

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.016

· 综述 ·

## miRNA 在肺癌发生发展中的作用及其机制的研究进展

### Progress on the role of miRNA in the development of lung cancer and its mechanisms

郭梦玲 综述; 王熙才, 陈艳 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 肿瘤研究所 云南省肿瘤分子标志研究中心 詹启敏院士工作站, 云南 昆明 650118)

**[摘要]** 肺癌的发病机制非常复杂, 目前仍未明确。研究发现 miRNA 是肿瘤中的一组重要的调节因子, 与肺癌的发生发展密切相关, 异常表达后可作为致癌 miRNA 或抑癌 miRNA 参与调控信号通路基因的表达, 影响肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭、转移等过程。本文就 miRNA 作为抑癌或致癌基因在肺癌发生发展中机制的最新研究进展进行综述。

**[关键词]** miRNA; 肺癌; 抑癌 miRNA; 致癌 miRNA

**[中图分类号]** R730.2; R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1281-07

肺癌是最常见的诊断癌症, 也是癌症死亡的主要原因<sup>[1]</sup>, 5 年预计生存率仅为 16%~18%<sup>[2]</sup>。根据细胞的病理形态特征和分化程度, 肺癌可分为小细胞肺癌(占 15%)和非小细胞肺癌(占 85%)<sup>[3]</sup>。肺癌发病机制复杂, 目前仍在不断地研究探索中, 认识肺癌发生的潜在分子机制对提高患者生存率, 降低疾病病死率具有重要意义。

miRNA 是一类由 18~24 个核苷酸组成的内源性非编码小单链 RNA, 广泛存在于植物、动物、原生生物和病毒中。超过 50% 的人类 miRNA 定位于脆弱的染色体区域, 这些区域在肿瘤发育过程中表现为扩增、缺失或易位, 提示 miRNA 在肿瘤的发生和演进过程中发挥十分重要的作用<sup>[4]</sup>。miRNA 通过调节细胞的生理过程, 如凋亡、细胞增殖、细胞周期控制、DNA 修复和代谢, 参与包括肺癌在内的肿瘤疾病的发生发展过程, 作为致癌因子或抑癌因子对基因和蛋白的表达进行负调控<sup>[5]</sup>。本文就 miRNA 作为抑癌或致癌基因在肺癌发生发展中作用及其机制的最新研究进展进行综述。

#### 1 miRNA 的生成与调控机制

miRNA 首先在细胞核内由 RNA 聚合酶 II 转录出长度约为 33~35 碱基对的初级 miRNA (priRNA), 成熟的 miRNA 序列位于其包含的局部茎环结构内, 随后细胞核内 RNase III Drasha 及其基本辅助因子 DGCR8 剪切茎环结构形成一个长度约为 65 个核苷酸的发卡状 RNA (pre-miRNA), 随后在 Exportin-5 复合物的作用下被转运到细胞质中, 在胞质中由 Dicer 剪切成为成熟 miRNA 双链, 加载到 AGO 蛋白上形成

RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC)<sup>[6]</sup>。

成熟 miRNA 与 AGO 蛋白形成的 RISC 与 mRNA 靶位点完全互补或近乎完美的互补, 会导致靶 mRNA 的降解, 这种作用机制在植物中较为常见。动物体内的调控机制与植物不相同, 动物的 RISC 主要通过靶 mRNA 的 3'-UTR 区不完全互补配对, 导致在蛋白翻译水平上抑制相关基因的表达, 这些基因的 mRNA 水平几乎不受影响; 有些研究也表明部分互补配对的作用机制也可诱导 mRNA 的降解<sup>[7]</sup>。miRNA 也能与基因启动子区域结合, 对组蛋白进行修饰, 在转录水平上调控基因的表达<sup>[8-9]</sup>。miRNA 通过上述作用机制参与调节多种细胞的生理过程, 包括分化、增殖、凋亡等, 被广泛认为是基因表达的关键调控因子<sup>[10]</sup>。miRNA 表达水平的改变与人类癌症的发生发展密切相关<sup>[11]</sup>, 其上调或下调后可作为致癌因子或抑癌因子靶向和控制信号通路基因的表达, 影响包括肺癌在内的多种肿瘤细胞的生长、增殖、迁

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No. 81560380); 云南省卫生科技项目 (No. 2017NS203); 云南省卫生计生委医学学科带头人培养计划项目 (No. D-201601)。Project by the by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560380), the Project of Medical and Health Technology Development Program of Yunnan Province (No. 2017NS203), and the Academic Leaders Training Program of Yunnan Provincial Health and Family Planning Commission (No. D-201601)

**[作者简介]** 郭梦玲 (1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤靶向治疗的基础研究, E-mail: 1614755527@qq.com

**[通信作者]** 陈艳 (CHEN Yan, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤靶向治疗的基础研究, E-mail: Chenyanyn@163.com

移、侵袭<sup>[12]</sup>。

## 2 肺癌相关的抑癌 miRNA

越来越多的研究表明 miRNA 可作为抑癌因子负调控肺癌细胞增殖、分化、迁移、侵袭等生物学进程, 抑制肺癌的发生发展。

### 2.1 Let-7 家族

Let-7 家族首先是在秀丽隐杆线虫中发现, 常位于肺癌患者中易缺失的基因组区域。YANG 等<sup>[13]</sup>研究发现, let-7 和 miR-29 可通过直接靶向 CSB 蛋白的 3' UTR 区, 负调控 CSB 蛋白的表达, 诱导肺癌细胞凋亡, 并增加 NSCLC 细胞对顺铂和卡铂药物的敏感性。Let-7a-5p 是 let-7 家族中具有肿瘤抑制特征的重要成员之一, 其肺癌中多呈低表达。Let-7a-5p 可通过 BCL2L1 介导的 PI3K $\gamma$  信号转导途径诱导 A549 肺癌细胞的自噬和细胞死亡, 抑制肺癌细胞的迁移、侵袭<sup>[14]</sup>。细胞周期调节蛋白, 如 cyclinD1 (细胞周期蛋白 D1)、CDC25A、CDK6 及 cyclinD2 是关键细胞周期调节因子, 其主要功能在于调节细胞周期从 DNA 合成前期(G1 期)向 DNA 合成期(S 期)的过渡过程。研究<sup>[15]</sup>发现 Let-7a-5p 可通过下调 A549 肺癌细胞中 CCND1 基因的表达, 影响 cyclinD1 蛋白合成, 从而抑制 A549 细胞的增殖; let-7 可通过直接靶向 CDC25A、CDK6 及 cyclinD2 抑制细胞周期由 G1 期向 S 期转变, 从而调控肺肿瘤细胞的增殖<sup>[16]</sup>。

### 2.2 miR-34

miR-34 家族包括 miR-34a、miR-34b 及 miR-34c。miR-34 靶向包括 BCL2、MET、MYC 及 AXL、CDK4 在内的癌基因, 抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡和血管生成<sup>[17-20]</sup>。在非小细胞癌中, miR-34b-3p 可靶向癌基因母系胚胎亮氨酸拉链蛋白激酶(maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK)基因(调控细胞的存活、凋亡、增殖)、DNA 拓扑异构酶 II $\alpha$  基因(Topoisomerase II alpha, TOPII $\alpha$ ) (改变 DNA 的拓扑状态)、着丝粒蛋白 F(centromere protein F, CENPF)、SOX1, 抑制肿瘤的转移及侵袭<sup>[21]</sup>。STAHLHUT 等<sup>[22]</sup>研究证实, 在 RAS 和 TP53 基因突变的人类 NSCLC 细胞系中, let-7b 及 miR-34a 可协同增强厄洛替尼的抗增殖作用。P53 作为重要的肿瘤抑制因子, 与众多肿瘤相关基因组成 P53 信号传导通路。在 P53 通路中, miR-34 作为重要的抑癌因子可与 P53 形成 P53-miR-34 阳性反馈环。miR-34 通过转录后抑制 Hdm4 或 Sirt1 增强 P53 活性<sup>[23]</sup>。一项有趣的研究<sup>[24]</sup>发现, 在小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)中 miR-34 的缺失在体内外对肿瘤细胞的增殖无明显影响。然而另一项研究<sup>[20]</sup>发现, 在 KRAS 诱导

的肺腺癌模型中, miR-34a 缺失或 P53 的半缺失位对 P53 抑癌通路无明显影响, 当两种缺失同时存在时会降低 P53 的活性而导致肿瘤的发生。分析两种矛盾结果产生的原因可能是由于致肿瘤形成的条件不同。PD-L1 在包括肺细胞肺癌的许多肿瘤中表达, 促进 T 细胞耐受和逃避宿主免疫。P53 通路可通过 miR-34 家族调控 PD-L1, miR-34a 可与 PD-L1 mRNA 的 3' UTR 结合, 提高 CD8<sup>+</sup> 细胞数量, 减少放射诱导的巨噬细胞和 Treg 细胞对肿瘤的浸润<sup>[25]</sup>。

### 2.3 miR-29 家族

大量研究表明 miR-29a、miR-29b、miR-29c 在 NSCLC 中表达下调。miR-29 直接靶向 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)3A 和 3B, 在肺癌细胞系中及动物模型中重新表达可恢复抑制肿瘤形成的 DNA 甲基化正常模式, 诱导甲基化沉默的肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes, TSGs)[如脆性组氨酸三联体基因(fragile histidine triad, FHIT)和氧化还原酶的 WW 结构域(ww domain containing oxidoreductase, WWOX)基因]的重新表达, 在体外可诱导肺癌细胞凋亡, 体内也能抑制肺癌细胞<sup>[26]</sup>。WU 等研究<sup>[27]</sup>发现, 在动物模型实验中 NSCLC 细胞传递 miR-29b, 靶向致癌基因 CDK6 及 MCL1, 抑制细胞的增殖及促进其凋亡。也有研究<sup>[28]</sup>证实 miR-29 家族在肺腺癌中可靶向 TET1 及 TDG, 导致肿瘤的发生。

### 2.4 miR-200 家族

miR-200 由两个不同簇中的 5 个成员组成。簇 1 包括 miR-200a、miR-200b、miR-429; 簇 2 包括 miR-200c 和 miR-141。miR-200 家族可直接靶向锌指结构转录因子 1(zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1)和 ZEB2, 提高 E-cadherin 蛋白的表达水平, 从而阻碍 EMT<sup>[29]</sup>。在肺腺癌动物模型中发现, miR-200 家族也可直接靶向 FLT1(VEGFR1), 抑制肿瘤细胞的侵袭及转移<sup>[30]</sup>。miR-200b 通过靶向 FSCN1, 抑制肿瘤的迁移和侵袭<sup>[31]</sup>。CEPPI 等<sup>[32]</sup>研究发现, 把 miR-200c 导入 NSCLC 细胞中可增加 E-cadherin 的蛋白水平, 降低 N-cadherin 的表达, 诱导间充质表型的缺失, 抑制体外细胞侵袭和体内转移形成。在体外实验中发现, 过表达 miR-200c 可通过磷酸化 VEGF-VEGFR2 通路的下游信号通路 MAPK 和 P13K/AKT, 直接靶向 VEGFR2, 提高肺癌细胞对放射的敏感性<sup>[33]</sup>。miR-200c 也可通过直接调控硫氧还蛋白过氧化物酶 2(peroxiredoxin 2, PRDX2)、GAPB/Nrf2 及 SESN1 调节氧化应激反应, 抑制辐射诱导的 DNA 双链断裂的修复, 从而提高肺癌细胞的放射敏感性<sup>[34]</sup>。

### 2.5 其他的抑癌 miRNA

近几年, 随着研究的逐渐深入, 越来越多的肿瘤

miRNA 标志物被发现。研究<sup>[35]</sup>发现 miR-19a-3p 与 KRAS mRNA 的 3'-UTR 结合起到抑制肿瘤细胞存活、增殖和迁移的作用。miR-513-3P 可通过靶向 ITGB-8 mRNA、ALCAM、PCDH15、PCDH8、PCDH17 抑制肺癌迁移及负调控炎症反应<sup>[36]</sup>；既往研究表明 miR-513-3P 也可靶向作用于谷胱甘态 s-转移酶 p1 (GSTP1)，增强肺腺癌细胞对化疗的敏感性<sup>[37]</sup>。LIU 等<sup>[38]</sup>研究发现，miR-99-5p 可通过靶向 FZD8 抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭。miR-590-5p 在 NSCLC 中表达下调，其过表达能直接靶向 GAB1，抑制肺癌细胞的增殖和侵袭<sup>[39]</sup>。miR-382 能靶向 SETD8 失活 AKT 信号抑制 NSCLC 细胞的转移及增殖<sup>[40]</sup>。miR-320a 能直接调控 STAT3 信号，抑制细胞增殖，增强辐照诱导的肺腺癌细胞的体内外凋亡<sup>[41]</sup>。miR-186 在 NSCLC 中表达下调，其可抑制 SIRT6 蛋白水平，促进肺癌细胞的凋亡<sup>[42]</sup>。miR-106b-5p 靶向 PKD2 的表达，增强 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性<sup>[43]</sup>。

### 3 肺癌相关致癌的 miRNA

除了作为肿瘤抑制因子外，一些 miRNA 可通过靶向肿瘤抑制基因影响肿瘤的发生发展，已经被证实包括肺癌在内的多种人类癌症中对肿瘤细胞增殖、转移、侵袭具有重要的调控作用。

#### 3.1 miR-21

miR-21 作为重要的致癌因子，在肺癌组织中表达上调。有研究<sup>[44]</sup>表明，在 NSCLC 中，NF- $\kappa$ B 通过与 miR-21 启动子区结合上调 miR-21 的表达。miR-21 靶向基因 PDCD4 及 PTEN，参与调解 PDCD4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ 、PTEN/P13K/AKT 或 AKT/HIF-1 $\alpha$  信号通路的调节<sup>[45-47]</sup>，促进细胞的生长和侵袭。此外 miR-21 通过调节 TGF- $\beta$  信号通路的抑制因子 SMAD7 的表达，从而影响 EMT<sup>[48]</sup>，由于 SMAD7 是卡铂治疗的靶点，miR-21 的表达也可作为患者卡铂化疗敏感性筛选的重要生物标志物<sup>[49]</sup>。有研究<sup>[50]</sup>表明在非小细胞肺癌中，抑制 miR-21 的表达可通过 Foxo3a 诱导细胞凋亡。

#### 3.2 miR-17-92 基因簇

miR-17-92 基因簇包含 miR-17-3p、miR-17-5p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-92a 和 miR-19b-1 在内的 7 个 miRNA 成员。miR-17-92 簇被广泛认为是致癌基因，与细胞的存活、增殖、分化和血管的生成有关。研究<sup>[51]</sup>发现，miR-19b 靶向作用于 PTEN，而 PTEN 是 P13k/AKT/mTOR 轴的关键负调控因子，miR-19b 通过下调 PTEN 蛋白的表达，使肿瘤细胞产生凋亡抗性、促进细胞的生长和侵袭。miR-17-5p 在肺癌组织中表达下调，其可通过调控 EZH1 等靶基因

导致 NSCLC 对厄洛替尼耐药，但具体机制尚不清楚<sup>[52]</sup>。MENG 等<sup>[53]</sup>研究发现，miR-17-5p 可通过上调 CCND1、Vimentin、N-CA 促进肺癌细胞的增殖、迁移及侵袭；而另一项研究<sup>[54]</sup>发现，在体外细胞实验中 miR-17-5p 可靶向 TGF- $\beta$ R2 来抑制肺癌细胞的增殖并引发凋亡，说明 miR-17-5p 通过影响不同信号通路对肺癌的发生发展能起到促进或抑制的作用。过表达的 miR-18a 在 NSCLC 中通过激活 STK4 途径降低细胞对放疗的敏感性<sup>[55]</sup>。在 NSCLC 中，miR-18a-5p 表达上调可通过直接靶向干扰素调节因子 2 (interferon regulatory factor 2, IRF2)，或可能通过调节 P53 及 NF- $\kappa$ B 通路，促进细胞的凋亡、自噬，也可抑制细胞增殖及迁移<sup>[56]</sup>。在肺腺癌与肺鳞癌中，miR-20a 通过靶向铁运蛋白 (ferroportin, FPN) 3' UTR，下调其表达，增加细胞内铁含量，刺激肺癌细胞的增殖和集落形成<sup>[57]</sup>。此外，miR-20a 还可通过靶向 BID 和 TRAIL 等多项途径参与细胞的增殖、凋亡和侵袭<sup>[58]</sup>。在 NSCLC 中，STAT3 上调 miR-92a 的表达，miR-92a 可直接靶向反转录富含半胱氨酸蛋白 (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motif, RECK)，增强肺癌细胞的侵袭性<sup>[59]</sup>。此外，相关研究<sup>[60-61]</sup>表明，miR-92a 可靶向作用于 PTEN 的 3' UTR 调控 P13K/AKT 信号通路，诱导 EMT，增强 NSCLC 的增殖、迁移、侵袭和耐药。

#### 3.3 其他的致癌 miRNA

新近研究<sup>[62]</sup>发现，miR-484 可以靶向凋亡酶激活因子 (apoptotic protease activating factor-1, APAF-1) 基因，随后改变裂解的 Caspase-3 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的表达，调控 APAF-1/Caspase-3 通路，加快细胞迁移、体外增殖和体内肺肿瘤生长，抑制凋亡。miR-146-5p 过表达通过靶向下调 claudin-12 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 P13K/AKT/MAPK 信号通路，促进肺癌细胞的迁移和侵袭，抑制细胞的凋亡<sup>[63]</sup>。miR-135a-5p 在肺癌中过表达通过靶向调节 LOXL4，在体外细胞系和动物模型实验中促进肺癌细胞增殖、迁移、侵袭以及抑制细胞的凋亡<sup>[64]</sup>。赖氨酰氧化酶样蛋白 4 (lysyl oxidase like protein 4, LOXL4) 基因也可作为 miR-210 的下游靶标，miR-210 可靶向 LOXL4 促进肺癌细胞增殖和集落形成能力<sup>[65]</sup>。FENG 等<sup>[66]</sup>研究发现，miR-186-5p 通过靶向 PTEN 促进肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。miR-1246 通过靶向 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白调节 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径，促成肿瘤转移和侵袭，此外，也可促进肺癌细胞的 EMT 过程，降低 E-cadherin 表达，增加波形蛋白和 TGF- $\beta$  的表达，促进肿瘤细胞的转移和侵袭<sup>[67]</sup>。

表 1 miRNA 在肺癌中的作用及其调控机制

miRNA	潜在作用机制	靶点	参考文献
<b>抑癌 miRNA</b>			
Let-7 家族	诱导肺癌细胞凋亡, 并增加 NSCLC 细胞对顺铂和卡铂药物的敏感性; 诱导肺癌细胞的自噬和细胞死亡, 抑制肺癌细胞的迁移、侵袭; 抑制细胞周期由 G1 期向 S 期转变, 抑制肺癌细胞增殖	CSB、BCL2L1、CyclinD1、CDC25A、CDK6、CyclinD2	[13-16]
miR-34 家族	抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、凋亡及血管生成; 可与 P53 形成 P53-miR-34 阳性反馈环, 增强 P53 活性; 可提高 CD8 <sup>+</sup> 细胞数量, 减少放射诱导的巨噬细胞及 Treg 细胞对肿瘤的浸润; 在 RAS 与 TP53 基因突变的人类细胞系中可与 let-7b 协同增强厄洛替尼的抗增殖作用	BCL2、MET、MYC、AXL、CDK4、MELK、TOP2A、CENPF、SOX1、Hdm4、Sirt1、PDL1	[17-23] [25]
miR-29 家族	miR-29 的重新表达可恢复抑制肿瘤形成的 DNA 甲基化正常模式, 诱导甲基化沉默的 TSGs 的重新表达, 在体内外诱导细胞凋亡; 抑制细胞增殖	DNMT3A 和 3B、CDK6、MCL1、TET1、TDG	[26-28]
miR-200 家族	提高 E-cadherin 蛋白表达水平, 降低 N-cadherin 的表达, 从而阻碍 EMT, 诱导间充质表型缺失; 抑制肿瘤侵袭及转移; 磷酸化 VEGF-VEGFR2 通路的下游信号通路 MAPK 和 P13K/AKT, 也可通过调节氧化应激反应, 抑制辐射诱导的 DSBs 的修复, 提高肺癌细胞对放射敏感性	Zeb1、zeb2、FLt1、VEGFR2、FSCN1、PRDX2、GAPB/Nrf2、SESN1	[29-34]
miR-19a-3p	促进细胞凋亡、抑制其增殖及迁移	KRAS mRNA	[35]
miR-513-3p	抑制肺癌迁移、负调控炎症反应、增强肺腺癌细胞对化疗的敏感性	ITGB-8 mRNA、ALCAM、PCDH8、PCDH15、PCDH17、GSTP1	[36,37]
miR-99-5p	抑制细胞的增殖、迁移和侵袭	FZD8	[38]
miR-590-5p	抑制细胞的增殖和侵袭	GAB1	[39]
miR-382	失活 AKT 信号, 抑制细胞的增殖和转移	SETD8	[40]
miR-320a	抑制细胞增殖, 增强辐照诱导的肺腺癌细胞体内外凋亡	STAT3	[41]
miR-186	促进细胞凋亡	SIRT6	[42]
miR-106-5P	增强细胞对顺铂的敏感性	PKD2	[43]
<b>致癌 miRNA</b>			
miR-21	参与 PDCD4/NF-KB/TNF- $\alpha$ 、PTEN/P13K/AKT 或 AKT/HIF-1 $\alpha$ 信号通路的调节, 促进细胞的生长和侵袭; 通过调节 TGF- $\beta$ 信号通路抑制因子 SMAD7 表达, 从而干预 EMT; 诱导细胞凋亡	PDCD4、PTEN、FOXO3a、SMAD7	[45-48] [50]
miR-17-92 簇	调控 P13K/AKT/mTOR 轴, 促进细胞的增殖、侵袭、迁移及耐药; 可致厄洛替尼耐药; 可通过上调 CCND1、vimentin、N-CA 促进细胞的增殖、迁移及侵袭; 激活 STK4 途径降低细胞对放疗敏感性; 调节 P53 及 NF-KB 通路, 促进细胞凋亡、增殖、侵袭及迁移, 自噬; 增加细胞铁含量, 刺激细胞增殖和集落形成	PTEN、EZH1、IRF2、BID、TRAIL、RECK、FPN	[51-53] [55-61]
miR-17-5p	抑制细胞增殖并诱发细胞凋亡	TGF $\beta$ R2	[54]
miR-484	改变裂解的 Caspase-3 和 RARP 的表达, 调控 Apaf-1/Caspase-3 通路, 促进细胞增殖、迁移	Apaf-1	[62]
miR-146-5p	激活 Wnt / $\beta$ -catenin 和 PI3K/AKT/MAPK 信号通路, 促进肺癌细胞的迁移和侵袭, 抑制细胞的凋亡	claudin-12	[63]
miR-135a-5p	促进细胞增殖、迁移、侵袭以及抑制细胞的凋亡	LOXL4	[64]
miR-210	促进细胞的增殖和集落形成能力	LOXL4	[65]
miR-186-5p	促进细胞的增殖、迁移和侵袭	PTEN	[66]
miR-1246	调节 Wnt / $\beta$ -连环蛋白途径, 促成肿瘤转移和侵袭, 此外, 也可促进肺癌细胞的 EMT(上皮-间质转化)过程, 降低 E-cadherin(钙粘蛋白)表达, 增加波形蛋白和转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 的表达, 促进肿瘤细胞的转移和侵袭	GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白	[67]

#### 4 小 结

综上所述, miRNA 在肺癌中可作为抑癌或致癌因子, 靶向和控制多个信号通路基因的表达, 影响肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等恶性过程。近年来, 随着对 miRNA 研究的不断深入, 越来越多的 miRNA 作为肺癌标志物被认识, 肺癌相关 miRNA 在肿瘤中的调控机制不断被发现, 然而仍然存在许多亟待解决的问题。如 miRNA 的自我调节机制尚不明确, 其自身调节是否影响肿瘤的发生和演进, 还需要进一步研究探索; 同时 miRNA 在肺癌发生发展中的作用机制虽然被广泛研究, 但其在调控肺癌细胞恶性生物学进程的精密机制还未阐明。miRNA 具有广阔的临床应用前景, 其有望成为肺癌分子靶向治疗的关键靶点, 研究 miRNA 在肺癌细胞中的潜在分子机制对包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的诊断、治疗及疾病预后具有重要意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] TANOUE L T. Lung cancer screening[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(4): 327-335. DOI:10.1097/mcp.0000000000000287.
- [3] WEIDLE U H, BIRZELE F, NOPORA A. MicroRNAs as potential targets for therapeutic intervention with metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2019, 16(2): 99-119. DOI:10.21873/cgp.20116.
- [4] CALIN G A, SEVIGNANI C, DUMITRU C D, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 2999-3004. DOI:10.1073/pnas.0307323101.
- [5] FORTUNATO O, BOERI M, VERRI C, et al. Therapeutic use of microRNAs in lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-8. DOI: 10.1155/2014/756975.
- [6] HARRANDAH A M, MORA R A, CHAN E K L. Emerging microRNAs in cancer diagnosis, progression, and immune surveillance[J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 126-132. DOI: 10.1016 / j. canlet.2018.09.019.
- [7] ESQUELA-KERSCHER A, SLACK F J. Oncomirs — microRNAs with a role in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 259-269. DOI: 10.1038/nrc1840.
- [8] PLACE R F, LI L C, POOKOT D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(5): 1608-1613. DOI: 10.1073 / pnas.0707594105.
- [9] FANG Y, ZHU X X, WANG J, et al. MiR-744 functions as a proto-oncogene in nasopharyngeal carcinoma progression and metastasis via transcriptional control of ARHGAP5[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13164-13175. DOI:10.18632/oncotarget.3754.
- [10] KHAN A A, ADVANI J, PATEL K, et al. Chronic exposure to cigarette smoke and chewing tobacco alters expression of microRNAs in esophageal epithelial cells[J]. *Microna*, 2018, 7(1): 28-37. DOI: 10.2174/2211536607666171213123907.
- [11] LI M H, HUO X, DAVULJIGARI C B, et al. MicroRNAs and their role in environmental chemical carcinogenesis[J]. *Environ Geochem Health*, 2019, 41(1): 225-247. DOI: 10.1007 / s10653-018-0179-8.
- [12] TUTAR L, TUTAR E, ÖZGÜR A, et al. Therapeutic targeting of microRNAs in cancer: future perspectives[J]. *Drug Dev Res*, 2015, 76(7): 382-388. DOI:10.1002/ddr.21273.
- [13] YANG Z B, LIU C L, WU H J, et al. CSB affected on the sensitivity of lung cancer cells to platinum-based drugs through the global decrease of let-7 and miR-29[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 948 [2019-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792260/>. DOI:10.1186/s12885-019-6194-z.
- [14] DUAN S Y, YU S C, YUAN T, et al. Exogenous let-7a-5p induces A549 lung cancer cell death through BCL2L1-mediated PI3K $\gamma$  signaling pathway[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 808[2019-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716507/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00808.
- [15] LI J P, LIAO X H, XIANG Y, et al. Hyperoside and let-7a-5p synergistically inhibits lung cancer cell proliferation via inducing G1/S phase arrest[J]. *Gene*, 2018, 679: 232-240. DOI: 10.1016 / j. gene.2018.09.011.
- [16] JOHNSON C D, ESQUELA-KERSCHER A, STEFANI G, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16): 7713-7722. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-1083.
- [17] BOMMER G T, GERIN I, FENG Y, et al. P53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(15): 1298-1307. DOI:10.1016/j.cub.2007.06.068.
- [18] HE L, HE X Y, LIM L P, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1130-1134. DOI:10.1038/nature05939.
- [19] KALLER M, LIFFERS S T, OELJEKLAUS S, et al. Genome-wide characterization of miR-34a induced changes in protein and mRNA expression by a combined pulsed SILAC and microarray analysis[J/OL]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(8): M111.010462[2019-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149097/>. DOI: 10.1074/mcp.M111.010462.
- [20] WEI J S, SONG Y K, DURINCK S, et al. The MYCN oncogene is a direct target of miR-34a[J]. *Oncogene*, 2008, 27(39): 5204-5213. DOI:10.1038/onc.2008.154.
- [21] MIZUNO K, MATAKI H, ARAI T, et al. The microRNA expression signature of small cell lung cancer: tumor suppressors of miR-27a-5p and miR-34b-3p and their targeted oncogenes[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(7): 671-678. DOI:10.1038/jhg.2017.27.
- [22] STAHLHUT C, SLACK F J. Combinatorial action of MicroRNAs let-7 and miR-34 effectively synergizes with erlotinib to suppress non-small cell lung cancer cell proliferation[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(13): 2171-2180. DOI:10.1080/15384101.2014.1003008.
- [23] OKADA N, LIN C P, RIBEIRO M C, et al. A positive feedback between p53 and miR-34 miRNAs mediates tumor suppression[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(5): 438-450. DOI:10.1101/gad.233585.113.

- [24] CONCEPCION C P, HAN Y C, MU P, et al. Intact p53-dependent responses in miR-34-deficient mice[J/OL]. *PLoS Genet*, 2012, 8(7): e1002797[2019-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406012/>. DOI:10.1371/journal.pgen.1002797.
- [25] CORTEZ M A, IVAN C, VALDECANAS D, et al. PDL1 Regulation by p53 via miR-34[J/OL]. *JNCI: J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1): djv303[2019-05-06]. <https://academic.oup.com/jnci/article/108/1/djv303/2457764>. DOI:10.1093/jnci/djv303.
- [26] FABBRI M, GARZON R, CIMMINO A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40): 15805-15810. DOI:10.1073/pnas.0707628104.
- [27] WU Y, CRAWFORD M, MAO Y C, et al. Therapeutic delivery of MicroRNA-29b by cationic lipoplexes for lung cancer[J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2013, 2: e84[2019-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3650246/>. DOI: 10.1038/mt-na.2013.14.
- [28] MORITA S, HORII T, KIMURA M, et al. MiR-29 represses the activities of DNA methyltransferases and DNA demethylases[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 14647-14658. DOI:10.3390/ijms140714647.
- [29] KOPPAL M, LEE E S, HU G H, et al. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 14910-14914. DOI:10.1074/jbc.C800074200.
- [30] ROYBAL J D, ZANG Y, AHN Y H, et al. MiR-200 Inhibits lung adenocarcinoma cell invasion and metastasis by targeting Flt1/VEGFR1[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(1): 25-35. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-10-0497.
- [31] XIAO P, LIU W L, ZHOU H. MiR-200b inhibits migration and invasion in non-small cell lung cancer cells via targeting FSCN1[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1835-1840. DOI: 10.3892/mmr.2016.5421.
- [32] CEPPI P, MUDDLURU G, KUMARSWAMY R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(9): 1207-1216. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-10-0052.
- [33] SHI L L, ZHANG S, WU H G, et al. MiR-200c increases the radiosensitivity of non-small-cell lung cancer cell line A549 by targeting VEGF-VEGFR2 pathway[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78344[2019-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813610/>. DOI:10.1371/journal.pone.0078344.
- [34] CORTEZ M A, VALDECANAS D, ZHANG X C, et al. Therapeutic delivery of miR-200c enhances radiosensitivity in lung cancer[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(8): 1494-1503. DOI:10.1038/mt.2014.79.
- [35] FAN Q, HU X, ZHANG H, et al. MiR-193a-3p is an Important tumour suppressor in lung cancer and directly targets KRAS[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4): 1311-1324. DOI: 10.1159/000485491.
- [36] DA SILVEIRA M B, LIMA K F, DA SILVA A R, et al. Mir-513a-3p contributes to the controlling of cellular migration processes in the A549 lung tumor cells by modulating integrin  $\beta$ -8 expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 444(1/2): 43-52. DOI:10.1007/s11010-017-3229-0.
- [37] ZHANG X L, ZHU J, XING R Y, et al. MiR-513a-3p sensitizes human lung adenocarcinoma cells to chemotherapy by targeting GSTP1[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 488-494. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.05.107.
- [38] LIU R, CHEN Y J, SHOU T, et al. MiRNA-99b-5p targets FZD8 to inhibit non-small cell lung cancer proliferation, migration and invasion[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2615-2621[2019-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459141/>. DOI: 10.2147/OTT.S199196.
- [39] XU B B, GU Z F, MA M, et al. MicroRNA-590-5p suppresses the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by regulating GAB1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(18): 5954-5963. DOI:10.26355/eurrev\_201809\_15926.
- [40] CHEN T J, REN H, THAKUR A, et al. MiR-382 inhibits tumor progression by targeting SETD8 in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 86: 248-253[2019-05-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216316985?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.007.
- [41] LV Q, HU J X, LI Y J, et al. MiR-320a effectively suppresses lung adenocarcinoma cell proliferation and metastasis by regulating STAT3 signals[J / OL]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(3): 142-151[2019-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389432/>. DOI:10.1080/15384047.2017.1281497.
- [42] RUAN L B, CHEN J, RUAN L T, et al. MicroRNA-186 suppresses lung cancer progression by targeting SIRT6[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(2): 415-423. DOI:10.3233/cbm-170650.
- [43] YU S R, QIN X B, CHEN T T, et al. MicroRNA-106b-5p regulates cisplatin chemosensitivity by targeting polycystic kidney disease-2 in non-small-cell lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(8): 852-860. DOI:10.1097/CAD.0000000000000524.
- [44] YANG Z H, FANG S R, DI Y C, et al. Modulation of NF- $\kappa$ B/miR-21/PTEN pathway sensitizes non-small cell lung cancer to cisplatin [J / OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121547[2019-05-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370674/>. DOI:10.1371/journal.pone.0121547.
- [45] SU Q, LI L, LIU Y, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated microRNA-21 transfection regulated PDCD4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  pathway to prevent coronary microembolization-induced cardiac dysfunction[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(12): 1000-1006. DOI: 10.1038/gt.2015.59.
- [46] GUI F, HONG Z D, YOU Z P, et al. MiR-21 inhibitor suppressed the progression of retinoblastoma via the modulation of PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(12): 1294-1302. DOI: 10.1002/cbin.10678.
- [47] SONG L L, LIU S K, ZHANG L, et al. MiR-21 modulates radiosensitivity of cervical cancer through inhibiting autophagy via the PTEN / Akt / HIF-1 $\alpha$  feedback loop and the Akt-mTOR signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12161-12168. DOI:10.1007/s13277-016-5073-3.
- [48] BICA-POP C, COJOCNEANU-PETRIC R, MAGDO L, et al. Overview upon miR-21 in lung cancer: focus on NSCLC[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(19): 3539-3551. DOI:10.1007/s00018-018-2877-x.
- [49] LIN L, TU H B, WU L, et al. MicroRNA-21 regulates non-small cell lung cancer cell invasion and chemo-sensitivity through SMAD7[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(6): 2152-2162. DOI:

- 10.1159/000445571.
- [50] WANG K, LI P F. Foxo3a regulates apoptosis by negatively targeting miR-21[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16958-16966. DOI: 10.1074/jbc.M109.093005.
- [51] KRYSAN K, KUSKO R, GROGAN T, et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(5): 765-774. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0377.
- [52] ZHANG W H, LIN J, WANG P, et al. MiR-17-5p down-regulation contributes to erlotinib resistance in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(2): 125-131. DOI: 10.1080 / 1061186x.2016.1207647.
- [53] 孟丽娟, 王峻, 樊卫飞, 等. miR-17-5P对肺癌细胞株A549、SPCA-1和GLC-82的增殖及侵袭能力的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2015, 7(5): 282-286.
- [54] LI H, ZHOU H, LUO J S, et al. MicroRNA-17-5p inhibits proliferation and triggers apoptosis in non-small cell lung cancer by targeting transforming growth factor  $\beta$  receptor 2[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 2715-2722. DOI:10.3892/etm.2017.4347.
- [55] SHEN Z, WU X, WANG Z, et al. Effect of miR-18a overexpression on the radiosensitivity of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 643-648.
- [56] LIANG C, ZHANG X, WANG H M, et al. MicroRNA-18a-5p functions as an oncogene by directly targeting IRF<sub>2</sub> in lung cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2764[2019-05-09]. <https://www.nature.com/articles/cddis2017145>. DOI:10.1038/cddis.2017.145.
- [57] BABU K R, MUCKENTHALER M U. MiR-20a regulates expression of the iron exporter ferroportin in lung cancer[J]. *J Mol Med*, 2016, 94(3): 347-359. DOI:10.1007/s00109-015-1362-3.
- [58] XU X X, ZHU S, TAO Z W, et al. High circulating miR-18a, miR-20a, and miR-92a expression correlates with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1): 21-31. DOI:10.1002/cam4.1238.
- [59] LIN H Y, CHIANG C H, HUNG W C. STAT3 upregulates miR-92a to inhibit RECK expression and to promote invasiveness of lung cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 731-738. DOI:10.1038/bjc.2013.349.
- [60] REN P, GONG F C, ZHANG Y, et al. MicroRNA-92a promotes growth, metastasis, and chemoresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3215-3225. DOI:10.1007/s13277-015-4150-3.
- [61] LU C J, SHAN Z X, HONG J, et al. MicroRNA-92a promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of PTEN/PI<sub>3</sub>K/AKT signaling pathway in non-small cell lung cancer metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 235-244. DOI:10.3892/ijo.2017.3999.
- [62] LI T, DING Z L, ZHENG Y L, et al. MiR-484 promotes non-small-cell lung cancer (NSCLC) progression through inhibiting Apaf-1 associated with the suppression of apoptosis[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 96: 153-164. DOI:10.1016/j.biopha.2017.09.102.
- [63] SUN X H, CUI S C, FU X F, et al. MicroRNA-146-5p promotes proliferation, migration and invasion in lung cancer cells by targeting claudin-12[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 25(1): 89-99. DOI: 10.3233/CBM-182374.
- [64] ZHANG Y, JIANG W L, YANG J Y, et al. Downregulation of lysyl oxidase-like 4 LOXL4 by miR-135a-5p promotes lung cancer progression in vitro and in vivo[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18679-18687. DOI:10.1002/jcp.28508.
- [65] XIE S P, LIU G L, HUANG J, et al. MiR-210 promotes lung adenocarcinoma proliferation, migration, and invasion by targeting lysyl oxidase-like 4[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14050-14057. DOI: 10.1002/jcp.28093.
- [66] FENG H X, ZHANG Z R, QING X, et al. MiR-186-5p promotes cell growth, migration and invasion of lung adenocarcinoma by targeting PTEN[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 108: 105-113. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.04.007.
- [67] YANG F, XIONG H R, DUAN L, et al. MiR-1246 promotes metastasis and invasion of A549 cells by targeting GSK-3 $\beta$ -mediated wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(4): 1420-1429. DOI:10.4143/crt.2018.638.

[收稿日期] 2019-05-11

[修回日期] 2019-11-02

[本文编辑] 黄静怡