

胰腺癌相关miRNA的研究进展

臧毅, 王立夫

Progress of miRNAs Related to Pancreatic Cancer

ZANG Yi, WANG Lifu

Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University
School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding Author: WANG Lifu, E-mail: lifuwang@sjtu.edu.cn



Abstract: Pancreatic cancer is a malignant tumor with high mortality and strong invasion, meanwhile, lacking of significant breakthroughs in the diagnosis and treatment. The poor prognosis is attributed to many factors, of which the key ones are the late stage when patients are diagnosed, early invasion and metastasis, and resistance to chemotherapy and radiotherapy. Recently, more and more researches indicate that the abnormal expression of microRNA(miRNA) is associated with pancreatic cancer. miRNAs are a class of small non-coding RNAs involved in tumor initiation and development via degrading its mRNA or inhibiting its translation to regulate the expression of target gene. The latest studies suggest that the differential expression of miRNA in tumor tissues, blood circulation and other body fluids may contribute to the diagnosis of pancreatic cancer, and both of onco-miRNA and suppressor miRNA play an important role in the tumor proliferation, apoptosis and progression, being expected to be the new therapeutic targets of pancreatic cancer. Therefore, further researches on miRNAs related to diagnosis, treatment and prognosis of pancreatic cancer will give insight into its pathogenesis from a different side and open new avenues for anti-cancer strategies.

Key words: Pancreatic cancer; MicroRNA; Diagnosis; Treatment; Prognosis

摘 要: 胰腺癌是一种死亡率高、侵袭性强的恶性肿瘤, 临床诊断和治疗目前没有较大进展。晚期确诊、早期侵袭转移和化疗抵抗是预后差的关键因素。研究发现微小RNA的异常表达与胰腺癌有关。微小RNA是一类小非编码RNA分子, 常通过降解靶基因mRNA或抑制其翻译, 调控靶基因表达, 从而参与肿瘤的发生发展。最新研究发现微小RNA在胰腺癌组织、血循环和其他体液中存在差异性表达, 有助于胰腺癌诊断, 而促癌或抑癌性微小RNA在肿瘤增殖、凋亡、进展中起重要作用, 有望成为新的治疗靶点。因此, 进一步深入研究胰腺癌诊断、治疗和预后相关的微小RNA, 有利于从不同角度理解胰腺癌发病机制, 为抗癌提供新思路。

关键词: 胰腺癌; 微小RNA; 诊断; 治疗; 预后

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A

0 引言

胰腺癌是一种高度侵袭的恶性肿瘤。患者确诊多为晚期, 临床疗效有限, 其5年生存率低至6%, 约20%的患者有手术机会, 且完全切除术后5年生存率仅达25%^[1]。因此研究胰腺癌发生、发展、侵袭、转移的机制, 从而运用于临床诊断和治疗至关重要。随着分子生物学技术的发展, 微小RNA (microRNA/miRNA) 逐渐成为研究热点, 为肿瘤的研究提供了新方向。

miRNA是一类由内源基因编码的长度约18~24个核苷酸的非编码单链RNA分子, 在生物体内保守, 参与多种病理、生理过程, 研究发现其与肿瘤的发生发展密切相关^[2]。它通过与靶mRNA的3'端非编码区(3'-UTR)结合, 降解或抑制其翻译, 导致靶基因的转录后沉默, 从而调节靶基因的表达^[3-4], 同时通过多种途径对多基因进行微调, 并改变疾病相关信号通路。大量关于胰腺癌转录水平的研究表明, miRNA及转录因子的双重调控网络在胰腺癌的形成和进展中起重要作用^[5]。目前相关研究表明, miRNA与胰腺癌的发病机制、诊断、治疗和预后密切相关^[5-7]。因此, 研究这些miRNAs有利于从不同角度理解胰腺癌发病机制, 并为其诊治的探索提供新思路。本文将对胰腺癌诊断、治疗和预后相关的miRNA研究新进展作一综述。

收稿日期: 2016-04-25; 修回日期: 2016-06-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81272263)

作者单位: 200025 上海, 上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科

通信作者: 王立夫, E-mail: lifuwang@sjtu.edu.cn

作者简介: 臧毅(1990-), 男, 硕士在读, 主要从事消化系统疾病内科治疗研究

1 胰腺癌诊断相关的miRNA

目前,胰腺癌的诊断和分期主要依据组织活检和超声引导下细针穿刺活检,血清CA19-9是唯一获得食品药品监督管理局(FDA)承认的胰腺癌生物标记金标准,但其缺乏特异性和敏感度^[3]。因此,急需探索胰腺癌诊断的特异性标志物。miRNAs具有高度的稳定性、组织特异性和易获得性,且在胰腺癌发病机制中起重要作用。特异性miRNA表达水平的改变可能提示胰腺癌的发生与否及进展程度。所以,研究胰腺癌组织、血液及其他体液中miRNA的表达,有助于研发特异性诊断、预后标志物和靶向治疗。

1.1 miRNA在胰腺癌组织中的研究

许多研究发现,胰腺癌组织中差异性表达的miRNAs与肿瘤的发生密切相关。Rachagani等研究KrasG12D、Pdx1-Cre(KC)鼠胰腺癌进展中miRNA表达谱及其加工机制,发现miRNA表达有阶段特异性,且这种差异性表达也存在于人胰腺癌细胞系和组织样本^[8]。Zou等发现在裸鼠原位移植模型中miR-29c过表达可抑制胰腺癌肝转移。研究指出,miR-29c通过靶向MMP2的3'UTR抑制细胞转移和侵袭,在胰腺癌转移至肝脏过程起重要作用,且其表达还与患者生存时间有关^[9]。因此,miR-29c可作为胰腺癌肝转移的诊断标志物,并为治疗提供新策略。此外,胰腺癌患者癌组织中miR-218表达显著降低,有助于胰腺癌的诊断^[10]。所以,进一步研究胰腺癌组织中这些特征性的差异表达miRNAs及其与临床诊断的联系,有利于探索新的肿瘤标志物。

1.2 miRNA在胰腺癌血液中的研究

研究发现胰腺癌患者血液中miRNAs存在差异性表达。Frampton等使用miRNA芯片分析找到血液中能够识别胰腺癌患者和健康对照者的标志,即七种上调(miR-21、-23a、-31、-100、-143、-155和miR-221)和三种下调(miR-148a、-217和miR-375)的miRNAs。而且肿瘤组织中miR-21、miR-31的过表达和miR-375的下调与患者总体生存率较低有关^[11]。同样,Schultz等研究确定了血液miRNAs中两种诊断组合:panel I(miR-145、miR-150、miR-223、miR-636)诊断的敏感度为85%、特异性为64%、AUC为0.86;panel II(miR-636、miR-26b、miR-223、miR-122、miR-150、miR-145、miR-505、miR-34a、miR-885.5p、miR-126)的敏感度、特异性均为85%、AUC为0.93^[12]。

可见,血液中有诊断价值的差异表达miRNAs

具有相关性,但某些单一miRNA的异常也有助于胰腺癌的诊断。研究发现相比于严格对照组鼠或PanIN1病变的KPC(KrasG12D; Trp53R172H; Pdx1-Cre)鼠,PanIN2/3病变和胰腺癌的KPC鼠中观察到高水平的血液miR-196a和-196b。此外,散发性/遗传性胰腺癌患者或伴多发性PanIN2/3病变的高风险个体(IAR)血清中miRNAs的表达显著高于胰腺神经内分泌肿瘤或慢性胰腺炎患者、伴PanIN1病变或无PanIN病变的IAR和健康对照者,其敏感度为100%、特异性为90%、AUC为0.99。但这仅在少量样本中观察到,miR-196(a、b)对胰腺癌诊断的效用有待进一步证实^[13]。Xu等证实了胰腺癌患者血浆中miR-938能将其与慢性胰腺炎、其他胰腺肿瘤区分,而miR-486-5p有助于区分胰腺癌和健康对照、慢性胰腺炎,且其诊断价值与CA19-9相当^[14]。相似的研究中Chen等发现胰腺癌患者血浆中miR-182的水平明显高于健康对照者,其诊断能力明显高于CA19-9(敏感度64.1%、特异性82.6%),且两者联合能提高诊断正确率(敏感度84.68%、特异性86.77%)^[15]。因而,血清CA19-9联合miRNAs表达分析则有助于提高胰腺癌诊断的准确性。

由此可见,血液miRNAs有望成为胰腺癌新的肿瘤标志物。因此,为评价其对胰腺癌早期诊断的价值,对来自12个研究的8篇文章进行Meta分析,研究共包含1 060份胰腺癌患者和935份健康对照者血样,结果显示合并敏感度为87%(95%CI: 0.85~0.89)、特异性为92%(95%CI: 0.90~0.94)、SROC为0.96,提示血液miRNAs表达分析有区分胰腺癌和非癌对照者的潜在诊断价值,但还有待进一步的研究证实其临床显著性^[16]。

1.3 miRNA在其他体液中的研究

除血液外,有研究指出胆汁、唾液、尿液等体液中的miRNAs对肿瘤也有潜在诊断价值。Cote等研究发现,胆汁miRNAs(miR-10b、-155、-106b、-30c和-212)有望应用于区分胰腺癌和正常胰腺^[17],但其收集困难。而Xie等分析40份可手术切除的胰腺癌患者、20份胰腺良性肿瘤患者(BTP)、40份健康对照者的唾液样本中的miRNAs,发现胰腺癌组中miR-3679-5p表达明显下调、miR-940明显上调,且两者能区分可手术切除的胰腺癌患者与BTP、健康对照者。因此,它们有较好的辨别可手术切除胰腺癌的效力,可运用于胰腺癌的早期诊断^[18]。Debernardi等分析13例胰腺癌患者、6例慢性胰腺炎患者和7例健康对照者的尿液样本中miRNAs,发现I期胰腺癌患者

中miR-143、miR-223和miR-30e较健康对照者明显过表达。而相比于Ⅱ~Ⅳ期,Ⅰ期中miR-143、miR-223和miR-204表现高表达水平,此外,miR-223和miR-204能区分早期胰腺癌和慢性胰腺炎。区分Ⅰ期患者和健康对照者的三种miRNAs中miR-143最好,并且联合miR-30e效果更优^[19]。因而,进一步的研究可能使这些miRNAs成为非侵入性诊断胰腺癌的有效标志物。

2 胰腺癌治疗相关的miRNA

2.1 miRNA与胰腺癌治疗

miRNA与多种疾病的发生发展密切相关,相应的靶向治疗也在不断进行中。miRNA的靶向治疗主要分为miRNA模拟物和拮抗剂。miRNA模拟物是体外化学修饰的双链RNAs,用于重建疾病进程中丢失的miRNAs的表达,并在功能上模拟内源性miRNAs;miRNA拮抗剂则靶向作用于疾病组织中表现为功能获得性的内源性miRNAs^[20]。用拮抗miR-122的LNA修饰性拮抗剂Miravirsin (SPC3649)治疗慢性丙肝患者,可使HCV RNA水平长期降低且呈剂量依赖性,同时,血浆miR-122水平长期大量降低,而其他miRNAs水平无显著影响^[21]。

目前,胰腺癌的治疗主要是手术治疗,其效果主要取决于诊断的时机和切除的彻底性。放、化疗作为辅助治疗,临床疗效有限。胰腺癌中差异性表达的miRNAs与疾病发生、分期、耐药性、患者生存时间密切相关,提示我们可以探索靶向miRNAs的治疗新策略^[22]。这种治疗策略类似于其他基因靶向治疗,即通过miRNA模拟物和拮抗剂靶向特异的抑癌性或致癌性miRNA,增强或抑制其生物学功能,从而调控靶基因的表达。但一种miRNA能同时靶向多种基因和信号通路,且其能影响许多细胞过程,使得靶向一种miRNA可产生巨大效果。所以,近期大量研究关注于miRNA靶向治疗在胰腺癌中的运用,进而寻找新的突破口,改善预后。

2.2 致癌性miRNA在胰腺癌治疗中的研究

miRNAs中具有癌基因作用的这类miRNA被称作致癌性miRNA^[20]。许多临床前研究已经表明通过使用合成或化学修饰的反义寡核苷酸和(或)胰腺癌中一些过表达的miRNAs来靶向成熟miRNAs或其前体,能减轻肿瘤负担^[3]。出于对病毒载体介导靶向治疗的安全性考虑,越来越多的研究关注非病毒载体介导的miRNA运载在胰腺癌治疗中的应用。研究发现HSA-EPOPC:Chol/AMOs (+/-) 4/1混合纳米系统能高效运载抗

miRNA寡核苷酸(AMOs),其靶向作用于胰腺癌细胞过表达的miR-21、-221、-222和-10,导致其沉默,从而使其靶基因上调。Marta等在此基础上运用该纳米系统拮抗miR-21,并联合低剂量的化疗药舒尼替尼治疗胰腺癌,产生强烈的协同抗癌效应,因此,这种联合治疗方案对胰腺癌有潜在的治疗价值^[23]。然而,最近研究发现,miR-21通过3'UTR结合FoxO1 mRNA来阻断其翻译,故miR-21过表达会降低FoxO1蛋白水平。而通过导管内注射系统实施反义miR-21,能显著降低移植胰腺癌中miR-21水平和增加FoxO1水平,导致胰腺癌生长明显减慢。因此,miR-21/FoxO1轴可作为新的治疗靶点来抑制胰腺癌细胞的生长^[24]。

此外,与肿瘤微环境相关的致癌性miRNA也可能是潜在的治疗靶点。Pang等研究发现胰腺癌派生的微泡(MV)中miR-155上调,并证实摄入含miR-155的MV后,正常成纤维细胞(NF)可以转变为肿瘤相关性成纤维细胞(CAF),而CAF促进肿瘤浸润和增殖。成纤维细胞中miR-155靶向TP53INP1,后者蛋白水平下调可引起成纤维细胞激活。因此,胰腺癌细胞可通过分泌含有miR-155的MV改造其邻近NF成为CAF,靶向miR-155可能成为新的治疗策略^[25]。而胰腺癌基质中胰腺卫星细胞(PSC)是CAF的关键前体细胞。研究发现miR-199a-3p和miR-214-3p会诱导患者衍生的CAF和TGF- β 激活的人PSC(hPSC),而抑制miR-199a/-214可显著抑制TGF- β 诱导的差异化标志物(如 α -SMA、胶原、PDGFR)、转移和增殖。此外,与对照组相比,hPSCs转染抗miR-199a/-214后,Panc-1和hPSCs异质球状细胞变得更小。同时,IPA分析揭示了与miR-199a(TP53、mTOR、Smad1)和miR-214(PTEN、Bax、ING4)相关的信号通路。总之,研究指出作为PSC激活和PSC诱导的临肿瘤作用的主要调节因子,miR-199a和miR-214是胰腺癌治疗的关键靶点^[26]。

2.3 抑癌性miRNA在胰腺癌治疗中的研究

miRNAs中具有抑癌基因作用的这类miRNA称作抑癌性miRNAs^[20]。Arora等研发了一种基于PLGA的miR-150纳米药物制剂(miR-150-NF),其具有高包覆率和缓释能力。当利用它治疗胰腺癌细胞时,会产生有效的miR-150细胞内浓度,引起靶基因MUC4下调,从而抑制细胞生长、集落形成、游动和侵袭^[27]。因此,增强抑癌性miRNA的表达,可通过调控靶基因表达促进肿瘤抑制作用,达到治疗效果。

胰腺癌早期最常发生的是K-Ras突变,其可诱导细胞衰老。细胞衰老时,KDM4A赖氨酸去甲基化酶水平降低造成p53激活,而具体下调机制并不清楚。研究发现,此过程中miR-137靶向KDM4A,并激活p53和pRb肿瘤抑制因子通路。而miR-137的丢失有助于绕过Ras诱导的凋亡。人类胰腺癌中miR-137水平显著降低,表明该癌症类型中衰老反应缺陷,重建miR-137表达可抑制胰腺癌细胞增殖和促进衰老。故调节miR-137水平可能对启动胰腺癌肿瘤抑制因子网络很重要^[28]。此外,与正常胰腺组织和胰腺导管上皮原代培养细胞相比,胰腺癌组织和细胞系中miR-323-3p表达显著下降。同时,低水平的miR-323-3p提示胰腺癌患者预后较差。进一步研究表明,miR-323-3p直接靶向并抑制TGF- β 信号的关键组成部分SMAD2和SMAD3。体外miR-323-3p沉默会使其表达显著降低,并增加胰腺癌细胞的转移和侵袭能力。小鼠模型体内试验证实,miR-323-3p敲除会增加PANC-1细胞肺转移定植。此外,miR-323-3p诱导的TGF- β 信号和细胞运动抑制能被胰腺癌细胞中Smad2和Smad3过表达部分拯救。因此,miR-323-3p的再表达是胰腺癌转移患者的新治疗靶点^[29]。由此可见抑癌性miRNA的再表达具有广泛的运用前景,但需要深入研究相应的模拟剂或研发更有效的运载系统,从而运用于临床治疗。

3 胰腺癌预后相关的miRNA

目前胰腺癌临床预后较差,其关键因素是晚期确诊、早期侵袭转移和化疗抵抗。如前文所述,多种miRNAs与胰腺癌的诊断和治疗密切相关,因而有助于改善预后。同时,与肿瘤进展和侵袭性相关的miRNA则有望成为预后评估的重要因素。miR-218为脊椎动物特有,其在肿瘤形成和进展中起重要作用。Li等研究107对胰腺癌患者及其邻近正常组织,发现癌组织中低表达的miR-218与TNM分期($P=0.02$)、远处转移($P=0.001$)和肿瘤分化程度($P=0.003$)强烈相关,还与总生存时间缩短显著相关(5年总生存率7.5% vs. 34.9%, $P<0.001$)。所以,低表达的miR-218有助于胰腺癌的分期和预后^[10]。而miR-223在多种肿瘤中通过靶向EPB41L3、FBWX7、NFI-A、SEPT6等抑癌基因而有潜在致癌功能,其在胰腺癌组织中高表达。因此,Komatsu等研究发现胰腺癌患者血浆miR-223水平显著升高,并在术后明显降低,且还能区分良恶性导管内乳头状黏液性瘤(IPNM)

的恶性潜能,以及恶性IPNM和胰腺浸润性导管癌(PIDC)的浸润程度。因而,血浆miR-223可能是胰腺癌筛查的临床有效标志物,并能预测IPNM和PIDC的恶性潜能^[30],与胰腺癌进展密切相关。此外,血浆miR-182与临床分期、淋巴结转移明显相关,其升高还与总生存期(OS)及无病生存期(DFS)缩短密切相关^[15]。最近一项关于microRNA与胰腺癌患者预后相关的meta分析显示,肿瘤miR-21过表达是手术切除后患者独立与其他临床病理因素的预后不良的重要预测^[31]。所以,研究这些miRNAs有利于患者的预后评估,并可能为改善预后提供新思路。

4 结语

近年来胰腺癌的发病率呈上升趋势,而关于胰腺癌发病机制的研究虽在不断进行中,但至今仍未获得突破性进展,造成诊断和治疗上的困难。随着深度/平行测序、寡核苷酸芯片、Northern Blot、实时定量PCR检测和原位杂交等技术的快速发展和运用^[3],miRNAs研究得以不断深入,其在胰腺癌发生发展中的作用也倍受关注。既往研究发现胰腺癌中存在多种异常表达的miRNAs,其在肿瘤发生、进展、转移和化疗耐药中起重要的作用。所以,miRNA有望被研发为新的诊断、判断预后标志物和治疗靶点^[32]。大量研究已发现多种miRNAs有助于胰腺癌的诊断,还有待进一步的确证研究。而早期明确诊断又有利于胰腺癌治疗,从而有望改善预后。但目前胰腺癌miRNAs靶向治疗的研究有限,尤其是临床应用方面,一方面亟待研发有效的miRNA运载系统,并运用于动物实验和临床试验;另一方面要进一步明确miRNA的作用机制,从而探索更有效的治疗靶点。

目前,miRNA的研究开始从基础研究向临床应用方面转化,如在治疗方面,利用miR-122拮抗剂治疗慢性丙肝的研究已进入II a期临床试验阶段,其对丙肝患者是重要的保护^[3],而基于miR-34的治疗和MRX34也成为第一个进入临床试验的miRNA模拟剂,运用于治疗转移性乳腺癌^[20]。但miRNA在胰腺癌中的临床应用尚处于初步阶段,尤其是治疗方面的研究,着重与传统治疗方法相结合,探索机制及潜在靶点。据报道miRNA与肿瘤耐药性密切相关。Xu等研究吉西他滨耐药的胰腺癌细胞,发现miR-497可抑制细胞增殖、降低S期细胞的百分比、并靶向成纤维细胞生长因子-2及其受体-1,其过表达会抑制体内肿瘤的生长。而

胰腺癌组织中miR-497较邻近正常组织显著下调,且其是不良预后的独立因素 ($P=0.01$, $HR=2.762$, $95\%CI: 1.159\sim 6.579$)。故miR-497是潜在治疗靶点,有利于耐药性胰腺癌的治疗^[33]。因此,探索miRNA与胰腺癌传统治疗的关系及相互作用机制能为治疗和监测提供新思路、新方向。而miRNA功能的特殊性,使研究多种miRNAs间的相互作用关系也可能成为待开拓的新领域。

参考文献:

- [1] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, *et al.* Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2016, pii: S0140-6736(16)00141-0. [Epub ahead of print]
- [2] Chan B, Manley J, Lee J, *et al.* The emerging roles of microRNAs in cancer metabolism[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt A): 301-8.
- [3] Rachagani S, Macha MA, Heimann N, *et al.* Clinical implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis and therapy of pancreatic cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 81: 16-33.
- [4] Listing H, Mardin WA, Wohlfrohm S, *et al.* MiR-23a/-24-induced gene silencing results in mesothelial cell integration of pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112(1): 131-9.
- [5] Chitkara D, Mittal A, Mahato RI. miRNAs in pancreatic cancer: therapeutic potential, delivery challenges and strategies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 81: 34-52.
- [6] Berindan-Neagoe I, Monroig Pdel C, Pasculli B, *et al.* MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(5): 311-36.
- [7] Ali S, Suresh R, Banerjee S, *et al.* Contribution of microRNAs in understanding the pancreatic tumor microenvironment involving cancer associated stellate and fibroblast cells[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(3): 1251-64.
- [8] Rachagani S, Macha MA, Menning MS, *et al.* Changes in microRNA (miRNA) expression during pancreatic cancer development and progression in a genetically engineered KrasG12D;Pdx1-Cre mouse (KC) model[J]. Oncotarget, 2015, 6(37): 40295-309.
- [9] Zou Y, Li J, Chen Z, *et al.* miR-29c suppresses pancreatic cancer liver metastasis in an orthotopic implantation model in nude mice and affects survival in pancreatic cancer patients[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(6): 676-84.
- [10] Li BS, Liu H, Yang WL. Reduced miRNA-218 expression in pancreatic cancer patients as a predictor of poor prognosis[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 16372-8.
- [11] Frampton AE, Giovannetti E, Jamieson NB, *et al.* A microRNA meta-signature for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2014, 14(3): 267-71.
- [12] Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, *et al.* MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer[J]. JAMA, 2014, 311(4): 392-404.
- [13] Slater EP, Strauch K, Rospleszcz S, *et al.* MicroRNA-196a and -196b as Potential Biomarkers for the Early Detection of Familial Pancreatic Cancer[J]. Transl Oncol, 2014, 7(4): 464-71.
- [14] Xu J, Cao Z, Liu W, *et al.* Plasma miRNAs Effectively Distinguish Patients With Pancreatic Cancer From Controls: A Multicenter Study[J]. Ann Surg, 2015, 263(6): 1173-9.
- [15] Chen Q, Yang L, Xiao Y, *et al.* Circulating microRNA-182 in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for pancreatic cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(11): 225.
- [16] Meng QC, Qiu WW, Wen ZQ, *et al.* Novel blood-based microRNA biomarkers for diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. Tumori, 2015, 101(2): 199-205.
- [17] Cote GA, Gore AJ, Mcelyea SD, *et al.* A pilot study to develop a diagnostic test for pancreatic ductal adenocarcinoma based on differential expression of select miRNA in plasma and bile[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(12): 1942-52.
- [18] Xie Z, Yin X, Gong B, *et al.* Salivary microRNAs show potential as a noninvasive biomarker for detecting resectable pancreatic cancer[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(2): 165-73.
- [19] Debernardi S, Massat NJ, Radon TP, *et al.* Noninvasive urinary miRNA biomarkers for early detection of pancreatic adenocarcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(11): 3455-66.
- [20] Khan S, Ansarullah, Kumar D, *et al.* Targeting microRNAs in pancreatic cancer: microplayers in the big game[J]. Cancer Res, 2013, 73(22): 6541-7.
- [21] van der Ree MH, van der Meer AJ, van Nuenen AC, *et al.* Miravirsin dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(1): 102-13.
- [22] Li Y, Sarkar FH. MicroRNA Targeted Therapeutic Approach for Pancreatic Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(3): 326-37.
- [23] Passadouro M, Pedroso de Lima MC, Faneca H. MicroRNA modulation combined with sunitinib as a novel therapeutic strategy for pancreatic cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 3203-17.
- [24] Song W, Li Q, Wang L, *et al.* Modulation of FoxO1 expression by miR-21 to promote growth of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(1): 184-90.
- [25] Pang W, Su J, Wang Y, *et al.* Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts[J]. Cancer Sci, 2015, 106(10): 1362-9.
- [26] Kunjinty PR, Bojmar L, Tjomsland V, *et al.* MicroRNA-199a and -214 as potential therapeutic targets in pancreatic stellate cells in pancreatic tumor[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16396-408.
- [27] Arora S, Swaminathan S K, Kirtane A, *et al.* Synthesis, characterization, and evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide)-based nanoformulation of miRNA-150: potential implications for pancreatic cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 2933-42.
- [28] Neault M, Mallette FA, Richard S. miR-137 Modulates a Tumor Suppressor Network-Inducing Senescence in Pancreatic Cancer Cells[J]. Cell Rep, 2016, 14(8): 1966-78.
- [29] Wang C, Liu P, Wu H, *et al.* MicroRNA-323-3p inhibits cell invasion and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma via direct suppression of SMAD2 and SMAD3[J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 14912-24.
- [30] Komatsu S, Ichikawa D, Miyamae M, *et al.* Malignant potential in pancreatic neoplasm; new insights provided by circulating miR-223 in plasma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(6): 773-85.
- [31] Frampton AE, Krell J, Jamieson NB, *et al.* microRNAs with prognostic significance in pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(11): 1389-404.
- [32] Khan MA, Zubair H, Srivastava SK, *et al.* Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 889: 71-87.
- [33] Xu J, Wang T, Cao Z, *et al.* MiR-497 downregulation contributes to the malignancy of pancreatic cancer and associates with a poor prognosis[J]. Oncotarget, 2014, 5(16): 6983-93.

[编辑: 周永红; 校对: 安凤]