

miR-10b 对脑胶质瘤恶性生物学行为的调控及其机制

Regulatory effect of miR-10b on the malignant biological behavior of glioma and its mechanism

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

[摘要] 脑胶质瘤(胶质瘤)具有高发病率、高病死率、高复发率及低治愈率的特点,胶质瘤细胞的无限增殖能力和高侵袭迁移能力是胶质瘤治疗的难点,近年来微小核糖核酸(microRNA, miRNA)的出现为研究胶质瘤的发生及侵袭迁移机制提供了新的思路。miRNA是一类内生的、长约20~24个核苷酸的非编码小RNA,可通过与其靶基因mRNA的3'UTR区域互补结合,从而在转录后水平调控基因的表达。多项研究证实,miR-10b在胶质瘤组织和胶质瘤患者血清中高表达,并影响患者预后情况。miR-10b可能通过影响其靶基因如PTEN、CDKN、P53、HOXD10等的表达,参与胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移等过程。深入研究miR-10b对胶质瘤的调控作用及其机制,对该病的诊断、治疗和预后评估等均具有重要意义。

[关键词] 脑胶质瘤;微小核糖核酸-10b(miR-10b);增殖;凋亡;侵袭

[中图分类号] R739.41; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0376-06

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类长约20~24个核苷酸的非编码小RNA,是由发夹结构的内生单链RNA前体经过RNA Dicer酶加工后生成^[1]。miRNA通过与其靶基因mRNA的3'UTR区域互补结合,在转录后水平调控靶基因的表达^[2]。自1993年LEE等^[3]在秀丽线虫中发现第一个miRNA——Lin-4以来,miRNA受到研究者的广泛关注。miRNA参与了肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、血管生成等过程,通过抑制信号网络中特定分子表达发挥促癌或抑癌作用^[4-6]。脑胶质瘤(以下简称胶质瘤)发病率占中枢神经系统恶性肿瘤的80%左右,且具有很高的复发率。近年来与胶质瘤相关miRNA的研究越来越多,miR-10b属于miR-10家族,定位在2号染色体短臂3区上,自2007年在转移性乳腺癌中被发现以来^[7],miR-10b被发现在多种肿瘤组织中具有促进细胞增殖的作用^[8-12]。miR-10b在正常脑组织中表达水平很低,但90%以上胶质瘤组织存在miR-10b高表达,其表达水平与病理学分级正相关^[13],且miR-10b高表达患者的预后较差、生存期较短^[9, 14-15]。本文就近年来miR-10b在胶质瘤中的表达及其对胶质瘤细胞和胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)作用及其相关机制的研究进展作一综述。

1 miR-10b在胶质瘤中的表达及其临床意义

1.1 miR-10b在胶质瘤组织中的表达

CIAFRE等^[16]分析9例胶质瘤患者肿瘤组织和瘤旁组织发现,5例患者肿瘤组织中miR-10b表达显著上调。随后许多学者^[17-18]对胶质瘤细胞系和胶质瘤

患者组织中miR-10b表达水平进行研究后,发现胶质瘤细胞系中miR-10b表达水平显著高于正常胶质细胞;肿瘤组织中miR-10b表达水平也显著高于瘤旁组织,其表达水平随着肿瘤恶性程度级别升高而显著升高,miR-10b高表达的患者体能状态量表评分较低;Kaplan-Meier生存曲线和COX回归分析结果显示,miR-10b表达水平高低和病理学分级是评价胶质瘤患者预后的两个独立因素,即miR-10b表达水平高和病理学分级高的胶质瘤患者预后较差;胶质瘤患者肿瘤组织中miR-10b表达水平与生存期负相关。DELFINO等^[19]通过循证医学分析发现,miR-10b表达水平与放化疗敏感性负相关,miR-10b表达水平高的患者对放化疗不敏感、预后较差。上述结果表明,miR-10b在胶质瘤组织和细胞中高表达可能与胶质瘤细胞的增殖、凋亡、分化、侵袭和迁移等关系密切,从而影响胶质瘤患者的预后。

1.2 miR-10b在胶质瘤患者血清中的表达

虽然在临床上可以使用多种生物标志物来检测特定的肿瘤类型,但对于胶质瘤目前还没有明确的血液生物标志物^[20]。在人血清等体液中检测到的稳定的miRNA被称之为循环miRNA,在正常人和肿瘤

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

[作者简介] 茹琴(1984-),女,博士,副研究员,主要从事恶性肿瘤发病机制及防治药物的研究,E-mail: ruq.whibs@aliyun.com

[通信作者] 李超英(LI Chaoying, corresponding author),硕士,教授,博士生导师,主要从事神经生物学的研究,E-mail: licy.whibs.corresp@outlook.com

患者体内循环 miRNA 的表达谱存在明显的差异,因此循环 miRNA 很可能成为肿瘤患者新型的生物标志物^[21]。据报道^[20-22],目前已有多种 miRNA,如 miR-15b、miR-21、miR-99a、miR-376 在胶质瘤患者血清中表达异常,且与胶质瘤的恶性程度有显著的相关性。SIEGAL 等^[23]用 qPCR 检测 30 例胶质瘤患者和 10 例健康人血清中 miR-10b 表达水平后发现,胶质瘤患者 miR-10b 表达水平显著高于健康对照者,表明 miR-10b 有可能作为胶质瘤新的血清标志物。

1.3 miR-10b 在胶质瘤患者脑脊液中的表达

脑脊液细胞学检查是目前临床上发现中枢神经系统肿瘤的主要方法。TEPLYUK 等^[24]发现,89% 胶质瘤患者脑脊液中 miR-10b 表达水平高于非瘤患者,这与文献^[25]报道的大约 90% 的胶质瘤患者肿瘤组织中 miR-10b 高表达的结果一致。此外,81% 乳腺癌脑转移患者或肺癌脑转移患者脑脊液中 miR-10b 的表达水平也上调,显示脑脊液中 miR-10b 也可能成为判断外周肿瘤是否发生脑转移的标志物,部分胶质瘤患者和乳腺癌脑转移患者或肺癌脑转移患者在早期脑脊液细胞学检查为阴性时,脑脊液中 miR-10b 的表达已显著升高^[24],表明与脑脊液细胞学检查相比,miR-10b 可能是个更敏感的预测胶质瘤的脑脊液标志物。

2 miR-10b 对胶质瘤细胞的调控作用及其机制

体内外研究^[26]证实,miR-10b 促进胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,其中涉及许多复杂的机制。

2.1 miR-10b 促进胶质瘤细胞的增殖

细胞周期蛋白(cyclin)在细胞周期调控中有重要作用,如 cyclin D1 在 G1 期早期表达,协助细胞从 G1 过渡到 S 期,阻断或敲除 cyclin D1 使细胞不能顺利通过 G1/S 检验点,引起细胞周期 G1 期阻滞; cyclin B1 在 S 期开始合成,在 G2 晚期和 M 期表达,在 G2 和 M 期交界处发挥作用,诱导细胞分裂,阻断或敲除 cyclin B1 使细胞不能顺利通过 G2/M 检验点,引起细胞周期 G2 期阻滞。GABRIELY 等^[25]研究发现,miR-10b 抑制剂处理可使胶质瘤 A172 和 U87 细胞中 cyclin D1 和 cyclin B1 表达水平显著降低,引起 U87 细胞 G1 期阻滞或 A172 细胞 G2 期阻滞,从而在体外实验中抑制胶质瘤细胞增殖;体内实验中抑制胶质瘤 U87 细胞裸鼠移植瘤的生长。泛素结合酶 E2I(ubiquitin-conjugating enzymes E2I, *UBE2I*)是参与细胞有丝分裂调控的 UBE2 家族成员之一,该酶是 cyclin 降解和细胞周期进程调控所必需的,*UBE2I* 是 miR-10b 的直接靶基因,miR-10b 抑制剂可能通过提高胶质瘤细胞 *UBE2I* 水平,促进 cyclin D1 和 cyclin B1 的泛素化降

解,从而引起胶质瘤细胞周期阻滞,抑制细胞增殖(图 1)。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor, *CDKN*)基因是一种重要的抑癌基因,属于 CDK 抑制因子基因家族,具有调节细胞增殖和凋亡的作用。其中 *CDKN1A* 和 *CDKN1B* 分别编码 P21 和 P27 蛋白,与 CDK 复合物相结合,使 Rb 蛋白磷酸化,从而阻止细胞由 G1 期进入 S 期,*CDKN2A* 编码 P16 和 P14 蛋白,与 cyclin D 竞争性结合 CDK4/6,抑制 CDK4/6 激酶活性,阻止细胞进入 S 期和 DNA 合成启动。miR-10b 可以通过靶向抑制 *CDKN1A*、*CDKN1B* 和 *CDKN2A* 蛋白的表达,间接激活 CDK4/6 和抑制 Rb 磷酸化,从而促进胶质瘤细胞进入 S 期,促进胶质瘤细胞增殖^[17]。

10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, *PTEN*)基因是近年来发现的一种新的抑癌基因,其产物 PTEN 蛋白具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性,可通过其脂质磷酸酶活性作用于 P13K 的下游靶分子 PIP3 从而阻断 P13K/AKT 信号通路来实现其抑癌作用。GABRIELY 等^[17]的研究显示,*PTEN* 基因是 miR-10b 的直接靶基因,miR-10b 可以通过抑制 *PTEN* 表达失去对下游 P13K/AKT 信号通路的负调控导致 AKT 过度活化,从而促进胶质瘤细胞增殖(图 1)。

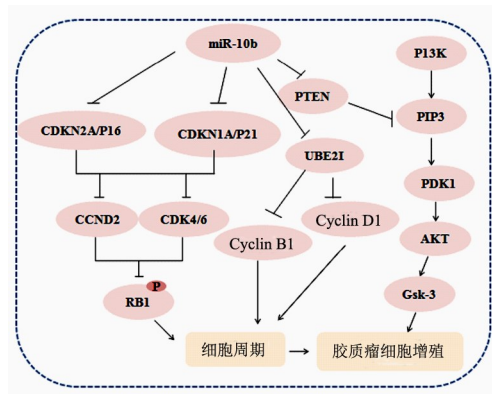


图 1 miR-10b 促进胶质瘤细胞增殖的作用机制示意图

2.2 miR-10b 抑制胶质瘤细胞凋亡

B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(B-cell lymphoma/leukemia-2 gene, *Bcl-2*)是一种癌基因,具有抑制癌细胞凋亡的作用。miR-10b 抑制剂能下调 *Bcl-2* 蛋白的表达,诱导胶质瘤细胞凋亡,而 miR-10b 则能促进 *Bcl-2* 蛋白的表达,抑制胶质瘤细胞凋亡。同时敲除或抑制 *Bcl-2* 基因也能下调 miR-10b 的表达^[25,27]。

头帕肿瘤综合征蛋白(cylindromatosis, *CYLD*)是一种去泛素化酶,*CYLD* 基因突变或缺失与多种肿

瘤的发生发展密切相关。CYLD通过自身去泛素化酶活性移除特定底物的K63连接的泛素链,并负调控包括NF-κB在内的多条信号通路。LIN等^[28]通过免疫印迹和双荧光素酶报告实验证明CYLD和P53均是miR-10b的直接靶基因,下调miR-10b则可以增强CYLD和P53蛋白的表达水平,影响NF-κB等多条信号通路,促进胶质瘤细胞凋亡(图2)。

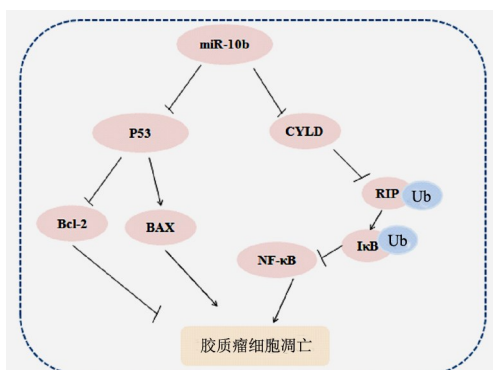


图2 miR-10b抑制胶质瘤细胞凋亡的作用机制示意图

2.3 miR-10b促进胶质瘤细胞的侵袭与迁移

同源框基因(homeobox gene, *HOX*)是生物体中一类专门调控生物形体的基因,作为一类特殊的转录调控因子,调控正常细胞的分化和发育,一旦这些基因发生突变,就会使身体的一部分变形。这种现象最早是在研究果蝇的胚胎发育过程中发现的。*HOX*基因家族可分为A、B、C和D四簇,分别位于4条不同的染色体上,与多种恶性肿瘤细胞的发生发展密切相关。*HOXD10*作为*HOX*基因家族成员之一,已经被证实在肿瘤细胞中发挥抑癌基因的功能,它可以通过上调*Nm23-H1*(肿瘤抑制基因)、下调Ras同源家族基因C(Ras homolog gene family member C, *RhoC*;肿瘤转移基因)的表达,还通过抑制整合素(integrin)、基质金属蛋白酶14(matrix metalloproteinase 14, *MMP14*)、尿激酶纤维蛋白溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, *uPAR*)等直接影响细胞外基质的重塑基因的表达,进而促进胶质瘤在内的肿瘤细胞侵袭。SASAYAMA等^[29]研究证明,*HOXD10*上有miR-10b的结合位点,miR-10b可以抑制*HOXD10*的表达,从而促进下游基因*uPAR*、*RhoC*的表达,促进胶质瘤细胞侵袭;胶质瘤组织中miR-10b表达水平与*uPAR*和*RhoC*表达水平正相关,而过表达*HOXD10*则能抑制*RhoC*蛋白的表达水平,阻断miR-10b诱导的胶质瘤细胞侵袭与转移。LIN等^[28]和SUN等^[13]也发现,下调miR-10b可以上调*HOXD10*蛋白表达,抑制β-整合素、*MMP13*、*MMP14*、*uPAR*和*RhoC*基因的表达,抑制胶质瘤细胞

迁移。在哺乳动物细胞中,P13K/AKT信号通路通过下游的效应因子如Rho、Ras相关的C3肉毒素底物1(Ras related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac 1)和细胞分裂周期蛋白42(cell division cycle 42, *Cdc42*)使细胞骨架重排,调节细胞运动,PTEN缺失会导致P13K/AKT信号通路活化使肿瘤细胞的迁移与侵袭能力增强,而PTEN过表达则可抑制肿瘤细胞迁移,miR-10b可以通过靶向PTEN,抑制PTEN的表达,激活下游P13K/AKT信号通路,从而促进胶质瘤细胞黏附、迁移和侵袭^[30](图3)。

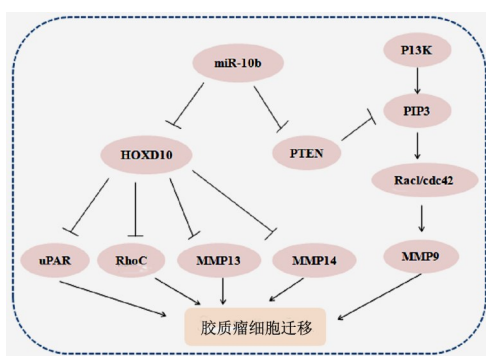


图3 miR-10b促进胶质瘤细胞侵袭和迁移的作用机制示意图

2.4 miR-10b促进胶质瘤组织血管生成

血管生成是促血管形成因子和抑制因子协调作用的复杂过程,正常情况下两者处于平衡状态,一旦此平衡被打破就会激活血管系统,使血管生成过度或抑制血管系统使血管退化,而血管生成在肿瘤的侵袭与转移中起重要作用。有研究^[31]表明,miR-10b通过激活血管内皮细胞血管生成信号通路促进血管生成。下调miR-10b会引起抑制斑马鱼胚胎血管形成,而过表达miR-10b则可以促进斑马鱼和人脐静脉内皮细胞血管生成。血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, *VEGFR1*)与VEGF结合后会抑制VEGF的活性,是血管生成的负性调控因子;*VEGFR1*是miR-10b的直接靶基因,下调miR-10b会上调*VEGFR1*的表达,通过抑制VEGF与VEGFR2结合从而抑制人脐静脉内皮细胞血管生成的体内外实验^[32]均证实,下调miR-10b可以通过抑制胶质瘤U87细胞VEGF、肿瘤生长因子β2(tumor growth factor β2, *TGFβ2*)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, *CTGF*)、血小板反应蛋白(thrombospondin, *TSP*)等促血管生成蛋白的表达,降低胶质瘤组织中*TGFα*、*TGFβ2*等多种促血管生成基因的表达,从而促进胶质瘤组织的血管生成。上述结果表明,胶质瘤组织中miR-10b可能通过促进肿瘤细胞促血管生成因子的表达,同时抑制血管内皮细

胞中血管生成负性调控因子的表达,进而打破促血管形成因子和抑制因子的平衡状态,激活血管生成系统,促进胶质瘤细胞增殖与转移。

2.5 miR-10b影响胶质瘤微环境

缺氧微环境是实体肿瘤的重要特征。在缺氧条件下,肿瘤细胞会分泌多种血管生长因子以促进异常血管的生成,同时为了寻找更佳适宜的土壤,肿瘤细胞的侵袭与迁移能力也会得到进一步的提高。此外,缺氧微环境对肿瘤细胞具有筛选作用,使肿瘤的恶性程度进一步提高,导致肿瘤细胞对化疗药物或放射治疗不敏感。有研究^[33]表明,缺氧会导致乳腺癌组织中缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF1)表达水平升高,并通过活化转录因子TWIST上调miR-10b的表达。VEGF单克隆抗体——贝伐单抗(bevacizumab)治疗也会引起胶质瘤患者血清中miR-10b表达水平上调^[23],推测miR-10b可能会加速肿瘤组织的血流量,增加血供,从而促进肿瘤生长,这也可能是贝伐单抗治疗胶质瘤产生耐药的原因之一。相反,也有缺氧48 h会导致胶质瘤U87细胞miR-10b表达水平显著下调的报道^[34]。以上研究表明,目前缺氧条件下miR-10b与胶质瘤生长的关系尚不明确,仍需要更多的研究进一步阐明其作用机制。

3 miR-10b促进胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)增殖及其作用机制

GSC在胶质瘤细胞的形成、生长、浸润、转移、复发及放化疗抵抗中起决定性作用。LANG等^[35]通过miRNA微阵列及qPCR分析后发现,miR-10b在GSC中的表达水平显著高于神经干细胞,其机制可能是miR-10b通过靶向抑癌基因CSMD1(CUB and Sushi multiple domains 1)和HOXD10,促进GSC增殖和迁移。ESPOSITO等^[36]发现,miR-10b抑制剂能抑制GSC增殖,降低GSC的侵袭能力和克隆形成能力,该作用是通过提高促凋亡因子Bim表达、降低血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β)、转录因子Sox-2和干细胞调控因子Nanog的表达实现的。TEPLYUK等^[37]证明,抑制miR-10b表达可以降低GSC克隆形成能力,诱导GSC凋亡,使活化的caspase 3和caspase 7表达水平升高。免疫印迹和双荧光素酶报告实验证明盲肌样RNA结合蛋白(muscleblind-like proteins, MBNL)中的MBNL1、MBNL2和MBNL3、T细胞识别的鳞状细胞癌抗原3(squamous cell carcinoma antigen recognized by T-cells 3, SART3)和雌激素受体共调节因子1(arginine/serine-rich coiled-coil 1, RSRC1)都是miR-10b的直接靶基因;动物实验证实,颅内注射miR-10b抑

制剂可以显著抑制GSC裸鼠原位移植瘤的生长,提高荷瘤小鼠存活率,该作用是通过上调MBNL1、MBNL2、SART3和RSRC1 mRNA表达水平实现的。

4 miR-10b与其他miRNA间的相互作用

miR-10b与其他的miRNA之间还存在相互调节作用。如下调miR-10b可以抑制E2F1表达,抑制miR-15/16前体的剪切,从而抑制成熟的miR-15/16的形成,表明miR-10b可以通过E2F1调控miR-15/16的表达水平,并进一步负向调控miR-15/16的靶基因,如抑制抑癌基因F框WD40域蛋白(F-box/WD repeat-containing protein7, FBXW7)表达促进细胞增殖^[9]。在胶质瘤细胞中miR-10b和miR-21存在协同作用,用两者的抑制剂共处理可以显著抑制胶质瘤细胞增殖和侵袭、诱导细胞凋亡和细胞周期G1期阻滞,与单一抑制剂组相比差异有统计学意义。进一步分析结果^[38]显示,同时HoxD10是miR-10b的直接靶基因,原肌球蛋白1(tropomyosin 1, TPM1)是miR-21的直接靶基因,用两者的抑制剂共处理可以同时上调TPMI和HOXD10表达水平,使TPMI/EGFR/MMP2和HOXD10/RhoC两条信号通路发挥协同作用。miR-203也可通过抑制转录因子胶质瘤扩增序列41(glioma amplified sequence 41, GAS41)的表达,进而抑制miR-10b表达水平,抑制胶质瘤细胞增殖^[39]。

5 展望

多项研究已证实miR-10b可能通过影响其靶基因如PTEN、CDKN、P53、HOXD10等的表达,参与胶质瘤细胞增殖、侵袭及迁移等过程;胶质瘤患者血清和脑脊液中miR-10b表达水平的升高,使miR-10b有可能成为胶质瘤检测的生物标志物;对于miR-10b的深入研究,在脑胶质瘤的诊断、治疗和预后判断等方面具有重要意义。但目前对于miR-10b在胶质瘤发生发展中所起的调控作用及其机制尚未十分明了,许多问题仍需进一步深入的研究,如miR-10b是如何抑制靶基因蛋白质翻译的,miR-10b与靶基因相互作用过程中所参与的其他基因和酶类有何变化,miR-10b自身的表达和功能受到哪些因素的调控,miR-10b与其他胶质瘤表达的miRNA是如何相互作用的等等。因此,miR-10b能否成为治疗脑胶质瘤的靶点仍需时间的考验,但是这一领域的研究必将会增进基础与临床工作者对胶质瘤发生发展机制的深入了解。

[参考文献]

- [1] XUE M, ZHUO Y, SHAN B. MicroRNAs, long noncoding RNAs, and their functions in human disease[J/OL]. Methods Mol Biol, 2017, 1617: 1-25[2017-05-02]. https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-7046-9_1. DOI:10.1007/978-1-4939-7046-

- 9_1.
- [2] IORIO M V, CROCE C M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 852[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452025/>. DOI:10.15252/emmm.201707779.
- [3] 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.
- [4] FERRACIN M, NEGRINI M. Micromarkers 2.0: an update on the role of microRNAs in cancer diagnosis and prognosis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(10): 1369-1381. DOI:10.1586/14737159.2015.1081058.
- [5] CHEN H, FAN Y J, XU W S, et al. miR-10b inhibits apoptosis and promotes proliferation and invasion of endometrial cancer cells via targeting HOXB3[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31(6): 225-231. DOI:10.1089/cbr.2016.1998.
- [6] GENG J Q, LIU Y, H JIN Y Q, et al. MicroRNA-365a-3p promotes tumor growth and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2017-2026. DOI:10.3892/or.2016.4617.
- [7] MA L, TERUYA-FELDSTEIN J, WEINBERG R A. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer[J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 682-688. DOI:10.1038/nature06174.
- [8] LI Y G, LI Y, LIU J H, et al. Expression levels of microRNA-145 and microRNA-10b are associated with metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(3): 272-279. DOI: 10.1080/15384047.2016.1139242.
- [9] TEPLYUK N M, UHLMANN E J, WONG A H, et al. MicroRNA-10b inhibition reduces E2F1-mediated transcription and miR-15/16 activity in glioblastoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 3770-3783 [2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414152/>. DOI:10.18632/oncotarget.3009.
- [10] OUYANG H, GORE J, DEITZ S, et al. microRNA-10b enhances pancreatic cancer cell invasion by suppressing TIP30 expression and promoting EGF and TGF-beta actions[J/OL]. *Oncogene*, 2014, 33(38): 4664-4674[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582210/>. DOI:10.1038/ncr.2013.405.
- [11] LU Y J, YAO J, YU J N, et al. The association between abnormal microRNA-10b expression and cancer risk: a meta-analysis[J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4:7498[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267202/>. DOI:10.1038/srep07498.
- [12] EL FATIMY R, SUBRAMANIAN S, UHLMANN E J, et al. Genome editing reveals glioblastoma addiction to microRNA-10b[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(2): 368-378. DOI:10.1016/j.ymthe.2016.11.004.
- [13] SUN L H, YAN W, WANG Y Y, et al. MicroRNA-10b induces glioma cell invasion by modulating MMP-14 and uPAR expression via HOXD10[J/OL]. *Brain Res*, 2011, 1389: 9-18[2017-05-02]. <http://sciencedirect.com/science/journal/00068993>. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.03.013.
- [14] JI Y, WEI Y, WANG J, et al. Correlation of microRNA-10b upregulation and poor prognosis in human gliomas[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(8): 6249-6254. DOI:10.1007/s13277-015-3310-9.
- [15] CHENG W, REN X, ZHANG C, et al. Expression and prognostic value of microRNAs in lower-grade glioma depends on IDH1/2 status[J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(2): 207-218. DOI:10.1007/s11060-016-2368-6.
- [16] CIAFRE S A, GALARDI S, MANGIOLA A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4): 1351-1358. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.07.030.
- [17] GABRIELY G, TEPLYUK N M, KRICHEVSKY A M. Context effect: microRNA-10b in cancer cell proliferation, spread and death [J]. *Autophagy*, 2011, 7(11): 1384-1386. DOI:10.4161/auto.7.11.17371.
- [18] ZHANG X, CHENG J, FU L, et al. Overexpression of tissue microRNA10b may help predict glioma prognosis[J/OL]. *J Clin Neurosci*, 2016, 29:59-63[2017-05-02]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09675868>. DOI:10.1016/j.jocn.2015.10.046.
- [19] DELFINO K R, SERAO N V, SOUTHEY B R, et al. Therapy-, gender- and race-specific microRNA markers, target genes and networks related to glioblastoma recurrence and survival[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2011, 8(4): 173-183.
- [20] REGAZZO G, TERRENATO I, SPAGNUOLO M, et al. A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 124[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967504/>. DOI: 10.1186/s13046-016-0393-0.
- [21] YU X, LI Z. Serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers for glioma[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(2): 1407-1410. DOI: 10.1007/s13277-015-4515-7.
- [22] HUANG Q, WANG C, HOU Z, et al. Serum microRNA-376 family as diagnostic and prognostic markers in human gliomas[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(2):137-144.DOI:10.3233/CBM-160146.
- [23] SIEGAL T, CHARBIT H, PALDOR I, et al. Dynamics of circulating hypoxia-mediated miRNAs and tumor response in patients with high-grade glioma treated with bevacizumab[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(4): 1008-1015. DOI:10.3171/2015.8.JNS15437.
- [24] TEPLYUK N M, MOLLENHAUER B, GABRIELY G, et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid identify glioblastoma and metastatic brain cancers and reflect disease activity[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(6): 689-700. DOI:10.1093/neuonc/nos074.
- [25] GABRIELY G, YI M, NARAYAN R S, et al. Human glioma growth is controlled by microRNA-10b[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3563-3572. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-3568.
- [26] GUESSOUS F, ALVARADO-VELEZ M, MARCINKIEWICZ L, et al. Oncogenic effects of miR-10b in glioblastoma stem cells[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(2): 153-163. DOI:10.1007/s11060-013-1047-0.
- [27] PAL R, GREENE S. microRNA-10b is overexpressed and critical for cell survival and proliferation in medulloblastoma[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137845[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4579065/>. DOI:10.1371/journal.pone.0137845.
- [28] LIN J K, TEO S J, LAM D H, et al. MicroRNA-10b pleiotropically regulates invasion, angiogenicity and apoptosis of tumor cells resembling mesenchymal subtype of glioblastoma multiforme[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(10): e398[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC423034333/>. DOI: 10.1038/cddis.2012.134.
- [29] SASAYAMA T, NISHIHARA M, KONDOH T, et al. MicroRNA-10b is overexpressed in malignant glioma and associated with tumor invasive factors, uPAR and RhoC[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(6): 1407-1413. DOI:10.1002/ijc.24522.
- [30] LIU S H, SUN J F, LAN Q. TGF-beta-induced miR10a/b expres-

- sion promotes human glioma cell migration by targeting PTEN[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6): 1741-1746. DOI: 10.3892/mmr.2013.1709.
- [31] HASSEL D, CHENG P, WHITE M P, et al. MicroRNA-10 regulates the angiogenic behavior of zebrafish and human endothelial cells by promoting vascular endothelial growth factor signaling[J]. *Circ Res*, 2012, 111(11): 1421-1433. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.27971.
- [32] LIN J K, TEO S J, LAM D H, et al. MicroRNA-10b pleiotropically regulates invasion, angiogenicity and apoptosis of tumor cells resembling mesenchymal subtype of glioblastoma multiforme[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(10): e398[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481123/>. DOI:10.1038/cddis.2012.134.
- [33] HEN G, LI X, JIA Y F, et al. Hypoxia-regulated microRNAs in human cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(3): 336-341. DOI: 10.1038/aps.2012.195.
- [34] AGRAWAL R, PANDEY P, JHA P, et al. Hypoxic signature of microRNAs in glioblastoma: insights from small RNA deep sequencing[J/OL]. *BMC genomics*, 2014, 15:686[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148931/>. DOI:10.1186/1471-2164-15-686.
- [35] LANG M F, YANG S, ZHAO C, et al. Genome-wide profiling identified a set of miRNAs that are differentially expressed in glioblastoma stem cells and normal neural stem cells[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36248[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340364/>. DOI:10.1371/journal.pone.0036248.
- [36] ESPOSITO C L, NUZZO S, KUMAR S A, et al. A combined microRNA-based targeted therapeutic approach to eradicate glioblastoma stem-like cells[J/OL]. *J Control Release*, 2016, 238:43-57[2017-05-02]. <http://sciencedirect.com/science/journal/01683659>. DOI:10.1016/j.jconrel.2016.07.032.
- [37] TEPLYUK N M, UHLMANN E J, GABRIELY G, et al. Therapeutic potential of targeting microRNA-10b in established intracranial glioblastoma: first steps toward the clinic[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(3): 268-287. DOI:10.15252/emmm.201505495.
- [38] DONG C G, WU W K, FENG S Y, et al. Co-inhibition of microRNA-10b and microRNA-21 exerts synergistic inhibition on the proliferation and invasion of human glioma cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(3): 1005-1012. DOI:10.3892/ijo.2012.1542.
- [39] PAL D, MUKHOPADHYAY D, RAMAIAH M J, et al. Regulation of cell proliferation and migration by miR-203 via GAS41/miR-10b axis in human glioblastoma cells[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159092[2017-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47467502/>. DOI:10.1371/journal.pone.0159092.

[收稿日期] 2017-10-05

[修回日期] 2017-12-19

[本文编辑] 党瑞山