



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.012  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4069.shtml

· 基础研究 ·

# miRNA-21、miRNA-135b、miRNA-141 在结肠癌中的表达及其意义

姜训圳, 赵科, 何向辉

(天津医科大学总医院 普通外科, 天津 300052)

## 摘要

**目的:** 探讨 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 在结肠癌中的表达及其意义。

**方法:** 用荧光实时定量 PCR 检测 3 种 miRNA 在结肠癌组织与癌旁正常结肠黏膜组织中的表达, 以及在结肠癌患者和健康对照人群血浆中的表达。分析 3 种 miRNA 与结肠癌患者临床病理因素的关系。

**结果:** 3 种 miRNA 的表达水平在结肠癌组织中均高于癌旁正常结肠黏膜组织、在结肠癌患者血浆中均明显高于健康对照人群 (均  $P < 0.05$ ) ; miRNA-21 的表达水平与肿瘤分期及浸润深度有关, miRNA-135b 的表达水平与肿瘤的分期及淋巴结转移有关, miRNA-141 的表达水平与肿瘤的分期、浸润深度及淋巴结转移有关 (均  $P < 0.05$ ) ; miRNA-21 在结肠癌组织和患者血浆中的表达水平无明显相关性 ( $r = 0.459$ ,  $P = 0.072$ ) , miRNA-135b、miRNA-141 在结肠癌组织和患者血浆中的表达水平成正相关 ( $r = 0.686$ ,  $P = 0.042$ ;  $r = 0.742$ ,  $P = 0.026$ ) 。

**结论:** miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 在结肠癌患者中表达上调, 均可能与结肠癌的发生发展密切相关, 且均可能为潜在的肿瘤标记物以及治疗靶点。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1367-1372]

## 关键词

结肠肿瘤; 微 RNAs; 肿瘤标记, 生物学  
中图分类号: R735.3

## Expressions of miRNA-21, miRNA-135b and miR-141 in colon cancer and the significance

JIANG Xunzhen, ZHAO Ke, HE Xianghui

(Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Corresponding author: HE Xianghui, Email: humphreyhe@163.com

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the expressions of miRNA-21, miRNA-135b and miRNA-141 in colon cancer and their significance.

**Methods:** The expressions of the three miRNAs in colon cancer tissues and their adjacent normal colonic mucosal tissues, as well as in the plasma of colon cancer patients and healthy controls were determined by fluorescent real-time quantitative PCR. The relations of the three miRNAs with clinicopathologic factors of colon cancer patients were analyzed.

**Results:** The expression levels of the three miRNAs in colon cancer tissue were all significantly higher than those in adjacent colonic mucosal tissue, and in plasma of colon cancer patients were all significantly higher than those in plasma of healthy controls (all  $P < 0.05$ ). In colon cancer patients, the miR-21 expression level was significantly

收稿日期: 2013-12-02; 修订日期: 2014-05-30。

作者简介: 姜训圳, 天津医科大学总医院硕士研究生, 主要从事肿瘤基因与免疫治疗方面的研究。

通信作者: 何向辉, Email: humphreyhe@163.com

related to TNM stage and invasion depth, the miR-135b expression level was significantly associated with TNM stage and lymph node metastasis, and the miR-141 expression level was significantly linked to TNM stage, invasion depth and lymph node metastasis (all  $P < 0.05$ ). The miRNA21 showed no obvious correlation between its expression level in colon cancer tissue and plasma of the colon cancer patients ( $r = 0.459$ ,  $P = 0.072$ ), but either miRNA135b or miRNA-141 had a positive correlation between its expression level in colon cancer tissue and plasma of the colon cancer patients ( $r = 0.686$ ,  $P = 0.042$ ;  $r = 0.742$ ,  $P = 0.026$ ).

**Conclusion:** The expressions of miRNA-21, miRNA-135b and miRNA-141 are all up-regulated in colon cancer patients, and they may be closely related to the recurrence and development of this cancer, as well as could be potential tumor markers or therapeutic targets.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(10):1367-1372]

**KEYWORDS** Colonic Neoplasms; MicroRNAs; Tumor Markers, Biological

**CLC number:** R735.3

结肠癌作为常见的恶性肿瘤是世界性的健康难题。在欧美等西方国家，结、直肠癌位于恶性肿瘤第 3 位，位于恶性肿瘤致死原因的第 2 位<sup>[1]</sup>。我国结直肠癌的发病率也在增加。近年来发现微小 RNA (microRNA, miRNA) 在结肠癌的发生、发展、侵袭及转移过程中发挥重要作用。研究 miRNA 在结肠癌中的表达及其作用机制，可以为结肠癌的诊断和治疗提供新思路。本研究通过检测 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 在结肠癌组织和患者血浆中表达，探讨这些基因表达的相关性以及与其结肠癌临床病理特征的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例及标本

收集天津医科大学总医院普通外科 2010 年 6 月—2011 年 3 月期间的结肠癌手术切除标本共 40 例。每例病例均有详细的临床病理资料，所有标本均经病理学诊断证实。患者手术前均未进行化疗、放疗、生物治疗等其他治疗。每例标本均采集结肠癌组织、远切端结肠黏膜组织，标本离体后迅速置入  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  液氮速冻，后置入  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用。血浆标本来自 40 例结肠癌患者术前外周血和 40 例健康对照人群外周血，结肠癌组和对照组人群在年龄性别组成上无统计学差异，有可比性。血浆标本制作流程：抽取外周血 5 mL 置于含 EDTA 抗凝的取血管中，静置 30 min， $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  温度下  $1\ 300\ r/\text{min}$  离心 15 min，取上层澄清血浆至另一 RNase-free Eppendorf 管， $10\ 000\ r/\text{min}$  离心 15 min 后取上层血浆每 300  $\mu\text{L}$  分装至 RNase-free Eppendorf 管，液氮速冻后置于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存，同时收集患者临床资料 (表 1)。

表 1 40 例结肠癌患者临床病理资料

**Table 1 Clinicopathologic characteristics of the 40 colon cancer patients**

临床病理特征	n (%)
性别	
男	18 (45.0)
女	22 (55.0)
年龄 (岁)	
$\geq 60$	29 (72.5)
$< 60$	11 (27.5)
淋巴结转移	
有	24 (60.0)
无	16 (40.0)
原发肿瘤分期	
T <sub>1</sub>	0 (0.0)
T <sub>2</sub>	3 (7.5)
T <sub>3</sub>	33 (82.5)
T <sub>4</sub>	4 (10)
分化程度	
高分化	15 (37.5)
中分化	19 (47.5)
低分化 <sup>1)</sup>	6 (15.0)
TNM 分期	
I	3 (7.5)
II	21 (52.5)
III	12 (30.0)
IV	4 (10.0)

注：1) 包含黏液腺癌

Note: 1) Including mucinous adenocarcinoma

### 1.2 实验方法

**1.2.1 RNA 的提取** 结肠癌组织和癌旁结肠黏膜组织总 RNA 提取采用 TRIzol 试剂 (Invitrogen, 美国) 一步提取法，用 mirVana<sup>TM</sup> PARIS<sup>TM</sup> kit 提取血浆中 RNA，具体步骤按说明书操作。使用紫外分光光度计 (nanodrop 2000, 美国) 测定 RNA 浓度和纯度，琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性。

**1.2.2 逆转录反应** 将 miRNA-21、miRNA-135b

和 miRNA-141 的反转录引物设计成特殊的茎环结构,引物序列由美国 Invitrogen 生物有限公司合成。本实验采用 RNU6B 作为内参。反转录 15  $\mu$ L 反应体系: 7  $\mu$ L 逆转录混合液体系(美国 Invitrogen 生物有限公司)加入 5  $\mu$ L RNA 模板,再加入 3  $\mu$ L 逆转录引物。反应条件: 16  $^{\circ}$ C 30 min, 42  $^{\circ}$ C 30 min, 85  $^{\circ}$ C 5 min。

**1.2.3 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)** 采用 TaqMan 探针法, 20  $\mu$ L 反应液体系(美国 Invitrogen 生物有限公司): TaqMan MicroRNA Assay (20 $\times$ ) 1  $\mu$ L, 逆转录反应产物(1:15 稀释) 1.33  $\mu$ L, TaqMan 2 $\times$  Universal PCR Master Mix II 10  $\mu$ L, DEPC 水 7.67  $\mu$ L。在实时定量 PCR 仪(MJ-RESEARCH, 美国)上进行扩增, 反应条件为: 95  $^{\circ}$ C 10 min, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 60  $^{\circ}$ C 60 s, 40 个循环。反应结束由计算机自动计算各反应管 Ct 值。

### 1.3 统计学处理

miRNA 相对表达量的计算采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算, 公式中, Ct 是荧光达到荧光阈值的循环数,  $\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{管家基因}})_{\text{实验组}} - (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{管家基因}})_{\text{对照组}}$ 。  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法表示的是实验组目

的基因表达相对于对照组的倍数, 使用这一方法可以直接得到实验组目的基因相对于管家基因的定量, 同时可据数学方法推导得出:

$2^{-\Delta\Delta Ct} = \frac{2^{-\Delta Ct_{\text{实验组}}}}{2^{-\Delta Ct_{\text{对照组}}}}$ , 所以在肿瘤组织组内分层比较时可以用  $2^{-\Delta Ct}$  实验组作为统计量, 而在比较肿瘤组织和患者血浆中 miRNA 表达相关性时, 因对照组不一致, 故采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法。采用 SPSS 17.0 软件包进行分析处理。计数资料用百分比 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ), 组内两两比较采用 LSD 法, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 种 miRNA 在结肠癌组织与正常肠黏膜中的表达

3 种 miRNA 的 PCR 扩增曲线见图 1-2。qRT-PCR 结果显示, 结肠癌组织 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 表达水平均明显高于癌旁正常肠黏膜组织(均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

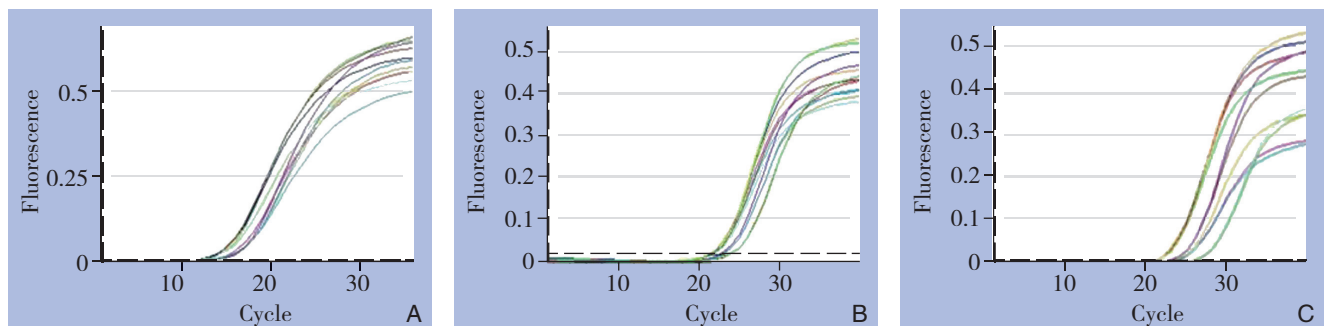


图 1 结肠癌组织中 3 种 miRNA 的扩增曲线 A: miRNA-21; B: miRNA-135b; C: miRNA-141

Figure 1 The amplification curves of the 3 miRNAs in colon cancer tissues A: MiRNA-21; B: MiRNA-135b; C: MiRNA-141

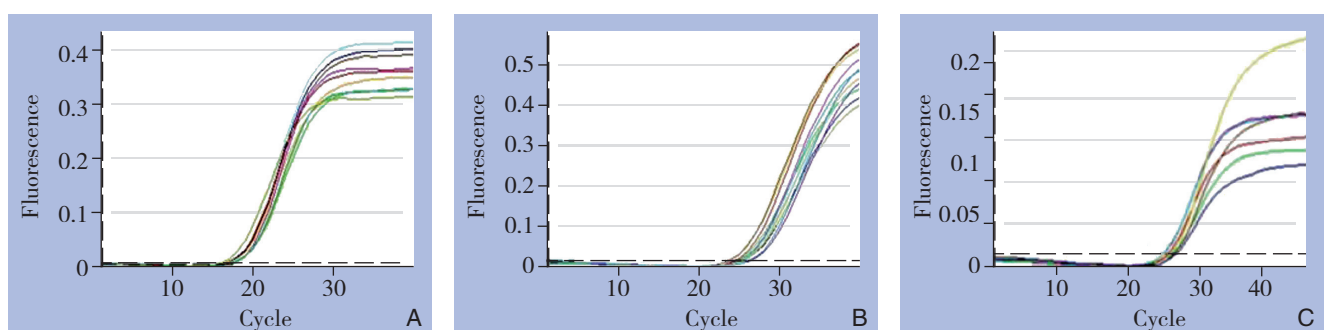


图 2 癌旁正常结肠黏膜组织中 3 种 miRNA 的扩增曲线 A: miRNA-21; B: miRNA-135b; C: miRNA-141

Figure 2 The amplification curves of the 3 miRNAs in adjacent normal colonic mucosal tissues A: MiRNA-21; B: MiRNA-135b; C: MiRNA-141

表 2 3 种 miRNA 在结肠癌组织与正常肠黏膜中的相对表达量

Table 2 The relative expression of miRNA-21, miRNA-135b and miRNA-141 in colon cancer tissue

miRNA	肿瘤组织 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值	正常组织 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值	t	P
miRNA-21	8.490 ± 4.210	4.020 ± 2.130	39.423	0.000
miRNA-135b	0.097 ± 0.041	0.011 ± 0.007	259.63	0.000
miRNA-141	0.186 ± 0.072	0.031 ± 0.017	334.18	0.000

2.2 3 种 miRNA 的表达与结肠癌临床病理特征的关系

结肠癌组织中 3 种 miRNA 在不同性别、年龄组无统计学差异 (均  $P > 0.05$ ) ; miRNA-21 的表

达水平与肿瘤的分期 ( $P = 0.003$ ) 及浸润深度有关 ( $P = 0.018$ ) , miRNA-135b 的表达水平与肿瘤的分期 ( $P = 0.045$ ) 及淋巴结转移有关 ( $P = 0.039$ ) , miRNA-141 的表达水平与肿瘤的分期 ( $P = 0.037$ ) 、浸润深度 ( $P = 0.043$ ) 及淋巴结转移有关 ( $P = 0.019$ ) (表 3) 。

2.3 目的基因在结肠癌患者和健康对照人群血浆中表达差异

结肠癌患者血浆中 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 的表达水平均明显高于正常对照人群, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 4) 。

表 3 3 种 miRNA 的表达水平与结肠癌患者临床病理参数的关系

Table 3 The relations of the 3 miRNAs expression levels with clinicopathologic parameters of colon cancer patients

临床病理参数	n	miRNA-21			miRNA-135b			miRNA-141		
		$2^{-\Delta\Delta Ct}$	t/F	P	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	t/F	P	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	t/F	P
性别										
男	18	8.63 ± 4.04	0.149	0.826	0.091 ± 0.034	1.302	0.261	0.191 ± 0.039	0.048	0.827
女	22	8.39 ± 3.72			0.102 ± 0.042			0.182 ± 0.095		
年龄 (岁)										
≥ 60	29	8.62 ± 4.07	1.826	0.585	0.099 ± 0.056	0.212	0.637	0.183 ± 0.076	0.063	0.493
< 60	11	8.17 ± 3.43			0.092 ± 0.045			0.194 ± 0.074		
分化程度										
高分化	15	7.95 ± 4.16	0.635	0.512	0.092 ± 0.039	0.384	0.442	0.138 ± 0.081	2.193	0.212
中分化	19	8.78 ± 4.58			0.105 ± 0.048			0.224 ± 0.107		
低分化	6	8.97 ± 3.29			0.085 ± 0.033			0.186 ± 0.076		
浸润深度										
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	3	6.03 ± 1.28	4.498	0.018	0.108 ± 0.040	2.968	0.057	0.140 ± 0.022	2.659	0.043
T <sub>3</sub>	33	6.11 ± 2.03			0.089 ± 0.045			0.163 ± 0.093		
T <sub>4</sub>	4	9.23 ± 4.85			0.156 ± 0.068			0.409 ± 0.212		
淋巴结转移										
有	16	9.03 ± 4.74	1.203	0.179	0.111 ± 0.039	4.521	0.039	0.291 ± 0.161	6.465	0.019
无	24	8.14 ± 4.51			0.087 ± 0.044			0.116 ± 0.042		
TNM 分期										
I	3	6.15 ± 1.32	5.515	0.003	0.108 ± 0.040	3.289	0.045	0.140 ± 0.022	3.146	0.037
II	21	6.78 ± 2.05			0.085 ± 0.042			0.113 ± 0.045		
III	12	8.43 ± 2.18			0.096 ± 0.034			0.251 ± 0.059		
IV	4	9.57 ± 4.89			0.156 ± 0.068			0.409 ± 0.212		

表 4 结肠癌患者和对照组血浆 3 种 miRNA 表达水平比较

Table 4 Comparison of the plasma levels of the 3 miRNA expressions between colon cancer patients and healthy controls

组别	miRNA-21			miRNA-135b			miRNA-141		
	$\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
结肠癌组	3.38 ± 2.68	0.106 ± 0.082	2.585	6.02 ± 2.08	0.037 ± 0.052	4.111	4.84 ± 2.12	0.068 ± 0.065	6.181
对照组	5.74 ± 1.97	0.041 ± 0.057	1	7.89 ± 2.72	0.009 ± 0.013	1	7.37 ± 1.51	0.011 ± 0.010	1
t	56.23			213.02			302.78		
P	0.001			0.000			0.000		

2.4 3 种 miRNA 表达水平在结肠癌组织与患者血浆中的相关性

miRNA-21 在结肠癌组织和患者血浆中的表达

水平无关 ( $P > 0.05$ ) , miRNA-135b、miRNA-141 在结肠癌组织和患者血浆中的表达水平成正相关 ( $P < 0.05$ ) (表 5) 。

表 5 3 种 miRNA 表达水平在结肠癌组织与患者血浆中的相关性分析

Table 5 The correlation analysis of the expression levels of the 3 miRNAs between colon cancer tissues and plasma of the patients

miRNA ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	肿瘤组织	患者血浆	r	P
miRNA-21	2.263 ± 1.32	2.585 ± 1.01	0.459	0.072
miRNA-135b	6.892 ± 2.54	4.111 ± 1.97	0.686	0.042
miRNA-141	8.090 ± 3.31	6.181 ± 2.66	0.742	0.026

### 3 讨 论

miRNA 是真核生物中一类长度约 22 个核苷酸的参与基因转录后水平调控的非编码小分子 RNA, 成熟的 miRNA 是由较长的可折叠形成发卡结构的前体转录物经过 Dicer 酶的内切核酸酶加工而来。miRNA 基因存在于基因组的基因间隔区或者内含子当中, 这些小分子 RNA 通过碱基配对与靶 mRNA 序列的 3'UTR 区或编码区结合, 引起 miRNA 靶基因的降解或导致蛋白质翻译的变化, 从而调控基因转录后的表达<sup>[2-4]</sup>。miRNA 通过干预基因表达, 进而对细胞的新陈代谢、分化、增殖、凋亡进行调节, miRNA 在基因的表达调控中起着重要的作用<sup>[5]</sup>。miRNA 在不同的生物体内、不同的细胞生长时期和不同类型的疾病中表现出不同的表达模式, 其与肿瘤的发生、发展关系密切, 但作用机制并没有被完全阐明。

自 1993 年首次发现 miRNA 以来, 研究的速度比较缓慢而且发现新的 miRNA 也非常少, 直到一系列以芯片为基础的基因芯片技术的广泛应用。然而芯片的结果仍有假阳性出现, 直至 1996 年由美国 Applied Biosystems 公司推出荧光定量 PCR 技术, 该技术实现了 PCR 从定性到定量的飞跃, 利用荧光信号累积实时监测整个 PCR 进程, 最后通过标准曲线对未知模板进行定量分析的方法。在已公开的检测 miRNA 的 PCR 方法中, Chen 等<sup>[6]</sup>巧妙设计出带有茎环结构的反转录引物, 应用该反转录引物将 20 nt 左右的 miRNA 反转录成为约 80 nt 左右的 cDNA, 从而解决了 miRNA 定量 PCR 检测的难题。除了需要合成每个 miRNA 特异的引物, 还需要合成每个 miRNA 特异的反转录引物来进行表达谱检测。为了减少上样误差, 可以使用 U6 snRNA 或 5srRNA 作为内参进行标准化<sup>[7-8]</sup>。随着科学技术的发展, 特殊设计的 RT 引物, 配合实时定量 RCR 引物可精确检测微量样品中 miRNA

表达水平。本研究利用 qRT-PCR 技术分析结肠癌组织和远癌切端结肠黏膜组织中 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 表达的差异, 探讨其表达的相关性以及与临床病理指标的关系, 检测了三者结肠癌患者和健康对照人群血浆中表达差异情况及患者结肠癌组织和血浆中表达水平的相关性。结果显示, 结肠癌组织中 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 表达水平明显高于远癌切端结肠组织 ( $P < 0.05$ ), 提示三者可能作为原癌基因参与了结肠癌的发生。miRNA-21 的表达水平与肿瘤的分期及浸润深度有关, miRNA-135b 的表达水平与肿瘤的分期及淋巴结转移有关, miRNA-141 的表达水平与肿瘤的分期、浸润深度及淋巴结转移均有关, 提示三者还参与了结肠癌的进展。miR-135b 是 miRNA 135 家族成员, 在人类位于 1q32.1, 是 LEMD1 的第一个内含子区域, 有研究<sup>[9]</sup>发现该基因在结直肠癌中是过表达的, 本实验中的结果与之一致。3 种 miRNA 在肿瘤组织中的表达变化与结肠癌的病理和临床特征关系的意义还不清楚。Melkamu 等<sup>[10]</sup>研究表明鞣花酸可下调 miRNA-21 的表达, 致其靶基因 PDCD4、PTEN、RECK 表达增加, 从而抑制细胞增殖或诱导细胞凋亡, 且可提高细胞对化疗药物的敏感性。在大肠癌细胞系的研究中, Asangani 等<sup>[11]</sup>利用荧光素酶报告基因的方法通过对结肠癌细胞系 cob206f 的研究发现 miRNA-21 与 PDCD4 呈负相关, 指出 miRNA-21 是通过抑制 PDCD4 的表达而影响肿瘤细胞的浸润转移的; 而在另一结肠癌细胞系 SW480 中, Sayed 等<sup>[12]</sup>剔除 miRNA-21 后发现细胞的迁移能力下降, 并证实了这一过程是通过下调其靶基因 SPRY2 的表达, 使细胞微绒毛活动受限而实现的。文献<sup>[13]</sup>报道 miR-141 表达在不同的肿瘤中有所不同, 在卵巢癌和结直肠癌中 miR-141 过表达, 而在前列腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌中表达是降低的, 可以推测 miR-141 表达量与肿瘤细胞的增殖和分化程度等有关。

尽管结肠镜是目前筛选结肠癌最可靠的工具, 但其具有侵入性的特点和较高的费用阻碍了在临床的广泛应用, 另一方面粪便隐血试验的检测敏感性较低, 需要对患者的饮食进行严格限制, 因此迫切需要一种非侵入性的生物标记物检测结肠癌。miRNA 可形成特定的包涵体和微囊, 能够抵抗 RNase 的消化, 适合在血清/血浆等体液, 甚至粪便样本中进行检测<sup>[14]</sup>。这就为血浆中 miRNA 作为

生物标记物进行检测提供了可能。研究<sup>[15]</sup>发现在肿瘤组织和患者血浆中确实有特异性的 miRNA 存在, 本实验显示血浆中 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 的表达水平在结肠癌患者中高于正常对照人群, 提示三者有望作为筛查结肠癌的分子标记具有临床应用的潜力, 当然, 3 种 miRNA 最终能否成为肿瘤标志物需要在更大的样本中进行验证。本实验结果显示血浆与结肠癌原发灶的 miRNA-135b 与 miRNA-141 表达水平有良好的相关性, 提示血浆中 miRNA-135b 和 miRNA-141 的表达水平会随着结肠癌发展阶段而呈现不同变化, 深入分析肿瘤特征的 miRNA 表达谱有助于深入探讨肿瘤的发生发展规律。

目前研究 miRNA 的主要难点是靶基因的预测和生物功能的评价, miRNA 表达谱在大肠癌和正常组织中存在明显差异, miRNA 与靶基因关系错综复杂, 因靶基因众多, 其自身在合成、加工、发挥生物学作用的过程中可能受多方面影响, miRNA 究竟在大肠癌发生、发展过程中如何发挥调节作用需进一步探讨, 选择合适肿瘤相关基因作为靶点, 对肿瘤进行特异性治疗, 已成为肿瘤治疗的研究热点<sup>[16]</sup>。

综上所述, 结肠癌组织中 miRNA-21、miRNA-135b 和 miRNA-141 过表达提示这些基因在肿瘤的发生发展中起重要作用, 结肠癌组织中这些 miRNA 的表达与肿瘤的临床病理指标有关, 提示它们的表达可以反应结肠癌进展程度、有无淋巴结转移等; 血浆中这些基因表达量的变化提示这些基因可以作为潜在的肿瘤标记物, 以这些 miRNA 为靶点的治疗将可能成为结肠癌治疗的重要手段。

## 参考文献

- [1] Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2(1):135-149.
- [2] Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9):3509-3512.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2):281-297.
- [4] Chen CZ, Li L, Lodish HF, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation[J]. *Science*, 2004, 303(5654):83-86.
- [5] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(7):522-531.
- [6] Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(20):e179.
- [7] Onafuwa-Nuga AA, King SR, Telesnitsky A. Nonrandom packaging of host RNAs in moloney murine leukemia virus[J]. *J Virol*, 2005, 79(21):13528-13537.
- [8] Liu CQ, Plumb J, Hendry P. Rapid specific detection and quantification of bacteria and archaea involved in mineral sulfide bioleaching using real-time PCR[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2006, 94(2):330-336.
- [9] Yuki D, Lin YM, Fujii Y, et al. Isolation of LEM domain-containing 1, a novel testis-specific gene expressed in colorectal cancers [J] *Oncology Rep*, 2004, 12(2):275-280.
- [10] Melkamu T, Zhang X, Tan J, et al. Alteration of microRNA expression in vinyl carbamate-induced mouse lung tumors and modulation by the chemopreventive agent indole-3-carbinol[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(2):252-258.
- [11] Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(15):2128-2136.
- [12] Sayed D, Rane S, Lypowy J, et al. MicroRNA-21 targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(8):3272-3282.
- [13] Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, et al. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis[J]. *PloS one*, 2011, 6(3): e17745. doi: 10.1371/journal.pone.0017745.
- [14] NG EK, CHONG WW, JIN H, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening[J]. *Cut*, 2009, 58:1375.
- [15] Jiang J, Lee EJ, Gusev Y, et al. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(17):5394-5403.
- [16] 周东, 张毅, 梁道明, 等. siRNA 靶向抑制 GHR 对人结肠癌 SW480 细胞增殖的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(9): 945-950.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 姜训训, 赵科, 何向辉. miRNA-21、miRNA-135b、miRNA-141 在结肠癌中的表达及其意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1367-1372. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.012  
**Cite this article as:** JIANG XZ, ZHAO K, HE XH. Expressions of miRNA-21, miRNA-135b and miR-141 in colon cancer and the significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1367-1372. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.012