

基于数据库挖掘分析 CKMT1A 在非小细胞肺癌化疗耐药性中的作用

江山¹, 李辉¹, 邓智霞¹, 钱韬¹, 严慧深^{2*} (1. 都江堰市人民医院呼吸与危重医学科, 成都 611830; 2. 扬州科技学院医学院, 江苏 扬州 225100)

摘要: 目的 探讨线粒体肌酸激酶 1A(creatine kinase mitochondrial 1A, CKMT1A)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)化疗耐药性中的作用。方法 通过 HPA、GEPIA、GEO 等数据库或在线分析工具分析 CKMT1A 在 NSCLC 及顺铂耐药性 NSCLC 细胞系的表达, 运用非配对 *t* 检验分析组间差异; 通过 STRING 结合 DAVID 6.8 分析 CKMT1A 互作基因的通路富集, 运用 Fisher Exact Test 计算富集 *P* 值; microRNA.org 结合 Targetscan 进行 miRNA-mRNA 互作分析进一步证明 CKMT1A 在 NSCLC 化疗耐药性中的作用; 运用 COREMINE 工具进行文本挖掘分析显著富集的通路及 NSCLC 化疗耐药性的关系, 以及 microRNA 与 NSCLC 化疗耐药性的关系; 通过 Kaplan Meier-plotter 运用 log-rank 检验分析 CKMT1A 表达量、microRNA 表达量与 NSCLC 患者总生存率(overall survival, OS)的相关性, 以及 CKMT1A 表达量与 NSCLC 化疗患者 OS 的相关性。结果 CKMT1A 在 NSCLC 患者及顺铂耐药性的 NSCLC 细胞系中的表达量显著升高($P=0.000$), 而且与患者的 OS 显著相关($P<0.05$); 代谢途径, 尤其是精氨酸和脯氨酸代谢途径在 CKMT1A 互作基因中具有显著性富集($P<0.05$), 而且与 NSCLC 化疗耐药性密切相关; hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 靶向于 CKMT1A, 而且与 NSCLC 患者 OS 和化疗耐药性相关。结论 高表达 CKMT1A 影响 NSCLC 的预后及化疗耐药性, 而且有可能通过精氨酸和脯氨酸代谢途径或者 microRNA 转录后调控介导 NSCLC 化疗耐药性。

关键词: 线粒体肌酸激酶 1A; 非小细胞肺癌; 化疗耐药性; 数据挖掘

中图分类号: R734.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)11-1368-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.11.016

引用本文: 江山, 李辉, 邓智霞, 等. 基于数据库挖掘分析 CKMT1A 在非小细胞肺癌化疗耐药性中的作用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(11): 1368-1373.

Analysis of the Role of CKMT1A on Non-small Cell Lung Cancer Chemotherapy Resistant Based on Data Mining

JIANG Shan¹, LI Hui¹, DENG Zhixia¹, QIAN Tao¹, YAN Huishen^{2*} (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Dujiangyan People's Hospital, Chengdu 611830, China; 2. School of Medicine, Yangzhou Polytechnic College, Yangzhou 225100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of creatine kinase mitochondrial 1A(CKMT1A) on non-small cell lung cancer(NSCLC) chemotherapy resistant. **METHODS** HPA, GEPIA, GEO databases or online tools were used to explore the expression of CKMT1A on NSCLC or cisplatin resistant NSCLC cell line, the difference between two groups was evaluated by unpaired *t* test. Pathway enrichment analysis of CKMT1A interacted genes was conducted by STRING and DAVID 6.8, enriched *P* value was evaluated by Fisher Exact Test. miRNA-mRNA interaction analysis was conducted by microRNA.org and Targetscan to further prove the role of CKMT1A on NSCLC chemotherapy resistant. The relation of CKMT1A expression or microRNA expression and NSCLC overall survival(OS) were conducted by Kaplan Meier-plotter using log-rank test. COREMINE was used to analyze the relation of enriched pathways and NSCLC chemotherapy resistant and the relation of microRNA and NSCLC chemotherapy resistant. **RESULTS** CKMT1A were over expressed in NSCLC and cisplatin resistant NSCLC cell line($P=0.000$). High expression of CKMT1A was significantly associated with lower OS in NSCLC($P<0.05$). Metabolic pathways, especially arginine and proline metabolism pathway were enriched among genes interacted with CKMT1A($P<0.05$), which was closely associated with NSCLC chemotherapy resistant. hsa-miR-103 and hsa-miR-107 were target to CKMT1A, and also associated with NSCLC OS and chemotherapy resistant. **CONCLUSION** CKMT1A over-expression affect clinical prognosis and chemotherapy resistant in NSCLC, and possibly by arginine and proline metabolism pathway or microRNA post-transcriptional regulation.

KEYWORDS: creatine kinase mitochondrial(CKMT1A); non-small cell lung cancer(NSCLC); chemotherapy resistant; data mining

肺癌同时具有高发病率和高死亡率, 大约 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,

NSCLC), 而且 75% 的患者在疾病的相对晚期才得到了确诊, 往往已继发多器官转移^[1]。化疗是

基金项目: 江苏省高等学校自然科学面上项目(18KJD360003)

作者简介: 江山, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: 15196618928
教授 Tel: 17696848171 E-mail: 1328838969@qq.com

E-mail: 502729538@qq.com *通信作者: 严慧深, 男, 博士, 副

NSCLC 常规的治疗手段, 尽管铂类化疗药作为全身性治疗手段的基础, 其对患者 5 年生存率的影响不显著, 其中一个重要原因就是化疗耐药性的存在^[2]。因此缓解或者逆转肿瘤化疗耐药性有助于更有效治疗 NSCLC。

基因的异常表达是导致肺癌化疗耐药性发生的重要原因。线粒体肌酸激酶 1A(creatine kinase mitochondrial 1A, CKMT1A)是分布在线粒体膜表面的肌酸激酶之一, 与细胞内能量合成、转移密切相关。研究表明, CKMT1A 在多种肿瘤中异常表达而且影响肿瘤的发展及治疗。比如, CKMT1A 在口腔癌中低表达, 阻止肿瘤细胞凋亡^[3]; siRNA 敲低 CKMT1A 促进 *EVII* 基因阳性急性髓性白血病细胞系的凋亡^[4]; n335586/miR-924/CKMT1A 轴通过调控乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝癌肿瘤细胞迁移与侵袭^[5]; 人鼻咽癌高表达 CKMT1A 增加顺铂敏感性, 促进细胞凋亡^[6], 另有研究表明高表达 CKMT1A 降低鼻咽癌放疗敏感性^[7]。但是, 目前尚未有关于 CKMT1A 与 NSCLC 及其化疗耐药性的研究。因此, 本研究应用生物信息学手段, 研究 CKMT1A 与 NSCLC 化疗耐药性的关系。

1 材料与方法

1.1 CKMT1A 在肺癌组织中的表达及预后分析

在 HPA 数据库(the human protein atlas project) (<https://www.proteinatlas.org>)中的 Tissue Atlas 功能菜单检索 CKMT1A, CKMT1A 在肺组织的免疫组化结果选自 Tissue Atlas 菜单下面的 lung 选项, 所代表图来源于 49 岁女性正常肺组织, 所用免疫组化抗体 HPA 编号为 HPA043491, NSCLC 组织 CKMT1A 表达免疫组化分析结果来源于 HPA 中的 Pathology Atlas 功能菜单, 所选代表图来源于 54 岁女性肺腺癌组织(患者编码 2393)以及 73 岁男性肺鳞癌组织(患者编码 1937), 所用免疫组化抗体 HPA 编号皆为 HPA043491。利用 GEPIA(Gene Expression Profiling Interactive Analysis) (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)中的 Box Plot 功能分析 LUAD(Lung adenocarcinoma)和 LUSC(Lung squamous cell carcinoma)数据集可视化分析肺腺癌、肺鳞癌 CKMT1A mRNA 表达高低, 数据来源包括 TCGA(the Cancer Genome Atlas)和 GTEx(Genotype-Tissue Expression)项目。利用 Kaplan Meier-plotter (www.kmplot.com)lung cancer 数据集进行 CKMT1A 表达量与 NSCLC 总体生存率(overall survival, OS)

的关系分析。

1.2 CKMT1A 在耐药性肺癌细胞系中的表达及预后分析

顺铂敏感及顺铂耐药 NSCLC 细胞系 H460 的 CKMT1A 表达(GDS5247/7983256/CKMT1A)提取自 GEO(Gene Expression Omnibus)数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 2 组数据的热图分析采用“Cluster Analysis”选项进行分析提取。mRNA 表达分析组间对比运用非配对 *t* 检验。在 Kaplan Meier-plotter lung cancer 数据中输入 CKMT1A, 然后在 chemotherapy 选项中的选择“yes”进行 NSCLC 化疗患者 OS 分析。

1.3 CKMT1A 互作基因通路富集分析

通过 STRING(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes) (<https://string-db.org/>) 筛选与 CKMT1A 联结分数最高的 10 个基因, 接着运用 DAVID 6.8(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) (<https://david.ncifcrf.gov>) 对互作基因进行 KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)通路富集分析, 运用 Fisher Exact Test 计算 *P* 值, 以 $P < 0.05$ 筛选具有显著差异性的通路富集标准。

1.4 miRNA-mRNA 互作分析

通过 microRNA.org(<http://www.microrna.org>) 筛选靶向于 CKMT1A mRNA 的 microRNA, 选取热力学稳定性大小(mirSVR)分值可信度高的(即 $\text{mirSVR} \leq -0.1$)作为候选 microRNA, 然后通过 targetscan(www.targetscan.org)数据库进行验证。microRNA 的表达与 NSCLC 患者的预后分析通过 Kaplan Meier-plotter 中的 miRPOWER pan-cancer 分析, 分别勾选 Lung adenocarcinoma, Lung squamous cell carcinoma 即可分析输入的 microRNA 与肺腺癌、肺鳞癌 OS 的关系。通过 XENA(<https://xenabrowser.net/>)检索 CKMT1A 基因表达量以及 hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 的基因拷贝数, 然后提取 TCGA 肺腺癌及肺鳞癌样本, 剔除空值, 共纳入 1 007 例 NSCLC 患者样本, 然后通过 Graphpad Prism 进行 Pearson 相关性检验并作图, 以 $P < 0.05$ 作为显著相关的标准。

1.5 COREMINE 文本挖掘分析

通过 COREMINE(<http://www.coremine.com>)进行 MEDLINE 数据库的文本挖掘分析。在输入项输入精氨酸代谢、脯氨酸代谢、代谢途径、NSCLC、

耐药性,可以挖掘分析精氨酸代谢、脯氨酸代谢、代谢途径三者与 NSCLC 的关系。输入项输入 hsa-miR-103 或 hsa-miR-107、NSCLC、耐药性,可以挖掘 hsa-miR-103 或 hsa-miR-107 和 NSCLC 的关系。输出结果图中直线的粗细代表关联性的强弱。

1.6 统计学方法

CKMT1A 在 NSCLC 及顺铂耐药性中的表达组间对比运用非配对 *t* 检验;通路富集分析通过 DAVID 6.8 在线工具运用 Fisher Exact Test 检验方法;通过 Kaplan Meier-plotter 运用 log-rank 检验分析 CKMT1A 表达量或者 micro RNA 表达量与患者生存之间关系,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CKMT1A 在 NSCLC 组织中的表达及预后分析

HPA 数据库免疫组化结果显示,肺腺癌、肺鳞癌组织中的 CKMT1A 表达水平显著高于正常肺组织(图 1A)。通过 GEPIA 工具进一步证明 CKMT1A 在肺腺癌和鳞癌中都显著升高($P < 0.05$)(图 1B)。预后分析显示,高表达 CKMT1A 与 NSCLC 低 OS 显著相关($P < 0.05$)(图 1C)。

2.2 CKMT1A 在顺铂耐药性 NSCLC 细胞系中的表达及预后分析

对 GEO 数据库挖掘热图及 mRNA 定量分析发现,CKMT1A 在顺铂耐药性 NSCLC 细胞系 H460 中高表达($P < 0.05$)。生存曲线分析也发现高表达 CKMT1A 与化疗肺癌患者的 OS 显著相关($P < 0.05$)。结果见图 2。

2.3 CKMT1A 互作基因通路富集分析

通过 STRING 数据库筛选出 10 个与 CKMT1A 互作的基因(图 3A)。对上述基因进行 KEGG 旁路富集分析发现,代谢途径(尤其是精氨酸和脯氨酸代谢途径)具有显著差异性富集($P < 0.05$),结果见表 1。通过文本挖掘发现,精氨酸代谢、脯氨酸代谢、代谢途径三者都与 NSCLC 化疗耐药性密切相关,见图 3B。

2.4 基于 miRNA-mRNA 互作的 CKMT1A 功能分析

microRNA 是基因转录后重要的负性调控机制,因此某个基因的功能可通过靶向于这个基因的 microRNA 功能来预测。通过权威 microRNA 数据库 microRNA.org 来预测发现 hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 靶向于 CKMT1A,此结果通过 targets can 数据库得到进一步确认(图 4A)。通过 XENA 对 TCGA 数据库挖掘分析发现,在 NSCLC 中,

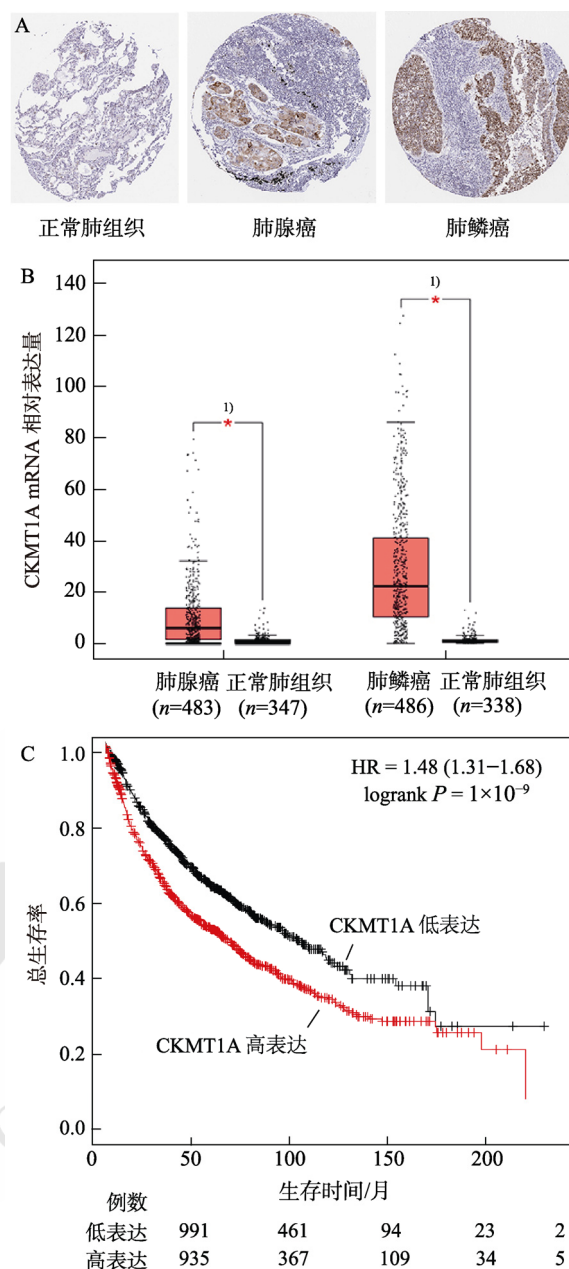


图 1 CKMT1A 在 NSCLC 组织中的表达及总生存率分析 A-NSCLC 患者 CKMT1A 免疫组化分析; B-NSCLC 患者 CKMT1A mRNA 表达分析,与正常肺组织相比,¹⁾ $P < 0.05$; C-CKMT1A 与 NSCLC 患者总生存率分析。

Fig. 1 Expression and OS analysis of CKMT1A in NSCLC patients A-Immunohistochemical analysis of CKMT1A in NSCLC patients; B-mRNA expression of CKMT1A in NSCLC patients, compared with normal lung tissue, ¹⁾ $P < 0.05$; C-OS analysis of CKMT1A in NSCLC patients.

hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 的基因拷贝数在肺鳞癌和肺腺癌中与 CKMT1A mRNA 表达量皆显著性负相关(图 4B~C)。文本挖掘发现, hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 与 NSCLC 化疗耐药性密切相关(图 4D)。hsa-miR-103 的低表达与肺鳞癌的低 OS 显著相关($P < 0.05$)(图 4F),而 hsa-miR-107 的低表达与肺腺癌的低 OS 显著相关($P < 0.05$)(图 4G)。

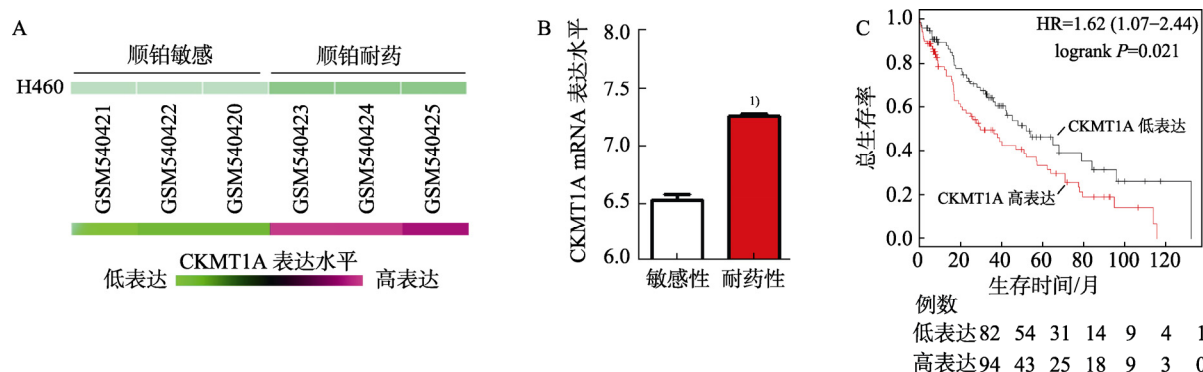


图2 CKMT1A在耐药性NSCLC细胞系中的表达及预后分析

A-顺铂敏感及耐药性H460 CKMT1A表达热图分析；B-顺铂敏感及耐药性H460 CKMT1A mRNA表达定量分析，与敏感性组相比，¹⁾P<0.05；C-CKMT1A表达与化疗NSCLC患者总体生存率分析。

Fig. 2 Expression and OS analysis of CKMT1A in chemotherapy resistant cell line and NSCLC patients

A-heat map of CKMT1A in cisplatin sensitive and resistant cell line H460; B-mRNA expression of CKMT1A in cisplatin sensitive and resistant cell line H460, compared with the sensitive group, ¹⁾P<0.05; C-OS analysis of CKMT1A in NSCLC patients with chemotherapy.

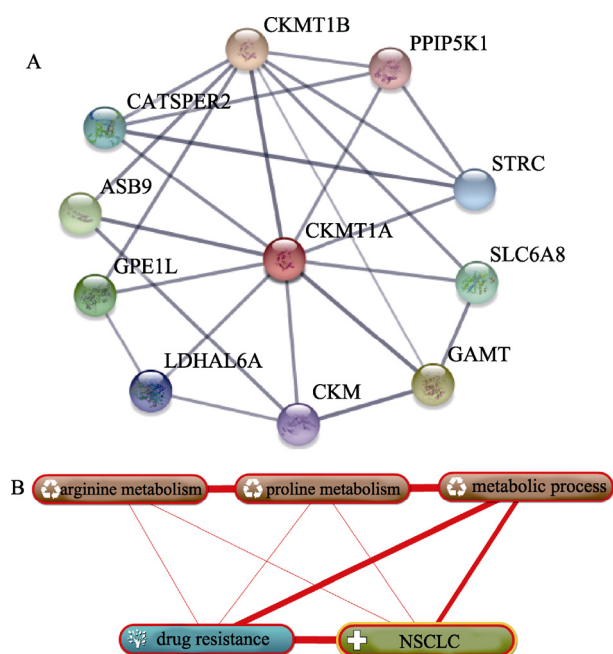


图3 CKMT1A 互作基因富集通路及与NSCLC耐药性关系分析

A-CKMT1A 基因互作分析；B-富集通路及与NSCLC耐药性文本挖掘分析。

Fig. 3 Pathway enrichment analysis of CKMT1A interacted genes and the relation with NSCLC drug resistance

A-genes interaction analysis of CKMT1A; B-relationship between enrichment pathway and NSCLC drug resistance based on text mining.

表1 CKMT1A 互作基因功能通路富集分析

Tab. 1 Functional enrichment analysis of genes interacted with CKMT1A

通路描述	包含基因	样本基因比率	库基因比率	P 值
精氨酸和脯氨酸代谢	CKMT1A, CKM, CKMT1B, GAMT	4/11	50/6 879	7.12×10 ⁻⁶
代谢途径	CKMT1A, CKM, CKMT1B, LDHAL6A, GAMT	5/11	1 219/6 879	0.010 9

3 讨论

肿瘤相关基因的挖掘有助于认识肿瘤的发生发展，为肿瘤诊疗提供依据。同样，肿瘤化疗耐药性基因的挖掘也有助于临床上克服肿瘤化疗耐药性^[8-9]。EGFR、ABCB1、PIK3CA、EML4 等基因已被挖掘出来作为克服 NSCLC 化疗耐药性的靶点^[10]。在生物学大数据背景下，生物信息学手段具有快捷、经济、权威等优势，已广泛运用于肿瘤化疗耐药性相关基因的挖掘分析。本研究综合运用基因芯片挖掘、基因互作、通路富集、文本挖掘、miRNA-mRNA 互作等生物信息学手段，首次分析了 CKMT1A 在 NSCLC 化疗耐药性中的作用。

CKMT1A 在 NSCLC 以及顺铂耐药性 NSCLC 细胞系中的高表达，而且与患者 OS 显著相关，这说明了 CKMT1A 与 NSCLC 患者的预后、化疗耐药性密切相关。基因互作以及通路富集分析也证明了 CKMT1A 互作基因通路富集于代谢相关通路，而肿瘤细胞的化疗药物代谢异常则是导致化疗耐药性出现的关键原因^[11]，比如通过使化疗药物靶向于线粒体以及增加其对细胞外酸碱度敏感性的方法可以改变 NSCLC 化疗药物代谢状态，进而克服 NSCLC 化疗多重耐药性^[12]。因此，基因互作结合通路富集分析一方面证明了 CKMT1A 与 NSCLC 化疗耐药性的相关性，另一方面揭示了其可能的信号通路机制。至于 CKMT1A 是否通过代谢相关通路影响 NSCLC 化疗耐药性，这需要通过传统的分子生物实验技术进行验证，比如敲低 CKMT1A 检测药物或者精氨酸和脯氨酸在细胞中的代谢，或者运用抑制剂阻断相关代谢通路信号传导后，观察 CKMT1A 对 NSCLC 化疗耐药性的影响。

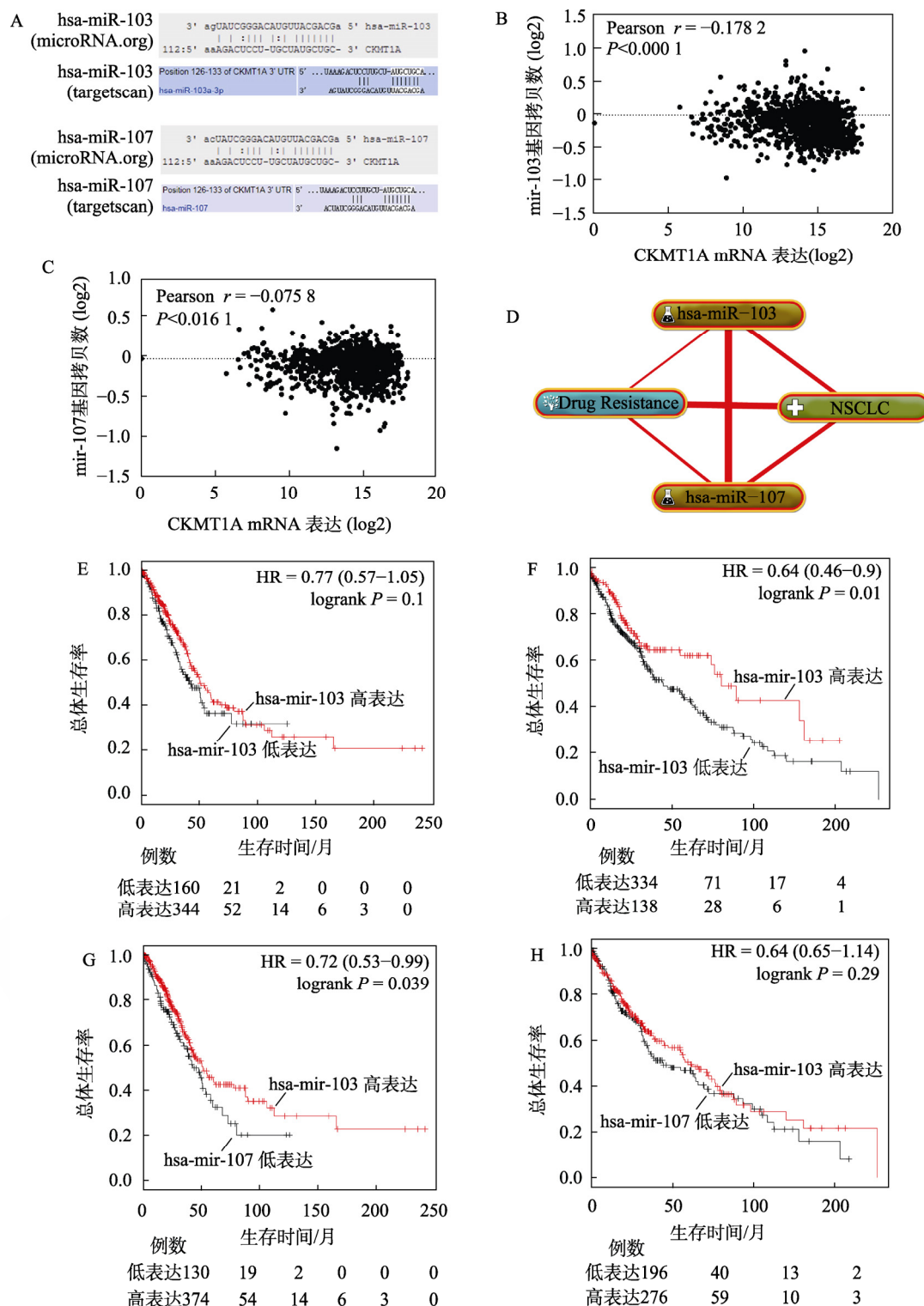


图4 基于 miRNA-mRNA 互作的 CKMT1A 功能分析

A-miRNA-mRNA 互作预测分析; B-TCGA NSCLC 样本中 hsa-miR-103 基因拷贝数与 CKMT1A mRNA 表达量相关性分析; C-TCGA NSCLC 样本中 hsa-miR-107 基因拷贝数与 CKMT1A mRNA 表达量相关性分析; D-miRNA 与 NSCLC 化疗耐药性文本挖掘分析; E-hsa-miR-103 表达与肺腺癌患者总体生存率分析; F-hsa-miR-103 表达与肺鳞癌患者总体生存率分析; G-hsa-miR-107 表达与肺腺癌患者总体生存率分析; H-hsa-miR-107 表达与肺鳞癌患者总体生存率分析。

Fig. 4 Function analysis of CKMT1A based on miRNA-mRNA interaction analysis

A-prediction of miRNA-mRNA interaction; B-correlation analysis between hsa-miR-103 gene copy number and CKMT1A mRNA in TCGA NSCLC samples; C-correlation analysis between hsa-miR-107 gene copy number and CKMT1A mRNA in TCGA NSCLC samples; D-relationship between miRNA and NSCLC drug resistance based on text mining; E-OS analysis of hsa-miR-103 expression and lung adenocarcinoma; F-OS analysis of hsa-miR-103 expression and lung squamous; G-OS analysis of hsa-miR-107 expression and lung adenocarcinoma; H-OS analysis of hsa-miR-107 expression and lung squamous.

microRNA 作为转录后调控,介导了肺癌、乳腺癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤的化疗耐药性的发生发展^[13]。本研究为了进一步证明 CKMT1A 对 NSCLC 化疗耐药性以及潜在的转录后调控机制,运用权威数据库 microRNA.org 进行 miRNA-mRNA 互作分析,再通过 targetscan 验证,减少了因不同预测方法导致的误差,保证了分析结果的可靠性。通过预测,作为 CKMT1A 表达负性调控因子,hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 已被报道在 NSCLC 中低表达^[14-15],这与本研究发现 CKMT1A 在 NSCLC 中高表达的结论是一致的。而且,hsa-miR-103 通过抑制 BIM、APAF-1、SRC 等基因的表达而促进吉非替尼介导的 NSCLC 凋亡^[16]; hsa-miR-107 通过抑制 Bcl-w 的表达而增加 NSCLC 对紫杉醇的敏感性^[17]。因此, microRNA 通过转录后负性调控 CKMT1A 在 NSCLC 中的表达有可能是其介导 NSCLC 化疗耐药性的潜在机制,这可以作为后续研究的方向。而且目前公共数据库尚缺乏顺铂耐药与不耐药的 miRNA 表达数据,故无法通过数据库挖掘来明确 hsa-miR-103 和 hsa-miR-107 与 CKMT1A 对肺癌耐药和进展的影响,后续研究可通过传统分子生物实验技术进行深入研究。hsa-miR-103 与肺腺癌患者的 OS 以及 hsa-miR-107 与肺鳞癌患者的 OS 没有显著性关系(图 4C, 4F),这有 2 种可能:第一, microRNA 对不同的 NSCLC 病理亚型作用不一样,具有特异性,而且具有特异性的 microRNA 可以作为不同 NSCLC 病理亚型的潜在诊断标志物^[18]。本研究为后续研究不同病理亚型的 NSCLC 转录后调控或者挖掘 NSCLC 化疗耐药标志物提供线索。第二,样本量不够大。目前关于 microRNA 与肿瘤患者生存曲线分析的数据相对比较缺乏,因此,后续研究可继续增加样本量,进一步确认目前已有的分析结果。

总而言之,本研究首次证明了 CKMT1A 与 NSCLC 化疗耐药性的关系,为临床克服肺癌化疗耐药提供了潜在靶点。

REFERENCES

- [1] ROTOW J, BIVONA T G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(11): 637-658.
- [2] WU S G, SHIH J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 38.
- [3] ONDA T, UZAWA K, ENDO Y, et al. Ubiquitous mitochondrial creatine kinase downregulated in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(5): 698-709.
- [4] FENOUILLE N, BASSIL C F, BEN-SAHRA I, et al. The creatine kinase pathway is a metabolic vulnerability in EVI1-positive acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 301-313.
- [5] FAN H, LV P, MU T, et al. LncRNA n335586/miR-924/CKMT1A axis contributes to cell migration and invasion in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 429: 89-99.
- [6] LI G. Mitochondrial creatine kinase 1A in sensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells to platinum-based chemotherapeutics[J]. *Med Sci J Central South China(中南医学科学杂志)*, 2019, 47(6): 576-580.
- [7] LAN R L, HUANG F, ZHONG G X, et al. Effects of CKMT1 on radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(5): 597-606.
- [8] LV M Y, NING W W, CHEN Y H, et al. Drug resistance of antineoplastic drugs and clinical therapeutic strategies[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(13): 1721-1727.
- [9] LU Y, ZHANG X J, ZHANG R Z, et al. Study on reversal effect of curcumin on 5-fluorouracil resistance in colon cancer *in vitro* and *in vivo* and its mechanism[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(15): 1793-1800.
- [10] REIMER D, SADR S, WIEDEMAIR A, et al. Clinical relevance of E2F family members in ovarian cancer: An evaluation in a training set of 77 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(1): 144-151.
- [11] BHATTACHARYA B, MOHD OMAR M F, SOONG R. The Warburg effect and drug resistance[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(6): 970-979.
- [12] JIANG L, LI L, HE X, et al. Overcoming drug-resistant lung cancer by paclitaxel loaded dual-functional liposomes with mitochondria targeting and pH-response[J]. *Biomaterials*, 2015, 52: 126-139.
- [13] SI W G, SHEN J Y, ZHENG H L, et al. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 25.
- [14] YANG D, WANG J J, LI J S, et al. miR-103 functions as a tumor suppressor by directly targeting programmed cell death 10 in NSCLC[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(4): 519-528.
- [15] XIA H, LI Y, LV X. MicroRNA-107 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the BDNF-mediated PI3K/AKT pathway in human non-small lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1325-1333.
- [16] GAROFALO M, ROMANO G, DI LEVA G, et al. EGFR and MET receptor tyrosine kinase-altered microRNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers[J]. *Nat Med*, 2011, 18(1): 74-82.
- [17] LU C J, XIE Z B, PENG Q Z. MiRNA-107 enhances chemosensitivity to paclitaxel by targeting antiapoptotic factor Bcl-w in non small cell lung cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(9): 1863-1873.
- [18] PATNAIK S, MALLICK R, KANNISTO E, et al. MiR-205 and MiR-375 microRNA assays to distinguish squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung cancer biopsies[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(3): 446-453.

收稿日期: 2020-05-30

(本文责编: 沈倩)