

DOI: 10.13376/j.cblls/20210129

文章编号: 1004-0374(2021)09-1169-08

miR-20b-5p在肿瘤及其他疾病中的生物学功能

潘青^{1,2#}, 杨睿倩^{1,2#}, 刘林¹, 欧阳琳达¹, 田雨桐¹, 曹岱^{1,2},
杨雯娟¹, 陶毅^{1,2}, 黄栗盛^{1,2}, 陈小慧^{1,2}, 杨丽霞¹, 廖前进¹, 周钰娟^{1*}

(1 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 长沙 410013; 2 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001)

摘要: miRNAs 是一类非编码的小 RNA 分子, 在多种疾病的发病和治疗中发挥重要作用, 可调控细胞增殖、细胞周期、凋亡和迁移等过程中关键基因的表达。miR-20b-5p 属于 miR-17 家族, 在多种肿瘤和非肿瘤性疾病中存在异常表达。在肿瘤中, miR-20b-5p 扮演着癌基因或抑癌基因的角色, 可通过调控相应靶分子的表达影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭与迁移等生物学行为, 进而促进或抑制肿瘤的发生发展。该文对 miR-20b-5p 在肿瘤和非肿瘤性疾病中的生物学功能和机制进行简要综述。相信随着对 miR-20b-5p 的功能和机制的深入阐明, miR-20b-5p 有望作为多种疾病的诊治靶点。

关键词: miR-20b-5p; 肿瘤; 增殖; 凋亡; 侵袭迁移

中图分类号: Q52; R73 文献标志码: A

Biological function of miR-20b-5p in tumors and other diseases

PAN Qing^{1,2#}, YANG Rui-Qian^{1,2#}, LIU Lin¹, OUYANG Lin-Da¹, TIAN Yu-Tong¹, CAO Dai^{1,2}, YANG Wen-Juan¹,
TAO Yi^{1,2}, HUANG Li-Sheng^{1,2}, CHEN Xiao-Hui^{1,2}, YANG Li-Xia¹, LIAO Qian-Jin¹, ZHOU Yu-Juan^{1*}

(1 Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2 Hengyang School of Medicine, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are a class of non-coding small RNA molecules, which play an important role in the pathogenesis and treatment of numerous diseases, and they can regulate the expression of key genes related to cell proliferation, cell cycle, apoptosis, migration, invasion. MiR-20b-5p belongs to miR-17 families, and is abnormally expressed in various tumors and non-neoplastic diseases. MiR-20b-5p acts as an oncogene or tumor suppressor gene, which regulates the proliferation, apoptosis, invasion and migration of tumor cells, thereby promoting or inhibiting the genesis and progression of tumors. In this review, we summarized the biological functions and mechanisms of miR-20b-5p in tumors and non-neoplastic diseases. Accompanied with gradual elucidation of the function and mechanism of miR-20b-5p, it is believed that miR-20b-5p is a potential target for diagnosis and treatment of various diseases.

Key words: miR-20b-5p; tumor; proliferation; apoptosis; invasion and migration

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类 形状和功能将这一群体分为核糖体 RNA (ribosomal
不能翻译为蛋白质的小 RNA 分子, 基于分子大小、 RNA, rRNA)、转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、小

收稿日期: 2020-12-31; 修回日期: 2021-02-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972636, 81872281); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ5336, 2019JJ40175, 2019JJ40183, 2018JJ1013); 国家癌症中心攀登基金(NCC2018B68); 湖南省卫生健康委员会项目(202109031837, 20201020); 长沙市科技局项目(kq1706045, kq1706043); 湖南省肿瘤医院攀登基金(ZX2020001-3, YF2020002)

*通信作者: E-mail: yujany_zhou@163.com; Tel: 18975150383

#并列第一作者

核 RNA (small nuclear RNA, snRNA)、微小 RNA (micro RNA, miRNA)、循环 RNA (circular RNA, circRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 等等。miRNA 是指长度为 20~30 个核苷酸的高度保守的小分子 ncRNA, 通过对目的基因进行转录后调控间接地影响蛋白质的合成。miRNA 的生成过程: 在 RNA 聚合酶 II 作用下转录出初级 miRNA (pri-miRNA), 经 Droscha 酶切形成 miRNA 前体 (pre-miRNA), 随后被转运至胞质, 由 Dicer 酶切产生双链 miRNA, 再经解旋酶作用形成单链的成熟 miRNA。这些 miRNA 能够整合进入 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 特异性识别靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3'UTR), 下调其所编码蛋白质的表达, 最终影响从细胞分裂到细胞死亡的多个生物学过程^[1-3]。现已明确 miRNAs 具有多种生物学功能, 可调控细胞增殖、细胞凋亡和迁移、血管生成等过程中的关键基因的表达, 影响多种细胞的生长、侵袭和转移, 参与了多种疾病的发生发展^[4-10]。众所周知, miRNAs 具有促进或抑制肿瘤的作用, 针对性靶向 miRNAs 可有效降低肿瘤的治疗耐受从而改善治疗反应, 可为癌症的治疗开辟新策略^[11]。

miR-20b 属于 miR-106a-363 簇, 与 miR-17-92 和 miR-106b-25 簇一起形成了一个高度相似的 miRNA 大家族, 称为 miR-17 家族。miR-20b-5p 基因位于染色体 Xq26.2 区域, 而该区段与多种肿瘤的发生发展密切相关^[12]。研究表明, miR-20b-5p 在人类肿瘤中发挥癌基因或抑癌基因的作用^[13-15]。其在大部分肿瘤中扮演癌基因角色, 如肺癌^[16]、乳腺癌^[17-18]、胃癌^[19]等, 但在肾癌^[13]、前列腺癌^[20]及甲状腺乳头状癌^[21]中起抑癌基因的作用。除此之外, miR-20b-5p 在非肿瘤性疾病中也具有重要的作用^[22]。因此, 本文简要综述了 miR-20b-5p 在肿瘤和部分其他疾病中的生物学功能及其研究进展。

1 miR-20b-5p在呼吸系统肿瘤中的表达及生物学功能

肺癌 (lung cancer) 是世界范围内发病率及死亡率较高的癌症, 是癌症相关死亡的主要原因之一^[23]。肺癌可分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC 占新诊断肺癌的 84%^[24]。因大多数患者确诊时已发展到 IV 期, NSCLC 患者的总体存活率很低, 5 年总生存率 (overall survival, OS) 仅为 2%~

13%^[25]。在治疗上, 小细胞肺癌对放化疗较为敏感, 非小细胞肺癌对放化疗相对不敏感。然而, 放化疗抵抗往往是导致肺癌治疗失败的主要原因。因此, 急需探寻非小细胞肺癌新的诊治靶点。近年, 随着对 miRNAs 在肺癌中功能的深入探究, 越来越多的 miRNAs 被发现可作为肺癌防治的分子靶点, 在肺癌诊治中显现出较好的应用前景^[26-29]。其中 miR-20b-5p 就是 NSCLC 较好的潜在生物标志物^[30]。研究显示, NSCLC 组血清外泌体中 miR-20b-5p 相对表达量 (中位数为 3.71, 四分位数间距 1.6~12.51) 明显高于健康对照组 (中位数为 1.045, 四分位数间距 0.57~1.85)^[31], miR-20b-5p 在非小细胞肺癌组织和细胞系中均明显高表达, 其表达水平与肺癌的 TNM 分期和大小呈正相关, miR-20b-5p 高表达的肺癌患者其 OS 较短; 过表达 miR-20b-5p 可显著促进肺癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 这与 miR-20b-5p 直接靶向抑制 B 细胞易位基因 3 (B-cell translocation gene 3, BTG3) 的表达有关^[16]。此外, miR-20b-5p 还可直接靶向下调转化生长因子 β 受体 2 (transforming growth factor β receptor 2, TGF β R2) 的表达, 进而调控非小细胞肺癌细胞上皮-间充质转化和细胞转移, 以及促进肺癌细胞获得顺铂耐药抵抗^[32]。miR-20b 还可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路正反馈促进非小细胞肺癌的生长^[33], 进而促进肺癌的发生发展。

喉癌 (laryngeal carcinoma) 分原发性和继发性两种。原发性喉癌指原发部位在喉部的肿瘤, 以鳞状细胞癌最为常见。继发性喉癌指来自其他部位的恶性肿瘤转移至喉部, 较为少见。研究显示, miR-20b-5p 在喉癌中存在明显的表达差异^[34], 该项研究一共纳入 105 例原发性喉鳞状细胞癌患者, 其中 34 例 (32.4%) 喉癌 miR-20b-5p 表达阴性, 71 例 (67.6%) miR-20b-5p 表达阳性, miR-20b-5p 阴性的喉癌患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和 OS 均明显高于 miR-20b-5p 阳性的喉癌患者, miR-20b-5p 表达阳性是喉癌复发风险显著增加的预测因素, 表明 miR-20b-5p 的表达与喉癌的预后密切相关, 其低表达比高表达患者拥有更好的 DFS 及 OS, miR-20b-5p 低表达是喉癌预后良好的潜在分子标志^[35], 但是其作用机制尚不清楚, 需要进一步研究探明。

2 miR-20b-5p在消化系统肿瘤中的表达及生物学功能

胃癌 (gastric cancer, GC) 是消化系统中最常见的肿瘤之一, 是全球癌症死亡的第二大原因^[36-38],

其中位生存期不超过 6~9 个月^[39]。既往研究显示, miRNAs 与胃癌等消化道肿瘤的发生和发展密切相关, 调控着胃癌的演进。Xue 等^[19]发现, miR-20b 在胃癌组织中的表达较癌旁正常组织明显上调, 其表达与晚期淋巴结转移、肿瘤转移分期、远处和深部转移呈正相关, 且 miR-20b 高表达者呈现出较差的 OS; 多变量 Cox 模型分析显示, miR-20b 高表达是预测胃癌患者 5 年 OS 判断的一个独立因素, 但 miR-20b 在胃癌患者中的表达水平与性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度和病理分级无明显相关性。Streleckiene 等^[40]亦发现 miR-20b 在胃癌中呈高表达, 并证实 miR-20b 可靶向下调人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 及硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 的表达。PTEN 基因是人类多种肿瘤中最为经典的肿瘤抑制基因, 它可通过磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸的去磷酸化途径负调控 PI3K/AKT 信号通路, 进而参与肿瘤进展过程中细胞增殖、转移和凋亡的调控^[41], 而 TXNIP 主要参与肿瘤细胞葡萄糖摄取的调节, 调控肿瘤细胞葡萄糖代谢重编程^[42]。这就提示 miR-20b 可能通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路, 在胃癌的演进和代谢重编程中发挥重要的调控作用, miR-20b 可作为胃癌潜在的治疗靶点。

食管癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 是一种在亚洲较为常见的消化道肿瘤^[43], 其 5 年生存率仅为 14%^[44]。尽管近年来食管癌的治疗方式有了很大的进展, 新辅助放化疗后继之手术是治疗局部食管癌的标准方法, 与单独进行食管切除术相比, 已显示出较好的整体生存率, 但遗憾的是, 相当一部分患者接受化放疗和手术治疗后仍将进展, 其总体、远处和局部区域的进展率分别为 49%、39% 和 22%^[45]。Yu 等^[46]发现, miR-20b-5p 在食管鳞癌中较正常组织高表达, 并与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期呈正相关, 且 miR-20b-5p 高表达的食管癌患者与低表达患者相比具有更差的 OS, 其结果表明 miR-20b-5p 可能是一种相对稳定和可靠的 ESCC 诊断和预测的生物标志物。进一步研究显示, miR-20b-5p 可显著促进食管癌细胞的迁移、转移, 其机制与 miR-20b-5p 靶向下调视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma gene, RB1) 和肿瘤蛋白 P53 诱导性核蛋白 1 (tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, TP53INP1) 有关, 而过表达 RB1 和 TP53INP1 可明显削弱 miR-20b-5p 对食管癌细胞迁移和转移的促

进作用, 提示 miR-20b-5p 是食管癌的重要致瘤因子, 也是食管癌预后和治疗潜在的靶点。

然而, miR-20b 并非在所有消化道肿瘤中都表达上调。研究显示, miR-20b 在结肠肿瘤 (colorectal cancer, CC) 中的表达较正常结肠组织低^[47]。在 5-氟尿嘧啶 (fluorouracil, 5-FU) 耐药的结肠癌患者组织中, miR-20b 表达明显下调, 当过表达 miR-20b 时, miR-20b 可通过靶向下调基质金属蛋白酶 (ADAM9)/EGFR 抑制 HCT116-R 细胞的增殖和诱导凋亡, 进而降低 HCT116-R 细胞对 5-FU 的耐药性^[48]。此外, 循环血浆中 miR-20b 的表达可作为转移性结直肠癌患者贝伐单抗疗效的预测因子, miR-20b-5p 的表达水平与临床预后呈正相关, 即 miR-20b-5p 的表达越高, 结肠癌患者总体生存率和无进展生存率越高^[49]。Yang 等^[50]发现, miR-20b-5p 在结肠癌细胞中的表达低于正常结肠上皮细胞, 过表达 miR-20b-5p 对 HCT116 细胞的细胞周期、迁移和侵袭具有明显的抑制作用, 但对细胞凋亡无明显影响; 作用机制研究显示, CyclinD1 (CCND1) 是 miR-20b-5p 的直接靶分子, miR-20b-5p 介导的 CC 细胞周期、迁移和侵袭的抑制作用是通过靶向阻断 CCND1/CDK4/FOXO1 轴来实现的。由此提示, miR-20b-5p 是结肠癌潜在的抑瘤因子, 其功能和机制有待深入研究。

有趣的是, miR-20b-5p 为何在胃癌、食管癌中具有促癌作用, 而在结直肠癌中具有抑癌作用? 笔者认为这与 miR-20b 在不同类型的肿瘤中, 其本身上游受到的调控方式, 以及其下游的作用靶点和调控作用机制不同有关。因此, miR-20b 在不同类型的肿瘤中所扮演的角色不同, 既可作为癌基因又可作为抑癌基因, 至于是何原因导致功能差别如此之大目前尚不知晓, 有待深入揭示。

3 miR-20b-5p在女性生殖系统肿瘤中的表达及生物学功能

在女性生殖系统中, miR-20b-5p 同样也存在差异表达。子宫内膜癌 (endometrial cancer) 是妇科最常见的肿瘤之一, 早期子宫内膜癌预后较好, 但出现复发或转移后其预后较差^[51], 而探寻新的分子靶点为子宫内膜癌的治疗提供了新的策略^[52]。研究显示, 体外缺氧可使子宫内膜癌 Ishikawa 细胞 miR-20b 表达下调^[53], miR-20b-5p 在子宫内膜癌中的表达水平明显低于正常子宫内膜上皮, H19 通过负性调控 miR-20b-5p 调节子宫内膜癌迁移、增殖、EMT 和凋亡^[54], 提示 miR-20b-5p 在子宫内膜癌中

发挥抑癌基因的作用,其具体机制有待进一步探究。

子宫颈癌 (cervical cancer) 是一种常见的妇科恶性肿瘤,人类乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 持续感染是宫颈癌的最大危险因素之一^[55],除此之外,一些其他的因素也会导致宫颈癌的发生。研究显示,miRNAs 参与宫颈癌的发生发展,主要与 HPV 癌蛋白密切相关,HPV E6 和 (或) E7 癌蛋白表达可导致某些 miRNAs 表达的失控^[56]。miR-20b-5p 在高级别宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 中的表达明显升高,miR-20b 在宫颈上皮内瘤样变 CIN II-III 级组织中的表达是正常组织的 2.4 倍,尤其是在 HPV 16 阳性样本中,miR-20b 表达升高尤为明显^[57]。Cheng 等^[58]发现,在宫颈癌中 miR-20b 受 HPV E6 癌蛋白的调控,上调 miR-20b 的表达不仅可促进宫颈癌细胞的增殖和迁移,还可诱导宫颈癌细胞发生上皮-间充质转变,同时还发现,组织金属蛋白酶抑制剂-2 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, TIMP-2) 是 miR-20b 的一个新靶点,并受 HPV 癌蛋白的调控;miR-20b 和 TIMP-2 参与 HPV E6 对细胞侵袭能力的调控。这也就表明 HPV/miR-20b/TIMP-2 可能是调控宫颈癌细胞侵袭、迁移的又一新途径,值得进一步深入阐明。

在乳腺癌 (breast cancer) 中,明显存在包括 miR-20b 在内的多种 miRNAs 的异常表达^[17, 59-60]。在乳腺癌中,miR-20b 的表达明显高于癌旁组织,miR-20b 可直接靶向下调 PTEN 蛋白的表达,并激活 PI3K/AKT1/mTOR 信号通路促进 DNA 合成,进而促进乳腺癌细胞的增殖和迁移^[17];也有研究发现,miR-20b-5p 可通过靶向下调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3), 间接下调 MCF-7 乳腺癌细胞中血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 的 mRNA 水平,进而促进乳腺癌的发生、发展^[18]。Xia 等^[61]发现,过表达 miR-20b-5p 可显著促进乳腺癌 MCF-7 细胞和 T47D 细胞的增殖以及抑制细胞凋亡,同时细胞的迁移和伤口愈合能力显著增强。然而,有意思的是,作者进一步研究发现,miR-20b-5p 在 mRNA 水平上负性调控 CCND1 和 E2F1 的表达,而在蛋白水平显著上调 CCND1 和 E2F1 的表达,可能与 miR-20b-5p 负性调控某些可抑制 CCND1 和 E2F1 蛋白表达的靶基因有关,这也提示 miR-20b-5p 可能通过直接或间接方式影响下游靶分子的表达,其可能的机制有待进一步探索。

4 miR-20b-5p 在泌尿系统及其他肿瘤中可能起抑癌基因的作用

miR-20b-5p 在多数肿瘤中 (肺癌^[16]、食管癌^[46]、胃癌^[19]、乳腺癌^[17-18, 62]、子宫内膜癌^[57] 和宫颈癌^[58]、喉癌^[34] 等) 充当癌基因,促进癌细胞的增殖、迁移,抑制癌细胞凋亡从而促进肿瘤的发展。然而,在少数肿瘤中,miR-20b-5p 扮演了抑癌基因的角色,如在肾癌^[13]、膀胱癌^[63]、前列腺癌^[20]、甲状腺乳头状癌^[21] 中起抑癌基因的作用,显著抑制癌细胞的增殖。肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是成人最常见的肾癌类型,由于缺乏早期预警体征,临床表现多变,对放化疗耐药,预后差。Li 等^[64]发现,miR-20b-5p 在人肾细胞癌中表达下调,上调 miR-20b-5p 的表达可明显降低肾癌细胞的增殖和迁移能力并诱导细胞凋亡,其机制与 miR-20b-5p 靶向血管内皮生长因子、蛋白酶激活受体 1 (PAR-1; 又称 F2R)、丝裂原活化蛋白激酶-8 和 cAMP 反应元件结合蛋白 1 (CREB1) 有关。

miR-20b-5p 在前列腺癌 (prostate cancer, PCA) 组织中显著低表达,且 miR-20b-5p 可通过上调 E-钙黏素和紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1), 下调波形蛋白和 N-钙黏素来抑制转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的前列腺癌细胞的侵袭和转移,从而抑制 TGF- β 1 诱导的上皮间质转化。此外,转录因子 E2F1 (transcription factor E2F1, E2F1) 介导 TGF- β 1 对 miR-20b-5p 表达的调节,而 TGF β 2 是 miR-20b-5p 的直接作用靶点,过表达 miR-20b-5p 可明显抑制 TGF β 2 的表达,而敲低 miR-20b-5p 的表达显著上调 TGF β 2 表达,说明 miR-20b-5p、TGF β 2 和 E2F1 形成一个调控环,调控 TGF- β 1 诱导的 PCa 细胞的 EMT。miR-20b-5p/TGF β 2/E2F1 轴可能是 TGF- β 1 诱导 PCa 细胞发生 EMT 的新调控机制,miR-20b-5p 可能是 PCa 治疗的潜在靶点^[20]。miR-20b 在膀胱癌 (bladder cancer, BC) 中也显著下调,过表达 miR-20b 可抑制膀胱癌 EJ 细胞的侵袭迁移,并通过上调细胞周期抑制因子 p21^{WAF1}, 诱导 EJ 细胞 G₁ 期阻滞;过表达 miR-20b 还可通过靶向抑制 SP-1 转录因子阻断基质金属蛋白酶-2 (matrix metallo proteinase-2, MMP-2) 的转录激活,进而抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[63],其结果提示 miR-20b 可能是膀胱癌治疗潜在的新靶点。

此外, Hong 等^[21]发现, miR-20b-5p 在甲状腺

乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 中表达明显低于癌旁组织, miR-20b 表达下调与 PTC 颈部淋巴结转移和较晚的 TNM 分期有关; 与无颈部淋巴结转移的 PTC 相比, 有颈部淋巴结转移的 PTC 中 miR-20b 的表达显著降低; 与临床 I、II 期相比, miR-20b 在 III、IV 期的 PTC 中表达明显下调; 与 PTC 原发灶相比, miR-20b 在转移性淋巴结中的表达明显降低, 提示 miR-20b 在 PTC 中具有抗转移的作用。事实上, miR-20b 通过直接靶向下调 SOS1 (SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1) 和细胞外调节蛋白激酶 -2 (ERK) 的表达抑制 MAPK/ERK 信号通路的激活, 进而抑制 PTC 细胞的增殖、迁移和侵袭。研究发现, miR-20b-5p 在胸腺瘤和胸腺瘤相关的重症肌无力的发展过程中起到了肿瘤抑制作用, 可能是通过抑制活化的 T 细胞核因子 -5 及钙调素结合转录激活因子 -1 的表达而实现^[65], 这为胸腺瘤的治疗提供了指导性的作用。然而, miR-20b 抑癌基因的作用与机制有待进一步研究探明。

5 miR-20b-5p在间叶性肿瘤中的生物学功能

miR-20b-5p 不仅在上皮性肿瘤中存在异常表达, 在间叶性肿瘤也存在异常表达。间叶性肿瘤是指组织学来源于间叶组织的肿瘤, 间叶性肿瘤的种类很多, 包括脂肪组织、血管和淋巴管、平滑肌、横纹肌、纤维组织、骨组织等的肿瘤。目前, miR-20b-5p 在间叶性肿瘤中的研究较少, 有待深入探讨。Lozano Calderón 等^[66] 以是否伴有病理性骨折的骨肉瘤为研究对象, 构建 miRNAs 差异表达谱时发现, hsa-miR-656-3p、hsa-miR-493-5p 和 hsa-miR-381-3p 在病理性骨折患者中显著上调, 而 hsa-miR-363、hsa-miR-885-5p 和 has-miR-20b-5p 在病理性骨折患者中显著下调; 进一步通过分层分析发现, 这几种病理性骨折中明显差异表达的 miRNAs 分子可能预示骨肉瘤患者不同的转移风险和总生存率。

6 miR-20b-5p在非肿瘤性疾病中的生物学功能

miR-20b-5p 不仅在肿瘤中有异常表达, 在非肿瘤性疾病中也有异常表达。研究显示, miRNAs 可以改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[22]。2 型糖尿病患者血清外泌体中 miR-20b-5p 水平升高, 过表达 miR-20b-5p 可增加人骨骼肌细胞的基础糖原的合成; miR-20b-5p 通过靶向下调 AKT 相互作用蛋白 (AKT interacting protein, AKTIP) 和 STAT3 的表达

来调控人骨骼肌细胞糖原合成, 过表达 miR-20b-5p 亦可降低 AKTIP 丰度和胰岛素刺激的糖原积累, 从而减弱了胰岛素对葡萄糖代谢的反应^[67]。进一步研究显示, 外泌体中 miR-20b-5p 可通过靶向阻断 Wnt-9b/ β -catenin 通路, 抑制人脐静脉内皮细胞的增殖并诱导其凋亡, 从而抑制血管生成和延缓 2 型糖尿病患者伤口的愈合, 而敲除 miR-20b-5p 可显著促进伤口的血管生成和愈合^[22]。以上研究显示, miR-20b-5p 在糖尿病及其伤口愈合方面发挥重要作用, 这为 2 型糖尿病及其并发症的治疗开辟了新的路径。此外, miR-20b-5p 在成肌细胞增殖与分化中发挥重要作用^[68]。如 miR-20a-5p 和 miR-20b-5p 可通过直接结合 E2F1 的 mRNA 3'-UTR 促进成肌细胞分化, 进而抑制成肌细胞的增殖。Zhang 等^[69] 研究发现, 感染结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 的巨噬细胞释放的外泌体中含有大量的 miR-20b-5p, 上调 miR-20b-5p 表达可抑制 Mtb 在巨噬细胞内的存活, 而下调 miR-20b-5p 可提高 Mtb 在巨噬细胞中的存活, 其机制与 miR-20b-5p 直接靶向负性调控髓细胞白血病基因 -1 (myeloid cell leukemia-1, MCL-1) 的表达有关。也就是说, miR-20b-5p 可影响 Mtb 的感染, miR-20b-5p 表达下调可能与 Mtb 感染的进展有关, miR-20b-5p 可能参与巨噬细胞 Mtb 存活的免疫逃逸, miR-20b-5p 可作为结核病治疗的潜在靶点, 但有待深入研究。综上所述, miR-20b-5p 在非肿瘤性疾病的发生发展中具有重要的生物学作用, 是该类疾病诊治的潜在靶点, 但其功能和机制需进一步深入揭示。

7 展望

miRNAs 是一类非编码的小 RNA 分子, 在调控细胞增殖、凋亡和迁移等关键基因的表达中发挥重要作用, 与许多疾病的发病机制和药物治疗的药理机制有关。作为众多 miRNAs 的一员, miR-20b-5p 在肿瘤和非肿瘤性疾病中具有不同的生物学功能 (表 1), 其在肿瘤中扮演了癌基因或抑癌基因的作用, 主要参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移等生物学特性的调控, 是多种肿瘤治疗的潜在靶点。然而, 对于肿瘤来说, 复发、转移及放化疗抵抗仍然是其治疗失败的主要原因。那么, miR-20b-5p 在促进或抑制肿瘤发生发展的同时是否参与了肿瘤放化疗抵抗调控呢? 这需要我们开展更深层次的研究来证实, 并揭示其分子机制。相信随着对 miR-20b-5p 的功能和机制的深入阐明, miR-20b-5p 有望作

表1 miR-20b-5p在不同疾病中的表达及生物学功能

基因名称	疾病	表达情况	作用靶点	功能
miR-20b-5p	非小细胞肺癌	↑	BTG3	促进NSCLC细胞的增殖和迁移, 抑制凋亡 ^[16]
miR-20b-5p	喉癌	↑	/	阳性表达具有更差的DFS及OS ^[34]
miR-20b	胃癌	↑	PTEN、TXNIP	促进胃癌细胞的增殖和迁移, 抑制凋亡 ^[19]
miR-20b-5p	食管癌	↑	RB1、TP53INP1	促进食管癌细胞的增殖和迁移, 抑制凋亡 ^[46]
miR-20b	结肠癌	↓	ADAM9	抑制结肠癌细胞增殖及促进细胞凋亡 ^[47]
miR-20b	乳腺癌	↑	PTEN	促进乳腺癌细胞的增殖、迁移及集落形成能力 ^[17]
miR-20b-5p	乳腺癌	↑	HIF-1 α 、STAT3	促进乳腺癌细胞增殖、转移 ^[18]
miR-20b-5p	甲状腺乳头状癌	↓	SOS1、ERK2	抑制甲状腺癌细胞增殖、转移 ^[21]
miR-20b-5p	肾癌	↓	/	抑制肾癌细胞增殖、转移, 促进凋亡 ^[64]
miR-20b-5p	前列腺癌	↓	TGF β R2	抑制前列腺癌细胞增殖、转移, 促进凋亡 ^[20]
miR-20b-5p	膀胱癌	↓	MMP-2	抑制膀胱癌细胞增殖、转移, 促进凋亡 ^[63]
miR-20b-5p	胸腺瘤和胸腺瘤相关的重症肌无力	↓	FAT5、CAMTA1	抑制胸腺瘤细胞增殖 ^[65]
miR-20b-5p	2型糖尿病	↑	AKTIP、STAT3	降低了AKTIP丰度和胰岛素刺激的糖原积累 ^[67]
miR-20b-5p	2型糖尿病	↑	Wnt9b/ β -catenin	影响糖尿病伤口愈合 ^[22]
miR-20b-5p	成肌细胞增殖与分化	/	E2F1	促进成肌细胞分化, 抑制成肌细胞增殖 ^[68]
miR-20b-5p	结核病	↑	MCL-1	上调miR-20b-5p表达水平可抑制结核分枝杆菌在巨噬细胞内存活 ^[69]

为多种疾病尤其是肿瘤诊治的新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Sohel MMH. Circulating microRNAs as biomarkers in cancer diagnosis. *Life Sci*, 2020, 248: 117473
- [2] Kirhan I, Kas F, Taskiran H, et al. Evaluation of microRNA levels, apoptosis and oxidative stress markers in patients receiving chemotherapy. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2020, 23:17-27
- [3] Prabhu KS, Raza A, Karedath T, et al. Non-coding RNAs as regulators and markers for targeting of breast cancer and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 351
- [4] Kandhavelu J, Subramanian K, Khan A, et al. Computational analysis of miRNA and their gene targets significantly involved in colorectal cancer progression. *MicroRNA*, 2019, 8: 68-75
- [5] Usuba W, Urabe F, Yamamoto Y, et al. Circulating miRNA panels for specific and early detection in bladder cancer. *Cancer Sci*, 2019, 110: 408-19
- [6] Peng L, Li S, Li Y, et al. Regulation of BTG3 by microRNA-20b-5p in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*, 2019, 18: 137-44
- [7] Zhou W, Shi G, Zhang Q, et al. MicroRNA-20b promotes cell growth of breast cancer cells partly via targeting phosphatase and tensin homologue (PTEN). *Cell Biosci*, 2014, 4: 62
- [8] Zhao Z, Sun W, Guo Z, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis. *Life Sci*, 2020, 254: 116900
- [9] Li X, Zeng Z, Wang J, et al. MicroRNA-9 and breast cancer. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109687
- [10] Zhao Z, Sun W, Guo Z, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis. *Life Sci*, 2020, 254: 116900
- [11] Paramasivam G. Micro-RNA (miRNA): A biomarker to identify novel compounds in drug discovery and delivery for cancer therapy. *Curr Drug Discov Technol*, 2020, doi: 10.2174/1570163817999201117114237
- [12] Saleiban A, Faxälv L, Claesson K, et al. miR - 20b regulates expression of proteinase - activated receptor - 1 (PAR - 1) thrombin receptor in melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27: 431-41
- [13] Li Y, Chen D, Jin L, et al. MicroRNA-20b-5p functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma by regulating cellular proliferation, migration and apoptosis. *Mol Med Rep*, 2016, 13:1895-901
- [14] Li M, Zhou Y, Xia T, et al. Circulating microRNAs from the miR-106a-363 cluster on chromosome X as novel diagnostic biomarkers for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170: 257-70
- [15] Leidinger P, Brefort T, Backes C, et al. High-throughput qRT-PCR validation of blood microRNAs in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 4611-23
- [16] Peng L, Li S, Li Y, et al. Regulation of BTG3 by microRNA-20b-5p in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*, 2019, 18: 137-44
- [17] Zhou W, Shi G, Zhang Q, et al. MicroRNA-20b promotes cell growth of breast cancer cells partly via targeting phosphatase and tensin homologue (PTEN). *Cell Biosci*, 2014, 4: 62
- [18] Cascio S, D'Andrea A, Ferla R, et al. miR-20b modulates VEGF expression by targeting HIF-1 α and STAT3 in MCF-7 breast cancer cells. *J Cell Physiol*, 2010, 224: 242-9

- [19] Xue T, Tao L, Zhang M, et al. miR-20b overexpression is predictive of poor prognosis in gastric cancer. *Oncotargets Ther*, 2015, 8: 1871-6
- [20] Qi JC, Yang Z, Zhang YP, et al. miR-20b-5p, TGFBR2, and E2F1 form a regulatory loop to participate in epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer. *Front Oncol*, 2019, 9: 1535
- [21] Hong S, Yu S, Li J, et al. MiR-20b displays tumor-suppressor functions in papillary thyroid carcinoma by regulating the MAPK/ERK signaling pathway. *Thyroid*, 2016, 26: 1733-43
- [22] Xiong Y, Chen L, Yan C, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p inhibition restores wnt9b signaling and reverses diabetes-associated impaired wound healing. *Small*, 2020, 16: e1904044
- [23] Yang CY, Yang CH, Yang PC. Precision management of advanced non-small cell lung cancer. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 117-36
- [24] Broderick SR. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*, 2020, 30: 215-20
- [25] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 7-33
- [26] Seidl C, Panzitt K, Bertsch A, et al. MicroRNA-182-5p regulates hedgehog signaling pathway and chemosensitivity of cisplatin-resistant lung adenocarcinoma cells via targeting GLI2. *Cancer Lett*, 2020, 469: 266-76
- [27] Chen Q, Chen S, Zhao J, et al. MicroRNA-126: a new and promising player in lung cancer. *Oncol Lett*, 2021, 21: 35
- [28] Cui F, Zhou Q, Xiao K, et al. The microRNA hsa-let-7g promotes proliferation and inhibits apoptosis in lung cancer by targeting HOXB1. *Yonsei Med J*, 2020, 61: 210-7
- [29] Yu X, Zheng H, Sun R, et al. MicroRNA-425-5p inhibits lung cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* by downregulating TFIIB-related factor 2. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033819901115
- [30] Zhang ZJ, Song XG, Xie L, et al. Circulating serum exosomal miR-20b-5p and miR-3187-5p as efficient diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245: 1428-36
- [31] 魏萍, 杜鲁涛, 王卿, 等. 血清外泌体miR-20b-5p对非小细胞肺癌的诊断价值. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(9): 91-6
- [32] Jiang Z, Yin J, Fu W, et al. MiRNA 17 family regulates cisplatin-resistant and metastasis by targeting TGFbetaR2 in NSCLC. *PLoS One*, 2014, 9: e94639
- [33] Ren T, Fan XX, Wang MF, et al. miR-20b promotes growth of non-small cell lung cancer through a positive feedback loop of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int J Oncol*, 2020, 56: 470-9
- [34] Pantazis TL, Giotakis AI, Karamagkiolas S, et al. Low expression of miR-20b-5p indicates favorable prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma, especially in patients with non-infiltrated regional lymph nodes. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41: 102563
- [35] Marioni G. Letter to the editors: Essentials for an updated epidemiology of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38: 559
- [36] Zhang S, Wu L, Liu Q, et al. Impact on growth and invasion of gastric cancer cell lines by silencing NEDD9. *Oncotargets Ther*, 2015, 8: 223-31
- [37] Shen L, Shan YS, Hu HM, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*, 2013, 14: e535-547
- [38] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-917
- [39] Wu WK, Lee CW, Cho CH, et al. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game. *Oncogene*, 2010, 29: 5761-71
- [40] Streleckiene G, Inciuraite R, Juzenas S, et al. miR-20b and miR-451a are involved in gastric carcinogenesis through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: data from gastric cancer patients, cell lines and Ins-Gas mouse model. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 877
- [41] Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8: 187-98
- [42] Mohammad AN, Saeed AM, Azhar AM, et al. TXNIP in metabolic regulation: physiological role and therapeutic outlook. *Curr Drug Targets*, 2017, 18: 1095-103
- [43] Vallbohmer D, Brabender J, Metzger R, et al. Genetics in the pathogenesis of esophageal cancer: possible predictive and prognostic factors. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14 Suppl 1: S75-80
- [44] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90
- [45] Azad T, Chaudhuri A, Fang P, et al. Circulating tumor DNA analysis for detection of minimal residual disease after chemoradiotherapy for localized esophageal cancer. *Gastroenterology*, 2020, 158: 494-505.e6
- [46] Yu J, Chen S, Niu Y, et al. Functional significance and therapeutic potential of miRNA-20b-5p in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 315-31
- [47] Sarver AL, French AJ, Borralho PM, et al. Human colon cancer profiles show differential microRNA expression depending on mismatch repair status and are characteristic of undifferentiated proliferative states. *BMC Cancer*, 2009, 9: 401
- [48] Fu Q, Cheng J, Zhang J, et al. miR-20b reduces 5-FU resistance by suppressing the ADAM9/EGFR signaling pathway in colon cancer. *Oncol Rep*, 2017, 37: 123-30
- [49] Ulivi P, Canale M, Passardi A, et al. Circulating plasma levels of miR-20b, miR-29b and miR-155 as predictors of bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 307
- [50] Yang H, Lin J, Jiang J, et al. miR-20b-5p functions as tumor suppressor microRNA by targeting cyclinD1 in colon cancer. *Cell Cycle*, 2020, 19: 293954
- [51] Skok K, Maver U, Gradišnik L, et al. Endometrial cancer and its cell lines. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 1399-411
- [52] Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer. *Am Fam Physician*,

- 2016, 93: 468-74
- [53] Eismann J, Hirschfeld M, Erbes T, et al. Hypoxia- and acidosis-driven aberrations of secreted microRNAs in endometrial cancer *in vitro*. *Oncol Rep*, 2017, 38: 993-1004
- [54] Zhu H, Jin YM, Lyu XM, et al. Long noncoding RNA H19 regulates HIF-1 α /AXL signaling through inhibiting miR-20b-5p in endometrial cancer. *Cell Cycle*, 2019, 18: 2454-64
- [55] zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1288: F55-78
- [56] Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, et al. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins affect the expression of cancer-related microRNAs: additional evidence in HPV-induced tumorigenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142: 1751-63
- [57] Szekerczés T, Galamb A, Varga N, et al. Increased miR-20b level in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26: 2633-40
- [58] Cheng Y, Geng L, Zhao L, et al. Human papillomavirus E6-regulated microRNA-20b promotes invasion in cervical cancer by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase 2. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 5464-70
- [59] Li JY, Zhang Y, Zhang WH, et al. Differential distribution of miR-20a and miR-20b may underly metastatic heterogeneity of breast cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 1901-6
- [60] Sun Y, Wu J, Wu SH, et al. Expression profile of microRNAs in c-Myc induced mouse mammary tumors. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118: 185-96
- [61] Xia L, Li F, Qiu J, et al. Oncogenic miR-20b-5p contributes to malignant behaviors of breast cancer stem cells by bidirectionally regulating CCND1 and E2F1. *BMC Cancer*, 2020, 20: 949
- [62] Peng F, Li TT, Wang KL, et al. H19/let-7/LIN28 reciprocal negative regulatory circuit promotes breast cancer stem cell maintenance. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2569
- [63] Park SL, Cho TM, Won SY, et al. MicroRNA-20b inhibits the proliferation, migration and invasion of bladder cancer EJ cells via the targeting of cell cycle regulation and Sp-1-mediated MMP-2 expression. *Oncol Rep*, 2015, 34: 1605-12
- [64] Li Y, Chen D, Jin L, et al. MicroRNA-20b-5p functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma by regulating cellular proliferation, migration and apoptosis. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 1895-901
- [65] Xin Y, Cai H, Lu T, et al. miR-20b inhibits T cell proliferation and activation via NFAT signaling pathway in thymoma-associated myasthenia gravis. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 9595718
- [66] Lozano Calderón S, Garbutt C, Kim J, et al. Clinical and molecular analysis of pathologic fracture-associated osteosarcoma: microRNA profile is different and correlates with prognosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477: 2114-26
- [67] Katayama M, Wiklander OPB, Fritz T, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p is elevated in type 2 diabetes and could impair insulin action in human skeletal muscle. *Diabetes*, 2019, 68: 515-26
- [68] Luo W, Li G, Yi Z, et al. E2F1-miR-20a-5p/20b-5p autoregulatory feedback loop involved in myoblast proliferation and differentiation. *Sci Rep*, 2016, 6: 27904
- [69] Zhang D, Yi Z, Fu YJ. Downregulation of miR - 20b - 5p facilitates Mycobacterium tuberculosis survival in RAW 264.7 macrophages via attenuating the cell apoptosis by Mcl - 1 upregulation. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 5889-96