

## miRNA-125b 在鼻咽癌中的表达及与顺铂化疗敏感性研究

龚轩民<sup>1</sup>, 孙永东<sup>2△</sup>(1. 四川医科大学中西医结合学院, 四川泸州 646000; 2. 四川医科大学  
附属中医医院耳鼻喉科, 四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 探讨微小 RNA-125b(miRNA-125b)在鼻咽癌组织、血清中的表达及与顺铂化疗敏感性的相关性。**方法** 收集 34 例临床确诊鼻咽癌完整病例资料及组织和血清标本,另取患者癌旁组织为组织对照,同时收集 34 例健康体检者血清标本为血清对照,运用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time qPCR)法检测 miRNA-125b 在癌组织、癌旁组织、血清中的表达,并进行统计学分析。**结果** miRNA-125b 在癌组织的表达显著低于癌旁组织( $P=0.006$ ),在鼻咽癌患者血清中的表达显著低于健康体检者( $P=0.000$ );miRNA-125b 在患者癌组织与血清中的表达无相关性( $r=0.112, P=0.528$ )。miRNA-125b 在癌组织中的表达与病理分型、T 分期、N 分期有关( $P<0.05$ ),在患者血清中的表达仅与 N 分期相关( $P<0.05$ )。miRNA-125b 在癌组织中表达与顺铂化疗敏感性呈负性相关( $P<0.05$ ),在患者血清中的表达与顺铂化疗敏感性无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论** miRNA-125b 的低表达可能参与了鼻咽癌的发生、发展,对鼻咽癌诊断、分型、分级有一定意义,在癌组织中的表达水平可作为筛选顺铂化疗方案的指标之一。

**[关键词]** 微小 RNA-125b;鼻咽肿瘤;顺铂;化学疗法;敏感性**[中图分类号]** R739.63**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)11-1515-04

## Study on expression of miRNA-125b in nasopharyngeal carcinoma and sensitivity of cisplatin chemotherapy

Gong Xuanmin<sup>1</sup>, Sun Yongdong<sup>2△</sup>

(1. College of Traditional Chinese and Western Medicine, Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the whether miR-125b expression having the abnormality in nasopharyngeal carcinoma tissues and serum and whether having the correlation with the sensitivity of cisplatin chemotherapy. **Methods** The intact medical records and tissue and serum samples in 34 cases of clinically diagnosed nasopharyngeal carcinoma were collected and the serum samples in 34 individuals undergoing the physical examination were also collected as the controls. The expression of miRNA-125b in carcinoma tissue, paracancerous tissue and serum was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (real-time qPCR). The statistical analysis was performed. **Results** The expression of miRNA-125b in carcinoma tissue was significantly lower than that in paracancerous tissue( $P=0.006$ ), and serum miRNA-125b expression in nasopharyngeal carcinoma patients was significantly lower than that in the individuals undergoing the healthy physical examination( $P=0.000$ ); but the miRNA-125b expression had no correlation between the paracancerous tissue and serum( $r=0.112, P=0.528$ ). The expression of miRNA-125b in cancer tissues was correlated with the pathological typing, T staging and N staging( $P<0.05$ ), the serum miRNA-125b expression in carcinoma subjects was only related with the N staging ( $P<0.05$ ). The expression of miRNA-125b in carcinoma tissue was negatively correlated with the sensitivity of cisplatin chemotherapy ( $P<0.05$ ), however, there was no obvious correlation between the serum miRNA-125b level and the sensitivity of cisplatin chemotherapy ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The low miRNA-125b expression may be involved in the occurrence and development of nasopharyngeal carcinoma and plays a certain significance for the diagnosis, pathology typing and classification of nasopharyngeal carcinoma. Its expression level in cancer tissue can serve as one of indicators for screening out the cisplatin chemotherapy sche

**[Key words]** microRNA-125b; nasopharyngeal neoplasms; cisplatin; chemotherapy; sensitivity

鼻咽癌是鼻咽黏膜上皮肿瘤,恶性程度高,具有浸润性强、易远处转移等特征,是头颈部最为常见的恶性肿瘤。鼻咽癌对放、化疗敏感,化疗方案首选顺铂(DDP)+5-氟尿嘧啶(5-FU)<sup>[1]</sup>,但是临床治疗过程中存在部分患者对化疗耐药的现象,给最佳化疗方案的选择带来一定盲目性。鼻咽癌的发生被认为与微小 RNA(microRNA, miRNA)表达失衡有关,有研究证实 miRNA-144 在鼻咽癌组织中高表达<sup>[2]</sup>, miRNA-204 在鼻

咽癌组织中低表达<sup>[3]</sup>,这些现象可能会促进鼻咽癌侵袭和转移。miRNA-125b 表达异常可能与肿瘤体积、侵袭、转移相关<sup>[4]</sup>,并且 miRNA-125b 可能通过对靶基因调控来影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[5]</sup>。但是鼻咽癌患者 miRNA-125b 有无异常表达,目前还少见报道。本研究通过实时荧光定量聚合酶链反应(real-time qPCR)法检测鼻咽癌患者癌组织与血清 miRNA-125b 的表达,初步探讨 miRNA-125b 与鼻咽癌发病的

关系,以及对顺铂化疗敏感性的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取四川医科大学附属中医医院 2012~2014 年 34 例鼻咽癌患者为观察组,其中男 29 例,女 5 例,年龄 34~67 岁,中位年龄 54 岁。在患者化疗前收集癌组织、血清标本。同时取患者癌旁组织(距肿瘤边缘大于 3 cm,经病理证实为正常黏膜组织),选择同期健康体检者 34 例血清为对照组。纳入标准:(1)全部病例均经电子鼻咽镜取得组织活检,经病理确诊为原发性鼻咽癌;(2)具备完整的临床诊断、治疗资料;(3)均经过 DDP 化疗,3 个疗程或以上,具备化疗效果比较;(4)患者无严重心、肝、肾、肺等全身性疾病,家属及患者知晓本研究过程、目的、意义,并同意参与。主要试剂与仪器:总 RNA 提取试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒(北京艾德莱生物),血清 RNA 提取试剂盒(Applied Biosyste,美国),引物设计与合成(上海生物工程公司),ABI-7300 定量荧光 PCR 仪(ABI 公司,美国)。

**1.2 方法** 氯仿提取法提取组织总 RNA,miRvana miRNA Isolation 试剂盒提取血清总 RNA,以分光光度仪检测 260/280 吸光度(OD)值。cDNA 合成:取 1  $\mu\text{g}$  总 RNA 于 20  $\mu\text{L}$  反应体系为 4.00  $\mu\text{L}$  5 $\times$ RT 缓冲液,0.75  $\mu\text{L}$  10 mmol/L dNTP,2.00  $\mu\text{L}$  25 mmol/L  $\text{Mg}^{2+}$ ,0.25  $\mu\text{L}$  40 U/ $\mu\text{L}$  RNA 酶抑制剂,0.20  $\mu\text{L}$  200 U/ $\mu\text{L}$  逆转录酶,其余以 dd H<sub>2</sub>O 补足,反应条件为 16  $^{\circ}\text{C}$  30 min,42  $^{\circ}\text{C}$  30 min,75  $^{\circ}\text{C}$  15 min。real-time-qPCR:以 U6 为内参检测目的基因相对表达量,U6、miRNA-125b 引物序列见表 1,反应总体积为 20  $\mu\text{L}$  为 2 $\times$  miRNA qPCR Mix(含 Sybr Green) 10  $\mu\text{L}$ 、反向引物 0.4  $\mu\text{L}$ 、正向引物 0.4  $\mu\text{L}$ 、cDNA 产物 1.0  $\mu\text{L}$ 、其余用 dd H<sub>2</sub>O 补齐,反应条件为 94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min;94  $^{\circ}\text{C}$  20 s,60  $^{\circ}\text{C}$  20 s,72  $^{\circ}\text{C}$  40 s,共 40 个循环;所有反应设立 3 个复孔。得到 Ct 值,Ct 值代表荧光达到阈值的循环数。

表 1 引物序列

基因	引物(5'-3')	片段长度 (bp)
U6		
正向	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT	101
反向	CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAAT	
miRNA-125b		
正向	GATCTGCAGCTCTCCCAGGGGCTGCTTCAG	128
反向	GATCATATGGAGGCAGAAAGGATGGAGAAGT	

**1.3 顺铂化疗敏感性判定** 采用国际抗癌联盟实体肿瘤客观疗效标准。完全缓解(CR):肿瘤完全消失,持续 1 个月以上;部分缓解(PR):病灶最大横径与最大垂直径乘积缩小 50%以上,持续 1 个月以上;疾病稳定(SD):病灶两径乘积缩小不足 50%,增大不超过 25%,持续 1 个月;进展(PD):病灶两径乘积增大 25%以上或有新病灶出现。高敏感组为 CR+PR,低敏感组为 SD+PD。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计量资料采用中位数及四分位数( $P_{25} \sim P_{75}$ )表示,配对样本中目的基因 miRNA-125b 相对表达量采用  $2^{-\Delta\text{Ct}}$ , $\Delta\text{Ct} = \text{CtmiRNA-125b} - \text{Ct U6}$ ,表示目的基因相对于内参基因表达量,独立样本中 miRNA-125b 的相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ [6], $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}$

观察组- $\Delta\text{Ct}$  对照组,表示观察组相对于对照组目的基因表达量;癌组织与癌旁组织、患者血清与对照组血清 miRNA-125b 表达量比较采用秩和检验,癌组织、血清 miRNA-125b 相对表达量与临床指标、顺铂化疗敏感性关系,采用 Mann Whitney U 检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组 miRNA-125b 表达比较** 观察组患者癌组织中 miRNA-125b 表达量  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  为 7.62(4.26~13.91),癌旁组织表达量  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  为 10.38(6.53~17.27),差异有统计学意义( $Z = -2.744, P = 0.006$ )。观察组患者血清中 miRNA-125b 表达量  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  为 5.64(2.78~8.49),对照组血清 miRNA-125b 表达量  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  为 9.16(6.34~14.05),差异有统计学意义( $Z = -3.992, P = 0.000$ )。见图 1。

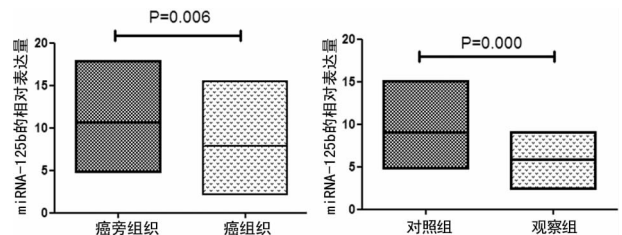


图 1 各组 miRNA-125b 相对表达量的比较

**2.2 观察组患者癌组织与血清 miRNA-125b 表达相关性分析** 癌组织 miRNA-125b 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  为 0.685(0.436~0.825),血清 miRNA-125b 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  为 0.569(0.407~0.705)。鼻咽癌患者癌组织与血清 miRNA-125b 表达不存在相关性( $r = 0.112, P = 0.528$ ),见图 2。

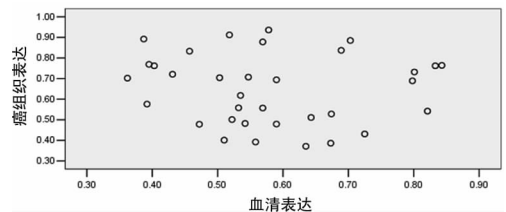


图 2 观察组癌组织、血清 miRNA-125b 表达的相关性

**2.3 鼻咽癌患者 miRNA-125b 表达水平与临床指标间的关系** 根据鼻咽癌患者性别、年龄、病理分型、T 分期、N 分期进行分组,分析癌组织、血清 miRNA-125b 表达与临床指标的关系。结果显示鼻咽癌组织 miRNA-125b 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  与性别、年龄无关, $N^+$  较  $N^-$  分期表达显著降低( $P = 0.000$ );在病理分型的比较中,低、未分化型明显低于中、高分化型( $P = 0.027$ ); $T_{3-4}$  期明显低于  $T_{1-2}$  期( $P = 0.016$ )。血清 miRNA-125b 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  与性别、年龄、T 分期、病理分型无关,仅与淋巴结转移相关( $N^+$  表达量明显低于  $N^-$ , $P = 0.031$ ),见表 2。

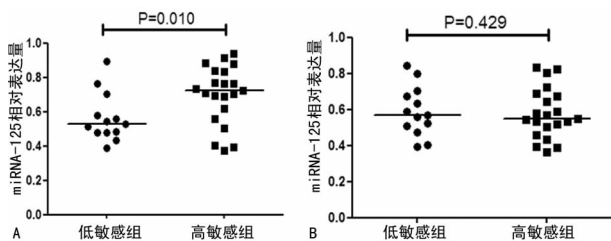
**2.4 鼻咽癌患者 miRNA-125b 表达与顺铂化疗敏感性关系** 化疗高敏感组鼻咽癌组织 miRNA-125b 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  为 0.712(0.569~0.847),低敏感组为 0.558(0.418~0.705),差异有统计学意义( $Z = -2.572, P = 0.010$ )。化疗高敏感组血清 miRNA-125b 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  为 0.553(0.403~0.746),低敏感组为 0.571(0.401~0.712),差异无统计学意义( $Z = -0.782, P = 0.429$ ),见表 3、图 3。

表 2 鼻咽癌患者癌组织、血清 miRNA-125b 的表达与临床指标间的关系 (n=34)

项目	n	癌组织			血清		
		miRNA-125 表达 $2^{-\Delta\Delta Ct}$	Z	P	miRNA-125 表达 $2^{-\Delta\Delta Ct}$	Z	P
年龄							
≤60 岁	21	0.684(0.405~0.783)	-0.823	0.295	0.572(0.381~0.775)	0.769	0.540
>60 岁	13	0.712(0.421~0.802)			0.558(0.402~0.759)		
性别							
男	29	0.705(0.401~0.779)	-1.047	0.108	0.541(0.404~0.761)	-1.173	0.127
女	5	0.701(0.437~0.804)			0.579(0.428~0.753)		
病理分型							
中、高分化	9	0.689(0.461~0.816)	2.861	0.027	0.556(0.436~0.761)	-1.538	0.164
低、未分化	25	0.613(0.408~0.735)			0.572(0.422~0.738)		
T 分期							
T <sub>1-2</sub>	14	0.745(0.431~0.806)	3.076	0.016	0.654(0.431~0.763)	-1.873	0.091
T <sub>3-4</sub>	20	0.631(0.402~0.741)			0.528(0.396~0.758)		
N 分期							
N <sup>+</sup>	24	0.563(0.403~0.751)	-6.483	0.000	0.475(0.401~0.759)	-2.437	0.031
N <sup>-</sup>	10	0.829(0.618~0.852)			0.609(0.463~0.781)		

表 3 鼻咽癌患者 miRNA-125b 表达与顺铂化疗敏感性的关系

组别	n	癌组织 miRNA-125b 表达	Z	P	血清 miRNA-125b 表达	Z	P
低敏感组	13	0.558(0.418~0.705)	-2.572	0.010	0.571(0.401~0.712)	-0.782	0.429
高敏感组	21	0.712(0.569~0.847)			0.553(0.403~0.746)		



A: 癌组织; B: 血清。

图 3 鼻咽癌患者 miRNA-125b 表达与顺铂化疗敏感性的关系

### 3 讨论

miRNA 是一类进化保守的单链非编码 RNA,长度为 20~22 个核苷酸。miRNA 可以通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区结合,抑制其翻译或者导致序列特异性靶 mRNA 降解,从而使基因沉默来发挥调节细胞增殖、凋亡、分化的生物学活性<sup>[7]</sup>。随着人类基因组图谱的完善,通过生物信息学分析发现,仅仅占人类基因组不到 3%的 miRNA 可能参与了 30%左右的人类基因调控<sup>[8]</sup>,超过 50%的 miRNA 位于肿瘤相关基因区域内。研究证实在人类多种恶性肿瘤组织中出现 miRNA 异常表达的现象<sup>[4,9]</sup>,提示某些 miRNA 可能作为癌基因或者抑癌基因在恶性肿瘤的发生过程中扮演核心角色。鼻咽癌的发病机制非常复杂,EB 病毒感染被认为是重要原因之一,但新近研究发现和 miRNA 表达失衡也有密切联系<sup>[2]</sup>。Sengupta 等<sup>[10]</sup>揭示了鼻咽癌组织 miRNA 表达谱,发现 miRNA-29c、miRNA-212 等

8 个 miRNA 有较明显的表达改变。miRNA-144、miRNA-204 表达异常也被认为与鼻咽癌发病有关<sup>[2-3]</sup>。提示 miRNA 在鼻咽癌发生、发展过程中可能发挥了重要作用。miRNA-125b 是 miRNA 家族较为活跃的成员,可能对肿瘤发生起着调控作用,与分化、增殖、侵袭、转移等诸多肿瘤细胞生物学活性相关<sup>[4,11-12]</sup>。据报道,miRNA-125b 作为抑癌基因表达于肺癌<sup>[4]</sup>、肝癌<sup>[11]</sup>等癌组织中,作为癌基因表达于前列腺癌、胰腺癌<sup>[12]</sup>等癌组织中。但是在鼻咽癌组织中有无表达异常,还少见报道。本研究采用 real time-qPCR 分析鼻咽癌组织和癌旁组织 miRNA-125b 表达量,发现癌组织 miRNA-125b 较癌旁组织表达明显降低(P=0.006)。提示 miRNA-125b 可能作为抑癌基因存在于鼻黏膜组织,其表达降低可能使得相关癌基因激活,从而参与到鼻咽癌的发生。

外周循环血 miRNA 稳定性高,不易被降解。研究显示,循环血 miRNA 对肿瘤早期诊断、分期、预后有一定预见作用<sup>[13]</sup>。熊伟明<sup>[14]</sup>通过 miRNA 芯片筛选鼻咽癌患者外周血清中表达异常的 miRNA,发现有 miRNA-296、miRNA-361 等 76 个较健康志愿者高表达,miRNA-125b、miRNA-487b 等 104 个较低表达。但是此研究仅进行了 miRNA-125b 的筛选,并没有进行验证检测。本研究通过检测血清中 miRNA-125b 水平发现,与健康体检者比较,鼻咽癌患者 miRNA-125b 表达明显降低(P=0.000),与癌组织的检测结果相符合。但二者表达并无相关性,可能是由于样本量较少,缺乏大样本量的比对数据所致。

本研究进一步分析了 miRNA-125b 表达与临床指标间的关系。鼻咽癌组织中 miRNA-125b 表达与淋巴结转移、病理分型、T 分期显著相关 ( $P < 0.05$ )。在血清中, miRNA-125b 表达与淋巴结转移相关 ( $P < 0.05$ )。提示 miRNA-125b 可能参与了鼻咽癌的发展、转移、侵袭。表明 miRNA-125b 作为抑癌基因与肿瘤细胞生物学活性、肿瘤进程密切相关<sup>[15-16]</sup>。联合检测鼻咽癌组织和血清 miRNA-125b 表达可能对临床分期、分级有一定帮助。

miRNA-125b 可以通过对 Bap1、Bbc3、Neu1、Bcl2、Stard13 等靶基因的调控来影响肿瘤细胞对化学治疗药物耐药<sup>[5]</sup>。Duroux-Richard 等<sup>[17]</sup>发现在血清中 miRNA-125b 水平可以作为抗肿瘤药物利妥昔单抗使用的生物学指标。本研究结果显示,对顺铂低敏感组患者鼻咽癌组织 miRNA-125b 表达要低于高敏感组 ( $P = 0.010$ ),而血清中表达无差异。表明在未使用化疗药物时癌组织 miRNA-125b 表达与顺铂化疗敏感性呈一定负相关。但是据 Chen 等<sup>[18]</sup>的最新报道,采用顺铂治疗的鼻咽癌患者 miRNA-125b 表达量会增加,反而降低了化疗敏感性。但本研究分析的检测指标均来自未进行化疗的患者,二者研究对象有差异。同时这也说明鼻咽癌涉及 miRNA-125b 对顺铂耐药的机制十分复杂,需要进一步探索,尤其是在分子水平对上下游通路进行研究。

综上所述,miRNA-125b 可能作为抑癌基因在鼻咽癌的发生、发展过程中起到重要作用,其表达变化可以反映鼻咽癌分型、淋巴结转移、临床分期等肿瘤进展程度。miRNA-125b 有望成为鼻咽癌患者顺铂化疗的筛选指标,为化疗方案选择提供依据。但是本研究依然存在样本量少、缺乏相关分子机制研究作为支撑的局限,后续应该加强和相关研究机构的合作,进行大样本量实验进一步探索 miRNA-125b 和鼻咽癌的关系,为鼻咽癌的诊断、治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] Kong F, Cai B, Lin S, et al. Assessment of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma; a prospective study[J]. J BUON, 2015, 20(1): 206-211.
- [2] Zhang LY, Ho-Fun Lee V, Wong AM, et al. MicroRNA-144 promotes cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma through repression of PTEN [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(2): 454-463.
- [3] Peng T, Zhou X, Hu M, et al. Clinical significance of miRNA-204 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2014, 28(22): 1780-1782.
- [4] Zhu WY, Luo B, Zhang YK, et al. Differential expression of miR-125a-5p and let-7e predicts the progression and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Invest, 2014, 32(8): 394-401.
- [5] Bera A, VenkataSubbaRao K, Manoharan MS, et al. A miRNA signature of chemoresistant mesenchymal phenotype identifies novel molecular targets associated with advanced pancreatic cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106343.
- [6] 姜训刚, 赵科, 何向辉. miRNA-21、miRNA-135b、miRNA-141 在结肠癌中的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(10): 1367-1372.
- [7] Yuan Y, Kasar S, Underbayev C, et al. MicroRNAs in acute myeloid leukemia and other blood disorders[J]. Leuk Res Treatment, 2012, 2012: 603830.
- [8] Bartel DP. MicroRNAs; target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
- [9] LeBlanc VC, Morin P. Exploring miRNA-associated signatures with diagnostic relevance in glioblastoma multiforme and breast cancer patients[J]. J Clin Med, 2015, 4(8): 1612-1630.
- [10] Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, et al. MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(15): 5874-5878.
- [11] Bi Q, Tang S, Fan D, et al. Ectopic expression of MiR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e40169.
- [12] Bloomston M, Frankel WL, Croce CM, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis[J]. JAMA, 2007, 297(17): 1901-1908.
- [13] Nugent M, Miller N, Kerin MJ. Circulating miR-34a levels are reduced in colorectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2012, 106(8): 947-952.
- [14] 熊伟明. 鼻咽癌特异性血清 miRNA 筛选与鉴定[D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [15] Liang L, Wong CM, Ying Q, et al. MicroRNA-125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2 [J]. Hepatology, 2010, 52(5): 1731-1740.
- [16] Zhang Y, Yan LX, Wu QN, et al. miR-125b is methylated and functions as a tumor suppressor by regulating the ETS1 proto-oncogene in human invasive breast cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(10): 3552-3562.
- [17] Duroux-Richard I, Pers YM, Fabre S, et al. Circulating miRNA-125b is a potential biomarker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 342524.
- [18] Chen JJ, Liu SX, Chen MZ, et al. Has-miR-125a and 125b are induced by treatment with cisplatin in nasopharyngeal carcinoma and inhibit apoptosis in a p53? dependent manner by targeting p53 mRNA [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 3569-3574.