·综 述·

小核糖核酸21与肺癌的研究进展

张丽丽，鲍永霞*，苏冬菊，耿莹
（哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸科，哈尔滨 150086）

【摘 要】 近年通过基因芯片技术研究小核糖核酸（miRNA）与疾病的关系受到越来越多的关注，miRNA-21为miRNA家族中的一员，具有多种生物学功能，已被证实参与多种疾病的发生和发展。研究表明，miRNA-21可作为肺癌进展的生物标志物，为肺癌进展的早期干预提供一种可能，本文综述了miRNA-21与肺癌的研究进展。

【关键词】 核糖核酸；肺癌；基因；诊断
【中图分类号】 R734.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.202

Research progress in miRNA-21 and its association with lung cancer

ZHANG Li-Li, BAO Yong-Xia*, SU Dong-Ju, GENG Ying
(Department of Respiratory Diseases, the Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 In recent years, more and more attention has been drawn to the research on the association of micro ribonucleic acid (miRNA) with diseases using gene-chip technology. miRNA-21, a member of the miRNA family, has many biological functions and has been proven to be associated with the occurrence and development of a good number of diseases. Studies have suggested that miRNA-21 can be used as a biomarker for the progression of lung cancer, providing a possibility for early intervention in the progression of lung cancer. This paper reviewed the recent progress made in the research on miRNA-21 and lung cancer.

【Key words】 ribonucleic acid; lung cancer; gene; diagnosis
This work was supported by the Special Fund for Talents in Scientific and Technological Innovations in Harbin Municipality (2016RQQYJ219).

Corresponding author: BAO Yong-Xia, E-mail: baoyongxia@126.com.

小核糖核酸（micro ribonucleic acid, miRNA）是一类重要的非编码小RNA，其成熟形式约含19～22个核苷酸，miRNA-21是其中一员。近年研究表明miRNA-21具有多种生物学功能，它能作用于不同的靶基因，调节各系统疾病的发生和发展，在多种疾病的诊断和治疗中发挥重要作用，尤其对恶性肿瘤的治疗具有独特意义。miRNA-21由Lagos-Quintana在2001年首次发现[1]，位于染色体17q23.2，与编码泡膜蛋白-1（vacuole membrane protein-1, VMP-1）、人乳头瘤病毒16型以及RNA U6的基因重叠[2]，其由RNA聚合酶Ⅱ转录生成。miRNA-21与恶性肿瘤的发生和发展密切相关，大多数靶点已被确定为肿瘤抑制因子[3]。

1 miRNA-21作为肺癌诊断和预后的生物标志物

miRNA-21水平上调与肺癌的诊断和预后相关，在肺癌的进展中可能起重要作用[4]。Dong等[5]通过研究发现miRNA-21可作为非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma, NSCLC）脑转移的生物标志物。研究表明，血清miRNA-21的水平与NSCLC患者TNM分期及淋巴结转移有关[6]。Wu等[7]通过研究发现晚期肺癌患者静脉滴注康莱特注射液200 ml共21 d后，血清miRNA-21的水平明显低于治疗前[（2.45±0.15）*vs*（3.87±0.54）]，差异有统计学意义（$P<0.05$），表明康莱特注射液显著降低了晚期肺癌患者血清miRNA-21的水平，为评估晚期肺癌患者的治疗效果提供客观依据。miRNA-21联合miRNA-20a、miRNA-223和miRNA-145可区分NSCLC患者和健康者，已成为早期诊断NSCLC的潜在工具[8]。Gallach等[9]通过Kaplan-Meier生存曲线和Cox回归分析表明miRNA-21和miRNA-188高水平肺癌患者的预后更差，两者可作为无复发生存率（$OR=0.485$，95% *CI* 0.313～0.753；$P=0.001$）

收稿日期：2018-05-02；修回日期：2018-05-22
基金项目：哈尔滨市科技创新人才研究专项资金（2016RQQYJ219）
通信作者：鲍永霞，E-mail：baoyongxia@126.com

和总生存期（*OR* = 0.389，95% *CI* 0.237 ~ 0.638；*P* < 0.001）的独立预后因素，可能为 NSCLC 患者早期预后的生物标志物和治疗的潜在靶点。

2 miRNA-21 作为肺癌治疗的靶点

研究表明，NSCLC 患者血清 miRNA-21 的作用靶点为人第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因（phosphatase tension homologue，PTEN）[10]、程序性细胞死亡因子 4（programmed cell death 4，PDCD4）[11]、缺氧诱导因子 -1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）和人 MutS 同源蛋白 2（human MutS homologous protein 2，hMSH 2）基因[11]。研究表明 miRNA-21 可抑制 PTEN、重组人原肌球蛋白 -1 和 PDCD4 等多种抑癌基因[12]，因此抑制 miRNA-21可对 NSCLC 患者发挥治疗作用。研究表明清除活性氧（reactive oxygen species，ROS）可抑制人肺癌细胞的 miRNA-21 水平上调，并抑制脂多糖诱导的肺癌细胞生长[13]。人 TOLL 样受体 4（toll like receptor-4，TLR-4）在人肺癌细胞中激活也可提高细胞的 ROS 水平，TLR-4 表达与新分离的人肺癌细胞 miRNA-21 水平及 ROS 密切相关。这些研究表明 TLR-4/ROS/miRNA-21 通路在脂多糖诱导的原发性肺癌生长中起重要作用。此研究将肿瘤免疫中的固有信号、氧化应激和 miRNA-21 联系起来，为肺癌新疗法的开发提供了线索[13]。最近一项小鼠肺癌模型的临床前研究表明，相比未治疗组，抗 miRNA-21 处理后的小鼠肿瘤消退或无肿瘤生长，且存活时间延长[14]。国外一项关于肺癌细胞株的研究使用了一种基于类寡核苷酸衍生物的抗 miRNA-21 物质来降低 miRNA-21 水平，此物质通过凋亡信号抑制 A549 细胞的生长，从而促进其死亡，并通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶而抑制人肺癌细胞的转移[15]。因此，抗 miRNA-21 具有潜在的治疗价值，可能在肺癌的靶向治疗中发挥重要作用。

3 miRNA-21 参与形成耐药

miRNA-21 的高水平与肺癌细胞耐药有关[16]。在放疗敏感性方面，抑制磷脂酰肌醇 -3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol-3-kinases/protein kinase B，PI3K/PKB）信号通路，可抑制 miRNA-21 致敏的 A549 细胞的放疗敏感性[17]。miRNA-21 已被用作预测顺铂治疗反应的生物标志物[18]。NSCLC 组织中 miRNA-21 高水平患者，药物应答较差，总生存期短，miRNA-21 的转录沉默可减少吉非替尼耐药的 PC9 肺癌细胞的体积，而 miRNA-21 的转录可增强磷酸化蛋白激酶 B 抗体的体外磷酸化和细胞活力作用[19]。进一步表明，肺癌组织中 miRNA-21 水平与吉非替尼治疗反应负相关[20]。Li 等[21]研究表明了 miRNA-21 高水平与 NSCLC 患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）获得性耐药的关系，血浆 miRNA 谱（miRNA-21、miRNA-27a 和 miRNA-218）与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变的晚期 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 的初级耐药有关[22]。miRNA-21 还可通过靶向作用于 PTEN 基因的 3′ - 非翻译区（3′-untranslated region，3′-UTR）而诱导 NSCLC 细胞对顺铂的耐药性[23]。国内研究表明，miRNA-21 在 NSCLC 细胞多药耐药中发挥重要作用，可能与促进细胞凋亡、调控肿瘤耐药相关蛋白的表达有关[24]。Jiang 等[11]通过研究表明，miRNA-21 可抑制 *PDCD4* 基因的表达，激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，从而影响 NSCLC 细胞的放疗敏感性。

4 结语

尽管肺癌的治疗取得了进展，但肺癌患者的预后仍然很差，大多数肺癌患者死于肺部感染、呼吸衰竭、脑转移等，严重影响患者的生存时间和生活质量。探索更好的预后指标预测肺癌患者远处转移的发生，改善肺癌患者的临床治疗效果至关重要。尽管 miRNA-21 水平与肺癌进展密切相关，可作为治疗肺癌治疗靶点并参与形成耐药，但 miRNA-21 基因干预治疗肺癌的技术及机制仍有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, *et al*. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. Science, 2001, 294(5543): 853 - 858. DOI: 10.1126/science.1064921.

[2] Xu XM, Qian JC, Deng ZL, *et al*. Expression of miR-21, miR-31, miR-96 and miR-135b is correlated with the clinical parameters of colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2012, 4(2): 339 - 345. DOI: 10.3892/ol.2012.714.

[3] Wu H, Wang J, Ma H, *et al*. MicroRNA-21 inhibits mitochondria-mediated apoptosis in keloid [J]. Oncotarget, 2017, 8(54): 92914 - 92925. DOI: 10.18632/oncotarget.21656.

[4] Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103373. DOI: 10.1371/journal.pone.0103373.

[5] Dong J, Zhang Z, Gu T, *et al*. The role of microRNA-21 in predicting brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2016, 10: 185 - 194. DOI: 10.2147/OTT.S116619.

[6] Dejima H, Iinuma H, Kanaoka R, *et al*. Exosomal microRNA in plasma as a non-invasive biomarker for the recurrence of non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1256 - 1263. DOI: 10.3892/ol.2017.5569.

[7] Wu Y, Zhang J, Hong Y, *et al*. Effects of kanglaite injection on serum miRNA-21 in patients with advanced lung cancer[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 2901 - 2906. DOI: 10.12659/MSM.909719.

[8] Zhang H, Mao F, Shen T, *et al*. Plasma miR-145, miR-20a, miR-21 and miR-223 as novel biomarkers for screening early-stage non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 669 - 676. DOI: 10.3892/ol.2016.5462.

[9] Gallach S, Jantus-Lewintre E, Calabuig-Fariñas S, *et al*. MicroRNA profiling associated with non-small cell lung cancer: next generation sequencing detection, experimental validation, and prognostic value[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 56143 - 56157. DOI: 10.18632/oncotarget.18603.

[10] Yang Z, Fang S, Di Y, *et al*. Modulation of NF-κB/miR-21/PTEN pathway sensitizes non-small cell lung cancer to cisplatin[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121547. DOI: 10.1371/journal.pone.0121547.

[11] Jiang LP, He CY, Zhu ZT. Role of microRNA-21 in radiosensitivity in non-small cell lung cancer cells by targeting *PDCD4* gene[J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 23675 - 23689. DOI: 10.18632/oncotarget.15644.

[12] Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(8): 622 - 638. DOI: 10.1038/nrd4359.

[13] Zhang X, Wang C, Shan S, *et al*. TLR4/ROS/miRNA-21 pathway underlies lipopolysacc haride instructed primary tumor outgrowth in lung cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(27): 42172 - 42182. DOI: 10.18632/oncotarget.9902.

[14] Florczuk M, Szpechcinski A, Chorostowska-Wynimko J. miRNAs as biomarkers and therapeutic targets in non-small cell lung cancer: current perspectives[J]. Targeted Oncol, 2017, 12(2): 179 - 200. DOI: 10.1007/s11523-017-0478-5.

[15] Yan S, Liu G, Pei C, *et al*. Inhibition of NADPH oxidase protects against metastasis of human lung cancer by decreasing microRNA-21[J]. Anticancer drugs, 2015, 26(4): 388 - 398. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000198.

[16] Barger JF, Nanasinkam SP. MicroRNA as tools and therapeutics in lung cancer[J]. Respir Med, 2015, 109(7): 803 - 812. DOI: org/10.1016/j.rmed.2015.02.006.

[17] Ma Y, Xia H, Liu Y, *et al*. Silencing miR-21 sensitizes non-small cell lung cancer A549 cells to ionizing radiation through inhibition of PI3K/Akt[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 617868. DOI: 10.1155/2014/617868.

[18] Inamura K. Major tumor suppressor and oncogenic non-coding RNAs: clinical relevance in lung cancer[J]. Cells, 2017, 6(2): 12. DOI: 10.3390/cells6020012.

[19] Shen H, Zhu F, Liu J, *et al*. Alteration in miR-21/PTEN expression modulates gefitinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103305. DOI: 10.1371/journal.pone.0103305.

[20] Thomas K, Wang FF, Meng F, *et al*. Implication of microRNAs in the treatment of gefitinib-resistant non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2), 237 - 242. DOI: 10.3390/ijms17020237.

[21] Li B, Ren S, Li X, *et al*. miR-21 overexpression is associated with acquired resistance of EGFR-TKI in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 83(2): 146 - 153. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.11.003.

[22] Wang S, Su X, Bai H, *et al*. Identification of plasma microRNA profiles for primary resistance to EGFR-TKIs in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR activating mutation[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 127. DOI: 10.1186/s13045-015-0210-9.

[23] Markou A, Zavridou M, Lianidou ES. miRNA-21 as a novel therapeutic target in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2016, 7: 19 - 27. DOI: 10.2147/LCTT.S60341.

[24] 任丽, 黄琛, 柳雅慧, 等. 微小RNA-21转染对人肺癌细胞株顺铂耐药性的影响及机制探讨[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(18): 1454 - 1458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.18.014.

Ren L, Huang C, Liu YH, *et al*. The effect and mechanism of microRNA-21 on cis-dichlorodiamineplatinum resistance in lung cancer cell strain[J]. Natl Med J China, 2016, 96(18): 1454 - 1458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.18.014.

(编辑: 王彩霞)