

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.008

miR-218-5p 靶向 PDE7A 调节人非小细胞肺癌 A549 细胞的糖酵解

牛海英, 赵刚, 苏姗娜, 白荣荣, 穆培娟, 张冬(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 内蒙古 包头 014010)

[摘要] **目的:** 探究 miR-218-5p 靶向磷酸二酯酶 7A (PDE7A) 调节人非小细胞肺癌 (NSCLC) A549 细胞糖酵解过程的机制。**方法:** 常规培养 A549 细胞, 用 Lipo3000 将 miR-218-5p mimic、mimic-NC、PDE7A 过表达质粒 (PDE7A-oe) 和 PDE7A 对照质粒 (PDE7A-NC) 转染 A549 细胞, 记为 miR-218-5p mimic 组、mimic-NC 组、PDE7A-oe 组和 PDE7A-NC 组。qPCR 法验证转染效率, WB 法检测糖酵解关键酶蛋白的表达, 葡萄糖测定法和乳酸生成测定法检测各转染组 A549 细胞中 2 脱氧葡萄糖和乳酸含量, 双萤光素酶报告基因实验验证 miR-218-5p 与 PDE7A 靶向结合关系, 用 TCGA 数据库数据分析 PDE7A mRNA 在肺癌组织中的表达水平。**结果:** 在 A549 细胞中成功地过表达了 miR-218-5p ($P < 0.01$)。过表达 miR-218-5p 均能显著抑制 A549 细胞中 PDE7A、HK2、PKM2 蛋白的表达 (均 $P < 0.01$)、葡萄糖摄取量和乳酸生成量 (均 $P < 0.01$)。过表达 PDE7A 均可显著促进 A549 细胞中 PDE7A、HK2、PKM2 蛋白的表达 (均 $P < 0.01$)、以及葡萄糖摄取量和乳酸生成量 (均 $P < 0.01$)。A549 细胞中 miR-218-5p 可与 PDE7A mRNA 的 3'-UTR 直接结合。数据库数据分析结果显示, PDE7A mRNA 在肺鳞状细胞癌组织中呈高表达 ($P < 0.01$)。**结论:** miR-218-5p 靶向 PDE7A 调控 A549 细胞中 HK2 和 PKM2 的表达水平, 进而抑制糖酵解过程, miR-218-5p/PDE7A 可能是 NSCLC 临床诊断和治疗的潜在靶点。

[关键词] 非小细胞肺癌; A549 细胞; miR-218-5p; 磷酸二酯酶 7A; 糖酵解

[中图分类号] R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0592-06

miR-218-5p regulates glycolysis in human non-small cell lung cancer A549 cells by targeting PDE7A

NIU Haiying, ZHAO Gang, SU Shanna, BAI Rongrong, MU Peijuan, ZHANG Dong (Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of miR-218-5p regulating the glycolytic process in human non-small cell lung cancer A549 cells by targeting phosphodiesterase 7A (PDE7A). **Methods:** A549 cells were routinely cultured, and miR-218-5p mimic, mimic-NC, PDE7A overexpression plasmid (PDE7A-oe) and PDE7A control plasmid (PDE7A-NC) were transfected into A549 cells using Lipo3000, and recorded as the miR-218-5p mimic group, the mimic-NC group, the PDE7A-oe group and the PDE7A-NC group. The transfection efficiency was verified by qPCR assay; the expressions of glycolysis key enzyme proteins were detected by WB assay; the 2-deoxyglucose and lactate contents in A549 cells of each transfection group were detected by glucose assay and lactate production assay; the target binding relationship between miR-218-5p and PDE7A was verified by dual-luciferase reporter gene assay, and the data from the TCGA database were used to analyze the expression level of PDE7A mRNA in lung cancer tissues. **Results:** miR-218-5p was successfully overexpressed in A549 cells ($P < 0.01$). Overexpression of miR-218-5p significantly inhibited the expressions of PDE7A, HK2, PKM2 proteins (all $P < 0.01$), glucose uptake and lactate production (both $P < 0.01$) in A549 cells. Overexpression of PDE7A significantly promoted the expressions of PDE7A, HK2, and PKM2 proteins (all $P < 0.01$), as well as glucose uptake and lactate production (both $P < 0.01$) in A549 cells. miR-218-5p in A549 cells could directly bind to the 3'-UTR of PDE7A mRNA. Database data analysis showed that PDE7A mRNA was highly expressed in lung squamous cell carcinoma tissues ($P < 0.01$). **Conclusion:** miR-218-5p targets PDE7A to regulate the expression levels of HK2 and PKM2 in A549 cells, which in turn inhibits the glycolytic process. miR-218-5p/PDE7A may be a potential target for clinical diagnosis and treatment of NSCLC.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); miR-218-5p; phosphodiesterase 7A (PDE7A); glycolysis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(6): 592-597. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.008]

[基金项目] 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (No.202202242) 和内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (No.2023GLLH0206)

[作者简介] 牛海英 (1980—), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肺肿瘤及感染相关的研究。E-mail: 67178905@qq.com

[通信作者] 张冬, E-mail: Zhangdong678@outlook.com

肺癌是全世界常见的癌症,与长期吸烟、环境及遗传变异等因素有关。据 WHO 统计,2020 年全球约有 1 000 万人死于癌症,其中肺癌约有 180 万例,约占男性肿瘤死亡的 21.5%,女性的 13.7%^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是第二常见的肺癌类型,生存率仅为 20.2%^[2]。肺癌病死率往往与晚期诊断有关,因此,寻找无创、安全且精准的生物标志物,对提高肺癌早期诊断准确性,改善预后至关重要。微小 RNA(miRNA)是非编码 RNA 分子,长度为 21~25 个核苷酸,在 NSCLC 发生发展中发挥关键作用^[3]。磷酸二酯酶 7A(phosphodiesterase 7A, PDE7A)是磷酸二酯酶家族的成员之一,参与细胞糖酵解代谢过程,PDE7A 异常表达与肺部病变有关^[4]。基于上述研究成果,本研究前期通过 TCGA 数据库及生物信息学网站分析,推测 miR-218-5p 可能与 PDE7A 作用参与肺癌细胞糖酵解代谢过程。本研究以人 NSCLC 细胞 A549 为模型,探讨 miR-218-5p 靶向 PDE7A 调节 A549 细胞糖酵解的作用机制,为临床 miRNA 靶向药物的研发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞、试剂与仪器

A549 细胞购于 ATCC 公司。F-12 培养基购于美国 Thermo 公司,Lipofectamine 3000 购于美国 Invitrogen 公司,兔抗 PDE7A、己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶 M2(pyruvate Kinase M2, PKM2)、 β -actin 一抗、辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗均购于美国 Abcam 公司,mimic NC、miR-218-5p mimic、U6 引物、PGL3-PED7A-3' UTR 野生型(WT)、PGL3-PED7A-3' UTR 突变型(MUT)载体、PDE7A-oe 过表达载体和阴性对照(PDE7A-NC)载体均由上海生工合成,反转录合成 cDNA 试剂盒和 SYBR Green miRNA 荧光定量 PCR(qPCR)试剂盒购于中国 Haigene 公司,iScript cDNA 合成试剂盒购于美国 Bio-Rad 公司,RIPA 缓冲液购于上海 KenGEN 公司,增强型化学发光试剂盒、BCA 蛋白质测定试剂盒购于南通 Beyotime 公司,葡萄糖摄取检测试剂盒购于美国 Cayman Chemical 公司,乳酸检测试剂盒购自中国 Jiancheng 公司。细胞培养箱购于美国 Thermo 公司,酶标仪购于 Berthold 公司,实时荧光定量 PCR 仪器购于美国 ABI 公司,荧光微孔板读取器购于美国加州 Molecular Devices 公司,WB 系统购于美国 Bio-Rad 公司,低温离心机购于中国博讯公司。

1.2 细胞培养、转染与分组

A549 细胞在含 2 mmol/L L-谷氨酰胺、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素和 10% 胎牛血清的 F-12 培

养基中,置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中进行培养。用 Lipofectamine 3000 将 miR-218-5p-mimic、mimic-NC、PDE7A-oe 质粒和 PDE7A-NC 质粒转染 A549 细胞,将其分为 mimic-NC 组、miR-218-5p-mimic 组、miR-218-5p-mimic+PDE7A-oe 和 miR-218-5p-mimic+PDE7A-NC 组。

1.3 qPCR 法检测转染各组 A549 细胞中 miR-218-5p 的表达

使用 TRIzol 试剂从转染各组 A549 细胞中提取总 RNA,并进行浓度测定,然后利用 cDNA 反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,然后进行 qPCR 检测。引物序列如下:miR-218-5p(正向为 5'-TTGCGG ATGGTTCGTCAGCA-3',反向为 5'-ATCCAGTG CAGGGTAAGAGG-3');U6(正向为 5'-CTCGCT TCGGCAGCACA-3',反向为 5'-AACGCTTCACGA ATTTGCGT-3')。PCR 反应条件为 95 $^{\circ}$ C 60 s,95 $^{\circ}$ C 5 s、60 $^{\circ}$ C 40 s,共 40 个循环。U6 为内参照基因,用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t}法分析 miR-218-5p 相对表达水平。

1.4 葡萄糖摄取量检测法测定各组 A549 细胞中 2-脱氧葡萄糖的摄取量

用 2-脱氧葡萄糖摄取测定试剂盒对细胞葡萄糖摄取进行定量。将 A549 细胞培养在 96 孔板中(1.5 \times 10³ 个细胞/孔)过夜。将细胞置于黑暗中与 2-脱氧葡萄糖混合处理 20 min,用荧光微孔板读取器在激发光/发射光=A₅₃₅/A₅₈₇ 下测量 2-脱氧葡萄糖摄取量。

1.5 乳酸生成量测定法检测各组 A549 细胞的乳酸生成量

根据制造商的说明收集各组 A549 细胞培养的上清液,用微孔板分光光度计检测各孔的 D 值。乳酸生成量计算公式:乳酸生成量(mmol/L)=3 \times (D_{样本}-D_{空白})/(D_{标准}-D_{空白})。

1.6 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-218-5p 与 PED7A 之间的结合关系

将 A549 细胞接种到 24 孔板(10⁵ 个/孔)中培养过夜后,用 Lipofectamine 3000 将 miR-218-5p-mimic 或 mimic-NC 与 PGL3-PED7A-WT 或 PGL3-PED7A-MUT 共转染 A549 细胞,分别记作 miR-218-5p-mimic+PGL3-PED7A-WT、miR-218-5p-mimic+PGL3-PED7A-WUT、mimic-NC+PGL3-PED7A-WT 和 mimic-NC+PGL3-PED7A-WUT。培养 48 h 后检测各处理组的荧光素酶活性,以海肾荧光素酶活性作为内参,计算各组的荧光素酶活性。实验重复 3 次。

1.7 WB 法检测各组 A549 细胞中 PDE7A、HK2 和 PKM2 蛋白的表达

用 RIPA 缓冲液提取各组 A549 细胞中的总蛋白。用 BCA 蛋白质测定试剂盒对蛋白质浓度进行定量。

用SDS-PAGE分离蛋白,将蛋白转移至PVDF膜后,5%脱脂奶粉室温下处理30 min,加入PKM2(1:1 000)、HK2(1:1 000)和PDE7A(1:10 000)一抗,GAPDH(1:1 000)4℃下处理过夜,辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗室温下处理1 h,用增强化学发光试剂显示蛋白条带。使用ImageJ v1.8.0软件进行相对定量。

1.8 统计学处理

数据采用Graphpad Prism 9 (Version 9.4.0)软件分析。经Shapiro-Wilk检验分析计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

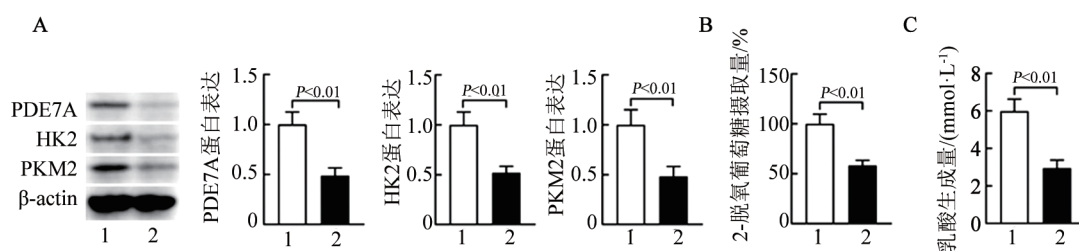
2 结果

2.1 在A549细胞中成功地过表达了miR-218-5p

qPCR法检测结果显示,与mimic-NC组比较,miR-218-5p mimic组A549细胞中miR-218-5p表达水平(2.05 ± 0.12 vs 1.01 ± 0.06)显著升高($P<0.01$)。实验结果表明,在A549细胞中成功地过表达了miR-218-5p。

2.2 过表达miR-218-5p能显著抑制A549细胞糖酵解过程

WB法检测结果(图1A)显示,与mimic-NC组相比,miR-218-5p mimic组A549细胞中PDE7A、HK2、PKM2蛋白的表达水平均显著降低(均 $P<0.01$)。2-脱氧葡萄糖摄取量和乳酸生成量的检测结果(图1B~C)显示,与mimic-NC相比,miR-218-5p-mimic组A549细胞葡萄糖摄取量和乳酸生成量均显著降低(均 $P<0.01$)。实验结果表明,miR-218-5p能显著抑制A549细胞的糖酵解过程。



1: mimic-NC组; 2: miR-218-5p-mimic组;

A: WB法检测过表达miR-218-5p对A549细胞中糖酵解关键酶PDE7A、HK2和PKM2蛋白表达的影响;B、C:过表达miR-218-5p对A549细胞葡萄糖摄取量(B)和乳酸生成量(C)的影响。

图1 过表达miR-218-5p对A549细胞中糖酵解过程的影响

2.3 A549细胞中miR-218-5p可与PDE7A mRNA的3'-UTR直接结合

通过生物信息学网站Targetscan (https://www.targetscan.org/vert_80/)预测发现,miR-218-5p与PDE7A 3'-UTR存在靶向结合位点(图2A)。双萤光素酶报告基因实验检测结果(图2B)显示,与mimic-NC+PGL3-PED7A-WT组比较,miR-218-5p-mimic+PGL3-PED7A-WT组A549细胞中萤光素酶活性显著降低($P<0.01$),与mimic-NC+PGL3-PED7A-WUT组比较,miR-218-5p-mimic+PGL3-PED7A-WUT组A549细胞中萤光素酶活性无明显变化。实验结果说明,miR-218-5p可与PDE7A mRNA的3'-UTR直接结合,调节其稳定性。

2.4 过表达PDE7A可逆转miR-218-5p mimic对A549细胞中糖酵解的抑制作用

WB法检测结果(图3A)显示,与miR-218-5p mimic+PDE7A-NC组相比,miR-218-5p mimic+PDE7A-oe组A549细胞中PDE7A、HK2、PKM2蛋白

表达水平均显著升高(均 $P<0.01$)。葡萄糖摄取量和乳酸生成量测定结果(图3B~C)也显示,与miR-218-5p mimic+PDE7A-NC组相比,miR-218-5p mimic+PDE7A-oe组A549细胞中2脱氧葡萄糖和乳酸含量也均显著增加(均 $P<0.01$)。实验结果表明,过表达PDE7A可逆转miR-218-5p mimic对A549细胞中糖酵解的抑制作用。

2.5 数据库数据分析结果显示PDE7A mRNA在肺鳞状细胞癌组织中呈高表达

TCGA数据库数据分析结果(图4)显示,与癌旁组织比较,肺鳞状细胞癌组织中PDE7A mRNA呈高表达($P<0.01$)。

3 讨论

由于早期诊断率低、肿瘤转移等原因,NSCLC总体生存率仍较低^[5]。多项研究^[6-8]证实,miRNA是肺癌潜在生物标志物,可作为癌基因或抑癌基因参与NSCLC发生发展。本研究发现,过表达miR-218-5p

可显著抑制 A549 细胞中糖酵解关键酶 PED7A、HK2、PKM2 的表达, 且显著抑制 A549 细胞葡萄糖摄取和乳酸生成, 过表达 PDE7A 则可逆转由于过表达 miR-218-5p 对 A549 糖酵解的抑制作用。双萤光素酶

报告基因实验检测结果显示, miR-218-5p 可与 PED7A mRNA 3'-UTR 直接结合。这些实验结果证实, miR-218-5p 可靶向结合 PDE7A 抑制 A549 细胞的糖酵解过程, 在 NSCLC 发生发展中具有重要作用。

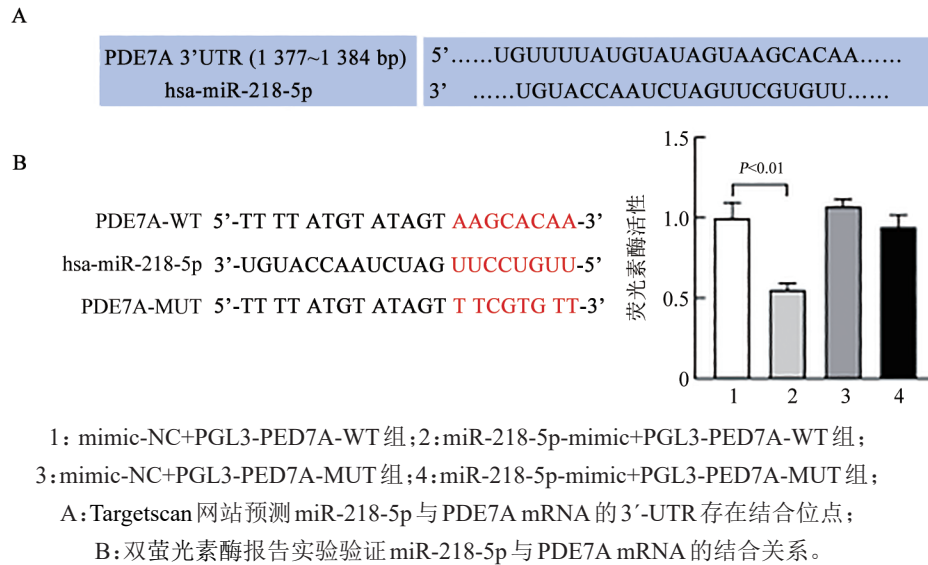
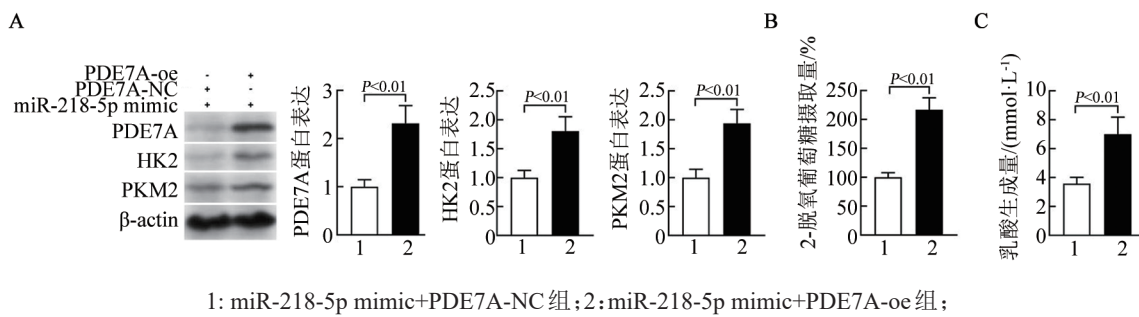


图2 miR-218-5p 直接靶向 PDE7A



A: WB 法检测过表达 PDE7A 对 A549 细胞中 PDE7A、HK2 和 PKM2 蛋白表达的影响;
 B, C: 过表达 PDE7A 对 A549 细胞中葡萄糖摄取量(B)和乳酸生成量(C)的影响。

图3 过表达 PDE7A 可逆转 miR-218-5p mimic 对 A549 细胞糖酵解的抑制作用

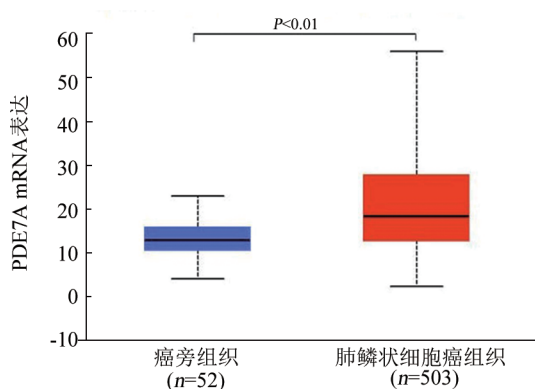


图4 TCGA 数据库数据分析 PDE7A 在肺鳞状细胞癌组织和癌旁组织中的表达

在宫颈癌^[9]、胶质母细胞瘤^[10]、甲状腺癌^[11]等多项研究中发现, miR-218-5p 通过靶向 mRNA 参与多种

肿瘤的发生发展, 发挥抑癌作用。本研究重点探讨了 miR-218-5p 在 NSCLC 进展中的作用机制, 据报道 miR-218 在肺腺癌细胞中表达降低, miR-218 通过靶向胶原蛋白 Iα1 抑制细胞增殖和侵袭^[12]。在砷暴露诱导的肺癌中发现, miR-218 可通过靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 发挥抗肿瘤作用并抑制血管生成, 这可能有助于慢性砷暴露诱发癌症的治疗^[13]。另外, CHEN 等^[14]研究发现, miR-218-5p 在肺腺癌组织中表达显著下调, miR-218-5p 通过靶向内质网氧化还原酶 1α 显著抑制肺癌细胞活力、侵袭和迁移能力、血管生成能力。本研究也证实, 过表达 miR-218-5p 可显著抑制 A549 细胞的糖酵解过程, 降低细胞活性, 与上述研究成果一致。

癌症细胞异常代谢是肿瘤的特征之一, 糖酵解

是肿瘤细胞能量代谢的主要方式。糖酵解与肿瘤的恶性程度密切相关, HK2 在有氧糖酵解调节中发挥重要作用。TANTAI 等^[15]研究发现, 肺腺癌组织中三元基序 (tripartite motif, TRIIM) 通过增强糖酵解作用促进癌细胞增殖和顺铂耐药。CHEN 等^[16]研究显示, 胆囊癌中 miR-143 通过靶向抑制 HK2 的表达, 调节细胞有氧葡萄糖代谢改变肿瘤细胞恶性生物活性。YU 等^[17]报告称, MIR210HG 通过 miR-125b-5p/HK2/PKM2 轴调节胰腺癌细胞的糖酵解、细胞增殖和转移。

乳酸产量升高是肿瘤细胞的共同特征, 乳酸是一种免疫抑制分子, 在肿瘤细胞免疫逃逸中起着至关重要的作用^[18]。PKM2 在肿瘤微环境中乳酸积累起着关键作用, miR-124 通过靶向 PKM2 抑制肿瘤细胞葡萄糖代谢, 降低乳酸产生量, 促进 T 细胞增殖, 该调控轴可调控肿瘤细胞代谢, 可能是改善 T 细胞抗肿瘤反应的有效生物靶点^[19]。另外, LYU 等^[20]研究提出, 环形 RNA FAM13B 通过 IGF2BP1/PKM2 级联反应抑制膀胱癌细胞中糖酵解和酸性肿瘤微环境, 继而抑制肿瘤免疫逃逸并增强肿瘤免疫治疗敏感性。本研究发现, 过表达 miR-218-5p, 可降低 HK2 和 PKM2 蛋白的表达水平, 并显著抑制肿瘤细胞葡萄糖摄取量和乳酸水平, 这表明 miR-218-5p 可抑制 A549 细胞的糖酵解。

综上所述, 本研究发现, miR-218-5p 通过靶向 PDE7A 下调 NSCLC A549 细胞中 HK2 和 PKM2 表达, 抑制 A549 细胞的糖酵解过程, miR-218-5p/PDE7A 轴可能成为 NSCLC 早期诊断和治疗的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] PARKER A L, BOWMAN E, ZINGONE A, *et al.* Extracellular matrix profiles determine risk and prognosis of the squamous cell carcinoma subtype of non-small cell lung carcinoma[J/OL]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 126[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36404344/>. DOI: 10.1186/s13073-022-01127-6.
- [3] KONOSHENKO M, LANSUKHAY Y, KRASILNIKOV S, *et al.* MicroRNAs as predictors of lung-cancer resistance and sensitivity to cisplatin[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7594[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35886942/>. DOI: 10.3390/ijms23147594.
- [4] ZHONG J N, LIU M, CHEN S, *et al.* Study of the regulatory mechanism of miR-26a-5p in allergic asthma[J/OL]. *Cells*, 2022, 12(1): 38[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36611831/>. DOI: 10.3390/cells12010038.
- [5] GÁLFFY G, MORÓCZ É, KOROMPAY R, *et al.* Targeted therapeutic options in early and metastatic NSCLC-overview[J/OL]. *Pathol Oncol Res*, 2024, 30: 1611715[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38605928/>. DOI: 10.3389/pore.2024.1611715.
- [6] YAN M Q, KANG W J, LIU X H, *et al.* Prognostic value of plasma microRNAs for non-small cell lung cancer based on data mining models[J/OL]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 52[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10777550/>. DOI: 10.1186/s12885-024-11830-9.
- [7] YANG M, HU X, TANG B, *et al.* Exploring the interplay between methylation patterns and non-coding RNAs in non-small cell lung cancer: implications for pathogenesis and therapeutic targets[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24811[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10835372/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24811.
- [8] WEN J X, YU J Z, LIU C, *et al.* Exploring the molecular tumor microenvironment and translational biomarkers in brain metastases of non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2044[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10889194/>. DOI: 10.3390/ijms25042044.
- [9] CRUZ-DE LA ROSA M I, JIMÉNEZ-WENCES H, ALARCÓN-MILLÁN J, *et al.* miR-218-5p/RUNX2 axis positively regulates proliferation and is associated with poor prognosis in cervical cancer [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6993[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805994/>. DOI: 10.3390/ijms23136993.
- [10] GRABOWSKA M, KUCZYŃSKI K, PIWECKA M, *et al.* miR-218 affects the ECM composition and cell biomechanical properties of glioblastoma cells[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(14): 3913-3930 [2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279592/>. DOI: 10.1111/jcmm.17428.
- [11] NIAN R, LI W J, LI X, *et al.* lncRNA MCM3AP-AS1 serves as a competing endogenous RNA of miR-218 to upregulate GLUT1 in papillary thyroid carcinoma[J/OL]. *Arch Endocrinol Metab*, 2023, 67(1): 55-63[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9983800/>. DOI: 10.20945/2359-3997000000510.
- [12] WANG Y D, MEI X K, SONG W K, *et al.* lncRNA LINC00511 promotes COL1A1-mediated proliferation and metastasis by sponging miR-126-5p/miR-218-5p in lung adenocarcinoma[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 272[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35842617/>. DOI: 10.1186/s12890-022-02070-3.
- [13] ISLAM R, ZHAO L, ZHANG X J, *et al.* miR-218-5p/EGFR signaling in arsenic-induced carcinogenesis[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(4): 1204 [2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831545/>. DOI: 10.3390/cancers15041204.
- [14] CHEN G, WANG Q H, WANG K Y. MicroRNA-218-5p affects lung adenocarcinoma progression through targeting endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10061-10070. DOI: 10.1080/21655979.2022.2063537.
- [15] TANTAI J C, PAN X F, CHEN Y, *et al.* TRIM46 activates AKT/HK2 signaling by modifying PHLPP2 ubiquitylation to promote glycolysis and chemoresistance of lung cancer cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 285[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354796/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04727-7.
- [16] CHEN J N, YU Y, LI H, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR-143/HK2 axis in

- gallbladder cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 33[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825877/>. DOI: 10.1186/s12943-019-0947-9.
- [17] YU T Z, LI G P, WANG C G, *et al.* MIR210HG regulates glycolysis, cell proliferation, and metastasis of pancreatic cancer cells through miR-125b-5p/HK2/PKM2 axis[J/OL]. *RNA Biol*, 2021, 18(12): 2513-2530 [2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8632125/>. DOI: 10.1080/15476286.2021.1930755.
- [18] VOSS K, HONG H S, BADER J E, *et al.* A guide to interrogating immunometabolism[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(10): 637-652. DOI: 10.1038/s41577-021-00529-8.
- [19] KHAKPOOR-KOOSHEH M, ROSTAMIAN H, MASOUMI E, *et al.* MicroRNA-124 enhances T cells functions by manipulating the lactic acid metabolism of tumor cells[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2023, 22(1): 62-71. DOI: 10.18502/ijaai.v22i1.12007.
- [20] LYU J C, LI K, YU H, *et al.* HNRNPL induced circFAM13B increased bladder cancer immunotherapy sensitivity *via* inhibiting glycolysis through IGF2BP1/PKM2 pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 41[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36747239/>. DOI: 10.1186/s13046-023-02614-3.

[收稿日期] 2024-02-25

[修回日期] 2024-05-07

[本文编辑] 向正华