

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.006

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA 00511 抑制非小细胞肺癌 H1299 细胞的恶性生物学行为及其可能的机制

郭红艳^{1a}, 李耕慧², 刘波³, 孙晓杰^{1b}, 赵正林^{1a}, 赵学梅⁴, 杨超^{1a}, 高涵^{1a}, 赵丹^{1c} (1. 齐齐哈尔医学院医学技术学院 a. 生物化学教研室, b. 临床生化教研室, c. 病原生物学教研室, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔市第一医院老年病科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 3. 齐齐哈尔医学院附属第二医院院办公室; 4. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

[摘要] **目的:** 基于生物信息学分析和体内、体外实验研究长链非编码 RNA00511 (LINC00511) 敲减对非小细胞肺癌细胞增殖、凋亡、侵袭等恶性生物学行为的影响, 并初步探究其作用机制。 **方法:** 通过基因表达谱交互分析 (GEPIA) 数据库分析 LINC00511 在非小细胞肺癌的表达水平, 及其与患者肿瘤分期、生存期等临床特征、肿瘤细胞恶性生物学行为有关基因的相关性; 利用 shRNA 慢病毒载体构建 LINC00511 敲减的 H1299 肺癌细胞株, 克隆形成实验、划痕愈合实验和流式细胞术分别检测对 H1299 细胞增殖、迁移、细胞周期和凋亡能力的影响, qRT-PCR 检测相关调控基因表达, WB 法检测肿瘤相关蛋白的表达; 构建裸鼠皮下移植瘤模型, 取瘤组织进行免疫组织化学实验检测 Ki67 表达情况。 **结果:** GEPIA 数据库分析表明 LINC00511 在非小细胞肺癌组织中表达水平升高, 且与该病的临床分期情况相关 ($P < 0.05$), LINC00511 与肺癌中 CASP3、CCNB1、CDK4 等多种基因表达均有相关性 ($P < 0.01$); LINC00511 敲减可抑制细胞的克隆形成和迁移能力、促进肺癌细胞凋亡并影响细胞周期进展 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); LINC00511 敲减可下调肺癌细胞 CCNB、CDK4、TGF- β 1 基因的表达 ($P < 0.01$), 对 CCND1、VEGFA 基因表达无明显影响, LINC00511 敲减可抑制细胞内 MMP9、CTNNB1 表达, 上调 CASP3 的表达 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 裸鼠体内实验证实, LINC00511 敲减可抑制移植瘤组织内 Ki67 的表达 ($P < 0.01$)。 **结论:** LINC00511 在非小细胞肺癌组织中呈高表达, 与肺癌临床分期和多种基因表达具有相关性, LINC00511 敲减可能通过影响相关基因、蛋白的表达, 抑制肺癌 H1299 细胞的恶性生物学行为。

[关键词] 长链非编码 RNA00511; 非小细胞肺癌; H1299 细胞; 增殖; 凋亡; 细胞周期

[中图分类号] R734.2; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1143-09

Inhibition of malignant biological behaviors of non-small cell lung cancer H1299 cells by long non-coding RNA00511 and its possible mechanisms

GUO Hongyan^{1a}, LI Genghui², LIU Bo³, SUN Xiaojie^{1b}, ZHAO Zhenglin^{1a}, ZHAO Xuemei⁴, YANG Chao^{1a}, GAO Han^{1a}, ZHAO Dan^{1c} (1. a. Department of Biochemistry, b. Department of Clinical Biochemistry, c. Department of Pathogenic Biology, College of Medical Technology, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China; 2. Department of geriatrics, Qiqihar First Hospital, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China; 3. Office of the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China; 4. College of pharmacy, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of long non-coding RNA LINC00511 (LINC00511) knockdown on the proliferation, apoptosis, invasion, and other malignant biological behaviors of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells through bioinformatics analysis, *in vivo* and *in vitro* experiments, and to preliminarily explore its underlying mechanisms. **Methods:** The gene Expression profiling Interaction analysis (GEPIA) database was used to analyze the expression level of LINC00511 in NSCLC, and its correlation with clinical characteristics such as tumor stage and survival period of patients, as well as genes related to the malignant biological behaviors of tumor cells. The H1299 lung cancer cell line with LINC00511 knockdown was constructed using shRNA lentiviral vectors. The effects on the proliferation, migration, cell cycle and apoptosis of H1299 cells were detected by clone formation assay, scratch healing assay and flow cytometry, respectively. The expressions of related regulatory genes were detected by qRT-PCR, and the expressions of tumor-related proteins were detected by WB assay. A subcutaneous transplanted tumor model was constructed in nude

[基金项目] 齐齐哈尔市科技计划联合引导项目 (No. LSFGG-2023046); 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目 (No. 2019-KYYWF-1219); 齐齐哈尔医学科学院重点培育项目 (No. 2022-ZDPY-011)

[作者简介] 郭红艳 (1979—), 女, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤的分子诊断与治疗相关研究

[通信作者] 杨超; 赵丹 (扫码获取作者通信方式)



mice, and the tumor tissues were taken for immunohistochemical experiments to detect the expression of Ki67. **Results:** GEPIA database analysis showed that the expression level of LINC00511 was elevated in NSCLC tissues and correlated with the clinical stage of the disease ($P < 0.05$). LINC00511 was correlated with the expressions of CASP, CCNB1, CDK4 and other genes in lung cancer ($P < 0.01$). Knockdown of LINC00511 could inhibit cell colony formation and migration abilities, promote the apoptosis of lung cancer cells, and affect cell cycle progression ($P < 0.05$, $P < 0.01$). LINC00511 knockdown could down-regulate the expressions of CCNB, CDK4 and TGF- β 1 genes in lung cancer cells ($P < 0.01$), but had no significant effect on the expressions of CCND1 and VEGFA genes. LINC00511 knockdown could inhibit the expressions of MMP9 and CTNNB1, and up-regulated the expression of CASP3 ($P < 0.05$, $P < 0.01$). *In vivo* experiments in nude mice confirmed that LINC00511 knockdown could inhibit Ki67 expression in transplanted tumor tissues ($P < 0.01$). **Conclusion:** LINC00511 is highly expressed in non-small cell lung cancer tissues and is correlated with the clinical stage of lung cancer and the expressions of multiple genes. LINC00511 Knockdown of LINC00511 can inhibit the malignant biological behaviors of lung cancer H1299 cells by affecting the expressions of related genes and proteins.

[Key words] LINC00511; non-small cell lung cancer (NSCLC); H1299 cell; proliferation; apoptosis; cell cycle

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(11): 1143-1150. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.006]

肺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,因其早期症状隐匿或仅表现为肺外非特异性症状,常导致诊断延迟。尽管近年来影像技术和基因测序技术的发展推动了肺癌临床研究的系统性进展^[1-2],但该病患者预后不良、病死率高和长期生存率低的问题仍没有得到明显改善。因此,寻找新的生物标志物对于实现肺癌的早期诊断、优化治疗及改善预后具有重要意义^[3-4]。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA,已被证实参与在肿瘤的浸润及转移过程中发挥关键作用^[5]。其中,lncRNA00511(LINC00511)于2016年被新鉴定为乳腺癌易感基因,其表达水平与多种恶性肿瘤患者的预后相关^[6-7]。本课题组前期研究^[8]亦发现,LINC00511在肺癌患者血清中的表达水平明显升高,证实其与肿瘤的转移情况等临床病理特征的相关性。基于此,本研究通过生物信息分析、体内外实验探讨LINC00511与非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)临床病理因素的相关性、生物学功能及其分子机制,为肺癌的临床诊断和分子治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

研究用12只6周龄、体质量18~22 g的雄性BALB/c裸鼠购自辽宁长生生物技术股份有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(辽)2020-0001。裸鼠饲养于齐齐哈尔医学院实验动物中心,实验动物使用许可证号SYXK(黑)2021-013。动物实验经本院伦理审查委员会审批(审批号:QMU-AECC-2023-99)。人NSCLC细胞H1299为齐齐哈尔医学院分子生物研究中心提供。

Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒购自北京四正柏生物技术有限公司,TRIzol试剂购自Invitrogen公司,qRT-PCR试剂盒购自翊圣生物公司,

用于检测细胞周期、增殖相关基因的mRNA水平;蛋白提取、BCA蛋白浓度测定试剂盒、细胞周期检测试剂盒均购自Beyotime公司,研究用抗体购自Cell Signaling公司。

1.2 生物信息学方法分析LINC00511在肺癌中的表达

利用基因表达谱交互分析(gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)在线数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析LINC00511在NSCLC,包括肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)中的表达水平,比较其与正常组织中的表达差异,进一步采用生物信息学方法分析LINC00511表达与肺癌患者总生存期 and 不同临床分期的关系,以及LINC00511与肿瘤恶性生物学行为相关基因表达的相关性。

1.3 慢病毒感染及分组

利用RNAi Central设计干扰LINC00511的shRNA,序列见表1。由PEI介导,利用病毒包装质粒psPAX2、pMD.G包装空载体pSIH1或LINC00511-sh构建空载体对照和敲减慢病毒,将慢病毒感染H1299细胞,常规培养24 h后,用含终浓度2 μ g/mL嘌呤霉素的培养基进行筛选培养,连续培养7 d后获得稳定转导的细胞株,分别命名为PSIH1组LINC00511-sh组细胞;将未经转导的H1299细胞作为空白对照组,命名为H1299组。

1.4 克隆形成实验检测敲减LINC00511对H1299细胞克隆形成能力的影响

将H1299组、PSIH1组和LINC00511-sh组细胞进行细胞计数,分别以200个/孔、500个/孔接种于6孔板,每组设3个复孔,轻轻吹打使细胞分散,继续常规培养,每周进行1次细胞换液,肉眼可见细胞克隆时终止培养。PBS清洗后,先加入4%多聚甲醛1 mL固定20 min,再用0.5%的结晶紫染液染色30 min,使用PBS再次清洗后于显微镜下采集图像并进行细胞克隆计数。

表 1 shRNA 及 PCR 引物序列

名称	序列(5'-3')
Linc00511-sh 1	GATCCAGTGCAGCCGTGTTGCTATTTC AAGAGAATAGCAACACGGCTGCACTTTTTTGGTCA CGTCGGCACAACGATAAAGTTCTCTTATCGTTGTGCCGACGTGAAAAAACTTAA
Linc00511-sh 2	GATCCTGTGGGGCTTTACTAGCTATTCAAGAGATAGCTAGTAAAGCCCCACATTTTTGGACAC CCCGAAATGATCGATAAGTTCTCTATCGATCATTTTCGGGGTGTA AAAA ACTTAA
Linc00511-sh 3	GATCCCGTGAGGAGGCTGATTTTCATTCAAGAGATGAAATCAGCCTCCTCACGTTTTTGGGCA CTCCTCCGACTAAAGTAAGTTCTCTACTTTAGTCGGAGGAGTGCA AAAA ACTTAA
LINC00511 引物	F: TCCTCACAGGGGGTAGTAGG R: CCCTTCTCCCTCGGTCATTT
TGF-β1 引物	F: CCCACAACGAAATCTATGACAAG R: GCCATGAGAAGCAGGAAAGG
VEGFA 引物	F: TAAGTCCTGGAGCGTTCCCT R: ACGCGAGTCTGTGTTTTTGC
CCND1 引物	F: GTGCATCTACACCGACA ACTCCA R: TGAGCTTGTTACACGAGGAGCA
CCNB 引物	F: AGAGACTACTTCTGGCATCCTT R: GCTTAGCCTCTTCACTCATCAG
CDK4 引物	F: CTCTGCGTCCAGCTGCTCCG R: AGGGAGACCCTCACGCCAGC

F: 正向引物;R: 反向引物。

1.5 划痕愈合实验检测敲减 LINC00511 对 H1299 细胞迁移能力的影响

将各组细胞接种于 6 孔板常规培养,待汇合度达到 90% 时,用无菌移液器吸头在孔板底部进行划线(划线时注意吸头垂直于孔板底部且尽量使划痕宽度一致)。PBS 冲洗掉脱落细胞后,更换新培养基继续培养,分别于更换后的 0、24 和 48 h 通过显微镜观察并采集图像,计算 24 和 48 h 时的细胞迁移率。计算公式:细胞迁移率=(初始划痕面积-t 时刻划痕面积)/初始划痕面积×100%。

1.6 流式细胞术检测敲减 LINC00511 对 H1299 细胞凋亡及周期的影响

各组细胞常规培养 48 h 后,消化并收集细胞,按照试剂盒说明书进行 PBS 清洗、70% 乙醇固定(凋亡检测中细胞不经过固定)等操作。随后,处理后的各组细胞分别进行 Annexin V-FITC/PI 双染,通过流式细胞仪检测细胞凋亡比例,同时以 PI 单染检测各组细胞周期情况,所有结果均采用 FlowJo 等软件进行分析。

1.7 qPCR 法检测敲减 LINC00511 对 H1299 细胞中增殖、凋亡相关调控基因的 mRNA 表达的影响

收集胰蛋白酶消化后的各组细胞,TRIzol 法提取总 RNA,按试剂盒说明书进行 cDNA 的合成,进一步对转化生长因子 β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor

A, VEGFA)、周期蛋白 D1(cyclin D1, CCND1)、周期蛋白 B(cyclin B, CCNB)和周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)基因进行 PCR 扩增。qPCR 引物序列如表 1 所示。PCR 反应条件为 95 ℃,2 min 预变性;95 ℃ 10 s 变性,60 ℃ 30 s 退火及延伸,共循环 40 次。每个样品设 3 个复孔,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 mRNA 相对表达量。

1.8 WB 法检测敲减 LINC00511 对 H1299 细胞中增殖、凋亡相关蛋白表达的影响

提取各组细胞总蛋白并通过 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度,取变性后的 20 μg 蛋白进行 SDS-PAGE,并在 200 mA 条件下转膜 2 h。膜用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h,随后加入基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、胱天蛋白酶 3(cysteine aspartate specific proteinase, CASP3)和联蛋白 β1(catenin beta 1, CTNNB1)等一抗(1:1 000 稀释),4 ℃ 反应过夜。TBST 洗膜后,加入稀释后的二抗,室温处理 2 h。洗膜后,使用 ECL 显影液避光处理 2 min 进行显影成像,得到的蛋白条带通过 ImageJ 软件进行灰度分析。

1.9 免疫组织化学法检测裸鼠 H1299 细胞移植瘤组织中 Ki67 的表达

取对数生长期的各组细胞经常规消化重悬,调整至 1×10⁸ 个/mL,取 200 μL 注射于 BALB/c 裸鼠皮下,构建裸鼠肺癌细胞株移植瘤模型。约 6 周后注射

黏素基因(E-cadherin)、MMP9、TGF-β1 以及细胞信号转导通路中的关键因子糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)等。

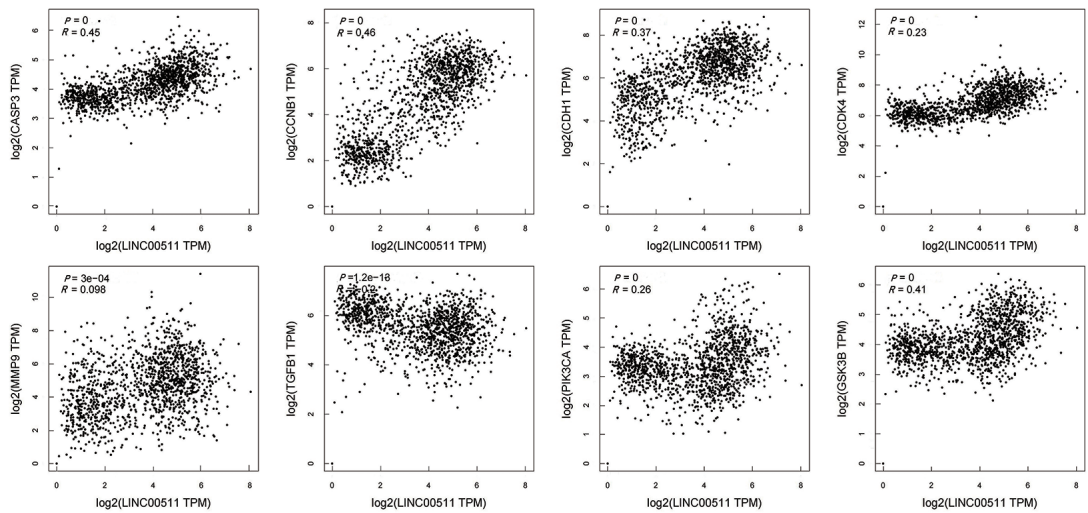


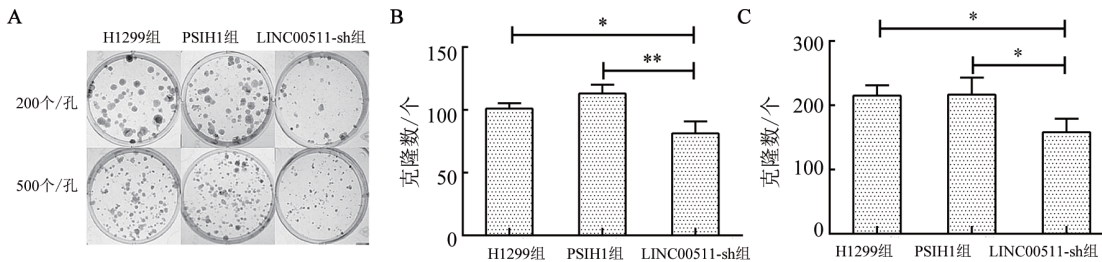
图3 GEPIA 分析LINC00511 与细胞凋亡、周期及侵袭等调控基因相关性分析

2.4 H1299 细胞中 LINC00511 敲减效率显著

qPCR 结果显示，H1299 组、PSIH1 组和 LINC00511-sh 组细胞中 LINC00511 相对表达量分别为 1.001 ± 0.054 、 0.922 ± 0.074 和 0.167 ± 0.002 ，与前两组相比，LINC00511-sh 组细胞中 LINC00511 表达量显著下降(均 $P < 0.01$)，表明敲减模型构建成功。

2.5 敲减 LINC00511 明显抑制 H1299 细胞的克隆形成能力

克隆形成实验结果(图 4A)显示，与 H1299 组及 PSIH1 组相比，LINC00511-sh 组的细胞克隆形成数量在不同接种密度条件下均显著减少(图 4B, 4C, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



A:敲减LINC00511 对H1299 细胞的克隆增殖的影响;B:克隆形成实验结果数据统计(接种200 个/孔);C:克隆形成实验结果数据统计(接种500 个/孔)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图4 敲减 LINC00511 抑制 H1299 细胞的克隆增殖

2.6 敲减 LINC00511 显著抑制 H1299 细胞迁移能力

迁移实验结果(图 5)显示，与 H1299 组及 PSIH1 组相比，24、48 h 后的 LINC00511-sh 组的细胞迁移能力明显减弱，划痕愈合速度显著减慢，细胞迁移率显著下降，差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.7 敲减 LINC00511 促进 H1299 细胞凋亡并阻滞周期进展

流式细胞术检测结果(图 6A)显示，敲减 LINC00511 可显著促进 H1299 细胞凋亡。与 H1299 组及 PSIH1 组相比，LINC00511-sh 组细胞的总凋亡率明显上升(图 6A, $P < 0.01$)。细胞周期检测结果显

示，LINC00511-sh 组 G0/G1 期细胞比例减少，S 期细胞比例增加，与 PSIH1 组相比差异均具有统计学意义(图 6B, $P < 0.05$)。

2.8 敲减 LINC00511 下调 CCNB、CDK4、TGF-β1 基因表达

qRT-PCR 结果(表 2)显示，敲减 LINC00511 可使 H1299 细胞侵袭迁移相关调控基因 TGF-β1 ($P < 0.01$)，以及细胞周期相关基因 CCNB 和 CDK4 的表达量降低($P < 0.05$)，而对 CCND1 和 VEGFA 表达无明显影响。

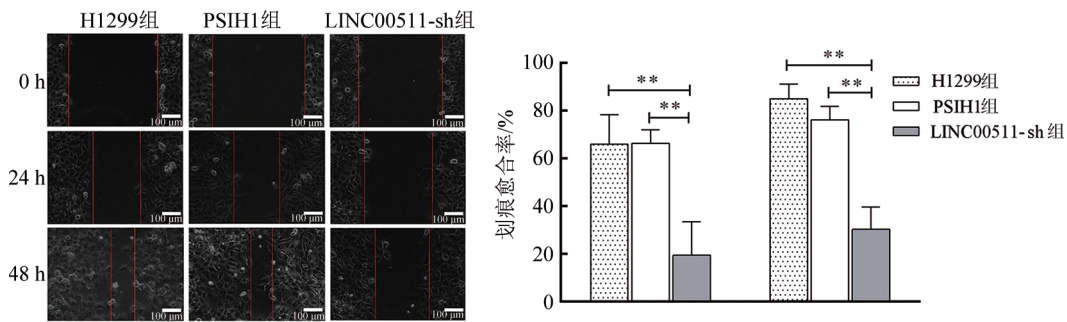
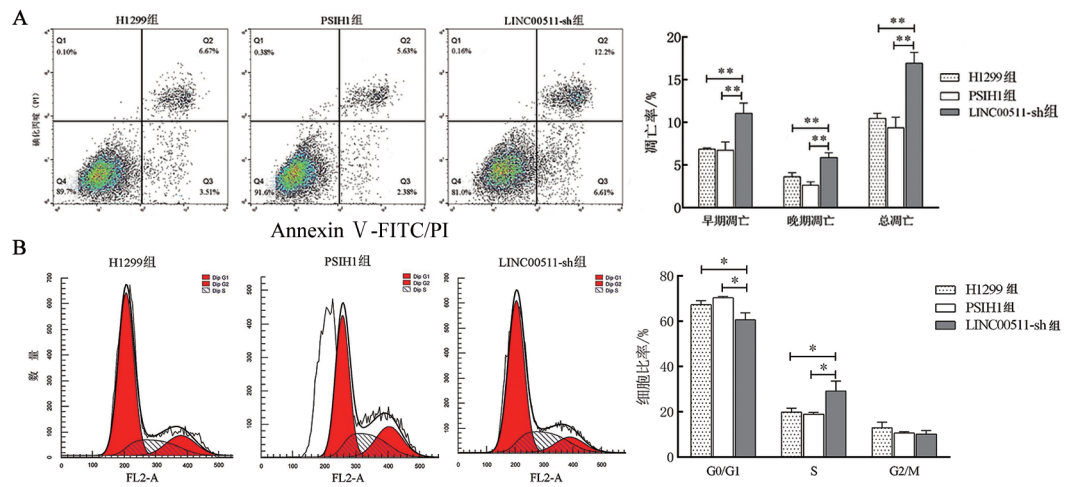


图5 LINC00511 敲减抑制细胞迁移



A:LINC00511 敲减促进 H1299 细胞凋亡, ** $P < 0.01$; B:LINC00511 敲减阻滞 H1299 细胞的细胞周期进程, * $P < 0.05$ 。

图6 LINC00511 敲减影响对细胞凋亡和细胞周期的影响

表2 LINC00511 敲减对周期增殖相关调节基因表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	TGF- β 1	VEGFA	CCNB	CCND1	CDK4
H1299 组	1.016 $\pm$ 0.217	1.000 $\pm$ 0.059	1.020 $\pm$ 0.256	1.005 $\pm$ 0.121	1.006 $\pm$ 0.127
PSIH1 组	1.124 $\pm$ 0.199	0.906 $\pm$ 0.234	0.924 $\pm$ 0.194	1.213 $\pm$ 0.129	1.161 $\pm$ 0.270
LINC00511-sh 组	0.441 $\pm$ 0.061 ^{**Δ}	0.717 $\pm$ 0.285	0.345 $\pm$ 0.017 ^{*Δ}	1.180 $\pm$ 0.244	0.466 $\pm$ 0.099 ^{*Δ}

与 H1299 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与 PSIH1 组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.9 敲减 LINC00511 抑制 MMP9、CTNNB1 表达并上调 CASP3

WB 法检测结果(图 7)显示,敲减 LINC00511 后 NSCLC 细胞侵袭转移相关蛋白 MMP9 和 Wnt 转导通路中的关键因子之一 CTNNB1 表达显著下降($P < 0.01$),而凋亡相关蛋白 CASP3 表达上调($P < 0.05$)。

2.10 敲减 LINC00511 显著降低裸鼠体内肿瘤组织 Ki67 表达

接种 40 d 后,各组裸鼠均形成皮下肿瘤。免疫组化检测结果(图 8)显示, H1299 组、PSIH1 组和 LINC00511-sh 组的瘤体组织中 Ki67 阳性率分别为 $(33.094 \pm 4.091)\%$, $(30.114 \pm 0.189)\%$ 和 $(11.569 \pm 1.116)\%$ 。与 PSIH1 组和 H1299 组相比, LINC00511-sh 组 Ki67 表达显著降低(均 $P < 0.01$)。

3 讨论

肺癌的发病率和病死率高居世界首位,其早期诊断及进展机制一直是全球性挑战,因此探究肺癌的分子机制和生物学标志物具有重要意义^[9]。近年来研究表明, lncRNA 可以通过直接或间接调控癌症相关调节因子和信号通路来调节肿瘤发展^[10]; lncRNA 失调已被证明会影响包括细胞周期、细胞凋亡、血管生成和侵袭在内的多个细胞进程^[11-12],通过多种途径与不同类型的肿瘤相关,其表达异常与肿瘤发生发展密切相关,具有作为肿瘤诊断和预后生物标志物以及治疗靶点的潜力^[13-14]。其中, LINC00511 在多种肿瘤中表达失调^[15],影响黑色素瘤^[16]、胃癌^[17]等肿瘤的发生发展过程,且对预后具有一定的影响^[18]。

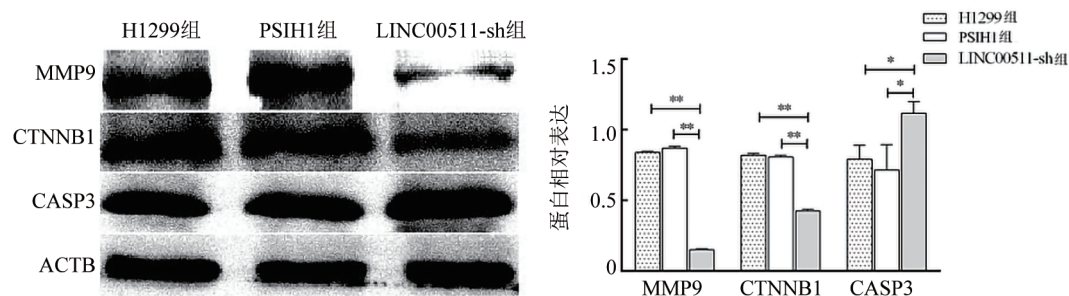


图7 WB法检测各组细胞增殖侵袭相关蛋白表达

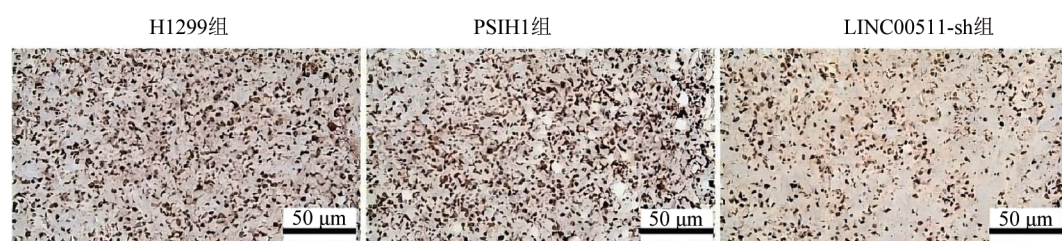


图8 免疫组织化学染色检测各组裸鼠肿瘤组织中Ki67的表达(×20)

TGF- β 1 和 VEGFA 作为功能复杂的生长因子,参与调控细胞命运、组织发育及疾病进程,或可作为预测 NSCLC 恶性程度的指标^[19]; Cyclin 家族及其激酶 CDK 家族则在调控肿瘤细胞 DNA 复制、有丝分裂和影响细胞周期进程中起到重要作用,例如,CDK2 与 CyclinA 和 CyclinE 相互作用以促进细胞周期的进程^[20], Cyclin-CDK 异常失调是癌症的标志^[21-22]。此外, MMP9 作为基质金属蛋白酶家族成员,在肿瘤细胞浸润基底膜和远处转移中发挥关键作用^[23-24]; CTNNB1 (β -catenin) 则参与调控肿瘤干细胞的维持和上皮-间质转化过程^[25]。

本研究聚焦于 LINC00511 在 NSCLC 中的功能。结果显示, LINC00511 在 NSCLC 的 LUAD 和 LUSC 中表达显著上调, 且与临床分期相关。体外实验进一步证实, 敲减 LINC00511 可显著抑制 NSCLC 细胞克隆形成和迁移能力, 促进细胞凋亡, 并使 G0/G1 期和 S 期的细胞比例增加。这意味着, 靶向干预 LINC00511 可直接影响 NSCLC 的恶性表型。在分子机制层面, 本研究通过 qRT-PCR 检测发现, 敲减 LINC00511 后, NSCLC 细胞中的 TGF- β 1 基因表达显著降低。同时, 细胞周期相关基因 CCNB 和 CDK4 等的表达水平均明显下调。WB 的结果进一步显示, 在 LINC00511 敲减条件下, MMP9 和 CTNNB1 蛋白的表达水平均显著降低 ($P < 0.01$), 而 CASP3 (casepase-3) 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。体内实验通过裸鼠皮下移植瘤模型证实, 敲减 LINC00511 可显著抑制 H1299 细胞的成瘤能力。免疫组化分析显示, 敲减组肿瘤细胞中增殖标志物 Ki67 的表达明显低于 H1299

组和 PSIH1 组, 该结果与体外实验结论一致, 共同支持 LINC00511 在 NSCLC 进展中的促癌作用。

本研究从多个角度探讨了敲减 LINC00511 在 NSCLC 发生发展中的作用及其分子机制, 旨在为 NSCLC 的早期诊断和分子靶向治疗提供新的思路。然而, 值得注意的是, NSCLC 的发生发展是一个多因素参与、多基因相互作用的复杂过程。目前本研究尚处于初步阶段, 仅通过生物信息平台对 LINC00511 在 NSCLC 中的功能进行了单基因分析, 对于 LINC00511 与小细胞肺癌及其他相关基因、蛋白之间的共表达网络和互作关系, 以及在肿瘤组织层面对基因和蛋白功能的进一步验证, 仍有待完善。后续, 还需深入探索 LINC00511 与其他信号通路之间的相互作用, 以期对肺癌临床防治开辟新的途径。

[参考文献]

- [1] HARÐARDOTTIR H, JONSSON S, GUNNARSSON O, *et al.* Advances in lung cancer diagnosis and treatment-a review[J]. *Laeknabladid*, 2022, 108(1): 17-29. DOI:10.17992/ibl.2022.01.671.
- [2] LI Y W, WU X, YANG P, *et al.* Machine learning for lung cancer diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *Genom Proteom Bioinform*, 2022, 20(5): 850-866. DOI:10.1016/j.gpb.2022.11.003.
- [3] CHEN S, PAN T Y, WU X, *et al.* Uses of vascular endothelial growth factor C as a lung adenocarcinoma prognostic biomarker[J]. *World J Oncol*, 2023, 14(1): 51-59. DOI:10.14740/wjon1520.
- [4] LIANG S M, CAO X J, WANG Y S, *et al.* Metabolomics analysis and diagnosis of lung cancer: insights from diverse sample types[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(2): 234-252. DOI:10.7150/ijms.85704.
- [5] RANSOHOFF J D, WEI Y N, KHAVARI P A. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA[J]. *Nat Rev*

- Mol Cell Biol, 2018, 19(3): 143-157. DOI:10.1038/nrm.2017.104.
- [6] CHENG Y, WANG S Q, MU X S. Long non-coding RNA LINC00511 promotes proliferation, invasion, and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting miR-625-5p/GSPT1[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(12): 5159-5173. DOI:10.21037/tcr-21-1468.
- [7] LU M M, GAO Q, WANG Y F, *et al.* LINC00511 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-497-5p/MAPK1 axis[J]. Apoptosis, 2022, 27(11/12): 800-811. DOI: 10.1007/s10495-022-01768-3.
- [8] 霍艳, 郭红艳, 徐亚茹, 等. 长链非编码RNA Linc00511在肺癌血清中的表达及临床诊断价值[J]. 系统医学, 2023, 8(6): 10-14. DOI:10.19368/j.cnki.2096-1782.2023.06.010.
- [9] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8661 [2025-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445366/>. DOI: 10.3390/ijms22168661.
- [10] YIN Q N, MA H D, BAMUNUARACHCHI G, *et al.* Long non-coding RNAs, cell cycle, and human breast cancer[J]. Hum Gene Ther, 2023, 34(11/12): 481-494. DOI:10.1089/hum.2023.074.
- [11] LIU T Y, HAN C C, FANG P Q, *et al.* Cancer-associated fibroblast-specific lncRNA LINC01614 enhances glutamine uptake in lung adenocarcinoma[J/OL]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 141 [2025-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209111/>. DOI:10.1186/s13045-022-01359-4.
- [12] WU C, SONG W, WANG Z N, *et al.* Functions of lncRNA DUXAP8 in non-small cell lung cancer[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(3): 2531-2542. DOI:10.1007/s11033-021-07066-6.
- [13] RANGA S L, YADAV R, CHHABRA R, *et al.* Long non-coding RNAs as critical regulators and novel targets in cervical cancer: current status and future perspectives[J]. Apoptosis, 2023, 28(7/8): 925-942. DOI:10.1007/s10495-023-01840-6.
- [14] ELDASH S, SANAD E F, NADA D N, *et al.* The intergenic type LncRNA (LINC RNA) faces in cancer with in silico scope and a directed lens to LINC00511: a step toward ncRNA precision[J/OL]. Noncoding RNA, 2023, 9(5): 58 [2025-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37888204/>. DOI:10.3390/ncrna 9050058.
- [15] GHAFOURI-FARD S, SAFARZADEH A, HUSSEN B M, *et al.* A review on the role of LINC00511 in cancer[J/OL]. Front Genet, 2023, 14: 1116445 [2025-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124625/>. DOI:10.3389/fgene.2023.1116445.
- [16] CHEN Y N, FU X R, GUO H, *et al.* YY1-induced lncRNA00511 promotes melanoma progression *via* the miR-150-5p/ADAM19 axis [J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(2): 809-831. DOI: 10.62347/VRBK1334.
- [17] WANG N, QIAO H, HAO J P, *et al.* RNA-binding protein *ENO1* promotes the tumor progression of gastric cancer by binding to and regulating gastric cancer-related genes[J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(2): 585-598. DOI:10.21037/jgo-23-151.
- [18] AGBANA Y L, ABI M E, NI Y L, *et al.* LINC00511 as a prognostic biomarker for human cancers: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 682 [2025-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698787/>. DOI: 10.1186/s12885-020-07188-3.
- [19] LIU S G, YUAN S H, WU H Y, *et al.* The clinical research of serum VEGF, TGF- β 1, and endostatin in non-small cell lung cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(1): 165-169. DOI:10.1007/s12013-014-0431-5.
- [20] DU W W, YANG W N, LIU E, *et al.* Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression *via* forming ternary complexes with p21 and CDK2 [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(6): 2846-2858. DOI:10.1093/nar/gkw027.
- [21] GAO X L, LEONE G W, WANG H Z. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer[J]. Adv Cancer Res, 2020, 148: 147-169. DOI:10.1016/bbs.acr.2020.02.002.
- [22] CAI Z J, WANG J R, LI Y D, *et al.* Overexpressed Cyclin D1 and CDK4 proteins are responsible for the resistance to CDK4/6 inhibitor in breast cancer that can be reversed by PI3K/mTOR inhibitors[J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(1): 94-109. DOI:10.1007/s11427-021-2140-8.
- [23] YOSEF G, HAYUN H Z, PAPO N. Simultaneous targeting of CD44 and MMP9 catalytic and hemopexin domains as a therapeutic strategy[J]. Biochem J, 2021, 478(5): 1139-1157. DOI:10.1042/BCJ20200628.
- [24] XU Y F, YANG Q, FANG Z X, *et al.* TRIM66 promotes malignant progression of non-small-cell lung cancer cells *via* targeting MMP9 [J/OL]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 6058720 [2025-07-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912155/>. DOI:10.1155/2022/6058720.
- [25] HUANG D, WANG Y, WILL THOMPSON J, *et al.* Cancer-cell-derived GABA promotes β -catenin-mediated tumour growth and immunosuppression[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(2): 230-241. DOI: 10.1038/s41556-021-00820-9.

[收稿日期] 2025-02-08

[修回日期] 2025-08-31

[本文编辑] 陈怡宁, 黄静怡