



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.12

文章编号: 2095-1264(2022)06-0759-08

LINC00094 靶向 miR-19b 对非小细胞肺癌增殖、侵袭的抑制作用及其分子机制

邢加强¹, 张 波², 辛本强^{1*}

(临沂市肿瘤医院 ¹胸外科, ²手术室, 山东 临沂, 276300)

摘要: **目的** 探讨 LINC00094 对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响及其作用机制。**方法** 将 pcDNA3.1、pcDNA3.1-LINC00094、si-NC、si-LINC00094 转染至非小细胞肺癌 A549 细胞中;将 pcDNA3.1-LINC00094 分别与 miR-NC、miR-19b 转染至 A549 细胞中,分别记为 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组、pcDNA3.1-LINC00094+miR-19b 组。采用实时荧光定量 PCR 检测 LINC00094 和 miR-19b 表达水平;采用蛋白质印迹法检测细胞周期蛋白和凋亡蛋白表达水平;采用四甲基偶氮唑盐比色法、流式细胞术和 Transwell 分别检测细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭能力;双荧光素酶报告实验检测 LINC00094 与 miR-19b 的靶向关系。**结果** LINC00094 在肺癌组织中低表达。过表达 LINC00094 可降低 A549 细胞的生存率,并抑制细胞迁移、侵袭($P<0.05$),且伴有相关蛋白表达水平的改变($P<0.05$)。LINC00094 靶向调控 miR-19b,过表达 miR-19b 可逆转 LINC00094 对 A549 细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用和对细胞凋亡的促进作用。**结论** LINC00094 可靶向抑制 miR-19b 的表达,从而抑制 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭。

关键词: LINC00094; miR-19b; 非小细胞肺癌; 增殖; 转移

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Inhibitory effects of LINC00094/miR-19b axis on proliferation and invasion of non-small cell lung cancer and its mechanism

XING Jiaqiang¹, ZHANG Bo², XIN Benqiang^{1*}

(¹Thoracic Surgery Department, ²Operation Room, Linyi Cancer Hospital, Linyi, 276300, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of LINC00094 on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of non-small cell lung cancer A549 cells and its mechanism. **Methods** pcDNA3.1, pcDNA3.1-LINC00094, si-NC and si-LINC00094 were transfected into A549 cells, respectively. pcDNA3.1-LINC00094 was transfected into A549 cells respectively with miR-NC and miR-19b. Real-time quantitative PCR was used to detect the expressions of LINC00094 and miR-19b; Western blotting was adopted to detect cyclin- and apoptosis-related protein markers; methyl thiazolyl tetrazolium (MTT), flow cytometry and Transwell assays were utilized to test the viability, apoptosis, invasion and migration of A549 cells, respectively. Dual luciferase reporter assay was applied for the detection of the targeting relationship between LINC00094 and miR-19b. **Results** The expression of LINC00094 was low in lung cancer tissues. After overexpression of LINC00094, the cell survival rate was significantly decreased, cell apoptosis was notably increased, and the number of cell migration and invasion was significantly decreased ($P<0.05$), which were accompanied with the changes of expression levels of related proteins ($P<0.05$). LINC00094 targeted to regulate the expression of miR-19b, and overexpression of miR-19b reversed the effects of LINC00094 on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of A549 cells. **Conclusion** LINC00094 inhibits the survival, migration and invasion of A549 cells through suppressing miR-19b expression in a targeted manner.

作者简介:邢加强,男,硕士,副主任医师,研究方向:肺癌。

*通信作者:辛本强,男,副主任医师,研究方向:胸外科疾病。

Keywords: LINC00094; miR-19b; Non-small cell lung cancer; Proliferation; Metastasis

前言

肺癌是发生率和死亡率较高的恶性肿瘤。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的 80%~85% 左右,患者确诊时大多已处于晚期,由于转移、频繁复发以及化疗耐药的产生,预后极差。近年来,随着分子生物学的发展,分子靶向治疗在晚期 NSCLC 中的重要作用逐渐被人们所认识^[1]。作为一种长度>200 nt 的非编码 RNA,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)被发现可通过调控细胞的生物学行为参与多种疾病包括恶性肿瘤的发生和发展,有望成为新型肿瘤诊断标志物及治疗靶点^[2]。lncRNAs 与 NSCLC 的发生发展密切相关,如 lncRNA H19、LINC00978 可抑制 NSCLC A549 细胞的增殖及转移^[3-4]。研究发现,LINC00094 在吸烟相关的肺鳞状细胞癌患者中低表达,与患者预后不良有关^[5]。血脑屏障模型微血管内皮细胞中,LINC00094 表达水平显著增加,沉默 LINC00094 可通过上调 miR-224-4p/miR-497-5p 显著降低血脑屏障通透性,对血脑屏障起保护作用^[6]。然而,LINC00094 在 NSCLC 中的作用及其机制目前尚不清楚。此外,已有研究表明,lncRNAs 可充当微小 RNA(microRNA, miRNA)的海绵分子而参与基因转录过程,进而调控细胞增殖、凋亡等生物学过程。miRNAs 也被证实参与了 NSCLC 的发生发展,在 NSCLC 的早期诊断、预后判断及治疗中有重要作用^[7]。NSCLC 患者的 miR-19b 表达水平升高,与淋巴结转移相关^[8-9]。miR-19b 可增强 A549 细胞的迁移能力^[10]。而下调 miR-19b 可抑制骨肉瘤细胞侵袭、迁移并促进其凋亡^[11]。因此,本研究旨在探讨 LINC00094 是否通过 miR-19b 影响 NSCLC 细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

1.1.1 细胞和组织来源 NSCLC 细胞株 A549 购自中国科学院上海细胞库。招募 39 例在本院被确诊为 NSCLC 的患者(2016 年 1 月至 2019 年 1 月),经手术治疗收集患者癌组织及癌旁组织(距癌组织边缘 2~5 cm)。所有患者均已签署知情同意书。

1.1.2 试剂和仪器 胎牛血清、DMEM 培养基购自

美国 Sigma 公司;qRT-PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司;Lipofectamine™ 2000 购自美国 Invitrogen 公司;双荧光素酶活性检测试剂盒和报告基因载体购自 GeneCopoeia 公司;二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒、四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)试剂盒、凋亡检测试剂盒购自碧云天生物技术有限公司;兔抗人 Cyclin D1 抗体(ATA27704)、兔抗人 p21 抗体(ATA34821)、兔抗人 Bcl-2 抗体(ATA25319)、兔抗人 Bax 抗体(ATA25292)、兔抗人 E-cadherin 抗体(ATA28460)、兔抗人 MMP-2 抗体(ATA32950)、兔抗人 GAPDH 抗体(ATA29667)均购自武汉益普生物科技有限公司;二抗(A21020)购自武汉亚科因生物技术有限公司;载体质粒购自上海斯信生物科技有限公司;Transwell 小室、Matrigel 胶购于美国 BD 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 A549 细胞复苏后培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,并放置于 37 °C、5% CO₂ 的恒温箱中生长。

1.2.2 细胞转染和分组 在瞬时转染前 24 h,取适当数量的 A549 细胞置于含 2 mL DMEM 的 24 孔板中,在 37 °C、5% CO₂ 的环境下培养至 60%~70% 的融合度。细胞转染按照 Lipofectamine™ 2000 试剂盒说明书进行操作。转染后,分别记为 pcDNA3.1 组、pcDNA3.1-LINC00094 组、si-NC 组、si-LINC00094 组、pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组、pcDNA3.1-LINC00094+miR-19b 组。

1.2.3 实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR, RT-qPCR) 使用 TRIzol® 试剂处理组织和细胞以分离总 RNA,使用反转录试剂盒将总 RNA 反向转录为 cDNA,然后以 GAPDH 和 U6 为内参进行扩增。引物:LINC00094:上游 5'-CCTGAATGGGTCT-CAGGTGT-3',下游 5'-GGGAATCCTGCTGTTCT-GAG-3'; GAPDH:上游 5'-ATCCTGGGCTACACT-GAGC-3',下游 5'-CACCACCTGTTGCTGTAG-3'; miR-19b:上游 5'-TGTGCAAATCCATGCAAACT-GA-3',下游 5'-GCTCACTGCAACCTCCTCCTCC-3'; U6:上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTC-3'。

1.2.4 双荧光素酶报告实验 采用 LncBase 预测 LINC00094 与 miR-19b 的结合位点,将含有结合位

点的序列以及无 miR-19b 结合位点的突变体克隆至 psiCHECK2 载体得到 WT-LINC00094 和 MUT-LINC00094 荧光素酶表达载体。将 A549 细胞与上述载体以及 miR-19b 或 miR-NC 置于培养箱内共培养 48 h, 最后应用酶标仪检测细胞内荧光素酶活性。实验重复 3 次。

1.2.5 MTT 法检测细胞存活率 待 A549 细胞生长到 60%~70% 的融合度, 将细胞与 200 μ L DMEM 一起置于 96 孔板中, 并进行上述不同的转染处理。随后每孔加入 20 μ L MTT 溶液孵育 4 h, 弃去培养液, 每孔加入 150 μ L DMSO 孵育 15 min。最后使用微孔板读取器在 490 nm 处测量每个孔的吸光度。实验重复 3 次。

1.2.6 流式细胞术 转染后取各组细胞用冷磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 洗涤, 随后将细胞与 5 μ L Annexin V-FITC 和 10 μ L PI 闭光孵育 15 min, 流式细胞仪检测凋亡细胞数量。实验重复 3 次。

1.2.7 Transwell 实验 转染 24 h 后, 将浓度为 1.5×10^5 个/mL 的 A549 细胞重悬于 200 μ L 无血清培养基中, 并接种至 Transwell 小室上室。将 500 μ L 含有 10% FBS 的完全培养基填充下室, 作为 A549 细胞的化学引诱剂。在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 环境下培养 24 h 后, 将迁移至下表面的细胞用 0.1% 结晶紫染色液染色 10 min, 然后在显微镜下以 100 倍放大率观察、拍照并计数。对于细胞侵袭实验, 将 Transwell 小室上室预先包被 Matrigel 基质胶 (40 μ L/孔), 置于培养箱内孵育 5 h 后再加入各组 A549 细胞, 后续实验步骤与迁移实验操作相同。

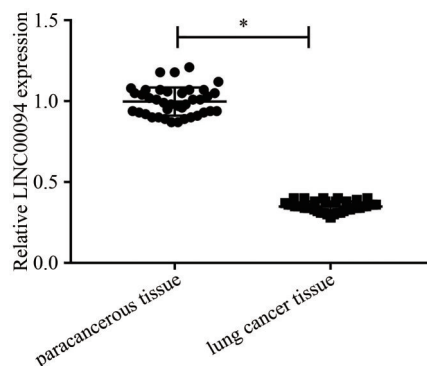
1.2.8 蛋白质印迹法 (Western blotting) 采用 400 μ L RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, 按照 BCA 定量试剂盒说明书检测蛋白浓度。取 30 μ g 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳, 反应结束后将其转移至 PVDF 膜, 用 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h, 随后分别加入一抗兔抗人 Cyclin D1 抗体、兔抗人 p21 抗体、兔抗人 Bcl-2 抗体、兔抗人 Bax 抗体、兔抗人 E-cadherin 抗体、兔抗人 MMP-2 抗体、兔抗人 GAPDH 抗体, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜后, 加入二抗稀释液 (1:5 000) 室温孵育 1 h。采用 ECL 试剂盒检测蛋白条带, 随后应用 Image J 软件分析各条带灰度值。每个蛋白样品重复 3 次。

1.2.9 统计学分析 采用 SPSS 20.00 进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验和单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 LINC00094 的表达 相较于癌旁组织, 肺癌组织中 LINC00094 表达水平显著降低 ($P < 0.05$) (图 1)。



注: 与癌旁组织比较, $*P < 0.05$ 。

Note: Compared with paracancerous tissue, $*P < 0.05$.

图 1 LINC00094 在癌旁组织和肺癌组织中的表达

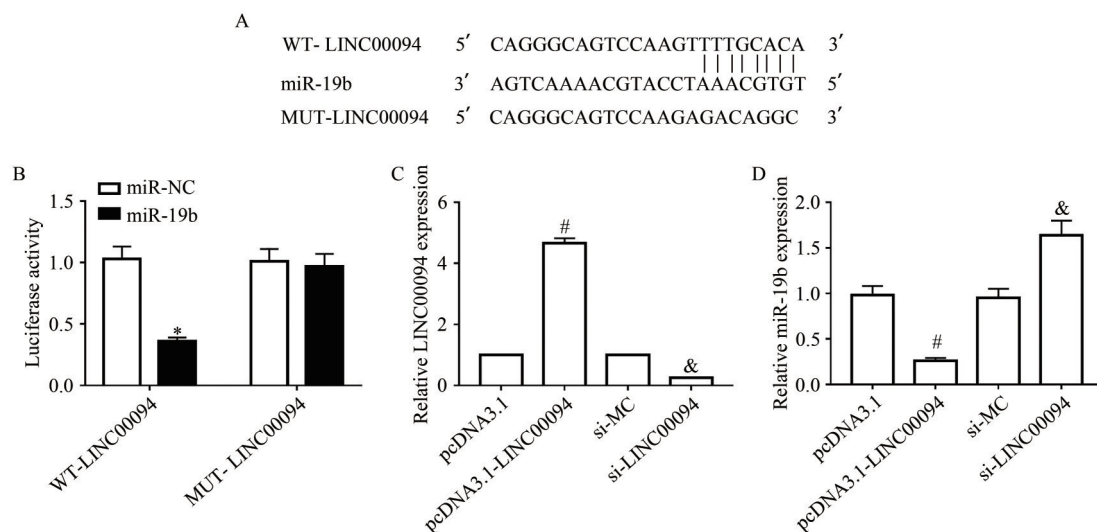
Fig. 1 Expression of LINC00094 in paracancerous tissue and lung cancer tissue

2.2 LINC00094 直接靶向 miR-19b LncBase 预测 LINC00094 与 miR-19b 存在靶向位点 (图 2A)。荧光素酶活性检测结果显示, A549 细胞中 miR-19b 可显著抑制 WT-LINC00094 的活性 ($P < 0.05$), 而 miR-19b 与 miR-NC 对细胞中 MUT-LINC00094 的活性无影响 ($P > 0.05$) (图 2B)。此外, 相较于 pcDNA3.1 组, pcDNA3.1-LINC00094 组 LINC00094 表达水平显著升高, miR-19b 表达水平显著降低; 相较于 si-NC 组, si-LINC00094 组 LINC00094 表达水平显著降低, miR-19b 表达水平显著升高 ($P < 0.05$) (图 2C、2D)。以上结果提示 LINC00094 可靶向调控 miR-19b 的表达。

2.3 LINC00094 和 miR-19b 表达的检测 与 pcDNA3.1 组比较, pcDNA3.1-LINC00094 组 LINC00094 表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与 miR-NC 组比较, miR-19b 转染组 miR-19b 表达水平显著上调 ($P < 0.05$) (图 3)。

2.4 细胞增殖检测 与 pcDNA3.1 组比较, pcDNA3.1-LINC00094 组细胞存活率显著降低 ($P < 0.05$); 与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组相比, pcDNA3.1-LINC00094+miR-19b 组细胞存活率显著升高 ($P < 0.05$) (图 4)。

2.5 细胞凋亡检测 与 pcDNA3.1 组相比, pcD-

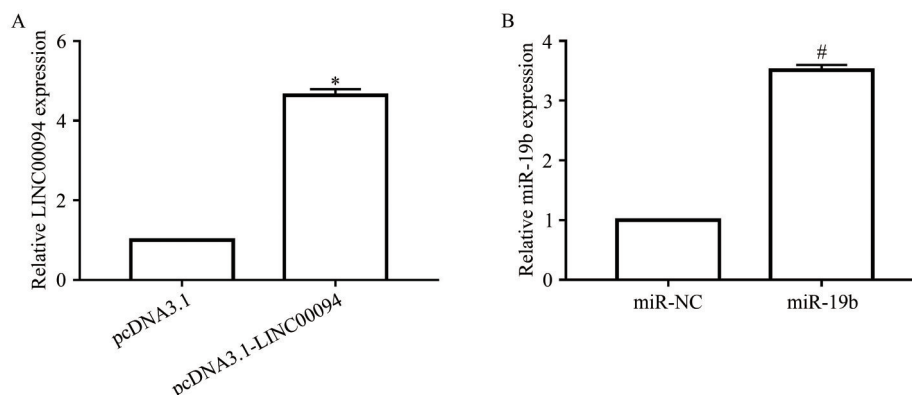


注：(A) LINC00094 和 miR-19b 的互补序列；(B) 荧光素酶活性检测；(C) LINC00094 表达的检测；(D) LINC00094 调控 miR-19b 的表达。与 miR-NC 组比较，* $P<0.05$ ；与 pcDNA3.1 组比较，# $P<0.05$ ；与 si-NC 组比较，& $P<0.05$ 。

Note: (A) Complementary sequences of LINC00094 and miR-19b; (B) Detection of luciferase activity; (C) Detection of LINC00094 expression; (D) LINC00094 regulates the expression of miR-19b. Compared with the miR-NC group, * $P<0.05$; Compared with the pcDNA3.1 group, # $P<0.05$; Compared with the si-NC group, & $P<0.05$.

图 2 LINC00094 靶向调控 miR-19b 的表达

Fig. 2 LINC00094 targets and regulates the expression of miR-19b



注：(A) 过表达 LINC00094 处理后 LINC0009 的表达；(B) 过表达 miR-19b 处理后 miR-19b 的表达。与 pcDNA3.1 组比较，* $P<0.05$ ；与 miR-NC 组比较，# $P<0.05$ 。

Note: (A) LINC00094 expression after overexpression treatment; (B) Expression of miR-19b after overexpression treatment. Compared with the pcDNA3.1 group, * $P<0.05$; Compared with the miR-NC group, # $P<0.05$.

图 3 LINC00094 和 miR-19b 的表达

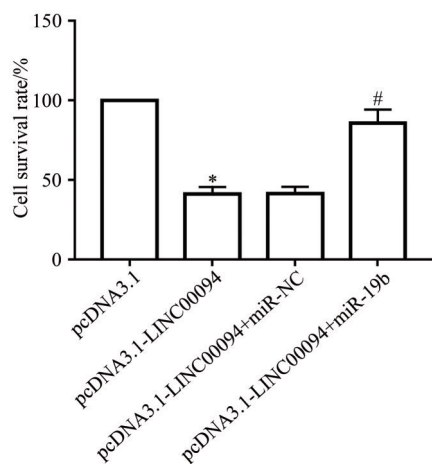
Fig. 3 The expression of LINC00094 and miR-19b

NA3.1-LINC00094 组 A549 细胞凋亡显著增加；与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组相比，pcDNA3.1-LINC00094+miR-19b 组细胞凋亡显著减少；提示上调细胞中 miR-19b 表达水平可逆转 pcDNA3.1-LINC00094 诱导的细胞凋亡 ($P<0.05$) (图 5)。

2.6 细胞迁移、侵袭检测 与 pcDNA3.1 组比较，pcDNA3.1-LINC00094 组迁移、侵袭细胞数显著减少 ($P<0.05$)；与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组

相比，pcDNA3.1-LINC00094+miR-19b 组迁移、侵袭细胞数显著增加 ($P<0.05$) (图 6)。

2.7 蛋白表达水平检测 与 pcDNA3.1 组比较，pcDNA3.1-LINC00094 组 Cyclin D1、MPP-2、Bcl-2 表达水平显著降低，p21、E-cadherin、Bax 表达水平显著升高 ($P<0.05$)；而上调 miR-19b 表达可以逆转 pcDNA3.1-LINC00094 诱导的蛋白表达水平的变化 ($P<0.05$) (图 7)。



注：与 pcDNA3.1 组比较，* $P < 0.05$ ；与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组比较，# $P < 0.05$ 。

Note: Compared with pcDNA3.1 group, * $P < 0.05$; Compared with pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC group, # $P < 0.05$.

图 4 各组 A549 细胞存活率比较

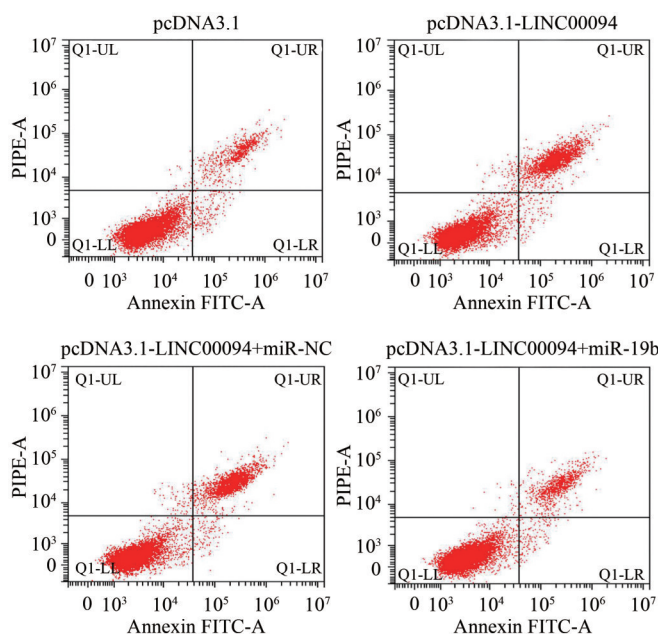
Fig. 4 Comparison of the survival rate of A549 cells between groups

3 讨论

随着生物信息学和测序技术的进步，lncRNAs 近年来受到广泛关注，其在 NSCLC 中也有所应用。研究 NSCLC 发生发展的机制有助于寻找特异性靶点，从而有利于靶向治疗^[12]。研究表明，lncRNAs 在

细胞的生长、迁移、侵袭等过程中起重要的调控作用。下调 lncRNA RGMB-AS1 可有效抑制肺腺癌细胞的生长、迁移、侵袭能力^[13]。lncRNA TCF7 可通过调控 miR-29 的表达水平影响肺癌细胞的增殖和侵袭^[14]。有研究显示，LINC00094 在肺鳞状细胞癌中低表达^[5]。本实验结果显示，肺癌组织中 LINC00094 低表达，过表达 LINC00094 可降低癌细胞的存活率，抑制其迁移和侵袭能力。此外，LINC00094 过表达的 A549 细胞中 Cyclin D1、Bcl-2、MMP-2 蛋白表达水平显著降低，而 p21、Bax、E-cadherin 蛋白表达水平显著升高。p21 作为细胞周期抑制剂，参与细胞周期阻滞以及凋亡等生物学行为。Cyclin D1 可正向调节细胞周期从 G₁ 期到 S 期的进展。Bcl-2 是抗凋亡蛋白，而 Bax 是促凋亡蛋白。MMP-2 是基质金属蛋白酶家族成员，其高表达可促进细胞外基质沉积的降解，进而增强细胞转移能力。此外，E-cadherin 缺失可通过破坏细胞间接触导致细胞转移。因此，LINC00094 与肺癌的发生发展密切相关，可作为肺癌靶向治疗的新靶点。

近年研究表明，lncRNAs 通过充当 miRNA 海绵，可以影响肿瘤的发生和进展。miR-19b 是一个功能 miRNA。研究发现，miR-19b 可通过表皮生长因子受体信号通路促进 NSCLC 细胞的增殖和凋亡抗性^[15]。miR-19b 作为促癌基因，可加速透明细胞

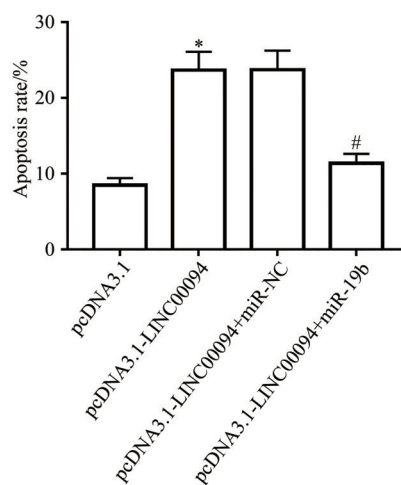


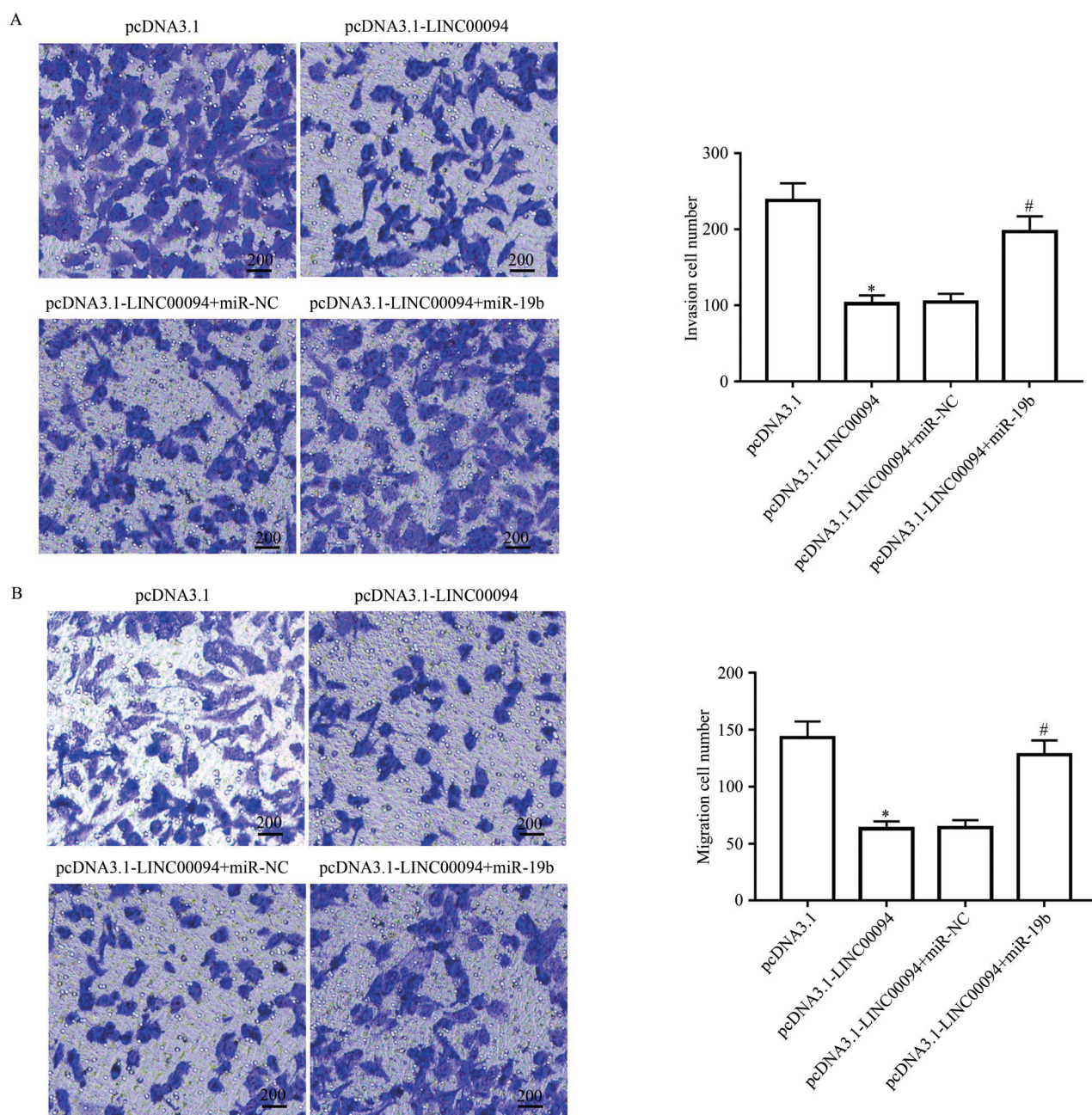
注：与 pcDNA3.1 组比较，* $P < 0.05$ ；与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组比较，# $P < 0.05$ 。

Note: Compared with pcDNA3.1 group, * $P < 0.05$; Compared with pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC group, # $P < 0.05$.

图 5 各组 A549 细胞凋亡率比较

Fig. 5 Comparison of the apoptosis rate of A549 cells between groups





注:(A)各组 A549 细胞侵袭能力比较;(B)各组 A549 细胞迁移能力比较。与 pcDNA3.1 组比较,* $P<0.05$;与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组比较,# $P<0.05$ 。

Note: (A) The invasion ability of A549 cells in each group; (B) The migration ability of A549 cells in each group. Compared with pcDNA3.1 group, * $P<0.05$; Compared with pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC group, # $P<0.05$.

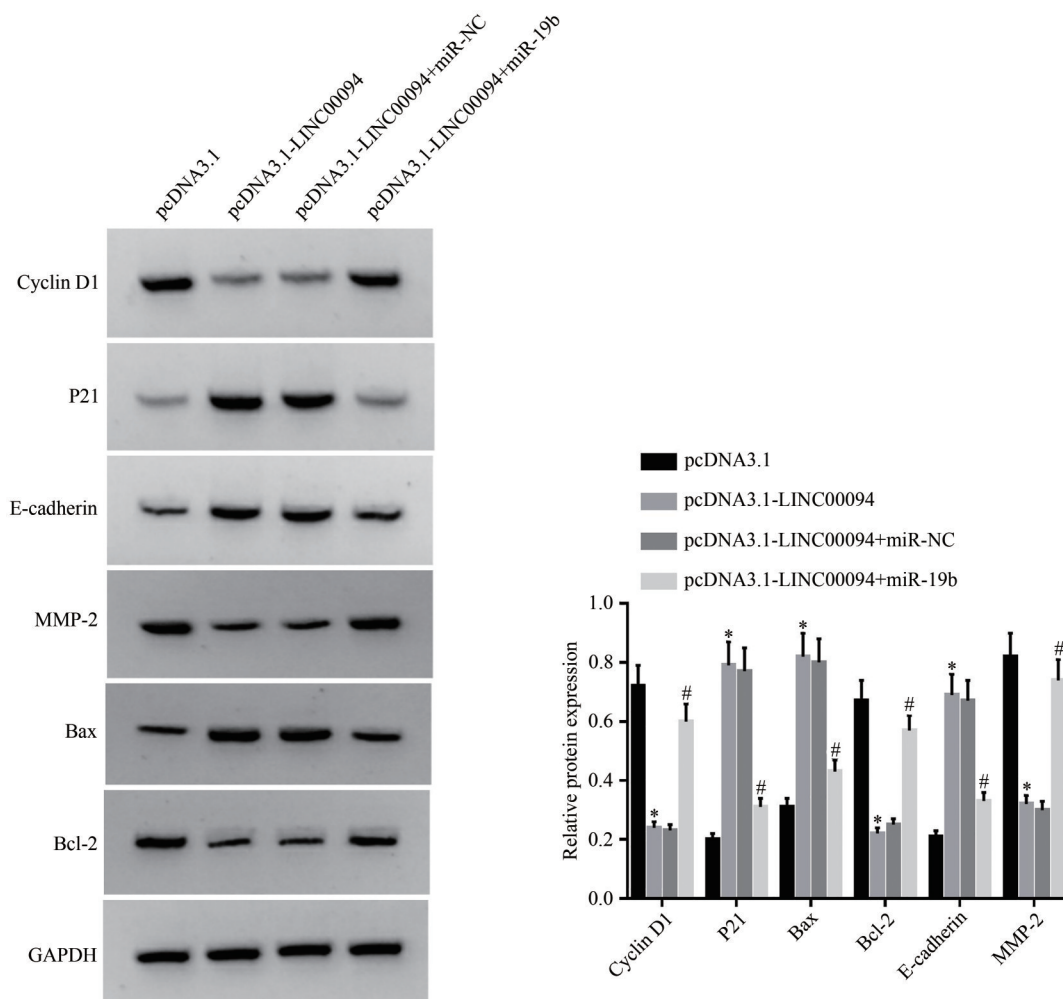
图 6 各组 A549 细胞迁移侵袭能力比较

Fig. 6 Comparison of the migration and invasion ability of A549 cells between groups

肾细胞癌的恶性发展^[16]。过表达 lncRNA PTENP1 可靶向抑制 miR-19b 的表达,从而抑制腺癌细胞转移和活性^[17]。在本实验中,我们证实 LINC00094 可靶向调控 miR-19b,过表达 miR-19b 逆转了 LINC00094 对 A549 细胞的抗增殖、抗转移以及促凋亡作用,提示 LINC00094 可能通过靶向 miR-19b 调

控 NSCLC 细胞的促癌表型。

综上所述,过表达 LINC00094 可靶向结合 miR-19b 并抑制其表达,从而抑制 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。LINC00094 可为 NSCLC 的诊断与治疗提供理论参考依据和可能的分子靶点。



注:与 pcDNA3.1 组比较, * $P < 0.05$; 与 pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC 组比较, # $P < 0.05$ 。

Note: Compared with pcDNA3.1 group, * $P < 0.05$; Compared with pcDNA3.1-LINC00094+miR-NC group, # $P < 0.05$.

图 7 各组 A549 细胞蛋白表达水平比较

Fig. 7 Comparison of the expressions of proteins in A549 cells between groups

参考文献

- [1] 吴军, 杨小平. 分子靶向药物治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(10): 1489-1490. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.10.013.
- [2] 王海玲, 李东霞. LncRNA 与恶性肿瘤侵袭转移研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2114-2117. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.13.037.
- [3] 金文静, 任涛, 卢青纯, 等. LncRNA H19 对人非小细胞肺癌增殖及转移的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(4): 247-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.04.002.
- [4] 胡妍, 丁小鸽, 顾建美, 等. LINC00978 在非小细胞肺癌中的临床价值和生物学作用[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(8): 596-602. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2019.08.09.
- [5] LI S C, SUN X, MIAO S C, et al. Differential protein-coding gene and long noncoding RNA expression in smoking-related lung squamous cell carcinoma [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(6): 672-681. DOI: 10.1111/1759-7714.12510.
- [6] ZHU L, LIN M Q, MA J, et al. The role of LINC00094/miR-224-5p (miR-497-5p)/Endophilin-1 axis in Memantine mediated protective effects on blood-brain barrier in AD micro-environment [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3280-3292. DOI: 10.1111/jcmm.14214.
- [7] 何艳玲, 涂红缨. miRNA 与非小细胞肺癌诊治相关性的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.04.038.
- [8] 刘牟林. miR-19b、miR-125b、miR-34a 和 miR-200b 对非小细胞肺癌的诊断及化疗效果评价的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [9] 王辉, 张澍, 张伟, 等. 非小细胞肺癌中 miR-19a 和 miR-19b 的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(21): 3078-3081. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.21.009.
- [10] 鄢文, 靳文, 王昂, 等. miR-19 对肺腺癌 A549 细胞株迁移功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(13): 2031-2034. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.13.005.
- [11] 王辉, 朱乐全, 梁旺全. 下调 miR-19b 靶向 TP53INP1 对骨肉瘤细胞侵袭迁移和凋亡的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(8): 804-808. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.08.006.
- [12] 吴国明, 钱桂生. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及新理念[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(4): 405-408.

- DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2019.04.001.
- [13] 李萍. 肺腺癌中 LncRNA RGMB-AS1 表达及对增殖、侵袭和迁移能力的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [14] 金高娃, 王华庆, 胡晟, 等. LncRNA TCF7 通过调控 miR-29 和激活 JAK/STAT2 信号通路促进肺癌细胞的恶性生物学行为研究[J]. 国际生物医学工程杂志, 2018, 41(6): 527-533.
- [15] BAUMGARTNER U, BERGER F, HASHEMI GHEINANI A, et al. miR-19b enhances proliferation and apoptosis resistance via the EGFR signaling pathway by targeting PP2A and BIM in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 44. DOI: 10.1186/s12943-018-0781-5.
- [16] NIU S X, MA X, ZHANG Y, et al. microRNA-19a and microRNA-19b promote the malignancy of clear cell renal cell carcinoma through targeting the tumor suppressor RhoB [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192790. DOI: 10.1371/journal.pone.0192790.
- [17] SHI X B, TANG X Q, SU L. Overexpression of long noncoding RNA PTENP1 inhibits cell proliferation and migration via suppression of miR-19b in breast cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(6): 869-878. DOI: 10.3727/096504017X15123838050075.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 邢加强, 张波, 辛本强. LINC00094 靶向 miR-19b 对非小细胞肺癌增殖、侵袭的抑制作用及其分子机制[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 759-766. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.12.

Cite this article as: XING Jiaqiang, ZHANG Bo, XIN Benqiang. Inhibitory effects of LINC00094/miR-19b axis on proliferation and invasion of non-small cell lung cancer and its mechanism [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(6): 759-766. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.12.