

纳米材料在肿瘤治疗领域的研究进展

李 帅 徐文涵 李晓东 刘 冲 何金瞳 何泽宇 李天琪 张燕燕 邵海波

摘 要 近年来纳米材料在肿瘤治疗领域得到了广泛而深入的研究。然而纳米材料作用于肿瘤的机制复杂多样,国内外众多学者都在这一问题上进行积极的研究探索。本文将从纳米材料自身抗肿瘤的机制、基于纳米材料理化特性用于肿瘤治疗的研究这两个方面综述纳米材料用于肿瘤治疗的研究进展。

关键词 纳米材料 自噬 肿瘤微环境 肿瘤特异性细胞毒性 被动靶向 光热消融 微波动力

中图分类号 R730.59

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.003

纳米材料一般指结构单元的尺寸在 1 ~ 100nm 间的物质。因其特殊的尺寸,纳米材料具有不同于一般材料的热学、生物学、电磁学性能,例如表面效应、量子尺寸效应、宏观量子隧道效应等。近年来,纳米材料在生命科学中的应用逐渐成为研究的热点^[1~3]。研究者发现许多纳米材料(如金属以及金属氧化物纳米颗粒等)具有独特的抗肿瘤特性,这一特性使得纳米材料在肿瘤治疗领域具有广泛的应用前景。并且,基于纳米材料本身的理化特性,也使得其在肿瘤治疗领域具有极高的应用潜力。例如,最近邵海波等成功地运用负载多柔比星(doxorubicin, DOX)的中空片层二硫化钼纳米材料治疗小鼠肝癌模型,在取得良好疗效的同时,有效抑制了肿瘤的复发,具有重大的临床意义^[1]。另外,在许多动物实验中均观察到纳米材料的确在肿瘤的热消融治疗中起到增敏作用^[4~6]。纳米材料作用于肿瘤的机制复杂多样,许多研究人员都在这一问题上进行积极的研究探索,本文通过复习相关文献,将从纳米材料自身抗肿瘤的机制与基于纳米材料理化特性用于肿瘤治疗的研究两方面综述纳米材料用于肿瘤治疗的研究进展,现报道

如下。

一、纳米材料自身抗肿瘤的机制

1. 诱导肿瘤细胞凋亡:某些纳米材料,如纳米氧化铜颗粒,通过吡啶橙与碘化丙啶双染色实验证实其确实可以诱导人类红白血病细胞凋亡。并且在接受纳米氧化铜处理之后的肝癌细胞, Bax/Bcl-2 比率增加,因此表明线粒体介导的细胞凋亡途径参与其中^[7~11]。还有一些纳米材料,例如纳米氧化锌颗粒、纳米氧化镍颗粒等可以通过增加细胞内活性氧(ROS)水平,产生氧化应激,由于肿瘤细胞缺少正常细胞所具有的抗氧化酶类,因此导致细胞凋亡^[8,9,12,13]。三氧化二砷是具有显著抗肿瘤特性的药物,特别是对于血液系统恶性肿瘤。研究发现,三氧化二砷纳米颗粒通过使赖氨酸 14 残基上的组蛋白 H3 乙酰化以及丝氨酸 10 残基上的 H3 磷酸化,从而激活 P21 基因,并因此导致细胞凋亡^[10]。

2. 诱导肿瘤细胞自噬:自噬是目前生命科学研究最为关注的热点领域之一。自噬与肿瘤的发生发展亦有着密切而复杂的联系。一方面,自噬可以增强肿瘤细胞对不良环境的耐受(组织缺氧、酸中毒等);另一方面,自噬可以消除损坏的蛋白和细胞器,因此避免了基因组损伤,从而抑制肿瘤的发生。目前认为,在肿瘤发生的过程中,自噬还是主要起到抑制肿瘤细胞的发生和恶化的作用。许多纳米材料均已被证实具有诱导肿瘤细胞自噬的功能^[14]。透射电镜观察自噬泡的形成是检测自噬的金标准。中国科学技术大学的研究人员在经过纳米氧化锰颗粒处理 18h 的 HeLa 细胞中发现了自噬泡^[15]。LC3-II 蛋白水平是检测自噬的常用手段。张力等发现,经过纳米氧化锰颗粒处理过的 HeLa 细胞 LC3-II 明显增多,并且研究人员将纳米氧化锰材料作用于经过同源重组敲除

基金项目:国家高技术研究发展计划(“863”计划)项目(2012AA022701);国家自然科学基金资助项目(81771944);辽宁省教育厅重点实验室项目(LZ2015075);辽宁省沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC170048)

作者单位:110000 沈阳,中国医科大学附属第一医院介入放射科(李帅、徐文涵、刘冲、何金瞳、邵海波);200240 上海交通大学系统生物医学研究院、系统生物医学教育部重点实验室(李帅);110000 沈阳,中国医科大学附属第一医院血管甲状腺外科(李晓东);110000 沈阳,中国医科大学临床二系(何泽宇);230032 合肥,安徽医科大学第一临床学院(李天琪);110000 沈阳,中国医科大学附属第一医院放射科(张燕燕)

通讯作者:邵海波,电子信箱:haiboshao@aliyun.com

内源性 p53 表达的 HCT116 细胞,仍然可以观察到 LC3 - II 的积累,由此可以看到,纳米氧化锰材料引起的细胞自噬是非依赖 p53 转录激活途径的。以上研究足以表明,纳米氧化锰颗粒能够引起肿瘤细胞自噬^[15]。还有研究人员报道,经过纳米银颗粒处理的 B16 细胞,在电镜下亦观察到自噬泡。并且,研究者发现,通过运用 PtdIns3K 通路抑制剂 wortmannin 可以抑制纳米银引起的 LC3 - II 转换,由此证明了纳米银是通过 PtdIns3K 通路来促进自噬的发生^[16]。

3. 影响肿瘤微环境:肿瘤微环境主要是指肿瘤在其发生、发展过程中所处的内环境,由肿瘤细胞、微血管、间质细胞、组织液以及浸润细胞等共同组成。肿瘤微环境与肿瘤的生长、侵袭、转移、耐药等过程均有密切联系。由于肿瘤自身特殊的生物学特性,造成了其微环境具有缺氧、酸中毒、免疫炎性反应等特征^[17]。例如,肿瘤局部组织缺氧不仅促进了肿瘤的侵袭性,还增加了肿瘤的抗药性,并且在这些乏氧区域会富集大量的肿瘤相关巨噬细胞。Song 等合成了透明质酸二氧化锰纳米颗粒,这种纳米颗粒所携带的透明质酸可以使肿瘤相关巨噬细胞表型发生转化,即使肿瘤相关巨噬细胞 M2 型转化为 M1 型,在此过程中会释放出大量的双氧水,双氧水本身会对肿瘤具有杀伤作用,并且会与二氧化锰反应,释放出氧,缓解了肿瘤局部的缺氧状态,改善肿瘤局部酸中毒,在一定程度上抑制了肿瘤的侵袭性,并因此显著提高了肿瘤化疗的有效性^[18]。肿瘤相关成纤维细胞(TAFs)是与肿瘤微环境密切相关的细胞之一,TAFs 不仅可以促进肿瘤的生长与转移,还会通过分泌生长诱导因子和生长因子来介导肿瘤细胞的耐药性。研究发现,顺铂纳米微粒可以导致 TAFs 的迅速死亡,阻断基质的分泌,扰乱成纤维细胞与肿瘤细胞间的联系,从而抑制肿瘤生长^[19]。

4. 肿瘤特异性细胞毒性:纳米材料的肿瘤特异性细胞毒性是其具有广阔研究空间的特性之一。超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIONs)就是具有肿瘤特异性细胞毒性的纳米材料。最近有研究发现,分别用 SPIONs 处理过的 HepG₂ 细胞与正常组织细胞,癌细胞的 ATP 生成水平明显下降,而正常组织细胞 ATP 生成水平并未受到影响。并且,经过 SPIONs 处理的癌细胞线粒体膜电位降低,而经过 SPIONs 处理的正常组织细胞线粒体膜电位并未发现明显改变。这表明, SPIONs 可以引起肿瘤细胞线粒体功能障碍,而不会影响正常的组织细胞。进一步研究显示,由于肿瘤细

胞较正常组织细胞缺少相应的抗氧化能力,因而更容易受到纳米材料的“攻击”。通过 DNA 微阵列和基因本体分析表明, SPIONs 可以降低肿瘤细胞中线粒体电子传递链基因的表达,因此抑制了肿瘤细胞中线粒体电子传递链的功能,进而影响 ATP 的生成、线粒体的膜电位与钙离子的微观分布,最终杀伤肿瘤细胞^[20]。

5. 影响肿瘤血管生成:肿瘤的血管生成属于病理血管生成,并且该过程与肿瘤的生长、转移紧密相关。Baharara 等^[21]在鸡胚尿囊膜试验中发现,纳米银颗粒具有明显的抗血管生成作用。血管内皮生长因子(VEGF)被普遍认为是最重要的促血管生成因子,尤其是血管内皮生长因子 165 在血管生成中起着至关重要的作用。Pan 等^[22]研究发现,纳米金颗粒可以显著地减少 VEGF₁₆₅ 所诱导的 Akt 磷酸化。纳米金颗粒在与 VEGF₁₆₅ 的肝素结合区域高亲和力结合之后,阻止了 VEGF₁₆₅ 与血管内皮生长因子受体 2 的相互作用,进而抑制 Akt 信号转导通路来抑制 VEGF₁₆₅ 所诱导的人脐静脉血管内皮细胞迁移以及血管形成。因此,纳米金颗粒对 VEGF₁₆₅ 起到了灭活作用。此外, Kalishwaralal 等^[23]研究表明, VEGF 所诱导的血管生成中, Src 家族酪氨酸激酶起到重要作用,并且,在人的乳腺癌、结肠癌和胰腺癌中, Src 蛋白水平、Src 激酶活性都显著提高。纳米金颗粒可以显著地抑制 VEGF 所诱导的 Src 磷酸化,因此抑制了下游的信号转导通路,起到抑制血管生成的作用。

二、基于纳米材料理化特性用于肿瘤治疗的研究

1. 对肿瘤的被动靶向作用:癌症组织的血管组织学特性有别于正常组织,癌症组织血管结构紊乱,内皮细胞间距较大,基膜不连续甚至缺损,目前认为这种现象可能是由于癌症组织血管内皮生长因子和血管抑制因子失衡,使得癌症组织血管不停地生长、重塑而导致其畸形。血液中的纳米材料可以通过这些宽松的內皮细胞间隙滞留在肿瘤组织中,即被动靶向作用,这一作用为肿瘤的精确化靶向治疗提供了新的思路^[24]。通过赋予纳米材料不同功能,使其在肿瘤组织中聚集后,可以实现局部化疗、光热治疗、微波热疗增敏等功能。

2. 用于肿瘤的局部化疗:纳米材料具有丰富的立体结构,如中空结构、片层结构、海绵结构等。这些立体机构赋予了纳米材料具有极大的负载化疗药物的能力。比如纳米二氧化锆,其表面同时具有酸性和碱性,也同时拥有氧化性和还原性,它属于 p 型半导体,

易于产生氧空穴,这使得纳米二氧化锆可以有效地搭载化疗药物。Long 等^[25]利用修饰角蛋白的壳层二氧化锆纳米材料负载阿霉素,当该纳米材料到达肿瘤部位后,肿瘤组织的酸性环境以及谷胱甘肽会作用于二氧化钛外部的角蛋白,从而使阿霉素得以释放,实现了化疗药物的可控释放。二硫化钼纳米材料的片层状折叠结构使其具有很大的表面积,利用其内在的裂隙结构,也可以实现大容量载药的目的。刘庄等利用二硫化钼纳米片层负载阿霉素用于小鼠肿瘤的光热治疗与靶向化疗,得到了很好的疗效。

3. 用于肿瘤的光热消融:光热消融主要是指利用具有较高光热转换效率的材料,使其在肿瘤部位聚集后,经外部光源照射,产生热量从而对肿瘤进行热消融。光热消融是继射频消融、微波消融等之后又一备受关注的研究领域。很多纳米材料,比如纳米金,具有高效光热转换的性能,即在特定波长的近红外激光的激发下,通过表面等离子体共振,产生足以使肿瘤细胞坏死的热量来杀伤肿瘤细胞^[4]。谭龙飞等利用中空片层二硫化钼纳米材料用于兔子肝脏肿瘤的光热治疗,取得了良好的效果。肿瘤热消融治疗所面临的最主要问题就是肿瘤的局部复发。这主要由于传统的热消融手段不可避免地具有热传导的非专属性与不均一性及瘤内异质性。笔者将负载多柔比星的 300nm 中空片层二硫化钼纳米材料用于小鼠肝癌模型的光热消融与靶向化疗。由于光热消融是通过散布在肿瘤组织的光热材料产热而达到消融目的,因此,光热消融能够显著提高热消融的专属性与均一性。此外,由于肿瘤组织三羧酸循环障碍,使得肿瘤组织主要依赖无氧呼吸,并由此造成大量乳酸堆积,使得肿瘤组织呈酸性环境。在肿瘤组织的酸性环境下,多柔比星分子的氨基发生质子化,使其亲水性增加,从而更易从纳米材料中释放,达到靶向化疗的目的。通过热消融与靶向化疗的协同治疗,成功打破了瘤内异质性这一治疗壁垒,有效地抑制了肿瘤的局部复发,具有极大的临床意义^[1]。

4. 用于肿瘤的微波动力学治疗:肿瘤的微波动力学治疗是我国学者率先发现并提出的。众所周知,光动力治疗是基态光敏剂在一定波长光的辐照下,成为三重激发态光敏剂,其经过一型反应生成活性氧物质,经过二型反应生成单线态氧,两者均可杀伤肿瘤细胞。孟宪伟等率先发现锰锆金属有机框架纳米材料(Mn-doped zirconium metal-organic framework nanocubes)在微波的辐照下,能够产生活性氧物质

(羟基自由基),这一发现开辟了肿瘤微波动力治疗学的全新领域,具有里程碑式的意义,并且通过体内外实验证明,微波动力学用于肿瘤治疗具有理想的疗效。

随着研究的不断探索,纳米材料与纳米技术在肿瘤治疗领域已显示出巨大的发展空间和良好的应用前景。相信在精准医学到来的时代,纳米医学一定会在肿瘤治疗领域书写全新的篇章。

参考文献

- Li S, Tan LF, Xu WH, *et al.* Doxorubicin - loaded layered MoS₂ hollow spheres and its photothermo - chemotherapy on hepatocellular carcinoma [J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(11):1557 - 1564
- Ren XL, Ge JJ, Li S, *et al.* A dual - emission nanohybrid of gold nanoclusters and carbon dots for ratiometric fluorescence detection of reactive oxygen species and glucose [J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(11):1425 - 1434
- Biswas S, Torchilin VP. Nanopreparations for organelle - specific delivery in cancer [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 66(1):26 - 41
- Tsai MF, Chang SH, Cheng FY, *et al.* Au nanorod design as light - absorber in the first and second biological near - infrared windows for in vivo photothermal therapy [J]. ACS Nano, 2013, 7(6):5330 - 5342
- Redolfi Riva E, Desii A, Sinibaldi E, *et al.* Gold nanoshell/polysaccharide nanofilm for controlled laser - assisted tissue thermal ablation [J]. ACS Nano, 2014, 8(6):5552 - 5563
- Chu CK, Tu YC, Chang YW, *et al.* Cancer cell uptake behavior of Au nanoring and its localized surface plasmon resonance induced cell inactivation [J]. Nanotechnology, 2015, 26(7):1335 - 1347
- Shafagh M, Rahmani F, Delirez N. CuO nanoparticles induce cytotoxicity and apoptosis in human K562 cancer cell line via mitochondrial pathway, through reactive oxygen species and P53 [J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(10):993 - 1000
- Pandurangan M, Enkhtaiwan G, Kim DH, *et al.* Anticancer studies of synthesized ZnO nanoparticles against human cervical carcinoma cells [J]. J Photochem Photobiol B, 2016, 158:206 - 211
- Hanley C, Layne J, Punnoose A, *et al.* Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles [J]. Nanotechnology, 2008, 19(29):1420 - 1436
- Jadhav V, Ray P, Sachdeva G, *et al.* Biocompatible arsenic trioxide nanoparticles induce cell cycle arrest by p21(WAF1/CIP1) expression via epigenetic remodeling in LNCaP and PC3 cell lines [J]. Life Sci, 2016, 148:41 - 52
- Siddiqui MA, Alhadlaq HA, Ahmad J, *et al.* Copper oxide nanoparticles induced mitochondria mediated apoptosis in human hepatocarcinoma cells [J]. PLoS One, 2013, 8(8):1124 - 1133
- Ahamed M, Ali D, Alhadlaq HA, *et al.* Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells (HepG₂) [J]. Chemosphere, 2013, 93(10):2514 - 2522
- Wahab R, Siddiqui MA, Saquib Q, *et al.* ZnO nanoparticles induced oxidative stress and apoptosis in HepG₂ and MCF - 7 cancer cells and their antibacterial activity [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 117:267 - 276

- 14 Petrache Voicu SN, Dinu D, Sima C, *et al.* Silica nanoparticles induce oxidative stress and autophagy but not apoptosis in the MRC-5 cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):29398-29416
- 15 张力. 单组分纳米材料在癌症诊断和细胞自噬介导的癌症治疗中的应用研究 [D]. 合肥:中国科学技术大学, 2013
- 16 Lin J, Huang Z, Wu H, *et al.* Inhibition of autophagy enhances the anticancer activity of silver nanoparticles [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11):2006-2020
- 17 Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment [J]. *Trends Genet*, 2009, 25(1):30-38
- 18 Song M, Liu T, Shi C, *et al.* Bioconjugated manganese dioxide nanoparticles enhance chemotherapy response by priming tumor-associated macrophages toward M1-like phenotype and attenuating tumor hypoxia [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(1):633-647
- 19 Miao L, Wang Y, Lin CM, *et al.* Nanoparticle modulation of the tumor microenvironment enhances therapeutic efficacy of cisplatin [J]. *J Control Release*, 2015, 217:27-41
- 20 He C, Jiang S, Jin H, *et al.* Mitochondrial electron transport chain identified as a novel molecular target of SPIO nanoparticles mediated cancer-specific cytotoxicity [J]. *Biomaterials*, 2016, 83:102-114
- 21 Baharara J, Namvar F, Mousavi M, *et al.* Anti-angiogenesis effect of biogenic silver nanoparticles synthesized Using Saliva officinalis on chickchorioalantoic membrane (CAM) [J]. *Molecules*, 2014, 19(9):13498-13508
- 22 Pan Y, Wu Q, Qin L, *et al.* Gold nanoparticles inhibit VEGF165-induced migration and tube formation of endothelial cells via the Akt pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:1-11
- 23 Kalishwaralal K, Sheikpranbabu S, BarathManiKanth S, *et al.* Gold nanoparticles inhibit vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability via Src dependent pathway in retinal endothelial cells [J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(1):29-45
- 24 Yao MY, Ma L, Li LH, *et al.* A new modality for cancer treatment-nanoparticle mediated microwave induced photodynamic therapy [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(10):1835-1851
- 25 Long D, Niu M, Tan L, *et al.* Ball-in-ball ZrO2 nanostructure for simultaneous CT imaging and highly efficient synergic microwave ablation and tri-stimuli-responsive chemotherapy of tumors [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(25):8834-8847

(收稿日期:2018-04-02)

(修回日期:2018-04-24)

(上接第6页)

- 6 Liu XF, Tang K, Sui LL, *et al.* Cholangiocarcinoma: present status and molecular aspects of diagnosis [J]. *Oncol Res*, 2014, 22(4):177-183
- 7 Wang N, Xia S, Chen K, *et al.* Genetic alteration regulated by microRNAs in biliary tract cancers [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(2):262-273
- 8 Li Z, Yu X, Shen J, *et al.* MicroRNA expression and its implications for diagnosis and therapy of gallbladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16):13914-13921
- 9 Piontek K, Selaru FM. MicroRNAs in the biology and diagnosis of cholangiocarcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1):55-62
- 10 Nakaoka T, Saito Y, Saito H. Aberrant DNA methylation as a biomarker and a therapeutic target of cholangiocarcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1111-1121
- 11 Ma MZ, Zhang Y, Weng MZ, *et al.* Long noncoding RNA GCASPC, a target of miR-17-3p, negatively regulates pyruvate carboxylase-dependent cell proliferation in gallbladder cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18):5361-5371
- 12 Kazmi HR, Chandra A, Kumar S, *et al.* A let-7 microRNA binding site polymorphism in the KRAS 3'UTR is associated with increased risk and reduced survival for gallbladder cancer in North Indian population [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12):2577-2583
- 13 Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6):1215-1229
- 14 Liu CH, Huang Q, Jin ZY, *et al.* miR-21 and KLF4 jointly augment epithelial-mesenchymal transition via the Akt/ERK1/2 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(4):1109-1115
- 15 Liu Z, Jin ZY, Liu CH, *et al.* MicroRNA-21 regulates biological behavior by inducing EMT in human cholangiocarcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):4684-4694
- 16 Bao RF, Shu YJ, Hu YP, *et al.* miR-101 targeting ZFX suppresses tumor proliferation and metastasis by regulating the MAPK/Erk and Smad pathways in gallbladder carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16):22339-22354
- 17 Wu PY, Zhang XD, Zhu J, *et al.* Low expression of microRNA-146b-5p and microRNA-320d predicts poor outcome of large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *Human Pathol*, 2014, 45(8):1664-1673
- 18 Cai J, Xu L, Cai Z, *et al.* MicroRNA-146b-5p inhibits the growth of gallbladder carcinoma by targeting epidermal growth factor receptor [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1549-1555
- 19 Lin KY, Ye H, Han BW, *et al.* Genome-wide screen identified let-7c/miR-99a/miR-125b regulating tumor progression and stem-like properties in cholangiocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2016, 35(26):3376-3386
- 20 Zhou H, Guo W, Zhao Y, *et al.* MicroRNA-135a acts as a putative tumor suppressor by directly targeting very low density lipoprotein receptor in human gallbladder cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8):956-965
- 21 Meng F, Henson R, Lang M, *et al.* Involvement of human microRNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines [J]. *Gastroenterol*, 2006, 130(7):2113-2129
- 22 Li G, Pu Y. MicroRNA signatures in total peripheral blood of gallbladder cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9):6985-6990
- 23 Silakit R, Loilome W, Yongvanit P, *et al.* Urinary microRNA-192 and microRNA-21 as potential indicators for liver fluke-associated cholangiocarcinoma risk group [J]. *Parasitol Int*, 2017, 66(4):479-485
- 24 Plieskatt J, Rinaldi G, Feng Y, *et al.* A microRNA profile associated with opisthorchis viverrini-induced cholangiocarcinoma in tissue and plasma [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:309-324
- 25 Wang S, Yin J, Li T, *et al.* Upregulated circulating miR-150 is associated with the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2):819-825

(收稿日期:2018-03-27)

(修回日期:2018-04-12)