

[文章编号] 1000-4718(2019)11-1936-06

二甲双胍通过 lncRNA-MALAT1 对人血管平滑肌细胞活力、迁移及凋亡的影响*

游赣花^{1,2}, 龙向淑³, 宋方³, 黄晶³, 田茂波³, 肖燕³, 邓世燕³, 吴强^{3Δ}
(¹贵州大学医学院, 贵州 贵阳 550025; ²贵州省食品药品检验所, 贵州 贵阳 550004;
³贵州省人民医院, 贵州大学人民医院心内科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨二甲双胍通过长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1(lncRNA-MALAT1) 对人血管平滑肌细胞(VSMC)活力、迁移及凋亡的影响。方法: RT-qPCR 检测 38 例无冠心病的对照人群与 35 例冠心病患者血液中 lncRNA-MALAT1 的表达。用二甲双胍给药后检测 lncRNA-MALAT1 的表达; 用二甲双胍给药或 MALAT1 小干扰 RNA(si-MALAT1) 转染 VSMC 后, 用 CCK-8 法检测细胞活力, 细胞划痕法测定细胞迁移情况, 流式细胞术检测细胞凋亡水平, RT-qPCR 检测 lncRNA-MALAT1 表达及抑癌因子 p53 mRNA 表达水平, Western blot 检测 p53 蛋白表达水平。结果: 与对照人群相比, 冠心病患者血液中 lncRNA-MALAT1 表达显著升高($P < 0.05$)。二甲双胍给药后, lncRNA-MALAT1 表达呈时间依赖性降低; 与阴性对照组比较, 二甲双胍给药组 VSMC 活力和迁移能力均显著下降, 而凋亡率显著升高, p53 mRNA 及蛋白表达水平亦显著升高($P < 0.05$)。与 si-NC 组比较, si-MALAT1 组 VSMC 活力和迁移能力下降($P < 0.05$), 凋亡率升高不显著, p53 mRNA 水平及蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$)。结论: 二甲双胍可能通过 lncRNA-MALAT1 抑制 VSMC 的活力和迁移能力, 促进细胞凋亡, 其机制可能部分与激活 p53 表达有关。

[关键词] 二甲双胍; 长链非编码 RNA; 肺腺癌转移相关转录本 1; p53 蛋白; 细胞迁移; 细胞凋亡

[中图分类号] R363.2; R329.2+5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.11.003

Effects of metformin on viability, migration and apoptosis of human vascular smooth muscle cells via lncRNA-MALAT1

YOU Gan-hua^{1,2}, LONG Xiang-shu³, SONG Fang³, HUANG Jing³, TIAN Mao-bo³, XIAO Yan³, DENG Shi-yan³, WU Qiang³

(¹Medical College, Guizhou University, Guiyang 550025, China; ²Guizhou Institute for Food and Drug Control, Guiyang 550004, China; ³Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, People's Hospital of Guizhou University, Guiyang 550002, China. E-mail: gzgywq@126.com)

[ABSTRACT] AIM: To investigate the effect of metformin on the viability, migration and apoptosis of human vascular smooth muscle cells (VSMC) via long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (lncRNA-MALAT1). METHODS: The expression of lncRNA-MALAT1 was detected by RT-qPCR in 38 controls without coronary heart disease and 35 patients with coronary heart disease. Metformin was administered and MALAT1 small interfering RNA (si-MALAT1) was transfected into VSMC. The viability of VSMC was detected by CCK-8 assay, the migration was determined by cell wound healing method, and the apoptosis was analyzed by flow cytometry. The expression levels of lncRNA-MALAT1 and tumor suppressor p53 mRNA were detected by RT-qPCR, and the protein expression level of p53 was determined by Western blot. RESULTS: Compared with control group, the level of lncRNA-MALAT1 in the blood of the patients with coronary heart disease was significantly increased ($P < 0.05$). After metformin treatment, the level of lncRNA-MALAT1 was decreased in a time-dependent manner. Compared with negative control group, the viability and migration ability of VSMC were significantly decreased, the apoptotic rate was significantly increased, and the expression of p53 at mRNA level and protein levels was also significantly increased ($P < 0.05$). Compared with si-NC group, the viability

[收稿日期] 2019-03-11 [修回日期] 2019-06-12

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81260030); 贵州省高层次创新型人才培养计划 [黔科合人才(2016)4023 号]; 贵州省科技平台及人才团队计划项目 [黔科合平台人才(2017)5405 号]

Δ 通讯作者 Tel: 0851-85937194; E-mail: gzgywq@126.com

and migration ability of VSMC were decreased after si-MALAT1 transfection ($P < 0.05$), no significant increase in apoptotic rate was observed, and the expression of p53 at mRNA level and protein levels was also significantly increased ($P < 0.05$). **CONCLUSION:** Metformin inhibits the viability and migration ability, and promotes the apoptosis of VSMC through lncRNA-MALAT1. The mechanism may be partly related to the activation of p53 expression.

[KEY WORDS] Metformin; Long noncoding RNA; Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; p53 protein; Cell migration; Apoptosis

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)是构成血管壁的重要成分,其异常增殖和迁移是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、高血压以及冠状动脉介入治疗后再狭窄等血管增殖性疾病发病的重要病理生理基础^[1-2]。二甲双胍(metformin, Met)是一种广泛应用于临床的2型糖尿病降糖药;此外,二甲双胍还具有抗AS特性。在一项纳入了3 234名前驱糖尿病受试者进行的临床研究中,与安慰剂组比较,二甲双胍组冠状动脉钙化发生率和严重程度均显著降低,提示二甲双胍可能对糖尿病导致的冠状动脉粥样硬化起抑制作用^[3]。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类转录物长度大于200 nt且不具有蛋白编码功能的非编码RNA^[4],可参与调控AS的发生发展^[5-6]。研究显示二甲双胍可抑制人原代VSMC增殖和迁移^[7],但二甲双胍是否通过lncRNA肺腺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)影响VSMC细胞增殖和迁移尚未明了。鉴于此,本研究拟观察二甲双胍与lncRNA-MALAT1的相关性及VSMC活力、迁移及凋亡的相应变化,为防治血管增殖性疾病提供新参考资料。

材 料 和 方 法

1 实验材料

人VSMC购自中南大学湘雅细胞库。二甲双胍购自北京索莱宝科技有限公司;RPMI-1640培养液和Opti-MEM转染培养液购自Gibco;胎牛血清购自BI;CCK-8试剂盒购自日本同仁化学研究所;双染法细胞凋亡检测试剂盒购自上海七海复泰生物科技有限公司;Lipofectamine 2000转染试剂购自Invitrogen;PCR荧光染料试剂盒购自TaKaRa;血液总RNA快速提取试剂盒购自北京百泰克生物技术有限公司;GAPDH内参照抗体购自上海碧云天生物技术有限公司;抑癌因子p53抗体购自沈阳万类生物科技有限公司;小干扰RNA由上海吉玛制药技术有限公司合成;PCR扩增引物由上海生工生物工程有限公司合成。

2 主要方法

2.1 病例收集 35例冠心病(coronary heart di-

sease, CHD)患者(男,24例;女,11例),平均年龄(64.6 ± 8.8)岁,均于2018年6~8月在贵州省人民医院经冠状动脉造影确诊。对照组38例(男,22例;女,16例),平均年龄(57.3 ± 6.1)岁,为在贵州省人民医院例行健康体检者。冠心病病例纳入标准:至少一支主要冠状动脉血管狭窄 $> 80\%$ 的稳定型心绞痛患者。排除标准:(1)不稳定型心绞痛或心肌梗死;(2)合并其他器质性心脏病;(3)合并严重肝肾疾病、家族性高胆固醇血症、恶性肿瘤及炎症性疾病。以上人群均每例取静脉血3 mL,所有标本收集过程均在贵州省人民医院伦理委员会审查通过,病人知情的前提下进行。

2.2 VSMC的培养 快速从液氮罐中取出VSMC冻存管经37℃水浴,再加入5~10倍体积的RPMI-1640完全培养液160×g离心5 min后弃上清液,加入1 mL 10% RPMI-1640培养液重悬细胞后,加培养液至4 mL,置于37℃含5% CO₂培养箱内,24 h后更换新培养液。

2.3 细胞干预方法 给予终浓度为0、5、10和20 mmol/L的二甲双胍进行细胞活力检测,并选择10 mmol/L的二甲双胍进一步进行实验;或经siRNA转染,分为非特异性siRNA转染组(si-NC组)和50 nmol/L MALAT1 siRNA转染组。

2.4 siRNA转染 取对数生长期细胞接种于6孔板中(每孔 2×10^5 /个),用不含双抗的10% RPMI-1640培养液培养,待细胞生长至50%时进行转染。按siRNA transfection reagent说明书操作,加入转染复合物干预5 h后,换正常含双抗的培养液培养一定时间后收集细胞用于实验。si-MALAT1序列,forward: 5'-GACCUUGAAAUCCAUGACCUU-3', reverse: 5'-AACGUCAUGGAUUUCAAGGU C-3'; si-NC, forward: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3', reverse: 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'。

2.5 CCK-8检测细胞活力 取对数生长期细胞,按每孔 3×10^3 个接种于96孔板,细胞孵育过夜后按上述分组进行给药或转染处理,每组分别设6个复孔,并设置2个调零孔,继续培养72 h后每孔加入10 μL CCK-8溶液,将96孔板置入培养箱内继续孵育2 h后经酶标仪测定450 nm处的吸光度。

2.6 细胞划痕实验 在6孔板背面均匀画出6条横穿过孔的线条(每孔3条),待孔内各组细胞汇合度达90%后,用划线工具垂直于孔背面横线在细胞表面划痕。吸弃孔内液体,并用PBS缓冲液轻柔的清洗2遍,加入低血清培养液。显微镜下拍照,放入细胞培养箱继续培养24 h并拍照,计算迁移面积。

2.7 流式细胞术检测细胞凋亡 收集细胞,加入400 μL 1 × Binding Buffer 轻轻重悬细胞,加入5 μL Annexin V-FITC 轻轻混匀,室温避光孵育15 min,加入10 μL PI 染色液,轻轻混匀,冰浴避光放置5 min,在30 min内进行流式细胞术检测。

2.8 RT-qPCR 检测 mRNA 表达 按 TRIzol 法提出细胞总 RNA 后(血液中 RNA 的提取按照血液总 RNA 快速提取试剂盒说明书进行),逆转录成 cDNA, RT-qPCR 进行扩增。PCR 扩增条件为:95 °C 1 min 预变性;95 °C 15 s,60 °C 1 min,重复循环40次;95 °C 15 s,60 °C 1 min,95 °C 15 s 进行熔解曲线分析。以 GAPDH 为内参照,2^{-ΔΔCt} 法计算各组 lncRNA-MALAT1 和 p53 mRNA 的相对表达量。MALAT1 的上游引物序列为 5'-AATGTTAAGAGAAGCCCAGGG-3',下游引物序列为 5'-AAGGTCAAGAGAAG TGT-CAGC-3';p53 的上游引物序列为 5'-CTCCTCAG-CATCTTATCCGAG-3',下游引物序列为 5'-GCTGTTCCGTCAGTAGATTA-3';GAPDH 的上游引物序列为 5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3',下游引物序列为 5'-GCCCAATACGACCAAATCC-3'。

2.9 Western blot 检测蛋白表达 提取细胞总蛋白,

每孔上样 30 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE,湿法转膜转移蛋白条带至 PVDF 膜。将膜置 Western 封闭液中室温下封闭 2 h;加入 p53 I 抗工作液置 4 °C 冰箱过夜;TBST 缓冲液(pH = 7.4)洗膜,室温下孵育稀释的 II 抗 1.5 h;TBST 洗膜,电化学发光(ECL)显影。同法封闭、孵育 GAPDH。ImageJ 软件对条带进行灰度分析。

3 统计学处理

应用 GraphPad Prism 7.0 统计软件进行统计分析,数据用均数 ± 标准差(mean ± SD)表示,两组独立样本比较采用 *t* 检验,多组独立样本比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 lncRNA-MALAT1 表达情况的检测

RT-qPCR 检测 38 例无 CHD 的对照人群与 35 例冠脉狭窄 > 80% 的 CHD 患者血样中 lncRNA-MALAT1 的表达水平;si-NC 和 si-MALAT1 瞬时转染细胞,进行沉默效率检测;10 mmol/L 二甲双胍给药,并分别于 24、48 和 72 h 后检测 lncRNA-MALAT1 的表达。结果显示,与对照人群相比,lncRNA-MALAT1 在 CHD 患者血样中表达显著升高(*P* < 0.05),见图 1A;与 Si-NC 组相比,si-MALAT1 组中 lncRNA-MALAT1 的表达显著降低(*P* < 0.05),见图 1B;二甲双胍给药后 lncRNA-MALAT1 的表达呈时间依赖性降低(*P* < 0.05),见图 1C。

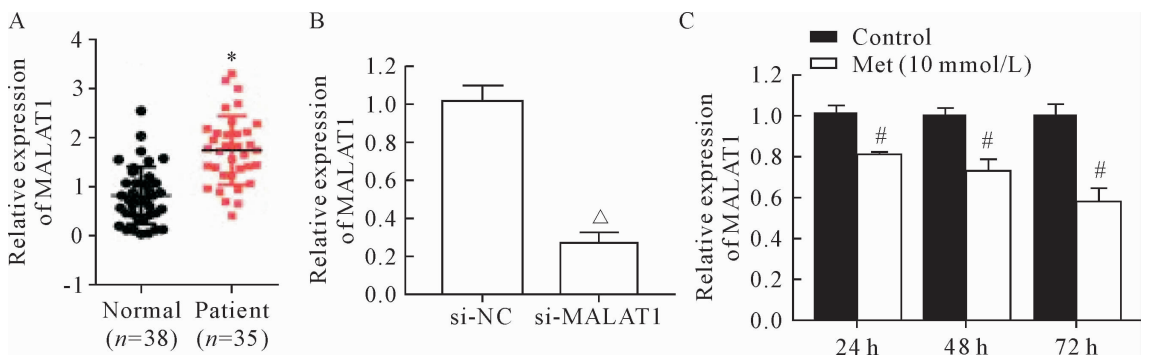


Figure 1. RT-qPCR was performed to detect the expression of lncRNA-MALAT1. A: the expression of MALAT1 in peripheral blood samples; B: detection of the silencing efficiency of si-MALAT1; C: the expression of MALAT1 after metformin (Met) administration. Mean ± SD. *n* = 3. * *P* < 0.05 vs normal group; Δ *P* < 0.05 vs si-NC group; # *P* < 0.05 vs control group.

图 1 RT-qPCR 检测 lncRNA-MALAT1 的表达

2 二甲双胍给药对 VSMC 活力、迁移及凋亡的影响

CCK-8 结果显示,5、10 和 20 mmol/L 二甲双胍给药 24 h、48 h 和 72 h 均可在一定程度上呈浓度及时间依赖性抑制 VSMC 细胞活力(*P* < 0.05),见图

2A;划痕实验结果显示,与空白对照组相比,10 mmol/L 二甲双胍给药 24 h 后 VSMC 的迁移率显著降低(*P* < 0.05),见图 2B;流式细胞术结果显示,10 mmol/L 二甲双胍给药 48 h 后 VSMC 的凋亡率显著升高(*P* < 0.05),见图 2C。

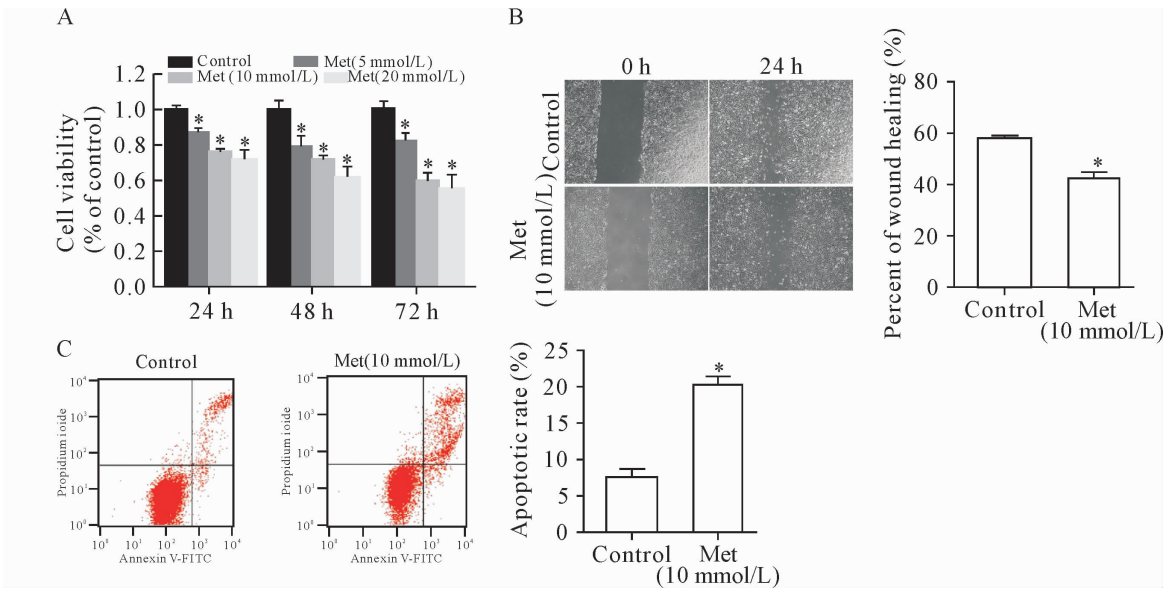


Figure 2. Effect of metformin (Met) on VSMC viability, migration and apoptosis. A: the viability of VSMC detected by CCK-8 assay; B: the migration ability of VSMC detected by wound healing assay (×40); C: the apoptosis rate of VSMC detected by flow cytometry. Mean ±SD. n=3. *P<0.05 vs control group.

图2 二甲双胍对 VSMC 活力、迁移和凋亡的影响

3 si-MALAT1 对 VSMC 活力、迁移及凋亡的影响

CCK-8 结果显示,与 si-NC 组比较,si-MALAT1 分别转染细胞 24 h、48 h 和 72 h 后呈时间依赖性抑制 VSMC 细胞活力($P < 0.05$),见图 3A;划痕实验结

果显示,si-MALAT1 转染 24 h 后 VSMC 的迁移率显著降低($P < 0.05$),见图 3B;流式细胞术结果显示,si-MALAT1 转染 48 h 后 VSMC 的凋亡率升高不明显,见图 3C。

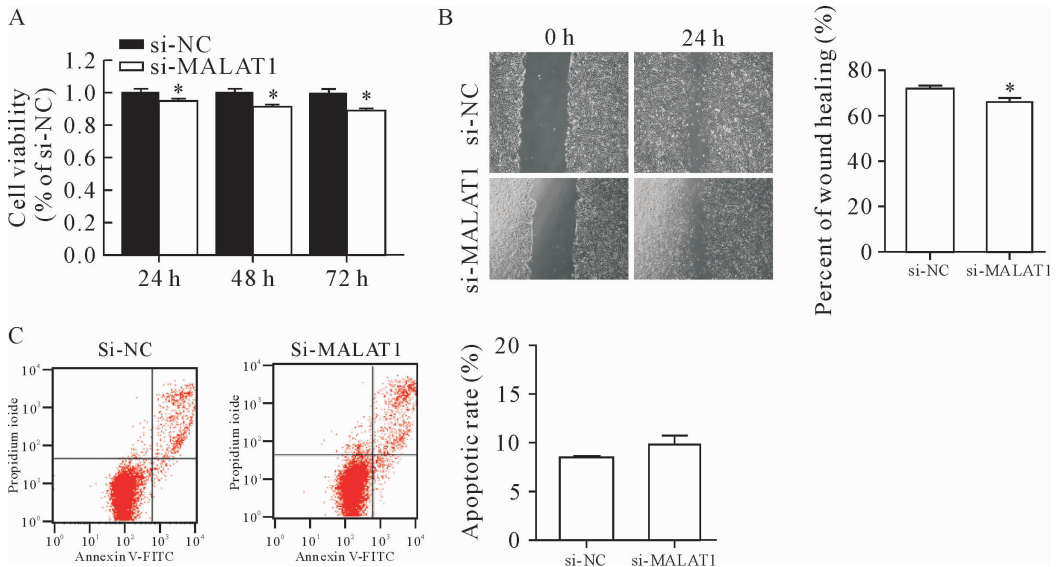


Figure 3. Effect of si-MALAT1 on VSMC viability, migration and apoptosis. A: the viability of VSMC detected by CCK-8 assay; B: the migration ability of VSMC detected by wound healing assay (×40); C: the apoptosis of VSMC detected by flow cytometry. Mean ±SD. n=3. *P<0.05 vs si-NC group.

图3 Si-MALAT1 对 VSMC 活力、迁移和凋亡的影响

4 二甲双胍给药对 p53 表达水平的影响

我们进一步用 RT-qPCR 和 Western blot 检测了二甲双胍给药后 p53 的表达变化。与空白对照组比

较,10 mmol/L 二甲双胍给药 48 h 后 p53 mRNA 水平显著升高($P < 0.05$),见图 4A;同时 p53 蛋白表达水平亦显著升高($P < 0.05$),见图 4B。

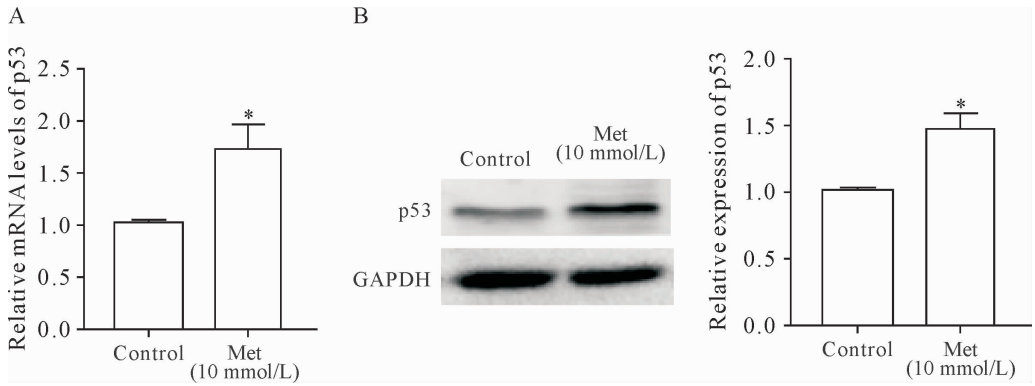


Figure 4. Effect of metformin (Met) on the expression of p53 at mRNA and protein levels. A: the mRNA expression of p53 detected by RT-qPCR; B: the protein expression of p53 detected by Western blot. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs control group.

图4 二甲双胍给药对 p53 mRNA 及蛋白表达水平的影响

5 si-MALAT1 转染对 p53 表达水平的影响

接下来,我们用 RT-qPCR 和 Western blot 检测了 si-MALAT1 转染后 p53 的表达变化。与 si-NC 组比

较,si-MALAT1 转染细胞 48 h 后 p53 mRNA 水平显著升高 ($P < 0.05$),见图 5A;同时 p53 蛋白表达水平亦显著升高 ($P < 0.05$),见图 5B。

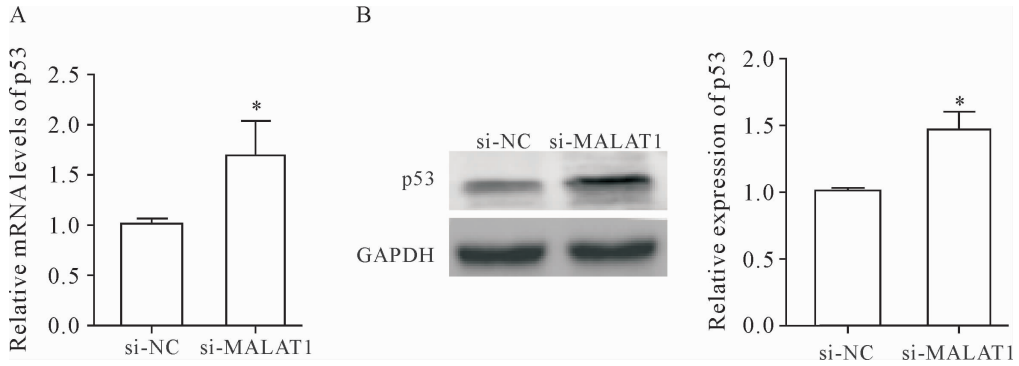


Figure 5. Effect of si-MALAT1 on the expression of p53 at mRNA and protein levels. A: the mRNA expression of p53 detected by RT-qPCR; B: the protein expression of p53 detected by Western blot. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs si-NC group.

图5 si-MALAT1 转染对 p53 mRNA 及蛋白表达水平的影响

讨 论

VSMC 过度增殖是血管增殖性疾病发病的主要环节,研究如何采取有效措施抑制 VSMC 增殖、迁移以及表型转化等是血管增殖性疾病领域研究的热点^[1-2]。

二甲双胍因其作用广泛、副作用小而成为近年来的研究热点。研究显示二甲双胍具有抗 AS 作用^[7-8],但相关的分子机制尚未完全明确。

研究发现哺乳动物基因中超过 98% 转录为非编码 RNA,仅有不到 2% 的基因转录为蛋白质^[9-10]。lncRNA 与 AS 密切相关,差异表达的 lncRNA 可为诊治心血管疾病提供潜在的新靶点^[11-12]。MALAT1 也被称为核富集转录本 2 (nuclear-enriched abundant transcript 2, NEAT2),是在多种癌症中过度表达的 lncRNA,其高表达与高增殖和肿瘤生长、转移相关^[13-14],而沉默 MALAT1 表达可抑制迁移、转移和降

低致癌性^[15]。VSMC 过度增殖及迁移是 AS 及 CHD 发病的病理基础,而 MALAT1 是否参与上述疾病的发生及二甲双胍是否通过影响 MALAT1 表达而发挥其抗 AS 作用未见文献报道。本研究首次发现 CHD 患者外周血中 MALAT1 表达较无 CHD 的对照人群显著升高。体外研究显示,敲减 VSMC 中 MALAT1 表达能抑制 VSMC 的活力和迁移,但对其凋亡无明显影响;同时,二甲双胍给药后 MALAT1 表达呈时间依赖性降低,由此提示二甲双胍可能通过下调 MALAT1 表达而抑制 VSMC 活力和迁移。因下调 MALAT1 表达后对 VSMC 凋亡无明显影响,推测二甲双胍靶向下调 MALAT1 表达可能通过影响增殖相关因子或非典型促凋亡通路而发挥其抑制 VSMC 增殖及迁移作用。此外,本研究采用的人 VSMC 细胞系未模拟 AS 模型给予相应处理而有可能导致 VSMC 反应与 AS 病变的 VSMC 有一定的差异性。

p53 是被广泛研究的转录因子,其激活效应包括

诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡、自噬和衰老以及抑制侵袭、迁移、干细胞重建和代谢重编程^[16-17]。MALAT1沉默可导致 p53 和其靶标如 p21 激活, Tripathi 等^[18] 在 HeLa、U2OS 和 WI-38-VA13 等癌细胞系中沉默 MALAT1 后发现其具有弱的 p53 活性, 提示 p53 可能是 MALAT1 的下游靶分子。本研究在 VSMC 中敲减 MALAT1 表达, 发现 p53 mRNA 水平及蛋白表达均显著升高, 与已报道的研究结果相一致。结合二甲双胍可呈时间依赖性降低 MALAT1 表达, 推测二甲双胍可能靶向 MALAT1 而激活 p53 表达。

综上所述, 二甲双胍可能靶向 MALAT1 而调控 VSMC 活力及迁移, 且该效应可能与 p53 的激活有关, 但二甲双胍、MALAT1 及 p53 之间具体的分子作用机制有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 龙向淑, 吴 强, 宋 方. 干扰素诱导蛋白 p204 对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(6):1018-1022.
- [2] 龙向淑, 吴 强, 宋 方. 干扰素诱导蛋白 p204 表达变化对大鼠血管平滑肌细胞增殖及 p21 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(2):249-252.
- [3] Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA, et al. Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium [J]. *Circulation*, 2017, 136(1):52-64.
- [4] Martianov I, Ramadass A, Serra BA, et al. Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript [J]. *Nature*, 2007, 445(7128):666-670.
- [5] Cremer S, Michalik KM, Fischer A, et al. Hematopoietic deficiency of the long non-coding RNA MALAT1 promotes atherosclerosis and plaque inflammation[J]. *Circulation*, 2019, 139(10):1320-1334.
- [6] Guo FX, Wu Q, Li P, et al. The role of the lncRNA-FA2H-2-MLKL pathway in atherosclerosis by regulation of autophagy flux and inflammation through mTOR-dependent signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9):1670-1687.
- [7] Hao B, Xiao Y, Song F, et al. Metformin-induced activation of AMPK inhibits the proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells through upregulation of p53 and IFI16[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3):1365-1376.
- [8] Forouzandeh F, Salazar G, Patrushev N, et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001202.
- [9] Wang Q, Zhang M, Torres G, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1):193-205.
- [10] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414):101-108.
- [11] Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. *Circulation*, 2014, 130(17):1452-1465.
- [12] Yan B, Yao J, Liu JY, et al. LncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7):1143-1156.
- [13] Gutschner T, Hammerle, Diederichs S. MALAT1: a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. *J Mol Med*, 2013, 91(7):791-801.
- [14] Ji Q, Zhang L, Liu X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4):736-748.
- [15] Gutschner T, Hammerle M, Eissmann M, et al. The non-coding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3):1180-1189.
- [16] Riley T, Sontag E, Chen P, et al. Transcriptional control of human p53-regulated genes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5):402-412.
- [17] Bieging KT, Attardi LD. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(2):97-106.
- [18] Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of onco-genic transcription factor B-MYB [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3):e1003368.

(责任编辑: 林白霜, 罗 森)