

MicroRNA与结直肠癌化疗关系的研究进展

余绮荷 综述 张文 审校

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 化疗是结直肠癌的重要治疗手段, 然而肿瘤药物治疗的疗效存在个体差异, 耐药是化疗过程中面临的主要问题。microRNA(miRNA)是一类小分子非编码RNA, 能够在转录后水平调控蛋白合成。研究显示, miRNA通过不同的机制引起肿瘤细胞的抗药性, 与结直肠癌化疗的反应性相关。

[关键词] 结直肠肿瘤; 药物治疗; MicroRNA

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.01.011

中图分类号: R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)01-0062-07

Association between microRNA expression and chemotherapy in colorectal cancer YU Qi-he, ZHANG Wen (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Wen E-mail: zhangwen_a@hotmail.com

[Abstract] Chemotherapy has been widely used in treating patients with colorectal cancer(CRC).Despite the tremendous progress achieved in cancer treatment during the last decades, drug resistance remains a major obstacle to effective treatment for CRC. Emerging evidence shows that microRNAs(miRNAs) play an important role in regulating the drug sensitivity of tumor cells. This review aimed to summarize the association of microRNA expression with chemotherapy in colorectal cancer.

[Key words] Colorectal neoplasms; Drug therapy; MicroRNA

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床上常见的恶性肿瘤, 化疗是主要的治疗手段之一。早期CRC以手术治疗为主, 化疗在术后辅助治疗及晚期CRC的姑息治疗中占有重要地位。然而临床实践发现, 并非所有患者均能从化疗中获益。MicroRNA(miRNA)是一类长约18~25个核苷酸的单链非编码RNA, 参与增殖、分化、凋亡和新陈代谢等多种重要细胞活动的调控, 并在CRC的发生、发展、侵袭和转移中发挥重要作用^[1]。研究发现, CRC中miRNA的异常表达与肿瘤的分期及预后相关, 也是调节化疗敏感性的重要生物分子, 预示miRNA作为预测CRC化疗疗效的生物标志物具有潜在的临床应用价值, 并可能成为治疗CRC的重要靶点。

1 miRNA的合成及生物学作用机制

miRNA是一类在进化上保守的内源性非蛋白质编码的RNA分子, 能够与特定的mRNA结合, 并在转录后负调控基因的表达。在细胞核中, 编码miRNA的基因在RNA聚合酶II或聚合酶III的作用下被转录成初级miRNA(pri-miRNA)。Pri-miRNA被核酸酶Drosha剪切, 形成前体miRNA(pre-miRNA)。Pre-miRNA在转运蛋白exportin-5的作用下由核内转运到胞质中, 被另一种核酸酶Dicer进一步切割成约22个核苷酸的双链miRNA。该双链体解旋为两条miRNA, 其中一条为成熟miRNA, 另一条通常被降解。

成熟miRNA与其他蛋白质一起组成RNA-诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC), 与靶mRNA分子的3'端非编码区域(3'UTR)通过完全或不完全匹配的方式结合, 诱导靶mRNA降解或阻遏其翻译, 在转录后沉默基

因的表达,进而发挥其功能^[2]。miRNA在许多生物过程中都发挥着重要作用,比如细胞发育、分化、增殖、凋亡以及新陈代谢等。

2 miRNA与CRC

自Calin等^[3]报道miRNA与慢性淋巴细胞白血病的关系后,其与肿瘤关系的研究领域就开启了新的篇章。miRNA表达谱的差异,为CRC的诊断、预后及化疗疗效预测带来了新的视角^[4]。

CRC组织对比正常组织(或腺瘤组织),包括miR-143、miR-145和miR-203等在内的多种miRNA存在表达差异,提示miRNA与疾病进程密切相关,且某些miRNA的差异表达存在肿瘤特异性^[5-6]。miRNA不仅存在于肿瘤组织中,还可稳定存在于人类血液中。研究表明,血液中miRNA可能作为非侵入性的检测手段,有助于CRC的诊断^[7-8]。有报道显示,粪便中miRNA作为潜在的CRC筛查标志物,其敏感度和特异度均可接受,有望用于CRC的早期诊断^[9]。

临床上检测CRC患者miRNA表达谱的变化还可能用于评估患者的预后。研究指出,包括miR-21、miR-141、miR-429等的多种miRNA的差异表达与CRC的预后相关^[10-12]。随着研究的不断深入,miRNA作为CRC诊断及预后的新型生物标志物,对其作用的研究将进一步得到完善。

3 miRNA与CRC化疗敏感性的基础研究

化疗是治疗CRC的主要方法之一,目前较为有效的抗CRC药物有5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、卡培他滨(capecitabine, CAPE)、奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)、伊立替康(irinotecan, CPT-11)、贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)、西妥昔单抗(cetuximab, C225)和帕尼单抗(panitumumab)等。影响化疗敏感性的机制十分复杂,如细胞凋亡减少、DNA修复增强、药物外排的增加、药物经代谢或解毒的失活等。目前,关于miRNA与化疗药物反应性的研究主要是对体外CRC细胞系的研究,miRNA可能通过不同的机制影响化疗药物的抗肿瘤作用。

3.1 miRNA与5-FU

miRNA介导的细胞凋亡和(或)存活的异常是影响化疗药物敏感性的重要因素^[13],许多化疗药物是通过肿瘤细胞凋亡的途径起作用的^[14-15]。Bcl-2是调节肿瘤生长发育的重要因子及抗凋亡蛋白。Karaayvaz等^[16]发现,miR-129可通过抑制Bcl-2蛋白表达,从而促进凋亡。在体外和体内试验中,miR-129可增加5-FU的细胞毒性效应,从而提高5-FU的敏感性。miR-143是一种在结肠癌中经常表达下调的miRNA。Borrallho等^[17]发现,结肠癌细胞中miR-143的过表达,可能通过对Bcl-2等蛋白的下调而增加5-FU的细胞毒性。SIRT1(silent mating type information regulation 2 homolog 1)可编码烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的脱乙酰酶,通过对其底物进行去乙酰化修饰,可能参与细胞凋亡、细胞周期调控、基因转录等过程,与多种肿瘤的发生相关^[18],并可能影响化疗敏感性^[19]。Akao等^[20]发现,miR-34a在5-FU抵抗的CRC DLD-1/5-FU细胞中的表达低于DLD-1细胞;进一步研究发现,DLD-1/5-FU细胞中的SIRT1表达水平显著高于对照组。SIRT1是miR-34a的靶基因之一,miR-34a低表达可导致SIRT1表达上调,通过PI3K通路,降低DLD-1/5-FU细胞对5-FU的敏感性。而Wang等^[21]的研究也观察到抑制miR-34a可上调Bcl-2的表达,降低结肠癌细胞对5-FU的敏感性。Aouacheria等^[22]报道,BNIP2(BCL-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 2)属于Bcl-2家族中BH3-only亚家族,与细胞凋亡相关。Chai等^[23]发现,在5-FU、L-OHP非敏感的SW620细胞中,miR-20a的表达比敏感的SW480细胞高。下调miR-20a后,SW620对药物的敏感性增加。反之,在敏感的SW480细胞中上调miR-20a后,其敏感性下降。表明miR-20a的表达与5-FU、L-OHP的敏感性相关。该研究发现,BNIP2是miR-20a的作用靶点。miR-20a可能通过BNIP2引起凋亡的失衡,从而影响药物敏感性。

miRNA引起化疗药物敏感性的改变还可能与细胞周期的异常相关。Kurokawa等^[24]

发现, 在5-FU抵抗的结肠癌细胞中miR-19b的表达上调。信号网络分析(ingenuity pathway analysis, IPA)软件分析提示, miR-19b对5-FU敏感性的作用与细胞周期异常相关联, 而运用生物信息学推测出的miR-19b可能的靶基因SFPQ和MYBL2均与细胞周期有关。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)是维持核小体中组蛋白乙酰化平衡的关键酶类之一, 催化组蛋白的去乙酰化作用, 与基因转录抑制密切相关。HDAC4是其家族成员, 可通过遏制*p21*基因表达从而促进结肠癌细胞生长^[25]。Song等^[26]发现, 在*p53*野生型的HCT116细胞系中过表达的miR-140作用于靶基因*HDAC4*, 介导细胞周期G₁和G₂的阻滞, 导致5-FU的耐药。同时, CRC干细胞样细胞(CD133⁺CD44⁺)中的内源性miR-140呈高表达, 并表现出化疗抗性; 而抑制这些细胞中miR-140的表达后, 可提高对5-FU的敏感性。

错配修复(mismatch repair, MMR)系统对DNA损伤有识别和修复的功能。MMR蛋白的表达与肿瘤耐药相关。研究发现, MMR水平与5-FU辅助化疗的获益相关^[27]。hMSH2是重要的MMR蛋白。Valeri等^[28]发现过表达miR-21的结肠癌细胞, hMSH2的表达下调, 5-FU引

起的G₂/M周期阻滞和凋亡减少, 从而引起5-FU耐药。

药物代谢相关酶的表达水平及活性可影响化疗疗效。胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)是催化生物体内胸苷酸合成所必需的酶, 为嘧啶核苷酸合成的限速酶, 是5-FU作用的靶酶。研究发现, TS可能是预测5-FU疗效的分子标志物^[29]。Boni等^[30]发现TS是miR-192和miR-215作用的一个靶点。然而进一步实验表明, 这两种miRNA下调TS后, 并未改变细胞对5-FU的敏感性。miR-192、miR-215可能通过阻滞细胞周期进程的多向性机制起到调节5-FU敏感性的作用, 这种作用部分依赖p53水平。

3.2 miRNA与L-OHP

Schimanski等^[31]的研究发现, 在CRC细胞SW480中, miR-196a表达上调, 使经L-OHP和顺铂(cisplatin, DDP)处理的细胞凋亡数增加。也就是说, miR-196a过表达可能增加CRC细胞对DDP及L-OHP的敏感性。Qian等^[32]发现, 在CRC患者的血液及肿瘤组织样本中miR-143呈低表达。miR-143的表达水平与临床分期及淋巴结转移密切相关。进一步研究发现, 胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor1 receptor, IGF-1R)是miR-143的直接靶标, miR-143的过表达可通过IGF-1R依赖的途径增加CRC细胞对L-OHP的敏感性(表1)。

表1 与结直肠癌化疗相关的miRNA及其可能的靶点

Tab. 1 miRNAs and their potential targets in chemotherapeutic resistance

miRNA	Target	Drug	Study, year
miR-129	N/A	5-FU	Karaayvaz, 2013 ^[16]
miR-143	N/A	5-FU	Borralho, 2009 ^[17]
miR-34a	SIRT1	5-FU	Akao, 2011 ^[20]
miR-34a	N/A	5-FU	Wang, 2010 ^[21]
miR-20a	BNIP2	5-FU	Chai, 2011 ^[23]
miR-19b	SFPQ/MYBL2	5-FU	Kurokawa, 2012 ^[24]
miR-140	HDAC4	5-FU	Song, 2009 ^[26]
miR-21	hMSH2	5-FU	Valeri, 2010 ^[28]
miR-192/215	TS	5-FU	Boni, 2010 ^[30]
miR-196a	Hox	L-OHP/DDP	Schimanski, 2009 ^[31]
miR-143	IGF-1	L-OHP	Qian, 2013 ^[32]
miR-451	ABCB1	CPT-11	Bitarte, 2011 ^[35]

3.3 miRNA与CPT-11

ATP结合转运蛋白(ATP-binding cassette, ABC)介导的药物外排是肿瘤多药耐药的重要

机制之一。ABCB1是ABC超家族成员, 研究表明, ABCB1介导SN38(CPT-11的活性代谢产物)的外排^[33], 是miR-451的靶基因^[34]。Bitarte

等^[35]发现, miR-451表达上调能增加CRC细胞对SN38的敏感性, miR-451通过改变ABCB1的表达而影响SN38敏感性。

4 miRNA与CRC化疗疗效的临床研究

肿瘤患者对化疗药物反应性的差异, 使个体化治疗成为亟待解决的问题, 寻找与药物治疗反应相关的生物标志物成为了研究的热点。为了探讨miRNA作为预测CRC化疗疗效的生物标志物的作用, 学者们进行了相关的临床研究。

Schetter等^[36]分析了84例结肠腺癌组织及其配对的癌旁正常组织中miRNA表达谱, 发现37个miRNA存在表达差异, 其中miR-20、miR-21、miR-106、miR-181和miR-203可能与预后相关。验证组中进一步分析这些miRNA的表达水平与肿瘤的预后及对化疗反应的关系, 结果发现, 在接受辅助化疗的II和III期CRC患者中, miR-21高表达者对氟尿嘧啶类药物的反应较差, 并与较差的治疗结局相关。

Hansen等^[37]分析了83例至少接受3个周期CAPE+L-OHP(XELOX)方案的一线治疗的晚期CRC患者, 检测原发肿瘤组织中miR-126的表达水平, 发现miR-126与治疗反应率相关。miR-126高表达患者的中位无进展生存期为11.5个

月, 与低表达患者(6.0个月)相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

Takahashi等^[38]的研究中检测了72例接受5-FU+L-OHP方案疗的IV期CRC患者肿瘤组织中miRNA-148a表达水平, 化疗不应答患者(疾病稳定+疾病进展)与化疗应答患者(完全缓解+部分缓解)相比, miRNA-148a呈低表达的趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。然而, 将患者分为miR-148a低表达和高表达组, 则前者的化疗应答率比后者低(49% vs 81%, $P=0.006$), 且miR-148a低表达组的总生存更差(16.1个月 vs 25.6个月, $P=0.024$)。

Rasmussen等^[39]在验证队列94例转移性CRC患者中, 一线使用XELOX方案, 对肿瘤组织中miR-625-3p的表达水平进行检测, 发现在化疗不应答的患者中, miR-625-3p的表达水平比化疗应答者高2倍($P=0.006$, 95%CI: 1.23~3.42), 高表达miR-625-3p的患者化疗应答率低。同时体外研究发现, 在L-OHP抵抗的结肠癌HCT116/oxPt细胞中, 与对照组相比, miR-625-3p表达上调。表明miR-625-3p的表达水平与转移性CRC患者接受一线XELOX方案化疗的反应性相关(表2)。

表2 miRNA与结直肠癌化疗的临床研究

Tab. 2 Clinical studies on relationship between miRNAs and chemotherapy in CRC

miRNA	Drugs	Specimen	Study, year
miR-21	Fluorouracil based regimen	Frozen tissues	Schetter, 2008 ^[36]
miR-126	XELOX	Paraffin-embedded tissues	Hansen, 2012 ^[37]
miR-148a	5-FU+L-OHP	Paraffin-embedded tissues	Takahashi, 2012 ^[38]
miR-625-3p	XELOX	Paraffin-embedded tissues	Rasmussen, 2013 ^[39]

5 miRNA相关基因多态性与药物敏感性

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性, 是导致肿瘤易感性差异以及药物敏感性差异的重要原因之一。人体内存在3种形式的miRNA相关SNP: miRNA核酸序列SNP、miRNA生物合成基因SNP和miRNA结合位点SNP^[40]。miRNA相关的SNP可能对肿瘤的发展和反应产生一定的影响^[1]。

Boni等^[41]纳入了61例一线接受

5-FU+CPT-11治疗的转移性CRC患者。发现位于pri-miR-216a-1的SNP 7372209与化疗反应性和至疾病进展时间相关, 与TT基因型相比, CC/CT基因型为优势基因型。此外, 位于pri-miR-100的SNP rs1834306与较长的至疾病进展时间相关。对miRNA生物合成过程的研究发现, 位于核质转运蛋白exportin-5的SNP 11077与疾病控制率相关。

除了miRNA生物合成基因SNP外, miRNA靶基因结合位点的SNP状态与肿瘤治疗反应也

有一定关系。分子靶向药物, 包括抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体在CRC的治疗中显示出了较好的疗效。其中, *K-ras*基因突变状态对预测抗EGFR靶向药物的疗效有重要的意义。尽管*K-ras*突变状态成为抗EGFR治疗的疗效标志物, 但并非所有*K-ras*野生型患者都能对药物产生应答。研究发现, miRNA与抗EGFR的靶向药物的敏感性相关。Ragusa等^[42]分别对两种C225敏感及耐药的CRC细胞株进行研究, 发现let-7b和let-7e(靶基因为*K-ras*)的下调可能对C225的治疗反应性有预测作用。

let-7家族通过结合靶基因*K-ras* 3'UTR的let-7互补位点(let-7 complementary sites, LCSs)来调节其翻译, let-7的结合区域存在一个多态位点*K-ras*-LCS6(rs61764370), 包含T>G碱基改变, 可影响成熟的let-7与*K-ras* mRNA的结合。这一SNP可能使CRC患者对EGFR靶向治疗的临床疗效存在差异。

Graziano等^[43]的研究中, 转移性CRC患者接受C225+CPT-11治疗。在121个不伴有BRAF V600E突变的患者中, G等位基因携带者(T/G或G/G)的总生存($P=0.001$)和无进展生存($P=0.004$)均比T/T基因型患者差。然而, Zhang等^[44]的研究结果与前者不一致, 研究中转移性CRC患者接受C225单药治疗。结果发现, 在*K-ras*野生型的患者中, T/G或G/G基因型患者的应答率比T/T基因型患者高(42% vs 9%, $P=0.02$), 总生存(10.7个月 vs 6.4个月)和无进展生存(3.9个月 vs 1.3个月)有延长的趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。对于上述两个研究的结论不一致, 有学者认为是*K-ras*-LCS6对EGFR靶向治疗的预测作用可能与联用化疗药物相关^[45]。

为了解化疗对*K-ras*-LCS6预测作用的影响, Sebio等^[46]的研究分成两个队列。一个队列中转移性CRC患者(*K-ras*均为野生型)接受EGFR单克隆抗体治疗, 单药或联合化疗。结果提示, T/T基因型患者对治疗的应答率比T/G或G/G基因型的患者高(39% vs 0, $P=0.004$)。而另

外一个队列中转移性CRC患者仅接受FOLFIRI方案化疗, 发现不同基因型的化疗应答率无明显差异。

上述研究表明, *K-ras*基因结合位点的miRNA SNP可能影响CRC患者对抗EGFR靶向治疗的疗效, 有望成为其疗效预测标志物, 但因存在争议, 仍需进一步研究。

6 结语

由于CRC患者对同一药物治疗的反应性存在差异, 且肿瘤化疗药物价格昂贵, 产生的不良反应较大, 个体化治疗显得越来越重要, 这就需要寻找可预测化疗药物疗效的分子标志物, 以指导临床医师选择可能受益于某种药物的患者进行治疗。然而, 目前关于miRNA与CRC化疗关系的研究多数是体外试验, 尚缺乏足够的临床性研究数据。因此, 仍需大量的临床研究验证体外试验的结果。同时, 已知的与CRC化疗相关的miRNA多种多样, 如何筛选及验证与疗效确切相关的miRNA, 用于指导临床; 是否能结合其他预测指标, 建立更完善的预测模型指导个体化治疗, 都是亟待解决的问题, 需要进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] SCHETTER A J, OKAYAMA H, HARRIS C C. The role of microRNAs in colorectal cancer [J]. *Cancer J*, 2012, 18(3): 244-252.
- [2] KROL J, LOEDIGE I, FILIPOWICZ W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [3] CALIN G A, DUMITRU C D, SHIMIZU M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [4] MANNE U, SHANMUGAM C, BOVELL L, et al. miRNAs as biomarkers for management of patients with colorectal cancer [J]. *Biomark Med*, 2010, 4(5): 761-770.
- [5] KAMATANI A, NAKAGAWA Y, AKAO Y, et al. Downregulation of anti-oncomirs miR-143/145 cluster occurs before APC gene aberration in the development of colorectal tumors [J]. *Med Mol Morphol*, 2013, 46(3): 166-171.
- [6] CHIANG Y, SONG Y, WANG Z, et al. Aberrant expression of miR-203 and its clinical significance in gastric and colorectal cancers [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(1): 63-70.
- [7] HUANG Z, HUANG D, NI S, et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal

- cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 118–126.
- [8] NG E K, CHONG W W, JIN H, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening [J]. *Gut*, 2009, 58(10): 1375–1381.
- [9] KOGA Y, YASUNAGA M, TAKAHASHI A, et al. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(11): 1435–1442.
- [10] LI J, DU L, YANG Y, et al. MiR-429 is an independent prognostic factor in colorectal cancer and exerts its anti-apoptotic function by targeting SOX2 [J]. *Cancer Lett*, 2013, 329(1): 84–90.
- [11] LIU G H, ZHOU Z G, CHEN R, et al. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2175–2181.
- [12] CHENG H, ZHANG L, COGDELL D E, et al. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17745.
- [13] HAENISCH S, CASCORBI I. miRNAs as mediators of drug resistance [J]. *Epigenomics*, 2012, 4(4): 369–381.
- [14] KAUFMANN S H, EARNSHAW W C. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 256(1): 42–49.
- [15] ZHANG Y, YANG J M. The impact of cellular senescence in cancer therapy: is it true or not? [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(10): 1199–1207.
- [16] KARAAVVAZ M, ZHAI H, JU J. miR-129 promotes apoptosis and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e659.
- [17] BORRALHO P M, KREN B T, CASTRO R E, et al. MicroRNA-143 reduces viability and increases sensitivity to 5-fluorouracil in HCT116 human colorectal cancer cells [J]. *FEBS J*, 2009, 276(22): 6689–6700.
- [18] SONG N Y, SURH Y J. Janus-faced role of SIRT1 in tumorigenesis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1271: 10–19.
- [19] KOJIMA K, OHHASHI R, FUJITA Y, et al. A role for SIRT1 in cell growth and chemoresistance in prostate cancer PC3 and DU145 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(3): 423–428.
- [20] AKAO Y, NOGUCHI S, IIO A, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(2): 197–204.
- [21] WANG B D, KLINE C L, PASTOR D M, et al. Prostate apoptosis response protein 4 sensitizes human colon cancer cells to chemotherapeutic 5-FU through mediation of an NF kappaB and microRNA network [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 98.
- [22] AOUACHERIA A, BRUNET F, GOUY M. Phylogenomics of life-or-death switches in multicellular animals: Bcl-2, BH3-Only, and BNip families of apoptotic regulators [J]. *Mol Biol Evol*, 2005, 22(12): 2395–2416.
- [23] CHAI H, LIU M, TIAN R, et al. miR-20a targets BNIP2 and contributes chemotherapeutic resistance in colorectal adenocarcinoma SW480 and SW620 cell lines [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43(3): 217–225.
- [24] KUROKAWA K, TANAHASHI T, IIMA T, et al. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(8): 883–895.
- [25] WILSON A J, BYUN D S, NASSER S, et al. HDAC4 promotes growth of colon cancer cells via repression of p21 [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(10): 4062–4075.
- [26] SONG B, WANG Y, XI Y, et al. Mechanism of chemoresistance mediated by miR-140 in human osteosarcoma and colon cancer cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(46): 4065–4074.
- [27] SARGENT D J, MARSONI S, MONGES G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3219–3226.
- [28] VALERI N, GASPARINI P, BRACONI C, et al. MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by down-regulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(49): 21098–21103.
- [29] KUMAMOTO K, KUWABARA K, TAJIMA Y, et al. Thymidylate synthase and thymidine phosphorylase mRNA expression in primary lesions using laser capture microdissection is useful for prediction of the efficacy of FOLFOX treatment in colorectal cancer patients with liver metastasis [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(5): 983–989.
- [30] BONI V, BITARTE N, CRISTOBAL I, et al. miR-192/miR-215 influence 5-fluorouracil resistance through cell cycle-mediated mechanisms complementary to its post-transcriptional thymidilate synthase regulation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(8): 2265–2275.
- [31] SCHIMANSKI C C, FRERICHS K, RAHMAN F, et al. High miR-196a levels promote the oncogenic phenotype of colorectal cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17): 2089–2096.
- [32] QIAN X, YU J, YIN Y, et al. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(9): 1385–1394.
- [33] CHU X Y, KATO Y, UEDA K, et al. Biliary excretion mechanism of CPT-11 and its metabolites in humans: involvement of primary active transporters [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5137–5143.
- [34] KOVALCHUK O, FILKOWSKI J, MESERVY J, et al. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 2152–2159.
- [35] BITARTE N, BANDRES E, BONI V, et al. MicroRNA-451

- is involved in the self-renewal, tumorigenicity, and chemoresistance of colorectal cancer stem cells [J] . *Stem Cells*, 2011, 29(11): 1661–1671.
- [36] SCHETTER A J, LEUNG S Y, SOHN J J, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma [J] . *JAMA*, 2008, 299(4): 425–436.
- [37] HANSEN T F, SORENSEN F B, LINDEBJERG J, et al. The predictive value of microRNA-126 in relation to first line treatment with capecitabine and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer [J] . *BMC Cancer*, 2012, 12: 83.
- [38] TAKAHASHI M, CUATRECASAS M, BALAGUER F, et al. The clinical significance of MiR-148a as a predictive biomarker in patients with advanced colorectal cancer [J] . *PLoS One*, 2012, 7(10): e46684.
- [39] RASMUSSEN M H, JENSEN N F, TARPGAARD L S, et al. High expression of microRNA-625-3p is associated with poor response to first-line oxaliplatin based treatment of metastatic colorectal cancer [J] . *Mol Oncol*, 2013, 7(3): 637–646.
- [40] SLABY O, BIENERTOVA-VASKU J, SVOBODA M, et al. Genetic polymorphisms and microRNAs: new direction in molecular epidemiology of solid cancer [J] . *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 8–21.
- [41] BONI V, ZARATE R, VILLA J C, et al. Role of primary miRNA polymorphic variants in metastatic colon cancer patients treated with 5-fluorouracil and irinotecan [J] . *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(6): 429–436.
- [42] RAGUSA M, MAJORANA A, STATELLO L, et al. Specific alterations of microRNA transcriptome and global network structure in colorectal carcinoma after cetuximab treatment [J] . *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12): 3396–3409.
- [43] Graziano F, Canestrari E, Loupakis F, et al. Genetic modulation of the Let-7 microRNA binding to KRAS 3' -untranslated region and survival of metastatic colorectal cancer patients treated with salvage cetuximab-irinotecan [J] . *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(5): 458–464.
- [44] ZHANG W, WINDER T, NING Y, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in 3' -untranslated region of KRAS gene predicts response in wild-type KRAS patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab monotherapy [J] . *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 104–109.
- [45] ZHANG W, LABONTE M J, LENZ H J. KRAS let-7 LCS6 SNP predicts cetuximab efficacy in KRASwt metastatic colorectal cancer patients: Does treatment combination partner matter? [J] . *Ann Oncol*, 2011, 22(2): 484–485.
- [46] SEBIO A, PARE L, PAEZ D, et al. The LCS6 polymorphism in the binding site of let-7 microRNA to the KRAS 3' -untranslated region: its role in the efficacy of anti-EGFR-based therapy in metastatic colorectal cancer patients [J] . *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(3): 142–147.

(收稿日期: 2013-08-15 修回日期: 2013-10-11)