

# lncRNA MEG3 通过调控 miR-21 表达增加肺癌细胞放射敏感性

薛明强<sup>1</sup> 刘明博<sup>1</sup> 许广辉<sup>1</sup> 王文光<sup>2</sup>

<sup>1</sup>河南省胸科医院胸外科三病区, 郑州 450003; <sup>2</sup>河南省胸科医院胸部肿瘤科, 郑州 450003

通信作者: 王文光, Email: 370862895@qq.com

**【摘要】 目的** 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) MEG3 对肺癌细胞 H1299 的放射敏感性调控机制。**方法** 运用 qRT-PCR 法检测具有放射抗性的 H1299 细胞中 MEG3、miR-21-5p 的表达。将过表达对照组 (转染 pcDNA3.1)、过表达 MEG3 组 (转染 pcDNA3.1-MEG3)、抑制 miR-NC 组 (转染 anti-miR-NC)、抑制 miR-21-5p 组 (转染 anti-miR-21-5p)、过表达 MEG3 + 过表达 miR-NC 组 (转染 pcDNA3.1-MEG3 和 miR-NC)、过表达 MEG3 + 过表达 miR-21-5p 组 (转染 pcDNA3.1-MEG3 和 miR-21-5p mimics) 均用脂质体法转染。克隆形成实验检测细胞存活分数, 流式细胞术检测细胞凋亡, 双荧光素酶报告基因检测实验检测细胞中 MEG3 与 miR-21-5p 的结合力。**结果** 与正常肺上皮细胞相比, H1299 细胞中 MEG3 表达明显降低, miR-21-5p 表达明显升高; 过表达 MEG3 或抑制 miR-21-5p 均可促进 H1299 细胞凋亡, 增强放射敏感性; MEG3 可靶向调控 miR-21-5p 的表达。过表达 miR-21-5p 可逆转 MEG3 对 H1299 细胞放射增强作用。**结论** lncRNA MEG3 可增强 H1299 细胞放射敏感性, 其机制也许可能与靶向 miR-21-5p 有关。

**【关键词】** MEG3; miR-21-5p; 放射敏感性; 肺癌细胞系

DOI: 10. 3760/cma. j. cn113030-20190629-00252

## lncRNA MEG3 increases the radiosensitivity of lung cancer cells by regulating miR-21

Xue Mingqiang<sup>1</sup>, Liu Mingbo<sup>1</sup>, Xu Guanghui<sup>1</sup>, Wang Wenguang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery 3<sup>rd</sup> Ward, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450003, China; <sup>2</sup>Department of Thoracic Cancer, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450003, China  
Corresponding author: Wang Wenguang, Email: 370862895@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the regulatory mechanism of long-chain non-coding RNA (lncRNA) MEG3 on the sensitivity of lung cancer cell line H1299 to irradiation. **Methods** The expression of MEG3 and miR-21-5p in lung cancer cell line H1299 was detected by qRT-PCR. Overexpression control group (transfected with pcDNA3.1), MEG3 overexpression group (transfected with pcDNA3.1-MEG3), miR-NC inhibition group (transfected anti-miR-NC), miR-21-5p inhibition group (transfected with anti-miR-21-5p), MEG3 overexpression+miR-NC overexpression group (co-transfected with pcDNA3.1-MEG3 and miR-NC), MEG3 overexpression+miR-21-5p overexpression group (co-transfected with pcDNA3.1-MEG3 and miR-21-5p mimics) were all transfected into H1299 cells by liposome method treated with 4 Gy irradiation. Cell survival fraction was detected by colony formation assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. The binding of MEG3 to miR-21-5p in cells was assessed by dual luciferase reporter assay. **Results** Compared with normal lung epithelial cells, the expression of MEG3 was significantly decreased, whereas the expression of miR-21-5p was significantly increased in the radioresistant lung cancer cells H1299. Overexpression of MEG3 or inhibition of miR-21-5p could promote the apoptosis and enhance the radiosensitivity of H1299 cells. MEG3 could targetedly regulate the expression of miR-21-5p. Overexpression of miR-21-5p could reverse the enhanced radiosensitivity of MEG3 to H1299 cells. **Conclusion** lncRNA MEG3 can enhance the sensitivity of lung cancer cells H1299 to irradiation. The mechanism may be related to targeting miR-21-5p.

**【Key words】** MEG3; miR-21-5p; Radiosensitivity; Lung cancer cell line

DOI: 10. 3760/cma. j. cn113030-20190629-00252

肿瘤抑制因子失活在人类肿瘤分子发病机制中起重要作用<sup>[1-2]</sup>。迄今为止, 已知的肿瘤抑制因子主

要是蛋白质编码基因, 其肿瘤抑制功能是由该基因的产物-蛋白质介导的<sup>[3-4]</sup>。最近研究发现长链非

编码 RNA (lncRNAs) > 200 nt, 也可能在肿瘤抑制中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。lncRNA 母系表达的基因 3 (MEG3), 位于染色体 14q32, 其在肺癌中发挥抑癌基因的作用<sup>[6-7]</sup>, 但其对非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 放射敏感性中的作用尚且未知。本研究拟以肺癌细胞 H1299 为研究对象, 检测其中 MEG3、miR-21-5p 的表达, 通过观察过表达 MEG3、抑制 miR-21-5p 对 H1299 细胞放射敏感性的影响, 揭示其机制与 MEG3 靶向 miR-21-5p 有关。

## 材料与方法

1. 实验材料: 正常肺上皮细胞 HBE 和肺癌细胞 A549、H1299 均购自 ATCC; DMEM 培养基、胎牛血清、MTT 和胰蛋白酶均购自美国 Selleck 公司; Lipofectamine™2000、BCA 蛋白定量试剂盒和反转录试剂盒购自大连 Takara 公司; PVDF 膜购自德国罗氏诊断有限公司; SDS-PAGE 试剂盒、ECL 发光液和 RIPA 蛋白裂解液均购自碧云天生物技术公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国 Promega 公司; Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒购自北京索莱宝公司。

2. 实验方法。(1) 细胞培养: HBE、A549、H1299 细胞采用 10% 胎牛血清 DMEM 培养基、37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中常规培养。(2) 细胞转染与分组: 将 H1299 细胞分为过表达对照组 (转染 pcDNA3.1)、过表达 MEG3 组 (转染 pcDNA3.1-MEG3)、抑制 miR-NC 组 (转染 anti-miR-NC)、抑制 miR-21-5p 组 (转染 anti-miR-21-5p)、过表达 MEG3+过表达 miR-NC 组 (转染 pcDNA3.1-MEG3 和 miR-NC)、过表达 MEG3+过表达 miR-21-5p 组 (转染 pcDNA3.1-MEG3 和 miR-21-5p mimics)。以上各组细胞均用 Lipofectamine™2000 脂质体试剂盒说明书要求进行转染。(3) 克隆形成实验: 使用 Siemens Primus 直线加速器 6 MV X 射线室温下 0、2、4、6 Gy 垂直照射, 剂量率为 3 Gy/min, 照射野 10 cm×10 cm, 靶源距 30 cm。照射后放置在 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中继续培养 10~14 d。平皿底部肉眼观察到小白点后, 进行甲醇固定 15 min, 吉姆萨染色 25 min, 最后进行克隆计数,

$$\text{克隆形成率 (PE)} = \frac{\text{克隆量}}{\text{接种细胞量}} \times 100\%;$$

$$\text{存活分数 (SF)} = \frac{\text{PE}_{x\text{Gy}}}{\text{PE}_{0\text{Gy}}} \times 100\%。$$

采用单击多靶模型拟合细胞存活曲线, 分别求出放射生物学参数 D<sub>0</sub>、D<sub>q</sub>、SF<sub>2</sub> 和 SER 值。(4) qRT-PCR 实验: Trizol 法提取指数生长期细胞总 RNA 并进行定量。DNase I 消化 RNA 中可能存在污染的 DNA。按照试剂盒说明书合成模板链 cDNA 和完成反应体系实验过程。反应结束后通过分析 Ct 值计算定量结果, 以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法测定 MEG3 和 miR-21-5p 的相对表达水平。(5) Annexin V-FITC/PI 流式细胞术实验: 将各转染组细胞用结合缓冲液 500 μl 悬浮细胞, 分别加入 5 μl 的 Annexin V-FITC 和 PI, 混匀后室温避光条件下静置 15 min。采用流式细胞仪分析测定细胞凋亡率。(6) 双荧光素酶报告基因检测实验: 取适量指数生长期各组细胞, 按照双荧光素酶报告基因检测试剂盒操作说明书要求进行操作, 以 psiCHECK2-TUG1-3' UTR Wt 和 psiCHECK2-TUG1-3' UTR Mut 的表达为对照, 观察 TUG1 对 miR-21-5p 表达的影响。

3. 统计方法: 采用 SPSS 21.0 软件对多组间数据比较行单因素方差分析, 两组比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结果

1. MEG3 在放射敏感性低的肺癌细胞中低表达: 在 4、6、8 Gy 剂量下, A549、H1299 两组细胞的存活分数均降低, 与 A549 组细胞相比, H1299 组因 MEG3 的相对表达量较低, 故肿瘤细胞的存活分数较高 (图 1A)。

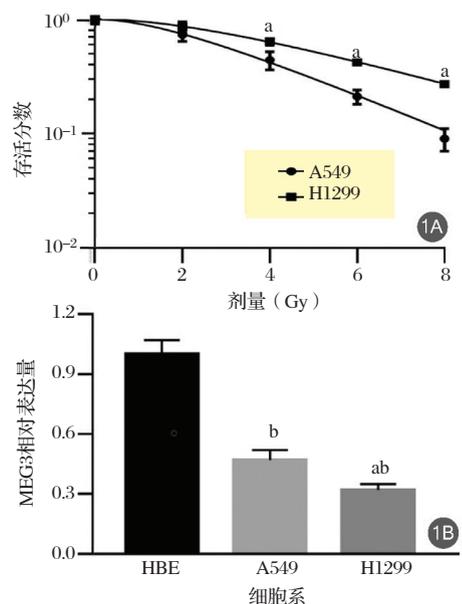


图 1 肺癌敏感性低的肺癌细胞中 MEG3 的表达 (1A: A549、H1299 细胞的放射存活曲线; 1B: 正常肺上皮细胞 HBE 和 A549、H1299 细胞中 MEG3 的表达; <sup>a</sup>: 与 A549 细胞相比 P < 0.05; <sup>b</sup>: 与 HBE 细胞相比 P < 0.05)

2. 过表达 MEG3 增加 H1299 细胞放射敏感性: 与过表达对照组相比, 过表达 MEG3 组 H1299 细胞中 MEG3 相对表达量升高 [ (1.00±0.07) : (3.45±0.34),  $P<0.05$  ], 2、4、6、8 Gy 照射下 H1299 组细胞的存活分数均降低 (图 2)。过表达 MEG3 后单击多靶模型的参数值见表 1。

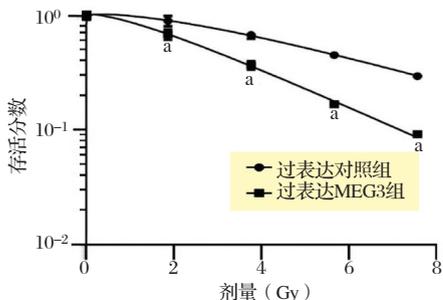


图 2 过表达 MEG3 对 H1299 细胞放射敏感性的影响 (a: 与过表达对照组相比  $P<0.05$ )

表 1 H1299 细胞过表达 MEG3 不同剂量照射后单击多靶模型拟合细胞存活曲线的参数值

项目	D <sub>0</sub> (Gy)	D <sub>q</sub> (Gy)	SF <sub>2</sub>	SER(D <sub>0</sub> 比)
过表达对照组	4.027	3.088	0.867	-
过表达 MEG3 组	2.563	1.391	0.652	1.571

3. 过表达 MEG3 促进放射照射诱导的 H1299 细胞凋亡: 与过表达对照组相比, 过表达 MEG3 组、过表达对照+4 Gy 组 H1299 细胞的凋亡率均升高; 与过表达对照+4 Gy 组相比, 过表达 MEG3 组+4 Gy 组 H1299 细胞的凋亡率升高, 余详见图 3。

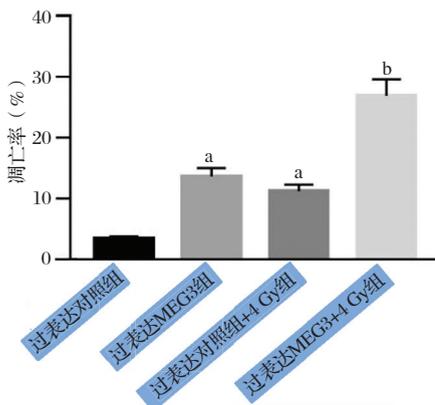


图 3 过表达 MEG3 对 4 Gy 辐照射 48 h 后 H1299 细胞凋亡的影响 (a: 与过表达对照组相比  $P<0.05$ ; b: 与过表达对照+4 Gy 组相比  $P<0.05$ )

4. MEG3 可吸附 miR-21-5p 并调节其表达: 生物信息学预测得到 miR-21-5p 与 MEG3 存在 7 个互补的核苷酸序列 (图 4A); 与过表达 miR-NC 组相比, 过表达 miR-21-5p 组 H1299 细胞的相对荧光素酶活性显著降低 (图 4B); 与过表达对照组相比, 过表达 MEG3 组细胞中 miR-21-5p 的相对表达量显著

降低 [ (1.00±0.08) : (0.36±0.04),  $P<0.05$  ]。

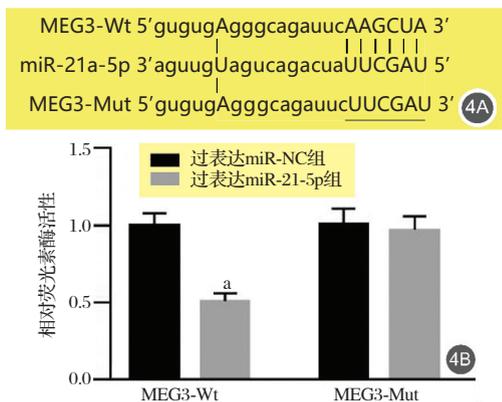


图 4 MEG3 可吸附 miR-21-5p 并调节其表达 (4A: MEG3 与 miR-21-5p 互补结合的核苷酸位点示意图; 4B: 过表达 miR-21-5p 对荧光素酶活性的影响; a: 与过表达 miR-NC 组相比  $P<0.05$ )

5. 抑制 miR-21-5p 增加 H1299 细胞的放射敏感性: 与 HBE 细胞相比, A549、H1299 细胞中 miR-21-5p 的相对表达量均升高, 与 A549 组细胞相比, H1299 组细胞中 miR-21-5p 的相对表达量升高 (图 5A)。与抑制 miR-NC 组相比, 抑制 miR-21-5p 组 H1299 细胞中 miR-21-5p 的相对表达量降低 [ (1.00±0.06) : (0.21±0.02),  $P<0.05$  ], 4、6、8 Gy 照射下 H1299 组细胞的存活分数均降低 (图 5B), 抑制 miR-21-5p 后单击多靶模型的参数值见表 2。与抑制 miR-NC 组相比, 抑制 miR-21-5p 组 H1299 细胞的凋亡率升高, 与抑制 miR-NC+4 Gy 组相比, 抑制 miR-21-5p+4 Gy 组 H1299 细胞的凋亡率升高 (图 5C)。

表 2 H1299 细胞抑制 miR-21-5p 不同剂量照射后单击多靶模型拟合细胞存活曲线的参数值

项目	D <sub>0</sub> (Gy)	D <sub>q</sub> (Gy)	SF <sub>2</sub>	SER(D <sub>0</sub> 比)
抑制 miR-NC	4.070	2.988	0.861	-
抑制 miR-21-5p	2.736	1.721	0.708	1.490

6. 过表达 miR-21-5p 逆转了过表达 MEG3 对 H1299 细胞放射敏感性的影响: 与过表达对照组相比, 过表达 MEG3 组 H1299 细胞中 miR-21-5p 相对表达量降低, 细胞存活分数降低, 细胞凋亡率升高; 与过表达 MEG3+过表达 miR-NC 组相比, 过表达 MEG3+过表达 miR-21-5p 组 H1299 细胞中 miR-21-5p 相对表达量升高, 细胞存活分数升高, 细胞凋亡率降低; 详见图 6。过表达 miR-21-5p 联合过表达 MEG3 后单击多靶模型的参数值见表 3。

### 讨 论

MEG3 基因属于 DLK1-MEG<sup>3</sup>, 其中包括至少 3 个父系表达的蛋白质编码基因和许多母系表达的非

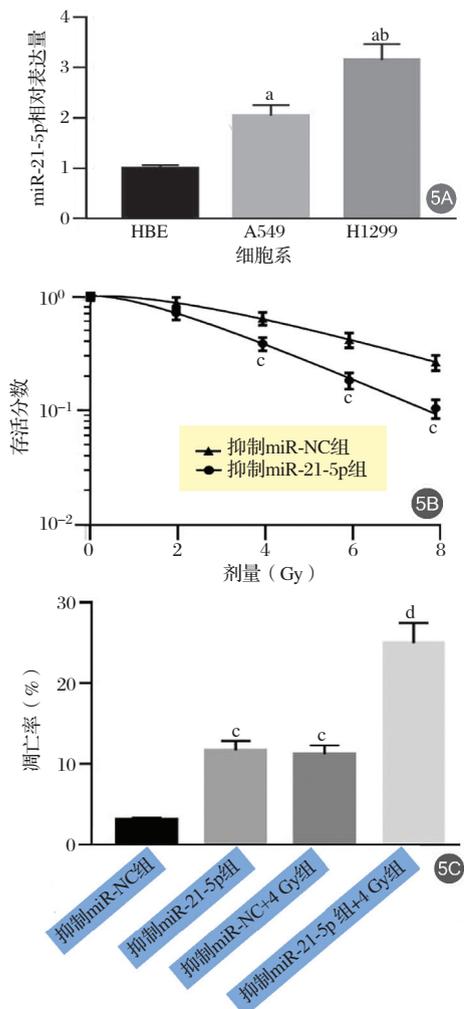


图 5 抑制 miR-21-5p 对 H1299 细胞放射敏感性的影响(5A: 正常肺上皮细胞和 A549、H1299 肺癌细胞中 miR-21-5p 的表达;5B: 抑制 miR-21-5p 对 H1299 细胞放射敏感性的影响;5C: 抑制 miR-21-5p 对放射诱导的 H1299 细胞凋亡的影响;<sup>a</sup>: 与 HBE 细胞相比  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>: 与 A549 细胞相比  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>: 与抑制 miR-NC 组相比  $P < 0.05$ ; <sup>d</sup>: 与抑制 miR-NC+4 Gy 组相比  $P < 0.05$ )

表 3 H1299 细胞过表达 miR-21-5p 联合过表达 MEG3 不同剂量照射后单击多靶模型拟合细胞存活的参数值

项目	$D_0$ (Gy)	$D_q$ (Gy)	$SF_2$	SER ( $D_0$ 比)
过表达对照	3.997	3.129	0.870	-
过表达 MEG3	2.614	1.312	0.645	1.529
过表达 MEG3+过表达 miR-NC	2.513	1.286	0.632	-
过表达 MEG3+过表达 miR-21-5p	3.285	2.039	0.768	0.765

编码 RNA<sup>[8]</sup>。该基因至少有 2 个差异 IG-DMR 和 MEG3-DMR,其在发育和生长中起着重要作用<sup>[9]</sup>。MEG3 在许多正常组织中表达,其在各种类型的人肿瘤和肿瘤细胞系中发现了 MEG3 表达的丧失<sup>[10]</sup>。Lu 等<sup>[11]</sup>报道,MEG3 在 NSCLC 组织中的表达水平明显降低,且与肿瘤分期、大小和患者预后显著相关,并且过度表达 MEG3 可抑制 NSCLC 细胞的增

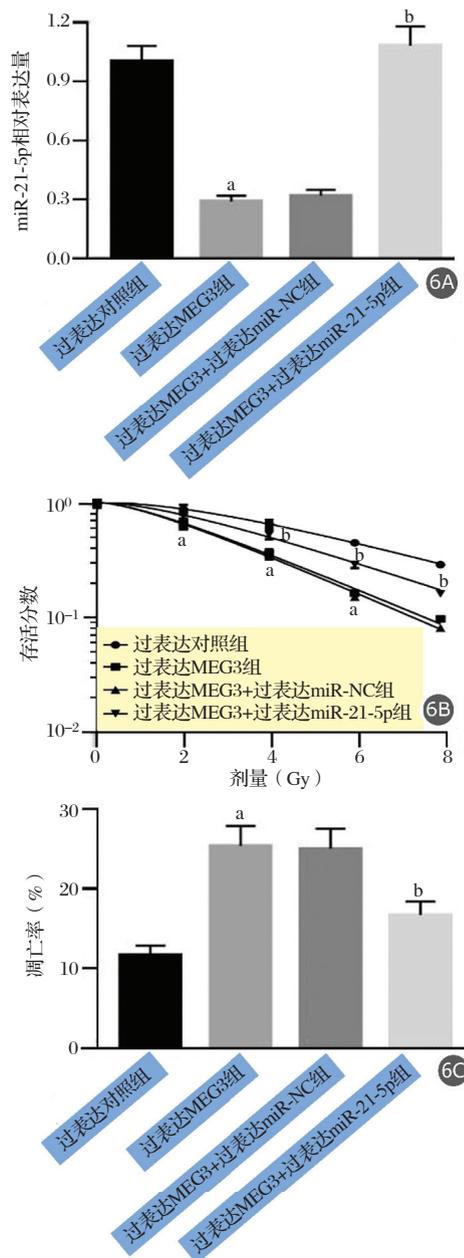


图 6 过表达 miR-21-5p 联合过表达 MEG3 对 H1299 细胞放射敏感性影响及放射诱导的细胞凋亡的影响(6A: 过表达 miR-21-5p 联合过表达 MEG3 后 H1299 细胞中 miR-21-5p 的表达;6B: 过表达 miR-21-5p 联合过表达 MEG3 对 H1299 细胞放射敏感性的影响;6C: 过表达 miR-21-5p 联合过表达 MEG3 对放射诱导的 H1299 细胞凋亡的影响;<sup>a</sup>: 与过表达对照组相比  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>: 与过表达 MEG3+过表达 miR-NC 组相比  $P < 0.05$ )

殖、促进凋亡。Xia 等<sup>[12]</sup>的研究显示 MEG3 在顺铂耐药的 NSCLC 中表达水平比非耐药细胞更低,上调 MEG3 则可使顺铂耐药的 NSCLC 对顺铂再度敏感,揭示 MEG3 可能在 NSCLC 中顺铂耐药的发展中起关键作用。Pei 等<sup>[13]</sup>发现,过度表达 MEG3 可通过 miR-21-5p/SOX7 信号通路增强 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性,提示 MEG3 参与 NSCLC 细胞化疗抗性。最近, Yang 等<sup>[14]</sup>在甲状腺癌的研究中发现,

MEG3 可通过海绵 miR-182 增强甲状腺癌细胞的放射敏感性,表明 MEG3 可作为放射抗性的甲状腺癌患者潜在生物标志物和治疗靶标。本研究发现,MEG3 在具有放射抗性的肺癌细胞中的表达异常降低,且过表达 MEG3 可增强放射敏感性。这是首次发现 MEG3 在肺癌中增强放射敏感性功能,也为 MEG3 在肺癌放疗中的作用奠定基础。本研究还发现过表达 MEG3 可促进肺癌细胞凋亡,放射增敏作用更强烈,这又说明过表达 MEG3 对肺癌放射增敏潜力;通过生物信息学预测、双荧光素酶报告基因检测实验、qRT-PCR 实验发现 MEG3 可靶向负调控 miR-21-5p。

miRNA 在很多癌症中均具有重要的调控功能,参与癌症生长、转移及放化疗抗性<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>在 NSCLC 研究中报道,miR-21 在肿瘤组织中过表达,与晚期临床 TNM 分期或远端转移呈正相关,抑制 miR-21 可抑制细胞的生长和侵袭,其机制与靶向抑制 PTEN 表达相关。Ma 等<sup>[17]</sup>在 NSCLC 研究中发现,放射抗性 A549 细胞中 miR-21 下调抑制了照射后 A549 细胞的集落形成和增殖能力,沉默 miR-21 可增强放射诱导的 A549 细胞凋亡,同时磷酸化 Akt 蛋白水平降低,PI3K 激活剂 IGF-1 逆转了由 miR-21 敲低引起的 IR 后磷酸化 Akt 蛋白水平的抑制和 A549 细胞凋亡的促进。另外,在放射抗性 A549 细胞中抑制 miR-21 可通过抑制细胞增殖和通过抑制 PI3K/Akt 信号通路增强细胞凋亡使其对放射敏感。本研究发现 miR-21-5p 的相对表达量升高,抑制 miR-21-5p 可抑制肺癌细胞存活分数,增强放射敏感性和凋亡率,这与 Ma 等<sup>[17]</sup>的结果相一致。本研究还发现过表达 miR-21-5p 逆转了过表达 MEG3 对 H1299 细胞放射敏感性的影响,这说明 miR-21-5p 也可以负向调控 MEG3 对 NSCLC 的放射增敏作用。

综上所述,lncRNA 可增强 NSCLC 细胞对放射照射的敏感性,其机制与靶向 miR-21-5p 密切相关,为 NSCLC 放疗提供新靶点。

**利益冲突** 本人与其他作者宣称没有任何利益冲突

**作者贡献声明** 薛明强负责撰写文章;王文光负责最终修改;其他人参与实验工作

## 参 考 文 献

[1] Yeo CJ. Tumor suppressor genes: a short review [J]. *Surgery*, 1999, 125(4): 363-366. DOI: 10. 1016/S0039-6060(99)70001-

2.

- [2] Morris LG, Chan TA. Therapeutic targeting of tumor suppressor genes [J]. *Cancer*, 2015, 121(9): 1357-1368. DOI: 10. 1002/cncr. 29140.
- [3] Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, et al. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6): 2647-2693. DOI: 10. 1159/000495956.
- [4] Sorscher S. Palbociclib and tumor suppressor gene activation [J]. *Exp Opin Pharmacother*, 2016, 17(14): 1975-1975. DOI: 10. 1080/14656566. 2016. 1222773.
- [5] Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10(1): 38-54. DOI: 10. 1186/1476-4598-10-38.
- [6] He Y, Luo Y, Liang B, et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73282-73295. DOI: 10. 18632/oncotarget. 19931.
- [7] Cui X, Jing X, Long C, et al. Long noncoding RNA MEG<sup>3</sup>, a potential novel biomarker to predict the clinical outcome of cancer patients: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19049-19056. DOI: 10. 18632/oncotarget. 14987.
- [8] Schuster GK, Bilinski P, Sado T, et al. The mouse Gtl2 gene is differentially expressed during embryonic development, encodes multiple alternatively spliced transcripts, and may act as an RNA [J]. *Develop Dynam*, 1998, 212(2): 214-228. DOI: 10. 1002/(SICI)1097-0177(199806)212:2<214::AID-AJA6>3.0.CO;2-K.
- [9] Danila DC, Zhang X, Zhou Y, et al. A human pituitary tumor-derived folliculostellate cell line [J]. *J Clin End Met*, 2000, 85(3): 1180-1187. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 3. 6424.
- [10] He Y, Luo Y, Liang B, et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73282-73295. DOI: 10. 18632/oncotarget. 19931.
- [11] Lu KH, Li W, Liu XH, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 461-471. DOI: 10. 1186/1471-2407-13-461.
- [12] Xia Y, He Z, Liu B, et al. Downregulation of MEG3 enhances cisplatin resistance of lung cancer cells through activation of the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4530-4537. DOI: 10. 3892/mmr. 2015. 3897.
- [13] Pei W, Dong C, Hongbing M, et al. LncRNA MEG3 enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating miR-21-5p/SOX7 axis [J]. *OncoTarg Ther*, 2017, 10(1): 5137-5149. DOI: 10. 2147/OTT. S146423.
- [14] Yang L, Peiru Y, Tao Z, et al. LncRNA MEG3 enhances, 131-I sensitivity in thyroid carcinoma via sponging miR-182 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105(1): 1232-1239. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 06. 087.
- [15] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222. DOI: 10. 1038/nrd. 2016. 246.
- [16] Zhang JG, Wang JJ, Zhao F, et al. MicroRNA-21 (miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(11-12): 846-852. DOI: 10. 1016/j. cca. 2010. 02. 074.
- [17] Ma Y, Xia H, Liu Y, et al. Silencing miR-21 sensitizes non-small cell lung cancer A549 cells to ionizing radiation through inhibition of PI3K/Akt [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 7(2): 617868-617873. DOI: 10. 1155/2014/617868.

(收稿日期: 2019-06-29)