

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.008

长链非编码 RNA CRNDE 在肿瘤中的研究进展*

肖 函,周晓佳 综述,王 利[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院血液内科,重庆 400010

关键词:长链非编码 RNA; 结直肠差异化表达; 肿瘤; 作用机制; 预后

中图分类号:R730

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)24-3577-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



结直肠差异化表达(CRNDE)RNA 属于一种长链非编码 RNA(LncRNA),在结直肠癌及多种肿瘤组织中表达上调,被认为是一个原癌基因,其表达与肿瘤患者的预后呈负相关,是一个潜在的生物标志物和治疗靶点。本文就 LncRNA CRNDE 在肿瘤中的临床意义和作用机制做一简要综述。

1 LncRNA CRNDE 基本信息

LncRNA CRNDE 最初被发现在大肠癌组织中高表达,它的基因位于人染色体 16q12.2,与 IIRX5 基因相邻,全长约 10 kb,包含 5 个核心外显子(E1、E2、E4、E5、E6)和一个出现频率很低的外显子(E3),见图 1,并有 10 余种不同的选择性剪切转录本,即 CRNDE-a、CRNDE-b1B、CRNDE-b1A、CRNDE-c1B、CRNDE-c1A、CRNDE-d、CRNDE-e、CRNDE-f1B、CRNDE-f1A、CRNDE-h、CRNDE-j 等。因其生物信息分析其编码潜能评分为 -1.85,推断其为非编码 RNA,但其中一种剪切转录本也编码位于细胞核内的短肽,LncRNA CRNDE 的表达具有组织特异性。正常情况下,LncRNA CRNDE 在结直肠黏膜、白细胞、肝细胞中不表达或表达水平较低,而在一些组织(如睾丸、乳腺、皮肤、腮腺、支气管上皮等)中高表达,它的转录受到胰岛素或胰岛素样生长因子的负性调控,LncRNA CRNDE 还有可能参与了代谢相关基因的调控^[1]。

2 LncRNA CRNDE 在肿瘤中的临床意义

LncRNA CRNDE 基因是一个原癌基因,其表达与肿瘤患者的预后呈负相关,是一个潜在的生物标志物和治疗靶点。在多发性骨髓瘤患者中,血清 LncRNA CRNDE-h 高表达,其表达水平与患者高钙血症、13q14.3 缺失等临床特征具有相关性,可用于多发性骨髓瘤的辅助诊断和病情评价^[2],敲减 CRNDE 基因可使多发性骨髓瘤细胞的生长受到明显的抑制,并且使其细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期,并且促进其凋亡^[3]。在急性髓细胞白血病(AML)患者中,LncRNA

CRNDE 在骨髓组织中高表达,其表达的水平与患者总生存率呈负相关,且在 FAB 分型中 M4 和 M5 型患者 LncRNA CRNDE 表达水平显著高于 M1、M2、M3 型;同样,敲除 LncRNA CRNDE 基因后会抑制髓系白血病细胞的增殖,促进白血病细胞的凋亡^[4]。在 ZHU 等^[5]研究中,纳入了 37 种肿瘤类型于 TCGA 数据库,分析后发现 LncRNA CRNDE 的表达在 9 种肿瘤中显著上调,分别是结肠腺癌、多形性胶质细胞瘤、直肠腺癌、胆管癌、肝细胞肝癌、宫颈鳞状上皮细胞癌、嗜铬性细胞瘤、副神经节瘤、肾乳头细胞瘤、胰腺癌。其中结肠腺癌、多形性胶质细胞瘤的过表达最为显著,他们通过荟萃分析发现,LncRNA CRNDE 表达水平和肿瘤的大小、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关,但与患者的年龄、性别无相关性,且发现肿瘤细胞中 LncRNA CRNDE 的表达水平与患者的预后呈负相关;除此之外,LncRNA CRNDE 表达水平在结直肠癌的诊断中也表现出较高的价值。YUAN 等^[6]纳入了 8 种肿瘤类型(乳腺癌、胃癌、胶质瘤、肝癌、肺癌、多发性骨髓瘤、结直肠癌和胰腺癌)进行荟萃分析,结果显示,LncRNA CRNDE 的高表达与不良预后、肿瘤进展密切相关,这与 ZHU 等^[5]研究相一致,证明 LncRNA CRNDE 基因是一个原癌基因。

3 LncRNA CRNDE 在肿瘤中的作用机制

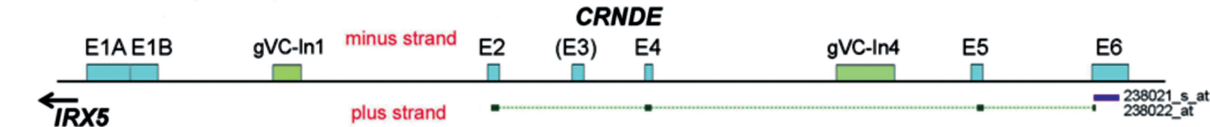
近年来,研究者们已经发现了多种 LncRNA CRNDE 的作用模式,可将 LncRNA CRNDE 调控基因表达水平的作用机制分为表观遗传调控、转录调控和转录后调控。LncRNA CRNDE 可通过调节组蛋白甲基化或非甲基化状态抑制基因转录,参与染色质表观遗传学调控;同时,LncRNA CRNDE 可作为一种重要的生物学信号分子参与相关细胞信号通路或通过直接调节转录因子活性参与转录调控;亦可通过与微小 RNA(microRNA)结合来阻止其作用于靶 mRNA 参与转录后调控等。

* 基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJ1702017);重庆市科卫联合医学科研重点项目(2018ZDXM001)。

[△] 通信作者,E-mail:5640326@qq.com。

3.1 表观遗传调控 LncRNA CRNDE 可与表观调控因子(如染色质修饰复合物等)相互作用并引导其至特定的染色质区域,通过介导 DNA 甲基化、组蛋白甲基化或乙酰化等修饰来改变染色质状态,从而影响 RNA 聚合酶 II 及转录因子接近 DNA 的能力,进而活化或沉默靶基因的转录。在结直肠癌细胞的研究中,

研究者发现,LncRNA CRNDE 可以直接和 EZH2 (EZH2 是 PRC2 的核心部分,PRC2 是一种甲基转移酶)作用,EZH2 与抑癌基因 DUSP5 和 CDKN1 上的启动子结合并且使组蛋白 H3K27 甲基化,从而抑制 DUSP5 和 CDKN1 的表达,促进肿瘤的生长^[7-8],见图 2。



注:LncRNA CRNDE 有两个高度保守区域为 gVC-In1 和 gVC-In4;该图引用自文献[1]

图 1 LncRNA CRNDE 结构



注:LncRNA CRNDE 可以直接和甲基转移酶 PRC2 的核心部分——EZH2 结合,EZH2 可直接与抑癌基因 DUSP5 和 CDKN1 上的启动子结合并且使其组蛋白 H3K27 甲基化,抑制 DUSP5 和 CDKN1 的表达,从而促进肿瘤的生长;该图引用自文献[9]

图 2 LncRNA CRNDE 通过甲基化组蛋白抑制靶基因表达

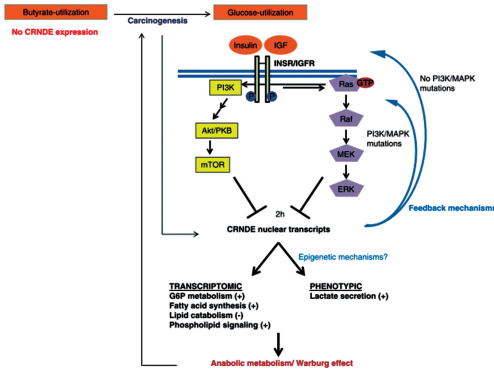
3.2 转录调控

3.2.1 作为一种重要的生物学信号分子,调控下游基因转录 在大肠癌细胞系 HCT116 和 HT29 中,LncRNA CRNDE 的转录受到胰岛素/胰岛素样生长因子起始的 PI3K/Akt/mTOR 和 Raf/MAPK 两条信号通路调控,这两条通路通过调控 LncRNA CRNDE 的表达控制着细胞葡萄糖和脂质代谢,见图 3。敲除 LncRNA CRNDE 基因后,部分与葡萄糖发生无氧代谢相关的基因(GYS1、G6PC3、ISYNA1、G6PD)表达下降,胰岛素依赖型葡萄糖转运体(GLUT4)表达下降,细胞乳酸的分泌也下降,可使癌细胞从无氧代谢转变为有氧代谢,反之,LncRNA CRNDE 表达增加可以促进无氧代谢,从而给快速生长的肿瘤细胞提供足够能量^[10]。

同时,在胶质瘤细胞中,LncRNA CRNDE 基因表达增高,敲除了 LncRNA CRNDE 基因后,胶质细胞的生长受到抑制,并且细胞 Bcl2/Bax 比例下降^[11],使用表皮生长因子和表皮时间生长因子受体酪氨酸酶抑制剂可分别增强和阻止 LncRNA CRNDE 的过度表达,这就提示 CRNDE 的表达可能被表皮生成因子受体信号通路所调控。

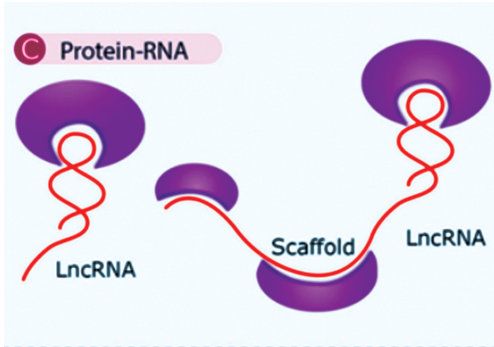
3.2.2 直接调节转录因子活性 LncRNA CRNDE 可通过调节转录因子复合物的聚集及活性而参与转录调控。如 LncRNA CRNDE 可以充当“中心平台”或“支架”,多个相关的转录因子都可以结合在这个 LncRNA CRNDE 上,促进目标基因的表达,见图 4。SHEN

等^[13]研究发现,在胆囊细胞中,LncRNA CRNDE 可以作为一个“中心平台”,募集转录因子 DMBT1 与 c-IAP1,激活 PI3K/AKT 信号通路,促进胆囊细胞癌变,当敲除 LncRNA CRNDE 基因后,DMBT1 与 c-IAP1 蛋白的结合受到影响,可使 PI3K/AKT 信号通路的激活受到阻碍,这可能会成为胆囊癌治疗的一个新靶点。



注:胰岛素/胰岛素样生长因子通过 PI3K/AKT/mTOR and Raf/MAPK 两条通路可以抑制 LncRNA CRNDE 的转录。当 LncRNA CRNDE 转录水平增高时,结直肠癌细胞就会增加对葡萄糖的无氧代谢、乳酸分泌和脂质的合成。LncRNA CRNDE 也会负反馈地作用于胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路,但负反馈的程度也与是否存在突变及多少密切相关;该图引用自文献[10]

图 3 LncRNA CRNDE 在胰岛素通路中的作用



注:该图引用自文献[12]

图 4 中心平台 LncRNA

3.3 转录后调控 LncRNA CRNDE 可作为“诱饵”

与 microRNA 结合并阻止其作用于靶 mRNA,参与转录后调控,见图 5。目前关于此方面的研究较多,如在多发性骨髓瘤的患者中,LncRNA CRNDE 的表达水平和肿瘤的进展和预后密切相关,敲除 LncRNA CRNDE 基因能显著抑制肿瘤细胞的生长。研究人员发现,LncRNA CRNDE 能够与 miR-451 结合,阻止 miR-451 作用于靶 mRNA,从而会影响其靶基因的表达^[3,15]。在多发性骨髓瘤亚群细胞中,miR-451 的靶基

因是 TSC1 基因,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。LncRNA CRNDE 通过该方式作用于多种肿瘤细胞的总结见表 1。



注:该图引用自文献[14]

图 5 LncRNA 与 miRNA 的相互作用

表 1 多种肿瘤通过 LncRNA CRNDE 与 microRNA 相互作用参与转录后调控

肿瘤类型	microRNA	microRNA 的靶目标	效应	参考文献
多发性骨髓瘤	miR-451	TSC1/PI3K/Akt/mTOR	促进肿瘤生长	[3,15]
肝细胞肝癌	miR-384	NK-κB/ P-AKT	促进肝癌细胞增殖、转移、侵袭	[16]
结直肠癌	miR-136	E2F1	促进癌细胞转移,增加对奥沙利铂的抵抗性	[17]
结直肠癌	miR-181a-5p	Wnt/β-catenin signaling	促进癌细胞增殖和增加对化疗药物的抵抗性	[18]
胃癌	miR-145	E2F3	促进癌细胞增殖	[19]
乳腺癌	miR-136	Wnt/β-catenin signaling	促进癌细胞增殖	[20]
肝细胞肝癌	miR-203	BCAT1	促进肝癌细胞增殖、转移、侵袭	[21]
非小细胞肺癌	miR-338-3p	不详	促进肿瘤进展、转移	[22]
胶质瘤	miR-136-5p	Bcl-2 and Wnt2	促进肿瘤进展	[23]
舌鳞癌	miR-384	KRAS,CDC42,and IRS1	促进癌细胞增殖、转移	[24]
甲状腺乳头状瘤	miR-384	PTN	促进癌细胞增殖、转移、侵袭	[25]
胰腺癌	miR-384	IRS1	促进癌细胞增殖、转移	[26]
肝细胞肝癌	miR-217	MAPK1	促进癌细胞增殖、转移、侵袭	[27]
黑色素瘤	miR-205	CCL18	促进癌细胞增殖、转移	[28]
结直肠癌	miR-217	TCF7L2/ Wnt/β-catenin	促进肿瘤进展	[29]
肝细胞癌	miR-136-5P	IRX5	促进肿瘤进展	[30]
胶质瘤	miR-384	PIWIL4/STAT3 Axis	促进肿瘤进展	[31]
胶质瘤	miR-186	XIAP-caspase 3;PAK7- BAD, cyclin D1 and MARK2	促进肿瘤细胞增殖、侵袭	[32]

4 其 他

还有一些研究提出,在不同肿瘤中,LncRNA CRNDE 的高表达影响了特定的通路,促进了肿瘤的生长,具体机制还不清楚,见表 2。

表 2 在不同肿瘤中 LncRNA CRNDE 影响特定的通路

肿瘤类型	通路	效应	文献
胃癌	PI3K/AKT	促进肿瘤进展	[33]
结直肠癌	Ras/MAPK signaling	促进肿瘤细胞增殖侵袭	[34]
肾细胞癌	Wnt/β-catenin signaling	促进肿瘤细胞增殖	[35]
肝细胞癌	PI3K/Akt/GSK3β and Wnt/β-catenin signaling	促进肿瘤细胞增殖	[36]
胶质瘤	mTOR signaling	促进肿瘤进展	[37]
宫颈癌	PI3K/AKT	促进肿瘤细胞增殖	[38]
骨肉瘤	Notch1 signaling and EM	促进肿瘤细胞增殖、侵袭	[39]

5 小 结

LncRNA CRNDE 基因是一种原癌基因,其表达与肿瘤患者的预后呈负相关,是潜在的生物标志物和治疗靶点。LncRNA CRNDE 通过表观遗传调控、转

录调控和转录后调控等机制调节基因的表达。虽然 CRNDE 在肿瘤中的研究已有一些成果,但仍处于初步阶段,在一些肿瘤中,LncRNA CRNDE 的高表达影响了特定的通路,可能促进其进展,但机制还不清楚,且 LncRNA CRNDE 的表达在肿瘤中的诊断、治疗和预后方面的实际应用价值还缺乏临床研究证据,因此还需要广大研究者们进行更深入的研究。

参考文献

[1] ELLIS B C, MOLLOY P L, GRAHAM L D. CRNDE: a long non-coding RNA involved in Cancer, Neurobiology, and Development[J]. Front Genet, 2012, 3: 270-276.

[2] 李春玲, 叶龙, 陈林, 等. 血清长链非编码 RNA CRNDE-h、GAS5 检测诊断多发性骨髓瘤的价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(11): 1844-1848

[3] MENG Y B, HE X, HUANG Y F, et al. Long Noncoding RNA CRNDE Promotes Multiple Myeloma Cell Growth by Suppressing miR-451 [J]. Oncol Res, 2017, 25 (7): 1207-1214.

[4] WANG Y, ZHOU Q, MA J J. High expression of Inc-

- CRNDE presents as a biomarker for acute myeloid leukemia and promotes the malignant progression in acute myeloid leukemia cell line U937[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(3):763-770.
- [5] ZHU H Z, LIU Y L, LIU X X, et al. The diagnostic and prognostic significance of long non-coding RNA CRNDE in pan-cancer based on TCGA, GEO and comprehensive meta-analysis[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(2):256-264.
- [6] YUAN F, WANG W, XU J. The prognostic role of long noncoding RNA CRNDE in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(1):73-82.
- [7] DING J, LI J, WANG H, et al. Long noncoding RNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation via epigenetically silencing DUSP5/CDKN1A expression[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e2997.
- [8] GUIL S, SOLER M, PORTELA A, et al. Intronic RNAs mediate EZH2 regulation of epigenetic targets[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(7):664-670.
- [9] JUN N, HISASHI I, HIRONORI Y, et al. The Role of Epigenetic Regulation in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1606.
- [10] ELLIS B C, GRAHAM L D, MOLLOY P L. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(2):372-386.
- [11] KIANG K M, ZHANG X Q, ZHANG G P, et al. CRNDE Expression Positively Correlates with EGFR Activation and Modulates Glioma Cell Growth[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(3):353-363.
- [12] VILLEGAS V, ZAPHIROPOULOS P. Neighboring Gene Regulation by Antisense Long Non-Coding RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2):3251-3266.
- [13] SHEN S, LIU H, WANG Y, et al. Long non-coding RNA CRNDE promotes gallbladder carcinoma carcinogenesis and as a scaffold of DMBT1 and C-IAP1 complexes to activating PI3K-AKT pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):72833-72844.
- [14] 颜彬, 蒋逸群, 曹亚, 等. 长链非编码 RNAs 的作用机制及其在肿瘤中的作用[J]. *科学通报*, 2012, 57(36):3467-3474.
- [15] DU J, LIU S, HE J, et al. MicroRNA-451 regulates stemness of side population cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17):14993-15007.
- [16] CHEN Z, YU C, ZHAN L, et al. LncRNA CRNDE promotes hepatic carcinoma cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-384[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10):2299-2309.
- [17] GAO H, SONG X, KANG T, et al. Long noncoding RNA CRNDE functions as a competing endogenous RNA to promote metastasis and oxaliplatin resistance by sponging miR-136 in colorectal cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:205-216.
- [18] HAN P, LI J W, ZHANG B M, et al. The lncRNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation and chemoresistance via miR-181a-5p-mediated regulation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):9-14.
- [19] HU C E, DU P Z, ZHANG H D, et al. Long Noncoding RNA CRNDE Promotes Proliferation of Gastric Cancer Cells by Targeting miR-145 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(1):13-21.
- [20] HUAN J, XING L, LIN Q, et al. Long noncoding RNA CRNDE activates Wnt/beta-catenin signaling pathway through acting as a molecular sponge of microRNA-136 in human breast cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(4):1977-1989.
- [21] JI D, JIANG C, ZHANG L, et al. LncRNA CRNDE promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation, invasion, and migration through regulating miR-203/BCAT1 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6548-6560.
- [22] JING H, XIA H, QIAN M, et al. Long noncoding RNA CRNDE promotes non-small cell lung cancer progression via sponging microRNA-338-3p[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:825-833.
- [23] LI D X, FEI X R, DONG Y F, et al. The long non-coding RNA CRNDE acts as a ceRNA and promotes glioma malignancy by preventing miR-136-5p-mediated downregulation of Bcl-2 and Wnt2 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(50):88163-88178.
- [24] REN Y, HE W, CHEN W, et al. CRNDE promotes cell tongue squamous cell carcinoma cell growth and invasion through suppressing miR-384 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1):155-163.
- [25] SUN H, HE L, MA L, et al. LncRNA CRNDE promotes cell proliferation, invasion and migration by competitively binding miR-384 in papillary thyroid cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66):110552-110565.
- [26] WANG G, PAN J, ZHANG L, et al. Long non-coding RNA CRNDE sponges miR-384 to promote proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells through upregulating IRS1 [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6):e12389.
- [27] WANG H, KE J, GUO Q, et al. Long non-coding RNA CRNDE promotes the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells through miR-217/MAPK1 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):5862-5876.
- [28] XU L, ZHANG Y, ZHAO Z, et al. The long non-coding RNA CRNDE competed endogenously with miR-205 to promote proliferation and metastasis of melanoma cells by targeting CCL18 [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(18):2296-

- 2308.
 - [29] YU B, YE X, DU Q, et al. The Long Non-Coding RNA CRNDE Promotes Colorectal Carcinoma Progression by Competitively Binding miR-217 with TCF7L2 and Enhancing the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6): 2489-2502.
 - [30] ZHU L, LIU Y, CHEN Q, et al. Long-Noncoding RNA Colorectal Neoplasia Differentially Expressed Gene as a Potential Target to Upregulate the Expression of IRX5 by miR-136-5P to Promote Oncogenic Properties in Hepatocellular Carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(6): 2229-2248.
 - [31] ZHENG J, LIU X, WANG P, et al. CRNDE Promotes Malignant Progression of Glioma by Attenuating miR-384/PIWIL4/STAT3 Axis[J]. Mol Ther, 2016, 24(7): 1199-1215.
 - [32] ZHENG J, LI X D, 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.
 - [33] DU D X, LIAN D B, AMIN B H, et al. Long non-coding RNA CRNDE is a novel tumor promoter by modulating PI3K/AKT signal pathways in human gastric cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23): 5392-5398.
 - [34] JIANG H, WANG Y, AI M, et al. Long noncoding RNA CRNDE stabilized by hnRNPUL2 accelerates cell proliferation and migration in colorectal carcinoma via activating Ras/MAPK signaling pathways[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2862.
 - [35] SHAO K, SHI T, YANG Y, et al. Highly expressed lncRNA CRNDE promotes cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling in renal cell carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(12): 15997-16004.
 - [36] TANG Q, ZHENG X, ZHANG J. Long non-coding RNA CRNDE promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating PI3K/Akt/ β -catenin signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1187-1193.
 - [37] WANG Y, WANG Y, LI J, et al. CRNDE, a long-noncoding RNA, promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling[J]. Cancer Letters, 2015, 367(2): 122-128.
 - [38] YANG H Y, HUANG C P, CAO M M, et al. Long non-coding RNA CRNDE may be associated with poor prognosis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of cervical cancer cells through targeting PI3K/AKT[J]. Neoplasia, 2018, 65(6): 872-880.
 - [39] LI Z, TANG Y, XING W, et al. LncRNA, CRNDE promotes osteosarcoma cell proliferation, invasion and migration by regulating Notch1 signaling and epithelial-mesenchymal transition[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 104(1): 19-25.
- (收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-08-05)
-
- (上接第 3576 页)
- risk of distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 4537-4550.
- [6] YE S B, ZHANG H, CAI T T, et al. Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. J Pathol, 2016, 240(3): 329-340.
 - [7] YANG Y, ISHAK G M, HANSE E A, et al. MiR-135 suppresses glycolysis and promotes pancreatic cancer cell adaptation to metabolic stress by targeting phosphofructokinase-1[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 809-813.
 - [8] LANGSCH S, BAUMGARTNER U, HAEMMIG S, et al. miR-29b Mediates NF- κ B Signaling in KRAS-Induced Non-Small Cell Lung Cancers[J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 4160-4169.
 - [9] LULLA A R, SLIFKER M J, ZHOU Y, et al. miR-6883 Family miRNAs Target CDK4/6 to Induce G1 Phase Cell-Cycle Arrest in Colon Cancer Cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(24): 6902-6913.
 - [10] CELIA-TERRASSA T, LIU D D, CHOUDHURY A, et al. Normal and cancerous mammary stem cells evade interferon-induced constraint through the miR-199a-LCOR axis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(6): 711-723.
 - [11] CHU D, ZHAO Z, LI Y, et al. Increased microRNA-630 expression in gastric cancer is associated with poor overall survival[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90526.
 - [12] ZHANG S, ZHANG J Y, LU L J, et al. MiR-630 promotes epithelial ovarian cancer proliferation and invasion via targeting KLF6[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20): 4542-4547.
 - [13] ZHAO J J, CHEN P J, DUAN R Q, et al. miR-630 functions as a tumor oncogene in renal cell carcinoma[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(3): 473-478.
 - [14] ZHAO J J, CHEN P J, DUAN R Q, et al. Up-regulation of miR-630 in clear cell renal cell carcinoma is associated with lower overall survival[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 3318-3323.
 - [15] BHATTACHARYA A, SCHMITZ U, RAATZ Y, et al. miR-638 promotes melanoma metastasis and protects melanoma cells from apoptosis and autophagy[J]. Oncotarget, 2015, 6(5): 2966-2980.
- (收稿日期: 2019-02-15 修回日期: 2019-06-20)