

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.003

微小 RNA-1246 在结直肠癌患者血清中的表达水平及其临床意义^{*}刘丽萍¹, 崔发财^{2△}

1. 河南省新密市中医院检验科, 河南新密 452300; 2. 河南省人民医院检验科, 河南郑州 453000

摘要:目的 探讨微小 RNA(miRNA)-1246 在结直肠癌(CRC)患者血清中的表达水平及其与患者临床病理特征的关系,并分析 miR-1246 联合癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199 检测对 CRC 的诊断价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在新密市中医院接受手术治疗的 60 例 CRC 患者作为 CRC 组,另选取同期在新密市中医院住院治疗的 60 例结直肠腺瘤(CRA)患者作为 CRA 组,选取同期在新密市中医院体检的 60 例健康体检者作为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 技术检测血清 miR-1246 表达水平,采用电化学发光免疫分析法检测血清 CEA 和 CA199 水平,采用 Spearman 相关分析 CRC 患者血清 miR-1246 表达水平与血清 CEA、CA199 水平的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-1246 联合 CEA、CA-199 检测对 CRC 的诊断价值。**结果** CRC 组血清 miR-1246 表达水平显著高于 CRA 组与健康对照组($P<0.05$),而 CRA 组和健康对照组血清 miR-1246 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移和有远处转移的 CRC 患者血清 miR-1246 表达水平显著高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无远处转移 CRC 患者($P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,miR-1246 表达水平与 CEA 水平、CA199 水平均正相关($r=0.397, P=0.002; r=0.443, P<0.05$)。miR-1246 单独诊断 CRC 的曲线下面积(AUC)为 0.814,特异度和灵敏度分别为 81.7%和 70.2%,miR-1246 与 CEA、CA199 联合检测可将诊断 CRC 的 AUC 提高至 0.873,特异度和灵敏度分别为 86.7%和 74.2%。**结论** miR-1246 在 CRC 患者血清中高表达并与患者 TNM 分期、淋巴结转移、远处转移有关,miR-1246 与 CEA、CA199 联合检测能提高对 CRC 的诊断效能。

关键词:结直肠癌; 微小 RNA-1246; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 临床病理特征; 诊断

中图法分类号:R735.34

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1198-06

Expression of serum microRNA-1246 in patients with colorectal cancer and its clinical significance^{*}LIU Liping¹, CUI Facai^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Xinmi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinmi, Henan 452300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 453000, China

Abstract: **Objective** To explore the expression of serum microRNA (miRNA)-1246 in the patients with colorectal cancer (CRC) and its relationship with the clinicopathologic features of CRC patients, and analyze the diagnostic value of miR-1246 combined with carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA-199) for CRC. **Methods** Sixty CRC patients who received surgical treatment in Xinmi City Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to December 2020 were selected as the CRC group, and another 60 colorectal adenoma (CRA) patients who were hospitalized in this hospital during the same period were selected as the CRA group and 60 healthy subjects who took physical examination in this hospital during the same period as the healthy control group. Serum miR-1246 expression level was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, serum CEA and CA199 levels were detected by chemiluminescence assay, the correlation between serum miR-1246 expression level and serum CEA and CA199 levels was analyzed by Spearman's correlation, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of miR-1246 combined with CEA, CA-199 for CRC. **Results** The serum miR-1246 expression level in the CRC group was significantly higher than that in the CRA group and the healthy control group ($P<0.05$), whereas the difference of serum miR-1246 expression level between the CRA group and the healthy control

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81802094)。

作者简介:刘丽萍,女,主管技师,主要从事临床免疫学和生物化学检验方向的研究。△ 通信作者, E-mail: cuifacai1@163.com。

group was not statistically significant ($P>0.05$). The serum miR-1246 expression level in CRC patients with TNM staging III—IV, with lymph node metastasis, and with distant metastasis were significantly higher than those with TNM stage I—II, no lymph node metastasis and no distant metastasis ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that miR-1246 expression level had significant positive correlation with the CEA level and CA199 level ($r=0.397, P=0.002; r=0.443, P<0.05$). The AUC of miR-1246 for diagnosing CRC alone was 0.814, with the specificity of 81.7% and sensitivity of 70.2%, respectively, while the AUC of miR-1246 combined with CEA and CA199 for diagnosing CRC could increased to 0.873, with the specificity of 86.7% and the sensitivity of 74.2%. **Conclusion** miR-1246 is highly expressed in the serum of CRC patients, which is correlated with TNM staging, lymph node metastasis and distant metastasis, and miR-1246 combined with CEA and CA199 detection can improve the diagnostic efficacy of CRC.

Key words: colorectal cancer; miR-1246; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 199; clinicopathologic feature; diagnosis

结直肠癌(CRC)是一种常见的消化道恶性肿瘤,国际癌症研究机构的数据显示 2020 年全球新发 CRC 病例数约为 185 万^[1],新增病死病例数约为 90 万,其发病率和病死率已分别位列全球恶性肿瘤的第三位和第二位^[2],严重影响患者的生命健康。局限性发病的 CRC 患者 5 年生存率可达 90% 以上^[3],而 TNM IV 期 CRC 患者 5 年生存率仅为 10% 左右^[4],转移和复发是导致 CRC 患者死亡的主要原因^[5],因此筛选潜在的 CRC 生物标志物用于肿瘤的早期诊断和转移预警,对于改善患者预后和提高术后生存率至关重要。微小 RNA(miRNA)是一类长度为 20~22 nt 的内源性非编码 RNA,在生理条件下参与细胞分化、细胞间信号传导等多个细胞生物学过程^[6]。有研究报道 miRNA 异常表达参与肿瘤的发生、发展过程^[7],其中一些 miRNA 可稳定表达于肿瘤患者体液中被称为循环 miRNA,它们具有肿瘤异质性、组织特异性、含量丰富和易于检测等优点^[8],为临床 CRC 筛查提供了新的手段。miR-1246 是一种新发现的 miRNA,有研究发现其在乳腺癌^[9]、多发性骨髓瘤^[10]及宫颈癌^[11]患者血清中表达水平升高,在肿瘤早期诊断和预后评估方面均发挥重要作用,miR-1246 在 CRC 组织中高表达并与 TNM 分期和淋巴结转移相关^[12],但其在 CRC 患者血清中的表达情况鲜见报道。本研究将分析 miR-1246 在 CRC 患者血清中的表达情况,分析其与患者临床病例特征的关系,并进一步评价其在 CRC 诊断方面的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在新密市中医院接受手术治疗的 60 例 CRC 患者作为 CRC 组,另选取同时期在本院住院治疗的 60 例结直肠腺瘤(CRA)患者作为 CRA 组和 60 例健康体检者作为健康对照组。纳入标准:(1)CRC 经术后病理检查确诊,并符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017 版)主

要更新概要》^[13]中的相关诊断标准;(2)患者术前未接受放化疗及免疫治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并炎症性肠病或克罗恩病或腺瘤性息肉病;(2)合并重要脏器器质性病变及功能不全;(3)患有其他类型恶性肿瘤疾病或癌前病变。CRC 组男 39 例,女 21 例;平均年龄(51.3 ± 8.8)岁;低分化腺癌 19 例,中、高分化腺癌 41 例;参考美国癌症联合委员会(AJCC)直肠癌 TNM 分期标准^[14]: I 期 6 例,II 期 22 例,III 期 16 例,IV 期 16 例;淋巴结转移 33 例,无淋巴结转移 27 例。CRA 组男 35 例,女 25 例;平均年龄(48.7 ± 6.5)岁。健康对照组男 36 例,女 24 例;平均年龄(47.2 ± 9.3)岁。三组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知晓本研究,并签署知情同意书;本研究经新密市中医院医学伦理委员会批准(编号:XMSZYY-20220201001)。

1.2 仪器与试剂 用于检测 miR-1246 表达的 RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒和高特异性染料法定量聚合酶链反应(qPCR)检测试剂盒均购自诺唯赞生物科技有限公司,miR-1246 引物由上海生工生物工程公司合成,UV-3600 紫外分光光度计购自日本岛津公司,ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司;用于检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199 水平的试剂盒及配套质控品,Abbott i2000 电化学发光免疫分析仪均购自美国雅培公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集与处理 分别抽取 3 组研究对象清晨空腹静脉血于真空采血管(5 mL 促凝管,13 mm×75 mm,三力医疗),室温静置 30 min,离心(离心速度 3 000 r/min、离心半径 8 cm)5 min 后,收集 1.0~1.2 mL 血清于 1.5 mL 无 RNA 酶 EP 管中,冻存于-80℃超低温冰箱中待测,标本避免反复冻融。

1.3.2 血清 miR-1246 表达水平检测 采用 TRIzol

法提取血清总 RNA,采用紫外分光光度法测定 RNA 的水平和纯度。将总 RNA 加入含反转录酶的反应体系中合成 cDNA。制备 qPCR 扩增体系:正、反向引物各 0.4 μ L,cDNA 2 μ L,2 $\times$ SYBR Green qPCR 预混合试剂 10 μ L,加双重去离子水补足至 20 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,61 $^{\circ}$ C 退火 30 s,70 $^{\circ}$ C 延伸 20 s,40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清中 miR-1246 相对表达水平。miR-1246 正向序列:5'-ACACTCCAGCTGGGAATGGATTTTGG-3',反向序列:5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGA-3'; U6 正向序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向序列:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.3.3 血清 CEA 和 CA199 水平检测 采用电化学发光免疫分析法检测血清 CEA 和 CA199 水平,电化学发光免疫分析仪开机后首先进行室内质控测量,当 CEA 和 CA199 的质控数据在控后,按照试剂盒说明书检测血清 CEA 和 CA199 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 和 Graphpad Prism7.0 软件进行统计学分析和绘图。计量资料首先进行 Kolmogorov-Smirnov(K-S)正态性检验,呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关分析 CRC 患者血清 miR-1246 表达水平与血清 CEA、

CA199 水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-1246 联合 CEA、CA199 诊断 CRC 的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组研究对象血清 miR-1246、CEA 和 CA199 水平的比较 CRC 组血清 miR-1246 表达水平显著高于 CRA 组和健康对照组($P<0.05$),而 CRA 组和健康对照组血清 miR-1246 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CRC 组血清 CEA、CA199 水平显著高于 CRA 组和健康对照组($P<0.05$),而 CRA 组和健康对照组血清 CEA、CA199 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床特征 CRC 患者中血清 miR-1246、CEA 和 CA199 水平比较 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移和有远处转移 CRC 患者的血清 miR-1246 表达水平显著高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无远处转移 CRC 患者($P<0.05$);TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化和有远处转移 CRC 患者的血清 CEA 浓度显著高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、高中分化和无远处转移 CRC 患者($P<0.05$);TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移和有远处转移 CRC 患者的血清 CA199 浓度显著高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、高中分化、无淋巴结转移和无远处转移 CRC 患者($P<0.05$)。见表 2。

表 1 三组研究对象血清 miR-1246、CEA 和 CA199 水平的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	miR-1246	CEA(ng/mL)	CA199(ng/mL)
CRC 组	60	1.22(0.86,1.55) * #	6.39(1.97,19.70) * #	13.26(6.37,81.09) * #
CRA 组	60	0.62(0.53,0.74)	2.05(1.24,6.96)	7.38(5.41,9.82)
健康对照组	60	0.61(0.48,0.78)	2.40(1.63,4.21)	7.22(5.50,10.10)
<i>H</i>		68.984	20.609	18.065
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 CRA 组比较,* $P<0.05$;与健康对照组比较,# $P<0.05$ 。

表 2 不同临床病理特征 CRC 患者血清 miR-1246、CEA、CA199 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

临床病理特征	<i>n</i>	miR-1246		CEA(ng/mL)		CA199(ng/mL)	
		水平	<i>Z/P</i>	水平	<i>Z/P</i>	水平	<i>Z/P</i>
性别							
男	39	1.23(0.88,1.44)	0.186/0.852	4.66(1.94,20.53)	-0.287/0.774	12.39(7.16,88.50)	-0.798/0.425
女	21	1.12(0.85,1.68)		8.16(2.55,27.55)		14.12(5.54,63.88)	
年龄(岁)							
≤60	24	1.21(0.80,1.55)	-0.347/0.729	8.01(2.43,36.40)	0.424/0.484	15.17(8.37,108.25)	0.868/0.376
>60	36	1.22(0.91,1.63)		5.88(1.93,15.36)		10.87(5.71,81.09)	
肿瘤最大径(cm)							
≤4	26	1.27(1.08,1.75)	1.567/0.117	5.88(1.57,40.16)	-0.157/0.876	9.29(5.57,119.66)	-0.738/0.460
>4	34	1.05(0.83,1.39)		6.96(2.04,16.15)		19.15(6.97,74.19)	

续表 2 不同临床特征 CRC 患者中血清 miR-1246 表达水平及 CEA 和 CA199 浓度比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

临床病理特征	n	miR-1246		CEA(ng/ mL)		CA199(ng/ mL)	
		水平	Z/P	水平	Z/P	水平	Z/P
TNM 分期							
I~II期	28	1.08(0.80,1.24)	−2.793/0.005	4.34(1.36,10.95)	−2.156/0.031	8.38(5.51,22.71)	−2.926/0.003
III~IV期	32	1.36(0.96,1.85)		8.82(3.47,43.43)		28.56(9.65,146.52)	
分化程度							
高/中分化	41	1.14(0.85,1.35)	−1.446/0.148	4.48(1.56,12.22)	−2.702/0.007	9.30(5.54,38.00)	−2.439/0.015
低分化	19	1.33(0.99,1.76)		12.73(4.66,55.71)		72.30(10.74,138.40)	
淋巴结转移							
无	27	1.05(0.84,1.22)	−2.697/0.007	4.52(1.26,14.02)	−1.895/0.058	8.60(5.59,27.40)	−2.333/0.020
有	33	1.35(0.91,1.82)		8.15(3.34,43.20)		23.64(9.14,131.52)	
远处转移							
无	44	1.12(0.84,1.28)	−3.661/≤0.001	5.15(1.93,12.48)	−2.229/0.022	9.51(5.71,21.93)	−3.009/0.003
有	16	1.76(1.35,2.08)		27.74(3.54,78.51)		106.57(14.27,237.25)	

2.3 血清 miR-1246 表达水平与血清 CEA、CA199 水平的相关性 Spearman 相关性分析结果显示, CRC 患者血清 miR-1246 表达水平与 CEA、CA199 水平均呈正相关($r=0.397, P=0.002; r=0.443, P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-1246、CEA、CA199 单项及联合检测对 CRC 的诊断价值 以 CRA 患者和健康对照组为阴性样本, CRC 患者为阳性样本, 绘制 ROC 曲线。结果显示, miR-1246 单独诊断 CRC 的曲线下面积 (AUC) 为 0.814 (95% CI: 0.747~0.881), 显著高于 CEA [0.708 (95% CI: 0.619~0.796)] 和 CA199 [0.695 (95% CI: 0.600~0.789)] 单独诊断的 AUC ($Z=2.004, P=0.045; Z=2.077, P=0.038$); miR-1246 联合 CEA 或 CA199 诊断 CRC 的 AUC 分别为 0.845 (95% CI: 0.786~0.904) 和 0.854 (95% CI: 0.795~0.913), 与 miR-1246 单独诊断 CRC 的 AUC

比较, 差异均无统计学意义 ($Z=1.459, P=0.145; Z=1.725, P=0.095$); miR-1246、CEA 和 CA199 联合诊断 CRC 的 AUC 为 0.873 (95% CI: 0.820~0.927), 显著高于 miR-1246 单独诊断的 AUC ($Z=2.169, P=0.030$)。见图 1、表 3。

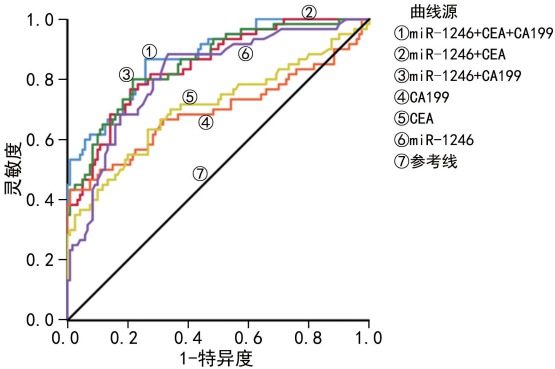


图 1 血清 miR-1290、CEA、CA199 单项及联合检测诊断 CRC 的 ROC 曲线

表 3 血清 miR-1246、CEA、CA199 单项及联合检测对 CRC 的诊断价值分析

指标	AUC	AUC 的 95%CI	约登指数	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
miR-1246	0.814	0.747~0.881	0.519	0.755	81.7	70.2
CEA	0.708	0.619~0.796	0.374	4.335 ng/mL	63.3	74.1
CA199	0.695	0.600~0.789	0.375	21.805 ng/mL	46.7	90.8
miR-1246+CEA	0.845	0.786~0.904	0.559	—	76.7	79.2
miR-1246+CA199	0.854	0.795~0.913	0.583	—	80.0	78.3
miR-1246+CEA+CA199	0.873	0.820~0.927	0.609	—	86.7	74.2

注:—表示无数据。

3 讨 论

CRC 早期发病隐匿, 多数患者出现明显临床症状才选择就诊, 此时癌细胞已发生周围组织浸润和远距

离器官转移, 临床治疗难度大, CRC 患者预后生存率差。血清 CEA 和 CA199 是临床常用肿瘤标志物, 在 CRC 的诊断和疗效检测方面发挥一定作用^[15], 但由

于它们缺乏较高的灵敏度和特异度^[16],常常造成部分患者漏诊或误诊,临床应用价值受到限制。

循环 miRNA 是肿瘤诊断标志物的热门研究领域,它们具有肿瘤异质性、可复制和易于检测的优点,目前已发现多个 miRNA 在 CRC 患者血清中表达水平升高,与肿瘤的临床病理特征及预后密切相关,可能是潜在的 CRC 生物标志物。BADER 等^[17]发现,miR-223 在 CRC 患者组织和血清中的表达具有相关性,均异常高表达,血清 miR-223 可作为评估 CRC 患者预后的特异性指标。ABO-ELELA 等^[18]的研究表明,CRC 患者血清中 miR-574-3p 和 miR-27a 表达升高,它们在不同分期、不同分级及不同肿瘤大小患者中的表达存在显著差异,且 miR-574-3p 和 miR-27a 联合检测诊断 CRC 的灵敏度均优于 CEA 和 CA199 单独检测。

CHUMA 等^[19]研究发现,miR-1246 是一种新报道的 miRNA,其在肝癌患者血清中高表达,并与淋巴结转移、肿瘤分化和门静脉侵袭呈正相关,血清 miR-1246 表达是预测肝癌患者预后的独立影响因素;miR-1246 在乳腺癌患者血清中高表达并与分期相关,其鉴别乳腺癌患者和健康志愿者的灵敏度和特异度均达到 90%。本研究结果发现,血清 miR-1246 在 CRC 组患者血清中的表达水平显著高于 CRA 组和健康对照组,提示 miR-1246 检测可用于肠道恶性疾病的诊断,ROC 曲线分析进一步显示,血清 miR-1246 单独诊断 CRC 的 AUC 为 0.814(95%CI:0.747~0.881),显著高于传统肿瘤标志物 CEA[0.708(95%CI:0.619~0.796)]和 CA199[0.695(95%CI:0.600~0.789)],其性能评价处于良好区间,诊断灵敏度和特异度分别为 70.2%和 81.7%,对于 CRC 诊断具有一定价值。近年来,基于 CEA 和 CA199 的多指标联合检测越来越受到研究者关注,它可以弥补单指标检测特异度或灵敏度低的缺点,可有效提高 CRC 患者检出率^[21]。本研究结果表明,miR-1246 与 CEA 或 CA199 组成的双指标联合检测未能显著提高 miR-1246 对 CRC 的诊断效能,而 miR-1246、CEA、CA199 3 项联合检测诊断 CRC 的 AUC 为 0.873(95%CI:0.820~0.927),诊断的灵敏度和特异度也均高于 miR-1246 单独检测,提示 miR-1246 联合多种传统肿瘤标志物检测诊断 CRC 有更高的准确性。本研究通过分析不同临床病理特征的 CRC 患者血清 miR-1246 表达水平发现,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移和有远处转移的患者血清 miR-1246 表达水平显著高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无远处转移的患者($P<0.05$),提示血清 miR-1246 可用于评估 CRC 恶性程度及预测肿瘤复发与转移。

综上所述,miR-1246 在 CRC 患者血清中的表达水平明显升高,并与患者 TNM 分期、淋巴结转移、远处转移有关,miR-1246 对 CRC 的诊断效能优于 CEA、CA199,而 miR-1246、CEA、CA199 3 项联合检测可进一步提高对 CRC 的诊断效能。然而,本次研究纳入的样本量有限,所得结论有待大样本、长期随访及多中心研究证实。

参考文献

[1] HYUNA S,JACQUES F,REBECCA L S,et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[2] SIEGEL R L,MILLER K D,WAGLE N S,et al. Cancer statistics,2023[J]. CA Cancer J Clin,2023,73(1):17-48.

[3] HUANG L,LUO S L,LAIS C,et al. Survival after curative resection for stage I colorectal mucinous adenocarcinoma[J]. BMC Gastroenterol,2022,22(1):192.

[4] 张弛,王新,李世霞,等. 转移性结直肠癌生存率、预后因素及预后风险预测评分的建立及验证[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(19):983-990.

[5] LIU C,WANG T,YANG J H,et al. Distant metastasis pattern and prognostic prediction model of colorectal cancer patients based on big data mining[J]. Front Oncol,2022,12:878805.

[6] HUANG X J,ZHU X P,YU Y,et al. Dissecting miRNA signature in colorectal cancer progression and metastasis[J]. Cancer Lett,2021,501:66-82.

[7] LIU L R,YAO H H,ZHOU X,et al. MiR-15a-3p regulates ferroptosis via targeting glutathione peroxidase GPX4 in colorectal cancer[J]. Mol Carcinog,2022,61(3):301-310.

[8] VALIHRACH L,ANDROVIC P,KUBISTA M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy[J]. Mol Aspects Med,2020,72:100825.

[9] KHALIEFA A K,DESOUKY E M,HOZAYEN W G,et al. miRNA-1246,HOTAIR,and IL-39 signature as potential diagnostic biomarkers in breast cancer[J]. Noncoding RNA Res,2023,8(2):205-210.

[10] ZHAO G M,JING X T,LI Z,et al. The diagnostic and prognostic values of circulating miRNA-1246 in multiple myeloma[J]. Hematology,2022,27(1):778-784.

[11] 冯一鸣,姚德生,卢艳,等. 宫颈鳞癌患者血清 miR-1246 的表达及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究,2019,46(6):532-536.

[12] 王赛,霍继荣. miR-1246 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 医学临床研究,2016,33(11):2203-2205.

[13] 中国结直肠癌诊疗规范(2017 版)专家组. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 版)主要更新概要[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):90-91.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.

[3] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010 — 2050[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7): 1929-1937.

[4] SUH B, YU H, KIM H, et al. Interpretable deep-learning approaches for osteoporosis risk screening and individualized feature analysis using large population-based data: model development and performance evaluation[J]. J Med Internet Res, 2023, 25: e40179.

[5] ORTIZ M, JAUSET-RUBIO M, TRUMMER O, et al. Generic platform for the multiplexed targeted electrochemical detection of osteoporosis-associated single nucleotide polymorphisms using recombinase polymerase solid-phase primer elongation and ferrocene-modified nucleoside triphosphates [J]. ACS Cent Sci, 2023, 9(8): 1591-1602.

[6] GINSBERG C, IX J H. Diagnosis and management of osteoporosis in advanced kidney disease: a review[J]. Am J Kidney Dis, 2022, 79(3): 427-436.

[7] RAHIMIAN N, NAHAND J S, HAMBLIN M R, et al. Exosomal microRNA profiling [J]. Methods Mol Biol, 2023, 2595: 13-47.

[8] LI D F, LIU J, GUO B S, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10872-10888.

[9] DUAN Y, TAN Z W, YANG M S, et al. PC-3-Derived exosomes inhibit osteoclast differentiation by downregulating miR-214 and blocking NF-κB signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8650846.

[10] SUN W J, ZHAO C Y, LI Y H, et al. Osteoclast-derived microRNA-containing exosomes selectively inhibit osteoblast activity[J]. Cell Discov, 2016, 2: 16015.

[11] SUN Z B, SHI J J, YANG C Y, et al. Identification and evaluation of circulating exosomal miRNAs for the diagnosis of postmenopausal osteoporosis [J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 533.

[12] MENG Y B, LI X, LI Z Y, et al. microRNA-21 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by the PI3K/β-catenin pathway [J]. J Orthop Res, 2015, 33(7): 957-964.

[13] RACHNER T D, KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis: now and the future[J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1276-1287.

[14] WANG L, MUSEYKO O, SU Y B, et al. QCT of the femur: comparison between QCT Pro CTXA and MIAF femur[J]. Bone, 2019, 120: 262-270.

[15] LACOMINO G. miRNAs: the road from bench to bedside [J]. Genes, 2023, 14(2): 314.

[16] HO P T B, CLARK L M, LE L T T, et al. MicroRNA-based diagnosis and therapy [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7167.

[17] KALLURI R, LEBLEU V. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[18] LSAAC R, REIS F C G, YING W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism [J]. Cell Metab, 2021, 33(9): 1744-1762.

[19] DU S S, LING H, GUO Z Y, et al. Roles of exosomal miRNA in vascular aging [J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105278.

[20] LIN B Q, JIANG J T, JIA J X, et al. Recent advances in exosomal miRNA biosensing for liquid biopsy [J]. Molecules, 2022, 27(21): 7145.

[21] AKAO Y, LIO A, ITOH T, et al. Microvesicle-mediated RNA molecule delivery system using monocytes/macrophages [J]. Mol Ther, 2011, 19(2): 395-399.

(收稿日期: 2024-02-08 修回日期: 2024-04-10)

(上接第 1202 页)

[14] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99.

[15] 汤俊, 黄春锦, 陈玺. 老年结直肠癌患者血清内 CEA、AFP、CA50、CA199 和 CA724 的表达及意义 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(3): 397-399.

[16] 贾沛杰. 血清 CA724、CA199 联合 CEA 诊断结直肠癌的临床价值 [J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(5): 14-16.

[17] BADER EL DIN N G, FAROUK S, ABDEL-SALAM L O, et al. The potential value of miRNA-223 as a diagnostic biomarker for Egyptian colorectal patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(1): 25-31.

[18] ABO-ELELA D A, SALEM A M, SWELLAM M, et al. Potential diagnostic role of circulating miRNAs in colorectal cancer [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2023, 37: 3946320221144565.

[19] CHUMA M, TOYODA H, MATSUZAKI J, et al. Circulating microRNA-1246 as a possible biomarker for early tumor recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2019, 49(7): 810-822.

[20] LI X D, CHEN R, LI Z F, et al. Diagnostic value of combining miRNAs, CEA measurement and the FOBT in colorectal cancer screening [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2549-2557.

(收稿日期: 2023-10-05 修回日期: 2024-01-12)