

miR-139-3p 靶向 SPP1 对肺癌 A549 细胞顺铂耐药的影 响及其作用机制

张令坤, 康世荣
(内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010030)

【摘要】目的: 探究微小 RNA-139-3p(miR-139-3p)靶向分泌型磷蛋白 1(SPP1)对肺癌 A549 细胞顺铂(DDP)耐药的影响及其作用机制。**方法:** 选取肺癌 A549 细胞构建 DDP 耐药细胞模型并进行耐药性鉴定,随后将具有耐药性的 A549/DDP 细胞分为空白对照组、阴性对照组、miR-139-3p 过表达组、SPP1 过表达组及 SPP1 敲低组。RT-qPCR 检测细胞中的 miR-139-3p 和 SPP1 表达量;Western blot 检测 SPP1、磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)、蛋白激酶 B(AKT)等蛋白表达水平;CCK-8 法检测细胞增殖率及 DDP 耐药性;双荧光素酶报告基因实验验证 miR-139-3p 与 SPP1 的靶基因结合。**结果:** A549/DDP 细胞的 IC₅₀ 值高于 A549 细胞($P<0.05$),耐药指数(IR)值为 3.877。RT-qPCR 结果显示,与阴性对照组相比,miR-139-3p 过表达组 miR-139-3p 的表达量升高($P<0.05$);与 miR-139-3p 过表达组相比,SPP1 过表达组中 SPP1 表达量升高,SPP1 敲低组中 SPP1 的表达量降低($P<0.05$);与 miR-139-3p 对照序列处理组相比,SPP1 过表达质粒转染组的 SPP1 蛋白水平呈现上调($P<0.05$);而 SPP1 敲低组的蛋白表达较 miR-139-3p 过表达组出现下降($P<0.05$)。CCK-8 法检测结果显示,与阴性对照组相比,miR-139-3p 过表达组细胞的增殖抑制率升高($P<0.05$),IC₅₀ 值降低($P<0.05$);与 miR-139-3p 过表达组相比,SPP1 过表达组细胞的增殖抑制率降低($P<0.05$),IC₅₀ 值升高($P<0.05$)。与 miR-139-3p 空白对照比较,野生型 SPP1 3'UTR 荧光素酶报告质粒与 miR-139-3p 模拟物结合的荧光素酶活性下降($P<0.05$),突变型 SPP1 3'UTR 荧光素酶报告质粒与 miR-139-3p 模拟物结合的荧光素酶活性无统计学差异($P>0.05$);与阴性对照组比较,miR-139-3p 过表达组 p-AKT 的蛋白表达水平降低($P<0.05$);与 miR-139-3p 过表达组和 SPP1 敲低组比较,SPP1 过表达组中 p-AKT 的蛋白表达水平升高($P<0.05$)。**结论:** 肺癌 A549 细胞过表达 miR-139-3p 或敲低 SPP1 可抑制 A549/DDP 细胞的增殖,增强其对 DDP 的敏感性,机制可能与 AKT 信号通路相关。

【关键词】 微小 RNA-139-3p;分泌型磷蛋白 1;肺癌;耐药性;细胞增殖
【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effect and mechanism of miR-139-3p targeting SPP1 on cisplatin resistance in A549 lung cancer cells

ZHANG Ling-kun, KANG Shi-rong
(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, Inner Mongolia, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect and mechanism of miR-139-3p targeting secreted phosphoprotein 1 (SPP1) on cis-diamminedichloroplatinum (DDP) in A549 lung cancer cells. **Methods:** A cisplatin (DDP)-resistant A549/DDP cell model was established via gradient concentration induction, validated by resistance index (IR=3.877) and IC₅₀ determination. The resistant cells were divided into five groups: blank control, negative control, miR-139-3p mimic, SPP1 overexpression, and SPP1 knockdown. Multi-platform analyses were performed, including qPCR (miR-139-3p and SPP1 expression), Western blot (SPP1, p-AKT, and total AKT protein levels), CCK-8 (proliferation and drug sensitivity), flow cytometry (apoptosis), and dual-luciferase reporter assays (miR-139-3p/SPP1 interaction). **Results:** The cisplatin-resistant A549/DDP cells exhibited a significantly higher IC₅₀ value compared to parental A549 cells ($P<0.05$), with a resistance index (IR) of 3.877. Quantitative PCR (qPCR) analysis revealed that miR-139-3p expression was markedly upregulated in the miR-139-3p mimic group versus the negative control group ($P<0.05$). Relative to the miR-139-3p mimic group, SPP1 mRNA levels were significantly elevated in the SPP1-overexpression group and reduced in the SPP1-knockdown group ($P<0.05$). Western blotting confirmed corresponding changes in SPP1 protein expression across these groups ($P<0.05$). CCK-8 assays demonstrated that miR-139-3p overexpression enhanced the proliferation

inhibition rate and reduced the IC_{50} value compared to the negative control ($P < 0.05$), whereas SPP1 overexpression reversed these effects, lowering the inhibition rate and increasing IC_{50} ($P < 0.05$). Compared with the miR-139-3p blank control, the luciferase activity of the wild-type SPP13' UTR luciferase reporter plasmid binding to miR-139-3p analog decreased ($P < 0.05$), and the difference in the luciferase activity of the mutant SPP13' UTR luciferase reporter plasmid binding to miR-139-3p analog was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with the negative control group, the protein expression level of p-AKT in miR-139-3p control group was significantly decreased ($P < 0.05$), compared with the miR-139-3p control group and SPP1 knockdown group, the protein expression level of p-AKT in SPP1 overexpression group was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Overexpression of miR-139-3p or knockdown of SPP1 could inhibit the proliferation of A549/DDP cells, enhance their sensitivity to cisplatin, and the mechanism may be related to the AKT signaling pathway.

【Key words】 Micro RNA-139-3p; Secretory phosphoprotein 1; Lung cancer; Drug resistance; Cell proliferation

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类的健康^[1]。顺铂(cis-diamminedichloroplatinum, DDP)作为一种常用的化疗药物,在肺癌的治疗中发挥着重要作用^[2]。但肺癌细胞对 DDP 产生耐药性是导致化疗失败和患者预后不良的主要原因之一^[3]。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA,通过与靶 mRNA 的互补配对结合,抑制其翻译或促进其降解,从而调控基因的表达^[4]。微小 RNA-139-3p(miR-139-3p)在多种肿瘤中发挥着重要的生物学功能,但其在肺癌 DDP 耐药性的作用尚未完全明确^[5]。分泌型磷蛋白 1(secreted phosphoprotein 1, SPP1)是一种分泌型磷酸化糖蛋白,参与肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程。已有研究表明, SPP1 与肿瘤细胞的耐药性密切相关^[6]。本研究旨在探讨 miR-139-3p 靶向 SPP1 对肺癌 A549 细胞 DDP 耐药的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人肺癌细胞株 A549 购自中国科学院上海细胞库,使用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 RPMI 1640 培养基,放置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱中进行培养。

1.1.2 试剂和仪器 RPMI-1640 培养基(默克, R8758-500ML)、胎牛血清(默克, F8687)、Lipofectamine 6000(碧云天, C0526-0.5mL)、DDP(默克, 15663-27-1)、RT-qPCR 试剂盒(艾科瑞生物科技有限公司, AG11701)、4%多聚甲醛(北京索莱宝, P1110)、细胞凋亡检测试剂: Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(上海翌圣生物, 40302ES50)、蛋白 Marker(碧云天, P0068)、CCK-8 细胞增殖检测试剂盒(碧云天, C0037)、BCA 试剂盒(碧云天, P0012S)、0.9% 无菌生理盐水(上海碧云天生物科技有限公司, ST341-500ml)。细胞培养箱(罗氏 Cobas C701)、WB 电泳仪(Bio-RAD)、RT-qPCR 仪(罗氏 LightCycler[®] 96)、倒置显微镜(Olympus,

IX73)、酶标仪(MD, Synergy LX)、离心机(Leica, 产品型号: EG1150H)、电泳仪(Leica, 型号: RM2235)、流式细胞仪(Nanodrop 2000)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将 A549 和 A549/DDP 细胞培养于 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基中,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 的细胞培养箱中培养,每 2~3 d 视情况更换 1 次培养基,待细胞融合度达到 80%~90% 时进行传代。

1.2.2 细胞转染 采用 Lipofectamine 6000 转染试剂,按照说明书进行操作。将细胞接种于 24 孔板中,待细胞融合度达到 50%~60% 时进行转染。转染后 6~8 h 更换为新鲜培养基,继续培养。

1.2.3 耐药性细胞诱导 采用浓度梯度递增法:初始浓度为 0.5 μ mol/L DDP,培养 A549 细胞,每 2~3 d 视情况更换 1 次培养基,存活细胞逐步提高 DDP 浓度(1 μ mol/L、2 μ mol/L、4 μ mol/L、8 μ mol/L),持续 2~3 个月,直至细胞可在 8 μ mol/L DDP 中稳定增殖。耐药细胞命名为 A549/DDP,亲本细胞命名为 A549。

1.2.4 耐药性鉴定 接种 A549 和 A549/DDP 细胞(5×10^3 /孔)于 96 孔板,分别加入 0、1、2、4、8、16、32 μ mol/L DDP,培养 48 h 后加入 CCK-8 孵育 4 h, DMSO 溶解后测 OD_{490 nm}。计算 IC_{50} (半数抑制浓度),耐药指数(RI) = IC_{50} (A549/DDP)/ IC_{50} (A549), RI > 3 视为耐药成功。

1.2.5 A549/DDP 细胞分组及处理 (1)空白对照组:常规培养,不进行转染;(2)阴性对照组(NC 组):转染 miR-139-3p 空白载体;(3)miR-139-3p 过表达组:单独转染 miR-139-3p mimic;(4)SPP1 过表达组:转染 miR-139-3p + pcDNA3.1-SPP1;(5)SPP1 敲低组:转染 miR-139-3p + si-SPP1。

1.2.6 RT-qPCR 检测 miR-139-3p 和 SPP1 mRNA 表达水平 (1)RNA 提取:转染 48 h 后,收集细胞,按照 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA。(2)反转录:将提取的 RNA 反转录为 cDNA,按照反转录试剂盒说明书进行操作。(3)RT-qPCR:以

cDNA 为模板,使用 SYBR Green PCR Master Mix 进行 RT-qPCR 反应。以 U6 为 miR-139-3p 的内参,GAPDH 为 SPP1 mRNA 的内参。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-139-3p 和 SPP1 mRNA 的相对表达量。见表 1。

表 1 引物序列	
基因	引物序列
U6	正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
	反向 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
miR-139-3p	正向 5'-CGGGTGTGTGTGAGATGTTA-3'
	反向 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
SPP1	正向 5'-CCTGCTGTTCTTTGAGTGTG-3'
	反向 5'-GTTGGTTGAGTGGATGTTGG-3'
GAPDH	正向 5'-CATGAGAAGTATGACAACAGCCT-3'
	反向 5'-AGTCCTTCCACGATACCAAAGT-3'

1.2.7 Western blot 检测蛋白表达情况 收集并提取各组细胞的总蛋白,用 BCA 法测定蛋白浓度。取等量蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,转膜,封闭,分别加入抗 SPP1、抗磷酸化蛋白激酶 B(anti-phospho-akt,p-AKT)、抗蛋白激酶 B(anti-protein kinase b, AKT)和抗 GAPDH 的一抗,4℃孵育过夜,TBST 洗膜后加入二抗,在室温下孵育 1 h。用 ECL 化学发光试剂显色,凝胶成像系统拍照并分析蛋白表达水平。

1.2.8 CCK-8 法检测细胞增殖及 DDP 耐药性

(1)细胞接种:将亲本细胞(A549)与耐药细胞(A549/DDP)分别接种于 96 孔板(密度: $3\times 10^3\sim 1\times 10^4$ cells/well)培养 24 h。(2)设置空白孔(仅培养基)、对照组(无药物)及实验组(梯度 DDP 浓度 0、2、4、8、16、32 μmol/L),继续培养 48 h。(3)CCK-8 检测:每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,继续培养 1~4 h,使用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度值,计算细胞增殖抑制率和半数抑制浓度(IC₅₀)。

1.2.9 双荧光素酶报告基因实验 (1)载体构建:构建野生型 SPP1 3'UTR 荧光素酶报告载体(WT-SPP1 3'UTR)和突变型 SPP1 3'UTR 荧光素酶报告载体(MUT-SPP1 3'UTR)。(2)共转染:将 A549 细胞接种于 24 孔板中,待细胞融合度达到 50%~60%时,将 WT-SPP1 3'UTR 或 MUT-SPP1 3'UTR 与 miR-139-3p mimic 或 NC 共转染细胞。(3)荧光素酶活性检测:转染 48 h 后,按照试剂盒说

明书检测荧光素酶活性,以 Renilla 荧光素酶活性为内参,计算 Firefly 荧光素酶相对活性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DDP 耐药细胞模型的鉴定结果

CCK-8 法检测结果显示,A549 细胞对 DDP 的 RI 值为(2.13 ± 0.25)μg/mL,A549/DDP 细胞对 DDP 的 IC₅₀ 值为(8.26 ± 0.87)μg/mL,A549/DDP 细胞的 IC₅₀ 值明显高于 A549 细胞($P<0.05$),表明成功构建了 DDP 耐药细胞模型。耐药指数(RI)=IC₅₀(A549/DDP)/IC₅₀(A549)=3.877。见图 1。

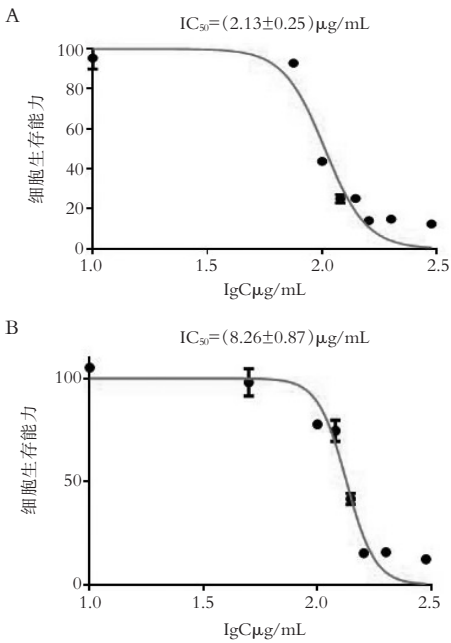


图 1 DDP 耐药细胞模型的鉴定

A. A549 细胞活性;B. A549/DDP 细胞活性。

2.2 miR-139-3p 和 SPP1 在 A549 细胞和 A549/DDP 细胞中的表达情况比较

RT-qPCR 结果显示,与 A549 细胞相比[miR-139-3p(1.00 ± 0.05);SPP1(1.00 ± 0.04)],A549/DDP 细胞中 miR-139-3p 的表达量(0.45 ± 0.03)下降($P<0.05$),SPP1 的表达量升高(2.87 ± 0.15)($P<0.05$)。见图 2。

2.3 转染效果验证

RT-qPCR 结果显示,与阴性对照组相比,miR-139-3p 对照组 miR-139-3p 的表达量明显升高($P<0.05$);与 miR-139-3p 对照组相比,SPP1 过表达组

和 SPP1 敲低组中 miR-139-3p 的表达量差异无统计学意义($P>0.05$), SPP1 过表达组中 SPP1 表达量升高($P<0.05$), SPP1 敲低组中 SPP1 的表达量降低($P<0.05$)。见表 2。Western blot 结果显示, 与 miR-139-3p 对照组相比, SPP1 过表达质粒转染组的 SPP1 蛋白水平明显下降($P<0.05$); 而 SPP1 敲低组的蛋白表达则较 miR-139-3p 对照组出现明显上升($P<0.05$), 与 SPP1 敲低组相比, SPP1 过表达质粒转染组的 SPP1 蛋白水平明显下降($P<0.05$)。见图 3。

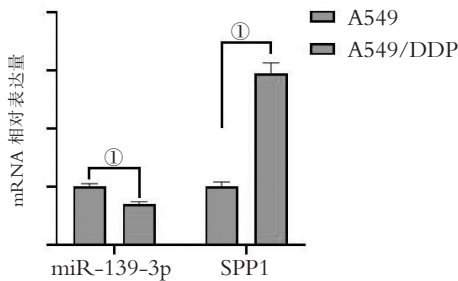


图 2 A549 细胞和 A549/DDP 细胞 miR-139-3p 和 SPP1 表达的情况
① $P<0.05$ 。

表 2 各组细胞 miR-139-3p 和 SPP1 mRNA 表达情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	miR-139-3p	SPP1
空白对照组	1.00±0.03	1.00±0.05
阴性对照组	1.00±0.12	1.00±0.04
miR-139-3p 过表达组	1.87±0.15 ^①	1.05±0.05
SPP1 过表达组	1.84±0.05	2.95±0.24 ^②
SPP1 敲低组	1.82±0.04	0.48±0.03 ^②

① $P<0.05$, 与阴性对照组比较; ② $P<0.05$, 与 miR-139-3p 过表达组比较。

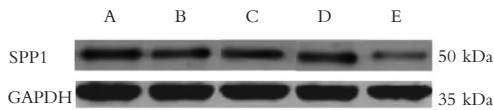


图 3 各组细胞 SPP1 蛋白表达情况

A. 空白对照组; B. 阴性对照组; C. miR-139-3p 过表达组; D. SPP1 敲低组; E. SPP1 过表达组。① $P<0.05$ 。

2.4 miR-139-3p 靶向 SPP1 对 A549/DDP 细胞增殖及 DDP 耐药性的影响

CCK-8 法检测结果显示, 与阴性对照组比较 [增殖抑制率(25.31 ± 2.12); IC_{50} 值(8.26 ± 0.87)], miR-139-3p 过表达组细胞的增殖抑制率升高(45.61 ± 3.26) ($P<0.05$), IC_{50} 值降低(4.12 ± 0.35) ($P<0.05$); 与 miR-139-3p 过表达组相比, SPP1 过表达组细胞的增殖抑制率降低(9.36 ± 0.96) ($P<0.05$), IC_{50} 值升高(15.35 ± 3.68) ($P<0.05$)。见图 4。

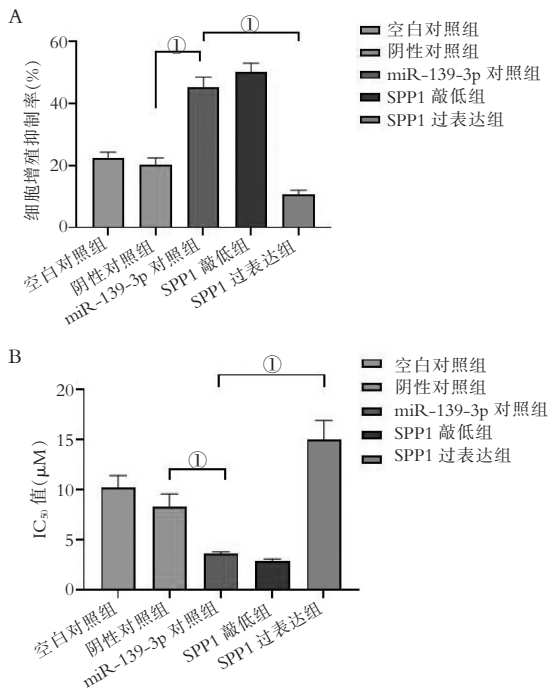


图 4 CCK-8 检测细胞增殖及耐药性情况

A. 细胞增殖抑制率; B. 各组细胞耐药性比较。① $P<0.05$ 。

2.5 miR-139-3p 与 SPP1 的靶向关系验证

与 miR-139-3p 空白对照比较(1.00 ± 0.05), 野生型 SPP1 3'UTR 荧光素酶报告质粒与 miR-139-3p 模拟物结合的荧光素酶活性下降(0.45 ± 0.03) ($P<0.05$), 突变型 SPP1 3'UTR 荧光素酶报告质粒与 miR-139-3p 模拟物结合的荧光素酶活性(0.98 ± 0.06) 差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 5。

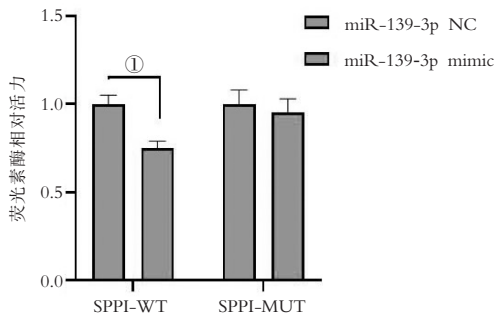


图 5 双荧光素酶活性检测

① $P<0.05$ 。

2.6 miR-139-3p 靶向 SPP1 对 AKT 信号通路的影响

Western blot 结果显示,miR-139-3p 过表达组、SPP1 敲低组及 SPP1 过表达组 AKT 表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与阴性对照组比较,miR-139-3p 过表达组 p-AKT 的蛋白表达水平降低($P<0.05$);与 miR-139-3p 过表达组和 SPP1 敲低组比较,SPP1 过表达组中 p-AKT 的蛋白表达水平升高($P<0.05$)。见图 6。

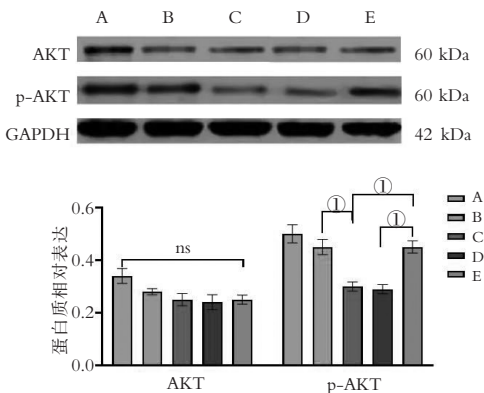


图 6 各组细胞 AKT 信号通路蛋白电泳图

A. 空白对照组;B. 阴性对照组;C. miR-139-3p 过表达组;D. SPP1 敲低组;E. SPP1 过表达组。ns $P>0.05$;① $P<0.05$ 。

3 讨论

肺癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤,DDP 是肺癌化疗的常用药物之一^[7]。然而,肺癌细胞对 DDP 产生耐药性是导致化疗失败的主要原因之一。因此,寻找有效的逆转耐药的靶点具有重要的临床意义。miR-139-3p 在多种生物学过程中发挥重要调控作用,miR-139-3p 能够靶向多种与肿瘤发生、侵袭及耐药性相关的基因,如 SPP1、ZEB1、MMP2、ABCC1 等。通过调控这些基因的表达,miR-139-3p 参与了肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及耐药性等过程^[8]。SPP1 是一种分泌型磷酸化糖蛋白,参与细胞黏附、迁移、免疫调节等过程^[9]。在肿瘤中,SPP1 表达上调,与肿瘤的侵袭、转移及耐药性密切相关^[10]。人肺癌腺癌细胞系,是研究肺癌发生发展、治疗及耐药机制的常用细胞模型^[11]。DDP 是肺癌治疗的一线化疗药物,但肿瘤细胞容易产生耐药性,导致治疗效果不佳^[12]。因此在肺癌的治疗中如何解决 DDP 耐药性的问题成为了关键。

本研究结果显示,miR-139-3p 在肺癌 A549 DDP 耐药细胞中的表达降低($P<0.05$),而 SPP1 的表达升高($P<0.05$),表明在 DDP 耐药性中 miR-139-3p 和 SPP1 是关键影响因素^[13]。RT-qPCR 结果

显示,与 A549 细胞比较,A549/DDP 细胞中 miR-139-3p 的表达量降低($P<0.05$),SPP1 的表达量升高($P<0.05$),表明在 DDP 发挥耐药性的过程中,细胞通过 miR-139-3p 下调和 SPP1 上调来产生耐药性。通过双荧光素酶报告基因实验证实,miR-139-3p 可靶向结合 SPP1 的 3'UTR,抑制 SPP1 的表达,表明 miR-139-3p 通过其种子序列与 SPP1 的 3'UTR 互补配对,直接识别并结合,从而介导对 SPP1 的负调控^[14]。过表达 miR-139-3p 通过抑制 SPP1,可能削弱 SPP1 介导的耐药信号通路(如 PI3K/AKT 通路),从而恢复 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感性^[15]。过表达 miR-139-3p 或敲低 SPP1 可抑制 A549/DDP 细胞的增殖,增强其对 DDP 的敏感性,促进细胞凋亡^[15];而过表达 SPP1 则可促进 A549/DDP 细胞的增殖,降低其对 DDP 的敏感性,抑制细胞凋亡^[16]。以上结果表明,miR-139-3p 靶向 SPP1 可调节肺癌 A549 细胞对 DDP 的耐药性。AKT 信号通路是细胞内重要的信号传导通路之一,参与细胞的增殖、存活、凋亡等过程^[17]。已有研究^[18]表明,AKT 信号通路的激活与肿瘤细胞的耐药性密切相关。本研究结果显示,过表达 miR-139-3p 或敲低 SPP1 可降低 p-AKT 的蛋白表达水平,而过表达 SPP1 则可升高 p-AKT 的蛋白表达水平,提示 miR-139-3p 靶向 SPP1 调节肺癌 A549 细胞 DDP 耐药性的机制可能与 AKT 信号通路相关^[19]。过表达 miR-139-3p 或敲低 SPP1 可抑制 A549/DDP 细胞的增殖,增强其对 DDP 的敏感性,促进细胞凋亡,其机制可能与 AKT 信号通路相关^[8]。因此,miR-139-3p 和 SPP1 有望成为肺癌 DDP 耐药性治疗的新靶点。

综上,肺癌 A549 细胞过表达 miR-139-3p 或敲低 SPP1 可抑制 A549/DDP 细胞的增殖,增强其对 DDP 的敏感性,机制可能与 AKT 信号通路相关。

参考文献

[1] 刘芬,郭喜喜,郭利敏. 基于临床病理特征分析肺癌术后病原菌感染影响因素及与炎症因子关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2025,20(4):503—507.
[2] 杨淑贤,刘树森,曹丽,等. Zeylenone 通过影响 FA 通路蛋白 FANCD2 逆转肺癌顺铂耐药的研究[J]. 中南药学, 2025,23(3):674—679.
[3] 唐夏莉,陈君,焦德敏,等. miRNA-126 通过抑制自噬逆转肺癌 A549/DDP 细胞顺铂耐药的作用研究[J]. 中国病理生理杂志, 2024,40(8):1378—1383.

(下转第 1248 页)

distress syndrome: past, present and future[J]. *Intensive Care Medicine*, 2022, 48(8): 995—1008.

[7] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526—2533.

[8] Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, *et al.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients[J]. *Critical Care Medicine*, 2006, 34(5): 1297—1310.

[9] Siuba MT, Sadana D, Gadre S, *et al.* Acute respiratory distress syndrome readmissions: a nationwide cross-sectional analysis of epidemiology and costs of care[J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0263000.

[10] Nocera D, Giovanazzi S, Pozzi T, *et al.* Does the intensity of therapy correspond to the severity of acute respiratory distress syndrome (ARDS)? [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13(23): 7084.

[11] Wang D, Qi Y. Lung ultrasound score and in-hospital mortality of adults with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2024, 24(1): 62.

[12] 李黎, 冯潇宇, 王敏华. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及降钙素原对糖尿病酮症酸中毒患者合并细菌感染的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(6): 669—673.

[13] 黄云峰, 周帆, 徐晓林. 血清降钙素原联合血管外肺水指数在重症社区获得性肺炎致急性呼吸窘迫综合征患者预后评估中的价值[J]. *保健医学研究与实践*, 2020, 17(4): 37—40.

[14] 张春红, 程波, 曹建. 细菌性肺炎患者血清 LTB4、NLCR 及 CRP/PA 变化及其与肺损伤程度的关系[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(4): 596—598, 672.

[15] 周斌, 万少兵, 王瑛, 等. IL-6 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路减轻急性肺损伤的机制研究[J]. *浙江医学*, 2024, 46(2): 131—138.

[16] 胡小勇, 曹霖, 敬毅, 等. ARDS 患者血清 NLR、SAA 和降钙素原的临床意义及其与预后的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(11): 1156—1159.

[17] 刘晓晖, 高洪亮, 白雪. 肺部超声检查联合 PCT、CRP 检测在重症肺炎并发 ARDS 患者中的应用价值[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(5): 701—704.

[18] Todur P, Srikant N, Prakash P. Correlation of oxygenation and radiographic assessment of lung edema (RALE) score to lung ultrasound score (LUS) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients in the intensive care unit[J]. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*, 2021, 57: 53—59.

[19] 高阳, 李聪, 汝艳辉, 等. 肺部高频超声评分联合血清 IL-6、CRP、PCT 水平评估新生儿呼吸窘迫综合征患儿预后的价值[J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(5): 717—721.

(收稿日期: 2025—03—27 修回日期: 2025—05—19)

(上接第 1229 页)

[4] 李宁, 崔中锋, 李琤. Mic RNA-126 与肝癌细胞增殖、凋亡的关系研究[J]. *实验与检验医学*, 2023, 41(4): 388—394.

[5] Zhang X, Du L, Han J, *et al.* Novel long non-coding RNA LINC02323 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis via sponging miR-1343-3p in lung adenocarcinoma [J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(9): 2506—2516.

[6] 吴娟, 黄曦, 李佳嘉, 等. SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌的 SPP1 表达及其与 PD-L1 的关系[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(4): 477—486.

[7] 朱林佳, 原少斐, 上官宗校, 等. microRNA-1304 通过靶向血红素氧合酶-1 对人肺癌细胞的抑制作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(4): 383—390.

[8] 栗璞, 王敬雯, 邹雅琴. 环状 RNAhsa_circ_0003221 靶向 miR-139-3p/IGF2BP3 轴调控口腔鳞癌细胞增殖和凋亡的分子机制[J]. *实用口腔医学杂志*, 2024, 40(6): 759—764.

[9] 栾艳超, 梁超, 韩青松, 等. 分泌磷酸蛋白 1 对肺腺癌 A549 细胞生物学特性的影响[J]. *天津医药*, 2022, 50(5): 449—455.

[10] 陈洁, 陈琳, 谷延伦, 等. 分泌性磷酸蛋白 SPP1 在多种肿瘤的免疫浸润相关性分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(13): 1968—1971.

[11] 战仕胜, 李军, 杨婷婷, 等. 抗菌肽 mercedin 诱导人肺腺癌细胞系 A549 凋亡[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(4): 473—477.

[12] 何婷, 陈婧婧, 李雨玲. 老年非小细胞肺癌患者顺铂化疗敏感性影响因素分析及列线图模型构建[J]. *药学前沿*, 2025, 28(2): 284—290.

[13] 吴娟, 张鹤, 陈虎, 等. SPP1 和 PD-L1 在非小细胞肺癌恶性胸腔积液中的表达及意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(10): 903—907.

[14] Li L, Dong S, Li S, *et al.* Downregulation of circular RNA circ-DOCK7 identified from diabetic rats after sleeve gastrectomy contributes to hepatocyte apoptosis through regulating miR-139-3p and MCM3[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 548: 134—142.

[15] Mao W, Wang K, Xu B, *et al.* ciRS-7 is a prognostic biomarker and potential gene therapy target for renal cell carcinoma[J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 142.

[16] Wang YJ, Wang QW, Yu DH, *et al.* Osteopontin improves sensitivity to tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma in vitro by promoting epidermal growth factor receptor phosphorylation[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021, 147(11): 3245—3254.

[17] Wanas H, El Shereef Z, Rashed L, *et al.* Ticagrelor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by the inhibition of TGF- β 1/Smad3 and PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. *Current Molecular Pharmacology*, 2022, 15(1): 227—238.

[18] Dong W, Wang F, Liu Q, *et al.* Downregulation of miRNA-14669 reverses vincristine resistance in colorectal cancer cells through PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2022, 17(2): 178—186.

[19] Sun LT, Zhang LY, Shan FY, *et al.* Jiedu Sangen decoction inhibits chemoresistance to 5-fluorouracil of colorectal cancer cells by suppressing glycolysis via PI3K/AKT/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2021, 19(2): 143—152.

(收稿日期: 2025—05—11 修回日期: 2025—06—21)