

# MicroRNA-24的研究进展

刘懿霄, 马韵, 龙喜带

**背景资料**  
MicroRNA(miRNA, miR)是一种内源性、非编码蛋白质的小分子单链RNA, 长度为18-24个核苷酸, 与组织器官发育、细胞增殖、分化和凋亡以及肿瘤的发生发展有关。miR-24为其中一员, 考虑与多种疾病的发生有关。

刘懿霄, 马韵, 广西医科大学附属肿瘤医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021  
龙喜带, 上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科 上海市 200127  
刘懿霄, 主要从事临床病理的研究。  
作者贡献分布: 本文综述由刘懿霄完成; 马韵与龙喜带审校。  
通讯作者: 马韵, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院病理科。  
yunandama@hotmail.com  
联系电话: 0771-5332699  
收稿日期: 2014-05-27 修回日期: 2014-07-25  
接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-11-28

## Progress in research of microRNA-24

Yi-Xiao Liu, Yun Ma, Xi-Dai Long

Yi-Xiao Liu, Yun Ma, Department of Pathology, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Xi-Dai Long, Department of Liver Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China  
Correspondence to: Yun Ma, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yunandama@hotmail.com  
Received: 2014-05-27 Revised: 2014-07-25  
Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-11-28

## Abstract

MicroRNAs are endogenous, small, and non-coding RNAs of 18-24 nucleotides in length that regulate tissue/organ development, cell growth, differentiation, and apoptosis and play an essential role in the development and progression of tumors. This paper will discuss the biological characteristics of microRNA-24 and its biological role in tumors and non-tumor diseases, with an aim to provide new clues to disease diagnosis and treatment to reduce the mortality of patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA-24; Cell cycle; Cell differentiation; Tumor

Liu YX, Ma Y, Long XD. Progress in research of microRNA-24. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(33): 5106-5113 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5106.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5106>

## 摘要

MicroRNA(miRNA, miR)是一种内源性、非编码蛋白质的小分子单链RNA, 长度为18-24个核苷酸, 与组织器官发育、细胞增殖、分化和凋亡以及肿瘤的发生发展有关。本文主要对miR-24的生物学特性与其在肿瘤及非肿瘤性疾病中可能发挥的调节作用作一综述, 可为临床诊断和治疗方面提供新的线索, 以降低患者的病死率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: MicroRNA-24; 细胞周期; 细胞分化; 肿瘤

**核心提示:** MicroRNA-24与组织器官发育、细胞增殖、分化和凋亡以及肿瘤的发生发展有关。

刘懿霄, 马韵, 龙喜带. MicroRNA-24的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5106-5113 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5106.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5106>

## 0 引言

MicroRNA, 又称miRNA(miR), 小分子RNA, 是一种机体内源性表达的, 高度保守的非编码蛋白质的小分子单链RNA, 长度为18-24个核苷酸<sup>[1,2]</sup>. 最初是在研究果蝇发育的调控过程中发现, 为lin-4和lin-7, 近些年发现的miRNA种类越来越多, 已有两千余种<sup>[3,4]</sup>. miRNA基因存在于细胞核内, 在RNA聚合酶II的作用下转录成为初级microRNA(pri-miRNA), 之后被Drosha(RNaseIII酶)剪切成前体miRNA(pre-miRNA)<sup>[5]</sup>. 这时的pre-miRNA具有发卡结构, 在RAN-GTP酶和膜转运蛋白exportin5的协助下被转运到细胞质中<sup>[6]</sup>. 在胞质中pre-

**同行评议者**  
赵春玲, 副教授,  
潍坊医学院细胞  
生物学教研室

miRNA被Dicer酶进一步剪切成小片段的成熟miRNA<sup>[7]</sup>. 成熟的miRNA与沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合形成miRISC复合物, 再与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)剪辑配对, 降解mRNA或阻断其翻译, 抑制蛋白质合成<sup>[7,8]</sup>. 有文献预测miRNA可以调控机体内20%-30%的基因<sup>[9]</sup>.

大量证据<sup>[7]</sup>表明miRNA参与组织器官发育、细胞增殖、分化、凋亡以及肿瘤的发生发展. 其有50%分布在与癌症相关的基因组区域或脆性位点<sup>[10]</sup>且在维持癌细胞的稳态过程中有重要作用<sup>[11]</sup>. miRNA在多种癌组织中表达异常, 可能为原癌基因, 也可能为抑癌基因<sup>[10,12,13]</sup>. 另有研究表明, miRNA的失调不仅与肿瘤有关, 还可能与神经系统疾病、心血管系统疾病等有关<sup>[1]</sup>. 近期有研究报道miR-24可能参与肿瘤的发生发展, 并可能与预后有关<sup>[11,14,15]</sup>. 本文主要对miR-24的生物学特性与其在肿瘤及非肿瘤性疾病中可能发挥的调节作用作一综述, 可为临床诊断和治疗提供新的线索, 以降低患者的病死率.

## 1 miR-24的结构及功能

**1.1 miR-24基因的结构** 2001年, Lagos-Quintana等<sup>[16]</sup>发现miR-24, 鉴定出其序列为5'-UGG-CUCAGUUCAGCAGGAACAG-3'. 在这之后Mourelatos等<sup>[17]</sup>也做了相关的miR-24进展性研究. 有文献报道人类miR-24包括两种, 即miR-24-1和miR-24-2, 基因位置分别在9q22和19p13<sup>[18]</sup>. 在人类基因中, miR-24-1与miR-23b、miR-27b位置相邻, 形成一个基因簇, 而miR-24-2同miR-23a、miR-27a形成另一个基因簇. 而在小鼠中, 编码miR-24-1和2的染色体分别位于第8号和13号染色体<sup>[19]</sup>, 这一发现为我们通过动物模型研究miR-24的作用提供了理论依据. Gu等<sup>[20]</sup>发现miR-24不仅出现在不同部位的脂肪组织, 在不同的组织中也表达. Kim等<sup>[21]</sup>通过检测家猪的miRNA, 证实了miR-24在家猪多种组织中表达. Gibcus等<sup>[18]</sup>指出miR-24多表达在人体正常组织如脂肪组织、乳腺、肾脏以及分化的骨骼肌肉中. 这些结果表明, miR-24广泛存在于哺乳动物体内, 在多种组织中发挥其生物学功能.

**1.2 miR-24的功能** miR-24表达异常不仅可导致

肿瘤的发生发展, 还与多种非肿瘤性疾病如神经系统疾病、心血管系统疾病有关. 其调控机制主要表现在以下两个方面.

**1.2.1 miR-24可以调控细胞周期:** 细胞增殖过程中主要通过G<sub>1</sub>/S和G<sub>2</sub>/M两个限制点保证细胞复制的准确性. 当细胞受损时, 细胞周期会调控限制点, 适当延长细胞的G<sub>1</sub>和/或G<sub>2</sub>期, 保证细胞在有丝分裂前完成修复及复制, 维持基因组稳定性. 当细胞受到的损伤超过细胞修复能力时会导致基因组不稳, 大大增加细胞癌变的可能性<sup>[22]</sup>. 因此, 细胞周期在细胞增殖和凋亡中的调控作用对于基因组稳定性的维持具有重大意义.

有文献<sup>[23]</sup>表明, miR-24可通过间接抑制CHEK1(其参与G<sub>2</sub>-M限制点)、BRCA1(可激活双链断裂修复)、CDKN1B(周期依赖性激酶阻滞基因, 抑癌基因)和VHL(抑癌基因)的方式在细胞内高表达, 影响细胞周期, 与肿瘤的发生、发展有密切关系. Chen等<sup>[24]</sup>的研究表明miR-24是一种神经胶质瘤基因, 在神经胶质细胞瘤中通过β-catenin/TCF-4调节ST7L基因表达, 促进细胞增殖和浸润. Lal等<sup>[25,26]</sup>发现, miR-24在多种细胞的终末分化过程中上调, 可抑制细胞周期的进程. 他不仅可以抑制一些调节细胞周期的基因如MYC、E2F2以及他们的下游基因, 还可以通过间接下调MCM4、MCM10、RRM2、PCNA等基因来调控细胞进程.

Mishra等<sup>[27]</sup>通过研究结肠癌中miR-24的表达, 提出miR-24可通过与二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的3'UTR结合, 抑制DHFR的翻译, 从而抑制细胞增殖. Fas相关因子1(Fas-associated factor1, FAF-1)广泛存在于人体组织中, 属于肿瘤坏死因子, 其过表达会促进细胞凋亡, 下调有助于肿瘤发生. Qin等<sup>[28]</sup>在对DU-145、HGC-27、MGC-803和HeLa细胞研究发现, 抑制miR-24的表达后FAF-1表达增加, 细胞增殖受到抑制.

肝细胞核因子4α(hepatic nuclear factor 4 alpha, HNF4α)属于细胞核受体超家族成员, 他在肝脏的发育、肝细胞分化成熟过程中起重要调控作用. HNF4α可阻断肝纤维化、肝硬化、肝癌等疾病进程, 有改善肝脏功能的作用. Takagi等<sup>[29]</sup>研究发现在肝癌的发生过程中miR-24主要通过下调HNF4α的各种靶基因如细胞色素

**研发前沿**  
目前研究热点为miR-24在不同疾病中的表达情况, 但详细机制仍需继续研究.

**相关报道**  
miR-24在多种肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病中表达情况各有不同,甚至在不同的癌中作用相反。

P4507A1和8B1从而下调其表达,继而缩短细胞S期,促进细胞增殖,诱发癌变。

**1.2.2 miR-24与细胞分化有关:** miR-24广泛存在于哺乳动物中,现已有文章报道,miR-24可参与许多系统的细胞分化,如神经系统、骨骼系统、肌肉系统和血液系统等。Fukuda等<sup>[30]</sup>在通过基因芯片研究了神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y中180种人类miRNA的表达水平,发现在组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, TPA)刺激后,有12种miRNA表达上调,包括miR-24。经过软件预测靶基因后,他们发现miR-24可作用于*Notch1*基因,参与Notch信号通路,影响神经细胞的分化。因此可判断miR-24与神经细胞分化有关。

近期有文献表明,在诱导成骨分化的过程中miR-24的表达水平呈下降趋势。Li等<sup>[31]</sup>通过基因芯片的方式检测BMP-2诱导成骨细胞分化的过程中miR-24的表达,验证了这一结论。Os-kowitz等<sup>[32]</sup>在诱导人骨髓间充质干细胞成骨分化的实验中,也发现了这一点。但miR-24调控成骨细胞分化的详细机制目前尚未见有报道。孙鹏等<sup>[33]</sup>实验发现,在BMP-2的诱导下成骨细胞渐渐分化成熟的过程中,miR-24的表达是逐渐降低的。并且检测转染miR-24的细胞中成骨细胞分化的标志-碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性时,发现ALP活性降低。总之,这些文献证明了miR-24在细胞成骨分化中发挥了重大作用。

Sun等<sup>[19]</sup>发现肌原细胞中miR-24的表达情况为已分化的细胞高于未分化的细胞。他们观察到当细胞内miR-24过表达时,肌细胞生成素、 $\alpha$ -肌动蛋白和肌肉生长标志物-骨骼肌肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)表达上调,肌管形成加速。当用转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )处理miR-24过表达的细胞时,3种上调的物质都会受到抑制。进一步研究发现,miR-24启动子区有Smad蛋白结合位点,TGF- $\beta$ 1可跟*Smad3*基因相互结合,抑制miR-24的转录,进而影响肌原细胞分化。

Long等<sup>[34]</sup>为了研究miRNA在各个造血细胞系中的表达情况,他们检测了包括miR-24在内的13种miRNA,发现miR-24在网织红细胞、血小板、粒细胞、单核细胞、B和T淋巴细胞中的表达水平各不相同,这一结果表明了

miR-24可能在造血干细胞分化的过程中发挥不同的作用。

## 2 miR-24在多种肿瘤中的表达及作用机制

**2.1 miR-24与肝细胞癌** 越来越多的文献表明,miR-24与肝癌的发生有关<sup>[35-39]</sup>。黄力等<sup>[40]</sup>通过高通量miRNA芯片技术筛选出与肝癌相关的一些miRNA,发现miR-24与肝癌相关且miR-24低表达的肝癌患者肝移植术后易复发。他们收集患者的临床病理资料,密切随访,对患者进行生存分析,且运用多种实验技术,如qRT-PCR分析miR-24的表达水平,研究miR-24在肝移植术后复发中的作用机制。他们观察到易复发、生存率差的患者miR-24表达水平皆较低。进一步研究发现肝癌中miR-24下调可能使得MT1-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达增加,继而作用于其下游靶基因,促进肿瘤内的血管增生,最终导致肿瘤复发。Han等<sup>[14]</sup>利用基因芯片技术研究了18种miRNA在肝癌患者中的表达情况发现,包括miR-24在内的6种miRNA表达上调,他们运用qRT-PCR的技术进一步检测这些上调的miRNA,得到结论:miR-24与肝癌有关,并且可以作为肝癌的一个独立预后因素。

Takagi等<sup>[29]</sup>的研究发现miR-24通过下调HNF4 $\alpha$ 的各种靶基因,如细胞色素P4507A1和8B1,促进细胞增殖。miR-24与miR-124、白介素-6R(interleukin-6R, IL-6R)、信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、miR-629组成炎症反馈回路,一旦该回路被激活,HNF4 $\alpha$ 会受到抑制,诱发肝癌<sup>[36]</sup>。有文献表明,病毒感染与肝癌的形成密切相关。Meta分析结果表明,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染均为我国原发性肝癌发生的独立危险因素,并且双重感染大会大增加发生原发性肝癌的危险性<sup>[41-43]</sup>。Liu等<sup>[38]</sup>研究表明miR-24可参与HCV感染人体的过程,与肝癌发生密切相关。芳香烃受体核易位蛋白(aryl hydrocarbon-receptor nuclear translocator, ARNT)是一种多功能核内转录因子,可通过调节肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和运动能力发挥对肝癌的抑制作用<sup>[44]</sup>。Oda等<sup>[39]</sup>指出在人体肝脏细胞内,miR-24的表达可下调ARNT并影响其下游基因的表达,参与肝癌的



肿瘤化进程。

**2.2 miR-24与胃癌** Tsukamoto等<sup>[45]</sup>和Tchernitsa等<sup>[46]</sup>应用基因芯片技术对胃癌miRNA表达谱进行分析,发现其在胃癌组织中的表达水平是上调的。陈宗科等<sup>[47]</sup>应用qRT-PCR技术检测miR-24在人正常胃黏膜细胞株、4株人胃癌细胞株以及胃癌组织和癌旁组织中的表达水平,研究miR-24是否胃癌肿瘤化进程有关。结果表明miR-24在胃癌组织的表达高于癌旁组织,其与胃癌的肿瘤化进程有关。

*P16(INK4a)*基因为抑癌基因,主要调控细胞周期,其失活的主要原因为DNA发生甲基化<sup>[48]</sup>。DNA甲基化主要出现在胃癌形成的早期阶段,因此P16可能成为胃癌早期诊断的分子标志物<sup>[49]</sup>。Lal等<sup>[26]</sup>通过软件预测miR-24的靶基因为*P16*,他们通过qRT-PCR、Western blot等实验方法研究miR-24对P16的调控作用,发现miR-24可通过抑制P16 mRNA的转录下调*P16*基因,从而诱发胃癌。

有文献指出,凋亡调控相关基因*FAF1*在胃癌组织中低表达,并且与印戒细胞癌密切相关<sup>[50]</sup>。Qin等<sup>[28]</sup>研究发现*FAF1*是miR-24的重要靶基因,在胃癌中miR-24与*FAF1*呈负相关,miR-24可与*FAF1*的编码序列结合,下调*FAF1*,抑制细胞凋亡。以上实验结果表明,miR-24在胃癌中作为一种原癌基因,促进细胞增殖,参与胃癌的肿瘤化进程。

**2.3 miR-24与结肠癌** 近年研究<sup>[51]</sup>表明,野生型*P53*基因是一种抑癌基因,可诱导细胞凋亡、细胞分化及DNA修复。*P53*基因活化对细胞的影响主要表现在两方面,一是使细胞周期停在G<sub>1</sub>或G<sub>2</sub>期,保证受损的DNA修复完全;二是诱发细胞凋亡,清除变异细胞<sup>[52,53]</sup>。但是正常组织和细胞中的P53非常不稳定,易发生突变导致细胞无限增殖从而诱发癌症<sup>[54]</sup>。二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)也与DNA合成和修复有关,并优先在增殖的细胞内合成, DHFR表达增加时可促进细胞增殖,诱发结肠癌。

Mishra等<sup>[27]</sup>检测了结肠癌患者肿瘤组织中miR-24的表达水平后发现,癌组织中miR-24的表达低于癌旁组织,可能起到抑癌基因的作用。细胞内的miR-24与3'UTR结合,靶向抑制DHFR的表达,进而抑制结肠癌细胞的增殖。在细胞内,miR-24还可通过与野生型P53诱导的TP53和P21蛋白相作用,表达增加,抑制细胞增

殖;在P53缺失的细胞中,即使无*P21*基因参与,miR-24也可诱导细胞周期阻滞,发挥抑制作用。因此,综上所述,miR-24在结肠癌细胞中高表达,具有抗增殖作用。

**2.4 miR-24在不同肿瘤中表达情况不同** 大量文献表明,miR-24可参与多种肿瘤的肿瘤化进程。2005年,Cheng等<sup>[55]</sup>为了研究miRNA在特定的细胞通路中所起的作用,运用反义分子抑制miRNA活性的方式鉴定了miRNA的生物学功能,他们发现在宫颈癌Hela细胞中,抑制miR-24可使细胞显著增殖。郭艳等<sup>[56]</sup>应用qPCR技术检测到癌组织中miR-24的表达较正常组织明显下调。他们通过构建野生型和突变型S100A8-3'-UTR荧光报告素酶载体与pre-miR-24一起共转染于喉癌的Hep2细胞系中,通过检测miR-24并进行体外侵袭实验分析其对细胞侵袭能力的影响,结果表明,喉癌miR-24靶向结合于*S100A8*基因3' UTR位点并转录,下调S100A8的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭。以上实验结果表明,miR-24可作为一种抑癌基因,抑制细胞增殖,促进凋亡。

但是这一结论在肺癌中却得到相反的结果,抑制miR-24表达的肺癌细胞增殖也受到抑制<sup>[57]</sup>,提示miR-24具有促进细胞生长,抑制凋亡的作用。Qin等<sup>[28]</sup>发现在前列腺癌细胞中,miR-24可通过抑制*FAF1*的表达抑制细胞凋亡。Liu等<sup>[58]</sup>应用qRT-PCR检测6例舌鳞状细胞癌患者肿瘤组织中miR-24的表达,结果发现其表达水平明显增高。最近Lin等<sup>[59]</sup>研究发现miR-24可能通过靶向*p57(KIP2)*基因促进肿瘤细胞的生长。miR-24在口腔鳞状细胞癌中表达升高,敲除内源性的miR-24后,癌细胞的增殖受到抑制,而导入外源性的miR-24则促进癌细胞的生长。

### 3 miR-24在非肿瘤疾病中的表达及作用机制

已有文献指出,miRNA的失调不仅与肿瘤有关,还可能与神经系统疾病、心血管系统疾病等有关<sup>[1]</sup>。

Fukuda等<sup>[30]</sup>研究表明miR-24可作用于*Notch1*基因,影响Notch信号通路,影响神经细胞的分化,参与神经系统疾病的发生和发展。

2006年, van Rooij等<sup>[60]</sup>发现心肌肥大过程中miR-24上调,并且过表达miR-24后也可以诱导出心肌肥大的模型,他们不仅在心肌肥大的小鼠模型中检测出高表达的miR-24,还应用North-

**应用要点**  
miR-24作用机制的新进展将为科研和临床防治疾病提供新的思路。

**同行评价**  
文章介绍miR-24的结构与功能、在肿瘤及非肿瘤性疾病中的研究状况,对于深入研究miR-24的生物学功能及作用机制能提供有价值的线索。

ern blot技术在原发性心脏衰竭终末期的患者心脏组织中检测到高表达的miR-24。这些结果表明miR-24在心肌细胞内的高表达可导致心肌细胞的形态学改变,进而证实miR-24可促进心肌细胞生长。

Khan等<sup>[61]</sup>发现热休克诱导的心肌缺血再灌注的小鼠心肌组织中miR-24显著增高,而对此种小鼠注射分离出的miR-24时,相比对照组,心肌梗死梗死面积显著缩小。他们进一步研究发现,注射外源性miR-24后,前凋亡蛋白Caspases1、Caspases2、Bid、Bcl-10、Trp53和Fas1等含量下降,但是抗凋亡蛋白Bag-3和Prdx2的量明显增加。这个实验进一步证实了miR-24可抑制心肌细胞凋亡。Fiedler等<sup>[62]</sup>观察到心肌缺血时心脏血管内皮细胞内miR-24上调。MiR-24通过下调内皮细胞富集的转录因子GATA2和p21激活激酶PAK4,诱导内皮细胞凋亡,阻止基底膜内皮毛细血管网形成,并抑制细胞从血管内皮细胞球体发芽,血管生成受阻。在斑马鱼胚胎中进行的实验进一步证明miR-24过表达或沉默miR-24的靶基因都会影响血管的生成。

当然,miR-24在细胞内的作用并不是简单的表达上调就可以发挥促进增殖或促进凋亡的作用。李东峰<sup>[63]</sup>通过靶基因预测软件分析得到了miR-24的两个靶基因:*BCL2L2*和*BCL2L11*,他们分别编码Bcl-w和Bim两种线粒体凋亡通路中的蛋白。其中Bcl-w为抑制凋亡的蛋白,Bim可激活凋亡。有很多研究表明,低氧主要通过线粒体途径引起原代培养心肌细胞凋亡<sup>[64,65]</sup>。他们观察到miR-24 mimic能抑制低氧诱导的心肌细胞的凋亡程度,但是转染miR-24 inhibitor对心肌细胞凋亡的抑制作用不明显,只是细胞活力降低,损伤程度加重。这一现象表明,miR-24可能延缓了低氧培养细胞凋亡的整个进程。他可能在调控Bim的同时也调控抗凋亡蛋白Bcl-w,但最后表现出来的是总体的综合效果。可见miR-24对细胞的影响是非常复杂的。

#### 4 结论

miRNA是当今的热门话题,随着越来越多的miRNA被发现和鉴定,其在生命活动中发挥的作用渐渐被公开。miR-24是小分子RNA家族的一员,大量文献证明了他细胞的生长、分化、凋亡及肿瘤发展等过程中起到重要而复杂的

的调控作用。miR-24不仅可以作为恶性肿瘤的一个独立的预后因素,还对许多疾病的治疗具有重大意义。因此,进一步探究miR-24的功能,努力发现和完善细胞内的信号转导通路,更大程度地揭示生命活动的过程,对于人类进步是十分必要的。

#### 5 参考文献

- 1 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 2 van Rooij E. The art of microRNA research. *Circ Res* 2011; 108: 219-234 [PMID: 21252150 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227496]
- 3 Bahadori M. New Advances in RNAs. *Arch Iran Med* 2008; 11: 435-443 [PMID: 18588377]
- 4 Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 3509-3512 [PMID: 15867338 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0298]
- 5 Han J, Lee Y, Yeom KH, Nam JW, Heo I, Rhee JK, Sohn SY, Cho Y, Zhang BT, Kim VN. Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex. *Cell* 2006; 125: 887-901 [PMID: 16751099 DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.043]
- 6 Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303: 95-98 [PMID: 14631048 DOI: 10.1126/science.1090599]
- 7 Filipowicz W. RNAi: the nuts and bolts of the RISC machine. *Cell* 2005; 122: 17-20 [PMID: 16009129 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.023]
- 8 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]
- 9 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 10 Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302: 1-12 [PMID: 16989803 DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.08.028]
- 11 Xie Y, Tobin LA, Camps J, Wangsa D, Yang J, Rao M, Witas E, Awad KS, Yoo N, Ried T, Kwong KF. MicroRNA-24 regulates XIAP to reduce the apoptosis threshold in cancer cells. *Oncogene* 2013; 32: 2442-2451 [PMID: 22733138 DOI: 10.1038/onc.2012.258]
- 12 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460 DOI: 10.1073/pnas.0510565103]
- 13 Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 369-378 [PMID: 20012925]

- DOI: 10.1007/s10555-009-9188-5]
- 14 Han ZB, Zhong L, Teng MJ, Fan JW, Tang HM, Wu JY, Chen HY, Wang ZW, Qiu GQ, Peng ZH. Identification of recurrence-related microRNAs in hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Mol Oncol* 2012; 6: 445-457 [PMID: 22552153 DOI: 10.1016/j.molonc.2012.04.001]
- 15 Srivastava N, Manvati S, Srivastava A, Pal R, Kalaiarasan P, Chattopadhyay S, Gochhait S, Dua R, Bamezai RN. miR-24-2 controls H2AFX expression regardless of gene copy number alteration and induces apoptosis by targeting antiapoptotic gene BCL-2: a potential for therapeutic intervention. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R39 [PMID: 21463514 DOI: 10.1186/bcr2861]
- 16 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858 [PMID: 11679670 DOI: 10.1126/science.1064921]
- 17 Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, Sharma A, Charroux B, Abel L, Rappsilber J, Mann M, Dreyfuss G. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes Dev* 2002; 16: 720-728 [PMID: 11914277 DOI: 10.1101/gad.974702]
- 18 Gibcus JH, Tan LP, Harms G, Schakel RN, de Jong D, Blokzijl T, Möller P, Poppema S, Kroesen BJ, van den Berg A. Hodgkin lymphoma cell lines are characterized by a specific miRNA expression profile. *Neoplasia* 2009; 11: 167-176 [PMID: 19177201]
- 19 Sun Q, Zhang Y, Yang G, Chen X, Zhang Y, Cao G, Wang J, Sun Y, Zhang P, Fan M, Shao N, Yang X. Transforming growth factor-beta-regulated miR-24 promotes skeletal muscle differentiation. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: 2690-2699 [PMID: 18353861 DOI: 10.1093/nar/gkn032]
- 20 Gu Z, Eleswarapu S, Jiang H. Identification and characterization of microRNAs from the bovine adipose tissue and mammary gland. *FEBS Lett* 2007; 581: 981-988 [PMID: 17306260 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.01.081]
- 21 Kim J, Cho IS, Hong JS, Choi YK, Kim H, Lee YS. Identification and characterization of new microRNAs from pig. *Mamm Genome* 2008; 19: 570-580 [PMID: 18548309 DOI: 10.1007/s00335-008-9111-3]
- 22 曹亚. 细胞周期与肿瘤. 国外医学(生理、病理科学与临床分册) 2002; 22: 103-105
- 23 Chhabra R, Dubey R, Saini N. Cooperative and individualistic functions of the microRNAs in the miR-23a~27a~24-2 cluster and its implication in human diseases. *Mol Cancer* 2010; 9: 232 [PMID: 20815877 DOI: 10.1186/1476-4598-9-232]
- 24 Chen L, Zhang A, Li Y, Zhang K, Han L, Du W, Yan W, Li R, Wang Y, Wang K, Pu P, Jiang T, Jiang C, Kang C. MiR-24 regulates the proliferation and invasion of glioma by ST7L via  $\beta$ -catenin/Tcf-4 signaling. *Cancer Lett* 2013; 329: 174-180 [PMID: 23142218 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.025]
- 25 Lal A, Navarro F, Maher CA, Maliszewski LE, Yan N, O'Day E, Chowdhury D, Dykxhoorn DM, Tsai P, Hofmann O, Becker KG, Gorospe M, Hide W, Lieberman J. miR-24 Inhibits cell proliferation by targeting E2F2, MYC, and other cell-cycle genes via binding to "seedless" 3'UTR microRNA recognition elements. *Mol Cell* 2009; 35: 610-625 [PMID: 19748357 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.08.020]
- 26 Lal A, Kim HH, Abdelmohsen K, Kuwano Y, Pullmann R, Srikantan S, Subrahmanyam R, Martindale JL, Yang X, Ahmed F, Navarro F, Dykxhoorn D, Lieberman J, Gorospe M. p16(INK4a) translation suppressed by miR-24. *PLoS One* 2008; 3: e1864 [PMID: 18365017]
- 27 Mishra PJ, Song B, Mishra PJ, Wang Y, Humeniuk R, Banerjee D, Merlino G, Ju J, Bertino JR. MiR-24 tumor suppressor activity is regulated independent of p53 and through a target site polymorphism. *PLoS One* 2009; 4: e8445 [PMID: 20041160 DOI: 10.1371/journal.pone.0008445]
- 28 Qin W, Shi Y, Zhao B, Yao C, Jin L, Ma J, Jin Y. miR-24 regulates apoptosis by targeting the open reading frame (ORF) region of FAF1 in cancer cells. *PLoS One* 2010; 5: e9429 [PMID: 20195546 DOI: 10.1371/journal.pone.0009429]
- 29 Takagi S, Nakajima M, Kida K, Yamaura Y, Fukami T, Yokoi T. MicroRNAs regulate human hepatocyte nuclear factor 4alpha, modulating the expression of metabolic enzymes and cell cycle. *J Biol Chem* 2010; 285: 4415-4422 [PMID: 20018894 DOI: 10.1074/jbc.M109.085431]
- 30 Fukuda Y, Kawasaki H, Taira K. Exploration of human miRNA target genes in neuronal differentiation. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2005; (49): 341-342 [PMID: 17150773 DOI: 10.1093/nass/49.1.341]
- 31 Li Z, Hassan MQ, Volinia S, van Wijnen AJ, Stein JL, Croce CM, Lian JB, Stein GS. A microRNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13906-13911 [PMID: 18784367 DOI: 10.1073/pnas.0804438105]
- 32 Oskowitz AZ, Lu J, Penforis P, Ylostalo J, McBride J, Flemington EK, Prockop DJ, Pochampally R. Human multipotent stromal cells from bone marrow and microRNA: regulation of differentiation and leukemia inhibitory factor expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 18372-18377 [PMID: 19011087 DOI: 10.1073/pnas.0809807105]
- 33 孙鹏. miR-24在人骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用机制研究. 天津: 天津医科大学, 2012
- 34 Long XD, Yao JG, Zeng Z, Ma Y, Huang XY, Wei ZH, Liu M, Zhang JJ, Xue F, Zhai B, Xia Q. Polymorphisms in the coding region of X-ray repair complementing group 4 and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 171-181 [PMID: 23390017 DOI: 10.1002/hep.26311]
- 35 Martin EC, Elliott S, Rhodes LV, Antoon JW, Fewell C, Zhu Y, Driver JL, Jodari-Karimi M, Taylor CW, Flemington EK, Beckman BS, Collins-Burow BM, Burow ME. Preferential star strand biogenesis of pre-miR-24-2 targets PKC-alpha and suppresses cell survival in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2014; 53: 38-48 [PMID: 22911661 DOI: 10.1002/mc.21946]
- 36 Hatziapostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, Drakaki A, Poultsides GA, Jaeger SA, Ogata H, Karin M, Struhl K, Hadzopoulou-Cladaras



- M, Iliopoulos D. An HNF4 $\alpha$ -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell* 2011; 147: 1233-1247 [PMID: 22153071 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.043]
- 37 Gougelet A, Colnot S. MicroRNA-feedback loop as a key modulator of liver tumorigenesis and inflammation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 440-444 [PMID: 23382622 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.440]
  - 38 Liu X, Wang T, Wakita T, Yang W. Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells. *Virology* 2010; 398: 57-67 [PMID: 20006370 DOI: 10.1016/j.virol.2009.11.036]
  - 39 Oda Y, Nakajima M, Mohri T, Takamiya M, Aoki Y, Fukami T, Yokoi T. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator in human liver is regulated by miR-24. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 260: 222-231 [PMID: 22387692]
  - 40 黄力, 韩中博, 樊军卫, 彭志海. MicroRNA-24在肝癌肝移植术后肿瘤复发中的作用机制研究. 2012中国器官移植大会(福建厦门), 2012: 1
  - 41 罗瑞虹, 赵志新, 周旭毓, 崇雨田, 姚集鲁. 中国人群HBV感染与原发性肝癌关系病例对照研究的Meta分析. *热带医学杂志* 2005; 5: 419-423, 449
  - 42 彭仙娥, 林建银, 林万松, 林旭. 中国人群HBV和HCV双重感染与肝细胞癌关系的Meta分析. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 89-92, 104
  - 43 周旭毓, 方积乾. Gibbs抽样在HBV、HCV感染与肝癌关系的病例-对照研究meta分析中的应用. *中山大学学报(医学科学版)* 2002; 23: 165-169
  - 44 梁英. 芳香烃受体核易位蛋白ARNT对肝癌生长和侵袭转移的影响. 上海: 复旦大学, 2009
  - 45 Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349 [PMID: 20215506]
  - 46 Tchernitsa O, Kasajima A, Schäfer R, Kuban RJ, Ungethüm U, Györfy B, Neumann U, Simon E, Weichert W, Ebert MP, Röcken C. Systematic evaluation of the miRNA-ome and its downstream effects on mRNA expression identifies gastric cancer progression. *J Pathol* 2010; 222: 310-319 [PMID: 20726036]
  - 47 陈宗科, 秦蓉, 储婧, 王娜娜. miR-24和miR-22在胃癌中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2013; 48: 167-171
  - 48 Ding Y, Le XP, Zhang QX, Du P. Methylation and mutation analysis of p16 gene in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 423-426 [PMID: 12632489]
  - 49 Kanyama Y, Hibi K, Nakayama H, Kodera Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Detection of p16 promoter hypermethylation in serum of gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2003; 94: 418-420 [PMID: 12824886 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01457.x]
  - 50 Bjørling-Poulsen M, Seitz G, Guerra B, Issinger OG. The pro-apoptotic FAS-associated factor 1 is specifically reduced in human gastric carcinomas. *Int J Oncol* 2003; 23: 1015-1023 [PMID: 12963981]
  - 51 Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456 [PMID: 2046748 DOI: 10.1038/351453a0]
  - 52 Tullo A, D'Erchia AM, Sbisà E. Methods for screening tumors for p53 status and therapeutic exploitation. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 289-301 [PMID: 12779005 DOI: 10.1586/14737159.3.3.289]
  - 53 Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408: 307-310 [PMID: 11099028 DOI: 10.1038/35042675]
  - 54 Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 531-539 [PMID: 2832726]
  - 55 Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 1290-1297 [PMID: 15741182]
  - 56 郭艳, 刘佳, 尚超, 孙开来, 富伟能. 喉癌中MicroRNA-24(miR-24)转录后下调炎症因子S100A8的表达并促进Hep2细胞侵袭. 中国遗传学会第八次代表大会暨学术讨论会(中国重庆), 2008: 1
  - 57 Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9: 189-198 [PMID: 16530703 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025]
  - 58 Liu X, Wang A, Heidbreder CE, Jiang L, Yu J, Kolokythas A, Huang L, Dai Y, Zhou X. MicroRNA-24 targeting RNA-binding protein DND1 in tongue squamous cell carcinoma. *FEBS Lett* 2010; 584: 4115-4120 [PMID: 20816961 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.08.040]
  - 59 Lin SC, Liu CJ, Lin JA, Chiang WF, Hung PS, Chang KW. miR-24 up-regulation in oral carcinoma: positive association from clinical and in vitro analysis. *Oral Oncol* 2010; 46: 204-208 [PMID: 20138800 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.12.005]
  - 60 van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 18255-18260 [PMID: 17108080 DOI: 10.1073/pnas.0608791103]
  - 61 Khan AA, Betel D, Miller ML, Sander C, Leslie CS, Marks DS. Transfection of small RNAs globally perturbs gene regulation by endogenous microRNAs. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 549-555 [PMID: 19465925 DOI: 10.1038/nbt0709-671a]
  - 62 Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, Gupta SK, Lorenzen J, Hartmann D, Galuppo P, Kneitz S, Pena JT, Sohn-Lee C, Loyer X, Soutschek J, Brand T, Tuschl T, Heineke J, Martin U, Schulte-Merker S, Ertl G, Engelhardt S, Bauersachs J, Thum T. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 720-730 [PMID: 21788589]
  - 63 李东峰. MicroRNA-24抑制低氧诱导心肌细胞凋亡的初步研究. 上海: 第二军医大学, 2009

- 64 Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, Usheva A, Izumo S. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation. *Circ Res* 2000; 87: 118-125 [PMID: 10903995 DOI: 10.1161/01.RES.87.2.118]
- 65 Robertson JD, Orrenius S. Molecular mechanisms of apoptosis induced by cytotoxic chemicals. *Crit Rev Toxicol* 2000; 30: 609-627 [PMID: 11055838 DOI: 10.1080/10408440008951122]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.