DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.01.014
http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/20190187.pdf

MicroRNA-155对自噬的调节在胃癌诊治中的作用研究进展

陈刚[1,2]，张敏敏[3]，李玉民[1,2]

(1. 甘肃省消化系肿瘤重点实验室，兰州 730030；2. 兰州大学第二医院普外一科，兰州 730030；
3. 甘肃中医药大学临床医学院，兰州 730000)

[摘要] 我国是全球胃癌高发地区之一，早期检出率低，疗效差，5年存活率低，手术联合放射治疗和化学药物治疗是主流的综合治疗方案，但化学药物治疗多药耐药普遍存在。化学药物治疗、miRNA和自噬三者之间相互影响，但机制复杂。MiR-155在胃癌中表达异常，促进自噬，抑制凋亡，与幽门螺杆菌相互作用诱发胃癌。通过miR-155调节自噬可以用来治疗胃癌，还可用于改善化学药物治疗敏感性以逆转耐药。MiR-155在胃癌组织中的高表达提示预后不良。

[关键词] 胃癌；microRNA-155；自噬；多药耐药

Research progress in the role of microRNA-155 in regulation of autophagy and diagnosis and treatment for gastric cancer

CHEN Gang[1,2], ZHANG Minmin[3], LI Yumin[1,2]

(1. Key Laboratory of Digestive System Tumors of Gansu Province, Lanzhou 730030;
2. First Department of General Surgery, Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030;
3. School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT China is one of the regions with a high incidence of gastric cancer worldwide. Low detection rate and poor curative effect lead to unsatisfied prognosis and low five-year survival rate. Surgery combined with radiotherapy and chemotherapy is the mainstream comprehensive treatment scheme, however, multi-drug resistance may gradually prevail in the chemotherapy process. Chemotherapy, miRNA and autophagy interact with each other, but the mechanism is complex. MiR-155 is abnormally expressed in gastric cancer, which could promote autophagy, inhibit apoptosis, and interact with *Helicobacter pylori* to induce gastric cancer. Through its regulatory effect on autophagy, miR-155 can be used to treat gastric cancer, improve chemotherapy sensitivity and reverse drug resistance. The high expression of miR-155 in gastric cancer tissues suggests poor prognosis.

收稿日期(Date of reception)：2018-05-14
第一作者(First author)：陈刚，Email: 984502284@qq.com, ORCID: 0000-0002-4061-6120
通信作者(Corresponding author)：李玉民，Email: liym@lzu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-6473-085X
基金项目(Foundation item)：国家国际科技合作专项(2015DFA31650)。This work was supported by International Science and Technology Cooperation Program of China (2015DFA31650).

KEY WORDS gastric cancer; microRNA-155; autophagy; multidrug resistance

胃癌是世界范围内的高发病，我国是集中高发地区之一。胃癌的手术治疗已有100余年的历史，化学药物治疗(以下简称化疗)也开展了30年之久，但由于我国早期胃癌检出率低，约50%患者在确诊时已是晚期，因此无法获得满意的疗效。胃癌患者死亡的主要原因是复发和转移，辅助化疗是预防复发转移的关键手段。然而，目前各种化疗方案的有效率仅约30%，多药耐药已是普遍存在的难题。从细胞水平、分子水平研究耐药机制对胃癌的治疗意义重大。微小RNA(microRNA/miRNA)表达和自噬在胃癌细胞中普遍存在，二者互相影响，其中miR-155的重要功能之一就是参与调控自噬。通过干预miR-155的表达来影响胃癌发生，逆转化疗耐药对胃癌治疗有重要意义。

MiRNAs是一类高度保守的小分子非编码RNA，主要功能是对其靶基因进行转录后调控[1]，调控细胞的增殖、凋亡和肿瘤发生[2]，直接或间接影响肿瘤的发生、发展、转移、治疗和预后[3]。约50%的miRNAs位于肿瘤相关的基因位点，说明它们是影响肿瘤发生的重要因素。

Calin等[4]于2002年首次在白血病患者中发现miR-155表达异常，而后迅速成为肿瘤研究领域的热点。大量研究[4-11]表明：在白血病、乳腺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、肾癌、甲状腺癌等多种非消化系统肿瘤中miR-155表达异常，异常程度与病理类型密切相关，对肿瘤的发生发展起重要作用。因此被认为是癌性miRNA。MiR-155由细胞整合簇基因的第3个外显子编码，定位于染色体21q21，主要在B细胞、T细胞、巨噬细胞和树突状细胞中表达，因此其功能主要与免疫、炎症等病理过程相关。MiR-155表达水平主要受B细胞整合簇(B cell integration cluster，BIC)转录水平的影响，表现出典型的时空特异性。MiR-155的主要作用机制可能是通过抑制半胱氨酸酶-3(caspase-3)的活性来抑制肿瘤细胞凋亡，促进复发、转移和化疗耐药。

MiR-155广泛参与胃癌的发病机制。Qu等[12]研究报道miR-155在胃癌组织中表达量显著高于癌旁组织，在有淋巴结转移时这一差别更为明显，可认为miR-155与胃癌的发生、侵袭、转移密切相关。Wan等[13]认为miR-155表达异常和胃的肿瘤、炎症等疾病密切相关，因此其可用于胃癌的诊断、临床分期和预后判断。Ma等[14]研究发现在胃癌组织和细胞系中miR-155的水平明显低于正常对照组，与肿瘤大小和病理阶段呈负相关，并且miR-155表达增强时会抑制细胞增殖，抑制G_1期并诱导细胞凋亡。Sun等[15]研究表明miR-155在人类胃癌组织和SGC-7901细胞中表达下调，当miR-155的表达增高时可能会显著降低癌细胞的生存能力。

1 MiR-155在胃癌发病中的作用机制

1.1 作为癌基因或抑癌基因起作用

胃癌细胞中miR-155表达异常。据Ma等[14]研究报道：胃癌患者miR-155在肿瘤组织中表达水平明显高于癌旁组织，合并淋巴结转移时表达水平低于无淋巴结转移者，与淋巴结转移呈正相关。Sun等[15]通过检测52例胃癌及相应非肿瘤组织中miR-155的含量，结果表明miR-155在人胃癌组织和SGC-7901细胞中的表达均下调。以上结论并不一致且影响因素也不尽相同。MiR-155的高表达水平可能显著下调癌细胞的活性、增殖和黏附。Qu等[12]研究发现miR-155在胃癌细胞中的过表达极大地促进了细胞的迁移、入侵和黏附，表明转化生长因子β受体2(transforming growth factor-β receptor，TGF-βR2)可能是miR-155目标基因。由此可见，表达上调的 miR-155在胃癌发病过程中可能起类似癌基因的作用。综上所述，miR-155广泛参与胃癌的发病过程，并支持其作为隐性癌基因的结论。

根据已有研究[12,14-15]可知，在消化系统或非消化系统肿瘤中miR-155的表达均有异常，但其在不同肿瘤中表达水平不同，在同一肿瘤的不同病理类型中表达水平也不同。MiR-155在胃癌组织中表达水平不一致甚至相反，推测与病例选择、标本采集、并发疾病、病理类型、临床分期等多种因素的差异有关。

1.2 调控其他经典癌基因或抑癌基因的表达

MiR-155 表达水平的增高可进一步改变其他基因的表达水平，影响肿瘤的发生进展。在胃癌组织中，miR-155表达水平显著升高，TGF-βR2蛋白表达水平下降[12]。通过体外研究[12]证实过表达miR-155可抑制TGF-βR2的表达，进而促进胃癌细胞的增殖和迁移，而miR-155抑制剂则表现出相反的作用，可认为miR-155通过负调控TGF-βR2促进细胞生长和迁移。另外， miR-155还可通过抑制其靶基因SH2区域的肌醇5'磷酸酶1(SH2 domain-containing inositol 5'-phosphatase 1，SHIP1)， CCAAT增强子结

合蛋白β(CCAAT enhancer binding proteins，CEBPβ)C/EBPβ，细胞因子信号抑制物-1(suppressor of cytokine signaling-1，SOCS1)等促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移[16]。因此，miR-155调节的TGF-βR2，SHIP1，C/EBPβ，SOCS1等是胃癌治疗的潜在靶点。

1.3 影响病灶的血管生成

MiR-155能提高缺氧诱导因子-1/2(hypoxia inducible factor-1/2，HIF-1/2)的活性，后者可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)的表达。及时有效的血管新生是肿瘤侵袭和转移的基础[17]。据此可认为miR-155通过HIF-1/2，VEGF等来促进血管新生，但其中具体机制仍需进一步研究。

1.4 促进自噬，抑制凋亡

自噬是细胞抵御各种应激，降解自身异常物质并循环利用以维持细胞存活的主要机制。肿瘤细胞中自噬水平明显高于正常细胞，但在肿瘤进展的不同阶段自噬水平不尽相同。Wan等[18]研究报道低氧诱导的miR-155过表达后可通过靶向抑制mTOR信号通路中的RHEB，RICTOR，RPS6KB2等基因表达来促进细胞自噬，抑制凋亡，从而维持肿瘤细胞更好的存活。另外，miR-155还能提高HIF-1/2的活性，激发低氧诱导的自噬，使肿瘤细胞内自噬增加，凋亡减少。

1.5 MiR-155和幽门螺杆菌相互作用诱发胃癌

幽门螺杆菌(*Hp*)感染是诱发胃癌最重要的危险因素之一。*Hp*感染的胃黏膜主要通过NF-κB信号通路来激活天然免疫反应，而Polakovicova等[19]研究发现miR-155和miR-146a共同参与负调控NF-κB信号通路来抑制针对*Hp*的免疫反应，促进*Hp*的增殖并对黏膜上皮细胞造成损伤，进一步促进胃癌的发生。另有报道[20-21]指出*Hp*产生的毒力因子可影响黏膜细胞内miR-155的表达，据此可推断*Hp*与miR-155的相互作用在胃癌的发病中起一定作用，但具体机制尚需更深入的研究。

2 MiR-155在胃癌诊治中的作用

2.1 MiR-155与胃癌的诊断

为胃癌患者制订合理的个性化综合治疗方案的前提是明确诊断并准确分期。在运用胃镜、CT等传统检查的同时联合miRNA表达检测来诊断胃癌并分期，为全面综合治疗提供了依据。胃癌有特异的miRNA表达谱，miR-155表达水平检测有助于胃癌的早期诊断，且有望成为胃癌新的治疗靶点[14, 22]，因此制订不同肿瘤miRNA表达谱的基因库可能对肿瘤的早期诊断有帮助。

2.2 MiR-155与胃癌的治疗

2.2.1 MiR-155调节自噬治疗胃癌

自噬是细胞吞噬自身异常表达产物或受损细胞器并将其降解的过程，细胞可藉此循环利用自身物质。对于肿瘤细胞而言自噬的作用具有双向性：一方面适度的自噬可帮助细胞清除自身异常产物，防止细胞癌变；另一方面过度的自噬可诱导细胞发生II型程序性死亡。在胃癌细胞中自噬多为保护性自噬，故抑制胃癌细胞的保护性自噬可改善肿瘤疗效和预后[23-26]。自噬水平受miR-155的调节，Wan等[18]研究认为低氧可诱导miR-155表达上调，后者又可通过靶向作用于mTOR信号通路中的RHEB，RICTOR和RPS6KB2等来诱导自噬的发生，并且可将细胞周期停滞于G_1/S期。相反，敲除内源性miR-155基因可抑制自噬的发生。MiR-155还能激活缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor，HIF)的活性，激发低氧诱导的自噬，使自噬水平增高，凋亡减少。因此，通过调节自噬水平来治疗恶性肿瘤可能成为一个重要的研究方向。

2.2.2 MiR-155用于改善化疗敏感性以逆转耐药

自噬对肿瘤细胞的保护作用在一定程度上促进了化疗耐药的发生[27-28]。有研究[29-30]指出抑制肿瘤细胞自噬可逆转化疗耐药。Meng等[31]研究发现：与单独使用紫杉醇相比，紫杉醇联合miR-155表达抑制剂治疗人胶质母细胞瘤(glioblastoma，GBM)时，半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration，IC_{50})值显著降低，说明联合miR-155表达抑制剂可提高GBM对紫杉醇的敏感性。研究[32-33]发现miR-155能结合mTOR通路中的RHEB、RICTOR和RPS6KB2等多个靶点来抑制mTOR信号通路以促进自噬的发生。Gao等[34]研究结肠癌细胞对顺铂耐药时发现，miR-155高表达降低了FOXO3的表达水平，这一变化增强了结肠癌细胞对顺铂的耐药性，而FOXO3则是参与调节自噬的重要因子。因此推断miR-155高表达降低FOXO3的表达，调节自噬水平，从而影响肿瘤细胞的耐药性。Chen等[35]研究发现骨肉瘤细胞内miR-155高表达使细胞内自噬水平增高，引起了细胞耐药。综上所述，miR-155表达上调使细胞内自噬水平增高并进一步发生化疗耐药，而抑制miR-155表达可逆转骨肉瘤细胞的耐药性，可见通过调控miRNA表达水平来提高化疗药物敏感性是一条逆转耐药、改善预后的有效途径。

2.3 MiR-155有助于判断胃癌患者预后

MiR-155在甲状腺癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈

癌、胰腺癌、肺癌等实体瘤中高表达提示预后不良[34, 36]。MiR-155在胃癌组织中的高表达与TNM分期及淋巴结转移程度呈正相关。TNM分期和淋巴结转移对胃癌患者的预后有决定性意义。通常情况下TNM分期较晚且有淋巴结转移者预后相对较差。由此推测miR-155的高表达和胃癌的预后密切相关。

3 展 望

恶性肿瘤的治疗是世界性的难题，胃癌尤其如此。提高胃癌疗效主要依赖于早期诊断、根治性手术和有效的化疗[37]。静脉化疗的优势在于可实现全身用药，不仅对原发病灶内肿瘤细胞起杀伤作用，对播散的肿瘤细胞也有杀伤作用。随着化疗的推广，自噬参与的多药耐药对化疗效果的影响日益显著，使细胞对药物敏感性大打折扣。MiR-155参与对自噬的调节，通过miR-155降低细胞内自噬水平是逆转化疗耐药可能行之有效的方法。

未来在胃癌化疗方面，除了进一步开发具有特异性的化疗药物外，还可在分子生物学水平和基因水平开展更多研究，更好地利用miR-155在基因表达调控中的作用，阻止癌基因的激活并适时激活抑癌基因来防止胃癌发生；通过调节miR-155的表达水平来精准抑制肿瘤细胞内的自噬并诱导凋亡来改善化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用；利用miR-155在外周血中的表达水平对胃癌的化疗敏感性、疗效、预后、复发及转移等进行准确预测。提高治疗的精准性、及时性、全面性也是一个重大的研究方向。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Nejad C, Stunden HJ, Gantier MP. A guide to miRNAs in inflammation and innate immune responses[J]. FEBS J, 2018 [Epub ahead of print].

[2] Lu J, Zhan Y, Feng J, et al. MicroRNAs associated with therapy of non-small cell lung cancer[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(4): 390-397.

[3] Amin M, Islam F, Gopalan V, et al. Detection and quantification of MicroRNAs in Esophageal Adenocarcinoma[M]. Methods Mol Biol, 2018, 1756: 257-268.

[4] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(24): 15524-15529.

[5] Zheng R, Lin S, Guan L, et al. Long non-coding RNA XIST inhibited breast cancer cell growth, migration, and invasion via miR-155/CDX1 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(4): 1002-1008.

[6] Bašová P, Pešta M, Sochor M, et al. Prediction potential of serum miR-155 and miR-24 for relapsing early breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10). pii: E2116.

[7] Sannigrahi MK, Sharma R, Panda NK, et al. Role of non-coding RNAs in head and neck squamous cell carcinoma: A narrative review[J]. Oral Dis, 2018, 24(8): 1417-1427.

[8] Xie Y, Ma X, Chen L, et al. MicroRNAs with prognostic significance in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5619-5630.

[9] 朱有志, 郑珂, 张惠灏, 等. MicroRNA-155在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(10): 1364-1368.
ZHU Youzhi, ZHENG Ke, ZHANG Huihao, et al. Expression of microRNA-155 in papillary thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. Journal of Southern Medical University, 2016, 36(10):1364-1368.

[10] Lokeshwar SD, Talukder A, Yates TJ, et al. Molecular characterization of renal cell carcinoma: A potential three-microRNA prognostic signature[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(4): 464-472.

[11] Chen N, Feng L, Qu H, et al. Overexpression of IL-9 induced by STAT3 phosphorylation is mediated by miR-155 and miR-21 in chronic lymphocytic leukemia[J]. Oncol Rep, 2018 , 39(6): 3064-3072.

[12] Qu Y, Zhang H, Sun W, et al. MicroRNA-155 promotes gastric cancer growth and invasion by negatively regulating transforming growth factor-β receptor 2[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 618-628.

[13] Wan J, Xia L, Xu W, et al. Expression and function of miR-155 in diseases of the gastrointestinal tract[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(5). pii: E709.

[14] Ma Z, Ma Y, Xia Q, et al. MicroRNA-155 expression inversely correlates with pathologic stage of gastric cancerand it inhibits gastric cancer cell growth by targeting cyclin D1[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016,142(6): 1201-1212.

[15] Sun S, Sun P, Wang C, et al. Downregulation of microRNA-155 accelerates cell growth and invasion by targeting c-myc in human gastric carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2014, 32(3): 951-956.

[16] Madhavan D, Zucknick M, Wallwiener M, et al. Circulating miRNAs as surrogate markers for circulating tumor cells and prognostic markers in metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(21): 5972-5982.

[17] Yang D, Wang J, Xiao M, et al. Role of miR-155 in controlling HIF-1α level and promoting endothelial cell maturation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35316.

[18] Wan G, Xie W, Liu Z, et al. Hypoxia-induced MIR155 is a potent autophagy inducer by targeting multiple players in the mTOR pathway[J]. Autophagy, 2014, 10(1): 70-79.

[19] Polakovicova I, Jerez S, Wichmann IA, et al. Role of microRNAs and exosomes in helicobacter pylori and Epstein-Barr virus associated gastric cancers[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 636.

[20] Chung JW, Jeong SH, Lee SM, et al. Expression of microRNA in Host Cells Infected with Helicobacter pylori[J]. Gut Liver, 2017, 11(3): 392-400.

[21] Santos JC, Brianti MT, Almeida VR, et al. Helicobacter pylori infection modulates the expression of miRNAs associated with DNA mismatch repair pathway[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(4): 1372-1379.

[22] Floch P, Capdevielle C, Staedel C, et al. Deregulation of microRNAs in gastric lymphomagenesis induced in the d3Tx mouse model of helicobacter pylori infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 185.

[23] Kim TW, Lee SY, Kim M, et al. DSGOST regulates resistance via activation of autophagy in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 649.

[24] Zhu Y, Cheng J, Min Z, et al. Effects of fucoxanthin on autophagy and apoptosis in SGC-7901cells and the mechanism[J]. J Cell Biochem, 2018.

[25] Skrott Z, Mistrik M, Andersen KK, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4[J]. Nature, 2017, 552(7684): 194-199.

[26] 刘丽英, 高飞, 叶艳琼, 等. HMGBI/AMPK/m-TOR信号通路对K562细胞自噬和化学治疗耐药的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(10): 1016-1023.
LIU Liying, GAO Fei, YE Yanqiong, et al. Influence of HMGB1/MAPK/m-TOR signaling pathway on cell autophagy and chemotherapy resistance in K562 cells[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2016, 41(10): 1016-1023.

[27] Mani J, Vallo S, Rakel S, et al. Chemoresistance is associated with increased cytoprotective autophagy and diminished apoptosis in bladder cancer cells treated with the BH3 mimetic (−)-Gossypol (AT-101)[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 224.

[28] Du X, Liu B, Luan X, et al. miR-30 decreases multidrug resistance in human gastric cancer cells by modulating cell autophagy[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 599-605.

[29] Song B, Bian Q, Shao CH, et al. Ulinastatin reduces the resistance of liver cancer cells to epirubicin by inhibiting autophagy[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120694.

[30] Peng W, Tong DU, Zhang Z, et al. Knockdown of autophagy-related gene LC3 enhances the sensitivity of HepG2 cells to epirubicin[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(4): 1271-1276.

[31] Meng W, Jiang L, Lu L, et al. Anti-miR-155 oligonucleotide enhances chemosensitivity of U251 cell to taxol by inducing apoptosis[J]. Cell Biol Int, 2012, 36(7): 653-659.

[32] Wang F, Shan S, Huo Y, et al. MiR-155-5p inhibits PDK1 and promotes autophagy via the mTOR pathway in cervical cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 99: 91-99.

[33] Wang L, Tang B, Han H, et al. miR-155 affects osteosarcoma MG-63 cell autophagy induced by adriamycin through regulating PTEN-PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2018, 33(1): 32-38.

[34] Gao Y, Liu Z, Ding Z, et al. MicroRNA-155 increases colon cancer chemoresistance to cisplatin by targeting forkhead box O3[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 4781-4788.

[35] Chen L, Jiang K, Jiang H, et al. miR-155 mediates drug resistance in osteosarcoma cells via inducing autophagy[J]. Exp Ther Med, 2014 , 8(2): 527-532.

[36] Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, et al. MicroRNA-155 controls exosome synthesis and promotes gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2017, 15(7): 42339.

[37] 陈刚, 焦作义. 弥漫型胃癌治疗的挑战和思考[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24 (17): 2608-2616.
CHEN Gang, JIAO Zuoyi. Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2016, 24(17): 2608-2616.

(本文编辑　彭敏宁)

本文引用：陈刚, 张敏敏, 李玉民. MicroRNA-155对自噬的调节在胃癌诊治中的作用研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(1): 87-91. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.014

Cite this article as: CHEN Gang, ZHANG Minmin, LI Yumin. Research progress in the role of microRNA-155 in regulation of autophagy and diagnosis and treatment for gastric cancer[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2019, 44(1): 87-91. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.014