

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.004

## LncRNA SNHG14通过靶向 miR-579-3p/SPARC 轴影响肝细胞癌 Huh7 细胞的恶性生物学行为

陈爱方, 田霞, 韩崢, 阎娟, 谭洁(武汉市第三医院 消化内科 湖北 武汉 430060)

**[摘要]** **目的:** 探究长链非编码 RNA(lncRNA)小核仁 RNA 宿主基因 14(SNHG14)靶向 miR-579-3p/富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)对肝细胞癌(HCC)细胞恶性生物学行为的影响。**方法:** 常规培养人正常肝细胞(LO2)和 HCC 细胞 Huh7、Hep3B、HepG2, 将 Huh7 细胞随机分为对照组、sh-NC 组、sh-SNHG14 组、sh-SNHG14 + anti-NC 组和 sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组, qPCR 法检测细胞中 SNHG14、miR-579-3p 和 SPARC mRNA 的表达水平, 双萤光素酶报告基因实验验证 SNHG14 与 miR-579-3p 及 miR-579-3p 与 SPARC 调控关系, MTT 法、划痕愈合实验、Transwell 实验、流式细胞术, 以及 WB 法分别检测各组 Huh7 细胞的增殖、迁移、侵袭能力、凋亡, 以及 Huh7 细胞中 PCNA、E-cadherin、vimentin、SPARC 蛋白的表达。**结果:** 在 HCC 细胞中 SNHG14、SPARC mRNA 呈高表达、miR-579-3p 呈低表达(均  $P < 0.05$ ); SNHG14 与 miR-579-3p 和 miR-579-3p 与 SPARC mRNA 间存在直接结合调控关系(均  $P < 0.05$ )。敲减 SNHG14 可明显抑制 Huh7 细胞的增殖、迁移、侵袭、PCNA、vimentin、SPARC mRNA 及蛋白的表达(均  $P < 0.05$ ), 促进细胞凋亡、miR-579-3p 和 E-cadherin 表达(均  $P < 0.05$ ); 抑制 miR-579-3p 则可部分逆转敲减 SNHG14 对 Huh7 细胞的作用(均  $P < 0.05$ )。**结论:** 敲减 SNHG14 可通过靶向 miR-579-3p/SPARC 轴抑制 Huh7 细胞的恶性生物学行为, 促进其凋亡; SNHG14 和 miR-579-3p/SPARC 轴可能是 HCC 治疗的潜在靶点。

**[关键词]** 肝细胞癌; 小核仁 RNA 宿主基因 14; miR-579-3p; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; 增殖; 侵袭; 上皮间质转化

**[中图分类号]** R735.7; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)09-0920-07

## LncRNA SNHG14 affects the malignant biological behaviors of hepatocellular carcinoma Huh7 cells *via* targeting the miR-579-3p/SPARC axis

CHEN Aifang, TIAN Xia, HAN Zheng, YAN Juan, TAN Jie (Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of long non-coding RNA (lncRNA) small nucleolar RNA host gene 14 (SNHG14) on the malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma (HCC) cells by targeting miR-579-3p/secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) axis. **Methods:** Normal human hepatocytes (LO2) and HCC cells (Huh7, Hep3B, HepG2) were routinely cultured. Huh7 cells were randomly divided into control, sh-NC, sh-SNHG14, sh-SNHG14 + anti-NC, and sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p groups. The mRNA expression levels of SNHG14, miR-579-3p, and SPARC in the above cells were detected by qPCR. Dual-luciferase reporter gene assay was applied to verify the regulatory relationship between SNHG14 and miR-579-3p, as well as between miR-579-3p and SPARC. The proliferation, migration, invasion, and apoptosis of Huh7 cells in each group were assessed using MTT, wound-healing, Transwell, and flow cytometry assays, respectively. WB was used to detect the protein levels of PCNA, E-cadherin, vimentin, and SPARC. **Results:** In HCC cells, SNHG14 and SPARC mRNA were upregulated, whereas miR-579-3p was downregulated (all  $P < 0.05$ ). There was a direct binding regulatory relationship between SNHG14 and miR-579-3p, as well as between miR-579-3p and SPARC mRNA (all  $P < 0.05$ ). Knockdown of SNHG14 significantly inhibited the proliferation, migration, invasion, and the expression of PCNA and vimentin, as well as the mRNA and protein expression of SPARC in Huh7 cells (all  $P < 0.05$ ), while promoting apoptosis, expression of miR-579-3p, and E-cadherin expression (all  $P < 0.05$ ). Inhibition of miR-579-3p partially reversed the effects of SNHG14 knockdown on Huh7 cells (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Knockdown of SNHG14 can inhibit the malignant biological behaviors of Huh7 cells and promote their apoptosis by targeting the miR-579-3p/SPARC axis. The SNHG14/miR-579-3p/SPARC axis may represent a potential therapeutic target for HCC.

**[基金项目]** 武汉市卫生健康委员会资助项目(No. WX21D19)

**[作者简介]** 陈爱方(1984—),女,硕士,主要从事肝硬化发病机制及逆转治疗靶点的研究

**[通信作者]** 谭洁(扫码获取作者联系方式)



**[Key words]** hepatocellular carcinoma (HCC); small nucleolar RNA host gene 14 (SNHG14); miR-579-3p; secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC); proliferation; invasion; epithelial-mesenchymal transition (EMT)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(9): 920-926. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.004]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症相关死亡的主要原因, 其高致死率主要归因于其转移性, 后者也因此成为改善肿瘤治疗的主要挑战<sup>[1]</sup>。鉴于 HCC 转移的临床重要性及其机制尚不完全明晰, 深入探究这一过程的生物学机制对于开发新的治疗策略至关重要。此外, 肿瘤细胞的迁移与侵袭不仅是肿瘤发展的关键步骤, 也是寻找有效治疗手段的突破点<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA (lncRNA) 作为一类在表观遗传、转录和转录后水平等多种生物学过程发挥关键作用的分子, 其在肿瘤发生进展中的作用越来越受到关注<sup>[3]</sup>。小核仁 RNA 宿主基因 14 (small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14) 是 lncRNA 的一种, 已被证实各种类型的肿瘤中扮演致癌角色, 如通过调控 miR-206/FNDC3A 轴促进胃癌进展, 并在 HCC 中表达上调<sup>[4-5]</sup>。然而, SNHG14 在 HCC 中的具体作用机制仍需深入挖掘。此外, 生物信息学分析显示, miR-579-3p 与 SNHG14 存在潜在的结合位点, 同时又在富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 的 3' 非翻译区域 (3'UTR) 有互补核苷酸序列。值得注意的是, miR-579-3p 在转移性黑色素瘤中展现出肿瘤抑制因子的功能, 而在 HCC 中表达下调<sup>[6-7]</sup>; 另一方面, SPARC 是一种在多种肿瘤中调控细胞迁移与侵袭的基质细胞蛋白, 高表达 SPARC 可促进 HCC 细胞的增殖、侵袭和迁移, 且与患者预后不良显著相关<sup>[8-9]</sup>。基于此, 本研究以 HCC 细胞 Huh7 为研究对象, 探讨 SNHG14 能否通过靶向调节 miR-579-3p/SPARC, 进而影响 HCC 细胞的增殖、侵袭及上皮-间质转化 (EMT) 过程, 为揭示 HCC 转移机制和靶向治疗策略提供理论依据和实验基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂与仪器

人正常肝细胞 LO2、肝癌细胞 (Huh7、Hep3B、HepG2) 及 RPMI 1640 培养基 (货号: iCell-0002)、

DMEM 培养基 (货号: iCell-0001) 均购自上海镜缘点细胞公司, 双荧光素酶检测试剂盒 (货号: RG027) 购自上海碧云天公司, MTT 试剂盒 (货号: BL132A)、RIPA 裂解液 (货号: BL504A)、Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (货号: BL110A) 均购自 Biosharp 公司, BCA 蛋白定量试剂盒 (货号: CW2011S)、SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒 (货号: CW0022S)、高灵敏度化学发光检测试剂盒 (货号: CW0049M) 均购自江苏康为世纪公司, 抗 PCNA (货号: 2856)、GAPDH (货号: 2118)、E-cadherin (货号: 14472)、vimentin (货号: 5741)、SPARC (货号: 5420) 抗体均购自 Cell Signaling 公司, 辣根过氧化物酶标记的抗兔 IgG (货号: ab205718)、羊抗鼠 IgG (货号: ab205719) 购自 Abcam 公司, Spectra Max M5 酶标仪购自 Molecular Devices 公司, BioSpectrum 810 Imaging System 凝胶成像系统购自赛默飞世尔科技公司, Attune NxT 流式细胞仪购自 Invitrogen 公司。

### 1.2 qPCR 法检测细胞中 SNHG14、miR-579-3p、SPARC 的 mRNA 表达

LO2 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基, Huh7、Hep3B、HepG2 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养, 收集细胞后用 TRIzol 试剂分别提取总 RNA, 测定其纯度及浓度。通过 qPCR 法检测 SNHG14、miR-579-3p 和 SPARC mRNA 表达, 以 GAPDH、U6 为内参, 用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算目的基因的相对表达水平。引物序列见表 1。

### 1.3 细胞转染及分组

取对数生长期的 Huh7 细胞以  $2 \times 10^5$  个/孔接种于 6 孔板中培养, 分为对照组、sh-NC 组、sh-SNHG14 组、sh-SNHG14 + anti-NC 组、sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组。对照组正常培养, 其余各组用转染试剂将相应的核酸转染至各组细胞中, 6 h 后换成 DMEM 完全培养基继续培养 24 h。按 1.2 中的方法检测各组细胞中 SNHG14、miR-579-3p 及 SPARC mRNA 的表达水平。

表 1 qPCR 引物序列

| 基因名称       | 正向引物(5'-3')             | 反向引物(5'-3')             |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| SNHG14     | GGGTGTTTACGTAGACCAGAACC | CTTCCAAAAGCCTTCTGCCTTAG |
| miR-579-3p | GCACGGAACCTCCCTTGACGTC  | GCTCTAGGGATCGTCGCCGAA   |
| SPARC      | ATGACGACGGCACCTACAG     | TCGCGTTGGGGTAACTTTTCA   |
| U6         | CGCTTCGGCAGCACATATACTAA | TATGGAACGCTTCACGAATTTGC |
| GAPDH      | GAAGGTGAAGGTCGGAGTC     | GAAGATGGTGATGGGATTTC    |

#### 1.4 双荧光素酶报告基因实验验证 SNHG14 与 miR-579-3p 和 miR-579-3p 与 SPARC 调控关系

取对数生长期的 Huh7 细胞以  $2 \times 10^5$  个/孔接种于 6 孔板, 培养至细胞汇合度约为 60% 时, 将 SNHG14、SPARC 的野生型载体 (WT-SNHG14、WT-SPARC)、突变型载体 (MUT-SNHG14、MUT-SPARC) 与 mimic-NC 或 miR-579-3p mimic 分别共转染至 Huh7 细胞中, 培养 24 h 后, 采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒测定各组荧光素酶活性。

#### 1.5 MTT 法检测各组细胞的增殖能力

将对数生长期的 Huh7 细胞以  $5 \times 10^3$  个/孔接种至 96 孔板, 按 1.3 节方法转染细胞后, 培养箱培养 24 h。用 MTT 法试剂盒步骤检测各孔在 490 nm 处的光密度 ( $D$ ) 值, 并计算细胞存活率。细胞存活率 =  $[(\text{实验孔 } D \text{ 值} - \text{空白孔 } D \text{ 值}) / (\text{对照 } D \text{ 值} - \text{空白孔 } D \text{ 值})] \times 100\%$ 。

#### 1.6 划痕愈合实验检测各组细胞的迁移能力

将对数生长期的 Huh7 细胞以  $2 \times 10^5$  个/孔接种于 6 孔板中, 当细胞汇合度 80%~90% 时, 用无菌的吸头尖端划痕, PBS 洗去漂浮细胞碎片, 加入无血清 DMEM 培养基继续培养。在 0 和 24 h 对划痕区域进行观察拍照, 计算细胞迁移率。细胞迁移率 =  $[(0 \text{ h 划痕宽度} - 24 \text{ h 划痕宽度}) / 0 \text{ h 划痕宽度}] \times 100\%$ 。

#### 1.7 Transwell 实验检测各组细胞的侵袭能力

在 Transwell 小室的上室预铺 Matrigel 基质胶, 上室中加入无血清培养基重悬的血清饥饿 12 h 的细胞悬液 ( $5 \times 10^4$  个/100  $\mu\text{L}$ ), 下室加入 500  $\mu\text{L}$  含血清完全培养基, 培养 24 h 后, 擦除未侵袭的细胞, 对侵袭细胞进行固定、染色、观察拍照, 用 ImageJ 软件统计侵袭细胞数。

#### 1.8 流式细胞术检测各组细胞的凋亡情况

将 Huh7 细胞以  $2 \times 10^5$  个/孔接种 6 孔板, 培养 24 h 后, 按 Annexin V-FITC/PI 试剂盒提供的操作步骤进行染色处理, 随后通过流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。

#### 1.9 WB 法检测各组细胞中 SPARC、PCNA、vimentin 和 E-cadherin 蛋白的表达

收集按 1.3 节方法处理的细胞, 用 RIPA 裂解液提取各组细胞总蛋白, 用 BCA 法检测蛋白浓度, 将蛋白样品经 SDS-PAGE 分离, 并转至 PVDF 膜, 用 5% 脱脂奶粉进行封闭处理, 然后用抗 E-cadherin (1:1 000)、PCNA (1:1 000)、vimentin (1:1 000)、GAPDH (1:2 000)、SPARC (1:1 000) 抗体 4  $^{\circ}\text{C}$  下处理过夜, 次日, 加入相应的辣根过氧化物酶标记二抗 (1:5 000) 室温下处理 1 h, 用高灵敏度化学发光检测试剂盒显示蛋白条带, 凝胶成像系统拍照。以 GAPDH 为内

参, 用 ImageJ 软件分析各蛋白的相对表达量。

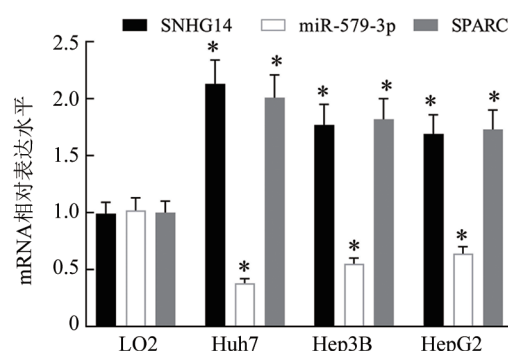
#### 1.10 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件分析处理数据。符合正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 并用 SNK- $q$  检验进行两两比较。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HCC 细胞中 SNHG14、miR-579-3p 和 SPARC mRNA 的表达

qPCR 法检测结果 (图 1) 显示, 与 LO2 细胞相比, Huh7、Hep3B、HepG2 细胞中 SNHG14、SPARC mRNA 呈高表达, miR-579-3p 呈低表达 (均  $P < 0.05$ ), 鉴于 Huh7 细胞中 SNHG14、miR-579-3p 及 SPARC mRNA 表达差异最为显著, 故选取该细胞进行后续实验。



与 LO2 细胞比较, \* $P < 0.05$ 。

图 1 在正常人肝细胞和肝癌细胞中 SNHG14、miR-579-3p 和 SPARC mRNA 的表达

### 2.2 SNHG14 可调控 Huh7 细胞中 miR-579-3p 的表达

qPCR 法检测结果 (图 2) 显示, 与对照组或 sh-NC 组比较, sh-SNHG14 组细胞中 SNHG14 和 SPARC mRNA 的表达明显下降, miR-579-3p 表达明显升高 (均  $P < 0.05$ ); 与 sh-SNHG14 组或 sh-SNHG14 + anti-NC 组比较, sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组细胞中 SPARC mRNA 表达明显升高, 而 miR-579-3p 表达明显下降 (均  $P < 0.05$ )。实验结果说明, 在 Huh7 细胞中成功地敲减了 SNHG14 的表达, SNHG14 可调控 Huh7 细胞中 miR-579-3p 的表达。

### 2.3 miR-579-3p 可与 SNHG14 和 SPARC mRNA 直接结合并调控其表达

数据库数据分析结果 (图 3A) 显示, miR-579-3p 与 SNHG14、SPARC mRNA 的 3'UTR 均存在互相结合位点。双荧光素酶报告基因实验检测结果 (图 3B)



显示,与 mimic-NC 组比较,miR-579-3p mimic 转染的 SNHG14 或 SPARC 组 Huh7 细胞萤光素酶活性均明显下降(均  $P < 0.05$ )。实验结果说明,miR-579-3p 可与 SNHG14 和 SPARC mRNA 直接结合。

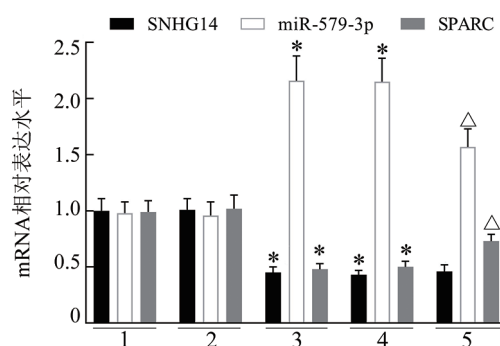
#### 2.4 敲减 SNHG14 可明显抑制 Huh7 细胞的增殖活力而抑制 miR-579-3p 则可逆转其作用

MTT 法检测结果(图 4)显示,与 sh-NC、对照组相比,sh-SNHG14 组 Huh7 细胞的存活率明显下降( $P < 0.05$ );与 sh-SNHG14 组、sh-SNHG14 + anti-NC 组相比,sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组 Huh7 细胞的存活率明显升高( $P < 0.05$ )。

#### 2.5 敲减 SNHG14 可明显抑制 Huh7 细胞的迁移而抑制 miR-579-3p 则可逆转其作用

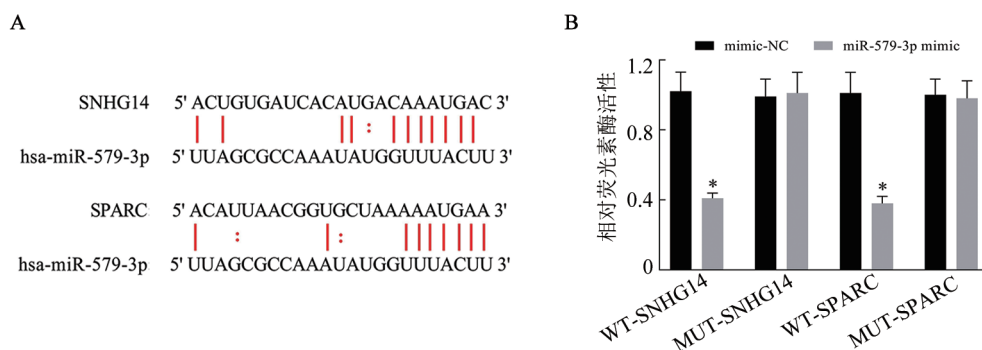
划痕愈合实验检测结果(图 5)显示,与对照、sh-NC 组相比,sh-SNHG14 组 Huh7 细胞的迁移率明显下降( $P < 0.05$ );与 sh-SNHG14 组、sh-SNHG14 + anti-NC 组相比,sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组

Huh7 细胞的迁移率明显升高( $P < 0.05$ )。



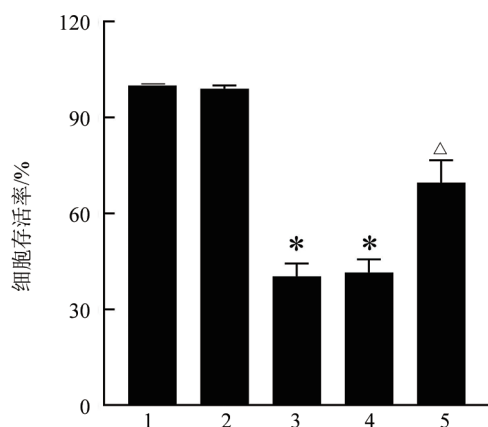
1:对照组;2:sh-NC组;3:sh-SNHG14组;4:sh-SNHG14 + anti-NC组;5:sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p。与对照组或 sh-NC 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 sh-SNHG14 组或 sh-SNHG14 + anti-NC 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

图2 qPCR法检测各组 Huh7 细胞中 SNHG14、miR-579-3p 和 SPARC mRNA 的表达



与 mimic-NC 组相比,\* $P < 0.05$ 。

图3 双萤光素酶报告基因实验验证 miR-579-3p 与 SNHG14 或 SPARC mRNA 的关系



1:对照组;2:sh-NC组;3:sh-SNHG14组;4:sh-SNHG14 + anti-NC组;5:sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p。与对照组或 sh-NC 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 sh-SNHG14 组或 sh-SNHG14 + anti-NC 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

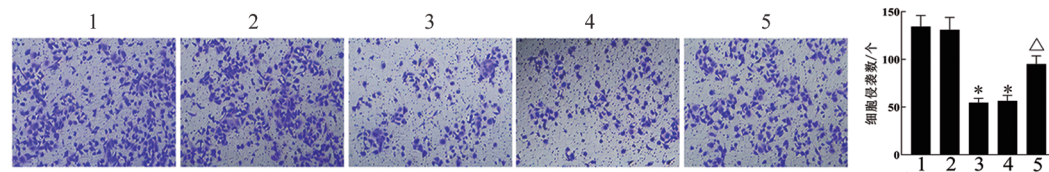
图4 敲减 SNHG14 或抑制 miR579-3p 对 Huh7 细胞增殖活力的影响

#### 2.6 敲减 SNHG14 可明显抑制 Huh7 细胞的侵袭而抑制 miR-579-3p 则可逆转其作用

Transwell 实验检测结果(图 6)显示,与对照、sh-NC 组比较,sh-SNHG14 组 Huh7 细胞的侵袭细胞数明显下降( $P < 0.05$ );与 sh-SNHG14 组、sh-SNHG14 + anti-NC 组比较,sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组 Huh7 细胞的侵袭细胞数明显升高( $P < 0.05$ )。

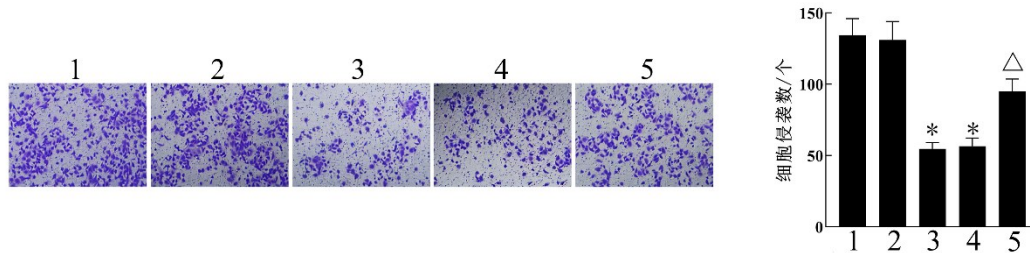
#### 2.7 敲减 SNHG14 促进 Huh7 细胞凋亡而抑制 miR-579-3p 则可逆转上述影响

流式细胞术检测结果(图 7)显示,与对照、sh-NC 组比较,sh-SNHG14 组 Huh7 细胞的凋亡率明显升高(均  $P < 0.05$ );与 sh-SNHG14 组、sh-SNHG14 + anti-NC 组比较,sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p 组 Huh7 细胞的凋亡率均明显下降(均  $P < 0.05$ )。



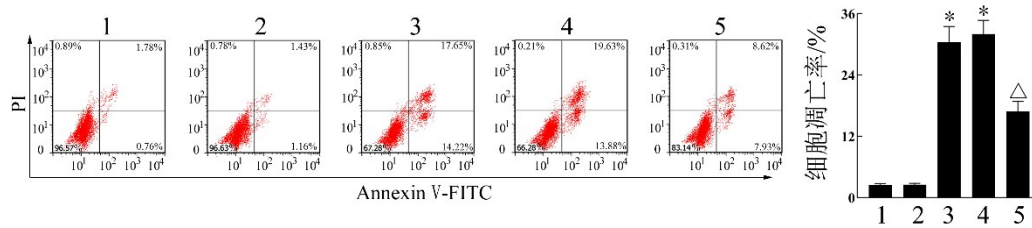
1:对照组;2:sh-NC组;3:sh-SNHG14组;4:sh-SNHG14 + anti-NC组;5:sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p。与对照或sh-NC组比较, \* $P < 0.05$ ;与sh-SNHG14 + anti-NC组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ 。

图5 敲减SNHG14或抑制miR579-3p对Huh7细胞迁移活力的影响(x100)



1:对照组;2:sh-NC组;3:sh-SNHG14组;4:sh-SNHG14 + anti-NC组;5:sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p。与对照或sh-NC组比较, \* $P < 0.05$ ;与sh-SNHG14或sh-SNHG14 + anti-NC组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ 。

图6 敲减SNHG14或抑制miR579-3p对Huh7细胞侵袭能力的影响(x100)



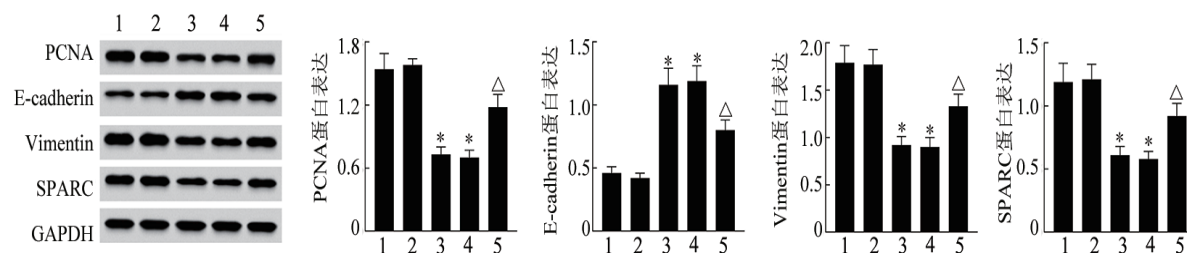
1:对照组;2:sh-NC组;3:sh-SNHG14组;4:sh-SNHG14 + anti-NC组;5:sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p。与对照、sh-NC组比较, \* $P < 0.05$ ;与sh-SNHG14或sh-SNHG14 + anti-NC组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ 。

图7 敲减SNHG14或抑制miR579-3p对Huh7细胞凋亡的影响

2.8 敲减SNHG14抑制调控EMT及增殖相关蛋白表达而抑制miR-579-3p则可逆转此作用

WB法检测结果(图8)显示,与对照、sh-NC组比较, sh-SNHG14组Huh7细胞中PCNA、vimentin和SPARC蛋白表达明显下降,E-cadherin蛋白表达明显升高(均

$P < 0.05$ );与sh-SNHG14组、sh-SNHG14 + anti-NC组比较, sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p组Huh7细胞中PCNA、vimentin、SPARC蛋白表达均明显升高,E-cadherin表达均明显下降(均 $P < 0.05$ )。



1:对照组;2:sh-NC组;3:sh-SNHG14组;4:sh-SNHG14 + anti-NC组;5:sh-SNHG14 + anti-miR-579-3p。与对照、sh-NC组比较, \* $P < 0.05$ ;与sh-SNHG14或sh-SNHG14 + anti-NC组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ 。

图8 敲减SNHG14或抑制miR-579-3p对Huh7细胞中PCNA、E-cadherin、vimentin和SPARC蛋白表达的影响

### 3 讨论

HCC是肝脏原发性恶性肿瘤。目前,肝移植和手术切除仍是HCC的主要治疗手段,尽管近年来技术不断进步,但患者预后仍不容乐观<sup>[10]</sup>。尤其是晚期HCC患者,尽管索拉非尼等全身性治疗药物已被广泛应用,但其疗效依然有限,众多患者因病情恶化而无法接受肝移植或切除手术<sup>[11]</sup>。更为严峻的是,HCC的高复发与强转移特性,严重威胁着患者的生存期限与生存质量<sup>[12]</sup>。这一现象不仅凸显了当前治疗手段的局限性,也进一步强调了深入探索HCC潜在机制、发掘新型治疗靶点的紧迫性与重要性。

LncRNA是由超过200个核苷酸组成的非编码RNA,被认为是癌症预后、诊断和发展的有前景的标志物<sup>[13]</sup>。据文献<sup>[14-15]</sup>报道,SNHG14通过调节胃癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭过程而发挥致癌作用。LIAO等<sup>[16]</sup>研究进一步证实,SNHG14在HCC组织中高表达,通过靶向miR-876-5p提高信号序列受体亚基2(signal sequence receptor subunit 2, SSR2)表达,进而增强HCC细胞的迁移、增殖和侵袭能力,并预示着患者的不良预后。XU等<sup>[17]</sup>研究也发现,SNHG14在HCC组织中呈高表达,而敲减SNHG14可使miR-217表达上调,进而抑制HCC细胞的增殖并诱导其凋亡,从而减缓HCC的发展进程。本研究则再次证实,SNHG14在HCC细胞中呈高表达,敲减该基因可使Huh7细胞的存活率、迁移和侵袭能力下降,并减少细胞中PCNA蛋白表达,增加细胞凋亡。E-cadherin是上皮标志物,vimentin、N-cadherin是间质标志物<sup>[18]</sup>。YU等<sup>[18]</sup>发现,敲减SNHG14可显著上调E-cadherin表达、下调N-cadherin和vimentin表达,抑制鼻咽癌EMT过程。与本实验结果相似,敲减SNHG14可降低Huh7细胞中vimentin蛋白表达,促进E-cadherin蛋白表达,抑制HCC细胞EMT过程。以上结果提示,敲减SNHG14能够对HCC细胞的EMT过程产生抑制作用,同时减弱细胞的增殖、迁移与侵袭能力,并可诱导细胞凋亡。

越来越多的研究<sup>[19]</sup>表明,lncRNA可通过海绵吸附miRNA,而miRNA是研究最广泛的非编码RNA,可作为癌基因或抑癌基因调控肿瘤的发生和发展。本研究生物信息学分析发现,SNHG14与miR-579-3p间存在潜在结合区域。已有文献报道,在HCC中,miR-579-3p表达下调,且作为肿瘤抑制因子,通过降低磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 $\alpha$ 的表达,进而降低蛋白激酶B和磷酸化AKT表达,从而抑制HCC的发生发展<sup>[7]</sup>。XU等<sup>[20]</sup>再次证明,HLA复合物

11(HLA complex 11, HCG11)能够靶向竞争下调miR-579-3p的表达,进而增加鼠双微体2(murine double minute 2, MDM2)的表达,激活Notch/Hes1通路,从而促进胰腺癌的进展。本研究发现,SNHG14可靶向下调miR-579-3p的表达,且miR-579-3p在HCC细胞中表达下降。进一步研究发现,敲减SNHG14可上调miR-579-3p表达,并抑制HCC细胞的迁移、增殖和侵袭,而促进增强细胞凋亡。下调miR-579-3p表达则可部分逆转敲减SNHG14对HCC细胞的抑制作用,并抑制细胞凋亡。这表明,敲减SNHG14能够通过靶向负调控miR-579-3p来影响HCC的进展。

众所周知,miRNA通过与mRNA的3'UTR结合来负调控靶基因的表达<sup>[21]</sup>。借助生物信息学预测,本研究发现miR-579-3p与SPARC 3'UTR区存在结合位点。SPARC属于细胞外基质蛋白家族,是骨中胶原钙化所必需的,参与调节细胞外基质与细胞生物学行为之间的交互作用,如细胞形状、增殖和迁移等<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[23]</sup>报道,SPARC在HCC细胞中高表达,并促进细胞的迁移、EMT及裸鼠皮下肿瘤的形成。然而,CAI等<sup>[24]</sup>也报道,miRNA能够通过抑制SPARC的表达抑制胃癌的进展。本研究同样证明,在HCC细胞中,SPARC高表达,而miR-579-3p低表达,双荧光素酶报告基因实验也证实了miR-579-3p靶向负调控SPARC的表达。进一步研究显示,在Huh7细胞中敲低SNHG14可上调miR-579-3p,进而导致其靶基因SPARC的表达下调。而通过抑制miR-579-3p,可以逆转SPARC的下调。综上所述,本研究证实SNHG14通过吸附miR-579-3p解除其对SPARC的抑制,从而激活SPARC通路,最终促进Huh7细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT进程。

综上所述,在HCC细胞中SNHG14和SPARC呈高表达,而miR-579-3p呈低表达。敲减SNHG14可通过靶向miR-579-3p/SPARC抑制HCC细胞的增殖、迁移、侵袭和EMT进程,并促进其凋亡。这些结果为HCC治疗提供了潜在的治疗靶点。但本研究目前仅限于细胞层面的实验探索,还需进一步开展深入的动物模型实验、临床试验等体内研究。

### [参考文献]

- [1] SANKAR K, GONG J, OSIPOV A, *et al.* Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Mol Hepatol, 2024, 30(1): 1-15. DOI: 10.3350/cmh.2023.0125.
- [2] WEI S J, TAN J Y, HUANG X S, *et al.* Metastasis and basement membrane-related signature enhances hepatocellular carcinoma prognosis and diagnosis by integrating single-cell RNA sequencing analysis and immune microenvironment assessment[J/OL]. J Transl



- Med, 2024, 22(1): 711[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39085893/>. DOI: 10.1186/s12967-024-05493-0.
- [3] TAN Y T, LIN J F, LI T, *et al.* lncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(2): 109-120. DOI: 10.1002/cac2.12108.
- [4] LIU B, LU T T, ZHANG G M, *et al.* lncRNA SNHG14 regulated by ZNF460 promotes gastric cancer progression and metastasis by targeting the miR-206/FNDC3A axis[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(11): e70652[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40521987/>. DOI: 10.1111/jcmm.70652.
- [5] ZHANG H, XU H B, KURBAN E, *et al.* lncRNA SNHG14 promotes hepatocellular carcinoma progression *via* H3K27 acetylation activated PABPC1 by PTEN signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 646[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811821/>. DOI: 10.1038/s41419-020-02808-z.
- [6] RUGGIERO C F, FATTORE L, TERRENATO I, *et al.* Identification of a miRNA-based non-invasive predictive biomarker of response to target therapy in BRAF-mutant melanoma[J]. *Theranostics*, 2022, 12(17): 7420-7430. DOI: 10.7150/thno.77761.
- [7] QUINTAVALLE C, MEYER-SCHALLER N, ROESSLER S, *et al.* miR-579-3p controls hepatocellular carcinoma formation by regulating the phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B pathway in chronically inflamed liver[J]. *HepatoL Commun*, 2022, 6(6): 1467-1481. DOI: 10.1002/hep4.1894.
- [8] LIU L, XIAO H W, YANG G Q. SPARC controls migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells *via* regulating GPD2-mediated mitochondrial respiration[J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(6): 4518-4535. DOI: 10.1007/s10528-024-10682-z.
- [9] YANG X Y, XIA Y H, WANG S M, *et al.* Prognostic value of SPARC in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0273317[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35981080/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0273317.
- [10] NEVOLA R, RUOCCO R, CRISCUOLO L, *et al.* Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(8): 1243-1260. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1243.
- [11] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 1-61. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.10.001.
- [12] CARISSIMI F, BARBAGLIA M N, SALMI L, *et al.* Finding the seed of recurrence: hepatocellular carcinoma circulating tumor cells and their potential to drive the surgical treatment[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2021, 13(9): 967-978. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i9.967.
- [13] SEIFPOUR S, ZOMORROD M S, ATASHI A, *et al.* SNHG14 lncRNA as a prognostic biomarker in adult non-M3 AML patients [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2025, 18(1): 21-28. DOI: 10.4103/hemoncstem.hemoncstem-D-24-00012.
- [14] DAI Z T, WU Y L, XU T, *et al.* The role of lncRNA SNHG14 in gastric cancer: enhancing tumor cell proliferation and migration, and mechanisms of CDH2 expression[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(23/24): 2522-2537. DOI: 10.1080/15384101.2023.2289745.
- [15] WANG X Y, YANG P, ZHANG D S, *et al.* lncRNA SNHG14 promotes cell proliferation and invasion in colorectal cancer through modulating miR-519b-3p/DDX5 axis[J]. *J Cancer*, 2021, 12(16): 4958-4970. DOI: 10.7150/jca.55495.
- [16] LIAO Z B, ZHANG H W, SU C, *et al.* Long noncoding RNA SNHG14 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating miR-876-5p/SSR2 axis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 36[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485374/>. DOI: 10.1186/s13046-021-01838-5.
- [17] XU X Y, SONG F H, JIANG X W, *et al.* Long non-coding RNA SNHG14 contributes to the development of hepatocellular carcinoma *via* sponging miR-217[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4865-4876. DOI: 10.2147/OTT.S244530.
- [18] YU H R, ZHANG C, LI W P, *et al.* Nano-coated si-SNHG14 regulated PD-L1 expression and decreased epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(10): 1993-2002. DOI: 10.1166/jbn.2021.3162.
- [19] FENG T H, YAO Y T, LUO L, *et al.* ST8SIA6-AS1 contributes to hepatocellular carcinoma progression by targeting miR-142-3p/HMGA1 axis[J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 650[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36635290/>. DOI: 10.1038/s41598-022-26643-8.
- [20] XU J, XU W X, YANG X, *et al.* lncRNA HCG11/miR-579-3p/MDM2 axis modulates malignant biological properties in pancreatic carcinoma *via* Notch/Hes1 signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12): 16471-16484. DOI: 10.18632/aging.203167.
- [21] MORISHITA A, OURA K, TADOKORO T, *et al.* microRNAs in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a review[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 514[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572780/>. DOI: 10.3390/cancers13030514.
- [22] ALCARAZ L B, MALLAVIALLE A, MOLLEVI C, *et al.* SPARC in cancer-associated fibroblasts is an independent poor prognostic factor in non-metastatic triple-negative breast cancer and exhibits pro-tumor activity[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(6): 1243-1258. DOI: 10.1002/ijc.34345.
- [23] JIANG X, LIU F C, WANG Y Y, *et al.* Secreted protein acidic and rich in cysteine promotes epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells and acquisition of cancerstem cell phenotypes[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(10): 1860-1868. DOI: 10.1111/jgh.14692.
- [24] CAI A, XIA P F, ZHOU X K, *et al.* miR-1275 targeting SPARC promotes gambogic acid-induced inhibition of gastric cancer[J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(6): 2481-2495. DOI: 10.1007/s10528-023-10381-1.

[收稿日期] 2025-05-12

[修回日期] 2025-07-15

[本文编辑] 向正华