

## 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展

罗宇霖, 任美萍, 罗茂

### 背景资料

循环微小RNA (microRNA, miRNA) 作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物, 不仅可以反应早期肿瘤的存在, 而且可以检测肿瘤的发展、复发情况以及对药物敏感性。这种“液体活检”的方法可提供非侵袭性的和持续表达的生物标志物, 并且为肿瘤患者个体化治疗提供一种新的策略。

罗宇霖, 任美萍, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究。

基金项目: 四川省教育厅重点基金资助项目, No. 16ZA0178; 泸州市科技局基金资助项目, Nos. 2016LZXNYD-J24, 2016-R-70(11/24), 2016-R-70(8/24)。

作者贡献分布: 本文由罗宇霖与任美萍完成; 罗茂审校。

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心。  
luomao20050908@163.com  
电话: 0830-3161673

收稿日期: 2017-03-18

修回日期: 2017-04-11

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-06-08

Published online: 2017-06-08

### Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are endogenous small non-coding RNAs (21-25 nt) that regulate mRNA expression at the post-transcriptional level and play important oncogenic or tumor-suppressing roles. Specific miRNA expression profiles have been identified in various types of cancer patients. Recent studies have found that cell-free miRNAs can stably survive in plasma and serum, and their presence in blood has attracted the attention of researchers due to their potential as non-invasive biomarkers. Circulating miRNAs have emerged as tumor-related biomarkers that can not only reflect the presence of tumors in early stages, but also detect tumor development, recurrence, and drug sensitivity. This methodology for liquid biopsy provides non-invasive and regenerative biomarkers and offers a novel treatment strategy for individual cancer patients. This article reviews the recent progress in research of circulating miRNAs in digestive system malignancies, and discusses the potential use of circulating miRNAs as diagnostic markers or therapeutic targets.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circulating microRNA; Non-invasive; Biomarker; Digestive system cancer

### Circulating microRNAs in digestive system malignancies

Yu-Lin Luo, Mei-Ping Ren, Mao Luo

Yu-Lin Luo, Mei-Ping Ren, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.

Supported by: Scientific Research Fund of Sichuan Provincial Education Department, No. 16ZA0178; and the Foundation of Luzhou Municipal Science and Technology Bureau of Sichuan Province, No. 2016LZXNYD-J24, No. 2016-R-70(11/24) and No. 2016-R-70(8/24).

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2017-03-18

Revised: 2017-04-11

Accepted: 2017-04-17

### 同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

Luo YL, Ren MP, Luo M. Circulating microRNAs in digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(16): 1446-1453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1446.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1446>

## 摘要

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、21-25个碱基长度的小分子非编码RNA,在转录后水平调节靶基因mRNA表达,并在多种肿瘤的发生和发展过程中发挥重要的促癌或抑癌作用.不同肿瘤类型有着各自特异性miRNA表达谱.近来研究发现游离的miRNA可稳定地存在于血清和血浆中,并作为一个潜在的非侵入性生物标志物,该研究领域已成为当前临床研究的热点.循环中的miRNA作为肿瘤相关生物标志物,不仅可以反应早期肿瘤的存在,而且可以检测肿瘤的发展、复发情况以及对药物敏感性.这种“液体活检”的方法可提供非侵袭性的和持续表达的生物标志物,并且为肿瘤患者个体化治疗提供一种新的策略.本文综述了近几年循环miRNA在实体瘤尤其是消化系肿瘤的研究进展,并探讨了其作为消化系恶性肿瘤潜在的诊断标志物或治疗靶点的发展前景.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 循环微小RNA; 非侵袭性; 生物标志物; 消化系肿瘤

**核心提要:** 本文综述了近年循环微小RNA(microRNA, miRNA)在消化系恶性肿瘤如食道癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中的研究进展,展望循环miRNA作为消化系恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗靶点的广阔应用前景.

罗宇霖, 任美萍, 罗茂. 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1446-1453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1446.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i16.1446>

## 0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、21-25个碱基长度小分子非编码RNA,他可以通过与靶mRNA的3'-UTR区互补导致其降解或抑制蛋白翻译,从而在人体生命活动中具有广泛的调控作用.近年研究<sup>[1]</sup>发现不同的肿瘤患者存在特异性差异表达的循环miRNA表达谱,循环miRNA可作为促癌或抑癌基因参与肿瘤发生、发展、转归过程.继Mitchell等<sup>[2]</sup>首次报道循环miRNA可作为实体肿瘤患者的

潜在临床诊断标志物之后,循环miRNA作为肿瘤过程中一种潜在的非侵袭性和持续表达的生物标志物,已成为近年来临床关注的焦点和前沿热点.研究<sup>[3]</sup>指出,“液体活检”这个概念有望给肿瘤患者提供一种理想的个体化治疗策略,使“精准医学”逐渐发展到临床肿瘤领域.本文综述了近几年循环miRNA在实体瘤尤其是消化系肿瘤中的研究进展,揭示消化系肿瘤miRNA参与的分子调控机制,展望循环miRNA作为消化系恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗靶点的广阔应用前景.

## 1 循环miRNA的生物学特性

Chim等<sup>[4]</sup>利用qRT-PCR检测孕妇胎盘源血浆中多个miRNA的表达水平,首次揭示miRNA可存在于循环血液中.研究<sup>[2]</sup>表明,胞外核酸特别是miRNA不仅可以通过细胞裂解如肿瘤细胞的坏死凋亡等过程产生,也可以通过肿瘤细胞主动分泌生成.Arroyo等<sup>[5]</sup>研究发现AGO2(agonaute-2)蛋白作为外周血中miRNA的载体参与miRNA介导的沉默抑制作用.Desgagné等<sup>[6]</sup>研究发现高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)参与人血浆中miRNA运载相关的细胞间信号转导.此外,miRNA还可通过另一种机制在外周血中的分泌和转运,Kosaka等<sup>[7]</sup>研究发现外泌体可装载miRNA,通过神经酰胺依赖的分泌系统释放转运至受体细胞发挥生物学作用.循环胞外miRNA可通过微囊泡如外泌体或蛋白复合体的形式(如AGO2或HDL蛋白复合体)使肿瘤衍生的内源性miRNA抵制内源性核酸酶降解作用,并稳定地存在外周血中且易于检测<sup>[5-7]</sup>.进一步发现,这种小分子的核酸不会受极端环境如高温、极酸、极碱以及多次冻融循环的影响,这些miRNA序列仍维持高度保守性<sup>[8,9]</sup>.循环miRNA相对于组织miRNA更加稳定,而血清或血浆的获取相对于组织更加方便且创伤小,提示循环miRNA具备作为一种新型的肿瘤临床诊断标志分子的潜力.

## 2 循环miRNA与消化系恶性肿瘤

2.1 循环miRNA与食道癌 食道癌(esophageal cancer, EC)是一种发生在食管上皮组织细胞的恶性肿瘤,是世界常见六大恶性肿瘤之一,EC

## ■ 研究前沿

越来越多的研究揭示循环miRNA在消化系肿瘤细胞的增殖、分化、浸润、侵袭、转移以及对化疗的敏感性的重要调控机制.但由于循环miRNA上下游调控网络的复杂性,以及循环miRNA的分离纯化等实验技术的局限性,循环miRNA最终发展成为临床上有效的生物标志物还有待更深入的研究工作与临床实践.

## ■ 相关报道

Chiam等研究证实应用多组血浆miRNA联合(RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/miR-15b-5p、miR-30a-5p/miR-324-5p和miR-17-5p/miR-94-5p)来鉴别食管腺癌、健康受试者和巴雷斯特食道症患者,其灵敏性和特异性都要高于单个miRNA的诊断价值,提示血浆miRNA可作为诊断食管腺癌的生物标志物,并且联合诊断价值要优于单个miRNA. Wang等研究发现胰腺导管腺癌(pancreas ductal adenocarcinoma, PDAC)患者血浆中miR-21、miR-210、miR-155和miR-196a表达水平相对于对照组显著增加,独立作为诊断标志物的诊断价值分别为0.62、0.65、0.67和0.69,当4种miRNA联合作为诊断标志物时,诊断价值高达0.82,敏感性和特异性分别为64%和89%,提示这四种血浆miRNA是PDAC潜在诊断标志物,并且临床多个miRNA联合诊断比单个miRNA的诊断价值高.

的早期发生隐匿,在中晚期发作就诊后,存在预后效果不佳且生存率低等问题,因此,寻找特异性的早期诊断以及预后评价方法对降低EC患者的发生率和死亡率具有重大意义<sup>[10]</sup>. 研究显示,EC与循环miRNA差异表达存在密切关联,提示循环miRNA可能作为EC特异性诊断标志物. 例如,Maru等<sup>[11]</sup>研究发现从巴雷斯特食道症(Barrett's esophagus, BE)发展到食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)过程中,miR-196a表达水平逐渐升高,并且荧光素酶报告基因实验结果表明miR-196a能够通过靶向抑制角蛋白KRT5、富含脯氨酸的蛋白质SPRR2C和钙结合蛋白S100A9的表达从而促进细胞生长和抗凋亡功能,提示miR-196a可能是EAC发展过程潜在的诊断标志物. Sun等<sup>[12]</sup>研究发现食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者血浆miR-718表达较健康对照组明显降低,而术后患者血浆miR-718表达水平显著高于术前患者,进一步ROC曲线分析血浆miR-718对ESCC患者、早期Tis-T1患者和早期TNM 0-I患者的诊断价值,结果显示3组患者ROC曲线下面积(area under curve, AUC)值分别达到0.715、0.689和0.620,提示血浆miR-718是可能的ESCC诊疗标志物. Takeshita等<sup>[13]</sup>研究证实血浆miR-1246与EC患者肿瘤浸润、淋巴结转移与远端转移密切相关,是影响患者生存率的一个独立危险因素. Chiam等<sup>[14]</sup>研究证实应用多组血浆miRNA联合(RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/miR-15b-5p、miR-30a-5p/miR-324-5p、miR-17-5p/miR-94-5p)来鉴别食管腺癌、健康受试者和BE患者,其灵敏性和特异性都要高于单个miRNA的诊断价值,提示血浆miRNA可作为诊断EAC的生物标志物,并且联合诊断价值要优于单个miRNA.

**2.2 循环miRNA与胃癌** 胃癌(gastric carcinoma, GC)是多因素导致的一种常见恶性肿瘤,在我国及其他发展中国家,GC的发病率较高<sup>[15]</sup>. 研究表明,miRNA在GC发生发展过程发挥着重要调控作用,并且部分研究指出外周血中miRNA的异常表达可作为GC早期诊断和检测指标<sup>[16-21]</sup>. 例如, Jiang等<sup>[17]</sup>研究发现GC组织中miR-421过表达,进一步研究显示抑制miR-421能够抑制MGC-803和SGC-7901 GC

细胞的生长,提示miR-421在GC形成过程中可能起着促癌作用. Negrini等<sup>[18]</sup>发现miR-17-5p在GC中表达显著上调,而过表达的miR-17-5p可通过抑制视网膜母细胞瘤基因(抑癌基因)的活性,从而发挥促进癌细胞生长的作用,提示miR-17-5p是可能的促癌基因. Liu等<sup>[19]</sup>应用二代高通量测序技术检测GC患者和正常志愿者血清miRNA,结果显示GC患者血清内有19种miRNA表达明显升高,进一步研究发现其中miR-1、miR-34、miR-423-5p和miR-20a 4种血清miRNA是潜在的GC诊断分子标志物,并且4种血清miRNA联合诊断GC的灵敏性和特异性要远高于传统血清肿瘤标志物CEA和CA19-9,提示这4种血清miRNA可作为监测GC发生发展阶段的灵敏标志物. Tsujiura等<sup>[20]</sup>研究发现miR-17-5p、miR-21、miR-106a和miR-106b在GC患者血浆中呈高表达规律,进一步分析术后GC患者血浆miRNA表达变化,结果显示血浆miR-21和miR-106b在患者接受手术后明显降低;同时ROC曲线分析结果显示miR-106a/let-7a诊断AUC值高达0.879,提示这些miRNA是潜在的GC诊断标志物. 另外, Li等<sup>[21]</sup>研究发现, let-7a、miR-10b、miR-21、miR-30a-5p、miR-126、miR-223和miR-338的组合能预测肿瘤患者的总体生存率(overall survival, OS)和无复发生存率,提示这7个miRNA与可作为GC患者预后复发的监测标志物,为后续治疗提供正确的方向.

**2.3 循环miRNA与结直肠癌** 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一个多阶段、多步骤发展的病变过程,作为癌症病死率极高的一种恶性肿瘤,早期的临床诊疗是有效降低CRC发病率和病死率的关键<sup>[22,23]</sup>. 研究表明,循环miRNA在CRC的发生、发展中发挥着非常重要的作用,提示部分循环miRNAs可成为结CRC患者潜在的诊断、治疗及预后评价的标志物. Ng等<sup>[24]</sup>研究发现CRC血浆与组织miRNA的表达情况具有一定程度的一致性,其中miR-95、miR-135b、miR-17a-3p、miR-222和miR-92a均呈过表达规律,进一步发现血浆miR-17-3p和miR-92a的高表达与CRC发生发展密切相关,其中miR-92a诊断灵敏度为89%,特异性为70%,miR-17-3p诊断灵敏度为64%,特异性为70%. 该研究还发现, CRC术



后患者血浆内miR-17-3p和miR-92a表达水平明显降低,提示CRC细胞能够分泌异常表达的miRNA进入循环血液,推测这些循环miRNA可成为CRC复发和检测的指标。同时,Ogata-Kawata等<sup>[25]</sup>研究发现早期原位CRC患者血清外泌体中7种miRNA(let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223和miR-23a)的表达水平明显高于正常对照组,而这些血清外泌体miRNA在患者术后表达水平明显下调,提示这7种血清外泌体miRNA可成为CRC诊断和术后检测标志物。Giráldez等<sup>[26]</sup>研究发现CRC患者血浆miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-15b、miR-29a、miR-335等5个miRNA表达呈上调规律,提示这些血浆miRNA是潜在的CRC诊断标志物,其中只有血浆miR-18a在结肠高级别腺瘤患者中表达升高,表明在肿瘤的不同阶段循环miRNA表达具有相应的时空特异性。Slaby等<sup>[27]</sup>研究显示CRC患者体内上调表达miR-21与淋巴结阳性及远程转移密切相关,且高表达miR-21的CRC患者存在临床辅助疗法反应较差及CRC三期患者易迅速复发等特点,提示miR-21可能是重要的CRC预后分子标志物。

**2.4 循环miRNA与肝癌** 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是消化系统发病率很高的恶性肿瘤,具有致死率高、侵袭力强等特点。早期HCC治疗手段以外科手术切除或肝移植为主,生存率为70%<sup>[28]</sup>,然而,临床就诊的患者多发展为中晚期HCC,此时大多已发生血行转移,治疗效果和预后都较差,而当前临床常用筛查手段如血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和影像学检查对早期HCC诊断能力受限,因此,临床寻找HCC早期特异性的诊断标志物显得尤为迫切。研究<sup>[29]</sup>显示,血浆中的miRNAs不仅与HCC发生相关,还能在一定程度上调节HCC细胞的侵袭和转移。Lin等<sup>[30]</sup>研究证实miR-423能够靶向抑制p21Cip1/Waf1表达从而促进HCC的形成。Li等<sup>[31]</sup>发现miR-99a能通过诱导G<sub>1</sub>期细胞周期发生阻滞从而抑制肿瘤细胞生长,研究进一步发现miR-99a模拟物可靶向作用于胰岛素样生长因子-I型受体和mTOR信号通路从而下调细胞周期蛋白的表达,提示miR-99a是潜在肿瘤抑制因子。Yuan等<sup>[32]</sup>研究发现调节组蛋白脱乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)/Sp1/miR-200a通路能够诱导miR-

99a表达下调,并且下调表达miR-200a可与HDAC4相互作用可以抑制HCC细胞的增殖和迁移,暗示HDAC4/Sp1/miR-200a调控网络可作为HCC的潜在治疗靶点。Cho等<sup>[33]</sup>研究显示乙型肝炎病毒相关性HCC患者在接受射频消融术治疗后,体内循环miR-122是影响患者OS的独立高危因素,提示循环miR-122可作为HCC患者预后的评估标志物。Liu等<sup>[34]</sup>研究发现HCC患者血清miR-15b、miR-21、miR-130b及miR-183呈高表达水平,而术后患者血清中这些miRNA表达明显降低,研究进一步发现miR-15b及miR-130作为HCC联合诊断指标的敏感性和特异性分别高达98.2%和91.5%,且在低表达AFP(<20 mg/mL)的HCC患者中诊断敏感度达96.7%,提示HCC患者血清中部分特异性表达miRNA可能作为HCC有效的诊断标志物。

**2.5 循环miRNA与胰腺癌** 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PCa)在我国的发病率和病死率呈逐年上升趋势。目前临床上常用CA19-9作为PCa的诊断标志物,但主要应用于辅助诊断和预后评判,不能作为独立的诊断标志物<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>发现PCa患者组织、外周血中存在特异性差异表达miRNA,并且这些miRNA在PCa早期就已出现异常表达,提示这些miRNA有望成为PCa诊断的新型标志物。Kong等<sup>[37]</sup>比较胰腺导管腺癌(pancreas ductal adenocarcinoma, PDAC)、慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和健康个体中血清miRNA表达,结果发现血清miR-21的表达可以将这三者区分,另外血清中显著上调表达的miR-196a可以将不可切除的III期和IV期PDAC和可切除的I期和II期PDAC患者区分,提示血清miR-196a可能是PDAC预后评估标志物。Liu等<sup>[38]</sup>研究证实血浆中7种miRNA(miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185和miR-191)对鉴别不同发展阶段的PCa具有很高的灵敏性和特异性,并且能准确的诊断PCa和CP患者,进一步研究表明miR-21表达水平与PCa患者的OS密切相关。Wang等<sup>[39]</sup>研究发现PDAC患者血浆中miR-21、miR-210、miR-155和miR-196a表达水平相对于对照组显著增加,独立作为诊断标志物的诊断价值分别为0.62、0.65、0.67和0.69,当4种miRNA联合作为诊断标志物时,诊断价值高达0.82,敏感性和特异性分

#### ■ 创新盘点

本文总结了循环miRNA在消化系统恶性肿瘤如食道癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中的作用,包括诊断、治疗及预后等方面,为循环miRNA在肿瘤精准医学的发展提供初步探讨。

### 应用要点

本文对与消化系统恶性肿瘤相关的循环miRNA进行了归纳综述, 对当前临床实践有一定理论参考价值, 有助于这类肿瘤的预防、诊疗和预后, 以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点。

别为64%和89%, 提示这4种血浆miRNA是PDAC潜在诊断标志物, 并且临床多个miRNA联合诊断比单个miRNA的诊断价值高。Yu等<sup>[40]</sup>研究发现miR-96可直接靶向作用于k-Ras致癌基因, 从而抑制胰腺细胞的增殖和迁移, 提示miR-96在PCa和其他KRAS相关肿瘤中都具有潜在的诊疗作用。

### 3 循环miRNA与化疗反应性预测

目前, 许多化疗药物对恶性肿瘤的治疗效果逐渐减退, 其原因大多与癌症患者对化疗药物产生敏感性降低有关。研究<sup>[41,42]</sup>显示, 外周循环中检测到与肿瘤密切相关的miRNA可影响癌症患者对化疗药物的敏感性, 提示部分循环miRNA可作为一种非入侵的生物标志物来预测化疗疗效。Kjersem等<sup>[43]</sup>研究发现应用5-氟尿嘧啶/奥沙利铂治疗前无化疗反应组患者血浆miRNA的表达水平明显高于化疗反应组, 提示治疗前血浆miRNA水平的升高与化疗耐受的形成有关, 但具体机制尚不清楚。Tanaka等<sup>[44]</sup>研究发现血清miR-200c的过表达与ESCC患者化疗疗效不佳以及无进展生存期缩短有关, 进一步多变量分析发现血清miR-200c的表达水平可作为应用新辅助疗法的EC患者最有价值的预后指标, 提示血清miR-200c可预测EC患者应用顺铂为主的新辅助化疗方案后对药物的反应性以及预后效果; 该研究小组<sup>[45]</sup>进一步证实血清中过表达的miR-27a/b与患者对化疗的敏感性呈负相关, 而血清中高表达的miR-27b与明确病因生存率的缩短相关, 并且过表达miR-27b的患者比低表达miR-27b患者预后效果要稍差。Komatsu等<sup>[46]</sup>研究发现循环miR-21作为一种致癌基因能够明显提升ESCC对化疗药物的耐药性, 可作为预测ESCC患者对化疗耐药性的血浆预测标志物, 并且多变量分析发现高水平miR-21预处理浓度是产生化疗耐药性的一个独立风险因素。Miyamae等<sup>[47]</sup>研究发现血浆中高表达的miR-744会使非手术指征的PCa患者在接受吉西他滨为主的化疗方案后生存期缩短, 研究进一步证实了PCa细胞中过表达的miR-744会诱导细胞对吉西他滨产生极大的耐药性。综合文献提示部分循环miRNA的确与化疗药物的敏感性密切相关, 可作为化疗效果预测标志物, 然而目前利用循环miRNA预测肿瘤患者化疗疗效的技术尚未成熟, 仍需进一

步的深入研究和探讨。

### 4 结论

近年来肿瘤诊疗技术取得迅猛发展, 临床出现多种肿瘤治疗方法如放疗等, 已较好的延长了肿瘤患者的生存率。随着大量消化系统肿瘤相关miRNA的发现, miRNA已成为肿瘤治疗的一个新的突破点, 越来越多的研究表明部分循环miRNA的异常表达与肿瘤细胞的增殖、分化、浸润、侵袭、转移以及对化疗的敏感性密切相关<sup>[1,48]</sup>。循环miRNA可作为促癌或抑癌基因在肿瘤多个调控网络发挥其功能影响肿瘤发生、发展以及转归过程。研究指出, miRNA在消化系统肿瘤患者循环中的特异性差异表达及其在外周血中可稳定存在并持续表达的特性, 使得部分消化系统肿瘤患者循环miRNA有望成为新一代的生物标志物, 如表1所示。循环miRNA能够多方面地运用于临床癌症治疗如肿瘤筛查、早期诊断、治疗效率评估以及肿瘤生长和复发监测<sup>[16,49]</sup>。并且, 循环miRNA因其非侵入性和稳定性, 在未来肿瘤的综合治疗中有望替代传统的生物指标来指导临床医生制定治疗方案。

虽然大量循环miRNA在肿瘤过程中作用机制研究已取得较大进展, 然而循环miRNA最终发展成为临床上有效的生物标志物还存在诸多困难。例如, 循环miRNA作为癌症患者标志物也具有一定的局限性, 其主要原因是, 单个miRNA的表达还不能作为特定癌症的生物标志物, 因为多个miRNA高表达不仅与单独一种类型的肿瘤有关, 还与其他类型的肿瘤或疾病有联系; 而且, 根据肿瘤类型的不同, 一些miRNA有着相反的表达模式。因此, 只有全面地挖掘不同类型肿瘤中miRNA不同的表达模式或者表达特征才能给临床医生提供更可靠的参考依据。另一方面, 成熟miRNA主要是以miRNA/Ago蛋白复合体的形式存在<sup>[1]</sup>, 蛋白复合体的存在对循环miRNA的提取造成了一定的困难, 但是miRNA一旦不以复合体的形式存在就极易降解, 易受血清中原本存在的大量的RNase破坏, 而且循环中miRNA的含量明显要低于组织中的表达。因此, 寻找一种有效分离纯化循环miRNA的方法有助于我们进一步研究循环miRNA的分子调控机制及其生物学功能, 从而为循环miRNA在临床的广泛应用提供

表 1 消化系恶性肿瘤循环miRNA标志物

肿瘤类型	表达水平	与肿瘤诊断相关	与肿瘤预测和预后相关	与肿瘤化疗敏感性相关	参考文献
食道癌	高	miR-196a、RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/ miR-320、let-7e-5p/ miR-15b-5p	miR-1246	miR-200c、miR-27a/ b、miR-21	[11-14,43-46]
胃癌	低	miR-718、miR-30a-5p /miR-324-5-p			
	高	miR-1、miR-34、miR-423-5p、miR-20a、miR-17-5p、miR-21、miR-106a、miR-106b	miR-21		[19-21]
结直肠癌	低	miR-141、miR-1233	miR-203		
	高	miR-17-3p、miR-92a、let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223、miR-23a、miR-18a、miR-19a/ b、miR-15b、miR-29a、miR-335	miR-17-3p、miR-21		[24-27]
肝癌	低				
	高	miR-15b、miR-21、miR-130b、miR-183	miR-128-2		[29,33-34]
胰腺癌	低		miR-122		
	高	miR-21、miR-196a、miR-210、miR-155、miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185、miR-191	miR-21、miR-196a	miR-744	[37-39,47]
	低	miR-375			

miRNA: 微小RNA.

重要的理论及实践依据.

## 5 参考文献

- Hata A, Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2016; 51: 121-134 [PMID: 26628006 DOI: 10.3109/10409238.2015.1117054]
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogossova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant 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 USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- Millner LM, Strotman LN. The Future of Precision Medicine in Oncology. *Clin Lab Med* 2016; 36: 557-573 [PMID: 27514468 DOI: 10.1016/j.cl.2016.05.003]
- Chim SS, Shing TK, Hung EC, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, Lo YM. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem* 2008; 54: 482-490 [PMID: 18218722 DOI: 10.1373/clinchem.2007.097972]
- Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf 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 USA* 2011; 108: 5003-5008 [PMID: 21383194 DOI: 10.1073]
- Desgagné V, Guay SP, Guérin R, Corbin F, Couture P, Lamarche B, Bouchard L. Variations in HDL-carried miR-223 and miR-135a concentrations after consumption of dietary trans fat are associated with changes in blood lipid and inflammatory markers in healthy men - an exploratory study. *Epigenetics* 2016; 11: 438-448 [PMID: 27099924 DOI: 10.1080/15592294.2016.117686]
- Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 17442-17452 [PMID: 20353945 DOI: 10.1074/jbc.M110.107821]

## ■名词解释

**循环微小RNA(miRNA):**指外周循环血浆或血清内存在的一类长度为21-25个核苷酸的内源性非编码RNA,能够通过其3'-非翻译区结合并在转录后水平负调控基因的表达;

**液体活检:**指以体液标本包括血液、尿液等中细胞及核酸的检测,分为循环肿瘤细胞和游离核酸两大类;

**精准医学:**指的是通过基因组学、蛋白质组等组学以及医学前沿分子技术,对于大数据人群与特定疾病类型进行生物标志物的筛查、鉴定及应用,从而精确寻找到疾病的根源及治疗靶点,最终实现对于疾病和特定患者进行个体化精准治疗的目的,提高疾病诊治及预防效益。



# 同行评价

本文综述消化系统肿瘤循环微小RNA研究进展, 文章结构合理, 内容详尽, 有一定的价值。

- 8 Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D, Tsujiura M, Takeshita H, Hirajima S, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Kiuchi J, Konishi H, Shiozaki A, Okamoto K, Otsuji E. Circulating MicroRNAs: A Next-Generation Clinical Biomarker for Digestive System Cancers. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1459 [PMID: 27598137 DOI: 10.3390/ijms17091459]
- 9 Chakraborty C, Das S. Profiling cell-free and circulating miRNA: a clinical diagnostic tool for different cancers. *Tumour Biol* 2016; 37: 5705-5714 [PMID: 26831657 DOI: 10.1007/s13277-016-4907-3]
- 10 程蕾, 凌志强, 毛伟敏. microRNA在食管癌中的特征. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2434-2441
- 11 Maru DM, Singh RR, Hannah C, Albarracin CT, Li YX, Abraham R, Romans AM, Yao H, Luthra MG, Anandasabapathy S, Swisher SG, Hofstetter WL, Rashid A, Luthra R. MicroRNA-196a is a potential marker of progression during Barrett's metaplasia-dysplasia-invasive adenocarcinoma sequence in esophagus. *Am J Pathol* 2009; 174: 1940-1948 [PMID: 19342367 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080718]
- 12 Sun L, Dong S, Dong C, Sun K, Meng W, Lv P, Yin H, Ming L, He F. Predictive value of plasma miRNA-718 for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 265-273 [PMID: 26756617 DOI: 10.3233/CBM-150564]
- 13 Takeshita N, Hoshino I, Mori M, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Komatsu A, Jitsukawa M, Matsubara H. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 644-652 [PMID: 23361059 DOI: 10.1038/bjc.2013.8]
- 14 Chiam K, Wang T, Watson DI, Mayne GC, Irvine TS, Bright T, Smith L, White IA, Bowen JM, Keefe D, Thompson SK, Jones ME, Hussey DJ. Circulating Serum Exosomal miRNAs As Potential Biomarkers for Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1208-1215 [PMID: 25943911 DOI: 10.1007/s11605-015-2829-9]
- 15 Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46 [PMID: 26618334 DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031]
- 16 Azarbarzin S, Feizi MA, Safaralizadeh R, Kazemzadeh M, Fateh A. The Value of MiR-383, an Intronic MiRNA, as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Intestinal-Type Gastric Cancer. *Biochem Genet* 2017; 55: 244-252 [PMID: 28243881 DOI: 10.1007/s10528-017-9793-x]
- 17 Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, Zhang Y. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010; 45: 17-23 [PMID: 19802518 DOI: 10.1007/s00535-009-0135-6]
- 18 Negrini M, Nicoloso MS, Calin GA. MicroRNAs and cancer--new paradigms in molecular oncology. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 470-479 [PMID: 19411171 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.03.002]
- 19 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 [PMID: 21112772 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025]
- 20 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 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]
- 21 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]
- 22 周彤, 李利发. MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3362-3372
- 23 Becker EA, Griffith DM, West BT, Janz NK, Resnicow K, Morris AM. Potential Biases Introduced by Conflating Screening and Diagnostic Testing in Colorectal Cancer Screening Surveillance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1850-1854 [PMID: 26491056 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0359]
- 24 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 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
- 25 Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, Honma Y, Yamada Y, Furuta K, Gunji T, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Watanabe M, Nakagama H, Yokota J, Kohno T, Tsuchiya N. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One* 2014; 9: e92921 [PMID: 24705249 DOI: 10.1371/journal.pone.0092921]
- 26 Giráldez MD, Lozano JJ, Ramírez G, Hijona E, Bujanda L, Castells A, Gironella M. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 681-688.e3 [PMID: 23267864 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009]
- 27 Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, Nenutil R, Vyzula R. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007; 72: 397-402 [PMID: 18196926 DOI: 10.1159/000113489]
- 28 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 29: 4048-4057
- 29 Zhuang L, Xu L, Wang P, Meng Z. Serum miR-128-2 serves as a prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0117274 [PMID: 25642945 DOI: 10.1371/journal.pone.0117274]
- 30 Lin J, Huang S, Wu S, Ding J, Zhao Y, Liang L, Tian Q, Zha R, Zhan R, He X. MicroRNA-423 promotes cell growth and regulates G(1)/S transition by targeting p21Cip1/Waf1 in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1641-1647 [PMID: 21890460 DOI: 10.1093/carcin/bgr199]
- 31 Li D, Liu X, Lin L, Hou J, Li N, Wang C, Wang P, Zhang Q, Zhang P, Zhou W, Wang Z, Ding G,

- Zhuang SM, Zheng L, Tao W, Cao X. MicroRNA-99a inhibits hepatocellular carcinoma growth and correlates with prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *J Biol Chem* 2011; 286: 36677-36685 [PMID: 21878637 DOI: 10.1074/jbc.M111.270561]
- 32 Yuan JH, Yang F, Chen BF, Lu Z, Huo XS, Zhou WP, Wang F, Sun SH. The histone deacetylase 4/SP1/microrna-200a regulatory network contributes to aberrant histone acetylation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 2025-2035 [PMID: 21837748 DOI: 10.1002/hep.24606]
- 33 Cho HJ, Kim JK, Nam JS, Wang HJ, Lee JH, Kim BW, Kim SS, Noh CK, Shin SJ, Lee KM, Cho SW, Cheong JY. High circulating microRNA-122 expression is a poor prognostic marker in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who undergo radiofrequency ablation. *Clin Biochem* 2015; 48: 1073-1078 [PMID: 26129878 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.019]
- 34 Liu AM, Yao TJ, Wang W, Wong KF, Lee NP, Fan ST, Poon RT, Gao C, Luk JM. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000825 [PMID: 22403344 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000825]
- 35 孙诚谊, 喻超. 微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3663-3669
- 36 Johansen JS, Calatayud D, Albieri V, Schultz NA, Dehlendorff C, Werner J, Jensen BV, Pfeiffer P, Bojesen SE, Giese N, Nielsen KR, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK. The potential diagnostic value of serum microRNA signature in patients with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 2312-2324 [PMID: 27464352 DOI: 10.1002/ijc.30291]
- 37 Kong X, Du Y, Wang G, Gao J, Gong Y, Li L, Zhang Z, Zhu J, Jing Q, Qin Y, Li Z. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 602-609 [PMID: 20614181 DOI: 10.1007/s10620-010-1285-3]
- 38 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]
- 39 Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzesse JL, Frazier ML, Killary AM, Sen S. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 807-813 [PMID: 19723895 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0094]
- 40 Yu S, Lu Z, Liu C, Meng Y, Ma Y, Zhao W, Liu J, Yu J, Chen J. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 6015-6025 [PMID: 20610624 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4531]
- 41 Zhu W, Shao Y, Peng Y. MicroRNA-218 inhibits tumor growth and increases chemosensitivity to CDDP treatment by targeting BCAT1 in prostate cancer. *Mol Carcinog* 2017; 56: 1570-1577 [PMID: 28052414 DOI: 10.1002/mc.22612]
- 42 Hollis M, Nair K, Vyas A, Chaturvedi LS, Gambhir S, Vyas D. MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8284-8292 [PMID: 26217080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8284]
- 43 Kjersem JB, Ikeda T, Lingjaerde OC, Guren T, Tveit KM, Kure EH. Plasma microRNAs predicting clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line oxaliplatin-based treatment. *Mol Oncol* 2014; 8: 59-67 [PMID: 24119443 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.001]
- 44 Tanaka K, Miyata H, Yamasaki M, Sugimura K, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S607-S615 [PMID: 23838916 DOI: 10.1245/s10434-013-3093-4]
- 45 Tanaka K, Miyata H, Sugimura K, Fukuda S, Kanemura T, Yamashita K, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Wada H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts. *Carcinogenesis* 2015; 36: 894-903 [PMID: 26026166 DOI: 10.1093/carcin/bgv067]
- 46 Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Kiuchi J, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating miR-21 as an independent predictive biomarker for chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1511-1523 [PMID: 27508093]
- 47 Miyamae M, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Hirajima S, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Konishi H, Shiozaki A, Morimura R, Ikoma H, Ochiai T, Okamoto K, Taniguchi H, Otsuji E. Plasma microRNA profiles: identification of miR-744 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 1467-1476 [PMID: 26505678 DOI: 10.1038/bjc.2015.366]
- 48 Troiano G, Boldrup L, Ardito F, Gu X, Lo Muzio L, Nylander K. Circulating miRNAs from blood, plasma or serum as promising clinical biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review of current findings. *Oral Oncol* 2016; 63: 30-37 [PMID: 27938997 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.001]
- 49 Díaz S. Determinants of lactational amenorrhea. *Suppl Int J Gynecol Obstet* 1989; 1: 83-89 [PMID: 2803576 DOI: 10.1002/cam4.973]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

