doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.002
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.002

长链非编码 RNA MALAT1 对胶质母细胞瘤细胞增殖和侵袭的影响及其机制

莫美绒[1]，崔尖[2]，蔺煦红[1]，赵晓慧[1]

(1. 北京中医医院顺义医院检验科，北京 101300；2. 陕西省结核病医院检验科，西安 710000)

[摘　要]　**目的：**探讨长链非编码RNA MALAT1(long non-coding RNA MALAT1，lncRNA MALAT1)对胶质母细胞瘤细胞增殖和侵袭的影响及其机制。**方法：**采用实时定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction，qRT-PCR)检测胶质母细胞瘤细胞系LN-229，U87，A172，U373和正常人脑胶质细胞系HEB中lncRNA MALAT1的表达。将LN-229细胞系分成MALAT1组与对照组(EV组)，采用Lipofectamine™ 2000分别转染pcDNA3.1-lncRNA-MALAT1质粒和阴性对照质粒pcDNA3.1。CCK-8法测定细胞增殖能力，Transwell试验测定侵袭能力，Western印迹法测定基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2，MMP-2)和pERK1/2蛋白的表达。**结果：**LncRNA MALAT1在胶质母细胞瘤细胞系LN-229，U87，A172，U373中的相对表达量低于正常人脑胶质细胞系HEB。转染后0，24，48 h，MALAT1组与EV组450 nm光密度值(OD_{450nm})差异无统计学意义($P>0.05$)；转染后72，96 h，MALAT1组OD_{450nm}值低于EV组，差异有统计学意义($P<0.05$)。MALAT1组侵袭细胞数为95.8±9.1，显著少于EV组(185.3±13.9)，差异有统计学意义($P<0.05$)。MALAT1组MMP-2蛋白相对表达量低于EV组($P<0.05$)；MALAT1组pERK1/2蛋白相对表达量低于EV组($P<0.05$)。**结论：**LncRNA MALAT1在胶质母细胞瘤中下调表达，过表达lncRNA MALAT1可抑制胶质母细胞瘤细胞增殖和侵袭，其机制可能与MMP-2及pERK1/2蛋白下调表达有关。

[关键词]　胶质母细胞瘤；增殖；侵袭；长链非编码RNA MALAT1

Effect of long non-coding RNA MALAT1 on proliferation and invasion of glioblastoma cells and its mechanism

MO Meirong[1], CUI Jian[2], LIN Xuhong[1], ZHAO Xiaohui[1]

(1. Department of Clinical Laboratory, Shunyi Hospital of Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 101300; 2. Department of Clinical Laboratory, Tuberculosis Control Hospital of Shaanxi, Xi'an 710000, China)

Abstract　**Objective:** To investigate the effect and mechanism of long non-coding RNA MALAT1 (lncRNA MALAT1) on proliferation and invasion of glioblastoma cells its underlying mechanism. **Methods:** Real-time fluorescent

收稿日期 (Date of reception)：2018–03–06
通信作者 (Corresponding author)：莫美绒，Email: momeirongbj@126.com

quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression level of lncRNA MALAT1 in glioblastoma cell lines (LN-229, U87, A172, U373) and normal glial cell line HEB. The LN-229 cell line was divided into the MALAT1 group and EV group, which was transfected with pcDNA3.1-lncRNA-MALAT1 and pcDNA3.1 plasmid by Lipofectamine™ 2000, respectively. The proliferation and invasion ability were measured by cholecystokinin-octopeptide-8 (CCK-8) and Transwell assay, respectively. The expression level of MMP-2 and pERK1/2 protein was measured by Western blot. **Results:** LncRNA MALAT1 was found to be lower expressed in all 4 glioblastoma cell lines (LN-229, U87, A172, and U373), compared with normal glial cell line HEB. There was no significantly difference between MALAT1 group and EV group regarding OD_{450nm} value after transfect for 0, 24, and 48 h (P>0.05). After transfection for 72 and 96 h. The OD_{450nm} value of MALAT1 group was significantly lower than that in the EV group (P<0.05). The invasive cell number of the MALAT1 group was 95.8±9.1, which was significantly less than 185.3±13.9 in the EV group (P<0.05). The expression level of MMP-2 protein in the MALAT1 group was less than the EV group (P<0.05). The expression level of pERK1/2 protein in the MALAT1 group was lower than the EV group (P<0.05). **Conclusion:** LncRNA MALAT1 down-regulats the expression in glioblastoma cell lines. Over-expression of lncRNA MALAT1 can inhibit the proliferation and invasion of glioblastoma cell lines, which may down-regulate MMP-2 and pERK1/2 protein expression.

Keywords glioblastoma; proliferation; invasion; long non-coding RNA MALAT1

胶质母细胞瘤是成人常见的恶性脑肿瘤，患者中位生存期仅10~14个月，仅3%~5%的患者存活时间超过3年[1-2]。胶质母细胞瘤生长与侵袭机制仍不明确，探索其机制对提高其诊治水平具有重要意义。

长链非编码RNA(long non-coding RNA，lncRNA)是一类长度超过200 nt，且不具有编辑功能的RNA分子[3]。LncRNA在调控转录、细胞生长、分化等多种生物学过程中发挥重要作用[4]。研究[5-7]发现：lncRNA MALAT1的异常表达与肺癌、膀胱癌、结直肠癌相关，但其对胶质母细胞瘤增殖、侵袭能力的影响鲜见报道。本研究拟探讨lncRNA MALAT1对胶质母细胞瘤增殖和侵袭的影响及其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

胶质母细胞瘤细胞系LN-229，U87，A172，U373及正常人脑胶质细胞系HEB购自美国ATCC细胞库；基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2，MMP-2)，磷酸化细胞外调节蛋白激酶1/2(pERK1/2)及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗购自美国BD公司；二抗购自武汉博士德生物科技有限公司。DMEM培养基购自上海经科化学科技有限公司。pcDNA3.1-lncRNA-MALAT1质粒及空白质粒pcDNA3.1由广州锐博生物科技有限公司合成。Lipofectamine™ 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司；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；Western印迹电泳设备购自美国Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染及分组

胶质母细胞瘤细胞系LN-229，U87，A172，U373及正常人脑胶质细胞系HEB均种植于DMEM培养基(含10%胎牛血清)，并培养于37 ℃，5% CO_2培养箱中，于48 h后消化传代，实验所用的细胞均为对数生长期细胞。取胶质母细胞瘤细胞系LN-229，将LN-229细胞系以每孔2×10^5个接种于6孔板上，待细胞生长至融合后，分成MALAT1组和对照组(EV组)，MALAT1组为过表达lncRNA MALAT1组，转染pcDNA3.1-lncRNA-MALAT1质粒；EV组为阴性对照组，转染阴性对照质粒pcDNA3.1。

1.2.2 RNA提取及实时荧光定量PCR

RNA的提取：收集待测细胞系和两组细胞，每孔不少于1×10^6个细胞，用All-in-One miRNA抽提试剂盒提取总RNA，取5 μg总RNA行反转录合成cDNA，以cDNA为模板，GAPDH为内

参。LncRNA MALAT1引物序列：正向序列为5'-CTAAGGTCAAGAGAAGTGTCAG-3'；反向序列为5'-AAGACCTCGACACCATCGTTAC-3'。GAPDH正向序列为5'-GCTCTCTGCTCCTCCTGTTC-3'；反向序列为5'-ACGACCAAATCCGTTGACTC-3'。行实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction，qRT-PCR)反应。反应条件：95 ℃预变性30 s，95 ℃ 5 s，60℃ 20 s，共40个循环，使用RT-PCR仪自带软件分析样本的循环阈值(cycle threshold，Ct)，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法定量，计算lncRNA MALAT1的相对表达量。

1.2.3 细胞增殖能力测定

采用细胞增殖试验(CCK-8)法测定两组细胞增殖情况，将两组细胞消化成单细胞悬液后，以2×10^3个/孔将2组细胞种植于96孔板上，每个孔按200 μL的体积上样，经0，24，48，72，96 h培养后，将20 μL CCK-8溶液加入每孔，继续培养1 h后，在450 nm波长下，用酶标仪测定各孔光密度(optical density，OD)值，以时间为横坐标，OD值为纵坐标绘制细胞增殖曲线。

1.2.4 细胞侵袭能力测定

采用Transwell试验，两组细胞分别取3×10^4个细胞后接种于Transwell小室表面，于37 ℃条件下培养24 h后，将小室膜下面的细胞用甲醛固定，并采用0.2%结晶紫溶液染色10 min，显微镜下随机10个200×视野，计算膜下细胞数，细胞数以均数±标准差表示，在同一条件下实验重复3次。侵袭细胞数越多表示侵袭能力越强。

1.2.5 Western 印迹

采用Western印迹法，将两组细胞裂解、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MMP-2，pERK1/2及GAPDH一抗，一抗浓度为1:200，4 ℃孵育过夜，二抗(1:1 000)经37 ℃孵育4 h后，PBST漂洗3次，在电化学发光液下显影，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。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件行数据分析，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，三组比较先用方差分析，有意义时，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 MALAT1 低表达于胶质母细胞瘤细胞系

qRT-PCR示：lncRNA MALAT1在胶质母细胞瘤细胞系LN-229，U87，A172，U373中的相对表达量分别为0.28±0.03，0.33±0.03，0.43±0.05及0.47±0.06，正常人脑胶质细胞系HEB相对表达量为1.0±0.04，lncRNA MALAT1在胶质母细胞瘤细胞系中的表达量低于正常人脑胶质细胞系HEB($P<0.05$，图1)。

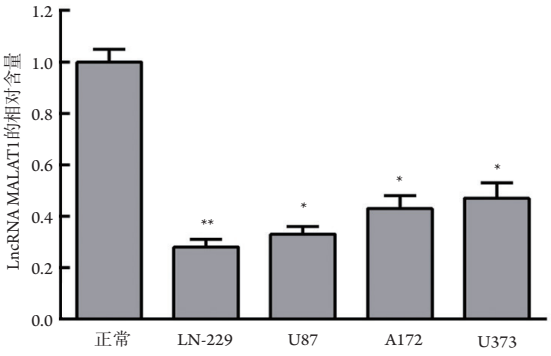

图1 LncRNA MALAT1在胶质母细胞瘤及正常人脑胶质细胞系中的表达

Figure 1 Expression of LncRNA MALAT1 in glioblastoma cell lines and normal glial cell line

*$P<0.05$, **$P<0.01$.

2.2 LncRNA MALAT1 过表达抑制胶质母细胞瘤细胞增殖

转染48 h后，qRT-PCR示：MALAT1组lncRNA MALAT1的相对表达量为5.37±0.49，EV组为1.0±0.04，MALAT1组lncRNA MALAT1的相对表达量高于EV组($P<0.001$，图2A)，提示细胞转染成功，可行后续实验。

CCK-8试验示：转染后0，24，48，72，96 h，MALAT1组与EV组的OD_{450nm}值分别为0.28±0.04 vs 0.27±0.03 ($P>0.05$)，0.55±0.05 vs 0.57±0.06 ($P>0.05$)，0.65±0.05 vs 0.86±0.08 ($P>0.05$)，0.97±0.08 vs 1.35±0.08 ($P<0.05$)，及1.27±0.10 vs 1.97±0.15 ($P<0.01$，图2B)。

2.3 LncRNA MALAT1 过表达抑制胶质母细胞瘤侵袭

转染lncRNA MALAT1 48 h后，Transwell试验示：在显微镜200倍视野下，MALAT1组侵袭细胞数为95.8±9.1，显著低于EV组(185.3±13.9；*P*<0.05，图3)。

2.4 LncRNA MALAT1 调节细胞增殖和侵袭的机制

Western印迹示：MALAT1组MMP-2蛋白相对表达量为0.48±0.06，EV组为1.0±0.05，MALAT1组MMP-2蛋白相对表达量低于EV组，差异有统计学意义(*P*<0.05，见图4A，4B)。

MALAT1组pERK1/2蛋白相对表达量为0.57±0.06，EV组为1.0±0.04，MALAT1组pERK1/2蛋白相对表达量低于EV组，差异有统计学意义(*P*<0.05，图4A，4C)。

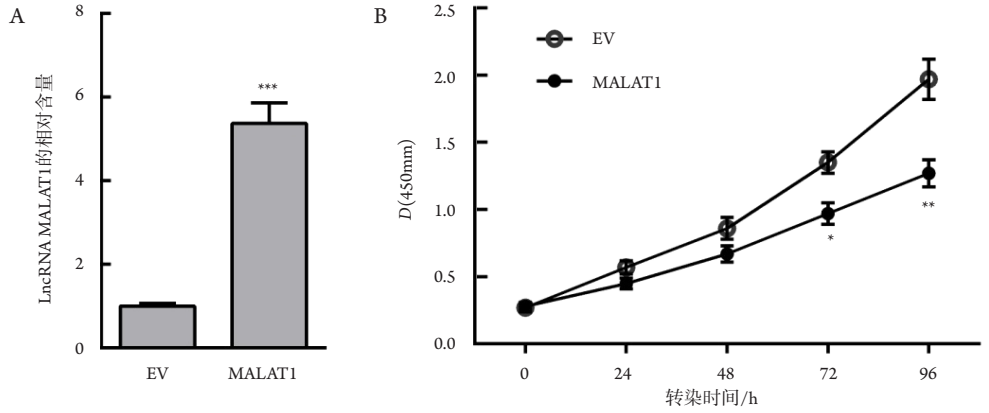

图2 LncRNA MALAT1过表达抑制胶质母细胞瘤细胞增殖

Figure 2 Over-expression of lncRNA MALAT1 inhibited the proliferation of glioblastoma cell

(A)EV组与MALAT1组lncRNA MALAT1相对表达量比较；(B)EV组与MALAT1组细胞增殖曲线比较。

(A) Comparison of lncRNA MALAT1 expression between the EV and MALAT1 groups; (B) Comparison of proliferation curve between the EV and MALAT1 groups.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

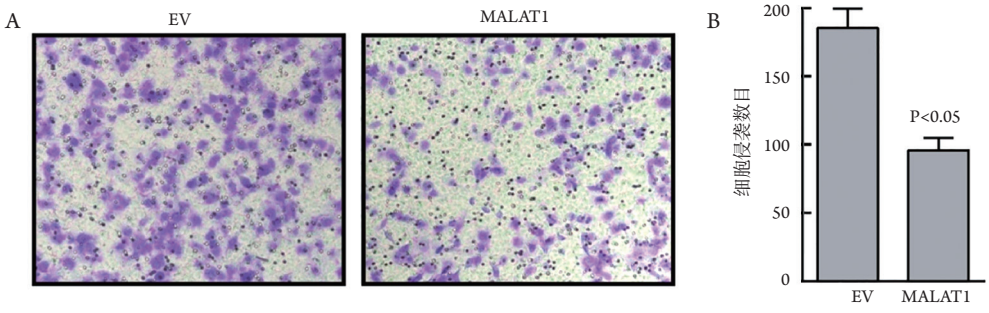

图3 LncRNA MALAT1过表达抑制胶质母细胞瘤侵袭

Figure 3 Over-expression of lncRNA MALAT1 inhibited the invasion of glioblastoma cell

(A)MALAT1组与EV组Transwell试验(结晶紫染色，×200)；(B)MALAT1组与EV组侵袭细胞数比较。

(A) Transwell assay for the MALAT1 and EV groups (crystal violet staining, ×200); (B) Comparison of invasive cell number between the MALAT1 and EV groups.

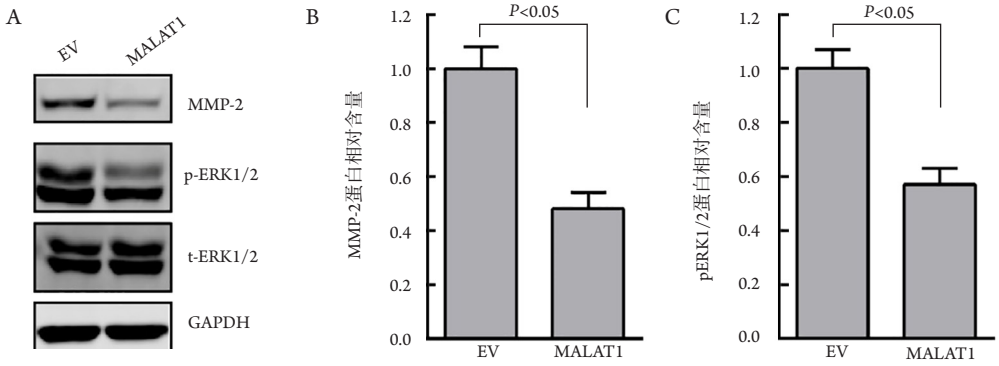

图4 LncRNA MALAT1过表达对MMP-2及pERK1/2蛋白表达的影响

Figure 4 Effect of over-expression of lncRNA MALAT1 on the expression of MMP-2 and pERK1/2 protein

(A)Western印迹检测MALAT1组及EV组MMP-2蛋白的表达；(B)MALAT1组及EV组MMP-2蛋白相对表达量比较；(C)MALAT1组及EV组pERK1/2蛋白相对表达量比较。

(A) Expression of MMP-2 protein of the MALAT1 and EV groups by Western blot; (B) Comparison of MMP-2 protein expression between the MALAT1 and EV groups; (C) Comparison of pERK1/2 protein expression between the MALAT1 and EV groups.

3 讨论

胶质母细胞瘤是脑肿瘤中最常见的病理类型。尽管治疗手段不断发展，但患者预后仍较差[8]。生长和转移是导致患者死亡的主要原因[9]。研究[5-7]发现：多种lncRNA的异常表达与肿瘤进展相关。LncRNA MALAT1是首个被发现与肿瘤相关的lncRNA，在多种肿瘤中高表达，如非小细胞肺癌[10]、肝癌[11]、膀胱癌[6]、结直肠癌[7]等，表明lncRNA MALAT1可作为癌基因在上述肿瘤中起重要作用。Ying等[6]报道：在膀胱癌中，沉默lncRNA MALAT1表达可抑制肿瘤细胞转移，其机制是通过调控上皮间质转化相关基因ZEB1，ZEB2，Slug及E钙黏蛋白实现的。Ji等[12]发现lncRNA MALAT1通过绑定SFPQ，促使原癌基因PTBP2从SFPQ/PTBP2复合体释放，进而促进结肠癌生长和转移。本研究发现：lncRNA MALAT1在胶质母细胞瘤细胞系中低表达，提示lncRNA MALAT1可能在胶质母细胞瘤中起抑癌作用。CCK-8及Transwell试验示：过表达lncRNA MALAT1后，胶质母细胞瘤增殖和侵袭能力显著下降，进一步证实lncRNA MALAT1作为抑癌基因参与调控胶质母细胞瘤增殖和侵袭。

肿瘤微环境对肿瘤的进展起重要作用[13]。微环境主要由细胞外基质(extracellular matrix，ECM)组成，其独特的物理、生化和生物力学特性是肿瘤细胞侵袭、转移的天然屏障[13]。ECM降解使细胞同ECM及细胞与细胞间的黏附丧失，导致肿瘤细胞迁移[13]。侵袭性肿瘤，包括胶质母细胞瘤，利用蛋白酶如MMPs降解ECM，从而使癌细胞向远处扩散或转移[14]。除降解ECM外，MMP-2也能促进生长因子从ECM释放及从非活性复合物中解离，如转化生长因子(TGF-α和TGF-β)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor，IGF)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor，FGFR)等，这些生长因子促进肿瘤细胞增殖、侵袭的作用已在多种肿瘤中被证实[15]。Kargiotis等[14]发现在胶质母细胞瘤细胞中沉默MMP-2后，细胞生长、侵袭、转移及肿瘤诱导的血管生成能力均减弱。在本研究中，MALAT1组MMP-2蛋白表达能力较低，而EV组相对较高，推测MMP-2过表达可减弱ECM组分降解，阻碍ECM重塑，同时生长因子释放受阻，抑制胶质母细胞瘤生长和侵袭。需注意的是，MMP-2能直接或间接诱导实体瘤血管生成，其作用机制与降解ECM、增强内皮细胞迁移、促进生长因子释放及激活有一定关联[13]。研究[6]显示：敲除MMP-2的小鼠，血管生成降低、肿瘤生长减弱。因此推测在胶质母细胞瘤中lncRNA MALAT1除可影响肿瘤细胞生物学行为外，还能通过调控血管生成，抑制胶质母细胞瘤进展。

ERK1/2 MAPK信号途径是诱导细胞增殖、分化、生存的关键信号途径[16-17]。本研究结果显示：lncRNA MALAT1过表达显著抑制ERK1/2磷酸化，而总蛋白ERK1/2无明显变化，表明ERK1/2 MAPK信号通路失活可抑制胶质母细胞瘤生长、

侵袭。既往研究[18-19]显示：lncRNA MALAT1通过调控SF2/ASF，发挥促胃癌细胞生长的作用，靶向PRKA锚定蛋白9可促进结肠癌细胞生长、侵袭、转移。说明lncRNA MALAT1在不同肿瘤类型中可通过不同机制促进或抑制肿瘤细胞致瘤性。同时，研究[20-22]表明MMP-2的表达与ERK1/2信号途径有一定的关联。如Mendes等[20]指出MMP-2受TIMP2及ERK1/2调控，并影响乳腺癌脑转移；Luo等[21]指出PRL1通过Src及ERK1/2信号途径上调MMP-2及MMP-9，从而促进细胞迁移和侵袭[21]；更有研究[22]发现在马氏综合征中MMP-2能调控ERK1/2磷酸化。因此本研究推测MMP-2与ERK1/2之间也可能存在一定的联系，但具体调控关系还有待进一步研究。

由于本研究是在体外细胞系中的研究，尚存在一定的不足，比如下调lncRNA MALAT1的表达对胶质母细胞瘤的增殖和侵袭的影响如何，在动物体内的结果如何，均有待进一步研究明确。

综上所述，lncRNA MALAT1可抑制胶质母细胞瘤增殖和侵袭，且高表达lncRNA MALAT1可抑制MMP-2表达及ERK1/2磷酸化，lncRNA MALAT1可能通过负调控MMP-2及ERK1/2磷酸化在胶质母细胞瘤中起抑癌作用。本研究对胶质母细胞瘤生长、侵袭、迁移机制的探索，或可为将来开发新的肿瘤治疗药物提供一定的研究基础。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
3. Chen X, Sun Y, Cai R, et al. Long non-coding RNA: multiple players in gene expression[J]. BMB Rep, 2018, 11: 4092.
4. Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology[J]. Cancer Discov, 2011, 1(5): 391-407.
5. Gutschner T, Hämmerle 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.
6. Ying L, Chen Q, Wang Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Mol Biosyst, 2012, 8(9): 2289-2294.
7. Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3'end functional motif in colorectal cancer metastasis[J]. Int J Oncol, 2011, 39(1): 169-175.
8. Czapski B, Baluszek S, Herold-Mende C, et al. Clinical and immunological correlates of long term survival in glioblastoma[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2018, 22(1A): 81.
9. Han Y, Wu Z, Wu T, et al. Tumor-suppressive function of long non-coding RNA MALAT1 in glioma cells by downregulation of MMP-2 and inactivation of ERK/MAPK signaling[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(3): e2123.
10. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long non-coding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(12): 1984-1992.
11. Lin R, Maeda S, Liu C, et al. A large non-coding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas[J]. Oncogene, 2007, 26(6): 851.
12. 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.
13. Klein G, Vellenga E, Fraaije M W, et al. The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2004, 50(2): 87-100.
14. Kargiotis O, Chetty C, Gondi CS, et al. Adenovirus-mediated transfer of siRNA against MMP-2 mRNA results in impaired invasion and tumor-induced angiogenesis, induces apoptosis in vitro and inhibits tumor growth in vivo in glioblastoma[J]. Oncogene, 2008, 27(35): 4830.
15. Zhu C, Li J, Ding Q, et al. miR-152 controls migration and invasive potential by targeting TGFα in prostate cancer cell lines[J]. Prostate, 2013, 73(10): 1082-1089.
16. Steinmetz R, Wagoner HA, Zeng P, et al. Mechanisms regulating the constitutive activation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway in ovarian cancer and the effect of ribonucleic acid interference for ERK1/2 on cancer cell proliferation[J]. Mol Endocrinol, 2004, 18(10): 2570-2582.
17. Kunapuli P, Kasyapa C S, Hawthorn L, et al. LGI1, a putative tumor metastasis suppressor gene, controls in vitro invasiveness and expression of matrix metalloproteinases in glioma cells through the ERK1/2 pathway[J]. J Biol Chem, 2004, 279(22): 23151-23157.
18. Wang J, Su L, Chen X, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF[J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(5): 557-564.
19. Yang MH, Hu ZY, Xu C, et al. MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(1): 166-174.

20. Mendes O, Kim H T, Lungu G, et al. MMP-2 role in breast cancer brain metastasis development and its regulation by TIMP2 and ERK1/2[J]. Clin Exp Metastasis, 2007, 24(5): 341-351.

21. Luo Y, Liang F, Zhang Z Y. PRL1 promotes cell migration and invasion by increasing MMP-2 and MMP9 expression through Src and ERK1/2 pathways[J]. Biochemistry, 2009, 48(8): 1838-1846.

22. Xiong W, Meisinger T, Knispel R, et al. MMP-2 regulates Erk1/2 phosphorylation and aortic dilatation in Marfan syndrome[J]. Circ Res, 2012, 110(12): e92-e101.

本文引用：莫美绒, 崔尖, 蔺煦红, 赵晓慧. 长链非编码RNA MALAT1对胶质母细胞瘤细胞增殖和侵袭的影响及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1385-1391. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.002

Cite this article as: MO Meirong, CUI Jian, LIN Xuhong, ZHAO Xiaohui. Effect of long non-coding RNA MALAT1 on proliferation and invasion of glioblastoma cells and its mechanism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(7): 1385-1391. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.002