

miRNA在结肠癌早期诊断和筛选中的作用

曹 锴, 狄建彬, 魏文祥, 庞 智

曹锴, 魏文祥, 苏州大学医学部细胞生物学系 江苏省苏州市 215123

狄建彬, 苏州大学苏州中药研究所 江苏省苏州市 215007

庞智, 苏州市立医院北区消化内科 江苏省苏州市 215008

作者贡献分布: 此课题由庞智选题; 资料收集由庞智与魏文祥完成; 写作过程由曹锴与狄建彬操作完成; 审校由魏文祥与庞智完成。

通讯作者: 庞智, 主任医师, 215008, 江苏省苏州市广济路242号, 江苏省苏州市立医院北区消化内科。

pangzhi0273@sina.com

电话: 0512-62363122 传真: 0512-65332028

收稿日期: 2009-10-19 修回日期: 2009-11-02

接受日期: 2009-11-02 在线出版日期: 2009-12-18

Use of microRNAs in early detection and screening for colorectal cancer

Kai Cao, Jian-Bin Di, Wen-Xiang Wei, Zhi Pang

Kai Cao, Wen-Xiang Wei, Department of Cellular & Molecular Biology, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China

Jian-Bin Di, Suzhou Institute of Chinese Medicine, Soochow University, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Zhi Pang, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital (North Campus), Suzhou 215008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhi Pang, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital (North Campus), 242 Guangji Road, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China. pangzhi0273@sina.com

Received: 2009-10-19 Revised: 2009-11-02

Accepted: 2009-11-02 Published online: 2009-12-18

Abstract

Recent studies have identified unique small RNAs, called microRNAs (miRNAs), in colorectal cancer. They can be used to accurately diagnose the presence of colorectal cancer and help predict disease recurrence. Upregulation or downregulation of specific miRNAs are associated with the progression of colorectal cancer. MiRNAs are implicated in tumor metastasis and cytotoxic drug resistance in colorectal cancer. Differential expression of specific miRNAs in tissues and blood offers the prospect of their use in early detection and screening for colorectal cancer. MiRNAs may be important targets for cancer gene therapies, and their manipulation has potential in both prevention of recurrence and palliation. In this article, we will review the

potential use of these biomarkers in early detection and screening for colorectal cancer.

Key Words: MicroRNA; Colorectal cancer; Biomarker

Cao K, Di JB, Wei WX, Pang Z. Use of microRNAs in early detection and screening for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(35): 3615-3619

摘要

miRNA(microRNA)是近年研究发现的存在于血液和结肠癌组织中的一类独特的小RNA, 他们作为生物标志可准确地诊断结肠癌, 并且能辅助预测结肠癌的复发. 特异性miRNA过表达或沉默与结肠癌的发展和演进有关, 肿瘤细胞的转移和耐药性涉及miRNA. 组织和血液中的特异性miRNA差异表达为结肠癌早期诊断和筛选提供了应用前景. miRNA在肿瘤生成中的作用表明: miRNA在缓解和防止肿瘤复发中有着潜在的重要作用, 他们可能成为肿瘤基因治疗的重要靶点. 本文主要综述了特异性miRNA在结肠癌早期诊断和筛选中的作用.

关键词: miRNA; 结肠癌; 生物标志

曹锴, 狄建彬, 魏文祥, 庞智. miRNA在结肠癌早期诊断和筛选中的作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(35): 3615-3619

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3615.asp>

0 引言

结肠癌是消化系主要的恶性肿瘤之一, 在发达国家高居癌症发病率第1位、死亡率第2位. 近年来, 随着我国人民生活水平的提高、饮食结构的改变、人口老龄化以及结肠癌普查的开展, 结肠癌在我国的发病率呈逐年上升的趋势, 严重威胁着人们的健康^[1]. 结肠癌患者的生存和预后取决于肿瘤的检出时间, 然而超过57%的患者确诊时癌细胞已转移. 近20年来, 对癌症研究的大量投入推动了诊治的可喜进步, 早期结肠癌患者5年生存率约为90%, 但晚期的和转移性患者的总生存率仍无明显提高, 仅为15%. 为了提

背景资料
小分子RNA(miRNA)除了在细胞中干扰靶基因的表达外, 肿瘤患者的结肠组织和血清中的也有特异性miRNA的存在, 特异性miRNA表达谱除了能够区分肿瘤和正常组织, 还能鉴别肿瘤类型, 分期和其他临床变化的特点.

同行评议者
李增山, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学病理教研室

研发前沿
国内外已有用RNA干扰/基因敲除技术研究某一基因功能的报道,也有用基因芯片技术研究某些基因表达谱的改变的现象,而特异性miRNA表达谱的研究开拓了新的研究途径.

高结肠癌患者的生存率,临床医生着手制定早期结肠癌的诊断标准,以粪便隐血试验(FOBT)作为主要的检查手段,检查结果与结肠镜检查阳性患者作比较.事实证明:FOBT尽管减少了结肠癌相关的死亡率^[2],却缺乏相应的便捷性、敏感性和特异性.

miRNA是一类进化保守、短小的(一般17-25 nt)单链非编码RNA^[3].在miRNA数据库中有全面的收录,数据库记录着miRNA的命名、靶点、功能以及对不同的疾病影响;每种miRNA都有唯一的标准通用标识符,如miRNA21被命名为miR-21.miRNA在细胞中从初级miRNA转录子由核糖核酸酶Drosha及Dicer加工而成^[4],这些小分子RNA通过结合靶mRNA在翻译水平调节靶基因的表达.miRNA最早在蠕虫中被发现^[5],根据人类基因组生物信息学研究预测约有1000种miRNA的存在,迄今人类已有533种miRNA被确认^[6].以前用基因芯片或柱杂交分析miRNA,近年来,茎-环定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)技术已成为miRNA分析的首选方法,该方法在miRNA的定性和定量分析方面具有低成本、高通量和便于检测低含量miRNA的优点.

miRNA在细胞代谢、增殖、分化和凋亡等生物学过程中发挥着重要的调节作用^[7],他们涉及病毒感染、心血管疾病、神经和肌肉失调等疾病的发生、诊断和治疗的诸多方面.miRNA在肿瘤生物学中也发挥重要的作用,包括肿瘤发生、演进、侵袭、转移和血管生成^[8].

1 miRNA在肿瘤生物学中的作用

miRNA作为负调节因子,通过裂解或抑制靶mRNA的翻译而行使抑制功能.如果miRNA的靶mRNA被抑癌基因或原癌基因编码,那么miRNA的失调可影响到肿瘤的发生.特异性miRNA的过表达和沉默在结肠癌的发生中已有报道^[9].成熟miRNA的过表达可能是由于编码miRNA的基因扩增造成的,而miRNA沉默/表达降低可能是其生物合成缺陷的结果.对miRNA总的影响可能牵涉所有Hanahan和Weinberg界定的癌症演进的主要标志.miR-20, miR-21, miR-17-5p, miR-15b, miR-181b, miR-191和miR-200c的过表达均涉及到结肠癌组织^[10-12].这些肿瘤启动子miRNA通过不同的靶点抑制抑癌基因,如: E2F转录因子1(E2F transcription factor 1)、原肌球蛋白1(tropomyosin 1)^[13]、磷酸酶和张力同源基因(phosphatase and tension homologue

gene, PTEN)^[14]以及程序性细胞死亡基因4(programmed cell death gene 4, Pcd4).结肠癌中成熟的miRNA,如miR-34a, miR-126, miR-143, miR-145和miR-342的表达量很低,表明他们或许是抑癌miRNA^[15].抑癌miRNA的缺失可能导致癌基因过度活跃.除了确定不同的癌相关miRNA外,研究者致力于鉴别其靶基因、mRNA及受体,这种鉴别将促使miRNA在癌症治疗中的作用做更深入的研究.假定miR-145的靶点是转化生长因子受体II(transforming growth factor receptor II)和胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)^[16], IRS-1作为转换有丝分裂、抗细胞凋亡和分化的信号,对他的抑制将抑制肿瘤活性.癌症演进的另一重要机制是抑癌基因的表现遗传沉默.结肠癌多种低表达miRNA存在着表现遗传变化,提示该机制可以改变抑癌miRNA的表达.

腺瘤是大部分结肠癌的前兆,从腺瘤到结肠癌的演进是一个多步骤过程,涉及不同DNA序列的畸变和基因表达的改变.相对于毗邻的正常结肠组织,腺瘤和癌内的miR-21过表达代表了早期结肠癌发生的细胞事件.有报道指出,侵袭和迁移的肿瘤细胞miRNA的表达量整体降低.PTEN抑制细胞侵袭,阻止细胞外基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMP)的表达,而miR-21通过与靶PTEN基因的结合促进了细胞侵袭和迁移^[17].最近报道了另一条转移途径:在结肠癌中,miR-21通过下调Pcd4的表达而促进癌细胞内渗、侵袭和转移^[18].对其他癌症的研究还证实:肿瘤转移促使miRNA在肿瘤迁移和侵袭中发挥作用^[19].血管生成是肿瘤转移和生长的重要环节, Dews *et al*评估了miRNA在血管生成中的作用,发现不同miRNA的表达与*K-ras*和*c-myc*基因改变有关,这些基因有潜在的促血管生成的作用,而血管生成是VEGF表达增加的结果.

2 结肠组织miRNA诊断结肠癌的价值

近来研究miRNA在肿瘤诊断中的作用,是基于对miRNA表达标记,亦即miRNA表达谱的研究.miRNA表达谱是在多个肿瘤样本中不同miRNA的表达所组成的图谱.研究证明:miRNA表达谱除了能够区分肿瘤和正常组织,还能鉴别肿瘤类型,分期和其他临床变化的特点.通过系统地分析各种肿瘤和正常组织标本,根据特异性miRNA表达谱诊断为肿瘤的准确率高达70%^[20].

Cummins *et al*^[11]证实: 与正常结肠组织相比, 结肠癌有18种miRNA表达上调(其中6种miRNA表达升高10倍), 32种miRNA表达降低/沉默. 在另一研究中, 与对应的正常组织相比, I期和II期结肠癌分别有28种和64种的miRNA表达有差异^[21]. 近来人们认识到miR-21过表达与结肠癌分期密切相关, 通过比较miR-21在结肠癌早期患者与中期患者的表达量, 显示中期结肠癌患者的miR-21表达量比早期患者高.

不同的研究结果表明: miRNA在结肠癌及其侧翼正常组织的表达有差异, 根据与肿瘤类型及分期相关的个体miRNA的表达差异, 用一套miRNA联合检测结肠癌或许将成为有效的方法. 目前对结肠癌的诊断和分期依赖于组织学检验和放射成像. 前者取决于组织病理学家的判断, 该方法初步诊断不仅耗时, 而且对淋巴结组织学检查很容易错过微小转移, 导致切除的肿瘤不能准确分期. 后者的安全性和检查成本亦值得考虑. 基于miRNA的诊断技术, 从另一方面提供了更快速的活检初步诊断和更精确的分期, 亦不会对患者造成创伤, 能加快对结肠癌的检测, 对常规组织学检验提供有益的参考.

3 血液miRNA诊断结肠癌的价值

血液miRNA在临床上是有潜在应用价值的生物标识. 研究表明^[22]: 源于肿瘤的miRNA在血液中避开了内源性核糖核酸酶的活性, 具有相当稳定的存在形式, 这些肿瘤miRNA在血液中有足够的含量, 可以作为肿瘤的检测标志来检测. 健康人血液中的100多种miRNA已得到确认, 表达谱与结肠癌患者的几种肿瘤特异性miRNA表达谱有明显的差异. Chen *et al*^[23]证实: 相对于健康人, 结肠癌患者血清中有69种特异性miRNA的存在. 此外, 他们还证实了一组由14种血清miRNA组成的独特表达谱在结肠癌中表达, 却不在肺癌中表达. 在不同的病理生理条件下, miRNA可作为潜在的生物标记检查健康状况. 然而, miRNA却具有根据肿瘤特征重叠表达和变化的特点, 提示单一miRNA不能作为诊断标记, 但如果能基于血液建立起与健康人年龄匹配的miRNA表达谱(指纹), 不同时期的结肠癌或许能得到准确的判断. 根据miRNAs表达量与病情严重程度的相关模型, 血液miRNA的表达量或许可以预测结肠癌的时期. 此外, 根据血液检测的独特miRNA表达谱可对具有中等或高风险的肠息肉患者进行监视, 这将减少患者息肉切

除后结肠镜检查的负担.

4 miRNA监测和筛选结肠癌

通过对FOBT和结肠镜两种检查方案对晚期腺瘤的筛选灵敏度的比较: 前者仅有20%的检出率, 后者的检出率可达到100%; 结肠镜检查尽管有很高的筛选灵敏度, 却仅限于检查高危人群或FOBT阳性的疑似患者. Nnoaham *et al*分析了检查方案(FOBT加结肠镜检查)和成本预测^[24]: 假设仅用FOBT初步筛选英国中南部50万名年龄60-74岁的个体, 检出34例结肠癌要花费394 157英镑, 显然这种筛选方式不够经济, 并且筛选费用和结肠镜复查的费用还将逐年增加.

与乳腺癌检查方案(乳房X光造影法)和宫颈癌检查方案(宫颈涂片试验)相比, 结肠癌检查方案(FOBT)的一个明显的缺点就是灵敏度低^[25]. 一种普遍适用的、简单、低成本、灵敏的PCR技术检测和定量血液miRNA可能对结肠癌等癌症的筛选更为有效可靠. 基于血液miRNA检测标准一旦建立起来, 将根据成本评估和人们的接受程度用于普查需求. 随着qRT-PCR试剂盒带有RNA的提取和修饰的试剂, qRT-PCR将适用于miRNA的研究; 一般地一次qRT-PCR只需4-6 h, 多个样品能够一起处理, 结果可在24-48 h内获得; 一个血清RNA qRT-PCR分析模型显示: 当用于一样本容量为84例标本时, 每个标本的成本不到1英镑^[26]; 目前约有一半的FOBT阳性疑似患者用结肠镜复查为阴性, 更敏感的miRNA检测取代FOBT能减少结肠镜检查的阴性率. 所有这些提示了miRNA用于筛查结肠癌时优于FOBT方案. miRNA可以用于肠癌检查的各个方面, 最佳选择是在健康年检中检查血液miRNA, 阳性结果再用结肠镜鉴别.

5 miRNA预测结肠癌复发及化疗反应

手术切除对大多癌症患者(I期和II期)十分有效, 但是还有25%-30%患者复发. 一些患者得益于辅助性治疗, 面临的挑战是难以确定高风险II期的肿瘤. 目前结肠癌的预后是通过切除肿瘤标本的肿瘤分期和病理检查的表型特征来决定, 然而准确地区分高风险II期肿瘤预后的好坏不太可能; 另一方面对miRNA的研究显示: 不同miRNA, 如miR-21, miR-320, miR-498, miR-106a和miR-200c的表达量与复发相关, 可作为预后参考指标. miRNA的应用价值是作为癌症的预后和预测生物标记在Schetter *et al*的研究中

创新盘点
miRNA作为生物标记可准确地诊断结肠癌, 并且能辅助预测结肠癌的复发.

同行评价
本文选题尚可,内容充实,具有一定的可读性。

突显出来^[27],他们比较了两组II期结肠癌及毗邻正常组织的miRNA表达谱,在其中的一组:与正常组织相比,肿瘤组织miR-20a, miR-21, miR-106a, miR-181b和miR-203高表达的患者存活率低.对两组共175例患者分别随访68和84 mo生存分析显示:对治疗和辅助性化疗反应性差的II期和III期的结肠癌患者,miR-21表达量高的生存预期低.其他研究也发现类似结果:miR-125b和miR-137高表达的直肠癌患者放化疗反应较差. Schepeler *et al*^[28]研究表明:37例II期结肠癌患者中(随访13-148 mo),miR-320或miR-498表达高的患者与表达低的相比,存活率有着明显的差异.当对年龄、性别、肿瘤分期、分化和组织学划分时,miRNA可作为复发单一的预测指标.当联合使用17种miRNA的表达谱来检测31例患者复发率时:精确度为81%,特异性为83%,灵敏度为77%.对110例结肠癌患者5年生存分析表明:miR-106a较低的表达水平与肿瘤分期、无瘤生存率和总生存期有关.术后血清癌胚抗原(serum carcinoembryonic antigen, CEA)是一种临床上广泛接受使用的预后和监测指标.术前血清CEA含量在预测肿瘤化疗反应的期间无特异性,不能作为预测指标.基于血液的结肠癌特异性miRNA的发现和量化提供了一个基于血清的可变的生物标记,当联合使用血清CEA时,可准确地预测无瘤生存率和化疗反应.

6 结论

miRNA的合成、加工和活性可以被各种与成熟miRNA互补的编码序列的寡核苷酸所调节^[29].合成的miRNA类似物或化学修饰的寡核苷酸能诱导miRNA过表达^[30].反之,反义寡核苷酸和miRNA类似物能够使miRNA沉默^[31].miRNA治疗时可能会与内源miRNA存在交叉敏感性,以及靶miRNA缺乏特异性,从而产生不良反应.建立有效的给药途径和合成毒性较低的抗-miRNA寡核苷酸可减少这种不良反应.miRNA在癌症中的作用是让他们成为干预治疗的重要靶点.基因疗法可通过调节抑癌miRNA或启动子miRNA的表达,阻止癌前病变的进程来治疗结肠癌.这种调节可以控制肿瘤的生长率,有作为早期和晚期癌症新疗法的潜力.研究表明:抑制miR-21和miR-17-92的活性与降低肿瘤的生长、侵袭、转移和血管生成相关^[18].针对这类miRNA的调节可能有助于防止高风险肿瘤的复发,并且可以控制晚期转移性肿瘤的生长.

生长.miR-21过表达与化疗敏感性差、疗效不佳有关^[32],对他的抑制可以改善对化疗的反应.一些药物能够使miRNA的表达改变^[33],这证明一些因子可以逆转miRNA的表达,使癌组织转为正常组织是可行的.miRNA可能在化学预防癌症中起作用,他们可能促使能够减少肿瘤大小和转移的新的治疗药物的发现.尽管实验中miRNA的疗效看来很有希望,他们还必须对不同患者加以验证,才能用于临床实践.

7 参考文献

- Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH, Bloch A, Hill MJ, Swaroop SV. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 377-385
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001216
- Cho WC. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers. *Mol Cancer* 2007; 6: 60
- Birchler JA, Kavi HH. Molecular biology. Slicing and dicing for small RNAs. *Science* 2008; 320: 1023-1024
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854
- Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D154-D158
- Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11: 441-450
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866
- Zhang W, Dahlberg JE, Tam W. MicroRNAs in tumorigenesis: a primer. *Am J Pathol* 2007; 171: 728-738
- Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257-2261
- Cummins JM, He Y, Leary RJ, Pagliarini R, Diaz LA Jr, Sjoblom T, Barad O, Bentwich Z, Szafranska AE, Labourier E, Raymond CK, Roberts BS, Juhl H, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. The colorectal microRNAome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3687-3692
- Xi Y, Formentini A, Chien M, Weir DB, Russo JJ, Ju J, Kornmann M, Ju J. Prognostic Values of microRNAs in Colorectal Cancer. *Biomark Insights* 2006; 2: 113-121
- Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem* 2007; 282: 14328-14336
- Li L, Ross AH. Why is PTEN an important tumor suppressor? *J Cell Biochem* 2007; 102: 1368-1374
- Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation

- of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891
- 16 Shi B, Sepp-Lorenzino L, Prisco M, Linsley P, deAngelis T, Baserga R. Micro RNA 145 targets the insulin receptor substrate-1 and inhibits the growth of colon cancer cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 32582-32590
- 17 Kumar MS, Lu J, Mercer KL, Golub TR, Jacks T. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 673-677
- 18 Lu Z, Liu M, Stribinskis V, Klinge CM, Ramos KS, Colburn NH, Li Y. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. *Oncogene* 2008; 27: 4373-4379
- 19 Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, le Sage C, Nagel R, Nair S, Egan DA, Li A, Huang G, Klein-Szanto AJ, Gimotty PA, Katsaros D, Coukos G, Zhang L, Puré E, Agami R. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 202-210
- 20 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838
- 21 Monzo M, Navarro A, Bandres E, Artells R, Moreno I, Gel B, Ibeas R, Moreno J, Martinez F, Diaz T, Martinez A, Balagué O, Garcia-Foncillas J. Overlapping expression of microRNAs in human embryonic colon and colorectal cancer. *Cell Res* 2008; 18: 823-833
- 22 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518
- 23 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006
- 24 Nnoaham KE, Lines C. Modelling future capacity needs and spending on colonoscopy in the English bowel cancer screening programme. *Gut* 2008; 57: 1238-1245
- 25 NHS. Cancer screening programmes. cited 2009-10-09; 1(1): 24 screens. Available from: URL: <http://www.cancerscreening.nhs.uk>.
- 26 Rouet F, Rouzioux C. HIV-1 viral load testing cost in developing countries: what's new? *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 703-707
- 27 Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425-436
- 28 Schepler T, Reinert JT, Ostenfeld MS, Christensen LL, Silahtaroglu AN, Dyrskjot L, Wiuf C, Sorensen FJ, Kruhoffer M, Laurberg S, Kauppinen S, Ørntoft TF, Andersen CL. Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 6416-6424
- 29 Kloosterman WP, Lagendijk AK, Ketting RF, Moulton JD, Plasterk RH. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development. *PLoS Biol* 2007; 5: e203
- 30 Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science* 2002; 297: 2056-2060
- 31 Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-689
- 32 Weiler J, Hunziker J, Hall J. Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease? *Gene Ther* 2006; 13: 496-502
- 33 Scott GK, Mattie MD, Berger CE, Benz SC, Benz CC. Rapid alteration of microRNA levels by histone deacetylase inhibition. *Cancer Res* 2006; 66: 1277-1281

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(科学编辑:李军亮 2009-12-18)