

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.004

miR-135a 在调节小细胞肺癌多药耐药中的作用

苏文媚, 林燕明, 罗亮, 梁亚海, 刘美莲, 赖振南, 杨志雄, 梁荣(广东医学院附属医院 肿瘤中心, 广东 湛江 524000)

[摘要] **目的:**探讨 miR-135a 在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)多药耐药中的作用。 **方法:**收集 2008 年 1 月至 2013 年 12 月本院肿瘤科及呼吸内科就诊的 48 例 SCLC 患者外周血液标本, 将其分为化疗敏感组(28 例)和耐药组(20 例), 采用 QRT-PCR 法检测患者血液标本、SCLC 敏感细胞株 H69 及耐药细胞株 H69AR 中 miR-135a 的表达, 分析其与临床预后的关系, 并应用 miR-135a 模拟物和抑制剂分别上、下调细胞株中 miR-135a 的表达, 采用 CCK-8 法检测细胞对各种化疗药物(ADM、DDP 和 VP-16)敏感性的影响。 **结果:**与化疗敏感组相比, miR-135a 在化疗耐药患者血液标本中的表达明显增高 [(2.174 ± 3.981) vs (-1.963 ± 3.750), $P < 0.001$]; 在临床患者血液标本中, miR-135a 的表达与患者的性别、年龄无关 ($P > 0.05$), 与疾病的分期、化疗敏感性患者的生存时间相关 (均 $P < 0.01$)。miR-135a 在 H69AR 细胞中的表达明显高于 H69 细胞 [(7.841 ± 0.392) vs (1.047 ± 0.081), $P < 0.01$]; 通过 miR-135a 抑制剂下调 H69AR 中 miR-135a 的表达能够显著增加细胞对化疗药物的敏感性, H69AR 细胞对 DDP、ADM 及 VP-16 的 IC₅₀ 值明显下降 [(247.09 ± 11.55) vs (76.64 ± 10.00), (150.83 ± 8.03) vs (40.72 ± 5.06), (436.63 ± 61.19) vs (163.35 ± 20.00)]; H69 细胞转染 miR-135a mimics 后对化疗药物 DDP、ADM 和 VP-16 的 IC₅₀ 值明显增加 [(18.58 ± 1.37) vs (159.27 ± 3.29), (24.37 ± 2.63) vs (129.19 ± 2.64), (48.55 ± 2.59) vs (359.87 ± 2.92) μg/ml, $P < 0.01$]。 **结论:**miR-135a 参与调节 SCLC 的多药耐药, 下调 miR-135a 基因的表达可能增加细胞对化疗药物的敏感性。

[关键词] 小细胞肺癌; miR-135a; 多药耐药

[中图分类号] R734.2; R730.54; R968

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0304-06

The role of miR-135a in regulating multi-drug resistance of small cell lung cancer

Su Wenmei, Lin Yanming, Luo Liang, Liang Yahai, Liu Meilian, Lai Zhennan, Yang Zhixiong, Liang Rong(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of miR-135a in regulating multi-drug resistance of small cell lung cancer. **Methods:** The expression of miR-135a was assessed by qRT-PCR in peripheral blood samples collected from 48 patients with SCLC admitted to our department between January 2008 and December 2013, which include both chemotherapy responders (28 patients) and non-responders (20 patients). The relationships between miR-135a expression and treatment response, clinical pathological features, and prognosis of patients were analyzed. We also determined the expression of miR-135a in the drug-sensitive SCLC H69 cells and drug-resistant H69AR cell line by qRT-PCR and examined the effects of miR-135a mimics and inhibitor on the sensitivities of H69 and H69AR to chemotherapy drugs ADM, DDP, VP-16 by CCK-8 assay. **Results:** The level of miR-135a was significantly increased in SCLC non-responders compared with that in the responders [(2.174 ± 3.981) vs (-1.963 ± 3.750), $P < 0.001$]. While it is not correlated with gender and age of the patients ($P > 0.05$), miR-135a level is statistically correlated with clinical stage, chemosensitivity and overall survival (all $P < 0.05$). The expression of miR-135a was also markedly increased in H69AR cells compared with that in the H69 cells [(7.841 ± 0.392) vs (1.047 ± 0.081), $P < 0.01$]. The drug-sensitivities H69 cells became more resistant to chemotherapeutics DDP, ADM and VP-16 after transfected with miR-135a mimics, and exhibited significantly increased

[基金项目] 广东省医学科研基金(No. B2014310)。Project supported by the Medical Research Foundation of Guangdong Province(No. B2014310)

[作者简介] 苏文媚(1982 -), 女, 广东省湛江市人, 博士生, 主治医师, 主要从事肿瘤防治的基础和临床研究, E-mail: suwenmei123@hotmail.com

[通信作者] 梁荣(Liang Rong, corresponding author), E-mail: 455822394@qq.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20150615.1628.005.html>

IC₅₀ [(18.58 ± 1.37) vs (159.27 ± 3.29), (24.37 ± 2.63) vs (129.19 ± 2.64), and (48.55 ± 2.59) vs (359.87 ± 2.92) μg/ml, all *P* < 0.01]. Furthermore, the drug-resistant H69AR cells became more sensitive to these drugs when miR135a was downregulated, and had markedly decreased IC₅₀ [(247.09 ± 11.55) vs (76.64 ± 10.00), (150.83 ± 8.03) vs (40.72 ± 5.06), (436.63 ± 61.19) vs (163.35 ± 20.00) μg/ml; all *P* < 0.01]. **Conclusion:** In small cell lung cancer, miR-135a participates in the regulation of the sensitivities to multi-chemotherapeutic drugs, and downregulation of miR-135a may reverse the multidrug resistance.

[**Keywords**] small cell lung cancer (SCLC); miR-135a; multidrug resistance

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(3): 304-309]

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占肺癌的 15% ~ 20%, 但恶性程度很高, 病情进展很快, 早期即发生血道和淋巴道转移, 预后不佳^[1]; 其治疗以化疗为主, 但易产生耐药, 多药耐药(multidrug resistance, MDR)的产生是 SCLC 化疗失败的最重要原因^[2-3]。因此, 如何提高 SCLC 的化疗敏感性已成为目前临床治疗 SCLC 急需解决的问题之一。国内外对肿瘤 MDR 的发生机制进行了广泛的研究, 但目前尚未完全阐明。MicroRNA(miRNA)是近年来发现的一种调控基因表达的关键因子, 几乎参与了包括生长、发育、衰老、疾病以及死亡等所有的生物学过程^[4]。已有研究^[5-9]发现, miR-124、miR-128 和 miR-137 等能够通过靶向调节原癌基因达到抑制肿瘤生长的作用, 可以转化为肿瘤基因治疗工具。近年研究^[10]还发现, miR-135a 在结肠癌中的呈上调表达, 其靶向下调的基因为抑癌基因 APC; 还有研究^[11-12]发现, APC 基因的下降与肿瘤对紫杉醇的耐药性增加密切相关, 部分实体肿瘤对紫杉醇的耐药性与 miR-135a 的表达上调有关。然而关于 miR-135a 与 SCLC 多药耐药的关系目前国内外尚未见相关报道。对此, 本研究通过检测 miR-135a 在人 SCLC 敏感细胞株 H69 及耐药细胞株 H69AR 中的表达情况, 并上、下调 miR-135a 基因的表达, 检测其对多种化疗药物敏感性的变化; 同时在临床血液标本中检测 miR-135a 的表达, 分析其与临床预后的关系, 从而探讨 miR-135a 在 SCLC 多药耐药中的作用, 为临床治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 SCLC 患者的收集和分组

收集 48 例 2008 年 1 月至 2013 年 12 月间就诊于本院肿瘤科及呼吸内科的 SCLC 患者外周血液标本。入组标准: (1)组织学明确诊断为 SCLC; (2)临床分期广泛期(ED)和局限期(LD); (3)肿瘤直径至少为 4 cm; (4)年龄 30 ~ 70 岁; (5)既往无并发症; (6)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能标准评分

0 ~ 2 分; (7)肝肾功能正常, 血清转氨酶(AST, ALT) ≤ 60 IU/ml, 总胆红素 ≤ 1.5 mg/dl, 肌酐 ≤ 1.5 mg/dl, 尿素氮 ≤ 20 mg/dl; (8)骨髓功能正常: 中性粒细胞 ≥ 1 500/mm³ 且血小板 ≥ 100 000/mm³。排除标准: (1)既往放疗或化疗史; (2)既往肿瘤病史; (3)妊娠; (4)精神障碍。所有病例均经过病理学检查确诊为 SCLC, 其中男性 22 例、女性 26 例, 年龄 30 ~ 70 岁; 中位年龄 55 岁, 55 岁以下患者 25 例, 55 岁以上患者 23 例; 广泛期患者 27 例, 局限期 21 例。广泛期患者中男性 13 例、女性 14 例, 局限期患者中男性 9 例、女性 12 例, 两组患者的中位年龄为 55 岁, 所有患者均未合并其他系统疾病。48 例患者均接受 EP 方案化疗, 将其分为化疗敏感组和耐药组, 其中化疗敏感组(化疗 5 ~ 6 个周期后肿瘤完全缓解或部分缓解)20 例, 化疗耐药组(化疗 5 ~ 6 个周期后疾病稳定或进展者)28 例。本研究经本院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 细胞、药物和主要试剂

人 SCLC 敏感细胞株 H69 及对多柔比星耐药细胞株 H69AR 均购自美国 ATCC 公司。RPMI 1640 培养基、胎牛血清、Opti-MEM、Lipofectamine™ 2 000、胰酶(0.02% EDTA)均购自 GIBCO 公司, TRIzol RNA 试剂盒、RT 试剂盒、Taq 酶、PCR 试剂盒均购自 Invitrogen 公司, 第 1 链 cDNA 合成试剂盒购自大连宝生生物公司, 兔抗人单克隆抗体 miR-135a 购自美国 Santa Cruz 公司, 羊抗兔二抗购自基因(上海)生物有限公司, 顺铂(DDP)、多柔比星(ADM)和依托泊苷(VP-16)购自辉瑞公司, CCK-8 及凋亡检测试剂盒购自上海碧云天公司。

应用 RPMI 1640 培养基作为细胞扩增培养基, H69 细胞株培养基含 15% 胎牛血清, H69AR 细胞株培养基含 20% 胎牛血清。培养条件: 在 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱。

1.3 脂质体介导 miR-135a 模拟物和抑制剂转染肺癌细胞

采用阳离子脂质体法进行转染, miR-135a 模拟

物(mimics)、抑制剂(inhibitor)、阴性对照 miRNA 的转染量均为 100 nmol/L,按 LipofectamineTM 2000 试剂说明书操作转染入细胞。H69 细胞分 3 组:转染 miR-135a 模拟物组(H69-miR-135a mimics)、转染 miRNA 阴性对照组(H69-minics-NC)及无转染的 H69 细胞组;H69AR 细胞也分为 3 组:H69AR-miR135a-mihibitor 组、H69AR-minics-NC 组及无转染的 H69AR 细胞组。转染 48 h,分别提取细胞 RNA 备用。

1.4 QRT-PCR 检测患者血液标本及肺癌细胞 miR-135a 的表达

用 TRIzol RNA 试剂盒提取 H69、H69AR 细胞株及 SCLC 患者血液标本中总 RNA,操作按照试剂盒说明书进行。测量总 RNA 浓度,取 1 μg RNA 按逆转录合成试剂盒合成 cDNA,然后以该 cDNA 为模板,PCR 中扩增提取 SCLC 细胞及血液标本中的 RNA 进行逆转录和实时定量 PCR。逆转录反应及 PCR 扩增参照试剂盒说明进行,以 miR-135a 的上下游引物进行扩增,3 次独立实验后得到数据运用公式: $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行分析。

1.5 CCK8 法检测肺癌细胞对化疗药物的敏感性

H69 系列细胞(H69-miR-135a-minics, H69-minics-NC, H69)和 H69AR 系列细胞(H69AR-miR-135a-inhibitor, H69AR-minics-NC, H69AR)共 6 种细胞,每种细胞分别分以下 3 个亚组:(1)空白对照组(无细胞仅培养液);(2)阴性对照组(无药物仅细胞);(3)药物组(ADM、DDP、VP-16 三种药物系列浓度),药物组中再分别按 ADM、DDP、VP-16 三种药物系列浓度分亚组。将细胞按分组以 5×10^3 个/孔接种于 96 孔培养板中,每个药物浓度、空白对照、阴性对照均设 5 个平行孔。细胞在含药培养基中培养 24 h 后,吸弃培养基,用 PBS 洗三遍,加入 CCK8 反应液(100 μl RPMI 1640 + 10 μl CCK8),在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 1~4 h 后,酶标仪检测各孔在 450 nm 波长处的光密度(D)值,计算细胞存活率。存活率(%)=[(每个药物浓度平均 D 值 - 空白孔平均 D 值)/(不含药物的阴性对照组平均 D 值 - 空白对照组平均 D 值)] × 100%。重复实验 3 次。根据各药物浓度的细胞存活率,作对数曲线,求得细胞 50% 生存率时的药物浓度(IC₅₀);并计算耐药指数,耐药指数 = IC₅₀(H69AR)/IC₅₀(H69)。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计

量资料的组间比较采用 t 检验或单因素方差分析,miR-135a 的表达与各临床病理参数之间的关系采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCLC 细胞株及患者血液标本中 miR-135a 的表达

QRT-PCR 检测结果(图 1)显示,H69AR 细胞株中 miR-135a 表达较 H69 细胞明显升高[(7.841 ± 0.392) vs (1.047 ± 0.081), $P < 0.01$](图 1A);SCLC 化疗耐药患者(28 例)血液标本中 miR-135a 的表达明显高于化疗敏感患者(20 例)[(2.174 ± 3.981) vs (-1.963 ± 3.750), $P < 0.01$](图 1B)。将血液标本 miR-135a 表达相对值 1 作为分界值,miR-135a 表达值 > 1 为高表达,共 27 例;miR-135a 表达值 < 1 为低表达,共 21 例。

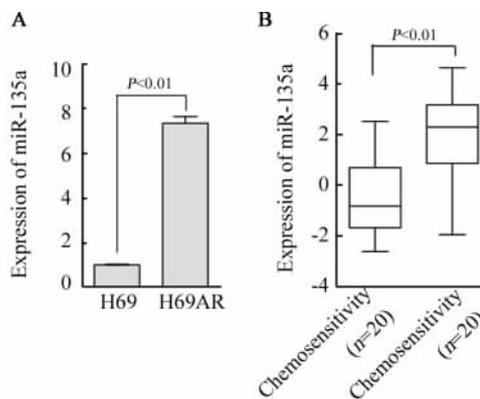


图 1 QRT-PCR 检测 SCLC 细胞株(A)和患者血标本(B)miR-135a 的表达水平

Fig. 1 Expression of miR-135a in the SCLC cells (A) and blood specimen (B) by QRT-PCR

2.2 SCLC 患者外周血 miR-135a 的表达与其临床病理特征的关系

随访:全部 48 例患者出院后均随访,随访方式为电话随访和复查随访,随访内容包括一般情况、临床症状及影像学检查。随访起点为确诊日期,末次随访时间为 2014 年 7 月 31 日,至随访截止日依然生存 18 例、死亡 30 例,无失访病例。

SCLC 患者外周血中 miR-135a 的表达与其病理特征的关系见表 1。SCLC 患者 miR-135a 表达与患者的性别、年龄无关($P > 0.05$)。miR-135a 表达在局限期患者中的表达较广泛期患者低($\chi^2 = 11.622$, $P = 0.001$);在耐药患者中的表达较化疗敏感患者

中的高($\chi^2 = 13.605, P < 0.001$);在存活患者中的表达较死亡患者降低($\chi^2 = 8.586, P = 0.003$)。

表1 SCLC 患者外周血 miR-135a 的表达与其临床病理特征的关系(n)

Tab.1 Correlation of miR-135a expressions in blood specimen with SCLC clinical pathology(n)

Feature	High miR-135a	Low [#] miR-135a	χ^2	P*
Cases(N)	27	21		
Age(t/a)			0.383	0.563
≤ 55	13	12		
> 55	14	9		
Gender			0.048	0.627
Male	12	10		
Female	15	11		
Disease stage			11.622	0.001
Limited disease	6	15		
Extensive-stage disease	21	6		
Response to chemotherapy			13.605	<0.001
Chemosensitivity	5	15		
Chemoresistance	22	6		
Median Survival			8.586	0.003
Survival	5	13		
Death	22	8		

[#] The median expression level was used as the cutoff. Low expression of miR-135a in 21 patients was classified as values of $2^{-\Delta\Delta Ct}$ below 1.0; High miR-135a expression in 27 patients was classified as values of $2^{-\Delta\Delta Ct}$ above 1.0; * For analysis of correlation between of miR-135a levels and clinical features, Chi-square Test were used. Results were considered statistically significant at $P < 0.05$.

2.3 miRNA mimics 和 inhibitor 转染分别上、下调细胞株中 miR-135a 的表达

QRT-PCR 检测结果(图2)显示,H69AR 细胞转染 miR-135a inhibitor 后,与空白对照(H69AR)及阴

性对照(H69AR-NC)组相比,miR-135a 的表达水平下降 70.3% [(0.375 ± 0.003) vs (1.037 ± 0.072)、(0.998 ± 0.047)],均 $P < 0.01$ (图2A);H69 细胞转染 miR-135a mimics 后,miR-135a 的表达增加 5.914 倍[5.914 ± 0.076] vs (1.014 ± 0.004)、(0.992 ± 0.003)],均 $P < 0.01$ (图2B)。

2.4 miR-135a 转染后敏感和耐药肺癌细胞化疗药物敏感性的变化

CCK8 检测结果(图3,表2)显示,H69AR 细胞对 DDP、ADM 及 VP-16 的 IC_{50} 值分别为(247.09 ± 11.55)、(150.83 ± 8.03)、(436.63 ± 61.19) μg/ml;转染 miR-135a inhibitor 后对 DDP、ADM 及 VP-16 的 IC_{50} 值分别为(76.64 ± 10.00)、(40.72 ± 5.06)、(163.35 ± 20.00) μg/ml,较转染前明显降低($P < 0.01$,图3A);H69 细胞转染 miR-135a mimics 后对化疗药物 DDP、ADM 和 VP-16 的 IC_{50} 值分别为(159.27 ± 3.29)、(24.37 ± 2.63)、(48.55 ± 2.59) μg/ml,较转染前的(18.58 ± 1.37)、(24.37 ± 2.63)、(48.55 ± 2.59) μg/ml 明显增加($P < 0.01$,图3B)。

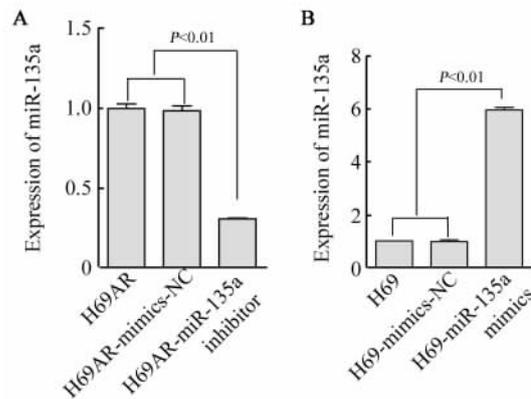


图2 QRT-PCR 检测转染 miR-135a 的 inhibitor(A) 和 mimics(B)后瘤细胞中 miR-135a mRNA 的表达水平
Fig. 2 Expression miR-135a mRNA after tumor cells transfected with miR-135a inhibitor (A) and mimics (B)

表2 miR-135a mimics 和 inhibitor 转染前后细胞对 ADM、DDP 和 VP-16 的 IC_{50} 值($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 IC_{50} of cells to ADM, DDP and VP-16 after transfected with miR-135a mimics and inhibitor($\bar{x} \pm s$)

Drug	H69 cell [$\rho_B / (\mu g \cdot ml^{-1})$]		H69AR cell [$\rho_B / (\mu g \cdot ml^{-1})$]		Resistance index	
	Pre-transfection	Post-transfection	Pre-transfection	Post-transfection	Pre-transfection	Post-transfection
DDP	18.58 ± 1.37	159.27 ± 3.29	247.09 ± 11.55	76.64 ± 10.00	13.29	2.08
ADM	24.37 ± 2.63	129.19 ± 2.64	150.83 ± 8.03	40.72 ± 5.06	6.19	3.17
VP-16	48.55 ± 2.59	359.87 ± 2.92	436.63 ± 61.19	163.35 ± 20.00	8.99	2.20

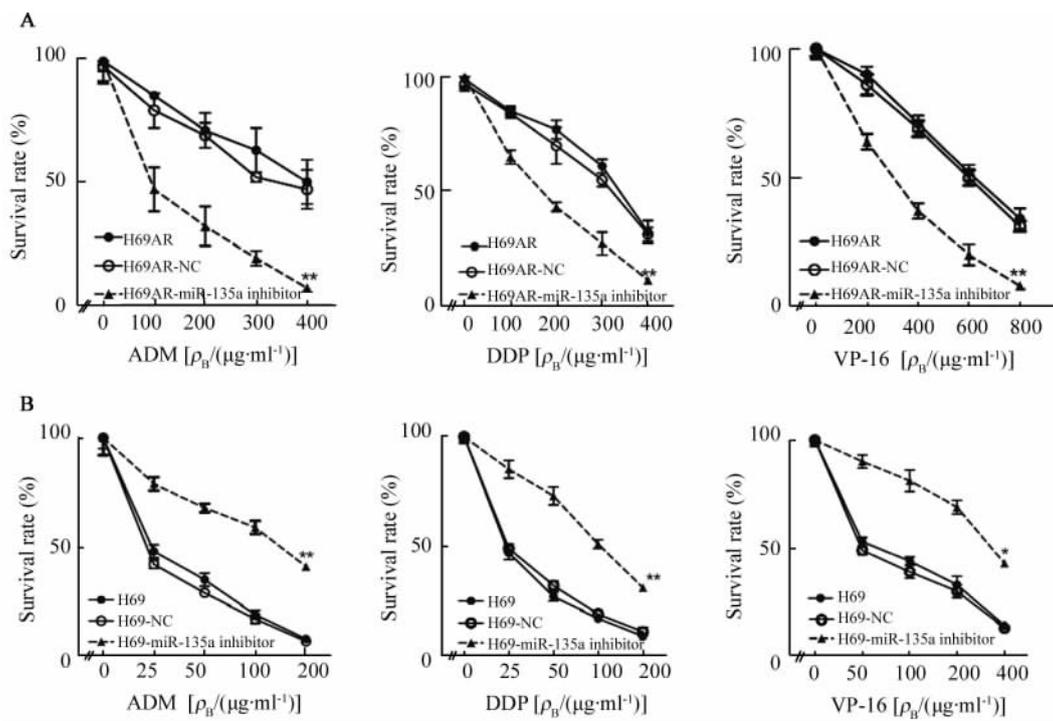


图3 转染 miR-135a mimics(A)和 inhibitor(B)后瘤细胞对化疗药物 ADM、DDP 及 VP-16 敏感性的变化
 Fig. 3 Sensitivities of tumor cells to DDP, VP-16 and ADM after transfected with specific miR-135a mimics (A) and inhibitor(B)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs H69AR or H69 cells

3 讨论

miRNA 是一种长 19 ~ 25 nt 的单链非编码 RNA,它通常与靶 mRNA 的 3'-UTR 发生碱基互补配对,实现基因的转录和转录后沉默,参与癌症发生和发展的多种信号转导途径^[13]。近年来发现,miR-135a 的作用具有两面性。在胰腺癌复发转移中 miR-135a 高表达,通过靶向调控 HOXA10 的表达促进胰腺癌细胞的转移^[14]。在肝癌研究^[15]中发现,过表达 miR-135a 的肝癌患者易于形成门静脉癌栓;miR-135a 通过靶向抑制 MTSS1 的表达而促进癌细胞的转移,而 miR-135a 的上游又受到 FOXM1 的调控,推测 FOXM1-miR-135a-MTSS1 信号通路是肝癌形成门静脉血栓的其中一条重要通路。上述研究均提示,miR-135a 担当着促癌的角色。但是,在经典的 Hodgkin 淋巴瘤研究^[16]中发现,miR-135a 直接通过 JAK2 通路抑制 BCL2L1,继而诱导凋亡,而且高水平的 miR-135a 肿瘤患者有较好的预后。在肾癌研究^[17]中发现,miR-135a 能通过下调 c-MYC 表达而抑制肾癌细胞的增殖。在胃癌的研究^[18]中发现,miR-135a 表达显著下调,过表达的 miR-135a 能

通过抑制 JAK2 通路,调节 p-STAT3、cyclin D1 和 Bcl-xL 的表达,达到抑制胃癌细胞的增殖。以上现象提示,可能是由于肿瘤不同的遗传背景决定 miR-135a 所担当的角色不同。Zhou 等^[19]研究发现,miR-135a/b 在顺铂耐药的 SCLC 细胞株 A549/CD-
 DP 中呈高表达,miR-135a/b 能够通过下调 MCL1 的表达增加 A549 细胞对顺铂的抵抗;Holleman 等^[20]研究发现,miR-135a 在紫杉醇抵抗的 SCLC 中高表达,抑制 miR-135a 的表达能增加紫杉醇抵抗的细胞凋亡。本研究发现,miR-135a 在小细胞肺癌耐药细胞株 H69AR 细胞中的表达明显高于 H69 细胞,通过 miR-135a 抑制剂下调 H69AR 中 miR-135a 的表达能够显著增加细胞对化疗药物的敏感性,本研究与 Zhou 及 Holleman 等人的研究结果一致。然而,Golubovskaya 等^[21]发现,上调宫颈癌细胞株中 MiR-135 的表达能够降低细胞的侵袭,增加细胞对氟尿嘧啶的敏感性。该结果与本实验的结果相反,可能与 miR-135 表达的时序性及组织特异性有关。Wang 等^[22]的研究结果发现,miR-135b 能够促进胃癌细胞的增殖,抑制其凋亡,与胃癌的分型、组织分化、侵袭淋巴结转移等相关。本研究发现,miR-135a

在 H69AR 细胞中的表达明显高于 H69 细胞 ($P < 0.01$); 通过 miR-135a 抑制剂下调 H69AR 中 miR-135a 的表达能够显著增加细胞对化疗药物的敏感性 ($P < 0.01$); miR-135a 的表达在化疗耐药患者血液标本中较化疗敏感者明显增高 ($P < 0.01$)。miR-135a 的表达与患者的性别、年龄无关 ($P > 0.05$), 与疾病的分期、化疗敏感性及患者的生存时间相关 ($P < 0.01$)。该结果与 Wang 等^[22]的研究结果一致。

本研究为 SCLC 的耐药机制研究提供了一定的实验基础, 但 MDR 的发生机制非常复杂, 关于 miR-135a 在调节 SCLC 耐药中的具体分子机制, 尚需进一步研究加以阐明。

[参 考 文 献]

- [1] Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 78-98.
- [2] Fang S, Zeng X, Zhu W, et al. Zinc finger E-box-binding homeobox 2 (ZEB2) regulated by miR-200b contributes to multi-drug resistance of small cell lung cancer [J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(3): 438-444.
- [3] Sarvi S, Mackinnon AC, Avlonitis N, et al. CD133⁺ cancer stem-like cells in small cell lung cancer are highly tumorigenic and chemoresistant but sensitive to a novel neuropeptide antagonist [J]. Cancer Res, 2014, 74(5): 1554-1565.
- [4] Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(8): 460-469.
- [5] Park SY, Kim H, Yoon S, et al. KITENIN-targeting microRNA-124 suppresses colorectal cancer cell motility and tumorigenesis [J]. Mol Ther, 2014, 22(9): 1653-1664.
- [6] Shi XB, Xue L, Ma AH, et al. Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells [J]. Oncogene, 2013, 32(35): 4130-4138.
- [7] Shi ZM, Wang J, Yan Z, et al. MiR-128 inhibits tumor growth and angiogenesis by targeting p70S6K1 [J]. PLoS ONE, 2012, 7(3): e32709.
- [8] Zhu Y, Yu F, Jiao Y, et al. Reduced miR-128 in breast tumor-initiating cells induces chemotherapeutic resistance via Bmi-1 and ABCG5 [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(22): 7105-7115.
- [9] Zhu X, Li Y, Shen H, et al. miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6 [J]. FEBS Lett, 2013, 587(1): 73-81.
- [10] Nagel R, le Sage C, Diosdado B, et al. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer [J]. Cancer Res, 2008, 68(14): 5795-5802.
- [11] Chen C, Peng Y, Peng J, et al. miR-135a-5p inhibits 3T3-L1 adipogenesis through activation of canonical Wnt/beta-catenin signaling [J]. J Mol Endocrinol, 2014, 52(3): 311-320.
- [12] Holleman A, Chung I, Olsen RR, et al. miR-135a contributes to paclitaxel resistance in tumor cells both in vitro and in vivo [J]. Oncogene, 2011, 30(43): 4386-4398.
- [13] Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, et al. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer [J]. Onco Targets Ther, 2014, 7: 1327-1338.
- [14] Dang Z, Xu WH, Lu P, et al. MicroRNA-135a inhibits cell proliferation by targeting Bmi1 in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(7): 733-745.
- [15] Liu S, Guo W, Shi J, et al. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 389-396.
- [16] Navarro A, Diaz T, Martinez A, et al. Regulation of JAK2 by miR-135a: Prognostic impact in classic Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2009, 114(14): 2945-2951.
- [17] Yamada Y, Hidaka H, Seki N, et al. Tumor-suppressive microRNA-135a inhibits cancer cell proliferation by targeting the c-MYC oncogene in renal cell carcinoma [J]. Cancer Sci, 2013, 104(3): 304-312.
- [18] Wu H, Huang M, Cao P, et al. MiR-135a targets JAK2 and inhibits gastric cancer cell proliferation [J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(5): 281-288.
- [19] Zhou L, Qiu T, Xu J, et al. miR-135a/b modulate cisplatin resistance of human lung cancer cell line by targeting MCL1 [J]. Pathol Oncol Res, 2013, 19(4): 677-683.
- [20] Holleman A, Chung I, Olsen RR, et al, miR-135a contributes to paclitaxel resistance in tumor cells both in vitro and in vivo [J]. Oncogene, 2011, 30(43): 4386-4398.
- [21] Golubovskaya VM, Sumbler B, Ho B, et al. MiR-138 and MiR-135 directly target focal adhesion kinase, inhibit cell invasion, and increase sensitivity to chemotherapy in cancer cells [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2014, 14(1): 18-28.
- [22] 王霖沛, 马筱秋, 蔡建春. 微小 RNA-135b 在胃癌发生发展中的临床病理意义及其作用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(46): 3269-3273.

[收稿日期] 2015 - 01 - 18 [修回日期] 2015 - 05 - 10

[本文编辑] 阮芳铭

《 中国肿瘤生物治疗杂志 》 欢迎投稿、欢迎订阅