

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.023

· 综述 ·

miR-370 在肿瘤中的作用及其机制

Function and mechanism of miR-370 in tumors

兰敏 综述; 陈艳, 王熙才 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 云南省肿瘤研究所 云南 昆明 650118)

[摘要] 微小 RNA(microRNA, miRNA)是目前肿瘤相关研究的热点,人类基因组中约有三分之一的基因受 miRNAs 调控。miR-370 参与调节脂类代谢和肿瘤的发生、发展、耐药和转移,并发挥“癌基因”或“抑癌基因”的功能。越来越多的研究表明 miR-370 在人类多种肿瘤中异常表达,近年来也有研究认为脂类代谢异常是肿瘤形成的原因之一。本文就 miR-370 在肿瘤发生发展、复发转移和耐药中的作用及其作用机制进行综述。

[关键词] 肿瘤;miR-370;脂类代谢

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)02-0291-06

微小 RNA(microRNA, miRNA 或 miR)是一种长约 18 ~ 25 nt 的内源性单链非编码 RNA,广泛存在于真核生物中,在进化中高度保守,通过与 mRNA 3'非翻译区结合调控特异性靶基因的表达,从而在细胞增殖、分化、凋亡和基因调控中起重要作用,参与肿瘤的发生发展过程^[1]。miR-370 于 2004 年第一次从人胚胎干细胞中被克隆^[2],其位于人 14 号染色体长臂及同源小鼠 12 号染色体短臂的 DLK1-DIO3 印记基因区域^[3],起始 100 911 139 bp,终止于 100 911 213 bp,长度为 75 个碱基,成熟的 miR-370 长为 21 个核苷酸^[4]。该印记基因区域含有超过 60 个母系表达的 miRNA,构成基因组上最大的 miRNA 簇^[5]。研究^[6-11]发现,该区域有很多 miRNA 发挥着抑癌的作用,其中 miR-134 对非小细胞肺癌有抑制作用,其可调控上皮间质的转化和吉非替尼的耐药^[12],还可通过靶向作用于 KRAS 部分介导 HNF4 α 对肝癌的抑制作用^[13]。miR-127 可通过直接下调其靶基因 BCL-6 而发挥抑癌作用^[14]。但也有研究^[15-18]表明,某些 miRNA 在肺癌、宫颈癌、子宫内膜肉瘤和急性早幼粒细胞白血病中发挥着致癌作用。miR-370 生理功能的研究目前主要集中在其对肝脏脂肪代谢的调控上,但它还可作用于多种靶基因参与肿瘤的发生发展、侵袭、转移、耐药和复发等,例如:肿瘤坏死因子受体相关因子 4(tumor necrosis factor receptor-associated factor 4, TRAF4)^[19]、RNA 结合蛋白 LIN28(RNA binding protein LIN28, LIN28A)^[20]、转化生长因子 β II 型受体(transforming growth factor- β receptor II, TGF β R II)^[21]等。近几年人们对 miR-370 与肿瘤及脂类代谢之间相互作用

的关注度逐渐增加,本文就 miR-370 在肿瘤发展、侵袭、转移、复发和耐药中的作用作一综述。

1 miR-370 通过调控脂类代谢影响肿瘤的发生、发展

1.1 miR-370 与脂类代谢的关系

Iliopoulos 等^[4]^[1513-1523]研究发现,miR-370 可通过促进在肝脏中富集并调控脂肪代谢的 miR-122 的表达,间接影响肝细胞中脂肪酸和甘油三酯的合成。Gao 等^[22]测定 255 名高脂血症患者和 100 名血脂正常的对照组中脂肪代谢相关指标,结果显示,高脂血症患者血浆中 miR-122 和 miR-370 的水平显著增加且都与 TC、TG 和 LDL-C 的水平呈正相关。miR-370

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81460358, 81560380, 81460441);国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No. 2011AA02A111);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资助项目(No. 2013FB165, 2014FB066);云南省卫生科技资助项目(No. 2014NS023, 2014NS024);云南省詹启敏院士工作站资助项目。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81460358, 81560380, 81460441), the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2011AA02A111), the Applied and Basic Research Foundation of Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University(No. 2013FB165, 2014FB066), the Yunnan Provincial Technology Project of Health(No. 2014NS023, 2014NS024), and the Zhan Qimin academician workstation of Yunnan Province

[作者简介] 兰敏(1990-),女,四川省自贡市人,硕士生,主要从事肿瘤生物免疫治疗及与抗肿瘤药物相关的临床及基础研究, E-mail: 857062582@qq.com

[通信作者] 王熙才(WANG Xicai, corresponding author), E-mail: wangxc2005323@126.com

还可靶向作用于氧化型低密度脂蛋白受体 1 (the oxidized low-density lipoprotein receptor 1, *OLRI*), 并可能通过此靶基因影响低密度脂蛋白的降解^[23]。Benatti 等^[24]发现给母代小鼠喂高脂饮食后, 子代小鼠肝脏中 miR-370 和 β 氧化相关基因均表达上调。Can 等^[25]研究发现 miR-370 在肥胖儿童体内显著增高。以上研究表明 miR-370 可以通过多种途径调节脂类代谢。

1.2 肿瘤与脂类代谢

miRNA 可通过调控肿瘤细胞三大代谢途径中的关键酶分子影响肿瘤的进展。有研究^[26]表明, 葡萄糖转运蛋白表达调控异常可促使肿瘤细胞高摄取葡萄糖。Gao 等^[27]研究发现, c-Myc 通过抑制 miR-23a/b 的表达使线粒体谷氨酰胺酶表达增加, 引起线粒体内谷氨酰胺高代谢, 增强细胞增殖活性。研究^[28]表明, 在多种肿瘤细胞中脂类代谢相关的酶受多个已知癌基因与抑癌基因的调控。脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 在多种恶性肿瘤中高表达, 并与患者的预后密切相关^[29]。在膀胱癌及乳腺癌细胞中活化 PI3K/AKT 通路调节可增加 ATP-柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACL) 的表达及活性^[30]。在肺腺癌细胞中 ACL 活性比正常组织高, 患者预后较差^[31]。另有研究^[32-33]发现, 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 在肺癌和乳腺癌细胞均高表达, ACC 抑制剂作用于前列腺癌和肝癌细胞后可阻断脂肪酸的合成, 导致癌细胞死亡。这表明脂肪酸的合成可能会提高肿瘤细胞的存活, 促进其增殖。目前有研究已开始将肿瘤细胞中参与脂类代谢的一些酶和关键通路作为治疗的目标。其中最重要的是 FAS 抑制剂用于化疗的研究, 有报道^[34]已对多种 FAS 抑制剂进行了深入研究。

以上研究表明, miR-370 可以调节脂类代谢, 脂类代谢又与多种肿瘤有关, 而肿瘤又与 miR-370 有关, 此三者之间构成了复杂的相互影响系统。miR-370 可通过直接调控肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 α (carnitine palmitoyl transferase 1 α , Cpt1 α) 抑制脂肪酸的 β 氧化^[22]¹⁻⁸, 而前列腺癌中脂肪酸 β -氧化是能量产生的主要途径, 胰腺癌中线粒体脂肪酸 β -氧化的增强与肿瘤进展有关, 抑制 β -氧化与淋巴瘤细胞及恶性胶质瘤细胞的凋亡有关^[35], 可见 miR-370 可通过调节脂类代谢影响肿瘤的进展。因此人们可通过寻找更多潜在的与 miR-370 调节脂类代谢影响肿瘤有关的靶基因或 miR-370 直接调控肿瘤的靶基因, 从而通过调控 miR-370 最终达到调控肿瘤发生发展和治疗肿瘤的目的。

2 miR-370 与多种肿瘤的关系

2.1 miR-370 与肺癌

目前肺癌的发病率和致死率在所有恶性肿瘤中均居首位^[36]。Chen 等^[19]³⁴⁶¹⁻⁴⁶⁸用实时荧光定量聚合酶链式反应发现, miR-370 在非小细胞肺癌肿瘤组织以及细胞株中显著下调, 通过重组慢病毒感染过表达 miR-370 可显著抑制肿瘤细胞增殖并促进肿瘤细胞凋亡; 此外, 过表达 miR-370 能下调 TRAF4 蛋白的表达从而抑制癌细胞增殖, 且 TRAF4 的过表达可以抵消 miR-370 过表达的抑制作用。但 Gkirtzi-manaki 等^[37]研究发现, 将 miR-370 转染入人肺腺癌细胞株 A549 中则导致 TPL2 (tumor progression locus 2) 蛋白的减少, 加速疾病的进展从而降低了患者的生存率。Nadal 等^[38]发现 miR-370 与细胞的迁徙和粘附密切相关, 敲除它可显著减少细胞迁徙, 且其在全身复发的肿瘤患者中过表达, 导致肺腺癌患者生存率低。以上研究结果表明, 通过调节 miR-370 及其靶基因 *TRAF4*、*TPL2* 可能成为 NSCLC 治疗新的研究方向。

2.2 miR-370 与肝癌

肝癌具有不易发现、进展迅速、复发率和死亡率高等特点。有研究^[20]²⁰³⁸⁻²⁰⁴⁸检测到 miR-370 在多种肝癌细胞株、DEN 大鼠及人肝癌组织中表达均呈显著下降, 其中 *LIN28A* 是 miR-370 的直接靶基因, 上调 miR-370 可显著抑制 *LIN28A* 3'UTR 荧光素酶报告基因活性 ($P < 0.0001$), *LIN28A* 通过调控 Rel A/p65 表达激活 NF- κ B 通路, 导致 *LIN28A* mRNA 及其蛋白表达显著下调, 抑制肝癌细胞株迁移和侵袭能力。而核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 通路下游的白介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 可以通过促进 miR-370 基因区 CPG 岛甲基化而抑制 miR-370 的表达; 同时内源性 *LIN28A* 可结合 miR-370 前体阻遏 miR-370 的成熟。结果提示可以通过调控 miR-370-*LIN28A*-NF- κ B 环路控制肝癌的进展。Lu 等^[39]发现, miR-370 通过靶向调控 SMO 可显著降低大鼠肝纤维化和 TGF β 1 刺激引起的肝星状细胞 (HSCs), 其还可通过诱导细胞凋亡抑制 HSC-T6 细胞增殖并抑制 HSCs 的活化。因此上调 miR-370 的表达可能有助于延缓肝纤维化进展为肝癌。

2.3 miR-370 与胃癌

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤。Lo 等^[21]⁵²¹⁻⁵²⁶发现, 胃癌患者血浆及组织中高表达 miR-370 可促进肿瘤细胞增殖并导致患者晚期淋巴转移加速病情进展。此外 miR-370 还可靶向结合 TGF- β R-II 3'

UTR,降低其表达和 Smad3 蛋白的磷酸化水平,抑制由 TGF β 1 介导的细胞迁移抑制作用。Fan 等^[40]发现,miR-370 介导的细胞增殖与周期蛋白依赖激酶抑制剂 p27(Kip1)、p21(Cip1)的表达下调和细胞周期调控因子 D1 的表达上调有关,且该实验还证实了叉头框转录因子 O 亚族 1(forkhead box protein O1, *FoxO1*)是 miR-370 的功能靶基因,*FoxO1* 的过表达可以显著抑制 miR-370 介导的细胞增殖。而 Feng 等^[41]发现在人胃癌细胞中 miR-370 的表达降低,导致叉头框转录因子 M 亚族 1(forkhead box M1, *FoxM1*)的过表达和细胞增殖,加速胃癌进展。因此可以通过利用 miR-370、*FoxO1* 和 *FoxM1* 之间的相互关系调控胃癌的治疗。Li 等^[42]发现,用 5 氮杂胞氨(5-aza-Cd R)处理胃癌组织和细胞株后其 miR-370 的表达由下调转为上调,且 miR-370 与胃癌淋巴结转移和低分化组织类型有关。miR-370 在胃肠道间质瘤中亦表达下调,且其下调是肿瘤进展和预后较差的独立危险因素^[43]。以上研究表明 miR-370 在胃癌中既有上调也有下调,这可能与其作用于不同靶基因有关,具体机制还有待深入研究。

2.4 miR-370 与前列腺癌

前列腺癌是世界范围男性肿瘤相关死亡的第六大疾病,在美国居第一位^[44]。在我国的发病率也逐年上升,成为老年男性的常见病^[45]。Wu 等^[46]发现 miR-370 在前列腺癌细胞株中显著上调,其异位表达可诱导前列腺癌细胞 DU145 和 LNCaP 增殖。上调 miR-370 还可促进 DU145 和 LNCaP 进入 G1/S 细胞周期的转换,这与 P27(Kip1)蛋白和 P21(Cip1)的下调以及细胞周期调节蛋白 D1mRNA 的上调有关。此外 miR-370 还可通过直接靶向 *FoxO1* 3'UTR 下调其表达。Bian 等^[47]研究发现,在转移性前列腺癌患者中 miR-370 的表达高于局限性前列腺癌患者($P < 0.05$)。Stegeman 等^[48]研究了 2 169 个 miRNA 单核苷酸多态性(miRSNPs)与前列腺癌风险之间的关系,其中 22 个 miRSNPs 与前列腺癌风险相关($P < 2.3 \times 10^{-5}$);利用 miRNA 类似物和双荧光素酶报告基因检测试剂盒分析发现,miR-370 对确定其功能作用的 VAMP8 rs1010 miR SNP T 等位基因具有更大的亲和力。上述研究表明,利用 miR-370 与 *FoxO1*, miRNAs 与 SNPs 之间的相互作用可以调控前列腺癌的进展,为前列腺癌的诊治提供了一个新的方向。

2.5 miR-370 与白血病

有学者检测 48 名初诊为急性髓系白血病(AML)患者体内 miR-370 和 *FoxM1* 的表达水平,结

果发现其中 37 名患者样本中 miR-370 低表达,miR-370 低表达可以增强白血病细胞的增殖;用 5-aza-Cd R 处理 HL60 和 K562 细胞可上调 miR-370 的表达^[49]。有研究^[50]检测到 AML 患者中有 30.8% 出现神经纤维蛋白 1(neurofibromin 1, NF1)下调,miR-370 通过直接靶向下调 *NF1* 发挥致白血病作用。Zhou 等^[51]分析了 23 例初诊的慢性髓系白血病(CML)慢性期患者和 10 例急变期患者体内 miR-370 和 *FoxM1* 的表达水平,结果显示,CML 患者体内 miR-370 的表达显著降低,急变期 miR-370 的表达低于慢性期,且 miR-370 通过靶向 *FoxM1* 增加 CML K562 细胞株对高三尖杉酯碱(HHT)的敏感性并促进 HHT 介导的细胞凋亡;同时用 HHT 治疗 K562 细胞后 miR-370 表达也上调。结果提示可以通过调控 miR-370 与 *NF1*、*FoxM1* 的表达水平来诊治白血病。

2.6 miR-370 与其他肿瘤

研究^[52-60]发现,miR-370 在胆管癌、卵巢癌、喉癌、乳腺癌、口腔癌、成神经细胞瘤和膀胱癌中表达下调,提示 miR-370 在这些肿瘤中发挥抑癌作用。还有研究^[61-63]证实,miR-370 在儿童成肾细胞瘤、人子宫内膜癌组织(间质)、人甲状腺癌组织中均表达上调,但其在肺癌、胃癌组织中既有上调也有下调。表明 miR-370 不仅在不同肿瘤中发挥着不同的调控作用,而且在同一肿瘤中也可能发挥不同的作用,其原因可能是由于单个 miRNA 可作用于多个不同的靶基因,而同一个 miRNA 在不同来源的细胞或不同的病理过程中占主导作用的靶基因也可能不尽相同,即由不同功能的靶基因介导了 miR-370 的多种作用所致。

3 结 语

以上研究表明,miR-370 参与了多种肿瘤的发生、发展、复发、转移和耐药等过程,且其可释放到血液和组织中而被检测到,增加了其研究成果在临床的应用价值,故 miR-370 在肿瘤的诊断、预后、对化疗药物疗效的评估、预测以及治疗的新靶点等方面都有很好的应用前景。但目前对其了解还十分有限,需要进一步解决的主要问题有:miR-370 在许多肿瘤中的具体作用机制、直接靶基因和信号转导通路;通过何种途径调控化疗药物的耐药;怎样影响每种肿瘤的转移和复发;与其他 miRNA 是否有协同或竞争作用以此影响肿瘤的发生发展;可否找到一个靶点为肿瘤靶向治疗药物的开发提供新的思路;是否可以通过量化其含量比值等指标作为诊断肿瘤、

评估放化疗疗效、预测复发、判断预后的标准之一等等。还有如此多问题没有解决, 因此, 开发出基于 miR-370 的诊疗方法还需要更多、更深入的研究; 而且 miRNA 在临床相关领域的研究开始时间也较短, 尚缺乏大量样本和多中心的研究数据。相信在不久的将来, 随着日益增多的可靠数据的产生, miRNA 会成为肿瘤诊断、治疗、疗效评估及预后判断的重要分子标志物。

[参 考 文 献]

- [1] BRENNKECKE J, HIPFNER D R, STARK A, et al. Bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene hid in Drosophila [J]. *Cell*, 2003, 113(1): 25-36. PMID: 12679032.
- [2] SUH M R, LEE Y, KIM J Y, et al. Human embryonic stem cells express a unique set of microRNAs [J]. *Dev Biol*, 2004, 270(2): 488-498. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.02.019.
- [3] BENETATOS L, HATZIMICHAEL E, LONDIN E, et al. The micro RNAs within the DLK1-DIO3 genomic region: involvement in disease pathogenesis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(5): 795-814. DOI: 10.1007/s00018-012-1080-8.
- [4] ILIOPOULOS D, DROSATOS K, HIYAMA Y, et al. Micror-370 controls the expression of microRNA-122 and Cpt1alpha and affects lipid metabolism [J]. *Lipid Res*, 2010, 51(6): 1513-1523. DOI: 10.1194/jlr.M004812.
- [5] KIRCHER M, BOCK C, PAULSEN M. Structural conservation versus functional divergence of maternally expressed micro RNAs in the Dlk1/Gtl2 imprinting region [J]. *BMC Genomics*, 2008, 9(346): 1-19. DOI: 10.1186/1471-2164-9-346.
- [6] UEDA T, VOLINIA S, OKUMURA H, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 136-146. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70343-2.
- [7] CHEUNSUCHON P, ZHOU Y, ZHANG X, et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 2120-2130. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.002.
- [8] BANDRES E, CUBEDO E, AGIRRE X, et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues [J]. *Mol Cancer*, 2006, 5(29): 1-10. DOI: 10.1186/1476-4598-5-29.
- [9] ZHANG L, VOLINIA S, BONOME T, et al. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(19): 7004-7009. DOI: 10.1073/pnas.0801615105.
- [10] HAGA C L, PHINNEY D G. MicroRNAs in the imprinted DLK1-DIO3 region repress the epithelial-to-mesenchymal transition by targeting the TWIST1 protein signaling network [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42695-42707. DOI: 10.1074/jbc.M112.387761.
- [11] AQUELI C, CAMMARATA G, SALEMI D, et al. 14q32/miRNA clusters loss of heterozygosity in acute lymphoblastic leukemia is associated with up-regulation of BCL11ap [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(5): 575-578. DOI: 10.1002/ajh.21758.
- [12] KITAMURA K, SEIKE M, OKANO T, et al. MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting MAGI2 in lung adenocarcinoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(2): 444-453. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0448.
- [13] YIN C, WANG P Q, XU W P, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 α reverses malignancy of hepatocellular carcinoma through regulating miR-134 in the DLK1-DIO3 region [J]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 1964-1976. DOI: 10.1002/hep.26573.
- [14] CHEN J, WANG M, GUO M, et al. MiR-127 regulates cell proliferation and senescence by targeting BCL6 [J/OL]. *PLoS ONE*, 2013, 8(11): e80266 [2015-12-15] <http://journal.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080266>.
- [15] VALDMANIS P N, ROY-CHAUDHURI B, KIM H K, et al. Upregulation of the microRNA cluster at the Dlk1-Dio3 locus in lung adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2015, 34(1): 94-103. DOI: 10.1038/onc.2013.523.
- [16] LEE J W, CHOI C H, CHOI J J, et al. Altered microRNA expression in cervical carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2535-2542. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1231.
- [17] CASTILLA M A, MORENO-BUENO G, ROMERO-PEREZ L, et al. Micro-RNA signature of the epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinosarcoma [J]. *J Pathol*, 2011, 223(1): 72-80. DOI: 10.1002/path.2802.
- [18] DIXON-MCIVER A, EAST P, MEIN C A, et al. Distinctive patterns of microRNA expression associated with karyotype in acute myeloid leukaemia [J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2141. DOI: 10.1371/journal.pone.0002141.
- [19] CHEN T, GAO F, FENG S, et al. MicroRNA 370 inhibits the progression of non small cell lung cancer by downregulating oncogene TRAF4 [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1): 461-468. DOI: 10.3892/or.2015.3978.
- [20] 许文萍. MiR-370-LIN28A-NF- κ B 调控环路在肝癌中的作用 [D]. 上海, 第二军医大学, 2014.
- [21] LO S S, HUNG P S, CHEN J H, et al. Overexpression of miR-370 and downregulation of its novel target TGF β -R II contribute to the progression of gastric carcinoma [J]. *Oncogene*, 2012, 31(2): 226-237. DOI: 10.1038/onc.2011.226.
- [22] GAO W, HE H W, WANG Z M, et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11(55): 1-8. DOI: 10.1186/1476-511X-11-55.
- [23] WANG X, LI T, ZHAO H B, et al. Short communication: a mutation in the 3' untranslated region diminishes micro RNA binding and alters expression of the OLR1 gene [J]. *Dairy Sci*, 2013, 96(10): 6525-6528. DOI: 10.3168/jds.2013-6873.
- [24] BENATTI R O, MELO A M, BORGES F O, et al. Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in

- offspring [J]. *Br J Nutr*,2014,111(12): 2112-2122. DOI: 10.1017/ S0007114514000579.
- [25] CAN U,BUYUKINAN M,YERLIKAYA F H. The investigation of circulating microRNAs associated with lipid metabolism in childhood obesity [J/OL]. *Pediatr Obes*, 2015. [Epub ahead of print]. [2015-11-05]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12050/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+for+up+to+3+hours+on+Saturday+19th+March+2016+from+11%3A00-14%3A00+GMT+%2F+07%3A00-10%3A00+EDT+%2F+19%3A00-22%3A00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience>.
- [26] VANDER HEIDEN M G,CANTLEY L C,THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*,2009, 324(5930): 1029- 1033. DOI: 10.1126/science.1160809.
- [27] GAO P,TCHERNYSHYOV I,CHANG T C,et al. C-Myc suppression of miR-23 enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism [J]. *Nature*,2009,458(7239): 762-765. DOI: 10.1038/nature07823.
- [28] TENNANT D A,DURÁN R V,GOTTLIEB E . Targeting metabolic transformation for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*,2010,4 (10): 267-277. DOI: 10.1038/nrc2817.
- [29] FLAVIN R,PELUSO S,Nguyen P L,et al. Fatty acid synthase as a potential therapeutic target in cancer [J]. *Future Oncol*,2010,6 (4): 551-562. DOI: 10.2217/fon.10.11.
- [30] TURYN J,SCHLICHTHOLZ B,DETTLAFF-POKORA A,et al. Increased activity of glycerol 3-phosphate dehydrogenase and other lipogenic en-zymes in human bladder cancer [J]. *Horm Metab Res*, 2003,35(10): 565-569. DOI: 10.1055/s-2003-43500.
- [31] MIGITA T,NARITA T,NOMURA K, et al. ATP citrate lyase: activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8547-8554. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1235.
- [32] 李姝,狄文. 乙酰辅酶 A 羧化酶与恶性肿瘤相关性的研究进展 [J]. *上海医学*,2011, 34(11): 897-900.
- [33] HARWOOD H J. Treating the metabolic syndrome: acetyl-CoA carboxylase inhibition [J]. *Expert Opin Ther Targets*,2005,9 (2): 267-281. DOI: 10.1517/14728222.9.2.267.
- [34] FLAVIN R,ZADRA G,LODA M. Metabolic alterations and targeted therapies in prostate cancer [J]. *Pathol*,2011,223(2): 283-294. DOI: 10.1002/path.2809.
- [35] SANTOS C R,SCHULZE A. Lipid metabolism in cancer [J]. *FEBS J*,2012, 279(15): 2610-2623. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x.
- [36] FERLAY J,SHIN H R,BRAY F,et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010,127(12): 2893-2917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
- [37] GKIRTZIMANAKI K,GKOUSKOU K K,OLEKSIWICZ U,et al. TPL2 kinase is a suppressor of lung carcinogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(16): 1470-1479. DOI: 10.1073/pnas.1215938110.
- [38] NADAL E,ZHONG J,LIN J,et al. A MicroRNA cluster at 14q32 drives aggressive lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014,20(12): 3107-3117. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3348.
- [39] LU C H,HOU Q R,DENG L F,et al. MicroRNA-370 attenuates hepatic fibrogenesis by targeting smoothened [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 (7): 2038-2048. DOI: 10.1007/s10620-015-3585-0.
- [40] FAN C,LIU S,ZHAO Y,et al. Upregulation of miR-370 contributes to the progression of gastric carcinoma via suppression of FOXO1 [J]. *Biomed Pharmacother*,2013, 67 (6): 521-526. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.04.014.
- [41] FENG Y,WANG L,ZENG J,et al. FoxM1 is overexpressed in helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis and is negatively regulated by miR-370 [J]. *Mol Cancer Res*,2013,11(8): 834-844. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0007.
- [42] LI Y,XU Z,LI B,et al. Epigenetic silencing of miRNA-9 is correlated with promoter-proximal CpG island hypermethylation in gastric cancer in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*,2014,45(6): 2576-2586. DOI: 10.3892/ijo.2014.2667.
- [43] HALLER F,VON HEYDEBRECK A,ZHANG J D,et al. Localization-and mutation-dependent micro RNA(miRNA) expression signatures in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with a cluster of co-expressed miRNAs located at 14q32.31 [J]. *J Pathol*, 2010, 220(1): 71-86. DOI: 10.1002/path.2610.
- [44] SIEGEL R,WARD E,BRAWLEY O,et al. Cancer statistics,2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths [J]. *CA Cancer J Clin*,2011,61(4): 212- 236. DOI: 10.3322/caac.20121.
- [45] WANG G,YANG K,MENG S,et al. Key genes in the pathogenesis of prostate cancer in Chinese men a bioinformatic study [J]. *Natl J Androl*, 2010, 16(4): 320-324. PMID:20626159.
- [46] WU Z,SUN H,ZENG W,et al. Upregulation of microRNA-370 induces proliferation in human prostate cancer cells by downregulating the transcription factor foxo1 [J/OL]. *PLoS ONE*,2012,7 (9): e45825 [2015-12-15] <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045825>.
- [47] BIAN X,SHEN Y,ZHANG G,et al. Expression of dicer and its related miRNAs in the progression of prostate cancer [J/OL]. *PLoS ONE*,2015, 10(3): e0120159 [2015-12-15] <http://journal.plos.org/plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120159>. eCollection 2015.
- [48] STEGEMAN S,AMANKWAH E,KLEIN K,et al. A large-scale analysis of genetic variants within putative miRNA binding sites in prostate cancer [J]. *Cancer Discov*,2015,5(4): 368-379. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1057.
- [49] ZHANG X L,ZENG J P,ZHOU M R,et al. The tumor suppressive role of mirna-370 by targeting foxm1 in acute myeloid leukemia [J]. *Mol Cancer*,2012,11(56): 1-11. DOI: 10.1186/1476-4598-11-56.
- [50] GARCÍA-ORTÍ L,CRISTOBAL I,CIRAUQUI C,et al. Integration of snp and mRNA arrays with microrna profiling reveals that miR-370 is upregulated and targets nfl in acute myeloid leukemia [J/OL]. *PLoS ONE*,2012,7(10): e47717 [2015-12-15] <http://journal.plos.org/plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal>.

- pone.0047717.
- [51] ZHOU M R, ZENG J P, WANG X, et al. MiR-370 sensitizes chronic myeloid leukemia K562 cells to homoharringtonine by targeting Forkhead box M1 [J]. J Transl Med, 2013, 11(265): 1-8. DOI: 10.1186/1479-5876-11-265.
- [52] MENG F, WEHBE-JANEK H, HENSON R, et al. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes [J]. Oncogene, 2008, 27(3): 378-386. DOI: 10.1038/sj.onc.1210648.
- [53] AN F, YAMANAKA S, ALLEN S, et al. Silencing of miR-370 in Human cholangiocarcinoma by allelic loss and interleukin-6 induced maternal to paternal epigenotype switch [J/OL]. PLoS ONE, 2012, 7(10): e45606 [2015-12-15] <http://journal.plos.org/plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045606>.
- [54] LEE H, PARK C S, DEFTEREOS G, et al. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10(174): 1-10. DOI: 10.1186/1477-7819-10-174.
- [55] CHEN X P, CHEN Y G, LAN J Y, et al. MicroRNA-370 suppresses proliferation and promotes endometrioid ovarian cancer chemosensitivity to cDDP by negatively regulating ENG [J]. Cancer Lett, 2014, 353(2): 201-210. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.026.
- [56] LV J, XIA K, XU P, et al. MiRNA expression patterns in chemoresistant breast cancer tissues [J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(8): 935-942. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.09.011.
- [57] YUN G W, XIAO Y L, PANG T, et al. MiR-370 targeted Fox M1 functions as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) [J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(2): 149-154. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.08.008.
- [58] CHANG K W, CHU T H, GONG N R, et al. MiR-370 modulates insulin receptor substrate-1 expression and inhibits the tumor phenotypes of oral carcinoma [J]. Oral Dis, 2013, 19(6): 611-619. DOI: 10.1111/odi.12046.
- [59] LIU D Z, ANDER B P, TIAN Y, et al. Integrated analysis of mRNA and microRNA expression in mature neurons, neural progenitor cells and neuroblastoma cells [J]. Gene, 2012, 495(2): 120-127. DOI: 10.1016/j.gene.2011.12.041.
- [60] YOSHINO H, CHIYOMARU T, ENOKIDA H, et al. The tumour-suppressive function of miR-1 and miR-133a targeting TAGLN2 in bladder cancer [J]. Br J Cancer, 2011, 104(5): 808-818. DOI: 10.1038/bjc.2011.23.
- [61] CAO X, LIU D, YAN X, et al. Stat3 inhibits WTX expression through up-regulation of micro RNA-370 in Wilms tumor [J]. FEBS Lett, 2013, 587(6): 639-644. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.01.012.
- [62] CASTILLA M Á, MORENO-BUENO G, ROMERO-PÉREZ L, et al. Micro-RNA signature of the epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinosarcoma [J]. J Pathol, 2011, 223(1): 72-80. DOI: 10.1002/path.2802.
- [63] MIAN C, PENNELLI G, FASSAN M, et al. MicroRNA profiles in familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: preliminary relationships with RET status and outcome [J]. Thyroid, 2012, 22(9): 890-896. DOI: 10.1089/thy.2012.0045.
- [收稿日期] 2015-10-29 [修回日期] 2016-03-08
- [本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明;
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查;
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》学术不端文献检测系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核;
4. 坚决贯彻执行国家七部委联合发表的《发表学术论文“五不准”》的规定,一旦发现学术论文有“五不准”其中之一的行为,立即退稿或撤稿,并将论文作者列入黑名单;
5. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重分别给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通信作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)