

非小细胞肺癌患者血清 miR-141 及 miR-224 的表达及其临床意义*

林文科, 吴吉芳, 郑志昂 (海南省第三人民医院检验科, 海南三亚 572000)

摘要:目的 探讨 miR-141 及 miR-224 在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及其临床意义。方法 采用 RT-PCR 检测 128 例 NSCLC 患者, 60 例良性病变患者(良性组)和 60 例健康体检者(对照组)血清 miR-141, miR-224 及鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)表达水平, 分析 miR-141 及 miR-224 表达水平与 NSCLC 临床病理特征的关系。应用 ROC 曲线评价 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 对 NSCLC 诊断的灵敏度和特异度, Pearson 相关分析 NSCLC 患者血清 miR-141 与 miR-224, SCC-Ag 的相关性。结果 NSCLC 组血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 表达水平均明显高于良性组和对照组[miR-141 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 2.56 ± 0.48 vs 1.08 ± 0.24 和 1.02 ± 0.21 ; miR-224 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.94 ± 0.82 vs 1.42 ± 0.35 和 1.26 ± 0.30 ; SCC-Ag (ng/ml): 2.75 ± 1.36 vs 0.64 ± 0.47 和 0.52 ± 0.24 , $F=8.719 \sim 11.573$, 均 $P < 0.01$]。在 NSCLC 患者中血清 miR-141 及 miR-224 表达水平与病理分期、病理分级及淋巴结转移相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag(ng/ml)诊断 NSCLC 的最佳截值分别为 1.84, 2.85, 2.03, 三项联合诊断 NSCLC 的 AUC(0.913)最大, 其敏感度和特异度较好, 分别为 92.5% 和 82.7%。Pearson 相关分析显示, 血清 miR-141 与 miR-224, SCC-Ag 呈正相关($r=0.782$, 0.594 , 均 $P < 0.01$), 血清 miR-224 与 SCC-Ag 呈正相关($r=0.594$, $P < 0.01$)。结论 血清 miR-141 及 miR-224 在 NSCLC 患者中明显上调, 且与患者的临床病理特征相关, 有望作为诊断 NSCLC 的新型生物标志物。

关键词: miR-141; miR-224; 非小细胞肺癌; 临床意义

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)02-046-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.02.014

Expression of Serum miR-141 and miR-224 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance

LIN Wen-ke, WU Ji-fang, ZHENG Zhi-ang (Department of Clinical Laboratory,
the Third People's Hospital of Hainan Province, Hainan Sanya 572000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of miR-141 and miR-224 in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance. **Methods** The levels of serum miR-141, miR-224 and squamous cell carcinoma associated antigen (SCC-Ag) were detected by RT-PCR in 128 patients with NSCLC, 60 patients with benign lesions (benign group) and 60 healthy subjects (control group). To analyze the relationship between the expression levels of miR-141 and miR-224 and the clinicopathological features of NSCLC. The sensitivity and specificity of miR-141, miR-224 and SCC-Ag in the diagnosis of NSCLC were evaluated by ROC curve, and the correlation between serum miR-141 and miR-224, SCC-Ag were analyzed by Pearson correlation analysis in NSCLC patients. **Results** The levels of serum miR-141, miR-224 and SCC-Ag in NSCLC group were significantly higher than those in the benign group and the control group [miR-141 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 2.56 ± 0.48 vs 1.08 ± 0.24 and 1.02 ± 0.21 ; miR-224 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.94 ± 0.82 vs 1.42 ± 0.35 and 1.26 ± 0.30 ; SCC-Ag (ng/ml): 2.75 ± 1.36 vs 0.64 ± 0.47 and 0.52 ± 0.24 , all $P < 0.01$]. In patients with NSCLC, the levels of serum miR-141 and miR-224 were correlated with pathological stage, pathological grade and lymph node metastasis ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values of serum miR-141, miR-224 and SCC-Ag (ng/ml) for diagnosis of NSCLC were 1.84, 2.85 and 2.03, respectively. The AUC (0.913) of the three combined diagnosis of NSCLC was the largest, and the sensitivity and specificity were better, with 92.5% and 82.7%, respectively. Pearson correlation analysis showed that serum miR-141 were positively correlated with miR-224 and SCC-Ag ($r=0.782$, 0.594 , all $P < 0.01$), and serum miR-224 was positively correlated with SCC-Ag ($r=0.594$, $P < 0.01$). **Conclusion** Serum miR-141 and miR-224 are up-regulated in patients with NSCLC and are associated with clinicopathological features, and may be a new biomarker for the diagnosis of NSCLC.

Keywords: MiR-141; miR-224; non-small cell lung cancer; clinical significance

近年来肺癌的发病率和死亡率在全球范围内明显增加, 非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型, 其5年生存率低于15%^[1]。鳞状细胞癌相关抗原(squamous

cell carcinoma antigen, SCC-Ag)是一种抗原表达能力较强的肿瘤标志物, 在 NSCLC 的诊断中有较高灵敏度和特异度^[2]。微小核糖核酸(microRNA, miR)是一类非编码、单链小 RNA 分子, 在肿

* 作者简介: 林文科(1980—), 男, 本科, 主管技师, 主要从事临床免疫肿瘤检验学研究, E-mail: 415004372@qq.com。

瘤的增殖、凋亡、侵袭和转移等多种生物学过程中起着重要的作用^[3]。近年来研究表明,miR-141及miR-224在多种恶性肿瘤(胃癌、结肠癌、肺癌)中异常表达,有望作为恶性肿瘤的生物学标志物或治疗靶点^[4~6]。本研究通过检测血清 miR-141及miR-224在 NSCLC 患者中的表达情况,分析其表达与 NSCLC 临床病理特征间的关系,旨在为 NSCLC 的早期诊断及靶向治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月~2017年6月海南省第三人民医院经手术病理证实的 NSCLC 患者128例,其中男性82例,女性46例,年龄43~76岁,平均年龄 58.4 ± 9.7 岁。纳入标准:①符合国际抗癌联盟(UICC)与2009年制定的最新版肺癌的诊断和分期标准,且经病理确诊为 NSCLC 者;②术前均未接受放疗、化疗及免疫治疗者;③未并发其他肿瘤者。临床病理分期:I期16例,II期50例,III期34例,IV期28例;病理类型:鳞癌68例,腺癌51例,大细胞癌9例;病理分级:G1 28例,G2 47例,G3 53例;有淋巴结转移77例,无淋巴结转移51例。选择同期良性病变(如肺结核、炎性假瘤和各种肺部良性肿瘤等)患者60例作为良性组,其中男性39例,女性21例,年龄45~77岁,平均年龄 60.2 ± 10.4 岁;60例健康体检者作为对照组,其中男性37例,女性23例,年龄40~75岁,平均年龄 56.8 ± 9.3 岁。各组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,并签署患者知情同意书。

1.2 主要试剂和仪器 RNA提取试剂盒购自美国 Ambio 公司,在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)上进行实时荧光定量聚合酶链反应(Real-Time PCR)。C1000 梯度 PCR 扩增仪(BIO-RAD 公司)和 5810R 高速冷冻离心机(Eppendorf)。

1.3 Real-Time PCR 检测 空腹取静脉血 5 ml 于 EDTA 抗凝管中,3 000 r/min,离心 15 min 后

取上清,收集上清液于无 RNA 酶的 2 ml 离心管,所有标本置于 -80°C 冰箱保存。按照总 microRNA 快速提取试剂盒(miRNeasy 血浆提取试剂盒)说明书从中提取总 microRNA。以 U6 为实验内参,microRNA 逆转录反应体系:5 μl RNA 模板,3 μl U6 及 miRNA 特异性茎环引物,0.15 μl 100 mmol/L 脱氧核糖核苷酸(dNTPs),1.00 μl 逆转录酶(50 U/ μl),1.50 μl 10 \times 反转录缓冲液,0.19 μl RNase 抑制剂(20 U/ μl),4.16 μl 无菌三蒸水。PCR 总反应体系为 15 μl ,反应条件:16 $^{\circ}\text{C}$ 30 min,42 $^{\circ}\text{C}$ 30 min,85 $^{\circ}\text{C}$ 5 min。以 U6 为实验内参,反应体系为 20 μl :1 μl 引物及探针 Mix(20 \times),10 μl TaqMan 通用混合物溶液(2 \times),1.33 μl 反转录产物 cDNA,7.67 μl 无核酸酶的水。扩增条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min 1 个循环,95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 60 s 进行 45 个循环,实验重复 3 次。每个反应体系中荧光信号达到所设定的阈值的经历的循环数即为 Ct 值,以 U6 为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-141 及 miR-224 的相对表达水平,其中 $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\text{目的基因}} - \text{Ct}_{\text{U6}}$ 。

1.4 SCC-Ag 检测 采用罗氏电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒,化学发光法测定 SCC-Ag 水平,操作过程严格按照说明书进行。

1.5 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用成组 t 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 miR-141 及 miR-224 对 NSCLC 的诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC)的比较采用 Z 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 表达水平比较 见表 1。NSCLC 组血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 表达水平均明显高于良性组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);而良性组与对照组血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组($n=60$)	良性组($n=60$)	NSCLC 组($n=128$)	F 值	P 值
miR-141($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$)	1.02 ± 0.21	1.08 ± 0.24	2.56 ± 0.48	11.573	< 0.001
miR-224($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$)	1.26 ± 0.30	1.42 ± 0.35	3.94 ± 0.82	9.827	< 0.001
SCC-Ag(ng/ml)	0.52 ± 0.24	0.64 ± 0.47	2.75 ± 1.36	8.719	< 0.001

2.2 NSCLC 患者血清 miR-141 及 miR-224 表达与临床病理特征的关系 见表 2。血清 miR-141

及 miR-224 表达水平与病理分期、病理分级及淋巴结转移相关,差异有统计学意义($P < 0.05$);而

与年龄、性别、吸烟状况、职业暴露、病理类型及肿瘤直径无关,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 NSCLC 患者血清 miR-141 及 miR-224 表达与临床病理特征的关系

组别	n	miR-141($2^{-\Delta\Delta Ct}$)			miR-224($2^{-\Delta\Delta Ct}$)		
		$\bar{x}\pm s$	t值	P值	$\bar{x}\pm s$	t值	P值
年龄(岁)	≤ 60	52	2.38 \pm 0.42	0.483	3.85 \pm 0.84	0.436	0.592
	>60	76	2.64 \pm 0.51		4.06 \pm 0.92		
性别	男	82	2.70 \pm 0.54	0.626	4.12 \pm 0.95	0.703	0.404
	女	46	2.34 \pm 0.41		3.79 \pm 0.80		
吸烟状况	有	63	2.72 \pm 0.58	0.724	4.16 \pm 1.05	0.681	0.418
	无	65	2.31 \pm 0.45		3.75 \pm 0.82		
职业暴露	有	28	2.66 \pm 0.53	0.594	4.07 \pm 0.93	0.527	0.508
	无	100	2.41 \pm 0.52		3.90 \pm 0.85		
病理分期	I~II期	66	1.71 \pm 0.36	14.263	3.42 \pm 0.64	6.108	0.004
	III~IV期	62	3.47 \pm 0.68		4.58 \pm 1.30		
病理类型	鳞癌	68	2.74 \pm 0.62	0.741	4.18 \pm 1.07	0.705	0.402
	腺癌+大细胞癌	60	2.28 \pm 0.43		3.74 \pm 0.83		
病理分级	G1+G2	75	1.85 \pm 0.42	5.674	3.51 \pm 0.63	5.013	0.026
	G3	53	2.97 \pm 0.81		4.46 \pm 1.25		
淋巴结转移	有	77	3.51 \pm 0.72	16.315	4.63 \pm 1.33	10.204	<0.001
	无	51	1.68 \pm 0.34		3.56 \pm 0.61		
肿瘤直径(cm)	≤ 5	77	2.41 \pm 0.55	0.611	3.70 \pm 0.85	0.536	0.502
	>5	51	2.68 \pm 0.57		4.11 \pm 0.92		

2.3 血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 对 NSCLC 的诊断价值 见图1和表3。血清 miR-141, miR-224, SCC-Ag 及三项联合诊断 NSCLC 的 AUC(95%CI) 分别为 0.892(0.824~0.961), 0.864(0.793~0.932), 0.785(0.718~0.849) 及 0.913(0.847~0.981), 与对照组(AUC=0.5)比

较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 诊断 NSCLC 的最佳截值分别为 1.84, 2.85, 2.03 ng/ml。三项联合诊断 NSCLC 的敏感度和特异度较好,分别为 92.5% 和 82.7%。

表3 血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 对 NSCLC 的诊断价值

项目	最佳截值	标准误	AUC(95%CI)	P值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
miR-141	1.84	0.034	0.892(0.824~0.961)	<0.001	87.4	84.5	88.6	83.2
miR-224	2.85	0.041	0.864(0.793~0.932)	<0.001	84.2	81.6	84.5	81.0
SCC-Ag(ng/ml)	2.03	0.053	0.785(0.718~0.849)	0.006	78.0	74.6	77.3	76.4
三项联合	—	0.028	0.913(0.847~0.981)	<0.001	92.5	82.7	86.5	89.3

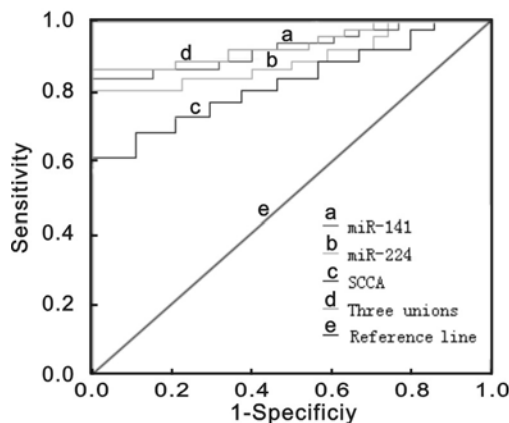


图1 血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 诊断 NSCLC 的 ROC 曲线

2.4 NSCLC 患者血清 miR-141 与 miR-224, SCC-Ag 的相关性 见图2。Pearson 相关分析显示, NSCLC 患者血清 miR-141 与 miR-224, SCC-Ag 均呈正相关($r=0.782, r=0.637$, 均 $P<0.01$); 血清 miR-224 与 SCC-Ag 呈正相关($r=0.594, P<0.01$)。

3 讨论 microRNA 是一类由 19~22 个成熟核苷酸组成的小分子非编码 RNA, 在肿瘤的发生、发展和转移中起着重要的作用, 在晚期肿瘤患者血液中也检测到异常 microRNA 的表达, 有望成为治疗肿瘤患者的重要靶点^[7]。已有研究证实, microRNA 可以稳定存在于痰液、血清及组织中, 同

时发现 microRNA 在恶性肿瘤中的表达谱与健康人存在明显差异,这些特性使得 microRNA 有望成为新的肿瘤标志物^[8]。Li 等^[9]研究表明,miRNA 的异常表达与 NSCLC 的发生发展相关,检测肺癌组织或外周血 microRNA 的表达水平对 NSCLC 的早期诊断、临床分期及预后评估具有重要的意义。Wang 等^[10]采用 Real-Time PCR 技术检测 70 例 NSCLC 患者和 70 例健康对照组血清

miR-125a-5p, miR-145 及 miR-146a 表达水平,结果提示 miR-125a-5p, miR-145 及 miR-146a 可能成为 NSCLC 临床诊断的非侵入性的生物标志物。近年来研究发现,miR-141 及 miR-224 在多种恶性肿瘤中异常表达,且不同恶性肿瘤组织 miR-141 及 miR-224 的表达谱不同,miR-141 及 miR-224 对肿瘤早期诊断、分期和预后评估等方面具有重要的提示作用^[11,12]。

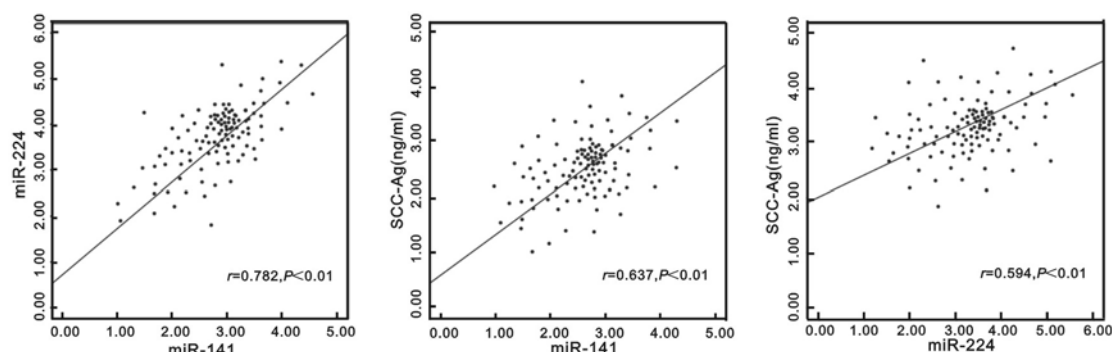


图2 血清 miR-141 与 miR-224, SCC-Ag 的相关性

本研究显示, NSCLC 组血清 miR-141, miR-224 及 SCC-Ag 表达水平均明显高于良性组和对照组,提示血清 miR-141 及 miR-224 在 NSCLC 患者中异常表达,可能通过发挥癌基因的作用来调节 NSCLC 的发生发展过程。在 NSCLC 患者临床病理分期中,Ⅲ~Ⅳ期患者血清 miR-141 及 miR-224 的表达水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期;miR-141 及 miR-224 的表达随着病理分级的增高而降低,高分化患者明显低于低分化患者;有淋巴结转移患者血清 miR-141 及 miR-224 的表达水平明显高于无淋巴结转移患者。分析其原因可能是存在淋巴结转移的患者肿瘤负荷往往较大,肿瘤组织可释放更多的具有原癌基因作用的 microRNA 进入血液,同时可抑制机体原有的具有抑癌作用的 microRNA 水平表达,进而导致机体 microRNA 表达水平异常升高。Mei 等^[13]研究发现,miR-141 通过调节 pH 结构域富含亮氨酸重复序列蛋白磷酸酶-1 (PHLPP-1)和(PHLPP-2)表达在 NSCLC 的发生中发挥着重要的作用,并为 NSCLC 治疗的潜在治疗靶点。Wang 等^[14]采用 Real-Time PCR 技术检测 56 例 NSCLC 患者 miR-224 的表达情况,并分析其与 NSCLC 的临床病理特征的关系,发现 miR-224 通过调节 RASSF-8 表达促进 NSCLC 细胞的增殖,可能是 NSCLC 的潜在治疗靶点。因此,miR-141 及 miR-224 在一定程度上参与 NSCLC 的发生发展,有望作为 NSCLC 的生物标志物或治疗靶点。

尽管国外已有报道 miR-141 及 miR-224 可作

为 NSCLC 的生物标志物,但二者联合传统肿瘤标志物诊断 NSCLC 的研究尚未发现。本研究中 miR-141 及 miR-224 联合 SCC-Ag 诊断 NSCLC 有较高的诊断价值,其敏感度和特异度为 92.5% 和 82.7%。在单项中 miR-141 诊断 NSCLC 的敏感度和特异度较好,为 87.4% 和 84.5%,其最佳截值为 1.84。Liu 等^[15]研究表明,血清 miR-141 可能成为 NSCLC 诊断的潜在的新型生物标志物。张洪岩等^[16]采用 Real-Time PCR 技术对 31 例 NSCLC 组织及癌旁正常肺组织的 miR-224 进行定量分析,结果表明 miR-224 有可能作为 NSCLC 的重要肿瘤标志物。Yang 等^[17]研究发现,多种 microRNA 联合诊断 NSCLC 的价值较高,其 AUC 高达 0.970,这些 microRNA 在 NSCLC 筛查中具有广阔的应用前景。另有研究认为, microRNA 的高表达与 NSCLC 的生存率及致癌作用显著相关,可作为预测 NSCLC 预后的潜在生物标志物^[18]。相关分析显示, NSCLC 患者血清 miR-141 与 miR-224 呈正相关($r=0.782, P<0.01$),提示 miR-141 和 miR-224 联合检测有助于提高 NSCLC 诊断的准确性。Wang 等^[19]研究也表明,5 种血清 microRNA 联合检测对诊断 NSCLC 具有较高的价值,其 AUC(95%CI)高达 0.976(0.939~1.000, $P<0.001$)。虽然本研究中 miR-141 及 miR-224 对 NSCLC 的诊断效能优于传统的肿瘤标志物(SCC-Ag),但若应用于临床,仍需要扩大样本量,找到每个分类或者分型的标志物将更有助于 NSCLC 的诊断。

综上所述,血清 miR-141 及 miR-224 相比于传统的肿瘤标志物有较高的特异度和敏感度,且与患者的临床病理特征相关,有望作为诊断 NSCLC 的新型生物标志物,与 SCC-Ag 联合应用可提高 NSCLC 诊断的准确性。

参考文献:

- [1] Riquet M, Mordant P, Pricopi C, et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(5): 876-881.
- [2] 孙红梅, 陈文彰, 燕丽香, 等. 血清肿瘤标志物对老年非小细胞肺癌检测的临床意义[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(8): 619-624.
Sun HM, Chen WZ, Yan LX, et al. Clinical significance of serum tumor markers in elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly*, 2013, 12(8): 619-624.
- [3] Han JG, Jiang YD, Zhang CH, et al. A novel panel of serum miR-21/miR-155/miR-365 as a potential diagnostic biomarker for breast cancer[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2017, 92(2): 55-66.
- [4] Huang M, Wu L, Qin Y, et al. Anti-proliferative role and prognostic implication of miR-141 in gastric cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8): 3549-3557.
- [5] Zhu SH, He XC, Wang L. Correlation analysis of miR-200b, miR-200c, and miR-141 with liver metastases in colorectal cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(10): 2357-2363.
- [6] Cui R, Kim T, Fassan M, et al. MicroRNA-224 is implicated in lung cancer pathogenesis through targeting caspase-3 and caspase-7[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 21802-21815.
- [7] Heß AK, Weichert W, Budach V, et al. The role of microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma: Biomarkers for prognosis, therapy selection, and novel therapeutics[J]. *HNO*, 2016, 64(5): 296-302.
- [8] Cinpolat O, Unal ZN, Ismi O, et al. Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(3): 276-284.
- [9] Li W, Wang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA-486 as a biomarker for early diagnosis and recurrence of non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134220.
- [10] Wang RJ, Zheng YH, Wang P, et al. Serum miR-125a-5p, miR-145 and miR-146a as diagnostic biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 765-771.
- [11] Mahdaviniezhad A, Mousavi-Bahar SH, Poorolajal J, et al. Evaluation of miR-141, miR-200c, miR-30b expression and clinicopathological features of bladder cancer[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2015, 4(1): 32-39.
- [12] Ling H, Pickard K, Ivan C, et al. The clinical and biological significance of MIR-224 expression in colorectal cancer metastasis[J]. *Gut*, 2015, 65(6): 977-989.
- [13] 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.
- [14] Wang L, Liu W, Zhang YP, et al. The miR-224 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation by directly targeting RASSF8[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14): 3223-3231.
- [15] Liu XG, Zhu WY, Huang YY, et al. High expression of serum miR-21 and tumor miR-200c associated with poor prognosis in patients with lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 618-626.
- [16] 张洪岩, 鲁继斌, 杨伟, 等. miR-224, miR-135a 在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(10): 2057-2059.
Zhang HY, Lu JB, Yang W, et al. Expression of miR-224 and miR-135a in non-small cell lung cancer and the relation with clinical pathology[J]. *Modern Oncology*, 2012, 20(10): 2057-2059.
- [17] Yang JS, Li BJ, Lu HW, et al. Serum miR-152, miR-148a, miR-148b, and miR-21 as novel biomarkers in non-small cell lung cancer screening[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 3035-3042.
- [18] Si L, Tian H, Yue W, et al. Potential use of microRNA-200c as a prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4325-4330.
- [19] 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]. *EBio Medicine*, 2015, 2(10): 1377-1385.

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-03-01