

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

奥沙利铂通过调控miRNA-7-5p/RAF-1促进胃癌SGC-7901细胞凋亡的研究

谷泽慧, 任立群, 李琪, 王亚帝, 谭琦, 娄小倩, 陈素贤

引用本文:

谷泽慧, 任立群, 李琪, 等. 奥沙利铂通过调控miRNA-7-5p/RAF-1促进胃癌SGC-7901细胞凋亡的研究[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(03): 175-180.

GU Zehui, REN Liqun, LI Qi, et al. Oxaliplatin Promotes Apoptosis of Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 by Regulating miRNA-7-5p/RAF-1[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(03): 175-180.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0695>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

沉默ANLN基因对胃癌细胞侵袭、迁移、增殖和凋亡的影响

Effect of ANLN Gene Silencing on Invasion, Migration, Proliferation and Apoptosis of Gastric Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2019, 46(10): 884-889 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0338>

敲低膜联蛋白A5对人胃癌细胞系MKN-45增殖的作用

Annexin A5 Knockdown Prompts Proliferation of Gastric Cancer MKN-45 Cells

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 734-738 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0396>

Gab2通过调节EMT促进胃癌的侵袭转移

Gab2 Promotes Invasion and Metastasis of Gastric Cancer via Regulating EMT

肿瘤防治研究. 2018, 45(06): 381-385 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0881>

miR-205对胃癌细胞侵袭迁移的调控作用及其潜在机制

Regulatory Effects of miR-205 on Invasion and Migration of Gastric Cancer Cells and Potential Mechanism

肿瘤防治研究. 2018, 45(05): 280-284 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1217>

芦丁联合奥沙利铂激活FKN/SYK/p38通路促进胃癌细胞凋亡

Effect of Rutin Combined with Oxaliplatin on Activation of FKN/SYK/p38 Pathway to Promote Apoptosis of Gastric Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2017, 44(11): 719-723 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0603>



杂志官网



微信公众号

奥沙利铂通过调控miRNA-7-5p/RAF-1促进胃癌SGC-7901细胞凋亡的研究

谷泽慧^{1,2}, 任立群³, 李琪², 王亚帝², 谭琦^{1,2}, 娄小倩³, 陈素贤²

Oxaliplatin Promotes Apoptosis of Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 by Regulating miRNA-7-5p/RAF-1

GU Zehui^{1,2}, REN Liquan³, LI Qi², WANG Yadi², TAN Qi^{1,2}, LOU Xiaoqian³, CHEN Suxian²

1. Department of Pathology and Pathophysiology, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 2. Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 3. Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China
Corresponding Author: CHEN Suxian, E-mail: csxsjpx@163.com

Abstract: Objective To investigate how oxaliplatin regulates the MAPK pathway and inhibits the proliferation of gastric cancer cells. **Methods** From NCBI, TargetScan, StarBase and miRBase databases were used to perform GO analysis and KEGG pathway enrichment in DAVID analysis, to find related miRNAs and predict their target genes. The proliferation, cell cycle, invasion and protein expression of SGC-7901 cells were analyzed by Real-time PCR, MTT, Hoechst33258, flow cytometry, scratch assay and Western blot, respectively. **Results** miR-7-5p expression was significantly downregulated in gastric cancer cells. RAF1 and miR-7-5p were co-targeted. The apoptosis of SGC-7901 cells was promoted, the percentage of G₁ phase cells and the expression of caspase3 and caspase9 were increased, while the percentage of G₂ phase cells and the ratio of Bcl-2/Bax protein were decreased in miR-7-5p mimics and oxaliplatin (OXA) groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Both overexpression of miR-7-5p and oxaliplatin could promote the apoptosis of gastric cancer SGC-7901 cells, suggesting that oxaliplatin may promote the apoptosis of SGC-7901 cells and reduce the rates of invasion and migration by up-regulating miRNA-7-5p.

Key words: miR-7-5p; Oxaliplatin; Gastric cancer; Apoptosis; Invasion

摘要: 目的 探讨奥沙利铂如何调控MAPK通路, 抑制胃癌细胞的增殖。**方法** NCBI检索文献, 利用TargetScan、StarBase和miRBase数据库, 进行GO分析与KEGG通路富集, 找到相关miRNAs, 预测靶基因。应用Real-time PCR、MTT、Hoechst33258、流式细胞术、细胞划痕实验、Western blot等方法分析人胃癌SGC-7901细胞的增殖、细胞周期、侵袭及蛋白表达情况。**结果** 胃癌细胞中miR-7-5p显著低表达, RAF1与miR-7-5p存在互靶关系。miR-7-5p mimics与奥沙利铂均可促进SGC-7901细胞的凋亡, 提高G₁期细胞百分率 ($P < 0.05$), 降低侵袭、迁移速度。caspase3、caspase9蛋白表达升高, Bcl-2/Bax比值降低 ($P < 0.05$)。**结论** 过表达miR-7-5p与奥沙利铂均可促进胃癌SGC-7901细胞的凋亡, 提示奥沙利铂可能通过上调miRNA-7-5p促进SGC-7901细胞的凋亡, 降低侵袭、迁移速度。

关键词: miR-7-5p; 奥沙利铂; 胃癌; 凋亡; 侵袭

中图分类号: R735.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 据2019年发布的全球癌症统计报告结果显示, 全球胃

癌发病例数约103.4万, 死亡例数为75.3万, 分别居全球第五位和第三位, 居我国第三位和第二位^[1-2]。胃癌的早期诊治与预后密切相关, 同时其转移、复发及耐药性与疗效及预后密切相关^[3]。传统的治疗手段效果并不显著, 5年生存率仅为40%, 而伴有远处转移的患者5年生存率低于5%^[4], 进展期胃癌患者的中位生存时间仅11月左右^[5]。近年来, 以肺癌、乳腺癌和结肠癌^[6-8]为代表的实体肿瘤中, 分子靶向治疗取得了较好疗效。不同miRNA的靶基因表达量也不同^[9]。说明胃癌的发生与miRNA、靶基因密切

收稿日期: 2019-05-27; 修回日期: 2019-12-30

基金项目: 辽宁省自然科学基金 (2013022007)

作者单位: 1. 121000 锦州, 锦州医科大学病理学与病理生理学教研室; 2. 121000 锦州, 锦州医科大学附属第三医院病理科; 3. 130021 长春, 吉林大学药学院实验药理与毒理教研室

通信作者: 陈素贤 (1972-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: csxsjpx@163.com

作者简介: 谷泽慧 (1993-), 女, 硕士在读, 主要从事胃肠道肿瘤的药物治疗研究

相关,本研究旨在挖掘伴随胃癌发生相关的miRNA与靶基因,从新的角度识别核心基因和miRNA。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人胃癌SGC-7901细胞株(由吉林大学白求恩医学院生命科学院实验室馈赠,本实验室冻存储备)、NCBI、Targetscan、StarBase和miRBase数据库。

1.2 主要试剂

miR-7-5p mimics、miR-7-5p mimics NC、miR-7-5p inhibitor、miR-7-5p inhibitor NC和转染试剂购自苏州吉玛基因股份有限公司;注射用奥沙利铂(OXA)购自江苏恒瑞医药股份有限公司;兔抗人Bax、Bcl-2、caspase-3、caspase-9一抗购自中国武汉爱博泰克生物科技有限公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司;DMEM高糖培养基购自美国Hyclone公司;胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司;噻唑蓝染液(MTT)、超敏ECL化学发光试剂盒和二甲基亚砷(DMSO)购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司;荧光定量PCR试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司;Hoechst33258染色液购自中国碧云天生物技术有限公司;流式细胞周期检测试剂盒购自美国BD公司。

1.3 主要仪器

超净工作台购自美国Thermo Forma公司;Strata Gene Mx3000P荧光实时定量分析系统购自美国Agilent Technologies公司;mini-protean小垂直板电泳系统购自美国Bio-Rad Laboratories Inc公司;Molecular Devices;E-CLIPSE 80i显微镜购自日本Nikon Instruments Inc公司;CO₂恒温培养箱购自美国SIM公司。

1.4 细胞体外培养

SGC-7901细胞于含10%胎牛血清的DMEM高糖培养基进行培养,置于37℃、5%CO₂培养箱中,两天换液一次,0.25%胰蛋白酶消化,每周传代3次,取对数生长期细胞用于实验。

1.5 生物信息学方法

通过NCBI-pubmed数据库检索出MAPK家族与胃癌细胞凋亡相关的基因和miRNA,生物信息学软件TargetScan、StarBase和miRBase数据库进行互

靶验证并取交集,找到互靶关系良好的miRNA与靶基因,通过DAVID分析中GO分析与KEGG通路富集,找到评分较高保守性良好的作为研究对象。

1.6 Real-time PCR检测转染是否成功及时间节点

待细胞单层占孔底的70%~80%时进行转染,8 h更换有血清培养液培养,24 h后收样,提取各组SGC-7901细胞miRNA,配置反转录反应液,反转录合成cDNA,配成20 μl的稳定体系,37℃水浴锅孵育60 min,85℃加热5 s失活RT Enzyme Mix。采用Real-time PCR试剂盒,配置20 μl的Real-time PCR反应体系,检测Ct值,利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算miR-7-5p的相对表达量,引物序列见表1。分别计算24、36、48 h miR-7-5p的相对表达量。实验重复三次。

1.7 实验及药物处理分组

奥沙利铂(OXA),4℃保存,实验时现用现配,用无血清培养液稀释。实验分为六组:空白对照组(药物浓度为0 μmol/L)、过表达组(miR-7-5p mimics)、过表达阴性对照组(miR-7-5p mimics NC)、沉默组(miR-7-5p inhibitor)、沉默阴性对照组(miR-7-5p inhibitor NC)和OXA组(药物浓度33 μmol/L)。

1.8 实验方法

1.8.1 Real-time PCR验证miR-7-5p与RAF1靶向关系 一块6孔板分别加入1 ml无血清培养液和1 ml RAF1抑制剂(6 nmol/L浓度处理),另一块6孔板中三孔分别加miR-7-5p mimics、miR-7-5p mimics NC为5 μl和无血清培养液,提取细胞总RNA,反转录生成cDNA,Real-time PCR实验分析,测出相应的Ct值。利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算mRNA的相对表达量,GAPDH作为内参。实验重复三次。

1.8.2 MTT法检测细胞增殖能力 每孔200 μl接种于96孔细胞培养板中,每组设7个复孔,培养44 h,吸去培养液,每孔加入MTT溶液(5 mg/ml)200 μl,继续培养4 h,小心吸去MTT溶液,按照每孔150 μl加入DMSO,摇床上摇晃15 min,使结晶充分溶解,于酶标仪上检测490 nm波长检测相应的OD值。实验重复三次。

1.8.3 Hoechst33258核染色法检测细胞凋亡形态 收样后使用Hoechst33258染色液染色,抗荧光淬灭封片液封片后,于荧光显微镜下观察细胞凋亡形态变化情况,Images Advanced3.2成像系统采

表1 Real-time PCR检测基因的引物序列

Table 1 Primer sequences detected by Real-time PCR

Genes	Forward(5'-3')	Reverse(5'-3')
miR-7-5p	TGGAAGACTAGTGATTTTGTGTGAAA	ACGACGCCACCAATCCT
RAF1	GGGAGCTTGGAAGACGATCAG	ACACGGATAGTGTGCTTGTC
U6	CTCGCTTCGGCAGCACATATACT	ACGCTTCACGAATTGCGTGTCTC
GAPDH	CGGAGTCAACGGATTTGGTCTGAT	AGCCTTCTCCATGGTGGTGAAGAC

集图像,实验重复三次。

1.8.4 流式细胞术检测细胞周期 收样,1000 r/min离心5 min,弃培养液,1 ml PBS洗涤后,加入预冷的70%乙醇溶液,4℃固定至少18 h,离心弃固定液,PBS清洗一次,弃PBS,加入0.5 ml PI染液,37℃避光孵育30 min后重悬细胞,1 h内流式细胞仪检测细胞周期,实验重复3次。

1.8.5 划痕愈合实验检测细胞迁移能力 细胞单层融合度接近100%孔底时,用200 μ l的黄枪头垂直在细胞上划线,PBS洗去漂浮的细胞,转染加药,放置于37℃的CO₂恒温培养箱中培养48 h,显微镜下观察细胞划痕愈合情况,拍照保存,实验重复三次。

1.8.6 Western blot检测相关分子蛋白表达水平 收样后,经消化、洗涤、裂解、煮沸、离心,收集蛋白,上样,进行SDS-PAGE凝胶电泳,湿转法转膜至PVDF膜上,5%的脱脂奶粉封闭1 h,一抗(1:2 000)4℃孵育过夜,TBST洗膜后加入对应的二抗(1:5 000),超敏ECL化学发光试剂盒检测杂交信号,Image Quant LAS 4000 Mini凝胶成像仪自动曝光,分析灰度值,实验重复三次。

1.9 统计学方法

采用SPSS22.0处理数据,数据符合正态分布并经方差齐性检验,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,不同组间miR-7-5p的表达差异比较使用*t*检验,两两之间比较采用LSD检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

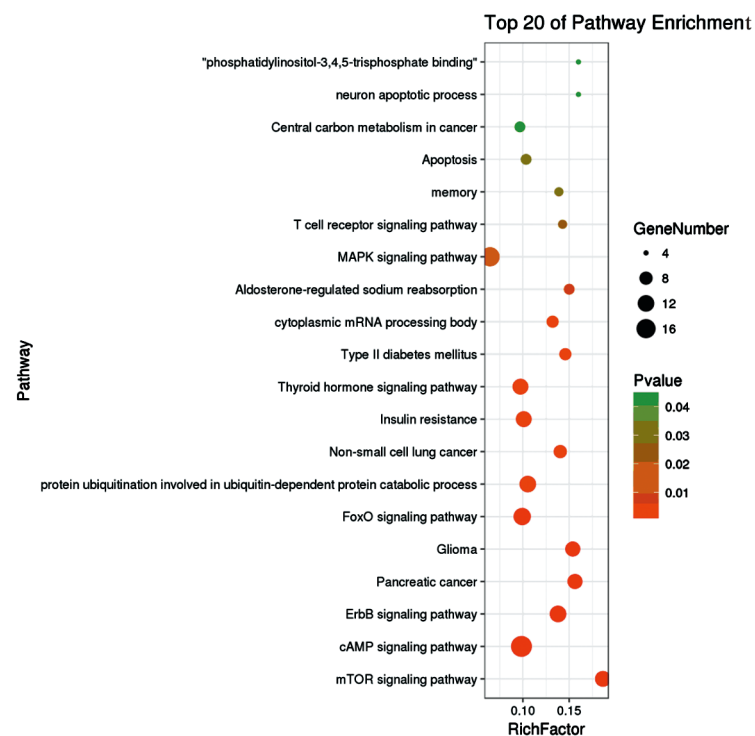


图1 KEGG通路富集分析结果前二十名

Figure 1 Top 20 of pathway enrichment by KEGG

2 结果

2.1 生物信息学实验结果

通过NCBI-pubmed进行文献检索,共筛选出27个miRNA和66个基因存在于MAPK家族当中并与人类胃癌紧密相关,且具有显著的作用。

2.1.1 胃癌相关miRNA靶基因的预测 利用生物信息学软件TargetScan、StarBase和ImiRBase数据库进行靶向关系验证并取交集,有四对互靶关系评分较高且保守性良好,见表2。

表2 基因与miRNA的相互靶标关系

Table 2 Targeting relation between gene and miRNA

Genes	miRNA	Context++Score percentile	P _{CT}
KSR1	miR-7-5p	99	0.86
RAF1	miR-7-5p	99	0.84
TGFBR1	miR-181a-5p	90	0.75
NRPI	miR-181a-5p	80	0.41

2.1.2 胃癌相关miRNA靶基因的功能 发现有且仅有miR-7-5p—RAF1这一对存在于MAPK家族之中,RAF1可能通过其674-681位碱基与miR-7-5p的3'UTR高度互补结合,见图1。

2.2 Real-time PCR检验转染是否成功、转染时间节点及miR-7-5p与RAF1靶向关系

miR-7-5p在胃癌SGC-7901细胞中的表达显著降低($P=0.001$),见图2A。miR-7-5p mimics与Control和miR-7-5p mimics NC组相比显著升高($P=0.029$),证明转染成功,见图2B。转染24、

36和48 h,miR-7-5p在胃癌SGC-7901细胞中的表达逐渐升高,故将48 h作为转染的时间结点,见图2C。RAF1在胃癌SGC-7901细胞中的表达上调(见Control组),对miR-7-5p过表达后RAF1呈下降趋势($P=0.002$),见图3A,且使用RAF1抑制剂后,miR-7-5p的相对表达量明显升高($P=0.048$),见图3B。说明miR-7-5p与RAF1存在互靶关系。

2.3 OXA、miR-7-5p过表达及沉默对各组细胞的生长抑制情况

miR-7-5p过表达(miR-7-5p mimics)、沉默(miR-7-5p inhibitor)及给药处理48 h后,与对照组相比,miR-7-5p mimics和OXA组抑制胃癌SGC-7901细胞的生长,且miR-7-5p mimics组抑制作用更显著($P=0.004$, $P=0.002$),miR-7-5p inhibitor促进胃癌SGC-7901细胞的生长($P=0.045$),见表3。

2.4 细胞凋亡的形态学观察

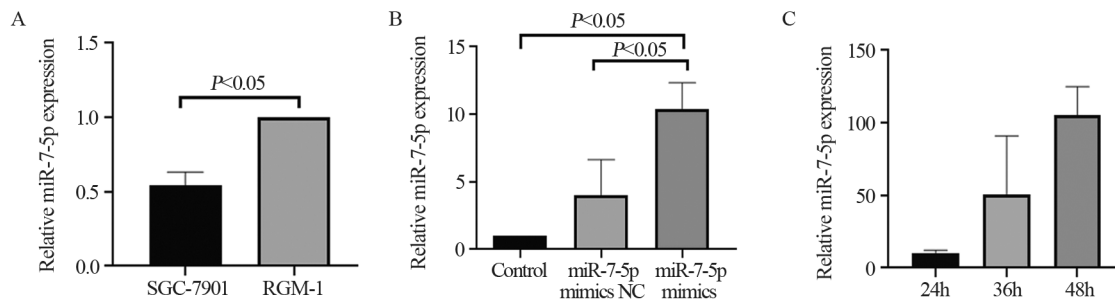


图2 Real-time PCR法检测胃癌SGC-790细胞中miR-7-5p的表达(A)、验证转染效果(B)及转染时的节点(C)

Figure 2 miR-7-5p expression(A) in SGC-7901, transfection efficiency(B) and transfection time node(C) detected by Real-time PCR

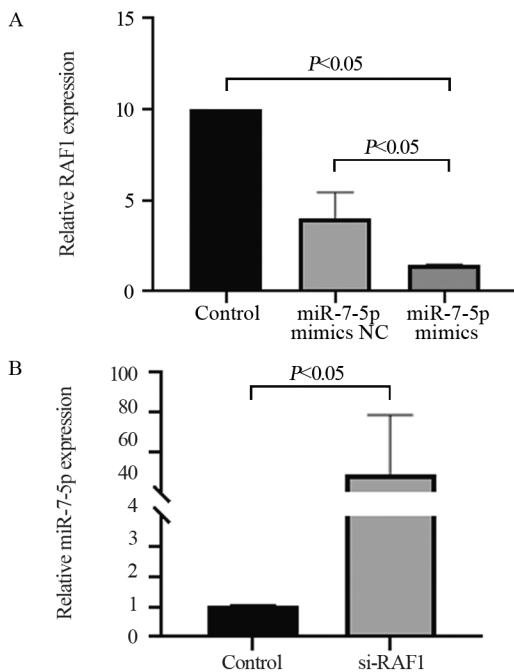


图3 Real-time PCR法检测胃癌SGC-790细胞中miR-7-5p和RAF1的表达(A)及互靶关系(B)

Figure 3 miR-7-5p, RAF1 expression(A) and their correlation(B) detected by Real-time PCR

转染及给药处理48 h后, 经过Hoechst33258染色, 荧光显微镜下显示, 正常细胞的细胞核呈弥散均匀蓝色荧光, 而凋亡细胞的细胞核浓染致密, 或呈颗粒碎块状, 颜色发白发亮。miR-7-5p mimics和

表3 OXA和miR-7-5p mimics组抑制胃癌SGC-7901细胞的生长 ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

Table 3 OXA and miR-7-5p mimics group inhibited the growth of gastric cancer SGC-7901 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

Groups	OD
Control (0μmol/L OXA)	0.910±0.071
miR-7-5p mimics	0.489±0.023
miR-7-5p mimics NC	0.894±0.040
miR-7-5p inhibitor	1.081±0.077
miR-7-5p inhibitor NC	0.903±0.042
OXA (33μmol/L OXA)	0.541±0.058

OXA组均可见到此种凋亡细胞的表现, 见图4。

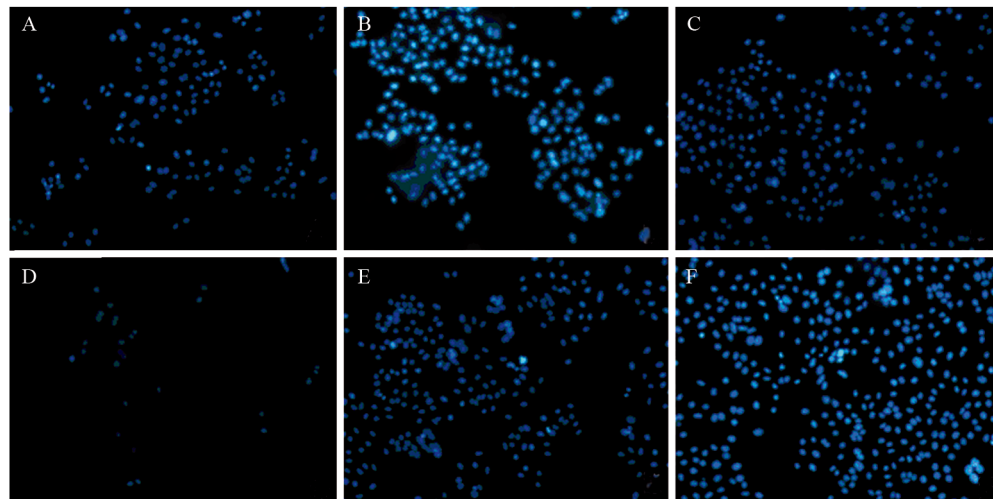
2.5 miR-7-5p及OXA对胃癌细胞周期的影响

转染及给药处理48 h后, 与对照组相比, miR-7-5p mimics组与OXA组周期进程减慢, G_0/G_1 期百分率增加, G_2/M 期百分率降低, 说明miR-7-5p mimics与OXA均具有减慢细胞周期从而抑制胃癌细胞SGC-7901增殖的作用, 而miR-7-5p inhibitor作用相反 ($P=0.002$, $P=0.000$), 见图5。

2.6 细胞划痕愈合情况

转染及给药处理48 h后, 与Control组相比, miR-7-5p inhibitor组侵袭转移能力增强 ($P=0.001$), 而miR-7-5p mimics与OXA组细胞侵袭转移能力降低 ($P=0.022$), 见图6。

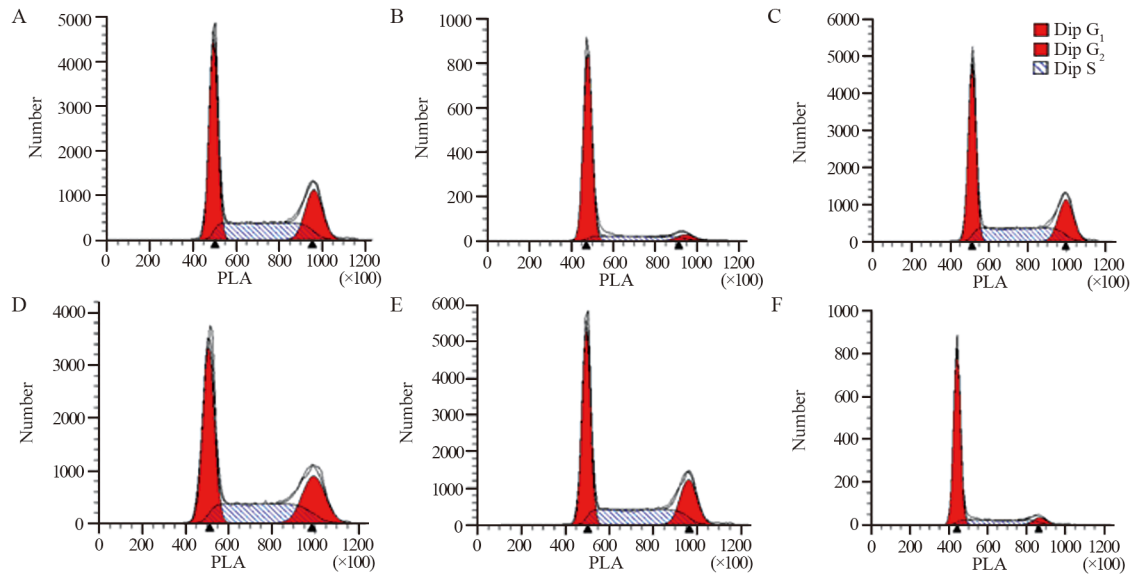
2.7 相关分子蛋白含量检测结果



A: Control; B: miR-7-5p mimics; C: miR-7-5p mimics NC; D: miR-7-5p inhibitor; E: miR-7-5p inhibitor NC; F: OXA 33 μmol/L.

图4 SGC-7901细胞33258核染色形态观察(×200)

Figure 4 33258 nuclear staining morphology of SGC-7901 cells (×200)



A: Control; B: miR-7-5p mimics; C: miR-7-5p mimics NC; D: miR-7-5p inhibitor; E: miR-7-5p inhibitor NC; F: OXA 33 $\mu\text{mol/L}$.

图5 流式细胞术检测不同组SGC-7901细胞的细胞周期 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Figure 5 SGC-7901 cell cycle detected in different groups by flow cytometry ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

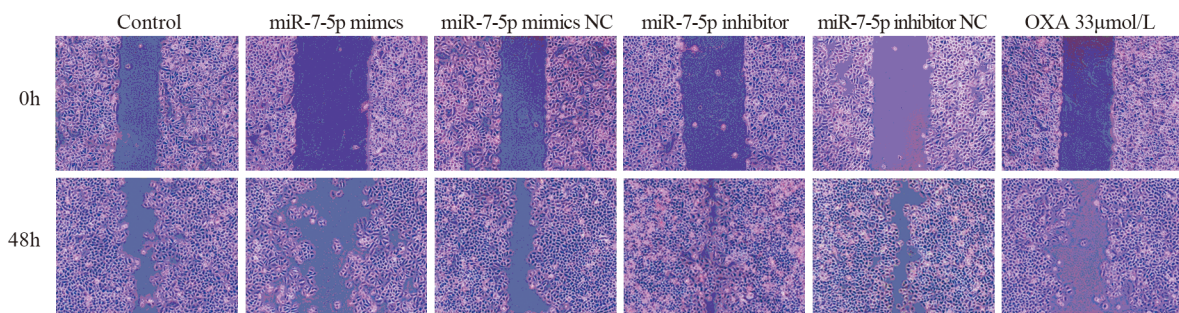
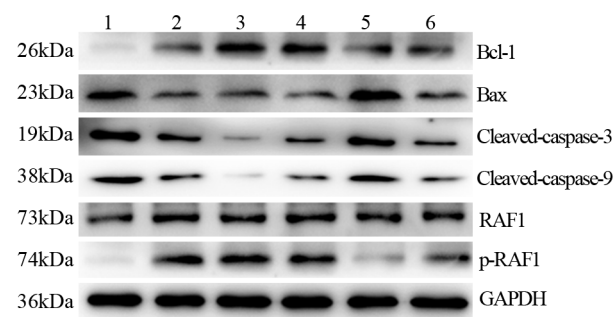


图6 细胞划痕实验检测SGC-7901细胞的愈合形态

Figure 6 Morphology of SGC-7901 cells detected by scratch healing assay

Western blot实验灰度值分析表明：与Control组相比，miR-7-5p mimics及OXA可显著上调caspase-3、caspase-9、Bax及下调Bcl-2、p-RAF1的蛋白表达水平（均 $P<0.05$ ），且呈剂量相关性，见图7。



1: miR-7-5p mimics; 2: miR-7-5p mimics NC; 3: miR-7-5p inhibitor; 4: miR-7-5p inhibitor NC; 5: OXA; 6: Control.

图7 Western blot检测SGC-7901细胞中Bcl-2、Bax、Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-9、RAF1和p-RAF1的表达

Figure 7 Bcl-2, Bax, Cleaved-caspase-3, Cleaved-caspase-9, RAF1 and p-RAF1 expression in SGC-7901 cells detected by Western blot

3 讨论

microRNA (miRNA) 是一种在真核生物中普遍存在的具有调控功能的内源性小分子RNA。自1993年首次在秀丽隐杆线虫体内发现miRNA编码基因-lin-4基因之后^[10]，相继在果蝇、植物以及人的多种组织中发现了它的存在^[11]。正常细胞中，miRNA通过与靶基因mRNA特异性结合，促使靶基因mRNA的降解或者翻译抑制，从而调节细胞的增殖、分化以及凋亡等多种生物学过程。而在肿瘤细胞中，某些miRNA可以影响正常的信号转导，通过调控下游基因的表达来调节细胞增殖、分化以及凋亡等生物学过程，进而在肿瘤发生发展中起到类似促癌基因或抑癌基因的作用^[12]。miR-7位于第15号染色体上，是一种高度保守的小分子RNA，miR-7与癌症的发生发展有着非常紧密的关系，在多种肿瘤细胞中呈异常表达，如神经肿瘤、宫颈癌、膀胱癌和肝癌等^[13-16]。作为miR-7的重要分支，miR-7-5p发挥着非常重要的作用。

奥沙利铂作为临床上常用的抗肿瘤药物，在

疗效方面发挥着重要的作用,虽主要作用于患者肿瘤病灶,但长期使用会造成血液毒性、肾毒性、耳毒性及全身损害等严重不良反应^[17-18],寻找可以替代的低毒药物或者分子层面的治疗成为了一个新思路。本实验结果显示,过表达组与奥沙利铂组均会促进胃癌SGC-7901细胞的凋亡,减慢细胞周期进程,将大量细胞维持在G₀/G₁期。Cleaved-caspase3和Cleaved-caspase9蛋白表达量显著升高,当caspase家族被激活后,在caspase前体的N-端前肽和大亚基之间的特定位点被水解去除N-端前肽,然后在大小亚基之间切割释放大亚基,进而形成两两组成的有活性的异四聚体。此时caspase3对执行者caspase9进行切割并使之激活,caspase9通过对caspase靶蛋白的水解,导致细胞发生凋亡。说明miR-7-5p mimics与OXA均可促进胃癌细胞的凋亡,且miR-7-5p mimics与OXA组间差异无统计学意义,在抑制胃癌细胞的增殖方面无明显差异。本实验通过前期生物信息学理论基础与Real-time PCR实验验证,miR-7-5p与RAF1存在互靶关系,且有证据表明,荧光素酶活性测定实验鉴定RAF1是miR-7-5p的直接靶点^[19]。Western blot结果也显示miR-7-5p与RAF1含量呈现显著负相关。

综上所述,miR-7-5p可以通过过表达或沉默靶基因RAF1,与化疗药物奥沙利铂同样起到抑制胃癌细胞的作用,提示奥沙利铂可能通过上调miRNA-7-5p促进胃癌细胞SGC-7901的凋亡、减慢侵袭转移速度。低毒高效的miR-7-5p在未来分子层面的治疗有可能取代奥沙利铂。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [3] Siddiqui JA, Singh A, Chagtoo M, *et al.* Phytochemicals for breast cancer therapy: Current status and future implications[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2015, 15(2): 116-135.
- [4] Chu D, Zhao Z, Li Y, *et al.* Increased MicroRNA-630 Expression in Gastric Cancer Is Associated with Poor Overall Survival[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90526.
- [5] 吴楠蝶, 魏嘉, 刘宝瑞. 胃癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 12: 1318-1322. [Wu ND, Wei J, Liu BR. Molecular targeting therapy for gastric cancer[J]. Yi Xue Yan Jiu Sheng Xue Bao, 2014, 12: 1318-1322.]
- [6] Wu Y, Zhang J, Hou S, *et al.* Non-small cell lung cancer: miR-30d suppresses tumor invasion and migration by directly targeting NFIB[J]. Biotechnol Lett, 2017, 39(12): 1827-1834.
- [7] Zheng L, Meng X, Li X, *et al.* miR-125a-3p inhibits ER α transactivation and overrides tamoxifen resistance by targeting CDK3 in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. FASEB J, 2018, 32(2): 588-600.
- [8] Yang X, Xu X, Zhu J, *et al.* miR-31 affects colorectal cancer cells by inhibiting autophagy in cancer-associated fibroblasts[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 79617-79628.
- [9] Mi Y, Zhang D, Jiang W, *et al.* miR-181a-5p promotes the progression of gastric cancer via RASSF6-mediated MAPK signalling activation[J]. Cancer Lett, 2017, 389: 11-22.
- [10] 张倩. MicroRNA 21与冠心病相关性的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(4): 598-601. [Zhang Q. Research progress on the correlation between MicroRNA 21 and coronary heart disease[J]. Xin Xue Guan Bing Xue Jin Zhan, 2018, 39(4): 598-601.]
- [11] 杨珊珊, 王欣宇, 孙菡笛, 等. miRNA进化的研究进展[J]. 农家参谋, 2019, 9: 87-88. [Yang SS, Wang XY, Sun HD, *et al.* Advances in miRNA evolution[J]. Nong Jia Can Mou, 2019, 9: 87-88.]
- [12] 陶元平, 王丽萍, 杨远, 等. miRNA-1297通过靶向BH3结构域凋亡诱导蛋白促进肝细胞癌的进展[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(3): 229-236. [Tao YP, Wang LP, Yang Y, *et al.* miRNA-1297 promotes the progression of hepatocellular carcinoma by targeting BID[J]. Zhongguo Yi Yao Sheng Wu Ji Shu, 2019, 14(3): 229-236.]
- [13] Li G, Huang M, Cai Y, *et al.* Circ-U2AF1 promotes human glioma via derepressing neuro-oncological ventral antigen 2 by sponging hsa-miR-7-5p[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 9144-9155.
- [14] Yang F, Guo L, Cao Y, *et al.* MicroRNA-7-5p Promotes Cisplatin Resistance of Cervical Cancer Cells and Modulation of Cellular Energy Homeostasis by Regulating the Expression of the PARP-1 and BCL2 Genes[J]. Med Sci Monit, 2018, (24): 6506-6516.
- [15] Li J, Qiu M, An Y, *et al.* miR-7-5p acts as a tumor suppressor in bladder cancer by regulating the hedgehog pathway factor Gli3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 2101-2107.
- [16] Hu H, Yang L, Li L, *et al.* Long non-coding RNA KCNQ1OT1 modulates oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma through miR-7-5p/ABCC1 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4): 2400-2406.
- [17] 王慧, 徐黎, 赵丽, 等. 126例奥沙利铂不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(2): 110-114. [Wang H, Xu L, Zhao L, *et al.* Literature Analysis of 126 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Oxaliplatin[J]. Zhongguo Yao Wu Jing Jie, 2019, 16(2): 110-114.]
- [18] 孙鑫, 李平, 梁惠, 等. 康艾注射液联合OFL方案治疗胃癌随机对照多中心临床试验[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(3): 257-261. [Sun X, Li P, Liang H, *et al.* A multi-center randomized controlled clinical study of kang'ai injection combined with OFL regimen on gastric cancer patients[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2019, 46 (3): 257-261.]
- [19] 刘志国. MicroRNA-7-5p在胶质母细胞瘤微血管内皮细胞的表达及其功能的研究[D]. 山东大学, 2014. [Liu ZG. Expression and function of MicroRNA-7-5p in glioblastoma microvascular endothelial cells[D]. Shandong University, 2014.]

[编辑: 尤婷婷; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

谷泽慧: 课题设计, 数据分析, 论文撰写

任立群: 审阅论文

李琪: 收集数据, 审阅论文

王亚帝: 课题设计, 数据分析, 文献检索

谭琦: 数据分析

娄小倩: 数据采集及分析

陈素贤: 课题设计, 数据分析, 审阅论文