研究进展

50 余种 miRNA 在神经胶质瘤中的表达水平及作用靶点

刘太奇[1],陈思羽[1],李文德[2],黄 韧[2*]

(1. 广东医学院,广东天然药物研究与开发重点实验室,广东 湛江 524023;
2. 广东省实验动物监测所,广东省实验动物重点实验室,广州 510663)

【摘要】 miRNAs 是一类内源性的非编码小分子 RNA,它能降解靶 mRNAs 或阻遏其翻译过程。在神经胶质瘤中,有些 miRNAs 表达水平是上调的,而有些则是下调的;有些 miRNAs 在肿瘤发生发展过程中起促进作用,而有些则发挥着类似抑癌基因的功能。因此,研究神经胶质瘤中 miRNAs 的表达概况,既可以为临床上胶质瘤的早期诊断提供辅助依据,还可以提供新的治疗策略。本文将就 miRNAs 在胶质瘤中表达水平及作用靶点的研究作一综述。

【关键词】 神经胶质瘤;miRNA;靶点
【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2016)07-0079-06
doi: 10.3969.j.issn.1671 -7856.2016.07.014

Expression levels and targets of more than fifty miRNAs in glioma

LIU Tai-qi[1], CHEN Si-yu[1], LI Wen-de[2], HUANG Ren[2*]
(1. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China; 2. Key Laboratory of Guangdong Laboratory Animals, Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510663)

【Abstract】 miRNAs are a class of small endogenous RNAs that degrade target mRNAs or repress their translation process. Several miRNAs in glioma are up-regulated, while some others down-regulated. Some miRNAs promote tumorigenesis; some others, however, play a similar function of tumor suppressor genes. Therefore, studies on the expression profiles of miRNAs in glioma may afford auxiliary basis for early clinical diagnosis and novel srtategies for therapy of glioma. This paper will review on researches about the expression levels of miRNAs and their targets in glioma.

【Key words】 Glioma; miRNA; Target

1 miRNA 简介

miRNA 是一类长约 18 ~ 24 个核糖核苷酸的内源性非编码小分子 RNA。最早由 Lee 等人[1]于 1993 年对秀丽隐杆线虫进行突变体遗传分析时发现,至今人们在线虫、果蝇、动植物体内已发现 15000 多种 miRNA,其中有 1 921 个成熟的 miRNA 调控人类约 1/3 编码蛋白的基因[2]。成熟的 miRNA 由原始 miRNA 转录本(primary miRNA transcrips, pri-miRNA)经核酸酶 Drosha 剪切形成 60 ~ 70 个核苷酸的发卡状 miRNA 前体(pre-miRNA)。再由 Ran-GTP 或 Exportin 5 转运至细胞质,Dicer 酶进一步将其修饰成约 18 ~ 24 个核苷酸长度的 miRNA 双链,随后组装形成 miRNA 诱导的沉默复合体(miRNA-induced scilencing complex, miRISC)。双链 miRNA 的一条单链被降解,另一条单链则通过

[基金项目]抗肿瘤药物评价公共服务平台的建立(2015A040404026)。
[作者简介]刘太奇(1990 -),女,硕士在读,研究方向:小分子 RNA 与神经胶质瘤。E-mail: 1214298640@qq.com。
[通讯作者]黄韧(1959 -),男,研究员,研究方向:实验动物学。E-mail: 1649405216@qq.com。

碱基互补配对的方式识别靶 mRNA,并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶 mRNA 或阻遏其翻译过程[3]。

2 miRNA 与胶质瘤的相关性

胶质瘤是人类最常见的原发性脑肿瘤,且有侵袭周围脑组织的倾向。轻度(Ⅰ~Ⅱ级)胶质瘤患者确诊后的 5 年存活率为 30% ~70%;而胶质母细胞瘤作为侵袭性肿瘤的典型,其瘤体生长快且易迅速渗入周围组织,患者预后差,平均存活期仅 9 ~12 个月[4]。因此,寻找新的诊疗策略以改善患者预后,延长存活期是临床医学亟待解决的重大问题。

近年来,miRNAs 与胶质瘤的相关性研究日益成为生命科学的一大研究热点。miRNAs 在肿瘤发生与侵袭、血管生成以及肿瘤细胞凋亡等过程中扮演着重要角色。一些 miRNAs 与临床诊断及放化疗抗性密切相关。此外,它们对于靶向药物分子的疗效具有潜在的影响作用。miRNAs 还可能与胶质瘤干细胞的性质相关,由此影响肿瘤的维持与生长[5]。

3 胶质瘤中表达上调的 miRNAs 及其作用靶点

Li 等[6]通过 qRT-PCR 实验证实 U251、U87、SHG44 和 A172 四个神经胶质瘤细胞系中 miR-222 含量水平是 HA(人星形角质细胞系)的 50 到 150 倍,且以 U251 及 U87 细胞中 miR-222 含量最高。随后,研究者采用 Target Scan 在线预测软件对 miR-222 及其潜在靶基因 Dickkopf-2 (DKK2, NM_000633) 的 3'-UTR 端进行了靶向预测分析并选出拟合度最佳的作用靶点(miR-222 与 DKK2 3'-UTR 端可互补配对的碱基序列)。设计合成并 PCR 扩增含有潜在作用靶点的 DKK2 3'-UTR 序列及其突变型序列,将其分别与双荧光素酶报告基因载体连接构建重组质粒。实验者采用 miR-222 的模拟物(mimics)、抑制物(inhibitor)及阴性对照(control)分别与重组质粒共转染 U251 细胞及 U87 细胞,48 h 后裂解细胞并检测荧光素酶活性,结果表明 miR-222 可靶向调控 DKK2 的表达。MTT 检测结果表明,与对照组相比,转染了 miR-222 模拟物的胶质瘤细胞存活率升高;而转染了 miR-222 抑制物的胶质瘤细胞存活率显著降低。裸鼠异位植瘤实验发现对 miR-222 沉默处理可显著抑制肿瘤发生。

Wang 等[7]运用 qRT-PCR 和蛋白印迹等实验技术证实 β-catenin/TCF4 与 miR-30a-5p 基因启动区的两个位点结合,从而促进 miR-30a-5p 的生成。miR-30a-5p 可通过靶向作用于神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)3'UTR 的两个位点,从而抑制 NCAM 的表达。由此可知,Wnt/β-catenin 信号通路通过 miR-30a-5p 实现了对 NCAM 表达水平的调控,从而可以调节神经胶质瘤细胞的生长速率和侵袭活性。Wnt/β-catenin-miR-30a-5p-NCAM 这一新型调节轴在调控胶质瘤细胞侵袭活性及肿瘤发生等方面扮演了重要角色。

外囊泡以外泌体的形式转运胞内蛋白或核酸(包括各种 miRNAs)来传递细胞间的信息。Rui Shi 等[8]检测了胶质瘤复发患者脑脊液中肿瘤相关的 miRNAs 水平,比较并评估了脑脊液、血清及外泌体中 miR-21 水平变化对患者预后的价值。其样本来源于 70 位胶质瘤(术后)患者,以脑外伤患者作为非肿瘤对照组。结果表明,实验组(胶质瘤患者)脑脊液外泌体中 miR-21 水平显著高于对照组,然而两组血清样本中 miR-21 水平则无显著性差异。脑脊液源外泌体中 miR-21 的含量水平不仅与肿瘤转移有关,还与肿瘤好发部位的复发几率有关。研究者从另外 198 个胶质瘤组织样本中证实 miR-21 含量水平与肿瘤诊断分级有关,且与患者总生存时间的中值呈负相关。用慢病毒抑制剂抑制 U251 细胞中 miR-21 的表达后,其靶基因 PTEN、RECK 和 PDCD4 所对应的蛋白表达水平均有提升。由此可知,外泌体中 miR-21 的含量水平可作为胶质瘤诊断和预后的一项可靠指标,特别是用于预测肿瘤复发和转移。神经胶质瘤中表达上调的 miRNAs 及其作用靶点、miRNA 对胶质瘤的影响或其在诊疗中的应用详见表 1。

上述 miRNAs,如 miR-222、miR-30a-5p、miR-21 等在神经胶质瘤中的表达水平较正常脑组织是上调的,在肿瘤发生发展过程中起到了一定程度的促进作用。若患者血清或脑脊液中出现上述 miRNAs 表达水平升高,则可为临床上胶质瘤的确诊提供辅助依据。在治疗过程中,可考虑靶向导入该类 miRNAs 的抑制剂,使其表达水平趋于正常,从而改善患者预后。

表 1 胶质瘤中表达上调的 miRNAs 及其靶点

Tab. 1 Upregulated expression of miRNAs and their targets in glioma

miRNAs	靶点	miRNAs 对胶质瘤的影响/诊疗中的应用	参考文献
miR-9	SOX2, CAMTA1	增强胶质瘤干细胞对化疗药物的敏感性	9, 10
miR-10b	HOXD10	增强胶质瘤细胞侵袭活性	10
miR-10 family	CUB, SUSHI	增强胶质瘤细胞迁移和侵袭活性;诱导疾病复发;增加化疗耐药性	9
miR-17-92 cluster	CTGF, PTEN	表达水平与胶质瘤等级呈正相关;	9
miR-21	PTEN, PDCD4, RECK	胶质瘤复发的诱因之一;表达水平与病理分型级别呈正相关,与患者生存期中值呈负相关	8
miR-25	CDKN1C	促胶质瘤细胞增殖	11
miR-26a	PTEN	促进胶质瘤的发生;表达水平与胶质瘤恶性程度呈正相关	3
miR-30a-5p	NCAM	诱导胶质瘤发生,促进肿瘤细胞侵袭	12
miR-93	Integrin-β8, PTEN, PHLPP2, FOXO3, PI3K/Akt	促胶质瘤细胞增殖	10, 13
miR-196	Undefined	诊断上可用于区分间变型星形细胞瘤和胶质母细胞瘤	14
miR-196a	IkBα	促胶质母细胞瘤细胞增殖并抑制其凋亡	15
miR-221	STAT1/STAT2, $p27^{KIP1}$, p57	促进胶质瘤细胞生长与侵袭	3
miR-222	DKK2, $p27^{KIP1}$, p57, STAT1/STAT2	促进肿瘤发生	3, 6
miR-300	LZTS2	促进自我更新和抑制胶质瘤干细胞样细胞的分化	16
miR-330	ERK, PI3K/AKT, SH3GL2	促进细胞增殖,迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡	17
miR-363/582-5p	Bim, Caspase 3, Caspase 9	促进胶质瘤干细胞生长	9
miR-1275	Claudin11	评估干细胞样细胞分化和组织的异质性,尤其是在胶质母细胞瘤的少突胶质细胞成分之间的关系	9

4 胶质瘤中表达下调的 miRNAs 及其作用靶点

在人的 U251 细胞中,miR-125b 是最早被发现表达水平下调的 miRNA 之一。提高其含量水平时,细胞周期调节蛋白 CDK6 和 CDC25A 的表达受到抑制,导致胶质瘤细胞周期停滞在 G1/S 期,从而抑制胶质瘤细胞的增殖[18, 19]。另有文献报道[20],在 CD133 阳性的胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)中,miR-125b 的下调会引起 E2F2 蛋白表达的升高,从而调节肿瘤干细胞的新陈代谢及分化。Shi 等[18]发现 miR-125b 对 CD133 阳性的 GSCs 侵袭活性的抑制是通过调节 MMP-2、MMP-9 及其相应的抑制物 RECK、TIMP3 的表达水平来实现的。miR-128 可靶向调节癌症相关的受体酪氨酸激酶,如 EGFR 和 PDGFR[21, 22]。近来有研究表明[21],伴随着组蛋白甲基化(H3K27me)和 Akt 磷酸化,miR-128 会出现过表达。此外,Bmil 作为一种干细胞生物标志物同时又是癌基因,受 miR-128 靶向调控[22]。p70S6K1 是 mTOR 下游的一个关键靶点,在胶质瘤血管生成过程中起到了重要重用。若提高 miR-128 水平,可抑制 p70S6K1 的活性及其下游信号分子如 HIF-1 和 VEGF 的表达,从而减缓细胞增殖、肿瘤生长及血管生成[23]。另有文献报道[24],转录因子 E2F3 亦是 miR-128 的作用靶点。

通用抗癌基因 p53 在 GSCs 中,也与 MicroRNAs 有关联。与野生型 p53 胶质瘤相比较,突变型 p53 胶质瘤中,miR-34a 的表达是下调的[25]。转染了 miR-34a 的胶质瘤细胞,其生存、增殖及侵袭活力均会受到抑制。胶质瘤异种移植后的体内实验表明,miR-34a 可抑制肿瘤生长并诱导 GSCs 分化[25, 26]。此外,最近一项研究[27]证实,miR-34a 可通过调控 Akt 和 Wnt 信号通路来抑制 GSCs 的增殖及肿瘤生长。在 GSCs 中,miR-34a 还可靶向调控一些癌基因,如 c-Met, Notch-1 及 Notch-2[26]。miR-34 家族的其它成员,如 miR-34c-3p 和 miR-34c-5p,也能影响胶质瘤细胞的增殖及侵袭活力[9]。神经胶质瘤中表达上调的 miRNAs 及其作用靶点、miRNA 对胶质瘤的影响或其在诊疗中的应用详见表 2:

miR-125b、miR-34a 等 miRNAs 在神经胶质瘤中的表达水平较正常脑组织是下调的,在肿瘤发生发展过程中起到了一定程度的抑制作用。若患者血清或脑脊液中出现上述 miRNAs 表达水平降低,则可为临床上胶质瘤的确诊提供辅助依据。在治疗过程中,可考虑靶向导入该类 miRNAs 或其靶蛋白的抑制剂,使其表达水平趋于正常,从而改善患者预后。

表 2 胶质瘤中表达下调的 miRNAs 及其靶点

Tab. 2 Down-regulated expression of miRNAs and their targets in glioma

miRNAs	靶点	miRNAs 对胶质瘤的影响/诊疗中的应用	参考文献
miR-7	Akt, EGFR	抑制胶质瘤细胞的侵袭活性	9
miR-16	Bmi-1	抑制内皮细胞和肿瘤血管生成的功能	28
miR-26b	EphA2	表达水平与胶质瘤等级呈负相关;抑制内皮细胞和肿瘤血管生成的功能	29
miR-34a	Akt, Wnt pathway, c-Met, Notch-1, Notch-2	抑制胶质瘤细胞生长、增殖及侵袭活力	25-27
miR-101	EZH2, CPEB1, KLF6, LMO3	促胶质瘤细胞凋亡	10, 30-32
miR-106a	E2F1, SLC2A3	阻滞肿瘤细胞对葡萄糖的摄取并抑制其增殖	10, 33
miR-106a-5p	FASTK	抑制星形细胞瘤细胞的增殖和迁移,促进细胞凋亡	34
miR-107	MMP-12, Notch-2, VEGF	抑制胶质瘤干细胞生长及侵袭;抑制肿瘤血管新生	35-37
miR-124	CDK6, SNAI2, SLC16A1, N-Ras, R-Ras	减弱干细胞样特征;抑制神经胶质瘤细胞生长及侵袭;抑制肿瘤血管生成	3,38-40
miR-125b	CDC25A, CDK6, E2F2, MMP-9, pRB, RECK, TIMP3	使胶质瘤细胞周期停滞在 G1/S 期,从而抑制其的增殖	18-20
miR-128	Akt, Bmi1, E2F3, HIF-1, RTKs	减缓细胞增殖、肿瘤生长及血管生成	21-24
miR-133	EGFR	抑制胶质母细胞瘤生长	41
miR-137	CDK6, Cox-2, CSE1L, Rac1, RTVP-1	抑制胶质瘤细胞生长;减弱胶质瘤干细胞的干性特征	3
miR-143	MAPK/ERK, N-RAS, PI3K/Akt	对替莫唑胺(诱导胶质瘤细胞凋亡)有协同作用;抑制肿瘤血管生成	9
miR-145	ABCG2	抑制胶质瘤干细胞迁移及侵袭活性	42
miR-146a	Notch-1	调节神经干细胞的增殖和分化,并减少胶质瘤干细胞样细胞的形成和迁移	43
miR-146b	MMPs	抑制胶质瘤细胞迁移及侵袭活性	44
miR-146b-5p	EGFR, MMP-16, TRAF6	抑制胶质瘤细胞迁移及侵袭活性;预测人脑胶质瘤患者的预后	45-47
miR-152	KLF4	抑制肿瘤侵袭及血管生成能力	9
miR-153	Mcl-1, Bcl-2, Irs-2	诱导胶质瘤细胞凋亡	9, 48
miR-181a	Bcl-2	增强人恶性胶质瘤细胞对放疗的敏感性	49
miR-181b	MDM2, MEK1, IGF-1R	增强神经胶质瘤细胞对替尼泊苷(药物)的敏感性	50-52
miR-181c	Notch-2	抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭活性和自我更新能力	53
miR-182	Bcl2L12, c-Met, HIF2A	抑制肿瘤细胞生长并促其凋亡;表达水平与胶质瘤患者生存期呈正相关	54
miR-186	PAK7, XIAP	抑制胶质瘤干细胞增殖、迁移、侵袭活性;减弱干细胞样特征	55
miR-195	CCND3, cycD1, cycE1, E2F3	抑制胶质瘤细胞增殖及侵袭活性;降低神经胶质瘤细胞的锚地依赖性生长的能力	10
miR-199b-5p	HES1, CD15	抑制胶质瘤的生长	10
miR-200a	SIMZ-s	抑制胶质瘤细胞生长、迁移及侵袭活性	56
miR-200b	CREB1, RAB family, PROM1	抑制胶质瘤细胞生长及侵袭活性	57-59
miR-204-5p	RAB22A	抑制胶质瘤细胞生长、迁移及侵袭活性;抑制肿瘤恶化	60
miR-218	CDK6/cyclin D1/p21$^{Cip1/Waf1}$ pathway, E2F2, IKK-β, Slit2-Robo1 pathway	减缓胶质瘤细胞生长及代谢速度;抑制其迁移及侵袭活性	3, 61-63
miR-326	Notch-1, Notch-2, PKM2, SMO	抑制胶质瘤生物学行为及干细胞样特性	9, 64
miR-367	undefined	与胶质瘤等级呈负相关	65
miR-622	ATF2	抑制胶质瘤细胞增殖、侵袭和迁移活性	9

5 展望

胶质瘤患者在接受传统的手术切除、放疗及化疗后,其预后仍然较差,因而寻找新的早期诊断指标或治疗靶标势在必行。在神经胶质瘤组织中,不同的 miRNAs,表达水平及作用靶点亦有不同。将 miRNAs 作为神经胶质瘤早期诊断的生物标志物,以 miRNAs 及其抑制物为基础的疗法,引起众多研究者的关注。但如前文所述,miRNAs 具有复杂的网络作用机制,将具体的某种 miRNA 作为早期诊断

指标或治疗靶标时,有必要阐明其在肿瘤微环境中的具体生物学功能。且无论是肿瘤干细胞还是其后分化形成的肿瘤细胞,miRNAs 都需要借助传递系统以到达其分子靶标。因此,miRNAs 在胶质瘤临床应用的另一挑战在于透过血脑屏障和其它胞外基质组分以到达肿瘤组织,从而发挥其相应的生物学功能。

参考文献:

[1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843 – 854.

[2] Weitz SH, Gong M, Barr I, *et al*. Processing of microRNA primary transcripts requires heme in mammalian cells [J]. Pro Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(5): 1861 – 1866.

[3] Odjele A, Charest D, Morin P. miRNAs as important drivers of glioblastomas: a no-brainer? [J]. Cancer biomarkers, 2012, 11(6): 245 – 252.

[4] Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, *et al*. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334(4): 1351 – 1358.

[5] Rolle K. miRNA Multiplayers in glioma. From bench to bedside [J]. Acta Biochim Pol, 2015, 62: 353 – 365.

[6] Li Q, Shen K, Zhao Y, *et al*. MicroRNA-222 promotes tumorigenesis via targeting DKK2 and activating the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. FEBS Lett, 2013, 587(12): 1742 – 1748.

[7] Wang Z, Dai X, Chen Y, *et al*. MiR-30a-5p is induced by Wnt/beta-catenin pathway and promotes glioma cell invasion by repressing NCAM [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(3): 374 – 380.

[8] Shi R, Wang PY, Li XY, *et al*. Exosomal levels of miRNA-21 from cerebrospinal fluids associated with poor prognosis and tumor recurrence of glioma patients [J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 26971 – 26981

[9] Garg N, Vijayakumar T, Bakhshinyan D, *et al*. MicroRNA regulation of brain tumour initiating cells in central nervous system tumours [J]. Stem Cells Int, 2015, 2015: 141793.

[10] 孙衍昶, 王洁, 张宗平, 等. MicroRNA 调节胶质瘤化疗耐药的靶点 [J]. 中国神经肿瘤杂志, 2012, 10(4): 253 – 260.

[11] Zhang J, Gong X, Tian K, *et al*. miR-25 promotes glioma cell proliferation by targeting CDKN1C [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 71: 7 – 14.

[12] Wang Z, Dai X, Chen Y, *et al*. MiR-30a-5p is induced by Wnt/beta-catenin pathway and promotes glioma cell invasion by repressing NCAM [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(3): 374 – 380.

[13] Jiang L, Wang C, Lei F, *et al*. miR-93 promotes cell proliferation in gliomas through activation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 8286 – 8299.

[14] Guan Y, Mizoguchi M, Yoshimoto K, *et al*. MiRNA-196 is upregulated in glioblastoma but not in anaplastic astrocytoma and has prognostic significance [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(16): 4289 – 4297.

[15] Yang G, Han D, Chen X, *et al*. MiR-196a exerts its oncogenic effect in glioblastoma multiforme by inhibition of IkappaBalpha both in vitro and in vivo[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(5): 652 – 661.

[16] Zhang D, Yang G, Chen X, *et al*. Mir-300 promotes self-renewal and inhibits the differentiation of glioma stem-like cells [J]. J Mol Neurosci, 2014, 53(4): 637 – 644.

[17] Yao Y, Xue Y, Ma J, *et al*. MiR-330-mediated regulation of SH3GL2 expression enhances malignant behaviors of glioblastoma stem cells by activating ERK and PI3K/AKT signaling pathways [J]. PloS One, 2014(4), 9: e95060.

[18] Shi L, Zhang J, Pan T, *et al*. MiR-125b is critical for the suppression of human U251 glioma stem cell proliferation [J]. Brain Res, 2010, 1312: 120 – 126.

[19] Zhao B, Bian EB, Li J, *et al*. New advances of microRNAs in glioma stem cells, with special emphasis on aberrant methylation of microRNAs [J]. J Cell Physiol, 2014, 229(9): 1141 – 1147.

[20] Wu N, Xiao L, Zhao X, *et al*. miR-125b regulates the proliferation of glioblastoma stem cells by targeting E2F2 [J]. FEBS Lett, 2012, 586(21): 3831 – 3839.

[21] Papagiannakopoulos T, Friedmann-Morvinski D, Neveu P, *et al*. Pro-neural miR-128 is a glioma tumor suppressor that targets mitogenic kinases[J]. Oncogene, 2012, 31(15): 1884 – 1895.

[22] Godlewski J, Nowicki MO, Bronisz A, *et al*. Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal [J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9125 – 9130.

[23] Shi ZM, Wang J, Yan Z, *et al*. MiR-128 inhibits tumor growth and angiogenesis by targeting p70S6K1 [J]. PloS One, 2012, 7(3): e32709.

[24] Zhang Y, Chao T, Li R, *et al*. MicroRNA-128 inhibits glioma cells proliferation by targeting transcription factor E2F3a [J]. J Mol Med (Berl), 2009, 87(1): 43 – 51.

[25] Guessous F, Zhang Y, Kofman A, *et al*. microRNA-34a is tumor suppressive in brain tumors and glioma stem cells [J]. Cell Cycle, 2010, 9(6): 1031 – 1036.

[26] Li Y, Guessous F, Zhang Y, *et al*. MicroRNA-34a inhibits glioblastoma growth by targeting multiple oncogenes [J]. Cancer Res, 2009, 69(19): 7569 – 7576.

[27] Rathod SS, Rani SB, Khan M, *et al*. Tumor suppressive miRNA-34a suppresses cell proliferation and tumor growth of glioma stem cells by targeting Akt and Wnt signaling pathways [J]. FEBS Open Biol, 2014, 4: 485 – 495.

[28] Chen F, Chen L, He H, *et al*. Up-regulation of microRNA-16 in glioblastoma inhibits the function of endothelial cells and tumor angiogenesis by targeting Bmi-1 [J]. Anticancer Agents Med Chem, 20 15. 16(5): 609 – 620

[29] Wu N, Zhao X, Liu M, *et al*. Role of microRNA-26b in glioma development and its mediated regulation on EphA2 [J]. PloS One, 2011, 6(1): e16264.

[30] Pardridge WM. shRNA and siRNA delivery to the brain [J]. Adv Drug Deliv Res, 2007, 59(2 – 3): 141 – 152.

[31] Yao YL, Ma J, Wang P, *et al*. miR-101 acts as a tumor suppressor by targeting Kruppel-like factor 6 in glioblastoma stem

cells [J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(1): 40 – 51.
[32] Liu X, Lei Q, Yu Z, *et al*. MiR-101 reverses the hypomethylation of the LMO3 promoter in glioma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 7930 – 7943.
[33] Dai DW, Lu Q, Wang LX, *et al*. Decreased miR-106a inhibits glioma cell glucose uptake and proliferation by targeting SLC2A3 in GBM [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 478.
[34] Zhi F, Zhou G, Shao N, *et al*. miR-106a-5p inhibits the proliferation and migration of astrocytoma cells and promotes apoptosis by targeting FASTK [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72390.
[35] Chen L, Chen XR, Chen FF, *et al*. MicroRNA-107 inhibits U87 glioma stem cells growth and invasion [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(5): 651 – 657.
[36] He J, Zhang W, Zhou Q, *et al*. Low-expression of microRNA-107 inhibits cell apoptosis in glioma by upregulation of SALL4 [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(9): 1962 – 1973.
[37] Chen L, Li ZY, Xu SY, *et al*. Upregulation of miR-107 Inhibits glioma angiogenesis and VEGF expression [J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 36(1):113 – 20.
[38] Li KK, Pang JC, Ching AK, *et al*. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1 [J]. Hum Pathol, 2009, 40(9): 1234 – 1243.
[39] Shi Z, Chen Q, Li C, *et al*. MiR-124 governs glioma growth and angiogenesis and enhances chemosensitivity by targeting R-Ras and N-Ras [J]. Neuro Oncol, 2014, 16(10): 1341 – 1353.
[40] Xia H, Cheung WK, Ng SS, *et al*. Loss of brain-enriched miR-124 microRNA enhances stem-like traits and invasiveness of glioma cells [J]. J Biol Chem, 2012, 287(13): 9962 – 9971.
[41] Xu F, Li F, Zhang W, *et al*. Growth of glioblastoma is inhibited by miR-133-mediated EGFR suppression [J]. Tumour biol, 2015, 36(2): 9553 – 9558.
[42] Shi L, Wang Z, Sun G, *et al*. miR-145 inhibits migration and invasion of glioma stem cells by targeting ABCG2 [J]. Neuromol Med, 2014, 16(2): 517 – 528.
[43] Mei J, Bachoo R, Zhang CL. MicroRNA-146a inhibits glioma development by targeting Notch1 [J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(17): 3584 – 3592.
[44] Xia H, Qi Y, Ng SS, *et al*. microRNA-146b inhibits glioma cell migration and invasion by targeting MMPs [J]. Brain Res, 2009, 1269: 158 – 165.
[45] Katakowski M, Zheng X, Jiang F, *et al*. MiR-146b-5p suppresses EGFR expression and reduces in vitro migration and invasion of glioma [J]. Cancer Invest, 2010, 28(10): 1024 – 1030.
[46] Li Y, Wang Y, Yu L, *et al*. miR-146b-5p inhibits glioma migration and invasion by targeting MMP16 [J]. Cancer Lett, 2013, 339(2): 260 – 269.
[47] Liu J, Xu J, Li H, *et al*. miR-146b-5p functions as a tumor suppressor by targeting TRAF6 and predicts the prognosis of human gliomas [J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 29129 – 29142.
[48] Xu J, Liao X, Lu N, *et al*. Chromatin-modifying drugs induce miRNA-153 expression to suppress Irs-2 in glioblastoma cell lines [J]. Int J Cancer, 2011, 129(10): 2527 – 2531.
[49] Chen G, Zhu W, Shi D, *et al*. MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bcl-2 [J]. Oncol Rep, 2010, 23(4): 997 – 1003.
[50] Shi ZM, Wang XF, Qian X, *et al*. MiRNA-181b suppresses IGF-1R and functions as a tumor suppressor gene in gliomas [J]. RNA, 2013, 19(4): 552 – 560.
[51] Sun YC, Wang J, Guo CC, *et al*. MiR-181b sensitizes glioma cells to teniposide by targeting MDM2 [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 611.
[52] Wang J, Sai K, Chen FR, *et al*. miR-181b modulates glioma cell sensitivity to temozolomide by targeting MEK1 [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(1): 147 – 158.
[53] Ruan J, Lou S, Dai Q, *et al*. Tumor suppressor miR-181c attenuates proliferation, invasion, and self-renewal abilities in glioblastoma [J]. Neuroreport, 2015, 26(2): 66 – 73.
[54] Kouri FM, Hurley LA, Daniel WL, *et al*. miR-182 integrates apoptosis, growth, and differentiation programs in glioblastoma [J]. Genes Dev, 2015, 29(7): 732 – 745.
[55] Zheng J, Li XD, Wang P, *et al*. CRNDE affects the malignant biological characteristics of human glioma stem cells by negatively regulating miR-186 [J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25339 – 25355.
[56] Su Y, He Q, Deng L, *et al*. MiR-200a impairs glioma cell growth, migration, and invasion by targeting SIM2-s [J]. Neuroreport, 2014, 25(1): 12 – 17.
[57] Liu Q, Tang H, Liu X, *et al*. miR-200b as a prognostic factor targets multiple members of RAB family in glioma [J]. Med Oncol, 2014, 31(3): 859.
[58] 彭彪, 胡骕, 秦明筠, 等. miR-200b 通过靶向 PROM1 抑制胶质瘤细胞侵袭 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 25 – 28
[59] Peng B, Hu S, Jun Q, *et al*. MicroRNA-200b targets CREB1 and suppresses cell growth in human malignant glioma [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 379(1 – 2): 51 – 58.
[60] Xia Z, Liu F, Zhang J, *et al*. Decreased expression of MiRNA-204-5p contributes to glioma progression and promotes glioma cell growth, migration and invasion [J]. PloS One, 2015, 10(7): e0132399.
[61] Gu JJ, Gao GZ, Zhang SM. miR-218 inhibits the migration and invasion of glioma U87 cells through the Slit2-Robo1 pathway [J]. Oncol Lett, 2015, 9(4): 1561 – 1566.
[62] Jun GJ, Zhong GG, Ming ZS. miR-218 inhibits the proliferation of glioma U87 cells through the inactivation of the CDK6/cyclin D1/p21 pathway [J]. Oncol Lett, 2015, 9(6): 2743 – 2749.
[63] Zhang Y, Han D, Wei W, *et al*. MiR-218 Inhibited growth and metabolism of human glioblastoma cells by directly targeting E2F2 [J]. Cell Mol Neurobiol, 2015. 35(8): 1165 – 1173.
[64] Du W, Liu X, Chen L, *et al*. Targeting the SMO oncogene by miR-326 inhibits glioma biological behaviors and stemness J]. Neuro Oncol, 2015, 17(2): 243 – 253.
[65] Guan Y, Chen L, Bao Y, *et al*. High miR-196a and low miR-367 cooperatively correlate with unfavorable prognosis of high-grade glioma [J]. Int J Clin and Exp Pathol, 2015, 8(6): 6576 – 6588.

〔修回日期〕2016-03-22