



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.021  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.021  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):592-597.

· 文献综述 ·

## miR-101 在结直肠癌中的研究进展

雷伟琦, 胡谦, 王思远, 杨小峰 综述, 胡小云 审校

(南昌大学第二附属医院 胃肠外科, 江西 南昌 330006)

### 摘要

结直肠癌(CRC)是个多因素、多步骤,并同多种基因相关联所致的疾病。近年来研究表明 microRNA(miRNA)与CRC的发病中基因表达调控方面关系密切,miRNA可以通过靶基因进而调控蛋白,这些受其调控的蛋白也能反过来调控miRNA的表达,从而在体内形成了一个复杂的调控网络,在肿瘤的发生发展过程中起到了重要的作用。miR-101在CRC中表达水平下调,并且通过多个靶向位点及通路调控CRC细胞增殖、侵袭和转移。笔者就miR-101在CRC发生发展中的作用作一综述。

### 关键词

结直肠肿瘤; 微RNAs; 综述文献  
中图分类号: R735.3

## Role of miR-101 in colorectal cancer: recent advances

LEI Weiqi, HU Qian, WANG Siyuan, YANG Xiaofeng, HU Xiaoyun

(Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) results from multistep and multifactorial processes and is associated with the influences of multiple genes. Recent studies demonstrated that microRNAs (miRNAs) have close relation with the regulation of gene expressions in oncogenesis of CRC. MiRNAs can regulate proteins through their target genes, and these proteins controlled by miRNAs can also in turn modulate the expression of miRNAs, which establishes a complex regulatory network that plays an important role in occurrence and development of tumors. MiR-101 has been found down-regulated in CRC, and regulating the proliferation, invasion and metastasis of CRC cells through multiple target sites and pathways. In this article, the authors address the role of miR-101 in formation and progress of CRC.

### Key words

Colorectal Neoplasms; MicroRNAs; Review  
CLC number: R735.3

1993年Lee等<sup>[1]</sup>在对秀丽隐杆线虫研究中发现一类小分子的RNA命名为lin-4,开启了对这类广泛存在真核生物体内的microRNA(miRNA)的认识,对miRNA认识由在调控细胞增值、分

化和凋亡方面,到2005年,Cheng等<sup>[2]</sup>采用反义miRNA库在HeLa和A549两种细胞系中筛选与细胞增殖相关的miRNA,发现miRNA参与肿瘤的增殖、凋亡周期以及侵袭转移。目前在人体组织中已有1500多种miRNA被发现并确定,miRNA在肿瘤表达过程扮演极为重要的角色,其中miR-101在结直肠癌(CRC)中表达明显下调,并通过多个靶点进行调节,本文就其在CRC中的作用行相关介绍。

收稿日期: 2015-11-16; 修订日期: 2016-03-18。

作者简介: 雷伟琦,南昌大学第二附属医院硕士研究生,主要从事胃肠外科肿瘤方面的研究。

通信作者: 胡小云, Email: 2683721228@qq.com

## 1 miRNA生物学特点

### 1.1 miRNA的起源

研究<sup>[3]</sup>表明大部分miRNA起源于RNA聚合酶II(Pol II)识别并结合启动子(TSSs),存在少数miRNA可通过RNA聚合酶III起作用,转录合成RNA前体分子(primary-miRNA, pri-miR)后,经过核糖核酸酶Drosha作用下剪切成为前体RNA(precursor-miRNA, pre-miR),后经核质转运蛋白Exportin-5转运至细胞浆后在Dicer酶作用下pre-miR被剪切成为含有3'羟基和5'磷酸的核苷酸片段,一般是具有21~25个核苷酸长度的单链miRNA,称为成熟RNA片段(mature-miR),成熟的双链miRNA在解链后,其中一条单链成熟的双链miRNA结合到RNA诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)<sup>[4-5]</sup>中,形成非对称RISC复合物,再通过与靶RNA的结合进行调控作用。

### 1.2 miRNA的特征及作用机制

大量研究<sup>[6-7]</sup>表明miRNA具有一些共同的生物特征:(1)具有高度保守性、阶段特异性及组织特异性;(2)以单拷贝、多拷贝或基因簇等多种形式存在于基因组中,并多以顺反子形式转录出前体转录产物;(3)无开放阅读框架及蛋白质编码基因;(4)一般成熟的miRNA长度约22个核苷酸长度,3'端为羟基具有独特的序列特征,5'端为磷酸基团;(5)几乎都为单链结构。

目前miRNA确切的作用机制还不是很清楚,但是近来研究<sup>[8]</sup>认为miRNA可以通过两种机制实现其对靶基因的负性调控:(1)降解途径,即当miRNA与其靶基因3'端的非编码区完全互补时,引起靶基因mRNA的降解。(2)抑制途径,即当miRNA与其靶基因3'端的非编码区不完全互补时,只能阻碍靶基因mRNA的翻译,而不引起靶基因mRNA的降解,并不影响靶基因mRNA的水平。而对于绝大多数哺乳动物细胞来说,不完全互补的抑制途径是主要的。miRNA的生物合成及其生物学功能现在已经研究得比较清楚,但是miRNA自身的调控机制却一直是研究中的一个盲区。这主要是因为对于miRNA启动子区域的认识还十分有限。miRNA启动子的预测,目前还停留在起始阶段,大部分的预测结果都没有得到实验的验证<sup>[9]</sup>。

## 2 miR-101结构特点和作用靶点

### 2.1 miR-101结构特点

miR-101是一类小的非编码miRNA,不编码蛋白及不含开放阅读框,但具有调控基因的作用。最初实验证实miR-101在人类及小鼠表达,后续研究发现miR-101广泛表达于多种真核生物体内,由约70个核苷酸长度pre-miR-101经Dicer酶作用下形成具有3'茎环结构,长度约21~24核苷酸长度成熟miR-101,成熟的miR-101包括3'与5'两个部分<sup>[10-11]</sup>,5'端的序列只有一种而3'端的序列有两种,据此将人类miR-101分为miR-101-1(定位于1号染色体:65058434-65058508,miRbase登录号:MI0000103)与miR-101-2(定位于9号染色体:4850297-4850375,miRbase登录号:MI0000739)两种,根据剪切部位不同分为miR-101-3p(miRbase登录号:MIMAT0000099)、miR-101-5p(miRbase登录号:MIMAT0004513)。Corcoran等<sup>[9]</sup>使用A549细胞系进行研究,通过染色质免疫共沉淀测序(ChIP-seq)方法测定,miR-101-1位于1号染色体:65304283-65307532,预测的起始位点65305833;miR-101-2的宿主基因为RCL1,位于9号染色体:4827381-4828630,预测的起始位点4828281。其中pre-miR-101-1是Drosha酶切后的产物,而pre-miR-101-2则随着宿主基因RCL1内含子剪切而产生,但是此类miRNA高通量分析的信息质量稳定性和可重复性稍差,仍需RT-PCR进行验证。

### 2.2 miR-101主要作用靶点

miR-101有多个同原癌基因相关的靶点,目前已有众多实验证实<sup>[12-15]</sup>:miR-101的主要靶点包括EZH2、COX-2、Mcl-1与FOS,其作用相关机制见图1。

**2.2.1 EZH2和miR-101** EZH2是一个由人类EZH2基因所编码的酶,称为组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶,EZH2过多表达与癌症形成相关联,机制可能为过多的组蛋白甲基化沉默抑癌基因的表达。大量实验证实<sup>[15-16]</sup>,EZH2是miR-101直接靶点,miR-101可以负性调控EZH2的表达水平,miR-101在正常情况下阻止编码EZH2的mRNA进入翻译阶段,miR-101一旦缺失就会导致产生过量的EZH2。也有学者<sup>[17]</sup>在对肝癌细胞的研究提出,miR-101与EZH2之间不仅仅是简单的单向抑制

关系,而是相互抑制关系。miR-101 在抑制 EZH2 的同时, EZH2 又反过来抑制 miR-101, 两者相互影响相互配合, 并且 EZH2 只能作用于 miR-101-1 而不能调控 miR-101-2 从而确定 EZH2 作用靶点。但 EZH2 对 miR-101 负性调控作用的分子基础仍旧不明, 并提出 miRNA 与其靶蛋白之间反馈环路可能是一种普遍的作用机制。

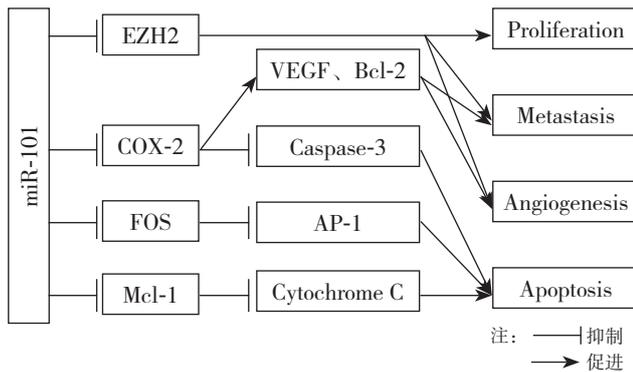


图 1 miR-101 相关作用机制

Figure 1 Related mechanism of the actions of miR-101

**2.2.2 COX-2 和 miR-101** 近来多项研究<sup>[18]</sup>表明, COX-2 高表达引起致癌可能的机制: (1) COX-2 可能通过抑制凋亡相关基因 bcl-2、caspase-3 等的活性从而在肿瘤细胞增殖、凋亡过程中起重要作用; (2) COX-2 可通过抑制免疫, 降低机体免疫监视功能, 使肿瘤细胞逃避免疫监视; (3) COX-2 可能通过诱导以 VEGF 为代表的促血管生长因子的表达, 同时抑制血管内皮细胞的凋亡而促进了肿瘤血管形成。

Lv 等<sup>[14]</sup>研究表明在肺癌患者中, miR-101 的表达与 COX-2 成负相关, 而 miR-101 的表达能明显抑制肿瘤的增殖及侵袭能力。此外, Chan 等<sup>[19]</sup>在对加利福尼亚州人群调查并行多因素预后分析发现, 未规律服用 Aspirin (COX-2 抑制剂) 人群较规律服用 Aspirin 人群 CRC 患病率高 (RR=0.64, 95% CI=0.52~0.78)。这为 CRC 预防及治疗提供一种新的思路, 但其具体机制仍待进一步阐明。

**2.2.3 Mcl-1 和 miR-101** Mcl-1 基因作为 Bcl-2 家族成员之一, 是一种半衰期短且具有高度可调节的分化早期活化基因。Mcl-1 主要作用是维持线粒体膜的稳定性, 抑制细胞色素 C 的释放, 抑制细胞的凋亡, 也就是说 Mcl-1 水平的快速下调会诱导细胞凋亡<sup>[20]</sup>。

近来 Jonchère 等<sup>[21]</sup>对直肠肿瘤研究表明,

Mcl-1 作为一个抗凋亡调节因子在恶性肿瘤的抗衰老抗凋亡中起到重要的作用, Mcl-1 表达增加并与其不良预后相关, 降低 Mcl-1 的表达有利于提高伊立替康的化疗疗效。Liu 等<sup>[12]</sup>研究表明, Mcl-1 基因是 miR-101 直接的靶基因, miR-101 能抑制 Mcl-1 的表达水平, 在肿瘤组织中 miR-101 水平下调而 Mcl-1 水平升高, 呈负相关。

**2.2.4 FOS 和 miR-101** FOS 是 c-fos 基因转录产生的成熟 mRNA 编码的一个核磷蛋白。c-fos 基因是人或动物细胞中固有的正常基因, 属于即刻早期应答基因 (immediate early response genes, IEG), FOS 作为一类核蛋白转录因子, 在调控细胞生长、分裂、增殖、分化乃至程序性死亡等方面具有重要作用<sup>[22]</sup>。FOS 蛋白通过其碱性亮氨酸拉链和 JUN 蛋白形成异源二聚体, 组成活化蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 转录因子, AP-1 可以结合到基因组上的 AP-1 结合位点介导下游基因的转录。FOS 基因的基础转录较低, 外界刺激可以引起 FOS 蛋白的快速而短暂地表达。而 AP-1 通过调节基因的表达, 进而调控细胞增值、分化及凋亡<sup>[23]</sup>。

Wang 等<sup>[24]</sup>在对骨肉瘤细胞研究结果显示 miR-101 的表达与 FOS 的表达成负相关, miR-101 的水平下调, 靶基因 FOS 的表达上调, miR-101 通过抑制 FOS 的表达进而影响肿瘤的增殖、侵袭及转移能力。也有研究<sup>[25]</sup>报道, 过表达的 miR-101 可下调 c-fos 及其下游底物转化因子 (transforming growth factor, TGF)  $\beta$  1 的表达, 使用 c-fos 的 siRNA 可模拟 miR-101-1 的抗纤维化作用, 而过表达的 c-fos 则会消除 miR-101-1 的抗纤维化作用, 提示 miR-101 与 c-fos 之间可能存在相关的双向调控机制。

### 3 miR-101 在 CRC 发生发展中的作用

CRC 是严重威胁人类健康的重大疾病之一, 发生是一个复杂的多步骤生物学过程, 表现为多个肿瘤相关基因的变动, 由启动、促进和进展等多个阶段组成。在这个过程中, 恶性转化的癌细胞逐步获得恶性复制、抗凋亡、免疫逃逸等特征, 从而获得无限的增殖潜能及强大的促血管生成功能和广泛的侵袭转移能力<sup>[26]</sup>。CRC 发生过程中的种种变化是在多个基因的协同调控下发生的, 主要包括原癌基因的过表达和抑癌基因的表达下调或功能缺失。目前发现调控这些原癌基因和抑癌基因的因素很多, 它们不仅在转录水平被

调控,还会涉及很多转录后水平调控,miRNA介导的调控很可能在恶性肿瘤的生成和发展中起重要的作用<sup>[27-28]</sup>。miR-101作为一种抑制肿瘤的miRNA,在多种癌症中miR-101表达明显下调,包括前列腺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌、膀胱

癌和子宫内膜癌<sup>[29-30]</sup>。miRNA在癌症中的作用变得日益重要起来,其中也包括CRC。部分miRNA在CRC中的表达下调,同样也存在部分miRNA在CRC中表达上调(表1<sup>[31-45]</sup>),可作为CRC潜在的早期诊断标准及判断预后、指导治疗的指标。

表1 CRC组织异常表达的miRNA

Table 1 Aberrantly expressed miRNAs in CRC tissues

表达量	miRNA
上调	miR-15b、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-21、miR-31、miR-92、miR-96、miR-106a、miR-133b、miR-135b、miR-141、miR-181b、miR-183、miR-191、miR-200c、miR-221、miR-222、miR-328、miR-510、miR-513
下调	miR-9、miR-30-3p、miR-101、miR-122、miR-124a、miR-126、miR-129、miR-133b、miR-137、miR-143、miR-145、miR-320、miR-328、miR-451、miR-455、miR-484、miR-498

miR-101, miR-143, miR-145, miR-127, miR-106a, miR-133b等已被证明其在CRC中的发生、侵袭、转移过程中起到重要作用<sup>[36]</sup>,其中miR-143、miR-145研究较多,两者均同位于人类第5号染色体且两者距离较近,形成簇,发挥类似的作用,miR-145可通过靶定核糖体蛋白p70s6激酶1(p70s6k1)或抑制VEGF的表达从而抑制肿瘤形成<sup>[37]</sup>。miR-25在直肠癌细胞中的表达水平升高,且其升高程度与细胞的侵袭和迁移能力密切相关<sup>[38]</sup>。Feng等<sup>[39]</sup>的研究显示,在CRC中miR-106a表达上调,miR-106a主要是通过调控转化生长因子 $\beta$ 受体2(TGF $\beta$ -R2)的表达来促进肿瘤侵袭、转移的。但是关于相关miR-101的研究报道并不多见,miR-101是个抑制肿瘤的miRNA,当肿瘤发生后miR-101在肿瘤样本检测出量低<sup>[40]</sup>。Wang等<sup>[41]</sup>研究表明,在CRC中COX-2和重组内肽酶(ASPIN)均受miR-101和miR-26的调控,其中ASPIN可能通过降解蛋白质在CRC的发生发展发挥作用。Liu等<sup>[42]</sup>通过构建稳定过度表达miR-101的SW620细胞系,证实miR-101可以通过结合RAC1特定的3'端UTR结构来抑制RAC1基因表达。而RAC1基因表达的Rac1蛋白可通过促进细胞增殖和抑制细胞凋亡而导致肿瘤形成<sup>[43]</sup>。

miR-101在CRC的诊断方面。随着对miRNA研究的逐渐深入,miRNA的检测及其在肿瘤中的意义逐渐被人们所重视,目前CRC的诊断金标准是纤维结肠镜活检标本病理检查。其存在术者经验不足,取材部位不准确或是弥漫浸润病变,粘膜面癌组织少,病理结果出现假阴性可能的缺点。在CRC中,组织和循环中miR-101表达异常,但是组织中miRNA仍需取活检,临床上存在一定缺点

难以重复应用,相对于组织中的miRNA,循环中miRNA(血浆或血清)的表现更加稳定,循环中的miR-101的检测其无创性及可重复性则具有潜在的临床的应用价值。但是miR-101表达异常存在于多种疾病及肿瘤中,单个对miR-101的测量对CRC鉴别诊断无显著意义,同时也缺乏可靠的内源性参照物。不同的肿瘤具有特定的miRNA表达模式,不同的肿瘤拥有特定的miRNA表达谱<sup>[44]</sup>。个体间miRNA表达谱存在差异,同一肿瘤发生发展的不同时期表达也存在差异,不同肿瘤miRNA表达谱也存在差异。探寻一种miRNA谱能对应不同肿瘤不同时期的miRNA的改变,联合多种miRNA的测定将成为一种可能,其检测手段也需转向简易、高效、准确<sup>[45]</sup>。

miR-101在CRC的治疗及预后方面。目前CRC的治疗方式首选外科手术治疗,近来新辅助放化疗(卡培他滨、奥沙利铂、伊立替康等)及分子靶向治疗(西妥单抗、贝伐单抗等)成为热点<sup>[46-47]</sup>。关于miR-101在CRC治疗方面的研究进展仍不理想,由于miR-101具有多个靶点,使得意外脱靶的风险加大,其靶点也可能受多个miRNA控制,一定程度上影响治疗效果,以及如何定点运输也是问题之一,基于miR-101的靶向治疗仍需进一步的实验观察才可能实现。miR-101通过靶点影响血管生成、影响肿瘤侵袭能力、影响肿瘤的放化疗疗效等,这些均为CRC的治疗提供了新的思路。在CRC中miRNA表达情况的差异同其预后相关,在CRC的表达中miR-200c、miR-21的高表达及miR-320、miR-498的低表达意味着更短的生存时间<sup>[32]</sup>。研究<sup>[48]</sup>表明,从正常黏膜、腺瘤到I期CRC(Dukes分期),miR-101的表达水平逐渐上

升；从II期、III期到IV期CRC，miR-101的表达水平逐渐下降（ $P < 0.05$ ），miR-101高表达患者的淋巴结转移率低、远处转移率低、分化程度高及复发率低（均 $P < 0.05$ ），多因素预后分析显示，miR-101表达可独立预测结直肠癌患者的总生存率（HR=0.550，95% CI=0.351~0.863）和无瘤生存率（HR=0.562，95% CI=0.397~0.794），miR-101高表达提示患者预后较好。

#### 4 展 望

总体来说，miR-101在CRC中作为抑制肿瘤miRNA，miR-101即使是在CRC的不同阶段，也存在时空表达特异性，其表达的异常或许可以成为CRC的早期诊断标志物。miR-101加工成熟的过程受多种因素影响，同时它又具有多个靶点，而其靶点同时也受多方面控制，相互之间存在着促进及抑制作用，这就构成了一个复杂的调控网络，若能从中寻找关键的节点并加以调控，就可能达到疾病预防和治疗的目的。当然，miR-101只是miRNA调控网络中的一小部分，对讨论单个miRNA的缺失或过表达对生物个体肿瘤的发生发展的影响也存在局限性，肿瘤发生发展仍然存在诸多不确定途径，影响因素多且相互之间关系密切，这尚需不断的探索及论证。

#### 参考文献

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, 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.
- [2] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(4):1290-1297.
- [3] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II[J]. *EMBO J*, 2004, 23(20):4051-4060.
- [4] Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9):3509-3512.
- [5] Newman MA, Hammond SM. Emerging paradigms of regulated microRNA processing[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(11):1086-1092.
- [6] Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world[J]. *Science*, 2001, 294(5543):797-799.
- [7] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs[J]. *Science*, 2001, 294(5543):853-858.
- [8] Yekta S, Shih I, Bartel DP. MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA[J]. *Science*, 2004, 304(5670):594-596.
- [9] Corcoran DL, Pandit KV, Gordon B, et al. Features of mammalian microRNA promoters emerge from polymerase II chromatin immunoprecipitation data[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5279. doi: 10.1371/journal.pone.0005279.
- [10] Kasashima K, Nakamura Y, Kozu T. Altered expression profiles of microRNAs during TPA-induced differentiation of HL-60 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322(2):403-410.
- [11] Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing[J]. *Cell*, 2007, 129(7):1401-1414.
- [12] Liu X, Tang H, Chen J, et al. MicroRNA-101 inhibits cell progression and increases paclitaxel sensitivity by suppressing MCL-1 expression in human triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24):20070-20083.
- [13] Li S, Fu H, Wang Y, et al. MicroRNA-101 regulates expression of the *v-fos* FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog (FOS) oncogene in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2009, 49(4):1194-1202.
- [14] Lv P, Zhang P, Li X, et al. Micro ribonucleic acid (RNA)-101 inhibits cell proliferation and invasion of lung cancer by regulating cyclooxygenase-2[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(6):778-784.
- [15] Huang D, Wang X, Zhuang C, et al. Reciprocal negative feedback loop between EZH2 and miR-101-1 contributes to miR-101 deregulation in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2):1083-1090.
- [16] Zhang JG, Guo JF, Liu DL, et al. MicroRNA-101 exerts tumor-suppressive functions in non-small cell lung cancer through directly targeting enhancer of zeste homolog 2[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4):671-678.
- [17] Xu L, Beckebaum S, Iacob S, et al. MicroRNA-101 inhibits human hepatocellular carcinoma progression through EZH2 downregulation and increased cytostatic drug sensitivity[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(3):590-598.
- [18] Li H, Yang B, Huang J, et al. Cyclooxygenase-2 in tumor-associated macrophages promotes breast cancer cell survival by triggering a positive-feedback loop between macrophages and cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):29637-29650.
- [19] Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(21):2131-2142.
- [20] Modugno M, Banfi P, Gasparri F, et al. Mcl-1 antagonism is a potential therapeutic strategy in a subset of solid cancers[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 332(2):267-277.
- [21] Jonchère B, Vétillard A, Toutain B, et al. Irinotecan treatment and senescence failure promote the emergence of more transformed and invasive cells that depend on anti-apoptotic Mcl-1[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1):409-426.
- [22] Szalóki N, Krieger J W, Komáromi I, et al. Evidence for Homodimerization of the c-Fos Transcription Factor in Live Cells Revealed by Fluorescence Microscopy and Computer Modeling[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(21):3785-3798.
- [23] Jia J, Ye T, Cui P, et al. AP-1 transcription factor mediates VEGF-

- induced endothelial cell migration and proliferation[J]. *Microvasc Res*, 2016, 105:103-108. doi: 10.1016/j.mvr.2016.02.004
- [24] Wang Z, He R, Xia H, et al. MicroRNA 101 has a suppressive role in osteosarcoma cells through the targeting of c FOS[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4):1293-1299.
- [25] Pan Z, Sun X, Shan H, et al. MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor- $\beta$ 1 pathway[J]. *Circulation*, 2012, 126(7):840-850.
- [26] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [27] Liu X, Chen X, Yu X, et al. Regulation of microRNAs by epigenetics and their interplay involved in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32:96. doi: 10.1186/1756-9966-32-96.
- [28] Kohlhapp FJ, Mitra AK, Lengyel E, et al. MicroRNAs as mediators and communicators between cancer cells and the tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2015, 34(48):5857-5868.
- [29] Goto Y, Kurozumi A, Enokida H, et al. Functional significance of aberrantly expressed microRNAs in prostate cancer[J]. *Int J Urol.*, 2015, 22(3):242-252.
- [30] Hiroki E, Akahira J, Suzuki F, et al. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1):241-249.
- [31] Muhammad S, Kaur K, Huang R, et al. MicroRNAs in colorectal cancer: role in metastasis and clinical perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(45):17011-17019.
- [32] Schepeler T, Reinert JT, Ostefeld MS, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6416-6424.
- [33] Bandrés E, Cubedo E, Agirre X, et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues[J]. *Mol Cancer*, 2006, 5:29.
- [34] Motoyama K, Inoue H, Takatsuno Y, et al. Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(4):1069-1075.
- [35] Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma[J]. *JAMA*, 2008, 299(4):425-436.
- [36] Takasaki S. Roles of microRNAs in cancers and development[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1218:375-413. doi: 10.1007/978-1-4939-1538-5\_24.
- [37] 林小晶, 许晶晶, 陈燕. 微小RNA在结直肠癌治疗中的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 42(5):388-391.  
Lin XJ, Xu JJ, Chen Y. Research progress of microRNAs in colorectal cancer therapy[J]. *Journal of International Oncology*, 2015, 42(5):388-391.
- [38] 徐晓慧, 孙欣, 刘娜, 等. microRNA-25高表达与直肠癌细胞的侵袭和迁移的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(12):1716-1721.  
Xu XH, Sun X, Liu N, et al. Relations of high microRNA-25 expression with migration and invasion of rectal carcinoma cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(12):1716-1721.
- [39] Feng B, Dong TT, Wang LL, et al. Colorectal cancer migration and invasion initiated by microRNA-106a[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43452. doi: 10.1371/journal.pone.0043452.
- [40] Schee K, Boye K, Abrahamsen TW, et al. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:505. doi: 10.1186/1471-2407-12-505.
- [41] Wang J, Yu H, Ye L, et al. Integrated regulatory mechanisms of miRNAs and targeted genes involved in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):517-529.
- [42] 刘燕, 陆滢霞, 周敏, 等. 稳定过表达mir-101结直肠癌细胞株的建立及其靶基因的鉴定[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(7):928-933.  
Liu Y, Lu Y, Zhou M, et al. Construction of colorectal cancer cell line stably expressing mir-101 and identification of the target gene of mir-101[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2014, 34(7):928-933.
- [43] Ji J, Feng X, Shi M, et al. Rac1 is correlated with aggressiveness and a potential therapeutic target for gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3):1343-1353.
- [44] Croce CM, Calin GA, Volinia S. Methods for diagnosing colon cancer using MicroRNA signatures: U.S. Patent 9, 017, 940[P]. 2015-4-28.
- [45] Osaki M, Okada F, Ochiya T. miRNA therapy targeting cancer stem cells: a new paradigm for cancer treatment and prevention of tumor recurrence[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(3):323-337.
- [46] Di Bartolomeo M, Ciarlo A, Bertolini A, et al. Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(4):473-81.
- [47] Pander J, van Huis-Tanja L, Böhringer S, et al. Genome Wide Association Study for Predictors of Progression Free Survival in Patients on Capecitabine, Oxaliplatin, Bevacizumab and Cetuximab in First-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0131091. doi: 10.1371/journal.pone.0131091.
- [48] 高显华, 张卫, 袁捷, 等. 微小RNA101的表达与结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(4):365-369.  
Gao XH, Zhang W, Yuan J, et al. Association of microRNA101 expression with clinicopathologic features and prognosis in colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 18(4):365-369.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 雷伟琦, 胡谦, 王思远, 等. miR-101在结直肠癌中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(4):592-597. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.021

Cite this article as: Lei WQ, Hu Q, Wang SY, et al. Role of miR-101 in colorectal cancer: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(4):592-597. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.021