

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.049

MicroRNA-203 在结直肠癌研究中的进展*

彭 易¹ 彭秀达^{2Δ} 刘龙飞² 卢先州² 彭扬娥² 李 峰² 周筱筠²

(1 南华大学 湖南 衡阳 421001; 2 南华大学附属南华医院 湖南 衡阳 421002)

摘要:结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤。目前认为结直肠癌的形成是一个多因素、多步骤的过程,其具体发病机制尚不清楚。microRNA 是一类非编码小分子 RNA,能在转录后水平调控靶基因的表达,参与肿瘤的增殖、侵袭和转移,甚至调节肿瘤化疗敏感性。学者普遍认为 microRNA-203(mir-203)是抗癌小分子 RNA,但与以往不同的是 mir-203 在结直肠癌的表达水平仍存在争议。本文将概述 mir-203 在结直肠癌的发生、发展、诊断、预后以及药物抗性中发挥的各类生物学作用。阐述 mir-203 在结直肠癌不同信号通路中的作用,探索其在结直肠癌研究中的全部潜能。

关键词:结直肠癌;microRNA-203;靶蛋白;信号通路;耐药性

中图分类号:R735 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)12-2394-03

Progress of MicroRNA-203 in Colorectal Cancer*

PENG Yi¹, PENG Xiu-da^{2Δ}, LIU Long-fei², LU Xian-zhou², PENG Yang-e², LI Feng², ZHOU Xiao-yun²

(1 The University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China;

2 Affiliated nanhua hospital, University of South China, Hengyang, Hunan, 421002, China)

ABSTRACT: Colorectal cancer is a common gastrointestinal malignancy in our country. It is accepted that the etiology of colorectal cancer is a multi-factor and multi-step process. However, the mechanism of CRC is still unclear. Micro-RNAs (miRNA) are short noncoding RNAs and function as a negative regulator of gene expression at post-transcriptional level, participating in tumor cell proliferation, invasion, migration and even drug resistance. It is accepted that mir-203 acts as a tumor suppressor. However, its expression in colon cancer is still a controversy. The implication of Mir-203 in various cellular biological activities including tumorigenesis, progression, diagnose, prognosis, chemoresistance will be summarized in this article With the purpose of better understanding of the role of microRNA-203 in gene network of colorectal cancer may help exploit the whole potential of mir-203 in colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; MicroRNA-203; Target protein; Signal pathways; Drug resistance

Chinese Library Classification(CLC): R735 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)12-2394-03

前言

结直肠癌是常见消化道恶性肿瘤,其发病率在我国位于恶性肿瘤第三位,并呈逐年上升趋势。结直肠癌患者 5 年生存率和就诊时肿瘤 TNM 分期密切相关。手术切除是结直肠癌最主要的治疗手段,能有效延长患者生命。但是早期结直肠癌缺乏典型的临床症状,导致早期结直肠癌诊断率偏低。化疗是进展期结直肠癌治疗的重要手段,但化疗药物几乎都会发生耐药,最终导致化疗失败^[1]。靶向治疗最具发展潜能,寻找有效的治疗靶点是当前研究的重点。结直肠癌的发生、发展涉及原癌基因激活和肿瘤抑制基因的失活,更涉及肿瘤微环境中微小 RNA 改变。

微小 RNA^[2](miRNA, microRNA)与靶基因 mRNA 3'UTR 完全或不完全匹配结合,诱导靶 mRNA 降解或抑制其翻译,从而在转录后水平对靶基因进行调控,一个 microRNA 可以调节许多靶基因,同时被许多基因调控。关于 microRNA 的研究发

现,至少有 1/3 的蛋白质编码基因受到 micro-RNA 的调控,其调控涉及细胞分化、增殖、代谢、凋亡、迁移等细胞的整个生命过程。成熟 mir-203 是由 22 个碱基组成的非编码小 RNA,在许多肿瘤表达异常,受到广泛关注。比如, Mir-203 被证实胃胃癌^[3]等恶性肿瘤中明显下调,是重要的抑癌非编码小分子 RNA。通过 pubmed 检索 Mir-203 与结直肠癌的相关文献,总结 mir-203 在结直肠癌中作为抑癌基因的机制,及其在结直肠癌的发生、发展、诊断、预后、药物抗性的机制。

1 Mir-203 是抗癌小分子 RNA

研究普遍认为, mir-203 在结直肠癌组织、细胞中^[4]的表达水平较癌旁正常结直肠组织、细胞中明显偏低;甚至有学者指出, mir-203 在结直肠癌患者血清^[5]中表达水平也明显下调。Mir-203 可能作为结直肠癌的诊断标志。不仅如此, Li Z 等^[6]研究发现,上调 mir-203 丰度的结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移能力减弱;下调 mir-203 的结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移能力增

* 基金项目:湖南省卫生厅科研基金项目(B2013-049)

作者简介:彭易(1990-),硕士研究生,主要研究方向:普外肿瘤学, E-mail: 545475322@qq.com, 电话: 15211822675

Δ 通讯作者:彭秀达(1966-),硕士研究生导师,主要研究方向:普通外科学, E-mail: Llf8249@sina.com, 电话: 13807343535

(收稿日期:2016-11-01 接受日期:2016-11-22)

强。Funamizu N 等研究发现, mir-203 或通过上调 puma 诱导结肠癌细胞凋亡^[6]。总而言之, Mir-203 抑制结肠癌细胞增殖、侵袭、迁移, 促进结肠癌细胞凋亡, 在结肠癌组织、细胞中扮演抑癌基因的角色, 与结肠癌的发生、发展密切相关, 可能为结肠癌的治疗提供新的治疗策略。

2 Mir-203 介导多个信号通路靶向调控结肠癌

2.1 Cpeb4 与结肠癌

Zhong X^[7]等研究发现, 胞质多聚腺苷酸化元件结合蛋白 4 (Cpeb4)mRNA、蛋白在结肠癌组织、细胞中是明显上调的, 并且与结肠癌患者的肿瘤分期、淋巴转移、远处转移及预后相关, Cpeb4 可以作为结肠癌患者不良预后的分子学指标。运用 siRNA 干扰技术, 抑制结肠癌 sw480、lovo 细胞 cpeb4 后能减少抗凋亡蛋白 bcl-xl, 增加凋亡蛋白 bax, 促进肿瘤细胞凋亡、抑制其增殖。Mir-203 能够抑制结肠癌细胞增殖、促进细胞凋亡, 并且 mir-203 与 cpeb4 呈负相关, Cpeb4 被证实是 mir-203 的靶基因。重新恢复 sw480 细胞中 cpeb4 的丰度能抑制 mir-203 介导的凋亡信号通路。Mir-203 或通过负调控 cpeb4 抑制结肠癌细胞增殖、生长和促进其凋亡。

2.2 ZNF217 与结肠癌

Li Z 等^[4]研究发现, 锌指蛋白 217(ZNF217)在结肠癌组织较相应癌旁组织表达增高, 其表达水平与肿瘤大小、浸润深度和局部淋巴转移呈正相关, ZNF217 可能在结肠癌的发生发展过程中发挥重要作用, 然而 mir-203 表达却明显下调。ZNF 217 是重要的致癌基因^[8], 敲除 ZNF 217 或者过表达 mir-203 能减弱肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力, 并且产生协同效应, ZNF 217 也被证实是 mir-203 的靶基因。mir-203 通过负调控 ZNF 217 抑制结肠癌细胞增殖、迁移、侵袭能力。学者认为^[9], mir-203 与远处转移、淋巴转移、肿瘤 TNM 分期有关, 与肿瘤大小、性别无关, 并且指出 mir-203 介导 BIRC5 信号通路调控结肠癌。mir-203 与结肠癌患者临床病理学特征、短期生存率等密切相关, 可能作为结肠癌患者预后独立预测分子。

2.3 Hakai 与结肠癌

Abella V 等研究发现, mir-203 通过抑制 hakai 影响结肠癌细胞增殖、迁移^[10]。Hakai 调节 E 钙粘蛋白稳定性促进肿瘤发生, 在结肠癌中表达水平是上调的。低丰度 mir-203 可能导致 hakai 上调促进细胞增殖, 并且运用 RNA 干扰技术抑制 hakai 能反转低丰度 mir-203 结肠癌细胞的增殖活力。Li W^[11]研究指出, P53 依赖性 mir-203 调节 survivin 促进 NO 介导的结肠癌细胞凋亡, 干扰 p53/mir-203 可能引起结肠炎症相关癌变不仅如此, mir-203 与结肠癌干细胞干性特征密切相关。CD44 是结肠癌肿瘤干细胞特异性选择标记分子^[12], 是肿瘤形成和肿瘤干细胞干性获得的关键因子。Ju SY^[13] 在文章指出, HA 作用 CD44+HCT-15 细胞的 CD44 受体促发 mir-203 下调和 snail 上调。总之, mir-203 或介导多个信号通路靶向调控结肠癌, 从而产生一系列肿瘤抑制效应, mir-203 在结肠癌中是典型抗癌小分子 RNA。

3 Mir-203 介导不同信号通路调控药物抗性

3.1 tfms 与 5 氟尿嘧啶耐药

研究表明^[14], Mir-203 在乳腺癌组织和细胞中明显下调, Bmi1 抑制 5 氟尿嘧啶 (5-fu) 介导的线粒体凋亡通路, mir-200c 和 mir-203 通过直接抑制 bmi1 参与乳腺癌化疗耐药机制, 引起 5 氟尿嘧啶耐药。不仅如此, Yin J^[15]认为, mir-203 促进 5-fu 对结肠癌生长抑制效应, 并且与 5-fu 耐药性负相关。Mir-203 在 5-fu 耐药的结肠癌细胞 lovo 中下调, 下调 mir-203 能增加结肠癌细胞对 5 氟尿嘧啶的耐药性; 上调 mir-203 后, 结肠癌细胞对 5 氟尿嘧啶变得敏感。Tyms^[16]是 5-fu 抗肿瘤过程的一个关键靶点, 主要是影响 DNA 的合成和修复, 是 5-fu 在肿瘤化疗耐药的重要标志。Tyms 作为 mir-203 的靶基因, 沉默 tfms 或者增加 mir-203 同样促进结肠癌细胞对 5 氟尿嘧啶的敏感性。Mir-203/tfms 轴与结肠癌细胞中 5 氟尿嘧啶耐药性密切相关。

3.2 SIK2、AKT2 与紫杉醇耐药

Liu Y^[17]研究发现, 盐诱导激酶 2 (SIK2) 是 mir-203 的靶基因, mir-203/SIK2 轴与结肠癌中紫杉醇耐药性关系密切; 过表达 mir-203 肿瘤细胞对紫杉醇更敏感, 而紫杉醇耐药的肿瘤细胞中 mir-203 表达水平下调, 并且 SIK2 与 mir-203 的作用截然相反。Liu Y 发现, mir-203 在结肠癌组织和细胞中明显下调, 和以往的研究结果一致。Li J^[18]则明确指出, Mir-203 参与 p53 突变结肠癌细胞耐药机制。结肠癌 p53 突变和紫杉醇耐药密切相关。上调 p53 突变结肠癌细胞的 mir-203, 能促进细胞凋亡, 抑制细胞增殖和存活, 从而显著改善紫杉醇耐药性。PI3K/AKT 信号通路调控细胞生长、存活和凋亡引起化疗耐药。Mir-203 抑制 AKT2 下调下游参与化疗耐药的蛋白分子, 例如 MTDH, HSP90; 同时 mir-203 下调抗凋亡蛋白 bcl-xl, 上调凋亡蛋白 bax 及凋亡蛋白酶 -3 促进细胞凋亡。敲除 AKT2 增强结肠癌细胞对紫杉醇化疗敏感性。Mir-203 可能通过 AKT2 信号通路参与结肠癌化疗耐药。然而, 上调 p53 野生型结肠癌细胞的 mir-203 却并不能改善其化疗敏感性, 其分子学机制尚不明确。

3.3 ATM 与奥沙利铂耐药

近年来许多 microRNA 被报道参与肿瘤细胞耐药性的形成, 被认为具备成为耐药性的生物标志的前途。然而, mir-203 在结肠细胞耐药性的问题的研究上存在争议。Mir-203/ATM 轴与结肠癌中奥沙利铂耐药性关系密切^[19]。然而, 与 Yin J, Liu Y 结果不同, Zhou Y 在体外实验中发现, 奥沙利铂耐药结肠癌细胞中的 mir-203 明显上调; 敲除 mir-203 后奥沙利铂耐药的结肠癌细胞重新恢复其敏感性。DNA 损伤应答在肿瘤形成及耐药性中起着至关重要的作用; 可诱导毛细血管失调症突变激酶 (ATM) 是 DNA 损伤应答途径的基本调控者。奥沙利铂耐药结肠癌组织、细胞中 Mir-203 丰度及耐药性与 ATM 负相关, ATM 作为 mir-203 的靶蛋白在奥沙利铂耐药的结肠癌细胞中显著下调, 同时敲除 ATM 导致奥沙利铂敏感结肠癌细胞重新耐药。Mir-203 抑制 ATM 介导结肠癌细胞奥沙利铂耐药。尽管如此, 研究发现奥沙利铂耐药结肠癌细胞增殖能力明显较奥沙利铂敏感结肠癌细胞减弱, 这很有可能是奥沙利铂耐药结肠癌细胞上调的 mir-203 抑制细胞生长能

力有关。在体外实验中,Zhou p 等^[20]发现 mir-203 能介导 ATM 调控胃癌,其调控 ATM 依赖的 snail 和 E-cadherin 抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭。Mir-203 增强 5-fu、紫杉醇在结直肠癌细胞中化疗敏感性,抑制奥沙利铂的化疗敏感性。究其原因,Mir-203 在不同化疗药物耐药机制中扮演不同的角色,这可能是其介导不同信号通路影响结直肠癌细胞的耐药性。

4 问题和展望

研究证据表明,mir-203 与靶基因 mRNA 3'UTR 完全或不完全匹配结合,诱导靶 mRNA 降解或抑制其翻译,从而在转录后水平对不同靶基因进行调控,与结直肠癌发生、发展、临床病理特征密切相关。mir-203 抑制结直肠癌细胞增殖、迁移、侵袭,促进细胞凋亡,是典型抗癌小分子 RNA,其作用是下游许多不同信号通路受抑制的净效应有关。Mir-203 通过控制下游信号通路表现出不同的生物学效应;Mir-203 抑制癌基因发挥抗癌的作用,或通过抑制抗癌基因发挥促癌的作用。mir-203 也通过作用不同信号通路影响结直肠癌细胞化疗敏感性。总而言之,mir-203 的具体作用与下游何种或多种信号通路被抑制占主导作用有关。我们必须辩证地看待 mir-203。

然而,仍有报道指出 mir-203 在结直肠癌中上调^[21],并且与种族性、肿瘤分期相关^[22],甚至与早发性结直肠癌的恶性生物学行为有关^[23],其在结直肠癌中的表达仍存在争议,具体机制尚不清楚。其一:可能是样本量太小,抽样误差导致。其二:mir-203 同时被不同基因调控。结直肠癌的形成并非单个基因突变事件引起,而是一个多步骤、多因素的过程。从肠上皮增生到癌的发展过程中,存在多个步骤的癌基因突变和肿瘤抑制基因的失活。40-50%的结直肠癌存在 TP53 基因突变,tp53^[24]是重要的肿瘤抑制基因,能够调节 mir-203 前体分子加工成为成熟 mir-203。Han R 等^[25]发现 Nabt 介导 mir-203/NEDD9 促进结直肠细胞凋亡,抑制细胞增殖、侵袭。尽管 mir-203 在结直肠癌中表达存在争议,但这并不能否认 mir-203 是抑癌基因,也并不矛盾。这与以往我们认为 microRNA 在肿瘤中高表达,是抑癌基因;或在肿瘤中低表达,是致癌基因不同。Mir-203 在许多肿瘤中表达异常,mir-203 在前列腺癌^[26]、肾癌^[27]等中下调,在乳腺癌^[28]、胰腺癌^[29]中上调,其关键可能是在不同肿瘤中存在一些不同基因调控 mir-203。Jiang Q 等^[30]研究指出,mir-203 与 E 盒结合锌指蛋白 2(ZEB2)形成负调控环,相互调控、相互抑制,参与鼻咽癌发生、发展。MicroRNA 可能有更复杂的调控机制,形成精密的网络。

目前为止,mir-203 在结直肠癌的研究中仍有许多问题需要解决:(1)mir-203 在结直肠癌组织及细胞的表达仍存在争议,mir-203 能否成为结直肠癌诊断的标志?(2)关于调控 mir-203 信号通路的研究不足,研究多集中在 mir-203 与致癌基因的关系,其如何调控抑癌基因?(3)上游基因是如何调控 mir-203 的?(4)mir-203 在结直肠癌细胞单一化疗药物应用或多种化疗药物联合应用中的意义、价值?(5)mir-203 虽然在某些肿瘤体外实验中取得一定进展,但如何应用到临床中去,并确保其疗效及安全性?总之,mir-203 与结直肠癌的关系仍需继续研究,以期对结直肠癌发生、发展机制研究提供新的方向,为结直肠癌诊断、治疗及预后预测提供新途径,为提高结直肠癌诊治提供新视角。

参考文献(References)

- [1] Dallas NA, Xia L, Fan F, et al. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1951-1957
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297
- [3] Zhou P, Jiang N, Zhang GX, et al. MiR-203 inhibits tumor invasion and metastasis in gastric cancer by ATM [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(8): 696-703
- [4] Li Z, Du L, Dong Z, et al. MiR-203 suppresses ZNF217 upregulation in colorectal cancer and its oncogenicity [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116170
- [5] Wang J, Huang SK, Zhao M, et al. Identification of a circulating microRNA signature for colorectal cancer detection [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e87451
- [6] Funamizu N, Lacy CR, Kamada M, et al. MicroRNA-203 induces apoptosis by upregulating Puma expression in colon and lung cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1981-1988
- [7] Zhong X, Xiao Y, Chen C, et al. MicroRNA-203-mediated posttranscriptional deregulation of CPEB4 contributes to colorectal cancer progression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(2): 206-213
- [8] Rooney PH, Boonsong A, McFadyen MC, et al. The candidate oncogene ZNF217 is frequently amplified in colon cancer[J]. *J Pathol*, 2004, 204(3): 282-288
- [9] Fu Q, Zhang J, Xu X, et al. Mir-203 is predictive biomarker for colorectal cancer and its expression is associated with BIRC5 [J]. *Tumor Biol*, 2016
- [10] Abella V, Valladares M, Rodriguez T, et al. miR-203 regulates cell proliferation through its influence on Hakai expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52568
- [11] Li W, Han W, Ma Y, et al. P53-dependent miRNAs mediate nitric oxide-induced apoptosis in colonic carcinogenesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 85: 105-113
- [12] Du L, Wang H, He L, et al. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (21): 6751-6760
- [13] Ju SY, Chiou SH, Su Y. Maintenance of the stemness in CD44(+) HCT-15 and HCT-116 human colon cancer cells requires miR-203 suppression[J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12(1): 86-100
- [14] Yin J, Zheng G, Jia X, et al. A Bmi1-miRNAs cross-talk modulates chemotherapy response to 5-fluorouracil in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73268
- [15] Li T, Gao F, Zhang XP. miR-203 enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil by targeting thymidylate synthase in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 607-614
- [16] Lehman NL. Future potential of thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(12): 1775-1787
- [17] Liu Y, Gao S, Chen X, et al. Overexpression of miR-203 sensitizes paclitaxel (Taxol)-resistant colorectal cancer cells through targeting the salt-inducible kinase 2 (SIK2)[J]. *Tumour Biol*, 2016

- 1382-1390
- [12] Cao M, Yie S M, Liu J, et al. Plasma soluble HLA-G is a potential biomarker for diagnosis of colorectal, gastric, esophageal and lung cancer[J]. *Tissue Antigens*, 2011, 78(2): 120-128
- [13] Chen Y, Gao XJ, Deng YC, et al. Relationship between HLA-G gene polymorphism and the susceptibility of esophageal cancer in Kazakh and Han nationality in Xinjiang[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(1): 9-15
- [14] Garziera M, Catamo E, Crovella S, et al. Association of theHLA-G3'UTR polymorphisms withcolorectal cancerin Italy: a first insight[J]. *Int J Immunogenet*, 2016, 43(1): 32-39
- [15] Wang Y, Ye Z, Meng XQ, et al. Expression of HLA-G in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(2): 158-163
- [16] Ibrahim E C, Guerra N, Lacombe MJ, et al. Tumorspecificup-regulation of the nonclassical class I HLA-G antigenexpression in renal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6838-6845
- [17] Kowal A, Wiśniewski A, Kuśnierczyk P, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G gene polymorphism in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(5): 613-619
- [18] Kim SK, Chung J H, Jeon JW, et al. Association betweenHLA-G14-bp insertion/ deletion polymorphism andhepatocellular carcinomain Korean patients with chronic hepatitis B viral infection [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(124): 796-798
- [19] Lin A, Xu HH, Xu DP, et al. Multiple steps ofHLA-Gin ovariancarcinomametastasis: alter NK cytotoxicity and induce matrix metalloproteinase-15 (MMP-15) expression [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(4): 439-446
- [20] Lin A, Zhang X, Xu HH, et al. HLA-Gexpression is associated with metastasis and poor survival in the Balb/c nu/nu murine tumor model withovariancancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1): 150-157
- [21] He X, Dong DD, Yie SM, et al. HLA-G expression in human breast cancer: implications for diagnosis and prognosis, and effect on allocytotoxic lymphocyte response after hormone treatment in vitro [J]. *Ann SurgOncol*, 2010, 17(5): 1459-1469
- [22] Dong DD, Yie SM, Li K, et al. Importance of HLA-G expression and tumor infiltrating lymphocytes in molecular subtypes of breast cancer [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(10): 998-1004
- [23] Dong DD, Yang H, Li K, et al. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in cervical lesions: association with cancer progression, HPV 16/18 infection, and host immune response [J]. *Reprod Sci*, 2010, 17(8): 718-723
- [24] Zheng N, Wang CX, Zhang X, et al. Up-regulation of HLA-G expression in cervical premalignant and malignant lesions [J]. *Tissue Antigens*, 2011, 77(3): 218-224
- [25] Yan WH, Lin AF, Chang CC, et al. Induction of HLA-G expression in a melanoma cell line OCM-1A following the treatment with 5-aza-2'-deoxycytidine[J]. *Cell Res*, 2005, 15(7): 523-531
- [26] 阮嫣赞, 颜卫华, 林爱芬. HLA-G 与肿瘤研究进展 [J]. *生命科学*, 2012, 24(3): 242-249
- Ruan Yan-zan, Yan Wei-hua, Lin Ai-fen. The research progress of HLA-G and tumor cells[J]. *Life Science*, 2012, 24(3): 242-249
- [27] Attia MA, Nosair NA, Gawally A, et al. HLA-Gexpression as a prognostic indicator inB-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2014, 132(1): 53-58
- [28] Romano A, Vetro C, Caocci G, et al. Immunological deregulation in classichodgkinlymphoma [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): e2014039
- [29] Guo Y, Lee CL, So KH, et al. Soluble human leukocyte anti gen-g5 activ atesex tracellular signal-regulated protein kinase sign alingand stimulate strop hoblastinvasion[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76023
- [30] Gonzalez A, Rebmann V, LeMaout J, et al. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2012, 49(3): 63-84

(上接第 2396 页)

- [18] Li J, Chen Y, Zhao J, et al. miR-203 reverses chemoresistance in p53-mutated colon cancer cells through downregulation of Akt2 expression[J]. *Cancer Lett*, 2011, 304(1): 52-59
- [19] Zhou Y, Wan G, Spizzo R, et al. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM kinase[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(1): 83-92
- [20] Zhou P, Jiang N, Zhang GX, et al. MiR-203 inhibits tumor invasion and metastasis in gastric cancer by ATM [J]. *Acta Biochim Biophys sin*, 2016, 48(8): 696-703
- [21] Wu X, Li S, Xu X, et al. The potential value of miR-1 and miR-374b as biomarkers for colorectal cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2840-2851
- [22] Bovell LC, Shanmugam C, Putcha BD, et al. The prognostic value of microRNAs varies with patient race/ethnicity and stage of colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3955-3965
- [23] Yantiss RK, Goodarzi M, Zhou XK, et al. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma [J]. *Am J surg pathol*, 2009, 33(4):572-582
- [24] Chang J, Davis-Dusenbery BN, Kashima R, et al. Acetylation of p53 stimulates miRNA processing and determines cell survival following genotoxic stress[J]. *EMBO J*, 2013, 32(24): 3192-3205
- [25] To Kk, Leung Ww, Nq Ss. A novel miR-203-DNMT3b-ABCG2 regulatory pathway predisposing colorectal cancer development [J]. *Moi Carcinoq*, 2016
- [26] Xiang J, Bian C, Wang H, Huang S, et al. miR-203 down-regulates Rap1A and suppresses cell proliferation, adhesion and invasion in prostate cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 8
- [27] Xu M, Gu M, Zhang K, et al. mir-203 inhibition of renal cancer cell proliferation, mirgration and invasion by targeting of FGF2[J]. *Diagn pathol*, 2015, 10: 24
- [28] He S, Zhang G, Dong H, et al. mir-203 facilitates tumor growth and metastasis by targeting fibroblast growth factor 2 in breast cancer[J]. *Onco Tagets Ther*, 2016, 11(9): 6203-6210
- [29] Greither T, Grochola LF, Udelnow A, et al. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors in associated with poorer survival[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1): 73-80
- [30] Jiang Q, Zhou Y, Yang H, et al. A directly negative interaction of mir-203 and ZEB2 modulates tumor stemness and chemotherapy resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016