

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.03.005

文章编号: 1005-8982 (2025) 03-0025-08

实验研究·论著

## LINC01048对膀胱癌细胞迁移、侵袭及对细胞外基质受体相互作用通路蛋白和肿瘤肺转移的影响\*

易琛, 刘玉明

(南华大学附属长沙中心医院 泌尿外科, 湖南 长沙 410004)

**摘要:** **目的** 探讨长链非编码RNA LINC01048对膀胱癌细胞迁移、侵袭及对细胞外基质(ECM)受体相互作用通路蛋白(Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6和CD44)和肿瘤肺转移的影响。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测正常膀胱上皮细胞系(SV-HUC-1)及膀胱癌细胞系(T24、5637、J82、UM-UC-3) LINC01048基因表达。选取LINC01048基因表达显著上调的T24细胞系进行si-LINC01048转染实验,构建si-LINC01048组和si-NC组,并设置对照组(未转染的T24细胞)。采用MTT法检测细胞活力、划痕实验检测细胞迁移率、Transwell实验检测细胞侵袭数,Western blotting检测Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6和CD44蛋白表达,复制裸鼠膀胱癌肺转移模型,采用HE染色观察转染后裸鼠肺组织的肿瘤转移情况。**结果** LINC01048在T24、5637、J82、UM-UC-3细胞系中相较于SV-HUC-1细胞系显著上调,其中T24细胞系LINC01048基因表达最高。si-LINC01048转染后,对照组、si-NC组、si-LINC01048组在0、24和48 h的细胞活力比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的细胞活力比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );②3组的细胞活力比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );③3组细胞活力变化趋势比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,si-NC组细胞迁移率及细胞侵袭数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),si-LINC01048组细胞迁移率及细胞侵袭数下降( $P < 0.05$ );与si-NC组比较,si-LINC01048组细胞迁移率及细胞侵袭数下降( $P < 0.05$ )。与对照组相比,si-NC组细胞Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6和CD44蛋白表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而si-LINC01048组Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6和CD44蛋白表达均下降( $P < 0.05$ );与si-NC组比较,si-LINC01048组细胞Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6和CD44蛋白表达均下降( $P < 0.05$ )。此外,沉默LINC01048能够有效抑制膀胱癌细胞在小鼠肺部的转移( $P < 0.05$ )。**结论** LINC01048在膀胱癌中呈高表达,沉默LINC01048能显著抑制膀胱癌细胞的活力、迁移、侵袭及转移,提示LINC01048可能作为膀胱癌治疗的潜在靶点。

**关键词:** 膀胱癌;长链非编码RNA LINC01048;迁移;侵袭;肿瘤肺转移

**中图分类号:** R737.14

**文献标识码:** A

## Effects of LINC01048 on migration, invasion, ECM-receptor interaction pathway proteins, and lung metastasis of bladder cancer cells\*

Yi Chen, Liu Yu-ming

(Department of Urology, The Affiliated Changsha Central Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Changsha, Hunan 410004, China)

收稿日期: 2024-07-31

\* 基金项目: 湖南省自然科学基金(No.2022JJ50143)

[通信作者] 刘玉明, E-mail: yu1320731@163.com; Tel: 13875933933

**Abstract: Objective** To investigate the role of long non-coding RNA LINC01048 in the migration, invasion, extracellular matrix (ECM)-receptor interaction pathway proteins (Collagen I,  $\alpha$ -SMA, ITGA6, and CD44), and lung metastasis of bladder cancer cells. **Methods** The expression levels of the LINC01048 gene were detected through qRT-PCR in normal bladder epithelial cells (SV-HUC-1) and bladder cancer cell lines (T24, 5637, J82, UM-UC-3). The T24 cell line, which exhibited the highest expression of LINC01048, was selected for si-LINC01048 transfection experiments to establish an si-LINC01048 group, an si-NC group, and a control group (non-transfected T24 cells). Cell viability was measured using the MTT assay, migration rates by scratch assays, invasion capabilities by Transwell assays, and protein expressions (Collagen I,  $\alpha$ -SMA, ITGA6, and CD44) were assessed through Western blotting. Additionally, a nude mouse model of bladder cancer lung metastasis was constructed, and tumor metastasis in lung tissues was evaluated by HE staining. **Results** LINC01048 was significantly upregulated in bladder cancer cell lines (T24, 5637, J82, UM-UC-3) compared with SV-HUC-1 cells, with the highest expression observed in the T24 cell line. Following si-LINC01048 transfection: (1) The comparison of cell viability at 0, 24, and 48 hours across groups showed significant differences between different time points ( $P < 0.05$ ), across three groups ( $P < 0.05$ ), and in their trends of change ( $P < 0.05$ ). (2) Compared with the control group, the si-NC group showed no significant effect on migration rate or invasion capacity ( $P > 0.05$ ), while the si-LINC01048 group exhibited reduced migration and invasion ( $P < 0.05$ ). Similarly, the si-LINC01048 group demonstrated significantly lower migration and invasion compared to the si-NC group ( $P < 0.05$ ). (3) Protein expression analysis showed no significant differences in Collagen I,  $\alpha$ -SMA, ITGA6, and CD44 levels between the si-NC and control groups ( $P > 0.05$ ), whereas these protein levels significantly decreased in the si-LINC01048 group compared to both the control and si-NC groups ( $P < 0.05$ ). Furthermore, silencing LINC01048 effectively suppressed lung metastasis in mice ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** LINC01048 is highly expressed in bladder cancer cells, and its silencing significantly inhibits cell viability, migration, invasion, and metastasis. These findings suggest that LINC01048 may serve as a potential therapeutic target for bladder cancer.

**Keywords:** bladder cancer; LINC01048; migration; invasion; lung metastasis

膀胱癌是一种全球常见的泌尿系统肿瘤,其高发病率和病死率令人担忧<sup>[1-2]</sup>。膀胱癌具有高侵袭性和易复发性,其癌细胞的迁移、侵袭和远处器官的转移是疾病进展和预后不良的主要原因之一<sup>[3-5]</sup>。最近的膀胱癌研究越来越强调基因和分子水平,旨在探索潜在的靶向治疗方法。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由多种蛋白质和多糖组成的复杂结构网络,对细胞形态及功能维持起重要作用。ECM不仅为细胞提供物理支撑,还通过调节细胞的黏附、迁移、增殖和分化等多种生物过程,深刻影响了细胞的行为<sup>[6-7]</sup>。ECM受体相互作用蛋白,包括 I 型胶原(Collagen I)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、整合素  $\alpha 6$  (ITGA6) 和 CD44 等,与细胞表面受体结合,在细胞信号传导、肿瘤微环境塑造以及肿瘤的发生、发展中扮演着至关重要的角色<sup>[8-9]</sup>。膀胱癌中 ECM 的重塑尤为显著,尤其是 Collagen I 的过度沉积,不仅增强了肿瘤细胞的侵袭能力,还促进了肿瘤微环境的形成,从而加速了肿瘤的进展<sup>[10-11]</sup>。此外,膀胱癌组织  $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 等分子的

高表达与肿瘤的恶性进展、转移及复发密切相关<sup>[12-13]</sup>。这些分子通过调控 ECM 与细胞的相互作用,影响癌细胞的运动性和侵袭性,最终促使膀胱癌的发展<sup>[14-15]</sup>。因此,研究 ECM 相关分子在膀胱癌中的作用机制,有助于揭示该疾病的潜在治疗靶点和干预策略。

随着对非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 研究的深入,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 被发现不仅参与细胞调控,还在癌症的发生、发展和转移中发挥了关键作用<sup>[16]</sup>。LncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸、但不编码蛋白质的 RNA 分子,其通过多种机制调控基因表达。越来越多的研究表明,lncRNA 在肿瘤微环境、细胞信号转导、转录调控等方面发挥重要作用。其中,LINC01048 作为一条新发现的 lncRNA,近年来逐渐受到关注。已有研究表明,LINC01048 在多种癌症中扮演了重要角色,如皮肤鳞细胞癌<sup>[17]</sup>。然而,LINC01048 在膀胱癌中的具体作用和机制仍不明确。因此,本研究选择 LINC01048 作为研究对象,旨在探讨其在膀胱癌细胞迁移、侵袭以及肺转移

中的作用,并进一步揭示其潜在的分子机制,希望为未来的靶向治疗提供潜在的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

人膀胱癌细胞系 T24、5637、J82、UM-UC-3 和正常尿上皮细胞系 SV-HUC-1 购自武汉尚恩生物技术有限公司。TRIzol 试剂购自北京普利莱基因技术有限公司, SuperScript III 试剂盒、FastStart SYBR Green Mastermix、Lipofectamine™2000 购自上海赛默飞世尔科技有限公司, Transwell 室购自美国 Corning 公司, MTT 溶液购自南京森贝伽生物有限公司, RIPA 裂解缓冲液、BCA 蛋白定量试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 蛋白印迹检测一抗 Collagen I (ab316222)、 $\alpha$ -SMA (ab265588)、ITGA6 (ab181551)、CD44 (ab243894)、二抗山羊抗兔抗体 (ab125919) 均购自英国 Abcam 公司。

### 1.2 细胞培养

正常尿上皮细胞系 SV-HUC-1, 人膀胱癌细胞系 T24 和 UM-UC-3 在改良杜尔贝科改良鹰培养基 (DMEM) 中培养; 人膀胱癌细胞系 5637、J82 在 RPMI-1640 培养基中培养。所有培养基添加含有 1% 的青霉素/链霉素和 10% 的胎牛血清 (FBS)。所有细胞在 37 °C、5% 二氧化碳、潮湿的环境中培养, 实验所用细胞经过 STR 鉴定和支原体检测, 均无支原体感染。所有操作都遵循无菌技术, 以防止细胞被污染。

### 1.3 检测各细胞系 LINC01048 基因表达

正常尿上皮细胞 SV-HUC-1、人膀胱癌细胞系 T24、UM-UC-3、5637 和 J82 细胞系, 均采用实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测 LINC01048 基因表达, 以 GAPDH 作为内参。LINC01048 正向引物: 5'-AGTAGCACTTGTGAGCAGAGG-3', 反向引物: 5'-GCCACATCCATCAAATCAGCC-3', 引物长度均为 21 bp; GAPDH 正向引物: 5'-ATGGGCAGCCGTTAGGAAAG-3', 反向引物: 5'-TGGAATTTGCCATGGGTGGA-3', 引物长度均为 20 bp。qRT-PCR 反应体系: SYBR Green Mastermix 10  $\mu$ L、正向引物 (10  $\mu$ mol) 0.8  $\mu$ L、反向引物 (10  $\mu$ mol) 0.8  $\mu$ L、cDNA 模板 2  $\mu$ L、水 6.4  $\mu$ L。反应条件: 95 °C 预变性 10 min, 95 °C 变性

15 s, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 以上步骤循环进行 40 次。通过 3 次独立的实验重复, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 LINC01048 基因相对表达量。

从各细胞系中选取 LINC01048 基因表达相对较高的 T24 细胞系作为后续实验的模型系统, 进一步研究 LINC01048 在膀胱癌中的潜在作用。

### 1.4 细胞转染

收集对数生长期的 T24 细胞, 进行胰酶消化后, 以  $5 \times 10^6$  孔的密度接种于 6 孔板。当细胞生长融合至 80% 时, 使用 Lipofectamine™2000 进行 si-LINC01048 和 si-NC 的转染, 分别构建 si-LINC01048 组和 si-NC 组, 并设置对照组 (未转染的 T24 细胞)。随后, 将细胞置于培养箱中孵育 8 h, 并更换新鲜的 DMEM 完全培养液。

### 1.5 qRT-PCR 检测 si-LINC01048 组、si-NC 组及对照组的 LINC01048 基因相对表达量

采用 TRIzol 试剂提取总 RNA, Super Script III 试剂盒进行 cDNA 合成。然后采用 FastStart SYBR Green Mastermix 进行 qRT-PCR 分析, 以 GAPDH 作为内参。LINC01048、GAPDH 的引物序列和引物长度同 1.3, qRT-PCR 反应体系和反应条件同 1.3。实验重复 3 次, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 LINC01048 基因相对表达量。

### 1.6 MTT 法检测细胞活力

将转染后的 T24 细胞培养 24 h 后, 接种于 96 孔培养板, 待细胞贴壁后, 对照组、si-NC 组、si-LINC01048 组细胞在 0、24 和 48 h 时, 每孔加入 MTT 溶液 20  $\mu$ L, 在培养箱中孵育 4 h。每孔加入 150  $\mu$ L 二甲基亚砜, 置摇床上低速振荡 10 min, 使结晶物充分溶解。酶标仪检测 490 nm 波长处各孔的吸光度值。

### 1.7 划痕实验检测细胞迁移率

将生长良好的 T24 细胞放置于 6 孔板中, 并在底部划出均匀宽度的线条。当细胞培养融合度达到 95% 时, 采用磷酸盐缓冲液冲洗 1 次, 随后用移液枪枪头进行划痕处理。再次用磷酸盐缓冲液冲洗 3 次, 将其置于无血清的培养基中, 常规培养 24 h。最后, 使用显微镜拍照, 记录细胞迁移率。

### 1.8 Transwell 实验检测细胞侵袭数

收集对照组细胞及转染后 24 h 的 si-NC 组、si-LINC01048 组细胞进行实验。在 Transwell 小室上室

涂布 50  $\mu\text{L}$  的 Matrigel 基质胶。取转染后的各组细胞,用无血清的 RPMI 1640 培养液稀释调节细胞悬液浓度至  $1 \times 10^4/\text{mL}$ ,向上室加入 200  $\mu\text{L}$  细胞悬液,向下室加入含有胎牛血清的 600  $\mu\text{L}$  RPMI 1640 培养液,培养 72 h。取出小室,擦拭去小室内未侵袭的细胞,用无水乙醇固定 20 min,然后用结晶紫染色,晾干后在显微镜下观察、拍照,并计数细胞侵袭数。

### 1.9 Western blotting 检测 ECM 受体相互作用蛋白表达

使用 RIPA 裂解缓冲液裂解 T24 细胞,采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定总蛋白含量。采用 15% SDS-PAGE 电泳分离,然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。室温下用 5% 脱脂乳封闭 1 h,随后使用一抗 Collagen I (1:1 000)、 $\alpha$ -SMA (1:1 000)、ITGA6 (1:2 000) 和 CD44 (1:1 000) 在 4  $^{\circ}\text{C}$  下孵育过夜。之后,用 TBST 缓冲液洗涤膜 3 次,随后与二抗山羊抗兔抗体 (1:5 000) 在室温下孵育 1 h。最终使用 ECL 底物对结果进行可视化处理,采用 Image J 软件分析灰度值。

### 1.10 动物实验

雄性 BALB/c 裸鼠 9 只,4~6 周龄,体重 18~20 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2021-0002,实验动物使用许可证号:SYXK(湘)2024-0019。所有裸鼠都保持在严格的无病原体条件下。动物实验均经湖南循证生物科技有限公司动物实验伦理委员会批准(批准号:XZ20240118)。在实验过程中,裸鼠每周检查体重和健康状况,提供标准化饲料和饮用水,保持在 24  $^{\circ}\text{C}$  的温度下,并在 12 h 光暗周期下喂养。实验期间未出现死亡情况。将转染稳定的 T24 细胞 ( $5 \times 10^6$  个)尾静脉注入裸鼠体内以复制膀胱癌肺转移模型。第 30 天切除肺组织,用苦味酸固定,石蜡包埋切片(厚度 5  $\mu\text{m}$ )。切片脱蜡和再水化,用苏木精溶液染色,然后用伊红-苯氧辛溶液反染色。图像使用显微镜观察。

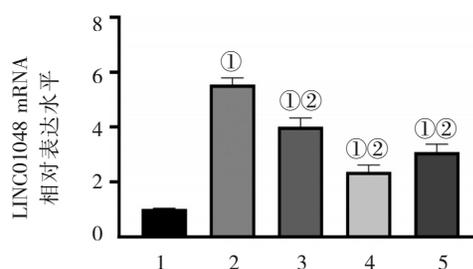
### 1.11 统计学方法

数据分析采用 GraphPad Prism 9.0 软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析或独立样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各细胞系 LINC01048 的表达比较

正常尿上皮细胞系 SV-HUC-1、膀胱癌 T24 细胞系、5637 细胞系、J82 细胞系、UM-UC-3 细胞系的 LINC01048 基因相对表达量分别为 ( $1.02 \pm 0.02$ )、( $5.55 \pm 0.24$ )、( $4.01 \pm 0.32$ )、( $2.37 \pm 0.25$ )、( $3.09 \pm 0.29$ ),各组比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义 ( $F = 143.530, P = 0.000$ )。与正常尿上皮细胞系 SV-HUC-1 比较,膀胱癌 T24 细胞系、5637 细胞系、J82 细胞系、和 UM-UC-3 细胞系的 LINC01048 基因相对表达量均上调 ( $P < 0.05$ );与 T24 细胞系比较,膀胱癌 5637 细胞系、J82 细胞系和 UM-UC-3 细胞系的 LINC01048 基因相对表达量均降低 ( $P < 0.05$ )。见图 1。



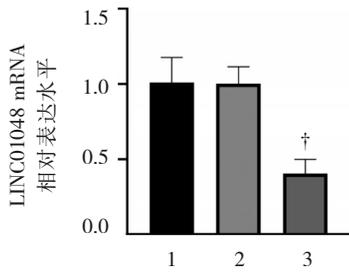
1:SV-HUC-1; 2:T24; 3:5637; 4:J82; 5:UM-UC-3。①与SV-HUC-1比较, $P < 0.05$ ; ②与T24比较, $P < 0.05$ 。

图1 各膀胱癌细胞系 LINC01048 的表达

选取 LINC01048 表达较高的 T24 细胞系进行 si-LINC01048 转染。对照组 LINC01048 基因相对表达量为 ( $1.01 \pm 0.17$ ), si-NC 组为 ( $1.00 \pm 0.11$ ), si-LINC01048 组为 ( $0.40 \pm 0.09$ ), 3 组比较,差异有统计学意义 ( $F = 21.970, P = 0.002$ )。进一步两两比较,与对照组比较,si-NC 组细胞 LINC01048 基因相对表达量无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),而 si-LINC01048 组细胞 LINC01048 基因相对表达量降低 ( $P < 0.05$ );与 si-NC 组比较,si-LINC01048 组细胞 LINC01048 基因相对表达量降低 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

### 2.2 LINC01048 对膀胱癌细胞活力的影响

对照组、si-NC 组、si-LINC01048 组 0、24 和 48 h 的细胞活力比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的细胞活力比较,差异有统计学意义 ( $F = 585.684, P = 0.000$ )。②3 组的细胞活力比较,差异有统计学意义 ( $F = 1\ 620.257, P = 0.000$ );与对照组比较,si-NC 组细胞活力差异无统计学意义 ( $P >$



1:对照组; 2:si-NC组; 3:si-LINC01048组。†与si-NC组比较,  $P < 0.05$ 。

图2 各T24细胞系组LINC01048的表达

0.05), si-LINC01048组细胞活力下降( $P < 0.05$ ); 与si-NC组比较, si-LINC01048组细胞活力下降( $P < 0.05$ )。③3组细胞活力变化趋势比较, 差异有统计学意义( $F = 44.047, P = 0.000$ )。见表1和图3。

表1 各T24细胞系组不同时间点细胞活力的比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 h	24 h	48 h
对照组	0.92 ± 0.05	0.91 ± 0.03	0.74 ± 0.02
si-NC组	1.20 ± 0.07	1.23 ± 0.08	0.96 ± 0.07
si-LINC01048组	1.64 ± 0.04 <sup>†</sup>	1.69 ± 0.06 <sup>†</sup>	1.35 ± 0.02 <sup>†</sup>

注: †与si-NC组比较,  $P < 0.05$ 。

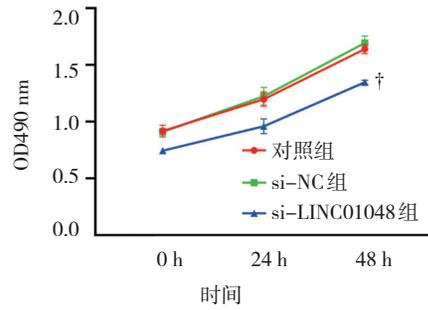


图3 各T24细胞系组细胞活力比较

### 2.3 LINC01048对膀胱癌细胞迁移和侵袭的影响

对照组、si-NC组、si-LINC01048组细胞迁移率及细胞侵袭数比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较, si-NC组细胞迁移率及细胞侵袭数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), si-LINC01048组细胞迁移率及细胞侵袭数下降( $P < 0.05$ ); 与si-NC组比较, si-LINC01048组细胞迁移率及细胞侵袭数下降( $P < 0.05$ )。见图4、5和表2。

### 2.4 LINC01048对膀胱癌细胞 ECM 受体相互作用蛋白表达的影响

在沉默 LINC01048 后, 评估其对 T24 细胞中 ECM 受体相互作用蛋白表达的影响。对照组、si-

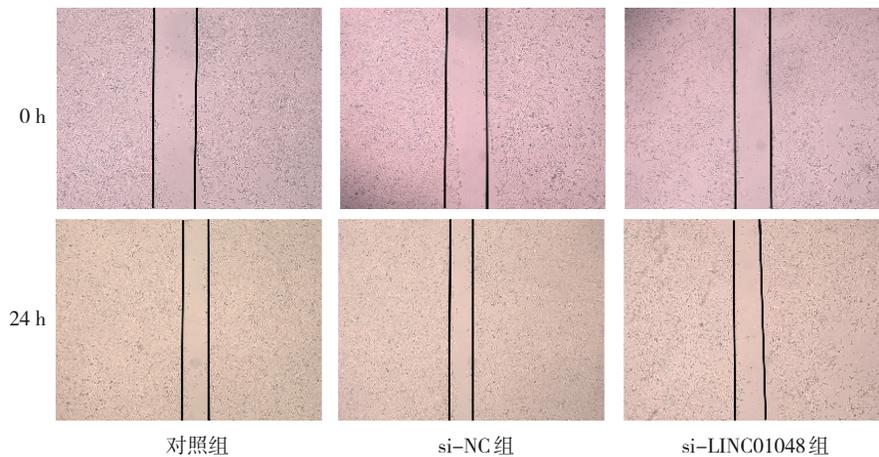


图4 各T24细胞系组细胞迁移能力 (×100)

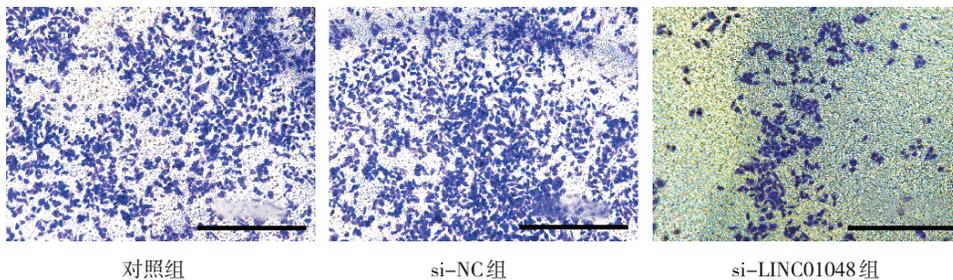


图5 各T24细胞系组细胞侵袭能力 (×40)

表 2 各 T24 细胞系组细胞迁移及侵袭的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

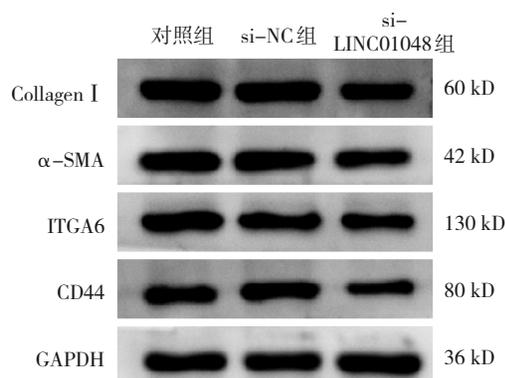
组别	细胞迁移率/%	细胞侵袭数/( $1 \times 10^4$ /mL)
对照组	35.57 ± 2.54	482.0 ± 48.54
si-NC 组	38.16 ± 5.34	509.0 ± 106.0
si-LINC01048 组	10.95 ± 4.89 <sup>†</sup>	219.3 ± 25.11 <sup>†</sup>
F 值	34.466	16.197
P 值	0.001	0.004

注: †与 si-NC 组比较,  $P < 0.05$ 。

NC 组、si-LINC01048 组 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, si-NC 组细胞 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 蛋白相对表达量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 si-LINC01048 组 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 蛋白相对表达量均下降 ( $P < 0.05$ ); 与 si-NC 组比较, si-LINC01048 组细胞 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 蛋白相对表达量均下降 ( $P < 0.05$ )。表明沉默 LINC01048 明显抑制 ECM 受体相互作用蛋白的表达。见图 6 和表 3。

### 2.5 LINC01048 对膀胱癌中肿瘤转移的影响

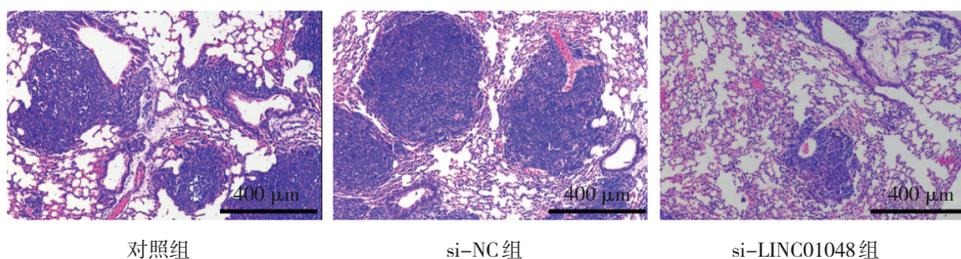
在实验中, 将转染 si-NC 和 si-LINC01048 的 T24 膀胱癌细胞通过尾静脉注射入裸鼠体内, 以复制膀胱癌肺转移模型。随后, 收集裸鼠肺组织并进行 HE 染色。结果显示, 所有裸鼠的肺组织均观察到了肿瘤转移的发生。对照组与 si-NC 组的裸鼠肺组织表现出明显的肿瘤转移特征, 显示大量的肿瘤细胞聚集, 结构紧密且侵袭性强, 两组间肿

图 6 各组 T24 细胞系 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 的表达表 3 各组 T24 细胞系 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 蛋白相对表达量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Collagen I	$\alpha$ -SMA	ITGA6	CD44
对照组	1.01 ± 0.01	1.02 ± 0.03	1.05 ± 0.05	1.01 ± 0.02
si-NC 组	1.02 ± 0.09	1.01 ± 0.05	0.97 ± 0.06	1.06 ± 0.19
si-LINC01048 组	0.50 ± 0.14 <sup>†</sup>	0.57 ± 0.11 <sup>†</sup>	0.34 ± 0.08 <sup>†</sup>	0.42 ± 0.04 <sup>†</sup>
F 值	28.214	43.147	119.555	30.724
P 值	0.001	0.000	0.000	0.001

注: †与 si-NC 组比较,  $P < 0.05$ 。

瘤转移程度无显著差异。相比之下, si-LINC01048 组的裸鼠肺组织中肿瘤细胞的浸润明显减少, 肿瘤团块较小, 肺组织的结构相对完整, 显示出肿瘤转移程度明显减轻, 见图 7。结果表明, 沉默 LINC01048 显著抑制了膀胱癌细胞的肺转移能力。

图 7 LINC01048 对膀胱癌肿瘤转移的影响 (HE 染色  $\times 100$ )

## 3 讨论

膀胱癌作为泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一, 其侵袭性和转移性特征严重影响患者的预后和生存率<sup>[18-19]</sup>。尽管已有多种治疗策略, 但由于膀胱癌的高度异质性和转移能力, 患者的长期生存仍面

临巨大挑战<sup>[20]</sup>。因此, 深入研究膀胱癌的分子机制, 尤其是其转移相关的调控网络, 对于开发新的治疗策略至关重要<sup>[21]</sup>。近年来, LncRNA 在多种癌症的发生、发展及转移中被发现具有重要的调控作用, 逐渐成为癌症研究的热点<sup>[22]</sup>。在诸多 LncRNA 中,

LINC01048 因其在多种癌症中的高表达而备受关注,然而其在膀胱癌中的具体作用及潜在机制仍未得到充分阐明。因此,本研究选择 LINC01048 作为研究对象,旨在探讨其在膀胱癌细胞迁移、侵袭及肺转移中的作用机制。

膀胱癌的侵袭和转移是导致患者预后差、复发率高的关键原因<sup>[23]</sup>。因此,探索膀胱癌的生长与转移机制有助于揭示肿瘤的恶性特征,为靶向治疗和预后评估提供理论支持。膀胱癌的生长与转移不仅依赖于肿瘤细胞本身的增殖能力,还受到细胞迁移和侵袭能力的影响,尤其是当肿瘤扩散至远处器官(如肺)时,肿瘤的恶性程度显著增加<sup>[24]</sup>。因此,研究膀胱癌的细胞活力、迁移、侵袭及其在体内的转移行为,对理解肿瘤的进展过程具有重要意义。本研究结果显示,LINC01048 在膀胱癌组织和细胞中显著高表达,并且其表达水平与膀胱癌的进展密切相关。沉默 LINC01048 后,膀胱癌细胞的增殖活力明显下降,表明其在维持肿瘤细胞生长方面起到了促进作用。此外,细胞迁移和侵袭实验结果也表明,LINC01048 的高表达显著增强了膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力,而沉默该基因则显著抑制了这些能力。体内实验进一步证实,LINC01048 的沉默显著降低了膀胱癌细胞在肺部的转移,这为其在转移过程中的关键作用提供了强有力的证据。

本研究结果表明,沉默 LINC01048 会导致 ECM 相互作用蛋白 Collagen I、 $\alpha$ -SMA、ITGA6 和 CD44 的表达显著下调。这些蛋白在细胞黏附、迁移和侵袭过程中起着重要作用,特别是 Collagen I 作为 ECM 的主要结构蛋白,在维持基质刚度和支持细胞运动方面至关重要<sup>[25]</sup>。ITGA6 和 CD44 则通过与 ECM 相互作用,促进了细胞的黏附与迁移,而  $\alpha$ -SMA 则在细胞骨架重塑和基质重构中发挥了核心作用<sup>[26]</sup>。因此,推测 LINC01048 通过调控 ECM 相关蛋白的表达来促进膀胱癌的转移,LINC01048 可能通过上调这些关键蛋白的表达,增强了膀胱癌细胞对周围微环境的适应性,从而促进其迁移和侵袭能力,最终导致远处器官(如肺部)的转移。相关研究也进一步支持了这一机制。已有研究表明,LncRNA 能够通过调控下游基因的表达,影响肿瘤细胞的运动能力。例如,LncRNA H19 在其他

癌症中被发现通过调节 ECM 及其相互作用蛋白的表达,显著增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[27]</sup>。类似地,LINC01048 在鳞状上皮细胞癌的肿瘤中的高表达也与肿瘤的侵袭性和转移性密切相关<sup>[17]</sup>。本研究结果不仅与这些发现相吻合,还进一步阐明了 LINC01048 在膀胱癌中的具体作用机制,为其作为潜在的治疗靶点提供了新的证据。

本研究揭示了 LINC01048 在膀胱癌迁移、侵袭及肺转移中的关键作用,显著抑制了膀胱癌细胞的这些能力,表明其在肿瘤进展中的重要性,尤其是 LINC01048 作为潜在治疗靶点的可能性。这一发现不仅为进一步研究 LncRNA 在肿瘤中的功能提供了新的方向,还为膀胱癌患者的个体化治疗提出了新的思路。然而,未来仍需在更大规模的临床样本中验证其实际应用价值,并进一步探索其与其他信号通路的关系,以评估其作为膀胱癌早期诊断或预后标志物的潜力。

LINC01048 在膀胱癌中表达显著增高,沉默 LINC01048 能够抑制膀胱癌细胞迁移、侵袭能力,以及减少 ECM 受体相互作用蛋白的表达,抑制膀胱癌的生长转移。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 杨翼维,堵舒桐,闫涵,等. 2018—2021年大理州某医院恶性肿瘤患者疾病谱分析[J]. 中国病案, 2023, 24(3): 70-73.
- [2] 张云龙,余伟民,赵庆钰,等. TGX-221 对人膀胱癌细胞的抗肿瘤作用[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(3): 484-487.
- [3] WU J C, LI T, JI H, et al. Vrk1 predicts poor prognosis and promotes bladder cancer growth and metastasis *in vitro* and *in vivo*[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 874235.
- [4] ZENG F, LAN Y P, WANG N, et al. Ferroptosis: a new therapeutic target for bladder cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1043283.
- [5] LIU C Y, CONG Y K, CHEN L, et al. Hsa\_circ\_0001583 fuels bladder cancer metastasis by promoting staphylococcal nuclease and Tudor domain containing 1-mediated MicroRNA decay[J]. Neoplasia, 2024, 47: 100963.
- [6] 刘丽萍,褚福娟. 五味子多糖对 TGF- $\beta$ 1 诱导的人肾小球系膜细胞炎症因子和细胞外基质 FN 和 COL1 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(2): 318-322.
- [7] 杨小华,肖健,王波,等. HIF-1 $\alpha$  基因干扰缓解高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡、炎症和细胞外基质沉积[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(2): 117-122.
- [8] 赵瑞玲,林彩霞. Act1 对高糖诱导肾小管上皮细胞炎症反应及细胞外基质表达的调控作用[J]. 广州医药, 2023, 54(5): 21-27.
- [9] 谢玉,周诺. I型胶原诱导骨髓间充质干细胞及成骨细胞的成骨

- 分化机制[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(21): 3417-3423.
- [10] 陈思羽, 左思洋, 彭睿, 等. SMYD2 特异性抑制剂对高糖环境下大鼠肾成纤维细胞活化的影响及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 417-424.
- [11] 徐丽秀, 李金秋, 马俊旗, 等. 宫颈和食管鳞状细胞癌组织中 DNA 甲基化谱分析及肿瘤标志物初步筛选[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(1): 44-50.
- [12] MAROZZI M, PARNIGONI A, NEGRI A, et al. Inflammation, extracellular matrix remodeling, and proteostasis in tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8102.
- [13] 曹罗元, 杨菁, 富显果, 等. MiR-4258 靶向调控 CDH19 对膀胱癌 T24 细胞分化和侵袭能力的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(3): 244-248.
- [14] YING X L, HUANG Y P, LIU B X, et al. Targeted m<sup>6</sup>A demethylation of ITGA6 mRNA by a multisite dCasRx-m<sup>6</sup>A editor inhibits bladder cancer development[J]. *J Adv Res*, 2024, 56: 57-68.
- [15] GAITEIRO C, SOARES J, RELVAS-SANTOS M, et al. Glycoproteogenomics characterizes the CD44 splicing code associated with bladder cancer invasion[J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3150-3177.
- [16] 姜姗, 王慧玲, 郭会敏, 等. 长链非编码 RNA SNHG12 靶向 miR-199a 对肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(2): 336-339.
- [17] CHEN L Z, CHEN Q, KUANG S F, et al. USF1-induced upregulation of LINC01048 promotes cell proliferation and apoptosis in cutaneous squamous cell carcinoma by binding to TAF15 to transcriptionally activate YAP1[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 296.
- [18] 张娅威, 施鸿金, 付什, 等. TIGIT 的生物学作用及其在膀胱癌中应用的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(12): 1762-1766.
- [19] 田聪, 乔佳佳, 黄晓波, 等. 膀胱癌患者发生第二原发恶性肿瘤的预后分析——一项基于人群的研究[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2023, 15(2): 13-18.
- [20] 牟东云, 张艳金, 蒋立人, 等. p-STAT3、PD-L1 在膀胱尿路上皮癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 重庆医学, 2023, 52(9): 1330-1333.
- [21] 余玲丽, 许世佳, 鲍新宙. 膀胱癌根治性术后血清 IGFBP-3、IGF-I 变化及临床意义[J]. 浙江创伤外科, 2024, 29(5): 918-920.
- [22] 王天一, 倪晓辰, 张爱莉, 等. lncRNA SNHG18 在膀胱癌组织中的表达及其对细胞恶性生物学行为的影响[J]. 河北医药, 2024, 46(10): 1472-1477.
- [23] 路慧青, 赵友为, 刘巍. 膀胱癌病人血清 miR-143-3p、ATG2B 水平与临床病理及预后生存的关系[J]. 临床外科杂志, 2024, 32(7): 757-761.
- [24] 肖永强, 李超, 王亚轩, 等. 膀胱癌组织中葡萄糖转运蛋白-4、连接蛋白-4 的表达及其与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(3): 319-323.
- [25] 夏建洪, 周立庆, 严研, 等. miR-30a-5p 调控 ECM-受体作用信号通路相关蛋白抑制肺腺癌细胞的侵袭和迁移[J]. 浙江医学, 2023, 45(1): 21-27.
- [26] 程方旭, 黄晓霖, 马洪. 整合素  $\beta 1$  对恶性肿瘤生长及转移作用的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(10): 1941-1945.
- [27] ZHANG R N, PAN T, XIANG Y, et al. Curcumenol triggered ferroptosis in lung cancer cells via lncRNA H19/miR-19b-3p/FTH1 axis[J]. *Bioact Mater*, 2021, 13: 23-36.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 易琛, 刘玉明. LINC01048 对膀胱癌细胞迁移、侵袭及对细胞外基质受体相互作用通路蛋白和肿瘤肺转移的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(3): 25-32.

Cite this article as: YI C, LIU Y M. Effects of LINC01048 on migration, invasion, ECM-receptor interaction pathway proteins, and lung metastasis of bladder cancer cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(3): 25-32.