

# MicroRNA与胆管癌研究进展

陈强, 李文岗

陈强, 李文岗, 福建医科大学附属厦门第一医院肝胆胰血管外科 福建省厦门市 316003

福建省自然科学基金资助项目, No. 2009D014

作者贡献分布: 本文综述由陈强完成; 李文岗审核。

通讯作者: 李文岗, 副教授, 361003, 福建省厦门市, 福建医科大学附属厦门第一医院肝胆胰血管外科。lwg11861@163.com

电话: 0592-2137280

收稿日期: 2009-09-16 修回日期: 2009-10-22

接受日期: 2009-10-26 在线出版日期: 2010-02-28

## Advances in understanding the relationship between microRNAs and cholangiocarcinoma

Qiang Chen, Wen-Gang Li

Qiang Chen, Wen-Gang Li, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic-Vascular Surgery, the First Hospital of Xiamen Affiliated to the Fujian Medical University, Xiamen 316003, Fujian Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Fujian Province, No. 2009D014

Correspondence to: Associate Professor Wen-Gang Li, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic-Vascular Surgery, the First Hospital of Xiamen Affiliated to the Fujian Medical University, Xiamen 361003, Fujian Province, China. lwg11861@163.com

Received: 2009-09-16 Revised: 2009-10-22

Accepted: 2009-10-26 Published online: 2010-02-28

### Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of short non-coding RNAs widely distributed in plants and animals. They can inhibit the expression of protein-coding genes by binding to the 3' UTR of mRNAs and inducing either translational repression or mRNA degradation. It has been demonstrated that miRNAs play important roles in regulating cell proliferation, apoptosis and differentiation. In addition, miRNAs can function as oncogenes or tumor suppressor genes and are therefore closely associated with oncogenesis. This review will focus on the biogenesis, silencing mechanism, and biological function of miRNAs, and their roles in the development and progression of cholangiocarcinoma.

Key Words: MicroRNA; Oncogene; Tumor suppressor gene; Cholangiocarcinoma

Chen Q, Li WG. Advances in understanding the relationship between microRNAs and cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(6): 563-567

### 摘要

MicroRNA(miRNA)是一类新发现的、非编码的、大小约为22个核苷酸,参与转录后基因调控的RNA,广泛存在于动植物中。研究已经证实,miRNA在细胞的增殖、凋亡、分化、个体发育等方面发挥着巨大作用,另外miRNA与肿瘤的发生和发展密切相关,发挥着癌基因或抑癌基因的作用。本文主要介绍miRNA的产生、作用机制、生物功能以及在胆管癌的发生和发展中的作用。

关键词: MicroRNA; 癌基因; 抑癌基因; 胆管癌

陈强, 李文岗. MicroRNA与胆管癌研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(6): 563-567

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/563.asp>

### 0 引言

MicroRNA(miRNA)是一种长度约为22个核苷酸大小,参与转录后基因调控的非编码RNA,广泛的存在于真核生物中<sup>[1]</sup>。1993年, Lee等从线虫(*Caenorhabditis elegans*)中发现了第一个miRNA lin-4, 他通过碱基配对的方式结合到靶mRNA lin-14的3'端非翻译区(3'UTR), 抑制lin-14的翻译, 从而影响线虫的形态发育; 2000年, Reinhart等在研究线虫的发育调控中又发现了另一个具有转录后调控功能的miRNA let-7, 从而拉开了miRNA的研究序幕<sup>[2,3]</sup>。随后, 研究发现miRNA不仅对生物的发育周期具有调控作用, 而且在细胞的增殖、凋亡、分化、代谢等过程中发挥着重要作用<sup>[4-6]</sup>, 另外miRNA的异常表达与多种癌症的发生有着密切的关系<sup>[7]</sup>。胆管癌是一种来源于肝内或肝外胆管上皮的恶性肿瘤, 过去曾被认为是少见病, 但近年来随着影像诊断技术的发展, 胆管癌的检出率不断增多, 在肝脏原发性肿瘤中, 胆管癌的发病率仅次于肝癌<sup>[8]</sup>。胆管癌预后很差, 在全部癌症死者中占2.88%-4.65%<sup>[9]</sup>,

### ■背景资料

胆管癌是一种来源于肝内或肝外胆管上皮的恶性肿瘤, 过去曾被认为是少见病, 但近年来随着影像诊断技术的发展, 胆管癌的检出率不断增多, 在肝脏原发性肿瘤中, 胆管癌的发病率仅次于肝癌。胆管癌预后很差, 在全部癌症死者中占2.88%-4.65%, 并且已经成为肝内原发肿瘤导致患者死亡的第一位肿瘤。目前, 唯一治愈性治疗为手术切除或肝移植, 而靶向治疗目前仍处于研究中, 近些年的研究表明miRNA在胆管癌的发生及发展中起着重要作用。

### ■同行评议者

邵升, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院肝胆外科

## ■ 研发前沿

miRNA在胆管癌的发生发展中发挥着重要作用,随着越来越多的miRNA引起研究人员的关注,将会发现更多与胆管癌发生发展相关的miRNA,这些将为胆管癌的诊断提供新的思路,也为胆管癌的靶向治疗提供新的药物靶点。

并且已经成为肝内原发肿瘤导致患者死亡的第一位肿瘤<sup>[8]</sup>。目前,唯一治愈性治疗为手术切除或肝移植,而靶向治疗目前仍处于研究中,近些年的研究表明miRNA在胆管癌的发生及发展中起着重要作用,因此本文就miRNA的产生、作用机制、功能及其与胆管癌的关系和目前的研究进展综述如下。

## 1 miRNA的研究概况

**1.1 miRNA的产生** miRNA基因通常是由RNA聚合酶II转录,命名为pri-miRNA的初级转录物(具有5'端的帽子结构和3'端PolyA),在miRNA基因转录过程中一些转录因子可结合到miRNA基因上游的特异位点来影响miRNA基因的表达。随后, pri-miRNA通过两次剪切产生成熟的miRNA。动物pri-miRNA的第一次剪切位于细胞核内,经核酸酶RNase III Drosha和辅助因子DGCR8作用产生大小约70个核苷酸组成的一种不完全配对茎环结构的miRNA前体,称为pre-miRNA; pre-miRNA由Ran-GTP依赖性核浆转运蛋白Exportin5转移至细胞质内进行第2次剪切,由核酸酶RNaseIII Dicer及其协同因子TRBP及PACT将其茎环结构剪切成约22个核苷酸的双链RNA片段,即成熟的miRNA和其互补序列所组成的二聚体<sup>[10,11]</sup>。

**1.2 miRNA作用机制及生物功能** miRNA双体中成熟miRNA会选择性地整合入RNA诱导沉默复合体(RNA induced silencing complex, RISC)中识别靶基因,而另一条会快速降解。然后, miRISC复合体依据miRNA与其靶基因序列的互补性高低分为两种作用模式:植物的miRNA通常与其靶基因序列精密互补,可直接通过RNA干扰机制导致靶基因的降解<sup>[12]</sup>;而动物miRNA一般与靶基因互补性较差,他们主要是通过一种目前还不清楚的机制导致蛋白质合成受阻<sup>[13]</sup>,最终达到对靶基因表达负调控的功能。

miRNA的靶基因多种多样<sup>[14]</sup>,在机体的整个生理过程中都参与调控作用。动物模型研究已经表明miRNA的表达具有时间性和组织特异性,暗示他们在组织和器官的发育、功能发挥及维持等过程中存在重要的调控作用。如在线虫中最早发现的lin-4和let-7两个miRNA,他们通过调控lin-14、lin-28及lin-41等基因来影响线虫的幼体发育<sup>[12,15,16]</sup>;果蝇中的miRNA bantam可通过作用于hid基因来促进细胞的增殖、抑制细胞凋亡,从而调控机体的发育<sup>[4]</sup>;在哺乳动

物中miRNA对组织分化的调控也有重要的作用,研究表明miR-181可调节造血干细胞的分化<sup>[17]</sup>, miR-223对粒细胞生成具有调控作用<sup>[18]</sup>, miR-1及miR-133可促进成肌细胞的增殖和肌形成<sup>[19]</sup>, miR-143可调控脂肪细胞的分化<sup>[20]</sup>。此外, miRNA在保持细胞体内平衡方面也具有调节作用,如miR-15a和miR-16通过作用于抗凋亡基因Bcl-2来诱导细胞的凋亡<sup>[21]</sup>, miR-21通过下调与凋亡相关基因的表达来抑制细胞的凋亡<sup>[21,22]</sup>。最近研究还表明, miRNA在机体的免疫功能方面也有重要调控作用,如miR-155和miR-125b可调节脂多糖诱导的机体内毒素休克<sup>[23]</sup>, Akt1可通过调控miRNA的表达水平来影响巨噬细胞在脂多糖刺激下的炎症反应<sup>[24]</sup>。

总之, miRNA具有广泛的生物学功能, miRNA的表达异常不仅影响着机体正常的生长发育,而且与机体多种癌症的发生密切相关<sup>[7]</sup>。

**1.3 miRNA与肿瘤** miRNA作为基因表达的负调控因子,其不仅可以下调抑癌基因的表达,同样可以抑制癌基因的表达,因此miRNA在机体平衡癌基因及抑癌基因的表达方面有着重要作用,当与抑癌基因相关的miRNA表达异常增多时或者与癌基因有关的miRNA表达明显下调时将会导致机体产生癌变。通过对结肠癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌及乳腺癌等多种癌组织中的217个miRNA的表达情况进行研究表明,癌变组织中的多种miRNA表达异常下调<sup>[25]</sup>,此外Volinia等<sup>[26]</sup>检测了乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌及胃癌等6种实体瘤的228个miRNA表达情况,发现26个miRNA的表达异常增多,而17个miRNA的表达明显减少。因此, miRNA对肿瘤的形成具有双重作用,一方面可作为癌基因发挥作用,如miR-21可通过抑制TPM1(Tropomyosin 1)来促进细胞的生长<sup>[27]</sup>, miR-20a及miR-106对RB1及TGFB2等抑癌基因的表达具有抑制作用<sup>[26]</sup>,研究表明这类miRNA在肿瘤组织中呈不同程度的高表达<sup>[26,28]</sup>;另一方面具有抑癌基因的作用,如miR-15a及miR-16可作用于抗凋亡基因Bcl-2来诱导细胞的凋亡<sup>[21]</sup>, Let-7可负调控癌基因RAS的表达来抑制细胞的增殖<sup>[29,30]</sup>,而这类miRNA在肿瘤组织中表达将被抑制<sup>[29,31]</sup>。

## 2 miRNA在胆管癌发生发展中的作用

最近研究表明,多种miRNA在胆管癌细胞或组织中表达水平有不同程度的上调或下调(表1)<sup>[32-35]</sup>,但是癌组织样品与胆管癌细胞株中miRNA的表

表 1 肝内胆管癌或胆管癌细胞中异常表达的miRNA

	胆管癌组织 <sup>a</sup>	胆管癌细胞 <sup>b</sup>		
		Mz-ChA-1	TFK	KMCH
上调	miR-106a、miR-224、miR-374、miR-193、miR-15a、miR-21、miR-25、miR-130b、miR-17-5p、miR-331、miR-19a、miR-142-3p、miR-223、miR-324-5p、miR-20、miR-17-3p、miR-15b、miR-106b、miR-103、miR-107、miR-93、miR-27a	miR-200b、miR-21、miR-23a、miR-141、miR-27a		
下调	miR-198、miR-302b、miR-204、miR-337、miR-371、miR-302d、miR-200c、miR-184、miR-338、miR-185、miR-320、miR-373、miR-98、miR-214、miR-145、miR-222、miR-328、let-7b、miR-197、let-7a、miR-560、miR-370、miR-188、miR-662、miR-191、miR-512-3p、miR-520e、miR-513、miR-494	miR-125a、miR-31、miR-95、miR-29		

<sup>a</sup>胆管癌组织与正常组织的比较; <sup>b</sup>三株胆管癌细胞与胆管细胞的比较。

达谱截然不同,这可能是由于样品的来源不同所致,通过这一现象可以揭示miRNA的异常表达与胆管癌的发生发展密切相关。下面介绍与胆管癌发生发展比较密切的几种miRNA。

**2.1 miR-21** 研究表明miR-21在多种恶性肿瘤中的表达异常<sup>[28,34,36,37]</sup>,进一步的研究揭示了多种抑癌基因是miR-21直接的靶基因,如TPM1, PDCD4(programmed cell death 4), maspin及PTEN(phosphatase and tensin homolog)等<sup>[38]</sup>,通过对这些基因表达的抑制不仅利于肿瘤的生长,而且对肿瘤的侵袭与转移也有重要的作用。另外,研究发现 miR-21对Bcl-2的表达也具有调控作用,当miR-21表达受到抑制时将降低细胞Bcl-2的表达,从而提高细胞凋亡<sup>[39]</sup>。表1中显示了miR-21在胆管癌组织和三种胆管癌细胞中都有高表达,说明miR-21对胆管癌的发生可能存在密切联系。最近的研究表明了miRNA-21在胆管癌中的高表达将抑制PDCD4及TIMP3(Tissue inhibitor of metalloproteinases 3)等抑癌基因的表达<sup>[34]</sup>,另外也可有效地抑制PTEN的表达<sup>[32]</sup>,而当miR-21表达受抑制时将导致胆管癌细胞对抗肿瘤药物-吉西他滨(Gemcitabine)敏感度的提高<sup>[32]</sup>。

**2.2 miR-200** miR-200家族包括miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141及miR-429等五个成员,研究认为miR-200家族可通过抑制ZEB1及ZEB2的表达来增强E-钙黏附蛋白(E-cadherin)的表达,从而在上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中有着重要作用<sup>[40]</sup>,进一步研究表明高转移乳腺癌细胞株(4TO7)中的miR-200家族及E-cadherin低表达,

从而促进了细胞的转移和侵袭<sup>[41]</sup>。然而,在胆管癌细胞中研究认为,miR-200家族中的miR-141及miR-200b存在过表达<sup>[32]</sup>。miR-141的靶基因为CLOCK, CLOCK在调节机体生理节律中起着重要作用,另外也可以作为抑癌基因来抑制细胞分裂并促进细胞凋亡<sup>[32]</sup>,因此miR-141可能通过抑制CLOCK的表达来促进胆管癌细胞增殖;miR-200b的靶基因是PTPN12(protein tyrosine phosphatase, non receptor type 12), PTPN12能够通过抑制c-Abl及Src去磷酸化来抑制Ras通路从而达到抑癌作用,所以miR-200b表达的抑制将导致胆管癌细胞耐药性的降低<sup>[32]</sup>。

**2.3 let-7a** 最初研究表明let-7在线虫的发育中起着重要调控作用<sup>[3]</sup>,随着研究的深入发现let-7在肺癌、结肠癌及胃癌等多种癌组织中表达降低<sup>[42-44]</sup>,表明let-7的功能抑制可能与肿瘤的发生、发展密切相关。通过表1可知,胆管癌组织中let-7a及let-7b的表达被下调,而研究认为癌基因HMGA2(high mobility group A2)是let-7的靶基因,let-7可通过下调HMGA2的表达而抑制肺癌细胞的增殖<sup>[45]</sup>,由此可推测let-7可能在胆管癌的发生过程中起到抑癌作用。然而, Meng等研究发现IL-6(interleukin-6)过表达的胆管癌细胞中let-7的表达被上调,进一步研究表明抑癌基因NF-2(neurofibromatosis 2)是let-7a的靶基因,由于NF-2是Stat-3的负调控子,因此let-7a通过下调NF-2的表达而提高Stat-3通路的活性,使IL-6过表达的胆管癌细胞抗药性增强<sup>[46]</sup>。由此推测,let-7对不同状态下的胆管癌可能表现不同的调控作用,而let-7所表现出的这种双重作用的机制

#### ■相关报道

近些年来的研究还发现,miR-29、miR-204、miR-320及miR-370在胆管癌的发生发展中也具有调控作用。



### ■同行评价

本文选题新颖,参考文献引用合理,具有较好的可读性。

可能是由于IL-6对DNA甲基化转移酶DNMT-1活性的调控所致<sup>[47]</sup>,但还需要进一步的研究。

2.4 其他miRNA 近些年来研究还发现,miR-29、miR-204、miR-320及miR-370在胆管癌的发生发展中也具有调控作用<sup>[33,48,49]</sup>。miR-29及miR-320的表达在胆管癌细胞或组织中被抑制,进一步的研究表明,Bcl-2家族中抗凋亡基因Mcl-1是miR-29及miR-320的靶基因<sup>[33,48]</sup>,Mcl-1在胆管癌细胞的抗凋亡过程中起着重要作用<sup>[50]</sup>,胆管癌细胞中miR-29或miR-320的表达上调会降低Mcl-1的表达从而导致细胞耐药性的降低<sup>[33,48]</sup>。miR-204在胆管癌组织的表达也被下调,研究发现miR-204可抑制Bcl-2的表达,从而提高细胞的抗药性<sup>[33]</sup>。另外,研究还发现IL-6可降低胆管癌细胞中miR-370的表达,而miR-370对癌基因MAP3K8(mitogen-activated protein kinase kinase 8)具有负调控作用,因此这有利于IL-6促进胆管癌细胞的生长<sup>[49]</sup>。

### 3 结论

miRNA在胆管癌的发生发展中发挥着重要作用,随着越来越多的miRNA引起研究人员的关注,将会发现更多与胆管癌发生发展相关的miRNA,这些将为胆管癌的诊断提供新的思路,也为胆管癌的靶向治疗提供新的药物靶点。

### 4 参考文献

- Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906
- Brennecke J, Hipfner DR, Stark A, Russell RB, Cohen SM. bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene *hid* in *Drosophila*. *Cell* 2003; 113: 25-36
- Xu P, Vernooy SY, Guo M, Hay BA. The *Drosophila* microRNA *Mir-14* suppresses cell death and is required for normal fat metabolism. *Curr Biol* 2003; 13: 790-795
- Chen X. A microRNA as a translational repressor of *APETALA2* in *Arabidopsis* flower development. *Science* 2004; 303: 2022-2025
- Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer. *Annu Rev Med* 2009; 60: 167-179
- Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and

- pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806-813
- 郭仁宣. 胆道肿瘤外科学. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002: 258-259
- Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 3509-3512
- 方福德. microRNA的研究方法与应用. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 2-4
- Rhoades MW, Reinhart BJ, Lim LP, Burge CB, Bartel B, Bartel DP. Prediction of plant microRNA targets. *Cell* 2002; 110: 513-520
- Seggerson K, Tang L, Moss EG. Two genetic circuits repress the *Caenorhabditis elegans* heterochronic gene *lin-28* after translation initiation. *Dev Biol* 2002; 243: 215-225
- Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003; 115: 787-798
- Moss EG, Lee RC, Ambros V. The cold shock domain protein LIN-28 controls developmental timing in *C. elegans* and is regulated by the *lin-4* RNA. *Cell* 1997; 88: 637-646
- Slack FJ, Basson M, Liu Z, Ambros V, Horvitz HR, Ruvkun G. The *lin-41* RBCC gene acts in the *C. elegans* heterochronic pathway between the *let-7* regulatory RNA and the LIN-29 transcription factor. *Mol Cell* 2000; 5: 659-669
- Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004; 303: 83-86
- Fazi F, Rosa A, Fatica A, Gelmetti V, De Marchis ML, Nervi C, Bozzoni I. A microcircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulates human granulopoiesis. *Cell* 2005; 123: 819-831
- Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, Conlon FL, Wang DZ. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet* 2006; 38: 228-233
- Esau C, Kang X, Peralta E, Hanson E, Marcusson EG, Ravichandran LV, Sun Y, Koo S, Perera RJ, Jain R, Dean NM, Freier SM, Bennett CF, Lollo B, Griffey R. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2004; 279: 52361-52365
- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13944-13949
- Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6029-6033
- Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, Fabbri M, Alder H, Liu CG, Calin GA, Croce CM. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007; 179: 5082-5089
- Androulidaki A, Iliopoulos D, Arranz A, Doxaki C, Schworer S, Zacharioudaki V, Margioris AN, Tsichlis PN, Tsatsanis C. The kinase Akt1 controls macrophage response to lipopolysaccharide by regulating microRNAs. *Immunity* 2009; 31: 220-231
- Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR,

- Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838
- 26 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
- 27 Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem* 2007; 282: 14328-14336
- 28 Dillhoff M, Liu J, Frankel W, Croce C, Bloomston M. MicroRNA-21 is overexpressed in pancreatic cancer and a potential predictor of survival. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2171-2176
- 29 Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005; 120: 635-647
- 30 Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, Byrom M, Kelnar K, Ovcharenko D, Wilson M, Wang X, Shelton J, Shingara J, Chin L, Brown D, Slack FJ. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer Res* 2007; 67: 7713-7722
- 31 Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15524-15529
- 32 Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, Jiang J, Schmittgen TD, Patel T. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006; 130: 2113-2129
- 33 Chen L, Yan HX, Yang W, Hu L, Yu LX, Liu Q, Li L, Huang DD, Ding J, Shen F, Zhou WP, Wu MC, Wang HY. The role of microRNA expression pattern in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2009; 50: 358-369
- 34 Selaru FM, Olaru AV, Kan T, David S, Cheng Y, Mori Y, Yang J, Paun B, Jin Z, Agarwal R, Hamilton JP, Abraham J, Georgiades C, Alvarez H, Vivekanandan P, Yu W, Maitra A, Torbenson M, Thuluvath PJ, Gores GJ, LaRusso NF, Hruban R, Meltzer SJ. MicroRNA-21 is overexpressed in human cholangiocarcinoma and regulates programmed cell death 4 and tissue inhibitor of metalloproteinase 3. *Hepatology* 2009; 49: 1595-1601
- 35 Kawahigashi Y, Mishima T, Mizuguchi Y, Arima Y, Yokomuro S, Kanda T, Ishibashi O, Yoshida H, Tajiri T, Takizawa T. MicroRNA profiling of human intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines reveals biliary epithelial cell-specific microRNAs. *J Nippon Med Sch* 2009; 76: 188-197
- 36 Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7065-7070
- 37 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647-658
- 38 Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo YY. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008; 18: 350-359
- 39 Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY. miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 2007; 26: 2799-2803
- 40 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601
- 41 Korpel M, Lee ES, Hu G, Kang Y. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem* 2008; 283: 14910-14914
- 42 Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004; 64: 3753-3756
- 43 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 903-906
- 44 Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, Uetake H, Sugihara K, Mori M. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 microRNA family. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2334-2340
- 45 Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev* 2007; 21: 1025-1030
- 46 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Smith H, Ueno Y, Patel T. The MicroRNA let-7a modulates interleukin-6-dependent STAT-3 survival signaling in malignant human cholangiocytes. *J Biol Chem* 2007; 282: 8256-8264
- 47 Hodge DR, Xiao W, Clausen PA, Heidecker G, Szyf M, Farrar WL. Interleukin-6 regulation of the human DNA methyltransferase (HDNMT) gene in human erythroleukemia cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 39508-39511
- 48 Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, Gores GJ. mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. *Oncogene* 2007; 26: 6133-6140
- 49 Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, Smith H, Patel T. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene* 2008; 27: 378-386
- 50 Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Kaufmann SH, Gores GJ. Interleukin-6 contributes to Mcl-1 up-regulation and TRAIL resistance via an Akt-signaling pathway in cholangiocarcinoma cells. *Gastroenterology* 2005; 128: 2054-2065

编辑 李军亮 电编 何基才