

# 非小细胞肺癌中miRNAs的表达水平及作用机制研究进展

王梅燕\*, 吴其繁, 陈国敏

天津商业大学, 生物技术与食品科学学院, 天津

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

## 摘要

如今肺癌在世界范围内的患病率与死亡率增长迅速, 对全世界人类的健康造成了严重影响。约有80%的肺癌发病者属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 通常检查出患有NSCLC时已经发展至中期或晚期, 这是因为目前NSCLC诊断方式的精确度有待提高以及缺少相关诊断标志物, 致使治疗康复难度大大提高, 预后复发率高。MicroRNA是一类内源性存在的非编码RNA, 长约22个核苷酸, 在细胞中可以参与基因转录后调控, 其在包括肺癌在内的众多恶性肿瘤中发挥了重要作用。本文选取一些具有代表性的microRNAs, 就其在NSCLC中发挥的作用和相关机制以及其在临床应用中的前景展开论述。

## 关键词

miR-34a, miR-106a, miR-130, miR-224, miR-335, 非小细胞肺癌

# The Expression Level and Mechanism of miRNAs in Non-Small Cell Lung Cancer

Meiyan Wang\*, Qifan Wu, Guomin Chen

School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin

Received: May 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The morbidity and mortality of lung cancer are increasing rapidly in the world, which has caused a serious impact on human health all over the world. About 80% of lung cancer patients belong to non-small cell lung cancer (NSCLC), and usually diagnosed NSCLC has developed to the middle or

\*通讯作者。

late stage, which is because the accuracy of current NSCLC diagnosis needs to be improved and due to the lack of relevant diagnostic markers, resulting in greatly increased difficulty in treatment and rehabilitation, high prognosis and recurrence rate. MicroRNAs are a class of endogenous non-coding RNAs, about 22 nt, which can participate in the regulation of post-transcriptional gene expression in cells and play an important role in many malignant cancers including NSCLC. Some representative microRNAs are selected to discuss their role and related mechanism in NSCLC and the prospect in clinical application.

## Keywords

miR-34a, miR-106a, miR-130, miR-224, miR-335, NSCLC

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. MicroRNA 与肿瘤

### 1.1. miRNA 简介

MicroRNA 是一类在真核生物细胞中高度保守的、内生的,在转录后发挥其调控作用的非编码 RNA。研究表明,在人类细胞基因组中可能存在超过 1000 种 microRNA,并且人体内可能有超过 1/3 的基因表达受到其调控[1]。目前的研究已经证实了 microRNA 的调节功能在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤中扮演了重要角色。在肿瘤细胞中发挥作用的同时伴有其自身的异常表达,往往其在发挥促癌作用的细胞中会有过表达现象;同时其在发挥抑癌作用时在细胞内的表达水平往往是降低的。MicroRNA 调节肿瘤细胞发生发展的作用往往是间接的,其与相应癌基因靶向结合,在转录后调节基因的表达水平,从而可对癌细胞如迁移侵袭等能力产生影响,发挥其促癌或抑癌的作用。

### 1.2. miRNA 在肿瘤中的作用

MicroRNA 可以通过多种生物机制以及靶向相应癌基因与抑癌基因,从而发挥调节包含 NSCLC 在内的多种肿瘤的作用。有促癌作用的 microRNA,在肺癌组织中通常为过表达[2]。有促癌作用的 microRNA 例如有 miR-106a, miR-130a, miR-224, miR-335 等一系列 miRNA。miR-106a 在如肺癌和胃癌等多种恶性肿瘤中有高表达现象,并且调节肿瘤细胞如增殖转移等多种生物机制。miR-130a 在不同的肿瘤细胞中含量有所不同,在一些癌症中其上调,可以发挥促癌作用,如肝癌、宫颈癌和结直肠癌等。同时在另外的一些癌症如前列腺癌和白血病细胞中表达水平下调,发挥抑癌作用。miR-130a 在 NSCLC 中显著上调,研究分析表明 miR-130a 水平含量和肿瘤大小有关。miR-224 在 NSCLC 和结直肠癌中都存在高表达现象,其可以通过靶向 SMAD4 增加结直肠癌细胞的转移,同时还能和靶基因 Bim 结合发挥调节 NSCLC 的作用。同样有促癌作用的还有 miR-335,也在包括肺癌在内的多种肿瘤中高表达。研究发现 miR-335 的高表达可以对 NSCLC 细胞产生明显影响,调节其迁移侵袭等能力。具有抑癌作用的 microRNA 如 miR-128a,其与神经系统发育和其生理功能有关,同时还与包括肺癌在内的多种恶性肿瘤具有相关性。miR-128a 和癌基因 Bmi-1 相互作用,可以发挥抑制 NSCLC 细胞增殖与迁移的作用。

以上结果表明,当 microRNA 在包括 NSCLC 等癌症中有高表达现象时,其可发挥使肿瘤抑制因子表达得到抑制的作用,从而增强肿瘤的发生和发展。当 microRNA 在肿瘤细胞中表达降低时,它可以对相

应癌基因产生负调控作用,从而发挥抑制肿瘤的作用,以此来调控肿瘤细胞的发生发展[3]。

## 2. miRNA 在 NSCLC 中的作用机制

### 2.1. miR-34a 和 NSCLC

MiR-34a 在 microRNA 中扮演重要角色,其可通过与 c-myc mRNA 作用从而抑制肿瘤发生[4],以往有研究表明, P53 蛋白可以调节 miR-34a 对于 c-myc 的调控[5]。C-myc 蛋白在细胞中可以发挥调控细胞增殖及分化的作用。但是由于其在正常的细胞中的存在并不稳定,生成后被快速降解,但其在肿瘤细胞中的稳定性相对来说要高的多,故 c-myc 高表达可作为癌症发生的信号。研究发现 miR-34a 和 c-myc mRNA 水平呈负相关, miR-34a 和 c-myc RNA 相作用导致 c-myc 蛋白水平降低,通过此机制可以抑制肿瘤发生[6]。

另有研究表明肿瘤组织中 p53 蛋白的表达水平要高于其在癌旁组织中的表达水平, miR-34a 在 p53 表达阳性组织中的表达水平要比其在 p53 阴性组织中表达水平低。这说明 p53 对 miR-34a 有调节作用。

总而言之, miR-34a 可通过和 c-myc 相作用在一定程度上调节肿瘤的发生,研究 miR-34a 具体机制对于肿瘤治疗将是有利的。

### 2.2. miR-106a 和 NSCLC

MiR-106a 是最近几年发现的由 23 个核苷酸组成的 microRNA。miR-106a 的基因位于 Xq26.2 染色体,且在胃癌[7]、肠癌[8]、胰腺癌[9]、胶质瘤[10]等多种恶性肿瘤中有高表达现象。研究发现 miR-106a 可以调节肿瘤的发生发展,并且发挥调节其增殖、转移、血管生成等多种生物过程。和胃癌旁组织相比, miR-106a 在胃癌组织中的含量水平要明显增多,同时其表达水平还与胃癌大小、淋巴转移、分期、浸润等现象存在明显的关联,故 miR-106a 可以在胃癌早期的诊断以及预后中作为潜在的分子标志物。

miR-106a 在肺癌中同样发挥重要作用,其在肺癌组织中有明显的表达上调,并且还和肺癌患者的淋巴转移明显相关性,患者的平均生存时间和其表达含量具有负相关性。miR-106a 可能对于 NSCLC 的增殖转移有所影响,但其对于 NSCLC 的具体调控机制尚不明确[11],据此可得若可以深入研究 miR-106a 在 NSCLC 中作用机制可在未来为 NSCLC 的诊断和治疗提供新方法。

### 2.3. miR-128a 和 NSCLC

MiR-128a 是一种在正常神经系统高表达的 microRNA,在神经发育与维护中起到了重要作用[12] [13]。以往研究[14] [15]显示, miR-128a 在包括乳腺癌、前列腺癌以及神经上皮肿瘤等肿瘤细胞中有下调现象,并且和肿瘤细胞的发生发展有较强关联。miR-128a 可通过和靶基因(如 Bim-1 等促癌基因)相互作用,从而达到其抑制肿瘤细胞增殖的作用。另外,在 NSCLC 组织中 miR-128a 表达降低,且在其肿瘤发生发展中可发挥重要作用。对于 NSCLC, miR-128a 可在一定程度上抑制其迁移作用,同时 miR-128a 对 NSCLC 中靶基因和具体调节机制的研究仍有余地,所以研究此 miRNA 对与预防、诊断、治疗 NSCLC 具有新的意义和途径[16]。

### 2.4. miR-130a 和 NSCLC

MiR-130a 是近年来发现的与肿瘤增殖、转移以及耐药性有关的 microRNA,它的含量水平在不同肿瘤中是不同的。miR-130a 在肝癌[17]、卵巢癌[18]、宫颈癌[19]以及直肠癌[20]中表达水平是上调的,同时 miR-130a 可以作为一种癌基因来增加癌细胞的增殖和浸润。而 miR-130a 在神经胶质瘤[21]、前列腺癌[22]和白血病[23]细胞中其相对表达水平是下降的,作为抑癌基因发挥抑制肿瘤增殖和转移的作用。研究

发现[24]在 NSCLC 组织中 miR-130a 的表达有明显上调现象, 并且和肺癌尺寸、淋巴结转移和肿瘤分期有明显的相关性。miR-130a 在 NSCLC 中水平含量上调很明显, 通过对 NSCLC 患者临床病理参数分析得知 miR-130a 表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移和分期明显相关。同时, 体外细胞实验进一步证实, 下调肺癌细胞中 miR-130a 的表达可以明显抑制肿瘤细胞的增殖[24]。由此可推测, miR-130a 在 NSCLC 中作为癌基因参与调控肿瘤增殖和转移[25]。

### 2.5. miR-200c 和 NSCLC

MiR-200c 可以靶向 NSCLC 细胞中的 ZEB2, 并且研究证实在 NSCLC 中 miR200c 与 ZEB2 呈负相关作用。同时在细胞中转染 ZEB2 siRNA 后, ZEB2 表达降低, 这会使 NSCLC 细胞的迁移侵袭能力降低, 而若上调 miR-200c 可得到同样的结果[26]。研究结果还证明 miR-200c 可以抑制 ZEB2 等多种 EMT 相关因子的含量水平从而达到抑制 EMT 的作用[26]。

### 2.6. miR-224 和 NSCLC

研究显示, 结直肠癌中 miR-224 有高表达情况, 并且还可以通过负调控 SMAD4 从而提高结直肠癌转移[27]。和癌症周围正常组织相比, miR-224 在 NSCLC 组织和其细胞内均高表达。荧光素酶实验显示 miR-224 可以和靶基因 Bim 结合, 还有研究表明 miR-224 在 NSCLC 中有高表达现象, 可以调节 Bim 靶基因从而抑制 NSCLC 细胞的增殖且诱导凋亡[28]。

### 2.7. miR-335 和 NSCLC

研究证明, miR-335 在结肠癌、儿童急性粒细胞性白血病及星形细胞瘤等中高表达[29] [30]。还有发现表明[31]过表达 miR-335 可增加星形细胞瘤细胞迁移、侵袭和细胞增殖的能力。另有研究使用 miRNA 芯片技术, 获得 NSCLC 组织和相应正常肺组织的 miRNA 差异表达图谱, 还用 realtime PCR 鉴定了 40 个差异表达的 microRNA, 结果发现和正常肺组织相比, miR-335 在 NSCLC 组织中的表达有显著增高现象[32]。进一步的研究显示, 在 NSCLC 中 miR-335 的高表达现象和癌细胞迁移与侵袭能力紧密相关; 而 miR-335 表达的下调可以明显抑制 NSCLC 的迁移和侵袭能力, 由此可得 miR-335 可能是治疗和诊断 NSCLC 的新靶点, 这可以为 NSCLC 的诊断提供有用的指标, 也将为临床治疗 NSCLC 提供新的方法[33]。

## 3. miRNA 和 NSCLC 的诊断、治疗和预后

作为一个研究热点, MicroRNA 在生命科学中具有重要地位。通过靶向相应靶基因, 可以发挥促癌基因或抑癌基因的作用从而在细胞各种生理活动中扮演重要角色, 在肿瘤中发挥重要作用。由于其在肿瘤细胞中表达水平的不同, 可以作为肿瘤发生发展, 以及诊断肿瘤的临床标志物, 同时还能针对其在肿瘤中发挥的作用制定相应治疗方式, 将其作为一种诊断治疗肿瘤的靶点。近年来出现了更多针对其临床应用的研究, 希望将 microRNA 作为肿瘤诊断、治疗以及预后的一种有效的标志物。

以 NSCLC 为例, 大部分 NSCLC 患者在检查出患癌时已经处于癌症晚期, 据统计, I 期 NSCLC 患者 5 年生存率为 80%, 然而 III 和 IV 期患者生存率则分别低至 5%~15% 和 2% 以下[34]。若能找到准确性高的癌症标志物, 更多的癌症将会在早期被诊断出, 这可大大降低癌症患者的死亡率。随着临床上对于肿瘤标志物研究的加深, 越来越多的标志物开始应用到临床诊断上。然而如今临床肿瘤标志物敏感度较低, 同时特异性也并不理想, 需要更加特异、更加灵敏的标志物才能满足当前临床诊断的需求。由于可以调节肿瘤细胞表达的 microRNA 在肿瘤中表达水平变化较为明显, 故 microRNA 有作为肿瘤标志物的潜力, 有希望在肿瘤早期及时诊断出来, 目前的研究也暗示了这一点。研究发现[3], 与正常者的血清相比, microRNA 的水平含量在 NSCLC 患者的血清中具有明显的差别, 如此 microRNA 有希望能作为临床

上诊断肿瘤的标志物。

再者，如上文所述，越来越多的 microRNA 已被证实可以发挥促癌基因或抑癌基因的作用而对肿瘤产生影响，待对 microRNA 在癌症中作用的研究更加深入，相信 microRNA 会在癌症治疗方面占有一席之地，提高癌症整体治疗效果及患者的存活率。关于肿瘤的预后评估依然是治疗中很重要的一点，在预后这一项上 microRNA 同样有着巨大的应用潜力，并且很多研究也表明 microRNA 可作为 NSCLC 复发以及生存期的独立预后因子[2]。

总之，在 NSCLC 以及其他肿瘤中，microRNA 在临床诊断、治疗以及预后评估中都可以发挥重要的作用，并且其临床应用潜力巨大，可以预见，今后 microRNA 在临床应用上的发展将会越来越深入，在 NSCLC 等恶性肿瘤的治疗中扮演重要角色。

#### 4. 小结与展望

对于 microRNA 的研究近年来一直都是生命科学的热点，越来越多新的 microRNA 被发现，并且 microRNA 在包括肺癌在内的许多恶性肿瘤中的异常表达现象以及其发挥的重要作用已经被证实。随着针对 microRNA 研究的不断深入，各种来源不同的 microRNA 在细胞中的表达及其机制相继被发现，然而仍然存在有待解决的问题。如许多研究虽然都证实了 microRNA 可以靶向特定的基因从而直接或间接发挥其调控作用，然而 microRNA 的自我调节尚未明确，针对其自身调节是否可对肿瘤细胞产生影响，以及这种影响的机制的研究甚少[2]。同时，microRNA 和其在肿瘤细胞中的靶向基因相互作用，从而调控癌细胞内的生物机过程的精密机理尚未明确。有研究推断 microRNA 和肿瘤干细胞有着紧密的关联，这是一个重要的研究方向。若能在现有研究基础上逐步阐明并且解决这些问题，microRNA 日后必然会在 NSCLC 等恶性肿瘤的诊断、治疗以及预后评估中发挥非常重要的作用。

#### 基金项目

国家自然科学基金青年项目(81803548)；天津市级大学生创新创业训练计划项目(202110069066)；天津商业大学校级大学生创新创业训练计划项目(202310069227)。

#### 参考文献

- [1] Berezikov, E., Van Tetering, G., Verheul, M., *et al.* (2006) Many Novel Mammalian microRNA Candidates Identified by Extensive Cloning and RAKE Analysis. *Genome Research*, **16**, 1289-1298. <https://doi.org/10.1101/gr.5159906>
- [2] 别志欣, 李琳. MicroRNA 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(6): 739-743.
- [3] 姜荣华, 徐艳珺. microRNA 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(7): 494-497.
- [4] Chen, Y., Zhu, X., Zhang, X., Liu, B. and Huang, L. (2010) Nanoparticles Modified with Tumor-Targeting scFv Deliver siRNA and miRNA for Cancer Therapy. *Molecular Therapy*, **18**, 1650-1656. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.136>
- [5] Bommer, G.T., Gerin, I., Feng, Y., *et al.* (2007) P53-Mediated Activation of miRNA34 Candidate Tumor-Suppressor Genes. *Current Biology*, **17**, 1298-1307. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.068>
- [6] 曾婷, 郝丽, 谢逸欣, 等. microRNA-34a 与非小细胞肺癌的关系及其可能调节机制[J]. 中国医药导报, 2012, 9(23): 5-7.
- [7] Xiao, B., Guo, J., Miao, Y., *et al.* (2009) Detection of miR-106a in Gastric Carcinoma and Its Clinical Significance. *Clinica Chimica Acta*, **400**, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.10.021>
- [8] Catela Ivkovic, T., Aralica, G., Cacev, T., Loncar, B. and Kapitanovic, S. (2013) MiR-106a Overexpression and pRB Downregulation in Sporadic Colorectal Cancer. *Experimental and Molecular Pathology*, **94**, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.11.002>
- [9] Li, P., Xu, Q., Zhang, D., *et al.* (2014) Upregulated miR-106a Plays an Oncogenic Role in Pancreatic Cancer. *FEBS Letters*, **588**, 705-712. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.01.007>
- [10] Zhao, S., Yang, G., Mu, Y., *et al.* (2013) MiR-106a Is an Independent Prognostic Marker in Patients with Glioblastoma.

- Neuro-Oncology*, **15**, 707-717. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not001>
- [11] 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.
- [12] Lukiw, W.J. (2007) Micro-RNA Speciation in Fetal, Adult and Alzheimer's Disease Hippocampus. *NeuroReport*, **18**, 297-300. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280148e8b>
- [13] Lages, E., Guttin, A., El Atifi, M., et al. (2011) MicroRNA and Target Protein Patterns Reveal Physiopathological Features of Glioma Subtypes. *PLOS ONE*, **6**, e20600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020600>
- [14] Zhu, Y., Yu, F., Jiao, Y., et al. (2011) Reduced miR-128 in Breast Tumor-Initiating Cells Induces Chemotherapeutic Resistance via Bmi-1 and ABCC5. *Clinical Cancer Research*, **17**, 7105-7115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0071>
- [15] Wuchty, S., Arjona, D., Li, A.-G., et al. (2011) Prediction of Associations between microRNAs and Gene Expression in Glioma Biology. *PLOS ONE*, **6**, e14681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014681>
- [16] 王琳, 娄加陶. microRNA-128a 对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2014, 34(3): 268-273, 278.
- [17] Li, B., Huang, P., Qiu, J., et al. (2014) MicroRNA-130a Is down-Regulated in Hepatocellular Carcinoma and Associates with Poor Prognosis. *Medical Oncology*, **31**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0230-2>
- [18] He, L., Wang, H.-Y., Zhang, L., et al. (2014) Prognostic Significance of Low DICER Expression Regulated by miR-130a in Cervical Cancer. *Cell Death & Disease*, **5**, e1205. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.127>
- [19] Zhang, X., Huang, L., Zhao, Y. and Tan, W. (2013) Downregulation of miR-130a Contributes to Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer Cells by Targeting X-Linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP) Directly. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **45**, 995-1001. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmt113>
- [20] Liu, L., Nie, J., Chen, L., et al. (2013) The Oncogenic Role of microRNA-130a/301a/454 in Human Colorectal Cancer via Targeting Smad4 Expression. *PLOS ONE*, **8**, e55532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055532>
- [21] Qiu, S., Lin, S., Hu, D., et al. (2013) Interactions of miR-323/miR-326/miR-329 and miR-130a/miR-155/miR-210 as Prognostic Indicators for Clinical Outcome of Glioblastoma Patients. *Journal of Translational Medicine*, **11**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-10>
- [22] Boll, K., Reiche, K., Kasack, K., et al. (2013) MiR-130a, miR-203 and miR-205 Jointly Repress Key Oncogenic Pathways and Are Downregulated in Prostate Carcinoma. *Oncogene*, **32**, 277-285. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.55>
- [23] Kovaleva, V., Mora, R., Park, Y.J., et al. (2012) MiRNA-130a Targets *ATG2B* and *DICER1* to Inhibit Autophagy and Trigger Killing of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Cancer Research*, **72**, 1763-1772. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3671>
- [24] 张海涛, 王翠琴, 任凌燕, 等. microRNA-130a 在非小细胞肺癌中的表达和功能[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(13): 1838-1841.
- [25] 王思念, 吕进, 江其生. miRNA-130a 与非小细胞肺癌侵袭转移相关研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(4): 903-905.
- [26] 矫爱红. MicroRNA-200c 靶向上皮间质转化调节因子 ZEB2 抑制非小细胞肺癌的转移[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [27] Ling, H., Pickard, K., Ivan, C., et al. (2015) The Clinical and Biological Significance of MIR-224 Expression in Colorectal Cancer Metastasis. *Gut*, **65**, 977-989. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309372>
- [28] 魏晨晨, 姜黎黎, 陈沁楠, 等. microRNA-224 通过调节 Bim 影响人非小细胞肺癌的增殖与凋亡[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2016, 36(8): 942-946.
- [29] Vickers, M.M., Bar, J., Gorn-Hondermann, I., et al. (2012) Stage-Dependent Differential Expression of microRNAs in Colorectal Cancer: Potential Role as Markers of Metastatic Disease. *Clinical & Experimental Metastasis*, **29**, 123-132. <https://doi.org/10.1007/s10585-011-9435-3>
- [30] 罗学群, 徐令, 柯志勇, 黄礼彬, 张晓莉, 张丽丹. 儿童急性粒细胞白血病及其亚型的微小 RNA 表达[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(11): 831-835.
- [31] Shu, M., Zheng, X., Wu, S., et al. (2011) Targeting Oncogenic miR-335 Inhibits Growth and Invasion of Malignant Astrocytoma Cells. *Molecular Cancer*, **10**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-59>
- [32] Wang, R., Wang, Z.-X., Yang, J.-S., et al. (2011) MicroRNA-451 Functions as a Tumor Suppressor in Human Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting Ras-Related Protein 14 (RAB14). *Oncogene*, **30**, 2644-2658. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.642>

- 
- [33] 王鹤, 刘志利, 德伟, 王朝霞. microRNA-335 对人非小细胞肺癌细胞迁移、侵袭及增殖能力的影响[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(6): 795-799.
- [34] Herbst, R.S., Heymach, J.V. and Lippman, S.M. (2008) Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **359**, 1367-1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714>