

外周血及组织中miR-375对癌症诊断价值的Meta分析

李昕昀, 王玉, 徐晨, 田甜, 刘芬

■背景资料

MicroRNAs是基因转录后水平的调节因子, 在基因的转录与表达中具有重要的意义, 参与了细胞的增殖、分化与凋亡过程。许多文献表明, 不同miRNAs在不同癌症患者中表达有明显差异。因此血浆或组织中的miRNAs的变化水平对于一些癌症具有诊断意义。但是目前关于miR-375表达变化在各种癌症中的诊断价值报道结果不一致。

李昕昀, 王玉, 徐晨, 田甜, 刘芬, 首都医科大学公共卫生学院 北京市 100069

刘芬, 北京市临床流行病学重点实验室 北京市 100069

李昕昀, 主要从事临床医学的研究。

北京市自然科学基金资助项目, No. 7132023

国家自然科学基金资助项目, No. 30901239

北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划基金资助项目, No. CIT&TCD201404183

作者贡献分布: 此课题由刘芬与李昕昀设计; 李昕昀、王玉、徐晨及田甜负责资料收集、文献纳入与排除、数据提取、数据分析; 论文写作由李昕昀与刘芬完成; 刘芬负责审核。

通讯作者: 刘芬, 副教授, 100069, 北京市右安门外西头条10号, 首都医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系。
liufen05@ccmu.edu.cn

电话: 010-83911778

收稿日期: 2014-04-23 修回日期: 2014-05-21

接受日期: 2014-06-02 在线出版日期: 2014-07-18

Diagnostic value of blood and tissue miR-375 in cancer: A systematic review and meta-analysis

Xin-Di Li, Yu Wang, Chen Xu, Tian Tian, Fen Liu

Xin-Di Li, Yu Wang, Chen Xu, Tian Tian, Fen Liu, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Fen Liu, Beijing Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation, No. 7132023; the National Natural Science Foundation of China, No. 30901239; and the Importation and Development of High Caliber Talents Project of Beijing Municipal Institutions, No. CIT&TCD201404183

Correspondence to: Fen Liu, Associate Professor, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, Youanmen, Beijing 100069, China. liufen05@ccmu.edu.cn

Received: 2014-04-23 Revised: 2014-05-21

Accepted: 2014-06-02 Published online: 2014-07-18

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of microRNA-375 (miR-375) in cancer.

METHODS: PubMed, The Cochran Library, ISI Web of Science, CNKI and WanFang Database were searched for studies about miR-375 in the diagnosis of cancer. We evaluated the quality of the included studies by quality assessment of diagnostic accuracy studies. The Meta-DiSc1.4 software was used to analyze the data.

RESULTS: We included 6 articles with 340 cases involved. No heterogeneity was found within these studies. The sensitivity of miR-375 for cancer diagnosis was 0.78 (95%CI: 0.73-0.83), the specificity was 0.69 (95%CI: 0.64-0.74), and the area under the summary ROC curve (AUC) was 0.82.

CONCLUSION: The current evidence suggests that miR-375 test might not have high sensitivity and specificity in cancer diagnosis, and larger and high quality studies are needed to verify this finding.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-375; Diagnostic test; Cancer; Meta-analysis

Li XD, Wang Y, Xu C, Tian T, Liu F. Diagnostic value of blood and tissue miR-375 in cancer: A systematic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(20): 2986-2992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2986.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2986>

摘要

目的: 本文通过Meta分析方法评价microRNA-375(miR-375)对癌症的诊断价值。

方法: 通过全面检索PubMed、The Cochran Library、ISI Web of Science、CNKI和万方等数据库, 收集关于miR-375表达与癌症诊断的研究。采用诊断试验文献质量评价标准(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)进行文献质量评价, 用Meta-DiSc1.4软件进行Meta分析。

结果: 共纳入6篇文献, 共计586例研究对象。选入文献中不存在阈值效应与非阈值效应引起的异质性。采用固定效应模型计算miR-375的合并灵敏度为0.78(95%CI: 0.73-0.83); 合并特异度为0.69(95%CI: 0.64-0.74); 总受试者工作特征曲线(summary ROC curve, SROC)下面积(area under the curve, AUC)为0.82。

■同行评议者

孙学英, 教授, 哈尔滨医科大学第一附属医院

结论: 目前还不能确定miR-375对癌症具有高度特异的诊断价值, 但可作为重要的参考指标之一, 仍需要更多高质量、大样本、多中心的研究加以验证。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: miR-375; 诊断价值; 癌症; Meta分析

核心提示: 本研究通过对国内外6篇关于外周血或组织中miR-375的含量与肿瘤关系的文献进行Meta分析, 结果显示miR-375的合并灵敏度为0.78; 合并特异度为0.69; 曲线下面积为0.82. 说明miR-375具有一定的诊断效能。

李昕岷, 王玉, 徐晨, 田甜, 刘芬. 外周血及组织中miR-375对癌症诊断价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(20): 2986-2992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2986.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i20.2986>

0 引言

目前, 恶性肿瘤是造成人类死亡最主要的原因。在过去的几十年里, 随着分子生物学和基因组学的发展, 人们对肿瘤已有了更深入的认识, 各种新疗法也陆续开始应用。但是恶性肿瘤的致死率在各国依然居高不下, 因此肿瘤的早期诊断十分重要。然而, 由于缺少特异性临床表现, 大多数癌症尤其是早期癌症很难被确诊。虽然目前已有的一些诊断的方法(影像学技术和组织病理诊断等)使诊断的准确性有了显著的提高, 但他们仍然具有明显的限制性, 比如对机体造成损伤等^[1]。为了寻找更准确、更方便的肿瘤标志物, 近几年人们逐渐将注意力转移向了非编码小RNAs(microRNAs, miRNAs)。

miRNAs是由18-25个核苷酸构成的非编码RNA, 是基因转录后水平的调节因子, 他们通过与3'端还未转录的基因片段互补配对来阻碍正常mRNA的合成^[2]。因此这些miRNAs在基因的转录与表达中具有重要的意义, 参与了细胞的增殖、分化与凋亡^[3]。例如, miR-375在前列腺癌中可以抑制肿瘤的增殖^[4]。目前研究中通过不同的方法直接测量血浆、尿液中的miRNAs的含量, 发现许多miRNA的含量在各种癌症中有明显的不同, 并且一些miRNAs的表达水平与癌症的分级与分期相关。因此这些miRNAs可能成为肿瘤诊断与预后的标志物^[5]。

许多研究发现miR-375的表达水平在多种癌症的癌组织中都有明显的变化。然而, 关于

miR-375表达变化与肿瘤相关的报道结果不一致, 提示其可能具有肿瘤组织特异性。研究报道, 食管鳞状上皮癌患者的血浆中miR-375含量下调^[6]。在咽鳞状上皮癌组织中, miR-375的含量与癌旁正常组织相比下降20倍^[7]。但是在前列腺癌组织中和肺腺癌的外周血中, miR-375的含量上升^[8,9]。为了进一步探究miR-375在癌症早期诊断中的价值, 本研究在全面检索了相关文献的基础之上, 采用Meta分析方法系统评价miR-375在肿瘤中的总体诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、The Cochran Library、ISI Web of Science、CNKI和万方等数据库。检索语言鉴定为中文和英文。检索时限从建立至2014-03公开发表的文章。中文检索关键词: miR-375、癌、诊断; 英文检索关键词: miR-375, diagnosis, cancer, carcinoma。同时追溯纳入文献的参考文献, 并手工检索相关会议文献及未公开发表的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献资料的纳入标准: (1)各文献均有全文发表, 所研究的问题包含miR-375的表达与癌症诊断价值; (2)所有病例均经过临床金标准确诊为癌症。对照均经病理检查未发现癌细胞。病例与对照均不受年龄、种族限制; (3)包含miR-375的灵敏度、特异度和AUC等分析指标。

1.2.2 文献资料的排除标准: (1)病理诊断标准不明确; (2)缺少miR-375在诊断中单独的灵敏度、特异度或ROC曲线; (3)重复报告、质量较差等无法利用的文献。

1.2.3 质量评价: 两名研究者采用诊断试验文献质量评价标准(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)的14个条目评价文献质量^[10]。评价标准包含“是”、“否”、“不清楚”, 其中“是”为满足此条标准, 记为1分; “否”为不满足或未提及, 记为-1分; “不清楚”为部分满足或无法从文献中得到足够信息的, 记为0分。每篇文章总共14分, 分数等于或大于7的文章被视为高质量文章。

1.2.4 资料提取: 由两位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料。对纳入文献提取以下信息: 第一作者、发表年限、国籍、癌症类型、样本类型、研究样本量、病例中真阳性(true positive, TP), 假阳性(false positive, FP), 假阴性(false negative, FN), 真阴性(true negative,

■研究前沿

miR-375在不同的癌组织中表达水平均有明显变化, 是潜在的肿瘤诊断标志物。但是通过研究表明miR-375对不同癌症的诊断率是不同的, 目前还尚未有miR-375对癌症诊断效能的总体评价。

■相关报道

Kawaguchi等运用qRT-PCR的方法对分别对胰腺癌患者与非癌症患者血浆中miR-375的含量进行定量分析。分析表明,胰腺癌患者中miR-375的表达水平与对照组相比明显下降,表明miR-375对癌症有一定的诊断价值。

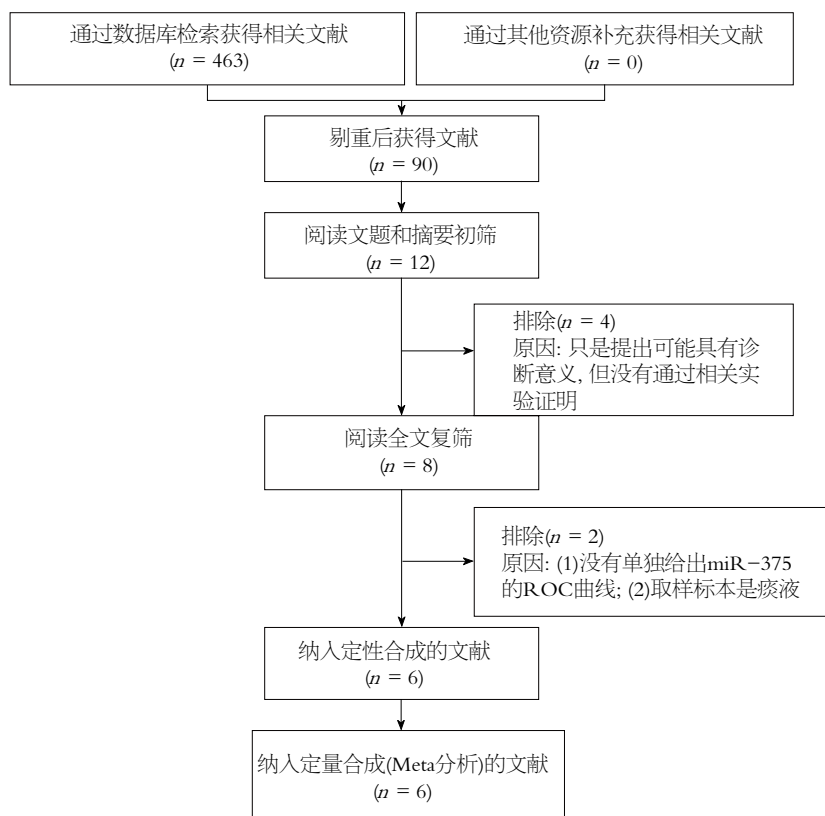


图1 文献筛选流程。

TN), 总受试者工作特征曲线(summary ROC curve, SROC)下面积(area under the curve, AUC)及RNA提取与检测方法等。

统计学处理 采用Meta-DiSc1.4软件进行Meta分析, 计算Spearman相关系数检测有无阈值效应引起的异质性。对其他因素所致异质性采用 χ^2 检验, 以 $\alpha = 0.1$ 作为检验水准, $P > 0.1(I^2 < 25\%)$ 表明存在低度异质性, 采用固定效应模型合并灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断比值比。同时绘制总受试者工作特征曲线, 并计算SROC曲线下面积。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征 初检出相关文献463篇, 经逐层筛选后, 最终纳入6篇诊断试验研究^[11-16], 共包括586例研究对象。其中4篇英文文献, 2篇中文文献。文献筛选流程及结果如图1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价 纳入文献的基本信息如表1, 其中4个研究报告了miR-375在胰腺癌及胃远端腺癌患者血浆中的诊断价值, 其余2个研究分别报告了miR-375在乳腺癌、结肠癌组织中的诊断价值。纳入文献的方法学质量评分如表2。平均8.5分, 文献质量良好。

2.3 异质性检验 本研究未发现存在明显异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.42$)(图2)。其中对研究间阈值效应的分析也显示Spearman相关系数为-0.64, P 值为0.17($P > 0.05$), 因此采用固定效应模型来计算合并的效应值。

2.4 miR-375诊断癌症的合并准确性评价指标 miR-375诊断癌症的合并诊断比值比(diagnosis odds ratio, DOR)为7.75(95%CI: 5.31-11.32), 合并灵敏度为0.78(95%CI: 0.73-0.83), 合并特异度为0.69(95%CI: 0.64-0.74), 合并阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)为2.43(95%CI: 2.00-2.96), 合并诊断阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)为0.33(95%CI: 0.26-0.42), SROC曲线下AUC为0.82(图2-7)。

2.5 发表偏倚 Begg检验($Z = 1.50$, $P = 0.13$)和Egger检验($t = 4.93$, $P = 0.051$)中均 $P > 0.05$, 因此不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

由于一般癌症早期无明显临床表现, 经影像学等手段检查证明有癌组织存在时, 往往癌细胞已经扩散, 错过了最佳治疗时期。因此, 寻找一个特异度、灵敏度高的肿瘤早期诊断标志物十

表 1 文献信息摘录表

作者	国籍	癌症类型 (表达)	样本 类型	n 病例 对照		TP	FP	FN	TN	实验方法	提取miRNA试剂盒	AUC	QUADAS
张文辉等 ^[11] 2010	中国	胃远端癌 (下调)	血浆	20	20	17	4	3	16	qRT-PCR(Taqman)	mirVana PARIS Kit (Ambion)	0.835	8
Zhou等 ^[12] 2012	中国	乳腺癌 (上调)	组织	74	148	57	37	17	111	qRT-PCR(Taqman)	RecoverAll Total Nucleic Acid Isolation Kit	NA	8
Kawaguchi等 ^[13] 2013	日本	胰腺癌 (下调)	血清	47	30	33	12	14	18	qRT-PCR(Taqman)	mirVana PARIS Kit (Ambion, Austin, TX, USA)	0.573	8
Cheng等 ^[14] 2013	美国	mCRPC (上调)	血清	25	25	20	9	5	16	qRT-PCR(Taqman)	mirVana miRNA isolation kit (Ambion)	0.773	8
Carlsen等 ^[15] 2013	丹麦	PDAC (上调)	血浆	48	47	39	16	9	31	qRT-PCR(Taqman)	total RNA purification kit (NorgenBiotek Corp, Thorold, Ontario, Canada)	0.720	10
王淑阳等 ^[16] 2010	中国	大肠癌 (下调)	组织	50	52	40	31	10	53	qRT-PCR(Taqman)	RecoverAllIT, Total Nuclei CACi isolationkit	0.731	9

TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性; AUC: 受试者工作特征曲线下面积; NA: 未提及; QUADAS: 诊断试验文献质量评价标准; PDAC: 胰导管腺癌; mPCR: 转移抑制性前列腺癌; qRT-PCR: 实时荧光定量多聚酶链式反应。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

作者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
张文辉等 ^[11]	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Zhou等 ^[12]	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	-1	1	0	1
Kawaguchi等 ^[13]	-1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1
Cheng等 ^[14]	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Carlsen等 ^[15]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	-1	1	0	1
王淑阳等 ^[16]	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	-1	1	0	1

分重要。近年越来越多的证据表明miRNAs可作为无创的敏感的肿瘤诊断标志物, 另外可以通过全基因miRNAs表达谱鉴别一些靠组织学方法难以鉴别的低分化肿瘤^[17]。

本研究对6篇(共586例研究对象)关于miR-375表达与不同癌症诊断相关的文献进行了Meta分析。所选6篇文献经QUADAS评价均为高质量的文献, 并且未发现发表偏倚。分析结果发现: miR-375的合并灵敏度为0.78(95%CI: 0.73-0.83), 合并特异度为0.69(95%CI: 0.64-0.74),

说明miR-375误诊率为0.22, 漏诊率为0.31, 均>0.15, 表明miR-375不属于高特异度的诊断试验因子。miR-375合并PLR为2.43(95%CI: 2.00-2.96), 合并NLR为0.33(95%CI: 0.26-0.42)。当PLR>5且NLR<0.2时诊断物具有较强的诊断效能^[18], 因此本研究中miR-375不具有显著的诊断效力和诊断效能。miR-375的AUC为0.82, Q^2 值为0.76。由于AUC位于0.7与0.9之间且 Q^2 比较接近1, 表明miR-375存在一定的诊断效能, 其诊断准确性中等。

■创新盘点

本研究运用循证医学的方法, 汇总了国内外6篇对miR-375癌症诊断价值的研究, 通过Meta分析减少了因样本量不足而出现的误差, 更准确的评价了miR-375对癌症早期的诊断价值。

■应用要点

虽然研究表明miR-375的癌症诊断效能不高,但通过qRT-PCR的方法对患者外周血中miR-375表达水平的进行定量分析仍可以作为一个辅助手段,协助诊断早期癌症。此外将miR-375与其他miRNAs共同作为诊断标志物可明显提高诊断效能,有临床应用前景。

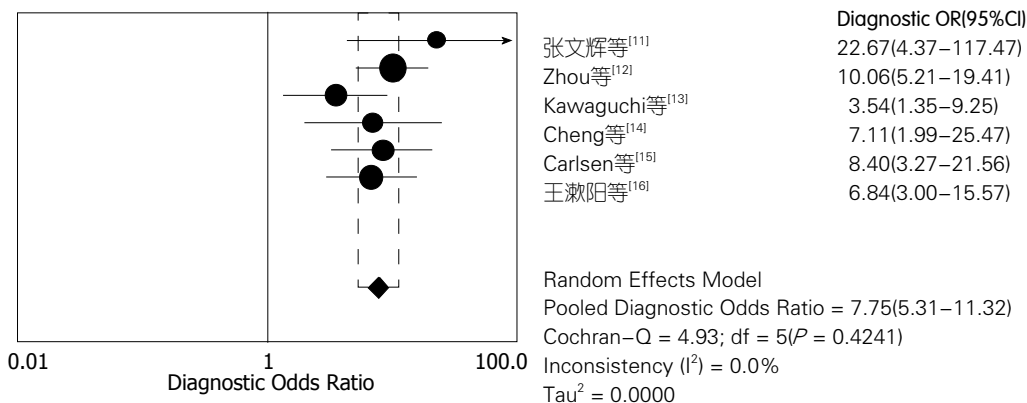


图2 miRNA-145对癌症诊断的诊断比值比森林图。圆点表示每个研究诊断比值比, 横线长度表示可信区间宽度, 横线左端为可信区间最低值, 右端为最高值, 括号内的值为诊断比值比95%的可信区间, 菱形为诊断比值比的合并效应量。

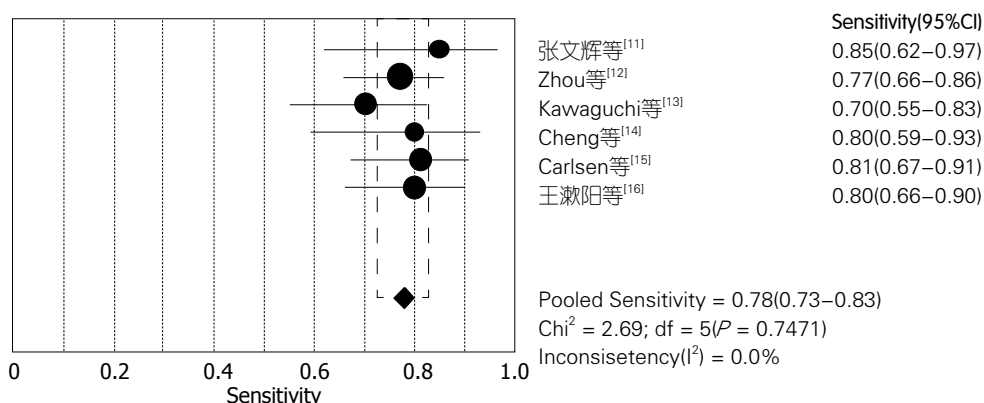


图3 miRNA-145对癌症诊断敏感度森林图。圆点表示每个研究敏感度的值, 横线长度表示可信区间宽度, 横线左端为可信区间最低值, 右端为最高值, 括号内的值为敏感度95%的可信区间, 菱形为敏感度的合并效应量。

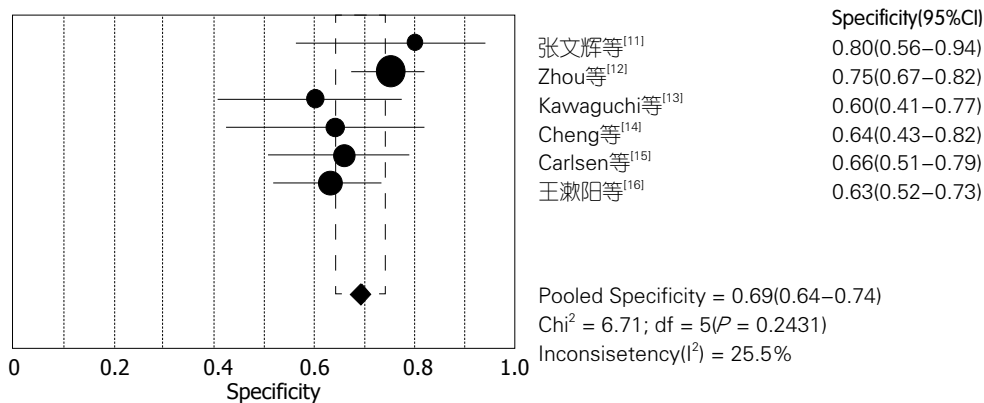


图4 miRNA-375对癌症诊断特异性森林图。圆点表示每个研究敏感度的值, 横线长度表示可信区间宽度, 横线左端为可信区间最低值, 右端为最高值, 括号内的值为敏感度95%的可信区间, 菱形为敏感度的合并效应量。

本研究存在一定局限性, 首先目前以miR-375作为诊断标志物的相关文献数量还不够充足, 导致本研究中纳入文献数目较少, 并且文献中均未提及是否采用盲目试验, 影响了研究结果的统计效力。其次本研究没有将组织标本和血清标本分开分析, 虽然组织标本的使

用比较广泛, 但血清标本由于容易获取更易被接受。

总之, 本研究发现miR-375的诊断效能不显著, 在今后的研究中有待进一步完善。此外, 我认为以多种特异性表达的miRNAs作为共同诊断标志物不仅可以提高特异度与灵敏度, 并且

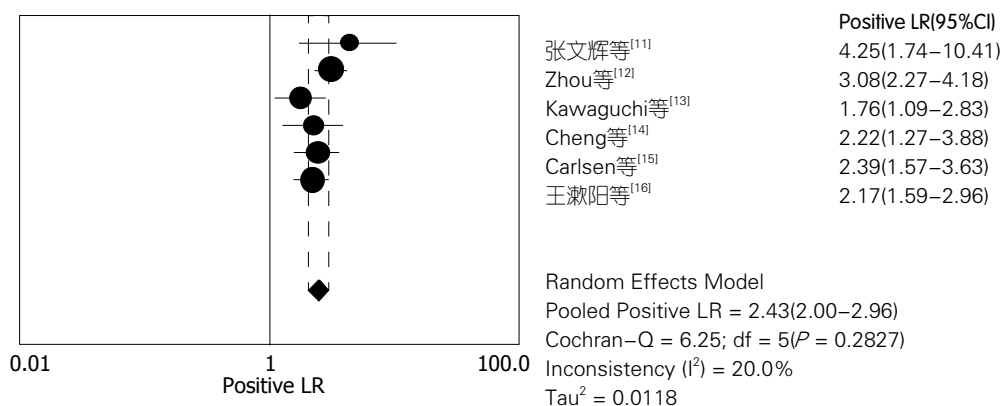


图 5 miRNA-375对癌症诊断阳性似然比森林图. 圆点表示每个研究阳性似然比的值, 横线长度表示可信区间宽度, 横线左端为可信区间最低值, 右端为最高值, 括号内的值为阳性似然比95%的可信区间, 菱形为阳性似然比的合并效应量。

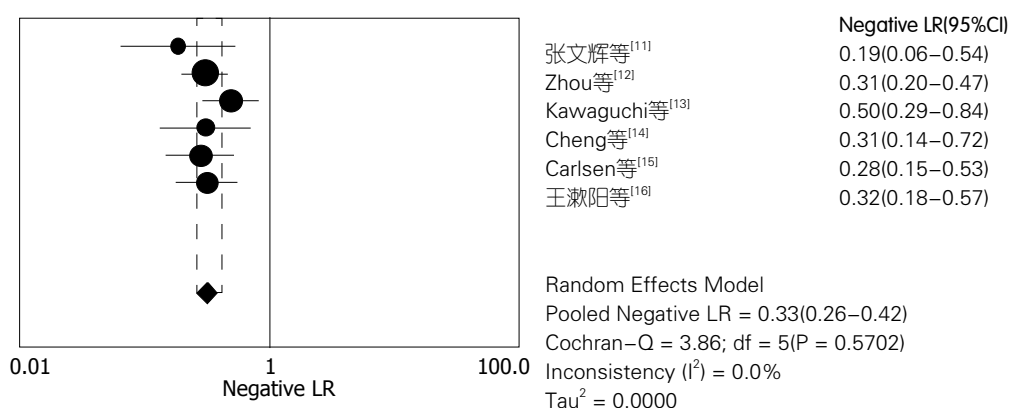


图 6 miRNA-375对癌症诊断阴性似然比森林图. 圆点表示每个研究阳性似然比的值, 横线长度表示可信区间宽度, 横线左端为可信区间最低值, 右端为最高值, 括号内的值为阳性似然比95%的可信区间, 菱形为阳性似然比的合并效应量。

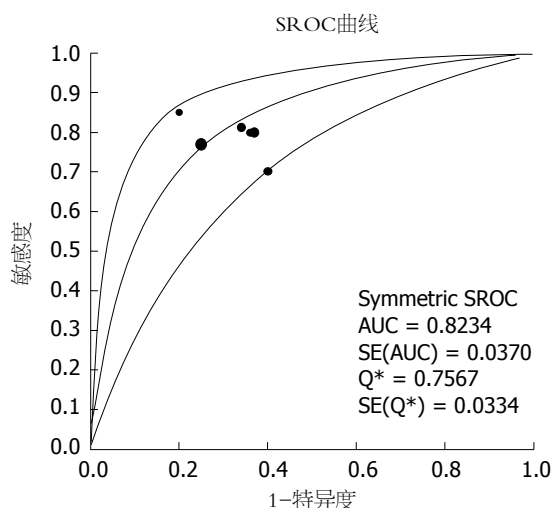


图 7 miRNA-375的SROC曲线. 圆点数量表示纳入研究的数量, 每个圆点代表1个研究; 弯曲的实线为合并的SROC曲线; 曲线上的各个点表示相应临界值的敏感度和特异度; 在曲线上最接近左上角的一点处的敏感度即Q*值。

还可以提高诊断不同肿瘤的特异性, 因此在各种恶性肿瘤的早期诊断方面十分有前景。

4 参考文献

- Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 175-184 [PMID: 17449388 DOI: 10.1016/j.ejim.2006.12.001]
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.106/S0092-8674(04)00045-5]
- Walter BA, Gómez-Macias G, Valera VA, Sobel M, Merino MJ. miR-21 Expression in Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Possible Marker of Poor Prognosis. *J Cancer* 2011; 2: 67-75 [PMID: 21326627 DOI: 10.7150/jca.2.67]
- Ferracin M, Veronese A, Negrini M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 297-308 [PMID: 20370587 DOI: 10.1586/erm.10.11]
- Basu A, Alder H, Khiyami A, Leahy P, Croce CM, Haldar S. MicroRNA-375 and MicroRNA-221: Potential Noncoding RNAs Associated with Antiproliferative Activity of Benzyl Isothiocyanate in Pancreatic Cancer. *Genes Cancer* 2011; 2: 108-119 [PMID: 21779484 DOI: 10.1177/1947601911409212]
- 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.

■名词解释

阈值效应: 当存在阈值效应时, 灵敏度和特异度呈负相关, 在 SROC 曲线平面图上呈“肩臂状”点分布, 可以通过计算所有纳入研究的灵敏度与特异度之间的 Spearman 相关系数来确定。诊断比值比 (diagnosis odd ratio, DOR): 指在患病者中诊断阳性的比值与未患者中诊断阳性的比值之比。

■同行评价

本文对国内外有关miR-375与肿瘤关系的相关文献进行了Meta分析。通过严格的文献纳入标准与先进的分析方法,并且分析讨论严谨可靠,有临床参考价值。

- 7 Lajer CB, Nielsen FC, Friis-Hansen L, Norrild B, Borup R, Garnæs E, Rossing M, Specht L, Therkildsen MH, Nauntofte B, Dabelsteen S, von Buchwald C. Different miRNA signatures of oral and pharyngeal squamous cell carcinomas: a prospective translational study. *Br J Cancer* 2011; 104: 830-840 [PMID: 21326242 DOI: 10.1038/bjc.2011.29]
- 8 Wach S, Nolte E, Szczyrba J, Stöhr R, Hartmann A, Ørntoft T, Dyrskjøt L, Eltze E, Wieland W, Keck B, Ekici AB, Grässer F, Wullich B. MicroRNA profiles of prostate carcinoma detected by multiplatform microRNA screening. *Int J Cancer* 2012; 130: 611-621 [PMID: 21400514 DOI: 10.1002/ijc.26064]
- 9 Yu L, Todd NW, Xing L, Xie Y, Zhang H, Liu Z, Fang H, Zhang J, Katz RL, Jiang F. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. *Int J Cancer* 2010; 127: 2870-2878 [PMID: 21351266 DOI: 10.1002/ijc.25289]
- 10 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25 [PMID: 14606960 DOI: 10.1186/1471-2288-3-25]
- 11 张文辉, 桂俊豪, 王昌正, 常青, 吴本俨. 血清miR-375水平可能是胃远端腺癌的标志物. *中华保健医学杂志* 2010; 5: 370-372
- 12 Zhou X, Marian C, Makambi KH, Kosti O, Kallakury BV, Loffredo CA, Zheng YL. MicroRNA-9 as potential biomarker for breast cancer local recurrence and tumor estrogen receptor status. *PLoS One* 2012; 7: e39011 [PMID: 22723919 DOI: 10.1371/journal.pone.0039011]
- 13 Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D, Morimura R, Tsujiura M, Konishi H, Takeshita H, Nagata H, Arita T, Hirajima S, Shiozaki A, Ikoma H, Okamoto K, Ochiai T, Taniguchi H, Otsuji E. Clinical impact of circulating miR-221 in plasma of patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 361-369 [PMID: 23329235 DOI: 10.1038/bjc.2012.546]
- 14 Cheng HH, Mitchell PS, Kroh EM, Dowell AE, Chéry L, Siddiqui J, Nelson PS, Vessella RL, Knudsen BS, Chinnaiyan AM, Pienta KJ, Morrissey C, Tewari M. Circulating microRNA profiling identifies a subset of metastatic prostate cancer patients with evidence of cancer-associated hypoxia. *PLoS One* 2013; 8: e69239 [PMID: 23935962 DOI: 10.1371/journal.pone.0069239]
- 15 Carlsen AL, Joergensen MT, Knudsen S, de Muckadell OB, Heegaard NH. Cell-free plasma microRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and disease controls. *Pancreas* 2013; 42: 1107-1113 [PMID: 24048453 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318296bb34]
- 16 王淑阳, 王磊, 娜依玛, 吴莹, 朱虹光. miRNA作为肿瘤标记物在大肠癌及其癌前病变中的发现及验证. *中华医学会病理学分会2010年学术年会日程及论文汇编* 2010: 102-110
- 17 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]
- 18 刘延峰, 杨拴盈, 尚文丽, 张薇, 霍淑芬, 卜丽娜, 戎彪学, 南岩东, 田应选. CYFRA21-1对早期非小细胞肺癌诊断价值的Meta分析. *西安交通大学学报* 2011; 32: 34-37

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

