

## 神经胶质瘤中 microRNA 的研究进展

### Progresses of research on microRNA in neuroglioma

李卫玲 综述; 茹琴 审阅(江汉大学 武汉生物医学研究院,湖北 武汉 430056)

[摘要] 近年来神经胶质瘤的治疗正寻找新的途径,研究发现非编码小 RNA(microRNA, miRNA)参与了与肿瘤相关的所有过程,包括增殖、凋亡、转移、血管生成、免疫应答等,通过抑制信号网络中特定分子表达,发挥促癌或抑癌作用;某些 miRNA 可以分泌至外周血血清参与循环,这些为神经胶质瘤分子靶向治疗及诊断预后提供基础。本文就近年来神经胶质瘤中新发现的、且报道较多的 miRNA 进行综述。

[关键词] 非编码小 RNA;胶质瘤;靶基因

[中图分类号] R730.23; R739.41

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0858-07

神经胶质瘤,又称胶质瘤,其发病率占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的 80% 左右。世界卫生组织(WHO)根据胶质瘤恶性程度将其分为 4 类:纤维性星形细胞瘤(WHO I)、弥漫性星形细胞瘤(WHO II)、间变性胶质瘤(WHO III)和胶质母细胞瘤(WHO IV)。但绝大多数胶质瘤为间变性胶质瘤和胶质母细胞瘤。目前,手术切除和放疗联合替莫唑胺(TMZ)辅助化疗是治疗神经胶质瘤的标准治疗策略。然而由于其分化低、增殖快、侵袭性强且呈浸润性生长,目前的手术方式还无法完全切除,且肿瘤组织产生对放疗的抵抗和化疗的耐药性,神经胶质瘤有很高的复发率。间变性胶质瘤患者的中位生存期为 2~5 年,胶质母细胞瘤患者的中位生存期仅为 12~15 个月<sup>[1]</sup>。因此,从分子生物学角度对胶质瘤这一类恶性肿瘤的病理机制进行深入研究,为临床提供胶质瘤的诊断标志物和特异性治疗靶点是该领域研究的热点和方向。

miRNA 是一类非编码小 RNA(non coding small RNA, ncRNA),通过靶向相应信使 RNA(mRNA)转录后调控基因的表达。自 1993 年 Lee 等<sup>[2]</sup>在秀丽线虫中发现第一个 miRNA Lin-4 开始,miRNA 越来越受到研究者的关注。众多实验发现 miRNA 几乎参与了与肿瘤相关的所有过程,包括增殖、凋亡、转移、血管生成和免疫应答等,通过抑制信号网络中特定分子表达发挥促癌或抑癌作用。利用全基因组检测方法,研究者发现多种人肿瘤组织存在 miRNA 异常表达,由于具有较高的敏感性和特异性,miRNA 极有可能成为一种新型的肿瘤诊断和预后判断标志物和肿瘤治疗的新靶点<sup>[3]</sup>。近年来,与胶质瘤相关 miRNA 的研究越来越多,每年报道有将近 100 种新

的 miRNA 参与胶质瘤发生发展过程,并在此基础上对一些特异变化的 miRNA 的靶标及相关功能进行研究,探讨 miRNA 在胶质瘤中的作用和机制。本文将近年来新发现且报道较多的 miRNA 进行综述。

### 1 促进胶质瘤发生发展的 miRNA

#### 1.1 miR-210

miR-210 被报道在多种肿瘤细胞中高表达,与肿瘤缺氧耐受关系密切。miRNA 芯片检测和实时荧光定量 PCR 试验结果均表明胶质瘤患者肿瘤组织中 miR-210 表达水平高于正常脑组织<sup>[4]</sup>。Lai 和 Qiu 等<sup>[5]</sup>先后对多形性胶质细胞瘤患者的 miR-210 表达水平与总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)相关性进行分析,结果显示 miR-210 表达偏低患者 OS 和 PFS 分别为(23.6±1.9)个月和(13.1±1.2)个月,而 miR-210 表达偏高的患者 OS 和 PFS 分别为(17.5±1.3)个月和(9.8±0.8)个月,两者具有显著性差异。miR-210 表达水平与患者病理学分级也呈正相关,与 Karnofsky 功能状态评分(KPS)呈负相关,miR-210 可作为判断胶质瘤患者预后的标志之一<sup>[4]</sup>。体外实验结果<sup>[6]</sup>表明,缺氧状态可使胶质母细胞瘤 U87-MG 株细胞的 miR-210 表达进一步升高,从而导致缺氧诱导因子 HIF-1、血管内皮生长因

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81302203)。Project supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientist Program of China (No. 81302203)

[作者简介] 李卫玲(1989-),女,湖北黄冈人,助理实验师,主要从事肿瘤基因治疗研究,E-mail: liwl.whibs@aliyun.com

[通信作者] 茹琴(RU Qin, corresponding author),E-mail: ruq.whibs@aliyun.com

子 VEGF 和碳酸酐酶 CA9 表达升高,提高细胞的缺氧耐受能力和化疗耐药性。利用基因工程方法降低 miR-210 表达不仅可以抑制胶质瘤 U251 株细胞增殖、诱导细胞凋亡<sup>[7]</sup>,还能降低胶质瘤干细胞神经球形成能力和迁移能力、诱导干细胞表面标志物表达降低、细胞周期阻滞和细胞分化<sup>[8]</sup>。Zhang 等<sup>[9]</sup>研究表明 miR-210 通过靶向分化调控因子 ROD1 (也称 PTBP3)调控胶质瘤细胞增殖和凋亡。此外,还有研究表明 miR-210 通过调控内质网伴侣表达改变胶质瘤细胞对 TMZ 化疗的敏感性<sup>[10]</sup>。

### 1.2 miR-155

Ling 等<sup>[11]</sup>实验证明上调 miR-155 可促进胶质瘤 U87 和 U251 株细胞增殖、侵袭和迁移,抑制细胞凋亡,转染 miR-155 抑制物则发挥相反作用,提示 miR-155 在胶质瘤中发挥“原癌基因样”功能。同时发现在胶质瘤组织和体外培养的胶质瘤细胞中,miR-155 和转录因子 FOXO3a 蛋白表达水平呈负相关,推测 FOXO3a 可能是 miR-155 的直接靶基因,双荧光素酶报告实验证实 miR-155 可直接与 FOXO3a 的 3'-UTR 结合,激活蛋白激酶 AKT 信号通路,促进胶质瘤病程发展。Qiu 等<sup>[5]</sup>发现,miR-155 表达偏低患者的 OS 和 PFS 分别为(23.7 ± 1.9)个月和(14.0 ± 1.23)个月,miR-155 表达偏高患者的 OS 和 PFS 分别为(17.4 ± 1.3)个月和(9.27 ± 0.78)个月,两者具有显著性差异。miR-155 表达水平高的患者病理学分级也高,且 KPS 评分偏低,Cox 回归分析表明 miR-155 是胶质瘤的一个独立预后因素<sup>[12]</sup>。有报道<sup>[13]</sup>称 miR-155 通过靶向 HMG-box 转录因子 HBP-1 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进胶质瘤细胞增殖。肿瘤抑制基因 p38MAPK $\delta$  和 p38MAPK $\alpha$  可通过诱导细胞凋亡,减缓癌症病程发展。Liu 等<sup>[14]</sup>的研究证明下调 miR-155 可使 p38MAPK $\delta$  和 p38MAPK $\alpha$  表达升高,提高对 TMZ 化疗的敏感性。

### 1.3 miR-125b

Jin 等<sup>[15]</sup>发现 miR-125b 在体外促进胶质瘤细胞增殖,抵抗 TMZ 诱导的凋亡,在体内促进裸鼠移植瘤生长。连接蛋白 Connexin 43 属于细胞间隙蛋白,在胶质瘤中低表达,通过 Pictar 和 miBase 分析其 3'-UTR 有 miR-125b 结合位点。在胶质瘤细胞中 miR-125b 可能通过靶向结合 Connexin 43 下调 PARP 和 Caspase-3 表达,调节神经胶质瘤增殖。

Wei 等<sup>[16]</sup>通过茎环结构 qRT-PCR 分析胶质瘤组织 miR-125b 表达与恶性程度的关系,发现 miR-125b 在正常脑组织中低表达,而胶质瘤组织及细胞系表达量高。miR-125b 表达量与胶质瘤恶性程度

正相关,可能是 II-IV 级胶质瘤标志物。高表达 miR-125b 可促进胶质瘤细胞系增殖和形态改变。细胞周期分析显示高表达 miR-125b 增加 S 期,相反引起细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期。下调 miR-125b 可增加胶质瘤对 TMZ 化疗敏感性,可激活 p53 和 p38 MAPK 信号通路,诱导线粒体凋亡<sup>[17]</sup>。

### 1.4 miR-96

有研究发现 miR-182/miR-183/miR-96 在成神经管细胞瘤中高表达,提示 miR-96 可能在胶质瘤中发挥作用。Yan 等<sup>[18]</sup>报道 miR-96 表达水平与胶质瘤患者的生存率呈负相关。下调 miR-96 抑制胶质瘤细胞的增殖和克隆形成,U87 株细胞的致瘤性降低。miR-96 通过靶向结合 GSK3b/ $\beta$ -catenin 下游抑癌基因 HBP-1,激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,促进神经胶质瘤细胞的增殖。

## 2 抑制胶质瘤发生发展的 miRNA

### 2.1 miR-199a-3p

miR-199a-3p 由 19 号染色体 miR-199a-1 和 1 号染色体 miR-199a-2 产生。Shen 等<sup>[19]</sup>通过 qPCR 比较了 61 例胶质瘤样本和 6 例正常脑组织 miR-199a-3p 和 mTOR 的表达,结果显示胶质瘤 miR-199a-3p 低表达,而 mTOR 随着恶性程度增加而增加表达,表明 mTOR 可能是其靶基因。在胶质瘤细胞 miR-199a-3p 高表达会抑制细胞增殖,细胞周期分析 G<sub>1</sub> 期阻滞,Ki-67 表达降低。Alqurashi 等<sup>[20]</sup>证实 miR-199a-3p 靶向结合 mTORC1 和 mTORC2,同时降低 mTOR、AKT、p70S6K 和 4E-BP1 磷酸化水平。综上所述,miR-199a-3p 通过抑制 AKT/mTOR 信号通路抑制胶质瘤生长。

### 2.2 miR-340

Huang 等<sup>[21]</sup>研究表明 miR-340 在胶质瘤患者肿瘤组织和多种胶质瘤细胞系中低表达,上调 miR-340 可抑制胶质瘤细胞增殖和克隆形成,诱导细胞周期 G<sub>1</sub> 期阻滞,降低胶质瘤细胞迁移和侵袭能力,促进细胞自噬和终末分化,进一步的机制研究表明 miR-340 可能通过降低癌基因 EGFR 和 EZH2 的表达、抑制癌基因 AKT 磷酸化,从而抑制胶质瘤细胞增殖和克隆形成;通过下调 VEGF、MMP1、MMP2 和 MMP9 的表达抑制胶质瘤细胞侵袭和迁移;通过下调 XIAP 和 P62 表达促进细胞自噬;通过上调 BRN3A、NEUROD6 和 DLX2 的表达促进细胞终末分化。研究验证 ROCK1 是 miR-340 的直接靶基因,通过下调 ROCK1 表达引起细胞内上述重要信号分子表达变化,从而发挥抗肿瘤作用。

### 2.3 miR-328

Delic 等<sup>[22]</sup>通过体外实验表明下调 miR-328 会抑制胶质细胞增殖和侵袭, 进一步验证编码分泌型卷曲相关蛋白 *SFRP1* 基因是 miR-328 潜在靶基因。*SFRP1* 在原发性胶质瘤中通过启动子甲基化沉默, 降低其表达量。分析胶质瘤组织中 miR-328、*SFRP1* 表达及 *SFRP1* 启动子甲基化情况, 发现 miR-328 在低级别星形胶质瘤中通过 *SFRP1* 启动子甲基化下调蛋白水平, 故低水平 *SFRP1* 是胶质瘤的阴性诊断因子。

Wu 等<sup>[23]</sup>通过微阵列分析 198 份胶质瘤样本, 在胶质母细胞瘤和间变性胶质瘤中 miR-328 表达量显著低于低级别胶质瘤, 且原发性胶质母细胞瘤低水平 miR-328 患者生存期更短。通过 Cox 分析高水平 miR-328 是 GBM 保护因子 ( $P = 0.01$ ,  $HR = 0.46$ ,  $95\% CI = 0.27 \sim 0.79$ ), 且 miR-328 表达量与生存时间正相关, 可以作为 GBM 独立预后标志。基因本位分析 miR-328 水平与细胞周期相关基因负相关。miR-328 可能是治疗胶质母细胞瘤抑制增殖的潜在靶点。

### 2.4 miR-15b

Sun 等<sup>[24]</sup>通过实时荧光定量 PCR 技术检测了 92 例胶质瘤患者 miR-15b 水平, 发现与正常脑组织相比, 胶质瘤患者 miR-15b 表达降低, 且 miR-15b 表达水平与胶质瘤恶性程度、患者生存期和生存期生活质量呈负相关。通过 TargetScan、PicTar 和 miRanda 软件预测, 在细胞周期蛋白 *cyclin D1* mRNA 的 3'-UTR 有 miR-15b 的结合位点。在胶质瘤细胞中 miR-15b 可以降低 *cyclinD1* 表达, 通过阻滞细胞周期  $G_0/G_1$  抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡。而过表达 *cyclin D1* 抑制 miR-15b 诱导的细胞周期阻滞, 推测 *cyclin D1* 是 miR-15b 下游直接靶基因, 可能是胶质瘤治疗的潜在靶点<sup>[25]</sup>。

### 2.5 miR-218

miR-218 在胶质瘤组织和细胞系中表达量低, 且高表达 miR-218 会抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 以及缩小 U87MG 裸鼠移植瘤体积。进一步研究<sup>[26]</sup>发现 miR-218 通过下调 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  和转录因子 LEF1 显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 同时靶向结合 *Bmi1* 基因, 降低自我更新能力、干细胞标志分子表达及神经球体积, 从而减少干细胞表型。下调 *Bmi1* 可减少 H3K27 甲基化水平, 增强 Slit2 启动子甲基化, 通过 Wnt 通路调节胶质瘤生长。

miR-218 可抑制多种肿瘤细胞生长, 其下调成神经管细胞瘤的膜结合蛋白 SH3GL1 表达水平,

SH3GL1 参与内吞和信号转导, SH3GL1 结合 BP-GAP1, 阻断 EGFR 入胞和 ERK1/2 信号通路<sup>[27]</sup>。

有研究<sup>[28]</sup>发现异丙酚可上调 U373 株细胞 miR-218 表达, 但机制尚不清楚。基质金属蛋白酶 MMP-2 是恶性胶质瘤侵袭相关分子, 加入异丙酚或上调 miR-218 可降低 MMP-2 表达水平, 在 U373 株细胞, 异丙酚可能通过上调 miR-218 表达抑制下游分子包括 MMP-2 表达, 进而影响细胞增殖和侵袭。

### 2.6 miR-7-5p

miR-7 通过调节 PI3K/ATK、Raf/MEM/ERK 通路降低 PI3K, 磷酸化 Akt、Raf-1, 磷酸化 MEK1/2 和 cyclin D1, 降低 EGFR 表达, 抑制胶质瘤细胞生长, 阻滞细胞周期。miR-7 作为胶质瘤治疗靶点可能通过靶向结合 EGFR 下游多个致癌基因实现<sup>[29]</sup>。在胶质母细胞瘤微血管中 miR-7-5p 表达低于正常脑毛细血管, 提示其可能是抑癌基因, *RAF1* 在胶质瘤微血管中高表达与 miR-7-5p 呈负相关, miR-7-5p 可结合致癌基因 *RAF1*, 抑制胶质瘤微血管管生成增殖<sup>[30]</sup>。

### 2.7 miR-206

Wang 等<sup>[31]</sup>检测 108 例星形细胞瘤和 20 份正常脑组织, 发现星形细胞瘤中 miR-206 表达比正常脑组织显著降低 ( $2.4 \pm 1.4$  vs  $4.4 \pm 2.0$ ,  $P < 0.01$ ), 且高级别 (III-IV) 星形细胞瘤和低级别 (I-II) 星形细胞瘤表达也有差异 ( $1.8 \pm 1.0$  vs  $3.6 \pm 0.4$ ,  $P < 0.01$ )。胶质瘤中 miR-206 表达水平与胶质瘤级别、低 KPS 和肿瘤大小相关。miR-206 低表达与临床表型高病理评分, 低 KPS 得分和肿瘤体积偏大一致。星形细胞瘤中位生存期分别为 ( $62.4 \pm 14.8$ ) 个月, 通过 log-rank 和 Kaplan-Meier 分析 miR-206 水平与生存时间呈正相关。miR-206 低表达预示星形胶质瘤患者生存率低, miR-206 表达量是星形胶质瘤进程和诊断的标志。miR-206 表达水平比病理分级预测价值大 ( $P < 0.01$ ), 其抑癌机制尚未知。

### 2.8 miR-16

miR-16 抑制胶质瘤细胞生长, 靶向下调 CCND1 和 WNT3A 表达抑制胶质瘤细胞侵袭和迁移, 但不下调 BCL2 影响凋亡。Zyxin 是黏着斑成分之一, 细胞动力学负调控因子, 可能是 miR-16 靶基因<sup>[32]</sup>。

上皮-间质转变 (EMT) 是肿瘤转移的重要因素。有研究<sup>[33]</sup>表明 miR-16 在人类癌症细胞转移中起重要作用。miR-16 在人类神经胶质瘤细胞的 EMT 作用仍不清楚。在高表达 miR-16 胶质瘤细胞系, 抑制侵袭、黏附和细胞周期, 降低 IL-6 和 IL-8 水平, 转换

增长转化生长因子  $\beta$  和 EMT 相关基因表达,包括波形蛋白、 $\beta$ -catenin 和 E-cadherin。此外,miR-16 可能通过下调 p-FAK 和 p-Akt 表达,以及 NF- $\kappa$ B 和 Slug 转录活动抑制 EMT,因此 miR-16 可能是神经胶质瘤治疗和预后预测的一个重要标志物。

miR-16 通过下调 NF- $\kappa$ B1 和 MMP9,抑制胶质瘤细胞侵袭,降低恶性程度。上调 miR-16 抑制 BCL2 表达,促进细胞凋亡。miR-16 介导抑制 BCL2 和 NF- $\kappa$ B/MMP-9 信号通路,调控神经胶质瘤生长和侵袭<sup>[34]</sup>。

### 2.9 miR-203

miR-203 在 III ~ IV 级胶质瘤组织的表达低于 I - II 级和正常脑组织。miR-203 低表达胶质瘤患者,低 KPS 评分,存活率降低<sup>[35]</sup>。上调 miR-203 表达抑制 U87MG 株细胞迁移和入侵,增加 TMZ 敏感性。生物信息学结合实验分析表明,miR-203 直接靶向结合 E2F3。miR-203/E2F3 可能是神经胶质瘤新候选治疗策略<sup>[36]</sup>。

磷脂酶 *PLD2* 是 miR-203 的靶基因,其在高级别胶质瘤组织和 U251 株细胞中表达增加。*PLD2* 高表达会影响 miR-203 对 U251 株细胞增殖和侵袭的抑制效应。miR-203 通过下调 *PLD2* 水平抑制胶质瘤生长和侵袭<sup>[37]</sup>。

### 2.10 miR-181b-5p

Zhi 等<sup>[38]</sup>检测 90 例星形细胞瘤患者和 25 例正常人组织标本,miR-181b-5p 表达量随着胶质瘤级别( I - IV )增加而下降。在 U251 株细胞中,高表达 miR-181b-5p 会抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并诱导凋亡。进一步验证神经肿瘤抗原 *NOVA1* 编码基因是 miR-181b-5p 的靶基因。另外有报道称 miR-181b-5p 靶向结合 IGF-1R,抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤发生<sup>[39]</sup>,靶向结合 MEK1 降低胶质瘤细胞对 TMZ 化疗抵抗<sup>[40]</sup>。

### 2.11 miR-200b

miR-200b 在恶性胶质瘤临床标本和细胞系中表达,且靶向调节转录因子 CREB1 引起胶质瘤细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞生长并促进其凋亡<sup>[41]</sup>。

miR-200b 在胶质瘤组织表达水平比正常组织显著降低(  $2.87 \pm 2.05$  vs  $8.78 \pm 2.50$ ,  $P < 0.001$  )。266 例神经胶质瘤患者中,166 例 miR-200b 低表达( 62.41% )。在高级别胶质瘤( III 和 IV 级 )患者 miR-200b 表达远低于低级别肿瘤( I 和 II 级 )患者。此外,miR-200b 的表达水平与 KPS 呈正相关。随访神经胶质瘤患者 60 个月,显示高级别胶质瘤低 miR-200b 表达患者生存进展和总生存期较差,miR-

200b 是一个独立的神经胶质瘤患者预后判断指标<sup>[42]</sup>。

## 3 可作为血清标志物的 miRNA

目前有研究显示,miRNA 能以沉默复合体的形式稳定存在于人类的血清中。因细胞破损,癌症患者会释放一部分癌症特异的 miRNA 进入循环系统,这部分 miRNA 能作为生物标志物进行肿瘤早期诊断。

### 3.1 miR-210

前期研究表明胶质瘤患者 miR-210 表达水平高于正常人群,且 miR-210 表达水平与患者生存期呈负相关。Lai 等<sup>[43]</sup>利用实时荧光定量 PCR 技术对 136 例胶质瘤患者和 50 例健康人血清 miR-210 表达水平进行检测,结果显示胶质瘤患者血清中 miR-210 表达水平为健康人的 7 倍,多变量 Cox 比例风险回归模型和 Kaplan-Meier 生存分析模型分析结果表明血清 miR-210 表达水平与胶质瘤病理学分级呈正相关,miR-210 表达水平高的患者预后较差,表明 miR-210 可作为诊断和预后判断的生物标志物用于血清学检测。

### 3.2 miR-29s

Xu 等<sup>[44]</sup>通过生物信息学分析 DNA 甲基转移酶 DNMT3A/3B 可能是 miR-29s 的靶点,在 U87MG 株细胞中 miR-29s 可有效抑制 DNMT3A/3B 表达,且与 DNMT3A/3B siRNA 协同抑制细胞增殖侵袭,增加细胞凋亡,miR-29s 的肿瘤抑制功能至少有一部分是通过沉默 DNMT3A/3B。有研究表明血清 miR-29 家族( miR-29a, miR-29b 和 miR-29c )可作为生物标志物筛选高级别胶质瘤,但对早期低级别胶质瘤的敏感性和特异性不适用<sup>[45]</sup>。

### 3.3 miR-574-3p

Manterola 等通过 TaqMan 低密度阵列和个体定量逆转录 PCR 检测 25 例 GBM 患者和健康对照组血清 miRNA 的表达水平,发现 miR-574-3p 与胶质母细胞瘤诊断相关<sup>[46]</sup>。

### 3.4 miR-320

Dong 等<sup>[47]</sup>通过 miRNA 微阵列分析胶质瘤患者和正常对照各 3 名血清中 752 个 miRNA 中,115 种 miRNA 表达水平上调( 83% ),而 24 种 miRNA 表达水平下调( 17% )。进一步发现 miR-320 和 miR-7-5P 在胶质瘤病人中低表达。有研究<sup>[48]</sup>表明 miR-320 通过靶向 E2F1 抑制胶质瘤 U251 和 SHG-44 株细胞增殖。外周血神经胶质瘤 miRNA 具有高特异性和敏感性,可能作为神经胶质瘤诊断的一个新的

生物标志物。

### 3.5 miR-128

MiR-128 在胶质瘤组织中低表达,调节细胞增殖、自我更新、细胞凋亡、血管生成和分化。有文献<sup>[49]</sup>报道血清 miR-128 在人类神经胶质瘤的诊断价值。通过实时定量反转录 PCR 检测 151 例胶质瘤患者,59 例胶质瘤术后患者,52 例脑膜瘤患者和 53 名正常人血清样本中 miR-128 水平,结果显示神

经胶质瘤术前血清 miR-128 表达与正常对照组和脑膜瘤相比显著减少(  $P < 0.001$  )。受试者工作特征曲线( ROC )表明,血清 miR-128 水平可靠区曲线下面积 AUC 值胶质瘤患者、正常对照组和脑膜瘤分别为 0.7362、0.9095 和 0.8283。低血清 miR-128 水平明显与高病理级别和低 KPS 相一致,这些发现证明血清 miR-128 可能是一个敏感的特异神经胶质瘤生物标志物。

表 1 胶质瘤中的 miRNA

表达特点	miRNA	作用特点	靶基因	调控信号通路	血清检测
高表达	miR-210	促进增殖,抑制凋亡	<i>ROD1</i>	HIF-1	✓
	miR-155	促进增殖,抑制凋亡	<i>GABA-ARI</i>	AKT	
	miR-125b	促进增殖	Connexin43	p38 MAPK	
	miR-96	促进增殖	<i>HBP-1</i>	Wnt/ $\beta$ -catenin	
	miR-574-3p				✓
低表达	miR-199a-3p	抑制增殖,阻滞细胞周期	<i>mTOR</i>	Notch	
	miR-340	抑制增殖	<i>ROCK1</i>	/	
	miR-328	抑制增殖、侵袭	<i>SFRP1</i>	/	
	miR-15b	抑制增殖,阻滞细胞周期	<i>cyclin D1</i>	/	
	miR-29s	抑制增殖,促进凋亡	<i>DNMT3A/3B</i>	/	✓
	miR-218	抑制增殖、侵袭、迁移	<i>Bmi1</i>	/	
	miR-7-5p	抑制增殖、血管生成	<i>EGFR RAF1</i>	PI3K/ATK/Raf/MEM/ERK	✓
	miR-206	/	/	/	
	miR-16	促进凋亡,抑制侵袭	<i>Zyxin</i>	BCL2、NF- $\kappa$ B1/MMP-9	
	miR-203	抑制增殖、侵袭,降低 TMZ 抵抗	<i>E2F3 PLD2</i>	Cell cycle	
	miR-181b-5p	抑制增殖、侵袭、迁移,降低 TMZ 抵抗	<i>IGF-1R MEK1NOVA1</i>	Calcium signal pathway	
	miR-200b	细胞周期阻滞	<i>CREB1</i>	/	
	miR-320				✓
	miR-128				✓

## 4 展 望

microRNA 由于其短单链 RNA 以不完全配对结合 mRNA 3'-UTR 特点,miRNA 基因绝大部分位于基因间隔区,可以调控多个靶基因,影响多种胞内信号通路。其中 50% 的 miRNA 定位于肿瘤相关基因组区域,提示 miRNA 可能在肿瘤的发生发展过程中起重要作用。大量研究表明 miRNA 参与肿瘤发生和发展,根据靶基因在癌症中的作用有抑癌和促癌

两种功能。近年来报道 miRNA 在胶质瘤发展中起重要的调控作用,参与细胞增殖、凋亡、细胞周期、迁移、侵袭及血管生成,可能是胶质瘤治疗的靶点,但是 miRNA 介入途径仍未知。根据胶质瘤患者 miRNA 表达水平,胶质瘤患者与正常健康者表达的差异,与胶质瘤级别及临床表现的相关性,胶质瘤组织或分泌血清中分布等,miRNA 可以作为诊断、分级和预后判断标志物。有研究报道一些 miRNA 靶向 DNA 损伤因子,与放化疗敏感性相关。目前导致靶

miRNA 转录后翻译抑制或降解的机制仍未知。故发现新的 miRNA, 对其靶基因预测并验证, 深入研究 miRNA 通路功能可为胶质瘤治疗提供实验基础, 此外血清 miRNA 的研究有临床诊断应用价值。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] WANG H, XU T, JIANG Y, et al. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas [ J ]. *Neoplasia*, 2015, 17( 3 ): 239-255. DOI: 10.1016/j.neo.2015.02.002.
- [ 2 ] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [ J ]. *Cell*, 1993, 75( 5 ):843-854. DOI:10.1016/0092-8674( 93 )90529-y.
- [ 3 ] LAN H, LU H, WANG X, et al. MicroRNA as potential biomarkers in cancer: opportunities and challenges [ J/OL ]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 125094 [ 2016-02-15 ]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/125094/>. DOI: 10.1155/2015/125094.
- [ 3 ] LAI N S, DONG Q S, DING H, et al. MicroRNA-210 overexpression predicts poorer prognosis in glioma patients [ J ]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21( 5 ): 755-760. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.06.024.
- [ 4 ] QIU S, LIN S, HU D, et al. Interactions of miR-323/miR-326/miR-329 and miR-130a/miR-155/miR-210 as prognostic indicators for clinical outcome of glioblastoma patients [ J/OL ]. *J Transl Med*, 2013, 11:10 [ 2016-02-15 ]. <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-11-10>. DOI:10.1186/1479-5876-11-10.
- [ 5 ] AGRAWAL R, PANDEY P, JHA P, et al. Hypoxic signature of MicroRNA in glioblastoma: insights from small RNA deep sequencing [ J ]. *BMC Genomics*, 2014, 15:686. DOI: 10.1186/1471-2164-15-686.
- [ 6 ] SHANG C, HONG Y, GUO Y, et al. MiR-210 up-regulation inhibits proliferation and induces apoptosis in glioma cells by targeting *SIN3A* [ J ]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2571-2577. DOI: 10.12659/MSM.892994.
- [ 7 ] YANG W, WEI J, GUO T, et al. Knockdown of miR-210 decreases hypoxic glioma stem cells stemness and radioresistance [ J ]. *Exp Cell Res*, 2014, 326( 1 ):22-35. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.05.022.
- [ 8 ] ZHANG S, LAI N, LIAO K, et al. MicroRNA-210 regulates cell proliferation and apoptosis by targeting regulator of differentiation 1 in glioblastoma cells [ J ]. *Folia Neuropathol*, 2015, 53( 3 ):236-244. DOI: 10.5114/fn.2015.54424.
- [ 9 ] LEE D, SUN S, ZHANG X Q, et al. MicroRNA-210 and endoplasmic reticulum chaperones in the regulation of chemoresistance in glioblastoma [ J ]. *J Cancer*, 2015, 6( 3 ):227-232. DOI: 10.7150/jca.10765.
- [ 10 ] LING N, GU J, LEI Z, et al. MicroRNA-155 regulates cell proliferation and invasion by targeting *FOXO3a* in glioma [ J ]. *Oncol Rep*, 2013, 30( 5 ): 2111-2118. DOI: 10.3892/or.2013.2685.
- [ 11 ] SUN J, SHI H, LAI N, et al. Overexpression of microRNA-155 predicts poor prognosis in glioma patients [ J/OL ]. *Med Oncol*, 2014, 31: 911 [ 2016-02-15 ]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-014-0911-x>. DOI: 10.1007/s12032-014-0911-x.
- [ 12 ] YAN Z, CHE S, WANG J, et al. MiR-155 contributes to the progression of glioma by enhancing Wnt/beta-catenin pathway [ J ]. *Tumour Biol*, 2015, 36( 7 ): 5323-5331. DOI: 10.1007/s13277-015-3193-9.
- [ 13 ] LIU Q, ZOU R, ZHOU R, et al. MiR-155 regulates glioma cells invasion and chemosensitivity by p38 isoforms in vitro [ J ]. *J Cell Biochem*, 2014, 116( 7 ): 1213-1221. DOI: 10.1002/jcb.25073.
- [ 14 ] JIN Z, XU S, YU H, et al. MiR-125b inhibits connexin43 and promotes glioma growth [ J ]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33( 8 ): 1143-1148. DOI: 10.1007/s10571-013-9980-1.
- [ 15 ] WEI X, CHEN D, LV T, et al. Serum microRNA-125b as a potential biomarker for glioma diagnosis [ J ]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53( 1 ):163-170. DOI: 10.1007/s12035-014-8993-1.
- [ 16 ] WU N, LIN X, ZHAO X, et al. MiR-125b acts as an oncogene in glioblastoma cells and inhibits cell apoptosis through p53 and p38MAPK-independent pathways [ J ]. *Br J Cancer*, 2013, 109( 11 ):2853-2863. DOI: 10.1038/bjc.2013.672.
- [ 17 ] YAN Z, WANG J, WANG C, et al. MiR-96/HBP1/Wnt/ $\beta$ -catenin regulatory circuitry promotes glioma growth [ J ]. *FEBS Lett*, 2014, 588( 17 ): 3038-3046. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.06.017.
- [ 18 ] SHEN L, SUN C, LI Y, et al. MicroRNA-199a-3p suppresses glioma cell proliferation by regulating the AKT/mTOR signaling pathway [ J ]. *Tumour Biol*, 2015, 36( 9 ):6929-6938. DOI: 10.1007/s13277-015-3409-z.
- [ 19 ] ALQURASHI N, HASHIMI S M, WEI M Q. Chemical Inhibitors and MicroRNA ( miRNA ) targeting the mammalian target of rapamycin ( mTOR ) pathway: potential for novel anticancer therapeutics [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14( 2 ):3874-3900. DOI: 10.3390/ijms14023874.
- [ 20 ] HUANG D, QIU S, GE R, et al. MiR-340 suppresses glioblastoma multiforme [ J ]. *Oncotarget*, 2015, 6( 11 ): 9257-9270. DOI: 10.18632/oncotarget.3288.
- [ 21 ] DELIC S, LOTTMANN N, STELZL A, et al. MiR-328 promotes glioma cell invasion via SFRP1-dependent Wnt-signaling activation [ J ]. *Neuro Oncol*, 2014, 16( 2 ): 179-190. DOI: 10.1093/neuonc/not164.
- [ 22 ] WU Z, SUN L, WANG H, et al. MiR-328 expression is decreased in high-grade gliomas and is associated with worse survival in primary glioblastoma [ J/OL ]. *PLoS One*, 2012, 7( 10 ): e47270 [ 2016-02-15 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047270>. DOI: 10.1371/journal.pone.0047270.
- [ 23 ] SUN G, YAN S, SHI L, et al. Decreased expression of miR-15b in human gliomas is associated with poor prognosis [ J ]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2015, 30( 4 ): 169-173. DOI: 10.1089/cbr.2014.1757.
- [ 24 ] SUN G, SHI L, YAN S, et al. MiR-15b targets cyclin D1 to regu-

- late proliferation and apoptosis in glioma cells [ J/OL ]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 687826 [ 2016-02-15 ]. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/687826>. DOI: 10.1155/2014/687826.
- [ 25 ] TU Y, GAO X, LI G. MicroRNA-218 inhibits glioma invasion, migration, proliferation, and cancer stem-like cell self-renewal by targeting the polycomb group gene Bmi1 [ J ]. *Cancer Res*, 2013, 73( 19 ):6046-6055. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0358.
- [ 26 ] SHI J, YANG L, WANG T, et al. MiR-218 is downregulated and directly targets SH3GL1 in childhood medulloblastoma [ J ]. *Mol Med Rep*, 2013, 8( 4 ): 1111-1117. DOI: 10.3892/mmr.2013.1639.
- [ 27 ] XU J, XU W, ZHU J. Propofol suppresses proliferation and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-218 expression [ J ]. *Mol Med Rep*, 2015, 12( 4 ):4815-4820. DOI: 10.3892/mmr.2015.4014.
- [ 28 ] LIU Z, JIANG Z, HUANG J, et al. MiR-7 inhibits glioblastoma growth by simultaneously interfering with the PI3K/ATK and Raf/MEK/ERK pathways [ J ]. *Int J Oncol*, 2014, 44( 5 ): 1571-1580. DOI: 10.3892/ijo.2014.2322.
- [ 29 ] LIU Z, LIU Y, LI L, et al. MiR-7-5p is frequently downregulated in glioblastoma microvasculature and inhibits vascular endothelial cell proliferation by targeting RAF1 [ J ]. *Tumour Biol*, 2014, 35( 10 ): 10177-10184. DOI: 10.1007/s13277-014-2318-x.
- [ 30 ] WANG S, LU S, GENG S, et al. Decreased expression of microRNA-206 correlates with poor clinical outcome in patients with malignant astrocytomas [ J ]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20( 2 ):343-348. DOI: 10.1007/s12253-013-9701-6.
- [ 31 ] LI X, LING N, BAI Y, et al. MiR-16-1 plays a role in reducing migration and Invasion of glioma cells [ J ]. *Anat Rec ( Hoboken )*, 2013, 296( 3 ): 427-432. DOI: 10.1002/ar.22626.
- [ 32 ] WANG Q, LI X, ZHU Y, et al. MicroRNA-16 suppresses epithelial-mesenchymal transition related gene expression in human glioma [ J ]. *Mol Med Rep*, 2014, 10( 6 ):3310-3314. DOI: 10.3892/mmr.2014.2583.
- [ 33 ] YANG T Q, LU X J, WU T F, et al. MicroRNA-16 inhibits glioma cell growth and invasion through suppression of BCL2 and the nuclear factor- $\kappa$ B1/MMP9 signaling pathway [ J ]. *Cancer Sci*, 2014, 105( 3 ):265-271. DOI: 10.1111/cas.12351.
- [ 34 ] HE J, DENG Y, YANG G, et al. MicroRNA-203 down-regulation is associated with unfavorable prognosis in human glioma [ J ]. *J Surg Oncol*, 2013, 108( 2 ): 121-125. DOI:10.1002/jso.23315.
- [ 35 ] TANG G, WU J, XIAO G, et al. MiR-203 sensitizes glioma cells to temozolomide and inhibits glioma cell invasion by targeting E2F3 [ J ]. *Mol Med Rep*, 2015, 11( 4 ): 2838-2844. DOI: 10.3892/mmr.2014.3101.
- [ 36 ] CHEN Z, LI D, CHENG Q, et al. MicroRNA-203 inhibits the proliferation and invasion of U251 glioblastoma cells by directly targeting PLD2 [ J ]. *Mol Med Rep*, 2014, 9( 2 ): 503-508. DOI: 10.3892/mmr.2013.1814.
- [ 37 ] ZHI F, WANG Q, DENG D, et al. MiR-181b-5p downregulates NOVA1 to suppress proliferation, migration and invasion and promote apoptosis in astrocytoma [ J/OL ]. *PLoS One*, 2014, 9( 10 ): e109124 [ 2016-02-15 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109124>. DOI: 10.1371/journal.pone.0109124. s001.
- [ 38 ] SHI Z M, WANG X F, QIAN X, et al. MiRNA-181b suppresses IGF-1R and functions as a tumor suppressor gene in gliomas [ J ]. *RNA*, 2013, 19( 4 ): 552-560. DOI: 10.1261/rna.035972.112.
- [ 39 ] WANG J, SAI K, CHEN F R, et al. MiR-181b modulates glioma cell sensitivity to temozolomide by targeting MEK1 [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72( 1 ):147-158. DOI: 10.1007/s00280-013-2180-3.
- [ 40 ] PENG B, HU S, JUN Q, et al. MicroRNA-200b targets CREB1 and suppresses cell growth in human malignant glioma [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 379( 1/2 ):51-58. DOI: 10.1007/s11010-013-1626-6.
- [ 41 ] MEN D, LIANG Y, CHEN L. Decreased expression of microRNA-200b is an independent unfavorable prognostic factor for glioma patients [ J ]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38( 2 ):152-156. DOI: 10.1016/j.canep.2014.01.003.
- [ 42 ] LAI N S, WU D G, FANG X G, et al. Serum microRNA-210 as a potential noninvasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma [ J ]. *Br J Cancer*, 2015, 112( 7 ):1241-1246. DOI: 10.1038/bjc.2015.91.
- [ 43 ] XU H, SUN J, SHI C, et al. miR-29s inhibit the malignant behavior of U87MG glioblastoma cell line by targeting DNMT3A and 3B [ J ]. *Neurosci Lett*, 2015, 590:40-46. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.060.
- [ 44 ] WU J, LI L, JIANG C. Identification and evaluation of serum microRNA-29 family for glioma screening [ J ]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52( 3 ): 1540-1546. DOI: 10.1007/s12035-014-8937-9.
- [ 45 ] MANTEROLA L, GURUCEAGA E, GÁLLEGO PÉREZ-LARAYA J, et al. A small noncoding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool [ J ]. *Neuro Oncol*, 2014, 16( 4 ):520-527. DOI: 10.1093/neuonc/not218.
- [ 46 ] DONG L, LI Y, HAN C, et al. MiRNA microarray reveals specific expression in the peripheral blood of glioblastoma patients [ J ]. *Int J Oncol*, 2014, 45( 2 ): 746-756. DOI: 10.3892/ijo.2014.2459.
- [ 47 ] SUN J Y, XIAO W Z, WANG F, et al. MicroRNA-320 inhibits cell proliferation in glioma by targeting E2F1 [ J ]. *Mol Med Rep*, 2015, 12( 2 ): 2355-2359. DOI: 10.3892/mmr.2015.3657.
- [ 48 ] SUN J, LIAO K, WU X, et al. Serum microRNA-128 as a biomarker for diagnosis of glioma [ J ]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8( 1 ): 456-463. DOI:10.1007/s12035-014-8993-1.

[ 收稿日期 ] 2016 - 05 - 20

[ 修回日期 ] 2016 - 10 - 11

[ 本文编辑 ] 宋关鸿