

- (护理医学栏目编辑:王松月)

MiR-31-5p在癌症中的研究进展

(承德医学院附属医院检验科,河北承德 067000)

文章编号: 1004-6879(2024)05-0413-05

1 多种肿瘤标本中miR-31-5p的表达谱

研究发现,miR-31-5p在结直肠癌^[3-5]、口腔癌^[6-7]等癌症中高表达,在前列腺癌^[8]、肝细胞癌^[9-10]、乳腺癌^[11]等癌症中低表达。这说明miR-31-5p的表达具有一定的组织特异性,而这种特异性可能与肿瘤类型有关。此外,有研究表明,在同类型癌症中,miR-31-5p的表达也会出现相反的结果。例如,相较于正常组织或细胞,miR-31-5p在肾癌组织及细胞中低表达^[12];但是,在发生索拉非尼耐药的RCC患者血浆中,细胞外囊泡(EVs)内miR-31-5p的表达水平升高^[13]。在大多数肺癌相关的研究中,肺癌组织或细胞中表达高水平的miR-31-5p^[14-16]。进一步研究发现,miR-31主要在肺腺癌、鳞癌及大细胞神经内分泌癌等肺癌类型中高表达,而其它类型的肺癌中并未观察到miR-31表达升高。研究者通过进一步建立动物模型,观察到这种差异很有可能是由于miR-31在各组织亚型中改变了不同

的细胞信号通路,造成了不同的表型差异^[17]。另有一项研究证明,miR-31-5p在肺癌细胞或组织中低表达^[18]。上述结果表明,由于多种因素的影响,miR-31-5p的表达形成不同的表达趋势,因此,miR-31-5p在肿瘤组织或细胞中的表达模式有待于深入研究。

2 miR-31-5p在人类癌症中的生物学作用

2.1 促癌因子

2.1.1 miR-31-5p与肺癌 尽管miR-31-5p在不同的癌细胞和肿瘤亚型中表达不同,但大多数研究指出,miR-31-5p在肺癌中高表达,作为促癌因子发挥作用,通过调控TNS1/p53轴促进肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和抑制细胞的凋亡^[14]。能量代谢紊乱在癌症进展中起着关键作用,糖酵解也是大部分肿瘤细胞在有氧条件下ATP合成的一个重要方式。在肺癌细胞中,过表达的miR-31-5p抑制靶基因FIH的表达,进而激活HIF-1的活性,增加糖酵解酶的表达,促进糖酵解的发生,引发癌细胞的增殖^[15]。缺氧环境也是影响肿瘤发生发展的重要因素。研究发现,缺氧环境下,肺腺癌分泌的外泌体中miR-31-5p表达升高,并下调靶基因SATB2的表达^[19]。此外,缺氧刺激下,骨间充质干细胞(Bone mesenchymal stem cells, BMSCs)分泌的外泌体中,miR-31-5p的表达升高,并介导WDR5的活化^[20]。上述两个过程均促进上皮-间充质转化过程(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肺腺癌细胞的进展。

2.1.2 miR-31-5p与结直肠癌 细胞自噬是肿瘤抑制的重要机制,Beclin1是自噬通路的关键调节因子。研究表明,过表达VPS53上调Beclin1蛋白的表达,抑制结直肠癌细胞的增殖。VPS53是miR-31-5p的下游靶基因,miR-31-5p在结直肠癌细胞中高表达,可能通过下调VPS53来抑制Beclin1蛋白的表达,从而抑制细胞自噬,促进肿瘤细胞增殖^[3]。研究发现,miR-31-5p通过靶向TNS1和NUMB促进结肠癌的进展^[5,21]。

2.1.3 miR-31-5p与口腔癌 口腔癌是一种常见的口腔恶性肿瘤。ACOX1是一个在脂类代谢中起重要作用的抑癌基因,miR-31-5p可通过下调ACOX1的表达,对脂类代谢产生影响,从而促进口腔癌的转移与侵袭^[6]。在正常状态下,线粒体内膜上脱落的腺苷酸激酶同工酶AK2可以与凋亡诱导因子 AIF直接结合,从而导致细胞凋亡的发

生。在被miR-31-5p抑制后,AK2与AIF结合的能力会降低,它所引起的细胞凋亡过程也会受到抑制^[7]。此外,miR-31-5p可通过巨噬细胞来源的外泌体进入到口腔细胞,抑制LATS2的表达和Hippo信号通路的激活,来促进口腔鳞状细胞癌的生长^[22]。

2.2 癌症抑制因子

如前所述,miR-31-5p在不同的肿瘤中表达不同,其发挥的作用也不尽相同。研究表明,miR-31-5p也可以作为一个抑制因子,抑制癌症的进展。在前列腺癌中,miR-31-5p通过抑制14-3-3 ϵ 表达调节AKT信号通路,抑制肿瘤的进展^[8]。miR-31-5p可调控下游靶基因Sp1和PEX5的表达。Sp1基因敲除后,CyclinD1基因表达下降,导致肝癌细胞增殖受阻,细胞周期阻滞;而PEX5能够通过调控Wnt/ β -catenin信号和HR途径增强肝癌的放疗抵抗^[9-10]。过表达miR-31-5p能够抑制AKT信号通路的激活,恢复三阴性乳腺癌对紫杉醇、顺铂等药物的敏感性^[11]。miR-31-5p可通过调控TNS1、SATB2表达,抑制乳腺癌细胞生长,诱导其凋亡^[23-24]。RNA-seq结果表明,KRT6A在膀胱肿瘤组织中表达升高,促进了膀胱肿瘤的发展,而miR-31-5p则可以减轻KRT6A对肿瘤的影响^[25]。

3 miR-31-5p在人类癌症中表达的调控因素

miR-31-5p主要通过影响下游调节因子在肿瘤发生、增殖、凋亡、侵袭转移等过程中起着重要的作用。随着研究的深入,miR-31-5p的异常表达受多种上游因子调控,其中常见的是长链非编码RNA(lncRNA)和环状RNA(CircRNA),它们构成的非编码RNAs网络已成为癌症研究的新靶标。

3.1 lncRNA

越来越多的研究证实,各种lncRNA参与人类癌症中miR-31-5p的调节。lncRNA MAGI2-AS3通过调控miR-31-5p的表达抑制肺癌细胞的增殖、生长^[26]。在肺癌和结直肠癌中,miR-31-5p的表达分别被LINC00174^[27]和LINC00689^[28]抑制,通过上调LATS2的表达促进癌症的进展。而LOC554202能够上调非小细胞肺癌中miR-31的表达,通过抑制RASA1和FIH-1的表达,激活RAF-MEK-ERK和PI3K-AKT信号通路,促进吉非替尼耐药的NSCLC细胞在体外和体内的增殖^[29]。lncRNA TUG1通过抑制miR-31-

5p的表达,减轻miR-31-5p对靶基因FLOT1的抑制作用,从而促进肾细胞癌的发生^[30]。LncRNA LIFR-AS抑制miR-31-5p,上调SIDT2在甲状腺癌中的表达,并抑制甲状腺癌细胞的增殖迁移和血管生成^[31]。CASC2通过抑制miR-31-5p并上调KANK1,提高了DDP耐药口腔细胞的DDP敏感性和凋亡^[32]。在鼻咽癌中,沉默SNHG16可调节miR-31-5p/SFN轴,抑制鼻咽癌细胞生长,降低放疗抵抗^[33]。在这些研究中, lncRNA主要作为天然miRNA海绵,与miRNA结合,并竞争性地将它们与靶标隔离^[34]。然而也有研究表明, lncRNA对miR-31具有正向调节作用,提示lncRNA对miR-31的调节作用可能存在另一种方式。lncRNA可作为miRNA的转录本来源^[35],从而在某种程度上上调miRNA的表达。但是目前对此的研究甚少,其确切的作用机理尚不清楚。

3.2 CircRNA

除了LncRNA, CircRNA也可以在肿瘤中调节miR-31-5p的表达。Circ-BPTF通过下调miR-31-5p,上调RAB27A,促进膀胱癌发展^[36]。在肾癌中, Circ-0035483通过抑制miR-31-5p,调节HMGA1的表达,进而起到肿瘤启动子的作用^[37]。在结直肠癌中, Circ-DDX17可与miR-31-5p结合,调控KANK1的表达,抑制肿瘤的生长,增加5-Fu的敏感性^[38]。研究表明, Circ-000187通过靶向结合miR-31-5p,调控SP1和 TGF β /Smad2信号通路,从而影响 EMT过程及 NSCLC的发展^[39]。

4 miR-31-5p在人类癌症中的临床意义

miR-31-5p在癌症中的异常表达能发挥不同的生物学作用。此外,miR-31-5p还能作为有效的诊断和预后标志物,具有重要的临床意义。

研究表明,miR-31-5p能够与miR-345、miR-424-3p组合,对口腔癌患者进行高敏感性鉴别^[40]。miR-31在存在淋巴结转移的结直肠癌患者中表达升高,而且上调的miR-31与晚期结直肠癌患者的预后不良相关^[41],并且高miR-31-5p表达与接受西妥昔单抗治疗患者短的无进展生存期(PFS)相关^[42]。先前的研究报道,miR-31-5p在鼻咽癌及鼻咽癌放疗抵抗患者中低表达,与肿瘤的 T分期、局部有无淋巴转移相关^[43]。

5 结语

总之,miR-31-5p与癌症关系密切,在癌症的发生发展

中发挥关键作用。首先,miR-31-5p在癌症中的生物学功能具有两面性,通过调控下游因子发挥促癌和抑癌作用。其次,miR-31-5p不仅可以作为肿瘤诊断预后判断的指标,为肿瘤的生物治疗提供靶点,还可能为临床治疗提供新方向。此外,随着研究的深入,miR-31-5p与其上游的调控因子(lncRNA、CircRNA)形成的调控网络逐渐成为研究者们关注的热点。

细胞外囊泡(EVs)是细胞间通讯介质,外泌体(Exo)是细胞外囊泡中的一种亚型,研究发现,它们介导miRNA在肿瘤发展中起着重要作用^[44]。新近研究证实,miRNA-31-5p可通过细胞外囊泡及外泌体在不同的细胞间互相转移。因此,这可能成为阻断miR-31-5p发挥作用的另一个调控靶点。

虽然miR-31-5p在肿瘤领域的研究越来越深入,但是miR-31-5p对癌症的调控作用属于一种复杂网络,其本身也受多因素调控,因此,仍有很多未被阐明的机制需要我們继续探究。

参考文献

- [1] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. MiRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(14): 2628-2647.
- [2] Yu T, Ma P, Wu D, et al. Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers[J]. Biomedicine Pharmacotherapy Biomedecine Pharmacotherapie, 2018, 108: 1162-1169.
- [3] 黎爽,彭洪,龚磊,等. miR-31-5p通过VPS53介导的自噬对结直肠癌细胞增殖的影响[J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(5): 453-459.
- [4] Liu C, Wu W, Chang W, et al. miR-31-5p-DMD axis as a novel biomarker for predicting the development and prognosis of sporadic early-onset colorectal cancer[J]. Oncology Letters, 2022, 23(5): 157.
- [5] Mi B, Li Q, Li T, et al. High miR-31-5p expression promotes colon adenocarcinoma progression by targeting TNSI[J]. Aging, 2020, 12(8): 7480-7490.
- [6] Lai YH, Liu H, Chiang WF, et al. MiR-31-5p-ACOX1 Axis Enhances Tumorigenic Fitness in Oral Squamous Cell Carcinoma Via the Promigratory Prostaglandin E2[J]. Theranostics, 2018, 8(2): 486-504.
- [7] 景奉洋. MiRNA-31-5p通过调节AK2-AIF信号轴促进口腔癌进展[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.

- [8] Zhao J, Xu H, Duan Z, et al. miR-31-5p Regulates 14-3-3 ϵ to Inhibit Prostate Cancer 22RV1 Cell Survival and Proliferation via PI3K/AKT/Bcl-2 Signaling Pathway[J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12: 6679-6694.
- [9] Zhao G, Han C, Zhang Z, et al. Increased expression of microRNA-31-5p inhibits cell proliferation, migration, and invasion via regulating Sp1 transcription factor in HepG2 hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 490(2): 371-377.
- [10] Wen J, Xiong K, Aili A, et al. PEX5, a novel target of microRNA-31-5p, increases radioresistance in hepatocellular carcinoma by activating Wnt/ β -catenin signaling and homologous recombination[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5322-5340.
- [11] Shen X, Lei J, Du L. miR-31-5p may enhance the efficacy of chemotherapy with Taxol and cisplatin in TNBC[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 19(1): 375-383.
- [12] Li Y, Quan J, Chen F, et al. MiR-31-5p acts as a tumor suppressor in renal cell carcinoma by targeting cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) [J]. *Biomedicine Pharmacotherapy Biomedecine Pharmacotherapie*, 2019, 111: 517-526.
- [13] He J, He J, Min L, et al. Extracellular vesicles transmitted miR-31-5p promotes sorafenib resistance by targeting MLH1 in renal cell carcinoma[J]. *International Journal of Cancer*, 2020, 146(4): 1052-1063.
- [14] Zhu C, Wang S, Zheng M, et al. miR-31-5p modulates cell progression in lung adenocarcinoma through TNS1/p53 axis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(3): 304-314.
- [15] Zhu B, Cao X, Zhang W, et al. MicroRNA-31-5p enhances the Warburg effect via targeting FIH[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 545-556.
- [16] Chi XI, Wei LL, Bu Q, et al. Identification of high expression profiles of miR-31-5p and its vital role in lung squamous cell carcinoma: a survey based on qRT-PCR and bioinformatics analysis[J]. *Translational Cancer Research*, 2019, 8(3): 788-801.
- [17] Davenport ML, Echols JB, Silva AD, et al. miR-31 Displays Subtype Specificity in Lung Cancer[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(8): 1942-1953.
- [18] Xu H, Ma J, Zheng J, et al. MiR-31 Functions as a Tumor Suppressor in Lung Adenocarcinoma Mainly by Targeting HuR[J]. *Clinical Laboratory*, 2016, 62(4): 711-718.
- [19] Yu F, Liang M, Huang Y, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-31-5p promotes lung adenocarcinoma metastasis by negatively regulating SATB2-reversed EMT and activating MEK/ERK signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 179.
- [20] Ren J. Intermittent hypoxia BMSCs-derived exosomal miR-31-5p promotes lung adenocarcinoma development via WDR5-induced epithelial mesenchymal transition[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(4): 1399-1409.
- [21] Peng H, Wang L, Su Q, et al. MiR-31-5p promotes the cell growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting NUMB[J]. *Biomedicine Pharmacotherapy Biomedecine Pharmacotherapie*, 2019, 109: 208-216.
- [22] Yuan Y, Wang Z, Chen M, et al. Macrophage-Derived Exosomal miR-31-5p Promotes Oral Squamous Cell Carcinoma Tumourigenesis Through the Large Tumor Suppressor 2-Mediated Hippo Signalling Pathway[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2021, 17(5): 822-837.
- [23] 余杰,王咏,贾彦召,等. miR-31-5p通过调控TNS1抑制乳腺癌细胞生物学行为及放疗抵抗的分子机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(10): 1013-1020.
- [24] Luo LJ, Yang F, Ding JJ, et al. MiR-31 inhibits migration and invasion by targeting SATB2 in triple negative breast cancer[J]. *Gene*, 2016, 594(1): 47-58.
- [25] Chen Y, Ji S, Ying J, et al. KRT6A expedites bladder cancer progression, regulated by miR-31-5p[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(14): 1479-1490.
- [26] 龚年金,李光才,张明华,等. lncRNA MAGI2-AS3下调miR-31-5p抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭并促进凋亡[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(4): 204-212.
- [27] Cheng X, Sha M, Jiang W, et al. LINC00174 Suppresses Non-Small Cell Lung Cancer Progression by Up-Regulating LATS2 via Sponging miR-31-5p[J]. *Cell J*, 2022, 24(3): 140-147.
- [28] Du YL, Liang Y, Shi GQ, et al. LINC00689 participates in proliferation, chemoresistance and metastasis via miR-31-5p/YAP/ β -catenin axis in colorectal cancer[J]. *Experimental Cell Research*, 2020, 395(1): 112176.
- [29] Jing H, Shi Dai J, Wei Z, et al. Long non-coding RNA LOC554202 promotes acquired gefitinib resistance in non-small cell lung cancer through upregulating miR-31 expression[J]. *J Cancer*, 2019, 10(24): 6003-6013.
- [30] Dong L, Ying X, Qi Y, et al. Long Non-Coding RNA TUG1 Promotes Cell Proliferation and Inhibits Cell Apoptosis, Autophagy in Clear Cell Renal Cell Carcinoma via MiR-31-5p/FLOT1 Axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5857-5868.
- [31] Yi D, Zhang D, He J. Long non-coding RNA LIFR-AS1 suppressed

- the proliferation, angiogenesis, migration and invasion of papillary thyroid cancer cells via the miR-31-5p/SIDT2 axis[J]. Cell Cycle, 2021, 20(24): 2619-2637.
- [32] Wang J, Jia J, Zhou L. Long non-coding RNA CASC2 enhances cisplatin sensitivity in oral squamous cell cancer cells by the miR-31-5p/KANK1 axis[J]. Neoplasia, 2020, 67(6): 1279-1292.
- [33] Zhang W, Zhou X, Tang Z, et al. Knockdown of lncRNA SNHG16 Attenuates the Proliferation and Radioresistance of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Mediating miR-31-5p/SFN Axis[J]. Radiation Research, 2022, 199(2): 124-131.
- [34] Alkan AH, Akgül B. Endogenous miRNA Sponges[J]. Methods in Molecular Biology, 2022, 2257: 91-104.
- [35] Dykes IM, Emanuelli C. Transcriptional and Post-transcriptional Gene Regulation by Long Non-coding RNA[J]. Genomics, Proteomics Bioinformatics, 2017, 15(3): 177-186.
- [36] Bi J, Liu H, Cai Z, et al. Circ-BPTF promotes bladder cancer progression and recurrence through the miR-31-5p/RAB27A axis[J]. Aging, 2018, 10(8): 1964-1976.
- [37] Liu Z, Wang R, Zhu G. Circ-0035483 Functions as a Tumor Promoter in Renal Cell Carcinoma via the miR-31-5p-Mediated HMGA1 Upregulation[J]. Cancer Management and Research, 2021, 13: 693-706.
- [38] Ren TJ, Liu C, Hou JF, et al. CircDDX17 reduces 5-fluorouracil resistance and hinders tumorigenesis in colorectal cancer by regulating miR-31-5p/KANK1 axis[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(4): 1743-1754.
- [39] Wu D, Chen T, Zhao X, et al. HIF1 α -SP1 interaction disrupts the circ-0001875/miR-31-5p/SP1 regulatory loop under a hypoxic microenvironment and promotes non-small cell lung cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 156.
- [40] Scholtz B, Horváth J, Tar I, et al. Salivary miR-31-5p, miR-345-3p, and miR-424-3p Are Reliable Biomarkers in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. Pathogens, 2022, 11(2): 229.
- [41] Kubota N, Taniguchi F, Nyuya A, et al. Upregulation of microRNA-31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer[J]. Oncology Letters, 2020, 19(4): 2685-2694.
- [42] Kiss I, Mlcochova J, Bortlíček Z, et al. Efficacy and Toxicity of Panitumumab After Progression on Cetuximab and Predictive Value of MiR-31-5p in Metastatic Wild-type KRAS Colorectal Cancer Patients[J]. Anticancer Research, 2016, 36(9): 4955-4959.
- [43] Yi SJ, Liu P, Chen BL, et al. Circulating miR-31-5p may be a potential diagnostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma[J]. Neoplasia, 2019, 66(5): 825-829.
- [44] Cao H, Zhang P, Yu H, et al. Extracellular Vesicles-Encapsulated miR-153-3p Potentiate the Survival and Invasion of Lung Adenocarcinoma[J]. Molecules and Cells, 2022, 45(6): 376-387.

(收稿日期:2023-11-06)

糖尿病脑病发病机制的研究进展

杨世瑜¹, 肖雨¹, 高思齐¹, 李继安², 邱昌龙², 储金秀^{1*}

(1. 华北理工大学基础医学院/河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北唐山 063210;

2. 华北理工大学中医学院/河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室)

关键词: 糖尿病脑病; 认知功能障碍; 胰岛素抵抗; 研究进展

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)05-0417-05

随着对糖尿病及其并发症研究的不断深入,人们发现糖尿病与人类认知功能障碍之间存在明显的关联。因此,医学界提出了糖尿病脑病(Diabetic encephalopathy,

DE)这一概念。DE是糖尿病诱导中枢神经系统损伤所致最常见的并发症之一,会导致大脑神经元结构和功能受损、神经生理改变进而出现认知功能障碍^[1]。随着全球

资助项目: 河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目(H2023209038); 科技部对发展中国家科技援助项目(KY201904005); 河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2022141)

* 通讯作者