

## MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制

周彤, 李利发

### ■背景资料

尽管结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 但目前关于其形成发展、转移复发等过程的生物学行为及其机制仍然了解较少。近年来, 人们对miRNAs的不断深入研究提示, 其可能参与了CRC的上述生物学过程, 并有望为CRC的研究提供一系列崭新的思路。

周彤, 李利发, 川北医学院附属医院普通外科 川北医学院肝胆胰肠研究所 四川省南充市 637000

周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事miRNA与结直肠癌方面的研究。

基金项目: 四川省教育厅自然科学基金资助项目, No. 14ZA0184.

作者贡献分布: 论文的设计与论文写作修正审阅由周彤完成; 文献查阅与论文初稿李利发完成。

通讯作者: 周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院普通外科; 川北医学院肝胆胰肠研究所. zhouzong0088@163.com  
电话: 0817-2262419

收稿日期: 2016-04-14  
修回日期: 2016-05-09  
接受日期: 2016-05-16  
在线出版日期: 2016-08-08

Revised: 2016-05-09  
Accepted: 2016-05-16  
Published online: 2016-08-08

### Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous, evolutionarily conserved small non-coding RNAs, which play a vital role in tumour formation, development, metastasis and recurrence by inducing DNA methylation, changing tumor microenvironment and regulating signal pathways such as Wnt/ $\beta$ -catenin, phosphoinositide3-kinase (PI3K), K-RAS, epithelial mesenchymal transitions (EMT) and so on. Recent studies have found that the expression of many miRNAs is dysregulated in colorectal cancer, and they participate in and control the formation and development of colorectal cancer. Thus, understanding the roles and mechanisms of action of miRNAs in colorectal cancer can provide a new avenue for its early diagnosis, clinical staging, treatment and prognosis evaluation.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Colorectal cancer; Signal pathway; Early diagnosis; Prognosis evaluation

Zhou T, Li LF. Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3362-3372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3362.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3362>

### 摘要

MicroRNAs(miRNAs)是一类进化高度保守的内源性、小分子非编码RNA, 其异常表

### Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer

Tong Zhou, Li-Fa Li

Tong Zhou, Li-Fa Li, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Education Department of Sichuan Province, No. 14ZA0184.

Correspondence to: Tong Zhou, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhouzong0088@163.com

Received: 2016-04-14

### ■同行评议者

冯继红, 副教授, 医学博士, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

达时不仅可以通过调控DNA甲基化或诱导肿瘤微环境的改变,也可以直接或间接的作用Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K、K-RAS和上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)等信号调节通路的相关靶点,在各类肿瘤的发生、发展、转移以及复发中起着至关重要的作用.近年来研究发现,许多miRNAs在结直肠癌中异常表达,并且参与和调控了结直肠癌形成和发展的各个阶段.因而深入研究miRNAs在结直肠癌中的作用及其机制,有望在结直肠癌的早期诊断、临床分期、治疗以及预后评估等方面提供一系列崭新的思路.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: MicroRNAs; 结直肠癌; 信号通路; 早期诊断; 预后评估

**核心提示:** 异常表达的MicroRNAs(miRNAs)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的形成与发展、转移与复发等多个环节中发挥至关重要的作用,并有望成为CRC早期诊断、临床分期、个体化治疗以及预后评估的新策略.

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(22): 3362-3372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3362.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3362>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在经济发达国家和发展中国家,他分别占恶性肿瘤相关死亡率的第1、2位<sup>[1]</sup>.近年来,由于吸烟、肥胖、过度饮酒、高脂少纤维素类饮食和缺乏体力活动等危险因素的不断影响, CRC的发病率仍在持续缓慢的增长<sup>[2]</sup>.2014年,美国估计新增CRC患者近14万例,死亡例数超过5万,而其中早期CRC在新增CRC患者中仅占40%,其5年生存率尚可达到90.3%,而转移性CRC患者5年生存率却只有12.5%<sup>[3]</sup>.唯一庆幸的是,由癌前病变到肿瘤形成仍是一个缓慢发展的过程,并且非常有望通过有效的早期诊断和个体化治疗来降低CRC的发生率和减轻肿瘤性疾病的负担<sup>[4]</sup>.早期研究<sup>[5]</sup>发现,如果能够通过稳定的技术发现并去除癌前病变的威胁,那么在因CRC死亡的

患者中,有70%-90%是可以被避免的.因而,寻找一种具有高度敏感性和特异性的结直肠肿瘤标志物,对CRC患者早期诊断、临床分期、治疗以及预后评估等显得尤为重要.

1993年, Lee等<sup>[6]</sup>在线虫基因中发现了一种由18-25个核苷酸组成、进化高度保守的非编码单链RNA-microRNAs(miRNAs).此后20多年研究者<sup>[7,8]</sup>对其进行了大量的研究,目前已有超过2000种人类miRNAs通过克隆技术和序列分析被识别,由此预测至少50%的人类蛋白编码基因由miRNAs集群所控制. MiRNAs是由其原始转录本(pri-microRNA)经两次剪切和一次解螺旋后所形成.成熟的miRNAs分子与RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合后,通过碱基不完全配对的形式与靶向mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)结合,从而诱导靶向mRNA降解或抑制其翻译,从转录后水平抑制基因的表达<sup>[8]</sup>. miRNAs的此种生物学效应,使其在包括乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、口腔癌、肝癌以及CRC等的各种肿瘤的形成和发展中发挥着尤为重要的作用<sup>[9-13]</sup>.与早期报道显示miRNAs在肿瘤中的表达水平呈现出普遍性降低的现象不同, CRC中miRNAs表达却普遍呈现高水平状态<sup>[14,15]</sup>. Luo等<sup>[4]</sup>对23篇文献进行了二次研究,发现164种miRNAs的表达水平在CRC中出现了有意义的改变,其中2/3的miRNAs表达量上调,其余1/3的表达量下调.因而表明miRNAs可能在CRC发生发展的许多环节中发挥着重要的作用.本文通过对近年来相关领域的主要研究进行概述,从而简要说明miRNAs在CRC发生发展、复发转移、诊断治疗以及预后评估中所起到的作用及其相关作用机制.

## 1 miRNAs与CRC的发生发展

CRC的发生是一个由外界环境因素和内在基因水平相互作用的复杂事件,其挑战在于如何弄清个体对于CRC敏感性的分子基础和病理路径,以及促使CRC发生、发展的关键因素<sup>[16]</sup>. Michael等<sup>[17]</sup>在2003年首次发现miRNA-143和miRNA-145在CRC与癌旁正常组织中的差异性表达.随后大量研究者对miRNAs在CRC形成发展过程中的作用及其机制进行了全面深入的探究.目前,研究者<sup>[18]</sup>普遍认可miRNAs家

## ■ 研究前沿

本文相关领域的研究热点主要包括CRC中miRNAs与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、Wnt等信号通路的相互调控机制; miRNAs在CRC干细胞中的作用及机制等.而搞清楚miRNAs在CRC各个生物学过程中的作用机制,寻求具有高度敏感性和特异性的筛检、治疗及预后评估标记分子仍是亟待研究的问题.

## ■ 相关报道

近年来, 国外关于miRNAs在CRC中作用及其机制的研究广泛且深入, 涵盖了CRC一系列演化过程的各类调控机制, 如DNA甲基化、单核苷酸多态性遗传修饰的改变以及肿瘤微环境的改变等; 并且以基础研究和临床研究相结合的方式阐述了miRNAs在CRC患者诊断、个体化治疗以及预后评估等方面的可靠价值。

族与CRC的相关基因和信号通路存在广泛的联系, 认识miRNAs的调控机制, 能够更加清楚的了解CRC形成发展过程中的不同癌变机制和病理基础。

MiRNAs在CRC的发病机制中作用非常复杂, 简单概述为以下几个方面<sup>[16,19-22]</sup>: (1)miRNAs诱导APC、P53和SMAD4等肿瘤抑制基因的失活; (2)miRNAs能够调控DNA甲基化, 从而导致基因的表现遗传沉默; (3)miRNAs靶基因位点内单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)遗传修饰的改变; (4)肿瘤微环境改变(缺氧)诱导miRNAs异常表达; (5)miRNAs作用于传统的信号通路: 如Wnt/ $\beta$ -catenin通路、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)通路、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )通路和K-RAS信号通路等; (6)miRNAs对CRC细胞外基质的破坏及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的影响等。通过这些作用机制, miRNAs在CRC的发生发展中扮演着致癌基因或抑癌基因的作用<sup>[23]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在CRC发生的早期扮演着至关重要的角色<sup>[24]</sup>。在超过60%的结直肠腺瘤和癌症患者中, APC基因的失活是最主要的起源事件, 他能通过游离的 $\beta$ -catenin分子激活Wnt信号通路<sup>[24,25]</sup>。Strillacci等<sup>[26]</sup>利用RT-PCR检测NCM-460和HCA-7细胞系发现, miR-101低表达可以降低E-cadherin mRNA的表达水平, 同时增加CD133、CD44s、SNAIL1、SLUG和ZEB1 mRNA的表达水平, 从而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 导致CRC的发生。最近, Nagel等<sup>[27]</sup>通过对43例结直肠肿瘤样本和CRC细胞系的研究发现, 从正常的结直肠上皮细胞到结直肠腺瘤再到CRC, miRNA-135家族(miRNA-135a和miRNA-135b)的表达量呈现出逐渐增加的现象, 并且这种过度表达的miRNA-135家族能够下调APC基因的表达, 从而在缺乏Wnt配体的情况下激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路。

另外, K-RAS和p53基因在CRC的发生发展过程中也起到了重要的作用<sup>[24]</sup>。Malhotra等<sup>[28]</sup>通过对30例肿瘤样本的分析发现, APC、K-RAS和p53基因的突变频率分别是46.7%、26.7%和

20.0%, 然而3种基因在同一肿瘤组织中同时突变仅占3%。因此猜想, 在CRC的发生过程中, 这些基因的突变可能发生在不同的病理路径中。国外研究发现, p85 $\alpha$ 和CDC42是miRNA-29调控P53路径的关键靶基因, miRNA-29可通过下调这两种靶基因的表达水平来降低PI3K活性, 减少磷酸化AKT的表达, 进而引起p53基因表达量增加, 最终实现抑制CRC细胞系生长的目的<sup>[29,30]</sup>。近年来, 许多研究者通过对CRC组织和细胞系的研究发现, 过度表达的Let-7、miRNA-18a\*和miRNA-622能够下调K-RAS基因的表达, 从而在CRC的发生过程中充当抑癌基因的作用<sup>[31-33]</sup>。

## 2 miRNAs与CRC的侵袭转移

CRC侵袭转移是一个复杂的、多步骤的生物学过程, EMT、增殖侵袭、迁移以及血管生成等在肿瘤细胞的转移过程中起着至关重要的作用<sup>[34,35]</sup>。近年来, Zhou等<sup>[36]</sup>利用微阵列分析法对20例CRC肝转移和27例无肝转移的患者进行研究发现, 在CRC肝转移患者中有10种miRNA表达量升高, 同时也有3种miRNA表达量降低。借此表明, miRNA可能在CRC的转移过程中可能起到了一定的作用。Geng等<sup>[37]</sup>研究表明, miRNA-103能够通过调控肿瘤抑制基因DICER和PTEN的表达, 从而促进CRC细胞的增殖和迁移。同样, 我们近期的研究也发现, miRNA-106b可通过直接作用于目标分子DLC-1, 在CRC细胞侵袭和转移过程中起到正向调节的作用<sup>[38]</sup>。与此相反, 部分miRNA还能够通过其他的调节途径, 在CRC转移过程中发挥抑制因子的作用, 如miRNA-224和miRNA-338-3p能够分别作用于目标分子CDC42和SMO, 从而抑制CRC细胞的侵袭和转移<sup>[39,40]</sup>。并且随着更加深入的探索, 研究者发现miRNAs与EMT、血管生成、K-RAS通路和PI3K通路等一些重要的CRC转移路径有着密切的联系<sup>[34,35]</sup>。

2.1 miRNAs与EMT EMT是一个集合事件, 他允许组织间相互紧密连接的上皮细胞转化为独立且具有迁移和侵入细胞外基质能力的成纤维细胞, 因而能够在肿瘤细胞侵袭和转移过程中发挥至关重要的作用<sup>[41]</sup>。多中心研究<sup>[42-45]</sup>表明, 部分miRNAs能够通过作用促锌指结合蛋白(ZEB)、程序性细胞死亡



因子4(*PDCD4*)和锰超氧化物歧化酶(*Mn-SOD*)等靶基因, 调控EMT过程的发生. 例如, 据我们之前的相关研究发现, 异常表达的miRNA-155能够上调CRC细胞中紧密连接蛋白-1(*claudin-1*)的表达水平, 从而在诱导ZEB-1表达的同时, 还对E-cadherin起到了抑制的作用, 最终促使EMT, 导致肿瘤细胞发生淋巴结或远处转移<sup>[46,47]</sup>. 并且, Shibuya等<sup>[48]</sup>在关于miRNA-155和miRNA-21的研究文献中也有相似报道. 此外, Ji等<sup>[49]</sup>通过对CRC细胞系及病理组织的研究发现, miRNA-181a能够直接作用于Wnt抑制因子-1(Wnt inhibitory factor-1), 抑制上皮标志物E-cadherin和 $\beta$ -catenin的表达, 同时促进间叶细胞标志物vimentin的表达, 从而诱导EMT的发生.

**2.2 miRNAs与血管生成** 血管生成不仅是原发肿瘤和转移性肿瘤生长的必要条件, 也是原发肿瘤发生转移的重要开关<sup>[50,51]</sup>. 大量研究发现, 部分miRNAs可通过直接作用于低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)来调控血管生成过程中的关键细胞因子, 即血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平, 从而控制CRC细胞内缺氧诱导的血管生成<sup>[52,53]</sup>. 此外, Zhang等<sup>[54]</sup>研究表明, 被DNA甲基化诱导沉默的miRNA-126能够上调VEGF的表达, 从而促使CRC细胞的血管生成与侵袭转移. 除了作用于VEGF之外, 研究者<sup>[55,56]</sup>还发现在结直肠肿瘤中, 低表达的miRNA-497能够上调血管生成激活物胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)受体(IGF-1R), 从而诱导肿瘤细胞的血管形成. 与之对应, Sundaram等<sup>[57]</sup>研究发现, miRNA-194能够通过下调血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP-1), 从而诱导CRC新生血管的产生.

### 3 miRNAs与CRC的早期诊断和临床分期

**3.1 miRNAs与CRC的早期诊断** 近年来, CRC有效的临床筛查手段主要包括癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)检测、粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)、粪便免疫化学实验(fecal immunochemical test, FIT)和结肠镜检查等<sup>[58-60]</sup>. 虽然CEA检测、FOBT和FIT均无创且简单易行, 但因为其敏感性相对较差, 故无法作为CRC最为有效的筛检

手段<sup>[60-62]</sup>. 并且, 作为CRC早期诊断金标准的结肠镜检查, 由于他本身具有侵袭性和昂贵性等缺点, 因此他的运用和发展也收到了极大的阻碍<sup>[63]</sup>. 显然, 寻找一种具有高度敏感性和特异性的CRC早期筛检方法, 早已成为一个迫在眉睫的任务.

**3.1.1 循环中miRNAs的检测:** 多中心研究表明, miRNAs作为一种新颖的肿瘤标志物, 在个体的血浆或血清样本中具有显著的稳定性、一致性和可重复性<sup>[64,65]</sup>. 此外, 因其参与和调节了几乎所有的细胞功能, 并且与各类肿瘤都有着密切的联系, 故他可能成为目前最有希望的CRC早期筛检标志物<sup>[66]</sup>. 近年来, Kanaan等<sup>[66]</sup>利用RT-PCR技术对16例结直肠腺瘤、45例CRC和26例非结直肠肿瘤患者的血浆样本中的380种miRNA进行定量分析, 发现了15种miRNAs在结直肠腺瘤患者的血浆中出现异常表达, 而同样的现象在结直肠癌患者血浆中只有10种; 因此表明, 与健康个体相比, 结直肠腺瘤和CRC患者的血浆中, 的确存在某些miRNAs的异常表达, 同时也更深层次的说明了, 在结直肠腺瘤与CRC患者的血浆中, 也的确存在一些miRNAs(例如: miRNA-331、miRNA-15b、miRNA-21、miRNA-142-3p和miRNA-339-3p)的差异性表达. 相似的情况在Ho等<sup>[67]</sup>针对血清样本的研究中也有所报道. 因而, 循环miRNA有望充当一种潜在的肿瘤标志物, 用于CRC的早期筛查.

目前, CRC中研究最为深入的miRNAs主要包括miRNA-92a、miRNA-21和miRNA-29a等, 并且miRNA-92a也是第一个被发现在CRC患者血浆中异常表达的miRNAs<sup>[68]</sup>. 据Ng等<sup>[69]</sup>和Huang等<sup>[68]</sup>研究报道, 血浆miRNA-92a在CRC早期诊断中的敏感性和特异性分别可达到80%和70%以上. 此外, Zheng等<sup>[59]</sup>利用RT-PCR技术对上百例健康个体和结直肠肿瘤患者的血清样本研究发现, miRNA-92a、miRNA-19a、miRNA-223等在CRC早期诊断中具有高度的准确性和重要的临床意义. 近年来, Yang等<sup>[70]</sup>还利用Meta分析的方法对循环miRNA-92a在CRC中的早期诊断价值进行了评估, 通过对6篇文献的合并分析发现, miRNA-92a在CRC早期诊断中的敏感性和特异性分别为76%和64%, 从而表明miRNA-92a具有潜在的早期诊断价值. 同样, 大量的研究

#### ■ 创新盘点

目前miRNAs在CRC中的应用仍主要停留在基础科研方面, 国内外相关领域的临床运用甚是少见. 本文从基础机制入手全面总结了miRNAs在CRC形成发展、复发转移、诊断治疗以及以后评估等方面的作用, 为临床实践提供有价值的参考.

### 应用要点

本文概述了miRNAs在CRC诊断分期、个体化治疗和预后评估中的作用和相关机制,揭示了miRNAs在上述过程中的有利前景,为将来miRNAs运用于CRC患者的日常管理提供了有价值的依据。

也明确的指出了循环miRNA-21和miRNA-29a在CRC早期筛查中的重要价值<sup>[71-73]</sup>。并且,Shan等<sup>[74]</sup>通过对Meta分析发现,循环miRNA-21在CRC的早期诊断中的敏感性和特异性分别高达77.4%和84.6%;因而提示,在CRC的早期筛查过程中,miRNA-21甚至可能较miRNA-92a更加稳定可靠。

**3.1.2 粪便中miRNAs的检测:** 相对于循环miRNAs而言,粪便中miRNAs的检测在CRC早期诊断中重要性的研究就比较少见,但仍然是一种不可忽略的手段。Phua等<sup>[75]</sup>利用RT-PCR技术对17例CRC患者和28例健康个体粪便中miRNAs的定量检测发现,有17种miRNAs序列出现了差异性表达,并且miRNA-223和miRNA-451是其中最希望的CRC早期检测标志物。此外,Koga等<sup>[76]</sup>通过对上百例CRC患者和健康个体的研究发现,与健康个体相比,无论在免疫化学粪便潜血实验(iFOBT)阳性还是阴性的CRC患者中,粪便中miRNA-106a的表达水平均更高;进一步研究发现,将粪便中miRNA-106a的检测与iFOBT联合应用,能够明显提高CRC早期诊断的敏感性。因而表明,粪便中miRNAs的检测在CRC早期筛查中也具有重要的价值。

**3.2 miRNAs与CRC的临床分期** 众所周知,异常表达的miRNAs在CRC侵袭和转移中具有相当重要的作用,因此通过对不同TNM分期的CRC患者的肿瘤组织、血液或粪便的检测,必然能够发现某些miRNAs在不同分期的CRC中的表达情况,从而找到这些异常表达的miRNAs与CRC临床分期的关系。Schee等<sup>[77]</sup>通过检测196例CRC患者miRNAs的表达情况发现,miRNA-31和肿瘤分期密切相关,并且其表达水平从T1-T4期逐渐增加。近年来,国内Xu等<sup>[78]</sup>利用RT-PCR技术检测了31例CRC及其周边正常组织,发现在1547种人类miRNAs中有569种在TNM分期II-IV期的CRC中出现异常表达,其中CRC II期、III期和IV期中异常表达的miRNA分别有241、320和55种;深入分析发现,这些异常表达miRNAs单独出现在CRC II期、III期和IV期的种数却分别只有28、51和12种;在这些异常表达的miRNAs中,miR-145和miR-145\*最具代表性,前者在II期CRC中明显下调,后者III期和IV期CRC中均明显下调,且在IV期

CRC下调更加显著。因此表明,通过对某种miRNAs的检测,从而判定CRC的临床分期是具有实际价值的方法。

## 4 miRNAs与CRC的治疗

目前,关于CRC治疗方案的选择主要基于肿瘤的临床分期。对于有机会治愈的患者,根治性手术伴或不伴辅助放疗仍是主流的治疗方案。而对于晚期CRC患者,恰当的辅助化疗也能够一定程度上阻碍肿瘤细胞的侵袭,从而延长此类患者的生存期。研究发现,异常表达的miRNAs不仅能够作为CRC早期诊断和临床分期的生物标志,还能够在调节CRC患者化疗敏感性的过程中扮演重要角色,并且有望成为CRC靶向治疗中的关键靶点。

**4.1 miRNAs与CRC的化疗** 半个世纪以来,以联合应用氟嘧啶[如: 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、S-1]为基础的化疗方案,在改善晚期CRC生存期方面有着重大的贡献<sup>[79]</sup>。并且近十多年,奥沙利铂(oxaliplatin)、伊立替康(irinotecan)、卡培他滨(capecitabine)等在CRC的辅助化疗中也取得了良好的效果<sup>[80]</sup>。然而随着化疗药物和化疗方案的不断增多,抗药性问题也渐渐成为了耐药患者化疗的巨大难题。因此,了解各种化疗药物的作用机制以及CRC患者潜在的耐药原因显得尤为重要。

多中心研究表明,在经5-Fu处理后的人CRC细胞系DLD1、HT29和HCT119中,miRNA-21、miRNA-19a和miRNA-19b表达水平明显上调,并与肿瘤细胞抗5-Fu有着密切的联系<sup>[81,82]</sup>。Akao等<sup>[83]</sup>研究证实,miRNA-34a能够通过作用沉默调节因子1(*Sirt1*)和*E2F3*基因,从而负向调控人CRC细胞系DLD1对5-Fu的耐药性;随后,相似的发现又在该研究者关于miRNA-34a和miRNA-145在CRC抗5-Fu中的作用机制的文献中有所报道<sup>[84]</sup>。与之相反,Karaayvaz等<sup>[85]</sup>研究发现,miRNA-129能够诱导细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞增殖和增强5-Fu的细胞毒性;因此,可以通过恢复CRC细胞中miRNA-129的表达水平,来调节和提高5-Fu对肿瘤细胞的杀伤作用。

除5-Fu之外,异常表达的miRNA对奥沙利铂、卡培他滨和西妥昔单抗等化疗药物的治疗效果同样具有密切的联系<sup>[86-88]</sup>。例如,国内Qian等<sup>[89]</sup>研究表明,miRNA-143能够依赖

于IGF-1R来增加CRC细胞对奥沙利铂的敏感性. 相反, Zhou等<sup>[90]</sup>研究发现, 过度表达的miRNA-203能够抑制毛细血管扩张性共济失调突变基因(*ATM*)的表达, 从而诱导CRC细胞对奥沙利铂的抗药性. 此外, Hansen等<sup>[91]</sup>对83例以奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)为一线化疗方案的转移性CRC患者进行了分析发现, miRNA-126在XELOX反应组患者中的表达水平明显高于无反应组患者. 总之, 异常表达的miRNAs不但能增加化疗药物的敏感性, 也能诱导其耐药性的产生; 因而合理利用miRNAs的相关功能, 将为未来的CRC治疗提供更加有效的策略.

**4.2 miRNAs与CRC的靶向治疗** 虽然在未来的CRC化疗计划中, miRNAs有望成为一种可靠的药物增敏因素, 改善化疗效果; 但是化疗药物本身所具有的低特异性和长期应用所产生的药物不良反应仍然无法避免. 因此, 个体化的靶向治疗便越来越受研究者的重视, 并且miRNAs也有望成为一种新颖的、可靠的治疗靶点. 多中心研究表明, 沉默上调的致癌性miRNAs或恢复下调的抑制癌性miRNAs, 最终可能抑制肿瘤细胞的生长并促进其凋亡<sup>[92,93]</sup>. 在针对致癌性miRNAs为基础的靶向治疗策略中, 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides)、掩蔽分子(masking molecules)和锁核酸(locked nucleic acid, LNA)等方法具有重要的作用<sup>[94]</sup>. 早期研究<sup>[95]</sup>表明, 静脉注射miRNAs特异性抑制剂“tagomirs”, 能够有效的反义阻断组织中miRNA-16、miRNA-122和miRNA-194等miRNAs分子的过度表达, 从而为靶向减弱miRNAs的致癌效应提供了有力的理论依据. 同样, 研究者也利用miRNAs模拟、pre-microRNA以及化学修饰寡核苷酸等方法有效的恢复了沉默的抑癌miRNAs, 并成功消除了CRC细胞系的某些癌症特性<sup>[94]</sup>. 然而, 目前关于miRNAs在CRC靶向治疗中的作用及机制研究甚少, 活体及临床研究更是寥寥无几, 因此还有待进一步发现了解.

## 5 miRNAs与CRC的预后评估

近年来, 越来越多的研究发现肿瘤组织或循环血液中异常表达的miRNA与肿瘤患者的预后有着很大的联系. Cheng等<sup>[96]</sup>先后对258例CRC患者血浆样本进行研究发现, 在CRC IV期患者中miRNA-141出现过度的表达, 同时这也

预示了此类患者较差的预后. 随后, Tsai等<sup>[97]</sup>对55例CRC术后早期复发患者和55例术后早期未复发患者的血清样本进行对比研究发现, miRNA-148a能够抑制肿瘤发生, 减少术后早期复发, 同时延长CRC患者的无病生存期. 同样, CRC细胞中miRNAs异常表达与患者的预后也有密切的联系. 我们之前的研究<sup>[98]</sup>有发现, miRNA-378在CRC组织和细胞系中均下调, 并且这种下调的miRNAs分子与较大的肿瘤体积、较晚的临床分期、淋巴结转移以及较差的预后密切相关; 随后我们继续研究<sup>[99]</sup>并发现, 过度表达的miRNA-20a通过下调SMAD4的表达水平, 从而诱导EMT的发生, 导致CRC患者预后不良. 此外, Nielsen等<sup>[100]</sup>通过对130例II期结肠癌患者和67例II期直肠癌患者的分析表明, miRNA-21是最主要的基质miRNAs, 他的过度表达与II期结肠癌患者较短的无病生存期密切相关, 然而在II期直肠癌患者中没发现相似的联系. 上述提示, 无论在循环血液还是在肿瘤组织中, miRNAs的异常表达均有可能暗示着CRC患者的预后情况.

## 6 结论

miRNAs广泛的参与和调节了CRC发生发展、转移复发的各个阶段, 在一系列调控机制中扮演着致癌基因或抑癌基因的作用. 因此, 深入研究miRNAs在CRC中的各种作用及其机制, 有望为CRC的早期诊断、临床分期、个体化治疗以及预后评估提供更加可靠的临床策略和理论依据. 然而目前仍有许多问题亟需我们去研究并解决, 如: (1)能否筛选一套具有高度敏感性和特异性的CRC循环miRNAs检测指标; (2)如何确定每一个检测指标的正常值与异常值范围; (3)怎样寻找一种稳定可靠、快速便捷和经济便宜的临床检测方法; (4)如何将miRNAs与不同的药物治疗方法和个体化治疗策略合理的关联等. 尽管如此, 我们依然相信miRNAs在将来的不就必定会为CRC的治疗来带福音.

## 7 参考文献

- 1 Hrašovec S, Glavač D. MicroRNAs as Novel Biomarkers in Colorectal Cancer. *Front Genet* 2012; 3: 180 [PMID: 23091478 DOI: 10.3389/fgene.2012.00180]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/

## ■名词解释

**MicroRNAs:** 是一类由具有发夹结构的约70-90个碱基大小的单链RNA前体经过Dicer酶加工后生成的含18-25个核苷酸的内源性、单链非编码RNA; 上皮-EMT: 他赋予细胞侵袭和转移的能力, 包括干细胞特征、减少凋亡与衰老等, 不仅在发育过程中起着重要作用, 还与组织愈合、器官纤维化和癌症发生等过程有着密切的联系.



## ■同行评价

本文从CRC的发生发展、侵袭转移、诊断治疗以及预后评估等方面对miRNAs的相关作用及其机制进行综述,立意较新颖,内容较充实,发展空间较大,具有发表价值。

- 3 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 4 Luo X, Burwinkel B, Tao S, Brenner H. MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1272-1286 [PMID: 21551242 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0035]
- 5 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072 DOI: 10.1056/NEJM199312303292701]
- 6 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]
- 7 Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, Condorelli AG, Battaglia R, Tamburello L, Barbagallo D, Di Pietro C, Purrello M. Non-coding landscapes of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11709-11739 [PMID: 26556998 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11709]
- 8 Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610 [PMID: 20661255 DOI: 10.1038/nrg2843]
- 9 Zhang C, Zhang Y, Ding W, Lin Y, Huang Z, Luo Q. MiR-33a suppresses breast cancer cell proliferation and metastasis by targeting ADAM9 and ROS1. *Protein Cell* 2015; 6: 881-889 [PMID: 26507842 DOI: 10.1007/s13238-015-0223-8]
- 10 Mihelich BL, Maranville JC, Nolley R, Peehl DM, Nonn L. Elevated serum microRNA levels associate with absence of high-grade prostate cancer in a retrospective cohort. *PLoS One* 2015; 10: e0124245 [PMID: 25874774 DOI: 10.1002/pros.22822]
- 11 Yao K, He L, Gan Y, Zeng Q, Dai Y, Tan J. MiR-186 suppresses the growth and metastasis of bladder cancer by targeting NSBP1. *Diagn Pathol* 2015; 10: 146 [PMID: 26290438 DOI: 10.1186/s13000-015-0372-3]
- 12 Min A, Zhu C, Peng S, Rajthala S, Costea DE, Sapkota D. MicroRNAs as Important Players and Biomarkers in Oral Carcinogenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 186904 [PMID: 26504785 DOI: 10.1155/2015/186904]
- 13 Mizuguchi Y, Takizawa T, Yoshida H, Uchida E. Dysregulated miRNA in progression of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Hepatol Res* 2016; 46: 391-406 [PMID: 26490438 DOI: 10.1111/hepr.12606]
- 14 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]
- 15 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b78f]
- 16 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 17 Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
- 18 Li L, Pan X, Li Z, Bai P, Jin H, Wang T, Song C, Zhang L, Gao L. Association between polymorphisms in the promoter region of miR-143/145 and risk of colorectal cancer. *Hum Immunol* 2013; 74: 993-997 [PMID: 23628392 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.04.019]
- 19 杨建军, 马延磊, 秦环龙. microRNAs调控网络在大肠癌发病机制中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1478-1484
- 20 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
- 21 Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]
- 22 Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, Garzon R, Alder H, Agosto-Perez FJ, Davuluri R, Liu CG, Croce CM, Negrini M, Calin GA, Ivan M. A microRNA signature of hypoxia. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1859-1867 [PMID: 17194750 DOI: 10.1128/MCB.01395-06]
- 23 Li J, Zhang Z. miRNA regulatory variation in human evolution. *Trends Genet* 2013; 29: 116-124 [PMID: 23128010 DOI: 10.1016/j.tig.2012.10.008]
- 24 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735]
- 25 Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006; 25: 7531-7537 [PMID: 17143297 DOI: 10.1038/sj.onc.1210059]
- 26 Strillacci A, Valerii MC, Sansone P, Caggiano C, Sgromo A, Vittori L, Fiorentino M, Poggioli G, Rizzello F, Campieri M, Spisni E. Loss of miR-101 expression promotes Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway activation and malignancy in colon cancer cells. *J Pathol* 2013; 229: 379-389 [PMID: 22930392 DOI: 10.1002/path.4097]
- 27 Nagel R, le Sage C, Diosdado B, van der Waal M, Oude Vrielink JA, Bolijn A, Meijer GA, Agami R. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 5795-5802 [PMID: 18632633 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0951]
- 28 Malhotra P, Anwar M, Nanda N, Kochhar R, Wig JD, Vaiphei K, Mahmood S. Alterations in K-ras, APC and p53-multiple genetic pathway in colorectal cancer among Indians. *Tumour Biol* 2013; 34: 1901-1911 [PMID: 23526092 DOI: 10.1007/s13277-013-0734-y]
- 29 Park SY, Lee JH, Ha M, Nam JW, Kim VN. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 23-29 [PMID:

- 19079265 DOI: 10.1038/nsmb.1533]
- 30 Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 988-1004 [PMID: 16341064 DOI: 10.1038/nrd1902]
  - 31 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 903-906 [PMID: 16651716]
  - 32 Tsang WP, Kwok TT. The miR-18a\* microRNA functions as a potential tumor suppressor by targeting on K-Ras. *Carcinogenesis* 2009; 30: 953-959 [PMID: 19372139 DOI: 10.1093/carcin/bgp094]
  - 33 Fang Y, Sun B, Li Z, Chen Z, Xiang J. MiR-622 inhibited colorectal cancer occurrence and metastasis by suppressing K-Ras. *Mol Carcinog* 2015 Aug 31. [Epub ahead of print] [PMID: 26333174 DOI: 10.1002/mc.22380]
  - 34 蔡彦韬, 陈宗祐. microRNA在结直肠癌转移中作用机制的研究进展. 复旦学报(医学版) 2013; 40: 97-101
  - 35 Zhou JJ, Zheng S, Sun LF, Zheng L. MicroRNA regulation network in colorectal cancer metastasis. *World J Biol Chem* 2014; 5: 301-307 [PMID: 25225598 DOI: 10.4331/wjbc.v5.i3.301]
  - 36 Zhou J, Zhang M, Huang Y, Feng L, Chen H, Hu Y, Chen H, Zhang K, Zheng L, Zheng S. MicroRNA-320b promotes colorectal cancer proliferation and invasion by competing with its homologous microRNA-320a. *Cancer Lett* 2015; 356: 669-675 [PMID: 25458952 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.014]
  - 37 Geng L, Sun B, Gao B, Wang Z, Quan C, Wei F, Fang XD. MicroRNA-103 promotes colorectal cancer by targeting tumor suppressor DICER and PTEN. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8458-8472 [PMID: 24828205 DOI: 10.3390/ijms15058458]
  - 38 Zhang GJ, Li JS, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T. MicroRNA-106b promotes colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting DLC1. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 73 [PMID: 26223867 DOI: 10.1186/s13046-015-0189-7]
  - 39 Ke TW, Hsu HL, Wu YH, Chen WT, Cheng YW, Cheng CW. MicroRNA-224 suppresses colorectal cancer cell migration by targeting Cdc42. *Dis Markers* 2014; 2014: 617150 [PMID: 24817781 DOI: 10.1155/2014/617150]
  - 40 Xue Q, Sun K, Deng HJ, Lei ST, Dong JQ, Li GX. MicroRNA-338-3p inhibits colorectal carcinoma cell invasion and migration by targeting smoothened. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 13-21 [PMID: 24277750 DOI: 10.1093/jco/hyt181]
  - 41 Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2689-2698 [PMID: 23803016]
  - 42 Zhang H, Li Y, Lai M. The microRNA network and tumor metastasis. *Oncogene* 2010; 29: 937-948 [PMID: 19935707 DOI: 10.1038/onc.2009.406]
  - 43 Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 918-925 [PMID: 19614619 DOI: 10.1042/BST0370918]
  - 44 Liu X, Zhang Z, Sun L, Chai N, Tang S, Jin J, Hu H, Nie Y, Wang X, Wu K, Jin H, Fan D. MicroRNA-499-5p promotes cellular invasion and tumor metastasis in colorectal cancer by targeting FOXO4 and PDCD4. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1798-1805 [PMID: 21934092 DOI: 10.1093/carcin/bgr213]
  - 45 Meng X, Wu J, Pan C, Wang H, Ying X, Zhou Y, Yu H, Zuo Y, Pan Z, Liu RY, Huang W. Genetic and epigenetic down-regulation of microRNA-212 promotes colorectal tumor metastasis via dysregulation of MnSOD. *Gastroenterology* 2013; 145: 426-436.e1-e6 [PMID: 23583431 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.004]
  - 46 Zhang GJ, Xiao HX, Tian HP, Liu ZL, Xia SS, Zhou T. Upregulation of microRNA-155 promotes the migration and invasion of colorectal cancer cells through the regulation of claudin-1 expression. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1375-1380 [PMID: 23588589 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1348]
  - 47 Singh AB, Sharma A, Smith JJ, Krishnan M, Chen X, Eschrich S, Washington MK, Yeatman TJ, Beauchamp RD, Dhawan P. Claudin-1 up-regulates the repressor ZEB-1 to inhibit E-cadherin expression in colon cancer cells. *Gastroenterology* 2011; 141: 2140-2153 [PMID: 21878201 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.038]
  - 48 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79: 313-320 [PMID: 21412018 DOI: 10.1159/000323283]
  - 49 Ji D, Chen Z, Li M, Zhan T, Yao Y, Zhang Z, Xi J, Yan L, Gu J. MicroRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1. *Mol Cancer* 2014; 13: 86 [PMID: 24755295 DOI: 10.1186/1476-4598-13-86]
  - 50 Srinivas C, Ramaiah MJ, Lavanya A, Yerramsetty S, Kavi Kishor PB, Basha SA, Kamal A, Bhadra U, Bhadra MP. Novel Etoposide Analogue Modulates Expression of Angiogenesis Associated microRNAs and Regulates Cell Proliferation by Targeting STAT3 in Breast Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0142006 [PMID: 26551008 DOI: 10.1371/journal.pone.0142006]
  - 51 Wang J, Du Y, Liu X, Cho WC, Yang Y. MicroRNAs as Regulator of Signaling Networks in Metastatic Colon Cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 823620 [PMID: 26064956 DOI: 10.1155/2015/823620]
  - 52 Yamakuchi M, Yagi S, Ito T, Lowenstein CJ. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e20291 [PMID: 21629773 DOI: 10.1371/journal.pone.0020291]
  - 53 Nagaraju GP, Bramhachari PV, Raghu G, El-Rayes BF. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ : Its role in colorectal carcinogenesis and metastasis. *Cancer Lett* 2015; 366: 11-18 [PMID: 26116902 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.005]
  - 54 Zhang Y, Wang X, Xu B, Wang B, Wang Z, Liang Y, Zhou J, Hu J, Jiang B. Epigenetic silencing of miR-126 contributes to tumor invasion and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1976-1984 [PMID: 23900443 DOI: 10.3892/or.2013.2633]
  - 55 Dobrucki LW, Tsutsumi Y, Kalinowski L, Dean



- J, Gavin M, Sen S, Mendizabal M, Sinusas AJ, Aikawa R. Analysis of angiogenesis induced by local IGF-1 expression after myocardial infarction using microSPECT-CT imaging. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 1071-1079 [PMID: 19850049 DOI: 10.1016/j.jmcc.2009.10.008]
- 56 Guo ST, Jiang CC, Wang GP, Li YP, Wang CY, Guo XY, Yang RH, Feng Y, Wang FH, Tseng HY, Thorne RF, Jin L, Zhang XD. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1910-1920 [PMID: 22710713 DOI: 10.1038/onc.2012.214]
- 57 Sundaram P, Hultine S, Smith LM, Dews M, Fox JL, Biyashev D, Schelter JM, Huang Q, Cleary MA, Volpert OV, Thomas-Tikhonenko A. p53-responsive miR-194 inhibits thrombospondin-1 and promotes angiogenesis in colon cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 7490-7501 [PMID: 22028325 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1124]
- 58 Weizman AV, Nguyen GC. Colon cancer screening in 2010: an up-date. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 181-188 [PMID: 20485255]
- 59 Zheng G, Du L, Yang X, Zhang X, Wang L, Yang Y, Li J, Wang C. Serum microRNA panel as biomarkers for early diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 1985-1992 [PMID: 25233400 DOI: 10.1038/bjc.2014.489]
- 60 Weinberg DS, Schoen RE. In the clinic. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2014; 160: [PMID: 24798544 DOI: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005]
- 61 Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herrerros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697-706 [PMID: 22356323 DOI: 10.1056/NEJMoa1108895]
- 62 Fakih MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 579-587; discussion 588, 594, 596 passim [PMID: 16773844]
- 63 Okugawa Y, Toiyama Y, Goel A. An update on microRNAs as colorectal cancer biomarkers: where are we and what's next? *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 999-1021 [PMID: 25163355 DOI: 10.1586/14737159.2014.946907]
- 64 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-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 USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 65 Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 7223-7233 [PMID: 21609964 DOI: 10.1093/nar/gkr254]
- 66 Kanaan Z, Roberts H, Eichenberger MR, Billeter A, Ocheretner G, Pan J, Rai SN, Jorden J, Williford A, Galandiuk S. A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 400-408 [PMID: 24022433 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc]
- 67 Ho GY, Jung HJ, Schoen RE, Wang T, Lin J, Williams Z, Weissfeld JL, Park JY, Loudig O, Suh Y. Differential expression of circulating microRNAs according to severity of colorectal neoplasia. *Transl Res* 2015; 166: 225-232 [PMID: 25770825 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.02.004]
- 68 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 [PMID: 19876917 DOI: 10.1002/ijc.25007]
- 69 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]
- 70 Yang X, Zeng Z, Hou Y, Yuan T, Gao C, Jia W, Yi X, Liu M. MicroRNA-92a as a potential biomarker in diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e88745 [PMID: 24551148 DOI: 10.1371/journal.pone.0088745]
- 71 Yamada A, Horimatsu T, Okugawa Y, Nishida N, Honjo H, Ida H, Kou T, Kusaka T, Sasaki Y, Yagi M, Higurashi T, Yukawa N, Amanuma Y, Kikuchi O, Muto M, Ueno Y, Nakajima A, Chiba T, Boland CR, Goel A. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b Are Promising Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4234-4242 [PMID: 26038573 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2793]
- 72 Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, Nagasaka T, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 849-859 [PMID: 23704278 DOI: 10.1093/jnci/djt101]
- 73 Yang Y, Gu X, Zhou M, Xiang J, Chen Z. Serum microRNAs: A new diagnostic method for colorectal cancer. *Biomed Rep* 2013; 1: 495-498 [PMID: 24648974 DOI: 10.3892/br.2013.109]
- 74 Shan L, Ji Q, Cheng G, Xia J, Liu D, Wu C, Zhu B, Ding Y. Diagnostic value of circulating miR-21 for colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Biomark* 2015; 15: 47-56 [PMID: 25524942 DOI: 10.3233/CBM-140437]
- 75 Phua LC, Chue XP, Koh PK, Cheah PY, Chan EC, Ho HK. Global fecal fecal microRNA profiling in the identification of biomarkers for colorectal cancer screening among Asians. *Oncol Rep* 2014; 32: 97-104 [PMID: 24841830 DOI: 10.3892/or.2014.3193]
- 76 Koga Y, Yamazaki N, Yamamoto Y, Yamamoto S, Saito N, Kakugawa Y, Otake Y, Matsumoto M,

- Matsumura Y. Fecal miR-106a is a useful marker for colorectal cancer patients with false-negative results in immunochemical fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1844-1852 [PMID: 23950216 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0512]
- 77 Schee K, Boye K, Abrahamsen TW, Fodstad Ø, Flatmark K. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 505 [PMID: 23121918 DOI: 10.1186/1471-2407-12-505]
  - 78 Xu XH, Wu XB, Wu SB, Liu HB, Chen R, Li Y. Identification of miRNAs differentially expressed in clinical stages of human colorectal carcinoma-an investigation in Guangzhou, China. *PLoS One* 2014; 9: e94060 [PMID: 24743265 DOI: 10.1371/journal.pone.0094060]
  - 79 Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347-1359 [PMID: 16524974 DOI: 10.1093/annonc/mdl029]
  - 80 Kandioler D, Mittlböck M, Kappel S, Puhalla H, Herbst F, Langner C, Wolf B, Tschmelitsch J, Schippinger W, Steger G, Hofbauer F, Samonigg H, Gnant M, Teleky B, Kührer I. TP53 Mutational Status and Prediction of Benefit from Adjuvant 5-Fluorouracil in Stage III Colon Cancer Patients. *EBioMedicine* 2015; 2: 825-830 [PMID: 26425688 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.003]
  - 81 Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro. *Pharmacol Res* 2007; 56: 248-253 [PMID: 17702597 DOI: 10.1016/j.phrs.2007.07.001]
  - 82 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
  - 83 Akao Y, Noguchi S, Iio A, Kojima K, Takagi T, Naoe T. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. *Cancer Lett* 2011; 300: 197-204 [PMID: 21067862 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.006]
  - 84 Akao Y, Khoo F, Kumazaki M, Shinohara H, Miki K, Yamada N. Extracellular disposal of tumor-suppressor miRs-145 and -34a via microvesicles and 5-FU resistance of human colon cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 1392-1401 [PMID: 24447928 DOI: 10.3390/ijms15011392]
  - 85 Karaayvaz M, Zhai H, Ju J. miR-129 promotes apoptosis and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2013; 4: e659 [PMID: 23744359 DOI: 10.1038/cddis.2013.193]
  - 86 Rasmussen MH, Jensen NF, Tarpgaard LS, Qvortrup C, Rømer MU, Stenvang J, Hansen TP, Christensen LL, Lindebjerg J, Hansen F, Jensen BV, Hansen TF, Pfeiffer P, Brünner N, Ørntoft TF, Andersen CL. High expression of microRNA-625-3p is associated with poor response to first-line oxaliplatin based treatment of metastatic colorectal cancer. *Mol Oncol* 2013; 7: 637-646 [PMID: 23506979 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.02.016]
  - 87 Svoboda M, Izakovicova Holla L, Seif R, Vrtkova I, Kocakova I, Tichy B, Dvorak J. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 33: 541-547 [PMID: 18695884]
  - 88 Deyati A, Bagewadi S, Senger P, Hofmann-Apitius M, Novac N. Systems approach for the selection of micro-RNAs as therapeutic biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 8013 [PMID: 25622824 DOI: 10.1038/srep08013]
  - 89 Qian X, Yu J, Yin Y, He J, Wang L, Li Q, Zhang LQ, Li CY, Shi ZM, Xu Q, Li W, Lai LH, Liu LZ, Jiang BH. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers. *Cell Cycle* 2013; 12: 1385-1394 [PMID: 23574723 DOI: 10.4161/cc.24477]
  - 90 Zhou Y, Wan G, Spizzo R, Ivan C, Mathur R, Hu X, Ye X, Lu J, Fan F, Xia L, Calin GA, Ellis LM, Lu X. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM kinase. *Mol Oncol* 2014; 8: 83-92 [PMID: 24145123 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.004]
  - 91 Hansen TF, Sørensen FB, Lindebjerg J, Jakobsen A. The predictive value of microRNA-126 in relation to first line treatment with capecitabine and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 83 [PMID: 22397399 DOI: 10.1186/1471-2407-12-83]
  - 92 Orang AV, Safaralizadeh R, Hosseinpour Feizi MA. Insights into the diverse roles of miR-205 in human cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 577-583 [PMID: 24568460]
  - 93 Du W, Ma XL, Zhao C, Liu T, Du YL, Kong WQ, Wei BL, Yu JY, Li YY, Huang JW, Li ZK, Liu L. Associations of single nucleotide polymorphisms in miR-146a, miR-196a, miR-149 and miR-499 with colorectal cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1047-1055 [PMID: 24568449]
  - 94 Orang AV, Barzegari A. MicroRNAs in colorectal cancer: from diagnosis to targeted therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6989-6999 [PMID: 25227782]
  - 95 Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-689 [PMID: 16258535 DOI: 10.1038/nature04303]
  - 96 Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, Harris CC, Chen K, Hamilton SR, Zhang W. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e17745 [PMID: 21445232 DOI: 10.1371/journal.pone.0017745]
  - 97 Tsai HL, Yang IP, Huang CW, Ma CJ, Kuo CH, Lu CY, Juo SH, Wang JY. Clinical significance of microRNA-148a in patients with early relapse of stage II stage and III colorectal cancer after curative resection. *Transl Res* 2013; 162: 258-268 [PMID: 23933284 DOI: 10.1016/j.trsl.2013.07.009]
  - 98 Zhang GJ, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T.

- MiR-378 is an independent prognostic factor and inhibits cell growth and invasion in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 109 [PMID: 24555885 DOI: 10.1186/1471-2407-14-109]
- 99 Zhang GJ, Li Y, Zhou H, Xiao HX, Zhou T. miR-20a is an independent prognostic factor in colorectal cancer and is involved in cell metastasis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 283-291 [PMID: 24737193 DOI: 10.3892/mmr.2014.2144]
- 100 Nielsen BS, Jørgensen S, Fog JU, Søkilde R, Christensen IJ, Hansen U, Brünner N, Baker A, Møller S, Nielsen HJ. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 27-38 [PMID: 21069438 DOI: 10.1007/s10585-010-9355-7]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 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: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  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, 表内个位数、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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  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  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, 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

