

# miR-146a 与消化系统肿瘤的研究进展

谢文英, 贾利

绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心肿瘤科, 四川 绵阳 621000

**【摘要】** 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码小分子RNA,长约21~25 nt,由基因组转录,负调控基因的表达,影响细胞增殖、分化、凋亡等重要生命活动。miR-146a是其中一种多功能miRNA,研究发现其在食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌等多种消化系统肿瘤中表达降低,通过调控靶基因的表达影响肿瘤的发生发展。本文就miR-146a在消化系统肿瘤中的研究现状作一简要综述。

**【关键词】** miRNA; miR-146a; 消化系统肿瘤

## Development of research on the relationship between miR-146a and digestive tract cancers

XIE Wen-ying, JIA Li

Mianyang Third Hospital, Mianyang 621000, China

**【Abstract】** MicroRNAs (miRNAs) are non-coding small RNAs of about 21~25 nucleotides in length, transcribed by genome, which regulate gene expression in post-transcriptional processing. microRNAs are involved in cell proliferation, differentiation and apoptosis regulation of important life activities. miR-146a is one of the multifunctional miRNAs that is down-regulated in esophageal cancer, gastric cancer, liver cancer, pancreatic cancer, colon cancer and other digestive system tumors. miR-146a affects tumorigenesis by regulating the expression of target genes. This review summarizes the current status of miR-146a in digestive system tumors.

**【Key words】** miRNA; miR-146a; Digestive tract cancers

微小RNA(microRNA, miRNA)作为一种非编码小分子RNA,进化上相对保守,其主要在转录后水平调控基因表达。早在1993年,RC Lee等<sup>[1]</sup>首次在线虫体内发现了这种非编码的RNA,从此拉开了miRNA的序幕。最近二十多年来,这类基因的广泛性和多样性逐渐被揭示出来,目前已鉴定出近万种miRNA,广泛分布于动植物和病毒中,在不同物种间高度保守。人类miRNA也有近千种,调控大约1/3的基因表达,参与细胞增殖、分化、凋亡、代谢、炎症、免疫应答等多种生物学过程<sup>[2-4]</sup>。大量研究表明,相当部分miRNA在肿瘤的发生发展过程中扮演着致癌或抑癌基因的角色<sup>[2]</sup>。寻找与特定肿瘤发生发展相关的miRNA,并应用于临床诊疗过程中,将会给癌症患者带来新的希望。miR-146a是miRNAs家族中的一员,是当前研究较前沿和广泛的miRNA之一,也是一种多功能miRNA。

### 1 miR-146a生物学功能的概述

miR-146a是miR-146家族中的一员,人类miR-146a基因定位于第五号染色体LOC285628基因的第二个外显子区(Chr.5q34),与miR-146b的序列仅在3'末端存在2

个核苷酸差异,调控的靶基因几乎一致。miRNA基因首先在核内完成转录,在RNA聚合酶II催化下形成初级miRNA(pri-miRNA),进而再由RNA酶III Droscha剪切成前体miRNA(pre-miRNA),然后被转运蛋白转运至细胞质内,进一步由RNA酶III Dicer及RNA联接蛋白(TRBP)加工成双链RNA,其中一条即为成熟的miRNA;另外一些蛋白编码基因的内含子也可剪接形成成熟的miRNA分子<sup>[5]</sup>。miR-146a前体是一大约含100个核苷酸的茎环状结构,分别从其5'端臂和3'端臂加工成成熟的has-miR-146a-5p(序列为UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU)和has-miR-146a-3p(序列为CCUCUGAAAUCAGUUCUUCAG),has-miR-146a-3p表达量极少。2004年,Lewis等<sup>[6]</sup>发现miRNA通常与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3'untranslated region,3'UTR)结合,通过降解mRNA或抑制蛋白质的翻译沉默靶基因的表达,调控靶基因的生物学功能,从而影响免疫反应、炎症或者肿瘤的形成<sup>[7,8]</sup>。研究证明miR-146a在前列腺癌<sup>[9]</sup>、乳腺癌<sup>[10]</sup>、胶质瘤<sup>[11]</sup>、甲状腺癌<sup>[12]</sup>、口腔癌<sup>[13]</sup>等多种实体瘤中表达升高或降低,与多种靶基因的表达相关,如ROCK1<sup>[9]</sup>、BRMS1<sup>[10]</sup>、Notch1<sup>[11]</sup>、IRAK1<sup>[12]</sup>、TRAF6<sup>[13]</sup>等,发挥着癌基因或抑癌基因的作用。

近年来,人们采用实时荧光定量-聚合酶链式反应技术(Real time fluorescence quantitative PCR,RT-qPCR)及

作者简介:谢文英,住院医师,E-mail:17746077959@163.com;

通讯作者:贾利,副主任医师,E-mail:myjiali@126.com

miRNAs 基因芯片等,检测了消化道肿瘤中 miR-146a 的表达情况。大多数研究结果显示,miR-146a 在食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌中表达下降,并且与消化道肿瘤的临床病理特征呈负相关,如淋巴结转移、TNM 分期、预后等。不过,也有部分研究发现 miR-146a 在某些消化道肿瘤中表达升高。因此,miR-146a 在消化系统肿瘤的发生发展中可能充当癌基因或者抑癌基因的作用。

## 2 miR-146a 与食管癌

据 2012 年全球肿瘤流行病学数据统计,食管癌是全球八大恶性肿瘤之一,80% 病例发生于发展中国家,男女发病率 3~4:1,呈现出明显的性别差异,我国也是食管癌的高发国家之一<sup>[14]</sup>,尽管近年来中国食管癌的发病率和死亡率呈下降趋势,但其数量仍占全世界一半以上<sup>[15]</sup>。我国食管癌早期诊断滞后,确诊时 80% 都是中晚期,尽管手术、放疗和化疗等综合治疗方法不断进步,但是其 5 年生存率仅 15%~25%。

有研究显示,miR-146a 在食管癌中较正常组织表达降低,可能起着抑癌基因的作用<sup>[16,17]</sup>。2016 年,Wang 等<sup>[16]</sup>研究了 62 例食管鳞癌新鲜组织、115 例石蜡包埋标本以及 154 例血液标本中 miR-146a 呈明显降低。同时,Liu 等<sup>[17]</sup>检测了 60 例食管鳞癌组织与毗邻的正常食管组织,也发现食管癌组织中 miR-146a 也呈低表达;并且通过 RT-qPCR 技术验证了 miR-146a 在食管鳞癌细胞株 Eca109、TE8、TE2 表达降低。miR-146a 的表达与肿瘤的分化程度、分期、转移呈负相关,miR-146a 低表达预示着更差的总生存期及无进展生存期。

2016 年,Liu 等<sup>[17]</sup>通过双荧光素酶报告基因系统证明了胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate,IRS2) 是 miR-146a 的靶基因,miR-146a 与 IRS2 的 3'UTR 特异性结合,抑制 IRS2 的表达,促进食管鳞癌细胞的侵袭和转移。2018 年,Wang 等<sup>[18]</sup>的研究证明,miR-146a 通过靶向作用于 Notch2 抑制食管鳞状上皮细胞-间充质转化,调控食管鳞癌细胞的恶性生物学行为。

但在另一篇文献报道中,2012 年,在金丽艳等<sup>[19]</sup>学者的研究中采用 RT-qPCR 法检测 50 例 ESCC 癌组织及对应癌旁组织中 miR-146a 的表达情况,却发现 miR-146a 在食管癌组织中的表达较高,并认为 miR-146a 的高表达分别与食管癌的分化程度、淋巴结转移、TNM 分期呈显著正相关。肿瘤的发生是一个多基因参与、多步骤所致的复杂生物学结果,miR-146a 在食管鳞癌中扮演者癌基因还是抑癌基因的角色目前尚无定论,值得继续深入研究。

## 3 miR-146a 与胃癌

胃癌是全世界第四常见的恶性肿瘤,其癌症相关死亡率居全球第二<sup>[14]</sup>。在我国发病率及死亡率均居前 3 位<sup>[15]</sup>。由于早期症状不典型,且胃镜常规检查未普及,80% 的胃癌病例确诊时已处于中晚期,很多现有治疗手段获益有

限,预后较差,中期胃癌患者 5 年生存率约 50%,晚期胃癌不超过 20%<sup>[20]</sup>。已发现 miR-146a 在胃癌组织及细胞中表达异常,可能为胃癌的诊断和治疗提供新的思路和方向。

研究证明,miR-146a 在胃癌中表达降低。2011 年 Kogo 等<sup>[21]</sup>运用 RT-qPCR 技术检测了日本人中 90 例胃癌组织及其癌旁组织标本中 miR-146a 的表达,结果显示其在胃癌组织中表达较癌旁组织低。2012 年,Hou 等<sup>[22]</sup>检测了中国人中 43 例胃癌组织及癌旁组织的石蜡切片、胃癌细胞株(MKN-28、MKN-45、SGC-7901、BGC-823)和胃正常上皮细胞 GES-1 中 miR-146a 表达量,同样发现 miR-146a 在胃癌组织和细胞中表达降低。

miR-146a 与肿瘤的侵袭转移能力密切相关。Kogo 等<sup>[21]</sup>认为 miR-146a 表达越低,淋巴结转移率和血管侵犯率越高,预后越差。Yao 等<sup>[23]</sup>研究发现 miR-146a 在高侵袭性胃癌细胞(SGC7901 和 MKN45)中的表达较低侵袭性细胞(MGC803 和 HGC27)低。张等<sup>[24]</sup>研究显示 miR-146a 在胃癌转移淋巴结中的表达低于胃癌原发灶,且在低转移潜能的胃癌细胞 MKN28NM、GC9811 中高表达。在细胞实验及小鼠体内实验中均显示,上调 miR-146a 表达后,胃癌细胞的侵袭和迁移能力均明显降低。Hou 等<sup>[22]</sup>将稳定过表达 miR-146a 的 MKN45 细胞及空白对照细胞种植在裸鼠体内,同样观察到,miR-146a 在小鼠体内具有抑制癌细胞侵袭和转移的能力。miR-146a 抑制细胞生长主要是促进细胞凋亡,而不是阻滞细胞周期<sup>[22]</sup>。

miR-146a 通过与靶基因的 3'UTR 区结合,调控靶基因的表达,影响胃癌的发生发展和转移。Kogo 等<sup>[21]</sup>发现 miR-146a 与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和白介素-1 受体相关激酶 1(Interleukin-1 receptor-associated kinase 1,IRAK1)靶基因结合,抑制其下游信号通路:Raf-MEK-ERK,PI3K-PDK1-Akt 和 NF- $\kappa$ B,从而降低胃癌的淋巴结和腹膜转移能力。Hou 等<sup>[22]</sup>的研究发现 miR-146a 与神经粘附分子 L1(cell adhesion molecular L1,LICAM)靶向结合,调控下游信号通路:Raf-MEK-ERK,Wnt/ $\beta$ -Catenin/IEF/TCF,从而抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,抑制胃癌的侵袭与转移。Yao 等<sup>[23]</sup>发现 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白家族成员 2(Wiskott-Aldrich syndrome protein 2,WASF2)是 miR-146a 肿瘤转移相关靶基因,miR-146a 可与 WASF2 靶向结合,沉默 WASF2,抑制其转录后翻译,影响肿瘤细胞伪足的形成和极化运动,降低胃癌的转移侵袭能力。泛素化含环指域 1(ring finger domain 1,UHRF1)属于表观遗传学调控因子,通过趋化 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase1,DNMT1)到 DNA 复制的交叉处发挥效应,维持 DNA 的甲基化,它通过增加肿瘤抑癌基因的甲基化以抑制其表达,最终促进肿瘤的发生发展。Zhou 等<sup>[25]</sup>发现 UHRF1 在胃癌组织中表达显著升高,与胃癌的不良病理特征呈正相关,如低分化、分期、转移情况,miR-146a 可通过结合 UHRF1 的 3'UTR 端抑制 UHRF1 的表达,过表达 miR-146a 后,UHRF1 的表达降低,使启动子

脱甲基从而激活抑癌基因 *Slit3*, *CDH4* 和 *RUNX3*, 从而抑制胃癌细胞的转移和浸润。张等<sup>[24]</sup>研究显示人表皮因子受体 4(human epidermal growth factor receptor 4, *ERBB4*)也是 miR-146a 的一个靶基因, miR-146a 可抑制 *ERBB4* 的表达, 调节 *ERBB4* 下游信号通路: *Ras/Raf-MEK/ERK*, *PI3K/AKT*, *TPK/RAS/MAPK* 等, 从而抑制胃癌的转移和侵袭。

miR-146a 与药物治疗也有相关性。雷公藤红素是一种具有多种生物活性的天然产物, 来源于中药雷公藤的根皮, 有抗癌新生血管生成作用。Sha 等<sup>[26]</sup>的一项研究发现, 雷公藤红素能促进胃癌细胞 BGC-823, SGC7901 和 MGC-803 中 miR-146a 的表达, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 活性, 从而诱导细胞的凋亡。

然而, 也有研究与上述结果相反, 2012 年, Zhu 等<sup>[27]</sup>检测了 20 例中国人中的胃癌组织标本, 结果有 15 例(75%) miR-146a 表达升高; 2012 年 Crone 等<sup>[28]</sup>发现 37 例丹麦人中有 27 例(73%)胃癌组织标本中 miR-146a 表达升高。这究竟是否是样本数较少所致的偏差, 或是人种的不同引起的差异, 还值得进一步探讨。同时应考虑 miR-146a 通过不同靶基因、信号通路调控的差异, 产生抑癌或者促癌作用, 不断拓宽研究思路与方向。

#### 4 miR-146a 与其他消化道肿瘤

4.1 肝癌 原发性肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是十大恶性肿瘤之一<sup>[14]</sup>, 多数患者确诊时已属中晚期, 丧失了根治性治疗的机会。已有研究发现, miRNA 在肝癌发生、发展过程中呈现差异性表达, 这对 HCC 患者的筛查、诊断以及预后分析及治疗方案的选择具有潜在的指导作用。

研究发现, miR-146a 在肝癌中表达降低。2013 年, Rong 等<sup>[29]</sup>收集了 85 例肝癌组织的石蜡标本, RT-qPCR 检测发现 miR-146a 的表达在肝癌组织中较正常组织表达低。2015 年, Zhang 等<sup>[30]</sup>检测了 53 例肝癌组织与癌旁组织, 发现 miR-146a 在肝癌组织中表达降低, 且 miR-146a 在肝癌细胞株(SMMC-7721、Huh-7、HepG2)中均降低。

miR-146a 的降低与肝癌的恶性生物学行为相关。Rong 等<sup>[29]</sup>发现 III~IV 期较 I~II 肝癌 miR-146a 表达更低, 多发肿瘤较单发肿瘤低, 且 miR-146a 的表达与肝癌的转移、门静脉癌栓和肿瘤淋巴结转移个数呈负相关<sup>[29]</sup>。Zhang 等<sup>[30]</sup> 研究显示 miR-146a 启动子区的甲基化影响 miR-146a 的表达; miR-146a 通过靶向作用于 *HAb18G/CD147*, 下调 NF- $\kappa$ B P65, 上调肿瘤抑制蛋白 APC (adenomatous polyposis coli, APC), 使血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达降低, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和转移。Huang 等<sup>[31]</sup>也发现 miR-146a 可抑制肝癌细胞的生长, 促进肝癌细胞凋亡; 过表达 miR-146a 可下调 EGFR, ERK1/2, stat5 等的表达; 将 miR-146a mimics 转染至肝癌细胞 HepG2 联合西妥昔单抗, 在治疗肝癌方面表现出明显的协同效应。

4.2 胰腺癌 胰腺癌是恶性程度较高的肿瘤, 其死亡率与发病率的比值居各癌症之最<sup>[14]</sup>。研究发现, miR-146a 在胰腺癌中表达降低。2010 年 Li 等<sup>[32]</sup> 采用实时定量 RT-qPCR 技术首次发现 miR-146a 在胰腺癌细胞株 Colo357 和 Panc-1 中表达降低。2014 年 Ali 等<sup>[33]</sup>检测了 29 例人胰腺癌组织, 发现其中 80% 的样本 miR-146a 的表达低于正常胰腺组织。

miR-146a 可抑制胰腺癌的侵袭转移能力, miR-146a 的表达与癌细胞的侵袭性、耐药性及 EGFR 的表达呈负相关<sup>[33]</sup>; 过表达 miR-146a 可通过下调 EGFR 和 IRAK1 抑制胰腺癌细胞的侵袭能力<sup>[32]</sup>。近 20 年来, 胰腺癌化疗方案更新较慢。许多研究证实 miRNA 与胰腺癌的发生、发展等密切相关, 因此具有良好的临床应用前景。Li 等<sup>[32]</sup>发现 3,3-二吡啶甲烷 (DIM) 和异黄酮可以使 miR-146a 表达升高, 下调 EGFR, MTA-2, IRAK1 和 NF- $\kappa$ B, 抑制胰腺癌的侵袭转移。Ali 等<sup>[33]</sup>给小鼠胰腺癌模型注射 pre-miR-146a 前体物质或者姜黄素类似物 CDF 使 miR-146a 过表达, 可抑制胰腺癌的生长; 在 miR-146a 低表达的 AsPC-1 细胞中加入 CDF, 结果发现 64% 的 AsPC-1 细胞 miR-146a 升高。因此, CDF 有望成为一种新型的肿瘤治疗药物。

4.3 结肠癌 结肠癌的全球发病率和死亡率均居恶性肿瘤前三位<sup>[14]</sup>, 主要治疗手段为手术切除联合化疗, 早期五年生存率可达 80%~90%, 晚期仅为 15%。因此早发现、早诊断、早治疗成为结肠癌的重要防治手段。

Ahmed<sup>[34]</sup>、Anusha<sup>[35]</sup>、Lu<sup>[36]</sup>等研究认为, miR-146a 在结肠癌中表达降低。2017 年, Lu 等<sup>[36]</sup>发现 miR-146a 可抑制结肠癌细胞的侵袭与迁移, 与复发、淋巴结浸润、N 分期呈负相关。2018 年, Bleau 等<sup>[37]</sup>研究发现 miR-146a 可通过靶向作用于 c-met 基因, 抑制结肠癌细胞肝转移。但 Omrane<sup>[38]</sup>等的研究结果却与之相反, 2014 年, Omrane 等<sup>[38]</sup>收集了 25 例结肠癌患者的样本, 发现 miR-146a 在结肠癌组织和细胞中表达升高, 其与肿瘤分化程度、淋巴结转移及 TNM 分析无明显相关性, 但是 miR-146a 在左半结肠癌中显著升高。另外 Samaneh 等<sup>[39]</sup>还发现 miR-146a 过表达可增加结肠癌细胞的化疗耐药性。

总之, 对于 miR-146a 在结肠癌中的尚存争议, 需要扩大样本研究 miR-146a 与结肠癌发生的关系, 为临床寻找有效生物靶向分子和抗肿瘤药物提供理论基础。

#### 5 miR-146a 单核苷酸多态性与消化系统肿瘤的关系

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是指基因组 DNA 序列同一位置单个核苷酸变异所引起的多态性, 是人类可遗传变异中最常见的一种, 占有基因多态性 90% 以上。它与种族多样性、疾病易感性以及药物反应差异具有相关性<sup>[40]</sup>。miRNA 前体 (pre-miRNAs) 或成熟 miRNA 中的 SNP 会改变 miRNA 表达或成熟, 从而影响 miRNA 的调控功能, 导致肿瘤的发生发展<sup>[41]</sup>。pri-miR-146a 茎环结构区的 rs29101164 G/C 影响着 miR-146a 表达

异常,G/C的碱基替换可降低 pri-miRNA 的生成效率而引起转录活性的下降,从而导致 GG 型细胞内表达成熟 miR-146a 降低,促进肿瘤的发生发展。已有众多关于 miR-146a rs29101164 SNP 与多种消化道肿瘤的相关研究,单个研究结果不尽一致,相关 Meta 分析结果也不一致。有研究认为,miR-146a rs29101164 G/C 基因多态性与食管癌、胃癌、肝癌、结肠癌的发生、预后或药物敏感性具有相关性<sup>[42-45]</sup>,其中 GG 型增加肿瘤的发病风险。但部分研究认为其不具有相关<sup>[46,47]</sup>。因此推测 miR-146a 相关 SNP 可能受种族差异、肿瘤位置、治疗方案以及多个 miRNA 之间相互作用的影响。目前研究结果尚不一直,还需要大规模、多中心的临床研究来进一步证明 miR-146a SNP 与消化系统肿瘤患者预后之间的关系。

### 小结与展望

miRNA 是一类具有重要调控作用的内源性小 RNA 分子广泛参与了机体多种生物学过程的调控。大多数研究提示 miR-146a 在消化系统肿瘤的发生中可能起到抑癌基因的作用,在少数一部分研究也认为起着癌基因作用;miR-146a 的表达与消化系统肿瘤的分化、分期、淋巴结转移、生存期及预后等具有明显相关性,在肿瘤的发生发展中起着重要作用,研究 miR-146a 与肿瘤的关系对于临床诊疗具有重要意义。在将来的研究中,应充分考虑肿瘤微环境这一影响因素,其中的具体机制有待进一步研究;进一步扩大样本,明确 miR-146a 在各消化道肿瘤中的表达作用,寻找 miR-146a 新的靶基因,研发肿瘤特异性的诊断技术和治疗药物,拟为未来肿瘤的防治打开一扇新的大门。

### 参考文献

- [1] 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]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1993,89(6):1828-1835.
- [2] Esquelakerscher A A F J. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006,6(4):259-269.
- [3] Hwang H W, Mendell J T. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. [J]. *British Journal of Cancer*, 2006,94(6):776-780.
- [4] Okada H, Kohanbash G, Lotze M T. MicroRNAs in Immune Regulation - Opportunities for Cancer Immunotherapy [J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2010,42(8):1256.
- [5] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004,116(2):281-297.
- [6] Lewis B P, Shih I, Jones-Rhoades M W, et al. Prediction of Mammalian MicroRNA Targets[J]. 2003,115(7):787-798.
- [7] Bhaumik D, Scott G K, Schokrpur S, et al. Expression of microRNA -146 suppresses NF- $\kappa$ B activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008,27(42):5643-5647.
- [8] Taganov K D, Boldin M P, Chang K J, et al. NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR -146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006,103(33):12481-12486.
- [9] Lin S L, Chiang A, Chang D, et al. Loss of mir-146a function in hormone-refractory prostate cancer [J]. *RNA*, 2008,14(3):417-424.
- [10] Hurst D R, Edmonds M D, Scott G K, et al. Breast Cancer Metastasis Suppressor 1 Up-regulates miR -146, Which Suppresses Breast Cancer Metastasis [J]. *Cancer Research*, 2009,69(4):1279-1283.
- [11] Mei J, Bachoo R, Zhang C L. MicroRNA-146a inhibits glioma development by targeting Notch1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2011,31(17):3584-3592.
- [12] Qiu Z, Li H, Wang J, et al. miR-146a and miR-146b in the diagnosis and prognosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017,38(5):2735-2740.
- [13] Min S K, Jung S Y, Kang H K, et al. Functional diversity of miR-146a-5p and TRAF6 in normal and oral cancer cells.[J]. *International Journal of Oncology*, 2017,51(5):1541.
- [14] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015,65(2):87-108.
- [15] MD W C P, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016,66(2):115-132.
- [16] Wang C, Guan S, Liu F, et al. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2016,114(3):290-297.
- [17] Liu H, Ren G, Zhu L, et al. The upregulation of miRNA-146a inhibited biological behaviors of ESCC through inhibition of IRS2[J]. *Tumour Biol*, 2016,37(4):4641-4647.
- [18] Wang C, Zhang W, Zhang L, et al. miR-146a-5p mediates epithelial-mesenchymal transition of oesophageal squamous cell carcinoma via targeting Notch2[J]. *Br J Cancer*, 2018,118(6):e12.
- [19] 金丽艳, 陈德玉, 毛朝明. miR-146a 在食管鳞癌中的表达及意义[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2012,22(5):422-425.
- [20] Layke John C., Lopez Peter P. 胃癌: 诊断和治疗方案的选择 [J]. *中国全科医学*, 2015(3):248-249.
- [21] Kogo R, Mimori K, Tanaka F, et al. Clinical Significance of miR -146a in Gastric Cancer Cases [J]. *Clinical Cancer Research*, 2011,17(13):4277-4284.
- [22] Hou Z, Yin H, Chen C, et al. microRNA-146a targets the L1 cell adhesion molecule and suppresses the metastatic potential of gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2012,6(3):501-506.
- [23] Yao Q, Cao Z, Tu C, et al. MicroRNA -146a acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting WASF2[J]. *Cancer Lett*, 2013,335(1):219-224.
- [24] 张伟, 周林, 韩东升, 等. miR-146a 抑制胃癌细胞转移潜能机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015,22(19):1512-1517.

- [25] Zhou L, Zhao X, Han Y, et al. Regulation of UHRF1 by miR-146a/b modulates gastric cancer invasion and metastasis. [J]. FASEB Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2013,27(12):4929-4939.
- [26] Sha M, Ye J, Zhang L X, et al. Celastrol induces apoptosis of gastric cancer cells by miR-146a inhibition of NF- $\kappa$ B activity [J]. Cancer Cell Int, 2013,13(1):50.
- [27] Xiao B, Zhu E D, Li N, et al. Increased miR-146a in gastric cancer directly targets SMAD4 and is involved in modulating cell proliferation and apoptosis [J]. Oncol Rep, 2012,27(2):559-566.
- [28] Crone S G, Jacobsen A, Federspiel B, et al. microRNA-146a inhibits G protein-coupled receptor-mediated activation of NF- $\kappa$ B by targeting CARD10 and COPS8 in gastric cancer [J]. Molecular Cancer, 2012,11(1):1-14.
- [29] Rong M, He R, Dang Y, et al. Expression and clinicopathological significance of miR-146a in hepatocellular carcinoma tissues [J]. Upsala Journal of Medical Sciences, 2013,119(1):19-24.
- [30] Zhang Z, Zhang Y, Sun X, et al. microRNA-146a inhibits cancer metastasis by downregulating VEGF through dual pathways in hepatocellular carcinoma [J]. Molecular Cancer, 2015,14(1):5.
- [31] Huang S, He R, Rong M, et al. Synergistic effect of MiR-146a mimic and cetuximab on hepatocellular carcinoma cells. [J]. Biomed Research International, 2014,2014(6):384121.
- [32] Li Y, VandenBoom T G, Wang Z, et al. miR-146a Suppresses Invasion of Pancreatic Cancer Cells [J]. Cancer Research, 2010,70(4):1486-1495.
- [33] Ali S, Ahmad A, Aboukameel A, et al. Dereglulation of miR-146a expression in a mouse model of pancreatic cancer affecting EGFR signaling [J]. Cancer Lett, 2014,351(1):134-142.
- [34] RR A F A N. Diagnostic microRNA markers to screen for sporadic human colon cancer in stool: I. Proof of principle. [J]. Cancer Genomics & Proteomics, 2013,10(3):93-113.
- [35] Sathyanarayanan A, Chandrasekaran K S, Karunakaran D. microRNA-146a inhibits proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016,480(4):528-533.
- [36] Lu D, Yao Q, Zhan C, et al. MicroRNA-146a promote cell migration and invasion in human colorectal cancer via carboxypeptidase M/src-FAK pathway [J]. Oncotarget, 2017,8(14):22674-22684.
- [37] Bleau A M, Redrado M, Nistal-Villan E, et al. miR-146a targets c-met and abolishes colorectal cancer liver metastasis [J]. Cancer Lett, 2018,414:257-267.
- [38] Omrane I, Kourda N, Stambouli N, et al. MicroRNAs 146a and 147 b Biomarkers for Colorectal Tumor's Localization [J]. BioMed Research International, 2014,2014:1-9.
- [39] Khorrami S, Zavarani H A, Mowla S J, et al. MicroRNA-146a induces immune suppression and drug-resistant colorectal cancer cells [J]. Tumour Biol, 2017,39(5):1393391299.
- [40] Shastry B S. SNPs: impact on gene function and phenotype. [J]. Methods in Molecular Biology, 2009,578(578):3.
- [41] Hu Y, Yu C Y, Wang J L, et al. MicroRNA sequence polymorphisms and the risk of different types of cancer [J]. Scientific Reports, 2014,4(4):3648.
- [42] Guo H, Wang K, Xiong G, et al. A functional variant in microRNA-146a is associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese Han [J]. Fam Cancer, 2010,9(4):599-603.
- [43] Xu Z, Zhang L, Cao H, et al. MiR-146a rs2910164 G/C polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis [J]. BMC Med Genet, 2014,15(8):117.
- [44] Xu T, Zhu Y, Wei Q K, et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma [J]. Carcinogenesis, 2008,29(11):2126-2131.
- [45] Mao Y, Li Y, Jing F, et al. Association of a genetic variant in microRNA-146a with risk of colorectal cancer: a population-based case-control study [J]. Tumour Biol, 2014,35(7):6961-6967.
- [46] Ji H H, Hong-Luo, Huang G L, et al. Association between microRNA-196 a2 rs11614913, microRNA-146a rs2910164, and microRNA-423 rs6505162 polymorphisms and esophageal cancer risk: A meta-analysis [J]. Meta Gene, 2015,3:14-25.
- [47] Wan D, Gu W, Xu G, et al. Effects of common polymorphisms rs2910164 in miR-146a and rs11614913 in miR-196 a2 on susceptibility to colorectal cancer: a systematic review meta-analysis [J]. Clin Transl Oncol, 2014,16(9):792-800.