

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.010

MicroRNA-7 对非小细胞肺癌表柔比星化疗的增敏作用

钱静,刘荣花,刘小明,姜佩,郑一诚,储以微[▲],高海峰(复旦大学上海医学院免疫学系,上海,200032)

[摘要] **目的:**研究 microRNA-7(miR-7)对非小细胞肺癌 A549 和 H1299 细胞表柔比星(epirubicin,EPI)化疗的增敏作用及其机制。**方法:**EPI、miR-7 mimics 单独或联合处理 A549 和 H1299 细胞后,CCK-8 法检测 A549 和 H1299 细胞的增殖,Annexin-V/PI染色流式细胞术检测 A549 和 H1299 细胞的凋亡,实时定量 PCR 检测 A549 和 H1299 细胞中 *EGFR* 及 *Raf-1* mRNA 的表达。**结果:**单独使用 EPI 或转染 miR-7 mimics 均可抑制 A549 和 H1299 细胞的增殖($P < 0.05$),而转染 miR-7 mimics 后再以 50~400 ng/ml EPI 处理,较单独 EPI 处理显著增强对 A549 和 H1299 细胞增殖的抑制作用($P < 0.05$)。当 miR-7 mimics 与 EPI 联用时,A549 和 H1299 细胞的凋亡率则分别较 EPI 单独处理组增加(54.9±0.4)%和(67.2±0.5)% (均 $P < 0.01$),且伴随 *EGFR* 及 *Raf-1* mRNA 表达量的显著下降($P < 0.01$),A549 细胞中分别降低(68.0±6.0)%和(78.2±3.9)%,H1299 细胞中分别降低(94.8±6.2)%和(87.8±4.3)%。**结论:**miR-7 可通过下调 *EGFR* 及 *Raf-1* mRNA 的表达,协同 EPI 抑制非小细胞肺癌 A549 和 H1299 细胞的增殖,并促进细胞凋亡。

[关键词] microRNA-7;表柔比星;药物增敏;非小细胞肺癌

[中图分类号] R734.2;R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)02-0158-05

MicroRNA-7 sensitizes the chemosensitivity of non-small cell lung cancer cells to epirubicin treatment

QIAN Jing, LIU Rong-hua, LIU Xiao-ming, JIANG Pei, ZHENG Yi-jie, CHU Yi-wei[▲], GAO Hai-feng (Department of Immunology, Shanghai Medical College, Fudan University, 200032 Shanghai, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the effect of microRNA-7(miR-7) on the chemosensitivity of non-small cell lung cancer A549 and H1299 cells to epirubicin(EPI) treatment and its molecular mechanism. **Methods:** After being treated with EPI and transfected with miR-7 mimics alone or in combination, the cell proliferation of A549 and H1299 cells was measured by CCK-8; the cell apoptosis was detected by Annexin V/PI staining; and the expressions of *EGFR* and *Raf-1* mRNA were examined by real-time PCR. **Results:** Both EPI treatment and miR-7 mimics transfection inhibited the proliferation of A549 and H1299 cells($P < 0.05$), while EPI(50-400 ng/ml) combined with miR-7 mimics had a stronger inhibitory effect on the proliferation of A549 and H1299 cells than EPI treatment alone($P < 0.05$). The percentages of apoptotic cells was significantly increased in the combination treatment group by(54.9±0.4)% in A549 cells and(67.2±0.5)% in H1299 cells($P < 0.01$) compared with that of the EPI treatment group, and the expressions of *EGFR* and *Raf-1* mRNA were also downregulated by(68.0±6.0)% and(78.2±3.9)% in A549 cells,(94.8±6.2)% and(87.8±4.3)% in H1299 cells after the combination treatment of miR-7 mimics and EPI compared with that of the EPI treatment alone group($P < 0.01$). **Conclusion:** miR-7 enhances the inhibitory and pro-apoptosis effect of EPI on A549 and H1299 cells through the downregulation of *EGFR* and *Raf-1* mRNA.

[Key words] microRNA-7; epirubicin; chemosensitivity; non-small cell lung cancer

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(2): 158-162]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81072408);上海市科委基金资助项目(No. 10JC1401100)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81072408), and the Foundation of Shanghai Science and Technology Committee(No. 10JC1401100)

[作者简介] 钱静(1977-),女,江西省南昌市人,本科,实习研究员,主要从事肿瘤免疫的研究。E-mail: qianjing@fudan.edu.cn

[通信作者] 高海峰(GAO Hai-feng, corresponding author),E-mail: hfgao@fudan.edu.cn;储以微(CHU Yi-wei, co-corresponding author),E-mail: yiwei_chu@126.com。[▲]共同通信作者

表柔比星(epirubicin, EPI)广泛应用于肺癌的临床治疗中,它通过嵌入 DNA 碱基对,抑制拓扑异构酶 II 活性,从而干扰基因转录,属于细胞周期非特异性药物。高剂量使用 EPI 引起的毒性作用,以及长期使用所导致的肿瘤耐受,是目前该药有效应用于肺癌治疗的主要瓶颈^[1-2]。MicroRNA(miRNA)是一类进化上保守的微小非编码 RNA,通过与靶基因 mRNA 3' 端非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)非完全配对结合,致使 mRNA 降解或抑制其翻译,调控基因表达,进而影响细胞周期、分化及凋亡等多种细胞生物学行为^[3-5]。在前期研究^[6]中,发现 microRNA-7(miR-7)对非小细胞肺癌有抑癌基因样作用,可通过下调 *BCL-2* 等靶基因的表达,抑制非小细胞肺癌的发生、发展。本研究拟在前期工作的基础上,以非小细胞肺癌 A549 和 H1299 细胞为模型,探讨 miR-7 对 EPI 化疗后细胞增殖、凋亡的影响及其分子机制,为加强非小细胞肺癌的 EPI 化疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 主要材料

A549、H1299 以及 MRC5 细胞均购自中科院上海细胞库,用含 10% FBS 的 DMEM 高糖培养基培养于 37 °C、5% CO₂ 的孵箱中。DMEM 购自 Gibco 公司,miR-7 mimics 以及阴性对照(miR-NC mimics, 简称 miR-NC)购自广州锐博生物公司,脂质体 lipofectamine 2000 及 TRIzol 试剂购自 Invitrogen 公司,逆转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司,CCK-8 试剂盒购自日本 Dojindo 公司,凋亡试剂盒购自 BD 公司。

1.2 miR-7 mimics 转染

A549 或 H1299 细胞按 3×10^5 /孔接种于 24 孔板中,当细胞密度达到 30% ~ 50% 时,用 lipofectamine 2000 分别转染 miR-7 mimics 及其阴性对照 miR-NC。转染后 12 h,更换成含 3% FBS 的 DMEM 培养基维持培养 12 h。后续的加药处理均在此培养条件下进行。

1.3 实时定量 PCR 检测 miR-7、EGFR 及 Raf-1 的表达

为了探讨 EPI 对 A549 和 H1299 细胞 miR-7 表达的影响,A549 和 H1299 细胞经 EPI(200 ng/ml)处理 24 h 后,TRIzol 法提取其总 RNA,经由 miR-7 特异性引物(表 1)逆转录为 cDNA,逆转录参照 ABI 公司 High-capacity cDNA 逆转录试剂盒说明进行。采用 SYBR Green 染料法,使用 ABI 7500 实时定量 PCR 仪进行 real-time PCR 反应,反应条件为:(1)预

变性 95 °C,30 s;(2)变性 95 °C,3 s,退火、延伸 60 °C,30 s,44 个循环。以 2^{-ΔΔC_T} 值比较 EPI 处理前后 A549 和 H1299 两株肺癌细胞中 miR-7 的表达量差异。miR-7 的相对表达量以 *U6* 基因作为内参,特异性引物序列如表 1 所列。

在转染了 miR-7 mimics 或 miR-NC 48 h 后,A549 和 H1299 细胞经由 EPI(200 ng/ml)处理 24 h,提取总 RNA 再逆转录为 cDNA。逆转录参照 ABI 公司 High-capacity cDNA 逆转录试剂盒说明进行。采用 SYBR Green 染料法对 cDNA 样品做 real-time PCR 反应,以 2^{-ΔΔC_T} 值比较 *EGFR* 及 *Raf-1* mRNA 的相对表达量,以 *GAPDH* 作为内参。Real-time PCR 反应条件参照 TaKaRa 公司 Fast Start Universal SYBR Green Master 试剂盒说明,具体反应条件同上。本部分 mRNA 的引物由 Primer Express 软件设计,其序列如表 1 所示。

表 1 实时定量 PCR 检测用 miR-7、EGFR 及 Raf-1 引物
Tab. 1 Primers used to detect expressions of miR-7, EGFR and Raf-1 by real-time PCR

Primer	Sequence
miR-7 forward	5'-GGAAAGGCTCATTCCGACTA-3'
miR-7 reverse	5'-ACGACGCCACCAATCACT-3'
U6 forward	5'-TCAGTTTGTCTGTTCTGGGTG-3'
U6 reverse	5'-CGGTTGGCTGGAAAGGAG-3'
EGFR forward	5'-GCC TTCGGCACC GTGTATAA-3'
EGFR reverse	5'-GGCTTTCGGAGATGTTGCTTC-3'
Raf-1 forward	5'-AAGTCACGCTGGAGTGGTTC-3'
Raf-1 reverse	5'-CCCCGTCATCAGTTCATACAA-3'
GAPDH forward	5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3'
GAPDH reverse	5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'

1.4 CCK-8 试剂盒检测 A549 和 H1299 细胞增殖

在转染 miR-7 mimics 或 miR-NC 48 h 后,用 CCK-8 试剂盒检测 A549 和 H1299 细胞的增殖。为了分析 miR-7 和 EPI 的协同效应,转染 miR-7 mimics 或 miR-NC 的 A549 和 H1299 细胞经由不同浓度的 EPI 处理 48 h 后,用 CCK-8 试剂盒进行细胞增殖的检测。

1.5 流式细胞术检测 A549 和 H1299 细胞凋亡

A549 和 H1299 细胞接种于 24 孔板中,孵育 24 h 后转染 miR-7 mimics 或 miR-NC,转染后 48 h 再用 EPI (200 ng/ml)处理 24 h,收集细胞进行 Annexin-V/PI 染

色,使用流式细胞仪分析 A549 和 H1299 细胞凋亡。

1.6 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 PRISM 5.0 软件,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPI 抑制 A549 和 H1299 细胞的增殖

作为肺癌临床治疗中的一类重要药物,EPI 能有效抑制肿瘤细胞的 DNA 及 RNA 合成。本研究首先对 A549 和 H1299 细胞给予 EPI 处理,并检测药物处理后细胞增殖活力的变化。结果显示,同对照组相比,A549 细胞经 EPI 处理后,细胞增殖活力下降了(40.65 ± 2.45)%;同样,H1299 细胞经 EPI 处理后,细胞增殖活力下降了(30.15 ± 5.35)%,表明 EPI 可明显抑制 A549 及 H1299 细胞的增殖活力($P < 0.05$)。

2.2 miR-7 增强 EPI 对 A549 和 H1299 细胞增殖的抑制作用

miR-7 对非小细胞肺癌有抑癌基因样作用,本课题组进一步探讨 miR-7 对非小细胞肺癌 EPI 化疗的影响。结果(图 1A)显示,miR-7 可以抑制 A549 和 H1299 细胞的增殖($P < 0.05$),其中,A549 细胞的增殖活力下降(38.8 ± 6.4)%,H1229 细胞的增殖活力下降(27.5 ± 4.6)%(均 $P < 0.05$)。随后,转染 miR-7 mimics 后的 A549 和 H1299 细胞经不同质量浓度 EPI (50、100、200、400、800 及 1600 ng/ml)的处理,结果(图 1B)显示,在 50、100、200、400、800 ng/ml 时,EPI 与 miR-7 mimics 联合处理组细胞的增殖活力较同浓度 EPI 单独处理组均有明显下降趋势($P < 0.05$),A549 细胞增殖活力分别下降了(20.8 ± 5.1)%、(14.1 ± 3.1)%、(19.9 ± 3.5)%、(20.0 ± 2.1)%、(10.4 ± 3.8)%;H1299 细胞则分别下降(26.8 ± 2.4)%、(14.9 ± 2.3)%、(17.4 ± 4.3)%、(17.1 ± 3.1)%、(24.5 ± 2.5)%。可见,在低质量浓度 EPI (< 800 ng/ml)作用下,miR-7 可显著增强 EPI 对 A549 和 H1299 细胞增殖的抑制作用,增强细胞对 EPI 的敏感性。

2.3 miR-7 增强 EPI 对 A549 及 H1299 细胞的促凋亡作用

为了探讨 miR-7 的这种增殖抑制效应是否与细胞凋亡相关,本研究用 Annexin-V/PI 法检测经过 miR-7 mimics 转染和 EPI 处理后的 A549 和 H1299 细胞的凋亡。如图 2 所示,在 A549 细胞中,单独转染阴性对照 miR-NC 的细胞,经 EPI 处理后,凋亡率

由(9.05 ± 0.32)% 上升至(22.89 ± 0.34)%;而 miR-7 mimics 联合 EPI 的处理组则增加至(35.46 ± 0.52)%,相比于 EPI 单独处理组,细胞凋亡率增加了(54.90 ± 0.41)%($P < 0.01$)。在 H1299 细胞中,单独转染 miR-NC 的细胞,经 EPI 处理后,凋亡率由(2.10 ± 0.23)% 上升至(15.03 ± 0.41)%;而 miR-7 mimics 联合 EPI 的处理组则增加至(25.13 ± 0.35)%,相比于 EPI 单独处理组,细胞凋亡率增加了(67.2 ± 0.5)%($P < 0.01$)。结果说明,miR-7 可显著增强 EPI 对 A549 和 H1299 细胞的促凋亡作用($P < 0.01$)。

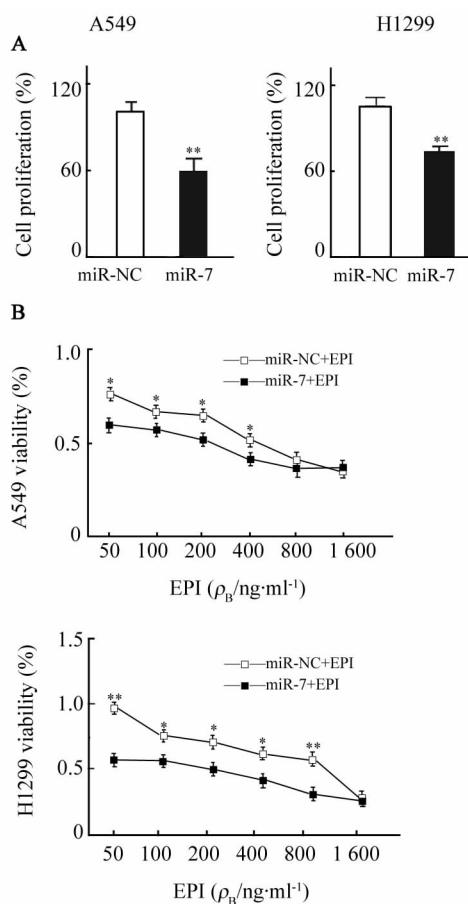


图 1 miR-7 增强 EPI 对 A549 及 H1299 细胞增殖的抑制作用

Fig. 1 miR-7 enhanced the inhibitory effect of EPI on proliferation of A549 and H1299 cells

A: Effect of miR-7 on proliferation of A549 and H1299 cells;

B: Effect of miR-7 and EPI on proliferation of A549 and H1299 cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs miR-NC + EPI

2.4 miR-7 联合 EPI 处理可下调肿瘤细胞 EGFR 和 Raf-1 mRNA 的表达

EGFR 和 Raf-1 是 miR-7 发挥功能的关键靶基

因。为进一步探讨 *EGFR* 和 *Raf-1* 在 *miR-7* 增加 EPI 敏感性中的作用,本研究检测了 miR-NC、miR-7 mimics 转染后经 EPI 处理的 A549 和 H1299 细胞中 *EGFR* 和 *Raf-1* mRNA 的表达量。结果(图 3)发现,与单独使用 EPI 处理相比,miR-7 mimics 联合 EPI 处理 A549 细胞后,细胞中 *EGFR* 和 *Raf-1* mRNA 的表达量分别降低了(68.0 ± 6.0)% 和(78.2 ± 3.9)% (均 $P < 0.01$);同样在 H1299 细胞模型中,miR-7 mimics 联合 EPI 处理组的 *EGFR* 和 *Raf-1* mRNA 的表达量分别降低了(94.8 ± 6.2)% 和(87.8 ± 4.3)% (均 $P < 0.01$)。结果提示,miR-7 联合 EPI 处理可显著下调 A549 和 H1299 细胞中 *EGFR* 和 *Raf-1* mRNA 的表达。

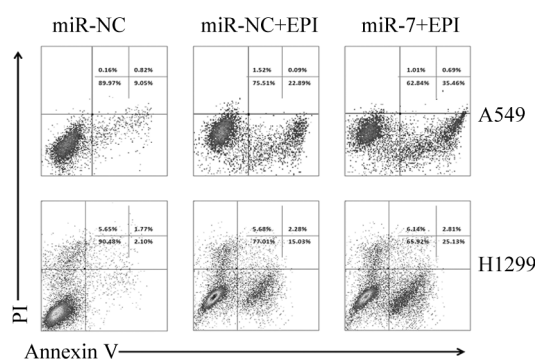


图 2 miR-7 增强 EPI 对 A549 和 H1299 细胞凋亡的诱导作用
Fig. 2 miR-7 enhanced apoptosis-inducing effect of EPI on A549 and H1299 cells

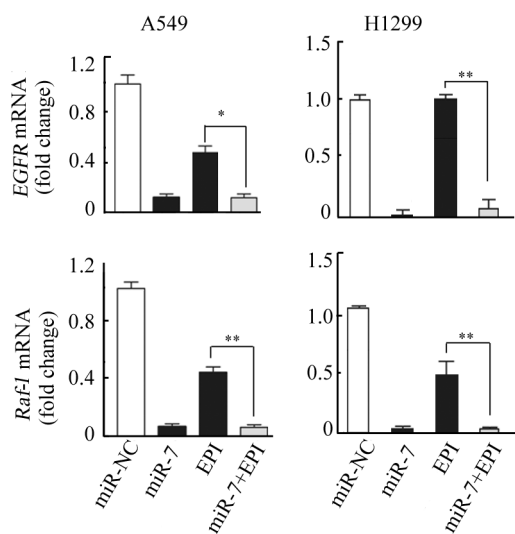


图 3 miR-7 联合 EPI 下调 *EGFR* 及 *Raf-1* mRNA 的表达

Fig. 3 Combination of miR-7 and EPI decreased expressions of *EGFR* and *Raf-1* mRNA

3 讨论

化疗是临床肿瘤治疗的主要方法之一。但是,近年来,EPI 等化疗药高剂量使用引起的多药耐受及毒性作用,正逐步限制其临床运用^[2]。如何增加化疗药的敏感性、降低使用剂量是抗肿瘤化疗研究的难点和热点。前期的研究^[7-8]表明,一些中草药提取物,如姜黄素,可促进顺铂等化疗药诱导的肿瘤细胞凋亡,并引起细胞周期阻滞,这为中西医结合的临床治疗提供了新的方案。此外,随着肿瘤分子生物学基础研究的深入,一些关键信号分子的抑制剂,如 Bcl-2 抑制剂及 NF- κ B 抑制剂,可有效增强化疗药物的肿瘤抑制效果,发挥协同作用,为临床的联合用药提供新的思路^[9-11]。本研究发现,miR-7 可显著增强非小细胞肺癌细胞对 EPI 的药物敏感性,是 EPI 新的潜在增敏剂。

与前期的研究^[6]一致,本研究发现,外源给予非小细胞肺癌 A549 和 H1299 细胞 miR-7 mimics 处理后,细胞增殖活力显著下降,提示 miR-7 在非小细胞肺癌中发挥了抑癌基因样的功能。多项研究^[12-15]提示,一些抑癌基因样 miRNA 或癌基因样 miRNA 的抑制剂,可以增强紫杉醇等多种化疗药的化疗效果。本研究进一步探讨了抑癌样 miR-7 对 EPI 化疗效果的影响。研究发现,在相同剂量的 EPI 处理下,miR-7 mimics 转染组 A549 和 H1299 细胞的增殖活力下降,细胞凋亡增加。结果提示,EPI 与 miR-7 mimics 的联合作用,比单独的 EPI 处理,可能具有更显著的抗肿瘤作用。本研究还发现,对 A549 细胞,联合 miR-7 mimics 处理后,50 ng/ml 的 EPI 对细胞增殖的影响,可达到 300 ng/ml 的 EPI 联合 miR-NC 的效果;这种增敏现象,在 H1299 细胞中表现更为明显。因此,联合 miR-7 mimics 后,低剂量的 EPI 处理肺癌细胞,亦可以达到高剂量 EPI 单独处理的抑制细胞增殖的效果。这说明,miR-7 可能降低了肺癌细胞对 EPI 化疗的阈值,增加了肺癌细胞对 EPI 的敏感性。这对于临床增加非小细胞肺癌细胞 EPI 化疗敏感性,降低 EPI 的使用剂量,从而降低毒性作用,具有一定的实用价值。

EGFR、*Raf-1* 为 miR-7 的靶基因,两者在肿瘤组织及细胞中通常处于高表达状态,可通过 EGFR-RAS-RAF-MEK-MAKP 途径,引起 PI-3K/AKT 或者 NF- κ B 的活化,从而促进肿瘤的发展,并引起药物耐受^[16-19]。因此,下调 *EGFR*、*Raf-1* 的表达在肿瘤治疗中具有重要意义。本研究显示,在 miR-7 mimics 与 EPI 的联合处理组,*EGFR*、*Raf-1* mRNA 的表达明

显下调,说明 *EGFR*、*Raf-1* 可能参与了 miR-7 对 EPI 化疗的增敏作用。这种 mRNA 水平的下调可能存在两方面原因:一方面,在基因的转录水平,EPI 可以非特异地结合 DNA,阻止 mRNA 的生成;另一方面,在转录后水平,miR-7 可以结合并导致靶基因 mRNA 的降解。

因此,EPI 联合 miR-7 是一种具有潜在应用前景的肺癌化疗新方案,与 EPI 的单独使用相比,联合方案对 EPI 化疗的剂量要求更低,而且,可能更有利于抑制相关致癌基因的表达,从而达到更加安全高效的抗肿瘤效果。虽然,目前 miRNA 的稳定性相对较差等缺点可能限制了其在临床治疗中的应用。但是,近年来,随着分子生物学的不断发展,一些高效的 miRNA 体内传输系统的发明,以及各种提高 miRNA 稳定性的化学修饰方法的开发应用^[20],推动了 miRNA 体内功能研究的深入发展,亦为 miRNA 作为药物辅助分子参与临床化疗提供了可能。

[参 考 文 献]

[1] 肖奇明,张卫东,周建华,等.高剂量表柔比星联合治疗非小细胞肺癌的临床疗效[J].南方医科大学学报,2001,26(4):397-398.

[2] Owonikoko TK, Ramalingam SS, Belani CP. Maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer: Current status, controversies, and emerging consensus [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16 (9): 2496-2504.

[3] 赵敏,苏长青. miRNAs 对肿瘤基因的调控及其临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(2): 235-238.

[4] Lin PY, Yu SL, Yang PC. MicroRNA in lung cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 103 (8): 1144-1148.

[5] Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: The beginning of a new tale [J]. Cancer Res, 2006, 66(15): 7390-7394.

[6] Xiong S, Zheng Y, Jiang P, et al. MicroRNA-7 inhibits the growth of human non-small cell lung cancer A549 cells through targeting BCL-2 [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(6): 805-814.

[7] Qian H, Yang Y, Wang X. Curcumin enhanced adriamycin-induced human liver-derived hepatoma G2 cell death through activation of mitochondria-mediated apoptosis and autophagy [J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 43(3): 125-131.

[8] 英焕春,张淑兰,吕靖,等.姜黄素逆转卵巢癌耐药细胞株 COC1/DDP 耐药性及机制的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2007,

15(5): 604-607.

[9] Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB, et al. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(9): 1601-1612.

[10] Nehra R, Riggins RB, Shajahan AN, et al. BCL2 and CASP8 regulation by NF-kappaB differentially affect mitochondrial function and cell fate in antiestrogen-sensitive and -resistant breast cancer cells [J]. FASEB J, 2010, 24(6): 2040-2055.

[11] Fang S, Zhu W, Zhang Y, et al. Paeoniflorin modulates multidrug resistance of a human gastric cancer cell line via the inhibition of NF-κB activation [J]. Mol Med Report, 2012, 5(2): 351-356.

[12] Ma J, Dong C, Ji C. MicroRNA and drug resistance [J]. Cancer Gene Ther, 2010, 17(8): 523-531.

[13] Zhong M, Ma X, Sun C, et al. MicroRNAs reduce tumor growth and contribute to enhance cytotoxicity induced by gefitinib in non-small cell lung cancer [J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(3): 431-438.

[14] Akao Y, Noguchi S, Iio A, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells [J]. Cancer Lett, 2011, 300(2): 197-204.

[15] Hamano R, Miyata H, Yamasaki M, et al. Overexpression of miR-200c induces chemoresistance in esophageal cancers mediated through activation of the Akt signaling pathway [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(9): 3029-3038.

[16] Li X, Carthew RW. A microRNA mediates EGF receptor signaling and promotes photoreceptor differentiation in the *Drosophila* eye [J]. Cell, 2005, 123(7): 1267-1277.

[17] Kefas B, Godlewski J, Comeau L, et al. MicroRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt pathway and is down-regulated in glioblastoma [J]. Cancer Res, 2008, 68(10): 3566-3572.

[18] Rai K, Takigawa N, Ito S, et al. Liposomal delivery of microRNA-7-expressing plasmid overcomes epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistance in lung cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(9): 1720-1727.

[19] Lee KM, Choi EJ, Kim IA. MicroRNA-7 increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling [J]. Radiother Oncol, 2011, 101(1): 171-176.

[20] Gandellini P, Profumo V, Folini M, et al. MicroRNAs as new therapeutic targets and tools in cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(3): 265-279.

[收稿日期] 2011 - 11 - 10 [修回日期] 2012 - 01 - 25
[本文编辑] 王莹

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
上海医元生物基因发展有限公司 封三
碧迪医疗器械有限公司 封四