

miR-106a在消化道恶性肿瘤的研究进展

王 慧

青海省人民医院肿瘤内科一病区, 青海 西宁

收稿日期: 2023年9月9日; 录用日期: 2023年10月3日; 发布日期: 2023年10月10日

摘 要

消化道肿瘤早期症状不明显, 且大多症状都缺乏特异性。如胃癌早期仅有上腹部饱胀不适, 结直肠癌早期仅有排便习惯改变等不易引起重视的症状, 缺乏特异性, 待患者出现明显症状就诊时, 已发生深部浸润或远处转移。因此, 尽管近几年诊疗水平在不断提高, 但消化道肿瘤早期检出率仍偏低, 在我国就诊时已处于晚期的肿瘤患者比例仍偏高。因此目前迫切需要高敏感性的筛查手段。微小RNA (miRNA) 是小分子内源性非编码RNA, 大量研究表明miRNA参与消化系统肿瘤、发生发展的多种信号通路的表达并且与肿瘤耐药密切相关, 因此深入研究miRNA在消化系统肿瘤中的作用, 可以进一步发现其在肿瘤的诊断、治疗和预后中的作用, 为提高早期消化道肿瘤筛查率、降低消化道肿瘤的发病率和病死率提供新的思路。本文就miR-106a与消化道肿瘤的诊断、转移、耐药方面进行综述。

关键词

miRNA, 消化道肿瘤, 液体活检

Research Progress of miR-106a in Digestive Tract Malignant Tumors

Hui Wang

Ward 1, Department of Medical Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 9th, 2023; accepted: Oct. 3rd, 2023; published: Oct. 10th, 2023

Abstract

The early symptoms of digestive tract tumors are not obvious, and most of the symptoms are lack of specificity. For example, in the early stage of gastric cancer, only the upper abdomen is full and uncomfortable, and in the early stage of colorectal cancer, only the symptoms such as the change of defecation habits are not easy to pay attention to, and there is no specificity. When the patient has obvious symptoms, deep infiltration or distant metastasis has occurred. Therefore, despite the con-

tinuous improvement in the level of diagnosis and treatment in recent years, the early detection rate of digestive tract tumors is still low, and the proportion of patients with advanced tumors in China is still on the high side. Therefore, there is an urgent need for highly sensitive screening methods. Micro-RNA (miRNA) is a small endogenous non-coding RNA. A large number of studies have shown that miRNA is involved in the expression of multiple signal pathways in the occurrence and development of digestive system tumors and is closely related to tumor drug resistance. Therefore, in-depth study of the role of miRNA in digestive system tumors can further find its role in the diagnosis, treatment and prognosis of tumors. It provides a new idea to improve the screening rate of early digestive tract tumors and reduce the incidence and mortality of digestive tract tumors. This article reviews the role of miR-106a in the diagnosis, metastasis and drug resistance of digestive tract tumors.

Keywords

miRNA, Digestive Tract Neoplasms, Fluid Biopsy

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

消化系统肿瘤是最常见的一类疾病,发生在食管、胃、肝脏、胆管系统、胰腺、肠道等器官[1]。据IARC最新研究报道,2020年约有110万的胃癌新发病例,并且有将近77万人死于胃癌。男性的发病率平均是女性的两倍(分别为15.8/10万和7.0/10万),不同国家的情况有所不同,东亚男性和女性的发病率最高(分别为32.5和13.2);居住在日本(48.1)、蒙古(47.2)和韩国(39.7)的男性发病率最高。非洲的发病率最低,发病率低于5/10万。东亚的男性死亡率(21.1%)和女性死亡率(8.8%)最高[2]。与发展中国家相比,发达国家的死亡比例较低。据预测,到2040年,每年的胃癌负担将增加180万新发病例和130万死亡病例[3]。因此目前迫切需要新的诊疗手段来提高消化道肿瘤的诊疗水平。近几年,miRNA在肿瘤中的表达水平和机制逐渐被人们所重视[4]。

2. miRNA的发现、定义及作用机制

MiRNA (microRNA, miRNA)的发现可以追溯到二十世纪初,虽然miRNA对哺乳动物的生长发育,调节代谢起着至关重要的作用,但第一个发现的miRNA并不是在人类或其他哺乳动物找到的,而是在无脊椎生物体中被发现的[5]。第一个miRNA是由来自于不同实验室的两个分子遗传学家Victor Ambros和Gary Ruvkun同时在秀丽新小杆线虫上进行突变体遗传分析实验时意外发现了一类小分子RNA,这是第一个被发现的miRNA,被命名为Lin-4 [6]。他们发现这个小RNA分子可与Lin-4基因的3-UTR区域配对从而抑制Lin-4的翻译,却不影响该基因的转录过程。到了2000年,科学家又在线虫当中发现了另一个具有类似调控作用的小分子RNA,并将其命名为Let-7,另外,他们发现这类小分子RNA可以调控线虫的正常生长过程,其参与调控从幼虫到成虫的转变的过程。此后越来越多的类似的小分子RNA被发现,科学家们把这一类长度约为19~23个核苷酸,不编码蛋白质的内源性的小分子RNA统称为miRNA,对于miRNA的研究也越来越深入[7]。miRNA经加工修饰后3'端为羟基,5'端为磷酸,在RNA聚合酶II的作用下生成具有较长茎环结构的转录体前体miRNA,在生物体内转录体前体miRNA被核糖核酸酶

(Drosha 酶)切割,产生约 70 碱基大小、具有发夹状结构的 pro-RNA;在细胞质中,pro-RNA 经过核糖核酸内切酶(Dicer 酶)加工生成约 22nt 双螺旋结构的双链 RNA,随后其指导链与靶基因对应的特定蛋白质结合组装成 miRNA 诱导的静默复合物,从而抑制蛋白质的翻译表达过程,即发挥转录后水平基因调控的作用[8][9]。近年来,越来越多的研究发现,miRNA 在多种器官及生物学过程中发挥着重要的调控作用,如其参与细胞的生长发育、增殖、自噬和凋亡等。同时,一些研究表明 miRNA 还与生长信号失调、细胞能量失调、免疫逃避、血管生成、肿瘤发生发展、侵袭及转移等有关[10]。因此,miRNA 的表达失调可能与肿瘤的发生发展密切相关。研究数据显示,miRNA 在多种恶性肿瘤中的表达发生了改变,包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、肝细胞癌和肺癌等。miRNA 不仅可以调控肿瘤细胞的生物学行为,miRNA 还调节多种肿瘤相关基质细胞的生物学作用,包括癌症相关的成纤维细胞、肿瘤内皮细胞、炎症和免疫细胞等[11]。不同的 miRNA 可能参与消化道肿瘤进展的不同病理过程,许多 miRNA 通过调节特定靶基因的表达参与消化道肿瘤的形成和进展。miR-106a 属于 miR-17 家族,是 miR-106a-363 基因簇中最重要的致癌成分[12]。miR-106a-363 基因簇还包括另外 5 个成员:miR-18b、miR-20b、miR-19b-2、miR-92-2 和 miR-363。人的 miR-106a 位于 Xq26.2,由 23 个核苷酸组成。黑猩猩、小鼠和大鼠的 miR-106a 也是位于 X 染色体上,并且与人的 miR-106a 序列高度保守。miR-106a 是一种致癌性 miRNA [13]。目前,许多研究表明 miR-106a 在多种肿瘤中高表达,故其表达紊乱与肿瘤的发生、发展密切相关,miR-106a 作为一种促癌非编码小分子 RNA,在消化道肿瘤中表达水平上调,通过多种机制参与消化道肿瘤的发展及侵袭过程。

3. miR-106a 对消化道肿瘤的诊断价值

近几年,miRNA 对肿瘤的诊断价值逐渐被人们所重视,研究发现,血浆中突变的 DNA 模板来自濒临死亡的癌细胞,因此血浆中的 miRNA 可以作为肿瘤形成的微妙的特异性标记。外泌体在 20 世纪 80 年代最初由 Trams 等首次发现[14]。外泌体是由细胞分泌的外囊泡,内含微小 RNA (miRNA)、mRNA、小分子蛋白等多种生物活性物质,在肿瘤进展、诊断等方面发挥重要作用[15]。外泌体包裹的 miRNA 具有很好的生物稳定性并且可以从尿液、血液、唾液、乳汁及脑脊液等多种体液中分离得到,容易获取,因此,可以通过动态监测血浆外泌体表达的 miR-106a 水平来评估病情[16]。研究发现,消化道恶性肿瘤的患者血浆外泌体 miR-106a 水平明显高于消化道良性息肉及其他良性病变的人群[17]。并且,在消化道恶性肿瘤人群中,基线期血浆外泌体表达的 miR-106a 水平高的患者人群比表达水平低的人群有更短的 PFS 和 OS 及更高的复发风险。另外,miR-106a 的表达水平与结直肠癌肿瘤的病理类型密切相关,研究发现,腺癌组织的 miR-106a 表达水平要高于粘液样癌组织[18]。Wang 等发现 miR-106a 在大肠癌患者血浆中表达明显上调,并且 miR-106a 出现上调的时间比影像学表现出现更早,另外血浆 miRNA 水平还可作为评估是否存在假性进展的工具;假性进展是指尽管机体对化疗、放疗、免疫治疗等有临床反应,但影像学上肿瘤大小的较初始增加;故临床评价疗效时易误评为 PD,假性进展的发生可能与免疫炎症有关,这使得肿瘤在影像学上表现出较前进展,肿瘤体积更大,而实际上它正在消退[19]。区分进展与假性进展的其他工具对于临床决策制定很重要。超进展是一种免疫检查点阻断导致肿瘤增长速度加快的现象[20]。正在经历超进展的患者的早期预测标志物将有助于在等待成像结果之前将患者转变为更有效的治疗。因此,miR-106a 与其他多个 miRNA 联合或可提高消化道肿瘤的早期诊治率[21]。另外,Tsujiura 等[22]对 10 例胃癌患者进行胃癌根治术治疗前后的血浆 miRNA 水平进行对比分析后发现,有 5 种 miRNA (miR-106a、miR-106b、miR-21、miR-17-5p 和 let-7a)的表达水平在胃癌患者中显著升高;进一步选取 69 例胃癌患者和 30 例健康人进行验证,发现胃癌患者血浆中 miR-17-5p、miR-21、miR-106a、miR-106b 和 let-7a 的表达水平明显高于正常人这 5 种 miRNA 的表达水平,并且差异具有统计学差异。另外,Komatsu [23]等对 69 例胃癌患者血浆 miRNA 表达水平与患者的预后进行研究分析,发现血浆 miR-21 和 miR-106a 高表达的患者术后生存

率及预后较低表达者差,进一步验证了动态分析 miR-106a 表达水平对患者的诊疗具有一定意义。Kang [24] 等从细胞和组织层面进一步验证 miR-106a 的诊断价值,他们进行细胞学研究发现与正常胃黏膜上皮细胞 GES-1 比较, miR-106a-5p 在不同分化程度的胃癌细胞 AGS、SGC-7901、MKN-45、MGC-803、BGC-823 及 HGC-27 中的表达量明显上调($P < 0.001$),而在 MKN-28 细胞中未见上调($P > 0.050$);并对癌旁组织和癌组织的 miR-106a-5p 水平进行分析发现:与相应的癌旁组织比较, miR-106a-5p 在胃癌组织中的表达量在 36 例中表达上调(即高表达),在 18 例中表达下调(即低表达),4 例变化不明显。miR-106a-5p 在胃癌组织中表达与淋巴结转移($P = 0.003$)和侵犯深度($P = 0.034$)有关。因此 miRNA 作为消化道肿瘤早期诊治的方法是可行的。miRNA 可作为消化道恶性肿瘤的早期诊断标志物,并且对肠道恶性肿瘤的类型有一定的指导意义。

4. miR-106a 与消化道肿瘤转移的关系

Wei [25] 等发现 miR-106a 促进消化道恶性肿瘤的转移的原因之一可能与其靶向作用于 TIMP2 有关, circ_0045943 对胃癌转移的产生影响也有可能是通过靶向作用于 miR-106a 进而影响下游 TIMP2 等靶位点,从而使得细胞外基质完整性破坏调节重塑。Zhang [26] 等发现, miR-106a 与 TIMP2 特异性结合后启动胃癌侵袭-转移反应。TIMP 家族是基质金属蛋白酶(MMPs)的天然抑制剂, MMPs 能够特异性参与介导降解破坏细胞外基质和基底膜的主要成分——IV 型胶原,并参与 I 型胶原的降解, MMP2、MMP9 共同作用降解其他细胞外基质成分从而促进肿瘤的侵袭和转移[27]。而 TIMP2 作为一种分布广泛的内源性的 MMP 的天然抑制剂,具有抑制其蛋白水解的作用[28]。因此, TIMP 的降解是肿瘤侵袭和转移的先决条件。为明确 miR-106a 异常表达对 ECM 的作用,进行蛋白检测发现除 TIMP2 在 miR-106a 抑制后表达增高外, MMP2、MMP9 的表达均下降;同时伴随着上皮性标记物 E-cadherin 表达升高,间质性标记物 N-cadherin 表达降低,说明 miR-106a 的异常表达可以导致胃癌细胞获得间质样表型,有 EMT 转化的趋势; MMP2/9 与 TIMP2 比例失调,基底膜有可能在 miR-106a 的作用下得以降解。因此, miR-106a 的上调可能会发挥致癌作用,通过靶向作用于 TIMP2 增加肿瘤细胞的活力和侵袭力,促进肿瘤细胞的转移。相反,敲低 TIMP2 可以抑制 miR-106a 所诱导的肿瘤增殖和转移。这些发现证实, miR-106a 可以促进消化道肿瘤的发生、发展。在许多胃癌类型中, miR-106a 普遍存在升高,位于上游直接对抗抗转移基因(如 TIMP2), miR-106a 可以抑制 TIMP2 在转录后水平的表达;调控的靶基因随后促进消化道肿瘤细胞的转移。miR-106a 和 TIMP2 的负相关最终有助于增强胃癌的进展。胃癌中特异性表达的 miR-106a 富集于外泌体中,外泌体和其他因素可以对周围肿瘤细胞重新编程,改变周围肿瘤细胞的生存和转移能力。外泌体起源于细胞膜的向内出芽,在机体的调控下选择性的包裹一些细胞质成分(蛋白质、脂质和核酸等),形成多个管腔内囊泡(multivesicular body, MVB)后被释放到细胞外[29]。肿瘤来源外泌体作为一种重要的细胞与细胞间物质交换和信息传递的途径,在肿瘤进展中发挥着重要作用。例如,外泌体可以通过靶向作用于 VEGF、HIF 等与血管生成的关键分子促进新生血管生成,为肿瘤的生长提供氧气和营养从而促进肿瘤的生长和侵袭。胃癌细胞源性外泌体包裹的 miR-106a 可能与癌的腹膜转移相关,而间皮细胞 MMT 转化(Macrophage-Myofibroblast Transition, 巨噬细胞-肌成纤维细胞转化, MMT)可能与外泌体介导的 miR-106a 靶向 Smad7 激活 TGF- β 信号通路相关[30]。肌成纤维细胞(Cancer Associated Fibroblasts, CAFs)为细胞是一类形态较大的梭形细胞,同时兼具平滑肌细胞和成纤维细胞的特征。多项体外培养实验结果表明肿瘤间质肌成纤维细胞在促进永生上皮细胞的恶性转化方面可能起着重要作用。Orimo [31] 等将从乳腺癌组织中分离的 CAFs 与乳腺癌细胞一起共移植培养,结果发现与对照组正常成纤维细胞相比, CAFs 具有一定的促进肿瘤生长和增强肿瘤血管形成的能力;将前列腺永生上皮细胞和从肿瘤间质中提取的 CAFs 一起共培养后会形成恶性肿瘤,而正常组织成纤维细胞不具有该特性,这些结果都表明, CAFs 具

有促进肿瘤发生、发展的能力。其促进肿瘤增殖的机制可能为肌成纤维细胞可分泌多种生长因子,如分泌表皮生长因子家族、胰岛素样生长因子家族及转化生长因子家族等,这些因子作用于肿瘤的上皮细胞,进而促进肿瘤细胞的增殖。另外,研究发现肿瘤间质肌成纤维细胞的数量与肿瘤间质淋巴细胞的浸润数量之间存在反相关,表明肌成纤维细胞能抑制抗肿瘤免疫反应,并且肌成纤维细胞与间质微血管密度呈正相关,这为肿瘤的生长增殖提供了良好的肿瘤微环境[32]。这些研究提示该细胞在限制宿主的抗肿瘤免疫反应和促进肿瘤血管形成方面可能有着一定的影响。另外,有研究发现 miR-106a 也能靶向作用于 S1PR1 (鞘氨醇-1-磷酸受体)发挥促血管生成和增强血管通透性的作用,鞘氨醇-1-磷酸受体(S1PRs)是受鞘氨醇-1-磷酸(S1P)激活的一类膜受体家族,共有 S1PR1-5。其中最重要也是研究最多的是鞘氨醇-1-磷酸受体-1 (S1PR1)。S1PR1 也被称为内皮细胞分化基因(endothelialdifferentiationgene1, EDG1),是一类 G 蛋白偶联受体,研究发现其在内皮细胞中表达量较高。肿瘤组织中内皮细胞 S1PR1 受体表达升高时可以使肿瘤生长延缓同时增加新生血管稳定性,而 S1PR1 受体表达水平受到 miR-106a 的调控[33]。结直肠癌细胞通过外泌体与内皮细胞交流,升高内皮细胞中 miR-106a 的表达量从而抑制内皮细胞 S1PR1 的表达,miR-106a 抑制 S1PR1 的表达,进而抑制 VE-cadherin 蛋白的细胞膜定位,促进血管新生且使新生血管通透性提高,并增加肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,最终促进结直肠癌转移。除此之外,miR-106a 还可招募髓源抑制细胞(MDSCs)从而促进恶性肿瘤的侵袭和转移。MDSCs 是一类起免疫抑制作用的细胞,其广泛存在于肿瘤微环境中,并且是介导肿瘤免疫逃逸的主要效应细胞群[34]。大量研究结果证实肿瘤微环境中的 MDSCs 可以通过抑制 CD8⁺T 细胞、NK 细胞的免疫功能,发挥其促肿瘤效应[35] [36]。比如,在肝母细胞瘤中,miR-106a 可通过 PTEN-AKT 信号通路上调 VEGF 的表达,募集 MDSCs 进入肿瘤微环境,从而抑制 CD8⁺T 细胞、NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,进而促进肿瘤的进展过程[37]。另外,外泌体中的 miR-106a 可以通过下调 PTEN 靶基因,活化 AKT 信号通路,促进 VEGF 的分泌,进而促进新生血管的形成,为肿瘤侵袭提供良好的环境来增强肿瘤细胞的增殖与转移能力。

5. miR-106a 与消化道肿瘤耐药

miR-106a 是一种致瘤性的 miRNA,在多种肿瘤中表达水平发生变化并与促进肿瘤耐药性密切相关。而多药耐药是消化道肿瘤化疗失败最常见的原因之一。最近,一些研究已经确定大量 miRNA 参与了胃癌细胞的多药耐药发生过程。目前已有数据也证明了 miR-106a 是 miR-106a-303 群中最重要的促癌成分之一,可以通过靶向作用于 RUNX3 来调节人类胃癌细胞的多药耐药[38]。Guo [39]等的研究报告中指出,RUNX3 通过抑制 Bcl-2 蛋白、多药耐药基因-1 (MDR-1)及多药耐药相关蛋白-1 (MRP-1)的表达来实现抑癌和化疗药物对消化道肿瘤细胞的致敏,而 miR-106a 高表达可抑制 RUNX3 的表达水平,从而降低消化道肿瘤对化疗药物的敏感性,最终导致耐药。Horiguchi 等[40]也发现 RUNX3 的下调也通过诱导 MRP-1 的表达导致胰腺肿瘤对吉西他滨的耐药。目前,人类多药耐药细胞系 SGC-7901/ADR 和 SGC-7901/VCR 被广泛用作胃癌细胞多药耐药研究的体外模型,它们是从人类胃腺癌细胞株 SGC-7901 中逐步筛选而来的。miRNA 和蛋白表达谱已经在 SGC-7901/VCR 及其亲本细胞系之间得到了证实。通过研究发现,与 SGC-7901 细胞相比,SGC-7901/ADR 和 SGC-7901/VCR 细胞中的 miR-106a 表达增加,这些研究发现充分证明了 miR-106a 高表达与肿瘤耐药相关[38]。此外,受 miR-106a 变种 DNA 或抑制剂调节的 miR-106a 可以改变胃癌细胞对化疗药物,如 ADR、CDDP 和 5-FU 的敏感性。miR-106a 还可通过调节 P-gp 的水平来诱导耐药,P-gp 是 ATP 结合盒(ABC)转运体之一,由 MDR-1 基因编码,在胃癌细胞系和肿瘤中表达增加,并且通过增加毒性药物的外排对胃癌细胞的多药耐药的形成和发展起到了至关重要的作用,抑制 P-gp 的表达可逆转多药耐药。Zhang 等[38]研究结果揭示了 miR-106a 的转染能显著提高 P-gp 的表达水平。此外,补充 P-gp 抑制剂维拉帕米逆转了 miR-106a 诱导的 ADR 释放指数的增加,表明 P-gp 的上调可能

是 miR-106a 导致药物外排的原因之一。多药耐药也参加了胃癌细胞逃避凋亡的过程。细胞凋亡的改变可能会影响化疗药物的效率。多项研究证实了 miR-106a 高表达抑制了药物诱导的胃癌细胞凋亡,其机制可能是在增加抗凋亡分子 BCL-2 表达的同时抑制促凋亡分子 BAX 的表达。这些结果表明了 miR-106a 可能通过降低癌细胞对凋亡分子的敏感性来促进胃癌细胞的多药耐药。而 miR-106a-5p 对于肿瘤增殖及侵袭作用和耐药性方面与 miR-106a 的作用相反。miR-106a-5p 是 miR-106a 的剪切成熟体,其能够通过调节细胞表面 Fas 相关丝氨酸蛋白酶活性,从而影响下游 ERK1/2 的表达水平及活性,进而调控肿瘤细胞的增殖能力及凋亡[41]。细胞外信号调节激酶 2 (ERK2) 属于 MAP 激酶家族成员,可参与细胞增殖、分化及转录调控等多种细胞代谢过程[42]。ERK2 在乳腺癌、肺癌等多种肿瘤中异常表达,并可促进肿瘤细胞的增殖及转移,与患者不良预后密切相关[43]。有学者研究发现,卵巢癌及甲状腺癌细胞中抑制 miR-106a-5p 表达后,ERK2 表达显著上调,肿瘤细胞增殖及迁移能力增强且对化疗药物顺铂(DDP)的耐药性提高[44]。在此研究基础上,为了进一步验证 miR-106a-5p 对逆转 DDP 耐药的机制,Liu 等[45]进行了细胞实验,研究发现 miR-106a-5p 通过靶向抑制 ERK2 表达降低胃癌细胞对 DDP 的耐药性,该机制可能与逆转上皮间质转化过程、改变增殖凋亡相关蛋白表达、降低耐药基因 MDR1 水平有关。因此,miR-106a 可以通过靶向作用于 RUNX3 来诱导人类胃癌细胞的多药耐药,而它的剪切成熟体 miR-106a-5p 与其作用相反,miR-106a-5p 表达可能通过直接下调 ERK2 表达降低肿瘤细胞增殖、侵袭能力,并逆转肿瘤细胞对 DDP 的耐药性,该机制可能与改变增殖凋亡相关蛋白 CyclinD1 和 Caspase3 的表达水平、逆转上皮间质转化过程、降低耐药基因 MDR1 表达水平有关。

6. 总结

miR-106a 作为一种促肿瘤调控因子,与消化道肿瘤的发生、发展密切相关。首先,miR-106a 水平上调可通过靶向作用于 TIMP2 促进细胞增殖,并且促进肿瘤细胞的侵袭转移。此外,外泌体介导的 miR-106a 转运靶向作用于 Smad7 激活 TGF- β 信号通路从而促进巨噬细胞-肌成纤维细胞(CAFs)转化,CAF 具有更强的促进肿瘤生长和增强肿瘤血管形成的能力,也有研究发现 miR-106a 靶向作用于 S1PR1 (鞘氨醇-1-磷酸受体)发挥促血管生成和增强血管通透性的作用,通过以上通路途径,miR-106a 促进消化道肿瘤发生、发展。另外,由于在消化道肿瘤中,患者血浆外泌体及癌组织中 miR-106a 上调,可与其他 miRNA 联合对早期消化道肿瘤进行筛查,从而提高对消化道肿瘤的早期诊断率。并且外泌体中的 miR-106a 较为稳定,且易于获取,可从血液中获得,可作为动态监测消化道肿瘤复发风险及评价预后的工具,与组织活检相比,更易于获取以便于动态观察病情变化。另外,miR-106a 高表达可抑制 RUNX3 的表达,从而降低消化道肿瘤对化疗药物的敏感性,最后导致对化疗药物耐药。因此,miR-106a 的表达水平在消化道肿瘤中有着重要的临床研究意义。

参考文献

- [1] Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., Li, N. and Chen, W.-Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [2] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., et al. (2020) Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- [3] Feng, R.-M., Zong, Y.-N., Cao, S.-M. and Xu, R.-H. (2019) Current Cancer Situation in China: Good or Bad News from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Communications*, **39**, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0368-6>
- [4] Huang, W. (2017) MicroRNAs: Biomarkers, Diagnostics, and Therapeutics. In: Huang, J., et al., Eds., *Bioinformatics in MicroRNA Research. Methods in Molecular Biology*, Vol. 1617, Humana Press, New York, 57-67. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7046-9_4

- [5] Brown, C.J., Ballabio, A., Rupert, J.L., *et al.* (1991) A Gene from the Region of the Human X Inactivation Centre Is Expressed Exclusively from the Inactive X Chromosome. *Nature*, **349**, 38-44. <https://doi.org/10.1038/349038a0>
- [6] 季雪梅. miR-144 靶向调节 NRAS 基因抑制结直肠癌的增殖和迁移的机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2022. <https://doi.org/10.27003/d.cnki.gojyu.2021.000128>
- [7] Beylerli, O., Gareev, I., Sufianov, A., Ilyasova, T. and Guang, Y. (2022) Long Noncoding RNAs as Promising Biomarkers in Cancer. *Non-Coding RNA Research*, **7**, 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.02.004>
- [8] Abozeid, M., Rosato, A. and Sommaggio, R. (2017) Immunotherapeutic Strategies for Gastric Carcinoma: A Review of Preclinical and Clinical Recent Development. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 5791262. <https://doi.org/10.1155/2017/5791262>
- [9] Bartel, D.P. (2009) MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*, **136**, 215-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
- [10] 贾晶莹, 本巴吉, 韩军, 祁玉娟. miRNA 在胃癌诊疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(17): 3421-3428.
- [11] 殷晓蕾. miR-106a 在肿瘤中的研究进展[J]. 生命的化学, 2018, 38(4): 608-614. <https://doi.org/10.13488/j.smhx.20180416>
- [12] Tong, A.W. and Nemunaitis, J. (2008) Modulation of miRNA Activity in Human Cancer: A New Paradigm for Cancer Gene Therapy? *Cancer Gene Therapy*, **15**, 341-355. <https://doi.org/10.1038/cgt.2008.8>
- [13] Koppers, D.A., Schmitt, T.M., Hwang, H.C., Samraj, L., Clurman, B.E. and Fero, M.L. (2017) The miR-106a~363^{Xpct1} miRNA Cluster Induces Murine T Cell Lymphoma Despite Transcriptional Activation of the p27^{Kip1} Cell Cycle Inhibitor. *Oncotarget*, **8**, 50680-50691. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16932>
- [14] 梁宝云, 杨怡冰, 严雁, 等. 外泌体及其环状 RNA 在缺血性脑卒中中的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1089-1093.
- [15] Wang, B., Zhang, W., Zhang, G., Kwong, L., Lu, H., Tan, J., Sadek, N., Xiao, M., Zhang, J., Labrie, M., Randell, S., Beroard, A., Sugarman, E., Rebecca, V.W., Wei, Z., Lu, Y., Mills, G.B., Field, J., Villanueva, J., Xu, X., Herlyn, M. and Guo, W. (2021) Targeting mTOR Signaling Overcomes Acquired Resistance to Combined BRAF and MEK Inhibition in BRAF-Mutant Melanoma. *Oncogene*, **40**, 5590-5599. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01911-5>
- [16] 张丽静, 孟丽敏, 樊智彬, 等. 大肠癌患者血浆 miR-106a 的表达及意义[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 354-357.
- [17] Wang, N., Wang, L., Yang, Y., Gong, L., Xiao, B. and Liu, X. (2017) A Serum Exosomal microRNA Panel as a Potential Biomarker Test for Gastric Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **493**, 1322-1328. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.003>
- [18] 和宇峥. miR-106a 在结直肠癌中的表达及其生物功能研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [19] Liang, H., Xu, Y., Chen, M., Zhong, W., Wang, M. and Zhao, J. (2020) Patterns of Response in Metastatic NSCLC during PD-1 or PD-L1 Inhibitor Therapy: Comparison of the RECIST 1.1 and iRECIST Criteria. *Thoracic Cancer*, **11**, 1068-1075. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13367>
- [20] Chubachi, S., Yasuda, H., Irie, H., *et al.* (2016) A Case of Non-Small Cell Lung Cancer with Possible "Disease Flare" on Nivolumab Treatment. *Case Reports in Oncological Medicine*, **2016**, Article ID: 1075641. <https://doi.org/10.1155/2016/1075641>
- [21] 许超, 曾劲韬, 黄良祥, 等. 血清外泌体 miR-148a 联合 miR-106a 检测用于胃癌筛查的研究探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(13): 655-660.
- [22] Tsujiura, M., Ichikawa, D., Komatsu, S., *et al.* (2010) Circulating microRNAs in Plasma of Patients with Gastric Cancers. *British Journal of Cancer*, **102**, 1174-1179. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605608>
- [23] Komatsu, S., Ichikawa, D., Tsujiura, M., *et al.* (2013) Prognostic Impact of Circulating miR-21 in the Plasma of Patients with Gastric Carcinoma. *Anticancer Research*, **33**, 271-276.
- [24] 康博雄, 李海龙, 陈彻, 等. miR-106a-5p 在胃癌细胞和胃癌组织中的表达及其调控靶基因信号通路富集分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(8): 923-928.
- [25] 马经伟, 张宁, 朱萌, 等. Has_circ_0045943 靶向 miR-106a 对胃癌细胞生物学特性的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(4): 509-515.
- [26] 张宁, 蔺刘亚, 李思繁, 朱萌. miR-106a 靶向调控 TIMP2 对人胃癌细胞增殖、转移及 EMT 的影响[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(2): 105-110.
- [27] Jobin, P.G., Butler, G.S. and Overall, C.M. (2017) New Intracellular Activities of Matrix Metalloproteinases Shine in the Moonlight. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1864**, 2043-2055. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.013>

- [28] Zhong, C., Cao, M.J., Shu, M., *et al.* (2019) Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2) from Red Seabream (*Pagrus major*): Molecular Cloning and Biochemical Characterization of Highly Expressed Recombinant Protein. *Fish & Shellfish Immunology*, **95**, 556-563. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.11.006>
- [29] Wang, X., He, L., Huang, X., *et al.* (2021) Recent Progress of Exosomes in Multiple Myeloma: Pathogenesis, Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Strategies. *Cancers*, **13**, Article No. 1635. <https://doi.org/10.3390/cancers13071635>
- [30] 朱萌, 张宁, 陶伟. 外泌体介导 miR-106a 靶向 Smad7 调控间皮细胞 MMT 对胃癌腹膜转移的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(4): 389-393. <https://doi.org/10.13315/j.cnki.cjcep.2021.04.003>
- [31] Orimo, A., Gupta, P.B., Sgroi, D.C., *et al.* (2005) Stromal Fibroblasts Present in Invasive Human Breast Carcinomas Promote Tumor Growth and Angiogenesis through Elevated SDF-1/CXCL12 Secretion. *Cell*, **121**, 335-348. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.034>
- [32] 牟联军. 肌纤维细胞在食管癌组织中的分布及可能的病理学意义[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2008.
- [33] 韩嘉熠. 外泌体 miR-106a 靶向 S1PR1 促进结直肠癌血管生成并增强血管通透性的研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27366/d.cnki.gtyku.2020.000116>
- [34] Loeuillard, E., Yang, J., Buckarma, E., *et al.* (2020) Targeting Tumor-Associated Macrophages and Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Augments PD-1 Blockade in Cholangiocarcinoma. *The Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5380-5396. <https://doi.org/10.1172/JCI137110>
- [35] Lu, Z., Zou, J., Li, S., *et al.* (2020) Epigenetic Therapy Inhibits Metastases by Disrupting Premetastatic Niches. *Nature*, **579**, 284-290. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2054-x>
- [36] Hangai, S., Kawamura, T., Kimura, Y., *et al.* (2021) Orchestration of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment by Ubiquitous Cellular Protein TCTP Released by Tumor Cells. *Nature Immunology*, **22**, 947-957. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00967-5>
- [37] 任巧利, 李艳超. 肿瘤来源外泌体 miR-106a 对肝母细胞瘤及其免疫微环境的影响[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(19): 2400-2406.
- [38] 张翌, 蔡逊, 金炜东. MiRNA-106a 通过作用 RUNX3 基因诱导胃癌细胞多药耐受[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(1): 42-46+73.
- [39] Guo, C., Ding, J., Yao, L., *et al.* (2005) Tumor Suppressor Gene Runx3 Sensitizes Gastric Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs by Downregulating BCL-2, MDR-1 and MRP-1. *International Journal of Cancer*, **116**, 155-160. <https://doi.org/10.1002/ijc.20919>
- [40] Boertz, H.E., Margolis, D.J.A., Ragavendra, N., *et al.* (2012) Migration of Intrauterine Devices: Radiologic Findings and Implications for Patient Care. *RadioGraphics*, **32**, 335-352. <https://doi.org/10.1148/rg.322115068>
- [41] Liu, J., Huang, Y., Wang, H. and Wu, D. (2018) MiR-106a-5p Promotes 5-FU Resistance and the Metastasis of Colorectal Cancer by Targeting TGF β R2. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**, 5622-5634.
- [42] Sadek, K.W., Haik, M.Y., Ashour, A.A., *et al.* (2018) Water-Pipe Smoking Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasion of Human Breast Cancer Cells via ERK1/ERK2 Pathways. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0678-9>
- [43] Ward, R.A., Anderton, M.J., Bethel, P., *et al.* (2019) Discovery of a Potent and Selective Oral Inhibitor of ERK1/2 (AZD0364) That Is Efficacious in Both Monotherapy and Combination Therapy in Models of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 11004-11018. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01295>
- [44] Ye, S.-B., Li, Z.-L., Luo, D.-H., *et al.* (2014) Tumor-Derived Exosomes Promote Tumor Progression and T-Cell Dysfunction Through the Regulation of Enriched Exosomal microRNAs in Human Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncotarget*, **5**, 5439-5452. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2118>
- [45] 刘耿, 李永坤, 刘洪锋. miR-106a-5p 靶向 ERK2 逆转胃癌细胞 MGC-803 对顺铂化疗的耐药性[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(5): 722-728. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.05.014>