

MiR-885 对结直肠癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响

武 玉,王益民,赵 敏,郭运生
(秦皇岛市第一医院,河北 秦皇岛 066003)

摘要:[目的]探究 miR-885 对结直肠癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响。[方法]利用 qRT-PCR 验证在耐药和敏感结直肠癌蜡块组织中 miR-885 的相对表达量;运用质粒转染方法沉默结直肠癌细胞系 HCT116 中 miR-885 基因,按照 miR-885 表达水平分为 2 组:miR-NC 和 miR-885 inhibitor 组,并且利用 qRT-PCR 验证转染效率。将细胞分成 4 组,分别是阴性对照组(NC)、阴性对照加奥沙利铂组(L-OHP)、miR-NC 加奥沙利铂组(L-OHP/miR-NC)和 miR-885 inhibitor 加奥沙利铂组(L-OHP/miR-885 inhibitor)。利用 CCK-8 法检测 HCT116 细胞活性;Transwell 检测 HCT116 细胞的侵袭能力;流式细胞术检测 HCT116 细胞的细胞周期。[结果]相比于癌旁正常组织(1.31±0.36),耐药组织(2.75±0.82)中 miR-885 的表达量增加,而敏感组织(0.31±0.14)中 miR-885 的表达量降低。在 miR-885 组中 miR-885 表达水平(0.02±0.01)相对于 miR-NC 组(0.80±0.19)呈显著降低($P<0.05$)。与 L-OHP/miR-NC 组(0.77±0.14)相比,L-OHP/miR-885 inhibitor 组(0.48±0.23)细胞活性降低($P<0.05$)。与 L-OHP/miR-NC 组(169±25)相比,L-OHP/miR-885 inhibitor 组(28±9)细胞的侵袭数量减少($P<0.05$)。与 NC 组 G₀/G₁ 期(42.27±3.33)相比,L-OHP 组(3.33±0.41)细胞比例降低($P<0.001$),与 NC 组 S 期(32.19±2.29)相比,L-OHP 组(53.29±3.04)细胞比例增多($P<0.05$),与 NC 组(16.32±2.29)G₂/M 期相比,L-OHP 组(4.83±0.76)细胞比例减少($P<0.05$)。同时,与 L-OHP/miR-NC 组(5.07±0.31)G₀/G₁ 期相比,L-OHP/miR-885 inhibitor 组(45.59±1.95)细胞比例增加($P<0.001$),与 L-OHP/miR-NC 组(42.71±2.58)S 期相比,L-OHP/miR-885 inhibitor 组(12.72±1.60)细胞比例降低($P<0.001$),与 L-OHP/miR-NC 组(18.19±1.30)G₂/M 期相比,L-OHP/miR-885 inhibitor 组(2.55±0.51)细胞比例减少($P<0.01$)。[结论]沉默 miR-885 能够增强结直肠癌细胞 HCT116 对奥沙利铂化疗敏感性,miR-885 可能成为结直肠癌治疗的新靶点。

关键词:miR-885;结直肠癌;耐药;奥沙利铂

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2020)10-0799-06
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.10.A013

Effect of MiR-885 on Sensitivity to Oxaliplatin in Colorectal Cancer Cells

WU Yu, WANG Yi-min, ZHAO Min, GUO Yun-sheng
(First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066003, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of miR-885 on chemotherapy sensitivity of colorectal cancer cells. [Methods] The relative expression of miR-885 was detected with qRT-PCR in drug sensitive and resistant colorectal cancer tissues. The human colon cancer HCT116 cells were transfected with miR-885 inhibitor(miR-885 inhibitor) or blank plasmid(miR-NC). Then the cells were divided into four groups:negative control group(NC),negative control group plus oxaliplatin(L-OHP),miR-NC plus oxaliplatin group (L-OHP/miR-NC) and miR-885 inhibitor plus oxaliplatin group (L-OHP/miR-885). CCK-8 method was used to detect the viability of HCT116 cells;Transwell method was used to detect the cell invasiveness;flow cytometry was used to detect the cell cycle. [Results] The expression of miR-885 in drug-resistant tissues (2.75±0.82) was higher than that in sensitive tissues(0.31±0.14). The expression level of miR-885 in miR-885 group(0.02±0.01) was significantly lower than that in miR-NC group (0.80±0.19)($P<0.05$). The results of CCK-8 showed that compared with L-OHP / miR-NC group (0.77±0.14),the cell viability of L-OHP / miR-885 inhibitor group(0.48±0.23) decreased($P<0.05$). Compared with L-OHP / miR-NC group(169±25),the number of migrant cells in L-OHP / miR-885 inhibitor group (28±9) decreased ($P<0.05$). Compared with NC group (42.27±3.33) in G₀/G₁ phase,the cell proportion of L-OHP group (3.33±0.41) decreased($P<0.001$),compared with NC group(32.19±2.29) in S phase,the cell proportion of L-OHP group(53.29±3.04) increased($P<0.05$),compared with NC group(16.32±2.29) G₂/M phase,

收稿日期:2020-04-28;修回日期:2020-06-23

通信作者:郭运生,E-mail:gysqhd@126.com

the cell proportion of L-OHP group(4.83 ± 0.76) decreased($P<0.05$). Compared with L-OHP/miR-NC group (5.07 ± 0.31) in G₀/G₁ phase, the cell proportion of L-OHP/miR-885 inhibitor group (45.59 ± 1.95) increased($P<0.001$), compared with L-OHP / miR-NC group(42.71 ± 2.58) in S phase, the cell proportion of L-OHP/miR-885 inhibitor group(12.72 ± 1.60) decreased($P<0.001$), compared with the G₂/M phase of L-OHP/miR-NC group(18.19 ± 1.30), the cell proportion of L-OHP/miR-885 inhibitor group(2.55 ± 0.51) decreased($P<0.01$). [Conclusion] MiR-885 silencing can enhance the chemosensitivity of colon cancer HCT116 cells to oxaliplatin, indicating that miR-885 might be a novel target for colorectal cancer treatment.

Key words: miR-885; colorectal cancer; drug-resistance; oxaliplatin

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床上较为常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率位居我国恶性肿瘤的第5名^[1]。而且晚期结直肠癌手术治疗效果往往不佳,而且会造成患者的身体负担^[2]。近年来,虽然NCCN指南推荐奥沙利铂联合其他药物用于晚期结直肠癌的治疗,从而延长患者的生存期,提高患者的生活质量^[3]。但是由于化疗药物有耐药性,导致其治疗效果不佳。MicroRNAs(miRNAs)是一种长约22个核苷酸的内源性非编码RNA分子,通过与靶mRNA结合来抑制基因表达。MiRNA参与许多不同的生物学过程,包括细胞增殖、分化和凋亡^[4]。这些关键的生物学功能表明,miRNA可能有助于调节癌症的发生发展和耐药^[5]。MiR-885已被报道在胰腺癌和乳腺癌中上调^[6]。在乳腺癌中,miR-885靶向E2F转录因子1的3-UTR下调其表达,从而调控人乳腺癌MCF-7细胞的增殖。研究发现miR-885在骨肉瘤组织下调,通过调节β连环蛋白抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和入侵,与肿瘤大小、TNM分期和淋巴结转移密切相关^[7]。虽然miR-885的功能在体外已在少数癌细胞株中被研究,然而miR-885在结直肠癌奥沙利铂耐药的作用尚不清楚。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂和仪器

HCT116细胞系均购自美国菌种保存中心(American type culture collection, ATCC),由本实验室保存。奥沙利铂购于辉瑞制药有效公司,反转录试剂盒、实时荧光定量PCR试剂盒购自Takara公司;石蜡切片

miRNA纯化试剂盒购自天根生化科技有限公司;细胞周期流式检测试剂盒购自四正柏生物科技有限公司;反转录及PCR引物由通用生物系统有限公司合成;miRNA inhibitor由金维智生物科技有限公司合成;CCK-8检测试剂盒购自东仁化学科技有限公司;Transwell小室购自Millipore公司;细胞培养基、FBS、脂质体转染试剂购自Thermo公司。

1.1.2 蜡片来源

组织蜡块取自秦皇岛市第一医院相同临床病理分期的原发性结直肠癌患者并行结直肠癌根治术的术后病理标本。8例为术后标本基因检测铂类药物不敏感,且术后应用奥沙利铂化疗后早期出现复发转移。8例为术后标本基因检测铂类药物敏感,且术后化疗未发现复发转移的。2例为正常的结直肠组织。所有研究对象的年龄在55~60岁。各组织样本均由本院病理学专家检查并确认。研究经我院伦理委员会批准,严格按照《赫尔辛基宣言》执行。

1.2 方法

1.2.1 石蜡切片 miRNA 纯化

将石蜡样品切成8μm厚的片状,迅速将中间的4张切片置于1.5ml RNase-free的离心管中,加入1ml二甲苯混匀后离心(20℃、12 000rpm、2min);吸除上清,再加入1ml无水乙醇混匀后离心(20℃、12 000rpm、2min);吸除上清,打开管盖,室温下静置10min使剩余乙醇完全挥发;再加入150μl裂解液RF及10μl Proteinase K混匀后孵育(55℃、15min;80℃、15min)之后;冰上放置3min后离心(12 000rpm、15min),然后转移上清至新的2ml RNaseFree离心管中;加入16μl的RDD buffer和10μl的DNase I溶液,混匀。室温放置15min。瞬时离心以收集管壁

及管盖上的液滴;加入 320 μ l 的缓冲液 RB,混匀;加入 1120 μ l 的无水乙醇,混匀;转移 700 μ l 溶液和沉淀入吸附柱 CR3 中(吸附柱放在收集管中),离心(12 000rpm,1min),弃掉收集管中的废液,将吸附柱放回收集管中;重复上一步骤,直到所有的溶液和沉淀完全通过吸附柱 CR3,弃废液,将吸附柱 CR3 放回收集管中;向吸附柱 CR3 中加入 500 μ l 漂洗液 RW,室温静置 2min 后离心(20 $^{\circ}$ C、12 000rpm、30~60s),弃废液,将吸附柱 CR3 放回收集管中;重复上一步骤;离心(20 $^{\circ}$ C、12 000rpm、2min),倒掉废液。将吸附柱 CR3 置于室温放置数分钟,以彻底晾干吸附材料中残余的漂洗液;将吸附柱 CR3 转入一个新的 RNase-Free 离心管中,向吸附膜的中间部位悬空滴加 30~100 μ l RNase-Free ddH₂O,室温放置 2min 后离心(20 $^{\circ}$ C、12 000rpm、2min)。

1.2.2 qRT-PCR 验证在耐药和敏感结直肠癌蜡块组织 miR-885 的相对表达量

按照 RNA 试剂盒说明提取总 RNA,分光光度计测定 RNA 浓度及纯度后按照反转录试剂盒说明进行反转录,条件为:42 $^{\circ}$ C 反转录 15min,85 $^{\circ}$ C 灭活反转录酶 5s,反转录后模板用两步法进行扩增,扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 30s;95 $^{\circ}$ C 变性 5s;60 $^{\circ}$ C 延伸 35s;40 个循环。反应以 U6 为内参,引物序列:上游:GCTCGCTTCGGCAGCACA;下游:AACGCTTCACGAATTTGCGTG。MiR-885 序列:UCCAUUACACUACCCUGCCUCU,反转录引物:GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTGCACTGGATACGACAGAGGCA,PCR 引物:TGCGGTCCATTACTACCCTGCC。

1.2.3 细胞转染

按照 miR-885 表达水平分为 2 组:miR-NC 和 miR-885 inhibitor 组。具体步骤:接种 HCT116 细胞至 12 孔板中,培养至汇合度达到 60%左右;以无血清无双抗 Opti-MEM 依 Lipo3000 转染试剂说明书转染 miR-885 inhibitor;转染 12h 后,更换为常规完全培养基,36h 后验证其转染效率。

1.2.4 qRT-PCR 鉴定 miRNA 转染效率

收集转染后 48h 的细胞,按照 RNA 提取试剂盒说明提取总 RNA,分光光度计测定 RNA 浓度及纯度后按照反转录试剂盒说明进行反转录,条件为:42 $^{\circ}$ C 反转录 15min,85 $^{\circ}$ C 灭活反转录酶 5s 反转录后模板用两步法进行扩增,扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 30s;

95 $^{\circ}$ C 变性 5s;60 $^{\circ}$ C 延伸 34s;40 个循环。反应以 U6 为内参,引物序列:上游:GCTCGCTTCGGCAGCACA;下游:AACGCTTCACGAATTTGCGTG。miR-885 序列:UCCAUUACACUACCCUGCCUCU,反转录引物:GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTGCACTGGATACGACAGAGGCA,qPCR 引物:TGCGGTCCATTACTACCCTGCC。

1.2.5 CCK-8 法检测细胞活性

取 4 组对数生长期的细胞,分别是:两组 HCT116 细胞,一组 miR-NC 和一组 miR-885 inhibitor,消化后以 1 \times 10⁴/ml 密度接种于 96 孔培养板,37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养过夜。然后加入 200 μ l、50 μ g/ml 的奥沙利铂,分别于加药后的 24、48、72h 进行检测。每孔加入 10 μ l CCK-8 试剂,37 $^{\circ}$ C,孵育 1h 后,利用酶标仪测定 450nm 处的吸光度。

1.2.6 Transwell 检测细胞侵袭

将培养的 4 组 HCT116 细胞至对数生长期,胰酶消化后 500rcf、3min 离心,弃上清并用 PBS 重悬洗涤;500rcf、3min 离心弃上清,以无血清 L-15 培养基重悬细胞,稀释浓度至 1 \times 10⁶cells/ml;在 1.5ml 离心管中以无血清 L-15 培养基稀释上述细胞悬液和奥沙利铂(母液 5mg/ml),使各组细胞密度达到 5 \times 10⁵cells/ml,加药组奥沙利铂终浓度为 50 μ g/ml;在 24 孔板中孔内加入 600 μ l 含 10% FBS 的完全培养基,加药组的药物浓度与 Transwell 小室内浓度相同;向 Transwell 小室内加入 100 μ l 上述细胞悬液,置于 24 孔板相应的孔内,培养箱(37 $^{\circ}$ C、5%CO₂)培养 48h;取出小室,吸走小室内培养基,用 500 μ l PBS 洗涤细胞,在下室内以 600 μ l 4%的多聚甲醛固定细胞 30min;吸弃固定液,在下室加入 600 μ l 0.1%的结晶紫染色 20min,弃染色液,用 500 μ l PBS 洗涤细胞 1 次,再用棉签擦掉小室内侧的细胞,自然晾干,显微镜观察拍照。

1.2.7 流式细胞术检测细胞周期

将 4 组 HCT116 细胞以密度为 1 \times 10⁵cells/ml 接种于 12 孔板,37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养 24h;然后加入 200 μ l、50 μ g/ml 奥沙利铂处理 24h;在 1.5ml 离心管内,500rcf、3min 分别收集各组细胞,PBS 洗 2 次;PBS 250 μ l 重悬细胞后,用 1ml、-20 $^{\circ}$ C、95%的乙醇低速震荡并逐滴加至细胞悬液内;混匀后 4 $^{\circ}$ C 固定过夜;500rcf、3min 离心,弃上清,PBS 洗涤 2 次;以

终浓度为 2.5 μ g/ml 的流式缓冲液稀释 PI 至工作浓度后 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30min, 染色完成后立即进行流式检测。

1.3 统计学处理

实验数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 每组实验重复 3 次, 并采用 Graphpad Prism v5.0 软件对数据进行统计学处理, 单组间采用单因素 ANOVA 方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 qRT-PCR 检测耐药和敏感结直肠癌蜡块组织 miR-885 相对表达量

我们选择了 18 例组织石蜡标本, 2 例为结直肠癌旁正常的组织蜡块, 8 例对奥沙利铂耐药的结直肠癌组织蜡块, 8 例对奥沙利铂敏感的结直肠癌组织蜡块。我们利用 RT-PCR 检测各样本中 miR-885 的相对表达量, 鉴定在耐药和不耐药的样本中 miR-885 的表达量是否有差异。结果显示, 奥沙利铂耐药的结直肠癌蜡块组织, miR-885 的相对表达量为 2.75 ± 0.82 , 比结直肠癌旁正常蜡块组织 (1.31 ± 0.36) 高, 差异有统计学意义 ($P<0.001$); 奥沙利铂敏感结直肠癌蜡块组织, miR-885 的相对表达量为 0.31 ± 0.14 , 比结直肠癌旁正常组织低, 差异亦有统计学意义 ($P<0.001$), 表明 miR-885 可能与结直肠癌对奥沙利铂治疗的敏感性有关。

2.2 qRT-PCR 验证 miR-885 inhibitor 转染 HCT116 细胞的效率

为了进一步验证 miR-885 在奥沙利铂治疗结直肠癌敏感性的作用, 我们选用了结直肠癌细胞模型 HCT116 细胞, 转染 miR-885 inhibitor, 使 HCT116 细胞中 miR-885 表达量降低。qRT-PCR 检测结果显示, 在 miR-885 inhibitor 组中 miR-885 表达水平 (0.02 ± 0.01) 相对于 miR-NC 组 (0.80 ± 0.19) 呈显著降低 ($P<0.05$), 说明转染成功 (Figure 1)。

2.3 CCK-8 法检测 miR-885 对 HCT116 细胞活性的影响

为了进一步验证在奥沙利铂治疗结直肠癌敏感性中的作用, 我们利用 CCK-8 法检测下调 miR-885 后, 对用奥沙利铂处理过的 HCT116 细胞活性的影响。结果显示, 72h 后, 与 L-OHP/miR-NC 组 (0.77 ± 0.14) 相比, L-OHP/miR-885 inhibitor 组 (0.48 ± 0.23)

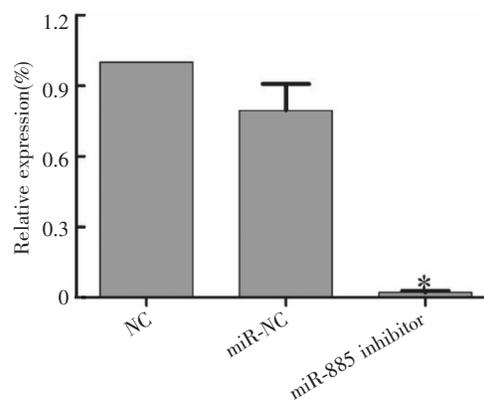
细胞活性降低 ($P<0.05$), 说明抑制 miR-885 能够降低 HCT116 细胞的活性 (Figure 2)。

2.4 Transwell 法检测 miR-885 对 HCT116 细胞侵袭能力的影响

我们利用 Transwell 法检测了 miR-885 对 HCT116 细胞侵袭能力的影响, 蓝紫色代表侵袭的细胞, 结果显示, 与 L-OHP/miR-NC 组 (169 ± 25) 相比, L-OHP/miR-885 inhibitor 组 (28 ± 9) 细胞的侵袭数量减少 ($P<0.05$), 说明抑制 miR-885 能够降低 HCT116 细胞的侵袭能力 (Figure 3)。

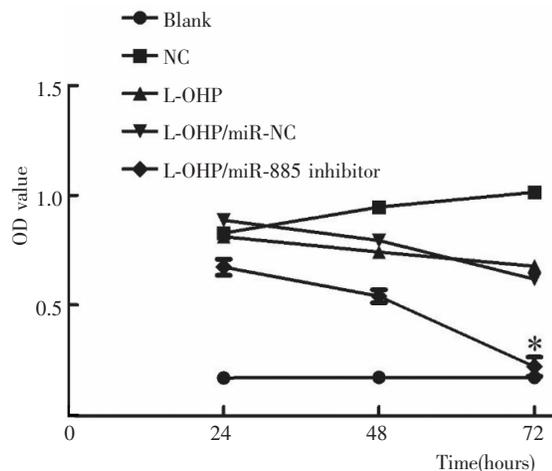
2.5 流式细胞术检测 miR-885 对 HCT116 细胞周期的影响

奥沙利铂能够诱导结直肠癌细胞发生细胞周期阻滞, 我们利用流式细胞术检测了 miR-885 对结直肠癌细胞周期的作用, 结果显示, 与 NC 组 G_0/G_1 期



Note: * : $P<0.05$, compared to the miR-NC group

Figure 1 The detection of transfection efficiency of miR-885



Note: * : $P<0.05$, compared to the L-OHP/miR-NC group

Figure 2 Knockdown of miR-885 inhibited the cell viability

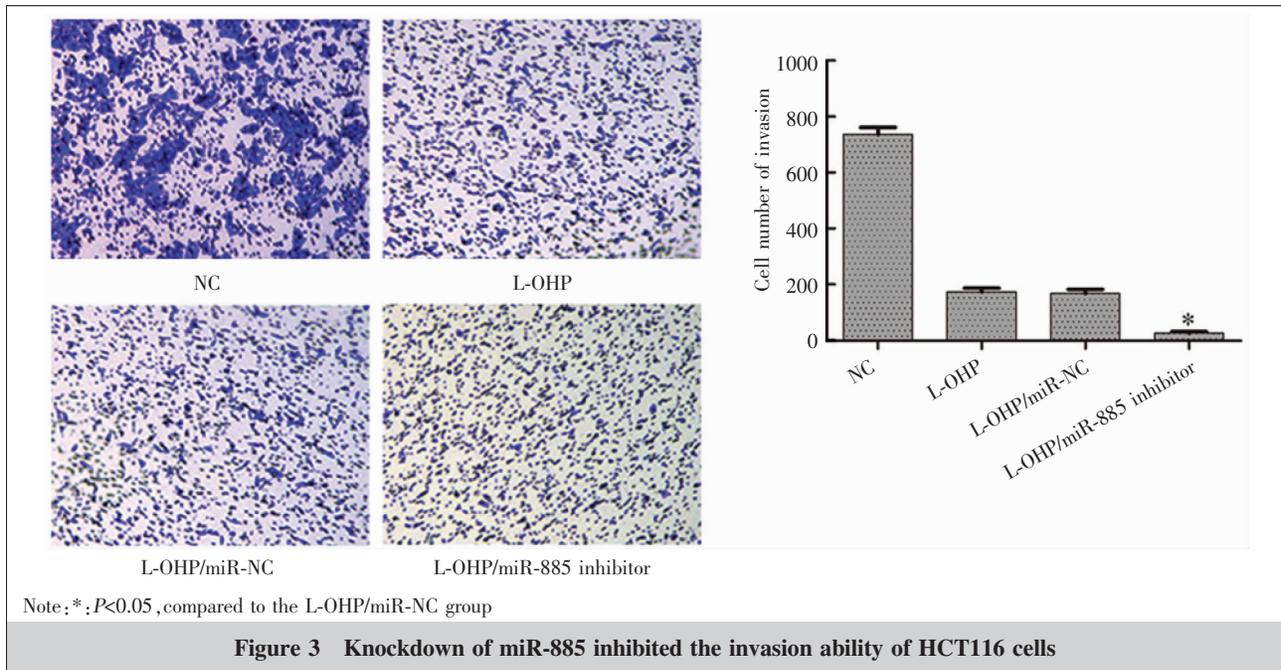


Figure 3 Knockdown of miR-885 inhibited the invasion ability of HCT116 cells

(42.27 ± 3.33) 相比, L-OHP 组 (3.33 ± 0.41) 细胞比例降低 ($P < 0.001$), 与 NC 组 S 期 (32.19 ± 2.29) 相比, L-OHP 组 (53.29 ± 3.04) 细胞比例增多 ($P < 0.05$), 与 NC 组 (16.32 ± 2.29) G_2/M 期相比, L-OHP 组 (4.83 ± 0.76) 细胞比例减少 ($P < 0.05$), 说明奥沙利铂能够使 HCT116 细胞发生 S 期阻滞。同时, 与 L-OHP/miR-NC 组 (5.07 ± 0.31) G_0/G_1 期相比, L-OHP/miR-885 inhibitor 组 (45.59 ± 1.95) 细胞比例增加 ($P < 0.001$), 与 L-OHP/miR-NC 组 (42.71 ± 2.58) S 期相比, L-OHP/miR-885 in-

hibitor 组 (12.72 ± 1.60) 细胞比例降低 ($P < 0.001$), 与 L-OHP/miR-NC 组 (18.19 ± 1.30) G_2/M 期相比, L-OHP/miR-885 inhibitor 组 (2.55 ± 0.51) 细胞比例减少 ($P < 0.01$), 说明下调 miR-885 后, HCT116 细胞发生 G_0/G_1 期阻滞 (Figure 4)。

3 讨论

结肠直肠癌是发病率较高的消化系统恶性肿瘤,

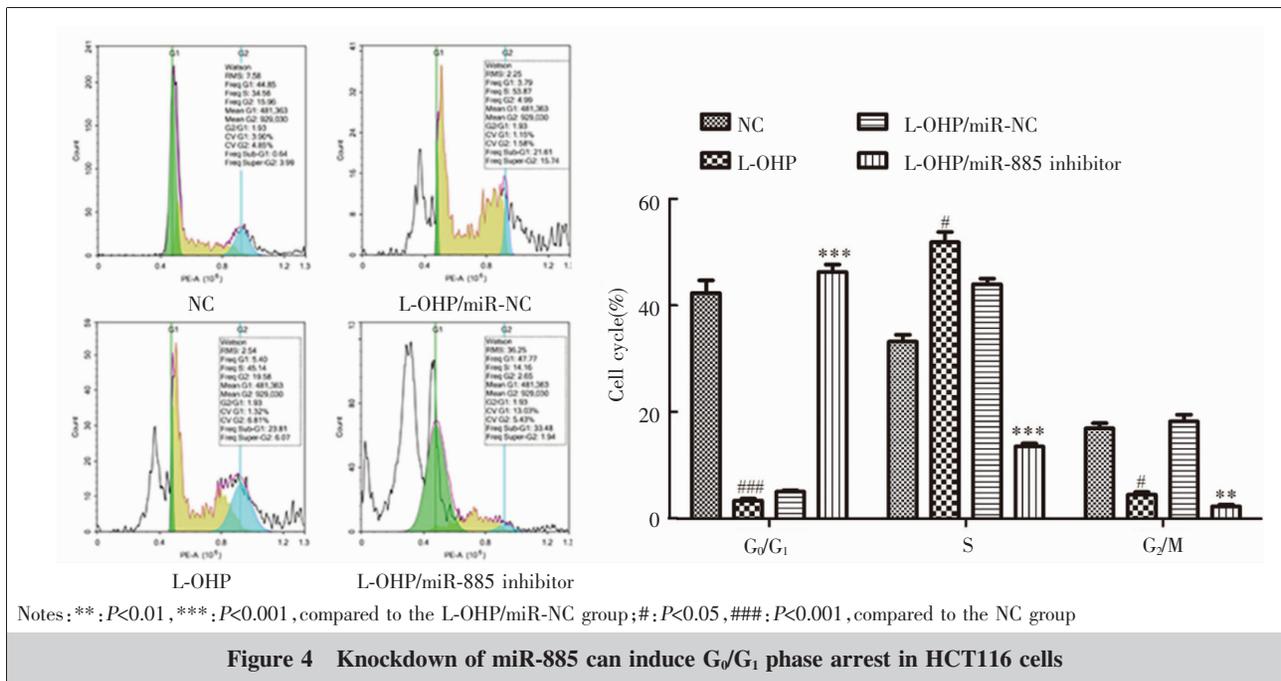


Figure 4 Knockdown of miR-885 can induce G_0/G_1 phase arrest in HCT116 cells

因早期症状不明显,导致早期诊断率较低,患者出现较明显的临床症状时,已是中晚期,从而导致患者的5年生存率仅10%。化疗药物成为晚期结直肠癌患者的主要治疗手段。MicroRNAs(miRNAs)是一种内源性非编码小RNA,长度约为22个核苷酸。其通过与靶mRNA结合来抑制基因表达^[4]。研究表明,miRNA可能有助于调节癌症的发生发展和耐药^[5]。MiR-885已被报道在胰腺癌和乳腺癌中上调^[6]。在乳腺癌中,miR-885靶向E2F转录因子1的3'-UTR下调其表达,从而调控人乳腺癌MCF-7细胞的增殖。研究发现miR-885在骨肉瘤组织下调,通过调节β连环蛋白抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和入侵,与肿瘤大小、TNM分期和淋巴结转移密切相关^[7]。有研究表明,miR-885通过抑制Wnt/β-catenin信号通路来抑制肝细胞癌转移^[8]。有研究表明miR-885在肝癌中通过沉默己糖激酶2负向调控Warburg效应。

奥沙利铂主要是通过铂-DNA复合物破坏DNA正常结构从而抑制DNA复制和转录诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。奥沙利铂作为结直肠癌化疗的主要代表,对患者的生存有益,然而结直肠癌对奥沙利铂耐药导致治疗效果大打折扣,使患者的预后不佳。然而,目前miR-885对结直肠癌奥沙利铂化疗敏感性的影响尚不清楚,因此,本文旨在探究miR-885对结直肠癌奥沙利铂化疗敏感性的影响。

在我们的研究中,我们对比分析了奥沙利铂耐药和敏感的结直肠癌组织中miR-885的表达量,我们发现miR-885在耐药结直肠癌组织中的表达增加,然后我们利用HCT116结直肠癌细胞,通过转染miR-885 inhibitor使HCT116细胞的miR-885表达降低,加入奥沙利铂,模拟化疗,检测细胞的活性、侵袭能力以及细胞周期的变化。实验结果表明,与L-OHP/miR-NC组相比,L-OHP/miR-885 inhibitor组的HCT116细胞的活性更低,而且随着培育时间呈递减趋势;细胞的侵袭能力降低;细胞周期发生G₀/G₁期阻滞,出现了早期凋亡的现象。

总之,通过我们的实验发现miR-885能够降低

结直肠癌细胞HCT116对奥沙利铂的敏感性,这为探究miRNA影响结直肠癌恶性生物学行为提供一个新的理论依据,为逆转结直肠癌奥沙利铂耐药提供新的靶点研究策略,然而我们还需进一步的研究miR-885降低结直肠癌敏感性的具体机制。

参考文献:

- [1] Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells[J]. *Med Sci(Basel)*, 2018, 6(2):31.
- [2] Guglielmo A, Staropoli N, Giancotti M, et al. Personalized medicine in colorectal cancer diagnosis and treatment: a systematic review of health economic evaluations [J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2018, 16:2.
- [3] Benson A, Venook A, Cederquist L, et al. Colon cancer, version 1. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3):370-398.
- [4] Lin J, Chuang CC, Zuo L. Potential roles of microRNAs and ROS in colorectal cancer: diagnostic biomarkers and therapeutic targets[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17328-17346.
- [5] Su M, Qin B, Liu F, et al. MiR-885-5p upregulation promotes colorectal cancer cell proliferation and migration by targeting suppressor of cytokine signaling [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1):65-72.
- [6] Xiang Y, Lu DL, Li JP, et al. Myocardin inhibits estrogen receptor alpha-mediated proliferation of human breast cancer MCF-7 cells via regulating microRNA expression [J]. *IUBMB Life*, 2016, 68:477-487.
- [7] Liu Y, Bao Z, Tian W, et al. MiR-885-5p suppresses osteosarcoma proliferation, migration and invasion through regulation of β catenin[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2):1996-2004.
- [8] Zhang Z, Yin J, Yang J, et al. MiR-885-5p suppresses hepatocellular carcinoma metastasis and inhibits Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):75038-75051.
- [9] Xu F, Yan JJ, Gan Y, et al. MiR-885-5p negatively regulates warburg effect by silencing hexokinase 2 in liver cancer[J]. *Mol Ther Nucl Acids*, 2019, 18:308-319.