

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.10.007
文章编号: 1005-8982 (2023) 10-0034-06

实验研究·论著

LncRNA UNC5B-AS1对胶质母细胞瘤细胞增殖、迁移、侵袭的影响及与microRNA-199的关系*

赵吉波¹, 房艳宇², 冀方超¹, 刘宏斌¹, 张健³, 荣玮⁴

(1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院 神经内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161099; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第961医院 神经外科, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 3. 南京医科大学第一附属医院 心血管内科, 江苏 南京 210029; 4. 齐齐哈尔医学院病理学院微形态实验中心, 黑龙江 齐齐哈尔 161003)

摘要: **目的** 探究长链非编码RNA UNC5B-AS1(LncRNA UNC5B-AS1)对胶质母细胞瘤(GBM)细胞增殖、迁移、侵袭的影响及与microRNA-199(miR-199)的关系。**方法** 体外培养GBM细胞系U251, 分为对照组、空载组、抑制组及过表达组。对照组细胞不做处理; 空载组、抑制组、过表达组分别采用空载质粒、si-LncRNA UNC5B-AS1、过表达LncRNA UNC5B-AS1载体转染GBM细胞系U251。qRT-PCR检测LncRNA UNC5B-AS1、miR-199的表达; CCK-8法、划痕实验、Transwell实验分别检测U251细胞增殖、迁移及侵袭能力; 双荧光素酶法检测LncRNA UNC5B-AS1与miR-199的靶向作用; Western blotting检测PI3K/Akt通路蛋白的表达。**结果** 与对照组、空载组比较, 抑制组LncRNA UNC5B-AS1降低($P < 0.05$), miR-199升高($P < 0.05$), 过表达组LncRNA UNC5B-AS1升高($P < 0.05$), miR-199降低($P < 0.05$)。与对照组、空载组比较, 抑制组细胞活力指数、划痕愈合率、细胞侵袭数、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt蛋白相对表达量降低($P < 0.05$), 过表达组细胞活力指数、划痕愈合率、细胞侵袭数、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt蛋白相对表达量升高($P < 0.05$)。双荧光素酶实验结果显示, LncRNA UNC5B-AS1与miR-199-mimics基因上存在结合靶点。**结论** LncRNA UNC5B-AS1在GBM细胞中高表达, 抑制LncRNA UNC5B-AS1能够抑制GBM细胞的增殖、迁移、侵袭作用, 其作用机制可能与靶向调控miR-199和调节PI3K/Akt通路有关。

关键词: 胶质母细胞瘤; LncRNA RNA UNC5B-AS1; 增殖; 侵袭; 迁移; microRNA-199

中图分类号: R739.41

文献标识码: A

Effect of lncRNA UNC5B-AS1 on proliferation, migration and invasion of glioblastoma cell lines and its relationship with microRNA-199*

Zhao Ji-bo¹, Fang Yan-yu², Ji Fang-chao¹, Liu Hong-bin¹, Zhang Jian³, Rong Wei⁴

(1. Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang 161099, China; 2. Department of Neurosurgery, The 961 Hospital of the Joint Support Force of the People's Liberation Army, Qiqihar, Heilongjiang 161006, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 4. Micromorphology Experiment Center, School of Pathology, Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang 161003, China)

收稿日期: 2022-12-01

* 基金项目: 齐齐哈尔医学科学院临床科研基金项目(No.: QMSI2020L-08)

[通信作者] 荣玮, E-mail: 466165324@qmu.edu.cn; Tel: 13704828007

Abstract: Objective To investigate the effects of LncRNA UNC5B-AS1 on the proliferation, migration and invasion of glioblastoma (GBM) cell lines and its relationship with microRNA-199 (miR-199). **Methods** GBM cell line U251 was cultured in vitro and divided into control group, blank group, inhibition group and overexpression group. The control group was left untreated, the blank group was transfected with empty plasmid vectors, the inhibition group was transfected with si-LncRNA UNC5B-AS1, and the overexpression group was transfected with LncRNA UNC5B-AS1 overexpression vectors. The expression levels of LncRNA UNC5B-AS1 and miR-199 were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction. The proliferation, migration and invasion ability of U251 cells were detected by CCK8 assay, scratch assay and transwell assay, respectively. The interaction between LncRNA UNC5B-AS1 and miR-199 was determined via dual-luciferase assays. The expressions of proteins associated with the PI3K/Akt pathway were detected via Western blotting. **Results** Compared with the control group and the blank group, the expression of LncRNA UNC5B-AS1 was lower and the expression of miR-199 was higher in the inhibition group ($P < 0.05$), while the expression of LncRNA UNC5B-AS1 was higher and the expression of miR-199 was lower in the overexpression group ($P < 0.05$). Compared with the control group and the blank group, the cell viability index, the number of invasive cells, the rate of scratch wound healing, and the relative protein expressions of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt were lower in the inhibition group ($P < 0.05$), whereas the cell viability index, the number of invasive cells, the rate of scratch wound healing, and the relative protein expressions of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt were higher in the overexpression group ($P < 0.05$). The dual-luciferase assays showed that there were binding targets on LncRNA UNC5B-AS1 and miR-199 genes for their interactions. **Conclusions** LncRNA UNC5B-AS1 is highly expressed in GBM cell lines, and inhibition of LncRNA UNC5B-AS1 could suppress the proliferation, migration and invasion of GBM cell lines, which may be achieved via the targeted regulation of miR-199 and the modulation of the PI3K/Akt pathway.

Keywords: glioblastoma; long non-coding RNA UNC5B-AS1; proliferation; invasion; migration; microRNA-199

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 是一种星形细胞肿瘤,在胶质瘤中恶性程度最高,治疗难度较大,临床主要以顺铂、替莫唑胺等药物进行治疗,但疗效有限^[1-2]。近年来,免疫靶向治疗受到越来越多学者的重视,但 GBM 缺乏有效的治疗靶点,因此寻找 GBM 的有效治疗靶点,对于 GBM 的治疗具有重要意义^[3]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是内源性非编码 RNA,参与细胞增殖、迁移、凋亡等多种生物学行为,在多种肿瘤的发生、发展中起到重要作用^[4-5]。UNC5B-AS1 是 LncRNA 家族成员之一,与 UNC5B 具有相似的功能^[6]。既往有研究显示, LncRNA-UNC5B-AS1 能够对甲状腺癌、肺癌、食管癌等多种细胞的生物学行为进行调控,因此推测 LncRNA-UNC5B-AS1 对 GBM 细胞具有同样的作用调控作用^[7]。目前关于 LncRNA-UNC5B-AS1 在 GBM 的研究较少,作用机制尚不清楚。本课题前期研究表明,在干扰 UNC5B-AS1 表达时, microRNA-199 (miR-199) 水平异常,因此推测两者存在密切联系,在 GBM 细胞中共同发挥作用,基于此,本研究旨在探究 LncRNA UNC5B-AS1 对 GBM 生物行为影响及与 miR-199 的关系,以期对 GBM 的治疗寻找新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞来源 GBM 细胞系 U251 购自上海名劲生物科技有限公司。

1.1.2 主要试剂 阴性载体、si-LncRNA UNC5B-AS1 及 LncRNA UNC5B-AS1 过表达载体 (上海元生物技术股份有限公司), CCK-8 试剂盒 (货号: CK04-2, 上海经科化学科技有限公司), Matrigel 基质胶 (货号: 40183ES08, 上海翌圣生物科技股份有限公司), 荧光素酶试剂盒 (货号: IH-33318M, 上海雅吉生物科技有限公司), PI3K、Akt 一抗、二抗 (上海联迈生物工程有限公司)。

1.1.3 主要仪器 细胞培养箱 (型号: BC-J80S, 北京泰泽嘉业科技发展有限公司), 图像分析软件 (爱尔兰 Cellix 公司提供), 酶标仪 (型号: 25-315S, 美国 Lonza 公司), 电泳仪电源 (型号: CPC-300, 上海百赛生物技术股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组 将 GBM 细胞系 U251 接种于含 2.5% FBS、5% 马血清的 DMEM-F12 完全培养基, 在 37 °C、5% 二氧化碳 CO₂、湿度饱和的培养箱

中培养,每3 d更换1次培养液^[8]。

1.2.2 细胞分组及处理 待细胞处于对数生长期时,将GBM细胞系U251细胞密度调整为 1×10^4 个/mL,接种于24孔板,每孔接种0.5 mL,并分为对照组、空载组、抑制组及过表达组。对照组细胞不做处理;空载组采用空载质粒转染GBM细胞系U251;抑制组采用 si-LncRNA UNC5B-AS1 转染 GBM 细胞系 U251;过表达组采用过表达 LncRNA UNC5B-AS1 载体转染 GBM 细胞系 U251。各组细胞继续培养 48 h^[9]。

1.2.3 qRT-PCR 检测 LncRNA UNC5B-AS1、miR-199 的表达 采用 TRIzol 试剂盒提取总 RNA,SYBR Premix Ex Taq II 逆转录为 cDNA。总反应体系 50 μ L,模板 DNA 50 ng,正反向引物各 2 μ L,Taq DNA 聚合酶 1 μ L,10 \times Buffer 5 μ L, Mg^{2+} 3 μ L,dNTPs 1 μ L,Taq man 探针 1 μ L,ddH₂O 加至 50 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 15 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,共 34 个循环,72 $^{\circ}$ C 继续延伸 5 min。UNC5B-AS1 正向引物:5'-GATCCTGCCTCAGGGA AA-3',反向引物:5'-GCTCAAGAGGTTGGGACT-3',长度 20 bp;miR-199 正向引物:5'-GGCGCCCACTGT TCAGACTAC-3',反向引物:5'-GTGCAGGGTCCGAG GT-3',长度 20 bp。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目的基因相对表达量。

1.2.4 CCK-8 法检测细胞增殖 取各组转染后的 GBM 细胞系 U251,接种于 96 孔板,将细胞密度调整为 1×10^4 个/孔,并设置 3 个复孔。向各孔加入 10 μ L CCK-8 试剂,混匀后 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,采用酶标仪检测各孔 450 nm 处光密度(optical density, OD)值,并根据公式计算活力指数,活力指数=实验组/对照组 OD 值 $\times 100\%$ ^[10]。

1.2.5 划痕实验检测细胞迁移能力 取各组转染后的 GBM 细胞系 U251,接种于 24 孔板,将细胞密度调整为 1×10^4 个/孔,并设置 3 个复孔。待细胞铺满板底后,取无菌移液枪枪头,垂直于底板做一长直线,PBS 冲洗 3 次后冲掉划去的细胞,加入无血清培养基,并于细胞培养箱中继续培养,分别于 0、24 h 时拍照,采用图像分析软件计算细胞划痕率,划痕愈合率=($d_{0h}-d_{24h}$)/ $d_{0h} \times 100\%$ ^[11]。

1.2.6 Transwell 实验检测细胞侵袭 取各组转染后的 GBM 细胞系 U251,并设置 3 个复孔,重悬后备用。向小室上室加入 Matrigel 基质胶 50 μ L,凝固后

加入 200 μ L 细胞悬液,小室下室中加入 500 μ L 含血清培养基,37 $^{\circ}$ C 孵育,除去上室多余液体,冲洗后取棉棒吸干水分及除去膜内侧多余细胞,并向上室中加入 0.1% 结晶紫染色,5 min 后冲洗,再次取棉棒吸干水分及除去膜内侧多余细胞,于显微镜下拍照、计数^[12]。

1.2.7 双荧光素酶法检测 LncRNA UNC5B-AS1 与 miR-199 的靶向作用 经 TargetScan 数据库分析,LncRNA UNC5B-AS1 与 miR-199 存在结合位点,将结合片段插入荧光素酶基因下游,构建 LncRNA UNC5B-AS1 野生型(wild type, WT)和 LncRNA UNC5B-AS1 突变型(mutant type, MUT)荧光素酶质粒,按照双荧光素酶检测试剂盒进行操作,检测各组荧光素酶活性,实验重复 3 次取均值。

1.2.8 Western blotting 检测 PI3K/Akt 通路蛋白的表达 取各组转染后的 GBM 细胞系 U251,并设置 3 个复孔。各孔加入 400 μ L 裂解液,混匀后于冰上充分裂解 GBM 细胞系 U251,4 $^{\circ}$ C、15 000 r/min 离心 5 min,取上清液检测蛋白浓度。取蛋白样品,上样至电泳仪加样孔内,分离 PI3K、Akt 及内参 β -actin 蛋白条带,将各蛋白条带转至 PVDF 膜上,冲洗掉转膜液,封闭后先后加入 1:200 稀释后的一抗,1:1 000 稀释后的二抗,依次进行孵育、冲洗、显影、定影,计算目的蛋白相对表达量,目的蛋白相对表达量=目的蛋白/内参灰度值)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,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 各组 GBM 细胞 LncRNA UNC5B-AS1、miR-199 相对表达量比较

对照组、空载组、抑制组及过表达组 LncRNA UNC5B-AS1、miR-199 相对表达量比较,经方差分析比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组与空载组 LncRNA UNC5B-AS1、miR-199 相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组、空载组比较,抑制组 LncRNA UNC5B-AS1 相对表达量降低($P < 0.05$),miR-199 相对表达量升高($P < 0.05$),过表达组 LncRNA UNC5B-AS1 相对表达量升高($P <$

0.05), miR-199 相对表达量降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 GBM 细胞增殖情况

对照组、空载组、抑制组及过表达组细胞活

表 1 各组 GBM 细胞 LncRNA UNC5B-AS1、miR-199 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LncRNA UNC5B-AS1	miR-199
对照组	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.01
空载组	1.02 ± 0.04	0.98 ± 0.03
抑制组	0.45 ± 0.06 ^{①②}	1.47 ± 0.18 ^{①②}
过表达组	1.38 ± 0.34 ^{①②}	0.72 ± 0.09 ^{①②}
F 值	14.577	28.190
P 值	0.001	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与空载组比较, $P < 0.05$ 。

力指数分别为 (99.92 ± 1.03)、(100.05 ± 1.52)、(62.37 ± 5.76)、(137.68 ± 8.94)，经方差分析比较，差异有统计学意义 ($F = 97.390, P = 0.000$)。对照组与空载组细胞活力指数比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；与对照组、空载组比较，抑制组细胞活力指数降低 ($P < 0.05$)，过表达组细胞活力指数升高 ($P < 0.05$)。

2.3 各组 GBM 细胞迁移情况比较

对照组、空载组、抑制组及过表达组划痕愈合率分别为 (74.85 ± 3.52)%、(75.14 ± 3.46)%、(66.39 ± 2.95)%、(82.23 ± 6.03)%，经方差分析比较，差异有统计学意义 ($F = 36.306, P = 0.011$)。对照组与空载组划痕愈合率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；与对照组、空载组比较，抑制组划痕愈合率降低 ($P < 0.05$)，过表达组划痕愈合率升高 ($P < 0.05$)。见图 1。

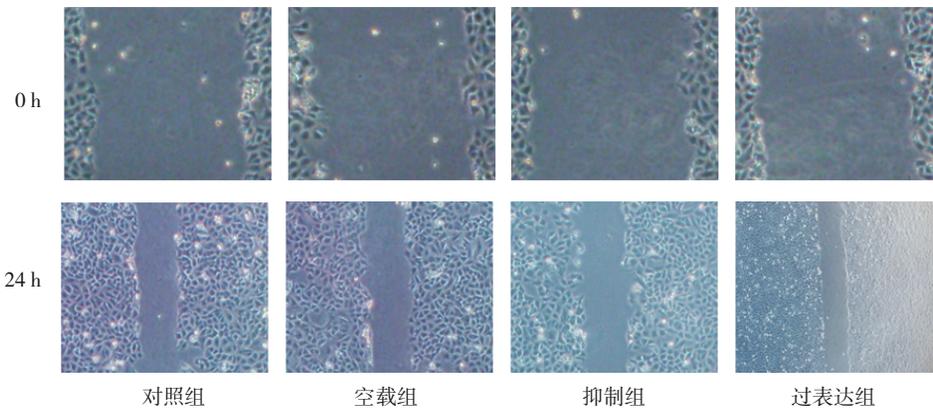


图 1 各组 GBM 细胞迁移情况

2.4 各组 GBM 细胞侵袭情况比较

对照组、空载组、抑制组及过表达组侵袭细胞数分别为 (109.73 ± 9.83)、(110.54 ± 10.24)、(67.49 ± 6.51)、(132.37 ± 11.63)个/HP，经方差分析比较，差异有统

计学意义 ($F = 23.308, P = 0.000$)。对照组与空载组细胞侵袭数比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，与对照组、空载组比较，抑制组细胞侵袭数降低 ($P < 0.05$)，过表达组细胞侵袭数升高 ($P < 0.05$)。见图 2。

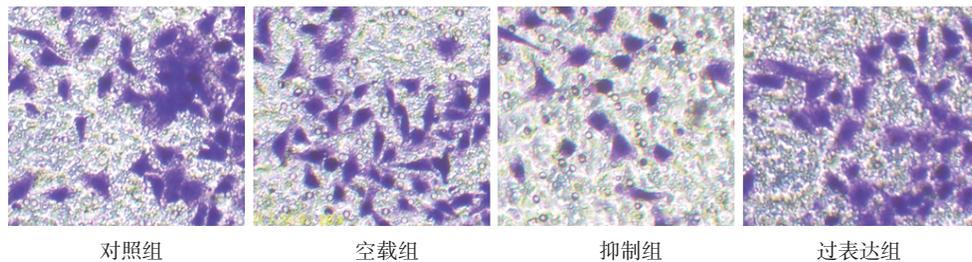


图 2 各组 GBM 细胞侵袭情况 (结晶紫染色 × 400)

2.5 双萤光素酶实验结果

LncRNA UNC5B-AS1-WT + NC 组、LncRNA UNC5B-AS1-WT + miR-199-mimics 组、LncRNA UNC5B-AS1-MUT + miR-199-mimics 组及 LncRNA

UNC5B-AS1-MUT+NC 组萤光素酶活性分别为 (1.37 ± 0.14)、(0.43 ± 0.09)、(1.35 ± 0.13)、(1.38 ± 0.15)，经方差分析比较，差异均有统计学意义 ($F = 39.253, P = 0.000$)。与 LncRNA UNC5B-AS1-WT+ NC

组比较, LncRNA UNC5B-AS1-WT+ miR-199-mimics 组萤光素酶活性降低 ($P < 0.05$); LncRNA UNC5B-AS1-MUT+ miR-199-mimics 组与 LncRNA UNC5B-AS1-MUT+ NC 组萤光素酶活性比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。LncRNA UNC5B-AS1 与 miR-199-mimics 基因上存在结合靶点 (见图 3)。

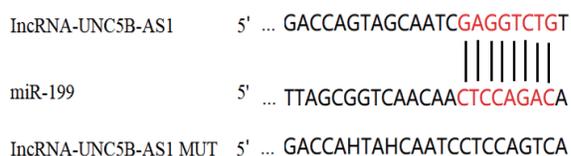


图 3 LncRNA UNC5B-AS1 与 miR-199 靶向结合

2.6 各组 GBM 细胞 PI3K/Akt 通路蛋白相对表达量比较

对照组、空载组、抑制组及过表达组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组与空载组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组、空载组比较, 抑制组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$), 过表达组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)。见表 7 和图 4。

表 7 各组 GBM 细胞 PI3K/Akt 通路蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	p-PI3K/PI3K	p-Akt/Akt
对照组	0.81 ± 0.09	0.79 ± 0.06
空载组	0.84 ± 0.08	0.80 ± 0.07
抑制组	0.58 ± 0.06 ^{①②}	0.65 ± 0.05 ^{①②}
过表达组	0.98 ± 0.10 ^{①②}	0.95 ± 0.07 ^{①②}
F 值	11.740	11.340
P 值	0.003	0.003

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与空载组比较, $P < 0.05$ 。

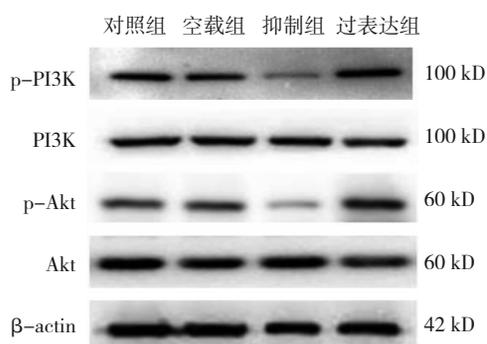


图 4 各组 GBM 细胞 PI3K/Akt 通路蛋白的电泳图

3 讨论

脑胶质瘤是由脑部神经胶质细胞异常增殖导致的, 是一种常见的脑部恶性肿瘤, 其中恶性程度最高的是发生于中枢神经系统的 GBM^[13]。GBM 恶性程度高, 治疗难度大, 有研究表明, GBM 患者的中位生存时间仅为 13 个月左右, 因此, 延迟患者生存时间是 GBM 的治疗难题^[14]。随着靶向治疗的发展, 学者们不断对癌细胞的基因进行分析, 结果显示 LncRNA 在癌症的发展发挥着重要作用。LncRNA UNC5B-AS1 是 LncRNA 的一种, 张健等^[15]对 UNC5B-AS1 进行干扰后, 肺癌 A549 细胞中 miR-339-5p 表达上调, 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡。郑中显等^[16]研究显示, LncRNA UNC5B-AS1 在胃癌中高表达, 抑制 LncRNA UNC5B-AS1 的表达能够调节 miR-381-3p, 进一步抑制胃癌 AGS 细胞的增殖能力, 同时诱导细胞凋亡, 可成为胃癌分子治疗的潜在靶点。目前国内对 LncRNA UNC5B-AS1 在 GBM 影响研究较少, 作用机制尚不清楚, 本研究通过体外培养 GBM 细胞系 U251, 探究 LncRNA UNC5B-AS1 对 GBM 细胞生物学行为的影响。

UNC5B 编码 Netrin 受体家族成员, 该类蛋白能够介导参与促凋亡过程和抗细胞凋亡过程, UNC5B-AS1 为 UNC5B 的反义链, 具有与 UNC5B 相似的作用, 参与肿瘤的发生、发展^[17]。贾静等^[18]研究显示, LncRNA UNC5B-AS1 在肺癌中高表达, 抑制 UNC5B-AS1 表达能够通过靶向调控 miR-300, 从而抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。连利霞等^[19]证实, 食管癌组织中 UNC5B-AS1 高表达, miR-218 低表达, 下调 UNC5B-AS1 可负向调控 miR-218 表达, 抑制食管癌细胞的生物学行为及放射敏感性。本研究通过干扰 UNC5B-AS1 表达, 抑制组 LncRNA UNC5B-AS1、细胞活力指数、细胞侵袭数、划痕愈合率降低, miR-199 升高, 而过表达组 LncRNA UNC5B-AS1、细胞活力指数、细胞侵袭数、划痕愈合率升高, miR-199 降低, 提示抑制 LncRNA UNC5B-AS1 表达, 能够抑制 GBM 细胞的增殖、迁移及侵袭, 而 LncRNA UNC5B-AS1 过表达则能够促进 GBM 细胞的增殖、迁移及侵袭。双萤光素酶实验结果显示, UNC5B-AS1 与 miR-199 存在靶向作用, 表明 LncRNA UNC5B-AS1 对 GBM 细胞行为学的抑制作用可能与靶向 miR-199 有关。

PI3K/Akt 是调节多种癌细胞生物学行为的重要通路,国内外研究表明,多种药物或基因均能通过 PI3K/Akt 通路对 GBM 起到一定的抗癌作用^[20-21]。一项研究证实,沉默 UNC5B-AS1 能够抑制结肠癌的增殖和转移,其作用可能与通过提高 miR-622 表达和抑制 AMPK 和 PI3K/Akt 通路有关^[20]。本研究中,抑制组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达量降低,过表达组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达量升高,提示抑制 UNC5B-AS1 表达能够抑制 PI3K/Akt 通路的激活,而 UNC5B-AS1 过表达则能够激活 PI3K/Akt 通路。PI3K 介导的信号通路在各种肿瘤中均异常激活,PI3K 磷酸化后可激活下游的 Akt, Akt 转变为活化的 p-Akt 从而激活下游基因,介导 GBM 细胞的增殖、迁移及侵袭等,而抑制 UNC5B-AS1 表达后,该通路受抑制,抑制 GBM 细胞的增殖、迁移及侵袭,从而发挥一定的抗癌作用^[22]。

综上所述, LncRNA UNC5B-AS1 在 GBM 细胞中高表达,抑制 LncRNA UNC5B-AS1 能够抑制 GBM 的细胞增殖、迁移、侵袭作用,其作用机制可能与靶向 miR-199 和调节 PI3K/Akt 通路有关。

参 考 文 献 :

- LAH T T, NOVAK M, BREZNIK B. Brain malignancies: glioblastoma and brain metastases[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 262-273.
- 党利, 王长爽, 王帅. ICP22BP 通过调控 Wnt 信号通路影响胶质母细胞瘤细胞增殖的研究[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(6): 876-879.
- LE RHUN E, PREUSSER M, ROTH P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896.
- 杨吉鹏, 邱翔, 王同聚, 等. LncRNA SNHG5 靶向 miR-421 调控胶质母细胞瘤细胞增殖、侵袭和凋亡的机制[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(6): 586-593.
- 苏保寿, 薛治乾, 余鹏飞, 等. LncRNA FENDRR 靶向 miR-362-5p 抑制胶质母细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *中国药师*, 2021, 24(4): 658-663.
- HUANG X Y, PAN J Y, WANG G X, et al. UNC5B-AS1 promotes the proliferation, migration and EMT of hepatocellular carcinoma cells via regulating miR-4306/KDM2A axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(20): 2114-2124.
- WANG Y H, BHANDARI A, NIU J Z, et al. The LncRNA UNC5B-AS1 promotes proliferation, migration, and invasion in papillary thyroid cancer cell lines[J]. *Hum Cell*, 2019, 32(3): 334-342.
- 刘岩, 韩风伟, 闫丽娜, 等. SH2B 通过活化 PI3K/Akt 通路促进胶质瘤细胞增殖[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(7): 834-838.
- 吴鹏飞, 王昀, 秦虎, 等. TRPM7 通过 PI3K/AKT/ERK 信号途径影响脑胶质瘤细胞增殖、上皮-间质转化[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(1): 39-44.
- 谢云鹏, 胡军, 柳新, 等. Smad7 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控人脑胶质瘤 U-87MG 细胞的生物学性状[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(6): 689-694.
- 莫家鹏, 刘群会, 章慧, 等. miR-671-3p 靶向调控 CKAP4 对人脑胶质瘤细胞增殖及迁移的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(3): 341-344.
- 程创, 陈元武, 熊伟, 等. ASF1B 通过 PI3K/Akt 通路调节人胶质瘤细胞的增殖和侵袭[J]. *神经解剖学杂志*, 2022, 38(3): 314-320.
- GHOUZLANI A, KANDOUSSI S, TALL M, et al. Immune checkpoint inhibitors in human glioma microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679425.
- WANG H, SU H, TAN Y J. UNC5B-AS1 promoted ovarian cancer progression by regulating the H3K27me on NDRG2 via EZH2[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(4): 1028-1036.
- 张健, 张吉炯. LncRNA UNC5B-AS1 靶向 miR-339-5p 调控人肺癌细胞系 A549 增殖和凋亡[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(3): 454-460.
- 郑中显, 顾康生, 侍伟伟, 等. LncRNA UNC5B-AS1 靶向 miR-381-3p 调控胃癌细胞的增殖与凋亡[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(14): 1086-1092.
- 刁新峰, 李新茂, 候亮, 等. YTHDF2 通过诱导 IGFBP7 的 mRNA 衰变激活 PI3K/AKT 信号转导通路促进胶质母细胞瘤进展的研究[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(3): 218-227.
- 贾静, 吴建, 金媛. LncRNA UNC5B-AS1 靶向 miR-300 影响非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(7): 1069-1075.
- 连利霞, 汤虹, 吴广银, 等. LncRNA UNC5B-AS1 在食管癌组织中的表达对 EC9706 细胞生物学行为和放射敏感性的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(7): 649-653.
- ZHANG Y, LI Z, LAN Z. Silencing UNC5B antisense LncRNA 1 represses growth and metastasis of human Colon cancer cells via raising miR-622[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 60-67.
- 崔颖, 范顺志, 潘迪迪, 等. 阿托伐他汀抑制脑胶质瘤细胞的增殖和促进凋亡: 基于上调 miR-146a 表达与抑制 PI3K/Akt 信号通路[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 899-904.
- 田少辉, 张学浩, 徐江龙, 等. miR-94 靶向 Bmi-1 调控 PI3K/Akt 信号通路对脑胶质瘤细胞迁移和凋亡的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(16): 1943-1947.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 赵吉波, 房艳宇, 冀方超, 等. LncRNA UNC5B-AS1 对胶质母细胞瘤细胞增殖、迁移、侵袭的影响及与 microRNA-199 的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(10): 34-39.

Cite this article as: ZHAO J B, FANG Y Y, JI F C, et al. Effect of lncRNA UNC5B-AS1 on proliferation, migration and invasion of glioblastoma cell lines and its relationship with microRNA-199[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(10): 34-39.