

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.004

· 基础研究 ·

lncRNA FAM95B1 在胶质瘤中的表达及其影响 LN382 细胞增殖和迁移的可能机制

曹永胜[△], 何昊沅, 陈丹, 郭洪波[△], 姚亮(安徽医科大学合肥第三临床学院暨合肥市第三人民医院 神经外科, 安徽 合肥 230022)

[摘要] **目的:**探讨 lncRNA FAM95B1 对胶质瘤细胞增殖和迁移能力的影响并探究其相关作用机制。**方法:**选取 2018 年 1 月至 2020 年 8 月于合肥市第三人民医院行手术治疗的 38 例胶质瘤患者的胶质瘤组织及癌旁组织标本, 利用 qPCR 检测胶质瘤组织与 4 种细胞系中 FAM95B1 的表达水平, 以表达最低的胶质瘤 LN382 细胞为研究对象, 转染空载质粒(对照组)或 pcDNA3.1-FAM95B1 质粒(实验组)。MTT 法和划痕实验检测 FAM95B1 对 LN382 细胞增殖和迁移能力的影响。生物信息学分析技术和双荧光素酶基因报告实验预测并验证 FAM95B1 与 miR-26a-5p 及 PTEN 之间的相互作用机制, 应用 qPCR 和 WB 法检测 FAM95B1 对 miR-26a-5p 和 PTEN 表达的影响。**结果:**FAM95B1 在胶质瘤组织中的表达明显低于癌旁组织($P<0.01$)。FAM95B1 在多种胶质瘤细胞系中的表达均明显低于正常脑胶质细胞(均 $P<0.01$)。过表达 FAM95B1 可以下调 LN382 细胞的增殖($P<0.05$)和迁移能力($P<0.01$)。FAM95B1 能够靶向结合 miR-26a-5p($P<0.01$), miR-26a-5p 能够靶向结合 PTEN mRNA($P<0.01$)。过表达 FAM95B1 可下调 LN382 细胞中 miR-26a-5p 的表达($P<0.01$), 促进 PTEN mRNA 的表达($P<0.01$)。**结论:**在胶质瘤组织和细胞系中异常低表达的 FAM95B1 通过发挥竞争性内源 RNA 的功能抑制 miR-26a-5p 的表达而增强 PTEN 蛋白表达, 抑制胶质瘤细胞系 LN382 的增殖和迁移。

[关键词] 胶质瘤; LN382 细胞; lncRNA; FAM95B1; miR-26a-5p; PTEN

[中图分类号] R739.41; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0790-06

Expression of lncRNA FAM95B1 in glioma and the possible mechanism of its effect on the proliferation and migration of LN382 cells

CAO Yongsheng[△], HE Haoyuan, CHEN Dan, GUO Hongbo[△], YAO Liang (Department of Neurosurgery, The Third Clinical College of Hefei & The Third People's Hospital of Hefei, Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of long-chain non-coding RNA (lncRNA) FAM95B1 on the proliferation and migration of glioma cells and explore its related mechanisms. **Methods:** The glioma tissues and corresponding para-cancerous tissues of 38 glioma patients who underwent surgical treatment in The Third People's Hospital of Hefei from January 2018 to August 2020 were selected for this study. qPCR was used to detect the expression level of FAM95B1 in glioma tissues and cell lines. LN382 cells with the lowest FAM95B1 expression were used as the research object and transfected with empty plasmid (control group) or pcDNA3.1-FAM95B1 plasmid (experimental group). MTT assay and Scratch test were used to detect the effect of FAM95B1 on the proliferation and migration of LN382 cells. Bioinformatics tools were used to predict the relationship among FAM95B1, miR-26a-5p, and the phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten (PTEN), which was further verified by Dual-luciferase reporter gene assay. qPCR and Western blotting were used to detect the effect of FAM95B1 on the expression of miR-26a-5p and PTEN. **Results:** The expression of FAM95B1 in glioma tissues was significantly lower than that in para-cancerous tissues ($P<0.01$). The expression of FAM95B1 in various glioma cell lines was significantly lower than that in normal brain glial cells (all $P<0.01$). Overexpression of FAM95B1 could inhibit the proliferation ($P<0.05$) and migration ability ($P<0.01$) of LN382 cells. FAM95B1 could complementarily bind with miR-26a-5p ($P<0.01$), and miR-26a-5p could complementarily bind with PTEN mRNA ($P<0.01$). Overexpression of FAM95B1 could down-regulate the expression of miR-26a-5p ($P<0.01$), and promote the mRNA and protein expression of PTEN ($P<0.01$) in LN382 cells. **Conclusion:** The abnormally low expression of FAM95B1 in glioma tissues and cell lines inhibits the

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81672477)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81672477)

[作者简介] 曹永胜(1974—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事非编码 RNA 抑制胶质瘤发生、发展的机制研究, E-mail: kcilo852@163.com

[通信作者] 郭洪波(GUO Hongbo, corresponding author), 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事长链非编码 RNA 在胶质瘤中的表达及功能研究, E-mail: cyto535@163.com; 曹永胜(CAO Yongsheng, co-corresponding author), E-mail: kcilo852@163.com。△为共同通信作者

expression of miR-26a-5p by exerting the function of competitive endogenous RNA to enhance PTEN gene expression, and inhibits the proliferation and migration of glioma cell line LN382.

[Key words] glioma; LN382 cell; lncRNA; FAM95B1; miR-26a-5p; PTEN

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(8): 790-795. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.004]

胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,起源于神经外胚层^[1]。胶质瘤的恶性程度较高,具有生长迅速、转移性强、复发率高等特点,患者预后较差^[2]。因此,寻找新的分子治疗靶点的研究意义重大。lncRNA是一种长度大于200 nt的转录本,不能编码蛋白质,主要在表观遗传水平、转录水平、转录后水平等层面影响基因的表达,调控细胞的分化、增殖、发育、迁移、侵袭等生理病理活动^[3-4]。lncRNA是近些年来肿瘤研究领域的热点,其在胶质瘤、胰腺癌、肺癌等多种肿瘤组织中异常高表达或低表达^[5-6]。在胶质瘤中,lncRNA的研究较少,其在胶质瘤发生、发展中的作用机制值得探究。其中,lncRNA FAM95B1的研究目前尚少,仅有研究^[7]表明FAM95B1与甲状腺癌的颈淋巴结转移和患者预后相关,FAM95B1表达水平高的患者生存期更长。本研究旨在探讨FAM95B1在胶质瘤中的表达、功能及其分子生物学机制。

1 资料与方法

1.1 临床样本

收集2018年1月至2020年8月安徽医科大学合肥第三临床学院(合肥市第三人民医院)神经外科行手术治疗的胶质瘤患者的38对胶质瘤组织及癌旁组织标本,均经病理学证实。患者男23例、女15例,年龄47~71岁,中位年龄52岁,平均年龄(56.14±13.65)岁。肿瘤直径≤3 cm者26例,直径>3 cm者12例。根据第4版《WHO中枢神经系统肿瘤分类》标准分类,高分化29例、中分化7例、低分化2例,I期19例、II期13例、III期6例。所有组织标本切取后立即于液氮中冷冻。所有患者术前均未行化疗、放疗及免疫治疗。本研究经医院伦理委员会审查批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 细胞与主要试剂

正常脑胶质细胞(HEB)和胶质瘤细胞(SNB-19、LN382、U87MG、U251)均购自中国科学院上海细胞库。脂质体Lipofectamine™ 3000转染试剂购自美国Invitrogen公司,pcDNA3.1-FAM95B1质粒、pcDNA3.1空载质粒、miR-26a-5p模拟物(mimic)、阴性对照序列(NC)、FAM95B1野生型(WT)与突变型(MUT)荧光素酶报告基因质粒、PTEN野生型(WT)与突变型(MUT)荧光素酶报告基因质粒均购自广州瑞博生物科技有限公司,胎牛血清、RPMI 1640培养

基、DMEM/F12培养基均购自美国Hyclone公司,qPCR试剂盒购自上海索莱宝生物科技有限公司,噻唑蓝(methyl thiazol tetrazolium,MTT)试剂盒和二甲基亚砷均购自美国Sigma公司,一抗(PTEN、claudin-1、E-cadherin、N-cadherin、slug、 α -tubulin抗体)、辣根过氧化物酶标记的二抗和荧光素酶报告基因检测试剂盒均购自美国Abcam公司。

1.3 细胞培养及转染

HEB、U87MG、U251细胞复苏后采用含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基培养,SNB-19、LN382细胞复苏后采用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养,所有细胞均在37℃、5%CO₂条件下培养。以对数生长期的LN382细胞为研究对象,转染前更换为Opti-MEM培养基,将50 ng pcDNA3.1-FAM95B1质粒(实验组)或pcDNA3.1空载质粒(对照组)分别转染至LN382细胞,参考Lipofectamine™ 3000说明书进行转染。转染6 h后,更换为含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基继续培养。

1.4 qPCR检测FAM95B1、PTEN mRNA和miR-26a-5p在细胞中的表达

参照TRIzol说明书提取组织和细胞系总RNA,超微量分光光度计检测纯度和浓度后,将总RNA逆转录为cDNA,根据qPCR试剂盒说明书扩增,以GAPDH或U6为内参。引物序列:FAM95B1上游引物为5'-AACGTAGGCACCGCAGAC-3',下游引物为5'-CCTCCCAGAACATGACACG-3';GAPDH上游引物为5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3',下游引物为5'-GAAGATGGTGGGATTTC-3';U6上游引物为5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';PTEN上游引物为5'-AGGGACGAACTGGTGTAAATGA-3',下游引物为5'-CTGGTCCTTACTTCCCCATAGAA-3';miR-26a-5p上游引物为5'-GACGGTACCTTGTCCTGAATGTA-ACTCG-3',下游引物为5'-GTTCTCGAGAAAGCATGCCAGCCTAAA-3'。采用2^{-ΔΔCt}方法进行定量。

1.5 MTT法检测过表达FAM95B1对LN382细胞增殖的影响

取转染后的LN382细胞接种于96孔板中,细胞密度为4×10³个/孔,每孔加200 μl细胞培养基。分别于第1、2、3、4、5天每孔加入20 μl的MTT(浓度为5 mg/ml),培养箱培养4 h,弃去培养基,每孔加170 μl二甲基亚砷,振荡15 min。酶标仪测定490 nm

波长处每孔的光密度(D)值,以 D 值代表细胞增殖水平,绘制LN382细胞生长曲线。

1.6 划痕实验检测过表达FAM95B1对LN382细胞迁移的影响

用标记笔在6孔板背面划横线,取转染后的LN382细胞接种于6孔板中, 8×10^4 个/孔, 每组均设3个复孔。当细胞汇合度达90%, 用200 μ l移液器吸头在6孔板内部划线, 保证垂直于标记笔的横线, 在倒置显微镜下观察、拍照, 采用Image J软件测定划痕距离(T_1), 继续培养24 h, 在倒置显微镜下观察、拍照, 采用Image J软件测定划痕距离(T_2), 划痕愈合率 = $(T_1 - T_2) / T_1 \times 100\%$ 。

1.7 双荧光素酶报告基因实验验证FAM95B1及miR-26a-5p与PTEN mRNA的靶向结合

生物信息学分析(LncBase Predicted v.2在线数据库)显示, FAM95B1与miR-26a-5p具有结合位点, miRTarBase在线数据库分析显示miR-26a-5p与PTEN mRNA具有结合位点。取对数生长期的LN382细胞以 4×10^3 个/孔接种于96孔板中, 参考Lipofectamine™ 3000说明书将FAM95B1或PTEN的野生型(WT)或突变型(MUT)双荧光素酶报告基因质粒及miR-26a-5p模拟物与NC共转染入LN382细胞, 每组3个复孔, 转染后48 h参考荧光素酶报告基因检测试剂盒说明书检测相对荧光素酶活性。

1.8 WB实验检测PTEN和EMT相关蛋白的表达水平

取转染后的LN382细胞加入细胞裂解液及蛋白酶抑制剂, 提取总蛋白。采用BCA法定量蛋白后, 采用SDS-PAGE分离蛋白, 采用湿转法将分离的蛋白质转移到PVDF膜, 加入5%脱脂牛奶在室温下封闭100 min, 加入一抗PTEN(1:1 000稀释)、 α -tubulin(1:1 000)、claudin-1(1:3 000稀释)、E-cadherin(1:1 000稀释)、N-cadherin(1:2 000)、slug(1:2 000)抗体, 4℃孵育过夜; 加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育100 min。滴加ECL发光液显影, 以 α -tubulin为内参分析各相关蛋白的表达水平。

1.9 统计学处理

应用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用独立样本 t 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FAM95B1在胶质瘤组织和细胞系中均呈低表达

qPCR检测结果显示, 与癌旁组织相比, 胶质瘤组织中FAM95B1的表达显著降低(1.62 ± 0.46 vs 5.23 ± 0.83 , $P < 0.01$); 与正常脑胶质细胞相比, 胶质瘤

细胞SNB-19、LN382、U87MG、U251中FAM95B1的表达均显著降低($P < 0.01$), 其中以LN382细胞中FAM95B1的表达量最少, 见图1。

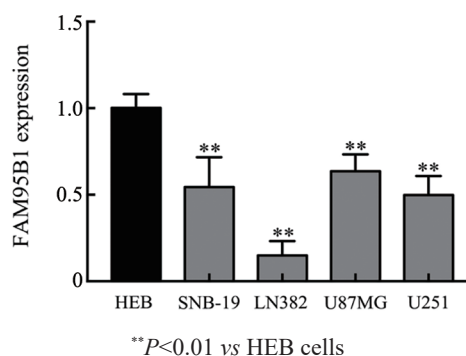


图1 FAM95B1在胶质瘤细胞系和正常脑胶质细胞中的表达水平

Fig.1 Expression level of FAM95B1 in glioma cell lines and normal brain glial cells

2.2 转染pcDNA3.1-FAM95B1质粒可上调LN382细胞中FAM95B1的表达水平

转染pcDNA3.1-FAM95B1质粒后, qPCR检测结果显示, 实验组LN382细胞中FAM95B1的表达相比对照组明显增加(11.76 ± 1.25 vs 1.08 ± 0.22 , $P < 0.01$), 表明成功构建了FAM95B1过表达的LN382细胞。

2.3 过表达FAM95B1抑制LN382细胞的增殖

MTT法检测结果(图2)显示, 在第3、4、5天, 实验组LN382细胞 D 值均明显低于对照组(均 $P < 0.05$), 表明转染pcDNA3.1-FAM95B1质粒后LN382细胞的增殖能力显著降低。

2.4 过表达FAM95B1抑制LN382细胞的迁移

划痕实验结果(图3)显示, 实验组LN382细胞的划痕愈合率明显小于对照组[(32.82 ± 4.21)% vs (71.15 ± 8.87)%, $P < 0.01$], 表明转染pcDNA3.1-FAM95B1质粒后LN382细胞的迁移能力显著降低。

2.5 FAM95B1及miR-26a-5p与PTEN的靶向结合

LncBase Predicted v.2在线数据库预测结果(图4A)显示, FAM95B1与miR-26a-5p具有潜在结合位点。miRTarBase在线数据库预测(图4B)显示, miR-26a-5p与PTEN mRNA具有潜在结合位点。双荧光素酶报告基因实验结果(图5)表明, 在LN382细胞中, 与转染FAM95B1-WT+NC相比, 转染FAM95B1-WT+miR-26a-5p模拟物时, LN382细胞的相对荧光素酶活性被明显抑制($P < 0.01$); 与转染PTEN mRNA-WT+NC相比, 转染PTEN mRNA-WT+miR-26a-5p时, LN382细胞的相对荧光素酶活性被明显抑制($P < 0.01$)。

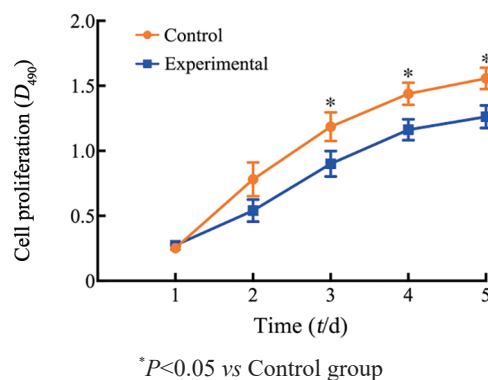


图2 过表达 FAM95B1 对 LN382 细胞增殖的影响
Fig.2 Effect of FAM95B1 overexpression on the proliferation of LN382 cells

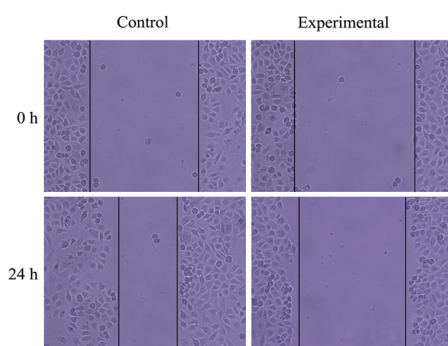


图3 过表达 FAM95B1 对 LN382 细胞迁移的影响($\times 100$)
Fig.3 Effect of FAM95B1 overexpression on the migration of LN382 cells ($\times 100$)

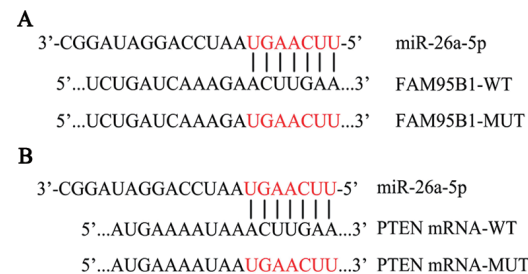
2.6 过表达 FAM95B1 对 LN382 细胞中 miR-26a-5p

和 PTEN mRNA 表达的影响

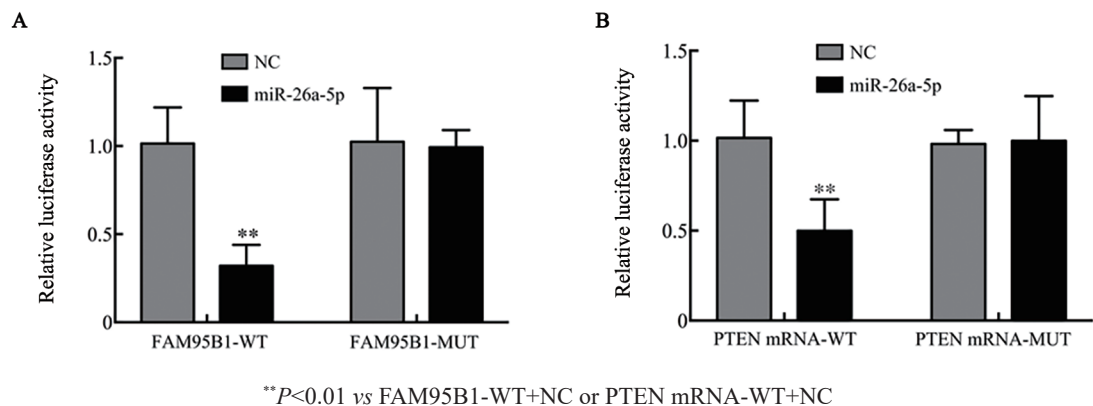
qPCR 检测结果显示,实验组的 LN382 细胞中 miR-26a-5p 的表达显著低于对照组 (0.29 ± 0.07 vs 1.03 ± 0.13 , $P < 0.01$), PTEN mRNA 的表达显著高于对照组 (6.31 ± 1.09 vs 1.07 ± 0.25 , $P < 0.01$),结果表明转染 pcDNA3.1-FAM95B1 质粒后 LN382 细胞中 miR-26a-5p 的表达被下调,PTEN mRNA 的表达被上调。

2.7 过表达 FAM95B1 对 LN382 细胞中 PTEN 和 EMT 相关蛋白表达的影响

WB 检测显示(图6),与对照组相比,过表达 FAM95B1 后,PTEN 蛋白表达上调,上皮表型蛋白 claudin-1、E-cadherin 表达明显增加,间质表型蛋白 N-cadherin、slug 表达明显降低(均 $P < 0.01$)。



A: Potential binding sites between FAM95B1 and miR-26a-5p;
B: Potential binding sites between miR-26a-5p and PTEN mRNA
图4 FAM95B1 及 miR-26a-5p 与 PTEN 的潜在结合位点
Fig.4 Potential binding sites between FAM95B1 and miR-26a-5p as well as between miR-26a-5p and PTEN



A: The targeted relationship between miR-26a-5p and FAM95B1 was verified by Dual luciferase reporter gene assay;
B: The targeted relationship between miR-26a-5p and PTEN mRNA was verified by Dual luciferase reporter gene assay
图5 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-26a-5p 分别与 FAM95B1 和 PTEN 的靶向结合

Fig.5 The targeted binding between miR-26a-5p and FAM95B1 as well as between miR-26a-5p and PTEN was verified by Dual-luciferase reporter gene assay

3 讨论

lncRNA 经 RNA 聚合酶 II 剪切合成,在细胞中的表达具有空间特异性和时间特异性^[8]。lncRNA 的二

级结构保守,其可通过影响 DNA 甲基化、染色质重构、组蛋白修饰等方式调控基因的表达^[9]。lncRNA 在维持细胞正常生理活动中发挥重要作用,lncRNA 表达失调与肿瘤发生、进展的关系被广泛报道^[10]。

越来越多的lncRNA,如SCAMP1^[11]、HOXA11-AS^[12]、LINC01116^[13]等被发现参与调控胶质瘤细胞的增殖、迁移及代谢。研究^[7]表明,FAM95B1可能在肿瘤中发挥抑癌基因作用。而FAM95B1在胶质瘤中作用的研究尚少见报道。本研究发现,FAM95B1在胶质瘤组织和细胞系中的表达显著高于癌旁组织或正常

脑胶质细胞,表明FAM95B1可能参与胶质瘤的发生、发展过程。本研究进一步发现,在胶质瘤LN382细胞中过表达FAM95B1可显著抑制细胞的迁移、增殖,推测FAM95B1在胶质瘤细胞中可能发挥抑癌基因作用。

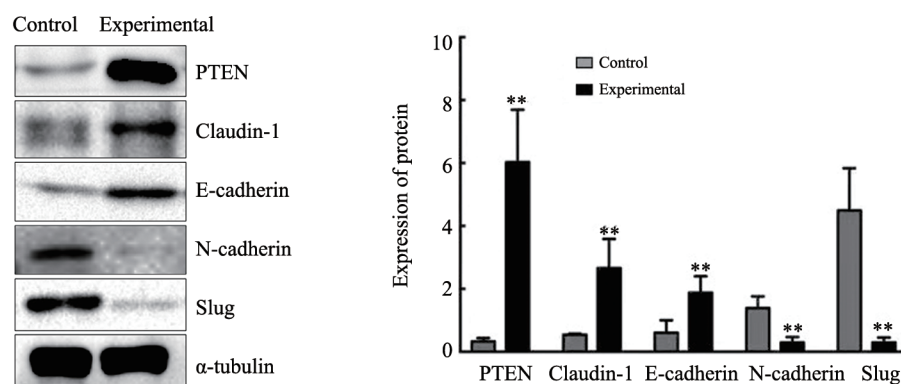


图6 过表达FAM95B1对胶质瘤LN382细胞中PTEN和EMT相关蛋白表达的影响

Fig.6 Effect of FAM95B1 overexpression on the expression of PTEN and EMT-related proteins in LN382 cells

竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)是指lncRNA通过竞争性结合miRNA,抑制miRNA与靶基因mRNA的结合,从而减弱miRNA对靶基因mRNA的降解或者翻译抑制作用^[14]。本研究通过生物信息技术分析发现,miR-26a-5p与FAM95B1具有潜在结合位点。miR-26a-5p属于miR-26a家族,其在膀胱癌、肺癌、骨肉瘤等肿瘤中表达明显上调,沉默miR-26a-5p表达可抑制肿瘤细胞的生长、转移^[15-16];双荧光素酶报告基因实验验证了miR-26a-5p能够直接靶向结合FAM95B1。本研究结果显示,上调FAM95B1后,胶质瘤细胞中miR-26a-5p的表达明显降低,FAM95B1可互补结合miR-26a-5p发挥ceRNA作用。

本研究通过生物信息技术分析发现,miR-26a-5p与PTEN mRNA具有潜在结合位点,双荧光素酶报告基因实验验证了miR-26a-5p能够直接靶向结合PTEN mRNA。本研究结果显示,miR-26a-5p可以靶向作用于PTEN mRNA,PTEN是miR-26a-5p的靶基因。PTEN是一种具有磷脂酶活性的抑癌基因,其常在肿瘤的发生过程中失活,恢复其表达可抑制肿瘤细胞的增殖、转移、耐药性等^[17-18]。PTEN蛋白可负向调控胶质瘤细胞的进展,如LINC01198通过下调PTEN的表达后,促进胶质瘤细胞的增殖和替莫唑胺耐药^[19]。本研究结果显示,FAM95B1下调miR-26a-5p表达后,PTEN mRNA表达明显增加,表明FAM95B1可作为miR-26a-5p的分子海绵调控其靶基因PTEN的表达,从而抑制胶质瘤的生长和转移。EMT指上皮细胞失去上皮表型、而获得间质表型的

生物学过程,是肿瘤细胞发生转移的重要分子机制^[20]。本研究发现,LN382细胞中PTEN蛋白表达增加后,上皮表型蛋白claudin-1、E-cadherin表达明显增加,间质表型蛋白N-cadherin、slug表达明显降低,提示LN382细胞的EMT过程被抑制。

综上所述,本研究发现FAM95B1在胶质瘤组织中异常低表达,FAM95B1可通过ceRNA作用抑制miR-26a-5p表达而促进PTEN基因的表达,从而抑制胶质瘤细胞的增殖和迁移能力。FAM95B1在胶质瘤发生、发展过程中发挥抑癌作用,FAM95B1/miR-26a-5p/PTEN轴有望成为胶质瘤的潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] DENG Y, ZHOU L, LI N, et al. Impact of four lncRNA polymorphisms (rs2151280, rs7763881, rs1136410, and rs3787016) on glioma risk and prognosis: a case-control study[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(12): 2218-2229. DOI:10.1002/mc.23110.
- [2] GONG X, LIAO X, HUANG M. lncRNA CASC7 inhibits the progression of glioma via regulating Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(3): 564-570. DOI:10.1016/j.prp.2019.01.018.
- [3] GU N, WANG X, DI Z, et al. Silencing lncRNA FOXD2-AS1 inhibits proliferation, migration, invasion and drug resistance of drug-resistant glioma cells and promotes their apoptosis via microRNA-98-5p/CPEB4 axis[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(22): 10266-10283. DOI:10.18632/aging.102455.
- [4] HU G, LIU N, WANG H, et al. lncRNA LINC01857 promotes growth, migration, and invasion of glioma by modulating miR-

- 1281/TRIM65 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22009-22016. DOI:10.1002/jcp.28763.
- [5] LI M, LONG S, HU J, et al. Systematic identification of lncRNA-based prognostic biomarkers for glioblastoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21): 9405-9423. DOI:10.18632/aging.102393.
- [6] LI X T, LI J C, FENG M, et al. Novel lncRNA-ZNF281 regulates cell growth, stemness and invasion of glioma stem-like U251s cells [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(1): 118-127. DOI: 10.4149/neo_2018_180613N391.
- [7] LI N, CUI M, YU P, et al. Correlations of lncRNAs with cervical lymph node metastasis and prognosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1269-1278. DOI: 10.2147/ott.s191700.
- [8] LIU Z Z, TIAN Y F, WU H, et al. lncRNA H19 promotes glioma angiogenesis through miR-138/HIF-1 α /VEGF axis[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(1): 111-118. DOI:10.4149/neo_2019_190121n61.
- [9] ZOU S F, YANG X Y, LI J B, et al. UPF1 alleviates the progression of glioma via targeting lncRNA CYTOR[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22): 10005-10012. DOI: 10.26355/eurrev_201911_19567.
- [10] TANG F, WANG H L, CHEN E F, et al. lncRNA-ATB promotes TGF- β -induced glioma cells invasion through NF- κ B and P38/MAPK pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23302-23314. DOI:10.1002/jcp.28898.
- [11] ZONG Z, SONG Y, XUE Y, et al. Knockdown of lncRNA SCAMP1 suppressed malignant biological behaviours of glioma cells via modulating miR-499a-5p/LMX1A/NLRC5 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5048-5062. DOI:10.1111/jcmm.14362.
- [12] XU C H, XIAO L M, LIU Y, et al. The lncRNA HOXA11-AS promotes glioma cell growth and metastasis by targeting miR-130a-5p/HMGB2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 241-252. DOI:10.26355/eurrev_201901_16770.
- [13] YE J, ZHU J, CHEN H, et al. A novel lncRNA-LINC01116 regulates tumorigenesis of glioma by targeting VEGFA[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(1): 248-261. DOI:10.1002/ijc.32483.
- [14] ZHOU X Y, LIU H, DING Z B, et al. lncRNA SNHG16 promotes glioma tumorigenicity through miR-373/EGFR axis by activating PI3K/AKT pathway[J]. *Genomics*, 2020, 112(1): 1021-1029. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.06.017.
- [15] WANG H, HU Z, CHEN L. Enhanced plasma miR-26a-5p promotes the progression of bladder cancer via targeting PTEN[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4223-4228. DOI:10.3892/ol.2018.9163.
- [16] YU T, CHEN D, ZHANG L, et al. MicroRNA-26a-5p promotes proliferation and migration of osteosarcoma cells by targeting HOXA5 in vitro and in vivo[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11555-11565. DOI:10.2147/ott.s232100.
- [17] BAO L, LI X. MicroRNA-32 targeting PTEN enhances M2 macrophage polarization in the glioma microenvironment and further promotes the progression of glioma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 460(1/2): 67-79. DOI:10.1007/s11010-019-03571-2.
- [18] GU Y T, CAI R P, ZHANG C, et al. miR-132-3p boosts caveolae-mediated transcellular transport in glioma endothelial cells by targeting PTEN/PI3K/PKB/Src/Cav-1 signaling pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 441-454. DOI:10.1096/fj.201800095RR.
- [19] CHEN W L, CHEN H J, HOU G Q, et al. LINC01198 promotes proliferation and temozolomide resistance in a NEDD4-1-dependent manner, repressing PTEN expression in glioma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(16): 6053-6068. DOI:10.18632/aging.102162.
- [20] NING W, QIU Z, JI X, et al. The prognostic value of EMT in glioma and its role in the glioma immune microenvironment[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(10): 1501-1511. DOI:10.1007/s12031-020-01583-y.

[收稿日期] 2021-03-20

[修回日期] 2021-07-20

[本文编辑] 黄静怡, 沈志超