

MicroRNA-21 对肿瘤生物学行为的影响及其分子靶向成像与治疗的研究进展

王逸超 赵长久

150001 哈尔滨医科大学附属第四医院核医学科

通信作者:赵长久, Email: 13904606820@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.015

【摘要】 MicroRNAs(miRNAs)是一类长 18~27 个核苷酸的单链 RNA 分子,能调控其靶基因相关信号通路,发挥肿瘤抑癌基因或癌基因的功能,从而影响癌症的发生发展。MicroRNA-21(miR-21)是人类细胞中早期发现的 miRNAs 之一,在多种癌症中处于明显高表达状态,其异常表达与癌症的发生发展密切相关。该文对 miR-21 在恶性肿瘤发生发展、转移、治疗及分子显像等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 微 RNAs;肿瘤;基因表达调控;发展趋势

Effect of microRNA-21 on the tumor biological behavior and research progress of molecular imaging and therapy targeting microRNA-21

Wang Yichao, Zhao Changjiu

Department of Nuclear Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhao Changjiu, Email: 13904606820@163.com

【Abstract】 MicroRNAs(miRNAs) is a set of single-stranded RNA molecules with a length of 18-27 nucleotides, which can regulate the genesis and development of tumor and play the role of tumor suppressor or oncogenic function by regulating its targeted gene-related signaling pathways. MicroRNA-21(miR-21) is one of the early discovered miRNAs in human cells, and its expression is significantly elevated in a majority of cancers. The abnormal expression of miR-21 is closely associated with pathogenesis and progression of cancers. In this review, the progress of miR-21 in the occurrence, development, metastasis, treatment and molecular imaging of malignant tumors are summarized.

【Key words】 MicroRNAs; Neoplasms; Gene expression regulation; Trends

MicroRNAs(miRNAs)是位于基因组脆性位置的一类内源性短链非编码 RNA,长度约为 18~27 个核苷酸,在超过 30% 的人类基因中,与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'untranslated region, 3'UTR)结合,在转录后水平进行调控;其对靶基因的调控主要表现为使编码 RNA 降解或抑制翻译激活^[1]。miRNAs 靶基因众多,参与体内诸多生物学进程,如早期发育、细胞分化、增殖和凋亡、脂肪代谢、免疫防御、造血过程等^[2-5]。miRNAs 功能异常会导致正常细胞癌变^[6]。MicroRNA-21(miR-21)是关键的致癌 miRNA(oncogenic miRNA, oncomiR),在多种癌症中均有高表达,与癌症发生、凋亡抑制、增殖、侵袭性及耐药性密切相关^[7-8];其靶基因多为与癌症发生发展密切相关的抑癌基因,这为癌症诊断、治疗及预后评估提供了理论依据。

一、MiR-21 与恶性肿瘤的发生

运用实时定量 PCR(quantitative PCR, qPCR)、miRNA 基因芯片等技术对 miR-21 进行研究,发现 miR-21 在胰腺癌^[9]与黑色素瘤^[10]中都存在明显高表达。Effatpanah 等^[11]提取了 32 例胃癌患者肿瘤组织及邻近正常组织中的 RNA,实时反转录(reverse transcription, RT)-PCR 显示肿瘤组织 miR-21 表达明显高于正常组织;Resnick 等^[12]分析 28 例卵巢癌患者 miRNA 表达谱后发现,患者中 5 种血清 miRNAs 明显上调

(miRNA-21、92、93、126 和 29a),3 种 miRNAs 明显下调(miRNA-155、127 和 99b),表明 miR-21 与卵巢癌发生有关。Kamel 等^[13]对 65 个血清样本(25 个来自健康对照组、20 个来自慢性肝炎组、20 个来自肝细胞癌组)进行研究,发现肝细胞癌患者血清 miR-21 水平明显高于肝炎组($P<0.0001$),提示 miR-21 在肝细胞癌发生过程中有重要作用。Maachani 等^[14]发现人胶质母细胞瘤中 miR-21 表达明显上调,且受单极纺锤体 1(mono-polar spindle 1, MPS1)的调控,通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/SMAD 信号通路促进肿瘤生长。另外,Lasithiotaki 等^[15]采用 qPCR 检测非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)及正常组织中 miR-21、miR-145、miR-146a、miR-155、miR-302c、miR-367 和 miR-376c 表达水平,发现 NSCLC 组织中 miR-21 表达明显高于正常组织。

二、MiR-21 与恶性肿瘤细胞增殖、凋亡及其调控通路

作为 oncomiR,miR-21 具有抑制靶基因的功能,大多数癌症中表达上调的 miR-21 可能是通过抑制下游抑癌基因翻译来促进肿瘤的增殖、抑制凋亡。近年来,研究者致力于研究其靶基因及信号通路,发现了 miR-21 的靶基因有同源激酶及张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、Sprouty-1(SPRY1)、程序性细胞凋亡因子 4(programmed cell

death 4, PDCD4)、反转录富含半胱氨酸蛋白(reversion-inducing cystein-rich protein with kazal motifs, RECK)及卷曲蛋白跨膜受体 6(frizzled class receptor 6, FZD6)等。

1. MiR-21 与 PTEN 相关通路。PTEN 是一种具有双重磷酸酶活性的蛋白,能使 3、4、5-三磷酸磷脂酰肌醇去磷酸化,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)的激活,降低蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB 或 AKT)的活性,进而抑制肿瘤增殖^[16]。一项关于食管癌的研究^[17]发现,miR-21 抑制剂处理后的人食管癌细胞株 TE11 的细胞增殖比空白对照及阴性对照组明显减弱,处于 G₀/G₁ 期的细胞明显增多,而 S 期和 G₂/M 期的细胞明显减少,凋亡率增加;同时还观察到 miR-21 抑制剂处理后的 TE11 细胞中 PTEN 表达明显上调,PI3K 和 AKT 明显下调,表明 miR-21 以 PTEN 为靶基因,调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路,促进食管癌细胞增殖、抑制凋亡。

2. MiR-21 与 PDCD4 相关通路。PDCD4 是一种新型的抑癌基因,其通过抑制自噬相关蛋白(autophagy protein, ATG) 5 的表达及 ATG12、ATG12-ATG5 复合物的形成来抑制自噬,进而抑制癌细胞的生长^[18]。关于前列腺癌、胶质母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肺癌、甲状腺癌、大肠癌和肾细胞癌的研究^[7,19-24]已证实 miR-21 以 PDCD4 为靶基因,抑制肿瘤细胞凋亡,促进其增殖。Pratheeshkumar 等^[25]敲除 BEAS-2B 细胞的 miR-21 后发现,PDCD4 会高度表达,明显抑制慢性 Cr(VI)诱导的恶性转化,同样表明 PDCD4 是 miR-21 的直接靶基因。

3. MiR-21 与 SPRY1 相关通路。SPRY1 是 miR-21 另一个重要的靶基因,可抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路,并对多种癌症细胞的增殖、转移、分化和凋亡起重要的调控作用^[26-27]。Mao 等^[28]报道,人恶性黑色素瘤细胞株 A375 转染 miR-21 抑制剂后,SPRY1 表达上调,细胞增殖能力下降,凋亡增多;而转染 SPRY1 的小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)后,miR-21 抑制剂效果翻转,证明 miR-21 通过 ERK/核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路,以 SPRY1 为靶向,调控人黑色素瘤 A375 细胞株增殖和凋亡。

4. MiR-21 与 FZD6 相关通路。FZD6 作为“frizzled”基因家族一员,能编码 7 次跨膜蛋白,即非经典 Wnt 信号蛋白受体。Yan 等^[29]通过 qPCR 和 Western blot 分析发现,胃癌细胞中 miR-21 与 FZD6 的表达呈负相关,并证实 miR-21 直接以 FZD6 为靶基因,抑制其表达,进而促进经典 Wnt 路径,抑制非经典 Wnt 路径,促进肿瘤增殖、转移。FZD6 作为 miR-21 的靶基因,在其他肿瘤中也存在表达异常,García-Castro 等^[30]报道在白血病细胞株中 FZD6 表达减少,且 Wnt4 配体能抑制经典 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,使细胞周期停滞,进而调控肿瘤细胞生长。此外,Wu 等^[31]报道 miR-21 通过 Wnt 路径调控肺癌细胞的发生发展。

总之,miR-21 几乎在所有肿瘤(实体器官肿瘤与血液系统肿瘤)中都能发现异常表达,然而其调控路径及靶基因即便是在同一肿瘤中也不止 1 个。Kuang 和 Nie^[32]运用过表达实验来探讨 miR-21 对乳腺癌增殖的影响,认为 miR-21 可同

时下调 PDCD4、Fas 配体(Fas ligand, FasL)、PTEN、ras 同源物基因家族成员 B(ras homolog gene family member B, RhoB)、乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂(mammary serine protease inhibitor, Maspin)、组织金属蛋白酶抑制因子 3(tissue inhibitor of metalloproteinase 3, TIMP3)和 RECK 靶基因,促进癌细胞增殖。miR-21 靶基因及调控路径复杂,探究不同癌症中的不同调控路径是今后的研究重点,将为癌症的精准治疗提供重要依据。

三、MiR-21 与恶性肿瘤侵袭、转移

肿瘤的侵袭性及转移是多因素共同作用的结果,其中既有肿瘤细胞本身、宿主状态、肿瘤生存微环境的影响,也涉及复杂的基因和信号通路。近年研究^[33]表明,miR-21 在喉鳞状细胞癌中高度表达,并与肿瘤侵袭性有关,通过反义寡核苷酸技术抑制 miR-21 后,可使 ras 蛋白降低,并抑制细胞增殖和侵袭力。Petrovic^[34]发现中晚期的乳腺癌患者 miR-21 表达水平高于早期患者。Jiang 等^[35]发现涎腺腺样囊性癌伴转移患者的 miR-21 表达高于不伴转移者,miR-21 抑制剂处理后,肿瘤侵袭性和转移性下降,而植入人工合成的 miR-21 前体后,肿瘤细胞侵袭性和转移性又升高,表明 miR-21 在涎腺腺样囊性癌侵袭转移中有重要作用。另外,Cao 等^[36]运用生物信息学及荧光素酶报告基因检测人肾细胞癌株 786-O 和 A498,发现 miR-21 能抑制长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)癌症易感性候选物 2(cancer susceptibility candidate 2, CASC2)的表达,进而促进肿瘤细胞的侵袭与转移。此外,miR-21 激活后促进细胞外基质重塑,改变肿瘤微环境,促进前列腺癌的进展及转移^[37]。由此可见,miR-21 与肿瘤侵袭、转移密切相关。

四、MiR-21 与恶性肿瘤诊断

循环系统 miR-21 能作为癌症诊断的血清标志物^[38]。然而相比于其他 miRNA 存在形式,外泌体 miRNA 可免于核糖核酸酶降解,因此更为稳定。Akers 等^[39]以 0.25 拷贝 miR-21/[细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)]为截点对 28 例患者进行独立前瞻性诊断,最终诊断胶质瘤的灵敏度和特异性分别为 87% 和 93%,提示脑脊液细胞外囊泡 miR-21 可作为胶质瘤诊断的生物标志物。Yang 等^[40]提取 92 例前列腺癌患者、85 例前列腺增生患者及 97 名健康志愿者的外周血单核细胞,采用 RT-PCR 检测其中 miR-21 的表达,得出 miR-21 鉴别前列腺癌和前列腺增生受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.974(95% CI: 0.956~0.993),灵敏度为 93.5%,特异性为 92.9%,证实 miR-21 对前列腺癌的诊断有重要意义。Bastaminejad 等^[41]发现,血清 miR-21 诊断结直肠癌的灵敏度和特异性分别为 86.05% 和 72.97%,ROC AUC 为 0.783,粪便中 miR-21 相应数据分别为 86.05%、81.08% 和 0.829,表明血清和粪便 miR-21 表达可作为结直肠癌的潜在诊断指标。此外,有研究^[42]表明联合检测 miR-21 和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的灵敏度达 72.7%,优于 CEA(30.7%)或 miR-21(61.4%)单独检测。相关 Meta 分析^[43]也表明外泌体 miR-21 作为癌症筛查的通用标志物应用前景广阔。

五、MiR-21 与恶性肿瘤的治疗、药物敏感性及预后

大量研究表明,miR-21 在大多数恶性肿瘤中存在高表达,且与肿瘤发生发展、侵袭性及转移性都有明显的相关性,抑制

miR-21 表达有益于肿瘤治疗。Haghpanah 等^[44]用 hsa-miR-21 antagomir 转染甲状腺未分化癌细胞株 C643 和 SW1736 后,发现细胞增殖、侵袭性及癌细胞“干性”状态减低,而凋亡和分化程度明显上升。随着反义寡核苷酸技术的日趋成熟,Giunti 等^[45]用 miR-21 的反义寡核苷酸转染恶性胶质瘤细胞株 T98G,发现 miR-21 表达明显下降,较对照组细胞凋亡率明显升高,且能增加癌细胞对阿霉素的化疗敏感性。另外,Binzel 等^[46]利用纳米技术将前列腺特异膜抗原与抗 miR-21 自上而下组装,形成 1 个 16 nm、具有核糖核酸酶 (ribonuclease, RNase) 抗性 & 稳定热力学特性的 RNA 纳米粒,将之注入荷瘤鼠模型后 8 h,发现肿瘤细胞生长明显受抑制,细胞凋亡明显升高,说明抑制 miR-21 表达在肿瘤治疗方面有相当的价值。

大量研究表明,miR-21 引起肿瘤耐药性的机制主要是参与癌细胞周期的调控及对凋亡的抑制。关于胃肠癌的研究^[47-48]发现,癌细胞通过高表达 miR-21 对 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 产生继发性耐药,明显减弱 5-FU 诱导的 G₂/M 细胞阻滞和凋亡,且诱导人类错配修复蛋白 (mutS homolog, MSH) 2 和 6 表达下调使细胞对 5-FU 产生原发性和继发性耐药,提示 miR-21 与胃肠道肿瘤耐药性反应有密切关系。Sánchez-Espiridión 等^[49]发现晚期霍奇金淋巴瘤中 miR-21 表达明显升高,而使其功能静默后,阿霉素诱导的肿瘤细胞凋亡明显增加,说明抑制 miR-21 能提高霍奇金淋巴瘤对阿霉素的药物敏感性。Jiang 等^[50]认为 miR-21 可通过上调乏氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 降低 NSCLC 肿瘤细胞对射线的敏感性,进一步验证了 miR-21 对癌细胞的治疗反应有重要意义。Berthois 等^[51]对多形性胶质母细胞瘤的研究也有类似发现。上述研究均表明,高表达的 miR-21 对癌细胞治疗反应有抑制作用。

另外,miR-21 表达水平对患者的预后也有一定评估作用。Shi 等^[52]研究了 113 例乳腺癌患者,发现 miR-21 高表达可加速癌的淋巴结转移及临床晚期阶段进展,明显缩短患者无瘤间隔期及生存期。Leite 等^[53]长期随访 53 例接受前列腺癌根治术的患者,发现 miRNA 高表达的患者预后不良,复发率高,复发风险值为 2.5;miR-21 的过表达与前列腺癌根治术后的患者复发率增高有关。相关 Meta 分析^[54]也表明,肿瘤组织中 miR-21 表达高的患者总体生存率及无病生存期明显缩短,提示 miR-21 对癌症患者预后和复发有重要意义。

六、MiR-21 与分子影像应用前景

“精准医疗”的提出及分子影像的发展,为癌基因可视化展示了相当的应用前景。已有学者在 miR-21 核素分子显像方面进行了初步探索。Kang 等^[55]以巯基乙酰三甘氨酸 N-羟基丁二酰亚胺酯 (N-hydroxysuccinimidyl-S-acetyl-mercaptopolytriglycine, NHS-MAG₃) 作为螯合剂、^{99m}Tc 为标记物,制备了 miR-21 的反义寡核苷酸分子探针,其标记率 (97%) 和纯化率 (95.8%~99.1%) 都很理想;引入荷瘤鼠体内后,miR-21 高表达的肿瘤对探针的放射性摄取值明显高于非肿瘤组织,为下一步 miR-21 核素分子显像奠定了基础。笔者认为 miR-21 在大多数肿瘤中呈高表达,其可视化在肿瘤早期诊断方面有着巨大的应用前景,但目前关于 miR-21 分子探针的研究很少,未来应集中探寻更理想的合成方法、更合适的放射性标

记物,积极找寻向临床显像方面的转化路径。

七、总结与展望

MiR-21 发挥着类似癌基因的功能,在大多数肿瘤中都呈高表达,参与调控肿瘤的发生、增殖、凋亡、侵袭及转移等多方面的病理生理过程。MiR-21 在肿瘤中的异常表达为研究者认识癌症发生的分子机制、癌症的诊断和治疗方式提供了新的思路。但 miR-21 的靶基因繁多,调控路径复杂,通过目前研究无法全面认识其在肿瘤中的调节机制。MiR-21 分子影像方面的研究较少,如何制备理想的分子探针,并探索向临床转化的路径有待进一步研究。

MiR-21 能同时影响恶性肿瘤细胞内多个 (抑) 癌基因及相关调控路径,因此 miR-21 抑制剂治疗恶性肿瘤将会收到以“点”带“面”的效果。MiR-21 的抑制剂主要包括 antagomirs、反义寡核苷酸和锁核苷酸。由于上述抑制剂均为非小分子制剂,缺乏高效的投送载体,其自身药效动力学及药代动力学特性也限制了其临床应用。因此,研制高效的 miR-21 靶向小分子抑制剂将是转化医学研究的关键。值得一提的是,用治疗性核素 (如¹³¹I) 标记 miR-21 反义寡核苷酸,理论上将达到肿瘤分子靶向治疗与核素内照射相结合的效果,如何优化 miR-21 反义寡核苷酸治疗效果及如何与核素内照射相结合亦是下一步研究的重要内容。相信以 miR-21 为靶向的肿瘤治疗手段将为癌症精准治疗及早期预防带来新的契机。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(9): 597-610. DOI:10.1038/nrg2843.
- [2] 杨卫东,田捷,汪静. MicroRNAs 靶向肿瘤分子显像 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 335-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.018.
- [3] Yang WD, Tian J, Wang J. Molecular imaging of tumor by target microRNAs [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(4): 335-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.018.
- [4] Kim DY, Sung JH. Regulatory role of microRNAs in the proliferation and differentiation of adipose-derived stem cells [J]. Histol Histopathol, 2017, 32(1): 1-10. DOI:10.14670/HH-11-798.
- [5] Kim JK, Kim TS, Basu J, et al. MicroRNA in innate immunity and autophagy during mycobacterial infection [J]. Cell Microbiol, 2017, 19(1): e12687. DOI:10.1111/cmi.12687.
- [6] Hong SH, Kim KS, Oh IH. Concise review: exploring miRNAs—toward a better understanding of hematopoiesis [J]. Stem Cells, 2015, 33(1): 1-7. DOI:10.1002/stem.1810.
- [7] D'Anzeo M, Faloppi L, Scartozzi M, et al. The role of micro-RNAs in hepatocellular carcinoma: from molecular biology to treatment [J]. Molecules, 2014, 19(5): 6393-6406. DOI:10.3390/molecules19056393.
- [8] Yang Y, Meng H, Peng Q, et al. Downregulation of microRNA-21 expression restrains non-small cell lung cancer cell proliferation and migration through upregulation of programmed cell death 4 [J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22(1): 23-29. DOI:10.1038/cgt.2014.66.
- [9] Venturutti L, Romero LV, Urtreger AJ, et al. Stat3 regulates ErbB-2 expression and co-opts ErbB-2 nuclear function to induce miR-21

- expression, PDCD4 downregulation and breast cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (17): 2208-2222. DOI:10.1038/ncr.2015.281.
- [9] Nagao Y, Hisaoka M, Matsuyama A, et al. Association of microRNA-21 expression with its targets, PDCD4 and TIMP3, in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25 (1): 112-121. DOI:10.1038/modpathol.2011.142.
- [10] Satzger I, Mattern A, Kuettler U, et al. microRNA-21 is upregulated in malignant melanoma and influences apoptosis of melanocytic cells [J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21 (7): 509-514. DOI:10.1111/j.1600-0625.2012.01510.x.
- [11] Effatpanah H, Yadegarazari R, Karami M, et al. Expression analysis of mir-21 and mir-221 in cancerous tissues from iranian patients with gastric cancer [J]. *Iran Biomed J*, 2015, 19 (4): 188-193. DOI:10.7508/ibj.2015.04.001.
- [12] Resnick KE, Alder H, Hagan JP, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. [J] *Gynecol Oncol*, 2009, 112 (1): 55-59. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.08.036.
- [13] Kamel RR, Amr KS, Afify M, et al. Relation between microRNAs and apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016, 4 (1): 31-37. DOI:10.3889/oamjms.2016.038.
- [14] Maachani UB, Tandle A, Shankavaram U, et al. Modulation of miR-21 signaling by MPS1 in human glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (33): 52912-52927. DOI:10.18632/oncotarget.4143.
- [15] Lasithiotaki I, Tsitoura E, Koutsopoulos A, et al. Aberrant expression of miR-21, miR-376c and miR-145 and their target host genes in Merkel cell polyomavirus-positive non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 8 (68): 112371-112383. DOI:10.18632/oncotarget.11222.
- [16] Ying J, Xu Q, Liu B, et al. The expression of the PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer and its role in gastric cancer prognosis [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 2427-2433. DOI:10.2147/OTT.S88592.
- [17] Wu YR, Qi HJ, Deng DF, et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation, migration, and resistance to apoptosis through PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in esophageal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (9): 12061-12070. DOI:10.1007/s13277-016-5074-2.
- [18] Song X, Zhang X, Wang X, et al. Tumor suppressor gene PDCD4 negatively regulates autophagy by inhibiting the expression of autophagy-related gene ATG5 [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (5): 743-755. DOI:10.4161/autophagy.24069.
- [19] Dong B, Shi Z, Wang J, et al. IL-6 inhibits the targeted modulation of PDCD4 by miR-21 in prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0134366. DOI:10.1371/journal.pone.0134366.
- [20] Wang G, Wang JJ, Tang HM, et al. Targeting strategies on miRNA-21 and PDCD4 for glioblastoma [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 580: 64-74. DOI:10.1016/j.abb.2015.07.001.
- [21] Shen F, Mo MH, Chen L, et al. MicroRNA-21 down-regulates Rb1 expression by targeting PDCD4 in retinoblastoma [J]. *J Cancer*, 2014, 5 (9): 804-812. DOI:10.7150/jca.10456.
- [22] Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, et al. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46 (1): 50-57. DOI:10.1016/j.humphath.2014.09.006.
- [23] Peacock O, Lee AC, Cameron F, et al. Inflammation and MiR-21 pathways functionally interact to downregulate PDCD4 in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e110267. DOI:10.1371/journal.pone.0110267.
- [24] Li X, Xin S, He Z, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor PDCD4 and promotes cell transformation, proliferation, and metastasis in renal cell carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33 (6): 1631-1642. DOI:10.1159/000362946.
- [25] Pratheeshkumar P, Son YO, Divya SP, et al. Quercetin inhibits Cr(VI)-induced malignant cell transformation by targeting miR-21-PDCD4 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (32): 52118-52131. DOI:10.18632/oncotarget.10130.
- [26] Liu X, Lan Y, Zhang D, et al. SPRY1 promotes the degradation of uPAR and inhibits uPAR-mediated cell adhesion and proliferation [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4 (6): 683-697.
- [27] He Q, Jing H, Liaw L, et al. Suppression of Spry1 inhibits triple-negative breast cancer malignancy by decreasing EGF/EGFR mediated mesenchymal phenotype [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23216. DOI:10.1038/srep23216.
- [28] Mao XH, Chen M, Wang Y, et al. MicroRNA-21 regulates the ERK/NF- κ B signaling pathway to affect the proliferation, migration, and apoptosis of human melanoma A375 cells by targeting SPRY1, PDCD4, and PTEN [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56 (3): 886-894. DOI:10.1002/mc.22542.
- [29] Yan J, Liu T, Zhou X, et al. FZD6, targeted by miR-21, represses gastric cancer cell proliferation and migration via activating non-canonical wnt pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (5): 2354-2364.
- [30] García-Castro B, Alvarez-Zavala M, Riveros-Magaña AR, et al. Restoration of WNT4 inhibits cell growth in leukemia-derived cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 557. DOI:10.1186/1471-2407-13-557.
- [31] Wu D, Shi M, Fan XD. Mechanism of miR-21 via Wnt/ β -catenin signaling pathway in human A549 lung cancer cells and Lewis lung carcinoma in mice [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8 (6): 479-484. DOI:10.1016/j.apjtm.2015.05.003.
- [32] Kuang Y, Nie YJ. Exploration of the regulatory effect of miR-21 on breast cancer cell line proliferation and invasion as well as the downstream target genes [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9 (5): 470-473. DOI:10.1016/j.apjtm.2016.03.025.
- [33] Ren J, Zhu D, Liu M, et al. Downregulation of miR-21 modulates Ras expression to promote apoptosis and suppress invasion of Laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46 (18): 3409-3416. DOI:10.1016/j.ejca.2010.07.047.
- [34] Petrović N. miR-21 might be involved in breast cancer promotion and invasion rather than in initial events of breast cancer development [J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20 (2): 97-110. DOI:10.1007/s40291-016-0186-3.
- [35] Jiang LH, Ge MH, Hou XX, et al. miR-21 regulates tumor progression through the miR-21-PDCD4-Stat3 pathway in human salivary adenoid cystic carcinoma [J]. *Lab Invest*, 2015, 95 (12): 1398-1408. DOI:10.1038/labinvest.2015.105.
- [36] Cao Y, Xu R, Xu X, et al. Downregulation of lncRNA CASC2 by microRNA-21 increases the proliferation and migration of renal cell carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (1): 1019-1025. DOI:10.3892/mmr.2016.5337.
- [37] Kuner R, Brase JC, Sülthmann H, et al. microRNA biomarkers in body fluids of prostate cancer patients [J]. *Methods*, 2013, 59 (1): 132-137. DOI:10.1016/j.ymeth.2012.05.004.

- [38] Wu K, Li L, Li S. Circulating microRNA-21 as a biomarker for the detection of various carcinomas; an updated meta-analysis based on 36 studies[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1973-1981. DOI:10.1007/s13277-014-2803-2.
- [39] Akers JC, Ramakrishnan V, Kim R, et al. MiR-21 in the extracellular vesicles (EVs) of cerebrospinal fluid (CSF): a platform for glioblastoma biomarker development [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78115. DOI:10.1371/journal.pone.0078115.
- [40] Yang B, Liu Z, Ning H, et al. MicroRNA-21 in peripheral blood mononuclear cells as a novel biomarker in the diagnosis and prognosis of prostate cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(2): 223-230. DOI:10.3233/CBM-160634.
- [41] Bastaminejad S, Taberikalani M, Ghanbari R, et al. Investigation of microRNA-21 expression levels in serum and stool as a potential non-invasive biomarker for diagnosis of colorectal cancer[J]. *Iran Biomed J*, 2017, 21(2): 106-113. DOI:10.18869/acadpub.ijb.21.2.106.
- [42] Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92921. DOI:10.1371/journal.pone.0092921.
- [43] Shi J. Considering exosomal miR-21 as a biomarker for cancer[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(4): 42. DOI:10.3390/jcm5040042.
- [44] Haghpanah V, Fallah P, Tavakoli R, et al. Antisense-miR-21 enhances differentiation/apoptosis and reduces cancer stemness state on anaplastic thyroid cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 1299-1308. DOI:10.1007/s13277-015-3923-z.
- [45] Giunti L, da Ros M, Vinci S, et al. Anti-miR21 oligonucleotide enhances chemosensitivity of T98G cell line to doxorubicin by inducing apoptosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1): 231-242.
- [46] Binzel DW, Shu Y, Li H, et al. Specific delivery of miRNA for high efficient inhibition of prostate cancer by RNA nanotechnology [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(7): 1267-1277. DOI: 10.1038/mt.2016.85.
- [47] Deng J, Lei W, Fu JC, et al. Targeting miR-21 enhances the sensitivity of human colon cancer HT-29 cells to chemoradiotherapy *in vitro*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3): 789-795. DOI:10.1016/j.bbrc.2013.11.064.
- [48] Yamamoto H, Adachi Y, Taniguchi H, et al. Interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(22): 2745-2755. DOI:10.3748/wjg.v18.i22.2745.
- [49] Sánchez-Espiridión B, Martín-Moreno AM, Montalbán C, et al. MicroRNA signatures and treatment response in patients with advanced classical Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 336-347. DOI:10.1111/bjh.12390.
- [50] Jiang S, Wang R, Yan H, et al. MicroRNA-21 modulates radiation resistance through upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α -promoted glycolysis in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4101-4107. DOI:10.3892/mmr.2016.5010.
- [51] Berthois Y, Delfino C, Metellus P, et al. Differential expression of miR200a-3p and miR21 in grade II-III and grade IV gliomas: evidence that miR200a-3p is regulated by O⁶-methylguanine methyltransferase and promotes temozolomide responsiveness[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(7): 938-950. DOI:10.4161/cbt.28920.
- [52] Shi M, Liu D, Duan H, et al. Metastasis-related miRNAs, active players in breast cancer invasion, and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 785-799. DOI:10.1007/s10555-010-9265-9.
- [53] Leite KR, Reis ST, Viana N, et al. Controlling RECK miR21 promotes tumor cell invasion and is related to biochemical recurrence in prostate cancer[J]. *J Cancer*, 2015, 6(3): 292-301. DOI:10.7150/jca.11038.
- [54] Zhang H, Li P, Ju H, et al. Diagnostic and prognostic value of microRNA-21 in colorectal cancer: an original study and individual participant data meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(12): 2783-2792. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0598.
- [55] Kang L, Fan Z, Sun H, et al. Improved synthesis and biological evaluation of ^{99m}Tc radiolabeled AMO for miRNA imaging in tumor xenografts[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2015, 58(13-14): 461-468. DOI:10.1002/jlcr.3351.

(收稿日期:2017-09-30)