

长链非编码 RNA ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤中表达 及对化疗药物敏感性影响的实验研究*

曹 玲 (榆林市第一医院新生儿病区, 陕西榆林 719000)

摘要:目的 探讨 lnc-ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤化疗耐药中的作用。方法 通过荧光定量 PCR 检测 lnc-ZEB1-AS1 在 2016 年 1 月~2018 年 9 月收集于榆林市第一医院 18 例儿童脑肿瘤组织标本中的表达;通过 CCK-8 实验检测 lnc-ZEB1-AS1 对脑肿瘤细胞增殖的影响;通过 Transwell 实验检测其对迁移和侵袭的影响;通过化疗药物干预检测其对化疗药物敏感性的影响。结果 lnc-ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤中高表达($0.014\ 5\pm0.021\ 3$ vs $0.002\ 0\pm0.003\ 1$, $P=0.034$);干扰 lnc-ZEB1-AS1 能够抑制脑肿瘤细胞增殖($P<0.05$)、迁移 93.4 ± 6.7 vs 51.2 ± 9.4 ($P<0.001$)和侵袭 64.1 ± 6.3 vs 31.1 ± 4.2 ($P<0.01$);干扰 lnc-ZEB1-AS1 后脑肿瘤细胞对化疗药物敏感性增加($P<0.05$)。结论 lnc-ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤中高表达,且干扰 lnc-ZEB1-AS1 后能够抑制脑肿瘤细胞增殖、转移和侵袭,并增加脑肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

关键词:儿童脑肿瘤;化疗;耐药;lnc-ZEB1-AS1

中图分类号:R739.91;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)05-084-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.021

Experimental Study on the Expression Pattern of Long Non-Coding RNA ZEB1-AS1 and Its Effect on the Resistance of Chemotherapy on Childhood Brain Tumor

CAO Ling (Department of Neonatal, Yulin First Hospital, Shaanxi Yulin 719000, China)

Abstract: Objective To detect the effect of lnc-ZEB1-AS1 on the sensibility of chemotherapy on childhood brain tumor. **Methods** Detected the relative expression level of lnc-ZEB1-AS1 in 18 childhood brain tumor patients witch collected between January 2016 and September 2018 in Yulin First Hospital with the real time PCR, detected the effect on the proliferation with CCK-8 assay, detected the effect on migratory and invasive ability with transwell assays, and detected the sensibility of the cancer cell line after knocking down of lnc-ZEB1-AS1. **Results** lnc-ZEB1-AS1 was upregulated in childhood brain tumor tissues ($0.014\ 5\pm0.021\ 3$ vs $0.002\ 0\pm0.003\ 1$, $P=0.034$); knock down of lnc-ZEB1-AS1 inhibited the proliferation ($P<0.05$), migration (93.4 ± 6.7 vs 51.2 ± 9.4 , $P<0.001$), and invasion (64.1 ± 6.3 vs 31.1 ± 4.2 , $P<0.01$) ability of cancer cell line, knock down of lnc-ZEB1-AS1 increased the sensibility of cancer cell line ($P<0.05$). **Conclusion** lnc-ZEB1-AS1 was upregulated in childhood brain tumor, knock down of lnc-ZEB1-AS1 inhibited the proliferation, migration, and invasion abilities of brain tumor cell line, increased the sensibility of brain tumor cell line.

Keywords: childhood brain cancer; chemotherapy; resistance; lnc-ZEB1-AS1

儿童恶性肿瘤严重危害儿童健康^[1-2],全球儿童恶性肿瘤发病出现逐年递增的恶性趋势^[3-4],死亡率居高不下^[5],我国儿童恶性肿瘤防治与西方发达国家相比有显著差距^[6-8]。儿童恶性肿瘤给家庭及社会带来了巨大的伤害和经济负担^[9-11]。研究发现,原发性儿童脑肿瘤是儿童恶性肿瘤致死的主要原因^[12-13],儿童脑肿瘤发病高峰期为4~9岁,其诊治与成人肿瘤具有较大差异^[12]。且近年来发现在患儿化疗过程中出现耐药的趋势,故亟待寻找新的肿瘤标志物,特别是耐药相关的肿瘤标志物^[14],探索儿童脑肿瘤耐药的新机制对儿童脑肿瘤的治疗和预后有重要意义。本研究通过前期研究发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) lnc-ZEB1-AS1 (Zinc finger E-box Binding

homeobox 1 Antisense RNA 1, ZEB1-AS1) 在儿童脑肿瘤中高表达,本研究将对其在儿童脑肿瘤耐药过程中所起作用进行以下研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究所用到的 18 例儿童脑肿瘤组织标本于 2016 年 1 月~2018 年 9 月收集于榆林市第一医院,其中男性 11 例,女性 7 例,平均年龄 4.1 ± 2.2 岁。患者之间不存在亲缘关系。

1.2 试剂和仪器

1.2.1 试剂: PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 购买自 TAKARA 公司(日本), DEPC 水(diethyl pyrocarbonate, 焦碳酸二乙酯)、lipofectamine 3000 转染试剂、TRIzol 试剂、顺铂和 5-FU 均购买自 Invitrogen(美国), CCK-8 (Cell

* 作者简介:曹 玲(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:新生儿, E-mail: caoling1983a@163.com。

Counting Kit-8)试剂购买自 APEX BIO 公司(美国)。

1.2.2 仪器:ABI 7500 PCR 仪购买自 ABI 公司(美国)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养及转染:人 CHG-5 细胞购买于中国科学院上海细胞库,常规培养所用培养基采用含 10 ml/dl FBS+1 ml/dl 双抗的 1640 培养液,5% (v/v)CO₂,37℃,饱和湿度下培养。

lnc-ZEB1-AS1 干扰及其对照 DEPC 水溶液根据上海生工操作手册说明配置。细胞接种 24 h,细胞汇合度达 70%~80%后进行转染。转染试剂采用 lipofectamine 3000,细胞转染实验操作步骤按 life technologies 公司说明书进行,转染 8 h 后换液,待细胞达到对数生长期后进行下一步实验。

1.3.2 CCK-8 实验:取上述转染后处于对数生长期的 CHG-5 细胞,常规消化制成细胞悬液后按 200 cell/well 浓度接种于 96 孔板中,每组细胞设置 5 个平行孔,并按检测时间设置(0,24,48,72,96 h)共计 5 个平行 96 孔板。常规进行细胞培养,检测前使用 PBS 清洗细胞 3 次后加入新鲜培养液,并按要求加入 CCK-8 试剂,检测其 450 nm 波长下的吸光度值,并比较各组差异。

1.3.3 化疗药物敏感性实验:取转染后处于对数生长期细胞用于此项实验。本实验采用加入化疗药物(顺铂和 5-FU)后检测各组细胞生长抑制情况差异来分析 lnc-ZEB1-AS1 不同表达水平下对化疗药物敏感性的差异。

实验中,取胰蛋白酶消化重悬后的细胞计数,接种于 96 孔培养板中,每孔接种 2×10^4 个细胞,每组设置 5 个平行孔;按对数浓度梯度设置化疗药物(5-FU,顺铂)的浓度梯度加药,常规培养 24 h 后 PBS 清洗 96 孔培养板,加入含 20 ml/dl CCK-8 试剂的培养液,2 h 后在 450 nm 波长下检测其吸光度值,吸光度值愈高则表示孔内细胞越多。

1.3.4 Transwell 实验:取上述转染后处于对数生长期的细胞,常规消化处理成细胞悬液。按 2×10^4 cell/well 接种于小室中,小室上层使用无血清高糖培养液,下层使用含 20 ml/dl 胎牛血清的高糖培养基进行培养,48 h 后使用多聚甲醛固定后进行结晶紫染色,并使用显微镜拍照计数。

Transwell 迁移实验和侵袭实验步骤相同,仅侵袭实验所使用的小室为预先铺设基质胶。

1.4 统计学分析 采用配对 *t* 检验分析癌组织和对应癌旁正常组织中 lncRNA 表达水平的差异。使用独立 *t* 检验分析细胞迁移和侵袭能力差异;采用重复测量的方差分析方法分析细胞增殖能力的

差异(CCK-8 实验及化疗药物敏感性实验)。统计过程使用实验 SPSS19.0 软件运行,所有检验均为双侧检验, $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 lnc-ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤组织中高表达

本研究采用 qPCR 检测了所有 18 对儿童脑肿瘤-癌旁正常组织,发现 lnc-ZEB1-AS1 在癌组织中的表达量($\bar{x} \pm s$)显著高于对应癌旁正常组织达 7.38 倍(0.0145 ± 0.0213 vs 0.0020 ± 0.0031 , $P=0.034$),见图 1。

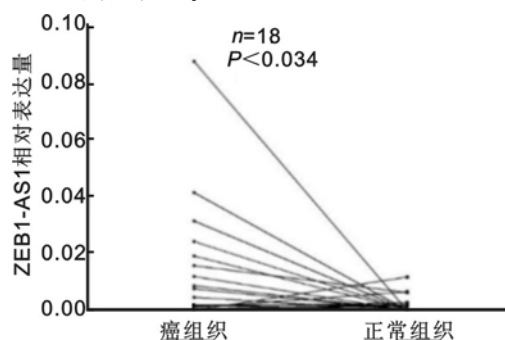


图1 ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤中高表达

2.2 干扰 lnc-ZEB1-AS1 抑制肿瘤细胞增殖

本研究通过 CCK-8 实验验证了干扰 lnc-ZEB1-AS1 后对 CHG-5 细胞增殖能力的影响。通过重复测量的方差分析,结果显示:当细胞增殖 48 h 以后,干扰组细胞增殖速度明显较对照细胞低。

转染后 0,24,48,72 和 96 h 分别在 450 nm 下的吸光度值(A 值),分别为干扰组 vs 对照组(时间, $P_{\text{干扰vs对照}}$): 0.337 ± 0.009 vs 0.339 ± 0.029 (0 h, $P>0.05$), 0.350 ± 0.017 vs 0.360 ± 0.029 (24 h, $P>0.05$), 0.487 ± 0.040 vs 0.545 ± 0.028 (48 h, $P=0.044$), 0.548 ± 0.061 vs 0.678 ± 0.055 (72 h, $P=0.013$) 和 0.718 ± 0.035 vs 0.899 ± 0.073 (96 h, $P=0.002$),见图 2。通过以上数据可见在细胞生长达到平台期以前,干扰 ZEB1-AS1 能够明显抑制 CHG-5 细胞的增殖。

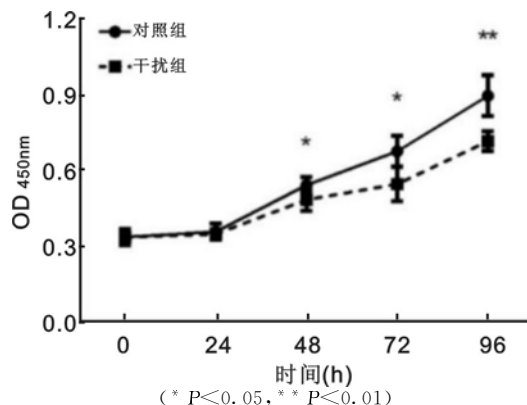


图2 干扰 lnc-ZEB1-AS1 抑制细胞增殖

2.3 干扰 lnc-ZEB1-AS1 增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性 通过改进 CCK-8 实验验证了干扰 lnc-ZEB1-AS1 后宫颈癌细胞对常见化疗药物 5-FU 和顺铂敏感度的影响。

其中,干扰组对 5-FU 的 IC_{50} 为 $14.72 \pm 3.89 \mu\text{mol/L}$,对照组对 5-FU 的 IC_{50} 为 $3.15 \pm 0.89 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$);干扰组对顺铂的 IC_{50} 为 53.26

$\pm 6.36 \mu\text{mol/L}$,对照组对顺铂的 IC_{50} 为 $8.23 \pm 1.65 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$)。两种化疗药物处理后细胞的存活曲线见图 3。两种药物实验结果均显示:过表达组细胞对 5-FU 及顺铂的敏感度降低,提示干扰 ZEB1-AS1 能够增加 CHG-5 细胞对 5-FU 及顺铂的敏感度。

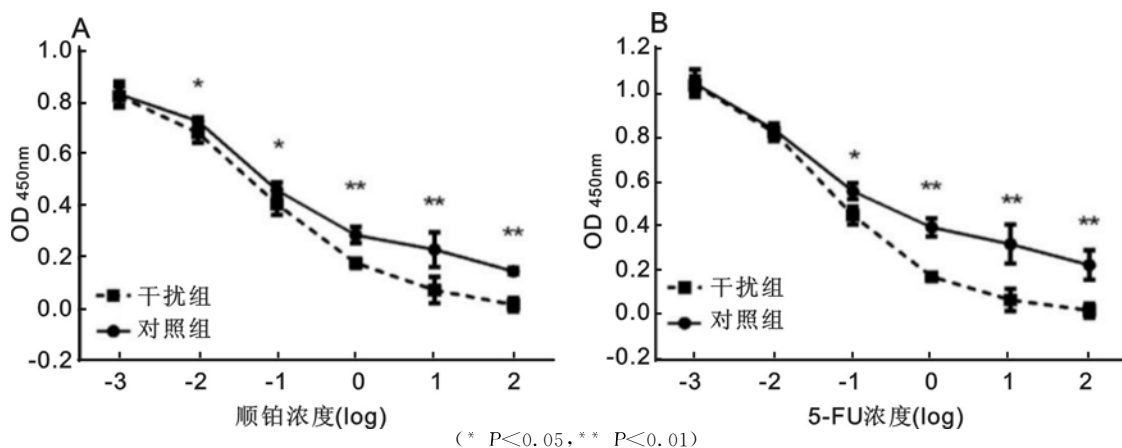
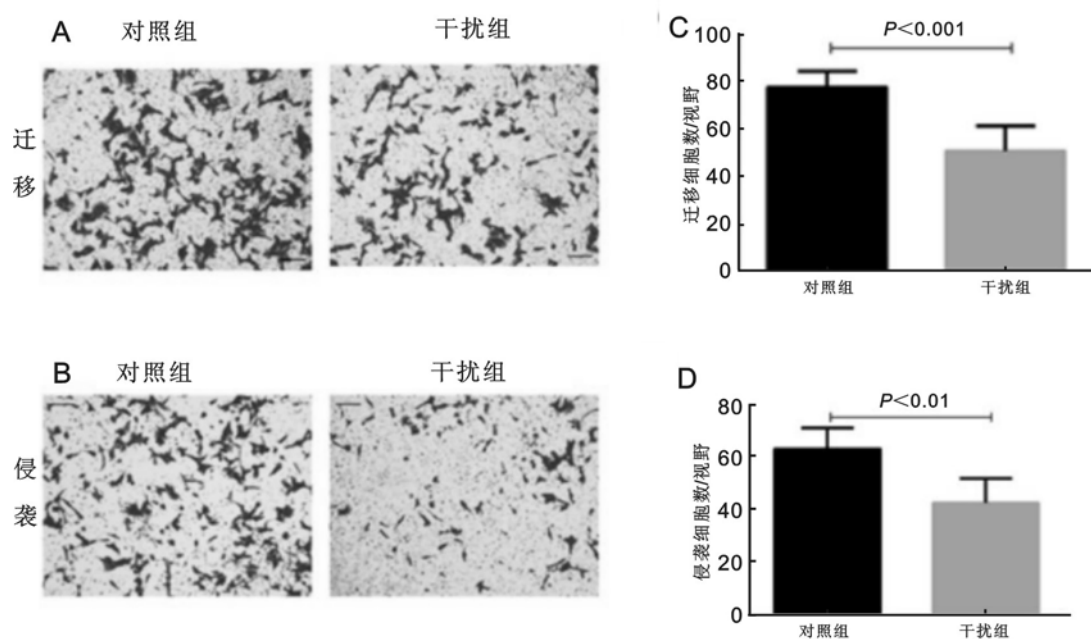


图3 干扰 lnc-ZEB1-AS1 增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感度

2.4 干扰 lnc-ZEB1-AS1 的表达后将抑制 CHG-5 细胞迁移和侵袭 本研究通过 Transwell 迁移实验验证了干扰 lnc-ZEB1-AS1 后对 CHG-5 细胞迁移能力的影响。通过吉母萨染色后显微镜下拍照 (200 \times) 计数后分析发现:干扰组 CHG-5 细胞迁移能力明显较对照细胞减少:干扰 vs 对照: 93.4 ± 6.7 vs 51.2 ± 9.4 , $P < 0.001$,见图 4A,B。本研究

通过 Transwell 迁移实验验证了干扰 lnc-ZEB1-AS1 后对 CHG-5 细胞侵袭能力的影响。通过吉母萨染色后显微镜下拍照 (200 \times) 计数后分析发现:干扰组 CHG-5 细胞侵袭能力明显较对照细胞减少:干扰 vs 对照: 64.1 ± 6.3 vs 31.1 ± 4.2 , $P < 0.01$,见图 4C,D。



(A:迁移照片 200 \times ;B:迁移数据统计;C:侵袭照片 200 \times ;D:侵袭数据统计)

图4 干扰 lnc-ZEB1-AS1 的表达后将抑制 CHG-5 细胞迁移和侵袭

3 讨论 我国儿童恶性肿瘤疾病负担严重,且发病率逐年上升^[11-13],给国家和患者家庭都带来了沉

重的经济负担^[9]。儿童恶性肿瘤发病率主要在 4~9 岁^[12],其主要原因是儿童神经系统尚未发育完

善,容易忽略疾病早期症状^[15-16],儿童实体肿瘤发病约占有儿童恶性肿瘤的2/5,稍低于白血病和淋巴瘤,其中儿童脑肿瘤主要为原发性肿瘤,以先天性肿瘤和胶质瘤最为常见^[17]。目前对于儿童实体肿瘤的治疗以手术为主,放化疗为辅,但是由于肿瘤确诊时有较多病例已发展为终末期,已不适合手术治疗的情况下化疗出现耐药^[18-19],而当前对儿童脑肿瘤化疗耐药机制尚未有深入研究。

本研究发现在敲低 lnc-ZEB1-AS1 后 CHG-5 细胞增殖受到抑制,且迁移和侵袭能力也同样受到抑制;研究者通过检测干扰 lnc-ZEB1-AS1 后 CHG-5 细胞对 5-FU 和顺铂的耐药情况,发现敲低 lnc-ZEB1-AS1 后 CHG-5 细胞对上述两种化疗药物的敏感性较对照组明显增加。上述研究结果与 LI 等^[20-21]在膀胱癌中的研究结果类似,其研究发现 lnc-ZEB1-AS1 在膀胱癌中表达上调,且对化疗敏感性降低。CHENG 等^[22-23]研究发现 lnc-ZEB1-AS1 通过和 ZEB1 基因相互作用,促进卵巢癌细胞侵袭和间充质上皮细胞转化。FU 等^[24-26]几个研究均发现 lnc-ZEB1-AS1 在结直肠癌中高表达,且与结直肠癌患者不良预后相关。JIN 等^[27]报道 lnc-ZEB1-AS1 高表达与非小细胞肺癌患者不良预后相关,且能够促进肺癌细胞迁移并影响其细胞周期。另有研究报道 lnc-ZEB1-AS1 与肝癌、胃癌、骨肉瘤等^[28-32]多种肿瘤相关。

在脑肿瘤中,LU 等^[33]研究发现 lnc-ZEB1-AS1 能够促进神经胶质瘤细胞癌变,与神经胶质瘤患者不良预后相关;MENG 等^[34]研究发现 lnc-ZEB1-AS1 通过调控 miR-200c/141-ZEB1 轴导致神经胶质瘤发病;WEI 等^[35]发现 lnc-ZEB1-AS1 通过与 miR-577 作用促进神经胶质瘤细胞增殖、侵袭和转移。以上研究均表明 lnc-ZEB1-AS1 在神经胶质瘤等多种肿瘤中发挥促癌基因的作用,但是目前尚未见到其在儿童脑肿瘤耐药机制上的研究。本研究发现干扰 lnc-ZEB1-AS1 后,神经胶质瘤细胞对化疗药物敏感性升高。

综上所述,本研究发现 lnc-ZEB1-AS1 在儿童脑肿瘤中高表达,且通过细胞生物学实验发现其低表达后对化疗药物的敏感性增加,但是尚未对 lnc-ZEB1-AS1 介导儿童脑肿瘤耐药的分子机制进行进一步研究,是本研究的不足之处。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, JEMAL A, WENDER R C, et al. An assessment of progress in cancer control [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(5): 329-339.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] ALLEMANI C, MATSUDA T, CARLO V D, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (concord-3): Analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. The Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [4] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [5] ZEHIR A, BENAYED R, SHAH R H, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients [J]. Nat Med, 2017, 23(6): 703-713.
- [6] ZENG Hongmei, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Esophageal cancer statistics in China, 2011: Estimates based on 177 cancer registries [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(2): 232-237.
- [7] XIA Changfa, YU Xueqin, ZHENG Rongshou, et al. Spatial and temporal patterns of nasopharyngeal carcinoma mortality in China, 1973 ~ 2005 [J]. Cancer Lett, 2017, 401(4): 33-38.
- [8] YANG Zhixun, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Comparison of cancer incidence and mortality in three GDP per capita levels in China, 2013 [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(5): 385-394.
- [9] 周艳玲. 中国儿童恶性肿瘤防控体系研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
ZHOU Yanling. Study on the children cancer prevention and control system of China [D]. Beijing. Peking Union Medical College, 2016.
- [10] 蒋琦莲, 陈宁钰, 余冬远. 柳州市 0~14 岁儿童恶性肿瘤发病分析 [J]. 大众科技, 2017, 19(9): 45-46.
JIANG Yilian, CHEN Ningyu, YU Dongyuan. Analysis of malignant tumor in 0~14 years old children in Liuzhou [J]. Popular Science & Technology, 2017, 19(9): 45-46.
- [11] 戴丹, 李蕊, 查震球, 等. 安徽省肿瘤登记地区 2014 年儿童肿瘤发病与死亡情况分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(4): 447-450.
DAI Dan, LI Rui, ZHA Zhenqiu, et al. Analysis on the incidence and death of childhood cancer in Anhui province in 2014 [J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2019, 27(4): 447-450.
- [12] 纪文元, 梁平, 周渝冬, 等. 268 例儿童脑肿瘤的临床及病理特点分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(15): 1037-1039.
JI Wenyan, LIANG Ping, ZHOU Yudong, et al. Clinical and pathological patterns of brain tumors in children [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(15): 1037-1039.
- [13] 李益民, 高力英, 杨彩凤, 等. 2004~2015 年甘肃省肿瘤医院放疗科儿童恶性肿瘤住院情况分析 [J]. 甘肃医药, 2017, 36(4): 272-274.
LI Yimin, GAO Liying, YANG Caifeng, et al. The hospitalization of children with malignant tumors in the radiotherapy department of gansu cancer hospital, 2004 to 2015 [J]. Gansu Medical Journal, 2017,

- 36(4):272-274.
- [14] 张新利,周建平,王岐山,等.肿瘤筛查中肿瘤标志物检测谱的探讨[J].现代检验医学杂志,2007,22(5):9-11.
ZHANG Xinli, ZHOU Jianping, WANG Qishan, et al. Study on screening of tumor markers in general detection[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(5):9-11.
- [15] 贾晓琴,孙玉倩,孙秉赋,等.游戏并分享阅读对恶性肿瘤患儿心理应对能力的干预效果[J].中国儿童保健杂志,2014,22(4):397-399.
JIA Xiaoqin, SUN Yuqian, SUN Bingfu, et al. Efficacy of play therapy combined with shared reading on the mental coping capability of children with cancer[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2014, 22(4):397-399.
- [16] 李英,赵文,成晓玲,等.儿童肿瘤化疗相关恶心呕吐药物治疗的研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2018,23(6):333-335,封3,封4.
LI Ying, ZHAO Wen, CHENG Xiaoling, et al. Progress research on prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting in pediatric patients with cancer[J]. Journal of Chinese Pediatric Blood and Cancer, 2018, 23(6):333-335.
- [17] 陶菁.儿童脑肿瘤病理特点分析[J].实用中西医结合临床,2017,17(8):116-117.
TAO Jing. Pathological characteristics of brain tumors in children[J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 17(8):116-117.
- [18] 胡嘉健,王焕民.儿童实体瘤的外科治疗[J].中国实用儿科杂志,2018,33(10):784-787.
HU Jiajian, WANG Huanmin. Surgical treatment for solid tumors in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2018, 33(10):784-787.
- [19] 蒋马伟,周仁华,陆冬青,等.儿童实体瘤的放射治疗[J].中国实用儿科杂志,2018,33(10):787-791.
JIANG Mawei, ZHOU Renhua, LU Dongqing, et al. Radiotherapy for solid tumors in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2018, 33(10):787-791.
- [20] LI Jinglin, LI Zhenglong, LENG Kaiming, et al. ZEB1-AS1: A crucial cancer-related long non-coding rna[J]. Cell Prolif, 2018, 51(1):e12423.
- [21] CHENA Chunye, FENG Yan, WANG Xing. LncRNA ZEB1-AS1 expression in cancer prognosis: Review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 484(1):265-271.
- [22] CHENG Rongjie, LI Nan, YANG Shuyan, et al. Long non-coding RNA ZEB1-AS1 promotes cell invasion and epithelial to mesenchymal transition through inducing ZEB1 expression in cervical cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11(3):7245-7253.
- [23] GAN Lu, CHEN Yan, LIU Hua, et al. Long non-coding RNA ZEB1-antisense 1 affects cell migration and invasion of cervical cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition via the p38MAPK signaling pathway[J]. Gynecol Obstet Invest, 2019, 84(2):136-144.
- [24] FU Jining, CUI Yongyuan. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 expression predicts progression and poor prognosis of colorectal cancer[J]. Int J Biol Markers, 2017, 32(4):e428-e433.
- [25] LÜ Shaoyan, SHAN Tidong, PAN Xinting, et al. The lncRNA ZEB1-AS1 sponges miR-181a-5p to promote colorectal cancer cell proliferation by regulating wnt/ β -catenin signaling[J]. Cell Cycle, 2018, 17(10):1245-1254.
- [26] GONG Huangbo, WEN Hao, ZHU Xuhui, et al. High expression of long non-coding RNA ZEB1-AS1 promotes colorectal cancer cell proliferation partially by suppressing p15 expression[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6):1010428317705336.
- [27] JIN Jianjun, WANG Huanqin, SI Jiming, et al. ZEB1-AS1 is associated with poor prognosis in non-small-cell lung cancer and influences cell migration and apoptosis by repressing ID1[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(2):381-392.
- [28] LI T, XIE J, SHEN C, et al. Upregulation of long noncoding RNA ZEB1-AS1 promotes tumor metastasis and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2016, 35(12):1575-1584.
- [29] LI Yanliang, WEN Xiaowen, WANG Longgang, et al. LncRNA ZEB1-AS1 predicts unfavorable prognosis in gastric cancer[J]. Surg Oncol, 2017, 26(4):527-534.
- [30] ZHANG Limin, ZHANG Lanfang, GUO Xiaohe, et al. Downregulation of miR-335-5p by long noncoding RNA ZEB1-AS1 in gastric cancer promotes tumor proliferation and invasion[J]. DNA Cell Biol, 2018, 31(7):46-52.
- [31] LIU Chibo, LIN Jianjun. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 acts as an oncogene in osteosarcoma by epigenetically activating ZEB1[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(10):4095-4105.
- [32] LIU Chibo, PAN Chunqin, CAI Yanqun, et al. Interplay between long noncoding RNA ZEB1-AS1 and miR-200s regulates osteosarcoma cell proliferation and migration[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(8):2250-2260.
- [33] LÜ Qiaoli, HU Lei, CHEN Shuhui, et al. A long noncoding RNA ZEB1-AS1 promotes tumorigenesis and predicts poor prognosis in glioma[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9):1431.
- [34] MENG Lei, MA Pengju, CAI Ruiyan, et al. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 promotes the tumorigenesis of glioma cancer cells by modulating the miR-200c/141-ZEB1 axis[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(11):3395-3412.
- [35] WEI N, WEI H, ZHANG H. Long non-coding RNA ZEB1-AS1 promotes glioma cell proliferation, migration and invasion through regulating miR-577[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(10):3085-3093.

收稿日期:2019-05-14

修回日期:2019-06-11