

MicroRNA-181b在多种疾病中的作用机制研究进展

顾丽红 孙争宇 李林

100053 首都医科大学宣武医院药学部 北京市神经药物工程技术研究中心 北京脑重大疾病研究院 神经变性病教育部重点实验室

通信作者: 李林, Email: linlixw@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.012

【摘要】 MicroRNA是一大类非编码的小分子RNA, miR-181b是miR-181家族中四个成员之一。近年来的研究发现, miR-181b与多种疾病的发生发展密切相关,有可能作为生物标记物及干预治疗的潜在靶点。现对miR-181b在精神分裂症、神经系统疾病、心血管疾病、恶性肿瘤等疾病中的表达水平及其作用机制的研究进展作一综述,以帮助学者全面了解miR-181b在疾病中的作用,为疾病的临床诊疗提供新的思路和方法。

【关键词】 精神分裂症; 神经系统疾病; 心血管疾病; 恶性肿瘤; MicroRNA-181b

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673406, 81273498); 北京市科技专项项目(Z131102002813066)

Research progress on the mechanism of microrna-181b in multiple diseases Gu Lihong, Sun Zhengyu, Li Lin

Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Engineering Research Center for Nerve System Drugs, Beijing Institute for Brain Disorders, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China

Corresponding author: Li Lin, Email: linlixw@126.com

【Abstract】 MicroRNA is a large class of small non-coding RNA, and miR-181b is one of the four members of the miR-181 family. In recent years, it has been found that miR-181b is closely related to the occurrence and development of multiple diseases, which could possibly become the potential biomarker and intervention target. This article reviews the progress in the research on the expression level and the role of miR-181b in schizophrenia, nervous system diseases, cardiovascular diseases, malignant tumors and other diseases, which may help scholars fully understand the role of miR-181b in the diseases and provide a new way for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Schizophrenia; Nervous system diseases; Cardiovascular diseases; Malignant tumor; MicroRNA-181b

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81673406, 81273498); Beijing Science and Technology Project(Z131102002813066)

MicroRNA(miRNA)是一类长度为19~24个核苷酸的内源性非编码单链小分子RNA,在进化中高度保守。成熟miRNA能够与靶mRNA分子特异性互补配对结合,诱导靶mRNA降解或翻译抑制,从而发挥调控基因表达的功能。自1993年报道以来,已在动物、植物和病毒中发现了上万种miRNA,并由Sanger研究所整理和注释。近年来,miRNA已经成为广大研究者关注的热点之一。研究表明,miRNA与肿瘤、心血管疾病、糖尿病、人类遗传性疾病以及神经系统重大疾病的发生发展密切相关。鉴于miRNA表达异常与多种疾病发生发展之间的重要关系,本文选取其中一个miRNA,即microRNA-

181b(miR-181b)在疾病中的作用研究进展作一详细阐述,为人们全面了解miR-181b在疾病中的作用以及以miR-181b为潜在生物标记物和治疗靶点提供参考依据。

一、miR-181b在精神分裂症中的表达

精神分裂症是一种慢性及严重的大脑功能失调障碍疾病,临床表现为思维、情感、行为等多方面异常。精神分裂症缺乏特异性病理诊断指标,诊断延迟或误诊对其预后非常不利。目前对精神分裂症的病因及发病机制尚不完全清楚,但越来越多的研究表明,miRNA转录后调控功能的失调与神经精神障碍的起始和发生过程都有联系^[1-2]。通过生物学手

段分析发现,在人大脑的不同脑区,有大量miRNA的表达失调可能与精神分裂症相关^[3]。

Sun等^[4]分析精神分裂症患者和健康对照队列中10种miRNA的血浆水平,同时采用量表进行临床症状的评估,结果显示,由miR-30e、miR-181b、miR-34a、miR-346和miR-7组成的一组miRNA表达水平显著增加,并具有较高的联合诊断价值。在药理治疗反应中,miR-132、miR-181b、miR-432和miR-30e的表达水平显著降低。此外,临床症状的改善与miR-132、miR-181b、miR-212和miR-30e表达水平的变化相关。该研究表明miR-30e、miR-181b、miR-34a、miR-346和miR-7作为一个研究小组是潜在的非侵入性生物标记物,可用于精神分裂症的诊断,而miR-132、miR-181b、miR-30e和miR-432是精神分裂症患者症状改善、治疗反应和预后的潜在指标。Song等^[5]分析未服用抗精神病药物的精神分裂症患者和健康对照组血浆中9种精神分裂症相关的miRNA的表达水平,并对患者进行6周药物治疗,同时量表进行临床症状的评估,该研究表明miR-181b、miR-30e、miR-34a可能参与精神分裂症的发病机制,而miR-181b表达可预测治疗后阴性症状的改善,从而成为精神分裂症的潜在生物标记物和治疗靶点。其他研究者同样通过RT-PCR等技术手段检测精神分裂症患者及健康对照组血浆内的多种miRNA表达水平,发现患者组miR-181b的表达水平高于健康组^[6-11]。苏显都等^[11]检测海南省琼西地区精神分裂症患者血浆miR-181b和miR-132的表达,发现miR-181b和miR-132表达水平与精神分裂症发生和病情转归有一定的相关性,这为miR-181b预测精神分裂症发生,作为精神分裂症疾病转归的生物标记物提供了有利的依据。

二、miR-181b在神经系统疾病中的表达

1. miR-181b与脑血管疾病:脑血管病泛指脑部血管的各种疾病,包括脑动脉粥样硬化、血栓形成、颅内血管畸形、脑动静脉瘘等,其共同特点是引起脑组织的缺血或出血,是致残的重要原因。目前虽然针对miRNA与脑血管疾病发生关系的研究仍在探索之中,但多项研究资料分析,miRNA可能同样参与脑血管疾病的发生与发展。

Deng等^[12]观察到电针治疗大鼠脑缺血再灌注损伤28 d后缺血半暗带中miR-181b表达水平增高,通过miR-181b直接靶向Pirb mRNA,调节PirB、RhoA和生长相关蛋白-43(growth-associated protein, GAP-43)的表达,并改善了神经行为功能,这可以作为电针治疗有利于中风后康复的一个证据。

Liu等^[13]研究了长非编码RNA(long noncoding

RNA, lncRNA) MEG3的功能及其与小鼠脑缺血性梗死和缺氧诱导的神经元凋亡中的miR-181b的功能性相互作用,数据表明,lncRNA MEG3作为miR-181b竞争性内源RNA调节大脑中动脉闭塞引起的脑神经细胞缺血性梗死中的12/15-LOX表达。

2. miR-181b与神经系统肿瘤:神经系统肿瘤分为3种,神经系统实质细胞来源的原发性颅内肿瘤;位于颅内,但非脑实质细胞来源的原发性颅内肿瘤;转移性肿瘤。在原发性中枢神经系统肿瘤发生率中,胶质瘤占40%,脑膜瘤占15%,听神经瘤(神经鞘瘤)约占8%;而恶性星形胶质瘤约占胶质瘤的50%。近年来的研究发现,miR-181b在神经胶质瘤中起着重要的作用,可能成为神经胶质瘤的潜在治疗靶点。

研究发现,miR-181b起到抑制神经胶质瘤细胞生长、诱导凋亡以及抑制侵袭的作用^[14]。Zhou等^[15]发现miR-181b通过靶向Sal样蛋白4抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭。另外,也有研究者发现,miR-181b通过抑制胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)并作为抑癌基因而抑制胶质瘤细胞生长,从而治疗神经胶质瘤^[16]。

miR-181b的表达与胶质瘤细胞对药物的敏感性之间存在联系。Sun等^[17]的研究对90例胶质瘤患者组织中的miR-181b表达进行检测,并分析与替尼泊昔用药后的预后关系,结果显示高级别胶质瘤组织中miR-181b低表达,而miR-181b的过表达增加了胶质瘤细胞对替尼泊昔的敏感性,表明miR-181b是胶质瘤细胞对替尼泊昔敏感性的重要正性调节因子。另外,其他研究探讨了miR-181b与替莫唑胺用药的关系,发现miR-181b作为抑制增殖的肿瘤抑制剂,通过靶向MEK1降低胶质瘤干细胞中替莫唑胺的化学耐药性,表明miR-181b和替莫唑胺的组合可能是胶质瘤的有效治疗策略^[18-19]。

据研究调查,星形细胞肿瘤占胶质瘤的21.2%~51.6%。miRNA-181b在星形胶质细胞瘤标本中的表达降低^[20-21];并且发现miR-181b-5p通过下调NOVA1而抑制星形胶质细胞瘤的增殖、迁移和侵袭,促进瘤细胞凋亡,提示miR-181b-5p可能成为星形胶质细胞瘤的新型治疗靶点^[22]。

3. miR-181b与癫痫:Zhang等^[23]发现在癫痫持续状态大鼠模型的海马中,miR-181b处于低表达状态,且miR-181b可以通过Notch信号通路负调控抗凋亡基因Nrap,这为癫痫的治疗提供了一个新思路。

三、miR-181b在心血管疾病的表达

Wei等^[24]细胞检测结果表明,miR-181a/b是通过靶向血清反应因子参与血管平滑肌细胞分化为合成表型的因素之一,提示miR-181a/b参与调节血管障碍。

Chen等^[25]分析妊娠高血压综合征患者和正常妊娠女性的胎盘组织样本,测定miR-181b和纤溶酶原激活物抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的表达水平。结果提示miR-181b可能在调节PAI-1中起重要作用,PAI-1和miR-181b可能成为妊娠高血压综合征的新型生物标记物。

研究发现,在动脉粥样硬化发生发展过程中,miRNA可调节血管内皮细胞功能,调节血管平滑肌细胞的增生、迁移,通过调控靶基因表达来调节巨噬细胞等炎症细胞活动及炎症因子的分泌,在动脉粥样硬化的发生及发展过程中发挥重要作用。Di等^[26]发现miR-181b在有症状的动脉粥样硬化斑块中过表达,并与预测的miR-181b靶标、金属蛋白酶-3组织抑制剂和弹性蛋白的表达降低相关,miR-181b及其靶基因的管理为限制动脉粥样硬化和动脉瘤的进展提供了治疗潜力,并保护其免于破裂。李晓丽和曹国良^[27]发现动脉粥样硬化患者血清中miR-181b表达水平低于健康人,结果表明miR-181b可能通过阻断血管内皮细胞中核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号途径,以及通过抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,起到抗动脉粥样硬化的作用。Sun等^[28]同样也证明了miR-181b可以通过血管内皮细胞特异性机制,抑制NF- κ B信号途径和动脉粥样硬化的激活,表明miR-181b的信号传递可能提供治疗动脉粥样硬化的新型治疗方法。

四、miR-181b在恶性肿瘤中的表达

研究证实miRNAs为多种类型人类癌症的起始和进展的关键调节剂,已知人类miRNAs基因约50%位于染色体上肿瘤相关区域^[29]。而且与正常组织细胞相比,肿瘤细胞的部分miRNA存在明显表达差异。这些都提示miRNA在肿瘤的发生发展中可能是类似于控制细胞增殖和凋亡的癌基因或抑癌基因。

1. miR-181b与胃癌:有研究表明,miR-181b在胃癌中高表达^[30-31]。郑晓等^[30]从52例胃癌组织标本中筛选出可以作为胃癌预后标记物的miRNA,发现miR-181b在胃癌组织中表达水平显著高于正常胃组织,并且miR-181b高表达的胃癌患者总生存期显著低于miR-181b低表达的患者,表明miR-181b高表达与晚期胃癌不良预后显著相关。Guo等^[31]的研究结果也显示miR-181b在胃癌细胞和原发性胃癌组织中异常过表达;同时发现miR-181b转染后,使胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭显著增加,提示miR-181b的上调可能在胃癌的进展中起重要作用。

但是,另有研究者发现miR-181b在胃癌中低表达^[32-34]。Li等^[32]检测20对人胃癌标本和相邻的非肿瘤组织中的miR-181b表达水平,结果显示

miR-181b在人胃癌组织中的表达明显下调;miR-181b模拟物与胃腺癌细胞系NCI-N87和MGC80-3细胞孵育,可抑制这两种细胞的增殖、迁移和肿瘤发生;此外,miR-181b通过靶向己糖激酶2基因而负调节胃癌细胞中的糖酵解,降低葡萄糖摄取和乳酸生成。Chen等^[33]也发现miR-181b在人胃腺癌组织样本中的表达显著降低;将miR-181b转染细胞使其过表达可抑制胃癌细胞的增殖和集落形成,其机制与下调cAMP效应元件结合蛋白1(cAMP-response element binding protein 1, CREB1)相关。另外,Zhu等^[34]发现miR-181b在人胃癌细胞系中起到调节多药耐药的作用,部分通过靶向B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)增加细胞凋亡。

由此,miR-181b在胃癌组织中的表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭以及凋亡有着显著的影响,为胃癌的治疗提供实验依据,miR-181b可能是治疗胃癌的潜在靶点。

2. miR-181b与乳腺癌:miR-181b在乳腺癌中过度表达,提示在乳腺癌治疗中可能作为潜在治疗靶点。Mansueto等^[35]分析了高迁移率族蛋白A1(high-mobility group A1, HMGA1)基因转染的人乳腺癌细胞的microRNA表达谱,发现miR-181b过度表达,而且miR-181b显著下调色素框同源蛋白7(chromobox protein homolog 7, CBX7)蛋白水平,促进细胞周期进程;同时发现由HMGA1负调节的CBX7能够下调miR-181b的表达,这一结果表明HMGA1、miR-181b和CBX7的新通路可以导致乳腺癌进展。Zheng等^[36]检测了miR-181b在乳腺癌患者血清和乳腺癌细胞系中的表达,结果表明miR-181b在乳腺癌发展过程中起着致癌基因的作用,通过调节Bim表达来促进乳腺癌的化学耐药性。Bisso等^[37]研究发现致癌的miR-181a/b对侵袭性乳腺癌中的DNA损伤反应起到负调节作用。另外,Wang等^[38]的研究表明miR-181b是一种细胞因子反应性miRNA,它在乳腺癌中对炎性细胞因子反应中涉及的关键NF- κ B基因的表达起作用,miR-181b的上调可以通过NF- κ B信号通路而抑制趋化因子配体18(chemokine ligand 18, CCL18)诱导的乳腺癌细胞转移和侵袭。这些研究表明miR-181b在乳腺癌发生发展中起到重要作用。

3. miR-181b与其他肿瘤:研究发现胰腺癌患者中miR-181b水平显著上调^[39-40],提示miR-181b可能参与胰腺癌的病理过程,为miR-181b作为胰腺癌的诊断生物标记物提供了实验依据。

Yang等^[41]的研究发现miR-181b在宫颈癌细胞中通过抑制腺苷酸环化酶9(adenylate cyclase 9,

AC9) 的表达,减少 cAMP 产生,从而促进细胞增殖和减少细胞凋亡,对宫颈癌发生发展起到重要作用。

Li 等^[42]检测发现甲状腺乳头状癌标本中 miR-181b 的表达较高,同时荧光素酶测定表明 miR-181b 可以与肿瘤抑制因子头帕肿瘤综合征蛋白(cylindromatosis, CYLD) 的 3' 非翻译区中的推定靶位点结合,提示 CYLD 是 miR-181b 的直接靶标;miR-181b 表达的下调通过靶向 CYLD 从而促进甲状腺乳头状癌细胞的凋亡,提示 miR-181b 可能是治疗甲状腺乳头状癌潜在靶点。

4. miR-181b 在白血病中的表达:多个研究发现 miR-181b 在慢性淋巴细胞性白血病中的表达水平显著降低,而且 miR-181b 的低表达与慢性淋巴细胞性白血病患者的总生存期和无治疗生存期缩短有关;miR-181a/b 通过靶向多种抗凋亡基因明显提高慢性淋巴细胞白血病细胞对治疗药物的敏感性^[43-44]。miR-181b 的过表达提高白血病细胞对细胞毒性化学治疗剂的敏感性,并促进药物诱导的细胞凋亡;miR-181b 在急性髓细胞样白血病中通过直接结合其 3' 非翻译区域来抑制 HMGB1 和 Mcl-1 的表达,从而提高对治疗药物的敏感性,减缓疾病的进展^[45-46]。

五、展望

随着研究的深入,表明 miR-181b 在多种疾病发生发展过程的分子生物学与遗传学机制中有重要的意义,因此,可将 miR-181b 作为诊断多种疾病的潜在生物标记物 and 治疗的靶点。然而,在某些疾病中 miR-181b 表达情况比较复杂,研究者的报道结果并不一致,需要综合考虑。miR-181b 对于疾病预后的分子调控机制还有待深入研究,其在各种疾病中发挥直接还是间接作用,还需要更多的数据去探讨研究。期待在不久的将来,关于 miR-181b 在疾病中的作用将进一步明确,同时,其他 miRNA 也可能被发现在疾病中担任重要的角色,其作用也将得到更大的关注,有望为临床诊疗提供一条新的有效途径。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思、资料收集、论文撰写为顾丽红,论文修订为孙争宇,审校为李林

参 考 文 献

- [1] Warnica W, Merico D, Costain G, et al. Copy number variable microRNAs in schizophrenia and their neurodevelopmental gene targets[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(2): 158-166. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.05.011.
- [2] Guan F, Zhang B, Yan T, et al. MIR137 gene and target gene CACNA1C of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese[J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 97-104. DOI: 10.1016/j.schres.2013.11.004.
- [3] Caputo V, Ciolfi A, Macri S, et al. The emerging role of MicroRNA in schizophrenia[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(2): 208-221. DOI: 10.2174/1871527314666150116124253.
- [4] Sun XY, Zhang J, Niu W, et al. A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168B(3): 170-178. DOI: 10.1002/ajmg.b.32292.
- [5] Song HT, Sun XY, Zhang L, et al. A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 54: 134-140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.008.
- [6] Shi W, Du J, Qi Y, et al. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(2): 198-204. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.010.
- [7] Sun XY, Lu J, Zhang L, et al. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(3): 570-574. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.08.018.
- [8] Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(8): 1156-1168. DOI: 10.1093/hmg/ddn005.
- [9] 汪天宇,谢世平,肖忠党,等.男性精神分裂症患者抗精神病药治疗前后血浆 MicroRNA-181b 表达水平[J]. *临床精神医学杂志*, 2012, 22(2): 105-107.
- [9] Wang TY, Xie SP, Xiao ZD, et al. MicroRNA-181b plasma levels before and after antipsychotic treatment for male patients with schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 22(2): 105-107.
- [10] 孙欣羊,宋红涛,赵林,等.精神分裂症患者外周血 microRNA 表达水平在抗精神病药物治疗前后的变化[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(12): 969-974. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.12.09.
- [10] Sun XY, Song HT, Zhao L, et al. Effects of antipsychotics on microRNA expression of peripheral blood in schizophrenia patients[J]. *Med J Chin PLA*, 2014, 39(12): 969-974.
- [11] 苏显都,范长玲,于莉,等.琼西地区精神分裂症患者血浆 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达及其相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(4): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.007.
- [11] Su XD, Fan CL, Yu L, et al. Expression of Plasma MiR-137, MiR-181b and MiR-132 of Schizophrenia Patients in Qiongxi Area and Its Correlation Study[J]. *J Mod Lab Med*, 2016, 31(4): 30-34.
- [12] Deng B, Bai F, Zhou H, et al. Electroacupuncture enhances rehabilitation through miR-181b targeting PirB after ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38997. DOI: 10.1038/srep38997.
- [13] Liu XM, Hou LJ, Huang WW, et al. The Mechanism of Long Non-coding RNA MEG3 for Neurons Apoptosis Caused by Hypoxia: Mediated by miR-181b-12/15-LOX Signaling Pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 201. DOI: 10.3389/fncel.2016.00201.
- [14] Shi L, Cheng Z, Zhang J, et al. hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human gliomacells[J]. *Brain Res*, 2008, 1236: 185-193. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.07.085.
- [15] Zhou Y, Peng Y, Liu M, et al. MicroRNA-181b inhibits cellular proliferation and invasion of glioma cells via targeting Sal-like protein 4[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6): 947-957. DOI: 10.3727/096504016X14791732531006.
- [16] Shi ZM, Wang XF, Qian X, et al. MiRNA-181b suppresses IGF-1R and functions as a tumor suppressor gene in gliomas[J].

- RNA, 2013, 19(4): 552-560. DOI: 10.1261/rna.035972.112.
- [17] Sun YC, Wang J, Guo CC, et al. MiR-181b sensitizes glioma cells to teniposide by targeting MDM2 [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 611. DOI: 10.1186/1471-2407-14-611.
- [18] Wang J, Sai K, Chen FR, et al. miR-181b modulates glioma cell sensitivity to temozolomide by targeting MEK1 [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(1): 147-158. DOI: 10.1007/s00280-013-2180-3.
- [19] Li P, Lu X, Wang Y, et al. MiR-181b suppresses proliferation of and reduces chemoresistance to temozolomide in U87 glioma stem cells [J]. J Biomed Res, 2010, 24(6): 436-443. DOI: 10.1016/S1674-8301(10)60058-9.
- [20] Zhi F, Shao N, Wang R, et al. Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(3): 383-391. DOI: 10.1093/neuonc/nou169.
- [21] Conti A, Aguenouz M, La Torre D, et al. miR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II - IV astrocytic tumors [J]. J Neurooncol, 2009, 93(3): 325-332. DOI: 10.1007/s11060-009-9797-4.
- [22] Zhi F, Wang Q, Deng D, et al. MiR-181b-5p downregulates NOVA1 to suppress proliferation, migration and invasion and promote apoptosis in astrocytoma [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109124. DOI: 10.1371/journal.pone.0109124.
- [23] Zhang C, Hou D, Feng X. Mir-181b functions as anti-apoptotic gene in post-status epilepticus via modulation of Nrarp and Notch signaling pathway [J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(5): 550-555.
- [24] Wei X, Hou X, Li J, et al. miRNA-181a/b regulates phenotypes of vessel smooth muscle cells through serum response factor [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(2): 127-135. DOI: 10.1089/dna.2016.3525.
- [25] Chen YS, Shen L, Mai RQ, et al. Levels of microRNA-181b and plasminogen activator inhibitor-1 are associated with hypertensive disorders complicating pregnancy [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(5): 1523-1527. DOI: 10.3892/etm.2014.1946.
- [26] Di Gregoli K, MohamadAnuar NN, Bianco R, et al. MicroRNA-181b controls atherosclerosis and aneurysms through regulation of TIMP-3 and Elastin [J]. Circ Res, 2017, 120(1): 49-65. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309321.
- [27] 李晓丽, 曹国良. 动脉粥样硬化患者血清微小RNA-181b的异常表达及其作用 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(6): 516-520. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.06.011.
Li XL, Cao GL. Potential role of microRNA-181b on atherosclerosis [J]. Chin J Cardiol, 2015, 43(6): 516-520.
- [28] Sun X, He S, Wara AK, et al. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor- κ B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Circ Res, 2014, 114(1): 32-40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302089.
- [29] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(9): 2999-3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101.
- [30] 郑晓, 吴昌平, 徐斌, 等. 微小RNA-181b在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(5): 947-950. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.05.024.
Zheng X, Wu CP, Xu B, et al. Expression and clinical significance of microRNA-181b in gastric cancer [J]. Chin J Exp Surg, 2013, 30(5): 947-950.
- [31] Guo JX, Tao QS, Lou PR, et al. miR-181b as a potential molecular target for anticancer therapy of gastric neoplasms [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 2263-2266. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.5.2263.
- [32] Li LQ, Yang Y, Chen H, et al. MicroRNA-181b inhibits glycolysis in gastric cancer cells via targeting hexokinase 2 gene [J]. Cancer Biomark, 2016, 17(1): 75-81. DOI: 10.3233/CBM-160619.
- [33] Chen L, Yang Q, Kong WQ, et al. MicroRNA-181b targets cAMP responsive element binding protein 1 in gastric adenocarcinomas [J]. IUBMB Life, 2012, 64(7): 628-635. DOI: 10.1002/iub.1030.
- [34] Zhu W, Shan X, Wang T, et al. miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines [J]. Int J Cancer, 2010, 127(11): 2520-2529. DOI: 10.1002/ijc.25260.
- [35] Mansueto G, Forzati F, Ferraro A, et al. Identification of a new pathway for tumor progression: microRNA-181b up-regulation and CBX7 down-regulation by HMGA1 protein [J]. Genes Cancer, 2010, 1(3): 210-224. DOI: 10.1177/1947601910366860.
- [36] Zheng Y, Lyu X, Wang X, et al. MiR-181b promotes chemoresistance in breast cancer by regulating Bim expression [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 683-690. DOI: 10.3892/or.2015.4417.
- [37] Bisso A, Faleschini M, Zampa F, et al. Oncogenic miR-181a/b affect the DNA damage response in aggressive breast cancer [J]. Cell Cycle, 2013, 12(11): 1679-1687. DOI: 10.4161/cc.24757.
- [38] Wang L, Wang YX, Chen LP, et al. Upregulation of microRNA-181b inhibits CCL18-induced breast cancer cell metastasis and invasion via the NF- κ B signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 4411-4418. DOI: 10.3892/ol.2016.5230.
- [39] Liu J, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 131(3): 683-691. DOI: 10.1002/ijc.26422.
- [40] Zhou JH, Wang JH, Chen XX, et al. The plasma levels of microRNA-181b in the patients with pancreatic cancer and its clinical significance [J]. J Shanxi Med Univ, 2015, 7(56): 632-635. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2015.07.007.
- [41] Yang L, Wang YL, Liu S, et al. miR-181b promotes cell proliferation and reduces apoptosis by repressing the expression of adenylyl cyclase 9 (AC9) in cervical cancer cells [J]. FEBS Lett, 2014, 588(1): 124-130. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.019.
- [42] Li D, Jian W, Wei C, et al. Down-regulation of miR-181b promotes apoptosis by targeting CYLD in thyroid papillary cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 7672-7680.
- [43] Visone R, Veronese A, Rassenti LZ, et al. miR-181b is a biomarker of disease progression in chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2011, 118(11): 3072-3079. DOI: 10.1182/blood-2011-01-333484.
- [44] Zhu DX, Zhu W, Fang C, et al. miR-181a/b significantly enhances drug sensitivity in chronic lymphocytic leukemia cells via targeting multiple anti-apoptosis genes [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(7): 1294-1301. DOI: 10.1093/carcin/bgs179.
- [45] Lu F, Zhang J, Ji M, et al. miR-181b increases drug sensitivity in acute myeloid leukemia via targeting HMGB1 and Mcl-1 [J]. Int J Oncol, 2014, 45(1): 383-392. DOI: 10.3892/ijo.2014.2390.
- [46] Bresin A, Callegari E, D'Abundo L, et al. miR-181b as a therapeutic agent for chronic lymphocytic leukemia in the E μ -TCL1 mouse model [J]. Oncotarget, 2015, 6(23): 19807-19818. DOI: 10.18632/oncotarget.4415.

(收稿日期: 2017-09-29)

(本文编辑: 戚红丹)