

长链非编码 RNA ZEB1 反义 RNA1 通过 靶向微小 RNA-224 调控淋巴瘤细胞增殖、 侵袭、迁移的分子机制研究

施丹¹, 沈超²

(上海健康医学院附属崇明医院, 1. 血液内科, 2. 宁养院, 上海, 202150)

摘要: **目的** 探讨长链非编码 RNA ZEB1 反义 RNA1 (LncRNA ZEB1-AS1) 通过靶向微小 RNA (miR)-224 调控淋巴瘤细胞增殖、侵袭、迁移的分子机制。 **方法** 体外培养淋巴瘤细胞系 Raji, 分别转染 si-NC、si-ZEB1-AS1、miR-NC、miR-224 mimics、si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC、si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 评估 LncRNA ZEB1-AS1 和 miR-224 在淋巴瘤细胞中的表达量; 采用细胞计数试剂盒 (CCK-8) 检测细胞活力; 采用 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力; 通过双荧光素酶报告实验确定 LncRNA ZEB1-AS1 对 miR-224 的调控作用; 采用 Western blot 检测细胞周期素 D1 (CyclinD1)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 蛋白的表达水平。 **结果** 与对照组比较, 淋巴瘤组 LncRNA ZEB1-AS1 水平升高, miR-224 表达水平降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 si-NC 组比较, si-ZEB1-AS1 组中 LncRNA ZEB1-AS1 的表达水平、光密度 (OD) 值、迁移细胞和侵袭细胞数量, 以及 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 表达水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 miR-NC 组比较, miR-224 组 miR-224 表达水平提高, 而 OD 值、细胞迁移和侵袭数量以及 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 表达水平降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。上调 miR-224 水平可降低 WT-ZEB1-AS1 的荧光素酶活性, 但不影响 MUT-ZEB1-AS1 的荧光素酶活性。与 pcDNA-NC 组相比, pcDNA-ZEB1-AS1 组 miR-224 表达水平降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 si-NC 组比较, si-ZEB1-AS1 组 miR-224 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC 组比较, si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224 组的 OD 值、迁移和侵袭数量, 以及 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 抑制 LncRNA ZEB1-AS1 从而靶向上调 miR-224 的表达, 能够有效降低淋巴瘤细胞的增殖、侵袭及迁移能力。

关键词: 长链非编码 RNA ZEB1 反义 RNA1; 淋巴瘤; 微小 RNA-224; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号: R 733.4; R 73; R 394.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)22-035-06 DOI: 10.7619/jcmp.20242184

Molecular mechanisms of long non-coding RNA ZEB1-antisense RNA1 in regulating lymphoma cell proliferation, invasion, and migration by targeting microRNA-224

SHI Dan¹, SHEN Chao²

(1. Department of Hematology, 2. Hospice Care, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai
Medical College of Health, Shanghai, 202150)

Abstract: **Objective** To investigate the molecular mechanisms of long non-coding RNA ZEB1-antisense RNA1 (LncRNA ZEB1-AS1) in regulating lymphoma cell proliferation, invasion, and migration by targeting microRNA (miR)-224. **Methods** The lymphoma cell line Raji was cultured *in vitro* and transfected with si-NC, si-ZEB1-AS1, miR-NC, miR-224 mimics, si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC, and si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224, respectively. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to assess the expression levels of LncRNA ZEB1-AS1 and miR-224 in lymphoma cells. Cell viability was detected using the Cell Counting Kit-8 (CCK-8). Cell migration and invasion abilities were evaluated by Transwell experiments. Dual luciferase reporter experiments

were conducted to confirm the regulatory effect of LncRNA ZEB1-AS1 on miR-224. Western blot was performed to detect the expression levels of cyclin D1 (CyclinD1), matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 proteins. **Results** Compared with the control group, the lymphoma group showed increased LncRNA ZEB1-AS1 levels and decreased miR-224 expression levels ($P<0.05$). Compared with the si-NC group, the si-ZEB1-AS1 group exhibited decreased expression levels of LncRNA ZEB1-AS1, optical density (OD) values, the number of migrated and invaded cells, and expression levels of CyclinD1, MMP-2, and MMP-9 protein ($P<0.05$). Compared with the miR-NC group, the miR-224 group showed increased miR-224 expression levels but decreased OD values, the number of migrated and invaded cells, and expression levels of CyclinD1, MMP-2, and MMP-9 proteins ($P<0.05$). Upregulation of miR-224 levels reduced the luciferase activity of WT-ZEB1-AS1 but had no effect on MUT-ZEB1-AS1 luciferase activity. Compared with the pcDNA-NC group, the pcDNA-ZEB1-AS1 group showed decreased miR-224 expression levels ($P<0.05$); compared with the si-NC group, the si-ZEB1-AS1 group showed increased miR-224 expression levels ($P<0.05$). Compared with the si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC group, the si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224 group showed increased OD values, the number of migrated and invaded cells, and expression levels of CyclinD1, MMP-2, and MMP-9 proteins ($P<0.05$). **Conclusion** Inhibition of ZEB1-AS1 to targetedly upregulate of miR-224 expression can effectively reduce lymphoma cell proliferation, invasion, and migration abilities.

Key words: long non-coding RNA ZEB1-antisense RNA1; lymphoma; microRNA-224; proliferation; migration; invasion

淋巴瘤是一种起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,可侵犯身体任何部位,通常以淋巴结和肝脾肿大、发热、盗汗、消瘦、瘙痒等为主要特征^[1-2]。有文献^[3]报道,长链非编码 RNA ZEB1 反义 RNA1 (LncRNA ZEB1-AS1)在许多肿瘤中发挥作用,可通过调节微小 RNA(miR)-505-3p/tribbles 假激酶 2 轴促进胰腺癌进展。研究^[4]表明,LncRNA 锌指蛋白反义链 1 通过靶向信号转导和转录激活因子 3 抑制三阴性乳腺癌生长。另有研究^[5]报道,miR-224 能够调控多种癌症的进程,若其在肝癌组织中表达,则能够调控肝癌细胞增殖、侵袭和迁移。研究 miR-224 在结直肠癌中的作用^[6]有利于寻找治疗该疾病的手段。本研究探讨 LncRNA ZEB1-AS1 通过靶向 miR-224 调控淋巴瘤细胞增殖、侵袭、迁移的分子机制,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 主要材料

选取 2019 年 1 月—2020 年 3 月在本院接受治疗且术前均未接受放化疗的 50 例淋巴瘤患者为研究对象(淋巴瘤组),其中男 25 例,女 25 例,年龄 40~78 岁,平均年龄(55.34±7.98)岁。同时,选择同期在本院体检的健康志愿者 50 例为对

照组,其中男 27 例,女 23 例,年龄 43~79 岁,平均年龄(57.89±4.56)岁。本研究获得医院伦理委员会批准(伦理号 CMEC-2024-KT-32),受试者均知情同意。人淋巴瘤细胞系 Raji 于中国科学院上海细胞库获取;洛斯维·帕克纪念研究所 1640(RPMI-1640)培养基、青链霉素双抗、胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;逆转录试剂盒、SYBR Premix Ex Taq II 购自大连 Takara 公司;从上海晶抗生物公司和美国 Santa Cruz 公司分别购买细胞计数试剂盒(CCK-8)和 Transwell 小室以及基质胶;美国 Abcam 公司提供一抗、羊抗鼠免疫球蛋白 G(IgG)二抗;从美国 Santa Cruz 公司购置二喹啉甲酸(BCA)试剂盒。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组:在 RPMI-1640 完全培养基中,Raji 细胞达到 80% 融合度时进行转染。根据 Lipofectamine 2000 试剂的使用说明,将 si-NC、si-ZEB1-AS1、miR-NC、miR-224 mimics、si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC 以及 si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224 分别转染至细胞。将培养 48 h 后的细胞分别标记为 si-NC 组、si-ZEB1-AS1 组、miR-NC 组、miR-224 组、si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC 组以及 si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224 组。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR): 细胞总 RNA 经 TRIzol 试剂提取,通过反转录试剂盒合成 cDNA。随后,使用荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪进行 RT-qPCR 扩增反应。基于 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式分别分析 LncRNA ZEB1-AS1 和 miR-224 相对 GAPDH 和 U6 的表达量。

1.2.3 CCK-8 实验: 在 6 孔板 (1×10^4 个/孔) 中,将 10 μ L CCK-8 溶液添加到贴壁的肿瘤细胞中温育 2 h。最后,经酶标仪在 450 nm 波长处对各孔光密度 (OD) 值进行检测。

1.2.4 Transwell 实验: 在侵袭实验中,首先将基质胶稀释液均匀地铺满 Transwell 上腔室膜,然后添加含有 1×10^4 个 Raji 细胞的 200 μ L 无血清培养基。同时,在下腔室中加入含 10% 胎牛血清的 500 μ L 培养基。经过 24 h 培养后,取出 Transwell 小室,对下室表面侵袭过膜的细胞进行固定和结晶紫染色。最后,在显微镜下仔细观察并分析随机 5 个视野的侵袭数量。迁移实验中,使用未被基质胶的 Transwell 小室,实验程序与侵袭实验基本一致。

1.2.5 Western blot: 细胞总蛋白首先经过裂解处理后被提取出来,接着使用二喹啉甲酸 (BCA) 法测定蛋白质水平。将蛋白样本转移到聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上,室温封膜。向封好的膜上加入一抗稀释溶液 (稀释比例为 1: 1 000), 然后放入 4 $^{\circ}$ C 孵育箱中过夜孵育。孵育完成后,将膜取出并置于二抗羊抗鼠 IgG 稀释液 (稀释比例为 1: 2 000) 中,继续孵育 2 h。最后,使用 Image J 软件对 PVDF 膜上的目的蛋白进行图像分析。

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测: 在质粒 pGL3 中构建野生型 ZEB1 反义 RNA1 (WT-ZEB1-AS1) 和缺失 miR-224 结合位点区域的突变型 ZEB1 反义 RNA1 (MUT-ZEB1-AS1) 载体。随后,将 miR-

224 mimics 和 miR-NC 分别与构建的载体在 Raji 细胞中进行共转染。48 h 后,利用双荧光素酶报告基因检测系统检测荧光素酶活性。此外,在 Raji 细胞中分别转染 pcDNA-NC、pcDNA-ZEB1-AS1、si-NC 和 si-ZEB1-AS1,并于转染 48 h 后分析 miR-224 在细胞中的表达情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间比较行 *t* 检验;多组间差异比较采用单因素方差评估,两两比较行 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 LncRNA ZEB1-AS1 和 miR-224 表达水平比较

与对照组比较,淋巴瘤组 LncRNA ZEB1-AS1 水平升高,miR-224 表达水平降低,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 1。

表 1 2 组 LncRNA ZEB1-AS1 和 miR-224 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$) (*n* = 9)

组别	LncRNA ZEB1-AS1	miR-224
对照组	1.00 $\pm$ 0.10	1.01 $\pm$ 0.12
淋巴瘤组	3.71 $\pm$ 0.18*	0.37 $\pm$ 0.03*

LncRNA ZEB1-AS1: 长链非编码 RNA ZEB1 反义 RNA1; miR-224: 微小 RNA-224。与对照组比较, **P* < 0.05。

2.2 下调 LncRNA ZEB1-AS1 对淋巴瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与 si-NC 组比较, si-ZEB1-AS1 组中 LncRNA ZEB1-AS1 的表达水平、OD 值、迁移细胞和侵袭细胞数量,以及细胞周期素 D1 (CyclinD1)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 表达水平均降低,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 2 和图 1。

表 2 LncRNA ZEB1-AS1 水平对淋巴瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响 ($\bar{x} \pm s$) (*n* = 9)

组别	LncRNA ZEB1-AS1	OD 值	CyclinD1 蛋白	细胞迁移数量/个	细胞侵袭数量/个	MMP-2 蛋白	MMP-9 蛋白
si-NC 组	1.03 $\pm$ 0.12	1.14 $\pm$ 0.14	0.95 $\pm$ 0.09	176.40 $\pm$ 14.43	167.89 $\pm$ 13.44	0.90 $\pm$ 0.09	0.89 $\pm$ 0.08
si-ZEB1-AS1 组	0.33 $\pm$ 0.03*	0.49 $\pm$ 0.05*	0.30 $\pm$ 0.03*	76.99 $\pm$ 6.14*	67.45 $\pm$ 5.31*	0.35 $\pm$ 0.04*	0.36 $\pm$ 0.03*

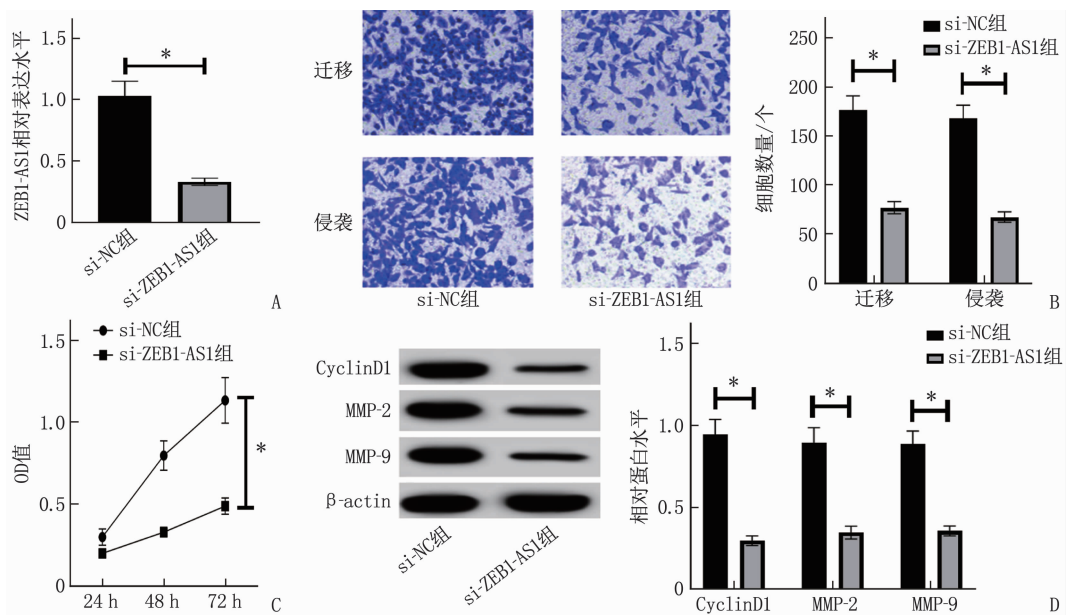
LncRNA ZEB1-AS1: 长链非编码 RNA ZEB1 反义 RNA1; OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期素 D1; MMP: 基质金属蛋白酶。与 si-NC 组比较, **P* < 0.05。

2.3 miR-224 对淋巴瘤细胞的作用

与 miR-NC 组比较, miR-224 组 miR-224 表达水平提高,而 OD 值、细胞迁移和侵袭数量以及 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 表达水平降低,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见图 2 和表 3。

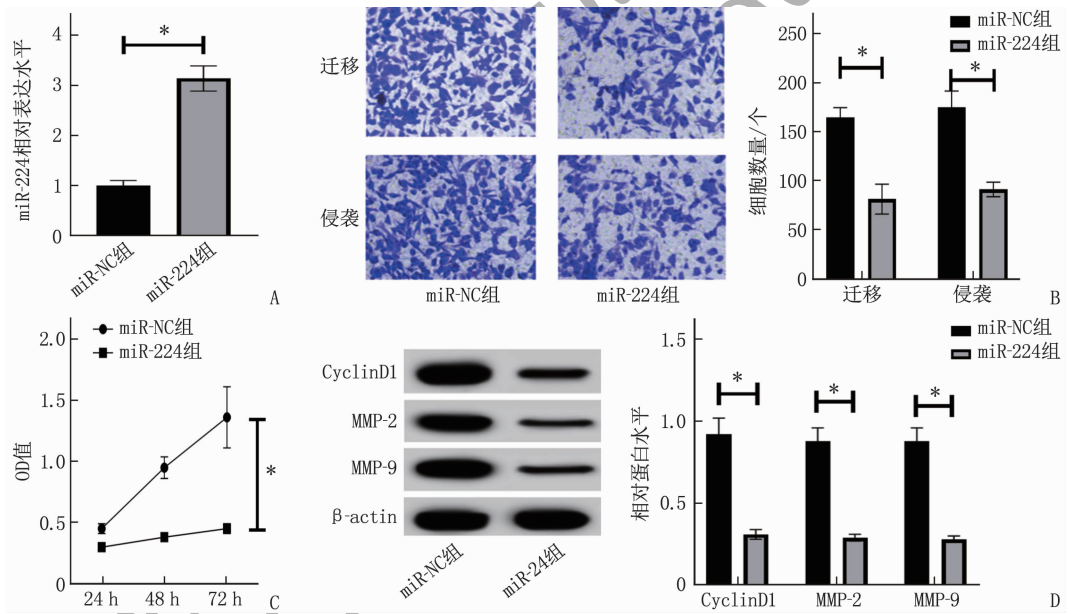
2.4 LncRNA ZEB1-AS1 靶向 miR-224 的作用

基于 LncBase Predicted v.2 网站预测, LncRNA ZEB1-AS1 与 miR-224 存在结合位点。本研究结果表明,上调 miR-224 水平可降低 WT-ZEB1-AS1 的荧光素酶活性,但不影响 MUT-ZEB1-AS1 的荧



A: RT-qPCR 分析 LncRNA ZEB1-AS1 相对表达水平; B: Transwell 实验分析细胞迁移和侵袭情况(放大 200 倍); C: CCK-8 实验评估细胞活力; D: Western blot 评估蛋白表达情况。2 组比较, * $P < 0.05$ 。

图 1 LncRNA ZEB1-AS1 对淋巴瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响



A: RT-qPCR 分析 miR-224 相对表达水平; B: Transwell 实验分析细胞迁移和侵袭情况(放大 200 倍); C: CCK-8 实验评估细胞活力; D: Western blot 评估蛋白表达水平。2 组比较, * $P < 0.05$ 。

图 2 miR-NC 组和 miR-224 组中 miR-224 水平对淋巴瘤细胞的作用

表 3 miR-NC 组和 miR-224 组中 miR-224 水平对淋巴瘤细胞的作用($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)							
组别	miR-224	OD 值	CyclinD1 蛋白	细胞迁移数量/个	细胞侵袭数量/个	MMP-2 蛋白	MMP-9 蛋白
miR-NC 组	1.00 ± 0.10	1.36 ± 0.25	0.92 ± 0.10	165.38 ± 10.11	175.68 ± 16.77	0.88 ± 0.08	0.88 ± 0.08
miR-224 组	3.13 ± 0.25*	0.45 ± 0.04*	0.31 ± 0.03*	82.34 ± 15.17*	92.30 ± 7.37*	0.29 ± 0.02*	0.28 ± 0.02*

OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期素 D1; MMP: 基质金属蛋白酶。与 miR-NC 组比较, * $P < 0.05$ 。

光素酶活性,见表 4。与 pcDNA-NC 组相比, pcDNA-ZEB1-AS1 组 miR-224 表达水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 si-NC 组比较, si-ZEB1-AS1 组 miR-224 表达升高,差异有统计学

意义($P < 0.05$),见表 5。
2.5 敲低 miR-224 和 LncRNA ZEB1-AS1 表达的下调对淋巴瘤细胞恶性行为的影响
与 si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC 组比较, si-ZEB1-

AS1 + anti-miR-224 组的 OD 值、细胞迁移和侵袭数量,以及 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3 和表 6。

表 4 荧光素酶活性检测结果($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)

组别	荧光素酶活性	
	WT-ZEB1-AS1	MUT-ZEB1-AS1
miR-NC 组	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.10
miR-224 组	0.37 $\pm$ 0.03*	0.99 $\pm$ 0.09

WT-ZEB1-AS1: 野生型 ZEB1 反义 RNA1;
MUT-ZEB1-AS1: 突变型 ZEB1 反义 RNA1。
与 miR-NC 比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 RT-qPCR 检测各组 miR-224 水平($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)

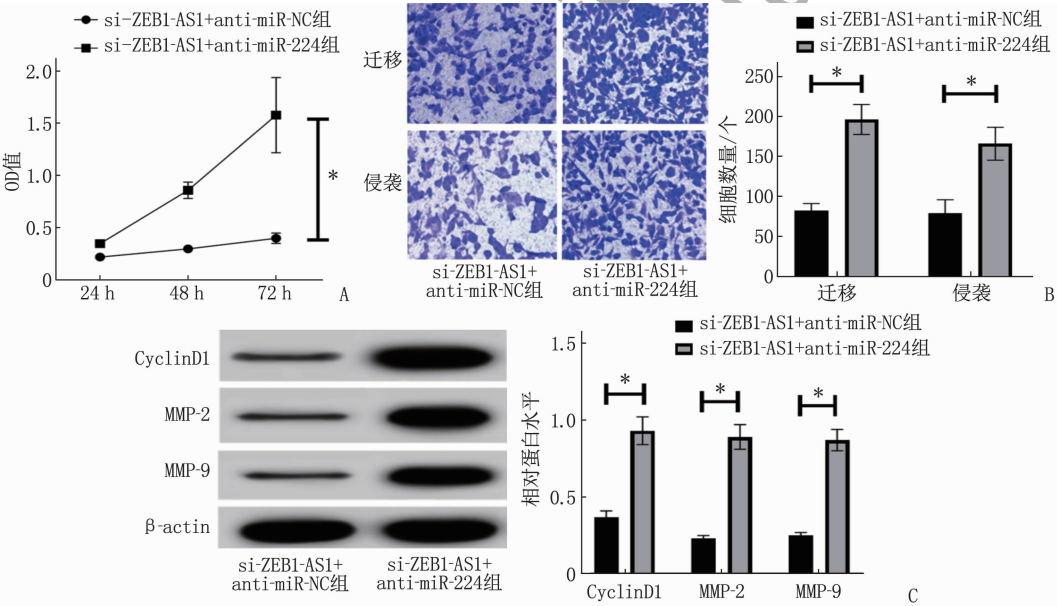
组别	miR-224
pcDNA-NC 组	1.02 $\pm$ 0.11
pcDNA-ZEB1-AS1 组	0.33 $\pm$ 0.03*
si-NC 组	1.03 $\pm$ 0.11
si-ZEB1-AS1 组	2.99 $\pm$ 0.16#

与 pcDNA-NC 组比较, * $P < 0.05$; 与 si-NC 组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

恶性淋巴瘤属于一种具有高度异质特性的肿瘤疾病。尽管该肿瘤以淋巴结为主要的发病部位,然而淋巴瘤细胞能够借助淋巴循环及血液循环系统实现全身性的广泛播散,进而侵犯机体的任意组织或器官。鉴于此,基于病理类型的差异、受累组织器官的不同以及受累范围的广泛程度,恶性淋巴瘤在临床治疗中的反应亦呈现出较大的差异性^[7-8]。已有证据证实, LncRNA 与肿瘤进展存在着密切联系,并有望作为预测疾病预后及确定治疗靶点的关键指标。也有研究初步揭示, LncRNA 可作为 miRNA 的“海绵体”,抑制其 miRNA 的表达水平及生物活性,能够实现对恶性淋巴瘤细胞生长的精细调控。

本研究表明,与对照组比较,淋巴瘤组中 ZEB1-AS1 表达水平升高, miR-224 表达水平降低。



A: CCK-8 实验评估细胞活力水平; B: Transwell 实验分析迁移和侵袭情况(放大 200 倍);
C: Western blot 评估蛋白表达情况。2 组比较, * $P < 0.05$ 。

图 3 敲低 miR-224 和 LncRNA ZEB1-AS1 表达的下调对淋巴瘤细胞恶性行为的影响

表 6 敲低 miR-224 和 LncRNA ZEB1-AS1 表达的下调对淋巴瘤细胞恶性行为的影响($\bar{x} \pm s$) ($n = 9$)

组别	OD 值	CyclinD1 蛋白	细胞迁移数量/个	细胞侵袭数量/个	MMP-2 蛋白	MMP-9 蛋白
si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC 组	0.40 $\pm$ 0.04	0.37 $\pm$ 0.04	82.37 $\pm$ 8.77	79.06 $\pm$ 16.98	0.23 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.02
si-ZEB1-AS1 + anti-miR-224 组	1.58 $\pm$ 0.36*	0.93 $\pm$ 0.09*	196.36 $\pm$ 18.83*	165.96 $\pm$ 20.63*	0.89 $\pm$ 0.08*	0.87 $\pm$ 0.07*

OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期素 D1; MMP: 基质金属蛋白酶。与 si-ZEB1-AS1 + anti-miR-NC 组比较, * $P < 0.05$ 。

相关研究^[9]结果表明, ZEB1 在淋巴瘤中的表达水平升高。miR-224 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者石蜡样本中呈低表达,可作为该疾病预后判断的标志物^[10-11]。研究^[12]表明, CyclinD1 可正向调

控细胞周期,促进细胞增殖。本研究结果显示,抑制 LncRNA ZEB1-AS1 表达后淋巴瘤细胞的 OD 值降低,同时 CyclinD1 蛋白表达下降,证实了下调 LncRNA ZEB1-AS1 可减少肿瘤细胞的增殖。

早期文献^[13] 结果显示, MMP 家族成员 MMP-2、MMP-9 可通过降解细胞外基质沉积促进细胞转移。本研究结果表明,下调 LncRNA ZEB1-AS1 可减少迁移及侵袭细胞数量,降低 MMP-2、MMP-9 表达水平,证实沉默 ZEB1-AS1 可降低淋巴瘤细胞的迁移和侵袭能力。本研究证实,干扰 ZEB1-AS1 表达可抑制淋巴瘤细胞活力以及迁移和侵袭能力。

李静等^[14] 研究发现, miR-224 与淋巴瘤患者病理特征及预后生存率显著相关。张姗等^[15] 研究发现, miR-224-5p 通过靶向 SMAD 家族成员 5 抑制弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞的增殖,促进凋亡。本研究结果显示, miR-224 过表达能够降低淋巴瘤细胞 OD 值,减少迁移、侵袭细胞数量,并抑制 CyclinD1、MMP-2 及 MMP-9 蛋白的表达。以上结果表明, miR-224 过表达能抑制淋巴瘤细胞活力以及迁移和侵袭能力。

研究^[16] 表明, LncRNA ZEB1-AS1/miR-409-3p/ZEB1 反馈回路参与非小细胞肺癌的进展。LncRNA SNHG4 通过海绵化 miR-224-3p 促进肿瘤生长,并可预测人骨肉瘤的存活率和复发率^[17]。本研究显示,下调 miR-224 可部分逆转 LncRNA ZEB1-AS1 干扰对肿瘤细胞 OD 值、迁移和侵袭细胞数量以及 CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达的抑制作用。

综上所述,抑制 ZEB1-AS1 通过靶向上调 miR-224 的表达,能够有效降低淋巴瘤细胞的增殖、侵袭及迁移能力。

参考文献

[1] KATAOKA J, NITTA T, OTA M, *et al.* Collision tumor comprising primary malignant lymphoma and adenocarcinoma in the ascending colon[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15 (1): 379 – 388.

[2] CHENG J W, LI J H. Intravascular large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2188.

[3] WEI G H, LU T, SHEN J, *et al.* LncRNA ZEB1-AS1 promotes pancreatic cancer progression by regulating miR-505-3p/TRIB2 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(4): 644 – 649.

[4] SHARMA U, BARWAL T S, KHANDELWAL A, *et al.* LncRNA ZFAS1 inhibits triple-negative breast cancer by targeting STAT3[J]. *Biochimie*, 2021, 182: 99 – 107.

[5] WANG W T, WANG T, LIN H Y, *et al.* Ropivacaine combined with sorafenib attenuates hepatocellular carcinoma cell proliferation and metastasis by inhibiting the miR-224/HOXD10 axis[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(4): 2429 – 2438.

[6] 阳媚媛, 王道荣. MiR-224 在结直肠癌中的研究进展[J]. *国际外科学杂志*, 2018, 45(12): 850 – 854.

[7] SOARDO G, CASTALDO V, DONNINI D, *et al.* Monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma of the appendix: a case report and review of literature[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(2): 688 – 694.

[8] SAITO M, WAGES N A, SCHIFF D. Correction to: incidence, risk factors and management of venous thromboembolism in patients with primary CNS lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2021, 154(1): 49.

[9] 符环, 袁晟, 金成豪. Twist, ZEB1 和 Slug 在滤泡性淋巴瘤中的表达及其意义[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(96): 22 – 23.

[10] 石岳坚, 郑翠苹, 蒋义, 等. MicroRNA-224 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者石蜡样本中的表达及临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(6): 961 – 965.

[11] XIE Y, TAN L, LI Y T, *et al.* Mechanism of miR-224 affecting DLBCL cell proliferation and invasion by targeted inhibition of PIK3CD[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020, 28(5): 1578 – 1584.

[12] TAO S, CHEN Y, HU M, *et al.* LncRNA PVT1 facilitates DLBCL development via miR-34b-5p/Foxp1 pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(3): 951 – 963.

[13] ZHANG Y, XIANG J J, ZHU N, *et al.* Curcumin in combination with omacetaxine suppress lymphoma cell growth, migration, invasion, and angiogenesis via inhibition of VEGF/akt signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 656045.

[14] 李静, 史颖红, 刘庆荣. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者致癌转录因子 1 和 miR-224 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(10): 776 – 779.

[15] 张姗, 邓锐, 李业成, 等. MiR-224-5p 通过靶向 SMAD5 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞增殖和凋亡的调控作用[J]. *西部医学*, 2021, 33(3): 363 – 369.

[16] QU R Z, CHEN X M, ZHANG C. LncRNA ZEB1-AS1/miR-409-3p/ZEB1 feedback loop is involved in the progression of non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1/2/3/4): 450 – 456.

[17] XU R D, FENG F, YU X S, *et al.* LncRNA SNHG4 promotes tumour growth by sponging miR-224-3p and predicts poor survival and recurrence in human osteosarcoma[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12515.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 陆文娟)