



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.014
China Journal of General Surgery, 2024, 33(10):1679-1687.

· 基础研究 ·

miR-199b-3p 与 CRIM1 在胃癌细胞中的靶向关系及其功能

王秦西, 张炯, 车康明

(甘肃省天水市第一人民医院 肿瘤外科, 甘肃 天水 741000)

摘要

背景与目的: 研究发现, miR-199b-3p 在胃癌组织中表达下调, 而半胱氨酸丰富跨膜 BMP 调节因子 1 (CRIM1) 在胃癌组织中表达上调。目前 miR-199b-3p 在胃癌细胞生物学行为中的作用机制尚未明确, 其与 CRIM1 之间是否有关联也不清楚。因此, 本研究探讨是否 miR-199b-3p 与 CRIM1 存在相互作用以及对胃癌细胞功能的影响。

方法: 采用 qRT-PCR 与免疫组化方法检测胃癌组织与癌旁组织中 miR-199b-3p 和 CRIM1 的表达。以胃癌 MGC803 细胞为研究对象, 观察过表达 miR-199b-3p (miR-199b-3p 模拟物) 与敲低 CRIM1 (si-CRIM1) 后, 细胞增殖能力、侵袭/迁移能力以及凋亡率的变化; 应用生物信息学方法预测和双荧光素酶报告基因实验分析 miR-199b-3p 和 CRIM1 的靶向关系, 并用 Western blot 方法验证。

结果: qRT-PCR 结果显示, 与癌旁组织比较, 胃癌组织中 miR-199b-3p 表达水平降低, 而 CRIM1 增加 (均 $P < 0.05$); 免疫组化实验结果显示, CRIM1 在癌组织中呈阳性表达, 在癌旁组织呈阴性表达。过表达 miR-199b-3p 或敲低 CRIM1 后, MGC803 细胞的增殖与侵袭/迁移能力降低, 凋亡率增加 (均 $P < 0.05$)。生物信息学方法预测和双荧光素酶报告基因实验显示 miR-199b-3p 与 CRIM1 存在靶向关系; Western blot 实验结果表明, 转染 miR-199b-3p 模拟物后, CRIM1 表达降低 ($P < 0.05$)。

结论: CRIM1 是 miR-199b-3p 的靶基因, miR-199b-3p 能够通过靶向调控 CRIM1 的活性进而抑制胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移, 并促进胃癌细胞凋亡, miR-199b-3p/CRIM1 通路可作为胃癌治疗的潜在靶点进一步研究。

关键词

胃肿瘤; 微 RNAs; CRIM1; 细胞增殖; 肿瘤浸润

中图分类号: R735.2

The targeting relationship and function of miR-199b-3p and CRIM1 in gastric cancer cells

WANG Qinxi, ZHANG Jiong, CHE Kangming

(Department of Surgical Oncology, Tianshui First People's Hospital, Tianshui, Gansu 741000, China)

Abstract

Background and Aims: Studies have shown that miR-199b-3p is downregulated in gastric cancer tissues, while cysteine-rich transmembrane BMP regulator 1 (CRIM1) is upregulated in these tissues. However, the role and mechanism of miR-199b-3p in the biological behavior of gastric cancer cells are still unclear, as is its potential association with CRIM1. Therefore, this study was conducted to

收稿日期: 2023-09-08; 修订日期: 2024-10-02。

作者简介: 王秦西, 甘肃省天水市第一人民医院副主任医师, 主要从事胃癌、乳腺癌、甲状腺癌基础理论与临床方面的研究。

通信作者: 王秦西, Email: wangmm198411@126.com

investigate whether there is an interaction between miR-199b-3p and CRIM1 and how they affect the function of gastric cancer cells.

Methods: qRT-PCR and immunohistochemistry were used to detect the expression levels of miR-199b-3p and CRIM1 in gastric cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. Gastric cancer MGC803 cells were used to assess changes in cell proliferation, invasion/migration abilities, and apoptosis rates after overexpression of miR-199b-3p (using miR-199b-3p mimics) or knockdown of CRIM1 (using si-CRIM1). Bioinformatics analysis was used to predict the targeting relationship between miR-199b-3p and CRIM1, which was further validated by dual-luciferase reporter assay and confirmed through Western blot analysis.

Results: The results of qRT-PCR indicated that, compared to adjacent non-cancerous tissues, miR-199b-3p expression was significantly lower in gastric cancer tissues, while CRIM1 expression was higher (both $P<0.05$). Immunohistochemistry results demonstrated positive expression of CRIM1 in cancerous tissues, while it was negative in non-cancerous tissues. Overexpression of miR-199b-3p or CRIM1 knockdown resulted in decreased proliferation and invasion/migration abilities of MGC803 cells, along with increased apoptosis rates (all $P<0.05$). Bioinformatics prediction and dual-luciferase reporter assays confirmed that CRIM1 is a target of miR-199b-3p. Western blot analysis showed that CRIM1 expression was significantly reduced after transfection with miR-199b-3p mimics ($P<0.05$).

Conclusion: CRIM1 is a target gene of miR-199b-3p, which can inhibit the proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells while promoting apoptosis by targeting and regulating CRIM1 activity. The miR-199b-3p/CRIM1 pathway may serve as a potential therapeutic target for gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; MicroRNAs; CRIM1; Cell Proliferation; Neoplasm Invasiveness

CLC number: R735.2

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，其发病率在恶性肿瘤中居第二位^[1]。自20世纪以来，资金和人员投入全球癌症研究一直在增加，并且已经有了较大的突破，但总体进展缓慢^[2]。其中针对胃癌制定了多种治疗策略，但晚期胃癌患者的预后仍然较差，治疗往往无效。胃癌的发生发展是多种恶性生物学表型相互交织、影响、促进的序贯过程。从本质上讲，这一过程指的是细胞从稳态到无序状态的所有分子事件，其中伴随某个或多个分子突变^[3-4]。例如，近期研究^[5]显示，半胱氨酸丰富跨膜BMP调节因子1 (cysteine-rich transmembrane BMP regulator 1, CRIM1) 在胃癌组织表达上调，且与胃癌患者预后呈负相关。因此，研究胃癌发生发展过程中的关键分子事件，并且阐明其分子调控机制，将为胃癌的临床治疗提供新的思路和方法。

小分子核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是关键部件保守的非编码RNA家族成员之一。它们的长度约为18~24个核苷酸，通过与靶mRNA的3'-非翻译区 (3'-UTR) 互补配对来调节靶mRNA的表

达，从而参与靶基因的降解和调节翻译^[6]。多项研究表明，miRNA在多种癌症（包括胃癌）中表达异常。例如，miR-199b-3p能够调节乳腺癌细胞中的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程来抑制癌细胞转移^[7]。近期相关研究^[8]报道，miR-199b-3p在胃癌患者体内表达下调，然而，miR-199b-3p在胃癌细胞生物学行为中的作用机制以及是否与上述报道的CRIM1相关尚未有过系统性研究。因此，本研究通过分析miR-199b-3p与CRIM1是否存在相互作用以及对胃癌细胞增殖、侵袭、迁移及凋亡的影响，以期胃癌患者的治疗方案提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

收集甘肃省天水市第一人民医院肿瘤外科在2020年6月—2022年11月收治的16例胃癌患者的胃癌组织及相邻正常组织并保存至液氮待用。人

胃癌细胞系 MGC803 细胞购自北京博沃斯生物科技有限公司。本研究经天水市第一人民医院医学伦理委员会批准后开展 (批件号: 2023XWE-08912)。

1.2 试剂和仪器

胎牛血清 (上海生工生物科技公司); RPMI-1640 培养基 (杭州酶联生物科技公司); TRIzol 与 RIPA 细胞裂解液 (北京蓝博斯特生物技术有限公司); 细胞凋亡检测试剂盒 (上海碧云天生物科技公司); Transwell 小室 (北京索莱宝生物科技公司); 脂质体 2000 (上海康朗生物科技公司); 青霉素双抗 (上海泽叶生物公司); miR-199b-3p 模拟物与阴性对照 (miR-NC)、CRIM1 小干扰 RNA (si-CRIM1) 及其阴性对照 (si-NC) (南京金斯瑞公司); CRIM1 单克隆抗体 (美国 Cell Signaling Technology 公司); GAPDH 和 Ki-67 抗体 (美国 Santa cruz 公司)。

NanoDrop 仪器 (美国赛默飞公司); 倒置荧光显微镜 (日本尼康公司); 酶标仪 (美国赛默飞公司); 蛋白免疫印迹实验电泳仪 (美国 BIO-RAD 公司); 凝胶系统成像仪 (广州光仪生物); 恒温摇床 (常州金坛良友仪器有限公司); 二氧化碳细胞培养箱 (深圳瑞沃德科技有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 免疫组化分析胃癌组织中 CRIM1 表达 将石蜡切片脱蜡后, 使用柠檬酸钠溶液修复抗原。3% 的过氧化氢除去内源性过氧化物酶, 山羊血清用于封闭非特异性位点。与 CRIM1 单克隆抗体在 4 °C 中共同孵育过夜。次日用磷酸缓冲液冲洗 3 次, 用生物素标记的第二抗体孵育 15 min, 再加入 DAB 染色 2 min。然后用苏木精复染 1 min, 乙醇梯度脱水干燥后, 中性树脂密封。将切片的阳性细胞率 (5 个高倍视野阳性细胞率均值) 评分 (<5%, 0 分; 6%~10%, 1 分; 11%~20%, 2 分; 21%~50%, 3 分; >50%, 4 分) 和细胞着色程度评分 (无, 0 分; 弱, 1 分; 中, 2 分; 强, 3 分) 之和为该组织切片评分值。

1.3.2 qRT-PCR 检测 miR-199b-3p 及 CRIM1 的表达 按照制造商的说明, 提取实验样本 RNA。随后, 使用 NanoDrop 仪器对提取的 RNA 进行质量测定。然后, 使用 ReverTra Ace qPCR RT 试剂盒合成互补 DNA。最后在 QuantStudio 6 Flex 系统上进行实时荧光定量 PCR 检测。特异性引物序列见表 1, GAPDH 和 snRNA U6 分别用作 mRNA 和 miRNA 的内部对照, 将目的基因的表达标准化。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	序列
miR-199b-3p	5'-GTG CGC ATA GCT AGA GCA CC-3' 5'-AGT ACA TGA TTT TGT TGC GTG T-3'
snRNA U6	5'-TTA GGC TAG CCT GTG TTG AGT T-3' 5'-GCC CTC AGT ACT GAT TTG GGT AA-3'
CRIM1	5'-CCA TAG ACA GAC CAG TAC TGA-3' 5'-AGA GAC TCA CAC CAT AGA CAG AA-3'
GAPDH	5'-CCC AGT ACT GAG CAA AGG ACA T-3' 5'-TGC GTG AGA GAG GAG TTC ACA A-3'

1.3.3 细胞培养 人胃癌 MGC803 细胞在 RPMI 1640 培养基中培养。将细胞培养至培养皿底部的 80%~90% 的密度后, 将 MGC803 细胞随机分为四组: miR-NC 组、miR-199b-3p 模拟物组、si-NC 组和 si-CRIM1 组。通过脂质体 2000 把质粒转染入对应的细胞组 24 h 后, 更换培养基。

1.3.4 MTT 法测定各组 MGC803 细胞增殖活性 各组 MGC803 细胞转染完成后, 将各组 MGC803 细胞以 5×10^3 的密度转移到 96 孔板中培养, 分别于 12、24、48 h 后加入 MTT 试剂处理 4 h, 最后在酶标仪 470 nm 的波长下检测吸光度值。

1.3.5 流式细胞术检测 MGC803 细胞凋亡率 各组胃癌 MGC803 细胞转染完成后, 胰酶消化后将 MGC803 细胞转入装有干净磷酸盐缓冲液的试管中。在每组试管滴加膜联蛋白 V-荧光素异硫氰酸酯以及碘化丙啶反应 15 min, 将细胞放入流式细胞仪分析并使用 FlowJo 软件分析细胞凋亡数据。

1.3.6 Transwell 实验分析 MGC803 细胞侵袭能力 将转染完成的胃癌 MGC803 细胞按每组 1×10^5 的数量培养于上层 Transwell 室, 该室涂有基质胶, 培养基中不含胎牛血清。含有 5% 胎牛血清的完全培养基被添加到下腔体中作为化学吸引剂。孵化 24 h 后, 用预冷福尔马林固定 MGC803 细胞, 并用 1% 的结晶紫染色。从每个孔中数出下腔的迁移细胞, 并在显微镜下拍照。

1.3.7 细胞划痕实验分析 MGC803 细胞迁移能力 细胞转染完成后在 6 孔培养皿的盖面用记号笔勾画 2 条整齐直线并接种 MGC803 细胞, 在显微镜下使用 200 μ L 移液枪的枪头将标记部位直线内细胞划除, 然后弃掉漂浮的 MGC803 细胞, 更换新鲜培养基, 并分别在划痕 24 h 后拍照并计算细胞迁移距离, 细胞迁移率=原始距离-现阶段细胞间距离/原始距离。

1.3.8 Western blot 分析蛋白表达水平 收集转染完成的胃癌 MGC803 细胞，RIPA 试剂裂解细胞 30 min，离心并吸取细胞上清后对总蛋白定量，通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离不同分子量大小的目的蛋白，截取目的蛋白区域的凝胶与聚偏二氟乙烯膜贴合后进行电转。用 5% 的脱脂牛奶封闭，用 TBST 缓冲液清洗，然后用一抗孵育，在 4 °C 下过夜。次日用 TBST 清洗 3 次经一抗处理的膜，并在室温下与二抗孵育 1 h。将聚偏二氟乙烯膜暴露于增强化学发光试剂以观察蛋白表达情况。

1.3.9 荧光素酶报告基因检测 miR-199b-3p 和 CRIM1 间的靶向作用 通过 Targetscan 获取 miR-199b-3p 与 CRIM1 之间的 3'-UTR 结合区域。将含有预测的 3'-UTR 区域序列和不含预测的 3'-UTR 区域序列分别克隆到的双荧光素酶报告基因载体分别得到 CRIM1 野生型 (CRIM1 WT) 和 CRIM1 突变型 (CRIM1 MUT) 载体。将细胞随机分为四组：CRIM1 WT+miR-NC 组、CRIM1 WT+miR-199b-3p 模拟物组、CRIM1 MUT +miR-NC 组、CRIM1 MUT+miR-199b-3p 模拟物组。根据分组要求，使用对应

质粒在脂质体 2000 的作用下转染至细胞内。转染 48 h 后收集细胞，并分析荧光素酶活性。另取两组细胞，分别转染 miR-199b-3p 模拟物和 miR-NC，通过 Western blot 实验检测 CRIM1 的蛋白，方法同 1.3.8。

1.4 统计学处理

通过 SAS 9.3 软件开展统计学分析。所有数据均符合正态分布，数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组分别使用 *t* 检验和单因素方差分析，多组之间两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 miR-199b-3p 与 CRIM1 在胃癌组织的表达

qRT-PCR 结果显示，与癌旁组织比较，胃癌组织中 miR-199b-3p 表达水平降低，而 CRIM1 增加 (均 $P < 0.05$) (图 1A)；免疫组化实验结果显示，CRIM1 在癌组织中呈阳性表达，在癌旁组织呈阴性表达 (图 1B)。

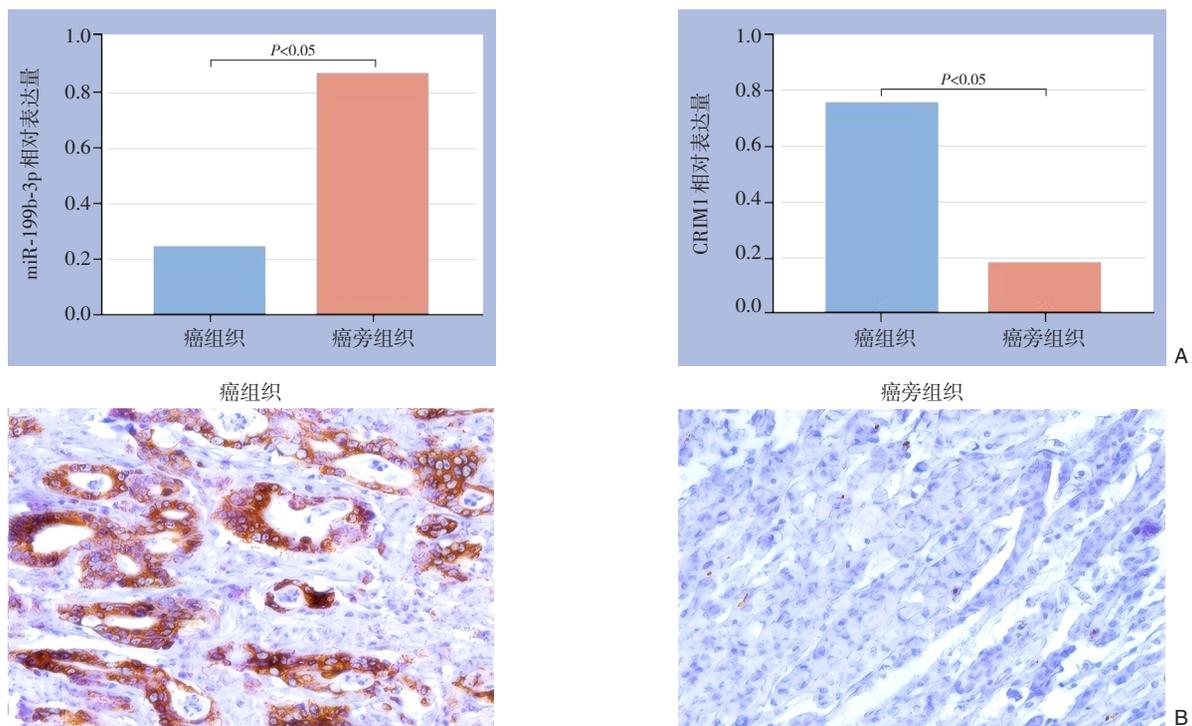


图1 miR-199b-3p 与 CRIM1 表达检测 A: qRT-PCR 检测 miR-199b-3p 与 CRIM1 在癌组织与癌旁组织中的表达; B: 免疫组化检测 CRIM1 在癌组织与癌旁组织中的表达 ($\times 400$)

Figure 1 Expression analysis of miR-199b-3p and CRIM1 A: qRT-PCR analysis of miR-199b-3p and CRIM1 expressions in cancerous and adjacent non-cancerous tissues; B: Immunohistochemical analysis of CRIM1 expression in cancerous and adjacent non-cancerous tissues ($\times 400$)

2.2 各组胃癌MGC803细胞的增殖活性比较

MTT实验结果显示,与miR-NC组比较,miR-199b-3p模拟物组的MGC803细胞的增殖能力降低($P<0.05$);与si-NC组比较,si-CRIM1组的MGC803细胞的增殖能力降低($P<0.05$)。Western blot实验

发现,与miR-NC组比较,miR-199b-3p模拟物组的MGC803细胞的Ki-67蛋白表达降低($P<0.05$);与si-NC组比较,si-CRIM1组的MGC803细胞的Ki-67蛋白表达降低($P<0.05$) (图2)。

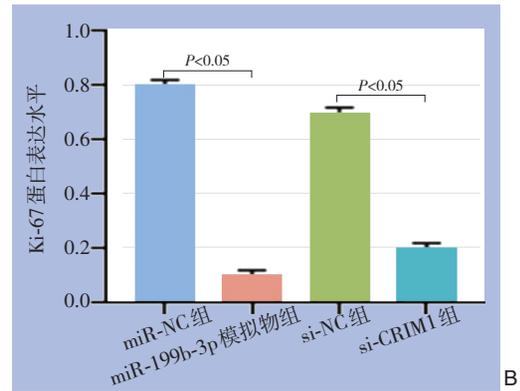
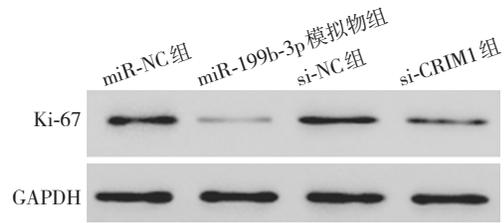
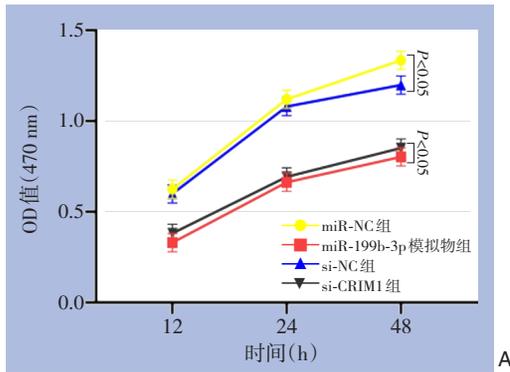


图2 各组胃癌MGC803细胞的增殖活力检测 A: MTT实验结果; B: Ki-67的蛋白表达水平

Figure 2 Analysis of proliferative activity in MGC803 gastric cancer cells across different groups A: Results of the MTT assay; B: Protein expression levels of Ki-67

2.3 各组胃癌MGC803细胞的侵袭活性比较

Transwell实验结果显示,与miR-NC组比较,miR-199b-3p模拟物组的MGC803细胞的侵袭能力降

低($P<0.05$)。与si-NC组比较,si-CRIM1组的MGC803细胞的侵袭能力降低($P<0.05$) (图3)。

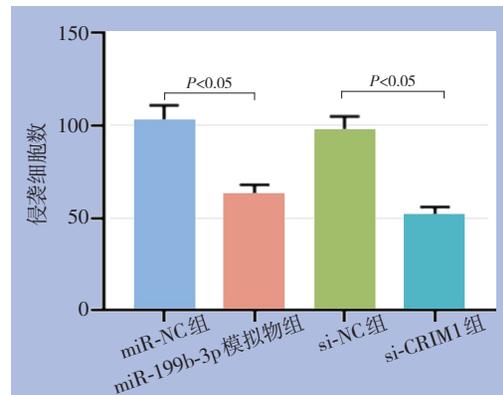
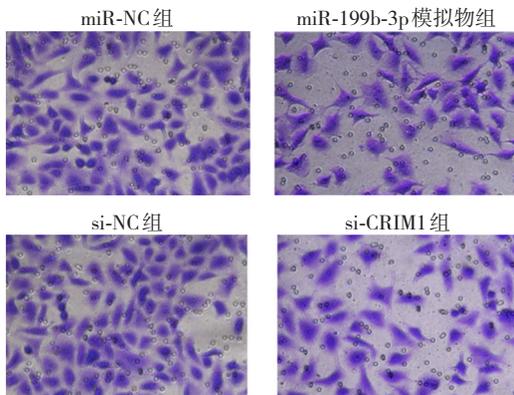


图3 各组胃癌MGC803细胞的侵袭活性检测(×400)

Figure 3 Analysis of invasive activity in MGC803 gastric cancer cells in different groups(×400)

2.4 各组胃癌MGC803细胞的迁移活性比较

细胞划痕试验结果显示,与miR-NC组比较,miR-199b-3p模拟物组的MGC803细胞的迁移能力降

低($P<0.05$);与si-NC组比较,si-CRIM1组的MGC803细胞的迁移能力降低($P<0.05$) (图4)。

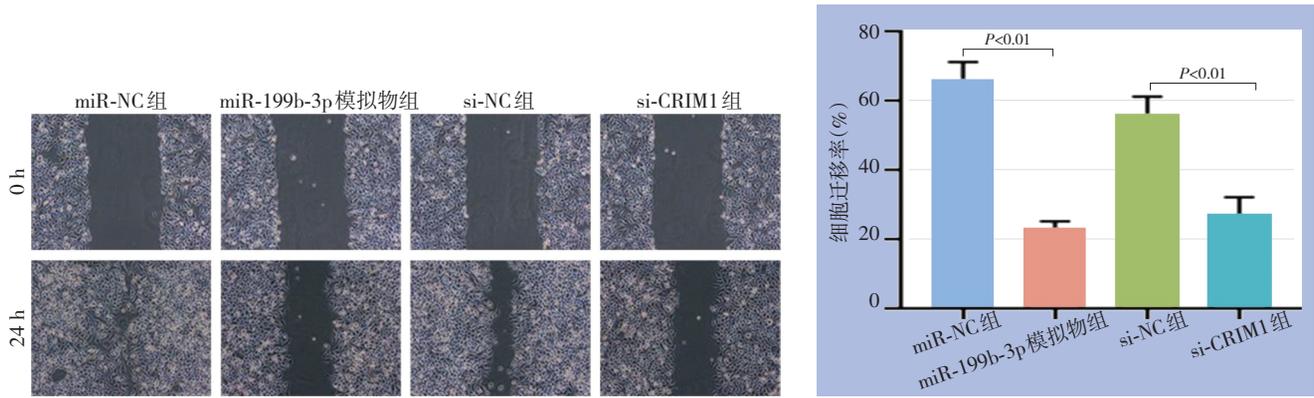


图4 各组胃癌 MGC803 细胞的迁移活性检测 (×200)

Figure 4 Analysis of migratory activity in MGC803 gastric cancer cells in different groups (×200)

2.5 各组胃癌 MGC803 细胞的凋亡情况比较

流式细胞术实验结果表明, 与 miR-NC 组比较, miR-199b-3p 模拟物组的 MGC803 细胞的凋亡率

增加 ($P < 0.05$)。与 si-NC 组比较, si-CRIM1 组的 MGC803 细胞的凋亡率增加 ($P < 0.05$) (图 5)。

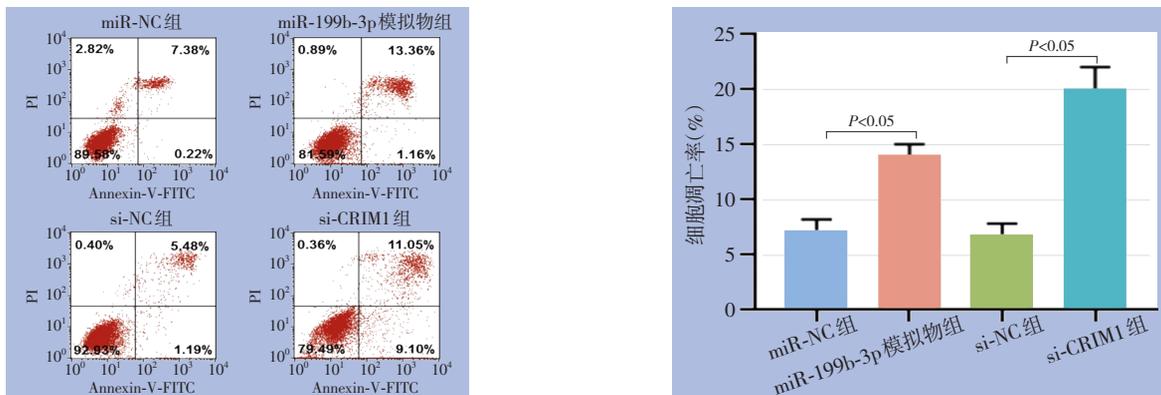


图5 各组胃癌 MGC803 细胞的凋亡检测

Figure 5 Apoptosis analysis of MGC803 gastric cancer cells in different groups

2.6 miR-199b-3p 与 CRIM1 的靶向关系分析

通过 Targetscan 预测 miR-199b-3p 与 CRIM1 存在结合区域 (图 6A)。与 CRIM1 WT+miR-NC 组比较, CRIM1 WT+miR-199b-3p 模拟物组细胞的荧光素酶活性明显降低 ($P < 0.05$)。与 CRIM1 MUT+miR-NC

组比较, CRIM1 MUT+miR-199b-3p 模拟物组荧光素酶活性无明显变化 ($P > 0.05$) (图 6B)。Western blot 实验结果表明, 转染 miR-199b-3p 模拟物后, CRIM1 表达降低 ($P < 0.05$) (图 6C)。

miR-199b-3p 3'-tggtGGTCGATTCTGTGACGGt-5'
 CRIM1 WT 5'-gtctTCAAC-AGGAGACTGCCe-3'
 CRIM1 MUT 5'-gtctTGTAG-TGCTGTGACGGc-3' A

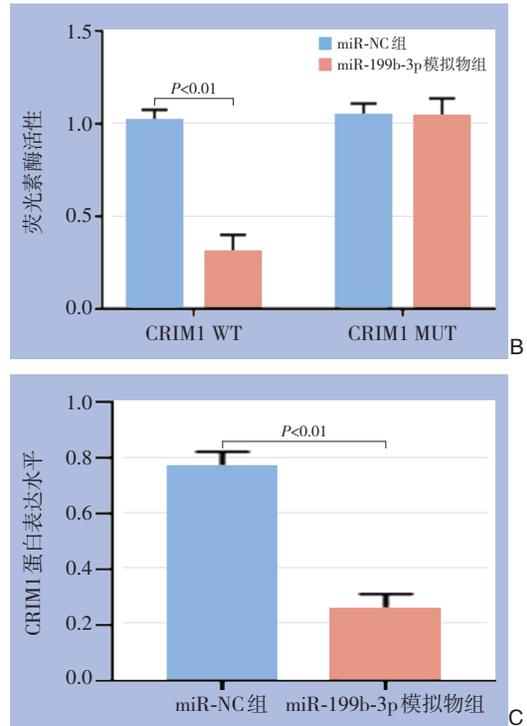
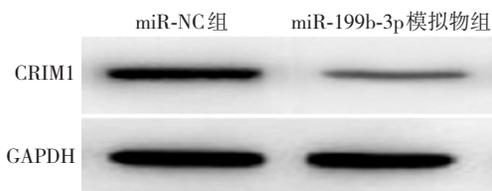


图 6 MGC803 细胞中 miR-199b-3p 与 CRIM1 的靶向关系 A: miR-199b-3p 和 CRIM1 的结合位点; B: 荧光素酶报告基因实验结果; C: miR-199b-3p 模拟物后, MGC803 CRIM1 蛋白表达水平

Figure 6 Targeting relationship between miR-199b-3p and CRIM1 in MGC803 cells A: Binding sites between miR-199b-3p and CRIM1; B: Results of the luciferase reporter assay; C: Protein expression level of CRIM1 in MGC803 cells after transfection with miR-199b-3p mimics

3 讨论

胃癌是最具侵袭性的消化系统恶性肿瘤之一,也是世界上第五大癌症相关死亡原因。2018年,全球估计有 100 万例胃癌新诊断和 78.3 万例胃癌患者死亡^[9-11]。尽管针对胃癌制定了多种治疗策略,但晚期胃癌患者的预后仍然较差,治疗往往无效^[12-15]。因此,有必要探索胃癌发生发展的潜在生物学分子机制,并发现用于早期诊断和抗癌靶向治疗的重要生物标志物^[16-18]。miRNA 是不同疾病的分子调节器,如 miR-199b-3p 能够抑制各类肿瘤的发展。近期研究^[19]报道,miR-199b-3p 在胃癌组织内表达下调,这一现象提示 miR-199b-3p 可能参与了胃癌的发展过程。因此,为验证这一猜想,本研究通过深入探究 miR-199b-3p 在胃癌细胞生物学行为中的作用,以期为胃癌患者的治疗方案提供新思路。

miR-199b-3p 在不同肿瘤中的表达存在差异。相关文献^[20]报道 miR-199b-3p 能够抑制前列腺癌细胞的侵袭和增殖能力。在乳腺癌中,miR-199b-3p

表达降低,且与患者预后呈正相关,过表达 miR-199b-3p 能够抑制三阴性乳腺癌细胞的转移能力,并促进其凋亡^[21]。根据上述研究结果,推测 miR-199b-3p 在胃癌组织中可能有抑制肿瘤进展的作用。目前 miR-199b-3p 在胃癌中具体机制的文献发表较少。为进一步探索 miR-199b-3p 在胃癌组织中的可能作用机制,本研究通过上调胃癌 MGC803 细胞中的 miR-199b-3p 表达水平发现, MGC803 细胞的增殖、迁移和侵袭能力降低,增殖相关蛋白 Ki-67 表达水平降低,并且凋亡率增加,上述结果提示,上调 miR-199b-3p 表达可抑制胃癌细胞的活性。

CRIM1 是一种糖基化的 I 型跨膜蛋白,可抑制骨形态发生蛋白、维持组织结构并调节细胞迁移和黏附能力。越来越多的研究^[22]发现, CRIM1 在宫颈癌等多种实体肿瘤中表达上调,与肿瘤的侵袭和转移密切相关。CRIM1 基因激活的机制主要包括基因杂合性消失, CRIM1 位于细胞间免疫生化接触部分的质膜上,表明这类基因突变可能下调细胞间黏附,使癌细胞易于转移^[23]。在乳腺癌的研究中, CRIM1 可以促进肿瘤细胞的增殖;在 CRIM1 导

入的乳腺癌细胞株 MCF-7 的研究中,发现 CRIM1 可以抑制细胞凋亡,并减少细胞与细胞外基质的黏附。在高转移潜能纤维瘤细胞中抑制 CRIM1 可显著抑制纤维瘤细胞的转移水平^[24]。此外,在食道癌和肺癌细胞系中,CRIM1 可以促进癌细胞生长,并调节癌细胞增殖^[25-26]。与既往研究结果一致^[27-30],本研究发现 CRIM1 在胃癌组织中表达水平增加,抑制 CRIM1 后可抑制胃癌细胞的活性。此外,进一步通过 Targetscan 预测了 miR-199b-3p 与 CRIM1 存在结合区域,经双荧光素酶报告基因和 Western blot 分析发现,miR-199b-3p 能够靶向抑制 CRIM1 的表达。以上结果提示,miR-199b-3p 对胃癌细胞的抑制作用与下调 CRIM1 的表达密切相关。

综上所述,本研究发现,miR-199b-3p 在肿瘤组织中的平均表达水平低于癌旁组织,CRIM1 在肿瘤组织中的平均表达水平高于癌旁组织。miR-199b-3p 模拟物或 si-CRIM1 均能够抑制胃癌细胞转移和增殖能力,并促进胃癌细胞凋亡。另外研究发现,CRIM1 是 miR-199b-3p 的直接靶点,miR-199b-3p 通过 CRIM1 抑制胃癌细胞的体外转移活性,miR-199b-3p 与 CRIM1 的关系有望成为胃癌治疗的新靶点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王秦西负责提供实验方案和文章撰写;张炯负责实验操作;车康明负责数据统计分析。

参考文献

- [1] 杨娟,刘春梅,吴涵,等. FBXO43 在胃癌中的表达及其生物学功能与作用机制[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4):612-623. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.011.
Yang J, Liu CM, Wu H, et al. Expression of FBXO43 in gastric cancer and its biological function and mechanism [J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 612-623. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.011.
- [2] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192. doi: 10.6004/jnccn.2022.0008.
- [3] Conti CB, Agnesi S, Scaravaglio M, et al. Early gastric cancer: update on prevention, diagnosis and treatment[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3):2149. doi:10.3390/ijerph20032149.
- [4] 王军,陈燕,闵光涛,等. microRNA-9 的表达及其负性调控 BAG4 对胃癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(8):1264-1273. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.008.
Wang J, Chen Y, Min GT, et al. The expression of microRNA-9 and its negative regulation of BAG4 on the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1264-1273. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.008.
- [5] Wu KZ, Zhang CD, Zhang C, et al. MiR-665 suppresses the epithelial-mesenchymal transition and progression of gastric cancer by targeting CRIM1[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:3489-3501. doi:10.2147/CMAR.S241795.
- [6] Shen J, Wang Q, Liang C, et al. Novel insights into miR-944 in cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(17): 4232. doi: 10.3390/cancers14174232.
- [7] Han H, Li Y, Qin W, et al. MiR-199b-3p contributes to acquired resistance to cetuximab in colorectal cancer by targeting CRIM1 via Wnt/ β -catenin signaling[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1):42. doi: 10.1186/s12935-022-02460-x.
- [8] Morishita A, Shirakami Y, Okumura T, et al. MicroRNA as a biomarker in gastroenterological cancers[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):4701. doi:10.3390/ijms23094701.
- [9] Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6548. doi: 10.3390/ijms22126548.
- [10] Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2022, 125(7): 1104-1109. doi: 10.1002/jso.26844.
- [11] Zeng Y, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 32(3):566-582. doi:10.1016/j.semcancer.2021.12.004.
- [12] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(10): 1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
- [13] Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(1): 467-481. doi: 10.1007/s00432-022-04408-0.
- [14] López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 181: 103841. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103841.
- [15] Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1):57. doi: 10.1186/s13045-023-01451-3.
- [16] Matsuoka T, Yashiro M. Novel biomarkers for early detection of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(17):2515-2533. doi:10.3748/wjg.v29.i17.2515.

- [17] Rao X, Zhang C, Luo H, et al. Targeting gastric cancer stem cells to enhance treatment response[J]. *Cells*, 2022, 11(18): 2828. doi: [10.3390/cells11182828](https://doi.org/10.3390/cells11182828).
- [18] Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452–2468. doi: [10.3748/wjg.v29.i16.2452](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2452).
- [19] Li G, Tian Y, Gao Z. The role of AURKA/miR-199b-3p in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12): e24758. doi:[10.1002/jcla.24758](https://doi.org/10.1002/jcla.24758).
- [20] Liu J, Quan Z, Gao Y, et al. MicroRNA-199b-3p suppresses malignant proliferation by targeting Phospholipase C ϵ and correlated with poor prognosis in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 576: 73–79. doi: [10.1016/j.bbrc.2021.08.078](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.08.078).
- [21] Torrisi R, Vaira V, Giordano L, et al. Predictors of fulvestrant long-term benefit in hormone receptor-positive/HER2 negative advanced breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):12789. doi:[10.1038/s41598-022-16409-7](https://doi.org/10.1038/s41598-022-16409-7).
- [22] Li L, Liu D, Chen T, et al. Hypoxia-enhanced YAP1-EIF4A3 interaction drives circ_0007386 circularization by competing with CRIM1 pre-mRNA linear splicing and promotes non-small cell lung cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 200. doi:[10.1186/s13046-024-03116-6](https://doi.org/10.1186/s13046-024-03116-6).
- [23] Kim H, You S, Park Y, et al. Interplay between IL6 and CRIM1 in thiopurine intolerance due to hematological toxicity in leukemic patients with wild-type NUDT15 and TPMT[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9676. doi:[10.1038/s41598-021-88963-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88963-5).
- [24] Du Y, Liu X, Zhang S, et al. CircCRIM1 promotes ovarian cancer progression by working as ceRNAs of CRIM1 and targeting miR-383-5p/ZEB2 axis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 176. doi:[10.1186/s12958-021-00857-3](https://doi.org/10.1186/s12958-021-00857-3).
- [25] Li XP, Jia YL, Duan YQ, et al. Circular RNA hsa_circ_0002938 (circCRIM1) promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma by upregulating transcription factor 12[J]. *Neoplasma*, 2023, 70(1): 145–157. doi: [10.4149/neo_2023_220823N857](https://doi.org/10.4149/neo_2023_220823N857).
- [26] Li X, Ma C, Luo H, et al. Identification of the differential expression of genes and upstream microRNAs in small cell lung cancer compared with normal lung based on bioinformatics analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19086. doi: [10.1097/MD.00000000000019086](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019086).
- [27] Wen W, Jiang BH, Cao X, et al. Low CRIM1 levels predict poor prognosis in breast cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 882328. doi:[10.3389/fonc.2022.882328](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882328).
- [28] Hong X, Liu N, Liang Y, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):33. doi:[10.1186/s12943-020-01149-x](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01149-x).
- [29] Yu XY, Ma CQ, Sheng YH. circRNA CRIM1 regulates the migration and invasion of bladder cancer by targeting miR182/Foxo3a axis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(6): 1195–1203. doi: [10.1007/s12094-021-02768-6](https://doi.org/10.1007/s12094-021-02768-6).
- [30] Dai N, Ma H, Feng Y. Silencing of long non-coding RNA SDCBP2-AS1/microRNA-656-3p/CRIM1 axis promotes ferroptosis of lung cancer cells[J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(9):189–194. doi:[10.14715/cmb/2023.69.9.29](https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.9.29).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:王秦西,张炯,车康明. miR-199b-3p与CRIM1在胃癌细胞中的靶向关系及其功能[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(10): 1679–1687. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.014)

Cite this article as: Wang QX, Zhang J, Che KM. The targeting relationship and function of miR-199b-3p and CRIM1 in gastric cancer cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(10): 1679–1687. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.014)