

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.027

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20221229.1200.006.html>(2022-12-30)

miR-200a 与肝癌发生发展关系的研究进展*

尤楠,王 峥,王 梁综述,吴 柯 审校
(陆军军医大学新桥医院肝胆外科,重庆 400037)

[摘要] 微 RNA(miR)-200a 为 miR-200 家族的主要成员之一,其在肝癌中低表达,在肝癌的发生、发展中发挥关键作用;同时,其在肝癌的早期诊断、预后判断等方面的临床应用价值也得到了证实。目前对 miR-200a 与肝癌关系的研究取得了一定进展,但对其生物学功能的相关研究仍不足,其相应的调控机制同样需要深入研究。该文就 miR-200a 在肝癌中的生物学功能相关研究进展作一综述,以期为进一步探索肝癌诊断和治疗新途径提供依据。

[关键词] 微 RNA-200a;肝肿瘤;细胞增殖;侵袭;预后;综述
[中图法分类号] R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1576-06

Research progress of relationship between miR-200a and occurrence and development of liver cancer*

YOU Nan,WANG Zheng,WANG Liang,WU Ke
(Department of Hepatobiliary Surgery,Xinqiao Hospital,Army Medical University,Chongqing 400037,China)

[Abstract] MicroRNA (miR)-200a is one of the key members of miR-200 family,and its low expression plays a key role in the occurrence and development of liver cancer. At the same time,its clinical application value in the early diagnosis and evaluation of prognosis of liver cancer has also been confirmed. At present,the research on miR-200a and liver cancer has made some progress,but the research on its biological function is still insufficient,and its corresponding regulatory mechanism also needs to be further studied. In this paper,the research progress related to the biological function of miR-200a in liver cancer was reviewed,in order to provide a basis for further exploration of new ways of diagnosis and treatment of liver cancer.

[Key words] microRNA-200a;liver neoplasms;cell proliferation;invasion;prognosis;review

肝癌为我国常见的恶性肿瘤,目前临床上治疗主要采用手术切除、射频治疗、介入治疗、分子靶向药物和免疫治疗等方式,但肝癌预后较差,严重威胁患者生命^[1]。目前,肝癌的发生、发展及难根治的原因尚不明确,对此进行深入研究并采取有效的防治措施非常重要。微 RNA(miRNA,miR)作为非编码 RNA,通过与靶 RNA 的 3' 端非翻译区(untranslated region,UTR)结合,形成完全或不完全互补配对,导致靶 RNA 的降解或翻译抑制,参与调控细胞的多种生物学过程,如增殖、分化、凋亡等。研究提示,miR 与肿瘤的生物学行为密切相关,如发生、发展、侵袭、转移等,可能与其具有癌基因或抑癌基因作用相关。目前,关于 miR-200 家族与肿瘤的相关研究取得了一定进展,其中重要的成员 miR-200a 与肝癌的发生、发展等许多方面均具有密切关系^[2-3]。现就 miR-200a 在

肝癌中的研究进展进行综述。

1 miR-200 家族成员概述

miR-200 家族的成员包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429。不同的 miR-200 染色体定位不同,据此可分为两个亚组:定位于人 1 号染色体(1p36.33)的 miR-200a、miR-200b 及 miR-429,定位于人 12 号染色体(12p13.31)的 miR-200c 和 miR-141。此外,根据功能上的差异,miR-200b、miR-200c 及 miR-429 具有相同核心序列“AAUACU”为一个子家族,而 miR-200a 与 miR-141 具有共同核心序列“AACACU”为另一个子家族^[4]。

2 miR-200a 在肝癌中的表达

作为 miR 家族的重要成员,miR-200a 具有多种生物学特性,如基因簇集现象、时序性、组织特异性、高度保守等,其在不同肿瘤细胞系及组织中表达并不

* 基金项目:重庆市基础科学与前沿技术研究专项项目(cstc2017jcyjAX0348)。 作者简介:尤楠(1982—),副主任医师、副教授,博士,主要从事肝胆外科基础及临床研究。

完全相同。有研究通过微阵列方法、实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)和原位杂交分析方法等检测癌组织和癌旁组织中 miR-200a 的表达,结果显示:miR-200a 在癌组织中的表达水平明显降低。在细胞水平上,肝癌细胞系中 miR-200a 的表达也明显低于正常肝细胞株^[5-7]。在肝癌患者中的研究发现,与肝硬变患者和健康人相比较,miR-200a 在肝癌患者血清中的表达下降^[8]。也有研究发现,肝癌患者癌组织中 miR-200a 表达与免疫检查点分子程序性死亡配体-1(PD-L1)有密切关系^[9]。

3 miR-200a 与肝癌发生

肝癌易复发、难根治的原因尚不明确,近些年的研究提示肝癌干细胞(liver cancer stem cells,LCSCs)与肝癌的起源有关。目前肝癌中 LCSCs 的存在得到证实^[10],许多研究团队期望通过对 LCSCs 的深入研究揭开肝癌发生的机制。要探索 LCSCs 参与肝癌发生的机制,首先需要阐明 LCSCs 的来源。目前 LCSCs 的起源主要包括两种学说:一种观点认为 LCSCs 来源于正常肝脏干细胞(liver normal stem cells,LNSCs)恶性转化;也有观点认为 LCSCs 来自去分化的成熟细胞^[11]。阐明 LCSCs 的确切起源及其相关分子机制,将可能揭开肝癌发生的机制,为肝癌的早期防治提供干预靶点,具有重要的理论价值。在成功分离 LNSCs 和 LCSCs 的基础上,发现相对于 LNSCs,LCSCs 中 78 个 miRs(包括几乎缺失表达的 miR-200a)、585 个基因表达失调。尽管 LNSCs 恶性转化的 LCSCs 起源学说得到了一定程度的认可,但是 LNSCs 恶性转化的诱导效率仍待提高。有大量文献表明,miR 通过调控细胞增殖和侵袭,作为癌基因或抑癌基因广泛参与细胞恶性转化和肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSCs)表型维持,尤其是在 LCSCs 中缺失表达的 miR-200a。miR-200a 的缺失与 CD133/1⁺ CSCs 的产生相关,其可能通过影响 ZEB/E-钙黏蛋白(E-cadherin)通路实现^[12]。LIU 等^[13]相关研究也发现,miR-200a 沉默能促使大鼠成体 LNSCs(WB-F344 细胞)出现 CSCs 表型和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)特征,同时致瘤性提高,其机制可能是通过异常激活其靶基因 CTNNB1(β -catenin)的表达和 Wnt/ β -catenin 通路活性,从而使 WB-F344 细胞发生恶性转化,具有 LCSCs 的表型及功能,最终促进了肝癌的发生。

随着对 miR-200 家族功能的深入研究,许多学者发现 EMT 是其调控作用的核心所在^[14]。miR-200 参与了多种生物学事件的 EMT 调控,尤其是肿瘤发生、发展,包括肝癌^[15]。细胞发生 EMT 后,其生物学行为会发生重要变化,如增殖能力增强、去分化、保持干性、黏附性下降、运动和迁移能力增强等,这都与肿瘤的发生、发展密切相关^[16]。因此,有学者推测肝癌发生的过程可能源于 LNSCs 反复发生 EMT,最后转

变成 LCSCs^[17],其最近的研究初步证实了上述推测。

既然 miR-200a 主要通过调节 EMT 过程来行使功能,那么明确在 LNSCs 恶性转化过程中 EMT 的相关机制势在必行。EMT 是指特定的病理生理情况导致上皮细胞失去极性,与周围细胞黏附力下降,运动和迁移能力增强,细胞表型向间充质细胞转化的现象。发生 EMT 过程时,上皮标志物 E-cadherin 等表达下调,间质标志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)等表达增加, β -连环蛋白(β -catenin)入核表达^[18]。

EMT 包括以下关键环节^[19]:内环境的改变,触发细胞因子的诱导,借助信号通路的传递,引起转录因子的激活,造成细胞标志物的改变,完成 EMT 过程。(1)细胞因子的诱导。细胞微环境改变时,常会引起在 EMT 诱导和维持中发挥重要作用的生长因子类改变,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)等^[20-21]。(2)信号通路的传递。目前研究较多的 EMT 调节信号包括 Wnt、Notch、肾素-血管紧张素系统/丝裂原活化蛋白激酶(RAS/MAPK)等^[22],这些通路之间存在复杂的交叉网络。在上述信号通路中,同时具有调控干细胞特征和肿瘤细胞特征的信号通路主要包括 Wnt 和 Notch 信号通路^[23]。(3)转录因子的激活。转录因子调控 EMT 标志物表达,是 EMT 的最终执行者。EMT 标志分子共同受一类转录因子调节,这些转录因子包括 ZEB 家族(ZEB1/ δ EF-1、ZEB2/SIP1)、锌指蛋白家族(Snail1/Snail、Snail2/Slug)、bHLH 家族(E47、TCF4、TWIST)等^[24]。这些转录因子通过直接或者间接的方式,转录调控上皮细胞标志物、间质标志分子的表达,从而启动 EMT 过程。

miR-200a 缺失调控 EMT 是 LNSCs 恶性转化的可能分子机制。在所有调控 EMT 过程的相关 miRs 中,miR-200 家族最为关键,这是因为 miR-200 家族调控着 EMT 相关的多种分子。(1)干预细胞因子的启动。研究表明,miR-200 不仅可以直接抑制 TGF- β 配体表达,而且可以间接影响其生成^[25]。此外,miR-200 还可通过抑制 HGF 的受体 c-met 来间接调控 HGF 引起的 EMT^[26]。(2)调控信号通路的传递。在 EMT 发生过程中,Wnt 是与 miR-200 家族关系密切的信号通路代表。Wnt 参与 EMT 过程的作用早已被证明,然而直到最近经典 Wnt 信号通路的核心分子 β -catenin 才被证实是 miR-200 家族的靶点^[27]。EMT 发生过程中,miR-200 家族还和 Notch 信号通路之间存在相互调控关系,Notch 配体 JAG1 及其共活化物 MAML2 和 MAML3 被证明是 miR-200 家族成员的靶基因^[28]。(3)引起转录因子的激活。在许多

EMT 相关的模型中,miR-200 家族成员都被证明抑制了转录因子 ZEB 家族(ZEB1 和 ZEB2)的表达^[29]。除 ZEB 家族之外,对于 EMT 过程具有关键贡献的 Snail 家族也被证明受到 miR-200 家族成员的调控^[30]。

4 miR-200a 与肝癌细胞增殖

研究表明,miR-200a 可以调控肝癌细胞的增殖和凋亡,其机制可能是通过对增殖周期信号传导通路的调控实现^[31]。XIAO 等^[32]发现,miR-200a 可作用于 CDK6 的 3'UTR 端,进一步调控其介导的 Rb-E2F 传导通路,使细胞周期发生变化,停滞于 G₁ 期,最终抑制肿瘤细胞增殖。FENG 等^[6]发现,miR-200a/结肠癌转移相关基因 1 (metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1) 信号通路可调控细胞的增殖。CHEN 等^[33]发现,上调 miR-200a 可抑制叉头框转录因子 a2 的表达,从而抑制肝癌细胞的增殖。

5 miR-200a 与肝癌细胞侵袭转移

肝癌细胞的侵袭转移是非常复杂的过程。研究证实,miR-200a 与肝癌细胞的侵袭转移密切相关,EMT 在其中发挥了重要作用。大量研究显示,miR-200a 可抑制肝癌细胞的侵袭和转移能力,其机制可能通过 ZEB/E-cadherin 抑制或逆转 EMT 实现^[34-36]。有研究显示,在干细胞水平 miR-200a 可通过 ZEB2/EMT 通路参与调控边缘群细胞的侵袭和迁移能力^[37]。在体内肺转移实验中,将过表达 miR-200a 肝癌细胞接种至裸鼠皮下,结果提示:相较于对照组,miR-200a 过表达组转移率与转移结节数量明显下降,生信分析及体外抑制实验提示生长因子受体结合蛋白 2 的相关接头蛋白 1(GAB1)可能是下游靶点^[38]。

6 miR-200a 在肝癌预后评估中的作用

miR-200a 可用于对肝癌预后的预测。XIAO 等^[32]发现,miR-200a 与肝癌的发展密切相关,该研究分析了肝癌患者中 miR-200a 表达高低与总体生存期的关系,结果提示:除了甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平、分化程度、TNM 分期、门静脉癌栓等常见因素,miR-200a 的表达高低与总体生存期密切相关;进一步进行亚组分析,与高表达组相比,miR-200a 低表达组总体生存期更短。龚哲等^[39]对癌组织中 miR-200a 的表达进行了分析,结果提示:miR-200a 表达水平与肿瘤分化程度及远处转移密切相关;血清中 miR-200a 表达研究提示,miR-200a 表达水平与血清 AFP 水平、肿瘤分化程度、远处转移及 TNM 分期相关;低表达组术后 5 年累积生存率明显低于高表达组。有研究提示,miR-200a 与接受肝动脉化疗栓塞的肝癌患者术后总体生存时间相关,其低表达是影响该部分患者术后总体生存时间的独立危险因素之一,且 miR-200a 表达水平可用于对患者预后的预测,其准确性高于 AFP^[40]。FENG 等^[6]在肝癌行肝移植术的研究中发现,miR-200a 表达水平与预后密切相关,且多

因素分析发现 miR-200a 低表达是肝移植术后肝癌复发的危险因素之一。

7 miR-200a 作为肝癌标志物的潜在价值

有研究发现,肝癌患者血清 miR-200a 表达低于健康或肝硬化人群;与术前相比,肝癌术后患者血清 miR-200a 表达明显升高。因为 miR-200a 能在人类血清中稳定存在,因此可作为肿瘤诊断的新标志物,但诊断可靠性仍需进一步研究证实,如扩大样本量^[41-42]。

8 调控 miR-200a 表达和功能的上游因子

鉴于 miR-200a 在控制肝癌发生、发展中的重要性,深入了解调控 miR-200a 表达的上游因子对于设计基于这些调控信号通路的抗癌策略至关重要。对 EMT 过程中抑制 miR-200 表达的因素进行研究发现,miR-200b/200a/429 初级前体 RNA (pri-miR) TSS 上游存在 ZEB 型 E-box 元件,表明该簇的表达被 ZEB1 和 ZEB2 抑制^[43]。因此,ZEB1/2 和 miR-200 对 EMT 发挥相反的功能,在一个双负反馈回路中相互调节^[44-45]。在结直肠癌细胞中,缺氧可激活缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)复合物,触发转录因子 ASCL2 上调,ASCL2 与 miR-200b/200a/429 位点的启动子区域结合,抑制了其表达,从而支持 EMT^[46-47]。在胃癌细胞系和胶质母细胞瘤细胞系中进行的实验表明,miR-200b/200a/429 启动子的表观遗传沉默是由 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 和 EZH2 定向组蛋白 3 (H3K3) 催化的 CpG 甲基化介导的, DNMT1 的募集依赖于 EZH2^[48]。在子宫内膜癌细胞^[49]和三阴性乳腺癌细胞^[50]中,MYC 抑制了 miR-200b/200a/429 启动子。在三阴性乳腺癌细胞中,MYC 与 miR-200b/200a/429 启动子结合,导致 DNMT3A 被招募到启动子 CpG 上,导致启动子甲基化^[50];负反馈控制是通过 miR-200b^[50]直接靶向 DNMT3A mRNA。SP1 在驱动 miR-200b/200a/429 簇^[80]的表达中发挥重要作用,SP1 几乎无处不在的表达导致 SP1 被认为在没 ZEB^[80]的情况下,维持了 miR-200b/200a/429 的表达和上皮表型^[51]。其他有助于激活 miR-200b/200a/429 簇表达的转录因子包括 Smad3^[52] 和 ERG^[53]。ERG 是一种 Ets 家族转录因子,在前列腺癌中经常由于涉及跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2) 基因^[53]的易位而上调。ERG 介导的 miR-200b/200a/429 表达激活干扰前列腺癌的增殖和侵袭性,这一效应提示 ERG-miR-200 可调控前列腺癌的恶性生物学行为^[53]。p53 可以上调两个 miR-200 簇^[54-55]的表达, p53 家族成员 p63 和 p73 也被证明可以激活 miR-200b/200a/429 位点^[56]。在卵巢癌细胞中,转录因子粒状头样 2 基因 2 (GRHL2) 通过直接转录激活增加 miR-200b/200a/429 的表达,并降低抑制性组蛋白 H3K27me3 标记的水平,从而有利于上皮表型。对肝

癌的研究表明,长链非编码 RNA(lncRNA)-ATB(被 TGF- β 激活)能够通过其针对 miR-200 成员的 ceRNA 活性促进 EMT、侵袭和转移^[57]。

9 小 结

miR-200a 是介导肝癌发生、发展的重要分子,但肝癌的发生、发展是复杂的过程,miR-200a 是多因素、多基因及多阶段过程中的重要因素之一,这些因素间的相互作用需进一步研究。相信随着 miR-200a 及其上游调控、下游靶点研究的深入,miR-200a 对肝癌发生、发展的调控机制将得到进一步阐明,可能为肝癌诊断和治疗提供新的途径。

参考文献

- [1] PINTER M, SCHEINER B, PECK-RADOSAV LJEVIC M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups[J]. Gut, 2021, 70(1): 204-214.
- [2] ROTH M J, MOOREHEAD R A. The miR-200 family in normal mammary gland development [J]. BMC Dev Biol, 2021, 21(1): 12.
- [3] MAO Y, CHEN W, WU H, et al. Mechanisms and functions of miR-200 family in hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2021, 13: 13479-13490.
- [4] SWEAT M, SWEAT Y, YU W, et al. The miR-200 family is required for ectodermal organ development through the regulation of the epithelial stem cell niche[J]. Stem Cells, 2021, 39(6): 761-775.
- [5] MURAKAMI Y, YASUDA T, SAIGO K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues [J]. Oncogene, 2006, 25(17): 2537-2545.
- [6] FENG J, WANG J, CHEN M, et al. miR-200a suppresses cell growth and migration by targeting MACC1 and predicts prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2015, 33(2): 713-720.
- [7] WANG J, YANG X, RUAN B, et al. Overexpression of miR-200a suppresses epithelial-mesenchymal transition of liver cancer stem cells[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2447-2456.
- [8] DHAYAT S A, HÜSING A, SENNINGER N, et al. Circulating microRNA-200 family as diagnostic marker in hepatocellular carcinoma [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140066 [2022-08-11]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140066>.
- [9] 王晓露, 张缨, 江龙委, 等. 肝癌组织 miR-200 家族的表达水平及其与免疫检查点分子 PD-L1 的关系[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(2): 166-170.
- [10] YAMASHITA T, KANEKO S. Liver cancer stem cells: recent progress in basic and clinical research[J]. Regen Ther, 2021, 17: 34-37.
- [11] KARAGONLAR Z F, AKBARI S, KARABICI CI M, et al. A novel function for KLF4 in modulating the de-differentiation of EpCAM⁻/CD133⁻ nonstem cells into EpCAM⁺/CD133⁺ liver cancer stem cells in HCC cell line HuH7 [J]. Cells, 2020, 9(5): 1198.
- [12] WU Q, GUO R, LIN M, et al. MicroRNA-200a inhibits CD133/1⁺ ovarian cancer stem cells migration and invasion by targeting E-cadherin repressor ZEB2 [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(1): 149-154.
- [13] LIU J, RUAN B, YOU N, et al. Downregulation of miR-200a induces EMT phenotypes and CSC-like signatures through targeting the β -catenin pathway in hepatic oval cells [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(11): e79409 [2022-08-11]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079409>.
- [14] GARINET S, DIDELOT A, DENIZE T, et al. Clinical assessment of the miR-34, miR-200, ZEB1 and SNAIL EMT regulation hub underlines the differential prognostic value of EMT miRs to drive mesenchymal transition and prognosis in resected NSCLC [J]. Br J Cancer, 2021, 125(11): 1544-1551.
- [15] CHEN W, WU J, SHI W, et al. PRRX1 deficiency induces mesenchymal-epithelial transition through PITX2/miR-200-dependent SLUG/CTNNB1 regulation in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Sci, 2021, 112(6): 2158-2172.
- [16] BABAEI G, RAEI N, TOOFANI MILANI A, et al. The emerging role of miR-200 family in metastasis: focus on EMT, CSCs, angiogenesis, and anoikis [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(10): 6935-6947.
- [17] LI X, ZHOU Y, HU J, et al. Loss of neuropilin1 inhibits liver cancer stem cells population and blocks metastasis in hepatocellular carcinoma via epithelial-mesenchymal transition [J]. Neoplasia, 2021, 68(2): 325-333.
- [18] SENGEZ B, CARR BI, ALOTAIBI H. EMT and

- Inflammation: crossroads in HCC[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2023, 54(1): 204-212.
- [19] ZHANG N, NG A S, CAI S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 358-368.
 - [20] SOUKUPOVA J, Malfettone A, BERTRAN E, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TGF- β in hepatocellular carcinoma cells reprograms lipid metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5543.
 - [21] INAN S, HAYRAN M. Cell signaling pathways related to epithelial mesenchymal transition in cancer metastasis[J]. *Crit Rev Oncog*, 2019, 24(1): 47-54.
 - [22] DESHMUKH A P, VASAIKAR S V, TOMCZAK K, et al. Identification of EMT signaling cross-talk and gene regulatory networks by single-cell RNA sequencing [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(19): e2102050118 [2022-08-11]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2102050118>.
 - [23] YANG L, SHI P, ZHAO G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8.
 - [24] FLUM M, DICKS S, TENG Y H, et al. Canonical TGF β signaling induces collective invasion in colorectal carcinogenesis through a Snail1- and Zeb1-independent partial EMT[J]. *Oncogene*, 2022, 41(10): 1492-1506.
 - [25] WEN B, ZHU R, JIN H, et al. Differential expression and role of miR-200 family in multiple tumors[J]. *Anal Biochem*, 2021, 626: 114243.
 - [26] HUANG B, JOLLY M K, LU M, et al. Modeling the transitions between collective and solitary migration phenotypes in cancer metastasis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17379.
 - [27] VU T, DATTA P K. Regulation of EMT in colorectal cancer: a culprit in metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(12): 171.
 - [28] XUE B, CHUANG C H, PROSSER H M, et al. miR-200 deficiency promotes lung cancer metastasis by activating Notch signaling in cancer-associated fibroblasts[J]. *Genes Dev*, 2021, 35(15/16): 1109-1122.
 - [29] GEORGAKOPOULOS-SOARES I, CHARTOUMPEKIS D V, KYRIAZOPOULOU V, et al. EMT factors and metabolic pathways in cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 499.
 - [30] BHAVANI G S, PALANISAMY A. SNAIL driven by a feed forward loop motif promotes TGF β induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Biomed Phys Eng Express*, 2022, 8(4): 5012.
 - [31] GREGORY P A, BRACKEN C P, BERT A G, et al. MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(20): 3112-3118.
 - [32] XIAO F, ZHANG W, ZHOU L, et al. microRNA-200a is an independent prognostic factor of hepatocellular carcinoma and induces cell cycle arrest by targeting CDK6[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2203-2210.
 - [33] CHEN S Y, MA D N, CHEN Q D, et al. MicroRNA-200a inhibits cell growth and metastasis by targeting Foxa2 in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 617-625.
 - [34] HUMPHRIES B, YANG C. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9): 6472-6498.
 - [35] HUNG C S, LIU H H, LIU J J, et al. MicroRNA-200a and -200b mediated hepatocellular carcinoma cell migration through the epithelial to mesenchymal transition markers[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(Suppl. 3): 360-368.
 - [36] DHAYAT S A, MARDIN W A, KÖHLER G, et al. The microRNA-200 family: a potential diagnostic marker in hepatocellular carcinoma? [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(4): 430-438.
 - [37] YANG X, WANG J, QU S, et al. MicroRNA-200a suppresses metastatic potential of side population cells in human hepatocellular carcinoma by decreasing ZEB2 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7918-7929.
 - [38] WANG J, SONG W, SHEN W, et al. MicroRNA-200a suppresses cell invasion and migration by directly targeting GAB1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(1): 1-10.
 - [39] 龚哲, 尚闯, 单国用, 等. 微小 RNA-200a 在肝癌患者血清及癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(3): 608-610.
 - [40] LIU M, LIU J, WANG L, et al. Association of serum microRNA expression in hepatocellular carcinomas treated with transarterial chemoembolization and patient survival[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109347 [2022-08-11]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109347>.

- [41] WANG Y,GAO Y,SHI W,et al. Profiles of differential expression of circulating microRNAs in hepatitis B virus-positive small hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15 (2): 171-180.
- [42] 汪建林,戴斌,杨西胜,等. 肝癌患者血清中 miR-200a 的表达及其临床意义[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(23): 10422-10425.
- [43] BRACKEN C P,GREGORY P A,KOLESNIKOFF N, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7846-7854.
- [44] WU H T,ZHONG H T,LI G W, et al. Oncogenic functions of the EMT-related transcription factor ZEB1 in breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 51.
- [45] BURK U,SCHUBERT J,WELLNER U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6): 582-589.
- [46] SHANG Y,CHEN H,YE J, et al. HIF-1 α /Ascl2/miR-200b regulatory feedback circuit modulated the epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 243-256.
- [47] TIAN Y,PAN Q,SHANG Y, et al. MicroRNA-200 (miR-200) cluster regulation by achaete scute-like 2 (Ascl2); impact on the epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52): 36101-15.
- [48] NING X,SHI Z,LIU X, et al. DNMT1 and EZH2 mediated methylation silences the microRNA-200b/a/429 gene and promotes tumor progression[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2): 198-205.
- [49] BAI J X,YAN B,ZHAO Z N, et al. Tamoxifen represses miR-200 microRNAs and promotes epithelial-to-mesenchymal transition by up-regulating c-Myc in endometrial carcinoma cell lines[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(2): 635-645.
- [50] PANG Y,LIU J,LI X, et al. MYC and DNMT3A-mediated DNA methylation represses microRNA-200b in triple negative breast cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 6262-6274.
- [51] KOLESNIKOFF N,ATTEMA J L,ROSLAN S, et al. Specificity protein 1 (Sp1) maintains basal epithelial expression of the miR-200 family: implications for epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (16): 11194-11205.
- [52] AHN S M,CHA J Y,KIM J, et al. Smad3 regulates E-cadherin via miRNA-200 pathway[J]. *Oncogene*, 2012, 31(25): 3051-3059.
- [53] ZHANG Z,LANZ R B,XIAO L, et al. The tumor suppressive miR-200b subfamily is an ERG target gene in human prostate tumors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 37993-38003.
- [54] CHANG C J,CHAO C H,XIA W, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties through modulating miRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 317-323.
- [55] ZHANG H F,ALSHAREEF A,WU C, et al. Loss of miR-200b promotes invasion via activating the Kindlin-2/integrin β 1/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma: an E-cadherin-independent mechanism[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 28949-28960.
- [56] KNOUF E C,GARG K,ARROYO J D, et al. An integrative genomic approach identifies p73 and p63 as activators of miR-200 microRNA family transcription[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(2): 499-510.
- [57] YUAN J H,YANG F,WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666-681.

(收稿日期:2022-09-30 修回日期:2023-01-16)