

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.049

microRNA-214 在恶性肿瘤中的表达及相关性的研究进展

周明玉 岳双磊 何文杰 张伟 谢静 吴瑾[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:微小 RNA(microRNA, miRNA)是广泛存在于动植物中的一类不编码蛋白质的短小的单链 RNA 分子,一般由 22 个核苷酸组成,它们可以特异性地结合 mRNA 并通过降解或抑制其翻译而在转录后水平调控基因表达。miRNA 的表达及功能可影响许多表观遗传学特征,其功能涉及细胞的发生、生长、发育、分化和凋亡过程,在肿瘤的形成和进展过程中扮演重要角色。microRNA-214(miRNA-214, miR-214)参与肝癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、恶性黑色素瘤、胃癌、胶质瘤、儿童骨肉瘤等恶性肿瘤的发生发展,以及与肿瘤细胞的侵袭及转移密切相关。miRNA-214 在不同的肿瘤中表达水平并不相同,miRNA-214 在不同肿瘤中的差异表达是通过调控某个或者某些癌基因及抑癌基因而实现其参与肿瘤的发生发展、侵袭及转移的作用。因此,本文主要通过阅读大量国内外文献,总结和概括了 miRNA-214 参与部分恶性肿瘤发生发展的机制。虽然目前对于 miRNA 的理论研究已经日渐完善和成熟,但是怎样将这些研究成果应用于临床,怎样能够更准确、更便捷的通过对 miRNA 的检测达到对疾病的诊断、治疗以及预后评估,想必一定会成为将来研究的热点,我们期待一种新型的恶性肿瘤的分子标志物会使越来越多的肿瘤患者获益。

关键词:microRNA-214; 恶性肿瘤; 诊断; 治疗; 预后

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)04-787-04

The Research Progress of miRNA-214 Expression in Malignant Tumor and Relationship between miRNA-214 and Malignant Tumor

ZHOU Ming-yu, YUE Shuang-lei, HE Wen-jie, ZHANG Wei, XIE Jing, WU Jin[△]

(The Seventh Medical Ward, Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: MicroRNA (miRNA) is one of the not encoding proteins widely existing in animals and plants of short, single-stranded RNA molecules, usually consisting of 22 nucleotides. They can specifically inhibit its translation combining mRNA and hold up the regulation of gene expression in the transcription level by means of degradation. The expression and function of miRNA can affect many epigenetic characteristics, and its function was involved in the occurrence of cell, growth, development, differentiation and apoptosis process. In the process of the formation and progress of tumor, miRNA plays an significant role. The microRNA-214 (the miRNA-214, miR-214) participate in the occurrence and development of the liver cancer, breast cancer, cervical cancer, ovarian cancer, malignant melanoma, gastric cancer, glioma and other malignant tumor such as osteosarcoma, and it was closely related to invasion and metastasis of tumor cells. The expression of miRNA-214 shows different levels in different tumor. Different expressions of miRNA-214 in different tumor achieve the participation in the occurrence, development, invasion and transfer of tumors by means of regulating and controlling one or some oncogenes and tumor suppressor genes. Therefore, This article mainly through reading a large number of literature at home and abroad, summarizes and generalizes the role of miRNA-214 in the mechanism of occurrence and development of malignant tumor partly. Though the theory research for miRNA have become increasingly perfect and mature, but how the results of these studies are applied to the clinical, how can more accurate and more convenient to detect miRNA for diagnosis, treatment and prognosis of disease assessment, surely will become a hot research in the future, we are looking forward to make benefit to more and more cancer patients by a new type of malignant tumor molecular markers.

Key words: microRNA-214; Malignant tumor; Diagnosis; Treatment; Prognosis

Chinese Library Classification (CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-787-04

前言

目前,癌症已经成为威胁人类健康的重要杀手,世界卫生组织(WHO)在 2014 年的 "世界癌症日" 发布报告提到预计未

来二十年全球每年增加癌症病例将上升到 2200 万,同期的癌症死亡病例会从每年的 820 万上升到 1300 万,因此,更早、更精确、更方便的发现和诊断恶性肿瘤对于更及时的采取更有效的临床治疗方法以及延长患者生存期具有十分重要意义。近些年来,基于 miRNA 复杂调控功能的研究日渐完善和清晰,本文主要通过阅读大量国内外文献,对 microRNA-214 在肝癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤、宫颈癌、胃癌、胶质瘤、儿童骨肉瘤等恶性肿瘤中的发生发展的作用,以及与肿瘤细胞的侵袭及转移密切

作者简介:周明玉(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤内科学,电话:86298729, E-mail: xiaodi7921779@163.com

[△] 通讯作者:吴瑾, E-mail: w.u_jin@163.com

(收稿日期:2016-04-06 接受日期:2016-04-28)

的相关性作一简要概述。

1 关于 miRNA

miRNA, 是近年来研究发现的一类长约 22nt 的非编码单链小 RNA 分子,能以碱基互补形式结合到靶基因 mRNA 的 3' 非编码区(3'-UTR)上,导致靶基因 mRNA 降解或翻译抑制,在转录后水平上对基因表达进行负性调控^[1]。越来越多证据显示,由 miRNA 介导的基因转录后调控是一种重要的基因表达调控方式,在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程中发挥着关键作用^[2]。要了解 miRNA 的致癌机理,就需系统地鉴定其体内作用的靶标。生物信息学数据显示:约 30% 的人类蛋白编码基因受 miRNA 的调控,而且常常出现几个 miRNA 共同调控一个靶基因或一个 miRNA 调控多个靶基因的现象^[3]。

2 microRNA-214 与恶性肿瘤

2.1 microRNA-214 与肝癌

Wang X^[4]发现 miR-214 在肝癌细胞和组织中均显著下调。miR-214 可以直接靶向作用于 β -catenin mRNA 的 30-UTR 并且抑制其蛋白质表达。miR-214 介导的 b-catenin 的减少导致包括 cyclinD1、TCF-1、LEF-1 几个下游基因的抑制。而 Bin Lia 等^[5]发现与非转移性组织相比在转移性肝内胆管癌组织中 miR-214 表达水平明显减少,用抑制剂抑制 miR-214 的水平促进了人类肝内胆管细胞型肝癌细胞的转移。而其机制通过进一步实验证明,下调的 miR-214 升高了 EMT 相关基因 Twist 的水平,导致 E-cadherin 水平降低。并且下调的 miR-214 通过直接作用于 Twist-3'-UTR 而促进了 EMT。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。这表明 miR-214 在调节肝内胆管癌转移中的重要作用并且为 miR-214 在肝内胆管癌治疗方面提供参考。

miR-214 在肝癌的发生、发展、侵袭及转移中均起到重要作用,其调节的下游靶基因也有多种,其中 Hongping Xia^[6]等通过生物信息学分析和实验验证 zeste 同系物的增强剂 2(EZH2)和 b-catenin(CTNNB1)被确定为 MiR-214 的两个潜在的直接下游靶目标。沉默 EZH2 或 CTNNB1 表达抑制肝癌细胞的生长和入侵并且诱导 E-cadherin(CDH1),它的功能也为抑制细胞入侵和转移。有趣的是,EZH2,CTNNB1 的上调和 CDH1 的下调可以成为提示肝细胞癌患者的疾病早期复发性,和较差生存期的独立预测指标。Tsung-Chieh Shih^[7]则认为异位表达的 miR-214 下调的基因参与细胞凋亡,细胞周期和血管生成的调控。因此推测 HDGF 是 miR-214 调节的下游目标基因之一。

2.2 microRNA-214 与乳腺癌

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)是人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因,为一新发现的抑癌基因^[8]。有文献报道 miR-19a, miR-20a, miR-21, miR-214 拥有共同的目标靶基因即 PTEN^[9]。Heidi Schwarzenbach 等^[10]通过对 102 例早期术前乳腺癌患者和 34 例术后患者,以及 32 例良性乳腺疾病患者和 53 例健康女性的血清样本进行分析。用 TaqMan MicroRNA 分析四种血清中小分子核糖核酸的相对浓度(miR-19a,miR-20a,miR-21,miR-214),其中只有血清中 MiR-214 可以区分良性、恶性肿瘤。

此外,术后血清样本中 miR-214 水平比术前样本明显降低($p = 0.0001$)。通过乳腺癌患者的临床病理数据比较后显示,miR-214 水平增加与淋巴结状态相关($P = 0.039$)。这一数据表明,乳腺癌中循环血液中游离的 miR-214 在作为恶性的指标和转移扩散到区域淋巴结拥有诊断潜力。并且其靶向作用于 PTEN 基因为乳腺癌的治疗提供了新的治疗思路。

EZH2(组蛋白甲基化转移酶),是介导表观遗传沉默的三甲基组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27me3)的 PRC2 的催化组件,报道 EZH2 的过表达能够促进正常乳腺细胞系侵袭性,并且 EZH2 蛋白水平的增加预示乳腺癌进展和临床预后不佳^[11]。然而,导致乳房肿瘤中 EZH2 的表达增加的机制众说纷纭。Assia Derfoul 等^[12]通过实验证明 miR-214 的表达与乳腺癌细胞系中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平呈负相关,支持了 miR-214 降低了包含 EZH2 的 3'-UTR 构造的荧光素酶活动的靶向机制。同时用实验证明,miR-214 的表达特异性地降低了乳腺癌细胞的增殖和抑制潜在高转移性乳腺癌细胞系的入侵。这些发现表明,miR-214 水平降低可能通过允许异常升高的 EZH2 累积和随后不受控制的细胞增殖和入侵而导致乳腺肿瘤发生。

2.3 microRNA-214 与卵巢癌

Cheng-Xiong Xu 等^[13]发现 miR-214 直接抑制 p53,p53 可以关闭胚胎干细胞自我更新所必需的基因 Nanog,Nanog 的缺失导致了胚胎干细胞的分化。miR-214 间接调节 Nanog。故 miR-214 通过靶向作用于 p53/Nanog 轴调节卵巢癌干细胞(OCSC)的属性。因此推测 miR-214 可作为卵巢癌的治疗目标。

Mohd Saif Zaman 等^[14]总结出 miR-214 在抗药性、肿瘤进展及转移中均起到作用,miR-214 通过激活 AKT 靶向作用于 PTEN 诱发细胞生存和顺铂的耐药性。miR-214 与卵巢癌干细胞(CSCs)到成熟的卵巢癌细胞的分化过程有关系。另外,miR-214 的表达还受到 Twist 1 的调控, Twist 1 属于螺旋蛋白质的转录因子,参与多种细胞的分化谱系,在分化过程中 Twist 1 水平增加导致 miR-214 增加,PTEN 表达(miR-214 的目标)的减少。这最终导致 pAKT 活动引起的分化过程的增加。

2.4 microRNA-214 与恶性黑色素瘤

早在 2011 年的 EMBO 杂志上,Penna 等人^[15]证明,在转移性黑色素瘤细胞系和肿瘤标本中 miR-214 是过表达的。miR-214 调节了两个转录因子的表达,即:AP-2c(直接)和 AP-2a(间接)。这些转录因子,特别是 AP-2a,之前已被证明通过参与外渗,入侵和血管生成的基因调节作用,同样在黑色素瘤转移中扮演主要的角色。因此,这项研究已经确定了 miR-214 的驱动黑色素瘤转移的功能。2013 年,Elisa Penna 等人^[16]完善了这个恶性黑色素瘤转移机制的通路,即涉及 miR-214、miR-148 b、TFAP2(转录激活蛋白)和 ALCAM(活化白细胞粘附分子)的通路,miR-214 和 ALCAM 在恶性黑色素瘤中表达上调,miR-214 又是 TFAP2 的直接作用目标,ALCAM 通过 TFAP2 和 miR-148 b(由 TFAP2 本身控制)两个负性调控子转录后的作用上调 miR-214。在 miR-214 过度表达的黑色素瘤细胞中沉默 ALCAM,减少了细胞迁移和入侵而不影响其在体外生长和凋亡,同时也不影响其体内受损害的细胞溢出和转移形成。相反,miR-148b 或 TFAP2 的上调引起的 miR-214 细胞过

度表达则减少了细胞迁移和外渗。这些发现对于破解恶性黑色素瘤强大的侵袭性提供了重要依据。

2.5 microRNA-214 与宫颈癌

Ran Qiang 等人^[17]发现海拉细胞中 plexin-B1 的 3'-UTR 是 miR-214 的结合部位, plexin-B1 受到 miR-214 抑制。Rui-Qing Peng 等人^[18] 证明通过实验证明, miR-214 在宫颈癌中表达下调, 并且使其表达升高降低了宫颈癌细胞扩散, 迁移和侵袭, 而抑制其表达则结果恰好相反。这一机制可能是由于 miR-214 与 UDP-N-acetyl- α -D- 半乳糖胺: 多肽 N-acetylgalactosaminyltransferase 7(GALNT7)的 3'-UTR 结合, 从而抑制 GALNT7 表达, GALNT7 可能作为一个致癌基因, 受到 miR-214 的控制调节, 是基于七个主要发现:(a)以前的微阵列分析表明当使用反义寡核苷酸抑制 miR-214 时 GALNT7 表达升高 5.49 倍(19)。(b)多种生物信息学软件预测 GALNT7 是人 miR-214 的候选目标。(c) 实验发现宫颈癌组织与邻近正常组织相比 miR-214 下调时 GALNT7 上调。(d) miR-214 在 mRNA 和蛋白质水平均负性调节 GALNT7。(e)当使用 ASO-miR-214 使 miR-214 过表达和激活时包含 3'-UTR 的 GALNT7 的表达受到抑制。(f) miR-214 抑制和 GALNT7 促进 HeLa 和 C33A 细胞增殖、迁移和侵袭性。(g)恢复 GALNT7 抵消了 miR-214 的影响。因此,我们得出这样的结论: GALNT7 是 miR-214 的目标基因。尽管 miR-30b/30d 可以靶向作用 GALNT7 转录,其核苷酸 171-208 与 miR-214 的核苷酸 71-77 在 3'-UTR 结合位点不同,也不重叠。miR-214 和 miR-30b/30d 是否可以同时调节宫颈癌细胞中 GALNT7 仍有待阐明。

2.6 microRNA-214 与其他恶性肿瘤

Ueda T^[19]等研究显示在胃癌中 miR-214 呈现高表达, 并且 miR-214 与胃癌的侵袭、淋巴结转移及预后相关。Ting-Song Yang 等人^[20]采用 qRT-PCR 技术指出 miR-214 在胃癌组织和细胞系中均高度超表达。并且证明了 miR-214 通过对 PTEN 的 3'-UTR 绑定靶点负性调控胃癌细胞转录后的水平, 来调节胃癌扩散、迁移和入侵。

Zhiqiang Zhao^[21]等通过进一步实验证明 Ubc9 在神经胶质瘤组织和细胞中均上调, miR-214 直接靶向作用于 UBC9 的 3' 端非翻译区(3'-UTR), miR-214 超表达抑制内生 UBC9 蛋白质和影响 T98G 细胞的增殖。miR-214 的减少促进 UBC9 表达和参与神经胶质瘤细胞增殖的调控。

在儿童骨肉瘤组织当中, miR-214 的表达水平明显增高, 并且其表达增高程度与骨肉瘤组织体积大小、有无早期转移者和对术前化疗是否理想者相关。此外, miR-214 的过表达与总生存期和无进展生存期有关。多变量 Cox 比例风险模型进一步分析证实, miR-214 过表达在小儿骨肉瘤中是一个独立的不良的生存预后因素^[22]。

Nadine Ratert 等人^[23]根据基因芯片及 RT-(q)PCR 结果报道 miR-214 是被发现与正常健康组织对比在恶性膀胱癌组织中表达降低, 并有文献提示在侵及肌层和未侵及肌层的膀胱癌中 miR-214 的表达具有显著差异。但是其作用机制仍未阐明。

根据 Min Deng 等人^[24]的实验结果显示 miR-214 不仅可以促进人体内 NPC 细胞增殖和入侵能力, 还可以促进肿瘤形成

和鼠标异种移植模型的肺转移。这一功能的实现可能是通过 miR-214 抑制 LTF (lactotransferrin 或乳铁蛋白) mRNA 和蛋白表达激活一种蛋白激酶(ATK)信号通路实现的。

在 ESCC(食管鳞状细胞癌)组织中, miR-214 表达显著低于正常组织, 并且 miR-214 的表达水平与 EZH2(组蛋白甲基化转移酶)蛋白表达和如: ESCC 肿瘤病理评分、肿瘤分期、淋巴结转移等临床特征呈负相关性^[25]。miR-214 的机制与乳腺癌类似。

Irena Misiewicz-Krzeminska 等^[26]报道 miR-214 在骨髓瘤中可能通过活化 p53 调节和抑制 DNA 复制成为一个肿瘤抑制因子。

张丽静^[27]通过实验证实 MiR-214 在结肠癌细胞系中表达降低, 并与 PIM1 mRNA 表达情况做了相关性研究, 预测 miR-214 可能作为一种抑癌因子通过抑制 PIM1 在结肠癌中发挥抑癌作用。

除此之外, miR-214 可能通过 PTEN/AKT 通路调节了吉西他滨在非小细胞肺癌细胞株的获得性耐药。抑制 miR-214 可能因此逆转 EGFR-TKIs 疗法的获得性耐药^[28]。Zhang 等^[29], 证明胰腺癌中 miR-214 表达增高, 预测了 ING4 可能是 miR-214 的调节靶点, 并且可能导致了胰腺癌对于吉西他滨的耐药, 但是具体机制尚不明确。

3 展望

miRNA 潜在的临床应用价值在各领域中引起了广泛的关注, 在过去 10 年里, miRNA 在恶性肿瘤中的研究已经全面启动, 并且收获颇丰, 专家们致力于找出与各种恶性肿瘤的发生、发展、转移、侵袭、耐药等相关的 miRNA, 预测并明确其靶基因以及相关的作用机制, 已经为疾病的预后、随访和开拓新的治疗方法等方面提供参考依据。虽然目前对于 miRNA 的理论研究已经日渐完善和成熟, 但是怎样将这些研究结果应用于临床, 怎样能够更准确、更便捷的通过对 miRNA 的检测达到对疾病的诊断、治疗以及预后评估, 想必一定会成为下一步研究的热点, 未来的道路依然任重而道远, 我们期待一种新型的恶性肿瘤的分子标志物会使越来越多的肿瘤患者获益。

参考文献(References)

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233
- [2] Yang K, Handorean A M, Iczkowski K A. MicroRNAs 373 and 520c are down regulated in prostate cancer, suppress CD44 translation and enhance invasion of prostate cancer cells in vitro [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2009, 2(4): 361-369
- [3] Park SY, Lee JH, Ha M, et al. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42[J]. Nat Struct Mol Biol, 2009, 16(1): 23-29
- [4] Wang X, Chen J, Li F, et al. MiR-214 inhibits cell growth in hepatocellular carcinoma through suppression of β -catenin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 428(4): 525-531
- [5] Li B, Han Q, Zhu Y, et al. Downregulated miR-214 contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by targeting Twist [J]. FEBS J, 2012, 279(13): 2393-2398
- [6] Hongping Xia, London Lucien P J Ooi, Kam M. Hui, et al. MiR-214

- Targets β -Catenin Pathway to Suppress Invasion, Stem-Like Traits and Recurrence of Human Hepatocellular Carcinoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44206
- [7] Tsung-Chieh Shih, Chih-Jen Wen, Ta-Sen Yeh, et al. MicroRNA-214 downregulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 584-591
- [8] Arico S, Petiot A, Bauvy C, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway [J]. *Biol Chem*, 2001, 276(38): 35243-35246
- [9] Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, et al. Prediction of mammalian microRNA targets[J]. *Cell*, 2003, 115(7): 787-798
- [10] Heidi Schwarzenbach, Karin Milde-Langosch, Bettina Steinbach, et al. Diagnostic potential of PTEN-targeting miR-214 in the blood of breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(3): 933-941
- [11] Chang CJ, Yang JY, Xia W, et al. EZH2 Promotes Expansion of Breast Tumor Initiating Cells through Activation of RAF1- β -Catenin Signaling[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):86-100
- [12] Derfoul A, Juan AH, Difilippantonio MJ, et al. Decreased microRNA-214 levels in breast cancer cells coincides with increased cell proliferation, invasion and accumulation of the Polycomb Ezh2 methyltransferase[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(11): 1607-1614
- [13] Cheng-Xiong Xu, Meng Xu, Lei Tan, et al. MicroRNA miR-214 regulates ovarian cancer cell stemness by targeting p53/Nanog [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(42): 34970-34978
- [14] Mohd Saif Zaman, Diane M Maher, Sheema Khan, et al. Current status and implications of microRNAs in ovarian cancer diagnosis and therapy[J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1): 44
- [15] Penna E, Orso F, Cimino D, et al. microRNA-214 contributes to melanoma tumor progression through suppression of TFAP2C [J]. *EMBO J*, 2011, 30(10): 1990-2007
- [16] Elisa Penna, Francesca Orso, Daniela Cimino, et al. miR-214 coordinates melanoma progression by upregulating ALCAM through TFAP2 and miR-148b downmodulation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13): 4098-4111
- [17] Ran Qiang, Fang Wang, Min Liu, et al. Plexin-B1 is a target of miR-214 in cervical cancer and promotes the growth and invasion of HeLa cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(4): 632-641
- [18] Rui-Qing Peng, Hai-Ying Wan, Hai-Fang Li, et al. MicroRNA-214 suppresses growth and invasiveness of cervical cancer cells by targeting UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine: polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 7[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(17): 14301-14309
- [19] Ueda T, Volinia S, Okumura H, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):136-146
- [20] Ting-Song Yang, Xiao-Hu Yang, Xu-Dong Wang, et al. MiR-214 regulate gastric cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting PTEN[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 68-68
- [21] Zhi-Qiang Zhao, Xiao-Chao Tan, Ani Zhao, et al. microRNA-214-mediated UBC9 expression in glioma[J]. *BMB Reports*, 2012, 45(11): 641-646
- [22] Zhi-Gang Wang, Hai-Kang Cai, Li-Jun Lin, et al. Upregulated expression of microRNA-214 is linked to tumor progression and adverse prognosis in pediatric osteosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(2): 206-210
- [23] Nadine Ratert, Hellmuth-Alexander Meyer, Monika Jung, et al. MiRNA Profiling Identifies Candidate miRNAs for Bladder Cancer Diagnosis and Clinical Outcome [J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15 (5): 695-705
- [24] Min Deng, Qiu-Rong Ye, Zai-Long Qin, et al. MiR-214 promotes tumorigenesis by targeting lactotransferrin in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1793-800
- [25] Huang SD, Yuan Y, Zhuang CW, et al. MicroRNA-98 and microRNA-214 post-transcriptionally regulate enhancer of zeste homolog 2 and inhibit migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2012, 11(1): 51-51
- [26] Irena Misiewicz-Krzeminska, Maria Eugenia Sarasquete, Dalia Quwaider, et al. Restoration of miR-214 expression reduces growth of myeloma cells through a positive regulation of P53 and inhibition of DNA replication[J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): 640-648
- [27] Li-Jing Zhang, Chen-Peng Wu, Zhi-Yong Zhang, et al. The biological function of miR-214 in colon cancer HCT116 cells [J]. *Tumor*, 2013, 33 (11): 966-972
- [28] Yong-Sheng Wang, Yin-Hua Wang, Hong-Ping Xia, et al. MicroRNA-214 regulates the acquired resistance to gefitinib via the PTEN/AKT pathway in EGFR-mutant cell lines [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1): 255-260
- [29] X J Zhang, H Ye, C W Zeng, et al. Dysregulation of miR-15a and miR-214 in human pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3(1): 46-46

(上接第 727 页)

- [16] Delpy JP, Pagès PB, Mordant P, et al. Surgical management of spontaneous pneumothorax are there any prognostic factors influencing postoperative complications [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(3): 862-867
- [17] Casali C, Stefani A, Ligabue G, et al. Role of blebs and bullae detected by high-resolution computed tomography and recurrent spontaneous pneumothorax [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95 (1): 249-255
- [18] Gaunt A, Martin-Ucar AE, Beggs L, et al. Residual apical space following surgery for pneumothorax increases the risk of recurrence [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(1): 169-173
- [19] Henry M, Arnold T, Harvey J, et al. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax [J]. *Thorax*, 2003, 58 (Suppl 2): 1-59
- [20] Massard G, Thomas P, Wihlm JM. Minimally invasive management for first and recurrent pneumothorax [J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66 (2): 592-599