

• 论 著 •

lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 在老龄肺腺癌患者癌组织中的表达水平及临床价值

袁 旦, 邵 萍

江苏省南京市第一医院检验科, 江苏南京 210000

摘要:目的 探讨老龄肺腺癌患者癌组织内转化生长因子- β 激活的长链非编码 RNA(lncRNA-ATB)、微小 RNA34a(miR-34a)和微小 RNA-145(miR-145)的表达水平与其生存情况的关系。方法 选取 2014 年 8 月至 2016 年 8 月在该院治疗的 112 例老龄肺腺癌患者为研究对象,采用 qRT-PCR 检测患者癌组织及癌旁组织中 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 表达水平,分别根据 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 的表达水平将患者分为高、低表达组,以总生存率(OS)作为检测指标,采用 Kaplan-Meier 法分别分析两组患者的预后情况,并采取 Cox 法探讨影响患者预后的独立危险因素。结果 肺腺癌组织 lncRNA-ATB 表达水平显著高于癌旁组织,肺腺癌组织 miR-34a 和 miR-145 表达水平显著低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访发现共 24 例患者死亡,所有患者的 3 年 OS 为 78.57%。其中 lncRNA-ATB 高、低表达组 3 年 OS 分别为 71.43%、85.71%;miR-34a 高、低表达组 3 年 OS 分别为 91.07%、66.07%;miR-145 高表达组高、低表达组 3 年 OS 分别为 89.29%、67.86%,Log-rank 检验显示,各指标高、低表达患者的 OS 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。影响患者预后的多因素 Cox 分析结果显示,肿瘤 TNM 分期升高、发生淋巴结转移和胸膜侵犯、lncRNA-ATB 高表达以及 miR-34a、miR-145 低表达是影响患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 lncRNA-ATB 在老龄肺腺癌患者癌组织中呈高表达,miR-34a、miR-145 在老龄肺腺癌患者癌组织中呈低表达,且 lncRNA-ATB 高表达,miR-34a、miR-145 低表达是影响患者预后的独立危险因素。

关键词:肺腺癌; 老龄; 转化生长因子- β 激活的长链非编码 RNA; 微小 RNA-34a; 微小 RNA-145

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.019 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2021)22-2776-05

文献标志码:A

Expression and clinical value of lncRNA-ATB, miR-34a and miR-145 in elderly patients with lung adenocarcinoma

YUAN Dan, TAI Ping

Department of Clinical Laboratory, Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of long non-coding RNA-activated by transforming growth factor β (lncRNA-ATB), microRNA(miR)-34a and miR-145 in tissues of elderly patients with lung adenocarcinoma and their correlation with survival. **Methods** A total of 112 elderly patients with lung adenocarcinoma treated in the hospital from August 2014 to August 2016 were selected as the research subjects, the lncRNA-ATB, miR-34a and miR-145 levels in the pathological tissues and tissues adjacent to carcinoma of the patients were detected by qRT-PCR, the patients were divided into high and low expression groups according to the expression levels of lncRNA-ATB, miR-34a and miR-145, and the overall survival rate (OS) was used as the detection index. Kaplan-Meier method was used to analyze the two groups of patients. The prognosis and Cox method were used to explore the independent factors affecting the prognosis of patients. **Results** The expression levels of lncRNA-ATB in lung adenocarcinoma tissues were significantly higher than those in adjacent tissues. The expression levels of miR-34a and miR-145 in lung adenocarcinoma tissues were significantly lower than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). A total of 24 patients died during follow-up and the 3-year OS of all patients was 78.57%. Among them, the lncRNA-ATB high and low expression groups had 71.43% and 85.71% of 3-year OS; miR-34a high and low expression groups had 91.07% and 66.07% of 3-year OS; miR-145 high and low expression groups had 89.29% and

作者简介:袁旦,女,技师,主要从事检验相关研究。

本文引用格式:袁旦,邵萍, lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 在老龄肺腺癌患者癌组织中的表达水平及临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2776-2780.

67.86% of 3-year OS, respectively. The differences in OS between the high and low expression groups of the three indicators of Log-rank test were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate analysis of Cox showed that elevated tumor TNM stage, lymph node metastasis and pleural invasion occurred, high expression of lncRNA-ATB, and low expression of miR-34a and miR-145 were independent risk factors for the prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA-ATB is highly expressed in lung adenocarcinoma tissues of elderly patients, miR-34a and miR-145 are lowly expressed in lung adenocarcinoma tissues of elderly patients, and highly expressed lncRNA-ATB, lowly expressed miR-34a and miR-145 are independent risk factors that affect the prognosis of patients.

Key words: lung adenocarcinoma; advanced age; long non-coding RNA-activated by transforming growth factor β ; microRNA-34a; microRNA-145

肺癌作为目前发病率最高的一种恶性肿瘤,是造成癌症病死率居高不下的重要原因,且发病率呈逐年上升趋势,大部分发病人群为中老年患者,肺腺癌是非小细胞肺癌的常见类型之一。近年来,微创外科技术在恶性肿瘤的治疗中得到广泛应用和发展,已经成为肺腺癌的重要治疗手段,但患者术后预后评价指标仍需要进一步探索^[1]。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一种不具备蛋白质编码功能的 RNA,一般由 200 个以上核苷酸组成。现有研究证实,人体 95% 左右的 RNA 是不编码功能蛋白的,但很大一部分 lncRNA 在基因表达调控中发挥重要作用,其可以作为基因调控的一种上游分子,能够从转录及转录后调控、表观遗传学等方面调节基因表达过程^[2]。微小 RNA (miRNA) 是生物体内广泛存在的一类内源性且高度保守的非编码单链 RNA,可以参与生物体细胞的增殖、分化、凋亡、免疫、代谢及炎症反应等重要生理过程^[3]。miR-34a 是一类具有显著抑癌作用的高度保守 miRNA,可通过与相关癌基因结合使得癌细胞周期 G1 期发生停滞,从而抑制癌细胞的增殖并促使其凋亡。miR-145 是位于人体 5 号染色体的另一种 miRNA,可通过有效调控下游靶基因表达情况抑制肿瘤细胞增殖、分化,且在乳腺癌、肺癌、肠癌等多种恶性肿瘤中发挥重要作用^[4]。本研究通过检测肺腺癌患者癌组织中被转化生长因子 β 激活的长链非编码 RNA (lncRNA-ATB)、miR-34a 和 miR-145 表达水平并探讨其与患者预后之间的关系,以期临床提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月至 2016 年 8 月在本院治疗的 112 例高龄肺腺癌患者为研究对象,患者年龄 70~85 岁,平均 (76.41 ± 2.68) 岁,其中男 64 例,女 48 例,吸烟和非吸烟患者各 55、57 例,TNM 分期为 I 期、II 期、III 期的患者分别为 57、50、5 例。纳入标准^[5]: (1) 所有患者经组织病理检查确诊为肺腺癌; (2) 患者年龄不低于 70 周岁; (3) 患者未发生淋巴结转移; (4) 患者入组前未接受过其他胸部手术或化疗; (5) 患者无放疗禁忌证且可以耐受手术。排除标

准: (1) 心、肝、肾功能严重异常者; (2) 术前经过新辅助化疗者; (3) 合并有严重感染、凝血功能障碍等疾病者; (4) 无法完成随访者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集并记录入选患者入院时的年龄、性别、TNM 分期、病理分级以及影像学检查等临床资料,并以总生存率 (OS) 作为肺腺癌患者术后生存情况的评价指标。

1.2.2 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 表达水平测定 手术过程中获得所有患者癌组织和癌旁组织,并立刻置于 -80°C 液氮中保存; 统一取出癌组织和癌旁组织并加入 TRIzol 试剂 (Invitrogen 公司) 将细胞完全裂解,并于室温条件下静置 5 min, 然后加入氯仿 200 μL 于裂解后细胞中,涡旋 20 s 后再于室温条件下静置 5 min。取静置后样品放入离心机中,在 12 000 r/min 条件下离心 15 min, 将上清液转移于 EP 管中并加入异丙醇 0.5 mL, 混匀并于室温条件下静置 10 min。使用 Prime Script RT reagent Kit 反转录试剂盒 (赛默飞世尔中国公司) 将总 RNA 进行反转录,从肺腺癌组织或癌旁组织中提取总 RNA, 分别得到模板单链 cDNA, 以 18S rRNA 作为内参, 使用 PCR 试剂盒 (北京康为世纪公司) 对 cDNA 进行 PCR。18S rRNA 上、下游引物分别为 5'-ACACG-GACAGGATTGACAGA-3'、5'-GGACATCTAAGG GCATCACA-3'。lncRNA-ATB 的上、下游引物分别为 5'-TGACAAAGGCAG-GAGGTA-3'、5'-ATCTCT-GGGTGCTGGTGAAGG-3'。miR-34a qRT-PCR 扩增以 U6 作为对照基因, miR-34a 上下游引物分别为 5'-TGGCAGTGTCTTAGCTGGTTG-3'、5'-GCGAGCA-CAGAATTAATACGAC-3'; U6 基因上下游引物分别为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'、5'-AACGCT-TCACGAATTTGCGT-3'。miR-145 qRT-PCR 扩增也以 U6 作为对照基因, 上、下游引物分别为 5'-TCG-GTCCAGTTTCCCAG-3'、5'-AGTGC GTGCTGTG-GAGTC-3'; U6 基因上、下游引物分别为 5'-ATTG-GAACGATACAGAGAAGATT-3'、5'-GGAACGCT-

TCACGAATTTG-3', lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145、U6 引物均由金斯瑞生物有限公司合成。最后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算组织中 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 相对表达量 (RQ), 并分别根据 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 的 RQ 中位值将患者分为高、低表达组各 56 例。

1.3 随访 所有患者随访时间为 10~50 个月, 中位随访时间 22.3 个月, 随访截止时间为 2020 年 1 月 31 日。每 3 个月随访 1 次, 检查内容包括患者肿瘤标志物、胸部 B 超以及 CT, 同时每年进行头颅磁共振成像 (MRI) 以及骨扫描检查。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验进行生存分析, 对生存影响因素进行单因素分析和多因素 Cox 回归模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织及癌旁组织中 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 表达水平比较 癌组织中 lncRNA-ATB 表达水平显著高于癌旁组织, miR-34a 和 miR-145 表达水平显著低于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 癌组织及癌旁组织中 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	lncRNA-ATB	miR-34a	miR-145
癌组织	2.81 ± 0.53	0.05 ± 0.01	0.57 ± 0.10
癌旁组织	2.15 ± 0.42	0.19 ± 0.03	1.53 ± 0.25
t	9.857	45.671	36.008
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 lncRNA-ATB、miR-34a 和 miR-145 不同表达水平患者术后生存情况比较 所有患者均顺利完成手术, 围术期无死亡病例, 截止至随访结束, 共有 24 例患者死亡, 所有患者的 3 年 OS 为 78.57%。其中 lncRNA-ATB 高表达组死亡 16 例, 3 年 OS 为 71.43%, 低表达组死亡 8 例, 3 年 OS 为 85.71%; miR-34a 高表达组死亡 5 例, 3 年 OS 为 91.07%, 低表达组死亡 19 例, 3 年 OS 为 66.07%; miR-145 高表达组死亡 6 例, 3 年 OS 为 89.29%, 低表达组死亡 18 例, 3 年 OS 为 67.86%。Log-rank 检验显示, 各指标

高、低表达患者的 OS 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1~3。

2.3 影响患者预后的单因素和多因素 Cox 分析 对影响患者预后的因素进行单因素分析, 并将差异存在统计学意义的因素作为自变量进行 Cox 多因素分析, 以患者生存情况 (赋值: 死亡=1, 生存=0) 为因变量, Cox 多因素分析结果显示, 肿瘤 TNM 分期升高、发生淋巴结转移和胸膜侵犯、lncRNA-ATB 高表达以及 miR-34a、miR-145 低表达是影响患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

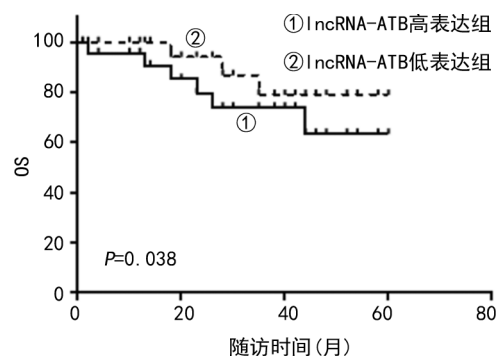


图 1 lncRNA-ATB 高、低表达组患者生存曲线图

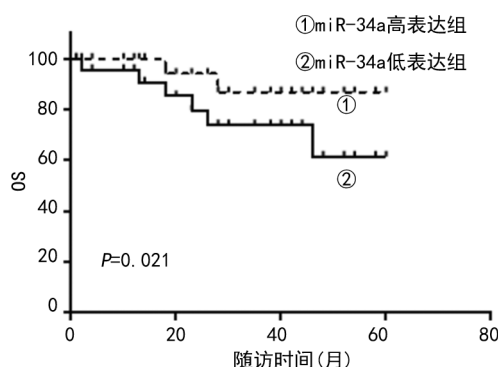


图 2 miR-34a 高、低表达组患者生存曲线图

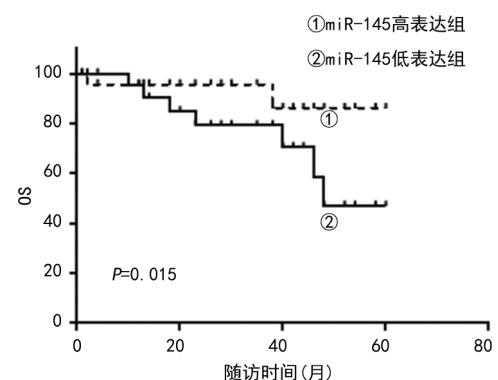


图 3 miR-145 高、低表达组患者生存曲线图

表 2 预后影响因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别						
男	0.045	1.656	0.987~3.120	0.084	2.326	1.012~3.826

续表 2 预后影响因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
女						
TNM 分期						
I ~ II 期	<0.001	12.986	6.895~23.654	0.002	7.256	2.351~21.452
III ~ IV 期						
吸烟史						
有	0.038	0.988	0.325~5.263	0.845	2.152	1.542~4.256
无						
淋巴结转移						
有	0.001	2.315	1.023~3.687	0.001	2.258	1.052~3.785
无						
胸膜侵犯						
有	0.002	1.859	0.965~4.958	0.015	2.165	1.152~5.623
无						
lncRNA-ATB						
高表达	<0.001	5.315	2.689~12.685	<0.001	5.689	1.589~13.254
低表达						
miR-34a						
高表达	0.022	3.230	4.258~8.658	0.012	4.253	3.252~12.586
低表达						
miR-145						
高表达	<0.001	6.256	3.256~9.262	0.021	2.366	0.874~4.569
低表达						

3 讨 论

肺癌的发病率和病死率在众多恶性肿瘤中居首位,且在肺癌的发生发展过程中常伴随多种调控因子的作用,故研究多种调控因子在肺癌患者中的表达水平差异,探讨其对疾病发展机制和预后的影响具有重要的临床意义。lncRNA 作为一种长度为 200 个核苷酸以上的非编码 RNA 分子,其一级结构类似于核苷酸排列顺序,以往研究误认为 lncRNA 属于基因的“转录噪音”^[6]。随着研究深入,发现 lncRNA 占哺乳动物基因组序列中转录本的 10%左右,相较于产生的 1%编码蛋白转录本更多,甚至具有较强的细胞或者组织特异性^[7]。研究证实,lncRNA 不仅直接调控靶基因转录以及翻译过程,还可间接调控靶基因的上下游基因,其在基因重组、细胞周期调控、蛋白质转录和翻译等多种生理过程中发挥重要的作用,与机体细胞生长、分化、凋亡等重要过程以及一些恶性肿瘤关系密切,为肺癌等恶性肿瘤的发生机制研究提供了重要方向^[8]。lncRNA-ATB 作为一种新发现的 lncRNA,许多研究均证实其在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要的调控作用,且与患者预后显著相关^[9-12]。丁如良等^[9]研究结果显示,结直肠癌患者的癌组织和血清中 lncRNA-ATB 过度表达,且患者的病灶大小、是否发生淋巴结转移以及胸膜侵犯都会影响 lncRNA-

ATB 的表达水平。预后研究显示 lncRNA-ATB 呈过度表达的患者预后更差,中位生存期更短^[10]。本研究结果显示,肺腺癌患者癌组织 lncRNA-ATB 表达水平高于癌旁组织,与上述研究结论一致,提示 lncRNA-ATB 在肺腺癌等恶性肿瘤的发生发展过程中扮演癌基因角色。多因素分析显示,除肿瘤 TNM 分期、是否发生淋巴结转移和胸膜侵犯外,lncRNA-ATB 表达水平也与患者预后有关。推测 lncRNA-ATB 表达水平可能与肺腺癌恶性程度以及转移情况存在密切联系,提示 lncRNA-ATB 可能在肺腺癌的病情进展中发挥重要作用。WANG 等^[11]研究结果证实,lncRNA-ATB 参与了恶性肿瘤侵袭转移级联反应,并对该过程具有一定促进作用。SONG 等^[12]研究发现,lncRNA-ATB 能够通过上调 E 盒结合锌指蛋白 1(ZEB1)和锌指蛋白(ZNF)-217 的表达水平以诱导上皮-间质转化,从而进一步促进乳腺癌的侵袭和转移,故推测 lncRNA-ATB 可能是通过上述途径促进肺腺癌的扩散和转移,从而影响患者术后生存情况,与本研究结果相符。

随着人们对 miRNA 在肿瘤发生发展过程中的作用机制的深入了解,miRNA 在恶性肿瘤治疗中的重要作用逐渐被揭示,不仅可以将其作为恶性肿瘤早期诊断和预后预测的一种生物标志物,miRNA 还有望

成为治疗肿瘤的一种新型药物。miRNA 是一种由 20~25 个核苷酸组成的人体内源性非编码小分子 RNA,可参与调节胚胎发育、细胞分化凋亡等多种生物学过程。其可以与靶基因信使 RNA(mRNA)之间发生相互作用,抑制转录后翻译过程,从而对靶基因产生负性调控并降低相关蛋白表达量。miRNA 对于恶性肿瘤的发生发展具有重要作用,扮演着癌基因或抑癌基因的角色^[13]。miR-34a 和 miR-145 能影响细胞周期以及染色体结构形成,已有研究证实,miR-34a 和 miR-145 可以抑制多种恶性肿瘤细胞的增殖^[14]。彭淑贤等^[15]研究结果发现,肺腺癌患者癌组织中 miR-34a 表达水平显著低于癌旁组织和正常组织,且在癌组织、癌旁组织、正常组织中呈依次升高趋势;王瑞娟^[16]研究结果显示,肺腺癌组织中 miR-145 异常低表达,且随着肿瘤病理分级越高、肿瘤细胞转移程度越高,患者的 miR-145 表达水平越低。说明 miR-34a 和 miR-145 表达水平可以作为肺腺癌患者病情严重程度的监测指标。本研究结果显示,肺腺癌组织 miR-34a 和 miR-145 表达水平低于癌旁组织,且 miR-34a、miR-145 低表达与患者预后相关,提示 miR-34a、miR-145 可能均属于抑癌基因。段亚男等^[17]研究证实 miR-145 可以靶向调控结缔组织生长因子(CTGF)表达水平以发挥肺腺癌病情调控作用,CTGF 是由多种细胞分泌合成的具有参与和调控细胞有丝分裂、增殖以及黏附过程的细胞因子,同时 CTGF 能够影响新生血管生成以及肿瘤发生发展过程,其在肝癌等多种恶性肿瘤中呈显著低表达。因此,可以将血清 miR-145 作为恶性肿瘤侵袭潜能以及预后预测的重要生物学指标。许晶晶等^[18]报道 miR-34a 的目的调控 mRNA 是 c-myc 蛋白,c-myc 是一种可以有效促进细胞进入 DNA 合成期以快速完成 DNA 合成与复制的特殊蛋白,因此可以将 c-myc 的高度表达作为肿瘤发生或发展的重要信息。而人体正常组织和细胞中的 miR-34a 能与 c-myc 特异性结合导致 c-myc 蛋白表达降低,产生明显抑癌作用。

综上所述,lncRNA-ATB 在老龄肺腺癌患者癌组织中呈高表达,miR-34a、miR-145 在老龄肺腺癌患者癌组织中呈低表达,且 lncRNA-ATB 高表达,miR-34a、miR-145 低表达是影响患者预后的独立危险因素。

参考文献

[1] 吴建军. 不同治疗策略对晚期肺癌患者临床疗效观察[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):68-70.
[2] KAWASAKI N, MIWA T, HOKARI S, et al. Long non-coding RNA NORAD regulates transforming growth factor- β signaling and epithelial-to-mesenchymal transition-like phenotype[J]. Cancer Sci, 2018, 109(7):2211-2220.

[3] ZHAO S, YU J, WANG L. Machine learning based prediction of brain metastasis of patients with III A-N2 lung adenocarcinoma by a three-miRNA signature[J]. Transl Oncol, 2017, 11(1):157-167.
[4] LIU M L, ZHANG Q, YUAN X, et al. Long noncoding RNA RP4 functions as a competing endogenous RNA through miR-7-5p sponge activity in colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(9):1004-1012.
[5] 吴一龙, 廖美琳, 蒋国樑, 等. 局部晚期非小细胞肺癌诊断治疗之共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(6):576-578.
[6] 王婷梅, 曲丽娜, 李莹辉. lncRNA 的结构、功能及其与疾病的关系[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(7):659-666.
[7] WANG Z, WANG K, DANG Y, et al. Evaluation of the expression and clinical value of lncRNA AC010761. 9 in human gastric adenocarcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1):40-45.
[8] 刘天旭, 王梦杰, 田聪, 等. lncRNA NEAT1 通过抑制 DNA 损伤促进肺腺癌 PC-9 细胞的增殖[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(8):845-849.
[9] 丁如良, 郑双, 许喜娟, 等. lncRNA-AK001058 与结直肠癌患者病理特征及预后的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(4):303-306.
[10] 刘大海, 罗杰, 刘春梅, 等. lncRNA ATB 表达水平与肿瘤患者预后关系 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(1):67-72.
[11] WANG X, LI G, LUO Q, et al. Integrated TCGA analysis implicates lncRNA CTB -193M12. 5 as a prognostic factor in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Cell In, 2018, 18(1):27.
[12] SONG S, YU W, LIN S, et al. lncRNA ADPGK-AS1 promotes pancreatic cancer progression through activating ZEB1-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(2):15-20.
[13] 赵银龙, 王洪冰, 毛铁铸, 等. microRNA 与肿瘤关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(12):1365-1367.
[14] 孙依娜, 胡国强, 张飞飞. miR-34a、miR-145 表达与宫颈癌 HPV 感染的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(4):743-746.
[15] 彭淑贤, 李浔, 刘琴, 等. 转录组数据分析肺腺癌和肺鳞状细胞癌中基因的差异表达[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6):641-649.
[16] 王瑞娟. miR-145 在非小细胞肺癌中的表达及临床病理意义[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(5):425-428.
[17] 段亚男, 胡智慧, 董英辉, 等. miR-145 和 CTGF 在肺腺癌中的表达关系及意义[J]. 现代医学, 2019, 47(3):299-304.
[18] 许晶晶, 刘峰, 杨廷桐, 等. 肺腺癌中 miRNA34a 和 c-myc 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(12):1374-1378.