长链非编码 RNA *SNHG3* 调节微小 RNA-340-5p/Skp2 轴对胃癌细胞恶性生物学行为的影响研究

郭学海，张永健，高秀凤，赵宏阳，王 斌
（开滦总医院林西医院普外科，河北唐山 063103）

摘要：目的 探讨长链非编码（long non-coding，Lnc）RNA *SNHG3* 对胃癌细胞恶性生物学行为的影响及其分子机制。**方法** 实时定量聚合酶链式反应法检测人正常胃黏膜上皮细胞及胃癌细胞中 LncRNA *SNHG3* 表达水平。分别构建 *SNHG3* 敲低表达组和阴性对照组，并设置空白对照组。采用细胞计数 -8 法，Transwell 实验及流式细胞技术检测敲低 LncRNA *SNHG3* 表达对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响。通过生物学信息网站预测 LncRNA *SNHG3* 下游靶基因，利用双荧光素酶报告实验验证其结合关系。蛋白质印迹法检测 LncRNA *SNHG3* 对下游靶蛋白表达的影响。**结果** 胃癌细胞 HGC-27、MGC-803、MKN-45 及 BGC-823 中 LncRNA *SNHG3* 表达水平明显高于正常胃黏膜上皮细胞 CES-1，差异有统计学意义（$F = 16.128$，$P < 0.05$）。敲低 *SNHG3* 表达后胃癌细胞增殖、迁移及侵袭能力明显降低，细胞凋亡比例明显升高。LncRNA *SNHG3*、Skp2 均与微小 RNA（micro RNA，miR）-340-5p 之间存在结合位点，且 miR-340-5p 可降低 WT-SNHG3 与 WT-Skp2 的荧光素酶活性。LncRNA *SNHG3* 负向调控 miR-340-5p，并进一步作用于 Skp2 蛋白。**结论** 胃癌细胞系中 LncRNA *SNHG3* 呈高表达，下调其表达可抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭，诱导细胞凋亡，其可能通过内源性竞争 miR-340-5p，调控 Skp2 表达发挥作用。

关键词： 胃癌；LncRNA *SNHG3*；miR-340-5p；Skp2
中图分类号： R735.2 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2023）08-0798-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.006

Effect and mechanism of LncRNA *SNHG3* regulating miR-340-5p/Skp2 axis on malignant biological behavior of gastric cancer cells

GUO Xuehai, ZHANG Yongjian, GAO Xiufeng, ZHAO Hongyang, WANG Bin
(*Department of General Surgery, Linxi Hospital, Kailuan General Hospital, Tangshan 063103, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of long non-coding (Lnc) RNA *SNHG3* on malignant biological behavior of gastric cancer cells and its molecular mechanism. ***Methods*** Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect LncRNA *SNHG3* expression in normal gastric mucosal epithelial cells and gastric cancer cells. *SNHG3* knockdown expression group and negative control group were constructed, and a blank control group was set up. Cell counting kit-8 assay, Transwell assay and flow cytometry were used to detect the effect of knockdown LncRNA *SNHG3* expression on proliferation, migration, invasion and apoptosis of gastric cancer cells. The downstream target gene of LncRNA *SNHG3* was predicted by the biological information website, and the binding relationship was verified by dual luciferase reporter experiments. Western blot was used to detect the effect of LncRNA *SNHG3* on downstream target protein expression. ***Results*** The expression levels of LncRNA *SNHG3* in gastric cancer cells HGC-27, MGC-803, MKN-45 and BGC-823 were significantly higher than those in normal gastric mucosal epithelial cells CES-1, and the differences were statistically significant ($F=16.128$, $P<0.05$). After knockdown *SNHG3* expression, the proliferation, migration and invasion ability

收稿日期： 2022-11-10
作者简介： 郭学海，副主任医师，研究方向：胃肠道肿瘤。
基金项目： 开滦市科技计划项目（20191348）

of gastric cancer cells were significantly reduced, and the proportion of apoptosis was significantly increased. LncRNA *SNHG3* and Skp2 both had binding sites with micro RNA(miR)-340-5p, and miR-340-5p reduced the luciferase activity of WT-SNHG3 and WT-Skp2. LncRNA *SNHG3* negatively regulated the miR-340-5p gene and further acted on the Skp2 protein. ***Conclusion*** LncRNA *SNHG3* is highly expressed in gastric cancer cell lines, and down-regulation can inhibit the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells, induce apoptosis, which may play a role in regulating Skp2 expression by endogenously competing miR-340-5p.

Key words: Gastric cancer; LncRNA *SNHG3*; miR-340-5p; Skp2

据统计，2021 年全球新发胃癌病例超过 100 万例，死亡病例高达 76.9 万例，是全球第 5 位常见恶性肿瘤和第 4 位恶性肿瘤死亡原因[1]。目前有多种胃癌治疗方法，但由于其早期症状的隐匿性及术后高复发率，导致总体治疗效果不佳，严重威胁人类健康[2]。因此，探索新的治疗靶点，探讨其在胃癌发生、发展过程中的作用机制对胃癌的临床治疗具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA，LncRNA) 是一类无或少有蛋白质编码能力的复杂长链 RNA，已被证实在胃癌的发生、发展及转移过程中发挥调控作用[3]。小核仁 RNA 宿主基因 3(small nucleolar host gene 3，*SNHG3*) 位于 1p35.3 染色体，是近年来新发现的 LncRNA。据报道，LncRNA *SNHG3* 通过内源竞争性吸附微小 RNA(micro RNA，miR)，参与细胞增殖、分化、代谢及周期调控等多种生物学过程[4—5]。有研究表明，LncRNA *SNHG3* 通过内源竞争性吸附 miR-139-5p 促进胃癌细胞增殖、迁移及侵袭[6]。miR-340-5p 已被证实是调控多种肿瘤发展的 miR，其在胃癌细胞中低表达，miR-340-5p 过表达可促进胃癌细胞凋亡并诱导细胞周期停滞[7]。基于前期报道，推测 LncRNA *SNHG3* 是否可通过竞争吸附胞内 miR-340-5p，并调控其下游靶基因来参与胃癌细胞恶行生物学行为。故本研究拟探究 LncRNA *SNHG3* 表达对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡等生物功能学的影响，以及 LncRNA *SNHG3* 与 miR-340-5p 之间的靶向关系，从而深入探讨 LncRNA *SNHG3* 调节 miR-340-5p 及下游因子在胃癌进展过程中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

人正常胃黏膜上皮细胞 CES-1，人胃癌细胞 HGC-27、MGC-803、MKN-45 及 BGC-823 均购自中国科学院上海细胞库。

1.2 主要仪器和试剂

RPMI1640 培养基（500 ml，C11875500BT，杭州铭特生物科技有限公司）；Trizol 试剂盒（50 T，MLE6230，上海酶联生物科技有限公司）；互补(complementary，c)DNA 反转录试剂盒（100 次 × 20μl，K1622，北京百诺威生物科技有限公司）；LipofectAMINE 2000 转染试剂盒（1.5 ml，11668019，广州金研生物科技有限公司）；细胞凋亡试剂盒（100 T，556547，美国 BD 公司）；Transwell 小室（美国 Corning 公司）；流式细胞仪（CytoFLEX，美国 Beckman Coulter 公司）；酶标仪（MK3，Thermo Fisher 公司）；细胞计数（cell counting kit，CCK)-8 试剂盒（100 T，CA1210，北京索莱宝公司）；BCA 试剂盒（1 000 T，K001，菲恩生物科技有限公司）；兔抗人 Skp2 抗体（ab216687，赛默飞世尔科技中国有限公司）；聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）引物（上海生工生物工程公司）。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养

正常胃黏膜上皮细胞与人胃癌细胞均接种于 RPMI 1640 培养基，置于 37 ℃的 5% 二氧化碳细胞培养箱中培养，待细胞融合度达 90% 时，用胰蛋白酶消化、传代。

1.3.2 实时定量聚合酶链反应（real-time quantitative polymerase chain reaction，RT-qPCR）检测胃癌细胞系中 LncRNA *SNHG*3 表达

取对数生长期胃癌细胞，使用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA，反转录合成第一链 cDNA，以此为模板行实时荧光定量 PCR，扩增体系按 SYBR Green 进行，扩增条件：95 ℃ 5 min，95 ℃ 5 s，60℃ 30 s，40 个循环。实验重复 3 次，以 β- 肌动蛋白为内参，根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量法计算各细胞中 LncRNA SNHG3 相对表达。引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 PCR primer sequences

基因名称	引物序列（5'-3'）
LncRNA *SNHG3*	正向：AGACAGATTCGCAGTGGTCG
	反向：GTCTCCATGGCCCACTTCTG
β-肌动蛋白	正向：GATCGATGCCGGTGCTAAGA
	反向：TCCTAGGGAGAACGGCAGC

1.3.3 细胞分组及转染

取对数生长期待测细胞，设置空白对照组、*SNHG3* 敲低组及 *SNHG3* 阴性对照组。空白对照组常规培养，*SNHG3* 敲低组转染小干扰（small interfering，si）RNA 干扰序列敲低 *SNHG3* 表达，*SNHG3* 阴性对照组转染 siRNA 无关序列作为对照，操作步骤按照 LipofectAMINE 2000 说明进行，转染 4 h 后，弃去培养液更换为完全培养基继续培养 24 h，收集细胞，提取总 RNA，采用 qRT-PCR 法验证转染效率。

1.3.4 细胞增殖实验

取上述转染的待测细胞，胰蛋白酶消化制成细胞悬液，以 5×10^3 密度接种于 96 孔板，每组设 3 个复孔，置于 37 ℃细胞培养箱中，待细胞贴壁生长后，每孔加入 10 μl 的 CCK-8 溶液继续培养 1 h，用酶标仪测各孔细胞在 450 nm 处的吸光度。

1.3.5 Transwell 细胞迁移、侵袭实验

细胞迁移检测：取上述转染的待测细胞，胰蛋白酶消化制成细胞悬液，以 5×10^4 个接种于 Transwell 小室上室，加入无血清培养基常规培养，在 Transwell 下室加入 RPMI1640 完全培养基，培养 24 h 后，用棉签拭去小室上层细胞，PBS 缓慢冲洗下层细胞，经 4% 多聚甲醛固定、结晶紫染色、自然晾干后，在倒置显微镜下拍照，计算细胞穿膜数，每组设 3 个复孔，取平均值。细胞侵袭检测：取转染后待测细胞，胰蛋白酶消化后制成细胞悬液，以 2.5×10^5 个接种于提前铺有 Matrigel 基质膜的 Transwell 小室中，上室加入无血清培养基，下室加入 RPMI1640 完全培养基，在细胞培养箱中培养 24 h 后，操作同迁移实验，计算细胞侵袭数。

1.3.6 细胞凋亡实验

取转染后待测细胞，经胰蛋白酶消化后，300 *g* 离心 5 min，收集全部细胞，用 PBS 重悬细胞，根据细胞凋亡试剂盒说明书加入 5 μl 的 AnnexinV-FITC 试剂和 10 μl 的碘化丙啶染液，轻轻混匀，室温避光孵育 15 min，用流式细胞仪进行检测，计算细胞凋亡比例，每组设 3 个复孔。

1.3.7 双荧光素酶基因报告实验

通过生物信息学网站预测发现 LncRNA *SNHG3* 与 miR-340-5p，miR-340-5p 与 Skp2 存在互补的核酸序列。分别将 *SNHG*3 和 Skp2 野生型（WT）和突变型（MUT）3'URT 克隆在萤火虫荧光素酶基因上，构建荧光素酶报告质粒，后将 miR-340-5p 模拟物（miR-340-5p-mimic），miR-340-5p 阴性对照（miR-340-5-NC）与荧光素酶质粒共转染至细胞中，培养 48 h 后裂解细胞，将裂解液与荧光素酶底物一起孵育，检测其荧光强度，测试结束后加入反应终止液，测定海肾荧光素酶的荧光值作为内参，计算 2 次的比值。

1.3.8 miR-340-5p 基因及 Skp2 蛋白表达

取转染后待测细胞通过 qRT-PCR 法检测 miR-340-5p 基因表达水平的变化，具体操作同“**1.3.2**”，miR-340-5p 正向引物序列为：5′-GAACGCACGTTACCGTAC-3′，反向引物序列为：

5'-CGGTCAGGTACGCTCAAC-3'；内参 U6 正向引物为：5'-CGGTACCTATGACTAGCA-3'，反向引物为：5'-GTCGAGCTAACTTGGGAG-3'。

取转染后待测细胞通过蛋白质印迹法检测 Skp2 蛋白表达。离心收集各组细胞，加入 RIPA 裂解液提取总蛋白，用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度；取蛋白样品 20 μg 进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳，80 V 恒压条件下电泳 1 h，切换电压为 100 V，进行蛋白分离，结束电泳后裁剪分离胶，转移至聚偏二氟乙烯膜上，冰上转膜 90 min，加入封闭液室温封闭 1 h，TBST 清洗 3 次，加入稀释的 Skp2（1 ∶ 1 000）和 β- 肌动蛋白（1 ∶ 500）一抗，4 ℃孵育过夜，TBST 洗 3 次，次日加入二抗，室温孵育 90 min，TBST 清洗 3 次，加入化学发光液，在凝胶成像系统中拍照，并用 Image-J 软件计算 Skp2 蛋白相对表达。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析，实验数据经 K-S 法检验均符合正态分布且方差齐性，采用 $(\bar{x}\pm s)$ 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，组间两两比较采用 LSD 检验（矫正水准 $\alpha = 0.01$），以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌细胞系中 LncRNA SNHG3 表达

胃癌细胞系 HGC-27、MGC-803、MKN-45 及 BGC-823 中 LncRNA *SNHG3* 相对表达水平分别为（1.67±0.22）、（1.59±0.18）、（1.02±0.23）及（0.98±0.15），均明显高于人正常胃黏膜上皮细胞 CES-1 中的（0.67±0.12），差异有统计学意义（$F = 16.128$，$P < 0.001$）。

2.2 转染效率验证

选取 LncRNA *SNHG3* 表达量最高的 HGC-27 细胞进行转染，结果显示，空白对照组和 *SNHG3* 阴性对照组中 LncRNA *SNHG3* 相对表达分别为（1.00±0.13），（0.97±0.15），明显高于 *SNHG3* 敲低组的表达水平（0.55±0.09），差异有统计学意义（$F = 11.994$，$P = 0.008$），表明转染成功。

2.3 抑制 LncRNA SNHG3 表达对细胞增殖能力的影响

与空白对照组和 *SNHG3* 阴性对照组比较，*SNHG3* 敲低组在转染后 24、48 及 72 h 的吸光度均显著减低，差异有统计学意义（$P < 0.05$），表明抑制 LncRNA *SNHG3* 表达可降低 HGC-27 细胞的增殖能力，见表 2。

2.4 抑制 LncRNA *SNHG3* 表达对细胞迁移和侵袭能力的影响

SNHG3 敲低组 HGC-27 细胞迁移数为（143.21±25.13）个，明显低于空白对照组的（281.06±18.41）个和 *SNHG3* 阴性对照组的（279.88±23.64）个，差异有统计学意义（$F = 36.961$，$P < 0.001$）。*SNHG3* 敲低组 HGC-27 细胞侵袭数为（110.54±11.35）个，亦明显低于空白对照组的（201.22±17.46）个和 *SNHG3* 阴性对照组的（198.77±20.69）个，差异有统计学意义（$F = 27.874$，$P < 0.001$），见图 1，说明抑制 LncRNA *SNHG3* 表达可降低 HGC-27 细胞的迁移和侵袭能力。

表 2 3 组细胞在不同时间点的吸光度比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of absorbance among the 3 groups in different time points $(\bar{x}\pm s)$

时间	空白对照组	*SNHG3*阴性对照组	*SNHG3*敲低组	*F*值	*P*值
24 h	0.23±0.02	0.21±0.03	0.11±0.01*#	26.571	0.001
48 h	0.48±0.03	0.47±0.02	0.23±0.01*#	128.786	<0.001
72 h	0.89±0.05	0.87±0.03	0.51±0.02*#	108.316	<0.001

注：与空白对照组比较，*$P < 0.01$；与 *SNHG3* 阴性对照组比较，#$P < 0.01$。

Note: *vs* the blank control group, *$P < 0.01$; *vs* the *SNHG3* negative control group, #$P < 0.01$.

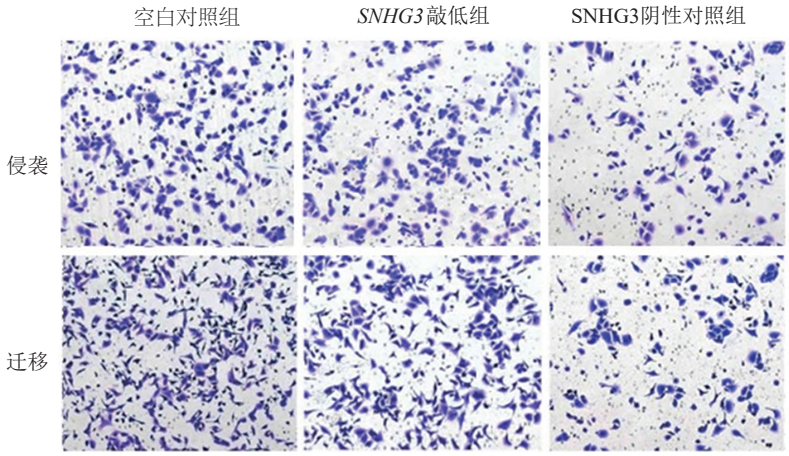


图 1 Transwell 实验检测抑制 LncRNA *SNHG3* 表达对细胞迁移和侵袭能力的影响（×200）

Figure 1 Transwell assay to detect the effect of inhibition of LncRNA *SNHG3* expression on cell migration and invasion（×200）

WT-SNHG3 5′ AACGCCAACCGAUUCCGAUCACC3'
miR-340-5p 3' GGAGAGCCAAGCUUGGUCGUGUA5′
MUT-SNHG3 5′ AACGCCAACCGAUUGGUCAGUGC3'

WT-SKP2 5′ GUCCGCUGAUCAGCAGUCACC3'
miR-340-5p 3' GGCGAGACCAGUUGUCAGUGU5′
MUT-SKP2 5′ CUGGCGACCAGUGCUGAGUGC3'

图 2 生物信息学软件预测 LncRNA *SNHG3*，Skp2 与 miR-340-5p 之间结合位点

Figure 2 Bioinformatics software predicts binding sites between LncRNA *SNHG3*, Skp2 and miR-340-5p

2.5 抑制 LncRNA *SNHG3* 表达对细胞凋亡能力的影响

SNHG3 敲低组 HGC-27 细胞凋亡率增加为（19.59±2.12）%，明显高于空白对照组的（5.97±1.63）% 和 *SNHG3* 阴性对照组的（6.03±1.59）%，差异有统计学意义（$F = 57.242$，$P < 0.001$），说明抑制 LncRNA *SNHG3* 表达可诱导 HGC-27 细胞大量凋亡。

2.6 LncRNA *SNHG3*、miR-340-5p 与 Skp2 之间的靶向关系

生物信息学软件预测显示，LncRNA *SNHG3*、Skp2 与 miR-340-5p 存在潜在的结合位点，见图 2；经双荧光素酶实验验证，转染 miR-340-5p-mimic 可降低 WT-*SNHG3* 与 WT-Skp2 的荧光素酶活性，差异有统计学意义（$P < 0.05$），而 MUT-*SNHG3* 与 MUT-Skp2 的荧光素酶活性未见明显下降，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。因此，可认为 LncRNA *SNHG3*、Skp2 均与 miR-340-5p 之间具有靶向调控关系，见表 3。

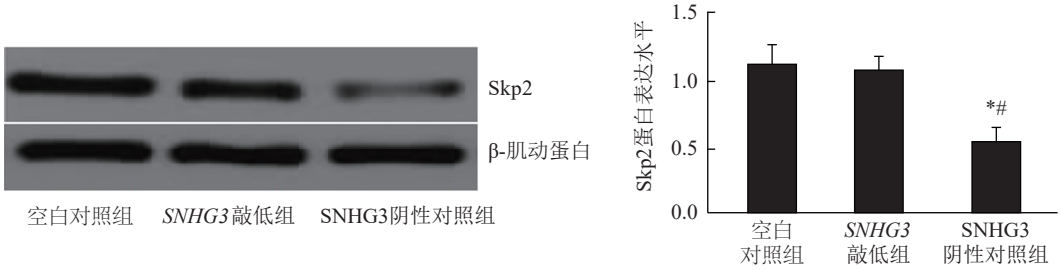
2.7 抑制 LncRNA *SNHG3* 表达对 miR-340-5p 基因及 Skp2 蛋白表达的影响

空白对照组和 *SNHG3* 阴性对照组 miR-340-5p 表达水平分别为（0.47±0.13）和（0.51±0.10），*SNHG3* 敲低组 miR-340-5p 表达水平显著上升为（0.95±0.14），差异有统计学意义（$F = 13.729$，$P < 0.01$）。空白对照组和 *SNHG3* 阴性对照组 Skp2 蛋白相对表达分别为（1.12±0.20）和（1.08±0.15），*SNHG3* 敲低组 Skp2 蛋白相对表达下降为

表 3 双荧光素酶实验结果

Table 3 Diluciferase experimental results

分组	WT-*SNHG3*	MUT-*SNHG3*	WT-Skp2	MUT-Skp2
miR-340-5p-NC 组	1.00±0.07	1.00±0.11	1.00±0.05	1.00±0.10
miR-340-5p-mimic 组	0.45±0.08	1.02±0.09	0.51±0.10	0.98±0.12
*t*值	8.962	−0.243	7.591	0.245
*P*值	0.001	0.819	0.002	0.819



注：与空白对照组比较，*$P < 0.05$；与 *SNHG3* 阴性对照组比较，#$P < 0.05$。

Note: *vs* the blank control group, *P<0.05; *vs* the SNHG3 negative control group, #$P < 0.05$.

图 3 Skp2 蛋白表达

Figure 3 Skp2 protein expression

(0.60±0.11)，差异亦有统计学意义（$F = 26.751$，$P < 0.001$），见图 3。说明抑制 LncRNA *SNHG3* 表达可以上调 miR-340-5p 基因水平，并通过调控 miR-340-5p 作用于下游 Skp2 蛋白。

3 讨论

随着社会发展节奏加快，居民饮食生活愈发不规律，致使胃癌发病率逐年升高，胃病患者急剧增加，且趋于年轻化，给患者及家庭带来沉重的心理和经济负担[8]。为有效提高胃癌的临床疗效，科研工作者不断寻找可用于胃癌诊断的潜在分子标志物。既往研究表明，*SNHG3* 是一种新的致癌 LncRNA，其通过不同的信号传导途径在多种恶行肿瘤细胞中异常表达，或能成为诊断和预后评估的生物标志物，也是一种潜在治疗靶点[9]。Ren 等[10]研究表明，LncRNA *SNHG3* 在食管鳞状癌细胞中显著上调，敲低其表达可抑制食管鳞状癌细胞增殖、迁移及侵袭，并促进凋亡，其分子机制可能是 LncRNA *SNHG3* 通过调节 miR-151a-3p/PFN2 轴促进恶性肿瘤发展，靶向 LncRNA *SNHG3* 可能为食管鳞状癌患者提供新的治疗机会。Zhang 等[11]的研究发现，LncRNA *SNHG*3 在结直肠癌组织和细胞系中上调，其高水平与晚期肿瘤分期、淋巴结转移阳性及结直肠癌预后差有关；敲除 LncRNA *SNHG3* 可降低 SW480 和 HT29 细胞的增殖和侵袭率，推测与调节 miR-370-5p/EZH1 轴诱导结直肠癌的增殖和侵袭有关。Xuan 等[12]通过体外和体内研究评估 LncRNA *SNHG3* 对胃癌进展的影响，结果显示，LncRNA *SNHG*3 高表达与总体及无转移生存期的不良预后相关，且 LncRNA *SNHG*3 的异位过表达促进体外细胞迁移、侵袭以及体内肺转移。本研究结果显示，LncRNA *SNHG3* 在胃癌细胞系中呈高表达，抑制其表达后可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力，提高胃癌细胞凋亡率，与上述文献报道结果相一致，表明 LncRNA *SNHG3* 属于促癌因子，在多种恶性肿瘤的发生、发展过程中扮演重要角色。但目前 LncRNA *SNHG3* 调控胃癌细胞恶性生物学行为的分子机制尚不明确，还需进一步深入探讨。

随着非编码 RNA 研究成果的不断涌现，越来越多证据表明 LncRNA 通过细胞内的剪切作用可形成 miR 前体，进而加工生成特异 miR 来调控下游靶基因表达，在肿瘤发展过程中发挥生物学作用[13—14]。本研究经生物学预测发现，LncRNA *SNHG3* 的 3'UTR 上有 miR-340-5p 的结合位点，并经双荧光素酶实验检测发现，LncRNA *SNHG3* 与 miR-340-5p 共转染，其荧光素酶活性显著低于对照组。这与 He 等[15]的研究结论相吻合。此外，Kang 等[16]的研究表明，LncRNA *SNHG3* 可以与 miR-340-5p 竞争性结合，敲除 LncRNA *SNHG*3 可通过调节 miR-340-5p/YAP1 通路失活来抑制喉鳞状细胞癌进展，进一步证实本研究结果的合理性。为更深入地探究 miR-340-5p 的下游靶基因，本研究同时分析评估 miR-340-5p 与 Skp2 之间的关联，结果显示，miR-340-5p 与 Skp2 之间具

有靶向调控关系，miR-340-5p 可负向调控 Skp2 蛋白的表达。Liu 等[17]研究表明 Skp2 在骨肉瘤肺转移中被确定为 miR-340-5p 潜在靶标，miR-340-5p/Skp2 途径可作为探讨骨肉瘤肺转移癌分子机制的功能通路，这一发现与本研究结论相一致。Lei 等[18]研究显示，Skp2 在胃癌细胞中高度表达，其可促进恶性肿瘤细胞生长和转移。本研究验证发现，Skp2 在空白对照组细胞中表达水平较高，表明 Skp2 高表达可能与胃癌细胞增殖、分化有关，抑制 LncRNA *SNHG3* 表达后可显著下调 Skp2 蛋白表达水平，推测 LncRNA *SNHG3* 可能通过靶向调控 miR-340-5p/Skp2 轴而促进胃癌的发生、发展。

4 结论

综上所述，LncRNA *SNHG3* 在胃癌细胞系中高表达，抑制其表达可降低胃癌细胞增殖、迁移及侵袭能力，诱导细胞大量凋亡，分析可能是 LncRNA *SNHG3* 通过竞争性吸附 miR-340-5p，进而调控 Skp2 表达，促进胃癌细胞的恶性生物学行为。然而肿瘤发生的分子机制复杂，后期需结合体内试验进一步验证需 LncRNA *SNHG3* 对胃癌的诊断价值，并通过基因芯片等技术深入探究 LncRNA *SNHG3* 在胃癌中的其他下游靶基因及信号途径，以期为胃癌的临床治疗提供更有价值的分子靶标。

参考文献：

[1] 谢通, 沈琳. 2021年度胃癌治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(1): 56-60.

[2] Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, *et al*. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies [J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(4): 1179-1203.

[3] Yu H, Rong L. Emerging role of long non-coding RNA in the development of gastric cancer[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2018, 10(9): 260-270.

[4] 关沧海, 赵俞乔. 恶性肿瘤中小核仁RNA宿主基因3的表达及作用研究[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(6): 638-643.

[5] 孙子久, 胡静, 胡凯, 等. LncRNA *SNHG3*对宫颈癌细胞SiHa增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(6): 931-936.

[6] Xie Y, Rong L, He M, *et al.* LncRNA SNHG3 promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis by regulating the miR-139-5p/MYB axis[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(23): 25138-25152.

[7] Zhang L, Kang WJ, Lu XL, *et al.* LncRNA CASC11 promoted gastric cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro by regulating cell cycle pathway[J]. Cell Cycle, 2018, 17(15): 1886-1900.

[8] 方慧, 刘俊宏, 符博, 等. 胃癌前状态的中西医研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(25): 43-46.

[9] Xu B, Mei J, Ji W, *et al*. LncRNA *SNHG3*, a potential oncogene in human cancers[J]. Cancer Cell International, 2020, 20(1): 536-546.

[10] Ren TJ, Wang DY, Gu JJ, *et al.* LncRNA *SNHG3* promoted cell proliferation, migration, and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via regulating miR-151a-3p/PFN2 axis[J]. Open Medicine, 2022, 17(1): 1584-1598.

[11] Zhang Y, Li L, Lu KX, *et al.* LncRNA *SNHG3* is responsible for the deterioration of colorectal carcinoma through regulating the miR-370-5p/EZH1 axis[J]. Eur Rev Med pharmacolo Sci, 2021, 25(19): 6131-6137.

[12] Xuan Y, Wang YN. Long non-coding RNA *SNHG3* promotes progression of gastric cancer by regulating neighboring MED18 gene methylation[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 694-705.

[13] Chan JJ, Yvonne T. Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1310-1335.

[14] Gupta M, Chandan K, Sarwat Maryam. Role of microRNA and long non-coding RNA in hepatocellular carcinoma[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(4): 415-428.

[15] He WW, Ma HT, Guo X, *et al.* lncRNA *SNHG3* accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by downregulating miR-340-5p[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(6): 2017-2027.

[16] Kang R, Yao DF, Xu GZ, *et al.* The knockdown of *SNHG3* inhibits the progression of laryngeal squamous cell carcinoma by miR-340-5p/YAP1 axis and Wnt/β-catenin pathway[J]. Neoplasma, 2020, 67(5): 1094-1105.

[17] Liu DH, Zhou R, Zhou AG. Identification of key biomarkers and functional pathways in osteosarcomas with lung metastasis: Evidence from bioinformatics analysis [J]. Medicine, 2021, 100(6): 24471-24481.

[18] Lei ZY, Xia XH, He QL, *et al*. HSP70 promotes tumor progression by stabilizing Skp2 expression in gastric cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2021, 60(12): 826-839.

（编辑：沈 盈）