

MicroRNAs 作为结直肠癌潜在标记物的研究进展^{*}

王钦君^{1,2}, 张红春², 申娴娟¹, 鞠少卿¹ (1. 南通大学附属医院外科综合实验室,
江苏南通 226001; 2. 启东市人民医院检验科, 江苏启东 226200)

摘 要:微小 RNA(miRNAs)是一种非编码的内源性 RNA 分子,miRNAs 的异常表达与疾病,尤其与恶性肿瘤的发生、发

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(项目编号:81271920),国家自然科学基金青年基金(项目编号:81301498),江苏省“科技兴卫工程”创兴团队项目(项目编号:LJ201133)。

作者简介:王钦君(1985—),女,在读硕士研究生,主管技师,主要从事临床生化与分子生物学检验,Tel:13962820366,E-mail:190482321@qq.com。

通讯作者:鞠少卿(1963—),男,博士,主任技师,主要从事临床生化与分子生物学检验,E-mail:jsq814@hotmail.com。

展存在密切的关系。研究证明,miRNAs 可以作为结直肠癌(colorectal cancer,CRC)早期诊断、治疗、预后的新的分子生物学标志物,同时,miRNAs 可作为体内 CRC 治疗的靶点。该文旨在对与 CRC 相关的 miRNAs 的表达、功能、作用机制、靶基因等及其在临床应用前景等方面作一综述。

关键词:微小 RNA;结直肠癌;生物学标志物;靶点

中图分类号:R735.3;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-107-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.031

MicroRNAs as a Potential Marker in the Progress of Colorectal Cancer

WANG Qin-jun^{1,2}, ZHANG Hong-chun², SHEN Xian-juan¹, JU Shao-qing¹

(1. Surgical Comprehensive Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qidong People's Hospital, Jiangsu Qidong 226200, China)

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are small, non-coding RNAs that regulate the translation of specific protein coding genes. Recent studies have revealed the role of miRNAs in a variety of basic biological and pathological processes. Previous studies have suggested miRNAs can be served as a new tumor biomarker in the early diagnosis, treatment and assessment of prognosis of CRC, which also can be served as the treatment target in vivo of CRC patients. This paper reviews the expression and targets of miRNAs, its mechanism of the development and prospect in clinical application in CRC.

Keywords: micro RNAs; colorectal cancer; biological markers; target

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是最常见的消化道肿瘤之一,据统计其发病率居世界恶性肿瘤的第三位,同时也是全球第四大癌症死因^[1]。随着近些年我国人口老龄化加剧、饮食习惯和生活方式的改变,结直肠癌的发病率和死亡率较前明显上升^[2]。结肠镜检查仍是 CRC 筛查的金标准,但因其具有侵袭性、成本高、患者不易耐受等缺点,在大范围的早期筛查中具有较大的局限性。CRC 发生是多基因参与、多步骤发生的过程,但目前对其参与机制的了解有限,因此研究 CRC 发生、发展的相关基因对早期诊断、治疗有非常重要的意义。虽然早期 CRC 患者预后明显较中晚期好,然而,CRC 早期症状隐匿,超过 80% 的患者就诊时处于进展期或失去手术切除机会,相关的治疗如手术、化疗、放疗的治疗效果差强人意。所以寻找一种能够早期诊断 CRC 的生物学分子标志物迫在眉睫。目前临床常用的粪便隐血试验、癌胚抗原(CEA)等一些非侵入性诊断试验的特异性较低,难以适用于疑似 CRC 患者的筛查。因此,国内外学者致力于积极寻找一种创伤性小、敏感性和特异性较高的肿瘤标志物以提高 CRC 的早期诊断水平^[3]。

1 miRNA 的生物学特性及其在肿瘤中的作用机制
miRNAs 作为一种非编码小分子 RNA,长度约为 17~25 nt,首先于 1993 年在秀丽新小杆线虫体内被发现。它主要通过通过与靶基因的完全或不完全配对,下调靶基因的表达,从而参与调控细胞增殖、凋亡、分化、个体发育、以及肿瘤的发生、发展等过程。miRNAs 可分为初始 miRNAs,前体 miRNAs,成熟 miRNAs 三个不同的合成阶段,miRNA 在核内由 RNA 聚合酶 II 转录产生具有帽子结构和多聚腺苷酸尾的初级 miRNA(pri-miRNA),其可在核酸酶 Drosha 及其辅助因子 Pasha 的作用下转变为由 60~70 个核苷酸组成的且具有发夹结构的 miRNA 前体(pre-miRNA),pre-miRNA 被 exportin 5 蛋白转运到细胞质中,并被第二种核酸内切酶 RNase III 和双链 RNA 结合蛋白 TRBP/PACT 进一步加工成长约 22 nt 的双股 miRNA 分子,最后,双股 miRNA 分子解链,其中一条成熟 miRNAs 在细胞质中与 AGO 蛋白等形成 RNA 诱导的沉默复合体(RISC),调控基因表达^[4],而另一条链则迅速降解^[5]。目前的研究表明,miRNAs 参与体内多种调控机制和细胞信号转导通路,同一 miRNAs 在不同的肿瘤中作用不同,多种 miRNAs 也可以作用于同一靶基因,发挥类似的作用。miRNAs 与肿瘤的作用方式主要包括:①miRNAs 与靶 mRNA 的 3'非翻译区

(3'UTR)不完全配对,并阻断其翻译过程,导致其表达下调;②miRNAs 与靶 miRNAs 的 3'UTR 完全配对,引起靶基因互补区的特异性断裂,产生基因沉默;③miRNAs 可通过加速靶标 mRNA 3'端 poly(A)的脱腺苷酸化导致靶 mRNA 被迅速降解。用分子生物学技术进行肿瘤的早期筛查已经在临床得到了广泛的应用,目前,检测 miRNA 的方法有多种,主要包括实时荧光定量 PCR, Northern 印迹法、微阵列分析 Microarray,基因芯片、原位杂交、下一代深度测序(next generation sequencing,NGS)等,但其特异度和敏感度仍无法令人满意。

2 miRNAs 在 CRC 诊治中的潜在作用 CRC 是复杂的多基因表达改变的遗传学疾病,在不同的阶段 miRNA 的表达类型及量均不同。因此在不同阶段检测 miRNA,可在早期诊断、疾病的程度、预后和转归等方面起到评估作用。

2.1 miRNAs 参与 CRC 的发生、发展 肿瘤中 miRNA 与信号通路的关系及作用机制是目前研究的热点,多种 miRNAs 在 CRC 中的表达显著改变,不仅在正常的结直肠组织和 CRC 癌组织中表达差异,而且在不同的肿瘤类型中的 miRNAs 表达谱也不同。Nagel 等^[6]研究发现,CRC 癌组织和腺瘤组织中 miR-135a 和 miR-135b 的表达水平均升高,且与结肠腺瘤样息肉蛋白(APC)基因 mRNA 表达水平呈显著负相关,表明 miR-135a 和 miR-135b 能靶向抑制 APC 基因的表达,并诱导其下游 Wnt 信号通路激活,从而促进 CRC 的进展。此外,研究表明,Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路在结直肠腺瘤-CRC 的经典通路中具有重要的作用。其上游关键基因 KRAS 突变在 CRC 中占 30%~60%。而 KRAS 也受众多 miRNA(包括 let-7a,miR-143 和 miR-18a)的调控。在 CRC 中涉及到的还有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路等。Mishra 等^[7]研究发现,miR-24 调节细胞增殖与 G2/S 期阻滞有关,其表达水平升高可调节 S 期酶、二氢叶酸还原酶(DHFR),从而抑制不同 P53 状态的细胞增殖。miR-24 的缺失和高 DHFR 水平是细胞永生化和肿瘤形成的重要因素,而 CRC 中 miR-24 的表达明显下调,可能是导致肿瘤发生的重要原因之一。研究表明,miR-7 过表达时,可与癌基因 YY1 结合抑制 P53 蛋白的表达,并且通过调节下游蛋白质分子 P15,将细胞周期阻滞至 G1 期,从而抑制结肠癌细胞的生长^[8]。此外,高表达的 miR-1290 还可激活 Wnt 信号通路,重排相关转录因子 c-Myc 和 Nanog,损伤蛋白激酶(protein kinases),干扰细胞有丝分裂

导致多核细胞的形成,从而导致肿瘤的发生^[9]。以上结果均表明,miRNAs可通过影响细胞周期中的信号通路来促进肿瘤的发生。

2.2 miRNAs与CRC的早期诊断 越来越多的实验表明,miRNA与目前广泛应用的肿瘤标志物不同,其表达谱往往具有很高的特异度,可对肿瘤进行早期诊断^[10,11]。2009年,Ng等^[12]通过检测CRC患者血浆、癌组织和癌旁组织后发现了5种在血浆和癌组织中均呈高表达的miRNA,并验证miR-17-3p和miR-92在CRC患者血浆和癌组织中明显升高,且术后表达水平迅速降低。进一步实验发现,miR-92诊断CRC的敏感度达89%,特异度达70%。邱实等^[13]研究发现miRNA-21在结直肠癌患者血清及肿瘤组织中呈高表达,可能与结直肠癌的发生发展有关。此外,miR-31,miR-105和miR-196b高表达与CRC的病理分型密切相关^[14]。可见miRNA作为一种新的肿瘤标志物,有利于CRC的早期诊断,并为肿瘤的广泛、简便、安全的筛查提供了一种新的可能。然而目前与CRC相关的miRNA的研究比较少,仍需大样本验证。

粪便隐血试验目前仍是临床应用最广泛的CRC筛查手段^[15]。由于结肠黏膜细胞不断地从肠道和肿瘤组织处脱落,使其可能携带重要的基因和表观遗传信息,所以研究者一直致力于从粪便中寻找CRC诊断的标志物。miRNA具有高度稳定性,与核酸类标志物相比,其能够抵抗RNases的消化,适合在血清/血浆等体液,甚至粪便样本中进行检测。研究发现,与健康对照组相比,腺瘤和大肠癌患者的miR-21和miR-106a在粪便中表达水平升高^[16,17],表明在腺瘤和大肠癌患者的粪便中可检测到特异的miRNAs,其可用于肠癌的初筛。Koga等^[18]发现在肠癌患者粪便中miR-17-92和miR-135的表达水平明显增高,其敏感度分别为69.5%和46.2%,特异度分别为81.5%和95%。但CRC患者粪便中检测miRNAs的报道少见,且能否在尿液、胸腔积液、引流液等其他体液中检测到具有CRC特异的miRNAs仍有待进一步研究。

2.3 miRNAs与CRC的侵袭、转移及预后 CRC是否发生转移影响到手术切除率以及治疗方案的选择,尽管70%~80%的初诊CRC患者都进行手术治疗,但约40%的患者发生了转移,而这往往是CRC治疗失败的主要原因^[19]。某些特定的miRNA参与CRC的侵袭与转移过程。Zheng等^[20]研究发现,miR-133a在CRC细胞系、癌组织较邻近癌旁组织中的表达水平显著下调,表明,miR-133a在CRC的进展中发挥着重要的作用。廖信芳等^[21]研究证实,miR-139-5p可能通过调节Notch1的表达而抑制肿瘤细胞的转移和侵袭,而下调的miR-139-5p可能在结直肠癌的发生发展中起了重要作用。Pizzini等^[22]对78例组织标本(23例正常结肠黏膜、31例CRC原发组织、24例肝转移组织)进行检测,发现与原发病灶比较,在转移组织中miR-122,miR-146a,miR-210表达下调,miRNA-21,miRNA-93,miRNA-103表达上调。Wang等^[23]研究血清miR-17a-3p,miR-92a和miR-29a在CRC伴或不伴肝转移患者中的表达差异性时发现,CRC肝转移患者血清miR-29a的表达水平增高($P<0.05$),其诊断的敏感度和特异度均超过75%。因此血清miR-29a有望作为发现CRC肝转移的早期标志物。

近年来的研究证明,miRNA对CRC患者预后起提示作用。例如,在CRC癌组织中miR-149的表达显著下调,低表达的miR-149与CRC患者的淋巴转移、远处转移和TNM分期密切相关。因此,miR-149可以作为一个独立的预后因子^[24]。Nishida等^[25]研究发现,miR-10b的高表达

与大肠癌患者淋巴结转移高发生率和较差的预后有关。miR-181a高表达比低表达患者的预后不良($P=0.011$)^[26]。Hur等^[27]研究发现,CRC患者原发灶中let-7i低表达、miR-10b高表达往往提示预后不良并伴远处转移的可能;CRC患者血清miR-885-5p高表达可独立预测预后、淋巴转移和远处转移。Gao等^[28]采用Kaplan-Meier生存分析发现,miR-24-3p低表达的CRC患者预后明显低于高表达的患者。miR-15a,miR-103,miR-148a,miR-320a,mi-451和miR-596的表达水平也与CRC患者的无复发生存率有关^[29]。Yuan等^[30]通过RT-PCR检测118例CRC患者和61例健康对照血浆miR-183水平,发现血浆miR-183高表达与CRC患者的淋巴转移、远处转移、肿瘤复发及较低的总生存率密切相关。有文献报道miRNA相关基因单核苷酸多态性(SNP)可作为预测结直肠癌患者预后的替代标志^[31]。以上结果提示,可通过检测相关miRNA的表达量来评估患者的预后,促进或抑制相关的miRNAs可提高CRC的生存率,延长生存期,降低死亡率,具有广泛的应用前景。

2.4 miRNA与CRC的治疗 目前CRC的治疗方法主要是手术、放疗、化疗、免疫治疗。CRC传统的化疗方式主要是基于5-氟尿嘧啶(5-FU)的化疗,而有效、安全、毒副作用小的药物治疗少之又少。近年来随着研究的深入,伊立替康、奥沙利铂等细胞毒性药物开始应用于临床。此外,靶向作用于表皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子受体的单克隆抗体与细胞毒性化疗药物单一使用或联合应用可用于CRC转移患者。然而无法手术的CRC患者的预后仍不理想,平均生存率仅为18~21个月,这类患者对化疗固有的或获得性的耐受可能是导致预后较差的主要原因。随着CRC研究不断深入,个性化的靶向治疗越来越受到重视,人类肿瘤发生过程中分子途径参与的靶基因治疗目前已经成为肿瘤治疗最理想的方法,而miRNAs可以作为一个新型的特异性的分子靶标,通过人为改变miRNAs的表达量来控制CRC细胞的增殖、转移、浸润等,从而应用于CRC的治疗。

近年来基于miRNAs的肿瘤治疗研究已有较大进展。Pichler等^[32]研究发现,预后较差的CRC患者癌组织中的miRNA-181a表达水平降低,这类患者适于接受表皮生长因子受体靶向治疗。Cappuzzo等^[33]对接受抑制表皮生长因子受体(如西妥昔单抗或帕尼单抗)靶向治疗的CRC转移患者进行基因芯片检测,发现let-7,miR-99c和miR-125b的表达水平与CRC患者生存率密切相关。以上结果表明miRNA有望成为CRC患者良好的疗效监测指标和治疗的靶点。此外,姜黄素被认为是具有抗肿瘤作用的植物性药物,其不但能增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感度,而且还通过下调BMI1,SUZ12和EZH2等PcG家族的基因转录物,抑制5-FU耐药细胞系发生上皮-间质转化(EMT);进一步的研究表明,姜黄素可通过上调具有抑制EMT的miRNAs,从而致敏5-FU耐药细胞系。因此,姜黄素对于化疗耐受的晚期CRC患者具有潜在的治疗作用^[34]。

由于不是所有的CRC患者都能耐受手术取材来进行基因分析,故血清或血浆miRNA可以作为CRC患者治疗效果分子预测的新型非侵入性分子标志物。Kjersem等^[35]收集24例接受奥沙利铂治疗前CRC转移患者(12例奥沙利铂治疗敏感患者、12例奥沙利铂治疗抵抗患者)的血浆标本,用基因芯片对742个miRNAs进行筛选,发现32个表达显著差异的miRNAs,进一步验证后发现,奥沙利铂治疗有效的CRC患者血浆中miR-27b,miR-148a,miR-326表

达水平升高。Chen 等^[86]在3年内动态监测15例采用西妥单抗辅助奥沙利铂治疗的CRC患者血清 miR-155, miR-200c, miR-210 的表达水平,发现 miRNA-155 表达水平的持续上升可以作为CRC手术患者化疗耐受的分子标志物。以上结果表明,miRNAs 在CRC的临床治疗效果评估上具有很大的可行性,尤其是采用血清或血浆标本检测 miRNAs 以评估临床用药,目前已成为研究的热点之一。

3 小结与展望 肿瘤的发生、发展是一个复杂的问题,其诊断和治疗也是一直以来困扰临床的难题之一。miRNAs 表达的改变对平衡抑癌基因和癌基因有重要作用。miRNA 不仅可以用于肿瘤分类,还可以作为分子标志物用于肿瘤的诊断治疗,评估肿瘤的预后。随着对 miRNA 与CRC关系的研究深入,大量的研究表明,miRNAs 与CRC等肿瘤的发生、发展过程密切相关。miRNA 在CRC早期诊断、治疗、预后中的作用将日益清晰。而以 miRNA 一对多的作用特点以及其调节的准确性,亦将会在CRC治疗应用中发挥重要作用。CRC具有特异的 miRNAs 表达谱,有望成为CRC早期诊断、筛查和治疗效果评估的有效标志物,具有潜在的临床诊疗价值。然而,miRNAs 与肿瘤关系的研究还存在很多问题。在CRC领域中 miRNAs 的研究尚处于起步阶段,利用 miRNAs 进行早期诊断、治疗还有许多尚未解决的问题。随着对CRC患者 miRNAs 表达谱的进一步研究及相关检测技术的提高,将有助于为CRC的早期诊断、分期分类、治疗方案的选择以及预后判断提供新的思路。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 刘寒梢, 马越云, 肖华胜. 血清微小 RNA(miR-129-3p, miR-767-3p 和 miR-877)在结直肠癌诊断中的价值[J]. 肿瘤, 2012, 32(1): 42-48.
Liu HS, Ma YY, Xiao HS. The diagnostic value of serum microRNA including miR-129-3p, miR-767-3p and miR-877 for colorectal cancer[J]. Cancer, 2012, 32(1): 42-48.
- [3] Ji DB, Li M, Zhan TC, et al. Prognostic role of serum AZGP1, PEDF and PRDX2 in colorectal cancer patients[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(6): 1265-1272.
- [4] Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, et al. TRBP recruits the dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing[J]. Nature, 2005, 436(7051): 740-744.
- [5] Kim Y, Kim VN. MicroRNA factory: RISC assembly from precursor microRNAs[J]. Molecular Cell, 2012, 46(4): 384-386.
- [6] Nagel R, Le Sage C, Diosdado B, et al. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(14): 5795-5802.
- [7] Mishra PJ, Song B, Mishra PJ, et al. MiR-24 tumor suppressor activity is regulated independent of p53 and through a target site polymorphism[J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8445.
- [8] Luo XY, Burwinkel B, Tao S, et al. MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer? [J]. Cancer Epidemiol Biomarker Prev, 2011, 20(7): 1272-1286.
- [9] Wu J, Ji XW, Zhu LL, et al. Up-regulation of microRNA-1290 impairs cytokinesis and affects the reprogramming of colon cancer cells [J]. Cancer Lett, 2013, 329(2): 155-163.
- [10] Zhou XJ, Dong ZG, Yang YM, et al. Limited diagnostic value of microRNAs for detecting colorectal cancer: a meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(8): 4699-4704.
- [11] Li YJ, Zhang ZY, Mao YY, et al. A genetic variant in MiR-146a modifies digestive system cancer risk: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1): 145-150.
- [12] Ng EK, Chang WW, Jin H, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening[J]. Gut, 2009, 58(10): 1375-1381.
- [13] 邱实, 孟凡旭, 刘念, 等. miRNA-21 在结直肠癌中的表达研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1): 91-93.
Qiu S, Meng FX, Liu N, et al. The expression of microRNA-21 in colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2014, 18(1): 91-93.
- [14] 张媛, 林贞花, 金铁峰, 等. 结直肠癌中 miRNAs 差异表达谱的筛查[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(30): 4578-4587.
Zhang Y, Lin ZH, Jin TF, et al. MicroRNA expression profile in colorectal cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2014, 22(30): 4578-4587.
- [15] Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(3): 171.
- [16] Link A, Balaguer F, Shen Y, et al. Fecal microRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(7): 1766-1774.
- [17] Wu CW, Ng SS, Dong YJ, et al. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps[J]. Gut, 2012, 61(5): 739-745.
- [18] Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, et al. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(11): 1435-1442.
- [19] Lombardi L, Morelli F, Cinieri S, et al. Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go[J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(Suppl 3): S34-S41.
- [20] Zheng KY, Liu WC, Liu Y, et al. MicroRNA-133a suppresses colorectal cancer cell invasion by targeting Fascin1[J]. Oncol Lett, 2015, 9(2): 869-874.
- [21] 廖信芳, 李正荣, 杨清水, 等. microRNA-139-5p 及其靶基因 Notch1 在结直肠癌中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(10): 1373-1378.
Liao XF, Lin ZR, Yang QS, et al. Role of microRNA-139-5p and its target gene Notch1 in colorectal cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(10): 1373-1378.
- [22] Pizzini S, Bisognin A, Mandruzzato S, et al. Impact of microRNAs on regulatory networks and pathways in human colorectal carcinogenesis and development of metastasis[J]. BMC Genomics, 2013(14): 589.
- [23] Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(1): e61-e67.
- [24] Xu K, Liu XB, Mao XB, et al. MicroRNA-149 suppresses colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting forkhead box transcription factor FOXM1[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(2): 499-515.
- [25] Nishida N, Yamashita S, Mimori K, et al. MicroRNA-10b is a prognostic indicator in colorectal cancer and confers resistance to the chemotherapeutic agent 5-Fluorouracil in colorectal cancer (下转 114 页)

(上接 110 页)

- cells[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9): 3065-3071.
- [26] Nishimura J, Handa R, Yamamoto H, et al. microRNA-181a is associated with poor prognosis of colorectal cancer [J]. Oncology Reports, 2012, 28(6): 2221-2226.
- [27] Hur K, Toiyama Y, Schetter AJ, et al. Identification of a metastasis-specific microRNA signature in human colorectal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(3): 492.
- [28] Gao Y, Liu YM, Du LT, et al. Down-regulation of miR-24-3p in colorectal cancer is associated with malignant behavior[J]. Med Oncol, 2015, 32(1): 362.
- [29] Shivapurkar N, Weiner LM, Marshall JL, et al. Recurrence of early stage colon cancer predicted by expression pattern of circulation microRNAs[J]. PLOS One, 2014, 9(1): e84686.
- [30] Yuan DW, Li K, Zhu K, et al. Plasma miR-183 predicts recurrence and prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(2): 268-275.
- [31] 李慧慧, 宋 宝, 王哲海. 结直肠癌 miRNA 相关基因单核苷酸多态性与预后相关性研究现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(1): 77-80.
- Li HH, Song B, Wang ZH. Correlation between SNP within miRNA related genes and prognosis of colorectal cancer[J]. Chinese J Cancer Prev Treat, 2014, 21(1): 77-80.
- [32] Pichler M, Winter E, Ressa AL, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(3): 198-203.
- [33] Cappuzzo F, Sacconi A, Landi L, et al. MicroRNA signature in metastatic colorectal cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies[J]. Clin Colorectal Cancer, 2014, 13(1): 37-45. e4.
- [34] Toden S, Okugawa Y, Jascu T, et al. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2015, 36(3): 355-367.
- [35] Kjersem JB, Ikdahl T, Lingjaerde OC, et al. Plasma microRNAs predicting clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line oxaliplatin-based treatment[J]. Mol Oncol, 2014, 8(1): 59-67.
- [36] Chen JM, Wang WN, Zhang YD, et al. Predicting distant metastasis and chemoresistance using plasma miRNAs[J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 799.

收稿日期: 2015-04-09

修回日期: 2015-07-10