

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.040

宫颈癌患者新辅助化疗前后 miR-138 的表达及与化疗敏感性的关系研究*

张 燕¹ 廖大忠^{1Δ} 刘成凤¹ 赵曼妤¹ 严佳佳²

(1 西南医科大学附属医院中医肿瘤血液病科 四川 泸州 646000; 2 西南医科大学中西医结合学院 四川 泸州 646000)

摘要 目的:研究宫颈癌患者新辅助化疗前后微小 RNA-138(miR-138)的表达及与化疗敏感性的关系。**方法:**选取 2016 年 2 月至 2018 年 7 月我院收治的宫颈癌患者 18 例为研究对象。所有患者均给予新辅助化疗,并根据治疗后的效果分为化疗有效组与化疗无效组。采用微阵列芯片技术分别检测两组患者化疗前后的 miR-138 表达水平,同时采用 Western blot 技术检测 miR-138 基因靶蛋白 γ H2AX 的表达情况,分析患者化疗后 miR-138 表达水平与临床病理特征的关系。**结果:**化疗有效组化疗后 miR-138 Δ Ct 值明显低于化疗前,且明显低于化疗无效组($P<0.05$),而化疗无效组化疗后 miR-138 Δ Ct 值与化疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗后两组靶蛋白 γ H2AX 相对表达量均明显低于化疗前($P<0.05$),化疗有效组靶蛋白 γ H2AX 相对表达量的差值显著低于化疗无效组($P<0.05$)。宫颈癌患者新辅助化疗后组织中 miR-138 Δ Ct 差值与肿瘤分化程度、浸润深度和淋巴结转移密切相关($P<0.05$),与年龄、FIGO 临床分期无关($P>0.05$)。**结论:**新辅助化疗可以改变宫颈癌患者的 miR-138 表达水平,且 miR-138 的表达水平可能与化疗药物敏感性密切相关。

关键词:宫颈癌;新辅助化疗;miR-138;敏感性

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)09-1782-04

Expression of microRNA-138 in Cervical Cancer Patients Before and after Neoadjuvant Chemotherapy and its Relationship with Chemotherapy Sensitivity*

ZHANG Yan¹, LIAO Da-zhong^{1Δ}, LIU Cheng-feng¹, ZHAO Man-yu¹, YAN Jia-jia²

(1 Department of Oncology and Hematology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China; 2 College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression of microRNA-138 (miR-138) in cervical cancer patients before and after neoadjuvant chemotherapy and its relationship with chemotherapy sensitivity. **Methods:** 18 patients with cervical cancer admitted to our hospital from February 2016 to July 2018 were selected as the study subjects. All patients were given neoadjuvant chemotherapy, and were divided into chemotherapy effective group and chemotherapy ineffective group according to the effect of treatment. Microarray technology was used to detect the expression of miR-138 in two groups before and after chemotherapy. Western blot was used to detect the expression of target protein γ H2AX of miR-138 gene. The relationship between the expression level of miR-138 and clinicopathological characteristics was analyzed. **Results:** The miR-138 Δ Ct value after chemotherapy in chemotherapy effective group was significantly lower than that before chemotherapy, and significantly lower than that chemotherapy ineffective group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in miR-138 Δ Ct value between after chemotherapy and before chemotherapy in chemotherapy ineffective group ($P>0.05$). The relative expression of target protein γ H2AX after chemotherapy in the two groups was significantly lower than that before chemotherapy ($P<0.05$), and the difference of relative expression of target protein γ H2AX in chemotherapy effective group was significantly lower than that in chemotherapy ineffective group ($P<0.05$). The miR-138 Δ Ct difference value in cervical cancer tissues after neoadjuvant chemotherapy was closely related to the degree of differentiation, depth of invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$), but not related to age and FIGO clinical stage ($P>0.05$). **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy can change the expression of miR-138 in patients with cervical cancer, and the expression of miR-138 may be closely related to chemosensitivity.

Key words: Cervical cancer; Neoadjuvant chemotherapy; miR-138; Sensitivity

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1782-04

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(15PJ3151)

作者简介:张燕(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤放化疗,E-mail: 113804562@qq.com

Δ 通讯作者:廖大忠(1962-),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤放化疗,E-mail: 13398280098@163.com

(收稿日期:2019-01-10 接受日期:2019-01-31)

前言

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,发病率仅次于乳腺癌,居女性恶性肿瘤的第二位^[1,2]。随着我国宫颈癌防治工作的开展,我国宫颈癌病死率显著降低,但中西部地区宫颈癌发病率和病死率却居高不下^[3,4]。新辅助化疗是在患者行根治性手术或放疗治疗前予以一定疗程的全身化疗的辅助治疗方法,具有缩小病灶大小、提高手术切除率以及降低手术过程中挤压肿瘤而发生癌转移风险等优势,让以往一些不能耐受手术治疗的患者可以接受手术治疗^[5-7]。然而,化疗药物耐受对新辅助化疗的成功率具有严重影响,尤其是中老年患者身体机能下降,耐受性差,加之肿瘤的发生、发展机制相对复杂,从而导致抗肿瘤药物的疗效评估难度增加^[8,9]。因此,寻找一种可有效监测化疗敏感性的指标显得尤为重要。微小RNA是19~25个核苷酸大小的单链非编码RNA,可以在基因转录后水平抑制基因表达^[10,11]。有研究显示,微小RNA-138(miR-138)在宫颈癌组织中异常低表达,其水平可能与宫颈癌发生、发展有关^[12,13]。鉴于此,本研究对宫颈癌患者新辅助化疗前后miR-138的表达情况进行了检测,并分析其及与化疗敏感性的关系,旨在更加科学地辅助临床治疗,现作如下报道。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年2月至2018年7月我院收治的宫颈癌患者18例为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经宫颈活检病理学检查确诊为宫颈鳞癌;(2)患者均为初患宫颈癌;(3)年龄 ≥ 45 岁;(4)所有患者对本研究知情同意。排除标准:(1)入院前接受过放射治疗、化学治疗以及生物治疗等抗肿瘤治疗者;(2)合并其他恶性肿瘤或严重内科疾病者;(3)存在化疗禁忌症者。患者年龄45~86岁,平均年龄(54.6 $\pm$ 4.6)岁;国际妇产科联盟(FIGO)临床分期:Ib期4例,IIa期9例,IIb期5例;分化程度:低分化6例,中分化12例;浸润深度: $<1/2$ 间质11例, $\geq 1/2$ 间质7例;淋巴结转移:有淋巴结转移10例,无淋巴结转移8例。

1.2 研究方法

患者首先接受新辅助化疗,采用紫杉醇+顺铂方案,紫杉醇剂量135~175 mg/m²,加入5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注,第1 d;顺铂50~70 mg/m²,加入5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注,第3 d,疗程结束,化疗后3周进行复查。疗效评价标准:(1)完全缓解:肿块基本消失且持续时间 >4 周;(2)部分缓解:病灶体积减少 $\geq 50\%$,且持续时间 >4 周;(3)稳定:病灶体积减少或增加 $<25\%$,且持续时间 >4 周;(4)进展:病灶体积增加 $\geq 25\%$,或出现新病灶。将完全缓解、部分缓解患者列为化疗有效组;稳定、进展患者列为化疗无效组。化疗过程中密切监测患者生命体征、毒副作用等,一旦不能耐受将停止化疗。本研究无中途脱落患者。

1.3 观察指标

1.3.1 miR-138的检测 应用微阵列芯片技术检测新辅助化疗前后患者miR-138表达情况,步骤如下:①提取RNA:采集

所有患者新辅助化疗前、后同一部位病变组织80 mg,分成两块,其中一块加入液氮研磨成细粉,并置入装有1 mL TRIzol的离心管中震荡5 min。随后静置于室温下10 min,加入适量的氯仿剧烈振荡1 min,室温条件下静置5 min后以8000 r/min冷冻离心15 min,取上清液450 μ L置于含有冷冻异丙醇600 μ L的离心管中混匀,-20 $^{\circ}$ C条件下静置10 min,以8000 r/min冷冻离心10 min。除去上清液,滴加75%的乙醇500 μ L,弹起沉淀后再次以与上述相同的方式离心5 min,去上清液,风干10 min,加入焦碳酸二乙酯(DEPC)水30 μ L,保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱中待检。②RNA浓度测定:取1 μ L抽提的RNA加入适量的DEPC水稀释10倍,在anodrop上测定RNA浓度,并以DEPC水作为空白对照,记录RNA浓度。③采用1%甲醛变性琼脂糖凝胶电泳检测RNA完整性,明确其是否可用于后续试验。④实时定量PCR检测:首先取RNA10 μ L,将RNA逆转录成为cDNA,同时进行反转录。随后以cDNA为模板,以miRNA特异引物进行PCR反应,反应体系为SYBR Premix EX Taq 10 μ L,上游引物、下游引物各0.4 μ L,cDNA模板2 μ L(稀释5倍),双氧水6.8 μ L,上游引物5'CUGGCAUGGUGUGUGGGGC3',下游引物5'UUGCCAAUCAGAGAACG3'。⑤miRNA-138表达水平的计算:采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}分析法计算表达量倍数变化,同时以U6为内参照,测定循环阈值,即Ct值,计算 Δ Ct。计算公式如下: Δ Ct=平均Ct值(miRNA)-平均Ct值(U6RNA)。

1.3.2 靶蛋白 γ H2AX表达的检测 应用Western blot检测 γ H2AX水平,①总蛋白提取:将所有患者新辅助化疗前、后同一部位病变组织40 mg加入磷酸酶抑制剂10 μ L,蛋白酶抑制剂5 μ L,放入冰上,加入裂解液匀浆9s,8000 r/min离心30 min分离上清。②SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳:取上清液200 μ L,在电荷的多肽复合物上进行电泳,将蛋白分开,并按照步骤转膜。③封闭、孵育抗体及曝光:根据 γ H2AX分子量大小进行剪膜,将剪好的膜放入5%脱脂奶粉封闭2 h,封闭后加入一抗,避光保存,次日加入二抗、山羊血清、辣根过氧化物酶1 h,10 min后曝光。④ γ H2AX水平的计算:应用紫外凝胶系统处理图像,以 β -actin为内参计算光密度OD值, γ H2AX的相对表达量= $OD_{\gamma H2AX} \times S_{\beta actin} / OD_{\beta actin} \times S_{\gamma H2AX}$ 。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0进行统计分析,miR-138、靶蛋白 γ H2AX表达量等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 新辅助化疗前后不同临床疗效患者miR-138表达情况对比

治疗后完全缓解5例、部分缓解9例,将其作为化疗有效组;稳定4例作为化疗无效组。化疗前两组 Δ Ct值比较无统计学差异($P>0.05$),化疗有效组化疗后miR-138 Δ Ct值明显低于化疗前($P<0.05$);而化疗无效组化疗后miR-138 Δ Ct值与化疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);化疗有效组化疗后miR-138 Δ Ct值低于化疗无效组($P<0.05$),而化疗有效组miR-138的 Δ Ct差值明显高于化疗无效组($P<0.05$)。见表1。

2.2 新辅助化疗前后不同临床疗效患者靶蛋白 γ H2AX表达水平对比

化疗前化疗有效组靶蛋白 γ H2AX 相对表达量显著低于化疗无效组 ($P<0.05$), 化疗后两组靶蛋白 γ H2AX 相对表达量均明显低于化疗前 ($P<0.05$); 化疗有效组靶蛋白 γ H2AX 相对表达量的差值显著低于化疗无效组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 新辅助化疗前后不同临床疗效患者 miR-138 表达情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of expression of miR-138 in patients with different clinical effects before and after neoadjuvant chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Before chemotherapy Δ Ct value	After chemotherapy Δ Ct value	Δ Ct difference value
Chemotherapy effective group	14	13.427 $\pm$ 2.058	9.949 $\pm$ 1.542*	3.378 $\pm$ 0.532
Chemotherapy ineffective group	4	13.431 $\pm$ 1.768	12.611 $\pm$ 1.858	0.820 $\pm$ 0.127
T value	-	0.004	2.802	3.367
P value	-	0.997	0.002	0.000

Note: Comparison with before chemotherapy, * $P<0.05$.

表 2 新辅助化疗前后不同临床疗效患者靶蛋白 γ H2AX 表达水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of target protein γ H2AX expression in patients with different clinical effects before and after neoadjuvant chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Before chemotherapy	After chemotherapy	Difference value
Chemotherapy effective group	14	1.047 $\pm$ 0.230	0.384 $\pm$ 0.192*	0.663 $\pm$ 0.082
Chemotherapy ineffective group	4	1.557 $\pm$ 0.368	0.571 $\pm$ 0.180*	0.986 $\pm$ 0.104
T value	-	3.440	1.738	3.012
P value	-	0.003	0.102	0.006

Note: Comparison with before chemotherapy, * $P<0.05$.

2.3 宫颈癌患者新辅助化疗后组织中 miR-138 表达与临床病理特征的关系

肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移密切相关 ($P<0.05$), 与年龄、FIGO 临床分期无关 ($P>0.05$)。见下表 3。

宫颈癌患者新辅助化疗后组织中 miR-138 的 Δ Ct 差值与

表 3 新辅助化疗后组织中 miR-138 表达与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between expression of miR-138 and clinicopathological characteristics in neoadjuvant chemotherapy tissues ($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	Δ Ct difference value	T value	P value
Age	≤ 75 years	8	3.12 $\pm$ 1.33	0.829
	> 75 years	10	3.67 $\pm$ 1.45	0.419
FIGO clinical staging	Phase I	4	3.78 $\pm$ 1.51	1.030
	Phase II	14	3.08 $\pm$ 1.37	0.318
Degree of differentiation	Poorly differentiated	6	1.82 $\pm$ 1.17	3.321
	Moderately and highly differentiated	12	5.22 $\pm$ 2.34	0.004
Depth of invasion	$< 1/2$ interstitium	11	5.46 $\pm$ 2.45	3.834
	$\geq 1/2$ interstitium	7	1.67 $\pm$ 1.07	0.002
Lymph node metastasis	Yes	10	1.72 $\pm$ 1.13	4.099
	No	8	5.31 $\pm$ 2.48	0.001

3 讨论

宫颈癌属于临床上常见的妇科恶性肿瘤, 适时给予有效的化疗有利于提高肿瘤局部控制效果以及远处转移控制率, 从而显著提高远期生存率以及生存质量^[14-16]。中老年患者大多伴有合并症, 免疫力下降, 通过新辅助化疗可以降低患者术中出现的风险^[17]。然而, 由于不同宫颈癌患者对化疗药物的敏感性存在一定差异, 加之抗肿瘤药物耐药等相关因素, 给宫颈癌新辅助化疗的开展带来一定困难^[18,19], 如何有效预测宫颈癌患者对新辅助化疗的敏感性显得尤为重要。近年来, 国内外不少学者发现, miRNA 能在转录后调控基因表达, 从而在肿瘤细胞凋亡

过程中发挥重要作用, 有利于降低肿瘤细胞的迁移与侵袭, 进一步增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[20,21]。随着 miRNA 与肿瘤发生发展相关性研究的深入, 越来越多的研究表明 miRNA 异常表达与临床化疗药物耐受存在相关性^[22,23]。

本研究结果发现, 化疗有效组患者化疗后 miR-138 Δ Ct 值明显低于化疗前 ($P<0.05$); 而化疗无效组患者化疗后 miR-138 Δ Ct 值与化疗前相比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 化疗有效组患者 miR-138 Δ Ct 差值明显高于化疗无效组 ($P<0.05$)。提示新辅助化疗前后 miR-138 Δ Ct 差值与化疗敏感性密切相关, 化疗前后患者 miR-138 Δ Ct 差值水平越高, 化疗敏感性越高。有研究显示^[24], miR-138 主要可通过对其靶基因的表达产生抑

制作用,进一步促进多种肿瘤进展。另有研究报道^[25],miR-138在宫颈鳞癌的细胞株中表达下调,其主要作用是抑制上皮-间叶细胞转化,促进细胞迁移以及侵袭。因此推测当患者miR-138 Δ Ct差值水平越高时,表明化疗药物在杀死癌细胞的同时可以改变miR-138的表达,进而改变其靶基因以及肿瘤生物学行为,化疗敏感性也就越高。

本研究结果还显示,新辅助化疗后两组患者的 γ H2AX相对表达量均明显低于化疗前($P<0.05$);化疗有效组 γ H2AX相对表达量的差值显著低于化疗无效组($P<0.05$)。 γ H2AX是miR-138的靶基因,与多种恶性肿瘤的发生发展相关,也是一些抗肿瘤药物作用的靶点^[26-28],本研究提示了miR-138对肿瘤细胞化疗药物敏感性的影响可能是通过对 γ H2AX表达水平进行调节完成的。因此,在临床治疗中可能通过对 γ H2AX表达进行有效调控,进一步增强化疗敏感性^[29],这为临床治疗宫颈癌患者提供了新的靶点与思路。另外,宫颈癌患者新辅助化疗后组织中miR-138的 Δ Ct差值与肿瘤分化程度、浸润深度以及淋巴结转移密切相关($P<0.05$),这表明不同病情严重程度宫颈癌患者的新辅助化疗效果存在显著差异,间接也提示了miR-138的表达与化疗敏感性存在密切相关^[30]。另外,本研究尚且存在样本量较少的缺陷,可能导致研究结果存在一定程度的偏倚。因此,在今后的研究中应增加样本量,为临床宫颈癌的治疗、预后评估提供可靠依据。

综上所述,新辅助化疗可显著改变宫颈癌患者的miR-138表达水平,miR-138对肿瘤细胞化疗药物敏感性的影响可能是通过调节 γ H2AX表达水平来完成。因此,在临床治疗中可能通过对 γ H2AX的表达进行有效调控,进一步增强化疗敏感性。

参考文献(References)

- [1] Velentzis LS, Smith MA, Simms KT, et al. Pathways to a cancer-free future: A protocol for modelled evaluations to maximize the future impact of interventions on cervical cancer in Australia [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3): 465-471
- [2] Sadoh AE, Okonkwobo C, Nwaneri DU, et al. Effect of Peer Education on Knowledge of Human Papilloma Virus and Cervical Cancer among Female Adolescent Students in Benin City, Nigeria [J]. *Ann Glob Health*, 2018, 84(1): 121-128
- [3] 杨文蕾,田甜,万德芝,等.中国3省妇女宫颈癌防治知行现况调查及影响因素分析[J].*中国健康教育*, 2017, 33(10): 876-880
- [4] 包鹤龄,王临虹,王丽敏,等.中国2013年35~69岁女性人群子宫颈癌和乳腺癌筛查率及影响因素研究[J].*中华流行病学杂志*, 2018, 39(2): 208-212
- [5] de Azevedo CR, Thuler LC, de Mello MJ, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Cervical Carcinoma: A Review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 729-736
- [6] Zheng Y, Li Y, Liu X, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy versus primary surgery for management of esophageal carcinoma: a retrospective study [J]. *J Cancer*, 2019, 10(5): 1097-1102
- [7] Yang K, Zhang F, Han P, et al. Metabolomics approach for predicting response to neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer [J]. *Metabolomics*, 2018, 14(9): 110
- [8] 汪萍萍,冯六连.SCCAg、TAP、CEA对宫颈癌新辅助化疗疗效的评估价值[J].*国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(10): 604-609
- [9] 杨慧春,陈彬彬,宋宝萍,等.术前新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床价值[J].*中国妇幼保健研究*, 2018, 29(9): 1189-1193
- [10] 杜叶平,吴洁.微小RNA对肿瘤基因的调控及其临床意义的研究进展[J].*肿瘤研究与临床*, 2013, 25(6): 429-431
- [11] 李连香,于翠革,陈丽宏,等.miR-99b在新辅助化疗宫颈癌组织中的表达[J].*陕西医学杂志*, 2016, 45(10): 1292-1293, 1312
- [12] Li B, Yang XX, Wang D, et al. MicroRNA-138 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting c-Met[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(6): 1109-1114
- [13] Zhou N, Fei D, Zong S, et al. MicroRNA-138 inhibits proliferation, migration and invasion through targeting hTERT in cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3633-3639
- [14] 华丽,陈绍俊,黄海欣.局部晚期宫颈癌的放化疗研究进展[J].*癌症进展*, 2019, 17(1): 20-25
- [15] 刘志文,冯慧芳,夏丽伟,等.术前新辅助化疗对宫颈癌患者手术切除病灶内恶性分子表达的影响[J].*疑难病杂志*, 2019, 18(1): 57-60, 66
- [16] 李毛毛. 复发性子宫颈癌化疗的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(10): 745-749
- [17] 王雪,李真胜男,刘俊宝,等.术前新辅助化疗治疗老年II B期宫颈癌的临床观察[J].*国际老年医学杂志*, 2018, 39(6): 272-273, 300
- [18] Matsuo K, Shimada M, Yamaguchi S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Taxane and Platinum Followed by Radical Hysterectomy for Stage IB2-IIIB Cervical Cancer: Impact of Histology Type on Survival [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): E156
- [19] Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon catheter for locally advanced uterine cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(102): 37766-37776
- [20] Li X, Zhou Q, Tao L, et al. MicroRNA-106a promotes cell migration and invasion by targeting tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 in cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1774-1782
- [21] 管晓卿,冯磊,常春红,等.miRNA-664在宫颈癌患者血浆中的表达及其预后评估价值[J].*现代肿瘤医学*, 2018, 26(12): 1902-1906
- [22] 林榆凯,骆亚君,沈琪琼,等.微小RNA对肿瘤耐药性影响的研究进展[J].*台州学院学报*, 2018, 40(3): 39-44
- [23] Zhong S, Chen X, Wang D, et al. MicroRNA expression profiles of drug-resistance breast cancer cells and their exosomes[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19601-19609
- [24] 英舟,万义增,陈素贤.miR-138靶向调控PDK1基因抑制人结肠癌SW620细胞侵袭[J].*肿瘤防治研究*, 2016, 43(5): 340-344
- [25] 张光英,程静新.MiRNA-138靶向相关蛋白H2AX在肿瘤诊治中的应用价值[J].*检验医学与临床*, 2015, 12(7): 994-996, 999
- [26] 曹春,徐莉,冯娟,等. γ -H2AX的表达对初诊多发性骨髓瘤患者的预后影响[J].*重庆医学*, 2018, 47(3): 294-298
- [27] 贾金海,何英辉,李勇,等.应用 γ H2AX评估消炎痛对胃癌SGC-7901细胞DNA损伤的影响[J].*河北医科大学学报*, 2017, 38(12): 1448-1450
- [28] Palla VV, Karaolani G, Katafigiotis I, et al. gamma-H2AX: Can it be established as a classical cancer prognostic factor? [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428317695931
- [29] Burns FJ, Tang MS, Wu F, et al. Linking Gamma-H2AX Foci and Cancer in Rat Skin Exposed to Heavy Ions and Electron Radiation[J]. *Health Phys*, 2015, 109(2): 157-170
- [30] 李玲玲,姚立丽,袁敏,等.MicroRNA-138在宫颈鳞癌组织化疗前后表达差异及其与化疗敏感性的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(10): 1642-1644