

## miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对结直肠癌诊断价值的 meta 分析

储怀祝<sup>1</sup>, 韩娜慧<sup>2</sup>, 吕海栋<sup>1</sup>, 曹洪涛<sup>1</sup>, 徐建国<sup>1</sup>

(青海省人民医院:1. 肿瘤外科;2. 疼痛科, 青海西宁 810007)

**摘要:目的** 探讨微小 RNA-21(miRNA-21)和 miRNA-101 的表达水平对结直肠癌的诊断价值。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、Cochranlibrary、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国知网(CNKI)等数据库,收集 2008—2018 年采用 miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平诊断结直肠癌的相关文献;采用 Revman5.3 和 Meta-Disc1.4 软件对数据进行 meta 分析,通过绘制森林图及受试者工作特征曲线(SROC)等统计指标综合评价 miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对结直肠癌的诊断价值。**结果** 共收集文献 534 篇,纳入文献 11 篇,样本量为 1 040 例,其中病例组 600 例,对照组 440 例。纳入研究有异质性,采用随机效应模型,miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.77,汇总特异度为 0.73,阳性似然比为 2.97[95%可信区间(95%CI):2.13~4.13],阴性似然比为 0.23(95%CI:0.10~0.56),诊断比值比为 14.05(95%CI:6.39~30.91),SROC 曲线下面积(AUC)为 0.853 4。miRNA-21 表达水平诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.64,汇总特异度为 0.75,阳性似然比为 2.97(95%CI:1.95~4.54),阴性似然比为 0.26(95%CI:0.09~0.78),诊断比值比为 12.77(95%CI:4.60~35.43),AUC 为 0.855 9;miRNA-101 表达水平诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.88,汇总特异度为 0.69,阳性似然比为 2.80(95%CI:1.74~4.50),阴性似然比为 0.20(95%CI:0.11~0.36),诊断比值比为 15.56(95%CI:5.39~44.93),AUC 为 0.8791。**结论** miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对结直肠癌的诊断均具有一定的参考价值。**关键词:**结直肠肿瘤/诊断; 微 RNAs; Meta 分析; 基因表达

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.021

中图法分类号:R735.34;Q786

文章编号:1673-4130(2019)01-0080-06

文献标识码:A

## Meta-analysis of the diagnostic value of miRNA-21 and miRNA-101 expression levels in colorectal cancer

CHU Huai Zhu<sup>1</sup>, HAN Nahui<sup>2</sup>, LU Haidong<sup>1</sup>, CAO Hongtao<sup>1</sup>, XU Jianguo<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology Surgery; 2. Department of Pain, Qinghai People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of microRNA-21 (miRNA-21) and miRNA-101expression levels in colorectal cancer. **Methods** The databases of PubMed, EMBASE, Cochranlibrary, VIP Chinese Journal Service Platform (VIP), Chinese Biomedical Journal Literature Database (CMCC), China Knowledge Network (CNKI) were searched, and miRNA-21 and miRNA-101 were collected in 2008—2018. Expression level diagnosis of colorectal cancer; Meta-analysis of data using Revman 5.3 and Meta-Disc 1.4 software, comprehensive evaluation of miRNA-21 by statistical indicators such as forest map and receiver operating characteristic curve (SROC curve) And the diagnostic value of miRNA-101 expression levels for colorectal cancer. **Results** A total of 534 articles were collected and 11 articles were included in the literature. The sample size was 1 040 cases, including 600 cases in the case group and 440 cases in the control group. The inclusion studies were heterogeneous. The randomized effect model, miRNA-21 and miRNA-101 expression levels were used to diagnose colorectal cancer with a combined sensitivity of 0.77, a pooled specificity of 0.73, and a positive likelihood ratio of 2.97 [95% confidence interval (95%CI):2.13 to 4.13], the negative likelihood ratio was 0.23 (95%CI:0.10—0.56), the diagnostic odds ratio was 14.05 (95%CI:6.39—30.91), and the area under the SROC curve (AUC) was 0.853 4. The sensitivity of miRNA-21 expression level for diagnosis of colorectal cancer was 0.64, the combined specificity was 0.75, the positive likelihood ratio was 2.97 (95%CI: 1.95—5.54), and the negative likelihood ratio was 0.26 (95%CI:0.09—0.78).), the diagnostic odds ratio was 12.77 (95%CI:4.60—35.43), AUC was 0.855 9; the sensitivity of miRNA-101 expression level for colo-**作者简介:**储怀祝,男,主治医师,主要从事胃肠道、乳腺、甲状腺肿瘤方向的研究。**本文引用格式:**储怀祝,韩娜慧,吕海栋,等. miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对结直肠癌诊断价值的 meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019,40(1):80-84.

rectal cancer was 0.88, the combined specificity was 0.69, and the positive likelihood ratio was 2.80 (95%CI: 1.74–4.50), the negative likelihood ratio was 0.20 (95%CI: 0.11–0.36), the diagnostic odds ratio was 15.56 (95%CI: 5.39–44.93), and the AUC was 0.8791. **Conclusion** The expression levels of miRNA-21 and miRNA-101 have certain reference value for the diagnosis of colorectal cancer.

**Key words:** colorectal neoplasms/diagnosis; microRNAs; meta-analysis; gene expression

结直肠癌是世界上最为常见的癌症之一,最新研究表明,城市地区结直肠癌发病率高居恶性肿瘤发病率第 2 位,其发病率高,治愈率低,是人类最难攻克的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。随着现代人们的生活方式多元化,生活作息及饮食不规律,使结直肠癌患病率越来越高,缓解或治愈结直肠癌需医生、患者及家人携手同心攻克难关,早发现、早治疗是治愈癌症的最佳途径。近年来,包括粪隐血试验、肠镜、CT 检查在内的结直肠癌筛查手段得到广泛应用<sup>[2-4]</sup>,然而,这些传统的检测手段均具有一定的局限性<sup>[5]</sup>,其检查费用高、灵敏度和特异度不高,因此,不断有学者寻找结直肠癌早期检测及预后评估的新标记物<sup>[6]</sup>。有研究表明,差异表达的微小 RNA (miRNA) 发生在结直肠癌的不同阶段<sup>[7]</sup>,其中 miR-21 和 miR-101 是在结直肠癌中研究较多的 2 种失调 miRNA<sup>[8-9]</sup>。诸多研究表明,miR-21 在多种恶性肿瘤组织中的表达均显示为上调,miR-101 在多种恶性肿瘤组织及中的表达均显示为下调,如胃癌、肺癌、结肠癌、肝癌、乳腺癌和恶性胶质瘤<sup>[10-12]</sup>,但 miRNA-21 和 miRNA-101 能否作为诊断及预测结直肠癌患者预后的标准尚不完全明确。为进一步探索 miR-21 和 miR-101 与结直肠癌的关系,本研究通过 meta 分析的方法定量评价了 miRNA-21 和 miRNA-101 与诊断结直肠癌的关系,以期能为临床治疗的决策提供进一步的依据。

**1 资料与方法**

**1.1 文献检索** 通过计算机检索 PubMed、Elsevier、Cochrane library、维普资讯中文期刊服务平台 (VIP)、中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC)、中国知网 (CNKI) 等数据库,时间为 2008 年 1 月 1 日至 2018 年 3 月 1 日,以“colorectal cancer”“miRNA-21”“miRNA-101”“diagnosis”“结直肠癌”“诊断”等为关键词进行检索,全面系统搜集相关文献。

**1.2 文献纳入和排除标准** 纳入标准:(1)结直肠癌患者均经内镜及病理学确诊,并根据美国肿瘤联合会颁布的结直肠癌分期系统(第 8 版)标准对结直肠癌患者进行 TNM 分期;(2)包含 miRNA-21 和 miRNA-

101 用于结直肠癌诊断的评价指标:灵敏度或特异度;(3)实验中包含健康对照组;(4)样本量≥30 例;(5)国内外公开发表的文献。排除标准:(1)样本量<30 例;(2)无法提供灵敏度和特异度等有效数据;(3)非人类研究、非临床研究、细胞性研究、综述、会议摘要或病例报告等文章;(4)重复发表的研究。

**1.3 文献质量评价及数据提取** 采用 NOS 量表 (newcastle ottawa scale) 对文献质量进行评价,其中包括 3 项 8 条。由 2 名研究者分别按评分标准对文献进行评分,评分不一致的文献采取小组讨论的方式重新评分。满分为 9 分,得分≥7 分的文献判定为质量较高。提取的数据包括作者名、年份、国家、所属类型、样本量、真阳性、真阴性、假阳性、假阴性等。

**1.4 统计学处理** 采用 RevMan5.3 统计软件和 Meta-Disc1.4 统计软件对纳入的文献进行分析,合并效应量之前先将纳入文献用 Q 统计量法对异质性进行检验,异质性较差的研究 ( $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ) 采用固定效应模型分析,高度异质性的研究 ( $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ) 采用随机效应模型进行分析。通过汇总各纳入研究的数据 (真阳性、假阳性、真阴性和假阴性) 得到相应的灵敏度、特异度和 95% 可信区间 (95%CI) 及汇总灵敏度、特异度和 95%CI,同时,绘制森林图,进行综合接受者工作特征 (SROC) 曲线分析,并计算曲线下面积 (AUC)。对 miRNA-21 和 miRNA-101 进行亚组分析,得到相应的灵敏度、特异度和 95%CI 及汇总灵敏度、特异度和 95%CI,分别绘制森林图和 SROC 曲线,并计算 AUC。

**2 结果**

**2.1 文献概况** 根据制定的检索方案,初步纳入 534 篇文献;剔除重复文献 30 篇,非临床研究、短文型文献、文献综述、理论分析等 457 篇;再根据纳入及排除标准逐篇全文细读,剔除半随机对照研究文献、细胞研究等无明确诊断标准的文献,最终纳入 11 篇随机对照且具有可比性的临床研究文献。其中关于 miRNA-21 文献 7 篇,关于 miRNA-101 文献 5 篇,各研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

作者	发表时间 (年)	国家或地区	真阳性 (n)	假阳性 (n)	假阴性 (n)	真阴性 (n)	miRNA 类型	研究类型	质量评分 (分)
刘华 <sup>[13]</sup>	2015	中国	90	39	10	106	miRNA-21	诊断实验	9
DONG 等 <sup>[14]</sup>	2014	香港	78	19	10	30	miRNA-21 和 miRNA-101	诊断实验	9

续表 1 纳入文献基本特征

作者	发表时间 (年)	国家或 地区	真阳性 (n)	假阳性 (n)	假阴性 (n)	真阴性 (n)	miRNA 类型	研究类型	质量评分 (分)
KAWATA 等 <sup>[15]</sup>	2014	日本	54	1	34	10	miRNA-21	诊断实验	9
WANG 等 <sup>[12]</sup>	2012	中国	152	5	22	29	miRNA-21	诊断实验	8
KANAAN 等 <sup>[16]</sup>	2012	美国	27	3	3	27	miRNA-21	诊断实验	8
KOGA 等 <sup>[17]</sup>	2010	日本	29	10	168	109	miRNA-21	诊断实验	9
VATANDOOST 等 <sup>[18]</sup>	2016	伊朗	22	47	8	59	miRNA-21	诊断实验	9
高显华等 <sup>[19]</sup>	2015	中国	658	11	84	96	miRNA-101	诊断实验	9
FABER 等 <sup>[20]</sup>	2009	德国	76	19	10	25	miRNA-101	诊断实验	9
GOEL 等 <sup>[21]</sup>	2010	美国	31	49	2	72	miRNA-101	诊断实验	7
KRIJGER 等 <sup>[22]</sup>	2011	荷兰	34	31	15	67	miRNA-101	诊断实验	9

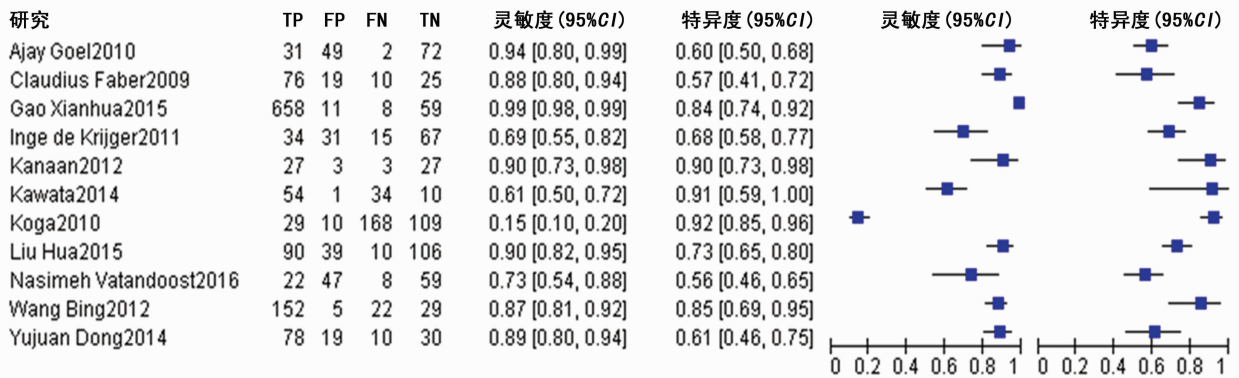


图 1 miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌森林图

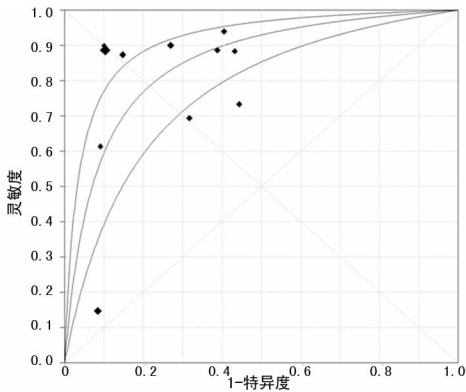


图 2 miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌 SROC 曲线

**2.2 meta 合并统计量分析** 各研究间存在异质性 ( $P=0.09, I^2=38\%$ ), 采用随机效应模型分析。11 篇文献相应的灵敏度、特异度和 95%CI 见图 1。miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.77(95%CI: 0.75~0.79), 汇总特异度为 0.73(95%CI: 0.70~0.76), 阳性似然比为 2.97(95%CI: 2.13~4.13), 阴性似然比为 0.23(95%CI: 0.10~0.56), 诊断比值比为 14.05(95%CI: 6.39~30.91), AUC 为 0.8534。见图 2。表明 miRNA-21 和 miRNA-101 对结直肠癌诊断具有一定的参考价值。

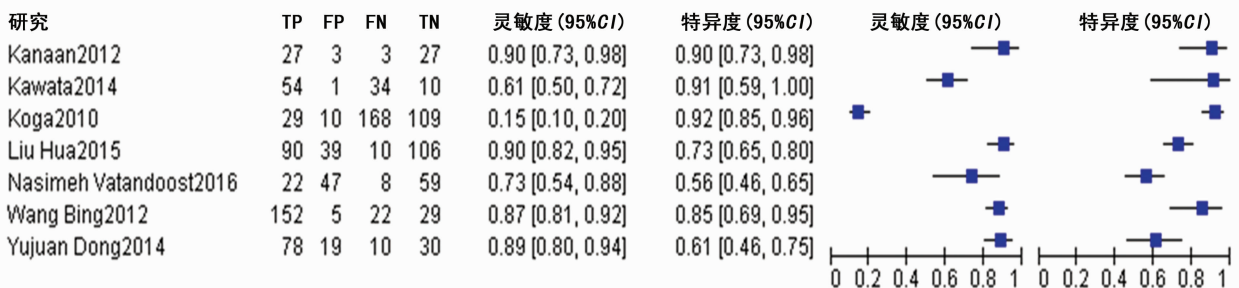


图 3 miRNA-21 诊断结直肠癌森林图

**2.3 亚组分析** 按 miRNA 种类不同将 11 项研究分为 A 组(miRNA-21 组)和 B 组(miRNA-101 组)。A 组文献相应的灵敏度、特异度和 95% CI 见图 3。miRNA-21 诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.64(95% CI:0.60~0.67), 汇总特异度为 0.75(95% CI:0.71~0.79), 阳性似然比为 2.97(95% CI:1.95~4.54), 阴性似然比为 0.26(95% CI:0.09~0.78), 诊断比值比为 12.77(95% CI:4.60~35.43), AUC 为 0.855 9。见图 4。表明 miRNA-21 对结直肠癌的诊断具有一定的参考价值; B 组文献相应的灵敏度、特异度和 95% CI 见图 5。miRNA-101 诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.88(95% CI:0.86~0.90), 汇总特异度为 0.69(95% CI:0.65~0.74), 阳性似然比为 2.80(95% CI:1.74~4.50), 阴性似然比为 0.20(95% CI:

0.11~0.36), 诊断比值比为 15.56(95% CI:5.39~44.93), AUC 为 0.879 1。见图 6。表明 miRNA-101 对结直肠癌的诊断具有一定的参考价值。

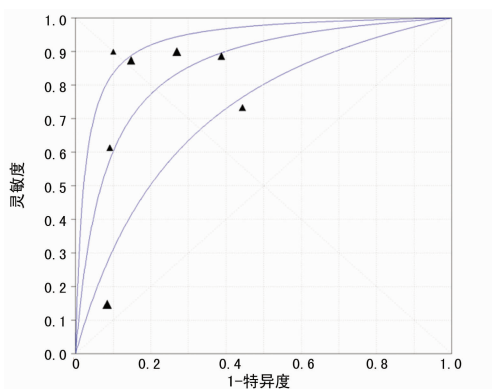


图 4 miRNA-21 诊断结直肠癌 SROC 曲线

研究	TP	FP	FN	TN	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)
Ajay Goel2010	31	49	2	72	0.94 [0.80, 0.99]	0.60 [0.50, 0.68]		
Claudius Faber2009	76	19	10	25	0.88 [0.80, 0.94]	0.57 [0.41, 0.72]		
Gao Xianhua2015	658	11	84	96	0.89 [0.86, 0.91]	0.90 [0.82, 0.95]		
Inge de Krijger2011	34	31	15	67	0.69 [0.55, 0.82]	0.68 [0.58, 0.77]		
Yujuan Dong2014	78	19	10	30	0.89 [0.80, 0.94]	0.61 [0.46, 0.75]		

图 5 miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌森林图

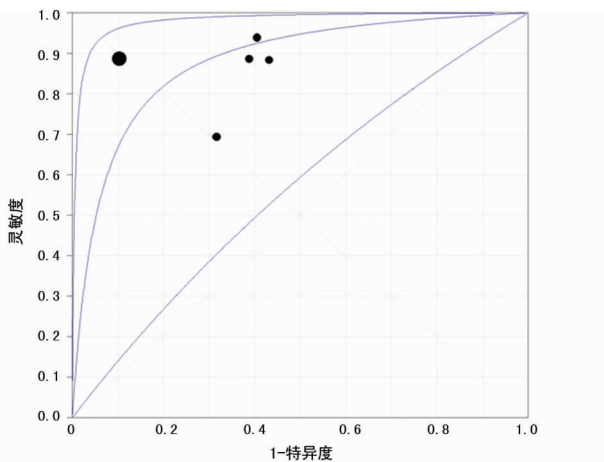


图 6 miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌 SROC 曲线

### 3 讨论

结直肠癌的发病率和病死率极高,因此,对该病的早期诊断及有效判定患者预后显得尤为重要,传统的诊断检查费用高,对患者损害大,灵敏度和特异度较差,亟需一种新的诊断检测技术的出现。

miRNA 是作为结直肠癌新标记物的研究热点<sup>[23-27]</sup>,是一类由内生的基因编码长度为 22~24 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,通过与靶基因 miRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)不完全性互补配对,介导转录后基因调控,参与细胞的生长、发育、分化和凋亡。据推测,miRNA 调节着人类 1/3 的基因<sup>[28]</sup>,人类疾病的发生和发展过程均有 miRNA 的参与,其表达方式与疾病的诊断、分期、进展、预后及对治疗的反应

程度密切相关。miRNA 可能成为大部分疾病的治疗靶点,是向人类疾病的基因治疗迈出重要的一步。

诸多研究表明,差异表达的 miRNA 发生在结直肠癌的不同阶段<sup>[7,20]</sup>。在结直肠癌患者中 let-7 家族、miRNA-21、miRNA-31、miRNA-126、miRNA-29、miRNA-92、miRNA-101、miRNA-126 和 miRNA-143 等多种 miRNANA 出现差异表达<sup>[7,18]</sup>,其中 miRNA-21 和 miRNA-101 是在结直肠癌中研究较多的 2 种失调 miRNA<sup>[29-30]</sup>,miRNA-21 在血清或组织中的过度表达与肿瘤大小、远处转移存在相关性,miRNA-21 可调节多种癌相关的靶基因,如程序性凋亡基因、原肌球蛋白 1 和张力蛋白基因等。有研究表明,结肠直肠癌患者血清 miRNA-21 上调<sup>[31-32]</sup>。另有研究表明,miRNA-101 在结直肠癌中表现为下调<sup>[33]</sup>;miRNA-101 可调节致癌基因 MALAT1(高保守性长链非编码 RNA)、鞘氨醇激酶 1、环氧合酶 2 等<sup>[11,34]</sup>。因此,多功能型 miRNA-21 和 miRNA-101 与结直肠癌关系密切,如其表达谱在鉴定转移起始组织方面是有效的<sup>[35-36]</sup>。

miRNA 的检测越来越灵敏和方便,已逐渐成为肿瘤标志物,miRNA 研究已迅速从癌症分子基础研究转向临床应用领域。本研究对 miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对结直肠癌的诊断价值进行了 meta 分析。结果显示,miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌的汇总灵敏度为 0.77,汇总特异度为 0.73,阳性似然比为 2.97(95% CI:2.13~4.13),阴性似然

比为 0.23(95%CI:0.10~0.56), 诊断比值比为 14.05 (95%CI: 6.39~30.91), AUC 为 0.853 4。提示 miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平与结直肠癌具有明显的相关性, 通过检测结直肠癌患者 miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对疾病的诊断具有一定的参考价值。

本研究进一步亚组分析显示, miRNA-21 诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.64, 汇总特异度为 0.75, 阳性似然比为 2.97(95%CI:1.95~4.54), 阴性似然比为 0.26(95%CI:0.09~0.78), 诊断比值比为 12.77 (95%CI:4.60~35.43), AUC 为 0.855 9; miRNA-101 诊断结直肠癌汇总灵敏度为 0.88, 汇总特异度为 0.69, 阳性似然比 2.80(95%CI:1.74~4.50), 阴性似然比为 0.20(95%CI:0.11~0.36), 诊断比值比为 15.56(95%CI:5.39~44.93), AUC 为 0.879 1。提示 miRNA-21 或 miRNA-101 均可作为结直肠癌诊断及评价的指标, 且 miRNA-101 用于诊断结直肠癌的总灵敏度高于 miRNA-21, 而 miRNA-21 用于诊断结直肠癌的总特异度高于 miRNA-101。据此, 初步推断, 同时检测 miRNA-21 和 miRNA-101 诊断结直肠癌的灵敏度和特异度优于单独检测 miRNA-21 或 miRNA-101 灵敏度和特异度, 但由于亚组分析中, 关于 miRNA-21 仅 7 篇文献, 关于 miRNA-101 仅 5 篇文献, 在分析过程中可能出现一定的偏差, 实验结论尚有待于进一步研究。

#### 4 结 论

miRNA-21 和 miRNA-101 表达水平对结直肠癌患者的诊断具有一定的参考价值, 但由于本研究尚有不足之处, 纳入 11 篇文献, 文献量较少, 且纳入的文献研究多未采用盲法, 存在测量偏倚, 因此, 尚有待于开展更多高质量的研究加以验证。

#### 参考文献

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1):1-7.
- [2] 张晔锋, 许建洪. CT 影像诊断对直肠癌临床术前分期的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(10):185-187.
- [3] 涂建军. 肠镜活组织检查在结直肠癌诊断中的应用及临床价值[J]. 吉林医学, 2017, 38(6):1121-1122.
- [4] 陆舜钦, 管竹春, 鲍丽娟. 螺旋 CT 三期增强扫描在结直肠癌诊断及分期中的诊断价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(3):100-102.
- [5] 许剑民, 常文举, 韦焯. 结直肠癌个体化诊断与治疗的临床瓶颈及突破策略[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7):653-656.
- [6] 文小霞, 何磊. 血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断意义[J]. 世界临床医学, 2017, 11(19):187.
- [7] MAZEH H, MIZRAHI I, ILYAYEV N, et al. The diagnostic and prognostic role of microRNA in colorectal cancer-a comprehensive review[J]. J Cancer, 2013, 4(3):

- 281-295.
- [8] SHIBUYA H, IINUMA H, SHIMADA R, et al. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer[J]. Oncology, 2010, 79(3/4):313-320.
- [9] YANG Y, GUO J X, SHAO Z Q. Mir-21 targets and inhibits tumor suppressor gene PTEN to promote prostate cancer cell proliferation and invasion: an experimental study[J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(1):87-91.
- [10] SCHEE K, BOYE K, ABRAHAMSEN TW, et al. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer[J]. BMC Canc, 2012, 12(3):505.
- [11] CHEN M B, YANG L, LU P H, et al. MicroRNA-101 down-regulates sphingosine kinase 1 in colorectal cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(4):954-960.
- [12] WANG B, ZHANG Q. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(10):1659-1666.
- [13] 刘华. miRNA-21 和 miRNA-146a 在结直肠肿瘤中的表达及临床意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2015.
- [14] DONG Y, YU J, NG S S. MicroRNA dysregulation as a prognostic biomarker in colorectal cancer [J]. Cancer Manag Res, 2014, 6(2):405-422.
- [15] OGATA-KAWATA H, IZUMIYA M, KURIOKA D, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e92921.
- [16] KANAAN Z, RAI S N, EICHENBERGER M R, et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer[J]. Ann Surg, 2012, 256(3):544-551.
- [17] 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.
- [18] VATANDOOST N, GHANBARI J, MOJAVER M, et al. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(2):341-351.
- [19] 高显华, 张卫, 袁捷, 等. 微小 RNA101 的表达与结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(4):365-369.
- [20] FABER C, KIRCHNER T, HLUBEK F. The impact of microRNAs on colorectal cancer [J]. Virchows Arch, 2009, 454(4):359-367.
- [21] GOEL A, BOLAND C R. Recent insights into the pathogenesis of colorectal cancer[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(1):47-52.
- [22] DE KRIJGER I, MEKENKAMP L J, PUNT C J, et al. MicroRNAs in colorectal cancer metastasis[J]. J Pathol, 2011, 224(4):438-447.
- [23] 张梦怡, 贺军, 毕锋, 等. microRNA 与结(下转第 88 页)

## 4 结 论

分析 2014—2016 年陕西省细菌耐药监测数据发现,革兰阴性菌检出率具有逐年上升的趋势。标本来源中痰标本比例逐渐下降,血液、尿液、分泌物和脓液标本比例不断上升,与临床医生的认知和检验人员与临床的沟通密切相关。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素耐药率 2014—2016 年呈逐年下降态势。碳青霉烯类耐药肠杆菌总体检出率仍维持在较低水平( $<10.0\%$ ),耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌具有下降趋势,但耐药机制尚需进一步研究。革兰阴性菌仍是临床分离的主要病原菌,其耐药现象普遍,应加强对细菌耐药的监测,及时了解细菌耐药变化趋势,有效指导临床用药。

## 参考文献

- [1] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013,13(4):241-247.
- [2] 陈宏斌,赵春江,王辉,等. 2007—2013 年医院内获得性肺炎病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(1):1-7.
- [3] 陆登辉,万霞,李婵,等. 重症监护室医院获得性泌尿道感染病原菌分析[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(1):63-64.
- [4] 归巧娣,刘文康,苍金荣,等. 2013—2015 年陕西省细菌耐药监测网血培养革兰阳性病原菌变迁及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(2):89-91.
- [5] 归巧娣,任健康,苍金荣,等. 2012 年陕西省耐药监测网

ICU 与非 ICU 病房鲍曼不动杆菌耐药监测结果[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(20):2687-2688.

- [6] 李耘,刘健,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2007—2008 年报告[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(5):323-334.
- [7] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [8] 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2011—2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(3):260-277.
- [9] 苏惠婷,孙坤玲,贾晓炯,等. 耐三代头孢大肠埃希菌血流感染的流行病学调查和危险因素分析[J]. 基因组学与应用生物学,2016,35(7):1614-1622.
- [10] HAYAKAWA K,GATTU S,MARCHAIM D,et al. Epidemiology and risk factors for isolation of Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in a large U. S. Medical Center[J]. Antimicrob Agents Chemother,2013,57(8):4010-4018.
- [11] PFEIFER Y,CULLIK A,WITTE W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens[J]. Int J Med Microbiol,2010,300(6):371-379.
- [12] 谢佳,张雪飞,肖胤勃,等. 临床常见革兰阴性菌对碳青霉烯类药物耐药性检测[J]. 热带医学杂志,2014,14(2):158-161.

(收稿日期:2018-08-06 修回日期:2018-10-12)

(上接第 84 页)

- 直肠癌研究进展[J]. 生物医学工程学杂志,2016,33(3):587-592.
- [24] 毕德利,王亚旭. microRNA 在结直肠癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(10):2117-2120.
- [25] 韦皓棠. 粪便 miRNA 对结直肠癌的诊断价值[D]. 南宁:广西医科大学,2017.
- [26] 尹杰,白志刚,蔡军,等. 结直肠癌转移相关 microRNA 探讨[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(24):2017-2021.
- [27] 刘芳腾,欧阳喜,张官平,等. 循环 miRNA 在结直肠癌诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志,2016,23(13):2241-2243.
- [28] 傅健飞. 结直肠癌肝转移术前评估-microRNA 标志物和临床病理评估[D]. 杭州:浙江大学,2015.
- [29] DONG Y,WU W K,WU C W,et al. MicroRNA dysregulation in colorectal cancer: a clinical perspective[J]. Br J Cancer,2011,104(6):893-898.
- [30] IORIO M V,CROCE C M. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact[J]. J Clin Oncol,2009,27(34):5848-5856.
- [31] 全天一,徐学虎,伍尚标,等. 血液中 miRNA 用于结直肠癌早期诊断的前期研究[J]. 临床军医杂志,2013,41(4):

355-356.

- [32] 李阳,甄潮辉,黄楷,等. MicroRNA-21 对结直肠癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 岭南现代临床外科,2016,16(5):546-552.
- [33] STRILLACCI A,GRIFTONI C,SANSONE P,et al. MiR-101 downregulation is involved in cyclooxygenase-2 overexpression in human colon cancer cells[J]. Exp Cell Res,2009,315(8):1439-1447.
- [34] WANG X,LI M,WANG Z,et al. Silencing of long non-coding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. J Biol Chem,2015,290(7):3925-3935.
- [35] FERRACIN M,VERONESE A,NEGRINI M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis[J]. Expert Rev Mol Diagn,2010,10(3):297-308.
- [36] LANZA G,FERRACIN M,GAFÀ R,et al. mRNA/microRNA gene expression profile in microsatellite unstable colorectal cancer[J]. Mol Cancer,2007,6(1):54.

(收稿日期:2018-07-28 修回日期:2018-10-04)