

文章编号: 1005-6947(2013)03-0344-06

· 文献综述 ·

## MicroRNA 与胰腺癌关系的研究进展

于琦 综述 赵平, 马洁, 王成锋 审校

(北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院 腹部外科, 北京 100021)

### 摘要

胰腺癌是恶性程度最高、预后最差的恶性肿瘤之一,其相关的分子机制的研究具有重要的临床意义。微小 RNA (microRNA, miRNA) 通过调节基因的表达参与多种生物学过程,其异常表达与肿瘤的发生发展及预后密切相关。笔者就 miRNA 与胰腺癌的诊断、治疗和预后关系的研究进展做一综述。

### 关键词

胰腺肿瘤; 微 RNAs; 综述文献

中图分类号: R735.9 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.018

<http://www.zpwz.net/Jweb-zgptwk/CN/abstract/abstract3433.shtml>

## MicroRNA in pancreatic cancer: recent progress

YU Qi, ZHAO Ping, MA Jie, WANG Chengfeng

(Department of Abdominal Surgery, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021)

Corresponding author: ZHAO Ping, Email: dr.zhaoping@263.net

### ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most malignant diseases with the poorest prognosis, so the investigation into its pathogenesis is of great clinical importance. MicroRNAs (miRNAs) participate in various biological processes via controlling gene expression, and the aberrant expression of miRNAs is closely associated with initiation and progression of tumors as well as correlated with the prognosis. In this paper, the authors present the recent advances regarding the relations of miRNAs with the diagnosis, treatment and prognosis of pancreatic cancer.

### KEY WORDS

Pancreatic Neoplasms; MicroRNAs; Review

CLC number: R735.9 Document code: A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.018

胰腺癌因其起病隐匿、早期诊断和手术切除困难、放疗化疗不敏感以及预后差、病死率高等原因,成为危害最大的恶性肿瘤之

一,其相关的分子机制的研究具有重要的临床意义。微小 RNA (microRNA, miRNA) 作为一种不编码的小 RNA 蛋白,与肿瘤的发生有紧密关联。相比于信使 RNA (mRNA), miRNA 与肿瘤的关系更为密切<sup>[1-2]</sup>。其中 miRNA 在胰腺癌中的上调和下调与胰腺癌的生物学特性存在密切关系。现就 miRNA 与胰腺癌关系的研究进展作一综述。

收稿日期: 2012-12-06; 修订日期: 2013-02-28。

作者简介: 于琦,北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院主治医师,主要从事腹部外科方面的研究。

通信作者: 赵平, Email: dr.zhaoping@263.net

## 1 miRNA 概述

miRNA 是一族长度在 17~25 个核苷酸的非编码小 RNA, 在组织器官及肿瘤中特异性很高。miRNA 具有高度的保守性、时序性和组织特异性, 通过与靶 mRNA 的 3' 端非编码区 (3'-UTR) 结合, 降解或抑制 mRNA 的翻译导致靶基因转录后沉默, 从而参与靶基因功能的调节。近来已有大量研究指出, miRNA 在多种生理过程中发挥重要的调节作用, 如细胞增殖、凋亡、个体发育、分化、炎症反应、应激反应等<sup>[3-4]</sup>。

miRNA lin-4 于 1993 年作为一种小的非编码 RNA 首次被发现, 其通过负向调控 lin-14 蛋白表达以调控秀丽隐杆线虫的发育<sup>[5]</sup>。2000 年, 第 2 个 miRNA let-7 被发现, 确定为一段包含 21 个核苷酸的 RNA<sup>[6]</sup>。自 Lin-4 和 let-7 发现以来, 用不同的实验和计算方法又发现了更多的 miRNA<sup>[7]</sup>。在最近的 miRNA 数据库中, 133 个物种中超过 15 000 种成熟的 miRNA 被发现。尽管它们是不编码蛋白质, 但可被 RNA 聚合酶 II 转录为独立的单位存在于细胞核中。

每种 miRNA 都能调控多种目的基因, 实际上, 生物信息学预测 miRNA 可能调控约 50% 人类基因<sup>[8]</sup>。因此, 精确的 miRNA 目的基因的定位对于 miRNA 调控癌症发生的作用有着至关重要的作用。准确的生理学活跃 miRNA 目的基因定位对于个体 miRNA 功能特性的描述现已具有重大的推动作用。

miRNA 与靶 mRNA 的作用方式有两种: 当两者完全互补时, mRNA 将发生特异性降解; 而当 miRNA 与靶 mRNA 不完全互补时, miRNA 则通过与靶 mRNA 的 3' 端非翻译区结合, 阻遏转录后翻译。由于许多 miRNA 与靶 mRNA 并不完全互补, 所以主要的作用模式是转录后的翻译阻遏<sup>[4,9]</sup>。miRNA 的表达水平失调可导致包括肿瘤在内的多种疾病的发生。

## 2 miRNA 表达谱与胰腺癌诊断

miRNA 在胰腺肿瘤组织表达谱不同于正常胰腺组织及慢性胰腺炎中的表达。多数 miRNA 表达

分析揭示, 许多 miRNA 在肿瘤组织中比正常胰腺组织表达下调, 表达模式具有组织特异性。一些诊断胰腺组织 miRNA 表达谱的研究确定了一定数量的表达不同的 miRNA。

Szafranska 等<sup>[10]</sup>首次进行胰腺癌 miRNA 表达谱的研究, 选取正常胰腺组织和慢性胰腺炎组织各 7 例, 10 例胰腺癌以及 33 例不同的非胰腺来源组织, 从 337 例已知的和新发现的 miRNA 库中明确可能将来用于诊断的 miRNA, 发现 miRNA216 及 miRNA217 是胰腺组织所特有的, 但该两种 miRNA 在胰腺癌组织及癌细胞株中并不表达或仅微量表达。因此, 这两种 miRNA 可能是有潜力的生物标记物。

Bloomston 等<sup>[11]</sup>应用 miRNA 芯片技术监测 65 例胰腺癌、42 例慢性胰腺炎和正常胰腺组织标本中 326 个 miRNA 的表达。发现与正常胰腺组织比较, 在 90% 的胰腺癌中 21 个 miRNA 上调, 4 个 miRNA 下调; 与慢性胰腺炎组织相比, 胰腺癌中 15 个 miRNA 上调和 8 个 miRNA 下调。这些 miRNA 的表达谱用于鉴别慢性胰腺炎和胰腺癌的准确性达到 93%。随后的簇分析发现, 慢性胰腺炎和正常胰腺的 miRNA 表达模式极其相似。据此认为, 根据不同的 miRNA 表达谱, 可从良性疾病中鉴别胰腺癌。

Zhang 等<sup>[12]</sup>监测与肿瘤发生发展相关的 95 个 miRNA 在 10 个胰腺癌细胞株和 17 例胰腺癌组织中的表达, 并与正常胰腺组织比较。结果发现 8 个 miRNA (miR-196a, miR-190, miR-186, miR-221, miR-222, miR-200b, miR-15b, miR-95) 在大多数胰腺癌组织和细胞株中表达上调。故认为, 胰腺癌组织或细胞株有独特的 miRNA 表达谱。

胰腺内镜超声引导下细针穿刺 (EUS-FNA) 因其为有创操作故不作为常规胰腺癌筛查方式。然而, 近期由于 FUS-FNA 有助于胰腺癌早期诊断和分期而成为比较特异和微创的检查模式; 它也可用于筛查高危人群以及评估无法切除肿瘤的治疗反应<sup>[13]</sup>。Szafranska 等<sup>[14]</sup>试图寻找胰腺组织 EUS-FNA 活检有潜力的 miRNA 标志物, 在胰腺癌活检标本中, miR196a 和 miR217 共同表达率显著高于健康对照组和慢性胰腺炎组。表明

miR196a 很可能在胰腺癌细胞中特异表达, 同时能积极反映胰腺癌的进展情况。

胰腺导管细胞腺癌系由胰腺导管的非浸润性病变更步发展而来, 这些病变被认为是胰腺癌的前体, 包括胰腺导管内乳头状黏液瘤 (IPMN)、黏液性囊腺瘤及胰腺上皮内瘤变 (PanIN) 等。IPMN 是由胰腺导管内产生黏液的上皮细胞呈乳头状增殖形成的肿瘤<sup>[15]</sup>。Habbe 等<sup>[16]</sup>检测了导管内乳头状黏液瘤组织及胰液中的 miR-21 和 miR-155 等的表达, 发现: 在 64 例 IPMN 组织中有 53 例 (83%) miR-155 表达升高, 而对于 miR-21, 64 例中 52 例 (81%) 表达增加; 两者与对照组比较均有统计学差异 ( $P < 0.0001$ )。在胰液中经定量逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测, 10 例中 6 例 (60.0%) miR-155 上调, 且上调 20 倍或更多, 5 例对照组未检测到 miRNA 上调, 而 miR-21 在 10 例中有 2 例 (20.0%) 上调, 表明 miRNA 的异常表达是胰腺癌逐级发展的早期事件, 且 miR-21 和 miR-155 表达增高可作为诊断 IPMN 的肿瘤标志物。

Ryu 等<sup>[17]</sup>选取 31 例 PanIN 组织 (14 例 PanIN-1, 9 例 PanIN-2, 8 例 PanIN-3), 采取定量 RT-PCR 分别检测其组织中 miR-21, miR-155, miR-221 的表达量。发现: miR-155 在 PanIN-2 及 PanIN-3 表达上调; miR-21 仅在 PanIN-3 表达上调; miR-221 在正常导管上皮和 PanIN 中无区别。随后对 miR-155 行原位杂交检测, 发现 miR-155 表达异常出现在 PanIN-2 期, miR-21 表达异常在 PanIN-3 期。提示 miR-155 和 miR-21 可能成为诊断早期胰腺癌的肿瘤标志物。

胰腺癌组织 miRNA 表达检测技术复杂、创伤大, 故难以真正应用于临床诊断。而外周血血清较易获得和检测, 临床应用便捷, 利于推广。作为分子标志的血清 miRNA 应用于胰腺癌的早期诊断和预后的相关研究国内外也有若干报道。

Wang 等<sup>[18]</sup>搜集 49 例胰腺癌患者的血清与 36 例正常人血清作对比, 选用 4 种已确认或预言的标志物 miR-21, miR-210, miR-155 及 miR-196a, 采用定时 RT-PCR 技术分析, 结果发

现 4 种 miRNA 都有不同程度的表达上调, 且联合 4 个 miRNA 的表达水平对胰腺癌的诊断其敏感性为 64.0%, 特异性为 89.0%。因此认为血清 miRNA 可作为敏感而特异的胰腺癌肿瘤标志物, 值得进一步研究。

Kong 等<sup>[19]</sup>纳入 35 名胰腺导管腺癌患者、15 名慢性胰腺炎患者及 15 名健康志愿者的血清研究。抽取血清中的 miRNA, 采用实时定量 PCR, 选取既往文献所报道的胰腺癌组织高表达的 7 种 miRNA (microRNA-21, 155, 221, 222, 196a, 181a, 181b) 作为筛查对象, 其中 miR-21 可以将胰腺癌与慢性胰腺炎 ( $P = 0.033$ ) 及正常成人 ( $P = 0.001$ ) 相鉴别, 而 miR-155 及 miR-196a 可将患有胰腺疾病的患者 (胰腺癌及慢性胰腺炎) 与正常成人相鉴别 ( $P = 0.0002$  和  $0.010$ )。将胰腺癌患者分为可手术组与不可手术组, 血清 miR-196a 的含量在不可手术组中显著高于可手术组 ( $P = 0.001$ )。

### 3 miRNA 靶标基因

miRNA 参与细胞基因表达的调节, 其在癌组织中和正常组织中的表达存在明显差异。目前依据 miRNA 在肿瘤中作用受体的不同被归类到癌基因或抑癌基因家族中。癌基因是通过抑制抑癌基因而实现的, 在肿瘤组织中表达上调; 抑癌基因是通过抑制癌基因方式实现的, 在肿瘤组织中表达下调。与胰腺癌相关的一系列 miRNA 的作用受体及功能已被研究明确 (表 1)。

Torrisani 等<sup>[20]</sup>报道肿瘤抑癌基因 let-7 在正常胰腺细胞中表达, 但在胰腺癌样本与周围正常组织相比广泛下调, 转染 let-7 miRNA 的胰腺癌细胞能抑制细胞增殖和 K-ras 表达, 并促细胞分裂蛋白激酶激活。该研究阐明 let-7 miRNA 细胞内的再生能恢复 PDAC 的新生瘤特性。因此认为, let-7 miRNA 可作为胰腺癌的抑癌基因。该研究结果还提示 miRNA 可作为胰腺癌的替代治疗。

表1 胰腺癌相关 miRNA 靶标基因

Table 1 The microRNA target genes in pancreatic cancer

miRNA	功能	靶标	相关细胞活动	参考文献
let-7	抑癌基因	RAS	抑制细胞增殖, K-RAS 表达, 以及促细胞分裂蛋白激酶活性	[20]
let-7, miR-200	抑癌基因		逆转上皮间质转变 (EMT)	[21]
Let-7a	抑癌基因	RAS	降低 K-RAS 表达, 放射增敏肿瘤细胞	[22]
miR-10a	癌基因	HOXB1, 3	加速转移,	[23]
miR-21	癌基因		诱导细胞增殖、侵袭及耐药	[24]
miR-21	癌基因		促进细胞增殖潜能	[25]
miR-200c	抑癌基因		使细胞停滞于 G <sub>0</sub> 、G <sub>1</sub> 期, 提高细胞凋亡率	
miR-21	癌基因	PTEN, RECK,	阻止细胞循环, 诱导凋亡, 通过抑制 miR-21 或 miR-221 化疗增敏	[26]
miR-221		CDKN1B		
miR-22	抑癌基因	SP1, ESR1	抑制肿瘤发生潜能	[27]
miR-34	抑癌基因	BCL2, NOTCH1/2	抑制克隆原细胞生长和侵袭, 诱导凋亡以及细胞周期 G <sub>1</sub> 和 G <sub>2</sub> /M 期停滞, 放疗化疗增敏以及抑制胰腺癌干细胞潜能。	[28]
miR-107	抑癌基因	CDK6	诱导或体外细胞增殖下调	[29]
miR-155	癌基因	TP53INP1	抑制细胞凋亡	[30]
miR-194, miR-200b	癌基因	EP300	加速转移潜能	[31]
miR-200c, miR-429	癌基因			
miR-224, miR-486	癌基因	CD40	与肿瘤侵袭和转移相关	[32]

#### 4 miRNA 与胰腺癌治疗

如果胰腺导管细胞癌的发生发展是由 miRNA 的过表达或低表达引起, 则可应用外源性的 miRNA 前体或 miRNA 抑制剂 (反义单核苷酸) 对其进行治疗。研究<sup>[33]</sup>发现, 转染合成的 miRNA-3548 可显著抑制胰腺癌细胞株 PAGA-2 的增殖、迁移及晚期凋亡。

胰腺癌的侵袭性部分源于其耐药性, 也与上皮间质转变 (EMT) 相关, 一些研究<sup>[34-35]</sup>证实 EMT 受 miRNA 调控。Li 等<sup>[21]</sup>研究 let-7 和 miR-200 对耐药胰腺癌细胞株 (GRPCCs) EMT 形态学变化的影响, 发现 miR-200 和 let-7 显著下调具备 EMT 特性的 GRPCC; 转染 miR-200 的 GRPCC 能通过上调上皮细胞标志物 E-黏蛋白和下调间质细胞标记物 ZEB1 和弹性蛋白以恢复上皮细胞表型。同时指出, 再表达 miR200b 后肿瘤细胞化疗敏感性提高。此结果提示 EMT 可能被 miRNA 调控, 由此提供相关的治疗方案。

RAS 突变多见于人体肿瘤, 并被认为是导致放疗细胞死亡的最主要因素<sup>[36]</sup>。Oh 等<sup>[22]</sup>应用 Lin28siRNA 转染进包含 Kras 突变的胰腺癌细胞, 上调的 let-7a 能导致 K-ras 表达减弱以及胰腺癌细胞放疗敏感性提高。因此 miRNA 可能被用作放疗耐受的 Kras 突变胰腺癌的治疗。

Weiss 等<sup>[23]</sup>研究指出, miR-10a 表达能促进转移, 应用斑马鱼胚胎异种移植抑制其表达可以抑制浸润转移。他们进一步明确肿瘤抑癌基因 HOXB1 和 HOXB3 为 miR-10a 目的基因, 并报告视黄酸受体对抗物能够抑制 miR-10a 表达从而抑制转移发生。这一研究提示应用 miRNA 治疗转移胰腺癌的可能性。

一些研究<sup>[37]</sup>报告 miR-21 在胰腺肿瘤是显著过度表达。Moriyama 等<sup>[24]</sup>指出 miR-21 能促进细胞增殖浸润和耐药; 同时发现浸润相关基因的 mRNA 表达, 金属蛋白酶 (MMP) -2 和 MMP-9, 血管内皮生长因子也与 miR-21 表达密切相关。表明 miR-21 可作为癌基因, 并与胰腺癌化疗耐药相关。因此, miR-21 可能成为耐化疗胰腺癌患者的治疗选择。

Zhang 等<sup>[25]</sup>发现应用一种普通的组蛋白酶抑制剂—曲古抑菌素 -A (TSA) 处理胰腺癌细胞, 细胞能够停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 并且凋亡概率上升。这一治疗同时也诱导 miR-21 下调和 miR-200c 上调。因此, miR-200 的这一肿瘤抑制功能提示组蛋白酶抑制剂的 miRNA 后续调控, 可能成为胰腺癌的治疗物质。

反义寡核苷酸 (ASOs) 被证实能抑制肿瘤上调的 miRNA<sup>[38]</sup>。Park 等<sup>[26]</sup>应用 ASO 治疗胰腺癌观察 miR-21 和 miR-221 的生物学功能, 两

者都能降低胰腺癌细胞增殖, 提高凋亡率, 诱导 G<sub>1</sub> 期停滞。ASO 也能提高 miR-21 目的基因 PTEN, RECK, miR-221/CDKN1B 水平, 同时发现 miR-21 及 miR-221 的 ASO 干预能增加肿瘤细胞化疗敏感性。因此 ASO 和 miRNA 可能作为胰腺癌治疗的选择。

## 5 miRNA 与胰腺癌预后

Greither 等<sup>[39]</sup>发现胰腺癌中高表达 miR-155, miR-203, miR-210 和 miR-222 患者预后较差。Dillhoff 等<sup>[40]</sup>纳入 80 例可切除胰腺癌标本行 miR-21 表达检测, 发现高表达 miR-21 的预后(中位生存期 15.2 个月)显著低于 miR-21 低表达患者(中位生存期 27.7 个月)( $P=0.037$ )。Bloomston 等<sup>[41]</sup>发现 miR-452, miR-105, miR-127, miR-518a, miR-187 及 miR-30a-3p 在生存期大于 2 年的患者中明显高表达; 高表达 miR-196a-2 的患者预后差, 中位生存期仅为 14.3 个月, 而低表达组中位生存期为 26.3 个月。miR-219 同样与预后高度相关; 高表达 miR-219 的患者中位生存期为 13.6 个月, 低表达组中位生存期为 23.8 个月。

概言之, 胰腺癌恶性程度高, 预后差, 因此诊断和治疗方法的研究一直受到严峻的挑战。其发生发展是多种基因改变、多步骤的复杂过程。随着分子生物学理论和技术的发展, 胰腺癌相关基因的研究不断进步, 特别是随着一类新的调控基因 miRNA 的发现和逐步深入研究, 相信为胰腺癌的早期诊断和有效治疗将提供新的希望。

### 参考文献

- [1] Seux M, Iovanna J, Dagorn JC, et al. MicroRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma: new diagnostic and therapeutic clues[J]. *Pancreatol*, 2009, 9(1-2):66-72.
- [2] Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60:167-179.
- [3] Farh KK, Grimson A, Jan C, et al. The widespread impact of mammalian MicroRNAs on mRNA repression and evolution[J]. *Science*, 2005, 310(5755):1817-1821.
- [4] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006):350-355.
- [5] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854.
- [6] Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA[J]. *Nature*, 2000, 408(6808):86-89.
- [7] Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(7): 766-770.
- [8] Shomron N. MicroRNAs and their antagonists as novel therapeutics[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(Suppl 1):388-390.
- [9] 包俊杰, 吴诚义. MicroRNA 在恶性肿瘤发生发展中所起作用的研究现状 [J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(12):1301-1303.
- [10] Szafranska AE, Davison TS, John J, et al. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2007, 26(30):4442-4452.
- [11] 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.
- [12] Zhang Y, Li M, Wang H, et al. Profiling of 95 microRNAs in pancreatic cancer cell lines and surgical specimens by real-time PCR analysis[J]. *World J Surg*, 2009, 33(4):698-709.
- [13] Chen Y, Zheng B, Robbins DH, et al. Accurate discrimination of pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis using multimarker expression data and samples obtained by minimally invasive fine needle aspiration[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(7):1511-1517.
- [14] Szafranska AE, Doleshal M, Edmunds HS, et al. Analysis of microRNAs in pancreatic fine-needle aspirates can classify benign and malignant tissues[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(10):1716-1724.
- [15] Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(3):401-404.
- [16] Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(4):340-346.
- [17] Ryu JK, Hong SM, Karikari CA, et al. Aberrant MicroRNA-155 expression is an early event in the multistep progression of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Pancreatol*, 2010, 10(1):66-73.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Torrisani J, Bournet B, du Rieu MC, et al. *let-7* MicroRNA transfer

- in pancreatic cancer-derived cells inhibits in vitro cell proliferation but fails to alter tumor progression[J]. *Hum Gene Ther*, 2009, 20(8):831-844.
- [21] Li Y, VandenBoom TG 2nd, Kong D, et al. Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16):6704-6712.
- [22] Oh JS, Kim JJ, Byun JY, et al. Lin28-let7 modulates radiosensitivity of human cancer cells with activation of K-Ras[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1):5-8.
- [23] Weiss FU, Marques IJ, Woltering JM, et al. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6):2136-2145.
- [24] Moriyama T, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. MicroRNA-21 modulates biological functions of pancreatic cancer cells including their proliferation, invasion, and chemoresistance[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5):1067-1074.
- [25] Zhang S, Cai X, Huang F, et al. Effect of trichostatin A on viability and microRNA expression in human pancreatic cancer cell line BxPC-3[J]. *Exp Oncol*, 2008, 30(4):265-268.
- [26] Park JK, Lee EJ, Esau C, et al. Antisense inhibition of microRNA-21 or -221 arrests cell cycle, induces apoptosis, and sensitizes the effects of gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Pancreas*, 2009, 38(7): e190-e199.
- [27] Sun M, Estrov Z, Ji Y, et al. Curcumin (diferuloylmethane) alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(3):464-473.
- [28] Ji Q, Hao X, Zhang M, et al. MicroRNA miR-34 inhibits human pancreatic cancer tumor-initiating cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6816.
- [29] Lee KH, Lotterman C, Karikari C, et al. Epigenetic silencing of MicroRNA miR-107 regulates cyclin-dependent kinase 6 expression in pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2009, 9(3):293-301.
- [30] Gironella M, Seux M, Xie MJ, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(41):16170-16175.
- [31] Mees ST, Mardin WA, Wendel C, et al. EP300--a miRNA-regulated metastasis suppressor gene in ductal adenocarcinomas of the pancreas[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1):114-124.
- [32] Mees ST, Mardin WA, Sielker S, et al. Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8):2339-2350.
- [33] Tsuda N, Ishiyama S, Li Y, et al. Synthetic microRNA designed to target glioma-associated antigen 1 transcription factor inhibits division and induces late apoptosis in pancreatic tumor cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21):6557-6564.
- [34] Braun J, Hoang-Vu C, Dralle H, et al. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas[J]. *Oncogene*, 2010, 29(29):4237-4244.
- [35] 周兴舰, 李红浪. MicroRNA 功能异常与肿瘤浸润转移的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(5):602-606.
- [36] Kim IA, Bae SS, Fernandes A, et al. Selective inhibition of Ras, phosphoinositide 3 kinase, and Akt isoforms increases the radiosensitivity of human carcinoma cell lines[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17):7902-7910.
- [37] 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.
- [38] Esau CC. Inhibition of microRNA with antisense oligonucleotides[J]. *Methods*, 2008, 44(1): 55-60.
- [39] Greither T, Grochola LF, Udelsnow A, et al. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1):73-80.
- [40] Dillhoff M, Liu J, Frankel W, et al. MicroRNA-21 is overexpressed in pancreatic cancer and a potential predictor of survival[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(12):2171-2176.
- [41] 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.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 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. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.018

Cite this article as: YU Q, ZHAO P, MA J, et al. MicroRNA in pancreatic cancer: recent progress [J]. *Chin J Gen Surg*, 2013, 22(3):344-349. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.018