

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.27.009

文章编号: 1005-8982(2017)27-0045-06

miRNA-30b 对抑制胃癌细胞增殖及侵袭的作用研究

李建华¹, 邓爱民¹, 张洪杰²

(1. 郑州澍青医学高等专科学校 基础医学部解剖教研室, 河南 郑州 450064;

2. 河南登封市人民医院 颈肩腰腿痛康复科, 河南 登封 452470)

摘要:目的 研究 miRNA-30b 在胃癌组织中的表达水平及对癌细胞增殖侵袭的影响,探讨 miRNA-30b 在胃癌中的临床意义及可能的分子机制。**方法** 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miRNA-30b 在胃癌及癌旁组织中的表达情况;用 miRNA-30b 模拟物及抑制物转染人胃癌 HGC-27 细胞,CCK-8 法检测细胞增殖的情况,Transwell 小室法检测细胞侵袭情况,Western blot 检测 RAB22A 和 USP47 蛋白表达。**结果** miRNA-30b 在胃癌组织中表达水平低于对应癌旁组织($P < 0.05$),且 miRNA-30b 低表达与胃癌分期及肿瘤大小有关($P < 0.05$);与转染阴性对照细胞比较,转染 miRNA-30b 模拟物的 HGC-27 细胞增殖水平和侵袭能力均受到抑制($P < 0.05$),RAB22A 和 USP47 蛋白表达水平降低($P < 0.05$);而转染 miRNA-30b 抑制物的 HGC-27 细胞增殖水平和侵袭能力则增强($P < 0.05$),RAB22A 和 USP47 蛋白表达水平升高($P < 0.05$)。**结论** miRNA-30b 在胃癌组织中表达下调,且 miRNA-30b 可能通过调节 RAB22A 和 USP47 的表达从而影响胃癌细胞的增殖及侵袭。

关键词: 胃癌;miRNA-30b;细胞增殖;细胞侵袭;RAB22A;USP47

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Effect of miRNA-30b on cell proliferation and invasion of gastric cancer

Jian-hua Li¹, Ai-min Deng¹, Hong-jie Zhang²

(1. Department of Anatomy, Basic Medical Sciences, Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou, Henan 450064, China; 2. Department of Neck and Shoulder Pain Rehabilitation, Dengfeng People's Hospital, Dengfeng, Henan 452470, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of miR-30b on cell proliferation and invasion in gastric cancer and possible molecular mechanism. **Methods** qRT-PCR was utilized to detect expression of miR-30b in gastric cancer and adjacent tissues. HGC-27 cell line was transfected with miRNA-30b mimics or inhibitor. Cell proliferation and cell invasion was determined by CCK-8 assay and Transwell assay, respectively. RAB22A and USP47 were measured by Western blot. **Results** The expression of miRNA-30b in gastric cancer tissues was significantly decreased compared with adjacent tissues ($P < 0.05$), and low expression of miRNA-30b was closely associated with stage as well as size of tumor ($P < 0.05$). HGC-27 cell proliferation and invasion were significantly decreased by miRNA-30b mimics transfection compared with control group ($P < 0.05$), which was attenuated by treatment of miRNA-30b inhibitor ($P < 0.05$). Expression levels of RAB22A and USP47 were decreased after miRNA-30b mimics transfection compared with control group ($P < 0.05$), which was attenuated by treatment of miRNA-30b inhibitor ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of miRNA-30b in gastric cancer is decreased, and miRNA-30b may inhibit the cell proliferation and invasion of the cancer cells through manipulation of RAB22A and USP47 pathway.

Keywords: gastric cancer; miRNA-30b; cell proliferation; cell invasion; RAB22A; USP47

收稿日期: 2017-05-24

[通信作者] 张洪杰, Tel: 15617801980; E-mail: 983441262@qq.com

胃癌是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤,发病率及死亡率均占恶性肿瘤的前列^[1-2]。由于胃癌发病隐匿,早期缺乏临床症状,大多患者就诊时已到晚期,而胃癌晚期患者的 5 年存活率 20%~30%^[3-4]。早期发现胃癌并得到及时治疗是胃癌治疗的关键。其中,血液肿瘤标志物检测是目前胃癌早期诊断的重要方法,但是目前多数肿瘤标志物特异性和单一检测敏感性较低。因此,开发新的和更敏感的肿瘤标志物用于早期胃癌诊断和疾病监测,是治疗胃癌的重要研究方向。小分子核糖核酸(microRNA, miRNA)在肿瘤的发生、发展中具有重要的作用^[5]。研究报道显示,miRNA-30b 在多种肿瘤发展过程中起作用,包括乳腺癌^[6]、神经胶质瘤^[7]和肺癌等^[8]。在非小细胞肺癌中,肺癌组织中 miRNA-30b 表达水平低于对应癌旁组织,miRNA-30b 通过调控靶基因(如 Rab18、Cthrc1)的表达,从而抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和侵袭^[9]。为探讨 miRNA-30b 在胃癌中是否发挥作用,本研究对胃癌患者癌组织中 miRNA-30b 的表达进行检测,以便了解其在胃癌中的临床意义,并对 miRNA-30b 影响胃癌细胞增殖及侵袭的机制进行初步探究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 6 月-2016 年 12 月在河南登封市人民医院进行手术的胃癌患者 55 例。其中,男性 29 例,女性 26 例;年龄 41~74 岁,平均(55.4±6.9)岁。留取其胃癌组织及对应的癌旁组织,手术切除标本立即放入液氮中,随后置入 -80℃冰箱冷冻保存备用。所有患者术前均尚未接受放化疗,均签署知情同意书。

1.2 主要试剂

人胃癌 HGC-27 细胞株(购自上海中国科学院细胞库),1640 培养基、胎牛血清(购自美国 Gibco 公司),CCK-8 细胞增殖检测试剂盒(购自江苏省海门碧云天生物技术公司),RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒和实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative

real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒等(购自大连宝生生物工程有限公司),miRNA-30b 和内参 U6 的引物、miRNA-30b mimics、miRNA-30b inhibitor 和 miRNA-30b control 由上海吉玛基因公司设计合成;Lipofectamine™ 2000 转染试剂盒(购自美国 Invitrogen 公司),小鼠抗人 USP47 抗体(购自美国 Santa Cruz 公司),小鼠抗人 RAB22A 抗体、β-actin 抗体(购自美国 Abcam 公司)。

1.3 qRT-PCR 胃癌组织及癌旁组织中 miR-30b 的表达

患者的胃癌和癌旁组织标本各取约 100 mg,加入 1 ml Trizol,用 PRO-200 组织匀浆机 PRO-200(美国 Pro Scientific 公司)充分破碎后,按照 RNA 提取试剂盒说明书抽提总 RNA。抽提的总 RNA 测定浓度及纯度后,用逆转录试剂盒逆转录合成 cDNA,置入 -80℃冰箱冷冻保存备用。qRT-PCR 引物序列见表 1。用 ABI PRISM® 7500 型荧光定量 PCR 扩增仪(美国赛默飞世尔公司)检测 miRNA-30b mRNA 表达水平。qRT-PCR 扩增体系为 20 μl,按 95℃ Taq 酶活化 10 min,然后 95℃ 15 s,60℃ 1 min,进行 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 方法计算 miRNA-30b 相对表达量。

1.4 细胞转染及 CCK-8 检测细胞增殖

将对数生长期的 HGC-27 细胞接种于 6 孔板中,每孔 2×10⁶ 个细胞,37℃,5%二氧化碳 CO₂ 培养箱中培养,融合度 70%~80%时进行转染。分为转染试剂对照组、阴性对照组、miRNA-30b 模拟物组和 miRNA-30b 抑制物组,miRNA-30b mimics 及 inhibitor 终浓度为 80 nmol/L。按说明书将各组转染物与 Lipofectamine™ 2000 混合后转染细胞。各组转染 48 h 后的细胞以 100 μl/孔(约 1×10⁴ 个细胞)接种于 96 孔板中,每组设 4 个平行孔,分别于 0、24、48 及 72 h 后向每孔加入 10 μl CCK-8,继续孵育 4 h 后进行检测。Spectra Max 190 酶标仪(美国 MD 公司)测定在 450 nm 波长各孔光密度值(optical density, OD),以 OD 值代表细胞相对增殖水平,绘制增

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物
miRNA-30b	正向:5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAGCTGA-3' 反向:5'-ATCGCTGTAAACATCCTACAC-3'
U6	正向:5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTGGAAC-3' 反向:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

殖曲线。实验重复 3 次。

1.5 Transwell 体外侵袭实验

Transwell 小室内膜预先用 Matrigel 胶包被,实验开始前每个小室内加入 50 μ l 含 10 g/L BSA 的无血清培养基,37 $^{\circ}$ C,30 min,水化基底膜。各组转染 48 h 后的 HGC-27 细胞胰酶消化后计数,用无血清培养基调整细胞浓度。小室内加入 200 μ l 细胞悬液(约 1×10^5 个细胞),小室下层加入 400 μ l 含 10% 血清的完全培养基。培养 24 h 后弃去培养基,用 PBS 洗 2 遍,使用棉签轻轻拭去微孔膜上层的细胞。4%多聚甲醛溶液固定 30 min,PBS 洗 2 遍,结晶紫染色 30 min 后,再用 PBS 洗 2 遍。Olympus1 \times 51 倒置显微镜(日本奥林巴斯公司)下计数移至微孔膜下层的细胞(选取 10 个视野),每组设 3 个重复孔。

1.6 Western blot 分析 miRNA-30b 的靶蛋白

为进一步探索 miRNA-30b 对胃癌细胞增殖及侵袭的作用机制,运用 Target Scan 和 Pic Tar 软件进行 miRNA-30b 靶基因的预测,发现 RAB22A 与 USP47 是 miRNA-30b 的候选靶基因。采取 Western blot 法进行验证。收集各组转染 48 h 后的细胞,蛋白裂解液提取总蛋白,BCA 法检测蛋白浓度。8% SDS-PAGE 分离胶电泳分离蛋白,湿转法将分离后的蛋白转至 PVDF 膜,浸入 5%脱脂奶粉中,摇床上室温封闭 2 h。洗膜后,分别加入 RAB22A(1 : 1 000)、USP47(1 : 1 000)、 β -actin(1 : 1 000),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。洗膜后,加入 HRP 标记的兔抗鼠二抗(1 : 10 000),室温震荡孵育 1 h。按照 A 液 : B 液(1 : 1)配制 ECL 发光剂,混匀放置 1 min 后均匀加在膜正面。利用凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)观察蛋白条带,曝光结束后将图片导出分析。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件和 Graph Pad

Prism 5.0 作图软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验或方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

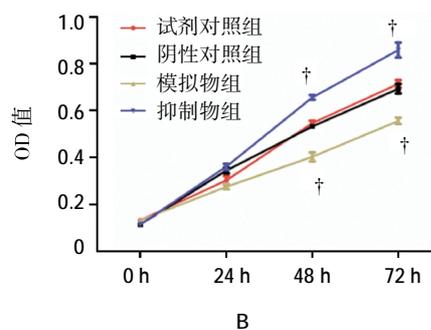
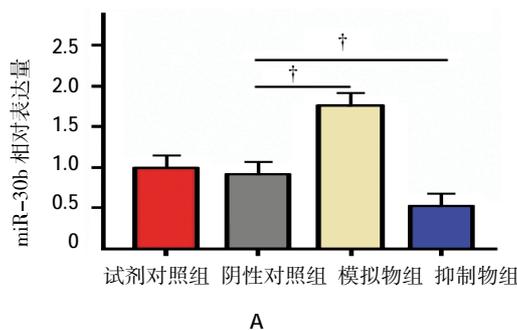
2.1 胃癌组织及癌旁组织中 miRNA-30b 的表达水平

55 例胃癌患者胃癌及癌旁组织中 miRNA-30b 表达水平比较,差异有统计学意义($t = 12.281, P = 0.000$)。与癌旁组织中 miRNA-30b 的表达水平(2.62 ± 0.72)比较,胃癌组织(1.14 ± 0.53)降低。

早期胃癌组(I + II)中 miRNA-30b 的表达低于晚期组(III + IV),且与肿瘤大小有一定的关系($P < 0.05$),但与年龄、性别以及淋巴结转移无关($P > 0.05$),见表 2。

表 2 胃癌患者不同临床特征与胃癌组织 miRNA-30b 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	例数	miRNA-30b	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄				
<55 岁	24	1.34 \pm 0.23	0.930	0.358
≥ 55 岁	31	1.27 \pm 0.31		
性别				
男	29	1.24 \pm 0.13	1.501	0.138
女	26	1.17 \pm 0.21		
分期				
I + II	21	1.07 \pm 0.25	2.212	0.031
III + IV	34	1.26 \pm 0.34		
淋巴结转移				
无	18	1.19 \pm 0.27	0.935	0.358
有	37	1.25 \pm 0.13		
肿瘤大小				
<3 cm	20	1.11 \pm 0.28	2.318	0.024
≥ 3 cm	35	1.28 \pm 0.25		



A: 转染 miRNA-30b 的模拟物及抑制物组的相对表达量; B: 转染 miRNA-30b 的模拟物及抑制物组细胞的增殖水平。† 与阴性对照组比较, $P < 0.05$

图 1 miRNA-30b 对细胞增殖的影响

2.2 miRNA-30b 对细胞增殖的影响

转染后各组细胞内 miRNA-30b 的表达水平, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=1\ 705.460, P=0.000$), 模拟物组和抑制物组分别高于或低于阴性对照组 ($P<0.05$), 证明转染有效。转染 48 和 72 h 后各组细胞的增殖能力, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=148.412$ 和 75.179 , 均 $P=0.000$)。与阴性对照组比较, 转染 miRNA-30b 模拟物的 HGC-27 细胞增殖水平降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而转染

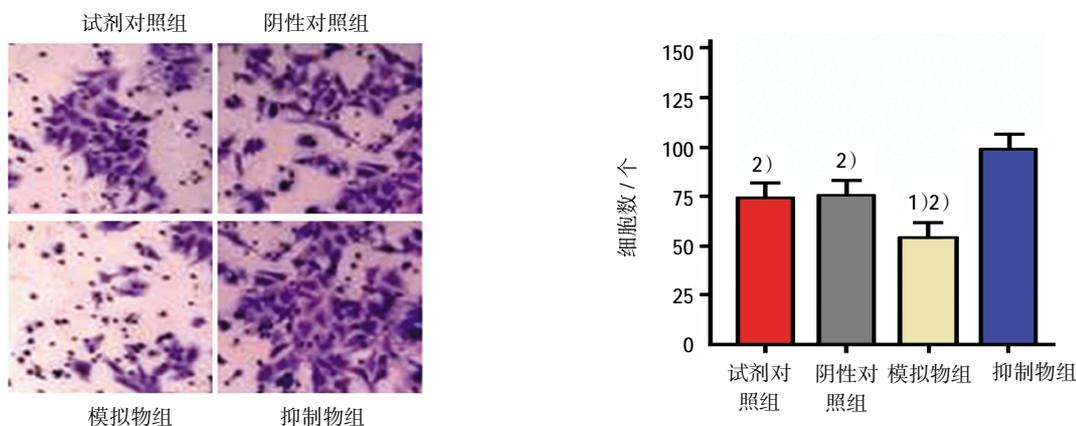
miRNA-30b 抑制物的细胞增殖水平则升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3 和图 1B。

2.3 miRNA-30b 对细胞侵袭的影响

细胞侵袭实验结果, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=166.157, P=0.000$)。LSD-*t* 检验显示, miRNA-30b 模拟物组穿透微孔膜的细胞数少于阴性对照组 ($P<0.05$); 而转染 miRNA-30b 抑制物组抑制 miRNA-30b 的表达后, 穿膜细胞数较其他 3 组增多, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (见表 3 和图 2A、

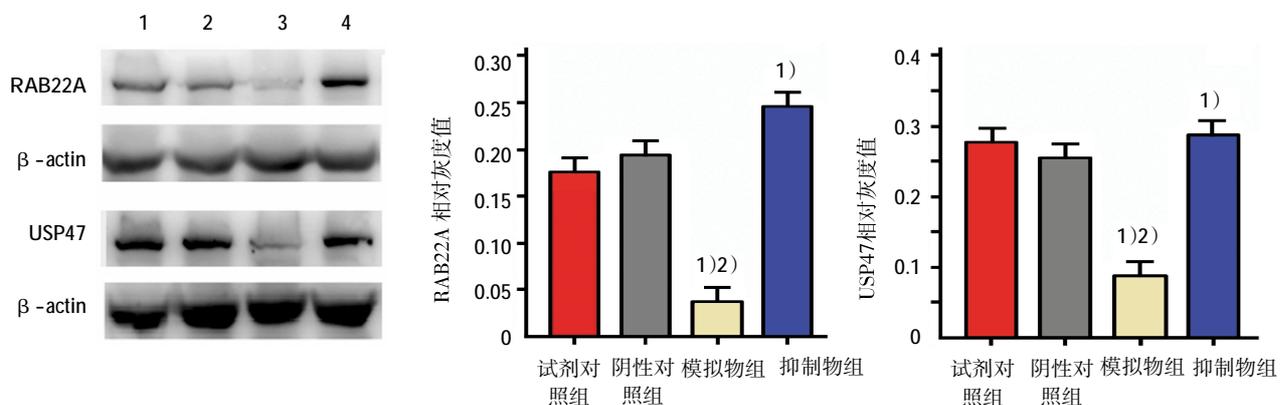
表 3 各组指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miRNA-30b 相对表达量	OD 值(450 nm)				HGC-27	RAB22A 相对灰度值	USP47 相对灰度值
		0 h	24 h	48 h	72 h			
试剂对照组	1.00 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.64 ± 0.03	73.8 ± 3.0	0.175 ± 0.003	0.283 ± 0.004
阴性对照组	0.96 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.33 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.60 ± 0.02	75.0 ± 3.0	0.189 ± 0.004	0.261 ± 0.016
模拟物组	1.75 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.47 ± 0.02	52.0 ± 1.0	0.032 ± 0.008	0.091 ± 0.009
抑制物组	0.52 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.28 ± 0.03	0.62 ± 0.02	0.82 ± 0.04	100.1 ± 3.0	0.246 ± 0.003	0.290 ± 0.020
F 值	1 705.046	0.003	3.849	148.412	75.179	166.157	1 004.462	139.466
P 值	0.000	1.000	0.057	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000



1)与阴性对照组比较, $P<0.05$; 2)与抑制物组比较, $P<0.05$

图 2 miRNA-30b 对细胞侵袭的影响



1: 试剂对照组; 2: 阴性对照组; 3: miRNA-30b 模拟物组; 4: miRNA-30b 抑制物组。1) 与阴性对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与抑制物组比较, $P < 0.05$

图 3 Western blot 分析 miRNA-30b 的靶蛋白

B)。提示 miRNA-30b 表达水平的变化与胃癌侵袭能力密切相关。

2.4 Western blot 分析 miRNA-30b 的靶蛋白

候选靶基因 *RAB22A* 和 *USP47* 在 miRNA-30b 影响胃癌细胞增殖及侵袭过程中的作用,经方差分析,差异有统计学意义($F=1\ 004.462$ 和 139.466 , 均 $P=0.000$)。LSD-*t* 检验也显示,miRNA-30b 模拟物组 *RAB22A* 和 *USP47* 的水平低于阴性对照组($P<0.05$),而 miRNA-30b 抑制物组 *RAB22A* 和 *USP47* 表达水平则高于阴性对照组与 miRNA-30b 模拟物组($P<0.05$),初步证实 miRNA-30b 可能通过调控 *RAB22A* 和 *USP47* 的表达,从而影响胃癌细胞的增殖和侵袭能力。见表 3 和图 3。

3 讨论

胃癌是一种我国最常见的恶性肿瘤之一,由于早期诊断率低,胃癌患者发现是多已是进展到晚期,错失最佳治疗时机。因此寻找可靠的胃癌早期诊断方法,对提高胃癌治疗效果和延长胃癌患者的生存及生活质量具有重大意义。胃癌的发生是由多种因素(如基因、环境和饮食习惯等)共同作用的结果,其发生机制目前尚未明确。miRNA 是一类小的内源性非编码 RNA,一般通过与靶基因 *miRNA* 的 3'-UTR 不完全互补结合,在转录后水平调控靶基因的转录和翻译,参与发育、分化、细胞增殖凋亡和代谢等各种生命活动及生物学进程的调控。miRNA 与多种人类疾病有关,其在疾病的发生、诊断和治疗中起着重要的作用。大量研究证明,miRNA 在肿瘤的发生、发展过程中扮演重要的角色,通过调控靶基因起到癌基因或抑癌基因的作用^[10-11]。

近年来,miRNA 在胃癌研究中备受关注,已发现胃癌中多种异常表达的 miRNA 可能与胃癌发生、发展密切相关,miRNA-124、miRNA-222/221、miRNA-143 等在胃癌中的作用已被证实^[12-14]。miRNA-30b 在肿瘤发生、发展中的功能和机制研究成为新的关注点。WSZOLEK^[15]发现在侵袭性膀胱癌组织中 miRNA-30b 表达下降,且侵袭实验证实,miRNA-30b 与膀胱癌细胞侵袭性密切相关。在结直肠癌的研究中,证实 miRNA-30b 在癌组织中表达降低,进一步研究发现 miRNA-30b 通过调控靶基因 *SIX1* 的表达从而抑制结直肠癌细胞的侵袭和转移^[16]。本研究中,首先采用 qRT-PCR 法检测胃癌组织中 miRNA-30b 的表达水平,实验结果发现在肿瘤

组织中 miRNA-30b 的表达低于癌旁组织,且 miRNA-30b 低表达与胃癌分期及肿瘤大小有关,提示 miRNA-30b 在胃癌中可能具有抑癌基因功能。经过转染过表达或抑制 miRNA-30b,观察 miRNA-30b 对胃癌细胞增殖和侵袭能力的影响,结果表明,miRNA-30b 对胃癌细胞的增殖和侵袭具有抑制作用。对预测 *miRNA-30b* 靶基因进行验证,结果提示 *RAB22A* 和 *USP47* 是 miRNA-30b 调控细胞增殖侵袭的可能途径。*RAB22A* 属于 Rab 超家族,是一类小分子三磷酸鸟苷结合蛋白,调节真核细胞胞内胞外的膜泡运输^[17]。多个 Rab 超家族成员成为癌症发生、发展的重要潜在因素,如 Rab11 亚家族成员 Rab25 及其效应蛋白受体组分蛋白在肿瘤形成和转移过程中发挥作用^[18];Rab31 作为一个乳腺癌标志物,提示预后良好^[19];在肾癌的研究中,miRNA-204 通过降低 *RAB22A* 表达从而发挥抑制细胞增殖和侵袭的作用^[20]。*USP47* 是泛素特异性蛋白酶家族成员之一,在乳腺癌的研究中,将 USP 作为新的治疗靶点^[21-22]。本研究证明,*RAB22A* 和 *USP47* 是 *miRNA-30b* 的 2 个靶基因,miRNA-30b 通过下调 *RAB22A* 及 *USP47* 从而发挥抑制胃癌细胞增殖和侵袭的作用。

综上所述,miRNA-30b 在胃癌的发生、发展过程中可能发挥类似抑癌基因的作用,该作用可能是通过下调靶基因 *RAB22A* 及 *USP47* 从而抑制胃癌细胞增殖和侵袭而实现。miRNA-30b 低表达与胃癌分期及肿瘤大小相关,可作为胃癌早期诊断的一个重要分子标志物。

参 考 文 献:

- [1] 张雪梅,高峰,刘兴,等.新疆维吾尔自治区 20 年间胃癌的临床特点分析[J].现代生物医学进展,2014,14(1):136-139.
- [2] LEI Y Y, HUANG J Y, ZHAO Q R, et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 68.
- [3] SMYTH E C, CUNNINGHAM D. Gastric cancer in 2012: defining treatment standards and novel insights into disease biology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(2): 73-74.
- [4] OBA K, PAOLETTI X, BANG Y J, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(7): 1565-1577.
- [5] PILECZKI V, COJOCNEANU-PETRIC R, MARALANI M, et al. MicroRNAs as regulators of apoptosis mechanisms in cancer[J]. Clujul Med, 2016, 89(1): 50-55.
- [6] YU F, DENG H, YAO H, et al. Mir-30 reduction maintains

- self-renewal and inhibits apoptosis in breast tumor-initiating cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(29): 4194-4204.
- [7] QUINTAVALLE C, DONNARUMMA E, IABONI M, et al. Effect of miR-21 and miR-30b/c on TRAIL-induced apoptosis in glioma cells[J]. *Oncogene*, 2013, 32(34): 4001-4008.
- [8] 谭晓刚, 支修益. MicroRNA 与非小细胞肺癌[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(4): 519-524.
- [9] 李丽琴, 许丽敏, 李静, 等. 肺癌、癌旁组织及正常组织中微小 RNA 表达谱的检测[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(2): 409-410.
- [10] MOU T, ZHU D, WEI X, et al. Identification and interaction analysis of key genes and microRNAs in hepatocellular carcinoma by bioinformatics analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 63.
- [11] 林明艳, 蔡琳. MicroRNA 靶基因 3' 端非翻译区单核苷酸多态性与肺癌关联的功能性研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(5): 511-515.
- [12] SUÁREZ-ARRIAGA M C, RIBAS-APARICIO R M, RUIZ-TACHIQUÍN M E. MicroRNAs in hereditary diffuse gastric cancer[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(2): 151-154.
- [13] 刘崇梅, 王彩霞, 陈凤, 等. 胸腔积液患者细胞 DNA 异倍体、miRNA-192 及其相关因子对非小细胞肺癌的诊断意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(32): 26-30.
- [14] LIU L, YE J X, QIN Y Z, et al. Evaluation of miR-29c, miR-124, miR-135a and miR-148a in predicting lymph node metastasis and tumor stage of gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12): 22227-22236.
- [15] WSZOLEK M F, RIEGER-CHRIST K M, KENNEY P A, et al. A MicroRNA expression profile defining the invasive bladder tumor phenotype[J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(6): 794-801.
- [16] ZHAO H, XU Z, QIN H, et al. miR-30b regulates migration and invasion of human colorectal cancer via SIX1[J]. *Biochem J*, 2014, 460(1): 117-125.
- [17] NAJ X, LINDER S. ER-coordinated activities of rab22a and rab5a drive phagosomal compaction and intracellular processing of borrelia burgdorferi by macrophages[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(11): 1816-1830.
- [18] AGARWAL R, JURISICA I, MILLS G B, et al. The emerging role of the RAB25 small GTPase in cancer[J]. *Traffic*, 2009, 10(11): 1561-1568.
- [19] CHUA C E, TANG B L. The role of the small GTPase Rab31 in cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(1): 1-10.
- [20] XIONG F, LIU K, ZHANG F, et al. MiR-204 inhibits the proliferation and invasion of renal cell carcinoma by inhibiting RAB22A expression[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 3000-3008.
- [21] PAL A, DONATO N J. Ubiquitin-specific proteases as therapeutic targets for the treatment of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(5): 461.
- [22] 张琼霞, 王希成, 陈树鹏, 等. 去泛素化蛋白酶 USP37 对乳腺癌患者预后的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(12): 944-948.

(王荣兵 编辑)