

# miRNA155在人类恶性肿瘤中的研究进展

韩青<sup>1</sup>, 张健<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月23日

## 摘要

恶性肿瘤严重威胁人类生命健康, 微小RNA (micro RNA, miRNA)在恶性肿瘤的发生进展中起重要作用, 表达失调的miRNAs可通过调控相关靶基因, 进而参与肿瘤细胞的增殖与凋亡、转移与侵袭以及耐药性等生物学过程。本文系统性地从肿瘤的发生发展、转移、治疗及预后等方面探讨了miRNA155在各种恶性肿瘤中的重要作用, 为后续进一步的实验及临床研究提供参考。

## 关键词

恶性肿瘤, miRNA155, 基因调控

# Research Progress of miRNA155 in Human Malignant Tumors

Qing Han<sup>1</sup>, Jian Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

<sup>2</sup>Digestive System Department, The First People's Hospital of Jining City, Jining Shandong

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Malignant tumors are a serious threat to human life and health. Micrnas (miRNAs) play an important role in the occurrence and progression of malignant tumors. Dysregulated miRNAs can participate in the proliferation, apoptosis, metastasis, invasion, drug resistance and other biological processes of tumor cells by regulating related target genes. This article systematically discusses the important role of miRNA155 in the occurrence, development, metastasis, treatment and

\*通讯作者。

prognosis of various malignant tumors, and provides reference for further experimental and clinical studies.

## Keywords

Malignant Tumor, miRNA155, Gene Regulation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

恶性肿瘤是目前全球面对的主要公共卫生问题, 严重威胁人类的公共卫生安全, 是每个地区发病和死亡的重要原因。因此, 寻找一种安全有效的方法来进一步减少肿瘤患者的整体死亡率是当务之急。随着对肿瘤研究的不断深入, 相对于传统的放化疗、手术、内分泌治疗等方式, 肿瘤的基因、免疫治疗逐渐受到关注, 为肿瘤患者带来了更多的希望。近年来, 有文献报道微小 RNA (micro RNA, miRNA) 在恶性肿瘤的生物学过程中起重要作用, 表达失调的 miRNAs 可通过调节相关靶基因, 进而参与肿瘤细胞的增殖与凋亡、侵袭及转移以及耐药性等生物学活动[1]。miRNA155 (miR-155) 作为 miRNA 中的一种, 近来受到了很多关注。本文系统性地从肿瘤的发生发展、转移、诊断治疗及预后等方面探讨了 miR-155 在各种恶性肿瘤中的重要作用, 对后续进一步的实验和临床研究具有参考意义。

## 2. miRNA 及 miR-155 的概述

Lee 等于 1993 年在秀丽隐杆线虫中发现了可与 lin-14mRNA 互补的小 RNA 分子, 其长度约为 22 个核苷酸, 命名为 lin-4, 也是人类发现的第一个 miRNA [2]。随着研究的不断深入, 更多的 miRNA 被发现, 其生物学特性也逐渐被探索阐明。miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的高保守的内源性非编码小分子 RNA, 广泛存在于动植物及人体细胞中[3]。miRNA 的生成首先在细胞核中在 RNA 聚合酶 II (少数情况下为 RNA 聚合酶 III) 的作用下生成一种有帽多腺苷酸转录物, 称为 primary miRNA (pri-miRNA); 然后被 RNaseIII 内切酶 Droscha 加工成前体 miRNAs (pre-miRNAs); 之后被核蛋白 Ran-GTP 与核转运受体 exportin-5 转运出核进入细胞质, 再通过 Dicer 酶剪切转化为成熟 miRNA [4]。miRNA 经典作用机制是结合 mRNA 的 3'端非编码区(3'-UTR), 使 mRNA 的翻译过程被抑制或降解来抑制靶基因表达[5]。据报道, miRNA 几乎参与所有细胞的生长、发育、分化、代谢等生物活动, 其表达水平更是与许多疾病密切相关[6]。在肿瘤方面, 通过多种信号传导途径参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、黏附、侵袭和转移, 而且与靶向治疗、放化疗等抗肿瘤的治疗效果密切相关, 亦可充当癌基因或抑癌基因而发挥作用。miR-155 是 miRNAs 中的一种, 与多种恶性肿瘤有密切关系。

## 3. miR-155 与妇科恶性肿瘤

### 3.1. miR-155 与乳腺癌

女性中最常见的恶性肿瘤之一乳腺癌, 近年来的发病率有所升高, 发病年龄也越来越年轻化[7], 找到一种合适的生物标记物及更完善的治疗策略是临床关注点。Liu 等[8]采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 和 western blot 方法检测分析人乳腺癌组织 miR-155 及转化生长因子  $\beta$  受体 II 型(TGFBR2)的表达水平,

并运用 MTT 法测定 miR-155 对乳腺癌细胞的增殖作用。随后分析了 TGFBR2 和上皮-间充质转化(EMT) 相关分子, miR-155 与 TGFBR2 的直接结合则使用双荧光素酶试验进行验证。结果显示, 与配对的正常组织相比, miR-155 在乳腺癌组织中表达水平较高, TGFBR2 表达水平较低; miR-155 过表达与乳腺肿瘤大小、TNM 分期和淋巴结转移密切相关, 与患者的年龄之间无明显相关性; 过表达的 miR-155 可能通过靶向下调 TGFBR2 促进癌细胞的增殖。基于实验推断 miR-155 可能成为乳腺癌患者的一种新的诊断标志物和治疗靶点。Fan 等[9]采用一种滚环扩增(BRCA)方法测量血清循环 microRNAs (c-miRNAs)水平, 发现 I 期乳腺癌患者血清 c-miR-155 水平高于健康对照组( $P < 0.0001$ ), 在几种乳腺癌分子亚型(HER-2 过表达、Luminal A、Luminal B 和三阴性乳腺癌)中, 表达水平也高于健康对照组。这些结果表明, c-miR-155 水平可以作为改善早期诊断的生物标志物, 而检测 c-miR-155 水平则使用具有较高敏感性、特异性和准确性的 BRCA 法。Song 等[10]发现, 在三阴性乳腺癌患者中, 表达上调的 miR-155 与下调的已被证实为肝癌的肿瘤抑制因子 LncRNA NEF 呈负相关, 考虑 LncRNA NEF 可能通过负调节 miRNA-155 参与三阴性乳腺癌细胞的迁移和侵袭。另有学者[11]实验发现 miR-155 大量表达明显增加了乳腺癌细胞的增殖和迁移( $p < 0.05$ ), 蛋白质印迹进一步证明过表达的 miR-155 靶向作用于 SOCS1 及 MMP16, 该研究认为过表达的 miR-155 可以靶向降低 SOCS1 的表达水平和上调 MMP16 的表达水平, 对乳腺癌细胞的增殖和侵袭有促进影响。

### 3.2. miR-155 与宫颈癌

原发于子宫颈组织的宫颈癌, 发病率占妇女恶性肿瘤第二位, 死亡率也较高。世界卫生组织统计显示, 每年约有 53 万新病例, 25 万女性死于宫颈癌[12]。一些研究[13][14]表明, EMT 在宫颈癌的进展和转移中起重要作用, 随着癌症转移到身体其他部位, 宫颈癌患者的预后显著下降, 多因复发而死亡; 上调的 miR-155 可抑制表皮生长因子(EGF)诱导的宫颈癌 EMT, 增加宫颈癌细胞对顺铂治疗的敏感性。但一些学者却在宫颈癌组织中发现表达水平升高的 miR-155, 其下调抑制了肿瘤细胞的生长。例如 Lao 等[15]采用 RT-qPCR 检测到与邻近正常组织相比, miR-155 在宫颈癌组织中表达上调; 四甲基偶氮唑盐比色法和 BrdU 掺入法证明 miR-155 过表达可促进宫颈癌细胞的增殖。流式细胞仪分析显示, miR-155 的低表达促进了宫颈癌细胞凋亡和诱导细胞周期停滞; 荧光素酶报告基因分析表明 LKB1 是 miR-155 的靶基因。整个研究提示 miR-155 通过靶向调节 LKB1 的表达促进宫颈癌细胞的增殖。Fang [16]也认为表达上调的 miR-155 参与宫颈癌进展, 并且与肿瘤分期、血管侵犯、淋巴结转移和 HPV 相关。同时采用 Kaplan-Meier 生存分析方法分析了与患者总生存期的关系, 多因素 COX 回归分析显示 miR-155 升高是宫颈癌的独立预后指标。近些年的研究[17]又证明了过表达的 miR-155 可在一定程度上逆转下调的 LncRNA TCF7 对宫颈癌细胞侵袭和迁移的抑制作用, 为宫颈癌的分子机制和临床治疗提供了新的调控策略。

### 3.3. miR-155 子宫内腺癌

子宫内腺癌是女性生殖系统恶性肿瘤之一, 目前与 miR-155 相关的研究较少。Jia 等[18]报道, 上调的 miR-155 抑制 p38MAPK14 基因的表达, 进而损害了子宫内腺癌中树突状细胞介导的抗肿瘤免疫作用, 为抗子宫内腺癌提供了新的策略。另有研究[19]说明 miR-155 过表达可降低 Mylk 活性, 促进不受控制的增殖, 这或许与肿瘤进展有关, 推测 miR-155 可能成为子宫内腺癌的潜在诊断标志物。

## 4. miR-155 与肺癌

肺癌是最常见的癌症之一, 是全球新发病例数第二位的癌症(乳腺癌的新发病例数最高), 且是全球癌症致死的首要原因[20]。肺癌的发病及进展机制尚不明确, 很多肺癌患者早期不易确诊, 而晚期手术、药物等治疗方式效果差, 预后不佳。早期筛查可以使患者在初期得到合理的治疗, 大大降低治疗费用和死

亡率。Shao 等[21]对相关文献及研究进行荟萃分析,发现 miR-155 在肺癌的诊断中具有一定的敏感性和特异性;而预后 meta 分析表明,上调的 miR-155 可能与肺癌患者的不良临床结局无关,这与既往一些预后研究的结果相悖。最后推断 miR-155 可能是检测肺癌的潜在生物标志物,但不是预测肺癌结果的有效生物标志物,并建议进行更多设计良好的研究,以确认 miR-155 对肺癌诊断和预后的价值。Zhu [22]等提到,在他们之前的研究中已成功利用壳聚糖纳米颗粒作为 miR-155 分子信标载体,检测到了肺癌细胞中的 miR-155。近期又以肺癌细胞、皮下异种移植模型和转基因小鼠模型为研究对象,靶向奥曲肽(OCT)偶联壳聚糖-分子信标(CS-MB)纳米颗粒合成 CS-MB-OCT,并特异性结合肺癌细胞表达的生长抑素受体 2 (SSTR2),达到在体内外鉴定肺癌细胞和成像 miR-155 的目的。此研究动态展示了从正常肺组织到不典型增生、腺瘤、原位癌和腺癌的过程,为肺癌的早期筛查提供了新思路、新方法和新技术。一些研究证明,miR-155 也与肺癌的耐药相关,在 Zhang 等[23]的研究中,发现 miR-155 通过 Apaf-1 调控的通路调节细胞凋亡和 DNA 损害,从而降低肺癌细胞对顺铂的敏感性。

## 5. miR-155 与消化系统恶性肿瘤

### 5.1. miR-155 与胃癌

胃癌全球高发,对人类生命健康有严重威胁[24],胃癌早期可无明显临床表现错过治疗时机,而晚期预后差,所以识别新的生物标志物对延长患者生存至关重要。miRNAs 被证实在包括胃癌在内的肿瘤的生理和病理状态中发挥多种作用,近些年一些学者发现 miR-155 与胃癌具有一定相关性,但具体结论有所不同。Li 等[25]发现与胃上皮细胞系(GES-155)相比,miR-155 在胃癌细胞系中明显降低,猜测它可能具有抗肿瘤作用。进一步实验证明,过表达的 miR-155 显著抑制胃癌细胞的侵袭、转移和黏附,其机制可能为靶向降低 SMAD2 的蛋白水平。综上,该研究认为 miR-155 可能具有肿瘤抑制因子的作用,通过靶向 SMAD2 来调节胃癌细胞转移,这或许有助于开发治疗转移性胃癌的新的诊断和治疗靶点。Ma 等[26]部分结论与 Li 相似,研究发现 miR-155 在胃癌组织及细胞系中的表达均显著低于正常对照,其表达水平与肿瘤大小和病理分期呈负相关,与患者的年龄、性别和肿瘤位置之间没有任何明显的联系,这提示 miR-155 具有作为早期胃癌的诊断标志物的潜力。随后的体外实验进一步证明了 miR-155 可以通过诱导胃癌细胞周期停滞在 G0-G1 期来抑制癌细胞周期进程,并诱导了癌细胞的凋亡。

然而,另外一些研究却发现 miR-155 在胃癌的组织及细胞系中表达上调,而且在与肿瘤病理参数及分期的关系方面观点也不一致。在张[27]的研究中,胃癌组织中 miR-155 的表达水平显著高于癌旁正常对照组织( $P < 0.05$ );miR-155 的表达水平与患者年龄、性别、肿瘤浸润深度无相关( $P > 0.05$ ),与淋巴结转移相关( $P < 0.05$ ),并且随着临床分期增高而升高,III-IV期明显高于 I-II 期( $P < 0.05$ )。曹[28]也在胃癌组织中检测到比癌旁组织更高表达水平的 miR-155,却认为其表达水平与淋巴结转移明显相关( $P < 0.05$ ),而与性别、分化程度、侵犯层次、TNM 分期无明显相关性。近些年的研究证明上调的 miR-155 通过多种途径参与肿瘤的发展及耐药:Bmi-1 被证明可以诱导 miR-27a 和 miR-155 的表达,从而通过靶向胃癌中的 RKIP 来促进肿瘤转移和化学耐药性[29];转化生长因子  $\beta$  受体 2 (TGF $\beta$ R2)的失活与癌细胞生长和转移相关,过表达的 miRNA55 可抑制 TGF $\beta$ R2 的表达,进而促进胃癌细胞增殖和迁移[30];Yin 等[31]验证了 miR-155 通过 MRTF-A/miR-155/SOX1 通路介导胃癌迁移和侵袭。以上研究说明 miR-155 或许能作为胃癌未来诊断及评估病情的指标,亦有可能通过减弱 miR-155 水平进行胃癌治疗。

### 5.2. miR-155 与结直肠癌

结直肠癌(CRC)居世界上常见癌症的第三位,也是癌症相关死亡的第二大原因[32]。结直肠癌受到多种基因的调控,从基因水平研究结直肠癌成为近些年的热点。Nassar 等[33]测定了结直肠癌患者及健康受

试者血浆中的多种 miRNA, 发现癌症患者的 miR-155 显著上调, 但未进一步验证具体作用机制。Zhang 等[34]的研究提到, 肿瘤抑制因子 PTPRJ 是 miR-155 在结直肠癌中的一个靶基因; miR-155 可直接与 PTPRJ mRNA 的 3'非翻译区结合, 抑制 PTPRJ 的 mRNA 和蛋白水平, 通过 miR-155/PTPRJ/AKT 轴参与结直肠癌细胞增殖和迁移。据报道,  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)是介导细胞间黏附和基因转录调控的关键信号因子, 参与多种恶性肿瘤发生发展。Liu [35]等的实验证明了 miR-155 与  $\beta$  连环蛋白在结直肠癌中可能的作用机制, 发现 miR-155 直接在转录水平上调  $\beta$ -连环蛋白促进结肠癌细胞的侵袭能力, 提示 miR-155 可能作为一种新的肿瘤转移诊断和治疗的候选生物标志物具有独特的潜力。

### 5.3. miR-155 与肝癌

肝癌的发病率和死亡率都较高, 可由肝炎病毒感染、黄曲霉素 B1 摄入、致癌化学物质等多种危险因素诱发, 这些危险因素最终在基因层面影响肿瘤的发生发展。目前已知多个 miRNA 与肝癌的增殖、迁移及耐药等相关, 例如 miR-26、miR199 低表达促进肝癌细胞的增殖, miR-151 高表达促进癌细胞的转移, miR-429 水平升高与肿瘤化疗耐药有关[36]。近些年的研究也证明了 miR-155 也参与肝癌发生发展的调控。Wang 等[37]发现与配对的正常组织相比, miR-155 在肝癌组织中表达降低, 进一步实验证明 miR-155 能显著抑制肝癌细胞的增殖和侵袭, 并将 SRPK1 确定为 miR-155 的靶基因。与上述结论不同, 有研究发现 miR-155 在乙型肝炎病毒(HBV)相关肝癌患者血浆中表达上调, Niu 等[38]阐明, 上调的 miRNA-155 抑制 PTEN/PI3K-AKT 通路, 促进肝癌细胞恶性转化, 阻断 miR-155 表达可减弱 HBV 编码蛋白 X (HBX)的增殖促进和侵袭作用, 此研究为 HBV 相关肝细胞癌的治疗提供了新的治疗略。

### 6. miR-155 与血液系统恶性肿瘤

血液系统恶性肿瘤近年来一直处于治疗进展的最前沿, 特别是在免疫治疗研究中, 部分原因可能是血液肿瘤采样的便利性。多项研究表明, miRNA 在血液系统恶性肿瘤发挥致癌基因或肿瘤抑制基因的作用, 其途径是多样的。例如 Zheng 等[39]的研究发现, 血清 miR-155 通过调节 PD-1/PD-L1 介导的与肿瘤微环境中 CD8+ T 细胞的相互作用而与淋巴瘤的进展有关, 认为恢复 CD8+ T 细胞的数量和功能是治疗 EBV 相关淋巴系统恶性肿瘤的一种有前景的临床策略。另外也有学者发现, 血浆 miR-155 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中显著上调, 且 miR-155 水平升高的病例与 miR-155 表达水平低的病例相比, 总生存期更短, 鉴于上述发现, 认为循环 miR-155 可能作为 DLBCL 预后的预测工具之一[40]。在急性髓系白血病(AML)中, 血浆 miR-155 的表达同样显著升高, 其通过 lncRNA MEG3/miR-155/ALG9 轴参与 AML 的增殖及耐药进程, 提示此通路对于 AML 耐药早期诊断和治疗有重要意义[41]。

### 7. miR-155 与其他恶性肿瘤

另外一些研究表明, miR-155 还与膀胱癌、神经胶质瘤、前列腺癌相关。Wang 等[42]发现 miR-155 在膀胱癌组织中的表达高于邻近正常膀胱组织, 且高表达 miR-155 的患者五年生存率显著低于 miR-155 表达水平相对低的患者, 表明 miR-155 可能是膀胱癌预后的潜在生物标志物。另外, 在神经胶质瘤组织中 miR-155 的表达也显著增加, 作用机制可能是靶向调节 CDX1 表达, 同时也发现高表达 miR-155 的患者总生存期较差, 这为神经胶质瘤患者提供了新的治疗策略[43]。Chen 等[44]研究证明, miR-155 直接靶向作用于 TERF1, 通过 EMT 通路促进前列腺癌的迁移和侵袭。

## 8. 结论

miR-155 可调控多种靶基因、通过不同途径参与肿瘤的增殖、转移等过程, 并与肿瘤的分期、预后及耐药相关, 其表达均与正常组织或细胞有显著差异, 具有一定的诊断意义。但在某些恶性肿瘤, 尤其

是胃癌方面的观点有明显争议,可能与组织与体外细胞培养的差异、实验方法的差异等因素有关,miR-155表达上调或下调及作用机制均未有定论。所以,更多的实验研究 miR-155 在不同肿瘤细胞中的作用机制对其成为恶性肿瘤早期诊疗、预后评估及治疗新靶点具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 王明阳, 王光磊, 陈新亮, 张焱, 龙淼. MicroRNA 的生物学功能及其与肿瘤诊断和治疗的研究进展[J]. 动物医学进展, 2018, 39(1): 95-98.
- [2] Lee, R.C., Feinbaum, R.L. and Ambros, V. (1993) The C. Elegans Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-14*. *Cell*, **75**, 843-854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y)
- [3] Khan, S., Ayub, H., Khan, T. and Wahid, F. (2019) MicroRNA Biogenesis, Gene Silencing Mechanisms and Role in Breast, Ovarian and Prostate Cancer. *Biochimie*, **167**, 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.09.001>
- [4] Pattarayan, D., Thimmulappa, R.K., Ravikumar, V. and Rajasekaran, S. (2018) Diagnostic Potential of Extracellular MicroRNA in Respiratory Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **54**, 480-492. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8589-9>
- [5] 李欣, 罗小玲. miRNA 调控肿瘤微环境的研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(3): 245-248.
- [6] Krol, J., Loedige, I. and Filipowicz, W. (2010) The Widespread Regulation of microRNA Biogenesis, Function and Decay. *Nature Reviews Genetics*, **11**, 597-610. <https://doi.org/10.1038/nrg2843>
- [7] 马威, 陈爱娣, 古日珍, 朱利容, 郭君. 不同检查联合在乳腺癌中的诊断价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(21): 203-204.
- [8] Liu, X., Li, Y., Li, Z. and Hou, T. (2021) MiR-155 Promotes Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition of MCF-7 Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 218. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9650>
- [9] Fan, T., Mao, Y., Sun, Q., Liu, F., Lin, J.-S., Liu, Y., Cui, J. and Jiang, Y. (2018) Branched Rolling Circle Amplification Method for Measuring Serum Circulating microRNA Levels for Early Breast Cancer Detection. *Cancer Science*, **109**, 2897-2906. <https://doi.org/10.1111/cas.13725>
- [10] Song, X., Liu, Z. and Yu, Z. (2019) LncRNA NEF Is Downregulated in Triple Negative Breast Cancer and Correlated with Poor Prognosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **51**, 386-392. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz021>
- [11] Zhang, W., Chen, C.-J. and Guo, G.-L. (2018) MiR-155 Promotes the Proliferation and Migration of Breast Cancer Cells via Targeting SOCS1 and MMP16. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 7323-7332.
- [12] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
- [13] Lei, C., Wang, Y., Huang, Y., Yu, H., Huang, Y., Wu, L. and Huang, L. (2012) Up-Regulated miR155 Reverses the Epithelial-Mesenchymal Transition Induced by EGF and Increases Chemo-Sensitivity to Cisplatin in Human Caski Cervical Cancer Cells. *PLOS ONE*, **7**, e52310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052310>
- [14] Qureshi, R., Arora, H. and Rizvi, M.A. (2015) EMT in Cervical Cancer: Its Role in Tumour Progression and Response to Therapy. *Cancer Letters*, **356**, 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.09.021>
- [15] Lao, G., Liu, P., Wu, Q., Zhang, W., Liu, Y., Yang, L. and Ma, C. (2014) Mir-155 Promotes Cervical Cancer Cell Proliferation through Suppression of Its Target Gene LKB1. *Tumor Biology*, **35**, 11933-11938. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2479-7>
- [16] Fang, H., Shuang, D., Yi, Z., Sheng, H. and Liu, Y. (2016) Up-Regulated microRNA-155 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **83**, 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.006>
- [17] Chen, Y.-Z., Wang, J.-W., Meng, F.-C., Yang, P., Zhang, X.-G. and Wu, H.-Z. (2019) LncRNATCF7 up-Regulates DNMT1 Mediated by HPV-18 E6 and Regulates Biological Behavior of Cervical Cancer Cells by Inhibiting miR-155. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 8779-8787.
- [18] Jia, J., Li, X., Guo, S. and Xie, X. (2020) MicroRNA-155 Suppresses the Translation of p38 and Impairs the Functioning of Dendritic Cells in Endometrial Cancer Mice. *Cancer Management and Research*, **12**, 2993-3002. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S240926>
- [19] Hermyt, E., Zmarzły, N., Grabarek, B., Kruszniewska-Rajs, C., Gola, J., Jęda-Golonka, A., Szczepanek, K., Mazurek, U. and Wittek, A. (2019) Interplay between miRNAs and Genes Associated with Cell Proliferation in Endometrial Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 6011. <https://doi.org/10.3390/ijms20236011>
- [20] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.

- [21] Shao, C., Yang, F., Qin, Z., Jing, X., Shu, Y. and Shen, H. (2019) The Value of miR-155 as a Biomarker for the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1103. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6297-6>
- [22] Zhu, H.-Z., Hou, J., Guo, Y., Liu, X., Jiang, F.-L., Chen, G.-P., Pang, X.-F., Sun, J.-G. and Chen, Z.-T. (2018) Identification and Imaging of miR-155 in the Early Screening of Lung Cancer by Targeted Delivery of Octreotide-Conjugated Chitosan-Molecular Beacon Nanoparticles. *Drug Delivery*, **25**, 1974-1983. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1516003>
- [23] Zang, Y.-S., Zhong, Y.-F., Fang, Z., Li, B. and An, J. (2012) MiR-155 Inhibits the Sensitivity of Lung Cancer Cells to Cisplatin via Negative Regulation of Apaf-1 Expression. *Cancer Gene Therapy*, **19**, 773-778. <https://doi.org/10.1038/cgt.2012.60>
- [24] 吕炎, 王艳华, 苏利佳, 苏华华. miRNA-122 在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(18): 1847-1851.
- [25] Li, C.-L., Nie, H., Wang, M., Su, L.-P., Li, J.-F., Yu, Y.-Y., Yan, M., Qu, Q.-L., Zhu, Z.-G. and Liu, B.-Y. (2012) Micro-RNA-155 Is Downregulated in Gastric Cancer Cells and Involved in Cell Metastasis. *Oncology Reports*, **27**, 1960-1966.
- [26] Ma, Z., Ma, Y., Xia, Q., Li, Y., Li, R., Chang, W., Chen, J., Leng, Z. and Tao, K. (2016) MicroRNA-155 Expression Inversely Correlates with Pathologic Stage of Gastric Cancer and It Inhibits Gastric Cancer Cell Growth by Targeting Cyclin D1. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **142**, 1201-1212. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2139-y>
- [27] 张南翔. miRNA-155 在胃癌中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [28] 曹兵, 季涛, 周斌, 等. miRNA-155 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(21): 43-45.
- [29] Li, Y., Tian, Z., Tan, Y., Lian, G., Chen, S., Chen, S., Li, J., Li, X., Huang, K. and Chen, Y. (2020) Bmi-1-Induced miR-27a and miR-155 Promote Tumor Metastasis and Chemoresistance by Targeting RKIP in Gastric Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01229-y>
- [30] Qu, Y., Zhang, H., Sun, W., Han, Y., Li, S., Qu, Y., Ying, G. and Ba, Y. (2018) MicroRNA-155 Promotes Gastric Cancer Growth and Invasion by Negatively Regulating Transforming Growth Factor- $\beta$  Receptor 2. *Cancer Science*, **109**, 618-628. <https://doi.org/10.1111/cas.13472>
- [31] Yin, L., Liu, T., Li, C., Yan, G., Li, C., Zhang, J. and Wang, L. (2020) The MRTF-A/miR-155/SOX1 Pathway Mediates Gastric Cancer Migration and Invasion. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01395-5>
- [32] Baidoun, F., Elshiwly, K., Elkeraie, Y., Merjaneh, Z., Khoudari, G., Sarmini, M.T., Gad, M., Al-Husseini, M. and Saad, A. (2021) Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets*, **22**, 998-1009. <https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717>
- [33] Nassar, F.J., Msheik, Z.S., Itani, M.M., Helou, R.E., Hadla, R., Kreidieh, F., Bejjany, R., Mukherji, D., Shamseddine, A., Nasr, R.R. and Temraz, S.N. (2021) Circulating miRNA as Biomarkers for Colorectal Cancer Diagnosis and Liver Metastasis. *Diagnostics*, **11**, Article No. 341. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020341>
- [34] Zhang, X.-F., Tu, R., Li, K., Ye, P. and Cui, X. (2017) Tumor Suppressor PTPRJ Is a Target of miR-155 in Colorectal Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**, 3391-3400. <https://doi.org/10.1002/jcb.25995>
- [35] Liu, N., Jiang, F., Han, X.-Y., Li, M., Chen, W.-J., Liu, Q.-C., Liao, C.-X. and Lv, Y.-F. (2018) MiRNA-155 Promotes the Invasion of Colorectal Cancer SW-480 Cells through Regulating the Wnt/ $\beta$ -Catenin. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 101-109.
- [36] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学, 2015, 27(3): 237-248.
- [37] Wang, Q., Wang, G.-T. and Lu, W.-H. (2021) MiR-155 Inhibits Malignant Biological Behavior of Human Liver Cancer Cells by Regulating SRPK1. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**, Article ID: 1533033820957021. <https://doi.org/10.1177/1533033820957021>
- [38] Niu, L.-J., Huang, T., Wang, L., Sun, X.-F. and Zhang, Y.-M. (2022) HBX Suppresses PTEN to Promote the Malignant Progression of Hepatocellular Carcinoma through mi-R155 Activation. *Annals of Hepatology*, **27**, Article ID: 100688. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100688>
- [39] Zheng, Z., Sun, R., Zhao, H.-J., Fu, D., Zhong, H.-J., Weng, X.-Q., Qu, B., Zhao, Y., Wang, L. and Zhao, W.-L. (2019) MiR155 Sensitized B-Lymphoma Cells to Anti-PD-L1 Antibody via PD-1/PD-L1-Mediated Lymphoma Cell Interaction with CD8+T Cells. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0977-3>
- [40] Ahmadvand, M., Eskandari, M., Pashaiefar, H., Yaghmaie, M., Manoochehrabadi, S., Khakpour, G., Sheikhsaran, F. and Montazer Zohour, M. (2018) Over Expression of Circulating miR-155 Predicts Prognosis in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leukemia Research*, **70**, 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.05.006>
- [41] Yu, Y., Kou, D., Liu, B., Huang, Y., Li, S., Qi, Y., Guo, Y., Huang, T., Qi, X. and Jia, L. (2020) LncRNA MEG3 Con-

- 
- tributes to Drug Resistance in Acute Myeloid Leukemia by Positively Regulating ALG9 through Sponging miR-155. *International Journal of Laboratory Hematology*, **42**, 464-472. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13225>
- [42] Wang, H. and Men, C.-P. (2015) Correlation of Increased Expression of MicroRNA-155 in Bladder Cancer and Prognosis. *Laboratory Medicine*, **46**, 118-122. <https://doi.org/10.1309/LMWR9CEA2K2XVSOX>
- [43] Yang, L., Li, C., Liang, F., Fan, Y. and Zhang, S. (2017) MiRNA-155 Promotes Proliferation by Targeting Caudal-Type Homeobox 1 (CDX1) in Glioma Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **95**, 1759-1764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.088>
- [44] Chen, W., He, L.-N., Liang, Y., Zeng, X., Wu, C.-P., Su, M.-Q., Cheng, Y. and Liu, J.-H. (2020) TERF1 Downregulation Promotes the Migration and Invasion of the PC3 Prostate Cancer Cell Line as a Target of miR-155. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 5209-5218. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11623>