

• 论 著 •

## miR-155-5p 通过调控 KDM4C 对胃癌细胞增殖和凋亡的影响\*

黄丹<sup>1</sup>, 许汉兵<sup>2△</sup>1. 武汉市汉口医院消化内科, 湖北武汉 430000; 2. 武汉市第三医院/武汉大学  
同仁医院普外科, 湖北武汉 430000

**摘要:**目的 探索微小 RNA-155-5p(miR-155-5p)通过调控组蛋白赖氨酸脱甲基酶 4C(KDM4C)对胃癌(GC)细胞增殖和凋亡的影响。方法 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)和免疫印迹(Western blotting)测定体外培养的人 GC 细胞株(AGS、BGC-823、HGC-27)及胃黏膜上皮细胞(GES-1)中 miR-155-5p、KDM4C mRNA 及蛋白的水平,双荧光素酶报告分析 miR-155-5p 和 KDM4C 的关系。将 AGS 细胞随机分为 Control 组、miR-NC 组、miR-155-5p mimics 组、miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组、miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C 组。采用 RT-qPCR 测定各组 miR-155-5p、KDM4C mRNA 表达, WST-1 试验测定各组细胞的增殖, 划痕试验测定各组细胞的迁移, Transwell 试验测定各组细胞的侵袭, 流式细胞术测定各组细胞的凋亡, Western blotting 测定各组细胞中增殖细胞核抗原(PCNA)、裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved caspase-3)、KDM4C 蛋白水平。结果 人 GC 细胞株中 miR-155-5p 低表达( $P < 0.05$ ), KDM4C mRNA 及蛋白高表达( $P < 0.05$ )。双荧光素酶报告显示, WT-KDM4C + miR-155-5p mimics 组和 WT-KDM4C + mimics-NC 组比较, 荧光素酶活性减弱( $P < 0.05$ )。miR-155-5p mimics 组和 miR-NC 组、Control 组比较, AGS 细胞的存活率、PCNA、划痕愈合率、侵袭数、KDM4C mRNA 和蛋白表达水平降低, 而 miR-155-5p、凋亡率、cleaved caspase-3 表达水平升高( $P < 0.05$ ); miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C 组和 miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组、miR-155-5p mimics 组比较, AGS 细胞的存活率、PCNA、划痕愈合率、侵袭数、KDM4C mRNA 和蛋白表达水平升高, 而 miR-155-5p、凋亡率、cleaved caspase-3 表达水平降低( $P < 0.05$ ); miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组、miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C 组与 miR-NC 组和 Control 组相比, AGS 细胞的存活率、PCNA、划痕愈合率、侵袭数、KDM4C mRNA 和蛋白水平降低, 而 miR-155-5p、凋亡率、cleaved caspase-3 水平升高( $P < 0.05$ )。结论 过表达 miR-155-5p 可靶向下调 KDM4C 表达, 进而抑制 GC 细胞的增殖及转移, 促进细胞凋亡。

**关键词:**微小 RNA-155-5p; 组蛋白赖氨酸脱甲基酶 4C; 胃癌; 细胞增殖; 细胞凋亡**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.10.001 **中图法分类号:**R735.2**文章编号:**1673-4130(2026)10-1153-07 **文献标志码:**A**MiR-155-5p regulates the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by modulating KDM4C\***HUANG Dan<sup>1</sup>, XU Hanbing<sup>2△</sup>

1. Department of Gastroenterology, Wuhan Hankou Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China;

2. Department of General Surgery, Wuhan Third Hospital/Wuhan University

Tongren Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China

**Abstract: Objective** To explore the impacts of microRNA-155-5p (miR-155-5p) on the proliferation and apoptosis of gastric cancer (GC) cells by regulating lysine specific demethylase 4C (KDM4C). **Methods** The levels of miR-155-5p, KDM4C mRNA and protein in human gastric cancer cell lines (AGS, BGC-823, HGC-27) and gastric mucosal epithelial cells (GES-1) cultured in vitro were determined by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) and Western blotting. The relationship between miR-155-5p and KDM4C was analyzed by dual luciferase reporter assay. AGS cells were randomly divided into Control group, miR-NC group, miR-155-5p mimics group, miR-155-5p mimics + pcDNA-NC group, and miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C group. RT-qPCR was used to determine the expression of miR-155-5p and KDM4C mRNA in each

\* 基金项目:武汉市医学科研项目(WX19Q30)。

作者简介:黄丹,女,医师,主要从事消化道肿瘤方向研究。△ 通信作者, E-mail:wiwt34@163.com。

group, WST-1 assay was used to determine the proliferation of cells in each group, scratch test was used to determine the migration of cells in each group, Transwell test was used to determine the invasion of cells in each group, flow cytometry was used to determine the apoptosis of cells in each group, and Western blotting was used to determine the levels of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cleaved caspase-3, and KDM4C protein in each group. **Results** MiR-155-5p was lowly expressed in human GC cell lines, while KDM4C mRNA and protein were highly expressed ( $P < 0.05$ ). The dual luciferase report showed that compared with the WT-KDM4C+mimics-NC group, the luciferase activity of the WT-KDM4C+miR-155-5p mimics group was weakened ( $P < 0.05$ ). Compared with the miR-155-5p mimics group and the miR-NC group, the survival rate, PCNA, scratch healing rate, invasion number, KDM4C mRNA and protein expression levels of AGS cells were decreased, while the miR-155-5p, apoptosis rate, and cleaved caspase-3 expression levels were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the miR-155-5p mimics+pcDNA-KDM4C group and the miR-155-5p mimics+pcDNA-NC group, and the miR-155-5p mimics group, the survival rate, PCNA, scratch healing rate, invasion number, KDM4C mRNA and protein expression levels of AGS cells were increased, while the miR-155-5p, apoptosis rate, and cleaved caspase-3 expression levels were decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the miR-NC group and the Control group, the survival rate, PCNA, scratch healing rate, invasion number, KDM4C mRNA and protein levels of AGS cells were decreased, while the miR-155-5p, apoptosis rate, and cleaved caspase-3 levels were increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Overexpression of miR-155-5p can target down-regulate KDM4C expression, thereby inhibiting the proliferation and metastasis of GC cells and promoting the cell apoptosis.

**Key words:** microRNA-155-5p; lysine specific demethylase 4C; gastric cancer; cell proliferation; cell apoptosis

胃癌(GC)是一种极为复杂且致命的恶性肿瘤,其发病机制涉及原癌基因的异常激活、抑癌基因的失活及相关信号通路的紊乱调控<sup>[1]</sup>。尽管当前放疗、化疗和靶向治疗等手段的有效性在不断提升,但GC的治愈率依然维持在较低水平<sup>[2]</sup>。由于GC早期症状隐匿,多数患者在确诊时已错过手术治疗的最佳时机,而复发更是导致GC相关死亡的主要原因<sup>[3-4]</sup>。因此,深化对GC生理病理的认知,并探索新的治疗策略显得尤为迫切。微小RNA(miRNA)作为一类由17~25个核苷酸组成的内源性非编码RNA分子,可通过调控基因表达,参与细胞增殖、转移、分化、发育和凋亡等多个生物学过程,且其表达特征与不同肿瘤类型和临床病理特征密切相关。故在临床应用中具有诊断和预后价值<sup>[5]</sup>。有研究表明,GC细胞miR-155-5p表达明显降低,敲低miR-155-5p可促进细胞的恶性转化,而过表达miR-155-5p可抑制这一过程<sup>[6]</sup>。生物信息学分析发现,miR-155-5p与组蛋白赖氨酸脱甲基酶4C(KDM4C,又称JMJD2C)的3'-非翻译区(3'-UTR)之间具有互补位点,这提示miR-155-5p可能通过调节KDM4C的表达水平来影响GC的发生发展。此外,KDM4C作为组蛋白去甲基化酶Jumonji C家族的成员,在多种癌症和心血管疾病中表现出过表达或失调的现象,因此被视为潜在的治疗靶点<sup>[7]</sup>。已有研究证实,KDM4C的高表达预示着GC患者的不良预后<sup>[8]</sup>。基于此,本研究旨在探讨miR-155-5p通过靶向调控KDM4C的表达及其对GC细胞增殖和凋亡

的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 主要试剂与仪器** 人GC细胞株AGS、HGC-27(货号:CC0401、CC0402)购自广州赛库生物技术有限公司,人GC细胞株BGC-823、胃黏膜上皮细胞(GES-1,货号:STM-CL-5823、STM-CL-5009)购自上海思泰默生物科技有限公司,RPMI-1640培养基(货号:11875135)购自美国Gibco公司,Small RNA提取试剂盒(货号:P138-01)、实时荧光定量PCR(RT-qPCR)试剂盒(货号:A338-10)、SDS-PAGE凝胶快速制备试剂盒(货号:E158-00)购自北京Genstar公司,Rabbit Anti PCNA(货号:ab18197)、Rabbit Anti-天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved caspase-3,货号:ab2302)、KDM4C(货号:ab167940)购自上海艾博抗有限公司,HRP标记的Anti-rabbit IgG(货号:7074)购自美国CST公司,多功能荧光酶标仪(型号:GENios Plus)购自瑞士TECAN公司。凝胶成像系统(型号:WD-9413A)购自上海普瑾医疗科技有限公司,倒置荧光显微镜(型号:IXplore Standard)购自日本Olympus公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 RT-qPCR测定胃黏膜上皮细胞和GC细胞miR-155-5p、KDM4C mRNA的表达** 使用RPMI-1640完全培养基培养AGS、BGC-823、HGC-27和GES-1细胞,并用试剂盒进行RNA提取,检测RNA质量浓度、纯化。采用一步法RT-qPCR试剂盒扩增。

选择  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法,以 U6、GAPDH 为 miR-155-5p、KDM4C 的内参基因,计算 miR-155-5p、KDM4C 的相

对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	上游引物	下游引物
miR-155-5p	GTAACCCGTTGAACCCATT	CCATCCAATCGGTAGTAGCG
U6	GCTTCGGCAGCACATATACTAA	AACGCT TCACGA ATTTGCGT
KDM4C	GGTCAACCCCAACGTGAAGT	CGTTTGACCCACGGAAATG
GAPDH	CATGAGAAGTATGACAACAGCCT	AGTCCTTCCACGATACCAAAGT

**1.2.2 双荧光素酶报告测定 miR-155-5p 与 KDM4C 的关系** 将 WT-KDM4C 与 mimics-NC、WT-KDM4C 与 miR-155-5p mimics、MUT-KDM4C 与 mimics-NC、MUT-KDM4C 与 miR-155-5p mimics 分别共转染至细胞。培养 48 h 后,测定各组荧光素酶活性。

**1.2.3 细胞转染及分组** Control 组的 AGS 细胞常规培养,miR-NC 组、miR-155-5p mimics 组分别转染 miR-NC、miR-155-5p mimics,miR-155-5p mimics+pcDNA-NC 组、miR-155-5p mimics+pcDNA-KDM4C 组分别共转染 miR-155-5p mimics+pcDNA-NC、miR-155-5p mimics+pcDNA-KDM4C。所有转染均根据制造商的说明,使用 Lipofectamine 2000 进行转染。参照 1.2.1 步骤的 RT-qPCR 实验测定各组中 miR-155-5p、KDM4C mRNA 的表达水平。

**1.2.4 WST-1 实验测定各组 AGS 细胞的增殖** AGS 细胞在 96 孔板中培养,并参照 1.2.3 中进行细胞转染及分组。最后,每孔加入 WST-1 试剂,反应 2 h,测定 450 nm 波长下的吸光度(A),计算各组 AGS 细胞存活率。

**1.2.5 划痕实验测定各组 AGS 细胞的迁移** 在 6 孔板中培养 AGS 细胞,用无菌移液枪头划伤几乎完全融合的细胞,并洗去脱落细胞。记录 0、48 h 的创面,测量并计算划痕愈合率。

**1.2.6 Transwell 实验测定各组 AGS 细胞的侵袭** 在 Transwell 上室加入 AGS 细胞悬液,下室底部加入 RPMI-1640 完全培养基。培养 48 h 后,进行细胞固定及染色处理。最后计算穿膜细胞数。

**1.2.7 流式细胞术测定各组 AGS 细胞的凋亡** 使用 PBS 润洗收集的 AGS 细胞,按照试剂盒说明书进行测定,并在流式细胞仪中观测、分析。

**1.2.8 Western blotting 测定细胞 PCNA、cleaved caspase-3、KDM4C 蛋白表达** 在 RIPA 缓冲液中裂解细胞,并测蛋白浓度;总蛋白样品通过 SDS-PAGE 凝胶分离,转移至 PVDF 膜上。将膜与一抗 PCNA(1:1 000)、cleaved caspase-3(1:200)、KDM4C(1:500)、GAPDH(1:3 000)在 4 °C 孵育过夜。然后与

二抗(1:5 000)在室温下保存 1 h。最后进行蛋白条带检测。使用 Image J 来量化每个条带的灰度值。采用 GAPDH 对蛋白表达归一化处理,并采用上述方法测定胃黏膜上皮细胞和 GC 细胞 KDM4C、GAPDH 蛋白表达。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 GC 细胞中 miR-155-5p、KDM4C mRNA 及蛋白的表达水平** 与 GES-1 细胞比较,AGS、BGC-823、HGC-27 细胞中 miR-155-5p 表达减少,KDM4C 的 mRNA 及蛋白表达增多( $P < 0.05$ );AGS 细胞中 miR-155-5p、KDM4C 表达差异最明显,因此,使用 AGS 细胞进行后续实验。见图 1、表 2。

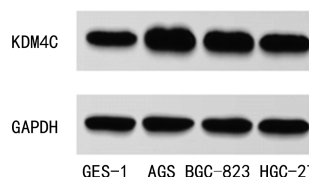


图 1 Western blotting 检测不同细胞中 KDM4C 蛋白表达

表 2 GC 细胞中 miR-155-5p、KDM4C mRNA 和蛋白的表达( $\bar{x} \pm s$ )

细胞名称	miR-155-5p	KDM4C mRNA	KDM4C 蛋白
GES-1	1.01±0.12	0.99±0.10	1.00±0.11
AGS	0.39±0.04 <sup>a</sup>	2.14±0.23 <sup>a</sup>	2.06±0.22 <sup>a</sup>
BGC-823	0.51±0.05 <sup>a</sup>	1.87±0.19 <sup>a</sup>	1.81±0.18 <sup>a</sup>
HGC-27	0.60±0.07 <sup>a</sup>	1.66±0.17 <sup>a</sup>	1.59±0.17 <sup>a</sup>

注:与 GES-1 细胞对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 双荧光素酶报告测定 miR-155-5p 和 KDM4C 的关系** 生物信息学分析发现,miR-155-5p 与 KDM4C 的 3'-UTR 具有潜在的互补位点,见图 2。双荧光素酶报告显示,MUT-KDM4C+ mimics-NC 组、MUT-KDM4C+miR-155-5p mimics 组、WT-KDM4C+ mimics-NC 组、WT-KDM4C+miR-155-5p mimics 组



( $P < 0.05$ ); miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组、miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C 组与 miR-NC 组和 Control 组相比, AGS 细胞的凋亡率、cleaved caspase-3

水平升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图 5、6 及表 6。

表 4 过表达 miR-155-5p 对各组 AGS 细胞增殖的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	存活率(%)	PCNA 蛋白
Control 组	98.37 ± 1.63	1.00 ± 0.14
miR-NC 组	99.01 ± 0.99	0.99 ± 0.10
miR-155-5p mimics 组	46.45 ± 4.66 <sup>ab</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>ab</sup>
miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组	45.31 ± 5.01 <sup>ab</sup>	0.49 ± 0.06 <sup>ab</sup>
miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C 组	79.86 ± 8.22 <sup>abcd</sup>	0.81 ± 0.08 <sup>abcd</sup>

注:与 Control 组对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-NC 组对比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-155-5p mimics 组对比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组对比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 过表达 miR-155-5p 对各组 AGS 细胞迁移、侵袭的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	划痕愈合率(%)	侵袭数(个)
Control 组	66.45 ± 6.32	151.03 ± 11.14
miR-NC 组	64.32 ± 5.89	149.36 ± 10.33
miR-155-5p mimics 组	30.67 ± 3.57 <sup>ab</sup>	74.39 ± 7.44 <sup>ab</sup>
miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组	31.11 ± 3.06 <sup>ab</sup>	75.50 ± 7.56 <sup>ab</sup>
miR-155-5p mimics + pcDNA-KDM4C 组	54.48 ± 5.18 <sup>abcd</sup>	126.72 ± 8.92 <sup>abcd</sup>

注:与 Control 组对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-NC 组对比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-155-5p mimics 组对比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-155-5p mimics + pcDNA-NC 组对比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

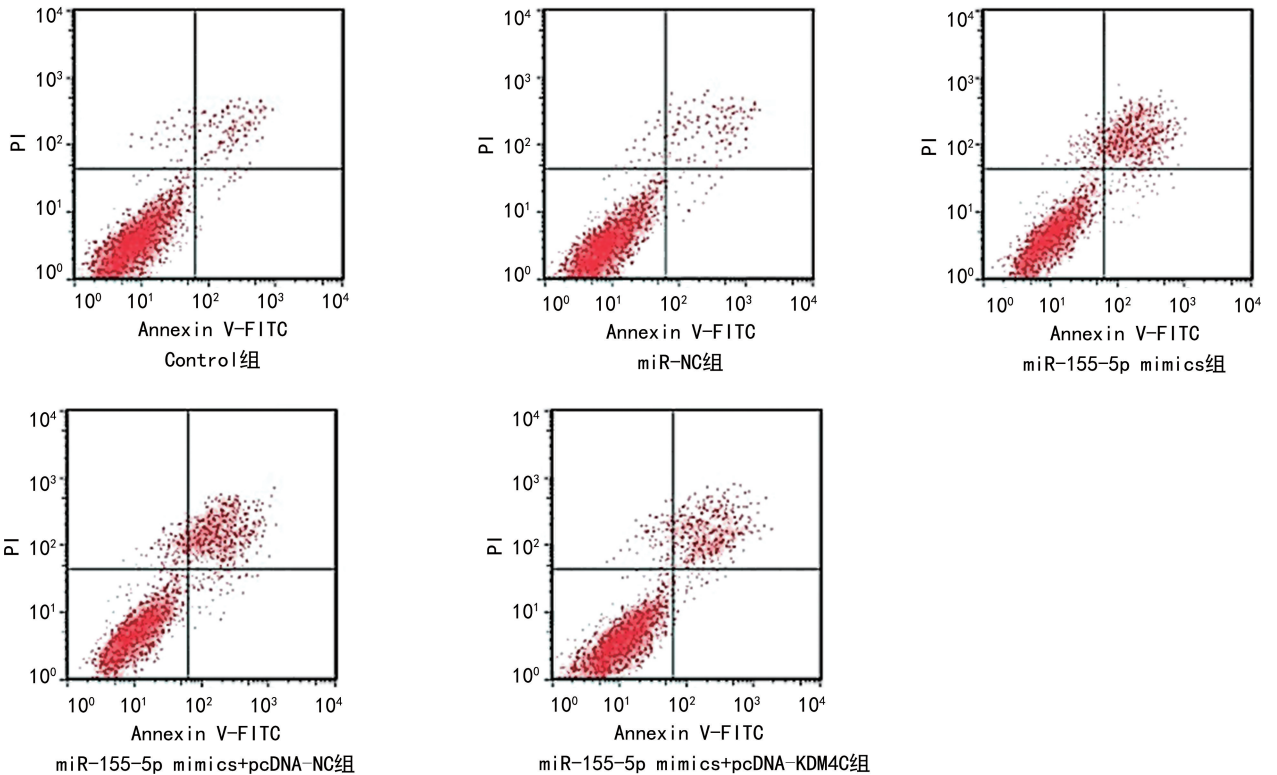


图 5 流式细胞实验检测各组 AGS 细胞的凋亡

表 6 过表达 miR-155-5p 对各组 AGS 细胞凋亡的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	凋亡率(%)	cleaved caspase-3 蛋白
Control 组	2.49 ± 0.25	0.98 ± 0.10
miR-NC 组	2.52 ± 0.26	1.00 ± 0.11

续表 6 过表达 miR-155-5p 对各组 AGS 细胞凋亡的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	凋亡率(%)	cleaved caspase-3 蛋白
miR-155-5p mimics 组	36.98±3.70 <sup>ab</sup>	2.36±0.25 <sup>ab</sup>
miR-155-5p mimics+pcDNA-NC 组	37.64±3.81 <sup>ab</sup>	2.35±0.23 <sup>ab</sup>
miR-155-5p mimics+pcDNA-KDM4C 组	18.31±1.82 <sup>abcd</sup>	1.40±0.13 <sup>abcd</sup>

注:与 Control 组对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-NC 组对比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-155-5p mimics 组对比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-155-5p mimics+pcDNA-NC 组对比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

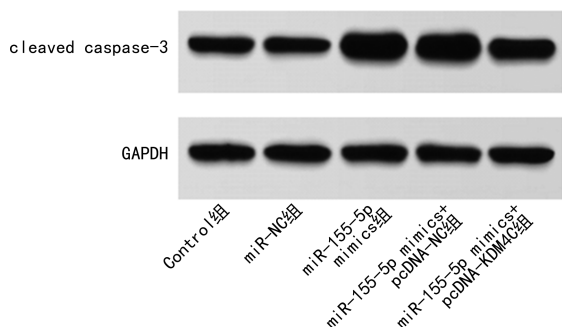


图 6 Western blot 检测各组 AGS 细胞中 cleaved caspase-3 蛋白表达

### 3 讨 论

GC 是一种严重威胁人类身体健康的疾病。在日常生活中,慢性胃炎等胃部疾病的长期存在、幽门螺杆菌的感染、不良饮食习惯及环境和遗传因素的综合作用都可能最终导致 GC 的发生<sup>[9-10]</sup>。在 GC 早期阶段,多数患者并无明显症状,或者仅表现出一些易被忽略的轻微症状;但随着病情进展,GC 患者会逐渐出现更为明显的疼痛、呕吐,甚至呕血及远处组织转移等现象。尽管现代医学在外科技术、传统放疗和化疗中都取得了巨大的进步,但由于 GC 容易复发和转移,其病死率仍然较高<sup>[11-12]</sup>。因此,寻找新型诊断标志物以提高 GC 的诊断率,成为当前 GC 研究的重要方向之一。

近年来,科学界对 miRNA 在 GC 发生发展中的作用给予了越来越多的关注。其中,miR-155-5p 作为一种被广泛研究的致癌 miRNA,其在前列腺癌、肝细胞癌和肾透明细胞癌等多种肿瘤中的异常表达已得到证实<sup>[13-15]</sup>。miR-155-5p 在肿瘤的发生和发展过程中发挥着两种截然不同的功能。一方面,其通过调节肿瘤微环境和免疫反应来影响癌症的进程,且根据上调的免疫细胞类型不同,发挥促肿瘤或抗肿瘤作用<sup>[16-17]</sup>。这表示 miR-155-5p 在不同的肿瘤环境中可能扮演着双刃剑的角色,既可能促进肿瘤的生长和扩散,也可能抑制肿瘤的进展。另一方面,miR-155-5p 的表达水平与癌症的耐药性密切相关。研究表明,通过调节 miR-155-5p 的表达水平,可以增加肿瘤细胞对药物的敏感性,从而提高治疗效果<sup>[18]</sup>,这为癌症的治疗提供了新的策略。本研究在 GC 细胞中发现 miR-155-5p 的表达水平降低,将 miR-155-5p 过表达

可以显著抑制细胞的增殖和转移能力,并促进细胞凋亡。这一发现与之前的报道相一致,miR-155-5p 在 GC 肿瘤组织中的表达水平也呈现下降趋势,并且过表达 miR-155-5p 可以通过抑制 Smad2 的表达,促进细胞凋亡和细胞周期阻滞,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[19-20]</sup>。这些结果提示,miR-155-5p 有望成为 GC 新的治疗靶点。

在对 miRNA 的研究中,miRNA 能够与 mRNA 3'-UTR 结合,在细胞调控中发挥相应作用<sup>[21]</sup>。通过生物信息学发现,KDM4C 的 3'-UTR 含有能与 miR-155-5p 互补配对的序列,这揭示了两者的间可能存在潜在的相互作用。本研究中的双荧光素酶报告实验显示了 miR-155-5p 确实与 KDM4C 的 3'-UTR 区域存在靶向关系。此外,越来越多的研究表明,KDM4C 在多种人类癌症中呈现过表达状态,并积极参与肿瘤的发生和发展过程,尤其是在肺癌中,KDM4C 被证实与放射抵抗和抗肿瘤免疫密切相关,成为潜在的治疗靶点<sup>[22-23]</sup>。同时,在肝细胞癌中,KDM4C 的表达水平也显著增加,并促进癌细胞的生长、增殖和迁移能力,进一步证实了其在癌症治疗中的重要性<sup>[24]</sup>。在本研究中,KDM4C 在 GC 细胞中表达升高,而过表达 miR-155-5p 能够显著降低 KDM4C 的表达,进而抑制 GC 细胞的增殖和转移能力。进一步通过上调 KDM4C 的表达,发现能够减弱因过表达 miR-155-5p 对 GC 细胞的抑制作用,进而抑制细胞凋亡过程。这证实了 KDM4C 在 GC 恶性生物学进程中的重要作用,并提示了其 miR-155-5p 之间的负相关的作用机制。与 WANG 等<sup>[25]</sup>结果相似,抑制 KDM4C 能够调节 SP1/CDK2 轴,从而在携带 TP53 突变的 GC 细胞中引发细胞衰老,发挥抗肿瘤能力。这些研究表明,KDM4C 在 GC 中高表达,且过表达 miR-155-5p 可靶向并降低 KDM4C 表达,进而抑制 GC 的恶性生物学进程,为 GC 的治疗带来更加精准和有效的方案。

综上所述,过表达 miR-155-5p 可靶向降低 KDM4C 表达,阻碍 GC 细胞增殖、迁移及侵袭能力,促进细胞凋亡,这不仅为深入理解 GC 的发病机制和进展提供了实验依据,更为开发针对 GC 的新型治疗药物奠定了理论基础。然而,在临床上应用 miRNA

进行疾病治疗和诊断依然面临严峻挑战。因此,探索 miRNA 的药代动力学特征及优化 miRNA 的使用技术是当前亟待解决的关键问题。

## 参考文献

- [1] ZENG Y, JIN R U. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):566-582.
- [2] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):264-279.
- [3] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):57.
- [4] DENG C, HUO M, CHU H, et al. Exosome circATP8A1 induces macrophage M2 polarization by regulating the miR-1-3p/STAT6 axis to promote gastric cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):49.
- [5] CHOLEWINSKI G, WALUGA M. The role of microRNAs in carcinogenesis and the utility of microRNA determination in diagnosis of gastric cancer development[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(6):7268.
- [6] WU L, JIANG F, SHEN X. Helicobacter pylori CagA protein regulating the biological characteristics of gastric cancer through the miR-155-5p/SMAD2/SP1 axis[J]. *Pathogens*, 2022, 11(8):846.
- [7] LEE D H, KIM G W, JEON Y H, et al. Advances in histone demethylase KDM4 as cancer therapeutic targets[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3):3461-3484.
- [8] LANG T, XU J, ZHOU L, et al. Disruption of KDM4C-ALDH1A3 feed-forward loop inhibits stemness, tumorigenesis and chemoresistance of gastric cancer stem cells[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):336.
- [9] WALDUM H, FOSSMARK R. Gastritis, gastric polyps and gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6548.
- [10] CONTI C B, AGNESI S, SCARAVAGLIO M, et al. Early gastric cancer: update on prevention, diagnosis and treatment[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3):2149.
- [11] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4):1179-1203.
- [12] 谢锐, 尹源, 滕俊, 等. 长链非编码 RNA LINC00261 通过调控 miR-324-3p/EST1 促进胃癌进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(10):2101-2107.
- [13] YAO L Y, MA J, ZENG X M, et al. MicroRNA-155-5p inhibits the invasion and migration of prostate cancer cells by targeting SPOCK1[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6):353.
- [14] WANG J, CHE J. CircTP63 promotes hepatocellular carcinoma progression by sponging miR-155-5p and upregulating ZBTB18[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):156.
- [15] TAO M, ZHOU Y, JIN Y, et al. Blocking lncRNA MIR155HG/miR-155-5p/-3p inhibits proliferation, invasion and migration of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(2):152803.
- [16] YANG J, JIA Y, WANG B, et al. Circular RNA CHST15 sponges miR-155-5p and miR-194-5p to promote the immune escape of lung cancer cells mediated by PD-L1[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:595609.
- [17] LI X, WANG S, MU W, et al. Reactive oxygen species reprogram macrophages to suppress antitumor immune response through the exosomal miR-155-5p/PD-L1 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):41.
- [18] YU Q, XU X P, YIN X M, et al. miR-155-5p increases the sensitivity of liver cancer cells to adriamycin by regulating ATG5-mediated autophagy[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(1):87-95.
- [19] MA H W, XI D Y, MA J Z, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 promotes cell proliferation and metastasis via the miR-155-5p/FGF7 axis and predicts poor prognosis in gastric cancer[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020:8140989.
- [20] SHI Q, ZHANG Y, LIU W, et al. Latent membrane protein 2A inhibits expression level of Smad2 through regulating miR-155-5p in EBV-associated gastric cancer cell lines[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(1):96-106.
- [21] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4):dmm047662.
- [22] JIE X, FONG W P, ZHOU R, et al. USP9X-mediated KDM4C deubiquitination promotes lung cancer radioresistance by epigenetically inducing TGF- $\beta$ 2 transcription[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28:2095-2111.
- [23] JIE X, CHEN Y, ZHAO Y, et al. Targeting KDM4C enhances CD8<sup>+</sup> T cell mediated antitumor immunity by activating chemokine CXCL10 transcription in lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2):e003716.
- [24] ZENG Z, LI Z, XUE J, et al. KDM4C silencing inhibits cell migration and enhances radiosensitivity by inducing CXCL2 transcription in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):137.
- [25] WANG K, GONG Z, CHEN Y, et al. KDM4C-mediated senescence defense is a targetable vulnerability in gastric cancer harboring TP53 mutations[J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1):163.