

lncRNA SNHG14 靶向抑制 miR-27b-3p 促进乳腺癌细胞迁移和侵袭

周 毅¹, 度有林¹, 谭怡清¹, 李焱鑫², 林 鹭³, 罗 静¹

(1.电子科技大学附属医院·四川省医学科学院·四川省人民医院乳腺外科, 成都 610072; 2.电子科技大学附属医院·四川省医学科学院·四川省人民医院临床医学检验中心, 成都 610072; 3.四川天府新区人民医院普外科, 成都 610213)

【摘要】目的:探讨长链非编码核糖核酸核仁宿主基因 14(long non-coding ribonucleic acid nucleolar ribonucleic acid host gene 14, lncRNA SNHG14)靶向微小 RNA-27b-3p(microRNA-27b-3p, miR-27b-3p)对乳腺癌细胞迁移和侵袭的影响。**方法:**采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测乳腺癌组织及细胞中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平;采用双荧光素酶报告实验验证 lncRNA SNHG14 与 miR-27b-3p 的靶向关系;将 MDA-MB-231 细胞转染相应质粒后分为 Control 组、si-NC 组、si-SNHG14 组、si-SNHG14+anti-NC 组、si-SNHG14+anti-miR-27b-3p 组;采用 qRT-PCR 法检测细胞中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2) mRNA、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) mRNA 水平;采用划痕实验检测细胞迁移;Transwell 检测细胞侵袭;蛋白质免疫印迹(Western blot)检测细胞迁移、侵袭相关蛋白表达;裸鼠移植瘤检测移植瘤生长情况及瘤组织中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平,免疫组化检测移植瘤组织 MMP-2、MMP-9 表达。**结果:**乳腺癌组织及 MCF-7、MDA-MB-231 乳腺癌细胞中 lncRNA SNHG14 水平升高,miR-27b-3p 水平降低($P<0.05$);Starbase 网站预测及双荧光素酶实验结果均显示 lncRNA SNHG14 与 miR-27b-3p 之间存在靶向结合位点;si-SNHG14 组较 si-NC 组 lncRNA SNHG14、MMP-2 mRNA、MMP-9 mRNA 水平及划痕愈合率、侵袭细胞数量、MMP-2、MMP-9 表达均降低,miR-27b-3p 水平升高($P<0.05$);si-SNHG14+miR-27b-3p mimics 组较 SNHG14-WT+miR-NC 组 MMP-2 mRNA、MMP-9 mRNA 水平及划痕愈合率、侵袭细胞数量、MMP-2、MMP-9 表达升高,miR-27b-3p 水平降低($P<0.05$);裸鼠移植瘤实验结果显示,si-SNHG14 组较 si-NC 组瘤体积、瘤重、lncRNA SNHG14 水平及 MMP-2、MMP-9 阳性细胞率均降低,miR-27b-3p 水平升高($P<0.05$)。**结论:**lncRNA SNHG14 可通过靶向抑制 miR-27b-3p 促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。

【关键词】长链非编码核糖核酸核仁宿主基因 14;微小 RNA-27b-3p;乳腺癌;迁移;侵袭**【中图分类号】**R736.3**【文献标志码】**A

lncRNA SNHG14 targets and inhibits miR-27b-3p to promote the migration and invasion of breast cancer cells

Zhou Yi¹, Tuo Youlin¹, Tan Yiqing¹, Li Yanxin², Lin Lu³, Luo Jing¹

(1.Department of Breast Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital/Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China;

2.Clinical Medical Laboratory Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital/Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China;

3.Department of General Surgery, Sichuan Tianfu New Area People's Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of the long non-coding ribonucleic acid small nucleolar ribonucleic acid host gene 14 (lncRNA SNHG14) targeting microRNA-27b-3p (miR-27b-3p) on the migration and invasion of breast cancer cells. **Methods:** Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to measure lncRNA SNHG14 and miR-27b-3p levels in breast cancer tissues and cells. Dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between lncRNA SNHG14 and miR-

作者介绍:周 毅, Email: lhxdt@163.com,

研究方向:乳腺癌的诊疗。

通信作者:罗 静, Email: d1qd06@163.com。

基金项目:四川省科技计划资助项目(编号:2022YFS0314)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260527.1434.008

(2026-05-29)

27b-3p. According to plasmids transfected, MDA-MB-231 cells were divided into control group, si-NC group, si-SNHG14 group, si-SNHG14+anti-NC group, and si-SNHG14+anti-miR-27b-3p group. The cells were measured for lncRNA SNHG14, miR-27b-3p, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) mRNA, and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) mRNA levels using qRT-PCR. Cell mi-

gration and invasion were assessed by scratch assay and Transwell assay, respectively. The expression of proteins related to cell migration and invasion was measured by Western blot. For nude mouse tumor xenografts, tumor growth was measured, lncRNA SNHG14 and miR-27b-3p levels in tumor tissue were quantified, and the expression of MMP-2 and MMP-9 in tumor tissue was determined using the immunohistochemistry method. **Results:** In breast cancer tissues and breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231), lncRNA SNHG14 levels were significantly increased, and miR-27b-3p levels were significantly decreased ($P < 0.05$). Both Starbase website prediction and dual luciferase assay results indicated the presence of a targeted binding site between lncRNA SNHG14 and miR-27b-3p. Compared with the si-NC group, the si-SNHG14 group showed significant decreases in lncRNA SNHG14, MMP-2 mRNA, MMP-9 mRNA, MMP-2, and MMP-9 levels, a significant reduction in the scratch healing rate and the number of invasive cells, and a significant increase in the miR-27b-3p level ($P < 0.05$). Compared with the SNHG14-WT+miR-NC group, the SNHG14-WT+miR-27b-3p mimics group exhibited significantly higher MMP-2 mRNA, MMP-9 mRNA, MMP-2, and MMP-9 levels, a significantly higher scratch healing rate and the number of invasive cells, and a significantly lower miR-27b-3p level ($P < 0.05$). In the nude mouse tumor xenograft experiments, the si-SNHG14 group had significantly lower tumor volume, tumor weight, lncRNA SNHG14 level, and percentages of MMP-2- and MMP-9-positive cells and a significantly higher miR-27b-3p level, compared with the si-NC group ($P < 0.05$). **Conclusion:** lncRNA SNHG14 can promote the migration and invasion of breast cancer cells by targeting and down-regulating miR-27b-3p.

[Key words] long non-coding ribonucleic acid small nucleolar ribonucleic acid host gene 14; microRNA-27b-3p; breast cancer; migration; invasion

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤之一,也是导致女性癌症死亡的主要原因,随着经济社会快速发展及生活饮食习惯改变,乳腺癌的发病率仍在持续增加且呈年轻化趋势^[1]。目前主要采用手术、放化疗及激素治疗。尽管医疗技术不断进步,早期乳腺癌患者生存率有所提高,但疾病仍易转移复发;晚期患者仅能延缓生存期,5年生存率极低^[2]。了解乳腺癌的发病机制,针对性早期治疗,抑制其转移复发至关重要。近年来分子靶向治疗日益受到关注,研究发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 与微小核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 在包括乳腺癌在内的多种癌症中参与调控肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭^[3]。而 lncRNA 核仁核糖核酸宿主基因 14 (nucleolar ribonucleic acid host gene 14, SNHG14) 作为 lncRNA 之一,研究发现,其在三阴性乳腺癌组织和细胞系中表达上调,敲除 lncRNA SNHG14 可减弱三阴性乳腺癌细胞在体内和体外的增殖、迁移和侵袭能力,抑制三阴性乳腺癌进展^[4]。另外微小 RNA-27b-3p (microRNA-27b-3p, miR-27b-3p) 作为 miRNAs 之一,在乳腺癌细胞中低表达,增强 miR-27b-3p 表达可抑制乳腺癌的进展^[5]。然而, lncRNA SNHG14 是否通过调控 miR-27b-3p 影响乳腺癌恶性进展尚不明确。本研究旨在探讨二者的靶向关系及其对乳腺癌细胞迁移与侵袭的影响,以期为乳腺癌分子靶向治疗提供

新思路。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

1.1.1 样本来源 由专业病理医师收集四川省医学科学院·四川省人民医院 2022 年 6 月至 2024 年 1 月收治的 30 例乳腺癌患者的癌组织病理标本,置于液氮保存。所有患者均为首次确诊,无精神疾病及传染病史,术前未接受任何可能影响癌组织病变的治疗。本研究经本院伦理委员会审批通过 (批号:2022-050092),患者及家属均签署知情同意书。

1.1.2 主要材料 人正常乳腺上皮细胞 MCF10A 及人乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 购自上海酶研生物科技有限公司;4 周龄 BALB/c 裸鼠购自陆军军医大学基础医学院实验动物学教研室 [实验动物生产许可证号:SCXK (渝) 2022-0002],饲养于无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级环境中,温度 (25 ± 2) °C,相对湿度 50%~65%,12 h 光照/12 h 黑暗周期,自由摄食饮水。本研究方案经本院动物伦理委员会批准。lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 引物及 si-NC、si-SNHG14、si-SNHG14+anti-NC、si-SNHG14+anti-miR-27b-3p、miR-NC、miR-27b-3p mimics 质粒均由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成并提供;兔源多克隆基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2, 货号 FNab05238)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9, 货号 FNab05247) 抗体购自武汉菲恩生物科技有限公司;辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗 (货号 LF102) 购自上海雅酶生物医药科技有限公司。Transwell 小室 (货号 3422、3470、3401) 购自本生 (天津) 健康科技有限公司。光学显微镜 (型号 RX50) 购自思科诺思生物科技 (北京) 有限公司;荧光显微

镜(型号 DM IL LED)购自德国 Leica 公司;凝胶成像系统(型号 ChemiDocXRS+)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 MCF10A、MCF-7 及 MDA-MB-231 细胞均使用洛斯基·帕克纪念研究所 1640 培养基(Roswell Park Memorial Institute 1640 medium, RPMI 1640)(含 10% 胎牛血清与 1% 青-链霉素),置于 37 °C、5%CO₂培养箱中培养。待细胞融合度达 80% 以上时,用胰酶消化传代,每 2 d 更换培养基,取对数生长期细胞进行后续实验。

1.2.2 qRT-PCR 检测 lncRNA SNHG14 与 miR-27b-3p 表达 取乳腺癌组织、癌旁组织及细胞样本,加入 TRIzol 试剂提取总 RNA,逆转录合成互补脱氧核糖核酸(complementary deoxyribonucleic acid, cDNA)后进行 PCR 扩增。反应条件:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 35 个循环。以 U6、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p、MMP-2 mRNA 及 MMP-9 mRNA 的相对表达量。

引物序列如下:lncRNA SNHG14 上游:5'-GCAACATTCCTGAACATACT-3',下游:5'-GCGAGGAATCTGATTCCAA GC-3';miR-27b-3p 上游:5'-CGCCTTGAATCGGTG-3',下游:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6 上游:5'-CTCGCTTCG GCAGCACAT-3',下游:5'-TTTGCGTGTCATCCTTGCG-3';MMP-2 上游:5'-AGCGAGTGGATGCCGCTTTAA-3',下游:5'-CATTCAGGCATCTGCGATGAG-3';MMP-9 上游:5'-GCCACTACTGTGCCTTTGAGTC-3',下游:5'-CCCTCAGAG AATCGCCAGTACT-3';GAPDH 上游:5'-CTAGGCGCTCACT GTTCTCTC-3',下游:5'-TTAAAAGCAGCCCTGGTGAC-3'。

1.2.3 分组与处理 将 MDA-MB-231 细胞分为 Control 组、si-NC 组、si-SNHG14 组、si-SNHG14+anti-NC 组及 si-SNHG14+anti-miR-27b-3p 组。Control 组不进行转染,其余各组分别转染相应质粒,24 h 后继续于 37 °C、5% CO₂培养箱中培养。

1.2.4 双荧光素酶实验 构建 SNHG14-WT 与 SNHG14-MUT 载体,采用脂质体转染法将其分别与 miR-NC、miR-27b-3p mimics 共转染 MDA-MB-231 细胞,常规培养 48 h,使用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测细胞中 lncRNA SNHG14 荧光素酶相对活性。

1.2.5 划痕实验检测细胞迁移 MDA-MB-231 细胞转染相应质粒 48 h 后,收集细胞制备单细胞悬液,接种于 6 孔板中培养至细胞融合。用灭菌的 200 μL 移液枪头垂直划痕,PBS 洗涤去除脱落细胞然后继续培养 24 h。分别于 0 h 与 24 h 观察划痕并拍照,计算划痕愈合率。

1.2.6 Transwell 检测细胞侵袭 MDA-MB-231 细胞转染相应质粒培养 48 h,收集细胞制备单细胞悬液,将其加入铺有 Matrigel 凝胶的 Transwell 上室,下室加入含胎牛血清的培养基,于 37 °C 条件下培养 24 h 后,取出上室,清洗、固定、结晶紫染色后置于荧光显微镜下观察。

1.2.7 Western blot 检测细胞迁移、侵袭相关蛋白表达

MDA-MB-231 细胞转染相应质粒 48 h 后,收集细胞,加入蛋白裂解液提取总蛋白,二喹啉甲酸法(bicinchoninic acid assay, BCA)测定蛋白浓度。蛋白样品经沸水浴变性后行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),转至聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride membrane, PVDF),封闭后与一抗 4 °C 孵育过夜,再与二抗室温孵育 2 h。增强型化学发光液(enhanced chemiluminescence solution, ECL)显色,采集图像并分析灰度值。

1.2.8 裸鼠移植瘤 将分别转染 si-NC、si-SNHG14 的 MDA-MB-231 细胞注射到裸鼠右侧腋下,每组 6 只。常规饲养,每天观察裸鼠生长状态,并从第 5 天开始每隔 5 d 测量移植瘤体积,30 d 后处死各组裸鼠取瘤组织称重,然后取部分肿瘤组织检测 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平,剩余瘤组织制成石蜡切片备用。

1.2.9 免疫组化检测瘤组织 MMP-2、MMP-9 表达 石蜡切片常规脱蜡水后,经 3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,枸橼酸盐缓冲液热修复抗原,血清封闭后依次加入 MMP-2、MMP-9 一抗及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记二抗孵育,链霉亲和素-生物素复合物(streptavidin-biotin complex, SABC)孵育后二氨基联苯胺(di-aminobenzidine, DAB)显色,苏木精复染,显微镜下观察并分析阳性细胞比例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布后,采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性采用 Levene 检验确认。若总体比较差异有统计学意义,进一步采用 SNK-*q* 检验(Student-Newman-Keuls 法)进行组间两两比较。所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

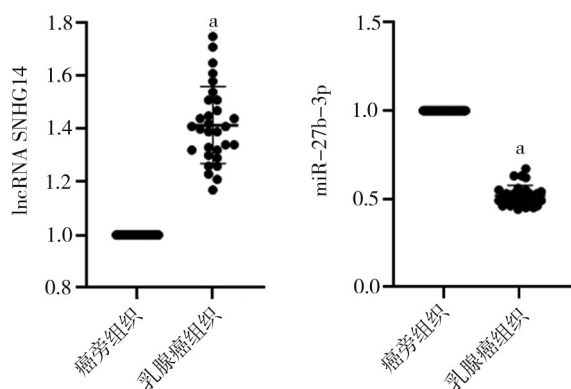
2 结果

2.1 乳腺癌组织及细胞中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平

与癌旁组织相比,乳腺癌组织中 lncRNA SNHG14 水平升高[(1.42 ± 0.15) vs. (1.00 ± 0.00), $t=15.336$, $P<0.001$],miR-27b-3p 水平降低[(0.52 ± 0.06) vs. (1.00 ± 0.00), $t=43.817$, $P<0.001$](图 1)。与 MCF10A 细胞(1.00 ± 0.00; 1.00 ± 0.00)相比, MCF-7 细胞(1.37 ± 0.15; 0.51 ± 0.06)、MDA-MB-231 细胞(1.31 ± 0.14; 0.57 ± 0.07)中 lncRNA SNHG14 水平升高, miR-27b-3p 水平降低($F=16.860$, $P<0.001$; $F=151.271$, $P<0.001$;图 2)。

2.2 lncRNA SNHG14 与 miR-27b-3p 的靶向关系验证

Starbase 网站预测显示 lncRNA SNHG14 与 miR-27b-3p 之间存在靶向结合位点(图 3)。SNHG14-WT+miR-27b-3p mimics 组(0.52 ± 0.06)相对荧光素酶活性较 SNHG14-WT+miR-NC 组(0.96 ± 0.11)降低($t=27.804$, $P<0.001$;见图 4)。



A. 乳腺癌及癌旁组织中 lncRNA SNHG14 水平

B. 乳腺癌及癌旁组织中 miR-27b-3p 水平

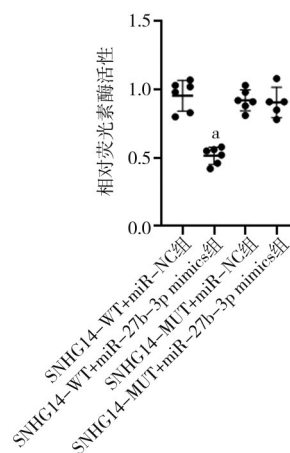
注:a,与癌旁组织比较, $P<0.05$ 图1 乳腺癌组织中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平
($n=30, \bar{x} \pm s$)注:a,与SNHG14-WT+miR-NC组比较, $P<0.05$

图4 lncRNA SNHG14与 miR-27b-3p 靶向关系检测

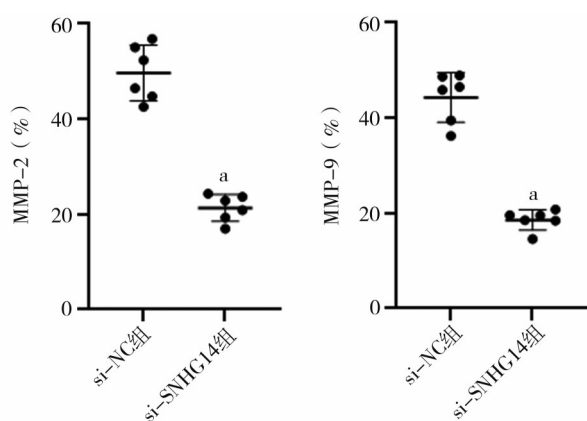
A. 瘤组织中MMP-2
阳性细胞率比较B. 瘤组织中MMP-9
阳性细胞率比较注:a,与MCF10A比较, $P<0.05$

图2 乳腺癌细胞中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平

lncRNA SNHG14: 5' UGUGGGUGUUGAUACUGUGAU 3'

|::: | | :| | | | |

miR-27b-3p: 3' CGUCUUGAAUCGUGACACUU 5'

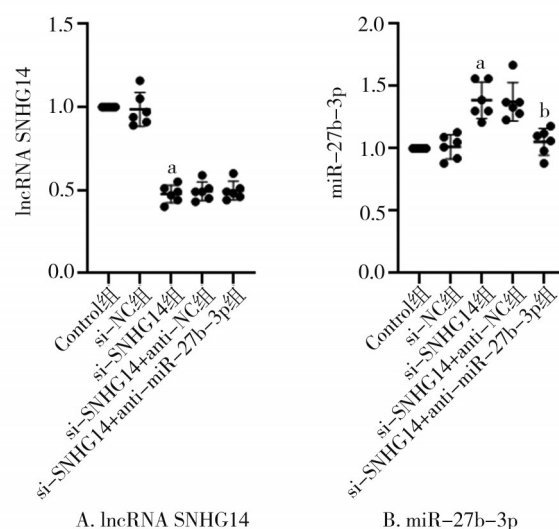
图3 Starbase网站预测lncRNA SNHG14与miR-27b-3p靶向关系

2.3 各组细胞中 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平

与 Control 组 (1.00 ± 0.00 ; 1.00 ± 0.00)、si-NC 组 (0.99 ± 0.10 ; 1.01 ± 0.10) 相比, si-SNHG14 组 (0.48 ± 0.05 ; 1.39 ± 0.15) lncRNA SNHG14 水平降低, miR-27b-3p 水平升高; 与 si-SNHG14 组、si-SNHG14+anti-NC 组 (0.49 ± 0.06 ; 1.38 ± 0.15) 比较, si-SNHG14+anti-miR-27b-3p 组 (0.50 ± 0.06 ; 1.05 ± 0.11) 中 miR-27b-3p 水平降低 ($F=116.604, P<0.001$; $F=18.031, P<0.001$; 图5)。

2.4 各组细胞迁移与侵袭情况

与 Control 组 (72.39 ± 7.83 ; 125.49 ± 13.68 ; 1.00 ± 0.00 ;



A. lncRNA SNHG14

B. miR-27b-3p

注:a,与si-NC组比较, $P<0.05$;b,与si-SNHG14+anti-NC组比较, $P<0.05$

图5 各组细胞 lncRNA SNHG14、miR-27b-3p 水平比较

1.00 ± 0.00 ; 0.98 ± 0.11 ; 0.86 ± 0.10)、si-NC 组 (70.14 ± 7.62 ; 119.62 ± 12.94 ; 1.00 ± 0.00 ; 0.98 ± 0.10 ; 0.94 ± 0.10 ; 0.83 ± 0.09) 相比, si-SNHG14 组 (31.68 ± 3.59 ; 45.68 ± 5.06 ; 0.62 ± 0.07 ; 0.50 ± 0.06 ; 0.55 ± 0.06 ; 0.42 ± 0.05) 中划痕愈合率、侵袭细胞数量、MMP-2 mRNA、MMP-9 mRNA 水平及 MMP-2、MMP-9 蛋白表达降低; 与 si-SNHG14 组、si-SNHG14+anti-NC 组 (32.50 ± 3.63 ; 47.59 ± 5.17 ; 0.64 ± 0.07 ; 0.51 ± 0.06 ; 0.59 ± 0.07 ; 0.45 ± 0.06) 相比, si-SNHG14+anti-miR-27b-3p 组 (63.92 ± 6.96 ; 106.71 ± 11.38 ; 0.95 ± 0.10 ; 0.87 ± 0.10 ; 0.88 ± 0.10 ; 0.79 ± 0.09) 中划痕愈合率、侵袭细胞数量、MMP-2 mRNA、MMP-9 mRNA 水平及 MMP-2、MMP-9 蛋白表达升高 ($F=64.116, P<0.001$; $F=86.324, P<0.001$; $F=37.399, P<0.001$; $F=68.239, P<0.001$; $F=30.347, P<0.001$; $F=43.421, P<0.001$; 图6~8)。

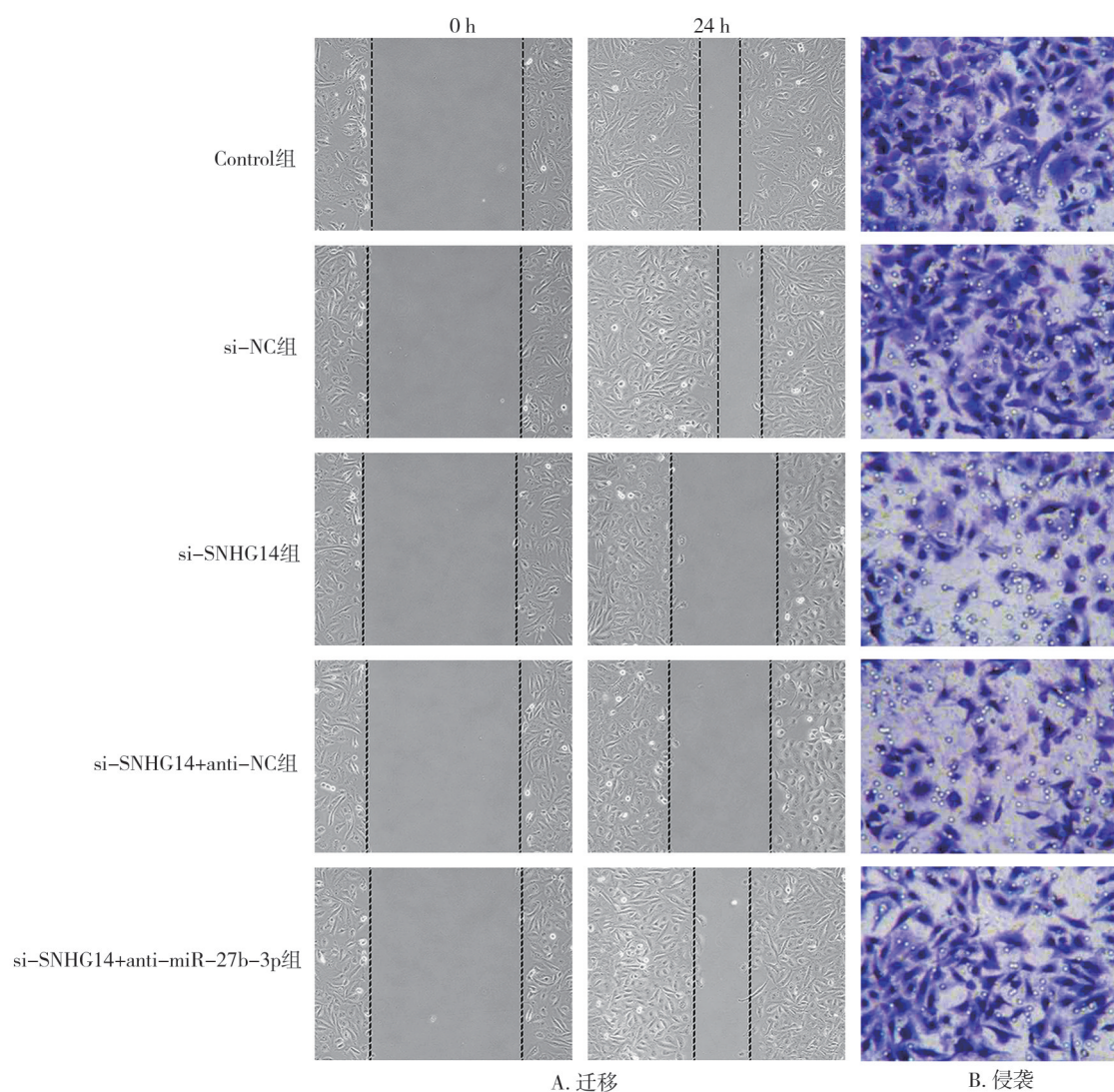


图6 划痕实验及 Transwell 分别检测各组细胞迁移及侵袭

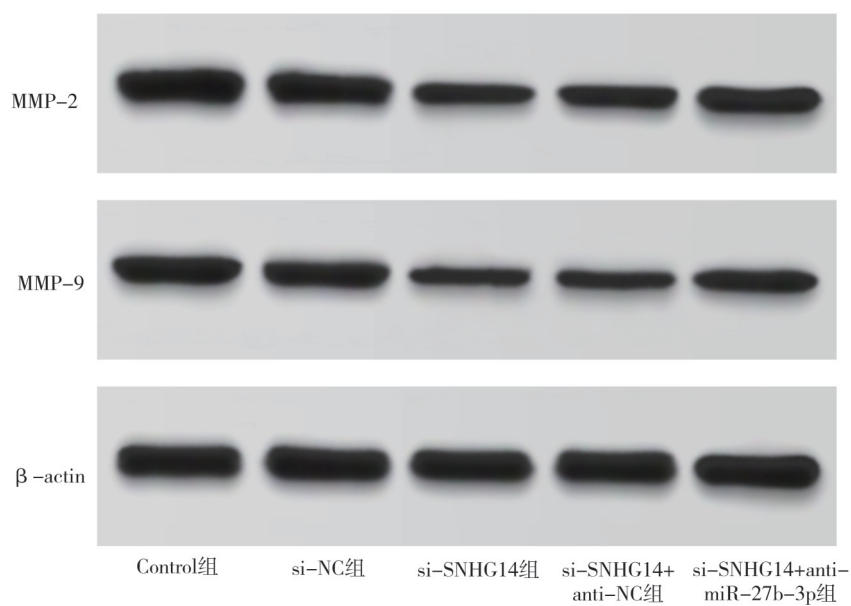
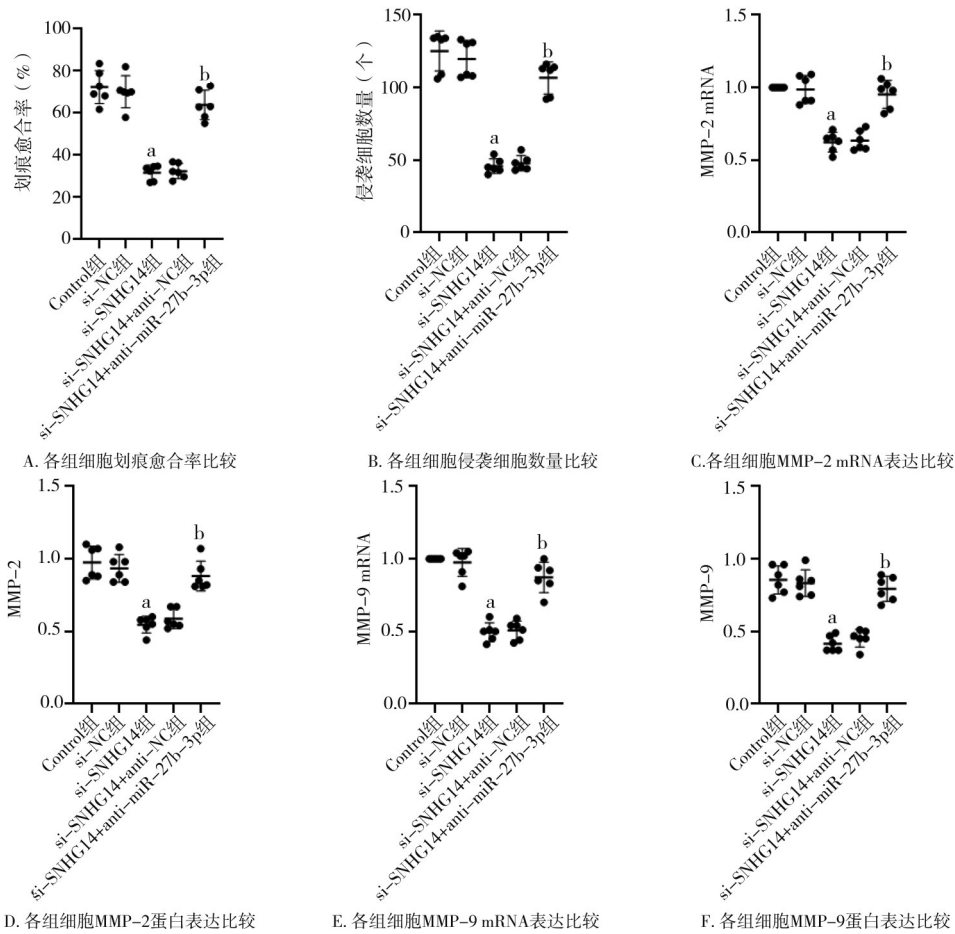


图7 Western blot检测MMP-2、MMP-9表达

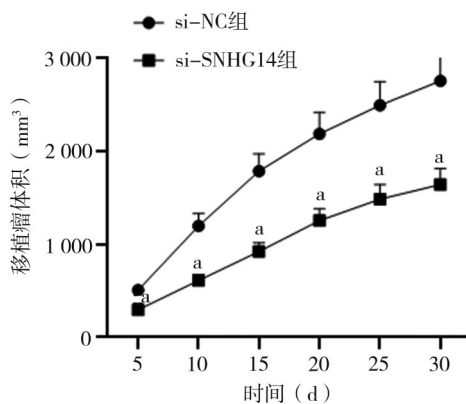


注:a,与si-NC组比较, $P<0.05$;b,与si-SNHG14+anti-NC组比较, $P<0.05$

图8 各组细胞迁移侵袭及迁移侵袭相关蛋白表达比较

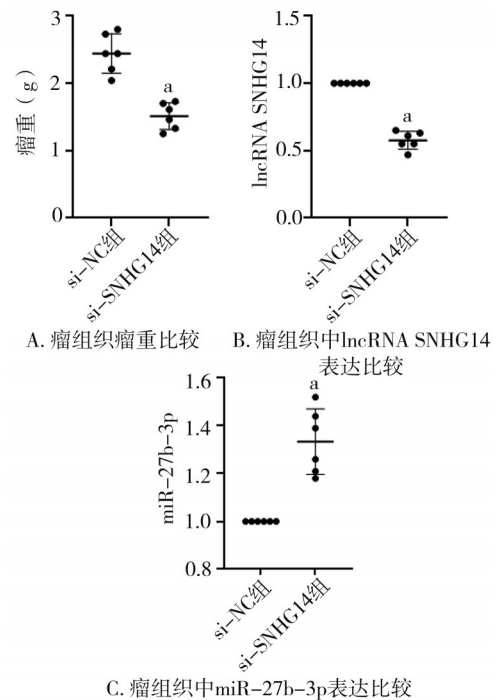
2.5 裸鼠移植瘤

si-SNHG14组较si-NC组移植瘤体积减小(图9),与si-NC组相比,si-SNHG14组移植瘤重量降低 $[(1.51 \pm 0.20) \text{ g} \text{ vs. } (2.44 \pm 0.29) \text{ g}, t=6.467, P<0.001]$,瘤组织lncRNA SNHG14相对表达量降低 $[(0.58 \pm 0.07) \text{ vs. } (1.00 \pm 0.00), t=14.697, P<0.001]$,miR-27b-3p相对表达量升高 $[(1.33 \pm 0.14) \text{ vs. } (1.00 \pm 0.00), t=5.744, P<0.001]$,见图10。



注:a,与si-NC组比较, $P<0.05$

图9 裸鼠移植瘤体积



注:a,与si-NC组比较, $P<0.05$

图10 瘤组织瘤重及lncRNA SNHG14、miR-27b-3p水平比较

2.6 瘤组织中 MMP-2、MMP-9 的表达

si-SNHG14 组 (21.34 ± 2.83 ; 18.57 ± 2.14) 中 MMP-2、MMP-9 阳性细胞率均低于 si-NC 组 (49.68 ± 5.87 ; 44.29 ± 5.22) ($t=10.653$, $P<0.001$; $t=11.167$, $P<0.001$; 图 11、12)。

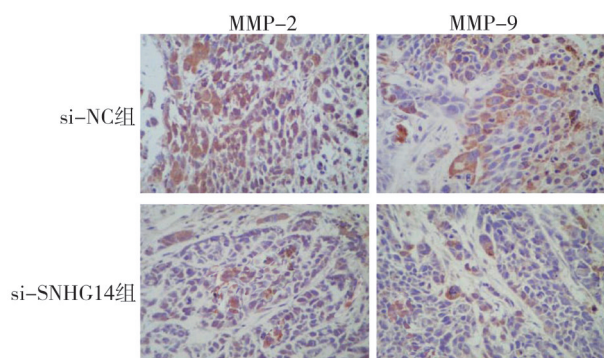
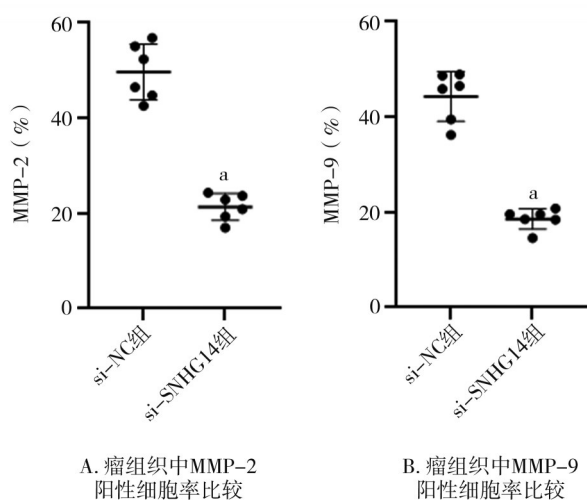


图 11 免疫组化检测瘤组织 MMP-2、MMP-9 表达



注: a, 与 si-NC 组比较, $P<0.05$

图 12 瘤组织 MMP-2、MMP-9 阳性细胞率比较

3 讨论

乳腺癌是一种雌激素依赖性恶性肿瘤,具有高度异质性,是全球女性最常见的癌症,并已成为世界第五大癌症死亡原因^[6]。阐明乳腺癌的发病机制,寻求新型生物标志物及理想的靶点对于早期诊断与治疗至关重要。肿瘤复发转移是乳腺癌患者死亡的主要原因,迁移与侵袭是影响转移的关键环节, MMP-2 与 MMP-9 在其中发挥重要调控作用^[7]。本研究中,下调 MMP-2 与 MMP-9 表达可抑制乳腺癌细胞迁移与侵袭。另有研究显示,下调 MMP-2 与 MMP-9 表达可抑制乳腺癌进展^[8-9]。提示抑制迁

移与侵袭可能延缓乳腺癌进展。

lncRNA 是一类长度 >200 nt 的非编码 RNA,其表达异常在多种癌症的病理生理过程中发挥重要作用,常作为癌症潜在的生物标志物。本研究发现, lncRNA SNHG14 在乳腺癌组织及 MCF-7、MDA-MB-231 细胞中高表达,沉默 lncRNA SNHG14 可下调 MMP-2、MMP-9 表达,抑制乳腺癌进展。此外, lncRNA 常通过调控 miRNA 或蛋白质参与基因表达调控,参与细胞增殖、转移等生物学行为^[10]。而 lncRNA SNHG14 表达与肿瘤分化、TNM 分期、淋巴结转移、预后等多种临床病理特征密切相关,其可通过吸附不同的 miRNAs 来调节其靶基因表达,进而促进癌细胞存活、侵袭和迁移,可作为癌症预后生物标志物和治疗靶点^[11]。SNHG14 在乳腺癌组织与细胞中高表达,可通过竞争性结合 miR-543 上调 KLF7 表达,促进乳腺癌发展;敲低 SNHG14 则可抑制细胞增殖、迁移与侵袭,并诱导凋亡^[12]。lncRNA SNHG14 作为促癌基因与子宫内膜癌患者的肿瘤大小、病理分期和不良预后密切相关,其过表达可通过调控 miR-655-3p 促进子宫内膜癌细胞增殖,抑制细胞凋亡,加速子宫内膜癌的恶性进展^[13]。推测 lncRNA SNHG14 可通过靶向调控 miRNA 影响乳腺癌的发展进程。

miRNA 是一类短链非编码 RNA,其可通过调控靶基因表达参与多种生理病理过程,尤其在癌症的发展进程中发挥重要作用^[14]。本研究发现, miR-27b-3p 在乳腺癌组织中及 MCF-7、MDA-MB-231 细胞中低表达。miR-27b-3p 的异常表达与癌症病理进展及不良预后密切相关。其中在乳腺癌组织 miR-27b-3p 表达下调,上调 miR-27b-3p 水平可抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[15]。另有研究发现,敲低 lncRNA AFAP1-AS1 可上调 miR-27b-3p 抑制宫颈癌细胞的自我更新及转移^[16]。敲低 lncRNA PVT1 可上调 miR-27b-3p 水平抑制前列腺癌细胞的迁移、增殖和侵袭能力^[17]。本研究发现沉默 SNHG14 可上调 miR-27b-3p 表达,提示 SNHG14 可能通过靶向调控 miR-27b-3p 参与乳腺癌进展。另外 Starbase 网站预测及双荧光素酶实验均证实 lncRNA SNHG14

与 miR-27b-3p 之间存在靶向结合位点。裸鼠移植瘤实验显示,抑制 SNHG14 可上调 miR-27b-3p 表达,下调 MMP-2 与 MMP-9 表达,从而抑制肿瘤生长。表明 lncRNA SNHG14 通过下调 miR-27b-3p,上调 MMP-2、MMP-9 表达,促进乳腺癌的迁移与侵袭。

综上所述,lncRNA SNHG14 通过靶向下调 miR-27b-3p 促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。乳腺癌发病机制复杂,本研究存在一定局限性,后续仍需深入探讨。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周毅,虞有林,谭怡清:研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写;李焱鑫:数据收集;林鹭:实验技术指导;罗静:研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106535.
- [3] Xu J, Wu KJ, Jia QJ, et al. Roles of miRNA and lncRNA in triple-negative breast cancer[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(9): 673-689.
- [4] Wang B, Xing AY, Li GX, et al. SNHG14 promotes triple-negative breast cancer cell proliferation, invasion, and chemoresistance by regulating the ERK/MAPK signaling pathway[J]. IUBMB Life, 2024, 76(12): 1295-1308.
- [5] Zhao L, Han S, Hou JD, et al. The local anesthetic ropivacaine suppresses progression of breast cancer by regulating miR-27b-3p/YAP axis[J]. Aging, 2021, 13(12): 16341-16352.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [7] Liu T, Jiang L, Bai Q, et al. CLDN6 suppresses migration and invasion of MCF-7 and SKBR-3 breast cancer cells by blocking the SMAD/snail/MMP-2/9 axis[J]. Bull Exp Biol Med, 2023, 175(3): 376-381.
- [8] Guo BB, Wu SQ, Zhu X, et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression[J]. EMBOJ, 2019, 39(1): 210-215.
- [9] Jiang BH, Zhu HB, Tang LT, et al. Apatinib inhibits stem properties and malignant biological behaviors of breast cancer stem cells by blocking Wnt/ β -catenin signal pathway through downregulating lncRNA ROR[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(9): 1723-1734.
- [10] Farzaneh M, Nasrolahi A, Ghaedrahmati F, et al. Potential roles of lncRNA-XIST/miRNAs/mRNAs in human cancer cells[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(7): 2015-2042.
- [11] Shen S, Wang YF, Zhang YZ, et al. Long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 14, a promising biomarker and therapeutic target in malignancy[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 746714.
- [12] Zhang DP, Ding X, Peng MR. LncRNA SNHG14 accelerates breast cancer progression through sponging miR-543 and regulating KLF7 expression[J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 305(6): 1507-1516.
- [13] Wang GF, Wen LN. LncRNA SNHG14 promotes proliferation of endometrial cancer through regulating microRNA-655-3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(20): 10410-10418.
- [14] Yan HW, Bu PC. Non-coding RNA in cancer[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4): 625-639.
- [15] Hao R, Zhang L, Si YM, et al. A novel feedback regulated loop of circRRM2-IGF₂BP₁-MYC promotes breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 54.
- [16] Xia M, Duan LJ, Lu BN, et al. LncRNA AFAP1-AS1/miR-27b-3p/VEGF-C axis modulates stemness characteristics in cervical cancer cells[J]. Chin Med J, 2021, 134(17): 2091-2101.
- [17] Chen B, Liu C, Long H, et al. N(6)-methyladenosine-induced long non-coding RNA PVT1 regulates the miR-27b-3p/BLM axis to promote prostate cancer progression[J]. Int J Oncol, 2023, 62(1): 203-210.

(收稿:2025-07-28;修回:2026-04-02;录用:2026-04-07)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

周毅,虞有林,谭怡清,等. lncRNA SNHG14 靶向抑制 miR-27b-3p 促进乳腺癌细胞迁移和侵袭[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(8): 1153-1160.