

# miR-200c 的分子生物学研究进展

袁超, 孙凯

江苏省人民医院急诊医学中心, 江苏 南京 210029

**摘要:** 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是在真核生物中发现的一类内源性的、具有调控功能的非编码 RNA,其中 miR-200 家族成员被发现广泛参与了生物体的多种生理病理过程,特别是 miR-200c 被证实与肿瘤的上皮间质转化过程密切相关,而且对多种肿瘤的研究表明,miR-200c 的分子生物学地位突出,参与了包括 TGF- $\beta$  信号通路、Notch 信号通路、MAPK 信号通路、TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等多个经典的细胞内信号转导机制,同时还参与构成了 miR-200c/锌指 E 盒结合蛋白(ZEB)双向负反馈回路,对肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡、侵袭等过程有着非常大的影响。细胞间的增殖、凋亡等机制存在一定的共性,本文对 miR-200c 的分子生物学研究进展作一综述,希望通过对 miR-200c 分子生物学的综合认识,能为 miR-200c 向其他学科的拓展研究提供一定的启发。

**关键词:** 微小核糖核酸-200c; 信号通路; 转化生长因子- $\beta$ ; Notch; 丝裂原活化蛋白激酶; Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B; 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B; 锌指 E 盒结合蛋白; 结合物蛋白

**中图分类号:** R 34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0993-05

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,其大小长约 20~25 个核苷酸。成熟的 miR 是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的,通过碱基互补配对的方式识别靶信使 RNA(mRNA),并根据互补程度的不同参与多种调节途径,包括细胞增殖和凋亡、发育、造血等生理病理过程。越来越多的证据证明 miR 在机体多种生理、病理过程中特别是肿瘤组织间存在异常表达,而且 miR 的表达与肿瘤的发生、发展、转移和预后等密切相关<sup>[1-2]</sup>。迄今为止,在生物体中已经发现超过 24 000 个 miR 相关的基因位点<sup>[3]</sup>,同时,miR 也被认为参与调控人类 60% 的基因表达,失调的 miR 与多种疾病的发生和发展密切相关<sup>[4]</sup>。

miR-200 家族主要由两大子家族构成,即 miR-200a/b/429 和 miR-200c/141。其中 miR-200a/b/429 位于人类 1 号染色体的 1p36.33,而 miR-200c/141 位于人类 12 号染色体的 12p13.310。同其他 miR 一样,miR-200 家族成员也被发现参与了生物体的多种病理生理过程。其中,miR-200c 表达异常在若干肿瘤细胞系中均得到证实<sup>[5-6]</sup>,在肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等分子生物学过程中作用显著。目前对 miR-200c 的研究大部分都局限在肿瘤学领域,这些研究成果显示,miR-200c 深刻影响了肿瘤细胞内众多的分子生物学过程。本文对 miR-200c 的分子生物学研究进展作一综述。

## 1 miR-200c 和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路

TGF- $\beta$  属于一组调节细胞生长和分化的 TGF- $\beta$  超家族,这种细胞因子能使正常的成纤维细胞的表型发生转化,对细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用。TGF- $\beta$ 1/

Smad 是调控胶原合成过程中的重要信号通路;TGF- $\beta$  信号通路可以通过异 I 型和异 II 受体复合物激活 Smad 蛋白依赖性和非 Smad 蛋白依赖性的信号,从而调节细胞增殖的分化<sup>[7]</sup>。研究发现,在 miR-200c 的启动子区域存在 TGF- $\beta$ 1 的响应元件,活化 TGF- $\beta$ -Smad3/4 信号通路,可抑制 miR-200c 的表达<sup>[8]</sup>。有研究表明,miR-200c 能抑制促分裂原诱导基因 6 (MIG-6)的表达,MIG-6 为表皮生长因子受体(EGFR)的负调节剂,可衰减 EGFR 在其信号网络系统中的作用<sup>[9-10]</sup>,进一步影响细胞的增殖和分化;而在乳腺癌细胞中,miR-200c 也被发现可以特异性地通过锌指蛋白(ZNF)217 抑制 TGF- $\beta$  的信号传导,从而影响肿瘤细胞增殖和转移<sup>[11]</sup>;另有研究发现,TGF- $\beta$  可诱导锌指 E 盒结合蛋白(ZEB)转录因子表达的下调,再通过 miR-200c/ZEB 之间的双向反馈调节机制,使 miR-200c 表达降低,继而通过下调 MIG-6 影响 EGFR 的活性<sup>[12]</sup>。Burk 等<sup>[13]</sup>揭示 TGF- $\beta$  和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  可以通过上调 ZEB1 诱导结直肠癌细胞、胰腺癌细胞和乳腺癌细胞上皮-间质转化(EMT)的形成,而 miR-200c 的过表达或者 ZEB1 的沉默可以部分抑制 EMT 过程,降低肿瘤细胞的转移能力,提示 miR-200c 与 TGF- $\beta$  信号通路之间存在关联。在瘢痕瘤的成纤维细胞(KFs)中,TGF- $\beta$  的转录激活因子被转化生长因子诱导的长链非编码 RNA(lncRNA-ATB)和 ZNF217 均过表达,而 ZNF217 的上游元件 miR-200c 在瘢痕疙瘩组织和 KFs 中均低表达;进一步研究发现,lncRNA-ATB 的敲除可减少 TGF- $\beta$ 2 和 ZNF217 的表达,但是上调了 KFs 中 miR-200c 的表达,其中具体的机制还有待进一步明确,但部分揭示了 lncRNA-ATB/miR-200c/ZNF217/TGF- $\beta$ 2 信号轴的存在<sup>[14]</sup>。不同的研究表明,miR-200c 在 TGF- $\beta$  信号通路的上下游均发挥一定的作用,

或正向、或负向参与到 TGF- $\beta$  信号通路中。

## 2 miR-200c 和 Notch 信号通路

Notch 信号通路广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物,在进化上高度保守,通过相邻细胞之间的相互作用调节细胞、组织、器官的分化和发育,影响细胞正常形态发生的多个过程,包括多能祖细胞的分化、细胞凋亡、细胞增殖及细胞边界的形成。在人类中,Notch 信号传导途径有四个受体(Notch-1,2,3 和 4)和五个配位体(Jagged-1, Jagged-2, Delta-1, Delta-3 和 Delta-4)<sup>[15]</sup>。这些细胞因子间的相互作用决定了细胞的某些功能<sup>[16]</sup>。Suliman<sup>[17]</sup>等在研究中发现,在结肠癌细胞中可检测到 miR-200c 表达的下调,进一步通过氯硝柳胺抑制 Notch 信号通路的活化后,可上调 miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 和 miR-429) 的表达。在多数进展期肿瘤中均可发现 miR-200c 的下降,与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关,在转移性前列腺癌中,过表达的 miR-200c 可作用于 Notch 信号通路中的 Jagged-1,抑制癌细胞的增殖潜能;而在肿瘤进展过程中 miR-200c 表达的缺失,使 Jagged/ZEB-1 轴活化,进一步加速已转移肿瘤细胞的生长和继续侵犯<sup>[18]</sup>;在胰腺癌中,过表达的 Notch1 可下调 miR-200c 的表达<sup>[19]</sup>;另一项研究发现,ZEB-1 可通过抑制 miR-200 家族的表达,活化 Notch 信号通路,同样,miR-200 家族又可通过对 Notch 配体 Jagged-1 等的抑制减弱 Notch 信号通路<sup>[20]</sup>。以上研究表明,miR-200c/ZEB-1 反馈调节机制参与了肿瘤细胞中的 Notch 信号通路。在肿瘤细胞中,Kruppel 样因子(Flt)1 多是 miR-200 的作用靶点,miR-200c 可下调细胞内亚型 i21-Flt1 的表达,有研究发现 i21-Flt1 可上调 Src,通过 Notch 信号通路,进而影响 EGFR 的作用<sup>[21]</sup>;Notch 能够激活 Flt1/VEGFR-1 亚型,而在 miR-200c 存在的情况下 Flt1/VEGFR-1 的表达是被下调的<sup>[22]</sup>,这提示我们 miR-200c 与 Notch-VEGFR-Src 信号通路存在关联。

## 3 miR-200c 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK 是一组能被不同的细胞外刺激激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。包括 MAPK 激酶激酶(MKKK,包括 RAF 等 4 个亚族)、MAPK 激酶(MKK,包括 MEK1-6 等亚族)和 MAPK(包括 ERK、p38、JNK 和 ERK 等 4 个亚族),这三种激酶能依次激活,共同调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程。其中 RAS-RAF-MAPK 信号通路的激活与许多肿瘤的增殖相关,研究发现,在肺癌细胞中,miR-200c 可通过抑制或者沉默 KRAS 调控 RAS 信号途径,影响肿瘤细胞的增殖<sup>[23]</sup>;Song 等<sup>[24]</sup>也在乳腺癌细胞中发现类似的机制,miR-200c 通过负向调节 KRAS,抑制 MAPK 信号通路;在复发和或转移性结直肠癌细胞中,miR-200c 的表达是被抑制的,同时发现其过表达能够衰减 JNK 信号通路(MAPK 信号通路的一个亚类);进一步研究发现,JNK 信号通路下游作用靶点 JNK2、ABC11、MMP-9 的表达皆与 miR-200c 的水平呈负相关,提示我们 miR-200c 与 JNK 信号通路存在一定的关联<sup>[25]</sup>。在黑色素瘤的研究中证实<sup>[26]</sup>,无论是肿瘤活组织还是耐 BRAF 抑制剂(BRAFi)的细胞系中,均可发现 miR-200c 的

表达显著降低,过表达的 miR-200c 能够恢复、增加肿瘤细胞对 BRAFi 的敏感性,同时衰减 PI3K/AKT 和 MAPK 级联信号通路,反之亦然。另一项针对胰腺导管细胞癌的研究发现<sup>[27]</sup>,位于 RAF-MEK-ERK 信号通路下游的 MAPK 相互作用蛋白激酶(MNK)被激活后,可减少 ZEB1 的合成,进一步通过低表达 eIF4E 衰减 MNK 信号通路,ZEB1 相关 miRNA 及蛋白表达水平增高,同时 miR-200c 和 miR-141 表达水平出现 70%~80% 的下降,表明 miR-200c 也与 MAPK 信号通路的另一个亚类 RAF-MEK-ERK 信号通路部分关联。

## 4 miR-200c 和 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子(NF)- $\kappa$ B 信号通路

TLRs(Toll-like receptors)是参与非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白质分子,在病原体防御、肿瘤监控等过程中发挥一定作用<sup>[28-29]</sup>。TLRs 通过两条下游信号传导途径发挥作用,依赖于衔接分子 TRIF 和或 MyD88,进一步使转录因子 IRF3 和或 NF- $\kappa$ B 活化。TLR4 是介导内毒素、脂多糖应答的主要受体,与体内诸如心肌梗死、哮喘等引起的非细菌性炎症反应相关联,当 TLR4 与相应配体结合后,信号传导到 TIR 区域,然后进一步激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路,从而促进各种炎症细胞因子基因表达的激活<sup>[30]</sup>。研究表明,miR-200c 和 miR-200b 可抑制 TLRs 信号通路,阻断 TLR4 下游的 NF- $\kappa$ B 活化,且在该过程中伴有 MyD88 的部分功能被抑制;进一步以单核细胞系 THP-1 研究发现,过表达 miR-200c 和 miR-200b 可导致编码 MyD88 的相应转录产物水平降低,同时由脂多糖所诱导的炎症因子的表达水平也降低,此外,TAB2、TRAF6、IRAK1 等位于 TLR4/MyD88 信号通路上游的细胞因子,也是 miR-200c 潜在的作用靶点。以上研究结果表明 miR-200c 和 miR-200b 在 TLR4 信号通路中扮演了重要的角色<sup>[31]</sup>。在口腔鳞状细胞癌中,蛋白酶激活受体-2(PAR-2)可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,同时伴有 let-7d、miR-23b、miR-200c 的表达抑制<sup>[32]</sup>。另外,miR-200c 还与白介素(IL)参与的 TLR4 信号传导途径相关联:IL-6 活化后,可介导抑制 miR-200c 的表达,进一步使 TLR4 信号通路下游的 JNK2 和 p65 活化,在小鼠模型中,活化的 miR-200c 降低了因 IL-6 缺失而引起的致癌性<sup>[33]</sup>。Chuang 等<sup>[34]</sup>发现:与瘤体周围正常的子宫肌层相比,子宫平滑肌组织中存在低表达的 miR-200c 和高表达的 IL-8;过表达或者使 miR-200c 表达沉默均可调节 IL-8 的分泌及其 mRNA 的表达,具体的机制为 miR-200c 可直接作用于 IKBKB 和改变 NF- $\kappa$ B 的活性,过表达的 miR-200c 衰减 Ikb $\alpha$  磷酸化程度和 p65 核转位水平,作为 IL-8 转录启动子的 p65 水平降低,直接导致 IL-8 表达下降。该研究表明,NF- $\kappa$ B 信号通路是 miR-200c 调节细胞功能一个重要靶点和途径。

## 5 miR-200c 和磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,与 sre 和 ras 等癌基因的产物相关,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡等多种细胞功能的调节。AKT 亦称为蛋白激酶 B(PKB),是 PI3K 下游主要的

效应物。AKT 可分为 3 种亚型 (AKT1、AKT2、AKT3 或 PKB $\alpha$ 、PKB $\beta$ 、PKB $\gamma$ ), 3 种亚型的功能各异, 但也有重叠。PI3K-AKT 信号通路可被细胞内外一系列信号所激活, 在增殖、分化、凋亡等多种细胞生物学功能的调节过程中, 起着非常重要的关键信号分子的作用<sup>[35]</sup>。PI3K/Akt 信号通路受磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 负性调控。PTEN 是一种磷酸酶, 可去磷酸化 PIP3 和 Akt, 进而负性调控 PI3K 信号通路<sup>[36]</sup>。在髓源抑制细胞 (MDSCs) 中发现 miR-200c 可作用于 PTEN 和 CATA 结合蛋白 2 伴侣蛋白 (FOG2), 激活 STAT3 和 PI3K/Akt, 提高 MDSCs 的免疫抑制活性和促进其分化<sup>[37]</sup>。另有研究发现, 过表达 miR-200c 的大肠癌细胞系 (CRCs) 中可观察到其增殖、迁移、侵袭能力明显下降, 而这种抑制作用又可以被过表达的 Sox2 所清除<sup>[38]</sup>; 另外, miR-200c 可以通过下调 Sox2 的表达致 CRCs 生长、增殖减慢和侵袭能力的下降; 这些现象提示我们 miR-200c 和 Sox2 构成一个双向反馈调节, 共同调节 CRCs 的生长; 同样在 CRCs 中, miR-200c 表达上调后 PI3K/AKT 的磷酸化被抑制, 这种抑制作用可以被 Sox2 修复; 综合以上, 在 CRCs 中, miR-200c 和 Sox2 形成双向反馈调节机制, 并以这样的机制参与到 PI3K/AKT 信号通路中。miR-200c/141 集群还可通过提高 VEGF-A 的分泌, 活化 FAK 和 PI3K/AKT 信号通路, 促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系的迁移和侵袭<sup>[39]</sup>。最近一项针对肺癌和骨肉瘤的研究也发现, miR-200c 可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭, 同时降低 AKT 的基础磷酸化水平, 提示 miR-200c 与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路之间存在一定的关联<sup>[40]</sup>。另有研究发现, miR-200c 可通过 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 信号通路, 调节 EMT 过程而影响肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[41]</sup>。

## 6 miR-200c/ZEB 双向负反馈回路

ZEB 蛋白是重要的细胞核转录因子之一。目前研究结果表明, ZEB 蛋白家族广泛参与了胚胎形成、细胞周期、细胞衰老和凋亡的调控, 其过表达与肿瘤的发生和转移密切相关。一些具有极性的上皮细胞, 在某些生理条件和/或特定的病理条件下, 可转换为具有移动能力的间质细胞并获得侵袭和迁移能力, 这一机制被称之为 EMT, 其与肿瘤细胞去分化、侵袭和转移关系密切, 它存在于人体多个生理和病理过程中。EMT 相关的转录因子中, ZEB-1 和 ZEB-2 可抑制钙黏附蛋白 E 的表达, 使得肿瘤细胞去分化、丧失组织极性、获得迁移能力, 进一步脱离原发肿瘤组织并侵入周围或远处组织<sup>[42-43]</sup>。对 EMT 的进一步研究发现, ZEB-1/2 与 miR-200c 两者构成了一个双向负反馈回路<sup>[44-47]</sup>: 一方面 miR-200c 可直接作用于 ZEB-1/2 的上游 miRNA, 抑制 EMT 诱导的 ZEB-1/2 表达, 增加钙黏附蛋白 E 的合成, 稳定细胞上皮表型, 另外一方面, ZEB-1/2 下游蛋白的合成增强, 又可抑制包括 miR-200c 在内的 miR-200 家族成员的表达。这一双向负反馈回路机制在多种肿瘤细胞中均有被发现<sup>[48]</sup>, 在细胞的分化、去分化以及肿瘤的增殖、转移过程中意义重大。

## 7 miR-200c 与结合物蛋白 (CRKL)

CRKL 为具有 SH2 及 SH3 结构的连接蛋白, 可与细胞内

不同蛋白结合参与造血调控。CRKL 可激活 RAS 和 JUN 激酶信号传导途径, 通过 RAS 途径转化成纤维细胞; 同时它是 BCR-ABL 酪氨酸激酶的底物, 并在 BCR-ABL 成纤维细胞转化中起作用<sup>[49]</sup>。此外, CRKL 在细胞增殖中起着重要作用, 在多种肿瘤细胞中均高度表达, 深刻影响着肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[50-52]</sup>。有研究发现, p53 家族可通过 miR-200b/200c/429 下调 CRKL 的表达, 具体机制为 p53 家族上调 miR-200b/200c/429 的表达, 后者可直接作用于 CRKL 癌基因 3-UTR 区域, 下调 CRKL 的表达, 阐述了 p53/miR-200/CRKL 这一新的肿瘤发生机制<sup>[53]</sup>。在乳腺癌的治疗中, 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂已被证明可有效诱导抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移, 结合乳腺癌细胞系与正常细胞系的比较, 存在 miR-200c 的明显低表达<sup>[54]</sup>, Bian 等<sup>[55]</sup>发现, HDAC 抑制剂可通过对 miR-200c 的调节, 靶向调控 CRKL 的表达水平, 进而影响细胞的增殖等, 揭示了在乳腺癌发生、发展中的另一信号轴, 即 HDAC-miR200c-CRKL 信号轴。p53/miR-200/CRKL 信号通路和 HDAC/miR-200c/CRKL 信号通路的发现, 提示 miR-200c 与 CRKL 之间存在密切的联系, 影响着细胞的增殖、转化、凋亡等。

## 8 展望

目前在肿瘤学领域, 针对 miR-200c 的分子生物学研究已经比较全面和透彻, 揭示了 miR-200c 在肿瘤的发生、发展和侵袭、转移过程中的重要作用, 以及在推进肿瘤治疗学进步方面的重要影响。综合目前针对 miR-200c 的研究成果, 可以清晰发现其在众多分子生物学过程中的作用, 以及与 MAPK、Notch、TLR 等经典信号通路间的密切关联性。miR-200c 自身, 或其他细胞因子可以形成反馈回路, 或关联到经典的信号通路中, 影响肿瘤细胞的增殖和凋亡, 甚至 miR-200c 还可通过某些途径调节炎症因子的表达, 影响机体的生理、病理过程。可以断言, miR-200c 的生物学作用肯定不仅局限于肿瘤学, 希望对 miR-200c 分子生物学的综合认识, 能够为 miR-200c 向其他学科的拓展研究提供一定的启发。

## 参考文献

- [1] Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7390-7394.
- [2] Baek D, Villén J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output [J]. *Nature*, 2008, 455(7209): 64-71.
- [3] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D68-D73.
- [4] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [5] Hurteau GJ, Spivack SD, Brock GJ. Potential mRNA degradation targets of hsa-miR-200c, identified using informatics and qRT-PCR [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(17): 1951-1956.
- [6] Mutlu M, Saatci Ö, Raza U, et al. MIR200C (microRNA 200c) [J]. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2015, 19: 270-285.

- [7] Bobik A. Transforming growth factor-betas and vascular disorders [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8): 1712 - 1720.
- [8] Bryant JL, Britton J, Balko JM, et al. A microRNA gene expression signature predicts response to erlotinib in epithelial cancer cell lines and targets EMT [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(1): 148 - 156.
- [9] Hackel PO, Gishizky M, Ullrich A. Mig-6 is a negative regulator of the epidermal growth factor receptor signal [J]. *Biol Chem*, 2001, 382(12): 1649 - 1662.
- [10] Zhang X, Pickin KA, Bose R, et al. Inhibition of the EGF receptor by binding of MIG6 to an activating kinase domain interface [J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 741 - 744.
- [11] Bai WD, Ye XM, Zhang MY, et al. MiR-200c suppresses TGF- $\beta$  signaling and counteracts trastuzumab resistance and metastasis by targeting ZNF217 and ZEB1 in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6): 1356 - 1368.
- [12] Izumchenko E, Chang X, Michailidi C, et al. The TGF $\beta$ -miR200-MIG6 pathway orchestrates the EMT-associated kinase switch that induces resistance to EGFR inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3995 - 4005.
- [13] Burk U, Schubert J, Wellner U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6): 582 - 589.
- [14] Zhu HY, Bai WD, Li C, et al. Knockdown of lncRNA-ATB suppresses autocrine secretion of TGF- $\beta$ 2 by targeting ZNF217 via miR-200c in keloid fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24728.
- [15] Mumm JS, Kopan R. Notch signaling: from the outside in [J]. *Dev Biol*, 2000, 228(2): 151 - 165.
- [16] Li JL, Harris AL. Notch signaling from tumor cells: a new mechanism of angiogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(1): 1 - 3.
- [17] Suliman MA, Zhang Z, Na H, et al. Niclosamide inhibits colon cancer progression through downregulation of the Notch pathway and upregulation of the tumor suppressor miR-200 family [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(3): 776 - 784.
- [18] Vallejo DM, Caparros E, Dominguez M. Targeting Notch signalling by the conserved miR-8/200 microRNA family in development and cancer cells [J]. *EMBO J*, 2011, 30(4): 756 - 769.
- [19] Bao B, Wang Z, Ali S, et al. Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 307(1): 26 - 36.
- [20] Brabletz S, Bajdak K, Meidhof S, et al. The ZEB1/miR-200 feedback loop controls Notch signalling in cancer cells [J]. *EMBO J*, 2011, 30(4): 770 - 782.
- [21] Mezquita B, Mezquita J, Pau M, et al. A novel intracellular isoform of VEGFR-1 activates Src and promotes cell invasion in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(3): 732 - 742.
- [22] Mezquita B, Mezquita J, Barrot C, et al. A truncated-Flt1 isoform of breast cancer cells is upregulated by Notch and downregulated by retinoic acid [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(1): 52 - 61.
- [23] Kopp F, Wagner E, Roidl A. The proto-oncogene KRAS is targeted by miR-200c [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(1): 185 - 195.
- [24] Song C, Liu LZ, Pei XQ, et al. miR-200c inhibits breast cancer proliferation by targeting KRAS [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34968 - 34978.
- [25] Sui H, Cai GX, Pan SF, et al. miR200c attenuates P-gp-mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 3137 - 3151.
- [26] Liu S, Tetzlaff MT, Wang T, et al. miR-200c/Bmi1 axis and epithelial-mesenchymal transition contribute to acquired resistance to BRAF inhibitor treatment [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(4): 431 - 441.
- [27] Kumar K, Chow CR, Ebine K, et al. Differential Regulation of ZEB1 and EMT by MAPK-Interacting Protein Kinases (MNK) and eIF4E in Pancreatic Cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(2): 216 - 227.
- [28] Janeway CA Jr. Pillars article: approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold spring harb symp quant biol. 1989. 54: 1 - 13 [J]. *J Immunol*, 2013, 191(9): 4475 - 4487.
- [29] Jenkins KA, Mansell A. TIR-containing adaptors in Toll-like receptor signalling [J]. *Cytokine*, 2010, 49(3): 237 - 244.
- [30] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344 - 362.
- [31] Wendlandt EB, Graff JW, Gioannini TL, et al. The role of microRNAs miR-200b and miR-200c in TLR4 signaling and NF- $\kappa$ B activation [J]. *Innate Immun*, 2012, 18(6): 846 - 855.
- [32] Johnson JJ, Miller DL, Jiang R, et al. Protease-activated Receptor-2 (PAR-2)-mediated NF- $\kappa$ B Activation Suppresses Inflammation-associated Tumor Suppressor MicroRNAs in Oral Squamous Cell Carcinoma [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(13): 6936 - 6945.
- [33] Rokavec M, Wu W, Luo JL. IL6-mediated suppression of miR-200c directs constitutive activation of inflammatory signaling circuit driving transformation and tumorigenesis [J]. *Mol Cell*, 2012, 45(6): 777 - 789.
- [34] Chuang TD, Khorram O. miR-200c regulates IL8 expression by targeting IKBKB: a potential mediator of inflammation in leiomyoma pathogenesis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95370.
- [35] Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(12): 988 - 1004.
- [36] Chang F, Lee JT, Navolanic PM, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy [J]. *Leukemia*, 2003, 17(3): 590 - 603.
- [37] Mei S, Xin J, Liu Y, et al. MicroRNA-200c Promotes Suppressive Potential of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Modulating PTEN and FOG2 Expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135867.
- [38] Lu YX, Yuan L, Xue XL, et al. Regulation of colorectal carcinoma stemness, growth, and metastasis by an miR-200c-Sox2-negative feedback loop mechanism [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2631 - 2642.
- [39] Choi SK, Kim HS, Jin T, et al. Overexpression of the miR-141/200c cluster promotes the migratory and invasive ability of triple-negative breast cancer cells through the activation of the FAK and PI3K/AKT signaling pathways by secreting VEGF-A [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 570.
- [40] Berlanga P, Muñoz L, Piqueras M, et al. miR-200c and phospho-AKT as prognostic factors and mediators of osteosarcoma progression and lung metastasis [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(7): 1043 - 1053.

- [41] Li J, Li X, Ren S, et al. miR-200c overexpression is associated with better efficacy of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer patients with EGFR wild-type[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17):7902-7916.
- [42] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6):415-428.
- [43] Yang J, Mani SA, Donaher JL, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. *Cell*, 2004, 117(7):927-939.
- [44] Hurteau GJ, Carlson JA, Spivack SD, et al. Overexpression of the microRNA hsa-miR-200c leads to reduced expression of transcription factor 8 and increased expression of E-cadherin[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17):7972-7976.
- [45] Burk U, Schubert J, Wellner U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6):582-589.
- [46] Korpala M, Lee ES, Hu G, et al. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22):14910-14914.
- [47] Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19):7846-7854.
- [48] Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR-200 feedback loop--a motor of cellular plasticity in development and cancer[J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(9):670-677.
- [49] Patel H, Marley SB, Gordon MY. Detection in primary chronic myeloid leukaemia cells of p210BCR-ABL1 in complexes with adaptor proteins CBL, CRKL, and GRB2[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(12):1121-1129.
- [50] Han B, Luan L, Xu Z, et al. Clinical significance and biological roles of CRKL in human bladder carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4101-4106.
- [51] Zhao T, Miao Z, Wang Z, et al. Overexpression of CRKL correlates with malignant cell proliferation in breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5):2891-2897.
- [52] Liu CH, Chen TC, Chau GY, et al. Analysis of protein-protein interactions in cross-talk pathways reveals CRKL protein as a novel prognostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(5):1335-1349.
- [53] Tamura M, Sasaki Y, Kobashi K, et al. CRKL oncogene is downregulated by p53 through miR-200s[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8):1033-1040.
- [54] Chen J, Tian W, Cai H, et al. Down-regulation of microRNA-200c is associated with drug resistance in human breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2527-2534.
- [55] Bian X, Liang Z, Feng A, et al. HDAC inhibitor suppresses proliferation and invasion of breast cancer cells through regulation of miR-200c targeting CRKL[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147:30-37.

收稿日期:2018-02-22 编辑:周永彬

(上接第 992 页)

- [45] Hosseini M, Amouei S, Attaranzadeh A, et al. Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran[J]. *J Res Med Sci*, 2013, 18(3):225-229.
- [46] Sun L, Tu H, Liu J, et al. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(10):1164-1172.
- [47] Yang AP, Liu J, Lei HY, et al. CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 437:183-186.
- [48] Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 17(1):26-33.
- [49] 屠江锋, 潘文胜, 陈小君, 等. 胃癌早期筛查的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(6):560-564.
- [50] 赵翠霞, 蔡武全, 邢芳会. 肿瘤标志物 CA724、CEA、CA242、CA199 联合检验在胃癌中的诊断价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(27):53-54.
- [51] Hong L, Li S, Liu L, et al. The value of MG7-Ag and COX-2 for predicting malignancy in gastric precancerous lesions[J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(9):873-876.
- [52] 漆丹平, 郑海燕. 血清骨桥蛋白、胃癌相关抗原和组织多肽特异性抗原诊断胃癌的临床价值[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(10):1574-1576.
- [53] 张忠, 王旭光, 李敏, 等. 联合检测血清骨桥蛋白和 MG7 抗原在胃癌诊断中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(2):254-256.
- [54] 郑张军, 张金星, 刘情, 等. 血清 CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌患者中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(22):3346-3349.
- [55] 刘志永, 陈静伟, 徐心, 等. 血清 OPN、TPS 和 MG7-Ag 联合检测对胃癌诊断的研究[J]. *吉林医学*, 2016, 37(11):2663-2666.
- [56] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

收稿日期:2018-02-28 编辑:王国品