

miRNA与小细胞肺癌关系的研究进展

郑 杨, 帕提古力·阿尔西丁*

新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科一病区, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)是一种恶性程度高的神经内分泌肿瘤, 其病情进展快, 短期内易出现耐药或复发, 预后很差。微小RNA (microRNA, miRNA)是一类由19~25个核苷酸组成的非编码单链RNA, 广泛分布于真核生物中, 参与多种疾病的发生过程。有研究显示, miRNA在SCLC中表达失调, 发挥抑癌或促癌作用, 参与SCLC的增殖、侵袭、转移及耐药的生物学过程。同时, 也有报道, miRNA作为SCLC的诊断及预后的生物标志物提供了可能性。本文就miRNA在SCLC的增殖转移、耐药、诊断、预后等相关的研究进展作一综述。

关键词

微小RNA, 小细胞肺癌, 转移, 耐药, 预后

Advances in the Relationship between miRNA and Small Cell Lung Cancer

Yang Zheng, Patiguli Aerxiding*

The First Department of Pulmonary Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Small cell lung cancer (SCLC) is a highly malignant neuroendocrine tumor with rapid progression, short-term susceptibility to drug resistance or recurrence, and poor prognosis. MicroRNA (miRNA) is a class of non-coding single-stranded RNAs consisting of 19~25 nucleotides, which are widely distributed in eukaryotes and are involved in the process of many diseases. Some studies have

*通讯作者。

shown that miRNAs are dysregulated in SCLC expression, exert oncogenic or pro-oncogenic effects, and participate in the biological processes of proliferation, invasion, metastasis, and drug resistance in SCLC. Meanwhile, it has also been reported that miRNAs offer possibilities as biomarkers for the diagnosis and prognosis of SCLC. In this paper, we present a review of the research progress of miRNAs related to proliferation and metastasis, drug resistance, diagnosis and prognosis of SCLC.

Keywords

MicroRNA, Small Cell Lung Cancer, Metastasis, Drug Resistance, Prognosis

Copyright © 2024 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. 引言

小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)是一种高级别神经内分泌肿瘤, 约占所有肺癌 15%, 其恶性程度高, 倍增时间短, 易出现远处转移[1]。多数患者确诊时为广泛期, 目前依托泊苷联合铂类化疗是一线治疗的标准方案。SCLC 对一线治疗非常敏感, 客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为 70%, 但多数患者会在 1 年内出现耐药或复发, 预后极差, 2 年生存率低于 5% [2] [3]。

微小 RNA (microRNA, miRNA)是一类由 19~25 个核苷酸(nucleotide, nt)组成的内源性非编码单链 RNA, 其广泛分布于真核生物中[4]。通过与 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)的识别并结合, 降解或抑制 mRNA 翻译, 发挥调控靶基因表达的作用。研究表明, miRNA 的异常表达可以影响肿瘤的增殖、转移及耐药等过程, 在肿瘤细胞的发生发展中起着重要作用[5] [6] [7]。

近年来, miRNA 在肺癌中的研究越来越多, 但是关于 miRNA 与 SCLC 的研究较少。本文就 miRNA 与 SCLC 的研究进展做一简要综述。

2. miRNA 产生机制及分类

miRNA 的合成首先是由细胞核中的 miRNA 基因的初级转录产物 pri-miRNA (primary miRNA)被核糖核酸酶 Drosha 切割形成长度大约为 70~90 个碱基且有茎环结构的前体 miRNA (pre-miRNA)。pre-miRNA 在转运蛋白 exportin-5 的作用下转运到细胞质中, 通过核糖核酸内切酶 Dicer 切割成长约 20~24 nt 成熟的 miRNA (mature miRNA)。成熟的 miRNA 与其他蛋白质结合形成 RNA 诱导的沉默复合体(RNA Induced Silencing Complex, RISC), 引起靶 mRNA 降解或翻译抑制, 影响其生物学功能[8] [9] [10]。

miRNA 按其功能不同可分为两类, 一类是促癌基因的 miRNA, 其过表达与肿瘤的发生有关。另一类是抑癌基因的 miRNA, 其过表达则会起到抗肿瘤的作用。研究表明, miR-21 在肺癌细胞中表达上调并靶向 PTEN 促进肺癌细胞的生长、转移及耐药[11]。let-7 低表达与肺癌患者术后预后不良相关。let-7 的过表达可以抑制肺癌细胞的生长[12]。let-7c 通过降低 ITGB3 和 MAP4K3 的表达来抑制肺癌的生长及转移[13]。miR-582-5p 通过下调 NOTCH1 表达抑制肿瘤细胞的生长和侵袭[14]。

3. miRNA 参与细胞生长、侵袭和转移

研究发现 miRNA 的异常表达与 SCLC 的生长、侵袭及转移等生物学行为密切相关[7]。

一项研究[15]评估了 Ets 家族的转录因子 Friend 白血病病毒整合蛋白 1 (Friend Leukemia virus Integration 1, FLI1)在 SCLC 中调节 miR-17-92 基因簇表达的作用。miR-17-92 基因簇包含 miR-17-5p, miR-18, miR-19a, miR-19b, miR-20a 和 miR-92a, 位于 13 号染色体(13q31.3)上 miR-17 宿主基因的非蛋白编码区。研究发现, 在 SCLC 中 FLI1 通过 ETs 结合位点激活 miR-17-92 基因簇的启动子, FLI1 过表达诱导其与 miR-17-92 启动子结合并激活基因簇转录。相反, 在敲低 FLI1 后, miR-17-5p 和 miR20a 均显著下调, 调节靶基因 P21 和 Bim-S, 促进 SCLC 细胞凋亡, 抑制细胞增殖及肿瘤生长。因此, FLI1 可以通过激活 miR-17-92 基因簇促进肿瘤发生, 是 SCLC 生长的重要驱动因子。Zhou 等[16]通过微阵列和实时荧光定量 PCR 分析了 SCLC 转移和预后相关的 miRNA 以及血清和组织之间的相关性。研究者采用 3'UTR 报告基因检测和免疫印迹技术探讨了 miRNA 的作用机理。研究显示 miR-184 高表达可以抑制 SCLC 的转移, 而 miR-574-5p 高表达则促进了 SCLC 的转移。研究发现, miR-574-5p 可作为 SCLC 的独立预后危险因素。因此, 部分 miRNA 高表达会促进肿瘤细胞的发生。

另有研究表明, FLOT2 (Flotillin 2)是 miR-485-5p 的靶基因。miR-485-5p 通过调控 FLOT2 抑制 SCLC 的生长和转移。因此, miR-485-5p 作为肿瘤抑制因子, 上调 miR-485-5p 的表达可能是 SCLC 治疗的一个新思路[17]。Gao 等研究发现, miR-485-5p 在 SCLC 组织中的低表达。通过体外细胞研究证明, miR-485-5p 在 SCLC 中过表达可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 而敲低 miR-485-5p 则作用相反[17]。Cao 等对 42 例 SCLC 患者标本中 924 个 miRNAs 的表达进行分析, 发现在 SCLC 中 miR-886-3p 低表达与其预后不良有关。在其他 40 例病例研究中也得到了这种相关性。此外, miR-886-3p 可抑制 SCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 其作用机制可能与抑制靶基因 PLK1 和 TGF- β 1 的表达有关。在 SCLC 细胞中, 上调 miR-886-3p 的表达可明显抑制体内肿瘤生长、骨/肌肉侵袭和肺转移[18]。为了确定调控 SCLC 的新 miRNA, 对 SCLC 患者和健康者的血清和组织进行研究, miR-1 在 SCLC 中表达显著下调。对 SCLC 细胞系研究发现, miR-1 过表达会抑制 SCLC 细胞的生长和转移, 而 miR-1 低表达会促进 SCLC 细胞的生长和转移。研究者对小鼠模型心内注射 miR-1 发现远处器官转移减少, 而 miR-1 功能丧失的小鼠模型则促进 SCLC 生长和转移。机制研究表明, CXCR4 是 miR-1 在 SCLC 中的直接靶点。使用无偏转录组分析发现, CXCR4/FOXM1/RRM2 是调控 SCLC 生长和转移的独特轴。FOXM1 直接与 RRM2 启动子结合并调节其在 SCLC 中的活性。因此, miR-1 是 SCLC 的肿瘤抑制基因。miR-1 通过调节 CXCR4/FOXM1/RRM2 轴来抑制 SCLC 的生长和转移[19]。因此, 部分 miRNA 高表达会抑制肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭。

研究证明, miRNA 异常表达在肿瘤血管生成调节中也发挥了重要作用。Mao 等研究发现[20], 122 例 SCLC 患者外周血中 miR-141 高表达且与临床分期密切相关, miR-141 在 SCLC 中具有潜在的致癌作用。在体外, miR-141 通过外泌体输送到人脐静脉血管内皮细胞(Human Umbilical Vein Vascular Endothelial Cells, HUVECs), 并可促进 HUVEC 的增殖、侵袭、迁移及管状形成, 诱导微血管的萌发。研究证明 SCLC 细胞来源的外泌体 miR-141 促进新生血管形成。进一步研究发现, miR-141 高表达的小鼠皮下肿瘤结节具有较高的微血管密度, 且生长的更快。研究表明, KLF12 是 miR-141 的靶基因, KLF12 高表达可以抑制 miR-141 在 SCLC 中促血管生成的作用[20]。

另外, miRNA 异常表达还参与细胞周期调控。Zhao 等[21]采用 qRT-PCR 方法检测了 miR-25 在 5 种 SCLC 细胞和 9 种 SCLC 组织中的表达, 发现 miR-25 在 SCLC 细胞和组织中均表达上调。此外, 通过研究发现, miR-25 表达下调可以抑制 SCLC 细胞的增殖、侵袭性和对顺铂的耐药。miR-25 表达下调通过 Cyclin E2 诱导 G0/G1 期细胞周期停滞。研究表明[22], miR-216a-5p 在 SCLC 细胞中表达下调可促进 SCLC 细胞的增殖和迁移, 并调节 G2 期细胞周期。

4. miRNA 调控 SCLC 化疗耐药

SCLC 一线治疗采用依托泊苷联合铂类化疗, 多数患者对初始治疗较为敏感, 但容易出现耐药或复发, 预后差。越来越多的研究表明, miRNA 异常表达与肿瘤细胞的耐药性密切相关。

Liu 等研究[23]表明 miR-7 低表达与 SCLC 患者化疗耐药和总生存期(Overall Survival, OS)缩短密切相关。通过检测 44 例 SCLC 组织中 miR-7 和 MRP1/ABCC1 的表达, 发现耐药组的 miR-7 的表达水平低于敏感组, miR-7 的表达与化疗疗效密切相关。SCLC 组织中 MRP1/ABCC1 的表达与 miR-7 水平呈负相关。此外, miR-7 通过抑制 MRP1/ABCC1 介导 SCLC 化疗耐药。另一研究[24]发现钾离子通道 KCNJ2/Kir2.1 通过调节 MRP1/ABCC1 的表达来调节 SCLC 细胞生长和耐药。KCNJ2/Kir2.1 可能成为干预 SCLC 化疗耐药的新靶点。Cui 等研究[25]发现, hsa-miR-340-5p 的表达下调可能通过介导性别决定区 Y-box 2 (Sex-determining region Y-box 2, SOX2)的表达而影响 SCLC 细胞对顺铂的耐药性。Lai 等研究[26]发现, miR-7-5p 的表达水平在 SCLC 耐药细胞(H69AR 和 H446AR)中表达明显下调, 多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (Poly ADP-Ribose Polymerase 1, PARP1)是 miR-7-5p 的靶基因。研究表明, 通过调控 miR-7-5p 的表达水平可能是逆转 SCLC 化疗耐药的新途径。

Yang 等研究[27]发现, 在 SCLC 耐药细胞中 Beclin-1 表达上调。抑制 Beclin-1 表达可导致 SCLC 耐药细胞自噬减少, 凋亡增加, 细胞周期 G2/M 期增加, S 期减少。Beclin-1 是 miR-30a-5p 的直接靶点, 研究表明, 通过 miR-30a-5p 高表达, 抑制 Beclin-1 表达, 可能增加 SCLC 耐药细胞对化疗的敏感性, 改善治疗结果。Pan 等研究[28]发现 miR-24-3p 在 SCLC 耐药细胞(H446/EP)中显著下调。ATG4A 是 miR-24-3p 的直接靶点。在耐药细胞中过表达 miR-24-3p 导致 ATG4A 蛋白水平降低, SCLC 细胞对依托泊苷联合顺铂治疗重新敏感。因此, 通过上调 miR-24-3p 抑制自噬可能是对抗 SCLC 化疗耐药的一种策略。

上述研究表明, 通过调节 miRNA 的表达可以增加 SCLC 细胞对化疗药物的敏感性, 改善化疗耐药, 为解决 SCLC 化疗耐药提供了新方法。

5. miRNA 作为 SCLC 诊断和预后标志物

Yu 等研究[29]发现 SCLC 患者血浆中 miR-92a-2 表达显著高于对照组, 受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线显示特异性和敏感性分别为 100%和 56%, ROC 曲线下面积(Area Under Curve, AUC)为 0.761。因此, 通过检测血浆中 miR-92a-2 表达水平有望成为一种 SCLC 无创诊断的方法。Khan 等[19]为了分析 miR-1 在 SCLC 中的表达, 开发了一种高灵敏度的基于纳米探针的生物传感方法, 该方法可以对血清或细胞系样本中 miR-1 进行绝对定量。研究者用金纳米探针对 SCLC 患者和健康者的血清样本中的 miR-1 进行检测, 发现 SCLC 血清样本中 miR-1 的表达明显降低。该研究[19]采用了一种高灵敏度的纳米探针作为非侵入性 miR-1 检测方法, 该方法可以作为未来 miR-1 的诊断工具, 也可以优化用于检测其他 miRNAs。

Zhou 等研究[16]发现 SCLC 患者中 miR-574-5p 的高表达与无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)和 OS 的降低有关, miR-574-5p 被证实为 SCLC 的独立预后危险因素。因此, miR-574-5p 可作为 SCLC 潜在的治疗和预后预测指标。Cao 等研究[18]表明 miR-886-3p 的表达缺失和 miR-886 启动子的高甲基化都是 SCLC 预后不良的指标。miR-886-3p 低表达组的 OS 明显短于高表达组, 低表达组的 5 年生存率为 27.0%, 高表达组为 77.0%, 这种相关性另外 40 例患者中得到了进一步验证, miR-886-3p 低表达组的 OS 短于高表达组。Liu 等研究[23]发现, miR-7 的低水平表达与化疗耐药和 OS 缩短密切相关。研究表明, miR-7 可以作为 SCLC 患者化疗耐药的预测生物标志物和预后生物标志物。Liu 等研究[24]表明 KCNJ2/Kir2.1 可能是 SCLC 的预后预测因子和潜在的干预化疗耐药的新靶点。Yan 等通过对 GSE27435 的 miRNA 表达谱进行单因素 Cox 回归分析[30], 发现 7 个 miRNAs (hsa-miR-142-5p、hsa-miR-146a、

hsa-miR-194、hsa-miR-220、hsa-miR-222、hsa-miR-424 和 hsa-miR-621)高表达与较长的 OS 相关, 4 个 miRNAs (hsa-miR-198、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-608 和 hsa-miR-9)的高表达与较短的 OS 有关。采用多因素 Cox 回归分析方法, 发现 miR-194、miR-608 和 miR-9 可能会预测可切除 SCLC 患者的 OS。上述研究表明, miRNA 可能作为 SCLC 的诊断和预后评估的生物标志物, 为 SCLC 的无创诊断及治疗提供了新方向。

6. 小结

miRNA 是目前肿瘤领域的研究热点, 在 SCLC 中作用机制复杂, 目前尚未完全清楚。越来越多的研究证明, miRNA 在 SCLC 的发生发展及转移过程中具有重要的调控作用。随着对 miRNA 的进一步研究, 发现其在 SCLC 的诊断、治疗、预后等方面有潜在的应用价值, 为 SCLC 的诊断及预后提供了新思路。

目前通过干预 miRNA 达到治疗 SCLC 的研究多数集中在体外细胞试验或动物模型上, 将这些研究应用到临床治疗上的有效性及安全性还需要进一步的探索和研究。随着 miRNA 的研究越来越成熟, miRNA 将会在 SCLC 的诊断和治疗中带来新方向。

参考文献

- [1] Liu, X., Xing, H. and Liu, B. (2022) Current Status and Future Perspectives of Immune Checkpoint Inhibitors in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **12**, 2447-2464.
- [2] Guo, H., Li, L. and Cui, J. (2020) Advances and Challenges in Immunotherapy of Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 115-128. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.13>
- [3] Yang, S., Zhang, Z. and Wang, Q. (2019) Emerging Therapies for Small Cell Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0736-3>
- [4] Yang, H., Liu, Y., Chen, L., et al. (2023) miRNA-Based Therapies for Lung Cancer: Opportunities and Challenges? *Biomolecules*, **13**, Article 877. <https://doi.org/10.3390/biom13060877>
- [5] Lei, Y., Chen, L., Liu, J., et al. (2022) The MicroRNA-Based Strategies to Combat Cancer Chemoresistance via Regulating Autophagy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 841625. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.841625>
- [6] Wani, J.A., Majid, S., Imtiyaz, Z., et al. (2022) MiRNAs in Lung Cancer: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Potential. *Diagnostics (Basel)*, **12**, Article 1610. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071610>
- [7] Pandey, M., Mukhopadhyay, A., Sharawat, S.K., et al. (2021) Role of MicroRNAs in Regulating Cell Proliferation, Metastasis and Chemoresistance and Their Applications as Cancer Biomarkers in Small Cell Lung Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1876**, Article 188552. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188552>
- [8] Rajgor, D., Sanderson, T.M., Amici, M., et al. (2018) NMDAR-Dependent Argonaute 2 Phosphorylation Regulates miRNA Activity and Dendritic Spine Plasticity. *The EMBO Journal*, **37**, e97943. <https://doi.org/10.15252/emboj.201797943>
- [9] Hutvagner, G., McLachlan, J., Pasquinelli, A.E., et al. (2001) A Cellular Function for the RNA-Interference Enzyme Dicer in the Maturation of the Let-7 Small Temporal RNA. *Science*, **293**, 834-838. <https://doi.org/10.1126/science.1062961>
- [10] Sell, M.C., Ramlogan-Steel, C.A., Steel, J.C., et al. (2023) MicroRNAs in Cancer Metastasis: Biological and Therapeutic Implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **25**, e14. <https://doi.org/10.1017/erm.2023.7>
- [11] Liu, Z.L., Wang, H., Liu, J., et al. (2013) MicroRNA-21 (miR-21) Expression Promotes Growth, Metastasis, and Chemo- or Radioresistance in Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Targeting PTEN. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **372**, 35-45. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1443-3>
- [12] Takamizawa, J., Konishi, H., Yanagisawa, K., et al. (2004) Reduced Expression of the Let-7 MicroRNAs in Human Lung Cancers in Association with Shortened Postoperative Survival. *Cancer Research*, **64**, 3753-3756. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0637>
- [13] Zhao, B., Han, H., Chen, J., et al. (2014) MicroRNA Let-7c Inhibits Migration and Invasion of Human Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting ITGB3 and MAP4K3. *Cancer Letters*, **342**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.030>
- [14] Liu, J., Liu, S., Deng, X., et al. (2019) MicroRNA-582-5p Suppresses Non-Small Cell Lung Cancer Cells Growth and Invasion via Downregulating NOTCH1. *PLOS ONE*, **14**, e217652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217652>

- [15] Li, L., Song, W., Yan, X., *et al.* (2017) Friend Leukemia Virus Integration 1 Promotes Tumorigenesis of Small Cell Lung Cancer Cells by Activating the miR-17-92 Pathway. *Oncotarget*, **8**, 41975-41987. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16715>
- [16] Zhou, R., Zhou, X., Yin, Z., *et al.* (2015) Tumor Invasion and Metastasis Regulated by MicroRNA-184 and MicroRNA-574-5p in Small-Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **6**, 44609-44622. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6338>
- [17] Gao, F., Wu, H., Wang, R., *et al.* (2019) MicroRNA-485-5p Suppresses the Proliferation, Migration and Invasion of Small Cell Lung Cancer Cells by Targeting Flotillin-2. *Bioengineered*, **10**, 1-12. <https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1586056>
- [18] Cao, J., Song, Y., Bi, N., *et al.* (2013) DNA Methylation-Mediated Repression of miR-886-3p Predicts Poor Outcome of Human Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **73**, 3326-3335. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3055>
- [19] Khan, P., Siddiqui, J.A., Kshirsagar, P.G., *et al.* (2023) MicroRNA-1 Attenuates the Growth and Metastasis of Small Cell Lung Cancer through CXCR4/FOXM1/RRM2 Axis. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01695-6>
- [20] Mao, S., Lu, Z., Zheng, S., *et al.* (2020) Exosomal miR-141 Promotes Tumor Angiogenesis via KLF12 in Small Cell Lung Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 193. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01680-1>
- [21] Zhao, Z., Liu, J., Wang, C., *et al.* (2014) MicroRNA-25 Regulates Small Cell Lung Cancer Cell Development and Cell Cycle through Cyclin E2. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 7726-7734.
- [22] Sun, Y., Hu, B., Wang, Y., *et al.* (2018) miR-216a-5p Inhibits Malignant Progression in Small Cell Lung Cancer: Involvement of the Bcl-2 Family Proteins. *Cancer Management and Research*, **10**, 4735-4745. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178380>
- [23] Liu, H., Wu, X., Huang, J., *et al.* (2015) miR-7 Modulates Chemoresistance of Small Cell Lung Cancer by Repressing MRP1/ABCC1. *International Journal of Experimental Pathology*, **96**, 240-247. <https://doi.org/10.1111/iep.12131>
- [24] Liu, H., Huang, J., Peng, J., *et al.* (2015) Upregulation of the Inwardly Rectifying Potassium Channel Kir2. 1 (KCNJ2) Modulates Multidrug Resistance of Small-Cell Lung Cancer under the Regulation of miR-7 and the Ras/MAPK Pathway. *Molecular Cancer*, **14**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0298-0>
- [25] Cui, F., Hao, Z.X., Li, J., *et al.* (2020) SOX2 Mediates Cisplatin Resistance in Small-Cell Lung Cancer with Downregulated Expression of hsa-miR-340-5p. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, e1195. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1195>
- [26] Lai, J., Yang, H., Zhu, Y., *et al.* (2019) miR-7-5p-Mediated Downregulation of PARP1 Impacts DNA Homologous Recombination Repair and Resistance to Doxorubicin in Small Cell Lung Cancer. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 602. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5798-7>
- [27] Yang, X., Bai, F., Xu, Y., *et al.* (2017) Intensified Beclin-1 Mediated by Low Expression of miR-30a-5p Promotes Chemoresistance in Human Small Cell Lung Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **43**, 1126-1139. <https://doi.org/10.1159/000481754>
- [28] Pan, B., Chen, Y., Song, H., *et al.* (2015) miR-24-3p Downregulation Contributes to VP16-DDP Resistance in Small-Cell Lung Cancer by Targeting ATG4A. *Oncotarget*, **6**, 317-331. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2787>
- [29] Yu, Y., Zuo, J., Tan, Q., *et al.* (2017) Plasma miR-92a-2 as a Biomarker for Small Cell Lung Cancer. *Cancer Biomarkers*, **18**, 319-327. <https://doi.org/10.3233/CBM-160254>
- [30] Yan, H., Xin, S., Ma, J., *et al.* (2019) A Three MicroRNA-Based Prognostic Signature for Small Cell Lung Cancer Overall Survival. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 8723-8730. <https://doi.org/10.1002/jcb.28159>