

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.016

· 综述 ·

miR-30 家族在胃癌发生发展中作用的研究进展

Research progress on the role of miR-30 family in the genesis and development of gastric cancer

张仓源¹综述;王道荣²审阅(1. 大连医科大学 研究生院, 辽宁 大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院 胃肠外科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 胃癌(gastric carcinoma, GC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其病因及发病机制等都尚未明了,诊断、治疗及预后仍然面临着严峻的问题。微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类重要的基因表达调节剂,能够与其相对应的靶基因相结合,从而影响基因表达,以此在GC发生发展中发挥重要的作用。miR-30家族中5个高度保守且成熟的成员——miR-30a、miR-30b、miR-30c、miR-30d和miR-30e位于不同的染色体或邻近位点,这些miRNA在5'末端附近有一个共同序列,3'末端附近具有不同的补偿序列。通过靶向各自相对应的基因影响着GC细胞的增殖、转移、侵袭和对化学药物的耐药性。miR-30家族在GC中发挥着重要的抑癌作用。本文就近年来miR-30家族中5个成员在GC发生发展中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 胃癌;miR-30a;miR-30b;miR-30c;miR-30d;miR-30e;耐药性

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0820-05

胃癌(gastric carcinoma, GC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,是世界上第5大最常见的恶性肿瘤^[1]。但GC的病因及发病机制等尚未明了,其诊断、治疗及预后仍然面临着严峻的问题^[2]。目前关于GC的研究已经发展到了分子层面,其中许多基因涉及到GC的发生发展、治疗、预后等各个方面,但是具体的调控机制仍未明确。微小RNA(microRNA, miRNA)^[3]作为一类重要的基因表达调节剂,在肿瘤细胞中发挥着重要的作用,如自噬^[4]、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[5]、迁移与侵袭^[6]、转移^[7]和耐药^[8]。许多miRNA通过与结构基因结合调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,但也有少数通过级联式信号转导途径影响GC的发生发展,如miR-93^[9]、miR-196B^[10]、miR-375^[11]、miR-646^[12]等。miR-30家族是miRNA家族的重要成员,由5个高度保守且成熟的成员——miR-30a、miR-30b、miR-30c、miR-30d和miR-30e组成。miR-30家族的失调与多种肿瘤的发展有关,如乳腺癌^[13]、结直肠癌^[14]、前列腺癌^[15]、肝癌^[16]等。本文介绍近年来miR-30家族5个成员在GC发生发展中作用的研究进展,旨在为靶向治疗GC寻找新的靶标。

1 miR-30

在2017年,WANG等^[17]发现miR-30在GC组织和细胞系中高表达,miR-30的下调通过增强P53/活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的线粒体凋亡途径来抑制GC细胞增殖。下调miR-30会抑制

HGC-27细胞的增殖并促进其凋亡,上调miR-30会促进细胞增殖并抑制凋亡。抑制miR-30会降低线粒体耗氧量、细胞色素C的细胞质释放以及caspase 3/9的活化,激活线粒体凋亡途径来抑制细胞增殖并使其凋亡增加。同时发现,GC组织中P53表达有所下降,下调miR-30会增加P53表达,表明P53的调控参与miR-30诱导的HGC-27细胞增殖和凋亡的调控。进一步研究发现,P53和N-乙酰半胱氨酸的下调会抑制miR-30抑制剂激活的线粒体功能障碍和凋亡,敲低miR-30会增加由shP53抑制的ROS生成。证实P53介导的线粒体凋亡途径参与miR-30诱导的HGC-27细胞增殖和凋亡调控。

2 miR-30a

双链miR-30a前体会产生2个单链和成熟的miRNA,包括miR-30a-3p和miR-30a-5p,它们以2种不同的方式发挥着重要的生物学功能。LIU等^[18]研究发现,miR-30a通过靶向COX-2和BCL9在体外调

[基金项目] 扬州市卫计委十三五科教强卫临床医学中心资助项目(No.YZLCYXZX201801)。Project supported by the Thirteenth Five-Year Plan for Science Education and Strong Health Clinical Medical Center Grant Project from Yangzhou Municipal Health and Planning Commission (No.YZLCYXZX201801)

[作者简介] 张仓源(1997-),男,硕士生,主要从事胃癌相关基因组学研究,E-mail: zhangcy156707@foxmail.com

[通信作者] 王道荣(WANG Daorong, corresponding author),博士,教授、主任医师,博士生导师,主要从事胃癌相关基因组学研究,E-mail: daorong666@sina.com

控幽门螺杆菌感染的 GC 细胞的增殖和迁移。首先, miR-30a-3p 抑制 COX-2 表达并调控 β -catenin 的核转运;其次,miR-30a-5p 靶向 BCL9 调控 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 启动子活性,然后影响 β -catenin 下游靶基因的表达。在动物实验中用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术来创建 miR-30a 基因敲除的小鼠模型,与感染幽门螺杆菌的野生型小鼠相比,感染幽门螺杆菌的 miR-30a 敲除小鼠表现为慢性胃炎、慢性萎缩性胃炎、非典型增生以及其他癌前病变或腺癌在胃窦或胃黏膜中的发生率增加。两者合计,miR-30a 能通过双重靶向 COX-2 和 BCL9 充当肿瘤抑制因子,并显著影响幽门螺杆菌诱导的 GC 的发展,为幽门螺杆菌相关 GC 的潜在机制提供了新的研究方向。

RUNX3 是通过上调或下调一系列靶基因的表达来推定的肿瘤抑制因子。临床研究^[19]表明,RUNX3 表达的缺失与 GC 的进展和不良预后有关。敲低 RUNX3 促进细胞侵袭并增加人 GC 细胞中间充质标志物波形蛋白 (vimentin) 的表达。RUNX3 过表达抑制细胞侵袭、降低细胞中波形蛋白的表达水平,并降低裸鼠 GC 细胞的定殖。RUNX3 过表达会增加 miR-30a 表达。miR-30a 能够直接靶向波形蛋白的 3' 非翻译区并降低其蛋白质水平。抑制 miR-30a 可以逆转 RUNX3 介导的细胞侵袭抑制和波形蛋白的降低。因此,RUNX3 通过激活 miR-30a 靶向波形蛋白的 3' 非翻译区并降低其蛋白质水平来抑制 GC 细胞的侵袭。

GC 化疗的有效性在很大程度上受到内在或获得性耐药性的限制。有研究^[20]将 SGC-7901 和 GC 顺铂 (cis-platinum, DDP) 耐药细胞 (SGC-7901/DDP 细胞) 中转染过表达或敲低 miR-30a,后用 MTT 实验评估两组细胞中 DDP 和 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 的 IC₅₀,流式细胞术检测 DDP 和 5-FU 诱导的细胞凋亡,Western blotting 和免疫荧光染色法评估细胞的 EMT 进程。结果发现,miR-30a 在 SGC-7901/DDP 细胞中显著下调;在 SGC-7901 和 SGC-7901/DDP 细胞中 miR-30a 过表达降低了多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MDR) P-gp 的表达;miR-30a 抑制增加 GC 细胞的化学耐药性,而 miR-30a 过表达降低了 GC 细胞的化学耐药性;抑制 miR-30a 会在 SGC-7901 细胞中降低 E-钙黏蛋白、增加 N-钙黏蛋白水平,而 miR-30a 过表达会增加 SGC-7901 细胞中的 E-钙黏蛋白、降低 N-钙黏蛋白水平。实验结果表明,miR-30a 可以通过改变 E-钙黏蛋白和 N-钙黏蛋白的表达来降低 GC 细胞的多药耐药性。WANG 等^[21]研究发现,miR-30a 在调控肿瘤细胞 EMT 中发挥着重要作用,内源性 miR-30a 敲低会促进 SGC-7901

细胞伸长的成纤维细胞样形态变化,并增强 Snail 和波形蛋白的表达。miR-30a 过表达可导致 SGC-7901/DDP 细胞的形态变化,从成纤维细胞样形态扩展为上皮样形态,并使 Snail 和波形蛋白水平降低。实验表明,miR-30a 过表达的肿瘤细胞具有更高的 DDP 敏感性,而 miR-30a 敲低的肿瘤细胞会降低对 DDP 的敏感性。

3 miR-30b

2014 年,有学者^[22]发现 miR-30b-5p 可能是 GC 治疗的潜在靶标。作者通过 qPCR 法检测 miR-30b-5p 在 51 例 GC 组织和 4 种细胞系中的表达,用甲基化特异性 PCR (methylation specific PCR, MSP) 和亚硫酸氢盐-基因组测序法 (bisulfite genomic sequencing, BGS) 评估 DNA 甲基化对 miR-30b-5p 表达的影响,用划痕愈合实验评估 miR-30b-5p 对细胞迁移能力的影响。结果发现,在 GC 组织中 miR-30b-5p 表达水平降低,通过 DNA 去甲基化和 DNMT1 诱导的 miR-30b-5p 启动子甲基化可以恢复 miR-30b-5p 的表达水平;miR-30b-5p 过表达可以抑制 GC 细胞的迁移。同年,ZHU 等^[23]研究发现纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 为 miR-30b 的潜在靶标,miR-30b 水平与 GC 组织中 PAI-1 的表达呈负相关。沉默 PAI-1 可以表现出 miR-30b 过表达对 GC 细胞凋亡的调控作用,而过表达 PAI-1 具有抑制 GC 细胞增殖并促进细胞凋亡的作用,表明 PAI-1 是可能参与 miR-30b 诱导的癌细胞凋亡。实验证明,miR-30b 为一种新型的抑癌基因,可能通过靶向 PAI-1 并调控肿瘤细胞的凋亡。

有研究^[24]发现,miR-30b 和真核翻译起始因子 5A2 (eukaryotic translation initiation factor 5A2, EIF5A2) 具有一定联系,在介导 EMT 中起重要作用。通过 CCK-8 法和流式细胞术检测发现,miR-30b 有一定的抑癌作用,其过表达可促进细胞凋亡,并抑制 GC 细胞系 AGS 和 MGC803 的增殖。Transwell 实验结果发现,miR-30b 会抑制 GC 细胞的迁移和侵袭。在生物信息学分析中预测 EIF5A2 的 3' 非翻译区是 miR-30b 的假定结合位点,用荧光素酶报告基因实验和 Western blotting 进一步确定 EIF5A2 基因是 miR-30b 的靶标。此外,转染 miR-30b 模拟物后,EIF5A2 靶标 E-钙黏蛋白和波形蛋白的表达水平发生了改变。研究结果证明,miR-30b 通过靶向 EIF5A2 基因来影响 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭。

有学者^[25]发现,肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在抗 DDP 的人胃腺癌细胞 AGS (AGS/

DDP)和抗DDP的HGC-27(HGC-27/DDP)细胞中高表达。在过表达MALAT1的AGS/DDP细胞中,细胞增殖活力显著增加,但在MALAT1缺失的HGC-27/DDP细胞增殖活力显著降低。此外,MALAT1通过促进AGS/DDP和HGC-27/DDP细胞的自噬来增强DDP的抗性。进一步研究表明,MALAT1通过直接相互作用抑制miR-30b的表达。miR-30b通过抑制AGS/DDP和HGC-27/DDP细胞的自噬,消除了MALAT1诱导的DDP抗性。研究者还发现,自噬相关基因(autophagy-related gene 5, ATG5)是miR-30b的靶标。miR-30b通过抑制AGS/DDP和HGC-27/DDP细胞中的自噬而减弱了对DDP的抗性,而这种作用却被ATG5表达的增加所抵消。MALAT1从ATG5中分离出miR-30b,以增加AGS/DDP和HGC-27/DDP细胞中ATG5的表达。因此,MALAT1通过抑制AGS/DDP和HGC-27/DDP细胞中的miR-30b/ATG5轴来增强自噬相关的DDP耐药性,其可能成为逆转GC中化学耐药性有希望的靶标。

4 miR-30c

YUN等^[26]发现,缺氧通过靶向人GC细胞的miR-30c和mTOR来降低巨噬细胞糖酵解和M1型巨噬细胞的百分比。巨噬细胞是必需的炎性细胞,具有调控肿瘤内免疫反应的特征。为了确定调控细胞代谢的信号通路以及与GC中人类肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)调控相关的机制,研究者使用磁珠分选细胞技术从人GC组织中分离出肿瘤浸润的巨噬细胞,通过qPCR确定基因转录,用Western blotting检测相关蛋白的表达,用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法确定代谢产物,并通过基于荧光素酶报告基因实验分析转录调控系统。结果发现,缺氧时由于缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)激活而降低巨噬细胞中miR-30c的转录。miR-30c高表达组比,miR-30c低表达组具有更多的M1型巨噬细胞。miR-30c可通过靶向DNA损伤反应调节基因1(regulated in development and DNA damage response 1, REDD-1)的3'UTR来下调REDD1促进M1型巨噬细胞的分化和功能,其可通过mTOR激活来修饰巨噬细胞的代谢。在miR-30c低表达的巨噬细胞中,miR-30c的过表达或mTOR活性的恢复都促进M1型巨噬细胞在TAM中的分化并增强其功能。另外,miR-30c的高表达与TAM中糖酵解的增加有关。与miR-30低表达的巨噬细胞相比,miR-30c高表达的巨噬细胞显示出较强的糖酵解作用。因此,人GC微环境中的缺氧会抑制miR-30c的表达,降

低mTOR活性以及GC TAM中的糖酵解,从而抑制M1型巨噬细胞的分化和功能。这些结果为基于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的治疗提供了新的代谢策略。同时在人GC的TAM中鉴定了一种新的与代谢相关的信号转导途径,即HIF-1 α -miR-30c-REDD1/mTOR。该信号转导与M1型巨噬细胞百分比降低有关,并可能诱导免疫抑制性TME。从细胞信号代谢的角度来看,细胞特异性疗法可能对TME的转换有效。

有学者^[27]发现,miR-30c-5p通过靶向肿瘤转移相关基因1(metastasis associated 1, MTA1)抑制GC的迁移、侵袭和EMT。通过qPCR法在40个GC组织标本和5种GC细胞中检测miR-30c-5p和靶向蛋白的表达水平,分析miR-30c-5p表达水平与临床病理特征的相关性,通过划痕愈合实验和细胞侵袭实验来检测miR-30c-5p对GC细胞迁移和侵袭能力的影响,用Western blotting和荧光素酶报告基因实验探讨其潜在的作用机制。结果发现,在GC组织中miR-30c-5p的表达水平显著降低,其表达与肿瘤分期(TNM)和淋巴结转移等临床病例特征显著相关。此外,通过敲低miR-30c-5p增强了GC细胞的迁移和侵袭能力,而miR-30c-5p过表达则具有相反的作用。进一步研究表明,miR-30c-5p抑制其靶点MTA1基因的表达,抑制EMT进程。结果表明,miR-30c-5p是一种新型的肿瘤发生抑制因子,可通过MTA1抑制肿瘤转移和EMT,这可能为GC提供了治疗靶点。

有研究^[28]表明,通过改变miR-30c表达,miR-30c前A/G多态性可能与中国人群患GC的风险增加有关。为了探讨前miR-30c中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)A/G与GC风险之间的关系,评估影响患者生存的各种基因型,该研究收集240例GC患者以及240例年龄和性别匹配的无癌对照。通过TaqMan SNP基因分型法分析miR-30c前体的rs928508多态性,用qPCR法检测48例GC标本中miR-30c的表达,用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析。结果发现,GC患者中前miR-30c A/G的基因型频率与对照组相比有明显差异;与GG基因型相比,AA基因型携带者与患GC的风险增加相关;进一步的分层分析表明,AA基因型促进淋巴结转移的GC的发展;与GG或AG/GG基因型相比,rs928508 AA的miR-30c水平显著升高;与AG/GG基因型相比,AA基因型的患者的OS不长。

5 miR-30d

有研究^[29]发现,miR-30d通过抑制自噬通路中多种核心蛋白来增加幽门螺杆菌在胃上皮细胞中存

活。通过 qPCR 法检测 miR-30d 的表达,并用透射电子显微镜、Western blotting 和 GFP-LC3 puncta assay 检测人 AGS 和 GES-1 细胞的自噬水平,用荧光素酶报告基因实验确定 miR-30d 调控对参与自噬途径的几个核心分子表达的特异性,通过庆大霉素保护法检测不同处理后幽门螺杆菌的细胞内存活。结果发现,相对应幽门螺杆菌感染,AGS 和 GES-1 细胞中自噬水平增高,同时伴随着 miR-30d 表达的上调。在这两种胃上皮细胞系中,miR-30d 模拟物会抑制自噬过程,而 miR-30d 抑制剂则增强对幽门螺杆菌入侵的自噬反应。miR-30d 模拟物降低了带有所有 5 个测试基因(ATG2B、ATG5、ATG12、BECN1 和 BNIP3L)3' 非翻译区的野生型报告质粒的荧光素酶活性,但对突变型报告质粒无影响。上述 5 个基因是自噬途径的核心基因,在 miR-30d 模拟转染后它们的表达水平明显降低。

6 miR-30e

3,3'-二吲哚甲烷(3,3' -diindolemethane, DIM),一种来自十字花科蔬菜的相对无毒的吲哚衍生物,据报道是一种很有前途的抗癌植物化学物质,但其潜在的分子机制尚未完全阐明。YE 等^[30]研究发现,在体外和体内 DIM 剂量依赖性地抑制 GC 细胞的增殖。此外,在 GC 细胞中 DIM 激活了 ATG5 和 LC3。miR-30e 被 DIM 下调,miR-30e 能靶向 ATG5 的 3'-UTR 以抑制其翻译。结果表明, DIM 可能通过 miR-30e-ATG5 调控自噬抑制 GC 细胞的增殖。YUN 等^[31]发现, MALAT1 可以与 miR-30e 结合以调节 ATG5 的表达,从而引起自噬的抑制。丙泊酚的应用可以通过下调 MALAT1 促进细胞凋亡并降低自噬活性。沉默 MALAT1 会抑制化学诱导的自噬,而 MALAT1 的过表达则促进 GC 细胞自噬。异丙酚和 DDP 治疗的体内 GC 异种移植模型也显示出明显减小的肿瘤大小和质量,这被 MALAT1 的敲低所增强。该研究揭示了 lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 介导的异丙酚在 GC 中介导的自噬相关化学抗性的新机制。

7 结 语

综上所述,miR-30 家族在 GC 发生发展过程中发挥着重要作用,主要表现在 GC 细胞增殖、侵袭、转移和耐药性等方面。在 miR-30 家族中,miR-30 是其他成熟链的 miRNA 前体,这些成熟的 miRNA 在 5' 末端附近有一个共同序列,3' 末端附近具有不同的补偿序列。在 GC 中,正是这些不同的补偿序列才能允许 miR-30 家族成员靶向不同 GC 基因,从而发挥不同的生物学功能。miR-30 家族有望成为治疗 GC 的新靶

标。另外,miR-30 家族还有希望成为诊断及判断预后的生物标志物^[32-33]。目前 miR-30 家族在 GC 发生发展中重要作用的认识仍相对较少,尤其在其涉及的信号通路,以及与其他非编码基因之间的交互作用方面,更是知之甚少,需要进一步摸索和探讨。总之,miR-30 家族作为一种 GC 潜在新靶标及生物标志物,为 GC 的诊断和治疗及其相关机制研究提供了新的思路 and 方向。

[参 考 文 献]

- [1] 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. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] RAWICZ-PRUSZYŃSKI K, VAN SANDICK J W, MIELKO J, et al. Current challenges in gastric cancer surgery: European perspective[J]. Surg Oncol, 2018, 27(4): 650-656. DOI: 10.1016/j.sur-onc.2018.08.004.
- [3] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene Lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to Lin-14[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
- [4] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297. DOI:10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
- [5] ZORAN C. Epithelial mesenchymal transition and resistance in endocrine-related cancers[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(9): 1368-1375. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.05.003.
- [6] YU M, YI L, YAN S P, et al. LncRNA IGF2-AS1 Functions as a ceRNA in regulating ARPP19 through competitive binding to miR-802 in gastric cancer[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(3): 311-322. DOI: 10.1002/mc.23155.
- [7] SHI F S, HAI L C, CHEN L X, et al. Exosomal miR-106b serves as a novel marker for lung cancer and promotes cancer metastasis via targeting PTEN[J]. Life Sci, 2020, 244: 117297. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117297.
- [8] LI Y X, ZHANG J, LIU Y J, et al. MiR-30a-5p confers cisplatin resistance by regulating IGF1R expression in melanoma cells[J/OL]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 404[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896053/>. DOI:10.1186/s12885-018-4233-9.
- [9] MILAD A, HOSSEIN R, REZA M, et al. Wnt-regulating microRNAs role in gastric cancer malignancy[J]. Life Sci, 2020, 250: 117547. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117547.
- [10] SHEN Y N, BAE I S, PARK G H, et al. MicroRNA-196b enhances the radiosensitivity of SNU-638 gastric cancer cells by targeting RAD23B[J]. Biomedicine Pharmacother, 2018, 105: 362-369. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.111.
- [11] HUI Y L, CHENG Y H, XUE K W, et al. MicroRNA-183 affects the development of gastric cancer by regulating autophagy via MALAT1-miR-183-SIRT1 axis and PI3K/AKT/mTOR signals[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3163-3171. DOI: 10.1080/21691401.2019.1642903.
- [12] QING F N, YAN Z, JIA W Y, et al. MiR-92b promotes gastric can-

- cer growth by activating the DAB2IP-mediated PI3K/AKT signaling pathway[J/OL]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12630[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985694/>. DOI: 10.1111/cpr.12630.
- [13] MARTINE C, FRANCESCO P, CASINA W S K, et al. MiRNA-30 family members inhibit breast cancer invasion, osteomimicry, and bone destruction by directly targeting multiple bone metastasis-associated genes[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(18): 5259-5273. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3058.
- [14] JIANG S X, MIAO D Z, WANG M H, et al. MiR-30-5p suppresses cell chemoresistance and stemness in colorectal cancer through USP22/Wnt/ β -catenin signaling axis[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 630-640[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307779/>. DOI:10.1111/jcmm.13968.
- [15] ZHENG X M, ZHANG P, LIU M H, et al. MicroRNA-30e inhibits adhesion, migration, invasion and cell cycle progression of prostate cancer cells via inhibition of the activation of the MAPK signaling pathway by downregulating CHRM3[J/OL]. *Int J Oncol*, 2019, 54(2): 443-454[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6317654/>. DOI:10.3892/ijo.2018.4647.
- [16] PAN Y J, TONG S M, CUI R J, et al. Long non-coding MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate vimentin expression by sponging miR-30a-5p in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(1): 108-120. DOI:10.1159/000493962.
- [17] WANG J J, JIAO Y, CUI L M, et al. MiR-30 functions as an oncomiR in gastric cancer cells through regulation of P53-mediated mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(1): 119-126. DOI:10.1080/09168451.2016.1238294.
- [18] LIU X, JI Q, ZHANG C C, et al. MiR-30a acts as a tumor suppressor by double-targeting COX-2 and BCL9 in H. pylori gastric cancer models[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7113[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540978/>. DOI: 10.1038/s41598-017-07193-w.
- [19] LIU Z F, CHEN L, ZHANG X C, et al. RUNX3 regulates vimentin expression via miR-30a during epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(4): 610-623[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000113/>. DOI: 10.1111/jcmm.12209.
- [20] LI C Y, ZOU J H, ZHENG G Q, et al. MiR-30a decreases multidrug resistance (MDR) of gastric cancer cells[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4509-4515. DOI:10.12659/msm.898415.
- [21] WANG L L, ZHANG X H, ZHANG X, et al. MiR-30a increases cisplatin sensitivity of gastric cancer cells through suppressing epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9): 1733-1739.
- [22] QIAO F C, ZHANG K, GONG P H, et al. Decreased miR-30b-5p expression by DNMT1 methylation regulation involved in gastric cancer metastasis[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(9): 5693-5700. DOI: 10.1007/s11033-014-3439-4.
- [23] ZHU E D, LI N, LI B S, et al. MiR-30b, down-regulated in gastric cancer, promotes apoptosis and suppresses tumor growth by targeting plasminogen activator inhibitor-1[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106049[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149503/>. DOI:10.1371/journal.pone.0106049.
- [24] TIAN S B, YU J C, LIU Y Q, et al. MiR-30b suppresses tumor migration and invasion by targeting EIF5A2 in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(31): 9337-9347. DOI:10.3748/wjg.v21.i31.9337.
- [25] XI Z W, SI J C, NAN J. LncRNA MALAT1 potentiates autophagy-associated cisplatin resistance by regulating the microRNA-30b/autophagy-related gene 5 axis in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 239-248. DOI:10.3892/ijo.2018.4609.
- [26] YUN Z H, TAN Y L, WANG Y B, et al. Hypoxia decreases macrophage glycolysis and M1 percentage by targeting microRNA-30c and mTOR in human gastric cancer[J/OL]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2368-2377[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676118/>. DOI:10.1111/cas.14110.
- [27] CAO J M, LI G Z, HAN M, et al. MiR-30c-5p suppresses migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition of gastric cancer via targeting MTA1[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 93: 554-560. DOI:10.1016/j.biopha.2017.06.084.
- [28] MU Y P, SU X L. Polymorphism in pre-miR-30c contributes to gastric cancer risk in a Chinese population[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1723-1732. DOI:10.1007/s12032-011-0115-6.
- [29] YANG X J, SI R H, LIANG Y H, et al. MiR-30d increases intracellular survival of Helicobacter pylori through inhibition of autophagy pathway[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(15): 3978-3991[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823248/>. DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3978.
- [30] YE Y, FANG Y F, XU W X, et al. 3, 3'-Diindolylmethane induces anti-human gastric cancer cells by the miR-30e-ATG5 modulating autophagy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 115: 77-84. DOI:10.1016/j.bcp.2016.06.018.
- [31] YUN F Z, CHANG S L, YI Z, et al. Propofol facilitates cisplatin sensitivity via lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer[J]. *Life Sci*, 2020, 244: 117280. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117280.
- [32] MENG Y Z, LING H, YU M, et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 76. DOI:10.1186/s12943-019-0999-x.
- [33] MIN S, YU L M, HUI Z, et al. MicroRNA-200 and microRNA-30 family as prognostic molecular signatures in ovarian cancer: A meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(32): e11505[2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133642/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000011505.

[收稿日期] 2020-01-05

[修回日期] 2020-05-15

[本文编辑] 党瑞山