

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.019

· 综述 ·

miRNA-29b 在癌症发生发展中的作用机制及其临床应用的研究进展

Research progress on the mechanism of miRNA-296 in carcinogenesis and its clinical application

唐金舟^{1,2} 综述;毛爱红¹,廖世奇¹ 审阅(1. 甘肃省医学科学研究院,甘肃 兰州 730050; 2. 兰州大学生命科学院,甘肃 兰州 730000)

[摘要] miR-29b 是最近生物医学界所关注的研究热点之一,尤其在人类癌症中。越来越多的研究发现,miR-29b 在多种癌症中异常表达,与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、转移及药物耐受相关,有望成为癌症的新型诊断标志物及治疗靶点。本文重点就 miR-29b 在人类癌症中的表达、作用及其调控机制和临床应用的研究进展进行综述,以促进 miR-29b 在临床诊断和治疗中的转化应用。

[关键词] miR-29b; 癌症; 调控机制; 临床转化

[中图分类号] R730.45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1410-07

癌症是人类死亡的首要因素之一。过去 10 年,癌症相关死亡人数占总死亡人数的 25%,因此,征服癌症是当务之急。MicroRNAs(miRNAs) 是一类内源性、非编码小 RNAs(约 22 nt),在转录后水平调节基因表达。miRNA 及其靶基因组成的相互作用网络,几乎参与调控癌症相关的所有过程。另外,miRNA 的异常表达与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、侵袭和转移、放/化疗应答及预后密切相关,具有应用到临床的潜能,其已成为生物医学界关注的热点。越来越多的研究^[1-2]发现,miR-29b 在多种癌症中异常表达,与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、转移及药物耐受相关,有望成为癌症的新型诊断标志物及治疗靶点。本文重点就 miR-29b 在人类癌症中的表达、调控机制及临床应用进行综述,以促进 miR-29b 在临床诊断和治疗中的转化。

1 miR-29 家族

人 miR-29s 家族包括 miR-29a、miR-29b 和 miR-29c 三个成员,其中 miR-29b 又包含 miR-29b-1 和 miR-29b-2 两个亚家族成员。编码 miR-29s 的基因位于 2 条不同的染色体上,即 miR-29b-2/c 簇定位 1 号染色体(1q32),而 miR-29a/b-1 簇定位于 7 号染色体(7q32)^[1]。这样,miR-29s 就共有 4 个前体序列和 7 个成熟体序列(表 1)。尽管 miR-29b-1 和 miR-29b-2 位于基因组的不同区域,但仍有相同的成熟序列。事实上,除了种子区的一个碱基外,成熟 miR-29a 和 miR-29c 的种子序列也是相同的。此外,一方面由于成熟的 miR-29a/b/c 在序列上高度相似,且属于同一家族,所以功能上表现出较大的重叠;另一方面又因

为 miR-29s 表达和调控是环境依赖模式的,miR-29s 不同表达和亚细胞组织定位与各种生理和病理条件相关,miR-29a/b/c 发挥不同的生物学功能。

2 miR-29b 在癌症中的表达

近年来,随着对 miR-29s 调控网络不断深入研究,越来越多的证据表明,miR-29b 在多种癌症中异常表达(表 2),包括肝癌、胃癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌及头颈部肿瘤等^[1-2]。miR-29b 在几乎所有的血液恶性肿瘤中持续下调表达,包括急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)^[3]。另外,miR-29b 还在恶性脑胶质瘤、骨肉瘤^[4]、及尤文氏肉瘤^[5]中表现出一致的下调。

尽管 miR-29b 在大多数癌症中表达下调,但仍有上调或不一致的异常表达出现(表 2)。如与正常细

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.11665003);中国抗癌协会肿瘤研究青年基金资助项目(No.CAYC18A06)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.11665003), and the Cancer Research Youth Fund of China Anti Cancer Association(No.CAYC18A06)

[作者简介] 唐金舟(1993-),男,硕士生,主要从事肿瘤细胞表面核酸适配体的筛选、microRNA 的肿瘤辐射增敏机制的研究, E-mail: tangjzh@aliyun.com

[通信作者] 毛爱红(MAO Aihong, corresponding author), 博士,副研究员,硕士生导师,主要从事 microRNA 与肿瘤放射治疗辐射敏感性分子机制的研究, E-mail: maoaih@aliyun.com

胞或来自健康个体的血清相比, miR-29b 在乳腺癌组织或患者血清中高水平表达^[6]。而在结直肠癌 (colorectal cancer, CRC), miR-29b 却表现出不一致的异常表达^[7-8]。之所以出现 miR-29b 表达不一致的现

象,其原因一方面可能与 miR-29s 表达和调控是环境依赖模式的,各种生理和病理条件与 miR-29 家族成员的不同表达和亚细胞组织定位相关;另一方面也可能与检测 miR-29s 表达的方法或微阵列平台不同相关。

表 1 miR-29 家族成员基因定位及成熟序列

Tab.1 Gene location and mature sequence of miR-29 family members

miR-29 家族成员	基因区域	miR-29s	成熟序列(5'-3')
hsa-miR-29a	Ch7q32.3	miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA
		miR-29a-5p	ACUGAUUUCUUUUGGUGUUCAG
hsa-miR-29b	Ch7q32.3 和 Ch1q32.2	miR-29b-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU
		miR-29b-1-5p	GCUGGUUUCAUAUGGUGGUUUAGA
		miR-29b-2-5p	CUGGUUUCACAUGGUGGCUUAG
hsa-miR-29c	Ch1q32.2	miR-29c-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCGGUUA
		miR-29c-5p	UGACCGAUUUCUCCUGGUGUUC

表 2 miR-29b 在多种癌症中的表达

器官	癌症种类	miR-29b 表达	参照细胞/组织	参考文献
呼吸系统	肺腺癌	下调	正常肺组织	[9]
	非小细胞肺癌	下调	16HBE 细胞系/正常肺组织	[10]
消化系统	食管癌	下调	正常上皮细胞/食管癌旁组织	[11]
	胃癌	下调	胃癌旁组织	[12]
泌尿生殖系统	肝细胞癌	下调	正常肝组织	[13]
	胆管癌	下调/上调	H69 细胞系/健康人血清	[14-15]
	结直肠癌	下调/上调	正常结直肠组织/健康人血浆	[16-18]
	膀胱癌	上调	HU609 细胞	[19-20]
	肾细胞癌	下调/上调	正常肾组织	[21-22]
女性生殖系统	前列腺癌	下调	PZ-HPV-7 细胞/癌旁组织	[23]
	卵巢癌	下调	正常卵巢组织	[24]
	子宫内膜癌	下调	正常内膜组织/健康人外周血	[25]
	宫颈癌	下调	正常宫颈组织	[26]
造血系统	乳腺癌	下调/上调	癌旁组织/健康人血清	[27-28]
	慢性淋巴细胞白血病	下调/上调	正常 B 细胞	[29-30]
	急性淋巴细胞白血病	上调	正常 B 细胞	[31]
	慢性粒细胞白血病	下调	K562 细胞/正常单核细胞	[32-33]
	急性髓性白血病	下调	正常单核细胞	[32]
	多发性骨髓瘤	下调	正常骨髓细胞	[34]
	套细胞淋巴瘤	下调	正常 B 细胞	[35]
神经系统	Burkitt 淋巴瘤	下调	正常淋巴结	[36]
	恶性胶质瘤	下调	正常脑组织	[37]
	神经母细胞瘤	下调	正常脑组织	[38]
骨骼肌系统	骨肉瘤	下调	癌旁组织	[39]
	横纹肌肉瘤	下调	正常骨骼肌组织	[40]
	尤文氏肉瘤	下调	骨髓间充质干细胞	[41]
头颈部肿瘤	舌鳞癌	下调	HOK 细胞系/正常舌组织	[42]
	口腔鳞癌	上调	正常口腔组织	[43]

3 miR-29b 的抑癌功能

尽管 miR-29b 在不同的癌细胞和肿瘤亚型中表

达不同,但作为一个在大多数癌症中新发现的抑制因子,miR-29b 能够通过下调原癌基因和/或上调抑癌基因表达,抑制致癌过程,诱导细胞凋亡,抑制细胞

增殖、侵袭和转移。下面就 miR-29b 在癌症中的抑癌作用分子机制进行重点阐明。

3.1 miR-29b 抑制致癌过程

DNA 甲基化能诱导基因沉默, 抑癌基因甲基化及癌基因去甲基化是公认的致癌过程。miR-29b 作为一个典型的 epi-miRNA, 能够靶向多个表观遗传效应因子, 如 DNMTs、HDACs 或 EZH2 (PRC2 复合物成份) 等, 抑制其异常表达, 重新激活相关的肿瘤抑制信号通路, 这代表了一种逆转癌症中异常表观遗传改变景观的新手段, 已在多种恶性血液肿瘤中得到证实和应用^[3]。在实体瘤, 同样也发现 miR-29b 与 DNA 甲基化之间的相互调控。在卵巢癌组织中, miR-29b 和 DNMT3A/3B 之间存在双向负反馈调控。miR-29b/DNMT3A 通过与卵巢癌进展相关的转录因子 Id-1 相互作用, 调控卵巢癌进展^[44]。另外, 在免疫逃逸肺鳞癌中, miR-29b 靶向抑制 TET1 (ten-eleven translocation 1, TET1) 表达, 导致 5-hmC (5-methylated cytosine) 表观遗传修饰改变。而利用吉非替尼抑制 MAPK 信号导致 ETS1 和 miR-29b 表达降低, 同时伴随 TET1 表达升高及 5-hmC 相应增加^[45]。而 5-hmC 是癌症的一个重要表观遗传标志。上述研究表明, miR-29b 可能参与了多种癌症发生, 其低表达导致多个表观遗传调控效应分子的异常高表达, 最终造成异常的表观遗传改变, 而过表达 miR-29b 可逆转这一现象。

3.2 miR-29b 抑制细胞增殖、促进凋亡

细胞增殖是癌症发生发展的关键, 受细胞周期的控制。miR-29b 可通过靶向调控细胞周期中的关键蛋白, 阻止细胞周期进程, 抑制细胞增殖。KAWAN 等^[5]研究发现, 在尤文氏肉瘤组织中, miR-29b 可通过靶向抑制 CCND2 表达, 抑制细胞增殖; ZHU 等^[46]研究发现, 在骨肉瘤组织中, miR-29b 可通过下调 CDK6 表达, 抑制细胞增殖和迁移。随后 miR-29b 通过靶向调控 CDK6, 阻滞细胞周期进程, 抑制细胞增殖的作用在口腔癌^[47]中也得到证实。最近, SUN 等^[48]研究发现, 在胰腺导管癌组织中, miR-29b 显著下调, 而 CDK14 显著上调。miR-29b 可通过靶向抑制 CDK14 表达, 抑制胰腺导管癌细胞增殖, 促进吉西他滨诱导的凋亡。

促进细胞凋亡是癌症治疗的一个有效策略。已有研究^[49-50]表明, miR-29b 通过靶向凋亡信号通路的相关因子在细胞凋亡中扮演重要角色。在卵巢癌和骨肉瘤细胞中, miR-29b 能够直接结合到 Mcl-1 基因的 3'-UTR, 抑制 Mcl-1 蛋白表达, 促进细胞凋亡。除 Mcl-1 之外, miR-29b 还可以调控凋亡信号通路中的其他成份, 诱导细胞凋亡。LI 等^[33]研究发现, miR-

29b 通过靶向下调 BCR/ABL-1 蛋白抑制 K562 细胞增殖, 并通过 pro-caspas3 裂解和 PARP 诱导细胞凋亡。除了调控细胞周期和凋亡相关的信号蛋白, 抑制细胞增殖并诱导其凋亡外, miR-29b 还可通过下调泛素化连接酶 Cbl-b 和转录因子 FOXP1 诱导细胞周期阻滞、促进细胞凋亡^[51-34]。

3.3 miR-29b 抑制侵袭和迁移

EMT 在癌症发展过程中发挥关键作用, 上皮细胞来源的癌细胞获得侵袭和迁移能力的重要生物学过程。已有研究^[54]发现, miR-29b 可通过调节与 EMT 相关的信号, 抑制或促进癌细胞的侵袭和转移。如在 CRC 细胞, 过表达 miR-29b 导致上皮细胞标记 E-钙黏蛋白和 β -catenin 表达增加及间质细胞标记波形蛋白的下降。

癌细胞高侵袭和迁移力与患者较差预后相关, miR-29b 参与细胞侵袭和迁移的全过程。WANG 等^[52]发现, miR-29b 通过靶向抑制 Tiam1 表达, 抑制 MAPK、PI3K/AKT 信号通路激活, 最终抑制 CRC 细胞增殖和迁移。在肺腺癌组织中, 抑制内源 miR-29b 表达, 引起 ID1 和 MMP9 表达增加, 导致肺腺癌细胞侵袭增强; 而过表达 miR-29b 则效果相反, miR-29b 通过靶向下调 ID1 和 MMP9 表达抑制侵袭和转移^[53]。另外, 在 NSCLC^[54]、食管鳞癌^[55]和胃癌^[56]细胞中, miR-29b 可通过抑制 MMP2 表达抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

以上这些研究表明, miR-29b 通过靶向调控相关基因, 在肿瘤发生、细胞增殖、凋亡、EMT、侵袭和转移中发挥关键性作用 (图 1), 因而具有转化应用到临床上的可能。

4 miR-29b 的临床应用

4.1 miR-29b 作为生物标志物

最近, 已有研究证明, 在骨肉瘤^[4]、肝细胞癌^[57]、胃癌^[58]、子宫内膜癌^[25]等癌症组织中, miR-29b 低表达水平与患者的病理分期、复发、淋巴结转移及无病生存相关, 是患者诊断和预后的一个生物标志物。值得注意的是, 尽管 miR-29b 在 CRC 患者组织和血液中表达不一致, 但 INOUE 等^[8]、BASATI 等^[59]和 LI 等^[60]一致认为, miR-29b 在 CRC 患者组织和血液中表达显著下调, 且与 CRC 患者 TNM 分期、无病生存、淋巴转移及预后呈显著负相关, 可作为 CRC 诊断、病理分期及预后的独立的风险因素。另外, 在浸润性导管乳腺癌中, 高水平表达 miR-29b 的患者无病生存期更长, 复发风险更低。miR-29b 水平是浸润性导管乳腺癌预后良好的一个生物标志物^[61]。

4.2 miR-29b 辅助化疗

已有研究^[49]发现, miR-29b 可通过靶向 Mcl-1 使卵巢癌 ES2 细胞对低剂量的紫杉醇敏感。另外, OKAMOTO 等^[62]研究发现, miR-29b 能增强胆管癌细胞对吉西他滨的敏感性; YAN 等^[63]研究显示, miR-29b 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路激活, 增强前列腺癌细胞对顺铂(cisplatin)的敏感性。最近, XU 等^[50]研究发现, 在氨甲蝶呤抗性的骨肉瘤细胞中, miR-29s 表达下调。过表达 miR-29s 可靶向抑制 Mcl-1 和 COL3A1 表达, 从而增强骨肉瘤细胞对氨甲蝶呤的敏感性。LUO 等^[39]研究发现, miR-29b 通过靶向 MMP-9 使骨肉瘤细胞对多柔比星敏感。

4.3 miR-29b 辅助放疗

随着癌症患者存活时间的不断延长, 放疗引起

的血管疾病正在出现。EKEN 等^[64]研究发现, 在接受微血管游离组织移植重建模型的患者, 放疗导致导管动脉中 miR-29b 表达下调。过表达 miR-29b 可通过下调五羟色胺-3 和二肽-二肽酶 4 的表达, 抑制辐射诱导的血管慢性炎症应答。这意味着, miR-29b 可作为一种小分子辐射防护剂辅助放疗。最近 ZHANG 等^[65]研究发现, 利用 R11-SSPEI 纳米颗粒递送 miR-29b mimics 到辐射耐受的宫颈癌细胞可以逆转辐射耐受, 增强宫颈癌细胞的辐射敏感性。而本课题组前期研究发现, miR-29b 在前列腺癌细胞电离辐射应答中被诱导表达。抑制内源 miR-29b 表达, 降低前列腺癌细胞辐射敏感性, 而过表 miR-29b, 结果则相反, 提示 miR-29b 参与了辐射应答, 有助于增强前列腺癌细胞的辐射敏感性。

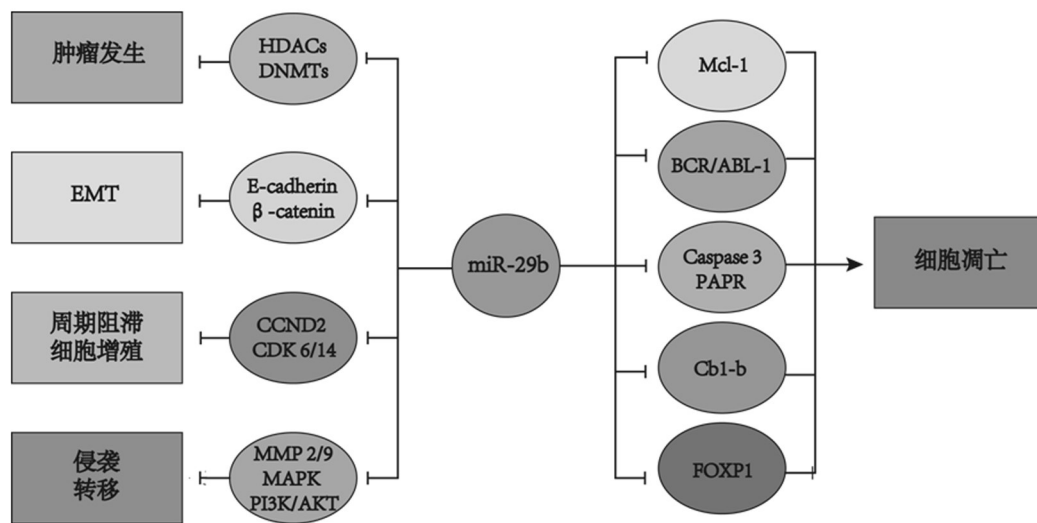


图1 miR-29b 通过靶向调控相关基因参与肿瘤的发生和发展过程

5 结 语

尽管 miR-29b 在大多数癌症中具有肿瘤抑制作用, 但也有研究显示, miR-29b 在少数癌症中高水平表达, 发挥癌基因作用, 促进癌症发生。WANG 等^[59]发现, miR-29b 在乳腺癌细胞显著高表达, 抑制 miR-29b 表达, 增加抑癌基因 PTEN、CIQTNF6、SPARC 和 COL4A2 表达, 促进细胞凋亡、减少细胞侵袭和迁移; 而过表达 miR-29b 效果则相反。COCHRANE 等^[60]也发现, 乳腺癌黄体酮(progestin)治疗降低 miR-29a 和 miR-29b 表达, 缓解靶基因 ATP1B1 (ATPase Na⁺/K⁺ transporting β1 polypeptide, ATP1B1) 的表达抑制, 从而有利于乳腺癌细胞的侵袭和转移。最近 MIYAKO 等^[61]也发现 miR-29b-1 在口腔鳞癌中作为致癌基因诱导 EMT 发生。这些研究都说明, miR-29b 与癌症关系密切, 在癌症的发生发展中发挥关键作用。

本文详细综述了 miR-29b 在癌症中的表达、作用机制及应用到临床的可能性。为基于 miR-29b 为靶点的治疗方法提供了相关参考信息, 有望促进 miR-29b 在癌症诊断、治疗领域的开发和应用。但也应注意到, 少数癌症中, miR-29b 高水平表达, 发挥癌基因作用, 促进癌症的发生。miR-29b 在癌症中的生物学功能具有两面性, 在开发 miR-29b 作为临床诊断、预后标记及治疗应用之前, 还需要进行大量的研究证明 miR-29b 的生理病理作用。

[参 考 文 献]

- [1] JIANG H S, ZHANG G, WU J H, et al. Diverse roles of miR-29 in cancer (review) [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1509-1516. DOI: 10.3892/or.2014.3036.
- [2] ALIZADEH M, SAFARZADEH A, BEYRANVAND F, et al. The potential role of miR-29 in health and cancer diagnosis, prognosis, and therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19280-19297. DOI:

- 10.1002/jcp.28607.
- [3] AMODIO N, ROSSI M, RAIMONDI L, et al. MiR-29s: a family of epi-miRNAs with therapeutic implications in hematologic malignancies[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 12837-12861[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536984/>. DOI: 10.18632/oncotarget.3805.
- [4] HONG Q N, FANG J, PANG Y W, et al. Prognostic value of the microRNA-29 family in patients with primary osteosarcomas[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(8): 37. DOI:10.1007/s12032-014-0037-1.
- [5] KAWANO M, TANAKA K, ITONAGA I, et al. C-myc represses tumor-suppressive microRNAs, let-7a, miR-16 and miR-29b, and induces cyclin D2-mediated cell proliferation in Ewing's sarcoma cell line[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138560[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578885/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0138560.
- [6] LIANG F Q, YANG M, TONG N, et al. Identification of six key miRNAs associated with breast cancer through screening large-scale microarray data[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4159-4168 [2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144940/>. DOI:10.3892/ol.2018.9175.
- [7] KARA M, YUMRUTAS O, OZCAN O, et al. Differential expressions of cancer-associated genes and their regulatory miRNAs in colorectal carcinoma[J]. *Gene*, 2015, 567(1): 81-86. DOI:10.1016/j.gene.2015.04.065.
- [8] INOUE A, YAMAMOTO H, UEMURA M, et al. MicroRNA-29b is a novel prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3): S1410-S1418. DOI:10.1245/s10434-014-4255-8.
- [9] ROTHSCCHILD S I, TSCHAN M P, FEDERZONI E A, et al. MicroRNA-29b is involved in the Src-1D1 signaling pathway and is dysregulated in human lung adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2012, 31(38): 4221-4232. DOI:10.1038/onc.2011.578.
- [10] WANG H Y, GUAN X Y, TU Y S, et al. MicroRNA-29b attenuates non-small cell lung cancer metastasis by targeting matrix metalloproteinase 2 and PTEN[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 59 [2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469413/>. DOI:10.1186/s13046-015-0169-y.
- [11] QI Y, LI X, ZHAO S. MiR-29b inhibits the progression of esophageal squamous cell carcinoma by targeting MMP-2[J]. *Neoplasma*, 2015, 62(3): 384-390. DOI:10.4149/neo_2015_046.
- [12] WANG T, HOU J J, JIAN S, et al. MiR-29b negatively regulates MMP2 to impact gastric cancer development by suppress gastric cancer cell migration and tumor growth[J/OL]. *J Cancer*, 2018, 9(20): 3776-3786[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6216010/>. DOI:10.7150/jca.26263.
- [13] XIONG Y J, FANG J H, YUN J P, et al. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 836-845. DOI:10.1002/hep.23380.
- [14] MOTT J L, KOBAYASHI S, BRONK S F, et al. Mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis[J/OL]. *Oncogene*, 2007, 26(42): 6133-6140[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2432524/>. DOI:10.1038/sj.onc.1210436.
- [15] LOOSEN S H, LURJE G, WILTBERGER G, et al. Serum levels of miR-29, miR-122, miR-155 and miR-192 are elevated in patients with cholangiocarcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210944 [2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336320/>. DOI:10.1371/journal.pone.0210944.
- [16] LI L P, GUO Y, CHEN Y Z, et al. The diagnostic efficacy and biological effects of microRNA-29b for colon cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(6): 772-779. DOI:10.1177/1533034615604797.
- [17] AKIRA I, YAMAMOTO H, UEMURA M, et al. MicroRNA-29b is a novel prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, null(undefined):S1410-1418.
- [18] KARA M, YUMRUTAS O, OZCAN O, et al. Differential expressions of cancer-associated genes and their regulatory miRNAs in colorectal carcinoma[J]. *Gene*, 2015, 567(1): 81-86. DOI:10.1016/j.gene.2015.04.065.
- [19] XU F, ZHANG Q L, CHENG W, et al. Effect of miR-29b-1 and miR-29c knockdown on cell growth of the bladder cancer cell line T24[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(6): 1803-1810. DOI: 10.1177/0300060513505266.
- [20] ARMSTRONG D A, GREEN B B, SEIGNE J D, et al. MicroRNA molecular profiling from matched tumor and bio-fluids in bladder cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 194[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650939/>. DOI:10.1186/s12943-015-0466-2.
- [21] NISHIKAWA R, CHIYOMARU T, ENOKIDA H, et al. Tumour-suppressive microRNA-29s directly regulate LOXL2 expression and inhibit cancer cell migration and invasion in renal cell carcinoma[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(16): 2136-2145. DOI:10.1016/j.febslet.2015.06.005.
- [22] XU Y, ZHU J Y, LEI Z M, et al. Expression and functional role of miR-29b in renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):14161-14170.
- [23] ZHU C, HOU X M, ZHU J B, et al. Expression of miR-30c and miR-29b in prostate cancer and its diagnostic significance[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3140-3144[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096223/>. DOI: 10.3892/ol.2018.9007.
- [24] FLAVIN R, SMYTH P, BARRETT C, et al. MiR-29b expression is associated with disease-free survival in patients with ovarian serous carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(4): 641-647. DOI: 10.1111/igc.0b013e3181a48cf9.
- [25] WANG H, WANG T T, LV X P. Expression and prognostic value of miRNA-29b in peripheral blood for endometrial cancer[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(14): 1365-1376. DOI:10.2217/fon-2017-0594.
- [26] LI Y Y, ZHANG Z Z, XIAO Z H, et al. Chemotherapy-mediated miR-29b expression inhibits the invasion and angiogenesis of cervical cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14655-14665[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362433/>. DOI:10.18632/oncotarget.14738.
- [27] DOMINIKA P, MARCIN B, RADZISLAW K. MicroRNAs in regulation of triple-negative breast cancer progression[J]. *J cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1401-1411. DOI: 10.1007/s00432-018-2689-2.
- [28] ZHENGCHUAN F, FANG Q, XUHUAN Y. Analysis of serum genome-wide microRNAs for breast cancer detection[J]. *Int J Clin Chem*, 2012, 413(null): 1058-1065. DOI: 10.1007/s12032-014-0164-8.
- [29] PAPAKONSTANTINOUS N, NTOUFA S, CHARTOMATSIDOU E, et al. Differential microRNA profiles and their functional implica-

- tions in different immunogenetic subsets of chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Mol Med*, 2013, 19: 115-123[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667214/>. DOI: 10.2119/molmed.2013.00005.
- [30] SAMPATH D, LIU C M, VASAN K, et al. Histone deacetylases mediate the silencing of miR-15a, miR-16, and miR-29b in chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Blood*, 2012, 119(5): 1162-1172 [2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277352/>. DOI:10.1182/blood-2011-05-351510.
- [31] NINOMIYA S, TYBÄKINOJA A, BORZE I, et al. Integrated analysis of gene copy number, copy neutral LOH, and microRNA profiles in adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2012, 136(4): 246-255. DOI:10.1159/000337297.
- [32] XU L, XU Y, JING Z Y, et al. Altered expression pattern of miR-29a, miR-29b and the target genes in myeloid leukemia[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2014, 3: 17[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086441/>. DOI:10.1186/2162-3619-3-17.
- [33] LI Y J, WANG H X, TAO K, et al. MiR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL1 protein[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8): 1094-1101. DOI:10.1016/j.yexcr.2013.02.002.
- [34] WANG H Y, DING Q, WANG M J, et al. MiR-29b inhibits the progression of multiple myeloma through downregulating FOXPI[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 32-38. DOI: 10.1080 / 10245332.2018.1502961.
- [35] ZHAO J J, LIN J H, LWIN T, et al. MicroRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2010, 115(13): 2630-2639[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852365/>. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243147.
- [36] ROBAINA M C, MAZZOCOLI L, ARRUDA V O, et al. Dereglulation of DNMT1, DNMT3B and miR-29s in Burkitt lymphoma suggests novel contribution for disease pathogenesis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 200-207. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.03.006.
- [37] SHIN J, SHIM H G, HWANG T, et al. Restoration of miR-29b exerts anti-cancer effects on glioblastoma[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 104[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693545/>. DOI:10.1186/s12935-017-0476-9.
- [38] CAO L, ZHANG Y, ZHANG S, et al. MicroRNA-29b alleviates oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced injury via inhibition of the p53-dependent apoptosis pathway in N2a neuroblastoma cells[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 67-74[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766061/>. DOI: 10.3892/etm.2017.5410.
- [39] LUO D J, LI L J, HUO H F, et al. MicroRNA-29b sensitizes osteosarcoma cells to doxorubicin by targeting matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in osteosarcoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1434-1442. DOI:10.26355/eurrev_201902_17100.
- [40] LI L H, SARVER A L, ALAMGIR S, et al. Downregulation of microRNAs miR-1, -206 and -29 stabilizes PAX3 and CCND2 expression in rhabdomyosarcoma[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(4): 571-583. DOI:10.1038/labinvest.2012.10.
- [41] KAWANO M, TANAKA K, ITONAGA I, et al. C-myc represses tumor-suppressive microRNAs, let-7a, miR-16 and miR-29b, and induces cyclin D2-mediated cell proliferation in Ewing's sarcoma cell line[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138560[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578885/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0138560.
- [42] JIA L F, HUANG Y P, ZHENG Y F, et al. MiR-29b suppresses proliferation, migration, and invasion of tongue squamous cell carcinoma through PTEN-AKT signaling pathway by targeting Sp1[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(11): 1062-1071. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.010.
- [43] YANG C N, DENG Y T, TANG J Y, et al. MicroRNA-29b regulates migration in oral squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(2): 170-177. DOI: 10.1016 / j.oraloncology.2014.10.017.
- [44] TENG Y, ZUO X, HOU M, et al. A double-negative feedback interaction between MicroRNA-29b and DNMT3A/3B contributes to ovarian cancer progression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6): 2341-2352. DOI:10.1159/000447926.
- [45] TAYLOR M A, WAPPETT M, DELPUECH O, et al. Enhanced MAPK signaling drives ETS1-mediated induction of miR-29b leading to downregulation of TET1 and changes in epigenetic modifications in a subset of lung SCC[J/OL]. *Oncogene*, 2016, 35(33): 4345-4357[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994018/>. DOI:10.1038/onc.2015.499.
- [46] ZHU K G, LIU L, ZHANG J L, et al. MiR-29b suppresses the proliferation and migration of osteosarcoma cells by targeting CDK6[J/OL]. *Protein Cell*, 2016, 7(6): 434-444[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887333/>. DOI:10.1007/s13238-016-0277-2.
- [47] CHEN L, ZHANG S, WU J, et al. CircRNA_100290 plays a role in oral cancer by functioning as a sponge of the miR-29 family[J/OL]. *Oncogene*, 2017, 36(32): 4551-4561[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558096/>. DOI: 10.1038/ onc.2017.89.
- [48] SUN Y P, WANG P F, YANG W J, et al. The role of lncRNA MSC-AS1/miR-29b-3p axis-mediated CDK14 modulation in pancreatic cancer proliferation and Gemcitabine-induced apoptosis[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(6): 729-739[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605982/>. DOI: 10.1080/15384047.2018.1529121.
- [49] SUGIO A, IWASAKI M, HABATA S, et al. BAG3 upregulates Mcl-1 through downregulation of miR-29b to induce anticancer drug resistance in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3): 615-623. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.06.024.
- [50] XU W, LI Z K, ZHU X D, et al. MiR-29 family inhibits resistance to methotrexate and promotes cell apoptosis by targeting COL3A1 and MCL1 in osteosarcoma[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8812-8821. DOI:10.12659/msm.911972.
- [51] LI C, DONG Q, CHE X F, et al. MicroRNA-29b-2-5p inhibits cell proliferation by directly targeting Cbl-b in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 681[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019739/>. DOI: 10.1186/s12885-018-4526-z.
- [52] WANG B, LI W, LIU H, et al. MiR-29b suppresses tumor growth and metastasis in colorectal cancer via downregulating Tiam1 expression and inhibiting epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Cell Death Dis*,

- 2014, 5: e1335[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123095/>. DOI:10.1038/cddis.2014.304.
- [53] ROTHSCCHILD S I, TSCHAN M P, FEDERZONI E A, et al. MicroRNA-29b is involved in the Src-IDI signaling pathway and is dysregulated in human lung adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2012, 31(38): 4221-4232. DOI:10.1038/onc.2011.578.
- [54] WANG C, GAO C, ZHUANG J L, et al. A combined approach identifies three mRNAs that are down-regulated by microRNA-29b and promote invasion ability in the breast cancer cell line MCF-7[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2127-2136. DOI: 10.1007/s00432-012-1288-x.
- [55] COCHRANE D R, JACOBSEN B M, CONNAGHAN K D, et al. Progesterone regulated miRNAs that mediate progesterone receptor action in breast cancer[J/OL]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(1): 15-24[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716679/>. DOI:10.1016/j.mce.2011.12.020.
- [56] KURIHARA-SHIMOMURA M, SASAHIRA T, SHIMOMURA H, et al. The oncogenic activity of miR-29b-1-5p induces the epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 273. DOI:10.3390/jcm8020273.
- [57] ZHANG Z, SHEN S Q. Combined low miRNA-29s is an independent risk factor in predicting prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: A Chinese population-based study [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(48): e8795[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5728757/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000008795.
- [58] CHENG J, ZHUO H Q, XU M, et al. Regulatory network of circRNA-miRNA-mRNA contributes to the histological classification and disease progression in gastric cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 216[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071397/>. DOI:10.1186/s12967-018-1582-8.
- [59] BASATI G, RAZAVI A E, PAKZAD I, et al. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1781-1788. DOI:10.1007/s13277-015-3967-0.
- [60] LI L P, GUO Y, CHEN Y Z, et al. The diagnostic efficacy and biological effects of microRNA-29b for colon cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(6): 772-779. DOI:10.1177/1533034615604797.
- [61] PAPACHRISTOPOULOU G, PAPADOPOULOS E I, NONNI A, et al. Expression analysis of miR-29b in malignant and benign breast tumors: A promising prognostic biomarker for invasive ductal carcinoma with a possible histotype-related expression status[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(4): 305-312.e3. DOI:10.1016/j.clbc.2017.11.007.
- [62] OKAMOTO K, MIYOSHI K, MURAWAKI Y. MiR-29b, miR-205 and miR-221 enhance chemosensitivity to gemcitabine in HuH28 human cholangiocarcinoma cells[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77623[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798426/>. DOI:10.1371/journal.pone.0077623.
- [63] YAN B, GUO Q, NAN X X, et al. Micro-ribonucleic acid 29b inhibits cell proliferation and invasion and enhances cell apoptosis and chemotherapy effects of cisplatin via targeting of DNMT3b and AKT3 in prostate cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 557-565[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356695/>. DOI:10.2147/OTT.S76484.
- [64] EKEN S M, CHRISTERSDOTTIR T, WINSKI G, et al. MiR-29b mediates the chronic inflammatory response in radiotherapy-induced vascular disease[J/OL]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 72-82[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390501/>. DOI:10.1016/j.jacbts.2018.10.006.
- [65] ZHANG T T, XUE X, PENG H X. Therapeutic delivery of miR-29b enhances radiosensitivity in cervical cancer[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6): 1183-1194. DOI:10.1016/j.ymthe.2019.03.020.

[收稿日期] 2019-06-28

[修回日期] 2019-11-09

[本文编辑] 王映红