

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.051

外周原始神经外胚叶肿瘤 /Ewing's 肉瘤的研究进展 *

徐 圆^{1,2} 叶 杰³ 封 冰¹ 陈龙邦¹ 宋海珠^{1,Δ}

(1 南京军区南京总医院肿瘤内科 江苏 南京 210002; 2 解放军 86 医院肿瘤内科 安徽 当涂 243100;

3 空军招飞办南京选拔中心 江苏 南京 210018)

摘要: 外周原始神经外胚叶肿瘤(pPNET, peripheral primitive neuroectodermal tumor) /Ewing's 肉瘤(Ewing's Sarcoma, ES)是一类罕见的高度恶性软组织肿瘤,好发于儿童和青年,5 年生存率仅 20%-30%,高侵袭性生长,易远处转移,易复发,预后不佳。诊断主要依靠病理,手术联合放化疗是主要的治疗方式,分子靶向治疗药物的出现给本病带来了新的希望,但疗效仍需进一步临床资料的验证。目前临床上对本病认识仍不足。本文就 pPNET/ES 的生物学行为, 诊断, 治疗和预后的研究进展作一综述, 并展望 pPNET/ES 的研究方向。

关键词: 外周原始神经外胚叶肿瘤;Ewing's 肉瘤;诊断;治疗

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)17-3389-04

Progress of Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor/Ewing's Sarcoma*

XU Yuan^{1,2}, YE Jie³, FENG Bing¹, CHEN Long-bang¹, SONG Hai-zhu^{1,Δ}

(1 Department of Medical Oncology, Jinling Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210002, China;

2 Department of Medical Oncology, the 86th Hospital of PLA, Dangtu, Anhui, 24300, China,

3 Nanjing selection center of the recruiting pilots office of PLA, Nanjing, Jiangsu, 210018, China)

ABSTRACT: Peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET)/ Ewing's Sarcoma (ES) is a rare malignant soft tissue tumor usually presents in childhood or early adulthood. It is highly invasive and inclined to distant metastasis and relapse, with the overall five-year survival being only 20-30%. The definitive diagnosis of pPNET is based on pathological findings. Surgery combined with radiotherapy and chemotherapy are the primary means of treatment. Molecular targeted drugs have brought new hopes for treating the disease, although the efficacy still needs further confirmation of clinical data. Recent advances on research of the biological behavior, diagnosis, treatment and prognosis of pPNET were summarized in this article. New therapeutic strategies and future research directions were also addressed.

Key words: Peripheral Primitive Neuroectodermal tumor; Ewing's Sarcoma; Diagnosis; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3389-04

前言

原始神经外胚叶肿瘤起源于神经嵴,好发于儿童及青年,是一种罕见的高度恶性小圆细胞性肿瘤,预后不良。根据肿瘤发生的部位,可分为中枢原始神经外胚叶肿瘤和外周原始神经外胚叶肿瘤(pPNET, peripheral primitive neuroectodermal tumor)。中枢原始神经外胚叶肿瘤包括幕上 PNET(大脑)、髓母细胞瘤(小脑)和脊髓 PNET(脊髓);外周原始神经外胚叶肿瘤包括骨肉瘤(Ewing's 肉瘤(ES)/PNET、软组织 Ewing's 肉瘤 /PNET、胸肺区恶性小细胞瘤(Askin tumor),偶见于胃、肝、肾、前列腺等实质脏器和皮肤。pPNET 和 ES 具有相似的基因表型,85%的肿瘤存在 11 和 12 染色体易位,形成 EWS-FLI1 融合基因^[1]。ES 缺乏神经外胚叶分化,位于该肿瘤谱系未分化的一端,而 PNET 具有神经外胚叶分化特点,具备两个以上神经标记物阳性,位

于该谱系分化较好的一端。两者鉴别困难,临床表现及治疗方案相似,故以 pPNET/ES 的形式表达较为准确。本文就 pPNET/ES 的最新进展作一综述。

1 pPNET/ES 的生物学行为

pPNET/ES 是一种罕见的具有多向分化潜能的高度恶性小圆形细胞肿瘤,具有高度侵袭性,生长迅速,多经血道转移,易转移至肺,也可转移至其他骨或淋巴结,5 年生存率为 20%~30%^[3,4,5]。占成人软组织恶性肿瘤的 1%,儿童软组织恶性肿瘤的 4%,白种人发病率较高,男性略多于女性,多见于躯干、四肢和中轴软组织包括胸壁、脊柱旁和腹膜后腔等,发生于实质器官的少见,约 1/4 的病例与周围神经干有联系。其中 Ewing's 肉瘤常发生在骨,而 pPNET 常发生在与神经无关的深部软组织和骨的深部组织,浅表和皮下发生者较罕见^[2,7]。骨和胸壁 pP-

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK2012371);国家自然科学基金项目(81301914)

作者简介:徐圆(1987-),男,本科,住院医师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗,电话:18715552722, E-mail:xyuan.1987@163.com

Δ 通讯作者:宋海珠, E-mail:songhaizhu@163.com

(收稿日期:2014-10-25 接受日期:2014-11-18)

NET/ES 中,绝大部分患者在 10~20 岁之间,超过 30 岁罕见。软组织 pPNET/ES 可发生于任何年龄(1~81 岁),高峰年龄 10~30 岁,中位年龄约 20 岁^[67]。

pPNET/ES 光镜下见小而一致的圆形肿瘤细胞,片状或小叶状排列,纤维间隔分割,胞浆少,包膜不清楚,呈“合体”样,部分胞浆透明,内含 PAS 阳性的糖原颗粒,核染色质细,核仁小,核分裂相多见,部分细胞有细长突起,放射状排列,形成 H-W 菊形团,或瘤细胞围绕血管形成假菊形团坏死常见。有人认为“线状构型”属局部侵袭性表现,提示恶性度高。超微结构中见胞浆内含多少不等的糖原颗粒、神经分泌颗粒和微管,无特异性。pPNET:光镜下核细颗粒状,核仁较明显,胞浆少,个别细胞 PAS 阳性,形成良好的 H-W 菊形团,电镜下胞浆内含神经内分泌颗粒和微管,少见糖原颗粒,抗原中 2 个以上神经性标志阳性。Ewing's 肉瘤:光镜下见核粉尘状,核仁小而不明显,胞浆可见空泡或透明带,PAS 阳性,偶见假菊形团形成。电镜下见胞浆内少见神经内分泌颗粒和微管,含大量糖原颗粒。抗原中 NSE 常阳性,其余神经性标志多阴性。

仅凭常规 HE 切片很难与其他小圆细胞恶性肿瘤区别,需借助免疫组化进行鉴别。在免疫组化中表现为 CD99 阳性、FLI-1 阳性、神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性、Syn、CgA、Leu-7、S-100、NF、Vim、CK 等呈不同程度的阳性反应^[8]。人体几乎所有组织都可产生 CD99,CD99 原来认为是 pPNET/ES 较特异的一个指标(90%病例阳性),但近年来发现 CD99 还可在其他许多肿瘤中表达,如滑膜肉瘤(75%阳性),间叶性骨肉瘤(50%阳性)、未分化横纹肌肉瘤(20%~25%阳性)、淋巴瘤细胞性淋巴瘤(90%阳性)、胸腺瘤、颗粒细胞及支持细胞肿瘤、孤立性纤维性肿瘤、小细胞性骨肉瘤、腹腔内促纤维增生性圆细胞肿瘤、神经母细胞瘤、血管外皮细胞瘤、神经内分泌瘤、脑膜瘤、间皮瘤、平滑肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤等。

遗传学上的表现为 90%的患者 t(11;22)(q24;q12) 易位, EWS 基因(22 号染色体)与 FLI-1 基因(11 号染色体)融合,产生异常 EWS-FLI1 mRNA,促进肿瘤发生。10~15%患者 t(21;22)(q22;q12)易位。EWS 基因与 ERG 基因(21 号染色体)融合。ERG 基因与 FLI-1 基因均为 ETS 家族成员,编码相似的转录因子。其它少见的遗传学改变还有 t(7;22)(p22;q12)、t(17;22)(q12;q12)、t(2;22)(q33;q12),均是 EWS 基因与 ETS 基因家族中的成员发生融合,产生异常 mRNA,促使肿瘤产生。FLI-1 是一种核内转录因子,直接参与 PNET 的细胞增殖及癌基因的形成,研究认为 FLI-1 对于诊断 PNET 具有更高的特异性^[9]。

2 pPNET/ES 的诊断和预后

临床表现多因肿瘤发生的部位而不同,pPNET 易发生在骨骼和各种软组织的胸壁、骨盆、脊椎旁的地区和下肢。发生在胸壁者称之为 Askin's 瘤^[10],此外也有报道发生在肠道、腹膜、肾上腺、女性生殖系统^[11]等,临床多表现为疼痛,以局部胀痛为主。体检有时可触及包块,肿瘤部位触痛阳性。CT 扫描可以评估疾病侵袭情况,包括骨皮质破坏程度,评估周围软组织的侵犯,预测病理性骨折的风险。MRI 仍然是最佳的影像学检查,它可以确定肿瘤周围解剖结构,与血管、神经、筋膜之间的关系。文献中报道提示无论在 CT 或 MRI 上均有不同程度的大片的坏死区,伴有周围组织的侵犯^[12]。所有患者均应该接受胸部 CT 和 99Tc 骨扫描或 PET/CT 排除肺转移和骨转移。细针穿刺活

检(FNA)是一种检查手段,文献报道准确率达 92%^[13]。在临床诊断中强调分子检测,必要时应行骨髓活检明确病理。

不良预后因素包括性别、年龄、肿瘤体积、肿瘤部位、分期、组织学分级、手术边缘、对放化疗的反应等^[14]。年龄较大的预后较差;软组织扩散、转移的预后差,转移常见部位为肝、骨和肺;体积较大的预后较差,肿瘤大于 5 cm 的,2 年生存率 25%;部位与预后关系不明确,骨内经典 Ewing's 肉瘤预后稍好;基因改变为 EWS 外显子 -7 和 FLI-1 外显子 -6 的框内融合的患者很少发生转移,预后较好;p53 和 p16/p14ARF 基因改变的预后差^[15]。有报道称 C-Myc 基因扩增的病例预后较差^[16]。对于无转移者 5 年生存率 60%~70%,有转移病灶的患者生存率仅为 20%,复发或是难治性则不到 10%^[17]。组织分级差的患者预后差,手术边缘阳性的患者预后差,若放化疗不敏感的患者预后较差。另外白细胞增多和发热也提示预后不良。骨髓细胞学检查若发现异常细胞,提示预后险恶。区域淋巴结转移可能也是一个独立的不良预后因素^[18]。

3 pPNET/ES 的治疗

3.1 手术

手术仍是明确诊断和根治的首选方式,局限期的患者均应手术,针对幼儿患者,手术也是首选治疗方式,必要时行手术活检。肿瘤切除应尽量保留四肢功能,术后辅以放化疗。

3.2 化疗

目前仍未建立最优的化疗方案,一般选择多周期联合化疗。其有效药物包括长春新碱、放线菌素 D、高剂量环磷酰胺、阿霉素、异环磷酰胺和依托泊苷;联合用药疗效肯定。卡莫司汀、甲氨蝶呤和博来霉素也有一定疗效,常同上述药物联合应用。有文献报道 CAV(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱)+IE(异环磷酰胺+依托泊苷)方案治疗 9 个月的治疗方案^[19];大剂量化疗联合自体 HSCT 用于晚期患者的巩固治疗,化疗后病情缓解可以考虑再次手术治疗^[20];术后联合环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、异环磷酰胺和依托泊苷等药物化疗^[21]等。

3.3 放疗

目的是控制局部病灶,联合手术、化疗达到最佳疗效。但迄今对于放疗剂量仍未有明确规定,与化疗联用时,全骨照射量为 4000~5000 cGy,受累部位附加 1000~1500 cGy;对于在骨盆内原发肿瘤,文献有报道会阴部肿瘤,采取的放疗方式有全骨盆外照射、阴道腔内近距离放疗、双侧腹股沟放疗等,但由于肠道和膀胱在接受大剂量放疗后并发症会很高,所以骨盆原发肿瘤进行中剂量 4000 cGy 的放疗联合局部手术治疗,也可联合化疗^[22]。

3.4 靶向治疗

3.4.1 EWS-FLI-1 融合基因 因 t(11;22)(q24;q12)染色体易位会产生 EWS/FLI-1 融合基因,继而表达相应的 mRNA 和嵌合蛋白,而后可调控其他致癌基因的表达,成为肿瘤发生、发展的基础。在这种理论的指导下出现了小分子干扰 RNA(siRNA)技术,通过合成特异性抑制 EWS/FLI-1 融合基因的 siRNA 片段来干预 Ewing's 肉瘤细胞,促使融合基因转录水平下降^[23]。研究也发现 caveolin-1(Cav-1)蛋白在 EWS/FLI-1 致癌性的转化中起核心作用,利用特异性反义核苷酸阻滞 cav-1 的表达可抑制 Ewing's 肉瘤细胞的生长^[24]。另一项研究发现抑制剂 KRAB/FLI-1 也能成功抑制 Ewing's 肉瘤 EWS/FLI-1 融合基因致瘤表

型的转化,使用特异性序列 FLI-1-DNA 结合域作用于其基因抑制域,从而逆转 Ewing's 肉瘤细胞的表现转化^[25]。近来发现(s)-YK-4-279 可以扰乱 EWS-FLI1 与 RNA 螺旋酶之间相互作用^[26],降低 EWS-FLI1 的转录活性,诱发细胞的凋亡。

3.4.2 胰岛素样生长因子受体 胰岛素样生长因子系统(IGF)^[27]是 PNET/ES 中主要的内分泌环,在肿瘤的发生发展中起重要作用。IGF-I 受体(IGF-IR)在肿瘤细胞转化表型的形成和维持过程中起本质作用。临床上提出用小分子酪氨酸激酶抑制剂来抑制 IGF-IR 的功能,其中 NVP-AEW541 是最有潜力的抑制剂之一,研究发现 NVP-AEW541 联合长春新碱疗效更好^[28]。 α IR3 (抗 IGF-IR 单克隆抗体)也可有效抑制 ES 的生长,联合传统化疗效果更好。

3.4.3 受体酪氨酸激酶 Ewing's 肉瘤细胞表达酪氨酸激酶受体 c-kit 及其配体干细胞因子(SCF),并形成潜在的自分泌环,继而促进肿瘤的发生、发展。伊马替尼(imatinib)是一种针对 c-kit、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和 ABL 酪氨酸激酶活性的抑制剂,它根据 c-kit 和 PDGFR 基因突变区域产生不同的抗肿瘤效应。伊马替尼可增强化疗药物的疗效,并且呈剂量依赖性^[29]。

3.4.4 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(VEGF)是血管发生和生成过程中关键的调节剂,而血管生成在 Ewing's 肉瘤的生长和转移中起重要作用,靶向 VEGF 的治疗将成为一种新的途径。Bevacizumab 在动物模型试验中发现可延迟肿瘤的生长^[30]。

3.4.5 血小板衍生生长因子 血小板衍生生长因子(PDGF)及其受体 PDGFR 与很多实体瘤的增殖诱导有关,使其有潜力成为新的抗肿瘤治疗靶点。目前抑制剂有 AG1295^[31]、AG1296^[32]等,但需要进一步研究。

3.4.6 HER-2 HER-2/neu 蛋白在 Ewing's 肉瘤中也有高表达。研究发现靶向 HER-2 的单克隆抗体赫赛汀(herceptin)与化疗药紫杉酚类合用可增强后者的诱导细胞毒性作用,还可以降低 VEGF 的生成^[33]。但是 HER-2 在分子生物学系治疗上并不是抗 Ewing's 肉瘤的靶点,单独使用 HER-2 单抗作用不大。

3.4.7 其他靶点 如 P53、MUC18、COX-2 仍在研究中。

4 小结与展望

由于医学诊疗技术的提高及对 pPNET/ES 的进一步认识,临床诊断病例较前明显增多,如何提高该病的早期诊断率和手术根治率,筛选评估预后的指标及制定术后辅助放疗的标准,寻找高效低度的化疗及靶向治疗药物,优化综合治疗的方案,是临床研究的方向。随着基因诊断和治疗技术的提高,针对 EWS-FLI1 靶点的相关研究及寻找新的分子靶点将是 pPNET 未来的研究方向。

参考文献(References)

- [1] Ban J, Siligan C, Kreppel M, Aryee D, et al. EWS-FLI1 in Ewing's sarcoma: real targets and collateral damage [J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2006, 587: 41-52
- [2] Moschovi M, Trimis G, Stefanaki K, et al. Favorable outcome of Ewing sarcoma family tumors to multiagent intensive preoperative chemotherapy: a single institution experience [J]. *Journal of surgical oncology*, 2005, 89 (4): 239-243
- [3] Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing'ssarcomafamily of tumors:current management[J]. *The oncologist*, 2006, 11 (5): 503-519
- [4] Sandberg AA, Bridge JA. Updates on cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000, 123(1): 1-26
- [5] Mobley BC, Roulston D, Shah GV, et al. Peripheral primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma of the craniospinal vault: case reports and review[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(7): 845-853
- [6] Chirilă M, Mureșan M, Ciuleanu E, et al. Extraosseous Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor of the thyroid gland: Case report and review [J]. *Ear Nose Throat*, 2013, (4-5): E3-E6
- [7] Parikh M, Samujh R, Kanojia RP. Peripheralprimitive neuroectodermal tumor of the chest wall in childhood: clinico-pathological significance, management and literature review [J]. *Chang Gung Med J*, 2011, (2): 213-217
- [8] 宋海珠, 陈龙邦. 外周原始神经外胚叶肿瘤 23 例临床分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(09): 691-693
Song Hai-zhu, Chen Long-bang. Peripheral primitive neuroectodermal tumors: analysis of 23 cases [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 12(09): 691-693
- [9] Tsugita M, Yamada N, Noguchi S, et al. Ewing Sarcoma Cells Secrete EWS/Flt-1 Fusion mRNA via Microvesicles [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e77416
- [10] 范钦和, Philip W, 徐天蓉, 等. Askin 瘤的起源及本质[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2000, 16 (1): 8-10
Fan Qin-he, Philip W, Xu Tian-rong, et al. Askin tumor origin and essence of [J]. *Clinical and the journal of experimental pathology*, 2000, 16(1): 8-10
- [11] Che SM, Cao PL, Chen HW, Liu Z, Meng D. Primary Ewing's's sarcoma of vulva: A case report and a review of the literature [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(3): 746-749
- [12] Zhou JJ, Wang JH, Zeng MS, et al. CT and MRI imaging features of peripheralprimitive Neuroectodermaltumors [J]. *China Journal of Oncology*, 2009, 31 (9): 697-700
- [13] Klijanienko J, Couturier J, Bourdeaut F, et al. Fine-needle aspiration as a diagnostic technique in 50 cases of primary Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor. Institut Curie's experience [J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40 (1): 19-25
- [14] Van Maldegem AM, Hogendoorn PC, Hassan AB. The clinical use of biomarkers as prognostic factors in Ewing's sarcoma[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2012, 2(1): 7
- [15] Huang HY, Illei PB, Zhao Z, et al. Ewing's sarcomas withp53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a high-ly lethal subset associated with poor chemoresponse [J]. *J Clini Oncol*, 2005, 23: 548-558
- [16] Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, et al. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's's sarcoma/peripheralprimitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (12): 1982-1988
- [17] Rodriguez GC, Navid F, Liu T, et al. Prognostic factors for localand distant control in Ewing's sarcoma family of tumors [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(4): 814-820
- [18] Applebaum MA, Goldsby R, Neuhaus J, et al. Clinical features and

- outcomes in patients with Ewing's sarcoma and regional lymph node involvement[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59 (4): 617-620
- [19] Song HC, Sun N, Zhang WP, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the urogenital tract in children[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125 (5): 932-936
- [20] Tagarelli A, Spreafico F, Ferrari A, et al. Primary renal soft tissue sarcoma in children[J]. *Urology*, 2012, 80 (3): 698-702
- [21] Sonobe M, Bando T, Date H. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the chest wall invading lung with regional lymph node metastasis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35 (1): 185-187
- [22] Pang X, Chen P, Wen F, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the vagina in a 54-year-old woman: a case report[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285 (4): 1031-1033
- [23] Takigami I, Ohno T, Kitade Y, et al. Synthetic siRNA targeting the breakpoint of EWS/Flt-1 inhibits growth of Ewing sarcoma xenografts in a mouse model[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128 (1): 216-226
- [24] Sáinz-Jaspeado M, Lagares-Tena L, Lasheras J, et al. Caveolin-1 modulates the ability of Ewing's sarcoma to metastasize [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8 (11): 1489-1500
- [25] 封冰, 陈龙邦. 微小RNA与表观遗传调控肿瘤治疗新策略 [J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(01): 92-95
Feng Bin, Chen Long-bang. MicroRNA in epigenetics regulation of the neoplasma [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2011, 24 (01): 92-95
- [26] Barber-Rotenberg JS, Selvanathan SP, Kong Y, et al. Single enantiomer of YK-4-279 demonstrates specificity in targeting the oncogene EWS-FLI1[J]. *Oncotarget*, 2012, 3 (2): 172-182
- [27] Garofalo C, Mancarella C, Grilli A, et al. Identification of common and distinctive mechanisms of resistance to different anti-IGF-IR agents in Ewing's sarcoma [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26 (9): 1603-1616
- [28] Scotlandi K, Manara MC, Nicoletti G, et al. Antitumor activity of the insulin-like growth factor-I receptor kinase inhibitor NVP-AEW541 in musculoskeletal tumors [J]. *Cancer research*, 2005, 65 (9): 3868-3876
- [29] Yerushalmi R, Nordenberg J, Beery E, et al. Combined antiproliferative activity of imatinib mesylate (STI-571) with radiation or cisplatin in vitro[J]. *Exp Oncol*, 2007, 29(2): 126-131
- [30] Dalal S, Berry AM, Cullinane CJ, et al. Vascular endothelial growth factor: a therapeutic target for tumors of the Ewing's sarcoma family [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2005, 11 (6): 2364-2378
- [31] Uren A, Merchant MS, Sun CJ, et al. Beta-platelet-derived growth factor receptor mediates motility and growth of Ewing's sarcoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (15): 2334-2342
- [32] Zwerner JP, Guimbellot J, May WA, et al. EWS/FLI function varies in different cellular backgrounds [J]. *Exp Cell Res*, 2003, 290 (2): 414-419
- [33] Guan H, Jia SF, Zhou Z, et al. Herceptin down-regulates HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression and enhances taxol-induced cytotoxicity of human Ewing's sarcoma cells in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (5): 2008-2017

(上接第 3388 页)

- [14] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145: 341-355
- [15] Guo M, Mao X, Ji Q, et al. miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome. *Immunol [J]. Cell Biol*, 2010, 88: 555-564
- [16] Yao R, Ma Y, Du Y, et al. The altered expression of inflammation-related microRNAs with microRNA-155 expression correlates with Th17 differentiation in patients with acute coronary syndrome[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8: 486-495
- [17] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury[J]. *Clin Chem*, 2009, 55: 1944-1949
- [18] Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA -1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 391: 73-77
- [19] Cheng Y, Tan N, Yang J, et al. A translational study of circulating Cell-free microRNA -1 in acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci*, 2010, 119: 87-95
- [20] D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 22: 2765-2773
- [21] Zhang R, Niu H, Ban T, et al. Elevated plasma microRNA -1 predicts heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1): 259-260
- [22] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 659-666
- [23] Devaux Y, Vausort M, Goretti E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction. [J]. *Clin Chem*, 2012, 58: 559-567
- [24] Meder B, Keller A, Vogel B, et al. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 13-23
- [25] Tijssen A J, Creemers E E, Moerland P D, et al. MiR423-5P as a circulation biomarker for heart failure [J]. *Circ Res*, 2010, 106: 1035-1039
- [26] Chan SY, Zhang YY, Hemann C, et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2 [J]. *Cell Metab*, 2009, 10, 273-284
- [27] Li RC, Tao J, Guo YB, et al. In vivo suppression of microRNA-24 prevents the transition toward decompensated hypertrophy in aortic-constricted mice[J]. *Circ Res*, 2013, 112: 601-605
- [28] Endo K, Naito Y, Ji X, et al. MicroRNA 210 as a biomarker for congestive heart failure[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 48-54
- [29] Sucharov C, Br istow MR, Port JD. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45 (2): 185-192
- [30] Wei L, Fraser JL, Lu ZY, et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells enhances angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 635-645