

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.001

miRNA-152 表达与 NSCLC 对顺铂耐药的关系及其机制研究

郭 迪¹, 李宏云^{1△}, 杨 华²

(郑州大学第五附属医院:1. 呼吸内科;2. 普通外科, 郑州 450052)

[摘要] **目的** 研究微小 RNA-152(miRNA-152)在非小细胞肺癌(NSCLC)顺铂(DDP)耐药过程中的作用机制。**方法** 实时荧光定量逆转录 PCR(qRT-PCR)检测 NSCLC 细胞株 A549 及其 DDP 耐药株 A549/DDP 细胞内的 miRNA-152 水平。通过转染 miRNA-152 模拟物(miRNA-152 mimic)以提高 A549/DDP 细胞内的 microRNA-152 水平。MTT 试验、倒置相差显微镜技术和流式细胞术观察上调 miRNA-152 对细胞增殖及凋亡的影响,同时采用 qRT-PCR 和 Western blot 技术观察细胞内 Bcl-2 及核转录因子- κ B(NF- κ B)水平变化。**结果** A549/DDP 细胞中存在 miRNA-152 的低表达,Bcl-2 及 NF- κ B 的高表达。上调 miRNA-152 后,DDP 造成的 A549/DDP 细胞增殖抑制率和凋亡率显著高于未上调 miRNA-152 的细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,miRNA-152 mimic 转染可显著降低 A549/DDP 细胞中的 Bcl-2 及 NF- κ B 表达。**结论** 低 miRNA-152 表达可能引起 NSCLC 对 DDP 的耐药,miRNA-152 可能通过调节 Bcl-2 及 NF- κ B 的水平介导 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性。

[关键词] 癌,非小细胞肺;微小 RNAs;Bcl-2;核因子 κ B;顺铂;药物耐受性**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)10-1297-05

Relation between microRNA-152 expression and cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells and its mechanism

Guo Di¹, Li Hongyun^{1△}, Yang Hua²

(1. Department of Respiration; 2. Department of General Surgery, Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the action mechanism of microRNA-152(miRNA-152) in the cisplatin(DDP) resistance process in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The miRNA-152 level in NSCLC cell line A549 and its cisplatin-resistant cell line A549/DDP was detected by the real time quantitative PCR(qRT-PCR). miRNA-152 mimic was transfected for increasing the intracellular miRNA-152 level in A549/DDP. The MTT assay, inverted microscope technique and flow cytometry were adopted to observe the effect of up-regulating miRNA-152 on cell proliferation inhibition and apoptosis, meanwhile, the level changes of intracellular Bcl-2 and NF- κ B were also observed by adopting qRT-PCR and Western blot. **Results** The low expression of miRNA-152 and the high expression of Bcl-2 and NF- κ B were found in A549/DDP cells. Up-regulation of miRNA-152 enhanced the inhibitory effect of DDP in A549/DDP cells. Furthermore, after up-regulating miRNA-152, the inhibiting rate and apoptosis rate of A549/DDP cells caused by DDP were significantly higher than those in the cells without up-regulating miRNA-152, the difference was statistically significant($P < 0.05$). In addition, miRNA-152 mimic transfection significantly decreased the expression of Bcl-2 and NF- κ B in A549/DDP cells. **Conclusion** Low expression of miRNA-152 may induce the resistance of NSCLC to DDP, miRNA-152 could mediate the sensitivity of NSCLC cells to DDP via regulating Bcl-2 and NF- κ B levels.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung; microRNAs; Bcl-2; NF- κ B; cisplatin; drug tolerance

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的生长分裂较慢,扩散转移较晚,因此大部分患者在首诊时已经进入进展期,丧失了手术根治的时机。这种情况下,NSCLC 的非手术治疗就成为了治疗的重要环节^[1]。非手术治疗主要包括靶向治疗和化学治疗,对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性的 NSCLC 患者来说,首选方案为 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)靶向治疗,如使用吉非替尼等药物。而对于 EGFR 突变阴性的 NSCLC 患者 EGFR-TKI 的使用效果有限,因此这类患者首选化学治疗^[2-3]。化学治疗方案中,以铂类药物为基础的联合化学治疗应用广泛,如顺铂(cisplatin, DDP)方案的效果已经得到临床证实。但是 NSCLC 患者对铂类药物的耐药现象同样不容忽视,进一步探索 NSCLC 患者对铂类药物耐药的机制具有重要意义^[4]。近年来微小 RNA(microRNA, miRNA)的转录后调控作用备受瞩目,大量研究发现 miRNA 的表达变化与

肿瘤的发生、发展及耐药机制有关。研究证实 NSCLC 患者存在 miRNA-152 的低表达^[5],但关于 miRNA-152 表达与 NSCLC 对铂类药物耐药之间的关系还鲜有研究。因此,本研究探讨耐药的 A549 细胞中 miRNA-152 表达变化,观察其对 DDP 敏感性的影响,并初步阐述其介导耐药的机制。

1 材料与方

1.1 主要试剂和材料 人肺腺癌 A549 细胞株购自上海中科院细胞库,DDP 耐药 A549/DDP 细胞株购自上海斯信生物科技有限公司。胎牛血清和 DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司。miRNA 快速提取试剂盒购自北京百泰克生物技术有限公司。ImProm-II™ 逆转录试剂盒、GO Taq® qPCR Master Mix 试剂盒购自普洛麦格(北京)生物技术有限公司。Trizol 试剂及 Lipofectamine™2000 购自美国 Invitrogen 公司。CCK-8 试剂盒购自上海博谷生物科技有限公司。ECL 发光试剂盒购自北京普利来生物科技有限公司。鼠抗人 Bcl-2 抗体、鼠抗人

NF- κ B 抗体、鼠抗人 GAPDH 抗体、二抗购自英国 Abcam 公司。miRNA-152 模拟物购自上海吉玛公司。

1.2 细胞培养 A549 细胞株培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基。A549/DDP 细胞株培养于含 12% 胎牛血清的 DMEM 培养基, 正常传代 3 次后, 须向培养基加入 DDP, 并维持 DDP 水平为 2 μ g/mL 以保持其耐药性。培养环境均为 5% CO₂, 37 $^{\circ}$ C。A549/DDP 细胞的耐药性已经在预试验中得到验证, 耐药指数约为 4.51。

1.3 实时荧光定量逆转录 PCR (qRT-PCR) 检测 miRNA-152
使用 miRNA 快速提取试剂盒提取并纯化 A549 细胞及 A549/DDP 细胞中的 miRNA。使用 ImProm- II TM 逆转录试剂盒将提取的 miRNA 转录为 cDNA。以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 扩增体系和条件严格参照厂商提供的说明书。miR-152 正向引物序列为 5'-GAG TGC TCA GTG CAT GAC AG-3', 反向引物序列为 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'。采用 U6 RNA 作为内参, 其正向引物序列为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 反向引物序列为 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。以 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miRNA-152 的相对表达情况。其中 Δ Ct=Ct 目标-Ct 内参。

1.4 qRT-PCR 检测 Bcl-2 mRNA 和 NF- κ B mRNA 使用 Trizol 试剂提取 A549 细胞及 A549/DDP 细胞中的总 RNA。ImProm- II TM 逆转录试剂盒对提取出的总 RNA 进行逆转录, 以合成 cDNA。逆转录体系参照试剂盒提供的说明书。使用 GO Taq[®] qPCR Master Mix 试剂盒对上述合成的 cDNA 进行 PCR 扩增。Bcl-2 的正向引物为 5'-TTC TTT GAG TTC GGT GGG GTC-3', 反向引物为 5'-TGC ATA TTT GTT TGG GGC AGG-3'; NF- κ B 的正向引物为 5'-CTG CAT TTC CAC AGT TTC CAG AACC-3', 反向引物为 5'-ACG CTG CTC TTC TAT AGG AAC TTG G-3'; 内参 GAPDH 的正向引物为 5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3', 反向引物为 5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3'。反应体系和方案参照试剂盒说明书。使用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法分析目的 mRNA 的相对表达情况。

1.5 Western blot 法检测 Bcl-2 和 NF- κ B 提取 A549 细胞及 A549/DDP 细胞中的总蛋白, 使用 12% 的聚丙烯酰胺凝胶进行电泳, 并转膜。转膜结束后, 使用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。分别使用 1:1 500 的鼠抗人 Bcl-2 抗体, 1:2 000 的鼠抗人 NF- κ B 抗体及鼠抗人 GAPDH 抗体, 4 $^{\circ}$ C 孵育 12 h。接着使用磷酸盐缓冲液-Tween 20 (PBST) 洗涤 3 次, 除去未结合的一抗。二抗稀释后 (1:1 000) 与膜接触, 室温下孵育 1~2 h, ECL 发光试剂盒显色并分析条带。

1.6 miRNA-152 的过表达 转染前将 A549/DDP 细胞转移至不含 DDP 的培养基中常规培养, 待细胞贴壁后, 消化细胞制备细胞悬液, 以 6 000/孔的细胞密度将细胞接种于 96 孔板, 当细胞汇合度达到 80% 左右时, 使用 LipofectamineTM 2000 转染试剂盒将 miRNA-152 模拟物 (miRNA-152 mimic) 转入细胞, miRNA-152 mimic 的工作水平为 50 nmol/L, 相同方法转染无关 miRNA mimic 作为阴性对照。继续培养 48 h, qRT-PCR 验证转染效果。

1.7 CCK-8 试验及形态学检查分析 miRNA-152 上调对细胞抑制率的影响 将 A549/DDP 细胞分为 5 组: 未经 DDP 处理且未任何转染处理的 A549/DDP 细胞 (A 组), 未经 DDP 处理, 但经无关 miRNA mimic 转染处理的 A549/DDP 细胞 (B 组), 未经 DDP 处理, 但经 miRNA-152 mimic 转染处理的

A549/DDP 细胞 (C 组), 经 3 μ mol/L DDP 处理, 但未经任何转染处理的 A549/DDP 细胞 (D 组), 经 3 μ mol/L DDP 处理且经无关 miRNA mimic 转染处理的 A549/DDP 细胞 (E 组), 经 3 μ mol/L DDP 处理且经 miRNA-152 mimic 转染处理的 A549/DDP 细胞 (F 组)。处理 24 h 后, MTT 法计算各组抑制率。倒置相差显微镜观察各组细胞的增殖情况。

1.8 流式细胞仪检测细胞凋亡率 细胞分组同上, 各组处理时间达到后, 常规收集细胞, 使用 Annexin V-FITC 试剂盒内的缓冲液重新悬浮细胞。依此加入 5 μ L Annexin V-FITC 和 10 μ L 碘化丙啶染色液, 混匀后室温避光孵育 15 min 上机检测。

1.9 qRT-PCR 及 Western blot 分析 miRNA-152 过表达对细胞 Bcl-2 及 NF- κ B 表达的影响 培养未经转染的 A549/DDP 细胞 (空白对照组), 转染 miRNA-152 mimic 的 A549/DDP 细胞 (试验组), 以及转染无关 miRNA mimic 的 A549/DDP 细胞 (阴性对照组) 48 h。按上文所述方法提取 3 种细胞中的总 RNA 及总蛋白样本。qRT-PCR 及 Western blot 分析方法同上, 相关引物和抗体均同前, 检测 miRNA-152 上调后 A549/DDP 细胞中 Bcl-2 及 NF- κ B 的表达变化。

1.10 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析和数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的比较采用 *t* 检验, 多组间进一步的比较采用单因素方差分析, 多组间进一步两两比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 A549/DDP 细胞的 miRNA-152 表达 与 A549 细胞相比, A549/DDP 细胞 miRNA-152 表达较低, 相对降低的倍数为 (0.65 \pm 0.04) 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

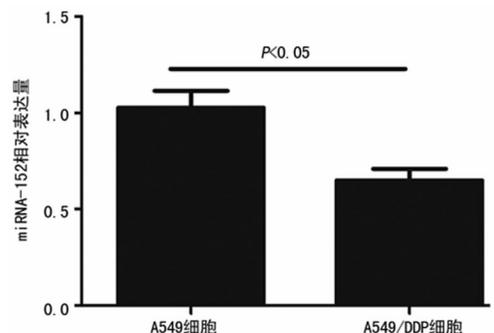
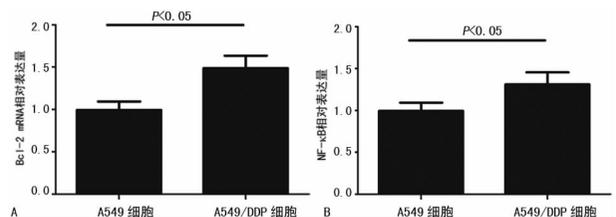


图 1 A549 及 A549/DDP 细胞中的 miRNA-152 相对表达水平

2.2 A549/DDP 细胞的 Bcl-2 及 NF- κ B 表达 与 A549 细胞相比, A549/DDP 细胞 Bcl-2 及 NF- κ B mRNA 表达水平较高, 分别相对提高了 (1.53 \pm 0.21) 倍和 (1.37 \pm 0.13) 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Western blot 分析证实, Bcl-2 及 NF- κ B 蛋白表达同样在 A549/DDP 细胞中较高, 见图 2、3。



A: Bcl-2; B: NF- κ B。

图 2 A549 及 A549/DDP 细胞中的 Bcl-2、NF- κ B mRNA 相对表达水平

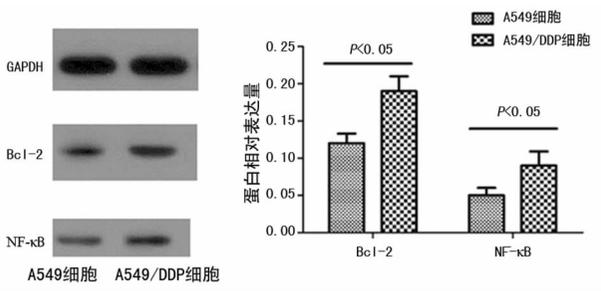


图 3 A549 及 A549/DDP 细胞中的 Bcl-2 及 NF-κB 蛋白表达水平

2.3 miRNA-152 表达上调增加 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感性 如图 4 所示, B、C、D、E、F 组的细胞增殖抑制率分别为 (7.5 ± 2.5)、(6.8 ± 2.1)、(22.6 ± 3.8)、(23.4 ± 3.4)、(41.3 ± 4.4)%。其中 F 组细胞抑制率显著高于 D 组和 E 组, 差异有

统计学意义 ($P < 0.05$)。形态学结果显示, DDP 能够抑制细胞增殖且 F 组细胞增殖显著低于 D 组, 见图 5。

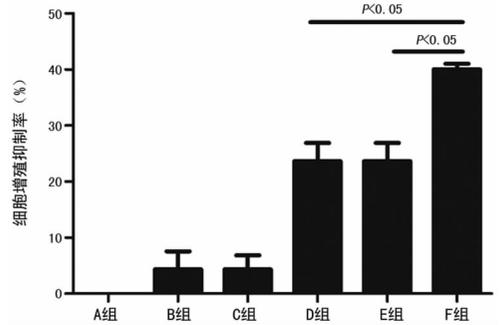


图 4 3 μmol/L DDP 处理 A549/DDP 细胞 24 h 后的细胞抑制率

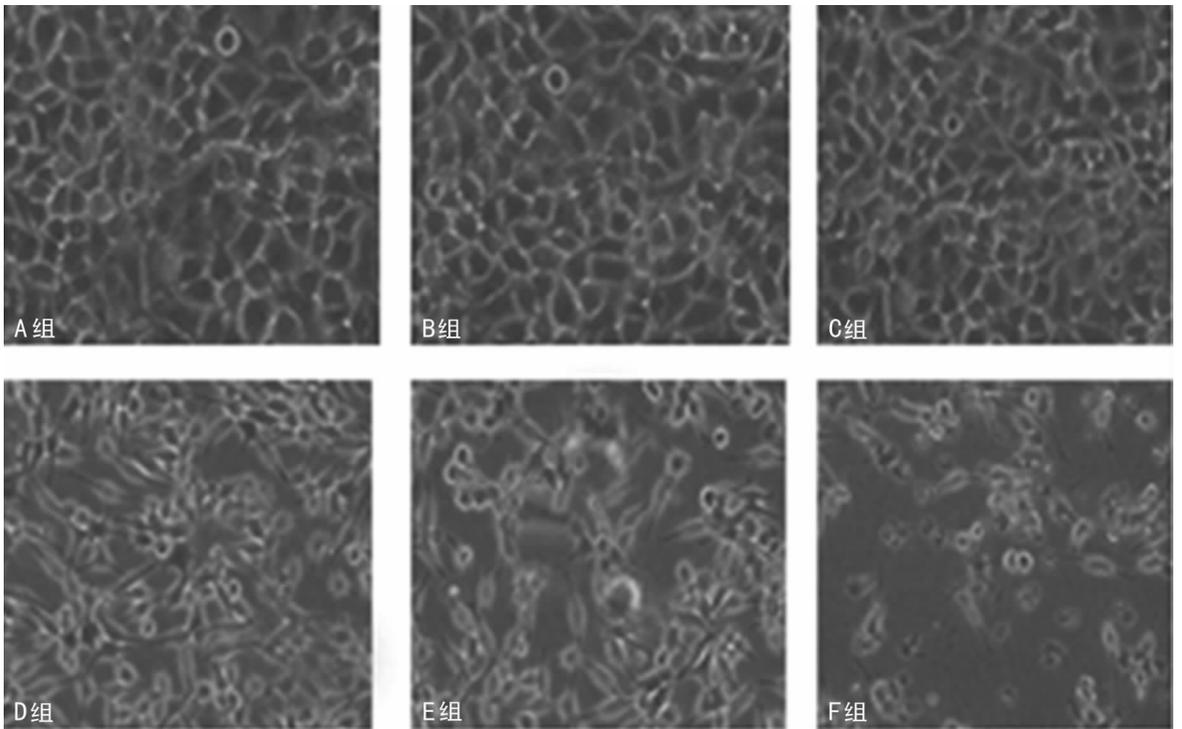
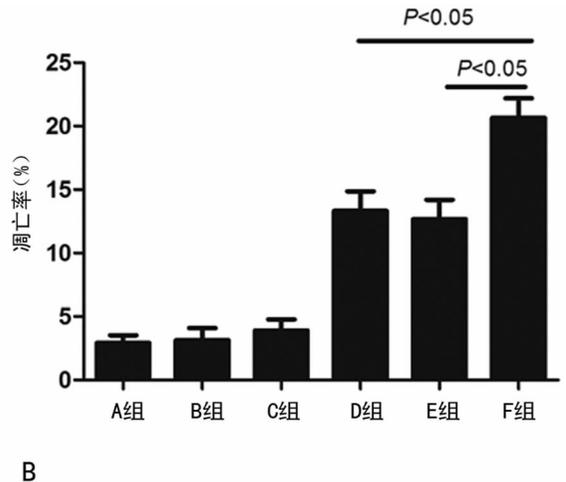
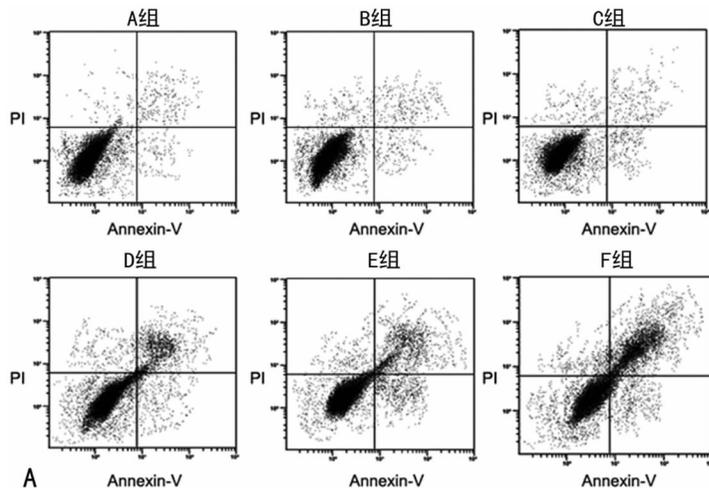


图 5 各组细胞倒置相差显微镜图像 (×200)

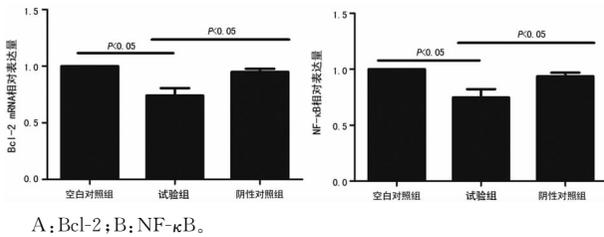


A: 流式细胞分析图; B: 凋亡分析图。

图 6 3 μmol/L DDP 处理 A549/DDP 细胞 24 h 后的流式细胞分析图和凋亡分析图

2.4 miRNA-152 表达上调增加 DDP 引起的 A549/DDP 细胞凋亡 如图 6 所示, A、B、C、D、E、F 组的细胞凋亡率分别为 (3.8±1.3)、(4.4±0.9)、(4.8±1.1)、(14.5±2.2)、(13.2±1.9)、(22.3±2.1)%。其中 F 组细胞凋亡率显著高于 D 组和 E 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.5 miRNA-152 表达上调可以降低 A549/DDP 细胞中 Bcl-2 及 NF- κ B 的表达 qRT-PCR 发现, 试验组 Bcl-2 及 NF- κ B mRNA 水平较空白对照组及阴性对照组显著降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Western blot 结果显示, 试验组 Bcl-2 及 NF- κ B 蛋白水平也显著降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。图 7、8。



A: Bcl-2; B: NF- κ B。

图 7 miRNA-152 mimic 转染对 A549/DDP 细胞中 Bcl-2、NF- κ B mRNA 水平的影响

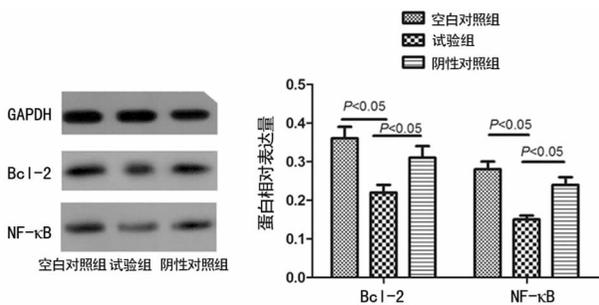


图 8 miRNA-152 mimic 转染对 A549/DDP 细胞中 Bcl-2 和 NF- κ B mRNA 水平的影响

3 讨论

DDP 的耐药机制较为复杂, 主要涉及药物转运、药物解毒、细胞凋亡等多个方面, 常见的机制有如下几个方面: (1) 细胞膜上的分子泵表达异常, 大量药物排出细胞外, 导致细胞内的药物水平降低, 如人类多药耐药基因编码的 P-gp 过表达引起的耐药, P-gp 由人类多药耐药基因 (mul-tidrug resistance gene, MDR) 家族中的 *mdr1* 编码产生, 定位于细胞膜, 是一种能量依赖性的分子泵, 它能将 DDP 或其他化疗药物泵出细胞外, 导致肿瘤细胞内的药物水平降低或者药物重分布^[6]。(2) 细胞的药物解毒效应增强, 也导致药物代谢、排除增加或者药物毒性减少, 如谷胱甘肽转硫酶 π 家族的表达异常引起的耐药, 谷胱甘肽转硫酶 π 可增加药物极性、清除药物的代谢产物、阻止药物与肿瘤细胞的 DNA 结合及催化谷胱甘肽与亲电子物质结合、消除化疗药物产生的活性氧损伤, 避免细胞膜上的脂质氧化^[7]。(3) DNA 的修复功能异常, 如拓扑异构酶 II 的突变会造成 DDP 耐药。(4) 凋亡调控蛋白的异常, DDP 可能通过一些凋亡调控因子促进细胞凋亡, 这些调控因子异常时, 可能造成 DDP 的疗效降低^[8]。

很多关于肿瘤的研究开始关注 miRNA 与肿瘤发生发展及耐药现象的关系。miRNA 是一类长约 21~25 nt 的非编码小分子 RNA, 其在转录后水平上抑制靶基因的表达, 从而调控细胞的增殖、凋亡等生命现象。越来越多的研究证实, miRNA

与肿瘤关系密切, 影响肿瘤的进展、分化、转移甚至耐药等^[9]。特别是耐药是临床上肿瘤内科治疗亟待解决的瓶颈问题, 寻找可以用于逆转耐药的潜在的 miRNA 靶点引起人们广泛的兴趣。有研究表明, 乳腺癌的阿霉素耐药株 MCF-7/ADR 与非耐药株相比, 存在 36 个 miRNA 的表达差异^[10]。还有研究发现, miR-17~92 基因簇与卵巢浆液性癌化疗耐药有关, 可用于化疗效果的评估^[11]。本研究发现与非耐药的 A549 细胞相比, 对 DDP 耐药的 A549/DDP 细胞存在 miR-152 的低表达, 因此, 作者认为较低的 miR-152 表达抑制肿瘤细胞的凋亡, 不利于治疗。此观点与既往的一些研究结果类似, 如有研究发现 miRNA-152 可以抑制 NSCLC 的生长和侵袭能力, 过低的 miRNA-152 表达增加了肿瘤细胞增殖^[5]。

当然, miRNA 在肿瘤的耐药中要发挥作用, 必然通过其靶基因, 具体机制涉及: (1) miRNA 可以调节一系列耐药相关蛋白。如 miR-298 可以抑制 MDR-1 的表达, 进而减少 P-糖蛋白的表达, 起到缓解乳腺癌细胞耐药的作用。相反, miR-27a 激活 MDR-1, 引起肿瘤细胞耐药^[12]; (2) miRNA 可以影响药物的靶点蛋白, 从而引起耐药性的改变。如在小细胞肺癌中, miR-126 可以血管内皮生长因子为靶基因, 减少其表达, 后者为贝伐单抗的靶点, 因此 miR-126 可以增加 miRNA 对贝伐单抗的敏感性^[13]; (3) miRNA 可以影响药物的转运。研究发现 miR-206 可以靶向抑制连接蛋白, 后者发挥转运药物的功能, 其功能受限后, 会导致药物不能向邻近细胞转运; (4) miRNA 可以影响药物引起的细胞死亡。如 miR-21 可以下调 Bax 的水平, 从而抑制凋亡发生^[9]。

虽然很多研究发现 miR-152 在肿瘤中存在低表达, 且具有抑制肿瘤的功能^[14-15], 但未见有研究报道 miR-152 与化疗耐药的关系。本研究中, 使用 miR-152 mimic 上调 A549/DDP 细胞的 miR-152 后, 发现原本耐药的细胞对 DDP 的敏感性提高了。同时发现 miR-152 mimic 降低耐药细胞中 Bcl-2 和 NF- κ B 的表达水平。因此, 作者认为 miR-152 可能通过调节 Bcl-2 和 NF- κ B 发挥药物敏感性的调节作用。Bcl-2 和 NF- κ B 均为公认的抗凋亡基因。大量研究证实, 肺癌、胃癌、卵巢癌, 以及结肠癌等均存在 Bcl-2 和 NF- κ B 过表达, 二者的抗凋亡作用在肿瘤细胞的恶性增殖过程中扮演重要角色, 与侵袭和转移行为密切相关^[16-17]。在耐药性研究方面, Hall 等^[18]发现 Bcl-2 可以作为生殖系统肿瘤化疗治疗的靶点, 较高的 Bcl-2 意味着较差的预后。Sun 等^[19]发现肺癌 A549 细胞中的 NF- κ B 表达过高, 抑制 NF- κ B 的表达可以增加 A549 对化疗药物的敏感性。本研究中 miR-152 表达上调后, Bcl-2 和 NF- κ B 表达减少, 抗凋亡减弱, 这可以解释为何原本耐药的 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感性得到了提高。但 Bcl-2 和 NF- κ B 是否是 miR-152 的直接靶基因, 还是 miR-152 调节通路下游的某个环节, 需要进一步的研究证实。

参考文献

- [1] Kocher F, A Pircher, A Mohn-Staudner, et al. Multicenter phase II study evaluating docetaxel and cisplatin as neoadjuvant induction regimen prior to surgery or radiochemotherapy with docetaxel, followed by adjuvant docetaxel therapy in chemo-naïve patients with NSCLC stage II, III A and III B (TAX-AT 1. 203 Trial) [J]. Lung Cancer, 2014, 85(3): 395-400.
- [2] Pircher A, Manz C, Fiegl M, et al. Overcoming resistance

to first generation EGFR TKIs with cetuximab in combination with chemotherapy in an EGFR mutated advanced stage NSCLC patient[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(3): 408-410.

[3] Rolfo C, Giovannetti E, Hong DS, et al. Novel therapeutic strategies for patients with NSCLC that do not respond to treatment with EGFR inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(8): 990-1004.

[4] Wu C, Wang Y, Xia Y, et al. Wilms' tumor 1 enhances Cisplatin-resistance of advanced NSCLC[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(24): 4566-4572.

[5] Su Y, Wang Y, Zhou H, et al. miRNA-152 targets ADAM17 to suppress NSCLC progression[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(10): 1983-1988.

[6] Li S, Lei Y, Jia Y, et al. Piperine, a piperidine alkaloid from *Piper nigrum* re-sensitizes P-gp, MRP1 and BCRP dependent multidrug resistant cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 83-87.

[7] Wang W, Liu G, Zheng J. Human renal UOK130 tumor cells: A drug resistant cell line with highly selective over-expression of glutathione S-transferase- π isozyme[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1/3): 61-67.

[8] Heavey S, Barr M, Edwards C, et al. 7 NFkB-I κ B α interaction; a mechanism of resistance to cisplatin in NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(12): S3.

[9] 林高阳, 徐克. MicroRNA 调控肿瘤耐药的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(10): 741-749.

[10] 崔秀英, 郭运杰, 姚和瑞. 耐药乳腺癌细胞株 MCF-7/ADR 中 microRNA 的分析[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(10): 1813-1815.

[11] 陶陶, 王敏. 化疗耐药及敏感卵巢癌细胞差异表达 miRNA 的筛查与组织鉴定[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(2): 118-122.

[12] 李智敏, 胡沙, 肖兰, 等. 微小 RNA 27a 在卵巢上皮性癌紫杉醇耐药细胞中的表达及其与耐药的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(5): 372-375.

[13] 谢云, 诸兰艳. 胸水 miRNAs 表达对非小细胞肺癌患者化疗敏感性的预测价值[J]. *医学信息*, 2013, 26(18): 284-285.

[14] Ma J, Yao Y, Wang P, et al. MiR-152 functions as a tumor suppressor in glioblastoma stem cells by targeting Krüppel-like factor 4[J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(1): 85-95.

[15] Wu Y, Huang A, Ti L, et al. MiR-152 reduces human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration by targeting ADAM17[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(12): 2063-2069.

[16] Batsi C, Markopoulou S, Kontargiris E, et al. Bcl-2 blocks 2-methoxyestradiol induced leukemia cell apoptosis by a p27Kip1-dependent G₁/S cell cycle arrest in conjunction with NF- κ B activation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(1): 33-44.

[17] Luna-López A, González-Puertos VY, Romero-Ontiveros J, et al. A noncanonical NF- κ B pathway through the p50 subunit regulates Bcl-2 overexpression during an oxidative-conditioning hormesis response[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 41-50.

[18] Hall C, Troutman SM, Price DK, et al. Bcl-2 Family of Proteins as therapeutic targets in genitourinary neoplasms[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(1): 10-19.

[19] Sun C, Chan F, Briassouli P, et al. Aurora kinase inhibition downregulates NF- κ B and sensitises tumour cells to chemotherapeutic agents[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(1): 220-225.

(收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2015-12-20)

《中文核心期刊要目总览(2014 年版)》综合性医药卫生类核心期刊

序号	刊名	序号	刊名	序号	刊名
1	中华医学杂志	15	复旦学报·医学版	28	郑州大学学报·医学版
2	第三军医大学学报	16	重庆医科大学学报	29	中国比较医学杂志
3	南方医科大学学报	17	上海交通大学学报·医学版	30	安徽医科大学学报
4	中国医学科学院学报	18	中国全科医学	31	山东大学学报·医学版
5	北京大学学报·医学版	19	吉林大学学报·医学版	32	上海医学
6	中山大学学报·医学科学版	20	华中科技大学学报·医学版	33	军事医学
7	第二军医大学学报	21	首都医科大学学报	34	东南大学学报·医学版
8	解放军医学杂志	22	中国医科大学学报	35	福建医科大学学报
9	四川大学学报·医学版	23	重庆医学	36	山东医药
10	中南大学学报·医学版	24	医学研究生学报	37	医学与哲学·人文社会医学版(与: 医学与哲学·临床决策论坛版 合并改名为:医学与哲学)
11	西安交通大学学报·医学版	25	实用医学杂志		
12	浙江大学学报·医学版	26	广东医学		
13	中国现代医学杂志	27	南京医科大学学报·自然科学版		
14	医学争鸣				