

• 论 著 •

非小细胞肺癌患者血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 表达与病理特征的关系*

曾义迦¹, 赵 燕², 易 婕²

1. 四川大学华西医院健康管理中心, 四川成都 610041; 2. 四川省人民医院肿瘤科, 四川成都 610000

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清外泌体长链非编码核糖核酸母系表达基因 8(lncRNA MEG8)、微小核糖核酸-363-3p(miR-363-3p)表达与病理特征的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月四川大学华西医院收治的 93 例 NSCLC 患者为 NSCLC 组,另选取同期 43 例健康志愿者为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平。通过 StarBase 数据库预测 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 的关系。采用 Pearson 相关法分析 NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 水平的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平对 NSCLC 的诊断价值。结果 与对照组比较,NSCLC 组血清外泌体 lncRNA MEG8 水平升高($P < 0.05$),miR-363-3p 水平降低($P < 0.05$)。经 StarBase 数据库预测,lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 存在互补序列。Pearson 相关性分析显示,NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 水平呈负相关($r = -0.730$, $P < 0.001$)。不同分化程度(低分化与中/高分化)、TNM 分期(I ~ II 期与 III ~ IV 期)、淋巴结转移(有与无)NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平比较有差异($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平联合诊断 NSCLC 的曲线下面积为 0.965,大于血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平单独诊断的 0.908、0.904($P < 0.05$)。结论 NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 水平升高,miR-363-3p 水平降低,与分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关,血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平联合诊断 NSCLC 的价值较高。

关键词:非小细胞肺癌; 外泌体; 长链非编码核糖核酸母系表达基因 8; 微小核糖核酸-363-3p

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.003

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2024)08-0908-06

文献标志码:A

Relationship between serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p expression and pathological features in patients with non-small cell lung cancer*

ZENG Yijia¹, ZHAO Yan², YI Jie²

1. Health Management Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Oncology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum exosomes long non-coding RNA maternally expressed gene 8 (lncRNA MEG8) and microRNA-363-3p (miR-363-3p) expression and pathological features in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From January 2021 to May 2023, 93 NSCLC patients admitted to West China Hospital, Sichuan University were selected as the NSCLC group, and another 43 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. Serum exosomes lncRNA MEG8, miR-363-3p levels were detected using real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p levels in NSCLC patients, and the diagnostic value of serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p levels in NSCLC was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, serum exosomes lncRNA MEG8 levels were increased ($P < 0.05$) while miR-363-3p levels were decreased in the NSCLC group ($P < 0.05$). As predicted by the StarBase database, the lncRNA MEG8 had a complementary sequence to miR-363-3p. Pearson correlation analysis showed that serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p levels were negatively correlated ($r = -0.730$, $P < 0.001$). Different differentiation degrees (low differentiation and medium/high differentiation), TNM staging (I ~ II stage and III ~ IV stage), lymph node metastasis (yes and no) NSCLC patients serum exosomes lncRNA MEG8, miR-363-3p levels were compared with differences ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined diagnosis of serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p levels for NSCLC had a higher value (AUC = 0.965) than the single diagnosis of serum exosomes lncRNA MEG8 (AUC = 0.908) and miR-363-3p (AUC = 0.904) ($P < 0.05$).

* 基金项目:四川省医学科研课题(S20017)。

作者简介:曾义迦,女,主治医师,主要从事肿瘤筛查方面的研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240227.1507.002.html>(2024-02-27)

cRNA MEG8 was negatively correlated with miR-363-3p levels in NSCLC patients ($r=-0.730, P<0.001$). Serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p levels were different in NSCLC patients with different degrees of differentiation (low differentiation *vs.* medium/high differentiation), TNM stages (stage I – II *vs.* stage III – IV), and lymph node metastasis (with *vs.* without) ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum exosomes MEG8 and miR-363-3p combined diagnosis of NSCLC was 0.965, which was larger than the 0.908 and 0.904 of serum exosomes MEG8 and miR-363-3p separate diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** Serum exosomes lncRNA MEG8 levels were increased while miR-363-3p levels were decreased in NSCLC patients, which were associated with the degree of differentiation, TNM stage and lymph node metastasis. The combination of serum exosomes lncRNA MEG8 and miR-363-3p levels was of high value in the diagnosis of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; exosomes; long non-coding RNA maternally expressed gene 8; microRNA-363-3p

肺癌是中国乃至全球最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率也居各种恶性肿瘤首位^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,超过所有类型肺癌的85%^[2]。NSCLC生存率与分期密切相关,I期患者术后5年生存率可达77%~92%,但临床中75%的患者在初诊时处于晚期,即使是可接受手术切除的ⅢA~ⅣA期,5年生存率也仅有10%~36%^[3]。因此早期诊断尤为重要。有研究表明,非编码RNA在NSCLC发生发展中扮演重要角色,影响着NSCLC发生、增殖、迁移、侵袭、分化和凋亡等过程^[4]。外泌体是一种直径30~150 nm的囊泡,能携带多种非编码RNA参与NSCLC过程,循环外泌体中非编码RNA异常表达已被证明是NSCLC诊断的重要标志物^[5]。长链非编码核糖核酸母系表达基因8(lncRNA MEG8)和微小核糖核酸(miRNA)-363-3p是新近发现的非编码RNA,有研究发现lncRNA MEG8、miR-363-3p在NSCLC组织中异常表达,并影响其恶性进程^[6-7]。然而,血清外泌体lncRNA MEG8、miR-363-3p在NSCLC中是否异常表达及其潜在的临床意义尚不清楚,本研究旨在探讨血清外泌体lncRNA MEG8、miR-363-3p在NSCLC中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年5月四川大学华西医院收治的93例NSCLC患者作为NSCLC组,其中女39例、男54例;年龄25~72岁,平均(60.28±7.43)岁。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)初次确诊;(3)经病理检查确诊为NSCLC^[8];排除标准:(1)伴有感染、免疫性疾病;(2)复发性肺癌;(3)入院前已接受任何抗肿瘤治疗;(4)合并其他部位的

恶性肿瘤;(5)临床资料不全。另选取同期43例健康志愿者作为对照组,女18例、男25例;年龄18~73岁,平均(60.12±7.24)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。所有研究对象或家属签署书面知情同意文件。

1.2 方法 采集所有研究对象体检或入院时空腹静脉血3 mL,1 500×g离心5 min,留取400 μL血清标本,加入外泌体提取试剂(北京博迈斯科技发展有限公司,货号:EXOQ5A-1)100 μL混匀,再次1 500×g离心5 min,得到的沉淀即为外泌体。使用日立高新技术公司生产的透射电子显微镜(型号:HT7800)观察分离所得血清外泌体(直径30~150 nm类圆形双层膜囊泡)。取200 μL血清外泌体,使用Trizol试剂盒(赛默飞世尔科技,货号:15596026)提取总RNA,分光光度计测定纯度合格后(A_{260}/A_{280} 比值1.8~2.0),使用Takara逆转录试剂盒(北京智杰方远科技有限公司)将其逆转录为互补DNA。使用ABI 7500实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)系统和相应试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号:P505)进行扩增。反应体系共25 μL:模板DNA 5 μL,qPCR SYBR Green Master Mix 10 μL,正、反向引物各0.4 μL,加无核酸酶水至总体积为25 μL。扩增程序:95 ℃ 5 min,95 ℃ 10 s,60 ℃ 20 s,72 ℃ 20 s,共循环40次。lncRNA MEG8表达检测以GAPDH为内参,miR-363-3p表达检测以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清外泌体lncRNA MEG8、miR-363-3p的相对表达量。引物序列见表1。

表 1 引物序列

名称	正向引物	反向引物
lncRNA MEG8	5'-CTTGCTTCCTGGCACGAG-3'	5'-CAGGAAACAGCTATGAC-3'
GAPDH	5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGGC-3'	5'-TCCACCACCCAGTTGCTGTA-3'
miR-363-3p	5'-TAGCAGCACATAATGGTTTGTG-3'	5'-CACAAACCATTATGTGTCTGCTA-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAA-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件处理本研究中相关统计数据。血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 等计量资料均呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平诊断 NSCLC 的价值,DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平比较 NSCLC 组血清外泌体 lncRNA MEG8 水平高于对照组,miR-363-3p 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA MEG8	miR-363-3p
NSCLC 组	93	1.50±0.25	0.69±0.12
对照组	43	1.13±0.14	0.99±0.17
<i>t</i>		10.979	−10.223
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 水平的相关性 经 StarBase 数据库预测,lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 存在互补序列。Pearson 相关性分析显示,NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 水平呈负相关($r = -0.730, P < 0.001$)。见图 1。

2.3 血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平与 NSCLC 病理特征的关系 不同分化程度(低分化/中高分化)、TNM 分期(I~II 期/III~IV 期)、淋巴结转移(有/无) NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平比较有差异($P < 0.05$),不同性别(男/女)、年龄(≥ 60 岁/ < 60 岁)、病理类型(腺癌/其他)吸烟(有/无)、肿瘤最大径(≥ 3 cm/ < 3 cm) NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平对 NSCLC 的诊断价值 绘制血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平诊断 NSCLC 的 ROC 曲线,并计算 AUC。结果显示,血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平联合诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.965,大于血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平单独诊断的 0.908、0.904($Z = 2.667、2.572, P = 0.008、0.010$)。见表 4 和图 2。

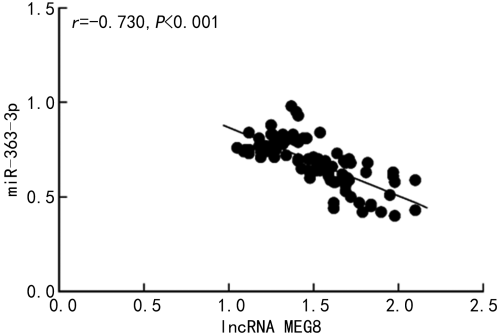


图 1 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 水平的相关性分析

表 3 血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平与 NSCLC 病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	lncRNA MEG8	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-363-3p	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.138	0.890		−0.173	0.863
男	54	1.51±0.26			0.68±0.12		
女	39	1.50±0.24			0.69±0.13		
年龄			0.391	0.697		−0.347	0.729
≥60 岁	59	1.51±0.23			0.68±0.13		
<60 岁	34	1.49±0.28			0.69±0.11		
病理类型			0.746	0.457		−0.841	0.403
腺癌	74	1.51±0.25			0.68±0.12		
其他	19	1.47±0.27			0.71±0.13		
吸烟			1.254	0.213		−1.203	0.232
有	53	1.53±0.23			0.67±0.14		
无	40	1.47±0.27			0.70±0.10		
肿瘤最大径			1.525	0.131		−1.663	0.100
≥3 cm	42	1.55±0.23			0.66±0.12		
<3 cm	51	1.47±0.26			0.70±0.12		

续表 3 血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平与 NSCLC 病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	lncRNA MEG8	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-363-3p	<i>t</i>	<i>P</i>
分化程度			2.420	0.017		-2.479	0.015
低分化	43	1.57±0.23			0.65±0.13		
中高分化	50	1.45±0.26			0.71±0.11		
TNM 分期			-2.650	0.009		2.647	0.010
Ⅰ~Ⅱ期	56	1.45±0.24			0.71±0.10		
Ⅲ~Ⅳ期	37	1.59±0.24			0.64±0.14		
淋巴结转移			3.085	0.003		-3.160	0.002
有	42	1.59±0.22			0.64±0.13		
无	51	1.43±0.25			0.72±0.11		

表 4 血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平对 NSCLC 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	最佳 cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
lncRNA MEG8	0.908	0.847~0.951	1.22	87.10	79.07	0.662
miR-363-3p	0.904	0.842~0.948	0.84	95.70	76.74	0.724
二项联合	0.965	0.918~0.989	—	94.62	86.05	0.807

注：—表示此项无数据。

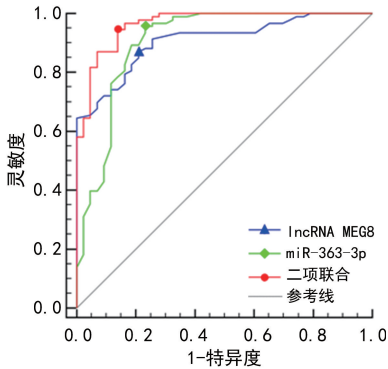


图 2 血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平诊断 NSCLC 的 ROC 曲线

3 讨 论

NSCLC 是除小细胞肺癌外所有肺癌的集合体，其发病可能与吸烟、二手烟或环境油烟吸入史、慢性肺部疾病史、一二级亲属肺癌家族史、个人肿瘤史、职业致癌物质暴露史等有关，面对人口老龄化加剧、空气污染、吸烟人数增加等严峻形势，近年来我国 NSCLC 发病率和死亡率呈持续增加趋势^[2-3]。早期诊断和干预是改善 NSCLC 患者预后，延长其生存期的重要措施。目前临床常用的肺癌肿瘤标志物如鳞状上皮细胞癌抗原、胃泌素释放肽前体、细胞角蛋白片段 19、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原等对 NSCLC 诊断的灵敏度和特异度均不高^[9]。低剂量螺旋计算机断层扫描虽然有助于 NSCLC 早期诊断，但操作复杂、价格昂贵，且无法区分结节良恶性，易给患者造成恐惧心理和负担^[10]。因此迫切需要寻找新的有价值非入侵标志物，以提升 NSCLC 诊断水平。

外泌体是广泛存在各种体液中的一类含有代谢产物、蛋白质和非编码 RNA 等的囊泡样脂质双层膜结构，在病理生理和细胞间通讯调节中发挥重要作用，不同来源的外泌体能保存亲代细胞特有遗传物质，能通过转移肿瘤生长所需蛋白质和 RNA 等机制促进肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、血管生成和存活，因此肿瘤来源的外泌体有利于肿瘤的早期诊断^[11-12]。lncRNA 作为新兴的关键生物调节因子，在 NSCLC 进展过程中发挥至关重要的作用^[13]。lncRNA MEG8 定位于人染色体 14q32.2，参与了多种恶性肿瘤过程，例如，lncRNA MEG8 能靶向 miR-181a-5p 抑制脑胶质瘤细胞增殖和转移能力^[14]，靶向 miR-495-3p/G3BP 应力颗粒装配因子 1 促进肾透明细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭^[15]，靶向 p53 蛋白抑制食管鳞癌细胞增殖和促进其凋亡^[16]。然而，关于血清外泌体 lncRNA MEG8 与 NSCLC 的关系尚未可知。本研究结果显示，NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 水平升高，与分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关，这符合 LIU 等^[6]报道的结果。其原因可能与 lncRNA MEG8 能上调细胞分裂蛋白激酶 6 和磷酸丝氨酸氨基转移酶 1 表达有关。细胞分裂蛋白激酶 6 是调控细胞分裂的关键因子，其异常升高会导致肿瘤细胞持续分裂，促进其增殖、迁移和侵袭^[17]。磷酸丝氨酸氨基转移酶 1 是调控细胞代谢的重要途径，其异常升高能通过代谢催化糖酵解、一碳代谢等为肿瘤细胞提供更多的能量支持，促进其增殖、迁移和侵袭^[18]。lncRNA MEG8 升高会导致细胞分裂蛋白激酶 6 和磷酸丝氨酸氨基转移酶 1 上调，通过紊乱细胞分裂周期

和通过代谢催化为肿瘤细胞提供更多能量支持,促进 NSCLC 细胞增殖、分化、迁移和侵袭^[6,19]。

miRNA 是一种短而小的非编码 RNA,通过调控 mRNA 翻译和降解参与 NSCLC 发生发展^[20]。miR-363-3p 定位于人染色体 Xq26.2,也参考了多种恶性肿瘤过程,如 miR-363-3p 能靶向鞘氨醇激酶 2 抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭和上皮间充质转化^[21];miR-363-3p 能靶向 Y 染色体性别决定区-盒转录因子 4 抑制卵巢癌细胞迁移和侵袭^[22];miR-363-3p 能靶向白细胞介素-6 抑制血管瘤细胞增殖、迁移和侵袭^[23]。然而,关于血清外泌体 miR-363-3p 与 NSCLC 的关系尚未可知。本研究结果显示,NSCLC 患者血清外泌体 miR-363-3p 水平降低,与分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关,说明外泌体 miR-363-3p 水平降低参与 NSCLC 发生发展,这与既往研究报道相符^[7]。这可能与 miR-363-3p 能下调扭曲家族 bHLH 转录因子 1 和磷脂酰肌醇激酶 3 催化亚单位有关。扭曲家族 bHLH 转录因子 1 是重要的转录因子,能通过调控多条信号通路诱导上皮间质转化,促进肿瘤进展^[24]。磷脂酰肌醇激酶 3 催化亚单位是参与磷脂酰肌醇激酶 3 催化合成的关键亚基,在致癌信号通路 PI3K/蛋白激酶 B 中发挥关键作用^[25]。miR-363-3p 水平降低会导致扭曲家族 bHLH 转录因子 1、磷脂酰肌醇激酶 3 催化亚单位上调,增强上皮-间质转化和磷脂酰肌醇激酶 3/蛋白激酶 B 信号转导,增强 NSCLC 细胞迁移和侵袭能力,促进其恶性进展^[7,26]。

本研究中,在线网站预测发现 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 存在互补序列,进一步行相关性分析发现二者在 NSCLC 患者血清外泌体中表达呈负相关,提示 lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 可能共同参与 NSCLC 过程。林燕明等^[27]通过双荧光素酶报告基因证实,lncRNA MEG8 过表达能靶向下调 miR-363-3p 促进 NSCLC 细胞增殖、迁移和抑制凋亡,进一步佐证了本研究结果。为确定血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平对 NSCLC 的诊断价值,绘制 ROC 曲线,结果显示血清外泌体 lncRNA MEG8 诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.908,miR-363-3p 诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.904,二者联合诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.965,大于血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 单独诊断。说明血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平对 NSCLC 具有诊断价值,可能成为 NSCLC 的辅助诊断指标,而且联合检测血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平能进一步提升 NSCLC 的诊断价值。考虑原因可能是二者共同参与 NSCLC 进程,联合检测血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平可以更好地解释 NSCLC 发病机制,因此诊断价值更高。

综上所述,NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA MEG8 水平升高和 miR-363-3p 水平降低,与分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关,lncRNA MEG8 与 miR-363-3p 可能共同参与 NSCLC 发生发展,而且血清外泌体 lncRNA MEG8、miR-363-3p 水平联合对 NSCLC 具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] XIA C F,DONG X S,LI H,et al. Cancer statistics in China and United States,2022:profiles,trends,and determinants[J]. Chin Med J (Engl),2022,135(5):584-590.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. 中华肿瘤杂志,2023,45(7):539-574.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2023,46(1):1-18.
- [4] 王玉敏,邹外龙,吴晓瑞,等. 非编码 RNA 靶向葡萄糖代谢重编程参与肺癌发生的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(14):2727-2732.
- [5] 程大钊,唐旭东. 外泌体在肺癌诊疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(4):731-736.
- [6] LIU Y,LI L,SHANG P,et al. LncRNA MEG8 promotes tumor progression of non-small cell lung cancer via regulating miR-107/CDK6 axis[J]. Anticancer Drugs,2020,31(10):1065-1073.
- [7] 李月华,曹爽. miR-363-3p 靶向 TWIST1 调控上皮间质转化抑制非小细胞肺癌 A549 细胞迁移和侵袭[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版),2020,10(3):131-137.
- [8] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(22):1135-1140.
- [10] 中国肺癌早诊早治专家组,中国西部肺癌研究协作中心. 中国肺癌低剂量 CT 筛查指南(2023 年版)[J]. 中国肺癌杂志,2023,26(1):1-9.
- [11] 任真,吕金辉,张丽波,等. 肿瘤来源外泌体调控癌细胞转移机制的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版),2021,42(5):705-710.
- [12] 朱晓娟,陈慧芝,崔奎琰,等. 外泌体在肿瘤诊断和治疗中的应用现状与展望[J]. 中国医药导报,2023,20(9):41-45.
- [13] 赵效,张冰海,李晓霞,等. 长链非编码 RNA 与非小细胞肺癌相关性的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志,2021,44(1):60-64.
- [14] 梁敏,史洁云. 长链非编码 RNA lncRNA MEG8 通过靶向 miR-181a-5p 调控脑胶质瘤细胞的增殖与转移潜能[J]. 中华生物医学工程杂志,2022,28(3):261-268.
- [15] SHAN G,HUANG T,TANG T. Long (下转第 919 页)

- 381-396.
- [7] LACHAIER E, LOUANDRE C, GODIN C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(11): 6417-6422.
- [8] 陈策, 孙小龙, 谢琦琦, 等. 诱导类凋亡的抗肿瘤化合物的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(18): 1512-1517.
- [9] CHAPMAN G L, ZUCKERMAN L M, MIRSHAHIDI S. The in vitro effects of bupivacaine on cartilage-forming tumor cells [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27(7): e337-e345.
- [10] CHANG Y C, LIU C L, CHEN M J, et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(1): 116-124.
- [11] XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900-4912.
- [12] SONG X, XIN S, ZHANG Y, et al. Identification and quantification of iron metabolism landscape on therapy and prognosis in bladder cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 21(10): 810272.
- [13] PAN X, LIN Z, JIANG D, et al. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3001-3008.
- [14] JIN M, SHI C, LI T, et al. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110282.
- [15] ZHAO T, WANG Q. Capillarisin protects SH-SY5Y cells against bupivacaine-induced apoptosis via ROS-mediated PI3K/PKB pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118279.
- [16] YI J, ZHU J, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(49): 31189-31197.
- [17] KWAKYE A K, KAMPO S, LV J, et al. Levobupivacaine inhibits proliferation and promotes apoptosis of breast cancer cells by suppressing the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. *BMC Res Notes*, 2020, 13(1): 386.
- [18] WANG L, GUO W, GUAN H, et al. Local anesthetic bupivacaine inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via suppressing PI3K/AKT and MAPK signaling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(10): e22871.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2024-02-21)

(上接第 912 页)

- non-coding RNA MEG8 induced by PLAG1 promotes clear cell renal cell carcinoma through the miR-495-3p/G3BP1 axis[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 1(229): 153734.
- [16] 徐蓉, 张谦, 柳江. lncRNA MEG3 在 p53 介导的食管鳞癌细胞增殖和凋亡中的作用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(5): 524-530.
- [17] WRIGHT G M, GIMBRONE N T, SARCAR B, et al. CDK4/6 inhibition synergizes with inhibition of P21-activated kinases (PAKs) in lung cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252927.
- [18] FENG M, CUI H, TU W, et al. An integrated pan-cancer analysis of PSAT1: a potential biomarker for survival and immunotherapy[J]. *Front Genet*, 2022, 8(13): 975381.
- [19] GUO K, QI D, HUANG B. LncRNA MEG8 promotes NSCLC progression by modulating the miR-15a-5p-miR-15b-5p/PSAT1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 84.
- [20] CICCONE G, IBBA M L, COPPOLA G, et al. The small RNA landscape in NSCLC: current therapeutic applications and progresses[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6121.
- [21] 刘俊丽, 张竣, 贺清波, 等. 上调 LncRNA FEZF1-AS1 通过 miR-363-3p/Sphk2 信号轴促进宫颈癌细胞的机制[J]. *河北医药*, 2023, 45(13): 1946-1950.
- [22] 刘丹彤, 姚海荣, 李倩, 等. miR-363-3p 靶向调控 SOX4 抑制卵巢癌 SKOV3 细胞迁移和侵袭[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(7): 1327-1330.
- [23] 徐文豪, 陶盛能, 朱小玉. HNF1A-AS1 靶向 miR-363-3p 抑制 IL-6 诱导的血管瘤内皮细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(11): 1091-1096.
- [24] YU X, HE T, TONG Z, et al. Molecular mechanisms of TWIST1-regulated transcription in EMT and cancer metastasis[J]. *EMBO Rep*, 2023, 9(8): e56902.
- [25] ABOLFATHI H, ARABI M, SHEIKHPOUR M. A literature review of microRNA and gene signaling pathways involved in the apoptosis pathway of lung cancer[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 55.
- [26] 朱茜文, 安海燕, 张亚平. miR-363-3p 靶向 PIK3 CA 调节非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭和迁移[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(12): 1473-1477.
- [27] 林燕明, 陈玉婷, 林慕文, 等. lncRNA MEG8 通过调控 miR-363-3p/PAX6 轴促进非小细胞肺癌的肿瘤进展[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(4): 416-424.

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2024-02-19)