

综述

MicroRNA 在粒细胞增殖和分化中的调控作用

Published at: June 30, 2014 [2014年第34卷第3期](#)

张熠¹, 杨靖¹, 文格波¹

¹南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001

通讯作者 格波文 Email: gb_wen@aliyun.com

DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.

基金:

国家自然科学基金(81100560)

摘要

微小RNA(microRNA, miRNA)是高度保守的非蛋白编码的RNA,可调节基因的表达。研究表明骨髓原始及幼稚造血细胞的增殖与分化异常是很多血液系统疾病的骨髓学特点;而miRNA参与骨髓造血调控,并且与血液系统疾病的发生存在密切的关系。本文着重综述miRNA对粒细胞增殖和分化的调控。

关键词: [miRNA](#); [粒细胞](#); [增殖](#); [分化](#)

Effect of microRNA on the proliferation and differentiation of granulocytes

ZHANG Yi¹, YANG Jing¹, WEN Gebo¹

¹Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China

Abstract

MicroRNA (miRNA) is a kind of conserved, non-protein-coding RNA, which can regulate the expression of target genes. miRNA plays a complicated regulatory role in the cellular processes of proliferation and differentiation. Many studies have shown that the abnormal proliferation and differentiation of immature hematopoietic cells are the bone marrow characters of blood system diseases. miRNA is involved in bone marrow hematopoiesis and closely related to the development of hematological diseases. We summarized the role of miRNA in the proliferation and

Keywords: [miRNA](#) [granulocyte](#) [proliferation](#) [differentiation](#)

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，在我国，其发病率居恶性肿瘤第2位，病死率居第3位^[1]。进展期及晚期胃癌预后较差，如何改善患者生活质量、延长患者的生存期是目前研究的重点。化学治疗(化疗)与最佳支持治疗相比可以延长晚期胃癌患者的总生存期，并改善患者生活质量。但是，近20年来，化疗已进入瓶颈期，其疗效及持续时间有限。随着分子生物学研究的深入开展，胃癌的诊断及治疗进入了分子水平。大量的基础和临床研究^[2-3]正在探索的胃癌分子靶点包括：人表皮生长因子受体2(the human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、人表皮生长因子受体1(the human epidermal growth factor receptor 1, HER1/EGFR)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、纤维母细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR/C-MET)、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)等。针对这些靶点开展了多项临床研究，笔者就此作一综述。

1 HER2靶点及其药物

HER2是一种跨膜酪氨酸激酶受体，HER家族成员之一。HER2没有特异性配体，不直接与配体结合，而是与家族中的成员形成同源、异源二聚体而进行信号转导。针对HER2的靶向药物目前有曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗、TDM-1。

曲妥珠单抗是一人源化单克隆抗体，与HER2受体胞外结构域IV区结合阻碍其同源、异源二聚体形成，从而抑制HER2胞内的酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)磷酸化。多项临床研究^[3-4]证实曲妥珠单抗是各期HER2阳性乳腺癌患者的标准治疗；在胃癌治疗领域，ToGA研究^[5]是第一项使用曲妥珠单抗治疗无法手术的局部晚期、复发/转移性HER2阳性胃癌患者的国际多中心随机对照III期临床研究。其结果显示：曲妥珠单抗联合标准化疗方案使患者总生存期延长了2.7个月(13.8个月对11.1个月， $P=0.0048$)。在临床反应率(从34.5%提高到47.3%， $P=0.0017$)和无进展生存(从5.5个月提高到6.7个月， $P=0.0002$)方面，亦显示了明显优势。因此，胃癌有了第一个分子靶向治疗药物以及分子水平的分类，即HER2阳性胃癌的概念。铂类+氟尿嘧啶双药化疗基础上加用曲妥珠单抗已成为目前HER2阳性转移胃癌的标准治疗。在临床实践中值得注意的是：ToGA研究将HER2阳性定义为免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)(+++或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阳性，但亚组分析显示仅IHC(+++)以及IHC(++)/FISH阳性的患者可从联合治疗中显著获益，而IHC(-)或IHC(+)/FISH阳性的患者无获益。因此胃癌HER2阳性的检测在临床实践中起着关键的作用。目前，胃癌HER2阳性的判读标准为：IHC(+++)为完整细胞膜或基侧细胞膜强染色，且在切除标本中，染色细胞比例>10%或活组织检查标本中，不管染色细胞比例多少(如<10%)，具有聚集的强染色细胞克隆。FISH阳性，包括HER2基因(红)/17号染色体着丝粒探针(蓝) ≥ 2 。胃癌HER2的IHC及FISH检测方法仍存在不足之处：1)需要肿瘤组织标本，缺乏时无法检测；2)结果判读时存在较大的主观性；3)无法做到实时检测。一种新型的检测方法正在探索——患者血清HER2胞外域(extracellular domain, ECD)检测，它是利用化学发光法检测血清中HER2 ECD的浓度。研究^[6]表明：血清HER2 ECD水平与组织HER2状态(IHC和FISH)呈正相关；并且与肠型、转移数目以及是否有肝转移相关。这项检测敏感性低但特异性高，可作为组织标本检测的必要补充，但不可替代；其在疗效监测方面的价值有待于进一步研究。

拉帕替尼是一种口服的双靶点的小分子化合物，它能可逆性地与HER2, EGFR胞内TK的ATP位点结合，从而抑制胞内的信号转导。关于拉帕替尼在胃癌中的治疗进行了两项临床研究——LOGIC临床研究^[7]和TYTAN临床研究^[8]。LOGIC临床研究未能与ToGA研究^[5]一样得到阳性结果。该研究对HER2的阳性定义过于宽泛可能是导致研究失败的原因之一：FISH, 色素原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)及银染原位杂交(silver in situ hybridization, SISH)任意一项阳性即被定义为HER2阳性。TYTAN临床研究同样未能得到阳性结果，但亚组分析却发现中国大陆人群能够从拉帕替尼联合紫杉醇方案中显著获益，其亚组分析的数据值得进一步在亚洲HER2阳性的晚期胃癌患者中进行前瞻性评估。

帕妥珠单抗是一人源化的单克隆抗体，不同于曲妥珠单抗，它是与HER2 ECDII结合，阻断HER2与家族其他成员的二聚体形成，从而阻断信号转导通路。

T-DM1为曲妥珠单抗与DM1的偶联物，同时发挥曲妥珠单抗的靶向作用和DM1的抗肿瘤作用，它将抗肿瘤药物定向送达靶细胞中，发挥更好的抗肿瘤作用。帕妥珠单抗和T-DM1在乳腺癌中的疗效已被多项研究^[9-10]证实，尤其在靶向药物的联合应用中。帕妥珠单抗、T-DM1以及联合应用是否在HER2阳性胃癌的治疗中有效，目前JACOB、NCT01641939 II/III等临床研究正在进行，期待更多的临床数据为我们提供更多有利的证据以及治疗方向。

2 EGFR靶点及其药物

HER1/EGFR是HER家族另一重要成员。它与HER家族成员结合形成二聚体，刺激复杂的信号转导通路，从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移、浸润，肿瘤组织新生血管形成和抗细胞凋亡。西妥昔单抗是人鼠嵌合的抗EGFR IgG1单克隆抗体。有关西妥昔单抗治疗胃癌的EXPENDI临床研究^[11]和REAL3临床研究^[12]均以失败告终，提示EGFR在晚期胃癌中可能并不是主要驱动基因。上述两项研究^[11-12]入组人群为未行基因筛选的胃癌患者，研究的失败还提示胃癌的异质性较强，合理的筛选患者为治疗的关键。

3 mTOR靶点及其药物

mTOR是细胞生长和增殖的重要调节因子。mTOR信号通路的过度活化与肿瘤的发生、发展密切相关。依维莫司(everolimus)是mTOR特异性抑制药雷帕霉素的衍生剂。在III期GRANITE-1临床研究^[13]中：单药依维莫司用于晚期胃癌二、三线治疗，未能显著延长患者的生存期。此项研究仅证实单药mTOR抑制药在晚期胃癌的二、三线药物治疗中无效。笔者提出大胆假设：与化疗联合、早期运用依维莫司可能使晚期胃癌患者的生存获益。这将需要更大量的临床试验加以验证。

4 抗肿瘤血管生成的靶点及其药物

VEGF及其受体(VEGFR)激发的信号转导及血管改变，作为早期分子事件贯穿在胃癌的发生及发展过程中。抗肿瘤血管生成的药物包括抗VEGF单克隆抗体、抗VEGFR单克隆抗体及多靶点多激酶抑制剂。关于抗肿瘤血管生成药物在胃癌中的应用也进行了多项研究。

贝伐珠单抗是一人源化的抗VEGF单克隆抗体，可与VEGFA特异性结合，阻断其与受体相互作用，产生抗肿瘤血管的多种效应。在III期AVAGASTI临床研究^[14]中，贝伐珠单抗联合化疗对比单纯化疗的中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为12.1个月和10.1个月($P=0.1002$)；中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)分别为6.7个月和5.3个月($P=0.003$)；有效率分别为46%和37%。此项研究提示在化疗基础上联合贝伐单抗虽然不能延长胃癌患者总生存期，但可显著降低晚期胃癌患者的进展风险。

Ramucirumab是一种人免疫球蛋白G1单克隆抗体，作用于VEGFR2。关于ramucirumab治疗胃癌进行了两项临床研究。III期REGARDI临床研究^[15]结果表明：Ramucirumab使一线药物治疗失败后晚期胃癌的mOS(5.2个月对3.8个月， $P=0.047$)、mPFS(2.1个月对1.3个月， $P<0.0001$)、疾病控制率(49%对23%， $P<0.0001$)均获益。III期RAINBOWI临床研究^[16]结果表明：ramucirumab联合化疗药在晚期胃癌一线治疗中使患者的mOS(9.63个月对7.36个月， $P=0.0169$)、mPFS(4.40个月对2.86个月， $P<0.0001$)、疾病控制率(28%对16%， $P=0.0001$)均明显获益。但是，在安全性分析中，RAINBOWI研究提示研究组3级治疗相关不良事件发生率更高(82%对63%)，两组发生率相差>10%的3级治疗相关不良事件为中性粒细胞减少、白细胞减少、高血压与乏力；根据研究者判断两组因不良事件导致死亡的事件发生率相似(研究组4.0%对对照组4.6%)。AVAGASTI临床研究^[14]与RAINBOWI临床研究^[16]的亚组对比分析提示：同为抗血管生成的单克

隆抗体的贝伐珠单抗与ramucirumab在胃癌治疗中的差别，有可能与入组亚裔人数有关。究竟ramucirumab能否超越贝伐单抗，成为第一个与化疗药物联合后能够显著提高胃癌疗效的VEGF通路靶向药物，我们拭目以待。

5 C-MET靶点及其药物

C-MET，又称MET或HGFR，是一种由C-MET原癌基因(主要存在于干细胞、祖细胞)编码的蛋白产物，是肝细胞生长因子跨膜受体，具有酪氨酸激酶活性。C-MET主要表达于上皮细胞，也可见于内皮细胞、肝细胞、神经细胞及造血细胞。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是由间质细胞分泌的C-MET受体唯一的配体。C-MET受体在细胞的代谢、分化以及细胞凋亡的信号转导过程中起着重要作用，其与配体结合，可激活下游5条信号转导通路，如RAS/RAF、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、信号转导与转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)、Notch以及Beta-catenin，促进细胞有丝分裂、形态发生等生物学反应，从而参与胚胎发育、组织损伤修复、肝再生以及肿瘤的侵袭和转移。因为肿瘤的侵袭和转移是癌症患者死亡的主要原因，因此，干扰C-MET信号转导通路成为一种治疗肿瘤的方法。目前有很多C-MET抑制剂正在研究中，包括抗HGF单克隆抗体(AMG102, AV-299)，HGF类似物(NK2, NK4)，抗C-MET单克隆抗体(DN30, onartuzumab)，非选择性酪氨酸激酶抑制剂(crizotinib, cabozantinib, foretinib, MK-2461)，选择性酪氨酸激酶抑制剂(tivantinib, PF-04217903, AMG 337)等。

HGF或C-MET过度或异常表达与胃癌相关。C-MET基因扩增占胃癌一小部分(2%)，且预后极差，可作为切除胃癌的重要预后因素，可通过qPCR和FISH方法进行基因状态的检测^[17]。MET FISH扩增及IHC(+++)都是晚期胃癌预后差的指标。因此，可认为C-MET是胃癌的重要驱动基因，针对C-MET治疗胃癌有望成功。目前，使用C-MET抑制剂rilotumumab和onartuzumab治疗胃癌的临床研究正在开展。

Rilotumumab联合表阿霉素+顺铂+希罗达(epirubicin + cisplatin + xeloda, ECX)治疗胃癌的一项II期临床研究^[18]表明：rilotumumab能够延长MET高表达晚期胃癌或食管胃交界处癌(G/EGJ)患者PFS(6.9个月对4.6个月)和OS(11.1个月对5.7个月, P=0.012)。关于rilotumumab联合ECX方案治疗MET高表达胃癌的另一项全球随机双盲III期RILOMET-1临床研究^[19]正在进行中。Onartuzumab (MetMAB)联合改良的奥沙利铂+亚叶酸钙/左亚叶酸钙+氟尿嘧啶(oxaliplatin +folinic acid or levofolinic acid+fluorouracil)方案mFOLFOX6用于HER2阴性MET高表达胃癌的全球随机双盲III期MetGastric临床研究^[20]正在进行中。C-MET靶向治疗在胃癌的疗效有待这两项III期研究的结果。目前针对C-MET治疗胃癌仍存在需探索的问题：疗效预测指标需要临床研究和转化临床研究结果确立；MET IHC及FISH检测需规范判读标准。

6 FGFR2抑制剂

FGFR2属于受体酪氨酸激酶家族，通过与FGFs结合参与信号转导。FGF蛋白介导各种生物功能，包括调控胚胎发育、形态形成、组织修复、伤口愈合以及肿瘤血管生成；此外，FGF信号转导还在肿瘤形成中扮演着重要角色。FGFR2异常表达与多种癌症的发生、发展有关，FGFR2基因扩增或错义突变以及过表达见于多种癌症中，包括胃癌。另有研究显示^[21]，FGFR2扩增与性别、血管侵犯、淋巴侵犯、肿瘤浸润以及T分期、N分期、远处转移以及TNM分期显著相关。

目前，有以下几项有关FGFR抑制剂在胃癌治疗的研究正在进行：AZD4547治疗晚期胃癌或食管胃交界处癌的II期临床研究；AZD4547治疗众多FGFR1或FGFR2扩增肿瘤(包括胃癌患者)的II期临床研究；Dovitinib治疗胃癌的II期临床研究；BGJ398治疗晚期实体恶性肿瘤患者的I期临床研究。FGFR可否作为胃癌的有效治疗靶点以及其疗效和预后指标，均有待于开展更多相关临床试验进行探讨。

7 PARP抑制剂

PARP是DNA修复酶。它通过以NAD⁺为底物，催化合成PAR聚合物来修饰各种靶蛋白，进而参与许多细胞过程。PARP-1是18个PARP结构域蛋白家族中被研究得最多的一员，在DNA修复和细胞凋亡中发挥至关重要的作用；PARP-1缺失使

细胞对DNA损伤因子易感，可能参与肿瘤的发生；体内外研究^[21]表明，抑制PARP-1可降低DNA修复功能，增强放疗和化疗对肿瘤的治疗效果。PARP2与PARP1具有近70%的同源性，也调节不同的细胞过程，包括DNA损伤反应。

Olaparib (AZD2281)为选择性PARP1和PARP2抑制剂。2013年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上公布了olaparib+紫杉醇治疗复发或转移胃癌的多中心随机双盲II期研究^[22]结果，即olaparib+紫杉醇对紫杉醇单药治疗全组或毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)阴性患者。部分胃癌组织中ATM呈低表达；体外研究^[23]显示，ATM缺失的癌细胞对PARP抑制剂高度敏感。研究组对比对照组在主要研究终点mPFS(全组为3.91个月对3.55个月，P=0.261；ATM阴性人群为5.29个月对3.68个月，P=0.315)及客观缓解率(全组为26.4%对19.1%，P=0.323；ATM阴性人群为34.6%对26.1%，P=0.39)均无显著获益，但是mOS(全组为13.1个月对8.3个月，P=0.010；ATM阴性人群为未达到对8.2个月，P=0.003)有显著获益。ATM阴性可能是预测olaparib治疗复发和转移胃癌疗效的一个指标。

8 结语和展望

有研究^[24]提示胃癌中已确认了22个常见的基因组变化；且近40%胃癌存在RTK/RAS基因通路改变，且为排他性。目前仅有曲妥珠单抗和ramucirumab是被III期临床研究证实晚期胃癌中有显著疗效的靶向药物。因此，开发更为有效的药物和寻找生物学标志物仍是胃癌治疗领域亟待解决的难题。多个靶向药物是否可以联合应用及靶向药物治疗无效者的耐药机制等，这些问题为胃癌靶向治疗留下了广阔的研究空间。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(3): 106-112.
2. Smyth EC, Cunningham D. Targeted therapy for gastric cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2012, 13(3): 377-389.
3. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(3): 737-744.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
6. An X, Dai S, Wang F, et al. Evaluation of serum HER2 extracellular domain in metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: Correlation with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and clinicopathologic parameters[R/OL]. [2014-03-07]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/116023-132>.
7. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGIC Trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(suppl): a4001.
8. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—A randomized, Phase III Study[J]. J Clin Oncol, 2014 [Epub ahead of print].
9. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(2): 109-119.
10. Wang Q, Ni H, Ding H, et al. Trastuzumab plus docetaxel versus docetaxel alone in the second-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: a phase III randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(12): 2577-2584.

10. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783-1791.
11. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label Phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 490-499.
12. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label Phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 481-489.
13. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3935-3943.
14. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 3968-3976.
15. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucicrumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, Phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39.
16. Wilke H, Cutsem EV, Sang Cheul S, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucicrumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE) [R/OL]. [2014-03-07]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/123363-143>.
17. Appleman LJ. MET Signaling pathway: A rational target for cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4837-4795.
18. Oliner KS, Tang R, Anderson A, et al. Evaluation of MET pathway biomarkers in a Phase II study of rilotumumab(R, AMG102) or placebo(P) in combination with epirubicin,cisplatin,and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl): a4005.
19. Cunningham D, Al-Batm SE, Davidenko I, et al. RILOMET-1: An international phase III multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients with advanced MET-positive gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): a TPS4153.
20. Cunningham D, Bang YJ, Tabernero J, et al. MetGastric: A randomized phase III study of onartuzumab (MetMAb) in combination with mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative and MET-positive adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[R/OL]. [2014-03-07]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/114845-132>.
21. Xie L, Su X, Zhang L, et al. FGFR2 gene amplification in gastric cancer predicts sensitivity to the selective FGFR inhibitor AZD4547[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9): 2572-2583.
22. Bang YJ, Im SA, Lee KW, et al. Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: a randomized, double-blind Phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl): a4013.
23. Min A, Im SA, Yoon YK, et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(6): 865-877.
24. Deng N, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 673-684.

全文

- [PDF](#)

引用

引用本文: 熠张, 靖杨, 格波文. MicroRNA 在粒细胞增殖和分化中的调控作用[J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(3): 296-300.

Cite this article as: ZHANG Yi, YANG Jing, WEN Gebo . Effect of microRNA on the proliferation and differentiation of granulocytes [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(3): 296-300.