

- lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8(1): 95.
- [19] HE J, TAN W, MA J. Circulating tumor cells and DNA for real-time EGFR detection and monitoring of non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2017, 13(9): 787-797.
- [20] 潘羨心, 孟加榕, 郭以河, 等. HRM 方法检测肺腺癌患者癌性胸水上清液 EGFR 基因突变的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10): 2332-2335.
- [21] 郭以河, 孟加榕, 张闽峰, 等. 一种快速提取恶性胸水中肿瘤细胞 DNA 的方法[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(12): 2833-2834.
- [22] LIN J, GU Y, DU R, et al. Detection of EGFR mutation in supernatant, cell pellets of pleural effusion and tumor tissues from non-small cell lung cancer patients by high resolution melting analysis and sequencing[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8813-8822.
- [23] 禹乐, 朱启淦, 杨立民, 等. 胸水细胞块 EGFR 基因突变检测在非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(5): 462-466.
- [24] 魏冰, 马杰, 马智勇, 等. 肺腺癌患者恶性胸腔积液中 EGFR 突变状况分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(3): 323-326.
- [25] 曾茄, 石平, 马兵, 等. EGFR 突变与肺癌伴恶性胸腔积液患者生物学行为的相关性研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(5): 544-546.
- [26] 朱刚. 肺癌细胞学检查与病理学检查对比分析[J]. 临床医药实践, 2010(1x): 22-23.
- [27] 黄晓珠, 包勇. 痰分子标志物在肺癌早期诊断中的研究进展.

• 综述 •

循环 microRNA 在常见肿瘤中的应用研究进展

刘雯, 沙银中, 李亚东 综述, 彭红梅 审校

(喀什地区第一人民医院检验科, 新疆喀什 844000)

摘要:微小 RNA(miRNA)是一组小的非编码 RNA(18~25 个核苷酸), 是基因表达的主要调节因子, 通过调节特定靶 mRNA 活性从而在生理和病理过程中发挥重要作用。循环 miRNA 作为细胞外通讯 RNA, 在细胞增殖和分化中发挥重要作用, 是肿瘤学最有前途的生物标志物之一。新的证据表明, miRNA 参与肿瘤的发生和发展。癌症中 miRNA 表达谱的改变及循环 miRNA 的稳定性使其成为癌症诊断、分类、治疗决策和预后的新的潜在临床生物标志物。

关键词:循环微小 RNA; 血清; 肿瘤; 标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.005

文章编号:1673-4130(2018)16-1950-05

微小 RNA(miRNA)是在植物和动物细胞中发现的 18~25 个核苷酸的短链 RNA, 通过与其靶 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)区域的互补, 可诱导表观遗传修饰和调控转录、翻译, 实现基因层面的调控, 在 DNA、mRNA 和蛋白质三者之间发挥桥梁作用^[1-3]。迄今为止, 人类基因组中已发现超过 3000 种 miRNA。miRNA 可调控多达 30% 的人类基因^[4], 越来越多的证据表明 miRNA 在生命过程中起着至关重要的作用过程, 如增殖、分化、细胞凋亡、细胞信号传导和

免疫反应, 它们的功能与多种人类疾病有关, 包括癌症。癌症常常在晚期被诊断且常常伴随着预后不良, 用于检测和监测常见肿瘤的微创检测技术的发展可以大大降低全球范围内癌症的负担。基于血液生物标记物常规项目(如循环蛋白质、DNA)临床应用仍受一定限制^[5]。在多种癌症中已经报道了循环 miRNA 表达谱的改变, 且其表达模式似乎是组织特异性的, 由于它们的大小、丰度、组织特异性和循环中的相对稳定性, 循环 miRNA 显示出巨大的潜力^[6]。本文对

- 展[J]. 中华肺部疾病杂志, 2015, 8(1): 90-93.
- [28] HUBERS A J, HEIDEMAN D A M, YATABE Y, et al. EGFR mutation analysis in sputum of lung cancer patients: A multitechnique study[J]. Lung Cancer, 2013, 82(1): 38-43.
- [29] 程兴群, 邓盟, 徐欣, 等. 唾液和唾液组学与疾病早期诊断[J]. 国际口腔医学杂志, 2014(2): 213-219.
- [30] WEI F, LIN C C, JOON A, et al. Noninvasive Saliva-based EGFR Gene Mutation Detection in Patients with Lung Cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(10): 1117-1126.
- [31] DAN P, HAO L, FANG W, et al. Evaluation of a novel saliva-based epidermal growth factor receptor mutation detection for lung cancer: A pilot study[J]. Thoracic Cancer, 2016, 7(4): 428-436.
- [32] SANDS J, LI Q, HORNBERGER J. Urine circulating-tumor DNA (ctDNA) detection of acquired EGFR T790M mutation in non-small-cell lung cancer: An outcomes and total cost-of-care analysis[J]. Lung Cancer, 2017, 110: 19-25.
- [33] CHEN S, ZHAO J, CUI L, et al. Urinary circulating DNA detection for dynamic tracking of EGFR mutations for NSCLC patients treated with EGFR-TKIs[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 19(3): 1-9.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-02-21)

中图法分类号:R730.2

文献标识码:A

循环 miRNA 在常见肿瘤中的研究进展进行综述。

1 循环 miRNA 的来源与稳定性

miRNA 进入人体血浆的途径可以概括如下:(1)由于损伤的细胞、炎症、凋亡或坏死,miRNA 可以从细胞内分泌到体液中;(2)在正常和病理状态下,微囊体主动分泌,通过胞外体或微粒分泌进入循环;(3)高密度脂蛋白(HDL)也有助于 miRNA 在血浆中转运并传递给受体^[7]。循环 miRNA 能够以一种稳定状态存在于血清及血浆中,室温下放置 24 h,或反复冻融 8 次的血浆标本,所含的 miRNA 量与新鲜血浆 miRNA 含量无显著性差别,血清和血浆 microRNA 含量有相关性,可以作为基于血清/血浆的疾病生物标记物,具有易检测性、重现性及无创性的特点^[8]。

2 循环 miRNA 与常见肿瘤的关系

促进肿瘤发生的 miRNA 大部分位于肿瘤基因的扩增区域,而抑制肿瘤的 miRNA 则多位于基因缺失区域,表明 miRNA 在肿瘤形成和发展中扮演多种角色^[1]。有学者发现,在某些疾病患者的血清中有不同种类 miRNA 的上调或者下调或在组织中特异性表达,如 miR-211 在肺特异性高表达,miR-122 在肝脏组织特异性高表达,miR-124 在大脑组织中高表达^[9]。不同类型肿瘤在血清/血浆中的 miRNA 表达谱也不同。

2.1 循环 miRNA 与肺癌 肺癌是常见的呼吸系统肿瘤,有研究显示,我国肺癌的病死率增加趋势明显,已经成为我国第 1 位的癌症死因^[10]。目前呼吸系统肿瘤仍缺乏有效的人群筛查手段。由于肺癌患者低生存率、延迟诊断和机体耐药性,迫切需要可用于早期诊断的生物标志物。WANG 等^[11]使用基于 Taq-Man 探针的实时逆转录-定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测了 miRNA 在早期肺癌患者血清中的表达,通过初筛选取 3 种 miRNA(miR-125a-5p、miR-25 和 miR-126),对 94 例早期肺癌患者、48 例Ⅲ~Ⅳ 期肺癌患者和 111 例健康对照者的血清样品进行验证,发现 miR-125a-5p 在肺癌患者血清中显著下调,ROC 曲线证明 3 种 miRNA 组合无创性诊断肺癌有较高的准确性(AUC=0.936,95%CI:0.920~1.000),诊断早期肺癌的灵敏度达 87.5%,特异度达 87.5%。与上述发现类似,LENG 等^[12]通过使用逆转录 PCR 开发生物标志物来确定队列研究中 180 例受试者血浆中肺肿瘤 miRNA 的表达,最终验证了包含 34 例肺癌患者和 30 例无癌吸烟者,发现肺癌患者的血浆中有 30 个 miRNA 的表达差异显著,其中血浆 miRNA(miR-126、miR-145、miR-210 和 miR-205-5p)联合诊断肺癌的灵敏度达 91.5%,特异度达 96.2%,而与肺癌的分期和组织学类型无关。血浆 miRNA 可提供基于血液在基因水平的早期诊断肺癌标志物,从而减少相关疾病病死率和经济成本。

随着研究的不断深入,miRNA 参与肺癌的病理过程的相关分子机制也不断被揭示。LI 等^[13]使用

miRNA 微阵列初筛选结合 qRT-PCR 对来自间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性($n=41$)和 ALK 阴性非小细胞肺癌(NSCLC)患者($n=32$)的血浆中的 miRNA 进行检测,发现与 ALK 阴性 NSCLC 相比,ALK 阳性 NSCLC 中 miR-28-5p、miR-362-5p 和 miR-660-5p 的表达水平均下调,miR-28-5p、miR-362-5p、miR-660-5p 及三者联合的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.873、0.673、0.760 和 0.876;miR-28-5p、miR-362-5p 和 miR-660-5p 的阳性预测值分别为 96.43%、80.77% 和 83.87%,克唑替尼治疗后血浆 miR-660-5p 水平升高预示预后良好($P=0.012$)。AUSHEV 等^[14]通过比较肿瘤切除前后肺鳞状细胞癌(SCC)患者肿瘤相关 miRNA 的水平后,发现 1 组特定的 miRNA(miR-205、miR-19a、miR-19b、miR-30b 和 miR-20a),其水平在肺 SCC 手术后患者的血液中显著降低。miRNA 可为临床化疗药物疗效和手术预后提供有价值的参考。

2.2 循环 miRNA 与胃癌 胃癌是全球癌症死亡的第二大常见原因,每年约有 100 万人因胃癌死亡^[15]。因此,可靠的生物标志物对于改善、管理胃癌是必要的,常规肿瘤标志物的诊断性能不佳,检测血液样本中的分子标志物可以提高早期胃癌诊断和预后的灵敏度和特异度,并提供监测复发和预测疗效的手段^[16]。ZENG 等^[17]对 40 例胃癌、32 例良性胃病(10 例胃溃疡、14 例胃息肉、8 例胃溃疡息肉)和 36 例健康人的血清进行 qRT-PCR 检测并分析 miR-17 和 miR-106b 的表达,数据显示,健康人和良性胃病患者的血清 miR-17 和 miR-106b 的血清水平较胃癌患者显著降低,miR-17 和 miR-106b 表达与年龄有显著相关性,但与性别、肿瘤分化、分期、淋巴结转移等临床病理特征无关。

LI 等^[18]研究显示,miR-25 在具有肿瘤结节转移期(Ⅲ 期或Ⅳ 期)或淋巴结转移的胃癌患者的血浆中过表达,通过进一步试验发现 miR-25 通过与 ERBB2 的转导物 1(TOB1)的 3'-UTR 直接结合来抑制 TOB1 的表达,而 TOB1 的缺失增加了胃癌细胞的转移、侵袭和增殖,并且在原发性胃癌组织中也观察到 miR-25 和 TOB1 mRNA 的表达之间呈负相关性。MiR-25 抑制剂显著降低了体外胃癌细胞的转移、侵袭和增殖,并降低其体内发展远端肺转移瘤和腹膜播散的能力,ROC 曲线 AUC 为 0.7325,可用于区分死亡和存活患者,对最佳截断值的分析揭示具有高血浆浓度的 miR-25($>0.2333 \text{ mol}/\mu\text{L}$)的胃癌患者存活率差。miRNA 有作为胃癌患者预后的非侵入性生物标志物的潜力。

2.3 循环 miRNA 与肝癌 肝细胞癌也是致命的癌症类型之一,尽管过去几十年来治疗效果有所改善,但患者的存活率仍然很差,迫切需要开发针对性的生物标志物用于肝癌的早期诊断和临床治疗^[19]。SHAKER 等^[20]使用 qRT-PCR 分析血清中 miRNA-

221 和 miRNA-101-1 的表达水平,并进一步使用实时 PCR 进行 miR-221 和 miR-101-1 相关单核苷酸多态性(SNP)的基因分型。发现肝癌患者中 miR-221 上调,miR-101-1 下调,miR-101-1 中的 rs7536540 多态性与肝癌的发展显著相关,而 HCV 患者血清中 miR-221 和 miR-101-1 上调。miR-221 和 miR-101-1 的表达水平可作为早期预测 HCV-肝癌的非侵袭性诊断生物标志物。WEN 等^[21]使用肝脏移植前或肝脏切除术前后的肝癌患者的血浆和组织标本(肝癌、癌旁和肝硬化组织)筛查肝癌相关的血浆 miRNA,然后使用了 2 个前瞻性队列来检测已鉴定的 miRNA 在早期发现肝癌方面的潜力,荟萃分析显示,4 种 miRNA (miR-20a-5p、miR-320a、miR-324-3p 和 miR-375) 可用作基于血液的肝癌早期检测生物标志物。

CHEN 等^[22]观察到血浆中术前过表达、术后降低的 miRNA(miR-15b-5p、miR-338-5p 和 miR-764),进一步研究发现这 3 种血浆 miRNA 水平在肝癌患者中的表达高于肝硬化和健康对照患者($P < 0.05$)。miR-338-5p 的 ROC 曲线 AUC 为 0.799(灵敏度 74.5%,特异度 82.8%),可用来区分肝癌患者与肝硬化患者和健康人,并且 miR-338-5p 的表达水平与甲胎蛋白水平呈负相关($r = -0.306, P = 0.036$),miR-764 的表达水平与肿瘤大小呈正相关($r = 0.371, P = 0.01$)。这表明术后血浆 miRNA 水平对判断肝癌患者预后有一定的价值。同样,ZHANG 等^[23]通过荟萃分析发现,肝癌患者血液高表达的 miR-21 ($H_r = 1.73, 95\% CI: 1.07 \sim 2.80$)、miR-192 ($H_r = 2.42, 95\% CI: 1.15 \sim 5.10$)、miR-224 ($H_r = 1.56, 95\% CI: 1.14 \sim 2.12$) 或血液 miR-148a 的低表达 ($H_r = 2.26, 95\% CI: 1.11 \sim 4.59$) 总体生存率显著较少($P < 0.05$)。血液 miR-21、miR-148a、miR-192、miR-224 显示出显著的预后价值,其中 miR-148a、miR-192 是预测肝癌总体生存率的潜在候选物。

2.3 循环 miRNA 与结直肠癌 15%~25% 的结直肠癌(CRC)患者在确诊时已有远处转移,只有 44% 的 CRC 患者在确诊时确诊疾病处于早期,其 5 年生存率为 90%,对于诊断为远处转移的患者,存活率迅速降至 12%^[24],因此敏感和特异生物标志物对于 CRC 的诊断和预后尤为关键。张艳等^[25]发现,CRC 患者血清 miR-182 相对表达量明显高于肠良性病变组及对照组,血清 miR-182 相对表达量与 CRC 患者 TNM 分期($P = 0.011$)及远距离转移($P = 0.002$)有关,与病情及恶性进展密切相关。PAN 等^[26]在系统性文献回顾后,选择了 30 个候选 miRNA 并使用 qRT-PCR 检测其在 120 例血浆标本[CRC 与健康对照(60:60)]中的表达,最终确定了 5 种失调的循环 miRNA (miR-15b、miR-17、miR-21、miR-26b 和 miR-145),其中 miR-21 和 miR-26b 具有最佳的诊断性能,并提出了一种新型的基于血液的诊断模型,其整合 5 种 CRC 相关 miRNA 和血清癌胚抗原(CEA)较单独的 CEA

或任何单个 miRNA 有更好的诊断性能。有学者研究了血浆或血清 miRNA 在 CRC 中的诊断价值,发现 CRC 患者中有 31 种 miRNA 上调($n = 17$)或者下调($n = 14$),miR-7d-3p、miR-100-5p、miR-125-5p,miR-193-3p 和 miR-27b-3p 等在内的 28 种单个 miRNA 诊断 CRC 的总体灵敏度和特异度分别为 76%(95%CI: 72%~80%) 和 76%(95%CI: 72%~80%)^[27]。表明 miRNA 具有作为诊断 CRC 的生物标志物的潜力。

MJELLE 等^[28]对来自 96 例 CRC 患者的血清 miRNA 进行分析,发现在Ⅳ期和 I~Ⅲ期 CRC 患者之间,miRNA 的差异存在表达,另外显示 miR-320d 及 1 个 tRNA 片段的高表达与不良存活相关。接受术前化放疗的患者和在血清收集之前没有接受任何治疗的患者之间,miR-10a-5p、miR-1307-5p、miR-200a-3p、miR-29a-3p、miR-320d 等几种 miRNA 存在差异表达。研究表明,血清中 miRNA 的表达可用于预测 CRC 的远处转移和生存。LUO 等^[29]对 CRC 患者($n = 80$)或晚期肿瘤患者($n = 50$)和无瘤对照($n = 194$)的血清 miRNA 进行评估,选择从 TaqMan MicroRNA Array 中鉴定出差异表达的 5 个 miRNA (miR-29a、miR-106b、miR-133a、miR-342-3p、miR-532-3p)及文献中差异表达的 7 个 miRNA (miR-18a、miR-20a、miR-21、miR-92a、miR-143、miR-145、miR-181b)进行验证,发现 12 个 miRNA 中有 9 个(miR-18a、miR-20a、miR-21、miR-29a、miR-92a、miR-106b、miR-133a、miR-143、miR-145)在 CRC 患者中表达有差异,ROC 曲线 AUC 为 0.745(95%CI: 0.708~0.846)。miRNA 对 CRC 患者的预后及生存显示出有意义的循证学依据。

2.4 循环 miRNA 与淋巴瘤 AHMED 等^[30]使用反转录聚合酶链反应检测 84 例新诊断为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的患者和 15 例健康对照者,发现与健康对照组相比,miR-155 在 B 细胞 NHL 患者血清中表达明显升高($P = 0.034$)。此外,将 B 细胞 NHL 患者按照 miRNA-155 相对表达单位(REU)分为高表达组($n = 42$)、低表达组($n = 42$),发现 B 症状的存在($P < 0.001$)、结外浸润($P = 0.016$)和东部肿瘤协作组(ECOG)评分($P < 0.004$)与 miRNA-155 表达呈正相关,在所研究的患者中有 54 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),其中非生发中心型 31 例、生发中心型 23 例,miRNA-155 在前者高表达,并且具有高 IPI 评分和高 ECOG 评分。

恶性肿瘤转化、增殖和凋亡与多种病理机制与信号通路的调控有关,其中 RaS/Raf/ERK 信号转导经典途径是重要的途径之一。随着研究的深入,发现越来越多的信号通路对机体的生长发育有重要的调控作用,如 PI3K/Akt 信号通路、AK/STAT 信号通路、MAPK 信号通路和 Wnt/Notch 信号通路^[31]。PI3K/Akt 信号通路是目前研究最为广泛的一种,对白血病的发生发挥着重要作用^[32]。HUANG 等^[33]使用实时

定量 PCR(RT-PCR)、细胞增殖实验(MTT)、流动细胞凋亡率分析(FAC)、Western blot 等方法研究发现 miRNA 301A 在慢性粒细胞白血病(CML)患者中的表达明显高于健康人($P < 0.01$),低 miRNA-301 表达的 CML 患者的总体生存率优于 miRNA-301 高表达的 CML 患者。其次,miR-301a 上调抑制 Bcl-2/Bax 蛋白和 TIMP2 蛋白的表达,降低 K562 细胞磷酸化 Akt 蛋白的表达($P < 0.01$),增加 K562 细胞磷酸化 erk1/2 蛋白的表达。miRNA-301a 通过 TIMP2/ERK1/2 和 Akt 途径直接诱导 CML 细胞凋亡,并由此推测 miRNA-301a 抑制剂可有效改善患者预后。

2.5 循环 miRNA 与女性肿瘤 恶性肿瘤患者中,女性患者发病率有上升和年轻化的趋势。在所有女性肿瘤患者中,乳腺癌患者和生殖系统恶性肿瘤患者占很大比例。因此对于女性群体来说,极易受到各种女性相关肿瘤的威胁。ZHANG 等^[34]利用微型血清建立了一种新的基于 RT-PCR 的血清直接多重检测方法(SDM-RT-PCR),选取 25 例在治疗前诊断为乳腺癌的患者和 20 例年龄相匹配的健康对照者,用 SDM RT-PCR 检测血清中 96 种 miRNA,初筛发现 23 个 miRNA 有明显差异,此外,ROC 曲线证明 3 种 miRNA(miR-199a、miR-29c 和 miR-424)联合诊断乳腺癌有较高的准确性($AUC = 0.901, 95\% CI: 0.850 \sim 0.951$)。宫颈癌是发展中国家女性中第二常见的癌症,病毒癌基因型 E6 和 E7 具有中高危型人乳头状瘤病毒(HPV)的致癌活性。早期发现宫颈上皮内瘤样病变(CIN)有助于宫颈癌的早期诊断。XIN 等^[35]对 126 例 CIN 患者和 60 例健康对照者血清中 miRNA 的表达水平进行检测,发现与健康对照者相比,CIN 患者的血清中有 4 种 miRNA(miR-9、miR-10a、miR-20a 和 miR-196a)的表达水平显著上调($P < 0.01$)。此外,HPV 感染状态与 miRNA 的表达水平显著相关($P < 0.01$)。ROC 分析显示,这 4 个 miRNA 在鉴别健康人和 CIN 患者中显示出高准确性($AUC = 0.886, P < 0.01$)。

miRNA 的失调在上皮性卵巢癌(EOC)的发生中也表现出显著的作用^[36]。ZUBERI 等^[37]收集来自经组织病理学证实的 70 例 EOC 患者及 70 例健康对照者的血清标本,用 qRT-PCR 法检测 miR-199a 的表达水平,使用 U6 snRNA 作为参照,发现 EOC 患者中 miR-199a 的表达显著下调,并且与肿瘤分期、淋巴结转移和远端转移显著相关。ZHU 等^[38]使用定制的 TaqMan miRNA 阵列筛选出表达差异显著的血清 miRNA,并用 qRT-PCR 验证,发现血清 miR-20a、miR-125b、miR-126、miR-355 和 miR-let-7c 在 EOC 和良性卵巢肿瘤患者之间差异显著,在早期(I、II 期)和手术后没有残留肿瘤的卵巢癌患者中,血清 miRNA-125b 表达上调,更高水平的 miR-125b 与无进展生存率($P = 0.035$)呈正相关,并且与总体生存率($P = 0.069$)略有相关。循环 miRNA 有可能成为用

于 EOC 的早期诊断和预后预测的生物标志物。

3 小结

miRNA 在许多细胞基本过程中发挥重要作用,包括增殖、分化、应激反应和细胞凋亡。miRNA 通过调控靶 mRNA,对其特异的蛋白发挥特定的生物学效应,它构建起了基因-蛋白-肿瘤之间的桥梁。多种 miRNA 异常表达与不同类型的癌症的发生、发展相关,使研究人员对肿瘤有了更进一步的认识。这些结果表明,循环 miRNA 具有理想生物标记的许多特征,循环 miRNA 的表达是常规肿瘤标志物的良好替代指标,并启动了一种新的方式,为早期诊断、预后和治疗决策带来了新的方法。但是血清中 miRNA 的检测需要面对许多挑战。首先,一种 miRNA 可以区分具有相同血清 miRNA 的不同癌症,缺乏特异性;其次,血清/血浆的 miRNA 检测需要标准化,以客观说明来自不同患者、研究组或实验室的研究结果,但是 miRNA 的检测还无法标准化;第三,作为用于检测循环 miRNA 的 qRT-PCR 标准物,miRNA 引物不能标准化;第四,循环 miRNA 的生物半衰期方面的研究不够清楚,导致采取标本的时机会对结果产生影响。只有克服这些挑战才有可能将有前途的循环 miRNA 作为可靠和敏感的生物标志物从实验室应用到临床。因此,研究 miRNA 在肿瘤生物学中的功能作用甚至实际运用于临床靶向治疗,仍有很长的路要走。

参考文献

- [1] YU S L, CHEN H Y, YANG P C, et al. Unique MicroRNA signature and clinical outcome of cancers [J]. DNA Cell Biol, 2007, 26(5): 283-292.
- [2] JOPLING C. Liver-specific microRNA-122: Biogenesis and function [J]. RNA Biol, 2012, 9(2): 137-142.
- [3] CHEN P Y, MEISTER G. microRNA-guided posttranscriptional gene regulation [J]. Biol Chem, 2005, 386(12): 1205-1218.
- [4] LEWIS B P, BURGE C B, BARTEL D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. Cell, 2005, 120(1): 15-20.
- [5] YU D C, LI Q G, DING X W, et al. Circulating microRNAs: potential biomarkers for cancer [J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(3): 2055-2063.
- [6] WANG J, ZHANG K Y, LIU S M, et al. Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer [J]. Molecules, 2014, 19(2): 1912-1938.
- [7] ZHAO C, LU F, CHEN H, et al. Clinical significance of circulating miRNA detection in lung cancer [J]. Med Oncol, 2016, 33(5): 41.
- [8] 赵莹莹,邢卉春.循环 miRNA 检测方法研究进展及其临床应用 [J].中华实验和临床感染病杂志,2015,9(1):111-115.
- [9] 郭志伟,钟照华. microRNA 的组织特异性表达及其检测方法 [J]. 国际免疫学杂志,2010,33(5):367-370.
- [10] 陈万青,张思维,邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流

- 行趋势研究[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(5): 488-493.
- [11] WANG P, YANG D, ZHANG H, et al. Early Detection of Lung Cancer in Serum by a Panel of MicroRNA Biomarkers[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(4): 313-319.
- [12] LENG Q, LIN Y, JIANG F, et al. A plasma miRNA signature for lung cancer early detection [J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 111902-111911.
- [13] LI L L, QU L L, FU H J, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers of ALK-positive nonsmall cell lung cancer and predictors of response to crizotinib therapy [J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45399-45414.
- [14] AUSHEV V N, ZBOROVSKAYA I B, LAKTIONOV K K, et al. Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78649.
- [15] LIU H T, WANG Y W, XING A Y, et al. Prognostic value of microRNA signature in patients with gastric cancers [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42806.
- [16] MIRZAEI H, KHATAMINFAR S, MOHAMMADPARAST S, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets in gastric cancer: current status and future perspectives [J]. Curr Med Chem, 2016, 23(36): 4135-4150.
- [17] ZENG Q, JIN C, CHEN W, et al. Downregulation of serum mi R-17 and mi R-106b levels in gastric cancer and benign gastric diseases [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2014, 26(6): 711-716.
- [18] LI B S, ZUO Q F, ZHAO Y L, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer migration, invasion and proliferation by directly targeting transducer of ERBB2, 1 and correlates with poor survival [J]. Oncogene, 2015, 34(20): 2556-2565.
- [19] XU J, LI J, ZHENG T H, et al. MicroRNAs in the occurrence and development of primary hepatocellular carcinoma [J]. Adv Clin Exp Med, 2016, 25(5): 971-975.
- [20] SHAKER O, ALHELF M, MORCOS G, et al. miRNA-101-1 and miRNA-221 expressions and their polymorphisms as biomarkers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Infect Genet Evol, 2017, 51: 173-181.
- [21] WEN Y, HAN J, CHEN J, et al. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma [J]. Int J Cancer, 2015, 137(7): 1679-1690.
- [22] CHEN Y, CHEN J, LIU Y, et al. Plasma miR-15b-5p, miR-338-5p, and miR-764 as Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1864-1871.
- [23] ZHANG Y, WEI C, GUO C C, et al. Prognostic value of microRNAs in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(63): 107237-107257.
- [24] ARAVALLI R N, STEER C J. Circulating microRNAs: novel biomarkers for early detection of colorectal cancer [J]. Transl Res, 2015, 166(3): 219-224.
- [25] 张艳, 陈琳, 王峰. 血清 miRNA-182 检测在结直肠癌中的诊断价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15): 2025-2027.
- [26] PAN C, YAN X, LI H, et al. Systematic literature review and clinical validation of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 68317-68328.
- [27] CARTER J V, GALBRAITH N J, YANG D, et al. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2017, 116(6): 762-774.
- [28] MJELLE R, SELLÆG K, SÆTROM P, et al. Identification of metastasis-associated microRNAs in serum from rectal cancer patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90077-90089.
- [29] LUO X, STOCK C, BURWINKEL B, et al. Identification and evaluation of plasma microRNAs for early detection of colorectal cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62880.
- [30] AML B, ELMAGHRABY S M, SHEHATA A A, et al. Prognostic value of miRNA-155 expression in B-Cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Turk J Haematol, 2017, 34(3): 207-212.
- [31] LI Q, HUAI L, ZHANG C, et al. Icaritin induces AML cell apoptosis via the MAPK/ERK and PI3K/AKT signal pathways [J]. Int J Hematol, 2013, 97(5): 617-623.
- [32] ZENG D, WANG J, KONG P, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits HIF-1 α and VEGF expression in patient with acute leukemia via inhibiting the activation of PI3K/Akt and ERK1/2 pathways [J]. Int J Clin Exp Patho, 2014, 7(5): 2172-2178.
- [33] HUANG X, QI L, LU W, et al. miRNA-301a induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by directly targeting TIMP2/ERK1/2 and AKT pathways [J]. Oncol Rep, 2017, 37(2): 945-952.
- [34] ZHANG L, XU Y, JIN X, et al. A circulating miRNA signature as a diagnostic biomarker for non-invasive early detection of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 154(2): 423-434.
- [35] XIN F, LIU P, MA C F. A circulating serum miRNA panel as early detection biomarkers of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(23): 4846-4851.
- [36] NAKAMURA K, SAWADA K, YOSHIMURA A, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in ovarian cancer [J]. Mol Cancer, 2016, 15(1): 48.
- [37] ZUBERI M, KHAN I, GANDHI G, et al. The conglomeration of diagnostic, prognostic and therapeutic potential of serum miR-199a and its association with clinicopathological features in epithelial ovarian cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 11259-11266.
- [38] ZHU T, GAO W, CHEN X, et al. A pilot study of circulating microRNA-125b as a diagnostic and prognostic biomarker for epithelial ovarian cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(1): 3-10.