

## lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌发生发展中的作用

### Role of lncRNA/miRNA regulation axis in the occurrence and development of nasopharyngeal carcinoma

郭文燕 综述;李涛 审阅(广东医科大学 广东省医学分子诊断重点实验室,广东 东莞 523808)

**[摘要]** 长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码RNA,在表观遗传、转录和转录后水平调控各种生物学功能。微小RNA(miRNA)是一类长度为19~25个核苷酸的小的非编码RNA,通过诱导mRNA降解或抑制其翻译,在转录后水平调控基因表达。多项研究显示,lncRNA和miRNA与鼻咽癌的发生发展密切相关,然而其潜在的分子机制尚未阐明。目前认为,lncRNA和miRNA之间的相互作用形成的lncRNA/miRNA轴可以通过调控某些经典信号转导途径或相关蛋白的表达参与鼻咽癌的发生发展。本文介绍了lncRNA/miRNA调控轴在鼻咽癌生长、转移和治疗中的作用及其机制,并初步总结了现阶段已知的鼻咽癌中lncRNA和miRNA相互作用调控网络。

**[关键词]** 鼻咽癌;lncRNA/miRNA调控轴;生长;转移;治疗

**[中图分类号]** R739.63;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)10-1172-05

鼻咽癌是鼻咽部上皮来源的恶性肿瘤,具有显著的地理分布特征,主要在中国南部和东南亚地区流行<sup>[1]</sup>。鼻咽癌的发生与EB病毒感染、遗传易感基因和环境致癌物等多种诱因相关,是一个复杂的多因素参与调控的过程<sup>[2]</sup>。分子肿瘤学研究<sup>[3]</sup>显示,在肿瘤中存在非编码RNA的异常表达,并且非编码RNA之间的相互作用与肿瘤的发生发展相关。非编码RNA中的微小RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表达模式在鼻咽癌细胞和正常细胞中有显著的差异,提示他们可能通过调控参与某些生物过程的特定靶基因,在鼻咽癌的发病和调控机制中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。有研究者<sup>[6]</sup>提出了竞争性内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)假说来解释mRNA、lncRNA和miRNA之间的作用,lncRNA有类似miRNA反应元件,可以作为ceRNA与miRNA竞争性结合,从而调节编码基因的表达水平,形成跨转录组的大规模调控网络。本文将在现有研究的基础上对鼻咽癌生长、转移和治疗有关的lncRNA/miRNA调控轴的关系作一综述,旨在为了解鼻咽癌的发病机制提供参考依据。

#### 1 lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌生长中的作用

不同lncRNA在鼻咽癌生长中的作用不同,其可能作为致癌基因促进肿瘤细胞增殖,或作为抑癌基因具有抗肿瘤特性<sup>[7]</sup>。

作为致癌基因的lncRNA,一般在鼻咽癌组织中表达上调,且与患者生存期短、预后差明显相关。

KONG等<sup>[8]</sup>研究显示,LINC00460作为miR-149-5p的ceRNA,解除或减弱miR-149-5p对其靶基因IL-6的抑制作用,导致IL-6水平上调,促进鼻咽癌细胞增殖。SONG等<sup>[9]</sup>发现,LINC00319通过作为miR-1207-5p的ceRNA,上调靶基因KLF12的表达来发挥致癌作用。另外,lncRNA EWSAT1起致癌作用是通过充当miR-326/330-5p簇的竞争性“海绵”,上调靶基因cyclin D1的表达而加速鼻咽癌的进展<sup>[10]</sup>。lncRNA FOXD2-AS1通过竞争性结合miR-363-5p上调靶基因S100A1的表达,促进鼻咽癌细胞增殖<sup>[11]</sup>。lncRNA PCAT7介导的致癌作用是通过作为miR-134-5p的ceRNA,释放miR-134-5p对其靶基因ELF2的抑制作用<sup>[12]</sup>。lncRNA XIST通过作为miR-34a-5p的竞争性“海绵”,上调miR-34a-5p靶基因E2F3的表达,发挥致癌作用<sup>[13]</sup>;也可以通过XIST/miR-491-5p轴,上调靶基因Notch3的表达来促进鼻咽癌的进展<sup>[14]</sup>。同样,LOC100129148通过作为miR-539-5p的竞争性“海绵”,增强靶基因KLF12的表达,发挥致癌作用<sup>[15]</sup>。lncRNA HOXC13-AS通过充当miR-383-3p的ceRNA,上调靶基因HMGA2的表达,促进鼻咽癌的

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.31171351)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31171351)

**[作者简介]** 郭文燕(1996-),女,硕士生,主要从事鼻咽癌分子诊断研究,E-mail: 894231376@qq.com

**[通信作者]** 李涛(LI Tao, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤早期诊断与生物治疗研究,E-mail: taoliby@hotmail.com

进展<sup>[16]</sup>。此外,JI等<sup>[17]</sup>发现 lncRNA NEAT1 通过靶向 miR-34a-5p 调控 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号转导,促进鼻咽癌的进展。

作为肿瘤抑癌基因的 lncRNA,一般在鼻咽癌组织中表达下调。GUO等<sup>[18]</sup>发现,LINC0086在鼻咽癌患者的血清和组织中低表达,与肿瘤组织学分级、淋巴结转移及临床分期有关,在鼻咽癌中 LINC0086 可以通过直接抑制致癌基因 miR-214 的表达,发挥抑癌作用。lncRNA CASC2 在鼻咽癌组织中低表达,通过 CASC2/miR-18a-5p 轴发挥抑癌作用,miR-18a-5p 可以调节靶基因 RBBP8 的表达促进细胞增殖,CASC2 直接抑制 miR-18a-5p 的表达,抑制鼻咽癌的发生和恶性生物学行为<sup>[19]</sup>。

## 2 lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌侵袭转移中的作用

研究<sup>[20]</sup>表明,lncRNA/miRNA 调控轴可以调控某些关键途径,如 EMT,在肿瘤转移中发挥重要的作用。LAN等<sup>[21]</sup>在鼻咽癌中发现,lncRNA SNHG1 负调节 miR-145-5p,从而促进靶基因 NUA1 的表达,通过 AKT 信号转导和 EMT,促进鼻咽癌细胞迁移和侵袭。lncRNA MALAT1 通过竞争性结合 miR-124,释放或减弱对靶基因 Capn4 的抑制,促进鼻咽癌细胞的侵袭和 EMT<sup>[22]</sup>。也有研究发现,在鼻咽癌中 TGF- $\beta$  可以通过抑制 miR-124 增加 MALAT1 的表达<sup>[23]</sup>,同样 miR-25 对 MALAT1 的表达也具有负调控作用<sup>[24]</sup>。CAO等<sup>[16]</sup>发现,HOXC13-AS 在鼻咽癌组织中高表达,敲低 HOXC13-AS 会抑制细胞迁移和侵袭,HOXC13-AS 作为 miR-383-3p 的 ceRNA,调节靶基因 HMGA2 的表达,改变 EMT 表型而发挥作用。NEAT1 在鼻咽癌组织中高表达,敲低 NEAT1 显著抑制鼻咽癌细胞 EMT、侵袭和迁移,是通过 NEAT1/miR-34a-5p 轴、阻断 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号转导发挥作用<sup>[17]</sup>。lncRNA H19 通过抑制 miR-630 的活性,增强其靶基因 EZH2 的表达,从而抑制上皮-钙黏蛋白的表达,促进鼻咽癌细胞的侵袭<sup>[25]</sup>。此外,miRNA 也可以负调控 lncRNA。HE等<sup>[26]</sup>发现,EBV-miR-BART6-3p 通过抑制 LOC553103 的表达,逆转 EMT 表型,抑制 EB 病毒相关癌细胞的侵袭和迁移。

lncRNA/miRNA 调控轴还可以通过调控其他途径促进肿瘤的转移。LIAN等<sup>[27]</sup>发现,lncRNA AFAP1-AS1 作为 miR-423-5p 的 ceRNA,调节 Rho/Rac 途径中的 RAB11B 和 LASP1 的表达,从而通过 Rho/Rac 信号转导途径增加鼻咽癌细胞的迁移和侵袭。

## 3 lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌治疗中的作用

放疗和化疗是鼻咽癌首选的治疗方式,虽然治疗策略在不断地改进,治疗效果仍无显著提高,造成这一问题的原因是目前对鼻咽癌治疗相关的分子机制认识的不够全面。探索 lncRNA/miRNA 调控轴在放疗和化疗中的作用,可以帮助更好地了解鼻咽癌治疗相关的分子机制。

LU等<sup>[28]</sup>研究显示,NEAT1 作为 miR-204 的 ceRNA,释放或减弱 miR-204 对靶基因 ZEB1 的抑制作用,ZEB1 表达上调会降低癌细胞的放疗敏感性。MALAT1 通过竞争性结合 miR-1,上调靶基因 slug 的表达,增强鼻咽癌的肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)活性并降低了鼻咽癌的放射敏感性<sup>[29]</sup>。HU等<sup>[30]</sup>发现,lncRNA ANRIL 在鼻咽癌组织中高表达,敲低 ANRIL 通过上调 miR-125a 的表达,促进细胞凋亡而增强鼻咽癌的放疗敏感性。同样,XIST 在鼻咽癌组织中高表达,敲低 XIST 引起 miR-29c 的表达上调,后者可以促进细胞凋亡从而增强鼻咽癌细胞对放疗的敏感性<sup>[31]</sup>。

lncRNA CCAT1 表达水平与鼻咽癌细胞化疗抗性相关,CCAT1 通过抑制 miR-181a 的表达,调控靶基因 CPEB2 的表达,增加鼻咽癌细胞对紫杉醇的化疗抗性<sup>[32]</sup>。此外,WANG等<sup>[33]</sup>证实了 ANRIL 的下调可以通过负调控 miR-let-7a 的表达,抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导细胞凋亡,增强顺铂对癌细胞的杀伤作用。

## 4 lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌发生发展中形成的调控网络

基于现有的研究结果,本文回顾了 lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌生长、迁移、侵袭和治疗中的作用,总结了 lncRNA/miRNA 调控轴之间可能形成的调控网络(图 1)。从图 1 中可以看出,一些关键的 lncRNA 在鼻咽癌进展中的多个方面发挥重要的作用:(1)NEAT1 作为 miR-34a-5p 的竞争性“海绵”,调控 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号转导通路,促进鼻咽癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT<sup>[17]</sup>。此外,NEAT1 作为 miR-204 的 ceRNA,通过上调靶基因 ZEB1 的表达,降低鼻咽癌细胞的放疗敏感性<sup>[28]</sup>。(2)XIST 作为 miR-491-5p 和 miR-34a-5p 的 ceRNA,通过上调其靶基因的表达,促进鼻咽癌细胞的增殖,加速鼻咽癌的进展<sup>[13-14]</sup>。同时,XIST 通过抑制 miR-29c 的表达,降低鼻咽癌细胞的放疗敏感性<sup>[31]</sup>。(3)HOXC13-AS 作为 miR-383-3p 的竞争性“海绵”,上调靶基因 HMGA2 的表达,促进鼻咽癌细胞增殖、侵袭及转移<sup>[16]</sup>。(4)MALAT1 通过竞争性结合 miR-124,解除或减弱对靶基因 Capn4 的抑制,促进鼻咽癌细胞的侵袭和 EMT<sup>[22]</sup>。MALAT1 同时受到 miR-124 和 miR-25 的负调控<sup>[23-24]</sup>,此外

MALAT1 可以作为 miR-1 的 ceRNA, 通过上调靶基因 slug 的表达, 增强鼻咽癌 CSC 活性并降低鼻咽癌的放疗敏感性<sup>[29]</sup>。lncRNA 和 miRNA 之间的相互调控及其在鼻咽癌中的作用仍处于初步探索阶段,

相信随着对鼻咽癌中 lncRNA 和 miRNA 研究的不断深入, 会有越来越多的 lncRNA/miRNA 调控轴被发现, 将形成更为全面的鼻咽癌调控网络。

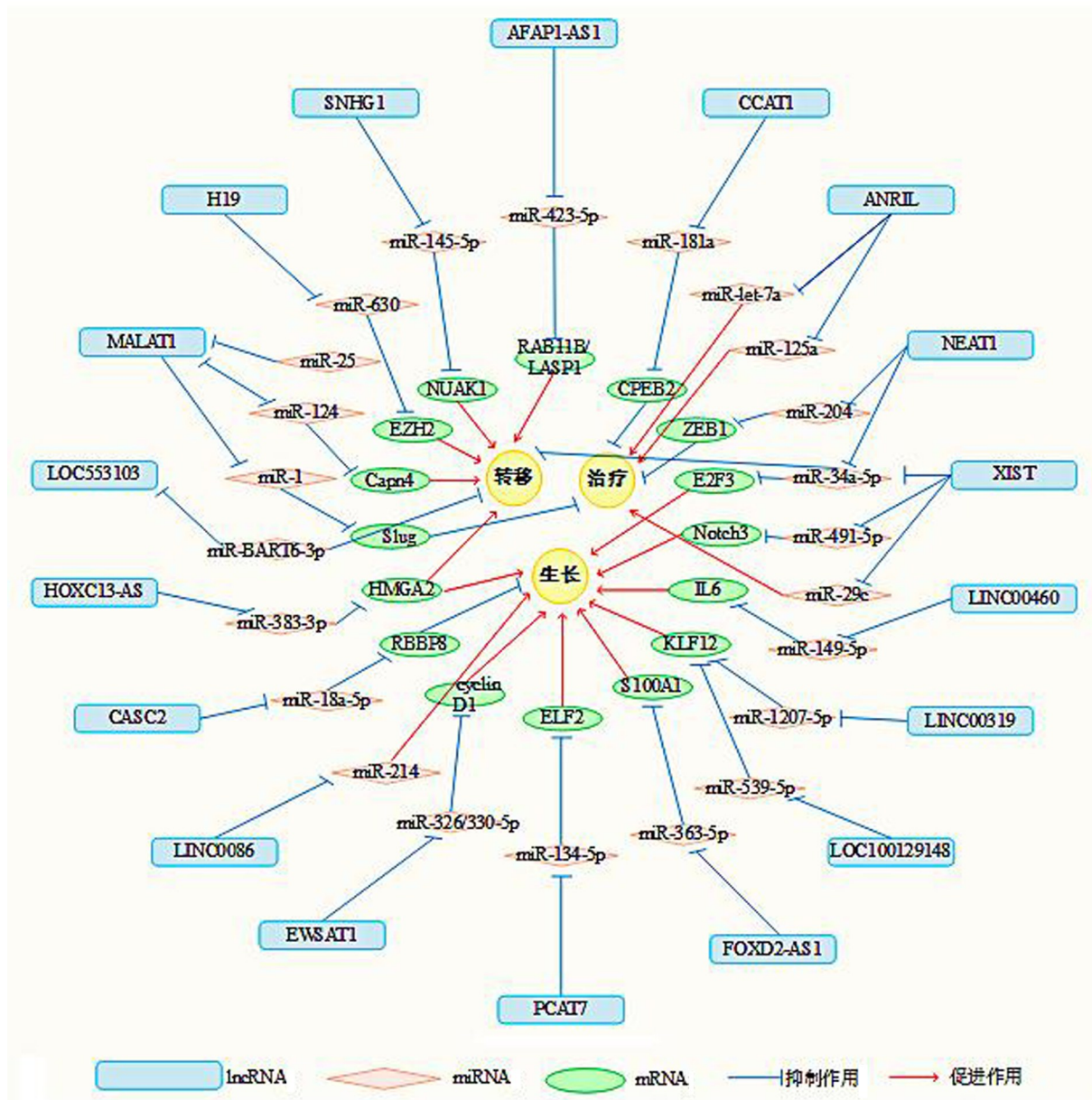


图1 鼻咽癌发生发展中 lncRNA/miRNA 的相互作用调控网络

### 5 结 语

总结鼻咽癌中 lncRNA 和 miRNA 之间相互作用调控网络的研究进展, 可以发现 lncRNA 作为调控网络的重要参与者, 其结构的复杂性和功能的多样性提供了关于 lncRNA 和 miRNA 在鼻咽癌中的作用及其多种调控机制, lncRNA 和 miRNA 有可能作为鼻咽癌诊断、治疗和预后的潜在标志物。对于这一调控网络的深入研究, 将提供更为丰富的治疗选择和更为精确的治疗方式。但是目前 lncRNA 和 miRNA 之

间的相互调控及其在鼻咽癌生长、迁移、侵袭及治疗中的作用仍处于初步的探索阶段, 面临的困难还比较多, 如 lncRNA 研究手段相对较少, 绝大多数 lncRNA 与 miRNA 之间互相调控作用的机制尚不明确, 在鼻咽癌中已知的 lncRNA/miRNA 调控轴有限等。需要建立更有效的研究方法对 lncRNA 的结构和调控机制进行系统地研究, 发现更多有意义的 lncRNA/miRNA 调控轴, 以便深入揭示 lncRNA 和 miRNA 之间调控网络在鼻咽癌发生发展中的作用机制, 为鼻咽癌的诊断和治疗提供新的选择。

[参考文献]

- [1] CHUA M L K, WEE J T S, HUI E P, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 1012-1024. DOI:10.1016/s0140-6736(15)00055-0.
- [2] DAI W, ZHENG H, CHEUNG A K, et al. Genetic and epigenetic landscape of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(2): 16. DOI:10.21037/cco.2016.03.06.
- [3] SPIZZO R, RUSHWORTH D, GUERRERO M, et al. RNA inhibition, microRNAs, and new therapeutic agents for cancer treatment [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(Suppl 3): S313-S318. DOI: 10.3816/CLM.2009.s.030.
- [4] LEE K T, TAN J K, LAM A K, et al. MicroRNAs serving as potential biomarkers and therapeutic targets in nasopharyngeal carcinoma: A critical review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 103: 1-9. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.04.006.
- [5] 吴霞, 刘勇军, 李涛. 鼻咽癌预后评估分子标志物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 346-350. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.016
- [6] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [7] WU J J, HANN S S. Functions and roles of long-non-coding RNAs in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1191-1204. DOI:10.1159/000487451.
- [8] KONG Y G, CUI M, CHEN S M, et al. LncRNA-LINC00460 facilitates nasopharyngeal carcinoma tumorigenesis through sponging miR-149-5p to up-regulate IL6[J]. *Gene*, 2018, 639: 77-84. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.006.
- [9] SONG P, YIN S C. Long non-coding RNA 319 facilitates nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis through regulation of miR-1207-5p/KLF12 axis[J]. *Gene*, 2019, 680: 51-58. DOI:10.1016/j.gene.2018.09.032.
- [10] SONG P, YIN S C. Long non-coding RNA EWSAT1 promotes human nasopharyngeal carcinoma cell growth in vitro by targeting miR-326/-330-5p[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(11): 2948-2960[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5182074/>. DOI:10.18632/aging.101103.
- [11] CHEN G, SUN W J, HUA X Y, et al. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 aggravates nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis by modulating miR-363-5p/S100A1 pathway[J]. *Gene*, 2018, 645: 76-84. DOI:10.1016/j.gene.2017.12.026.
- [12] LIU Y J, TAO Z Z, QU J N, et al. Long non-coding RNA PCAT7 regulates ELF<sub>2</sub> signaling through inhibition of miR-134-5p in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2): 374-381. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.07.093.
- [13] SONG P, YE L F, ZHANG C, et al. Long non-coding RNA XIST exerts oncogenic functions in human nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-34a-5p[J]. *Gene*, 2016, 592(1): 8-14. DOI:10.1016/j.gene.2016.07.055.
- [14] CHENG Q, XU X Y, JIANG H, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST suppresses nasopharyngeal carcinoma progression by activating miR-491-5p[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3936-3944. DOI:10.1002/jcb.26535.
- [15] SUN K Y, PENG T, CHEN Z, et al. Long non-coding RNA LOC100129148 functions as an oncogene in human nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-539-5p[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(3): 999-1011[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391244/>. DOI:10.18632/aging.101205.
- [16] GAO C H, LU W H, LOU W H, et al. Long non-coding RNA HOXC13-AS positively affects cell proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma via modulating miR-383-3p/HMGA2 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12809-12820. DOI: 10.1002/jcp.27915.
- [17] JI Y, WANG M, LI X, et al. The long noncoding RNA NEAT1 targets miR-34a-5p and drives nasopharyngeal carcinoma progression via Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(4): 336-345. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.4.336
- [18] GUO J, MA J Q, ZHAO G S, et al. Long noncoding RNA LINC0086 functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-214[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(7): 1189-1197. DOI:10.3727/096504017X14865126670075.
- [19] MIAO W J, YUAN D J, ZHANG G Z, et al. LncRNA CASC2/miR-18a-5p axis regulates the malignant potential of nasopharyngeal carcinoma by targeting RBBP8[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1797-1806. DOI:10.3892/or.2018.6941.
- [20] CAO M X, JIANG Y P, TANG Y L, et al. The crosstalk between lncRNA and microRNA in cancer metastasis: orchestrating the epithelial-mesenchymal plasticity[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 12472-12483[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355358/>. DOI:10.18632/oncotarget.13957.
- [21] LAN X T, LIU X L. LncRNA SNHG1 functions as a ceRNA to antagonize the effect of miR-145a-5p on the down-regulation of NU-AK1 in nasopharyngeal carcinoma cell[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2351-2361. DOI:10.1111/jcmm.13497.
- [22] SHI B Y, WANG Y D, YIN F F. MALAT1/miR-124/Capn4 axis regulates proliferation, invasion and EMT in nasopharyngeal carcinoma cells[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(10): 792-800[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678686/>. DOI:10.1080/15384047.2017.1373214.
- [23] DU M Y, CHEN W, ZHANG W J, et al. TGF- $\beta$  regulates the ERK/MAPK pathway independent of the SMAD pathway by repressing miRNA-124 to increase MALAT1 expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 99: 688-696. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.120.
- [24] HUA W F, ZHONG Q, XIA T L, et al. RBM24 suppresses cancer progression by upregulating miR-25 to target MALAT1 in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2352[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059856/>. DOI:10.1038/cddis.2016.252.
- [25] LI X D, LIN Y, YANG X, et al. Long noncoding RNA H19 regulates EZH<sub>2</sub> expression by interacting with miR-630 and promotes cell invasion in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 913-919. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.150.
- [26] HE B Y, LI W M, WU Y F, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell metastasis and invasion by targeting long non-coding RNA LOC553103[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2353[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059857/>. DOI:10.1038/cddis.2016.253.

- [27] LIAN Y, XIONG F, YANG L T, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 acts as a competing endogenous RNA of miR-423-5p to facilitate nasopharyngeal carcinoma metastasis through regulating the Rho/Rac pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 253 [2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191894/>. DOI:10.1186/s13046-018-0918-9.
- [28] LU Y Y, LI T, WEI G B, et al. The long non-coding RNA NEAT1 regulates epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in through miR-204/ZEB1 axis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(9): 11733-11741. DOI: 10.1007/s13277-015-4773-4.
- [29] JIN C, YAN B C, LU Q, et al. The role of MALAT1/miR-1/slug axis on radioresistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3): 4025-4033. DOI:10.1007/s13277-015-4227-z.
- [30] HU X G, JIANG H J, JIANG X J. 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.
- [31] HAN Q, LI L, LIANG H P, et al. Downregulation of lncRNA X inactive specific transcript (XIST) suppresses cell proliferation and enhances radiosensitivity by upregulating miR-29c in nasopharyngeal carcinoma cells[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4798-4807[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642646/>. DOI:10.12659/msm.905370.
- [32] WANG Q S, ZHANG W J, HAO S J. LncRNA CCAT1 modulates the sensitivity of paclitaxel in nasopharynx cancers cells via miR-181a/CPEB2 axis[J/OL]. *Cell Cycle*, 2017, 16(8): 795-801[2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405720/>. DOI:10.1080/15384101.2017.1301334.
- [33] WANG Y D, CHENG N, LUO J P. Downregulation of lncRNA ANRIL represses tumorigenicity and enhances cisplatin-induced cytotoxicity via regulating microRNA let-7a in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(7): e21904[2019-04-23]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbt.21904>. DOI: 10.1002/jbt.21904.

[收稿日期] 2019-04-25

[修回日期] 2019-07-20

[本文编辑] 党瑞山