

• 论 著 •

lncRNA SNHG14 调控肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞损伤的机制研究

谭清亚, 牟方红, 卿 瑞

重庆市开州区人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆 405400

摘 要: **目的** 探讨长链非编码 RNA SNHG14 (lncRNA SNHG14) 靶向 miR-17-5p/叉头蛋白 K2 (FO XK2) 轴对肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞增殖、凋亡和炎症反应的影响。 **方法** 将肺泡上皮细胞 A549 分为对照组、感染组、sh-NC 组、sh-SNHG14 组、sh-SNHG14+inhibitor NC 组、sh-SNHG14+miR-17-5p inhibitor 组。采用荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法检测细胞 lncRNA SNHG14、miR-17-5p、FO XK2 mRNA 表达, CCK-8 试剂盒检测 A549 细胞增殖, 流式细胞术检测 A549 细胞的凋亡, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测细胞白介素 (IL)-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6 水平; 采用双荧光素酶报告基因实验检测 lncRNA SNHG14 与 miR-17-5p、miR-17-5p、FO XK2 的结合情况。 **结果** 与对照组相比, 感染组 lncRNA SNHG14、FO XK2 mRNA 表达水平、细胞凋亡率、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平均升高, miR-17-5p 表达水平、吸光度 (A) 值均降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); sh-SNHG14 组 lncRNA SNHG14、FO XK2 mRNA 表达水平、细胞凋亡率、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平较感染组、sh-NC 组均降低, miR-17-5p 表达水平、A 值较感染组、sh-NC 组均升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); sh-SNHG14+miR-17-5p inhibitor 组 FO XK2 mRNA 表达水平、细胞凋亡率、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平较 sh-SNHG14+inhibitor NC 组均升高, miR-17-5p 表达水平、A 值较 sh-SNHG14+inhibitor NC 组均降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。双荧光素酶报告基因实验验证结果显示, lncRNA SNHG14 与 miR-17-5p、miR-17-5p 与 FO XK2 均存在靶向关系。 **结论** 干扰 lncRNA SNHG14 表达可上调 miR-17-5p 的表达, 下调 FO XK2 的表达, 从而使肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞的凋亡及炎症反应受到抑制, 并促进其增殖。

关键词: 小核仁 RNA 宿主基因 14; 微小 RNA-17-5p/叉头蛋白 K2 轴; 肺炎链球菌; 肺泡上皮细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.019 **中图法分类号:** R563.1

文章编号: 1673-4130(2025)01-0091-05 **文献标志码:** A

Mechanism of lncRNA SNHG14 modulating alveolar epithelial cells damage
infected with Streptococcus pneumoniae

TAN Qingya, MOU Fanghong, QING Rui

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Kaizhou District
People's Hospital, Chongqing 405400, China

Abstract: Objective To investigate the impacts of long non-coding RNA SNHG14 (lncRNA SNHG14) on proliferation, apoptosis, and inflammatory response of alveolar epithelial cells infected with Streptococcus pneumoniae by targeting the miR-17-5p/forkhead box K2 (FO XK2) axis. **Methods** Alveolar epithelial cells A549 were divided into control group, infection group, sh-NC group, sh-SNHG14 group, sh-SNHG14+inhibitor NC group, and sh-SNHG14+miR-17-5p inhibitor group. The mRNA expressions of lncRNA SNHG14, miR-17-5p and FO XK2 were detected by RT-qPCR, the proliferation of A549 cells was detected by CCK-8 kit, and the apoptosis of A549 cells was detected by flow cytometry. The levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 were detected by ELISA. Dual luciferase reporter gene assay was used to detect the binding of lncRNA SNHG14 to miR-17-5p, miR-17-5p and FO XK2. **Results** Compared with control group, lncRNA SNHG14, FO XK2 mRNA expression, cell apoptosis rate, IL-6, TNF- α and IL-1 β levels were increased in infection group, while miR-17-5p level and absorbance (A) value were decreased, with statistical significance ($P<0.05$). LncRNA SNHG14 and FO XK2 mRNA expression, cell apoptosis rate, IL-6, TNF- α and IL-1 β levels in sh-SNHG14 group were lower than those in infection group and sh-NC group, while miR-17-5p expression level and A value were higher than those in infection group and sh-NC group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). FO XK2 mRNA expression, apoptosis rate, IL-6, TNF- α and IL-1 β levels of sh-SNHG14+miR-17-

5p inhibitor group were all increased compared with sh-SNHG14+miR-17-5p inhibitor group, and the miR-17-5p expression and A value were decreased compared with sh-SNHG14+inhibitor NC group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Dual luciferase reporter gene test results showed that lncRNA SNHG14 and miR-17-5p, as well as miR-17-5p and FOXK2 had a targeting relationship. **Conclusion** Interfering the expression of lncRNA SNHG14 can up-regulate the expression of miR-17-5p and down-regulate the expression of FOXK2, thus inhibiting the apoptosis and inflammatory response of alveolar epithelial cells infected with Streptococcus pneumoniae infected cells and promoting the cell proliferation.

Key words: small nucleolar RNA host gene 14; micro RNA-17-5p/forkhead box K2 axis; Streptococcus pneumoniae; alveolar epithelial cells

肺炎链球菌是在上呼吸道定植、在自然界存在的一种革兰阳性菌,是引发肺炎的一种主要病原菌^[1]。当肺泡上皮细胞被肺炎链球菌感染后,会引起细胞炎症反应及细胞凋亡,从而损伤肺泡上皮细胞^[2]。长链非编码 RNA(lncRNA)为长度大于 200 个核苷酸,在机体的生理生化过程中发挥重要作用^[3]。相关研究发现, lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 14(lncRNA SNHG14)在骨性关节炎中参与炎症^[4]。微小 RNA(miRNA)是一种大部分存在于真核细胞中的、非编码的、高度保守的、单链小 RNA^[5]。miRNA 可以通过调控 mRNA 基因的表达,从而参与疾病的发生发展过程^[6]。有研究显示,miR-17-5p 属于 miR-17 家族成员之一,位于人类染色体 13q31.3 上,参与多种生物学过程的发生发展过程,如 miR-17-5p 能够参与调节肺炎链球菌诱导的人肺腺癌肺泡基底上皮细胞的损伤^[7]。叉头框(FOX)是一种 DNA 结合域的转录因子超家族,且具有高度保守的特性,其中调控叉头蛋白 K2(FOXK2)属于 FOX 家族成员之一,位于人类染色体 17q25.3 上^[8]。有研究发现,FOXK2 在调控细胞代谢、细胞周期及细胞增殖等多种生物学过程中发挥重要作用^[9]。本研究旨在探讨 lncRNA SNHG14 通过调控 miR-17-5p/FOXK2 轴对受到肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞的增殖、凋亡和炎症反应的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞及主要试剂 肺泡上皮细胞 A549(上海

酶研,货号:SY4217)。RPMI 1640 培养基(含 10%胎牛血清,上海富雨,货号:FY-PLS1368);白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(深圳子科,货号:ZK-H2101);Trizol 试剂(上海圣尔,货号:SB-MR009);CCK-8 试剂盒(艾美捷,货号:BY-Q50356);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA 试剂盒(深圳子科,货号:ZK-R3838);荧光定量 PCR(RT-qPCR)试剂盒(上海博尔森,货号:BES20373MB);Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(北京索莱宝,货号:CA1020);Lipofectamine 2000 转染试剂(赛默飞,货号:11668019);白细胞介素-1 β (IL-1 β)ELISA 试剂盒(北京康佳宏原,货号:KJEIA0001D)。

1.1.2 主要仪器 CO₂ 细胞培养箱(Eppendorf,型号:CellXpert C170i);流式细胞仪(Cytek Biosciences,型号:NL-CLC 1L-3L);酶标仪(赛默飞世尔科技,型号:Multiskan™FC)。

1.2 方法

1.2.1 RT-qPCR 检测 lncRNA SNHG14、miR-17-5p 和 FOXK2 mRNA 表达 收集各组细胞,采用 Trizol 试剂盒提取总 RNA,并将其逆转为 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增反应。反应条件为:95 ℃ 10 min,95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,共 36 个循环。miR-17-5p 的内参选择 U6, lncRNA SNHG14 和 FOXK2 的内参选择 GAPDH,采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列

项目	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-17-5p	CAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG	CUACCUGCACUGUAAGCACUUUG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
lncRNA SNHG14	ATGGCTCCTCCACCTGGTAT	AAACCCCGGGTCATGAAAA
FOXK2	CGTTCACCTGCCCTGTCCAGC	CAGGCTGTGAGTTGTCCAGCC
GAPDH	AATGGGCAGCCGTTAGGAAA	GCGCCCAATACGACCAAATC

1.2.2 细胞转染 将于 RPMI 1640 培养基(含 10%胎牛血清)中培养的对数期的 A549 细胞进行不同的

处理并分组。对照组:在正常条件下的培养基中培养的 A549 细胞;感染组:在培养基中加入 1 × 10⁸

CFU/mL肺炎链球菌的条件下培养的 A549 细胞; sh-NC 组:在感染的基础上转染 sh-NC; sh-SNHG14 组:在感染的基础上转染 sh-SNHG14; sh-SNHG14 + inhibitor NC 组:在感染的基础上,共转染 sh-SNHG14 和 inhibitor NC; sh-SNHG14 + miR-17-5p inhibitor 组:在感染的基础上,共转染 sh-SNHG14 和 miR-17-5p inhibitor。各组细胞均继续培养 48 h 后进行后续实验研究。

1.2.3 CCK-8 试剂盒检测 A549 细胞增殖情况 将各组 A549 细胞置于 96 孔板中,培养 48 h 后取沉淀,加入 10 μ L CCK-8 溶液,置于细胞培养箱(温度 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂)中进行培养,孵育 2 h,用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度(A)值。

1.2.4 流式细胞术检测 A549 细胞凋亡情况 收集各组 A549 细胞,接种在 96 孔板中,并用胰蛋白酶对细胞进行消化,预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,离心弃上清并对细胞进行收集,之后分别加入 AnnexinV-FITC 和 PI,暗处孵育 15 min。各组细胞凋亡情况利用流式细胞仪进行检测。

1.2.5 ELISA 检测细胞中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平 收集各组 A549 细胞,3 000 r/min 离心 10 min,收集上清,置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。使用 ELISA 法检测 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平,实验操作按照试剂盒的说明书步骤进行。

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测 根据在线网站预测 lncRNA SNHG14 与 miR-17-5p、miR-17-5p、FOXK2 的结合位点,并构建双荧光素酶报告基因表达载体(SNHG14-WT、SNHG14-MUT 和 FOXK2-WT、FOXK2-MUT),将其分别与 miR-NC、miR-17-5p mimic 共转染至 A549 细胞,继续培养 48 h 后检测其荧光素酶活性。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8.0.1 处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *F* 检验,两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 A549 细胞 lncRNA SNHG14、miR-17-5p、FOXK2 mRNA 表达水平比较 与对照组相比,感染组 lncRNA SNHG14、FOXK2 mRNA 表达水平升高,miR-17-5p 水平降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05); sh-SNHG14 组 lncRNA SNHG14、FOXK2 mRNA 表达水平较感染组、sh-NC 组降低,miR-17-5p 表达水平较感染组、sh-NC 组升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05); sh-SNHG14 + miR-17-5p inhibitor 组 FOXK2 mRNA 表达水平较 sh-SNHG14 + inhibitor NC 组升高,miR-17-5p 表达水平较 sh-SNHG14 + inhibitor NC 组降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 各组 A549 细胞增殖能力比较 与对照组(1.23 $\pm$ 0.25)比较,感染组 A 值(0.32 $\pm$ 0.03)降低(*P* < 0.05);与感染组、sh-NC 组(0.33 $\pm$ 0.04)比较,sh-SNHG14 组 A 值(0.63 $\pm$ 0.07)均升高(*P* < 0.05); sh-SNHG14 + miR-17-5p inhibitor 组 A 值(0.34 $\pm$ 0.04)较 sh-SNHG14 + inhibitor NC 组(0.61 $\pm$ 0.06)降低(*P* < 0.05)。

2.3 各组 A549 细胞凋亡率比较 感染组细胞凋亡率[(48.63 $\pm$ 4.91)%]较对照组[(7.46 $\pm$ 0.87)%]升高(*P* < 0.05); sh-SNHG14 组细胞凋亡率[(23.62 $\pm$ 2.52)%]较感染组、sh-NC 组[(48.97 $\pm$ 5.02)%]均降低(*P* < 0.05); sh-SNHG14 + miR-17-5p inhibitor 组细胞凋亡率[(45.26 $\pm$ 4.67)%]较 sh-SNHG14 + inhibitor NC 组[(22.33 $\pm$ 2.31)%]升高(*P* < 0.05)。

表 2 各组 A549 细胞 lncRNA SNHG14、miR-17-5p、FOXK2 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	lncRNA SNHG14	miR-17-5p	FOXK2 mRNA
对照组	1.02 $\pm$ 0.15	1.03 $\pm$ 0.17	0.98 $\pm$ 0.11
感染组	1.76 $\pm$ 0.21 ^a	0.35 $\pm$ 0.05 ^a	1.96 $\pm$ 0.29 ^a
sh-NC 组	1.73 $\pm$ 0.20	0.36 $\pm$ 0.06	1.98 $\pm$ 0.30
sh-SNHG14 组	0.56 $\pm$ 0.09 ^{bc}	1.38 $\pm$ 0.15 ^{bc}	0.63 $\pm$ 0.10 ^{bc}
sh-SNHG14 + inhibitor NC 组	0.54 $\pm$ 0.06	1.36 $\pm$ 0.14	0.62 $\pm$ 0.09
sh-SNHG14 + miR-17-5p inhibitor 组	0.55 $\pm$ 0.07	0.56 $\pm$ 0.07 ^d	1.43 $\pm$ 0.17 ^d

注:与对照组相比,^a*P* < 0.05;与感染组相比,^b*P* < 0.05;与 sh-NC 组相比,^c*P* < 0.05;与 sh-SNHG14 + inhibitor NC 组相比,^d*P* < 0.05。

2.4 各组 A549 细胞 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 比较 感染组 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平较对照组均升高(*P* < 0.05); sh-SNHG14 组 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平较感染组、sh-NC 组均降低(*P* < 0.05); sh-SNHG14 + miR-17-5p inhibitor 组 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平较 sh-

SNHG14 + inhibitor NC 组升高(*P* < 0.05)。见表 3。
2.5 miR-17-5p 与 SNHG14/FOXK2 的靶向关系验证 在线网站预测结果显示,lncRNA SNHG14 和 miR-17-5p、miR-17-5p 和 FOXK2 之间存在着结合位点,见图 1、2 和表 4。

表 3 各组 A549 细胞 IL-6、TNF-α、IL-1β 的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)	IL-1β(pg/mL)
对照组	6.57±0.89	4.21±0.86	35.64±3.87
感染组	23.04±2.66 ^a	16.12±2.03 ^a	128.13±13.05 ^a
sh-NC 组	22.14±2.53	15.89±1.97	126.74±12.86
sh-SNHG14 组	16.39±1.72 ^{bc}	10.36±1.15 ^{bc}	92.43±9.65 ^{bc}
sh-SNHG14+inhibitor NC 组	16.37±1.69	10.16±1.13	91.03±9.25
sh-SNHG14+miR-17-5p inhibitor 组	22.61±2.63 ^d	15.96±1.99 ^d	126.53±12.78 ^d

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与感染组相比,^b $P<0.05$;与 sh-NC 组相比,^c $P<0.05$;与 sh-SNHG14+inhibitor NC 组相比,^d $P<0.05$ 。

表 4 荧光素酶活性比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	SNHG14-WT	SNHG14-MUT	FOXK2-WT	FOXK2-MUT
miR-NC 组	1.03±0.10	1.07±0.12	1.05±0.12	1.16±0.13
miR-17-5p mimic 组	0.49±0.05 ^a	1.02±0.09	0.42±0.06 ^a	1.04±0.11

注:与 miR-NC 组相比,^a $P<0.05$ 。



图 1 miR-17-5p 与 FOXK2 的靶向结合位点

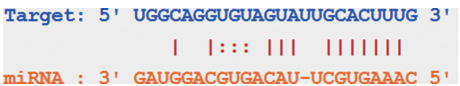


图 2 miR-17-5p 与 lncRNA SNHG14 的靶向结合位点

3 讨 论

肺炎链球菌为一种常见的肺炎致病菌,常常会引起一种呼吸系统疾病肺炎的发生,占医院获得性肺炎的3%~10%^[10]。肺泡上皮细胞具有两种不同的类型,且二者相互作用一起参与肺损伤的修复过程,共同构成一种保护屏障^[11]。因此,减轻或者抑制受到肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞凋亡和炎症反应特别重要。

lncRNA SNHG14 在癌症中存在异常表达,如在宫颈癌组织中存在 lncRNA SNHG14 的表达异常升高^[12]。相关研究表明,通过对 lncRNA SNHG14 表达的抑制,在一定程度上会抑制肿瘤的迁移及侵袭等恶性生物学行为^[13]。李明等^[14]研究发现,在骨性关节炎患者中,lncRNA SNHG14 会对细胞损伤以及炎症疼痛进行调节。在脂多糖诱导的人肺泡上皮细胞 A549 中,lncRNA SNHG14 表达增高,沉默 lncRNA SNHG14 可以抑制脂多糖诱导的细胞凋亡和炎症^[15-16]。本研究结果显示,感染组中 lncRNA SNHG14、FOXK2 mRNA 表达水平升高,miR-17-5p 表达水平降低,下调 lncRNA SNHG14 可以增加 A549 细胞活性、降低细胞凋亡率及相关炎症因子水平,与上述研究一致,提示干扰 lncRNA SNHG14 的表达可以减少肺炎链球菌感染的肺泡上皮的损伤,表明干扰 lncRNA SNHG14 对不同诱因导致的肺泡上皮细胞损伤均有改善作用。

有报道发现,miR-17-5p 在癌症中会存在异常表达,且具有促进血管生成的作用^[17-18]。已有相关研究在巨噬细胞抗结核分枝杆菌中发现,miR-17-5p 在这种菌株引起的炎症反应中有所参与,且 miR-17-5p 表达水平的降低会在一定程度上抑制炎症反应^[19]。本研究结果显示,在感染的 A549 细胞中 miR-17-5p 表达水平降低,miR-17-5p 可能与肺炎链球菌感染的肺泡上皮的损伤有关。干扰 lncRNA SNHG14 表达后,miR-17-5p 表达显著升高,A549 细胞的感染损伤得到减轻。荧光素酶活性实验结果表明,lncRNA SNHG14 与 miR-17-5p 存在有一定的靶向关系,并通过进一步实验发现,在下调 lncRNA SNHG14 表达的同时下调 miR-17-5p 表达,可逆转 lncRNA SNHG14 对肺炎链球菌感染 A549 细胞的作用。这说明 lncRNA SNHG14 对经过肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞的增殖、凋亡等生物学行为具有调节作用,且通过海绵化 miR-17-5p 进行。

miRNA 主要通过碱基互补的方式与 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)结合来发挥作用^[20]。本研究中,生物信息学预测及实验结果证实 miR-17-5p 与 FOXK2 存在一定的靶向关系。FOXK2 作为 FOX 家族成员之一,具有多种功能,如其可参与细胞损伤的修复过程^[21]。相关研究还发现,FOXK2 在一些肿瘤中会存在异常表达,如脑胶质瘤等^[22]。在狼疮性肾炎小鼠肾小球系膜细胞中,大黄素通过 miR-96-5p 提高 FOXK2 表达,进而抑制其炎症损伤和细胞凋亡^[23]。本研究结果表明,在感染组中 FOXK2 mRNA 表达升高,与上述研究不同,推测其原因是疾病类型不同导致的。本研究结果发现,下调 lncRNA SNHG14 表达后,miR-17-5p 表达升高,FOXK2 表达降低。此外,在 miR-17-5p 抑制剂的回补实验中发现,FOXK2 表达再次升高。提示下调 lncRNA SNHG14 表达会对

miR-17-5p/FOXK2 轴产生调控,并进一步对肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞的增殖、凋亡等生物学行为及炎症反应产生影响。

综上所述,干扰 lncRNA SNHG14 通过靶向上调 miR-17-5p 的表达,进一步使 FOXK2 的表达下调,从而降低受到肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞的凋亡率及减轻炎症反应,促进感染细胞的增殖。但是本研究仅进行了体外研究,具体机制仍需进一步体内研究进行验证。

参考文献

[1] 戴彩同,张少锋,黄玉洁. miR-23b-3p 靶向 PALM3 对肺炎链球菌诱导的肺泡上皮细胞凋亡及炎症因子表达的影响[J]. 中国实验诊断学,2020,24(6):996-1002.

[2] LI H Y,LIN L,CHONG L,et al. Time-resolved mRNA and miRNA expression profiling reveals crucial coregulation of molecular pathways involved in epithelial-pneumococcal interactions[J]. Immunol Cell Biol,2020,98(9):726-742.

[3] TAN Y T,LIN J F,LI T,et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(2):109-120.

[4] WANG B,LI J,TIAN F. Downregulation of lncRNA SNHG14 attenuates osteoarthritis by inhibiting FSTL-1 mediated NLRP3 and TLR4/NF-κB pathway through miR-124-3p[J]. Life Sci,2021,270(1):119143.

[5] 麦尔哈巴·阿不都热依木,潘燕. 非编码 RNA 作为 ceRNA 在人癌症中的功能及机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2020,36(8):895-902.

[6] 马楚晗,于亚男,刘敬文,等. miRNA 对肝纤维化 TGF-β/smad 信号通路的影响[J]. 中国临床解剖学杂志,2021,39(3):369-372.

[7] 李维维,葛斌,邓涛,等. miR-17-5p 靶向乙醛脱氢酶 2 减少肺炎链球菌诱导的人肺腺癌肺泡基底上皮细胞系 A549 损伤[J]. 基础医学与临床,2020,40(10):1362-1368.

[8] KATOH M. Identification and characterization of human FOXK1 gene in silico[J]. Int J Mol Med,2004,14(1):127-132.

[9] LIU Y,DING W,GE H,et al. FOXK transcription factors:regulation and critical role in cancer[J]. Cancer Lett,2019,458(1):1-12.

[10] OLOTU C,LEHMENSIEK F,KOCH B,et al. Streptococcus pneumoniae inhibits purinergic signaling and promotes purinergic receptor P2Y2 internalization in alveolar epithelial cells[J]. J Biol Chem,2019,294(34):12795-12806.

[11] FUKUI E,FUNAKI S,KIMURA K,et al. Adipose tis-

sue-derived stem cells have the ability to differentiate into alveolar epithelial cells and ameliorate lung injury caused by elastase-induced emphysema in mice[J]. Stem Cells Int,2019,2019:5179172.

[12] ZHANG Y Y,LI M,XU Y D,et al. lncRNA SNHG14 promotes the development of cervical cancer and predicts poor prognosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(9):3664-3671.

[13] GUO M,LIN B,LI G,et al. LncRNA TDRG1 promotes the proliferation,migration,and invasion of cervical cancer cells by sponging miR-214-5p to target SOX4[J]. J Recept Signal Transduct Res,2020,40(3):281-293.

[14] 李明,贾丙申,李君,等. SMSC-EXO 来源 lncRNA-SNHG14 对 OA 大鼠软骨细胞损伤及炎性痛的调节作用和机制研究[J]. 东南大学学报(医学版),2023,42(1):22-31.

[15] ZHU Y,WANG Y,XING S,et al. Blocking SNHG14 antagonizes lipopolysaccharides-induced acute lung injury via SNHG14/miR-124-3p axis[J]. J Surg Res,2021,263:140-150.

[16] HONG J,MO S,GONG F,et al. lncRNA-SNHG14 plays a role in acute lung injury induced by lipopolysaccharide through regulating autophagy via miR-223-3p/Foxo3a[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:7890288.

[17] ZHENG X,LV X,ZHU L,et al. The Circadian gene NPAS2 act as a putative tumor stimulative factor for uterine corpus endometrial carcinoma[J]. Cancer Manag Res,2021,13(1):9329-9343.

[18] 袁明,汪雯雯,王世宣,等. 卵巢子宫内膜异位症患者血浆中 miRNA 的表达及临床意义[J]. 现代妇产科进展,2021,30(3):193-196.

[19] 张帆,何萌,李元,等. miR-17-5p 靶向信号调节基因 SIRPα 调控巨噬细胞抗结核分枝杆菌的炎症反应[J]. 生物技术,2020,30(1):30-37.

[20] YIN H,WANG H,LI Z,et al. RNA micelles for the systemic delivery of anti-miRNA for cancer targeting and inhibition without ligand[J]. ACS Nano,2018,13(1):706-717.

[21] ALMAWI A W,MATTHEWS L A,GUARNÉ A. FHA domains:phosphopeptide binding and beyond[J]. Prog Biophys Mol Biol,2017,127(1):105-110.

[22] WANG B,ZHANG X B,WANG W,et al. Forkhead box K2 inhibits the proliferation,migration,and invasion of human glioma cells and predicts a favorable prognosis[J]. OncoTargets Ther,2018,11(1):1067-1075.

[23] 施珊红,林威远,张杰群,等. 大黄素通过 miR-96-5p 靶向叉头蛋白 K2 减轻狼疮性肾炎肾小球系膜细胞的损伤[J]. 中国临床药理学与治疗学,2023,28(12):1331-1338.