

## MicroRNA 及 SNP 在非小细胞肺癌易感性和早期诊断中的作用研究进展

### Progress of microRNA and single nucleotide polymorphism in susceptibility and early diagnosis of non-small cell lung cancer

李敬华 综述;王萍玉 审阅(滨州医学院公共卫生与管理学院,山东烟台 264003)

[摘要] 肺癌的发病率和病死率位居世界恶性肿瘤之首,每年新确诊肺癌患者中约有 85% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),探讨 NSCLC 发生发展的机制及寻找有效诊断方法尤为重要。MicroRNA(miRNA)是一类长度约为 18~23 个碱基、内源性非编码的小分子 RNA,在成熟过程中其碱基可能发生突变或其对应靶基因碱基序列会发生变异,这个现象称为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。近年来研究发现,miRNA 及其 SNP 可作为癌基因或抑癌基因在 NSCLC 的发生发展中起重要作用,在 NSCLC 患者血液、血清、组织、唾液、尿液、痰液和胸腔体液中都有异常表达,miRNA 及其 SNP 有望成为新型的生物标记物。本文就近年来有关 miRNA 及其相关 SNP 在 NSCLC 易感性和诊断中的作用作一综述。

[关键词] MicroRNA;单核苷酸多态性;非小细胞肺癌;易感性;诊断

[中图分类号] R734.2; R730.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)03-0446-06

肺癌的发病率和病死率位居世界恶性肿瘤之首,且其发病呈逐年递增和年轻化趋势<sup>[1]</sup>。截止 2012 年,全世界肺癌患者高达 180 万人,占有所有肿瘤的 13%,每年约有 150 万人死于肺癌,占有所有肿瘤死亡总数的 23%<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型,主要包括腺癌(adenocarcinoma, ADC)、鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)和大细胞癌(large cell carcinoma, LCC)三种细胞类型。每年新确诊肺癌患者中有 85% 是 NSCLC 患者,并且初次治疗时约有 70% 为晚期患者,预后差,5 年生存率低<sup>[3]</sup>。因此,探讨 NSCLC 的有效诊断方法和深入研究其发生发展的机制尤为重要。目前认为 NSCLC 发病不仅与环境因素高度相关,而且与遗传因素密切联系。大量研究<sup>[4-5]</sup>发现 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰、基因沉默和 microRNA(miRNA)等方面的表观遗传学调控在 NSCLC 的发生发展机制中发挥着重要作用。miRNA 是一种具有蛋白翻译调控功能且长度为 18~23 个碱基、内源性非编码的小分子,参与机体的正常发育及人类多种疾病。近年来,miRNA 与 NSCLC 的关系成为研究的热点,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是第三代遗传的标志,对 NSCLC 相关 miRNA 基因及其相关 SNP 进行研究,有利于阐述肺癌的发生、发展机制,明确肺癌的致病机制,更有助于肺癌的精准化诊治,进一步提高患者的生存率。

### 1 miRNA 及相关 SNP 与 NSCLC 易感性的关系

大量研究<sup>[6-8]</sup>发现,miRNA 基因及其相关 SNP 的异常表达与 NSCLC 的发生发展相关,并且超过半数的 miRNA 位于 NSCLC 相关基因组区域或脆性位点。根据 miRNA 的功能可将其分为两类,一类是其高表达可促进 NSCLC 发生发展,充当致癌基因的作用,另一类是抑制 NSCLC 发生发展的抑癌基因。

#### 1.1 miRNA 作为抑癌基因在 NSCLC 发生发展中的作用

let-7 家族是目前研究最多且研究最深的与肺癌相关的 miRNA 之一,大量实验表明,let-7 在 NSCLC 的形成中担负着抑癌基因的作用。有研究<sup>[9]</sup>发现,let-7 靶位点上存在 SNP 位点,该 SNP 位点能够改变 let-7 的连接点,影响原癌基因(*KRAS*)的表达能力,抑制 let-7 的表达时,该 SNP 的碱基由 T 突变为 G 从而进一步提高 *KRAS* 的表达水平,成为 NSCLC 发生的潜在因素。该研究与 Takamizawa

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31440061);山东省科技发展计划项目(No. 2015GSF118073)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 31440061) and the Science and Technology Development Program of Shandong Province(No. 2015GSF118073)

[作者简介] 李敬华(1991-),女,山东省寿光市人,硕士生,主要从事慢性病流行病学研究,E-mail:1475599579@qq.com

[通信作者] 王萍玉(WANG Pingyu, corresponding author),E-mail:wpingyugirl@163.com

等<sup>[10]</sup>和 Johnson 等<sup>[11]</sup>研究结果相吻合。还有研究<sup>[12-13]</sup>发现,let-7a 过表达可通过靶向原癌基因( *K-ras*、*c-Myc* 和 *HMGA2* )抑制肺癌的形成。Zhan 等<sup>[14]</sup>和 Zhao 等<sup>[15]</sup>研究发现,let-7c 靶向基因( *HOXA1* 和 *ITGB3* )及 *MAP4K3* 激酶的功能在 NSCLC 的发生发展中发挥了极其重要的作用。另外研究<sup>[16]</sup>发现,在 NSCLC 中 *MUC1-C* 驱动基因激活 *Lin28B*→*let-7*→*HMGA2* 信号通路轴,进而促进上皮细胞向间质转化( epithelial mesenchymal transition, EMT )。流行病学病例对照研究<sup>[17]</sup>发现,let-7 家族启动子区域的 SNP ( rs10877887 )与肺腺癌的易感性有关联(  $OR = 2.032, P = 0.043$  ),人群中 CT 与 CC 基因型显著增加了患肺腺癌的危险性,这种危险性增强的情况在 60 岁以上的女性中更为显著。

miR-146a 在 NSCLC 组织是低表达的,与携带等位基因 GC/GG 相比,CC 基因增加了患 NSCLC 的风险性,研究<sup>[18]</sup>发现,miR-146a SNP( rs2910164 )位点与苏格兰民族、中国和印度人患 NSCLC 的风险性有关。miR-181 的 3'端非翻译区( 3'-untranslated region, 3'UTR )SNP( rs712 和 rs9266 )靶向 *KRAS* 调控 NSCLC 细胞分裂增殖<sup>[19]</sup>。miR-1827 靶基因 *MYCL1* 3'UTR 有两个 SNP( rs3134615 和 rs2291854 )位点,其中 rs3134615 位点 G > T 的变异,促进致癌基因( *L-Myc* )表达,可能增加人类患 SCLC 的易感性,该基因是否与 NSCLC 的发生发展有关联未见报道<sup>[20]</sup>。*SET8* 基因 3'UTR 的 miR-502 结合靶位点 SNP( rs16917496 )、*TP53* 基因 72 密码子多态性与中国人患 NSCLC 发生、发展有密切关系<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22]</sup>发现,位于 miRNA 靶基因 *REV3L* 3'UTR 上的 SNP ( rs465646、rs459809 和 rs1002481 )位点与肺癌的发生密切相关,实验进一步获悉 3'UTR460 T > G ( rs465646 )的变异与肺癌的关联程度最强,该变异显著影响 miR-25/32 等 miRNA 与 T 等位基因的结合,从而降低抑癌基因( *REV3L* )表达水平,增强肺癌易感性。

越来越多抑癌性质的 miRNA 被发现,miR-126<sup>[23]</sup>和 miR-494<sup>[24]</sup>低表达调控 NSCLC 细胞凋亡,发挥着抑癌基因的作用。但近两年研究<sup>[25-26]</sup>发现,miR-494 还是一个致癌基因,其靶向 *PTEN* 激活 Akt/eNOS 信号通路,低氧条件下可促进血管生成和 NSCLC 发生发展。miR-503 靶向调节磷脂酰肌醇 3 激酶( phosphoinositide 3 kinase, *PI3K* )p85/*IKK-β* 信号通路而抑制 NSCLC 细胞的增殖和转移<sup>[27]</sup>。miR-101 和 miR-296-5p 分别靶向环氧合酶 2( cyclooxygenase-2, COX-2 )和人类 Polo 样激酶 1( polo-like ki-

nase-1, *PLK1* ),从而抑制 NSCLC 的发生发展<sup>[28-29]</sup>。miR-148a 低表达抑制 NSCLC 细胞侵袭和迁移能力<sup>[30]</sup>,而 miR-370 高表达调控肿瘤坏死因子( *TRAF4* )表达,使 NSCLC 的发生发展受到抑制<sup>[31]</sup>。

### 1.2 miRNA 作为致癌基因在 NSCLC 发生发展中的作用

miR-17 家族( *miR-17*、*miR-18a*、*miR-19a*、*miR-20a*、*miR-19b-1* 和 *miR-92a-1* )是研究最多且很典型的基因,在众多肿瘤的发生发展中扮演着癌基因的角色。Qi 等<sup>[32]</sup>发现,miR-17、miR-21 和 miR-192 在 I 期 NSCLC 患者中高表达。研究<sup>[33]</sup>表明,miR-17-92 家族( *miR-17*、*miR-20* 和 *miR-20b* )可以通过 TGF- $\beta$  信号通路抑制 NSCLC 转移。miR-17-92 家族的某些 SNP 在 NSCLC 中过度表达,可促进肿瘤细胞的增殖;同时,miR-17-92 家族与核癌基因( *myc* )协同作用促进肿瘤血管形成,一定程度上增加了个体患肺癌的风险<sup>[34]</sup>。还有研究<sup>[35]</sup>发现,miR-17-92 可以通过 *PGE2*→*c-Myc*→miR-17-92 信号通路来调控细胞的增殖和凋亡。目前 miR-17-92 家族在 NSCLC 中的致病机制尚未完全阐明,miR-17-92 家族的整体作用有待进一步研究。miR-196a 及其相关 SNP 与肺癌有着密切关系,miR-196a 在肺癌组织中呈高表达,促进肺癌细胞生长、侵袭和转移,表现为致癌基因的作用。Tian 等<sup>[36]</sup>研究发现,miR-196a-2 SNP ( rs11614913 )位点突变纯合子 CC 基因型的中国人患肺癌风险增加,但未发现其它 3 个 SNP ( rs2910164、rs2292832 和 rs3746444 )位点与肺癌的发生有关联;而与 Vinci 等<sup>[37]</sup>的研究结果不相吻合,后者研究发现 miR-146a 的 SNP( CG 基因型 )可增加患肺癌的概率,而没有发现 miR-149、miR-196a-2 和 miR-499 的 SNP 位点与肺癌发生有关联。还有研究<sup>[38]</sup>发现,miR-196a-2 SNP( rs11614913 )位点与 NSCLC 发生显著相关,miR-146aSNP( rs2910164 )位点与肺癌的发生无显著性关联。

林等<sup>[39]</sup>研究发现,癌基因 miRNA 3'UTR 的 SNP 能够影响 miRNA 的调控作用,改变 3'UTR 产物功能,易引起细胞增殖失控和凋亡受阻,影响个体对 NSCLC 的易感性。miR-335 靶基因 *BIRC5* 3'UTR 上 SNP( rs2239680 )位点 C 等位基因会增加患肺癌的风险;该实验认为,miRNA 的结合位点受 3'UTR 的 SNP 的影响,miR-335 靶基因是明确的致癌基因,rs2239680 位点 T > C 的变异影响了致癌基因的表达,通过 3'UTR 调节 miR-335 与其靶基因的关系,影响肺癌的易感性<sup>[40]</sup>。新近研究<sup>[41]</sup>报道,miR-335 3'UTR 的 SNP( rs76322625 )位点和 miR-1026 3'UTR

的 SNP( rs76322625 )位点破坏了 miR-335 和 miR-1026 对 MET 的监管机制, 从而促进 NSCLC 的发生。

另外, miR-27a SNP( rs895819 )有致癌作用, 与携带 AA 基因型相比, GG 或 AG 显著增加了患 NSCLC 的风险性<sup>[42]</sup>。miR-155 和 miR-183 在 NSCLC 组织和细胞中高表达, 通过靶向机制的构建研究<sup>[43-44]</sup>发现, 其低表达可抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和影响细胞周期, *FoxO1* 是其靶基因之一。还有研究<sup>[45]</sup>发现, miR-9 靶向 *EGFR* 和 *FoxO1* 发挥抑制 NSCLC 细胞增殖的作用。miR-25 在人类 NSCLC 细胞或组织的表达显著高于正常肺细胞或相邻癌变组织, 其低表达明显抑制 A549 细胞增殖, 影响细胞周期, 抑制癌症细胞体内生长迁移, 而发挥致癌基因的作用<sup>[46]</sup>。

## 2 miRNA 及相关 SNP 与 NSCLC 的诊断

在临床上目前往往由于不能对 NSCLC 患者及时做出早期诊断, 导致大部分癌症患者确诊时已处于晚期, NSCLC 预后较差, 5 年生存率低。早发现、早诊断、早治疗是提高 NSCLC 患者生存率的有效措施。

### 2.1 血液 miRNA 检测与 NSCLC 诊断

血液 miRNA 的稳定存在为 NSCLC 的诊断开辟了一条新的途径。研究<sup>[47]</sup>发现, NSCLC 患者血清中 miR-27a SNP( rs895819 )位点的 A 等位基因的表达水准显著高于 G 的表达。Wang 等<sup>[48]</sup>收集 100 例中国 NSCLC 患者和健康者及 212 例美国 NSCLC 患者和健康者, 运用低密度芯片技术筛选患者和健康者混合血清中 miRNA 的表达差异, 初筛结果显示, 88 种 miRNA 在患者血清中含量较健康者高; 再用 qRT-PCR 技术对 miRNA 进行复筛, 复筛结果验证 5 种 miRNA( miR-483-5P、miR-193a-3p、miR-214、miR-35 和 let-7 )与初筛结果一致, 在患者血清中含量显著高于健康者。Sanford 等<sup>[49]</sup>研究了 328 个 miRNA 在血清中的表达情况, 其中有 26 个 miRNA 在 NSCLC 患者血清中能够精确的检测出, 出现在 I ~ IV 期肺癌的百分比分别为: 60%、24%、12% 和 4%, 故 miRNA 可能成为诊断肺癌分期的标志物。血液标本中 miR-205、miR-335、miR-25、miR-10b、miR-143 和 miR-328 等 miRNA 在 NSCLC 都可以稳定表达, 而对于 miR-200 能否在 NSCLC 血液中表达以及表达程度如何需要进一步探究<sup>[50-52]</sup>。

### 2.2 组织 miRNA 检测与 NSCLC 诊断

miRNA 及其 SNP 在癌组织和正常组织中以及在不同类型 NSCLC 中其表达谱不同, 表明 miRNA

不仅参与 NSCLC 发生、发展的各个历程, 而且在 NSCLC 的诊断和鉴别诊断中发挥重要作用。研究<sup>[47]</sup>发现, miR-27a SNP( rs895819 )位点的 A、G 等位基因不仅在 NSCLC 患者的血清中表达不同, 而且其在癌组织与癌旁组织中表达也有显著差异; 同时还发现 miRNA-34a 在两组织中表达有显著差别, 癌组织中明显高于癌旁组织。Harnanaoto 等<sup>[53]</sup>对 86 例肿瘤患者组织的 miRNA 的表达谱进行研究, 通过对 miR-196b、miR-205 和 miR-375 的联合检测可以区分 NSCLC 患者的类型, 灵敏度与特异度均在 80% 以上。有研究<sup>[54-55]</sup>发现, miR-141 和 miR-200c 在肺腺癌的表达明显高于肺鳞癌, 而 miR-205 在肺鳞癌的表达明显高于肺腺癌。

### 2.3 痰液及胸腔积液 miRNA 检测与 NSCLC 诊断

miRNA 在人的血液、血清、唾液、尿液及其他体液中都有表达, NSCLC 患者的痰液和胸腔体液中也是值得留样和检测<sup>[56]</sup>。杨等<sup>[57]</sup>选取 NSCLC、肺良性疾病( other pulmonary disease, OPD )患者及健康者共 59 例, 检测其痰液中 miR-21、miR-155 及 let-7a 的含量, 结果显示, 三者 NSCLC、OPD 患者及健康者痰液中含量有显著差别, miR-21 与 miR-155 在 NSCLC 患者痰液中含量明显高于 OPD 患者及健康者, 而 let-7a 则反之。Liao 等<sup>[58]</sup>分析发现, 痰液中 miRNA 诊断肺癌的灵敏度和特异度分别为 70% 和 89%。多种痰液中 miRNA 的联合检测有助于判断 NSCLC 的类型。Yu 等<sup>[59]</sup>筛选出 4 种 miRNA( miR-21、miR-486、miR-200b 和 miR-375 )作为痰标志物, 诊断肺腺癌的灵敏度和特异度分别为 80.6% 和 91.7%; miR-205、miR-210 和 miR-708 联合检测肺鳞癌灵敏度和特异度分别为 71% 和 96%。Han 等<sup>[60]</sup>研究发现, 胸腔积液 miR-198 诊断肺腺癌的灵敏度和特异度为 89% 和 85%, 说明不同的 miRNA 的表达与不同的肿瘤类型之间可能存在一定的关系。目前为止, 有关痰液及胸腔积液 miRNA 检测的研究报道较少, 其在 NSCLC 诊断中的价值还有待进一步探索。

## 3 结 语

miRNA 及其相关 SNP 的异常表达与 NSCLC 的发生发展相关, 已证实部分 miRNA 及其相关 SNP 与部分研究人群的 NSCLC 发生、分期或预后相关, 但研究表明只有少数 miRNA 能够作为一个明确的诊断检测指标, 且有关 miRNA 相关 SNP 的精细表达调节机制尚需进一步研究。因此, 通过研究 miRNA 及其 SNP 在 NSCLC 发生发展中的作用, 深入

探讨其调节机制,不仅可以逐步阐明 miRNA 及其 SNP 在 NSCLC 中的发生发展机制,同时也能更好地认识 miRNA 及其 SNP 在 NSCLC 的易感性和早期诊断等方面的实际应用价值。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65( 2 ): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [ 2 ] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [ J ]. *Int J Cancer*, 2015, 136( 5 ): E359-386. DOI:10.1002/ijc.29210.
- [ 3 ] DESANTIS C E, LIN C C, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64( 4 ): 252- 271. DOI: 10.3322/caac.21235.
- [ 4 ] CHO H J, KIM S R, KIM H R, et al. Modern outcome and risk analysis of surgically resected occult N2 non-small cell lung cancer [ J ]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97( 6 ): 1920-1925. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.03.004.
- [ 5 ] LANGEVIN S M, KRATZKE R A, KELSEY K T. Epigenetics of lung cancer [ J ]. *Transl Res*, 2015, 165( 1 ): 74-90. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.03.001.
- [ 6 ] ZHANG Y, YANG Q, WANG S. MicroRNAs: a new key in lung cancer [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74( 6 ): 1105-1111. DOI: 10.1007/s00280-014-2559-9.
- [ 7 ] JEONG H C. Clinical aspect of microRNA in lung cancer [ J ]. *Tuberc Respir Dis ( Seoul)*, 2014, 77( 2 ): 60-64. DOI: 10.4046/trd.2014.77.2.60.
- [ 8 ] HUANG J, ZHANG S Y, GAO Y M, et al. MicroRNAs as oncogenes or tumour suppressors in oesophageal cancer: potential biomarkers and therapeutic targets [ J/OL ]. *Cell Prolif*, 2014, 47( 4 ): 277-286 [ 2015-11-10 ]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.12109/abstract;jsessionid=732F11F5E7EE86136B811F5A9258B552.f04t04>. DOI: 10.1111/cpr.12109.
- [ 9 ] 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2129.
- [ 10 ] TAKAMIZAWA J, KONISHI H, YANAGISAWA K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 11 ): 3753- 3756. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0637.
- [ 11 ] JOHNSON S M, GROSSHANS H, SHINGARA J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family [ J ]. *Cell*, 2005, 120( 5 ): 635-647. DOI:10.1016/j.cell.2005.01.014.
- [ 12 ] XIA X M, JIN W Y, SHI R Z, et al. Clinical significance and the correlation of expression between let-7 and K-ras in non-small cell lung cancer [ J ]. *Oncol Lett*, 2010, 1( 6 ):1045-1047. DOI: 10.3892/ol.2010.164.
- [ 13 ] Wang Y Y, Ren T, Cai Y Y, et al. MicroRNA let-7a inhibits the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cell line 95D by regulating K-Ras and HMGA2 gene expression [ J ]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28( 2 ):131-137. DOI:10.1089/cbr.2012.1307.
- [ 14 ] ZHAN M, QU Q, WANG G, et al. Let-7c inhibits NSCLC cell proliferation by targeting HOXA1 [ J/OL ]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14( 1 ): 387-392 [ 2015-11-10 ]. [http://korea-science.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=POCPA9\\_2013\\_v14n1\\_387](http://korea-science.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=POCPA9_2013_v14n1_387). DOI:10.7314/APJCP.2013.14.1.387.
- [ 15 ] ZHAO B, HAN H, CHEN J, et al. MicroRNA let-7c inhibits migration and invasion of human non-small cell lung cancer by targeting ITGB3 and MAP4K3 [ J ]. *Cancer Lett*, 2014, 342( 1 ): 43-51. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.030.
- [ 16 ] ALAM M, AHMAD R, RAJABI H, et al. MUC1-C induces the Lin28B→let-7→HMGA2 axis to regulate self-renewal in NSCLC [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13( 3 ): 449-460. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0363.
- [ 17 ] SHEN L Q, XIE Y Z, QIAN X F, et al. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of let-7 family is associated with lung cancer risk in Chinese [ J/OL ]. *Genet Mol Res*, 2015, 14( 2 ):4505-4512 [ 2015-11-10 ]. <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2015/vol14-2/pdf/gmr5040.pdf>. DOI: 10.4238/2015.May.4.8.
- [ 18 ] JIA Y, ZANG A, SHANG Y, et al. MicroRNA-146a rs2910164 polymorphism is associated with susceptibility to non-small cell lung cancer in the Chinese population [ J/OL ]. *Med Oncol*, 2014, 31( 10 ): 194 [ 2015-11-10 ]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-014-0194-2>. DOI: 10.1007/s12032-014-0194-2.
- [ 19 ] KIM M, CHEN X, CHIN L J, et al. Extensive sequence variation in the 3' untranslated region of the KRAS gene in lung and ovarian cancer cases [ J ]. *Cell Cycle*, 2014, 13( 6 ): 1030-1040. DOI: 10.4161/cc.27941.
- [ 20 ] XIONG F, WU C, CHANG J, et al. Genetic variation in an miRNA-1827 binding site in MYCL1 alters susceptibility to small-cell lung cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2011, 71( 15 ): 5175-5181. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4407.
- [ 21 ] YANG S, GUO H, WEI B, et al. Association of miR-502-binding site single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of SET8 and TP53 codon 72 polymorphism with non-small cell lung cancer in Chinese population [ J ]. *Acta Biochim Biophys Sin ( Shanghai )*, 2014, 46( 2 ): 149-154. DOI: 10.1093/abbs/gmt138.
- [ 22 ] ZHANG S, CHEN H, ZHAO X, et al. REV3L 3'UTR 460 T>C polymorphism in microRNA target sites contributes to lung cancer susceptibility [ J ]. *Oncogene*, 2013, 32( 2 ): 242-250. DOI: 10.1038/onc.2012.32.
- [ 23 ] KIM M K, JUNG S B, KIM J S, et al. Expression of microRNA miR-126 and miR-200c is associated with prognosis in patients with non-small cell lung cancer [ J ]. *Virchows Arch*, 2014, 465( 4 ): 463- 471. DOI: 10.1007/s00428-014-1640-4.
- [ 24 ] ROMANO G, ACUNZO M, GAROFALO M, et al. MiR-494 is regulated by ERK1/2 and modulates TRAIL-induced apoptosis in

- non-small-cell lung cancer through BIM down-regulation [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109( 41 ): 16570-16575. DOI: 10.1073/ pnas. 1207917109.
- [ 25 ] MAO G, LIU Y, FANG X, et al. Tumor-derived microRNA-494 promotes angiogenesis in non-small cell lung cancer [ J ]. *Angiogenesis*, 2015, 18( 3 ): 373-382. DOI: 10.1007/ s10456- 015-9474-5.
- [ 26 ] WANG J, CHEN H, LIAO Y, et al. Expression and clinical evidence of miR-494 and PTEN in non-small cell lung cancer [ J ]. *Tumour Biol*, 2015, 36( 9 ):6965-6972. DOI: 10.1007/ s13277-015-3416-0.
- [ 27 ] YANG Y, LIU L, ZHANG Y, et al. MiR-503 targets PI3K p85 and IKK- $\beta$  and suppresses progression of non-small cell lung cancer [ J ]. *Int J Cancer*, 2014, 135( 7 ): 1531-1542. DOI: 10.1002/ ijc. 28799.
- [ 28 ] 张志强, 杨艳荣, 马海英, 等. MiRNA-101 通过下调 COX-2 的表达影响肺癌细胞的生物学功能 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22( 5 ): 584-598. DOI: 10.3872/j. issn. 1007- 385X. 2015.05.006.
- [ 29 ] XU C, LI S, CHEN T, et al. MiR-296-5p suppresses cell viability by directly targeting PLK1 in non-small cell lung cancer [ J ]. *Oncol Rep*, 2016, 35( 1 ): 497-503. DOI: 10.3892/ or. 2015. 4392.
- [ 30 ] LI J, YU T, CAO J, LIU L, et al. MicroRNA-148a suppresses invasion and metastasis of human non-small-cell lung cancer [ J/OL ]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37( 5 ):1847-1856 [ 2015-11-10 ]. <http://www.karger.com/Article/FullText/438546>. DOI: 10.1159/000438546.
- [ 31 ] CHEN T, GAO F, FENG S, et al. MicroRNA-370 inhibits the progression of non-small cell lung cancer by downregulating oncogene TRAF4 [ J ]. *Oncol Rep*, 2015, 34( 1 ): 461-468. DOI: 10.3892/or. 2015. 3978.
- [ 32 ] QI Z, YANG D Y, CAO J. Increased micro-RNA 17, 21, and 192 gene expressions improve early diagnosis in non-small cell lung cancer [ J/OL ]. *Med Oncol*, 2014, 31( 9 ): 195 [ 2015-11-10 ]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-014-0195-1>. DOI: 10.1007/s12032-014-0195-1.
- [ 33 ] JIANG Z, YIN J, FU W, et al. MiRNA-17 family regulates cisplatin-resistant and metastasis by targeting TGF $\beta$ 2 in NSCLC [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 4 ): e94639 [ 2015-11-10 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094639>. DOI:10.1371/ journal.pone.0094639.
- [ 34 ] 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. DOI: 10.3892/ mmmr. 2011. 430.
- [ 35 ] KRYSAN K, KUSKO R, GROGAN T, et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12( 5 ): 765-774. DOI: 10.1158/1541-7786. MCR-13-0377.
- [ 36 ] TIAN T, SHU Y, CHEN J, et al. A functional genetic variant in microRNA-196a2 is associated with increased susceptibility of lung cancer in Chinese [ J ]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18( 4 ): 1183-1187. DOI: 10.1158/1055-9965. EPI-08-0814.
- [ 37 ] VINCI S, GELMINI S, PRATESI N, et al. Genetic variants in miR-146a, miR-149, miR-196a2, miR-499 and their influence on relative expression in lung cancers [ J ]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49( 12 ): 2073-2080. DOI: 10.1515/CCLM.2011.708.
- [ 38 ] WANG J, WANG Q, LIU H, et al. The association of miR-146a rs2910164 and miR-196a2 rs11614913 polymorphisms with cancer risk: a meta-analysis of 32 studies [ J ]. *Mutagenesis*, 2012, 27( 6 ): 779-788. DOI: 10.1093/mutage/ges052.
- [ 39 ] 林明艳, 蔡琳. MicroRNA 靶基因 3'端非翻译区单核苷酸多态性与肺癌关联的功能性研究进展 [ J ]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42( 5 ): 511-515. DOI:10.3971/j. issn. 1000-8578. 2015. 05. 020.
- [ 40 ] ZU Y, BAN J, XIA Z, et al. Genetic variation in a miR-335 binding site in BIRC5 alters susceptibility to lung cancer in Chinese Han populations [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430( 2 ):529- 534. DOI: 10.1016/j. bbr. 2012. 12. 001.
- [ 41 ] ZHU X, FU C, ZHANG L, XU G, et al. MiRNAs associated polymorphisms in the 3'UTR of MET promote the risk of non-small cell lung cancer [ J/OL ]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37( 3 ): 1159-1167 [ 2015-11-10 ]. <http://www.karger.com/Article/FullText/430239>. DOI:10.1159/000430239.
- [ 42 ] MA J Y, YAN H J, YANG Z H, et al. Rs895819 within miR-27a might be involved in development of non-small cell lung cancer in the Chinese Han population [ J/OL ]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16( 5 ):1939-1944 [ 2015-11-10 ]. [http://koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=POCPA9\\_2015\\_v16n5\\_1939](http://koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=POCPA9_2015_v16n5_1939). DOI:10.7314/APJCP. 2015. 16. 5. 193 9.
- [ 43 ] HOU L, CHEN J, ZHENG Y, et al. Critical role of miR-155/ FoxO1/ROS axis in the regulation of non-small cell lung carcinomas [ J ]. *Tumor Biol*, 2015, 36( 11 ): 1-8. DOI: 10.1007/ s13277-015-4335-9.
- [ 44 ] ZHANG L, QUAN H, WANG S, et al. MiR-183 promotes growth of non-small cell lung cancer cells through FoxO1 inhibition [ J ]. *Tumour Biol*, 2015, 36( 10 ): 8121-8126. DOI: 10.1007/s13277-015-3550-8.
- [ 45 ] CHEN X, ZHU L, MA Z, et al. Oncogenic miR-9 is a target of erlotinib in NSCLCs [ J/OL ]. *Sci Rep*, 2015, ( 5 ): 1-11 [ 2015-11-10 ]. <http://www.nature.com/articles/srep17031>. DOI: 10.1038/srep17031.
- [ 46 ] YANG T, CHEN T, LI Y, et al. Downregulation of miR-25 modulates non-small cell lung cancer cells by targeting CDC42 [ J ]. *Tumour Biol*, 2015, 36( 3 ): 1903-1911. DOI:10.1007/ s13277-014-2793-0.
- [ 47 ] XU J, YIN Z, SHEN H, et al. A Genetic polymorphism in pre-miR-27a confers clinical outcome of non-small cell lung cancer in a Chinese population [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2013, 8( 11 ): e79135 [ 2015-11-10 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079135>. DOI: 10.1371/journal.pone.0079135.
- [ 48 ] WANG C, DING M, XIA M, et al. A five-miRNA panel identified from a multicentric case-control study serves as a novel diagnostic tool for ethnically diverse non-small-cell lung cancer patients [ J/OL ]. *EbioMedicine*, 2015, 2( 10 ): 1377-1385 [ 2015-11-10 ].

- [http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(15\)30086-4/abstract](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(15)30086-4/abstract). DOI:10.1016/j.ebiom.2015.07.034.
- [49] SANDFORD T, HENNESSY P T, CHOUDHARY A, et al. Serum miRNA biomarkers for detection non-small cell lung cancer [ J/OL ]. PLoS ONE, 2012, 7(2): e32307 [ 2015-11-10 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032307>. DOI:10.1371/journal.pone.0032307.
- [50] TANG D, SHEN Y, WANG M, et al. Identification of plasma microRNAs as novel noninvasive biomarkers for early detection of lung cancer [ J ]. Eur J Cancer Prev, 2013, 22(6): 540-548. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835f3be9.
- [51] ZENG X L, ZHANG S Y, ZHENG J F, et al. Altered miR-143 and miR-150 expressions in peripheral blood mononuclear cells for diagnosis of non-small cell lung cancer [ J ]. Chin Med J ( Engl ), 2013, 126(23): 4510-4516. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122931.
- [52] ULIVI P, FOSCHI G, MENGOZZI M, et al. Peripheral blood miR-328 expression as a potential biomarker for the early diagnosis of NSCLC [ J/OL ]. Int J Mol Sci, 2013, 14(5):10332-10342 [ 2015-11-10 ]. <http://www.mdpi.com/1422-0067/14/5/10332>. DOI: 10.3390/ijms140510332.
- [53] HARNANAOTO J, SOEJIMA K, YODA S, et al. Identification of microRNAs differentially expressed between lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma [ J ]. Mol Med Rep, 2013, 8(2): 456-462. DOI: 10.3892/mmr.2013.1517.
- [54] TEJERO R, NAVARRO A, CAMPAYO M, et al. MiR-141 and miR-200c as markers of overall survival in early stage non-small cell lung cancer adenocarcinoma [ J/OL ]. PLoS ONE, 2014, 9(7): e101899 [ 2015-11-10 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101899>. DOI: 10.1371/journal.pone.0101899.
- [55] WHITE K, DEMPSIE Y, CARUSO P, et al. Endothelial apoptosis in pulmonary hypertension is controlled by a microRNA/programmed cell death 4/caspase-3 axis [ J ]. Hypertension, 2014, 64(1): 185-194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03037.
- [56] 黄晓珠,包勇. 痰分子标志物在肺癌早期诊断中的研究进展 [ J ]. 中华肺部疾病杂志, 2015, 8(1): 99-102. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2015.01.027
- [57] 杨小倩,孙波,张义宏,等. 痰液 MicroRNA 检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值 [ J ]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2): 226-229. DOI:10.3969/j.issn.1009.6663.2013.02.016.
- [58] LIAO Q B, GUO J Q, ZHENG X Y, et al. Test performance of sputum microRNAs for lung cancer: a meta-analysis [ J ]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(8): 562-567. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0005.
- [59] YU L, TODD N W, XING L, et al. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers [ J ]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2870-2878. DOI: 10.1002/ijc.25289.
- [60] HAN H S, YUN J, LIM S N, et al. Downregulation of cell-free miR-198 as a diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion [ J ]. Int J Cancer, 2013, 133(3): 645-652. DOI: 10.1002/ijc.28054.
- [ 收稿日期 ] 2015 - 12 - 03 [ 修回日期 ] 2016 - 03 - 24  
[ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对文稿中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,本刊对文稿中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:(1)品种、品系及亚系的确切名称;(2)遗传背景或其来源;(3)微生物检测状况;(4)性别、年龄、体质量;(5)质量等级及合格证书编号;(6)饲养环境和实验环境;(7)健康状况;(8)对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

(本刊编辑部)

欢迎登录《中国肿瘤生物治疗杂志》网站 [www.biother.org](http://www.biother.org)