

钟咪,张佳音,饶美荣,等. LncRNA SNHG1 对 IL-6 诱导的皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖和迁移的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 74-79.

Zhong M, Zhang JY, Rao MR, et al. Effect of the LncRNA SNHG1 on the proliferation and metastasis of skin squamous cell carcinoma induced by interleukin-6 [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 74-79.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.02.011

LncRNA SNHG1 对 IL-6 诱导的皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖和迁移的影响

钟咪*, 张佳音, 饶美荣, 曾芬

(江南大学附属医院皮肤科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】 目的 探讨长链非编码 RNA(LncRNA)SNHG1 对 IL-6 诱导的皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖和迁移的影响。方法 通过 qRT-PCR 检测 SNHG1 的相对表达;采用 CCK8 检测细胞活力;采用 Transwell 检测细胞的迁移和侵袭能力;采用 Western blot 检测 Ki67、MMP-2、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达。结果 与正常皮肤细胞系 HaCaT, SNHG1 在皮肤鳞状细胞癌细胞系 A431、SCC13、SCL-1 中表达显著增加。不同浓度的 IL-6 诱导 A431 细胞后, SNHG1 相对表达量、细胞活力、迁移细胞数目和侵袭细胞数目显著增加, 及上调 Ki67、MMP-2、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达, 下调 E-cadherin 蛋白表达, 呈剂量依赖性。IL-6+si-SNHG1 组的 SNHG1 相对表达、细胞活力、迁移细胞数目、侵袭细胞数目、Ki-67、MMP-2、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达显著低于 IL-6+si-NC 组, 而 E-cadherin 蛋白表达显著高于 IL-6+si-SNHG1 组。结论 干扰 SNHG1 表达可以抑制 IL-6 诱导的皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化(EMT)。

【关键词】 SNHG1; IL-6; 皮肤鳞状细胞癌细胞; 增殖; 转移

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0074-06

Effect of the LncRNA SNHG1 on the proliferation and metastasis of skin squamous cell carcinoma induced by interleukin-6

ZHONG Mi*, ZHANG Jiayin, RAO Meirong, ZENG Fen

(Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of the long non-coding RNA (LncRNA) SNHG1 on the proliferation and metastasis of skin squamous cell carcinoma induced by interleukin (IL)-6. **Methods** The relative expression of SNHG1 was detected by qRT-PCR, and cell viability was detected using the cell counting kit-8 assay. The migration and invasion ability of the cells was detected using the Transwell system, and protein expression of the proliferation marker Ki67, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), E-cadherin, N-cadherin and vimentin was detected by Western blot. **Results** Compared with that in the normal skin cell line HaCaT, the expression of SNHG1 was significantly increased in the skin squamous cell carcinoma lines A431, SCC13 and SCL-1. After A431 cells were treated with different concentrations of IL-6, the relative expression of SNHG1, cell viability, and number of migrating and invading cells increased significantly compared with that in untreated cells. Furthermore, the expression of Ki67, MMP-2, N-cadherin and vimentin protein was upregulated, whereas E-cadherin protein was downregulated after IL-6 treatment and the expression was dose-dependent. The relative expression of SNHG1, cell viability, number of migrating and invasive cells, and

expression of Ki-67, MMP-2, N-cadherin, and vimentin proteins in the IL-6+si-SNHG1 group were significantly lower than those in the IL-6+si-NC group and the expression of E-cadherin protein was significantly higher than that in the IL-6+si-SNHG1 group. **Conclusions** Interference with SNHG1 expression inhibited the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of skin squamous cell carcinoma cells induced by IL-6.

【Keywords】 SNHG1; IL-6; skin squamous cell carcinoma; proliferation; metastasis

皮肤鳞状细胞癌又称为皮肤鳞癌,是临床皮肤科常见的、起源于皮肤表皮或附属器细胞的恶性肿瘤,占有皮肤癌症的 20%~50%,虽然大多数患者通过外科手术切除,但是还会出现一部分的复发、转移和死亡等现象^[1-2]。皮肤鳞状细胞癌发生转移时先扩散至淋巴结群,然后进一步扩散至全身,严重威胁人类的生命安全,目前临床上主要有外科手术、放射治疗、免疫治疗和化学治疗等方法,但是仍会出现一些不良预后影响患者的治疗效果^[3-4]。长链非编码 RNA(LncRNA)在多种人类癌症中起着抑癌或促癌的功能,包括皮肤鳞状细胞癌^[5]。小核糖体管家基因 RNA1(SNHG1)是从 UHG 转录而来的,位于 11 号染色体上,在多种癌症异常表达,如结直肠癌、肝癌、肺癌和前列腺癌等,而 SNHG1 高表达与晚期的肿瘤分期、肿瘤大小、TNM 分期和较短的总生存期密切相关,可以介导参与多种癌症细胞的增殖、迁移和侵袭等^[6-7]。Liu 等^[8] 研究结果显示,SNHG1 在宫颈癌组织和细胞中高表达,SNHG1 siRNA 可以明显降低宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。在大肠癌研究中结果显示,SNHG1 在大肠癌组织中高表达,与患者的总生存期有关,敲低 SNHG1 可以明显抑制大肠癌细胞的增殖^[9],但在皮肤鳞状细胞癌中的研究机制尚不明确。IL-6 可从多种细胞(巨噬细胞、T 细胞等)内分泌而来,在免疫疾病和多种癌症中更具有一定的作用效果^[10]。因此,本研究通过 IL-6 处理 A431 细胞,旨在探讨 SNHG1 对 IL-6 诱导皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 的作用及其作用机制。

1 材料和方法

1.1 细胞

正常皮肤细胞系 HaCaT 和皮肤鳞状细胞癌细胞系 A431、SCC13、SCL-1 购自上海细胞研究所。

1.2 主要试剂与仪器

重组人 IL-6(批号:041215-0J1017)购自美国 PeproTech 公司;胎牛血清(批号:JC40123)、DMEM 培养基(AB10201724)购自美国 Hyclone 公司;TRIzol 试剂盒(批号:CD203562GM)、反转录试剂盒

(批号:43689132)、SYBR Green 试剂盒(批号:RR536A)购自日本 TaKaRa 公司;LipofectamineTM 3000 试剂(批号:L3010015)购自美国 Thermo Fisher 公司;CCK-8 试剂盒(批号:190210)购自上海全式金公司;Ki67 抗体(批号:4023T)、MMP-2 抗体(批号:1592T)、E-cadherin 抗体(批号:3022T)、N-cadherin 抗体(批号:3321T)、Vimentin 抗体(批号:5637T)和 GAPDH 抗体(批号:2203T)购自美国 CST 公司;BCA 试剂盒(批号 P0037)、ECL 试剂盒(批号 P0072M)购自上海碧云天生物公司;Transwell 小室(批号 3369)购自美国 Millipore 公司;Matrigel 基质胶(批号 356514)购自美国 BD 公司;si-NC、si-SNHG1 和引物购自上海吉玛公司。

C1000 型聚合酶链反应扩增仪购自美国 Bio Rad 公司;H1M 多功能酶标仪购自美国伯腾公司;BX51 荧光显微镜购自日本 Olympus 公司;SDS-PAGE 电泳仪购自北京六一生物公司。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养和分组

取出冷冻保存的正常皮肤细胞系 HaCaT 和皮肤鳞状细胞癌细胞系 A431、SCC13、SCL-1,解冻后在含有 10%胎牛血清的 DMEM 培养液内,然后在室温下、5% CO₂ 饱和湿度的培养箱内进行培养。观察细胞生长状态,待细胞生长至 85%时可进行消化传代培养。取对数生长期的 A431 细胞,调整细胞浓度(1×10⁵ 个/孔)铺板在 6 孔板内,采取不同浓度的 IL-6(0、0.5、5 和 50 ng/mL)处理细胞,记为不同 IL-6 浓度组,其中 0 ng/mL 记为对照组(Con),50 ng/mL 记为 IL-6 组。将 si-NC 和 si-SNHG1 参照 LipofectamineTM 3000 试剂盒说明书转染至 A431 细胞内,然后采用 50 ng/mL 的 IL-6 处理,记为 IL-6+si-NC 组和 IL-6+si-SNHG1 组。

1.3.2 qRT-PCR 检测 SNHG1 的表达

取对数生长期 HaCaT、A431、SCC13、SCL-1 细胞和各组 A431 细胞,参照 TRIzol 法提取细胞的总 RNA,在紫外分光光度计下检测 RNA 的纯度和浓度。参照反转录试剂盒合成 cDNA 模板,然后 SYBR Green 试剂配置 PCR 反应体系进行 PCR 扩增。然

后以 18S rRNA 为内参,按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 SNHG1 的表达。SNHG1 的正向引物为: 5'-AGGCTGAAGTTACAGGT-3', 反向引物为: 5'-TTGGCTCCCAGTGTCTT-3'; 18S rRNA 的正向引物为: 5'-TACCACATCCAAGGAAGCA-3', 反向引物为: 5'-TTTTTCGTCACCTCCCCGG-3'。

1.3.3 CCK8 检测细胞活力

对数生长期的 A431 细胞,消化后调整细胞密度(4×10^3 个/孔)铺板在 96 孔板内,在室温下、5% CO_2 饱和湿度的培养箱内继续培养 48 h,然后在每孔加入 10 μ L 的 CCK-8 试剂,1 h 后在酶标仪 450 nm 波长处检测各组细胞的吸光度值(OD),细胞活力(%)=实验组吸光度 OD 值/对照组吸光度 OD 值 $\times 100\%$ 。

1.3.4 Transwell 法检测细胞的迁移和侵袭

细胞迁移实验:取各组对数生长期的 A431 细胞,用不含血清的 DMEM 培养液制备成细胞悬液,密度为每毫升 5×10^4 个,Transwell 小室的上室加入 200 μ L 的细胞悬液,然后在 Transwell 小室的下室加入 600 μ L 的含有血清的 DMEM 培养液,在室温下 5% CO_2 饱和湿度的培养箱内继续培养 24 h,取出小室后擦去没有迁移的细胞,采用 4% 甲醛固定及结晶紫染色,风干后在选择 3 个明亮视野于光学显微镜下观察细胞迁移数目,其中观察到的细胞即为迁移细胞数目。重复 3 次。

细胞侵袭实验:在培养液内按照比例稀释 Matrigel 基质胶,在 Transwell 小室的上室加入每孔 40 μ L 稀释的 Matrigel 基质胶,继续培养 5 h 后,后续实验同上述迁移实验。

1.3.5 Western blot 检测 Ki67、MMP-2、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达

取对数生长期的 A431 细胞,在冰上裂解蛋白,30 min 后采取 BCA 试剂盒检测定量总蛋白的浓度,取 50 μ g 的上样蛋白进行凝胶电泳处理分离蛋白样品,将分离的蛋白样品转膜,采用 5% 脱脂牛奶封闭,培养 1 h 后加入一抗 Ki67、MMP-2、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin,过夜孵育,加入二抗,2 h 后加入 ECL 电化学发光液,显影,采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值,以 GAPDH 为内参。

1.4 统计学方法

所有试验设置 3 次重复,结果在 SPSS 22.0 软件中进行统计分析,计量资料以平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,四组间比较采用单因素方差分析,采用

SNK-*q* 检验组间比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SNHG1 在皮肤鳞状细胞癌细胞中的表达

与正常皮肤细胞系 HaCaT 相比,皮肤鳞状细胞癌细胞系 A431、SCC13、SCL-1 中 SNHG1 的相对表达量明显增加($P < 0.05$),见表 1。本研究通过选取差异较大的 A431 细胞进行后续实验。

2.2 不同浓度 IL-6 诱导 A431 细胞后 SNHG1 表达

选取不同浓度(0、0.5、5 和 50 ng/mL)的 IL-6 诱导 A431 细胞后,结果显示,随着 IL-6 浓度的增加,SNHG1 相对表达量逐渐增加($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同浓度 IL-6 对 A431 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

选取不同浓度(0、0.5、5 和 50 ng/mL)的 IL-6 诱导 A431 细胞后,结果显示,随着 IL-6 浓度的增加,细胞活力、迁移细胞数目、侵袭细胞数目、Ki67 和 MMP-2 蛋白表达逐渐增加($P < 0.05$)。见图 1、表 3。

表 1 SNHG1 在皮肤鳞状细胞癌细胞中的表达($\bar{x} \pm s, n=9$)
Table 1 Expression of SNHG1 in skin squamous cell carcinoma

分组 Groups	SNHG1
HaCaT	1.02 \pm 0.08
A431	2.33 \pm 0.21 *
SCC13	1.82 \pm 0.17 *
SCL-1	1.55 \pm 0.13 *
<i>F</i>	111.477
<i>P</i>	0.000

注:与 HaCaT 相比, * $P < 0.05$ 。

Note. Compared with HaCaT, * $P < 0.05$.

表 2 不同浓度 IL-6 诱导 A431 细胞后 SNHG1 表达($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2 Expression of SNHG1 in A431 cells induced by different concentrations of IL-6

IL-6 浓度 IL-6 concentration	SNHG1
0 ng/mL	0.92 \pm 0.07
0.5 ng/mL	1.27 \pm 0.11 *
5 ng/mL	1.52 \pm 0.13 *
50 ng/mL	2.11 \pm 0.18 *
<i>F</i>	136.416
<i>P</i>	0.000

注:与 0 ng/mL 相比, * $P < 0.05$ 。

Note. Compared with 0 ng/mL, * $P < 0.05$.

2.4 不同浓度 IL-6 对 A431 细胞 EMT 的影响

选取不同浓度 (0、0.5、5 和 50 ng/mL) 的 IL-6 诱导 A431 细胞后, 结果显示, 随着 IL-6 浓度的增加, E-cadherin 蛋白表达逐渐降低 ($P < 0.05$); 而 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达逐渐增加 ($P < 0.05$)。见图 2、表 4。

2.5 干扰 SNHG1 对 IL-6 诱导 A431 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与 Con 组相比, IL-6 组的 SNHG1 相对表达、细胞活力、迁移细胞数目、侵袭细胞数目、Ki-67 和 MMP-2 蛋白表达明显增加 ($P < 0.05$); 与 IL-6+si-NC 组相比,

IL-6+si-SNHG1 组的 SNHG1 相对表达、细胞活力、迁移细胞数目、侵袭细胞数目、Ki-67 和 MMP-2 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$)。见图 3、表 5。

2.6 干扰 SNHG1 对 IL-6 诱导 A431 细胞 EMT 的影响

与 Con 组相比, IL-6 组的 E-cadherin 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$); 而 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达明显增加 ($P < 0.05$); 与 IL-6+si-NC 组相比, IL-6+si-SNHG1 组的 E-cadherin 蛋白表达明显增加 ($P < 0.05$); 而 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$)。见图 4、表 6。

表 3 不同浓度 IL-6 对 A431 细胞增殖、迁移和侵袭的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 3 Effects of different concentrations of IL-6 on the proliferation, migration and invasion of A431 cells

IL-6 浓度 IL-6 concentration	细胞活力 (%) Cell viability	细胞迁移数目 Number of cell migration	细胞侵袭数目 Number of cell invasion	Ki67	MMP-2
0 ng/mL	47.3 ± 3.7	36.5 ± 2.7	32.1 ± 2.5	0.95 ± 0.07	0.97 ± 0.08
0.5 ng/mL	61.5 ± 5.3*	57.3 ± 5.4*	51.4 ± 3.7*	1.27 ± 0.11*	1.39 ± 0.14*
5 ng/mL	75.8 ± 4.7*	93.1 ± 7.2*	86.5 ± 6.5*	1.61 ± 0.17*	1.58 ± 0.16*
50 ng/mL	88.3 ± 6.2*	144.6 ± 11.2*	138.7 ± 10.8*	1.86 ± 0.15*	1.76 ± 0.17*
<i>F</i>	110.660	377.256	440.757	82.996	51.354
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与 0 ng/mL 相比, * $P < 0.05$ 。

Note. Compared with 0 ng/mL, * $P < 0.05$.

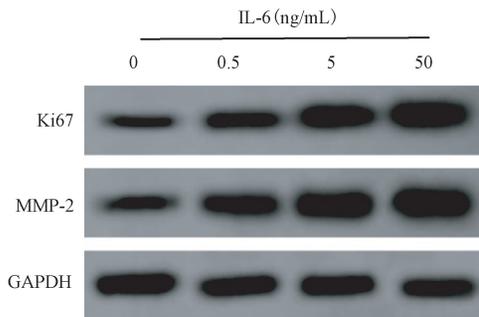


图 1 不同浓度 IL-6 对 A431 细胞中 Ki-67 和 MMP-2 蛋白表达的影响

Figure 1 Effect of different concentrations of IL-6 on Ki-67 and MMP-2 protein expression in A431 cells

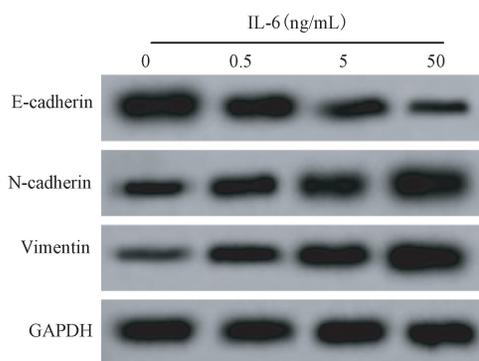


图 2 不同浓度 IL-6 对 A431 细胞 EMT 的影响

Figure 2 Effect of different concentrations of IL-6 on EMT of A431 cells

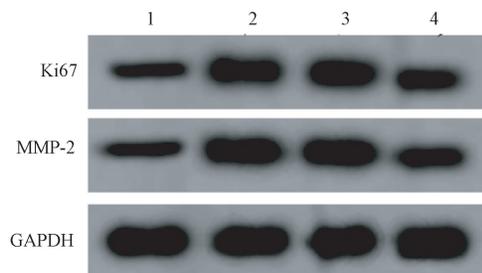
表 4 不同浓度 IL-6 对 A431 细胞 EMT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 4 Effect of different concentrations of IL-6 on EMT of A431 cells

IL-6 浓度 IL-6 concentration	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin
0 ng/mL	0.92 ± 0.07	0.96 ± 0.08	0.99 ± 0.08
0.5 ng/mL	0.74 ± 0.05*	1.25 ± 0.14*	1.31 ± 0.15*
5 ng/mL	0.57 ± 0.05*	1.59 ± 0.17*	1.77 ± 0.17*
50 ng/mL	0.36 ± 0.03*	1.83 ± 0.18*	1.92 ± 0.19*
<i>F</i>	190.528	60.052	69.709
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

注: 与 0 ng/mL 相比, * $P < 0.05$ 。

Note. Compared with 0 ng/mL, * $P < 0.05$.



注: 1: Con 组; 2: IL-6 组; 3: IL-6+si-NC 组; 4: IL-6+si-SNHG1 组。

图 3 干扰 SNHG1 对 IL-6 诱导 A431 细胞中 Ki-67 和 MMP-2 蛋白表达的影响

Note. 1, Con group. 2, IL-6 group. 3, IL-6+si-NC group. 4, IL-6+si-SNHG1 group.

Figure 3 Effect of interference with SNHG1 on IL-6-induced Ki-67 and MMP-2 protein expression in A431 cells

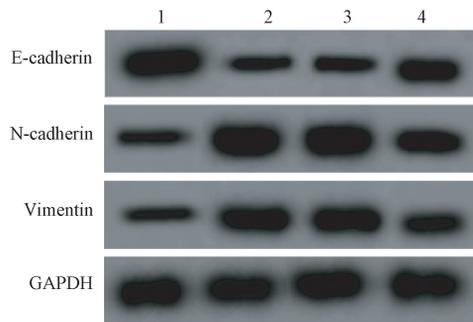
表 5 干扰 SNHG1 对 IL-6 诱导 A431 细胞增殖、迁移和侵袭的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

Table 5 Effect of interference with SNHG1 on the proliferation, migration and invasion of A431 cells induced by IL-6

分组 Groups	SNHG1	细胞活力 (%) Cell viability	细胞迁移数目 Number of cell migration	细胞侵袭数目 Number of cell invasion	Ki-67	MMP-2
Con	1.02±0.08	48.4±5.3	42.3±3.4	35.3±2.7	0.99±0.07	0.98±0.08
IL-6	2.36±0.24*	82.5±6.7*	116.7±9.7*	104.3±9.8*	1.72±0.17*	1.71±0.16*
IL-6+si-NC	2.32±0.21	83.9±7.1	110.4±10.5	97.8±7.5	1.70±0.16	1.68±0.17
IL-6+si-SNHG1	1.67±0.16 [#]	66.8±5.2 [#]	78.7±5.4 [#]	65.4±5.2 [#]	1.36±0.14 [#]	1.42±0.13 [#]
<i>F</i>	107.890	65.861	171.221	195.775	53.095	52.793
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001

注:与 Con 组相比, * $P<0.05$;与 IL-6+si-NC 组相比, [#] $P<0.05$ 。

Note. Compared with con group, * $P<0.05$. Compared with IL-6+si-NC group, [#] $P<0.05$.



注:1: Con 组; 2: IL-6 组; 3: IL-6 + si-NC 组; 4: IL-6+si-SNHG1 组。

图 4 干扰 SNHG1 对 IL-6 诱导 A431 细胞 EMT 的影响

Note. 1, Con group. 2, IL-6 group. 3, IL-6+si-NC group. 4, IL-6+si-SNHG1 group.

Figure 4 Effect of interference with SNHG1 on IL-6-induced EMT in A431 cells

表 6 干扰 SNHG1 对 IL-6 诱导 A431 细胞 EMT 的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

Table 6 Effect of interfering with SNHG1 on IL-6-induced EMT in A431 cells

分组 Groups	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin
Con	0.95±0.08	1.02±0.07	1.01±0.08
IL-6	0.43±0.04*	1.87±0.18*	1.87±0.17*
IL-6+si-NC	0.45±0.05	1.85±0.17	1.89±0.18
IL-6+si-SNHG1	0.71±0.06 [#]	1.42±0.15 [#]	1.38±0.14 [#]
<i>F</i>	154.128	66.264	73.935
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

注:与 Con 组相比, * $P<0.05$;与 IL-6+si-NC 组相比, [#] $P<0.05$ 。

Note. Compared with con group, * $P<0.05$. Compared with IL-6+si-NC group, [#] $P<0.05$.

3 讨论

IL-6 细胞因子家族成员众多,主要由 IL-6、IL-11、IL-27、IL-31、OSM、LIF、CNTF、CT-1 和 CLCF1 组成,IL-6 可以激活下游的细胞内的信号通路参与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 等生物学过程^[11-12]。徐书方等^[13]研究结果显示,IL-6 处理宫颈癌细胞后,miR-152 可以通过激活 Wnt/ β -catenin

信号通路抑制 IL-6 诱导宫颈癌细胞的增殖和侵袭。向飞等^[14]研究结果显示,采用不同浓度的 IL-6 诱导食管癌细胞后,IL-6 呈剂量依赖性抑制食管癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并下调 SOCS3、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达,过表达的 SOCS3 可以抑制 IL-6 诱导的增殖、迁移和侵袭,这与本研究结果相似。邵扬谦等^[15]研究结果显示,IL-6 呈剂量和时间依赖性促进甲状腺癌细胞的 lnc TCF7 表达,选择 50 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的 IL-6 处理甲状腺癌细胞后,明显促进甲状腺癌细胞的迁移和侵袭,下调 E-cadherin 蛋白表达,上调 Vimentin、Snail 和 Slug 蛋白表达,敲减 lnc TCF7 可以减缓 IL-6 诱导的甲状腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT。IL-6、IL-1 β 、IL-17A 和 OSM 等在皮肤鳞状细胞癌组织高表达,其中 OSM 差异较大,与 1 型免疫极化有关,可以促进正常角质形成细胞的增殖、迁移^[16]。本研究结果显示,我们通过采取不同浓度的 IL-6 处理 A431 细胞后结果显示,IL-6 呈剂量依赖性诱导细胞活性、迁移细胞数目和侵袭细胞数目,以及上调 Ki67、MMP-2、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达,下调 E-cadherin 蛋白表达。E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 是 EMT 的标记蛋白,在癌症发展过程中,上皮肿瘤细胞可能会进行 EMT,导致细胞在形态和功能上发生改变,导致上皮标志物 E-cadherin 的丢失,导致细胞极性改变,促进间充质蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 的表达^[17]。上述结果显示,IL-6 可以促进 A431 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT。

越来越多的结果显示,LncRNA 可以作为皮肤鳞状细胞癌的生物标志物,如 LINC00319 在皮肤鳞状细胞癌组织和细胞中高表达,通过 χ^2 测试发现 LINC00319 高表达与肿瘤大小、晚期 TNM 分期和淋巴管浸润密切相关,LINC00319 通过上调 miR-1207-5p 抑制皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进细胞凋亡,阻滞细胞周期^[18]。LINC00162

(PICSAR)在皮肤鳞状细胞癌细胞中高表达,抑制 LINC00162 可以明显抑制皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖和迁移^[19]。Mei 等^[20]研究结果显示,通过微阵列分析筛选皮肤鳞状细胞癌样品中差异表达的 lncRNA,结果发现, LINC00520 低表达, LINC00520 通过靶向 EGFR 激活 PI3K/AKT 信号通路抑制皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭,这与本研究结果不一致。李珊珊等^[21]通过 qRT-PCR 和原位杂交检测 MALAT1 的表达,结果显示, MALAT1 在皮肤鳞癌组织中高表达,下调 MALAT1 可以明显抑制皮肤鳞癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT。SNHG1 在多种癌症中异常表达,如 SNHG1 在胃癌组织中高表达,与 TNM 分期、淋巴结转移和较低的总生存率密切相关,干扰 SNHG1 可以明显抑制胃癌细胞的增殖^[22],这说明 SNHG1 可以作为癌症的潜在生物标记物。本研究结果显示, SNHG1 在皮肤鳞状细胞癌细胞中高表达,采用不同浓度的 IL-6 处理 A431 细胞后, IL-6 呈剂量依赖性诱导 SNHG1 的表达,进一步实验结果显示,干扰 SNHG1 可以部分回复 IL-6 诱导的 A431 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 的作用,这说明 SNHG1 可以参与 IL-6 诱导的皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖和转移。

综上所述, IL-6 诱导皮肤鳞状细胞癌细胞中 SNHG1 表达上调,干扰 SNHG1 可以减缓 IL-6 诱导的增殖、迁移、侵袭和 EMT,为皮肤鳞状细胞癌提供新的诊断标志物。

参考文献:

- [1] Waldman A, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33(1): 1-12.
- [2] Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(2): 237-247.
- [3] 王晓晴, 刘珍如, 刘梦茜, 等. 原发性皮肤鳞状细胞癌淋巴结转移的评估与治疗 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2020, 36(11): 701-704.
- [4] Manyam BV, Garsa AA, Chin RI, et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2017, 123(11): 2054-2060.
- [5] Wang Y, Sun B, Wen X, et al. The roles of lncRNA in cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 158.
- [6] Thin KZ, Tu JC, Raveendran S. Long non-coding SNHG1 in cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 494: 38-47.
- [7] Xiao B, Huang Z, Zhou R, et al. The prognostic value of expression of the long noncoding RNA (lncRNA) small nucleolar RNA host gene 1 (SNHG1) in patients with solid malignant tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5462-5472.
- [8] Liu Y, Yang Y, Li L, et al. LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(1): 38-43.
- [9] Xu M, Chen X, Lin K, et al. The long noncoding RNA SNHG1 regulates colorectal cancer cell growth through interactions with EZH2 and miR-154-5p [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 141.
- [10] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(10): a016295.
- [11] Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 773-789.
- [12] Liu XL, Zhang XT, Meng J, et al. ING5 knockdown enhances migration and invasion of lung cancer cells by inducing EMT via EGFR/PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54265-54276.
- [13] 徐书方, 刘立秋, 张玉清, 等. miR-152 在 IL-6 诱导宫颈癌 Hela 细胞增殖和侵袭中的作用及其机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(11): 1338-1342.
- [14] 向飞, 夏良钱. 过表达 SOCS3 抑制 IL-6 诱导的食管癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(5): 618-623.
- [15] 邵扬谦, 周斌, 孙加强, 等. IL-6 通过诱导 lncTCF7 表达促进甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞上皮-间充质转化、迁移和侵袭 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2): 253-259.
- [16] Simonneau M, Frouin E, Huguier V, et al. Oncostatin M is overexpressed in skin squamous-cell carcinoma and promotes tumor progression [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(92): 36457-36473.
- [17] Paolillo M, Schinelli S. Extracellular matrix alterations in metastatic processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4947.
- [18] Li F, Liao J, Duan X, et al. Upregulation of LINC00319 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation and invasion in cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 10393-10405.
- [19] Piipponen M, Nissinen L, Farshchian M, et al. Long noncoding RNA PICSAR promotes growth of cutaneous squamous cell carcinoma by regulating ERK1/2 activity [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(8): 1701-1710.
- [20] Mei XL, Zhong S. Long noncoding RNA LINC00520 prevents the progression of cutaneous squamous cell carcinoma through the inactivation of the PI3K/Akt signaling pathway by downregulating EGFR [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(4): 454-465.
- [21] 李姗姗, 周良, 高琳, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 促进皮肤鳞癌的发生和发展 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(4): 421-427.
- [22] Hu Y, Ma Z, He Y, et al. LncRNA-SNHG1 contributes to gastric cancer cell proliferation by regulating DNMT1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 926-931.

[收稿日期]2020-12-25