

核不均一核糖核蛋白 U 对非小细胞肺癌细胞迁移和增殖的影响

贺扬帆^{1,2} 徐晓荣¹ 于昕² 刘春艳² 李冰²

(1 青岛大学中医药学院中西医结合学科, 山东 青岛 266073; 2 青岛大学基础医学院遗传学与细胞生物学系)

[摘要] 目的 探究核不均一核糖核蛋白 U(hnRNP U)对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞迁移和增殖的影响。方法 基于 TCGA 数据库,对 hnRNP U 基因在各类肿瘤组织中表达水平进行泛癌分析;并选取 NSCLC 亚型肺腺癌(LUAD)与肺鳞癌(LUSC)患者数据集,通过 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。通过蛋白免疫印迹(WB)实验检测 NSCLC 细胞系(H460、A549、H1299、Anip973、PC9)和正常人正常肺上皮细胞 Beas-2B 中 hnRNP U 蛋白相对表达水平。将 H1299 细胞分为 A、B 组, A549 细胞分为 C、D 组,其中 A、C 组转染 Myc 空载体, B、D 组细胞转染 Myc-hnRNP U 过表达质粒,并通过细胞划痕及平板克隆形成实验分别检测各组细胞的迁移和增殖能力。结果 基于 TCGA 数据库分析显示, LUAD 与 LUSC 患者肿瘤组织中 hnRNP U 的表达水平均显著高于相应癌旁正常组织($P < 0.05$),且肿瘤组织中 hnRNP U 表达水平与 LUAD 患者无病生存率、总生存率及 LUSC 患者总生存率呈显著负相关($P < 0.05$)。WB 实验结果显示,与 Beas-2B 细胞相比, A549、Anip973、H460、H1299 细胞中 hnRNP U 蛋白的相对表达水平均显著升高($F = 28.118, t_{LSD} = -8.576 \sim -2.462, P < 0.05$)。细胞划痕和平板克隆形成实验结果显示, B 组与 A 组相比, D 组与 C 组相比较,细胞迁移率和平板克隆形成数目均显著增加($t = -13.539 \sim 3.859, P < 0.05$)。结论 hnRNP U 在 NSCLC 患者肿瘤组织和 NSCLC 细胞系中均表达上调,高表达的 hnRNP U 可以促进 NSCLC 细胞的迁移和增殖。

[关键词] 癌,非小细胞肺;细胞系,肿瘤;核不均一核糖核蛋白类;细胞增殖;细胞运动

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A

Effect of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U on the migration and proliferation of non-small cell lung cancer cells

HE Yangfan, XU Xiaorong, YU Xin, LIU Chunyan, LI Bing (Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Discipline, College of Traditional Chinese Medicine, Qingdao University, Qingdao 266073, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U (hnRNP U) on the migration and proliferation of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. **Methods** Based on the TCGA database, a pan-cancer analysis was performed for the expression level of the hnRNP U gene in various tumor tissues. The datasets of patients with NSCLC subtypes of lung adenocarcinoma (LUAD) and lung squamous cell carcinoma (LUSC) were collected, and the Kaplan-Meier curves was used for survival analysis. Western blot was used to measure the relative protein expression level of hnRNP U in NSCLC cell lines (H460, A549, H1299, Anip973, PC9) and the human normal lung epithelial cell line Beas-2B. H1299 cells were divided into groups A and B, and A549 cells were divided into groups C and D. The cells in groups A and C were transfected with an empty Myc vector, while those in groups B and D were transfected with a Myc-hnRNP U overexpression plasmid. Cell scratch assay and plate colony formation assay were used to measure the migration and proliferation abilities of cells in each group. **Results** The analysis based on the TCGA database showed that in the patients with LUAD and LUSC, the expression level of hnRNP U in tumor tissue was significantly higher than that in the corresponding adjacent normal tissue ($P < 0.05$), and the expression level of hnRNP U in tumor tissue was significantly negatively correlated with the disease-free survival rate and overall survival rate of LUAD patients and the overall survival rate of LUSC patients ($P < 0.05$). The results of Western blot showed that compared with Beas-2B cells, there was a significant increase in the relative protein expression level of hnRNP U in A549, Anip973, H460, and H1299 cells ($F = 28.118, t_{LSD} = -8.576 \sim -2.462, P < 0.05$). The results of cell scratch assay and plate colony formation assay showed that compared with group A, group B had significant increases in cell migration rate and the number of plate colonies, and compared with group C, group D had significant increases in these two indicators ($t = -13.539 \sim 3.859, P < 0.05$). **Conclusion** The expression of hnRNP U is upregulated in both the tumor tissue of NSCLC patients and NSCLC cell lines, and the high expression of

hnRNP U can promote the migration and proliferation of NSCLC cells.

[KEY WORDS] Carcinoma, non-small-cell lung; Cell line, tumor; Heterogeneous-nuclear ribonucleoproteins; Cell prolifera-

[收稿日期] 2025-09-10; **[修订日期]** 2026-01-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81802759)

[通信作者] 刘春艳, Email: Liuchy@qdu.edu.cn; 李冰,

Email: libing_516@qdu.edu.cn

tion; Cell movement

肺癌是全球人群中发病率和死亡率均居首位的肿瘤^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌病例的 80%~85%,起病隐匿,多数 NSCLC 患者确诊时已处于晚期,预后较差^[2]。除手术、放化疗及中医药等传统治疗手段外,以分子靶向治疗、抗血管生成治疗及免疫治疗为代表的新型系统性疗法,已成为当前 NSCLC 治疗的重要补充^[3],但其仍面临靶点覆盖不全、靶点作用机制不明和耐药性等现实挑战^[4]。核不均一核糖核蛋白(hnRNP)家族是重要的选择性剪接调节因子,其成员表达的失调可通过损害凋亡基因功能,导致肿瘤细胞无限增殖与化疗耐药^[5]。hnRNP U 是该家族中分子量最大的成员,参与染色质形成和基因的转录与表达等过程,与细胞的有丝分裂、凋亡过程及 DNA 损伤密切相关^[6-9]。研究显示,hnRNP U 在肝癌、胰腺癌等多种肿瘤组织中呈高表达,表明其对于肿瘤诊断和治疗具有潜在价值^[10]。相关的研究表明,hnRNP U 可能会通过与生长停滞特异性蛋白 7(GAS7)相结合以及与含 LIM 结构域的蛋白 1 (LIMD1)相互作用影响肺癌细胞的迁移^[11-12]。然而,hnRNP U 在 NSCLC 细胞中的表达水平及对肿瘤细胞增殖和迁移的影响尚不明确。本研究拟分析 hnRNP U 在 NSCLC 中的表达水平,并通过细胞过表达功能实验探讨其对 NSCLC 细胞增殖和迁移的调控作用及机制,旨在为 NSCLC 患者的临床靶向治疗提供新的研究靶点和理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人正常肺上皮细胞系 Beas-2B 和 NSCLC 细胞系 H460、A549、H1299、Anip973 及 PC9 均由青岛大学基础医学院遗传学与细胞生物学系实验室提供。Myc-hnRNP U 过表达质粒及空载体购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司。DMEM 以及 RPMI-1640 培养基均购自武汉普诺赛生命科技有限公司,F-12K 高糖培养基购自大连美仑生物技术有限公司。脂质体购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,RIPA 裂解液(强)购自上海碧云天生物技术有限公司,hnRNP U 抗体购买于美国 SANTA CRUZ 公司,GAPDH 抗体购自上海埃必威生物技术有限公司,二抗购买于北京中杉金桥生物技术有限公司,Western 抗体稀释液购自上海雅酶生

物医药科技有限公司。4%多聚甲醛购自北京兰杰柯科技有限公司,结晶紫溶液购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 hnRNP U 在肿瘤组织中的表达水平及其与 NSCLC 患者预后关系的分析

从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)中获取 31 种癌症患者肿瘤组织和相应癌旁正常组织的 RNAseq 数据,转换为 TPM 格式后,使用 R 语言分析 hnRNP U 基因在各类肿瘤组织中表达水平的差异。从 TCGA 数据库当中选取 NSCLC 亚型肺腺癌(LUAD)与肺鳞癌(LUSC)患者的数据集进行生存分析,其中 LUAD 患者共 478 例,包括 hnRNP U 高表达和低表达者各 239 例;LUSC 患者共 482 例,包括 hnRNP U 高表达和低表达者各 241 例。基于 hnRNP U 表达水平的中位数划分高表达和低表达者。通过 Kaplan-Meier 曲线分析上述所有患者无病生存率和总体生存率的差异。

1.3 细胞分组与处理

取出冻存的 Beas-2B、A549、Anip973、H460、PC9、H1299 细胞快速复苏,将 A549 细胞接种至含 10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素混合液的 Ham's F-12K 培养基中,其他细胞则接种至含 10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素混合液的 RPMI 1640 培养基中,均置于培养箱(37 °C、含体积分数 0.05 CO₂)中培养至对数生长期,用于后续的实验。将 H1299 和 A549 细胞接种至 6 孔板当中,当细胞融合度达到 75%~85%时,将培养基更换为不含有胎牛血清和青霉素-链霉素混合液的 Opti-MEM 培养基,并将 H1299 细胞分为 A、B 组,A549 细胞分为 C、D 组,每组设 3 个复孔。其中,A、C 组细胞转染 Myc 空载体,B、D 组细胞转染 Myc-hnRNP U 过表达质粒,具体的转染操作如下:在 Opti-MEM 培养基中加入脂质体转染试剂(质粒:脂质体为 1:2),于室温下孵育 5 min;随后加入含上述质粒的 EP 管中混合,于室温下继续共同孵育 20 min,形成质粒-脂质体复合物;将相应复合物缓慢滴加至各组细胞孔中,轻轻摇匀后放回培养箱培养。H1299 细胞转染 6 h 时将原培养基更换为新的含 10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素混合液的 RPMI 1640 培养基,A549 细胞转染 6 h 时将原培养基更换为新的含 10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素混合液的 Ham's F-12K 培养基。转染 24 h 时重复上述换液操作。转染 48 h 时收集各

组细胞用于后续实验。

1.4 蛋白免疫印迹(WB)实验检测各组细胞当中 hnRNP U 蛋白表达水平

取已培养至对数生长期的 Beas-2B、Anip973、A549、H460、PC9、H1299 细胞和转染 48 h 的 A~D 组细胞,使用含蛋白酶磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液(强)提取总蛋白。对提取得到的蛋白样品进行变性处理,通过 SDS-PAGE 凝胶进行电泳分离,转膜、封闭后,浸泡于 hnRNP U(稀释比 1 : 1 000)和 GAPDH(稀释比 1 : 1 000)一抗稀释液中,于摇床上 4 ℃ 孵育 12~16 h,而后加入对应二抗稀释液(稀释比均为 1 : 10 000),于室温下孵育 1.5 h,使用 TBST 清洗。使用 ECL 化学发光试剂盒曝光蛋白条带,而后使用 ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值,并以 GAPDH 为内参计算 hnRNP U 蛋白相对表达水平。实验独立重复 3 次,结果取平均值。

1.5 细胞划痕实验检测各组细胞的迁移能力

取转染 48 h 的 A~D 组细胞,使用 200 μL 无菌移液器吸头于细胞孔底部垂直画直线,每孔的划痕宽度尽量保持一致。随后用 PBS 冲洗孔内细胞,加入 2 mL 不含胎牛血清和青霉素-链霉素混合液的 Opti-MEM 培养基后继续培养。使用光学显微镜在划痕后的第 0 和第 24 小时时拍摄图像,使用 ImageJ 软件计算各组细胞划痕面积,并计算细胞迁移率。实验独立重复 3 次,结果取平均值。

1.6 平板克隆形成实验检测各组细胞的增殖能力

取转染 48 h 的 A~D 组细胞,使用完全培养基重悬为单细胞悬液并调整细胞密度至 5×10^5 个/L,以每孔 2 mL 接种到 6 孔板中,置于培养箱中培养

10~14 d,期间每 3 d 更换 1 次完全培养基。肉眼可以观察到细胞集落时,弃去培养基并用 PBS 清洗,每孔加入 1 mL 4% 多聚甲醛固定 45 min,纯水清洗后,加入结晶紫溶液染色 30~45 min,纯水清洗后倒置晾干,置于光学显微镜下观察、拍照,并计算各组平板克隆形成数目。

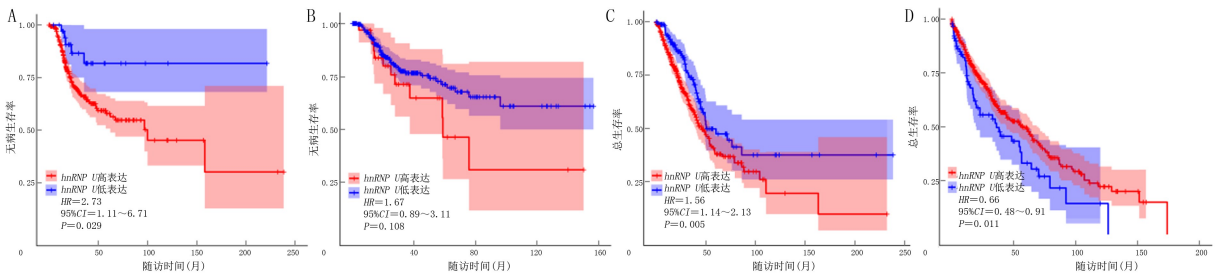
1.7 统计学处理

使用 IBM SPSS Statistics 29.0.2.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的连续资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据间比较采用独立样本 *t* 检验,多组数据间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析,并采用 Log-rank 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 hnRNP U 在肿瘤组织中的表达水平及其与 NSCLC 患者预后的关系

泛癌分析结果显示,与相应癌旁正常组织相比, hnRNP U 的表达水平在 NSCLC、胶质母细胞瘤、结肠腺癌等 24 种癌症患者的肿瘤组织中存在显著差异 ($P < 0.05$);其中,NSCLC 亚型 LUAD 以及 LUSC 患者肿瘤组织当中 hnRNP U 的表达水平均显著高于相应癌旁正常组织 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,肿瘤组织中 hnRNP U 表达水平与 LUAD 患者无病生存率、总生存率及 LUSC 患者总生存率呈显著负相关 ($P < 0.05$),而与 LUSC 患者无病生存率无显著相关性 ($P > 0.05$)。见图 1。



A: hnRNP U 表达水平对 LUAD 患者无病生存率的影响, B: hnRNP U 表达水平对 LUSC 患者无病生存率的影响, C: hnRNP U 表达水平对 LUAD 患者总体生存率的影响, D: hnRNP U 表达水平对 LUSC 患者总体生存率的影响

图 1 hnRNP U 表达水平与 LUAD 及 LUSC 患者无病生存率和总体生存率的关系

2.2 正常肺上皮细胞及 NSCLC 细胞中 hnRNP U 蛋白相对表达水平比较

WB 实验结果显示,正常肺上皮细胞 Beas-2B 和 NSCLC 细胞 A549、Anip973、H460、PC9、H1299 细胞当中 hnRNP U 蛋白的相对表达水平分别为

1.00 ± 0.49 、 2.02 ± 0.54 、 2.67 ± 0.21 、 2.90 ± 0.44 、 1.51 ± 0.59 、 5.74 ± 0.82 ,各组间比较具有显著差异 ($F = 28.118, P < 0.05$)。其中,与 Beas-2B 细胞相比,A549、Anip973、H460、H1299 细胞中 hnRNP U 蛋白的相对表达水平均显著升高 ($t_{LSD} = -8.576 \sim$

-2.462, $P < 0.05$), 而 PC9 细胞中 hnRNP U 蛋白的相对表达水平无显著差异 ($P > 0.05$)。见图 2。

2.3 A 与 B 组、C 与 D 组细胞中 hnRNP U 蛋白相对表达水平比较

WB 实验结果显示, A、B 组细胞中 hnRNP U 蛋白的相对表达水平分别为 1.00 ± 0.19 、 1.36 ± 0.17 , 两组数据间比较差异具有显著的统计学意义 ($t = -2.448, P < 0.05$); C、D 组细胞中 hnRNP U 蛋白的相对表达量分别为 0.48 ± 0.28 、 0.61 ± 0.35 , 两组数据间比较差异有显著意义 ($t = -3.418, P < 0.05$)。见图 3。

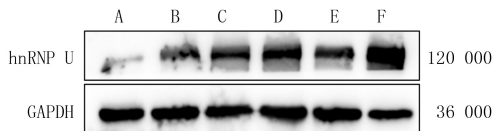
2.4 A 与 B 组、C 与 D 组细胞的迁移能力比较

细胞划痕实验结果显示, A、B 组细胞培养至第 24 小时时的细胞迁移率分别为 $(42.57 \pm 7.35)\%$ 、 $(61.15 \pm 4.77)\%$, 两组比较差异具有显著意义 ($t = -3.671, P < 0.05$); C、D 组细胞在培养至第 24 小时时的细胞迁移率分别为 $(4.21 \pm 2.63)\%$ 、 $(25.68 \pm 9.27)\%$, 两组比较差异具有显著性 ($t = 3.859, P <$

0.05)。见图 4。

2.5 A 与 B 组、C 与 D 组细胞的增殖能力比较

平板克隆形成实验结果显示, A、B 组细胞平板克隆形成数目分别为 (240.00 ± 21.93) 、 (356.00 ± 19.31) 个, 两组比较差异有显著性 ($t = -6.875, P < 0.05$)。C、D 组细胞的平板克隆形成数目分别为 (327.00 ± 25.51) 、 (642.00 ± 31.19) 个, 两组比较差异有显著性 ($t = -13.539, P < 0.05$)。见图 5。



A~F 分别为 Beas-2B、A549、Anip973、H460、PC9、H1299 细胞
图 2 正常肺上皮细胞及 NSCLC 细胞中 hnRNP U 蛋白表达水平

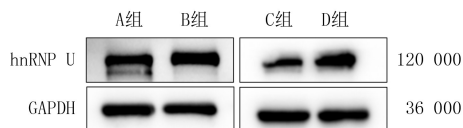


图 3 A 与 B 组、C 与 D 组细胞中 hnRNP U 蛋白表达水平

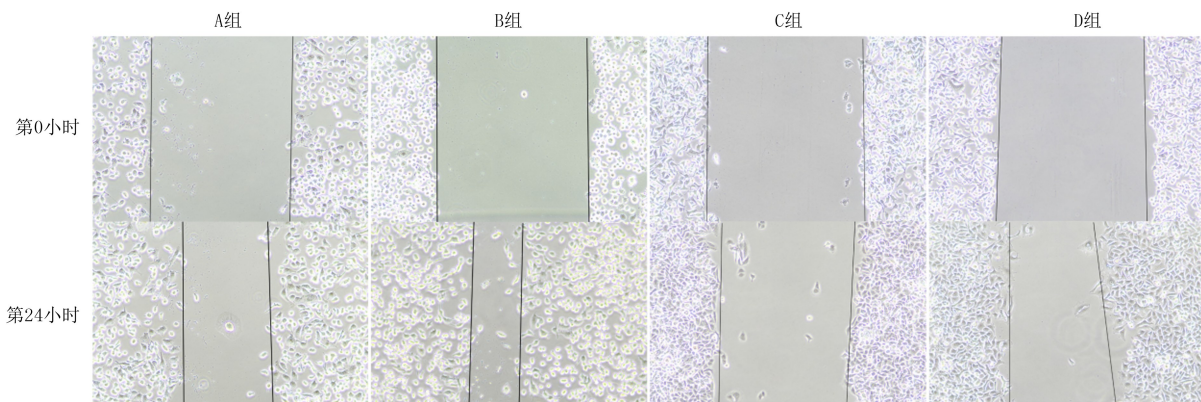


图 4 A 与 B 组、C 与 D 组细胞的迁移能力比较(放大 100 倍)

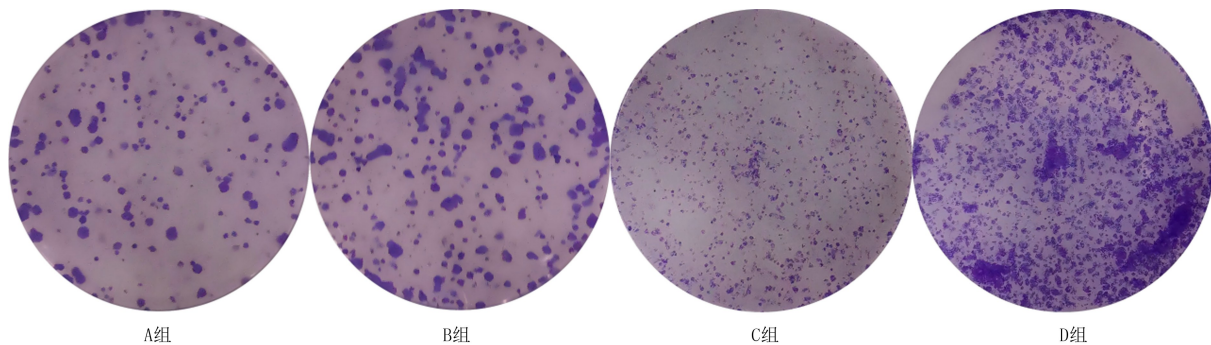


图 5 A 与 B 组、C 与 D 组细胞的增殖能力比较(结晶紫染色, 放大 100 倍)

3 讨 论

肺癌是我国罹患恶性肿瘤人群中发病率与死亡率最高的肿瘤, 而 NSCLC 是其最主要的病理亚型, 约占全部肺癌的 85% ^[13]。多数 NSCLC 患者在早

期无特异性症状, 部分表现为咳嗽、咳痰、胸痛、咯血等, 易与肺炎、肺结核等疾病混淆, 确诊时多为中晚期; 此时肿瘤细胞通常已转移至脑、骨、肝、肾上腺等远处器官, 导致患者预后较差^[14]。NSCLC 的早期治疗以手术切除为主, 晚期患者多采用放疗化疗联合

等综合治疗手段^[15]。近年来,免疫治疗、分子靶向治疗及抗血管生成治疗在肿瘤治疗领域取得重大突破,“新辅助治疗+手术+辅助治疗”成为肿瘤治疗新模式^[3]。NSCLC 的治疗逐步向精细化、个体化方向迈进,但仍面临许多关键问题:首先,肿瘤治疗的靶点覆盖范围有限,并且相关检测技术仍存在局限性,导致部分患者“无靶可用”或出现靶点漏检;其次,分子靶向治疗与免疫治疗的耐药现象普遍存在,耐药机制复杂且缺乏有效的解决措施;此外,分子靶向治疗等新兴治疗方法的价格普遍较高,部分患者难以承担;最后,大量潜在分子靶点的作用机制尚不明确,难以转化为临床治疗方案。因此,探索新的肿瘤治疗靶点并阐明其作用机制对于新型抗肿瘤药物的开发至关重要。

hnRNPs 家族中的许多成员属于重要的选择性剪接调节因子,可通过调控凋亡相关基因的表达诱导细胞异常增殖,进而增强细胞耐药性,促进肿瘤的发生发展^[5,16]。hnRNP U 是 hnRNPs 家族中分子量最大的磷酸化蛋白质,广泛参与 mRNA 生成过程,并发挥关键调控作用^[17-18]。hnRNP U 还可与蛋白质及 DNA 分子特异性结合,参与 DNA 在核基质上的锚定以及染色质三维空间结构的形成^[8-9]。此外,hnRNP U 与细胞的有丝分裂和凋亡过程密切相关,其在多种肿瘤组织中高表达,通过产生致癌性剪接异构体或调控肿瘤相关基因的稳定性,进而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、上皮-间质转化以及肿瘤相关免疫反应等生物学过程,促进肿瘤的发生发展^[10]。研究显示,hnRNP U 在肝细胞癌(HCC)患者肿瘤组织中呈显著高表达,参与调节 HCC 细胞的增殖、凋亡、自我更新和成瘤潜能,并与 HCC 患者的预后不良相关;在机制上,hnRNP U 能够与 c-Myc 形成调控环路,共同促进 HCC 的发生发展,提示其可能作为 c-Myc 驱动型 HCC 的潜在治疗靶点^[19]。hnRNP U 在胰腺癌细胞中高表达,敲低 hnRNP U 可以抑制胰腺癌细胞的迁移和增殖能力^[20]。此外有研究表明,hnRNP U 在 NSCLC 中可与 β -转导重复包含蛋白(β -TrCP)发生相互作用,调控 β -TrCP 对 β -连环蛋白的泛素化修饰作用,进而提高肿瘤细胞的存活能力^[11]。然而,hnRNP U 在 NSCLC 细胞中的表达情况及其对 NSCLC 细胞迁移和增殖的影响尚不明确。

本研究首先基于 TCGA 数据库进行泛癌分析,结果显示 hnRNP U 在 NSCLC 患者肿瘤组织中显著高表达。进一步的分析结果显示,hnRNP U 在

NSCLC 的两个亚型 LUAD 和 LUSC 患者肿瘤组织中表达水平均显著高于相应癌旁正常组织,且肿瘤组织中 hnRNP U 表达水平与 LUAD 患者无病生存率、总生存率及 LUSC 患者总生存率呈显著负相关。这提示 hnRNP U 的表达水平与 NSCLC 患者预后密切相关,且在 NSCLC 的发生发展进程中发挥重要作用。WB 实验结果显示,NSCLC 细胞系 A549、Anip973、H460、H1299 细胞中该蛋白的相对表达水平均显著高于人正常肺上皮细胞 Beas-2B,从细胞层面验证了上述泛癌分析的结果。

本研究选择 NSCLC 细胞系 H1299 和 A549 细胞进行 hnRNP U 过表达研究^[21],并通过 WB 实验证实转染 Myc-hnRNP U 过表达质粒后,上述两种细胞均成功高表达 hnRNP U。细胞划痕实验结果显示,与对照组细胞相比,过表达 hnRNP U 的细胞迁移率显著升高。平板克隆形成实验结果显示,与对照组细胞相比,过表达 hnRNP U 的细胞平板克隆形成数目显著增多。上述结果提示,hnRNP U 的高表达可促进 NSCLC 细胞的迁移和增殖。据此推断,hnRNP U 可能作为促癌基因参与 NSCLC 的发生与发展。其机制可能在于:作为支架附着因子,hnRNP U 参与调控 mRNA 的转运和加工,进而干扰正常的选择性剪接过程,可能导致致癌相关基因的转录增强,促进肿瘤细胞迁移、增殖并抑制其凋亡,进而推动 NSCLC 进展。

综上所述,hnRNP U 在 NSCLC 患者肿瘤组织和 NSCLC 细胞系中均表达上调,高表达的 hnRNP U 可促进 NSCLC 细胞的迁移和增殖。该分子有望成为治疗 NSCLC 的潜在新靶点。

作者声明:刘春艳、李冰、贺扬帆参与了研究设计;贺扬帆、徐晓荣、于昕参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263.
- [2] WANG M N, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. Nat Med, 2021,27(8):1345-1356.
- [3] 徐瑜,李梦侠.《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2024》更新解读[J]. 现代医药卫生, 2024,40(11):1801-1808.
- [4] 刘奕良,赵军. 2024 年度非小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025,11(2):52-60. (下转第 105 页)

synergistically inhibits angiotensin II-induced myofibroblast differentiation: Role of AT₁R/g_{αq}-mediated TGF-β1 and ET-1 signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):6972.

[18] SINGH K D, KARNIK S S. Angiotensin type 1 receptor blockers in heart failure[J]. *Curr Drug Targets*, 2020,21(2):125-131.

[19] STRAUSS M H, HALL A S, NARKIEWICZ K. The combination of beta-blockers and ACE inhibitors across the spectrum of cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023,37(4):757-770.

[20] WEBER K T, BRILLA C G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Circulation*, 1991,83(6):1849-1865.

[21] ALALI R, ALMANSORI M, VATTE C, et al. Circular RNAs in cardiovascular disease: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic frontiers[J]. *Biomolecules*, 2025,15(10):1455.

[22] CAPIROSSI G, BRASINI S, TREMOLI E, et al. Circular RNAs in cardiovascular physiopathology: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2025,26(19):9725.

[23] JEONG A, LIM Y, KOOK T, et al. Circular RNA circS-MAD4 regulates cardiac fibrosis by targeting miR-671-5p and FGFR2 in cardiac fibroblasts[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023,34:102071.

[24] SONG H Y, YANG Y, SUN Y L, et al. Circular RNA Cdy1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by inducing M1 macrophage polarization and M1-type inflammation[J]. *Mol Ther*, 2022,30(2):915-931.

[25] WEI Y P, CHEN X, LIANG C, et al. A noncoding regulatory RNAs network driven by circ-CDYL acts specifically in the early stages hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020,71(1):130-147.

[26] LIANG G H, LING Y, MEHRPOUR M, et al. Autophagy-associated circRNA circCDYL augments autophagy and promotes breast cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020,19(1):65.

[27] ZHU G L, ZHOU X Z, WEN M Z, et al. CRISPR-Cas13: Pioneering RNA editing for nucleic acid therapeutics[J]. *Biodes Res*, 2024,6:0041.

[28] ZONG Y, LIN Y, WEI T, et al. Lipid nanoparticle (LNP) enables mRNA delivery for cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2023,35(51):2303261. (本文编辑 李京蔓)

(上接第 99 页)

[5] KEDZIERKA H, PIEKIELKO-WITKOWSKA A. Splicing factors of SR and hnRNP families as regulators of apoptosis in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017,396:53-65.

[6] WEN Y J, ZHOU S M, GUI Y Q, et al. hnRNPU is required for spermatogonial stem cell pool establishment in mice[J]. *Cell Rep*, 2024,43(4):114113.

[7] LI H J, JIAO W J, SONG J Y, et al. Circ-hnRNPU inhibits NONO-mediated c-Myc transactivation and mRNA stabilization essential for glycosylation and cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023,42(1):313.

[8] MARENDA M, LAZAROVA E, GILBERT N. The role of SAF-A/hnRNP U in regulating chromatin structure[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2022,72:38-44.

[9] ZHANG L L, SONG D L, ZHU B J, et al. The role of nuclear matrix protein HNRNPU in maintaining the architecture of 3D genome[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019,90:161-167.

[10] 李梦园,孔令非. hnRNPU 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *河南医学研究*, 2022,31(7):1340-1344.

[11] TSENG R C, CHANG J W, MAO J S, et al. Growth-arrest-specific 7C protein inhibits tumor metastasis via the N-WASP/FAK/F-actin and hnRNP U/β-TrCP/β-catenin pathways in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015,6(42):44207-44221.

[12] PAN J Y, TANG Y Q, LIU S M, et al. LIMD1-AS1 suppressed non-small cell lung cancer progression through stabilizing LIMD1 mRNA via hnRNP U[J]. *Cancer Med*, 2020,9(11):3829-3839.

[13] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H Y. Update 2020: Management of non-small cell lung cancer[J]. *Lung*, 2020,198(6):897-907.

[14] 姚晓军,刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2014,22(8):1982-1986.

[15] 王家乐,邱天羽,崔亚男,等. 2024 CSCO 非小细胞肺癌指南(晚期部分)解读[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2024,45(4):465-470.

[16] DAS U, NGUYEN H, XIE J Y. Transcriptome protection by the expanded family of hnRNPs[J]. *RNA Biol*, 2019,16(2):155-159.

[17] OZDILEK B A, THOMPSON V F, AHMED N S, et al. Intrinsically disordered RGG/RG domains mediate degenerate specificity in RNA binding[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017,45(13):7984-7996.

[18] KOLPA H J, CREAMER K M, HALL L L, et al. SAF-a mutants disrupt chromatin structure through dominant negative effects on RNAs associated with chromatin[J]. *Mamm Genome*, 2022,33(2):366-381.

[19] ZHANG B, WANG H Y, ZHAO D X, et al. The splicing regulatory factor hnRNPU is a novel transcriptional target of c-Myc in hepatocellular carcinoma[J]. *FEBS Lett*, 2021,595(1):68-84.

[20] SUTARIA D S, JIANG J M, AZEVEDO-POULY A C P, et al. Expression profiling identifies the noncoding processed transcript of HNRNPU with proliferative properties in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Noncoding RNA*, 2017,3(3):24.

[21] 李双,宋欣颖,刘春艳,等. Bcl-2 相关抗凋亡基因 3 对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. *精准医学杂志*, 2024,39(3):261-266. (本文编辑 李京蔓)