

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.009

· 临床研究(专题) ·

lncRNA ANRIL 在胶质瘤组织中的表达及其临床意义

费帆^{1a}, 何永生^{1a}, 王友于^{1b}, 李梦妮^{1c}, 何森²(1. 四川省医学科学院 四川省人民医院 a. 神经外科, b. 胸外科, c. 儿科, 四川 成都 610072; 2. 遵义医学院 研究生院, 贵州 遵义 563003)

[摘要] **目的:** 探讨 lncRNA ANRIL 在胶质瘤患者组织标本中的表达及其临床意义。**方法:** 收集 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 30 日于四川省人民医院就诊的临床资料完整的 129 例胶质瘤患者肿瘤组织及 25 例对照正常脑组织标本, 应用 Real-time PCR 检测 lncRNA ANRIL 的表达水平, 分析其表达与患者对替莫唑胺的敏感性及其临床预后的关系。**结果:** 与对照组脑组织标本比较, lncRNA ANRIL 在 129 例胶质瘤组织中的表达明显升高[(8.730±0.336) vs (1.090±0.137), $t=9.957$, $P<0.01$], 在 WHO 分级 I~II 级患者中的表达明显低于 III~IV 级[(4.198±0.260) vs (10.550±0.291), $t=13.03$, $P<0.01$], lncRNA ANRIL 的表达与患者的年龄、性别、术前 KPS 评分、肿瘤直径无关(均 $P>0.05$), 与肿瘤 WHO 分级、对替莫唑胺的敏感性及其生存状态明显相关(均 $P<0.05$)。低表达 lncRNA ANRIL 患者的总生存时间较表达者明显延长[(29.17±0.64) vs (13.54±0.74) 个月, $P<0.01$], 低表达 lncRNA ANRIL 患者的无复发生存时间较表达者明显延长[(15.88±0.83) vs (9.08±0.56) 个月, $P<0.01$]。单因素及 Cox 多因素回归模型分析提示, lncRNA ANRIL 的表达、WHO 分级及对替莫唑胺的敏感性是胶质瘤独立的预后因素($P<0.05$)。**结论:** 胶质瘤患者的肿瘤病理级别越高, lncRNA ANRIL 的表达越高, 患者生存时间越短。lncRNA ANRIL 参与调节胶质瘤的发生发展, 可作为胶质瘤诊断和预后评估潜在的分子标志物。

[关键词] lncRNA ANRIL; 胶质瘤; 预后; 标志物

[中图分类号] R739.41; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0370-06

Expression and clinical significance of lncRNA ANRIL in glioma tissues

FEI Fan^{1a}, HE Yongsheng^{1a}, WANG Youyu^{1b}, LI Mengni^{1c}, HE Sen²(1. a. Department of Neurosurgery, b. Department of Thoracic Surgery, c. Department of Pediatrics, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China; 2. Graduate School of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expression and clinical significance of lncRNA ANRIL in glioma tissues. **Methods:** 129 cases of glioma tissues and 25 cases of normal brain tissues as control were collected from patients treated in Sichuan Provincial People's Hospital from January 01, 2012 to December 30, 2016. Real-time quantitative PCR was used to detect the mRNA expression of lncRNA ANRIL; and the relationship between lncRNA ANRIL expression and sensitivity of patients to temozolomide as well as the clinical prognosis of glioma patients were analyzed. **Results:** Compared with control group, the expression of lncRNA ANRIL in 129 cases of glioma tissues was significantly increased [(8.730±0.336) vs [1.090±0.137], $t=9.957$, $P<0.01$]. The expression of lncRNA ANRIL in WHO I-II grade patients was significantly lower than that of patients at grade III-IV [(4.198±0.260) vs [10.550±0.291], $t=13.03$, $P<0.01$]. lncRNA ANRIL expression was significantly correlated with WHO stage, the sensitivity to temozolomide (TMZ) and survival status (all $P<0.05$), but not associated with gender, age, KPS score and tumor size (all $P>0.05$). Moreover, Kaplan-Meier analysis demonstrated that decreased lncRNA ANRIL expression contributed to significantly longer overall survival [(29.17±0.64) vs [13.54±0.74] months, $P<0.01$) and recurrence-free survival time [(15.88±0.83) vs [9.08±0.56] months, $P<0.01$). Univariate and multivariate analysis also indicated that lncRNA ANRIL expression, WHO stage and chemosensitivity could be independent prognostic markers for glioma ($P<0.05$). **Conclusion:** Higher pathological grade of glioma patients indicates higher lncRNA ANRIL expression and shorter survival time. lncRNA ANRIL is involved in the occurrence and development of glioma, and can be used as a molecular marker for the diagnosis and prognosis of glioma.

[Key words] lncRNA ANRIL; glioma; prognosis; marker

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(4): 370-375. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.04.009]

[作者简介] 费帆(1984-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事脑胶质瘤发生、发展及治疗的研究, E-mail: feifansy@163.com

[通信作者] 何永生(HE Yongsheng, corresponding author), 硕士, 教授, 硕士生导师, 主要从事神经外科肿瘤放疗与生物治疗的研究, E-mail: yongsheng.he@163.com

恶性脑胶质瘤是中枢神经系统高发、高侵袭的恶性肿瘤,尽管近年来外科手术和放疗水平不断提高,但对胶质瘤的治疗效果仍不尽如人意,患者中位生存期只有12~16个月,探索新的治疗方法势在必行^[1-3]。在细胞周期激酶抑制因子4(inhibitor of cyclin-dependent kinase 4, *INK4*)基因座中反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the *INK4* locus, ANRIL)定位于9q21染色体上,通过表观遗传调节细胞的生长、增殖、衰老与凋亡。近年研究^[4-7]发现,ANRIL参与并调控多种恶性肿瘤的发生、发展,如肺癌、黑色素瘤、肝癌和白血病等。本研究通过Real-time PCR方法检测lncRNA ANRIL在胶质瘤患者组织及其正常对照组脑组织标本中的表达情况,分析其表达与患者临床病理特征的关系,探讨lncRNA ANRIL在胶质瘤早期诊断及预后评估中的潜在价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

肿瘤组织标本均来源于2012年1月1日至2016年12月30日期间于四川省人民医院行手术切除临床资料完整的129例胶质瘤患者,并依据2007年WHO分级对所有样本进行病理分级,包括I级胶质瘤8例(均为毛细胞性星形细胞瘤)、II级29例(弥漫型星形细胞瘤10例和少突胶质细胞瘤19例)、III级38例(间变性星形细胞瘤27例和间变性少突胶质细胞瘤11例)、IV级54例(多形性胶质母细胞瘤24例和髓母细胞瘤30例)。在92例接受替莫唑胺(TMZ)化疗的患者中,42例患者对化疗有效[化疗后肿瘤部分或完全缓解(PR或CR)],50例患者化疗无效[化疗后出现进展或疾病稳定(PR或SD)]。所有的患者术前均未经放疗、化疗以及任何其他免疫性治疗,手术前后均常规行增强磁共振检查,除外颅内其他病变,此外患者的临床资料都较为完整并得到了良好的定期随访。25例对照脑组织取自脑出血或脑外伤需行颅内减压术的患者手术过程中。手术切除取下标本保存于2 ml无菌冻存管并立即投至液氮中速冻。患者一般资料见表1。本研究经四川省人民医院伦理委员会审查批准,所有患者术前均签署知情同意书。全部129例患者出院后均随访,随访方式为电话随访和门诊随访,随访内容包括一般情况、临床症状及影像学检查。随访起点为手术或病理活检日期,末次随访时间为2017年8月31日,随访时间5~52个月,中位随访时间33个月。至随访截止日,存活病例52例,死亡病例77例,无失访病例。

1.2 主要试剂

TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司,AMV逆转

录试剂盒和2×SYBR Green PCR Master Mix试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司,lncRNA ANRIL和GAPDH引物由宝生物工程(大连)有限公司合成。

1.3 Real-time PCR检测lncRNA ANRIL在胶质瘤组织中的表达水平

采用TRIzol方法提取组织标本中总RNA。将提取的总RNA行逆转录反应,参照AMV逆转录试剂盒说明,在20 μl体系中加2 μg总RNA进行cDNA的合成。Real-time PCR采用2×SYBR Green PCR Master Mix,取适量cDNA作为模板,引物浓度0.4 μmol/L,15 μl体系进行扩增,每个待测样本设置3个平行样,根据目标基因设计合成相应上下游引物进行PCR扩增,lncRNA ANRIL上游引物为5'-TGAACTTCT-TATTTAGTGGTGCATACC-3';下游引物为5'-GCAGTTCAAAGGAAGTACCATAAAAAG-3'。以GAPDH作为内参照(GAPDH上游引物:5'-GGT-GAAGGTCGGAGTCAACG-3',下游引物:5'-CCAT-GTAGTTGAGGTCAATGAAG-3')。PCR反应在定量PCR反应仪上进行。PCR扩增的条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s共40个循环。3次独立实验后得到的数据运用公式 $RQ=2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行定量分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行数据分析,计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,lncRNA ANRIL在癌组织及对照脑组织标本中的差异表达采用 t 检验分析,lncRNA ANRIL与各临床病理参数之间的关系使用Chi-Square检验,采用Kaplan-Meier法分析lncRNA ANRIL的表达与生存时间及预后的关系,应用单因素及Cox比例风险模型分析影响胶质瘤预后的因素。所有统计结果均以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA ANRIL在胶质瘤组织标本中显著高表达

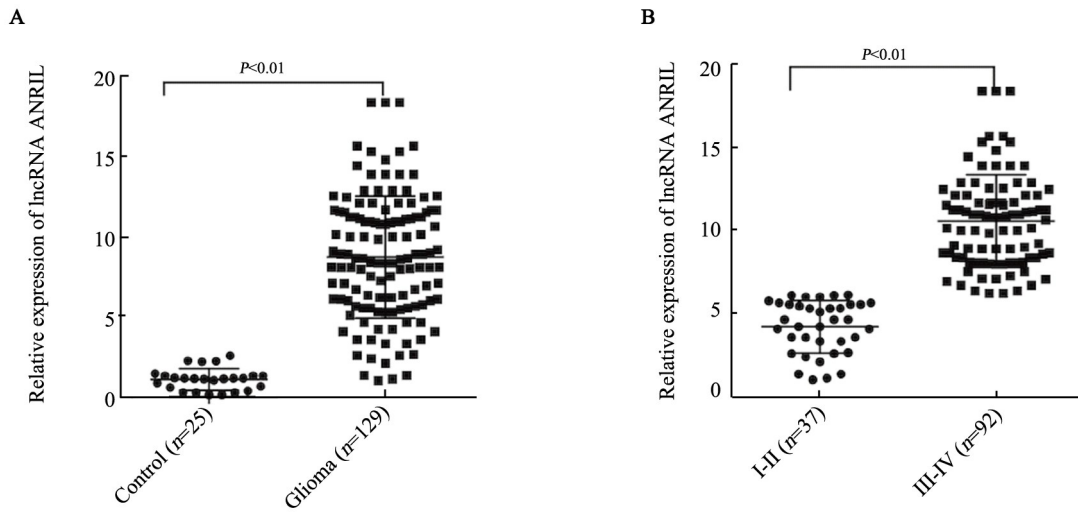
与对照组脑组织标本(1.090 ± 0.137)比较,lncRNA ANRIL在129例胶质瘤组织中的表达明显升高(8.730 ± 0.336),差异有统计学意义($t=9.957$ 、 $P<0.01$,图1A);lncRNA ANRIL在WHO分级I~II级患者中的表达(4.198 ± 0.260)明显低于III~IV级(10.550 ± 0.291),差异有统计学意义($t=13.03$ 、 $P<0.01$,图1B)。

2.2 胶质瘤组织标本中lncRNA ANRIL表达的临床意义

根据lncRNA ANRIL平均表达水平(8.730),将129例胶质瘤患者分为lncRNA ANRIL高表达组(≥ 8.730)67例及低表达组(<8.730)62例,分析lncRNA ANRIL的表达与患者病理特征的关系,结果发现ln-

cRNA ANRIL 的表达与 WHO 分级、对替莫唑胺的敏感性及生存状态明显相关(均 $P < 0.05$, 表 1), 而与患者

的年龄、性别、术前 KPS 评分、术前有无抽搐症状、肿瘤直径无关(均 $P > 0.05$, 表 1)。



A: The expression of lncRNA ANRIL in glioma tissues and the normal brain tissues; B: Differential expression of lncRNA ANRIL in glioma tissues from different pathological grades

图 1 Real-time PCR 法检测 lncRNA ANRIL 在胶质瘤组织中的表达

Fig. 1 Expression of lncRNA ANRIL in glioma tissues was detected by Real-time PCR

表 1 胶质瘤患者组织标本中 lncRNA ANRIL 的表达与病理特征的关系(n)

Clinical feature	Expression of lncRNA ANRIL		χ^2	P
	High	Low		
N=129	67	62		
Age (t/a)			0.003	0.954
<46	36	33		
≥46	31	29		
Gender			0.074	0.786
Male	38	32		
Female	29	30		
KPS			0.421	0.516
<70	34	35		
≥70	33	27		
Diameter of tumor (d/cm)			2.039	0.153
≥5	41	25		
<5	26	27		
WHO classification			19.102	<0.001
I-II	8	29		
III-IV	59	33		
Excision extension			1.304	0.253
Total	30	34		
Subtotal	37	28		
Chemosensitivity (N=92)				
Sensitive	9	33	19.642	<0.001
Resistance	35	15		

2.3 高表达 lncRNA ANRIL 胶质瘤患者的总生存和无复发生存时间明显缩短

采用 Kaplan-Meier 法分析 lncRNA ANRIL 的表

达与患者生存时间的关系, 结果发现低表达 lncRNA ANRIL 患者的总生存时间为 (29.17 ± 0.64) 个月, 较高表达者 $[(13.54 \pm 0.74)$ 个月] 明显延长 ($\chi^2 = 28.08$, $P <$

0.01,图2A)。低表达 lncRNA ANRIL 的患者的无复发生存时间为[(15.88±0.83)个月],较高表达者

[(9.08±0.56)个月]明显延长($\chi^2=15.74$ 、 $P<0.01$,图2B)。

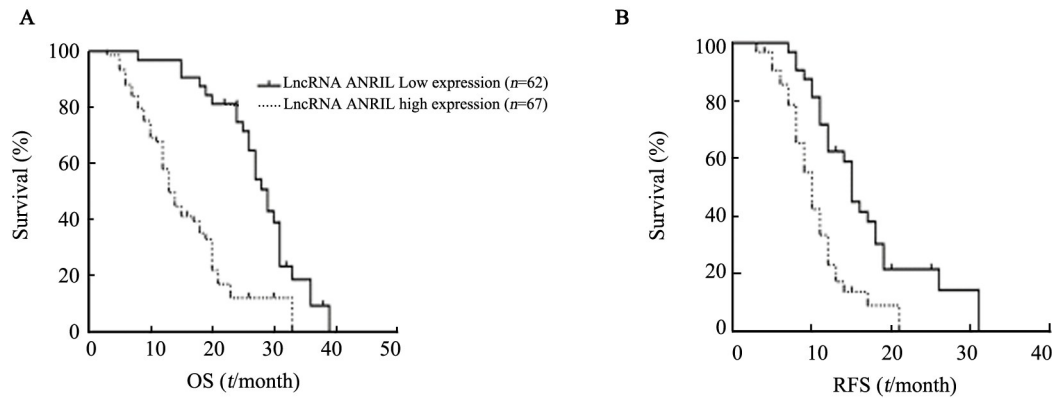


图2 lncRNA ANRIL 的表达与胶质瘤患者 OS(A)及 RFS(B)的关系

Fig. 2 Relationship between lncRNA ANRIL expression and OS (A) and RFS (B) of glioma patients

2.4 高表达 lncRNA ANRIL 是胶质瘤患者的预后影响因素之一

lncRNA ANRIL 表达、对替莫唑胺敏感性及 WHO 临床分级是影响胶质瘤预后的独立因素(均 $P<0.01$)。

单因素分析及多因素 Cox 回归分析结果显示,

表2 单因素及 COX 多因素分析影响胶质瘤预后的独立因素

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis were used to analyze independent prognosis factors of glioma

Clinical feature	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age (t/a) (≥ 46 vs <46)	1.035	0.678-2.180	0.181			
Gender(Male vs Female)	1.450	0.650-2.960	0.142			
WHO classification (III ~ IIV vs I ~ II)	3.652	1.550-7.420	0.001	2.620	1.350-5.640	0.001
Tumor size (d/cm) (≥ 5 vs <5)	1.450	0.673-2.680	0.076			
Chemosensitivity (Resis vs Sis)	3.530	1.743-8.960	0.001	2.950	1.940-6.540	0.001
Excision (Total vs Subtotal)	0.390	0.190-1.240	0.850			
lncRNA ANRIL expression (High vs Low)	4.560	1.950-10.620	<0.001	2.750	1.910-6.570	<0.001

3 讨论

胶质瘤是人类中枢神经系统中最常见的一类原发性恶性肿瘤,约占颅内原发肿瘤的40%~60%,至今仍然是中枢神经系统肿瘤中预后最差的一类肿瘤^[8]。近些年研究^[9]表明,低级别胶质瘤的平均存活时间是3~5年,而高级别胶质瘤的平均存活时间只有1~2年。虽然世界卫生组织对胶质瘤的分级标准至今仍然是评价胶质瘤患者预后的金标准,但是对于个体胶质瘤患者生存时间的判断而言,这个标准的指导作用仍然有限^[10]。一些肿瘤的分子标志物的表达水平,可以作为一项独立的因子来影响胶质瘤患者的预后生存时间^[11],但这样的分子标志物还比较少,因此需要进一步探索。

lncRNA 是一类不编码蛋白或只编码较短多肽、长度大于200 nt的RNA分子^[12]。早期,lncRNA被人们视为RNA聚合酶II转录的“废物”,无任何生物学作用。而近年来研究^[13]证实,lncRNA参与多个重要的信号转导调控过程,如修饰染色质、激活转录、干扰转录、转录后调控、调节蛋白功能等。随着新一代基因测序技术的出现,大量 lncRNA 被发现并引起人们重视,这些 lncRNA 虽无蛋白质编码的功能,但可通过表观遗传调控等方式参与多种生命活动。大量研究^[14-17]证实,lncRNA 的异常表达与包括肿瘤在内的各种疾病和功能障碍密切相关。lncRNA 有望成为各种肿瘤的非侵入性新型分子标志物,在癌症的预防与诊治方面有着不可估量的临床应用前景。

lncRNA ANRIL 由 Pasmant 等在对黑色素瘤缺失

种系的遗传研究中首次发现并命名。ANRIL由RNA多聚酶II转录,可被剪切成至少20种线形或环形转录子,某些剪切转录子具有组织特异性^[18]。ANRIL通过表观遗传调节其邻近的肿瘤抑制因子CDKN2A/B从而达到控制细胞的生长、增殖、衰老与凋亡^[19]。在HeLa细胞系中,ANRIL的过表达使参与染色体结构重建的多种基因表达下调,其中下调最显著的基因是一种具有大量靶基因的共激活因子P300,其位于增强子序列中决定细胞特异性基因的表达,且具有乙酰基转移酶活性,可激活与衰老及凋亡相关的多个位点。ANRIL可通过此途径使促进细胞衰老及凋亡的基因沉默从而促进肿瘤发生及生长^[20]。然而关于lncRNA ANRIL在胶质瘤中的表达及意义目前尚未见相关报道。笔者课题组前期通过lncRNA芯片发现lncRNA ANRIL在胶质瘤组织标本中的表达较正常肺组织明显增高,提示lncRNA ANRIL可能与胶质瘤的发生发展相关。本研究通过比较胶质瘤患者组织及正常脑组织标本中lncRNA ANRIL的表达水平,分析其表达与患者对替莫唑胺的敏感性及其临床预后的关系。结果发现,lncRNA ANRIL在胶质瘤组织中的表达明显增高,高级别胶质瘤组织中的表达较低级别胶质瘤组织明显升高。lncRNA ANRIL的表达与肿瘤WHO分级、对替莫唑胺的敏感性及其生存状态明显相关。lncRNA ANRIL低表达患者的总生存时间较高表达者明显延长,其无复发生存时间亦较高表达者明显延长。单因素及Cox多因素回归模型分析提示,lncRNA ANRIL的表达、WHO分级及对替莫唑胺的敏感性是胶质瘤独立的预后因素。结果提示胶质瘤患者的肿瘤病理级别越高,lncRNA ANRIL的表达越高,患者生存时间越短。

lncRNA ANRIL参与调节胶质瘤的发生发展,可作为潜在的胶质瘤诊断和预后评估的分子标志物。但lncRNA ANRIL在调节胶质瘤预后中的具体作用机制及参与的信号通路,尚需进一步分子实验室及临床研究。

[参考文献]

- [1] FORNVIK K, MADDAHI A, PERSSON O, et al. C1-inactivator is upregulated in glioblastoma[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(9): e0183086[2017-09-07]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0183086>. DOI:10.1371/journal.pone.0183086.
- [2] GOKDEN M. If it is not a glioblastoma, then what is it? A differential diagnostic review[J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(6): 379-391. DOI:10.1097/pap.000000000000170.
- [3] GOODS B A, HERNANDEZ A L, LOWTHER D E, et al. Functional differences between PD-1⁺ and PD-1⁻CD4⁺ effector T cells in healthy donors and patients with glioma[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(9): e0181538[2017-9-7]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0181538>. DOI:10.1371/journal.pone.0181538.
- [4] CHE J. Molecular mechanisms of the intracranial aneurysms and their association with the long noncoding ribonucleic acid ANRIL - A review of literature[J]. Neurol India, 2017, 65(4): 718-728. DOI: 10.4103/neuroindia.NI_1074_15.
- [5] CHEN S, ZHANG J Q, CHEN J Z, et al. The over expression of long non-coding RNA ANRIL promotes epithelial-mesenchymal transition by activating the ATM-E2F1 signaling pathway in pancreatic cancer: an in vivo and in vitro study[J/OL]. Int J Biol Macromol, 2017, 102:718-728[2017-9-7]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813016327660?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.03.123.
- [6] HU X, JIANG H, JIANG X. Downregulation of lncRNA ANRIL inhibits proliferation, induces apoptosis, and enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells through regulating miR-125a[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(5): 331-338. DOI: 10.1080/15384047.2017.1310348.
- [7] LEE J, PARK H Y, KIM W W, et al. Biological function of long non-coding RNA snar in HER2-positive breast cancer cells[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1-8. DOI:10.1177/1010428317707374.
- [8] HATTINGEN E, MULLER A, JURCOANE A, et al. Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(32): 53542-53551. DOI:10.18632/oncotarget.18612.
- [9] JUNG Y, AHN S H, PARK S H, et al. Effect of glucose level on chemical hypoxia- and hydrogen peroxide-induced chemokine expression in human glioblastoma cell lines[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21(5): 509-518. DOI:10.4196/kjpp.2017.21.5.509.
- [10] PARK N I, GUILHAMON P, DESAI K, et al. ASCL1 reorganizes chromatin to direct neuronal fate and suppress tumorigenicity of glioblastoma stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(2): 209-224. DOI:10.1016/j.stem.2017.08.008.
- [11] VELLAYAPPAN B A, HALASZ L M, KNISELY J P, et al. Combined-modality hypofractionated radiotherapy for elderly patients with glioblastoma: setting a new standard[J/OL]. Future Sci OA, 2017, 3(3): Fso210.2017-6-15[2017-09-07]. <https://www.future-science.com/doi/10.4155/fsoa-2017-0050>. DOI:10.4155/fsoa-2017-0050.
- [12] ABOUNADER R, DUTTA A, LIU S, et al. The potential roles of long noncoding RNAs (lncRNA) in glioblastoma development[J]. PLoS Med, 2016, 15(12): 2977-2986. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0320.
- [13] BRODIE S, LEE H K, JIANG W, et al. The novel long non-coding RNA TALNEC2, regulates tumor cell growth and the stemness and radiation response of glioma stem cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 31785-31801. DOI:10.18632/oncotarget.15991.
- [14] DING F, TANG H, NIE D, et al. Long non-coding RNA Fer-1-like family member 4 is overexpressed in human glioblastoma and regulates the tumorigenicity of glioma cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 2379-2384. DOI:10.3892/ol.2017.6403.
- [15] LEISEGANG M S, FORK C, JOSIPOVIC I, et al. Long noncoding RNA MANTIS facilitates endothelial angiogenic function[J]. Circulation, 2017, 136(1): 65-79. DOI:10.1161/circulationaha.116.026991.
- [16] LI H, YUAN X, YAN D, et al. Long non-coding RNA MALAT1 decreases the sensitivity of resistant glioblastoma cell lines to temo-

- zolomide[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 1192-1201. DOI: 10.1159/000478917.
- [17] MA B, GAO Z, LOU J, et al. Long noncoding RNA MEG3 contributes to cisplatin-induced apoptosis via inhibition of autophagy in human glioma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2946-2952. DOI: 10.3892/mmr.2017.6897.
- [18] WEI X, WANG C, MA C, et al. Retraction note: long noncoding RNA ANRIL is activated by hypoxia-inducible factor-1alpha and promotes osteosarcoma cell invasion and suppresses cell apoptosis upon hypoxia [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 60[2017-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28588425>. DOI:10.1186/s12935-017-0425-7.
- [19] SARKAR D, OGHABIAN A, BODIYABADU P K, et al. Multiple isoforms of ANRIL in melanoma cells: structural complexity suggests variations in processing[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1378 [2017-6-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Multiple+Isoforms+of+ANRIL+in+Melanoma+Cells%3A+Structural+Complexity+Suggests+Variations+in+Processing>. DOI: 10.3390/ijms18071378.
- [20] XU R, MAO Y, CHEN K, et al. The long noncoding RNA ANRIL acts as an oncogene and contributes to paclitaxel resistance of lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39177-39184. DOI:10.18632/oncotarget.16640.

[收稿日期] 2017-12-09

[修回日期] 2018-02-25

[本文编辑] 黄静怡