

转化生长因子- β 1对肺成纤维细胞中 *lncRNA-ATB*和纤维化因子 mRNA 水平的影响

孙林清, 王发选, 周倩文, 李玲

宁夏医科大学公共卫生与管理学院, 宁夏 银川 750004

摘要:

[目的] 研究转化生长因子(TGF)- β 1刺激肺成纤维细胞MRC-5后被TGF- β 活化的长链非编码RNA(*lncRNA-ATB*)和I型胶原蛋白(*Col I*)、III型胶原蛋白(*Col III*)以及纤连蛋白(*FN*)等纤维化因子基因mRNA水平的变化及其相关性。

[方法] 将成纤维细胞株MRC-5以 5×10^3 个/孔的密度种于96孔板中, 分别经浓度为0、2.5、5.0、10.0 ng/mL的TGF- β 1刺激24 h后, 通过MTT法测定细胞增殖活性, 采用实时荧光定量PCR法检测MRC-5细胞中*lncRNA-ATB*、*Col I*、*Col III*、*FN*的mRNA相对水平。采用Spearman秩相关检验分析*lncRNA-ATB*与*Col I*、*Col III*、*FN* 3个基因mRNA相对水平之间的相关性。

[结果] 随着TGF- β 1刺激浓度的增加, MRC-5细胞增殖活性增高, 5.0、10.0 ng/mL组的细胞增殖活性分别是0 ng/mL组的1.07倍和1.12倍($P < 0.05$)。随TGF- β 1浓度的增加, 2.5、5.0、10.0 ng/mL组中*FN*的mRNA水平分别是0 ng/mL组的2.11倍($P = 0.018$)、3.58倍($P = 0.03$)和6.51倍($P < 0.01$); 2.5、5.0、10.0 ng/mL组中*Col I*的mRNA水平分别是0 ng/mL组的1.28倍($P = 0.324$)、4.64倍($P < 0.01$)和3.97倍($P < 0.01$); 2.5、5.0、10.0 ng/mL组中*Col III*的mRNA水平分别是0 ng/mL组的1.21倍($P = 0.400$)、1.42倍($P = 0.120$)和4.23倍($P < 0.01$)。2.5、5.0、10.0 ng/mL组中*lncRNA-ATB*的mRNA水平分别是0 ng/mL组的1.80倍($P = 0.073$)、3.57倍($P < 0.01$)和4.55倍($P < 0.01$)。此外, 相关性分析结果显示, *lncRNA-ATB*与*FN* ($r = 0.86$)、*Col I* ($r = 0.85$)和*Col III* ($r = 0.82$)的mRNA相对水平呈正相关关系(均 $P < 0.05$)。

[结论] TGF- β 1可刺激成纤维细胞增殖, 升高*lncRNA-ATB*、*Col I*、*Col III*、*FN*的mRNA相对水平。*lncRNA-ATB*与纤维化因子的表达呈正相关, 提示其可能与肺纤维化的发生有关。

关键词: 长链非编码RNA; 转化生长因子- β 1; 纤维化; I型胶原蛋白; III型胶原蛋白; 纤连蛋白

Effects of transforming growth factor- β 1 on mRNA expression levels of *lncRNA-ATB* and fibrosis factors in pulmonary fibroblasts SUN Lin-qing, WANG Fa-xuan, ZHOU Qian-wen, LI Ling (School of Public Health and Management, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract:

[Objective] To study the changes of mRNA expression levels of long non-coding RNA activated by transforming growth factor β (*lncRNA-ATB*), collagen type I (*Col I*), collagen type III (*Col III*) and fibronectin (*FN*) in lung fibroblasts MRC-5 stimulated by transforming growth factor (TGF)- β 1.

[Methods] The fibroblast cell line MRC-5 was seeded in a 96-well plate at a density of 5×10^3 cells/well, and stimulated by TGF- β 1 at concentrations of 0, 2.5, 5.0, and 10.0 ng/mL for 24 h. The proliferation activity was measured by MTT method, and the relative mRNA levels of *lncRNA-ATB*, *Col I*, *Col III*, and *FN* in stimulated MRC-5 cells were detected by real-time quantitative PCR. Spearman rank correlation test was used to assess the correlations of *lncRNA-ATB* mRNA levels with *Col I*, *Col III*, and *FN* mRNA levels.

[Results] With the increasing of TGF- β 1 dose, the proliferation activity of MRC-5 cells increased, and the cell proliferation activities of the 5.0 and 10.0 ng/mL groups were 1.07 and 1.12 times of the 0 ng/mL group ($P < 0.05$). With the increasing of TGF- β 1 dose, the mRNA levels of *FN* in the 2.5, 5.0, and 10.0 ng/mL groups were 2.11 ($P = 0.018$), 3.58 ($P = 0.03$), and 6.51 ($P < 0.01$) times of the 0 ng/mL group, respectively; the mRNA levels of *Col I* in the 2.5, 5.0, and 10.0 ng/mL groups were 1.28 ($P = 0.324$), 4.64 ($P < 0.01$), and 3.97 ($P < 0.01$) times of the 0 ng/mL group, respectively; the mRNA levels of *Col III* in the 2.5, 5.0, and 10.0 ng/mL groups were 1.21 ($P = 0.400$), 1.42 ($P = 0.120$),

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18591

基金项目

国家自然科学基金项目 (81660534)

作者简介

孙林清 (1992—), 女, 硕士生;
E-mail: sunlinq407@163.com

通信作者

李玲, E-mail: zhuoran1126@163.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-09-14

录用日期 2018-12-31

文章编号 2095-9982(2019)03-0261-05

中图分类号 R135

文献标志码 A

►引用

孙林清, 王发选, 周倩文, 等. 转化生长因子- β 1对肺成纤维细胞中*lncRNA-ATB*和纤维化因子mRNA水平的影响[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(3): 261-265.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18591

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LI Ling, E-mail: zhuoran1126@163.com

Competing interests None declared

Received 2018-09-14

Accepted 2018-12-31

►To cite

SUN Lin-qing, WANG Fa-xuan, ZHOU Qian-wen, et al. Effects of transforming growth factor- β 1 on mRNA expression levels of *lncRNA-ATB* and fibrosis factors in pulmonary fibroblasts[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(3): 261-265.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18591

and 4.23 ($P < 0.01$) times of the 0 ng/mL group, respectively; the mRNA levels of *lncRNA-ATB* in the 2.5, 5.0, 10.0 ng/mL groups were 1.80 ($P = 0.073$), 3.57 ($P < 0.01$), and 4.55 ($P < 0.01$) times of the 0 ng/mL group, respectively. The results of correlation analysis showed that the mRNA level of *lncRNA-ATB* was positively correlated with the mRNA levels of *FN* ($r = 0.86$), *Col I* ($r = 0.85$) and *Col III* ($r = 0.82$) ($P < 0.05$).

[Conclusion] TGF- β 1 could stimulate cell proliferation of fibroblasts, and increase the relative mRNA levels of *lncRNA-ATB*, *Col I*, *Col III*, and *FN*. *lncRNA-ATB* is positively correlated with *Col I*, *Col III*, and *FN*, suggesting that it may be related to the occurrence of pulmonary fibrosis.

Keywords: long non-coding RNA; transforming growth factor β 1; fibrosis; collagen type I; collagen type III; fibronectin

肺纤维化是一类以肺间质慢性非特异性炎症、细胞外基质沉积、肺组织结构破坏以及异常重塑为主要病理特征的不可逆性疾病^[1-3],是多种肺部疾病的共同结局。目前肺纤维化的病因及发病机制均不明确,多认为与吸烟、大气中各种粉尘(如游离二氧化硅粉尘)、农药(如百草枯)暴露,以及一些药物如博来霉素的使用有关。肺纤维化患者的生存期中位数仅2~5年,5年生存率仅有20%^[4]。肺移植是肺纤维化终末期患者治疗的唯一办法。因此,深入开展肺纤维化机制研究,对于提高肺纤维化的诊治水平具有重要意义。

多年来人们对肺纤维化机制进行了深入研究,发现多种细胞因子参与了肺纤维化过程。转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 是肺纤维化中公认的主要的促纤维化细胞因子之一,活化的TGF- β 所介导的促纤维化作用包括上皮细胞凋亡、上皮-间质转化、细胞外基质产生和成纤维细胞分化为肌成纤维细胞^[4]。I型胶原蛋白(collagen I, Col I)和III型胶原蛋白(collagen III, Col III)是细胞外基质的主要成分^[5],上皮-间质转化会造成纤连蛋白(fibronectin, FN)增多^[6],在纤维化研究中常把这3种纤维化因子作为纤维化的指标。在TGF- β 亚型中,TGF- β 1致纤维化能力最强^[7]。TGF- β 1能介导纤维化因子增加,若抑制这一过程,可能对肺纤维化过程有一定的抑制作用。

随着转录组学的发展,人们越来越关注非编码RNA在基因转录和蛋白合成调控中的作用研究,非编码RNA是指不编码蛋白质的RNA。研究比较多的有微小RNA、环状RNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等。其中,lncRNA种类繁多且生物学功能复杂,能与不同的分子相互作用,参与细胞核染色质结构的调控、mRNA的转录及转录后的加工运输、蛋白质的翻译等过程。已有研究证实lncRNA在肺纤维化中发挥着重要作用^[8]。Ma等^[9]研究中发现被TGF- β 活化的长链非编码RNA(long non-coding RNA activated by transforming growth factor β , lncRNA-ATB)

的表达在煤工尘肺患者血液中上调,并与煤工尘肺患者中的TGF- β 1量呈正相关。lncRNA-ATB是否在肺纤维化中发挥着作用,值得关注。

本研究用不同浓度的TGF- β 1刺激肺成纤维细胞,观察细胞中*lncRNA-ATB*及*Col I*、*Col III*以及*FN*的mRNA水平的变化,及*lncRNA-ATB*与*Col I*、*Col III*和*FN*的mRNA水平之间的关系,探讨TGF- β 1在肺纤维化中发挥的作用以及lncRNA-ATB与肺纤维化之间的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

人胚肺成纤维细胞株MRC-5(中国科学院上海细胞库),高糖DMEM、胰酶(美国GIBCO公司),胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)(美国BI公司),TGF- β 1(美国R&D公司),MTT试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司),OMEGA Total RNA提取试剂盒(上海索莱宝公司),PrimeScript™ RT Reagent Kit反转录试剂盒(美国Takara公司)和SYBR Premix EX Taq实时荧光定量试剂盒(大连宝生物公司),CFx connect Dptic Module荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和形态观察 用含10% FBS和1%双抗的高糖DMEM培养基,于37℃、5%(体积分数)CO₂细胞培养箱中培养MRC-5细胞,用0.25%的胰酶进行细胞传代。采用荧光倒置显微镜观察细胞形态。

1.2.2 MTT法检测细胞增殖活性 取生长状态良好的对数生长期细胞,加入培养基制成均匀细胞悬液,以 5×10^3 个/孔的密度种入96孔板中,每组设6个复孔,培养24 h后改换无血清的培养基处理12 h,用不同浓度的TGF- β 1处理,根据MTT检测试剂盒说明书对细胞活性进行检测,最终以终浓度分别为0、2.5、5.0、10.0 ng/mL的TGF- β 1(溶剂为高糖DMEM培养基)刺激细胞,培养24 h。每孔加入20 μ L浓度为5 mg/mL的MTT,培养4 h后每孔加入150 μ L二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO),用酶标仪测定490 nm处的光密度

(D)。通过下式计算细胞增殖活性：细胞增殖活性 = $[(D_{\text{实验组}} - D_{\text{空白组}}) / (D_{\text{对照组}} - D_{\text{空白组}})] \times 100\%$ 。

1.2.3 总RNA提取 严格按照 OMEGA Total RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA。

1.2.4 逆转录反应合成 cDNA 严格按照 PrimeScript™ RT Reagent Kit 说明书合成 cDNA 模板。按照试剂盒说明书在冰上配制反应体系，终体系为 10 μL。混匀后，放入 PCR 仪中 37℃ 15 min，85℃ 5 s。所得各组 cDNA 样本于 -80℃ 保存。

1.2.5 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time PCR, qPCR) 取上述已合成 cDNA 进行荧光定量 PCR 反应。扩增程序为：95℃ 预变性 30 s；95℃ 变性 5 s，60℃ 退火、延伸 30 s，40 个循环；95℃ 10 s，65℃ 5 s，95℃ 5 s，测定熔解曲线。以 β -actin 作为内参，目的基因的相对含量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。引物序列见表 1。

表 1 目的基因及内参基因的引物序列

基因名称	正向引物 (5'-3')	反向引物 (5'-3')
β -actin	GACTACCTCATGAAGATCCTCACC	TCTCCTTAATGTCACGCACGATT
<i>IncRNA-ATB</i>	CTTCACCAGCACCCAGAGA	AAGACAGAAAAACAGTTCCGAGTC
<i>Col I</i>	CCCTGGAATGAAGGGACACA	CACCATTTCACGAGCA
<i>Col III</i>	CCTTCGACTTCTCTCCAGCC	TTTCGTGCAACCATCCTCCA
<i>FN</i>	TTACCGTGGGCAACTCTGTC	GTGTAGGGGTCAAAGCACGA

1.3 统计学方法

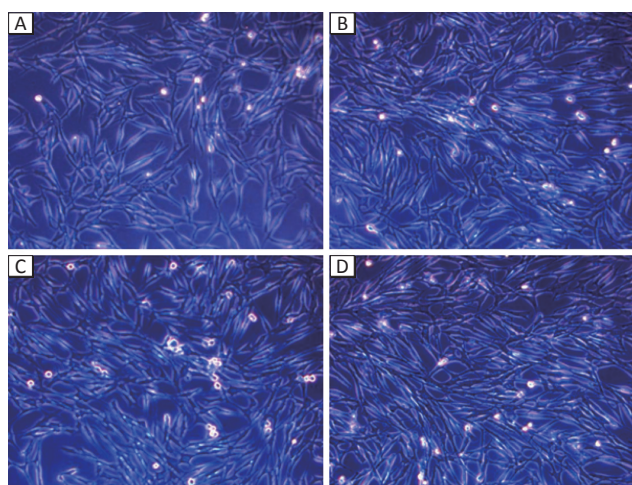
数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件，作图采用 Graphpad 7.0 软件，数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，各组间细胞增殖活性和 mRNA 相对水平的比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK 法。相关性分析采用 Spearman 秩相关检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 细胞增殖

图 1 为 MRC-5 细胞经不同浓度 TGF- β 1 刺激 24 h 后的细胞形态学变化。随着 TGF- β 1 浓度的增加，细胞呈梭形且细胞间连接逐渐紧密，单位面积内细胞数目也有增加，细胞增殖明显。

图 2 显示，0 ng/mL 组细胞相对增殖活性为 0.95 ± 0.06 ，与 2.5 ng/mL 组 (0.95 ± 0.05) 相比并无明显差异，而 5.0 ng/mL 组和 10.0 ng/mL 组的相对增殖活性是 0 ng/mL 组的 1.07 倍 ($P=0.046$) 和 1.12 倍 ($P=0.002$)；且随着刺激剂量的增加，细胞增殖活性呈上升趋势 ($r=0.95$, $P=0.047$)。



[注] A : 0 ng/mL ; B : 2.5 ng/mL ; C : 5.0 ng/mL ; D : 10.0 ng/mL。

图 1 不同浓度 TGF- β 1 对 MRC-5 细胞形态影响 ($\times 200$)

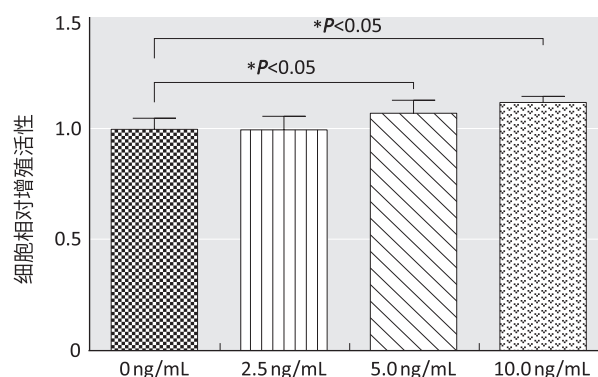
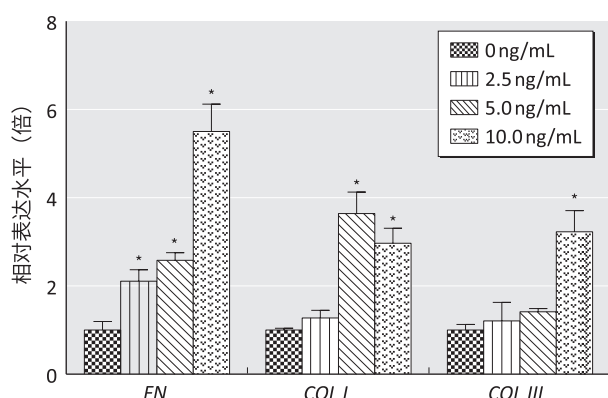


图 2 不同浓度 TGF- β 1 对 MRC-5 细胞增殖的影响

2.2 *IncRNA-ATB*、*FN*、*Col I* 和 *Col III* 的 mRNA 水平

不同浓度 TGF- β 1 刺激 24 h 后，MRC-5 细胞中 *IncRNA-ATB* 的 mRNA 相对水平差异具有统计学意义 ($F=6.89$, $P=0.01$)。其中 2.5、5.0、10.0 ng/mL 组的 *IncRNA-ATB* mRNA 相对水平分别是 0 ng/mL 组的 1.80 倍 ($P=0.073$)、3.57 倍 ($P<0.01$) 和 4.55 倍 ($P<0.01$)。

图 3 为不同浓度 TGF- β 1 刺激对 MRC-5 细胞中 *FN*、*Col I* 和 *Col III* 的 mRNA 相对水平的影响结果，不同剂量 TGF- β 1 刺激后细胞中 *FN*、*Col I* 和 *Col III* mRNA 相对水平均有所改变 ($F=52.48$ 、47.94、36.55，均有 $P<0.05$)。对于 *FN*，2.5、5.0、10.0 ng/mL 组是 0 ng/mL 组的 2.11 倍 ($P=0.018$)、3.58 倍 ($P=0.003$) 和 6.51 倍 ($P<0.01$)；对于 *Col I*，2.5、5.0、10.0 ng/mL 组是 0 ng/mL 组的 1.28 倍 ($P=0.324$)、4.64 倍 ($P<0.01$) 和 3.97 倍 ($P<0.01$)；对于 *Col III*，2.5、5.0、10.0 ng/mL 组是 0 ng/mL 组的 1.21 倍 ($P=0.400$)、1.42 倍 ($P=0.120$) 和 4.23 倍 ($P<0.01$)。



[注] *: 与对照组 (0 ng/mL) 相比, $P < 0.05$ 。

图3 不同剂量 TGF-β1 刺激对 MRC-5 细胞中 FN、Col I 和 Col III mRNA 相对水平的影响

2.3 IncRNA-ATB 与 FN、Col I 和 COL III 的 mRNA 水平的相关性分析

Spearman 秩相关检验结果显示, IncRNA-ATB 的 mRNA 相对水平与 FN ($r=0.86$, $P=0.000$)、Col I ($r=0.85$, $P=0.001$)、Col III ($r=0.82$, $P=0.001$) 的 mRNA 相对水平均呈正相关。

3 讨论

目前有关肺纤维化的发病机制, 普遍认为与肺泡上皮细胞受损后的异常修复反应有关。TGF-β1 作为重要的致纤维化因子^[10], 可促进成纤维细胞迁移和增殖, 加速 FN、胶原蛋白等细胞外基质的过度分泌^[11], 正常肺组织逐渐被细胞外基质取代, 进而导致肺病变, 目前尚无任何有效的治疗手段。

本研究中, 采用不同浓度 TGF-β1 刺激成纤维细胞, 实时荧光定量 PCR 技术检测细胞中 FN、Col I 和 Col III 的 mRNA 相对水平。结果发现 TGF-β1 刺激后, MRC-5 细胞中 Col I、Col III 和 FN 的 mRNA 相对水平随着 TGF-β1 浓度的增高逐步增高, 这与文献报道一致^[12]。本研究结果表明, TGF-β1 刺激后 FN、Col I 和 Col III 的 mRNA 水平增高, 提示 TGF-β1 在肺纤维化发生发展中发挥重要作用。

如何利用分子生物学手段干预这些致纤维化因子, 进而干预肺纤维化进程, 成为目前肺纤维化研究的重大挑战。随着转录组学研究的不断深入, IncRNA 逐渐进入人们的视野, IncRNA 是指长度大于 200nt 的长链非编码 RNA, 本身不编码蛋白质, 以 RNA 的形式调控基因的表达^[13]。研究表明, IncRNA 可参与表观遗传调控、转录调控和转录后调控, 在多种疾病发生发展中发挥着重要的作用^[14]。IncRNA 在肺纤维化

过程中可以发挥一定的调节作用, 例如沉默 IncRNA cd99p1 能够抑制肺成纤维细胞的增殖, 而敲除 IncRNA n341773 可以增加肺成纤维细胞胶原的表达^[15]。IncRNA-ATB 是被 TGF-β 激活的 IncRNA^[16], 是 TGF-β 信号通路中的关键调节因子, 与多种疾病密切相关。研究表明丙型肝炎病毒相关肝纤维化患者肝组织和血浆样本中的 IncRNA-ATB 高表达, 同时血浆 IncRNA-ATB 水平与肝纤维化分期显著相关^[17]。Yuan 等^[16]研究表明 IncRNA-ATB 在肝细胞癌的 TGF-β 信号传导中发挥重要作用, Ke 等^[18]研究结果显示 IncRNA-ATB 在肺癌组织中表达增高, 且 IncRNA-ATB 表达上调能促进细胞凋亡、分化、迁移和侵袭。因此考虑 IncRNA-ATB 在肺成纤维细胞中是否具有相似的作用, 从而影响肺纤维化的过程。

在此次研究中, 用不同浓度的 TGF-β1 刺激 MRC-5 细胞, 采用实时荧光定量 PCR 技术测定细胞中 IncRNA-ATB 的 mRNA 相对水平。研究结果表明, 不同浓度 TGF-β1 刺激后, MRC-5 细胞中的 IncRNA-ATB 的 mRNA 相对水平随剂量的增加而增加。而且, 通过相关性分析发现, IncRNA-ATB 分别与 FN、Col I 和 Col III 的 mRNA 相对水平有正相关关系。综上所述, 本研究结果表明, TGF-β1 刺激后 IncRNA-ATB 的表达上调, 同时 FN、Col I 和 Col III 的表达升高, 可能造成细胞外基质的过度沉积, 提示 IncRNA-ATB 在促进细胞纤维化过程中发挥作用。

由于 IncRNA 在体内调控方式多样, 机制复杂, 很难明确 IncRNA 到底通过何种方式在体内发挥重要作用。本次研究并未涉及更深层次的机制研究, 到底 IncRNA-ATB 在成纤维细胞中如何引起 FN、Col I 和 Col III mRNA 相对水平升高, 参与肺纤维化过程, 需要通过进一步的实验进行验证探索。

参考文献

- [1] PRASSE A. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Pneumologie, 2015, 69 (10): 608-614.
- [2] FRASER E, HOYLES R K. Therapeutic advances in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Clin Med, 2016, 16 (1): 42-51.
- [3] ELMUFDI F, HENKE C A, PERLMAN D M, et al. Novel mechanisms and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Discov Med, 2015, 20 (109): 145-153.
- [4] SCOTTON C J, CHAMBERS R C. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus [J]. Chest, 2007, 132 (4): 1311-1321.

- [5] 刘理静, 于小华, 张平. 白藜芦醇通过 TGF- β 1/ADAMTS-1 信号通路抑制肺纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29 (3) : 425-431.
- [6] HAN Q, LIN L, ZHAO B, et al. Inhibition of mTOR ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500 (4) : 839-845.
- [7] NAKAMUTA M, KOTOH KM, ENJOJI M, et al. Effects of fibril- or fixed-collagen on matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 production in the human hepatocyte cell line HLE [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11 (15) : 2264-2268.
- [8] 郭慧, 郝小燕, 刘学军. 长链非编码 RNA 在特发性肺纤维化中的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (34) : 50-49, 52.
- [9] MA J, CUI X, YI R, et al. Plasma LncRNA-ATB, a Potential biomarker for diagnosis of patients with coal workers' pneumoconiosis : a case-control study [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (8) : 1367.
- [10] 屈艳, 张崇, 贾岩龙, 等. 大黄酸通过抑制 miR-21 而干预 TGF- β 1/Smad 通路并减轻博来霉素所致大鼠肺纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33 (1) : 149-153.
- [11] 刘成城, 曾林祥. 细胞外基质在肺纤维化中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38 (5) : 116-120.
- [12] 王凯, 刘志宏, 王和静, 等. 氧化铍致大鼠肺纤维化及相关指标的动态变化 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (7) : 644-649.
- [13] CALEY DP, PINK RC, TRUJILLANO D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin, and development [J]. Sci World J, 2014, 10 : 90-102.
- [14] SPIZZO R, ALMEIDA MI, COLOMBATTI A, et al. Long non-coding RNAs and cancer : a new frontier of translational research? [J]. Oncogene, 2012, 31 (43) : 4577-4587.
- [15] HUANG C, YANG Y, LIU L. Interaction of long noncoding RNAs and microRNAs in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Physiol Genomics, 2015, 47 (10) : 463-469.
- [16] YUAN J, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Cell, 2014, 25 (5) : 666-681.
- [17] FU N, NIU X, WANG Y, et al. Role of LncRNA-activated by transforming growth factor beta in the progression of hepatitis C virus-related liver fibrosis [J]. Discov Med, 2014, 22 (119) : 29-42.
- [18] KE L, XU SB, WANG J, et al. High expression of long non-coding RNA ATB indicates a poor prognosis and regulates cell proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer [J]. Clin Translat Oncol, 2017, 19 (5) : 599-605.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈姣; 校对: 童玲)