doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.002
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.002

长链非编码 RNA ANRIL 对口腔鳞状细胞癌增殖和凋亡的影响及其机制

杨艳飞，邢育珍

(华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔科，武汉 430000)

[摘　要]　**目的：**研究长链非编码RNA(long non-coding RNA，lncRNA)ANRIL对口腔鳞状细胞癌细胞增殖及凋亡的影响，并探讨其机制。**方法：**qRT-PCR检测LncRNA ANRIL在SCC-4，Cal-27，TSCCA及Tca8113口腔鳞癌细胞系和正常口腔上皮细胞系HOK中的表达，将TSCCA细胞系分成ANRIL基因沉默组和对照组，采用Lipofetamine™ 2000分别转染lncRNA-ANRIL-shRNA及随机对照序列lncRNA-ANRIL-NC，采用CCK-8和克隆形成实验测定细胞增殖，流式细胞术测定细胞凋亡，Western印迹检测Cleaved Caspase-3，KLF2和P21的蛋白表达。**结果：**LncRNA ANRIL在口腔鳞癌细胞系SCC-4，Cal-27，TSCCA及Tca8113中的相对表达量显著高于正常口腔上皮细胞系HOK(P<0.05)。转染0，24及48 h后，对照组与ANRIL基因沉默组$OD_{450\ nm}$值比较差异均无统计学意义(P>0.05)；转染72及96 h后，对照组与ANRIL基因沉默组$OD_{450\ nm}$值比较差异均有统计学意义(P<0.05)。ANRIL基因沉默组克隆形成率为21.54%±2.03%，显著低于对照组的53.72%±5.93%(P<0.01)。ANRIL基因沉默组凋亡率(14.7%±0.9%)高于对照组(4.9%±0.7%，P<0.01)。ANRIL基因沉默组裂解型Caspase-3蛋白相对表达量(4.1±0.44)显著高于对照组的1.0±0.03(P<0.01)。ANRIL基因沉默组KLF2蛋白相对表达量(0.53±0.06)低于对照组(1.0±0.03，P<0.05)。ANRIL基因沉默组P21蛋白相对表达量(0.46±0.05)低于对照组(1.0±0.03，P<0.05)。**结论：**LncRNA ANRIL高表达于口腔鳞癌细胞系，lncRNA ANRIL沉默抑制细胞增殖、诱导凋亡，其机制可能与上调裂解型Caspase-3，下调KLF2和P21蛋白表达有关。

[关键词]　长链非编码RNA；口腔鳞状细胞癌；增殖；凋亡

Effect of long non-coding RNA ANRIL on proliferation and apoptosis in oral squamous cell carcinoma and its mechanism

YANG Yanfei, XING Yuzhen

(Department of Stomatology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China)

Abstract　**Objective:** To investigate the influence of long non-coding RNA (lncRNA) ANRIL on proliferation and apoptosis in oral squamous cell carcinoma cell line and its mechanism. **Methods:** The real time fluorescence

收稿日期 (Date of reception)：2017–10–16
通信作者 (Corresponding author)：邢育珍，Email: xinyuzhen898@126.com
基金项目 (Foundation item)：湖北省自然科学基金 (2016CFB670)。This work was supported by Natural Science Foundation of Hubei Province, China, (2016CFB670).

quantitative PCR was used to detect and compare lncRNA ANRIL level in normal squamous cell line, HOK and four kinds of human oral squamous cell carcinoma cell line (SCC-4, Cal-27, TSCCA and Tca8113). The TSCCA cell line was divided into two groups, ANRIL gene silencing group (transfected with lncRNA-ANRIL-shRNA by Lipofetamine™ 2000) and control group (transfected with negative randomized LncRNA-ANRIL-NC sequence by Lipofetamine™ 2000). The proliferation capability and colony forming efficiency was detected by CCK-8 kit and colony formation assay respectively. The cell apoptosis rate was detected and compared upon FACS method between two groups. Finally, the protein levels of Cleaved Caspase-3, KLF2 and P21 was measured and compared between two groups by western blot. **Results:** The expression level of LncRNA ANRIL among four kinds of human oral squamous cell carcinoma cell line (SCC-4, Cal-27, TSCCA and Tca8113) was significantly higher than that in normal squamous cell line, HOK (P<0.05). After transfection for 0, 24, 48, 72 and 96 hours, the OD 450 nm value of control group vs ANRIL gene silencing group was 0.38±0.04 vs 0.37±0.04 (P>0.05), 0.58±0.04 vs 0.51±0.05 (P>0.05), 0.89±0.1 vs 0.67±0.06 (P>0.05), 1.20±0.09 vs 0.83±0.07 (P<0.05) and 1.87±0.13 vs 1.16±0.10 (P<0.01), respectively. The colony formation rate was 21.54%±2.03% and 53.72%±5.93% in ANRIL gene silencing group and control group, respectively (P<0.01). The result of FACS method demonstrated that the cell apoptosis rate was 14.7%±0.9% in the ANRIL gene silencing group and 4.9%±0.7% in the control group, respectively (P<0.01). Western blot indicated that the expression level of cleaved caspase-3 protein was 4.1±0.44 in ANRIL gene silencing group, which was significantly higher than that in control group (P<0.01). The expression level of KLF2 protein was 0.53±0.06 in ANRIL gene silencing group, which was significantly lower than 1.0±0.03 in the control group (P<0.05). While the expression level of P21 was 0.46±0.05 in the ANRIL gene silencing group, which was significantly lower than 1.0±0.03 in the control group (P<0.05). **Conclusion:** LncRNA ANTIL was over-expression in human oral squamous cell carcinoma cell line. Silencing lncRNA ANTIL could inhibit proliferation and induce apoptosis in human oral squamous cell carcinoma, which mechanism may be associated with up-regulation of Caspase-3, down-regulation of KLF2 and P21 protein.

Keywords lncRNA ANRIL; oral squamous cell carcinoma; proliferation; apoptosis

口腔鳞状细胞癌(oral cavity squamous cell carcinoma，OSCC)是头颈颌面部常见的恶性肿瘤之一，发病率逐年增加[1]。口腔鳞状细胞癌的治疗常采用手术、放化疗和分子靶向治疗，但由于其恶性程度高，术后易复发及转移，故预后不佳[2]。长链非编码RNA(long non-coding RNA，lncRNA)是一类长度在200 nt，缺少完整的开放阅读框架且不能编码蛋白质的RNA片段[3-4]。研究[4-5]证实lncRNA与肿瘤增殖、侵袭、转移及复发相关，广泛参与肿瘤的发生发展过程。LncRNA ANRIL是定位于人9p21 染色体上CDKN2A/B基因丛转录的lncRNA，长度约为3 800 nt[6-10]。据报道[6-10]，在多种良恶性疾病中，均发现lncRNA ANRIL表达异常。然而，目前鲜见关于lncRNA ANRIL与口腔鳞状细胞癌增殖和凋亡关系的报道。本研究旨在体外研究LncRNA ANRIL对口腔鳞状细胞癌细胞增殖及凋亡的影响并探索其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

口腔鳞癌细胞系SCC-4，Cal-27，TSCCA，Tca8113及正常口腔上皮细胞系HOK均购自中国协和医科大学实验医学中心细胞库，实验所需的KLF2，P21及GAPDH一抗均购自美国Invitrogen公司，二抗购自武汉博士德生物科技有限公司，pcDNA3.1载体均由广州锐博生物公司定制。Lipofectamine™ 2000转染试剂和RT-PCR仪购自美国BD公司，HBS-1096B酶标仪购自南京德铁实验设备有限公司，蛋白免疫印迹电泳设备购自美国Bio-Rad公司。

1.2 细胞培养、转染及分组

口腔鳞癌细胞系SCC-4，Cal-27，TSCCA，Tca8113及正常口腔上皮细胞系HOK均种植于RPMI 1640培养基，并培养于37 ℃、5%CO_2培养箱中，于48 h后消化传代。取TSCCA细胞系分成两组，ANRIL基因沉默组和对照组，利用Lipofectamine™ 2000分别转染pcDNA3.1-LncRNA-ANRIL-shRNA及pcDNA3.1-LncRNA-ANRIL-NC 序列：正向5'-GGTCUTCTCUTTGCTCTUTCC-3'，反向5'-GGUUUGUGCUUUGUGUUGUCC-3'；对照shRNA序列：正向5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'，反向5'-UCGTGUCUCGTTCGGUGUUTT-3'，转染浓度为300 nmol/孔。

1.3 RNA 提取及实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)

LncRNA ANRIL的测定：用All-in-One miRNA抽提试剂盒和All-in-One miRNA qRT-PCR检测试剂盒提取和分离RNA，提取RNA后，采用NanoDrop1000分光光度计对RNA的浓度进行测定，在7900HT荧光定量PCR系统(美国Applied Biosystems)测定。通过阈值分析比较，采用循环数(Ct)法对数据行分析处理。ANRIL引物序列：正向5'-GAATTGCGTCATTTAAAGCCTAGTT-3'，反向5'-GTTTCATCCTACCACTCCCAATTAAT-3'；GAPDH正向引物：5'-TGGCACCCAGCACAATGAA-3'，反向引物：3'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-5')。定量采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法，GAPDH为内参，计算lncRNA ANRIL的相对表达量。

1.4 细胞增殖能力测定

CCK-8法测定两组细胞增殖能力，将ANRIL基因沉默组和对照组两组细胞消化成单细胞悬液后，以2×10^3个/孔将3组细胞种植于96孔板上，每个孔按200 μL的体积上样，经0，1，2，3，4 d培养后，20 μL CCK-8溶液加入于每孔中去，继续培养1 h后，在450 nm波长下，用酶标仪测定各孔吸光度值，以时间为横坐标，吸光度值为纵坐标绘制细胞增殖曲线。

1.5 细胞凋亡能力测定

流式细胞术测定两组细胞凋亡率，染色采用Annexin V/PI，将ANRIL基因沉默组和对照组两组细胞消化后，Binding Buffer重悬混匀后，加入Annexin V抗体，避光染色10 min后加入适量PBS溶液及PI染料，流式细胞仪检测Annexin V阳性细胞比例来确定细胞凋亡率。

1.6 Western 印迹

采用Western印迹法，将ANRIL基因沉默组和对照组两组细胞裂解、变性后，上样量为每孔30 μg蛋白，浓缩胶条件为50 min 80 V，分离胶条件为100 min 100 V，常规转膜，加入KLF2，P21及GAPDH一抗，抗体浓度为1:300，于4 ℃孵育过夜，二抗(1:500)经37 ℃孵育4 h后，PBST漂洗3次，在增强型化学发光液(enhanced chemiluminescent，ECL)液下显影，Quantity One 1-D分析目标蛋白灰度值，目标蛋白相对表达量=目标蛋白灰度值/GAPDH灰度值，实验重复3次，取平均值。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件行数据分析和Prism软件作图，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两组间的比较采用t检验，3组比较先用方差分析，$P<0.05$时，两两比较再用LSD-t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA ANRIL 在口腔鳞癌细胞系中高表达

qRT-PCR示：LncRNA ANRIL在口腔鳞癌细胞系SCC-4，Cal-27，TSCCA及Tca8113中的相对表达量分别为2.58±0.19，3.27±0.21，5.30±0.47及4.97±0.41，在正常口腔上皮细胞系HOK中的相对表达量为1.00±0.03，lncRNA ANRIL在口腔鳞癌细胞系中的表达量高于正常口腔上皮细胞系HOK($P<0.05$；图1)。

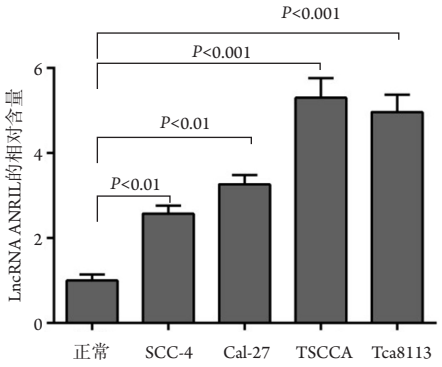

图1 LncRNA ANRIL在口腔磷癌细胞系及正常口腔上皮细胞系中的表达

Figure 1 Expression level of lncRNA ANRIL in normal squamous cell line and four kinds of human oral squamous cell carcinoma cell line

2.2 LncRNA ANRIL 沉默抑制口腔磷癌细胞增殖

转染后，qRT-PCR示：ANRIL基因沉默组lncRNA-ANRIL mRNA相对表达量为0.25±0.02，显著低于对照组的1.0±0.03(P<0.001；图2A)。

CCK-8示：转染0，24及48 h后，对照组与ANRIL基因沉默组$OD_{450\ nm}$值分别为0.38±0.04 vs 0.37±0.04，0.58±0.04 vs 0.51±0.05及0.89±0.10 vs 0.67±0.06，差异均无统计学意义(P>0.05)；转染72及96 h后，对照组与ANRIL基因沉默组$OD_{450\ nm}$值分别为1.20±0.09 vs 0.83±0.07及1.87±0.13 vs 1.16±0.10，差异均有统计学意义(P<0.05；图2B)。

克隆形成实验示：ANRIL基因沉默组克隆形成率为21.54%±2.03%，显著低于对照组的53.72%±5.93%(P<0.01；图2C)。

2.3 LncRNA ANRIL 沉默诱导口腔鳞癌细胞凋亡

流式细胞术示：ANRIL基因沉默组凋亡率为14.7%±0.9%，对照组为 4.9%±0.7%，ANRIL基因沉默组凋亡率高于对照组(P<0.01；图3，4A)。

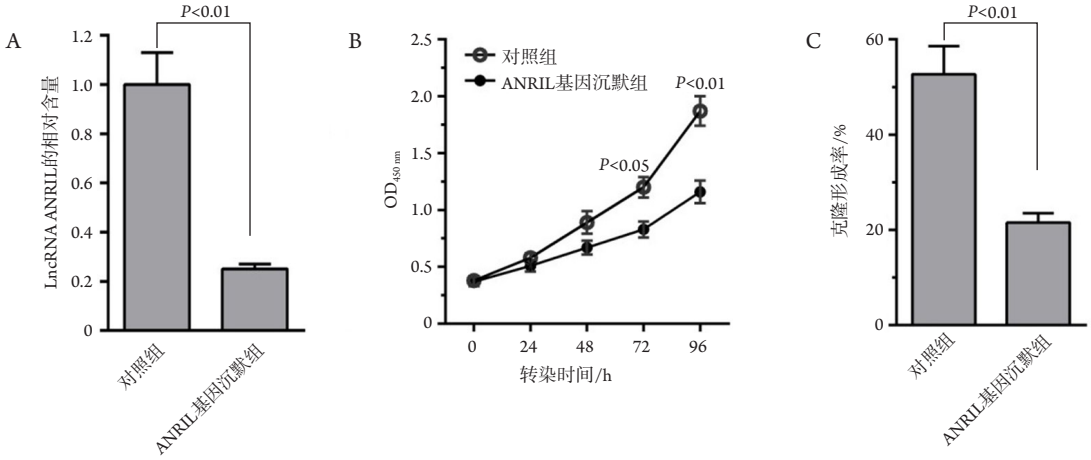

图2 LncRNA ANRIL沉默抑制口腔磷癌细胞增殖

Figure 2 Silencing lncRNA ANRIL expression inhibited the proliferation of oral squamous cell carcinoma cell line

(A)两组lncRNA ANRIL mRNA相对表达量比较；(B)两组细胞增殖曲线；(C)两组克隆形成率比较。

(A) Comparison of lncRNA ANRIL mRNA expression between two groups; (B) Proliferation curve of these two groups; (C) Comparison of clone formation rate between these two groups.

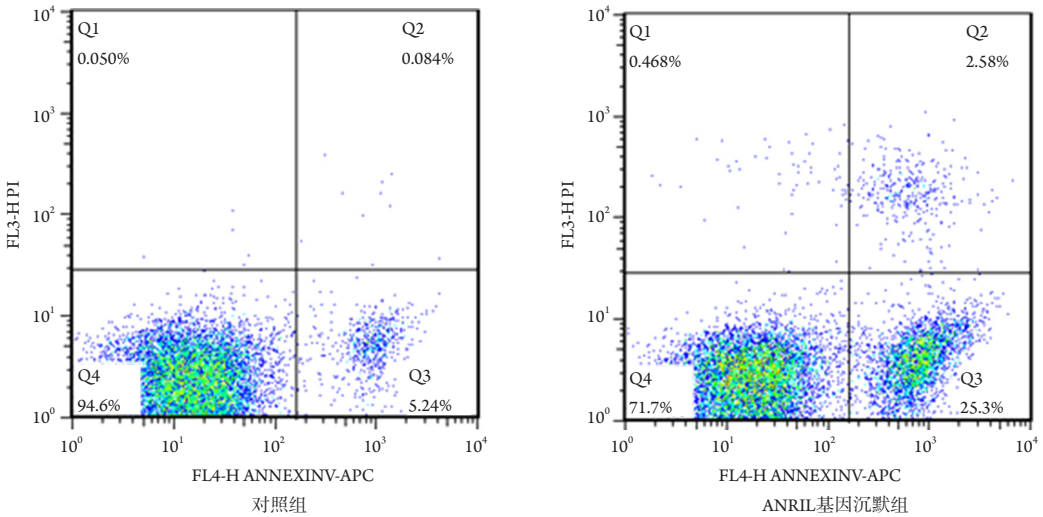

图3 ANRIL基因沉默组和对照组的流式细胞术

Figure 3 Flow cytometry between the two groups

Western印迹示：ANRIL基因沉默组裂解型Caspase-3蛋白相对表达量为4.1±0.44，对照组为1.0±0.03，ANRIL基因沉默组裂解型Caspase-3蛋白相对表达量高于对照组(P<0.01；图4B，4C)。

2.4 LncRNA ANRIL 沉默抑制 KLF2 和 p21 蛋白表达

Western印迹示：ANRIL基因沉默组KLF2蛋白相对表达量为0.53±0.06，对照组为1.00±0.03，ANRIL基因沉默组KLF2蛋白相对表达量低于对照组(P<0.05；图5A，5B)。

ANRIL基因沉默组P21蛋白相对表达量为0.46±0.05，对照组为1.0±0.03，ANRIL基因沉默组P21蛋白相对表达量低于对照组(P<0.01；图5A，5C)。

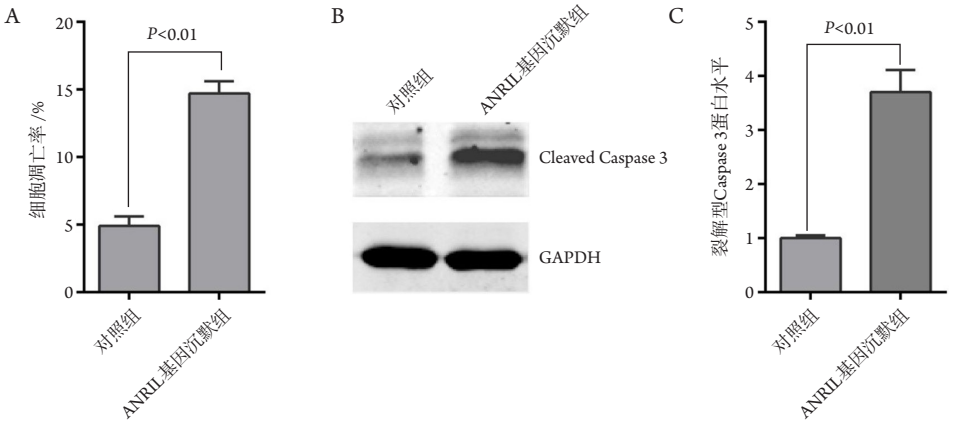

图4 LncRNA ANRIL沉默诱导口腔鳞癌细胞凋亡

Figure 4 Silencing lncRNA ANRIL expression induce apoptosis of oral squamous cell carcinoma cell line

(A)两组细胞凋亡率比较；(B)Western印迹示两组裂解型Caspase-3蛋白表达；(C)两组裂解型Caspase-3蛋白相对表达量的比较。

(A) Comparison of apoptosis rate between these two groups; (B) Expression level of caspase-3 protein by western blot; (C) Comparison of caspase-3 protein expression level between these two groups.

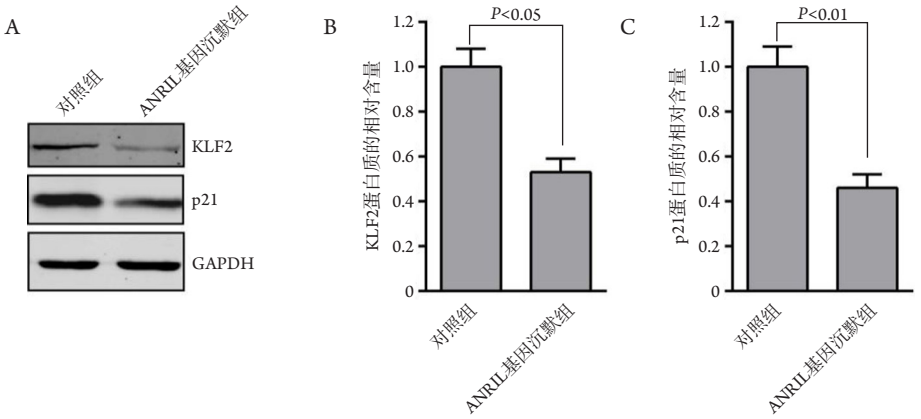

图 5 LncRNA ANRIL 沉默抑制 KLF2 和 P21 蛋白表达

Figure 5 Silencing lncRNA ANRIL expression inhibit the expression of KLF2 and P21 protein

(A)Western 印迹示两组 KLF2 和 P21 蛋白表达；(B) 两组 KLF2 蛋白相对表达量比较；(C) 两组 P21 蛋白相对表达量比较。

(A) Expression of KLF2 and P21 protein by Western blot; (B) Comparison of KLF2 protein expression between these two groups; (C) Comparison of P21 protein expression between the two groups.

3 讨论

口腔鳞状细胞癌发病率在肿瘤中位居第8位，全世界每年约有30万新发病例，且发病率逐年增长[1]。口腔鳞状细胞癌常呈浸润性生长，具有恶性程度高、浸润性强、易出现颈部淋巴结转移等特点[2]。虽然近年来其治疗手段获得了一定的进步，但其预后依然较差，5年生存率仍不足50%[2]。LncRNA与肿瘤的关系已被广泛关注，因此从lncRNA的角度寻找口腔鳞状细胞癌的发病机制，对提高口腔鳞癌诊疗水平具有重要的意义。

尽管lncRNA不编码蛋白质，但其通常协同编码蛋白基因发挥表观遗传学、转录及转录后水平，调控目的基因的功能，包括染色质构建、转录激活、蛋白质翻译、转录后调控、调控细胞分化等。同样，lncRNA与肿瘤的关系十分密切，其可通过表观遗传调控等方式影响肿瘤细胞增殖、转移，诱导凋亡，并成为肿瘤治疗靶点及药物[11-14]。

LncRNA ANRIL最早由Pasmant等[15]学者在神经系统肿瘤和家族性黑色素瘤中发现，其在肿瘤的发生与发展中起重要的调控作用。研究[6-7,9,16-19]表明lncRNA ANRIL在肺癌、肝癌、白血病、黑色素瘤、食管鳞状细胞癌、胃癌、卵巢癌等肿瘤中高表达，且lncRNA ANRIL的表达与肿瘤分期相关，低表达lncRNA ANRIL者的生存率显著高于高表达者[7,9,19]。Qiu等[7]学者证实：lncRNA ANRIL的过表达使bcl-2的mRNA及蛋白表达水平增加，促进癌细胞增殖并抑制凋亡。而Huang等[8]学者发现lncRNA ANRIL除在肝细胞癌中表达上调外，还与肿瘤大小及巴塞罗那分级相关，且下调lncRNA ANRIL可通过抑制KLF2蛋白表达来调控肝癌细胞增殖。Nie等[9]进一步研究发现lncRNA ANRIL可通过沉默P21和Kruppel样转录因子2的方式抑制肺癌细胞凋亡并促进其增殖。

本研究首次探索了lncRNA ANRIL对口腔鳞状细胞癌增殖及凋亡的影响，并探索了可能的机制。首先，本研究通过荧光定量PCR法证实lncRNA ANRIL在口腔鳞状细胞癌细胞系中高表达，提示lncRNA ANRIL可能起促癌基因的作用。前人研究[6-7,9,16-19]表明lncRNA ANRIL在多种肿瘤中呈高水平表达，这与本研究结论一致。其次，本研究采用基因沉默技术和CCK-8法发现转染后，lncRNA ANRIL基因沉默后可抑制细胞增殖和克隆形成，提示lncRNA ANRIL沉默可抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖。进一步流式细胞术发现：lncRNA ANRIL沉默可诱导口腔鳞癌细胞凋亡。Western印迹示：与对照组相比，lncRNA ANRIL基因沉默组细胞的Cleaved Caspase-3蛋白表达上调，而KLF2和P21的蛋白表达下调，这提示lncRNA ANRIL沉默可能通过下调Cleaved Caspase-3蛋白表达水平并上调KLF2和P21的蛋白表达水平的途径，抑制口腔鳞癌细胞增殖，并促进凋亡。

Cleaved Caspase-3是内源性和外源性细胞凋亡途径共同的执行者，本研究表明lncRNA ANRIL沉默可上调Cleaved Caspase-3蛋白表达，这也说明lncRNA ANRIL具有抑制细胞凋亡的作用。Huang等[8]也证实下调lncRNA ANRIL可通过抑制KLF2蛋白的表达来调控肝癌细胞增殖，这同样与本研究结果一致。这与其他肿瘤研究[6-7,9,16-19]中的结果类似。

当然，本研究尚存在一些不足之处：首先，口腔鳞状细胞癌增殖和凋亡的相关信号通路未进一步探索；其次，lncRNA ANRIL的上下游具体调控分子和靶点未进一步探索；最后，本研究结论依然缺乏相应的动物实验证据，值得进一步研究。

总之，本研究证实lncRNA ANRIL高表达于口腔鳞状细胞癌细胞系，lncRNA ANRIL沉默可抑制口腔鳞癌细胞增殖，并诱导凋亡，其机制可能与上调Cleaved Caspase-3及下调KLF2和P21的表达有关。

参考文献

1. Pagedar NA, Chioreso C, Schlichting JA, et al. Treatment selection in oropharyngeal cancer: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) patterns of care analysis[J]. Cancer Causes Control, 2017, 28(10): 1085-1093.
2. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, et al. Epidemiological trends of head and neck cancer in the United States: a SEER population study[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2017, 75(12): 2562-2572.
3. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 145-166.
4. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(12): 861-874.
5. Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer[J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1253-1261.
6. Chen D, Zhang Z, Mao C, et al. ANRIL inhibits p15(INK4b) through the TGFβ1 signaling pathway in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Immunol, 2014, 289(1/2): 91-96.
7. Qiu JJ, Lin YY, Ding JX, et al. Long non-coding RNA ANRIL predicts

poor prognosis and promotes invasion/metastasis in serous ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 46(6): 2497-2505.

8. Huang MD, Chen WM, Qi FZ, et al. Long non-coding RNA ANRIL is upregulated in hepatocellular carcinoma and regulates cell proliferation by epigenetic silencing of KLF2[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8(1): 57.
9. Nie FQ, Sun M, Yang JS, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by silencing KLF2 and P21 expression[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(1): 268-277.
10. Bochenek G, Häsler R, El Mokhtari NE, et al. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(22): 4516-4527.
11. Zhang J, Li Y, Dong M, et al. Long non coding RNA NEAT1 regulates E2F3 expression by competitively binding to miR 377 in non small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4983-4988.
12. Sun KX, Wu DD, Chen S, et al. LncRNA MEG3 inhibit endometrial carcinoma tumorigenesis and progression through PI3K pathway[J]. Apoptosis, 2017, 22(12): 1543-1552.
13. Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. Nature, 2012, 482(7385): 339-346.
14. 韩煦, 徐晓刚. 长链非编码RNA的新认识及与头颈部肿瘤发生的关系[J]. 口腔颌面外科杂志, 2015, 25(1): 77-80.
HAN Xu, XU Xiaogang. Update on lncRNA and its relationship with head and neck tumor[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2015, 25(1): 77-80.
15. Pasmant E, Laurendeau I, Héron D, et al. Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression coclusters with ARF[J]. Cancer Res, 2007, 67(8): 3963-3969.
16. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(10): 721-732.
17. Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression[J]. Front Genet, 2012, 3: 219.
18. Zhang EB, Kong R, Yin DD, et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a[J]. Oncotarget, 2014, 5(8): 2276-2792.
19. Hua L, Wang CY, Yao KH, et al. High expression of long non-coding RNA ANRIL is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3076-3082.

本文引用：杨艳飞, 邢育珍. 长链非编码RNA ANRIL对口腔鳞状细胞癌增殖和凋亡的影响及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 5-11. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.002

Cite this article as: YANG Yanfei, XING Yuzhen. Effect of long non-coding RNA ANRIL on proliferation and apoptosis in oral squamous cell carcinoma and its mechanism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(1): 5-11. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.002