

DOI: 10.13376/j.cbls/2021112

文章编号: 1004-0374(2021)08-1018-10

miR-338-5P在人类恶性肿瘤等疾病中的作用和应用

付岩松^{1,2}, 郭志涛^{1,2}, 陈晨^{1,2}, 孟祥宁^{1,2}, 朱静^{1,2*}

(1 哈尔滨医科大学医学遗传学研究室, 哈尔滨 150081; 2 中国遗传资源保护与
疾病防控教育部重点实验室(哈尔滨医科大学), 哈尔滨 150081)

摘要: 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由 19~24 个核苷酸构成的内源性的非编码单链 RNA, 通过与靶基因完全或不完全结合降解 mRNA 或抑制 mRNA 的翻译, 在体内起到转录后调控作用, 参与多种生理和病理过程。新近报道发现, miR-338-5P 在黑色素瘤、消化系统肿瘤、肺癌等各种类型的癌症中异常表达, 其通过结合一系列的靶基因来调控细胞增殖、转移、侵袭和凋亡, 在不同肿瘤中发挥抑癌或促癌的不同作用, 并可能成为癌症诊断的生物标志物和治疗靶点。在其他炎症相关疾病中, 比如病理性心肌肥厚、类风湿性关节炎等, 也发现 miR-338-5P 可以通过靶向不同基因, 参与疾病的发生发展。现综述 miR-338-5P 在肿瘤、肿瘤放疗化疗以及其他炎症相关疾病中的作用和其在疾病诊断、预后判断等方面的应用, 为肿瘤等疾病相关标志物以及更有效的治疗靶点的开发提供新思路。

关键词: 微小 RNA; miR-338-5P; 癌症; 放疗; 生物标志物; 炎症疾病

中图分类号: Q52; R73 **文献标志码:** A

Roles and application potentials of miR-338-5P in human cancers and other diseases

FU Yan-Song^{1,2}, GUO Zhi-Tao^{1,2}, CHEN Chen^{1,2}, MENG Xiang-Ning^{1,2}, ZHU Jing^{1,2*}

(1 Laboratory of Medical Genetics, Harbin Medical University, Harbin 150081, China;

2 Key Laboratory of Preservation of Human Genetic Resources and Disease Control in China

(Harbin Medical University), Ministry of Education, Harbin 150081, China)

Abstract: MicroRNA (miRNA) is a class of endogenous non-coding single-stranded RNA composed of 19-24 nucleotides. By completely or partially binding to target mRNAs to degrade mRNA or inhibit protein expression, miRNA plays a role in post-transcriptional expression regulation *in vivo* and is involved in various physiological and pathological processes. New reports found that miR-338-5P is abnormally expressed in melanoma, digestive system tumors, lung cancer and other types of cancers, playing diverse roles through the binding to a series of target genes to regulate cell proliferation, metastasis, invasion and apoptosis in the different background as a tumor suppressor or promoter, and may become cancer biomarkers and therapeutic targets. In other inflammatory diseases, such as pathological cardiac hypertrophy and rheumatoid arthritis, miR-338-5P has also been found to be involved in the occurrence and development of diseases by targeting different genes. The function and application potentials of miR-338-5P in human diseases, including tumors and other inflammatory diseases, were reviewed to provide new ideas for the development of disease diagnosis, prognostic biomarkers and more effective therapeutic targets.

Key words: microRNA (miRNA); miR-338-5P; cancer; chemoradiotherapy; biomarkers; inflammatory disease

收稿日期: 2021-01-11; 修回日期: 2021-03-31

基金项目: 黑龙江省自然科学基金-优秀青年基金项目(YQ2019H002); 黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2017056); 黑龙江省留学回国人员择优资助项目(启动类)

*通信作者: E-mail: zhuj@hrbmu.edu.cn; Tel: 0451-8663255

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由 19~24 个核苷酸构成的非编码的内源性单链 RNA, 其转录本在 RNA 聚合酶 II 的作用下生成原 miRNA (primary-miRNA, pri-miRNA), 然后经 Drosha/DGCR8 复合物的作用, 生成大约 60~70 个核苷酸的具发夹环结构的前体 miRNA (precursor-miRNA, pre-miRNA), 之后 pre-miRNA 出核, 在细胞质中由 Dicer 酶作用生成长度为 19~24 个核苷酸的成熟 miRNA^[1]。成熟 miRNA 的 5' 端第 2~7 个核苷酸是关键序列, 被称为种子区, 其可在 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silenced complex, RISC) 中靶向 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 介导靶基因的转录后沉默。

Pre-miR-338, 即 miRNA-338 前体 (miRNA-338 precursor), 长 67 nt, 来自细胞凋亡关联酪氨酸激酶 (apoptosis-associated tyrosine kinase, AATK) 基因的第 8 内含子。成熟的人类 miR-338-5P (*Homo sapiens* miR-338-5P, hsa-miR-338-5P) 基因位于人类 17 号染色体长臂, 其序列为 AACAAUAUCCUGGUGCU-GAGUG。通过 miRBase 数据库 (<http://mirbase.org/>)^[2] 预测的 hsa-miR-338 茎环结构如图 1A 所示。hsa-miR-338 发夹结构产生了引导链 hsa-miR-338-5P 和过客链 hsa-miR-338-3P (图 1B)。miR-338-5P 已经被证明参与不同肿瘤的发生发展^[3], 并且发现其在肿瘤中可以发挥促癌或抑癌的双重作用: 一方面其可通过靶向一些细胞增殖与分化基因, 如白细胞介素 -6、BMI1 等促进肿瘤细胞凋亡; 另一方面, 其

又可通过靶向肿瘤转移抑制基因 CD82 等促进了肿瘤细胞的增殖。miR-338-5P 在人类疾病中发挥着举足轻重的作用, 本文将从肿瘤的发生发展、放化疗抗性、生物标志物以及其他炎性相关疾病等多个角度, 总结 miR-338-5P 在其中的作用, 为 miR-338-5P 作为潜在的生物标志物和治疗靶点服务于临床医学提供有力依据。

1 miR-338-5P在恶性肿瘤中的作用

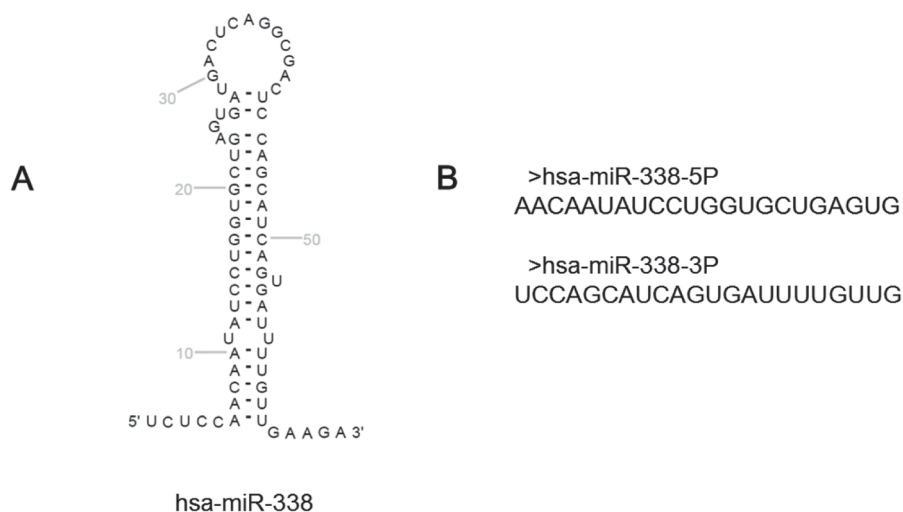
1.1 miR-338-5P在恶性肿瘤中发挥的抑癌作用

1.1.1 miR-338-5P与恶性胶质瘤

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成年人中最具侵袭性和最常见的一种脑癌, GBM 的特点是生存率低、肿瘤异质性显著 (肿瘤间和肿瘤内), 以及缺乏有效的治疗方法^[4]。miR-338-5P 在 GBM 中的作用首先是由 Besse 等^[5] 进行研究的, 他们发现 miR-338-5P 在 GBM 中具有抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期和增加肿瘤放疗敏感性的作用, 而其可能的调控靶基因为 DNA 损伤反应通路的 NDFIP1、RHEB 和 PPP2R5a 等。后来, Lei 等^[6] 也在 GBM 肿瘤组织和细胞系中证明了 miR-338-5P 的低表达, 并证明 miR-338-5P 可以通过调控 EFEMP1 基因发挥抑制 GBM 细胞的增殖迁移和侵袭, 促进细胞凋亡的作用。

1.1.2 miR-338-5P与食管鳞状细胞癌

食管癌是东亚男性癌症死亡的主要原因之一。食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell cancer, ESCC)



A: hsa-miR-338在miRBase数据库中的茎环结构预测图^[2]; B: hsa-miR-338两个不同的成熟体序列: hsa-miR-338-5P和hsa-miR-338-3P^[2]

图1 hsa-miR-338前体的茎环结构和成熟体的碱基组成

是食管癌的主要类型，其整体5年生存率低，新的有效治疗策略尚需开发。miR-338-5P在ESCC中的表达和作用已经取得一定进展：一方面，Lin等^[7]在多种ESCC细胞系中发现miR-338-5P低表达；另一方面，Han等^[8]也在ESCC的肿瘤组织样本和血清样本中证明其表达显著降低。同时，这两项研究也分别揭示了miR-338-5P在ESCC中的两个作用机制：一个是miR-338-5P通过调控FERMT2进一步抑制了ESCC细胞集落形成、细胞迁移和细胞增殖；另一个是miR-338-5P通过调控Id-1基因从而抑制细胞侵袭和逆转化疗耐药^[7-8]。

1.1.3 miR-338-5P与胃癌

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤类型，也是癌症相关死亡的第三大主因。大约50%的病例发生在东亚，其中，中国的发病率是最高的。由于胃癌发现时通常处于晚期，通过传统的手术和放化疗很难提高胃癌患者的总生存率和无病生存率，因此，需要新的生物标志物和抗癌靶点来改善治疗结果^[9]。Tong等^[10]首先发现miR-338-5P间接影响MECP2对靶基因P-REX2的调控，降低了BMI1的表达，导致体外肿瘤抑制基因P16和P21上调，促进了胃癌细胞的凋亡。随后，Xing等^[11]发现胃癌干细胞(GCSC)中miR-338-5P表达下调，ACBP-3可能通过上调miR-338-5P诱导BAK和BIM的蛋白表达，触发GCSCs的凋亡，提示miR-338-5P可能具有抑制胃癌发展的作用。

1.1.4 miR-338-5P与前列腺癌

前列腺癌是世界范围内第二大最常见的癌症类型，也是癌症相关死亡的第五大常见原因，西方国家的发病率比非西方国家的发病率高约6倍，而亚洲人的发病率最低^[12]。之前的研究提示，丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal型1(SPINK1)蛋白可能通过发挥类生长因子作用，促进前列腺癌的增殖和侵袭。SPINK1的过表达情况与前列腺癌患者的临床不良预后呈正相关^[13]。研究发现，miR-338-5P介导的Tet1表达水平降低可能有助于降低肿瘤干细胞特性和耐药性。Tet1表达的减少可能导致miRNA启动子上招募PRC2的水平下降，减少表观沉默标记，从而下调了SPINK1，发挥了抑癌作用^[14]。

1.2 miR-338-5P在恶性肿瘤中发挥的促癌作用

1.2.1 miR-338-5P与黑色素瘤

黑色素瘤是一种侵袭性肿瘤，在转移期发病率增加，预后差。Long等^[15]研究发现miR-338-5P与恶性黑色素瘤患者预后差以及恶性临床特征相关，

miR-338-5P在黑色素瘤中明显上调，上调的miR-338-5P通过调控AKT通路中的CD82基因表达，可增强黑色素瘤的增殖和转移，在黑色素瘤中发挥促肿瘤作用，这提示抑制miR-338-5P的表达可能是治疗黑色素瘤的一种关键策略。

1.3 miR-338-5P在恶性肿瘤中发挥的双重作用

1.3.1 miR-338-5P与结直肠癌

结直肠癌是世界范围内常见的消化道恶性肿瘤。在中国，结直肠癌是一种发病率高、死亡率高的癌症，找到结直肠癌的早期诊断、预后判断、逆转耐药等生物标志物尤为重要^[16]。Yang等^[17]研究发现，环状RNA(circRNA)circ_0137008通过“海绵吸附”机制靶向吸附miR-338-5P，负调控miR-338-5P的表达。相反，如果circ_0137008表达下调，miR-338-5P则表达上调，Ki67、PCNA、波形蛋白和N-钙黏蛋白的表达增加，E-钙黏蛋白的表达减少，促进了结直肠癌SW480和HCT116细胞的增殖、迁移和侵袭。然而，Xu等^[18]发现，与常氧条件相对比，miR-338-5P在缺氧的结直肠癌中下调。上调miR-338-5P的表达可以显著促进缺氧条件下结直肠癌细胞的凋亡，相反，抑制miR-338-5P的表达则可以促进常氧条件下结直肠癌细胞的增殖。研究还发现，IL-6是miR-338-5P的靶点，miR-338-5P通过靶向IL-6增强细胞凋亡并可以逆转缺氧条件下结直肠癌对奥沙利铂耐药性，从而起到化学增敏剂的作用^[18]。熊光冰等^[19]也发现miR-338-5P在结直肠癌组织中低表达，其可作为抑癌基因抑制结直肠癌细胞的增殖、促进细胞的凋亡及诱导细胞G₁期阻滞。

1.3.2 miR-338-5P与肺癌

非小细胞肺癌是世界上最常见和最致命的恶性肿瘤之一，占肺癌比例的80%^[20]。该病转移率高，预后不佳。非小细胞肺癌的癌变是一个复杂的病理生理过程，多个癌基因/抑癌基因被激活或沉默。因此，迫切需要发现新的治疗靶点，提高患者的总生存率。Liu等^[21]首次证实circ_0001649(circRNA)在非小细胞肺癌中可以通过直接结合miR-338-5P发挥抑癌作用。因此，miR-338-5P作为一种促癌因子参与了非小细胞肺癌的发生和发展。但是，他们并没有找到miR-338-5P的下游靶点，因此需要进一步的研究来发现。但是，与此研究结论相反的是，Wu等^[22]发现肺癌组织和细胞中miR-338-5P的表达显著下降，METTL3的表达显著增加，高表达miR-338-5P可以抑制METTL3的表达，而METTL3表达的增加可以通过调节肺癌中RNA的m⁶A修饰

来促进促癌基因 c-Myc 表达, 对肺癌细胞的细胞活力、增殖和迁移起到促进作用, 提示 miR-338-5P 有可能具有抑制肺癌发生发展的作用。

综上所述, miR-338-5P 的作用机制和功能复杂, miR-338-5P 在不同肿瘤中可能发挥着不同的作用。根据目前的报道, 在黑色素瘤中, 其过表达可以促进肿瘤细胞的增殖和转移, 具有促癌的作用。相反, 在前列腺癌、胃癌、食管癌和恶性胶质瘤中, miR-338-5P 通过抑制肿瘤细胞的增殖和迁移或促进肿瘤细胞凋亡发挥抑癌的作用。有趣的是, 即使在相同的肿瘤中, miR-338-5P 也可以发挥不同的作用, 比如在结直肠癌中, 其一方面可以通过靶向 PIK3C3 促进结直肠癌细胞的侵袭与转移, 另一方面, 其又可通过抑制 IL-6 的表达促进结直肠癌细胞的凋亡。更多的临床和基础研究将有助于对其作用和机制有更深入更全面的理解。

1.4 miR-338-5P作为恶性肿瘤的诊断标志物

1.4.1 miR-338-5P作为视网膜母细胞瘤肿瘤标志物

Zhou 和 Li^[23] 研究发现, 与健康对照组相比, miR-338-5P 在视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 患者中显著上调。miR-338-5P 在不同年龄、性别、肿瘤分期及双眼疾病的 RB 患者中的表达差异无统计学意义。转染 miR-338-5P 抑制剂后, 与阴性对照组相比, ACBRI-181 和 Y79 细胞的细胞周期明显阻滞。此外, 转染 miR-338-5P 抑制剂可显著降低 ACBRI-181 和 Y79 细胞的迁移和侵袭能力, 提示 miR-338-5P 在 RB 患者血清中的高表达参与了 RB 的形成, 血清 miR-338-5P 有可能成为 RB 的肿瘤标志物, 而且 miR-338-5P 与神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 联合可提高 RB 的早期诊断率。

1.4.2 miR-338-5P作为结直肠癌肿瘤标志物

Chu 等^[24] 研究发现, PIK3C3 是 miR-338-5P 的靶点, miR-338-5P 具有促进结直肠癌细胞侵袭与转移的作用, miR-338-5P/PIK3C3 比值高与患者生存率呈负相关。因此, miR-338-5P/PIK3C3 比值是结直肠癌患者有希望的预后生物标志物。此外, Yong 等^[25] 通过多变量逻辑回归分析发现, miR-338-5P、miR-193a-3p、miR-23a 可以作为检测结直肠癌早期的潜在生物标志物。

1.4.3 miR-338-5P作为肝癌肿瘤标志物

肝癌是一种在恶性肿瘤中异质性非常高的疾病。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 临床上比较常见, 占原发性肝癌的 80% 左右, 被列为

世界第五常见癌症, 最常发生在慢性肝炎和纤维化的情况下, 并在不同患者中经历不同的过程发展为肿瘤。研究发现, 从健康对照组到肝硬化患者再到 HCC 患者, 血浆 miR-338-5P 水平逐渐升高, 提示它们参与了肝细胞的恶性转化, miR-338-5P 有望作为 HCC 检测的有价值的生物标志物^[26-27]。随后, Liang 等^[28] 通过公共数据库以及生物信息学分析也预测到了 miR-338-5P 可能是一种有前景的 HCC 诊断标志物, miR-338-5P 可能通过靶向某些下游基因和通路来影响 HCC 的发展。

1.5 miR-338-5P与肿瘤细胞化疗耐药和放疗抵抗

1.5.1 miR-338-5P与5氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5FU) 耐药

耐药的发生是人类癌症有效治疗的主要障碍。5 氟尿嘧啶是治疗 ESCC 的常用化疗药物。但 ESCC 对 5FU 的应答率仅为 15%^[29]。Id-1 蛋白是细胞分化的负性调节因子, 有促进肿瘤发生的功能。Han 等^[8] 发现, miR-338-5P 在 5FU 耐药 ESCC 细胞中过表达, 从而可通过靶向抑制 Id-1 的表达, 增加对 5FU 药物处理的敏感性。

1.5.2 miR-338-5P与顺铂耐药

顺铂作为一种化疗药物, 已被用于治疗多种人类癌症, 它通过与 DNA 上嘌呤碱基交联干扰 DNA 修复机制, 引起 DNA 损伤, 随后诱导癌细胞凋亡^[30]。Lin 等^[7] 研究发现, miR-338-5P 可以通过直接靶向 FERMT2 调节 ESCC 的顺铂耐药性, 过表达的 miR-338-5P 抑制 FERMT2 减少了 p-AKT 的量, 进而降低了 ILK 途径下游分子的表达, 增强了 ESCC 细胞对顺铂的敏感性。这提示 miR-338-5P 的功能活性可为 ESCC 治疗的药物开发提供依据。

1.5.3 miR-338-5P与多药耐药

化疗失败的主要原因是药物不能很好地传递到癌细胞或细胞内目标。要获得成功的治疗, 必须克服许多障碍, 多药耐药 (multiple drug resistance, MDR) 就是其中之一。现在, 人们普遍认为多药耐药包括很多复杂的机制, 其中由 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 超家族的药物外排转运蛋白主动清除药物是其中的一种机制, ABC 家族包括 P-糖蛋白 (Pgp, ABCB1)、多药耐药相关蛋白 1 (MRP1, ABCC1) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP, ABG2) 等^[31]。Zhao 等^[32] 发现了 miR-338-5P 的双重抑制作用: 一方面, 它可以通过直接下调 ABCB1 的表达使 HCC 细胞对阿霉素和长春碱敏感; 另一方面, 它可以通过直接降低 EGFR 的表达来抑制 HCC 细胞的增殖。这些数

据表明, miR-338-5P/EGFR/ABCBI 调节轴在 HCC 中起着关键作用, 这些发现揭示了 miR-338-5P 在调节多药耐药和 HCC 增殖中的关键作用, 提示 miR-338-5P 在 HCC 中的潜在治疗意义。

1.5.4 miR-338-5P与肿瘤细胞耐辐射性

放射治疗 (radiation therapy, RT) 是治疗人类肿瘤最广泛的方法之一。不同的肿瘤对放疗的敏感性不同, 某些肿瘤对放疗的耐受和抵抗常常是导致患者预后较差的原因之一。放疗直接诱导 DNA 损伤或间接诱导癌细胞产生活性氧 (ROS) 从而杀伤肿瘤细胞, 然而, 越来越多的研究表明辐射触发了一系列促进细胞存活的信号级联并导致肿瘤细胞的抗辐射和适应性^[33], 即放疗抵抗 (radiation resistance, RR)。抗辐射性是一个复杂的生物过程, 与异常 DNA 损伤反应、细胞凋亡、细胞自噬、基因突变、细胞周期停滞有关。它们导致了癌症患者的不良预后, 并最终导致肿瘤复发和转移^[34]。虽然一些抗辐射的机制已经得到阐明, 但更复杂的机制我们远未搞清楚。Park 等^[35] 比较了 ESCC 亲本 (TE-4) 和获得性放射抗性 (TE-4R) 细胞系的 miRNA 表达谱, 数据显示凋亡抑制蛋白 Survivin 在 TE-4R 中的表达显著增强, 而 miR-338-5P 在 TE-4R 中显著下调。后

证实 miR-338-5P 的过表达通过干扰 survivin 蛋白的合成诱导细胞凋亡和对放射治疗的敏感性, survivin 的过表达又可以逆转 miR-338-5P 诱导的细胞凋亡。总之, 他们的发现表明 miR-338-5P 是一种潜在的放射增敏剂, 可能是 ESCC 放射抗性的治疗性靶点。

综上所述, miR-338-5P 在肿瘤放化疗中发挥了关键作用, 其可通过靶向 Id-1、FERMT2 等靶点, 增加药物和放射敏感, 降低肿瘤细胞耐药和耐辐射性。miR-338-5P 在 ESCC 细胞中参与放化疗抗性的机制总结见图 2。

2 miR-338-5P在炎性相关疾病中的研究进展

2.1 miR-338-5P在人类炎性疾病中发挥抑炎作用

2.1.1 miR-338-5P与病理性心肌肥厚

心肌肥厚分为病理性和生理性, 生理性心肌肥厚是一种适应性反应, 可以保护心脏。相反, 病理性心肌肥厚 (pathological cardiac hypertrophy, PCH) 是指在维持心脏功能的适应性反应期间心肌细胞尺寸增加和心室壁增厚, 最终发展为心力衰竭。近几十年来, 人们发现 ncRNAs 的失调越来越多地参与了心肌肥大和心血管疾病^[36]。Li 等^[37] 在心力衰竭患者中发现了差异表达的 miR-338-5P。过表达 miR-

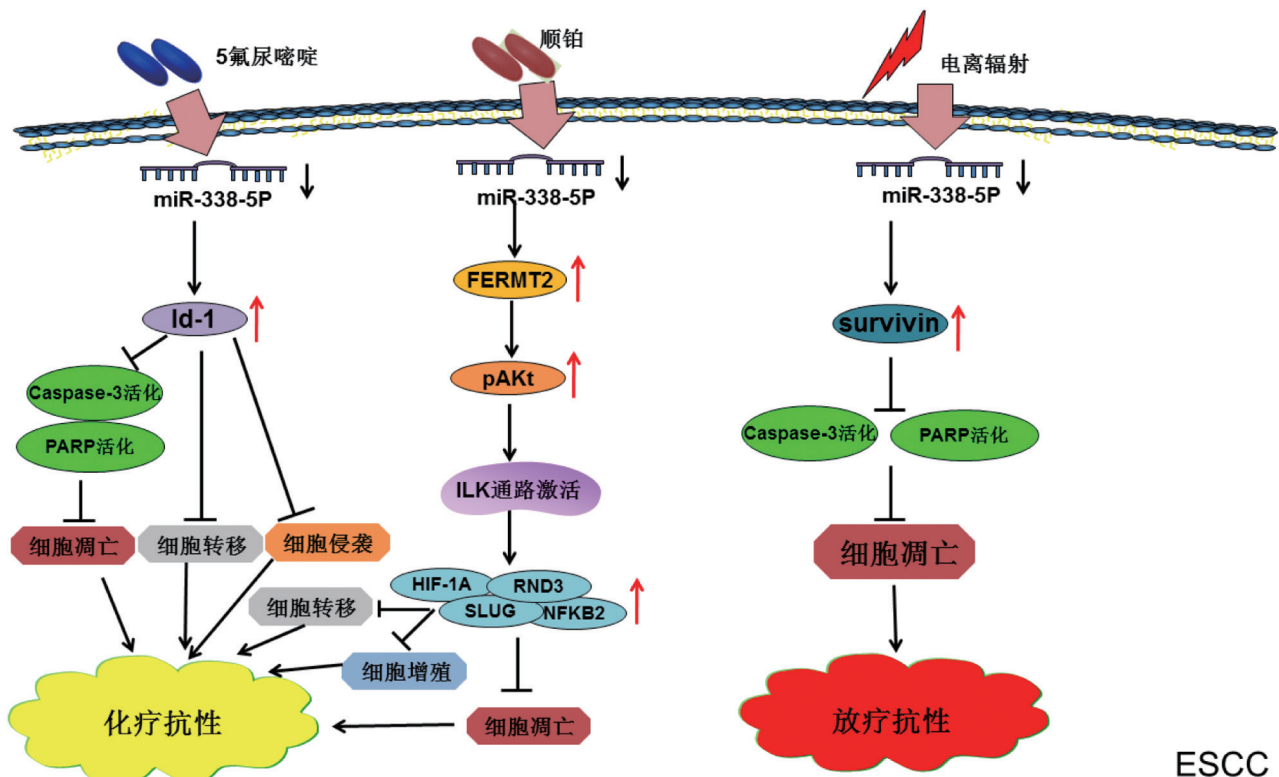


图2 miR-338-5P在食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞中参与放化疗抗性的机制

338-5P 在体外和体内均显著抑制 PCH, 并且还发现了 miR-338-5P 的直接靶点 CAMKII δ , 其升高对心肌细胞具有不利影响。因此, miR-338-5P/CAMKII δ 轴是一个新的分子通路, 可通过 miR-338-5P 靶向 CAMKII δ 来改善 PCH 症状。

2.1.2 miR-338-5P与静脉血栓栓塞性疾病

深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 是最常见的静脉血栓栓塞性疾病之一, 与肺栓塞和血栓后综合征密切相关, 然而, 触发深静脉血栓形成的因素仍然未知。IL-6 是一种关键的炎症细胞因子, 同时具有促炎和抗炎特性, 它的表达升高与深静脉血栓形成有关^[38]。Zhang 等^[39] 发现深静脉血栓患者中 miR-338-5P 下调, 并且 miR-338-5P 的过表达在基因和蛋白质水平上有效抑制 IL-6 的表达, 证明 miR-338-5P 的异常下调通过增强 IL-6 的表达而导致深静脉血栓形成。这一发现使得对于深静脉血栓形成的潜在发病机制和进展有了更好的理解。

2.1.3 miR-338-5P与肺纤维化

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种致命的肺间质性疾病, 预后差且治疗方法有限。Smoothed (SMO) 是一种与 G 蛋白偶联受体相关的蛋白, 是 Hedgehog (Hh) 信号通路的关键激活剂^[40]。SMO 的过度表达通过影响上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程而导致人支气管上皮细胞系 NuLi-1 细胞的纤维化表型, Zhuang 等^[41] 发现, miR-338-5P 可以靶向 SMO 以抑制 EMT 过程, 从而延缓肺纤维化的发展。

2.1.4 miR-338-5P与阿尔兹海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种最常见的神经退行性疾病, 其起病隐匿, 发展缓慢。AD 的临床特征是记忆丧失, 认知和生活活动的进行性损害, 以及各种精神障碍^[42]。淀粉样前体蛋白裂解酶 (BACE)-1 是一种负责 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, A β) 形成的关键酶, 脑中 A β 的沉积是 AD 病理机制的主要原因。Qian 等^[43] 研究发现, miR-338-5P 是一种新的靶向 BACE-1 的 miRNA, 参与 AD 的神经病理过程。研究发现, 过表达 miR-338-5P 后可显著抑制 A β 沉积和神经炎症, 改善突触和认知功能, 提示过表达 miR-338-5P 在 AD 的发病和神经病理学中发挥重要作用, 是对抗阿尔兹海默病的一种新的干预手段。

2.1.5 miR-338-5P与肺动脉高压

肺动脉高压是一种罕见的疾病, 每百万人中有 15 人罹患。由于早期症状与其他呼吸系统疾病

的症状相似, 所以经常被误诊, 耽误最佳治疗时间^[44]。肺动脉高压的特征是肺血管阻力的增加和肺动脉压的升高, 肺动脉压增高引起右心室肥厚的增加和心力衰竭, 最终导致死亡^[45]。一氧化氮 (NO) 和内皮素 -1 (ET-1) 是机体中强大的舒缩血管因子, 也是肺动脉高压的主要生物标志物^[46]。缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 介导的通路影响红细胞生成、血管生成和血管张力。研究表明, 低表达的 miR-338-5P 可以通过直接结合 HIF-1 基因并靶向 HIF-1/Fh-1 通路, 导致一氧化氮合酶 (NOS) 降低和 ET-1 升高, 进而导致肺动脉高压, 提示 miR-338-5P 在肺动脉高压中发挥着重要的作用^[47]。

2.2 miR-338-5P在人类炎症性疾病中发挥双重作用

2.2.1 miR-338-5P与类风湿性关节炎

滑膜成纤维细胞 (synovial fibroblasts, SFs) 已被证实 在类风湿性关节炎的发病机制中起着至关重要的作用^[48]。Yang 等^[49] 首次发现 miR-338-5P 在类风湿性关节炎组织和细胞中高度表达, 并直接下调类风湿性关节炎患者 SFs 中 SPRY1 的表达。转染 miR-338-5P 增强剂后, 滑膜细胞的细胞增殖、侵袭性和促炎细胞因子的表达水平增加, 总之, miR-338-5P 通过直接下调 SPRY1 的表达促进类风湿性关节炎 SFs 的增殖、侵袭和炎症反应。随后, Guo 等^[50] 也发现, 在类风湿性关节炎滑膜中, miR-338-5P 的表达水平明显高于正常滑膜, miR-338-5P 的过表达可以通过靶向 NFAT5 促进类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞的增殖、迁移和侵袭。但是与他们的研究结果相反的是, Sun 等^[51] 发现类风湿性关节炎 (RA) 组织中 miR-338-5P 显著下调, 而 ADAMTS-9 明显过表达, 之后证明了 miR-338-5P 可以直接靶向 ADAMTS-9, 过表达 miR-338-5P 可抑制 RASFs 的生物学功能, 诱导 RASFs 的 G₀/G₁ 阻滞和凋亡, 而上调 ADAMTS-9 可有效减弱这种作用, 总而言之, miR-338-5P 可以通过抑制 ADAMTS-9 抑制类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞的增殖和转移, 提示 miR-338-5P 可能是临床治疗 RA 的一种潜在疗法。

2.3 miR-338-5P作为肾移植术后抗体介导排斥的预后标志物

miR-338-5P 在肾移植术后抗体介导性排斥反应 (AMR) 组织中下调, 并与肾移植术后 AMR 组织中的 B 细胞激活因子 (BAFF)、BAFF 受体 (BAFF-R) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (TRAF3) 呈负相关。TRAF3 是 BAFF-R 信号转导通路中的关键蛋白, miR-338-5P 可以通过靶向 TRAF3 影响 BAFF 信号,

BAFF 信号的增加与同种异体肾移植功能障碍有关,对同种异体肾移植的长期预后有不良影响^[52]。因此,miR-338-5P 与肾移植术后 AMR 反应过程密切相关,具有很大潜力作为肾移植术后抗体介导排斥的预后标志物。

综上所述,miR-338-5P 在炎症性疾病中发挥着不同的作用:在病理性心肌肥厚、深静脉血栓、肺纤维化、肺动脉高压和阿尔兹海默病中,其可以发挥抗炎的作用;相反,在类风湿性关节炎中,miR-338-5P 使得促炎细胞因子的表达增加,表现出促炎作用。此外,其还有可能作为肾移植术后抗体介导排斥的预后标志物。

现将 miR-338-5P 在人类疾病中的功能以及作用靶点总结如图 3 所示。将 miR-338-5P 在人类疾病中的表达情况和验证模型总结为表 1 所示。

3 总结与展望

miRNAs 已成为诊断和监测包括癌症在内的各种疾病的新的强有力工具。miRNAs 可以充当表观遗传调节剂,这些分子能够调节多种生物过程,如血管生成、生长和分化等。在目前的文献报道中,miR-338-5P 在黑色素瘤、肝癌和肺癌中具有促癌的作用;

相反,在前列腺癌、胃癌、食管癌和恶性胶质瘤中发挥了抑癌的作用;即使在相同的肿瘤中,miR-338-5P 也可以发挥不同的作用。同样,miR-338-5P 在炎症性疾病中也发挥着双重作用。这一矛盾现象的原因笔者认为有以下几点:(1) miRNAs 的丰度与剂量依赖性效应影响其功能,miRNA 显著抑制某种癌细胞增殖能力,且呈剂量依赖性^[53]。然而,当 miRNA 剂量高于一定浓度时,则可能发挥的是促进作用而不是抑制作用。低剂量 miRNA 可能主要靶向癌基因,起着抑制肿瘤的作用;高剂量(过量)的 miRNA 也可以靶向肿瘤抑制基因。(2) 靶基因的丰度和基因之间的调节网络,miR-338-5P 通过碱基配对可以调节许多的靶 mRNA,同时,靶标还可以被 miR-338-5P 之外的其他 miRNA 所调控。虽然 miR-338-5P 的多个靶点已经被证实,但仍然很难揭示 miR-338-5P 在癌症中的所有功能靶点。如果不同丰度水平的功能靶点是 miRNA 的靶标,那么最终的效果取决于这些靶标的网络。(3) miRNAs 通过与靶 mRNA 的 3' UTR 结合发挥其调控功能,它们的结合亲和力可以通过对 miRNAs 或靶基因进行单核苷酸替换而增加或减少。miR-338-5P 或其靶 mRNA 在同种或不同类型的癌症中可能由于单核

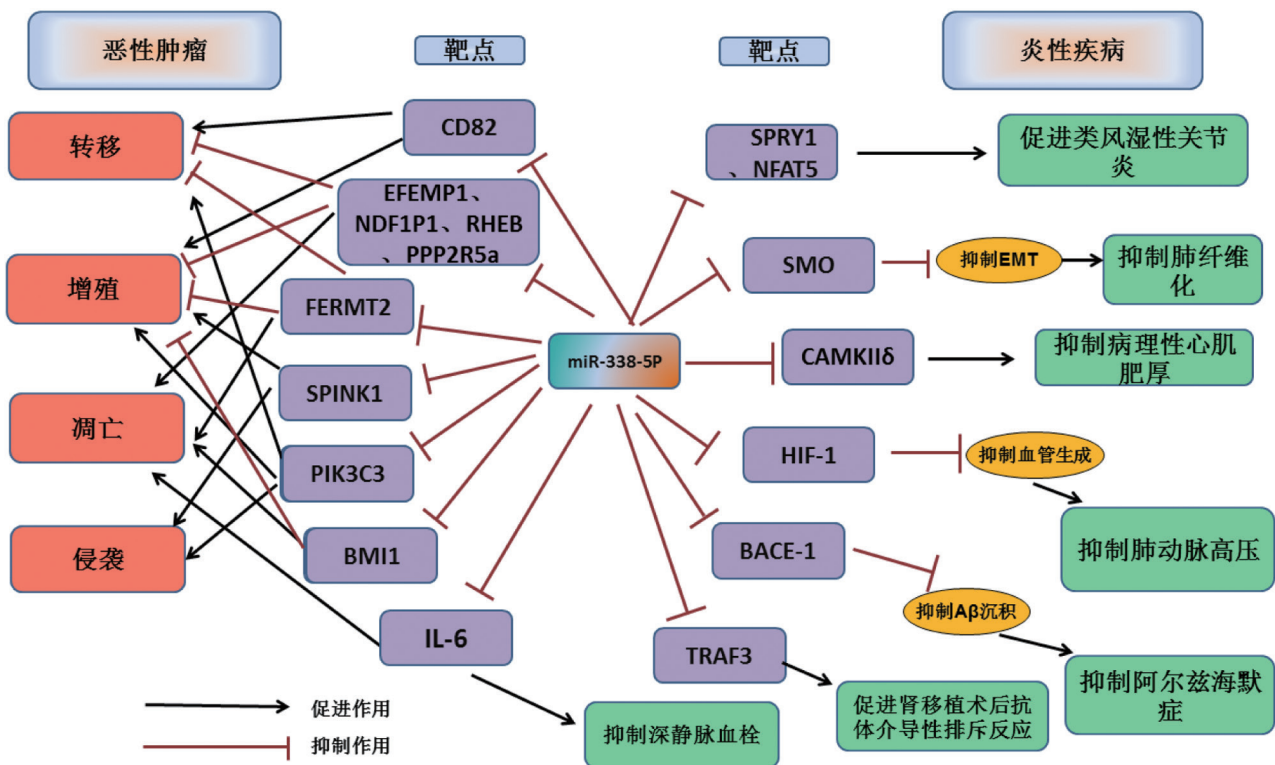


图3 miR-338-5P在恶性肿瘤与炎症性疾病中的功能以及作用靶点

表1 人类疾病中miR-338-5P表达的改变、靶基因以及验证模型

恶性肿瘤/炎性疾病	表达情况	靶基因	作用	验证模型	参考文献
恶性胶质瘤	低表达	NDF1P1、 RHEB、 PPP2R5a	抑癌	GBM早期细胞系A172、T98G、U87MG	[5]
	低表达	EFEMP1	抑癌	人GBM组织、GBM细胞系(U-251、A172、U-118、U-87)、HEB细胞	[6]
食管鳞状细胞癌	低表达	FERMT2	抑癌	KYSE-30、KYSE-70、KYSE-270细胞、OE-21细胞、CE-146T/VGH、CE/817/VGH细胞	[8]
胃癌	低表达	BMI1	抑癌	人胃癌组织、人BGC-823、SGC-7901细胞	[10]
前列腺癌	低表达	SPINK1	抑癌	人类前列腺癌标本(PCa)、NOD.CB17-prkdcscid/J雄性小鼠	[14]
黑色素瘤	高表达	CD82	促癌	人黑色素瘤和人正常痣样本、A375、WM35、SK-MEL-5、SK-MEL-2细胞	[15]
结直肠癌	高表达	?	促癌	人结直肠癌样本、SW480、HCT-116细胞	[17]
	低表达	IL-6	抑癌	人结直肠癌细胞HCT-116、HCT-8、HCT-116 (Hypoxia)、HCT-8 (Hypoxia)	[18]
	低表达	?	抑癌	人结直肠癌组织及癌旁样本、人结直肠癌细胞HCT-116、SW620	[19]
	高表达	PIK3C3	促癌	人结直肠癌样本、SW480、HCT-116细胞	[24]
肺癌	高表达	?	促癌	雌性BALB/nude小鼠、H1299细胞、A549细胞	[21]
	低表达	METTL3	抑癌	人肺癌细胞H1299、H460、A549、人支气管上皮细胞HBE和人正常肺上皮细胞BEAS-2B	[22]
视网膜母细胞瘤	高表达	?	促癌	人正常视网膜血管内皮细胞ACBRI-181、人类视网膜母细胞瘤细胞系Y79	[23]
肝癌	高表达	?	促癌	肝癌患者(HCC)、肝硬化患者(CIR)、健康人(HC)	[28]
病理性心肌肥厚	低表达	CAMKII δ	抑制疾病	C67BL/6小鼠、大鼠H9C2细胞、HEK293T细胞	[37]
深静脉血栓	低表达	IL-6	抑制疾病	DVT1患者与正常人静脉血样、HeLa细胞、人脐静脉内皮HUVEC细胞	[39]
肺纤维化	低表达	SMO	抑制疾病	Balb/c小鼠(BMC和生理盐水分别处理)、人NuLi-1细胞	[41]
阿尔兹海默病	低表达	BACE-1	抑制疾病	AD患者/健康人海马样本、B6SJCF1小鼠、5XFAD转基因(TG)小鼠	[43]
慢性阻塞性肺病	低表达	HIF-1	抑制疾病	暴露于SO ₂ 、NO ₂ 、PM _{2.5} 的雄性C57BL/6小鼠	[47]
类风湿性关节炎	高表达	SPRY1	促进疾病	RA患者/健康人滑膜组织、人成纤维滑膜SFs细胞	[49]
	高表达	NFAT5	促进疾病	RA患者/健康人组织、细胞	[50]
	低表达	ADAMTS-9	抑制疾病	RA患者/健康人组织、细胞	[51]
肾移植术后抗体介导性排斥反应	低表达	TRAF3	促进疾病	健康人与肾移植术后患者的外周血	[52]

核苷酸多态性 (SNP) 现象造成结合亲和力的不同从而影响了 miR-338-5P 的功能。(4) 由于环境的不同导致不同或者相同肿瘤的遗传背景不稳定和细胞生物学行为异质性。(5) miRNA 在肿瘤细胞中的定位情况不同, 定位在细胞核或定位在细胞质可能会引起相反的结果。miR-338-5P 的靶点数目繁多, 具有十分复杂的调控机制, 在疾病的进展、肿瘤的发生发展与耐药中起着关键的作用。体液中的 miR-338-5P 还可能作为视网膜母细胞瘤、肝癌和结直肠癌诊断

的生物标志物。此外, miR-338-5P 在人类各种炎性疾病中也发挥着关键作用, 还可作为肾移植术后抗体介导性排斥反应的预后标志物。

利用新型载体运送 miR-338-5P 增强剂或抑制剂类药物, 或者 miR-338-5P 联合其他药物治疗肿瘤将或许成为今后研究的新热点和趋势。但是, 目前的研究仍处于探索阶段, 在未来的研究中, miR-338-5P 还有更多的靶点等待验证, 还需要对 miR-338-5P 的作用机制以及 miR-338-5P 在人体体内的

调控情况做更多深入研究。近年来的研究表明,外泌体是 microRNA 的最佳天然载体,具有体外和体内相容性,未来可以通过外泌体运输 miR-338-5P 进行肿瘤等疾病的治疗和耐药性的调节。对 miR-338-5P 作用机制的充分理解和功能的开发,将使其可能成为肿瘤与疾病诊断、靶向治疗、评估预后的理想靶点与无创生物标志物。

[参 考 文 献]

- [1] Kwon SC, Jang H, Shen S, et al. ERH facilitates microRNA maturation through the interaction with the N-terminus of DGCR8. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 11097-112
- [2] Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: D155-D162
- [3] 何芳, 秦青青, 郑永钦, 等. miR-338在肿瘤中的研究进展. *基础医学与临床*, 2018, 38: 840-4
- [4] Lee E, Yong RL, Paddison P, et al. Comparison of glioblastoma (GBM) molecular classification methods. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 201-11
- [5] Besse A, Sana J, Lakomy R, et al. MiR-338-5P sensitizes glioblastoma cells to radiation through regulation of genes involved in DNA damage response. *Tumour Biol*, 2016, 37: 7719-27
- [6] Lei D, Zhang F, Yao D, et al. MiR-338-5P suppresses proliferation, migration, invasion, and promote apoptosis of glioblastoma cells by directly targeting EFEMP1. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 957-65
- [7] Lin WC, Chen LH, Hsieh YC, et al. miR-338-5P inhibits cell proliferation, colony formation, migration and cisplatin resistance in esophageal squamous cancer cells by targeting FERMT2. *Carcinogenesis*, 2019, 40: 883-92
- [8] Han L, Cui D, Li B, et al. MicroRNA-338-5p reverses chemoresistance and inhibits invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells by targeting Id-1. *Cancer Sci*, 2019, 110: 3677-88
- [9] Ye DM, Xu G, Ma W, et al. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer. *Oncol Lett*, 2020, 19: 17-29
- [10] Tong D, Zhao L, He K, et al. MECP2 promotes the growth of gastric cancer cells by suppressing miR-338-mediated antiproliferative effect. *Oncotarget*, 2016, 7: 34845-59
- [11] Xing Z, Yu L, Li X, et al. Anticancer bioactive peptide-3 inhibits human gastric cancer growth by targeting miR-338-5P. *Cell Biosci*, 2016, 6: 53
- [12] Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1447
- [13] Räsänen K, Itonen O, Koistinen H, et al. Emerging roles of SPINK1 in cancer. *Clin Chem*, 2016, 62: 449-57
- [14] Bhatia V, Yadav A, Tiwari R, et al. Epigenetic silencing of miRNA-338-5p and miRNA-421 drives SPINK1-positive prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 2755-68
- [15] Long J, Luo J, Yin X. MiR-338-5P promotes the growth and metastasis of malignant melanoma cells via targeting CD82. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 1195-202
- [16] Ding D, Han S, Zhang H, et al. Predictive biomarkers of colorectal cancer. *Comput Biol Chem*, 2019, 83: 107106
- [17] Yang Z, Zhang J, Lu D, et al. Hsa_circ_0137008 suppresses the malignant phenotype in colorectal cancer by acting as a microRNA-338-5p sponge. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 67
- [18] Xu K, Zhan Y, Yuan Z, et al. Hypoxia induces drug resistance in colorectal cancer through the HIF-1 α /miR-338-5P/IL-6 feedback loop. *Mol Ther*, 2019, 27: 1810-24
- [19] 熊光冰, 张冠南, 肖毅, 等. miR-338-5P在结直肠癌组织中的表达及其对结肠癌细胞增殖的影响. *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21: 603-8
- [20] Liu JC, Narva S, Zhou K, et al. A review on the antitumor activity of various nitrogenous-based heterocyclic compounds as NSCLC inhibitors. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19: 1517-30
- [21] Liu T, Song Z, Gai Y. Circular RNA circ_0001649 acts as a prognostic biomarker and inhibits NSCLC progression via sponging miR-331-3p and miR-338-5P. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 1503-9
- [22] Wu H, Li F, Zhu R. miR-338-5P inhibits cell growth and migration via inhibition of the METTL3/m6A/c-Myc pathway in lung cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 53: 304-16
- [23] Zhou P, Li X. Serum miR-338-5P has potential for use as a tumor marker for retinoblastoma. *Oncol Lett*, 2019, 18: 307-13
- [24] Chu CA, Lee CT, Lee JC, et al. MiR-338-5P promotes metastasis of colorectal cancer by inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic subunit type 3-mediated autophagy pathway. *EBioMedicine*, 2019, 43: 270-81
- [25] Yong FL, Law CW, Wang CW. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5P for early detection of colorectal cancer. *BMC Cancer*, 2013, 13: 280
- [26] Chen Y, Chen J, Liu Y, et al. Plasma miR-15b-5p, miR-338-5P, and miR-764 as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1864-71
- [27] 陈义, 黄平, 陈进, 等. 循环miR-338-5P、miR-15b-5p和miR-21-5p作为肝细胞癌的潜在肿瘤标记物. *第三军医大学学报*, 2015, 37: 1720-6
- [28] Liang L, Gao L, Zou XP, et al. Diagnostic significance and potential function of miR-338-5P in hepatocellular carcinoma: a bioinformatics study with microarray and RNA sequencing data. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 2297-312
- [29] Ku GY. Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6: 49
- [30] Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-78
- [31] Alakhova DY, Kabanov AV. Pluronic and MDR reversal: an update. *Mol Pharm*, 2014, 11: 2566-78
- [32] Zhao Y, Chen J, Wei W, et al. The dual-inhibitory effect of miR-338-5P on the multidrug resistance and cell growth

- of hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3: 3
- [33] Zhang X, Wang J, Li X, et al. Lysosomes contribute to radioresistance in cancer. *Cancer Lett*, 2018, 439: 39-46
- [34] Ni J, Bucci J, Malouf D, et al. Exosomes in cancer radioresistance. *Front Oncol*, 2019, 9: 869
- [35] Park M, Yoon HJ, Kang MC, et al. MiR-338-5P enhances the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by inducing apoptosis through targeting survivin. *Sci Rep*, 2017, 7: 10932
- [36] Li Y, Liang Y, Zhu Y, et al. Noncoding RNAs in cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11: 439-49
- [37] Li K, Lin Y, Li C. MiR-338-5P ameliorates pathological cardiac hypertrophy by targeting CAMKII δ . *Arch Pharm Res*, 2019, 42: 1071-80
- [38] Wojcik BM, Wroblewski SK, Hawley AE, et al. Interleukin-6: a potential target for post-thrombotic syndrome. *Ann Vasc Surg*, 2011, 25: 229-39
- [39] Zhang Y, Zhang Z, Wei R, et al. IL (Interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5P. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40: 323-34
- [40] Coon V, Laukert T, Pedone CA, et al. Molecular therapy targeting sonic hedgehog and hepatocyte growth factor signaling in a mouse model of medulloblastoma. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9: 2627-36
- [41] Zhuang Y, Dai J, Wang Y, et al. MiR-338* targeting smoothed to inhibit pulmonary fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 3206-13
- [42] Høgh P. Alzheimer's disease. *Ugeskr Laeger*, 2017, 179: V09160686
- [43] Qian Q, Zhang J, He FP, et al. Down-regulated expression of microRNA-338-5p contributes to neuropathology in Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2019, 33: 4404-17
- [44] Kim D, George MP. Pulmonary hypertension. *Med Clin North Am*, 2019, 103: 413-23
- [45] Koudstaal T, Boomars KA, Kool M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an immunological perspective. *J Clin Med*, 2020, 9: 561
- [46] 常湘辉, 黄晓波, 许旺, 等. 宁夏地区回、汉族COPD肺动脉高压患者一氧化氮合酶及内皮素-1的临床相关研究. *宁夏医学杂志*, 2018, 40: 1120-2
- [47] Ji X, Zhang Y, Ku T, et al. MicroRNA-338-5p modulates pulmonary hypertension-like injuries caused by SO₂, NO₂ and PM_{2.5} co-exposure through targeting the HIF-1 α /Fhl-1 pathway. *Toxicol Res (Camb)*, 2016, 5: 1548-60
- [48] Song YJ, Li G, He JH, et al. Bioinformatics-based identification of microRNA-regulated and rheumatoid arthritis-associated genes. *PLoS One*, 2015, 10: e0137551
- [49] Yang Y, Wang Y, Liang Q, et al. MiR-338-5P promotes inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via targeting SPRY1. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 2295-301
- [50] Guo T, Ding H, Jiang H, et al. miR-338-5P regulates the viability, proliferation, apoptosis and migration of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by targeting NFAT5. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 899-910
- [51] Sun Y, Sun X, Liu Z, et al. MiR-338-5P suppresses rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation and invasion by targeting ADAMTS-9. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36: 195-202
- [52] Xu H, Ma X, He X, et al. Serum miR-338-5P, soluble B-cell-activating factor, allo-antibodies, and renal transplantation. *Transplant Proc*, 2015, 47: 337-42
- [53] Yang C, Tabatabaei SN, Ruan X, et al. The dual regulatory role of miR-181a in breast cancer. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44: 843-56