



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.021
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3824.shtml

· 文献综述 ·

microRNA：胰腺癌早期诊断的潜在标记物

李衍训 综述 孙晋津 审校

(天津医科大学第二医院 普通外科, 天津 300210)

摘要

胰腺癌以其与发病率近乎持平的病死率, 已成为最致命的恶性肿瘤之一, 如何提高胰腺癌的早期诊断率和胰腺癌的治疗及预后效果是目前亟待解决的问题。microRNA (miRNA) 在胰腺癌早期就出现异常表达, 并可能成为肿瘤标志物用于胰腺癌的早期诊断。笔者通过回顾胰腺癌早期诊断的进展及目前存在的问题, 重点探讨 miRNA 在胰腺癌早期诊断中的潜在重要作用。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(3):367-371]

关键词

胰腺肿瘤 / 诊断; 微 RNAs; 综述文献
中图分类号: R735.9

MicroRNAs: potential markers for early diagnosis of pancreatic cancer

LI Yanxun, SUN Jinjin

(Department of General Surgery, the Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300210, China)

Corresponding author: SUN Jinjin, Email: surgeryli@hotmail.com

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most lethal cancers because of its nearly identical mortality and morbidity rates, and how to improve the early detection rate, treatment and prognosis of this disease is presently an urgent issue. Aberrant expression of microRNAs (miRNAs) have been found in pancreatic cancer at its early stage, so miRNAs may be used as tumor markers for early detection of pancreatic cancer. In this paper, the authors, after reviewing the advances and current problems in early diagnosis of pancreatic cancer, address the potentially important role of miRNAs in early diagnosis of pancreatic cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(3):367-371]

KEYWORDS

Pancreatic Neoplasms/diag; MicroRNAs; Review
CLC number: R735.9

最初, 在线虫中被发现的 microRNA (miRNA), 已经被证实存在于几乎所有的真核生物中^[1], 目前被确定的人类 miRNA 大约有超过 1 000 种^[2], 最近的研究表明, miRNA 参与各种各样的调节途径, 包

括个体发育^[3]、病毒防御^[4]、造血过程^[5]、器官形成^[6-7]、细胞增殖分化和凋亡^[8-9]以及肿瘤形成^[10-12]等等。miRNA 在胰腺癌的发病机制、进展过程、诊断、治疗、预后等方面都发挥着非常重要的作用^[13-16]。

胰腺导管腺癌是全球第 5 大最常见的癌症死因^[17-18], 是最致命的常见恶性肿瘤。胰腺癌具有起病隐匿, 早期阶段的诊断极为困难的特点^[19]。诊断上的短板, 直接造成了大约 80% 临床上确诊的胰腺癌处于进展期或晚期^[20-21], 给治疗增加了困难, 许多患者不能够及时获得有效的治疗, 这也

收稿日期: 2013-12-24; 修订日期: 2014-02-24。

作者简介: 李衍训, 天津医科大学第二医院硕士研究生, 主要从事胰腺癌诊治及肝胆疾病治疗方面的研究。

通信作者: 孙晋津, Email: surgeryli@hotmail.com

可能是导致胰腺癌治疗较差,病死率居高不下的主要原因之一。

1 胰腺癌早期诊断的现状

1.1 胰腺癌早期诊断的重要性

临床上胰腺癌早期诊断的目的就是发现早期胰腺癌,以便早期手术治疗改善预后。如果胰腺癌已非早期或直径 >2 cm,则其生存率明显降低。有研究^[22-23]表明,对于局部肿瘤直径 <2 cm 并且没有淋巴结或胰腺外转移的患者,完整的手术切除能使 5 年生存率提升到 30%~60%,而对于肿瘤直径 <1 cm 的患者,能将 5 年生存率进一步提升到 75%。这突出了早期诊断在胰腺癌整个疾病过程中的重要地位。

1.2 传统的诊断及进展

首先,检测血清肿瘤标志物是胰腺癌诊断的常规方法之一。CA19-9 是目前临床上最有价值也是应用最多的一种肿瘤相关抗原^[24],其诊断胰腺癌敏感性较高,但特异性不高,容易出现假阳性,然而可以通过联合检测 3~4 种肿瘤标志物来提高准确性。其次,内镜及影像学检查在临床上占有重要位置,如经腹 B 超、螺旋 CT、正电子发射断层扫描(PET)、磁共振胰胆管成像(MRCP)、内镜逆行胰胆管造影检查(ERCP)、超声内镜检查(EUS)、经口胰管镜(POPS)、胰管内超声检查(PIDUS)等。然而,这些检测手段对资金和技术的要求较高,因此不能够随时用来在疾病的早期阶段进行检测^[25]。目前,在影像学方面的发展极大的提高了对胰腺肿瘤的早期检出率和定性定位能力,但是对于检出直径 <1 cm 的早期病变仍是相当困难的^[26];常用的还有基因组学诊断和蛋白组学诊断。Däbritz 等^[27]通过检测 56 例胰腺癌患者血浆中 K-ras 的突变,发现该基因的诊断敏感性和特异性分别为 36% 和 100%,而检测胰液分别为 63% 和 100%。

1.3 胰腺癌早期诊断的瓶颈

多数胰腺癌是没有特异性临床症状的潜伏性疾病^[28]。由于胰腺是腹膜后器官,即使经过几十年的研究,也没有诊断检查能够充分发挥其临床实践价值^[26]。胰腺癌的特点之一是由致密纤维结缔组织形成的致密粘连特性,肿瘤分泌的因子被稀释,这更增加了早期探测诊断的难度^[29]。最近的研究^[30-35]表明,miRNA 在胰腺癌的早期诊断中具有潜在的重要价值。

2 miRNA 概况

最初 miRNA 与癌症的关系,来源于对染色体 13q14 缺失的人类慢性淋巴细胞白血病的研究^[36]。目前许多研究^[37-38]也已经证实,一部分 miRNA 能促进肿瘤的形成,而有些能通过减少细胞增殖、抑制细胞的生存和分化来发挥肿瘤抑制作用。Lee 等^[30]采用实时 PCR 定量方法,发现 100 种前体 miRNA 分布于胰腺癌和结缔组织之中,其中包括 miR-155、miR-21、miR-221、miR-222 等其他肿瘤有表达的 miRNA,也有先前其他肿瘤未报道的 miR-376a、miR-301;虽然,miRNA 在肿瘤发展中的作用仍未完全清楚,但是 miRNA 可能通过作用于癌基因或抑癌基因,参与到胰腺癌的形成过程。

3 miRNA 与胰腺癌的早期诊断

3.1 与传统诊断标记物 CA19-9 相比的潜在优势

Goggins 等^[39]认为,胰腺癌的最佳治疗时期是其早期阶段,所以有关胰腺癌标记物临床研究的重点应该是处在胰腺癌早期阶段的患者。为了发现胰腺癌中更准确和敏感的生物标记物,研究者们已经开始描述 miRNA,这很可能应用到胰腺癌的早期诊断^[35]。升高的 CA19-9 同样能在急慢性胰腺炎、梗阻性黄疸和肝硬化等非恶性的病变中被检测到^[40-42],这降低了其诊断的特异性。有研究^[43-44]显示,CA19-9 与肿瘤的大小和分期相关,不能够提高胰腺癌的早期诊断效果。Wan 等^[45]通过 Meta 分析提示,miRNA 在胰腺癌的诊断中具有 89% 的敏感性和 93% 的特异性。而且,平均每个 miRNA 能识别大约 100 种不同的 mRNA 靶点^[46-47]。以上表明,在胰腺癌的早期诊断中,miRNA 可能比 CA19-9 具有更大的潜在优势。

3.2 miRNA 在胰腺癌与其它肿瘤鉴别中的作用

miRNA 的差异化表达可以应用到胰腺癌与其它肿瘤的鉴别诊断。例如,相对于小鼠的大脑、心脏和肝组织,miR-375 和 miR-376 在小鼠的胰腺和胰岛细胞表达具有更显著增高的水平^[48]。区分各种肿瘤类型的 217 种 miRNA 要比 16 000 种 mRNA 探针具有更高的精确性^[37];此外,它们的体积小、稳定和易提取的特性,使其能更好地应用到诊断和预后治疗中。胰腺癌组织中存在 miRNA 的异常表达,而且 miRNA 的差异表达有胰腺癌的组织特异性,因此 miRNA 可以用于胰腺癌与其他脏器组织来源恶性肿瘤的鉴别诊断^[49-51]。

3.3 miRNA 在胰腺癌与自身良性病变鉴别中的作用

有研究^[52]显示, miRNA 的表达差异可以用来区分胰腺组织本身的良恶性病变。最近有研究^[53]已经证实,与肿瘤周围正常或良性的胰腺组织相比, miR-132 和 miR-212 在胰腺癌中是高表达的,这很有可能用来区分胰腺的良恶性病变。同样,表达增加的 miR-103 和 miR-107 与表达降低的 miR-155 也能够将肿瘤与正常胰腺区分开^[54]。Nagao 等^[55]也发现,与正常的胰腺组织相比,有 28 种 miRNA 在胰腺导管腺癌中是上调表达的,然而有 48 种是下调表达的。Bauer 等^[13]分别比较了在胰腺导管腺癌和正常胰腺或慢性胰腺炎的组织 and 血液样本中 miRNA 的分化表达情况,其中血液样本中的 36 种 miRNA 能够将胰腺导管腺癌与健康个体区分出来,并具有 97.3% 的敏感性和 95.0% 的特异性。若将 CA19-9 与 miR-16、miR-196a 相结合也能较好的把胰腺癌患者与健康的对照组鉴别出来,并具有 92% 的敏感性和 95.6% 的特异性^[26]。利用 miRNA 可以进一步区分胰腺的良性病变、癌前病变和恶性胰腺囊性病变^[52]。因此,在胰腺导管腺癌的早期诊断中,结合 miRNA 可能提供更高的诊断准确性。

3.4 miRNA 在胰腺癌术前诊断的研究

Kong 等^[56]发现, miR-196a 在血清中升高的程度与胰腺导管腺癌的低生存率和恶性程度有很强的关联,并且 miR-196a 可用来帮助选择早期适合手术的患者。然而,对于可手术切除的胰腺癌,只有 60% 的患者可发现升高的 CA19-9^[57]。最近一项研究^[58]表明,在粪便样本中检测基因标记物如 k-ras 和 p53,可能会检测到早期胰腺癌。Sadakari 等^[59]证实,胰腺导管腺癌患者的胰液和组织中, miRNA-21 和 miRNA-155 都是高表达的,它们可以作为胰腺导管腺癌的早期诊断标记物,并有可能应用到胰腺癌的术前诊断中。

3.5 miRNA 在人血液中的研究

CA19-9、CA-50、CEA 等是胰腺癌传统的肿瘤标记物,而 miRNA 作为新颖的肿瘤标记物为胰腺癌的早期诊断提供了新的思路^[60]。研究^[61-62]证实,实体肿瘤中的 miRNA 同样能够在外周血中被检测到,此外血清中的 miRNA 在室温下是很稳定的。最近研究^[63]发现,检测循环血液中增加的 miR-1290 在提高胰腺癌的早期诊断方面很有潜力。同样,血清中 miR-192 可能作为胰腺导管腺癌的敏感诊断标记物^[64]。Wang 等^[65]发现联合检测胰腺癌血浆 4 种 miRNA (miR-21、miR-210、miR-155 和

miR-196a) 可诊断出胰腺癌,敏感性和特异性分别为 64% 和 89%; Ho 等^[66]亦发现胰腺癌患者血浆 miR-210 水平比年龄匹配健康对照高 1.7~4 倍,从而可诊断出胰腺癌。Singh 等^[67]发现,血浆 miRNA 能成为敏感和特异性的血液生物标记物。上述研究表明,血浆 miRNA 既可作为胰腺癌早期诊断的生物标记,也为胰腺癌的发病机制研究提供了新线索。

4 展望和讨论

miRNA 在胰腺的发育,胰腺肿瘤的发生和进展过程中都起到非常重要的作用,识别胰腺癌中特异的 miRNA,不仅可以区分胰腺的良恶性病变,还可以为胰腺癌的早期诊断提供有价值的信息。

对于 miRNA 的研究成果,如何更为有效的应用到临床实践和个体化的诊治当中是我们所面临的挑战之一。虽然将 miRNA 应用到胰腺癌的早期诊断中,还需要进一步研究,但是目前研究结果表明,miRNA 可作为胰腺癌的诊断性筛查,miRNA 表达谱是潜在的早期诊断标记物。有研究^[68]发现,miRNA 表达谱与胰腺癌的发生发展密切相关。此外,miRNA 也为胰腺癌的靶向治疗、预后等方面提供了新的思路^[69],这对于提高胰腺癌患者的生存率,提高患者的预期生存时间及生活质量都具有重要的意义。

参考文献

- [1] Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors[J]. *Mol Cell*, 2004,16(6):861-865.
- [2] Griffiths-Jones S, Saini H K, van Dongen S, et al. miRBase: tools for microRNA genomics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(Database issue):D154-D158.
- [3] Ying SY, Chang DC, Lin SL. The MicroRNA[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 936:1-19.
- [4] Gottwein E. Roles of microRNAs in the life cycles of mammalian viruses[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 371:201-227.
- [5] 林君, 战榕. miRNA 在造血调控和骨髓增殖性肿瘤中作用的研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(4):1071-1074.
- [6] Khoshgoo N, Kholdebarin R, Iwasio BM, et al. MicroRNAs and lung development[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(4):317-323.
- [7] Joglekar MV, Joglekar VM, Hardikar AA. Expression of islet-specific microRNAs during human pancreatic development[J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9(2):109-113.
- [8] Mathieu J, Ruohola-Baker H. Regulation of stem cell populations by microRNAs[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 786:329-351.

- [9] Luo W, Nie Q, Zhang X. MicroRNAs involved in skeletal muscle differentiation[J]. *J Genet Genomics*, 2013, 40(3):107–116.
- [10] Lawrie CH. MicroRNAs in hematological malignancies[J]. *Blood Rev*, 2013, 27(3):143–154.
- [11] Zhan H, Cardozo C, Raza A. MicroRNAs in myeloproliferative neoplasms[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(4):471–483.
- [12] Papaconstantinou IG, Lykoudis PM, Gazouli M, et al. A review on the role of microRNA in biology, diagnosis, and treatment of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Pancreas*, 2012, 41(5):671–677.
- [13] Bauer AS, Keller A, Costello E, et al. Diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis by measurement of microRNA abundance in blood and tissue[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34151.
- [14] Wan C, Shen Y, Yang T, et al. Diagnostic value of microRNA for pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(5):749–755.
- [15] Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, et al. Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(11):1558–1568.
- [16] Zhang L, Jamaluddin MS, Weakley SM, et al. Roles and mechanisms of microRNAs in pancreatic cancer[J]. *World J Surg*, 2011, 35(8):1725–1731.
- [17] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(4):765–781.
- [18] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10–29.
- [19] Long J, Zhang Y, Yu X, et al. Overcoming drug resistance in pancreatic cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(7):817–828.
- [20] Jimeno A, Hidalgo M. Molecular biomarkers: their increasing role in the diagnosis, characterization, and therapy guidance in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(4):787–796.
- [21] Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(3):163–172.
- [22] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4):225–249.
- [23] Chu D, Kohlmann W, Adler DG. Identification and screening of individuals at increased risk for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes[J]. *JOP*, 2010, 11(3):203–212.
- [24] Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(3):340–351.
- [25] Bhat K, Wang F, Ma Q, et al. Advances in biomarker research for pancreatic cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(17):2439–2451.
- [26] Kaur S, Baine M J, Jain M, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments[J]. *Biomark Med*, 2012, 6(5):597–612.
- [27] Däbritz J, Preston R, Hänfler J, et al. Follow-up study of K-ras mutations in the plasma of patients with pancreatic cancer: correlation with clinical features and carbohydrate antigen 19-9[J]. *Pancreas*, 2009, 38(5):534–541.
- [28] Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, et al. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815(1):44–64.
- [29] Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4):1186–1197.
- [30] Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, et al. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(5):1046–1054.
- [31] Papaconstantinou IG, Manta A, Gazouli M, et al. Expression of microRNAs in patients with pancreatic cancer and its prognostic significance[J]. *Pancreas*, 2013, 42(1):67–71.
- [32] Fong ZV, Winter JM. Biomarkers in pancreatic cancer: diagnostic, prognostic, and predictive[J]. *Cancer J*, 2012, 18(6):530–538.
- [33] Rachagani S, Kumar S, Batra SK. MicroRNA in pancreatic cancer: pathological, diagnostic and therapeutic implications[J]. *Cancer Lett*, 2010, 292(1):8–16.
- [34] Mardin WA, Mees ST. MicroRNAs: novel diagnostic and therapeutic tools for pancreatic ductal adenocarcinoma?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11):3183–3189.
- [35] Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(4):623–631.
- [36] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24):15524–15529.
- [37] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature*, 2005, 435(7043):834–838.
- [38] Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, et al. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation[J]. *Genome Biol*, 2004, 5(3):R13.
- [39] Goggins M. Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia[J]. *Semin Oncol*, 2007, 34(4):303–310.
- [40] Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen[J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(4):350–355.
- [41] Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3):441–447.
- [42] Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review[J]. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35 (Pt 3):364–370.
- [43] Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(2):164–169.
- [44] Schmiegel WH, Kreiker C, Eberl W, et al. Monoclonal antibody

- defines CA 19-9 in pancreatic juices and sera[J]. *Gut*, 1985, 26(5):456-460.
- [45] Wan C, Shen Y, Yang T, et al. Diagnostic value of microRNA for pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(5):749-755.
- [46] Brennecke J, Stark A, Russell RB, et al. Principles of microRNA-target recognition[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(3):e85.
- [47] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. *Cell*, 2005, 120(1):15-20.
- [48] Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion[J]. *Nature*, 2004, 432(7014):226-230.
- [49] Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis[J]. *JAMA*, 2007, 297(17):1901-1908.
- [50] Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes[J]. *RNA*, 2005, 11(3):241-247.
- [51] Sood P, Krek A, Zavolan M, et al. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(8):2746-2751.
- [52] Henry JC, Bassi C, Giovinazzo F, et al. MicroRNA from pancreatic duct aspirate differentiates cystic lesions of the pancreas[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(Suppl 3):S661-S666.
- [53] Park JK, Henry JC, Jiang J, et al. miR-132 and miR-212 are increased in pancreatic cancer and target the retinoblastoma tumor suppressor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(4):518-523.
- [54] Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, et al. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29):4677-4684.
- [55] Nagao Y, Hisaoka M, Matsuyama A, et al. Association of microRNA-21 expression with its targets, PDCD4 and TIMP3, in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(1):112-121.
- [56] Kong X, Du Y, Wang G, et al. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(2):602-609.
- [57] Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(20):4524-4531.
- [58] Haug U, Wente MN, Seiler CM, et al. Stool testing for the early detection of pancreatic cancer: rationale and current evidence[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(6):753-759.
- [59] Sadakari Y, Ohtsuka T, Ohuchida K, et al. MicroRNA expression analyses in preoperative pancreatic juice samples of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *JOP*, 2010, 11(6):587-592.
- [60] Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Biomarkers for pancreatic cancer: promising new markers and options beyond CA 19-9[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6):3279-3292.
- [61] Fan AC, Goldrick MM, Ho J, et al. A quantitative PCR method to detect blood microRNAs associated with tumorigenesis in transgenic mice[J]. *Mol Cancer*, 2008, 7:74.
- [62] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30):10513-10518.
- [63] Li A, Yu J, Kim H, et al. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13):3600-3610.
- [64] Zhao C, Zhang J, Zhang S, et al. Diagnostic and biological significance of microRNA-192 in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1):276-284.
- [65] Wang J, Chen J, Chang P, et al. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009, 2(9):807-813.
- [66] Ho AS, Huang X, Cao H, et al. Circulating miR-210 as a Novel Hypoxia Marker in Pancreatic Cancer[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(2):109-113.
- [67] Singh P, Srinivasan R, Wig JD. Major molecular markers in pancreatic ductal adenocarcinoma and their roles in screening, diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Pancreas*, 2011, 40(5):644-652.
- [68] 郑岩松, 谢荣臻, 石铮. MicroRNA 在人胰腺癌中表达谱的初步研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(3):312-316.
- [69] 于琦, 赵平, 马洁, 等. MicroRNA 与胰腺癌关系的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(3):344-349.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李衍训, 孙晋津. microRNA: 胰腺癌早期诊断的潜在标记物[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3):367-371. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.021

Cite this article as: LI YX, SUN JJ. MicroRNAs: potential markers for early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(3):367-371. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.021