

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.19.1050

## ·综述·

## MicroRNA-214 调控疾病进展的研究进展

张莹 综述, 田毅 审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院麻醉科, 海南 海口 570208)

**【摘要】** MicroRNA 是一类内源性小分子 RNA 家族, MicroRNA-214 是 MicroRNA 中的一员, 其对生物体诸多生命现象起重要的调控作用。本文就近年来 miRNA-214 对心肌损伤及各系统疾病的调控作用做一阐述。

**【关键词】** miRNA-214; 心肌损伤; 肿瘤

**【中图分类号】** R394   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2015)19—2888—03

MicroRNAs 是一组新型的 RNA 分子, 目前在人体中发现的 miRNA 超过了 1 400 种, 而且还在不断的有新的 miRNA 被发现, 每一个 miRNA 均可以调节多个靶基因。miR-214 同其他 miRNAs 一样, 已经发现了其通过调控多种靶基因在诸多疾病中都发挥着重要作用。目前对 miR-214 的研究还在初始阶段, 而研究内容也主要集中在其在各种癌症的发生及发展中的调控作用, 现将 miR-214 研究现状及临床应用情况进行综述, 以期望增加对 miR-214 的了解和其临床应用。

### 1 MicroRNA 概述

1.1 MicroRNA (miRNAs) MicroRNA (miRNAs) 是一类大小 21~23 个碱基的高度保守的非编码单链小分子 RNA, 不同于 siRNA(双链), 但与 siRNA 密切相关。这些非编码小分子 RNA 主要在转录后水平调控基因的表达, 从而完成对各种生命活动的调控<sup>[1]</sup>。miRNAs 参与生命过程中一系列的重要进程, 包括早期发育、细胞增殖、细胞凋亡、细胞分化、脂肪代谢和机体应激等。人类蛋白质编码基因约 1/3 受 miRNA 的调控, 其表达过高或过低都会对多种脏器的病理生理状态产生保护或损伤的作用。

1.2 MicroRNA 的发生机制 miRNA 起初被 RNA 聚合酶 II (RNase II) 转录成长片段的原始 miRNA

(pri-miRNA), pri-miRNA 被 Drosha 核酸内切酶(一种 RNase III)剪切为长度约 70 nt 的发夹状前体 miRNA (pre-miRNA); pre-miRNA 在 Ran-GTP 依赖的核质/胞质转运蛋白 Exportin5 的作用下, 从细胞核运输到细胞质; 在细胞质中, pre-miRNA 进一步被 Dicer 内切酶(另一种 RNase III)切为长度约 22 nt 的 miRNAs; miRNAs 一条链与 RNA 诱导的基因沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合, RISC 活化促使 miRNAs 另一条链降解。miRNA 在转录后水平抑制靶基因蛋白的表达, 通过与其靶 mRNA 的 3' 非翻译区(3'UTR)互补结合, 抑制翻译或促进转录本的降解<sup>[1]</sup>。

### 2 MicroRNA-214 的研究现状

MicroRNA-214 是 MicroRNA 中的一员, 其可通过调控多种靶基因在许多疾病中发挥关键作用。下面就 MicroRNA-214 的研究现状进行表述。

2.1 心血管系统 心肌损伤是危害人类健康、造成心源性死亡的主要因素, 心肌损伤过程中心肌细胞缺血缺氧会造成细胞不可逆转的死亡或凋亡, 进而引起心功能不全。研究发现在心脏中 miRNA 能够调控各种心脏疾病的病理生理过程。由于 miRNA 作用靶点的多样性, miR-214 可能通过一个或多个靶点基因作用于心肌细胞凋亡过程。Lv 等<sup>[2]</sup> 在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱发的

基金项目: 海南省自然科学基金(编号: 824368); 海南省卫生厅科技立项(编号: 琼 2014-10)

通讯作者: 田毅。E-mail: 13876826960@126.com

- [26] Yao Q, Xu H, Zhang QQ, et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 388(3): 539-542.
- [27] Sun S, Steinberg BM. PTEN is a negative regulator of STAT3 activation in human papillomavirus-infected cells [J]. J Gen Virol, 2002, 83(Pt 7): 1651-1658.
- [28] Shishodia G, Verma G, Srivastava Y, et al. Dereulation of microRNAs Let-7a and miR-21 mediate aberrant STAT3 signaling during human papillomavirus-induced cervical carcinogenesis: role of E6 oncogene [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 996.
- [29] Wang Y, Lu Y, Toh S T, et al. Lethal-7 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and targets signal transducer and activator of transcription 3 [J]. J Hepatol, 2010, 53(1): 57-66.
- [30] Yao T, Lin Z. MiR-21 is involved in cervical squamous cell tumorigenesis and regulates CCL20 [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(2): 248-260.
- [31] Liu S, Song L, Zhang L, et al. miR-21 modulates resistance of HR-HPV positive cervical cancer cells to radiation through targeting LATS1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 459(4): 679-685.

(收稿日期: 2015-04-10)

心肌细胞凋亡模型中发现 miR-214 表达上调，并且 miR-214 过表达组中心肌凋亡水平下降，而抑制组中凋亡水平上升；认为其机制是 miR-214 通过下调磷酸酶基因(PTEN)从而减少 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对心肌细胞造成的损伤。Yang 等<sup>[3]</sup>在心肌肥厚的研究中发现无论在体模型或体外模型中，miR-214 表达上调则组蛋白甲基化转移酶 2 (EZH-2) 表达下调；若 EZH-2 的 3 端非翻译区突变则可完全阻断 miR-214 对其的负性调控，表明 EZH2 是 miR-214 的直接作用靶体；因此 miR-214 可通过抑制 EZH-2 的表达促进心肌肥厚。Aurora 等<sup>[4]</sup>研究发现 miR-214 在缺血性损伤和心衰时表达上调，其对心肌缺血再灌注损伤有保护作用；敲除 miR-214 的大鼠对抗缺血再灌注损伤(IR)时，其心肌收缩性降低、细胞凋亡增加并过度纤维化，且 miRNA 编码的钠/钙交换通道 1 (Ncx1) 表达增加并导致细胞钙离子浓度增加；认为 IR 损伤中 miR-214 的心肌保护作用是抑制 Ncx1 和 Ca<sup>2+</sup> 下游感受器；这些发现表明，miR-214 在心肌损伤中调节细胞内 Ca<sup>2+</sup> 平衡并减少心肌损伤起着重要作用。血管生成对组织生成及胚胎发育至关重要。van Mil 等<sup>[5]</sup>研究表明，在对小鼠人工基底膜的植入和视网膜诱导血管生成的过程中，体内沉默的 miR-214 可增加灌注血管网的形成；miR-214 对 Quaking 有调节作用，敲除 Quaking 可减少血管生成因子前体的表达，并抑制内皮细胞出现类似于 miR-214 过表达的发芽现象。研究认为，miR-214 通过下调 Quaking 减少血管生成因子前体的释放产生抗血管生成的作用。另有研究发现人参皂苷-Rg1 可通过调节 miR-214 的表达促进血管生成<sup>[6]</sup>。

**2.2 消化系统** Huang 等<sup>[7]</sup>在关于人食管鳞状细胞癌(ESCC)的临床研究中发现，与正常组织相比 ESCC 中 miR-98 及 miR-214 表达显著降低，且 miR-98 及 miR-214 的表达水平与 ESCC 中组蛋白甲基化转移酶、病理分级、肿瘤分期、淋巴结转移呈负相关。过表达 miR-98 及 miR-214 可抑制 ESCC 转移和浸润。有研究发现，肿瘤中增加 PTEN 的表达可以抑制肿瘤的生长或提高肿瘤对化疗药物的敏感性，在胃癌细胞中 miR-650、miR-214 可作为一种癌基因分别作用于 ING4、PTEN 而促进癌细胞的增殖<sup>[8]</sup>。因此理论上可以通过抑制 miR-214 实现 PTEN 的上调，以提高胃癌对化疗药物的敏感性。miR-214 低表达与多种肝脏疾病发生、发展相关。Shih 等<sup>[9]</sup>发现 miR-214 表达下调后通过肿瘤血管发生旁分泌途径激活肝癌衍生生长因子，促进肝细胞癌生成异常血管。Chen 等<sup>[10]</sup>在有关肝纤维化的研究中发现 miR-214 可直接与结缔组织生长因子(CNN2)的 3'-UTR 结合抑制其表达，因此 miR-214 低表达可促进肝星状细胞纤维化。

Wang 等<sup>[11]</sup>研究结果显示 miR-214 定向调节纤维母细胞生长因子 1 (FGFR-1)，miR-214 低表达与其靶基因 FGFR-1 高表达、肝癌患者门静脉侵犯( $P < 0.016$ )和早期复发( $P < 0.045$ )相关联。结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一，有研究显示 miR-214 在结直肠癌中低表达，黏液癌中下调更明显，上调 miR-214 可抑制结直肠癌细胞增殖活性<sup>[12]</sup>；Chen 等<sup>[13]</sup>发现 miR-214 下调和纤维母细胞生长因子受体 1 (FGFR-1) 的表达增多相关联，认为 miR214-FGFR1 可作为患者药物作用轴线。

**2.3 女性生殖系统** Derfoul A 等<sup>[14]</sup>证明在乳腺癌细胞中 miR-214 和 EZH2 的表达呈负相关，miR-214 可降低包含 EZH2 蛋白的 3' 端非编码区荧光素酶活性。研究指出，miR-214 水平的降低可致异常升高的 EZH2 的积累和随后不受控制的细胞增殖和浸润，最终引起乳腺肿瘤发生。在卵巢癌中，miR-214 能靶向抑制抑癌基因 PTEN 表达并激活 PI3K/Akt 通道，使癌细胞凋亡减少并增加顺铂耐药性<sup>[15]</sup>；而模拟核苷(Ly101-4B)可通过作用热休克因子抑制 miR-214 的生物活性<sup>[16]</sup>。对宫颈癌的研究中，Peng 等<sup>[17]</sup>发现 miR-214 在宫颈癌中表达下降，而 miR-214 可通过下调多肽-N-乙酰氨基半乳糖转移酶 7 (GALNT7) 的表达抑制癌细胞的增殖、迁移及侵袭；miR-214 表达减少则 GALNT7 表达增多，相应的癌细胞表现增强。Yang 等<sup>[18]</sup>研究也证明 miR-214 在宫颈癌中表达降低，miR-214 可通过与 MEK3 和 JNK1 非编码区结合负性调节 Hela 细胞增殖。

**2.4 血液系统** 在晚期糖基化终产物(AGEs)延迟单核细胞凋亡的研究中，对经 AGEs 处理组与未经处理组的人单核细胞白血病细胞的 miRNAs 表达进行检测，发现 miR-214 对 PTEN 负调节且延迟 THP-1 凋亡，敲除 miR-214 后可抵消 AGE 诱发的细胞存活作用<sup>[19]</sup>。

**2.5 神经系统** miR-214 在大脑皮层 VZ 区有特异表达，其通过作用于下游参与神经形成信号通路的 SMAD4、NES 等靶位点，抑制细胞增殖并促进神经干细胞想神经元分化<sup>[20]</sup>。Wang 等<sup>[21]</sup>发现，神经胶质瘤患者中 miR-214 和泛素缀合酶 9 (UBC9)mRNA 的表达呈负相关，miR-214 低/UBC9mRNA 高的胶质瘤患者的总存活率十分低( $P < 0.001$ )，研究表明 miR-214/UBC9 表达的联合检测可作为胶质瘤患者有意义的预后指标。

**2.6 运动系统** Wang 等<sup>[22]</sup>证实骨肉瘤组织中 miR-214 表达明显上调，且术前化疗反应差的大块转移骨肉瘤中 miR-214 表达更高，认为骨肉瘤的进展和不良预后与 miR-214 表达上调相关。另有研究表明

miR-214 可通过正性调节 P53 并抑制 DNA 复制减少骨髓瘤细胞增殖<sup>[23]</sup>。

**2.7 泌尿系统** 肾小管间质纤维化是肾疾病的终末期表现, 在肾损伤模型中 miR-214 表达上调, 缺失 miR-214 的老鼠在单侧输尿管结扎术后间质纤维化程度显著降低, 研究表明抗 miR-214 可作为肾病治疗的新作用点<sup>[24]</sup>。

### 3 展望

近年 miRNAs 在全身多系统疾病中的作用已取得了很大的进展, 但是关于 miR-214 作用机理的研究还在起始阶段, 其对心肌损伤及各种肿瘤的早期诊断及治疗所起的作用仍需更多的研究证实, miR-214 的生物学应用前景十分广阔。

### 参考文献

- [1] Engels BM, Hutvagner G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation [J]. Oncogene, 2006, 25(46): 6163-6169.
- [2] Lv G, Shao S, Dong H, et al. MicroRNA-214 protects cardiac myocytes against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(1): 93-101.
- [3] Yang T, Zhang GF, Chen XF, et al. MicroRNA-214 provokes cardiac hypertrophy via repression of EZH2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(4): 578-584.
- [4] Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca<sup>2+</sup> overload and cell death [J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1222-1232.
- [5] van Mil A, Grundmann S, Goumans MJ, et al. MicroRNA-214 inhibits angiogenesis by targeting Quaking and reducing angiogenic growth factor release [J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(4): 655-665.
- [6] Chan LS, Yue PY, Mak NK, et al. Role of microRNA-214 in ginsenoside-Rg1-induced angiogenesis [J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 38(4): 307-370.
- [7] Huang SD, Yuan Y, Zhuang CW, et al. MicroRNA-98 and microRNA-214 post-transcriptionally regulate enhancer of zeste homolog 2 and inhibit migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Cancer, 2012, 11: 51.
- [8] Xiong X, Ren HZ, Li MH, et al. Down-regulated miRNA-214 induces a cell cycle G1 arrest in gastric cancer cells by up-regulating the PTEN protein [J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(4): 931-937.
- [9] Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, et al. MicroRNA-214 downregulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma [J]. J Hepatol, 2012, 57(3): 584-591.
- [10] Chen L, Charrier A, Zhou Y, et al. Epigenetic regulation of connective tissue growth factor by MicroRNA-214 delivery in exosomes from mouse or human hepatic stellate cells [J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1118-1129.
- [11] Wang J, Li J, Wang X, et al. Downregulation of microRNA-214 and overexpression of FGFR-1 contribute to hepatocellular carcinoma metastasis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 439(1): 47-53.
- [12] 张丽静, 吴晨鹏, 张志勇, 等. MicroRNA-214 在结直肠癌中的表达及其对细胞增殖的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(27): 2875-2880.
- [13] Chen DL, Wang ZQ, Zeng ZL, et al. Identification of MicroRNA-214 as a negative regulator of colorectal cancer liver metastasis by way of regulation of fibroblast growth factor receptor 1 expression [J]. Hepatology, 2014, 11(3): 447-473.
- [14] Derfoul A, Juan AH, Difilippantonio MJ, et al. Sartorelli VDecreased microRNA-214 levels in breast cancer cells coincides with increased cell proliferation, invasion and accumulation of the Polycomb Ezh2 methyltransferase [J]. Carcinogenesis, 2011, 32(11): 1607-1614.
- [15] Yang H, Kong W, He L, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN [J]. Cancer Research, 2008, 68(2): 425-433.
- [16] Chen YF, Dong Z, Xia Y, et al. Nucleoside analog inhibits microRNA-214 through targeting heat-shock factor 1 in human epithelial ovarian cancer [J]. Cancer Sci, 2013, 104(12): 1683-1689.
- [17] Peng RQ, Wan HY, Li HF, et al. MicroRNA-214 suppresses growth and invasiveness of cervical cancer cells by targeting UDP-N-acetyl- $\alpha$ -D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 7 [J]. J Biol Chem, 2012, 287(17): 14301-14309.
- [18] Yang Z, Chen S, Luan X, et al. MicroRNA-214 is aberrantly expressed in cervical cancers and inhibits the growth of HeLa cells [J]. IUBMB Life, 2009, 61(11): 1075-1082.
- [19] Li LM, Hou DX, Guo YL, et al. Role of microRNA-214-targeting phosphatase and tensin homolog in advanced glycation end product-induced apoptosis delay in monocytes [J]. J Immunol, 2011, 186(4): 2552-2560.
- [20] 赵祥宇. MicroRNA214 在小鼠神经细胞增殖和分化过程中功能的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [21] Wang S, Jiao B, Geng S, et al. Combined aberrant expression of microRNA-214 and UBC9 is an independent unfavorable prognostic factor for patients with gliomas [J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 767.
- [22] Wang Z, Cai H, Lin L, et al. Upregulated expression of microRNA-214 is linked to tumor progression and adverse prognosis in pediatric osteosarcoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(2): 206-210.
- [23] Misiewicz-Krzeminska I, Sarasquete ME, Quwaider D, et al. Restoration of microRNA-214 expression reduces growth of myeloma cells through positive regulation of P53 and inhibition of DNA replication [J]. Haematologica, 2013, 98(4): 640-648.
- [24] Denby L, Ramdas V, Lu R, et al. MicroRNA-214 antagonism protects against renal fibrosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(1): 65-80.

(收稿日期: 2015-01-04)