署受试者签署的知情同意书。

1.1.2 主要材料 人肺腺癌细胞系 NCI-H157、A549、NCI-H1299、HCC827 及正常肺上皮细胞系 BEAS-2B(中国科学院细胞库);RPMI 1640 培养基(Gibco 公司);FBS、DMSO(北京 Solarbio 公司);Lipofectamine 3000 转染试剂(Sigma-Aldrich 公司);抑制 lncRNA TUC338 表达(si-TUC338)及阴性对照(si-NC)质粒,lncRNA TUC338 过表达(pcDNA-TUC338)及阴性对照(pcDNA-NC)质粒、以及 RT-qPCR 引物(GenePharma 公司);EGFR 与 PI3K 双重抑制剂

MTX-211(百奥莱博);CCK-8 检测试剂盒、ECL 试剂、RIPA 裂解液(江苏凯基生物技术股份有限公司);兔抗人 cyclin D1(ab16663)、MMP-2(ab92536)、 β -actin 抗体(ab8227)、MMP-9(ab76003)、p-EGFR(ab40815)、EGFR(ab52894)、p-PI3K(ab278545)、PI3K(ab32089)、p-AKT(ab38449)、AKT(ab8805)单克隆抗体(英国 Abcam 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞的分组及处理 取对数增殖期的 NCI-H157 细胞,以每孔 2×10^5 个细胞接种于 6 孔板中,细胞汇合约 85% 时,将 NCI-H157 细胞分为对照(control)组、si-TUC338 组、si-NC 组、pcDNA-TUC338、pcDNA-NC 组、MTX-211 组及 pcDNA-TUC338 + MTX-211 组,进行质粒转染,转染后将细胞在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 48 h 后,RT-qPCR 检测各组 NCI-H157 细胞中 lncRNA TUC338 表达,鉴定是否转染成功。

1.2.2 RT-qPCR 检测 lncRNA TUC338 水平 RNA 提取试剂提取总 RNA,紫外分光光度计测量 RNA 纯度及含量,以 RNA 作为模板,合成 cDNA 后,采用 RT-qPCR 检测 lncRNA TUC338 相对表达量,以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 lncRNA TUC338 相对表达量。LncRNA TUC338 上游引物(5'-3'):GGTGAGAGGGGATGTTTCACT,下游引物(5'-3'):TGGGTGAAATGAGGTTG;GAPDH 上游引物(5'-3'):CTGGGCTACACTGAGCACC,下游引物(5'-3'):AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞增殖 将转染后的细胞按照每孔 1×10^5 个细胞接种于 96 孔板中,分别培养 24、48 和 72 h 后,每孔加入适量的 CCK-8 溶液避光孵育 2h,于酶标仪 450 nm 处检测吸光度(A)值。

1.2.4 Transwell 小室法检测细胞迁移与侵袭能力 使用无血清培养基制备 NCI-H157 细胞悬液,以每孔 2×10^4 个细胞接种于 Transwell 上室中,迁移实验使用常规 Transwell 小室的上室,侵袭实验使用 Matrigel 基质胶包被 Transwell 小室的上室,下室为含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基,培养 24 h 后,使用 4% 多聚甲醛固定,0.1% 结晶紫染色,显微镜下随机选取 6 个视野观察穿膜细胞数。

1.2.5 Western blot 检测 cyclin D1、MMP-2、MMP-9、p-EGFR、p-PI3K、p-AKT 蛋白表达 提取各组细胞总蛋白,BCA 法进行蛋白浓度定量后,取 30 μ g 蛋白煮沸后进行 SDS-PAGE 并转膜,5%脱脂奶粉封闭 2 h,加入 cyclin D1、MMP-2、MMP-9、p-EGFR、EGFR、p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT 一抗,在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,加入 HRP 标记的羊抗兔二抗室温孵育 2 h,ECL 试剂显影,以 β -actin 为内参,用 Quantity One 4.6 软件分析图像,分析目的蛋白相对表达水平。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,Graphpad prism 8.0 绘图软件绘图。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,

多组间比较使用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA TUC338 在肺癌组织与细胞中表达上调 LncRNA TUC338 在肺癌组织表达水平显著高于癌旁组织 ($t = 41.799, P < 0.05$)。LncRNA TUC338 在人 NSCLC 细胞系 NCI-H157、A549、NCI-H1299、HCC827 中表达水平显著高于 BEAS-2B 细胞 ($t = 10.431, 11.023, 20.762, 12.928, P < 0.05$),其中在 NCI-H157 细胞中表达水平最高,选择 NCI-H157 细胞进行后续实验,见图 1。

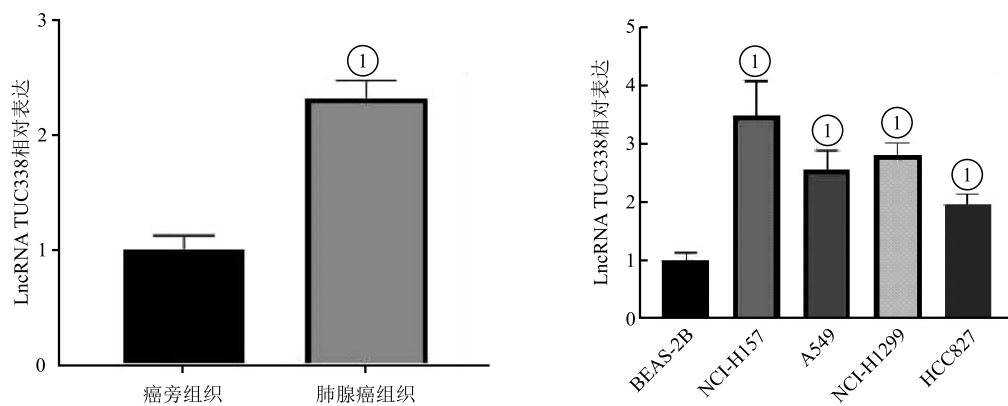


图 1 LncRNA TUC338 在肺癌组织与细胞中表达 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Figure 1 Expression of lncRNA TUC338 in lung cancer tissues and cells

注:与癌旁组织或 BEAS-2B 比较,① $P < 0.05$ 。

2.2 各组 NCI-H157 细胞中 lncRNA TUC338 的表达 与 si-NC 组相比,si-TUC338 组 lncRNA TUC338 表达水平显著降低;与 pcDNA-NC 组相比,pcDNA-TUC338 组 lncRNA TUC338 表达水平显著升高(均 $P < 0.05$);control 组与 MTX-211 组、pcDNA-TUC338 与 pcDNA-TUC338 + MTX-211 组之间 lncRNA TUC338 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2。

2.3 各组 NCI-H157 细胞增殖活性 与对照组相比,MTX-211 组细胞增殖活性显著降低;与 si-NC 组相比,si-TUC338 组细胞增殖活性显著降低(均 $P < 0.05$);与 pcDNA-NC 组相比,pcDNA-TUC338 组细胞增殖活性显著升高;与 pcDNA-TUC338 组相比,pcDNA-TUC338 + MTX-211 组细胞增殖活性显著降低(均 $P < 0.05$)。见图 3。

2.4 各组 NCI-H157 细胞迁移与侵袭能力 与对照组相比,MTX-211 组细胞迁移与侵袭数显著降低;与 si-NC 组相比,si-TUC338 组细胞迁移与侵袭数显著降低(均 $P < 0.05$);与 pcDNA-NC 组相比,pcDNA-TUC338 组细胞迁移与侵袭数显著升高;与 pcDNA-

TUC338 组相比,pcDNA-TUC338 + MTX-211 组细胞迁移与侵袭数显著降低(均 $P < 0.05$)。见图 4。

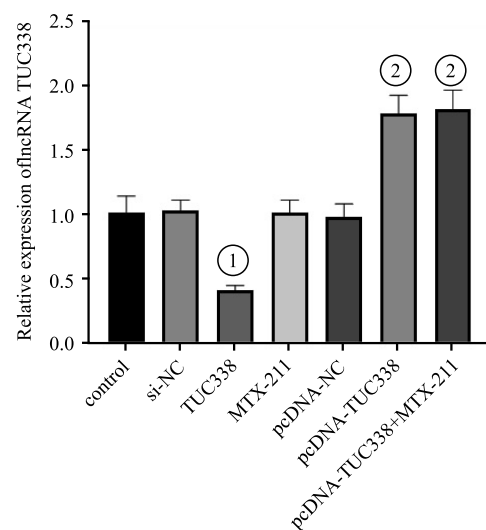


图 2 各组 NCI-H157 细胞中 lncRNA TUC338 的表达情况

Figure 2 Expression of lncRNA TUC338 in NCI-H157 cells in each group

注:与 si-NC 组比较,① $P < 0.05$;与 pcDNA-NC 组比较,② $P < 0.05$ 。

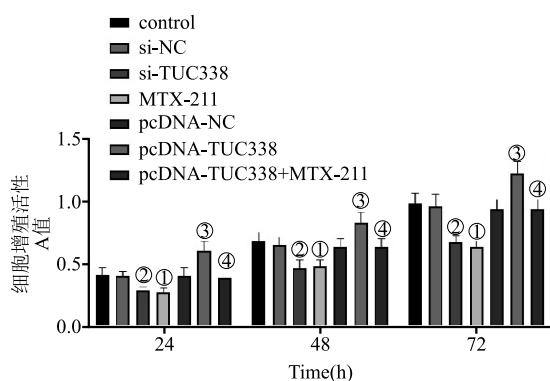


图3 各组 NCI-H157 细胞增殖活性比较

Figure 3 Comparison of proliferation activity of NCI-H157 cells in each group

注:与 control 组比较,① $P < 0.05$;与 si-NC 组比较,② $P < 0.05$;与 pcDNA-NC 组比较,③ $P < 0.05$;与 pcDNA-TUC338 组比较,④ $P < 0.05$ 。

2.5 各组 NCI-H157 细胞 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达 与对照组相比,MTX-211 组细胞 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平显著降低;与 si-NC 组相比,si-TUC338 组细胞 cyclin D1、MMP-2、

MMP-9 蛋白表达水平显著降低(均 $P < 0.05$);与 pcDNA-NC 组相比,pcDNA-TUC338 组细胞 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平显著升高;与 pcDNA-TUC338 组相比,pcDNA-TUC338+MTX-211 组细胞 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平显著降低(均 $P < 0.05$)。见图 5。

2.6 各组 NCI-H157 细胞 EGFR/PI3K/AKT 通路相关蛋白表达 与对照组相比,MTX-211 组细胞 p-EGFR/EGFR、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 蛋白表达水平显著降低;与 si-NC 组相比,si-TUC338 组细胞 p-EGFR/EGFR、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 蛋白表达水平显著降低(均 $P < 0.05$);与 pcDNA-NC 组相比,pcDNA-TUC338 组细胞 p-EGFR/EGFR、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 蛋白表达水平显著升高;与 pcDNA-TUC338 组相比,pcDNA-TUC338+MTX-211 组细胞 p-EGFR/EGFR、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 蛋白表达水平显著降低(均 $P < 0.05$)。见图 6。

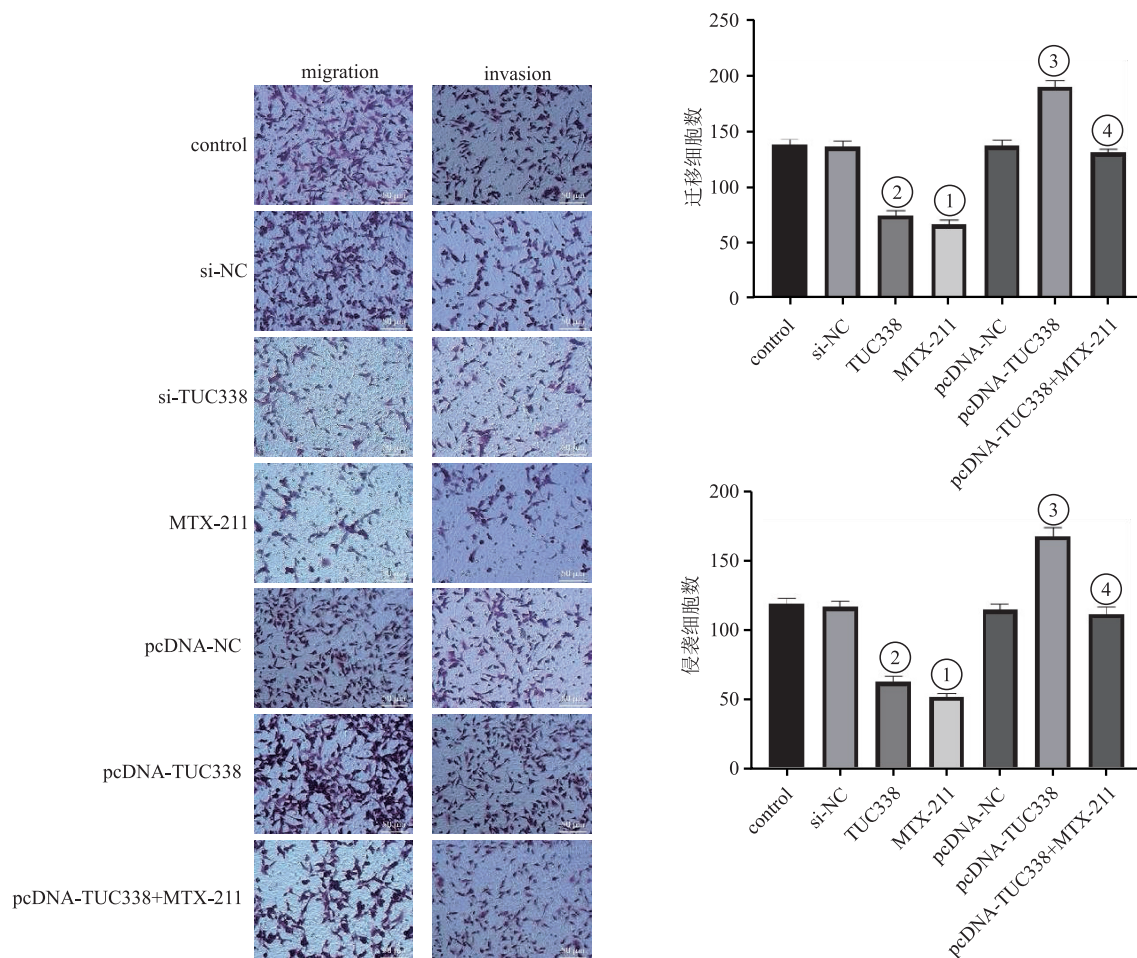


图4 各组 NCI-H157 细胞迁移、侵袭(结晶紫染色,200×)

Figure 4 Migration and invasion of NCI-H157 cells in each group

注:与 control 组比较,① $P < 0.05$;与 si-NC 组比较,② $P < 0.05$;与 pcDNA-NC 组比较,③ $P < 0.05$;与 pcDNA-TUC338 组比较,④ $P < 0.05$ 。

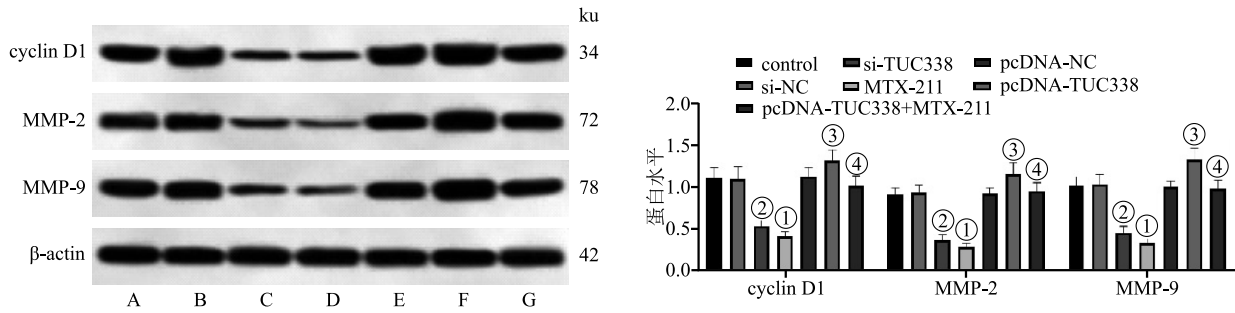


图 5 各组 NCI-H157 细胞中 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达

Figure 5 Cyclin D1, MMP-2 and MMP-9 protein expressions in NCI-H157 cells in each group

注: A. control 组; B. si-NC 组; C. si-TUC338 组; D. MTX-211 组; E. pcDNA-NC 组; F. pcDNA-TUC338 组; G. pcDNA-TUC338 + MTX-211 组; 与 control 组比较, ① $P < 0.05$; 与 si-NC 组比较, ② $P < 0.05$; 与 pcDNA-NC 组比较, ③ $P < 0.05$; 与 pcDNA-TUC338 组比较, ④ $P < 0.05$ 。

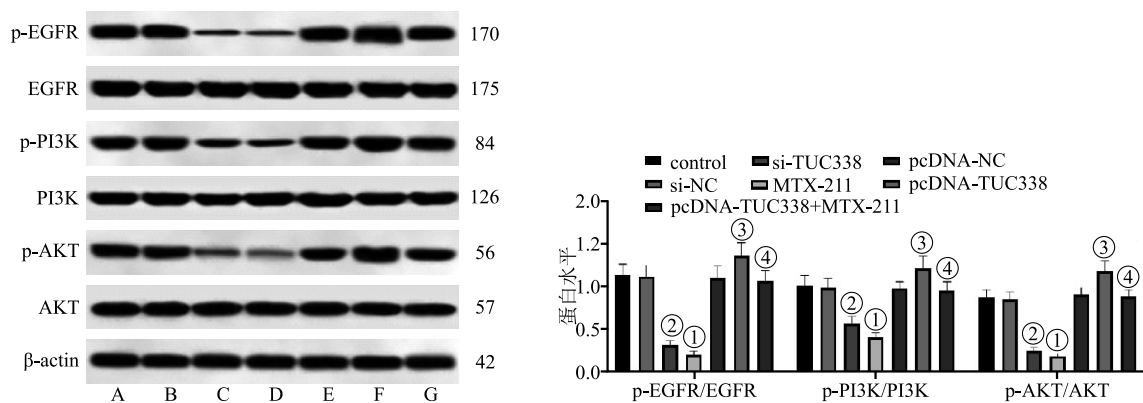


图 6 各组 NCI-H157 细胞中 EGFR/PI3K/AKT 通路相关蛋白表达

Figure 6 Expression of EGFR/PI3K/AKT pathway-related proteins in NCI-H157 cells in each group

注: A. control 组; B. si-NC 组; C. si-TUC338 组; D. MTX-211 组; E. pcDNA-NC 组; F. pcDNA-TUC338 组; G. pcDNA-TUC338 + MTX-211 组; 与 control 组比较, ① $P < 0.05$; 与 si-NC 组比较, ② $P < 0.05$; 与 pcDNA-NC 组比较, ③ $P < 0.05$; 与 pcDNA-TUC338 组比较, ④ $P < 0.05$ 。

3 讨论

LncRNA 在肺癌的发生发展和转移过程中发挥重要作用, 参与调控肺癌细胞增殖、迁移及侵袭、细胞周期、血管生成等过程^[12]。有研究显示, LncRNA TUC338 在肝癌、前列腺癌中上调表达并介导肿瘤的恶性进展^[13-14]。已有研究显示, LncRNA TUC338 在肺癌组织中高表达, 与肿瘤大小、淋巴结转移和患者总生存率有关, 抑制 LncRNA TUC338 表达可抑制肺癌细胞增殖与侵袭能力, 而过表达 LncRNA TUC338 则可增加肺癌细胞增殖与侵袭能力^[7]。为进一步研究 LncRNA TUC338 在肺癌中的具体作用机制, 本研究分别检测肺癌组织及癌旁组织和 NCI-H157、A549、NCI-H1299、HCC827 细胞中 LncRNA TUC338 表达情况, 结果显示 LncRNA TUC338 在人肺癌组织中上调表达, 且在 NCI-H157 细胞中表达水平最高, 选择 NCI-H157 细胞进行后续实验。Qian 等^[15]研究表明, 在食管癌细胞中下调 LncRNA TUC338 表达可抑制食管癌细胞的迁移和侵袭。本研究在 NCI-H157 细胞中抑制 LncRNA TUC338 表达后, NCI-H157 细胞增殖

活性、迁移与侵袭数、Cyclin D1、MMP-2、MMP-9 表达水平显著降低, 表明抑制 LncRNA TUC338 表达可显著抑制 NCI-H157 细胞增殖、迁移与侵袭。而在 NCI-H157 细胞中过表达 LncRNA TUC338 后, NCI-H157 细胞增殖活性、迁移与侵袭数、Cyclin D1、MMP-2、MMP-9 表达水平显著升高, 表明 LncRNA TUC338 在肺癌中发挥促癌基因的作用, 这与 Zhang 等^[7]研究结果一致, 然而其具体作用机制尚不清楚。

EGFR 在多数肿瘤中上调表达, EGFR 成为肿瘤治疗的重要分子靶标^[16-17]。EGFR 与相应配体特异性结合后, 引起受体酪氨酸激酶的磷酸化, 激活 PI3K/AKT 途径, PI3K/AKT 信号通路可参与调控细胞的分裂和增殖及血管的形成, 还与肿瘤的侵袭和转移有关^[18-19]。激活 EGFR/PI3K/AKT 通路可促进肿瘤的恶性特征^[20-22]。研究表明, LINC00520 可通过下调 EGFR, 使 PI3K/AKT 信号通路失活, 从而阻止皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移^[23]。本研究中, NCI-H157 细胞中抑制 LncRNA TUC338 表达后, 细胞 p-EGFR、p-PI3K、p-AKT 蛋白表达水平显著降低, 与加

入 EGFR/PI3K/AKT 通路抑制剂 MTX-211 结果类似,表明抑制 lncRNA TUC338 表达可显著抑制 EGFR/PI3K/AKT 通路激活。而在 NCI-H157 细胞中过表达 lncRNA TUC338 后 NCI-H157 细胞 p-EGFR、p-PI3K、p-AKT 蛋白表达水平显著升高,且加入 MTX-211 后可逆转这一现象,提示过表达 lncRNA TUC338 可激活 EGFR/PI3K/AKT 通路。Li 等^[24]研究表明,lncRNA TUC338 通过抑制 miR-28-5p 表达激活 EGFR/PI3K/AKT 通路促进弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞增殖,本研究与此结果类似,因此推测 lncRNA TUC338 通过激活 EGFR/PI3K/AKT 通路,促进 NCI-H157 细胞增殖、迁移与侵袭。

4 结论

综上所述,lncRNA TUC338 在肺癌组织中上调表达,lncRNA TUC338 可通过激活 EGFR/PI3K/AKT 信号通路,促进肺癌细胞增殖、迁移与侵袭。但本研究仅选择一种细胞系进行研究,后续仍需选择多种细胞系对此通路进行验证。

【参考文献】

- [1] 王森,王郁,吕微,等. miR-142-5p 通过影响上皮间质转化抑制胰腺癌 H1650 细胞的侵袭与迁移[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(2):142-148.
- [2] 贺竞,龙翔宇,王颖,等. PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性 NSCLC 的疗效及安全性[J]. 西部医学, 2022, 34(2):289-292.
- [3] LIU J, YAO L, ZHANG M, *et al.* Downregulation of LncRNA-XIST inhibited development of non-small cell lung cancer by activating miR-335/SOD2/ROS signal pathway mediated pyroptotic cell death[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(18): 7830-7846.
- [4] CHEN Y, LI Z, CHEN X, *et al.* Long non-coding RNAs: From disease code to drug role[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2):340-354.
- [5] 王秀丽,卡哈尔江·阿不都外力,顾国民,等. LncRNA SPINT1-AS1 通过靶向 miR-433-3p 调控非小细胞肺癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(9): 1744-1754.
- [6] 王志强,田鑫,张广伟,等. 长链非编码 RNA TUC338 在前列腺癌组织表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(9):1805-1808.
- [7] ZHANG Y X, YUAN J, GAO Z M, *et al.* LncRNA TUC338 promotes invasion of lung cancer by activating MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2):443-449.
- [8] LI Q, SHEN F, WANG C. TUC338 promotes cell migration and invasion by targeting TIMP1 in cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(6):4526-4532.
- [9] 韩瑛,胡玉林,曹慧秋,等. EGFR 通过 IL-6/STAT3 信号通路对肺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1281-1287.
- [10] SHE K, FANG S, DU W, *et al.* SCD1 is required for EGFR-targeting cancer therapy of lung cancer via re-activation of EGFR/PI3K/AKT signals[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19(1):103-114.
- [11] 邓淑文,夏红星. GTPBP4 基因沉默介导 EGFR/PI3K/AKT 信号通路对顺铂诱导的胃癌细胞凋亡的调控机制[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22):65-70.
- [12] HUANG J W, LUO X Y, LI Z H, *et al.* LncRNA NNT-AS1 regulates the progression of lung cancer through the NNT-AS1/miR-3666/E2F2 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(1):238-248.
- [13] WEN H J, WALSH M P, YAN I K, *et al.* Functional modulation of gene expression by ultraconserved long non-coding RNA TUC338 during growth of human hepatocellular carcinoma[J]. iScience, 2018, 2(1):210-220.
- [14] LI G, ZHANG Y, MAO J, *et al.* LncRNA TUC338 is overexpressed in prostate carcinoma and downregulates miR-466[J]. Gene, 2019, 707(1):224-230.
- [15] QIAN T, ZHANG H, YU S, *et al.* Knockdown of lncRNA TUC338 inhibits esophageal cancer cells migration and invasion[J]. J Thorac Dis, 2021, 13(5):3061-3069.
- [16] 徐海燕,陈恒琦,孔建新,等. 不同酪氨酸激酶抑制剂治疗表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌脑膜转移患者的预后分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(6):399-405.
- [17] 胥泽玺,张惠博,金瑶,等. 免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变非小细胞肺癌中的应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(9):560-564.
- [18] 葛顺娜,段峥峥. 外源性硫化氢通过 EGFR/PI3K/Akt 信号通路促进人卵巢癌细胞增殖、侵袭和顺铂耐药[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2018, 292(3):244-253.
- [19] MA H P, KONG W X, LI X Y, *et al.* miRNA-223 is an anti-cancer gene in human non-small cell lung cancer through the PI3K/AKT pathway by targeting EGFR[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3):1549-1559.
- [20] SUN Z, XUE H, WEI Y, *et al.* Mucin O-glycosylating enzyme GALNT2 facilitates the malignant character of glioma by activating the EGFR/PI3K/Akt/mTOR axis[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(10):1167-1184.
- [21] 周林水,吕昕,郑苏群. 基于 PI3K/Akt 通路探讨白花蛇舌草对 EGFR-TKIs 抵抗的 A549 细胞的增殖抑制作用[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(11):1931-1939.
- [22] 陈波,郭玉涛,王英莉. miR-1231 通过靶向 EGFR/PI3K/AKT 通路抑制脑膜瘤细胞增殖[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(9):413-417.
- [23] MEI X L, ZHONG S. Long noncoding RNA LINC00520 prevents the progression of cutaneous squamous cell carcinoma through the inactivation of the PI3K/Akt signaling pathway by downregulating EGFR[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(4): 454-465.
- [24] LI Y, JIA Z, ZHAO H, *et al.* TUC338 promotes diffuse large B cell lymphoma growth via regulating EGFR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Oncol, 2021, 2021(1):1-11.

(收稿日期:2022-09-14;修回日期:2023-06-10;编辑:张翰林)