

杨斯棋,邹亲玲,金明. miRNAs对消化系统肿瘤肝转移影响的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 118-125.  
Yang SQ, Zou QL, Jin M. Research progress on the effect of miRNAs on liver metastasis of digestive system tumors [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 118-125.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.016

# miRNAs对消化系统肿瘤肝转移影响的研究进展

杨斯棋,邹亲玲,金明\*

(延边大学医学院,吉林 延吉 133000)

**【摘要】** 肝是最常见的肿瘤远处转移脏器,miRNAs的表达对肿瘤肝转移的过程非常重要。本文整理分析了相关miRNAs调节消化系统中恶性肿瘤发生肝转移起调节作用的研究进展。查阅相关文献介绍miRNAs在结肠直肠癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌等几类消化系统肿瘤肝转移过程中发挥的调节作用,为肿瘤肝转移诊断、治疗及研究提供帮助。

**【关键词】** miRNAs;消化系统恶性肿瘤;肝转移

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 11-0118-08

## Research progress on the effect of miRNAs on liver metastasis of digestive system tumors

YANG Siqi, ZOU Qinling, JIN Ming\*

(Department of Medicine, Yanbian University, Yanji 133000, China)

**【Abstract】** The liver is the most common organ for tumor spread, and expression of miRNA is crucial for liver metastasis. In this study, research progress of related miRNAs in regulating liver metastases from malignant tumors in the digestive system was collated and analyzed. By searching related literature, this article provides an introduction to the role of miRNAs in liver metastasis of colorectal, gastric, pancreatic, and gallbladder cancers, which helps with the diagnosis, treatment, and research of tumor liver metastasis.

**【Keywords】** miRNAs; digestive system malignancy; liver metastases

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

在消化系统中肿瘤发生肝转移的概率较高,虽然可以通过手术切除进行治疗,但是仅有不到15%的患者达到可以治疗的要求。本文对miRNA在消化系统恶性肿瘤肝转移过程中发挥的作用进行综述,以为消化系统肿瘤肝转移的机制研究及治疗提供帮助。

### 1 概述

#### 1.1 miRNA

广泛存在真核生物中微小RNA(miRNAs)在遗

传过程高度保守,miRNA在细胞核内转录生成miRNA前体(pri-miRNA),后在细胞质中加工成熟<sup>[1]</sup>。miRNA是基因表达过程关键调控因子,通过靶向mRNA 3'端的非翻译区并抑制其表达影响下游信号通路激活进而影响细胞内稳态来调控表观遗传<sup>[2-3]</sup>。mRNA存在不同与miRNA结合位点,不同miRNA也可靶向同一mRNA,并抑制mRNA翻译生成目的蛋白<sup>[4]</sup>。miRNA编码在物种的基因组中是重要细胞功能调节器,调节人类30%基因,

**【基金项目】**国家自然科学基金(82060537)。

**【作者简介】**杨斯棋(2000—),女,硕士研究生,研究方向:分子肿瘤学。E-mail: yangsiqi475015@163.com

**【通信作者】**金明(1972—),女,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:分子肿瘤学。E-mail: jinming@ybu.edu.cn

miRNA 之间可以相互配合形成调控网络,通过直接或间接的方式调节细胞分化、细胞增殖、血管生成和细胞凋亡等过程<sup>[5]</sup>。miRNA 在染色体与肿瘤相关基因区域或在染色体的脆性区域易受到基因扩增、缺失或易位的影响<sup>[6]</sup>,导致肿瘤细胞发生凋亡、分化或转移<sup>[7]</sup>。

在肿瘤发生发展过程中有些 miRNA 可以促进肿瘤发展,有些 miRNA 抑制肿瘤发展,在不同肿瘤组织中,同一 miRNA 可能发挥不同作用。例如,miR-146a<sup>[8]</sup>既通过靶向肿瘤抑制因子 NUMB,抑制其表达促进黑色素瘤的发展,也靶向 ITGAV 促进黑色素瘤发生转移<sup>[9-10]</sup>。外周血中外泌体 miRNA 进入体液循环,成为肿瘤筛查早期的标志物,肿瘤细胞中 miRNA 有其特异性表达谱在新鲜组织中具有更高稳定性。miRNA 发生异常分布代表疾病的发生,miRNA 在肿瘤组织中发挥的作用取决于其在癌组织中上调或者下调,以及其靶基因功能。

## 1.2 肿瘤肝转移

肿瘤是如何产生和发展的?从 20 世纪 30 年代开始不同学者给予了不同的解释,其中被人们广泛接受的注释是:肿瘤作为一个独立的器官、其所处的环境——肿瘤微环境属于复杂的动态网络,其内的血管、免疫细胞加上肿瘤细胞及肿瘤细胞外基质相互作用而共同促进肿瘤的形成<sup>[11]</sup>。同一种肿瘤细胞具有不同的亚群,其转移的潜能是不尽相同的;而对于不同类别的肿瘤细胞而言,其转移的器官具有特异性,因此不同类别的肿瘤细胞转移能力也不相同<sup>[12]</sup>。

侵袭进入外周血循环在继发肿瘤部位开始增殖发展成实体瘤。在原来肿瘤发生部位所处的肿瘤微环境下细胞可以分泌出许多不同种类的趋化因子促进肿瘤转移<sup>[13-14]</sup>。肝因其血流可以提供双重血供,而成为许多恶性肿瘤发生转移的靶器官,肿瘤转移过程中通过血液循环到达肝并与肝窦血的微环境相互作用而促进肿瘤转移灶的生成<sup>[15]</sup>,肿瘤肝转移会加重全身肿瘤负荷导致患者的体力、状态相应变差<sup>[16]</sup>。

而在肿瘤细胞发生转移的过程中,肿瘤微环境的变化是非常显著的,如结直肠癌发生肝转移时,肿瘤微环境中整合素、趋化因子及其受体、转化生长因子等发生改变,进而促进结直肠癌细胞发生转移<sup>[17]</sup>在肿瘤肝转移的发生过程中,相较于正常肿瘤细胞恶性程度较高的肿瘤细胞在原发灶的部位发

生了上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),进而脱离原发灶进入体液循环从而通过静脉流入肝,在肝中增殖、形成转移灶,而肿瘤细胞的生长转移时刻被免疫细胞所监视,因此肿瘤通过改造肝微环境使其适合肿瘤本身生长来躲避免疫细胞的追踪<sup>[18]</sup>。

## 1.3 miRNA 与肿瘤肝转移

肿瘤发展过程 miRNA 既可以充当原癌基因,又可以充当抑癌基因,王江波等<sup>[7]</sup> miR-218-5p 可靶向 EGLN3 抑制肺腺癌迁移能力,田莉等<sup>[19]</sup>发现下调 miR-330 表达抑制前列腺癌细胞增殖迁移和侵袭能力。肖磊等<sup>[20]</sup>发现 miR-573 结合 NTN4 促进肺癌 EMT。肿瘤发生肝转移因为肝中血流丰富,miRNA 影响肿瘤肝转移是因为某些 miRNA 可以促进血管生成,血管形成对肿瘤的发生发展至关重要。Umezu 等<sup>[21]</sup>研究表明,培养多发性浆细胞瘤在不同氧环境下所分泌 miR-135a 可以抑制肿瘤抑制因子表达水平促进转录因子的表达,诱导人脐带静脉内皮细胞形成类似于血管的结构。

## 2 miRNAs 与消化系统肿瘤肝转移

### 2.1 miRNA 与结直肠癌肝转移

中国新发恶性肿瘤中结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)新发人数占 10%,结直肠癌早期常伴有腹泻便秘,由于缺乏特异性,随病情发展逐渐出现便血、大便秘结改变等。CRC 患者高死亡率和预后不良的主要原因是发生 CRC 向远处转移<sup>[22]</sup>,肝在可能发生肿瘤远处转移的靶器官中至关重要,常以 CRC 为模型探究肿瘤的肝转移<sup>[23]</sup>。肿瘤转移过程 miRNA 通过调节基因和遗传途径作为关键介质对结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRLM)起双重作用<sup>[24]</sup>。

miRNAs 对 CRLM 起促进作用,WIF-1 是 miR-181a 下游靶基因,Zhang 等<sup>[25]</sup>过表达 miR-181a 发现抑制 Wnt 信号通路中的 WIF-1 结合相应的蛋白导致  $\beta$ -catenin 促进 CRC 组织中血管生成促进肿瘤肝转移。Ji 等<sup>[26]</sup>抑制 miR-181a 表达对 CRC 转移和侵袭起抑制作用。两位学者在探究 miR-181a 对 CRLM 影响时采用过表达 miR-181a 或 si-miR-181a 方法来探究 miR-181a 对 CRLM 促进作用。Zhao 等<sup>[27]</sup>发现 CRC 来源 miR-181a-5p 促进 CRC 细胞向肝发生转移,miR-181a-5p 可以靶向 LX3 下调 SOCS3 表达,SOCS3 表达受到抑制时通过 IL-6/

STAT3 信号通路激活肝星状细胞的表达促进 CRLM。研究表明巨噬细胞 M2 型极化会促进新生血管生成,导致 CRC 细胞向肝发生转移。黎文华等<sup>[28]</sup>上调 miR-454-3p 会促进 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭能力提高,通过构建小鼠肝转移模型过表达 miR-454-3p 促进 CRLM 发生。Takano 等<sup>[29]</sup>在探究 miR-203 对 CRLM 作用时发现 miR-203 促进单核细胞发生与肿瘤相关的巨噬细胞 M2 型极化促进 CRLM。Zhao 等<sup>[30]</sup>探究 miR-934 在促进 CRLM 机制时发现,miR-934 激活 PI3K/Akt 信号通路通过靶向下调 PTEN 表达,PI3K/Akt 信号通路激活会诱导巨噬细胞 M2 型极化,导致 CRC 组织中 CXCL12/CXCR5 轴激活,提高 CRC 向肝转移能力,在 NF- $\kappa$ B/P65 信号通路中上调 P65 转录活性上调 miR-934 表达,miR-934 促进 CRLM 发生通过 CXCL13/CXCR5/NF- $\kappa$ B/p65/miR-934 正反馈环。Wang 等<sup>[31]</sup>发现 CXCL12/CXCR4 轴激活后 CRC 细胞来源外泌体 miR-25-3p、miR-130b-3p 和 miR-425-5p 靶向下调 PTEN 激活 PI3K/Akt 信号通路,促进巨噬细胞 M2 型极化增加 CRLM 发生概率。Shao 等<sup>[32]</sup>研究 CRC 外泌体 miR-21 促进 CRLM 通过靶向肿瘤巨噬细胞中 TLR7 蛋白上调炎症因子 IL-6 表达进一步促进巨噬细胞 M2 型极化促进 CRLM。周斯宁<sup>[33]</sup>探究 miRNA 对 CRC 的影响时,利用 TCGA 数据库分析 mRNA 与 miRNA 相关性发现 CRC 中 miR-17/92 簇表达量较高,构建小鼠肿瘤肝转移模型观察 CRC 细胞转移情况,高表达 miR-17/92 簇会抑制 PTEN 的表达,促进 CRLM 通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin、激活 PI3K/Akt 信号通路发挥作用。符芳芳<sup>[34]</sup>探究 CRC 细胞外泌体 miR-17 对 CRLM 影响时发现 miR-17 靶向 TLR8 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路使巨噬细胞 M2 型极化促进 CRLM 的发生。Tian 等<sup>[35]</sup>对比原发性肝癌细胞和 CRLM 组织细胞中发现 CRC 外泌体 miR-221/222 高表达促进 CRLM,miR-221/222 靶向下调 SPINT1 表达,促进 CRLM。分析观察 CRC 组织样本,Hur 等<sup>[36]</sup>过表达 miR-200c 介导结肠细胞发生 EMT 降低靶基因 ZEB1、ETS1 和 FLT1 表达,促进 CRC 向肝发生转移。Chen 等<sup>[37]</sup>通过 miRNA 微阵列分析在有肝转移的原发性 CRC 和无肝转移的 CRC 组织中发现 miR-214 在有肝转移的 CRC 中显著下调,敲除或过表达 miR-214 发现 miR-214 促进 CRC 细胞系增殖、迁移和侵袭。李佩等<sup>[38]</sup>发现 miR-122 对 CRLM 促进作用,通过分析 CRC 患者在

手术后发生肝转移的时间随 miR-122 过表达缩短。与前者不同,李杰等<sup>[39]</sup>选取了发生 CRLM 的患者检测 miR-106-3p、miR-654-5p 表达水平,Logistic 回归分析显示术后 miR-106-3p、miR-654-5p 表达上调促进 CRLM。Sun 等<sup>[40]</sup>研究外泌体来源 miR-135-5p 通过上调 MMP7 表达促进 CRLM。Ding 等<sup>[41]</sup>比较有无肝转移的 CRC 患者血清中 miRNAs,miR-200 和 miR-141 过表达时会通过抑制 E-钙粘蛋白(E-Cadherin)表达促进 CRC 患者肝转移。PTEN 是肿瘤抑制因子,Arabsorkhi 等<sup>[42]</sup>过表达 miR-298 抑制抑癌基因 PTEN 表达通过 Akt/ERK 和 Akt/mTOR/P70 S6K 通路促进 CRLM。

某些 miRNAs 对 CRLM 起抑制作用,Lou 等<sup>[43]</sup>发现 miR-625 在 CRC 组织和细胞系中显著下调,多因素分析确定 miR-625 表达降低与肝转移呈正相关。Zhang 等<sup>[44]</sup>过表达 miR-216a 抑制 KIAA1199 表达抑制 CRC 细胞迁移侵袭。Zhang 等<sup>[45]</sup>发现原发性 CRC 组织中和已经发生肝转移结肠组织中,肝转移组中 miR-320a 表达水平显著降低,即 miR-320a 抑制了 CRLM。郑璇<sup>[46]</sup>发现过表达 miR-10a 会抑制肝星状细胞的活化抑制 CRLM。Li 等<sup>[47]</sup>发现 miR-99b-5p 在 CRLM 表达图谱中比在原发性肿瘤中表达量更高,si-miR-99b-5p 促进 CRC 细胞迁移和 mTOR 上调,miR-99b-5p 靶向 mTOR 发挥肿瘤抑制作用,表明 miR-99b-5p 在原发性 CRC 和肝转移中表达方式不同,转移性 CRC 中具有肿瘤抑制性 miRNA 功能。Geng 等<sup>[48]</sup>过表达 miR-192 对 CRLM 定植潜力起抑制作用,miR-192 下调 BCL-2 表达会增强细胞的凋亡、下调 Zeb2 表达,增强 E-Cadherin 表达、下调血管内皮生长因子-A 抑制体内血管生成,miR-192 通过减少体内血管生成而抑制 CRLM。Liu 等<sup>[49]</sup>用 miR-140-3p 靶向 BCL-9/2 抑制 CRLM,si-BCL-9/2 降低 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭能力,miR-140-3p 过表达抑制移植模型中肿瘤生长,减少裸鼠肝的转移性结节,miR-140-3p-BCL-9/2 轴应用于 miRNA 的治疗和 CRC 预后。曹丹<sup>[50]</sup>沉默转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)抑制结肠细胞成瘤,基因芯片分析 TGF- $\beta$  利用生物技术测定 miR-493-5p 通过调控靶基因 Srpk2 和 Pumilio2 抑制 CRLM。Chen 等<sup>[51]</sup>探究 CRLM 的机制,导入外源 miR-199b-5p 靶向 PIK3CD 激活 Akt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 CRC 细胞侵袭转移能力。范梦静<sup>[52]</sup>过表达 miR-30b-5p 在结直肠癌细胞系靶

向 Rap1b 抑制 CRC 迁移、侵袭、黏附能力,通过小鼠肝转移模型发现转染 miR-30b-5p 抑制 CRLM 发生。

## 2.2 miRNAs 与胃癌肝转移

消化系统恶性肿瘤中胃癌 (gastric cancer, GC) 发生具有较高的死亡率和发病率,相较其他恶性肿瘤的发生 GC 的发病很隐匿,GC 初期无显著的特征,导致大多数患者发病时癌性病变已经伤及肌层,甚至向远处转移,常见发生转移的脏器是肝,发生率为 5%~14%<sup>[53]</sup>,GC 细胞不断地生长过程也在不断地侵犯周围组织,GC 肝转移通过血管回流到静脉系统到达肝<sup>[54]</sup>。胃癌患者中 miRNA 表达谱与正常人不同<sup>[55]</sup>,所以 miRNA 被选择作为诊断胃癌的标记物。

Xie 等<sup>[56]</sup>发现 miR-582 在胃癌组织中高表达与胃癌肝转移息息相关,miR-582 通过激活 PI3K/Akt/Snail 信号通路促进 GC 细胞生长和转移。Qiu 等<sup>[57]</sup>发现 GC 肝转移患者的血清外泌体 miR-519a-3p 比没有发生肝转移的 GC 组织表达水平高,GC 细胞中外泌体 miR-519a-3p 靶向 DUSP2 激活 MAPK/ERK 信号通路促进 M2 型巨噬细胞极化促进血管生成促进 GC 肝转移。张海洋<sup>[58]</sup>发现表皮生长因子靶向 miR-26,下调 miR-26 表达激活肝细胞生长因子促进 GC 肝转移。Xie 等<sup>[59]</sup>提取 GC 癌细胞外泌体来源 miR-151-3p 与肿瘤巨噬细胞共培养,miR-151-3p 通过影响肿瘤微环境促进巨噬细胞 M2 型极化促进肿瘤生长、促进 GC 肝转移。而 Li 等<sup>[60]</sup>将 miR-151a-3p 包裹在小细胞外囊泡中,miR-151a-3p 靶向 YTHDF3 激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路促进 GC 肝转移。Zhang 等<sup>[61]</sup>探究 GC 肝转移发现肝细胞生长因子在 GC 肝转移组织中表达,通过生物信息学锁定 miR-26a/b 靶向肝细胞生长因子,当 miR-26a/b 表达受到抑制上调肝细胞生长因子表达会促进 GC 肝转移。侯花屏等<sup>[62]</sup>转染 miR-213 到 GC 细胞,miR-213 在 GC 组织中表达含量较低,miR-213 靶向 SRC 抑制 GC 细胞增殖、迁移。Liu 等<sup>[63]</sup>发现 miR-27b、miR-101 和 miR-128 对 GC 迁移侵袭能力的抑制是通过靶向下调 VEGF-C 表达,VEGF-C 表达抑制进一步抑制静脉内皮细胞迁移、增殖活性,降低 GC 肝转移发生概率。miR-123 既可以促进机体血管的生成也可以调节细胞的分化,许晓飞等<sup>[64]</sup>发现在 GC 组织中 miR-123 过表达会促进细胞凋亡,抑制 GC 细胞肝转移。李坚<sup>[65]</sup>研究 miRNAs 对 GC 增殖影响利用生物信息学分析 miR-330-3p 靶向下调 CDC42

表达抑制 GC 细胞迁移。赵媛等<sup>[66]</sup>发现 miR-34c-5p 影响 GC 细胞侵袭和迁移,GC 细胞中 miR-34c-5p 靶向调控 MAP2K1 表达,激活 ERK/MAPK 信号通路抑制 GC 细胞迁移。Feng 等<sup>[67]</sup>通过 oncomine 和 Kaplan-meier 数据库发现 miR-27b 靶向 NR2F2,过表达 miR-27b 会促进 GC 细胞迁移和侵袭,抑制向肝转移。Zhang 等<sup>[68]</sup>通过比对在 GC 组织和 GC 细胞系中 miRNA 含量发现 miR-48b-5p 表达下调,基于此项分析探究 miR-48b-5p 对 GC 增殖迁移侵袭能力影响,miR-48b-5p 靶向 ATPIF1 激活 TNF $\alpha$ -IL6-CSF1 轴,抑制 GC 细胞增殖和侵袭能力,在小鼠肝转移模型中进行相关的验证发现过表达 miR-48b-5p 会抑制 GC 肝转移。

## 2.3 miRNAs 与胰腺癌肝转移

国家炎症中心发布数据:2022 年中国有 13 万左右的新增胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 患者,PC 的发病率居总人群癌症发病率的第八位,死亡率居第六位<sup>[69]</sup>。消化系统中 PC 属于高度恶性的肿瘤导致 PC 患者术后死亡原因是肝转移。相关实验数据表明 PC 发生肝转移的概率高达 32%~46%<sup>[70]</sup>,肝转移在 PC 患者中很常见,但是由于缺少早期诊断胰腺炎的方法许多患者错失手术最佳时期,miRNAs 可以作为诊断 PC 肝转移的辅助工具,主要是因为 miRNA 在 PC 的表达异常导致 PC 细胞增殖、诱导 EMT 和在化学耐药性中起重要作用<sup>[71]</sup>。

Hu 等<sup>[72]</sup>发现 miR-301a 靶向 SOCS5 激活 JAK/STAT3 信号通路促进 PC 肝转移。Chen 等<sup>[73]</sup>下调 PC 细胞来源外泌体 miR-30b-5p 表达进而上调靶基因 GJA1 促进血管生成,导致胰腺癌向肝发生转移概率增加。孙健<sup>[74]</sup>探究 miR-338-5p 对胰腺癌肝转移的抑制作用机制时过表达 miR-338-5p 磷酸化 ERK 抑制 EGFR 表达从而通过 EGFR/ERK 信号通路抑制 PC 细胞迁移。miR-652 抑制 PC 肝转移,Deng 等<sup>[75]</sup>发现 miR-652 过表达明显延缓了肿瘤生长和肝转移,酸性微环境促进 EMT 是通过解除转录因子 ZEB1 抑制作用同时抑制 miR-652 表达,PC 细胞中 miR-652 和 ZEB1 表达呈拮抗作用,PC 中存在 miR-652/ZEB1/EMT 轴。探究 miR-29c 对 PC 肝转移影响时,邹永康<sup>[76]</sup>对 miR-29c 在不同胰腺癌细胞株中表达,miR-29c 表达对胰腺癌细胞增殖能力影响以及检测 miR-29c 表达对 PC 细胞迁移能力影响,筛选 PC 肝转移细胞群是通过构建小鼠 PC 移植瘤模型,过表达 miR-29c 明显抑制裸鼠原位 PC 自

发性肝转移。胡勇军<sup>[77]</sup>构建 miR-143 表达载体,体内实验和体外实验都证明 miR-143 表达抑制 PANC-1 迁移能力抑制 PC 肝转移。miR-1271 参与抑制肿瘤 EMT、诱导肿瘤细胞凋亡。李楠<sup>[78]</sup>探究 miR-1271 对 PC 细胞发生 EMT 作用机制分为两个部分:通过细胞转染技术和 Western blot 检测 PC 细胞 EMT 标志蛋白含量;RT-qPCR 检测 mRNA 的水平;构建裸鼠 PC 肝转移模型验证,发现 miR-1271 对 PC 肝转移起抑制作用。喻超<sup>[79]</sup>上调 miR-138-5p 通过抑制 G0/G1 期影响 PC 成瘤能力,miR-138-5p 靶向 FOXC1 抑制 PC 细胞增殖,靶向 VIM 抑制 PC 细胞侵袭转移,肝微转移灶中 PANC-1 形成被抑制,miR-138-5p 抑制 PC 肝转移。

#### 2.4 miRNAs 与胆囊癌肝转移

胆道系统中胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)主要通过肝或淋巴发生转移。不同 miRNA 在胆囊癌组织与癌旁组织中表达存在差异,Wu 等<sup>[80]</sup>发现 hsa-miR-146b-5p 具有抑癌作用,Cai 等<sup>[81]</sup>探究 has-miR-146b-5p 与胆囊癌关系发现相比于胆囊癌细胞系 has-miR-146b-5p 表达抑制细胞的生长。

Bao 等<sup>[82]</sup>发现 miR-101 促进 GBC 肝转移通过降低 c-Raf/MEK/ERK1/2 磷酸化,通过 MAPK/ERK 和 Smad 信号通路促进 GBC 肝转移。张亦弛<sup>[83]</sup>探究 miR-99a-5p 对 GBC 的侵袭转移作用是通过靶向 mTOR/SMARCA5 影响 PI3K/Akt 通路。基于脾注射肝转移模型,常颜信<sup>[84]</sup>探究 miR-20a 和胆囊侵袭转移关系。miR-20a 促进 GBC 肝转移分子机制:Smad7 影响  $\beta$ -catenin 的转录活性,miR-20a 促进 GBC 和下游基因的表达促进肝转移。Chang 等<sup>[85]</sup>发现 GBC 患者 miR-20a 表达升高因为 TGF- $\beta$ 1 水平显著升高。miR-20a 靶向 Smad7 的 3' UTR 诱导细胞体发生 EMT,促进  $\beta$ -catenin 核易位,TGF- $\beta$ 1 介导 miR-20a/Smad7/ $\beta$ -catenin 轴激活 GBC 转移。Zhang 等<sup>[86]</sup>抑制 miR-155 表达导致 GBC 细胞增殖和侵袭能力减弱,高表达 miR-155 影响肿瘤发展、淋巴结状态、肝转移、分化程度,miR-155 促进胆囊癌肝转移。唐津天等<sup>[2]</sup>发现 miR-30 对 GBC 抑制作用通过靶向调控蛋白 Zeb2,影响 EMT 进程抑制胆囊癌的增殖迁移和侵袭能力。

### 3 总结与展望

miRNA 的深入探究为研究肿瘤发病机制提供新的思路。miRNA 可以用于肿瘤的恶性分级和预

后指标。对不同 miRNA 识别,可以更好地了解消化系统恶性肿瘤肝转移发生机制。

本文对 miRNA 对不同消化肿瘤肝转移的调节作用进行了总结。miRNA 种类繁多,随着人们对 miRNA 的不断探索,miRNA 的调控网络机制被一一揭开,通过 miRNA 为靶点可以调控发生肝转移的肿瘤相关下游基因的表达并以此为引物来设计不同的药物来抑制肿瘤的肝转移,进而提高肿瘤患者生存时间。

#### 参考文献:

- [1] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [2] 唐津天,唐润娟. miR-30 靶向调控 Zeb2 相关通路抑制胆囊癌细胞 EMT 进程 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(9): 69-75.
- [3] Ramirez-Garrastacho M, Berge V, Linē A, et al. Potential of miRNAs in urinary extracellular vesicles for management of active surveillance in prostate cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(3): 492-501.
- [4] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [5] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [6] Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. *Dev Biol*, 2007, 302(1): 1-12.
- [7] 王江波,梁皓,陆允平. miR-218-5p 靶向 EGLN3 抑制肺腺癌增殖、迁移和侵袭 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(11): 57-67.
- [8] Lai X, Schmitz U, Vera J. The role of microRNAs in cancer biology and therapy from a systems biology perspective [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1385: 1-22.
- [9] Raimo M, Orso F, Grassi E, et al. miR-146a exerts differential effects on melanoma growth and metastatization [J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(6): 548-562.
- [10] Mastroianni J, Stickel N, Andrllova H, et al. miR-146a controls immune response in the melanoma microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 183-195.
- [11] 张百红,岳红云. 免疫微环境促进肿瘤发生发展的机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(6): 862-864.
- [12] 王斐,侯雨杉,杨冬. 肿瘤发生发展和转移过程中的分子进化机制 [J]. *中国科学:生命科学*, 2020, 50(12): 1418-1426.
- [13] 万争艳,李宁,向玲玲,等. 精神分裂症模型大鼠前额叶皮质 PKA 和内皮细胞趋化因子-5 的表达变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(10): 92-97.
- [14] 苏璇,朱晓斌,张俊萍. CXCL12 趋化因子受体 3 变体及其配体

- 在肿瘤微环境中作用的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 728-731.
- [15] Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, et al. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6): 605-612.
- [16] Lee JC, Mehdizadeh S, Smith J, et al. Regulatory T cell control of systemic immunity and immunotherapy response in liver metastasis [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(52): eaba0759.
- [17] 何威华. 基于肿瘤微环境中转移相关因子研究健脾消癌方抗结肠癌肝转移的作用机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [18] 陈颖. 肿瘤微环境中肝星状细胞促进结肠癌肝转移的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [19] 田莉, 胡月明, 崔海军, 等. OSTN-AS1/miR-330 调控前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 88-95.
- [20] 肖磊, 许丹媛, 段林立, 等. miR-573 调控神经导向因子 4 促进肺癌细胞上皮间质转化 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2228-2234.
- [21] Umezu T, Tadokoro H, Azuma K, et al. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1 [J]. *Blood*, 2014, 124(25): 3748-3757.
- [22] 俞巍, 邢颖, 张洪义. 结肠癌肝转移的机制研究热点与展望 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 901-904.
- [23] 李华驰, 熊治国, 谢敏, 等. 结肠癌肝转移裸鼠模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 63-68.
- [24] Tian Q, Liang L, Ding J, et al. microRNA-550a acts as a prometastatic gene and directly targets cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 4 in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48958.
- [25] Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of vascular endothelial growth factor by the Wnt and K-ras pathways in colonic neoplasia [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 6050-6054.
- [26] Ji D, Chen Z, Li M, et al. microRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1 [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 86.
- [27] Zhao S, Mi Y, Zheng B, et al. Highly-metastatic colorectal cancer cell released miR-181a-5p-rich extracellular vesicles promote liver metastasis by activating hepatic stellate cells and remodelling the tumour microenvironment [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(1): e12186.
- [28] 黎文华, 冯赞, 马振增, 等. miR-454-3p 在结肠癌中的表达及其对结肠癌增殖、侵袭及肝转移能力的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(12): 1421-1426.
- [29] Takano Y, Masuda T, Iinuma H, et al. Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 78598-78613.
- [30] Zhao S, Mi Y, Guan B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 156.
- [31] Wang D, Wang X, Si M, et al. Exosome-encapsulated miRNAs contribute to CXCL12/CXCR4-Induced liver metastasis of colorectal cancer by enhancing M2 polarization of macrophages [J]. *Cancer Lett*, 2020, 474: 36-52.
- [32] Shao Y, Chen T, Zheng X, et al. Colorectal cancer-derived small extracellular vesicles establish an inflammatory premetastatic niche in liver metastasis [J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(11): 1368-1379.
- [33] 周斯宁. microRNA-17/92 簇对于结直肠癌肝转移的机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [34] 符芳芳. 肠癌细胞外泌体 miR-17 促进肠癌肝转移的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [35] Tian F, Wang P, Lin D, et al. Exosome-delivered miR-221/222 exacerbates tumor liver metastasis by targeting SPINT1 in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9): 3744-3755.
- [36] Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, et al. microRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis [J]. *Gut*, 2013, 62(9): 1315-1326.
- [37] Chen DL, Wang ZQ, Zeng ZL, et al. Identification of microRNA-214 as a negative regulator of colorectal cancer liver metastasis by way of regulation of fibroblast growth factor receptor 1 expression [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 598-609.
- [38] 李佩, 鲁祖斌, 严庆波, 等. miR-122 与结肠癌术后肝转移的关系 [J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2020, 9(4): 385-388.
- [39] 李杰, 卢佳姝. miRNA-106-3p/miRNA-654-5p 与结肠癌肝转移患者术后复发的关系研究 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(6): 606-610.
- [40] Sun H, Meng Q, Shi C, et al. Hypoxia-inducible exosomes facilitate liver-tropic premetastatic niche in colorectal cancer [J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2633-2651.
- [41] Ding M, Zhang T, Li S, et al. Correlation analysis between liver metastasis and serum levels of miR-200 and miR-141 in patients with colorectal cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7791-7795.
- [42] Arabsorkhi Z, Gharib E, Yaghmoorian Khojini J, et al. miR-298 plays a pivotal role in colon cancer invasiveness by targeting PTEN [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4335-4350.
- [43] Lou X, Qi X, Zhang Y, et al. Decreased expression of microRNA-625 is associated with tumor metastasis and poor prognosis in patients with colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(4): 230-235.
- [44] Zhang D, Zhao L, Shen Q, et al. Down-regulation of KIAA1199/CEMIP by miR-216a suppresses tumor invasion and metastasis in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10): 2298-2309.
- [45] Zhang YJ, He XJ, Liu Y, et al. microRNA-320a inhibits tumor invasion by targeting neuropilin1 and is associated with liver metastasis in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(3): 685-694.

- [46] 郑璇. microRNA-10a 诱导肿瘤相关成纤维细胞抑制结肠癌肝转移的机制 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [47] Li W, Chang J, Wang S, et al. miRNA-99b-5p suppresses liver metastasis of colorectal cancer by down-regulating mTOR [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 24448-24462.
- [48] Geng L, Chaudhuri A, Talmon G, et al. microRNA-192 suppresses liver metastasis of colon cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(46): 5332-5340.
- [49] Liu D, Chen C, Cui M, et al. miR-140-3p inhibits colorectal cancer progression and its liver metastasis by targeting BCL9 and BCL2 [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(10): 3358-3372.
- [50] 曹丹. 壳聚糖纳米粒介导 TGF- $\beta$ 1/miR-493 靶向干预结直肠癌肝转移的作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [51] Chen LY, Zhi Z, Wang L, et al. NSD2 circular RNA promotes metastasis of colorectal cancer by targeting miR-199b-5p-mediated DDR1 and JAG1 signalling [J]. *J Pathol*, 2019, 248(1): 103-115.
- [52] 范梦静. miR-30b 靶向 Rap1b 抑制结直肠癌肝转移的分子机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [53] Tang K, Zhang B, Dong L, et al. Radiofrequency ablation versus traditional liver resection and chemotherapy for liver metastases from gastric cancer [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(7): 300060520940509.
- [54] Bale R, Richter M, Dünser M, et al. Stereotactic radiofrequency ablation for breast cancer liver metastases [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(2): 262-267.
- [55] Meng H, Li YY, Han D, et al. MiRNA-93-5p promotes the biological progression of gastric cancer cells via Hippo signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4763-4769.
- [56] Xie T, Wu D, Li S, et al. microRNA-582 potentiates liver and lung metastasis of gastric carcinoma cells through the FOXO<sub>3</sub><sup>-</sup> Mediated PI3K/akt/snail pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5201-5212.
- [57] Qiu S, Xie L, Lu C, et al. Gastric cancer-derived exosomal miR-519a-3p promotes liver metastasis by inducing intrahepatic M2-like macrophage-mediated angiogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 296.
- [58] 张海洋. 微囊泡介导的 EGFR 调控肝脏 miR-26-HGF 轴促进胃癌肝转移的机制研究 [D]. 天津: 天津市肿瘤医院, 2020.
- [59] Xie S, Zhu Y, Wang S, et al. miR-151-3p derived from gastric cancer exosomes induces M2-phenotype polarization of macrophages and promotes tumor growth [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2022, 38(7): 584-589.
- [60] Li B, Xia Y, Lv J, et al. miR-151a-3p-rich small extracellular vesicles derived from gastric cancer accelerate liver metastasis via initiating a hepatic stemness-enhancing niche [J]. *Oncogene*, 2021, 40(43): 6180-6194.
- [61] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15016.
- [62] 侯花屏, 刘新奇, 石菲. miR-213 靶向 SRC 抑制胃癌细胞的增殖和迁徙 [J]. *海南医学*, 2022, 33(5): 545-549.
- [63] Liu HT, Xing AY, Chen X, et al. microRNA-27b, microRNA-101 and microRNA-128 inhibit angiogenesis by down-regulating vascular endothelial growth factor C expression in gastric cancers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37458-37470.
- [64] 许晓飞, 李彬龙. miRNA-123 介导 mdm2-p53 通路调节胃癌细胞增殖与凋亡的作用研究 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2022, 29(3): 278-281.
- [65] 李坚. miR-330-3p 靶向调控 CDC42 抑制胃癌增殖和迁移的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [66] 赵媛, 李冰, 陶月佳, 等. miR-34c-5p 过表达抑制胃癌细胞侵袭和迁移 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(12): 1830-1835.
- [67] Feng Q, Wu X, Li F, et al. miR-27b inhibits gastric cancer metastasis by targeting NR2F2 [J]. *Protein Cell*, 2017, 8(2): 114-122.
- [68] Zhang Y, Huo W, Sun L, et al. Targeting miR-148b-5p inhibits immunity microenvironment and gastric cancer progression [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 590447.
- [69] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [70] 刘畅. 长链非编码 RNA LINC01207 竞争性结合 miR-143-5p 调控 AGR2 影响胰腺癌细胞自噬与凋亡的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [71] 谢雨婷. 基于 microRNA 相关基因组学的胰腺癌肝转移预测模型的开发 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [72] Hu H, Zhang Q, Chen W, et al. microRNA-301a promotes pancreatic cancer invasion and metastasis through the JAK/STAT3 signaling pathway by targeting SOCS<sub>5</sub> [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4): 502-514.
- [73] Chen K, Wang Q, Liu X, et al. Hypoxic pancreatic cancer derived exosomal miR-30b-5p promotes tumor angiogenesis by inhibiting GJA1 expression [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3): 1220-1237.
- [74] 孙健. Hsa-miR-338-5p 通过调控 EGFR/MAPK/ERK 途径抑制胰腺癌转移及机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [75] Deng S, Li X, Niu Y, et al. miR-652 inhibits acidic microenvironment-induced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells by targeting ZEB1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(37): 39661-39675.
- [76] 邹永康. miR-29c 调控 MMP2 在胰腺癌转移中的作用 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [77] 胡勇军. miR-143 抑制胰腺癌的转移及其机制的初步研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [78] 李楠. 大黄素通过升高 miRNA-1271 抑制胰腺癌 EMT 作用机制的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [79] 喻超. Hsa-microRNA-138-5p 靶向调控 FOXC1 和 Vimentin 抑制胰腺癌细胞增殖及侵袭转移 [D]. 贵阳: 贵阳医学

- 院, 2015.
- [80] Wu PY, Zhang XD, Zhu J, et al. Low expression of microRNA-146b-5p and microRNA-320d predicts poor outcome of large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(8): 1664–1673.
- [81] Cai J, Xu L, Cai Z, et al. microRNA-146b-5p inhibits the growth of gallbladder carcinoma by targeting epidermal growth factor receptor [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1549–1555.
- [82] Bao RF, Shu YJ, Hu YP, et al. miR-101 targeting ZFX suppresses tumor proliferation and metastasis by regulating the MAPK/Erk and Smad pathways in gallbladder carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22339–22354.
- [83] 张亦弛. Hsa-miR-99a-5p 在胆囊癌中的功能与机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [84] 常颜信. 胆囊癌转移相关 miRNAs 的高内涵筛选及功能和机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [85] Chang Y, Liu C, Yang J, et al. miR-20a triggers metastasis of gallbladder carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 518–527.
- [86] Zhang XL, Chen JH, Qin CK. microRNA-155 expression as a prognostic factor in patients with gallbladder carcinoma after surgical resection [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21241–21246.

[收稿日期]2023-04-12

## SHARPIN 基因敲除叙利亚仓鼠的建立和特征分析

线性泛素链相关蛋白 SHARPIN 是一种高度保守的蛋白,表达于多种类型的细胞和组织。SHARPIN 主要由氨基端卷曲螺旋结构域、泛素样结构域和 NPL4 锌指结构域组成。这 3 种结构域使得 SHARPIN 能与靶蛋白结合并促进泛素介导的蛋白降解。SHARPIN 基因突变可能与阿尔茨海默病的发生有关,其功能缺失可诱导多器官嗜酸性粒细胞炎症,皮炎以及次级淋巴器官发育异常。叙利亚仓鼠是一种常用于生殖学、肿瘤学、心血管疾病以及感染性疾病研究的实验动物,具有繁殖能力强、易于操作等优点。

苗晋鑫团队利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术和胚胎移植技术建立 SHARPIN 基因敲除的叙利亚仓鼠。该仓鼠的 SHARPIN 基因第 1 外显子因缺失 155 nt 造成移码突变并提前终止,最终使 SHARPIN 基因完全丧失功能。通过 PCR 扩增和 Sanger 测序排除潜在脱靶位点。SHARPIN<sup>-/-</sup> 仓鼠淋巴器官发育异常,组织病理学检查结果显示包括脾、肝、肺、小肠和食管等在内的多种器官和组织内嗜酸性粒细胞的浸润。然而,SHARPIN 缺失不影响脾脏 T 细胞、巨噬细胞、部分 B 细胞和 NK 细胞特异性基因表达。SHARPIN<sup>-/-</sup> 仓鼠食管趋化因子受体 CCR3 及其配体 CCL11 表达上调,同时 IL-4 和 IL-13 表达升高,而脑组织内 NF- $\kappa$ B 信号通路活性降低。SHARPIN 基因敲除叙利亚仓鼠是温和型的嗜酸性粒细胞增多食管炎模型,补充了嗜酸性粒细胞小鼠模型的应用。

总之,本研究成功构建了 SHARPIN 基因敲除的叙利亚仓鼠,为研究 SHARPIN 在调节炎症反应及其它感染性疾病中的作用提供可靠模型。该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2023 Oct;6(5):489–498. doi: 10.1002/ame2.12265. )