

血浆miR-210联合血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值

胡应霞, 张海蓉, 石 围, 唐君瑞

胡应霞, 张海蓉, 石围, 唐君瑞, 昆明医科大学第一附属医院
消化内科 云南省昆明市 650032

胡应霞, 在读硕士, 主要从事胰腺疾病的基础研究。

云南省科技计划基金资助项目, No. 2012FB026

作者贡献分布: 此课题由张海蓉设计; 研究内容由胡应霞、石围及唐君瑞统计汇总; 数据分析由胡应霞完成; 论文由胡应霞与张海蓉完成。

通讯作者: 张海蓉, 教授, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。zhr919@sina.com
电话: 0871-65326888

收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-11-13

接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-01-08

Diagnostic value of plasma miR-210 combined with serum tumor markers in pancreatic cancer

Ying-Xia Hu, Hai-Rong Zhang, Wei Shi, Jun-Rui Tang

Ying-Xia Hu, Hai-Rong Zhang, Wei Shi, Jun-Rui Tang,
Department of Gastroenterology, the First Affiliated
Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032,
Yunnan Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of
Yunnan Province, No. 2012FB026

Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor,
Department of Gastroenterology, the First Affiliated
Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang
Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province,
China. zhr919@sina.com

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-11-13

Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of the combination of plasma miR-210 with serum tumor markers in patients with pancreatic cancer.

METHODS: Sixty patients with pancreatic cancer, twenty patients with chronic pancreatitis, and ten normal people were included in the study. Total RNA was extracted from plasma samples for measurement of miR-210 levels using real-time PCR. Simultaneously, serum tumor markers carbohydrate antigen 199 (CA199), CA242 and carcino-embryonic antigen (CEA) were determined. The relationship between miR-210 levels and clinical characteristics of pancreatic

cancer patients was analyzed. The diagnostic efficiency of combination of plasma miR-210 with serum tumor markers CA199, CA242, and CEA in pancreatic cancer patients was evaluated.

RESULTS: The relative abundance of plasma miR-210 was significantly higher in the pancreatic cancer group than in the chronic pancreatitis and normal groups (4.12 ± 4.51 vs 1.49 ± 3.94 , -1.73 ± 4.82 ; $P < 0.01$ for both). Plasma miR-210 levels showed no significant correlation with CA199, CA242, CEA, tumor diameter, TNM stage or clinical stage in pancreatic cancer patients. Analysis using a binary logistic regression model showed that the diagnostic sensitivity and specificity of miR-210 alone were 96.7% and 50% for the pancreatic cancer group vs normal group, 95% and 25% for the pancreatic cancer group vs chronic pancreatitis group, and 86.7% and 40% for the pancreatic cancer group vs chronic pancreatitis and normal group. When plasma miR-210 was combined with serum tumor markers CA199, CA242, or CEA, the sensitivity and specificity in the three groups were 96.7% and 70%, 90% and 85%, 86.7% and 90%, respectively.

CONCLUSION: The combination of plasma miR-210 with serum tumor markers CA199, CA242 or CEA can improve diagnostic efficiency in patients with pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plasma miR-210; Serum tumor markers; Pancreatic cancer; Diagnostic value

Hu YX, Zhang HR, Shi W, Tang JR. Diagnostic value of plasma miR-210 combined with serum tumor markers in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 147-152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/147.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.147>

摘要

目的: 探讨血浆miR-210联合血清肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen 199,

背景资料

胰腺癌是一种常见的严重威胁人类健康的消化系统恶性肿瘤。目前,临床上外科手术切除仍是胰腺癌的唯一治愈方法,而大部分确诊时已失去手术机会。目前常用的血清肿瘤标志物中糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)作为胰腺癌的早期诊断及胰腺癌的筛选指标尚有许多不足。因此需要发现新的肿瘤标志物。

同行评议者

潘阳林, 副主任医师, 副教授, 第四军医大学西京医院消化病医院消化六科; 谷俊朝, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科

研发前沿

微小RNA(microRNA, miRNA)是内源性的非编码RNA分子,具有抑癌基因与癌基因的双重作用,是与肿瘤发生发展有关的新的调节分子家族之一。miRNA比mRNA更短,抵抗核酸酶降解的能力更强,基于miRNA的诊断结果也就更可靠。miRNA在血清中可长期稳定存在,且不易被降解,故有望成为胰腺癌诊断标志物。

CA199)、CA242、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)对胰腺癌的诊断价值。

方法: 对60例胰腺癌患者、20例慢性胰腺炎患者及10例正常对照组的血标本进行RNA提取,并进行miR-210的实时PCR检测,同时对血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA进行检测,分析血浆miR-210相对表达量与临床特征的关系,评估血浆miR-210联合血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA对胰腺癌的诊断效能。

结果: miR-210在胰腺癌血浆中的相对表达量显著高于慢性胰腺炎组及正常对照组(4.12 ± 4.51 vs 1.49 ± 3.94 , -1.73 ± 4.82 ; 均 $P < 0.01$),胰腺癌患者血浆miR-21水平与CA199、CA242、CEA、肿瘤最大直径、TNM分期及临床分期无关。经二分类Logistic回归模型分析发现,血浆miR-210单独在胰腺癌组比正常组、胰腺癌组比慢性胰腺炎组和胰腺癌组比慢性胰腺炎组+正常组中的敏感性、特异性分别为: 96.7%、50.0%; 95.0%、25.0%; 86.7%、40.0%。血浆miR-210联合肿瘤标志物CA199、CA242、CEA后在以上三组中的敏感性、特异性分别为: 96.7%、70.0%; 90.0%、85.0%; 86.7%、90.0%。

结论: 血浆miR-210联合血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA能提高胰腺癌的诊断效能。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 血浆miR-210; 血清肿瘤标志物; 胰腺癌; 诊断价值

核心提示: 本研究探讨血浆miR-210联合血清肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA242、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)对胰腺癌的诊断价值,结果显示血浆miR-210联合血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA能提高胰腺癌的诊断效能。

胡应霞, 张海蓉, 石围, 唐君瑞. 血浆miR-210联合血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 147-152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/147.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.147>

0 引言

胰腺癌是一种常见的严重威胁人类健康的消化系恶性肿瘤,据世界卫生组织(World Health

Organization, WHO)2008年全球癌症报告(GLOBOCAN, 2008)数据统计^[1],全世界范围内每年胰腺癌发病人数约为27.87万,居恶性肿瘤的第12位。2008年在我国全部登记地区胰腺癌发病率居所有恶性肿瘤第7位,死亡率居第6位^[2]。患者总体5年生存率 $< 5\%$ ^[3]。目前,临床上外科手术切除仍是胰腺癌的唯一治愈方法,而大部分确诊时已失去手术机会。相关资料显示目前常用的血清肿瘤标志物中CA199在胰腺癌诊断中的敏感性为70%-80%^[4],而特异性甚至不到50%^[5],作为胰腺癌的早期诊断及胰腺癌的筛选指标尚有许多不足。故寻找一种早期诊断胰腺癌敏感性和特异性高的肿瘤标志物尤为重要。微小RNA(microRNA, miRNA)是内源性的非编码RNA分子,具有抑癌基因与癌基因的双重作用,在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重要的作用,是与肿瘤发生发展有关的新的调节分子家族之一。许多研究^[6-13]表明,miRNAs可作为肿瘤诊断标志物,也可用于肿瘤的鉴别和预后判断。本研究旨在探讨血浆miR-210联合血清肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA242、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)对胰腺癌的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-08/2013-10昆明医科大学第一附属医院收治的60例胰腺癌患者,所有胰腺癌患者均经手术病理或影像学诊断证实。20例慢性胰腺炎患者通过影像学诊断,并随访半年以上无肿瘤发生。10例年龄、性别匹配的正常对照健康体检者,CA199、CA242、CEA及腹部超声均未见异常,无任何肿瘤病史。miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒和miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒购自TIANGEN公司,hsa-miR-210、内参U6购自Qiagen公司。普通PCR扩增仪为日本TakaRa公司,实时荧光定量PCR仪为Stratagene公司的Mx3000P。

1.2 方法

1.2.1 血液总RNA的提取: 采集患者的EDTA抗凝外周静脉血2 mL,储存于4℃冰箱,2 d内进行处理。将外周血移入装有人淋巴细胞分离液的玻璃试管中,然后在6℃下3000 g离心20 min,之后将中间液转入另一份装有生理盐水的玻璃试管中,6℃下3000 g离心10 min,将玻璃试管

相关报道

研究表明,miR-210与缺氧及癌症有关,其是内皮细胞对于低氧环境产生的一个重要物质。miR-210在胰腺癌组织中高表达,并可与慢性胰腺炎及正常组织区分。同样,在胰腺癌患者的血浆中miR-210表达量亦升高,同样可与慢性胰腺炎及正常对照组区分。

表 1 血浆miR-210水平与胰腺癌患者临床特征的关系

临床特征	数值	miR-210	
		r值	P值
性别		-0.051	0.697
年龄(岁)	57.87 ± 12.32	-0.024 ^a	0.858
CA199(U/mL)	142.82 ± 198.91	-0.097 ^a	0.460
CA242(U/mL)	45.77 ± 160.5	0.013 ^a	0.924
CEA(ng/mL)	3.46 ± 5.19	0.044 ^a	0.737
肿瘤最大直径(cm)	3.91 ± 1.88	-0.004 ^a	0.977
T stage		-0.047	0.722
N stage		-0.086	0.516
M stage		0.093	0.478
临床分期		0.205	0.116

^a为Pearson相关分析, 其余为Spearman秩相关分析. CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原.

底物转入1.5 mL EP管中, 加入1 mL TRIzol液, 反应5 min, 加入氯仿200 μL, 混匀6 °C下12000 g离心15 min, 之后将上层液转至另一份1.5 mL EP管中, 加入异丙醇500 μL, 混匀6 °C下12000 g离心10 min, 倒掉管中液体, 加入750 mL/L乙醇1 mL, 6 °C下12000 g离心10 min, 倒掉管中液体, 室温下干燥10 min, 根据EP管底白色胶状物大小分别加入30-100 μL RNase-free water, 溶解后-80 °C保存.

1.2.2 RNA浓度及纯度检测: 用Thermo Scientific BioMate 3S紫外可见分光光度计进行检测.

1.2.3 cDNA的合成及荧光定量PCR: 根据RNA浓度的不同切取2-5 μL, 用miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒进行反转, 反应条件为37 °C 60 min. 取反转产物0.5 μL作为模板, 用miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒进行Real-Time PCR检测, 所有反应采用三复孔, 反应条件为94 °C 2 min, 94 °C 20 s, 60 °C 34 s, 40个循环. 采用Stratagene公司的实时荧光定量PCR仪Mx3000P进行检测, U6作为内参, 相对定量值 = $-\Delta\Delta Ct = -(Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6})_{\text{实验样本}} - (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6})_{\text{对照样本}}$.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行处理, 计量资料符合正态分布用mean ± SD表示, 符合偏态分布用median ± Q表示, 相对定量值成偏态分布、方差不齐采用Mann-Whitney U检验, 建立二分类logistic回归模型, 应用ROC曲线评价诊断效能, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

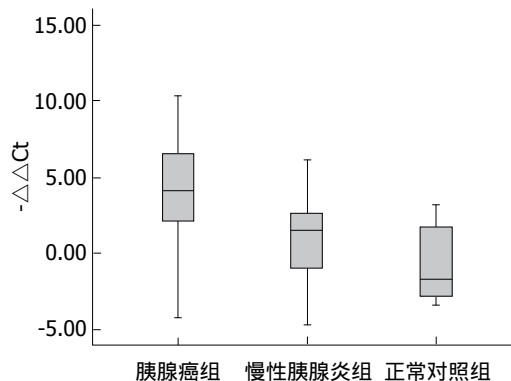


图 1 不同组血浆miR-210水平.

创新盘点

本研究分析了血浆miR-210对胰腺癌的 diagnostic 价值, 同时联合临床常用血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA对胰腺癌的 diagnostic 价值作了进一步分析, 并发现血浆miR-210联合血清CA199+CA242+CEA可提高胰腺癌的 diagnostic 价值.

2 结果

2.1 一般情况 60例胰腺癌中, 男33例, 女27例, 中位年龄58(33-81)岁, 其中胰头癌44例、胰体尾癌16例, TNM分期, I期19例、II期17例、III期8例、IV期16例. 20例慢性胰腺炎中, 男19例, 女1例, 中位年龄49岁(33-78岁). 10例对照中, 男5例, 女5例, 中位年龄52岁(27-65岁).

2.2 提取的RNA质量检测 所有样品浓度较好, $A_{260/280}$ 均在1.8-2.1之间.

2.3 不同组别血浆miR-210水平 胰腺癌患者血浆miR-210水平均高于慢性胰腺炎组和正常对照组($P < 0.01$), 慢性胰腺炎患者血浆miR-210水平高于正常对照组, 但差异无统计学意义(图1).

2.4 血浆miR-210水平与胰腺癌患者临床特征的关系 胰腺癌患者血浆miR-210水平与患者性别、年龄、CA199、CA242、CEA、肿瘤最大直径、TNM分期、临床分期均无关(表1).

2.5 ROC曲线下面积 血浆miR-210的ROC曲线下面积, 在胰腺癌组+正常组、胰腺癌组+慢性胰腺炎组、胰腺癌+慢性胰腺炎组+正常组的3组人群中血浆miR-210诊断胰腺癌的AUC分别为(0.870, 95%CI: 0.770-0.970)、(0.788, 95%CI: 0.685-0.892)、(0.816, 95%CI: 0.728-0.903).

2.6 诊断效能 根据不同组人群中血浆miR-210及CA199+CA242+CEA的表达量建立二分类Logistic回归(entry 0.05, removal 0.1), 将Logistic回归模型的估算概率 > 0.5 被判定诊断为胰腺癌. 将血浆miR-210、CA199/CA242/CEA单独及联合在胰腺癌比正常对照组、胰腺癌比慢性胰腺炎组和胰腺癌比慢性胰腺炎及正常对照组中的敏感性、特异性、准确性、阳性似然比(LR+)及阴性似然比(LR-)做比较, 发现血浆miR-210在各组单独诊断中敏感性较高, 但特异性稍低, 同

应用要点

本研究对胰腺癌的
诊断有一定实用
价值,加之联合
目前常用肿瘤标
志物一起可提高
诊断价值,这可为
今后研究方向提
供一定指引意义。

表 2 血浆miR-210、CA199、CA242、CEA及联合在各组间的诊断效能

分组	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)	LR+	LR-
胰腺癌组 vs 正常组					
miR-210	96.7	50.0	90.0	1.93	0.07
CA199	91.7	30.0	82.9	1.31	0.28
CA242	98.3	10.0	85.7	1.09	0.17
CEA	100.0	0.0	85.7	-	-
CA199+CA242+CEA	93.3	30.0	84.3	1.33	0.22
miR-210+CA199	96.7	70.0	92.9	3.22	0.05
miR-210+CA199+CA242+CEA	96.7	70.0	92.9	3.22	0.05
胰腺癌组 vs 慢性胰腺炎组					
miR-210	95.0	25.0	77.5	1.14	0.22
CA199	81.7	80.0	81.3	4.08	0.23
CA242	85.0	30.0	71.3	1.21	0.50
CEA	100.0	0.0	75.0	-	-
CA199+CA242+CEA	81.7	75.0	80.0	3.27	0.24
miR-210+CA199	90.0	85.0	88.8	6.00	0.12
miR-210+CA199+CA242+CEA	90.0	85.0	88.8	6.00	0.12
胰腺癌组 vs 慢性胰腺炎组+正常组					
miR-210	86.7	40.0	71.1	1.44	0.33
CA199	78.3	93.3	83.3	11.75	0.23
CA242	76.7	83.3	78.9	4.60	0.28
CEA	98.3	10.0	68.9	1.09	0.17
CA199+CA242+CEA	80.0	93.3	84.4	12.00	0.21
miR-210+CA199	88.3	90.0	88.9	8.83	0.13
miR-210+CA199+CA242+CEA	86.7	90.0	87.8	8.67	0.15

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原。

时联合肿瘤标志物CA199+CEA+CA242可提高
诊断效能,且miR-210联合CA199与miR-210联
合CA199+CEA+CA242的诊断效能在各组的比
较基本一致(表2)。

3 讨论

miRNA是内源性的非编码RNA分子,是由长约
21-23个核苷酸组成的非编码的单链RNAs,其
参与调控基因表达,具有高度的保守性,时序性
和组织特异性。具有抑癌基因与癌基因的双重
作用,在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重
要的作用,是与肿瘤发生发展有关的新的调节
分子家族之一。miRNA比mRNA更短,这意味着
他抵抗核酸酶降解的能力更强,基于miRNA的
诊断结果也就更可靠。miRNA在血清中可长期
稳定存在,耐RNA酶降解、煮沸、反复冻融、
酸碱环境、长期保存等各种处理方法均不会造
成血清miRNA的损失^[6]。故miRNAs不易被降解
是血浆检测miRNAs的理论基础,且血液标本易

取得,患者痛苦小。Mitchell等^[7]对前列腺癌的研究中也证实了血浆miRNAs的稳定性和可定量
检测。

相关研究表明,miR-210与缺氧及癌症有关,
其是内皮细胞对于低氧环境产生的一个重要物
质^[8]。缺氧是肿瘤微环境的一个特征,胰腺癌时
组织处于缺氧,缺氧时诱导了组织miR-210的表
达,释放入血从而血浆中miR-210的表达升高^[9]。
miR-210在胰腺癌^[10]、乳腺癌^[11]、肺癌^[12]、肾
癌^[13]等肿瘤中高表达。Bloomston等^[14]研究发
现,与正常胰腺癌组织相比miR-210在胰腺癌组
中高表达,并可与慢性胰腺炎及正常组织区分。
同样,在胰腺癌患者的血浆中miR-210表达量升
高,是健康对照组的4倍^[15],并可与慢性胰腺炎
及正常对照组区分^[16]。在胰腺癌患者中高表达
的miR-210提示患者存活率低,有可能成为预后
的指标^[17]。

有学者^[18]在对胰腺导管内乳头状黏液性肿
瘤miR-101、miR-21、miR-155的研究中选用了

65例侵袭性胰腺组织、16例非侵袭性胰腺组织及5例正常胰腺组织. 本研究中, 选用了60例胰腺癌、20例慢性胰腺炎及10例正常对照组的血浆进行分析. 发现血浆miR-210相对表达量高于慢性胰腺炎和正常对照组, 可与慢性胰腺炎组及正常对照组区分, 而在慢性胰腺炎组与正常对照组无统计学差异. 胰腺癌患者血浆miR-210水平与患者性别、年龄、CA199、CA242、CEA、肿瘤最大直径、TNM分期、临床分期无关, 与Liu等^[16]研究一致. 在二分类Logistic模型进行分析时发现在胰腺癌组比正常对照组时miR-210单独用于诊断敏感性较高为96.7%, 特异性为50%, CA199单独用于诊断时敏感性为91.7%, 而特异性较低为30%, 在联合miR-210与CA199或CA199+CA242+CEA诊断时特异性均可达70%. 在胰腺癌组比慢性胰腺炎组、胰腺癌组比慢性胰腺炎+正常对照组中miR-210联合肿瘤标志物CA199或CA199+CA242+CEA诊断比miR-210单独诊断更能提高诊断效能, 且在联合miR-210与CA199或CA199+CA242+CEA诊断时诊断效能基本一致.

血浆miRNAs可反应组织中miRNAs的情况, 且血液标本易取得, 患者痛苦小, 有望成为检测胰腺癌的肿瘤标志物. 本次研究表明血浆miR-210用于胰腺癌的诊断有一定实用价值, 而联合肿瘤标志物更能提高其诊断效能. 随着研究的深入, 有望在血浆miRNAs中找到更加适合诊断胰腺癌的标志物, 从而提高胰腺癌的早期诊断, 让胰腺癌患者早期得到治疗, 并改善胰腺癌患者预后.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 He J, Chen W. Chinese Cancer Registry Annual Report, 2012. Beijing: Military Medical Science Press, 2012
- 3 Sergeant G, Vankelecom H, Gremeaux L, Topal B. Role of cancer stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 580-586 [PMID: 19687789 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.127]
- 4 Slesak B, Harlozinska-Szmyrka A, Knast W, Sedlacek P, van Dalen A, Einarsson R. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9. *Cancer* 2000; 89: 83-88 [PMID: 10897004 DOI: 10.1002/1097-0142]
- 5 Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7065-7070 [PMID: 16103053 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 6 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 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 7 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-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 U S A* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 8 Ivan M, Harris AL, Martelli F, Kulshreshtha R. Hypoxia response and microRNAs: no longer two separate worlds. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1426-1431 [PMID: 18624759 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00398.x]
- 9 Huang X, Zuo J. Emerging roles of miR-210 and other non-coding RNAs in the hypoxic response. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46: 220-232 [PMID: 24395300 DOI: 10.1093/abbs/gmt141]
- 10 Papaconstantinou IG, Manta A, Gazouli M, Lyberopoulou A, Lykoudis PM, Polymeneas G, Voros D. Expression of microRNAs in patients with pancreatic cancer and its prognostic significance. *Pancreas* 2013; 42: 67-71 [PMID: 22850622 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182592ba7]
- 11 Camps C, Buffa FM, Colella S, Moore J, Sotiriou C, Sheldon H, Harris AL, Gleadle JM, Ragoussis J. hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1340-1348 [PMID: 18316553 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1755]
- 12 Puisségur MP, Mazure NM, Bertero T, Pradelli L, Grosso S, Robbe-Sermesant K, Maurin T, Lebrigand K, Cardinaud B, Hofman V, Fourre S, Magnone V, Ricci JE, Pouyssegur J, Gounon P, Hofman P, Barbry P, Mari B. miR-210 is overexpressed in late stages of lung cancer and mediates mitochondrial alterations associated with modulation of HIF-1 activity. *Cell Death Differ* 2011; 18: 465-478 [PMID: 20885442 DOI: 10.1038/cdd.2010.119]
- 13 Juan D, Alexe G, Antes T, Liu H, Madabhushi A, Delisi C, Ganesan S, Bhanot G, Liou LS. Identification of a microRNA panel for clear-cell kidney cancer. *Urology* 2010; 75: 835-841 [PMID: 20035975 DOI: 10.1016/j.urol.2009.10.033]
- 14 Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, Liu CG, Bhatt D, Taccioli C, Croce CM. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297: 1901-1908 [PMID: 17473300 DOI: 10.1001/jama.297.19.1901]

名词解释

miRNA: 是内源性的非编码RNA分子, 是由长约21-23个核苷酸组成的非编码的单链RNAs, 其参与调控基因表达, 具有高度的保守性, 时序性和组织特异性. 具有抑癌基因与癌基因的双重作用, 在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重要的作用, 是与肿瘤发生发展有关的新的调节分子家族之一.

同行评价
血清miRNA可能
有用于疾病诊断
的价值。本研究的
尝试对于胰腺癌
的诊断很重要的
临床意义。发现
miR-210在胰腺癌
患者血清中高表
达,并且可能独立
于其他胰腺癌标
志物,联合检测更
有意义。本研究目
的明确,实验设计
合理,统计方法恰
当,结果丰富,结
论尚可靠,有一定的
临床价值。

- 10.1001/jama.297.17.1901]
- 15 Ho AS, Huang X, Cao H, Christman-Skieller C, Bennewith K, Le QT, Koong AC. Circulating miR-210 as a Novel Hypoxia Marker in Pancreatic Cancer. *Transl Oncol* 2010; 3: 109-113 [PMID: 20360935 DOI: 10.1593/tlo.09256]
- 16 Liu J, Gao J, Du Y, Li Z, Ren Y, Gu J, Wang X, Gong Y, Wang W, Kong X. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-691 [PMID: 21913185 DOI: 10.1002/ijc.26422]
- 17 Greither T, Grochola LF, Udelnow A, Lautenschläger C, Würfl P, Taubert H. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival. *Int J Cancer* 2010; 126: 73-80 [PMID: 19551852 DOI: 10.1002/ijc.24687]
- 18 Caponi S, Funel N, Frampton AE, Mosca F, Santarpia L, Van der Velde AG, Jiao LR, De Lio N, Falcone A, Kazemier G, Meijer GA, Verheul HM, Vasile E, Peters GJ, Boggi U, Giovannetti E. The good, the bad and the ugly: a tale of miR-101, miR-21 and miR-155 in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Ann Oncol* 2013; 24: 734-741 [PMID: 23139258 DOI: 10.1093/annonc/mds513]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。