

Management Program study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010,126(1):52-58. e5.

25 Lai G, Wu C, Hong J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3)(1,25-(OH)(2)D(3)) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma[J]. J Asthma, 2013,50(2):133-140.

26 宋颖芳, 赖国祥, 戚好文, 等. 1,25-二羟维生素 D3 对被动致敏人气道平滑肌细胞的抑制作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011,34(6):438-441.

[收稿日期 2016-06-07][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

# miRNA 在非小细胞肺癌诊断及靶向治疗中作用的研究进展

韦思尊, 冯洁(综述), 周继红(审校)

作者单位: 530011 南宁, 广西中医药大学附属瑞康医院呼吸内科

作者简介: 韦思尊(1965-), 男, 在读博士, 副主任医师, 研究方向: 生物医学工程。E-mail:463224249@qq.com

**[摘要]** 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是病死率最高的恶性肿瘤。微小核糖核酸(micro-ribonucleic acid, miRNA)是一种由18~23个碱基组成的非编码单链小分子RNA,其独特的生物学特性可能使之成为NSCLC的分子诊断和治疗新靶点。该文就miRNA在NSCLC诊断与治疗中的研究概况进行综述。

**[关键词]** 微小核糖核酸; 非小细胞肺癌; 诊断; 治疗

**[中图分类号]** R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)10-0950-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.35

**Research progress of miRNA in the diagnosis and targeted therapy of non-small cell lung cancer** WEI Si-zun, FENG Jie, ZHOU Ji-hong. Department of Respiratory Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

**[Abstract]** Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the malignant tumors with the highest mortality. Micro-ribonucleic acid(miRNA) is a non-coding single-stranded small RNA comprised of 18 to 23 bases. With the unique biological features, it may become a new target for the diagnosis and therapy of NSCLC. The research progress of miRNAs in the diagnosis and targeted therapy of NSCLC is reviewed in this paper.

**[Key words]** Micro-ribonucleic acid(miRNA); Non-small cell lung cancer(NSCLC); Diagnosis; Therapy

肺癌是发病率与病死率在世界范围内均居首位的恶性肿瘤,世界卫生组织国际癌症研究署(international agency for research on cancer, IARC)2013年发布的GLOBOCAN 2012癌症报告显示,2012年全世界诊断为肺癌的人数是180万,占有恶性肿瘤人数的13%。肿瘤患者中约160万人死于肺癌,占有肿瘤死亡人数的19.4%;男性肿瘤发病首位是肺癌(23.6%);肺癌总的5年生存率仅为5.8%,远低于女性发病首位的乳腺癌(36.4%),肺癌也是所有癌症中病死率最高的(19.4%)<sup>[1]</sup>。微小核糖核酸(micro-ribonucleic acid, miRNA)可作为肺癌早期

诊断的潜在标志物,在治疗研究方面也取得了初步结果,现就miRNA在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)诊断与治疗中的研究概况作一综述。

## 1 NSCLC 诊断治疗的现状

在所有肺癌病例中,约85%是NSCLC,其发病率呈逐年上升趋势。因为缺乏早期有效的诊断方法,大部分NSCLC患者在确诊时已处于中晚期,失去最佳的治疗时机,NSCLC的病死率非常高,大多数国家男性患者5年生存率不到14%,女性不到18%,诊断治疗难度相当大<sup>[2]</sup>。目前,诊断NSCLC

方法主要有病理活检、影像学检查及实验室检查,其中病理活检是确诊 NSCLC 的“金标准”,但因取材难和有创伤操作等原因限制了其在临床的应用。影像学检查如 CT 是检测肺癌的重要手段,但因其假阳性率高达 96.4%,检测费用偏高且有放射性,无法在常规体检中推广。无论是单项检测或是联合检测细胞角蛋白片段 21-1 (CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和癌胚抗原 (CEA) 等灵敏度和特异度都不够理想。因此,寻找早期诊断 NSCLC 和预后判断的分子标志物是目前亟待解决的重要课题。目前对 NSCLC 的治疗策略包括手术和物理疗法,放疗和化疗都不能完全有效地治疗 NSCLC<sup>[3,4]</sup>。大部分 NSCLC 患者在首诊时已经进入晚期,丧失了手术根治的最佳时机,非手术治疗主要包括靶向治疗和化学治疗。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 靶向治疗,可改善部分 NSCLC 患者的生存质量,但对预后的总体影响仍不能让人满意。近年来多项研究表明,多种 miRNA 在 NSCLC 的发生、浸润及转移过程中发挥重要作用,有可能成为 NSCLC 早期诊断的标志物,为 NSCLC 的治疗提供了新的思路。

## 2 miRNA 在 NSCLC 中表达及在诊断中的相关研究

miRNA 是一种由 18~23 个碱基组成的非编码单链小分子 RNA,可特异性识别靶 miRNA 的 3'非翻译区 (3'-UTR) 并与其结合,经过 Dicer 酶加工后生成。miRNA 性质稳定和功能广泛,能够调控各种基因的表达,以癌基因或抑癌基因的角色参与了 NSCLC 的发生、发展,通过调节多个靶基因而影响多种信号通路,降低或抑制其翻译和调节一系列细胞功能如增殖、凋亡、侵袭和分化。检测血清或组织中的 miRNA 的表达水平在协助 NSCLC 的早期诊断、预测疗效和判断预后等方面都有着重要的临床意义。陈晓林等<sup>[5]</sup>收集 40 例 NSCLC 肿瘤组织、癌旁组织和正常肺组织,检测组织中 miRNA-182 的相对表达量,发现肿瘤组织中 miR-182 的表达水平明显高于正常肺组织和癌旁组织,其表达水平与临床分期、淋巴结转移和上皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变明显相关,肿瘤组织中 miR-182 低表达者生存时间明显短于高表达组,提示 miR-182 可能作为一种癌基因参与 NSCLC 的发生、发展,可作为肺癌转移和预后判断的一个新的标志物。丁莎莎等<sup>[6]</sup>的研究表明 miR-106a 在 NSCLC 中表达量明显上调,其表达水平与肿瘤 EGFR 突变、淋巴结转移和分期明显相关,与患者的总生存时间呈负相关,提示 miR-106a 参与

NSCLC 的增殖和转移,有可能为 NSCLC 的诊治和预后判断提供新的潜在的分子标志物。miR-155 是一个显著的癌基因 miRNA,在肺癌中发挥多种作用,包括肺癌增殖及药物耐药等。Yao 等<sup>[7]</sup>将一种新的分子示踪物,通过 lipid-DNA 复合物转接入小鼠,应用体内荧光显像检测移植肺肿瘤的 miRNA-155 水平。并预测此成果可应用到人类肺肿瘤,解决目前影像学诊断中存在的问题,提高 NSCLC 诊断水平。NSCLC 患者血清 miR-155 水平表达升高,提示生存期短且复发率高<sup>[8]</sup>。杨健等<sup>[9]</sup>检测 58 例 NSCLC 患者和 42 名健康体检者血清 miR-155 的表达,结果显示 NSCLC 患者血清 miR-155 的表达水平明显升高,而且其表达与组织分化、临床分期、淋巴结转移显著相关,提示其可作为 NSCLC 诊断和预后判断的肿瘤标志物。Xie 等<sup>[10]</sup>在 23 例 NSCLC 以及 17 例非肺癌患者中通过逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 法检测 miR-21 与 miR-155 的表达情况,同时与传统的唾液细胞学检查结合对 NSCLC 进行诊断,发现 miR-21 在 NSCLC 患者中明显高表达,与对照组即非肺癌患者 (阳性结果 62.24%/阴性结果 3.82%) 相比有明显差异,进一步统计分析得知,miR-21 对接受者操作特性曲线 (receiver-operator characteristic curve, ROC) 有着高度的识别度,检测 miR-21 表达水平对 NSCLC 诊断的敏感度为 69.66%,特异度为 100.00%,有助于区分 NSCLC 患者与非肺癌患者;而唾液细胞学对 NSCLC 诊断的敏感度为 47.82%,特异度为 100.00%。因此检测 miRNAs 表达水平的变化可能成为一种更灵敏的诊断方法,为 NSCLC 早期分子诊断带来了新希望。由于单个 miRNA 作为疾病诊断的标志物阳性率低,有着一定的风险,联合检测多个 miRNA 具有更高的检测价值,更可以尝试将 miRNA 与传统的肺癌检测标志物 (如 CEA、CYFRA21-2、NSE 等) 联合检测,有望拓宽 NSCLC 诊断研究思路。王雨涵等<sup>[11]</sup>联合检测 30 例 NSCLC 患者血清和 30 名健康对照者血清中差异表达的 miR-141 和 miR-143 表达,发现 miR-141 和 miR-143 联合诊断能将 NSCLC 患者从健康对照者中区分开,且具有较高的诊断价值,灵敏度和特异度分别为 99% 和 85%,阳性预测值为 87%,阴性预测值为 99%,说明二者可以成为 NSCLC 的诊断生物标志物。蔡静清等<sup>[12]</sup>探讨了 NSCLC 患者血浆 miR-223、miR-93 和 miR-218 水平,分析三者与 NSCLC 患者临床病理学特征的关系,发现患者血浆中 miR-223 和 miR-93 呈高表达,miR-218 呈低表达,与临床病理学特征有

关,且在 NSCLC 诊断中有一定的价值,可用于辅助 NSCLC 的诊断和病情评估,miR-223、miR-93 和 miR-218 联合诊断 NSCLC 的 ROC 指标均高于三者单独检测水平,提示三者 NSCLC 诊断中的价值较高。此外,Chen 等<sup>[13]</sup>通过检测 NSCLC 患者血清中 miRNA-20a、miRNA-24、miRNA-25、miRNA-145、miRNA-152、miRNA-199a-5p、miRNA-221、miRNA-222、miRNA-223、miRNA-320 这 10 种 miRNA,发现可以联合应用于诊断早期肺癌。Shen 等<sup>[14]</sup>在另一项研究中,通过检测 miRNA-21、miRNA-126、miRNA-210 和 miRNA-485-5p 在肺组织中的表达,发现其联合诊断 I 期 NSCLC 特异度及敏感度良好,并能准确地鉴别肺癌的病理类型,有助于早期诊断不同类型的 NSCLC。以上研究表明,早期联合多个 miRNA,利用其各自的特点可以大大提高疾病的诊断效能。

### 3 miRNA 在 NSCLC 耐药中的相关研究

miRNA 是基因表达的调控者,miRNA 的表达异常参与了多种可引起肿瘤耐药相关通路中基因表达水平的改变,从而破坏原有的平衡,影响肿瘤细胞对化疗药物及靶向药物的敏感性,导致耐药。郭迪等<sup>[15]</sup>研究发现 NSCLC 细胞株 A549/DDP 细胞中存在 miRNA-152 的低表达,B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL-2)及核因子 B(NF- $\kappa$ B)的高表达。上调 miRNA-152,顺铂(DDP)造成的 A549/DDP 细胞增殖抑制率和凋亡率显著高于未上调 miRNA-152 的细胞,miRNA-152mimic 转染可显著降低 A549/DDP 细胞中的 BCL-2 及 NF- $\kappa$ B 表达,低 miRNA-152 表达可能引起 NSCLC 对 DDP 的耐药,miRNA-152 可能通过调节 BCL-2 及 NF- $\kappa$ B 的水平介导 NSCLC 细胞对 DDP 的敏感性,miRNA 的表达变化与耐药机制有关。金建华等<sup>[16]</sup>检测 40 例早期 NSCLC 患者(NSCLC 组)术前及其中 30 例铂类药物化疗前后血清 miR-181a 水平,同时设 40 名健康体检者为对照组。分析血清 miR-181a 水平与 NSCLC 临床病理特征及铂类药物化疗效果的关系,化疗无效者显著低于化疗有效者及对照组,提示 miR-181a 在早期 NSCLC 患者血清中的水平降低,并与铂类药物化疗敏感性相关;可能可以作为潜在的生物标记物用于 NSCLC 的早期诊断及化疗敏感性预测。Hu 等<sup>[17]</sup>研究表明,miRNA-128 在 NSCLC 组织及细胞中表达明显下调,高表达 miR-128 可以明显抑制肺癌细胞体外增殖、集落形成、转移及入侵,诱导 G1 受阻和凋亡,而且与肺癌的病理阶段和淋巴结转移有关。异常过度表达 miR-128 还可以抑制血管内皮生长因子(vascular endothe-

lial growth factor,VEGF)-C 的表达及减少包括 VEGF-C 3'-非翻译区域荧光素酶的活动,导致肿瘤血管和淋巴血管生成关键因素 VEGF-A、VEGFR-2 及 VEGFR-3 表达下降,使细胞外调控信号传导激酶(extracellular-signalregulated kinase,ERK)的磷酸化减少,抑制磷脂酰肌醇 3/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)和 p38 信号通路,使 EGFR 信号传导过程中两个关键受体 ERK、AKT 生成减少。因此,miR-128 在促进 NSCLC 肿瘤生成、转移及产生吉非替尼等靶向药物耐药等方面有重要作用,抑制 miR-128 不仅可以抑制肿瘤转移,而且可增加患者对吉非替尼等靶向药物的敏感性,从而延长患者的生存期。

### 4 miRNA 作为 NSCLC 的治疗新靶点的相关研究

随着分子生物技术的进步,对 miRNA 研究的不断深入,发现 miRNA 也可作为 NSCLC 的治疗新靶点,利用先进的基因转染技术对一些表达缺失和下调的基因进行基因改良,重新激活并使其表达,可以使肿瘤的生长、增殖和扩散等诸多环节得到有效的抑制。引入目标 miRNA 或其 DNA 载体,增加 NSCLC 发生发展过程中起到抑癌作用的 miRNA 的表达量,可以进一步抑制肿瘤的生长、侵袭和转移,从而发挥治疗癌症的作用。在 NSCLC 中,许多 miRNA 已被证实为肿瘤的抑制或致癌基因,这是由它们的目标基因的功能所决定的,包括 miR-141<sup>[18]</sup>、miR-575<sup>[19]</sup>、miR-153<sup>[20]</sup>和 miR-34a<sup>[21]</sup>。这些研究结果表明了 miRNA 在 NSCLC 的发病机制中的重要性,提示 miRNA 可能成为 NSCLC 治疗的新靶点。miR-506 作为一个肿瘤抑制基因在肝细胞癌、卵巢癌、宫颈癌和乳腺癌中经常被下调,过表达的 miR-506 能够增加细胞的耐药性,降低肿瘤细胞侵袭迁移能力。miR-506 在肺癌方面的研究较少,Zhao 等<sup>[22]</sup>发现在化学致癌物质诱导的肺癌中,miR-506 在组织中表达下调,提示 miR-506 可能作为抑癌基因在肿瘤形成中发挥重要的作用。肿瘤抑制因子 p53、NF- $\kappa$ B 和活性氧(ROS)在肿瘤发生过程中具有重要作用,但这些因素之间的交叉对话机制仍是未知的。Yin 等<sup>[23]</sup>研究发现,miR-506 上调发生在 83% 的肺癌患者(156 例)中,其表达与 ROS 有高度的相关性,miR-506 异位表达抑制 NF- $\kappa$ B p65 的表达,诱导 ROS 的积累,然后激活 p53 抑制肺癌细胞的活性而对正常细胞无抑制作用,p53 促进 miR-506 的表达。此研究阐明了 miR-506 介导 p53、NF- $\kappa$ B p65 和 ROS 的相互作用,提示 miR-506 可能可以作为 NSCLC 治疗的新靶点。目

前阻止 miRNA 临床使用的最主要问题是 miRNA 递送,针对特异性靶向肿瘤细胞,如何保持 miRNA 在体液中的稳定性,如何穿透细胞膜,均是研究领域的热点。对 miRNA 和抗 miRNA 寡核苷酸类(AMOs)的修饰,包括 2'-O-甲基和 2'-O-甲氧乙基修饰,锁定核酸类,血清运输过程中提供核酸酶抵抗使之长期存活仍亟待解决。研究发现脂质体是一种有前景的 miRNA 治疗投递途径,中性脂肪乳剂和阳离子脂复合物均可有效运输 miRNA 至肺癌细胞。这些人工的、从脂质双分子层制备的球形小囊泡可用来投送药物、miRNA 和小干扰 RNA(siRNA)。有学者已经应用中性脂肪乳剂运输抑癌基因 miR-34a 和 let-7 至小鼠肺癌细胞,治疗后可以缩减 60% 的肿瘤区域<sup>[24]</sup>。Wu 等<sup>[25]</sup>发现阳离子脂复合物输送 pre-miR-133b 至小鼠肺癌细胞的有效性是 NeoFX 复合物(标准的转染试剂,具有较低的细胞毒性)的 50 倍以上,使用阳离子脂复合物输送 miR-29b 至鼠类的 A549 异种移植物,可以增加细胞渗透性,降低致瘤性并改善了 DDP 的官能度。Shi 等<sup>[26]</sup>使用固态脂质纳米粒(SLN)运输 AMOs 抑制 miR-21,进一步引入 miR-34a 至肺癌干细胞,可以有效阻止肿瘤细胞迁移、诱导细胞凋亡。SLN 细胞摄取率优良,降低了寡核苷酸的降解。脂质体治疗的未来研究方向包括如何增加脂质体稳定性及通过应用肿瘤识别的抗体或肽类增加更好的靶向性。一些研究已经显示,将配体(靶向过表达的肺癌受体)结合到脂质体可极大程度改善脂质体摄入 NSCLC 细胞的比例<sup>[27]</sup>。病毒递药系统也有助于用于肺癌治疗的 miRNA 的高表达。研究发现将 miR-122(肿瘤抑制基因)通过腺病毒载体传送到 NSCLC NCI-H460 细胞,miR-122 高表达导致肿瘤细胞内在凋亡通路的激活<sup>[28]</sup>。Suh 等<sup>[29]</sup>使用慢病毒载体携带抑制骨桥蛋白 miRNA 感染肝癌细胞,下调致瘤的 MEK/ERK1/2 通路,降低小鼠的致瘤性。因为骨桥蛋白已经被确认为 NSCLC 的转移前因子,使用慢病毒载体携带抑制骨桥蛋白 miRNA 感染肺癌细胞,有望取得相似效果,抑制肿瘤的生长。因为腺病毒并不整合到 miRNA 的基因组中,不影响 miRNA 的表达,腺病毒被认为是 miRNA 的最优载体。但 miRNA 的病毒传递目前仍存在较多问题,包括病毒的免疫原性和细胞毒性等需要进一步研究解决。毫微粒因其产生较小的免疫反应,低毒且廉价,越来越受到学者关注。鱼精蛋白是一种生物衍生分子,与 miRNA 形成复合体可提高转染率(相对于脂复合物和 miRNA 复合体而言)。Chen

等<sup>[30]</sup>利用鱼精蛋白和 miR-34a 复合体阻止黑色素瘤肺转移病灶的生长。这些纳米粒融入脂质体外壳,有效性很高,为治疗 NSCLC 提供了新思路。进一步研究需要决定脂质体包被鱼精蛋白复合体的必要性,需考虑是否影响 miRNA 的降解,细胞摄取效能和对免疫反应的影响,确保有效性和安全性。

## 5 展望

miRNAs 表达异常对 NSCLC 肿瘤细胞的黏附、浸润和扩散起着重要的调节作用,有可能成为最具希望的潜在分子诊断靶标以及预示预后的生物标记物,且其表达谱对肺癌的个性化基因治疗起到了奠定作用,通过对 miRNA 表达的调控给不少 NSCLC 患者带来了新的希望。但 miRNAs 对 NSCLC 的调控作用属于一种复杂网络,其本身也受多因素调控,对此网络进行梳理是未来研究发展方向,同时寻找最佳载体解决 miRNA 递送有效性及体内稳定性问题,也是一项极具挑战性的工作。关于 miRNA 和 NSCLC 的诊断和治疗的关系需要更多的研究阐明 miRNA 在肿瘤细胞内的关键功能,以指导肿瘤诊断及治疗。

## 参考文献

- 1 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 - E386.
- 2 Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(8):1893 - 1907.
- 3 Vallieres E. Role of adjuvant systemic therapy for stage I NSCLC[J]. *Thorac Surg Clin*, 2007, 17(2):279 - 285.
- 4 Chen B, Zheng J, Zeng Y, et al. Sequence-dependent antiproliferative effects of gefitinib and docetaxel on non-small cell lung cancer (NSCLC) cells and the possible mechanism[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114074.
- 5 陈晓林, 欧阳小平, 黄玉民, 等. MicroRNA-182 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(6):997 - 1000.
- 6 丁莎莎, 陈晓丽, 陈子兴, 等. MicroRNA -106a 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(16):2289 - 2291.
- 7 Yao Q, Zhang AM, Ma H, et al. Novel molecular beacons to monitor microRNAs in non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Cell Probes*, 2012, 26(5):182 - 187.
- 8 Wang Y, Li J, Tong L, et al. The prognostic value of miR-21 and miR-155 in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(8):813 - 820.
- 9 杨健, 张秀伟, 文昱婷, 等. miR-155 在非小细胞肺癌患者血清中的表达及其临床意义[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(6):459 - 461.
- 10 Xie Y, Todd NW, Liu ZQ, et al. Altered miRNA expression in spu-

tum for diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 67(2):170-176.

11 王雨涵,王洁,张洪为,等.血清 miR-141 和 miR-143 联合检测非小细胞性肺癌的诊断价值[J].重庆医学,2015,44(7):904-906.

12 蔡静清,王宁,张敏.非小细胞肺癌血浆 miR-223、miR-93 和 miR-218 的表达及其临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(12):1075-1080.

13 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 nonsmall cell lung cancer diagnosis[J]. Int J Cancer, 2012, 130(7):1620-1628.

14 Shen J, Tood NW, Zhang H, et al. Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. Lab Invest, 2011, 91(4):579-587.

15 郭迪,李宏云,杨华. miRNA-152 表达与 NSCLC 对顺铂耐药的关系及其机制研究[J].重庆医学,2016,45(10):1297-1301.

16 金建华,陆文斌,邓建忠,等. NSCLC 患者血清 miR-181a 的表达变化及其与铂类药物化疗敏感性的关系[J].山东医药,2013,53(47):18-20.

17 Hu J, Cheng Y, Li Y, et al. microRNA-128 plays a critical role in human non-small cell lung cancer tumorigenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis by directly targeting vascular endothelial growth factor-C[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(13):2336-2350.

18 Mei Z, He Y, Feng J, et al. MicroRNA-141 promotes the proliferation of non-small cell lung cancer cells by regulating expression of PHLPP1 and PHLPP2[J]. FEBS Lett, 2014, 588(17):3055-3061.

19 Wang H, Yan C, Shi X, et al. MicroRNA-575 targets BLID to promote growth and invasion of non-small cell lung cancer cells[J]. FEBS Lett, 2015, 589(7):805-811.

20 Shan N, Shen L, Wang J, et al. MiR-153 inhibits migration and invasion of human non-small-cell lung cancer by targeting ADAM19[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(1):385-391.

21 Ma ZL, Hou PP, Li YL, et al. MicroRNA-34a inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of non-small cell lung cancer H1299 cell line by targeting TGFβR2[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4):2481-2490.

22 Zhao Y, Liu H, Li Y. The role of miR-506 in transformed 16HBE cells induced by anti-benzo[a]pyrene-trans-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide[J]. Toxicol Lett, 2011, 205(3):320-326.

23 Yin M, Ren X, Zhang X, et al. Selective killing of lung cancer cells by miRNA-506 molecule through inhibiting NF-κB p65 to evoke reactive oxygen species generation and p53 activation[J]. Oncogene, 2015, 34(6):691-703.

24 Trang P, Wiggins JF, Daige CL, et al. Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice[J]. Mol Ther, 2011, 19(6):1116-1122.

25 Wu Y, Crawford M, Mao Y, et al. Therapeutic Delivery of MicroRNA-29b by Cationic Lipoplexes for Lung Cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2013, 2:e84.

26 Shi SJ, Zhong ZR, Liu J, et al. Solid lipid nanoparticles loaded with anti-microRNA oligonucleotides (AMOs) for suppression of microRNA-21 functions in human lung cancer cells[J]. Pharm Res, 2012, 29(1):97-109.

27 Dubey PK, Singodia D, Vyas SP. Polymeric nanospheres modified with YIGSR peptide for tumor targeting[J]. Drug Deliv, 2010, 17(7):541-551.

28 Ma L, Liu J, Shen J, et al. Expression of miR-122 mediated by adenoviral vector induces apoptosis and cell cycle arrest of cancer cells[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(7):554-561.

29 Suh JS, Lee JY, Choi YS, et al. Peptide-mediated intracellular delivery of miRNA-29b for osteogenic stem cell differentiation[J]. Biomaterials, 2013, 34(17):4347-4359.

30 Chen Y, Zhu X, Zhang X, et al. Nanoparticles modified with tumor-targeting scFv deliver siRNA and miRNA for cancer therapy[J]. Mol Ther, 2010, 18(9):1650-1656.

[收稿日期 2016-08-02][本文编辑 谭毅 韦颖]

### 《中国临床新医学》杂志编辑部启事

为了加强与市、县医疗单位的交流与合作,提高广大业务技术人员医学论文的写作水平,《中国临床新医学》杂志编辑部的有关专家将分期分批赴各市、县医疗卫生单位进行“医学论文写作”、“医学文献检索”和“医学统计学应用”等有关方面的学术讲课。各医疗卫生单位如有这方面的需求,敬请与编辑部联系。联系电话:0771-2186013。

• 本刊编辑部 •