

miR-331在人类癌症中的研究进展

云赫¹, 冯卫^{2*}, 薛飞²

¹内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学第二附属医院创伤外科中心A区, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月18日

摘要

非编码RNA (ncRNA)领域在了解疾病的发病机制以及认识其靶向性(尤其是癌症治疗)的方面取得了重大进展。ncRNAs是一个庞大的RNA家族, 其中microRNAs (miRNAs)是一种缺乏编码蛋白的内源性RNA。目前, miRNA在癌症的发病和发展过程中所发挥的作用已被广泛的研究所发现。本综述的重点是miR-331在癌症中的作用及其与肿瘤进展的关系。miR-331同时具有致癌和抑癌功能, 大多数实验与该miRNA的促肿瘤功能一致。miR-331对于代谢重编程至关重要, 并可诱导糖酵解以促进肿瘤进展。miR-331通过影响某一关键蛋白或基因表达, 调节细胞凋亡途径来影响细胞凋亡。miR-331刺激EMT机制, 从而提高肿瘤转移。miR-331的调控使肿瘤具有一定的抗化学治疗和放射治疗的能力。越来越多的证据揭示了miR-331作为一种生物标志物的作用, 因为它存在于血清和外泌体中, 以便对癌症的诊断及预后进行评估。

关键词

微小核糖核酸, 非编码RNA, 耐药性

Advances in miR-331 Research in Human Cancer

He Yun¹, Wei Feng^{2*}, Fei Xue²

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Area A of Trauma Surgery Center, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 18th, 2024

Abstract

The field of non-coding RNAs (ncRNAs) has made significant progress in understanding the pa-

*通讯作者。

文章引用: 云赫, 冯卫, 薛飞. miR-331 在人类癌症中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2916-2926.

DOI: 10.12677/acm.2024.142413

thogenesis of diseases and recognizing their targeting, especially for cancer therapy. ncRNAs are a large family of RNAs, of which microRNAs (miRNAs) are endogenous RNAs that lack coding proteins. miRNAs have been extensively investigated for their roles in the development of cancer. Role in cancer development and progression has been extensively investigated and discovered. The focus of this review is on the role of miR-331 in cancer and its relationship with tumor progression. miR-331 has both oncogenic and oncostatic functions, and most experiments are consistent with a pro-tumorigenic function of this miRNA. miR-331 is essential for metabolic reprogramming and induces glycolysis for tumor progression. miR-331 affects apoptotic pathways by influencing the expression of a key protein or gene and regulation of the apoptotic pathway to influence apoptosis. miR-331 stimulates the EMT mechanism, which enhances tumor metastasis. miR-331 regulation provides tumors with some resistance to chemotherapy and radiation therapy. Increasing evidence reveals the role of miR-331 as a biomarker as it is present in serum and exosomes for diagnostic and prognostic evaluations of cancer.

Keywords

MicroRNA, Non-Coding RNA, Drug Resistance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

细胞内有一种不编码蛋白质、在细胞内产生的独特类型的 RNA 分子，用于与进化、组织发育、胚胎发生等事件有关的生物学功能，包括增殖、分化、凋亡等。这些 RNA 分子被称为非编码 RNA，并将调控功能显示在细胞中。根据长 22~200 个核苷酸的大小，可将 ncRNAs 分为两种：短(miRNAs)和长(ncRNAs)。通过靶向 3'翻译区抑制 mRNA 的翻译过程，内源性 miRNA 可以影响转录后平上的基因表达 [1] [2] [3]。各 miRNA 有互补的区域，负责结合目标 mRNA 实现精细调控作用的基因表达[4]。miRNAs 能够调控其他转录本的原因之一是它们的种子序列的长度较短[5]。由于 miRNA 具有多效性的功能，因此它们是肿瘤治疗中非常值得期待的对象。越来越多的证据表明，每一种核糖核酸(miRNA)都能在单一癌症中同时发挥致癌和抑癌的效果[6] [7] [8] [9] [10]。本综述的目的是基于目前的研究，探讨 miR-331 在调节肿瘤进展和影响癌症标志物中的作用(表 1)。

Table 1. Summary of the role of miR-331 in regulating the progression of various cancers

表 1. miR-331 在调节各种癌症进展中的作用总结

癌症类型	分子途径	结果	参考文献
子宫内膜癌	miR-331-3p/昼夜节律	miR-331-3p 过度表达会对时钟水平造成影响。miR-331-3p 可能参与了 HTT 表达的降低。	[11]
胰腺癌	miR-331-3p/SCARA5-FAK	SCARA5 的表达被 miR-331-3p 抑制，进一步激活 FAK 通路，对 PC 的进展进行抑制。	[12]
头颈部癌	miR-331-3p/SNHG20	Her2 在 SNHG20 与 has-miR-331-3p 相互作用下被激活，增加了癌症进展	[13]

续表

骨肉瘤	miR-331-3p/MGAT1	miR-331-3p/MGAT1 轴抑制 WNT/ β -Catenin 通路和 EMT, 使 OS 细胞的恶性表型减少。miR-331-3p 抑制 MGAT1 的表达, Bcl-2/Bax 通路导致细胞凋亡增加	[14]
前列腺癌	circSPON2/miR-331-3p	在 Circspon2/MIR-331-3P 轴的调控下, PRMT5 通过抑制 CAMK2N1 的转录, 加剧了 PCA 的进展。	[15]
多发性骨髓瘤	circPSAP/miR-331-3p	circPSAP 作为 miR-331-3p 海绵, 通过调节 HDAC4 的表达影响 MM 进展。	[16]
乳腺癌	miR-331-3p/SNHG20	SNHG20 与 has-miR-331-3p 共表达, 通过坏死促进肿瘤的发展。	[17]
乳腺癌	miR-331/lncRNA ANCR	LncRNA ANCR 通过靶向结合 miR-331 并抑制其表达来发挥抗肿瘤作用。	[18]
卵巢癌	miR-331-3p/ FZD4	Hsa_circ_0004712 下调通过介导 miR-331-3p/FZD4 通路抑制 OC 的恶性发展。	[19]
结直肠癌	linc01184-miR-331-HER2-Akt/ERK1/2	miR-331 的表达被 linc01184 抑制, 上调 HER2, 激活 Akt/ERK1/2 信号, 增加 CRC 进展。	[20]
肝细胞癌	COPZ1/EFTUD2/miR-331-3p	miR-331-3p 在 HCC 中表达上调, 并显示出对 HCC 有良好的预后和诊断性能。	[21]
胰腺癌	miR-331-3p/ST7L	miR-331-3p 抑制 ST7L, 促进 PC 细胞增殖和 emt 介导的转移。	[22]
胰腺癌	miR-331-3p/ST7L/Wnt/b-catenin	miR-331-3p 通过 ST7L 激活 Wnt/b-catenin 信号通路, 从而促进了耐药性。	[23]
三阴性乳腺癌	miR-331-3p/NRP2	过表达 miR-331-3p 在抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、增加细胞凋亡的同时, 使三阴性乳腺癌细胞中 NRP2 的 mRNA 和蛋白质水平降低。	[24]
多发性骨髓瘤	UCA1/miR-331-3p/JAK2/STAT3/IL6R	UCA1 海绵化 miR-331-3p 激活 JAK2/STAT3 信号通路, 增强表达 IL6R, 推动肿瘤进展。	[25]
肝细胞癌	E2F1/MiR-331-3p	miR-331-3p 下调 E2F1, 促进 HCC 细胞的增殖和迁移。	[26]
非小细胞肺癌	miR-331-3p/Rac1/PAK1/ β -catenin/ErbB2、VAV2	miR-331-3p 通过 Rac1/PAK1/ β -catenin 轴靶向 ErbB2 和 VAV2, 抑制 EMT。	[27]
胃癌	circCACTIN/TGFBR1/miR-331-3p	circCACTIN/miR-331-3p/TGFBR1 轴通过内源性 RNA(ceRNA)竞争机制影响 GC 的进展。	[28]
神经胶质母细胞瘤	GAPLINC/miR-331-3p	GAPLINC 作为 GBM 中的致癌 lncRNA, 通过负调控 miR-331-3p, 促进肿瘤进展。	[29]
宫颈癌	XLOC_006390/miR-331-3p	XLOC_006390 作为 ceRNA, 反向调控 miR-331-3p 的表达, 促进宫颈癌肿瘤的进展。	[30]
非小细胞肺癌	circ_0001649/ miR-331-3p	circ_0001649 作为 miR-331-3p 的海绵调节 NSCLC 细胞的生长和转移。	[31]

2. miR-331 在人类癌症中的应用综述

2.1. 子宫内膜癌

子宫内膜癌(EC)是世界上妇科最常见的癌症之一。最近发现, 子宫内膜癌与时钟、CSNK1D、NPAS2

和 *PER3* 表达的变化有关。这些基因的表达变化可能会破坏子宫内膜癌细胞的昼夜节律，这主要是与某些 miRNAs 的活性有关。其中时钟基因的表达可能会因为 miR-331-3p 的过度表达而中断，从而引起子宫内膜癌的发生和恶化[11]。此外，miR-331-3p 亦能靶向 *PRKCA*，对子宫内膜癌细胞的生长以及转移产生影响。除了 miRNA 的作用外，上皮-间充质转化(EMT)也是一种重要的分子重编程过程，它是癌细胞迁移的关键所在。EMT 可以响应来自肿瘤微环境的信号，是由许多信号通路的协作产生的，其中包括 Wnt 通路。在子宫内膜癌中，miR-331-3p 的表达水平对 Wnt 通路的活性具有重要影响。具体来说，miR-331-3p 可以抑制 Wnt 通路中的某些基因的表达，从而影响 Wnt 通路的活性。例如，在所有分级的子宫内膜癌中，*Wnt2* 和 *Wnt4* 的表达均下降，从而导致 Wnt 信号通路中断，进而影响 EMT 的进程[32]。综上所述，子宫内膜癌发病过程中 miR-331-3p 发挥着重要作用，对肿瘤细胞的生物学行为产生多种影响。包括破坏昼夜节律、影响存活和增殖以及调节 Wnt 通路的活性等。这些发现为确诊和治疗子宫内膜癌提供了新的理念和途径。

2.2. 胰腺癌

全球范围内，胰腺癌(PC)是以预后不良为主要特征的一种死亡率极高的恶性肿瘤。研究发现，miR-331-3p 通过与 *SCARA5*-*FAK* 轴的相互作用，加速了 PC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力，从而促进了肿瘤的发展。*SCARA5* 在此过程中则对抗 miR-331-3p 的致癌作用，为 PC 的治疗提供了新的潜在治疗靶点。另一方面，由癌相关成纤维细胞(CAFs)衍生的外泌体(EVs)通过转移 miR-331-3p 来抑制前列腺癌(PC)细胞中 *SCARA5* 的表达，从而起到促进 PC 细胞转移的作用。这一过程使得 CAFs 衍生的 EVs 在显著增强肿瘤体积和重量的同时，也促进了 PC 的肿瘤发生。miR-331-3p 通过调节 *SCARA5*/*FAK* 轴在 PC 的肿瘤发生中发挥了重要作用。由此，*FAK* 的治疗策略也成为可能，并有可能在未来成为 PC 治疗的新方向。然而，这种治疗策略仍需谨慎评估其可能的副作用[12]。此外，miR-331-3p 通过靶向 *ST7L* 促进肿瘤细胞增殖和上皮细胞向间充质细胞转化，也显示出其致癌基因的作用。在 PC 患者的病变组织和 PC 细胞系中，miR-331-3p 的表达水平呈现明显上升，并且通过抑制 miR-331-3p 的表达，有效抑制了 PC 细胞的增殖和转移能力。*ST7L* 已被确认为 *MIR-331-3P* 的新靶向基因，重新表达了可部分逆转 miR-331-3p 的肿瘤促进效应。使用 miR-331-3p antagomir 可以成功地上调 *ST7L* 的表达，进而抑制 PC 的生长和转移。综上，在 PC 细胞中 miR-331-3p 具有促进癌症进展的作用，并具有作为 PC 生物标志物的潜力，有助于疾病的诊断和治疗[22]。

2.3. 乳腺癌

乳腺癌(BC)世界上最常见的癌症之一，它的发病率和死亡率都很高，是世界上第五大导致癌症死亡的癌症。在乳腺癌中，*has-miR-331-3p* 的表达水平与病人的存活率有很大的关系。*hsa-miR-331-3p* 通过与 *HER2* 的相互调节作用，增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力，从而促进乳腺癌的发生、发展和转移[17]。一项全面的临床病理学研究报告指出，miR-331 的表达水平在乳腺癌中亦存在显著差异。详细来看，恶性乳腺肿瘤中，*MIR-331* 比良性乳腺肿瘤表达水平明显提高。并且和 *HER2* 的表达水平是呈正相关的。然而，该研究并未发现乳腺癌患者的其他临床病理特征或生存数据与 miR-331 的表达水平之间存在相关性。因此，miR-331 只有助于鉴别乳腺肿瘤的良好性，但对乳腺癌的预后并无明显影响[33]。不过，另一项研究结果却发现，在乳腺癌组织和细胞系中，miR-331 的表达远高于正常组织，并且与 TNM 分期和不良预后紧密相关。这可能使得 miR-331 成为预测乳腺癌预后的独立指标，以及评估患者生存率的生物标志物[34]。另外，三阴性乳腺癌(TNBC)组织中的 miR-331-3p 在细胞系中的表达水平明显低于正常组织，相反，过表达 miR-331-3p 可抑制该类型乳腺癌细胞的增殖，促使其凋亡，因而有可能成为潜在的治疗三阴性乳

腺癌的靶点[25]。同样,另一项研究也发现,miR-331-3p 的表达方式与三阴性乳腺癌在乳癌组织和细胞系中的表现方式相同。结果显示,长链非编码 RNA ANCR 可能通过与 miR-331 结合并抑制其表达来发挥抗肿瘤作用[18]。综上所述,在乳腺癌中,MIR-331-3P 在生物学上扮演着重要的角色,其表达水平的高低与患者存活率的高低有着极大的关系。深入研究 miR-331 的作用机制和调控网络将有助于我们更好地理解乳腺癌的发生和发展机制,并为开发新的治疗策略提供有力的支持。

2.4. 前列腺癌

排在肺癌之后的是男性患癌相关死亡的原因——前列腺癌(PCa)。这种恶性肿瘤在男性中的发病率很高,在医学界也是一个热门的研究领域。PRMT5 通过 PRMT5/CAMK2N1 轴促进了前列腺癌的进展,表明 PRMT5 在促进细胞增殖和癌细胞入侵方面扮演着关键角色,是 PCA 发展过程中的重要一环。但 miR-331-3p 是一种直接针对 PRMT5 基因,通过抑制其表达减缓癌变进展的抑癌因子,能有效抑制前列腺癌细胞的增殖和转移[15]。另一方面,miR-331-5p 对前列腺癌中 UGT2B15 具有调控作用。miR-331-5p 通过两个非典型的靶位点协同调控 UGT2B15,证实了 miR-331-5p 是 UGT2B15 的靶点。此外,还发现 miR-331-5p 是 UGT2B15 水平的重要调控因子,但可能在不同的组织中发挥不同的作用。这些发现为前列腺癌中 UGT2B15 的转录后调控提供了新的见解,也为未来的治疗提供了新的靶点[35]。

2.5. 肝细胞癌

原发性肝癌(PHC)是发病率第五高和死亡率第三高的恶性肿瘤,而肝细胞癌(HCC)是最常见的肝癌类型,占肝癌的 75%。这类恶性肿瘤和肝脏的慢性疾病有很大的关联,比如肝硬化。研究发现 miR-331-3p 在 HCC 中表达上调,并显示出对 HCC 有良好的预后和诊断性能[21]。与肝硬化(LC)患者相比,HCC 患者中 miR-331-3p 的水平显著升高。这一现象提示我们,miR-331-3p 可能成为区分 LC 和 HCC 的重要标志物[36]。经过计算分析得出 miR-331-3p 目标调控 E2F1 基因,通过表达的 miR-331-3p 可抑制 E2F1 的表达。相反,在 miR-331-3p 被压制的情况下,E2F1 的表达却有了进一步的改善。miR-331-3p 抑制 HCC 细胞系的生长,通过降低表达 E2F1 基因。同时,miR-331-3p 还可以通过靶向 E2F1 基因诱导 HCC Bel-7402 细胞系中细胞的阻滞和凋亡[26]。除了对 E2F1 的调控外,miR-331-3p 还能通过与 BAK1 的特异性结合,来调控肝癌的进展过程[37]。

此外,早期 HCC 患者血清中 miR-331-3p 表达水平较健康对照组和肝纤维化患者均有明显提高。但是随着病情的进展,它的表达水平有一个逐步下降的趋势。并且通过术后监测,血清中 miR-331-3p 的表达水平也出现了较大幅度的下降。所以当对早期 HCC 和风险患者进行判断时,在诊断性能方面血清 miR-331-3p 是优于甲胎蛋白(AFP)的。那么将 AFP 和 miR-331-3p 联合使用来进行诊断时,其准确性必然是更高的。这些研究结果表明,血清中 miR-331-3p 是补充 AFP 的可靠生物标志物,帮助临床医生在肝细胞癌早期做出诊断[38]。总之,在肝癌的研究中,miR-331-3p 发挥着重要的作用。通过深入探讨其在肝癌中的表达、调控机制及生物学功能,更全面地了解肝癌的发生及发展过程,提供更为有效及安全的肝癌临床诊疗策略。

2.6. 肺癌

世界第二大最常见恶性肿瘤——肺癌,现在正逐渐成为威胁人类健康的一大隐患。该病极高的致死率在全球范围内极大地挑战了公众健康。并且非小细胞肺癌(NSCLC)在其中的比例非常高,高达 85%左右。尽管 NSCLC 目前在诊疗技术上有了明显的进步,但在治疗效果上还是差强人意。近年来的研究表明,MIR-331-3P 在 NSCLC 组织中的表达水平明显低于邻近的正常组织,与 TNM 分期和淋巴转移有密

切的关系。通过靶向 ErbB2 和 VAV2, miR-331-3p 抑制了 Rac1/PAK1/ β -连环蛋白通路和上皮-间充质转化(EMT)过程,从而有效降低了 NSCLC 细胞的增殖以及转移的能力。并且 miR-331-3p 与 NSCLC 患者的预后同样存在密切关联,可以被视为一个独立的预后标志物[27]。另外, circ_0001649 通过靶向结合 miR-331-3p 对肿瘤进展进行抑制,其表达水平在 NSCLC 组织和细胞中显著降低。所以, circ_0001649/miR-331-3p 轴是调节 NSCLC 的发生和发展关键步骤。并且 circ_0001649 在体内外均能抑制细胞的生长和转移,这表明它可以在治疗中进行调控,是一个新的治疗靶点[31]。环状 RNA 高迁移率组 2 (circHMGA2) 通过与 miR-331-3p 相互作用调控 HMGA2 的表达。circHMGA2 在 NSCLC 中可能与转移和预后不良有关。下调 circHMGA2 可抑制 NSCLC 细胞的生长、转移和糖酵解。通过上调 HMGA2, NSCLC 细胞中的 circHMGA2 抗癌反应得以恢复。circHMGA2 抑制也通过 miR-331-3p/HMGA2 轴降低了 NSCLC 的肿瘤发生和糖酵解[39]。综上, miR-331-3p、Circ_0001649、CircHMGA2 等在肺癌(特别是 NSCLC)的发生和发展过程中起着举足轻重的作用,可作为诊断和治疗的特异性标志物,为肺癌新的治疗策略的发展提供了新的思路。随着这些关键因素在肺癌治疗中的深入研究和应用,我们期待在未来能够为患者提供更为有效的治疗手段。

2.7. 宫颈癌

宫颈癌已成为当今世界妇科恶性肿瘤中日益突出的公共卫生问题。在宫颈癌组织中, XLOC_006390 是通过调控 miR-331-3p 的表达方式,促进宫颈癌进展的竞争性内源性 RNA,其表达水平 miR-331-3p 呈负相关。如果抑制 XLOC_006390,则导致 miR-331-3p 的靶基因 NRP2、PKM2 和 EYA2 等的表达下调。然后通过表达 miR-331-3p 抑制宫颈癌细胞的转移能力,促进细胞凋亡,对细胞周期的影响作用[30]。同样, LncRNAHOTAIR 通过海绵化 MIR-331-3P 来调控 NRP2 的表达,作为一种竞争性的内源性 RNA。简单地说, HPV 感染诱发的 E7, E7 至少部分归因于其对 HOTAIR 的影响, HOTAIR 被发现是 miR-331-3p 的内源性竞争 lncRNA,后者是 NRP2 的负调控因子。NRP2 是 E7 所表达的调控因子。综上所述, E7-HOTAIR-miR-331-3p-NRP2-E7 参与宫颈癌的发病机理,形成调控回路[40]。来源于骨髓间充质干细胞的细胞外囊泡(EV)对宫颈癌细胞的增殖和 EMT 过程有显著抑制作用,主要通过 miR-331-3p 转运。LIMS2 基因的表达受 miR-331-3p 的调控, MIR-331-3P 可通过诱导 LIMS2 基因发生甲基化抑制其表达,进而抑制癌细胞的发生、发展和转移,促使细胞凋亡[41]。这些发现提供了一个全新的视角和思路来认识宫颈癌的发病规律,也为临床上具有重要意义的理论支持和实践指导来发展新的治疗策略。

3. miR-331 在癌症增殖中的作用

糖酵解最早于 20 世纪 20 年代在大鼠肝癌中被发现,这一发现让我们对肝癌细胞的能量获取方式有了初步的认识。在糖酵解过程中精细调控了自身糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶(PFK)、丙酮酸激酶(PKS)等关键酶的作用,从而确保了能量的高效生成[42]。这些限速酶在糖酵解过程中的作用,使得我们可以深入探讨糖酵解调控和诱导对肿瘤细胞发育进展的影响。研究显示,癌症中糖酵解调控的过程非常复杂,每个途径和机制都有其独特的特点[43] [44] [45]。发挥抑制肿瘤生长作用的 miR-331-3p,其机理在于通过控制糖酵解速度、干扰肿瘤细胞供能等靶向作用糖酵解关键酶,如 PFKFB3、LDHA 等,有效抑制肿瘤生长,达到抑制肿瘤的作用。此外, miR-331-3p 还可以影响肿瘤的发生和发展,调控其他与糖酵解有关的蛋白质和基因[28]。miR-331-3p 与糖酵解相关基因的 3'非翻译区结合后,可以有效地减少这些基因的翻译和表达,从而使糖酵解酶的活性进一步降低,生成的糖酵解产物也随之减少。miR-331-3p 在非小细胞肺癌中的表达程度相对较低,而与糖酵解有关的基因则相对较高。通过促进 miR-331-3p 的表达水平,进而抑制肺非小细胞癌细胞的发展和转移,从而有效地抑制糖酵解过程[27]。此外, miR-331-3p 还可以影

响糖酵解过程中的代谢产物的生成和利用。例如, miR-331-3p 可以调控乳酸的生成和利用, 乳酸是糖酵解过程中的主要代谢产物之一, 对于细胞的能量代谢和生长具有重要作用。miR-331-3p 可以通过调控乳酸的生成和利用, 影响糖酵解的速率和效率, 进而影响细胞的生长和代谢[39]。

通过这些步骤的共同作用, 我们可以看到 MicroRNA-331-3p 在非小细胞癌中如何影响糖酵解和代谢。这种影响不仅局限于能量代谢, 还涉及到物质代谢等多个方面, 从而对癌症的进程产生深远的影响。这些发现为我们提供了关于癌症能量代谢和物质代谢的新视角, 同时也为开发新的癌症治疗策略提供了潜在的靶点。

miR-331-3p 在癌细胞代谢过程中扮演着重要角色, 其通过作用于某一关键蛋白或基因的表达, 进而对细胞凋亡产生影响。在宫颈癌中, miR-331-3p 通过抑制 NRP2 的表达来干预癌细胞的凋亡过程。NRP2 在肿瘤细胞的生长以及增殖侵袭过程中起着至关重要的作用。miR-331-3p 与 NRP2 的 3'非翻译区特异性结合, 抑制其翻译和表达, 从而影响癌细胞的生长和凋亡[40]。除了 NRP2, miR-331-3p 还可以通过抑制其他与肿瘤生长和转移相关的基因的表达来影响癌细胞的生长和凋亡。这些基因可能包括但不限于 E2F1、VAV2、IL-6R、RAB5B、FZD4、HDAC 4、MGAT1、Wnt/ β -catenin 信号通路和 EMT 等。这些基因在细胞生长、分化、迁移、凋亡等过程中扮演着关键的角色, 其表达的异常常常会影响肿瘤的微环境发生变化[16] [19] [25] [46]。IGF-1R 是一种关键的生长因子受体, 其在众多癌症中发挥促进细胞生长并抑制细胞凋亡的作用。miR-331-3p 能与 IGF-1R 的 3'UTR 区域结合, 从而抑制其翻译过程, 从而导致 IGF-1R 蛋白水平下降。因此, 通过抑制 IGF-1R 的表达, miR-331-3p 可以进一步促进癌细胞的凋亡过程[14]。

miR-331-3p 不仅能从代谢途径对癌细胞的凋亡产生影响, 还能通过调节癌细胞的凋亡途径, 促进或抑制癌细胞的凋亡, 从而加速或减缓癌细胞凋亡。通过靶向抑制细胞凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, miR-331-3p 可以加速癌细胞凋亡的进程。Bcl-2 在防止细胞凋亡中扮演关键角色, 然而 miR-331-3p 的作用是解除这种抑制状态, 进而推动细胞凋亡[28]。此外, miR-331-3p 同样可以抑制另一个抗凋亡蛋白 Bcl-xL, 来进一步加速细胞的凋亡过程[16]。这些发现为深入研究应用于癌症治疗的 miR-331-3p 提供了强大的理论支持。

4. miR-331 在癌症转移中的作用

上皮间质转化(EMT)是指上皮细胞通过特定信号途径活化并逐渐转化为间质细胞的过程, 是一种重要的生物学现象。在此过程中, 上皮细胞的极性消失, 细胞联结松散, 细胞形态由扁平变为柱状, 并获得迁移和侵袭的能力。包括细胞表型和分子谱的改变, 包括癌细胞中的 E-钙粘蛋白水平下降、N-钙粘蛋白水平上升、波形蛋白水平上升等, 都会引起细胞表型和分子谱的变化。EMT 的诱导与恶性肿瘤的进展以及肿瘤细胞的侵袭行为增加密切相关, 是肿瘤转移的重要机制之一。在胰腺癌中, miR-331-3p 在促进 N-CADHERIN 和 VIMENTIN 表达的同时, 对 E-CADHERIN 表达产生抑制作用, 从而诱发 EMT 的发生, 进而促使肿瘤的迁移和侵袭。同样, 另一项研究中通过抑制 ST7L 的表达也可以促使 EMT 的发生[22]。与此相反, miR-331-3p 在多发性骨髓瘤和非小细胞肺癌中能起到抑制肿瘤侵袭和转移的作用, 对 EMT 过程起到抑制作用[27]。通过调节 miR-331-3p 的表达, SYNDECAN-1 可以促进前列腺癌细胞的 EMT。此外, syndecan-1 基因的沉默可降低 Dicer 的水平, 而 Dicer 是 miRNA 成熟的关键酶。miR-331-3p 介导的 miRNA 成熟和增强 EMT 的过程, 在前列腺癌发展和转移中扮演重要角色[47]。在骨肉瘤中, 虽然目前尚无明确的证据表明 miR-331-3p 与 EMT 的关系, 但一些研究表明, miR-331-3p 抑制 ZEB1 和 SNAI1 的表达, 二者皆是 EMT 相关基因, 由此可将骨肉瘤的转移进行有效遏制。此外, 已有研究揭示了 miR-331-3p 对其他与 EMT 相关的基因如 TGF- β 、Smad 等进行调控, 从而影响骨肉瘤的转移和侵袭。因此, 深入研究 miR-331-3p 与骨肉瘤中 EMT 的关系, 对于揭示骨肉瘤的发生机制和寻找新的治疗靶点具有重要意义[14]。因此, miR-331-3p 可以作为潜在的靶点, 用于肿瘤转移治疗和预后。

5. miR-331 和化疗耐药性

目前,对癌症化疗的耐药性研究具有挑战性,涉及许多复杂因素,如 DNA 损伤修复、细胞凋亡抑制、细胞自噬、代谢、癌症干细胞和表观遗传等。这些因素相互影响,对癌症的抗药性起到共同调节作用。其中,在调节癌症耐药性方面,LncRNA 等因子发挥了重要作用。在影响癌症的化疗耐药性方面,miRNAs 发挥了关键作用,证据越来越多。这些证据来自不同的研究领域,包括基础研究、临床试验和流行病学调查等。这些研究为我们提供了关于 miRNA 在癌症耐药性中的作用的新的视角和深入理解。此部分重点关注 miR-331 在癌症耐药性中的所扮演的角色。在接受吉西他滨治疗的化疗患者的血浆以及胰腺癌细胞中 miR-331-3p 表达上调。具体来说,抑制 miR-331-3p 可以调节细胞凋亡和多药耐药蛋白 1、多药耐药相关蛋白 1 和乳腺癌耐药蛋白的表达来降低耐药,使耐药能力下降,而过度表达。miR-331-3p 的作用则相反。并且通过表达 ST7L 能够部分逆转 MIR-331-3P 在抗药性方面的作用。miR-331-3p 通过 ST7L 激活胰腺癌细胞中的 Wnt/b-catenin 信号通路,从而促进了癌细胞的耐药性[23]。在多发性骨髓瘤中, circPSAP 作为 miR-331-3p 的海绵, MiR-331-3p 直接靶向并抑制 HDAC4。circPSAP 通过对 miR-331-3p 的海绵作用调节 HDAC4 的表达,进而损害细胞增殖,增强细胞凋亡和硼替佐米(BTZ)敏感性[16]。

关于 miR-331-3p 对癌症化疗耐药性影响的研究目前还不多,但它为癌症化疗耐药性提供了一个全新的视角和深入的认识,同时也为新的治疗策略的发展提供了一个潜在的目标。然而,需要进一步的研究来验证这些发现,并确定 microRNA-331-3p 作为治疗靶点的可行性和效果。同时,还需要考虑其他因素对癌症化疗耐药性的影响,如患者的遗传背景、生活习惯、疾病分期等。只有在全面了解癌症化疗耐药性的基础上,才能更好地制定治疗方案并评估患者的预后。

6. miR-331 和放疗耐药性

放射耐药性在已治疗过的癌症中很常见。越来越多的证据表明,miRNAs 由于其调节分子通路和机制的能力,可以决定癌细胞对放疗的反应,因为在照射期间,其表达水平也会受到 lncRNAs 的影响。对多种肿瘤的放射耐药性调节 MiRNAs 进行了研究。在经过辐射处理的前列腺癌细胞中发现,UCA1 和 EIF4G1 的表达水平显著提高,而 miR-331-3p 的表达水平低下。然而当降低 UCA1 或 EIF4G1 的表达时,则可以抑制 22RV1 和 DU145 细胞的生长,并增强细胞凋亡。并且 UCA1 是 miR-331-3p 的海绵,因此,UCA1 通过抑制 miR-331-3p 来调节 EIF4G1 的表达,从而影响 PCa 细胞的辐射敏感性[48],为 PCa 的放射性治疗提供了一个很有前途的可靠靶点。因此,miR-331 调控是癌症治疗中辐射毒性的一种潜在治疗策略。

7. 结论

本篇综述主要论述了 miR-331 在调节肿瘤进展方面所起的作用。miR-331 在不同癌症中的表达有所不同,而 miR-331 的表达水平的升高主要是为了促进肿瘤的进展。miR-331 是多种致癌通路的调控因子,如 STAT3、Wnt 和 PI3K/Akt 通路。miR-331 在糖酵解过程中抑制关键酶的活性以及抑制相关基因的翻译和表达,从而抑制肿瘤进展。同时,miR-331 刺激 EMT 和以增加癌症转移。因此,抑制 miR-331/EMT 有利于癌症治疗。miR-331 的上调导致各种癌症的耐药和放射耐药,并可介导对吉西他滨、硼替佐米等化疗药物的耐药。lncRNA 和 circRNA 对 miR-331 的调控表明其上游介质可以在癌症治疗中被靶向。miR-331 也可以通过外泌体在细胞间转移,因此可作为癌症患者诊断和预后的生物标志物。

参考文献

- [1] Zou, Y., Zhao, X., Li, Y. and Duan, S.W. (2020) MiR-552: An Important Post-Transcriptional Regulator That Affects

- Human Cancer. *Journal of Cancer*, **11**, 6226-6233. <https://doi.org/10.7150/jca.46613>
- [2] Deldar Abad Paskeh, M., Mirzaei, S., Orouei, S., *et al.* (2021) Revealing the Role of MiRNA-489 as a New Onco-Suppressor Factor in Different Cancers Based on Pre-Clinical and Clinical Evidence. *International Journal of Biological Macromolecules*, **191**, 727-737. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.089>
- [3] Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Hushmandi, K., *et al.* (2021) Lung Cancer Cells and Their Sensitivity/Resistance to Cisplatin Chemotherapy: Role of MicroRNAs and Upstream Mediators. *Cellular Signalling*, **78**, Article ID: 109871. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109871>
- [4] Mattiske, S., Suetani, R.J., Neilsen, P.M. and Callen, D.F. (2021) The Oncogenic Role of MiR-155 in Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **21**, 1236-1243. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0173>
- [5] Krek, A., Grün, D., Poy, M.N., *et al.* (2005) Combinatorial MicroRNA Target Predictions. *Nature Genetics*, **37**, 495-500. <https://doi.org/10.1038/ng1536>
- [6] Zou, Y., Zhao, X., Li, Y., *et al.* (2021) MiR-873-5p: A Potential Molecular Marker for Cancer Diagnosis and Prognosis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 743701.
- [7] Favero, A., Segatto, I., Perin, T. and Belletti, B. (2021) The Many Facets of MiR-223 in Cancer: Oncosuppressor, Oncogenic Driver, Therapeutic Target, and Biomarker of Response. *WIREs RNA*, **12**, e1659. <https://doi.org/10.1002/wrna.1659>
- [8] Cavallari, I., Ciccacese, F., Sharova, E., *et al.* (2021) The MiR-200 Family of MicroRNAs: Fine Tuners of Epithelial-Mesenchymal Transition and Circulating Cancer Biomarkers. *Cancers*, **13**, Article 5874. <https://doi.org/10.3390/cancers13235874>
- [9] Hong, L., Han, Y., Zhang, H., *et al.* (2013) MiR-210: A Therapeutic Target in Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **17**, 21-28. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.732066>
- [10] Pan, Y.J., Zhuang, Y., Zheng, J.N. and Pei, D.S. (2016) MiR-106a: Promising Biomarker for Cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **26**, 5373-5377. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.042>
- [11] Hermyt, E., Zmarzly, N., KruszniewskaRajs, C., *et al.* (2023) Expression Pattern of Circadian Rhythm-Related Genes and Its Potential Relationship with MiRNAs Activity in Endometrial Cancer. *Ginekologia Polska*, **94**, 33-40. <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0063>
- [12] Han, Y., Qian, X., Xu, T. and Shi, Y. (2022) Carcinoma-Associated Fibroblasts Release MicroRNA-331-3p Containing Extracellular Vesicles to Exacerbate the Development of Pancreatic Cancer via the SCARA5-FAK Axis. *Cancer Biology & Therapy*, **23**, 378-392. <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2041961>
- [13] Zheng, L., Li, M., Gu, R., *et al.* (2022) Prediction of Necroptosis-Related Markers in Head and Neck Carcinoma by Bioinformatics. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 1993023. <https://doi.org/10.1155/2022/1993023>
- [14] Bi, W., Yang, M., Xing, P., *et al.* (2022) MicroRNA MiR-331-3p Suppresses Osteosarcoma Progression via the Bcl-2/Bax and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways and the Epithelial-Mesenchymal Transition by Targeting N-Acetylglucosaminyltransferase I (MGAT1). *Bioengineered*, **13**, 14159-14174. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2083855>
- [15] Yao, B., Zhu, S., Wei, X., *et al.* (2022) The CircSPON2/MiR-331-3p Axis Regulates PRMT5, An Epigenetic Regulator of CAMK2N1 Transcription and Prostate Cancer Progression. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01598-6>
- [16] Ma, H., Shen, L., Yang, H., *et al.* (2022) Circular RNA CircPSAP Functions as an Efficient MiR-331-3p Sponge to Regulate Proliferation, Apoptosis and Bortezomib Sensitivity of Human Multiple Myeloma Cells by Upregulating HDAC4. *Journal of Pharmacological Sciences*, **149**, 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.01.013>
- [17] Zheng, L., Wang, J., Jiang, H., *et al.* (2022) A Novel Necroptosis-Related MiRNA Signature for Predicting the Prognosis of Breast Cancer Metastasis. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 3391878. <https://doi.org/10.1155/2022/3391878>
- [18] Li, J.L., Liu, X.L., Guo, S.F., Yang, Y., Zhu, Y.L. and Li, J.Z. (2019) Long Noncoding RNA UCA1 Regulates Proliferation and Apoptosis in Multiple Myeloma by Targeting MiR-331-3p/IL6R Axis for the Activation of JAK2/STAT3 Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 9238-9250.
- [19] Zhou, X., Jiang, J. and Guo, S. (2021) Hsa_Circ_0004712 Downregulation Attenuates Ovarian Cancer Malignant Development by Targeting the MiR-331-3p/FZD4 Pathway. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00859-0>
- [20] Sui, Y.X., Zhao, D.L., Yu, Y. and Wang, L.C. (2021) The Role, Function, and Mechanism of Long Intergenic Non-coding RNA1184 (Linc01184) in Colorectal Cancer. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 8897906. <https://doi.org/10.1155/2021/8897906>
- [21] Chi, Q., Geng, X., Xu, K., *et al.* (2020) Potential Targets and Molecular Mechanism of MiR-331-3p in Hepatocellular Carcinoma Identified by Weighted Gene Coexpression Network Analysis. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20200124. <https://doi.org/10.1042/BSR20200124>

- [22] Chen, X., Luo, H., Li, X., *et al.* (2018) MiR-331-3p Functions as an Oncogene by Targeting ST7L in Pancreatic Cancer. *Carcinogenesis*, **39**, 1006-1015. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy074>
- [23] Zhan, T., Chen, X., Tian, X., *et al.* (2020) MiR-331-3p Links to Drug Resistance of Pancreatic Cancer Cells by Activating WNT/ β -Catenin Signal via ST7L. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/1533033820945801>
- [24] Zhao, M., Zhang, M., Tao, Z., *et al.* (2020) MiR-331-3p Suppresses Cell Proliferation in TNBC Cells by Downregulating NRP2. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1533033820905824>
- [25] Jiang, C., Shi, X., Yi, D., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNA Anti-Differentiation Non-Coding RNA Affects Proliferation, Invasion, and Migration of Breast Cancer Cells by Targeting MiR-331. *Bioengineered*, **12**, 12236-12245. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2005989>
- [26] Jin, W., Zhong, N., Wang, L., *et al.* (2019) MiR-331-3p Inhibition of the Hepatocellular Carcinoma (HCC) Bel-7402 Cell Line by Down-Regulation of E2F1. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **19**, 5476-5482. <https://doi.org/10.1166/jnn.2019.16535>
- [27] Li, X., Zhu, J., Liu, Y., *et al.* (2019) MicroRNA-331-3p Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition by Targeting ErbB2 and VAV2 Through the Rac1/PAK1/ β -Catenin Axis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Science*, **110**, 1883-1896. <https://doi.org/10.1111/cas.14014>
- [28] Zhang, L., Song, X., Chen, X., *et al.* (2019) Circular RNA CircCACTIN Promotes Gastric Cancer Progression by Sponging MiR-331-3p and Regulating TGFBR1 Expression. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 1091-1103. <https://doi.org/10.7150/ijbs.31533>
- [29] Chen, H., Zong, J. and Wang, S. (2019) LncRNA GAPLINC Promotes the Growth and Metastasis of Glioblastoma by Sponging MiR-331-3p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 262-270.
- [30] Luan, X. and Wang, Y. (2018) LncRNA XLOC_006390 Facilitates Cervical Cancer Tumorigenesis and Metastasis as a CeRNA against MiR-331-3p and MiR-338-3p. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e95. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e95>
- [31] Liu, T., Song, Z. and Gai, Y. (2019) Circular RNA Circ_0001649 Acts as a Prognostic Biomarker and Inhibits NSCLC Progression via Sponging MiR-331-3p and MiR-338-5p. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 1503-1509. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.070>
- [32] Zmarzły, N., Hermyt, E., KruszniewskaRajs, C., *et al.* (2021) Expression Profile of EMT-Related Genes and MiRNAs Involved in Signal Transduction via the Wnt Pathway and Cadherins in Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **22**, 1663-1671. <https://doi.org/10.2174/1389201021666201218125900>
- [33] Papadopoulos, E.I., Papachristopoulou, G., Ardavanis, A., *et al.* (2018) A Comprehensive Clinicopathological Evaluation of the Differential Expression of MicroRNA-331 in Breast Tumors and Its Diagnostic Significance. *Clinical Biochemistry*, **60**, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.008>
- [34] Jiang, F., Zhang, L., Liu, Y., *et al.* (2020) Overexpression of MiR-331 Indicates Poor Prognosis and Promotes Progression of Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*, **43**, 441-448. <https://doi.org/10.1159/000508792>
- [35] Wijayakumara, D.D., *et al.* (2018) Regulation of UDP-Glucuronosyltransferase 2B15 by MiR-331-5p in Prostate Cancer Cells Involves Canonical and Noncanonical Target Sites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **365**, 48-59. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.245936>
- [36] Li, J., Jin, B., Wang, T., *et al.* (2019) Serum MicroRNA Expression Profiling Identifies Serum Biomarkers for HCV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Biomarkers*, **26**, 501-512. <https://doi.org/10.3233/CBM-181970>
- [37] Chen, W., Quan, Y., Fan, S., *et al.* (2020) Exosome-Transmitted Circular RNA Hsa_Circ_0051443 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Progression. *Cancer Letters*, **475**, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.01.022>
- [38] Sun, Q., Li, J., Jin, B., *et al.* (2020) Evaluation of MiR-331-3p and MiR-23b-3p as Serum Biomarkers for Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma at Early Stage. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **44**, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.03.011>
- [39] Li, S., Zhao, J., Wen, S., *et al.* (2023) CircRNA High Mobility Group At-Hook 2 Regulates Cell Proliferation, Metastasis and Glycolytic Metabolism of Nonsmall Cell Lung Cancer by Targeting MiR-331-3p to Upregulate High Mobility Group at-Hook 2. *Anticancer Drugs*, **34**, 81-91. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001343>
- [40] Zhang, M., Song, Y. and Zhai, F. (2018) ARFHPV E7 Oncogene, LncRNA HOTAIR, MiR-331-3p and Its Target, NRP2, form a Negative Feedback Loop to Regulate the Apoptosis in the Tumorigenesis in HPV Positive Cervical Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 4397-4407. <https://doi.org/10.1002/jcb.26503>
- [41] Yang, S., Wang, L., Gu, L., *et al.* (2022) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Alleviate Cervical Cancer by Delivering MicroRNA-331-3p to Reduce LIM Zinc Finger Domain Containing 2 Methylation in Tumor Cells. *Human Molecular Genetics*, **31**, 3829-3845. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac130>
- [42] Feng, J., Li, J., Wu, L., *et al.* (2020) Emerging Roles and the Regulation of Aerobic Glycolysis in Hepatocellular Car-

-
- cinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01629-4>
- [43] Zheng, X., Liu, R., Zhou, C., *et al.* (2021) ANGPTL4-Mediated Promotion of Glycolysis Facilitates the Colonization of *Fusobacteriumnucleatum* in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **81**, 6157-6170. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2273>
- [44] Xie, M., Fu, X.G. and Jiang, K. (2021) Notch1/TAZ Axis Promotes Aerobic Glycolysis and Immune Escape in Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 832. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04124-6>
- [45] Wu, Q., Zhang, W., Liu, Y., *et al.* (2021) Histone Deacetylase 1 Facilitates Aerobic Glycolysis and Growth of Endometrial Cancer. *Oncology Letters*, **22**, Article No. 721. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12982>
- [46] Li, X.M., Jiao, Y.Y., Luan, B.H., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA MIAT Promotes Gastric Cancer Proliferation and Metastasis via Modulating the MiR-331-3p/RAB5B Pathway. *Oncology Letters*, **20**, Article No. 355. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12219>
- [47] Fujii, T., Shimada, K., Tatsumi, Y., *et al.* (2016) Syndecan-1 Up-Regulates MicroRNA-331-3p and Mediates Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **55**, 1378-1386. <https://doi.org/10.1002/mc.22381>
- [48] Hu, M. and Yang, J. (2020) Down-Regulation of LncRNA UCA1 Enhances Radiosensitivity in Prostate Cancer by Suppressing EIF4G1 Expression via Sponging MiR-331-3p. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 449. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01538-8>