

· 基础研究 ·

LINC01518对IL-17诱导非小细胞肺癌细胞增殖的影响

阮玉婷¹, 李 雅¹, 葛 文¹, 吴宁霞¹, 应 帅¹, 王伟民¹, 李 玉¹, 张 婧¹, 邱 文¹, 王迎伟^{1*}, 赵晨卉^{2*}¹南京医科大学免疫学系, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨长链非编码RNA01518(long intergenic non-protein coding RNA 01518, LINC01518)基因过表达或沉默对白细胞介素(interleukin, IL)-17诱导非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞增殖的影响。方法:Western blot检测NSCLC细胞系(PC9、H1299和H1975)IL-17受体A(IL-17 receptor A, IL-17RA)的表达后,用IL-17刺激H1299和PC9细胞不同时间,利用CCK-8实验测定细胞的增殖水平。LncRNA芯片筛查IL-17刺激H1299和PC9细胞3 h后LncRNA上调的结果,从中选取某些上调的LncRNA进行RT-PCR和Real-time PCR验证。此外,将构建的pcDNA3.1/LINC01518或shLINC01518质粒转染H1299细胞,用CCK-8、EdU和克隆形成实验检查细胞的增殖情况。结果:3种NSCLC细胞系均有IL-17RA的表达。实验发现,IL-17刺激H1299和PC9细胞后能提高其增殖水平,同时受刺激的细胞内LINC01518的上调最为显著,且过表达LINC01518可提高H1299细胞的增殖水平,而沉默LINC01518基因则能抑制IL-17诱导的细胞增殖。结论:LINC01518能促进IL-17诱导的H1299细胞增殖。

[关键词] NSCLC; IL-17; LINC01518; 细胞增殖**[中图分类号]** R734.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)03-304-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230302

Effects of LINC01518 on the proliferation of non-small cell lung cancer cells stimulated with IL-17

RUAN Yuting¹, LI Ya¹, GE Wen¹, WU Ningxia¹, YING Shuai¹, WANG Weimin¹, LI Yu¹, ZHANG Jing¹, QIU Wen¹, WANG Yingwei^{1*}, ZHAO Chenhui^{2*}¹Department of Immunology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the effect of overexpressing or silencing long intergenic non-protein coding RNA 01518 (LINC01518) on the cell proliferation induced by IL-17 in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The IL-17 receptor A (IL-17RA) expression in NSCLC cell lines (PC9, H1299 and H1975) was first examined using Western blot. Then H1299 and PC9 cells were exposed to IL-17 for different time, and the cell proliferation was detected by CCK-8 assay. Based on the results of up-regulated lncRNAs detected by lncRNA microarray in IL-17-stimulated H1299 and PC9 cells, several lncRNAs were selected and verified by RT-PCR and Real-time PCR. Additionally, the constructed plasmids of pcDNA3.1/LINC01518 or shLINC01518 were transfected into H1299 cells, and H1299 cell proliferation were examined by CCK-8, EdU and colony formation assays. **Results:** IL-17RA could express in 3 kinds of NSCLC cell lines. The cell proliferation and LINC01518 were obviously up-regulated in H1299 and PC9 cells treated by IL-17. Besides, LINC01518 overexpression could markedly promote the cell proliferation, while LINC01518 gene knockdown followed by IL-17 treatment did not enhance cell proliferation. **Conclusion:** LINC01518 can promote H1299 cell proliferation induced by IL-17 stimulation.

[Key words] NSCLC; IL-17; LINC01518; cell proliferation

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(03):304-310]

[基金项目] 国家自然科学基金(81902878, 81971468)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangyw1508@njmu.edu.cn; candy9023@163.com

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是发病率较高的恶性肿瘤^[1]。研究表明, NSCLC的致病因素除了遗传、环境和吸烟外,还与患者肺部的慢性炎症及促炎因子增多密切相关^[2-3]。白介素(interleukin, IL)-17是一种促炎细胞因子,在多种癌组织内显著表达,能促进癌细胞的异常增殖^[4-6]。本课题组过去已证实, NSCLC患者的癌组织中, IL-17及IL-17受体A(IL-17 receptor A, IL-17RA)均明显表达,且用IL-17刺激NSCLC细胞,上调的HMGA1(high mobility group protein A1)还能通过增强cyclin D1引起细胞的增殖反应^[6]。

当细胞受到刺激后,除了信号分子、转录因子明显激活或表达外,还能测到某些长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)的表达上调与下调^[7-18]。LncRNA是长度 ≥ 200 个核苷酸且多无编码蛋白功能的RNA,能对基因的表达进行调控^[7-18]。文献报道, LncRNA在NSCLC癌组织内表达可影响癌细胞的侵袭、转移及增殖等多个过程^[9-10]。

长链非编码RNA 01518(long intergenic non-protein coding RNA 01518, LINC01518)是一种基因间的LncRNA,能参与不同疾病的发生与发展。例如:在食管癌组织中, LINC01518的表达上调能竞争结合miR-1-3p,诱导细胞的过量增殖^[11-12]。此外,在青光眼患者肌腱囊成纤维细胞中, LINC01518也可海绵化miR-216b-5p来增强转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta 1$ 诱导的增殖反应^[13]。

本课题前期研究已发现,用IL-17刺激NSCLC细胞(H1299和PC9)3 h, LINC01518的表达水平已明显提高,然而IL-17是否通过LINC01518引起NSCLC细胞增殖,目前尚不知晓,故本研究进行了探讨。

1 材料和方法

1.1 材料

人正常支气管上皮细胞系BEAS-2B和NSCLC细胞系PC9、H1299和H1975(武汉中国典型培养物保藏中心)。胎牛血清(南京维森特公司), IL-17RA抗体(武汉ABclonal公司), Lipofectamine 2000(赛默飞公司,美国),人IL-17(R&D Systems公司,美国); CCK-8试剂盒(南京诺唯赞公司), EdU试剂盒(广州锐博公司); pcDNA3.1/LINC01518(合肥通用公司), shLINC01518(上海吉玛公司); ABI Simpli Amp PCR热循环仪和ABI Step One Plus定量PCR仪(赛默飞公司,美国),倒置显微镜IX73(奥林巴斯公司,日本)。

1.2 方法

1.2.1 细胞系的培养与传代

将PC9、H1299、H1975和BEAS-2B接种于含10%胎牛血清的DMEM完全培养液中,于37℃、5% CO₂培养48 h。当细胞融合度达90%时按1:5比例进行传代。

1.2.2 Western blot

将细胞裂解物离心3 min,取20 μ L蛋白行SDS-PAGE电泳。先45 V恒压浓缩再120 V电泳2 h, 0.3A恒流湿转120 min。PVDF膜用脱脂牛奶封闭2 h后加相应一抗4℃孵育过夜,漂洗后用HRP标记的二抗孵育1 h。最后行ECL化学发光试剂检测。

1.2.3 RT-PCR

用IL-17分别刺激PC9和H1299细胞, TRIzol提取细胞的总RNA,逆转录为cDNA(留作模板)。同时查阅相关文献^[7-18],并从前期芯片结果(即上调2倍以上的LncRNA 459个)中挑选出上调较高且已报告有促增殖效应的10个LncRNA进行RT-PCR检查验证。检测前Premier 5软件设计的引物由合肥通用生物技术有限公司合成,序列见表1。

RT-PCR反应总体系为25 μ L,含cDNA模板1 μ L, Taq Master Mix 12.5 μ L,上下游引物各1 μ L,灭菌双蒸水补足至总体积。用ABI Simpli Amp PCR热循环仪进行PCR反应,程序为:95℃ 15 min变性, 55℃ 30 s退火, 72℃ 30 s延伸;共35个循环。

1.2.4 Real-time PCR

同上设计合成LINC01518、LINC00265和PSMA3-AS1引物(序列见表1)。Real-time PCR反应体系为20 μ L,含cDNA模板1 μ L, SYBR Green Master Mix 10 μ L,上下游引物各0.4 μ L,双蒸水补足总体积。用ABI Step One Plus定量PCR仪进行扩增反应,程序为:预变性,95℃ 5 min;循环反应,95℃ 10 s, 60℃ 30 s,共40个循环;熔解曲线,95℃ 15 s、60℃ 60 s、95℃ 15 s。数据以 β -actin作为内参, 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算相对表达量, Graphpad Prism 5进行半定量分析。

1.2.5 质粒的构建与鉴定

过表达的pcDNA3.1/LINC01518和小干扰的shLINC01518质粒(含shLINC01518-1~3)分别由合肥通用生物和上海吉玛制药技术有限公司构建。shLINC01518-1: 5'-CCCGTACCTAGTTCTTAAA-3'; shLINC01518-2: 5'-ATGCCAACTTATCTGGCTA-AT-3'; shLINC01518-3: 5'-TGGCCTAGATCATTAACATAT-3'。测序鉴定证实,上述质粒均构建成功。

将pcDNA3.1/LINC01518用Lipofectamine2000

表1 PCR引物
Table 1 Primers for PCR

基因名称	上游序列(5'→3')	下游序列(5'→3')
LINC01518	CAGTGACGGAACAGTACCAG	TCACAAACATCCCGCTCT
LINC00265	AGCACCAGGGCGGAAGGAAG	CCAAGCGGGAAGGAGACTAGGAG
PSMA3-AS1	TGCACAACCACATGAGGAAGAAGG	TGAGTCCATGCCAGTTGCCTTTAG
LINC01347	TCAGGAAGGCTTTCTACTAATG	CACTTCGCAAGAACCACAA
DLGAP1-AS1	GAGCCCCCTCGTGTTTGATG	AAAAGGGCAGTGTCACAGGTG
OIP5-AS1	TGCGAAGATGGCGGAGTAAG	TAGTTCCTCTCCTCTGGCCG
SNHG17	GTTCTTGGGGCTTGATGAT	GATCTAAGGCTGAGACCCACG
NUTM2A-AS1	CAGGCAACGTGTTGGACCTTCC	CTGAGGCAGGCGGATCATTTCCG
LINC01194	ACCTCGGGATGACTATGGC	TTGCGGTGAAAGTGCTC
BBOX1-AS1	CCGCTGACAGGTCTAGGAGTACAC	GGAGTCTGACTGCTCTTCAAAGGG
GAPDH	CAAGGTCATCCATGACAACCTTG	GTCCACCACCCTGTGTCTGTAG

转染 H1299 细胞 48 h,在明确转染效率可达 70% 以上后进行实验分组:①pcDNA3.1 组;②pcDNA3.1/LINC01518 组。此外,采用同前方法将 shLINC01518 质粒转染细胞后 48 h(效率可达 80%)再用 IL-17 刺激 3 h。实验分组:①shCTR+IL-17 组;②shLINC01518-1+IL-17 组;③shLINC01518-2+IL-17 组;④shLINC01518-3+IL-17 组。提取前述不同处理细胞的总 RNA,行 Real-time PCR 检查。

1.2.6 CCK-8 实验

IL-17 刺激 H1299 和 PC9 细胞。实验分组:①DMEM 组:两种细胞仅用无血清 DMEM 培养;②IL-17 刺激组:取 50 ng/mL 的 IL-17(课题组以往研究确定该浓度为最佳刺激剂量)^[6],每孔加 150 μL,在刺激后不同时间加 CCK-8 溶液处理。

过表达 LINC01518。实验分组:①pcDNA3.1 组;②pcDNA3.1/LINC01518 组,将 pcDNA3.1 或 pcDNA3.1/LINC01518 转染 H1299 细胞 48 h。处理后加 CCK-8 溶液。

沉默 LINC01518 后再加 IL-17 刺激。实验分组:①shCTR 组,仅转染 shCTR 48 h;②shCTR+IL-17 组,将 shCTR 转染 H1299 细胞 48 h 再行 IL-17 刺激 48 h;③shLINC01518+IL-17 组,将 shLINC01518 转染 H1299 细胞 48 h 再行 IL-17 刺激 48 h。最后每孔加 10 μL CCK-8 溶液,37 ℃ 孵育 40 min,用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度值,以吸光度值表示细胞的增殖水平。

1.2.7 EdU 实验

过表达或沉默 LINC01518 的分组处理同 1.2.6。每孔细胞先加 100 μL 50 μmol/L EdU 溶液孵育 2 h,再用 4% 多聚甲醛孵育 30 min,接着加 2 mg/mL

甘氨酸 5 min,用 0.5% Triton X-100 PBS 脱色 10 min,加 Appllo 染色液避光孵育 30 min 后用 Hoechst 染色液避光孵育 30 min。在荧光镜下观察拍摄 5 个随机选择的视野。

1.2.8 克隆形成实验

过表达或沉默 LINC01518 分组同 1.2.6 所述。当细胞培养 8 d 出现肉眼可见的克隆时终止培养。先弃去培养液,再用 PBS 浸洗,接着加甲醇固定 20 min 后弃去,再加结晶紫染液染 20 min,洗去染色液,干燥后用肉眼直接计数细胞克隆的形成数量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,使用 GraphPad Prism 8 软件进行绘图。所有实验均独立重复 3 次,所得定量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述。Student's *t* 检验用于比较两组间差异;多组间差异比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验,明确对照组的比较采用 Dunnett-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 种 NSCLC 细胞系均有 IL-17RA 的明显表达

Western blot 检测 NSCLC 细胞表面的 IL-17RA,结果显示,这些细胞均有 IL-17RA 的表达,H1299 和 PC9 细胞表达较多(图 1A、B)。

2.2 IL-17 刺激 H1299 和 PC9 细胞不同时间可引起细胞的增殖

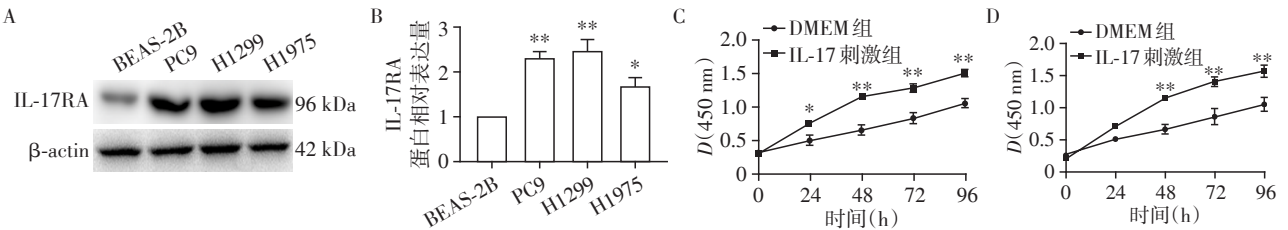
在证实了 H1299 和 PC9 细胞可表达 IL-17RA 后,为了确定 IL-17 刺激能诱导细胞增殖,用 IL-17 (50 ng/mL)刺激细胞,在刺激 0、24、48、72、96 h 时行 CCK-8 实验检测细胞增殖水平,发现 IL-17 刺激后

24 h,两种细胞的增殖水平均已升高,48 h以后均较显著(图1C、D)。

2.3 IL-17 刺激 H1299 和 PC9 细胞后能显著升高 LINC01518 的表达水平

为了验证 IL-17 刺激 H1299 和 PC9 细胞后上调的 LncRNA,从前期 LncRNA 芯片上调 2 倍以上的 459 个 LncRNA 中,选取了 10 个文献已报道有促增

殖效应的 LncRNA^[7-18],先行 RT-PCR 验证。结果显示,IL-17 刺激两细胞后不同时间,LINC01518、LINC00265 和 PSMA3-AS1 表达升高明显(图 2A~D)。Real-time PCR 进一步检查前述 3 个升高的 LncRNA 发现,IL-17 刺激 2 h 和 3 h 时,LINC01518、LINC00265 及 PSMA3-AS1 均显著上升,其中 LINC01518 升高得更为明显,且以 H1299 细胞较为显



A、B: Western blot 显示, BEAS-2B、PC9、H1299 和 H1975 细胞系均有 IL-17RA 的表达, H1299 和 PC9 细胞表达较多。A: 电泳条带; B: 蛋白表达的半定量分析(与 BEAS-2B 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)。C、D: IL-17 刺激 H1299(C) 和 PC9(D) 细胞不同时间, CCK-8 结果显示, IL-17 刺激后 24 h, 两种细胞的增殖均增强(与 DMEM 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 3$)。

图1 NSCLC 细胞系 IL-17RA 表达和 IL-17 刺激 H1299 和 PC9 细胞不同时间后细胞增殖水平的变化

Figure 1 The expression of IL-17RA in NSCLC cell lines and the changes of H1299 and PC9 cell proliferation stimulated with IL-17 for different times

著(图 2E、F),故此后选择 H1299 细胞继续开展实验。

2.4 LINC01518 过表达和小干扰质粒的鉴定、表达及干扰效率的验证

为了探讨 LINC01518 在 IL-17 诱导 H1299 细胞增殖中的作用,先构建了 LINC01518 过表达和小干扰质粒。测序鉴定成功后(图 3A、B),将 pcDNA3.1/LINC01518 质粒转染 H1299 细胞 48 h,行 Real-time PCR 检测,结果显示转染 pcDNA3.1/LINC01518 的细胞中,LINC01518 的表达显著增加(图 3C)。此外,转染 shLINC01518-1~3 小干扰质粒 48 h 再行 IL-17 刺激 3 h 发现,shLINC01518-1 能显著抑制 IL-17 上调的 LINC01518 的表达(图 3D),提示 shLINC01518-1 沉默效率最佳,故选取 shLINC01518-1 进行后续实验,并统一命名为 shLINC01518。

2.5 LINC01518 基因表达能促进 IL-17 诱导的 H1299 细胞增殖

为了进一步检查 LINC01518 对 H1299 细胞增殖的影响,在细胞转染 pcDNA3.1/LINC01518 质粒和 shLINC01518 质粒后进行了相应的实验。CCK-8 实验表明,pcDNA3.1/LINC01518 转染组,48 h 时细胞增殖水平明显升高,而沉默 LINC01518 基因后由 IL-17 诱导的细胞增殖未见增加(图 4A)。同时,EdU 实验显示,pcDNA3.1/LINC01518 转染 48 h 时,进入增殖期的细胞数明显增多,而沉默 shLINC01518 基

因后,由 IL-17 诱导进入增殖期的细胞数未见明显升高(图 4B、C)。此外,细胞克隆形成实验发现,过表达 LINC01518 基因 8 d 时,细胞克隆数明显增加,而沉默 LINC01518 基因后 8 d,由 IL-17 诱导的细胞克隆形成数则未见增多(图 4D、E)。上述结果表明,IL-17 刺激 H1299 细胞后可通过上调 LINC01518 的表达促进 H1299 细胞的增殖。

3 讨论

本课题组以往研究表明,NSCLC 癌组织中 IL-17 表达明显升高,且用 IL-17 刺激 NSCLC 细胞后能诱导其增殖,相应机制涉及 HMGA1 上调可致 cyclin D1 基因的转录与表达^[6]。不过,由于 NSCLC 细胞增殖的机制较为复杂,故深入研究癌细胞异常增殖的原因及其分子调控机制十分必要。

已知细胞因子刺激细胞发挥效应的前提是其细胞表面含有相应的受体^[6],故本研究一开始就检测了 NSCLC 细胞系 IL-17RA 的表达水平。在证实了 PC9、H1299 和 H1975 细胞系 IL-17RA 的表达均高于正常支气管上皮细胞 BEAS-2B 后,又选择了 IL-17RA 表达较高的 PC9 和 H1299 细胞,用定量 IL-17 刺激不同时间行 CCK-8 实验,确证两种细胞受 IL-17 刺激 24 h 时,增殖水平已明显升高,48 h 以后更加显著。

为了探讨 IL-17 刺激 NSCLC 细胞诱导其增殖

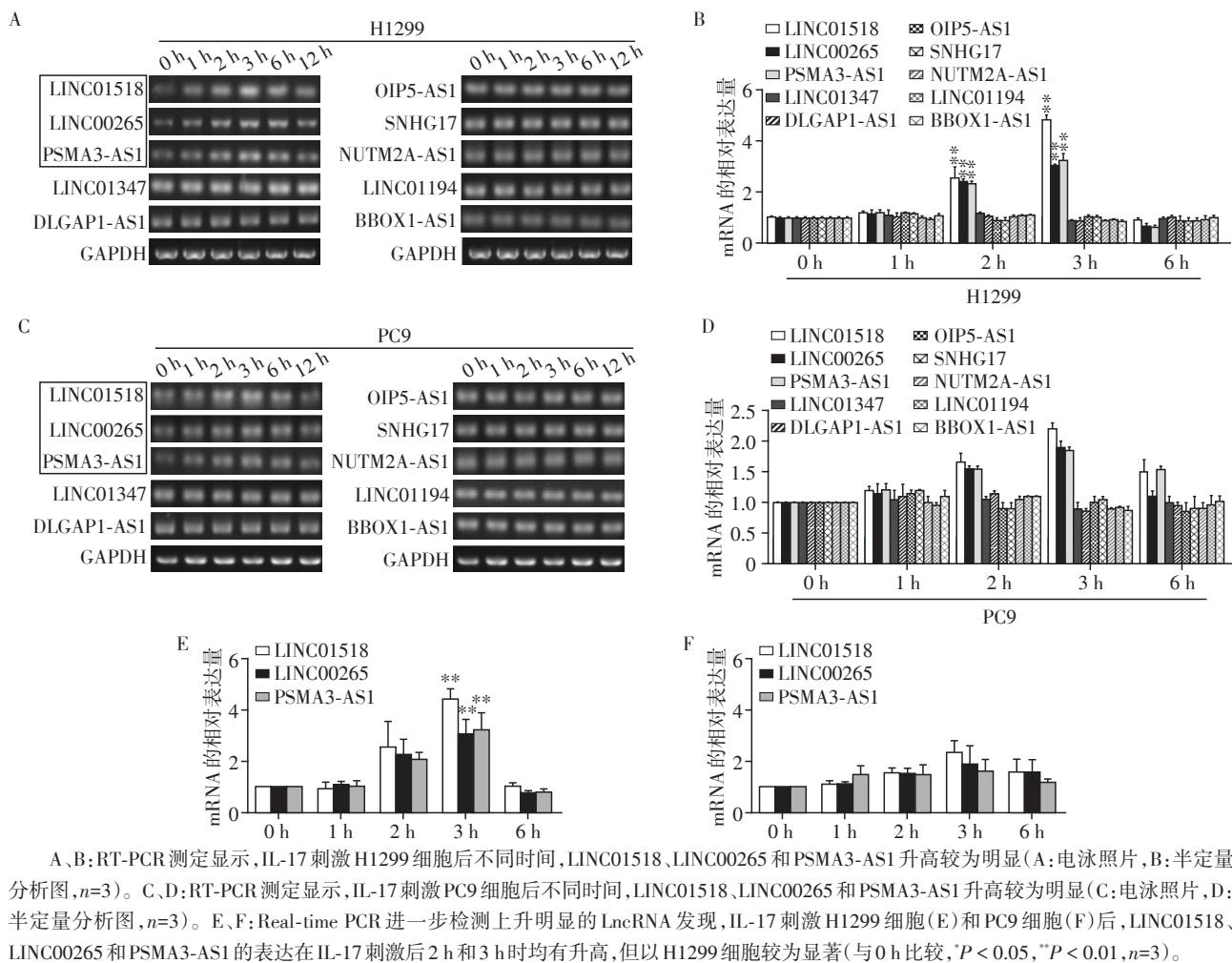


图2 IL-17刺激H1299和PC9细胞后不同时间LncRNA芯片上调明显的10个LncRNA的表达验证
Figure 2 The expression validation of 10 up-regulated lncRNAs from the microarray in IL-17-stimulated H1299 and PC9 cells at different times

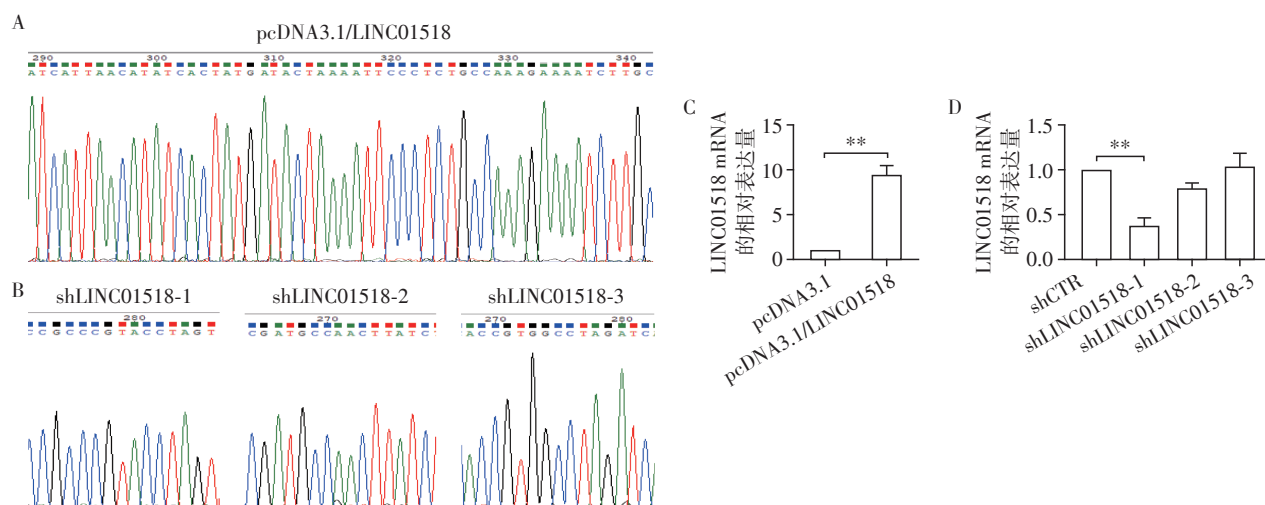
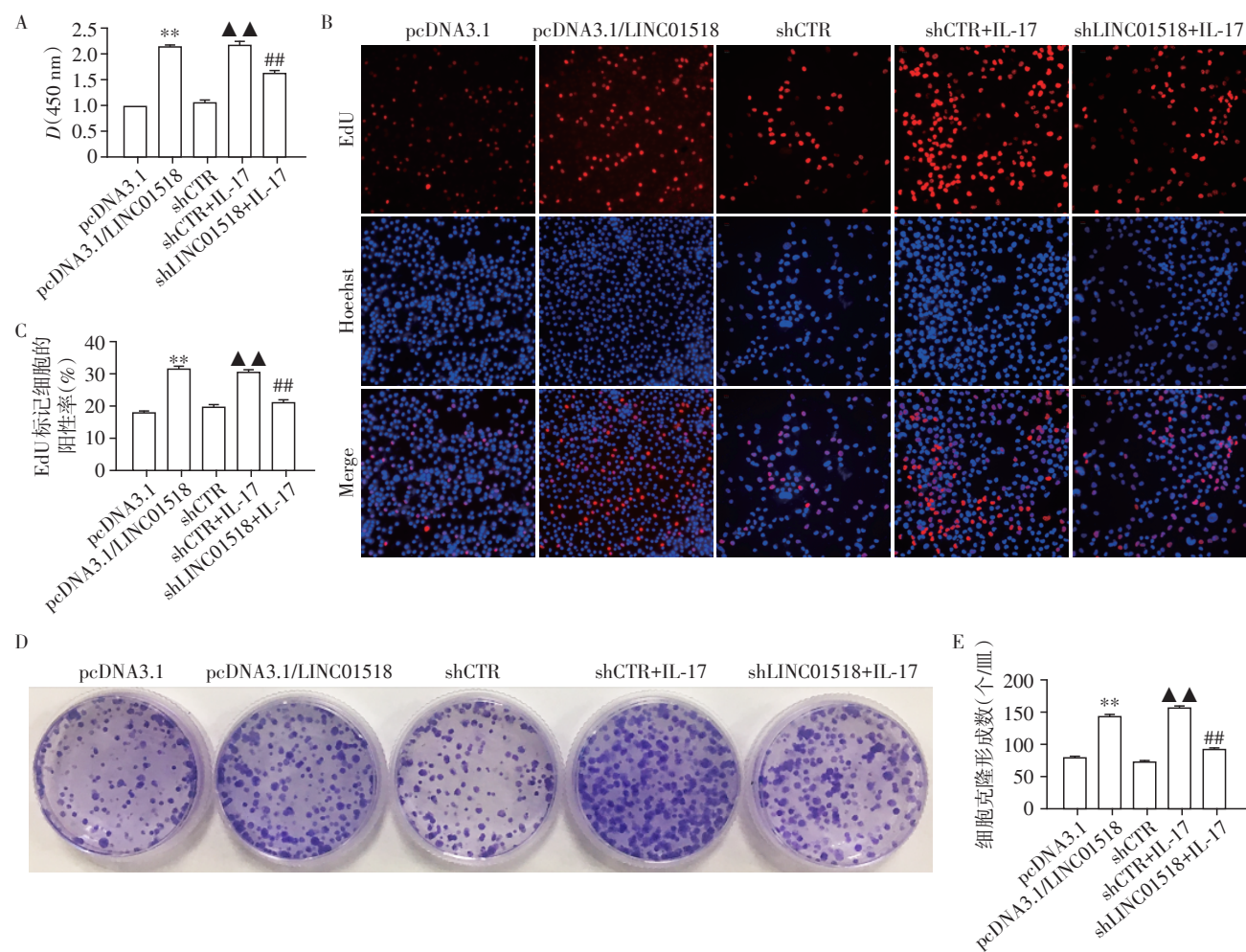


图3 LINC01518过表达质粒的表达验证和shLINC01518质粒沉默效率的检测
Figure 3 The determination of pcDNA3.1/LINC01518 expression and screening of most effective shRNA for silencing LINC01518



A: CCK-8实验显示,过表达LINC01518后48 h,细胞增殖水平明显升高,而沉默LINC01518后由IL-17诱导的细胞增殖未见显著升高。B、C:EdU测定发现,过表达LINC01518后48 h,进入增殖期的细胞数明显增多,而沉默LINC01518后由IL-17诱导进入增殖期的细胞数增加并不显著[B:镜下照片(×200);C:各组EdU阳性细胞百分比统计图]。D、E:克隆形成实验表明,过表达LINC01518后8 d,细胞克隆数显著增加,而沉默shLINC01518后8 d,由IL-17刺激诱导形成的细胞克隆数并未明显增多(D:实验代表照片;E:各组细胞克隆数定量分析图)。与pcDNA3.1比较,** $P < 0.01$;与shCTR比较,▲ $P < 0.01$;与shCTR+IL-17比较,## $P < 0.01$ 。

图4 过表达和沉默LINC01518基因对H1299细胞增殖的影响

Figure 4 The effects of overexpressing and silencing LINC01518 gene on the proliferation of H1299 cells

的可能机制,本课题组前期已用 LncRNA 芯片筛查了 IL-17 刺激 3 h 后 H1299 和 PC9 细胞差异表达的 LncRNA。结果发现,上调 ≥ 2 倍的 LncRNA 共有 459 个。查阅相关文献^[7-18],并结合芯片中上调较高(≥ 3 倍)的 LncRNA,从中选取了 10 条与细胞增殖有关的 LncRNA,先用 RT-PCR 测定 IL-17 刺激 3 h 时两种细胞 mRNA 的水平,在筛出了 LINC01518、LINC00265 和 PSMA3-AS1 升高显著后,又用 Real-time PCR 进一步确定前述 3 个表达水平升高的 LncRNA, LINC01518 的上调倍数既明显又相对稳定。

LINC01518 位于人染色体 10q11.21,其细胞定位和功能研究发现,细胞核中的 LncRNA 多与染色质修饰、转录调节等过程相关,而细胞质中的 LncRNA

则可作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 结合相应的 miRNA,进而在转录后能间接调控靶基因^[8-10, 12-13, 15-18]。研究发现, LINC01518 在食管癌细胞中的过量表达能通过 ceRNA 结合 miR-1-3p 促进细胞增殖^[11-12]。然而 LINC01518 是否参与 IL-17 诱导的 NSCLC 细胞增殖,目前尚无文献报道。

本研究构建了 LINC01518 过表达 (pcDNA3.1/LINC01518) 和 shLINC01518 小干扰质粒。在验证上述质粒构建成功后,分别将这些质粒转染 H1299 细胞 (转染 shLINC01518 质粒的细胞再行 IL-17 刺激)。结果显示,过表达 LINC01518 能显著提高细胞的增殖水平,而敲低 LINC01518 基因后由 IL-17 诱导的细胞增殖未见明显增加。这一结果提示,

LINC01518的表达可正向提升IL-17诱导H1299细胞增殖的能力。

LncRNA调控细胞生物学行为的机制之一是其能吸附miRNA影响靶基因的表达,故其在肿瘤等疾病的发生与发展中发挥了重要作用^[8-10,12-13,15-18]。由于LINC01518可竞争结合某些miRNA来影响细胞的某些病变^[12-13],故设想在NSCLC发病和进展过程中,LINC01518的表达上调或许也能通过结合相应的miRNA促进IL-17诱导的肿瘤细胞增殖反应。不过,这一推测还有待后续进一步对LINC01518的细胞定位和功能研究等加以验证。

[参考文献]

- [1] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454
- [2] RICE S J, LIU X, ZHANG J H, et al. Advanced NSCLC patients with high IL-6 levels have altered peripheral T cell population and signaling [J]. *Lung Cancer Amsterdam Neth*, 2019, 131: 58-61
- [3] KWIECIEN I, STELMASZCZYK-EMMEL A, POLUBIEC-KOWNACKA M, et al. Elevated regulatory T cells, surface and intracellular CTLA-4 expression and interleukin-17 in the lung cancer microenvironment in humans [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(2): 161-170
- [4] WANG B, ZHAO C H, SUN G, et al. IL-17 induces the proliferation and migration of glioma cells through the activation of PI3K/Akt1/NF- κ B-p65 [J]. *Cancer Lett*, 2019, 447: 93-104
- [5] XIANG T, LONG H, HE L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133⁺ cancer stem-like cells in ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(2): 165-176
- [6] ZHAO C, LI Y, ZHANG W, et al. IL17 induces NSCLC A549 cell proliferation via the upregulation of HMGA1, resulting in an increased cyclin D1 expression [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(5): 1579-1592
- [7] GE B H, ZHANG X, ZHOU W, et al. LINC00265 promotes metastasis and progression of hepatocellular carcinoma by interacting with E2F1 at the promoter of CDK2 [J]. *Cell J*, 2022, 24(6): 294-301
- [8] ZHENG G L, LIU Y L, YAN Z X, et al. Elevated LOXL2 expression by LINC01347/miR-328-5p axis contributes to 5-FU chemotherapy resistance of colorectal cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 1572-1585
- [9] CHENG G, LI Y, LIU Z, et al. LncRNA PSMA3-AS1 promotes the progression of non-small cell lung cancer through targeting miR-17-5p/PD-L1 [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(10): 1043-1050
- [10] XING Z, ZHANG Z, GAO Y, et al. The lncRNA LINC01194/miR-486-5p axis facilitates malignancy in non-small cell lung cancer via regulating CDK4 [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 3151-3163
- [11] WANG W W, WEI C G, LI P, et al. Integrative analysis of mRNA and lncRNA profiles identified pathogenetic lncRNAs in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gene*, 2018, 661: 169-175
- [12] ZHANG D H, ZHANG H F, WANG X L, et al. LINC01518 knockdown inhibits tumorigenicity by suppression of PIK3CA/Akt pathway in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4284-4292
- [13] KONG N, BAO Y, ZHAO H, et al. Long noncoding RNA LINC01518 modulates proliferation and migration in TGF- β 1-treated human tenon capsule fibroblast cells through the regulation of hsa-miR-216b-5p [J]. *Neuromolecular Med*, 2022, 24(2): 88-96
- [14] YOJIRO K, NATSUMI M, TAKAHIRO W, et al. OIP₅-AS1 promotes proliferation of non-small-cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma cells [J]. *Cancer Genom Proteom*, 2021, 18(4): 543-548
- [15] PENG X, WEI F, HU X. Long noncoding RNA DLGAP1-AS1 promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma via sequestering miR-486-5p [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1953-1962
- [16] CHEN W H, WANG L F, LI X Y, et al. LncRNA SNHG17 regulates cell proliferation and invasion by targeting miR-338-3p/SOX4 axis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 806
- [17] WANG J, YU Z Y, WANG J, et al. LncRNA NUTM2A-AS1 positively modulates TET1 and HIF-1A to enhance gastric cancer tumorigenesis and drug resistance by sponging miR-376a [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(24): 9499-9510
- [18] YANG Y, YU Q, LI B, et al. BBOX1-AS1 accelerates gastric cancer proliferation by sponging miR-3940-3p to up-regulate BIRC5 expression [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(4): 1054-1062

[收稿日期] 2022-07-29

(本文编辑:陈汐敏)