

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.040

· 专论与综述 ·

miRNA-139-5p 与肿瘤 *

周冬梅¹ 张 瑞² 滑 玮^{1Δ} 宋 晖¹ 陈必良¹

(1 第四军医大学第一附属医院妇产科 陕西 西安 710034;

2 第四军医大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 陕西 西安 710032)

摘要:转移和复发是恶性肿瘤的重要特征。肿瘤细胞的增殖、浸润、侵袭能力与肿瘤的复发和转移息息相关。非编码小 RNA 通过转录后水平参与肿瘤的发生和发展过程。其中,miR-139-5p 成为研究热点之一。在许多肿瘤中都发现 miR-139-5p 的异常表达,它参与了肿瘤细胞的增殖、分化、转移和浸润,调节肿瘤细胞对化疗药物敏感性,并与肿瘤患者的预后相关。因此,miR-139-5p 可能成为肿瘤治疗的一个新靶点。本文对 miR-139-5p 与肿瘤的关系作一综述。系统地了解它在恶性肿瘤进程中的作用,为广大研究者及临床工作者提供新思路新方法。

关键词:miR-139-5p;肿瘤;肿瘤恶性行为

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)14-2780-04

miRNA-139-5p and Tumor*

ZHOU Dong-mei¹, ZHANG Ru², HUA Wei^{1Δ}, SONG Hui¹, CHEN Bi-liang¹

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710034, China;

2 Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Malignant tumor is characterized by recurrence and metastasis, Which is relevant to cellular proliferation and ability of invasion. Several studies have demonstrated that microRNAs (miRNAs) are associated with cancer progression and carcinogenesis at the post-transcription level. MiRNA-139-5p, which is one of the hot topics, was identified to be dysregulation in many cancers. It has been involved in various biological processes, including proliferation, cellular differentiation, invasion and metastasis, as well as chemo-resistance and prognosis of the tumor patients. Consequently, miRNA-139-5p may serve as a new potential therapeutic target for the treatment of tumor in the future. This paper reviewed the relationship between miRNA-139-5p and tumor.

Key words: MiR-139-5p; Tumor; Malignant process

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2018)14-2780-04

前言

MicroRNA(miRNA)是一类由 18-25 个核苷酸组成的高度保守的非编码 RNA 分子,通过抑制靶基因 mRNA 的转录或 mRNA 的降解而调节基因表达。miRNA 参与多种病理生理过程,如细胞形态的调节、极性的形成^[1],细胞的凋亡、增殖、分化,信号通路的转导、炎症疾病的发生及肿瘤的发生发展等^[2,3]。miRNA 对肿瘤的发生有类似抑癌基因或致癌基因的作用^[4,5]。miR-139-5p 是由 21 个核苷酸组成的非编码单链 RNA,参与了多种恶性肿瘤的发生和发展,在许多肿瘤中都表达异常。尤其在肿瘤细胞的增殖、凋亡、浸润和转移中发挥重要作用^[6-8]。目前,miR-139-5p 作为一个新的分子标记物,对其的研究主要集中在各实体肿瘤中的具体作用,系统性的描述较少。因此,本文

就 miR-139-5p 与肿瘤的关系进行综述,明确 miR-139-5p 与肿瘤发生发展的作用及其与肿瘤化疗敏感性和患者预后的关系。使其有望成为监测肿瘤进展、复发、耐药及患者预后的新标记物,为抗肿瘤药物研究提供新的靶点,为肿瘤治疗提供新思路。

1 miR-139-5p 与结肠癌

1.1 miR-139-5p 与结肠癌的发生

miR-139-5p 在结肠炎性疾病相关肿瘤的发生和发展中起重要作用。研究发现 miR-139-5p 在结肠癌中低表达。胰岛素样生长因子受体 I (type I insulin-like growth factor receptor, IGF-IR)是 miR-139-5p 的一个下游作用靶点。在人结肠癌组织以及结肠癌细胞株中,两者表达均呈负相关。而 IGF-IR 与细胞增殖密切相关。IGF-IR 与胰岛素样生长因子 I (type I in-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81602265)

作者简介:周冬梅(1983-),博士研究生,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤,电话:029-84773347, E-mail: 46790730@qq.com

Δ 通讯作者:滑玮(1979-),博士,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤;E-mail: xiaodelan118@126.com

(收稿日期:2018-01-17 接受日期:2018-02-12)

sulin-like growth factor, IGF-1)结合后,可激活 PI3K/AKT 信号通路^[9]。该信号通路在肠上皮细胞中能够诱导细胞的增殖。其次,PI3K/AKT 信号通路能激活 Wnt 信号通路^[9]。而 Wnt 信号通路参与调控肠隐窝细胞的增殖和分化,并与结肠癌的发生有关^[11]。

Wnt 信号通路的激活主要依赖于 β -Catenin 的稳定性。细胞核中 β -Catenin 的聚集是该通路激活的标志^[12-14]。miR-139-5p 的缺失可使 β -Catenin 降解复合物降解,促进 β -Catenin 在细胞核中的定位表达,从而激活 Wnt 信号通路,同时增加 Wnt 信号通路下游基因 c-Myc 和 cyclin p1 的表达^[15]。值得关注的是,在结直肠癌中,miR-139-5P 与 Wnt 信号通路间还存在环形反馈调节,即阻断 Wnt 信号通路可使 miR-139-5P 的表达上调^[16],反之,在肿瘤中,Wnt 信号通路的激活会进一步下调 miR-139-5P 的水平,从而在肿瘤的增殖中形成一个恶性循环。由此可见,miR-139-5P 可直接或间接激活 Wnt 通路,调节细胞的增殖和分化,参与结直肠癌的发生和发展。因此,miR-139-5P 和 Wnt 通路间的调节作用可作为结直肠癌治疗的一个新方向。

1.2 miR-139-5P 与结直肠癌的化疗敏感性

有研究表明,miR-139-5P 在胃癌^[17]、乳腺癌^[18]和肝癌^[19,8]中发挥肿瘤抑制因子的作用。Notch1 作为可能的致癌基因^[20],与干细胞的自我更新和细胞分化有关^[21]。Notch1 也是 miR-139-5p 的靶基因,参与其介导的细胞转移、浸润^[22]、凋亡和化疗敏感性^[23]等方面。在结直肠癌中,miR-139-5P 通过下调 Notch1 的表达增加 CD44+/CD133+ 肿瘤干细胞对化疗药物的敏感性,并抑制肿瘤的生长。

2 miR-139-5P 与非小细胞肺癌

与正常肺组织相比,在原发性肺癌中,miR-139-5P 表达呈低水平。MET 是一种受体样酪氨酸激酶,不仅参与肿瘤的发生、胚胎器官的发育及炎症反应过程,而且在肿瘤浸润转移的起始过程中发挥重要作用^[24]。且 c-Met 蛋白也参与调节细胞的浸润性生长^[25]。在非小细胞肺癌 A549 和 SK-MES-1 细胞株中,miR-139-5P 可直接作用于 MET mRNA 的 3'-UTR,下调 c-Met 蛋白的表达水平,从而抑制细胞的生长、转移、浸润和克隆形成。

其次,在非小细胞肺癌细胞株中,miR-139-5P 通过下调 MMP-7,9 的表达而抑制细胞的转移和浸润。MMP-7,9 属于 MMP 家族,该家族与细胞外基质的降解有关^[26,27]。第三,miR-139-5P 通过下调 cyclinD1 和上调肿瘤抑制基因 p57^[28]来发挥抑制肺癌细胞生长的作用。第四,在非小细胞肺癌患者中,miR-139-5P 过表达可下调 IGF-IR 的水平,从而抑制细胞的增殖、浸润和转移^[29]。最后,miR-139-5P 可通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平和上调 caspase3 的水平促进细胞的凋亡。由此可见,在肺癌中,miR-139-5P 可通过多种途径来抑制肿瘤的发展。

此外,在非小细胞肺癌患者中,miR-139-5P 的表达水平与患者的总生存期和临床预后有关。

3 miR-139-5P 与肝癌

3.1 miR-139-5P 与肝癌的增殖及转移

miR-139-5p 与肝癌细胞的增殖密切相关,而且具有双层调节机制,一是与转录调节因子作用;二是与靶基因作用^[30]。另有报道称,肝癌组织标本及 Bel7402, Hep3B, HepG2, Huh7 和

SMMC7721 五种肝癌细胞株中,miR-139-5P 表达水平均下降;而在生长抑制的 HepG2 细胞株中表达上调^[30]。miR-139-5p 在肝癌中表达水平的下调可能与 EZH2 的表观遗传学修饰相关^[31]。EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) 是 H3K27 (The histone H3 lysine 27) 的 3 甲基化酶,能特定的诱导无转录活性的 H3K27 与靶基因相结合,从而减少靶基因的转录。在肝癌标本中发现,EZH2 的水平与 miR-139-5p 呈负相关。在 MHCC97L-Luc 肝癌细胞株中,miR-139-5p 表达水平低,通过 ChIP-qPCR 的方法发现,在 miR-139-5p 的基因组位点上发现 3 甲基化 H3K27 (H3K27me3) 表达的增多。此外,在其他肝癌细胞系中也发现,EZH2 和 H3K27me3 之间存在正相关,而且 EZH2 mRNA 的表达水平,从正常肝脏组织、慢性肝炎、肝硬化、早期肝癌到晚期肝癌中逐渐升高。由此说明,在肝癌细胞中,EZH2 可能通过增加 H3K27me3 的水平而下调 miR-139-5p 的表达^[31]。而且临床标本中也发现,EZH2 水平的增高与肝癌的进展和浸润相关,如癌细胞静脉内转移、肝内转移等。

在以上 5 种肝癌细胞株中,Hep3 细胞株 miR-139-5P 表达水平最低,SMMC7721 细胞株中表达水平最高。对这两种细胞株的研究发现,当 miR-139-5P 过表达时,可抑制肿瘤细胞的迁徙和浸润能力,并抑制肿瘤细胞的上皮间质转化过程 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。EMT 是肿瘤进展和转移的必需步骤,E-钙粘蛋白的缺失是 EMT 的基本条件。该研究表明^[19]当 miR-139-5P 过表达时,E-钙粘蛋白表达增加,从而抑制 EMT 过程。此外,在肝癌细胞中,转录抑制因子 ZEB1/2 (zinc E-box binding homeobox 1/2, ZEB1/2) 可通过 E-钙粘蛋白抑制 EMT 过程^[32-34]。当 ZEB1/2 和 miR-139-5P 同时过表达时,ZEB1/2 可以抵消 miR-139-5P 抑制肿瘤浸润转移的作用,说明在肝癌细胞中,miR-139-5P 可能通过 ZEB1 和 ZEB2 来发挥抑制肿瘤细胞上皮间质转化、浸润和转移的作用^[19]。

在肝细胞癌中,miR-139-5p 通过转录后水平下调 Rho-kinase2 (ROCK2; 对肝癌转移和浸润起促进作用的一个重要基因^[35]) 的表达发挥抑制肿瘤转移的作用。

3.2 miR-139-5P 与肝癌的预后

从正常肝脏组织、慢性肝炎、肝硬化到早期肝癌、晚期肝癌,miR-139-5p 表达水平逐渐降低,而且转移灶中的水平最低。肝癌患者血清中 miR-139 的表达水平也是下降的,血清中 miR-139 水平和癌组织中的呈正相关。血清 miR-139 联合 AFP 可提高肝癌诊断的敏感性和特异性。miR-139 水平的高低和年生存率呈正相关,miR-139-5p 的低表达与患者的不良预后有关。可见 miR-139-5p 是一个潜在的新的肝癌预后指标^[36]。

4 miR-139-5p 和乳腺癌

与正常乳腺组织相比,癌组织中 miR-139-5p 表达明显下降。miR-139-5p 可通过 Notch1 通路抑制乳腺癌细胞的增殖、转移和浸润,促进凋亡,并增加多西他赛的化疗敏感性^[37]。但也有研究表明^[38],在浸润性乳腺癌中,miR-139-5p 对细胞的增殖不起作用。

此外,在浸润性乳腺癌中,miR-139-5p 可能通过以下三条信号通路抑制细胞的浸润和转移能力:Wnt 信号通路;受体酪氨酸激酶 (RTK) 通路;TGFB 通路。这些通路又通过 HRAS、

NFKB1、RAF 和 RhoT1 基因发挥作用。因此,miR-139-5p 可能成为预测浸润性乳腺癌的一个分子标记物^[38]。

5 miR-139-5p 与胃癌

CXCR4 是 miR-139-5p 的靶基因,它与肿瘤的转移密切相关^[39-41]。在胃癌远处转移的器官中其同源配体 CXCL12 呈现高表达^[40]。其次,在胃癌中,CD44 与 HER2 结合后,可使转移相关蛋白 MTA1 表达升高,进而使组蛋白脱乙酰酶(HDAC)聚集,使 miR-139 基因启动子区组蛋白 H3K9 的脱乙酰化作用增强,最终抑制 miR-139 基因转录,导致 CXCR4 表达的增加,这与胃癌细胞的浸润能力息息相关^[6]。在裸鼠荷瘤的研究中,敲除 CD44 和 HER2 则能抑制转移瘤的生长。

这种通过表观遗传修饰下调 miR-139 水平的机制,在其他肿瘤中也有发现。如乳腺癌 SK-BR-3、MPA-MB-231 和 MCF-7 细胞系、肝癌 HepG2 细胞系、肺癌 A549 细胞系、卵巢癌 SKOV3 细胞系、子宫内膜癌 ECC-1 细胞系等。且这些细胞 HER2 和 CD44 都阳性,单独用 HDAC 抑制剂 TSA 或联合 DNA 甲基转移酶抑制剂(5-Aza)作用后,均可明显上调 miR-139 的水平^[6]。

目前临床上,已有 HER2 单克隆抗体曲妥单抗用于治疗晚期乳腺癌。对 HER2 阳性胃癌的治疗正处于 III 期临床观察阶段^[42]。由此可见,随着 miR-139 和肿瘤之间关系的深入研究,会给临床治疗带来更多新的措施。

6 miR-139-5p 与胶质瘤

胶质瘤组织标本中,miR-139-5p 也呈现低表达,和抗凋亡蛋白 MCL-1 的表达水平呈负相关。胶质瘤细胞系中,miR-139-5p 通过与 MCL-1 3' 非编码区结合下调其表达水平,抑制细胞的增殖和增强替莫唑胺诱导的细胞凋亡。

7 miR-139-5p 与良性病变

ACTC1 基因编码 α 心肌肌动蛋白,该蛋白是胚胎期心脏的唯一肌动蛋白。ACTC1 3'UTL(c1784T>C)的获得性突变,使其成为 miR-139-5p 的一个新靶点,可使其表达水平下降,与家族性房缺(ASDII)的发病有关^[44]。

在子宫肌瘤中,观察到 miR-139-5p 表达的下调和 TPD52 的上调。从而说明 miR-139-5p 通过下调 TPD52 的表达,能够抑制子宫肌瘤细胞的增殖,促进凋亡,并使细胞停留在 G1 期^[45]。由此可见,miR-139-5p 与子宫肌瘤的发生也有关。

8 小结与展望

肿瘤的转移和复发是肿瘤耐药的表现之一。miR-139-5p 是参与肿瘤发生发展的关键 miRNA,它的表达下调是多种恶性肿瘤的共同特征。在多种肿瘤组织中,miR-139 通过不同的信号通路,作用于不同的基因,参与肿瘤细胞的增殖、分化、浸润和转移,调控细胞周期,影响肿瘤组织对化疗药物的敏感性,并与肿瘤患者的预后相关。随着研究的逐步深入,miR-139-5p 可作为一个新的检测肿瘤发生、耐药和预后的生物标记物,指导肿瘤个体化治疗,从而为临床治疗提供新思路、新方法。

参考文献(References)

[1] Zhu Jie, Ma Xin, Zhang Yu, et al. Establishment of a miRNA-mRNA

regulatory network in metastatic renal cell carcinoma and screening of potentially therapeutic targets [J]. Tumor Biol, 2016, 12 (37): 15649-15663

- [2] Zhang J, Zhang HD, Chen L, et al. β -elemene reverses chemoresistance of breast cancer via regulating MDR-related microRNA expression[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6): 2027-2037
- [3] Zhang He-da, Jiang Lin-hong, Sun Da-wei, et al. MiR-139-5p: promising biomarker for cancer[J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1355-1365
- [4] Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(10): 704-714
- [5] Pekow JR, Kwon JH. MicroRNAs in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(1): 187-193
- [6] Bao Wei, Fu Hai-jing, Xie Qiao-sheng, et al. HER2 interacts with CD44 to up-regulate CXCR4 via epigenetic silencing of microRNA-139 in gastric cancer cells[J]. Gastroenterology, 2011, 141(6): 2076-2087
- [7] Guo H, Hu X, Ge S, et al. Regulation of RAP1B by miR-139 suppresses human colorectal carcinoma cell proliferation [J]. Biochem Cell Biol, 2012, 44(9): 1465-1472
- [8] Wong CC, Wong CM, Tung EK, et al. The microRNA miR-139 suppresses metastasis and progression of hepatocellular carcinoma by down-regulating Rho-kinase 2 [J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 322-331
- [9] Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(12): 988-1004
- [10] Desbois Mouthon C, Cadoret A, Blivet Van Eggelpoel MJ, et al. Insulin and IGF-1 stimulate the beta-catenin pathway through two signalling cascades involving GSK-3 β inhibition and Ras activation [J]. Oncogene, 2001, 20(2): 252-259
- [11] Medema JP, Vermeulen L. Microenvironmental regulation of stem cells in intestinal homeostasis and cancer [J]. Nature, 2011, 474(7351): 318-326
- [12] Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, et al. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies [J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(9): 691-701
- [13] Abdul Khalek FJ, Gallicano GI, Mishra L. Colon cancer stem cells[J]. Gastrointest Cancer Res, 2010, (Suppl 1): S16-23
- [14] Hlubek F, Brabletz T, Budczies J, et al. Heterogeneous expression of Wnt/beta-catenin target genes within colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2007, 121(9): 1941-1948
- [15] Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled promises and open questions[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(6): 1133-1139
- [16] Schepeler T, Holm A, Halvey P, et al. Attenuation of the β -catenin/TCF4 complex in colorectal cancer cells induces several growth-suppressive microRNAs that target cancer promoting genes [J]. Oncogene, 2012, 31(22): 2750-2760
- [17] Zhang Y, Shen WL, Shi ML, et al. Involvement of aberrant miR-139/Jun feedback loop in human gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853(2): 481-488
- [18] Krishnan K, Steptoe AL, Martin HC, et al. miR-139-5p is a regulator of metastatic pathways in breast cancer [J]. Rna, 2013, 19(12): 1767-1780

- [19] Qiu G, Lin Y, Zhang H, et al. miR-139-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting ZEB1 and ZEB2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3): 315-321
- [20] Wang Z, Li Y, Banerjee S, et al. Emerging role of Notch in stem cells and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 8-12
- [21] Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, et al. Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance [J]. *Nat Immunol*, 2005(6): 314-322
- [22] Song M, Yin Y, Zhang J, et al. MiR-139-5p inhibits migration and invasion of colorectal cancer by downregulating AMFR and NOTCH1 [J]. *Protein & cell*, 2014, 5(11): 851-861
- [23] Liu H, Yin Y, Hu Y, et al. miR-139-5p sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by targeting NOTCH-1 [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(7): 643-649
- [24] Mazzone M, Comoglio PM. The Met pathway: master switch and drug target in cancer progression[J]. *Faseb*, 2006, 20(10): 1611-1621
- [25] Benvenuti S, Comoglio PM. The MET receptor tyrosine kinase in invasion and metastasis[J]. *Cell Physiol*, 2007, 213(2): 316-325
- [26] Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(17): 2123-2133
- [27] Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2004, 23(1-2): 101-117
- [28] Mishra S, Lin CL, Huang TH, et al. MicroRNA-21 inhibits p57Kip2 expression in prostate cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 212
- [29] Wei Xu, Meng Hang, Chen Ye-yuan, et al. MicroRNA-139-5p inhibits cell proliferation and invasion by targeting insulin-like growth factor 1 receptor in human non-small cell lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3864-3870
- [30] Yi Huang, Hua Chien-chen, Chao Wei-chiang, et al. Identification of a two-layer regulatory network of proliferation-related microRNAs in hepatoma cells[J]. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(20): 10478-10493
- [31] Sandy Leung Kuen Au, Carmen Chak Lui Wong, Joyce Man Fong Lee, et al. Enhancer of Zeste Homolog 2 Epigenetically Silences Multiple Tumor Suppressor MicroRNAs to Promote Liver Cancer Metastasis[J]. *HEPATOLOGY*, 2012, 56(2): 622-631
- [32] Mittal S, El Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population[J]. *Clin.Gastroenterol*, 2013, 47(0): S2-S6
- [33] Chu PY, Hu FW, Yu CC, et al. Epithelial-mesenchymal transition transcription factor ZEB1/ZEB2 coexpression predicts poor prognosis and maintains tumor-initiating properties in head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(1): 34-41
- [34] Kim T, Veronese A, Pichiorri F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2 [J]. *Exp Med*, 2011, 208(5): 875-883
- [35] Wong CC, Wong CM, Tung EK, et al. Rho-kinase 2 is frequently overexpressed in hepatocellular carcinoma and involved in tumor invasion[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1583-1594
- [36] Li Tao, Yin Ji-kai, Yuan Li-juan, et al. Downregulation of microRNA-139 is associated with hepatocellular carcinoma risk and short-term survival [J]. *ONCOLOGY REPORTS*, 2014, 31 (4): 1699-1706
- [37] Ying Wu, Hao Ji, Wei Chen, et al. MiR-139-5p inhibits the biological function of breast cancer cells by targeting Notch1 and mediates chemosensitivity to docetaxel [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 465(4): 702-713
- [38] Keerthana K, Anital S, Hilary CM, et al. miR-139-5p is a regulator of metastatic pathways in breast cancer [J]. *RNA*, 2016, 19 (12): 1767-1780
- [39] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56
- [40] Taichman RS, Cooper C, Keller ET, et al. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1832-1837
- [41] Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion [J]. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348
- [42] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697
- [43] Li Rui-yan, Chen Ling-chao, Zhang Hai-yan, et al. MiR-139 Inhibits Mcl-1 Expression and Potentiates TMZ-Induced Apoptosis in Glioma [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2013, 19(7): 477-483
- [44] Wang Ye, Du Xin-wei, Zhou Zai-wei, et al. A gain-of-function ACTC1 3'UTR expression and Potentiates TMZ-ImiR-139-5p target site may be associated with a dominant familial atrial septal defect[J]. *Nature Scientific Reports*, 2016, 6: 25404
- [45] Chen Hong, Xu Hong, Meng Yu-gang, et al. mir-139-5p regulates proliferation, apoptosis and cell cycle of uterine leiomyoma cells by targeting TPD52[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2016, 9: 6151-6160

(上接第 2796 页)

- [35] Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination [J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 538
- [36] Lee Y K, Menezes J S, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell re-

sponses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108 (Suppl 1): 4615-4622

- [37] Mazmanian S K, Lee Y. Novel therapy for multiple sclerosis using vitamin D and gut bacteria: United States, 14/015769[P]. 2014