

# miRNA与幽门螺杆菌致病的关系

谢川, 徐丽瑶, 刘龚玖子, 杨桢, 吕农华

谢川, 徐丽瑶, 刘龚玖子, 杨桢, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化系疾病研究所 江西省消化病研究重点实验室 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 本文综述由谢川、徐丽瑶及刘龚玖子完成; 杨桢修改; 吕农华审核。

通讯作者: 吕农华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科, 江西省消化系疾病研究所, 江西省消化病研究重点实验室。

lunonghua@163.com

电话: 0791-8692705 传真: 0791-8623153

收稿日期: 2011-06-20 修回日期: 2011-07-14

接受日期: 2011-07-19 在线出版日期: 2011-07-28

## Role of miRNAs in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection

Chuan Xie, Li-Yao Xu, Gong-Meizi Liu, Zhen Yang, Nong-Hua Lv

Chuan Xie, Li-Yao Xu, Zhen Yang, Gong-Meizi Liu, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Professor Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, 17 Yongwaizheng Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2011-06-20 Revised: 2011-07-14

Accepted: 2011-07-19 Published online: 2011-07-28

## Abstract

Chronic *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is one of the main causes of gastric carcinoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *H.pylori* infection leads to chronic injury to the gastric mucosal barrier, stimulates epithelial cell proliferation and repair by influencing intracellular signaling pathways, and induces malignant transformation of epithelial cells. MicroRNAs (miRNAs) are involved in cell proliferation, differentiation and immune responses by post-transcriptionally regulating gene expression. The role of miRNAs in tumor formation is very complex. Some miRNAs may promote the tumor formation, whereas some others may play roles as a tumor suppress gene. In this article we discuss the association of miR-

NAs (e.g., miR-21, miR-155 and miR-146a) with the pathogenesis of *H.pylori* infection. Clarification of the relationship between *H.pylori* infection and miRNAs will undoubtedly deepen our understanding of the pathogenesis of *H.pylori* infection.

**Key Words:** MicroRNAs; *Helicobacter pylori*; Gastric cancer

Xie C, Xu LY, Liu GMz, Yang Z, Lv NH. Role of miRNAs in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(21): 2257-2261

## 摘要

慢性幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染为胃癌和MALT淋巴瘤发病的主要原因之一。慢性*H.pylori*感染损伤胃黏膜屏障,通过影响细胞内信号通路刺激上皮细胞增殖及修复,诱导上皮细胞发生恶性转化。miRNA作为基因转录后的一种调控方式,参与细胞增殖、分化以及免疫应答的调节。miRNA在肿瘤形成中所起的作用十分复杂,部分miRNA的表达起促癌作用,而亦有miRNA扮演着抑癌基因的角色。本综述介绍了目前研究报道中与*H.pylori*感染致病相关的miRNA,包括miR-21、miR-155和miR-146a等。miRNA与*H.pylori*关系的研究无疑会加深我们对*H.pylori*致病机制的认识。

**关键词:** 微小RNA; 幽门螺杆菌; 胃癌

谢川, 徐丽瑶, 刘龚玖子, 杨桢, 吕农华. miRNA与幽门螺杆菌致病的关系. 世界华人消化杂志 2011; 19(21): 2257-2261  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2257.asp>

## 0 引言

胃癌为全世界高发的恶性肿瘤。最新的一份研究报道表明<sup>[1]</sup>,虽然胃癌在过去的10年中发病总体呈下降的趋势,但在所有男性和女性恶性肿瘤中,胃癌发病率分别列第4、第5。而在发展中国家,胃癌发病率可能更高。胃癌的发病机制极其复杂,涉及到众多基因调控和表达的异常。其中包括编码蛋白的癌基因和抑癌基因表达异常,

## ■背景资料

幽门螺杆菌是人体最常见的一种慢性感染,1994年国际抗癌联盟将其列为I类致癌物质。近年来,人们miRNA与肿瘤发病的关系进行了广泛的研究,而miRNA在幽门螺杆菌致病机制中所扮演的角色亦逐渐引起人们的重视。

## ■同行评议者

李军祥, 教授, 北京中医药大学附属东方医院消化内科; 樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

## ■ 研发前沿

目前幽门螺杆菌致胃癌的确切机制仍不清楚,而miRNA可能在其中发挥了重要作用。明确各种miRNA在幽门螺杆菌致胃癌过程中所起的作用,进而探索胃癌诊断与基因治疗的方法,是当前以及今后的研究热点。

而近年来随着众多的非编码RNA(ncRNA)被发现,非编码RNA在肿瘤发生过程中扮演的角色引起了人们的高度重视。microRNA(miRNA)是一类含20-25个核苷酸非编码小RNA分子,通过调控转录后靶mRNA,对基因表达起负调控作用。近年来研究表明,miRNA在胃癌的发生发展过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。1982年Mashall和Warren<sup>[3]</sup>首次从慢性胃炎和消化性溃疡胃黏膜中分离并培养出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*),作为体内最常见的一种慢性感染,他与胃癌关系密切。1994年国际抗癌联盟(UICC)将*H.pylori*列为I类致癌因子。国内外均有学者单独利用*H.pylori*成功建立胃癌动物模型<sup>[4,5]</sup>。然而,*H.pylori*的具体致癌机制并未阐明,其与miRNA的关系也引起学者的关注。本文就目前与miRNA和*H.pylori*关系的研究报道综述如下。

## 1 miRNA的生物合成和功能

miRNA通常由20-25个核苷酸组成,是一类重要高度保守的非编码的小分子单链RNA,具有调节基因表达活性的功能。自首次发现调控秀丽隐杆线虫发育的miRNA lin-4和let-7后<sup>[6,7]</sup>,已经利用分子克隆和生物信息学方法发现了上千种miRNA<sup>[8]</sup>。

miRNA生物合成起始于初级转录,一般由RNA聚合酶II催化<sup>[9]</sup>,亦有部分miRNA转录由RNA聚合酶III完成<sup>[10]</sup>。初级转录后的pri-miRNA具有发夹结构,经过Drosha和Dicer酶处理加工后,成熟单链miRNA结合到RNA诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC),进而与靶基因mRNA 3'端非编码区域(3'UTR)结合配对,降解mRNA或阻碍其翻译,在转录后水平调控靶基因的表达<sup>[11]</sup>。单个miRNA可以直接调节上百个基因的表达,进而间接对上千个基因表达发挥调控作用<sup>[12]</sup>。

miRNA广泛参与动植物的组织器官发育、细胞增殖分化和凋亡、脂肪代谢、激素的分泌等各种过程,并与肿瘤的发病密切相关。已经有研究表明,miRNA在慢性淋巴细胞白血病、儿童Burkitt淋巴瘤、胃癌、肺癌和大细胞性淋巴瘤中异常表达<sup>[13]</sup>。

## 2 miRNA与宿主感染免疫

宿主对入侵其病原体发生免疫应答主要包括固有免疫和适应性免疫2种形式。初始阶段,胞膜或胞质中的一些识别分子(如TLR或NLR)对

病原体进行识别后,通过信号传递分子将信号逐级传递入胞核内,进而激活核转录因子,产生天然免疫应答。目前研究表明,NF- $\kappa$ B作为一种重要的核转录因子,在炎症与肿瘤的发生中起关键作用<sup>[14,15]</sup>。NF- $\kappa$ B的激活能刺激机体产生TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6以及IL-8等一系列促炎因子,而这些促炎因子同肿瘤的发生亦密切相关<sup>[16]</sup>。

miRNA在固有免疫和适应性免疫中所扮演的角色也逐渐被人们所认识。其中,miR-146最早被发现参与机体免疫应答。目前认为,TLR识别病原体后能诱导miR-146生成,且这一过程依赖NF- $\kappa$ B的激活。而miR-146通过抑制其作用靶标IRAK1和TRAF6,对NF- $\kappa$ B的激活起抑制作用,从而形成负反馈调节环路<sup>[17]</sup>。最近还有研究表明,NF- $\kappa$ B/miR-146与乳腺癌、胰腺癌和甲状腺癌<sup>[18-20]</sup>。细菌或病毒感染髓样细胞(单核或巨噬细胞)后,TLR信号通路被激活,分泌的促炎因子能上调miRNA-155的表达,而miRNA-155又能反馈抑制TLR信号通路中FADD, RIP和IKK的表达<sup>[21]</sup>。miRNA-155的上调同时伴随miRNA-125b的表达下调,miRNA-125b能抑制TNF- $\alpha$ 的合成,在未发生感染的情况下抑制促炎因子的生成,而感染时miRNA-125b的表达上调则能迅速激活TLR信号通路<sup>[22]</sup>。此外,miR-181b、miR-21、miR-301a、miR-9和miR-199a等和机体免疫应答以及NF- $\kappa$ B也有一定关系<sup>[23]</sup>。

细菌定植宿主产生持续性慢性感染与其逃避机体免疫应答有关,其机制非常复杂,而miRNA在其中所起的作用目前研究报道不多。Navarro等<sup>[24]</sup>首次在植物中发现一种革兰氏染色阴性假单胞菌,通过III型分泌系统将毒力因子注入细胞,抑制机体内病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)相关miRNA的生成。这一发现提示其他病原体(如*H.pylori*)可能也能通过干扰miRNA系统从而在体内持续感染。

## 3 miRNA与*H.pylori*感染

迄今为止,miR-21与*H.pylori*及其致胃癌的关系研究得最为广泛深入。2008年,我国学者首次提出miR-21可能在*H.pylori*致胃癌的过程中扮演了重要角色。Zhang等<sup>[25]</sup>用胃黏膜上皮细胞与*H.pylori*共培养后发现miR-21的表达显著上调;进一步分析胃癌组织与胃癌细胞株,发现其中miR-21均存在不同程度的过表达;且miR-21能直接抑制抑癌基因RECK的表达,促

进细胞增殖、抑制细胞凋亡. 还有学者通过对胃癌以及癌旁组织进行定量PCR检测后发现, miR-21在92%的胃癌标本中存在过表达, 从而认为miR-21可以作为胃癌诊断的一个肿瘤标志物, 但对患者预后的判断影响不大<sup>[26]</sup>. *H.pylori*感染后miR-21上调的机制目前推测可能与感染激活NF- $\kappa$ B有关, NF- $\kappa$ B激活后刺激胃黏膜IL-6分泌增多, 后者进一步激活AP-1和STAT3, 诱导miR-21的表达上调<sup>[27,28]</sup>. 在上皮细胞中, miR-21抑制PTEN的表达、激活Akt信号通路, 激活NF- $\kappa$ B, 这些机制可能与其发挥癌基因的功能相关<sup>[29,30]</sup>.

miR-155与*H.pylori*感染的关系亦有文献报道, 研究发现<sup>[31]</sup>*H.pylori*感染能诱导胃黏膜上皮细胞和胃黏膜组织中miR-155的表达上调, 其机制可能与感染激活NF- $\kappa$ B和AP-1信号通路有关, 而miR-155通过作用IKK $\epsilon$ 、Smad2和Fas相关死亡结构域蛋白从而降低NF- $\kappa$ B的活性, 因此可以推断miR-155可能在*H.pylori*感染引起的炎症反应中起负调控作用.

miR-146a对*H.pylori*感染的调控也引起了人们的重视. 有研究表明<sup>[32]</sup>, *H.pylori*感染相关炎症细胞因子IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 均能通过激活NF- $\kappa$ B通路诱导miR-146a的表达升高; 而miR-146a能够通过抑制其靶基因IRAK1、TRAF6的表达, 降低NF- $\kappa$ B的活性, 从而抑制炎症因子IL-8、MIP-3 $\alpha$ 、GRO- $\alpha$ 的释放; 此外, miR-146a还能直接作用其靶基因炎症启动关键酶COX-2从而抑制炎症的发生, 这表明miR-146a能负性调控*H.pylori*感染炎症反应.

#### 4 miRNA与胃黏膜病变

*H.pylori*感染能刺激胃黏膜分泌多种促炎和抗炎因子. 而这些促炎和抗炎因子之间的动态平衡能通过调节细胞增殖凋亡影响*H.pylori*感染后胃黏膜病变转归. 在这个复杂过程中, 转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )参与黏膜免疫应答, 对上皮细胞的增殖、分化和凋亡起关键调控作用<sup>[34]</sup>.

Petrocca等<sup>[33]</sup>利用基因芯片技术对胃炎、癌前病变和胃癌组织进行分析, 发现胃癌组织miR-106b、miR-93和miR-25表达显著增加, 且miR-106b-25能通过抑制抑癌基因p21发挥癌基因的功能, 其表达与E2F1、Mcm7密切相关. 而关于TGF- $\beta$ 作用机制一直存在争议, TGF- $\beta$ 在正常组织中可以抑制肿瘤的生成, 但在肿瘤中却会促进肿瘤细胞的生长. 因此, Petrocca等<sup>[33]</sup>认

为, miR-106b、miR-93和miR-25能调节胃黏膜上皮细胞对TGF- $\beta$ 的生理应答, 进而调控细胞周期和凋亡.

此外, miR-155、miR-17-92和miR-34a可能在*H.pylori*诱发MALT淋巴瘤过程中起一定作用<sup>[22,34,35]</sup>.

#### 5 可能与*H.pylori*感染相关的miRNA

目前已发现一些miRNA与胃癌相关, 使人们自然联想到这些miRNA在*H.pylori*感染过程中表达是否异常? TGF- $\beta$ 可能为研究线索之一, *H.pylori*与胃黏膜上皮细胞和单核细胞共培养后发现TGF- $\beta$ 表达显著上调<sup>[36]</sup>. 而后者在*H.pylori*慢性感染过程中调节免疫应答, 影响胃黏膜上皮细胞的转化.

鉴于基因芯片技术高效快速的特点, 其对筛选感染*H.pylori*后miRNA表达情况无疑起到非常重要的作用. 最近Matsushima等<sup>[37]</sup>收集临床胃黏膜病理标本后, 分别对*H.pylori*阳性和阴性标本进行基因芯片分析, 共发现55种miRNA的表达存在差异, 其中30种miRNA表达显著下调. 而在进行*H.pylori*根除治疗后, 其中14种下调的miRNA表达恢复正常水平.

刘真<sup>[38]</sup>用正常胃黏膜上皮细胞GES-1感染*H.pylori* 26695后进行高通量筛选, 其中上调或下调超过2倍显著差异表达的miRNA包括: 表达上调的PREDICTED-miR191、miR-155、miR-146a、miR-16、miR-92b、miR-30b等, 和表达降低的miR-181b、miR-324.

#### 6 miRNA与*H.pylori*诱导的上皮间质转化

上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是一种基本的病理生理现象, 以上皮表型缺失和间质表型获得为主要特征. 不仅参与胚胎的形成与发育, 而且与上皮性恶性肿瘤的发生发展及浸润转移密切相关.

有研究报道<sup>[39]</sup>, *H.pylori*感染胃黏膜上皮细胞后, 其相关毒力因子蛋白(CagA)通过IV型分泌系统转运进入宿主细胞, 引起细胞形态延长和伸展, 细胞间紧密连接和黏合连接被破坏. 极性单层上皮细胞形态向具有侵袭性的间质形态发生转化. 最初发现发生转化的机制与CagA影响转录抑制因子Twist、Snail和Zeb1, 进而引起E-cadherin的缺失相关<sup>[40,41]</sup>. 其中Twist能抑制P21的表达, 而后者又能逆转Twist对E-cadherin的抑制作用<sup>[42,43]</sup>. 最近有学者指出, CagA进入极性上皮细胞后, miR-17和miR-20a在抑制P21的表达

#### ■ 相关报道

目前研究发现, 在幽门螺杆菌慢性感染胃黏膜过程中存在一些miRNA的表达异常. 而这些miRNA的异常表达在胃癌发病过程中起着十分重要的作用.



## ■应用要点

如能深入研究幽门螺杆菌慢性感染过程中miRNA的变化及其机制和生物学作用,对探讨miRNA在幽门螺杆菌致癌的机制有着重要的意义,也为胃癌及其癌前病变防治策略提供新的理论和实验依据。

方面起主导作用,促进细胞发生EMT<sup>[44]</sup>。此外还有文献报道,miR-200家族,包括miR-200a、b、c, miR-141和miR-429在抑制EMT以及肿瘤细胞侵袭方面均发挥一定作用<sup>[45-48]</sup>。

有研究报道, CagA能诱导 $\beta$ -catenin结合E-cadherin,进而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路<sup>[49]</sup>。而 $\beta$ -catenin的异常表达在许多胃肠道肿瘤的形成、侵袭以及转移中起关键作用。之前有文献报道,肝脏腺瘤和腺癌中发现 $\beta$ -catenin过度激活和miR-375表达下调<sup>[50]</sup>。其具体机制仍有待进一步阐明。

## 7 结论

miRNA的发现以及其对基因转录后表达的修饰,使人们对基因表达调控方式有了更深刻的认识。而miRNA与*H.pylori*关系的探讨,亦使我们对*H.pylori*致病机制有了全新的认识。目前,已经应用基因芯片技术筛选出一些与*H.pylori*感染相关的miRNA。然而,在*H.pylori*慢性感染过程中,这些miRNA其作用靶标及具体机制如何? miRNA是否为*H.pylori*致病致癌的始作俑者? 仍有待进一步研究。

## 8 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- Wu WK, Lee CW, Cho CH, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game. *Oncogene* 2010; 29: 5761-5771
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315
- Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58: 4255-4259
- 郑青, 陈晓宇, 施尧, 萧树东. 幽门螺杆菌长期感染蒙古沙土鼠建立胃癌模型的研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 5
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906
- Berezikov E, van Tetering G, Verheul M, van de Belt J, van Laake L, Vos J, Verloop R, van de Wetering M, Gurjev V, Takada S, van Zonneveld AJ, Mano H, Plasterk R, Cuppen E. Many novel mammalian microRNA candidates identified by extensive cloning and RAKE analysis. *Genome Res* 2006; 16: 1289-1298
- Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004; 23: 4051-4060
- Ozsolak F, Poling LL, Wang Z, Liu H, Liu XS, Roeder RG, Zhang X, Song JS, Fisher DE. Chromatin structure analyses identify miRNA promoters. *Genes Dev* 2008; 22: 3172-3183
- Schickel R, Boyerinas B, Park SM, Peter ME. MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. *Oncogene* 2008; 27: 5959-5974
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233
- Croce CM, Calin GA. miRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell* 2005; 122: 6-7
- Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441: 431-436
- Inoue J, Gohda J, Akiyama T, Semba K. NF-kappaB activation in development and progression of cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 268-274
- Greten TF, Manns MP, Reinisch I, Kaatsch P. Hepatocellular carcinoma occurring after successful treatment of childhood cancer with high dose chemotherapy and radiation. *Gut* 2005; 54: 732
- Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 12481-12486
- Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, Patil CK, Campisi J, Benz CC. Expression of microRNA-146 suppresses NF-kappaB activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells. *Oncogene* 2008; 27: 5643-5647
- Li Y, Vandenboom TG, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1486-1495
- Pacifico F, Crescenzi E, Mellone S, Iannetti A, Porriño N, Liguoro D, Moscato F, Grieco M, Formisano S, Leonardi A. Nuclear factor-{kappa}B contributes to anaplastic thyroid carcinomas through up-regulation of miR-146a. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1421-1430
- O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 1604-1609
- Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, Fabbri M, Alder H, Liu CG, Calin GA, Croce CM. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007; 179: 5082-5089
- Ma X, Becker Buscaglia LE, Barker JR, Li Y. MicroRNAs in NF-kappaB signaling. *J Mol Cell Biol* 2011; 3: 159-166
- Navarro L, Jay F, Nomura K, He SY, Voinnet O. Suppression of the microRNA pathway by bacterial effector proteins. *Science* 2008; 321: 964-967
- Zhang Z, Li Z, Gao C, Chen P, Chen J, Liu W, Xiao S, Lu H. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Lab Invest* 2008; 88: 1358-1366
- Chan SH, Wu CW, Li AF, Chi CW, Lin WC. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas

- and its clinical association. *Anticancer Res* 2008; 28: 907-911
- 27 Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermüller J, Kretzschmar AK, Burger R, Gramatzki M, Blumert C, Bauer K, Cvijic H, Ullmann AK, Stadler PF, Horn F. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood* 2007; 110: 1330-1333
  - 28 Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Sakurai K, Iba H. miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *J Mol Biol* 2008; 378: 492-504
  - 29 Marquez RT, Wendlandt E, Galle CS, Keck K, McCaffrey AP. MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF-kappaB signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G535-G541
  - 30 Guo J, Miao Y, Xiao B, Huan R, Jiang Z, Meng D, Wang Y. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 652-657
  - 31 Xiao B, Liu Z, Li BS, Tang B, Li W, Guo G, Shi Y, Wang F, Wu Y, Tong WD, Guo H, Mao XH, Zou QM. Induction of microRNA-155 during Helicobacter pylori infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J Infect Dis* 2009; 200: 916-925
  - 32 Liu Z, Xiao B, Tang B, Li B, Li N, Zhu E, Guo G, Gu J, Zhuang Y, Liu X, Ding H, Zhao X, Guo H, Mao X, Zou Q. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate Helicobacter pylori-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes Infect* 2010; 12: 854-863
  - 33 Petrocca F, Visone R, Onelli MR, Shah MH, Nicolo MS, de Martino I, Iliopoulos D, Pilozzi E, Liu CG, Negrini M, Cavazzini L, Volinia S, Alder H, Ruco LP, Baldassarre G, Croce CM, Vecchione A. E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 272-286
  - 34 He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, Powers S, Cordon-Cardo C, Lowe SW, Hannon GJ, Hammond SM. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435: 828-833
  - 35 Craig VJ, Cogliatti SB, Imig J, Renner C, Neuenchwander S, Rehauer H, Schlapbach R, Dirnhofer S, Tzankov A, Müller A. Myc-mediated repression of microRNA-34a promotes high-grade transformation of B-cell lymphoma by dysregulation of FoxP1. *Blood* 2011; 117: 6227-6236
  - 36 Wu MS, Lin JT, Hsu PN, Lin CY, Hsieh YT, Chiu YH, Hsueh PR, Liao KW. Preferential induction of transforming growth factor-beta production in gastric epithelial cells and monocytes by Helicobacter pylori soluble proteins. *J Infect Dis* 2007; 196: 1386-1393
  - 37 Matsushima K, Isomoto H, Inoue N, Nakayama T, Hayashi T, Nakayama M, Nakao K, Hirayama T, Kohno S. MicroRNA signatures in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Int J Cancer* 2011; 128: 361-370
  - 38 刘真. 幽门螺杆菌感染相关microRNAs的筛选、鉴定及功能研究. 重庆: 第三军医大学, 2010: 35-36
  - 39 Wessler S, Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by Helicobacter pylori. *Trends Microbiol* 2008; 16: 397-405
  - 40 Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009; 119: 1438-1449
  - 41 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428
  - 42 Ansieau S, Bastid J, Doreau A, Morel AP, Bouchet BP, Thomas C, Fauvet F, Puisieux I, Doglioni C, Piccinin S, Maestro R, Voeltzel T, Selmi A, Valsesia-Wittmann S, Caron de Fromentel C, Puisieux A. Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. *Cancer Cell* 2008; 14: 79-89
  - 43 Li QQ, Xu JD, Wang WJ, Cao XX, Chen Q, Tang F, Chen ZQ, Liu XP, Xu ZD. Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2657-2665
  - 44 Saito Y, Murata-Kamiya N, Hirayama T, Ohba Y, Hatakeyama M. Conversion of Helicobacter pylori CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J Exp Med* 2010; 207: 2157-2174
  - 45 Burk U, Schubert J, Wellner U, Schmalhofer O, Vincan E, Spaderna S, Brabletz T. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008; 9: 582-589
  - 46 Christoffersen NR, Silahtaroglu A, Orom UA, Kauppinen S, Lund AH. miR-200b mediates post-transcriptional repression of ZFH1B. *RNA* 2007; 13: 1172-1178
  - 47 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601
  - 48 Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008; 22: 894-907
  - 49 Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, Rogers AB, Neish AS, Collier-Hyams L, Perez-Perez GI, Hatakeyama M, Whitehead R, Gaus K, O'Brien DP, Romero-Gallo J, Peek RM. Activation of beta-catenin by carcinogenic Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10646-10651
  - 50 Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Pelletier L, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008; 47: 1955-1963

# 同行评价

本文设计合理, 选题新颖, 有一定的可读性。

编辑 李薇 电编 何基才