

细胞凋亡在结肠癌治疗中作用的研究进展

赵相轩, 温 锋, 任 莹, 卢再鸣

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

摘 要: 在中国, 结肠癌发病率仅次于胃癌。对结肠癌目前仍没有有效的治疗方法。早期手术切除后易复发和放化疗无效是目前亟待解决的问题。细胞凋亡(细胞程序性死亡)异常通常被认为是人类恶性肿瘤发生的根源所在, 也是导致结肠癌对放化疗不敏感的重要因素。因此, 探明结肠癌细胞内凋亡异常信号通路, 找到关键调节靶分子, 将有助于结肠癌的预防、诊断和治疗。本文通过归纳分析当前已报道结肠癌相关凋亡调节因子以及相应药物制剂的研究进展, 以期对结肠癌临床细胞凋亡治疗提供有价值的线索和思路。

主题词: 细胞凋亡; 结肠肿瘤; 靶向药物; 信号转导

中图分类号: R735.3⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)11-0946-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.11.B015

Research Progress on the Roles of Apoptosis in Colon Cancer Therapy

ZHAO Xiang-xuan, WEN Feng, REN Ying, et al.

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract: Deregulation of apoptosis (programmed cell death) plays key roles in the tumorigenesis and chemotherapy resistance of human colon cancer. To understand the key pathways and to find the essential modulating molecule of apoptosis will contribute to prevention, diagnosis and treatment of colon cancer. This review outlines the recent advances of colon cancer-related apoptotic molecules and corresponding interventional agents. We hope that it may provide useful clues and direction for preclinical or clinical intervention of colon cancer-related apoptosis.

Subject words: apoptosis; colon neoplasms; target drug; signal transduction

结肠癌(colon cancer, CC)是世界范围内第三大恶性肿瘤。近年来, 随着饮食习惯的改变, 我国结肠癌的发病率也不断攀升, 位居恶性肿瘤第5。结肠癌的治疗仍以早期发现切除、放化疗等传统手段为主。转移复发和对放化疗产生抗性是结肠癌治疗面临的最主要问题^[1]。癌细胞最大的特点就是凋亡通路受阻而无限增殖, 通过诱导癌变细胞重新进入凋亡是癌症治疗研究热点之一。因此, 进一步明确结肠癌细胞凋亡的分子机制, 探索找到特异性的凋亡信号通路和标志性分子, 通过诱导癌变细胞凋亡而将其清除, 是治疗结肠癌非常有潜力的途径。本综述通

过追踪国内外近5年有关细胞凋亡在结肠癌治疗中应用的相关研究文献, 对诱导结肠癌细胞凋亡关键蛋白信号通路:p53、APC、RAS、AIF、TRAIL和microRNA在结肠癌发生、发展和治疗中的作用进行总结分析, 以期促进我国结肠癌治疗相关领域的发展。

1 p53

抑癌蛋白p53能够在各种应激条件下诱导细胞周期阻滞、细胞衰老和细胞凋亡。p53基因在人类结肠癌突变或缺失率高达80%, 其中近端结肠(proximal colon)占35%, 远端结肠(distal colorectal)占45%。这种突变与结肠癌进展和对放化疗不敏感有密切关系^[2]。基础研究和临床试验均证明重新激活和恢复正常p53活性具有抗癌效果。首先, 通过恢复p53下

基金项目: 国家自然科学基金(31371425); 国家自然科学基金(31240025); 辽宁省自然科学基金(2013023056); 国家自然科学基金(81301265)

通讯作者: 卢再鸣, 教授, 博士; 中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁省沈阳市三好街36号(110004); E-mail: luzm@sj-hospital.org

收稿日期: 2016-06-12; **修回日期:** 2016-07-20

游靶基因表达诱导细胞凋亡。如 *ATF3* 是受 *p53* 调控的靶基因之一,能够诱导死亡受体 DR5 表达。外源导入 *ATF3* 能够诱导死亡受体 DR5 上调,进而导致 *p53* 突变型结肠癌 HT29 细胞凋亡。*siRNA* 抑制 *ATF3* 表达能够显著促进 HCT116 结肠癌细胞移植瘤生长^[3,4]。其次,通过 *p53* 激活剂重新激活细胞内 *p53*。*MDM2* 为 *p53* 泛素化降解关键蛋白酶,抑制 *MDM2* 活性可以稳定细胞内 *p53* 存在。*MDM2* 特异性抑制剂 MI-43 和 MI-219 处理结肠癌细胞能够恢复 *p53* 靶蛋白如 *p21*、*Puma* 和 *Noxa* 表达而诱导结肠癌细胞周期阻滞和凋亡^[5,6]。*Nutlin-3* 和 *RITA* 是另外两种能够抑制 *p53* 降解而将其重新激活的抑制剂,均表现出良好的抑制结肠癌移植瘤生长特性。第三,恢复突变型 *p53* 功能。*p53* 基因突变后产生的突变型 *p53* 由抑癌蛋白转变为癌蛋白,使得癌细胞恶性程度更高。一方面人们开发出专门抑制突变型 *p53* 的抑制剂,如 *PRIMA-1MET* 目前已经进入 II 期临床试验,用于治疗前列腺癌。*PRIMA-1MET* 也被证实不仅能诱导体外培养 *p53* 突变型 SW480 和 HCT116 细胞凋亡,还能显著抑制两种结肠癌细胞裸鼠移植瘤生长^[7]。另外一方面可以通过外源导入野生型 *p53* 代替突变 *p53* 功能。研究表明腺病毒载体 *rAd-p53* 基因导入能够显著增敏 5-Fu 诱导的 SW480 细胞小鼠移植瘤生长抑制^[8]。*p53* 基因恢复表达是基因治疗中最有潜力靶点之一。研究更为安全和高效的 *p53* 基因表达载体将会促进其在结肠癌治疗中的应用。

2 APC

Adenomatous polyposis coli(*APC*)基因位于5q21-22 染色体上,为一重要抑癌基因。*APC* 参与调控的 Wnt/ β -catenin 信号通路对于肠道上皮细胞维持稳定至关重要。结肠癌中 *APC* 基因突变能够导致 β -catenin 结合位点缺失, β -catenin 不能被降解而在胞浆中积累。没有 *APC* 结合的 β -catenin 能够进入细胞核激活癌基因 *c-myc*、细胞周期蛋白 Cyclin 和 *Mad1* 转录表达,这可能是 *APC* 基因异常与结肠癌进展有关的原因之一。*APC* 突变导致的功能缺失与家族性结肠腺瘤状息肉(familial adenomatous polyposis, FAP)有关^[9]。在结肠癌组织中 *APC* 基因突变

率高达 80%^[10]。口服 Fibersol-2 能通过增加细胞内氧自由基 ROS 水平诱导 *APC* 表达缺失 SW480 细胞凋亡,动物实验还显示 Fibersol-2 能显著减少 *APC* 基因突变小鼠肠道内多发性息肉数量,表明 Fibersol-2 能修复 *APC* 突变导致的凋亡通路异常^[11]。海洋真菌 *Neosartorya pseudofischeri* 代谢物胶霉素 Gliotoxin 能通过抑制 *APC* 突变后高活性的 Wnt/ β -catenin 通路诱导 HCT116、SW620 和 HT-29 结肠癌细胞凋亡^[12]。大米(brewers' rice)水提物 WBR 能通过下调 Wnt 通路蛋白 β -catenin、cyclin D1 和 *c-myc* 诱导 HT29 细胞凋亡和生长抑制,WBR 还能显著抑制诱导性大鼠结肠癌生长^[13]。Cristofaro 等^[14]报道了通过外源导入野生型 *APC*(wild type *APC*)能够有效恢复 HT29 结肠癌细胞内 Wnt 信号通路;*APC* 基因高表达能够诱导 HT29 凋亡、细胞周期阻滞和衰老,表明 *APC* 的确参与了细胞凋亡调控。车前果壳 *Plantago ovata* husk 经肠道细菌发酵后的产物能显著诱导体外培养 Caco-2、HCT116、LoVo、HT-29 和 SW480 细胞凋亡和生长抑制^[15]。Schumacher 等^[16]更是报道了类黄酮(Flavon)处理 *APC* 突变的结肠癌小鼠能诱导 Pgp(phosphoglycoprotein)蛋白上调而促进肿瘤的生长。总之,*APC* 基因表达进行分析,不仅可以有利于结肠癌高危人群筛查,而且为临床用药提供敏感性判断。导入野生型 *APC* 基因进行突变修复能有效增敏放化疗诱导细胞凋亡。

3 RAS

人类结肠癌约有 75%会出现 *RAS* 基因突变^[17]。在 H-RAS、K-RAS 和 N-RAS 三个成员中,K-RAS 在结肠癌中的突变率达 30%~50%^[18]。突变的 *K-RAS* 能够持续性激活 MAPK、MEK、AKT、ERK 等细胞增殖信号通路,使得癌细胞在没有生长因子存在的情况下也能存活;突变 *K-RAS* 还能诱发炎症反应,促进了癌症的进展和转移,同时也是癌细胞对各种放化疗产生抗性的主要因素之一^[19]。*RAS* 下游 MEK 抑制剂 Bevacizumab 和 Oxaliplatin 联合应用用于治疗属于临床一线治疗结肠癌药物。另外一种 MEK 抑制剂 Selumetinib 与拓扑异构酶抑制剂 Irinotecan 联合应用治疗 *RAS* 突变结肠癌已经进入 II 期临床试验^[20]。研究还发现 *K-RAS* 突变结肠癌对表皮生长

因子受体 EGFR 抑制剂诱导细胞凋亡不敏感。Panitumumab 和 Bevacizumab 联合 FOLFOX4 方案能够分别显著延长正常 RAS 结肠癌患者中位生存期和 K-RAS 突变结肠癌患者中位生存期^[21]。Gaur 等^[22]报道 Dovotinib 与 Oxaliplatin 联合使用能够阻断 MAPK 和 Akt 通路,显著诱导 RAS-RAF 突变型细胞株 HCT-116、HT-29、SW-480、CaCO₂ 和 LS174T 细胞凋亡。裸鼠移植瘤实验显示两种药物联合作用有效抑制肿瘤内部血管生成和细胞生长抑制。通过基因沉默 Raf 抑制 RAS 信号通路能直接诱导包括 HCT116、HT29 和 Colo205 在内的结肠癌细胞凋亡和生长抑制。MEK 抑制剂 U0126 能显著增强 RAF 基因沉默诱导的三种结肠癌细胞凋亡,表明多位点联合作用对结肠癌细胞杀伤能力更强^[23]。RAS 突变对于结肠癌化疗诱导肿瘤细胞凋亡和生长抑制敏感性直接相关,应成为结肠癌诊断和个性化治疗的一个标志分子。

4 AIF

凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)位于线粒体内外膜之间。在线粒体氧化还原代谢和生物产能中发挥重要作用。在凋亡因素的刺激下,线粒体外膜通透性发生改变,AIF 发生切割激活而进入胞浆。活化的 AIF 能够与胞浆中的 Cyclophilin A 结合后进入细胞核而诱导 DNA 切割。*p53* 突变使得 HT29 结肠癌细胞对化疗药物诱导细胞凋亡具有普遍抗性。但 Sulindac 可以诱导这种 *p53* 突变型 HT29 细胞 AIF 依赖型凋亡^[24]。AIF 参与了 Doxycycline 诱导普通型 HT29、Colo205、DLD-1、HCT15、LS174T 和 SW480 等结肠癌细胞凋亡^[25]。类似地,Curcumin、Chlorophyllin 和 Chlorophyll 诱导 HCT116 凋亡, Flavone、Econazole、Denbinobin 和 Meclizine 诱导的 Colo205 细胞凋亡均与 AIF 释放入核有关。AIF 参与诱导的细胞凋亡受到热休克蛋白 HSP70(heat shock protein 70)调控。通过外源导入突变型 HSP70 替代细胞内正常 HSP70 对 AIF 的抑制作用,能有效增敏 Staurosporine 和 Cisplatin 诱导的 SW480 和 HT29 细胞凋亡。Eco(50mg/kg)或 Denbinobin(50mg/kg)诱导的 Colo205 细胞移植瘤抑制实验也证实了 AIF 在体内也介导了化疗药物诱导的凋亡作用。通过对比分

析人正常和癌变结肠癌组织内 AIF 表达,人们发现在癌变组织中存在 AIF 基因突变。因此,AIF 依赖型的凋亡通路受阻以及 AIF 在线粒体内功能的转变应成为结肠癌发生、发展和治疗研究的重点关注方向。

5 TRAIL

肿瘤致死因子相关凋亡诱导蛋白 TRAIL 是机体防御系统清除有害细胞的重要细胞因子。TRAIL 与死亡受体 4/5(death receptor 4/5)结合能够特异性诱导肿瘤细胞凋亡,而对正常细胞没有明显的凋亡诱导作用^[26]。然而临床研究发现绝大部分结肠癌细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡具有抗性,提示我们 TRAIL 诱导细胞凋亡受阻可能与结肠癌发生密切相关。恢复癌变细胞对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性,将会推动 TRAIL 在治疗结肠癌中的应用。数据表明临床化疗药物,如 Cisplatin、Byturate、Camptothecin、CPT-11、Etoposide、Doxorubicin、Interferon- γ 、Sulindac、PS-341、MG132、Resveratrol、Tunicamycin 和 Nitroprusside 与 TRAIL 联合应用能够增敏抗药性结肠癌细胞凋亡^[27]。最新研究表明 Niacin(维生素 B3)能够与 TRAIL 联合通过细胞自噬作用诱导抗药性 HCT116 细胞凋亡。Shogaol(姜烯酚)能上调死亡受体 DR5 表达和下调 Survivin 癌蛋白表达诱导抗性 HCT116、Caco-2 和 SW620 细胞凋亡^[28]。由于 TRAIL 属于内源性蛋白,进入人体后不易产生免疫反应,在化疗治疗结肠癌中具有强大的应用价值。但由于 TRAIL 蛋白极易降解,半衰期太短,因此 TRAIL 蛋白在体内的存在时间是影响其临床应用主要因素之一。

6 microRNA

microRNA(miRNA/miR)为非编码性单链小 RNA。miR 主要通过诱导目标 mRNA 降解来实现转录后基因调控。数据表明 miR 参与了癌症发生、进展、浸润和血管生成。miR 的表达与分布变化与结肠癌的诊断和预后密切相关。Nie 等^[29]报道与正常结肠黏膜相比,miR365 在临床结肠癌患者组织(61/97)和体外培养细胞株 HT29、LoVo、SW480 和 SW620 表达均

显著降低。外源导入 miRNA365 能诱导结肠癌 HT29 或 LoVo 细胞周期阻滞和增敏 5-Fu 诱导细胞凋亡、抑制 HT29 裸鼠移植瘤生长。癌组织中 miR365 表达水平和中位生存期呈正相关,与肿瘤进展负相关。He 等^[30]报道与正常结肠组织细胞相比,miR218 在 Caco2、HT29、SW620、HCT116 和 LoVo 细胞中表达明显降低。分析 46 对结肠癌和癌旁组织 miR218 表达发现,45 个结肠癌样本出现 miR218 明显降低。细胞内过表达 miR218 能够诱导 HCT116 和 HT29 细胞凋亡、生长抑制、克隆形成能力下降。miR218 抑瘤功能的实现可能通过 BMI-1 抑制 p53 和 CDK4 表达实现^[31]。Yang 等^[32]报道 miR-342-5p 和 miR-608 高表达不仅体外能诱导 SW480 和 SW620 生长抑制和凋亡,还能抑制小鼠移植瘤生长^[32]。截至目前为止,已报道可诱导结肠癌细胞增殖抑制和凋亡的 miRNA 不下 30 余种^[33],可以得出的结论是结肠癌组织内 miRNA 表达均降低,在同一细胞内部可出现多个可以调节癌细胞增殖和凋亡的 miRNA。miRNA 存在半衰期长、特异性强等优势,研究安全性高、表达效率高和亲和性强的 miRNA 导入体系将会推动结肠癌的生物基因治疗。

7 小结与展望

综上所述,有关结肠癌发生、发展和抗药性机制尚未明确。细胞凋亡通路受阻或转变是包括结肠癌在内恶性肿瘤的共有特征。p53、APC、RAS、AIF、TRAIL 和 microRNA 在蛋白或基因水平上的变异均可导致凋亡缺失。进一步深入研究上述关键凋亡通路,找到结肠癌特异性分子靶点,结合体外细胞培养实验结合临床个性化病理诊断分析,并在动物模型和临床试验中进行验证,将强而有力地推动结肠癌治疗。

参考文献:

- [1] Zhang Q,Sha S,Xu B,et al. Prevalence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis;a retrospective, monocenter study in China[J]. J Cancer Res Ther,2015, 11(4):899-903.
- [2] Li XL,Zhou J,Chen ZR,et al. P53 mutations in colorectal cancer-molecular pathogenesis and pharmacological reactivation[J]. World J Gastroenterol,2015,21(1):84-93.
- [3] Edagawa M,Kawauchi J,Hirata M,et al. Role of activating transcription factor 3 (ATF3) in endoplasmic reticulum (ER) stress-induced sensitization of p53-deficient human colon cancer cells to tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis through up-regulation of death receptor 5 (DR5) by zerumbone and celecoxib[J]. J Biol Chem,2014,289(31): 21544-21561.
- [4] Taketani K,Kawauchi J,Tanaka-Okamoto M,et al. Key role of ATF3 in p53-dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells[J]. Oncogene,2012, 31(17):2210-2221.
- [5] Azmi AS,Philip PA,Beck FW,et al. MI-219-zinc combination:a new paradigm in MDM2 inhibitor-based therapy [J]. Oncogene,2011,30(1):117-126.
- [6] Shangary S,Ding K,Qiu S,et al. Reactivation of p53 by a specific MDM2 antagonist (MI-43) leads to p21-mediated cell cycle arrest and selective cell death in colon cancer [J]. Mol Cancer Ther,2008,7(6):1533-1542.
- [7] Li XL,Zhou J,Chan ZL,et al. PRIMA-1met (APR-246) inhibits growth of colorectal cancer cells with different p53 status through distinct mechanisms[J]. Oncotarget, 2015,6(34):36689-36699.
- [8] Xie Q,Liang BL,Wu YH,et al. Synergistic anticancer effect of rAd/P53 combined with 5-fluorouracil or iodized oil in the early therapeutic response of human colon cancer in vivo[J]. Gene,2012,499(2):303-308.
- [9] Poovorawan K,Suksawatamnuay S,Sahakitrungruang C,et al. Colon cancer prevention by detection of APC gene mutation in a family with attenuated familial adenomatous polyposis[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2012,13(10):5101-5104.
- [10] Kwong LN,Dove WF. APC and its modifiers in colon cancer[J]. Adv Exp Med Biol,2009,656:85-106.
- [11] Sancho SC,Olson SL,Shimomura K,et al. Fibersol-2 induces apoptosis of apc-deficient colorectal cancer (SW480) cells and decreases polyp formation in apc MIN mice[J]. Cancer Biol Ther,2016,17(6):657-663.
- [12] Chen J,Wang C,Lan W,et al. Gliotoxin inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells[J]. Mar Drugs,2015,13(10):6259-6273.
- [13] Tan BL,Norhaizan ME,Huynh K,et al. Water extract of brewers' rice induces apoptosis in human colorectal cancer cells via activation of caspase-3 and caspase-8 and downregulates the Wnt/beta-catenin downstream signaling pathway in brewers' rice-treated rats with azoxymethane-induced colon carcinogenesis[J]. BMC Complement Altern

- Med, 2015, 15:205.
- [14] Cristofaro M, Contursi A, D'Amore S, et al. Adenomatous polyposis coli (APC)-induced apoptosis of HT29 colorectal cancer cells depends on mitochondrial oxidative metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 (9): 1719–1728.
- [15] Sohn VR, Giros A, Xicola RM, et al. Stool-fermented *Plantago ovata* husk induces apoptosis in colorectal cancer cells independently of molecular phenotype[J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(11):1591–1602.
- [16] Schumacher M, Hautzinger A, Rossmann A, et al. Potential role of P-gp for flavone-induced diminished apoptosis and increased adenoma size in the small intestine of APC(min/+) mice[J]. *Cancer Invest*, 2011, 29(6):396–404.
- [17] Subramanian RR, Yamakawa A. Combination therapy targeting Raf-1 and MEK causes apoptosis of HCT116 colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5):1855–1862.
- [18] Szpon L, Stal A, Zawadzki M, et al. K-ras gene mutation as an early prognostic marker of colon cancer [J]. *Pol Przegl Chir*, 2016, 88(1):15–19.
- [19] Goel S, Huang J, Klampfer L. K-Ras, intestinal homeostasis and colon cancer[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2015, 10(1):73–81.
- [20] Hochster HS, Uboha N, Messersmith W, et al. Phase II study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) plus irinotecan as second-line therapy in patients with K-RAS mutated colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(1):17–23.
- [21] Bronte G, Silvestris N, Castiglia M, et al. New findings on primary and acquired resistance to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer; do all roads lead to RAS? [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):24780–24796.
- [22] Gaur S, Chen L, Ann V, et al. Dovitinib synergizes with oxaliplatin in suppressing cell proliferation and inducing apoptosis in colorectal cancer cells regardless of RAS-RAF mutation status[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:21.
- [23] Subramanian RR, Yamakawa A. Combination therapy targeting Raf-1 and MEK causes apoptosis of HCT116 colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5):1855–1862.
- [24] Park YC, Jeong JH, Park KJ, et al. Sulindac activates nuclear translocation of AIF, DFF40 and endonuclease G but not induces oligonucleosomal DNA fragmentation in HT-29 cells[J]. *Life Sci*, 2005, 77(16):2059–2070.
- [25] Nanda N, Dhawan DK, Bhatia A, et al. Doxycycline promotes carcinogenesis & metastasis via chronic inflammatory pathway; an in vivo approach[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151539.
- [26] Dai X, Zhang J, Arfuso F, et al. Targeting TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor by natural products as a potential therapeutic approach for cancer therapy[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240(6):760–773.
- [27] Stolfi C, Pallone F, Monteleone G. Molecular targets of TRAIL-sensitizing agents in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7):7886–7901.
- [28] Hwang JS, Lee HC, Oh SC, et al. Shogaol overcomes TRAIL resistance in colon cancer cells via inhibiting of survivin[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11):8819–8829.
- [29] Nie J, Liu L, Zheng W, et al. microRNA-365, down-regulated in colon cancer, inhibits cell cycle progression and promotes apoptosis of colon cancer cells by probably targeting Cyclin D1 and Bcl-2 [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (1):220–225.
- [30] He X, Dong Y, Wu CW, et al. MicroRNA-218 inhibits cell cycle progression and promotes apoptosis in colon cancer by downregulating BMI1 polycomb ring finger oncogene [J]. *Mol Med*, 2012, 18:1491–1498.
- [31] Li PL, Zhang X, Wang LL, et al. MicroRNA-218 is a prognostic indicator in colorectal cancer and enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis by targeting BIRC5 [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(12):1484–1493.
- [32] Yang H, Li Q, Niu J, et al. microRNA-342-5p and miR-608 inhibit colon cancer tumorigenesis by targeting NAA10[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):2709–2720.
- [33] Amirkhah R, Schmitz U, Linnebacher M, et al. MicroRNA-mRNA interactions in colorectal cancer and their role in tumor progression[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(3):129–141.