doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.10.044

miRNA 在防治非小细胞肺癌中的研究进展

刘 婕 万晓春 吕卫东 李俊鑫 赵 琦[△]

(中国科学院深圳先进技术研究院 广东 深圳 518055)

摘要: 微 RNA (microRNAs; miRNA) 是一类长度约为 22 核苷酸的非编码核苷酸, 能在转录后水平抑制蛋白的翻译而调控靶向基因的表达。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占有肺癌比例的 80%, 确诊后一般为晚期, 且具有早期确诊率低, 治疗效果差, 治疗后易复发, 预后不良等特征。目前用于治疗 NSCLC 的方法主要是手术、放化疗、中医中药治疗以及生物免疫治疗, 总体治疗效果不明显, 死亡率高。近年来, 大量研究表明 miRNA 在癌症的发生发展、转移及复发中具有重要的作用, 但目前尚未建立系统规范的使用 miRNA 对 NSCLC 诊断、治疗、预后的标准化方案, 临床实施难度大。本文就近年来 miRNA 在 NSCLC 诊断、治疗及预后功能上进行综述, 期望有助于促进 miRNA 在实际临床中发挥其应有的作用。

关键词: microRNA; 非小细胞肺癌 (NSCLC); 诊断; 治疗; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)10-1966-05

Research Progress of microRNA in Revention and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

LIU Jie, WAN Xiao-chun, LV Wei-dong, LI Jun-xin, ZHAO Qi[△]

(ShenZhen Institutes of Advanced Technology, chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong, 518055, China)

ABSTRACT: microRNAs (miRNA) are a class of small non-coding nucleotides, about 22 nucleotides in length. MicroRNAs can regulate gene expression through translational repression at post-transcriptional level. Non-small cell lung cancers (NSCLC) account for 80% of all lung cancers. The patient is usually diagnosed at the late phase so that its treatment efficiency is poor. And it has some characteristics such as poor early diagnosis, easy relapse after treatment, and poor prognosis. Currently therapies mainly used in the treatment of NSCLC are surgery, radiotherapy, chemotherapy, traditional Chinese medicine and biological immunotherapy. The overall treatment effect is not obvious, and the mortality is high. In recent years, a large number of studies have shown that microRNA plays an important role in cancer development, metastasis and recurrence, but yet researchers haven't established a system specification of microRNAs to standardize the diagnosis, treatment and prognosis of NSCLC, and the clinical implementation is difficult. In this paper, we review the newly published studies about miRNAs in NSCLC diagnosis, treatment and prognosis, hoping that miRNAs may have clinical therapeutic uses in human diseases.

Key word: microRNA; Non Small Cell Lung Cancer(NSCLC); Diagnose; Treatment; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)10-1966-05

肺癌是目前世界上分布最广泛的癌症, 其死亡率较高, 一般在疾病的晚期方被确诊, 而非小细胞肺癌 (NSCLC) 占有肺癌比例的 80%。目前用于治疗 NSCLC 的方法主要是手术、放化疗、中医中药治疗以及生物免疫治疗。尽管临床诊断技术近年来进步较快, 但由于 NSCLC 早期症状不明显, 不容易被早期诊断, 病人在初次诊断时, 有 60% 已发生远处转移, 即为晚期 NSCLC, 此时治疗效果差, 预后不佳。晚期 NSCLC 的 5 年生存率仅 5~20%。因此, 更好的了解 NSCLC 发生和发展的机制对于提高现有治疗技术和新靶标的鉴定具有很重要的意义^[1]。

近年来, 已有较多的研究表明, miRNA 作为治疗癌症的最

具有前景的靶标将获得更好的临床效果^[2]。miRNAs 作为一种新型的非编码 RNAs 家族不仅能调节正常发育过程中多种基因的表达, 同时也能调节非正常发育包括癌细胞中的多种基因的表达。越来越多的临床证据表明 miRNA 作为各种基因表达的调控因子, 在对癌症的治疗、诊断及预后上具有广泛的应用前景。

1 miRNA 的形成及其与癌症的关系

miRNA 是一类长度约为 22 核苷酸的非编码核苷酸, 能在转录后水平抑制蛋白的翻译而调控靶向基因的表达。在 RNA 酶聚合酶 II 的作用下转录具有帽子结构和多聚腺苷酸尾的初级 miRNA (pri-miRNA), 其在细胞核内被 RNase III Drosha 和 DGCR8 共同作用下切割加工成具有茎环结构、约 70 核苷酸的 miRNA 前体 pre-miRNA, 再经转运蛋白 5(Exportin-5) 的作用下运输到胞质中, 茎环结构被 Dicer 酶切割成约 22 核苷酸的双链 miRNA, 然后解链产生成熟的 miRNA 分子, 单链的 miRNA

作者简介: 刘婕(1984-), 女, 硕士, 研究助理, 主要研究方向: 癌症靶向药物研究, 电话: 0755-86585202, E-mail: jie.liu@siat.ac.cn

[△]通讯作者: 赵琦, 博士, 副研究员, 主要研究方向: 抗体的工程与肿瘤治疗研究, E-mail: qi.zhao@siat.ac.cn

(收稿日期: 2014-08-28 接受日期: 2014-09-22)

与 RNA 介导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 结合后形成复合物, 称为 miRNP, miRNA 通过与靶基因的 3' 端非翻译区互补配对, 指导 miRNP 复合物对靶基因 mRNA 进行切割或者翻译抑制。人类的基因组能编码至少 1000 种 miRNA, 每个 miRNA 都有调控正常细胞各种生理功能的潜能, 从而组成一个庞大的 miRNA 调控网络^[34]。人类约 30-90% 的基因都受 miRNA 调控, 使得 miRNA 在细胞增殖、激活与分化中发挥重要的作用^[9]。miRNA 的表达在造血细胞的生成和免疫反应中也都是动态变化的, 目前已知很多 miRNA 在这些过程中发挥很重要的作用。此外, 某些特殊的 miRNA 的表达异常与各种疾病的发生发展有很大的关系, 包括实体瘤。基因组学研究表明, miRNA 常常定位于杂合性缺失、增殖、脆性位点、病毒整合区域和其他癌症相关的染色体区域, 表明 miRNA 的表达和功能异常与癌症的发生发展有一定的关系^[5]。在大部分癌症中, miRNA 表达变化可能与癌症的发生、凋亡和细胞增殖有关, 因此, 具有行使致癌基因或者肿瘤抑制功能。越来越多的证据表明, 异常的 miRNA 在肿瘤的发生发展过程中有很重要的作用, 因此, miRNA 在许多的人类癌症中更具有临床意义, 包括 NSCLC^[6]。miRNA 是肿瘤形成过程中转录后翻译的负调控元件, Bandi 等^[7]研究表明在 NSCLC 细胞中, 位于染色体 13q14 上的 miR-15a 和 miR16 的表达丰度与 cyclins D1 表达呈负相关, 生理状态下 miR-15a 和 miR16 直接调控 cyclins D1, D2 和 E1 的表达, 过表达 miR-15a 和 miR16 可使细胞周期停留在 G1-G0 期。Bandi 等^[8]表明 miRNAs 是一类经常涉及肿瘤生成的小的非编码 RNAs。尽管许多 miRNA 来源于同一个综合网络, 但是对于他们之间怎么传递信息以调控各种细胞过程掌握的较少。miR34a 和 miR15a/16 以 Rb 依赖的方式协同诱导阻止细胞周期。但在细胞凋亡上两者没有协同作用; 当 miR-15a/16 唯一的靶标 cyclin E1 被 RNA 干扰沉默之后这种协同作用就消失了, 该协同作用是基于两者之间的协同作用比起两者单独作用时能下调更多的涉及到细胞周期控制的靶标的事实而建立的。两者之间的协同共调解肺癌细胞表明 miRNA 之间有一定的功能联系。越来越多的证据表明, 有些 miRNA 具有类似于原癌基因和抑癌基因的功能^[4]。由此可见, miRNA 表达谱将成为癌症诊断、治疗以及预后上的有用的生物学标记物, 对于癌症的诊断、治疗和预后具有很重要的作用。

2 miRNA 在 NSCLC 诊断中的作用

由于缺乏非侵袭性的标记, 使得对早期 NSCLC 的诊断成为一个严峻的挑战, miRNA 的发现特别是血清 miRNA 的发现为癌症的诊断开辟了一条新的思路。Chen 等^[9]通过采用 Taqman 探针定量 RT-PCR 对 400 例 NSCLC 和 220 例对照分析其血清 miRNA 的表达差异, 风险评分分析评估血清 miRNA 表达模式系统的诊断价值。在经历两个阶段的选择和验证分析之后, 与对照相比, 发现有 10 个 miRNAs 在 NSCLC 血清中具有差异性表达, 风险评分分析表明该组 miRNAs 能高灵敏和高特异性从对照中区分 NSCLC。通过分析 10- 血清 miRNA 的表达谱可以准确分类收集了 33 个月的 NSCLC 的临床诊断的血清样品。两者合计, 我们证明 10- 血清 miRNA 的分析为 NSCLC 诊断提供了一个新型的非侵入性的生物标志物。他们

分别是 miR-20a, miR-24, mi-25, miR-145, miR-152, miR-199a-5p, miR-221, miR-222, miR-223 和 miR-320。

Bishop 等^[10]采用一种新的基于 miRNA 的方法能精确区分 NSCLC, 作者采用 102 例已用组织学特征和免疫组化区分为肺鳞状癌或恶性腺瘤切除 NSCLC 样本, 两外有 21 例术前穿刺活检样本初步诊断为低分化的 NSCLC, 通过用 RT-PCR 的方法检测 has-miR205 的表达丰度区分肺鳞状癌或恶性腺瘤, 在 102 例采用标准的病理学方法等确诊的样本中, 有 52 例为肺鳞状癌, 50 例为恶性腺瘤, 通过对比传统的病理学方法, 采用 miRNA 检测方法准确率达 100%。另外 21 例术前穿刺活检样本中有 20 例可通过 miRNA 方法正确定义, 这些结果表明, miRNA 表达谱用于区分 NSCLC 具有很高的可靠性。

Duncavage 等^[11]探索性的分析了已报道的 6 种与 I 期 NSCLC 复发相关的 miRNA: let-7a, miR-7, miR-21, miR-155, miR-210 和 miR-221, 并分析了 46 例样本, 发现复发型的肿瘤细胞低表达 miR-221, 同一患者中, 与邻近的正常肺细胞相比增加 miR-221 在肿瘤组织中的表达, 也与肿瘤的不复发相关。平行测量 miR-221 的下游靶标基因细胞周期依赖性激酶抑制基因 1B (CDKN1B, cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), CDKN1C, p16, p21 和趋化因子 CXCL12, 其中 CDKN1B 在非复发患者的肿瘤细胞中低表达, 而 miR-221 活力则上升。

NSCLC 的早期诊断能显著提高患者的生存几率^[12], Foss 等通过对 11 例病患和 11 例对照的血清样本中的 miRNA 表达谱进行分析表明, 早期 NSCLC 样本血清中的 has-miR-1254 和 has-miR-574-5P 的表达丰度明显高于对照样本, 因此, 利用 has-miR-1254 和 has-miR-574-5P 作为基于血清的标志物可以作为微创筛选和分类的工具为后续的诊断评估提供额外的验证。

En-hai CUI^[13]表明血清 miR125b 可以作为接受顺铂化疗的患者的诊断或者预后生物标记物, 作者检测了 260 例接受过顺铂化疗的 NSCLC 患者和 260 例正常个体的血清样品中四种 miRNAs, 包括 miR-125b, miR-10b, miR-34a 和 miR-155, 发现 miR125b 的表达水平在低分化的癌症中显著高于中等或很好分化的癌症, 而 miR-10b, miR-34a 和 miR-155 无明显变化。

3 miRNA 在 NSCLC 治疗中的作用

miRNA 的异常表达在肿瘤的发生发展和治疗中具有很重要的作用, 因此, 监测 miRNA 的表达在治疗 NSCLC 时具有很大的应用潜能。通过各种放疗方式促进癌细胞凋亡是治疗癌症的最主要的方式。Weiming DUAN 等^[14]表明异常表达的 miR34a 能提高 NSCLC 的化疗敏感性, 该效果部分是由于该 miR34a 能抑制鸟苷酸解离抑制因子 -2 (LyGDI) 信号通路。miR34a 是由肿瘤抑制基因 p53 诱导转录的, 众所周知, p53 是癌细胞中影响放射敏感度的关键因子之一, miR34a 作为 p53 的靶标之一, 通过抑制调去乙酰化酶 1 (SIRT1) 起到部分的正反馈调节 p53 的作用, p53 被 SIRT1 去甲基化之后导致 p53 的靶标转录增加, 如 p53 上调凋亡调控因子 (PUMA)。协同下调 Bcl-2 和其它的抗凋亡蛋白, miR34a 能促进细胞凋亡。在多数癌症中, miR34a 和 p53 之间的关系被扰乱, 因此, 其凋亡效应在化疗或者放疗后引起 DNA 损伤后失去作用。作者通过在细

胞水平上导入化学合成的 miR34a 模拟物,在有无 γ 射线共治疗的情况下,检测 miR34a 的下游信号通路能否诱导细胞凋亡,并改变细胞的放射敏感性,结果发现, LyGDI 作为 miR34a 的新靶基因,其下调可促进 Rac1 的活性,促进膜转运,从而导致细胞凋亡。此外,恢复 miR34a 的表达间接降低了环氧酶-2 (COX-2) 的表达。因此,上述结果表明,恢复 miR34a 的表达能提高辐射引起的细胞凋亡作用,部分是由于抑制 LyGDI 信号通路,同时, miR34a 可以作为 NSCLC 放射治疗的增敏剂。

miR-449a 通过调节细胞周期和凋亡过程中的重要因子来诱导 G1 期静止、调控细胞周期和凋亡。且 miR-449a 低水平表达于大部分的肿瘤和癌细胞系中。Wenting Luo 等^[15]发现 miR-449a 在 NSCLC 中下调表达,且与淋巴结转移相关,在 40 例肺癌转移病例中,有 62.5% 即 25 名患者低表达 miR-449a,而在另外 44 例无淋巴结转移的患者中,仅 38.64% 即 17 例低表达 miR-449a。进一步研究表明, miR-449a 主要通过靶向调节原癌基因 c-Met 来调节肿瘤细胞的迁移、侵袭,使其可以作为一个潜在的基于 miRNA 的治疗干预方法。Qingping Ma 等^[16]表明 miR-143 作为肿瘤抑制剂可通过靶向 CD44v3 调节肿瘤的迁移和侵袭。

miR-21 高表达于很多癌症中, Wang Xiao-chun 等^[17]通过探索 miR-21 在 NSCLC 中的潜在作用是发现在 60 例 NSCLC 患者样本中均有增加表达 miR-21,且与淋巴结转移、临床状态和不良预后正相关,下调 miR-21 表达能降低 A549 细胞的增殖和细胞周期进程,使得肿瘤细胞对于放射更敏感,促进 A549 细胞的因放射引起的细胞凋亡作用,使得 miR-21 可以成为一个潜在的用于治疗干扰 NSCLC 的新靶点。

Huijun Zhang 等^[18]表明 miR-138 可通过靶向在大部分癌症中能调控细胞增殖和肿瘤迁移的原癌基因 EZH2,在 NSCLC 中过表达 miR-138 可以通过下调 EZH2 抑制肿瘤细胞的增殖,从而使得 miR-128 可能成为治疗 NSCLC 的潜在的靶标。

血管生成对于癌症的发生发展具有很重要的作用,而 miRNAs 对肿瘤中的血管生成具有很重要的调节作用, Edin-Jusufovic 等^[19]的研究表明, let-7 和 miR-126 的表达水平能引起肿瘤内血管的生成,在 NSCLCs 肿瘤内部和旁组织中 let-7 和 miR-126 的表达与正常肺组织相比其表达量明显降低,微血管密度也明显高于正常肺组织样品,同时,患者的生存率也明显的降低。因此, let-7 和 miR-126 具有潜在的治疗 NSCLCs 的应用前景。

近年来,越来越多的证据表明肿瘤干细胞(CSCs)是肿瘤发生、维持、发展、转移及复发的重要原因,该类细胞类似于干细胞,是一类具有自我更新能力的细胞亚群。它是一类相对静止的、对常规的化疗和放疗具有明显的耐药性的细胞亚群,是肺癌患者在放化疗后复发的重要原因。DinyaKesankurti 等^[20]表明 miR-874 在 NSCLC 中普遍呈现低表达或不表达,通过分离出 CSCs 细胞使其过表达 miR-874 发现其过表达后能增加 CSCs 细胞的上皮特征,降低其自我更新能力,并阻碍其侵袭能力。进一步的研究表明, miR-874 是通过调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2 和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)蛋白来抑制肿瘤细胞的入侵、迁移和 CSCs 表型分化。其中 MMP-2 和 uPA 是两个重要的细胞内信号分子,在肿瘤中

以整联蛋白依赖的方式传递由外向内的致癌信号,调节细胞的生存、迁移和血管生成,从而表明 miR-874 可以作为一种潜在的治疗方式应用于 NSCLC 患者。

大部分的肺癌的致死原因是由于癌细胞的转移导致的。现有研究表明^[20], 上皮细胞向间充质细胞的转移(epithelial-to-mesenchymal, EMT) 是引起癌症转移的一个重要的因素,通过 EMT, 上皮细胞失去细胞极性以及与基底膜连接等上皮表明,获得了具有较高迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质等能力的间质表型,其主要特征是上皮细胞标志 E-cadherin 的缺失,间充质细胞标记 vimentin 和 N-cadherin 的增加,以及转移和侵袭行为的增强。转化生长因子 β 1 (TGF β 1) 能精细调节各种上皮组织的 EMT 作用,是肺腺癌和胰腺癌中诱导 EMT 的主要诱因。Jipeng Li 等^[21]表明 miR-134 对 NSCLC 的侵袭潜能和 EMT 表型转换相关,在用 TGF β 1 其能直接靶向叉头盒转录基因 M1 (Forkhead Box M1, FOXM1) 调控癌症的转移。在 A549 细胞系中过表达 miR-134 能下调 TGF β 1 诱导的 FOXM1 的表达,抑制 NSCLC 中 EMT 的转化。结果表明, miR-134 与 NSCLC 的侵袭能力和 EMT 表型转化具有重要的调控作用。

NSCLC 患者在其生存过程中有 25% 会发生脑部转移,脑转移能引起严重的神经性、认知性和情感性的创伤,影响患者的生存,鉴定患者是否具有脑转的风险可以产生一种预防性干预,从而降低发病率和致死率。Arora 等^[22] miRNA-328 和 miR-330-3p 的表达能区分 NSCLC 是否发生脑转移,且 miR-328 可部分通过靶向蛋白激酶 a (PRKCA) 和白介素 1 β (IL1 β) 增加 NSCLC 癌细胞的迁移潜能。

4 miRNA 在 NSCLC 治疗后的预后作用

尽管患者接受过切除手术治疗,但仍有 1/3 的 I 期 NSCLC 患者死于癌症的复发,目前还没有一种可靠的临床或分子监测手段能够早期预测对已实施过切除手术的 I 期 NSCLC 患者病灶是否转移和复发。因此,就临床而言,早期预测或鉴定患者在手术切除后是否转移、复发仍是目前诊疗领域一个重要的挑战。

血管生成被认为与癌症的发生发展有很大关系,但其在治疗后通过对血管生成的监控可产生一定的预后作用。因此,抗血管生成是不仅用于 NSCLC 患者的治疗,而且对癌症的预后也有一定的作用。Donnem 等^[23]通过分析 NSCLC 中的血管生成相关的 miRNA,从 335 个 NSCLC 患者的石蜡包埋样本中抽出 10 例短生存期和 10 例长生存期和 10 例正常对照中的 miRNA 进行分析,表明在这三者中有 128 miRNAs 表达丰度不同程度的上调或者下调,其中有 7 个 miRNA 与血管生产关系显著,分别是 miR-21, miR-106a, miR-126, miR-155, miR-182, miR-210 和 miR-424,其中 miR-155 与成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 具有显著的相关性; miR126^[24] 则与血管内皮生长因子 A (VEGF-A) 共表达,在组织学上, miR126 仅在鳞状细胞癌中显著,在淋巴结状态上, miR126 尽在淋巴结阳性群中显著,因此,是 NSCLC 中的一个强大和独立的不良预后因子,其预后影响与主要组织学和淋巴结状态相关。

En-hai CUI^[25]表明血清 miR125b 也可以作为接受顺铂化疗的患者的治疗效果预测及预后的生物标记物,作者检测了 260

例接受过顺铂化疗的 NSCLC 患者和 260 例正常个体的血清样品中 miR-125b, miR-10b, miR-34a 和 miR-155 的表达量, 在该四个 miRNAs 中, miR125b 的表达量与癌症的治疗效果相关, 较高表达 miR125b 的患者表明其对顺铂化疗无明显的治疗效果, 且高表达的 miR125b 与患者的低生存率相关。

QUNYING LIN 等^[25]通过检测 25 组 NSCLC 样本和癌旁组织样本表明, 血清中的 miR-19a 高表达于 NSCLC 中, 且 NSCLC 患者血清中的 miR-19a 表达丰度的高低与患者的 TNM 分期和淋巴结转移具有很显著的联系。且患者的总体生存时间与 miR-19a 的表达呈负相关, 因此, 血清中的 miR-19a 的表达可作为 NSCLC 临床因素和患者的预后的因子。Jing Liu 等^[26]表明, miR100a 可通过靶向 NSCLC 高表达的 polo 样激酶 1 (polo-like kinase1, PLK1) 调节 NSCLC 生长、凋亡和细胞周期, 使得肿瘤抑制剂 miR-100 可以作为 NSCLC 病人的预后因子。

Junquan Yang 等^[26]表明 miR181b 显著低表达于 NSCLC 患者样本中, 通过综合分析患者的临床病例特征发现, miR-181b 的表达与肿瘤大小、较高的 p-TNM 状态密切相关, 且与淋巴结转移正相关。分析患者的 5 年总生存和 5 年无疾病生存发现, 低表达 miR-181b 的患者 5 年总生存和 5 年无疾病生存明显降低, 表明 miR-181b 可以作为 NSCLC 患者不良预后的生物标记。Miaomiao Yang 等^[27]分析所有 2012 年以前发表的文献中所选择的 miRNA 以分析患者的生存率, 发现在所有的 141 个已发表的 miRNAs 中, 有四个 miRNA 即 miR-155, miR-21, miR-34 和 let-7 分别出现了 4.26%, 5.67%, 8.51% 和 7.8%。通过运用荟萃分析, 发现增加 miR-21 和 miR-155, 特别是 miR-21, 与 NSCLC 患者的不良生存和复发显著相关。

Ma Yuxia 等^[28]通过分析 193 例 NSCLC 患者其中 24 例 I 期、52 例 II 期、54 例 III 期和 63 例 IV 期发现, 血清中 miR-125b 的表达与临床分期相关, 与正常非癌对照样品相比 miR-125b 在 NSCLC 患者中显著增加表达, 在 IV 中显著上调表达, 且可根据血清中 miR-125b 的表达水平区分 NSCLC 早期 (I 和 II 期) 和晚期 (III 和 IV 期), 其表达水平与相关于 NSCLC 患者的生存时间。进一步运用多变量 Cox 比例风险回归分析结果表明, 血清 miR125b 表达水平可以作为 NSCLC 患者的独立的预后生物标记。

5 小结与展望

综上所述, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 具有早期诊断性差, 治疗后易复发, 预后不良等特征。目前用于治疗 NSCLC 的方法主要是手术、放疗、化疗、中医中药治疗以及生物免疫治疗, 总体治疗效果不明显, 死亡率高。miRNA 可通过转录后调控、自身表达调控、表观遗传学调控和其本身的抗肿瘤特性, 使得其能影响 NSCLC 细胞的迁移、侵袭、诱导细胞凋亡^[29], 促进现有肿瘤治疗方式的效果, 可用于监测 NSCLC 治疗患者后期复发、淋巴结转移及生存时间评估等, 以及在 NSCLC 的治疗、早期诊断和预后上具有很重要的意义。尽管目前对 miRNA 和 NSCLC 发生发展相关的研究方法不尽相同, 但是其潜在的应用潜能已受到广大学者的关注。但目前对于 miRNA 的功效仍只停留在研究阶段, 实际临床应用少, 且无成型的定性标准, 个体差异性大, 因此在后续的研究中, 希望可以建立系统规范的 miRNA 对

NSCLC 诊断、治疗、预后的标准化方案, 促进 miRNA 在实际临床中发挥其应有的作用。

参考文献 (References)

- [1] Liu J, Lu KH, Liu ZL, et al. MicroRNA-100 is a potential molecular marker of non-small cell lung cancer and functions as a tumor suppressor by targeting polo-like kinase 1 [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 519
- [2] Jusufovic E, Rijavec M, Keser D, et al. let-7b and miR-126 are down-regulated in tumor tissue and correlate with microvessel density and survival outcomes in non-small-cell lung cancer [J]. PLoS One, 2012, 7: e45577
- [3] Ponomarev ED, Veremeyko T, Weiner HL. MicroRNAs are universal regulators of differentiation, activation, and polarization of microglia and macrophages in normal and diseased CNS [J]. Glia, 2013, 61: 91-103
- [4] Gao W, Yu Y, Cao H, et al. Deregulated expression of miR-21, miR-143 and miR-181a in non small cell lung cancer is related to clinicopathologic characteristics or patient prognosis [J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64: 399-408
- [5] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6: 857-866
- [6] Gao W, Xu J, Shu YQ. miRNA expression and its clinical implications for the prevention and diagnosis of non-small-cell lung cancer [J]. Expert Rev Respir Med, 2011, 5: 699-709
- [7] Bandi N, Zbinden S, Gugger M, et al. miR-15a and miR-16 are implicated in cell cycle regulation in a Rb-dependent manner and are frequently deleted or down-regulated in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69: 5553-5559
- [8] Bandi N, Vassella E. miR-34a and miR-15a/16 are co-regulated in non-small cell lung cancer and control cell cycle progression in a synergistic and Rb-dependent manner [J]. Mol Cancer, 2011, 10: 55
- [9] Chen X, Hu Z, Wang W, et al. Identification of ten serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as novel noninvasive biomarkers for non-small cell lung cancer diagnosis [J]. Int J Cancer, 2012, 130: 1620-1628
- [10] Bishop JA, Benjamin H, Cholak H, et al. Accurate classification of non-small cell lung carcinoma using a novel microRNA-based approach [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16: 610-619
- [11] Duncavage E, Goodgame B, Sezhiyan A, et al. Use of microRNA expression levels to predict outcomes in resected stage I non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol 5 (2010): 1755-1763
- [12] Foss KM, Sima C, Ugolini D, et al. miR-1254 and miR-574-5p: serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, (2011), 6: 482-488
- [13] Cui EH, Li HJ, Hua F, et al. Serum microRNA 125b as a diagnostic or prognostic biomarker for advanced NSCLC patients receiving cisplatin-based chemotherapy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34: 309-313
- [14] Duan W, Xu Y, Dong Y, et al. Ectopic expression of miR-34a enhances radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells, partly by suppressing the LyGDI signaling pathway [J]. J Radiat Res, 2013, 54: 611-619
- [15] W. Luo, B. Huang, Z. Li, et al. MicroRNA-449a is downregulated in

- non-small cell lung cancer and inhibits migration and invasion by targeting c-Met[J]. PLoS One, 2013, 8: e64759
- [16] Ma Q, Jiang Q, Pu Q, et al. MicroRNA-143 Inhibits Migration and Invasion of Human Non-Small-Cell Lung Cancer and Its Relative Mechanism[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9: 680-692
- [17] Wang XC, Wang W, Zhang ZB, et al. Overexpression of miRNA-21 promotes radiation-resistance of non-small cell lung cancer[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 146
- [18] Zhang H, Zhang H, Zhao M, et al. MiR-138 inhibits tumor growth through repression of EZH2 in non-small cell lung cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 31: 56-65
- [19] Kesanakurti D, Maddirela DR, Chittivelu S, et al. Suppression of tumor cell invasiveness and in vivo tumor growth by microRNA-874 in non-small cell lung cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 434: 627-633
- [20] S. Kraljevic Pavelic, M. Sedic, H. Bosnjak, et al. Metastasis: new perspectives on an old problem[J]. Mol Cancer, 2011, 10: 22
- [21] Li J, Wang Y, Luo J, et al. miR-134 inhibits epithelial to mesenchymal transition by targeting FOXM1 in non-small cell lung cancer cells[J]. FEBS Lett, 2012, 586: 3761-3765
- [22] Arora S, Ranade AR, Tran NL, et al. MicroRNA-328 is associated with (non-small) cell lung cancer (NSCLC) brain metastasis and mediates NSCLC migration[J]. Int J Cancer, 2011, 129: 2621-2631
- [23] Donnem T, Fenton CG, Lonvik K, et al. MicroRNA signatures in tumor tissue related to angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2012, 7: e29671
- [24] Donnem T, Lonvik K, Eklo K, et al. Independent and tissue-specific prognostic impact of miR-126 in nonsmall cell lung cancer: coexpression with vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival[J]. Cancer, 2011, 117: 3193-3200
- [25] Lin Q, Chen T, Lin Q, et al. Serum miR-19a expression correlates with worse prognosis of patients with non-small cell lung cancer[J]. J Surg Oncol, 2013, 107: 767-771
- [26] Yang J, Liu H, Wang H, et al. Down-regulation of microRNA-181b is a potential prognostic marker of non-small cell lung cancer[J]. Pathol Res Pract, 2013, 209: 490-494
- [27] Yang M, Shen H, Qiu C, et al. High expression of miR-21 and miR-155 predicts recurrence and unfavourable survival in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49: 604-615
- [28] Ma YX, Tian ZN, Zhang W. Circulating miR-125b is a novel biomarker for screening non-small-cell lung cancer and predicts poor prognosis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138: 2045-2050
- [29] Chen G, Umelo IA, Lv S, et al. miR-146a inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. PLoS One, 2013, 8: 1031-1038

(上接第 1965 页)

- [15] Tian F, Mysliwicz J, Ellwart J, et al. Effects of the Hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 on lung cancer cell lines are mediated by side populations[J]. Clin Exp Med, 2012, 12(1): 25-30
- [16] Marks P A, Xu W S. Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy[J]. J Cell Biochem, 2009, 107(4): 600-608
- [17] Bruzzese F, Rocco M, Castelli S, et al. Synergistic antitumor effect between vorinostat and topotecan in small cell lung cancer cells is mediated by generation of reactive oxygen species and DNA damage-induced apoptosis[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(11): 3075-3087
- [18] Gray J, Cubitt C L, Zhang S, et al. Combination of HDAC and topoisomerase inhibitors in small cell lung cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(8): 614-622
- [19] Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with BCG/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study) [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 6854-6864
- [20] Simmons O, Magee M, Nemunaitis J. Current vaccine updates for lung cancer[J]. Expert Rev Vaccines, 2010, 9(3): 323-335
- [21] Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 5275-5283
- [22] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363: 711-723
- [23] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2046-2054
- [24] Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 75-83
- [25] Yamamoto M, Curiel D T. Current issues and future directions of oncolytic adenoviruses[J]. Mol Ther, 2009, 18(2): 243-250
- [26] Rudin CM, Poirier JT, Senzer NN, et al. Phase I clinical study of Seneca Valley Virus (SVV-001), a replication-competent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17: 888-895
- [27] Spigel D R, Greco F A, Zubkus J D, et al. Phase II trial of irinotecan, carboplatin, and bevacizumab in the treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(12): 1555-1560
- [28] Spigel D R, Townley P M, Waterhouse D M, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2215-2222
- [29] Spigel DR, Waterhouse DM, Lane S, et al. Efficacy and safety of oral topotecan and bevacizumab combination as second-line treatment for relapsed small-cell lung cancer: an open-label multicenter single-arm phase II study[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(4): 356-363
- [30] Pujol J L, Breton J L, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an Intergroup Study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3945-3951