

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.005
文章编号: 1005-8982(2019)02-0023-06

LncRNA-ATB 在非小细胞肺癌细胞中的作用及其机制探讨*

李柏森¹, 姜鹤群², 文敏³, 易红梅⁴, 李涛¹

[1. 西南医科大学附属医院 肿瘤科, 四川 泸州 646099; 2. 成都医学院第一附属医院 肿瘤科, 四川 成都 610500; 3. 电子科技大学医学院附属肿瘤医院(四川省癌症防治中心), 四川 成都 610041; 4. 成都医学院第一附属医院 胸心外科, 四川 成都 610500]

摘要: 目的 检测被转化因子激活的长链非编码 RNA (LncRNA-ATB) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞中的表达, 及沉默 LncRNA-ATB 对 NSCLC 细胞侵袭和转移能力的影响。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 NSCLC 细胞和正常支气管上皮细胞 (HBEC) 中 LncRNA-ATB 的表达水平; 采用细胞划痕实验和 Transwell 实验检测沉默 LncRNA-ATB 对 NSCLC 细胞侵袭和转移的影响; 采用荧光素酶报告基因实验和 qRT-PCR 检测 LncRNA-ATB 与 microRNA-141 (miR-141) 的调控关系。**结果** LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中的表达高于 HBEC 细胞 ($P < 0.05$)。沉默 NSCLC 中 LncRNA-ATB 表达后, 细胞侵袭和转移能力降低。LncRNA-ATB 可竞争性结合 miR-141, 并下调其表达。**结论** LncRNA-ATB 在 NSCLC 中表达上调, 并可通过竞争性结合 miR-141, 促进 NSCLC 的侵袭和转移。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 上皮细胞; 长链非编码 RNA/RNA; 肿瘤浸润; 肿瘤转移

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

LncRNA-ATB promotes migration and invasion of NSCLC cells by competitive binding with miR-141*

Bai-sen Li¹, He-qun Jiang², Min Wen³, Hong-mei Yi⁴, Tao Li¹

[1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646099, China; 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China; 3. Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China (Sichuan Cancer Prevention and Control Center), Chengdu, Sichuan 610041, China; 4. Department of Thoracic and Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China]

Abstract: Objective To explore the expression of LncRNA-ATB in non-small cell lung cancer (NSCLC), and investigate the effect and underlying mechanism of LncRNA-ATB on migration and invasion of NSCLC cells. **Methods** Expression of LncRNA-ATB in NSCLC cells and normal bronchial epithelial cells was analyzed by qRT-PCR. Effect of LncRNA-ATB on migration and invasion of NSCLC cells was detected by Transwell assay and wound healing assay. Luciferase assay was performed to detect whether LncRNA-ATB could sequester miR-141. qRT-PCR was performed to detect the relationship between LncRNA-ATB and miR-141 in NSCLC cells. **Results** LncRNA-ATB was up-regulated in the NSCLC cells compared to the normal bronchial epithelial cells ($P < 0.05$). Migration and invasion of NSCLC cells were suppressed after silencing LncRNA-ATB. LncRNA-ATB

收稿日期: 2018-08-01

* 基金项目: 四川省教育厅重点项目 (No: 13ZA0207); 四川省科技计划项目 (No: 2017JY0307)

[通信作者] 李涛, E-mail: litaoxf@126.com

could directly bind to miR-141 and down-regulate its expression in NSCLC cells. **Conclusions** LncRNA-ATB is up-regulated in NSCLC cells, and could promote migration and invasion of NSCLC cells by competitive binding to miR-141.

Keywords: carcinoma, non-small-cell lung; epithelial cells; RNA, long noncoding; neoplasm invasiveness; neoplasm metastasis

约 80% 肺癌为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) [1], 其预后差, 总体生存率 <20% [2]。远处转移是 NSCLC 死亡的主要原因 [3]。因此, 深入阐明其发生、发展中的分子机制有巨大的现实意义。长链非编码 RNA (long non-coding RNA activated by transforming growth factor β , LncRNA-ATB) 是一类转录本 >200 nt 的几乎不具有蛋白编码能力的 RNA [4]。近年来, 许多 LncRNA 被证实 NSCLC 侵袭和转移过程中发挥重要作用 [5-6]。然而, LncRNA-ATB 在 NSCLC 中的表达及功能尚未充分阐明。本研究拟探索 LncRNA-ATB 在 NSCLC 中的表达及其功能。

1 材料与方法

1.1 材料

NSCLC 和正常支气管上皮细胞 (human bronchial epithelial cells, HBEC) 选取 2012 年 3 月 7 日—2015 年 5 月 8 日在四川省肿瘤医院就诊的患者。NSCLC 分为 A549 和 HCl-H23 细胞。用 Trizol (美国 Sigma 公司) 提取 RNA, RNA 逆转录和实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司, qRT-PCR 引物由上海生物工程股份有限公司合成, Transwell 小室 (美国 Millipore 公司), 基质胶 (美国 BD 公司), 荧光素酶报告基因检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 RNA 的提取及逆转录 将细胞铺 6 孔板培养过夜至汇合度为 80%, 每孔加入 1 ml Trizol 裂解 30 min, 4℃、12 000 r/min 离心 5 min, 上清转移至一新离心管中。加入裂解液 1/5 体积的氯仿, 用力振荡至充分乳化。4℃、12 000 r/min 离心 15 min, 吸取上清液至一新的离心管中, 加入等体积异丙醇, 上下颠倒 15 次, 静置 10 min。4℃、12 000 r/min 离心 15 min, 弃上清, 加入 75% 乙醇 1 ml, 14℃、12 000 r/min 离心 5 min。所得沉淀加入 20 μ l 去离子水, 即为所需 RNA。

1.2.2 逆转录 将 1 μ l RNA, 2 μ l 5 \times PrimeScript RT Master, 7 μ l 去离子水轻柔混匀后, 进行逆转录反应。

反应条件为: 37℃ 15 min, 85℃ 5 s, 4℃ 储存。

1.2.3 qRT-PCR 总反应体系 25 μ l, 具体如下: SYBR premix Ex Taq II 12.5 μ l, 正义链反义链引物各 1 μ l, 实时定量产物 2 μ l, 去离子水 8.5 μ l。PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 15 s, 60℃ 退火 30 s, 共 30 个循环。反应结束后样品保存于 4℃。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算, LncRNA-ATB/microRNA-141 (miR-141) 相对表达量 = $2^{-(CT_{LncRNA-ATB/miR-141} - CT_{U6})}$ 待测样本 - $(CT_{LncRNA-ATB/miR-141} - CT_{U6})$ 校准样本。

1.2.4 Transwell 实验 在 Transwell 下室中加入 600 μ l 含 10% 胎牛血清的 1640 培养基 (细胞侵袭实验采用预先铺好基质胶的 Milipore 小室, 细胞转移实验采用 Milipore 小室), 上室中加入 200 μ l 约 2×10^5 个细胞, 置于细胞培养箱中培养 48 h。弃上室液体, 小心取出小室, 湿棉签去除未穿过膜的细胞。甲醇固定 2 min, 结晶紫染色 5 min, PBS 洗涤, 切下小室膜, 封片。显微镜 200 倍视野下统计随机 10 个视野的细胞数, 拍照并绘制统计图。

1.2.5 细胞划痕实验 将 NSCLC 细胞铺板, 孵育过夜至细胞融合率达 100%。用 1 ml 枪头均匀地在细胞培养孔中划痕, 划痕后用 PBS 洗涤细胞 3 次, 加入不含血清的培养基, 拍照, 此时细胞间距离为 0 h 距离。置于细胞培养箱中继续培养 24 h, 再次拍照, 此时细胞间距离为 24 h 距离。细胞迁移距离为 2 次细胞间距离之差再除以 2。

1.2.6 荧光素酶报告基因实验 细胞培养过夜至汇合度达 70% 后, 共转染 miR-141 mimics/miR-141 NC 和 pmiR-GLO-WT 质粒。裂解细胞后, 取 10 μ l 样品加入 100 μ l 荧光素酶检测试剂, 上机测定荧光值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 方差分析后的两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA-ATB 在 NSCLC 和 HBEC 细胞中的表达

qRT-PCR 结果显示, LncRNA-ATB 在 HBEC 细胞中的相对表达量为 (1.000 ± 0.050) , 在 NSCLC 的 A549 细胞中相对表达量为 (4.319 ± 0.158) , 在 NSCLC 的 NCI-H23 细胞中相对表达量为 (4.753 ± 0.031) 。经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=25.417, P=0.011$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, NSCLC 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 表达水平高于 HBEC 细胞 ($t=5.435$ 和 $6.416, P=0.016$ 和 0.014)。见图 1。

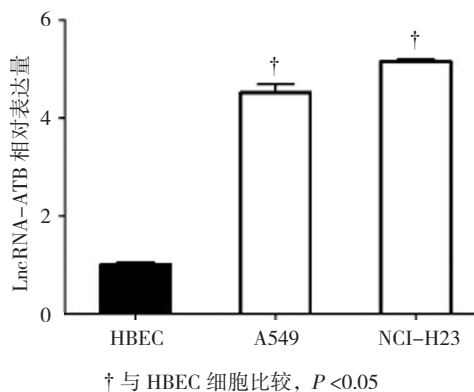


图 1 NSCLC 和 HBEC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

本研究合成特异性沉默 LncRNA-ATB 表达的 shRNA, qRT-PCR 结果显示, 转染 LncRNA-ATB NC 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 的相对表达量均为 (1.000 ± 0.050) ; 转染 LncRNA-ATB shRNA 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 的相对表达量分别为 (0.228 ± 0.027) 和 (0.332 ± 0.019) , 经 t 检验, 两组间 LncRNA-ATB 表达差异有统计学意义 (A549: $t=5.731, P=0.021$; NCI-H23: $t=4.135, P=0.029$)。LncRNA-ATB shRNA 可有效地沉默 NSCLC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达 (见图 2)。

2.2 LncRNA-ATB 与 NSCLC 细胞转移能力的关系

转染 LncRNA-ATB NC 的 A549 和 NCI-H23 细胞的相对转移细胞率为 $(100.0 \pm 5.0)\%$; 转染 LncRNA-ATB shRNA 的 A549 和 NCI-H23 细胞的相对转移细胞率为 $(25.3 \pm 3.2)\%$ 和 $(30.9 \pm 3.8)\%$, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (A549: $t=4.332, P=0.033$; NCI-H23: $t=3.451, P=0.037$), 沉默 Lnc-

ATB 可抑制 NSCLC 细胞的转移能力。见图 3、4。

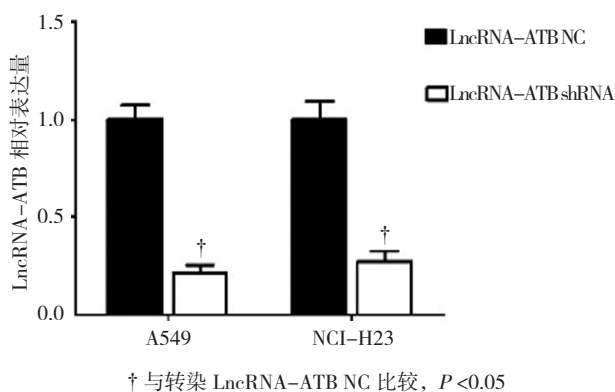


图 2 转染 LncRNA-ATB NC 和 LncRNA-ATB shRNA 的 A549、NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

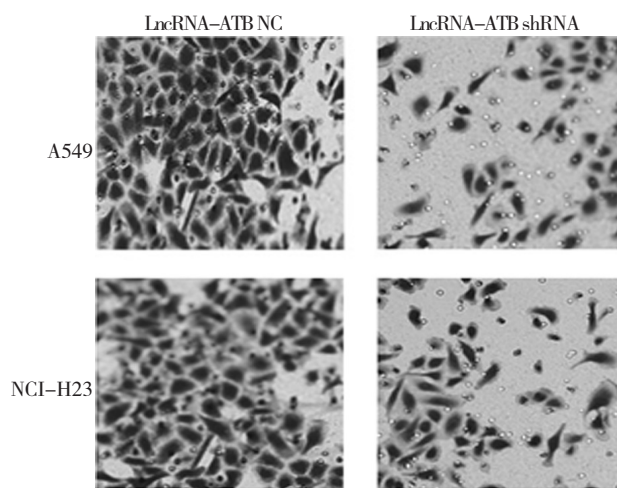


图 3 LncRNA-ATB 促进 NSCLC 细胞转移 ($\times 200$)

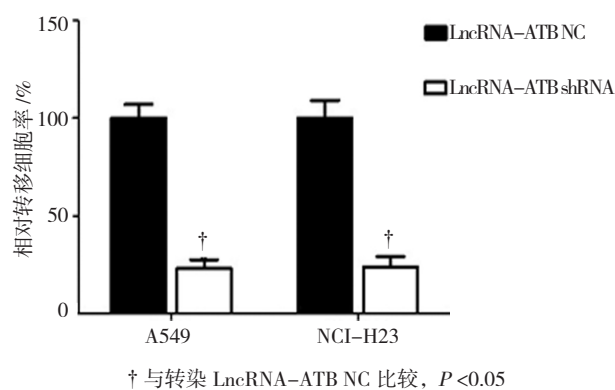


图 4 转染 LncRNA-ATB NC 和 LncRNA-ATB shRNA 的 A549、NCI-H23 细胞的相对转移细胞率比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.3 LncRNA-ATB 与 NSCLC 细胞侵袭能力的关系

转染 LncRNA-ATB NC 的 A549 和 NCI-H23 细胞的相对侵袭细胞率为 $(100.0 \pm 5.0)\%$; 转染

LncRNA-ATB shRNA 的 A549 和 NCI-H23 细胞的相对侵袭细胞率为 $(20.8 \pm 2.2)\%$ 和 $(24.9 \pm 1.7)\%$, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (A549 : $t=5.482$, $P=0.017$; NCI-H23 : $t=4.513$, $P=0.021$), 沉默 Lnc-ATB 可抑制 NSCLC 细胞的侵袭能力。见图 5、6。

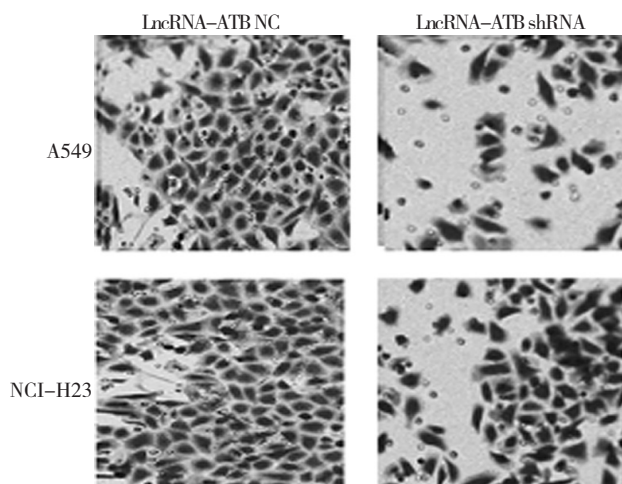


图 5 LncRNA-ATB 促进 NSCLC 细胞侵袭 ($\times 200$)

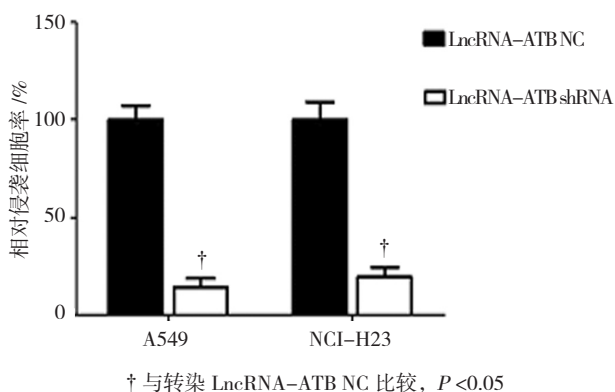


图 6 转染 LncRNA-ATB NC 和 LncRNA-ATB shRNA 的 A549、NCI-H23 细胞的相对侵袭细胞率比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.4 LncRNA-ATB 与 NSCLC 细胞转移距离的关系

转染 LncRNA-ATB NC 的 A549 和 NCI-H23 细胞的相对转移距离均为 $(1.000 \pm 0.050) \mu\text{m}$; 转染 LncRNA-ATB shRNA 的 A549 和 NCI-H23 细胞的相对转移距离为 (0.423 ± 0.024) 和 $(0.381 \pm 0.029) \mu\text{m}$, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (A549 : $t=2.317$, $P=0.042$, NCI-H23 : $t=2.726$, $P=0.039$), 沉默 Lnc-ATB 可缩短 NSCLC 细胞的转移距离。见图 7、8。

2.5 LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中吸附 miR-141

生物信息学预测结果显示, LncRNA-ATB 存

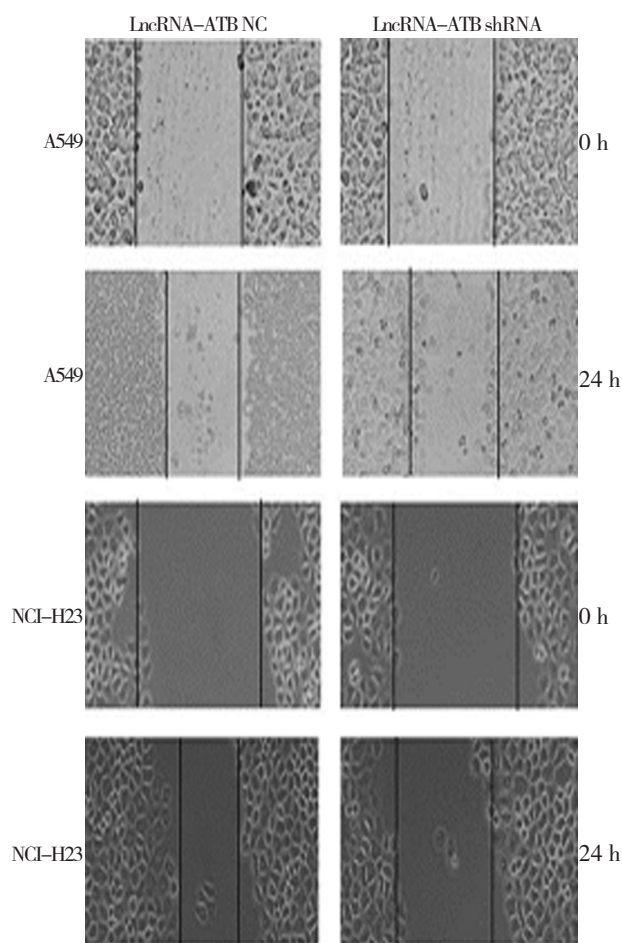


图 7 LncRNA-ATB 延长 NSCLC 细胞转移距离 ($\times 100$)

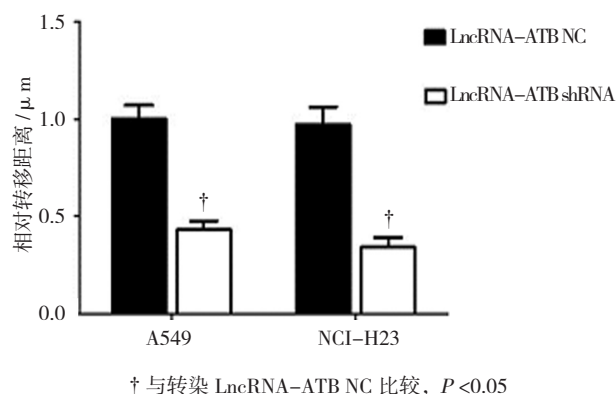


图 8 转染 LncRNA-ATB NC 和 LncRNA-ATB shRNA 的 A549、NCI-H23 细胞的相对转移距离比较 ($\bar{x} \pm s$)

在 miR-141 结合位点。荧光素酶报告基因结果显示, 转染 miR-141 NC 和 miR-141 mimics 的 pmirGLO-LncRNA-ATB 相对荧光强度分别为 (1.000 ± 0.050) 和 (0.346 ± 0.029) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.817$, $P=0.037$), miR-141 mimics 可特异性地与 pmirGLO-LncRNA-ATB 结合, 并降低其荧光强度。见图 9。

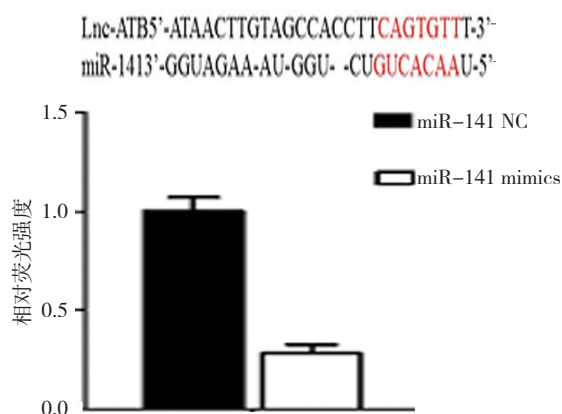


图9 两组相对荧光强度比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.6 LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中下调 miR-141 的表达

转染 miR-141 NC 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 的相对表达量均为 (1.000 ± 0.050) ; 转染 miR-141 mimics 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 的相对表达量分别为 (1.032 ± 0.019) 和 (0.983 ± 0.029) , 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 (A549: $t = 0.618$, $P = 0.295$; NCI-H23: $t = 0.561$, $P = 0.332$), 转染 miR-141 mimics 不能降低 NSCLC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达水平 (见图 10)。转染 LncRNA-ATB NC 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 miR-141 的相对表达水平均为 (1.000 ± 0.050) ; 转染 LncRNA-ATB shRNA 的 A549 和 NCI-H23 细胞中 miR-141 的相对表达水平为 (3.517 ± 0.132) 和 (2.771 ± 0.216) , 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 (A549: $t = 5.321$, $P = 0.009$; NCI-H23: $t = 4.316$, $P = 0.015$), 沉默 NSCLC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达可促进 miR-141 的表达 (见图 11)。

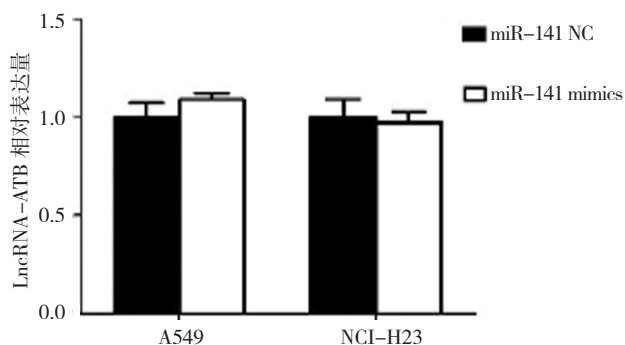
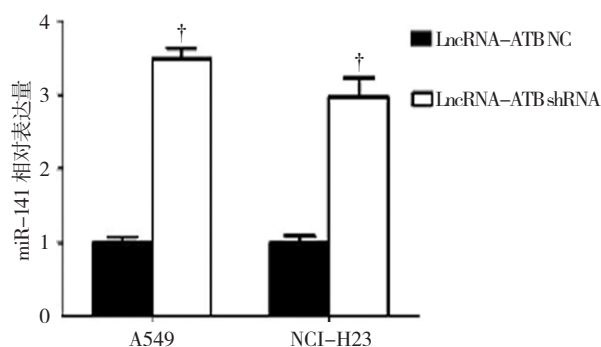


图10 转染 LncRNA-ATB NC 和 LncRNA-ATB shRNA 的 A549、NCI-H23 细胞中 LncRNA-ATB 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)



† 与转染 LncRNA-ATB NC 比较, $P < 0.05$

图11 转染 LncRNA-ATB NC 和 LncRNA-ATB shRNA 的 A549、NCI-H23 细胞中 miR-141 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

LncRNA 在多种肿瘤中异常表达, 并与肿瘤细胞的发生、发展密切相关, 是近年来研究的热点之一。LncRNA-ATB 位于 14 号染色体 (ENST00000493038), 在肝细胞癌中表达上调, 与肝细胞癌患者不良预后密切相关^[7]。更为重要的是, 多项研究表明 LncRNA-ATB 在胃癌^[8]、结肠癌^[9]、乳腺癌^[10]及甲状腺乳头状癌^[11]等多种肿瘤中异常高表达, 并与肿瘤侵袭、转移密切相关。最新研究显示, LncRNA-ATB 在 NSCLC 组织中的表达异常升高, 并与 NSCLC 患者不良预后密切相关^[12]。本研究结果显示, LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中的表达水平高于 HBEC 细胞。沉默 NSCLC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达后, NSCLC 的侵袭和转移能力受抑制, 提示 LncRNA-ATB 可能在 NSCLC 细胞中扮演抑癌基因的角色。

值得注意的是, 一些 lncRNAs 可以作为竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA), 通过与 miRNA 特异性地结合而调控其靶基因。研究显示, LncRNA-HOTAIR 可通过与 miR-331-3p 结合而调控 HER2 的表达, 从而促进乳腺癌的进展^[13]。LncRNA-ARSR 可作为 miR-34 和 miR-449 的 ceRNA, 促进 AXL 和 c-MET 的表达, 从而促进肾细胞癌细胞对舒尼替尼耐药^[14]。在肝细胞癌中, LncRNA-ATB 可作为 miR-200 家族的 ceRNA, 调控 ZEB1 和 ZEB2 的表达^[7]。本研究结果显示, LncRNA-ATB 可与 miR-141 特异性结合并调控其表达, 提示 LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中可能作为 miR-141 的 ceRNA, 调控 NSCLC 细胞的侵袭和转移。

miR-141 属于 miR-200 家族。研究显示, miR-200 家族与肿瘤干细胞形成、上皮间质转化关系密

切^[15]。在 miR-200 家族中, miR-200bc/429 和 miR-200a/141 簇在序列上有高度同源性^[16]。多项研究显示, miR-200/141 可抑制头颈部鳞状细胞癌、NSCLC、女性生殖系统肿瘤和肾细胞癌等多种肿瘤细胞的侵袭、转移、增殖及耐药^[17-19]。更为重要的是研究显示,在胃癌中 LncRNA-ATB 可与 miR-141 特异性结合,并降低其表达水平^[20]。本研究结果显示, LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中可特异性结合 miR-141,并降低其表达水平,与既往研究结果一致。此外,本研究结果显示, LncRNA-ATB 可促进 NSCLC 细胞的侵袭和转移。结合既往文献,笔者推测 LncRNA-ATB 可能通过竞争性地与 miR-141 结合并促进其降解,而解除 miR-141 对下游靶基因的抑制,从而促进 NSCLC 细胞的侵袭和转移。值得注意的是 LncRNA-ATB 在乳腺癌^[10]、肾癌^[14]、肝癌^[7]等多种肿瘤细胞中高表达,并可通过上调 ZEB1、c-MET 等,促进肿瘤细胞的侵袭和转移,因此 LncRNA-ATB 吸附 miR-141 仅为其促进 NSCLC 细胞侵袭和转移的机制之一,更为复杂的作用机制仍需进一步研究证实。

综上所述,本研究通过 qRT-PCR 检测 NSCLC 和 HBEC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达差异,发现 LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中的表达水平高于 HBEC 细胞。沉默 NSCLC 细胞中 LncRNA-ATB 的表达后,NSCLC 细胞的侵袭和转移能力降低。研究结果显示, LncRNA-ATB 在 NSCLC 细胞中可吸附并下调 miR-141 的表达。本研究进一步明确 NSCLC 细胞侵袭和转移的分子机制,有助于发现新的 NSCLC 靶向治疗靶点。

参 考 文 献:

- [1] MAILOA J, LIN G, KHOSHKAM V, et al. Long-term effect of four surgical periodontal therapies and one non-surgical therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Periodontology*, 2015, 86(10): 1150-1158.
- [2] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [3] BUI N, WOODWARD B, JOHNSON A, et al. Novel treatment strategies for brain metastases in non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(5): 25.
- [4] LI J, LI Z, ZHENG W, et al. LncRNA-ATB: an indispensable cancer-related long noncoding RNA[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6): 26-27.
- [5] LIU H, ZHOU G, FU X, et al. Long noncoding RNA TUG1 is a diagnostic factor in lung adenocarcinoma and suppresses apoptosis via epigenetic silencing of BAX[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101899-101910.
- [6] LAI I L, YANG C A, LIN P C, et al. Long noncoding RNA MIAT promotes non-small cell lung cancer proliferation and metastasis through MMP9 activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98148-98162.
- [7] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666-681.
- [8] CHEN Y, WEI G, XIA H, et al. Long noncoding RNAATB promotes cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1940-1946.
- [9] YUE B, QIU S, ZHAO S, et al. LncRNA-ATB mediated E-cadherin repression promotes the progression of colon cancer and predicts poor prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(3): 595-603.
- [10] SHI S J, WANG L J, YU B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11652-11663.
- [11] FU X M, GUO W, LI N, et al. The expression and function of long noncoding RNA lncRNA-ATB in papillary thyroid cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14): 3239-3246.
- [12] KE L, XU S B, WANG J, et al. High expression of long non-coding RNA ATB indicates a poor prognosis and regulates cell proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(5): 599-605.
- [13] LIU X H, SUN M, NIE F Q, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 92.
- [14] QU L, DING J, CHEN C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5): 653-668.
- [15] PARK S M, GAUR A B, LENGUEL E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(7): 894-907.
- [16] GREGORY P A, BERT A G, PATERSON E L, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 593-601.
- [17] CHEN X, WANG X, RUAN A, et al. miR-141 is a key regulator of renal cell carcinoma proliferation and metastasis by controlling EphA2 expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2617-2630.
- [18] CEPPI P, MUDDULURU G, KUMARSWAMY R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(9): 1207-1216.
- [19] MARCHINI S, CAVALIERI D, FRUSCIO R, et al. Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3): 273-285.
- [20] LEI K, LIANG X, GAO Y, et al. Lnc-ATB contributes to gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGFBeta2 feedback loop[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3): 514-521.

(童颖丹 编辑)