

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.12.009

MiRNA-155 通过调控 β -catenin 促进结肠癌 SW480 细胞的侵袭 *

马志勇 李雪平 侯振宇 汪明强 吕金利[△]

(解放军第一五三中心医院普外科 河南 郑州 450042)

摘要 目的:探讨 microRNA-155(miR-155)对结肠癌细胞 SW480 侵袭能力的影响及其可能机制。**方法:**采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定结肠癌组织与邻近正常结肠组织中 miR-155 的表达。将 miR-155 mimic 和 β -catenin 特异性的 siRNA(β -catenin siRNA)分别通过脂质体转染法转染入结肠癌 SW480 细胞,应用 RT-PCR 检测细胞中 miR-155 和 β -catenin mRNA 的表达,采用蛋白质印迹法(Western Blot)检测 β -catenin 蛋白表达,采用 Transwell 侵袭实验检测 miR-155 mimic 及 β -catenin siRNA 对 SW480 细胞侵袭能力的影响。**结果:**结肠癌组织中的 miR-155 的表达较邻近正常结肠组织明显升高 ($P<0.05$);miR-155 mimic 可使 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达均显著升高($P<0.05$),同时可显著增强 SW480 细胞的侵袭能力($P<0.05$),而转染 miR-155 mimic 和 β -catenin siRNA 的 SW480 细胞侵袭能力较仅转染 miR-155 mimic 的 SW480 细胞显著减弱 ($P<0.05$)。**结论:**结肠癌组织中 miR-155 的表达上调,可能通过激活 β -catenin 信号通路促进肿瘤细胞的远处侵袭转移。

关键词:结肠癌;miR-155; β -连环蛋白;侵袭

中图分类号:R-33;R735.35 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)12-2242-06

MicroRNA-155 Promotes the Invasion of Colon Cancer Cell SW480 by Upregulating Wnt/ β -catenin Signaling Pathway*

MA Zhi-yong, LI Xue-ping, HOU Zhen-yu, WANG Ming-qiang, LV Jin-li[△]

(No.153 Central Hospital of PLA, Zhengzhou, Henan, 450042, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of microRNA-155 (miR-155) in the invasion potential of colon cancer cell and the exact underlying mechanism. **Methods:** The expression level of miR-155 in colon cancer and adjacent normal tissues was detected by real-time quantitative PCR(RT-PCR). miR-155 mimics (miR-155), or siRNA against β -catenin (β -catenin siRNA) were transfected into human colon cancer cell line SW-480 respectively using lipofectamine 2000, and RT-PCR was used to measure the mRNA expression levels of miR-155 and β -catenin, and β -catenin protein expression level was detected by Western blot. The in-vitro cell invasion ability was determined by Transwell invasion assays after up-regulating miR-155 or knocking down of β -catenin. **Results:** The expression levels of miR-155 was higher in colon cancer tissue compared to adjacent normal tissues. miR-155 directly up-regulates the mRNA and protein expression levels of β -catenin. In addition, miR-155 enhances cell invasion abilities, whereas the invasion potentiality was decreased after co-treated with β -catenin siRNA. **Conclusions:** miR-155 promotes the invasion potential of colon cancer cell, at least partly through the upregulation of β -catenin. The findings of this study suggest that miR-155 and β -catenin may have a unique potential as a novel biomarker candidate for diagnosis and treatment in tumor metastasis.

Key words: Colon cancer; Micro RNA-155; Wnt/ β -catenin; Invasion

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)12-2242-06

前言

结肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,好发于直肠与乙状结肠交界处,仅次于肺癌和肝癌,位居我国恶性肿瘤第三位,严重危害人民的健康。结肠癌的发生与发展是一个多基因参与、多步骤的复杂调控过程。 β -catenin 是一种介导细胞间粘附和参与基因转录调控的关键信号分子,既往研究表明其参与胃癌、乳腺癌、前列腺癌以及结肠癌等多种恶性肿瘤的生长、侵袭以及

远处转移等恶性生物学行为。新近研究表明 miR-155 在结直肠癌等癌组织和癌细胞中表达升高,提示其可能参与疾病的发生、发展过程。因此,本研究主要探讨了 miR-155 对结肠癌细胞 SW480 侵袭能力的影响,以及 Wnt/ β -catenin 信号通路在这一过程中的作用,旨在为进一步阐明结肠癌远处侵袭转移的病理发生和发展机制提供参考依据。

1 材料与方法

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30972894)

作者简介:马志勇(1983-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:结直肠肿瘤的治疗,电话:15123324522, E-mail:576830779@qq.com

[△] 通讯作者:吕金利(1965-),男,博士,主任医师

(收稿日期:2017-09-17 接受日期:2017-10-12)

1.1 材料

结肠癌细胞株 SW480 购自中国典型培养物保藏中心 (武汉大学); IMEM 培养购自美国 Gibco 公司; 胎牛血清购自杭州四季青生物有限公司; miR-155 mimic 序列 (5'-GGCCAGUUU-UCCCAAGAAUCCCU-3', 3'-GUCCAGUUUUCGCAGGAUCCU-5'), 阴性对照序列 (5'-CAGUACUUUUGUGUAGUACAA-3', 3'-CAGUACCUGUACUUAUCGAACA-5'); miR-155 qPCR Quantitation Kit、U6 snRNA qRNA qPCR Normalization Kit 均由广州瑞博生物技术有限公司化学合成; β -catenin 靶向 siRNA 委托上海吉凯基因化学技术有限公司化学合成; Trizol 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司; PCR 引物和核酸分子质量标准购自大连 Takara 宝生物有限公司; 多克隆兔抗人 β -catenin 购自美国 Abcam 有限公司; GAPDH 多克隆兔抗人抗体购自美国 Santa Cruz 公司; 中分子量 Protein marker 购自 Thermo Fisher 公司; ECL 发光试剂盒购自 Millipore 公司; 细胞及蛋白 IP 裂解液 (RIPA) 及 BCA 蛋白定量试剂盒均购自美国 Thermo Fisher 公司; 24 孔 transwell 小室 (孔径 8 μ m) 购自 Corning Costar 公司; 人工基质胶 matrigel 购自美国 Hyclone 公司; 细胞恒温培养箱购自日本三洋 SANYO 科学仪器有限公司, PCR 扩增仪以及 Western blot 电泳仪均购自美国 Bio-Rad 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 临床标本收集与细胞培养 34 例人结肠癌组织和对应癌旁组织均取自解放军第一五三医院结肠癌患者手术切除标本, 纳入本研究的所有临床标本取材均通过所在医院伦理委员会审批许可, 仅用于实验研究。新鲜标本经液氮冻存用于组织 RNA 的提取。人结肠癌 SW480 细胞采用 IMDM 培养基加 10% 胎牛血清于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 温箱培养细胞。

1.2.2 细胞转染 按照 Lipofectamine[®] LTX 说明书, 应用 Lipofectamine2000 试剂将 miR-10b mimics 及其阴性对照或 miR-10b inhibitor 及其阴性对照分别转染胃癌细胞 SGC-7901, 转染 24 h 后将细胞正常培养, 并于 -80 $^{\circ}$ C 保存, 供后续实验使用。

1.2.3 逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) β -catenin 和 GAPDH 的引物由北京天一辉远生物技术公司合成, 引物序列分别为 β -catenin: 上游 5'-CTCAAGCCTTCCAACCTC-3', 下游 5'-TTCCACGGCACCTTATTT-3'; GAPDH: 上游 5'-TGAACGGGAAGCTCACTGG-3', 下游 5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'。商业化 miR-155 检测试剂盒购于广州锐博生物公司 (miRQ0000075-1-3), 靶向序列为 5'-GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA-3'。分别用 miR-155 和 U6 引物于荧光定量 PCR 仪 (Lightcycler480) 进行 Real-time PCR 扩增, 以 U6 作参照。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 92 $^{\circ}$ C 变性 12 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共进行 40 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min, 扩增产物 4 $^{\circ}$ C 保存。对实时定量 PCR 仪结果进行统计分析。

1.2.4 Western blot 检测 将已处理好的贴壁细胞用预热的 PBS 洗涤后转移到 EP 管, 12 000 rpm 离心 5 min, 弃去上清, 将收集到的细胞加入细胞裂解液裂解后, 取上清液 -20 $^{\circ}$ C 储存。上样, 80 V 电泳聚蛋白, 100 V 电压使蛋白分离并转膜, 5% 脱脂牛奶封闭 1 h。用多克隆兔抗人的 β -catenin (1:500)、多克隆兔抗人 β -actin (1:1000) 分别与膜接触 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜后, 用 TBST 在脱色摇床下洗膜 5 min $\times$ 3 次, 在加辣根酶标记羊抗兔 IgG,

室温下孵育 1 h 后, 用 TBST 洗膜 5 min $\times$ 3 次, 加入 ECL 化学发光显示剂在室温下反应 1 min 后, 用 X 光片曝光, 然后定影、显影。

1.2.5 Transwell 细胞侵袭实验 提前在 4 $^{\circ}$ C 融解 Matrigel 基质胶, 每个聚碳酸酯微孔膜表面铺以 40 μ L 稀释的 Matrigel 胶 (matrigel 与无血清培养基之比为 1:3), 放入培养箱中 4 h 凝固备用。将处于对数生长期 SW480 细胞在无血清 IMDM 培养液饥饿培养 24 h 后, 使用 0.25% EDTA 胰蛋白酶消化, 接着无血清 IMDM 培养基悬浮成单细胞悬液, 将细胞密度调整至 4×10^5 mL。每个小室上室中加入无血清细胞悬液 200 μ L, 同时按实验分组进行处理, 每组设 3 个复孔, 在侵袭小室的下室加入含 10% 胎牛血清的细胞培养液 DMEM, 每孔 600 μ L, 培养箱中培养 24 h。取取出小室, 用 PBS 洗涤两次去除培养基, 用湿棉签擦去小室上层未穿过细胞后, 甲醇固定 20 分钟之后, 至于室温晾干。进一步使用结晶紫染色 20 分钟。染色完后在倒置显微镜下观察穿过膜的细胞数, 计数中间及四周 5 个高倍 (400 倍) 镜下视野细胞数, 计算平均数。

1.3 统计学方法

采用软件 SPSS 17.0 行统计分析, 所有数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-155 在结肠癌组织中的表达

采用 RT-PCR 检测了结肠癌组织和癌旁正常组织中 miR-155 的表达, 结果显示结肠癌组织中 miR-155 的表达较癌旁正常组织显著升高 ($P < 0.01$) (图 1)。

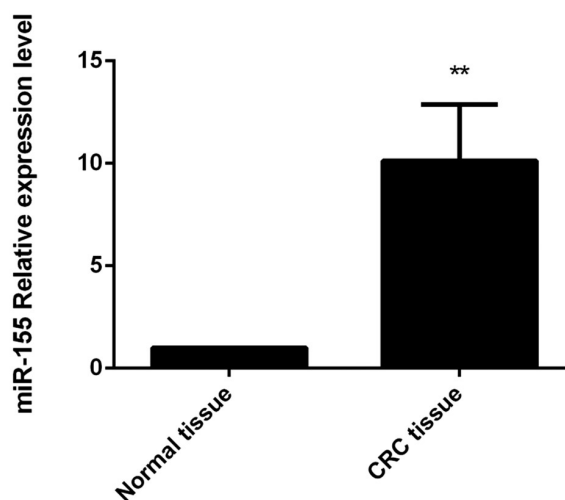


图 1 miR-155 在结肠癌组织和癌旁正常组织中的表达比较

Fig.1 Comparison of the expression of miR-155 between colon cancer tissue and adjacent normal colon tissue

2.2 miR-155 mimic 转染 SW480 细胞上调 miR-155 的表达

在 miR-155 mimic 转染 SW680 细胞 24 h 后, 荧光检测结果显示转染了 miR-155 mimic 的细胞中可见携带 GFP 绿色荧光蛋白, 表明转染成功 (图 2A)。提取细胞总 miRNA 进行 RT-PCR 验证, 结果显示与空白组和阴性对照组相比, 转染 miR-155 mimic 后的 SW680 细胞的 miR-155 表达水平显著增加 (图 2B)。

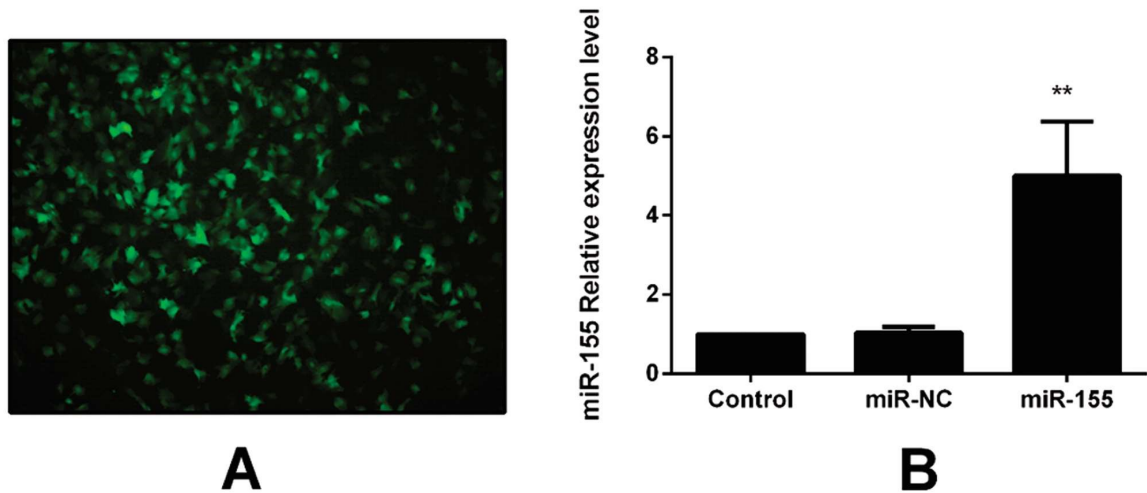


图2 转染 miR-155 mimics 后 SW680 细胞 miR-155 的表达

Fig.2 The expression of miR-155 in SW680 cells transfected with miR-155 mimics

2.3 转染 miR-155 mimic 对 SW680 细胞 β -catenin mRNA 和蛋白表达的影响

转染 miR-155 mimic 后 48 h 提取细胞总蛋白, 采用 Western blot 检测 miR-155 过表达对 β -catenin mRNA 和蛋白表达的

影响。结果显示:与空白组和阴性对照组相比,转染 miR-155 mimic 后的 SW680 细胞的 β -catenin mRNA 和蛋白表达水平均显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)(图 3)。

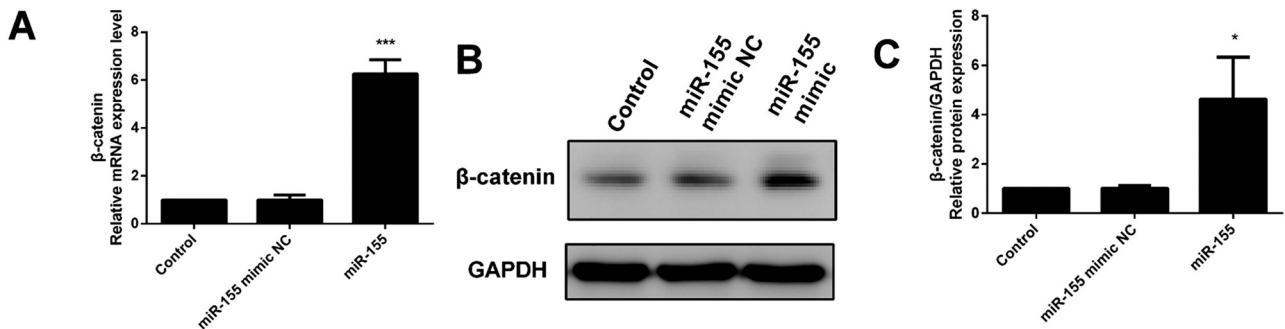


图3 转染 miR-155 mimic 对 SW680 细胞 β -catenin mRNA 和蛋白表达的影响

Fig.3 Effects of transfection with miR-155 mimic on the mRNA and protein expression of β -catenin in SW680 cells

2.4 转染 miR-155 mimic 后对 SW680 细胞侵袭能力的影响

采用 Transwell 细胞侵袭实验检测 miR-155 表达上调对 SW680 细胞侵袭能力的影响。结果显示:miR-155 mimic 培养 SW680 细胞 48 h 后, 穿过侵袭小室微孔膜的细胞数明显高于空白组和阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(图 4)。

2.5 β -catenin siRNA 对 miR-155 调节的 SW680 细胞细胞侵袭能力的影响

在转染 miR-155 mimic 的 SW680 细胞中同时转染 β -catenin siRNA,结果显示: β -catenin siRNA 和 miR-155 mimic 的同时转染 SW680 细胞 48 h 后,穿过侵袭小室微孔膜的细胞数明显低于 miR-155 mimic 和 siRNA-NC 转染的 SW680 细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$)(图 5)。

3 讨论

结肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,其发病率排消化道肿瘤的第 3 位,具有恶性程度高、浸润性生长、易发生远处侵袭转移及复发等生物学特点^[1-3]。其发生发展是多基因、多因素共同调控的结果。要治愈和预防结肠癌的复发,核心问题是了解结肠癌的病因及发病机制,而结肠癌细胞的远处侵袭转移在这

一过程起着关键作用。因此,深入研究结肠癌细胞侵袭转移的分子机制、确定有效特异性防治靶点、寻求新的干预策略对提高结肠癌的的临床疗效和预防结肠癌的复发具有重要意义,是治疗结肠癌和改善患者临床预后的关键所在。

MicroRNA (miRNA) 是一类内源性生成的、长度大概为 20-24 个核苷酸的小 RNA,是发夹结构的约 70-90 个碱基大小的单链 RNA 前体经过 Dicer 酶加工后生成^[4-6]。越来越多的研究显示 miRNA 的异常表达可能参与了包括肿瘤在内的人类多种疾病的发病^[7-9]。在人类肿瘤中存在 miRNA 表达失调,不同的 miRNA 通过发挥癌基因和抑癌基因的功能参与细胞增殖^[10,11]、凋亡^[12,13]和侵袭转移^[14,15,18,19]的调控,进而影响肿瘤的发生、发展过程。既往研究表明 miR-155 在多种组织中广泛表达^[16,17],而在肿瘤组织中呈现异常高表达,提示其可能作为一种促癌因子发挥作用。在乳腺癌中,突变型 p53 通过上调 miR-155 的表达水平促进肿瘤细胞的侵袭转移^[20]。过表达 miR-155 能够通过靶向调控 SOCS1 和 STAT3 基因促进人类唾液腺鳞状上皮细胞的增殖与侵袭^[21]。在肝移植后的肝癌中,miR-155 上调能够促进肝癌细胞侵袭转移并与其患者预后呈负相关^[22]。在本研究中,我们首先收集结肠癌标本组织和相应的癌旁正常组织,在组织水

平验证结肠癌中是否存在 miR-155 的异常表达,结果显示与邻近癌旁组织相比,结肠癌组织中的 miR-155 表达显著升高。我们进一步在体外通过结肠癌细胞系验证 miR-155 对 SW480 细

胞侵袭能力的影响,结果显示转染 miR-155 mimic 的结肠癌 SW480 细胞 miR-155 表达显著升高,提示 miR-155 的高表达可能参与结肠癌的发生和发展。

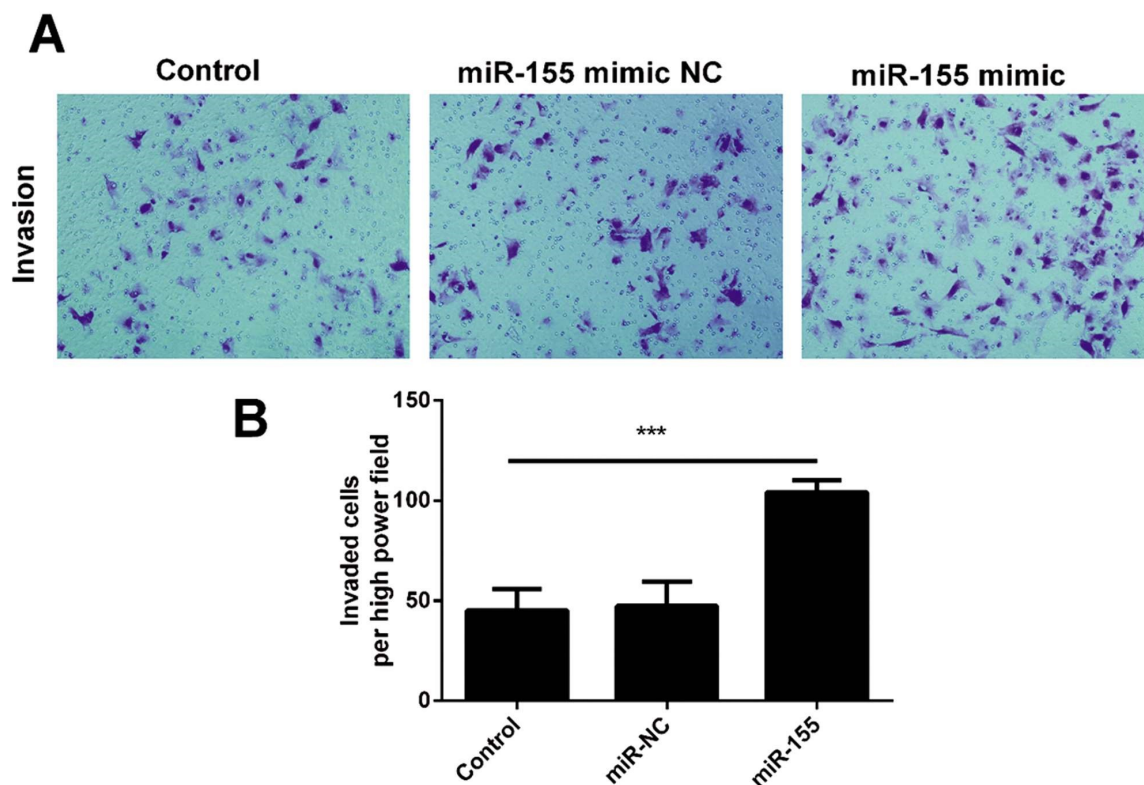


图 4 转染 miR-155 mimic 对 SW680 细胞侵袭能力的影响(结晶紫染色× 200)

Fig.4 Effects of transfection with miR-155 mimic on the invasion of SW680 cells (crystal violet staining× 200)

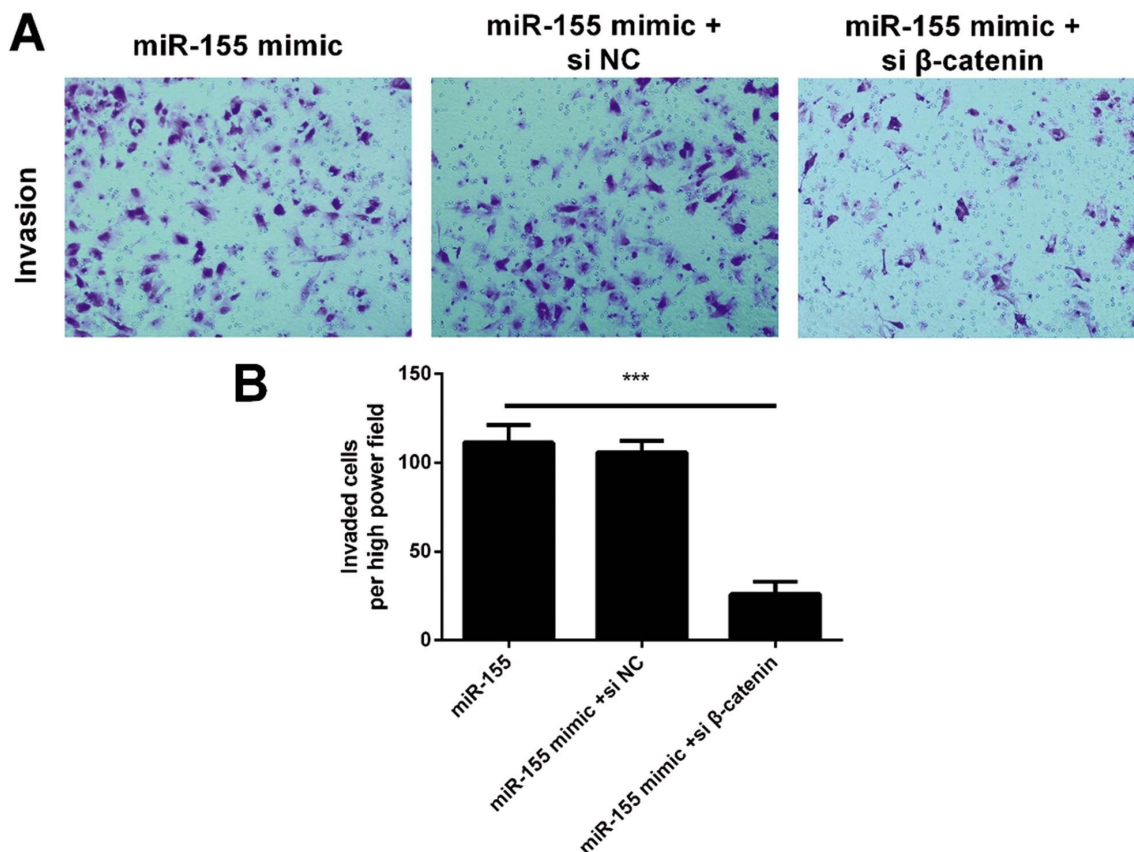


图 5 β -catenin siRNA 对 miR-155 mimic 调节的 SW680 细胞侵袭能力的影响(结晶紫染色× 200)

Fig.5 Effect of β -catenin siRNA on the invasion of SW680 cells transfected with miR-155 (crystal violet staining× 200)

Wnt/ β -catenin 信号通路广泛参与生物体内细胞信息调控,其在细胞增殖、组织修复、胚胎发育及多种良恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用^[23-26]。研究表明 β -catenin 与多种不同的肿瘤的发生发展密切相关,如视母细胞瘤^[27]、肝癌^[28]、胃癌^[29]以及结肠癌^[30]等, β -catenin 在这些肿瘤组织中均呈现高表达。有研究表明 β -catenin 作为多种 microRNA 的下游调控靶基因,能够通过进一步调控下游靶基因对一系列诸如细胞增殖、分化、凋亡、侵袭等生物学事件进行干预,最终影响多种肿瘤的发生发展^[31-33]。在甲状腺乳头状癌中,上调 miR-155 能够通过激活 β -catenin,从而促进肿瘤细胞的侵袭^[34]。在神经母细胞瘤中 miR-155 能够通过激活 β -catenin 从而促进疾病的进展^[35]。此外,肝炎病毒也能够通过上调 miR-155 来调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而启动肝癌的发生^[36]。但是在结肠癌中,miR-155 是否参与发病及其在结肠癌细胞的侵袭中的作用及分子机制目前尚未见报道。因此,我们进一步检测了 miR-155 mimic 对 β -catenin 表达的影响。研究显示与空白对照组和转染阴性对照质粒组相比,转染 miR-155 的结肠癌 SW480 细胞 β -catenin mRNA 和蛋白表达均显著增高,侵袭能力明显增强,提示 miR-155 可能通过上调 β -catenin 的表达进而影响结肠癌的侵袭。接下来,我们进一步采用 β -catenin siRNA 干预,结果显示 β -catenin siRNA 能够显著减弱 miR-155 mimic 上调的 SW480 细胞侵袭,表明 β -catenin 在 miR-155 介导的结肠癌 SW480 细胞侵袭中发挥重要作用。基于以上研究,我们推测 miR-155 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路调控下游靶基因转录激活,从而促进结肠癌 SW480 细胞的远处侵袭转移,最终导致结肠癌的发生发展。

综上所述,本研究结果表明结肠癌组织中 miR-155 的表达上调,可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤细胞的远处侵袭转移。因此,深入研究 miR-155 和 Wnt/ β -catenin 信号通路在结肠癌发生、发展中的作用及其调节机制,通过靶向阻断 miR-155 和 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子,从而抑制肿瘤细胞的侵袭转移,这将为结肠癌的特异性治疗提供新的思路 and 依据。

参考文献(References)

- [1] Bosman F T, Yan P. Molecular pathology of colon cancer [J]. Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists, 2014, 65(4 Suppl 1): S1-11
- [2] Jaferian S, Negahdari B, Eatemadi A. Colon cancer targeting using conjugates biomaterial 5-fluorouracil [J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2016, 84: 780-788
- [3] Terzic J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation and colon cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2101-14.e5
- [4] Khare S, Verma M. Epigenetics of colon cancer [J]. Methods in molecular biology (Clifton, NJ), 2012, 863: 177-185
- [5] Rodriguez-Montes J A, Menendez Sanchez P. Role of micro-RNA in colorectal cancer screening [J]. Cirugia espanola, 2014, 92 (10): 654-658
- [6] Wang Jian, Du Yong, Liu Xiao-ming, et al. MicroRNAs as Regulator of Signaling Networks in Metastatic Colon Cancer [J]. BioMed research international, 2015, 2015: 823620
- [7] Mansoori B, Mohammadi A, Shirjang S, et al. Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy [J]. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), 2015, 61(5): 1-10
- [8] Montani F, Bianchi F. Circulating Cancer Biomarkers: The Macro-revolution of the Micro-RNA [J]. EBioMedicine, 2016, 5: 4-6
- [9] Ranjha R, Paul J. Micro-RNAs in inflammatory diseases and as a link between inflammation and cancer [J]. Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society, 2013, 62 (4): 343-355
- [10] Yin Wen-zhi, Li Fang, Zhang Liang, et al. Down-regulation of microRNA-205 promotes gastric cancer cell proliferation [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2014, 18 (7): 1027-1032
- [11] Zhou Xin, Ye Feng, Yin Cai, et al. The Interaction Between MiR-141 and lncRNA-H19 in Regulating Cell Proliferation and Migration in Gastric Cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1440-1452
- [12] Li Da, Jian Wu, Wei Cai, et al. Down-regulation of miR-181b promotes apoptosis by targeting CYLD in thyroid papillary cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 7672-7680
- [13] Othman N, Nagoor N H. The role of microRNAs in the regulation of apoptosis in lung cancer and its application in cancer treatment [J]. BioMed research international, 2014, 2014: 318030
- [14] Nakata K, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. Micro RNA-373 is down-regulated in pancreatic cancer and inhibits cancer cell invasion [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(Suppl 4): S564-74
- [15] Pang Fang, Zha Rong, Zhao Yu, et al. MiR-525-3p enhances the migration and invasion of liver cancer cells by downregulating ZNF395 [J]. PloS one, 2014, 9(3): e90867
- [16] Kim S, Rhee J K, Yoo H J, et al. Bioinformatic and metabolomic analysis reveals miR-155 regulates thiamine level in breast cancer [J]. Cancer letters, 2015, 357(2): 488-497
- [17] Liu Fei, Kong Xiu, Lv Lei, et al. MiR-155 targets TP53INP1 to regulate liver cancer stem cell acquisition and self-renewal [J]. FEBS letters, 2015, 589(4): 500-506
- [18] Humphries B, Yang C. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy [J]. Oncotarget, 2015, 6(9): 6472-6498
- [19] Zhao Xuan, Li Xian, Yuan Hui. microRNAs in gastric cancer invasion and metastasis [J]. Frontiers in bioscience (Landmark edition), 2013, 18: 803-810
- [20] Neilsen P M, Noll J E, Mattiske S, et al. Mutant p53 drives invasion in breast tumors through up-regulation of miR-155 [J]. Oncogene, 2013, 32(24): 2992-3000
- [21] Zhao Xiao-di, Zhang Wen, Liang Hai-jian, et al. Overexpression of miR -155 promotes proliferation and invasion of human laryngeal squamous cell carcinoma via targeting SOCS1 and STAT3 [J]. PloS one, 2013, 8(2): e56395
- [22] Han Zhi-bin, Chen Hu-yun, Fan Ji-wen, et al. Up-regulation of microRNA-155 promotes cancer cell invasion and predicts poor survival of hepatocellular carcinoma following liver transplantation [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(1): 153-161
- [23] Ashihara E, Takada T, Maekawa T. Targeting the canonical Wnt/beta-catenin pathway in hematological malignancies [J]. Cancer science,

- 2015, 106(6): 665-671
- [24] RosenblUH J, WANG X, Hahn W C. Genomic insights into WNT/beta-catenin signaling [J]. Trends in pharmacological sciences, 2014, 35(2): 103-109
- [25] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/beta-catenin signaling in the treatment of osteoporosis [J]. Calcified tissue international, 2013, 93(2): 121-132
- [26] Sebio A, Kahn M, Lenz H J. The potential of targeting Wnt/beta-catenin in colon cancer [J]. Expert opinion on therapeutic targets, 2014, 18(6): 611-615
- [27] Zhang Kuan, Zhang Jiu, Han Lu, et al. Wnt/beta-catenin signaling in glioma [J]. Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 2012, 7 (4): 740-749
- [28] Vilchez V, Turcios L, Marti F, et al. Targeting Wnt/beta-catenin pathway in hepatocellular carcinoma treatment [J]. World journal of gastroenterology : WJG, 2016, 22(2): 823-832
- [29] Song Xu, Xin Ning, Wang Wen, et al. Wnt/beta-catenin, an oncogenic pathway targeted by H. pylori in gastric carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 35579-35588
- [30] Song Lei, Li Zhiyu, Liu Wupin, et al. Crosstalk between Wnt/beta-catenin and Hedgehog/Gli signaling pathways in colon cancer and implications for therapy [J]. Cancer biology & therapy, 2015, 16(1): 1-7
- [31] Ghahhari N M, Babashah S. Interplay between microRNAs and WNT/beta-catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(12): 1638-1649
- [32] Huang Kun, Zhang Jinxian, Han Lei, et al. MicroRNA roles in beta-catenin pathway[J]. Molecular cancer, 2010, 9(252)
- [33] Song Jianli, Nigam P, Tektas S S, et al. microRNA regulation of Wnt signaling pathways in development and disease [J]. Cellular signalling, 2015, 27(7): 1380-1391
- [34] Zhang Xing, Li Miao, Zuo Kai, et al. Upregulated miR-155 in papillary thyroid carcinoma promotes tumor growth by targeting APC and activating Wnt/beta-catenin signaling [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2013, 98(8): E1305-1313
- [35] Yan Zhi, Che Shaoqi, Wang Jian, et al. miR-155 contributes to the progression of glioma by enhancing Wnt/beta-catenin pathway[J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5323-5331
- [36] Zhang Yan, Wei Wuqing, Cheng Na, et al. Hepatitis C virus-induced up-regulation of microRNA-155 promotes hepatocarcinogenesis by activating Wnt signaling [J]. Hepatology, 2012, 56(5): 1631-1640
-
- (上接第 2232 页)
- [14] McGuckin M A, Eri R, Simms L A, et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15 (1): 100-113
- [15] 钱家鸣,杨红. 中国炎症性肠病研究的历史回顾,现状和展望[J]. 中国实用内科杂志, 2015, (09): 727-730
- Qian Jia-ming, Yang Hong. History, current situation and progress of inflammatory bowel disease in China[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2015, (09): 727-730
- [16] Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China [J]. Scientific World Journal, 2013, 2013: 296470
- [17] Li X, Song P, Li J, et al. The Disease Burden and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(3): 238
- [18] Kaplan G G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(12): 720-727
- [19] Kaplan G G, Ng S C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease [J]. Gastroenterology, 2017, 152(2): 313-321
- [20] Chassaing B, Aitken J D, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice [J]. Curr Protoc Immunol, 2014, 104: 15-25
- [21] Egger B, Bajaj-Elliott M, Macdonald T T, et al. Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency[J]. Digestion, 2000, 62(4): 240-248
- [22] Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice[J]. Gastroenterology, 1990, 98(3): 694-702
- [23] Ananthakrishnan A N, Bernstein C N, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017
- [24] Dupont A W, Dupont H L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8 (9): 523-531
- [25] 孙秀梅,程帆,刘维,等. 4 种小鼠肠上皮细胞分离培养方法的比较 [J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2013, 40(05): 25-31
- Sun Xiu-mei, Cheng Fan, Liu Wei, et al. Comparison of four primary culture methods for mouse intestinal epithelial cells [J]. Journal of Northwest A&F University (Natural Science Edition), 2013, 40(05): 25-31