

MiR-199b 在恶性肿瘤中的研究进展

王书廷¹,李高峰¹,周敏军²,李恒¹,刘超¹,吴安皓¹,张立¹,张飞越¹
(1. 昆明医科大学第三附属医院,云南昆明 650118;2. 昆明医科大学第一附属医院,云南昆明 650032)

摘要: MiRNA 是与基因表达有关的非编码进化保守的短 RNA 分子簇。越来越多的证据表明,在不同类型的癌症中,各种 miRNA 的表达均受到异常调节。MiR-199b 是 miRNAs 中的重要成员之一,在调节与肿瘤细胞相关的包括增殖、凋亡、迁移、侵袭和转移等多种生物学特征中起到不可或缺的作用。因此,miR-199b 有望成为肿瘤诊断、治疗和预后的新型生物标志物。

关键词: miR-199b;恶性肿瘤;治疗靶点;生物标志物

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2020)05-0367-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.05.A008

Research Progress of MiR-199b in Malignant Tumors

WANG Shu-ting¹, LI Gao-feng¹, ZHOU Min-jun², LI Heng¹, LIU Chao¹, WU An-hao¹, ZHANG Li¹, ZHANG Fei-yue¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China; 2. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract: MiRNAs are non-coding evolutionarily conserved clusters of short RNA molecules related to gene expression. There is increasing evidence that the expression of various miRNAs is abnormally regulated in different types of cancers. MiR-199b is one of the important members of miRNAs and plays an indispensable role in regulating various biological characteristics related to tumor cells including proliferation, apoptosis, migration, invasion and metastasis. Therefore, miR-199b is expected to become a new biomarker for tumor diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: miR-199b; malignant tumor; therapeutic target; biomarker

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类小的非编码保守进化 RNA, 长度为 19~25 个核苷酸, miRNA 可以通过与靶基因 3'-非翻译区中的互补核苷酸碱基配对来调节基因表达, 从而诱导 mRNA 降解或翻译抑制, 不仅参与正常的生物学过程, 而且还参与肿瘤的发生^[1]。大量研究表明, miRNA 通过在转录后水平上调节其靶基因的表达在多种类型的恶性肿瘤中具有重要的功能^[2]。

MiR-199b 定位于人类染色体上 9q34.11, 从 5' 臂和 3' 臂分别可裂解为两种不同序列的成熟 miRNA: miR-199b-5p 和 miR-199b-3p, 其 mRNA 靶点也

不相同, 从而发挥不同的生物学功能。MiR-199b 在多种恶性肿瘤中存在异常表达, 参与调控多条信号通路, 既影响细胞内在的生长行为, 如增殖和凋亡, 又通过增加细胞因子的大量分泌, 影响肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互作用。在肺癌中, miR-199b-5p 作为肿瘤信号转导途径中的关键介体, 降解或抑制 mRNA 的表达, 并能通过靶向锌指结合 E-box 的同源异型盒 1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1) 发挥抑癌作用^[3-4]。在宫颈癌中, miR-199b-5p 抑制靶基因激肽释放酶相关肽酶 10 (kallikrein-related peptidase 10, KLK10) 促进宫颈癌细胞的增殖和转移, 且生存分析提示 miR-199b-5p 与宫颈癌患者的无进展生存期 (progress free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 呈负相关^[5]。在甲状腺癌中, miR-199b-5p 通过靶向 STON2 抑制甲状腺乳

收稿日期: 2019-12-13; 修回日期: 2020-01-10

基金项目: 国家重点研发计划重点专项子课题 (2017YFC1308704);

国家自然科学基金 (81760554); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项项目 [2017FE467(-083)]

通信作者: 李高峰, E-mail: ligao Fenghl@126.com

头状癌细胞的生长,并增加了肿瘤细胞对化疗药物紫杉醇的敏感性^[6]。MiR-199b-5p 是乳腺癌患者的独立预后因素^[7]。在乳腺癌中,miR-199b-5p 靶向 HER2 抑制 HER2 阳性乳腺癌细胞的增殖、迁移和克隆形成性^[8]。此外,在人结直肠癌^[9]、肾癌^[10]、肝癌^[11]、胰腺癌^[12]和骨肉瘤^[13]中,miR-199b 通过调节特定的靶基因而发挥不同的生物学作用。本文将对 miR-199b 在不同恶性肿瘤发生发展中的作用和机制作一综述,旨在为恶性肿瘤的早期诊断、治疗靶点与预后评估等提供新的策略和思路。

1 MiR-199b 与肺癌

有学者发现,LINC81507 可作为 miR-199b-5p 的竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA),通过 miR-199b-5p/CAV1 轴抑制 STAT3 信号通路,从而抑制细胞周期进程和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),并最终介导肺癌细胞的凋亡^[3]。MiR-199b-5p 通过充当肿瘤信号转导途径中的关键介体,降解或抑制 mRNA 的表达,调节细胞的功能行为,为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的诊断和治疗提供了新的靶点。Wang 等^[4]验证了 ZEB1 是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中 miR-199b 的直接下游和功能靶标,miR-199b 通过靶向 ZEB1 在 NSCLC 中发挥抑癌作用。肺癌的发生是由多种因素引起的,包括遗传变异,而 *K-ras* 是在 NSCLC 中发现的最常见的致癌基因,*K-ras* 突变不仅与肺癌的发生有关,还促进肺癌的转移^[14]和治疗耐药性^[15]等相关进展。*K-ras* 是高度优先的治疗靶标,近年来陆续研发出针对 *K-ras* 突变的靶向药物,但临床上仍无规范化治疗方法。最近的研究表明,某些 miRNA 表达水平的调控可以抑制有显著进展的 *K-ras* 突变的 NSCLC^[16]。有趣的是,这些研究都集中在靶向 *K-ras* 的 miRNA 上。Jin 等^[17]反其道而行之,通过 miRNA 阵列筛选出由突变 *K-ras* 调控的 miR-199b,结果表明突变 *K-ras* 通过增加 miR-199b 启动子甲基化来抑制 miR-199b 的表达而发挥致癌作用。由此结果可推测,恢复 miR-199b 的表达可能是治疗 *K-ras* 突变的 NSCLC 的有用策略。

上述研究表明,miR-199b 在 NSCLC 中起抑癌

作用,并与致癌基因突变引起的肿瘤发生发展密切相关,其在 NSCLC 的诊断中具有潜在的应用价值。可根据 miR-199b 的表达对 NSCLC 患者早期诊断、治疗耐药等方面作出合理的评估,但尚缺乏大样本、多中心的系统研究。

2 MiR-199b 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在胃肠道恶性肿瘤中发病率最高,预计到 2030 年,全球 CRC 发病人数将超过 200 万^[18]。Shen 等^[19]通过功能实验发现 miR-199b 抑制 CRC 细胞在体内外的迁移和侵袭,并增加了对 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的敏感性。进一步的双荧光素酶报告基因检测表明 SIRT1 是 miR-199b 在 CRC 中的直接靶标;miR-199b 通过调节 SIRT1/CREB/KISS1 信号通路抑制 CRC 的发生和进展,其高表达水平的 CRC 患者中位生存期更长。肝转移是 CRC 患者的主要死亡原因之一。Chen 等^[20]通过使用 RNA(转录组)测序在 CRC 肝转移的小鼠模型中确定了一种起着 CRC 转移启动子作用的环状 RNA, circ-NSD2, 研究发现 circ-NSD2 充当抑癌基因 miR-199b-5p 的 ceRNA,并激活了黏蛋白受体酪氨酸激酶 1 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 1, *DDR1*)和锯齿状 1(Jagged 1, *JAG1*)基因,结果表明通过 circ-NSD2/miR-199b-5p/*DDR1*/*JAG1* 轴促进细胞基质相互作用及 CRC 细胞的迁移和转移。这些结果揭示了 miR-199b-5p 可能是 CRC 患者抗转移治疗的药物靶点和预后因素。另外,有研究表明使用 NanoString 分析法评估组织病理确诊为局部晚期直肠癌患者在放化疗反应良好组和反应不良组之间的生物学差异(y p 0/ I 期与 II/III/IV 期),发现 miR-199b-5p 的高表达与放化疗反应显著相关,且在单变量生存分析中,miR-199b-5p 的上调与较好的无复发生存期和总体生存期相关。同样,外泌体中 miR-199b-5p 的上调与放化疗反应相关^[21],反映了其有望成为局部晚期直肠癌患者放化疗反应的循环生物标志物。

综上所述,miR-199b 通过靶向 *SIRT1*、*DDR1*、*JAG1* 等基因抑制 CRC 细胞的迁移和侵袭,且其表达水平与肿瘤患者的无复发生存期和 OS 呈正相关。无论在 CRC 患者的靶向治疗、化疗耐药和预后

判断方面,miR-199b 都有较大的临床应用前景,但仍需进一步大规模的研究以证实。

3 MiR-199b 与宫颈癌

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤。几乎所有宫颈癌都与人类乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 有关;但是,大多数感染 HPV 的妇女并不会患上宫颈癌。因此,需要新的标志物来可靠地筛查宫颈癌,尤其是与高危 HPV 感染有关的标志物。Han 等^[22]针对高危 HPV 型 (HPV16) 和宫颈鳞状细胞癌 (FIGO I B1~III 期),通过杂交方法筛选和 RNA 干扰发现 HPV16 癌蛋白 E6/E7 抑制 miR-199b-5p 在宫颈癌组织和细胞中的表达。在另一项 HPV16 阳性宫颈癌的研究中,也得到了同样的结果^[23]。这也揭示了 miR-199b-5p 可能是高危 HPV 阳性患者宫颈癌发展的新型诊断生物标志物。KLK10 被认为是一种新型的肿瘤抑制因子。在宫颈癌中,KLK10 是 miR-199b-5p 的直接靶标,miR-199b-5p 通过下调 KLK10 促进宫颈癌的增殖和转移,并抑制肿瘤细胞的凋亡,与较大的瘤径及较晚的 FIGO 分期(III/IV 期)显著相关;且生存分析提示 miR-199b-5p 与宫颈癌患者的 PFS 和 OS 呈负相关^[5]。

MiR-199b 通过靶向 KLK10 在宫颈癌中发挥促癌作用,并与高危 HPV 型宫颈癌的进展密切相关。虽然目前对 miR-199b 调节宫颈癌发展的分子机制有了一定的认识,但仍处于初始阶段,因此,阐明 miR-199b 在宫颈癌中的作用机制仍是以后研究的重点。

4 MiR-199b 与头颈部肿瘤

Wang 等^[24]研究发现 miR-199b-5p 的过表达抑制头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 的增殖和侵袭,且使用 Kaplan-Meier 生存分析法研究了 128 例 HNSCC 患者,发现较低的 miR-199b-5p 表达水平与较差的总生存率显著相关 ($P=0.01$),而在这 128 例患者中,79 例患有颈部淋巴结转移,统计分析显示 miR-199b-5p 的表达水平与淋巴结转移密切相关 ($P=0.001$)。Sousa 等^[25]在检测淋巴结或神经周浸润与 HNSCC 关系时也发

现了相同的结果。这些研究说明 miR-199b-5p 与 HNSCC 淋巴结转移等发生发展密切相关,为后续的靶向治疗和预后指标研究提供了理论依据。I、II 期喉鳞状细胞癌 (laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC) 可以通过手术或放疗来治疗,但仍有多达 40% 的患者首次确诊就已经处于晚期 (III~IV 期),在这种情况下治疗很复杂,临床上尚未发现有效的筛查与预后相关的生物标志物,并且还未见其总体生存率有明显改善的相关报道^[26]。MiR-199b-5p 在 LSCC 中的表达水平相比邻近正常组织显著降低 ($P<0.001$),且较低的表达水平往往预示着较差的无病生存率 ($P=0.004$)^[27],提示了 miR-199b 的低表达水平是预后不良的潜在标志。

甲状腺乳头状癌是最致命的恶性内分泌肿瘤之一,由于缺乏有效的治疗靶点,预后仍然很差。有学者通过体内和体外实验证明了 miR-199b-5p 通过靶向 STON2 抑制甲状腺乳头状癌细胞的生长,并增加甲状腺癌细胞对化疗药物紫杉醇的敏感性^[6]。MiR-199b-5p 在甲状腺乳头状癌细胞中起抑癌基因的作用,而 miR-199b-5p/STON2 轴可能是甲状腺乳头状癌的潜在治疗选择。Hwang 等^[28]在研究如何鉴别散发性和遗传性甲状旁腺肿瘤时,使用 miRNA 微阵列和 qRT-PCR 验证发现 miR-199b-5p 存在明显的差异表达 ($P<0.001$)。在散发性肿瘤中,miR-199b-5p 显著下调且与甲状旁腺激素 (PTH) 水平呈负相关 ($\gamma=-0.579, P=0.002$),但在遗传性肿瘤中表达上调,miR-199b-5p 在区分散发性和遗传性甲状旁腺肿瘤方面显示出了 67% 的敏感性和 100% 的特异性。这些结果揭示了 miR-199b-5p 可作为区分散发性和遗传性甲状旁腺肿瘤的潜在的诊断指标。

目前的研究结果表明,miR-199b 过表达抑制 HNSCC 细胞的增殖和侵袭,并与淋巴结转移、总生存率等预后指标显著相关。MiR-199b 作为新型肿瘤生物标志物,为临床诊治提供了更多的思路和帮助,但已具体阐明机制和完全明确其功能学意义的研究较少,因此深入探讨 miR-199b 对 HNSCC 的诊断和预后作用将很有意义。

5 MiR-199b 与乳腺癌

Fang 等^[8]证明了 miR-199b-5p 通过直接靶向 HER2

抑制 HER2 阳性乳腺癌细胞的增殖、迁移和克隆形成性,利用 COX 回归模型评估 miR-199b-5p 是乳腺癌患者的独立预后因素 (HR=2.318,95%CI:1.086~4.949, $P=0.030$);且发现带有较低水平 miR-199b-5p 的乳腺癌患者的总生存期比较高水平的乳腺癌患者差(对数秩检验, $P=0.021$)^[7]。而与 HER2 阴性的乳腺癌患者相比,miR-199b-5p 的表达明显下调^[29],这是否说明了 miR-199b-5p 与 HER2 之间存在某种特殊的关联,还需进一步探索。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)更具有侵袭性,与其他乳腺癌亚型相比,转移率更高,生存时间更短^[30]。MiR-199b-5p 通过靶向盘状蛋白域受体酪氨酸激酶 1(discoidin domain receptor tyrosine kinase 1,DDR1)抑制 TNBC 的增殖、迁移和侵袭^[31],这可能为 TNBC 的治疗干预创建新的靶标,并可作为评估预后的生物标志物,提供管理 TNBC 的新方法。

总之,miR-199b 在不同分子类型的乳腺癌中有着不同的作用机制,在 HER2 阳性的乳腺癌细胞中通过靶向 HER2 起抑癌作用,而在 TNBC 中,可以通过靶向 DDR1 抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。上述研究有助于更全面地了解 miR-199b 在不同类型乳腺癌中的生物学特性。

6 MiR-199b 与泌尿系统肿瘤

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)占有恶性肿瘤的 3%,IV 期患者的 5 年生存率仅为 20%^[32]。然而,RCC 对常规放化疗具有抵抗性,临床上对于 RCC 的管理仍缺乏有效的生物标志物。RCC 的最常见的组织学亚型是肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma,RCCC),约占 70%~80%^[33]。一项研究发现 miR-199b-5p 在 RCCC 中表达被下调,其表达水平与 RCCC 组织中 DDR1 蛋白含量呈负相关,表明 miR-199b-5p 可能抑制 RCCC 中的 DDR1。利用 miR-199b-5p 模拟物转染 RCCC 细胞能够使 DDR1 在 mRNA 和蛋白质水平上的表达明显降低,但令人惋惜的是,miR-199b-5p 通过靶向 DDR1 产生的抑癌作用并不明显^[34]。这提示了 miR-199b-5p/DDR1 轴在 RCCC 中的抑癌作用可能受到其它未知因素的影响,具体机制还需进一步探索。肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer,MIBC)是一种高度

致死性疾病,5 年总生存率为 30%~50%,而转移性膀胱癌的总生存期仅为 5%^[35-36]。M2 巨噬细胞是膀胱癌微环境中主要的肿瘤浸润免疫细胞,在基底型 MIBC 中含量最高,并且与组织病理学的分级和分期以及患者的预后相关。为了研究调节膀胱癌中 M2 巨噬细胞浸润的机制,有学者分析了含有野生型和突变型 TP53、RB1、KDM6A、FGFR3、TMC04 和 APOBEC 的组织之间的 miRNA 表达数据,发现 miR-199b-3p 与 M2 巨噬细胞浸润呈正相关 ($R^2=0.1626$, $P<0.0001$),并在膀胱癌中高表达($P<0.001$)^[37]。由于癌症特异性基因组改变而差异表达的 miR-199b-3p 被确定为膀胱癌微环境中 M2 巨噬细胞浸润的重要驱动力,并促进膀胱癌的进展,可作为膀胱癌免疫治疗的潜在靶标。威尔姆斯肿瘤(Wilms' tumour,WT),也称为肾母细胞瘤,是最常见的肾脏儿科肿瘤^[38]。Zhao 等^[39]研究证实,在 WT 中,Runt 相关转录因子 3 (Runt-related transcription factor 3, RUNX3) 是 miR-199b 的直接靶基因,RUNX3 的下调与 miR-199b 表达水平呈负相关,而恢复 RUNX3 的表达逆转了 miR-199b 在 WT 细胞中的致癌作用。这项研究表明,miR-199b 可通过直接靶向 RUNX3 而在 WT 的进展中充当致癌基因,提示了 miR-199b/RUNX3 轴可能是 WT 患者具有前景的治疗靶标。

综上所述,miR-199b 与泌尿系统肿瘤密切相关,miR-199b 过表达可通过调节不同的信号通路促进膀胱癌、肾母细胞瘤的进展,而在 RCCC 细胞中,miR-199b 靶向 DDR1 发挥的抑癌作用并不明显,具体机制仍需要进一步研究探索。

7 MiR-199b 与其它肿瘤

耐药性严重限制了 BRAF 突变的转移性黑色素瘤靶向治疗的疗效。尽管 BRAF 与 MEK 抑制剂联合疗法的开发缓解了这个问题,但耐药性仍会不可避免地发生,并最终导致复发。耐药的黑色素瘤细胞能够通过增加 VEGF 的释放来维持促血管生成刺激,而 miR-199-5p 能够降低 VEGF 的特异性表达。同时,恢复黑色素瘤细胞中 miR-199-5p 的高表达水平可以逆转耐药性黑色素瘤细胞的促血管生成特性^[40]。这些发现表明,评估黑色素瘤中失调的 miR-199-5p 可能成为鉴定靶向药物治疗敏感与耐药的宝贵工

具,并有望开发出新的联合疗法和非侵入性诊断方法以早期鉴定耐药的患者。

伊马替尼(imatinib,IM)是慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia,CML)的一线治疗药物。BCR-ABL结构域中的突变会增加CML中IM抗性的形成。但是,并非所有患者都依赖BCR-ABL结构域突变。研究获得性IM抗性发展过程中的非突变机制是一个关键问题。Chen等^[41]研究发现与亲本细胞相比,对IM耐药的K562(K562R)细胞中的miR-199b-5p被下调,且在K562R细胞中发现了更高的保护性自噬。过表达miR-199b-5p将减少自噬并诱导细胞凋亡,从而增强IM对K562R细胞的有效性。此外,在K562R细胞中,自噬的正向调节剂Wingless型MMTV整合位点家族成员2(Wingless-type MMTV integration site family member 2,WNT2)的表达水平显著增高,并且被证实是miR-199b-5p的直接靶基因。MiR-199b-5p的过表达抑制WNT2下游信号的传导,进而影响自噬形成和CML对IM的敏感性。同样,WNT2的过表达也可以逆转miR-199b-5p增强K562R细胞对IM的敏感性。这些结果强调了miR-199b-5p通过抑制WNT2信号传导减少自噬形成,并可能为未来IM耐药CML的治疗和药物开发提供新的策略。

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一。研究发现miR-199b可以通过靶向JAG1抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭,且miR-199b的表达水平与HCC的TNM分期、肿瘤大小和5年总生存率密切相关^[42]。这使得miR-199b可能成为HCC潜在的治疗靶点及预后指标。在骨肉瘤中,miR-199b-5p可能通过调节HER2促进骨肉瘤(osteosarcoma,OS)的发生发展,且能促进肿瘤的转移并导致较差的预后^[13]。

8 结 语

MiR-199b在多种恶性肿瘤中具有重要作用,通过调节CAV1、ZEB1、SIRT1、CREB、KISS1、DDR1、JAG1、KLK10、STON2、HER2、RUNX3、VEGF和WNT2等多种靶基因的表达参与恶性肿瘤的发生发展。MiR-199b既可以充当抑癌基因,也可以作为促癌基因,取决于不同恶性肿瘤的发生机制。MiR-199b在

肺癌、结直肠癌、乳腺癌及头颈部肿瘤中作为肿瘤抑制因子,而在宫颈癌、骨肉瘤中充当致癌基因。大量研究已经确定了miR-199b可能在恶性肿瘤中发挥的关键性功能,但作为一种新型的潜在治疗策略,仍存在很多尚未解决的问题,例如在RCCC中,miR-199b-5p/DDR1轴的抑癌作用并不明显,这可能受到其它未知因素的影响,具体机制还需进一步探索。因此,在以后仍需要更多的研究来充分阐明miR-199b调节基因表达的详细机制,并致力于推动其临床应用。

参考文献:

- [1] Harada K,Baba Y,Ishimoto T,et al. The role of microRNA in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Gastroenterol,2016,51(6):520-530.
- [2] Ling H,Girrita L,Buda O,et al. Non-coding RNAs;the cancer genome dark matter that matters! [J]. Clin Chem Lab Med,2017,55(5):705-714.
- [3] Peng W,He D,Shan B,et al. LINC81507 act as a competing endogenous RNA of miR-199b-5p to facilitate NSCLC proliferation and metastasis via regulating the CAV1/STAT3 pathway[J]. Cell Death Dis,2019,10(7):533.
- [4] Wang J,Zhou F,Yin L,et al. MicroRNA-199b targets the regulation of ZEB1 expression to inhibit cell proliferation, migration and invasion in nonsmall cell lung cancer [J]. Mol Med Rep,2017,16(4):5007-5014.
- [5] Xu LJ,Duan Y,Wang P,et al. MiR-199b-5p promotes tumor growth and metastasis in cervical cancer by down-regulating KLK10 [J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,503(2):556-563.
- [6] Ren L,Xu Y,Qin G,et al. miR-199b-5p-Stonin 2 axis regulates metastases and epithelial-to-mesenchymal transition of papillary thyroid carcinoma [J]. IUBMB Life,2019,71(1):28-40.
- [7] Fang C,Wang FB,Li Y,et al. Down-regulation of miR-199b-5p is correlated with poor prognosis for breast cancer patients[J]. Biomed Pharmacother,2016,84:1189-1193.
- [8] Fang C,Zhao Y,Guo B,MiR-199b-5p targets HER2 in breast cancer cells[J]. J Cell Biochem,2013,114(7):1457-1463.
- [9] Cristobal I,Torrejon B,Rubio J,et al. Deregulation of SET is associated with tumor progression and predicts adverse outcome in patients with early-stage colorectal cancer[J]. J Clin Med,2019,8(3):346.
- [10] Lai Y,Quan J,Lin C,et al. MiR-199b-5p serves as a tumor suppressor in renal cell carcinoma[J]. Exp Ther Med,2018,16(1):436-444.
- [11] Zhan Y,Zheng N,Teng F,et al. MiR-199a/b-5p inhibits hepatocellular carcinoma progression by post-transcriptionally suppressing ROCK1 [J]. Oncotarget,2017,8(40):67169-67180.
- [12] Zhou J,Hui X,Mao Y,et al. Identification of novel genes associated with a poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma via a bioinformatics analysis [J]. Biosci Rep,

- 2019,39(8):BSR20190625.
- [13] Chen Z,Zhao G,Zhang Y,et al. MiR-199b-5p promotes malignant progression of osteosarcoma by regulating HER2[J]. J BUON,2018,23(6):1816-1824.
- [14] Roman M,Lopez I,Guruceaga E,et al. Inhibitor of differentiation-1 sustains mutant KRAS-driven progression,maintenance,and metastasis of lung adenocarcinoma via regulation of a FOSL1 network[J]. Cancer Res,2019,79(3):625-638.
- [15] Park J,Cho YH,Shin WJ,et al. A Ras destabilizer KYA1797K overcomes the resistance of EGFR tyrosine kinase inhibitor in KRAS-mutated non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep,2019,9(1):648.
- [16] Zhou Y,Dang J,Chang KY,et al. MiR-1298 inhibits mutant KRAS-driven tumor growth by repressing FAK and LAMB3[J]. Cancer Res,2016,76(19):5777-5787.
- [17] Jin H,Jang Y,Cheng N,et al. Restoration of mutant K-Ras repressed miR-199b inhibits K-Ras mutant non-small cell lung cancer progression [J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):165.
- [18] Arnold M,Sierra MS,Laversanne M,et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut,2017,66(4):683-691.
- [19] Shen ZL,Wang B,Jiang KW,et al. Downregulation of miR-199b is associated with distant metastasis in colorectal cancer via activation of SIRT1 and inhibition of CREB/KISS1 signaling[J]. Oncotarget,2016,7(23):35092-35105.
- [20] Chen LY,Zhi Z,Wang L,et al. NSD2 circular RNA promotes metastasis of colorectal cancer by targeting miR-199b-5p-mediated DDR1 and JAG1 signalling [J]. J Pathol,2019,248(1):103-115.
- [21] Baek DW,Kim G,Kang BW,et al. High expression of microRNA-199a-5p is associated with superior clinical outcomes in patients with locally advanced rectal cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2020,146(1):105-115.
- [22] Han MS, Lee JM, Kim SN, et al. Human papillomavirus 16 oncoproteins downregulate the expression of miR-148a-3p, miR-190a-5p, and miR-199b-5p in cervical cancer[J]. Biomed Res Int,2018,2018:1-9.
- [23] Pulati N,Zhang Z,Gulimilamu A,et al. HPV16 (+) -miRNAs in cervical cancer and the anti-tumor role played by miR-5701[J]. J Gene Med,2019,21(11):e3126.
- [24] Wang X,Li GH,Guo J,et al. MiR-199b-5p inhibits proliferation and invasion of head and neck cancer cells[J]. Shanghai Journal of Stomatology,2018,27(3):265-269.[王茜,李光辉,郭嘉,等. MiR-199b-5p 在头颈癌细胞中的表达及对细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. 上海口腔医学,2018,27(3):265-269.]
- [25] Sousa LO,Sobral LM,Matsumoto CS,et al. Lymph node or perineural invasion is associated with low miR-15a,miR-34c and miR-199b levels in head and neck squamous cell carcinoma[J]. BBA Clin,2016,6:159-164.
- [26] Zhang C,Zhu M,Chen D,et al. Organ preservation surgery for patients with T4a laryngeal cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2018,275(6):1601-1606.
- [27] Lapa RML,Barros-Filho MC,Marchi FA,et al. Integrated miRNA and mRNA expression analysis uncovers drug targets in laryngeal squamous cell carcinoma patients[J]. Oral Oncol,2019,93:76-84.
- [28] Hwang S,Jeong JJ,Kim SH,et al. Differential expression of miRNA199b-5p as a novel biomarker for sporadic and hereditary parathyroid tumors[J]. Sci Rep,2018,8(1):12016.
- [29] Bitaraf A,Babashah S,Garshasbi M. Aberrant expression of a five-microRNA signature in breast carcinoma as a promising biomarker for diagnosis [J]. J Clin Lab Anal,2020,34(2):e23063.
- [30] Navratil J,Fabian P,Palacova M,et al. Triple negative breast cancer[J]. Klin Onkol,2015,28(6):405-415.
- [31] Wu A,Chen Y,Liu Y,et al. MiR-199b-5p inhibits triple negative breast cancer cell proliferation,migration and invasion by targeting DDR1 [J]. Oncol Lett,2018,16(4):4889-4896.
- [32] Hsieh JJ,Purdue MP,Signoretti S,et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers,2017,3:17009.
- [33] Gref B,Eisen T. Medical treatment of renal cancer:new horizons[J]. Br J Cancer,2016,115(5):505-516.
- [34] Krazinski BE,Kiewisz J,Sliwinska-Jewsiewicka A,et al. Altered expression of DDR1 in clear cell renal cell carcinoma correlates with miR-199a/b-5p and patients' outcome [J]. Cancer Genomics Proteomics,2019,16(3):179-193.
- [35] Robertson AG,Kim J,Al-Ahmadie H,et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer[J]. Cell,2017,171(3):540-556.
- [36] Zhang H,Ye YL,Li MX,et al. CXCL2/MIF-CXCR2 signaling promotes the recruitment of myeloid-derived suppressor cells and is correlated with prognosis in bladder cancer[J]. Oncogene,2017,36(15):2095-2104.
- [37] Xue Y,Tong L,Liu AW,et al. Tumor infiltrating M2 macrophages driven by specific genomic alterations are associated with prognosis in bladder cancer [J]. Oncol Rep,2019,42(2):581-594.
- [38] Cui M,Liu W,Zhang L,et al. Over-expression of mir-21 and lower PTEN levels in Wilms' tumor with aggressive behavior[J]. Tohoku J Exp Med,2017,242(1):43-52.
- [39] Zhao H,Zhao H,Zhang Y,et al. MicroRNA199b promotes cell proliferation and invasion in Wilms' tumour by directly targeting runt-related transcription factor 3 [J]. Mol Med Rep,2018,18(2):1812-1819.
- [40] Fattore L,Ruggiero CF,Pisanu ME,et al. Reprogramming miRNAs global expression orchestrates development of drug resistance in BRAF mutated melanoma[J]. Cell Death Differ,2019,26(7):1267-1282.
- [41] Chen PH,Liu AJ,Ho KH,et al. MicroRNA-199a/b-5p enhance imatinib efficacy via repressing WNT2 signaling-mediated protective autophagy in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells [J]. Chem Biol Interact,2018,291:144-151.
- [42] Li GL,Yuan JH,Zhuang GD,et al. MiR-199b exerts tumor suppressive functions in hepatocellular carcinoma by directly targeting JAG1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(22):7679-7687.