

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.022

· 综 述 ·

上皮性卵巢癌中 microRNA 的研究进展

Progress of research on microRNA in epithelial ovarian carcinoma

刘金¹综述; 吴小华²审阅 (1. 河北大学附属医院 妇科, 河北 保定 071000; 2. 河北医科大学研究生学院 白求恩国际和平医院 妇科, 河北 石家庄 051000)

[摘要] 非编码短序列 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约为 21~22 个核苷酸的短序列、非编码、具有调控作用的单链 RNA 分子, 可以在转录水平后调控 mRNA 的表达。作为一个重要的基因调节因子, miRNA 在肿瘤中发挥癌基因或抑癌基因样作用, 与肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移、耐药等机制密切相关。卵巢癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤之一, 在女性肿瘤中病死率居第 5 位, 因病灶隐匿, 不易早期发现, 故发现时多为晚期, 5 年生存率低。随着 miRNA 在肿瘤中的深入研究, miRNA 在卵巢癌中存在差异表达, 其与卵巢癌的作用日渐明朗, 有望成为新一代敏感的肿瘤标志物, 并通过对其靶基因的研究, 最终达到早期诊断及提高卵巢癌治疗效果的目的。

[关键词] 非编码小 RNA (microRNA); 上皮性卵巢癌; 靶基因; 诊断

[中图分类号] R730.4; R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0865-04

自 1993 年发现非编码短序列 RNA 分子 (microRNA, miRNA)^[1] 以来, 作为基因调节因子的 miRNA 逐渐被人们所认识, 至今发现有超过 1 900 种的 miRNA 广泛地参与机体细胞生理过程, 如细胞生长、增殖、分化、新陈代谢等, 维持机体内环境的稳定^[2]; 当 miRNA 差异表达时, 可能就会出现病理情况, 甚至引发肿瘤。miRNA 与肿瘤相关性研究是近年来肿瘤研究领域的热点, 已经发现 miRNA 具有癌基因及抑癌基因样作用, 而且进入体液后能够稳定存在不易被降解, 有望成为一种新的肿瘤标志物^[3-5]。卵巢癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤之一, 世界范围内每年新发病卵巢癌患者约有 230 000 例, 每年死亡病例约有 140 000 例, 居女性肿瘤死亡原因第 5 位^[6], 80% 的卵巢癌患者发现时即为晚期, 导致 5 年生存率很低。故早期诊断、早期治疗、密切随访对提高卵巢癌患者 5 年生存率、改善生活质量至关重要。本文对 miRNA 的异常表达谱、血清学检测、与浸润、转移和耐药相关的靶基因通路及治疗等方面的研究作一综述。

1 miRNA 概要

miRNA 是一类长度约为 21~22 个核苷酸的短序列、非编码、具有调控作用的单链 RNA 分子。作用机制是在转录水平后通过调控靶 miRNA 的表达来发挥作用的。miRNA 与其靶 miRNA 3' 非翻译区 (3'UTR) 结合, 其作用形式根据结合程度, 若近乎完全互补配对, 则降解 miRNA; 若匹配程度较差, 则抑制 miRNA

的翻译, 影响蛋白质合成^[7-9]。尽管早在 1993 年就首次发现了 miRNA, 但直到近几年大量的功能分析研究才阐明了 miRNA 作为靶基因调节因子, 在机体的生理及病理过程中发挥重要作用^[10-11]。尤其是异常表达的 miRNA 通过发挥癌基因或抑癌基因样作用, 调节肿瘤细胞的物质代谢、促进细胞增生或抑制细胞凋亡, 参与肿瘤的发生及发展^[12-13]。

2 miRNA 与卵巢癌

自 2006 年首次报道了 miRNA 在卵巢癌中发挥重要作用且提出大约 40% 的 miRNA 具有影响 DNA 复制作用^[14] 以来, 关于 miRNA 在卵巢癌的发生、发展、浸润、转移及耐药等多方面的研究越来越多。

2.1 miRNA 在上皮性卵巢癌组织及外周血中的差异表达

由于 miRNA 的差异表达影响细胞基因网络的调节, 改变细胞功能, 进而在肿瘤的发生发展中起重要作用。微阵列基因芯片技术的应用可以高通量检测组织及体液中 miRNA 的表达谱, 众多研究显示了上皮性卵巢癌中 miRNA 存在差异表达。早在 2007

[基金项目] 2015 年河北省临床医学优秀人才资助项目 (No. 361007)。Project Supported by Outsanding Talents Program for Clinical Medicine of Hebei Province 2015 (No. 361007)

[作者简介] 刘金 (1979 -), 女, 河北保定人, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤研究, E-mail: liujinhdfy@163.com

[通信作者] 吴小华 (WU Xiaohua, corresponding author), E-mail: juandoctor@yeah.net

年, Iorio 等^[15] 就通过微阵列基因芯片技术及 qRT-PCR 技术检测了上皮性卵巢癌组织和正常卵巢组织中 miRNA 的表达, 结果发现, 在卵巢癌组织中 miR-200 家族(miR-141、miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-429) 的表达水平明显升高, 而 miR-140、miR-145、miR-199a 的表达较正常卵巢组织明显下降。随后 Nam 等^[16] 应用同样的方法比较了卵巢癌和卵巢良性肿瘤, 发现 miR-200 家族及 miR-16、miR-21 和 miR-93 在卵巢癌组织中明显升高, 而 miR-145、miR-99a、miR-100、miR-214 及 Let-7b 则明显降低。Neetu 等^[17] 研究了 15 例正常卵巢组织、69 例卵巢恶性肿瘤及 5 株卵巢癌细胞系, 结果发现正常卵巢组织与肿瘤组织中有 89% 的 miRNA 表达不同, 其中 miR-200a、miR-200b、miR-200c 及 miR-141 高表达, 而 25 个低表达中 miR-140、miR-199a、miR-145 及 miR-125b1 表达量降低最为显著。除了 miRNA 差异表达, Son 等^[18] 等还发现 miR-21、miR-200、miR-141、miR-18a、miR-93 和 miR-429 高表达与浆液性卵巢癌预后较差密切相关。2011 年 Shih^[19] 研究也发现, miR-410 和 miR-645 缺乏与浆液性卵巢癌预后不良有关。

miRNA 除了在卵巢癌组织中可以检测, 它还能够在外周血中稳定存在, 这就为临床寻找新的更为有效的早期诊断卵巢癌标志物提供了新的思路。Mitchell^[20] 等在室温下对血浆培养 24 h 或使血浆经过 8 次冷冻-融化循环, 然后应用 TaqMan 探针定量反转录 PCR 方法(TaqMan qRT-PCR) 分析 miR-15b、miR-16 和 miR-24 的表达水平均无显著变化, 表明血浆中的 miRNA 能够抵御 RNA 酶(RNase) 的降解作用。Taylor 等^[21] 发现 miRNA 在血清中是包含在一种外周血小体中, 为一种直径约 50 ~ 100 nm 有膜包绕的小囊泡, 在血清中稳定存在。miRNA 在福尔马林固定-石蜡包埋切片中亦能检测到, 且需要的检测标本量远小于检测 mRNA 所需要的标本量^[20]。卵巢癌患者腹水中的 miRNA 的表达谱与肿瘤类型密切相关, 一种 miRNA 可以调控多个下游的数百个基因, 因此, 通过 miRNA 获得的信息比蛋白编码基因更能对癌症的亚型进行分类。多方面研究显示 miRNA 在卵巢癌组织、外周血及石蜡切片中均可被检测, 尤其是在外周血中的稳定表达, 为其成为新的卵巢癌标志物提供了理论依据。

Resnick 等^[22] 于 2009 年对 19 个卵巢癌患者与 11 个正常对照血清中 miRNA 的差异表达进行比较, 发现血清中 miR-21、miR-29a、miR-92、miR-93 显著升高, miR-99b、miR-127、miR-155 明显下调。而

且 miR-21、miR-92、miR-93 在 3 个 CA125 正常的卵巢癌患者中仍呈高表达, 提示 miRNA 的敏感性要比 CA125 高。2010 年 Häusler 等^[23] 在全血中利用基因芯片技术检测了卵巢癌与正常对照组中 miRNA 的表达, 发现 miR-30cl 明显升高, miR-181a、miR-342-3p、miR-450b-5p 明显下降。Gao 等^[24] 比较了 74 例上皮性卵巢癌患者与 50 例正常对照血清中 miR-200c 和 miR-141 的表达, 通过计算 AUC, 发现 miR-200c 在卵巢癌早期就成上升趋势, miR-141 也有同样的趋势。推测, 在体液循环中 miRNA 的高表达可能是肿瘤细胞生长、溶解或是肿瘤细胞浸润的结果, 监测血中 miRNA 的表达, 可以用来估计肿瘤的消长, 预示着在不久的将来, miRNA 可能应用于临床, 成为卵巢癌的早期诊断及预后随访的血清标志物。

2.2 miRNA 与上皮性卵巢癌的发生、浸润及转移

肿瘤细胞的增殖与凋亡共同决定着肿瘤的消长, 肿瘤细胞的转移决定着肿瘤的预后。miRNA 在体内发挥着癌基因或抑癌基因样作用。作用于靶基因, 参与肿瘤发生的重要信号通路, 调节肿瘤细胞增殖、凋亡及转移。miR-200 家族(miR-200a、miR-200b、miR-200c 及 miR-141) 可以促进上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 进而促进肿瘤细胞的侵蚀性及转移能力^[25]。Let-7 家族成员众多, 其中与卵巢癌相关的有 Let-7a/b/c/f/i 等, Let-7 表达显著降低的卵巢癌患者, 其存活时间明显缩短, 恢复 Let-7b 的表达, 可以使肿瘤细胞的体外生存期明显缩短, 其原因可能与基因拷贝缺失有关^[26]。Shahab 等^[27] 发现, miR-7 对卵巢癌的侵袭转移起抑制作用, 在卵巢癌细胞株中提高 miR-7 的表达, 可以使细胞侵袭能力受到抑制, 可能是通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 靶向逆转 EMT 以及 AKT、ERK1/2 磷酸化蛋白的表达。Zhang 等^[28] 研究发现, miR-34b 和 miR-34c 在卵巢癌中过表达, 作用于靶基因 P53, 使 P53 蛋白失活, 致使细胞分裂失去节制, 最终发生癌变。miR-22、miR-183 和 miR-31 通过抑制 Tiam1 的蛋白表达, 进而抑制细胞迁移、侵袭和生长, 但不影响细胞凋亡^[29]。miR-200 家族, 包括 miR-200 和 miR-141, 通过调节 EMT 途径, 参与了卵巢癌的发生及转移^[30]。

2.3 miRNA 与卵巢癌耐药和靶基因治疗

目前, 临床上对卵巢癌的治疗主要是以满意的肿瘤细胞减灭术及术后化疗为主的综合治疗, 但由于卵巢癌耐药问题日趋明显, 尤其是对复发性卵巢癌化疗方案的选择更为棘手, 所以研究卵巢癌的耐药机制, 提高肿瘤尤其是复发肿瘤对化疗的敏感性,

是改善卵巢癌治疗效果的重要途径。Ryand 等^[31]通过基因芯片技术对卵巢癌细胞株 A2780 和耐顺铂株(CP70)进行比较,耐药株中异常表达 2 倍以上的 miRNA 有 24 个,但只有 miR-31 和 miR-21-3p 与卵巢癌耐药密切相关,二者的高表达可以增加顺铂的耐药性,主要是通过靶基因 *NAV3* 发挥作用,*NAV3* 可以在复制水平修改基因编码,高表达的 miR-31 和 miR-21-3p 抑制了 *NAV3* 的翻译,增加了对顺铂的耐药性。在胃癌^[32]和肺癌^[33]中同样可见 miR-21 降低化疗耐药性的报道。let-7i 通过对 *cyclin D1*、*cyclin D2*、*Dicer1* 和 *PGRMC1* 的调节,可以加强化疗药物对卵巢癌作用,但 let-7i 在耐药患者中表达明显降低,削弱了化疗药物对癌细胞的致死率,提出 let-7i 可能成为调节卵巢癌耐药的潜在靶点,通过检测 let-7i 可推测患者对化疗药物反应及评估患者生存率^[34]。

所以,如要逆转卵巢癌的耐药性,可以从两方面着手:(1)通过上调或抑制与卵巢癌耐药有关 miRNA 的表达,中断肿瘤的增殖机制,达到治疗肿瘤的目的;(2)通过预测 miRNA 的靶基因,阻断基因信号转导通路,使其丧失癌基因或抑癌基因样作用,可能成为逆转卵巢癌耐药性的重要靶点治疗。

对于上调 miRNA 的方法,目前较多被应用的是通过转染逆转录酶病毒或慢病毒,使细胞内 miRNA 的表达升高,如 Let-7 在卵巢癌中是低表达的,其靶基因之一是 *HMGA2*,对卵巢癌的细胞分化起重要作用,可以通过慢病毒转染的方法提高 Let-7 在卵巢癌中的拷贝数,抑制 *HMGA2* 的作用^[35],进而抑制卵巢癌细胞的分化。还可以通过非病毒的方式将某些成熟的 miRNA 导入细胞内,使 miRNA 的靶基因失活,目前此种方法仅限于在某些细胞系的实验中,且其效果依赖于 miRNA 是否能有效地导入癌细胞内以及是否能和靶基因高效率匹配^[36]。其次下调肿瘤中过表达具有致癌作用的 miRNA,一种方法^[37]可以通过转染 miRNA 抑制剂,降低其表达水平,如将与 miRNA 反义的寡核糖核苷酸转染至细胞,通过互补配对原则与 miRNA 结合,消除其作用,最终阻碍 miRNA 与靶基因的结合;另一种方法被称为 miRNA“海绵效应”,简单来讲即构建一个人工靶基因,其内部含有多个可以结合 miRNA 的位点,通过竞争性抑制内源性靶基因,进而阻断靶基因的作用通路,此方法目前在乳腺癌的相关研究中可见报道,Valastyan 等^[38]通过应用“海绵效应”抑制 miR-31 的靶基因,最终达到抑制乳腺癌细胞新陈代谢的目的。

总之,目前虽然对 miRNA 在上皮性卵巢癌中的

作用有了一定的认识,发现差异表达的 miRNA 与卵巢癌发生、发展、浸润、耐药等密切相关,且由于 miRNA 在循环中的稳定表达使其有望成为临床监测卵巢癌的敏感的肿瘤标志物,但 miRNA 与靶基因的作用通路和有效的靶基因治疗仍需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y.
- [2] WANG J, SEN S. MicroRNA functional network in pancreatic cancer: from biology to biomarkers of disease [J]. *J Biosci*, 2011, 36(3):481-491. DOI:10.1007/s12038-011-9083-4.
- [3] SUN V, ZHOU WB, MAJID S, et al. MicroRNA mediated regulation of melanoma [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(2):234-241. DOI:10.1111/bjd. 12989.
- [4] XIE H, LEE L, CARAMUTA S, et al. MicroRNA expression patterns related to Merkel cell polyomavirus infection in human Merkel cell carcinoma [J]. *Invest Dermatol*, 2014, 134(2):507-517. DOI:10.1038/jid. 2013. 355.
- [5] WANG J, ZHANG K Y, LIU S M, et al. Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer [J]. *Molecules*, 2014, 19(2):1912-1938. DOI:10.3390/molecules19021912.
- [6] ALETTI G D, GALLENBERG M M, CLIBY W A, et al. Current management strategies for ovarian cancer [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(6):751-770. DOI: 10.4065/82.6.751.
- [7] MELTZER P S. Cancer genomics: small RNAs with big impacts [J]. *Nature*, 2005, 435(7043):745-746. DOI: 10.1038/435745a.
- [8] GRAVES P, ZENG Y. Biogenesis of mammalian microRNAs: a global view [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2012, 10(5):239-245. DOI: 10.1016/j.gpb.2012.06.004.
- [9] GUO H, INGOLIA N T, WEISSMAN J S, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. *Nature*, 2010, 466(7308):835-840. DOI: 10.3410/f.4855956.4781059.
- [10] STEELE C W, OIEN K A, McKAY C J, et al. Clinical potential of microRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2011, 40(8):1165-1171. DOI: 10.1097/mpa.0b013e3182218ff.
- [11] KUOKKANEN S, CHEN B, OJALVO L, et al. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium [J]. *Biol Reprod*, 2009, 82(4):791-801. DOI:10.1095/biolreprod.109.081059.
- [12] SU Y, LI X, JI W, et al. Small molecule with big role: microRNAs in cancer metastatic microenvironments [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2):147-156. DOI:10.1016/j.canlet.2013.10.024.
- [13] CHEN S, XUE Y, WU X, et al. Global microRNA depletion suppresses tumor angiogenesis [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(10):1054-1067. DOI: 10.1101/gad.239681.114.
- [14] ZHANG L, HUANG J, YANG N, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer [J]. *Proc Natl*

- Acad Sci USA, 2006, 103(24): 9136-41. DOI:10.1073/pnas.0508889103.
- [15] IORIO M V, VISIONE R, Di LEVA G, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8699-8707. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-1936.
- [16] NAM E J, YOON H, KIM S W, et al. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2690-2695. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1731.
- [17] DAHIYA N, SHERMAN-BAUST C A, WANG T L, et al. MicroRNA expression and identification of putative miRNA targets in ovarian cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3(6): e2436 [2016-04-15]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0002436>. DOI:10.1371/journal.pone.0002436.
- [18] SON E J, WU L, YOON H, et al. Developmental gene expression profiling along the tonotopic axis of the mouse cochlea [J/OL]. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e40735 [2016-04-15]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040735>. DOI: org/10.1371/journal.pone.0040735.
- [19] SHIH K K, QIN L X, TANNER E J, et al. A microRNA survival signature (MiSS) for advanced ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(3): 444-450. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.01.025.
- [20] 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. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
- [21] 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. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.04.033.
- [22] RESNICKKE, ALDER H, HAGAN J P, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1): 55-59. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.08.036.
- [23] HÄUSLER S F, KELLER A, CHANDRAN P A, et al. Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(5): 693-700. DOI:10.1038/sj.bjc.6605833.
- [24] GAO Y C, WU J. MicroRNA-200c and microRNA-141 as potential diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(6): 4843-4850. DOI: 10.1007/s13277-015-3138-3.
- [25] MONGROO P S, RUSTGI A K. The role of the microRNA-200 family in epithelial mesenchymal transition [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(3):219-222. DOI:10.4161/cbt.10.3.12548.
- [26] WANG Y, HU X, GRESHOCK J, et al. Genomic DNA copy-number alteration of the Let-7 family in human cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44399 [2016-04-15]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044399>. DOI: 10.1371/journal.pone.0044399.
- [27] SHAHAB S W, MATYUNIA L V, HILL CG, et al. The effects of microRNA transfection on global patterns of gene expression in ovarian cancer cells are functionally coordinated [J]. *BMC Med Genomics*, 2012, 5: 33. DOI: 10.1186/1755-8794-5-33.
- [28] ZHANG H, ZUO Z, LU X, et al. MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(2): 594-598. DOI:10.3892/or.2011.1530.
- [29] LI J, LIANG S, JIN H, et al. Tiam1, negatively regulated by MiR-22, MiR-g183 and MiR-31, is involved in migration invasion and viability of ovarian cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1835-1842. DOI: 10.3892/or.2012.1744.
- [30] KAN C W, HAHN M A, GARD G B, et al. Elevated levels of circulating microRNA-200 family members correlate with serous epithelial ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 627. DOI:10.1186/1471-2407-12-627.
- [31] PINK R C, SAMUEL P, MASSA D, et al. The passenger strand, miRNA-21-3p, plays a role in mediating cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1):143-151. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.12.042.
- [32] YANG S M, HUANG C, LI X F, et al. miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating PTEN [J]. *Toxicology*, 2013, 306(2): 162-168. DOI:10.1016/j.tox.2013.02.014.
- [33] LIU Z L, WANG H, LIU J, et al. MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes growth, metastasis, and chemo-or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1):35-45. DOI:10.1007/s11010-012-1443-3.
- [34] LIU N, ZHOU C, ZHAO J, et al. Reversal of paclitaxel resistance in epithelial ovarian carcinoma cells by a MUC1 aptamer-let-7i chimera [J]. *Cancer Invest*, 2012, 30(8): 577-582. DOI:10.3109/07357907.2012.707265.
- [35] ZHANG X Y, DING J X, TAO X, et al. FSH stimulate expression of the embryonic gene HMGA2 by downregulating let-7 in normal fimbrial epithelial cells of ovarian high-grade serous carcinomas [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 5(1): 350-354. DOI: 10.3892/etm.2012.794
- [36] KRISHNAN K, STEPTOTE A L, MARTIN H C, et al. MicroRNA-182-5p targets a network of genes involved in DNA repair [J]. *RNA*, 2013, 19(2):230-242. DOI:10.1261/rna.034926.112.
- [37] SINGH P K, SINGH A V, CHANHAN D S. Current understanding on microRNAs and its regulation in response to mycobacterial infections [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20(1): 1-9. DOI:10.1186/1423-0127-20-14.
- [38] VALASTYAN S. Roles of microRNAs and other Non-coding RNAs in breast cancer metastasis [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2012, 17(1): 23-32. DOI:10.1007/s10911-012-9241-9.
- [收稿日期] 2016-05-26 [修回日期] 2016-10-15
- [本文编辑] 宋关鸿