

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.012

· 临床研究 ·

## 基于生物信息学技术对结直肠癌相关 lncRNA、miRNA 和 mRNA 的筛选及其部分生物学功能的分析

丁婷婷, 张红, 罗杰, 刘晓曦, 马虎(遵义医科大学附属医院肿瘤医院 肿瘤科, 贵州 遵义 563000)

**[摘要]** **目的:** 筛选 TCGA 数据库中结直肠癌(CRC)差异表达的 lncRNA、miRNA 和 mRNA, 探讨其与 CRC 预后的关系及相关生物学功能。**方法:** 从 TCGA 数据库中下载 CRC 样本的 RNA 测序(RNA-Seq)数据及 miRNA-Seq 数据并进行分析, 利用 R 程序筛选出差异表达的 lncRNA、miRNA 和 mRNA。通过 miRcode、TargetScan 和 miRTarbase 3 个数据库对差异表达的 RNA 之间的关系进行分析整合, 构建 CRC 中的 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 网络。用 Kaplan-Meier 法分析 ceRNA 网络中的 lncRNA、miRNA 和 mRNA 表达量与患者生存预后的关系, 后用 GSEA 功能富集分析软件分析出参与 CRC 发生发展的信号通路。**结果:** 共鉴定出 CRC 中 614 个差异表达的 lncRNA、244 个差异表达的 miRNA、12 672 个差异表达的 mRNA; 构建了由 139 个 lncRNA、37 个 miRNA 和 228 个 mRNA 组成的 ceRNA 网络; 发现有 58 个 lncRNA、23 个 miRNA、150 个 mRNA 与 CRC 的预后相关。GSEA 富集分析结果显示, mRNA 主要参与 Notch、Hedgehog 和 TGF- $\beta$  等信号通路。**结论:** 成功构建 CRC 相关 ceRNA 网络, 并筛选出与 CRC 预后相关的 lncRNA、miRNA 和 mRNA, 为后续深入开展 CRC 的临床研究及基础实验研究提供有价值的前期基础。

**[关键词]** 结直肠癌; 竞争性内源 RNA(ceRNA)网络; TCGA 数据库; GSEA 功能富集分析; 预后分析

[中图分类号] R735.3; R730.2; R730.7 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2019)10-1128-06

## Screening of colorectal cancer associated lncRNA, miRNA and mRNA based on bioinformatics technology and analysis of their biological functions

DING Tingting, ZHANG Hong, LUO Jie, LIU Xiaoxi, MA Hu (Department of Oncology, Cancer Hospital, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To screen differentially expressed lncRNA, miRNA and mRNA in colorectal cancer (CRC) in TCGA database, and to explore their relationship with CRC prognosis and related biological functions. **Methods:** RNA sequencing (RNA-Seq) data and miRNA-Seq data of CRC samples were downloaded from the TCGA database and analyzed, and differentially expressed lncRNA, miRNA and mRNA were screened by R program. The lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in CRC was constructed by analyzing and integrating the relationships between differentially expressed RNAs through miRcode, TargetScan and miRTarbase databases. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the expression of lncRNA, miRNA, mRNA in ceRNA network and the survival prognosis of patients. Finally, the signal pathways involved in the occurrence and development of CRC were analyzed by GSEA functional enrichment analysis software. **Results:** A total of 614 differentially expressed lncRNAs, 244 differentially expressed miRNAs, and 12 672 differentially expressed mRNAs in CRC were identified; a ceRNA network consisting of 139 lncRNAs, 37 miRNAs and 228 mRNAs was constructed; It was found that 58 lncRNAs, 23 miRNAs, and 150 mRNAs were associated with the prognosis of CRC. The results of GSEA enrichment analysis showed that mRNA was mainly involved in signaling pathways such as Notch, Hedgehog and TGF- $\beta$ . **Conclusion:** CRC-related ceRNA network was successfully constructed and lncRNAs, miRNAs and mRNAs associated with CRC prognosis were screened. It provides a valuable preliminary basis for further in-depth clinical research and basic experimental research on CRC.

**[Key words]** colorectal cancer; competitive endogenous RNA (ceRNA) network; TCGA database; GSEA functional enrichment analysis; prognosis analysis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(10): 1128-1133. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.10.012]

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81560407); 贵州省肿瘤学研究生工作站专项[No. 黔教研合 GZZ 字(2016)06]。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560407), and Guizhou Provincial Oncology Postgraduate Workstation (No. GZZ [2016]06)

**[作者简介]** 丁婷婷(1993-), 女, 硕士生, 主要从事结直肠癌转移的基础研究, E-mail: Clanding123@163.com

**[通信作者]** 马虎(MA Hu, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胸腹部肿瘤转移及耐药机制方面的研究, E-mail: mahuab@163.com

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,肿瘤转移是导致患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。CRC转移是一个多因素、多阶段、多步骤的综合生物学过程,现有研究表明其发生机制主要涉及EMT、肿瘤细胞抗凋亡、增殖、侵袭及血管生成等,但调控CRC转移的分子机制远未阐明清楚<sup>[2-3]</sup>。竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)是一类能与miRNA结合位点(miRNA response element, MRE)结合从而抑制miRNA诱导的沉默复合物(miRNA-induced silencing complexes, miRISC)的形成,并能进一步增加相应mRNA的表达,促进RNA间相互沟通及转录后调控基因表达的一类非编码RNA<sup>[4-6]</sup>。目前越来越多的研究<sup>[7-8]</sup>表明,ceRNA调控网络在不同肿瘤中广泛存在,影响肿瘤相关基因表达,在肿瘤基因调控、细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等多种生物学过程中发挥重要作用,进而直接或间接影响着肿瘤的发生发展及预后。本研究利用生物信息技术主要探讨ceRNA网络在CRC中的作用调控机制以及它们在预测CRC预后方面的潜在应用,为CRC的诊断、治疗和预后提供新的生物标志物。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究流程

TCGA数据库联合R软件筛选到差异表达的lncRNA、miRNA和mRNA,并对他们相互作用的位点进行分析整合,构建出CRC中ceRNA网络。利用GSEA富集分析软件预测影响CRC发生发展的相关信号通路,最后利用Kaplan-Meier生存分析法分析出与CRC患者预后相关的RNA(图1)。

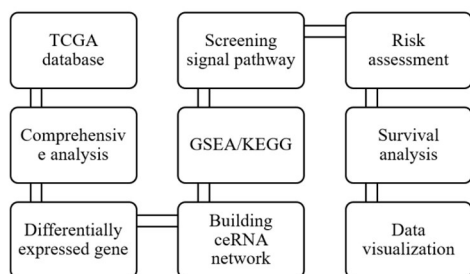


图1 筛选并验证ceRNA网络的流程图

Fig.1 Flow chart of screening and verification of ceRNA network

### 1.2 CRC中差异表达基因的筛选

CRC全基因组mRNA-seq表达数据和临床材料获自TCGA网(<https://portal.gdc.cancer.gov/>),用Perl(<http://www.perl.org/>)脚本工具实现数据集的集

成处理。从TCGA数据库中下载得到482例CRC样本和42例正常对照样本的RNA测序(RNA-Seq)数据以及500例CRC样本和49例正常对照样本的miRNA-Seq数据并进行分析,利用R程序比较肿瘤和正常对照组织中的基因表达水平以鉴定差异表达的lncRNA、miRNA和mRNA,根据P值( $\leq 0.01$ )和绝对倍数变化( $> 2$ )选择差异表达的RNA。利用gplots程序包绘制热图及火山图,通过单变量分析确定与预后相关的特定基因( $P < 0.05$ )。

### 1.3 ceRNA网络的构建及网络图的可视化

通过miRcode数据库对CRC中差异表达的lncRNA与miRNA之间可能存在的调控关系进行预测,然后通过miRDB数据库、miRTarBase数据库及TargetScan数据库预测上一步筛选出来的差异表达miRNA的靶基因。取该靶基因与CRC中所有差异表达的mRNA的交集,最终获得CRC中miRNA的靶向mRNA。最后,根据lncRNA-miRNA-mRNA之间的调控关系,通过Cytoscape 3.6.2软件分析得出可视化ceRNA网络图。

### 1.4 GSEA功能富集分析

采用GSEA 2.2.2版软件进行功能富集分析。根据miRNA的靶分子mRNA的表达情况分为高表达组和低表达组,各表达组分别应用GSEA软件作京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路富集分析。用缺省加权富集统计的方法进行基因富集分析,设置随机组合次数为1000次。在GSEA中以错误发现率(false discovery rate, FDR) $< 0.25$ 的基因集为显著富集基因集。

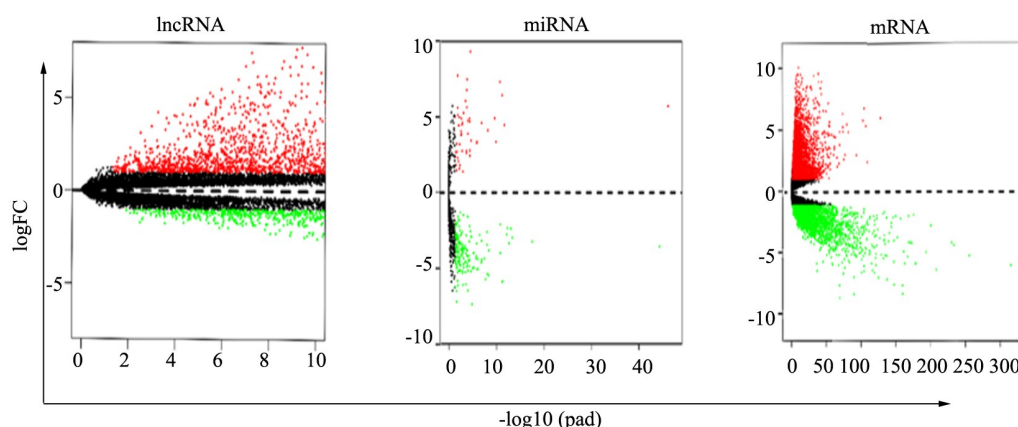
### 1.5 统计学处理

采用R软件包(版本3.4.4)、Perl脚本工具和R软件包对所有数据进行分析处理。连续变量被描述为 $\bar{x} \pm s$ 、分类变量被描述为频率和百分比对于连续变量用独立的t检验和方差分析(ANOVA),对于分类变量使用Pearson的卡方检验和Fisher精确检验来检测统计差异。所有P值均为双侧,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CRC标本中差异表达的lncRNA、miRNA和mRNA

基于TCGA数据库CRC基因表达定量的组织样本,共筛选CRC差异表达的614个lncRNA,其中420个上调基因、194个下调基因;244个miRNA,其中42个上调基因、202个下调基因;12672个mRNA,其中6002个上调基因、6670个下调基因(图2)。



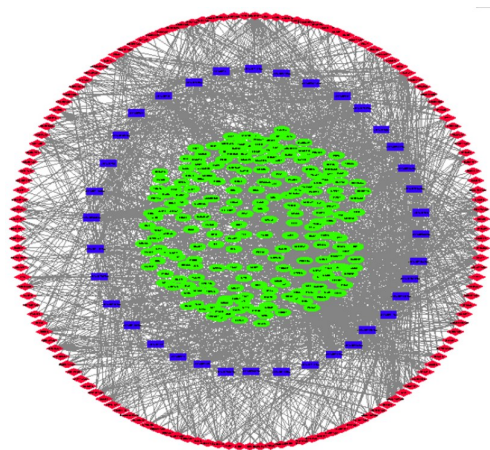
Black: No differentially expressed genes; Red: up-regulated differential genes; Green: down-regulated differential genes

图2 CRC中差异表达RNA的火山图

Fig.2 Volcanic maps of differentially expressed RNA

### 2.2 成功构建CRC的lncRNA-miRNA-mRNA (ceRNA)网络

使用从miRcode数据库中检索到的614个差异表达的lncRNA,并应用Perl程序鉴定了1597对相互作用的lncRNA和miRNA。此外,使用miRTarBase、miRDB和TargetScan数据库搜索miRNA的靶向mRNA。最后,构建了由139个lncRNA、37个miRNA和228个mRNA组成的ceRNA网络,并用Cytoscape 3.6.2软件将分析得出可视化网络图(图3)。



Red: lncRNA; Blue: miRNA; Green: mRNA

图3 筛选分析得到的CRC ceRNA网络图

Fig.3 CRC ceRNA network map generated after screening

### 2.3 筛选出231个CRC预后相关的差异表达基因

Kaplan-Meier生存分析结果显示,差异表达的基因中有58个lncRNA、23个miRNA、150个mRNA与CRC患者的预后相关,并按照 $P < 0.05$ 分别列出3类与CRC预后相关基因的其中10个,如表1。不同的基因影响预后的能力不同,部分基因表达越高预后

越好( $P < 0.05$ );有的则相反,即表达越高预后越差( $P < 0.05$ ),从图4红(高表达)蓝(低表达)生存曲线趋势中可以清楚地看出各基因对CRC预后的影响。

### 2.4 差异表达的mRNA的功能富集分析

分析并确定了228个差异表达的mRNA,用KEGG数据库进行差异表达基因的信号转导途径富集分析(图5)。从结果可以看出,这些基因主要在免疫及代谢相关功能信号通路富集。经过预测分析得出,miR-125a-5p在CRC发挥作用,并且可与lncRNAC1orf195竞争性结合。还预测到miR-125a-5p下游的靶基因为MMP11,故可初步得出影响CRC进展或预后的ceRNA网络,即lncRNA C1orf195-miR-125a-5p-MMP11网络。此外,用GSEA软件分析了单个基因MMP11的功能富集,从结果中可以看出MMP11主要富集在Notch/Hedgehog等信号通路(图6)。

## 3 讨论

据2019年癌症统计,欧美发达国家CRC的发病率及病死率均居第3位<sup>[9]</sup>,而且发病率仍有上升的趋势。随着医疗水平的提高虽然延长了患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),但大多数最终死因都是复发和转移。若在确诊时已经发生转移,预后极差,5年生存率极低<sup>[10]</sup>。迄今为止,CRC发病机制及过程尚未研究清楚,但可以肯定的是这是一个极其复杂的病理过程,其发病过程包括多种机制,如抑癌基因的失活与原癌基因的激活、肿瘤细胞的无限增殖与干性维持、肿瘤血管生成增加、侵袭表型的获得以及免疫逃逸等<sup>[11]</sup>。发生CRC的机制如此之多,因此从多方面探讨CRC发生发展机制和复发转移的分子机制对未来CRC的治疗具有重要意义。

表1 与CRC预后相关的部分 lncRNA、miRNA 和 mRNA  
Tab.1 Partial lncRNA, miRNA and mRNA associated with CRC prognosis

lncRNA	P	miRNA	P	mRNA	P
LINC01836	0.001	CCDC144NL.AS1	0.008	PNMAS	0.012
LINC00174	0.001	ARAP1.AS2	0.019	LIN28B	0.032
LINC01996	0.001	miR-197	0.024	TRPS1	0.032
LINC02381	0.002	miR-328	0.024	TOR2A	0.033
LINC00944	0.002	let-7d	0.024	LFNG	0.034
LINC01915	0.003	miR-139	0.026	ARID3B	0.035
LINC01555	0.005	miR-125a-5p	0.026	BTG2	0.035
LINC00114	0.005	CASC16	0.034	MMP11	0.037
LINC02042	0.013	DLEU1.AS1	0.042	MGEA1	0.043
LINC00940	0.039	YEATS2.AS1	0.045	LIN01602	0.048

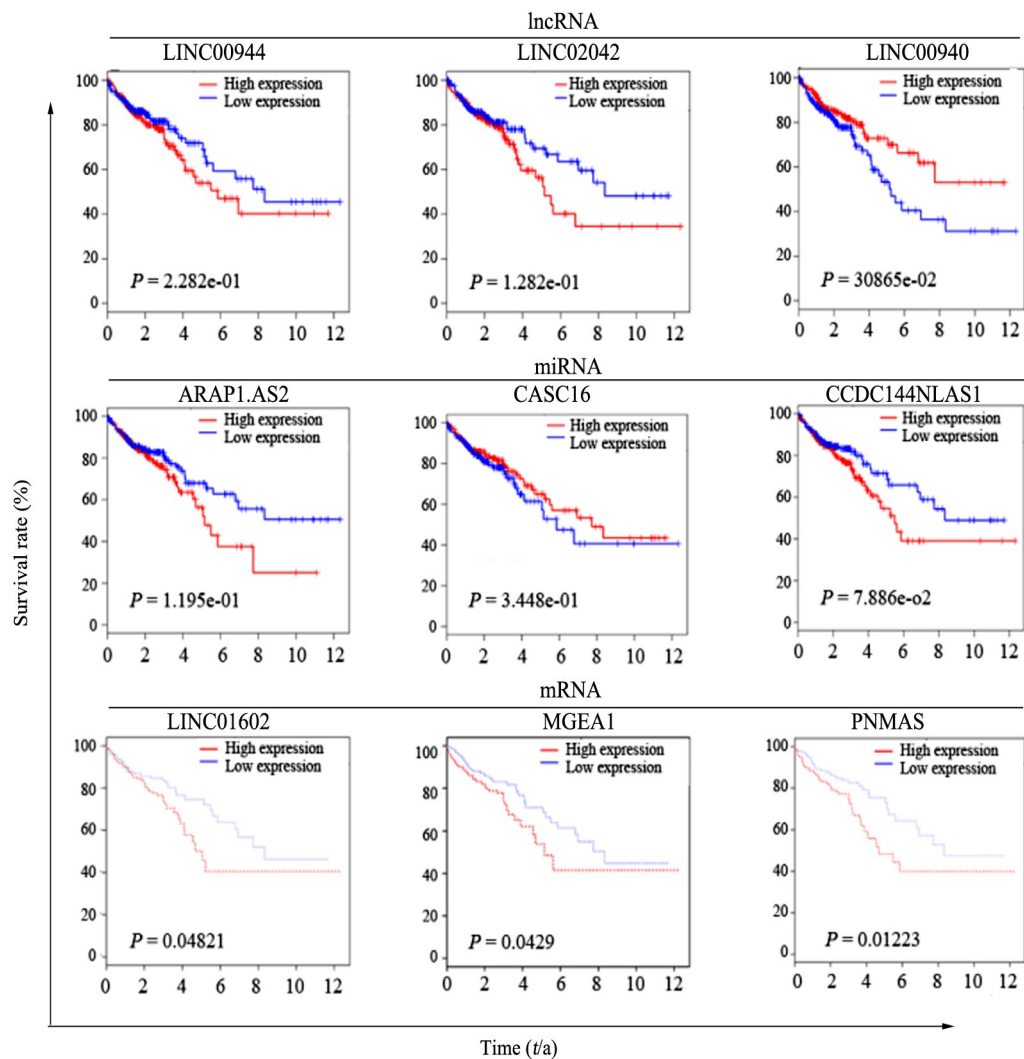


图4 CRC中与预后相关的差异表达基因的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.4 Kaplan-Meier survival curves of differentially expressed genes associated with prognosis in CRC

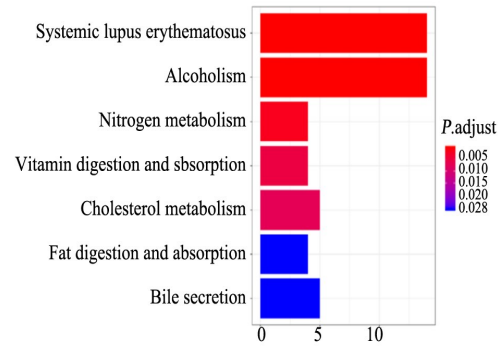
研究<sup>[12]</sup>发现, miRNA在CRC中发挥着许多重要作用, miRNA在CRC的机制调节中可发生抑癌和促癌的双重作用。如miR-146a它在抑制肿瘤发生中起着关键作用<sup>[13]</sup>; miR-21可作用于多个靶点, 通过调控PDCD4、TGFB2、SPRY2、TIAM1及PTEN等分子影

响CRC细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移等肿瘤的干性特征的生物学功能<sup>[14-16]</sup>; miR-15b-5p<sup>[17-18]</sup>、miR-19a<sup>[19]</sup>、miR-938<sup>[20]</sup>、miR-96<sup>[21]</sup>、miR-106a<sup>[22]</sup>、miR-135a<sup>[23]</sup>、miR-135b<sup>[24]</sup>、miR-199a/b<sup>[25]</sup>及miR-224<sup>[26]</sup>等都参与CRC的发生发展并发挥不同的生物学作用。最近研究<sup>[27]</sup>显

示, miR-581 在肝癌组织中的表达水平低于癌旁组织, 且微阵列分析发现 miR-581 在 CRC 组织中低表达, 并对 CRC 细胞有抑制侵袭、迁移的作用<sup>[28]</sup>。

本研究基于 TCGA 数据库联合 GSEA 功能富集分析软件, 通过生物信息技术筛选到调控差异表达 miRNA 的上游 lncRNA 以及 miRNA 作用的下游靶基因, 构建 ceRNA 网络。Kaplan-Meier 生存分析得出有 58 个 lncRNA、23 个 miRNA、150 个 mRNA 与 CRC 患者的预后相关。对差异表达的 mRNA 整体做了 KEGG 信号通路富集分析, 得出这些基因主要在免疫及代谢相关功能信号通路富集, 又利用 GSEA 富集分析软件进一步深入分析了单个基因的功能富集。查阅文献<sup>[29-30]</sup>发现, MMP11 作为一种促癌因子, 可促进多种肿瘤尤其是消化系统肿瘤细胞的增殖与转移。故以本研究 CRC 中 lncRNA C1orf195-miR-125a-5p-MMP11 ceRNA 网络作为典例分析, 探讨 MMP11 作为 miR-125a-5p 靶基因影响 CRC 进展的分子机制。经过 GSEA 单基因富集分析得出靶基因 MMP11 主要通过参与 Notch/Hedgehog 信号通路等发挥作用, 为后

续深入研究 MMP11 影响 CRC 发生发展的生物学功能及相关机制提供前期基础。



The bar graph shows the first 7 KEGG pathways arranged by P value. As the red/blue ratio increased, the correlation was more significant

图5 用 KEGG 数据库对差异基因进行富集分析(n=228)  
Fig. 5 Enrichment analysis of differentially expressed genes was performed using the KEGG database (n=228)

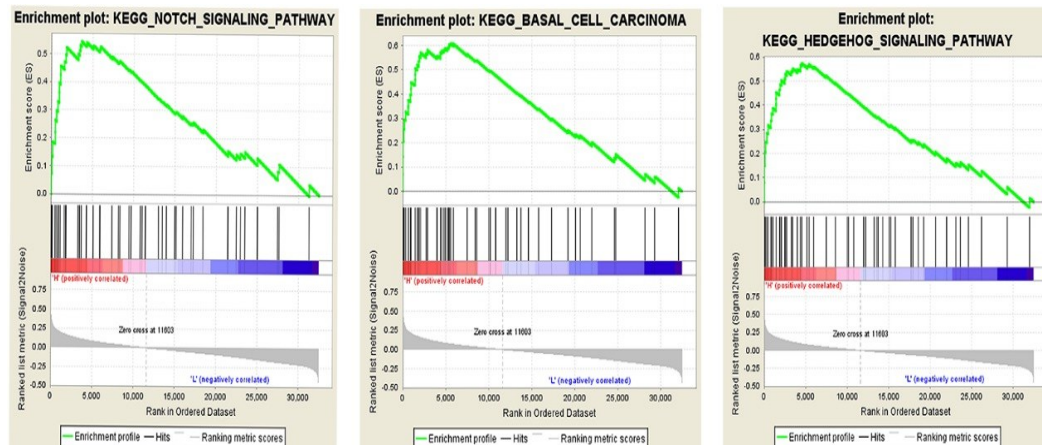


图6 GSEA 分析法结果提示 MMP11 高表达样本富集到 Notch/Hedgehog 等信号通路  
Fig.6 The results of GSEA showed that high MMP11 expression samples were enriched into Notch/Hedgehog signaling pathway, etc

综上所述, 本研究主要从分子基因水平通过分析数据得出 CRC 中影响其发生发展及预后的基因, 并进一步通过信号通路功能富集探讨其相关机制。虽然 CRC 的预后还与患者的临床特征、TNM 分期、生活行为多种因素有关系, 但从基因水平出发筛选到影响预后的主要基因, 可以从源头从根本斩断 CRC 的发生发展。这些发现为后续深入研究 CRC 基因间的调控关系提供了参考依据和方向, 并为 CRC 患者的诊断、治疗及预后提供了潜在的生物标志物 and 治疗的靶点, 使 CRC 的治疗更加个体化、精准化。当然, 本研究也存在一定的不足之处, 所利用的 TCGA 数据库主要是在线数据库相关数据, 只是初步预

测基因与基因间的靶向交互作用, 至于基因之间的调控关系是正反馈还是负反馈, 结论尚需相关实际临床及基础实验研究进一步验证。

[参考文献]

[1] MINNELLA E M, LIBERMAN A S, CHARLEBOIS P, et al. The impact of improved functional capacity before surgery on postoperative complications: a study in colorectal cancer[J]. Acta Oncol, 2019, 58(5): 573-578. DOI:10.1080/0284186X.2018.1557343.  
[2] ALI S M, PAWLIK T M, RODRIGUEZ-BIGAS M A, et al. Timing of surgical resection for curative colorectal cancer with liver metastasis[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1): 32-37. DOI:10.1245/s10434-016-5745-7.

- [3] XU M, CHEN X X, LIN K, et al. LncRNA SNHG6 regulates EZH<sub>2</sub> expression by sponging miR-26a/b and miR-214 in colorectal cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 3[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327409/>. DOI:10.1186/s13045-018-0690-5.
- [4] POLISENO L, PANDOLFI P P. PTEN ceRNA networks in human cancer[J]. *Methods*, 2015, 77/78: 41-50. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.01.013.
- [5] ZHANG X F, YE Y, ZHAO S J. LncRNA Gas5 acts as a ceRNA to regulate PTEN expression by sponging miR-222-3p in papillary thyroid carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 3519-3530[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790480/>. DOI:10.18632/oncotarget.23336.
- [6] QI X L, ZHANG D H, WU N, et al. CeRNA in cancer: possible functions and clinical implications[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(10): 710-718. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103334.
- [7] CHIU H, MARTÍNEZ M R, KOMISSAROVA E V, et al. The number of titrated microRNA species dictates ceRNA regulation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(9): 4354-4369. DOI:10.1093/nar/gky286.
- [8] XU J, LI Y S, LU J P, et al. The mRNA related ceRNA-ceRNA landscape and significance across 20 major cancer types[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(17): 8169-8182[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4787795/>. DOI:10.1093/nar/gkv853.
- [9] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [10] ISSA I A, NOUREDINE M. Colorectal cancer screening: an updated review of the available options[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(28): 5086-5096[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537177/>. DOI:10.3748/wjg.v23.i28.5086.
- [11] 刘天池, 贾为国, 赵荣华, 等. 结直肠癌免疫治疗的现状、挑战和出路[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(10): 9-20. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.10.001.
- [12] GUO Y C, BAO Y H, YANG W C. Regulatory miRNAs in colorectal carcinogenesis and metastasis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): E890[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412469/>. DOI:10.3390/ijms18040890.
- [13] BLEAU A M, REDRADO M, NISTAL-VILLAN E, et al. MiR-146a targets c-met and abolishes colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 414: 257-267. DOI:10.1016/j.canlet.2017.11.008.
- [14] XIONG B H, CHENG Y, MA L, et al. MiR-21 regulates biological behavior through the PTEN/PI-3 K/Akt signaling pathway in human colorectal cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(1): 219-228. DOI:10.3892/ijo.2012.1707.
- [15] YU Y J, KANWAR S S, PATEL B B, et al. MicroRNA-21 induces stemness by downregulating transforming growth factor beta receptor 2 (TGFβR2) in colon cancer cells[J/OL]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1): 68-76[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3276336/>. DOI:10.1093/carcin/bgr246.
- [16] ZHOU H, LIU H Y, JIANG M, et al. Targeting microRNA-21 suppresses gastric cancer cell proliferation and migration via PTEN/Akt signaling axis[J/OL]. *Cell Transplant*, 2019, 28(3): 306-317[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425105/>. DOI:10.1177/0963689719825573.
- [17] SUN L N, ZHI Z, CHEN L Y, et al. SIRT1 suppresses colorectal cancer metastasis by transcriptional repression of miR-15b-5p[J]. *Cancer Lett*, 2017, 409: 104-115. DOI:10.1016/j.canlet.2017.09.001.
- [18] YAN S S, JIANG Y, LIANG C H, et al. Exosomal miR-6803-5p as potential diagnostic and prognostic marker in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 4113-4119. DOI:10.1002/jcb.26609.
- [19] CHEN M Y, LIN M J, WANG X Z. Overexpression of miR-19a inhibits colorectal cancer angiogenesis by suppressing KRAS expression[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 619-626. DOI: 10.3892/or.2017.6110.
- [20] LI C F, LI Y C, JIN J P, et al. MiR-938 promotes colorectal cancer cell proliferation via targeting tumor suppressor PHLPP2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 807: 168-173. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.04.023.
- [21] GAO F, WANG W H. MicroRNA-96 promotes the proliferation of colorectal cancer cells and targets tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, forkhead box protein O1 (FOXO1) and FOXO3a[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1200-1206. DOI:10.3892/mmr.2014.2854.
- [22] HAO H B, XIA G F, WANG C, et al. MiR-106a suppresses tumor cells death in colorectal cancer through targeting ATG7[J]. *Med Mol Morphol*, 2017, 50(2): 76-85. DOI:10.1007/s00795-016-0150-7.
- [23] NAGEL R, LE SAGE C, DIOSDADO B, et al. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(14): 5795-5802. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0951.
- [24] MAO X W, XIAO J Q, LI Z Y, et al. Effects of microRNA-135a on the epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of bladder cancer cells by targeting GSK3β through the Wnt/β-catenin signaling pathway[J/OL]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(1): e429[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799799/>. DOI:10.1038/emmm.2017.239.
- [25] CHEN B H, ZHANG D Z, KUAI J, et al. Upregulation of miR-199a/b contributes to cisplatin resistance via Wnt/β-catenin-ABCG2 signaling pathway in ALDH1<sup>+</sup> colorectal cancer stem cells[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317715155. DOI: 10.1177/1010428317715155.
- [26] NICOLUSSI A, D'INZEO S, CAPALBO C, et al. The role of peroxiredoxins in cancer[J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(2): 139-153[2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351761/>. DOI:10.3892/mco.2017.1129.
- [27] WANG Y Q, REN Y F, SONG Y J, et al. MicroRNA-581 promotes hepatitis B virus surface antigen expression by targeting Dicer and EDEM1[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(9): 2127-2133. DOI:10.1093/carcin/bgu128.
- [28] 张红, 冯继红, 丁婷婷, 等. miR-581对结直肠癌细胞增殖与侵袭的影响及机制[J]. *山东医药*, 2018, 58(25): 35-38. DOI:CNKI:SUN:SDYY.0.2018-25-010.
- [29] SU C, WANG W, WANG C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5):7000-7006. DOI: 10.3892/ol.2018.8234.
- [30] PANG L, WANG D W, ZHANG N, et al. Elevated serum levels of MMP-11 correlate with poor prognosis in colon cancer patients [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(4):599-607. DOI: 10.3233/CBM-160601.

[收稿日期] 2019-05-21

[修回日期] 2019-08-25

[本文编辑] 党瑞山