

• 综 述 •

# 肺癌顺铂耐药性及生物学特性相关 MicroRNA<sup>\*</sup>

黄彩霞<sup>1</sup>, 李也鹏<sup>2△</sup>

(1. 右江民族医学院临床医学院, 广西 百色 533000; 2. 右江民族医学院  
附属医院肿瘤科, 广西 百色 533099)

**[摘要]** 肺癌是全世界癌症死亡的最常见原因之一, 尽管目前肺癌已有很多治疗方法, 但肺癌早期症状不明显, 发现时往往错失手术最佳时期。顺铂是肺癌治疗中一种高效且重要的抗癌药物, 但肺癌顺铂化疗的耐药性及不良反应等影响治疗效果, 因而, 探究引起肺癌顺铂化疗耐药性的有关作用机制, 以探寻逆转顺铂化疗耐药性及提升顺铂化疗的敏感性的靶点, 提高肺癌治疗效果仍是医学上的一个重要课题。而已有许多研究发现 MicroRNA(miRNA)在介导顺铂耐药、敏感性方面起重要作用, 因 miRNA 参与细胞的不同生物学方面, 如增殖、迁移等。该文将对近几年有关 MicroRNA 在肺癌顺铂耐药性方面的研究内容进行综述。

**[关键词]** MicroRNA; 肺癌; 顺铂; 化疗; 耐药

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 05. 028 **中图法分类号:**R73

**文章编号:**1009-5519(2023)05-0858-06 **文献标识码:**A

## MicroRNA related to cisplatin resistance and biological properties in lung cancer<sup>\*</sup>

HUANG Caixia<sup>1</sup>, LI Yepeng<sup>2△</sup>

(1. Clinical College of Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533099, China)

**[Abstract]** Lung cancer is one of the most common causes of cancer death in the world. Although there are many treatment methods for lung cancer at present, the early symptoms of lung cancer are not obvious, and the best period for surgery is often missed when it is detected. Cisplatin is an efficient and important anti-cancer drug in the treatment of lung cancer, but the drug resistance and side effects of cisplatin chemotherapy in lung cancer affect the therapeutic effect. Therefore, it is still an important medical topic to explore the mechanism of action causing cisplatin chemotherapy resistance in lung cancer, so as to explore the target of reversing cisplatin chemotherapy resistance and enhancing the sensitivity of cisplatin chemotherapy, and improve the therapeutic effect of lung cancer. Many studies have found that MicroRNA (miRNA) plays an important role in mediating cisplatin resistance and sensitivity, because miRNA is involved in different biological aspects of cells, such as proliferation and migration. This article will review the recent studies on miRNA in lung cancer cisplatin resistance.

**[Key words]** MicroRNA; Lung cancer; Cisplatin; Chemotherapy; Drug resistance

肺癌在癌症发病率中排名第二, 在癌症死亡率中排名第一, 全球年龄标准化发病率和死亡率分别为 (22.4~18.0)/100 000<sup>[1]</sup>。2020 年肺癌病例和死亡人数已接近 200 万, 已成为全球公共卫生问题, 即使按照目前的风险水平和特定年龄的发病率到 2050 年肺癌的年发病率预计将达到 380 万<sup>[2]</sup>。且肺癌的发

现及诊断大多为中、晚期, 手术方式往往不能成为首选疗法, 从而化疗成为肺癌重要的治疗方式之一。顺铂(DDP)是一种常用的临床化疗药物, 具有良好的疗效, DDP 的抗肿瘤活性已在不同的癌症中被证实, 如肺癌、乳腺癌、宫颈癌等, 但是癌细胞对 DDP 化疗的耐药性导致其无法根除癌细胞, 且不良反应较大, 最

\* 基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金面上项目(2020GXNSFAA259024); 广西壮族自治区医疗卫生重点培育学科建设项目(桂卫科教发[2002]4号)。

△ 通信作者, E-mail: liyep28@hotmail.com。

终可能导致癌症患者死亡,因此寻找 DDP 耐药、敏感性的分子途径和机制显得尤为重要。目前,已有许多学者研究探讨出相关的机制,且发现 MicroRNA 在介导 DDP 耐药、敏感性方面起重要作用,因为 miRNA 参与细胞的不同生物学方面,如增殖、侵袭、血管生成和分化等<sup>[3]</sup>,肺癌细胞耐药性是肺癌化学治疗中的主要难题,但肺癌中 MicroRNA 和顺铂之间的关联仍不清楚<sup>[4]</sup>。MicroRNA 是一组小的非编码 RNA,可通过调节转移、细胞凋亡及靶向 mRNA 在转录后控制基因的表达等在肿瘤发生过程起重要作用,其数量和质量的变化与癌症的发生、进展、调节癌细胞代谢及对化学疗法和放射疗法的抗性或敏感性有关<sup>[5]</sup>。本文将概括 MicroRNA 在肺癌顺铂化疗耐药性方面的有关研究内容,以寻求顺铂化疗药物的作用靶点、抑制化疗耐药的途径及耐药机制等。

### 1 MicroRNA 在肺癌中的生物学特性

MicroRNA 作为一类重要的调控分子,参与了肿瘤的发生、发展。有研究发现,相对于邻近正常组织 miR-1274a 的表达水平在(NNSCLC)组织中比较高;过表达 miR-1274a 可促进肺癌细胞的进展,并在 NSCLC 发展过程中充当肿瘤 miRNA<sup>[6]</sup>。另一研究发现,通过上调 miR-342-3p 可抑制 NSCLC 细胞增殖,同时促进了 H1975、H460 和 H226 等 NSCLC 细胞的凋亡。miR-342-3p 在 NSCLC 中的过表达导致 B 淋巴细胞瘤-2 基因(bcl-2)中 mRNA 和蛋白质水平的下调,bcl-2 被确定为 miR-342-3p 的直接靶标。miRNA-342-3p 通过抑制 bcl-2 的表达来抑制 NSCLC 的增殖、凋亡等,这表明 microRNA-342-3p 可能是治疗 NSCLC 的潜在靶点<sup>[7]</sup>。影响肿瘤的生长、迁移和侵袭的 LncRNA PART1 也是主要通过靶向 MicroRNA(如 miR-635)、直接调节蛋白(如 FUS/EZH2)的表达、影响信号通路(如 Toll 样受体通路)或调节免疫细胞来调节肿瘤生长<sup>[8]</sup>。miR-328-3p 通过缺氧的骨髓间质干细胞(BMSC)衍生的细胞外囊泡(EV)递送到肺癌细胞中,从而促进肺癌的进展和上皮-间充质转化(EMT)等,河马信号通路(Hippo 通路)可被 miR-328-3p 通过靶向神经纤维瘤病 II 型(NF2)来灭活, EV 传递的 miR-328-3p 增加了体内肿瘤的生长<sup>[9]</sup>。在肺癌组织和细胞系中 miR-185-5p 表达水平低, RAS 癌基因家族成员 RAB35 表达水平高。可通过下调 RAB35 表达或过表达 miR-185-5-5p 使肿瘤细胞分泌的外泌体失去恢复细胞增殖、迁移和侵袭的能力。miR-185-5p 通过下调 RAB35 的表达,抑制肿瘤细胞来源的外泌体介导的 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵

袭<sup>[10]</sup>。牛痘相关激酶(VRK2)可以与 miR-145-5p 结合,而 miR-145-5p 的水平与 VRK2 的表达呈负相关,并参与 VRK2 调节肿瘤的进展,故敲低 VRK2 通过靶向 miR-145-5p 调节 ERK1/2/AKT 信号通路,可抑制肺腺癌的发展<sup>[11]</sup>。

### 2 MicroRNA 与肺癌顺铂耐药性

OKAMOTO 等<sup>[12]</sup>的研究发现, A549/DDP 细胞的 SOX2mRNA 水平显著升高,因此,SOX2mRNA 被认为参与了 A549/DDP 细胞 DDP 耐药发生的机制。体细胞突变、mRNA 表达、miRNA 表达、代谢产物和甲基化与顺铂耐药有关<sup>[13]</sup>。帕西林(PXN)和整联蛋白  $\beta 4$ (ITGB4)之间的相互作用,即黏着斑(FA)复合物的成分,与顺铂耐药有关;敲低 PXN 和 ITGB4 均可减弱细胞生长并提高顺铂敏感性,说明了 FA 复合物在顺铂耐药性中具有重要作用,并突出了一种新颖的遗传机制<sup>[14]</sup>。

自噬是抵抗化疗的关键机制。自噬相关 3(ATG3)是 miR-138-5p 的潜在靶标,在抗 DDP 的 NSCLC 组织和细胞中高度表达。miR-1 过表达通过抑制 ATG3 介导的自噬来增加 NSCLC 细胞的化学敏感性<sup>[15]</sup>。A549/DDP 细胞敲除三结构域蛋白 TRIM65 后,可通过调节 miR-138-5p 减弱 A549/DDP 细胞中的自噬和顺铂耐药性<sup>[16]</sup>。有研究发现,Circ\_0002360 靶向 miR-6751-3p 调控 ZNF300 水平,因而 DDP 耐药性增强并导致肺癌恶性发展<sup>[17]</sup>, Circ\_0020123 通过使用 miR-140-3p 调节同源框 B5 (HOXB5)来增强 NSCLC 细胞的顺铂耐药性<sup>[18]</sup>,而环状 RNA SOX13 可通过靶向 microRNA-3194-3p/微管相关蛋白 RP/EB 家族成员 1 促进 NSCLC 的恶性行为和顺铂耐药<sup>[19]</sup>, Hsa\_circ\_0017639 可通过充当 miR-1296-5p 分子海绵和调节 NSCLC 中 SIX1 的表达来调节顺铂耐药性和肿瘤生长<sup>[20]</sup>, circ-CUL2 通过 miR-888-5p/RB1CC1 轴抗 NSCLC,增强了 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感性<sup>[21]</sup>,环状 RNA circ-RNF121 通过调节 miR-646/SOX4 轴促进 NSCLC 细胞对 DDP 的耐药性<sup>[22]</sup>。这些表明相关 MicroRNA 与肺癌顺铂耐药性有一定联系。

### 3 MicroRNA 与肺癌细胞顺铂耐药性的逆转

高表达的 miR-192 是肺癌顺铂化疗产生耐药性的一个因素,其参与调节 NF- $\kappa$ B 信号通路的 NF- $\kappa$ B 抑制因子(NKRF)被确定为 miR-192 的直接靶标。姜黄素抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路可逆转 miR-192 上调对肺癌细胞增殖、凋亡和顺铂耐药的影响,表明 miR-192/NKRF 轴通过体外激活 NF- $\kappa$ B 通路增强肺癌细

胞的顺铂耐药性<sup>[4]</sup>。长链非编码 RNA ACTA2-AS1 可通过抑制结节性硬化症复合物 2(TSC2)抑制自噬来抑制 NSCLC 细胞的顺铂耐药<sup>[23]</sup>, circPTK2 通过调节 miR-942/TRIM16 轴减弱了 NSCLC 对 DDP 的耐药性<sup>[24]</sup>, LINC00511 通过上调 miR-625 抑制富含亮氨酸重 8 家族成员 E(LRRC8E)来降低 NSCLC 的 DDP 耐药性<sup>[25]</sup>。而 circ\_0004015 通过 miR-198/KLF8 通路赋予 DDP 耐药性,并促进 NSCLC 进展<sup>[26]</sup>, Circ\_0030998 根据 miR-1323/PDCD4 轴的调节抑制 DDP 耐药<sup>[27]</sup>, miR-129-2 在 NSCLC 组织和细胞系中表达下调,其上调通过调节 SOX4 诱导细胞凋亡并促进 NSCLC 化疗敏感性<sup>[28]</sup>, Circ\_0072088 沉默通过海绵化 miR-944 下调 LIM 和 SH3 蛋白 1(LASP1)表达来提高 DDP 敏感性并抑制 NSCLC 进展<sup>[29]</sup>, 环状 RNA 突触体相关蛋白 47(Hsa\_circ\_0016760; circ-SNAP47) 直接靶向 miR-625-5p, 而 miR-625-5p 进一步靶向 WEE1 G2 检查点激酶, 即 circ-SNAP47-miR-625-5p-WEE1 轴可能参与耐 DDP 的 NSCLC 的化学抗性<sup>[30]</sup>。

研究发现,在红木素和岩藻黄质处理后肺癌细胞对顺铂的选择性增敏<sup>[31]</sup>, 大黄素可通过 P-糖蛋白下调增强非小细胞肺癌对顺铂的敏感性<sup>[32]</sup>, 黄酮 C-糖苷通过抑制肺癌细胞的葡萄糖代谢并减少顺铂对小鼠的免疫毒性, 增强了顺铂的抗肿瘤活性<sup>[33]</sup>, RNF113A 缺乏会通过多种机制引发 DNA 损伤引发细胞死亡, 包括通过存活蛋白 MCL-1 的失稳引起的细胞凋亡, 其通过 MCL-1 的失稳来避免对顺铂的耐药性<sup>[34]</sup>, 丙戊酸酯-D-纳米凝胶可克服对顺铂的耐药性, 它能够重新激活顺铂并增强早期细胞凋亡, 通过将羧甲基壳聚糖与二烯丙基二硫键共聚, 然后与丙戊酸酯接枝以逆转对顺铂耐药的人肺腺癌的耐药性<sup>[35]</sup>。

#### 4 MicroRNA 在肺癌治疗方面的应用

MicroRNA 在肺癌的发生、发展和耐药等方面有重要作用, 了解及探究其在肺癌治疗方面的应用具有重要意义。研究发现, miR-129-2 在 NSCLC 组织和细胞系中表达水平低, 可通过上调 miR-129-2 而调节 SOX4 诱导细胞凋亡并促进 NSCLC 化疗敏感性<sup>[28]</sup>, 因此, miR-129-2 可以作为 NSCLC 的潜在诊断和治疗靶点。NNT-AS1(长链非编码 RNA 烟酰胺核苷酸转氢酶反义 RNA1)/miR-1236-3p/ATG7 轴调节肺癌细胞对 DDP 的耐药性<sup>[36]</sup>, 该发现可为肺癌提供潜在的治疗靶点或预后标志物等。有研究者通过 logistic 回归、分类和回归树和 C4.5 决策树分类算法构建的顺铂耐药 mRNA 和 miRNA 模型, 可以帮助预测

接受铂类化疗的患者的反应和预后<sup>[13]</sup>, 长的非编码 RNA 前列腺癌相关转录本 1(PCAT1)具有致癌性, 并导致 NSCLC 的进展, PCAT1 和 ATP 结合盒 B 亚家族 B 成员 1(ABCB1)表达升高与 DDP 耐药性有关, 该表达涉及 DDP 抗炎症细胞中 miR-129 的结合, 表明 PCAT1/miR-129/ABCB1 轴可能是治疗对 DDP 耐药的肺癌细胞的潜在靶标<sup>[37]</sup>。ATG3 介导的自噬因 miR-1 的过表达而受到抑制, 从而提高了 NSCLC 细胞的顺铂化疗敏感性<sup>[15]</sup>, 为肺癌顺铂化疗耐药提供了可能的治疗靶点。长链非编码 RNA 核仁小分子 RNA 宿主基因 3(LncRNA SNHG3)以竞争性内源性 RNA(ccRNA)的形式作用于 miR-515-5p, 从而正向调节 SUMO2 蛋白(Small Ubiquitin Like Modifier 2), 进而影响 NSCLC 细胞的增殖和转移, 表明 SNHG3/miR-515-5p/SUMO2 调节轴可能成为肺癌的潜在治疗靶点<sup>[38]</sup>。

有研究者对顺铂耐药的 NSCLC 细胞的高级生物信息学分析和通路预测等<sup>[39-40]</sup>, 提供了 microRNA 与肺癌顺铂耐药性的新的潜在机制和分子目标, 并有助于增进对化学抗性表型的理解。在顺铂等铂类临床药物的标准护理癌症治疗中, DNA 聚合酶 Eta(POLH)可以绕过铂-DNA 加合物, 从而抵消治疗的益处并产生耐药性, POLH 抑制可以使细胞对基于铂的化学疗法敏感<sup>[41]</sup>, 表明 POLH 是开发新型肿瘤疗法的新兴靶点。LncRNA FAM201A 通过调节 miR-7515/GLO1 轴来抑制肺腺癌细胞的增殖和侵袭<sup>[42]</sup>, 来自癌症相关成纤维细胞释放的外泌体的 MEG3 LncRNA 通过 MiR-15a-5p/CCNE1 轴增强肺癌中的顺铂化学抗性<sup>[43]</sup>, 这些可为肺癌治疗提供新型治疗靶标。

#### 5 结语与展望

顺铂化疗是肺癌治疗的重要途径之一, 但其耐药性仍是需要攻克的难题。许多研究已表明 microRNA 与肺癌的发生、发展有重要关系, 通过激活致癌基因或抑制肿瘤抑制因子, 靶向数百个已被证实的肿瘤相关基因, 从而表现出刺激增殖、转移、侵袭、肿瘤进展、血管生成、抗凋亡、化疗或放疗耐药性等生物活性。MicroRNA、环状 RNA、自噬、FA 复合物等在顺铂耐药性中起重要作用, 一些 MicroRNA, 如 miR-1236-3p、miR-129-2、miR-515-5p、miR-888-5p、miR-646、miR-625-5p、miR-942、miR-138-5p、miR-192 等可以作为 NSCLC 的潜在诊断和治疗靶点等, circPTK2、Circ\_0004015、Circ\_0030998、Circ\_0072088、Hsa\_circ\_0016760 等与耐 DDP 的 NSCLC 的化学抗



性有关,也可有望成为潜在治疗靶点,红木素、岩藻黄质、大黄素、黄酮 C-糖苷、丙戊酸酯-D-纳米凝胶等可逆转顺铂化疗耐药性,但这些可逆转顺铂化疗耐药性的具体作用机制尚未明确,未来可在 microRNA、环状 RNA、中药类、自噬、外泌体及纳米技术等方面进一步研究逆转肺癌顺铂化疗耐药性。抑制 xCT 的新药物的开发及其与 CDDP 联合使用可能为患者提供更好的癌症化疗。另外,及时了解提高肺癌顺铂化疗敏感性的新兴疗法及相关信号通路及 NSCLC 细胞抗癌药物耐药的联系,可为进一步探究潜在分子机制提供方向,并为提高肺癌患者治疗的有效性提供一定的基础。例如,了解有关外泌体、调节自噬、POLH 抑制等治疗方法,了解 EGFR、JNK/MAPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT/mTOR 等信号通路及 NSCLC 细胞抗癌药物耐药的联系等。总而言之,进一步探究引起肺癌顺铂化疗耐药性的有关作用机制,以探寻逆转顺铂化疗耐药性及提升顺铂化疗的敏感性的靶点,提高肺癌治疗效果仍是医学上的一个重要课题。

#### 参考文献

- [1] HUANG J, DENG Y, TIN M S, et al. Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality: a global analysis [J]. *Chest*, 2022, 161(4): 1101-1111.
- [2] SHARMA R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050 [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(4): 665-675.
- [3] ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, HUSHMANDI K, et al. Lung cancer cells and their sensitivity/resistance to cisplatin chemotherapy: Role of microRNAs and upstream mediators [J]. *Cell Signal*, 2021, 78: 109871.
- [4] LI Y, ZU L, WU H, et al. MiR-192/NKRF axis confers lung cancer cell chemoresistance to cisplatin via the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 430-441.
- [5] HUSSEN B M, HIDAYAT H J, SALIHI A, et al. MicroRNA: A signature for cancer progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111528.
- [6] ZHU S J, WANG X, HU S L, et al. Clinical significance and biological function of miR-1274a in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Biotechnol*, 2022, 64(1): 9-16.
- [7] CHEN Z, YING J, SHANG W, et al. miR-342-3p regulates the proliferation and apoptosis of NSCLC cells by targeting BCL-2 [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 2091184215.
- [8] CHEN J, MENG E, LIN Y, et al. The Role of Tumor-related LncRNA PART1 in Cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(40): 4152-4159.
- [9] LIU X, JIANG F, WANG Z, et al. Hypoxic bone marrow mesenchymal cell-extracellular vesicles containing miR-328-3p promote lung cancer progression via the NF2-mediated Hippo axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 96-109.
- [10] WEN H, LIU Z, TANG J, et al. MiR-185-5p targets RAB35 gene to regulate tumor cell-derived exosomes-mediated proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17): 21435-21450.
- [11] MU Y, LIU W J, BIE L Y, et al. Blocking VRK2 suppresses pulmonary adenocarcinoma progression via ERK1/2/AKT signal pathway by targeting miR-145-5p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1): 145-153.
- [12] OKAMOTO K, SAITO Y, NARUMI K, et al. Different mechanisms of cisplatin resistance development in human lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 530(4): 745-750.
- [13] SUI Q, CHEN Z, HU Z, et al. Cisplatin resistance-related multi-omics differences and the establishment of machine learning models [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 171.
- [14] MOHANTY A, NAM A, POZHITKOV A, et al. A non-genetic mechanism involving the Integrin  $\beta$ 4/Paxillin axis contributes to chemoresistance in lung cancer [J]. *Science*, 2020, 23(9): 101496.
- [15] HUA L, ZHU G, WEI J. MicroRNA-1 overexpression increases chemosensitivity of non-small cell lung cancer cells by inhibiting autophagy related 3-mediated autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(9): 1240-1249.
- [16] PAN X, CHEN Y, SHEN Y, et al. Knockdown

- of TRIM65 inhibits autophagy and cisplatin resistance in A549/DDP cells by regulating miR-138-5p/ATG7[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 429.
- [17] DING L, LI L, TANG Z. Cisplatin resistance and malignant behaviors of lung cancer cells are promoted by circ\_0002360 via targeting miR-6751-3p to regulate the expression of ZNF300[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(7): 986-996.
- [18] WEI D, ZENG J, RONG F, et al. Circ\_0020123 enhances the cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells partly by sponging miR-140-3p to regulate homeobox B5(HOXB5)[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5126-5140.
- [19] ZHANG L, PENG H, XU Z, et al. Circular RNA SOX13 promotes malignant behavior and cisplatin resistance in non-small cell lung cancer through targeting microRNA-3194-3p/microtubule-associated protein RP/EB family member 1 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1814-1827.
- [20] CHANG F, LI J, SUN Q, et al. Hsa\_circ\_0017639 regulates cisplatin resistance and tumor growth via acting as a miR-1296-5p molecular sponge and modulating sine oculis homeobox 1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8806-8822.
- [21] CHEN H, LI F, XUE Q. Circ-CUL2/microRNA-888-5p/RB1CC1 axis participates in cisplatin resistance in NSCLC via repressing cell advancement [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2828-2840.
- [22] LIU Y, ZHAI R, HU S, et al. Circular RNA circ-RNF121 contributes to cisplatin (DDP) resistance of non-small-cell lung cancer cells by regulating the miR-646/SOX4 axis[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): e186-197.
- [23] LIU X, ZHANG X, DU S. Long non-coding RNA ACTA2-AS1 inhibits the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells through inhibiting autophagy by suppressing TSC2[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(4): 368-378.
- [24] WANG Y, WU Y, XIE S. CircPTK2 inhibits cell cisplatin (CDDP) resistance by targeting miR-942/TRIM16 axis in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3651-3664.
- [25] LIU B, ZHOU F, LIU H, et al. Knockdown of LINC00511 decreased cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by elevating miR-625 level to suppress the expression of leucine rich repeat containing eight volume-regulated anion channel subunit E[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 774860056.
- [26] LI Y, YANG X, XIONG X. Circ\_0004015 silencing represses cisplatin chemoresistance and tumor progression by reducing KLF8 in a miR-198-dependent manner in non-small cell lung cancer[J]. *Genomics*, 2022, 114(2): 110294.
- [27] ZHU C, JIANG X, XIAO H, et al. Circ\_0030998 Restrains cisplatin resistance through mediating miR-1323/PDCD4 axis in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Genet*, 2022.
- [28] ZHOU W, CAI C, LU J, et al. miR-129-2 up-regulation induces apoptosis and promotes NSCLC chemosensitivity by targeting SOX4 [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(7): 956-964.
- [29] ZHANG L, WU Y, HOU C, et al. Circ\_0072088 knockdown contributes to cisplatin sensitivity and inhibits tumor progression by miR-944/LASP1 axis in non-small cell lung cancer[J]. *J Gene Med*, 2022: e3414.
- [30] ZOU C, RONG F, ZENG Y, et al. Circ-SNAP47 (hsa\_circ\_0016760) and miR-625-5p are regulators of WEE1 in regulation of chemoresistance, growth and invasion of DDP-tolerant NSCLC cells via ceRNA pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(2): 224-236.
- [31] NURCAHYANTI A, KUSMITA L, WINK M. Bixin and fucoxanthin sensitize human lung cancer and cervical cancer cell to cisplatin in vitro[J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14(1): 454.
- [32] PENG S, WANG J, LU C, et al. Emodin enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer through Pgp downregulation[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(3): 230.

- [33] CHEN R L, WANG Z, HUANG P, et al. Isovixen potentiated the antitumor activity of cisplatin by inhibiting the glucose metabolism of lung cancer cells and reduced cisplatin-induced immunotoxicity in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94:107357.
- [34] SHOSTAK K, JIANG Z, CHARLOTEAUX B, et al. The X-linked trichothiodystrophy-causing gene RNF113A links the spliceosome to cell survival upon DNA damage[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1270.
- [35] SUN M, HE L, FAN Z, et al. Effective treatment of drug-resistant lung cancer via a nanogel capable of reactivating cisplatin and enhancing early apoptosis [J]. *Biomaterials*, 2020, 257:120252.
- [36] WANG H, GUO M, DING D, et al. Long non-coding RNA NNT-AS1 contributes to cisplatin? Resistance via miR-1236-3p/ATG7 axis in lung cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:3641-3652.
- [37] TIAN R, ZHANG C, XIONG F, et al. PCAT1/miR-129/ABCB1 axis confers chemoresistance in non-small cell lung cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(5):948-960.
- [38] LI Y, GAO L, ZHANG C, et al. LncRNA SNHG3 promotes proliferation and metastasis of non-small-cell lung cancer cells through miR-51 5-5p/SUMO2 Axis[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:2091206032.
- [39] HOSSIAN A, ZAHRA F T, POUDEL S, et al. Advanced bioinformatic analysis and pathway prediction of NSCLC cells upon cisplatin resistance[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6520.
- [40] KARA A, ZGÜR A, TEKIN B, et al. Computational analysis of drug resistance network in lung adenocarcinoma [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(3):566-578.
- [41] WILSON D M, DUNCTON M, CHANG C, et al. Early drug discovery and development of novel cancer therapeutics targeting DNA polymerase  $\epsilon$  (POLH) [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:778925.
- [42] HUANG J, YU Q, ZHOU Y, et al. FAM201A knockdown inhibits proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells by regulating miR-7515/GLO1 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8):5620-5632.
- [43] SUN Y, HAO G, ZHUANG M, et al. MEG3 lncRNA from exosomes released from cancer-associated fibroblasts enhances cisplatin chemoresistance in SCLC via a MiR-15a-5p/CCNE1 axis[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(3):229-240.

(收稿日期:2022-07-12 修回日期:2022-11-12)

(上接第 857 页)

- [33] STRAWBRIDGE LM, LLOYD JT, MEADOW A, et al. Use of Medicare's diabetes self-management training benefit[J]. *Health Educ Behav*, 2015, 42(4):530-538.
- [34] LASH R. Moving the needle on diabetes[M]. Washington, DC: Rayburn House office building, 2019:112-118.
- [35] NORC at the University of Chicago and the West Health Institute. New survey finds large number of people skipping necessary medical care because of cost[OL]. (2019-05-25)[2022-06-12]. <https://www.westhealth.org/press-release/survey2018>.
- [36] NG B P, LAMANNA J B, TOWNE S D, et al. Factors associated with avoiding health care among community-dwelling medicare beneficiaries with type 2 diabetes[J]. *Prev Chronic Dis*, 2020, 17:e128.
- [37] HILDEBRAND J A, BILLIMEK J, LEE J A, et al. Effect of diabetes self-management education on glycemic control in Latino adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Patient Educ Couns*, 2020, 103(2):266-275.
- [38] ASHRAFZADEH S, HAMDY O. Patient-driven diabetes care of the future in the technology era[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3):564-575.

(收稿日期:2022-07-08 修回日期:2022-11-02)