

• 论 著 •

# 早期食管鳞癌患者中微小 RNA 的表达差异及其临床意义研究

王明霞<sup>1</sup>, 晋晓丽<sup>2△</sup>

(1. 遂宁市中心医院检验科, 四川遂宁 629000; 2. 西安市中心医院检验科, 陕西西安 710000)

**摘要:**目的 探讨早期食管鳞癌患者中微小 RNA 的表达差异及其临床意义。方法 选取 2013 年 4 月至 2016 年 4 月收治的 65 例早期食管鳞癌患者作为食管鳞癌组, 以及同期 65 例健康人作为对照组, 分析微小 RNA 对早期食管鳞癌的诊断意义, 以及微小 RNA 表达与化疗敏感性的关系。结果 microRNA-21、microRNA-205 在食管鳞癌组中的表达水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。microRNA-21、microRNA-205 对食管鳞癌的诊断灵敏度分别为 89.23%、84.62%, 特异度分别为 96.92%、95.38%。癌组织 microRNA-21、microRNA-205 高表达的患者化疗耐受性明显高于低表达患者 ( $P < 0.05$ )。结论 微小 RNA 可协助临床早期诊断食管鳞癌, 并且可根据微小 RNA 的表达量, 评估患者化疗的敏感性, 以指导临床医师优化治疗策略。

**关键词:**早期食管鳞癌; 微小 RNA; 表达

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2861-04

## Differential expression and clinical significance of microRNA in early esophageal squamous cell carcinoma

WANG Mingxia<sup>1</sup>, JIN Xiaoli<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China)

**Abstract: Objective** To explore the differential expression and clinical significance of microRNA in early esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** From April 2013 to April 2016, 65 cases of early esophageal squamous cell carcinoma patients were recruited into esophageal squamous cell carcinoma group, meanwhile 65 healthy person were recruited into control group, then analyze the significance of microRNA in the diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma and the relationship between the expression of microRNA and radiotherapy. **Results** The levels of microRNA-21 and microRNA-205 in esophageal squamous cell carcinoma group were significantly higher than those in healthy group ( $P < 0.05$ ). The sensitivities of microRNA-21 and microRNA-205 in the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma were 89.23%, 84.62%, the specificity were 96.92%, 95.38% respectively. The sensitivity of radiotherapy in cancer tissues with high expression of microRNA-21 and microRNA-205 was significantly higher than that in cancer tissues with low expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MicroRNA is important to assist the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma, and according to the expression of microRNA, the sensitivity to radiotherapy could be evaluated, which could guide clinicians to select proper treatment strategies to improve therapeutic effect.

**Key words:** early esophageal squamous cell carcinoma; microRNA; expression

早期食管鳞癌病变主要局限于黏膜及黏膜下层, 不伴有淋巴结的转移, 尽早进行手术切除, 可以防止病情发展及远处转移, 甚至达到治愈的效果<sup>[1]</sup>。研究发现, 早期食管癌患者手术切除癌灶, 其 5 年生存率为 67%~92%<sup>[2]</sup>。但是早期食管鳞癌患者无特异性临床表现, 多数患者是在普查中发现的, 且临床中的首次诊断率仅为 2%~4%<sup>[3]</sup>。同时部分早期鳞癌进展较快, 可发生远处转移。因此, 早期诊断食管鳞癌及早期治疗具有重要的临床意义。最新研究表明, 微小 RNA (microRNA) 为一种非编码单链 RNA, 参与肿瘤细胞的增殖、转移及凋亡等过程, 临床中可以通过筛查微小 RNA 的变化, 进而了解病情, 并评估治疗效果<sup>[4]</sup>。在食管鳞癌中, microRNA-21、microRNA-205、microRNA-93 及 microRNA-192 较正常组织表达水平均会上调, 尤其以 microRNA-21、microRNA-205 表达水平的上调为主, 微小 RNA 的表达水平改变可能与癌基因调节有关<sup>[5]</sup>。因此, 本文探讨了早期食管鳞癌患者与健康人 microRNA 的表达差异及其临床意义, 旨在为临床了解早期食管鳞癌患者病情及化疗敏感性提供理论依据, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究通过本院伦理委员会审理并批准, 向患者及家属交代病情及治疗方案, 并获得同意, 签订知情同意书。纳入标准: (1) 患者均经病理学检查确诊为早期食管鳞癌 (病变侵及黏膜层及黏膜下层); (2) 患者未进行放化疗及手术治疗; (3) 患者无癌灶远处转移或其他肿瘤病史。排除标准: (1) 具有严重基础性疾病者; (2) 对化学治疗药物过敏者或有化疗禁忌证者。根据以上纳入和排除标准, 选取本院 2013 年 4 月至 2016 年 4 月期间收治的 65 例早期食管鳞癌患者作为食管鳞癌组, 年龄 (56.18±8.86) 岁, 同时选取 65 例健康者作为对照组, 年龄 (57.21±8.35) 岁, 两组性别及年龄差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可以进行对比分析。食管鳞癌患者的临床分期及受累深度情况见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 microRNA-21、microRNA-205 表达水平检测** 采用茎环法反转录-实时荧光 PCR 检测。(1) 同一时间取 130 例受试者空腹静脉血 2 mL, EDTA 抗凝, 1 000 r/min 离心 10 min 分

离血浆,按 400  $\mu\text{L}$ /管分装血浆,于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存;(2)向 200  $\mu\text{L}$  血浆标本中加入外源内参 1 nmol/L Cel-miR-39 10  $\mu\text{L}$ ,并按照标本的 5 倍体积加入 LB 裂解液,均匀混合后,室温下放置 2 min,按照 Trizol 试剂盒中步骤提取 RNA,于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存;(3)在提取的血浆 RNA 中加入 microRNA-21、microRNA-205 特异引物,其内参基因为 Cel-miR-39,反应条件:16  $^{\circ}\text{C}$  条件下 20 min,42  $^{\circ}\text{C}$  条件下 30 min,85  $^{\circ}\text{C}$  条件下 10 min 进行反转录,最后所得反转录产物 2  $\mu\text{L}$  为模板,运用 ComSYBR qPCR 试剂盒,进行实时荧光定量 PCR 的检测;(4)食管鳞癌组织及正常组织提取方法按照 Trizol 试剂盒中步骤提取 RNA,荧光定量 PCR 检测同(3)步骤。

**1.2.2 化疗敏感性检测** 食管鳞癌患者术后进行辅助化疗,化疗方案为顺铂[40 mg/( $\text{m}^2 \cdot \text{d}$ )]静脉滴入 2~5 d,并配合水化止吐,5-氟尿嘧啶[1 000 mg/( $\text{m}^2 \cdot \text{d}$ )]静脉滴入,5 d 为 1 个疗程,每隔 4 周进行,共治疗 2~6 个疗程。

**1.3 观察指标** (1)microRNA-21、microRNA-205 在血浆、食管鳞癌组织、正常组织的表达水平。(2)观察 microRNA-21、microRNA-205 表达水平与化疗间的关系。高表达: microRNA-21、microRNA-205 表达水平  $\geq 4.5$ ;低表达: microRNA-21、microRNA-205  $< 4.5$ 。化疗敏感:患者临床症状消失,病理学检测未见肿瘤细胞,且患者 1 年内无复发或远处转移;化疗耐受:患者临床症状缓解,病理学检测见少量肿瘤细胞,或患者 1 年内食管鳞癌复发或发生远处转移。

**1.4 统计学处理** 本次研究数据用 SPSS14.7 软件处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,用  $t$  检验比较差异,计数资料采用 [ $n$

(%)表示,用  $\chi^2$  检验比较差异,当  $P < 0.05$  时为差异具有统计学意义。

表 1 两组一般情况( $n$ )

临床因素	对照组( $n=65$ )	食管鳞癌组( $n=65$ )
性别		
男	50	49
女	15	16
临床分期		
I 级(高分化)	—	16
II 级(中分化)	—	30
III 级(低分化)	—	19
受累深度		
原位癌	—	17
侵及黏膜肌层	—	13
侵及黏膜下层	—	35

注:—表示无数据。

**2 结果**

**2.1 microRNA-21、microRNA-205 在两组血浆及食管组织中的表达水平** microRNA-21、microRNA-205 在食管鳞癌组中的表达水平明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 microRNA-21、microRNA-205 在两组血浆及食管组织中的表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血浆		食管鳞癌组织		食管正常黏膜组织	
	microRNA-21	microRNA-205	microRNA-21	microRNA-205	microRNA-21	microRNA-205
对照组	3.07 $\pm$ 2.15	4.13 $\pm$ 1.65	—	—	3.72 $\pm$ 2.13	4.01 $\pm$ 1.14
食管鳞癌组	5.08 $\pm$ 3.90	6.21 $\pm$ 1.96	5.34 $\pm$ 2.59	6.84 $\pm$ 2.03	3.34 $\pm$ 2.57	4.17 $\pm$ 1.37
$t$	3.638 8	6.545 3	—	—	0.914 3	0.723 8
$P$	0.000 4	<0.000 1	—	—	0.362 3	0.470 5

注:—表示无数据。

**2.2 microRNA-21、microRNA-205 血浆水平对食管鳞癌的诊断效能** 检测血浆 microRNA-21、microRNA-205 的表达水平诊断食管鳞癌,其灵敏度分别为 89.23%、84.62%,特异度分别为 96.92%、95.38%,见表 3。

表 3 microRNA-21、microRNA-205 血浆水平对食管鳞癌的诊断效能( $n$ )

组别	$n$	microRNA-21		microRNA-205	
		阳性	阴性	阳性	阴性
对照组	65	2	63	3	62
食管鳞癌组	65	58	7	55	10

**2.3 食管鳞癌组织 microRNA-21、microRNA-205 表达与化疗间的关系** 癌组织 microRNA-21、microRNA-205 高表达的化疗耐受性明显高于低表达,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 食管鳞癌组织 microRNA-21、microRNA-205 表达与化疗间的关系 [ $n$ (%)]

表达情况	化疗耐受性	化疗敏感性	$\chi^2$	$P$
microRNA-21				
高表达	30(46.50)	15(23.07)	7.326 0	0.006 8
低表达	7(10.76)	13(20.00)		
microRNA-205				
高表达	29(44.62)	19(29.23)	11.421 2	0.000 7
低表达	6(9.23)	11(16.92)		

**2.4 食管鳞癌组织 microRNA-21、microRNA-205 作为预测化疗耐受性分子标准的有效性评估** microRNA-21 作为预测食管鳞癌化疗敏感性的灵敏度为 66.67%,特异度为 65.00%,Youden 指数为 0.33;microRNA-205 作为预测食管鳞癌化疗敏感性的灵敏度为 60.42%,特异度为 64.71%,Youden 指数

为 0.31;联合二者,其预测鼻咽癌化疗敏感性的灵敏度为 89.45%,特异度为 82.68%,Youden 指数为 0.33。见表 5。

表 5 食管鳞癌组织 microRNA-21、microRNA-205 作为预测化疗耐受性分子标准的有效性评估

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	符合率(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
microRNA-21	66.67	65.00	0.33	66.50	81.08	53.57
microRNA-205	60.42	64.71	0.31	61.54	82.86	63.33
二者联合	89.45	82.68	0.59	75.42	87.89	75.15

### 3 讨论

食管癌是一种常见的消化系统肿瘤,在我国以食管鳞癌多见<sup>[6]</sup>。因食管癌被发现时,多为中晚期,导致手术、化疗、放疗等治疗方式的效果欠佳<sup>[7]</sup>。而早期食管癌患者的预后优于中晚期食管癌患者。因此,寻找一种能够早期发现食管癌前病变、原位癌等早期癌变的方法,具有重要的临床意义。研究发现,食管鳞癌的发生,与微小 RNA 表达水平密切相关,其在细胞的增殖、分化、凋亡等过程中起着重要的作用,并且微小 RNA 的不同亚型在不同组织的分布具有特异性,癌变组织与正常组织间也存在较大差异<sup>[8-9]</sup>,因而,微小 RNA 有望成为肿瘤诊断的特异性标志。微小 RNA 为近年发现的一种长度为 18~24 个核苷酸的非编码链<sup>[10]</sup>,其通过与靶基因完全或不完全配对,调节结合位点下游基因的表达水平,进而参与调节细胞分化、增殖及凋亡等过程<sup>[11]</sup>。目前已发现 800 多种微小 RNA,其合成需经过初始微小 RNA-前体微小 RNA-成熟的微小 RNA 等 3 个阶段,最终成熟微小 RNA 可在细胞质中与特定蛋白结合,形成沉默复合物<sup>[12]</sup>。研究表明,微小 RNA 与肿瘤的作用方式有:(1)微小 RNA 与 mRNA 末端不完全配对,阻断 mRNA 的翻译,进而下调基因表达;(2)微小 RNA 与 mRNA 末端不完全配对,引起特定区域基因互补区断裂,引起基因沉默;(3)微小 RNA 的快速脱腺苷酸化<sup>[13]</sup>。同时微小 RNA 还可以调控不同信号通路,发挥着不同的作用。

目前研究表明,在食管鳞癌中有多种微小 RNA 特异性表达,转染或者剔除特定微小 RNA 可引起肿瘤发生相应的生物学改变<sup>[14-15]</sup>。微小 RNA 不仅在正常组织与癌变组织中表达存在差异,在不同类型的癌变中也存在差异。研究发现,microRNA-21、microRNA-205、microRNA-93、microRNA-192 与 microRNA-194 在食管鳞癌中表达水平上调,其中 microRNA-21、microRNA-205 在食管鳞癌中特异性表达<sup>[16]</sup>。Hiyoshi 等<sup>[17]</sup>研究发现,microRNA-21 在食管癌及细胞株中的表达水平明显升高,并和抑癌基因表达水平呈负相关,说明 microRNA-21 可能通过 PDCD4 来调节癌变细胞的增殖与浸润。Matsushima 等<sup>[18]</sup>研究表明 microRNA-205 可通过抑制 ZEB2 来控制癌变细胞的侵袭和转移。本次研究结果显示,microRNA-21、microRNA-205 在食管鳞癌组中的表达水平明显高于对照组,且检测 microRNA-21、microRNA-205 的表达水平诊断食管鳞癌,其灵敏度分别为 89.23%、84.62%,特异度分别为 96.92%、95.38%。说明通过检测 microRNA-21、microRNA-205 表达水平,可以协助临床筛查诊断食管鳞癌。早期食管鳞癌的病变组织不易获取,靠病理学诊断早期食管鳞癌难度较大,而微小 RNA 在血浆单核细胞中有固定表达,因此,可以通过检测血浆中的微小 RNA 表达水平,尽早诊断该疾病。

研究发现,癌变细胞中存在微小 RNA 表达水平的异常,进而引起肿瘤的耐药性<sup>[19-20]</sup>。癌变细胞的微小 RNA 突变或者表达异常,可引起微小 RNA 对靶基因、细胞修复基因、细胞凋亡基因及肿瘤上皮间质化相关基因等表达的异常调控,进而使肿瘤细胞耐受化疗药物。本次研究结果显示,癌组织 microRNA-21、microRNA-205 高表达的患者化疗耐受性明显高于低表达患者,microRNA-21 作为预测食管鳞癌化疗敏感性的灵敏度为 66.67%,特异度为 65.00%,Youden 指数为 0.33;microRNA-205 作为预测食管鳞癌化疗敏感性的灵敏度为 60.42%,特异度为 64.71%,Youden 指数为 0.31;联合二者,其预测鼻咽癌化疗敏感性的灵敏度为 89.45%,特异度为 82.68%,Youden 指数为 0.33。说明临床医师可以通过判断 microRNA-21、microRNA-205,评估化疗药物的作用,减少化疗药物引起的不良反应,提高患者的治疗效果。

综上所述,微小 RNA 的表达与食管鳞癌的进展存在一定联系,在早期食管鳞癌组织中微小 RNA 表达水平会显著上调,这对协助诊断具有重要临床意义,并且临床医师可根据微小 RNA 的表达水平,评估患者化疗的敏感性,以提高治疗效果,同时减轻化疗药物引起的不良反应。

### 参考文献

- [1] Nagami Y, Tominaga K, Machida H, et al. Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: a prospective comparative study using propensity score matching[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(6): 845-854.
- [2] 吴光勤, 陈龙平, 王蓉, 等. 食管鳞癌患者根治性手术后早期死亡的危险因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(4): 193-198.
- [3] Minami H, Isomoto H, Inoue H, et al. Significance of background coloration in endoscopic detection of early esophageal squamous cell carcinoma[J]. Digestion, 2014, 89(1): 6-11.
- [4] 郝志鹏, 唐朗, 王鹏, 等. 早期食管鳞癌与正常食管组织中微小 RNA 差异性表达的分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 523-526.
- [5] 李浩森, 李印. 微小 RNA 在食管鳞癌中的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2014(2): 321-323.
- [6] 乔友林. 食管癌流行病学研究的重要里程碑[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 500-501.
- [7] Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, (下转第 2866 页)

也发现, FNAC 联合 CD147 检测准确率为 93%, 敏感性为 94%, 阳性预测值为 94%, 均明显高于单纯 FNAC 和超声检测, 与相关研究结果一致<sup>[15]</sup>, 表明采用细针穿刺细胞学检查联合 CD147 检测甲状腺病变准确率高, 在临床上具有推广价值。

综上所述, 分子标志物 CD147 是诊断甲状腺肿瘤细胞学的重要标志物, 经细针穿刺细胞学联合 CD147 免疫组化分析, 能明显提高甲状腺癌的术前检出率。

参考文献

[1] 吴敏, 张捷, 金志斌, 等. 弹性成像在细针穿刺诊断甲状腺恶性肿瘤中的应用价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(4): 307-311.

[2] 周伟, 倪晓枫, 叶廷军, 等. 超声引导下小于 5 mm 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查与超声评估的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(1): 7-10.

[3] 戎荣, 吴妍, 姚青, 等. 甲状腺细针穿刺检查 2 043 例细胞病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(6): 368-371.

[4] 毛平. 血浆 β-Cat 蛋白浓度作为甲状腺癌患者诊断标志物的可行性评价[J]. 医学检验与临床, 2016, 27(2): 19-22.

[5] 方庆全, 涂金花, 肖方森, 等. 细针穿刺制作细胞块结合分子标志物诊断甲状腺结节的价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 932-936.

[6] 刘志艳, 周庚寅, Kakudo K, 等. 甲状腺细针穿刺不确定类型病变中甲状腺癌的生物行为[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(6): 423-426.

[7] 王菁, 蒋天安, 厉竟, 等. 超声引导下甲状腺钙化结节细针穿刺细胞学无法诊断率的分析[J]. 中华医学杂志, 2014,

94(37): 2948-2950.

[8] 方庆全, 蔡成福, 陈宏, 等. 细针穿刺制作细胞包块术前诊断甲状腺癌及鉴别滤泡性肿瘤的应用价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(8): 668-672.

[9] 杨英, 魏枫, 薛晔霞, 等. 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查与 TI-RADS 的价值分析[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(17): 2547-2551.

[10] 朱正, 徐新艳, 顾国建, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查对甲状腺囊实性结节的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(12): 1088-1089.

[11] 范梅花, 毛平芬, 黄品同, 等. 超声引导下细针穿刺治疗甲状腺囊肿或部分囊性甲状腺结节的疗效[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(4): 247-250.

[12] 陈茂胜. 甲状腺细针穿刺细胞学检查在甲状腺结节诊断中的应用价值[J]. 世界临床医学, 2016, 10(18): 34.

[13] 赵雨, 鲁涛, 顾建刚, 等. 细针穿刺诊断甲状腺朗格汉斯细胞组织细胞增生症细胞病理学探讨[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(9): 517-521.

[14] 魏芳, 黄品同, 闻卿, 等. 超声引导负压吸引细针穿刺细胞学检查对甲状腺良性结节的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(7): 630-631.

[15] 章春来, 陈丽丹, 张菁菁, 等. 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查影响涂片质量因素探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(10): 871-873.

(收稿日期: 2017-04-14 修回日期: 2017-06-18)

(上接第 2863 页)

2009[J]. Esophagus, 2016, 13(1): 110-137.

[8] Wu C, Wang C, Guan X, et al. Diagnostic and prognostic implications of a serum miRNA panel in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92292.

[9] Lu J, Lu N, Xue L, et al. Different expression of miRNAs in early esophageal squamous cell carcinoma with differential prognosis [J]. Dis Esophagus, 2015, 28(4): 386-393.

[10] Chen Z, Li J, Tian L, et al. MiRNA expression profile reveals a prognostic signature for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2014, 350(1/2): 34-42.

[11] 叶敏华, 叶鹏辉, 张伟珠, 等. 唾液与血浆微小 RNA-21 对早期食管癌的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2014(6): 885-889.

[12] 杨晨晨, 卢晓梅. 食管癌与微小 RNA 关系研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2015(12): 1476-1478.

[13] 张聪, 戴天阳. 微小 RNA 与食管腺癌关系的研究进展[J]. 中国基层医药, 2015(8): 1257-1258.

[14] Hui B, Chen X, Hui L, et al. Serum miRNA expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2015, 10(5): 3008-3012.

[15] Feng JF. Association of miRNA-related genetic polymorphisms and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): S601.

[16] 李迎迎, 刘志广, 王丽, 等. 血清 miRNAs 作为食管鳞癌新的生物标志物[J]. 遗传, 2015, 37(4): 315-320.

[17] Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(6): 1915-1922.

[18] Matsushima K, Isomoto H, Kohno S, et al. MicroRNAs and esophageal squamous cell carcinoma [J]. Digestion, 2010, 82(3): 138-144.

[19] 胡智, 刘单, 戴天阳. 微小 RNA 在食管鳞癌化疗耐药性中的研究现状[J]. 重庆医学, 2015, 44(15): 2124-2126.

[20] Wu C, Li M, Hu C, et al. Prognostic role of microRNA polymorphisms in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving platinum-based chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(2): 335-341.

(收稿日期: 2017-03-26 修回日期: 2017-06-16)