

DOI: 10.13376/j.cblls/2016012

文章编号: 1004-0374(2016)01-0093-07

# miR-27在肿瘤、心血管疾病 和能量代谢中的作用研究进展

孙 琛, 梁廷明\*

(南京师范大学生命科学学院江苏省分子医学生物技术重点实验室, 南京 210023)

**摘要:** 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种在进化上高度保守的内源性非编码单链小 RNA。近年来研究表明, miRNA 在肿瘤发生发展、脂肪代谢、血管生成等方面扮演着重要的角色, 其通过靶基因在一定程度上调控细胞的生长、发育和增殖, 并且与多种疾病有着密切的联系。现从以上 3 个方面对 miR-27 的最新研究进展进行简要综述, 以期为 miR-27 的后续研究提供理论依据, 丰富 miRNA 的研究内涵。

**关键词:** miR-27; 肿瘤; 心血管疾病; 能量代谢

中图分类号: Q522; R54; R730.23 文献标志码: A

## Research progress of miR-27 gene family in cancer, cardiovascular disease and energy metabolism

SUN Chen, LIANG Ting-Ming\*

(Jiangsu Key Laboratory for Molecular and Medical Biotechnology,  
College of Life Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** MicroRNA (miRNA) is a highly conserved endogenous non-coding single stranded small RNA in evolution. Recent studies show that miRNA plays an important role in the development of tumor, angiogenesis, and energy metabolism, miRNA regulates cell growth, development and proliferation through targeting gene, and closely associates with many diseases. The objective of this review is to summarize the recent research progresses of miR-27 to improve the way for the further studies.

**Key words:** miR-27; tumor; cardiovascular disease; energy metabolism

miRNA 在细胞内具有重要的调控功能。研究表明, miRNA 参与多种调节途径, 包括脂肪代谢、肿瘤发生、造血过程以及细胞的发育、增殖和凋亡等。近年发现, miR-27 家族及其基因簇与人体内多种疾病都有着密切的联系, 因此, miR-27 越来越受到人们的关注。本文就 miR-27 家族及其基因簇其他成员在肿瘤方面, 以及代谢、造血过程等方面的研究进展作一综述。

### 1 miRNA

miRNA 作为一种非编码 RNA, 被不同的基因组位点所编码, 包括基因间隔区、编码蛋白质基因的内含子以及非编码 RNA 基因的内含子或外显子<sup>[1]</sup>。

miRNA 合成主要经历 3 个阶段: 开始时, 在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录成 miRNA 初级转录物 (primary miRNA, pri-miRNA), 紧接着被细胞核中的 Drosha/DGCR8 复合体剪切为约 85 nt 的发卡状前体 RNA (precursor miRNA, pre-miRNA), 随后通过 Ran<sup>GTP</sup>-exportin-5 被转运至细胞质中经 Dicer 等一系列酶加工成 22 nt 的成熟 miRNA 复合体。成熟的 miRNA 与 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing

收稿日期: 2015-05-14; 修回日期: 2015-06-26

基金项目: 国家基础科学人才培养基金项目(J1103507);  
国家自然科学基金青年基金项目(31401009); 江苏省  
优势学科建设项目(PAPD)

\*通信作者: E-mail: tmliang@njnu.edu.cn

complex, RISC) 相结合, 作用于靶 RNA 的 3' 非翻译区 (untranslated regions, UTR), 导致靶 mRNA 的翻译受到抑制或引起靶 mRNA 的降解<sup>[2]</sup>。

miRNA 的首次发现是在 1993 年, Lee 等<sup>[3]</sup> 利用遗传分析的方法在线虫中发现了一个 22 nt 的小分子非编码 RNA——lin-4。到目前为止, 在不同的物种中已经发现了大量的 miRNA, 单就在人类中就已经达到了 1 000 多种<sup>[4]</sup>。它们在不同细胞中参与多项生物进程, 包括发育、神经形成、细胞凋亡、新陈代谢中脂肪的形成以及造血作用, 还可能与人类恶性肿瘤和传染性疾病相关联。Chang 和 Mendell<sup>[4]</sup> 研究表明, 这些 miRNA 还调控了许多功能基因, 涉及转录因子、受体及各种信号通路等。

miRNA 基因不是随机排序的, 一般成簇存在, 而且簇生排列的基因常常协同表达<sup>[5]</sup>。本文所述的 miR-27 即为成簇存在, 包括 miR-23a~27a~24-2 基因簇和 miR-23b~27b~24-1 基因簇<sup>[6]</sup>。目前已知, miR-23a~27a~24-2 基因簇的初级转录物长度大约 2.2 kb<sup>[7]</sup>。虽然属于同一家族, 但 miR-27a/b 位置并不相邻, miR-27a 位于人体 19 号染色体负链的 13836440~13836517 区域, miR-27b 位于 13 号染色体正链的 63300712~63300784 区域。miR-23a 和 miR-27a 与它们的同族基因 miR-23b 和 miR-27b 相

比, 仅有一个核苷酸的差别, 而 miR-24-1 和 miR-24-2 的成熟序列是相同的。因此, 可以推测它们可能具有重叠的靶 mRNA。目前发现, miR-27 家族和 miRNA 簇在代谢、肿瘤及心血管疾病等方面有显著的调控作用 (图 1), 对其功能的研究将为疾病的治疗提供新的策略。

## 2 miR-27与肿瘤

肿瘤 (tumor) 是机体在各种致癌因素作用下, 局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控, 导致其克隆性异常增生而形成的异常病变。研究表明, miR-27 在肿瘤的发生中起着非常重要的作用。

### 2.1 肿瘤的发生发展

许多研究表明, miRNA 在肿瘤细胞中表达异常。虽然许多的 miRNA 表达是被抑制的, 但有也一部分的 miRNA 的表达是升高的<sup>[8]</sup>, 这些异常表达的 miRNA 会影响原癌基因或抑癌基因, 使其靶基因产生异常, 使细胞免于凋亡, 促进其无限增殖, 从而导致肿瘤的发生<sup>[9]</sup>。越来越多的实验发现, miR-27 在多种肿瘤细胞中表达量显著上调, 证实其具有致癌作用。

在乳腺癌细胞中, miR-27 的表达会抑制锌指蛋

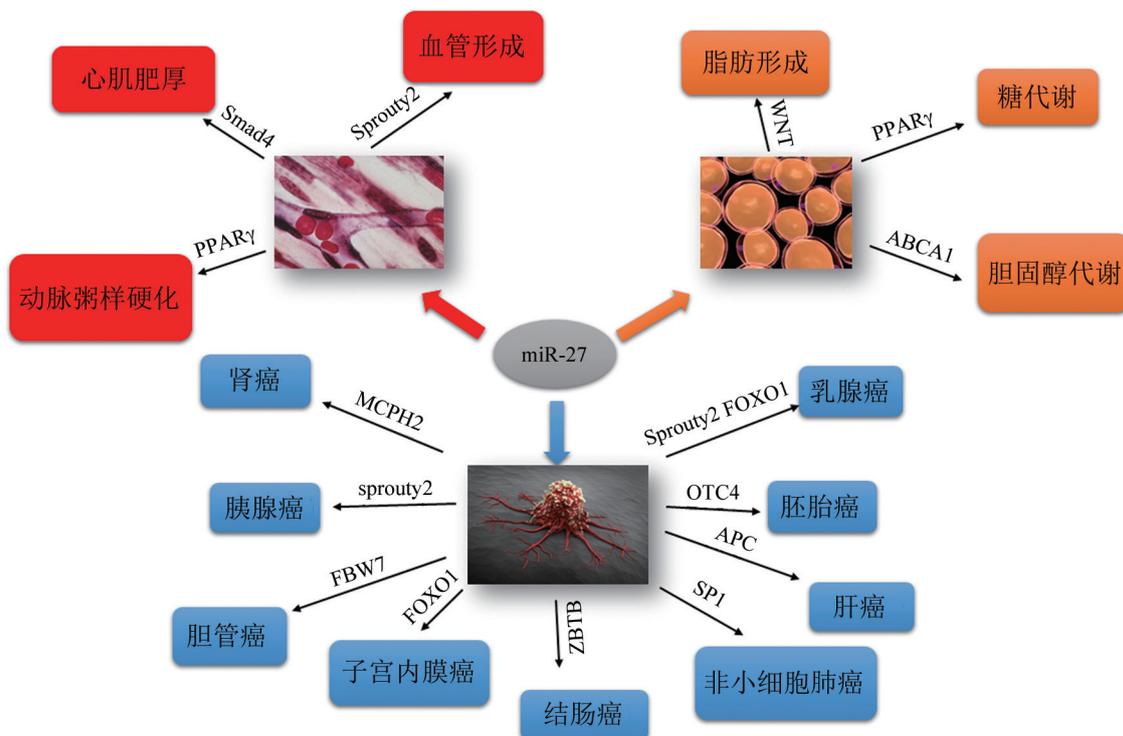


图1 miR-27 基因家族在肿瘤、心血管疾病和能量代谢中的靶基因

白(zinc finger and BTB domain containing 10, ZBTB10)的表达,导致作为特化蛋白(specificity protein, SP)抑制物的锌指蛋白将不能正常调控SP蛋白,使得Sp1、Sp3和Sp4的mRNA和蛋白在乳腺癌中异常表达<sup>[10]</sup>。因此,异常表达的miR-27将导致乳腺细胞的细胞周期发生异常,从而引起癌症的发生。同样,在结肠癌<sup>[11]</sup>和胰腺肿瘤<sup>[12]</sup>中,miR-27通过抑制ZBTB10间接抑制cdc2的磷酸化,从而促进细胞周期由G<sub>2</sub>向M期的转化,导致癌症的发生。在非小细胞肺癌中,过量表达miR-27同时抑制了其生长和侵袭,而其靶蛋白正是Sp1。因此,miR-27b在肿瘤的生成中发挥着重要的抑制作用<sup>[13]</sup>。

在乳腺癌细胞中,miR-27除了促进细胞周期在G<sub>2</sub>/M检验点的过渡,还会降低抑癌基因FOXO1的表达。Guttilla和White<sup>[14]</sup>发现FOXO1在乳腺癌MCF-7细胞中选择性下调,封闭miR-27促进FOXO1表达,而FOXO1在MCF-7细胞中的恢复表达引起细胞数量的减少、细胞周期循环数降低和细胞的程序性死亡,从而间接证明了miR-27的致癌作用。同样,肿瘤抑制基因FOXO1在子宫内膜癌中的表达下降也被证实与miR-27有关,异常表达的miRNA造成了细胞周期调控的解除和细胞凋亡机制的破坏,从而引起子宫内膜癌的发生<sup>[15]</sup>。

## 2.2 肿瘤相关细胞信号转导通路

人体内众多的信号转导通路构成了一套复杂的网络,细胞信号转导通路的异常在肿瘤的发生中扮演着重要角色,miRNA作为近年来被广泛关注的研究对象,早已被证实在网络的调控中发挥着重要的作用。miR-27作为其中的一员,广泛地参与到许多信号转导通路之中。

彭健等<sup>[16]</sup>利用miR-27a siRNA慢病毒转染胆管癌QBC939细胞,并采用Northern blot方法检测FBW7、c-myc及miR-27a的表达,研究结果发现miR-27a/FBW7/c-myc信号通路在胆管癌的发生发展中起着重要作用。c-myc为原癌基因,其编码的产物是P62核蛋白,能使细胞无限增殖,导致细胞的恶性转化<sup>[17]</sup>,并在胆管癌的发病机制中起着重要的作用<sup>[18]</sup>。FBW7作用于c-myc<sup>[19]</sup>,而miR27a又是FBW7的主要调控因子<sup>[20]</sup>,因此,miR-27a在胆管癌中起到抑制肿瘤的作用。而在乳腺癌细胞中发现<sup>[21]</sup>,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)通过诱导c-myc的表达来促进miR-23a~27a~24-2基因簇的表达,进而导致Sprout2表达的降低和p44/42 MAPK活性的增强,最终导致乳腺癌细胞的

侵袭和向肝脏中的转移。Sprout2作为Ras/MAPK信号通路的抑制剂,在多种癌症中被发现细胞对其的控制被解除,如乳腺癌<sup>[22]</sup>和肝癌<sup>[23]</sup>。另外,在胰腺癌<sup>[24]</sup>中也发现miR-27a通过靶向调控Sprout2而扮演着“oncomir”的角色,所谓的“oncomir”即以抑癌基因为靶基因的miRNA(oncogenic miRNA),其过表达将导致肿瘤的发生。马怡晖等<sup>[25]</sup>也发现,在胰腺癌中miR-27a表达显著上调<sup>[26]</sup>,而抑制miR-27a使Sprout2表达显著上调,Sprout2基因在miR-27a和Ras/MAPK信号通路之间可能起“桥梁”作用,被miR-27a影响的Sprout2解除了其对K-ras活性的抑制,在一定程度上加强了K-ras基因对下游信号分子的活化。除此之外,miR-27在胃癌中表达水平也是增多的<sup>[27]</sup>,表达上调的miR-27增强上皮细胞向叶间细胞转化(EMT)相关基因ZEB1、ZEB2、Slug和Vimentin的表达,同时降低了钙黏蛋白的表达水平,证实了miR-27通过激活信号Wnt/ $\beta$ -catenin通路来促进EMT<sup>[28]</sup>。另外,在胚胎癌细胞<sup>[29]</sup>中也发现,过量表达的miR-27导致发育信号通路相关的基因表达显著地上调,例如转化生长因子(transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )和Wnt信号通路。

## 2.3 肿瘤标志物及预后

近年来,在研究miRNA与肿瘤发生发展和肿瘤相关通路关系的同时,人们也开始关注miRNA在肿瘤标志物及预后方面的作用。特征性的miRNA表达谱,对肿瘤的诊断、分类、治疗及预后均具有重要价值<sup>[30]</sup>。研究表明,已有多种miRNA可作为肿瘤标志物,如miR-155、-210、-21可以作为弥漫性大B细胞淋巴瘤的标志物,miR-21可以作为胰腺癌、卵巢癌的肿瘤标志物。而对于miR-27,在胃癌中,miR-27a被认为是良好的标志物,用来预测胃癌患者对化疗的反应,低表达的miR-27a有较好的化疗敏感性<sup>[31]</sup>。国芳等<sup>[32]</sup>也发现血清中的miR-27a可作为诊断胃癌的肿瘤标记物。另外,在乳腺癌中,高表达的miR-27同样也被认作是预后不良指标<sup>[33]</sup>。

## 3 miR-27与心血管疾病

心血管疾病也被称为“富贵病”,严重威胁着人类的健康。随着人们对miRNA的不断研究,逐渐发现miRNA是一些血管疾病重要的调节者,在心血管系统的生理和病理中发挥重要作用,miR-27也属于其中影响效果比较显著的一种。

### 3.1 心肌肥厚

心肌肥厚指心脏在受到生理刺激、组织损伤或内分泌失调的情况下,心肌细胞体积和重量的增加,并且常常会引起心力衰竭,而心肌肥厚的形成与多种信号通路转导相关<sup>[34]</sup>。miR-27b 被发现在 *Smad4* 基因敲除鼠中的表达明显上调,同时,过表达 miR-27b 将导致心肌肥厚<sup>[35]</sup>。而 *Smad4* 又是 TGF- $\beta$  信号通路中重要的蛋白<sup>[36]</sup>。由于 TGF- $\beta$  对心肌肥大的保护作用<sup>[37]</sup>,表明 miR-27b 在心肌肥厚中扮演着重要的角色。

### 3.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是动脉硬化的一种,表现为大、中动脉内膜出现含胆固醇、类脂肪等的黄色物质,多由脂肪代谢紊乱、神经血管功能失调引起,常导致血栓形成、供血障碍等,也称粥样硬化。近些年,愈来愈多的证据表明,miRNA 在 AS 的发生发展中起着重要的作用<sup>[38]</sup>。通过体内和体外实验,miR-27 被发现可作为 AS 的诊断方法和诊断指标<sup>[39]</sup>。在脂肪细胞分化和肥胖方面,miR-27 通过减少成熟脂肪细胞分化和减少过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )、视黄素 X 受体  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) 或 CCAAT/ 增强子结合蛋白  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ) 的表达来增强血管周围脂肪组织肥大从而促进 AS 的形成<sup>[40-42]</sup>。在脂质代谢方面,胆固醇稳态的失衡也会导致 AS 形成,胆固醇的逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 可以清除巨噬细胞中的胆固醇,从而减少泡沫细胞的形成,阻断 AS 发生<sup>[43]</sup>。陈五军等<sup>[44]</sup>发现,miR-27a/b 能靶向沉默 RCT 中重要参与者三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 的表达,从而增加细胞内的脂滴和胆固醇,抑制胆固醇的流出。另外,血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 和线粒体甘油 -3- 磷酸酰基转移酶 (GPAM) 也可调节脂代谢<sup>[45]</sup>,肝脏中异常表达的 miR-27b 会抑制两者的表达并促进 As 的发生<sup>[46]</sup>。

### 3.3 血管生成

血管的形成是一个十分巧妙的过程,涉及了内皮细胞 (endothelial cell, EC) 的激活、增殖、迁移和成熟<sup>[47]</sup>。miR-27 在血管的生成中起着重要的作用。miR-27 通过标靶 Sprouty2 和 Sema6A 蛋白来诱导生成血管的信号,从而导致血管的形成,而抑制 miR-27 将会抑制体外血管形成和体内视网膜血管的发育<sup>[48]</sup>。miR-27a 不仅仅是血管生成中重要的调节因子,还可以通过调控内皮细胞间连接来控制血管的完整性<sup>[49]</sup>。Urbich 等<sup>[50]</sup>也发现,过表达 miR-27

通过沉默血管生成抑制器——脑信号蛋白 Sema6a 解除相邻内皮细胞间的排斥,进而显著地增加内皮细胞的形成。

## 4 miR-27与能量代谢

已有研究发现,miR-27 与脂肪代谢和脂类细胞分化有着重要的联系,而越来越多的研究不断证实,miR-27 在调节能量代谢的动态平衡中起着重要的作用。

PPAR $\gamma$  属于核受体超家族,是包括 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\beta/\delta$  在内的 NR1C 亚类中的成员<sup>[51]</sup>。PPAR $\gamma$  的活化不仅降低葡萄糖的利用,还会调节脂肪组织分泌信号分子来调节其他组织的糖代谢<sup>[52]</sup>。除了上文提到的通过降低 PPAR $\gamma$  和 RXR $\alpha$  的表达来抑制脂肪细胞的分化<sup>[42]</sup>,在进食高脂的小鼠的脂肪细胞中发现前体 miR-27a 被抑制<sup>[40]</sup>,虽然前体 miRNA 的表达水平并不能完全与成熟 miRNA 的功能相联系<sup>[53]</sup>,却预示着 miR-27a 与脂肪形成之间的密切联系。除此之外,miR-27 还被发现通过激活 WNT 信号通路来抑制脂肪形成<sup>[54]</sup>。研究显示,miR-27 在肥胖小鼠的脂肪细胞分化中表达下调,而过表达 miR-27 将会抑制脂肪细胞的形成和脂肪组织中过氧化物酶体增殖物受体和结合蛋白的表达<sup>[42]</sup>。另外,在关于糖尿病的研究中,杨崇哲等<sup>[55]</sup>用 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠模型研究发现,在骨骼肌中 miR-27b 的表达水平明显增加,大鼠的血糖水平与 miR-27b 的 RNA 水平呈负相关,同时揭示了 miR-27b 通过调节 PPAR $\gamma$  参与糖尿病过程中血糖调节作用。在胆固醇的代谢方面,Zhang 等<sup>[56]</sup>发现 miR-27a/b 通过调控 ABCA1、apoA1、LPL、CD36 和 ACAT1 的表达影响细胞胆固醇的流入、流出、酯化和水解,而 AS 的形成与脂类物质的代谢紊乱有密切的联系,因此,这一发现预示着 miR-27 是治疗动脉粥样硬化的潜在药物靶点。

## 5 miR-23与miR-24

作为 miR-27 的同簇物,miR-23 和 miR-24 同样在肿瘤的发生发展、血管的形成以及代谢等许多方面有重要的调控作用。

### 5.1 miR-23

在肿瘤相关方面,He 等<sup>[57]</sup>在骨肉瘤中的研究发现,miR-23 具有抑癌基因的作用,通过抑制 *RUNX2* 和 *CXCL12* 基因转录物,来抑制骨肉瘤细胞的增殖,同时在裸鼠实验中也得到同样的结论。在代谢方面,miR-23 以谷氨酰胺酶 (glutaminase,

GLS)的 mRNA 为靶点,抑制 GLS 蛋白的表达,进而影响谷氨酸代谢,在白细胞中过表达的 miR-23 会阻碍谷氨酸的利用,同时引起线粒体功能障碍,从而导致细胞死亡<sup>[58]</sup>。

## 5.2 miR-24

miR-24 被认为是一种致癌 miRNA。在对乳腺癌患者诊断时发现,miR-24 等 miRNA 都有过度表达现象,随着治疗的进行,这些 miRNA 的血清水平都有所降低。另外,高危患者相比普通患者也有较高的 miR-24 表达量,并且随着治疗同样表现出降低的趋势,这意味着 miR-24 可被用于早期乳腺癌和乳腺癌复发的检测<sup>[59]</sup>。Yin 等<sup>[60]</sup>针对 miR-24 对乳腺癌的预测作用也进行了实验,利用实时定量 PCR 检测 miR-24/378 在患者和正常人之间的表达量,同样发现了患者中的表达量相比正常人有所升高,并且两者的表达量有高度相关性,因此得出了类似的结论。另外,在针对小细胞肺癌的抗药性上,Pan 等<sup>[61]</sup>发现,miR-24-3p 的表达量在依托泊苷和顺氯氨铂抵抗型中较敏感型有显著下调,同时发现 miR-24-3p 的下调还促进细胞自噬的激活,过表达的 miR-24-3p 将减少自噬相关基因的蛋白表达水平并且使抵抗型的肺癌细胞再次敏感。

除此之外,Maegdefessel 等<sup>[62]</sup>利用已经确定的染病小鼠模型以及人的大动脉组织和血浆进行了研究。体内和体外研究显示,Chitinase 3-like 1 (Chi311) 是 miR-24 主要的靶标和效应器,并进一步发现 miR-24 对腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 有调节作用,miR-24 和 Chi311 将成为 AAA 疾病一种新的血浆标志物。另外,miR-24 促进造血细胞的生成,miR-24 的表达会降低促凋亡蛋白 Caspase 9 和 Bim 的表达水平,在血液中低表达量的 miR-24 增加了 Caspase 9 和 Bim 的表达水平<sup>[63]</sup>。因此可以确定,miR-24 具有调节这些蛋白的作用。为了验证 miR-24 对生存作用的影响,Nguyen 等<sup>[64]</sup>用逆转录病毒侵染的方法使 miR-24 在造血细胞中表达,并通过细胞因子或血清剥夺诱导细胞死亡,发现在造血细胞中 miR-24 对细胞存活有促进作用。另外,在造血细胞中用 shRNA 抵抗 miR-24 会使细胞对凋亡更加敏感,进一步证实了 miR-24 的保护功能,该发现将对白血病发生的研究有所启示。

## 6 miR-23a~27a~24-2基因簇的协同功能

通常单个 miRNA 在抑制基因表达方面的作用很微弱<sup>[65]</sup>。在不同的疾病条件下,miR-23a~27a~

24-2 基因簇成员的抑制被发现同时被解除<sup>[66]</sup>。同时,升高或降低的 miR-23a、miR-27a 和 miR-24-2 预示着它们在疾病情况下行使功能时所展现的协同作用,如在急性淋巴细胞白血病<sup>[67]</sup>、急性骨髓性白血病<sup>[68]</sup>、慢性淋巴细胞的白血病<sup>[69]</sup>、乳腺癌<sup>[70]</sup>、胃癌<sup>[71-72]</sup>、胆管癌<sup>[73]</sup>、肝癌<sup>[74]</sup>中,该基因簇的表达量分别较正常情况有所上调。而其表现出协同作用与细胞内信号通路的调节关系密切,如在肝癌细胞中,miR-23a~27a~24-2 基因簇的表达可以立刻被 TGF- $\beta$  所诱导,而将 *Smad4*、*Smad2* 或 *Smad3* 基因沉默会减弱这种应答效果<sup>[74]</sup>。

## 7 总结和展望

近些年,小分子 RNA 广泛受到了研究者的重视,越来越多的实验都证实了 miRNA 在细胞的生长、增殖和代谢中起着重要的作用。miRNA 能特异性地结合在某种癌基因的 3'UTR 端,通过对靶基因 mRNA 的降解或者转录后调控的方式来抑制该基因的表达,从而在癌症、代谢以及血管的形成等多个方面产生重要的作用。目前 miR-27 及其家族的研究还只是初步集中在某个方面,若能将其对不同方面的影响相互联系,同时进一步确定 miR-27 基因簇成员的分子机制,综合考虑其协同作用,最终得出其调控作用的综合影响,将为许多疾病的治疗,以及作为疾病标志物等方面提供新的可能。

### [参考文献]

- [1] Lee Y, Jeon K, Lee JT, et al. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J*, 2002, 21: 4663-70
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [3] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75: 843-54
- [4] Chang TC, Mendell JT. MicroRNAs in vertebrate physiology and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2007, 8: 215-39
- [5] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 2001, 294: 853-8
- [6] Yu J, Wang F, Yang GH, et al. Human microRNA clusters: genomic organization and expression profile in leukemia cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349: 59-68
- [7] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*, 2004, 23: 4051-60
- [8] Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, et al. MicroRNA

- expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res*, 2007, 67: 6130-35
- [9] Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 199-227
- [10] Li X, Mertens Talcott SU, Zhang SK, et al. MicroRNA-27a indirectly regulates estrogen receptor  $\alpha$  expression and hormone responsiveness in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*, 2010, 151: 2462-73
- [11] Chintharlapalli S, Papineni S, Abdelrahim M, et al. Oncogenic microRNA-27a is a target for anticancer agent methyl 2-cyano-3,11-dioxo-18 $\beta$ -olean-1,12-dien-30-oate in colon cancer cells. *Int J Cancer*, 2009, 125: 1965-74
- [12] Jutooru I, Chadalapaka G, Abdelrahim M, et al. Methyl 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oate decreases specificity protein transcription factors and inhibits pancreatic tumor growth: role of microRNA-27a. *Mol Pharmacol*, 2010, 78: 226-36
- [13] Jiang J, Lv X, Fan L, et al. MicroRNA-27b suppresses growth and invasion of NSCLC cells by targeting Sp1. *Tumour Biol*, 2014, 35: 10019-23
- [14] Guttilla IK, White BA. Coordinate regulation of FOXO1 by miR-27a, miR-96, and miR-182 in breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2009, 284: 23204-16
- [15] Myatt SS, Wang J, Monteiro LJ, et al. Definition of microRNAs that repress expression of the tumor suppressor gene FOXO1 in endometrial cancer. *Cancer Res*, 2010, 70: 367-77
- [16] 彭健, 吴静, 张阳德, 等. 胆管癌发生发展中FBW7、c-myc及miR-27a的表达及意义. *中国现代医学杂志*, 2013, 23: 36-8
- [17] Voravud N, Foster C, Gilbertson J, et al. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Human Pathol*, 1989, 20: 1163-8
- [18] 李灼日, 吴金术, 毛先海, 等. C-myc、P16和Bcl-2蛋白在胆管癌中表达及意义. *中国现代医学杂志*, 2006, 16: 3427-30
- [19] Welcker M, Clurman BE. FBW7 ubiquitin ligase: a tumour suppressor at the crossroads of cell division, growth and differentiation. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 83-93
- [20] Lerner M, Lundgren J, Akhondi S, et al. MiRNA-27a controls FBW7/hCDC4-dependent cyclin E degradation and cell cycle progression. *Cell Cycle*, 2011, 10: 2172-83
- [21] Li X, Liu X, Xu W, et al. c-MYC-regulated miR-23a/24-2/27a cluster promotes mammary carcinoma cell invasion and hepatic metastasis by targeting Sprouty2. *J Biol Chem*, 2013, 288: 18121-33
- [22] Lo TL, Yusoff P, Fong CW, et al. The ras/mitogen-activated protein kinase pathway inhibitor and likely tumor suppressor proteins, sprouty 1 and sprouty 2 are deregulated in breast cancer. *Cancer Res*, 2004, 64: 6127-36
- [23] Fong CW, Chua MS, McKie AB, et al. Sprouty 2, an inhibitor of mitogen-activated protein kinase signaling, is down-regulated in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2006, 66: 2048-58
- [24] Ma Y, Yu S, Zhao W, et al. miR-27a regulates the growth, colony formation and migration of pancreatic cancer cells by targeting Sprouty2. *Cancer Lett*, 2010, 298: 150-8
- [25] 马怡晖, 于双妮, 赵武干, 等. miR-27a通过调控Sprouty2促进胰腺癌细胞PANC-1的生长. *中华临床医师杂志*, 2013, 7: 117-9
- [26] Zhang Y, Li M, Wang H, et al. Profiling of 95 microRNAs in pancreatic cancer cell lines and surgical specimens by real-time PCR analysis. *World J Surg*, 2009, 33: 698-709
- [27] Gottardo F, Liu CG, Ferracin M, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol Oncol*, 2007, 25: 387-92
- [28] Zhang Z, Liu S, Shi R, et al. miR-27 promotes human gastric cancer cell metastasis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Genet*, 2011, 204: 486-91
- [29] Fuchs H, Theuser M, Wruck W, et al. miR-27 negatively regulates pluripotency-associated genes in human embryonal carcinoma cells. *PLoS One*, 2014, 9: e111637
- [30] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, 18: 997-1006
- [31] Yu S, Liu YY, Wang JS, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 2084-92
- [32] 国芳, 姚玮艳, 戴欣, 等. 血清miRNA作为胃癌早期诊断标记物的初步研究. *胃肠病学*, 2014, 19: 198-202
- [33] Tang W, Zhu J, Su S, et al. MiR-27 as a prognostic marker for breast cancer progression and patient survival. *PLoS One*, 2012, 7: e51702
- [34] Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 589-600
- [35] Wang J, Song Y, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte overexpression of miR-27b induces cardiac hypertrophy and dysfunction in mice. *Cell Res*, 2012, 22: 516-27
- [36] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, 2003, 113: 685-700
- [37] Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51: 600-6
- [38] Weber C, Schober A, Zernecke A. MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 950-6
- [39] Chen WJ, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2012, 222: 314-23
- [40] Kim SY, Kim AY, Lee HW, et al. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPAR $\gamma$  expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392: 323-8
- [41] Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, et al. microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPAR $\gamma$ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390: 247-21
- [42] Lin Q, Gao Z, Alarcon RM, et al. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. *FEBS J*, 2009, 276(8): 2348-58
- [43] Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein*

- Cell, 2012, 3: 173-81
- [44] 陈五军, 路倩, 匡海军, 等. miR-27a/b靶向沉默ABCA1对胆固醇流出的影响. 中国病理生理杂志, 2012, 11: 2017
- [45] Koishi R, Ando Y, Ono M, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. Nat Genet, 2002, 30: 151-7
- [46] Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. Hepatology, 2013, 57: 533-42
- [47] Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. Q J Nucl Med, 2003, 47: 149-61
- [48] Zhou Q, Gallagher R, Ufret-Vincenty R, et al. Regulation of angiogenesis and choroidal neovascularization by members of microRNA-23~27~24 clusters. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 8287-92
- [49] Young JA, Ting KK, Li J, et al. Regulation of vascular leak and recovery from ischemic injury by general and VE-cadherin-restricted miRNA antagonists of miR-27. Blood, 2013, 122: 2911-9
- [50] Urbich C, Kaluza D, Frömel T, et al. MicroRNA-27a/b controls endothelial cell repulsion and angiogenesis by targeting semaphorin 6A. Blood, 2012, 119: 1607-16
- [51] 姚芳芳, 郭长存, 丁杰, 等. *RUNX3*、*SLC22A4*和*PPAR-γ*的基因多态性与溃疡性结肠炎的关系. 现代生物医学进展, 2010: 1217-9
- [52] Lee EK, Lee MJ, Abdelmohsen K, et al. miR-130 suppresses adipogenesis by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression. Mol Cell Biol, 2011, 31: 626-38
- [53] Lee EJ, Baek M, Gusev Y, et al. Systematic evaluation of microRNA processing patterns in tissues, cell lines, and tumors. RNA, 2008, 14: 35-42
- [54] Qin L, Chen Y, Niu Y, et al. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. BMC Genomics, 2010, 11: 320
- [55] 杨崇哲, 刘丰, 银孟卓, 等. 2型糖尿病发病过程中miRNA27b、130的表达水平及调节. 中国老年学杂志, 2014, 11: 3039-41
- [56] Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. Atherosclerosis, 2014, 234: 54-64
- [57] He Y, Meng C, Shao Z, et al. MiR-23a functions as a tumor suppressor in osteosarcoma. Cell Physiol Biochem, 2014, 34: 1485-96
- [58] Rathore MG, Saumet A, Rossi JF, et al. The NF- $\kappa$ B member p65 controls glutamine metabolism through miR-23a. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44: 1448-56
- [59] Sochor M, Basova P, Pesta M, et al. Oncogenic MicroRNAs: miR-155, miR-19a, miR-181b, and miR-24 enable monitoring of early breast cancer in serum. BMC Cancer, 2014, 14: 448
- [60] Yin JY, Deng ZQ, Liu FQ, et al. Association between mir-24 and mir-378 in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of breast cancer. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7: 4261-67
- [61] Pan B, Chen Y, Song H, et al. Mir-24-3p downregulation contributes to VP16-DDP resistance in small-cell lung cancer by targeting ATG4A. Oncotarget, 2014, 6: 317-31
- [62] Maegdefessel L, Spin JM, Raaz U, et al. miR-24 limits aortic vascular inflammation and murine abdominal aneurysm development. Nat Commun, 2014, 5: 5214
- [63] Qian L, Van Laake LW, Huang Y, et al. miR-24 inhibits apoptosis and represses Bim in mouse cardiomyocytes. J Exp Med, 2011, 208: 549-60
- [64] Nguyen T, Rich A, Dahl R. MiR-24 promotes the survival of hematopoietic cells. PLoS One, 2013, 8: e55406
- [65] Fang Z. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. Nature, 2008, 455: 58-63
- [66] Jiang QH, Wang YD, Hao YY, et al. miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease. Nucleic Acids Res, 2009, 37: 98-104
- [67] Mi S, Chen J. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 19971-6
- [68] Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, et al. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. Int J Cancer, 2007, 120: 1046-54
- [69] Fulci F, Chiaretti S, Goldoni M, et al. Quantitative technologies establish a novel microRNA profile of chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2007, 109: 4944-51
- [70] Mattie MD, Benz CC, Bowers J, et al. Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies. Mol Cancer, 2006, 5: 24
- [71] Liu T, Tang H, Lang Y, et al. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin. Cancer Lett, 2008, 273: 233-42
- [72] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 2257-61
- [73] Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. Gastroenterology, 2006, 130: 2113-29
- [74] Huang SL, He XH, Ding J, et al. Upregulation of miR-23a approximately 27a approximately 24 decreases transforming growth factor- $\beta$ -induced tumor-suppressive activities in human hepatocellular carcinoma cells. Int J Cancer, 2008, 123: 972-8