

## · 临床研究 ·

## 自噬基因 Beclin1 表达在肾癌循环肿瘤细胞上皮-间质转化及肿瘤进展中的作用

王振龙, 张鹏, 张亚萍, 薛玉泉, 杨小杰, 薛力, 李和程, 李洪亮, 刘文聘, 钟铁

(西安交通大学第二附属医院泌尿外科, 陕西西安 710004)

## Correlation between Beclin1 expression and epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells of renal carcinoma

WANG Zhen-long, ZHANG Peng, ZHANG Ya-ping, XUE Yu-quan, YANG Xiao-jie, XUE Li, LI He-cheng, LI Hong-liang, LIU Wen-pin, CHONG Tie

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**ABSTRACT:** Objective To explore the relationship between the types of circulating tumor cells (CTCs) and Beclin1 expression in renal cell carcinoma (RCC) and the recurrence of RCC. Methods The types of CTCs in 86 patients with surgically resectable RCC were identified once every 3 months within 2 years after surgery, and once every 6 months 2 years after surgery with CanPatrol™ CTCs technology. The different types of CTCs were detected, and the correlation between Beclin1 expression and patients' gender, age, tumor pathological stage, clinical stage and postoperative metastasis was analyzed. Results A total of 722 CTCs were identified, including 148 epithelial, 381 mixed and 193 mesenchymal types, with a positive rate of 94.2%. The positive rate of Beclin1 was 77.8%. The expression of Beclin1 was significantly different between the epithelial and mesenchymal CTCs ( $P=0.000$ ). The positive rate of Beclin1 was related to tumor metastasis ( $P<0.05$ ). The total number of CTCs and proportion of mesenchymal CTCs showed a rising tendency in metastatic patients. Conclusion The CTCs of RCC have epithelial-mesenchymal transition (EMT) process during metastasis, the proportion of interstitial CTCs can be used as a predictor of tumor metastasis, and the expression of Beclin1 in CTCs can also be used as a predictor of tumor metastasis.

**KEY WORDS:** renal carcinoma; circulating tumor cells; Beclin1; epithelial-mesenchymal transition

**摘要:**目的 探索肾癌(RCC)循环肿瘤细胞(CTCs)型别及 Beclin1 基因表达与 RCC 术后复发的相关性。方法 采用 CanPatrol™ CTCs 检测技术,对 86 例可手术切除 RCC 患者术后 2 年内每 3 个月 1 次,2 年后每 6 个月 1 次 CTCs 分型检测,对不同型别 CTCs 中的 Beclin1 基因表达进行检测,分析上述结果与患者性别、年龄、肿瘤病理分期、临床分期以及术后转移的相关性。结果 81 例患者检测到 722 个 CTCs;上皮型 148 个,混合型 381 个,间质型 193 个,阳性率为 94.2%。Beclin1 的阳性率为 77.8%,且 Beclin1 在上皮型和间质型 CTCs 中的表达存在显著差异( $P=0.000$ ),CTCs 中 Beclin1 的阳性率与肿瘤是否转移有关( $P<0.05$ ),CTCs 总数和间质型 CTCs 比例在发生转移的患者中呈上升趋势。结论 RCC 的 CTCs 在转移过程中发生上皮间质化(EMT)过程,间质型 CTCs 比例上升可作为肿瘤转移的预测因子;且 CTCs 中检测 Beclin1 的表达可作为肿瘤转移预测因子。

**关键词:**肾癌;循环肿瘤细胞;Beclin1;上皮间质转化

中图分类号:R737.11

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.01.006

肾癌(renal carcinoma, RCC)约占肾脏肿瘤的 90%,手术切除是 RCC 的主要治疗手段,但约 40% RCC 患者在术后 1 年内发生复发转移,且 5 年生存率仅为 11%<sup>[1]</sup>。因此,迫切需要寻找有效的 RCC 复发转移的预测标记物及防治措施。

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)被

认为是肿瘤转移的“种子”和转移最直接因素<sup>[2-3]</sup>。研究表明,CTCs 的上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤侵袭转移的关键<sup>[4-6]</sup>。CTCs 的 EMT 过程受到多基因调控,深入探究 CTCs 的 EMT 调控机制对于预防 RCC 转移非常关键。本课题组前期发现,自噬相关基因 Beclin1 在肾透明细胞癌中的低表达水平可能与肾癌的发生、发展及转移有关<sup>[7]</sup>,但 Beclin1 基因表达在肾癌 CTCs 的 EMT 过程中是否发挥作用尚不明确。本研究通过观察 Beclin1 在 RCC 患者发生 EMT 的不同分型 CTCs 中的表达情况,探讨 Beclin1 的表达与 RCC 患

收稿日期:2019-05-04

修回日期:2019-10-14

基金项目:西安市科技计划项目(No. 201805096YX4SF30);陕西省中医药管理局项目(No. JCSM038)

通信作者:钟铁,主任医师. E-mail: chongtie@126.com

作者简介:王振龙,博士,副主任医师,硕士研究生导师. 研究方向:肾肿瘤发生发展的分子机制.

E-mail: zhenlongw2001@xjtu.edu.cn

者临床指标和治疗效果的相关性,旨在发现 CTCs 及其 Beclin1 基因表达在 RCC 复发转移中的作用,为 RCC 的诊治提供新的标记物和策略依据。

## 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2015 年 6 月至 2018 年 3 月我院收治的 RCC 患者 86 例,患者均经病理学确诊且既往未经任何治疗。患者年龄 27~82 岁,中位年龄为 54 岁。男性 56 例,女性 30 例。TNM 分期采用国际抗癌联盟 2003 年制定标准:T1 期 73 例,T2 期 9 例,T3 期 3 例,T4 期 1 例。手术方式:根治性肾切除 35 例,肾部分切除 51 例。术后病理肾透明细胞癌 84 例,乳头状细胞癌 2 例。本研究通过了西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会审核,标本的采集和检测实验均经患者知情同意。

### 1.2 实验方法 CTCs 分离和鉴定

**1.2.1 外周血样本采集** 使用 8 号采血针和 EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 抗凝采血管采集 7.5 mL 外周血,将采集外周血的 EDTA 抗凝采血管上下颠倒混匀 10 次。将采血管中的样本转移至含有红细胞裂解液的样本保存管中,室温放置 30 min。

**1.2.2 CTCs 富集** 离心去除上清液,用 4% 甲醛溶液作为固定剂,固定 8 min。将含有纳米膜的过滤器与真空抽滤装置连接,使用抽滤泵进行抽滤,并在室温环境下用 4% 甲醛溶液固定 60 min。

**1.2.3 CTCs 的分型和鉴定** 用蛋白酶消化细胞 60 min, PBS 洗涤 3 次。加入 EMT 相关标志物的基因捕获探针(探针序列见表 2),在杂交仪中避光杂交 3

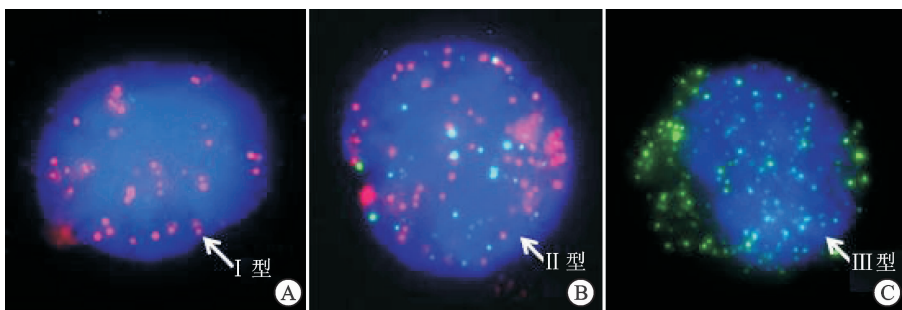
h,置于 40 °C 培养箱中孵育 3 h,用洗涤液洗涤 3 次。使用扩增探针杂交,加入预扩增工作液,在 40 °C 培养箱中孵育 30 min, PBS 洗涤液洗涤 3 次,加入扩增探针工作液,在 40 °C 培养箱中孵育 30 min, PBS 洗涤液洗涤 3 次,使用标记有荧光基团的标记探针与扩增探针进行杂交,产生荧光信号,加入显色信号探针工作液,置于 40 °C 生化培养箱中,孵育 30 min,洗涤液洗涤 3 次。在样本上加抗淬灭剂[含 DAPI(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)]。样本放置 5 min 后利用 CTCs 全自动检测系统阅读荧光信号,自动判断 CTCs 分型检测结果。

**1.2.4 Beclin1 基因表达检测** 用 Beclin1 基因探针杂交上述检测到的不同分型的 CTCs,方法同 1.2.1.3。紫色荧光标记,根据荧光信号点计数,分为无表达(0 个荧光点)、低表达(1~2 个荧光点)、中表达(3~9 个荧光点)、高表达( $\geq 10$  个荧光点)。

**1.2.5 结果分析** 上皮型 CTCs 仅显示红色荧光信号点,标记物包括 EpCAM、CK8、CK18 和 CK19,间质型 CTCs 仅显示绿色荧光信号点,标记物包括 Vimentin 和 Twist,同时显示红色和绿色荧光信号点的为混合型,DAPI 为细胞核染色,CD45 为白细胞标记物,显示为蓝色荧光信号点(表 1、2,图 1)。

表 1 CTCs 分型标准

CTCs 类型	红色荧光信号点	绿色荧光信号点	蓝色荧光信号点	DAPI
上皮型	有	无	无	有
混合型	有	有	无	有
间质型	无	有	无	有



A: I 型(上皮型); B: II 型(间质型); C: III 型(混合型)。

图 1 CTCs 分型示意图

**1.3 监测与随访** 所有患者术前及术后 2 年内 3 个月 1 次,2 年后每 6 个月 1 次复查。检查项目包括外周血 CTCs 检测及常规检查包括:血常规、尿常规、肝肾功能,胸部、上腹部及双肾 CT 平扫,如怀疑有转移及复发,可进一步行局部 CT 平扫+增强。

**1.4 统计学方法** 所有数据采用 SPSS 25.0 进行分

析,非正态分布数据用  $M(P_{25}, P_{75})$  变化,类别变量使用频数进行表示,连续性变量根据数据是否符合正态分布采用  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验,类别变量采用 Pearson  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表2 核酸探针序列

基因名称	序列(5'→3')
EpCAM	TGGTGCTCGTTGATGAGTCAAGCCAGCTTTGAGCAAATGA AAAGCCCATCATTGTTCTGGCTCTCATCGCAGTCAGGATC TCCTTGCTGTTCTTCTGACCTCAGAGCAGGTTATTTTCAG
CK8	CGTACCTTGTCTATGAAGGAACTTGGTCTCCAGCATCTTG CCTAAGGTTGTTGATGTAGCCTGAGGAAGTTGATCTCGTC CAGATGTGTCCGAGATCTGGTGACCTCAGCAATGATGCTG
CK18	AGAAAGGACAGGACTCAGGCGAGTGGTGAAGCTCATGCTG TCAGGTCCCTCGATGATCTTGCAATCTGCAGAACGATGCGG AAGTCATCAGCAGCAAGACGCTGCAGTCGTGTGATATTGG
CK19	CTGTAGGAAGTCATGGCGAGAAGTCATCTGCAGCCAGACG CTGTTCCGTCTCAAACCTGGTTCTTCTTCAGGTAGGCCAG CTCAGCGTACTGATTTCCCTCGTGAACCAGGCTTCAGCATC
Vimentin	GAGCGAGAGTGGCAGAGGACCTTTGTCGTTGGTTAGCTGG CATATTGCTGACGTACGTCAGAGCGCCCTAAGTTTTTAA AAGATTGCAGGGTGTTTTCGGGCCAATAGTGTCTTGGTAG
Twist	ACAATGACATCTAGGTCTCCCTGGTAGAGGAAGTCGATGT CAACTGTTTCAGACTTCTATCCCTCTTGAGAATGCATGCAT TTTCAGTGGGCTGATTGGCACTTACCATGGGTCCCTCAATAA
CD45	TCGCAATTCTTATGCGACTCTGTCATGGAGACAGTCATGT
Beclin1	TCAAATCTCACCAGACGGACCTGTGAGTAAGTAGTGCCA CATCACCTGTTGATTAGAGTGGACTGTACTGAAGGCAGAA GAAGGGTGGCTAGACAGAGGAGCTATTTCTCGGTGATACAA GTGTACACAGATGCCTGACACTGAAGCTCATGGCGAAT

## 2 结果

### 2.1 CTCs 中 Beclin1 的表达与临床特征的相关性

86例患者有81例患者检测到CTCs阳性。对81例初次CTCs阳性的患者检测到的CTCs应用mRNA原位分析的方法检测Beclin1基因的表达状态,并根据荧光点判断Beclin1基因表达程度(图2),无表达定义为阴性,低表达、中表达和高表达定义为阳性。CTCs中Beclin1基因表达阳性率为77.8%,提示Beclin1在肿瘤细胞中异常表达。CTCs中Beclin1阳性数量分别与性别、年龄、病理分期、T分期分析,结果均无统计学差异( $P>0.05$ ,表3)。

### 2.2 CTCs 中 Beclin1 的表达与 CTCs 分型的相关性

分析不同分型的CTCs中,Beclin1基因的表达状态,上皮型CTCs中的Beclin1基因阳性率35.8%(53/148),混合型CTCs中的Beclin1基因阳性率为60.1%(229/381),间质型CTCs中的Beclin1基因阳性率为46.6%(90/193),混合型具有上皮型和间质型的特征,且3种不同分型的CTCs中,Beclin1基因表达存在极显著性差异( $P=0.000$ ,表4),发生EMT的CTCs[间质化CTCs(混合型和间质型)]中Beclin1基因阳性率为55.6%[(229+90)/(381+193)],表明自噬相关基因Beclin1在EMT发生过程

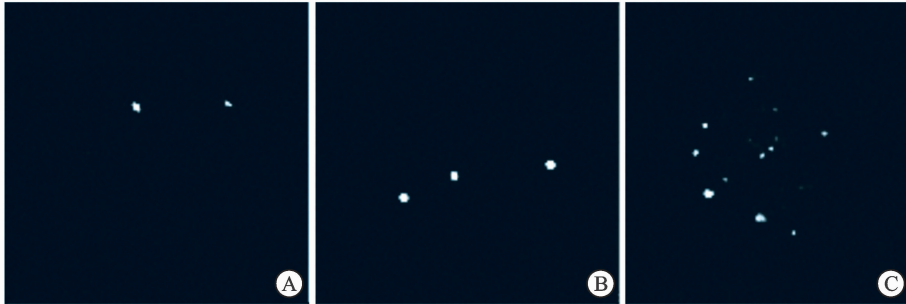
中起重要作用(表4)。

表3 CTCs 中 Beclin1 的表达与临床特征的相关性 [例(%)]

参数	例数	Beclin1		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性	阴性		
性别				2.932	$>0.05$
男	58	48(82.76)	10(17.24)		
女	23	15(65.22)	8(34.78)		
年龄(岁)				0.058	$>0.05$
>55	38	29(76.32)	9(23.68)		
<55	43	33(76.74)	9(20.93)		
病理分级				2.184	$>0.05$
I	19	13(68.42)	6(31.58)		
II	58	46(79.31)	12(20.69)		
III	2	2(100.00)	0(0.00)		
IV	2	2(100.00)	0(0.00)		
T分期				2.002	$>0.05$
T1a	33	26(78.79)	7(21.21)		
T1b	36	27(75.0)	9(25.0)		
T2	9	8(88.89)	1(11.11)		
T3	2	1(50.0)	1(50.0)		
T4	1	1(100.0)	0(0.00)		

表 4 不同型别 CTCs 中 Beclin1 基因表达 [个(%)]

CTCs 分型	CTCs 总数 (个)	Beclin1		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性	阴性		
上皮型	148	53(35.8)	95(64.2)	27.7	<0.05
混合型	381	229(60.1)	152(39.9)		
间质型	193	90(46.6)	103(53.4)		



A: Beclin1 低表达; B: Beclin1 中表达; C: Beclin1 高表达。

图 2 CTCs 中 Beclin1 表达荧光示意图( $\times 100$ )

表 5 基线 CTCs 总数、间质型比例及 Beclin1 阳性数与肿瘤转移的相关性

[例(%)]

组别	例数	CTCs 总数变化				间质型比例变化				Beclin1 阳性变化			
		上升	下降	不变	P 值	上升	下降	不变	P 值	上升	下降	不变	P 值
未转移	81	34(42.0)	38(46.9)	9(11.1)	<0.05	35(43.2)	37(45.7)	9(11.1)	<0.05	29(35.8)	46(56.8)	6(7.4)	<0.05
转移	5	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)		5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)		4(80.0)	0(0.0)	1(20.0)	

### 3 讨论

探索肾癌浸润和转移的机制,寻找抑制肾癌转移的策略,对肾癌的治疗有重大意义。肿瘤转移是肿瘤患者死亡的主要原因之一。研究认为,CTCs 是肿瘤转移的“种子”,在乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌中,CTCs 的价值被证实。BLUEMKE 等<sup>[8]</sup>采用免疫磁柱检测方法检测 RCC 患者 CTCs,检出率为 52.6%,并证实是独立预后因子。肾癌 CTCs 研究较少且检出率较低的主要原因是肾癌细胞缺乏特异性的标志物,导致 CTCs 检出率低而临床应用受限。

EMT 是指上皮型细胞通过特定的调控程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,该过程中,肿瘤细胞上皮型标志物表达降低,间质型标志物表达升高,使得肿瘤细胞之间的黏附力减弱,是形成侵袭、转移的前提和必要过程。EMT 过程在肿瘤进展中具有重要作用。通过 EMT,肿瘤细胞运动能力增加,形成具有侵袭和穿透能力的间质型肿瘤细胞,从而能促进肿瘤细胞穿透血管,导致其远处播散。在乳腺癌患者中,CTCs 在肿瘤转移过程中会发生 EMT 过程,且发生 EMT 过程的具有间质表型特征的 CTCs 更能预测肿瘤转移和评估肿瘤治疗效果<sup>[9]</sup>。因此,CTCs

2.3 CTCs-Beclin1 表达与肾癌进展的相关性 86 例患者随访并进行 2 次以上的 CTCs 检测,同时进行 Beclin1 基因表达检测,结果可见,在转移组和未转移组对比发现,CTCs 总数、CTCs 间质型比例、CTCs-Beclin1 表达阳性变化有统计学差异( $P < 0.05$ ),证实 CTCs 总数、CTCs 间质型比例、CTCs-Beclin1 表达阳性的变化可以作为肿瘤转移的预测因子(表 5)。

发生 EMT 过程是肿瘤侵袭转移的关键步骤。本研究采用 Canpatrol™ CTCs 检测技术对肾癌患者外周血中的 CTCs 进行捕获鉴定,该技术基于 EMT 过程,采用 EMT 组合标记物对 CTCs 进行鉴定分型,弥补了肾癌细胞缺乏特异性标记物而导致肾癌 CTCs 检出率较低的问题。本研究中 86 例患者接受检测,其中 81 例患者检测到 CTCs 阳性,检出率为 94.2%,明显高于其他的研究报道<sup>[8]</sup>。且本研究对检测到的 CTCs 可实现精确分型,根据 EMT 标记物表达的不同,检测到 138 个上皮型 CTCs、381 个混合型 CTCs(同时表达上皮型和间质型标记物)、193 个间质型 CTCs。对 CTCs 的精准分型鉴定,有利于精准地评估不同型别 CTCs 在肾癌治疗中的不同作用。对入组患者进行随访及 2 次以上的 CTCs 检测,在发生转移和未发生转移的患者中,发现 CTCs 总数和间质型 CTCs 比例存在统计学差异,表明 CTCs 总数和间质型 CTCs 的比例可作为预测肿瘤转移的预测因子。

细胞自噬也称为 II 型程序性死亡<sup>[7]</sup>。自噬在肾癌细胞程序性死亡过程中发挥着重要作用<sup>[10]</sup>。自噬过程受自噬相关基因 (autophagy related genes, ATG) 调控,前期我们在肾癌细胞系中发现自噬相关基因 ATG7 的表达变化会对肾癌细胞产生自噬调控

作用<sup>[11]</sup>。此外,在肾癌组织中,自噬抑制基因 Beclin1 的表达低于正常组织,Beclin1 低表达的肾癌患者预后明显差于 Beclin1 高表达的患者,多因素分析显示,Beclin1 表达水平是肾癌术后复发及生存的独立危险因素<sup>[8,12]</sup>。

EMT 过程受不同信号通路的多基因调控,EMT 过程中,上皮标记物和间质标志物的表达会发生改变,这些改变会使细胞的侵袭能力增加。自噬可通过 wnt/ $\beta$ -catenin 途径诱导三阴乳腺癌细胞参与 EMT 过程,从而促进三阴乳腺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[13]</sup>。本研究采用多重 mRNA 原位分析方法检测肾癌发生 EMT 过程的 CTCs 中 Beclin1 基因的表达差异,分析发现,在未发生 EMT 过程的上皮型 CTCs 中和发生 EMT 过程的间质化 CTCs 中,Beclin1 基因的表达存在极显著差异( $P < 0.05$ ),证实 Beclin1 基因表达在肾癌 CTCs 的 EMT 过程中发挥重要作用。对 86 例患者随访,进行 2 次以上的 CTCs 检测并随访,发现 5 例患者出现转移,分析未转移和转移组的患者 CTCs 总数、间质型 CTCs 比例和 Beclin1 表达阳性率发现,未转移组和转移组中,Beclin1 表达阳性率存在差异,提示 Beclin1 表达阳性的 CTCs 与转移有关,可能作为预测肿瘤转移的预测因子。YANG 等<sup>[14]</sup>在小细胞肺癌中研究发现 Beclin1 的表达可通过 miR-30a-5p 调控,并在导致肿瘤转移和耐药中发挥重要作用。

综上所述,本研究初步探索了循环肿瘤细胞上皮间质转化过程中,不同型别的 CTCs 与肿瘤转移的相关性和自噬相关基因 Beclin1 的表达对于 CTCs 的 EMT 过程的调控作用,研究表明发生转移的患者 CTCs 总数和间质型比例均出现了上升,因此 CTCs 总数和间质型 CTCs 比例均可以作为肿瘤转移的预测因子。研究也表明,Beclin1 基因在不同型别的 CTCs 中表达存在极显著性差异,提示 Beclin1 基因的表达在 CTCs 的 EMT 过程中发挥重要调控作用。且在发生转移的患者中,CTCs 的 Beclin1 阳性率上升,提示在 CTCs 中检测 Beclin1 的表达水平,有可能成为肾癌转移和预后评估的新的临床应用指标。

致谢:感谢辉瑞医学部宋旻博士给予的文献支持!

#### 参考文献:

[1] YU H, LIU R, MA B, et al. Axl receptor tyrosine kinase is a po-

tential therapeutic target in renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2015, 113(4):616-625.

- [2] LIM SH, BECKER TM, CHUA W, et al. Circulating tumour cells and the epithelial mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(10):848-853.
- [3] LIU HY, QIAN HH, ZHANG XF, et al. Improved method increases sensitivity for circulating hepatocellular carcinoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10):2918-2925.
- [4] MASUDA T, HAYASHI N, IGUCHI T, et al. Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer[J]. Mol Oncol, 2016, 10(3):408-417.
- [5] LIAO TT, YANG MH. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness[J]. Mol Oncol, 2017, 11(7):792-804.
- [6] LI L, LI W. Epithelial-mesenchymal transition in human cancer: comprehensive reprogramming of metabolism, epigenetics, and differentiation[J]. Pharmacol Ther, 2015, 150:33-46.
- [7] 王磊, 邓骞, 张连栋, 等. 自噬相关基因在肾透明细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(8):544-546.
- [8] BLUEMKE K, BILKENROTH U, MEYE A, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma correlates with prognosis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(8):2190-2194.
- [9] GUAN X, MA F, LIU S, et al. Analysis of the hormone receptor status of circulating tumor cell subpopulations based on epithelial-mesenchymal transition: a proof-of-principle study on the heterogeneity of circulating tumor cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(40):65993-66002.
- [10] WANG ZL, DENG Q, CHONG T, et al. Autophagy suppresses the proliferation of renal carcinoma cell [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2):343-350.
- [11] 王振龙, 邓骞, 王子明. 诱导/封闭自噬相关基因 7 对肾癌 786-0 细胞自噬的调控作用研究[J]. 现代泌尿外科杂志, 2015, 20(4):264-268.
- [12] 范大为, 刘凯, 袁成刚, 等. Beclin-1 在肾癌组织中的表达及其临床意义[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志, 2015, 9(2):96-100.
- [13] WANG M, ZHANG J, HUANG Y, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Autophagy Enhances Progression of Triple-Negative Breast Cancer Cells [J]. Med Sci Monit, 2017, 12(23):3904-3912.
- [14] YANG X, BAI F, XU Y, et al. Intensified beclin-1 mediated by low expression of mir-30a-5p promotes chemoresistance in human small cell lung cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(3):1126-1139.

(编辑 何宏灵)