

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.006

· 基础研究 ·

吴茱萸碱对神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞增殖、迁移及侵袭的影响

逯文娟, 李昭, 马小云, 史晓玲(青海省妇女儿童医院 神经内科, 青海 西宁 810000)

[摘要] **目的:** 探讨吴茱萸碱(Evo)是否通过调控 lncRNA LINC00858 表达调控神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移及侵袭。**方法:** 在体外以 3、6、12 $\mu\text{mol/L}$ Evo 处理人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞, 利用 RNA 干扰技术分别将 si-NC、si-LINC00858 转染至 SK-N-SH 细胞, 将 pcDNA、pcDNA-LINC00858 转染至 SK-N-SH 细胞并经 12 $\mu\text{mol/L}$ Evo 处理, 实验分为对照组、Evo 低剂量组、Evo 中剂量组、Evo 高剂量组、si-NC 组、si-LINC00858 组、Evo+pcDNA 组、Evo+pcDNA-LINC00858 组。采用 qPCR 法检测各组细胞 LINC00858 的表达量, MTT、Transwell 实验分别检测细胞的增殖、迁移、侵袭能力, WB 法检测细胞中 cyclinD1、MMP-2、MMP-9 和 p21 蛋白的表达。**结果:** 与对照组相比, Evo 低、中、高剂量组 SK-N-SH 细胞中 LINC00858 表达均显著降低(均 $P < 0.05$), 细胞增殖抑制率显著升高、迁移及侵袭细胞数显著减少(均 $P < 0.01$), cyclinD1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达降低、p21 蛋白表达升高(均 $P < 0.01$)。与 si-NC 组相比, si-LINC00858 组细胞的增殖抑制率、迁移和侵袭细胞数及相关蛋白表达变化同 Evo 低、中、高剂量组。与 Evo+pcDNA 组相比, Evo+pcDNA-LINC00858 组细胞的增殖抑制率显著降低、迁移及侵袭细胞数均显著增多(均 $P < 0.01$), cyclinD1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达升高、p21 蛋白表达降低(均 $P < 0.05$)。**结论:** Evo 通过下调 LINC00858 表达抑制神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移及侵袭。

[关键词] 吴茱萸碱; lncRNA LINC00858; 神经母细胞瘤; SK-N-SH 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R739.41; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0887-06

Effects of evodiamine on the proliferation, migration and invasion of neuroblastoma SK-N-SH cells

LU Wenjuan, LI Zhao, MA Xiaoyun, SHI Xiaoling (Department of Neurology, Qinghai Province Women and Children's Hospital, Xining 810000, Qinghai, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether evodiamine (Evo) regulates the proliferation, migration and invasion of neuroblastoma SK-N-SH cells by regulating the expression of lncRNA LINC00858. **Methods:** Human neuroblastoma SK-N-SH cells were treated with 3, 6 and 12 $\mu\text{mol/L}$ Evo *in vitro*. si-NC and si-LINC00858 were transfected into SK-N-SH cells by RNA interference technique; pcDNA and pcDNA-LINC00858 were transfected into SK-N-SH cells and treated with 12 $\mu\text{mol/L}$ Evo. The cells were divided into control group, low dose Evo group, medium dose Evo group, high dose Evo group, si-NC group, si-LINC00858 group, Evo+pcDNA group and Evo+pcDNA-LINC00858 group. qPCR was used to detect the expression level of LINC00858 in the cells of each group. Cell proliferation, migration and invasion abilities were detected by MTT and Transwell assay. The expressions of cyclinD1, MMP-2, MMP-9 and p21 proteins were detected by WB assay. **Results:** Compared with the control group, the expressions of LINC00858 in SK-N-SH cells in Evo low, medium and high dose groups decreased (all $P < 0.05$). The inhibitory rate of cell proliferation increased significantly, and the number of migration and invasion decreased significantly (all $P < 0.01$). The protein expressions of cyclinD1, MMP-2 and MMP-9 decreased, while the protein expression of p21 increased (all $P < 0.01$). Compared with si-NC group, the cell proliferation inhibition rate, the numbers of migration and invasion and the expressions of related proteins in si-LINC00858 group were the same as those in low-dose, medium-dose and high-dose Evo groups. Compared with Evo+pcDNA group, the proliferation inhibition rate of Evo+pcDNA-LINC00858 group decreased significantly, and the numbers of migration and invasion cells increased significantly (all $P < 0.01$). The protein expressions of cyclinD1, MMP-2 and MMP-9 increased, and the protein expression of p21 decreased (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Evo inhibits the proliferation, migration and invasion of neuroblastoma SK-N-SH cells by down-regulating the expression of LINC00858.

[Key words] evodiamine (Evo); lncRNA LINC00858; neuroblastoma; SK-N-SH cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(10): 887-892. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.006]

[作者简介] 逯文娟(1982—),女,学士,主治医师,主要从事小儿神经内科疾病的治疗研究, E-mail: wex272@163.com

[通信作者] 史晓玲, E-mail: 15850030904@163.com

神经母细胞瘤是一种常发生于儿童时期的恶性肿瘤,具有高度异质性和转移能力,严重威胁儿童的生命和健康安全^[1]。目前主要采用手术切除、化疗等方式进行治疗,但术后常出现转移和复发,术后转移神经母细胞瘤患者的预后较差^[2]。因此,阐明神经母细胞瘤的发病机制和寻找新的治疗策略至关重要。研究结果^[3]表明,中药及其活性成分(如生物碱)具有抗肿瘤作用,在抗神经母细胞瘤方面具有一定功效。吴茱萸属于中国传统中药,吴茱萸碱(evodiamine, Evo)是其主要活性成分,具有抗炎、抗肿瘤等作用^[4]。目前,Evo在神经母细胞瘤中的作用及其机制尚不明确。lncRNA参与调控神经母细胞瘤发生及转移^[5]。LINC00858是一种致癌lncRNA,在结肠直肠癌细胞中呈高表达,并可促进癌细胞增殖、迁移及侵袭^[6]。但是,Evo能否通过调控LINC00858表达参与抗肿瘤过程尚未可知。本研究通过探讨Evo能否通过调控LINC00858对神经母细胞瘤SK-N-SH细胞增殖、迁移及侵袭产生影响,旨在为神经母细胞瘤的治疗拓展新靶点及新型抗肿瘤药物的研发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂

人神经母细胞瘤SK-N-SH细胞购自中国典型培养物保藏中心。Evo购自荆门市东昕生物科技有限公司(纯度:≥98%,批号:20190206)。TRIzol试剂、逆转录试剂盒、qPCR试剂盒均购自美国Invitrogen公司,Lipofectamine™ 2000试剂购自上海慧颖生物科技有限公司,si-NC、si-LINC00858购自广州锐博生物科技有限公司,pcDNA3.1购自深圳市伟通生物公司,Transwell小室购自美国BD公司,MTT试剂盒购自北京方程生物科技有限公司,cyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21一抗购自美国Santa Cruz公司,山羊抗兔IgG二抗购自美国Abcam公司。

1.2 细胞Evo处理及分组转染

将SK-N-SH细胞(2.5×10^5 个/mL)接种于6孔板(200 μL/孔),分别添加3、6、12 μmol/L Evo处理48 h^[7],记为Evo低剂量组、Evo中剂量组、Evo高剂量组,未处理的细胞记为对照组。采用Lipofectamine™ 2000试剂分别将si-NC、si-LINC00858转染至SK-N-SH细胞,记为si-NC组、si-LINC00858组。此外,将pcDNA、pcDNA-LINC00858分别转染至SK-N-SH细胞,再加入浓度为12 μmol/L Evo处理细胞48 h,记为Evo+pcDNA组、Evo+pcDNA-LINC00858组。通过qPCR法检测转染效率。

1.3 qPCR法检测SK-N-SH细胞中LINC00858的表达

提取各组SK-N-SH细胞总RNA,并逆转录合成

cDNA,以cDNA为模板,行qPCR反应。qPCR反应体系与反应程序均依照试剂盒方法操作,同时测定LINC00858相对表达量。qPCR反应条件:95 °C 30 s; 95 °C 5 s、60 °C 10 s、72 °C 15 s,共计40个循环。PCR引物序列:LINC00858上游引物为5'-CCCAGCTCCTTACACACGTT-3',下游引物为5'-TTCAGAGGCCTGCATCACTG-3'; GAPDH上游引物为5'-AACGGA TTTGGTCGTATTG-3',下游引物为5'-GGAAGATGGTGATGGGATT-3'。以GAPDH为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因mRNA的相对表达量。

1.4 MTT法检测SK-N-SH细胞的增殖能力

将各组对数生长期SK-N-SH细胞接种于96孔板(5×10^3 个/孔)中,加入MTT溶液(20 μL/孔),培养4 h后弃上清,补充DMSO(150 μL/孔),37 °C振荡处理10 min,酶标仪测定各孔波长490 nm处的光密度(D)值,依据公式[细胞增殖抑制率=(1-实验组D值/对照组D值)×100%]计算细胞增殖抑制率。

1.5 Transwell法检测SK-N-SH细胞的迁移和侵袭能力

细胞侵袭实验:Transwell上室加入40 μL稀释的基质胶,置于培养箱处理5 h,加入200 μL密度为 2.5×10^5 个/mL的SK-N-SH细胞悬液,下室中加入600 μL含10%胎牛血清的DMEM培养液,24 h后取出小室,分别经固定、结晶紫染色后,在光学显微镜下计数侵袭细胞数。细胞迁移实验:除在Transwell上室不预铺基质胶外,其余实验步骤同侵袭实验。

1.6 WB法检测SK-N-SH细胞中cyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达

提取各组SK-N-SH细胞总蛋白质,高温变性后,进行SDS-PAGE分离,转膜、封闭2 h,分别加入稀释比例均为1:1 000的cyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21一抗在4 °C培养过夜。次日,洗去一抗,加入稀释比例为1:2 000的山羊抗兔IgG二抗室温下反应1 h,电化学发光试剂法曝光、显影,以GAPDH为内参照,用Image J软件分析各蛋白质条带的灰度值。

1.7 统计学处理

qPCR、MTT、Transwell、WB等实验均独立重复3次。采用SPSS 19.0软件对实验数据进行分析,呈正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用t检验,多组间数据比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用SNK-q检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Evo显著降低SK-N-SH细胞中LINC00858的表达水平

qPCR法检测结果显示,与对照组比较,Evo低、

中、高剂量组 SK-N-SH 细胞中 LINC00858 表达均显著降低 (0.77 ± 0.05 、 0.58 ± 0.04 、 0.39 ± 0.03 vs 1.00 ± 0.08 , 均 $P < 0.05$), 其下降水平呈明显的剂量依赖性。结果表明, Evo 可显著降低 SK-N-SH 细胞中 LINC00858 表达水平。

2.2 Evo 显著抑制 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移及侵袭能力

MTT、Transwell 实验结果 (表 1, 图 1A) 显示, 与对照组比较, Evo 低、中、高剂量组 SK-N-SH 细胞增殖

抑制率显著升高、迁移和侵袭细胞数明显减少 (均 $P < 0.01$), 其抑制作用呈明显的剂量依赖性。WB 法检测结果 (表 2, 图 1B) 显示, 与对照组相比, Evo 低、中、高剂量组细胞中增殖相关蛋白 cyclinD1 表达显著降低、p21 表达显著升高 (均 $P < 0.01$); 迁移与侵袭相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 表达显著降低 (图 1C, 均 $P < 0.01$)。结果表明, Evo 在体外可显著抑制 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 其抑制作用呈现明显的剂量依赖性。

表 1 不同剂量 Evo 对 SK-N-SH 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

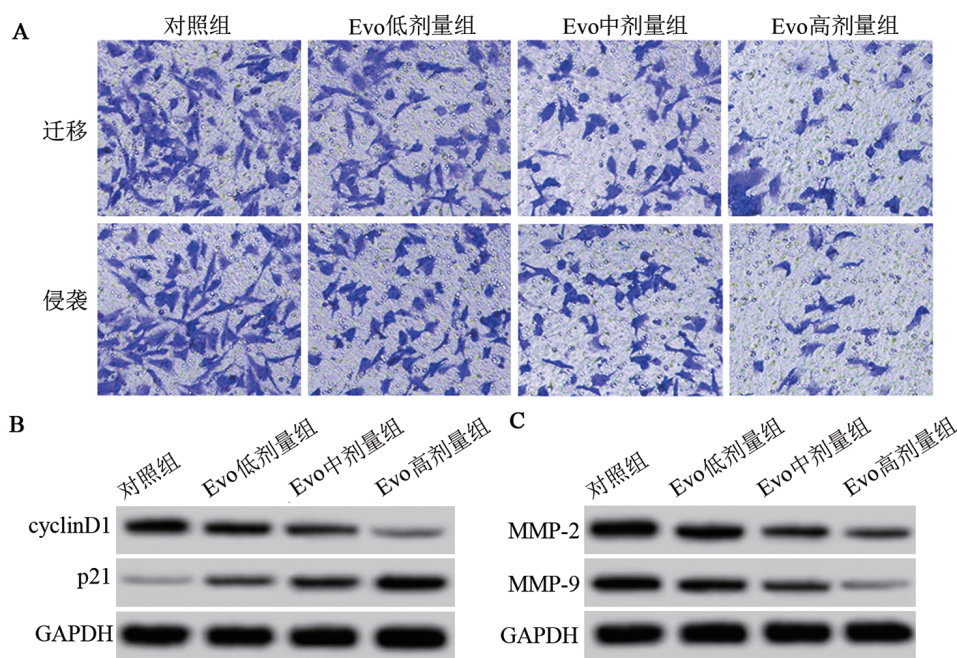
组别	增殖抑制率/%	迁移细胞数/个	侵袭细胞数/个
对照组	0.00±0.00	96.41±7.65	85.41±5.26
Evo 低剂量组	25.51±2.43**	76.76±6.01**	67.70±3.82**
Evo 中剂量组	48.82±4.27** ^{△△}	58.94±3.64** ^{△△}	51.74±4.50** ^{△△}
Evo 高剂量组	73.16±5.29** ^{△△△△}	41.68±3.57** ^{△△△△}	35.80±3.51** ^{△△△△}

与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与 Evo 低剂量组比较, ^{△△} $P < 0.01$; 与 Evo 中剂量组比较, ^{△△△△} $P < 0.01$ 。

表 2 不同剂量 Evo 对 SK-N-SH 细胞中相关蛋白表达的影响

组别	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
对照组	0.64±0.04	0.14±0.02	0.72±0.05	0.58±0.04
Evo 低剂量组	0.51±0.03**	0.28±0.02**	0.57±0.04**	0.44±0.03**
Evo 中剂量组	0.37±0.02** ^{△△}	0.40±0.03** ^{△△}	0.43±0.04** ^{△△}	0.31±0.02** ^{△△}
Evo 高剂量组	0.20±0.02** ^{△△△△}	0.55±0.03** ^{△△△△}	0.28±0.03** ^{△△△△}	0.19±0.02** ^{△△△△}

与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与 Evo 低剂量组比较, ^{△△} $P < 0.01$; 与 Evo 中剂量组比较, ^{△△△△} $P < 0.01$ 。



A: Transwell 实验检测细胞的迁移和侵袭能力 (结晶紫染色, $\times 200$); B, C: WB 法检测细胞中 cyclinD1、p21、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达。

图 1 不同剂量 Evo 对 SK-N-SH 细胞迁移、侵袭及相关蛋白表达的影响

2.3 抑制 LINC00858 表达可显著抑制 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移及侵袭能力

qPCR 法检测结果显示,与 si-NC 组比较, si-LINC00858 组 SK-N-SH 细胞中 LINC00858 表达显著降低 (0.43 ± 0.04 vs 1.00 ± 0.05 , $P < 0.01$),表明在 SK-N-SH 细胞中成功转染 si-LINC00858,可以进行后续功能实验。

MTT、Transwell 和 WB 实验结果(表 3、4,图 2)显示,与 si-NC 组比较, si-LINC00858 组 SK-N-SH 细胞的增殖抑制率显著升高、迁移与侵袭细胞数显著减少(均 $P < 0.01$),细胞中 cyclinD1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达均显著降低、p21 蛋白表达显著升高(均 $P < 0.01$)。结果表明,敲低 LINC00858 表达可显著抑制 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

表 3 抑制 LINC00858 表达对 SK-N-SH 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

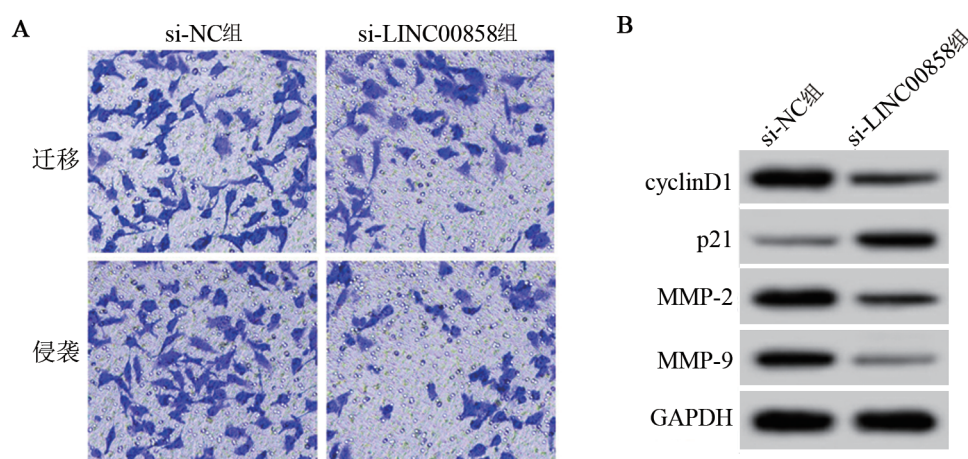
组别	增殖抑制率/%	迁移细胞数/个	侵袭细胞数/个
si-NC 组	6.83 ± 0.45	99.35 ± 7.86	83.62 ± 7.88
si-LINC00858 组	$57.04 \pm 4.18^{**}$	$49.23 \pm 4.56^{**}$	$41.27 \pm 3.77^{**}$

与 si-NC 组相比, ** $P < 0.01$ 。

表 4 抑制 LINC00858 表达对 SK-N-SH 细胞中相关蛋白表达的影响

组别	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
si-NC 组	0.67 ± 0.05	0.13 ± 0.02	0.74 ± 0.04	0.59 ± 0.04
si-LINC00858 组	$0.28 \pm 0.03^{**}$	$0.47 \pm 0.04^{**}$	$0.35 \pm 0.03^{**}$	$0.25 \pm 0.02^{**}$

与 si-NC 组相比, ** $P < 0.01$ 。



A: Transwell 实验检测细胞的迁移和侵袭能力(结晶紫染色, $\times 200$); B: WB 法检测细胞中 cyclinD1、p21、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达。

图 2 抑制 LINC00858 表达对 SK-N-SH 细胞增殖、迁移、侵袭及相关蛋白表达的影响

2.4 LINC00858 过表达可逆转 Evo 对 SK-N-SH 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用

qPCR 法检测结果显示,与 Evo+pcDNA 组比较, Evo+pcDNA-LINC00858 组 SK-N-SH 细胞中 LINC00858 表达水平显著升高 (2.68 ± 0.23 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.01$),表明在 SK-N-SH 细胞中成功转染 pcDNA-LINC00858,可以进行后续功能试验。

MTT、Transwell 和 WB 实验结果(表 5、6,图 3)显示,与 Evo+pcDNA 组比较, Evo+pcDNA-LINC00858 组 SK-N-SH 细胞的增殖抑制率显著降低、迁移及侵袭细胞数均显著增多(均 $P < 0.01$),细胞中 cyclinD1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达显著升高、p21 蛋白表达显

著降低(均 $P < 0.01$)。结果表明, LINC00858 过表达可逆转 Evo 对 SK-N-SH 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

3 讨论

lncRNA SNHG1 在神经母细胞瘤中表达水平升高,并可促进神经母细胞瘤发展进程^[8]。lncRNA LINC01296 可促进神经母细胞瘤进展^[9]。lncRNA SNHG1 通过靶向 miR-15b-5p 激活 SIAH1 而促进神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞增殖^[10]。上述研究提示, lncRNA 参与调控神经母细胞瘤的发生与发展。近年来,中药及其活性成分在神经母细胞瘤的治疗中取

得了显著功效,但其作用的分子机制尚未阐明。研究结果^[11]显示, lncRNA 可能是中药治疗神经母细胞瘤的潜在靶标。

表5 LINC00858 过表达对 SK-N-SH 细胞增殖、迁移与侵袭的影响

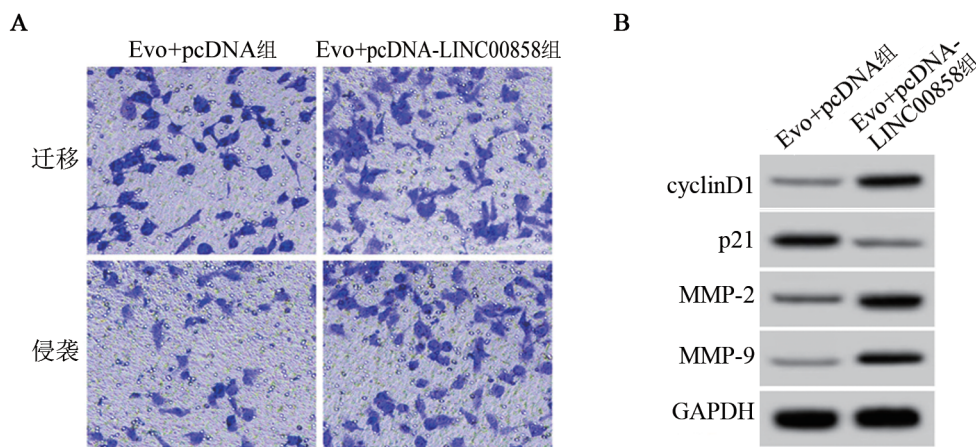
组别	增殖抑制率/%	迁移细胞数/个	侵袭细胞数/个
Evo+pcDNA 组	74.67±5.01	40.55±4.57	34.91±3.84
Evo+pcDNA-LINC00858 组	21.77±2.46**	79.52±5.81**	75.42±4.91**

与 Evo+pcDNA 组相比, **P<0.01。

表6 LINC00858 过表达对 SK-N-SH 细胞中相关蛋白表达的影响

组别	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
Evo+pcDNA 组	0.21±0.02	0.57±0.04	0.25±0.02	0.18±0.02
Evo+pcDNA-LINC00858 组	0.53±0.04**	0.26±0.02**	0.61±0.06**	0.49±0.04**

与 Evo+pcDNA 组相比, **P<0.01。



A: Transwell 实验检测细胞的迁移和侵袭能力(结晶紫染色, ×200); B: WB 法检测细胞中 cyclinD1、p21、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达。

图3 LINC00858 过表达对 SK-N-SH 细胞迁移与侵袭的影响

Evo 是从中药吴茱萸中提取的具有抗肿瘤活性的生物碱。Evo 抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖并促进细胞凋亡^[12]。Evo 可通过抑制 FAK/AKT/mTOR 信号通路诱导胃癌细胞凋亡^[13]。Evo 还可通过抑制 NF-κB 信号通路的活化,从而加速肝癌细胞凋亡^[14]。本研究结果显示, Evo 处理可提高神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞的增殖抑制率、降低迁移及侵袭细胞数,其作用呈剂量依赖性,表明 Evo 可抑制神经母细胞瘤细胞增殖、迁移及侵袭。此外,本研究结果显示不同剂量的 Evo 可明显下调 SK-N-SH 细胞中 MMP-2、MMP-9、cyclinD1 的表达,上调 p21 的表达。CyclinD1、p21 属于细胞周期相关蛋白, cyclinD1 可正向调控细胞周期而促进细胞增殖, p21 可抑制 cyclinD1 对细胞周期的作用; MMP-2、MMP-9 可有效降解细胞外基质沉积,继而促进细胞转移^[15-16]。进一步证实了 Evo 可降低神经母细胞瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力。

LINC00858 是一种新发现的 lncRNA, 长度为 2 685 个核苷酸。现有研究^[17]表明, LINC00858 在结肠直肠癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、宫颈癌等肿瘤中具有异常高的表达水平,与多种肿瘤患者的预后和临床病理特征有关,且 LINC00858 可通过调控多种 miRNA 影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和凋亡。例如, LINC00858 作为 miR-3064-5p 的竞争性内源 RNA, 从而促进宫颈癌细胞增殖。LINC00858 通过调控 miR-134-5p/TRIM44 轴而促进卵巢癌的进展^[18]。LINC00858 在骨肉瘤组织中呈高表达,可通过调节 miR-139-CDK14 轴对骨肉瘤细胞的增殖、迁移及侵袭起促进作用^[19]。这些研究表明, LINC00858 作为重要的致癌基因可在多种肿瘤中发挥促癌作用。本研究发现, Evo 可明显降低神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞中 LINC00858 的表达水平,且随着药物剂量的增加而显著降低;抑制 LINC00858 表达能有效干扰神经

母细胞瘤 SK-N-SH 细胞增殖、迁移及侵袭;表明 Evo 可能通过下调 LINC00858 的表达发挥抗神经母细胞瘤的作用。同时进一步分析显示,LINC00858 过表达可逆转 Evo 对神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用。

综上所述,Evo 可能通过抑制 LINC00858 表达从而抑制神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞的增殖、迁移及侵袭,LINC00858 可能是神经母细胞瘤的潜在治疗靶点,但 LINC00858 如何调控下游基因及相关信号通路等,仍需进一步验证。

【参考文献】

- [1] 李苏曼,鹿洪亭. SP/NK-1R 系统及其在儿童神经母细胞瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(11): 1141-1147. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.013.
- [2] DEL BUFALO F, DE ANGELIS B, CARUANA I, *et al.* GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14):1284-1295. DOI: 10.1056/NEJMoa2210859.
- [3] 吴克刚,王城,朱芮樟,等. 姜黄素诱导人神经母细胞瘤细胞凋亡的机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(5): 1224-1229. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.05.035.
- [4] 李治,郭惠,魏思敏,等. 基于 Frizzled-1 调控的 Wnt3 α / β -catenin 信号通路探讨吴茱萸碱抑制胃癌细胞侵袭及转移的内在机制[J]. 中药材, 2020, 43(8): 1971-1975. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.08.033.
- [5] TAN W Q, YUAN L, CAO X, *et al.* Overexpression of lncRNA TUG1 enhances the efficacy of DC-CIK immunotherapy in neuroblastoma *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Biomark*, 2023, 36(1): 53-61. DOI: 10.3233/CBM-210436.
- [6] XU T, WU K, SHI J, *et al.* LINC00858 promotes colon cancer progression through activation of STAT3/5 signaling by recruiting transcription factor RAD21 to upregulate PCNP[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 228[2023-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9038718/>. DOI: 10.1038/s41420-022-00832-w.
- [7] 徐绘华,苏文洲,陈存特,等. 吴茱萸碱通过阻滞细胞周期而抑制人骨肉瘤细胞增殖[J]. 广州医药, 2020, 51(2): 10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2020.02.003.
- [8] HSU C L, YIN C F, CHANG Y W, *et al.* LncRNA SNHG1 regulates neuroblastoma cell fate *via* interactions with HDAC1/2[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 809[2023-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9492769/>. DOI: 10.1038/s41419-022-05256-z.
- [9] XIAO H L, LI Y H, ZHANG Y, *et al.* Long noncoding RNA LINC01296 regulates the cell proliferation, migration and invasion in neuroblastoma[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 1247-1258. DOI: 10.1007/s11011-022-00935-4.
- [10] CHEN Y, LIAN Y J, MA Y Q, *et al.* LncRNA SNHG1 promotes α -synuclein aggregation and toxicity by targeting miR-15b-5p to activate SIAH1 in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *Neurotoxicology*, 2018, 68: 212-221. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.12.001.
- [11] 艾尼娃·克然木,阿地来古丽·艾音丁,李万富,等. 黄葵素通过 ZFPM2-AS1/miR-519e-5p 对神经母细胞瘤细胞增殖和凋亡的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(7): 818-827. DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.1268.
- [12] 杨华清,侯俊萍,孙婷. 吴茱萸碱影响宫颈癌 HeLa 细胞的增殖与凋亡及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3298-3301. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.20.031.
- [13] YANG J Y, WOO H J, LEE P, *et al.* Induction of apoptosis and effect on the FAK/AKT/mTOR signal pathway by evodiamine in gastric cancer cells[J/OL]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(9): 4339-4349[2023-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9497533/>. DOI: 10.3390/cimb44090298.
- [14] 郭星娟,李晓朋,吕晓婷,等. 吴茱萸碱抑制 NOD1 通路诱导肝癌 HepG2 和 SMMC-7721 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1588-1593. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.11.022.
- [15] STEFÀNO E, MUSCELLA A, BENEDETTI M, *et al.* Antitumor and antimigration effects of a new Pt compound on neuroblastoma cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115124. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115124.
- [16] KHAMBRI D, SUYUTHIE H D, HILBERTINA N, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 as prognostic factor for the treatment of HER-2 enriched breast cancer[J/OL]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(3): 1013-1021[2023-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9360959/>. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.3.1013.
- [17] WEI M, CHEN Y G, DU W S. LncRNA LINC00858 enhances cervical cancer cell growth through miR-3064-5p/VMA21 axis[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 32(4): 479-489. DOI: 10.3233/cbm-200033.
- [18] LI P, HUANG G. Long noncoding RNA LINC00858 promotes the progression of ovarian cancer *via* regulating the miR-134-5p/TRIM44 axis[J]. *J Recept Signal Transduct*, 2022, 42(4): 382-389. DOI: 10.1080/10799893.2021.1968433.
- [19] GU Z H, HOU Z H, ZHENG L B, *et al.* Long noncoding RNA LINC00858 promotes osteosarcoma through regulating miR-139-CDK14 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 1134-1140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.131.

【收稿日期】 2023-03-03

【修回日期】 2023-07-21

【本文编辑】 党瑞山