

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.008

· 临床研究 ·

miR-124a、let-7 表达与胃癌临床病理特征和化疗疗效的相关性*

董峰 马君俊 孙晶 张鲁阳 蔡正昊

(上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海市微创外科临床医学中心 上海 200025)

摘要 目的:探讨外周血 miR-124a 和 let-7 的表达与胃癌临床病理特征和化疗疗效的相关性。**方法:**选取 2013 年 1 月~2017 年 3 月在我院接受化疗的晚期胃癌患者为研究对象,所有患者入院后均择期行 XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)化疗。化疗前后,采用实时荧光定量 PCR 检测患者外周血 miR-124a 和 let-7 表达,分析其与患者临床病理特征的关系。根据化疗疗效将患者分为疾病控制组和疾病进展组,分析外周血 miR-124a 和 let-7 表达与化疗疗效的关系。**结果:**外周血 miR-124a 和 let-7 表达与肿瘤大小、分化程度、TNM 分期和淋巴转移有关($P<0.05$)。肿瘤 ≥ 3 cm、中低分化、TNM 分期Ⅳ期和有淋巴转移的患者外周血 miR-124a 和 let-7 表达量更低。与化疗前比较,化疗后患者外周血 miR-124a 和 let-7 相对表达量显著增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。95 例患者,CR 0 例(0.0%),PR 12 例(12.6%),SD 20 例(21.1%),PD 63 例(66.3%),ORR 为 12.6%,DCR 为 33.7%。疾病控制组化疗后外周血 miR-124a 和 let-7 相对表达量明显高于疾病进展组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 秩相关分析显示外周血 miR-124a 和 let-7 相对表达量与化疗疗效呈正相关($r_s=0.613, 0.574$, 均 $P<0.05$)。**结论:**晚期胃癌患者外周血 miR-124a 和 let-7 的表达与肿瘤大小、分化程度、TNM 分期、淋巴转移和化疗疗效相关。

关键词:miR-124a; Let-7; 胃癌; 临床病理特征; 化疗疗效

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)24-4643-04

Correlation of miR-124a and let-7 Expression with the Clinicopathological Features and Chemotherapeutic Efficacy of Patients with Gastric Cancer*

DONG Feng, MA Jun-jun, SUN Jing, ZHANG Lu-yang, CAI Zheng-hao

(Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Minimal Invasive Surgery Center, Shanghai, 200025, China)

ABSTRACT Objective: To investigate correlation of miR-124a and let-7 expression with the clinicopathological features and chemotherapeutic efficacy of patients with gastric cancer. **Methods:** A total of 95 patients with gastric cancer who were treated in our hospital from January 2013 to March 2017 were selected as the research subjects. All of the patients were treated with XELOX(oxaliplatin+capecitabine) chemotherapy after admission. The expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood were detected by real-time fluorescence quantitative PCR before and after chemotherapy. The relationships between miR-124a and let-7 and clinicopathological features were analyzed. All patients were assigned into the disease control group and the disease progression group according to the chemotherapy efficacy. The relationship between miR-124a and let-7 and the chemotherapy efficiency were analyzed. **Results:** The expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood were correlated with the tumor size, differentiation, TNM stage and lymph node metastasis($P<0.05$). The expression of miR-124a and let-7 was lower in patients with tumor size(≥ 3 cm), moderately and poorly differentiated, high TNM stage(Ⅳ stage), lymph node metastasis. After chemotherapy, 0 cases complete remission, 12 (12.6%) cases partial remission (PR), 20 (21.1%) cases stable disease (SD), 63 (66.3%) cases progressive disease (PD), the objective response rate (ORR) was 12.6%, disease control rate (DCR) was 33.7%. The expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood in the disease control group was high than that in the disease progression group ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that the relative expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood were positively correlated with chemotherapy efficacy ($r_s=0.613, 0.574, P<0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood of patients with advanced gastric cancer were related to the tumor size, differentiation, TNM stage, lymph node metastasis and chemotherapy efficacy.

Key words: miR-124a; Let-7; Advanced gastric cancer; Clinicopathological features; Chemotherapy efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)24-4643-04

* 基金项目:上海市科委国内科技合作能力提升项目(18695841400)

作者简介:董峰(1970-),副主任医师,主要研究方向:胃肠道疾病研究,E-mail: kong6907@126.com

(收稿日期:2018-05-23 接受日期:2018-06-18)

前言

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤,发病率高,全球每年新发胃癌人数的 40% 在中国,对我国民众的健康与生命构成了严重威胁^[1,2]。晚期胃癌患者失去了手术根治的机会,临床上主要以化疗为主。美国国立综合癌症网络指南将 XELOX 化疗方案(奥沙利铂+卡培他滨)作为晚期胃癌一线治疗的 2A 类推荐^[3]。

miRNA 是近几年来被大量研究的一类小分子 RNA,参与基因的表达调控,在细胞的增殖和凋亡等方面发挥重要的作用^[4,5]。研究显示 miR-124a 和 let-7 与肿瘤的发生、发展以及肿瘤细胞对化疗药物的耐药性有关,在肿瘤化疗疗效评估和预后判断中发挥重要作用^[6-8]。本研究通过检测晚期胃癌患者外周血 miR-124a 和 let-7 的表达,分析其与患者的临床病理特征和化疗疗效的相关性,以期更好地指导胃癌的临床治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月~2017 年 3 月在我院接受化疗的晚期胃癌患者 95 例,包括男性 50 例,女性 45 例;年龄 37~80 岁,平均年龄(56.1±12.3)岁;国际抗癌联盟 TNM 分期:IIIb 期 61 例,IV 期 34 例;分化程度:中低分化 57 例,高分化 38 例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分:<2 分 44 例,2 分 52 例。纳入标准:①经影像学检查和组织病理学检查确诊;② ECOG 评分 2 分及以下;③既往无放疗或手术根治切除史。排除标注:④合并其它部位恶性肿瘤;⑤合并高血压、糖尿病、冠心病等;严重肝肾功能障碍者。患者知情同意签署知情同意书,并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 化疗方法

奥沙利铂(商品名:艾克博康,规格:40 mg/支,国药准字:H20031048,深圳海王集团股份有限公司) 130 mg/m²+500 mL 的 5%葡萄糖,持续静脉滴注 2 h;化疗的第 1 d 开始,口服卡培他滨(商品名:希罗达,规格:500 mg/片,国药准字 H20073024,上海罗氏制药有限公司) 1000 mg/m²,2 次/d,连续口服 14 d。一个化疗周期为 21 d,一共进行 4 个周期的化疗。

1.3 主要试剂仪器

TRIzol 总 RNA 提取试剂盒(Invitrogen 公司,美国);逆转录试剂盒(ABI Applied Biosystems 公司,美国);Real-time PCR 试剂盒 (TaKaRa 公司,日本);Nano Drop 2000c 核酸蛋白分析仪 (Thermo Scientific 公司,美国);ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪 (ABI Applied Biosystems 公司,美国)。

1.4 疗效判定

参照文献^[7],根据实体瘤疗效评价标准进行疗效判定:完全缓解(CR):病灶全部消失;部分缓解(PR):病灶最大长径的总和减少≥30%;疾病稳定(SD):病灶最大长径的总和减少介于 20%-30%;疾病进展(PD):病灶最大长径的总和增大≥20%。客观缓解率(ORR)=CR+PR,疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。

1.5 外周血 miR-124a 和 let-7 测定

采集患者化疗前后的清晨空腹静脉血 10 mL,离心分离血清,-80℃保存待检。采用 TRIzol 总 RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA,采用 Nano Drop 2000c 核酸蛋白分析仪进行 RNA

质量评估。按逆转录试剂盒操作逆转录合成 cDNA。进行 PCR 扩增,扩增引物委托由上海生工生物工程有限公司合成。目的基因表达水平(Δ Ct)=目的基因 Ct 值-内参 Ct 值, Δ Ct 值越大,表明基因表达水平越低。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验。计量资料以%表示,采用 χ^2 检验。以 P<0.05 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血 miR-124a 和 let-7 表达与胃癌患者临床病理特征的关系

肿瘤≥3 cm、中低分化、TNM IV 期和有淋巴转移的患者,外周血 miR-124a 和 let-7 表达量均明显低于肿瘤<3 cm、高分化、TNM IIIb 期和无淋巴转移的患者(P<0.05)。

2.2 化疗前后外周血 miR-124a 和 let-7 表达比较

患者化疗后外周血 miR-124a 和 let-7 相对表达量 [(0.85±0.31),(0.64±0.26)],均明显高于化疗前 [(1.22±0.75),(1.13±0.65)]差异均有统计学意义(P<0.05)。

2.3 外周血 miR-124a 和 let-7 表达与化疗疗效的关系

化疗后,CR 0 例(0.0%),PR 12 例(12.6%),SD 20 例(21.1%),PD 63 例(66.3%),ORR=12.6%,DCR=33.7%。根据化疗疗效分为疾病控制组(n=CR+PR+SD=32)和疾病进展组(n=PD=63)。疾病控制组患者化疗后外周血 miR-124a 和 let-7 相对表达量[(0.71±0.25),(0.52±0.21)],均明显高于疾病进展组[(0.99±0.42),(0.83±0.29)],差异均有统计学意义(P<0.05)。Spearman 秩相关分析显示外周血 miR-124a 和 let-7 相对表达量与化疗疗效呈正相关(rs=0.613,0.574,均 P<0.05)。

3 讨论

胃癌高居消化道恶性肿瘤之首,外科手术根治性切除是早期胃癌的主要治疗手段,预后较好,术后 5 年生存率可达 90%^[9]。然而需要指出的是,早期胃癌并无特异性的临床症状,约 30% 以上的胃癌发现时已进展至晚期阶段,失去了最佳的治疗时机,传统的手术治疗效果不尽人意,复发、转移率高,无法明显改善患者生存期^[10,11]。目前晚期胃癌的临床治疗以含铂类化合物的化疗为主,建议疗程约 4~6 个周期,人为延长化疗周期不仅无法获取更长的生存期,反而因为药物的毒副作用而严重影响患者生活质量。此外,胃癌易对铂类化合物产生耐药,影响化疗效果。大量研究证实,含铂化疗方案一线治疗胃癌的效果已达到疗效的平台期,并不能通过延长化疗周期或增加化疗药物种类而获取更多益处。所以大多数患者需接受二三线化疗。世界卫生组织制定的实体瘤疗效评价方法是常用的评估化疗效果的手段,主要通过以 CT 和 MRI 为主的影像学手段,检查化疗前后肿瘤的体积或直径的变化来评估化疗的疗效。胃癌属于实体肿瘤范畴,目前国内外基本上是采用世界卫生组织制定的实体瘤疗效评价法对化疗疗效进行评价。然而该法存在费用高、周期长等缺点。如果将实体瘤评价法用于一线化疗疗效不满意的胃癌患者,不仅增加了医疗费用,还延误了患者获得最佳化疗方案的时间。因此,目前临床上迫切需要一种评估化疗

疗效的敏感标志物,该标志物应该具有检测便捷、评价时间短 应地调整化疗方案具有重大的临床应用价值。且价格实惠等优势,这对于及时区分化疗不敏感患者,从而相

表 1 外周血 miR-124a 和 let-7 表达与胃癌患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Correlation of the expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood with the clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer

($\bar{x} \pm s$)					
Clinicopathological characteristics	n	miR-124a	P	let-7	P
Sex					
Male	50	1.30 $\pm$ 0.63	>0.05	1.22 $\pm$ 0.59	>0.05
Female	45	1.39 $\pm$ 0.66		1.24 $\pm$ 0.60	
Age					
≥ 60 year	57	1.42 $\pm$ 0.77	>0.05	1.22 $\pm$ 0.49	>0.05
<60 year	38	1.26 $\pm$ 0.62		1.25 $\pm$ 0.53	
Tumor size					
≥ 3 cm	47	1.48 $\pm$ 0.53	<0.05	1.39 $\pm$ 0.51	<0.05
<3 cm	48	1.26 $\pm$ 0.59		1.21 $\pm$ 0.54	
Differentiation degree					
High	38	1.28 $\pm$ 0.71	<0.05	1.20 $\pm$ 0.59	<0.05
moderate and poor	57	1.51 $\pm$ 0.80		1.34 $\pm$ 0.71	
TNM stage					
IIIb stage	61	1.09 $\pm$ 0.61	<0.05	1.14 $\pm$ 0.64	<0.05
IV stage	34	1.73 $\pm$ 0.92		1.33 $\pm$ 0.65	
Lymphatic metastasis					
Yes	58	1.69 $\pm$ 0.86	<0.05	1.37 $\pm$ 0.58	<0.05
No	37	1.12 $\pm$ 0.68		1.12 $\pm$ 0.63	

表 2 化疗前后外周血 miR-124 和 let-7 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

miRNAs	n	Relative expression of miRNAs		P
		Before chemotherapy	After chemotherapy	
miR-124a	95	1.22 $\pm$ 0.75	0.85 $\pm$ 0.31	<0.05
let-7	95	1.13 $\pm$ 0.65	0.64 $\pm$ 0.26	<0.05

表 3 外周血 miR-124a 和 let-7 表达与化疗疗效的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between the expression of miR-124a and let-7 in peripheral blood and chemotherapy efficacy($\bar{x} \pm s$)

miRNAs	Relative expression of miRNAs		P
	Disease control group (n=32)	Disease progression group(n=63)	
miR-124a	0.71 $\pm$ 0.25	0.99 $\pm$ 0.42	<0.05
let-7	0.52 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.29	<0.05

近年来,有关血清肿瘤标志物的研究逐渐形成了一门独立的学科分支。血清肿瘤标志物是肿瘤在发生、发展的过程中由肿瘤细胞本身合成释放的一类物质,或者机体对肿瘤细胞反应而合成分泌的一类物质。临床上可通过检测此类物质水平的变化,不仅能够用于肿瘤的早期诊断,同时也能够指导临床的个体化治疗、疗效的评估以及预后的判断。miRNAs 是近年来研究较多的一类血清肿瘤标志物,自首个 miRNAs 于 1993 年被

发现以来,有关 miRNAs 的研究备受青睐。miRNAs 是一类非编码单链小分子 RNA,其长度大约为 22 个核苷酸左右,具有明显的结构特征,体内表达具有时序性和组织特异性,在不同物种间具有高度保守性^[13]。大量研究证实^[14]约一半以上的 miRNA 基因家族定位于或靠近基因组中肿瘤相关的脆性区域。miRNA 参与了生命过程中所有病理和生理生命过程,包括生长发育、代谢、细胞增殖和凋亡等,也与肿瘤的发生、发展、转

移及预后关系密切。随着研究的深入,越来越多的证据表明 miRNAs 在评估肿瘤化疗疗效和预后判断方面具有重要价值,还可用于肿瘤靶向治疗。

2000 年,let-7 首次在秀丽隐杆线虫身上被发现,其参与了秀丽隐杆线虫生长发育。2004 年,Takamizawa 等^[15]学者首次发现约 60%以上的肺癌组织中 let-7 表达显著降低。Shell 等^[16]学者研究发现 let-7 在低分化进展期癌细胞中的表达降低,提示其与肿瘤的进展有关。Kumar 等^[17]研究认为 let-7 能够抑制非小细胞肺癌的发生、发展。张绪鑫等^[18]学者研究发现胰腺癌细胞中 Lin28B 基因通过靶向下调 let-7 表达水平而使癌细胞对化疗药物产生耐药性。王晔等^[19]学者研究显示乳腺癌组织中 miR-124a 的表达量较癌旁组织显著降低,而当过表达 miR-124a 时能够显著抑制乳腺癌 MDA-MB231 细胞的增殖和侵袭。李文晶等^[20]学者研究发现紫杉醇能够明显诱导乳腺癌 MCF-7 细胞中 miR-124 表达增加,从而提高肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性,而抑制 miR-124 表达能显著降低紫杉醇对肿瘤细胞的抑制作用。Tian 等^[21]研究显示在人肝癌 Hep3B 细胞中也存在此种类似的调节通路,从而使得肿瘤细胞对化疗药物的敏感性下降。基于以上研究,我们认为 miR-124a 和 let-7 与多种肿瘤细胞的发生、发展以及与肿瘤药物的化疗敏感性有关。

本研究分析了 miR-124a 和 let-7 表达与临床病理特征的关系,结果显示肿瘤 ≥ 3 cm、中低分化、TNM 分期Ⅳ期和有淋巴转移的患者表达量更低,而化疗后患者 miR-124a 和 let-7 表达量显著增加,以上结果提示了 miR-124a 和 let-7 很可能参与了胃癌的发生、发展。本研究中,95 例患者中未见完全缓解病例,部分缓解患者 12 例 (12.6%),客观缓解率 (ORR) 低至 12.6%,疾病控制率(DCR)也仅有 33.7%,说明奥沙利铂联合卡培他滨对晚期胃癌的化疗效果并不十分的理想。为进一步探讨 miR-124a 和 let-7 与晚期胃癌化疗疗效的关系,本研究比较了化疗后疾病控制组和疾病进展组患者 miR-124a 和 let-7 表达差异,结果显示疾病控制组患者化疗后 miR-124a 和 let-7 表达量明显高于疾病进展组,Spearman 秩相关分析显示 miR-124a 和 let-7 表达量与化疗疗效呈正相关。以上结果提示 miR-124a 和 let-7 表达变化与化疗疗效相关,可通过检测患者化疗前后 miR-124a 和 let-7 的表达变化预测化疗疗效。

综上所述,晚期胃癌患者外周血 miR-124a 和 let-7 表达与肿瘤大小、分化程度、TNM 分期、淋巴转移和化疗疗效相关。miR-124a 和 let-7 作为胃癌潜在的肿瘤标志物,具有检测便捷、重复性好、费用低等优点,可作为临床常规性项目开展,从而更好的指导晚期胃癌的治疗。然而,本研究尚存以下不足:纳入病例资料较少,且来源单一,代表性较差;缺乏长期随访资料,未能对患者的远期生存情况进行分析。因此,尚需进一步研究证实 miR-124a 和 let-7 与胃癌的关系,从而为晚期胃癌的临床化疗提供一定的借鉴与指导。

参考文献(References)

- [1] 邹文斌.中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J].中国实用内科杂志,2014,5(4): 408-415
- [2] M Arques CT, Kaw Aquti FS, Nah AS CS, et al. Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for the treatment of early rectal cancer [J]. SurgEndosc, 2014, 28 (4): 1173-1179
- [3] 郭仁宏.2013 NCCN 胃癌临床实践指南(2013.V2)要点介绍及解读[J].中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(12): 71-78
- [4] Guo Ren-hong. Introduction and interpretation of 2013 NCCN gastric cancer clinical practice guidelines (2013.V2) [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2013, 5(12): 71-78
- [5] 梁高峰,何向峰,陈宝安.miRNA 在肿瘤分子诊断和治疗中的研究进展[J].中国生物工程杂志,2015,35(9): 57-65
- [6] Liang Gao-feng, He Xiang-feng, Chen Bao-an. Progress in the Research of miRNA on Tumor Molecular Diagnosis and Therapy [J]. China Biotechnology, 2015, 35(9): 57-65
- [7] 张健,王冬,于景翠.胃癌中 miRNA 功能相关的信号通路[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(11): 1331-1335
- [8] Zhang Jian, Wang Dong, Yu Jing-cui. miRNA function-related signaling pathways in the gastric cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2017, 24(11): 1331-1335
- [9] 董峰,马君俊,蔡正昊,等.血清 miR-21 和 miR-34a 与晚期胃癌患者 Folfox 化疗方案化疗疗效的关系研究 [J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(2): 147-151
- [10] Dong Feng, Ma Jun-jun, Cai Zheng-Hao, et al. The correlation between serum miR-21 and miR-34a expression and the efficacy of Flofox chemotherapy regimen in patients with advanced gastric carcinoma [J]. Practical Oncology Journal, 2017, 31(2): 147-151
- [11] Yu J, Feng J, Zhi X, et al. Let-7b inhibits cell proliferation, migration, and invasion through targeting Cthrc1 in gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2015, 36(5): 3221-3229
- [12] Xia J, Wu Z, Yu C, et al. miR-124 inhibits cell proliferation in gastric cancer through down-regulation of SPHK1 [J]. J Pathol, 2012, 227(4): 470-480
- [13] 张晶晶,范开席.晚期胃癌的治疗策略[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(18): 5571-5573
- [14] Zhang Jing-jing, Fan Kai-xi. Treatment strategies for advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition), 2012, 6 (18): 5571-5573
- [15] 高丹丹,刘磊,白玉贤.晚期胃癌化疗及分子靶向治疗研究进展[J].中国肿瘤临床,2012,18(23): 1978-1981
- [16] Gao Dan-dan, Liu Lei, Bai Yu-xian. Advances in chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced gastric cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 18(23): 1978-1981
- [17] 施英瑛,王伟,冯睿,等.不同化疗方案在晚期胃癌患者中的疗效对比[J].癌症进展,2016,14(4): 372-374
- [18] Shi Ying-ying, Wang Wei, Feng Rui, et al. Efficacy of two chemotherapy regimens in patients with advanced gastric cancer[J]. Cancer progress, 2016, 14(4): 372-374
- [19] 李薇,闫涵,黄建红,等.晚期胃癌不同化疗方案的系统评价[J].海南医学,2016,27(8): 1335-1338
- [20] Li Wei, Yan Han, Huang Jian-hong, et al. Systematic evaluation of different chemotherapy regimens for patients with advanced gastric cancer[J]. Hainan Medical Journal, 2016, 27(8): 1335-1338

- [20] Lee J, Ha S J, Park J, et al. 1,8-cineole prevents UVB-induced skin carcinogenesis by targeting the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105995-106008
- [21] Shang Z C, Yang M H, Jian K L, et al. 1H NMR-guided isolation of formyl-phloroglucinol meroterpenoids from the leaves of eucalyptus robusta[J]. *Chemistry*, 2016, 22(33): 11778-11784
- [22] Vuong Q V, Chalmers A C, Jyoti B D, et al. Botanical, phytochemical, and anticancer properties of the Eucalyptus species [J]. *Chem Biodivers*, 2015, 12(6): 907-924
- [23] Jemal A, Center M M, Desantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(8): 1893-1907
- [24] Peckradosavljevic M. Drug therapy for advanced-stage liver cancer [J]. *Liver Cancer*, 2014, 3: 125-131
- [25] Bhagat M, Sharma V, Saxena A K. Anti-proliferative effect of leaf extracts of Eucalyptus citriodora against human cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2012, 49(6): 451-457
- [26] 高薇,侯微,李伟,等.细胞凋亡机制研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2014, 41(10): 150-156
- Gao Wei, Hou Wei, Li Wei, et al. Research progression cell apoptosis mechanism [J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2014, 41(10): 150-156
- [27] 时贞颂,于大永,彭倩,等.金花茶种子诱导人子宫颈癌 HeLaS3 细胞凋亡及其作用机理的研究[J]. *广西植物*, 2013, 33(1): 112-117
- Shi Zhen-song, Yu Da-yong, Peng qian, et al. Potential mechanism of Camellia chrysanth seeds-induced apoptosis in human cervical cancer HeLaS3 cell[J]. *Guihaia*, 2013, 33(1): 112-117
- [28] Radogna F, Dicato M, Diederich M. Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(1): 1-11
- [29] Song M, Bao H, Bau T. FPOA induces the apoptosis of HepG2 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2649-2654
- [30] Islam F, Khatun H, Khatun M, et al. Growth inhibition and apoptosis of Ehrlich ascites carcinoma cells by the methanol extract of Eucalyptus camaldulensis[J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(3): 281-90
- [31] 杨阳,林满洲,黄艺文,等.香叶木素诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡及周期阻滞的机制研究[J]. *海南医学*, 2016, 27(3): 354-357
- Yang Yang, Lin Man-zhou, Huang Yi-wen, et al. Promoting effect of Diosmetin on the cell cycle arrest and cell apoptosis in HepG2 cell and its mechanism[J]. *Hainan Medical Journal*, 2016, 27(3): 354-357

(上接第 4646 页)

- [13] 戴伟钢,董文广.microRNAs与肿瘤代谢研究进展[J]. *消化肿瘤杂志:电子版*, 2013, 5(4): 270-274
- Dai Wei-gang, Dong Wen-guang. Advances in the research of microRNAs and tumor metabolism [J]. *Journal of Digestive Oncology (Electronic Version)*, 2013, 5(4): 270-274
- [14] 李伟,刘敏,郑军华.作为新型肿瘤标志物的分泌性 miRNAs[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2013, 33(6): 808-814
- Li Wei, Liu Min, Zheng Jun-hua. Secretory miRNAs as a new tumor marker[J]. *International Journal of Urology and Nephrology*, 2013, 33(6): 808-814
- [15] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival [J]. *Cancer Research*, 2004, 64(11): 3753-3756
- [16] Shell S, Park S M, Radjabi A R, et al. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(27): 11400-11405
- [17] Kumar M S, Erkeland S J, Pester R E, et al. Suppression of non-small cell lung tumor development by the let-7 microRNA family [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(10): 3903-3908
- [18] 张绪鑫,邹海波,刘进衡,等.Lin28B/let-7 信号通路参与胰腺癌化疗药物耐药性机制的实验研究[J]. *四川医学*, 2017, 38(2): 124-130
- Zhang Xu-xin, Zou Hai-bo, Liu Jin-heng, et al. Lin28b/Let-7 Pathway Involves in The Induction of Gemcitabine Drug Resistance of Pancreatic Cancer[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2017, 38(2): 124-130
- [19] 王晔,刘敏,顾禾.miR-124a 靶向 TGFBR1 基因对乳腺癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. *解剖科学进展*, 2016, (5): 516-519
- Wang Ye, Liu Min, Gu He. Effect of miR-124a targeting TGFBR1 gene on proliferation and invasion of breast cancer cells [J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2016, (5): 516-519
- [20] 李文晶,冯同保,戚春建.miR -124 参与紫杉醇诱导的乳腺癌细胞株 MCF -7 生长抑制[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2014, 28(4): 289-293
- Li Wen-jing, Feng Tong-bao, Qi Chun-jian. MiR -124 participates in the growth inhibition of paclitaxel induced breast cancer cell line MCF -7[J]. *Practical Oncology Journal*, 2014, 28(4): 289-293
- [21] Tian N, Han Z, Li Z, et al. Lin28 /let-7/Bcl-xL pathway: the underlying mechanism of drug resistance in Hep3B cells [J]. *Oncology Reports*, 2014, 32(3): 1050-1056