

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.004
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0020-06

MicroRNA-153 对脑膜瘤细胞放疗敏感性的影响*

刘义锋¹, 张保朝¹, 温昌明¹, 闻公灵¹, 周国平², 张敬伟³, 贺海发⁴, 汪宁¹, 李巍⁵
(1. 郑州大学附属南阳中心医院 神经内科, 河南 南阳 473003; 2. 郑州大学附属南阳中心医院 神经外科, 河南 南阳 473003; 3. 郑州大学附属南阳中心医院 肿瘤内科, 河南 南阳 473003; 4. 郑州大学附属南阳中心医院 病理科, 河南 南阳 473003; 5. 沈阳军区总医院 神经内科, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 探讨 microRNA-153 对 (miR-153) 对脑膜瘤细胞放疗敏感性的影响及其作用机制。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测放疗前后脑膜瘤 SF3061 细胞系中 miR-153 的表达变化, 用脂质体转染技术将 miR-153 mimics 及对照转染至 SF3061 细胞中, 采用 MTT 法、流式细胞术及克隆形成实验检测放射处理后细胞的放疗敏感性变化。使用 TargetScan 预测及双荧光素酶报告基因实验验证 miR-153 与视网膜母细胞瘤蛋白结合锌指 1 (RIZ1) 的靶向作用, 基因敲除 RIZ1 验证其对脑膜瘤细胞放疗敏感性的影响。**结果** 脑膜瘤细胞经过放疗处理后 miR-153 的表达水平降低; miR-153 mimics 提高放疗后细胞的增殖抑制率和凋亡率, 降低细胞克隆形成率; TargetScan 预测及双荧光素酶报告基因实验证实 RIZ1 是 miR-153 的靶标; 转染 si-RIZ1 增加脑膜瘤细胞的放疗敏感性。**结论** miR-153 通过靶向干扰 RIZ1 的表达, 增加脑膜瘤细胞的放疗敏感性。

关键词: miR-153; RIZ1; 脑膜瘤; 放疗敏感性

中图分类号: R739.45

文献标识码: A

Effect of miR-153 on radiosensitivity of meningioma cells*

Yi-feng Liu¹, Bao-chao Zhang¹, Chang-ming Wen¹, Gong-ling Wen¹, Guo-ping Zhou²,
Jing-wei Zhang³, Hai-fa He⁴, Ning Wang¹, Wei Li⁵

(1. Department of Neurology, 2. Department of Neurosurgery, 3. Department of Medical Oncology, 4. Department of Pathology, Nanyang Central Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Nanyang, Henan 473003, China; 5. Department of Neurology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of miR-153 on meningioma SF3061 cells and the molecular mechanism. **Methods** qRT-PCR was used to detect the expression levels of miR-153 in SF3061 cells treated or untreated with radiation. High expression of miR-153 was performed by transfecting miR-153 mimics into the SF3061 cells. MTT assay, flow cytometry and colony formation assay were used to determine cell growth, apoptosis and colony formation ability of meningioma cells treated with radiation, respectively. The relationship of miR-153 and RIZ1 was determined by the TargetScan and dual luciferase reporter. Si-RIZ1 was used to detect the effect of RIZ1 on radiosensitivity of meningioma cells. **Results** Radiation treatment significantly decreased the expression level of miR-153. miR-153 mimics obviously increased the cell growth inhibition rate and the apoptosis rate, and decreased the colony formation ability in the SF3061 cells treated with radiation. Results from the TargetScan and dual luciferase reporter showed that RIZ1 was the target of miR-153. Furthermore, knockdown of RIZ1 enhanced the

收稿日期: 2016-11-15

* 基金资助: 国家自然科学基金 (No: 81401097)

radiosensitivity of the meningioma cells. **Conclusions** miR-153 enhances radiosensitivity of meningioma cells by targeting RIZ1.

Keywords: miR-153; RIZ1; meningioma; radiosensitivity

脑膜瘤是常见的颅内肿瘤之一, 其发病率占颅内肿瘤的 13% ~ 26%, 仅次于神经胶质瘤^[1]。部分早期文献报道, 放射治疗对脑膜瘤的敏感性较低^[2]。但是放射治疗已成为一种重要的治疗脑膜瘤的方法。

目前, microRNA (miRNA) 在脑膜瘤中的研究较少, 可能与其为良性肿瘤有关。有研究报道, miR-200a 可以通过调控 E-cadherin 和 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进脑膜瘤肿瘤细胞的生长^[3]。本文主要研究 miR-153 在脑膜瘤细胞放疗敏感性中的作用及其机制, 为研究脑膜瘤的放射治疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人类恶性脑膜瘤细胞系 SF3061 为本实验室保存细胞株, DMEM 培养基 (美国 Gibco 公司), 胎牛血清 (美国 Hyclone 公司), miR-153mimics、miR-control 购自广州锐博生物科技有限公司, 双荧光素酶报告基因检测试剂盒 (美国 Promega 公司), 视网膜母细胞瘤蛋白结合锌指 1 (retinoblastoma protein-interacting zinc finger 1, RIZ1) 抗体、 β -actin 抗体及酶标二抗购自美国 Cell Signaling Technology 公司, si-RIZ1 及 si-control、Lipofectamine 2000 转染试剂盒、逆转录试剂盒、SYBR®Premix Ex Taq™ II 购自美国 Introvigen 公司, 医用直线加速器 (德国 Siemens 公司), 流式细胞仪 (美国 BD 公司), 其他常用试剂购自上海生工生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将液氮中冻存的 SF3061 细胞复苏, 在 5% 二氧化碳 CO₂、37℃ 及饱和湿度条件下的 DMEM 培养液 (含 10% 胎牛血清、2 μ mol/L L- 谷氨酰胺、50 IU/ml 青霉素) 中培养。

1.2.2 细胞转染 取对数生长期的细胞, 以 2 \times 10⁵ 个 / 孔的密度接种于 6 孔板, 所用培养液不含抗生素, 在 5% CO₂、37℃ 恒温细胞培养箱中进行培养。待细胞融合达 70% ~ 80% 时, 按照 Lipofectamine 2000 转染试剂盒说明书进行转染, 分别将 miR-153mimics、miR-control、si-RIZ1 及 si-control 转染到细胞中。转染 48 h 后, 收集细胞用于后续实验。

1.2.3 细胞辐射 在细胞转染或药物处理 48 h 后, 使用

直线加速器 6 MeV-X 射线垂直照射细胞, 实验过程中使用射线防护铅屏风保护工作人员避免辐射损伤, 辐射剂量分别为 0、2、4、6 和 8 Gy, 检测凋亡的细胞辐射量为 4 Gy, 照射后细胞继续培养 48 h, 用于后续实验。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 将照射处理后的细胞常规培养, 当融合率达 70% ~ 80% 时, 收集细胞, 用 miRNA 抽提试剂盒提取细胞中的 miRNA。用逆转录试剂盒将 miRNA 转化成 cDNA, 加入 SYBR® Premix Ex Taq™ II, 以 U6 为内参进行 qRT-PCR 扩增, miRNA 的相对表达量用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 分析。

1.2.5 Western blot 检测 将照射处理后的细胞消化并离心收集, 加入 RIPA 使细胞裂解, 超声破碎后离心收集蛋白, 用 BCA 试剂盒测定总蛋白浓度。每个样本取 50 μ g 进行 8% 或 12% SDS-PAGE 电泳, 将分离后的蛋白进行转膜, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h 后, 加入 RIZ1 一抗, 4℃ 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 37℃ 孵育 1 h。ECL 显影检测蛋白表达。

1.2.6 MTT 法 将照射处理后的细胞进行消化, 以 2 \times 10⁵ 个 / 孔的密度接种于 96 孔板中, 37℃、5% CO₂、完全湿度条件下培养 48 h, 加入 10 μ l MTT 溶液, 孵育 4 h 后, 弃掉培养液, 加入 150 μ l / 孔 MTT 溶液, 震荡摇匀后, 酶标仪检测 490 nm 处的光密度 (optical density, OD) 值, 细胞的增殖抑制率 = (对照组 OD 值 - 实验组 OD 值) / 对照组 OD 值 \times 100%。

1.2.7 流式细胞仪 将待测细胞使用 4 Gy 的放射线剂量进行照射, 照射后 48 h 收集细胞, 放射处理后将细胞消化计数并接种到 6 孔板中, PBS 清洗 3 次, 使用 500 μ l Binding buffer 重悬细胞, 调整细胞浓度为 1 \times 10⁵ 个 / 孔, 各孔加入 5 μ l Annexin V-FITC 和 5 μ l PI 混匀, 室温避光孵育 15 min, 上流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.2.8 克隆形成实验 分别以 0、2、4、6、8 和 10 Gy 剂量照射细胞后, 将各组单细胞悬液接种到 6 孔板中, 于 37℃、5% CO₂ 培养箱中继续培养 10 ~ 14 d。PBS 清洗 3 次, 甲醇固定后, 用吉姆萨染色, 于显微镜下进行集落计数 (<50 个细胞的集落为有效集落), 计算克隆形成率, 并根据单击多靶模型拟合细胞存活曲线。

1.2.9 双荧光素酶报告实验 将含有 miR-153 结合位点的 PRDM2 3' -UTR 序列及其突变体插入 pMIR-REPORT 载体荧光素酶报告基因下游, 分别得到含野生型 RIZ1 3' -UTR 的载体, 命名为 WT-3' -UTR; 含突变型 RIZ1 3' -UTR 的载体, 命名为 MUT-3' -UTR。将构建好的质粒分别与 miR-153 mimics、miR-control 共转染 SF3061 细胞, 继续培养 48 h 后, 使用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测细胞荧光素酶活性。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验或方差分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放疗对脑膜瘤细胞内 miR-153 表达的影响

本实验以 4 Gy 的放射量对脑膜瘤细胞进行放疗, 利用 qRT-PCR 检测放疗前后细胞内 miR-153 表达水平的变化。mRNA 定量检测结果表明, 与对照组相比, 放疗组 miR-153 相对表达水平为 (0.45 ± 0.05), 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 (*t* = 8.590, *P* = 0.007), 放疗组 miR-153 的表达水平低于对照组。见图 1。

2.2 高表达 miR-153 对脑膜瘤细胞放疗敏感性的影响

本实验将 miR-153mimics 及其对照 miR-control 转染到脑膜瘤细胞中, 观察高表达 miR-153 在脑膜瘤细胞放疗敏感性中的作用。对照组、miR-control 组、miR-153mimics 组在 2、4、6、8 和 10 Gy 放射剂量下细胞的增殖抑制率比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 (*F* = 35.325、91.020、85.868、136.220 和 73.608, *P* = 0.001、0.000、0.000、0.000 和 0.000), 放疗后高表达 miR-153 可以增加脑膜瘤细胞的增殖抑制率。见表 1 和图 2。

流式细胞仪检测结果表明, 放疗后对照组、miR-control 组、miR-153mimics 组脑膜瘤细胞的凋亡率分别为 (16.79 ± 2.16) %、(19.85 ± 2.36) % 和 (35.75 ± 4.45) %, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 (*F* = 5.956, *P* = 0.0006), 高表达 miR-153 脑膜瘤细胞的凋亡率高于对照组和 miR-control 组。见表 1 和图 3。

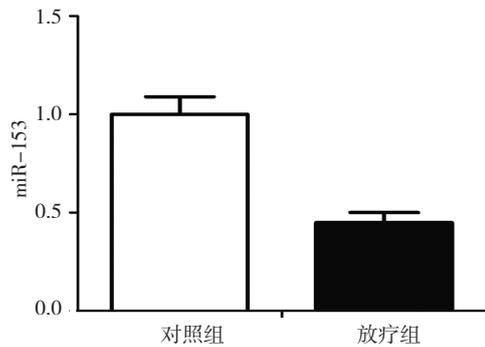


图 1 放疗前后脑膜瘤细胞中 miR-153 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

表 1 高表达 miR-153 克隆形成实验单击多靶模型的参数

组别	D ₀ /Gy	D _q /Gy	N	SF2	SER
miR-control 组	7.880	2.365	1.350	0.867	
miR-153mimics 组	4.246	2.185	1.673	0.806	1.856

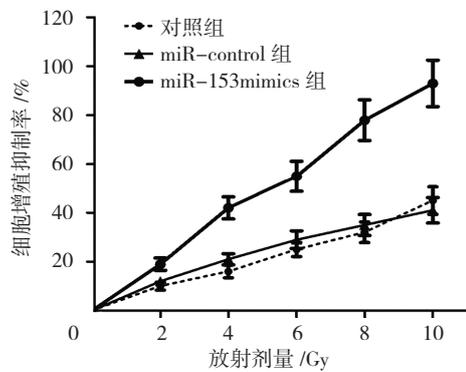
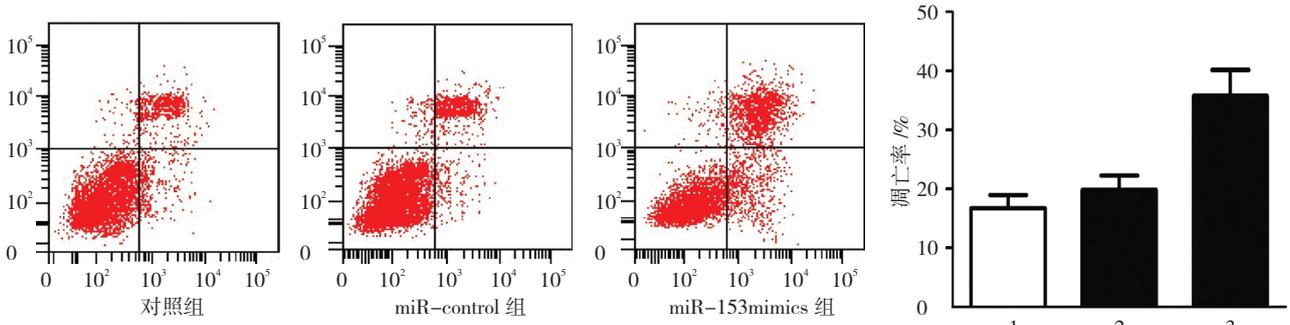


图 2 高表达 miR-153 对脑膜瘤细胞增殖的影响



1: 对照组; 2: miR-control 组; 3: miR-153mimics 组

图 3 高表达 miR-153 对脑膜瘤细胞凋亡的影响

对照组与 miR-153mimics 组在 2、4、6、8 和 10 Gy 放射剂量下的细胞克隆形成率比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=8.004$ 、 12.713 、 12.068 、 14.751 和 10.063 , 均 $P=0.000$), 高表达 miR-153 细胞放疗后克隆形成率较对照组降低。对克隆形成实验数据进行曲线拟合, 发现高表达 miR-153 细胞具有较高的放疗增敏性。见表 1 和图 4。

2.3 miR-153 靶向 RIZ1

本实验利用 TargetScan 预测 miR-153 的靶基因, 结果发现 RIZ1 的基因 PRDM2 3' -UTR 与 miR-153 可能有相互作用。见图 5。

Western blot 检测结果表明, miR-control 组、miR-153mimics 组 RIZ1 蛋白相对表达量分别为 (2.71 ± 0.23) 和 (0.41 ± 0.03), 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=17.175$, $P=0.000$), 在高表达 miR-153 细胞中, RIZ1 的表达降低。见图 6。

双荧光素酶报告基因实验结果显示, 共转染 miR-153mimics 的 RIZ1 野生型、RIZ1 突变型细胞相对荧光素酶活性分别为 (0.43 ± 0.05) 和 (1.12 ± 0.09), 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=11.608$, $P=0.000$), 共转染 RIZ1 野生型细胞的荧光素酶活性低于共转染 RIZ1 突变型细胞, 证实 RIZ1 为 miR-153 的靶标, 其在脑膜瘤放疗敏感性中发挥重要作用。见图 7。

2.4 基因敲除 RIZ1 对脑膜瘤细胞放疗敏感性的影响

通过 TargetScan 预测及双荧光素酶报告基因证实 miR-153 能够直接靶向 RIZ1。本实验进一步探索 miR-153 是否通过靶向 RIZ1 而增加脑膜瘤细胞的放疗敏感性。首先利用基因敲除技术将 RIZ1 基因沉默, 再检测 RIZ1 沉默后细胞的增殖、凋亡及克隆形成情况。对照组、si-control 组、si-RIZ1 组在 2、4、6、8 和 10 Gy 放射剂量下细胞的增殖抑制率比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=156.500$ 、 60.875 、 78.868 、 82.581 和 52.625 , 均 $P=0.000$), 表明 RIZ1 沉默后细胞的放疗敏感性增加, 细胞的生长抑制率升高。见表 2 和图 8。

si-control 组与 si-RIZ1 组在 2、4、6、8 和 10 Gy 放射剂量下的细胞克隆形成率比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=16.455$ 、 9.959 、 11.356 、 11.590 和 9.093 , 均 $P=0.000$), 表明 RIZ1 沉默后细胞的克隆形成数减少。见表 2 和图 9。

凋亡实验结果显示, 对照组、si-control 组、si-

RIZ1 组脑膜瘤细胞的凋亡率分别为 (15.6 ± 1.68)%、(17.6 ± 2.13)% 和 (36.8 ± 4.12)%, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=6.363$, $P=0.007$), si-RIZ1 组脑膜瘤细胞的凋亡率高于对照组和 si-control 组。对细胞克隆形成数据进行存活曲线拟合, 结果显示 RIZ1 沉默后放疗敏感性增加, 表明 miR-153 可以通过靶向 RIZ1, 增加脑膜瘤细胞放疗敏感性。见表 2 和图 10。

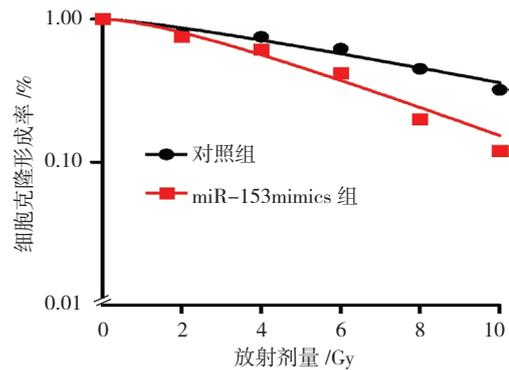


图 4 细胞的克隆形成率

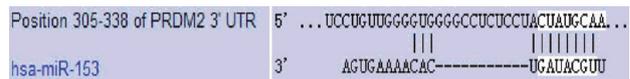


图 5 miR-153 与 RIZ1 的结合位点

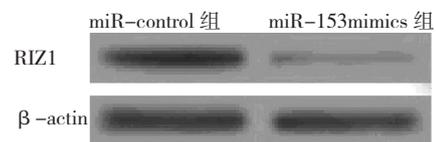


图 6 转染 miR-153 后 RIZ1 蛋白的表达

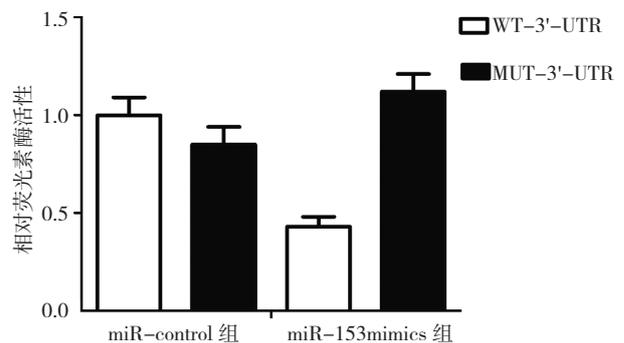


图 7 双荧光素酶活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

表 2 基因敲除 RIZ1 克隆形成实验单击多靶模型的参数

组别	D_0 /Gy	D_q /Gy	N	SF2	SER
si-control 组	6.180	3.829	1.858	0.908	
si-RIZ1 组	3.362	2.477	2.089	0.813	1.838

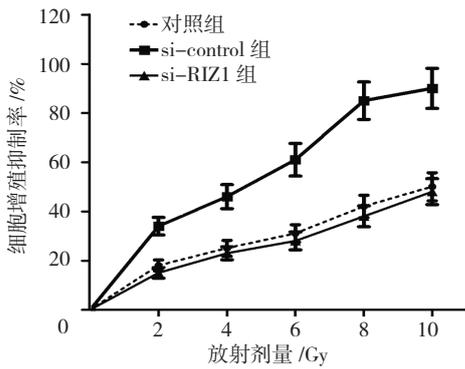


图 8 敲除 RIZ1 对脑膜瘤细胞增殖的影响

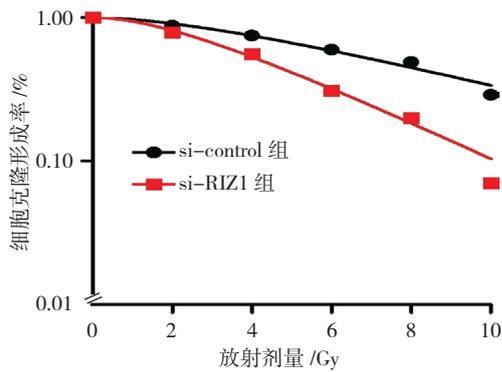


图 9 两组细胞克隆形成率比较

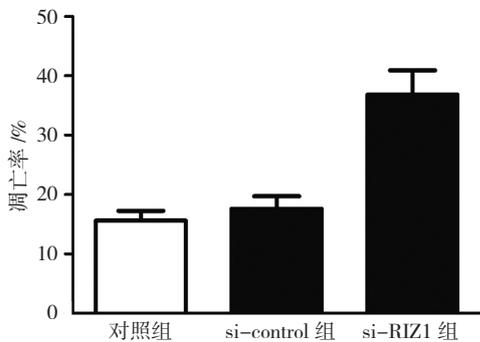


图 10 基因敲除 RIZ1 对脑膜瘤细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

脑膜瘤是常见的颅内肿瘤之一，其首选的治疗方法是手术切除，术后的辅助治疗取决于肿瘤的切除程度和脑膜瘤的病例类型。脑膜瘤的术后辅助放疗可以用于良性脑膜瘤次全切除术后、恶性脑膜瘤的术后放疗及不典型增生型脑膜瘤切除术后^[4]。另外，部分患者有手术禁忌证，手术实施困难或存在术后高风险，可以首选放疗。因此，了解脑膜瘤的放疗机制有助于其在脑膜瘤临床中的应用。

miRNA 广泛存在于真核生物中，是一类由 19 ~ 25 个核苷酸组成的内源性非编码单链 RNA，可以通

过与靶基因相互作用而降解靶 mRNA 或抑制靶基因的翻译，还可以调控靶基因的转录和翻译而对靶基因进行转录后调控^[5]。miRNA 与肿瘤的发生、发展及抗肿瘤的放化疗敏感性密切相关。陈华林等^[6]报道，miR-125a 高表达后可以增加肺癌 A549 细胞的放疗敏感性，增加放疗后细胞的凋亡率。将 miR-18a 模拟物转染到 A549 肺癌细胞中，检测不同剂量照射后细胞的克隆形成能力及存活能力，结果发现高表达 miR-18a 可以增强肺癌 A549 细胞的放疗敏感性，miR-18a 可能是通过下调共济失调-毛细血管扩张症突变基因的表达，介导细胞的放疗敏感性^[7]。

在本研究中，经过 4 Gy 剂量的放疗，细胞中 miR-153 的表达降低，笔者推测 miR-153 可能与脑膜瘤的放疗敏感性相关。本实验进一步使用脂质体转染技术将 miR-153 模拟物转入脑膜瘤细胞中，观察高表达 miRNA-153 对脑膜瘤细胞放疗敏感性的影响，结果表明经过放疗，高表达 miR-153 可以提高脑膜瘤细胞的增殖抑制率和凋亡率，抑制细胞的克隆形成率，证实 miR-153 可以在脑膜瘤中增加放疗敏感性。miR-153 的异常表达与多种肿瘤的发生、发展相关，如前列腺癌中，高表达 miR-153 可以促进细胞周期转换，促进细胞增殖，而抑制 miR-153 的表达起到相反的作用^[8]。在上皮癌中，下调 miR-153 可以促进细胞的上皮间质转化及转移^[9]。miR-153 在非小细胞肺癌中发挥抑癌基因的作用，其可以通过靶向整合素和金属蛋白酶 19，抑制癌细胞的侵袭和迁移^[10]。KIM 等^[11]在少突神经胶质瘤中筛选了与放疗敏感性相关的 miRNA，共 65 个，miR-153 在少突神经胶质瘤患者术后放疗中表达上调。大量文献证明，miR-153 与肿瘤细胞放疗敏感性关系密切。

RIZ 是新发现的一种肿瘤抑制基因，是用 Rb 探针针对可与 Rb 结合的蛋白质进行功能性筛选时分离出来的^[12]。该基因在人类染色体的位置为 1p36。RIZ1 基因基于转录位点的不同可表达 2 种蛋白：RIZ1 和 RIZ2。RIZ1 蛋白属于壳蛋白甲基转移酶超家族，该家族成员在人体生长发育及肿瘤形成过程中发挥着重要作用^[13]。RIZ1 可以通过其 PR-domain，介导蛋白质-蛋白质相互作用及锌指结构来调控染色质的表达^[14]。

随着对 RIZ 研究的不断深入，发现其与多种肿瘤的发生、发展密切相关。有研究发现，80% 肝癌细胞中未检测到 RIZ1 的转录，而在肝癌组织中 RIZ1 也呈低表达，高表达的 RIZ1 在肝癌细胞系中可以导致细

胞周期阻滞并促进细胞凋亡^[15]。在乳腺癌的研究中同样发现, RIZ1 在乳腺癌组织或细胞系中表达降低, 高表达 RIZ1 可以阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡^[16]。在卵巢癌中, 卵巢癌组织和卵巢癌细胞系中 RIZ1 基因和蛋白表达均低于正常的卵巢组织^[17]。RIZ1 的表达还能够诱导 AML193 和 K562 髓性白血病细胞株的凋亡^[18]。在脑膜瘤中, 高表达的 RIZ1 可以抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡^[19]。本研究首先通过 TargetScan 预测 RIZ1 可能是 miR-153 的靶基因, RIZ1 的基因 PRDM2 3' -UTR 可能与 miR-153 有相互作用, 进一步的双荧光素酶报告基因实验证实 RIZ1 为 miR-153 的靶标。本实验又用基因敲除技术将 RIZ1 基因沉默, 发现 RIZ1 沉默后能够增加脑膜瘤细胞的放疗敏感性, 结果提示 RIZ1 可能与肿瘤细胞的放疗敏感性有关。

本实验证明, miR-153 通过靶向干扰 RIZ1, 增加脑膜瘤细胞的放疗敏感性。这对防止脑膜瘤术后复发及增加脑膜瘤的放疗效果具有重要意义, 也为治疗脑膜瘤提供了新的靶标。

参 考 文 献:

- [1] PARDO O E. Meningioma dissemination and growth: a role for microRNAs[J]. *Oncogene*, 2015, 34(14): 1743-1744.
- [2] GALLAGHER M J, JENKINSON M D, BRODBELT A R, et al. WHO grade 1 meningioma recurrence: are location and simpson grade still relevant[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2016, 141: 117-121.
- [3] SAYDAM O, SHEN Y, WÜRDINGER T, et al. Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing E-cadherin and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, 29(21): 5923-5940.
- [4] 张新良, 王晓萍. 脑膜瘤的诊治现状与进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(7): 658-661.
- [5] GRIMSON A. Noncoding RNA: linking microRNAs to their targets[J]. *Nature Chemical Biology*, 2015, 11(2): 100-101.
- [6] 陈华林, 杨东红, 王永存, 等. miR-125a 对肺癌 A549 细胞放疗敏感性影响机制的初步研究 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2015, 30(4): 335-339.
- [7] 吴磊, 孙建国, 徐睿, 等. miR-18a 对 A549 细胞的放射增敏作用及其机制 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(9): 870-873.
- [8] WU Z, HE B, HE J, et al. Upregulation of miR - 153 promotes cell proliferation via downregulation of the PTEN tumor suppressor gene in human prostate cancer[J]. *The Prostate*, 2013, 73(6): 596-604.
- [9] XU Q, SUN Q, ZHANG J, et al. Downregulation of miR-153 contributes to epithelial-mesenchymal transition and tumor metastasis in human epithelial cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2013: 34 (3): 539-549.
- [10] SHAN N, SHEN L, WANG J, et al. miR-153 inhibits migration and invasion of human non-small-cell lung cancer by targeting ADAM19[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 456(1): 385-391.
- [11] KIM G, PARK E C, CHUNG H R, et al. MicroRNA expression profiling in recurrent anaplastic oligodendroglioma treated with postoperative radiotherapy[J]. *JAST*, 2011, 2(2): 97-104.
- [12] NOMAN A S M, KOIDE N, IFTAKHAR-E-KHUDA I, et al. Retinoblastoma protein-interacting zinc finger 1 (RIZ1) participates in RANKL-induced osteoclast formation via regulation of NFATc1 expression[J]. *Immunology letters*, 2010, 131(2): 166-169.
- [13] MORI N, YOSHINAGA K, TOMITA K, et al. Aberrant methylation of the RIZ1 gene in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia Research*, 2011, 35(4): 516-521.
- [14] CHENG H Y, GAO Y, LOU G. DNA methylation of the RIZ1 tumor suppressor gene plays an important role in the tumorigenesis of cervical cancer[J]. *European Journal of Medical Research*, 2010, 15(1): 20.
- [15] LIU Z Y, WANG J Y, LIU H H, et al. Retinoblastoma protein-interacting zinc-finger gene 1 (RIZ1) dysregulation in human malignant meningiomas[J]. *Oncogene*, 2013, 32(10): 1216-1222.
- [16] HE L, YU J X, LIU L, et al. RIZ1, but not the alternative RIZ2 product of the same gene, is underexpressed in breast cancer, and forced RIZ1 expression causes G2-M cell cycle arrest and/or apoptosis[J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 4238-4244.
- [17] 蔡惠兰, 钱颖, 贺晓琪, 等. 卵巢上皮性癌中 RIZ1 基因表达缺陷的意义及其与甲基化的关系 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2008, (4): 430-434.
- [18] 余卫平, 方娟娟, DONG W F, 等. RIZ1 表达对髓性白血病细胞株凋亡的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2007, (1): 65-67.
- [19] LIU Z Y, WANG J Y, LIU H H, et al. Retinoblastoma protein-interacting zinc-finger gene 1 (RIZ1) dysregulation in human malignant meningiomas[J]. *Oncogene*, 2013, 32: 1216-1222.

(董颖丹 编辑)