

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.008

老年直肠癌患者外周血与癌组织 miR-141 的表达及其临床相关性*

冯莉¹,吕雅蕾¹,常靓¹,刘妍¹,王龙¹,徐志宏¹,王贵英^{2△}

(河北医科大学第四医院:1.肿瘤内科,2.外二科,石家庄 050011)

[摘要] **目的** 研究老年直肠癌患者外周血与癌组织微小 RNA(miR)-141 的表达及临床相关性。**方法** 75 例直肠癌患者取直肠癌组织及癌旁正常组织并抽取肘静脉血,应用实时聚合酶链反应法检测直肠癌、癌旁正常组织标本和外周血中 miR-141 的表达水平,分析直肠癌组织和外周血 miR-141 的相关性,外周血 miR-141 与临床病理特征和临床预后的关系。**结果** (1)与健康体检者外周血或者与正常癌旁组织相比,miR-141 的表达水平在直肠癌患者外周血和直肠癌组织中均明显下调($P<0.01$);(2)有淋巴结转移的患者中直肠癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平呈正相关($r=0.694, P<0.01$),无淋巴结转移的患者中直肠癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平呈正相关($r=0.725, P<0.01$);(3)直肠癌患者外周血 miR-141 表达与肿瘤分期、肿瘤分化程度和有无淋巴结转移相关;(4)术后 6 个月随访显示,75 例患者中有 13 例(17.33%)患者出现复发/转移,复发/转移患者外周血 miR-141 水平为(2.64 ± 0.34),显著低于未复发/转移患者($P<0.01$)。**结论** miR-141 在直肠癌患者外周血中表达与在癌组织中表达变化趋势一致,可反映直肠癌的临床病理特征。

[关键词] 直肠肿瘤;老年人;微 RNAs;预后;miRNA-141**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)24-3339-04**Expression and clinical correlation of miR-141 in peripheral blood and tumor tissue in elderly patients with rectal cancer***Feng Li¹, Lv Yalei¹, Chang Liang¹, Liu Yan¹, Wang Long¹, Xu Zhihong¹, Wang Guiying^{2△}

(1. Department of Oncology; 2. Second Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei

Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression and clinical correlation of miR-141 in peripheral blood and tumor tissue in elderly patients with rectal cancer. **Methods** Rectal tumor tissue and tumor-adjacent normal tissues were taken in 75 cases of rectal cancer. The expression levels of miR-141 in peripheral blood and tumor tissue as well as tumor-adjacent normal tissues were determined by real-time polymerase chain reaction method. The correlation of miR-141 expression between peripheral blood and tumor tissue, and the correlation of peripheral blood miR-141 with clinicopathologic features and clinical prognosis were analyzed. **Results** (1) Compared with peripheral blood in the subjects undergoing normal physical examination or tumor-adjacent normal tissue in the patients with rectal cancer, the miR-141 expression level in peripheral blood and tumor tissue in the patients with rectal cancer was decreased significantly ($P<0.01$). (2) The cancer tissue miR-141 level in the patients with lymph node metastasis was positively correlated with peripheral blood miR-141 level ($r=0.694, P<0.01$), and cancer tissue miR-141 level in the patients without lymph node metastasis was positively correlated with peripheral blood miR-141 level ($r=0.725, P<0.01$). (3) The differences between peripheral blood miR-141 level with tumor stage, tumor differentiation degree and lymphatic metastasis had statistical significance ($P<0.01$). (4) The postoperative 6-month follow up displayed that among 75 cases, 13 cases(17.33%) appeared re-plase/ metastasis, and peripheral blood miR-141 level was (2.64 ± 0.34), which was significantly lower than that in the patents without re-plase/metastasis ($P<0.01$). **Conclusion** Expression variation trend of miR-141 in peripheral blood is similar to that in tumor tissue, which can reflect the clinicopathologic feature in the patients with rectal patients.

[Key words] rectal neoplasms; aged; microRNAs; prognosis; miRNA-141

直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,目前随着社会发展和人民生活水平的提高,其发病率也呈上升趋势,居消化道肿瘤第 2 位^[1],并且以 4.2% 的平均速度逐年递增^[2-3]。结直肠癌的早期筛查与诊断越来越受到人们的关注。近年来新发现的微小 RNA(microRNA, miR) 是一类非编码小 RNA 分子,由 20~24 个核苷酸组成。miR 可抑制 miR 的翻译,并诱导 miR 的切割降解^[4]。近年来大量研究证实,miR 可发挥抑癌基因或癌基因的作用,通过负调控基因表达,参与恶性肿瘤的发生、发展过程,miR 有望成为肿瘤的早期诊断、特异性治疗及评估预后的标志物。目前对 miR 在肿瘤患者中表达的研究主要

集中于肿瘤组织样品中,而以血清作为样品的研究较少。已有研究显示,miR-21 在结直肠癌、食管鳞状细胞癌等患者血清中表达上调,提示其有望应用于多种恶性肿瘤的早期诊断和预后评估^[5-6]。有报道发现,miR-141 在结直肠癌患者血清中的表达水平显著高于健康人,结肠癌血清 miR-141 水平与临床分级和预后密切相关^[7]。由于 miR-141 在不同肿瘤中作用不同,如在头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、女性生殖系统肿瘤和肾细胞癌中具有抑制肿瘤迁移、侵袭、增殖和耐药的作用^[8-10],但在卵巢癌中 miR-141 会促进肿瘤细胞增殖和耐药性^[11-12]。本研究探讨直肠癌组织与血清 miR-141 的相关性,分析其与直肠

* 基金项目:河北省卫生计生厅医学科学研究重点课题(20150769)。

作者简介:冯莉(1982-),主治医师,博士,主要从事消化道恶性肿瘤的临床与基础研究。

△ 通信作者,E-mail:wgy777@yeah.net。

癌的发展和预后的相互关系,为结直肠癌预后的推测及治疗寻求一种简便、可靠的检测方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的直肠癌患者为 2014 年 1~12 月在本院收治的患者,最后共纳入 75 例。患者的纳入标准:(1)年龄大于或等于 60 岁;(2)经过组织病理学确诊为直肠癌;(3)为避免治疗的影响,所有纳入对象均未经过放疗或化疗。对象纳入的直肠癌患者中男 43 例(57.33%),女 32 例(42.67%);年龄 60~72 岁,平均(65.26±6.52)岁;肿瘤直径 2.4~7.3 cm,平均(4.63±1.58)cm;肿瘤 TNM 分期 I 期 13 例(17.33%)、II 期 31 例(41.33%)、III 期 24 例(32.00%)、IV 期 7 例(9.34%);黏膜下层浸润 46 例(61.33%)、黏膜层浸润 29 例(38.67%);距肛缘距离大于或等于 5 cm 40 例(53.33%),距肛缘距离小于 5 cm 35 例(46.67%);高度分化 16 例(21.33%)、中度分化 23 例(30.67%)和低度分化 36 例(48.00%);无淋巴结转移 31 例(41.33%)、有淋巴结转移 44 例(58.67%)。同时按照年龄和性别配比选取同期在本院体检中心健康体检者 40 例作为对照,年龄 60~75 岁,平均(66.45±5.96)岁;男 22 例(55.00%)、女 18 例(45.00%)。两组受试者年龄和性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有对象均签署知情同意书,研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 主要试剂 mirVana™ PARIS™ miRNA 试剂盒,由美国 Applied Biosystems 提供;FAST1000 试剂盒,由北京先锋生物公司提供;Affymetrix 逆转录试剂盒,由美国 Qiagen 公司提供;Micronas 实时聚合酶链反应(real time-polymerase chain reaction,RT-PCR)检测试剂盒,由北京艾德莱生物科技公司;miR-141 及内参 U6 引物设计与合成由北京艾德莱生物科技公司提供,miR-141 的引物序列为 5'-CCG GTA ACA CTG TCT GGT AA-3',内参 U6 的引物序列为 5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA T-3'。

1.3 主要仪器 紫外可见分光光度仪,由德国 Eppendorf 公司提供;ABI step one 荧光定量 PCR 仪,由美国 ABI 公司提供;GeneGenius 全自动凝胶成像系统,由美国 Syngene 公司提供。

1.4 试验方法 提取受试者外周血和直肠标本的 RNA,采用 Real-time PCR 法测定直肠病理组织。

1.4.1 RNA 提取 抽取受试者空腹肘静脉血 5 mL,室温下静置 30 min,待血液完全凝固后离心分离血清。取血清采用 mirVana™ PARIS™ miRNA 试剂盒提取总 RNA。直肠组织 RNA 提取采用 FAST1000 试剂盒进行。称取 100 mg 直肠癌组织或癌旁正常组织并加入裂解液,研磨,吸取裂解液后加入氯仿进行混匀,离心,加入聚合液并转移至内套管,洗脱液洗脱 2 次,高速离心,将内套管移入 EP 内,膜中央加洗脱液 RNase-free H₂O,静置,离心,即得。所得 RNA 经紫外分光光度法测定浓度,吸光度 A₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.8~2.1 的 RNA 样品于 -80 °C 保存。

1.4.2 RT-PCR 采用 Affymetrix one-cycle cDNA Synthesis Kit,以总 RNA 为模板,miR-141 特异性逆转录引物进行逆转录反应得 cDNA。逆转录条件如下:16 °C 30 min;42 °C 30 min;85 °C 5 min。将逆转录所得 cDNA 纯化后应用 Micronas RT-PCR 检测试剂盒在 ABI step one 荧光定量 PCR 仪进行 PCR 扩增。反应总体积为 20 μL:1.5 μL cDNA 模板,1 μL miR-141 或 U6 引物,10 μL miRNA qPCR Mix,7.5 μL H₂O。PCR 反应条件为:94 °C 预变性 3 min,然后以 94 °C 20 s、60 °C

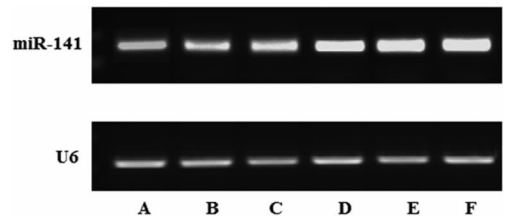
20 s 和 72 °C 40 s,循环 40 次。以 U6 为参照,采用 2^{-ΔΔCt} 计算目标基因的相对表达量。

1.5 临床治疗和疗效评价 所有 I 期患者根治术后观察随访,II~III 期患者根治术后接受辅助放疗,IV 期患者姑息术后接受一线化疗。化疗方案均采用 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂 85 mg/m²,静脉滴注大于 2 h,第 1 天;四氢叶酸钙 400 mg/m²,静脉滴注 2 h,第 1 天;氟尿嘧啶 0.4 g/m²,静脉推注,2.4 g/m²,持续静脉输注 46~48 h;每 2 周为 1 个周期)或 XELOX 方案(奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注大于 2 h,第 1 天;卡培他滨 850~1000 mg/m²,每天两次口服,第 1~14 天;每 3 周为 1 个周期)。术后辅助放疗于术后 2 个月内在本院放疗科实施。术后 6 个月观察肿瘤复发/转移情况。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计分析,计量数据表达采用 $\bar{x} \pm s$ 形式,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;指标的相关性分析采用 Pearson 相关系数分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

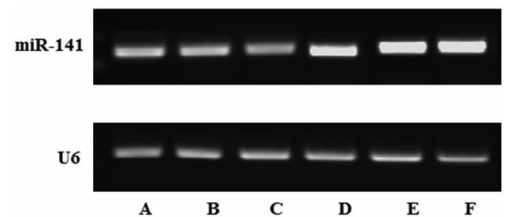
2 结果

2.1 组织及外周血 miR-141 的表达 直肠癌患者直肠癌组织 miR-141 表达水平(5.13±0.62)较癌旁正常组织(8.67±0.95)明显下调($t=27.025, P<0.01$);直肠癌患者外周血 miR-141 水平(3.54±0.44)较健康体检者(6.24±0.76)明显下调($t=20.409, P<0.01$)。见图 1、2。



A、B、C:直肠癌组织,D、E、F:癌旁正常组织。

图 1 直肠癌组织和癌旁正常组织 miR-141 的表达



A、B、C:直肠癌患者,D、E、F:正常体检者。

图 2 直肠癌患者和健康体检者外周血 miR-141 的表达

2.2 直肠癌组织与外周血 miR-141 水平的相关性分析 有淋巴结转移的患者中直肠癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平呈正相关($r=0.694, P<0.01$),无淋巴结转移的患者中直肠癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平亦呈正相关($r=0.725, P<0.01$)。

2.3 外周血 miR-141 表达与直肠癌临床病理特征的单因素分析 对外周血 miR-141 的表达水平与直肠癌临床病理特征进行单因素分析后,发现 miR-141 表达水平与研究对象的年龄、性别、肿瘤直径、浸润程度、距肛缘距离不存在明显的关联($P>0.05$),但是随着患者肿瘤分期的增大血液 miR-141 表达下调($P<0.01$),随着患者肿瘤分化程度降低而血液 miR-141 表达下调($P<0.01$),有淋巴结转移的患者较无淋巴结转移的患者其血液 miR-141 表达下调($P<0.01$)。见表 1。

2.4 外周血 miR-141 水平与临床疗效的相关性分析 术后 6

个月随访时共有 13 例(17.33%)患者出现肿瘤复发/转移。出现肿瘤复发/转移的患者和未出现肿瘤复发/转移的患者术前外周血 miR-141 水平分别为(2.64±0.34)和(5.65±0.56), 差异有统计学意义($t=18.613, P<0.01$)。

表 1 外周血 miR-141 表达与直肠癌临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

因素	n	miR-141	t/F	P
年龄				
≤65 岁	49	3.49±0.41	1.285	0.211
>65 岁	26	3.62±0.43		
性别				
男性	43	3.61±0.41	1.706	0.098
女性	32	3.45±0.39		
分化程度				
低度分化	36	2.56±0.35	236.369	<0.01
中度分化	23	3.77±0.32		
高度分化	16	5.18±0.28		
肿瘤直径				
≤5 cm	36	3.45±0.39	1.697	0.987
>5 cm	39	3.61±0.41		
肿瘤分期				
I 期	13	4.86±0.42	173.507	<0.01
II 期	31	3.75±0.38		
III~IV 期	31	2.68±0.33		
浸润程度				
黏膜下层浸润	46	3.48±0.42	1.534	0.136
黏膜层浸润	29	3.63±0.40		
距肛缘距离				
<5 cm	35	3.44±0.42	1.948	0.058
≥5 cm	40	3.62±0.38		
淋巴结转移情况				
无淋巴结转移	31	4.76±0.41	23.596	<0.01
有淋巴结转移	44	2.65±0.36		

3 讨 论

近年来由于生活方式加快、饮食习惯等改变,直肠癌发病率、病死率呈不断上升趋势^[13]。伴随老龄化现象,直肠癌老年患者的数量增长更为显著^[14]。miRs 是一类内生、小分子非编码的调控 RNAs,由 20~24 个核苷酸短序列组成,3' 端有 1~2 个碱基长度变化。在人类基因组中约有 900 多种特定的 miR,其中 1/3 由 miRs 调控^[15]。miRs 在机体各种生理及病理过程中发挥重要作用,并且有可能成为肿瘤的早期诊断、特异性治疗及评估预后的标志物。miRs 在肿瘤中具有特定的表达模式,在肿瘤患者的循环核酸中存在源自肿瘤的 miRs 分子,并且较高的稳定性和特异性,因此血清 miRs 有望成为肿瘤微创诊断的新型分子标志物。由于外周血样品检测具有非创伤性、可重复测试、多指标及同时检测等优点,适合于所有癌症患者尤其适用于年老体弱患者的随访,故血清 miRs 的检测更适于临床应用。miR-200 家族是近年来研究比较集中的热点,miR-

141 作为 miR-200 家族成员,具有上皮组织细胞特异性的 miRs,在维持上皮细胞表型稳定方面发挥重要作用,但当其表达失调时可促进细胞表型上皮-间质转换并导致上皮来源肿瘤的增殖、侵袭、转移。众多研究显示,miR-141 与结直肠癌、子宫癌、前列腺癌、肝细胞肝癌、肾透明细胞癌及子宫内膜癌等恶性肿瘤的发生和发展密切相关,与胆管癌细胞的增殖和肾透明细胞癌的侵袭活动有关,提示 miR-141 与多种肿瘤的发病机制及转移等有关^[16-19]。

血清 miRs 在诊断方面的作用是近年来研究的热点。血清 miRs 表达稳定、取材方便、损伤性小,并且可以耐受 RNase 消化、反复冻融、强酸强碱、高温煮沸等条件而不被破坏^[20],提示循环 miR 可以作为一种无创性生物标志物,用于诊断、预后等判断^[21]。本研究结果显示,直肠癌组织 miR-141 表达水平较癌旁正常组织明显下调($P<0.01$),并且外周血 miR-141 水平较健康体检者明显下调($P<0.01$),提示在直肠癌的发生、发展中 miR-141 可能作为抑癌基因发挥重要作用,这点与其在结肠癌发生和发展中的作用不同。有淋巴结转移的患者中直肠癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平呈正相关($r=0.694, P<0.01$),无淋巴结转移的患者中直肠癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平亦呈正相关($r=0.725, P<0.01$)。因此,无论直肠癌患者是否发生淋巴结转移,癌组织 miR-141 水平与外周血 miR-141 水平均呈正相关。分析外周血 miR-141 与直肠癌临床病理参数相关性结果显示,血液 miR-141 表达与年龄、性别、肿瘤直径、浸润程度、距肛缘距离无明显相关性($P>0.05$),提示患者的年龄、性别并不影响外周血 miR-141 的表达,同时 miR-141 的表达水平也不能指示肿瘤大小、浸润程度或者直肠癌的位置。患者肿瘤分期越晚及肿瘤分化程度越低血液 miR-141 表达下调($P<0.01$),并且有淋巴结转移的患者较无淋巴结转移的患者血液 miR-141 表达下调($P<0.01$),提示血液 miR-141 与直肠癌分化、转移相关,而肿瘤的分化、转移等与患者预后直接相关性。已有研究表明,血浆 miR-141 水平是检测 IV 期结肠癌的敏感标志,并且血浆中 miR-141 水平与患者短期生存情况密切相关,推测其可独立作为结肠癌预后的指标^[22]。另有研究显示,结肠癌组织中 miR-141 的表达量和癌旁正常组织显著不同,并且结肠癌组织的分化程度不同则 miR-141 的表达不同,并且结肠癌转移患者和非转移患者结肠癌组织中 miR-141 的表达量不同,提示 miR-141 的表达可能与结肠癌的分化程度和淋巴结有无转移相关^[23]。在本研究中,术后 6 个月出现肿瘤复发/转移的直肠癌患者和未出现肿瘤复发/转移的患者术前外周血 miR-141 水平分别为(2.64±0.34)和(5.65±0.56),差异有统计学意义($t=18.613, P<0.01$),说明外周血 miR-141 水平与直肠癌患者的临床预后密切相关。虽然对于血清中 miR-141 的来源尚不确定,目前有观点认为其来自于凋亡或坏死的细胞,细胞的主动释放,以及循环细胞的裂解,但是由于考虑其具有稳定、取材方便、损伤性小的优点,并且与肿瘤组织中 miR-141 表达水平呈正相关,并且与患者临床预后密切相关,因此可考虑作为直肠癌患者临床预后的判断指标。

总之,miR-141 在直肠癌患者外周血中的表达与在癌组织中表达变化趋势一致,可反映直肠癌的病理特征,可考虑作为直肠癌临床预后的备选生物学标记物。

参考文献

[1] 文莎丽,张静平. 直肠癌结肠造口患者家属焦虑、抑郁状

- 况及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(7A): 2291-2293.
- [2] Agüero F, Murta-Nascimento C, Gallén M, et al. Colorectal cancer survival: results from a hospital-based cancer registry[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012, 104(11): 572-577.
- [3] Arredondo J, Baixauli J, Beorlegui C, et al. Prognosis factors for recurrence in patients with locally advanced rectal cancer preoperatively treated with chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(4): 416-421.
- [4] Lam TK, Shao S, Zhao Y, et al. Influence of quercetinrich The food intake on miRNA expression in lung cancer tissues [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(12): 2176-2184.
- [5] Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(12): 849-859.
- [6] Kurashige J, Kamohara H, Watanabe M, et al. Serum microRNA-21 is a novel biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(2): 188-192.
- [7] 马一楠, 金迎迎, 王亚利, 等. miR-141 表达抑制增强结肠癌细胞对 5-Fu 药物敏感性的研究[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(6): 510-517.
- [8] Chen X, Wang X, Ruan A, et al. miR-141 is a key regulator of renal cell carcinoma proliferation and metastasis by controlling EphA2 expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2617-2630.
- [9] Marchini S, Cavalieri D, Fruscio R, et al. Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3): 273-285.
- [10] Ceppi P, Mudduluru G, Kumarswamy R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(9): 1207-1216.
- [11] van Jaarsveld MT, Helleman J, Boersma AW, et al. miR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells[J]. *Oncogene*, 2013, 32(36): 4284-4293.
- [12] Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, et al. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis[J]. *Gut*, 2013, 62(9): 1315-1326.
- [13] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4): 711-719.
- [14] Ozden SA, Ozyurt H, Ozgen Z, et al. Prognostic role of sensitive-to-apoptosis gene expression in rectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(44): 4905-4910.
- [15] Kim VH, Han J, Siomi MC. The Biogenesis of small RNAs in animals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(2): 126-139.
- [16] Gonzales JC, Fink LM, Goodman Jr OB, et al. Comparison of circulating microRNA 141 to circulating tumor cells, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen for determining treatment. The response in patients with metastatic prostate cancer [J]. *J Clin Genitourin Cancer*, 2011, 9(1): 39-45.
- [17] Lee TS, Jeon HW, Kim YB, et al. The Aberrant miRNA expression in Endometrial carcinoma using formalin - fixed paraffin - embedded (FFPE) tissues [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81421.
- [18] Liu Y, Ding Y, Huang J, et al. MiR-141 suppresses the migration and night of HCC cells by targeting Tiam1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88393.
- [19] Yu XY, Zhang Z, Liu J, et al. MicroRNA-141 is down-regulated in human renal cell carcinoma and regulates cell survival by targeting CDC25B [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 10(6): 349-354.
- [20] Davalos V, Moutinho C, Villanueva A, et al. Dynamic epigenetic regulation of the microRNA - 200 family mediates epithelial and mesenchymal transitions in human tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2012, 31(16): 2062-2074.
- [21] Vrba L, Jensen TJ, Garbe JC, et al. Role for DNA methylation in the regulation of miR -200c and miR -141 expression in normal and cancer cell[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8697.
- [22] Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, et al. The Circulating plasma MiR-141 is will be a biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17745.
- [23] 王亚楠, 陈昭华, 陈卫昌, 等. microRNA-141 在结肠癌中的表达分析研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(16): 2250-2252.

(收稿日期: 2016-12-22 修回日期: 2017-03-10)

(上接第 3338 页)

- randomized, triple-blind, placebo-controlled study[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(2): 209-214.
- [12] Ammar S, Mahmoud M, Kasemy A, et al. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: A randomized controlled trial[J]. *Saudi J Anaesth*, 2016, 10(4): 395-401.
- [13] Zappitelli M, Krawczeski D, Devarajan P, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(6): 655-662.
- [14] 王长安, 刘金瑞, 张靖华. 基于血清胱抑素 C 的肾小球滤过率评估方程在评价移植肾功能中的应用[J]. *中国器官移植杂志*, 2015, 36(6): 339-342.

(收稿日期: 2016-12-26 修回日期: 2017-03-14)