

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202504010



# 参与肺癌靶向耐药的 lncRNAs 的作用及其机制

杨素心<sup>1,2</sup>, 马丽浩<sup>1</sup>, 张景红<sup>1</sup>(1. 华侨大学 医学院, 福建 厦门 361021;  
2. 马德里康普顿斯大学 社会学院, 马德里 28040)

**摘要:** 对参与肺癌靶向耐药的长链非编码 RNAs (lncRNAs) 的作用及其机制进行综合分析, 阐明治疗肺癌耐药的多种标志物。通过查阅近年相关文献, 总结参与肺癌顺铂 (DDP) 耐药、靶向表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 抵抗、靶向间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂 (ALK-TKIs) 抵抗, 以及免疫治疗抵抗的各种长链非编码 RNAs, 分析其在逆转肺癌耐药中的作用和贡献。结果表明: 在参与 EGFR-TKIs 靶向抵抗的 lncRNAs 中, LINC00460 不仅通过激活 miR-338-3p/小染色体维持蛋白 4 通路调控吉非替尼耐药, 而且在奥西替尼耐药中同样发挥关键作用, 而肺腺癌转移相关转录本 1 则通过调控主要组织相容性复合体蛋白和程序性死亡配体 1 的表达, 进而影响免疫细胞群的耐药, 其有望成为改善肺癌免疫治疗预后的关键靶点。

**关键词:** 长链非编码 RNAs (lncRNAs); 肺癌; 顺铂耐药; 靶向耐药; 分子机制

中图分类号: R 979.1; R 966

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2025)04-0369-10

## Role of LncRNAs in Targeted Drug Resistance in Lung Cancer and Their Mechanisms

YANG Suxin<sup>1,2</sup>, MA Lihao<sup>1</sup>, ZHANG Jinghong<sup>1</sup>

(1. School of Medicine, Huaqiao University, Xiamen 361021, China;

2. School of Sociology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid 28040, Spain)

**Abstract:** The roles and mechanisms of long non-coding RNAs (lncRNAs) involved in targeted drug resistance in lung cancer were analyzed comprehensively, elucidating multiple biomarkers for treating lung cancer resistance. By reviewing relevant literature in recent years, the involvement in cisplatin (DDP) resistance in lung cancer, targeted epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) resistance, targeted anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors (ALK-TKIs) resistance, and various long non-coding RNAs (lncRNAs) resistant to immunotherapy were summarized, and its role and contribution in reversing drug resistance in lung cancer were analyzed. The results show that among the lncRNAs associated with EGFR-TKIs targeted resistance, LINC00460 not only regulates gefitinib resistance through activation of the miR-338-3p/SMC4 pathway, but also plays a crucial role in resistance to osimertinib. Additionally, lung adenocarcinoma metastasis-associated transcript 1 has been shown to affect immune resistance by modulating the expression of major histocompatibility complex proteins and programmed death-ligand 1, highlighting its potential as a key therapeutic target for improving the outcomes of immunotherapy in lung cancer.

收稿日期: 2025-04-19

通信作者: 张景红(1966—), 女, 教授, 博士, 主要从事肿瘤药理学研究。E-mail: zjh@hqu.edu.cn。

基金项目: 福建省科技计划引导性项目(2018Y0062); 福建省厦门市自然科学基金面上资助项目(3502Z202373044)

**Keywords:** long non-coding RNAs (lncRNAs); lung cancer; cisplatin resistance; targeted drug resistance; molecular mechanism

虽然肺癌化疗和靶向治疗研究已经取得了突破性进展,并显著地改善了患者预后,但肿瘤多药耐药(multi-drug resistance, MDR)导致的化疗失败和复发依旧是肺癌治疗中的一大难题。研究表明,在肺癌耐药细胞与敏感细胞之间,长链非编码 RNA(lncRNAs)的表达模式存在显著差异,而在干预原发性与继发性耐药方面,lncRNAs 发挥着尤其关键的作用<sup>[1]</sup>。在肺癌耐药过程中,已发现 lncRNAs 通过多种途径,如干预药物排出泵功能、抑制细胞凋亡、调控 miRNA 的海绵作用和自噬,以及增强肿瘤干细胞的自我更新能力等方式,抑制肿瘤细胞的多药耐药<sup>[2]</sup>。基于此,本文对参与肺癌靶向耐药的长链非编码 RNA 的作用及其机制进行综述。

1 参与肺癌顺铂耐药的 lncRNAs

作为一种经典化疗药物,顺铂(DDP)被广泛用于肺癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、结直肠癌和头颈部等肿瘤的治疗中。然而,DDP 耐药的出現往往导致患者的预后不良。相关研究表明,许多 lncRNAs 都与肺癌 DDP 耐药有关<sup>[2-3]</sup>,包括致癌或抑癌的各种 lncRNAs,前者包括 HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)、肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)、X 染色体失活特异性转录因子(XIST)、小核仁 RNA 宿主基因 1/7/12(SNHG1/7/12)、膀胱癌相关转录本 1(BLACAT1)、核富集转录体 1(NEAT1)、浆细胞瘤变体易位 1(PVT1)等,而后者包括长链非编码 RNA LINC00173、生长停滞特异性转录本 5(GAS5)等。各种 lncRNAs 干预 DDP 耐药的分子机制主要包括抑制细胞凋亡(APOPTOSIS)、参与细胞自噬、介导 DNA 损伤修复及介导上皮-间充质转化(EMT)等。参与干预肺癌 DDP 耐药的 lncRNAs 及其作用机制,如表 1 所示。表 1 中:↑表示促进或激活;↓表示抑制或减弱。

表 1 参与干预肺癌 DDP 耐药的 lncRNAs 及其作用机制

Tab. 1 LncRNAs involved in intervening DDP resistance in lung cancer and their action mechanisms					
lncRNAs	肿瘤类型	肿瘤药物耐药	靶基因/信号通路	耐药机制	参考文献
MALAT1	NSCLC	↑	miR-338-3p/PYCR2	抑制细胞凋亡	文献[4]
			miR-27A-5p/PBOV1	抑制细胞凋亡	文献[5]
			miR-503-5p/SEPT2	抑制细胞凋亡	文献[6]
			miR-374B-5p/SRSF7	抑制细胞凋亡	文献[7]
			miR-146A/miR-216	DNA 损伤修复	文献[8]
SNHG1	NSCLC	↑	NF-κB,STAT3	抑制细胞凋亡	文献[9]
SNHG12	NSCLC	↑	miR-525-5p/XIAP	抑制细胞凋亡	文献[10]
HOTAIR	NSCLC	↑	MRP,CCL22、 miR-6807-5p/EGR1	抑制细胞凋亡	文献[11-12]
XIST	NSCLC	↑	GPX4、 miR-329-3p/TMBIM6	抑制细胞凋亡	文献[13-14]
NORAD	NSCLC	↑	miR-199A-3p/ZNF217	抑制细胞凋亡	文献[15]
HAR1A	NSCLC	↓	C-MYC	抑制细胞凋亡	文献[16]
DINO	LUAD	↓	P53,P53-BAX	抑制细胞凋亡	文献[17]
SNHG7	NSCLC	↑	LC3β,Beclin1,p62	调节细胞自噬	文献[18]
BLACAT1	NSCLC	↑	miR-17/ATG7	调节细胞自噬	文献[19]
FGD5-AS1	NSCLC	↑	miR-142-5p/PD-L1、 miR-140-5p/WEE1	调节细胞自噬	文献[20]
ACTA2-AS1	NSCLC	↓	TSC2	调节细胞自噬	文献[21]
SNHG15	LUAD	↑	E2F1,ECE2	DNA 损伤修复	文献[22]
NEAT1	NSCLC	↑	CTR1、miR-98-5p、 Wnt 信号通路	DNA 损伤修复	文献[23]
CERS6-AS1	LUAD	↑	miR-424-5p/ANLN	介导 EMT	文献[24]
GAS5	NSCLC	↓	miR-217/LHPP、 miR-221-3p/TP63	介导 EMT	文献[25-26]
MAGI2-AS3	NSCLC	↓	miR-1269A/PTEN	介导 EMT	文献[27]

1.1 抑制细胞凋亡的 lncRNAs

细胞凋亡(APOPTOSIS)是一种由基因调控的程序性细胞死亡方式,同时也是 DDP 耐药肺癌细胞产生耐药的关键机制之一。目前,发现多种 lncRNAs 具有抑制 DDP 耐药肺癌细胞凋亡的作用,其机制涉及多种信号分子和通路。其中,MALAT1 是最早被发现的 lncRNAs 之一。MALAT1 在 NSCLC 耐药过程中与 miRNA 及其他信号分子的协同作用<sup>[2]</sup>,如图 1 所示。在 NSCLC 中,MALAT1 通过靶向 miR-374b-5p 上调富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 7(SRSF7),敲低了 miR-27a-5p 的表达,抑制其对 PBOV1 的负向调控,进而通过激活 MALAT1/miR-338-3p/吡咯喹-5-羧酸还原酶 2(PYCR2)或者 MALAT1/miR-503-5p/SEPTIN 蛋白 2(SEPT2)等信号通路,抑制耐药肺癌细胞的凋亡并降低其对 DDP 耐药细胞的敏感性<sup>[4-7]</sup>。

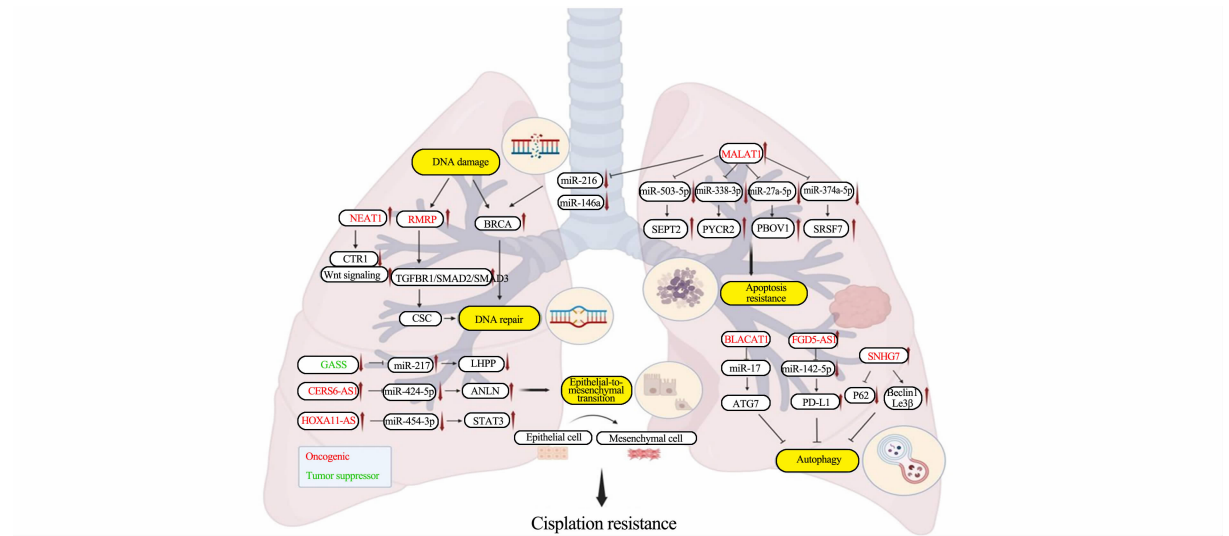


图 1 MALAT1 在 NSCLC 耐药过程中与 miRNA 及其他信号分子的协同作用

Fig. 1 Synergistic effect of MALAT1 with miRNA and other signaling molecules in NSCLC drug resistance process

在抑制肺癌细胞凋亡过程中,小核仁 RNA 宿主基因(SNHG)也发挥着关键作用。一方面,Nie 等<sup>[9]</sup>发现人乳头瘤病毒(HPV)能够通过 SNHG1 的过表达激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路,从而上调白介素-6(IL-6)的表达,然后,激活信号转导与转录激活因子 3(STAT3)通路发挥其药理作用;另一方面,SNHG12 则通过抑制 miR-525-5p 的表达,增强 RNA 的稳定性和 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的转录活性,从而增强 DDP 耐药 NSCLC 细胞的抗性<sup>[10]</sup>,这一发现为克服 NSCLC 的 DDP 耐药提供了新的治疗靶点。

此外,研究发现多药耐药相关蛋白 1(MRP1)在肿瘤多药耐药中具有关键作用,HOTAIR 可以通过 miR-6807-5p/早期生长反应蛋白 1(EGR1)轴,调控 MRP 基因的表达并影响 MDR 的发展<sup>[11]</sup>,同时,HOTAIR 也可以通过抑制趋化因子配体 22(CCL22)的表达,以增强肺癌细胞对 DDP 的化疗抗性<sup>[12]</sup>。

lncRNAs 另一分子机制是作为内源性 RNA(ceRNA)结合或整合 miRNA 来调节其丰度,发挥其海绵作用,进而阻止 miRNA 与其下游靶点的结合,发挥其促进耐药细胞凋亡的作用。相关研究表明:谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的表达与致癌 lncRNA XIST 的表达呈正相关,而 XIST 则可通过上调 GPX4 的表达,抑制铁死亡,从而抑制肺腺癌细胞的凋亡,而沉默 XIST 后,则可上调 miR-329-3p 的表达,从而使具有肿瘤促进作用的跨膜 BAX 抑制剂基序-6(TMBIM6)的表达受到抑制,而敲低 XIST 则可逆转这一过程<sup>[13-14]</sup>。此外,NORAD 在 NSCLC 中高度表达,其表达下调可促进 miR-199a-3p 的表达,然后抑制锌指蛋白 217(ZNF217)的表达,从而抑制 H460/DDP 细胞的增殖并促进细胞凋亡<sup>[15]</sup>。

相较于参与肺癌 DDP 耐药的致癌 lncRNAs,关于抑癌 lncRNAs 的研究较少。其中,人类加速进化区域 1A(HAR1A)已被证实通过下调骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物(C-MYC)的转录,加速其蛋白酶体降解,进而抑制 NSCLC 的复发和耐药<sup>[16]</sup>,而损伤诱导的非编码(DINO)RNA 则可以通过稳定靶基因 P53,激活 P53-BAX 信号轴,以增加肺腺癌(LUAD)细胞对 DDP 药物的敏感性<sup>[17]</sup>。

在抑制细胞凋亡的 lncRNAs 中,目前针对 MALAT1 的研究最为深入,MALAT1 通过多种信号通路(miR-374b-5p/SRSF7 和 miR-27a-5p/PBOV1)调控肺癌 DDP 耐药的机制已得到较为明确的阐释,MALAT1 已成为临床治疗肺癌耐药的潜在生物靶标之一。

1.2 参与细胞自噬的 lncRNAs

与抑制肺癌细胞凋亡的 SNHG1 和 SNHG12 不同,SNHG7 主要通过诱导自噬过程,促进肺癌细胞 DDP 耐药过程,从而促进 NSCLC 的复发和耐药。研究表明,相较于 DDP 敏感的 NSCLC 细胞,DDP 耐药细胞呈现出更高的 SNHG7 表达水平,也有研究发现敲低 SNHG7 表达后,会降低自噬标志物 LC3 $\beta$  和 Beclin1 蛋白表达水平,促进 P62 基因的表达<sup>[18]</sup>,进而发挥其调控耐药细胞自噬的作用。此外,BLA-CAT1 主要通过负向调控 miR17,上调自噬相关蛋白 7(ATG7)的表达,进而发挥其诱导耐药细胞自噬的作用<sup>[19]</sup>,而 FGD 基因反义 RNA1(FGD5-AS1)则通过抑制 miR-142 的表达,间接上调 PD-L1 的表达水平,从而增强 NSCLC 耐药细胞对 DDP 药物的抗性<sup>[20]</sup>。此外,还有研究表明, $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 2 反义 RNA1(ACTA2-AS1)能够抑制结节性硬化症复合体 2(TSC2)的表达,通过抑制自噬,增强 NSCLC 耐药细胞对 DDP 的敏感性<sup>[21]</sup>。

1.3 介导 DNA 损伤修复的 lncRNAs

DDP 作为一种经典化疗药物,具有干扰 DNA 的复制和细胞分裂的能力。此类药物通过在癌细胞内形成 DNA-DNA 交联抑制 DNA 的复制和转录,当 DNA 损伤达到无法修复的程度时,癌细胞发生凋亡或坏死。Huang 等<sup>[8]</sup>发现 DDP 耐药肺癌细胞的凋亡与 DNA 损伤修复密切相关,通过敲低 MAL-AT1 可以释放 miR-146a 和 miR-216,这些 miRNA 通过抑制乳腺癌易感基因 1(BRCA1)表达诱导 DNA 损伤,从而提高 NSCLC 耐药细胞对 DDP 的敏感性。Li 等<sup>[22]</sup>也发现 SNHG15 可以通过募集 E2F 转录因子 1(E2F1)上调内皮素转化酶 2(ECE2)的表达,从而增强肺腺癌细胞对 DDP 的耐药性。NEAT1 作为 miR-98-5p 的 ceRNA,通过对 NEAT1/miR-98-5p 轴的调控,提升铜转运体(CTR1)表达水平,而敲低 NEAT1 能够降低 NSCLC 细胞干性,也有研究发现 Wnt 信号通路的调控和 EMT 过程与其维持耐药细胞的干性密切相关<sup>[23]</sup>。

此外,Yin 等<sup>[28]</sup>发现线粒体 RNA 加工内切酶(RMRP)的 lncRNA 组分,在耐药 NSCLC 细胞中表达显著上调,通过调节 TGFBR1/SMAD2/SMAD3 信号通路,维持耐药肿瘤干细胞特性(CSC),在抑制肺癌细胞 DDP 耐药的过程中发挥重要作用。

1.4 介导 EMT 形成的 lncRNAs

EMT 在肿瘤侵袭和转移中起着重要的作用,MALAT1 除了能够抑制细胞凋亡,还可以通过控制 EMT 促进肺癌细胞的转移,而 HOTAIR 则通过对 miR-680 7-5p/EGR1 轴的调控,在抑制细胞凋亡和转移中发挥双重作用<sup>[12]</sup>。此外,神经酰胺酶 6 反义 RNA1(CERS6-AS1)则通过对 miR-424-5p 海绵作用,解除对肌动蛋白结合蛋白 Anillin(ANLN)的抑制,在 NSCLC 细胞中发挥增强 DDP 抗性的作用<sup>[24]</sup>。研究还发现在抑癌 lncRNAs 中,NSCLC 耐药细胞中 GAS5 的表达显著下降,其通过对 miR-217 海绵作用抑制组氨酸磷酸酶(LHPP)的表达,进而调控 EMT,此外,它也可以同时对 miR-221-3p 产生作用,进而上调肺癌细胞抑制因子 TP63 的表达,抑制 NSCLC DDP 细胞的耐药过程<sup>[25-26]</sup>,而膜相关鸟苷酸激酶 2 反义 RNA3(MAGI2-AS3)则靶向 miR-1269a,上调人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)的表达水平,抑制 AKT 磷酸化,从而抑制 EMT,加速 A549/DDP 细胞凋亡的进程<sup>[27]</sup>。在介导 EMT 的众多 lncRNAs 中,HOTAIR 在相关研究中占据主导地位,其介导肺癌细胞迁移和侵袭的机制已被广泛验证,是其 EMT 相关研究的核心靶标之一。

2 参与 EGFR-TKIs 靶向抵抗的 lncRNAs

在肺癌的靶向治疗过程中,由于肿瘤细胞激活表皮生长因子受体(EGFR)结构域的第 2 个突变(如 T790M 突变)、MET 激活和 BRAF 突变等难题,其获得性耐药往往难以避免。目前,EGFR-TKIs 是治疗具有 EGFR 突变的 NSCLC 患者的有效药物,包括厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)和奥西替尼(osimertinib)等药物。参与 EGFR-TKIs 靶向抵抗的 lncRNAs,如表 2 所示。由表 2 可知:有 13 种 lncRNAs 参与药物靶向抵抗,其中,10 种为吉非替尼类。

表 2 参与 EGFR-TKIs 靶向抵抗的 lncRNAs  
Tab. 2 LncRNAs involved in EGFR-TKIs targeted resistance

lncRNAs	EGFR-TKIs	肿瘤药物耐药	靶基因/信号通路	参考文献
PCAT6	吉非替尼	↑	miR-326/IFNAR2	文献[29]
AFAP1-AS1	吉非替尼	↑	miR-653-5p/AGR2	文献[30]
MALAT1	吉非替尼	↑	miR-141-3p/SP1/IGFBP1	文献[31]
FTH1P3	吉非替尼	↑	E2F1、LSD1/TIMP3	文献[32]
SNHG17	吉非替尼	↑	EZH2/LATS2	文献[33]
LINC00460	吉非替尼	↑	miR-338-3p/MCM4	文献[34]
LINC00969	吉非替尼	↑	NLRP3/caspase-1/GSDMD	文献[35]
LINC00665	吉非替尼	↑	PI3K/AKT	文献[36]
RP11-89K21.1	吉非替尼	↑	miR-146a/b-5p/RHPN2、 RHOA/ROCK	文献[37]
LOC105376794	吉非替尼	↓	ATF4/CHOP	文献[38]
H19	厄洛替尼	↑	—	文献[39]
PTCSC3	厄洛替尼	↓	WNT/β-CATENIN	文献[40]
LINC00460	奥西替尼	↑	—	文献[41]
LINC01278	奥西替尼	↑	miR-324-3p/ZFX	文献[42]
LINC00313	奥西替尼	↑	miR-218-5p/COL1A1、 PI3K/AKT	文献[43]

2.1 吉非替尼耐药

吉非替尼主要通过阻断肿瘤细胞的信号传导、抑制增殖、转移和血管生成而发挥作用,而吉非替尼耐药仍旧是 NSCLC 治疗过程中的一大难题。Zheng 等<sup>[29]</sup>发现在吉非替尼耐药的 NSCLC 中,前列腺癌相关转录物 6(PCAT6)表达上调,其作为 miR-326 的 ceRNA 可以直接靶向 miR-326,从而增强 NSCLC 对吉非替尼的耐药性,而靶向 miR-326 则可以通过抑制其下游干扰素-α 受体 2(IFNAR2)的表达,进而降低 NSCLC 对吉非替尼的耐药性。Zuo 等<sup>[30]</sup>发现在吉非替尼耐药的肺腺癌细胞中,肌动蛋白丝相关蛋白 1 反义 RNA1(AFAP1-AS1)的表达上调导致前梯度蛋白 2(AGR2)的过表达,而其对 miR-653-5p 具有负调控作用,能够阻断 miR-653-5p 对 AGR2 蛋白的抑制,进而抑制肺腺癌细胞对吉非替尼的抗性。此外,药物 Solamargine 也可通过调节 MALAT1/miR-141-3p/Sp1/胰岛素样生长因子结合蛋白 1(IGFBP1)信号通路,有效增强吉非替尼的抗癌作用<sup>[31]</sup>。临床研究也表明铁蛋白重链 1 假基因 3(FTH1P3)的高表达与 NSCLC 患者的不良预后密切相关,而转录因子 E2F1 通过加快 FTH1P3 的转录,促进赖氨酸特异性脱乙酰化酶 1(LSD1)的招募,抑制金属蛋白酶组织抑制剂 3(TIM P3)的表达,从而促进 NSCLC 的耐药的发生和发展<sup>[32]</sup>。目前,有研究表明 SNHG17 将 ZESTE 基因增强子同源物 2(EZH2)募集到大肿瘤抑制激酶 2(LATS2)的启动子区域,通过抑制 LATS2 的表达,降低肺腺癌细胞对吉非替尼的敏感性<sup>[33]</sup>。

与上述作用不同,作为竞争性内源 RNA,LINC00460 通过海绵吸附 miR-338-3p 后,上调微小染色体维持蛋白 4(MCM4)的表达,从而增强吉非替尼的耐药性<sup>[34]</sup>,而 LINC00969 则通过调控 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)/半胱天冬酶-1(caspase-1)/gasdermin 结构域蛋白 D(GSDMD)相关凋亡信号通路,诱导肺癌细胞发生耐药<sup>[35]</sup>。

此外,LINC00665 主要通过招募 EZH2 的增强子到细胞周期激酶抑制剂 1C(CDKN1C)的启动子区域,通过抑制其转录或激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路而发挥其致癌作用<sup>[36]</sup>。相关试验结果证明,LINC00665 与 EGFR-TKIs 靶向抑制作用密切相关。Chen 等<sup>[37]</sup>发现 lncRNA RP11-89K21.1 可以直接结合肿瘤细胞的 miR-146a/b-5p,降低其表达水平,然后上调 RHO GTP 酶激活蛋白 2(RHPN2)表达,进而通过激活 RAS 同源基因家族成员 A(RHOA)/RHO 相关的卷曲螺旋,形成蛋白激酶(ROCK)信号通路,诱导吉非替尼耐药发生。

相较于致癌的 lncRNAs,关于抑癌 lncRNAs 在 EGFR-TKIs 靶向抑制作用的研究较少。其中,Liu 等<sup>[38]</sup>证实了沉默 lncRNA LOC105376794 可以促进 EGFR 基因外显子 19 框内缺失(19DEL)突变的肺腺癌的复发和转移,加强细胞对吉非替尼的耐药性,而这一过程是通过调控激活转录因子 4(ATF4)/C/

EBP 同源蛋白(CHOP)信号通路和细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化实现的。

2.2 厄洛替尼耐药

厄洛替尼也是 1 种第 1 代 EGFR-TKIs,其通过竞争性抑制 EGFR 的 ATP 结合位点来阻断 EGFR 信号的传导。Xu 等<sup>[39]</sup>发现肺癌细胞对厄洛替尼的敏感性与 lncRNA H19 表达呈正相关,而  $\beta$ -EL-EMENE 可以通过上调 EGFR 突变 NSCLC 中 H19 的表达,进而诱导肿瘤细胞发生铁死亡,从而增强厄洛替尼的敏感性。

此外,在其他参与厄洛替尼耐药的抑癌 lncRNAs 中,来源于人骨髓间充质干细胞(HBMSC)的 lncRNA PTCSC3 则可以通过其对 WNT/ $\beta$ -CATENIN 信号通路调控作用,逆转肺腺癌细胞对厄洛替尼的耐药<sup>[40]</sup>。

2.3 奥西替尼耐药

奥西替尼是 1 种第 3 代不可逆的 EGFR-TKIs,被批准用于治疗携带 EGFR 突变的肺癌患者。研究表明,LINC00460 不仅介导肺癌细胞吉非替尼耐药,也在奥西替尼耐药中发挥着重要作用。通过小干扰 RNA(siRNA)沉默 LINC00460 高表达的奥西替尼耐药细胞,发现肺癌细胞对奥西替尼的药物敏感性增强<sup>[41]</sup>,而 LINC01278 则通过靶向 miR-324-3p/锌指蛋白 X 连锁(ZFX)轴,减少 NSCLC 细胞对奥西替尼抗性<sup>[42]</sup>,也有发现 LINC00313 通过调控 miR-218-5p/I 型胶原  $\alpha$ 1 链(COL1A1)轴,调控 PI3K/AKT 信号通路,增强奥西替尼耐药的发生<sup>[43]</sup>。

在参与 EGFR-TKIs 靶向抵抗的 lncRNAs 中,针对 LINC00460 的研究较多,其耐药机制的研究最为深入,研究发现 LINC00460 可以通过激活肿瘤细胞中 miR-338-3p/MCM4 信号通路,同时,抑制吉非替尼耐药和或奥西替尼耐药的发生,在诱导耐药肿瘤细胞凋亡、抑制自噬和 EMT 以及诱导周期阻滞等发面中发挥着关键作用,是抑制肿瘤耐药研究的关键靶标之一。

目前,针对吉非替尼耐药的 lncRNAs 的研究较多,而对介导奥西替尼和厄洛替尼耐药的 lncRNAs 研究相对较少,深入研究参与 EGFR-TKIs 靶向抵抗的 lncRNAs 或能为肺癌耐药的治疗提供新的思路 and 方向。

3 参与 ALK-TKIs 抗性的 lncRNAs

目前,已经有 3 代 ALK-TKIs 被用于 NSCLC 的治疗,主要包括第 1 代的克唑替尼(crizotinib),第 2 代的塞瑞替尼(ceritinib)、阿来替尼(alectinib)和布加替尼(brigatinib)等,以及第 3 代的劳拉替尼(lorlatinib)。相关研究表明,HOTAIR 的下调抑制了克唑替尼给药后 A549 细胞的中 Beclin1 和 LC3II/I 蛋白的表达,同时,也降低了 UNC-51 样激酶 1(ULK1)自噬激活激酶的磷酸化的水平,说明 HOTAIR 可藉由抑制自噬,降低 NSCLC 细胞对克唑替尼的耐药性<sup>[44]</sup>。

此外,也有研究发现致癌 lncRNA ROR 在 NSCLC 组织和细胞系中高表达,其与 NSCLC 的干细胞特性密切相关,在 A549 细胞中,ROR 的高表达诱导了性别决定区 Y 框蛋白 4(SOX4)和八聚体结合转录因子 4(Oct4)的表达,同样在微管相关蛋白样 4-间变性淋巴瘤激酶(EML4-ALK)阳性 NSCLC 细胞中,也发现 ROR 的表达与其干性的维持密切相关<sup>[3]</sup>。

研究还发现缺氧诱导因子 1 $\alpha$  反义 RNA 2(HIF1A-AS2)的表达与 NSCLC 患者的肿瘤病理分级、TNM 分期、远处转移及临床预后呈正相关,HIF1A-AS2/miR-153-5p/S100A14 轴被证实能够调节 NSCLC 细胞的增殖、迁移和凋亡,敲低 HIF1A-AS2 可增强肺癌细胞对多柔比星的敏感性,并减少自噬。此外,体外实验表明,奥希替尼耐药性与 HIF1A-AS2 的表达呈正相关,下调 HIF1A-AS2 后,提高了 NSCLC 细胞对奥西替尼治疗的耐药性<sup>[3]</sup>。

相关研究表明,作为缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF1 $\alpha$ )的反义 RNA,HIF1A-AS2 也可以通过招募 DEAH-BOX 解旋酶 9(DHX9)蛋白至 MYC 启动子区域刺激 MYC 的转录,从而增强肿瘤细胞增殖和转移能力<sup>[45]</sup>。虽然对参与 ALK-TKIs 抗性的 lncRNAs 的研究较少,但 HOTAIR 在克唑替尼耐药中的分子机制已得到初步阐释,提示其可能成为 ALK-TKIs 类研究潜在靶标。因此,进一步深入研究 ALK-TKIs 类 lncRNAs 并揭示其分子机制,将是肺癌靶向治疗领域中值得重视的研究方向。

## 4 参与免疫治疗抵抗的 lncRNAs

在 NSCLC 患者的治疗中,免疫检查点抑制剂(ICD)PD1 和 PD-L1 在临床上的应用已经获得批准,然而,免疫逃逸依旧是导致 NSCLC 患者产生免疫治疗抵抗的主要原因之一。在 NSCLC 中,参与免疫治疗抵抗的 lncRNA 主要包括 MALAT-1、LINC00847、LINC00261、*OIP5* 基因反义 RNA 1(*OIP5-AS1*)、SNHG12 和 lncRNA NPSR1-AS1 等<sup>[2-3]</sup>。相关研究表明,MALAT-1 在调节免疫反应中发挥着重要作用,它不仅能够影响主要组织相容性复合体(MHC)蛋白和 PD-L1 的表达,而且还可以对多种免疫细胞群产生调节作用。因此,深入探讨 MALAT-1 在免疫治疗抵抗中的分子机制对于改进 NSCLC 的治疗策略具有重要意义<sup>[46]</sup>。Chen 等<sup>[47]</sup>发现 LINC00847 与肺腺癌细胞中 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞和树突状细胞的免疫浸润呈正相关,并且能够降低细胞免疫治疗相关基因 PD-L1 的表达。此外,还有研究表明,在 NSCLC 中发现 *OIP5* 基因反义 RNA 1(*OIP5-AS1*)的表达水平上调,其通过靶向 miR-34a 促进 PD-L1 的过表达,从而促进 NSCLC 细胞的增殖<sup>[48]</sup>。此外,沉默 lncRNA SNHG12 也可以减少其与 HUR 的结合并上调 PD-L1 和泛素特异性蛋白酶 8(USP8)的表达水平,从而对 NSCLC 的复发和转移产生负向调节作用,而 USP8 介导的去泛素化过程则进一步稳定了 PD-L1 蛋白水平,最终导致 NSCLC 的免疫逃逸<sup>[49]</sup>。

在 NSCLC 免疫治疗研究中,针对 MALAT1 的研究相对较多。已明确 MALAT-1 主要通过调控 MHC 蛋白和 PD-L1 的表达影响免疫细胞群的耐药性,而 MALAT-1 有望成为肺癌免疫治疗的关键生物靶标。不同的 lncRNAs 在免疫逃逸过程中表现出不同的调控作用,通过发现新的 lncRNAs 靶标,揭示其参与免疫抵抗的新机制,有望为肿瘤的免疫治疗提供新的干预策略。

## 5 总结与展望

多种 lncRNAs 在参与肺癌耐药中发挥着重要作用,虽然 LINC00460 具有调控吉非替尼和奥西替尼耐药的双重作用,但针对 MALAT1 的研究最为深入,其在抑制多种肺癌耐药细胞的凋亡、介导 EMT,以及在免疫治疗抵抗等过程中都发挥着关键作用,是逆转肺癌耐药的最有希望的治疗靶标之一。

lncRNAs 靶标的发现不仅为克服肺癌耐药提供了新策略,而且也为肺癌预后评估或精准治疗提供了新的思路。虽然多种致癌或抑癌的 lncRNAs 在参与肺癌顺铂耐药、靶向 EGFR-TKIs 或 ALK-TKIs 抵抗,以及参与免疫治疗抵抗中发挥着重要的作用,也有阐明其抑制细胞凋亡、参与细胞自噬、介导 EMT,以及影响 DNA 损伤修复等多重分子机制,但是要实现 lncRNAs 的临床应用,还需解决以下几个关键问题:

- 1) 明确 lncRNAs 是否与其他耐药相关因素存在相互作用;
- 2) 关于靶向治疗和免疫逃逸的研究大多依赖于体外实验,因此仍需通过体内实验验证 lncRNAs 靶标的可靠性和准确性,为肺癌的精准治疗提供依据。

鉴于肺癌耐药的复杂性,未来的研究中还应注重多学科交叉合作,综合运用基因编辑、高通量测序、生物信息学等技术手段,深入挖掘 lncRNAs 在肺癌耐药中的潜在作用。

### 参考文献:

[1] GENCEL-AUGUSTO J, WU Wei, BIVONA T G. Long non-coding RNAs as emerging targets in lung cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(12): 3135. DOI: 10.3390/cancers15123135.

[2] WANG Meibin, FU Yujie, ZHONG Chuyue, *et al.* Long non-coding RNA and evolving drug resistance in lung cancer [J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e22591. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22591.

[3] LIU Wenjuan, ZUO Bingli, LIU Wenting, *et al.* Long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer: Implications for preventing therapeutic resistance[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2023, 1878(6): 188982. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188982

[4] GENG Yang, CHEN Pengfei, ZHANG Lei, *et al.* LncRNA MALAT1 regulates growth of carcinoma of the lung through modulating miR-338-3p/PYCR2 axis[J]. *Cellular and Molecular Biology*, 2023, 69(4): 133-140. DOI: 10.



14715/cmb/2023. 69. 4. 21.

[5] CHEN Wenyu, TAN Xiaoli, YANG Qi, *et al.* MALAT1 enhances gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cells by directly affecting miR-27a-5p/PBOV1 axis[J]. Cellular Signalling, 2022, 94: 110326. DOI: 10. 1016/j. cell-sig. 2022. 110326.

[6] SONG Jie, SU Zhengzhong, SHEN Qiming. Long non-coding RNA MALAT1 regulates proliferation, apoptosis, migration and invasion *via* miR-374b-5p/SRSF7 axis in non-small cell lung cancer[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(4): 1853-1862. DOI: 10. 26355/eurev\_202002\_20363.

[7] ZHANG Jun, WANG Mingliang, WANG Jiashun, *et al.* JMJD2C-mediated long non-coding RNA MALAT1/miR-503-5p/SEPT2 axis worsens non-small cell lung cancer[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(1): 65. DOI: 10. 1038/s41419-022-04513-5.

[8] HUANG Jinghua, LIN Changxiu, DONG Hai, *et al.* Targeting MALAT1 induces DNA damage and sensitize non-small cell lung cancer cells to cisplatin by repressing *BRCA1* [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2020, 86(5): 663-672. DOI: 10. 1007/s00280-020-04152-7.

[9] NIE Zhenkai, ZHANG Kaihua, LI Zhantao, *et al.* Human papillomavirus 16 E6 promotes angiogenesis of lung cancer *via* SNHG1[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2023, 81(2): 325-336. DOI: 10. 1007/s12013-022-01121-0.

[10] ALNEFAIE G O. A review of the complex interplay between chemoresistance and lncRNAs in lung cancer[J]. Journal of Translation Medicine, 2024, 22(1): 1109. DOI: 10. 1186/s12967-024-05877-2.

[11] DU Yang, ZHU Shaowei, LIU Xianglu, *et al.* LncRNA HOTAIR regulates the expression of *MRP1* gene through the miR-6807-5p/Egr1 axis to affect the multidrug resistance of lung cancer cells[J]. Gene, 2025, 940: 149216. DOI: 10. 1016/j. gene. 2025. 149216.

[12] LIANG Hanlin, PENG Jiewen. LncRNA HOTAIR promotes proliferation, invasion and migration in NSCLC cells *via* the CCL22 signaling pathway[J]. Public Library of Science One, 2022, 17(2): e0263997. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0263997.

[13] LU Chenlin, LIU Jie, YANG Junfa. LncRNA-XIST promotes lung adenocarcinoma growth and inhibits ferroptosis by regulating GPX4[J]. Molecular Biotechnology, 2025, 67(1): 187-195. DOI: 10. 1007/s12033-023-00993-8.

[14] LI Cheng, SONG Shuai, WANG Yuge, *et al.* Deciphering the function of lncRNA XIST/miR-329-3p/TMBIM6 axis in the proliferation of non-small cell lung cancer[J]. Journal of Investigative Surgery, 2025, 38(1): 2457472. DOI: 10. 1080/08941939. 2025. 2457472.

[15] 高颖, 罗小林, 廖鹏飞, 等. LncRNA NORAD 通过 miR-199a-3p 调控 ZNF217 对非小细胞肺癌细胞增殖、凋亡及化疗敏感性的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(7): 479-486. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2023. 102. 27.

[16] MA Jianqun, ZHANG Ping, WANG Yuning, *et al.* LncRNA HAR1A inhibits non-small cell lung cancer growth by downregulating c-MYC transcripts and facilitating its proteasomal degradation[J]. International Immunopharmacology, 2024, 142: 113264. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2024. 113264.

[17] LIU Zhile, WANG Qi, BI Yue, *et al.* Long non-coding RNA DINO promotes cisplatin sensitivity in lung adenocarcinoma *via* the *p53-Bax* axis[J]. Journal of Thoracic Disease, 2023, 15(4): 2198-2212. DOI: 10. 21037/jtd-23-465.

[18] SHE Kelin, HE Shushuai, LU Xiao, *et al.* LncRNA SNHG7 promotes non-small cell lung cancer progression and cisplatin resistance by inducing autophagic activity[J]. Journal of Thoracic Disease, 2023, 15(1): 155-167. DOI: 10. 21037/jtd-22-1826.

[19] HUANG Fengxiang, CHEN Hongjie, ZHENG Fuxia, *et al.* LncRNA BLACAT1 is involved in chemoresistance of non small cell lung cancer cells by regulating autophagy[J]. International Journal of Oncology, 2019, 54(1): 339-347. DOI: 10. 3892/ijo. 2018. 4614.

[20] ZHU Feng, NIU Rong, SHAO Xiaoliang, *et al.* FGD5 AS1 promotes cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cell *via* the miR1425p/PDL1 axis[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2021, 47(2): 523-532. DOI: 10. 3892/ijmm. 2020. 4816.

[21] LIU Xuehui, ZHANG Xufeng, DU Shuzhang. Long non-coding RNA ACTA2-AS1 inhibits the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells through inhibiting autophagy by suppressing TSC2[J]. Cell Cycle, 2022, 21(4): 368-378. DOI: 10. 1080/15384101. 2021. 2020433.

[22] LI Yong, HUANG Huiqin, HUANG Zhenghui, *et al.* SNHG15 enhances cisplatin resistance in lung adenocarcinoma by affecting the DNA repair capacity of cancer cells[J]. Diagnostic Pathology, 2023, 18(1): 33. DOI: 10. 1186/



s13000-023-01291-2.

[23] HUSSAIN M S,AFZAL O,GUPTA G,*et al.* Unraveling NEAT1's complex role in lung cancer biology: A comprehensive review[J]. EXCLI Journal,2024,23,34-52. DOI:10. 17179/excli2023-6553.

[24] ZHUO Ting,WU Zuotao,YANG Chuyi,*et al.* LncRNA CERS6-AS1 upregulates the expression of ANLN by sponging miR-424-5p to promote the progression and drug resistance of lung adenocarcinoma[J]. Non-coding RNA Research,2024,9(1):221-235. DOI:10. 1016/j. ncna. 2023. 11. 013.

[25] SHEN Qiming,WANG Haoyou,ZHANG Lin. TP63 functions as a tumor suppressor regulated by GAS5/miR-221-3p signaling axis in human non-small cell lung cancer cells[J]. Cancer Management and Research,2023,15:217-231. DOI:10. 2147/cmar. S387781.

[26] YANG Xuhui,MENG Lifei,ZHONG Yuang,*et al.* The long intergenic noncoding RNA GAS5 reduces cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer through the miR-217/LHPP axis[J]. Aging,2021,13(2):2864-2884. DOI:10. 18632/aging. 202352.

[27] 范喜瑞,戚之琳,邓园洁,等. LncRNA MAGI2-AS3 通过靶向调控 miR-1269a/PTEN/AKT 通路增强非小细胞肺癌对顺铂化疗的敏感性[J]. 南方医科大学学报,2024,44(10):2033-2043. DOI:10. 12122/j. issn. 1673-4254. 2024. 10. 22.

[28] YIN Hang,CHEN Lin,PIAO Shiqi,*et al.* M6A RNA methylation-mediated RMRP stability renders proliferation and progression of non-small cell lung cancer through regulating TGFBR1/SMAD2/SMAD3 pathway[J]. Cell Death and Differentiation,2023,30(3):605-617. DOI:10. 1038/s41418-021-00888-8.

[29] ZHENG Yu,GUO Ziyi,LI Ying. Long non-coding RNA prostate cancer-associated transcript 6 inhibited gefitinib sensitivity of non-small cell lung cancer by serving as a competing endogenous RNA of miR-326 to up-regulate interferon-alpha receptor 2[J]. Bioengineered,2022,13(2):3785-3796. DOI:10. 1080/21655979. 2022. 2031416.

[30] ZUO Tao,JIANG Ping,FU Jun,*et al.* LncRNA AFAP1-AS1 induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma through the miR-653-5p/AGR2 axis[J]. Therapeutic and Clinical Risk Management,2023,19:1-13. DOI:10. 2147/term. S374162.

[31] TANG Qing,ZHOU Qichun,LI Jing,*et al.* Solamargine enhanced gefitinib antitumor effect *via* regulating MAL-AT1/miR-141-3p/Sp1/IGFBP1 signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Carcinogenesis,2023,44(6):497-510. DOI:10. 1093/carcin/bgad028.

[32] DARVISH M. LncRNA FTH1P3: A new biomarker for cancer-related therapeutic development[J]. Current Molecular Medicine,2024,24(5):576-584. DOI:10. 2174/1566524023666230724141353.

[33] ZHANG Heng,WANG Shaoqiang,WANG Li,*et al.* m6A methyltransferase METTL3-induced lncRNA SNHG17 promotes lung adenocarcinoma gefitinib resistance by epigenetically repressing LATS2 expression[J]. Cell Death & Disease,2022,13(7):657. DOI:10. 1038/s41419-022-05050-x.

[34] JIA Mingxi,FENG Shanshan,CAO Fengxi,*et al.* Identification of EGFR-Related LINC00460/mir-338-3p/MCM4 regulatory axis as diagnostic and prognostic biomarker of lung adenocarcinoma based on comprehensive bioinformatics analysis and experimental validation[J]. Cancers,2022,14(20):5073. DOI:10. 3390/cancers14205073.

[35] DAI Jiali,QU Tianyu,YIN Dandan,*et al.* LncRNA LINC00969 promotes acquired gefitinib resistance by epigenetically suppressing of NLRP3 at transcriptional and posttranscriptional levels to inhibit pyroptosis in lung cancer[J]. Cell Death & Disease,2023,14(5):312. DOI:10. 1038/s41419-023-05840-x.

[36] ZHONG Chenming,XIE Zijun,SHEN Jinze,*et al.* LINC00665: An emerging biomarker for cancer diagnostics and therapeutics[J]. Cells,2022,11(9):1540. DOI:10. 3390/cells11091540.

[37] CHEN Huaxin,SHEN Dan,ZHU Feng,*et al.* Long noncoding RNA RP11-89K21. 1 interacts with miR-146a/b-5p to promote proliferation and gefitinib resistance through regulating RHPN2 and RhoA/ROCK pathway in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals,2023,38(5):282-292. DOI:10. 1089/cbr. 2020. 4395.

[38] LIU Wenjing,DUAN Zhipeng,WU Yefeng,*et al.* Silencing of lncRNA LOC105376794 promotes migration, invasion, and Gefitinib resistance of lung adenocarcinoma cells with EGFR 19Del mutation by ATF4/CHOP axis and ERK phosphorylation[J]. Neoplasia,2024,71(3):219-230. DOI:10. 4149/neo\_2024\_230616N316.

[39] XU Cong,JIANG Zebo,SHAO Le,*et al.*  $\beta$ -Elemene enhances erlotinib sensitivity through induction of ferroptosis by upregulating lncRNA H19 in EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. Pharmacological Research,2023,

191;106739. DOI:10. 1016/j. phrs. 2023. 106739.

[40] CHEN Bohang,ZHANG Bohao,GARCÍA CENADOR M B. Human bone marrow mesenchymal stem cell-driven lncRNA PTCSC3 upregulation within lung adenocarcinoma cells reduces erlotinib resistance by mitigating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. American Journal of Cancer Research,2024,14(5):2439-2452. DOI:10. 62347/bofp2157.

[41] NAKANO Y,ISOBE K,YOSHIZAWA T,*et al.* Upregulation of long non coding RNA LINC00460 in EGFR mutant lung cancer indicates a poor prognosis in patients treated with osimertinib[J]. Oncology Letters,2023,26(3):380. DOI:10. 3892/ol. 2023. 13966.

[42] LEI Quan,LIU Ping,GUAN Xinlei,*et al.* Silencing of LINC01278 promotes sensitivity of non-small cell lung cancer cells to osimertinib by targeting miR-324-3p/ZFX axis[J]. Cytotechnology, 2025, 77(1):23. DOI: 10. 1007/s10616-024-00673-8.

[43] DING Dandan,XU Chenguang,ZHANG Jufeng,*et al.* Revealing underlying regulatory mechanisms of LINC00313 in Osimertinib-resistant LUAD cells by ceRNA network analysis[J]. Translational Oncology, 2024, 43:101895. DOI:10. 1016/j. tranon. 2024. 101895.

[44] YANG Yan,JIANG Caiyu,YANG Yang,*et al.* Silencing of lncRNA-HOTAIR decreases drug resistance of non-small cell lung cancer cells by inactivating autophagy *via* suppressing the phosphorylation of ULK1[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2018,497(4):1003-1010. DOI:10. 1016/j. bbrc. 2018. 02. 141.

[45] YANG Kaixin,ZHANG Wenyang,ZHONG Linghui,*et al.* Long non-coding RNA HIF1A-As2 and MYC form a double-positive feedback loop to promote cell proliferation and metastasis in KRAS-driven non-small cell lung cancer[J]. Cell Death and Differentiation,2023,30(6):1533-1549. DOI:10. 1038/s41418-023-01160-x.

[46] XU Dexin,WANG Wenhai,WANG Duo,*et al.* Long noncoding RNA MALAT-1: A versatile regulator in cancer progression, metastasis, immunity, and therapeutic resistance[J]. Non-Coding RNA Research,2024,9(2):388-406. DOI:10. 1016/j. ncrrna. 2024. 01. 015.

[47] CHEN Xiujuan,ZHANG Le. Integrative analysis revealed LINC00847 as a potential target of tumor immunotherapy[J]. Applied Biochemistry and Biotechnology,2023,195(10):6345-6358. DOI:10. 1007/s12010-023-04387-z.

[48] QIAO Xinwei,ZHAO Feng. Long non-coding RNA Opa interacting protein 5-antisense RNA 1 binds to micorRNA-34a to upregulate oncogenic PD-L1 in non-small cell lung cancer[J]. Bioengineered,2022,13(4):9264-9273. DOI: 10. 1080/21655979. 2022. 2036904.

[49] HUANG Yusheng,XIA Lei,TAN Xiangwu,*et al.* Molecular mechanism of lncRNA SNHG12 in immune escape of non-small cell lung cancer through the HuR/PD-L1/USP8 axis[J]. Cellular and Molecular Biology Letters,2022,27(1):43. DOI:10. 1186/s11658-022-00343-7.

(责任编辑: 钱筠      英文审校: 刘源岗)