

· 综 述 ·

miR-9 的研究进展

刘艳玉^a, 蒋星军^b, 任彩萍^{a*}

(中南大学 a. 肿瘤研究所; b. 湘雅医院 神经外科, 中国湖南 长沙 410078)

摘 要: microRNAs (miRNAs)是真核生物中一类长度约为 21~25 nt 的非编码小分子 RNA, 在转录后水平调控基因的表达。作为 microRNA 中的一员——*miR-9* 广泛存在于不同物种中。近年来的研究表明, 它在体内发挥重要的生物学作用, 参与调控生物体的生长发育及细胞的自我更新和多向分化等多种生理活动, 而且其表达紊乱与多种肿瘤密切相关, 在肿瘤的发生、侵袭及转移中起着举足轻重的作用。因此, *miR-9* 的研究对于揭示基因表达的调控机理与疾病防治等具有重要意义。

关键词: *miR-9*; 细胞增殖; 细胞分化; 肿瘤

中图分类号: Q74

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)05-0435-06

The Research Advances of *miR-9*

LIU Yan-yu^a, JIANG Xing-jun^b, REN Cai-ping^{a*}

(a. Cancer Research Institute; b. Xiang-Ya Hospital, Neurosurgery, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China)

Abstract: microRNA (miRNA) is a kind of non-coding small RNA about 21–25 nt in Eukaryotes. It can regulate the expression of genes at post-transcriptional level. As a member of miRNA, *miR-9* exists in many different species. Recent researches have shown that *miR-9* has important biological effects *in vivo*, for it is involved in a variety of physiological activities of the organism, such as the growth and development, self-renewal and differentiation of cells. Moreover, its abnormal expression is associated with tumors and it has a critical role in tumor occurrence, invasion and metastasis. Therefore, the studies on *miR-9* are of great significance in exploration of the regulatory mechanisms underlying gene expression, prevention and treatment of diseases.

Key words: *miR-9*; cell proliferation; cell differentiation; tumor

(*Life Science Research*, 2014, 18(5): 435~440)

自 1993 年 Lee 等^[1]在线虫中发现第一个 miRNA (命名为 *lin-4*) 以来, 在 20 年的时间里, microRNAs (miRNAs)成为了研究的热点, 作为“明星分子”, 其生物学功能与作用成为大家关注与研究的焦点。miRNAs 是一类含约 21~25 个核苷酸的非编码小分子单链 RNA, 其序列高度保守, 可以在转录后水平特异性识别靶基因的 3'非翻

译区(3'UTR)上的相应靶位点, 进而发挥调节蛋白质合成的作用^[2]。它们通过碱基互补的方式识别靶基因^[3], 其 mRNA 的沉默程度取决于两者特异性结合的程度^[4]。在动植物中都存在着大量的 miRNAs, 它们可以通过降解或抑制靶 mRNA 的翻译两种方式调节编码基因的表达^[5, 6]。绝大多数的植物 miRNAs 可以与靶序列完全匹配而进入

收稿日期: 2013-11-29; 修回日期: 2014-04-18

基金项目: 国家 973 资助项目(2010CB833605); 国家自然科学基金资助项目(81272972; 81070993); 教育部高校博士学科点专项科研基金(博导类) 资助项目 (20120162110059); 中南大学贵重仪器设备开放共享基金资助项目; 湖南省科技厅基金资助项目(2011FJ4051; 2011FJ4180)

作者简介: 刘艳玉 (1989-), 女, 广西资源人, 硕士研究生, 主要从事干细胞研究, E-mail: liuyanyuandanny@sina.com; * 通讯作者: 任彩萍 (1972-), 女, 湖南浏阳人, 中南大学研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事肿瘤研究和干细胞研究, Tel: 0731-82355066, E-mail: rencaiping@csu.edu.cn.

RNA 干扰途径降解靶分子; 而绝大多数哺乳动物 miRNAs 与靶 mRNA 的 3'UTR 序列不完全配对, 通过 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC) 降低靶基因蛋白的表达, 在转录后翻译水平抑制靶基因的表达。近年来, 越来越多的证据显示, *miR-9* 在生物体的生理病理过程中起着重要的作用。因此, 本文就 *miR-9* 在生物体中作用的研究进展进行综述。

1 *miR-9* 的简介

与其它 miRNAs 相同, *miR-9* 的命名遵守 miRNAs 的命名原则^[7]: 1) miRNA 成熟体简写成 miR, 再根据其被克隆的先后顺序加上阿拉伯数字, 如 *miR-9*; 2) 高度同源的 miRNA 则在数字后面加上英文小写字母 (*a*、*b*、*c*、…), 如 *miR-9a*、*miR-9b* 等; 3) 由不同染色体上的 DNA 序列转录加工而成的具有相同成熟体序列的 miRNA 按照发现的时间先后, 则在后面加上阿拉伯数字, 如 *miR-9-1*、*miR-9-2* 等; 4) 如果一个前体的 2 个臂分别加工产生 miRNA, 则根据克隆实验, 在表达水平较低的 miRNA 后面加上 *, 如 *miR-56* 和 *miR-56**, 而如果没有明显的表达差异, 则以“-5p”和“-3p”分别命名进行命名, 如 *miR-142-5p* 和 *miR-142-3p*; 5) 将物种的缩写置于 miRNA 之前, 如人类的 *miR-9* 则写成 *has-miR-9*; 6) 确定命名规则之前发现的 miRNA, 则保持原来的名字, 如 *let-7*。因此, 根据 miRNA 的命名原则, 将 *miR-9* 分别命名 *miR-9a*、*miR-9b*、*miR-9c*、*miR-9-1*、*miR-9-2*、*miR-9-3*、*miR-9-4*、*miR-9-5*、*miR-9-6*、*miR-9-7*。其中 *miR-9a*、*miR-9b*、*miR-9c* 主要出现在较低等的模式生物黑腹果蝇中, 而 *miR-9-1* 至 *miR-9-7* 则主要存在于哺乳类、鸟类、鱼类等脊椎动物中。

罗丹丹等^[8]利用 miRBase 数据库对后生动物的 *miR-9* 基因序列进行搜索, 发现 *miR-9* 基因家族广泛存在于不同物种中。在不同的物种中, *miR-9* 序列所在染色体位置与序列数目不尽相同, 人类只有 3 条 *miR-9* 序列, 分别为 *miR-9-1*、*miR-9-2*、*miR-9-3*, 相应的基因定位于人类 1、5、15 号染色体。而斑马鱼序列最多, 有 7 条。在斑马鱼中, *miR-9-1* 位于 16 号染色体, *miR-9-2* 位于 10 号染色体, *miR-9-3* 位于 25 号染色体, *miR-9-4* 位于 22 号染色体, *miR-9-5* 位于 5 号染色体, *miR-9-6* 位于 7 号染色体, 而 *miR-9-7* 的位

置暂时还未明确。黑腹果蝇中, *miR-9a* 位于 3 号染色体长臂, *miR-9b/9c* 则位于 2 号染色体长臂。

2 *miR-9* 与实体肿瘤

随着对 miRNAs 的深入研究, 人们发现 miRNA 的异常表达与肿瘤的发生发展有着密切的关系。目前, 有关 miRNAs 与肿瘤的关系存在着不同的观点, 不同研究者在不同体系中得到的结论明显不同, 同一种 miRNA, 有研究者发现它具有促进肿瘤的作用, 也有研究者则认为它具有肿瘤抑制因子的功能。研究发现, *miR-9* 在胶质瘤^[9]、喉鳞癌^[10]、乳腺癌^[11、12]中表达上调, 而在大肠癌^[13]、结肠癌^[14]、胃癌^[15]等中则表达下调, 在 HPV 阳性宫颈癌与 HPV 阴性宫颈癌^[16、17]中 *miR-9* 的表达也有差异。

有研究发现^[9], 与正常组织相比, *miR-9* 在胶质瘤中表达明显增高, *miR-9* 是以色素框同源物 7 (chromobox 7, *CBX7*) 为靶点。*CBX7* 是 Chromobox 家族成员之一, 在人的大脑、心脏、骨骼肌与肾脏中均高表达, 可参与维持多种正常细胞的生长, 在正常前列腺细胞和淋巴瘤细胞中过表达 *CBX7* 均可促进其生长, 并且在前列腺癌中敲低 *CBX7* 的表达, 可使细胞生长停滞在 G1 期^[18、19]。*miR-9* 通过抑制 *CBX7* mRNA 的翻译, 使 *CBX7* 在神经胶质瘤中表达下调甚至缺失。

也有研究指出^[10], *miR-9* 在喉鳞癌组织及人喉癌细胞株 Hep-2 中表达明显上调, 敲低 *miR-9* 可以通过调控细胞周期, 使 Hep-2 细胞阻滞在 G1 期而抑制 Hep-2 细胞增殖。同时, 敲低 *miR-9* 的 Hep-2 细胞虽无明显诱导凋亡现象, 但是其存活能力下降。可见, 在喉鳞癌组织及人喉癌细胞中, *miR-9* 的高表达可以促进喉鳞癌细胞的增殖, 并且提高其生存能力。

还有研究指出, 恶性乳腺癌患者的初期, 其 *miR-9* 的水平升高, 可促进肿瘤细胞的上皮-间质转化, 并且 *miR-9* 可增强血管的生长, 从而增加肿瘤的血供, 促进肿瘤的生长与侵袭^[11、12]。

Bandres 等^[13]发现人类大肠癌细胞系中 *miR-9* 表达下调, 采用甲基化特异性聚合酶链式反应 (methylation-specific polymerase chain reaction, MSP) 及亚硫酸盐测序分析发现, *miR-9* 的表达与 CpG 岛的甲基化水平呈反比, 且与淋巴结转移相关。Lujambio 等^[14]报导, 在结肠癌淋巴结转移细胞系中, *miR-9* 因启动子 CpG 岛的甲基化而表达下

调,而其相应靶点的表达随之升高,并与肿瘤的转移能力相关。Luo等^[15]采用实时荧光定量PCR检测胃癌标本中各种miRNA的含量,发现miR-9在胃癌标本中的表达水平显著下调,且它与RAS基因家族成员RAB34的表达呈负相关,提示RAB34为miR-9的作用靶点。RAB34属RAS原癌基因家族成员,是一种鸟苷三磷酸酶(GTPases),可以调节出胞和入胞路径中囊泡的出芽、接头及融合。RAS一旦被活化,就会激活不同的下游信号通路中各种信号转导蛋白,其中一个重要的系统就是丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activation protein kinase, MAPK)系统,MAPK系统对于细胞的生长、增殖、分化均起重要作用,同时也参与细胞的应激反应。miR-9下调,使其基因沉默作用减弱,从而激活RAB34,使其过表达参与胃癌的发生与形成。

有研究指出,miR-9在HPV阳性的宫颈癌中的含量明显低于HPV阴性的宫颈癌,并且指出miR-9是以原癌基因为靶点,当以原癌基因为靶点的miR-9的含量下降时,就会导致原癌基因表达量增加,进而引起宫颈癌的发生和发展^[16,17]。

另外,还有研究报道^[20],miR-9与肺癌的放疗敏感性有关。在肺癌细胞中,miR-9与NFκB1的表达负相关。miR-9与let-7通过抑制NFκB1的表达,可以增加肺癌的电离辐射的敏感度,miR-9的过度表达可以下调肺癌细胞系H1299中NFκB1的表达水平,从而使γ辐射后的细胞的存活率降低。因此,miR-9可能可以增加肺癌放射治疗的效率,为肺癌的治疗提供一种新的途径。但是,其安全性、有效性、稳定性等还有待研究。

不仅如此,也有研究表明^[21],miR-9可以作为生物标记物辅助诊断复发性卵巢癌。与原发卵巢癌相比,在复发性卵巢癌中很多miRNA表达都下调,其中miR-9的下调最为显著,同时伴随有miR-233的显著上调。因此,提示miR-9与miR-233可以作为检测复发性卵巢癌的生物标记,这为复发性卵巢癌的诊断提供了一种更为简单快捷的方式。

总之,miR-9在各种实体肿瘤中的表达不尽相同,产生这种现象的原因可能是miR-9在它们中的作用机制不同,其靶基因不同。miR-9在不同实体肿瘤中的差异表达,充分证明miR-9的重要性,通过构建miR-9载体,对其进行调节,可以为诊断与治疗提供一个新的方向。

3 miR-9与恶性血液系统疾病

近年来研究表明,miR-9在血液疾病发展的调控及恶性血液系统疾病中起着十分重要的作用。

Emmrich^[22]指出无论在体内还是体外实验中,过表达miR-9可以抑制染色体t(8;21)易位的急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞系细胞的生长与分化。进一步研究发现,miR-9是协同Let7以抑制LIN28b/HMGA2而发挥肿瘤抑制作用。LIN28b^[23-25]是一种高度保守的RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBP),是线虫和高等物种中决定细胞分化、活动力和其他过程的调节子,它在miRNAs表达的调节、骨骼肌及心肌分化、肿瘤形成以及多潜能诱导等多种发育的重要事件中起关键作用。HMGA2^[26,27]是高迁移率族蛋白家族中的一员,它是一种非组蛋白染色质相关蛋白,可以通过调节其他基因的转录,将反转录病毒整合到染色体上、诱导转化及促进癌细胞活化等而诱发肿瘤形成。

Wang^[28]等通过MSP的方法比较不同慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)细胞系以及确诊为CLL患者的血液样本指出,在CLL中miR-9-3启动子未发生甲基化,并且过表达miR-9-3可以抑制NFκB信号通路从而抑制白血病细胞的生长与增殖并且促进细胞的凋亡。

miR-9在AML与CLL中起着抑制细胞增殖的作用。因此,通过调控miR-9,可能为这些难以治疗的血液系统疾病提供一个新的治疗方案,为这些患者的治疗带来希望。

4 miR-9与干细胞和神经细胞

近年来,研究者发现并证实miR-9参与干细胞与神经细胞的发育与分化以及性状的维持,在干细胞与神经细胞中有着不可或缺的作用。

韩非^[29]在探讨骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs)在损伤胰腺中分化机制的文章中指出,miR-9可能参与BMSCs迁移到损伤胰腺中分化为多种细胞来修复胰腺损伤的过程。Jing^[30]等也指出,miR-9在促进小鼠BMSCs分化为神经细胞的过程中起着举足轻重的作用,并且表明miR-9是通过抑制Notch信号通路,从而促使BMSCs向神经细胞分化。Notch信号通路是一种进化上保守的细胞信

号转导机制,它在生物进化、细胞命运决定以及分化过程中起着重要的作用,参与许多细胞过程,包括细胞增殖、分化、细胞凋亡和干细胞的维持^[31]。Han 等^[32]指出,锌指蛋白 521 (zinc finger protein, Zfp521)为 *miR-9* 的靶点, *miR-9* 可以抑制 Zfp521 的表达,从而促进 BMSCs 向神经细胞分化。尽管不同的研究者对 *miR-9* 在 BMSCs 向神经细胞分化中的作用的研究方法不同,但是他们得到的结论是一致的——*miR-9* 可以促进 BMSCs 向神经细胞分化。

研究指出^[33,34], *miR-9* 可能在诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)向神经干细胞分化以及神经干细胞向神经胶质细胞和神经元细胞分化过程中起重要作用。廖伟^[33]等指出, *miR-9* 在 iPS 细胞向神经干细胞定向分化的过程中,其含量明显增高,提示 *miR-9* 可能促进 iPS 细胞向神经干细胞分化。Krichevsky^[34]等指出 *miR-124a* 和 *miR-9* 能够促进胚胎干细胞向神经干细胞分化,并且在神经干细胞中抑制 *miR-124*、*miR-128* 和 *miR-9* 会减少神经干细胞向神经胶质细胞或神经元分化。进一步研究发现,抑制 *miR-9* 和 *miR-124* 可通过抑制信号传导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription factor 3, STAT3) 的磷酸化而维持神经干细胞干性。

最近研究表明,在脊椎动物中, *miR-9* 通过调控不同的靶 mRNA,对神经前体细胞的增殖、迁移和分化等发挥着多种重要的作用^[35-38]。核受体蛋白 TLX 是 *miR-9* 的一个靶基因, *miR-9* 可抑制 TLX mRNA 的 3'UTR,抑制核受体蛋白 TLX 的表达,因而抑制神经干细胞增殖,并且加速其分化^[39]。 *Stathmin* 是 *miR-9* 的靶基因之一, *Stathmin* 编码微管解聚蛋白,可增加微管的不稳定性。在神经发育早期, *miR-9* 通过抑制 *Stathmin* 抑制神经细胞的迁移,并随 *miR-9* 表达下调,神经元迁移增加^[35]。

Tan 等^[40]指出, *miR-9* 还具有调控脑发育的作用。 *miR-9* 通过动态地调控 *Hes1* (hairy enhancer of split 1,广泛地表达于哺乳动物胚胎以及成体的脑、胆囊、神经及胰腺等多种组织中,并与神经发生、造血和肌形成等有密切关系)的表达来调控脑中神经细胞的增殖与分化。过度表达的 *miR-9* 与 *Hes1* mRNA 3'UTR 结合,使 *Hes1* 蛋白的表达下调,从而诱导神经细胞退出细胞周期,

进行神经细胞的分化。相反,下调 *miR-9* 则可以抑制神经元分化。

由此可见, *miR-9* 在干细胞与神经细胞的增殖分化中起着重要的作用,它通过调控其靶基因的活性或信号通路来调控干细胞与神经细胞的命运。因此,可以根据实验需要,通过调控 *miR-9* 达到相应的实验目的。

5 *miR-9* 在其他方面的研究

miR-9 的研究除了涉及肿瘤的发生发展以及干细胞的增殖分化以外,在糖尿病、人类遗传性疾病、酒精耐受性以及血液疾病等方面也有研究。

有关研究发现, *miR-9* 通过抑制转录因子 *Onecut2* 调节 *GranuPhin/slp4* 的表达,从而降低葡萄糖引起的胰岛素分泌。 *Onecut2* 是 *Onecut* 家族的一员,有两个保守的结构域参与 DNA 结合,一个切割域位于氨基末端,可时空调控人类 DNA 的转录, *GranuPhin/slp4* 是一个 RAB GTP 酶效应器,与分泌颗粒协同作用而调节胰岛素的释放。 *Onecut2* 通过直接与其启动子相互作用而抑制 *Granuphilin/slp4* 的表达^[41-43]。

近年来研究表明 miRNA 与人类遗传性疾病有着密切关系。在秦兵等^[44]的研究中发现,在脆性 X 综合征中,由于脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 的缺失影响,导致 *miR-9* 与 *miR-30b* 在脆性 X 智力低下 1 (fragile X mental retardation, *Fmr1*) 基因敲除小鼠中表达上调。有研究证实^[45,46] FMRP 可以特异调节 mRNA 的翻译,而且能够影响特定 miRNAs 的生成,并且 FMRP 在与 miRNA 共同作用下才能作为精确的翻译抑制物。这提示 *miR-9* 可以作为诊断脆性 X 综合征的一个重要标志物。

酒精耐受性在喝酒人群中比较常见,分析和分辩耐受性的分子机制是一项重要的研究项目。Andrzej^[47]等利用试管实验,发现随着接触到酒精,大脑细胞中一种特殊的 *miR-9* 会大量增加,而且 *miR-9* 会阻断带有一个特殊绑定点的钙与电压激活的钾通道 (calcium and voltage activated potassium channel, BK) 基因的表达。值得注意的是那些 BK 基因被阻断的细胞表现出高酒精敏感性,而没有被阻断的则敏感性低很多,并且伴随着耐受性的增加。这证明了接触酒精会引起 miRNA 水平的快速变化,也为哪些神经元能适应酒精提供了一个新的研究方向。

近期, miRNA 参与免疫应答反应也成为研究的热点。有研究表明^[48], miR-9 在炎症细胞中也有表达。实验证明, 通过分析发现经过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活后, miR-9 在中性粒细胞与单核细胞中都高表达。同时, TLR2、TLR7/8 的激动剂与 TNF- α 、IL-2 等促炎因子也可以诱导 miR-9 的产生。但是, INF γ 则不能诱导其产生。另外, 存在 TLR 刺激诱导 miR-9 等 miRNAs 的负反馈回路, 可以防止过度的炎症反应^[49], 从而促进免疫自稳和免疫调节。由此可见, miR-9 可能参与调控炎症反应的发生。随着对 miR-9 的逐步深入了解, 与免疫反应相关的炎症途径, 疾病的发展及严重程度将会更加明确, 从而使其诊断和治疗更加明确有效。

6 小结与展望

miRNA 作为新兴理解疾病潜在复杂发病机制的关键节点越来越受到人们重视, 其研究方法和内容也越来越丰富。研究证实, miR-9 参与了生物体很多的生理与病理活动, 深入到了机体健康等多个方面。它与肿瘤的发生发展有着密不可分的联系, 同时它还参与细胞的分化与增殖, 并且在多种人类常见疾病中也检测到其异常表达。miR-9 的研究为相关疾病的发生发展以及诊断治疗与预后都提供了一个新的突破点, 但是若将其用于临床作为疾病检测、诊断、治疗与预后的一种手段, 它的安全性、可靠性、准确性、适用性与持续性等还需要进行更为准确的研究与论证。生物界存在着一个庞大的 miRNAs 系统, 这些 miRNAs 之间通过某些机制相互影响与联系着, 或是协同, 或是拮抗。在不同生理病理过程中, 与 miR-9 相互作用的其他 miRNAs 分子不尽相同, 它们之间是如何相互调控的、在疾病过程中又各自起着怎样的作用, 这些问题仍需要更进一步的研究与探讨。

参考文献(References):

- LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- CANNELL I G, KONG Y W, BUSHHELL M. How do microRNAs regulate gene expression[J]. Biochemical Society Transactions, 2008, 36(6): 1224-1231.
- FARH K K, GRIMSON A, JAN C, et al. The widespread impact of mammalian MicroRNAs on mRNA repression and evolution[J]. Science, 2005, 310(5755): 1817-1821.
- LAI E C. MicroRNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation[J]. Nature Genetics, 2002, 30(4): 363-364.
- LAGOS Q M, RAUHUT R, LENDECKEL W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs[J]. Science, 2001, 294(5543): 853-858.
- BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- 周凡, 庄诗美. microRNA 与肿瘤[J]. 生命科学(ZHOU Fang, ZHUANG Shi-mei. microRNA and tumor[J]. Life Science), 2008, 20(2): 207-212.
- 罗丹丹, 罗玉萍, 彭娟, 等. miRNA-9 基因家族进化分析及其靶基因预测[J]. 中国细胞生物学学报(LUO Dan-dan, LUO Yu-ping, PENG Juan, et al. The advance of miRNA-9 family and the forecast of target genes[J]. Journal of Chinese Cell Biology), 2011, 33(5): 510-519.
- 晁腾飞, 张瑜, 颜兴起, 等. MiR-9 在人神经胶质瘤中调节 CBX7 的表达[J]. 中国医学科学院学报(CHAO Teng-fei, ZHANG Yu, YAN Xing-qi. MiR-9 Regulates the expression of CBX7 in human glioma[J]. Journal of Chinese Medical Sciences), 2008, 30(3): 268-274.
- 牛燕燕. miR-9, miR-125b 在喉鳞癌中的生物学功能研究[D]. 北京: 北京协和医院 (中国医学科学院)(NIU Yan-yan. The Biological Function of MiR-9 and MiR-125b in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma[D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital (Chinese Academy of Medical Sciences), 2011.
- MA L, YOUNG J, PRABHALA H, et al. miR-9, a MYC/MYC-N-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis[J]. Nature Cell Biology, 2010, 12(3): 247-256.
- KHEW-GOODALL Y, GOODALL G J. Myc-modulated miR-9 makes more metastases[J]. Nature Cell Biology, 2010, 12(3): 209-211.
- BANDRES E, AGIRRE X, BITARTE N, et al. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer[J]. International Journal of Cancer, 2009, 125(11): 2737-2743.
- LUJAMBIO A, CALIN G A, VILLANEVA A, et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2008, 105(36): 13556-13561.
- LUO H, ZHANG H, ZHANG Z, et al. Down-regulated miR-9 and miR-433 in human gastric carcinoma[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2009, 28(1): 82-90.
- 万淑琼, 张军. miRNA 在 HPV 阳性宫颈癌和 HPV 阴性宫颈癌组织之间的差异研究[J]. 海南医学院学报(WAN Shu-qiong, ZHANG Jun. Study of the differences of miRNA between HPV positive and HPV negative cervical carcinoma tissue[J]. Journal of Hainan Medical College), 2013, 19(1): 101-103.
- 孔燕, 梁志清. miRNA 与肿瘤及子宫颈癌的研究进展[J]. 重庆医学(KONG Yan, LIANG Zhi-qing. The advance of miRNA and tumor and cervical cancer[J]. Medical of Chongqing), 2008, 37(16): 1838-1839.
- SCOTT C L, GIL J, HERNANDO E, et al. Role of the chromobox protein CBX7 in lymphomagenesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(13): 5389-5394.
- BERNARD D, MARTINEZ-LEAL J F, RIZZO S, et al. CBX7 controls the growth of normal and tumor-derived prostate cells by repressing the Ink4a/Arf locus[J]. Oncogene, 2005, 24(36): 5543-5551.
- HIMANSHU A, REHANA Q, SHUNZI J, et al. miR-9 and *let-7g* enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of *NF κ B1*[J]. Experimental and Molecular Medicine, 2011, 43(5): 298-304.
- LAIOS A, O'TOOLE S, FLAVIN R, et al. Potential role of miR-9 and miR-223 in recurrent ovarian cancer[J]. Molecular Cancer, 2008, 7(1): 35.
- EMMRICH S, KATSMAN-KUIPERS J E, HENKE K, et al. miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with *t*(8; 21)[J]. Leukemia, 2013, 11(25): 357.
- BALZER E, MOSS E G. Localization of the developmental

- timing regulator Lin28 to mRNP complexes, P2 bodies and stress granules[J]. RNA Biology, 2007, 4(1): 16–25.
- [24] ZHONG X, LI N, LIANG S, *et al.* Identification of microRNAs regulation reprogramming factor Lin28 in Embryonic stem cell and cancer cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(53): 41961–41971.
- [25] KING C, WANG L, WINOGRAD R, *et al.* LIN28B fosters colon cancer migration, invasion, and transformation through let-7 dependent and independent mechanisms[J]. Oncogene, 2011, 30(40): 4185–4193.
- [26] MEDEIROS F, ARAUJO A R, ERICKSON M R, *et al.* HMGA1 and HMGA2 rearrangements in mass-forming endometriosis[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(7): 630–634.
- [27] LI A Y, LIN H H, KUO C Y, *et al.* High-mobility group A2 protein modulates hTERT transcription to promote tumorigenesis[J]. Molecular and Cellular Biology, 2011, 31(13): 2605–2617.
- [28] WANG L Q, KWONG Y L, KHO C S B, *et al.* Epigenetic inactivation of *miR-9* family microRNAs in chronic lymphocytic leukemia—implications on constitutive activation of NF κ B pathway[J]. Molecular Cancer, 2013, 12(1): 173.
- [29] 韩非. 骨髓间充质干细胞在胰腺损伤和慢性炎症中的作用及 microRNA 在 CP-PDAC 大鼠模型中的表达和意义[D]. 武汉: 华中科技大学(HAN Fei. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in the development of pancreatic injury and chronic pancreatitis and expression of microRNAs in the CP-PDAC rat model[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology), 2012.
- [30] JING L, JIA Y, LU J, *et al.* MicroRNA-9 promotes differentiation of mouse bone mesenchymal stem cells into neurons by Notch signaling[J]. Neuroreport, 2011, 22(5): 206–211.
- [31] BRZozOWA M, MIELANCZYK L, MICHALSKI M, *et al.* Role of Notch signaling pathway in gastric cancer pathogenesis[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2013, 17(1): 1–5.
- [32] HAN R, KAN Q, SUN Y, *et al.* *MiR-9* promotes the neural differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells via targeting zinc finger protein 521[J]. Neuroscience Letters, 2012, 515(2): 147–152.
- [33] 廖伟, 汪洪, 娄远蕾, 等. 人诱导性多能干细胞向神经干细胞分化过程中相关 microRNA 的表达变化[J]. 实验与检验医学 (LIAO Wei, WANG Yang, LOU Yuan-lei, *et al.* The expression change of MicroRNA in differentiation of induce pluripotent stem cells into neural stem cells[J]. Experimental and Laboratory Medicine), 2011, 29(1): 3–5.
- [34] KRICHEVSKY A M, SONNTAG K C, ISACSON O, *et al.* Specific microRNAs modulate embryonic stem cell-derived neurogenesis[J]. Stem Cells, 2006, 24(4): 857–864.
- [35] DELALOY C, LIU L, LEE J A, *et al.* MicroRNA-9 coordinates proliferation and migration of human embryonic stem cell-derived neural progenitors[J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(4): 323–335.
- [36] ZIU M, FLETCHER L, RANA S, *et al.* Temporal differences in microRNA expression patterns in astrocytes and neurons after ischemic injury[J]. PLoS One, 2011, 6(1): 47–54.
- [37] ZHAO C, SUN G, LI S. MicroRNA *let-7b* regulates neural stem cell proliferation and differentiation by targeting nuclear receptor TLX signaling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2010, 7(5): 1876–1881.
- [38] ZHOU H, GUO J M, LOU Y R, *et al.* Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using piRNAs as markers[J]. Clinical Biochemistry, 2011, 44(13): 1050–1057.
- [39] ZHAO C, SUN G, LI S. A feedback regulatory loop involving microRNA-9 and nuclear receptor TLX in neural stem cell fate determination[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2009, 16(4): 365–371.
- [40] TAN S L, OHTSUKA T, CONZALEZ A, *et al.* MicroRNA9 regulates neural stem cell differentiation by controlling Hes1 expression dynamics in the developing brain[J]. Genes Cells, 2012, 17(12): 952–61.
- [41] PLAISANCE V, ABDERRAHMANI A, PERRET-MENOUD V, *et al.* MicroRNA-9 controls the expression of Granuphilin/Slp4 and the secretory response of insulin-producing cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2006, 281 (37): 26932–26942.
- [42] DUSING M R, MAIER E A, ARONOW B J, *et al.* *Onecut-2* knockout mice fail to thrive during early postnatal period and have altered patterns of gene expression in small intestine[J]. Physiol Genomics, 2010, 42(1): 115–25.
- [43] 王允山, 张雅, 梁浩, 等. miRNAs 在糖尿病及其并发症中的作用[J]. 生理科学进展(WANG Yun-shan, ZHANG Ya, LIANG Hao, *et al.* The role of miRNAs in diabetes and its complications[J]. Progress in Physiological Sciences), 2010, 41(2): 133–136.
- [44] 秦兵, 肖都. *miR-9** 和 *miR-30b* 在脆性 X 综合征小鼠海马组织中的表达及意义[J]. 实用医学杂志(QIN Bing, XIAO Du. Expressions and significances of *miR-9** and *miR-30b* in hippocampus of mice with fragile X syndrome[J]. Journal of Practical Medicine), 2012, 28(11): 1779–1781.
- [45] JIN P, ZARNESCU D C, CEMAN S, *et al.* Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway[J]. Nature Neuroscience, 2004, 7(2): 113–117.
- [46] CHEEVER A, CEMAN S. Translation regulation of mRNAs by the fragile X family of proteins through the microRNA pathway[J]. RNA Biology, 2009, 6(2): 175–178.
- [47] ASHISH L, FRANCISCO N, CHRISTOPHER A M, *et al.* Post-transcriptional regulation of BK channel splice variant stability by *miR-9* underlies neuroadaptation to alcohol[J]. Neuron, 2008, 59(2): 274–287.
- [48] FLAVIA B, MARZIA R, *et al.* Induction and regulatory function of *miR-9* in human monocytes and neutrophils exposed to proinflammatory signals[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2009, 106(13): 5282–5287.
- [49] LIU G, FRIGGERI A, YANG Y, *et al.* *miR-147*, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2009, 106 (37): 15819–15824.