

本文引用: 杨继学, 孙有树, 杨廷桐. miRNA 与肺癌研究新进展[J]. 新乡医学院学报 2014, 31(2): 146-149.

## miRNA 与肺癌研究新进展

杨继学<sup>1</sup>, 孙有树<sup>1</sup>, 杨廷桐<sup>2</sup>

(1. 解放军第371中心医院神经外科, 河南 新乡 453000; 2. 新乡医学院三全学院病理学教研室, 河南 新乡 453003)

**摘要:** miRNA 是一类高度保守、内源性、非编码的单链小分子 RNA, 其长度约为 19~25 个核苷酸, 主要参与基因转录后水平调控, 在生物的多种生物学过程中发挥着重要作用。miRNA 在肿瘤的发生与转移中也扮演着重要角色。肺癌严重威胁着人类的健康, 迄今为止肺癌的发病机制尚未完全清楚, 这给肺癌的早期诊断和临床治疗带来了极大困难。大量研究证明, miRNA 在肺癌的发生和发展、早期诊断和临床治疗中起着重要作用, 本文就 miRNA 与非小细胞肺癌的研究新进展作一综述。

**关键词:** 肺癌; miRNA; 基因调控

**中图分类号:** R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)02-0146-04

肺癌致死率极高, 全球每年约 130 万人死于肺癌<sup>[1]</sup>, 约占全世界所有癌症死亡人数的 1/3。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌中占 80%~90%<sup>[2]</sup>, 其中约 70% 的患者就诊时已处于 III B 或 IV 期, 中位生存期为 4~5 个月, 1 a 生存率低于 10%<sup>[3-4]</sup>。中国每年约有 40 万人被确诊患有肺癌, 发病率高达 61.4/10 万, 预计到 2025 年, 中国每年死于肺癌的人数将达 100 万人<sup>[5]</sup>。肺癌的发生受多种因素影响, 表现为多阶段的复杂过程, 发病机制至今尚未定论。随着分子生物学的飞速发展, 当前医学界对肺癌的研究方向主要集中在肿瘤易感基因、抑癌基因、凋亡调控、细胞信号传导等方面。近年来, miRNA 的出现为更好地在分子水平了解肺癌提供了一个新的平台和工具, 已经成为当前肿瘤研究的热点之一。

### 1 miRNA 与正常细胞的基因调控关系

自 1993 年第 1 个 miRNA 被发现后, 目前已经发现了 1 000 多个 miRNA<sup>[6]</sup>。miRNA 长度为 19~25 个核苷酸, 在转录后水平参与基因的表达调控<sup>[7]</sup>。初级 miRNA (pri-miRNA) 被 RNA 聚合酶 III Drosha-Pasha/CGCR8 复合体切割为前体 miRNA (pre-miRNA); pre-miRNA 在转运蛋白 Exportin5 等的帮助下转运出核, 进入细胞质, 在 Dicer 酶的作用

和 RNA 聚合酶 III 参与下, 进一步被剪切为成熟双链 RNA, 形成 miRNA: miRNA\* 复式结构, 后者在解螺旋酶作用下, 最终形成成熟的单链 miRNA, 从而进入核蛋白复合体, 参与形成 RNA 诱导的沉默复合体, 发挥其生物学效应<sup>[8]</sup>。miRNA 调控人类约 30% 编码蛋白的基因, 并参与多种生物活动过程<sup>[9]</sup>, 与人类的细胞增殖、分化、凋亡和疾病的发生密切相关<sup>[10]</sup>。在肿瘤组织中 miRNA 发挥着癌基因或抑癌基因的作用, 参与了包括肺癌在内的多种肿瘤的基因调控环路和肿瘤的发生、发展过程<sup>[10-14]</sup>。在临床肿瘤诊治中, miRNA 既可作为肺癌早期诊断的生物学标志物, 也可作为判断患者预后的有效指标<sup>[15-16]</sup>, 甚至可以成为一种新的治疗手段<sup>[17-18]</sup>。

### 2 miRNA 与肺癌的关系

**2.1 miRNA 作为抑癌基因与肺癌的关系** Zheng 等<sup>[19]</sup>研究发现, 在肺癌细胞系中 miR-126 的过度表达显著抑制了 Crk 的蛋白表达水平, 使得肺癌细胞的黏附、迁移和侵袭能力下降。Let-7 低表达能激活 HM-gangliosides2 基因, 可通过负调控原癌基因 HM-gangliosides2 发挥抑癌基因的作用, 从而调控肺癌细胞的转移能力, 与肺癌患者的存活率呈负相关<sup>[20]</sup>。Let-7 还可通过 Ras 膜相关鸟苷三磷酸酶信号, 调控细胞的生长发育<sup>[21]</sup>。有研究发现, miR-183 的表达与肺癌的转移呈负相关, miR-183 过度表达能够抑制肺癌细胞的转移<sup>[22]</sup>。在晚期 NSCLC 患者血液中, miR-183 的表达水平明显降低, 早期则无明显变化, 故 miR-183 可作为 NSCLC 的转移性标志物。

**2.2 miRNA 作为癌基因与肺癌的关系** 作为癌基

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.02.021

收稿日期: 2013-12-16

基金项目: 新乡市科技局发展重点资助计划项目 (编号: 095084); 新乡医学院研究生课题创新资助计划项目 (编号: Yjsex2010027)

作者简介: 杨继学 (1981-), 男, 河南驻马店人, 学士, 主治医师, 主要从事肺癌的分子生物学研究。

通信作者: 杨廷桐 (1953-), 男, 河南沁阳人, 学士, 教授, 主要从事肺癌的发生与阻断研究。

因的 miRNA, miR-31 能够抑制肺癌细胞增殖及体内肿瘤组织的生成, miR-31/LATS2/PPP2R2A 通路成为肺癌中新的生长调节节点<sup>[23]</sup>。近年研究显示, miR-221/222 通过其靶基因金属蛋白酶组织抑制剂-3 和磷酸酯酶与张力蛋白同源物( phosphatase and tensin homolog, PTEN) 诱导了肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体抵抗, 从而激活了蛋白激酶 B 通路及基质金属蛋白酶, 促进了肿瘤细胞的转移<sup>[24]</sup>。另外, 能量代谢当量也可调控 c-Jun 激活 miR-221/222 的表达。在小细胞肺癌中, miR-17-92 集群( miR-17、miR-18A、miR-19A、miR-20A、miR-19B-1 和 miR-92-1) 的过度表达与视网膜母细胞瘤基因的失活相关, 通过负调控抑癌基因促进肿瘤细胞增殖<sup>[25]</sup>; miR-17-92 家族能与癌基因 myc 协同作用诱导肿瘤的生长, 促进新生血管的形成。PTEN 和视网膜母细胞瘤基因-2 可能为 miR-17-92 家族的靶基因, miR-17-92 可能通过降低 PTEN 的表达, 促进肺癌的侵袭和转移<sup>[26]</sup>。

### 3 miRNA 与肺癌的早期诊断

目前临床上缺乏行之有效的用于肺癌早期诊断的生物学标志物, 使得肺癌患者得不到早期诊断, 预后极差。寻求早期诊断的生物学标志物是提高患者存活率的关键, miRNA 标志物的检测对于肺癌的早期诊断具有十分重要的意义<sup>[27]</sup>。Let-7a 是目前研究最多的生物学标志物之一, 有研究表明, NSCLC 患者血清中 let-7a 表达水平显著低于健康对照组<sup>[28]</sup>, 其机制是 Let-7a 可能通过抑制细胞周期相关蛋白、癌基因以及周期蛋白 D2 的表达, 从而导致肺癌的发生<sup>[29]</sup>。有研究发现, 在肺癌发生的早期阶段和整个过程中均伴有 miRNA 表达的动态变化, 认为可将 miRNA 作为肺癌早期检测的生物学指标<sup>[30]</sup>。

miRNA 不仅在肿瘤组织中表达, 同时也稳定存在于血清中<sup>[9]</sup>。Mitchell 等<sup>[31]</sup>利用分子克隆和测序的方法对 miRNA 进行了检测, 认为血液是检测 miRNA 理想的样本。研究发现, 有 28 种 miRNA 只存在于健康人血清中, 有 63 种 miRNA 只存在于 NSCLC 患者血清中, 有 57 种 miRNA 既存在于 NSCLC 患者血清中又存在于健康人血清中<sup>[32]</sup>。利用实时定量聚合酶链反应检测发现, NSCLC 患者和健康人血清中 miR125 的表达差异有统计学意义, 其灵敏度为 82%, 特异度为 77%<sup>[33]</sup>。Wei 等<sup>[34]</sup>应用反转录聚合酶链反应发现 NSCLC 患者血浆中 miR-21 的表达水平显著高于健康组, 灵敏度为 76.2%, 特异度为 70.0%; 因此提出 miR-21 可作为 NSCLC 诊断的特异性标志物。有研究认为, 肺癌患

者血清中 miR-10b、miR-155、miR-141 的表达水平较良性肿瘤患者高, 且在淋巴结转移患者血清中 miR-10b 均呈高表达, 因此提出这些 miRNA 可作为肺癌风险评估和早期诊断的标志物<sup>[35]</sup>。

miRNA 的表达谱在肺癌的发生发展过程中会发生改变, 因此检测血浆 miRNA 的表达用于肺癌的早期诊断更具有可行性<sup>[36]</sup>; 在肺癌 I 期患者血浆中 miR-155、miR-197、miR-182 的表达显著高于对照组, 在有肿瘤转移患者血浆中 miR-197H 和 miR-155 的表达显著高于未转移者; 因此, 联合检测这些分子标志物有助于肺癌的早期诊断<sup>[37]</sup>, 血浆中 miRNA 的检测有望成为一种早期诊断肺癌的新方法。

### 4 miRNA 与肺癌的基因调控关系

对于 miRNA let-7 信号通路的研究中发现, 在肺癌形成过程中和转录因子  $\kappa$ B 是一个重要信号通路, 一旦抑癌基因 p53 失活, 转录因子  $\kappa$ B 就被激活; 如果 p53 缺失, 转录因子  $\kappa$ B 的转录因子 p65 则在核内堆积, 影响了促分裂原活化蛋白激酶及磷脂酰肌醇-3 激酶的功能, 从而对细胞增殖产生一定作用<sup>[38]</sup>。Let-7 与 Kras 基因结合会对 Kras 基因的表达产生极大作用<sup>[39]</sup>。miRNA 在 NSCLC 中的作用机制包括: 转录后调控、表观遗传学调控和 miRNA 自身的表达调控。miRNA 还可以通过发生甲基化的靶基因改变导致肺癌的发生。在肺癌发生中, 癌基因 Kras 与抑癌基因 p53 起到重要作用。肺腺癌中 20% ~ 30% 存在 Kras 基因突变, NSCLC 中 p53 失活则高达 50% 以上<sup>[40]</sup>。DNA 的低度甲基化调控 miR-34b 和 miR-34c, 进而导致 p53 沉默, 导致肺癌的发生<sup>[41]</sup>。

近年来, 已有多项研究证实 miRNA-34a 能够作为 p53 直接的调控靶基因, 参与到细胞的分化、凋亡等生物学过程。当 p53 突变或缺失后, 造成 miRNA-34a 活性降低, 抑制细胞增殖的能力下降, 从而引发肿瘤的发生<sup>[42]</sup>。p53-miRNA 信号通路异常引起肿瘤发生的机制为: p21 突变或缺失后, p53-p21-cdk2-mdm2 环路受到破坏, p21 对 cdk2 的抑制作用减低或消失, 机体的生理功能被破坏, 为了更好地维持机体生理功能, p53 表达上调, p53 与 cdk2 靶 miRNA 上游区域结合后使得 miRNA 转录水平上调, 从而在转录后水平抑制 cdk2 的表达, miRNA 在 p53-p21-cdk2-mdm2 环路中起到重要调控作用<sup>[43]</sup>。

有研究表明, miRNA 的碱基序列改变影响 miRNA 的生成和功能<sup>[44]</sup>。因此 miRNA 的单核苷酸多态性与肺癌的发生也密切相关。

## 5 miRNA 与肺癌的靶向治疗关系

以铂类药物为基础的系统化学治疗在一定程度上延长了患者的生存期,改善了患者症状,但有效率仅为 30%。目前靶向治疗的出现为肺癌患者的个性化治疗带来了新的希望,也为临床医师提供了一种新的思路。随着医学分子生物学的发展,在临床中应用分子靶向治疗日益受到重视,并成为恶性肿瘤治疗的一种新手段<sup>[45]</sup>,将使人类不断地向开发更加有效和毒性更小的抗 NSCLC 治疗目标迈进<sup>[46]</sup>。一些靶向治疗药物的开发和应用将会趋于更加成熟<sup>[47]</sup>。探索肺癌有效治疗新方法乃是当前肺癌基础研究领域的当务之急。随着 miRNA 的分子生物学特性逐渐被人们所认识,为临床治疗肺癌提供了新方法。由于 DNA 甲基化引起的肺癌,可通过抑制甲基化的发生以达到治疗肺癌的目的<sup>[48]</sup>。有研究发现,在抑制 miR-21 和 miR-200b 时,肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性增加;抑制 miR-141 时,肿瘤细胞的生长速度减缓<sup>[49]</sup>;由此推测 miRNA 参与了对肿瘤化学治疗药物敏感性的调节。Liu 等<sup>[50]</sup>发现,将 miR-34c、miR-145 前体转入肺癌细胞中,能显著抑制肺癌细胞的生长。近年来,肿瘤耐药性也逐渐成为人们研究的热点。研究表明,耐吉西他滨的肺腺癌 PC9 细胞株,在细胞的倍增时间、周期分布与半数抑制浓度等方面存在差异,同时发现 miRNA 表达谱也存在差异<sup>[51]</sup>。另外,上调 miR-7 的表达,增加了肺癌细胞株 A549 对放射治疗的敏感性;反之降低肺癌细胞株 A549 对放射治疗的敏感性<sup>[52]</sup>。

## 6 瞻望

miRNA 参与了肿瘤发生发展的过程,已成为当今肿瘤界关注与研究的热点,研究肿瘤组织中存在的具有特征性的 miRNA 表达谱,可能成为对恶性肿瘤早期诊断、靶向治疗及预后评估的重要手段。随着研究的深入,越来越多的肿瘤 miRNA 标志物被发现,这给肿瘤的分子诊断和治疗开辟了一条崭新的途径<sup>[53]</sup>。应用组织学和外周血清中特定 miRNA 的检测,为肿瘤的早期诊断及预后判断提供了科学依据,也为抗肿瘤药物的研发和联合用药等提供了新的思路<sup>[9-10, 54]</sup>。在肿瘤中一些新的 miRNA 不断被发现,通路失调表达不断得到证实。对于 miRNA 的研究才刚刚起步,已经发现和揭示的 miRNA 还较少,今后应深入研究 miRNA 本身表达的调控,系统研究 miRNA 与肺癌发生发展的关系,miRNA 与基因表达调控方式的确切调节机制,以及 miRNA 如何调控肿瘤干细胞及体细胞的发育等。这些重要的研

究课题可能为研究 miRNA 带来全新的思路,并为肺癌的早期诊断、治疗及预后评估做出巨大的贡献。

### 参考文献:

- [1] Kiran C, Deepika P. Lung cancer: microRNA and target database [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(7): 429-434.
- [2] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Molina J R, Yang P, Cassivi S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.
- [4] Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, et al. Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations [J]. Eur Respir J, 2012, 39(1): 9-28.
- [5] 费杨虹, 赵庆芳, 姚宁. 非小细胞肺癌中 MAPK 通路研究进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(2): 216-218.
- [6] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [7] 武宇辉, 李成荣, 何颜霞, 等. 微小 RNA-223 在脓毒症患儿血浆中表达的临床意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(18): 1390-1392.
- [8] Mascaux C, Laes J F, Anthoine G, et al. Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis [J]. Eur Respir J, 2009, 33(2): 352-359.
- [9] 戴启宇, 杨廷桐, 于芳芳. 疾病标志物-血清 microRNA 的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2012, 29(6): 558-562.
- [10] 许晶, 杨廷桐. miRNA 在非小细胞肺癌血清中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 726-729.
- [11] 阚雄文, 张松柏, 谢雄伟, 等. 微小 RNA-100 在胃癌患者血浆中的表达及临床意义 [J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(5): 384-386.
- [12] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [13] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other disease [J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.
- [14] 兰兰, 惠延年, 曾光伟. 微小 RNA 与磷酸化胞外信号调节激酶在视网膜母细胞瘤中的表达及其相关性分析 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(6): 523-526.
- [15] Foss K M, Sima C, Ugolini D, et al. miR-125a and miR-574-5p: serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(3): 482-488.
- [16] Heegaard N H, Schetter A J, Welsh J A, et al. Circulating microRNA expression profiles in early stage nonsmall cell lung cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 130(6): 1378-1386.
- [17] Wei J, Gao W, Zhu C J, et al. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer, 2011, 30(6): 407-414.
- [18] Roth C, Kasimir-Bauer S, Pantel K, et al. Screening for circulating nucleic acids and caspase activity in the peripheral blood as potential diagnostic tools in lung cancer [J]. Mol Oncol, 2011, 5

- (3): 281-291.
- [19] Zheng D, Haddadin S, Wang Y *et al.* Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol* 2011 4(6): 575-586.
- [20] Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y *et al.* Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2008 68(11): 4123-4132.
- [21] Sun G, Yan J, Noltner K *et al.* SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function[J]. *RNA* 2009 15(9): 1640-1651.
- [22] Lu J, Getz G, Miska E A *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature* 2005 435(7043): 834-838.
- [23] Chen X, Ba Y, Ma L *et al.* Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res* 2008 19(10): 997-1006.
- [24] Arroyo J D, Chevillet J R, Kroh E M *et al.* Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 108(12): 5003-5008.
- [25] Taylor D D, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol* 2008 110(1): 13-21.
- [26] Jeong H C, Kim E K, Lee J H *et al.* Aberrant expression of let-7a miRNA in the blood of non-small cell lung cancer patients [J]. *Mol Med Rep* 2011 4(2): 383-387.
- [27] Cho W C. Molecular diagnostics for monitoring and predicting therapeutic effect in cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn* 2011 11(1): 9-12.
- [28] Jeong H C, Kim E K, Lee T H *et al.* Aberrant expression of let-7a miRNA in the blood of non-small cell lung cancer patients [J]. *Mol Med Report* 2011 4(2): 383-387.
- [29] Rosell R, Wei J, Taron M. Circulating microRNA signatures of tumor-derived exosomes for early diagnosis of non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer* 2009 10(1): 8-9.
- [30] Mascaux C, Laes J F, Anthoine G *et al.* Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis[J]. *Eur Respir J* 2009 33(2): 352-359.
- [31] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M *et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 105(30): 10513-10518.
- [32] Chen X, Ba Y, Ma L J *et al.* Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res* 2008 18(10): 997-1006.
- [33] Heegaard N H, Schetter A J, Welsh J A *et al.* Circulating microRNA expression profiles in early stage nonsmall cell lung cancer [J]. *Int J Cancer* 2012 130(6): 1378-1386.
- [34] Wei J, Gao W, Zhu C J *et al.* Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Cancer* 2011 30(6): 407-414.
- [35] Roth C, Kasimir-Bauer S, Pantel K *et al.* Screening for circulating nucleic acids and caspase activity in the peripheral blood as potential diagnostic tools in lung cancer [J]. *Mol Oncol* 2011 5(3): 281-291.
- [36] Gallardo E, Navarro A, Vinolas N *et al.* miR-34a as a prognostic marker of relapse in surgically resected non-small-cell lung cancer [J]. *Carcinogenesis* 2009 30(11): 1903-1909.
- [37] Zheng D, Haddadin S, Wang Y *et al.* Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol* 2011 4(6): 575-586.
- [38] 马中良, 金由辛. 微RNA与肺癌[J]. 生命的化学 2010 30(4): 509-513.
- [39] Chin L J, Ratner E, Leng S *et al.* A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk [J]. *Cancer Res* 2008 68(20): 8535-8540.
- [40] Meylan E, Dooley A L, Feldser D M *et al.* Requirement for NF-kappaB signalling in a mouse model of lung adenocarcinoma [J]. *Nature* 2009 462(7269): 104-107.
- [41] Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y *et al.* Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2008 68(11): 4123-4132.
- [42] He L, He X, Lim L P *et al.* A microRNA component of the p53 tumour suppressor network [J]. *Nature* 2007 477(7148): 1130-1144.
- [43] 郭志云, 郭灿泉, 熊莉丽, 等. p53 直接调控 microRNA 及其靶基因的高通量筛选 [J]. 生物化学与生物物理进展 2009 36(9): 1154-1164.
- [44] Sun G, Yan J, Noltner K *et al.* SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function[J]. *RNA* 2009 15(9): 1640-1651.
- [45] Gaughan E M, Costa D B. Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities [J]. *Ther Adv Med Oncol* 2011 3(3): 113-125.
- [46] 薛洪省, 周少华, 卢万鹏, 等. 非小细胞肺癌靶向治疗的靶点研究进展 [J]. 中国肺癌杂志 2013 16(2): 107-113.
- [47] 戎彪学, 杨拴盈. 当前肺癌分子靶向治疗的困惑与希望 [J]. 肿瘤防治研究 2012 39(3): 346-350.
- [48] Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y *et al.* Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2008 68(11): 4123-4132.
- [49] Meng F, Henson R, Lang M *et al.* Involvement of human microRNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines [J]. *Gastroenterology* 2006 130(7): 2113-2129.
- [50] Liu X, Sempere L F, Galimberti F *et al.* Uncovering growth-suppressive MicroRNAs in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res* 2009 15(4): 1177-1183.
- [51] 秦学博, 刘彬, 李洋, 等. 肺腺癌吉非替尼 获得性性相关 microRNAs 的筛选鉴定 [J]. 中国肺癌杂志 2011 14(6): 478-483.
- [52] Lee K M, Choi E J, Kim I A. microRNA-7 increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling [J]. *Radiother Oncol* 2011 101(1): 171-176.
- [53] Cho W C. MicroRNAs in cancer—from research to therapy [J]. *Biochim Biophys Acta* 2010 1805(2): 209-217.
- [54] 万冬, 杨廷桐, 秦玉凤, 等. miRNA21/PDCD4 环路在卵巢癌中的表达 [J]. 肿瘤防治研究 2013 40(9): 10-13.

( 本文编辑: 徐自超)