

MicroRNAs在结直肠癌中的研究进展

魏国, 杨菁

■背景资料

据我国国家癌症中心公布的2015年癌症统计数据显示, 2015年结直肠癌的发病例数为37.63万例, 仅次于肺癌、食管癌、肝癌和胃癌, 排名第5。2015年, 我国因结直肠癌而死亡的人数为19.1万例, 其病死率高达50.78%。微小RNAs (microRNAs, miRNAs) 是一种约20-22个碱基的单链小分子非编码RNAs。miRNAs可以通过调控基因的表达来参与并改变重要的生物学过程。许多研究表明, miRNA参与了结直肠癌的发生发展, 随着对miRNAs越来越深入的研究, miRNAs很有可能成为新的肿瘤标志物, 并可用于结直肠癌的靶向治疗。

■同行评议者

邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科; 臧璐, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

魏国, 杨菁, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科 四川省成都市 610011

魏国, 主任医师, 主要从事肝癌及胃肠道肿瘤的研究。

基金项目: 四川省卫计委科研基金资助项目, No. 16PJ078.

作者贡献分布: 此课题由魏国设计; 文献查询由杨菁完成; 本论文写作由魏国与杨菁共同完成。

通讯作者: 魏国, 主任医师, 610011, 四川省成都市锦江区净居寺路18号, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科。weiguo69@sohu.com
电话: 028-84511933

收稿日期: 2017-03-26

修回日期: 2017-04-20

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-28

Role of microRNAs in colorectal cancer: A review

Guo Wei, Jing Yang

Guo Wei, Jing Yang, Department of General Surgery and Oncology, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610011, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Provincial Health and Family Planning Commission Research Project, No. 16PJ078.

Correspondence to: Guo Wei, Chief Physician, Department of General Surgery and Oncology, Public Health Clinical Center of Chengdu, 18 Jingjusi Road, Jinjiang District, Chengdu 610011, Sichuan Province, China. weiguo69@sohu.com

Received: 2017-03-26

Revised: 2017-04-20

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-28

Abstract

Colorectal cancer is a malignancy with high

incidence and mortality rates in China. MicroRNAs (miRNAs) are a class of small, non-coding regulatory RNAs that are closely related to the occurrence and progression of colorectal cancer. MiRNAs control cell proliferation, apoptosis and chemotherapy sensitivity in a post-transcriptional manner. Here we review the role of miRNAs in colorectal cancer, with regard to their expression, diagnostic potential, prognostic implications and association with chemotherapy resistance.

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

Key Words: MicroRNAs; Colorectal cancer; Chemotherapy sensitivity; Prognosis

Wei G, Yang J. Role of microRNAs in colorectal cancer: A review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(21): 1928-1933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1928.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1928>

摘要

结直肠癌在我国恶性肿瘤中的发病率较高, 且其死亡率居高不下。目前, 越来越多的学者十分关注微小RNAs (microRNAs, miRNAs) 与结直肠癌的关系。miRNAs是普遍存在于生物体内的一类小分子非编码RNA, miRNAs的异常表达与结直肠癌的发生和进展密切相关。miRNAs可以通过转录后基因调控的方式, 来影响肿瘤细胞的增殖、调亡以及对化疗的敏感性等。在这里, 我们回顾了近年来关于miRNAs与结直肠癌的相关文献, 了解miRNAs在结直肠癌中的表达、结直肠癌化疗耐药以及其与预后的关系, 从而更好的了解结直肠癌进展的生物

学过程, 有助于结直肠癌的诊断与治疗, 提高结直肠癌患者的预后。

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

关键词: MicroRNAs; 结直肠癌; 化疗敏感性; 预后

核心提要: 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)可以作为结直肠癌的重要生物学标记, 其与化疗耐药密切相关, 可以很好地预测患者对化疗的敏感性。另外miRNAs的表达水平可以预测结直肠癌患者的预后, 针对miRNAs的靶向治疗对于改善结直肠癌患者生存率有着重要的意义。

魏国, 杨菁. MicroRNAs在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1928–1933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1928.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1928>

0 引言

据我国国家癌症中心公布的2015年癌症统计数据显示, 2015年结直肠癌的发病例数为37.63万例, 仅次于肺癌、食管癌、肝癌和胃癌, 排名第5, 并且结肠癌患者预后差, 近年来死亡率呈上升趋势, 2015年, 我国因结直肠癌而死亡的人数为19.1万例, 其病死率高达50.78%^[1]。因此, 找到针对结直肠癌新的治疗方案, 改善结直肠癌患者的生存迫在眉睫。

微小RNAs(microRNAs, miRNAs), 是一种约20-22个碱基的单链小分子非编码RNAs^[2]。每种miRNAs可以调控多个靶基因, 几个miRNAs也可以联合起来共同调控一个靶基因。据推测, 超过一半的具有编码蛋白功能的基因受miRNAs的调节。miRNAs的生物起源包含几个过程, miRNAs基因通过核糖核酸聚合酶转录II(RNA polymerase II)转录后形成原始的长度约300-1000个碱基的pri-miRNA^[3], pri-miRNA经过核RNA酶Drosha加工后可成为长度约60-70个碱基的具有短发夹结构的pre-miRNA^[4], 然后pre-miRNA从细胞核内转运到细胞质中, 再经过细胞质中的核糖核酸酶III(Dicer酶)剪切后形成成熟的双链miRNAs^[5]。双链miRNAs其中的一条链参与形成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC), RISC可以与靶miRNAs的3'端非翻译区结合, 从而抑制靶miRNAs的转录^[6]。可以看出, miRNAs对基因的

调控属于转录后调控, 其原理与小干扰RNAs介导的靶基因降解有相似之处, 却不完全相同。

miRNAs可以通过调控基因的表达来参与并改变重要的生物学过程, 如细胞的增殖、侵袭、凋亡、分化与血管生成^[2]。miRNAs这些生物学的功能决定其与人类的许多疾病密切相关。近年来, 通过检测miRNAs的表达可以发现其与许多肿瘤的发生密切相关^[7]。在这篇文章中, 我们通过回顾近年来关于结直肠癌与miRNAs的相关文献, 来了解miRNAs在结直肠癌中的研究进展。

1 miRNAs在结直肠癌中的异常表达

在许多肿瘤细胞中都可以观察到miRNAs的异常表达, 包括前列腺癌^[8]、胃癌^[9]、膀胱癌^[10]、肝癌^[11]、乳腺癌^[12]、卵巢癌^[13]、肺癌^[14]以及结肠癌^[15]等。最早发现结直肠癌与miRNAs异常表达相关是在2003年, Michael等^[16]研究表明在结直肠癌组织中, miR-143及miR-145较在正常组织中的表达低。实际上, 在肿瘤中的异常表达的miRNAs一部分是处于表达上调状态, 而另一部分则是处于表达下调状态。在肿瘤细胞中表达上调的miRNAs统称oncomiRs, oncomiRs可以特异性地下调抑癌基因的表达, 从而促进肿瘤的发生发展^[17]。其中miR-21就是一种被广泛报道的oncomir^[18], miR-21的表达与抑癌基因的表达呈负相关, 包括PDCD4^[19]、T淋巴细胞转移侵袭因子1^[20]、金属蛋白酶组织抑制因子3^[21]、磷酸酶张力蛋白^[22]、原肌球蛋白1^[23]、Ras蛋白^[24]以及maspin蛋白^[25]。除此之外, miR-96也是结直肠癌的oncomiRs, 他可以降低p53诱导核蛋白1、叉头蛋白1及叉头蛋白3a的表达, 从而下调分子警察p53的表达, 促进肿瘤的发生发展^[26]。

在肿瘤中表达下调的miRNAs叫抑癌miRNAs, 抑癌miRNAs作为一种肿瘤抑制因子, 其功能是抑制肿瘤的生长和转移。抑癌miRNAs与致癌基因的表达呈负相关, 也就是说, 抑癌miRNAs的表达水平下降, 可以导致其对靶基因(致癌基因)的降解不充分, 从而促进致癌基因的表达与肿瘤的发生发展^[2]。研究表明, Let 7^[27]、miR-143^[28]、miR-145^[29]等作为抑癌miRNAs, 可以下调RAS蛋白的表达, 而RAS蛋白与肿瘤细胞的无限增殖能力密切相关。Zaharie等^[30]研究表明miR-375可以通过抑

■研究前沿

虽然miRNAs是结直肠癌的潜在的生物学标记, 然而其用于结直肠癌的临床诊断与治疗仍然有一段距离。在实际临床操作中, 对miRNAs水平的评估是通过检验粪便或者体液中的miRNAs。因为目前缺乏标准化的实验方法, 所以任何操作的不一致性都会影响实验结果。要将miRNAs用于临床的关键是必须统一miRNAs采集及分析的标准流程。

■相关报道

Bastaminejad等研究表明, 在结直肠癌患者中, miR-21在血清中的表达水平是正常人的12.1倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和72.97%, 在粪便中的表达水平是正常人的10倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和81.08%, Bastaminejad的研究说明miR-21和结直肠癌的表达密切相关, 可以通过检测血清及粪便中的miRNAs来诊断结直肠癌。

■ 创新盘点

本文关于针对miRNAs的抗肿瘤治疗涉及较少, 而Ling等的文章则较多的介绍了针对miRNAs的抗肿瘤治疗, 以及未来面临的挑战。

制癌基因BCL-2的表达从而抑制结直肠癌细胞的生长。

2 miRNAs与结直肠癌的诊断

通过筛查可以发现更多早期的结直肠癌患者, 及时的治疗可以很大程度提高结直肠癌的生存。现目前, 主要通过大便隐血实验、直肠指检以及结肠镜作结直肠癌的初筛和诊断依据。肠镜作为一种有创的操作, 且其操作前需行肠道准备, 存在诸多不便。所以找到更高效无创的筛查方法对于结直肠癌的早期发现至关重要。已有研究^[31]表明miRNA可以用于结直肠癌的筛查和诊断。使用血清miRNAs作为筛查和诊断工具因其无需肠道准备, 可以避免结肠镜检查所带来的不适与创伤; 血清miR-196b可以作为结直肠癌的生物学标记, 并且其表达水平与淋巴结的侵袭与转移密切相关, 其高表达水平预示着较差的预后。其特异性和敏感性分别为63%与87%^[32]。miRNAs在粪便中可以保存72 h, 检测粪便中miRNAs的表达也是简单实用的方法。Bastaminejad等^[33]研究表明, 在结直肠癌患者中, miRNA-21在血清中的表达水平是正常人的12.1倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和72.97%, 在粪便中的表达水平是正常人的10倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和81.08%, 所以可以通过检测血清及粪便中的miRNAs来诊断结直肠癌患者。

虽然miRNAs是结直肠癌的潜在的生物学标记, 然而其用于结直肠癌的临床诊断与治疗仍然有一段距离。在实际临床操作中, 对miRNAs水平的评估是通过检验粪便或者体液中的miRNAs。因为目前缺乏标准化的实验方法, 所以任何操作的不一致性都会影响实验结果。要将miRNAs用于临床的关键是必须统一miRNAs采集及分析的标准流程。

3 miRNAs与化疗敏感性

miRNAs除了可以作为结直肠癌重要的生物学标记, 用于结直肠癌的筛查和诊断, 其还可以用于预测结直肠癌的复发、预后, 且与化疗敏感性密切相关。

II期结肠癌的标准治疗并未包括辅助化疗, 直肠癌术后是否需要辅助化疗也并没有很强的循证依据。2015年, 一项发表在*Lancet*的荟萃分析纳入共1196例II/III期直肠癌患

者, 结果表明, 在肿瘤大小10-15 cm的这一部分患者中, 新辅助化疗能提高无进展生存期, 减少远处转移^[34]。所以, 如果可以准确的预测术后患者的复发风险, 就可以从中筛选出术后需加强化疗及随访的患者。目前已有研究表明, miRNAs可以作为很好的预测结直肠癌的复发。例如: Yamazaki等^[35]通过回顾性分析结直肠癌患者的病理组织中miRNAs的表达, 发现miRNA-181c可以预测II期结直肠癌的复发。Toiyama等^[36]研究表明, miR-200c在IV期结直肠癌的表达水平要高于I-III期, miR-200c的表达水平与淋巴结的转移($P = 0.0026$)、远处转移($P = 0.0023$)及预后($P = 0.0064$)密切相关, 并且其可以独立的预测淋巴结转移、肿瘤复发以及预后。Yang等^[37]通过荧光定量PCR方法分析了205例II期III期及IV期的结直肠癌标本, 他们发现miR-15b、miR-215、miR-145、miR-192、let-7g的表达水平与结直肠癌患者的无病生存率与总生存率密切相关。miR-23b在结直肠癌中的表达水平低于正常组织, 其表达水平越低, 患者的无病生存时间越短, 预后越差^[38]。miR-7在结直肠癌中的表达水平高于正常组织, 其表达水平与肿瘤的深度、侵袭性、淋巴结转移及肝转移密切, 且其高表达水平预示着较差的生存($P = 0.010$), 所以miR-7可以作为结直肠癌独立的预后因素^[39]。Rapti等^[40]研究表明miR-96的表达水平上时预示着较差的预后, 特别是对于那些在初诊时无远处转移的结直肠癌患者。Imaoka等^[41]通过微阵列分析, 发现miRNA-1290在结直肠癌与结直肠腺瘤中均为高表达水平, 其和肿瘤的侵袭性、复发密切相关, 预示着较差的预后。

对化疗药物的耐药是治疗结直肠癌中一大难题。引起化疗耐药往往是多因素的, 包括DNA损伤修复的能力增强、凋亡抑制等等, 因为miRNAs密切参与了这些生物学进程, 所以在化疗耐药中起着重要的调控作用。常用的结直肠癌的化疗药物包铂类、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)以及亚叶酸钙。国内已有很多研究表明miRNAs与化疗药物耐药密切相关。对miRNAs的深入研究将有益于直接选择化疗敏感药物, 提高个体化治疗的效率。miR-149可以作用于转录因子FOXO1的叉头蛋白来提高结直肠癌细胞对5-Fu的敏感性^[42]。Dong等^[43]研究表明, 在采用5-Fu化疗的结直肠

癌患者中, 对化疗敏感的患者其miR-429的表达水平低于对照组的. miR-23a可以通过作用于ABCF1来增加结直肠癌细胞对5-Fu的化疗耐药性^[44]. miR-203可以通过作用于盐诱导激酶2的3'非翻译区, 来调节盐诱导激酶2的表达, 从而恢复耐药结直肠癌细胞对紫杉醇的敏感性^[45]. 也有研究^[46]表明, miR-409-3p可以抑制Beclin-1介导的自我吞噬, 提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性.

miRNAs也可以预测患者对靶向治疗药物西妥昔单抗的敏感性. *KRAS*基因的突变会导致对西妥昔单抗的耐药, 而miRNAs可以调节*KRAS*基因的表达, 故其可以预测患者对西妥昔单抗的敏感性. 体外实验表明, 外源导入miR-143或miR-145可以恢复结直肠癌细胞对西妥昔单抗的敏感性^[47].

放疗也是直肠癌的有效的辅助治疗. 与化疗相似, 结直肠癌对放疗的敏感性也与miRNAs的表达水平相关. 已有研究^[48]表明, miR-195可以通过抑制CARM1生物表达来提高结直肠癌细胞对放疗的敏感性.

4 总结

近年来研究表明, miRNAs可以作为结直肠癌的重要生物学标记, 其与化疗耐药密切相关, 可以很好地预测患者对化疗的敏感性. 另外, miRNAs的表达水平可以预测结直肠癌患者的预后, 针对miRNAs的靶向治疗对于改善结直肠癌患者生存率有着重要的意义. 目前, miRNAs用于临床上对结直肠癌的诊断与治疗仍面临着巨大的挑战, 但是我们相信, 随着对miRNAs越来越深入的研究, miRNAs很有可能成为新的肿瘤标志物, 并可用于结直肠癌的靶向治疗.

5 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 2 Mayr C, Beyreis M, Wagner A, Pichler M, Neureiter D, Kiesslich T. Deregulated MicroRNAs in Biliary Tract Cancer: Functional Targets and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4805270 [PMID: 27957497 DOI: 10.1155/2016/4805270]
- 3 Stachowiak G, Zając A, Nowak M, Stetkiewicz T, Wilczyński JR. Hemostatic disorders of the menopausal period: the role of microRNA. *Prz Menopauzalny* 2015; 14: 144-148 [PMID: 26327903

- DOI: 10.5114/pm.2015.52155]
- 4 Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 2004; 432: 231-235 [PMID: 15531879 DOI: 10.1038/nature03049]
- 5 Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 2001; 15: 2654-2659 [PMID: 11641272 DOI: 10.1101/gad.927801]
- 6 Sekar D, Krishnan R, Thirugnanasambantham K, Rajasekaran B, Islam VI, Sekar P. Significance of microRNA 21 in gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 538-545 [PMID: 27179559 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.010]
- 7 Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 847-865 [PMID: 24172333 DOI: 10.1038/nrd4140]
- 8 Ren C, Chen H, Han C, Fu D, Wang D, Shen M. High expression of miR-16 and miR-451 predicating better prognosis in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2489-2496 [PMID: 27605261 DOI: 10.1007/s00432-016-2243-z]
- 9 Li C, Dong J, Han Z, Zhang K. MicroRNA-219-5p Represses the Proliferation, Migration, and Invasion of Gastric Cancer Cells by Targeting the LRH-1/Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Oncol Res* 2017; 25: 617-627 [PMID: 27983934 DOI: 10.3727/096504016X14768374457986]
- 10 Terreri S, Durso M, Colonna V, Romanelli A, Terracciano D, Ferro M, Perdonà S, Castaldo L, Febbraio F, de Nigris F, Cimmino A. New Cross-Talk Layer between Ultraconserved Non-Coding RNAs, MicroRNAs and Polycomb Protein YY1 in Bladder Cancer. *Genes (Basel)* 2016; 7: pii E127 [PMID: 27983635 DOI: 10.3390/genes7120127]
- 11 Chen F, Li XF, Fu DS, Huang JG, Yang SE. Clinical potential of miRNA-221 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2017; 18: 209-214 [PMID: 27983537 DOI: 10.3233/CBM-161671]
- 12 Lu M, Ju S, Shen X, Wang X, Jing R, Yang C, Chu H, Cong H. Combined detection of plasma miR-127-3p and HE4 improves the diagnostic efficacy of breast cancer. *Cancer Biomark* 2017; 18: 143-148 [PMID: 27983524 DOI: 10.3233/CBM-160024]
- 13 Huang X, Teng Y, Yang H, Ma J. Propofol inhibits invasion and growth of ovarian cancer cells via regulating miR-9/NF- κ B signal. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49: e5717 [PMID: 27982283 DOI: 10.1590/1414-431X20165717]
- 14 Favarsani A, Amatori S, Augello C, Colombo F, Porretti L, Fanelli M, Ferrero S, Palleschi A, Pelicci PG, Belloni E, Ercoli G, Degraffi A, Baccarin M, Altieri DC, Vaira V, Bosari S. miR-494-3p is a novel tumor driver of lung carcinogenesis. *Oncotarget* 2017; 8: 7231-7247 [PMID: 27980227 DOI: 10.18632/oncotarget.13933]
- 15 Xu J, Zhao J, Zhang R. Four microRNAs Signature for Survival Prognosis in Colon Cancer using TCGA Data. *Sci Rep* 2016; 6: 38306 [PMID: 27974852 DOI: 10.1038/srep38306]
- 16 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan

应用要点

miRNAs可以作为结直肠癌的重要生物学标记, 并且可以很好地预测患者对化疗的敏感性. 另外, miRNAs的表达水平是结直肠癌重要的预后因素, 针对miRNAs的靶向治疗对于改善结直肠癌患者生存率有着重要的意义.

■名词解释

MiRNAs: 一种约20-22个碱基的单链小分子非编码RNAs, 他们在动植物中参与转录后基因表达调控. oncomiRs在肿瘤细胞中表达上调的miRNAs统称oncomiRs, 一般来说, oncomiRs可以特异性地下调抑癌基因的表达, 从而促进肿瘤的发生发展.

- NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
- 17 Wen D, Danquah M, Chaudhary AK, Mahato RI. Small molecules targeting microRNA for cancer therapy: Promises and obstacles. *J Control Release* 2015; 219: 237-247 [PMID: 26256260 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.08.011]
- 18 Basati G, Emami Razavi A, Abdi S, Mirzaei A. Elevated level of microRNA-21 in the serum of patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 205 [PMID: 25178939 DOI: 10.1007/s12032-014-0205-3]
- 19 Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, Cavedon E, Bertazza L, Fassan M, Guzzardo V, Pelizzo MR, Rugge M, Mian C. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2015; 46: 50-57 [PMID: 25316501 DOI: 10.1016/j.humphath.2014.09.006]
- 20 Huang YH, Lin YH, Chi HC, Liao CH, Liao CJ, Wu SM, Chen CY, Tseng YH, Tsai CY, Lin SY, Hung YT, Wang CJ, Lin CD, Lin KH. Thyroid hormone regulation of miR-21 enhances migration and invasion of hepatoma. *Cancer Res* 2013; 73: 2505-2517 [PMID: 23442323 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2218]
- 21 Hu J, Ni S, Cao Y, Zhang T, Wu T, Yin X, Lang Y, Lu H. The Angiogenic Effect of microRNA-21 Targeting TIMP3 through the Regulation of MMP2 and MMP9. *PLoS One* 2016; 11: e0149537 [PMID: 26872030 DOI: 10.1371/journal.pone.0149537]
- 22 Gui F, Hong Z, You Z, Wu H, Zhang Y. MiR-21 inhibitor suppressed the progression of retinoblastoma via the modulation of PTEN/PI3K/AKT pathway. *Cell Biol Int* 2016; 40: 1294-1302 [PMID: 27600360 DOI: 10.1002/cbin.10678]
- 23 Wang M, Li W, Chang GQ, Ye CS, Ou JS, Li XX, Liu Y, Cheang TY, Huang XL, Wang SM. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2044-2053 [PMID: 21817107 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.229559]
- 24 Kern HB, Niemeyer BF, Parrish JK, Kerr CA, Yaghi NK, Prescott JD, Gutierrez-Hartmann A, Jedlicka P. Control of MicroRNA-21 expression in colorectal cancer cells by oncogenic epidermal growth factor/Ras signaling and Ets transcription factors. *DNA Cell Biol* 2012; 31: 1403-1411 [PMID: 22553926 DOI: 10.1089/dna.2011.1469]
- 25 Zhang HH, Qi F, Cao YH, Zu XB, Chen MF. Expression and clinical significance of microRNA-21, maspin and vascular endothelial growth factor-C in bladder cancer. *Oncol Lett* 2015; 10: 2610-2616 [PMID: 26622898 DOI: 10.3892/ol.2015.3540]
- 26 Gao F, Wang W. MicroRNA-96 promotes the proliferation of colorectal cancer cells and targets tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, forkhead box protein O1 (FOXO1) and FOXO3a. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1200-1206 [PMID: 25369914 DOI: 10.3892/mmr.2014.2854]
- 27 Saridaki Z, Weidhaas JB, Lenz HJ, Laurent-Puig P, Jacobs B, De Schutter J, De Roock W, Salzman DW, Zhang W, Yang D, Pilati C, Bouché O, Piessevaux H, Tejpar S. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in KRAS predicts improved outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with salvage cetuximab/panitumumab monotherapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4499-4510 [PMID: 25183481 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0348]
- 28 Pichler M, Winter E, Stotz M, Eberhard K, Samonigg H, Lax S, Hoefler G. Down-regulation of KRAS-interacting miRNA-143 predicts poor prognosis but not response to EGFR-targeted agents in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 1826-1832 [PMID: 22549179 DOI: 10.1038/bjc.2012.175]
- 29 Yin Y, Yan ZP, Lu NN, Xu Q, He J, Qian X, Yu J, Guan X, Jiang BH, Liu LZ. Downregulation of miR-145 associated with cancer progression and VEGF transcriptional activation by targeting N-RAS and IRS1. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1829: 239-247 [PMID: 23201159 DOI: 10.1016/j.bbagr.2012.11.006]
- 30 Zaharie F, Muresan MS, Petrushev B, Berce C, Gafencu GA, Selicean S, Jurj A, Cojocneanu-Petric R, Lisencu CI, Pop LA, Pileczki V, Eniu D, Muresan MA, Zaharie R, Berindan-Neagoe I, Tomuleasa C, Irimie A. Exosome-Carried microRNA-375 Inhibits Cell Progression and Dissemination via Bcl-2 Blocking in Colon Cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 435-443 [PMID: 26697569 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.375]
- 31 Carter JV, Galbraith NJ, Yang D, Burton JF, Walker SP, Galandiuk S. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116: 762-774 [PMID: 28152545 DOI: 10.1038/bjc.2017.12]
- 32 Xu C, Gu L. The diagnostic effect of serum miR-196b as biomarker in colorectal cancer. *Biomed Rep* 2017; 6: 39-45 [PMID: 28123705 DOI: 10.3892/br.2016.815]
- 33 Bastaminejad S, Taherikalani M, Ghanbari R, Akbari A, Shabab N, Saidijam M. Investigation of MicroRNA-21 Expression Levels in Serum and Stool as a Potential Non-Invasive Biomarker for Diagnosis of Colorectal Cancer. *Iran Biomed J* 2017; 21: 106-113 [PMID: 27432735 DOI: 10.18869/acadpub.ijb.21.2.106]
- 34 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200-207 [PMID: 25589192 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4]
- 35 Yamazaki N, Koga Y, Taniguchi H, Kojima M, Kanemitsu Y, Saito N, Matsumura Y. High expression of miR-181c as a predictive marker of recurrence in stage II colorectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 6970-6983 [PMID: 28036302 DOI: 10.18632/oncotarget.14344]
- 36 Toiyama Y, Hur K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-200c is a novel prognostic and metastasis-predictive biomarker

- in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 735-743 [PMID: 23982750 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6909d]
- 37 Yang J, Ma D, Fesler A, Zhai H, Leamnirami A, Li W, Wu S, Ju J. Expression analysis of microRNA as prognostic biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016 Dec 26. [Epub ahead of print] [PMID: 28039449 DOI: 10.18632/oncotarget.14175]
- 38 Kou CH, Zhou T, Han XL, Zhuang HJ, Qian HX. Downregulation of mir-23b in plasma is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4838-4844 [PMID: 28101227 DOI: 10.3892/ol.2016.5265]
- 39 Nagano Y, Toiyama Y, Okugawa Y, Imaoka H, Fujikawa H, Yasuda H, Yoshiyama S, Hiro J, Kobayashi M, Ohi M, Araki T, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. MicroRNA-7 Is Associated with Malignant Potential and Poor Prognosis in Human Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 6521-6526 [PMID: 27919977 DOI: 10.21873/anticancer.11253]
- 40 Rapti SM, Kontos CK, Papadopoulos IN, Scorilas A. High miR-96 levels in colorectal adenocarcinoma predict poor prognosis, particularly in patients without distant metastasis at the time of initial diagnosis. *Tumour Biol* 2016; 37: 11815-11824 [PMID: 27044381 DOI: 10.1007/s13277-016-5023-0]
- 41 Imaoka H, Toiyama Y, Fujikawa H, Hiro J, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Mohri Y, Mori T, Kato T, Toden S, Goel A, Kusunoki M. Circulating microRNA-1290 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1879-1886 [PMID: 27502702 DOI: 10.1093/annonc/mdw279]
- 42 Liu X, Xie T, Mao X, Xue L, Chu X, Chen L. MicroRNA-149 Increases the Sensitivity of Colorectal Cancer Cells to 5-Fluorouracil by Targeting Forkhead Box Transcription Factor FOXM1. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 617-629 [PMID: 27415661 DOI: 10.1159/000445653]
- 43 Dong SJ, Cai XJ, Li SJ. The Clinical Significance of MiR-429 as a Predictive Biomarker in Colorectal Cancer Patients Receiving 5-Fluorouracil Treatment. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3352-3361 [PMID: 27654003]
- 44 Li X, Li X, Liao D, Wang X, Wu Z, Nie J, Bai M, Fu X, Mei Q, Han W. Elevated microRNA-23a Expression Enhances the Chemoresistance of Colorectal Cancer Cells with Microsatellite Instability to 5-Fluorouracil by Directly Targeting ABCF1. *Curr Protein Pept Sci* 2015; 16: 301-309 [PMID: 25929864]
- 45 Liu Y, Gao S, Chen X, Liu M, Mao C, Fang X. Overexpression of miR-203 sensitizes paclitaxel (Taxol)-resistant colorectal cancer cells through targeting the salt-inducible kinase 2 (SIK2). *Tumour Biol* 2016; 37: 12231-12239 [PMID: 27236538 DOI: 10.1007/s13277-016-5066-2]
- 46 Tan S, Shi H, Ba M, Lin S, Tang H, Zeng X, Zhang X. miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting Beclin-1-mediated autophagy. *Int J Mol Med* 2016; 37: 1030-1038 [PMID: 26935807 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2492]
- 47 Gomes SE, Simões AE, Pereira DM, Castro RE, Rodrigues CM, Borralho PM. miR-143 or miR-145 overexpression increases cetuximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human colon cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 9368-9387 [PMID: 26824186 DOI: 10.18632/oncotarget.7010]
- 48 Zheng L, Chen J, Zhou Z, He Z. miR-195 enhances the radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing CARM1. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1027-1038 [PMID: 28255246 DOI: 10.2147/OTT.S125067]

同行评价

本文综述了miRNAs与结直肠癌的关系。系统回顾了近年来关于miRNAs与结直肠癌的相关文献,了解miRNAs在结直肠癌中的表达、结直肠癌化疗耐药以及其与预后的关系,从而更好的了解结直肠癌进展的生物学过程,有助于结直肠癌的诊断与治疗,提高结直肠癌患者的预后。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

