

放射治疗对乳腺癌患者血浆中 microRNAs 表达的影响

刘佳 高刚 吴世凯 朴春南 刘建香

100088 北京, 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 辐射防护与核应急中国疾病预防控制中心重点实验室(刘佳、高刚、朴春南、刘建香); 100850 北京, 军事医学科学院附属医院(吴世凯)

通信作者: 刘建香, Email: jxliu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.04.005

【摘要】 目的 分析乳腺癌放疗患者血浆中 miR-210-3p、miR-221-3p、miR-21-5p、miR-150-5p 的表达水平的变化, 为寻找非均匀辐射致损伤的早期生物标记物提供实验依据。方法 选取乳腺癌患者 13 例, 于放疗前(0 Gy)、放疗 2、10、20 和 30 Gy 后的 24 h 采血。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测受检者血浆 miRNAs 的表达水平。结果 不同剂量照射后 miR-210-3p、miR-221-3p、miR-21-5p 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。miR-150-5p 2 Gy 照射后与照射前表达水平差异无统计学意义, 但随着照射剂量增加, 其表达水平显著下调, 分别为照射前的 0.808、0.605、0.565 ($\chi^2 = 18.76, P < 0.05$)。而在人表皮生长因子受体 2 (HER2)、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 的阴性组和阳性组中, miR-150-5p 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 电离辐射可诱导 miR-150 表达显著下调, 且存在一定的剂量依赖关系。

【关键词】 电离辐射; 乳腺癌; 放射治疗; miRNA; 剂量效应

Radiotherapy induced microRNA expression in the plasma of breast cancer patients Liu Jia, Gao Gang, Wu Shikai, Piao Chunnan, Liu Jianxiang

Key Laboratory of Radiological Protection and Nuclear Emergency, China CDC, National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China (Liu J, Gao G, Piao CN, Liu JX); The Affiliated Hospital of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China (Wu SK)

Corresponding author: Liu Jianxiang, Email: jxliu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expressions of miR-210-3p, miR-221-3p, miR-21-5p and miR-150-5p in the plasma of breast cancer patients before and after radiotherapy in order to establish reliable early biomarkers of non-uniform radiation injuries. **Methods** Blood samples were collected from 13 patients before radiotherapy (0 Gy) and 24 h after radiotherapy of 2, 10, 20, 30 Gy. The miRNAs in the blood plasma were detected with qRT-PCR. **Results** The levels of miR-210-3p, miR-221-3p, miR-21-5p had no significant difference among different dosage groups after radiotherapy ($P > 0.05$). There was no significant difference between the expression of miR-150-5p before and after 2 Gy radiotherapy ($P > 0.05$). While the relative level of miR-150-5p gradually decreased to 0.808, 0.605, 0.565 ($\chi^2 = 18.76, P < 0.05$) with increased accumulative dosage of 10, 20, and 30 Gy, respectively. In addition, the miR-150-5p expression levels had no relationship ($P > 0.05$) with situations (positive or negative group) of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in the breast cancer cells. **Conclusions** Ionizing radiation could reduce the expression of miR-150 in the plasma of breast cancer patients in a dose-dependent manner.

【Key words】 Ionizing radiation; Breast cancer; Radiotherapy; miRNA; Dose response

在核与辐射事故发生早期, 对疑似受照人员进行快速分类诊断对于事故救援具有重要意义。目前, 得到认可和应用的生物剂量估算方法主要是以

染色体畸变分析为代表的细胞遗传学方法, 虽然稳定性好, 准确性高, 但分析时间较长, 工作量大^[1]。此外, 染色体畸变分析作为辐射事故生物剂量计,

主要应用于剂量分布较为均匀的急性照射,但许多辐射事故为局部非均匀照射,由于受照部位的淋巴细胞在血循环内迅速和未受照细胞相混合,使畸变量下降。因此,有必要找到一种对辐射敏感、特异,且对受照人员能够进行快速简便的分类诊断的生物标志物。

miRNA 作为一种基因转录后调节因子,可参与辐射诱导 DNA 损伤的调节,同时引发其靶基因及其蛋白的相应变化,提示 miRNA 具有作为辐射生物标志物的特性^[2-3]。本研究在前期研究的基础上分析放射治疗患者血浆中 miR-210-3p、miR-221-3p、miR-21-5p、miR-150-5p 的表达水平的变化,为寻找新的非均匀辐射损伤的早期生物标记物进行初步探索。

资料与方法

1. 患者资料:2015 年 7 月至 10 月在解放军 307 医院经病理确诊为乳腺癌 II ~ III 期患者 13 例。年龄 36 ~ 61 岁,平均年龄 52.2 岁。其中,浸润性导管癌 9 例,黏液性癌 1 例,分型不明 3 例。人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性 10 例,阴性 3 例;雌激素受体 (ER) 阳性 10 例,阴性 3 例;孕激素受体 (PR) 阳性 9 例,阴性 4 例。所有患者放疗前均经过乳腺癌根治手术、化疗。术前均未接受过放疗。术后 1 个月后行化疗,化疗结束 3 ~ 5 周开始放疗。采用常规放疗方案:照射部位均为患侧胸壁以及锁骨上淋巴结,总照射面积大于 25 cm × 25 cm;胸壁用电子线(β 射线),能量为深度的 3 ~ 4 倍,锁骨上淋巴结用 6 MV X 射线;采用美国 Varian 公司 23EX 型电子直线加速器;1 次/d,5 次/周,2 Gy/次。分 5 次采血:放疗前(0 Gy)、放疗 2、10、20、30 Gy 后,每次治疗结束 24 h 后采血。放疗前所有患者血象正常。采血前所有患者均签署知情同意书,并通过中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所伦理委员会审查。

2. 血浆 miRNAs 提取:乙二胺四乙酸二钾 (EDTA-k2) 抗凝真空采血管收集静脉血,用 TRIzol LS 试剂和 miRNeasy 试剂盒(德国 Qiagen 公司)提取所有样品血浆 miRNAs, -80℃ 冻存备用。采用文献^[4]方法确定本研究 miRNA 的提取效率:选择一名正常人的血浆制备成 5 个样品,每个样品取 250 μ l 血浆提取 miRNA,液相分离前分别加入不同浓度的 syn-cel-miRNA-39(1 000、100、10、1 fmol),应用 qRT-PCR 检测分析 syn-cel-miRNA-39 的相对表

达量,并绘制标准曲线,评估提取效率。

3. cDNA 的合成:用 TaqMan miRNA 反转录试剂盒(美国 ABI 公司),以总 miRNAs 各 2.0 μ l 为模板合成 cDNA,反应体系包括:100 mmol/L dNTP 0.1 μ l;反转录酶 0.5 μ l;10 × 反转录缓冲液 0.75 μ l;RNA 酶抑制剂 0.1 μ l;miRNA 反转录引物 0.5 μ l;DEPC 水 3.55 μ l;miRNA 2.0 μ l。反应条件:16℃ 30 min,42℃ 30 min,85℃ 5 min。

4. 引物设计和合成:miRNA 引物及探针由美国 ABI 公司 TaqMan miRNA assays 试剂盒提供,探针序列分别为:cel-miR-39: 5' UCACCGGGUGUAAAUC AGCUUG 3';has-miR-21-5p: 5' UAGCUUAUCAGAC UGAUGUUGA 3';has-miR-210-3p: 5' CUGUGCGUG UGACAGCGGCUGA 3';has-miR-221-3p: 5' AGCUA CAUUGUCUGCUGGGUUUC 3';has-miR-150-5p: 5' UCUGCCAACCCUUGUACCAGUG 3'。

5. 实时荧光定量 PCR:应用 TaqMan PCR system (美国 ABI 公司)在 7500 快速实时荧光 PCR 仪(美国 ABI 公司)检测 miR-210-3p、miR-221-3p、miR-21-5p、miR-150-5p 的表达水平。Real-time PCR 反应:95℃,10 min 预变性;95℃,15 s 变性;60℃,1 min 退火延伸,45 个循环进行扩增,每个样品重复 3 次。本研究选择 syn-cel-miR-39 作为 qRT-PCR 实验的内参来标准化实验数据,以 0 Gy 样本作为对照组,2、10、20、30 Gy 样本作为实验组,按 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对目的基因进行相对定量, ΔCT = 目的基因 miRNA 的平均 CT 值 - syn-cel-mir-39 的平均 CT 值,将所有组别的 $2^{-\Delta CT}$ 值均除以对照组的 $2^{-\Delta CT}$ 值得到 $2^{-\Delta\Delta CT}$, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示实验组目的基因表达相对于对照组变化的倍数。

6. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,所有数据均进行正态性检验(K-S 检验)。非正态分布的计量资料以中位数(25 百分位数,75 百分位数)表示,两组之间采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对表达变化有差异的 miRNA 进行受试者特征曲线(ROC 曲线)分析,并计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度,利用“尤登指数”计算临界值。

结 果

1. 提取效率的评估:加入不同浓度 syn-cel-miRNA-39(1 000、100、10、1 fmol)的 5 个样本所对应的平均 CT 值分别为 15.204、20.384、23.827、

28.107、31.645; syn-cel-miRNA-39 浓度的对数值与相对应的 CT 值呈线性关系: $y = -4.215x + 28.203$ ($R^2 = 0.994$), 说明 miRNA 的提取效率和扩增效率基本一致。目的基因 miR-210-3p、miR-221-3p、miR-21-5p、miR-150-5p 在 5 个相同样本的平均 CT 值分别近似等于 30.763、28.384、26.782、28.417。根据本实验结果, 确定加入患者血浆中 syn-cel-miRNA-39 的浓度为 200 fmol。

2. miRNA 在照射前和不同剂量照射后的差异表达: 结果见表 1。不同剂量(0、2、10、20、30 Gy)照射后, miR-210-3p、miR-221-3p、miR-21-5p 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。miR-150-5p 2 Gy 照射后与照射前表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着照射剂量的增加表达水平显著下调($\chi^2 = 18.76, P < 0.05$)。在 HER2 水平、ER 水平、PR 水平的阴性组和阳性组中, miR-150-5p 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同剂量照射后患者血浆中 miRNAs 的表达情况($2^{-\Delta\Delta Ct}$)

Table 1 miRNA expressions in patient plasma after radiotherapy of different doses($2^{-\Delta\Delta Ct}$)

基因	剂量(Gy)	中位数	P_{25}	P_{75}
miR-210-3p	0	1.00	1.00	1.00
	2	0.95	0.82	1.81
	10	0.95	0.43	1.44
	20	1.08	0.68	1.49
	30	1.03	0.60	1.18
miR-221-3p	0	1.00	1.00	1.00
	2	1.46	0.25	1.97
	10	0.85	0.37	1.82
	20	1.19	0.61	1.64
	30	0.99	0.27	2.25
miR-21-5p	0	1.00	1.00	1.00
	2	0.95	0.72	1.08
	10	0.82	0.62	0.99
	20	1.01	0.89	1.21
	30	0.90	0.61	1.31
miR-150-5p ^a	0	1.00	1.00	1.00
	2	1.13	0.71	1.37
	10	0.81	0.50	1.27
	20	0.61	0.48	0.86
	30	0.57	0.40	0.82

注: P_{25} ·上四分位数; P_{75} ·下四分位数。^a各剂量原始数据间比较, $\chi^2 = 18.76, P < 0.05$

3. 受试者特征曲线(ROC 曲线)分析: 将 2 与 30 Gy 照射后 miR-150-5p 表达的改变($2^{-\Delta\Delta Ct}$)进行 ROC 曲线分析, 临界值为 0.62 (miR-150-5p 下调的倍数), 辐射剂量增加诱导 miR-150-5p 表达下调的

敏感度为 92%, 特异性为 62%, ROC 曲线下面积为 0.834, 95% CI: 0.676 ~ 0.992 ($P = 0.0038$), 见图 1。

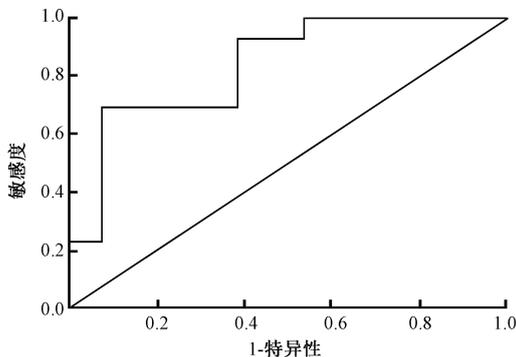


图 1 miR-150-5p ROC 曲线分析

Figure 1 ROC analysis of miR-150-5p expression

讨 论

电离辐射可以诱导一系列与 DNA 损伤相关的生物分子的改变, 其中一种可能的机制是 miRNA 通过作用于 DNA 损伤相关基因参与调节辐射后 DNA 损伤^[5]。早有研究证实电离辐射可诱导细胞中 miRNA 表达水平的变化^[6], 并且已在多种细胞系中(内皮细胞、胚胎干细胞、鳞状癌细胞、脑胶质瘤细胞等)得到验证^[7]。目前的结论大多基于细胞或动物模型得出, 照射模式一般为全身受照。而本研究选择早期乳腺癌放疗患者为研究对象, 分析其外周血血浆中 miRNA 表达水平的变化。由于已有文献报道不同肿瘤组织中 miRNA 具有差异表达^[8], 因此本研究选择的样本均为分期较早, 分型预后理想, 放疗前行根治术及化疗, 化疗后评估均达到无瘤生存状态, 因此可模拟非均匀或局部辐射受照人员。Halimi 等^[9]关于乳腺癌放疗患者血浆中 miR-21 表达变化的研究也证实了选择此类样本的合理性, 该研究选择了 44 例化疗后达到完全缓解(CR)的乳腺癌患者, 同时选择 20 例健康志愿者作对照, 发现患者术前血浆中 miR-21 的表达较正常人群高, 而化疗结束 5 周后与正常人群无显著差异。

本研究的样本数量偏小, 而且也不符合正态分布, 因此采用秩和检验。研究发现与对照组相比(0 Gy), miR-150-5p 单次照射(2 Gy)后表达水平没有显著变化, 但随着照射剂量增加, 其表达水平显著下调, 分别为照射前的 0.808、0.605、0.565。受试者特征曲线(ROC 曲线)分析显示, miR-150-5p 的表达改变与照射剂量增加有关。而 miR-210-3p、

miR-221-3p、miR-21-5p 的表达水平在照射前后并没有明显改变。

miR-21 和 miR-221 为致癌性 miRNA, 在多种肿瘤中异常高表达。Anastasov 等^[10] 分别将两种不同的乳腺癌细胞系照射 5 Gy 后在不同的时间点分析 miR-21 的表达水平, 发现 8 h 后其表达水平出现不同程度的上调; 在孙凯等^[11] 关于结直肠癌细胞的研究中发现, X 射线照射可以上调细胞中 miR-221 的表达, 并且在一定范围内(0 ~ 8 Gy) 呈剂量依赖性关系; 在 Templin 等^[12] 关于放疗患者外周血细胞中 miRNA 表达改变的研究中, 选择 8 例行 1.25 Gy X 射线全身照射患者, 在照射后 4 h 取外周血淋巴细胞, 发现 miR-221 与 miR-21 均表达上调, 分别为照射前的 3 ~ 3.4 倍。在本研究中并没有得到与上述研究相类似的结论, 其主要原因可能是本研究为局部照射, 全身等效剂量尚不足以引起血浆中 miR-21 与 miR-221 表达的变化, 也有可能因为细胞中 miRNA 对辐射的灵敏度较高而血浆中 miRNA 表达相对稳定。Halimi 等^[9] 研究分析局部分次照射 50 Gy 后的乳腺癌患者外周血血清中 miR-21 的表达变化, 发现其表达水平显著增加, 而本研究中最高累积剂量为 30 Gy, 增大剂量是否会得到相同结果尚需进一步验证。

miR-210 是目前一致公认的在乏氧的正常或肿瘤细胞中表达变化最显著的 miRNA, 分次放疗会引起肿瘤和周围正常组织乏氧, 因此推断 miR-210 的表达可能会存在辐射效应关系, 但本研究这一猜想未得到证实。目前关于 miR-210 与电离辐射关系的研究报道很少, 但已有不少研究证实 miR-210 表达的改变可以调节细胞或组织的放射敏感性^[13], 因此电离辐射是否会影响 miR-210 的表达需要进一步研究。

miR-150 在淋巴细胞和骨髓细胞生成的过程中起重要的调节作用, 很多研究发现其异常表达很可能是血液系统恶性肿瘤的发病机制之一^[14]。在 Acharya 等^[15] 的研究中发现小鼠在接受全身照射后, 其外周血血清中 miR-150 的表达水平降低, 此外, Jacob 等^[16] 的研究不但发现 miR-150 表达下调, 而且发现其表达还存在很好的剂量-效应关系, 给予小鼠全身剂量 1、2、4、6、8 Gy 后 24 h, miR-150 表达水平分别为照射前的 0.7、0.62、0.52、0.3、0.28。本研究的结论与上述研究基本一致, 而单次照射后并未发现 miR-150 的表达下调, 其原因可能是 2 Gy

局部照射剂量的全身等效剂量很小, 尚不能引起外周血血浆中 miRNA 的表达改变。

本研究样本量较小, 所以并未根据年龄分组, 但已有研究表明, 小鼠受电离辐射后血清中 miR-34a 的表达幼鼠比成年鼠上调量大^[17]; 此外, HER2 水平可能会调节乳腺癌细胞 miRNA 的表达^[18], 但本研究并没有发现阳性组与阴性组 miRNA 表达的不同。

综上所述, 在本研究所选的 4 个 miRNA 中, 电离辐射可诱导 miR-150 表达显著下调, 且存在一定的剂量-效应关系, 可能具有作为非均匀辐射致损伤早期标记物的潜在价值, 但如何真正应用于临床诊断还需要进一步深入研究。

利益冲突 本研究进行“放射治疗对乳腺癌患者血浆中 microRNAs 表达的影响”相关研究, 本人与本人家属、其他研究者, 未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益, 在此对研究的独立性和科学性予以保证

作者贡献声明 刘佳设计研究方案, 进行实验, 收集数据后统计并起草论文; 高刚、朴春南、刘建香指导监督实验进行, 修改论文; 吴世凯协助提供符合入组病例, 分析解释样本资料

参 考 文 献

- [1] Fenech M. Current Status, new Frontiers and challenges in radiation biodosimetry using cytogenetic, transcriptomic and proteomic technologies[J]. *Radiat Meas*, 2011, 46(9):737-741.
- [2] Mao A, Liu Y, Zhang H, et al. microRNA expression and biogenesis in cellular response to ionizing radiation[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(10):667-679. DOI: 10.1089/dna.2014.2401.
- [3] Halimi M, Asghari SM, Sariri R, et al. Cellular response to ionizing radiation: A microRNA story[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2012, 1(4):178-184.
- [4] Zhu W, Qin W, Atasoy U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects[J]. *BMC Res Notes*, 2009, 2:89. DOI: 10.1186/1756-0500-2-89.
- [5] Kraemer A, Anastasov N, Angermeier M, et al. MicroRNA-mediated processes are essential for the cellular radiation response [J]. *Radiat Res*, 2011, 176(5):575-586. DOI: 10.2307/41318226.
- [6] Cha HJ, Shin S, Yoo H, et al. Identification of ionizing radiation-responsive microRNAs in the IM9 human B lymphoblastic cell line [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(6):1661-1668. DOI: 10.3892/ijo_00000297.
- [7] Niemoeller OM, Niyazi M, Corradini S, et al. MicroRNA expression profiles in human cancer cells after ionizing radiation [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6:29. DOI: 10.1186/1748-717X-6-29.

2000, 20(增刊):s18-s20.

Yue BR, Zheng JZ, Li ST, et al. The entrance surface dose of the X-ray diagnosis patient in China in the Ninth Five-year Plan Period [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2000, 20(supplement):s18-s20.

[9] International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 93. Managing patient dose in digital radiology [R]. Oxford: Pergamon press, 2003.

[10] 娄云, 王宏芳, 万玲, 等. 北京市放射诊断受检者剂量调查与分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(9): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2014.09.013.

Lou Y, Wang HF, Wan L, et al. Investigation and analysis of patient dose levels from diagnostic radiology in Beijing [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2014, 34(9): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2014.09.013.

[11] 王芳, 马新兴, 周学文, 等. 湖北省 X 射线诊断所致体表剂量调查结果与分析 [J]. 中国辐射卫生, 2014, 23(1): 31-34. DOI: 10.13491/j.cnki.issn.1004-714x. 2014.01.013.

Wang F, Ma XX, Zhou XW, et al. Investigation and analysis of the superficial dose of X-ray diagnosis in Hubei Province [J]. Chin J Radiol Health, 2014, 23(1): 31-34. DOI: 10.13491/j.cnki.issn.1004-714x. 2014.01.013.

[12] 中华人民共和国卫生部. WS 76-2011 医用常规 X 射线诊断设备影像质量控制检测规范 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.

Ministry of Health, P. R. China. WS 76-2011 Specifications for testing of image quality control in medical X-ray diagnostic equipment [S]. Beijing: Standards press of China, 2011.

(收稿日期: 2015-08-04)

(上接第 263 页)

[8] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-10518. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.

[9] Halimi M, Parsian H, Asghari SM, et al. Clinical translation of human microRNA 21 as a potential biomarker for exposure to ionizing radiation [J]. Transl Res, 2014, 163(6): 578-584. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.01.009.

[10] Anastasov N, Höfig I, Vasconcellos IG, et al. Radiation resistance due to high expression of miR-21 and G2/M checkpoint arrest in breast cancer cells [J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 206. DOI: 10.1186/1748-717X-7-206.

[11] 孙凯, 张晓槟, 邓海军, 等. X 线辐射剂量对结肠癌细胞中 microRNA-221 和 p57kip2 表达的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(10): 921-924. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578. 2013.10.002.

Sun K, Zhang XB, Deng HJ, et al. Effects of X-ray dose on expression of microRNA-221 and p57kip2 in human colorectal carcinoma cells [J]. Cancer Res Prev Treat, 2013, 40(10): 921-924. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578. 2013.10.002.

[12] Templin T, Paul S, Amundson SA, et al. Radiation-induced micro-RNA expression changes in peripheral blood cells of radiotherapy patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(2): 549-557. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.061.

[13] Yang W, Sun T, Cao J, et al. Downregulation of miR-210 expression inhibits proliferation, induces apoptosis and enhances radiosensitivity in hypoxic human hepatoma cells *in vitro* [J]. Exp Cell Res, 2012, 318(8): 944-954. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.010.

[14] He Y, Jiang X, Chen J. The role of miR-150 in normal and malignant hematopoiesis [J]. Oncogene, 2014, 33(30): 3887-3893. DOI: 10.1038/onc.2013.346.

[15] Acharya SS, Fendler W, Watson J, et al. Serum microRNAs are early indicators of survival after radiation-induced hematopoietic injury [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(287): 287ra69. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa6593.

[16] Jacob NK, Cooley JV, Yee TN, et al. Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57603. DOI: 10.1371/journal.pone.0057603.

[17] Liu C, Zhou C, Gao F, et al. MiR-34a in age and tissue related radio-sensitivity and serum miR-34a as a novel indicator of radiation injury [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(2): 221-233.

[18] Huang TH, Wu F, Loeb GB, et al. Up-regulation of miR-21 by HER2/neu signaling promotes cell invasion [J]. J Biol Chem, 2009, 284(27): 18515-18524. DOI: 10.1074/jbc.M109.006676.

(收稿日期: 2016-01-06)