

# 血清microRNAs在胃肠道疾病中的意义

熊青, 徐龙

熊青, 徐龙, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 本文综述由熊青完成; 徐龙审校。

国家自然科学基金资助项目, No. 81060037

通讯作者: 徐龙, 副教授, 主治医师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. dlxulong@yahoo.com.cn

电话: 0791-88692705

收稿日期: 2012-05-15 修回日期: 2012-07-10

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-08-08

## Significance of serum microRNAs in patients with gastrointestinal diseases

Qing Xiong, Long Xu

Qing Xiong, Long Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060037

Correspondence to: Long Xu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. dlxulong@yahoo.com.cn

Received: 2012-05-15 Revised: 2012-07-10

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-08-08

## Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of small single RNAs 19-23 nucleotides in length that regulate target gene expression at the post-transcriptional level and participate in normal biological processes and tumorigenesis. Some evidence proves that various miRNAs are involved in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. MiRNAs that are expressed abnormally in lesions can be used as biomarkers for the specific diagnosis of gastrointestinal diseases. But testing miRNAs in the tissue for early diagnosis has its limitations. Serum miRNAs also can be used potentially for diagnosis of gastrointestinal diseases. They provide a new non-invasive detection method for early diagnosis, prognostic assessment, monitoring, and treatment of gastrointestinal diseases. This article reviews the source, features, detection methods for serum miRNAs, as well as the significance of serum miRNAs in patients with gastrointestinal diseases.

**Key Words:** Gastrointestinal tract; Serum miRNAs; Diagnosis; Tumor

Xiong Q, Xu L. Significance of serum microRNAs in patients with gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(22): 2043-2049

## 摘要

microRNAs(miRNAs)是一类长19-23个核苷酸的小分子单链RNAs, 在转录后水平调节靶基因的表达, 参与调控多种正常细胞过程以及肿瘤发生。已有证据证实, 不少miRNAs参与胃肠道疾病的发生和发展, 病变组织中异常表达的miRNAs, 可作为胃肠道疾病特异性诊断的分子标志, 但检测组织中的miRNAs用于早期诊断疾病有其自身的局限性。血清miRNAs也具有用于诊断胃肠道疾病的潜能, 为胃肠道疾病的早期诊断提供一种新的非侵入性检测方法, 并可能应用于疾病的预后评估、监测和治疗等领域。现就血清miRNAs的来源、特点、检测方法以及在胃肠道疾病的意义作一综述。

**关键词:** 胃肠道; 血清miRNAs; 诊断; 肿瘤

熊青, 徐龙. 血清microRNAs在胃肠道疾病中的意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20(22): 2043-2049

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2043.asp>

## 0 引言

临床实践中, 任何一种疾病的治疗效果都与其早期诊断率有关, 尤其是癌症的疗效。目前组织病理学检查和细胞学检查是确诊疾病的常用金标准, 往往在患者出现症状后或疾病晚期参与诊断, 并不能在早期预测和筛查疾病。部分胃肠道疾病, 如消化性溃疡, 典型的临床表现或经内镜检查, 较容易被早期发现, 得到及时治疗, 预后较好。但一些胃肠道疾病临床表现不典型, 症状隐匿, 如: 自身免疫性疾病、肿瘤, 晚期预后较差。要做到早期发现及治疗胃肠道疾病, 就需要有能早期筛查疾病的检验方法。最近, miRNAs成为研究的新切入点。研究表明: miRNAs参与了很多基本生命过程的调控, 除了与许多

## ■背景资料

近年来, 人们对miRNAs表达谱与疾病诊断的关系进行了广泛的研究, 亦包括miRNAs与胃肠道疾病。由于检测组织中的miRNAs早期诊断胃肠道疾病在临床实践中难于实现, 故血清miRNAs的诊断价值逐渐引起人们的重视。

## ■同行评议者

邵先玉, 教授, 泰山医学院附属医院消化内科

## ■ 研发前沿

目前要实现早期诊断胃肠道疾病,特别是肿瘤性疾病,尚有困难.血清miRNAs在胃肠道疾病中的意义,特别是作为非侵入性诊断标志,一直是当前及今后的研究热点.

人类的正常生理活动相关,还与癌症的发生有千丝万缕的联系<sup>[1,2]</sup>. miRNAs是一类长19-23个核苷酸的小分子单链RNAs,在转录后水平调节靶基因的表达,在不同的组织和疾病中miRNAs表达谱具有明显的特异性,尤其在肿瘤疾病中.因此,miRNAs有定性诊断的价值<sup>[3,4]</sup>.用于检测miRNAs的样本除了来源于病变组织自身,还可以来源于病变组织的外环境,如血液和其他组织液.由于有些病变解剖位置深入,不易获得组织标本,而血液在常规检查中易获得,在人体血液循环中稳定存在一定水平的miRNAs.因此,血清miRNAs已成为近年来疾病诊断标志的新研究热点.正因为血清miRNAs的种种特性,为预测、筛查和早期诊断疾病提供了研究基础.本文将对血清miRNAs在胃肠道疾病中的近期研究进展及意义作一综述.

## 1 血清miRNAs的一般研究现状

**1.1 血清miRNAs的来源和稳定性** 一个好的标志是能够以非侵入性的方式较易获得的.人类血清和其他体液是新生物标志检测的丰富来源,能在常规临床检查中检测到.近期有报道称血清中稳定存在一定水平的miRNAs<sup>[5-7]</sup>.关于血清miRNAs的来源,目前的主要观点为:血清miRNAs来源于凋亡或坏死细胞、细胞的主动分泌和循环细胞的裂解等<sup>[4]</sup>;成熟的miRNAs在细胞内被脂质或脂蛋白包被成外切酶体,分泌至胞外并进入血液,进入血液的外切酶体可经内吞作用进入受体细胞并去包被,释放出miRNAs发挥生物学功能<sup>[8,9]</sup>.

血清中的miRNAs多数是与蛋白和脂蛋白形成微粒而存在,游离形式存在的miRNAs为少数,外切酶体就是miRNAs在循环中稳定存在的微粒之一,miRNAs存在于小微粒中能免于被RNA水解酶降解<sup>[4,10,11]</sup>.miRNAs在血清中长期稳定存在,耐RNA酶降解.在煮沸、反复冻融、酸碱环境和长期保存等各种处理下均不会造成血清miRNAs的损失<sup>[12]</sup>.血清miRNAs的来源和稳定的特性为其成为诊断和监测疾病的新标志奠定了研究基础.

**1.2 血清miRNAs的检测方法** 既然已明确miRNAs稳定存在于血清或血浆中,故检测miRNAs的表达谱或表达水平意义重大.寻找一种敏感性高、操作简单,并且费用低的检测方法对今后疾病筛查和早期诊断的实现有着现实的意义.目前来说,检测miRNAs的方法有克隆测序、

Northern blot、实时定量PCR和芯片技术等<sup>[13]</sup>,其中实时定量PCR是最实用和有效的方法,能准确的定量分析miRNAs,芯片技术效率高,但准确性差,其结果需实时定量PCR和Northern blot等验证,多用于筛查<sup>[4]</sup>.此外,电化学传感器检测技术利用探针与靶miRNAs结合形成DNA/RNA双链所引发的电流,根据电流变化的幅度和miRNAs量的相关性,可以得出血清中miRNAs的含量,但应用于实践中还有待于进一步验证<sup>[14,15]</sup>.综上,血清miRNAs检测方法的成熟为其临床应用的研究创造了条件,实际应用应根据研究目的和实验方案选择检测方法.

**1.3 血清miRNAs在不同组织或疾病的特异表达** 目前血清miRNAs在疾病中的研究取得了一定的进展,以肝脏疾病、乳腺癌、前列腺癌和心脏疾病等研究相对较多<sup>[16-23]</sup>.血清miRNAs亦可以反映组织和疾病的特异性.miR-122、miR-133a和miR-124分别特异于肝、肌和大脑组织.血清miR-122表现出优于ALT的诊断敏感性,血清miR-124在脑损伤发生8 h后升高,其他两种miRNAs仍在基线水平,显示了组织特异性的miRNAs可作为组织损伤诊断性的敏感血清标志<sup>[24]</sup>.Chen等<sup>[12]</sup>鉴定肺癌、结肠癌和糖尿病的miRNAs特异表达型,提供了血清miRNAs在不同疾病特异性表达的证据.

血清miRNAs的稳定性,血清miRNAs检测技术的成熟以及血清miRNAs的特异性表达等特点及优势,表明了血清miRNAs作为诊断全身疾病的一个新的非侵入性标志的可行性,胃肠道疾病也不例外.因此,血清miRNAs也可能作为胃肠道疾病早期诊断的新标志.

## 2 miRNAs与胃肠道肿瘤

**2.1 miRNAs与食管癌** miRNAs对食管癌的意义很大程度上在于诊断肿瘤的组织学分型和良恶性程度.根据诊断结果采取针对性治疗从而提高患者生存率.有研究显示食管癌中miRNAs(miR-335、miR-181d、miR-25、miR-7和miR-495)与总的病理分型有关,miR-25和miR-30b与肿瘤的分化程度有关<sup>[25]</sup>.食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和腺癌中miR-203和miR-205的表达低于正常上皮组织2-10倍,miR-21的表达高于正常上皮组织3-5倍;对5例Barrett's食管(Barrett's esophagus, BE)行基因芯片预测分析,3例为BE,1例为腺癌,1例为正常上皮.由此提示,miRNAs的表达谱可以

区别食管肿瘤的病理类型, 区分正常组织和肿瘤组织。miRNAs还可以鉴别BE存在和进展为腺癌的高风险患者<sup>[26]</sup>。检测血清miRNAs, 对食管癌的鉴别诊断意义还有待于进一步深入研究。

目前已有研究报道ESCC患者血浆miR-21水平较正常者升高, 而miR-375则降低, 且ESCC患者手术后血浆miR-21水平较术前显著降低。由此提示循环中miR-21可能作为诊断ESCC新的辅助标志, 血浆miR-21水平反映了肿瘤水平, 且血浆miR-21升高者提示有更大的肿瘤血管侵袭性和复发可能<sup>[27]</sup>。Kurashige等<sup>[28]</sup>同样地证实了ESCC患者血清miR-21水平升高及ESCC患者术后血清miR-21较术前明显降低。此外, 对化疗有反应的ESCC患者血清miR-21水平较无反应者降低, 可将血清miR-21作为ESCC患者化疗期间反应性的标志。检测血清中相应miRNAs的表达量变化亦能在一定程度上反应食管癌的疾病变化, 且更为便捷, 更易于实现早期诊断。

Zhang等<sup>[29]</sup>确定了7种诊断ESCC的血清miRNAs谱(miR-10a、miR-22、miR-100、miR-148b、miR-223、miR-133a和miR-127-3p), 这些血清miRNAs能早期诊断一期和二期ESCC, 为实现ESCC早期诊断提供新的血源性标志。目前的研究提示, 血清miRNAs对食管癌的诊断有一定的价值, 实现早期诊断的可行性是充分的, 他对食管癌的疾病监测也有一定意义, 但目前应积极完善食管癌的特异表达谱。

**2.2 miRNAs与胃癌** 参与胃癌发生的miRNAs, 一般来说, 其表达谱与正常组织有或高或低的水平差异。正是因为这种表达差异, 让miRNAs成为了胃癌诊断的标志。Song等<sup>[30]</sup>将106份胃癌组织标本与相应的非肿瘤组织比较, 分析显示胃癌组织miRNAs水平显著下调。miRNAs表达还与胃癌进展有关, 因此可用作预后评估的标志, 如miR-125a-5p就是一个有意义的预后标志<sup>[31,32]</sup>。

组织miRNAs在胃癌与非肿瘤组织中表达存在差异, 血清miRNAs也能反映胃癌的疾病状态, 可能作为胃癌治疗后的一个预后标志和早期诊断胃癌的一个非侵入性标志。Tsujiura等<sup>[33]</sup>大规模分析胃癌患者血浆miRNAs表达, miR-17-5p、miR-21、miR-106a和miR-106b表达明显升高, let-7a则下降, 这些miRNAs水平在术后表达量明显减少。Zhou等<sup>[34]</sup>研究发现miR-106a和miR-17的表达水平和胃癌细胞数量相关, 术前和术后患者的miR-106a和miR-17比正常人明显升高。由此提示了对外周血中miRNAs的检测可

作为监测胃癌患者手术前后循环肿瘤细胞变化的新工具。血清miRNAs(miR-221、miR-744和miR-423-5p)有对胃癌风险评估的价值, 其敏感性和特异性分别是82%和59%, 在胃癌发展过程中这些miRNAs表达呈升高的趋势, 有可能作为早期诊断胃癌的标志<sup>[35]</sup>。血清miRNAs(miR-1、miR-20a、miR-27a、miR-34和miR-423-5p)在胃癌患者中表达明显升高, 2份血清样本ROC曲线下面积分别为0.879和0.831, 明显高于CEA和CA19-9。基于血清miRNAs表达水平的标志可预示肿瘤的进展阶段, 血清miRNAs诊断肿瘤的敏感性和特异性方面优于传统的标志<sup>[36]</sup>。因此, 血清miRNAs在胃癌中的意义有待于我们进一步深入研究, 其意义很大程度上在于诊断方面, 尤其是实现早期诊断, 且有优于传统标志的优势。

**2.3 miRNAs与大肠癌** 许多miRNAs在大肠癌(colorectal cancer, CRC)组织有不同的表达<sup>[37]</sup>。miR-133b和miR-145在CRC组织表达下调, miR-31、miR-96、miR-135b和miR-183表达上调; 此外, miR-31的表达水平与CRC的分期有关<sup>[38]</sup>。有研究显示相同的结果, 认为在CRC中miR-31表达明显上调, 同样与TNM分期直接相关, 与肿瘤的深层侵袭有关<sup>[39]</sup>。miRNAs表达与CRC的病理结果相匹配是诊断CRC的基础。Ba等<sup>[40]</sup>筛查CRC和正常邻近组织的miRNAs表达谱, 结果发现在被检测的200多种miRNAs中47种miRNAs在CRC下调, CRC标本的定性结果与病理检查结果相近。由此提示通过检测miRNAs诊断CRC是充分可靠的。

那么通过检测血清miRNAs诊断CRC, 其结果意义如何? Huang等<sup>[41]</sup>发现miR-29a和miR-92a在CRC患者的血浆中明显增高, 二者能有效地区分健康人、CRC患者和进展期结直肠腺瘤患者; 血浆中二者的含量与肿瘤TNM分期明显相关, TNM分期越高, miR-29a和miR-92a的水平越高。其中miR-29a有早期鉴别诊断肝转移性CRC和非转移性CRC的潜在价值<sup>[42]</sup>。Pu等<sup>[43]</sup>发现miR-221在CRC患者的血浆中表达升高, 且与P53表达相关联, 表达升高的血浆miR-221可作为CRC患者一个有意义的预后影响因子及诊断标志。Ng等<sup>[44]</sup>发现血浆miR-17-3p和miR-92在CRC患者显著提高, 其血浆水平在患者术后显著减少; 血浆miR-92表达升高具有CRC特异性, miR-92对诊断CRC的敏感性达89%和特异性70%。因此, miR-92在CRC的患者血浆中显著提高, 显示了血浆miR-92可作为CRC筛查的潜在

#### ■相关报道

目前研究发现, 血清miRNAs在其他各系统疾病中存在有表达谱的变化, 因此血清miRNAs表达异常对诊断胃肠道疾病亦有一定的现实意义。

## ■创新盘点

本文总结了血清miRNAs的来源、稳定性和特异性表达等特点,以及检测方法,血清miRNAs在各类胃肠道疾病的近期研究进展。

非侵入性分子标志,还可作为监测CRC患者手术治疗后复查的一个非侵入性分子标志,以实现早期诊断及治疗。

### 3 miRNAs与胃肠道免疫性疾病

最近研究发现miRNAs在自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)有不同的表达,调控miRNAs对AID的发展和预防有效果,包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)<sup>[45]</sup>。IBD如溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的致病过程都与参与炎症和组织重塑的异常基因表达有关。miRNAs异常表达在IBD患者炎症静止状态肠黏膜的发作和复发中可能起关键作用,静止状态肠黏膜中miRNAs表达差异可能有助于UC和CD新的诊断标志的研究;静止期和活动期IBD中miRNAs表达的不同可以鉴别IBD所处的疾病状态;CD结肠和回肠中miRNAs的表达差异表明了miRNAs可影响IBD亚型<sup>[46,47]</sup>。

血清miRNAs同样地对IBD的疾病状态及疾病类型有鉴别意义。Wu等<sup>[48]</sup>分析了活动性或非活动性UC和CD患者外周血miRNAs表达,结果发现活动性CD患者5种miRNAs升高,2种(miR-149\*、miRplus-F1065)下降;活动性UC患者12种miRNAs升高,miR-505\*下降;与活动性CD相比较,活动性UC患者外周血10种miRNAs升高,miR-505\*下降。由此提示外周血miRNAs在IBD中有差异表达,可作为诊断IBD的依据。Paraskevi等<sup>[49]</sup>研究发现CD患者血循环miRNAs(miR-16、miR-23a、miR-29a、miR-106a、miR-107、miR-126、miR-191、miR-199a-5p、miR-200c、miR-362-3p和miR-532-3p)表达显著升高,UC患者血循环miRNAs(miR-16、miR-21、miR-28-5p、miR-151-5p、miR-155和miR-199a-5p)表达显著升高,miR-155是血循环中UC相关的miRNAs中表达水平最高的,由此提示通过实时定量PCR分析miRNAs表达以鉴别CD和UC。临床实践中,IBD诊断主要依靠内镜下表现为依据,对于内镜表现不典型者诊断困难,血清miRNAs为实现早期诊断IBD提供了一种非侵入检测方法,对IBD有辅助诊断意义,并可进一步诊断疾病状态及表现型。

### 4 miRNAs与非特异性炎症性胃肠病

萎缩性胃炎是胃癌的癌前病变,对萎缩性胃炎的

监测和治疗意义重大。研究表明miRNAs的多态性与萎缩性胃炎和胃癌发生的风险性增加有关系。日本学者将179例排除胃恶性疾病的患者纳入研究,结果显示miR-27a G等位基因的出现频率在消化性溃疡和严重的黏膜萎缩中都增加,miR-27a的基因多态性在胃黏膜萎缩中显示与性别有关,只有男性患者的miR-27a基因多态性与胃黏膜萎缩有关,在G/G组萎缩和化生都明显高于其他组<sup>[50]</sup>。此外,miR-146等位基因G/C(rs2910164)和TLR4+3725 G/C(rs11536889)的联合作用将增加幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的日本人群发生重度胃萎缩的风险性<sup>[51]</sup>。

关于血清miRNAs与萎缩性胃炎的报道目前尚未见到。miRNAs参与消化性溃疡及其他炎症疾病的报道目前尚未见到。

### 5 miRNAs与功能性胃肠病

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是与5-HT功能失调相关的综合征。有学者研究女性腹泻型IBS(IBS-D)患者的HTR3E的3'非翻译区变体C端其C端76位碱基出现G的几率大于A,影响miR-510与HTR3E3'-UTR区域的结合,导致荧光素酶的高表达,显示HTR3E和miR-510共同位于肠上皮细胞。这是首次发现miRNAs通过顺式调节变体影响5-HT受体基因的表达,这种调节作用与女性IBS-D患者相关<sup>[52]</sup>。Zhou等<sup>[53]</sup>研究发现肠黏膜通透性增高的IBS患者其谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GLUL)水平相对于黏膜通透性正常的IBS患者低,miR-29a在肠黏膜通透性增高的IBS小肠和结肠组织表达增高,表明了miR-92a是通过调节GLUL影响肠黏膜通透性的。综上,miRNAs参与到IBS疾病过程,但对于诊断IBS的意义尚未见到报道。

关于血清miRNAs与IBS的报道目前尚未见到。miRNAs参与功能性消化不良的报道目前尚未见到。

### 6 miRNAs与动力障碍性胃肠病

miRNAs参与胃肠道动力障碍的报道较为少见。其中Saito等<sup>[54]</sup>的研究发现慢性感染*H. pylori*的小鼠其胃排空过程是明显加快的;组织学检查发现*H. pylori*感染后小鼠胃肌层增生明显;慢性*H. pylori*感染下调胃部肌肉特异性的miRNAs(miR-1、miR-133),上调其靶基因去乙酰化酶-4和血清反应因子的表达;这些结果有助于我们对胃动力异常及功能性消化不良的分子

机制进行深入理解. 关于血清miRNAs与胃排空异常的报道目前尚未见到. miRNAs参与其他动力障碍性胃肠道疾病如食管反流病的报道目前尚未见到.

## 7 结论

因血循环流经全身各处组织脏器, 其中的代谢产物和细胞因子等能反映组织脏器的不同病理生理学水平的改变, 甚至基因水平的改变. 相对于组织miRNAs而言, 血清miRNAs的优势在于无创便捷和水平稳定. 血清miRNAs诊断疾病的可行性是充分可靠的, 为胃肠道疾病的早期诊断提供一种新的非侵入性检测方法. 血清miRNAs在胃肠道肿瘤性疾病和免疫性疾病中的研究已被报道, 但其他疾病中血清miRNAs的具体研究尚未见报道; 胃肠道组织中miRNAs研究早于血清miRNAs, 血清miRNAs不及组织miRNAs深入和广泛, 但血清miRNAs的研究更具临床及现实意义. 目前血清miRNAs的研究主要集中在诊断方面, 尤其是早期诊断胃肠道疾病, 其他领域如治疗和预后等有待于进一步研究. 目前通过检测血清miRNAs的方法实现早期诊断胃肠道疾病, 还有许多有待于解决的问题. 我们应积极开拓思路, 从各个方面着手解决血清miRNAs诊断应用的难点问题, 特别是组织特异miRNAs的确定、miRNAs检测方法的标准化和标准化的miRNAs诊断阈值的确定等. 伴随研究水平的提高和应用难题的解决, 相信血清miRNAs在今后临床无创诊断和监测疾病中会有广阔的应用前景.

## 8 参考文献

- Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866
- 陈熹, 张峻峰, 曾科, 张辰宇. 血清microRNA—一种非侵入性的肿瘤标志物. *生命科学* 2010; 22: 649-654
- 铁铁, 付汉江, 郑晓飞. 循环microRNA与肿瘤诊断. *中国科学(C辑: 生命科学)* 2009; 39: 64-68
- Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sültmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer* 2010; 9: 306
- Gilad S, Meiri E, Yagov Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, Benjamin H, Kushnir M, Cholak H, Melamed N, Bentwich Z, Hod M, Goren Y, Chajut A. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 2008; 3: e3148
- Shih KK, Levine DA. Exosomal microRNAs step into the biomarker arena. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 1-2
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogossova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654-659
- Zhang Y, Liu D, Chen X, Li J, Li L, Bian Z, Sun F, Lu J, Yin Y, Cai X, Sun Q, Wang K, Ba Y, Wang Q, Wang D, Yang J, Liu P, Xu T, Yan Q, Zhang J, Zen K, Zhang CY. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol Cell* 2010; 39: 133-144
- Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruff IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogossova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 5003-5008
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006
- Hafner M, Landgraf P, Ludwig J, Rice A, Ojo T, Lin C, Holoch D, Lim C, Tuschl T. Identification of microRNAs and other small regulatory RNAs using cDNA library sequencing. *Methods* 2008; 44: 3-12
- 许建, 武治印, 于典科. 血清microRNA在肿瘤诊断和预后评估中的应用. *中国科学通报* 2010; 55: 2-6
- Lusi EA, Passamano M, Guarascio P, Scarpa A, Schiavo L. Innovative electrochemical approach for an early detection of microRNAs. *Anal Chem* 2009; 81: 2819-2822
- Gui J, Tian Y, Wen X, Zhang W, Zhang P, Gao J, Run W, Tian L, Jia X, Gao Y. Serum microRNA characterization identifies miR-885-5p as a potential marker for detecting liver pathologies. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 183-193
- Qu KZ, Zhang K, Li H, Afdhal NH, Albitar M. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 355-360
- Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, Chen X, Liu FY, Zhang JF, Shen HB, Zhang CY, Zen K. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 9798-9807
- Wang F, Zheng Z, Guo J, Ding X. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and sera from patients with breast tumor. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 586-593
- Zhu W, Qin W, Atasoy U, Sauter ER. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects. *BMC Res Notes* 2009; 2: 89
- Heneghan HM, Miller N, Kelly R, Newell J, Kerin MJ. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease. *Oncologist* 2010; 15: 673-682

## ■应用要点

如能明确各类胃肠道疾病特异性的血清miRNAs, 可为实现疾病基因水平的早期诊断提供一种非侵入性的标志. 从长远来看, 血清miRNAs应用于临床实践可改善患者的治疗效果及预后.

## ■名词解释

miRNAs: 一类长度约为19-23个核苷酸的非编码RNAs, 由具有发夹结构的、70-90个碱基大小的单链miRNA前体(pre-miRNA)经Dicer加工产生, 通过和靶mRNA的3'端非翻译区互补结合诱导靶mRNA的翻译抑制或剪切降解。目前发现, miRNAs对30%以上的基因具有的调控作用, 与人类多种疾病的发生息息相关。

- 22 Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J* 2010; 31: 659-666
- 23 Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, Pinto YM. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010; 106: 1035-1039
- 24 Laterza OF, Lim L, Garrett-Engle PW, Vlasakova K, Muniappa N, Tanaka WK, Johnson JM, Sina JF, Fare TL, Sistare FD, Glaab WE. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem* 2009; 55: 1977-1983
- 25 Guo Y, Chen Z, Zhang L, Zhou F, Shi S, Feng X, Li B, Meng X, Ma X, Luo M, Shao K, Li N, Qiu B, Mitchelson K, Cheng J, He J. Distinctive microRNA profiles relating to patient survival in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 26-33
- 26 Feber A, Xi L, Luketich JD, Pennathur A, Landreneau RJ, Wu M, Swanson SJ, Godfrey TE, Litle VR. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 255-260; discussion 260
- 27 Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Morimura R, Nagata H, Kosuga T, Iitaka D, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 104-111
- 28 Kurashige J, Kamohara H, Watanabe M, Tanaka Y, Kinoshita K, Saito S, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Baba Y, Baba H. Serum microRNA-21 is a novel biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 188-192
- 29 Zhang C, Wang C, Chen X, Yang C, Li K, Wang J, Dai J, Hu Z, Zhou X, Chen L, Zhang Y, Li Y, Qiu H, Xing J, Liang Z, Ren B, Yang C, Zen K, Zhang CY. Expression profile of microRNAs in serum: a fingerprint for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Chem* 2010; 56: 1871-1879
- 30 Song YX, Yue ZY, Wang ZN, Xu YY, Luo Y, Xu HM, Zhang X, Jiang L, Xing CZ, Zhang Y. MicroRNA-148b is frequently down-regulated in gastric cancer and acts as a tumor suppressor by inhibiting cell proliferation. *Mol Cancer* 2011; 10: 1
- 31 Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2725-2733
- 32 Wu WK, Lee CW, Cho CH, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game. *Oncogene* 2010; 29: 5761-5771
- 33 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179
- 34 Zhou H, Guo JM, Lou YR, Zhang XJ, Zhong FD, Jiang Z, Cheng J, Xiao BX. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using microRNA as a marker. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88: 709-717
- 35 Song MY, Pan KF, Su HJ, Zhang L, Ma JL, Li JY, Yuasa Y, Kang D, Kim YS, You WC. Identification of serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e33608
- 36 Liu R, Zhang C, Hu Z, Li G, Wang C, Yang C, Huang D, Chen X, Zhang H, Zhuang R, Deng T, Liu H, Yin J, Wang S, Zen K, Ba Y, Zhang CY. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 784-791
- 37 Wu WK, Law PT, Lee CW, Cho CH, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. MicroRNA in colorectal cancer: from benchtop to bedside. *Carcinogenesis* 2011; 32: 247-253
- 38 Bandrés E, Cubedo E, Agirre X, Malumbres R, Zárate R, Ramirez N, Abajo A, Navarro A, Moreno I, Monzó M, García-Foncillas J. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer* 2006; 5: 29
- 39 Wang CJ, Zhou ZG, Wang L, Yang L, Zhou B, Gu J, Chen HY, Sun XF. Clinicopathological significance of microRNA-31, -143 and -145 expression in colorectal cancer. *Dis Markers* 2009; 26: 27-34
- 40 Ba Y, Cai X, Chen X, Yin Y, Zhang Y, Zhang CY. [Down-regulative expression of microRNAs cluster in human colon tumorigenesis]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 1683-1686
- 41 Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 118-126
- 42 Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e61-e67
- 43 Pu XX, Huang GL, Guo HQ, Guo CC, Li H, Ye S, Ling S, Jiang L, Tian Y, Lin TY. Circulating miR-221 directly amplified from plasma is a potential diagnostic and prognostic marker of colorectal cancer and is correlated with p53 expression. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1674-1680
- 44 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381
- 45 Iborra M, Bernuzzi F, Invernizzi P, Danese S. MicroRNAs in autoimmunity and inflammatory bowel disease: crucial regulators in immune response. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 305-314
- 46 Fasseu M, Tréton X, Guichard C, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, Richard C, Aparicio T, Daniel F, Soulé JC, Moreau R, Bouhnik Y, Laburthe M, Groyer A, Ogier-Denis E. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2010; 5: e13160
- 47 Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, Brant SR, Kwon JH. Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1729-1738
- 48 Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR, Kwon JH. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 241-250
- 49 Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou

- I, Mantzaris G, Nikiteas N, Gazouli M. Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print]
- 50 Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, Fujita H, Hasegawa S, Takagi T, Wang FY, Hirata I, Nakano H. A polymorphism of microRNA 27a genome region is associated with the development of gastric mucosal atrophy in Japanese male subjects. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1691-1697
- 51 Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. Combined effect of miR-146a rs2910164 G/C polymorphism and Toll-like receptor 4 +3725 G/C polymorphism on the risk of severe gastric atrophy in Japanese. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1131-1137
- 52 Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönsch H, Burwinkel B, Autschbach F, Funke B, Lasitschka F, Gassler N, Fischer C, Whorwell PJ, Atkinson W, Fell C, Büchner KJ, Schmidtman M, van der Voort I, Wisser AS, Berg T, Rapold G, Niesler B. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2967-2977
- 53 Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 775-784
- 54 Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, Suzuki S, Matsuzaki J, Hirata K, Hibi T. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in Helicobacter pylori-infected mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 189-198

■同行评价  
本研究选题新颖,  
有潜在临床意义.

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

**本刊讯** 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(编辑部主任:李军亮 2012-03-08)。