

## NSCLC 患者血清 miR-23a 和 miR-29a 水平表达对靶向治疗效果的预测价值

胡鑫, 朱娜, 王琴 (解放军庐山康复疗养中心 / 原解放军 171 医院呼吸内科, 江西九江 332000)

**摘要:** **目的** 探究非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者血清微小 RNA (miR) -23a, miR-29a 水平表达对靶向治疗效果的预测价值。**方法** 选取 2015 年 12 月 ~ 2019 年 6 月解放军庐山康复疗养中心收治的 NSCLC 患者 102 例为观察组, 选择同期该院健康体检者 102 例为对照组。所有 NSCLC 患者进行靶向治疗并分析其临床疗效; 采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法检测血清 miR-23a, miR-29a 表达水平; 采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curves, ROC 曲线) 分析血清 miR-23a, miR-29a 水平对靶向治疗效果的预测价值。**结果** 观察组血清 miR-23a ( $1.26 \pm 0.31$ ) 和 miR-29a ( $1.35 \pm 0.42$ ) 表达水平均明显高于对照组 ( $0.98 \pm 0.28$  和  $1.01 \pm 0.30$ ), 差异有统计学意义 ( $t=6.770, 6.653$ , 均  $P < 0.05$ )。血清 miR-23a 和 miR-29a 表达水平均与 NSCLC 患者临床分期、分化程度有关 ( $t=2.128, 2.127$ , 均  $P < 0.05$ )。102 例 NSCLC 患者经治疗后, 完全缓解 11 例, 部分缓解 39 例, 病情稳定 31 例, 疾病进展 21 例, 总有效 (完全缓解 + 部分缓解) 50 例 (49.02%), 无效 (病情稳定 + 疾病进展) 52 例 (50.98%)。治疗后, NSCLC 患者血清 miR-23a ( $1.08 \pm 0.22$ ) 和 miR-29a ( $1.11 \pm 0.31$ ) 表达水平均明显低于治疗前 ( $1.26 \pm 0.31$  和  $1.35 \pm 0.42$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=4.782, 4.643$ , 均  $P < 0.05$ ), 且治疗有效患者血清 miR-23a ( $1.05 \pm 0.21$ ) 和 miR-29a ( $1.08 \pm 0.28$ ) 表达水平均明显低于治疗无效患者 ( $1.20 \pm 0.29$  和  $1.27 \pm 0.31$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=2.982, 3.244$ , 均  $P < 0.05$ ); 血清 miR-23a 和 miR-29a 及二者联合预测靶向治疗效果的曲线下面积分别为 0.688, 0.768 和 0.821, 敏感度分别为 72.0%, 66.0% 和 94.0%, 特异度分别为 63.5%, 78.8% 和 55.8%。**结论** NSCLC 患者血清 miR-23a 和 miR-29a 表达水平均升高, 但靶向治疗后二者表达水平均降低, 检测二者水平有助于预测 NSCLC 患者靶向治疗效果。

**关键词:** 微小 RNA-23a; 微小 RNA-29a; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-061-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.013

### Predictive Value of Serum miR-23a and miR-29a Levels in Patients with NSCLC for Targeted Therapy

HU Xin, ZHU Na, WANG Qin (Department of Respiratory Medicine, Lushan Rehabilitation and Recuperation Center of Chinese PLA/Former 171 Hospital of PLA, Jiangxi Jiujiang 332000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the predictive value of serum microRNA (miR) -23a and miR-29a levels in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) for targeted therapy. **Methods** A total of 102 cases of NSCLC patients admitted to Lushan Rehabilitation and Recuperation Center of Chinese PLA from December 2015 to June 2019 were selected as the observation group, and 102 cases of healthy people in the hospital during the same period were selected as the control group. All NSCLC patients were treated with targeted therapy and the clinical efficacy was analyzed. The expression levels of miR-23a and miR-29a in serum were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the predictive value of serum miR-23a and miR-29a levels for targeted therapy. **Results** The levels of serum miR-23a ( $1.26 \pm 0.31$ ) and miR-29a ( $1.35 \pm 0.42$ ) in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $0.98 \pm 0.28$  and  $1.01 \pm 0.30$ ), the difference was statistically significant ( $t = 6.770, 6.653$ , all  $P < 0.05$ ). The expression levels of miR-23a and miR-29a were correlated with clinical stage and differentiation degree of NSCLC patients ( $t=2.128, 2.127$ , all  $P < 0.05$ ). After treatment, there were 11 cases of complete remission, 39 cases of partial remission, 31 cases of stable disease, 21 cases of disease progression, 50 cases (49.02%) of total effective (complete remission + partial remission), 52 cases of ineffective (stable disease + disease progression) (50.98%), and after treatment, the levels of serum miR-23a ( $1.08 \pm 0.22$ ) and miR-29a ( $1.11 \pm 0.31$ ) in NSCLC patients were significantly lower than those before treatment ( $1.26 \pm 0.31$  and  $1.35 \pm 0.42$ ), the difference was statistically significant ( $t = 4.782, 4.643$ , all  $P < 0.05$ ), and the levels of serum miR-23a ( $1.05 \pm 0.21$ ) and miR-29a ( $1.08 \pm 0.28$ ) in patients with effective treatment were significantly lower than those in patients

with ineffective treatment ( $1.20 \pm 0.29$  and  $1.27 \pm 0.31$ ), the difference was statistically significant ( $t = 2.982, 3.244$ , all  $P < 0.05$ ). The area under the curve of serum miR-23a, miR-29a and their combination were 0.688, 0.768 and 0.821, respectively, with sensitivity of 72.0%, 66.0% and 94.0%, and specificity of 63.5%, 78.8% and 55.8%, respectively. **Conclusion** The levels of serum miR-23a and miR-29a in patients with NSCLC were significantly increased, but they were significantly decreased after targeted therapy. Detection of the two levels is helpful to predict the effect of targeted therapy in patients with NSCLC.

**Keywords:** microRNA-23a; microRNA-29a; non-small cell lung cancer; targeted therapy

非小细胞肺癌 (non - small cell lung cancer, NSCLC) 是临床最常见的恶性肿瘤, 约占全部肺癌的 85% 以上。目前, 手术、放化疗、分子靶向治疗等治疗手段取得巨大进步, 但由于约 75% 的 NSCLC 患者确诊时已处于中晚期, 5 年生存率低下<sup>[1-2]</sup>。因此, 应重视早期诊断、早期治疗, 并针对不同类型的肺癌采用不同的治疗方案。其中, 分子靶向治疗在晚期 NSCLC 的治疗上逐渐得到临床的广泛认同, 被认为是特异度最高的肺癌个体化治疗方案。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类单链非编码小分子 RNA, 在肿瘤组织中性质稳定、功能广泛, 能够参与并调控肿瘤的生长和凋亡<sup>[3-4]</sup>。大量研究证实, miR-23a, miR-29a 的异常表达与肺癌的发生、发展密切相关<sup>[5-6]</sup>。但目前关于 miR-23a, miR-29a 在 NSCLC 患者靶向治疗效果中的作用研究较少, 本研究通过检测血清 miR-23a, miR-29a 表达, 旨在探究其对 NSCLC 患者靶向治疗效果的预测价值, 以期对 NSCLC 的诊疗提供一定参考依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 12 月~2019 年 6 月解放军庐山康复疗养中心收治的 NSCLC 患者 102 例为观察组, 选择同期本院的健康体检者 102 例为对照组。观察组男性 59 例, 女性 43 例, 平均年龄  $59.21 \pm 8.22$  岁, 平均体质指数 (body mass index, BMI) 为  $22.42 \pm 2.52 \text{ kg/m}^2$ , 其中腺癌 70 例, 鳞癌 32 例; III b 期 41 例, IV 期 61 例; 中高分化 69 例, 低分化 33 例。对照组男性 52 例, 女性 50 例, 平均年龄  $58.11 \pm 8.43$  岁, 平均 BMI 为  $21.96 \pm 2.39 \text{ kg/m}^2$ 。两组年龄、性别及 BMI 比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。纳入标准: ①均经过细胞学或组织病理检查确诊为 NSCLC; ②既往未接受过放、化疗及靶向治疗等治疗; ③临床资料完整; ④患者及其家属知情同意, 并签署同意书。排除标准: ①并发心、肺、肝、肾等器官严重疾病患者; ②并发其他恶性肿瘤患者; ③精神疾病患者。

本研究经本院道德伦理委员会批准通过, 符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 仪器与试剂 miScript SYBR<sup>®</sup> Green qPCR Mix (货号 218073), 购自德国 QIAGEN 公司; 反转录试剂盒 (货号 ALH266-PTO), 购自北京百奥莱博科技有限公司; RNA 提取试剂盒 (货号 15596-

026), 购自美国 Invitrogen 公司。NanoDrop 微量分光光度计和 Applied Biosystems qRT-PCR 仪, 购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; Allegra X-15R 低温高速离心机, 购自美国贝克曼库尔特公司。

## 1.3 方法

1.3.1 治疗方法: NSCLC 患者靶向治疗药物选择盐酸厄洛替尼 (国药准字 H20060108) 治疗, 用法用量: 口服, 150mg/天, 疗程 8 周, 治疗 2~4 个疗程后进行疗效评价。

1.3.2 采集标本: NSCLC 患者于治疗前、治疗后及健康体检者于体检时抽取静脉血 5ml, 3 000 r/min 离心 30 min 后取上清液即血清, 冷冻保存待测。

1.3.3 血清 miR-23a, miR-29a 水平检测: 采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法检测所有研究对象血清 miR-23a, miR-29a 表达水平。提取血清样本总 RNA, 紫外分光光度法鉴定各样本提取的 RNA 纯度和完整性。逆转录合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 反应。miR-23a 上游引物: 5'-GGGGATCACATTGCCAGG-3', 下游引物: 5'-AGTGCCTGTCGTGGAGTC-3'; miR-29a 上游引物: 5'-ACACTCCAGCTGGGTAGCACCCTCTGAA-3', 下游引物: 5'-CTCAACTGGTGTGGTGA3'; 内参 U6 上游引物: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 下游引物: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'; 均由上海英骏生物技术有限公司设计及合成。反应体系 20μl: miScript SYBR<sup>®</sup> Green Mix 10μl, cDNA 4.0μl, 上下游引物 (10 μmol/L) 各 1μl, ddH<sub>2</sub>O 4.0μl。扩增条件: 92℃ 60s; 95℃ 30s, 56℃ 30s, 72℃ 30s, 共 42 个循环。每例样本均经 3 孔重复。反应结束, 以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算血清 miR-23a, miR-29a 相对表达量。

1.3.4 疗效评价: 疗效评价依据实体肿瘤的疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[7]</sup>。完全缓解: 病灶消失 ≥ 4 周; 部分缓解: 肿瘤最大径缩小 ≥ 30% 且至少持续 4 周; 疾病进展: 肿瘤最大径增大 > 20% 或出现新病灶; 病情稳定: 肿瘤变化介于部分缓解及疾病进展之间。完全缓解 + 部分缓解为治疗有效, 病情稳定 + 疾病进展为治疗无效。

1.4 统计学分析 运用统计学软件 SPSS20.0 对数据进行处理, 计数资料以例 (n) 或 [n (%)] 表示,

采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,治疗前、后miR-23a和miR-29a表达水平比较采用配对样本 $t$ 检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC曲线)分析血清miR-23a, miR-29a水平对靶向治疗效果的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组与对照组血清miR-23a, miR-29a水

表1 血清miR-23a, miR-29a与NSCLC患者临床病理特征的关系( $n=102, \bar{x}\pm s$ )

类别	$n$	miR-23a	$t$ 值	$P$ 值	miR-29a	$t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	$\leq 60$	40	1.23 $\pm$ 0.26	1.143	0.256	1.32 $\pm$ 0.35	1.145
	$> 60$	62	1.31 $\pm$ 0.39			1.41 $\pm$ 0.41	
性别	男	59	1.29 $\pm$ 0.35	0.773	0.441	1.37 $\pm$ 0.42	0.600
	女	43	1.24 $\pm$ 0.28			1.32 $\pm$ 0.41	
病理类型	腺癌	70	1.25 $\pm$ 0.32	0.307	0.760	1.39 $\pm$ 0.43	0.988
	鳞癌	32	1.27 $\pm$ 0.27			1.30 $\pm$ 0.42	
临床分期	III b期	41	1.33 $\pm$ 0.31	2.159	0.033	1.42 $\pm$ 0.39	2.128
	IV期	61	1.20 $\pm$ 0.29			1.26 $\pm$ 0.36	
分化程度	中高	69	1.12 $\pm$ 0.28	7.503	$< 0.001$	1.28 $\pm$ 0.29	2.127
	低	33	1.55 $\pm$ 0.25			1.43 $\pm$ 0.41	

2.3 治疗前后NSCLC患者血清miR-23a, miR-29a表达水平比较 治疗后, NSCLC患者血清miR-23a(1.08 $\pm$ 0.22 vs 1.26 $\pm$ 0.31), miR-29a(1.11 $\pm$ 0.31 vs 1.35 $\pm$ 0.42)表达水平均降低,差异有统计学意义( $t=4.782, 4.643$ , 均 $P < 0.05$ )。

2.4 临床疗效 102例NSCLC患者经治疗后,完全缓解11例,部分缓解39例,病情稳定31例,疾病进展21例;总有效(完全缓解+部分缓解)50例,总有效率49.02%;无效(病情稳定+疾病进展)52例,无效率50.98%。

2.5 NSCLC患者血清miR-23a, miR-29a水平与临床疗效的关系 治疗后,治疗有效NSCLC患者血清miR-23a(1.05 $\pm$ 0.21 vs 1.20 $\pm$ 0.29), miR-29a(1.08 $\pm$ 0.28 vs 1.27 $\pm$ 0.31)水平均低于治疗无效患者,差异均有统计学意义( $t=2.982, 3.244$ , 均 $P < 0.05$ )。

2.6 血清miR-23a, miR-29a水平对NSCLC患者靶向治疗效果的预测价值 见图1。ROC曲线分析结果显示,血清miR-23a预测靶向治疗效果的曲线下面积为0.688(95%CI 0.585~0.791,  $P < 0.001$ ),截断值为1.184,敏感度为72.0%,特异度为63.5%。血清miR-29a预测靶向治疗效果的曲线下面积为0.768(95%CI: 0.677~0.859,  $P < 0.001$ ),截断值为1.121,敏感度为66.0%,特异度为

平比较 观察组血清miR-23a(1.26 $\pm$ 0.31), miR-29a(1.35 $\pm$ 0.42)水平均明显高于对照组(0.98 $\pm$ 0.28, 1.01 $\pm$ 0.30),差异均有统计学意义( $t=6.770, 6.653$ , 均 $P < 0.001$ )。

2.2 血清miR-23a, miR-29a与NSCLC患者临床病理特征的关系 见表1。血清miR-23a, miR-29a水平与NSCLC患者临床分期及分化程度有关(均 $P < 0.05$ ),与患者年龄、性别、病理类型无关(均 $P > 0.05$ )。

( $n=102, \bar{x}\pm s$ )

78.8%。血清miR-23a, miR-29a联合预测靶向治疗效果的曲线下面积为0.821(95%CI 0.741~0.901,  $P < 0.001$ ),敏感度为94.0%,特异度为55.8%。

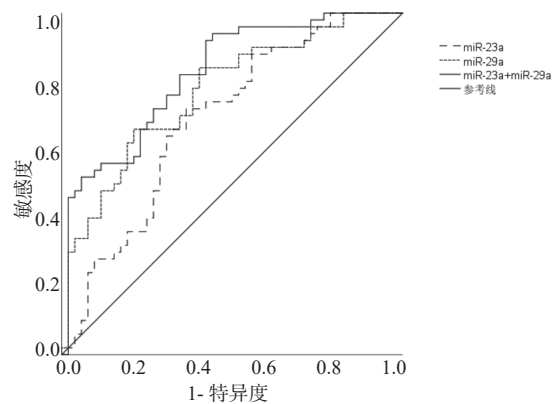


图1 ROC曲线分析血清miR-23a, miR-29a水平对靶向治疗效果的预测价值

## 3 讨论

肺癌已成为全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, NSCLC约占肺癌的80%。NSCLC早期临床症状隐匿,手术和化疗是NSCLC主要治疗方案,但大部分NSCLC患者确诊时已属晚期,治疗效果较差,5年生存率较低<sup>[8-9]</sup>。分子靶向治疗是采用分子靶向药物阻断信号传递,减少肿瘤血管生成进而延缓肿瘤进程的治疗方式,其可选择性地对肿瘤细胞有更强的杀伤作用,而相对于正常细胞损伤较低。



近来研究表明,靶向治疗作为晚期 NSCLC 尤其基因突变患者首选治疗方案,已为临床广泛接受<sup>[10-11]</sup>。而寻找肺癌相关分子标志物对于提高 NSCLC 早期诊断率和治疗效果预测有重要临床意义。

miRNA 是一类长度约为 21~25 个核苷酸的单链非编码小分子 RNA,人类基因组中约有三分之一的基因受到 miRNA 调控,能够参与肿瘤发生、发展、转移的各个阶段。在肺癌发生过程中,可作为致癌基因或抑癌基因,在 NSCLC 早期诊疗和预后判断等方面具有重要作用,有望成为 NSCLC 诊治和预后预测的新分子标志物<sup>[12-13]</sup>。miR-23a 是 miRNA 家族中的一员,定位于核染色体 19p13.12,在肺癌形成和发展中发挥重要作用<sup>[13-14]</sup>。HETTA 等<sup>[13]</sup> 研究报道,肺癌远处转移患者血浆 miR-23a 表达水平较未转移患者高,且血浆 miR-23a 表达水平升高与肿瘤大小有关,可作为评估肺癌病情发展的依据。何嵘等<sup>[14]</sup> 研究指出,miR-23a 在 NSCLC 中存在异常高表达,其可能是潜在的肺癌预后分子标志物。在肺癌的治疗中,高表达的 miR-23a 会降低肺癌细胞对放疗的敏感度,又可以通过促进耐药基因及其蛋白的表达削弱放化疗治疗效果。本研究中,观察组血清 miR-23a 水平明显高于对照组,且低分化 NSCLC 患者血清 miR-23a 水平较中高分化患者高,与 HETTA 等<sup>[13-14]</sup> 研究结果相似。同时发现 NSCLC 患者治疗后,血清 miR-23a 表达水平降低,且治疗有效患者较治疗无效患者低,表明 miR-23a 可能参与 NSCLC 的发生发展,监测 NSCLC 患者血清 miR-23a 水平可能有助于预测靶向治疗的效果。本研究通过 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-23a 预测靶向治疗效果的曲线下面积为 0.688,进一步表明 miR-23a 可能作为一种新的肿瘤标志物预测靶向治疗的效果,当血清 miR-23a 水平低于 1.184 时,提示靶向治疗效果较为显著,但其单独检测敏感度、特异度相对较低,可考虑与其他指标联合检测以提高诊断价值。

研究表明,miR-29a 的相关靶基因 PTEN 是与人类肿瘤相关性较高的一种抑癌基因,miR-29a 可能通过与其靶基因 3'-UTR 相结合而调节 PTEN,进而参与癌症的发生与发展,其异常表达与 NSCLC 密切相关<sup>[15-17]</sup>。LIU 等<sup>[18]</sup> 研究报道,NSCLC 组织中 miR-29a 表达水平明显高于正常肺组织,miR-29a 高表达患者具有更短的中位生存时间。刘文秀等<sup>[19]</sup> 研究发现,2 Gy/ 天辐照第 3 天时,NSCLC 细胞外泌体 miR-29a 表达水平明显降低,其降低水平与患者胸部放射治疗剂量明显相关。本研究结果显示,观察组血清 miR-29a 水平较对照组高,低分化 NSCLC 患者血清 miR-29a 水平较中高分化患者

高,治疗后血清 miR-29a 表达水平降低,且治疗有效患者血清 miR-29a 表达水平较治疗无效患者低,与 LIU 等<sup>[18-19]</sup> 研究类似,表明 miR-29a 可能在 NSCLC 的发生发展中起着重要作用,其水平变化能够在一定程度上提示靶向治疗效果。进一步 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-29a 预测靶向治疗效果的曲线下面积为 0.768,表明血清 miR-29a 可能作为一种新的预测 NSCLC 靶向治疗效果的肿瘤标志物,通过检测患者血清 miR-29a 水平有助于预测 NSCLC 靶向治疗的有效性,当血清 miR-29a 低于 1.121 时提示靶向治疗的有效性较高。此外,血清 miR-23a, miR-29a 联合预测靶向治疗效果的曲线下面积、敏感度较二者单独检测有所提高,表明二者联合可在一定程度上提高对靶向治疗效果的预测价值,且二者可能通过调控其共同靶基因 PTEN 等影响癌细胞增殖、凋亡,进而在靶向治疗过程中发挥一定作用<sup>[17,20]</sup>。

综上所述,NSCLC 患者血清 miR-23a, miR-29a 表达水平均明显升高,治疗后二者表达水平均明显降低,检测二者水平有助于 NSCLC 靶向治疗效果预测。但本研究仅从血清表达水平上初步探讨了 miR-23a, miR-29a 与 NSCLC 靶向治疗的关系,后期尚需前瞻性、多中心及大样本临床实验深入研究,深入探讨分析二者在 NSCLC 靶向治疗中的具体作用机制及其临床实用价值。

#### 参考文献:

- [1] 邱美华,陈意珊,石亚玲. 血小板与淋巴细胞比值对非小细胞肺癌预后评估的 Meta 分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 112-116.  
KUANG Meihua, CHEN Yishan, SHI Yaling. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 112-116.
- [2] YE Zaiting, FANG Bingmu, PAN Jiongwei, et al. MiR-138 suppresses the proliferation, metastasis and autophagy of non-small cell lung cancer by targeting Sirt1 [J]. Oncol Rep, 2017, 37(6): 3244-3252.
- [3] MEI Yongcheng, SI Jinchun, WANG Yun, et al. Long noncoding RNA GAS5 suppresses tumorigenesis by inhibiting miR-23a expression in non-small cell lung cancer [J]. Oncology Research, 2017, 25(6): 1027-1037.
- [4] 郝艳萍,王光. 非小细胞肺癌患者血浆 miR-499 与 miR-23a 表达及其检测意义 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(2): 199-202.  
HAO Yanping, WANG Guang. MiR-499 and miR-23 expression in NSCLC patients and its clinical value [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2018, 23(2): 199-202.
- [5] 孟祥磊,赖青云,罗耀玲,等. miR-23a 在肺癌进程

- 中的作用[J]. 赣南医学院学报, 2018, 38(11): 1165-1168.
- MENG Xianglei, LAI Qingyun, LUO Yaoling, et al. The role of miR-23a in lung cancer progression [J]. Journal of Gannan Medical University, 2018, 38(11): 1165-1168.
- [6] 李维青, 姜福胜, 李志田, 等. miR-29a 靶向调控 PDGFB 促进非小细胞肺癌细胞凋亡 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1301-1306.
- LI Weiqing, JIANG Fusheng, LI Zhitian, et al. MiR-29a promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cells by targeting PDGFB [J]. Genomics and Applied Biology, 2020, 39(3): 1301-1306.
- [7] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bulletin du Cancer, 2000, 87(12): 881-886.
- [8] 蒋海兵. 血清 ProGRP 和 NSE 检测在小细胞肺癌诊断和放化疗监测中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 153-156.
- JIANG Haibing. Value of serum proGRP and NSE detection in the diagnosis of small cell lung cancer and the monitoring of radiotherapy and chemotherapy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 153-156.
- [9] 陈天才, 蒋玮, 曾爱屏, 等. EGFR 敏感突变型 NSCLC 患者血清 CEA 水平对靶向治疗疗效预测价值分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(12): 877-882.
- CHEN Tiancai, JIANG Wei, ZENG Aiping, et al. Observation of serum carcinoembryonic antigen level change in non-small cell lung cancer with EGFR sensitive mutation treated with icotinib hydrochloride [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2018, 25(12): 877-882.
- [10] 徐安平. 非小细胞肺癌晚期靶向药物治疗中血清肿瘤标志物预测疗效的临床意义 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2018, 15(3): 129-132.
- XU Anping. Clinical significance of serum tumor markers in predicting the efficacy of targeted drug therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Hunan Normal University(Medical Science), 2018, 15(3): 129-132.
- [11] CHIEN M H, LEE W J, YANG Y C, et al. KSRP suppresses cell invasion and metastasis through miR-23a-mediated EGR3 mRNA degradation in non-small cell lung cancer[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Gene Regulatory Mechanisms, 2017, 1860(10): 1013-1024.
- [12] 韩学利. 多层螺旋 CT 配合血清 miR-23a, miR31 及 miR-155 检测用于肺癌诊断的敏感性与特异性探讨 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 251-253.
- HAN Xueli. Sensitivity and specificity of MSCT combined with serum miR-23a, miR31 and miR-155 in diagnosis of lung cancer [J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2018, 15(6): 251-253.
- [13] HETTA H F, ZAHRAN A M, SHAFIK E A, et al. Circulating miRNA-21 and miRNA-23a expression signature as potential biomarkers for early detection of Non-Small-Cell lung cancer[J]. MicroRNA (Sharjah, United Arab Emirates), 2019, 8(3): 206-215.
- [14] 何嵘, 马业罡, 刘宏旭. miR-23a/b 在非小细胞肺癌的表达及临床意义 [J]. 解剖科学进展, 2017, 23(1): 61-64.
- HE Rong, MA Yegang, LIU Hongxu. Expression and clinical significance of miR-23a/b in non small cell lung cancer [J]. Progress of Anatomical Sciences, 2017, 23(1): 61-64.
- [15] CHEN Xialin, ZHU Hong, YE Wanli, et al. MicroRNA-29a enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer through the regulation of Rev3L[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(2): 831-840.
- [16] MULUHNGWI P, KRISHNA A, VITTITOW S L, et al. Tamoxifen differentially regulates miR-29b-1 and miR-29a expression depending on endocrine-sensitivity in breast cancer cells[J]. Cancer Letters, 2017, 388(1): 230-238.
- [17] 梁媛, 冯洋洋, 李琳琳, 等. MicroRNA-29a 靶向抑制 PTEN 基因诱导非小细胞肺癌细胞上皮间质转化的机制研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 653-659.
- LIANG Yuan, FENG Yangyang, LI Linlin, et al. MicroRNA-29a promotes epithelial -mesenchymal transition in non -small cell lung cancer through down-regulating PTEN gene expression [J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(5): 653-659.
- [18] LIU M, ZENG X, LU Y X, et al. Study on molecular mechanism of miRNA-29a in promoting proliferation and invasion of non-small-cell lung cancer by inhibiting MTSS1[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018, 22(17): 5531-5538.
- [19] 刘文秀, 曹博, 杨娟, 等. 循环 miR-29a 和 miR-150 与非小细胞肺癌胸部放射治疗剂量的相关性 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 708-712.
- LIU Wenxiu, CAO Bo, YANG Juan, et al. Study on the correlation between circulating miR-29a, miR-150 and delivered dose in radiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(5): 708-712.
- [20] HAN Zhijun, ZHOU Xiaoyun, LI Shanqing, et al. Inhibition of miR-23a increases the sensitivity of lung cancer stem cells to erlotinib through PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 38(5): 3064-3070.

收稿日期: 2021-05-10

修回日期: 2021-07-05