

· 综 述 ·

miRNA在胃癌的发病机制及诊治方面的研究进展

岳宏宇, 丛春莉*, 李艳梅, 黄应龙, 陈 平

(内蒙古医科大学附属医院 消化内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: miRNA是一类小分子非编码RNA,参与机体的发育、器官功能调节、免疫、细胞增殖、凋亡及微生物致病等诸多生物学过程,国内外许多研究发现,miRNA可能对胃癌的早期诊断提供帮助,并有望改善胃癌病人的预后。本文对近年来miRNA在胃癌的作用机制、miRNA与胃癌相关微生物的关系、miRNA与胃癌的诊断、治疗等方面的研究做一综述。

关键词: miRNA; 胃癌; 胃癌相关微生物

中图分类号: R735

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2020)03-0325-04

RESEARCH PROGRESS OF miRNA IN THE PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER

YUE Hong-yu, CONG Chun-li, LI Yan-mei, et al.

(Department of gastroenterology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: miRNA is a group of small molecule of non-coding RNA, involved in the development of the body, organ function regulation, immunity, cell proliferation, apoptosis and microbial disease and many biological processes, many studies at home and abroad found that miRNA may help the early diagnosis of stomach cancer, and is expected to improve the prognosis of patients with stomach cancer. In this paper, the mechanism of the action of miRNA in gastric cancer, the relationship between miRNA and gastric cancer-related microorganisms, the diagnosis and treatment of miRNA and stomach cancer in recent years are reviewed.

Key words: miRNA; gastric cancer; gastric cancer-related microorganisms

近年来,作为转录后水平调控的重要因子,微核糖核酸(miRNA)在疾病的发生和进展中得到了广泛的研究。miRNA是一类在真核生物中的小分子非编码RNA,长度约为22~28 nt,可以通过与靶mRNA的特定区域,即3'非翻译区-3'UTR区域完全或不完全的互补结合,导致靶mRNA在特异性位点断裂,从而减少靶mRNA的转录水平或翻译抑制,调控靶基因的表达。另外,人们发现,miRNA还可以通过类似于蛋白质编码基因的方式对其自身进

行修饰^[1]。迄今为止,人类发现了1900多个miRNA,通常情况下,miRNA在生物体内被精确地调控着,但在一些病变发生时,特定miRNA便会出现上调或下调等异常表达情况,这些病变主要是癌症干细胞再生、血管生成和转移等,因此miRNA可能扮演着致癌或者抑癌的作用,同时,miRNA在机体发育、器官功能调节、免疫、细胞增殖、凋亡及微生物致病等诸多方面发挥重要作用。

收稿日期: 2020-02-27; 修回日期: 2020-05-01

作者简介: 岳宏宇(1983-),女,内蒙古医科大学附属医院消化内科副主任医师。

通讯作者: 丛春莉,主任医师, E-mail: congchunlinm@163.com 内蒙古医科大学附属医院消化内科, 010050

1 miRNA与胃癌

胃癌的发病率及死亡率在全球范围一直保持在较高水平,Chen W等报道,在2015年我国新发肿瘤中胃癌的发病率和致死率位列前三。因胃癌发病时没有典型的临床症状,早期诊断率较低,国外学者报道胃癌5a生存率只有10%~15%。因此,寻找胃癌诊疗的新靶点,具有重要意义。人们发现,miRNA参与调节人类30%以上编码蛋白质的基因的表达^[2],miRNA对胃癌的发生、进展及预后具有重要影响,测定组织和体液中特定的miRNA可能对胃癌诊断及病情及预后的评估方面有一定的帮助,同时,miRNA也被认为可以作为胃癌的潜在治疗靶点应用于临床。

2 miRNA的作用机制

目前研究显示,miRNA可以直接作用于癌细胞控制其生长及扩散,或通过影响信号通路、转录因子等的方式来间接控制癌细胞的增殖和转移。

多种miRNA在胃癌组织与正常胃组织的表达量存在差异,并且,某些miRNA的表达量与胃癌的肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移和TNM(tumor node metastasis)分期有关。何彦丰等发现,hsa-miR-125a-5p通过阻断靶基因Rock-1的表达减弱胃癌细胞的侵袭能力。韩汶延等发现,突变miRNA-30c在基因型为rs 928508 AA表型的患者中表达量明显增高,并且pre-miR-30c AA基因型与淋巴结转移存在一定的相关性^[3]。Feng等的研究显示,miRNA-345的表达与胃癌患者局部淋巴结转移和TNM分期密切相关。另外,研究发现miRNA-144-3p、miRNA-647等在胃癌组织中低表达,而在进展期胃癌、较大的癌组织、转移灶中呈现更明显的低表达水平。

迄今为止,人们发现miRNA参与多个信号通路的调控,目前研究较多的的信号通路有:PI3K信号通路、Wnt/ β -Catenin信号通路等。

PI3K信号通路:磷脂酰肌醇3-激酶(PI3Ks)蛋白家族参与多种细胞功能的调节,如细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等,学者们在多种肿瘤细胞中检测到PI3Ks的活性增加。抑癌基因PTEN是PI3K路径中的一个重要的调节因子,PTEN蛋白特异性地使磷脂酰肌醇3(IP3)的第三位磷酸去磷酸化而间接地抑制PI3Ks的活性。PTEN基因被认为

是很多miRNA的作用靶点,Zhang等证实,miRNA-221/222可以直接影响PTEN的表达^[4],另一些学者发现,胃癌细胞中,阻断miRNA-21可引起PTEN基因的过度表达,进而抑制胃癌细胞增殖与侵袭^[5]。研究发现,胃癌组织miRNA-451的表达与巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)的表达呈负相关,而MIF可以通过调控PI3K-Akt信号通路而促进mgc-803胃癌细胞株的增殖,由此说明miRNA-541可能在PI3K信号通路中发挥作用^[6]。张诚等发现,miRNA-141可能通过阻断PI3K信号通路的方式,从而抑制BGC-823胃癌细胞的增殖与侵袭^[7]。除此之外,诸如miRNA-143、miRNA-374b、miRNA-375等许多miRNA也被发现能通过调控PI3K信号通路的活性而影响胃癌细胞增殖。

STAT3信号通路:该信号通路可以介导多种细胞因子参与细胞的增殖、分化和凋亡的过程,它的过度活化可引起细胞的异常增殖^[8]。研究者发现,在胃癌组织中,抑制STAT3信号可抑制癌细胞生长^[9]。常威等的研究发现,过表达的miRNA-221可明显促进胃癌细胞增殖,而下调miR-221可明显抑制胃癌细胞的增殖,同时他们发现,miR-221的表达与STAT3蛋白的表达呈正相关,提示miR-221可能通过激活STAT3信号通路促进胃癌细胞的增殖^[10]。研究较多的还有miRNA-223-3p,Birnie等发现,miRNA-223-3p在胃癌组织中表达上调,转染miRNA-223-3p的抑制物能够显著的促进细胞凋亡、抑制癌细胞的增殖和迁移^[11]。而下调胃癌细胞中miRNA-223-3p的表达量,则可以抑制癌细胞的增殖^[12]。在此基础上,谢琼等发现,下调miRNA-223-3p可降低JAK2、STAT3、p-STAT3蛋白的表达,上调Bax、CleavedCaspase3蛋白的表达,上述结果提示miRNA-223-3p可能通过抑制STAT3信号通路,从而影响胃癌细胞的生长^[13]。除此之外,还有许多miRNA也认为参与STAT3信号通路的在胃癌中的调控过程^[14]。

Wnt/ β -Catenin信号通路:Wnt/ β -Catenin信号通路在调节细胞生长、分化及胚胎生长过程中有重要作用,其在细胞癌变、侵袭转移等病理过程中也有重要的调控作用。SUFU基因是Wnt/ β -Catenin信号通路的一个负性调节因子,同时也是mirna-194的靶基因。Peng等发现,miRNA-194通过部分抑制SUFU基因,刺激wnt/ β -catenin信号级联,而促进胃癌细胞的增殖和迁移^[15]。另有学者发现,miRNA-338和miRNA-361-5p等可以通过阻断wnt/ β -

catenin 信号通路,抑制胃癌细胞的增殖和转移等^[16]。

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是胃癌侵袭和转移一个重要步骤,越来越多的研究发现,miRNA 可通过多个信号通路参与 EMT 的调控,在胃癌的侵袭和转移过程中发挥重要作用^[17]。有研究表明,胃癌组织中 miRNA-9 和 miRNA-137 以 CUL4A 为靶基因参与胃癌 EMT 的生物学过程,其表达程度与胃癌的 TNM 分期、局部淋巴结转移情况和生存期等有关,胃癌的 TNM 分期较晚、出现局部淋巴结转移和生存期较短,则胃癌组织中 miRNA-9 和 miRNA-137 呈高表达状态,而 miRNA-491-5p、miRNA-345、miRNA-1271、miRNA-194 等在胃癌组织中呈低水平表达,其过表达可以抑制胃癌细胞的 EMT 过程^[18]。

在胃癌发生和发展过程中,miRNA 与胃癌信号通路的关系极其复杂,不断增加 miRNA 相关信号通路的认识,将促进人们对胃癌分子机制的理解和对胃癌治疗的新靶点的识别。

3 miRNA 与胃癌相关微生物

3.1 miRNA 与幽门螺杆菌(heli-cobacter pylori, Hp)

目前观点认为,胃癌与遗传、饮食习惯、致病微生物感染等多种因素有关,其中幽门螺杆菌感染被认为是引起胃癌的一个主要因素,幽门螺杆菌能通过多种机制诱发胃癌。有学者发现,某些 miRNA 在幽门螺杆菌相关胃癌组织和普通胃癌组织中的表达不同,提示这两种胃癌的发病机制可能存在差异^[19]。Niwa 等的研究发现,感染 Hp 可能会增加某些胃癌基因的甲基化水平,从而影响 miRNA 的表达^[20]。Hp 可以通过调节 miRNA 的表达,参与细胞凋亡和细胞增殖等过程,而促进胃癌的发生及进展。感染 Hp 的胃癌组织中某些 miRNA 出现了表达水平的上调,如 miRNA-21、miRNA-155、miRNA-146a、miRNA-148b 等,这些 miRNA 有促进细胞增殖、侵袭、转移和抑制细胞凋亡的作用。有一些 miRNA 表达下调,如 miRNA-let-7b、miRNA-141、miRNA-101 等,这些 miRNA 被证实有抑制癌细胞增殖、集落形成、侵袭和转移的作用^[21]。

3.2 miRNA 与 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)

研究发现,EB 病毒是胃癌的致病因素之一,EBV 相关胃癌约占所有胃癌病例的 10%,EBV 感染

的细胞能够表达病毒 miRNA 和癌蛋白,并能调节宿主 miRNA 的表达,既能逃避宿主的免疫应答,又能促进胃癌细胞的增殖。

4 miRNA 在胃癌诊断、治疗中的意义

如上所述,miRNA 是基因表达调控的重要因子之一,对包括胃癌在内的人类疾病产生重要影响,特定 miRNA 表达量的测定或许可以运用到预测癌症患者的存活率等方面。miRNA 与其他候选物如蛋白质和代谢物相比,它的稳定性更高,且在疾病早期诊断价值、检测的灵敏度等方面具有一定的优势,可以作为疾病检测的一种新型生物标志物^[22]。

由于胃癌患者在早期常常缺乏特异性的临床表现,相当一部分确诊时已处于癌症中晚期,已失去手术时机,化疗成为首选方案。然而,尽管目前有许多新的化疗药物可用于临床实践,耐药的发生常常阻碍化疗的成功。研究发现,miRNA 在胃癌相关多重耐药机制的调控中起着重要作用。因此,学者们试图通过应用调控 miRNA 的方式来探索治疗肿瘤的新途径。例如,将某些特异的寡核苷酸与致癌 miRNA 结合,使其沉默,达到抑制其致癌效应的目的;还可通过阻断 miRNA 相关的致癌信号通路来抑制致癌作用。因此,向体内运送具有抑癌作用的 miRNA、miRNA 类似物或表达 miRNA 的载体,或许可以成为未来治疗癌症的新方式。

另外,朱艳等发现下调 miRNA-214 可以降低胃癌细胞株对顺铂的耐药性,起到抑制癌细胞迁移与 EMT 的作用^[23]。Chen 等发现,阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶和长春新碱这几种化疗药物在胃癌组织的耐药性可被 miRNA-495-3p 抑制^[24]。我国学者从中医药与 miRNA 的作用机制方面做了一些研究。雷公藤红素是一种植物提取物,它具有多种生物活性,有很强的抗类风湿作用,同时有抑制癌症新生血管的作用,Sha 等研究发现,雷公藤红素能促进胃癌细胞中 miR-146a 的表达,抑制 NF- κ B 的活性,诱导细胞凋亡。袁丹迪等也从分子水平阐述了参芪扶正注射液的作用机制,它可以诱导患者血清 miRNA-124 呈高水平表达,从而提高胃癌化疗方案的疗效,减少化疗毒副作用。

5 展望

miRNA 参与肿瘤等多种疾病及机体发育的调

控,而某些微生物,如幽门螺杆菌、EB病毒及某些化合物等都可能是 miRNA 的调节因子,大自然的生物和我们生活的生态环境,是通过一个非常复杂的网络系统相互制约的,还有很多未解之谜,随着人们对 miRNA 认识的不断加深,更多的 miRNA 的生物学功能将被发现,miRNA 的研究将为我们开启另一扇了解生命和疾病之门。

参考文献

- [1] Helwak A, Kudla G, Dudnakova T, et al. Mapping the human miRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding[J]. *Cell*, 2013; **153**(3): 654–665
- [2] 刘辉, 张靖, 朱金水. microRNA 与胃癌相关信号通路调控的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2017; **37**(6): 361–365
- [3] 韩汶延, 欧阳晓晖, 苏秀兰. microRNA-30c 与肿瘤发生的关系[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2015; **37**(2): 195–198
- [4] Zhang C, Han L, Zhang A, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN[J]. *BMC Cancer*, 2010; **10**: 367
- [5] Zhang B, Li J, Yu B, et al. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN[J]. *Oncology Reports*, 2012; **27**(4): 1019–1026
- [6] Bandres E, Bitarte N, Arias F, et al. microRNA-451 regulates macrophage migration inhibitory factor production and proliferation of gastrointestinal cancer cells[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009; **15**(7): 2281–2290
- [7] 张诚, 周超. miRNA-141 对胃癌细胞增殖及侵袭的抑制作用[J]. *重庆医学*, 2019; **48**(9): 1476–1479
- [8] Zhao G, Yu L, Gao W, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016; **37**(3): 354
- [9] Zu E, Lu Y, Yam M, et al. Increased expression of hepcidin and associated upregulation of JAK/STAT3 signaling in human gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018; **15**(2): 2236
- [10] 常威, 刘海鸿, 薛海贵. 下调 miR-221 对胃癌细胞 SGC-7901 增殖的影响及其相关机制研究. *现代消化及介入诊疗*, 2019; **24**(4): 361–365, 369
- [11] Birnie K, Yip Y, Ng D, et al. Loss of miR-223 and JNK signaling contribute to elevated Stathmin in malignant pleural mesothelioma[J]. *Mol Cancer Res*, 2015; **13**(7): 1106
- [12] Wang J, Wu J, Cheng Y, et al. Over-expression of microRNA-223 inhibited the proinflammatory responses in helicobacter pylori-infection macrophages by down-regulating IRAK-1[J]. *Am J Transl Res*, 2016; **8**(2): 615
- [13] 谢琼, 胡桂明, 王洪涛. miRNA-223-3p 调控 STAT3 信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018; **53**(5): 629–634
- [14] Wu H, Huang M, Cao P, et al. MiR-135a targets JAK2 and inhibits gastric cancer cell proliferation[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2012; **13**(5): 281–288
- [15] Peng Y, Zhang X, Ma Q, et al. MiRNA-194 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric cancer by targeting the negative Wnt regulator, SUFU[J]. *Cancer Letters*, 2017; **385**: 117–127
- [16] Song B, Lin H, Dong L, et al. MicroRNA-338 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018; **22**(5): 1290–1296
- [17] Li S, Gao H, Lv X, et al. MicroRNA-124 inhibits cell invasion and epithelial-mesenchymal transition by directly repressing Snail2 in gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017; **21**(15): 3389–3396
- [18] Li Z, Ying X, Chen H, et al. MicroRNA-194 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by targeting FoxM1[J]. *Dig Dis Sci*, 2014; **59**(9): 2145–2152
- [19] Chang H, Nayoung K, Hyun P, et al. Different MicroRNA expression levels in gastric cancer depending on Helicobacter pylori infection[J]. *Gut & Liver*, 2015; **9**(2): 188–196
- [20] Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, et al. Inflammatory processes triggered by Helicobacter pylori infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2010; **70**(4): 1430–1440
- [21] Xiao B, Liu Z, Li B, et al. Induction of microRNA-155 during Helicobacter pylori infection and its negative regulatory role in the inflammatory response[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2009; **200**(6): 916–925
- [22] 于水澜, 宋琳, 张淑香, 等. miRNA 在疾病诊断和治疗中的研究进展[J]. *成都医学院学报*, 2018; **13**(4): 518–520, 524
- [23] 宋艳, 刘玮丽, 吴明东, 等. 下调 miRNA-214 表达抑制胃癌 SGC-7901/DDP 细胞顺铂耐药、迁移和上皮间质转化[J]. *世界华人消化杂志*, 2019; **27**(12): 742–747
- [24] Chen S, Wu J, Jiao K, et al. MicroRNA-495-3p inhibits multidrug resistance by modulating autophagy through GRP78/mTOR axis in gastric cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2018; **9**(11): 1070