

• 综 述 •

微小 RNA-324-5p 在恶性肿瘤中的作用及其机制研究进展*

杨清诚 综述, 刘晓华[△] 审校

(天津体育学院运动健康学院/天津市运动生理学与运动医学重点实验室, 天津 301617)

[摘 要] 微小 RNA(miRNA)是一类长度约 19~25 个核苷酸的非编码单链 RNA,可与靶基因 3'非翻译区完全或不完全结合,抑制信使 RNA 翻译或促进其降解,发挥转录后调控作用。目前,已在多种恶性肿瘤中发现 miR-324-5p 的表达存在异常,并且在不同肿瘤中 miR-324-5p 通过作用于不同的靶基因调控着癌细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡,表现出抑癌或促癌作用。该文对 miR-324-5p 在恶性肿瘤中的重要生物学功能和相关机制进行了综述,旨在为恶性肿瘤相关标志物和有效治疗靶点的开发提供新思路。

[关键词] 微小 RNA-324-5p; 恶性肿瘤; 机制; 生物标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.025

中图法分类号:R73;Q522

文章编号:1009-5519(2024)16-2813-07

文献标识码:A

Research progress on the role and mechanism of microRNA-324-5p in malignant tumors*

YANG Qingcheng, LIU Xiaohua[△]

(Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Institute of Sport, Exercise & Health, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China)

[Abstract] MicroRNAs (miRNA) is a class of non-coding single-stranded RNAs with length of about 19-25 nucleotides, which can completely or incompletely bind to the 3' untranslated region (3' UTR) of the target gene, inhibit the translation of messenger RNAs or promote its degradation, and exert post-transcriptional regulatory effects. At present, it has been found that the expression of miR-324-5p is abnormal in a variety of malignant tumors, and miR-324-5p regulates the proliferation, invasion, metastasis and apoptosis of cancer cells by acting on different target genes in different tumors, showing either oncogenic or pro-oncogenic effects. This article reviews the important biological functions and related mechanisms of miR-324-5p in malignant tumors, aiming to provide new ideas for the development of malignant tumor-related markers and effective therapeutic targets.

[Key words] MicroRNA-324-5p; Malignant tumor; Mechanism; Biomarkers; Review

恶性肿瘤是全球人群死亡的主要原因之一,尽管医疗水平在不断进步,但许多恶性肿瘤依然缺乏有效的生物标志物和治疗靶点,恶性肿瘤严重危害了人类健康。微小 RNA(miRNA)是在动植物和一些病毒中发现的一种小型的非编码 RAN,可在转录水平抑制信使 RNA (mRNA)翻译或促进其降解,参与了细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程^[1]。在肿瘤组织中异常表达的 miRNA 可作为癌基因或抑癌基因介导肿瘤细胞的发生、增殖、侵袭和迁移^[2]。已有研究发现,在多种恶性肿瘤中 miR-324-5p 的表达发生变化,并通过不同机制调控着恶性肿瘤的发生、发展^[3]。现从基因的表达,肿瘤的发生、发展,生物标志物等方面综述 miR-324-5p 在恶性肿瘤中发挥的作用,旨在为后续的基础实验和临床研究提供参考依据。

1 miR-324-5p 概述

人类 miR-324 基因定位于染色体 17p13.1 区域。

miR-324 基因转录生成主要的 miR-324,随后在 Drosha/DGCR8 复合物作用下加工成为具有茎环结构的前体 miR-324,前体 miR-324 出细胞核,经 DICER 酶剪切生成成熟的双链 miRNA,双链 miRNA 与 RNA 诱导沉默复合体结合后 miR-324-3p 被降解,miR-324-5p 与 RNA 诱导沉默复合体结合到一起发挥识别功能,miR-324-5p 完整序列为 CGCAUCC-CCUAGGGCAUUG-GUG。通过 miRBase 数据库(<http://mirbase.org/>)检索发现,人类和小鼠 miR-324 前体及成熟体序列高度同源。见图 1。miR-324-5p 的生理功能很多,如可在心、肺器官中发挥保护机体的作用;在心肌细胞中抑制线粒体裂变、心肌细胞凋亡和心肌梗死^[4];在肺成纤维细胞中抑制肺纤维化的发展^[5];在人软骨细胞中 miR-324-5p 参与了诱导和加重骨关节炎,以及人软骨细胞的凋亡^[6];在小鼠脂肪细胞中可促进前脂肪细胞分化并增加小鼠脂肪积累^[7];miR-324-5p 还被证

* 基金项目:“十三五”国家重点研发计划项目(2017YFC0211603)。

[△] 通信作者, E-mail: liuxiaohua1992@sina.com。

明影响多种恶性肿瘤的发生、发展。一方面 miR-324-5p 可通过调控细胞增殖和细胞凋亡相关基因,抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡;另一方面又可靶向蛋白酪氨酸磷酸酶受体 δ (PTPRD)等肿瘤抑制基因,促进肿瘤细胞增殖。miR-324-5p 的 5'端第 2~7 个核苷酸为种子序列。该序列在 RNA 诱导沉默复合体中通过碱基互补配对与靶基因 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)中的 GGAUGC 结合,若完全配对则诱导靶 mRNA 的降解,若不完全配对则抑制靶 mRNA 的翻译,负调控靶 mRNA 的表达。

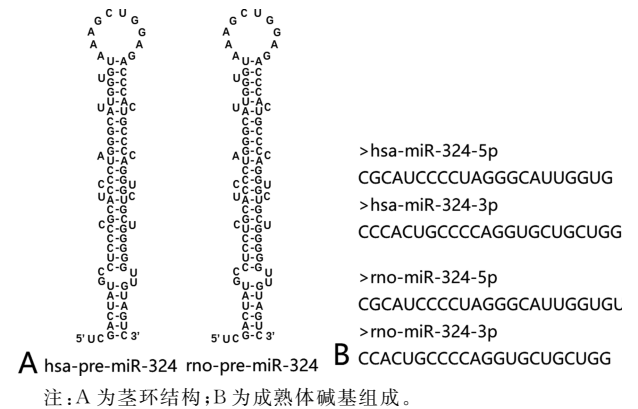


图 1 人类和小鼠 miR-324 前体的茎环结构和成熟体碱基组成

2 miR-324-5p 的抑癌作用及其机制

miR-324-5p 在肝细胞癌(HCC)、胶质瘤、结直肠癌(CRC)、多发性骨髓瘤(MM)、宫颈癌、食管癌等恶性肿瘤中发挥抑癌作用,其发挥抑癌作用的机制为靶向结合其靶基因 mRNA 的 3'UTR,抑制其靶基因在相关肿瘤细胞中的表达,进一步影响相关通路,抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,促进肿瘤细胞凋亡,从而抑制恶性肿瘤发展,如 miR-324-5p 可靶向癌基因脑胶质瘤相关癌基因 1(GLI1)和 zeste 同源物 2(EZH2),抑制胶质瘤细胞增殖。值得注意的是 GLI1 和 Smo 结合序列末端为 GGAUG,其余靶 mRNA 结合序列末端均为 GGAUGC。此外,miR-324-5p 受其他非编码 RNA 的调控,在一些恶性肿瘤组织中表达降低。

2.1 miR-324-5p 抑制 HCC 的机制 目前,普遍研究表明,miR-324-5p 可抑制 HCC 进展。在 HCC 组织和细胞系中 miR-324-5p 表达均下调^[8]。CAO 等^[9]发现,miR-324-5p 可通过靶向并下调 ETS1、SP1 抑制基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的表达,影响细胞外基质降解,从而抑制肝癌细胞侵袭。miR-324-5p 还可通过抑制胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 的表达,减弱 YY1mRNA 稳定性,进一步抑制 YY1 与 linc01134 启动子结合,降低 linc01134 表达,抑制 HCC 进展^[10]。此外,多个非编码 RNA 可通过竞争内源性 RNA 机制(ceRNA 机制)调控 miR-324-5p 水平,从而影响 HCC 发展。如 LINC00491 可吸附 miR-324-5p,从而增强 RhoA/Rho 激酶 1 的表达^[11]。circGSE1可通过调节 miR-324-5p/TGFBR1/

SMAD3 轴诱导调节性 T 淋巴细胞扩增促进 HCC 进展^[12]。长链非编码 RNA 85(lnc85)也可通过吸附 miR-324-5p 促进 HCC 细胞增殖和侵袭^[13]。姜黄素类似物——GL63 可诱导环状 RNA 锌指蛋白 83 表达降低,导致 miR-324-5p 水平增高,从而抑制靶基因周期蛋白依赖激酶 16 表达及后续 Janus 激酶 2/信号传导子与转录激活子 3 信号通路活化,抑制 HCC 发展^[14]。表明 miR-324-5p 可为 HCC 的诊治提供线索。

2.2 miR-324-5p 抑制胶质瘤的机制 胶质瘤是脑肿瘤的一种,生长迅速且难以完全切除,缺乏有效的治疗方法。当前研究表明,miR-324-5p 在胶质瘤组织中下调,但其具有抑制胶质瘤的作用。miR-324-5p 在胶质瘤中的作用首先由 XU 等^[15]进行研究的,其发现,miR-324-5 通过靶向调控 GLI1,下调其表达抑制胶质瘤细胞增殖。随后 ZHI 等^[16]发现,miR-324-5 还通过靶向抑制 EZH2 抑制胶质瘤发展。此外,多个非编码 RNA 通过 ceRNA 机制调控 miR-324-5p 水平,进而介导胶质瘤发展。如 WANG 等^[17]发现, Circ_0079593 可吸附 miR-324-5p,促进 X-box 结合蛋白 1 表达,增强胶质瘤的恶性生长。LI 等^[18]发现,环状 RNA SERPINE2 可吸附 miR-324-5p,上调 BCL2 表达,促进胶质母细胞瘤进展。长链非编码 RNA 核富集转录体 1 竞争性结合 miR-324-5p,增强钾离子通道四聚体蛋白结构域 20 表达,促进神经胶质瘤细胞增殖,抑制凋亡^[19]。髓母细胞瘤是恶性程度最高的胶质瘤,miR-324-5p 在髓母细胞瘤中表达下调,miR-324-5p 可靶向 Hedgehog 途径中的 Smo 和 GLI1 抑制髓母细胞瘤细胞增殖^[20]。为进一步深入探索胶质瘤的治疗策略提供了参考依据。

2.3 miR-324-5p 抑制 CRC 的机制 CRC 是最常见的消化道恶性肿瘤之一。GU 等^[21]发现,miR-324-5p 在 CRC 细胞中下调,miR-324-5p 可抑制 CRC 细胞迁移和侵袭。同样,BAMODU 等^[22]发现,在 CRC 细胞中药物——4-乙酰氢喹啉 B 可单独或与 FOLFOX 方案(亚叶酸、氟尿嘧啶联合奥沙利铂)协同作用,介导 has-miR-324-5p 表达增加,使超氧化物歧化酶 2 表达下调,抑制 CRC 细胞转移和侵袭,促进凋亡。在 CRC 中 miR-324-5p 被下调可能与以下 2 个途径有关:(1)Rnase III 内切酶——DICER 在 CRC 患者组织中下调,使 miR-324-5p 下调,下游靶基因 HMGXB3 和 WAS 蛋白家族成员 2 表达上调,促进细胞骨架重塑,破坏了肠道内稳态和肠道屏障完整,使肠道炎症反应失控,进而促进肿瘤的发生^[23]。(2)在 CRC 细胞中 hsa-miR-324-5p 可抑制细胞生长,而 Hsa_circ_0079662 通过 ceRNA 机制下调 hsa-miR-324-5p 的表达^[24]。

2.4 miR-324-5p 抑制 MM 的机制 MM 的特征为克隆性浆细胞异常增殖,目前,仍无法治愈,迫切需要新的治疗策略。当前研究发现,miR-324-5p 在 MM 组织和细胞系中下调:(1)miR-324-5p 可抑制 β 转导

蛋白重复序列蛋白(SCF β -TrCP)E3 连接酶,增加转移抑制因子 1 抑制泛素化途径,从而降低 MM 细胞活力,抑制 MM 迁移和侵袭^[25]。(2)miR-324-5p 可抑制 MM 中 hedgehog 信号元件——Smo 和 GLI1,从而抑制 MM 增殖,并增强 MM 药物敏感性^[26]。(3)WU 等^[27]发现,环状 RNA 5-氨基咪唑-4-羧酰胺核糖核苷酸甲酰转移酶/IMP 环水解酶通过 ceRNA 机制介导 miR-324-5p/肝细胞生长因子轴加速 MM 细胞增殖、迁移和侵袭,抑制凋亡。现有研究表明,miR-324-5p 可抑制 MM 增殖,在 MM 中发挥抑癌作用。

2.5 miR-324-5p 抑制宫颈癌的机制 近年来,宫颈癌已成为女性发病率第二高的恶性肿瘤。人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要致病原因。当前研究表明,miR-324-5p 在宫颈癌细胞中下调。GRECO 等^[28]发现,在宫颈上皮细胞中 HPV E5 可能会抑制 miR-324-5p 的表达。miR-324-5p 抑制宫颈癌发展可能通过以下 2 个途径:(1)miR-324-5p 可通过靶向损伤调节自噬调节剂 1 抑制 HPV 阴性和 HPV 阳性宫颈癌细胞的增殖和侵袭^[29]。(2)miR-324-5p 通过靶向 ELAV 样 RNA 结合蛋白 1 使宫颈癌细胞对电离辐射敏感,增加宫颈癌的放疗的敏感性,也可能是治疗宫颈癌的新靶点^[30]。

2.6 miR-324-5p 抑制食管癌的机制 食管癌是一种常见的癌症,分为鳞状细胞癌和腺癌。CHIAM 等^[31]最先发现了血清外泌体——miR-324-5p 作为食管癌检测的生物标志物的潜力。JIANG 等^[32]发现,人参皂苷 20(S)-Rg3 对食管癌具有抑制作用,人参皂苷 20(S)-Rg3 可上调 miR-324-5p 表达,增加的 miR-324-5p 靶向蛋白酶体激活子亚基 3 抑制食管鳞状细胞癌细胞活力和细胞周期,促进食管鳞状细胞癌细胞凋亡。

2.7 miR-324-5p 抑制其他癌症的机制 miR-324-5p 在前列腺癌(PCa)组织中下调,在 PCa 中 lncRNA 前列腺癌相关转录本 7(lncRNA PCAT7)/miR-324-5p/TGFB β 1 轴激活转化生长因子- β (TGF- β)信号,TGF- β 信号激活还可介导 SMAD3/SP1 转录复合体上调 lncRNA PCAT7,形成正反馈通路,进一步抑制 miR-324-5p 表达^[33]。在卵巢癌中存在 lncRNA H19/miR-324-5p/PKM2 轴,miR-324-5p 靶向糖酵解酶 PKM2 使瓦氏效应减弱,从而抑制肿瘤发展^[34]。在子宫内膜癌中 circ_0067835 通过竞争性结合 miR-324-5p 促进高迁移率族蛋白 A1 的表达,进而促进子宫内膜癌细胞的增殖,迁移和侵袭^[35]。在胆囊癌中 miR-324-5p 通过靶向 TGF β 2 抑制胆囊癌细胞的迁移、侵袭和上皮间质转化^[36]。结肠腺癌中 lncRNA VPS9D1-AS1 竞争性结合 miR-324-5p 上调整合素 α 2 的表达,促进结肠腺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[37]。

3 miR-324-5p 的促癌作用及机制

miR-324-5p 在甲状腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌中发挥促癌作用,与其发挥抑癌作用时的

机制相同,miR-324-5p 发挥促癌作用时同样通过靶向抑制其靶基因在相关肿瘤细胞中的表达进而影响下游相关通路,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,抑制凋亡,促进恶性肿瘤发展,如 miR-324-5p 靶向抑制肿瘤抑制因子——PTPRD,介导相关通路改变,促进甲状腺癌发展^[38]。miR-324-5p 在上述恶性肿瘤组织中表达上调。

3.1 miR-324-5p 促进甲状腺癌的机制 甲状腺癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤,甲状腺乳头状癌是甲状腺癌最常见的组织学类型。现有研究表明,miR-324-5p 在甲状腺癌中表达上调,miR-324-5p 通过靶向 PTPRD 间接促进 CCAAT 增强子结合蛋白 delta 的表达,CEBPD 通过血管内皮生长因子诱导人脐静脉内皮细胞侵袭和迁移增加并且通过白细胞介素 4/13 促进巨噬细胞 M2 极化,介导了甲状腺乳头状癌的进展,miR-324-5p 可与超声检查一起作为甲状腺状癌淋巴结转移的预测因子^[38-39]。

3.2 miR-324-5p 促进膀胱癌的机制 膀胱癌是一种泌尿系统常见恶性肿瘤,膀胱癌的诊断主要依赖于膀胱镜检查,治疗费用昂贵。miR-324-5p 在膀胱癌中的表达和功能首先由 EISSA 等^[40]进行了研究,其发现,在膀胱癌患者癌组织和尿液中 miR-324-5p 上调。随后有学者也发现,miR-324-5p 可显著加速膀胱癌细胞增殖、集落形成能力和侵袭能力^[41]。miR-324-5p 具有作为膀胱癌生物标志物的潜力,可降低膀胱癌的诊断成本。

3.3 miR-324-5p 促进乳腺癌的机制 乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤,当前需开发有效治疗靶点,筛选有效生物标志物。现有研究表明,miR-324-5p 在乳腺癌中上调并促进乳腺癌发展。SONG 等^[42]发现,miR-324-5p 可靶向 CUE 结构域蛋白 2(CUEDC2)抑制其表达,促进乳腺癌细胞侵袭和转移。另一项研究发现,has-miR-324-5p 在乳腺癌中上调,促进乳腺癌细胞的增殖、集落形成、迁移和侵袭^[43]。miR-324-5p 具有作为乳腺癌预测和预后生物标志物的潜力。

3.4 miR-324-5p 促进胰腺癌的机制 胰腺癌具有极高的侵袭性,死亡率高达 80%。WAN 等^[44]发现,miR-324-5p 水平在胰腺癌组织和细胞系中均显著升高,miR-324-5p 通过抑制 Kruppel 样因子 3 的表达促进胰腺癌细胞增殖,抑制凋亡,在胰腺癌中发挥促癌作用。

3.5 miR-324-5p 促进结肠癌的机制 在结肠癌中 miR-324-5p 表达上调。CHEN 等^[45]发现,miR-324-5p 在结肠肿瘤的巨噬细胞中高表达,其可抑制 CUEDC2 的表达,进而促进促炎细胞因子的产生,可能引起结肠炎和结肠癌。

4 miR-324-5p 在恶性肿瘤中发挥的双重作用

除上述恶性肿瘤外,目前发现,在胃癌和肺癌中 miR-324-5p 在同一种恶性肿瘤中发挥的作用却不同,具体机制需进一步深入探索。可能与 miRNA 剂量依

赖性、miRNA 与靶基因之间复杂的调控网络、单核苷酸多态性造成 miRNA 与靶基因亲和力不同等有关^[46]。

4.1 miR-324-5p 与胃癌 胃癌是世界六大恶性肿瘤之一,急需新的治疗靶点和标志物,早期筛查对提高胃癌患者总体生存率具有重要意义。LIN 等^[47]发现,人胃癌组织中 miR-324-5p 表达下调,在胃癌细胞中 miR-324-5p 可靶向抑制四跨膜蛋白 8,降低胃癌细胞活力并诱导其凋亡,在裸鼠中 miR-324-5p 过表达可抑制肿瘤成瘤。同样,XIE 等^[48]发现,胃癌组织中 hsa_circ_0091994 竞争性结合 miR-324-5p 促进高迁移率族蛋白 A1 表达而促进胃癌进展。然而另外一些研究发现,miR-324-5p 在胃癌中高表达,对胃癌具有促进作用^[49]。ZHENG 等^[50]发现,在胃癌组织和细胞中 miR-324-5p 表达上调,miR-324-5p 可靶向抑制磷酸酶和紧张素同源物,增强胃癌细胞增殖,减少凋亡,促进迁移和侵袭。此外,血浆小细胞囊泡 has-miR-324-5p 具有作为预测胃癌生物标志物的潜力^[51]。

4.2 miR-324-5p 与肺癌 肺癌是全球最常见的癌症类型。LIN 等^[52]发现,在人肺癌细胞中 miR-324-5p 表达显著上调,miR-324-5p 的上调显著促进了人肺癌细胞增殖。GATA6-AS1 通过竞争性结合 miR-324-5p 抑制肺癌发展^[53]。miR-324-5p 通过靶向下流的靶基因 F-box 蛋白 11 增强肺癌细胞耐药性^[54]。miR-324-5p 靶向 CUEDC2 诱导核因子 κ B 使 GOF 突变型 p53 癌细胞具有干细胞性^[55]。相反 HUANG 等^[56]发现,人肺癌细胞 lncRNA PCAT-1 竞争性结合 miR-324-5p,促进肺癌细胞增殖,抑制凋亡,miR-324-5p 发挥了抑制肺癌的功能。不同恶性肿瘤中 miR-324-5p 调控的靶基因及发挥的作用见图 2。

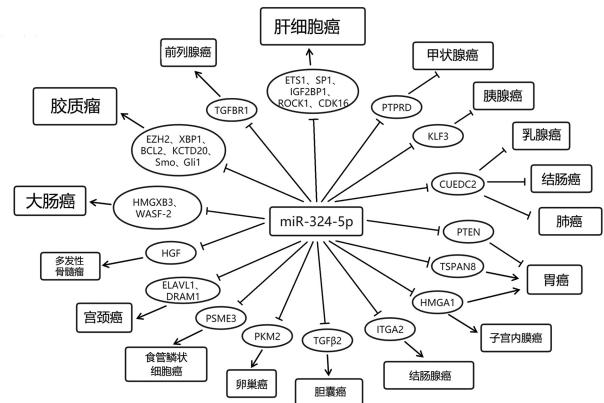


图 2 不同恶性肿瘤 miR-324-5p 调控的靶基因及发挥的作用

5 小 结

miR-324-5p 在多种恶性肿瘤中表达水平发生变化,在不同恶性肿瘤中可能发挥不同的功能,在 HCC、胶质瘤、MM 等恶性肿瘤中发挥抑癌作用,在甲状腺癌、膀胱癌、乳腺癌等癌症中则促进癌症的发展。miR-324-5p 通过碱基互补配对而调节下游靶基因,靶

基因影响相关通路,进一步调控肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡,影响恶性肿瘤的发展。miR-324-5p 在一种肿瘤中可靶向多个靶基因调控肿瘤发展,如胶质瘤中 miR-324-5p 靶向 EZH2、X-box 结合蛋白 1、BCL2 抑制胶质瘤发展;miR-324-5p 也可通过靶向 1 个靶基因影响多种恶性肿瘤发展,如乳腺癌、结肠癌、肺癌中 miR-324-5p 均可靶向 CUEDC2 促进上述恶性肿瘤发展,miR-324-5p 调控靶基因影响恶性肿瘤发展的复杂网络仍需进一步完善。miR-324-5p 在一种肿瘤中也可能发挥不同作用,如在胃癌中 miR-324-5p 一方面可能通过靶向四跨膜蛋白 8 抑制胃癌细胞的活力并诱导其凋亡;另一方面又可通过靶向抑制磷酸酶和紧张素同源物促进胃癌发展。

miR-324-5p 发挥抑癌作用或促癌作用可能与多种因素有关^[46]:(1)miRNA 的剂量依赖性,如 miRNA 抑制某种肿瘤细胞增殖呈剂量依赖性;(2)miRNA 与靶基因之间复杂的调控网络,除已知靶基因外,miR-324-5p 可能在肿瘤细胞中调控其他未知靶基因,已知靶基因也可能被其他分子调控;(3)在肿瘤细胞中 miR-324-5p 通过与其靶基因 3'UTR 区域结合发挥功能,但可能由于单核苷酸多态性现象造成结合亲和力的不同影响 miR-324-5p 功能的发挥;(4)环境引起的遗传背景不稳定和细胞生物学行为异质性;(5)在肿瘤细胞中的定位不同,miRNA 定位在细胞质与定位在细胞核可能发挥不同功能。

miR-324-5p 可作为乳腺癌、膀胱癌等癌症诊断的生物标志物和预后标志物,此外患者血浆外泌体中的 miR-324-5p 具有作为胃癌和食管癌检测生物标志物的潜力。miR-324-5p 可能作为药物靶点用于肿瘤治疗,如在 CRC 中可作为药物——4-乙酰氢喹啉 B 的靶点,抑制 CRC 细胞的转移和侵袭,促进其凋亡,提示可在相应肿瘤中应用 miR-324-5p 增强剂或抑制剂用于治疗肿瘤。但现有的研究仍处于探索阶段,需进一步的研究和明确。miR-324-5p 在细胞中也受到多种信号调控,在肿瘤中其调控的靶基因繁多。相信随着实验研究和临床实践的进展,miR-324-5p 对恶性肿瘤的调控网络会更加清楚地展现出来,可更安全地作为药物靶点和生物标志物。

参考文献

[1] CORREIA DE SOUSA M, GJORGJIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6249.

[2] HASHEMI M, MIRDAMADI M S A, TALEBI Y, et al. Pre-clinical and clinical importance of miR-21 in human cancers: tumorigenesis, therapy response, delivery approaches and targeting agents[J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106568.

[3] KADKHODA S, HUSSEN BM, ESLAMI S, et al.

- A review on the role of miRNA-324 in various diseases [J]. *Front Genet*, 2022, 13:950162.
- [4] WANG K, ZHANG D L, LONG B, et al. NFAT4-dependent miR-324-5p regulates mitochondrial morphology and cardiomyocyte cell death by targeting Mtfr1[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(12):e2007.
- [5] XU P, ZHANG J, WANG M, et al. hnRNPL-activated circANKRD42 back-splicing and circANKRD42-mediated crosstalk of mechanical stiffness and biochemical signal in lung fibrosis [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(6):2370-2387.
- [6] WOODS S, BARTER M J, ELLIOTT H R, et al. miR-324-5p is up regulated in end-stage osteoarthritis and regulates Indian hedgehog signalling by differing mechanisms in human and mouse[J]. *Matrix Biol*, 2019, 77:87-100.
- [7] ZHOU X, SHI X, WANG J, et al. miR-324-5p promotes adipocyte differentiation and lipid droplet accumulation by targeting krueppel-like factor 3 (KLF3) [J]. *J Cell Physiol* 2020, 235(10):7484-7495.
- [8] ZHANG X, DAUCHER M, ARMISTEAD D, et al. MicroRNA expression profiling in HCV-infected human hepatoma cells identifies potential anti-viral targets induced by interferon- α [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55733.
- [9] CAO L, XIE B, YANG X, et al. MiR-324-5p suppresses hepatocellular carcinoma cell invasion by counteracting ECM degradation through post-transcriptionally downregulating ETS1 and SP1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133074.
- [10] RONG Z, WANG Z, WANG X, et al. Molecular interplay between linc01134 and YY1 dictates hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):61.
- [11] WANG W, YANG T, LI D, et al. LINC00491 promotes cell growth and metastasis through miR-324-5p/ROCK1 in liver cancer[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):504.
- [12] HUANG M, HUANG X, HUANG N. Exosomal circGSE1 promotes immune escape of hepatocellular carcinoma by inducing the expansion of regulatory T cells[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(6):1968-1983.
- [13] HUANG X, SUN L, WEN S, et al. RNA sequencing of plasma exosomes revealed novel functional long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9):3338-3349.
- [14] ZHAO J A, NIE W, DONG L, et al. A curcumin analog GL63 inhibits the malignant behaviors of hepatocellular carcinoma by inactivating the JAK2/STAT3 signaling pathway via the circular RNA Zinc finger protein 83/microRNA-324-5p/cyclin-dependent kinase 16 axis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(10):2967-2977.
- [15] XU H S, ZONG H L, SHANG M, et al. MiR-324-5p inhibits proliferation of glioma by target regulation of GLI1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(6):828-832.
- [16] ZHI T, YU T, PAN M, et al. EZH2 alteration driven by microRNA-524-5p and microRNA-324-5p promotes cell proliferation and temozolomide resistance in glioma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56):96239-96248.
- [17] WANG P, WANG T, DONG L, et al. Circular RNA circ_0079593 facilitates glioma development via modulating miR-324-5p/XBP1 axis [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(7):2389-2403.
- [18] LI D, LI L, CHEN X, et al. Circular RNA SERPINE2 promotes development of glioblastoma by regulating the miR-361-3p/miR-324-5p/BCL2 signaling pathway[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22:483-494.
- [19] ZHANG J, LI Y, LIU Y, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates glioma cell proliferation and apoptosis by competitively binding to microRNA-324-5p and upregulating KCTD20 expression[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(1):125-128.
- [20] FERRETTI E, DE SMAELE E, MIELE E, et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells[J]. *EMBO J*, 2008, 27(19):2616-2627.
- [21] GU C, ZHANG M, SUN W, et al. Upregulation of miR-324-5p inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer cells by targeting ELAVL1[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(5):515-524.
- [22] BAMODU O A, YANG C K, CHENG W H, et al. 4-Acetyl-Antroquinonol B suppresses SOD2-Enhanced cancer stem Cell-Like phenotypes and chemoresistance of colorectal cancer cells by inducing hsa-miR-324 re-expression [J]. *Cancers(Basel)*, 2018, 10(8):269.
- [23] SUN L N, XING C, ZHI Z, et al. Dicer suppresses cytoskeleton remodeling and tumorigenesis of colorectal epithelium by miR-324-5p mediated suppression of HMGXB3 and WASF-2[J].

- Oncotarget, 2017, 8(34):55776-55789.
- [24] LAI M, LIU G, LI R, et al. Hsa_circ_0079662 induces the resistance mechanism of the chemotherapy drug oxaliplatin through the TNF- α pathway in human colon cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):5021-5027.
 - [25] ZHANG L, LIU D, TANG B, et al. MicroRNA-324-5p suppresses the migration and invasion of MM cells by inhibiting the SCF β -TrCP E3 ligase[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4):5331-5338.
 - [26] TANG B, XU A, XU J, et al. MicroRNA-324-5p regulates stemness, pathogenesis and sensitivity to bortezomib in multiple myeloma cells by targeting hedgehog signaling[J]. Int J Cancer, 2018, 142(1):109-120.
 - [27] WU B, WANG F, WANG Y, et al. CircATIC contributes to multiple myeloma progression via miR-324-5p-Dependent regulation of HGF[J]. Biochem Genet, 2022, 60(6):2515-2532.
 - [28] GRECO D, KIVI N, QIAN K, et al. Human papillomavirus 16 E5 modulates the expression of host microRNAs[J]. PLoS One, 2011, 6(7):e21646.
 - [29] ZHANG X, WANG Y, ZHAO A, et al. Long non-coding RNA LINC00511 accelerates proliferation and invasion in cervical cancer through targeting miR-324-5p/DRAM1 axis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:10245-10256.
 - [30] FAN M J, HE P J, LIN X Y, et al. MicroRNA-324-5p affects the radiotherapy response of cervical cancer via targeting ELAV-like RNA binding protein 1[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(12):965-972.
 - [31] CHIAM K, WANG T, WATSON D I, et al. Circulating serum exosomal miRNAs as potential biomarkers for esophageal adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(7):1208-1215.
 - [32] JIANG M, ZHU Y, YU H. Ginsenoside 20(S)-Rg3 suppresses cell viability in esophageal squamous cell carcinoma via modulating miR-324-5p-targeted PSME3[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(11):1974-1984.
 - [33] LANG C, DAI Y, WU Z, et al. SMAD3/SP1 complex-mediated constitutive active loop between lncRNA PCAT7 and TGF- β signaling promotes prostate cancer bone metastasis[J]. Mol Oncol, 2020, 14(4):808-828.
 - [34] ZHENG X, ZHOU Y, CHEN W, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 prevents PKM2-Targeting miR-324-5p from H19 sponging to antagonize the warburg effect in ovarian cancer cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3):1340-1353.
 - [35] LIU Y, CHANG Y, CAI Y. Circ_0067835 sponges miR-324-5p to induce HMGA1 expression in endometrial carcinoma cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(23):13927-13937.
 - [36] ZHANG X, ZHANG L, CHEN M, et al. miR-324-5p inhibits gallbladder carcinoma cell metastatic behaviours by downregulation of transforming growth factor beta 2 expression[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1):315-324.
 - [37] HUANG G, YANG Y, LV M, et al. VPS9D1-AS1, a novel long-non-coding RNA, acts as a tumor promoter by regulating the miR-324-5p/ITGA2 axis in colon adenocarcinoma[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(2):955-966.
 - [38] YANG Y, XIA S, ZHANG L, et al. MiR-324-5p/PTPRD/CEBPD axis promotes papillary thyroid carcinoma progression via microenvironment alteration[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(6):522-532.
 - [39] YANG Y, XIA S, NI X, et al. MiR-324-5p assists ultrasonography in predicting lymph node metastasis of unifocal papillary thyroid microcarcinoma without extracapsular spread[J]. Oncotarget, 2017, 8(48):83802-83816.
 - [40] EISSA S, SAFWAT M, MATBOLI M, et al. Measurement of urinary level of a specific competing endogenous RNA network (FOS and RCAN mRNA/ miR-324-5p, miR-4738-3p, lncRNA miR-497-HG) enables diagnosis of bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2019, 37(4):292.
 - [41] TSAI K W, KUO W T, JENG S Y. microRNA-324 plays an oncogenic role in bladder cancer cell growth and motility[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(2):707-716.
 - [42] SONG L, LIU D, ZHAO Y, et al. Sinomenine inhibits breast cancer cell invasion and migration by suppressing NF- κ B activation mediated by IL-4/miR-324-5p/CUEDC2 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(3):705-710.
 - [43] LOU W, DING B, WANG S, et al. Overexpression of GPX3, a potential biomarker for diagnosis and prognosis of breast cancer, inhibits progression of breast cancer cells in vitro[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:378.
 - [44] WAN Y, LUO H, YANG M, et al. miR-324-5p

contributes to cell proliferation and apoptosis in pancreatic cancer by targeting KLF3[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 432-442.

[45] CHEN Y, WANG S X, MU R, et al. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer[J]. *Cell Rep*, 2014, 7 (6): 1982-1993.

[46] 付岩松, 郭志涛, 陈晨, 等. miR-338-5p 在人类恶性肿瘤等疾病中的作用和应用[J]. *生命科学*, 2021, 33(8): 1018-1027.

[47] LIN H, ZHOU A J, ZHANG J Y, et al. MiR-324-5p reduces viability and induces apoptosis in gastric cancer cells through modulating TS-PAN8[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(11): 1513-1520.

[48] XIE Y, LIU Z, ZHU H. Knockdown of hsa_circ_0091994 constrains gastric cancer progression by suppressing the miR-324-5p/HMGA1 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(16): 20598-20608.

[49] ZHANG H H, GU G L, ZHANG X Y, et al. Primary analysis and screening of microRNAs in gastric cancer side population cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12): 3519-3526.

[50] ZHENG Z, LI J, AN J, et al. High miR-324-5p expression predicts unfavorable prognosis of gastric cancer and facilitates tumor progression in tumor cells[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 5-8.

[51] ZHANG C, YANG J, CHEN Y, et al. miRNAs derived from plasma small extracellular vesicles predict organo-tropic metastasis of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25 (2): 360-374.

[52] LIN M H, CHEN Y Z, LEE M Y, et al. Comprehensive identification of microRNA arm selection preference in lung cancer: miR-324-5p and -3p serve oncogenic functions in lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9818-9826.

[53] WANG Z, PAN L, YANG L, et al. Long Non-Coding RNA GATA6-AS1 sponges miR-324-5p to inhibit lung cancer cell proliferation and invasion[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 9741-9751.

[54] BA Z, ZHOU Y, YANG Z, et al. miR-324-5p upregulation potentiates resistance to cisplatin by targeting FBXO11 signalling in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Biochem*, 2019, 166 (6): 517-527.

[55] GHATAK D, DATTA A, ROYCHOWDHURY T, et al. MicroRNA-324-5p-CUEDC2 axis mediates gain-of-function mutant p53-Driven cancer stemness[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19 (10): 1635-1650.

[56] HUANG N, DAI W, LI Y, et al. LncRNA PCAT-1 upregulates RAP1A through modulating miR-324-5p and promotes survival in lung cancer[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 16 (5): 1196-1206.

(收稿日期: 2023-10-09 修回日期: 2024-02-16)

(上接第 2812 页)

[10] 胡盛寿, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(7): 577-600.

[11] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴 2021[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 120-123.

[12] MA Q F, LI R, WANG L J, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990 – 2019: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897-e906.

[13] XU J, ZHANG X, JING M, et al. Trends and risk factors associated with stroke recurrence in China, 2007-2018[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6): e2216341.

[14] PAN Y S, LI Z X, LI J, et al. Residual risk and its risk factors for ischemic stroke with adherence to guideline-based secondary stroke prevention[J]. *J Stroke*, 2021, 23: 51-60.

[15] 王拥军. 缺血性卒中二级预防新证据、新指南、新规范[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (10): 1061-1064.

[16] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071-1110.

(收稿日期: 2024-02-16 修回日期: 2024-04-07)