

miR-32 在恶性肿瘤发生发展中的作用及其机制

The role and mechanism of miR-32 in occurrence and development of malignant tumors

耿石磊 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] 微小RNA(microRNA, miRNA)是一种内源性的长度为18~25个核苷酸的非编码RNA,通过与蛋白质编码基因的mRNA结合来发挥重要的基因调控作用,与恶性肿瘤的发生发展密切相关。miR-32作为miRNA家族的重要成员,在不同肿瘤中表达水平存在明显差异,因其与恶性肿瘤的相关性及本身表达的正反作用双向性,在miRNA领域受到了更多的关注。近年来研究发现,miR-32对恶性肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭、自噬和凋亡均有影响。此外,miR-32与其上游靶基因、肿瘤代谢及临床诊断和治疗也有密切的关系。本文就miR-32在恶性肿瘤发生发展中的作用及其机制、临床诊治中应用等最新研究进展作一综述。

[关键词] 肿瘤;微小RNA;miR-32;生物标志物;预后

[中图分类号] R730.4; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)10-1064-08

人类微小RNA(microRNA, miRNA)位于癌症脆性位点和基因组区域,参与基因表达的转录后调控。miRNA在所有机体表达过程中均起着重要的作用,同时其生物发生作用也是组织发育的必要因素^[1-2]。miRNA与癌症发生发展密切相关,并在不同癌症中的表达有着显著差异,在癌细胞恶性行为的许多方面起抑癌和促癌的作用,目前已用作肿瘤生物标志物及癌症的监测、治疗和预后判断^[3-5]。经miRBase的搜索及大数据平台的筛选发现,miRNA-32(miR-32)因其涉及的通路和生物学作用尚不完全清楚。miR-32位于人染色体9q31.3上*C9orf5*基因的第14个内含子内,在不同物种间具有高度保守性,可能参与机体的生长、发育等生理过程;miR-32共有168个无重复候选靶基因,其主要参与调控基因表达、信号转导、细胞增殖和凋亡等生物学过程;miR-32在不同癌症组织表达存在差异,如子宫癌组织中呈低表达,而结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌等癌组织中呈高表达^[6]。miR-32与癌症的发生发展密切相关,可能通过调控靶基因10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, *PTEN*)及E3泛素连接酶TRAF3,介导炎症相关信号通路而诱发癌变^[6-8],也可通过靶向细胞周期调控因子E2F3在膀胱癌^[9]和肺癌^[10]中发挥作用并可调控*CEBPA*基因促进乳腺癌细胞增殖^[11]。另外,miR-32可通过靶向抑癌基因*TSC1*使P53累积,从而抑制恶性胶质瘤细胞增殖^[12]。本文查阅近年来国内外对miR-32的相关研究文献,旨在阐述其在恶性肿瘤发生发展、临床诊治中的作用及其机制。

1 miR-32在肿瘤发生发展中的作用

1.1 对肿瘤细胞增殖的影响

miR-32对不同的肿瘤细胞增殖的作用各异。YAN等^[13]收集60例胃癌组织标本及40例胃癌血浆与正常组相比较,证实了miR-32在胃癌中显著高表达($P < 0.01$),并发现其高表达可下调靶基因Kruppel样因子4(Kruppel-like factor 4, *KLF4*)的表达。*KLF4*是KLF转录因子家族成员之一,通过与细胞核中的 β -连环蛋白相互作用来抑制Wnt信号转导,由此阻止调控细胞周期的G1至S期转变的基因,如细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和c-myc的转录,当敲低或抑制*KLF4*时引起cyclin D1表达水平升高,从而促进胃癌细胞增殖。但较早的体外实验^[14]发现,过表达miR-32会显著抑制胃癌SGC-7901细胞的增殖能力。

XIA等^[15]用qRT-PCR、Western blotting和双荧光

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81560380, No. 81460358);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, No. 81460358), 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] 耿石磊(1992-),男,硕士生,主要从事肿瘤靶向治疗的基础研究, E-mail: 517227591@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

素酶标记法检测 27 例乳腺癌标本后发现, 乳腺癌组织中 miR-32 表达显著增加, 也证明了 F-box 和 WD-40 结构域蛋白 7 (FBXW7) 是 miR-32 的直接下游靶标, 且两者表达水平呈负相关性 ($r=-0.431, P<0.05$), miR-32 高表达时会显著增强乳腺癌细胞的增殖能力; FBXW7 作为一种肿瘤抑制剂, 与其他 miRNA 也有密切相关性, 如 miR-223^[16]、miR-25^[17]。过表达 miR-32 可下调 FBXW7 表达, 从而促进了乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖和迁移能力。同样也有研究^[18]表明, miR-32 在乳腺癌中起着肿瘤促进剂的作用, 其过表达可直接沉默其下游靶标 PH 域富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 2 (PHLPP2) 的 3'-非翻译区, 使 PHLPP2 的表达下调, 导致 P21 的下调以及 cyclin D1 和 p-Rb 的上调, 从而诱导乳腺癌细胞的增殖。PHLPP2 是 Ser/Thr 蛋白磷酸酶的成员, 通过调控 PKC 和 Akt 信号通路发挥关键作用, 其主要涉及维持细胞存活抑制。在结直肠癌的研究^[19-21]中发现, 过表达 PHLPP2 可诱导 G1 细胞周期阻滞或阻断 G2-M 转换, 从而抑制结直肠癌细胞的增殖。PHLPP2 可能与肿瘤细胞的增殖特性密切相关。WU 等^[22-23]发现, 上调 miR-32 可通过抑制其下游靶标 PTEN 表达增强结直肠癌细胞的增殖能力, 但其主要抑制 PTEN 蛋白水平, 而 PTEN mRNA 表达没有任何变化; miR-32 过表达显著促进结肠癌 SW480 细胞增殖。同样 miR-32/PTEN 通路也存在于肝癌中, 过表达 miR-32 抑制 PTEN 的表达、促进肝癌 HepG2 细胞增殖^[24]。LIU 等^[25]在食管癌的研究中发现, 过表达 miR-32 也通过下调 PTEN 表达从而促进食管癌细胞的增殖; 过表达 miR-32 可明显促进 KYSE-410 细胞的增殖, 并抑制其凋亡 (抑制率 28%, $P<0.05$); 过表达 miR-32 对 PTEN mRNA 表达无明显影响 ($P>0.05$), 但可明显抑制 PTEN 蛋白的表达 (抑制率 48%, $P<0.05$)。

另外, 有研究^[26]通过原核注射受精的卵母细胞产生 miR-32 类型属 (type genus, TG) 小鼠, 发现前列腺中的 miR-32 表达水平显著高于空白组 ($P<0.01$), 且通过免疫组化染色法观察到 miR-32TG 小鼠的前列腺上皮中复制潜能的增加, 也发现在最显著的 miR-32 表达位点处前列腺上皮内瘤变 (prostate intraepithelial neoplasia, PIN) 的发病率会增加, 结果提示 miR-32 过表达会诱导前列腺上皮细胞的增殖和化生性改变。但是 LI 等^[27]发现, 在转染 miR-32 模拟物的肺腺癌 H1299 和 A549 细胞进行 MTT 测定后发现, 转染组细胞的增殖率显著低于对照组 (H1299 细胞, $P<0.001$; A549 细胞, $P<0.01$), 结果表明 miR-32 在体外抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞增殖; 在裸鼠皮下接种用 miR-32 模拟

物转染的 H1299 细胞后发现, miR-32 组的肿瘤体积明显低于对照组 ($P<0.01$), 4 周后切除肿瘤并称质量发现, miR-32 组的肿瘤质量显著降低 ($P<0.01$), 结果表明 miR-32 过表达也可抑制体内 NSCLC 移植瘤的生长; 通过荧光素酶测定证实 miR-32 可直接靶向 TWIST1, miR-32 的上调导致 TWIST1 mRNA 和蛋白水平的表达显著降低, 证实 miR-32 对 NSCLC 细胞的功能性作用至少部分取决于 TWIST1。上述研究表明, miR-32 在 NSCLC 中是作为肿瘤抑制因子起作用的。

在口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 研究^[28]中发现, OSCC 组织中 miR-32 的表达水平显著低于癌旁组织 ($P<0.01$), 并通过体外功能测定显示, 转染 miR-32 模拟物的 Tca8113 细胞中的细胞增殖功能显著受损, 同时也发现 zeste 同系物 2 增强子 (enhancer of zeste homologue 2, EZH2) 为 miR-32 下游靶基因之一, 且两者表达之间存在明显的负相关 ($r=-0.433, P<0.01$), 但具体 EZH2 对 OSCC 细胞的增殖有无调控作用并未完全阐明。

总之, miR-32 在大部分恶性肿瘤中有促进细胞增殖的作用, 如胃癌、乳腺癌、结直肠癌, 肝癌和食管癌等; 但在 NSCLC 和 OSCC 中却抑制了细胞增殖。上述研究有助于人们更全面地了解 miR-32 在不同癌症中的生物学特性。

1.2 对肿瘤细胞迁移和侵袭的影响

miR-32 所调控肿瘤的生物学特性在影响增殖的同时, 也影响细胞的迁移和侵袭。过表达的 miR-32 通过下调 KLF4 不仅促进胃癌细胞的增殖, 同时也显著增加细胞的迁移和侵袭能力^[13]。KLF4 信号通路在细胞迁移、侵袭和 EMT 形成中有重要作用, KLF4 功能的丧失诱导 EMT 样的形态变化, 但肿瘤细胞中 KLF4 的强制表达通过直接抑制 Snail1 (上皮钙黏蛋白基因表达的有效阻遏物) 的表达导致上皮钙黏蛋白表达上调从而诱导了上皮分化^[29-30]。

在乳腺癌研究中, 已经证实 miR-32 的过表达直接靶向抑制 FBXW7 的表达, 而且通过细胞划痕愈合实验表明 miR-32 的上调可显著促进乳腺癌细胞的迁移, 并且 miR-32 的下调可抑制乳腺癌细胞的迁移^[15]。研究^[31]发现, 过表达 miR-32-5p 可靶向抑制异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) mRNA 和蛋白的表达水平, IDH1 的表达减少激活了缺氧诱导因子-1 α (hypoxic induction factor-1 α , HIF α) 和核因子 κ B (NF- κ B) 信号转导, 从而显著增加 Snail 表达, 最终促进了乳腺癌细胞的侵袭能力。

WU 等^[22-23]研究发现, miR-32 靶向 PTEN 对结直肠癌细胞的迁移和侵袭也有影响, 借助划痕愈合实

验和 Transwell 侵袭实验发现, 过表达 miR-32 可诱导结肠癌 SW480 细胞迁移, 而敲低 miR-32 抑制 HCT-116 细胞的迁移; miR-32 过表达可显著增强 SW480 细胞的侵袭能力, 敲低 miR-32 抑制 HCT-116 细胞的侵袭能力。结果提示, miR-32 在促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭方面发挥重要作用。

在肝癌的研究^[24]中也证实, 与对照组相比, 敲低 miR-32 组肝癌细胞穿膜细胞数显著降低及细胞迁移能力减弱, 通过体外研究揭示 miR-32 的过表达靶向调控 *PTEN* 从而诱导了肝癌细胞的迁移和侵袭。在胰腺癌中, miR-32-5p 也负向调控 *PTEN* 的表达从而促进胰腺癌细胞的转移^[32]。但关于对胰腺癌细胞的增殖是否有调控作用并未见研究及阐述。

在子宫颈癌的研究^[33]中也发现, 过表达 miR-32 可下调 *PTEN* 蛋白表达, 促进子宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭和迁移, 其具体的分子机制可能与下调上皮钙黏蛋白、上调神经钙黏蛋白促进 EMT 有关。所以, miR-32/*PTEN* 此通路对促进肿瘤细胞的迁移和侵袭有着至关重要的作用。

miR-32 本身具有双向作用, 之前提到的 OSCC 中 miR-32 可作为肿瘤抑制因子, 其过表达不仅显著抑制 OSCC 细胞的增殖能力, 同时抑制细胞的迁移和侵袭能力, 通过 Transwell 侵袭实验和划痕愈合实验证实, 与对照组相比, miR-32 的上调阻碍了 Tca8113 细胞的侵袭; 相反, 用 miR-32 抑制剂转染 SCC-4 细胞增强了细胞的侵袭能力。通过划痕愈合试验证实了 miR-32 对 OSCC 细胞迁移起到抑制作用^[28]。

YANG 等^[34]在研究人类肺癌细胞在 PM2.5 (空气细颗粒物平均直径小于 22 μm) 暴露诱导的 EMT 机制中发现, 在此诱导的过程中, miR-32 的表达水平显著上调, 并发现 miR-32 的敲低增强 Smad1 介导的信号转导途径的活性, 从而促进 PM2.5 暴露诱导的 EMT 过程。结果表明, miR-32 可以在肺癌细胞中起到了 EMT 抑制剂的作用, 可能对肺癌的转移有抑制作用。

在肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 研究^[35]中, miR-32-5p 可通过直接结合睾丸核受体 4 (testis nuclear receptor 4, *TR4*) mRNA 的 3'UTR 而抑制 TR4 蛋白的表达, 然后 TR4 可通过直接结合 TR4 应答元件而在转录调控中改变 HGF/Met 信号转导, 从而抑制 ccRCC 的转移, 也就是说 miR-32-5p 可能靶向 TR4/HGF/Met 信号来抑制 ccRCC 转移, miR-32-5p 可能作为 ccRCC 中的转移抑制子起作用。在多样性成胶质细胞瘤中, 通过在 U251 细胞中诱导 miR-32 过表达后, 细胞的迁移距离显著低于未处理的 U251 细胞^[36]。因此, 在肿瘤的发生发展过程中

miR-32 的表达水平与细胞的迁移和侵袭有密切关系。

1.3 对细胞自噬和凋亡的影响

自噬是一种细胞内自我保护机制, 通过将细胞物质掺入细胞溶质膜囊泡进行溶酶体降解而介导的分解代谢过程, 其功能是通过阻止受损组分的毒性积累, 并通过循环这些组分来维持代谢的恒定平衡^[37-39]。恶性肿瘤可以使用自噬介导的再循环来维持细胞线粒体功能和能量稳态, 以满足肿瘤细胞增殖的需求, 因此自噬抑制可能有益于肿瘤的治疗^[40]。

肿瘤细胞中自噬的阻断正在成为提高癌症治疗敏感性的新方法。LIAO 等^[41]发现, 在前列腺癌中 miR-32 的过表达抑制其下游靶标 DOC-2/DAB2 交互式蛋白 (*DAB2IP*) mRNA 和蛋白的表达, 减少了电离辐射诱导的细胞凋亡, 并且可能通过 mTOR-S6K 途径促进 *DAB2IP* 相关的自噬, 增强前列腺癌细胞的抗辐射性。LC3B 和 Beclin 1 作为自噬相关的重要标志物, 对调控自噬至关重要, *DAB2IP* 敲低降低 LC3B-I 的表达, 并增加 LC3B-II 的表达。此外, 在 miR-32 过表达和 *DAB2IP* 敲低的 PCa 细胞中观察到了 Beclin 1 蛋白的高表达。因此, miR-32 通过诱导自噬及减少细胞凋亡使其在前列腺癌的治疗过程中对放疗抵抗发挥重要作用。

之前提到的乳腺癌靶向调控 *FBXW7* 的研究中, 将 miR-32 模拟物转入 MCF-7 细胞后, 发现细胞凋亡受到显著抑制, miR-32 的下调具有相反的作用, 这也表明 miR-32 高表达可抑制乳腺癌细胞的凋亡。同时在白血病细胞中, 过表达的 miR-32 可以通过抑制促凋亡蛋白 Bim 的表达, 从而抑制阿糖胞苷 (Arac) 对急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞的促凋亡作用, 降低化疗诱导细胞凋亡的敏感性^[42]。但在 OSCC 中发现, 转染 miR-32 模拟物的 Tca8113 细胞其凋亡率显著高于阴性对照组, miR-32 促进 OSCC 细胞的凋亡。总之, miR-32 在细胞凋亡方面有双面性, 但关于自噬的调控机制研究相对较少, 并未完全明确。同时以上研究也提示, miR-32 对细胞自噬和凋亡的调控在应用于放化疗抵抗这方面是值得深入研究的。

上述研究表明, miR-32 可通过调控不同下游靶基因来调控细胞的恶性生物学行为, 比如 *KLF4*、*FBXW7*、*PHLPP2*、*TWIST1*、*EZH2*、*IDH1*、*TR4*、*DAB2IP* 等; miR-32 也参与相应的信号通路, 尤为典型的是 miR-32/*PTEN* 通路, 其在多种肿瘤中存在 (尤其是在消化道肿瘤中), 此提示 *PTEN* 可能是消化道肿瘤中的重要靶点。同时, 还有 TR4/HGF/Met 转移抑制通路及 *DAB2IP*/mTOR-S6K 介导的自噬负调控

通路, 这些将为进一步研究 miR-32 与肿瘤的更多相关机制提供新的依据。miR-32 与下游靶基因及通路相关机制见表 1。

表 1 MiR-32 在肿瘤中对下游靶基因的调控机制

下游靶基因	肿瘤类型	miR-32 过表达后的调控作用	文献
<i>KLF4</i>	胃癌	促进增殖、迁移和侵袭	[13]
<i>FBXW7</i>	乳腺癌	促进增殖、迁移; 抑制凋亡	[15]
<i>PHLPP2</i>	乳腺癌	促进增殖	[18]
<i>PTEN</i>	结直肠癌	促进增殖、迁移和侵袭	[22-23]
<i>PTEN</i>	肝癌	促进增殖、迁移和侵袭	[24]
<i>PTEN</i>	食管癌	促进增殖; 抑制凋亡	[25]
<i>PTEN</i>	胰腺癌	促进迁移	[32]
<i>PTEN</i>	宫颈癌	促进侵袭和转移	[33]
<i>IDH1</i>	乳腺癌	促进侵袭	[31]
<i>TWIST1</i>	非小细胞性肺癌	抑制增殖、EMT 和迁移	[27]
<i>EZH2</i>	口腔鳞状细胞癌	抑制增殖、转移、侵袭; 促进凋亡	[28]
<i>TR4</i>	肾透明细胞癌	抑制迁移	[35]
<i>DAB2IP</i>	前列腺癌	减少凋亡; 促进自噬	[41]
<i>AURKA</i>	非小细胞性肺癌	抑制增殖; 促进凋亡	[50]

2 miR-32 在肿瘤发生发展中的作用机制

2.1 上游靶基因对 miR-32 的调控

在人类恶性肿瘤中, 上游靶基因对 miR-32 的调控作用也会影响肿瘤细胞的恶性生物学行为。miRNA 的上游靶基因人们首先会想到 lncRNAs, 因其可以调控 miRNA 的生物活性, 这也是 lncRNAs 调控细胞生理活性的重要机制之一^[43]。

GAO 等^[32]研究发现, lncRNA 生长抑制特异性转录物 5 (lncRNA GAS5)/miR-32-5p/PTEN 信号通路在胰腺癌中的存在, 通过设计共转染实验发现 pcDNA-GAS5 显著促进胰腺癌细胞中 *PTEN* mRNA 的表达, 但转染 pcDNA-GAS5 和 miR-32-5p 模拟物的胰腺癌细胞中 *PTEN* mRNA 的水平却显著降低, 表明 miR-32-5p 介导 GAS5 对 *PTEN* 表达的影响; 也发现单独过表达 GAS5 可显著抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 但同时过表达 miR-32-5p 和 GAS5 可大大逆转 GAS5 诱导的对胰腺癌细胞的抑制作用, 表明 miR-32-5p 介导 GAS5 对胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。同时通过体内实验观察到, GAS5 过表达小鼠肿瘤组织中 miR-32-5p 的表达被显著抑制, 而 *PTEN* mRNA 和蛋白质水平均增加。结果表明, GAS5 可通过 miR-32-5p 正向调控 *PTEN* 诱导的肿瘤抑制通路, 从而抑制胰腺癌的转移。

在肺癌细胞中长间隔非编码 RNA 319 (linc00319) 可直接调控 miR-32 的表达。通过荧光素酶活性和 RNA 下拉测定证实 linc00319 可直接与

miR-32 结合, 并经体外实验发现 linc00319 以剂量依赖的方式增加 A549 细胞的增殖和侵袭, 并抑制细胞凋亡。主要机制为: linc00319 可以负调控 miR-32 的表达, 从而正向调控 miR-32 靶基因 (包括 *AURKA*、*SOX9* 和 *TWIST1*) 的蛋白水平升高, 最终促进肺癌细胞的增殖和侵袭^[44]。ZHAO 等^[45]发现, miR-32 可与胃癌中上游小核仁 RNA 宿主基因 5 (lncRNA SNHG5) 相互作用, 表明 miR-32 抑制 *KLF4* 可通过 *SNHG5* 过表达部分恢复, 而 miR-32 模拟物却恢复了 *SNHG5* 过表达介导的胃癌细胞迁移抑制; 同时发现胃癌组织中 *SNHG5* 和 miR-32 的表达呈负相关, 并检测到 *KLF4* 和 *SNHG5* 表达水平之间呈正相关。证明了 *SNHG5* / miR-32 / *KLF4* 轴在胃癌细胞迁移过程中起重要作用, 这可能有助于改善胃癌的诊断和治疗。

另外, 有研究^[46]证实人在肝癌细胞中 miR-32 是 SRC 激酶信号抑制因子 1 (SRCIN1) 的直接靶标, 但 SRCIN1 表达受 miR-32 调控。SRCIN1 也称为 p140 Cas 相关蛋白 (p140CAP), 主要表达于富含上皮的组织如乳腺、肺、结肠和肾, 含有 2 个氨基酸、2 个富含脯氨酸的区域和 2 个卷曲螺旋区域, 通过灭活肿瘤中的 SRC 起到关键作用。其在人类肝癌中起着肿瘤抑制剂的作用, SRCIN1 过表达抑制人肝癌 HepG2 癌细胞的增殖并阻断 EMT。同时发现, 过表达 miR-32 可能抑制了 SRCIN1 表达水平, 从而提高肝癌 HepG2 细胞的增殖和 EMT。因此不难发现, 上游靶基因可作用于 miR-32, 同时 miR-32 也可反馈影响上游靶基因表达, 两者可能存在的正负反馈调控机制值得深入研

究。

2.2 miR-32与肿瘤的代谢

miR-32与体内营养物质的相互关系也会影响肿瘤的生物功能。JALAVA等^[47]通过雄激素验证miR-32在前列腺癌中的表达水平,证明了1 nm的脱氢表雄甾酮存在下生长的LNCaP细胞miR-32表达显著上调,并使其靶基因*BTG2*下调使LNCaP细胞的凋亡减少。与蛋白质相关的研究^[48]发现,多发性骨髓瘤中miR-32的表达上调导致了FBXW7的功能障碍,从而使FBXW7所调控的细胞周期调节基因*c-Myc*和*c-Jun*过表达,促进肿瘤细胞的发育。其他方面关于肿瘤代谢的研究,如在骨髓间充质干细胞中高葡萄糖水平可诱导miR-32表达降低,对PTEN转录的抑制作用减弱,导致PTEN表达水平升高,从而负向调控PI3K/Akt信号通路,抑制cyclin D1的表达,并抑制细胞增殖^[49]。由此可见,人体的营养物质即能诱导miR-32的表达,也能被miR-32所调控。因此,探讨miR-32与肿瘤细胞中营养物质的关系会对肿瘤的研究有一定的帮助与启迪。

3 miR-32与肿瘤的临床诊治

MA等^[50]发现,在NSCLC中丹参酮可上调miR-32表达来抑制肿瘤细胞的增殖、加速细胞凋亡并阻止细胞周期进展,其主要机制是丹参酮诱导miR-32上调后进而抑制其直接靶点*AURKA*的表达,此研究将中医药丹参酮与miR-32联系在一起,并初步阐明了在NSCLC的相关机制,证明了丹参酮可有效地用作NSCLC治疗的靶向药物,*AURKA*也可成为抑制NSCLC患者癌症发展的理想靶点。冬凌草甲素作为应用到肿瘤方面的中草药,更是可以通过抑制miR-32表达可以促进大肠癌细胞的凋亡^[51]。有研究^[52]证实,双黄升白颗粒可以通过增强miR-32的表达来进一步抑制SP⁺肺癌干细胞的增殖。这些研究都为miR-32与临床药物的相关研究提供了基础,也为miR-32在临床中的应用开拓了更广的思路。

另外,miR-32/MCL-1途径是黑色素瘤发生的关键因素,miR-32可抑制肿瘤细胞的增殖,这对miR-32替代和联合治疗提供新的启示,如miR-32/威罗菲尼组合可以有效抑制黑色素瘤细胞增殖^[53]。在与耐药的相关研究中,miR-32可能通过调控T细胞因子/淋巴增强子结合因子4(T-cell factors/lymphoid enhancer-binding factors 4, *TCF4*)靶基因,从而使前列腺癌产生化疗耐药性^[54]。同时,WANG等^[55]选用5-氟尿嘧啶诱导的多药耐药的胃癌细胞系,发现miR-32表达下调,表明其表达水平可能与胃癌耐药相关。此外,在肝细胞癌中证实

了,耐药细胞可通过外泌体将miR-32-5p递送至敏感细胞,从而激活PI3K/Akt途径,并通过调控血管生成和EMT诱导了多药物抗性^[56]。目前的研究结果,大多发现了miR-32与药物的相关联系,但具体在临床诊治中的确切意义尚未完全阐明。

4 miR-32的研究在肿瘤中的意义

miR-32与人类恶性肿瘤密切相关,被证实与前列腺癌的发生、浸润及转移有很强的相关性^[57-58],并且其表达水平可以区分转移性前列腺癌与局部/原发性前列腺癌^[59]以及可能在样本缺失肿瘤细胞情况下用于区分良、恶性前列腺^[60]。同时miR-32通过下调内源性REV3L提高了肺癌易感性^[61],并在恶性间皮瘤中表达水平也显著升高^[62]。而且miR-32表达水平可能对预测支气管癌早晚期病变以及有利于组织学分型^[63],表明其可以作为肺癌早期检测的标志物。

目前研究发现,miR-32可能会成为多种癌症中潜在诊断性的生物标志物,如喉鳞状细胞癌^[64]、NSCLC^[65]、肠型胃癌^[66]、胸膜间皮瘤^[67]和前列腺癌^[68]。预后方面,在ccRCC中,预后较差病例组的miR-32表达水平要高于预后良好组,提示miR-32过表达可能与不良预后相关;ZHAN等^[69]通过Meta分析证明,miR-32表达与NSCLC的良好预后具有显著相关性;miR-32表达水平与肝细胞癌^[70]、OSCC^[71]和结肠腺癌^[72]的预后也有关联。与此同时,在研究miRNA表达是否可调控基因表达与药物化疗敏感性之间的关系时发现,miR-32可能会作为调控化疗敏感性的介入剂^[73]。最新研究^[74]表明,miR-32-5p的下调与典型甲状腺乳头状癌的攻击性行为有关。在非肌层浸润性膀胱癌研究^[75]中发现,miR-32-5p在预测癌症特异性病死率方面具有显著的意义。

综上所述,发现miR-32在恶性肿瘤中靶基因及通路较多,但已具体阐明机制和完全明确其功能学意义的研究较少,尤其是与自噬的相关研究。然而,部分恶性肿瘤未涉及与miR-32的具体关系,因此深入探讨这方面将很有意义。miR-32作为肿瘤生物标志物及其与药物的关系,可以进一步让人们探索其诊断和预后用途。通过研究miR-32生物学特性及在放疗中的应用,也为其在临床诊治中提供了更多的思路及帮助。

5 结语

目前的研究结果已经证实,miR-32在不同的肿瘤组织中的表达水平存在差异性,并且可以通过相应的信号通路影响肿瘤的细胞增殖、自噬、凋亡、侵

袭及迁移,甚至与肿瘤的代谢及临床诊断和治疗也有密切的关系。随着对 miR-32 与各种肿瘤细胞中靶基因的调控机制的深入研究,进一步阐明 miR-32 对不同恶性肿瘤的发生和发展起到了关键性作用。miR-32 在不同肿瘤的表达不同,在证明 miRNAs 与肿瘤发生发展有复杂相关性的同时,也为其在肿瘤中更多的通路研究提供了帮助。因此,随着研究的不断深入,相信 miR-32 可以帮助人们找到新的靶向治疗药物并且能在基因治疗方面有更为广泛的应用前景。

[参考文献]

- [1] HAMMOND S M. An overview of microRNAs[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 87: 3-14[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504744/>. DOI: 10.1016/j.addr.2015.05.001.
- [2] ACUNZO M, CROCE C M. MicroRNA in cancer and cachexia-a mini-review[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212 (Suppl 1): S74-77. DOI: 10.1093/infdis/jiv197.
- [3] SUZUKI H I, KATSURA A, MATSUYAMA H, et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2015, 34(24): 3085-3094. DOI: 10.1038/onc.2014.254.
- [4] DI LEVA G, GAROFALO M, CROCE C M. MicroRNAs in cancer [J/OL]. *Ann Rev Pathol*, 2014, 9: 287-314[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009396/>. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715.
- [5] HAYES J, PERUZZI P P, LAWLER S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8): 460-469. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.005.
- [6] 彭璨璨, 马文丽, 夏巍, 等. 基于生物信息学的 hsa-miR-32 靶基因预测与功能分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(6): 609-613. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.06.017.
- [7] ILIOPOULOS D, JAEGER S A, HIRSCH H A, et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(4): 493-506. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.023.
- [8] GUAN K, WEI C, ZHENG Z, et al. MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E3 ligase TRAF3[J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 4880-4890. DOI: 10.4049/jimmunol.1402851.
- [9] FEBER A, CLARK J, GOODWIN G, et al. Amplification and overexpression of E2F3 in human bladder cancer[J]. *Oncogene*, 2004, 23 (8): 1627-1630. DOI: 10.1038/sj.onc.1207274.
- [10] COOPER C S, NICHOLSON A G, FOSTER C, et al. Nuclear overexpression of the E2F3 transcription factor in human lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(2): 155-162. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.07.005.
- [11] GERY S, TANOSAKI S, BOSE S, et al. Down-regulation and growth inhibitory role of C/EBPalpha in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9): 3184-3190. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2625.
- [12] SUH S S, YOO J Y, NUOVO G J, et al. MicroRNAs/TP53 feedback circuitry in glioblastoma multiforme[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(14): 5316-5321. DOI: 10.1073/pnas.1202465109.
- [13] YAN C, YU J, LIU Y, et al. MiR-32 promotes gastric carcinoma tumorigenesis by targeting Kruppel-like factor 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 913-920. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.044.
- [14] ZHANG J, KUAI X, SONG M, et al. microRNA-32 inhibits the proliferation and invasion of the SGC-7901 gastric cancer cell line in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 270-274. DOI: 10.3892/ol.2013.1667.
- [15] XIA W, ZHOU J, LUO H, et al. MicroRNA-32 promotes cell proliferation, migration and suppresses apoptosis in breast cancer cells by targeting FBXW7[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 14[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267379/>. DOI: 10.1186/s12935-017-0383-0.
- [16] LI J, GUO Y, LIANG X, et al. MicroRNA-223 functions as an oncogene in human gastric cancer by targeting FBXW7/hCdc4[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(5): 763-774. DOI: 10.1007/s00432-012-1154-x.
- [17] GONG J, CUI Z, LI L, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer proliferation, invasion, and migration by directly targeting F-box and WD-40 domain protein 7, FBXW7[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (10): 7831-7840. DOI: 10.1007/s13277-015-3510-3.
- [18] XIA H, LONG J, ZHANG R, et al. MiR-32 contributed to cell proliferation of human breast cancer cells by suppressing of PHLPP2 expression[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 75: 105-110[2018-03-12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S075333221500181X>. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.07.037.
- [19] BROGNARD J, NIEDERST M, REYES G, et al. Common polymorphism in the phosphatase PHLPP2 results in reduced regulation of Akt and protein kinase C[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(22): 15215-15223. DOI: 10.1074/jbc.M901468200.
- [20] BROGNARD J, SIERECKI E, GAO T, et al. PHLPP and a second isoform, PHLPP2, differentially attenuate the amplitude of Akt signaling by regulating distinct Akt isoforms[J]. *Mol Cell*, 2007, 25(6): 917-931. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.02.017.
- [21] LIU J, STEVENS P D, LI X, et al. PHLPP-mediated dephosphorylation of S6K1 inhibits protein translation and cell growth[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(24): 4917-4927. DOI: 10.1128/MCB.05799-11.
- [22] WU W, YANG J, FENG X, et al. MicroRNA-32 (miR-32) regulates phosphatase and tensin homologue (PTEN) expression and promotes growth, migration, and invasion in colorectal carcinoma cells [J/OL]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 30[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653742/>. DOI: 10.1186/1476-4598-12-30.
- [23] WU W, YANG P, FENG X, et al. The relationship between and clinical significance of microRNA-32 and phosphatase and tensin homologue expression in colorectal cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(12): 1133-1340. DOI: 10.1002/gcc.22108.
- [24] YAN S Y, CHEN M M, LI G M, et al. MiR-32 induces cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting PTEN[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4747-4755. DOI: 10.1007/s13277-015-3124-9.
- [25] 刘华松, 徐兰兰, 张军, 等. miRNA-32 通过下调 PTEN 表达促进食管癌细胞的增殖[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(22): 2438-2443. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201605026.
- [26] LATONEN L, SCARAVILLI M, GILLEN A, et al. In vivo expression of miR-32 induces proliferation in prostate epithelium[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(11): 2546-2557. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.07.012.

- [27] LI L, WU D. miR-32 inhibits proliferation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis by targeting TWIST1 in non-small-cell lung cancer cells[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1489-1498[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798210/>. DOI: 10.2147/OTT.S99931.
- [28] ZHANG D, NI Z, XU X, et al. MiR-32 functions as a tumor suppressor and directly targets EZH2 in human oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2527-2535[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266205/>. DOI: 10.12659/MSM.892636.
- [29] LIU Z, TENG L, BAILEY S K, et al. Epithelial transformation by KLF4 requires Notch1 but not canonical Notch1 signaling[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(19): 1840-1851.
- [30] MA L. Role of miR-10b in breast cancer metastasis[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(5): 210[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096969/>. DOI: 10.1186/bcr2720.
- [31] LIU W S, CHAN S H, CHANG H T, et al. Isocitrate dehydrogenase 1-snaill axis dysfunction significantly correlates with breast cancer prognosis and regulates cell invasion ability[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 25[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902927/>. DOI: 10.1186/s13058-018-0953-7.
- [32] GAO Z Q, WANG J F, CHEN D H, et al. Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis[J/OL]. *Cell Biosci*, 2017, 7: 66[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715988/>. DOI: 10.1186/s13578-017-0192-0.
- [33] 王方. miR-32 靶向 PTEN 调控 EMT 促进宫颈癌细胞侵袭转移[D]. 南华大学, 2016.
- [34] YANG D, MA M, ZHOU W, et al. Inhibition of miR-32 activity promoted EMT induced by PM2.5 exposure through the modulation of the Smad1-mediated signaling pathways in lung cancer cells[J/OL]. *Chemosphere*, 2017, 184: 289-298[2018-03-12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653517308676?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.152.
- [35] WANG M, SUN Y, XU J, et al. Preclinical studies using miR-32-5p to suppress clear cell renal cell carcinoma metastasis via altering the miR-32-5p/TR4/HGF/Met signaling[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(1):100-112. DOI: 10.1002/ijc.31289.
- [36] MUNTHE S, HALLE B, BOLDT H B, et al. Shift of microRNA profile upon glioma cell migration using patient-derived spheroids and serum-free conditions[J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(1): 45-54. DOI: 10.1007/s11060-016-2356-x.
- [37] JIANG X, OVERHOLTZER M, THOMPSON C B. Autophagy in cellular metabolism and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 47-54. DOI: 10.1172/JCI73942.
- [38] HUBER T B, EDELSTEIN C L, HARTLEBEN B, et al. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging[J]. *Autophagy*, 2012, 8(7): 1009-1031. DOI: 0.4161/auto.19821.
- [39] MASSONER P, THOMM T, MACK B, et al. EpCAM is overexpressed in local and metastatic prostate cancer, suppressed by chemotherapy and modulated by MET-associated miRNA-200c/205[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5): 955-964. DOI: 10.1038/bjc.2014.366.
- [40] WHITE E, MEHNERT J M, CHAN C S. Autophagy, metabolism, and cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22): 5037-5046. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0490.
- [41] LIAO H, XIAO Y, HU Y, et al. microRNA-32 induces radioresistance by targeting DAB2IP and regulating autophagy in prostate cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 2055-2062. DOI: 10.3892/ol.2015.3551.
- [42] GOCEK E, WANG X, LIU X, et al. MicroRNA-32 upregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human myeloid leukemia cells leads to Bim targeting and inhibition of AraC-induced apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(19): 6230-6239. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1717.
- [43] AWAN H M, SHAH A, RASHID F, et al. Primate-specific long non-coding RNAs and microRNAs[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(3): 187-195. DOI: 10.1016/j.gpb.2017.04.002.
- [44] ZHOU B, YUAN W, LI X. Long intergenic noncoding RNA 319 (linc00319) promotes cell proliferation and invasion in lung cancer cells by directly downregulating the tumor suppressor MiR-32[J/OL]. *Oncol Res*, 2017, 2017: Epub ahead of print[2018-03-12]. <https://doi.org/10.3727/096504017X15016337254650>. DOI: 10.3727/096504017X15016337254650.
- [45] ZHAO L, HAN T, LI Y, et al. The lncRNA SNHG5/miR-32 axis regulates gastric cancer cell proliferation and migration by targeting KLF4[J]. *FASEB J*, 2017, 31(3): 893-903. DOI: 10.1096/fj.201600994R.
- [46] CHEN R, LIAO J Y, HUANG J, et al. Downregulation of SRC kinase signaling inhibitor 1 (SRCIN1) expression by microRNA-32 promotes proliferation and epithelial-mesenchymal transition in human liver cancer cells[J/OL]. *Oncol Res*, 2017, 2017: Epub ahead of print[2018-03-12]. <http://www.ingentaconnect.com/content/cog/or>. DOI: 10.3727/096504017X14954923820137.
- [47] JALAVA S E, URBANUCCI A, LATONEN L, et al. Androgen-regulated miR-32 targets BTG2 and is overexpressed in castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(41): 4460-4471. DOI: 10.1038/onc.2011.624.
- [48] HUA J, DING T, YANG L. Dysfunction of microRNA-32 regulates ubiquitin ligase FBXW7 in multiple myeloma disease[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 6573-6579[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087813/>. DOI: 10.2147/OTT.S105945.
- [49] ZHU G, CHAI J, MA L, et al. Downregulated microRNA-32 expression induced by high glucose inhibits cell cycle progression via PTEN upregulation and Akt inactivation in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(4): 526-531. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.018.
- [50] MA Z L, ZHANG B J, WANG D T, et al. Tanshinones suppress AURKA through up-regulation of miR-32 expression in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20111-20120[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652991/>. DOI: 10.18632/oncotarget.3933
- [51] YANG J, JIANG H, WANG C, et al. Oridonin triggers apoptosis in colorectal carcinoma cells and suppression of microRNA-32 expression augments oridonin-mediated apoptotic effects[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 72: 125-134[2018-03-12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332215001080>. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.04.016.
- [52] WANG S, XU Z, WANG L. Shuanghuang Shengbai granule cures myelosuppression and suppresses lung cancer progression: mecha-

- nism and therapeutic targets from the aspect of microRNAs[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62154-62166[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617494/>. DOI: 0.18632/oncotarget.19129.
- [53] MISHRA P J, MISHRA P J, MERLINO G. Integrated genomics identifies miR-32/MCL-1 pathway as a critical driver of melanomagenesis: implications for mir-replacement and combination therapy [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165102[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5113037/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0165102.
- [54] LI J, YANG X, GUAN H, et al. Exosome-derived microRNAs contribute to prostate cancer chemoresistance[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(2): 838-846. DOI: 10.3892/ijo.2016.3560.
- [55] WANG Y, GU X, LI Z, et al. microRNA expression profiling in multidrug resistance of the 5-Fu-induced SGC7901 human gastric cancer cell line[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1506-1510. DOI: 10.3892/mmr.2013.1384.
- [56] FU X, LIU M, QU S, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 52. DOI: 10.1186/s13046-018-0677-7.
- [57] LEITE K R, CANAVEZ J M, REIS S T, et al. miRNA analysis of prostate cancer by quantitative real time PCR: comparison between formalin-fixed paraffin embedded and fresh-frozen tissue[J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(5): 533-537. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.05.008.
- [58] LEITE K R, TOMIYAMA A, REIS S T, et al. MicroRNA expression profiles in the progression of prostate cancer-from high-grade prostate intraepithelial neoplasia to metastasis[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(6): 796-801. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.07.002.
- [59] SONG C J, CHEN H, CHEN L Z, et al. The potential of microRNAs as human prostate cancer biomarkers: a meta-analysis of related studies[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(3): 2763-2786. DOI: 10.1002/jcb.26445.
- [60] PAZIEWSKA A, MIKULA M, DABROWSKA M, et al. Candidate diagnostic miRNAs that can detect cancer in prostate biopsy[J]. *Prostate*, 2018, 78(3): 178-185. DOI: 10.1002/pros.23427.
- [61] ZHANG S, CHEN H, ZHAO X, et al. REV3L 3'UTR460T>C polymorphism in microRNA target sites contributes to lung cancer susceptibility[J]. *Oncogene*, 2013, 32(2): 242-250. DOI: 10.1038/onc.2012.32.
- [62] GULED M, LAHTI L, LINDHOLM P M, et al. CDKN2A, NF2, and JUN are dysregulated among other genes by miRNAs in malignant mesothelioma-a miRNA microarray analysis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(7): 615-623. DOI: 10.1002/gcc.20669.
- [63] MASCAUX C, LAES J F, ANTHOINE G, et al. Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(2): 352-359. DOI: 10.1183/09031936.00084108.
- [64] GUAN G F, ZHENG Y, WEN L J, et al. Gene expression profiling via bioinformatics analysis reveals biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2457-2464. DOI: 10.3892/mmr.2015.3701.
- [65] BAI Y, WANG Y L, YAO W J, et al. Expression of miR-32 in human non-small cell lung cancer and its correlation with tumor progression and patient survival[J/OL]. *Int Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 824-829[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348924/>.
- [66] LI X, LUO F, LI Q, et al. Identification of new aberrantly expressed miRNAs in intestinal-type gastric cancer and its clinical significance[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6): 1431-1439. DOI: 10.3892/or.2011.1437.
- [67] BONONI I, COMAR M, PUOZZO A, et al. Circulating microRNAs found dysregulated in ex-exposed asbestos workers and pleural mesothelioma patients as potential new biomarkers[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 82700-82711[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347725/>. DOI: 10.18632/oncotarget.12408.
- [68] DANIEL R, WU Q, WILLIAMS V, et al. A panel of microRNAs as diagnostic biomarkers for the identification of prostate cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6). pii: E1281[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486103/>. DOI: 10.3390/ijms18061281.
- [69] ZHAN B, LU D, LUO P, et al. Prognostic value of expression of microRNAs in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(11): 2203-2211. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160426.
- [70] YANG H, LI Y, ZHONG X, et al. Upregulation of microRNA-32 is associated with tumorigenesis and poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4097-4104. DOI: 10.3892/ol.2018.7879.
- [71] TROIANO G, MASTRANGELO F, CAPONIO V C A, et al. Predictive prognostic value of tissue-based microRNA expression in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Dent Res*, 2018, 97(7): 759-766. DOI: 10.1177/0022034518762090.
- [72] XU M, KUANG Y, WANG M, et al. A microRNA expression signature as a predictor of survival for colon adenocarcinoma[J]. *Neoplasia*, 2017, 64(1): 56-64. DOI: 10.4149/neo_2017_107.
- [73] YANG D S. Novel prediction of anticancer drug chemosensitivity in cancer cell lines: evidence of moderation by microRNA expressions [J/OL]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, 2014:4780-4786 [2018-03-12]. <https://ieeexplore.ieee.org/document/6944693/>. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944693.
- [74] JAHANBANI I, AL-ABDALLAH A, ALI R H, et al. Discriminatory miRNAs for the management of papillary thyroid carcinoma and noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features[J]. *Thyroid*, 2018, 28(3): 319-327. DOI: 10.1089/thy.2017.0127.
- [75] LENHERR S M, TSAI S, SILVA NETO B, et al. MicroRNA expression profile identifies high grade, non-muscle-invasive bladder tumors at elevated risk to progress to an invasive phenotype[J/OL]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(2). pii: E77[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333066/>. DOI: 10.3390/genes8020077.

[收稿日期] 2018-03-13

[修回日期] 2018-07-28

[本文编辑] 党瑞山