

## miRNA 在胃癌中的作用及其在转化医学中的应用 \*

胡晓薇 吴 瑾<sup>△</sup>

(哈尔滨医科大学附属第三医院内科 黑龙江 哈尔滨 150081)

**摘要** 转化医学是近年来提出的关于基础研究与临床密切结合的新概念,强调实现基础研究成果真正转化为临床实践,为疾病的诊断和治疗提供先进而有效的方法。胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,其早期诊断与治疗是转化医学研究的重点内容之一。microRNA (miRNA)是近年来发现的一类长约 21-25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA,广泛存在于真核生物中。它的发现揭示了一种新的基因表达调控方式,为胃癌早期诊断与治疗的研究开辟了新路径。miRNA 能够通过与靶基因特异性的结合使其降解或抑制其翻译,从而对靶基因进行转录后的表达调控。现有越来越多的研究发现,miRNA 与了胃癌的发生、发展、治疗及预后都密切相关,此文从转化医学角度综述了 miRNA 在胃癌中对细胞周期、细胞凋亡、侵袭、转移、放化疗敏感性等的影响的研究进展。

**关键词** 胃癌 miRNA 转化医学

**中图分类号** R735.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)18-3592-04

## The Role of miRNA in Gastric Cancer and its Application in Translational Medicine\*

HU Xiao-wei, WU Jin<sup>△</sup>

(Internal medicine, The third Affiliated Hospital Of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**ABSTRACT:** Translational medicine is a novel concept about combination of basic research and clinical application. It emphasizes on realizing the translation of basic research into clinical practice and provides advanced and effective method for Diagnosis and treatment of diseases. Gastric cancer is one of the common tumors of digestive system and its diagnosis and treatment is one of the key content of translational medicine. Recently it has been found that microRNA (miRNA), some kind of Endogenous small single-strand non-coding RNA molecules (about 21~25-nucleotide), exists widely in eukaryote. The discover of miRNA has shown a new way of gene expression and it has opened up a new path with early diagnosis and treatment of gastric cancer. MiRNA negatively regulate target genes by binding to it and leading to mRNA degradation or translational repression at posttranscriptional level. More and more research confirmed that miRNA is closely related to the occurrence, development, treatment and prognosis of gastric cancer. Regarding translational medicine, we summarized recent progress of the role of miRNA in gastric cancer that could influence cell cycle, cell apoptosis, invasion, metastasis and the sensibility of radiotherapy and chemotherapy.

**Key words:** Gastric cancer; MicroRNA; Translational medicine

**Chinese Library Classification:** R735.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)18-3592-04

转化医学(translational medicine)已成为当前医药学界迅猛发展的新兴领域之一,其目的是实现基础研究成果向临床实践转化,未来对于疾病研究的主要模式将是怎样将基础实验与临床密切结合。而胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率较高,但转化医学对于其诊断和治疗方面的研究近年来无明显突破。因此,积极寻找新的预防和治疗胃癌的靶点,并实现基础研究成果真正应用于临床已成当务之急。

## 1 转化医学概述

转化或转换医学是近些年国际医学领域出现的新概念,它试图在基础研究与临床医疗之间建立更紧密的联系,强调的是"从实验室到病床旁(bench to bedside)"和"从病床到实验室(bedside to bench)"的双向转化通道(two side way),简称为 B2B<sup>[1]</sup>。

转化医学是建立在基因组遗传学、组学芯片等系统生物学与技术基础上的现代医学,是医学研究的一个分支,随着它在医学研究中的地位不断提升,其内容也在不断的丰富。

由于基础研究与临床应用之间的脱节逐渐加深,1992 年美国《科学》杂志首次提出 B2B(从实验室到临床)的概念;1996 年,著名医学杂志《柳叶刀》第一次提出"转化医学"一词,促进了此后转化医学的研究迅速进展<sup>[2]</sup>。在美国、耶鲁、哈佛杜克等 38 所大学和医学院已相继建立了进行转化研究的医学中心或医学转化中心。2006 年 5 月,阿斯利康中国创新中心建立,首次展开了针对中国基因的转化医学的研究。此后,卫生部比较医学重点实验室阜阳转化医学研究中心、中南大学转化医学研究中心、同济大学消化疾病临床医学中心等医学转化研究中心在我国陆续成立。目前,虽然我国转化医学水平在不断提高,

\* 基金项目 黑龙江省自然科学基金资助(D201120)

作者简介 胡晓薇(1982-),女,硕士研究生,主要研究方向 肿瘤内科的临床与基础研究。电话:13214617851, E-mail: zhyy0809@163.com

<sup>△</sup>通讯作者 吴瑾 E-mail:wu\_jin@163.com

(收稿日期 2012-02-23 接受日期 2012-03-18)

但目前仍处于起步阶段,与国外比较有很大差距。因此,进一步实现基础研究成果真正应用于临床已成当务之急。

## 2 胃癌概况

胃癌是世界上最常见的消化道恶性肿瘤之一,占癌症死亡人数的近四分之一。东亚、东欧以及美国的中部和南部地区的胃癌发病率较高<sup>[3]</sup>。中国是世界上胃癌高发区之一,胃癌年患病率和死亡率均是世界平均水平的2倍多。在卫生部组织的年全国死因调查中,中国胃癌的死亡率为25.2/10万(男性为32.8/10万,女性为17.0/10万),占到所有因癌症死亡人数的23.2%,接近四分之一。

近年,随着胃癌诊断和治疗技术的进步,胃癌的早期诊断率有所提高,随之其死亡率有所下降,但晚期胃癌的生存率依然较低,就诊时已发现有转移的患者5年生存率仅2%<sup>[4]</sup>。

复发和转移是导致胃癌患者死亡的主要原因,因此,阐明胃癌复发及转移的分子机制,并将其与转化医学相结合,对胃癌转移进行预测、诊断和干预是胃癌研究的重要内容。肿瘤转移是一个多步骤、多因素参与的极其复杂的过程<sup>[5-7]</sup>。近年来研究发现,除了蛋白质编码基因能调节肿瘤的侵袭、转移外,还有一些非编码基因,如miRNA分子,也参与了肿瘤侵袭、转移过程的调控。

## 3 miRNA 作用机制

miRNA是一类长约22nt的非编码单链小RNA分子,广泛存在于真核生物中,由各种多细胞生物的基因组所编码<sup>[8]</sup>。最先由Lee等在秀丽隐杆线虫中发现了miRNA-lin-4和它的靶mRNA,即lin-14<sup>[9]</sup>;随后证实miRNA广泛存在于包括哺乳动物在内的多种有机体中<sup>[10,11]</sup>。目前,miRNA在肿瘤中的研究最为活跃,人类基因组已确认的miRNA约800余个,其中至少有200多个与肿瘤密切相关<sup>[12]</sup>,而将miRNA的功能研究与转化医学相结合并发挥其诊断及治疗作用也成为研究的热点。

miRNA和RNA诱导的沉默复合体(RISC)结合后,通过碱基完全或不完全配对与靶基因mRNA的3'非编码区(3'-untranslated region, 3'UTR)结合,导致靶基因mRNA降解或翻译抑制,在转录后水平上对基因表达进行负性调控<sup>[13,14]</sup>。miRNA与靶基因mRNA的作用方式有两种:当miRNA与靶基因mRNA的3'UTR完全或几乎完全互补时,它可指导mRNA的降解,此现象在植物中较常见;而当其与靶基因mRNA的3'UTR不全互补时,则仅抑制转录后的翻译过程,mRNA自身无变化,但其表达的蛋白却下调,这一机制在哺乳动物中比较普遍。

现生物信息学预测,一种miRNA同时可靶向作用于约500个基因,miRNA可调控约30%的人类基因组<sup>[15]</sup>。并且,现已证实miRNA表达失调可以抑制抑癌基因或激活原癌基因来启动肿瘤的生成<sup>[16]</sup>。

## 4 miRNA 在胃癌中的作用及其在转化医学中的应用

### 4.1 miRNA 在胃癌中表达异常

越来越多研究发现,由miRNA介导的基因转录后调控是一种重要的基因表达调控方式,在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程中发挥着关键作用<sup>[17]</sup>。miRNA在肿瘤中表达分为两

种情况,高表达时一般被认为是原癌基因,相反,当其低表示时,则通常视为抑癌基因,在胃癌中亦如此。胃癌中上调的miRNA有miR-421、miR-21、miR-23a、miR-150、miR-199a、miR-221/222、miR-372、miR-650、miR-25、miR-93、miR-106b等,下调的有miR-375、miR-9、miR-15b/16、miR-181b、miR-101、miR-512-5p、miR-126、miR-181c、miR-218、miR-331-3p等,并且上述miRNA所作用的靶基因已被证实,同一miRNA可靶向作用于多个基因,而同一基因亦可能同时受多个miRNA调控<sup>[18]</sup>。

### 4.2 miRNA 与胃癌细胞周期的关系

肿瘤细胞的一个重要特征是增殖加快、生长失控。细胞周期的完成需由细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)协助完成。现已有研究证实miRNA可作为癌基因或抑癌基因,参与细胞生长、凋亡和周期的调控<sup>[19]</sup>。例如,当CDKs抑制物被miRNA下调时,CDKs表达增高,细胞增殖将加快,促进肿瘤细胞的生长。在胃癌中miRNA-106b和miRNA-93表达增高,靶向抑制CDK激酶抑制物之一p21的表达,影响TGFβ(转化生长因子β)的抑癌功能<sup>[20]</sup>。最近亦有报道证实,胃癌细胞MKN-45中miR-29a可以同时抑制p42.3基因及其蛋白的表达,进而使细胞停滞在G1期(DNA合成前期),起到了抑制细胞增殖和使细胞周期停滞的作用,为胃癌的靶向治疗提供了一个新的思路<sup>[21]</sup>。

### 4.3 miRNA 与胃癌细胞凋亡的关系

细胞凋亡是细胞主动参与其自身有序的生理死亡过程,诱导肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤的主要途径,逃避凋亡是细胞发生恶性转化的标志之一。miRNA亦可通过对靶基因的调节作用来调节肿瘤细胞的凋亡。有研究发现,在胃癌中miR-130b可以通过抑制其靶基因RUNX3的表达,从而影响TGFβ所介导的细胞凋亡<sup>[22]</sup>。另有学者报道,胃癌中miR-129-2与SOX4的表达呈负相关,当再次转染入miR-129-2时可下调SOX4的表达,起到促进胃癌细胞凋亡的作用<sup>[23]</sup>。此外,向胃癌细胞内转染入miR-375,可起到下调PDK1及14-3-3zeta进而激活caspase的作用,亦可发挥其促进细胞凋亡的功能<sup>[24]</sup>。有报道显示,胃癌中miRNA-146a靶向调节SMAD4的表达,使其表达降低,抑制细胞增殖、促进细胞凋亡<sup>[25]</sup>。可见,如能将拟miRNA和抗miRNA技术转化为临床药物的应用,将大大促进miRNA在转化医学方面的实现。

### 4.4 miRNA 和胃癌侵袭、转移相关

侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特征之一,也是恶性肿瘤难以根治和癌症患者死亡的主要原因。肿瘤细胞间的黏着力仅为正常细胞间的1/5~1/3,因此容易脱落和侵入血液、淋巴组织或体腔被带到其他部位继续生长。

最新研究表明,miRNA也参与了肿瘤侵袭和转移的调控<sup>[26]</sup>。其中,在胃癌中一些作为促癌基因的miRNA,表达增高时可促进胃癌的侵袭及转移能力,例如:胃癌组织和细胞株中miR-21均呈过表达,它可靶向作用于抑癌基因RECK,从而降低RECK对MMP9、MMP2和MMP14的表达的抑制作用,促进胃癌侵袭、增殖。当敲除胃癌细胞株AGS中的miR-21时,胃癌细胞的侵袭和转移能力将明显受到抑制<sup>[27,28]</sup>。此外,胃癌组织中miR-196a的表达升高将导致AnxA1(膜联蛋白A1,annexin A1)的减少,AnxA1的表达缺失与促进胃癌细胞的淋巴转移

有关,从而促进了胃癌的转移<sup>[29-31]</sup>。

在胃癌中还有一些 miRNA 扮演者抑癌基因的角色,发挥着抑制胃癌侵袭、转移的角色。miR-218 在胃癌中呈低表达,降低了对靶基因 Robo1 的靶向调控作用,激活 Slit/Robo1 信号途径,从而促进了促进肿瘤的转移。如在胃癌中增加 miR-218 的表达,亦可抑制胃癌细胞侵袭和转移<sup>[32]</sup>。

#### 4.5 miRNA 在胃癌转化医学中的应用

4.5.1 miRNA 作为胃癌的诊断及判断预后的标志物 由于大部分胃癌早期无明显症状,故目前临床上还缺少早期诊断胃癌特异性标记物,早期胃癌的检测可以提高胃癌的治愈率,寻找早期胃癌诊断的血清标志物是目前研究的重点。

由于 miRNA 在肿瘤与正常组织有着不同的表达谱,所以他不但可以作为肿瘤的诊断指标,还可帮助判断肿瘤患者的预后<sup>[33]</sup>。目前,临床上应用于诊断胃癌较普遍的标志物有胃蛋白酶原、组织多肽抗原、涎酸化 Tn 抗原、幽门螺旋杆菌相关抗体 CagA、白介素 8 等 20 余种,但这些标志物多与胃炎、胃溃疡等其他疾病相关,缺乏特异性、敏感性。

近期有学者报道,胃癌的石蜡标本中 miR-17-92 特异性增高时患者预后不佳,可以作为胃癌预后的独立指标<sup>[34]</sup>;亦有人发现胃癌石蜡标本中 miR-451、miR-199a-3p、miR-195 明显增高,同样为胃癌的诊断及判断预后提供了新的依据<sup>[35]</sup>。

另有实验证明在血清和血浆中 miRNA 可稳定存在,且在列腺癌患者血清中 miR-141 显著过表达,有望成为临床上诊断前列腺癌的新肿瘤标志物<sup>[36]</sup>。随后,相继发现 miRNA 可作为多种疾病的诊断中的生物标志物。例如,Tsujiura M 等发现 miR-17-5p、miR-21、miR-106a、miR-106b 在胃癌患者血清中均异常过表达,而 let-7a 则显著降低<sup>[37]</sup>;另一项研究则证实 miR-17 和 miR-106a 亦在胃癌患者血清中显著高于正常对照组<sup>[38]</sup>。如果 miRNA 在转化医学中取得突破,在临床诊断中将其与传统的肿瘤标记物相结合,将有可能提高胃癌早期血清诊断的特异性和灵敏性,可大大提高胃癌患者的生存期及生存质量。

4.5.2 miRNA 与胃癌的治疗 目前发现胃癌中某些 miRNA 在与细胞周期、细胞凋亡、侵袭和转移相关的同时,也与化学治疗、放射治疗对胃癌的敏感性相关。

Ruuska T 等发现在对长春新碱(VCR)耐药的胃癌耐药株 SGC7901/VCR 中,miR-15b 和 miR-16b 的表达较亲代胃癌细胞株 SGC7901 显著降低,如向 SGC7901/VCR 细胞株转染入 miR-15b 或 miR-16b 均可增加其对抗肿瘤药物 VCR、ADR、VP-16 和 CDDP 的敏感性<sup>[39]</sup>。亦有人证实在胃癌细胞株 SGC7901 中,miR-221 和 miR-222 呈高表达,且两者的作用靶点均是 PTEN 基因,如干扰其表达可起到抑制细胞增殖、侵袭的作用,甚至可增加胃癌细胞对放射、化学治疗的敏感性<sup>[40]</sup>。

在胃癌中表达异常增高促进胃癌侵袭、转移和降低其化疗敏感性的 miRNA,可应用抗 miRNA 反义核苷酸抑制剂(anti-miRNA antisenseinhibitor,AMO)技术使其表达降低,达到治疗的目的。而往往一个基因可同时是多个 miRNA 的靶基因,沉默单一 miRNA 的方法可能作用较差。为了提高疗效,可同时干扰多个 miRNA 的表达,但相应一一转染入多个 AMO 又过于繁琐。因此,有学者把多个反义核苷酸序列整合到同一条核苷酸序列中,并把其命名为多靶点抗 miRNA 反义核苷酸抑制

剂(multiple target-miRNA antisense inhibitor,MT-AMO)。例如,miR-21、miR-155、miR-17-5p 均可促进肿瘤的发生,如把他们的反义核苷酸整合为一个 MT-AMO,将比用应用同剂量的单个 miRNA 的反义核苷酸更能有效的发挥抗肿瘤用<sup>[41]</sup>。因此,MT-AMO 如果可以转化为临床给药,它将比单个 AMO 作用更有效,且使用更方便。

## 5 展望

传统基础研究与临床医学之间隐形的“篱笆墙”,需要由转化医学来推翻。未来医学需要将实验室与临床紧密结合,实验室需要解决临床的问题,临床需要向实验室提供临床的需求与困惑,这样才能促进自主创新的医学发展。胃癌中 miRNA 不仅与其的发生、侵袭和转移关系密切,而且在放化疗敏感性的作用也备受重视。近年来,在 miRNA 与胃癌发生、发展的研究,完善和丰富了胃癌发生、发展的分子生物学与遗传学机制,为胃癌的基因诊断和治疗提供了新的靶点。

目前 miRNA 的临床应用遇到的瓶颈问题是给药途径、给药浓度仍未解决。因现有模拟或干扰 miRNA 研究多基于细胞株及动物实验,所用的 miRNA 浓度并非正常生理条件下的人体内的 miRNA 浓度,所以其具体相关性功能还需进一步验证。此外,miRNA 功能不需要完全互补,一个 miRNA 可同时作用于多个靶基因,在抑制肿瘤的同时,需排除不会对人体产生其它的不良影响,我们对于 miRNA 所调控的网络的认识需提高到更加全面的水平。

综上所述,miRNA 在为胃癌的发生、发展中发挥着重大的作用,引起了越来越多的关注。如果可以检测以及调节胃癌患者 miRNA 的表达,胃癌细胞的增殖、侵袭和转移很有可能得到抑制,胃癌的诊断和治疗的前景将会更加广阔。但至今仍有许多调节机制尚未阐明,如何发挥 miRNA 对靶基因的调节作用需进一步探讨。我们相信,随着对 miRNA 在转化领域的深入研究,必会为胃癌患者的诊断和治疗另辟新径。

#### 参考文献(References)

- [1] Marincola FM. Translational medicine: a two-way road [J]. J Transl Med, 2003, 1(1): 1
- [2] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine [J]. Lancet, 1996, 348(9025): 422
- [3] Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4): 249-258
- [4] Rojo F, Tabernero J, Albanell J, et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma [J]. Clin Oncol, 2006; 24: 4309-4316
- [5] Ling Y. Incidence and mortality of gastric cancer in China [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(1): 17-20
- [6] Dai Yun, Han Baohui. Research advance on molecular biology of lung cancer metastasis [J]. Chin J Lung Cancer, 2008, 11(5): 747-751
- [7] 刘鹏,殷晓丽,王桂玲. 微小 RNA 在肿瘤中的研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(3): 371-374  
Liu Peng, Yin Xiao-li, Wang Gui-lin. Progresses of MicroRNA on Cancer research [J]. Medical Recapitulate, 2010, 16(3): 371-374
- [8] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. Science, 2001; 294(5543): 853-858

- [9] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C.elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993,75(5):843-854
- [10] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse [J]. *Curr Biol*, 2002,12 (9): 735-739
- [11] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Meyer J, et al. New microRNAs from mouse and human[J]. *RNA*, 2003,9(2):175-179
- [12] 张文辉, 吴本俨. 微小 RNA 与胃癌关系的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(10):1264-1266  
Zhang Wen-hui, Wu Ben-yan. Progresses of MicroRNA and Gastric Cancer[J]. *Med J Chin PLA*, 2010,35(10):1264-1266
- [13] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009,136(2):215-233
- [14] 曹孟儒, 蔡莉. miRNA 与肿瘤[J]. 实用肿瘤学杂志, 2009, 23(6) : 597-599  
Cao Meng-ru, Cai Li. Relationship between miRNA and cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2009,23(6):597-599
- [15] Betel D, Wilson M, Gabow A, et al. The microRNA.org resource: targets and expression[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008,36:D149-153
- [16] Bhatti I, Lee A, Lund J, et al. Small RNA:a large contributor to carcinogenesis? [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009,13 (7): 1379-1388
- [17] Yang K, Handorean AM, Iczkowski KA. MicroRNAs 373 and 520c are downregulated in prostate cancer, suppress CD44 translation and enhance invasion of prostate cancer cells in vitro [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2009,2(4):361-369
- [18] Yanjun Xu, Yu-jie Deng, Xiaoyi Yan, et al. Targeting miR-375 in gastric cancer[J]. *Expert Opin.Ther.Targets*, 2011,15(8):961-972
- [19] Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cell[J]. *Cancer Res*, 2008,68(19):8164-8172
- [20] Petrocca F, Visone R, Onelli MR, et al. E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer[J]. *Cancer Cell*, 2008,13(3):272-286
- [21] Yun Cui, Wen Yu Su, Jing Xing, et al. MiR-29a Inhibits Cell Proliferation and Induces Cell Cycle Arrest through the Downregulation of p42.3 in Human Gastric Cancer [J]. *Public Library of Science One*, 2011,6(10):e25872
- [22] Lai KW, Koh KX, Loh M, et al. MicroRNA-130b regulates the tumour suppressor RUNX3 in gastric cancer [J]. *European Journal of Cancer*, 2010,46(8):1456-1463
- [23] Shen R, Pan S, Qi S, et al. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,394(4):1047-1052
- [24] Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, et al. MicroRNA-375 is down-regulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta[J]. *Cancer Res*, 2010,70(6):2339-2349
- [25] Xia B, Zhu ED, Li N, et al. Increased miR-146a in gastric cancer directly targets SMAD4 and is involved in modulating cell proliferation and apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2012,27(2):559-566
- [26] Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, et al. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by microRNA-21 [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3):282-293
- [27] Maiden L, Takeuchi K, Baur R, et al. Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008,14:1413-1418
- [28] Zhang Z, Li Z, Gao C, et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression [J]. *Lab Invest*, 2008,88: 1358-1366
- [29] Luthra R, Singh R R, Luthra M G, et al. MicroRNA-196a targets annexin A1:a microRNA-mediated mechanism of annexin A1 downregulation in cancers[J]. *Oncogene*, 2008,27(52):6667-6678
- [30] Bist P, Leow S C, Phua Q H, et al. Annexin-1 interacts with NEMO and RIP1 to constitutively activate IKK complex and NF-kappaB: implication in breast cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2011,30 (28): 3174-3185
- [31] Yu G, Wang J, Chen Y, et al. Tissue microarray analysis reveals strong clinical evidence for a close association between loss of annexin A1 expression and nodal metastasis in gastric cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008,25(7):695-702
- [32] Tie J, Pan Y, Zhao L, et al. MiR-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor [J]. *PLoS Genetics*, 2010,6(3):e1000879
- [33] Zhao JJ, Lin J, Lwin T, et al. MicroRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010,115(13): 2630-2639
- [34] Valladares-Ayerbes M, Blanco M, Haz M, et al. Prognostic impact of disseminated tumor cells and microRNA-17-92 cluster deregulation in gastrointestinal cancer[J]. *International Journal of Oncology*, 2011, 39(5):1253-1264
- [35] Baruch Brenner, Moshe B Hoshen, Ofer Purim, et al. MicroRNAs as a potential prognostic factor in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2011,17(35):3976-3985
- [36] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,105(30):10513-10518
- [37] Zhou H, Guo JM, Lou YR, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using microRNA as a marker[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2010,88(7):709-717
- [38] Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers [J]. *British Journal of Cancer*, 2010,102(07):1174-1179
- [39] Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009,15(7):1049-1054
- [40] Sawada K, Egashira A, Ohnishi K, et al. Leukocytapheresis (LCAP) for management of fulminant ulcerative colitis with toxic megacolon [J]. *Dig Dis Sci*, 2005,50(4):767-773
- [41] Yanjie Lu, Jiening Xiao, Huixian Lin, et al. A single anti-microRNA antisense oligodeoxynucleotide (AMO) targeting multiple microRNAs offers an improved approach for microRNA interference [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009,37(3):e24