

miRNA-378 家族研究进展*

彭洁[▲] 综述 崔文[△] 审校

(济宁医学院临床医学院;济宁医学院司法鉴定中心,济宁 272013)

摘 要 miRNA 是一类小分子非编码单链 RNA,主要发挥转录后调控作用,通过调控各种基因表达在正常组织和多种肿瘤中发挥细胞增殖、分裂、凋亡和侵袭转移等作用。最近研究发现 miR-378 家族与肿瘤、心脏疾病和肝脏疾病密切相关,且相关研究越来越多。本文就 miRNA-378 家族在各型疾病中的功能研究进行综述,为疾病诊断和治疗提供新的方向。

关键词 miR-378;肿瘤;心脏疾病;肝脏疾病

中图分类号:R363.1+4 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2019)02-189-07

Research progress on miRNA-378 family

PENG Jie, CUI Wen

(School of Clinical Medicine; Center of Forensic Science, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: MiRNA is a class of non coding small single strand RNA, which plays the role of post transcriptional regulation and plays an important role in normal tissues and tumors, such as cell proliferation, division, apoptosis, invasion and metastasis. Recent studies have found that the miR-378 family is closely related to tumors, heart diseases and liver diseases, and related research is increasing. This article summarizes the functions of miRNA-378 in various types of tumors and normal tissues, and provides a new direction for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: miR-378; Tumor; Heart disease; Liver disease; Review

MicroRNA 是一种存在于真核生物中的非编码小 RNA 分子,它能够通过反向互补结合 mRNA 的 3' UTR 对靶 mRNA 进行切割或抑制其翻译^[1]。研究发现,miRNA-378 家族在不同的肿瘤中功能发挥不一样,如在结直肠癌、前列腺癌、胃癌、垂体腺瘤和胶质瘤等肿瘤中却发挥抑癌作用,而在乳腺癌、肺癌、卵巢癌、黑色素瘤等肿瘤中发挥促癌作用。此外,miR-378 家族在正常组织中高表达主要发挥保护作用,如保护心肌缺血损伤,抑制心肌肥厚,保护肝脏防止纤维化等。本文就 miRNA-378 在不同肿瘤、心脏及肝脏疾病中功能研究进展作一综述,为临床肿瘤及其他疾病的诊断和治疗提供依据。

1 miRNA-378 家族

1.1 分子结构

MicroRNA 是含有茎环结构的 miRNA 前体,经过 Dicer 加工之后的一类长度约为 22 个核苷酸大小非编码单链小 RNA 分子^[2-4]。目前研究将 miR-378a-3p 和 miR-378a-5p 统称为 miR-378a,也是 miR-378 家族中被研究最多的一个分子。此外,miR-378 家族包含的分子亚型多达 10 种,除 miR-378a 外,miR-378 家族还有 miR-378b、c、d、e、f、g、h、i 和 j。见表 1。

表 1 miR-378 家族分子成熟体序列(miRbase 数据)

项目	ID	序列
MIMAT0000731	miR-378a-3p	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG
MIMAT0000732	miR-378a-5p	CUCUGACUCCAGGUCCUGUGU
MIMAT0014999	miR-378b	ACUGGACUUGGAGGCCAGAA
MIMAT0016847	miR-378c	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGAGUGG
MIMAT0018926	miR-378d	ACUGGACUUGGAGUCAGAAA
MIMAT0018927	miR-378e	ACUGGACUUGGAGUCAGGA
MIMAT0018932	miR-378f	ACUGGACUUGGAGCCAGAA
MIMAT0018937	miR-378g	ACUGGGCUUGGAGUCAGAAG
MIMAT0018984	miR-378h	ACUGGACUUGGUGUCAGAUGG
MIMAT0019074	miR-378i	ACUGGACUAGGAGUCAGAAGG
MIMAT0024612	miR-378j	ACUGGAUUUGGAGCCAGAA

* [基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2016GQ28); 济宁市科技局项目(济科字[2016]56号-28)

△ [通信作者] 崔文, E-mail: cuiwenmd@163.com

▲ 彭洁, 济宁医学院 2017 级研究生

1.2 功能

miRNA-378 通过不同机制在细胞增殖、分裂、凋亡和侵袭转移等过程中发挥重要作用。其作用机制为,在小 RNA 诱导沉默复合物(MIRISC)中,小 RNA 通过碱基互补配对将 Argonaute(AGO)招募到特定的靶标位点;小 RNA 与靶基因碱基互补配对后 AGO 可在核内降解靶 RNA;miRNA 与靶位

点完全互补(或者几乎完全互补)会导致靶 mRNA 的降解(在植物中比较常见);与靶 mRNA 不完全互补的 miRNA 在蛋白质翻译水平上抑制其表达(哺乳动物中比较普遍)。目前,miR-378 家族的功能研究主要集中在肿瘤、心脏疾病和肝脏疾病中,且研究主要集中在 miR-378a,其他成员的研究目前还较少。见表 2。

表 2 miR-378 家族成员在各种疾病中的功能

miR-378 亚型	疾病	靶分子/潜在靶分子	功能/文献
miR-378a	结直肠癌	—	提高西妥昔单抗在 KRAS/BRAF 突变大肠癌细胞中敏感性 ^[6]
	前列腺癌	MAPK1	抑制细胞增殖 ^[7]
	胃癌	MAPK1	抑制细胞的增殖和侵袭 ^[8]
	垂体腺瘤	RNF31	抑制垂体腺瘤细胞增殖和迁移 ^[9]
	髓质瘤	UHRF1	抑制胶质瘤细胞的增殖 ^[10]
	胶质瘤	IRG1	抑制人脑胶质瘤细胞迁移,侵袭和上皮-间质转化 ^[11]
	乳腺癌	ERBB2、GABPA	促进乳酸生成和细胞增殖 ^[12]
	肺癌	HMOX1	促进血管生成 ^[14]
	卵巢癌	ALCAM、EHD1、ELK3、TLN1	促进血管生成 ^[15]
		RPN2、HIPK3	抑制细胞凋亡 ^[15]
		SWAP-70、LSM14A、RDX	促进细胞周期 ^[15]
	黑色素瘤	FOXN3	促进细胞转移,侵袭 ^[18]
	心脏病	caspase-3	抑制 caspase-3 的表达 ^[19] 减弱心肌缺血损伤
		GRB2、IGF1R、KSR1、MAPK1	抑制心肌细胞肥大,促进细胞凋亡 ^[21]
	肝脏疾病	Gli3	限制肝星状细胞活化 ^[23]
		prkag2	启动肝损伤和纤维化 ^[24]
	哮喘	—	影响细胞周期、促进平滑肌细胞的增殖及凋亡 ^[25]
miR-378b	骨肉瘤	—	提示骨肉瘤进展 ^[26]
	—	NKX3.1	抑制细胞的增殖、迁移和角质细胞分化 ^[27]
	—	—	抑制肝脏脂脂肪酸的氧化 ^[28]
miR-378c	宫颈鳞癌	—	预后相关 ^[31]
miR-378d	关节炎	—	提示关节炎进展 ^[35]
	结肠炎	—	促炎作用 ^[36]
	套细胞淋巴瘤	—	死亡率相关 ^[37]
miR-378i	IgA 肾病	—	IgA 肾病标志物 ^[38]
	肺结核	—	肺结核标志物 ^[39]
	孤立性黑色素瘤	—	黑色素瘤的非侵袭性生物标志物 ^[40]
	糖尿病肾病	Skp2	肾小管上皮细胞衰老相关 ^[41]

2 miRNA-378a

2.1 miRNA-378a 与癌症

miRNA-378 家族在不同的肿瘤中功能发挥不一样,在结直肠癌、前列腺癌、胃癌、重在体腺瘤和胶质瘤等肿瘤中发挥抑癌作用。通过检测 32 例结直肠癌患者肿瘤组织与正常结肠组织中成熟 miR-

NA 的表达水平,发现 85 个下调的 miRNAs 中仅 miR-378a 和 miR-145 表达具有统计学意义,表明 miR-378a 和 miR-145 表达缺失是早期发现结直肠癌的潜在生物标志物^[5]。Weng 等^[6]研究发现月桂酸可通过提高 miR-378a 水平来提高西妥昔单抗在 KRAS/BRAF 突变结直肠癌细胞中敏感性。miR-378a 水平增加后,所有 BRAF 突变和 50% 的

Kras 突变的结直肠癌患者均恢复了对西妥昔单抗的敏感性。表明提高 miR-378a 的水平可以增强结直肠癌患者 EGFR 靶向治疗的敏感性。

miR-378a 在前列腺癌中也发挥抗增殖作用,并证明 miR-378a 通过直接靶向调控 MAPK1 表达^[7]。另外,转染 miR-378a 的前列腺癌细胞系 LNCaP 和 PC-3M 细胞集落形成率明显低于对照组。表明 miR-378 通过下调 MAPK1 抑制前列腺癌细胞的体外增殖。miR-378a 的上调也能在胃癌细胞系中靶向抑制 MAPK1 的表达,进而抑制胃癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡、细胞周期进展和侵袭能力^[8]。

Qiu 等^[9]研究表明垂体腺瘤组织中 miR-378a 显著下调,双荧光素酶报告基因测定法确定 RNF31 是 miR-378a 的靶标,直接靶向调控 RNF31 的表达。miR-378a 通过抑制 RNF31 降低垂体腺瘤细胞增殖和迁移能力,发挥抑癌作用。

最新研究发现 miR-378a 通过抑制 UHRF1 的表达以影响髓质瘤(MB)的增殖。Zhang 等^[10]通过 qRT-PCR 和免疫印迹实验发现 MB 组织中 miR-378a 的表达显著低于正常组织,并与 UHRF1 的表达呈负相关。

胶质瘤是一种常见的颅内恶性肿瘤,Shi 等^[11]证明 miR-378a/IRG1 轴可能是胶质瘤治疗的有效靶点,研究表明 miR-378a 通过靶向调控 IRG1 降低胶质瘤细胞细胞上皮-间质转化、侵袭的、转移以及肿瘤生长速率。

miR-378a 在乳腺癌、肺癌、卵巢癌、黑色素瘤等肿瘤中发挥促癌作用。Eichner 等^[12]发现 miR-378a 在乳腺导管原位癌或其他转移的癌组织中均较正常组织显著上调。miR-378a-5p 定位于 PPARGC1b 基因第一个内含子内,而 PPARGC1b 编码 PGC-1 β 蛋白,是氧化能量代谢的转录调节器。PGC-1 β 伴侣蛋白 ERR γ 和 GABPA 均为 miR-378a 的靶分子^[12]。在乳腺癌中,ERBB2 通过调控 miR-378a 的表达抑制 ERR γ 和 GABPA 的表达,导致三羧酸循环基因表达降低,氧消耗减少,促进乳酸生成和细胞增殖,沃伯格效应转换促进乳腺癌进展^[12]。

研究发现 miR-378a 在非小细胞肺癌患者中过表达^[13]。另外,miR-378a 可促进 VEGF、MMP-2 和 MMP-9 表达,miR-378a 过表达促进肺癌 A549 细胞

存活能力和侵袭能力。因此,miR-378a 在促进肺癌转移中发挥重要作用。

Skrzypek 等^[14]发现 miR-378a 高表达促进裸鼠体内成瘤,研究进一步证实 miR-378a 与血红素氧合酶-1(HMOX1,促进肿瘤生长、血管生成和转移)存在相互作用,且这种相互作用与 NSCLC 进展和血管生成有密切关系,miR-378a 降低 HMOX1 和 p53 的表达,同时增强 MUC5AC、VEGF、IL-8 和 Ang-1 的表达,促进血管生成。

卵巢癌细胞系相比正常卵巢上皮细胞中 miR-378a 的表达增加^[15-17]。Chan 等^[15]通过癌症基因组图谱(TCGA)数据分析发现在卵巢癌细胞中过表达 miR-378a 改变了与血管生成(ALCAM、EHD1、ELK3、TLN1),细胞凋亡(RPN2、HIPK3)和细胞周期调节(SWAP-70、LSM14A、RDX)相关的基因的表达,表明 miR-378 通过促进肿瘤细胞增殖和血管生成促进卵巢癌的进展。

miR-378a 也参与黑色素瘤的发生和发展,Sun 等^[18]发现 miR-378a 在黑色素瘤中表达上调,并且增加其转移,侵袭性。Transwell、生物信息学分析和荧光素酶报告系统显示 miR-378a 可以通过抑制潜在靶点 FOXN3 和通过 Wnt/ β -连环蛋白途径来发挥作用。

2.2 miRNA-378a 与心脏疾病

2.2.1 心肌缺血 DH 和 TUNEL 分析表明 miR-378a 的过表达可以废除心脏干细胞中电刺激诱导的细胞保护作用。另外,Fang 等^[19]研究发现 miR-378a 的过表达可靶向抑制凋亡标志物分子 caspase-3 的表达,减弱心肌缺血损伤,证明 miR-378a 可能是治疗心肌缺血的潜在靶点^[20]。

2.2.2 心肌肥厚 Ganesan 等^[21]研究发现 miR-378a 能够抑制心肌细胞肥大。miR-378a 靶向调控 GRB2,IGF1R,KSR1 和 MAPK1,转染 miR-378a 影响小鼠心肌细胞的大小,能够阻止苯肾上腺素诱导的心肌细胞肥大。Yuan 等^[22]研究发现 miR-378a 可通过旁分泌机制抑制心肌纤维化。

2.3 miRNA-378a 与肝脏疾病

Hyun 等^[23]研究发现 CCl₄ 处理后小鼠肝脏中出现过量胶原纤维的沉积,证实 CCl₄ 诱导小鼠严重肝纤维化。miRNA 微阵列和 qRT-PCR 证实 CCl₄ 处理后 miR-378 家族成员的表达降低,其中以 miR-378a-3p 最为明显。并进一步证明 miR-

378a-3p 通过靶向 Gli3 抑制肝干细胞的活化。另外, Zhang 等^[24]证实了 miR-378a 直接靶向促进肝损伤和纤维化的强启动子, 编码 AMP 活化蛋白的 prkag2。因此, miR-378a 在肝脏纤维化中发挥保护作用。

2.4 miRNA-378a 与哮喘

Peng 等^[25]研究发现, 哮喘儿童较健康儿童外周血和肺组织中 miR-378a 的表达增加, CCK-8 以及蛋白质印迹实验表明, miR-378a 的过表达通过影响细胞周期促进平滑肌细胞的增殖以及凋亡, 并增强平滑肌细胞中细胞外基质相关蛋白的表达, 从而诱导哮喘的发生。

3 miRNA-378 其他家族成员

3.1 miR-378b

相较于正常组织, miR-378b 在原发性骨肉瘤中下调, 而在肺转移骨肉瘤中上调, 这些结果表明 miR-378b 可能是骨肉瘤发生发展过程中必不可少的^[26]。

微阵列分析表明, miR-378b 的表达在细胞分化角质形成过程中显著增加。可以抑制细胞的增殖、迁移和角质细胞分化。荧光素酶基因分析表明 miR-378b 直接靶向 NKX3.1^[27]。低氧训练可以降低大鼠肝脏中 miR-378b 的表达, 下调 CPT1A, 上调 FAS/CPT1A 蛋白的表达, 最终减弱肥胖大鼠肝脏中脂肪酸线粒体氧化, 从而提高高脂饮食诱导的肥胖大鼠的抗药性^[28]。另外, miRNA-378b 可以 LH 依赖的方式参与 Leydig 细胞类固醇激素的生物合成^[29]。Benyeogor 等^[30]研究发现再感染后小鼠生殖道组织表达的 miRNA-378b 数量显著增多, 这表明 miRNA-378b 在衣原体发病机制中发挥关键作用。

3.2 miR-378c

多因素 COXPH 回归模型分析显示 miR-642a 和 miR-378c 表达与宫颈鳞癌的预后相关^[31]。ATG12 是 miR-378 的直接靶标^[32], miR-378c 可能通过抑制 ATG12 而在宫颈癌中作为致癌基因发挥作用。随机森林生存分析发现头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 中 miR-378c 显著下调, 证明 miR-378c 是预后生存模型中的重要变量^[33]。

Chaudhry 等^[34]通过对 X 射线照射过的人类细胞进行平行测序来监测 miRNA 转录组的全基因组

表达变化, 发现在 IR 暴露后 8h 诱导 miR-378 水平上调, 表明 miR-378c 在受辐射细胞的转录后基因调控中发挥重要作用。

3.3 miR-378d

3.3.1 关节炎 关于 miR-378d 的机制研究比较少, 主要在于表达差异分析。RNA 表达差异分析表明, 关节炎^[35]进展(未分化关节炎→类风湿性关节炎)与维持患者(未分化关节炎→未分化关节炎)相比, 其单核细胞中 miR-25-3p 和 miR-378d 显著下调, 提示 miR-378d 下调可能是关节炎进展的分子标志物^[35]。

3.3.2 结肠炎 微阵列平台差异 miRNA 谱分析发现与未发炎的黏膜相比 miR-378d 在结肠炎性黏膜中显著上调^[36]。另外, miR-378d 在结肠炎中发挥促炎作用^[36]。

3.3.3 套细胞淋巴瘤(MCL) MCL 表达异常 microRNA 分析显示, miRNAs (miR-18b、miR-92a 和 miR-378d) 在两个队列中死于 MCL 的患者有显著的差异表达^[37]。

3.4 miR-378i

3.4.1 IgA 肾病 研究表明免疫球蛋白 A 肾病患者尿液外泌体 miR-378i 显著高表达, 提示可能是一种新型非侵入性生物标志物^[38]。

3.4.2 肺结核 Lin 等^[39]通过高通量测序法检测肺炎、肺结核和肺癌三种胸腔积液的 miRNA 表达谱。比较三组间 miRNA 的表达水平, 发现 miR-378i 仅在肺结核组显著升高, 提示 miR-378i 与肺结核密切相关。

3.4.3 孤立性黑色素瘤 Latchana 等^[40]研究发现术前与术后血液样本中 miR-378i 等 25 种 miRNA 的有差异性表达, 提示 miR-378i 作为黑色素瘤的非侵袭性生物标志物。

3.4.4 糖尿病肾病 糖尿病肾病中高葡萄糖在近端肾小管上皮细胞 (PTEC) 中上调 miR-378i, 而 miR-378i 下调其靶标 Skp2, 利用 NGS 和生物信息学分析, 发现 miR-378i 与其下游靶标 Skp2 之间的相互作用调节糖尿病肾病的 PTEC 衰老^[41]。

4 小结与展望

MiR-378 家族是一个比较庞大的家族, 包含 10 个亚型, 在肿瘤、心脏疾病、肝脏疾病、肾病、炎症中发挥重要的功能。目前对于 miR-378a 的研究比较

深入,且主要集中在肿瘤领域研究,miR-378a 在不同的肿瘤中通过调控不同分子的表达发挥不同作用,因此很难定义 miR-378a 为促癌或抑癌因子。如在胃癌、结直肠癌、前列腺癌、垂体腺瘤、黑色素瘤等肿瘤中发挥抑癌作用。而在乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌等肿瘤中发挥促癌作用。由于分化方向不同,不同肿瘤组织中发挥主要作用的分子表达水平是不同的,多项研究结果表明,同一 miRNA 分子在不同的肿瘤中调控不同的基因表达(癌基因,抑癌基因)表达,从而发挥不同甚至相反的结果。这也表明 miRNA 在体内不同器官组织中功能的复杂性,虽然 miR-378a 在不同肿瘤中发挥不同功能,但是多数研究都表明 miR-378a 在疾病中表达水平出现显著差异,因此,miR-378a 表达差异在多种肿瘤中可作为潜在筛查标志物。除此之外 miR-378a 还能够抑制心肌肥厚、心肌缺血和肝纤维化中发挥重要作用,表明 miR-378a 在心脏保护中发挥重要的作用。因此,在肿瘤中如果考虑将 miR-378a 作为分子靶标检测和治疗的时候应进行更加深入的验证,以确保其安全性。

其他 miR-378 家族成员的功能也越来越受到关注,但是目前主要集中在非肿瘤疾病的研究,如炎症、肾病等。且大多数的研究只是分析其表达差异与疾病的关系,并没有深入的分子机制研究,随着研究的深入,miR-378 家族在肿瘤中的功能将逐渐被揭露。

综上所述,目前对于 miR-378 家族的研究主要集中于 miR-378a,针对肿瘤和心脏疾病的研究,其他 miR-378 亚型的研究还主要停留在疾病中表达情况,以及与疾病相关性的研究,而对于分子机制的研究还非常少,需要进一步进行深入研究。

参考文献:

- [1] 刘厚辰,屠宇杰,董冠军. 长链非编码 RNA 与风湿性疾病[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(5): 363-366. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.05.015.
- [2] 陈亚男,郝延磊. MicroRNAs 与阿尔茨海默病研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2019, 42(1): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760, 2019.01.010.
- [3] Fu XZ, Zhu W, Cai LJ, et al. Improved pre-miRNAs identification through mutual information of pre-miRNA sequences and structures [J]. Front Genet, 2019, 10: 119. DOI:10.3389/fgene.2019.00119.
- [4] Jaiswal S, Iqbal MA, Arora V, et al. Development of species specific putative miRNA and its target prediction tool in wheat (Triticum aestivum L.) [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3790. DOI: 10.1038/s41598-019-40333-y.
- [5] Peng J, Xie ZY, Cheng LY, et al. Paired design study by real-time PCR: miR-378 and miR-145 are potent early diagnostic biomarkers of human colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 158. DOI:10.1186/s12885-015-1123-2.
- [6] Weng WH, Leung WH, Pang YJ, et al. Lauric acid can improve the sensitization of Cetuximab in KRAS/BRAF mutated colorectal cancer cells by retrievable microRNA-378 expression [J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 107-116. DOI:10.3892/or.2015.4336.
- [7] Chen QG, Zhou W, Han T, et al. MiR-378 suppresses prostate cancer cell growth through downregulation of MAPK1 in vitro and in vivo [J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 2095-2103. DOI:10.1007/s13277-015-3996-8.
- [8] Fei BJ, Wu HR. MiR-378 inhibits progression of human gastric cancer MGC-803 cells by targeting MAPK1 in vitro [J]. Oncol Res, 2012, 20(12): 557-564. DOI: 10.3727/096504013X13775486749254.
- [9] Qiu P, Xu TJ, Lu XD, et al. MicroRNA-378 regulates cell proliferation and migration by repressing RNF31 in pituitary adenoma [J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 789-794. DOI:10.3892/ol.2017.7431.
- [10] Zhang ZY, Zhu B, Zhao XW, et al. Regulation of UHRF1 by microRNA-378 modulates medulloblastoma cell proliferation and apoptosis [J]. Oncol Rep, 2017, 38(5): 3078-3084. DOI:10.3892/or.2017.5939.
- [11] Shi HZ, Wang D, Sun XN, et al. MicroRNA-378 acts as a prognosis marker and inhibits cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in human glioma by targeting IRG1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3837-3846. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15268.
- [12] Eichner LJ, Perry MC, Dufour CR, et al. MiR-378 (*) mediates metabolic shift in breast cancer cells via the PGC-1 β /ERR γ transcriptional pathway [J]. Cell Metab, 2010, 12(4): 352-361. DOI:10.1016/j.cmet.2010.09.002.
- [13] Ji KX, Cui F, Qu D, et al. MiR-378 promotes the cell proliferation of non-small cell lung cancer by inhibiting FOXG1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(4):

- 1011-1019. DOI:10.26355/eurev_201802_14383.
- [14] Skrzypek K, Tertilt M, Golda S, et al. Interplay between heme oxygenase-1 and miR-378 affects non-small cell lung carcinoma growth, vascularization, and metastasis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19 (7) : 644-660. DOI:10.1089/ars.2013.5184.
 - [15] Chan JK, Kiet TK, Blansit K, et al. MiR-378 as a biomarker for response to anti-angiogenic treatment in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 (3) : 568-574. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.03.564.
 - [16] Pandey R, Woo HH, Varghese F, et al. Circulating miRNA profiling of women at high risk for ovarian cancer [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12 (5) : 714-725. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.01.006.
 - [17] Elias KM, Fendler W, Stawiski K, et al. Diagnostic potential for a serum miRNA neural network for detection of ovarian cancer [J]. *Elife*, 2017, 6 : e28932. DOI: 10.7554/eLife.28932.
 - [18] Sun MY, Ma XN, Tu C, et al. MicroRNA-378 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of melanoma by inhibiting FOXN3 expression through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018. DOI: 10.1002/cbin.11027.
 - [19] Fang J, Song XW, Tian J, et al. Overexpression of microRNA-378 attenuates ischemia-induced apoptosis by inhibiting caspase-3 expression in cardiac myocytes [J]. *Apoptosis*, 2012, 17 (4) : 410-423. DOI: 10.1007/s10495-011-0683-0.
 - [20] Templin C, Volkmann J, Emmert MY, et al. Increased proangiogenic activity of mobilized CD34⁺ progenitor cells of patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction; role of differential MicroRNA-378 expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (2) : 341-349. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308695.
 - [21] Ganesan J, Ramanujam D, Sassi Y, et al. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors [J]. *Circulation*, 2013, 127 (21) : 2097-2106. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000882.
 - [22] Yuan J, Liu HB, Gao W, et al. MicroRNA-378 suppresses myocardial fibrosis through a paracrine mechanism at the early stage of cardiac hypertrophy following mechanical stress [J]. *Theranostics*, 2018, 8 (9) : 2565-2582. DOI:10.7150/thno.22878.
 - [23] Hyun J, Wang S, Kim J, et al. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression [J]. *Nat Commun*, 2016, 7 : 10993. DOI:10.1038/ncomms10993.
 - [24] Zhang TP, Hu JJ, Wang XM, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- κ B-TNF α pathway [J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (1) : 87-96. DOI:10.1016/j.jhep.2018.08.026.
 - [25] Li P, Lang XF, Xia SG. Elevated expression of microRNA-378 in children with asthma aggravates airway remodeling by promoting the proliferation and apoptosis resistance of airway smooth muscle cells [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (3) : 1529-1536. DOI: 10.3892/etm.2018.7141.
 - [26] Xie L, Yao ZH, Zhang Y, et al. Deep RNA sequencing reveals the dynamic regulation of miRNA, lncRNAs, and mRNAs in osteosarcoma tumorigenesis and pulmonary metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (7) : 772. DOI: 10.1038/s41419-018-0813-5.
 - [27] Wang XL, Zhang T, Wang J, et al. MiR-378b promotes differentiation of keratinocytes through NKX3.1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8) : e0136049. DOI:10.1371/journal.pone.0136049.
 - [28] Lu YL, Jing W, Feng LS, et al. Effects of hypoxic exercise training on microRNA expression and lipid metabolism in obese rat livers [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15 (9) : 820-829. DOI:10.1631/jzus.B1400052.
 - [29] Li C, Gao S, Chen S, et al. Differential expression of microRNAs in luteinising hormone-treated mouse TM3 Leydig cells [J]. *Andrologia*, 2018, 50 (1). DOI: 10.1111/and.12824.
 - [30] Benyeogor I, Simoneaux T, Wu YH, et al. A unique insight into the MiRNA profile during genital chlamydial infection [J]. *BMC Genomics*, 2019, 20 (1) : 143. DOI: 10.1186/s12864-019-5495-6.
 - [31] Ma CB, Zhang WY, Wu QW, et al. Identification of a microRNA signature associated with survivability in cervical squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (3) : e0193625. DOI:10.1371/journal.pone.0193625.
 - [32] Tan DM, Zhou C, Han S, et al. MicroRNA-378 enhances migration and invasion in cervical cancer by directly targeting autophagy-related protein 12 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (5) : 6319-6326. DOI: 10.3892/mmr.2018.8645.
 - [33] Nunez Lopez YO, Victoria B, Golusinski P, et al. Characteristic miRNA expression signature and random forest survival analysis identify potential cancer-driving miRNAs in a broad range of head and neck squamous cell

- carcinoma subtypes [J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2018, 23 (1): 6-20. DOI: 10. 1016/j. rpor. 2017. 10. 003.
- [34] Chaudhry MA, Omaruddin RA, Brumbaugh CD, et al. Identification of radiation-induced microRNA transcriptome by next-generation massively parallel sequencing [J]. J Radiat Res, 2013, 54 (5): 808-822. DOI: 10. 1093/jrr/rrt014.
- [35] Kurowska W, Kuca-Warnawin E, Radzikowska A, et al. Monocyte-related biomarkers of rheumatoid arthritis development in undifferentiated arthritis patients-a pilot study [J]. Reumatologia, 2018, 56 (1): 10-16. DOI: 10. 5114/reum. 2018. 74742.
- [36] Valmiki S, Ahuja V, Paul J. MicroRNA exhibit altered expression in the inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis patients [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (29): 5324-5332. DOI: 10. 3748/wjg. v23. i29. 5324.
- [37] Husby S, Ralfkiaer U, Garde C, et al. MiR-18b overexpression identifies mantle cell lymphoma patients with poor outcome and improves the MIPI-B prognosticator [J]. Blood, 2015, 125 (17): 2669-2677. DOI: 10. 1182/blood-2014-06-584193.
- [38] Min QH, Chen XM, Zou YQ, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32 (2): DOI: 10. 1002/jcla. 22226.
- [39] Lin J, Wang Y, Zou YQ, et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia [J]. Tumor Biol, 2016, 37 (12): 15835-15845. DOI: 10. 1007/s13277-016-5410-6.
- [40] Latchana N, DiVincenzo MJ, Regan K, et al. Alterations in patient plasma microRNA expression profiles following resection of metastatic melanoma [J]. J Surg Oncol, 2018, 118 (3): 501-509. DOI: 10. 1002/jso. 25163.
- [41] Tsai YC, Kuo PL, Kuo MC, et al. The interaction of mir-378i-skp2 regulates cell senescence in diabetic nephropathy [J]. J Clin Med, 2018, 7 (12): E468. DOI: 10. 3390/jcm7120468.

(收稿日期 2018-11-19)

(本文编辑:石俊强)

(上接第 188 页)

- [11] Kim YH, Kim NG, Lim JG, et al. Chromosomal alterations in paired gastric adenomas and carcinomas [J]. Am J Pathol, 2001, 158 (2): 655-662. DOI: 10. 1016/S0002-9440(10)64007-2.
- [12] Vauhkonen H, Hedman M, Vauhkonen M, et al. Evaluation of gastrointestinal cancer tissues as a source of genetic information for forensic investigations by using STRs [J]. Forensic Sci Int, 2004, 139 (2-3): 159-167. DOI: 10. 1016/j. forsciint. 2003. 10. 016.
- [13] Poetsch M, Petersmann A, Woenckhaus C, et al. Evaluation of allelic alterations in short tandem repeats in different kinds of solid tumors--possible pitfalls in forensic casework [J]. Forensic Sci Int, 2004, 145 (1): 1-6. DOI: 10. 1016/j. forsciint. 2004. 03. 006.
- [14] 李璐. 基于 STR 复合扩增技术的甲状腺乳头状癌遗传易感性研究 [D]. 济南: 济南大学, 2017.
- [15] Ceccardi S, Alu M, Lugaesi F. Evaluation of reliability of STR typing in different types of cancer tissues used for identification purpose [J]. International Congress Series, 2006, 12888: 672-675. DOI: 10. 1016/j. ics. 2005. 11. 044.
- [16] Zhang P, Zhu Y, Li Y, et al. Forensic evaluation of STR typing reliability in lung cancer [J]. Leg Med (Tokyo), 2018, 30: 38-41. DOI: 10. 1016/j. legalmed. 2017. 11. 004.
- [17] Peloso G, Grignani P, Rosso R, et al. Forensic evaluation of tetranucleotide STR instability in lung cancer [J]. International Congress Series, 2003, 1239 (2003): 719-721. DOI: 10. 1016/S0531-5131(02)00500-9.
- [18] Vauhkonen H, Vauhkonen M, Sipponen P, et al. Correlation between the allelic distribution of STRs in a Finnish population and phenotypically different gastrointestinal tumours: a study using four X-chromosomal markers (DXS7423, DXS8377, ARA, DXS101) [J]. Ann Hum Genet, 2004, 68 (Pt 6): 555-562. DOI: 10. 1046/j. 1529-8817. 2004. 00134. x.
- [19] Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29 (3): 201-212.

(收稿日期 2019-04-09)

(本文编辑:甘慧敏)