doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.034
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.034

MiR–215 与肿瘤关系的研究进展

张兵 综述 李高峰 审校

(昆明医科大学第三附属医院胸外二科，昆明 650118)

[摘 要] MiR-215是miRNAs中的重要成员之一，在多种肿瘤中异常表达，既能发挥促癌作用，也能发挥抑癌作用。MiR-215通过调节靶基因的表达，参与调控肿瘤细胞增殖、转移、凋亡和耐药等过程，其表达水平与肿瘤的发生、发展和预后密切相关。因此miR-215有望成为肿瘤治疗的一个新型靶点。

[关键词] miR-215；靶基因；肿瘤；癌基因；抑癌基因

Research progress in miR-215 in tumors

ZHANG Bing, LI Gaofeng

(Second Department of Thoracic Surgery, Third Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract MiR-215 is one of the key members of miRNAs, which expresses abnormally in a variety of tumors and plays the role of oncogene and tumor suppressor genes. MiR-215 is involved in regulating the tumor cell proliferation, metastasis, apoptosis and drug resistance by controlling the expression of the target genes, so that its expression level is closely related to tumor formation, development and prognosis. Thus, miR-215 is expected to be a novel target for tumor therapy.

Keywords miR-215; target gene; tumor; oncogene; tumor suppressor gene

MiRNAs是长为20~25个核苷酸的非编码RNA，主要通过直接结合靶mRNA的3'非翻译区(3'-untranslated region，3'-UTR)，在转录后水平抑制mRNA翻译和诱导mRNA降解而调节靶基因的表达[1-2]。大量miRNAs在肿瘤中表达失调，广泛参与肿瘤细胞增殖、分化、迁移、凋亡和耐药等众多生物学过程[3]。MiR-215是一个受p53诱导表达的miRNA，其在多种肿瘤中表达异常，发挥促癌基因和抑癌基因的功能[4]。在胃癌中，miR-215在抑癌基因失活中发挥重要作用。MiR-215过表达抑制靶基因FoxO1，RB1，RUNX1表达，促使胃癌恶性表型的发生[5-8]。在结直肠肿瘤中，miR-215靶向抑制阴阳因子-1(Yin-Yang 1，YY-1)，BMI1的表达，降低结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭能力[9-10]。此外，miR-215与结肠癌干细胞的分化密切相关[11]。在肺癌中，miR-215低表达与淋巴结转移和TNM分期呈负相关[12]。在肝癌(hepatocellular carcinoma，HCC)细胞中，miR-215发挥促癌和抑癌双重角色。另一方面，miR-215能抑制化疗药物相关的靶基因二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase，DHFR)和胸苷酸合成酶(thymidylate synthase，TS)表达，导致HCC细胞对化疗药物产生耐药[13]。此

收稿日期 (Date of reception)： 2018–05–05
通信作者 (Corresponding author)： 李高峰，Email: ligaofenghl@126.com
基金项目 (Foundation item)： 国家自然科学基金 (81460356)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81460356).

外，在人脑胶质瘤[14]、宫颈癌中[15]、胰腺癌[16]、急性髓细胞白血病[17]、乳腺癌[18]中，miR-215通过调节特定靶基因发挥不同生物学作用。本文将综述miR-215在不同肿瘤发生发展中的作用和机制，旨在为肿瘤的早期诊断、预后评估、治疗靶点和用药选择等提供新的思路。

1 MiR-215 与胃癌

胃癌是常见的消化系统高复发恶性肿瘤之一，在我国发病率和病死率仅次于肺癌[19]。近年来研究[5-8]表明：miR-215在胃癌组织中的表达量显著升高，通过靶向抑制FoxO1，RB1，RUNX1等抑癌基因的表达发挥促进增殖和抑制凋亡的作用。

抑癌基因FoxO1在多种类型肿瘤中表达下调[20]。Zang等[5]使用qRT-PCR发现miR-215在胃癌组织中表达显著上调，其表达水平与FoxO1的表达量呈负相关。进一步研究发现miR-215通过直接靶定FoxO1的3'UTR，在转录后水平降低FoxO1的表达，导致胃癌细胞的增殖能力增强。此外，Transwell侵袭试验和临床病理分析显示：miR-215促进胃癌细胞的迁移和侵袭，其表达水平与肿瘤浸润进展和TNM分期有关。视网膜母细胞瘤基因1(Retinoblastoma 1，RB1)参与细胞周期的负调控，在肿瘤细胞中发挥抑癌基因作用[21]。Deng等[6]研究发现胃癌组织中miR-215过表达，荧光素酶报告和Western印迹分析显示RB1是miR-215的靶基因。生物信息学分析提示miR-215通过靶向抑制RB1表达促进胃癌细胞增殖，机制可能与失活的RB1激活转录因子E2F导致细胞周期G_1–S期转换有关。Chen等[7]的研究与Deng结论一致。抑癌基因RUNX1(Runt-related transcription factor 1)主要通过直接或间接调控TGF-β，Wnt，BMP等信号转导通路发挥抑癌基因作用[22]。Li等[8]对77例胃癌组织和相邻的非肿瘤组织中miR-215的表达量分析发现：miR-215在胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$)，并且晚期胃癌组织中miR-215的表达量更高(III/IV期，$P<0.05$)。与邻近的非肿瘤组织相比，RUNX1在胃癌组织中表达下调($P<0.05$)，荧光素酶分析发现miR-215能特异性结合RUNX1并抑制其表达。体外实验发现：RUNX1可以逆转miR-215的部分促癌功能。以上结果说明过表达的miR-215通过靶向抑制RUNX1的表达促进胃癌的恶性进展。但miR-215/ RUNX1与TGF-β，Wnt，BMP等信号转导通路的关系尚未得到证实，有待下一步研究。Xu等[23]报道过表达的miR-215与胃癌的淋巴结转移有关。统计分析表明：miR-215可能是胃癌预后的潜在候选生物标志物。

上述研究表明miR-215通过以下3条途径下调抑癌基因的表达参与胃癌的发生发展过程：miR-215-FoxO1，miR-215-RB1，miR-215-RUNX1。虽目前对miR-215促进胃癌发展的分子机制有了一定的认识，但仍处于初级阶段，因此阐释miR-215在胃癌中的作用和机制仍是未来研究的重点。

2 MiR-215 与结直肠癌

结肠癌是胃肠道中最常见的恶性肿瘤之一，居全球肿瘤发病率的第3位[24]。MiR-215是调控结肠直肠癌中的重要miRNA，其在结直肠癌中表达下调，发挥抑癌基因作用[25]。

Lgr5(leucine-rich repeat-containing g-protein coupled receptor 5)是结肠癌的起始细胞，可作为潜在的结肠癌干细胞标志物[11]。Nakaoka等[26]建立C57BL/6J-APCMin/+小鼠肠结直肠癌前病变动物模型，通过微阵列分析显示肠肿瘤中miR-215的表达水平明显低于正常肠上皮。进一步研究发现过表达的miR-215能降低Lgr5的肠干细胞标志物含量。另一方面，Braun等[10]研究发现转录因子尾型同源盒1(Caudal type homeobox 1，CDX1)能靶向激活miR-215的转录进而抑制原癌基因BMI1的表达，导致结肠癌干细胞的分化受抑制。进一步体外实验发现：P53与miR-215的表达水平呈正相关，P53能促进miR-215表达，miR-192/miR-215增强CDKN1/p21水平，导致细胞周期阻滞，发挥肿瘤抑制作用。因此，miR-215在抑制结肠癌干细胞生长中发挥重要功能，有望成为早期结肠癌患者诊断的重要标志物。YY-1是一种具有抑制和激活转录的双重作用的转录因子。Chen等[9]研究发现：miR-215在结肠癌组织中显著下调，miR-215表达上调能显著抑制结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭。荧光素酶报告和Western印迹分析显示YY-1是miR-215的靶基因。miR-215通过直接靶向抑制YY-1的表达，降低结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭能力。Vychytilova-Faltejskova等[27]研究发现EREG和HOXB9是miR-215-5p的直接靶点。miR-215-5p沉默能诱导EREG和HOXB9的表达，促进结肠癌细胞增殖。此外，miR-215-5p表达水平降低与淋巴结转移，肿瘤分期呈负相关。

此外，miR-215在结直肠癌患者根治性手术后复发中发挥重要作用。Li等[28]回顾性分析比较60例结肠癌术后复发患者和65例术后3年内未复发患者

组织中miR-215表达，结果提示miR-215在复发患者中表达下调(P=0.001)。MiR-215的低表达与3年复发的可能性显著相关(P=0.001)，且下调程度越明显，术后生存时间越短，在III期患者中更明显(P<0.001)。多变量分析显示：miR-215可作为结直肠癌患者根治性手术后复发的独立预测标志。此外，高表达miR-215的患者可以从5-氟尿嘧啶的辅助化疗中受益[29]。

综上可见，miR-215在结直肠肿瘤组织和患者血清中低表达，并与结肠癌干细胞的分化联系密切，其在结直肠肿瘤的诊断中具有潜在的价值。miR-215的表达可对结直肠癌患者早期诊断、术后复发等方面做出合理的评估，但将其应用于临床，仍需进一步大规模的研究证实。

3 MiR-215 与 HCC

HCC是全球致死率较高的消化系统恶性肿瘤，每年死亡人数多达65万，严重威胁人类健康[30-31]。MiR-215在HCC细胞中表达异常，既能发挥癌基因作用，也能发挥抑癌基因作用。此外，表达失调的miR-215与HCC化疗耐药性密切相关。

MiR-215在HCC中发挥抑癌基因作用。定位于染色体8q24的长的非编码RNA(lncRNA)PCAT-1在肿瘤发生和发展过程中充当致癌基因角色[32]。Ren等[33]研究发现过表达的miR-215能抑制PCAT-1转录，导致HCC细胞的增殖受到抑制，相反，抑制内源性miR-215后PCAT-1表达上调，HCC细胞增殖能力增强。此外，基因分析检测发现衔接蛋白[接合物蛋白(V-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like，CRKL)]是HCC中miR-215-PCAT-1轴下游潜在靶点，CRKL表达沉默能抑制HCC细胞增殖和迁移。因此，TP53-miR-215-PCAT-1-CRKL轴是HCC中重要的调控途径。

MiR-215在HCC中发挥癌基因作用。Liu等[34]最近报道乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein，HBx)基因的天然突变体(HBxΔ127)能够增加HCCHepG2和H7402细胞株中miR-215的表达。T型受体[蛋白酪氨酸磷酸酶T(protein tyrosine phosphatase receptor，TPTPRT)]是miR-215的靶基因。HBxΔ127通过上调miR-215靶向抑制PTPRT的表达，增强HCC细胞的增殖。Mamdouh等[35]研究发现：miR-215能够增强HCV复制，慢性肝炎和HCC患者血清中miR-215的表达显著上调，血清miR-143和miR-215是诊断慢性肝炎和肝细胞癌的潜在生物标志物[36]。

此外，miR-215在HCC耐药性中发挥重要作用。MiR-215能抑制与化疗药物相关的靶基因二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase，DHFR)和胸苷酸合成酶(thymidylate synthase，TS)表达，导致肿瘤生长受到抑制[13]。同时，过表达的miR-215下调DHFR和TS的表达同时也降低了癌细胞对DHFR抑制剂和TS抑制剂的敏感性，最终使细胞对化疗药物耐药。Wang等[37]研究发现：在对阿霉素(ADM)耐药的HepG2(HepG2/AR)，Hep3B(Hep3B/AR)细胞系和ADM治疗的患者中miR-215显著上调。进一步研究发现：过表达的miR-215直接靶向DHFR和TS mRNA并降低其蛋白质表达水平，导致HCC细胞对阿霉素耐药。

综上可知，miR-215在HCC细胞中发挥促癌和抑癌双重角色。无论在早期诊断、预后判断及耐药方面都有较大的应用前景，但尚缺乏大样本和多中心的系统研究。

4 MiR-215 与肺癌

肺癌作为全球发病率最高的恶性肿瘤，是人类恶性肿瘤死亡的主要原因[38]。目前研究发现miR-215在肺癌中充当抑癌基因角色。Cai等[12]运用qRT-PCR检测发现miR-215在非小细胞肺癌组织(A549)中表达明显低于癌旁正常肺组织中。在A549细胞中的过表达的miR-215能抑制细胞增殖、迁移；反之，miR-215表达下调可促进细胞增殖、迁移。Yao等[39]通过双荧光素酶报告基因测定揭示基质金属蛋白酶(MMP-16)是miR-215直接靶点。miR-215通过直接下调MMP-16表达抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。同时miR-215的低表达与淋巴结转移和TNM分期呈负相关。姜黄素作为一种抗癌药物引起了越来越多的关注。Ye等[40]最近报道：X染色体连锁的凋亡抑制剂(X-linked inhibitor of apoptosis protein，XIAP)是miR-192-5p/215的新转录靶基因。进一步研究发现：姜黄素能依赖于miR-192-5p/215诱导A549细胞发生凋亡。由此推断，p53-miR-192-5p/215-XIAP途径是非小细胞肺癌的重要治疗靶点。

5 MiR-215 与其他肿瘤

MiR-215通过调节特定靶基因在人脑胶质瘤、宫颈癌中发挥促癌作用；在胰腺癌、急性髓细胞白血病、乳腺癌中发挥抑癌作用。

MiR-215在人脑胶质瘤中过表达。Tong等[14]研

究发现miR-215通过靶向抑制CTNNBIP1的表达，增加β-catenin磷酸化，α-SMA和纤连蛋白的表达进而激活Wnt/β-catenin信号转导促进TGF-β1诱导的肿瘤发生。Wang等[41]研究指出miR-215-5p特异性抑制靶基因PCDH9的表达，导致胶质瘤细胞增殖，体外迁移能力增强。因此，过表达的miR-215可以用作神经胶质瘤患者不良预后的标志。Liang等[15]通过qRT-PCR检测发现II期宫颈癌HeLa细胞株中miR-215表达量显著高于配对的正常组织(P<0.0001)，并且miR-215的表达水平与宫颈癌T3期患者的生存率呈负相关，提示miR-215在宫颈癌的诊断中具有重要意义。

急性髓细胞白血病患者的miR-215表达显著下调，miR-215低表达患者的总生存率显著低于miR-215高表达患者[17]。此外，慢性粒细胞白血病停用伊马替尼治疗后血浆miR-215水平显著降低[42]。

在胰腺癌中，胰腺癌细胞系中miR-215低表达[43]。过表达的miR-215能抑制胰腺癌恶性表型，促进细胞凋亡。进一步研究发现，E盒结合锌指蛋白2(E-box binding zinc finger protein 2，ZEB2)是miR-215的靶基因。机制可能是miR-215通过特异性结合ZEB2的3'-UTR抑制ZEB2表达，导致ZEB1/ZEB2mRNA的破坏，逆转上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition，EMT)。与此同时，Choi等[16]通过对壶腹癌和胰腺癌中的miRNAs表达谱进行微阵列分析发现：miR-215在壶腹癌中表达水平高于胰腺癌，可区分壶腹癌与胰腺癌。因此，miR-215在胰腺癌细胞中起着肿瘤抑制剂的作用，提示miR-215能成为胰腺癌新型诊断和治疗的靶点。

Yao等[44]研究发现miR-215在乳腺癌组织和细胞系中显著下调。MiR-215表达的恢复能抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭。进一步研究验证了AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)为miR-215的直接靶标。MiR-215通过直接抑制AKT1表达，进而逆转乳腺癌的恶性表型。MiR-215低表达的患者5年疾病特异性生存期(disease-specific survival，DSS)比miR-215高表达患者更短(P=0.007)。多变量分析结果[18]显示：miR-215表达下调是乳腺癌不良预后独立预测因素。以上研究表明miR-215可能是治疗乳腺癌的新型治疗靶标。在上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer，EOC)中，过表达的miR-215抑制细胞增殖，促进细胞凋亡并增加EOC细胞对化疗药物的敏感性[45]。机制研究发现miR-215直接抑制靶基因XIAP表达降低EOC的恶性表现。

6 结语

MiR-215在多种肿瘤细胞中表达异常，通过调节FoxO1，RB1，RUNX1，YY-1，DHFR，TS，PTPRT，MMP-16，XIAP，ZEB2，CTNNBIP1，AKT1，PCDH9，EREG和HOXB9等靶基因的表达参与不同肿瘤的增殖、凋亡、预后及抗药性产生等众多过程。MiR-215既可以是一种癌基因，也可以是一种抑癌基因，其作用主要取决于肿瘤的类型和所涉及的途径。MiR-215在结肠癌、胰腺癌，非小细胞肺癌、急性髓细胞白血病、乳腺癌和EDC等肿瘤中作为肿瘤抑制因子，而在胃癌、人脑胶质瘤和宫颈癌中作为致癌基因。有趣的是，在HCC中发挥促癌和抑癌双重角色。虽然针对miR-215的研究取得了很多进展，但是miR-215参与肿瘤发生发展各阶段的分子机制尚未完全揭示，仍然存在有待解决的问题：1)miR-215在食管肿瘤、骨肿瘤、黑色素瘤、前列腺肿瘤等相关研究报道较少，miR-215对这些肿瘤的发生发展是否存在联系，其分子机制又是什么？2)肿瘤耐药已成化疗药物效果差甚至失败的挑战之一。miR-215在HCC耐药性中发挥重要作用[13]，但针对miR-215在肿瘤耐药的研究尚处于初级阶段。因此，揭示miR-215在肿瘤耐药中的分子机制是未来研究重点。3)MiR-215在肿瘤血管生成中的机制尚不明确，是否能通过作用于VEGF-A在血管形成中发挥作用。因此，未来仍需要更多的研究致力于揭示miR-215的分子机制和推动其临床应用。

参考文献

1. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(11): 857-866.
2. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(10): 704-714.
3. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3): 203-222.
4. Georges SA, Biery MC, Kim SY, et al. Coordinated regulation of cell cycle transcripts by p53-inducible microRNAs, miR-192 and miR-215[J]. Cancer Res, 2008, 68(24): 10105-10112.
5. Zang Y, Wang T, Pan J, et al. miR-215 promotes cell migration and invasion of gastric cancer cell lines by targeting FOXO1[J]. Neoplasma, 2017, 64(4): 579-587.

6. Deng Y, Huang Z, Xu Y, et al. MiR-215 modulates gastric cancer cell proliferation by targeting RB1[J]. Cancer Lett, 2014, 342(1): 27-35.
7. Chen Z, Liu K, Li L, et al. miR-215 promotes cell migration and invasion of gastric cancer by targeting Retinoblastoma tumor suppressor gene 1[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(8): 889-894.
8. Li N, Zhang QY, Zou JL, et al. miR-215 promotes malignant progression of gastric cancer by targeting RUNX1[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4817-4828.
9. Chen Z, Han S, Huang W, et al. MicroRNA-215 suppresses cell proliferation, migration and invasion of colon cancer by repressing Yin-Yang 1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 479(3): 482-488.
10. Braun CJ, Zhang X, Savelyeva I, et al. p53-Responsive micrornas 192 and 215 are capable of inducing cell cycle arrest[J]. Cancer Res, 2008,68(24): 10094-10104.
11. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, et al. Visualization and targeting of LGR5(+) human colon cancer stem cells[J]. Nature, 2017, 545(7653): 187-192.
12. Cai X, Peng D, Wei H, et al. miR-215 suppresses proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells[J]. Oncol Lett, 2017, 13(4): 2349-2353.
13. Song B, Wang Y, Titmus MA, et al. Molecular mechanism of chemoresistance by miR-215 in osteosarcoma and colon cancer cells [J]. Mol Cancer, 2010, 9: 96.
14. Tong YQ, Liu B, Zheng HY, et al. MiR-215, an activator of the CTNNBIP1/beta-catenin pathway, is a marker of poor prognosis in human glioma[J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25024-25033.
15. Liang H, Li Y, Luo RY, et al. MicroRNA-215 is a potential prognostic marker for cervical cancer[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(2): 207-212.
16. Choi DH, Park SJ, Kim HK. miR-215 overexpression distinguishes ampullary carcinomas from pancreatic carcinomas[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015, 14(3): 325-329.
17. Wang YX, Zhang TJ, Yang DQ, et al. Reduced miR-215 expression predicts poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(4): 350-356.
18. Zhou SW, Su BB, Zhou Y, et al. Aberrant miR-215 expression is associated with clinical outcome in breast cancer patients[J]. Med Oncol, 2014, 31(11): 259.
19. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
20. Coomans de Brachene A, Demoulin JB. FOXO transcription factors in cancer development and therapy[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(6): 1159-1172.
21. Indovina P, Pentimalli F, Casini N, et al. RB1 dual role in proliferation and apoptosis: cell fate control and implications for cancer therapy[J]. Oncotarget, 2015, 6(20): 17873-17890.
22. 李娜, 李勇, 巩平. RUNX1基因与肿瘤关系的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(6): 603-607.
LI Na, LI Yong, GONG Ping. Research progress on relationship between cancer and RUNX1 genes[J]. Journal of Dalian Medical University, 2016, 38(6): 603-607.
23. Xu YJ, Fan Y. MiR-215/192 participates in gastric cancer progression[J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(1): 34-40.
24. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
25. Fesler A, Xu X, Zheng X, et al. Identification of miR-215 mediated targets/pathways via translational immunoprecipitation expression analysis (TrIP-chip)[J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 24463-24473.
26. Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, et al. Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids[J]. Cancer Sci, 2017, 108(4): 678-684.
27. Vychytilova-Faltejskova P, Merhautova J, Machackova T, et al. MiR-215-5p is a tumor suppressor in colorectal cancer targeting EGFR ligand epiregulin and its transcriptional inducer HOXB9[J]. Oncogenesis, 2017, 6(11): 399.
28. Li S, Gao J, Gu J, et al. MicroRNA-215 inhibits relapse of colorectal cancer patients following radical surgery[J]. Med Oncol, 2013, 30(2): 549.
29. Boni V, Bitarte N, Cristobal I, et al. miR-192/miR-215 influence 5-fluorouracil resistance through cell cycle-mediated mechanisms complementary to its post-transcriptional thymidilate synthase regulation[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(8): 2265-2275.
30. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2008, 48(6): 2047-2063.
31. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
32. Liang C, Qi Z, Ge H, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 in human cancers: A meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 480: 47-55.
33. Ren Y, Shang J, Li J, et al. The long noncoding RNA PCAT-1 links the microRNA miR-215 to oncogene CRKL-mediated signaling in hepatocellular carcinoma[J]. J Biol Chem, 2017, 292(43): 17939-17949.
34. Liu F, You X, Chi X, et al. Hepatitis B virus X protein mutant HBxDelta127 promotes proliferation of hepatoma cells through up-regulating miR-215 targeting PTPRT[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444(2): 128-134.
35. Mamdouh S, Khorshed F, Aboushousha T, et al. Evaluation of miR-224, miR-215 and miR-143 as serum biomarkers for HCV associated hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(11): 3167-3171.
36. Zhang ZQ, Meng H, Wang N, et al. Serum microRNA 143 and microRNA 215 as potential biomarkers for the diagnosis of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Diagn Pathol, 2014, 9: 135.
37. Wang L, Wang YM, Xu S, et al. MicroRNA-215 is upregulated by

treatment with Adriamycin and leads to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells and tissues[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 5274-5280.

38. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
39. Yao Y, Shen H, Zhou Y, et al. MicroRNA-215 suppresses the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung carcinoma cells through the downregulation of matrix metalloproteinase-16 expression[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3239-3246.
40. Ye M, Zhang J, Zhang J, et al. Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 357(1): 196-205.
41. Wang C, Chen Q, Li S, et al. Dual inhibition of PCDH9 expression by miR-215-5p up-regulation in gliomas[J]. Oncotarget, 2017, 8(6): 10287-10297.
42. Ohyashiki K, Umezu T, Katagiri S, et al. Downregulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful discontinuation of imatinib[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4): 570.
43. Li QW, Zhou T, Wang F, et al. MicroRNA-215 functions as a tumor suppressor and directly targets ZEB2 in human pancreatic cancer[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 16133-16145.
44. Yao J, Zhang P, Li J, et al. MicroRNA-215 acts as a tumor suppressor in breast cancer by targeting AKT serine/threonine kinase 1[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 1097-1104.
45. Ge G, Zhang W, Niu L, et al. MiR-215 functions as a tumor suppressor in epithelial ovarian cancer through regulation of the X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis[J]. Oncol Rep, 2016, 35(3): 1816-1822.

本文引用：张兵，李高峰. MiR-215与肿瘤关系的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1567-1572. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.034

Cite this article as: ZHANG Bing, LI Gaofeng. Research progress in miR-215 in tumors[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(7): 1567-1572. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.034