

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.030>

miR-34 在肿瘤中的研究进展

朱泽民, 徐涛 综述 唐才喜 审校

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科, 湖南 株洲 412007)

[摘要] MicroRNA(miRNA)是一类高度保守的非编码调控的小分子单链RNA, 控制多种人类必需基因的表达, 参与各种信号通路, 并在一些生物体内发挥重要的生物学作用。MiR-34作为特异性miRNA, 在人类多种癌症中表达失调, 与肿瘤抑制因子p53具有协同作用, 在抑制肿瘤发生发展中起重要作用。近年来, miR-34在肿瘤中的作用日益受到关注, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。

[关键词] miRNA; miR-34; 肿瘤; 研究进展

Research progress of miR-34 in tumor

ZHU Zemin, XU Tao, TANG Caixi

(Department of Hepatobiliary and Pancreatospenic Surgery, Affiliated Zhuzhou Hospital, Xiangya Medical College, Central South University, Zhuzhou Hunan 412007, China)

Abstract MicroRNA (miRNA) is a highly conserved single-stranded small non-coding RNA which controls the expression of many essential human genes, participates in a variety of signaling pathways, and plays an important biological role in some organisms. MiR-34, as a specific miRNA, is dysregulated in a variety of human cancers. Because of its synergistic effect with tumor suppressor p53, miR-34 plays an important role in inhibiting tumorigenesis and development. In recent years, the role of miR-34 in tumor has been paid more and more attention, and it is expected to become a new target of tumor therapy.

Keywords miRNA; miR-34; tumor; research progress

MicroRNA (miRNA)是一类高度保守的非编码调控的内源性小分子单链RNA, 长度约22个核苷酸。它可以与信使RNA (messenger RNA, mRNA)的3'端非编码区域((3'-untranslated region, 3'-UTR)结合形成局部碱基对, 导致mRNA降解并抑制mRNA翻译, 从而在转录后水平沉默基因的表达^[1]。自

Lee等^[2]于1993年在线虫上发现第1个miRNA lin-4以来, miRNA的研究取得了很大进展, 其功能也逐渐变得清晰。据报道^[3]: miRNA控制大约30%的人类必需基因的表达, 这些基因对生物的生长和发育至关重要。调节这些靶基因, 可调控细胞增殖分化、衰老、凋亡、转移、自噬和免疫应答等多

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-17

通信作者 (Corresponding author): 唐才喜, Email: tcx0826@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省科技计划项目 (2016SK4006), 湖南省医药卫生科研计划项目 (c2016109)。This work was supported by Hunan Province Funding Support for Science and Technology Program Projects (2016SK4006) and Hunan Medical and Health Research Program Project (c2016109), China.

种重要的生物学过程^[4]；此外，miRNAs在许多病理条件下异常表达，尤其是在肿瘤方面^[1]。miR-34家族包括miR-34a，miR-34b和miR-34c 3个成员^[5]。在小鼠中，miR-34a普遍表达，在大脑中表达最高；而miR-34b/c主要在肺组织中表达，除肺部外，miR-34a的表达水平高于miR-34b/c^[6]。miR-34在多种肿瘤中被检测到异常表达，也是第1个被证实由抑癌基因p53直接调控的miRNA，因此具有抑制肿瘤发生发展的作用。

1 miR-34 与各种肿瘤疾病的关系

1.1 miR-34 与脑胶质瘤

脑胶质母细胞瘤是一种高度恶性的神经系统肿瘤，其特点是预后差，复发率高。Duan等^[7]研究了miR-34a在人脑胶质瘤U87细胞中的作用，结果表明：miR-34a是胶质瘤细胞的抑癌基因，通过靶向B细胞淋巴瘤因子2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。段军伟等^[8]发现：miR-34a过表达能抑制脑胶质瘤细胞增殖、侵袭，并有望成为胶质瘤发生发展预测的指标以及治疗潜在靶点。Wang等^[9]研究发现：胶质瘤细胞中miR-34a较正常脑细胞明显低表达，而细胞程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)高表达，两者表达水平呈负相关；miR-34a能抑制胶质瘤细胞增殖，促进细胞周期阻滞于G₁/S期和细胞凋亡；PD-L1过表达导致胶质瘤细胞产生耐药性，miR-34a过表达减弱了这种耐药作用，miR-34a通过靶向PD-L1能抑制胶质瘤细胞的生长和耐药。miR-34a/PD-L1通路具有普遍性，miR-34a在大多数肿瘤中可增强肿瘤免疫功能，miR-34a和免疫检查点抑制剂的联合应用可能为今后脑胶质瘤的诊断和治疗提供新的策略^[9]。

1.2 miR-34 与乳腺癌

乳腺癌(breast cancer, BC)是女性中最常见的恶性肿瘤之一。与正常组织相比，BC组织中miR-34家族成员的表达水平均下调^[10-11]。Zeng等^[12]研究173例三阴性BC患者中miR-34家族3个成员的表达发现：miR-34a和miR-34c低表达的BC患者总体生存率较差；miR-34a和miR-34c与BC的转移有关；与未转移的BC细胞相比，转移的BC细胞中miR-34a和miR-34c的表达明显降低。Lan等^[13]研究发现：BC组织中miR-34a基因启动子甲基化频率(49.37%)明显高于癌旁正常组织(30.38%)；而miR34b/c基因启动子甲基化频率在BC和癌旁正常

组织中分别为59.49%和62.03%；表明miR34a基因启动子甲基化与BC和浸润性导管癌型BC显著相关，与癌旁正常组织相比，mi34a和miR34b/c基因启动子甲基化在BC组织中频繁发生。miR34a基因启动子甲基化有望成为BC亚型的1个标志物。

1.3 miR-34 与肺癌

肺癌是人类癌症中病死率最高的肿瘤，大多数死亡可归因于肿瘤转移扩散。Yang等^[14]研究发现：miR-34参与肺的发育过程，并随胎肺的发育表达，这为肺疾病研究提供了新方向。Zhao等^[15]探讨了196例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者血浆miR-34a/b/c表达与NSCLC预后的关系发现：miR-34a和miR-34c在血浆和肿瘤组织中的高表达能延长患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)，而血浆miR-34b高表达与DFS和OS无相关性，miR-34a和miR-34c可能是NSCLC患者新的预后标志物。Daugaard等^[16]研究了miR-34异常表达与肺腺癌(lung adenocarcinoma, LAC)远处转移的关系发现：miR-34b/c低表达与LAC的远处转移有关，而miR-34a无明显差异。此外，在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中，miR-34a和miR-34b/c由于基因启动子甲基化而低表达，而miR-34b/c的甲基化频率高于miR-34a，这些结果提示：miR-34b/c主要在肺组织中发挥作用^[17]。在肺癌中存在miR-34与其他miRNA的协同作用，Stahlhut等^[18]研究发现：联合应用miR34a与miR-let-7b对治疗NSCLC的厄洛替尼增敏作用最强，这可能是由于miR-let-7b和miR-34a针对不同的癌基因来调控与肿瘤发生和发展有关的关键途径，如miR-let-7b的鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)和MYC基因以及miR-34a的BCL2, MET和MYC等基因，这种组合治疗可能为肺癌辅助治疗提供新策略。

1.4 miR-34 与肝癌

肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一，Mohamed等^[19]研究证实：miRNAs在肝癌的发生和恶性转化中具有重要的调节作用。已有多项研究报道miR-34在肝癌中表达异常；Jiao等^[20]对78例儿童肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)中miR-34的表达进行了检测，结果表明：miR-34在肿瘤组织中的表达低于正常组织，并认为miR-34是HB的一个独立预后因素。Mohamed等^[21]发现：肝癌和肝硬化患者miR-34表达增高。然而，并不是所有实验结果都

一致, Xie等^[22]的研究显示: 肝癌组织中miR-34a和miR-34b/c基因启动子甲基化频率分别为72.1%(31/43)和79.1%(34/43), 明显高于癌旁组织中的51.2%(22/43)和53.5%(23/43); 相反, miR-34a和miR-34b在肝癌组织中的表达明显低于癌旁组织, miR-34a表达与甲基化无关, miR-34b则与甲基化呈负相关, 提示miR-34在肝癌组织中沉默的原因仍是启动子甲基化, DNA甲基化可能参与了肝癌miR-34b的失活。Chamani等^[23]研究了姜黄素纳米脂质体(dendrosomal nano curcumin, DNC)处理后的Huh7和HepG2肝癌细胞miR-34表达水平, 结果表明: DNC处理后miR-34a/b/c的表达增加, 并抑制肝癌细胞增殖, 这提示DNC用于治疗肝癌具有潜在的临床应用价值。

1.5 miR-34 与胰腺癌

胰腺癌是临床上常见的预后最差的恶性肿瘤之一, Ji等^[24]研究了miR-34在p53突变的人胰腺癌细胞的作用发现: miR-34在一定程度上恢复了p53基因缺陷的人胰腺癌细胞中的抑癌功能, 下调Bcl-2和Notch1/2表达, 明显抑制癌细胞的增殖与侵袭, 诱导细胞凋亡以及细胞周期的G₁和G₂/M期阻滞, 并使癌细胞对化疗和放疗敏感, 这为p53缺陷的胰腺癌提供了新的治疗方法。Gibori等^[25]首次报道了miR-34a联合siRNA治疗胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)荷瘤小鼠, 即通过一个有效的脂质体纳米载体将miR-34a和Polo样激酶1(Polo-like kinase 1, PLK1)-siRNA联合运送到PDAC肿瘤中, MYC基因是miR-34a和PLK1的共同下游靶点, miR-34a和PLK1-siRNA的作用依赖于MYC, miR-34a和PLK1-siRNA的联合治疗抑制了PDAC细胞的MYC表达, 有效地抑制肿瘤生长, 改善了小鼠的预后, 这种联合治疗为治疗PDAC提供了新方法。倪晨明等^[26]发现: miR-34a在胰腺癌中低表达, 而原癌基因c-MET表达增加, 二者呈负相关, 并与肿瘤分期及分化程度高度相关, 表明miR-34a过表达或抑制c-MET后可显著降低胰腺癌细胞增殖及转移能力, 二者有望成为治疗胰腺癌的新靶点。

1.6 miR-34 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤, 有研究^[27]表明: miR-34在CRC组织中的表达水平低于癌旁组织。Jiang等^[28]认为: miR-34a/b/c基因敲除的小鼠CRC肿瘤细胞增殖明显增加, 凋亡率明显降低; miR-34a/b/c的

失活或沉默能促进CRC的发生与发展。Tomasi等^[29]认为: miR-34a或miR-34b可抑制CRC细胞的迁移和侵袭。周联明等^[30]研究发现: 结肠癌患者血清miR-34c表达水平显著低于结肠良性肿瘤患者, 其表达量与肿瘤直径、分期及淋巴结转移明显相关; 低表达患者肿瘤恶性程度大, 且患者术后血清miR-34c水平明显高于手术前, 表明miR-34c在CRC的预后判断方面有重要意义。以上研究表明: miR-34具有抑癌的作用, 在CRC发生发展、侵袭和转移过程中扮演着重要角色。虽然诸多结果表明miR-34在CRC中具有抑癌作用, 一些研究却提出了完全相反的数据和观点。Hiyoshi等^[31]分析了大量CRC患者的组织标本, 结果显示: miR-34家族3个成员在CRC组织中的表达均高于相应的正常组织, miR-34的高表达与患者的不良预后相关。结果相反的原因可能与肿瘤微环境的不同有关, miR-34的高表达可能发生在伴有炎症的癌组织中^[31]。Zhang等^[32]采用PCR检测肿瘤组织和血清中miR-34a的表达, 研究了miR-34a在体内外对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)治疗CRC敏感性的影响, 结果显示: miR-34a过表达患者比miR-34a低表达患者从基于5-FU的化疗中受益更多, 且与肿瘤的分期无关; miR-34a异位表达和5-FU对大肠癌细胞的体内外生长均有抑制作用, 二者联合应用可增加细胞凋亡, 抑制细胞增殖。miR-34a可作为CRC 5-FU化疗敏感性的预测指标, miR-34a与5-FU联合应用对CRC有更好的疗效, 这为临床治疗CRC提供了新方向。

1.7 miR-34 与前列腺癌

前列腺癌(prostate cancer, PCa)作为男性最常见的恶性肿瘤, 一直受到人们的广泛关注。miR-34在PCa中表达下调, miR-34在PCa的发生、发展过程中发挥重要作用。Liang等^[33]在20例原发性PCa癌细胞中发现miR-34a低表达, miR-34a对Wnt信号通路具有负调控作用, 从而抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关的迁移和侵袭。DU-145(中等转移潜能PCa细胞株)的miR-34a和miR-34b/c表达水平明显高于PC-3(高转移潜能PCa细胞株), miR-34b和miR-34c表达水平的上升趋势明显高于miR-34a。韩兴涛等^[34]研究发现: miR-34a过表达后可以明显抑制PCa细胞的迁移和侵袭能力, miR-34a可以通过巨噬细胞清除受体1(macrophage scavenger receptor 1, MSR1)蛋白来调控PCa细胞的迁移和侵袭行为。Fang等^[35]研究miR-34在PCa细胞体外

侵袭和迁移中作用的分子机制发现: PCa细胞中miR-34b/c表达低于正常细胞, miR-34b/c过表达对细胞增殖、迁移和侵袭能力有明显抑制作用, 而对细胞凋亡无明显影响。该研究首次证明win- β 信号通路可能是miR-34b调控PCa细胞迁移和侵袭的关键靶点, 揭示了miR-34b在PCa转移中的重要作用。

1.8 miR-34 与血液肿瘤

除各种实体瘤外, miR-34家族成员在一些血液肿瘤中也被检测到表达失调。Liu等^[36]研究发现: 在人急性髓性白血病(acute lymphoblastic leukemia, AML)细胞系HL-60和THP-1中, miR-34a的表达远低于人正常基质细胞HS-5, miR-34a低表达促进细胞凋亡、抑制自噬, miR-34a有望成为AML治疗的潜在分子靶点。与miR-34a相同, Peng等^[37]研究发现: 与正常造血干细胞相比, miR-34c在AML干细胞中的表达显著下调, 而且miR-34c低表达的AML患者预后较差。miR-34a不仅直接发挥抗肿瘤作用, 而且已被证明可增强3种抗癌药物 γ -分泌酶抑制剂、sirtinol和唑来膦酸在多发骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中的抗肿瘤作用, miR-34a与其他抗癌药物的结合有望成为治疗MM的新策略, 值得进一步研究^[38]。刘宜平等^[39]首次报道: miR-34a在弥漫性大B细胞淋巴瘤中低表达, 可能参与肿瘤的发生发展过程, 但尚需更深入研究。

1.9 miR-34 与其他肿瘤

符牧等^[40]发现: miR-34b在鼻咽癌组织中低表达, 可能参与了鼻咽癌的发生发展和转移过程。Wang等^[41]探讨miR-34a对喉癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响及其机制发现: miR-34a过表达可显著降低Survivin, Ki-67蛋白的表达, 从而诱导Hep2喉癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖和侵袭。马沛等^[42]研究认为: miR-34和c-Jun蛋白之间存在相互调控关系, 二者在甲状腺癌细胞的增殖和凋亡中发挥关键作用。方芳等^[43]认为: miR-34a在宫颈癌中低表达, 参与宫颈癌的发生发展, 并有望成为宫颈癌诊断及预后新的分子标志物。

2 miR-34 在肿瘤中的作用机制

大多数肿瘤细胞可通过EMT获得转移和侵袭能力, 导致预后不良甚至死亡。作为miRNA的成员, miR-34与EMT关系密切, 通过调节EMT抑制

肿瘤细胞的增殖与侵袭^[44]。miR-34负调控EMT发挥其抗肿瘤作用的途径尚不完全明确, 有研究^[45]认为: miR-34能与EMT转录因子的3'-UTR结合, 调控EMT。在这些EMT转录因子中, Snail1转录因子尤为独特, 它能与E-钙黏蛋白(E-cadherin)启动子的E-box序列结合, 抑制E-cadherin的表达, 从而导致EMT的增强, 促进肿瘤浸润和转移。Zhang等^[46]研究认为: Snail1是miR-34的直接靶标。Snail1的活性可通过miR-34调节, 但是miR-34的功能也可被Snail1抑制, Snail1与miR-34构成反馈环, 控制EMT的开始。miR-34能直接靶向抑制EMT相关转录因子Snail1, 从而抑制EMT。近年来, p53抑制EMT被认为是一种新的抑制肿瘤转移的方式。miR-34a通过直接作用于肿瘤蛋白p53和鼠双微体蛋白4(murine double minute 4, MDM4)诱导p53的活化。p53也可调节miR-34a的表达: 与野生型p53相比, miR-34a在p53突变的卵巢癌细胞中表达下调^[47]。此外, 用p53的化学激活剂Nutlin-3a处理细胞后, miR-34a的表达显著增加^[48]。梁辰等^[49]认为: p53/miR-34a调控网络对肿瘤发生发展有重要调控作用, miR-34a能直接或间接调控相关基因, 促进肿瘤细胞凋亡或抑制肿瘤发生发展, 具体机制仍需更深入研究。

3 miR-34 家族在肿瘤治疗中的应用及展望

肿瘤的不良预后在很大程度上归因于癌细胞的转移。miR-34家族是肿瘤相关EMT的负调控因子, 在抑制肿瘤发生、延缓肿瘤进展与转移中起重要作用。miR-34作为一种抑癌基因, 在多种肿瘤组织中低表达或缺失表达, 而体内外研究均发现重新引入miR-34模拟物对癌细胞的增殖分化和凋亡转移有抑制作用, 这对抗肿瘤转移、耐药和肿瘤复发意义重大。

大量临床前研究显示了miR-34a在肿瘤治疗中的广阔应用前景。MRX34是一种miR-34a模拟物, 包裹在脂质纳米颗粒中。作为第一种与microRNA相关的治疗药物, 2013年的一项临床试验对其进行报道(NCT01829971)。这项试验招募了包括原发性肝癌、几种实体瘤和血液系统恶性肿瘤在内的7种癌症共计155名参与者, 为MRX34在肿瘤治疗中的应用提供了方向。Daige等^[50]研究发现: 在荷瘤小鼠体内注射MRX34可使miR-34a的表达增加约1 000倍, 并抑制肿瘤的生长; 此外, MRX34可使1/3以上的小鼠肿瘤消退。Kasinski等^[51]在临床试验中联合应用miR-34a和let-7b治疗具有肿瘤

耐药性的NSCLC小鼠, 结果显示: 经联合治疗的动物肿瘤负荷减轻, 生存时间延长。Beg等^[52]评估MRX34用于治疗47例难治性实体瘤(包括IV期肝癌、胰腺癌、胆管癌等)的疗效, 结果表明: MRX34对部分难治性晚期实体瘤患者具有明显的抗肿瘤活性, 且安全性可接受。上述研究发现: 引入miR-34模拟物、miR-34联合药物治疗肿瘤的临床结果令人鼓舞。miR-34在肿瘤治疗中的应用将成为今后研究的热点和趋势, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。但是, 目前的研究仍处于探索阶段, 未来仍需更深入的研究。

参考文献

- Hosseinihali N, Aghapour M, Duijf P, et al. Treating cancer with microRNA replacement therapy: a literature review[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5574-5588.
- 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.
- Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers[J]. *Mutat Res*, 2011, 717(1/2): 1-8.
- Zhang L, Liao Y, Tang L. MicroRNA-34 family: a potential tumor suppressor and therapeutic candidate in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 53.
- Misso G, Di Martino MT, De Rosa G, et al. Mir-34: a new weapon against cancer?[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014, 3: e194.
- Hermeking H. The miR-34 family in cancer and apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2): 193-199.
- Duan J, Zhou K, Tang X, et al. MicroRNA-34a inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of glioma cells via targeting of Bcl-2[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 432-438.
- 段军伟, 唐晓平, 张涛, 等. 上调microRNA-34a抑制胶质瘤细胞的增殖及侵袭[J]. *安徽医学*, 2018, 39(1): 6-9.
DUAN Junwei, TANG Xiaoping, ZHANG Tao, et al. Up-regulation of microRNA-34a inhibits proliferation and invasion of glioma cells[J]. *Anhui Medical Journal*, 2018, 39(1): 6-9.
- Wang Y, Wang L. miR-34a attenuates glioma cells progression and chemoresistance via targeting PD-L1[J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(10): 1485-1492.
- Zhang L, Wang L, Dong D, et al. MiR-34b/c-5p and the neurokinin-1 receptor regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1): e12527.
- Wang B, Li D, Kovalchuk I, et al. miR-34a directly targets tRNAiMet precursors and affects cellular proliferation, cell cycle, and apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(28): 7392-7397.
- Zeng Z, Chen X, Zhu D, et al. Low expression of circulating microRNA-34c is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(4): 697-702.
- Lan VT, Son HV, Trang VL, et al. Methylation profiles of miR34 gene family in Vietnamese patients suffering from breast and lung cancers[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2476-2484.
- Yang Y, Kai G, Pu XD, et al. Expression profile of microRNAs in fetal lung development of Sprague-Dawley rats[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(3): 393-402.
- Zhao K, Cheng J, Chen B, et al. Circulating microRNA-34 family low expression correlates with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10): 3735-3746.
- Daugaard I, Knudsen A, Kjeldsen TE, et al. The association between miR-34 dysregulation and distant metastases formation in lung adenocarcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(3): 484-491.
- Mizuno K, Mataka H, Arai T, et al. The microRNA expression signature of small cell lung cancer: tumor suppressors of miR-27a-5p and miR-34b-3p and their targeted oncogenes[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(7): 671-678.
- Stahlhut C, Slack FJ. Combinatorial action of microRNAs let-7 and miR-34 effectively synergizes with erlotinib to suppress non-small cell lung cancer cell proliferation[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(13): 2171-2180.
- Mohamed AA, Ali-Eldin ZA, Elbedewy TA, et al. MicroRNAs and clinical implications in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(23): 1001-1007.
- Jiao C, Zhu A, Jiao X, et al. Combined low miR-34s are associated with unfavorable prognosis in children with hepatoblastoma: a Chinese population-based study[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(8): 1355-1361.
- Mohamed AA, Ali-Eldin ZA, Elbedewy TA, et al. MicroRNAs and clinical implications in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(23): 1001-1007.
- Xie K, Liu J, Chen J, et al. Methylation-associated silencing of microRNA-34b in hepatocellular carcinoma cancer[J]. *Gene*, 2014, 543(1): 101-107.
- Chamani F, Sadeghizadeh M, Masoumi M, et al. Evaluation of miR-34 family and DNA methyltransferases 1, 3A, 3B gene expression levels in hepatocellular carcinoma following treatment with dendrosomal nanocurcumin[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(S3): 219-224.
- Ji Q, Hao X, Zhang M, et al. MicroRNA miR-34 inhibits human pancreatic cancer tumor-initiating cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6816.
- Gibori H, Eliyahu S, Krivitsky A, et al. Amphiphilic nanocarrier-induced modulation of PLK1 and miR-34a leads to improved therapeutic response in pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 16.

26. 倪晨明, 邵卓, 倪灿荣, 等. miR-34a靶向调控c-MET促进胰腺癌发展的分子机制及临床意义[J]. 中华胰腺病杂志, 2018, 18(4): 233-237.
NI Chenming, SHAO Zhuo, NI Canrong, et al. The molecular mechanism of miR-34a targeting on regulating c-MET expression in promoting pancreatic carcinoma and its clinical relevance[J]. Chinese Journal of Pancreatology, 2018, 18(4): 233-237.
27. Zhang X, Ai F, Li X, et al. MicroRNA-34a suppresses colorectal cancer metastasis by regulating Notch signaling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2325-2333.
28. Jiang L, Hermeking H. miR-34a and miR-34b/c suppress intestinal tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10): 2746-2758.
29. Tomasi ML, Cossu C, Spissu Y, et al. S-adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit cancer metastasis by targeting microRNA 34a/b-methionine adenosyltransferase 2A/2B axis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 78851-78869.
30. 周联明, 张学利, 杨治, 等. 血清miR-34 c和miR-127-3p表达在结肠癌诊治中的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 3061-3064.
ZHOU Lianming, ZHANG Xueli, YANG Zhi, et al. Clinical significance of serum miR-34 c and miR-127-3p expression in the diagnosis and treatment of colon cancer[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2018, 27(27): 3061-3064.
31. Hiyoshi Y, Schetter AJ, Okayama H, et al. Increased microRNA-34b and -34c predominantly expressed in stromal tissues is associated with poor prognosis in human colon cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124899.
32. Zhang Q, Wang J, Li N, et al. miR-34a increases the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil in vitro and in vivo[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(2): 280-290.
33. Liang J, Li Y, Daniels G, et al. LEF1 Targeting EMT in prostate cancer invasion is regulated by miR-34a[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(4): 681-688.
34. 韩兴涛, 杨凌博, 魏澎涛, 等. miR-34a调控MSR1蛋白对前列腺癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(04): 544-548.
HAN Xingtao, YANG Lingbo, WEI Pengtao, et al. Effect of miR-34a regulation of MSR1 protein on migration and invasion of prostate cancer cells[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2018, 34(4): 544-548.
35. Fang LL, Sun BF, Huang LR, et al. Potent inhibition of miR-34b on migration and invasion in metastatic prostate cancer cells by regulating the TGF-beta pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): E2762.
36. Liu L, Ren W, Chen K. MiR-34a promotes apoptosis and inhibits autophagy by targeting HMGB1 in acute myeloid leukemia cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 1981-1992.
37. Peng D, Wang H, Li L, et al. miR-34c-5p promotes eradication of acute myeloid leukemia stem cells by inducing senescence through selective RAB27B targeting to inhibit exosome shedding[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1180-1188.
38. Zarone MR, Misso G, Grimaldi A, et al. Evidence of novel miR-34a-based therapeutic approaches for multiple myeloma treatment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17949.
39. 刘宜平, 胡宏, 许芳, 等. miR-34a在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与临床预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 455-459.
LIU Yiping, HU Hong, XU Fang, et al. Relation of mir-34a expression in diffuse large B cell lymphoma with clinical prognosis[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2017, 25(2): 455-459.
40. 符牧, 杨中川, 梁颖. miR-34b基因在鼻咽癌组织中的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(5): 451-453.
FU Mu, YANG Zhongchuan, LIANG Ying. Expression of miR-34b gene in nasopharyngeal carcinoma and its significance[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2018, 24(5): 451-453.
41. Wang JX, Zhang QJ, Pei SG, et al. Effect and mechanism of miR-34a on proliferation, apoptosis and invasion of laryngeal carcinoma cells[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(5): 494-498.
42. 马沛, 汪旭伟, 李连海, 等. miR-34调控c-Jun蛋白对甲状腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(2): 173-177.
MA Pei, WANG Xuwei, LI Lianhai, et al. Effects of miR-34 on the biological behavior of thyroid carcinoma cells through regulating c-Jun protein[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26(2): 173-177.
43. 方芳, 王静, 马彩玲. miR-34a在新疆维吾尔族和汉族妇女不同宫颈病变组织中的表达及临床意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28(01): 41-45.
FANG Fang, WANG Jing, MA Cailing. Expression of miR-34a in different types of cervical lesions from Uygur and Han women in Xinjiang and its clinical significance [J]. *Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis*, 2016, 28(1): 41-45.
44. Kaller M, Hermeking H. Interplay between transcription factors and microRNAs regulating epithelial-mesenchymal transitions in colorectal cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 937: 71-92.
45. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 97-110.
46. Zhang J, Tian XJ, Zhang H, et al. TGF-beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition proceeds through stepwise activation of multiple feedback loops[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(345): ra91.
47. Schmid G, Notaro S, Reimer D, et al. Expression and promoter hypermethylation of miR-34a in the various histological subtypes of ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 102.

48. Beard JA, Tenga A, Hills J, et al. The orphan nuclear receptor NR4A2 is part of a p53-microRNA-34 network[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25108.
49. 梁辰, 王萍, 金由辛, 等. p53/miR-34a调控网络在肿瘤中的作用[J]. *生命科学*, 2016, 28(4): 464-469.
LIANG Chen, WANG Ping, JIN Youxin, et al. The role of p53/miR-34a regulatory network in tumor[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2016, 28(4): 464-469.
50. Daige CL, Wiggins JF, Priddy L, et al. Systemic delivery of a miR34a mimic as a potential therapeutic for liver cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10): 2352-2360.
51. Kasinski AL, Kelnar K, Stahlhut C, et al. A combinatorial microRNA therapeutics approach to suppressing non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(27): 3547-3555.
52. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(2): 180-188.

本文引用: 朱泽民, 徐涛, 唐才喜. miR-34在肿瘤中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2525-2531. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.030

Cite this article as: ZHU Zemin, XU Tao, TAI Caixi. Research progress of miR-34 in tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2525-2531. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.030