

# LncRNA OIP5-AS1靶向调控miR-381-3p/FSCN1轴对鼻咽癌细胞增殖、侵袭及上皮-间质转化的影响

张义 王丽 黄永阳\*

(黄冈市中心医院耳鼻咽喉科, 黄冈 438000)

**摘要** 该文旨在探讨LncRNA OIP5-AS1靶向miR-381-3p/FSCN1轴对鼻咽癌(NPC)细胞增殖、侵袭及上皮-间质转化的影响。该文检测了NPC患者癌组织及癌旁组织中LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p的表达水平及FSCN1蛋白表达量。将HNE-1细胞分为sh-NC组、sh-OIP5-AS1组、miR-NC组、miR-381-3p mimic组、sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组、sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组。RT-qPCR实验检测LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p和FSCN1 mRNA表达水平; MTT实验检测细胞增殖能力; 平板克隆形成实验检测细胞克隆数; Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力; 双荧光素酶报告基因实验和RIP实验检测miR-381-3p与FSCN1、miR-381-3p与LncRNA OIP5-AS1的直接结合关系; Western blot实验检测E-cadherin、CK18、Slug及FSCN1蛋白表达量。构建裸鼠移植瘤模型并将其分为Control组、sh-NC组、sh-SNHG14组, 检测移植瘤质量和体积, 免疫组化法检测FSCN1、Ki-67、E-cadherin和MMP9蛋白表达情况。sh-OIP5-AS1组、miR-381-3p mimic组分别与其阴性对照组相比, 细胞 $D_{490}$ 值、克隆形成数、迁移和侵袭细胞数、FSCN1蛋白表达量、Slug蛋白表达量减少, E-cadherin、CK18蛋白表达量升高( $P<0.05$ )。与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较, sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组细胞 $D_{490}$ 、克隆形成数、迁移和侵袭细胞数、FSCN1蛋白表达量、Slug蛋白表达量增加, E-cadherin、CK18蛋白表达量减少( $P<0.05$ )。动物实验显示, 敲低LncRNA OIP5-AS1可抑制移植瘤生长, 移植瘤组织LncRNA OIP5-AS1和FSCN1 mRNA表达量及FSCN1、Ki-67和MMP9蛋白表达量减少, miR-381-3p及E-cadherin蛋白表达量增加( $P<0.05$ )。LncRNA OIP5-AS1通过靶向调节miR-381-3p/FSCN1轴, 促进NPC细胞增殖、侵袭及EMT进程。

**关键词** LncRNA OIP5-AS1; 鼻咽癌; HNE-1细胞; 上皮-间质转化; miR-381-3p/FSCN1轴

## Effects of LncRNA OIP5-AS1 on the Proliferation, Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Targeting miR-381-3p/FSCN1 Axis

ZHANG Yi, WANG Li, HUANG Yongyang\*

(Department of Otorhinolaryngology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, China)

**Abstract** This article aimed to investigate the effects of LncRNA OIP5-AS1 on the proliferation, invasion and EMT (epithelial-mesenchymal transition) of NPC (nasopharyngeal carcinoma) cells by targeting the miR-381-3p/FSCN1 axis. The expression levels of LncRNA OIP5-AS1 and miR-381-3p, as well as the protein ex-

收稿日期: 2026-03-19

接受日期: 2026-05-19

湖北省卫生健康委科研项目(批准号: WJ2023M175)资助的课题

\*通信作者。Tel: 18438585677, E-mail: 18438585677@163.com

Received: March 19, 2026

Accepted: May 19, 2026

This work was supported by the Health Commission of Hubei Province Scientific Research Project (Grant No.WJ2023M175)

\*Corresponding author. Tel: +86-18438585677, E-mail: 18438585677@163.com

pression level of *FSCN1*, were detected in cancerous tissues and paracancerous tissues of NPC patients. The HNE-1 cells were assigned into the sh-NC group, the sh-OIP5-AS1 group, the miR-NC group, the miR-381-3p mimic group, the sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group, and the sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group. The RT-qPCR experiment was used to measure the expression levels of LncRNA OIP5-AS1, miR-381-3p and *FSCN1* mRNA. MTT assay was implemented to detect the cell proliferation ability. Plate colony formation assay was implemented to measure the number of cell colonies. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion abilities. The dual luciferase reporter gene assay and RIP experiment were used to detect the direct binding relationship between miR-381-3p and *FSCN1*, as well as between miR-381-3p and LncRNA OIP5-AS1. Western blot experiment was used to measure the expression levels of E-cadherin, CK18, Slug and *FSCN1* proteins. The nude mouse tumor transplantation model was constructed and assigned into the Control group, the sh-NC group, and the sh-SNHG14 group. The mass and volume of the transplanted tumors were measured, and the expression of *FSCN1*, Ki-67, E-cadherin and MMP9 proteins were detected by immunohistochemistry. Compared with the negative control groups, the cell  $D_{490}$  value, the number of clone formations, the number of migrated and invaded cells, and the expression levels of *FSCN1* and Slug proteins in the sh-OIP5-AS1 group and miR-381-3p mimic group were lower, while the expression levels of E-cadherin and CK18 proteins were higher ( $P < 0.05$ ). Compared with the sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group, the cell  $D_{490}$  value, the number of clone formations, the number of migrated and invaded cells, and the expression levels of *FSCN1* and Slug proteins in the sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group were higher, while the expression levels of E-cadherin and CK18 proteins were lower ( $P < 0.05$ ). Animal experiments showed that knocking down LncRNA OIP5-AS1 inhibited the growth of transplanted tumors, decreased the expression levels of LncRNA OIP5-AS1 and *FSCN1* mRNA, as well as the protein expression of *FSCN1*, Ki-67, and MMP9, while increased the expression level of miR-381-3p and the protein expression of E-cadherin ( $P < 0.05$ ). LncRNA OIP5-AS1 promotes the proliferation, invasion and EMT process of NPC cells by targeting and regulating the miR-381-3p/*FSCN1* axis.

**Keywords** LncRNA OIP5-AS1; nasopharyngeal cancer; HNE-1 cell; epithelial-mesenchymal transition; miR-381-3p/*FSCN1* axis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤。尽管近年来综合治疗方案的优化显著改善了早期NPC患者的预后,但局部侵袭、远处转移及治疗耐药等问题仍需进一步解决<sup>[1]</sup>,深入探究NPC发生发展及转移的分子机制,对改善患者临床结局具有重要意义。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)通过竞争性内源RNA(competitive endogenous, ceRNA)机制、调控转录与翻译等多种方式参与肿瘤的发生发展<sup>[2]</sup>。已有研究证实,ceRNA网络的异常调控在鼻咽癌的病理进程中扮演关键角色,多种LncRNA、miRNA及mRNA的失衡表达与NPC的恶性进展密切相关<sup>[3]</sup>。LncRNA OIP5-AS1作为一种致癌性LncRNA,通过调控下游分子通路促进肿瘤进展<sup>[4]</sup>。目前已有研究表明LncRNA OIP5-AS1在NPC中高表达且发挥致癌功能<sup>[5]</sup>。然而,LncRNA OIP5-AS1在NPC中的表

达特征及其具体调控机制,仍需进一步研究。miR-381-3p是一种发挥抗癌作用的miRNA,研究显示其在结直肠癌、宫颈癌等肿瘤中低表达,可通过靶向结合*RAP2A*(Ras-related protein 2A)、镁转运蛋白1(magnesium transporter 1, *MAGT1*)等靶基因,抑制肿瘤细胞增殖与侵袭<sup>[6-7]</sup>。已有研究表明,miR-381-3p可作为LncRNA OIP5-AS1的下游靶miRNA参与肺癌进展的调控<sup>[8]</sup>,但其在NPC中的表达模式及与LncRNA OIP5-AS1的相互作用尚未见报道。肌动蛋白束蛋白1(fascin actin-bundling protein 1, *FSCN1*)作为一种肌动蛋白束蛋白,通过促进丝状伪足的形成,直接参与细胞迁移和侵袭<sup>[9]</sup>。已有报道指出,*FSCN1*在NPC组织和细胞中高表达,且可促进癌细胞的恶性生物学行为<sup>[10]</sup>。基于上述研究进展,本研究旨在系统探究LncRNA OIP5-AS1/miR-381-3p/*FSCN1*轴在NPC恶性表型调控中的作用,为其精准治疗提供潜在策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 组织样本来源 收集临床确诊的NPC组织及癌旁正常鼻咽组织各60例,手术切除后立即将其置于液氮中冻存。采用RT-qPCR法、Western blot法及免疫组化法检测LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p及FSCN1蛋白表达情况。本实验已与患者签订知情同意书并经黄冈市中心医院伦理委员会批准(伦理批号: HGYK-2025-0154)。

1.1.2 材料与主要试剂 HNE-1细胞(货号: SHC1664)购自安元生物科技(南京)有限公司; sh-OIP5-AS1、miR-381-3p mimic、miR-381-3p inhibitor及其阴性对照sh-NC、miR-NC、inhibitor NC均由武汉普健生物科技有限公司提供; MTT试剂盒(货号: GOY-9134)购自上海谷研实业有限公司; RPMI-1640培养基(货号: 6016011)购自北京达科为生物技术有限公司; 实时荧光定量PCR试剂盒(货号: AH0101)购自山东思科捷生物技术有限公司; LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p、FSCN1、GAPDH、U6的RT-qPCR引物序列由赫澎(上海)生物科技有限公司提供; E-cadherin、CK18、Slug、FSCN1、Ki-67、MMP9、 $\beta$ -actin抗体(货号: 0131、0191、6202、7988、0198、5228、0115)购自江苏亲科生物研究中心有限公司; 脂质体2000、TRIzol试剂(货号: S30520、R21086)购自上海源叶生物科技有限公司; Ago2抗体、阴性对照IgG(货号: SAB4200085、NI04)购自西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 双荧光素酶报告基因实验检测靶向关系 使用ENCORI数据库预测显示LncRNA OIP5-AS1与miR-381-3p、miR-381-3p与FSCN1存在互补位点。构建OIP5-AS1野生型(OIP5-AS1-WT)、突变型(OIP5-AS1-MUT)、FSCN1野生型(FSCN1-WT)、突变型(FSCN1-MUT)质粒。使用脂质体2000将以上质粒分别与miR-NC、miR-381-3p mimic共转染于HNE-1细胞,48 h后检测荧光素酶活性。

1.2.2 RIP实验检测miR-381-3p、LncRNA OIP5-AS1在Ago2蛋白中的相对富集情况 取对数生长期HNE-1细胞以 $1 \times 10^6$ /孔接种于6孔板,加入RIP裂解液冰上裂解30 min。分别设置实验组(使用Ago2抗体)、阴性对照组(使用IgG抗体)和Input组(裂解液),加入蛋白A/G磁珠4 °C旋转孵育2 h。用预冷的RIP

缓冲液洗涤磁珠复合物彻底去除非特异性结合物,使用TRIzol试剂提取RNA,通过RT-qPCR实验检测miR-381-3p和LncRNA OIP5-AS1的相对富集水平。

1.2.3 细胞培养及分组 将HNE-1细胞培养于RPMI-1640培养基中,置于37 °C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养至对数期。将sh-NC、sh-OIP5-AS1、miR-NC、miR-381-3p mimic、sh-OIP5-AS1和inhibitor NC、sh-OIP5-AS1和miR-381-3p inhibitor分别转染至细胞,将对应组别命名为sh-NC组、sh-OIP5-AS1组、miR-NC组、miR-381-3p mimic组、sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组、sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组。转染48 h后检测相关指标。

1.2.4 RT-qPCR实验 使用Trizol试剂提取细胞及组织总RNA,检测质量合格后,对于LncRNA OIP5-AS1与FSCN1,使用PrimeScript RT Master Mix试剂盒进行反转录,对于miR-381-3p,采用特异性的茎环反转录引物以确保其准确检测,所使用的茎环反转录引物序列为5'-GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACG ACA CAG AGA GC-3'。然后均使用SYBR Green法进行qPCR扩增。20  $\mu$ L反应体系: 10  $\mu$ L 2 $\times$  SYBR Green预混液,上下游引物各0.5  $\mu$ L, 2  $\mu$ L cDNA模板, 7  $\mu$ L 无酶水。扩增程序为: 95 °C预变性30 s; 95 °C变性10 s、60 °C退火延伸30 s(40个循环)。以GAPDH为LncRNA OIP5-AS1和FSCN1的内参,U6为miR-381-3p的内参。引物序列见表1,使用2<sup>- $\Delta\Delta$ C<sub>t</sub></sup>法计算目的基因的表达水平。

1.2.5 免疫组化法检测FSCN1表达 将鼻咽癌及癌旁组织置于4%多聚甲醛中,于4 °C冰箱中固定24 h后,制成4  $\mu$ m的石蜡切片。切片经脱蜡至水、抗原修复后,经3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>室温封闭内源性过氧化物酶,再经山羊血清室温封闭后加入FSCN1一抗(1:500)4 °C孵育过夜;次日加入二抗(1:1 000)室温孵育1 h, DAB显色、苏木素复染后封片。于显微镜下观察并采用ImageJ软件计算吸光度(D)值,以此反映FSCN1蛋白表达量。

1.2.6 MTT法检测细胞活力 将各组细胞以每孔 $5 \times 10^3$ 个的密度接种于96孔板。在转染处理48 h后,每孔加入20  $\mu$ L MTT溶液,于37 °C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中孵育4 h;每孔加入150  $\mu$ L DMSO,置于摇床室温、避光、低速振荡(150 r/min、15 min)。于酶标仪检测各孔在490 nm波长处的吸光度(D)值,以此

表1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

基因 Gene	上游引物(5'→3') Forward primer (5'→3')	下游引物(5'→3') Reverse primer (5'→3')
LncRNA OIP5-AS1	TGC GAA GAT GGC GGA GTA AG	TAG TTC CTC TCC TCT GGC CG
FSCN1	GAC ACC AAA AAG TGT GCC TTC CG	CAA ACT TGC CAT TGG ACG CCC T
GAPDH	GTC TCC TCT GAC TTC AAC AGC G	ACC ACC CTG TTG CTG TAG CCA A
miR-381-3p	CGC GTA TAC AAG GGC AAG CT	GTG CAG GGT CCG AGG T
U6	AGA GCC TGT GGT GTC CG	CAT CTT CAA AGC ACT TCC CT

反映细胞活力。

1.2.7 克隆形成实验检测细胞增殖 对各组转染培养48 h后的细胞用完全培养基重悬并计数。取 $1 \times 10^3$ /mL细胞悬液均匀接种于6孔板中,置于37 °C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中静置培养14 d。当肉眼可见细胞集落(通常>50个细胞)时,加入4%多聚甲醛室温固定15 min、0.1%结晶紫染色液室温染色15 min,晾干后于倒置显微镜下观察并计数克隆数。

1.2.8 Transwell小室检测细胞迁移和侵袭 将对数生长期的各处理组细胞用0.25%胰蛋白酶室温消化(20 min)、离心(1 000 r/min、5 min),用无血清培养基重悬细胞,调整细胞密度至 $2 \times 10^5$ /mL。取24孔Transwell小室,在下室加入600 μL含10%胎牛血清的完全培养基,向上室中加入200 μL细胞悬液。将小室放入24孔板中并置于37 °C、5% CO<sub>2</sub>培养箱中孵育48 h后,擦去上室膜内表面的细胞,经4%多聚甲醛室温固定15 min、0.1%结晶紫染色液室温染色15 min后于显微镜下观察并计数。侵袭实验在上室铺有稀释的基质胶,其余步骤同迁移实验。

1.2.9 Western blot检测E-cadherin、CK18、Slug及FSCN1蛋白表达情况 收集各组细胞及组织样本,加入RIPA裂解液进行裂解,充分离心(4 °C、12 000 r/min离心15 min)后,采用BCA试剂盒测定各组上清的蛋白浓度,并使用RIPA裂解液将所有蛋白样本稀释并统一调整至相同浓度。将蛋白样品置于100 °C沸水浴中煮沸变性,每孔上样30 μg总蛋白,经SDS-PAGE电泳分离、转至PVDF膜、5%脱脂奶粉室温摇床孵育1 h后,将膜与E-cadherin(1:1 000)、CK18(1:800)、Slug(1:800)、FSCN1(1:1 000)、β-actin(1:1 000)一抗在4 °C摇床上孵育过夜,次日用TBST洗膜3次后加入二抗IgG(1:1 000)室温摇床孵育2 h。化学发光显影后,使用ImageJ软件测量条带灰度值。

1.2.10 移植瘤实验 BALB/c裸小鼠(4周龄,体质

量18~20 g)购自上海斯莱克实验动物有限公司[生产许可证号为SCXK(沪)2022-0004]。构建稳定敲低OIP5-AS1的HNE-1细胞株(sh-OIP5-AS1组)及其阴性对照细胞株(sh-NC组),另设正常培养的HNE-1细胞为对照组,在右侧腋下注射悬液( $5 \times 10^5$ 个细胞)。4周后处死裸鼠,剥离移植瘤组织,测其质量和体积。本研究经黄冈市中心医院动物伦理委员会审核通过(伦理批号: HGYK-KY-2025-0171)。

1.2.11 移植瘤组织FSCN1、Ki-67、E-cadherin和MMP9蛋白表达水平检测 取部分移植瘤组织按照“1.2.5”的操作步骤进行,其中膜分别用FSCN1、Ki-67、E-cadherin、MMP9一抗(稀释比例均为1:500)4 °C孵育过夜;二抗(1:1 000)室温孵育1 h。于显微镜下观察并采用ImageJ软件分析各蛋白阳性表达情况。

1.2.12 统计学分析 实验数据用SPSS 27.0软件进行分析,计量资料符合正态分布以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- $q$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NPC组织中LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p和FSCN1蛋白表达变化

与癌旁组织相比,癌组织LncRNA OIP5-AS1表达及FSCN1蛋白表达上调,miR-381-3p表达下调( $P < 0.05$ )。见图1、图2和表2。

### 2.2 miR-381-3p与LncRNA OIP5-AS1、FSCN1的靶向关系

miR-381-3p与LncRNA OIP5-AS1、FSCN1分别存在结合位点(图3和图4)。miR-381-3p mimic和OIP5-AS1-WT共转染以及miR-381-3p mimic和FSCN1-WT共转染后荧光素酶活性均降低( $P < 0.05$ ),见表3。与IgG组比较,Ago2组显著富集LncRNA OIP5-AS1和

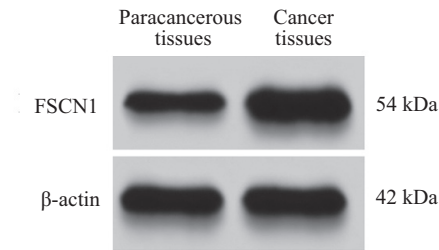


图1 Western blot检测FSCN1蛋白表达情况

Fig.1 FSCN1 protein expression detected by Western blot

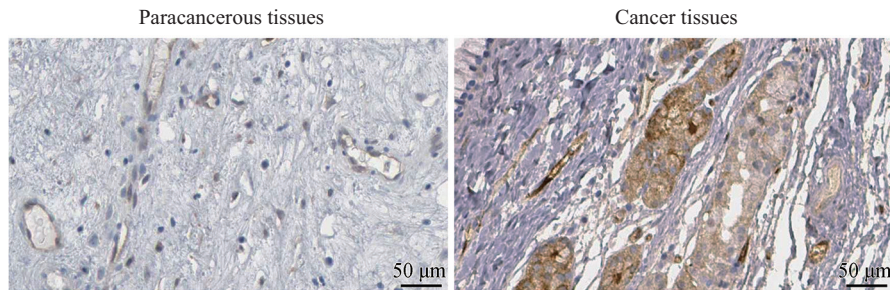


图2 免疫组化检测FSCN1阳性表达情况

Fig.2 Positive expression of FSCN1 detected by immunohistochemistry

表2 各组LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p及FSCN1蛋白表达水平比较

Table 2 Comparison of LncRNA OIP5-AS1, miR-381-3p and FSCN1 protein expression among groups

组别 Group	LncRNA OIP5-AS1	miR-381-3p	FSCN1蛋白(Western blot) FSCN1 protein (Western blot)	FSCN1 ( $D_{490}$ )
Paracancerous tissues	1.00±0.05	0.99±0.6	0.69±0.05	0.17±0.03
Cancer tissues	3.41±0.30*	0.34±0.05*	1.37±0.16*	0.38±0.05*

\* $P < 0.05$ , 与癌旁组织组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 60$ 。\* $P < 0.05$  compared with the paracancerous tissue group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 60$ 。

图3 miR-381-3p与LncRNA OIP5-AS1的结合位点

Fig.3 Binding sites between miR-381-3p and LncRNA OIP5-AS1

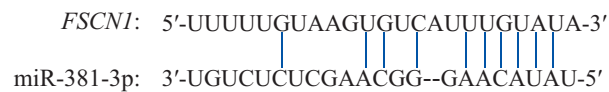


图4 miR-381-3p与FSCN1的结合位点

Fig.4 Binding sites between miR-381-3p and FSCN1

miR-381-3p ( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.3 转染效率验证

与 sh-NC 组比较, sh-OIP5-AS1 组 LncRNA OIP5-AS1 和 FSCN1 mRNA 表达下调, miR-381-3p 表达上调 ( $P < 0.05$ ); 与 miR-NC 组比较, miR-381-3p mimic 组 FSCN1 mRNA 表达下调, miR-381-3p 表达上调 ( $P < 0.05$ ); 与 sh-OIP5-AS1+inhibitor NC 组比较,

sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor 组 miR-381-3p 表达下调, FSCN1 mRNA 表达上调 ( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.4 各组细胞增殖能力及克隆细胞数比较

与 sh-NC 组比较, sh-OIP5-AS1 组  $D_{490}$  值和克隆形成数明显减少 ( $P < 0.05$ ); 与 miR-NC 组比较, miR-381-3p mimic 组  $D_{490}$  值和克隆形成数明显减少 ( $P < 0.05$ ); 与 sh-OIP5-AS1+inhibitor NC 组比较, sh-

表3 相对荧光素酶活性比较  
Table 3 Comparison of relative luciferase activity

组别 Group	荧光素酶活性 Relative luciferase activity
miR-NC group+OIP5-AS1-WT	1.01±0.06
miR-NC group+OIP5-AS1-MUT	1.00±0.03
miR-NC group+FSCN1-WT	0.98±0.04
miR-NC group+OIP5-AS1-WT	0.99±0.03
miR-381-3p mimic group+OIP5-AS1-WT	0.43±0.05*
miR-381-3p mimic group+OIP5-AS1-MUT	1.01±0.01
miR-381-3p mimic group+FSCN1-WT	0.39±0.04 <sup>#</sup>
miR-381-3p mimic group+FSCN1-MUT	1.00±0.02

\* $P < 0.05$ , 与miR-NC+OIP5-AS1-WT组比较; <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与miR-NC+FSCN1-WT组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

\* $P < 0.05$  compared with the miR-NC+OIP5-AS1-WT group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  compared with the miR-NC+FSCN1-WT group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

表4 RIP实验检测miR-381-3p、LncRNA OIP5-AS1在Ago2蛋白中的相对富集水平  
Table 4 Detection of relative enrichment of miR-381-3p and OIP5-AS1 in Ago protein by RIP assay

组别 Group	OIP5-AS1	miR-381-3p
Input group	1.00±0.06	1.00±0.08
IgG group	0.21±0.03*	0.18±0.03*
Ago2 group	0.46±0.05* <sup>#</sup>	0.37±0.04* <sup>#</sup>

\* $P < 0.05$ , 与Input组比较; <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与IgG组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

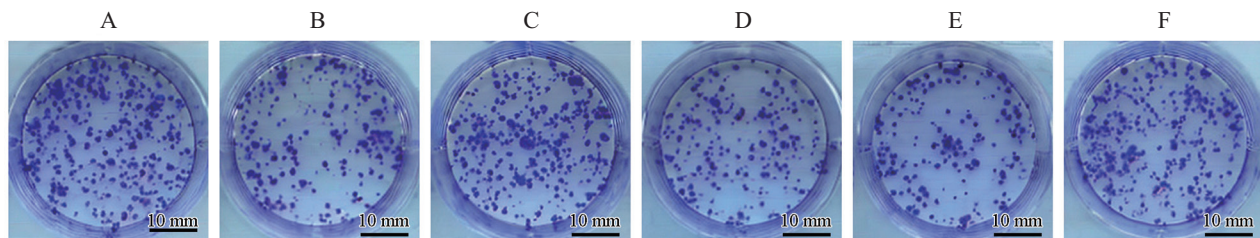
\* $P < 0.05$  compared with the Input group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  compared with the IgG group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

表5 各组细胞LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p和FSCN1 mRNA表达水平比较  
Table 5 Comparison of LncRNA OIP5-AS1, miR-381-3p, and FSCN1 mRNA expression levels in each group of cells

组别 Group	LncRNA OIP5-AS1	miR-381-3p	FSCN1 mRNA
sh-NC group	1.00±0.05	0.99±0.03	1.01±0.01
sh-OIP5-AS1 group	0.38±0.04*	1.47±0.07*	0.52±0.04*
miR-NC group	0.99±0.04	1.00±0.04	0.98±0.03
miR-381-3p mimic group	0.98±0.05	1.66±0.08 <sup>#</sup>	0.43±0.04 <sup>#</sup>
sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group	0.39±0.04	1.48±0.06	0.51±0.04
sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group	0.41±0.04	1.11±0.07 <sup>&amp;</sup>	0.80±0.04 <sup>&amp;</sup>

\* $P < 0.05$ , 与sh-NC组比较; <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与miR-NC组比较; <sup>&</sup> $P < 0.05$ , 与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

\* $P < 0.05$  compared with the sh-NC group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  compared with the miR-NC group; <sup>&</sup> $P < 0.05$  compared with the sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。



A: sh-NC组; B: sh-OIP5-AS1组; C: miR-NC组; D: miR-381-3p mimic组; E: sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组; F: sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组。  
A: sh-NC group; B: sh-OIP5-AS1 group; C: miR-NC group; D: miR-381-3p mimic group; E: sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group; F: sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group.

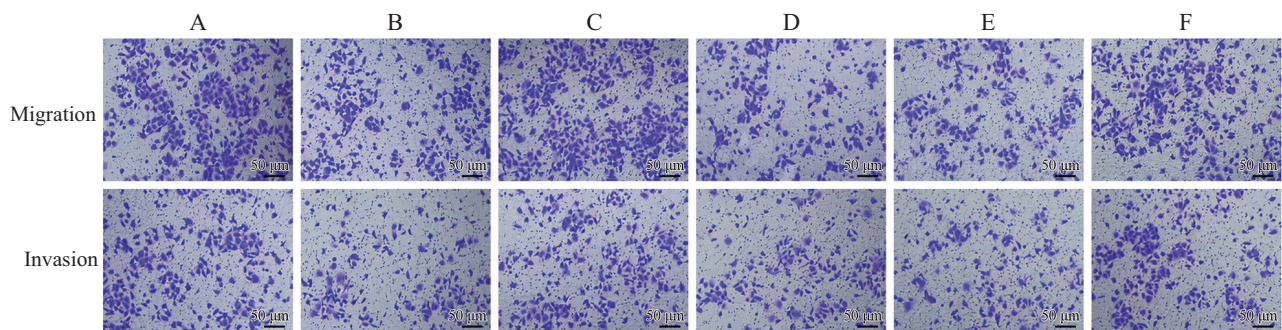
图5 平板克隆形成实验  
Fig.5 Plate colony formation assay

表6 各组细胞 $D_{490}$ 值及克隆形成数比较Table 6 Comparison of  $D_{490}$  and colony formation numbers in each group of cells

组别 Group	$D_{490}$	克隆形成数 Colony formation numbers
sh-NC group	0.58±0.04	125.62±7.21
sh-OIP5-AS1 group	0.35±0.02*	58.11±4.63*
miR-NC group	0.57±0.03	123.69±6.85
miR-381-3p mimic group	0.32±0.02 <sup>#</sup>	52.17±4.01 <sup>#</sup>
sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group	0.36±0.03	60.50±5.15
sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group	0.50±0.04 <sup>&amp;</sup>	107.83±6.42 <sup>&amp;</sup>

\* $P<0.05$ , 与sh-NC组比较; <sup>#</sup> $P<0.05$ , 与miR-NC组比较; <sup>&</sup> $P<0.05$ , 与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较。  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ 。

\* $P<0.05$  compared with the sh-NC group; <sup>#</sup> $P<0.05$  compared with the miR-NC group; <sup>&</sup> $P<0.05$  compared with the sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group.  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ .



A: sh-NC组; B: sh-OIP5-AS1组; C: miR-NC组; D: miR-381-3p mimic组; E: sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组; F: sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组。  
A: sh-NC group; B: sh-OIP5-AS1 group; C: miR-NC group; D: miR-381-3p mimic group; E: sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group; F: sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group.

图6 Transwell实验检测迁移和侵袭情况

Fig.6 Migration and invasion detected by Transwell assay

表7 各组迁移和侵袭细胞数比较

Table 7 Comparison of the number of migratory and invasive cells among groups

组别 Group	迁移细胞数 Number of migratory cells	侵袭细胞数 Number of invasive cells
sh-NC group	126.17±7.36	95.61±7.23
sh-OIP5-AS1 group	52.40±4.23*	46.73±5.80*
miR-NC group	123.64±8.11	92.89±7.75
miR-381-3p mimic group	48.33±4.69 <sup>#</sup>	44.33±5.32 <sup>#</sup>
sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group	55.58±5.02	47.65±5.18
sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group	108.29±6.70 <sup>&amp;</sup>	76.22±7.03 <sup>&amp;</sup>

\* $P<0.05$ , 与sh-NC组比较; <sup>#</sup> $P<0.05$ , 与miR-NC组比较; <sup>&</sup> $P<0.05$ , 与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较。  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ 。

\* $P<0.05$  compared with the sh-NC group; <sup>#</sup> $P<0.05$  compared with the miR-NC group; <sup>&</sup> $P<0.05$  compared with the sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group.  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ .

OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组 $D_{490}$ 和克隆形成数明显增加( $P<0.05$ )。见图5和表6。

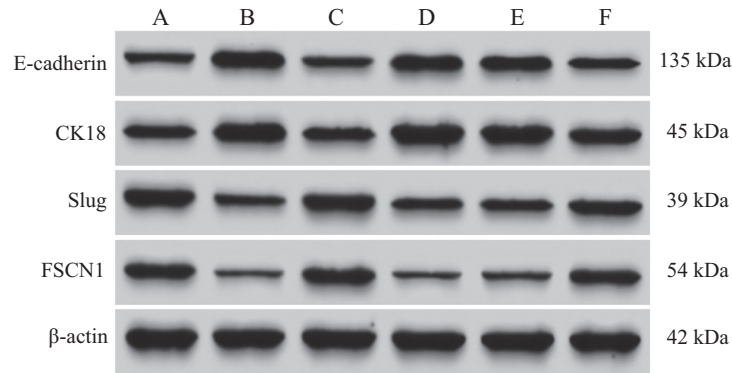
## 2.5 各组细胞迁移侵袭能力比较

与sh-NC组比较, sh-OIP5-AS1组迁移和侵袭细胞数明显减少( $P<0.05$ ); 与miR-NC组比较, miR-381-3p mimic组迁移和侵袭细胞数明显减少( $P<0.05$ );

与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较, sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组迁移和侵袭细胞数明显增多( $P<0.05$ )。见图6和表7。

## 2.6 各组细胞E-cadherin、CK18、Slug及FSCN1蛋白表达量比较

与sh-NC组比较, sh-OIP5-AS1组E-cadherin、



A: sh-NC组; B: sh-OIP5-AS1组; C: miR-NC组; D: miR-381-3p mimic组; E: sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组; F: sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组。  
A: sh-NC group; B: sh-OIP5-AS1 group; C: miR-NC group; D: miR-381-3p mimic group; E: sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group; F: sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group.

图7 Western blot检测蛋白条带图

Fig.7 Western blot analysis of target protein expression

表8 各组细胞E-cadherin、CK18、Slug及FSCN1蛋白表达量比较

Table 8 Comparison of E-cadherin, CK18, Slug, and FSCN1 protein expression levels in each group of cells

组别 Group	E-cadherin	CK18	Slug	FSCN1
sh-NC group	0.32±0.04	0.57±0.03	0.91±0.05	0.77±0.04
sh-OIP5-AS1 group	0.78±0.05*	1.04±0.07*	0.38±0.03*	0.26±0.03*
miR-NC group	0.31±0.03	0.59±0.04	0.88±0.04	0.80±0.04
miR-381-3p mimic group	0.82±0.05 <sup>#</sup>	1.11±0.06 <sup>#</sup>	0.35±0.03 <sup>#</sup>	0.22±0.02 <sup>#</sup>
sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group	0.76±0.04	1.02±0.05	0.40±0.03	0.28±0.03
sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor group	0.45±0.04 <sup>&amp;</sup>	0.74±0.04 <sup>&amp;</sup>	0.72±0.04 <sup>&amp;</sup>	0.69±0.04 <sup>&amp;</sup>

\* $P < 0.05$ , 与sh-NC组比较; <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与miR-NC组比较; <sup>&</sup> $P < 0.05$ , 与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

\* $P < 0.05$  compared with the sh-NC group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  compared with the miR-NC group; <sup>&</sup> $P < 0.05$  compared with the sh-OIP5-AS1+inhibitor NC group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ .

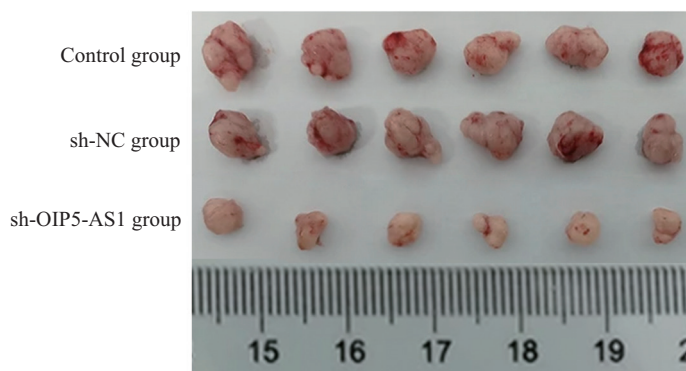


图8 移植瘤大小

Fig.8 Size of transplanted tumors

CK18蛋白表达量增加, Slug、FSCN1蛋白表达量减少( $P < 0.05$ ); 与miR-NC组比较, miR-381-3p mimic组E-cadherin、CK18蛋白表达量增加, Slug、FSCN1蛋白表达量减少( $P < 0.05$ ); 与sh-OIP5-AS1+inhibitor NC组比较, sh-OIP5-AS1+miR-381-3p inhibitor组E-

cadherin、CK18蛋白表达量减少, Slug、FSCN1蛋白表达量增加( $P < 0.05$ )。见图7和表8。

## 2.7 各组移植瘤大小比较

相较于sh-NC组, sh-OIP5-AS1组移植瘤体积明显减小, 且移植瘤质量明显减轻( $P < 0.05$ )。见图8和表9。

表9 各组裸鼠肿瘤大小比较

Table 9 Comparison of tumor size in nude mice among groups

组别 Group	体积/mm <sup>3</sup> Volume /mm <sup>3</sup>	质量/g Mass /g
Control group	550.37±34.60	0.52±0.04
sh-NC group	532.54±38.19	0.50±0.03
sh-OIP5-AS1 group	217.71±16.51*	0.24±0.04*

\* $P < 0.05$ , 与sh-NC组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ 。\* $P < 0.05$  compared with the sh-NC group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ .

表10 各组移植瘤组织LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p和FSCN1 mRNA表达水平比较

Table 10 Comparison of LncRNA OIP5-AS1, miR-381-3p, and FSCN1 mRNA expression levels in transplanted tumor tissues among groups

组别 Group	LncRNA OIP5-AS1	miR-381-3p	FSCN1 mRNA
Control group	1.00±0.05	0.34±0.04	0.97±0.06
sh-NC group	0.97±0.08	0.33±0.04	0.99±0.04
sh-OIP5-AS1 group	0.34±0.04*	0.78±0.06*	0.42±0.03*

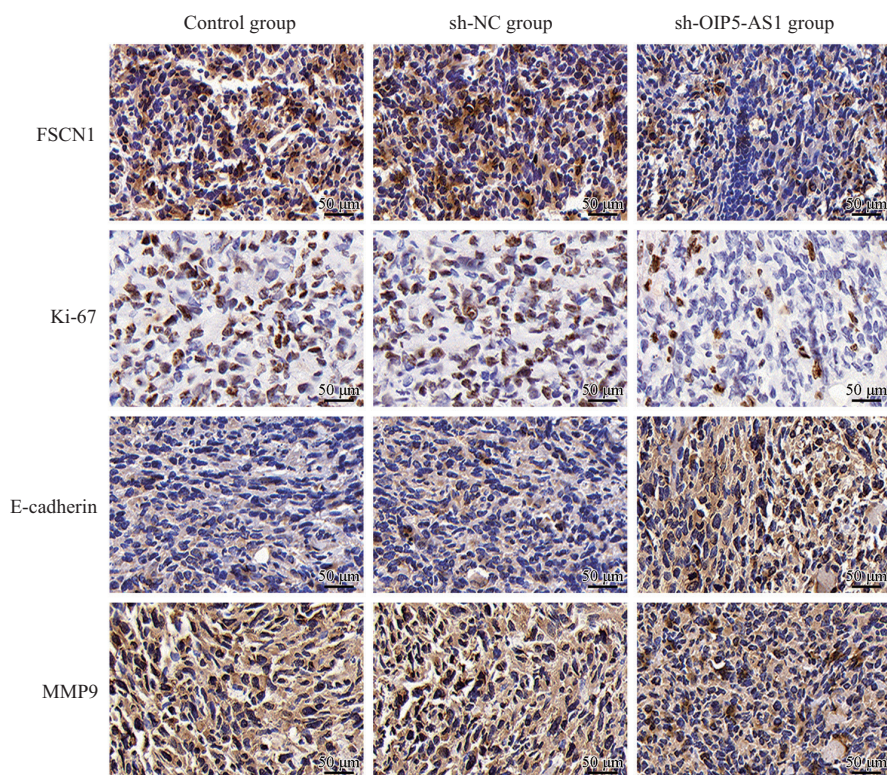
\* $P < 0.05$ , 与sh-NC组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ 。\* $P < 0.05$  compared with the sh-NC group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ .

图9 免疫组化法检测蛋白表达情况

Fig.9 Immunohistochemical detection of protein expression

## 2.8 各组移植瘤组织LncRNA OIP5-AS1、miR-381-3p和FSCN1 mRNA表达水平比较

相较于sh-NC组, sh-OIP5-AS1组移植瘤组织LncRNA OIP5-AS1和FSCN1 mRNA表达下调, miR-381-3p表达上调( $P < 0.05$ )。见表10。

## 2.9 各组移植瘤FSCN1、Ki-67、E-cadherin和MMP9表达水平比较

相较于sh-NC组, sh-OIP5-AS1组移植瘤组织FSCN1、Ki-67和MMP9阳性表达水平降低, E-cadherin阳性表达水平升高( $P < 0.05$ )。见图9和表11。

表11 各组移植瘤FSCN1、Ki-67、E-cadherin和MMP9表达比较

Table 11 Comparison of FSCN1, Ki-67, E-cadherin, and MMP9 expression in transplanted tumors among groups

组别 Group	FSCN1阳性细胞率/% FSCN1 positive cell rate /%	Ki-67阳性细胞率/% Ki-67 positive cell rate /%	E-cadherin阳性细胞率/% E-cadherin positive cell rate /%	MMP9阳性细胞率/% MMP9 positive cell rate /%
Control group	65.28±5.10	57.43±5.26	18.32±3.07	70.52±5.38
sh-NC group	63.69±5.71	55.20±5.95	20.51±2.33	68.27±5.10
sh-OIP5-AS1 group	28.33±4.16*	21.69±3.24*	53.10±4.27*	41.15±4.69*

\* $P < 0.05$ , 与sh-NC组比较。  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

\* $P < 0.05$  compared with the sh-NC group.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ 。

### 3 讨论

LncRNA通过ceRNA机制调控miRNA及靶基因表达,在NPC细胞增殖、侵袭、上皮-间质转化(mesenchymal-epithelial transition, EMT)等生物学过程中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。本研究以LncRNA OIP5-AS1为研究对象,经生物信息学预测证实LncRNA OIP5-AS1与miR-381-3p、miR-381-3p与FSCN1存在结合位点,进而探讨LncRNA OIP5-AS1通过靶向miR-381-3p/FSCN1轴对NPC细胞恶性生物学行为的影响。

LncRNA的异常表达是肿瘤发生发展的重要分子特征,其可通过正向或负向调控靶分子网络,参与癌细胞的恶性表型调控。LncRNA OIP5-AS1作为促癌LncRNA,已被证实在肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤中高表达,并通过调控下游信号通路促进癌细胞增殖及转移,加速肿瘤进展<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,LncRNA OIP5-AS1在NPC组织中呈高表达,与既往研究结果一致<sup>[14]</sup>。为明确其功能,本研究敲低LncRNA OIP5-AS1后发现,与sh-NC组相比,sh-OIP5-AS1组细胞存活率降低、平板克隆形成数减少,提示下调LncRNA OIP5-AS1可有效减弱NPC细胞的增殖活性及克隆形成能力。此外,sh-OIP5-AS1组细胞迁移和侵袭数量显著减少,证实敲低LncRNA OIP5-AS1能显著抑制HNE-1细胞的迁移与侵袭。上述结果与LncRNA OIP5-AS1在其他癌症中的促癌效果一致<sup>[15]</sup>,提示LncRNA OIP5-AS1可能作为促癌LncRNA,促进NPC的恶性进展。

ceRNA机制是LncRNA调控基因表达的方式之一,其通过序列互补结合miRNA,解除miRNA对靶基因的转录后抑制,进而调控肿瘤细胞生物学行为<sup>[16]</sup>。本研究实验证实LncRNA OIP5-AS1与miR-381-3p存在直接结合关系。miR-381-3p作为抑癌miRNA,在肿瘤中常呈低表达,可通过靶向结

合癌基因3'UTR区域抑制其表达,进而阻断癌细胞恶性生物学行为<sup>[17-18]</sup>。在本研究中,miR-381-3p在NPC组织中表达下调,且过表达miR-381-3p可抑制HNE-1细胞的增殖、迁移和侵袭,抑癌效应与敲低LncRNA OIP5-AS1的效果一致。而当敲低LncRNA OIP5-AS1并抑制miR-381-3p时,由单独敲低LncRNA OIP5-AS1引起的细胞增殖、迁移及侵袭抑制效应被部分逆转,这说明LncRNA OIP5-AS1可作为ceRNA竞争性结合miR-381-3p,降低miR-381-3p的表达水平,这一机制为LncRNA OIP5-AS1在NPC中的促癌作用提供了重要分子基础。

EMT是癌细胞获得侵袭、迁移能力的关键生物学过程<sup>[19]</sup>。FSCN1可通过调控细胞骨架重构、促进EMT进程,在肿瘤侵袭转移中发挥重要作用,已被证实为多种肿瘤的促癌基因<sup>[20-21]</sup>。本研究实验证实,FSCN1是miR-381-3p的直接靶基因,进一步发现,敲低LncRNA OIP5-AS1后,HNE-1细胞中FSCN1及间质标志物Slug蛋白表达显著下调,上皮标志物E-cadherin、CK18蛋白表达显著上调<sup>[22-23]</sup>;而共转染sh-OIP5-AS1和miR-381-3p inhibitor后,上述蛋白表达发生逆转,提示LncRNA OIP5-AS1可通过抑制miR-381-3p表达,上调FSCN1表达,进而促进NPC细胞EMT进程。这一结果表明,LncRNA OIP5-AS1/miR-381-3p/FSCN1轴可通过调控EMT信号通路,影响NPC细胞的侵袭转移能力。

为进一步验证LncRNA OIP5-AS1/miR-381-3p/FSCN1轴在体内的功能,本研究构建裸鼠移植瘤模型,结果显示,敲低LncRNA OIP5-AS1可减小裸鼠移植瘤的体积并减轻其质量,下调移植瘤组织中FSCN1、Ki-67和MMP9的阳性表达,上调E-cadherin的阳性表达,与体外实验结果一致<sup>[24-25]</sup>。本研究体内实验结果进一步证实,LncRNA OIP5-AS1可通过

上调FSCN1表达,促进癌细胞增殖及EMT进程,进而加速NPC肿瘤的生长。

综上所述,本研究通过体内外实验证实LncRNA OIP5-AS1通过ceRNA机制靶向miR-381-3p/FSCN1轴,促进NPC细胞增殖、侵袭及EMT进程。本研究提示,LncRNA OIP5-AS1/miR-381-3p/FSCN1轴可作为潜在的NPC治疗靶点,但本研究仍存在一定局限性,体外实验仅采用HNE-1单一NPC细胞系,未纳入其他NPC细胞系(如CNE-2)进行验证,结果的普适性有待进一步确认,未来研究可扩大细胞系范围,构建转移模型并深入探讨LncRNA OIP5-AS1/miR-381-3p/FSCN1轴对NPC转移的影响。

### 参考文献 (References)

- [1] HUANG H G, YAO Y Y, DENG X Y, et al. Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: current status and prospects (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(2): 97-111.
- [2] LIU Q H, LU J X, WANG Z Q, et al. Integrated analysis of the LncRNA-mediated ceRNA network associated with prognosis in posttreatment recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(23): e70973-90.
- [3] LI Y, ZHONG H, LUO L, et al. Integrated analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(8): 4372-88.
- [4] ZHENG C, CHU M, CHEN Q L, et al. The role of lncRNA OIP5-AS1 in cancer development and progression [J]. *Apoptosis*, 2022, 27(5/6): 311-21.
- [5] LI S, TANG M X, ZEN N, et al. LncRNA OIP5-AS1 knockdown targets miR-183-5p/GLUL axis and inhibits cell proliferation, migration and metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1): 921929-38.
- [6] YE G Y, ZHANG Z Z, ZHU C C, et al. Long non-coding RNA LINC01569 promotes proliferation and metastasis in colorectal cancer by miR-381-3p/RAP2A axis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 727698-708.
- [7] ZHANG J X, YANG X W, NI H J. Long non-coding RNA FLVCR1-AS1 functions as a ceRNA to aggravate cervical cancer cell growth by the miR-381-3p/MAGT1 axis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(6): 2093-103.
- [8] CUI W X, WANG Q H, GONGSUN X, et al. ING5-mediated regulation of lung cancer progression via the OIP5-AS1/miR-381-3p/SEC24A axis [J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(11): 7810-23.
- [9] LI Z A, TAO Y R, GAO Z, et al. SYTL2 promotes metastasis of prostate cancer cells by enhancing FSCN1-mediated pseudopodia formation and invasion [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 303-17.
- [10] 王华新, 娄丹, 杨磊, 等. LncRNA CBR3-AS1调节miR-145-5p/FSCN1轴对鼻咽癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. *中国细胞生物学学报*(WANG H X, LOU D, YANG L, et al. Impacts of lncRNA CBR3-AS1 on proliferation, apoptosis, and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the miR-145-5p/FSCN1 axis [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2024, 46(3): 515-25.
- [11] WANG H H, WANG W Y, FAN S Q. Emerging roles of lncRNA in nasopharyngeal carcinoma and therapeutic opportunities [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2714-28.
- [12] LIU M, SONG X J, SUN Y Y, et al. LncRNA OIP5-AS1 targets the miR-140-5p/UBR5 cascade to promote the development of gastric cancer [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(12): 3583-96.
- [13] LIANG L, LUO Y, LI D Y, et al. LncRNA OIP5-AS1 modulates the biological behaviour of lung cancer cells by regulating the hsa-miR-29b-3p/ZIC5 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(9): e70596-606.
- [14] TANG J, FU C X, LI Y W, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 promotes the disease progression in nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-203 [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(1): 9850928-40.
- [15] GHAFOURI-FARD S, DASHTI S, FARSI M, et al. A review on the role of oncogenic lncRNA OIP5-AS1 in human malignancies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137(1): 111366-80.
- [16] LI Y M, ZHAO S, CHEN B Y. Mechanism of lncRNA FOXD3-AS1/miR-338-3p in the malignant progression of nasopharyngeal carcinoma through ceRNA [J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(6): 82-7.
- [17] ZHANG X, BIAN Y, LI Q X, et al. EIF4A3-mediated oncogenic circRNA hsa\_circ\_0001165 advances esophageal squamous cell carcinoma progression through the miR-381-3p/TNS3 pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 84-101.
- [18] CUN D Y, LIU F, TIAN D G, et al. Pracinostat inhibits the nefarious biological behavior of pancreatic cancer by targeting the miR-381-3p/MDM2 axis to activate the p53 signaling pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 274(1): 156186-98.
- [19] WANG K R, YU H B, GUO S, et al. CAPRIN1/TYMS/MTHFD2 axis promotes EMT process in nasopharyngeal carcinoma development [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2025, 185(1): 106784-96.
- [20] ZHANG Z, WU H L, CHEN Z S, et al. LncRNA PTOV1-AS2 promotes colon cancer progression through the miR-145-5p/FSCN1 axis [J]. *J Oncol*, 2023, 2023(1): 1298312-23.
- [21] DENG W, CHEN R, XIONG S T, et al. CircFSCN1 induces tumor progression and triggers epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer through augmentation of MDM2-mediated p53 silencing [J]. *Cell Signal*, 2024, 114(6): 110982-95.
- [22] CHEN H J, YU Y, SUN Y X, et al. Id4 suppresses the growth and invasion of colorectal cancer HCT116 cells through CK18-related inhibition of AKT and EMT signaling [J]. *J Oncol*, 2021, 2021(8): 6660486-94.
- [23] SINGH D, QIU Z J, JONATHAN S M, et al. PP2A B55 $\alpha$  inhibits epithelial-mesenchymal transition via regulation of Slug expression in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 598(1): 217110-25.
- [24] ANDRÉS-SÁNCHEZ N, FISHER D, KRASINSKA L. Physiological functions and roles in cancer of the proliferation marker Ki-67 [J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(11): 258932-44.
- [25] YANG Y X, SONG S S, LI S J, et al. GATA4 regulates the transcription of MMP9 to suppress the invasion and migration of breast cancer cells via HDAC1-mediated p65 deacetylation [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 289-301.