

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01128

· 综 述 ·

微小RNA、循环微小RNA与肿瘤研究进展

陈越峰, 高春芳*

第二军医大学东方肝胆外科医院实验诊断科, 上海 200438

[摘要] 微小RNA(microRNA, miRNA)是一种长度为21~25个核苷酸组成的内源性非编码小分子RNA,可以通过与靶基因序列特异性翻译抑制的相互作用在转录水平对基因表达进行调节,从而参与多种重要的生物学进程。miRNA在人体肿瘤的发生和发展过程中发挥非常重要的作用,已发现若干miRNA与某些肿瘤的发生和发展有着密切的关系。不仅是组织中的miRNA,外周血循环中的miRNA也与肿瘤的发生和发展密切相关,部分可作为疾病的诊断标志物,为临床疾病的早期诊断提供了新思路。血中肿瘤特异性miRNA的检出对肿瘤的早期诊断具有至关重要的作用。

[关键词] 微小RNA;肿瘤;循环微小RNA;诊断

[中图分类号] R 730.43 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)10-1128-05

MicroRNA, circulating microRNA and tumor

CHEN Yue-feng, GAO Chun-fang*

Department of Laboratory Medicine, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] MicroRNAs(miRNAs)are a group of endogenous non-coding small RNA molecules of 21-25 nt. They can regulate gene expression at the transcriptional level through interaction with inhibition of target gene translation, participating in a variety of important biological processes. Increasing studies have found that miRNA plays a very important role in the development and progression of tumor, and that several miRNAs are closely related to the development of some tumors. Not only the miRNAs in the tissue, but also those in the peripheral blood are involved in the tumorigenesis, and they may be taken as biomarkers for diagnosis of patients, casting new lights on the early diagnosis in clinical practice. Detection of tumor-specific miRNAs in the blood is of great importance for the early diagnosis of tumors.

[Key words] microRNA; neoplasms; circulating microRNA; diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(10):1128-1132]

自Lee等^[1]利用遗传分析的方法于1993年在线虫中发现首个小分子非编码RNA——lin-4以来,到目前为止,约有8000多种miRNA已被鉴定出来,它们广泛存在于脊椎动物、果蝇、线虫、植物甚至病毒中。这种单链RNA具有表达的阶段性,通过碱基配对的方式结合到靶mRNA——lin-14的3'末端的非翻译区(3'-UTR),抑制lin-14的翻译,但并不影响其转录。2000年,Reinhart等^[2]又发现了另一个类似的具有转录后调节功能的小分子RNA——let-7。随着研究的不断深入,科学家们发现此类小RNA在各种生物中普遍存在,并将这一类非编码的小分子RNA命名为microRNA(miRNA)。

miRNA主要参与细胞的增殖与凋亡,个体发育的调控及肿瘤的形成等生物学过程,与肿瘤的发生和发展有着非常密切的关系^[3]。与组织中miRNA相似,外周血循环中的

miRNA也与肿瘤的发生和发展有着一定的关系,近年来对其的研究正在不断深入。因此,本文就组织中miRNA的概念、特点、与肿瘤的关系以及循环miRNA等方面的研究进展作一综述。

1 MicroRNA概述

MicroRNA(miRNA)是一类由21~25个核苷酸组成的内源性非编码小分子单链RNA,广泛存在于真核生物中,通过与靶基因进行相互作用来降解靶mRNA或抑制靶基因的翻译^[4],还可调节靶基因的翻译和转录水平^[5-6],从而对基因进行转录后的表达调控。miRNA本身不具有开放阅读框,但在3'端可有1~2个碱基的长度变化;多数miRNA基因以基因簇的形式存在于基因组中,大部分位于独立的转录单位中,且含有由核酸酶Dicer作用于前体的双链而生成的产物

[收稿日期] 2010-01-05 **[接受日期]** 2010-08-30

[基金项目] 国家自然科学基金(30770994), Supported by National Natural Science Foundation of China (30770994).

[作者简介] 陈越峰, 硕士生. E-mail: cyfinter@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81875131, E-mail: gaocf1115@163.com

含有 3' 羟基和 5' 磷酸的核苷酸片段, 这一特点使其与大多数寡核苷酸和功能 RNA 的降解片段区别开来。miRNA 能够互补配对结合于基因序列的侧翼区域, 成熟的 lin-4 和 let-7 与靶 mRNA 的 3' 非翻译区互补结合可抑制靶 mRNA 的翻译。miRNA 广泛存在于脊椎动物、果蝇、线虫、植物甚至病毒中, 是调节基因表达的小分子 RNA 家族, 除参与生物体生长发育等正常生理过程外, 还与机体多种病理过程密切相关。由于其存在的普遍性及所参与调控过程的复杂性, miRNA 成为近十几年来生命科学研究的热点。

2 miRNA 与肿瘤的相关性

越来越多的研究发现 miRNA 在生物发育过程中存在着许多组织特异性的表达, 参与形成并维持组织的特异性。miRNA 与人体许多疾病都有非常密切的联系, 尤其是在肿瘤的发生和发展过程中发挥着非常重要的作用^[7-8], 已发现若干 miRNA 直接参与某些肿瘤的发生和发展。

生物体通过精确的内部调节机制, 完成发育、分化、代谢等各项正常的生理活动。一旦这些调控系统出现紊乱, 细胞失去对分化、增殖、凋亡等过程正确及时的调控, 正常组织形态就会出现恶性转化, 导致肿瘤发生。以往肿瘤分子水平的研究绝大多数集中于肿瘤相关的原癌基因和抑癌基因, 如细胞周期、端粒的稳定、凋亡通路、促进血管生成的通路等, 许多蛋白都是因为肿瘤中发生突变而被证实。肿瘤的发生也被广泛接受是由于一系列癌基因和抑癌基因蛋白突变积累而逐步形成的。然而随着发现某些肿瘤较少甚至完全没有突变, 以及 miRNA 家族对于转录后水平极强的调节能力, 让越来越多的科研人员将研究重点转移到肿瘤发生与 miRNA 的密切关系。

研究发现, miRNA 的调节紊乱与一些肿瘤的发生有关。首先是在一系列造血系统肿瘤中发现了 miRNA 与肿瘤的相关性。成人常见的慢性淋巴细胞性白血病约 50% 发生 13q14 位染色体缺失, 其他一些肿瘤如套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤等, 也都可能发生 13q14 位染色体缺失。Calin 等^[9] 和 Ota 等^[10] 在慢性淋巴细胞性白血病中检测到定位于这些缺失染色体的 miR-15a 和 miR-16a 缺失或表达下调。He 等^[11] 研究发现在一些淋巴瘤中有编码 miRNA 的前体基因 C13 (又名 t25) 过度表达。随后的研究又发现其他类型肿瘤中也存在类似的现象。Iorio 等^[12] 运用基因芯片及 Northern 印迹等方法, 检测到乳腺癌组织中 miR-125b、miR-145、miR-21 和 miR-155 等多种 miRNA 表达紊乱。其中 miR-125b 和 miR-145 高表达, 而 miR-21 和 miR-155 低表达。这些 miRNA 与肿瘤的分期和雌、孕激素的表达、血管侵袭性及肿瘤细胞增殖均相关。因此人们推测, 人类所发现的 miRNAs 的表达与肿瘤的发生有着密切关系, 在肿瘤发生、发展过程中可能发挥癌基因或抑癌基因样作用^[13-14]。它们常定位于肿瘤相关区域, 也可能同时具有癌基因和抑癌基因的双重作用。当 miRNA 过度表达时, 抑制了抑癌基因的表达; 而 miRNA 表达过少或缺失时, 则不能有效抑制癌基因。

3 循环 miRNA 的相关研究

3.1 循环 miRNA 的特点 随着生物技术的发展, 肿瘤临床的早期诊断、鉴别诊断、有效观察及预后监测越来越受益于肿瘤分子标志物的发现及其检测方法的完善, 与各种肿瘤相关特异性 miRNA 等分子标志物在肿瘤及其他疾病的早期诊断中所发挥的作用越来越重要。但是由于手术切除肿瘤后, 利用手术标本进行分子生物学检测存在一定的局限, 如标本来源有限、无法连续检测及随访等, 因此在研究生物体组织中 miRNA 的同时, 肿瘤循环 miRNA 也成为人们研究的热点之一^[15]。血清和血浆中的 miRNA 不会受到 RNA 酶的影响, 所以其含量较稳定^[15-16]。miRNA 在癌症患者身上的表达通常是失调的^[17-18], 且其表达模式表现出有一定的组织特异性^[19], 且 miRNA 在组织溶于甲醛时其稳定性较高^[20], 从这 3 点我们可以进一步推断血清和血浆中的 miRNA 较稳定。所以循环 miRNA 可以作为一种稳定潜在的肿瘤标志物而成为研究热点。

3.2 循环 miRNA 与肿瘤的关系 循环 miRNA 作为无细胞血清中一种可用于癌症和其他疾病诊断的新型标志物, 不仅可用于多种疾病的诊断, 还可用于对母体血浆中胎盘 miRNA 水平进行检测^[21], 从而对母体对子代 miRNA 水平的影响作出判断和评估。循环 miRNA 在生物体的生长发育、细胞增殖、分化、凋亡及基因调控中都发挥着非常重要的作用, 使得循环 miRNA 可以成为人们研究肿瘤时的重要参考因素。且 miRNA 是目前人血浆中非常稳定的形式, 是保护性的内源性 RNase, miRNA 可随时在血浆中被检测, 我们研究血清或血浆中 miRNA 的一个重要方法就是对癌症患者血液进行检测。对 miRNA 这种新型肿瘤标志物的研究, 会为癌症等疾病的诊断、治疗甚至预后提供帮助。

3.3 循环 miRNA 在肿瘤中的研究和应用

3.3.1 循环 miRNA 与肝癌 近年来人们对 miRNA 在肿瘤的发生和发展过程中所起到的作用进行了深入的研究, 尤其是对组织中的 miRNA 与肿瘤的关系进行了相关技术检测, 比如定量聚合酶链式反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR)^[22]、miRNA 芯片^[23] 等, 找出了癌组织中特异表达的 miRNA, 并对肿瘤分期的不同阶段进行了比较, 实现了对多种肿瘤的诊断与分期, 其中目前对组织中 miRNA 与肝细胞癌的研究较为深入。Gramantieri 等^[24] 比较了肝硬化与肝癌组织中 miRNA 表达谱的差异, 发现肝脏特异性 miR-122a 的表达水平在 70% 的肝癌组织和所有肝癌细胞系中是下降的, 且 miR-122a 可以负性调控细胞周期蛋白的表达, 而另一种差异表达的 miR-221 可以促进肝癌细胞的恶性增殖^[25], 说明组织中 miRNA 与肝细胞癌的发生和发展有着密切的关系。但是限于检测技术和方法的限制, 目前对于循环 miRNA 与肝细胞癌的研究还不多, 下面简要介绍一下循环 miRNA 在其他几种肿瘤中的研究和应用。

3.3.2 循环 miRNA 与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 Lawrie 等^[26] 对来自于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell

lymphoma, DLBCL)患者血清中的有关 miRNA 是否具有肿瘤诊断方面的效用进行了研究。他们研究了 60 例 DLBCL 患者和 43 例正常对照者血清中的 miR-155、miR-210 和 miR-21 水平与 DLBCL 的关系,来确定这些 miRNA 是否具有肿瘤诊断方面的作用。研究发现,DLBCL 患者血清中的这 3 种 miRNA 水平都比正常人要高(3 种 miRNA 的 P 值分别为 0.009、0.02、0.04),而且,miR-21 的高表达与无复发存活的 DLBCL 患者有着较为密切的关系($P=0.05$)。研究表明,miRNA 具有作为 DLBCL 诊断标志物的潜能。

3.3.3 循环 miRNA 与舌鳞状细胞癌 舌鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of tongue, SCCT)是头颈部的恶性肿瘤之一,众所周知其比较容易发生扩散和淋巴结转移,而且大约有一半的患者在发现时已进入了 III 期和 IV 期^[27],所以对舌鳞状细胞癌的早期诊断显得越来越重要。Wong 等^[28]对舌鳞状细胞癌患者的 miRNA 进行了研究,用以来评估舌鳞状细胞癌患者 miRNA 的表达模式。他们采用实时定量 PCR 的方法,对 20 对舌鳞状细胞癌患者和正常对照者血浆中的 156 种 miRNA 进行了检测。结果发现,舌鳞状细胞癌患者的血浆中过度表达的成熟 miR-184 的含量要高于正常人($P=0.002$),如果抑制血浆中 miR-184 的表达可以降低舌鳞状细胞的增殖率,进行过外科手术后血浆 miR-184 水平也会随之下降。所以通过他们的研究发现,血浆 miR-184 水平对舌鳞状细胞癌的发生和发展起着非常重要的作用,与原发肿瘤的发生密切相关。通过对血浆 miR-184 的临床应用价值的研究,我们可以将血浆 miR-184 作为一种新的血浆肿瘤标志物,从而为舌鳞状细胞癌的诊断和预后判断提供一定的帮助。

3.3.4 循环 miRNA 与卵巢癌 卵巢癌(ovarian cancer)是目前女性最常见的恶性肿瘤之一,每年大约有 12.5 万人死于卵巢癌^[29]。大多数妇女卵巢癌在发现和诊断时都已处于晚期阶段,其中还有 75% 的患者有与卵巢相关的其他卵巢疾病^[30]。卵巢癌已成为当今危害女性健康的一大杀手,所以对卵巢癌的早期诊断显得越来越重要。Taylor 等^[31]对不同分期卵巢癌和良性卵巢病变患者血清中的 8 种特异性 miRNA(miR-21、miR-141、miR-200a、miR-200c、miR-200b、miR-203、miR-205、miR-214)水平进行了检测和比较。研究发现,在卵巢癌患者的血清中,这 8 种 miRNA 的含量较高,而且病变恶性程度越高,其含量较高。而在良性卵巢病变患者的血清中,这 8 种 miRNA 的含量相对较低。所以卵巢癌患者血清中 miRNA 可以被用作为潜在的替代活组织检查的诊断方法,并可将其扩展作为筛选其他无症状人群的检查方法。循环 miRNA 可以作为一种新型的肿瘤标志物,为卵巢癌的诊断和治疗提供帮助。

3.3.5 循环 miRNA 与结直肠癌 结直肠癌是(colorectal cancer, CRC)目前全世界范围内发病率排在第 3 位的恶性肿瘤,每年大约有 100 万新发病例,其中大约有 50 万人死于结直肠癌^[32]。加强对结直肠癌患者的早期诊断和筛选对降低结直肠癌患者的死亡率有很大的帮助。Ng 等^[33]通过使用

RT-PCR 和 real-time quantitative RT-PCR 技术对 90 例结直肠癌患者、20 例胃癌患者、20 例炎症性肠病及 50 例正常对照者的组织和血浆中的 95 种 miRNA 进行了分析。发现有 5 种 miRNA 在组织和血浆中均高表达,其中结直肠癌患者血清中的 miR-17-3p 和 miR-92 的含量明显较高,在进行过手术治疗后这些血浆标志物的含量显著降低。接着他们又对 180 例包括结直肠癌患者、炎症性肠病患者和正常对照者的独立血浆样本进行了进一步的分析,发现其中结直肠癌患者血浆中 miR-92 的表达谱与炎症性肠病和正常对照者有很大的差别,发现 miR-92 的 ROC 曲线下面积为 88.5%,其敏感度为 89%,特异度为 70%,表明血浆 miR-92 可以作为结直肠癌患者血浆中的一种重要标志物,用于作为筛选结直肠癌的一种重要的非侵袭性肿瘤标志物。

3.3.6 循环 miRNA 与肺癌 肺癌在人类的各种癌症疾病中的死亡率一直居高不下,在美国肺癌的死亡率排在第 2 位,大约有 70% 的肺癌患者都会发生局部或者远处转移,导致其生存率较低^[34]。尽管目前在治疗方法上得到了不断的改进,肺癌 5 年生存率仍然仅 15%^[35],所以对肺癌进行早期诊断和筛选已显得越来越重要。Yanaiharu 等^[36]研究了非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者血清中相关的一些 miRNA,发现其中有 12 种特异性 miRNA 的表达上调,包括:has-miR-17-3p、has-miR-21、has-miR-106a、has-miR-146、has-miR-155、has-miR-191、has-miR-192、has-miR-203、has-miR-205、has-miR-210、has-miR-212、has-miR-214,而在正常人中这些 miRNA 的含量正常。Rabinowits 等^[37]研究了 27 例 AJCC(American Joint Committee on Cancer, 美国癌症联合委员会)分期为 I ~ IV 期的肺腺癌患者血循环中 miRNA 的含量和浓度,并选取了 9 例正常人作为对照。研究发现,肺腺癌患者的血循环中 miRNA 平均浓度为 158.6 ng/ml(95%CI, 145.7~171.5),而正常人的平均浓度为 68.1 ng/ml(95%CI, 57.2~78.9)。这些研究证明血循环中 miRNA 与人类肺癌的关系相当密切,若要进一步证实其与肺癌的关系,还需要在血循环 miRNA 与肺癌的诊断、进展及治疗等方面进行更深入的研究。

3.4 母体血浆和胎盘 miRNA 的发现和研究 在母体的血浆中发现胎儿血循环中的核酸,为对出生以前的胎儿进行非侵入性诊断提供了可能。作为小 RNA 的一种,miRNA 因其在基因表达中扮演着基因调控的角色,近年来一直是研究的热点。Chim 等^[21]系统地研究了母体血浆中的胎盘 miRNA,来确定与母体外周血细胞相比,胎盘中 miRNA 处于一个较高的浓度,并对其稳定性进行了研究。他们研究了胎盘、母体血浆和母体血细胞中的 157 种已经确定的 miRNA,发现在妊娠期间胎盘中有 4 种 miRNA(miR-141、miR-149、miR-299-5p、miR-135b)含量最丰富,随着妊娠进程的不断发

展,胎盘中 miR-141 浓度也不断上升,且含量很稳定,浓度不会随着不断被过滤掉而下降。所以通过对胎盘和母体血浆中 miRNA 的存在及其稳定性及相关特性的研究,可以将其作为一种新型的分子标志物,对妊娠过程和胎儿进行观察和监控。

4 miRNA、循环 miRNA 的研究前景和展望

到目前为止, 虽然与肿瘤相关的 miRNA 释放入人体外周血形成循环 miRNA 及它们在血液中的存在形式尚未完全清楚, 但其在临床上的应用价值正逐步被人们所了解。尽管核酸标志物的血清学检测目前并不能直接用于肿瘤的早期诊断和疗效判断, 但它可提供肿瘤负荷及治疗疗效方面的信息^[38]。因此, 采用血浆中的循环 miRNA 并对某些已知肿瘤的特异性 miRNA 进行检测, 将可能成为颇有前景的检测手段, 并且有可能在肿瘤的检测方面使无创检测成为一种可能。

以血液为基础的癌症标志物 miRNA 有着自己的优点和潜在的优势^[39]。随着现代医学的发展和有关研究的不断深入, 关于 miRNA 的研究将会进一步深入, 对其与肿瘤相互作用机制和在肿瘤标志物方面的研究将会不断完善。越来越多的研究成果已经清楚地证明了我们对循环细胞中 miRNA 假说的正确性, 证实了循环 miRNA 的确是一种非常有价值的临床生物标志物^[40]。我们已经发展了许多从体液中提取 miRNA 的方法并且可以用以评估其含量的丰富程度。此外, 我们也已经证实了血浆中 miRNA 水平可以反映机体的生理状况, 如妇女的妊娠情况等。随着对循环 miRNA 的研究的不断发展, 我们对其的认识将会不断深入, 对 miRNA 的认识也将会越来越清楚。

【参考文献】

[1] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75: 843-854.

[2] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, Pasquinelli A E, Bettinger J C, Rougvie A E, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403: 901-906.

[3] Slack F J, Weidhaas J B. MicroRNAs as a potential magic bullet in cancer[J]. *Future Oncol*, 2006, 2: 73-82.

[4] Guarnieri D J, DiLeone R J. MicroRNAs: a new class of gene regulators[J]. *Ann Med*, 2008, 40: 197-208.

[5] Vasudevan S, Tong Y, Steitz J A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation[J]. *Science*, 2007, 318: 1931-1934.

[6] Wang X, El Naqa I M. Prediction of both conserved and nonconserved microRNA targets in animals[J]. *Bioinformatics*, 2008, 24: 325-332.

[7] Weber F, Teresi R E, Broelsch C E, Frilling A, Eng C. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 3584-3591.

[8] Pallante P, Visone R, Ferracin M, Ferraro A, Berlingieri M T, Troncone G, et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13: 497-508.

[9] Calin G A, Dumitru C D, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, 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 USA*, 2002, 99: 15524-15529.

[10] Ota A, Tagawa H, Karnan S, Tsuzuki S, Karpas A, Kira S, et al. Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 3087-3095.

[11] He L, Thomson J M, Hemann M T, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene[J]. *Nature*, 2005, 435: 828-833.

[12] Iorio M V, Ferracin M, Liu C G, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 7065-7070.

[13] Cummins J M, He Y, Leary R J, Pagliarini R, Diaz L A Jr, Sjoblom T, et al. The colorectal microRNAome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 3687-3692.

[14] Calin G A, Sevignani C, Dumitru C D, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 2999-3004.

[15] Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, 18: 997-1006.

[16] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, Fritz B R, Wyman S K, Pogosova-Agadjanyan E L, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 10513-10518.

[17] Esquela-Kerscher A, Slack F J. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 259-269.

[18] Calin G A, Croce C M. MicroRNA signatures in human cancers [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 857-866.

[19] Lu J, Getz G, Miska E A, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature*, 2005, 435: 834-838.

[20] Xi Y, Nakajima G, Gavin E, Morris C G, Kudo K, Hayashi K, et al. Systematic analysis of microRNA expression of RNA extracted from fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded samples[J]. *RNA*, 2007, 13: 1668-1674.

[21] Chim S S, Shing T K, Hung E C, Leung T Y, Lau T K, Chiu R W. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma[J]. *Clin Chem*, 2008, 54: 482-490.

[22] Jiang J, Lee E J, Gusev Y, Schmittgen T D. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: 5394-5403.

[23] Liu C G, Calin G A, Meloon B, Gamliel N, Sevignani C, Ferracin M, et al. An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9740-9744.

[24] Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, Liu C G, et al. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 6092-6099.

[25] Fornari F, Gramantieri L, Ferracin M, Veronese A, Sabbioni S, Calin G A, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CD-

KN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*,2008,27:5651-5661.

[26] Lawrie C H, Gal S, Dunlop H M, Pushkaran B, Liggins A P, Pulford K, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*,2008,141:672-675.

[27] Yuen P W, Lam K Y, Chan A C, Wei W I, Lam L K. Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma of the tongue [J]. *Am J Surg*,1998,175:242-244.

[28] Wong T S, Liu X B, Wong B Y, Ng R W, Yuen A P, Wei W I. Mature miR-184 as Potential Oncogenic microRNA of Squamous Cell Carcinoma of Tongue[J]. *Clin Cancer Res*,2008,14:2588-2592.

[29] Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer; the size of the problem[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2006,20:207-225.

[30] Berek J S, Schultes B C, Nicodemus C F. Biologic and immunologic therapies for ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*,2003,21(10 Suppl):168s-174s.

[31] Taylor D D, Gerçel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*,2008,110:13-21.

[32] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*,2005,55:74-108.

[33] Ng E K, Chong W W, Jin H, Lam E K, Shin V Y, Yu J, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening[J]. *Gut*,2009,58:1375-1381.

[34] Jemal A, Tiwari R C, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics,2004[J]. *CA Cancer J Clin*,2004,54:8-29.

[35] Ries L A, Melbert D, Krapcho M. Seer cancer statistics review, 1975-2005[J]. *CA Cancer J Clin*,2008,78:14-31.

[36] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis[J]. *Cancer Cell*,2006,9:189-198.

[37] Rabinowitz G, Gerçel-Taylor C, Day J M, Taylor D D, Kloecker G H. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*,2009,10:42-46.

[38] Hung E C, Chiu R W, Lo Y M. Detection of circulating fetal nucleic acids: a review of methods and applications [J]. *J Clin Pathol*,2009,62:308-313.

[39] Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee J J, Lötvall J O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*,2007,9:654-659.

[40] Chin L J, Slack F J. A truth serum for cancer — microRNAs have major potential as cancer biomarkers[J]. *Cell Res*,2008,18:983-984.

[本文编辑] 贾泽军

· 书 讯 ·

《护理管理学》已出版

该书由朱春梅、王素珍主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0107-9,16开,定价:21.00元。

该书分管理基础、管理职能和管理质量3部分。管理基础方面主要阐述了管理基础知识、管理理论与原理;管理职能方面讲述了关于计划、组织、人力资源、领导、控制的内容;最后在管理质量方面涉及了护理质量管理、护理信息管理。全书在写法上深入浅出,通俗易懂,条理清楚,实用性强。该书可作为护理专业高职、成人教育和自学考试教材,同时可供各级护理人员和护理管理者参考。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>