

miR-181a 在人类恶性肿瘤中作用机制的研究进展

雷振伟, 张 瑜, 张 旭

解放军总医院 泌尿外科, 北京 100853

摘要: microRNA(miRNA) 是一组长度为 20 ~ 25 个核苷酸的非编码小 RNA, 通过与靶基因 mRNA 结合在转录后水平调控靶基因的表达。microRNAs 在细胞发生发展、增殖、凋亡和分化等众多生物学过程中发挥着重要作用。研究表明, 异常表达的 miR-181a 通过调控功能蛋白的表达水平及信号通路而与众多肿瘤的发生发展密切相关, 涉及的生物学过程包括肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡和生存。本文就 miR-181a 分子的基因结构、基因表达与调控、生物学功能以及与人类恶性肿瘤发生的关系的研究进展作一综述。

关键词: 微 RNA ; miR-181a ; 基因表达调控 ; 恶性肿瘤

中图分类号: R 733 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)11-1204-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.11.023

网络出版时间: 2016-10-12 12:26

网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20161012.1226.004.html

Role of miR-181a in human malignant tumors

LEI Zhenwei, ZHANG Yu, ZHANG Xu

Department of Urology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHANG Xu. Email: xzhang@foxmail.com

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are a large group of noncoding small RNA molecules with 20–25 nucleotides that have capability of regulating gene expression at posttranscriptional levels by antisense complementarily to specific target messenger mRNAs. miRNAs regulate almost every signaling pathway and play crucial roles in diverse biological processes, such as cell development, differentiation, apoptosis, and proliferation. It has been shown that aberrant expression of miR-181a is involved in the development and progression of many types of cancer through regulating functional proteins and the network of signaling pathways related to cell proliferation, migration and invasion, programmed cell death, and cell survival and modulate cancer development, progression, and metastasis. Here we discuss the recent findings of miR-181a researches regarding gene structure, gene expression and regulation, biological function, and its correlation with pathogenesis and progression of human malignant tumors.

Keywords: miRNA; miR-181a; gene expression regulation; malignant tumor

microRNA 是一类长度为 20 ~ 25 个核苷酸、内生的非编码小 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3' UTR 区域结合而在转录后水平负向调控靶基因的表达^[1]。研究表明, 异常表达的 miRNA 通过调控功能蛋白的表达水平和信号通路网而与众多肿瘤的发生发展密切相关, 涉及的生物学过程包括肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡和生存^[2]。其中, miR-181 家族成员 miR-181a 在细胞发展和分化过程中发挥着重要作用, 其异常表达与肿瘤、自身免疫性疾病等密切相关。本文就 miR-181a 在人类恶性肿瘤中作用机制的研究进展作一综述。

1 miR-181a 概述

miR-181 家族共有 4 个成员, miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d, 分别位于 3 条独立的染色体上, 其种子区域与数以百计的 mRNA 互补, 通过抑制结合或

者激活 RNA 诱导的沉默复合体或促进降解的方式调控靶基因, 进而参与各种生理或病理过程。miR-181a-1 位于 1 号染色体负链, miR-181a-2 位于 9 号染色体正链, miR-181a 的茎环结构可于 miRNA 序列数据库(miRBase)查到, miR-181a 成熟体含有 23 个核苷酸, 其序列为 5'-AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU-3'。miR-181 含有共同的 5' 端“种子”序列-ACAUUCA, 它们的基因组结构在进化上非常保守。

2 miR-181a 在恶性肿瘤中的作用及机制

2.1 miR-181a 与血液系统肿瘤 作为造血相关的 miRNA, miR-181a 在胸腺、一级淋巴器官和成熟的 T 淋巴细胞中呈高表达, 可在人成熟的 T 细胞、单核细胞和粒细胞中检测到, 但在 B 细胞中表达较低。众多研究表明, miR-181a 在多种血液系统恶性肿瘤中表达水平升高, 并通过作用于相关靶基因参与疾病的发生和进展。

在急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)中, Hua 等^[3]研究发现 miR-181a 的表达水平升高, 通过作用于靶基因 ATM 促进 HL-60(人早幼粒白血病)细胞株的增殖而发挥促癌作用。在小儿 AML 中 miR-181a 也是高表达的, 并通过促进细胞周期 G1/S 期转化、促进肿瘤细胞增殖发挥促癌作用^[4]。miR-181a 表达与 AML 形态学亚型分

收稿日期: 2016-07-11

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863)资助课题(2014AA020607) Supported by the National High Technology Research and Development Program of China ("863" Program)(2014AA020607)

作者简介: 雷振伟, 男, 在读硕士, 医师。研究方向: 肾透明细胞癌发病机制的基础研究。Email: 465187793@qq.com

通信作者: 张旭, 男, 主任医师, 教授, 主任, 博士生导师。Email: xzhang@foxmail.com

型有关, Su等^[5]研究发现miR-181a在AML亚型M1、M2、M3中表达明显升高, 并通过负向调控其靶基因PRKCD、CTDSPL和CAMKK1的表达而参与AML的粒细胞和巨噬细胞样分化, 在通过Lenti-miRZip-181a转导抑制miR-181a的表达后可在一定程度上逆转AML的髓样分化。Wang等^[6]研究表明, 在HL60和U937细胞株中, miR-181a通过下调CDKN1B(p27/kip1)导致单核细胞分化缺失和细胞周期进程加速。1, 25-二羟维生素D3可逆转这一进程, 成为针对性下调miR-181a的治疗AML的手段。

在多发性骨髓瘤和继发的急性白血病中, miR-181a在外周血和骨髓样本中都呈高表达, 而且在急性白血病中上调更明显, 且表达水平也与急性白血病患者的生存率相关。有研究表明, 在大部分多发性骨髓瘤样本和细胞株中miR-181a呈过表达, 其靶基因P300/CBP相关因子(P300/CBP associated factor, PCAF)在大多数多发性骨髓瘤的细胞株中表达缺失, 导致多发性骨髓瘤细胞的凋亡率降低^[7]。

在耐药的非霍奇金淋巴瘤中, 滤泡树突状细胞(follicular dendritic cells, FDCs)通过细胞间连接诱导淋巴细胞中miR-181a的上调, miR-181a的高表达抑制凋亡蛋白Bim的表达, 导致B细胞淋巴瘤产生抗凋亡作用^[8]。但是在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)中, miR-181a的表达是下调的, 通过作用于靶基因IGHV、BCL-2、TCL-1、MCL-1和X染色体连锁凋亡抑制蛋白等与CLL的发病及预后密切相关^[9]。Wang等^[10]研究表明, miR-181a在慢性髓细胞性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)患者中和K562细胞株中的表达也明显下调, miR-181a可以增加CML患者对伊马替尼的化疗敏感性, 这可能与miR-181a抑制CML细胞增殖或促进凋亡有关。

2.2 miR-181a与消化系统肿瘤 在不同的消化系统肿瘤中, miR-181a的表达水平有明显差异。Korhan等^[11]的研究发现, miR-181a在肝细胞癌中明显下调, 通过调控靶基因c-MET而发挥抑癌作用, 当进一步敲低miR-181a表达后, 可以明显提高肝细胞生长因子依赖或非依赖信号通路中c-MET的表达, 进而促进肿瘤侵袭、转移和肝细胞分枝化形态转变, miR-181a还可以通过调控骨桥蛋白的表达来抑制肝癌细胞的转移。但也有研究发现miR-181a在上皮细胞黏附分子阳性和甲胎蛋白阳性的肝癌中的表达升高, 并且与肝癌的转移率呈正相关, 与患者的生存率呈负相关^[12]。研究发现, 在乙肝病毒相关肝细胞癌中, HBV可以上调miR-181a的表达水平并作用于靶基因TNF受体超家族成员6、Fas、E2F5, 从而抑制肝癌细胞的凋亡、促进肿瘤细胞增殖^[13]。Brockhausen等^[14]研究表明, miR-181a在人肝硬化组织和肝细胞癌组织中表达明显升高, 体外实验结果显示过表达miR-181a可促进肿瘤细胞的上皮间质转换, 并可增加对转化生长因子 β 治疗的反应性, 这与之前的研究结果不一致, 其具体机制还有待进一步研究。

在胃癌中, miR-181a的表达水平和作用机制也存在争议。Zhang等^[15]研究发现, miR-181a在胃癌中是高表达的, 通过作用于抑癌基因ATM而发挥促癌作用, 且发现miR-

181a的表达水平与淋巴结转移、神经血管侵犯相关。但是Lin等^[16]的研究结果表明, miR-181a在胃癌组织中的表达是降低的, 在胃癌细胞株HGC-27中过表达miR-181a可以抑制细胞增殖、侵袭和转移, 可能是通过作用于靶基因Prox1而实现的。近期研究发现, 在顺铂耐药的胃癌细胞系中miR-181a作为自体吞噬的负性调控因子而发挥作用, 可以在一定程度上逆转顺铂化疗时的耐药性, 而且miR-181a通过调控MDR1、HIF1A和HIPK2等基因的表达水平而改善胃癌细胞对化疗的反应性, 可能成为新的胃癌治疗靶点^[17]。

在结肠癌中, Nishimura等^[18]发现miR-181a的表达水平与患者的预后呈负相关, 但是Pichler等^[19]的研究发现, 在应用EGFR抑制剂靶向治疗结肠癌的患者中, miR-181a的表达水平越低, 其分化越差, 预后也越差。代谢转换是肿瘤发生发展过程中的重要事件, 有研究表明在结肠癌中miR-181a高表达, 并通过PTEN/AKT信号通路, 作为瓦氏效应的分子开关引起细胞代谢转换从而参与肿瘤的发生和进展^[20]。Li等^[21]研究表明, miR-181a在进展性结肠癌中表达下调, 通过负向调控MMP-14(MT1-MMP)从而影响肿瘤细胞的侵袭和转移。最新研究还发现miR-181a通过PTEN/AKT信号通路促进结肠癌的肝转移^[22]。上述研究表明miR-181a在消化系统肿瘤的发病中发挥了重要的作用, 有可能成为肿瘤诊断、治疗和预后判断的重要的生物标志物和治疗靶点。

2.3 miR-181a与呼吸系统肿瘤 肺癌是呼吸系统发病率最高的肿瘤, 研究发现miRNA在肺癌的发生和进展中发挥着重要的作用。Ma等^[23]发现在非小细胞肺癌组织和细胞系中miR-181a的表达水平下调, 通过靶基因K-ras发挥抑癌作用, 且为肿瘤TNM分期和淋巴结转移的独立预测因子, 提示其可作为非小细胞肺癌治疗的潜在靶点。在多种非小细胞肺癌细胞株中, miR-181a可增强顺铂等不同化疗药物的毒性和诱导非特异性细胞死亡, 参与线粒体的凋亡, 包括Bax寡聚化, 线粒体跨膜蛋白解离, 凋亡蛋白Caspase-9和Caspase-3水解, 有望作为肿瘤抑制因子为肺癌的治疗提供新的思路^[24]。研究发现, 在肺腺癌中miR-181a的表达水平与肿瘤细胞的侵袭、转移以及形态学分化有关, 并通过作用于靶基因PTEN参与上皮-间质转化, 可能为紫杉醇和顺铂耐药的肺腺癌患者提供新的治疗思路^[25]。最新研究表明miR-181a在肺腺癌中是低表达的, 并与包括miR-15b、miR-155及相关转录因子形成了一个复杂的调控网络, 共同参与肺腺癌的发生和发展, 对其诊断、治疗和预后有重要的价值^[26]。

2.4 miR-181a与妇科肿瘤 研究发现, 在乳腺癌中TGF可以上调miR-181a的表达从而促进肿瘤的侵袭和转移, 其机制可能涉及TGF介导的上皮-间质转化、肿瘤的失巢凋亡、Erk1/2、Akt、Src等信号通路以及miR-181a的靶基因Bim等^[27]。但是Li等^[21]得出了不一致的研究结果, 其研究发现miR-181a在乳腺癌是低表达的, 通过负向调控靶基因MMP-14抑制肿瘤的转移, 说明miR-181a在乳腺癌中的作用还存有争议, 仍需进一步深入研究。最新研究还发现,

在18例化疗前的宫颈鳞状细胞癌(ⅢB期)中, miR-181a高表达且负调控前凋亡基因PRKCD的蛋白水平, 从而抑制辐射引起的凋亡, 促进细胞周期中G2/M时相的转换, 还可以增强宫颈癌患者对顺铂类药物的化疗抵抗^[28], 提示我们miR-181a可能可作为宫颈癌患者放化疗敏感性的分子标记物。

2.5 miR-181a与其他肿瘤 除了上述肿瘤外, miR-181a还与其他人类恶性肿瘤的发病机制密切相关。Yang等^[29]研究发现, miR-181a在口腔鳞状细胞癌患者的肿瘤组织和血浆中表达升高, 进一步分析发现miR-181表达越高的患者越容易出现肿瘤的淋巴结转移、血管侵袭和较差的预后, 其有可能成为口腔鳞状细胞癌新的肿瘤标记物, 但也有研究得出了与之不一致的结论, Shin等^[30]通过RT-PCR检测证实, miR-181a在口腔鳞状细胞癌组织中的表达水平较正常组织中低, 当在口腔鳞状细胞癌中过表达miR-181a时可抑制癌细胞增殖, 减缓三维器官筏式养殖中癌细胞的生长, 还验证了miR-181a可通过抑制K-RAS基因的表达来抑制口腔鳞状细胞癌的发生发展。还有研究表明, 在HPV阳性的口腔鳞状细胞癌中HPV-16可以抑制miR-181a/d的表达从而参与肿瘤的发生并作为肿瘤治疗的新靶点^[31]。在头颈部鳞状细胞癌中, miR-181a的表达及作用机制尚无定论, 研究发现其在HPV阳性的头颈部鳞状细胞癌和正常的口腔角质细胞中表达下调, 但在HPV阴性的头颈部鳞状细胞癌细胞中表达正常^[32]。在唾液腺腺样囊性癌中miR-181a表达下调, 当过表达miR-181a时可以抑制肿瘤的增殖和转移, 在体外实验还可以抑制肿瘤的肺转移, 其作用机制可能与靶基因MAP2K1、MAPK1、Snai2及MAPK-Snai2信号通路有关^[33]。

在胶质细胞瘤中, miR-181a表达下调可促进胶质瘤细胞侵袭、凋亡和分化降低, 在胶质瘤U87MG细胞株中过表达miR-181a可以使其靶基因BCL-2沉默且可增加胶质瘤细胞对放疗的敏感性^[34]。She等^[35]研究发现, 在恶性多形性胶质细胞瘤中miR-181a/b/c/d是低表达的, 其过表达可以抑制肿瘤细胞的侵袭、增加TMZ的化疗敏感性, 其机制可能是通过调控靶基因Rap1B及其介导的细胞骨架重塑和相关的信号分子Cdc42、RhoA和N-cadherin等发挥作用。最近有研究表明miR-181a在神经胶质瘤血管内皮细胞中高表达, 过表达miR-181a可以抑制其靶基因KLF6的表达而且增加颅内血-肿瘤屏障的渗透能力, 可能成为脑神经胶质瘤治疗的潜在靶点^[36]。

近期有研究报道了miR-181a与前列腺癌的关系, Liang等^[37]研究发现, LEF1-miR-181a-EMT轴在前列腺肿瘤的侵袭和转移中发挥了重要作用, 而且在前列腺癌细胞株PC-3中, miR-181a与蟾毒灵/蟾蜍灵诱导的肿瘤细胞凋亡密切相关, 可能是其发挥抗癌作用的一个新的药理学机制^[38]。

3 小结

综上所述, miR-181a可以作为多种肿瘤的生物学标记物和潜在的靶向治疗因子, 作用机制主要是通过其表达水平变化影响靶基因表达水平并作用于相关信号通路, 最终影响肿瘤细胞的生长、程序性死亡、分化、侵袭和转移等

生物学行为。随着人们对miR-181a研究的不断深入, 发现miR-181a在不同的肿瘤、同一肿瘤的不同组织类型其表达水平是不一致的, 甚至同一种肿瘤中存在相反的研究结果, 显示出了其调控机制的复杂性、多样性和不确定性。肿瘤的靶向治疗才是miRNA研究的最终目的, 但是目前这方面的研究和成果转化却是少之又少。主要是因为miRNA能否有效地传递进细胞核中, miRNA降解会不会发生抵抗作用, miRNA及其靶基因复合物是否稳定, miRNA在传递过程中的组织特异性如何, 这些问题都需要我们进一步研究并解决。相信随着科学技术的不断进步以及对miR-181a研究的不断深入, 其与疾病发生发展之间的关系以及在疾病预防和治疗中的应用价值会有更科学的认识, miR-181a及其众多靶基因将成为临床肿瘤靶向治疗的新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA [J]. Cell, 2013, 153 (3): 516-519.
- 2 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer [J]. Nature, 2012, 482 (7385): 347-355.
- 3 Hua JY, Feng Y, Pang Y, et al. MiR-181a promotes proliferation of human acute myeloid leukemia cells by targeting ATM [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2016, 24 (2): 347-351.
- 4 Liu X, Liao W, Peng H, et al. miR-181a promotes G1/S transition and cell proliferation in pediatric acute myeloid leukemia by targeting ATM [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142 (1): 77-87.
- 5 Su R, Lin HS, Zhang XH, et al. MiR-181 family: regulators of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia as well as potential therapeutic targets [J]. Oncogene, 2015, 34 (25): 3226-3239.
- 6 Wang X, Gocek E, Liu CG, et al. MicroRNAs181 regulate the expression of p27Kip1 in human myeloid leukemia cells induced to differentiate by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 [J]. Cell Cycle, 2009, 8 (5): 736-741.
- 7 Schwind S, Mahary K, Radmacher MD, et al. Prognostic significance of expression of a single microRNA, miR-181a, in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (36): 5257-5264.
- 8 Lwin T, Lin J, Choi YS, et al. Follicular dendritic cell-dependent drug resistance of non-Hodgkin lymphoma involves cell adhesion-mediated Bim down-regulation through induction of microRNA-181a [J]. Blood, 2010, 116 (24): 5228-5236.
- 9 Zhu DX, Zhu W, Fang C, et al. miR-181a/b significantly enhances drug sensitivity in chronic lymphocytic leukemia cells via targeting multiple anti-apoptosis genes [J]. Carcinogenesis, 2012, 33 (7): 1294-1301.
- 10 Wang GY, Zhao R, Zhao XS, et al. MicroRNA-181a enhances the chemotherapeutic sensitivity of chronic myeloid leukemia to imatinib [J]. Oncol Lett, 2015, 10 (5): 2835-2841.
- 11 Korhan P, Erdal E, Atabay N. MiR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450 (4): 1304-1312.
- 12 Ji J, Yamashita T, Budhu A, et al. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells [J]. Hepatology, 2009, 50 (2): 472-480.
- 13 Zou C, Chen J, Chen K, et al. Functional analysis of miR-181a and Fas involved in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma pathogenesis [J]. Exp Cell Res, 2015, 331 (2): 352-361.
- 14 Brockhausen J, Tay SS, Grzelak CA, et al. miR-181a mediates TGF- β -induced hepatocyte EMT and is dysregulated in cirrhosis

- and hepatocellular cancer [J] . *Liver Int*, 2015, 35 (1) : 240–253.
- 15 Zhang X, Nie Y, Li X, et al. MicroRNA-181a functions as an oncomir in gastric cancer by targeting the tumour suppressor gene ATM [J] . *Pathol Oncol Res*, 2014, 20 (2) : 381–389.
 - 16 Lin F, Li Y, Yan S, et al. MicroRNA-181a inhibits tumor proliferation, invasiveness, and metastasis and is downregulated in gastric cancer [J] . *Oncol Res*, 2015, 22 (2) : 75–84.
 - 17 Zhao J, Nie YQ, Wang H, et al. miR-181a suppresses autophagy and sensitizes gastric cancer cells to cisplatin [J] . *Gene*, 2016, 576 (2, 2) : 828–833.
 - 18 Nishimura J, Handa R, Yamamoto H, et al. microRNA-181a is associated with poor prognosis of colorectal cancer [J] . *Oncol Rep*, 2012, 28 (6) : 2221–2226.
 - 19 Pichler M, Winter E, Ress AL, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor [J] . *J Clin Pathol*, 2014, 67 (3) : 198–203.
 - 20 Wei Z, Cui L, Mei Z, et al. miR-181a mediates metabolic shift in colon cancer cells via the PTEN/AKT pathway [J] . *FEBS Lett*, 2014, 588 (9) : 1773–1779.
 - 21 Li Y, Kuscü C, Banach A, et al. miR-181a-5p Inhibits Cancer Cell Migration and Angiogenesis via Downregulation of Matrix Metalloproteinase-14 [J] . *Cancer Res*, 2015, 75 (13) : 2674–2685.
 - 22 Li Z, Wang H, Xu Z, et al. Expression and mechanism of microRNA-181A on incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer [J] . *Oncol Rep*, 2016, 35 (3) : 1403–1408.
 - 23 Ma Z, Qiu X, Wang D, et al. MiR-181a-5p inhibits cell proliferation and migration by targeting Kras in non-small cell lung cancer A549 cells [J] . *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2015, 47 (8) : 630–638.
 - 24 Galluzzi L, Morselli E, Vitale I, et al. miR-181a and miR-630 regulate cisplatin-induced cancer cell death [J] . *Cancer Res*, 2010, 70 (5) : 1793–1803.
 - 25 Li H, Zhang P, Sun X, et al. MicroRNA-181a regulates epithelial-mesenchymal transition by targeting PTEN in drug-resistant lung adenocarcinoma cells [J] . *Int J Oncol*, 2015, 47 (4) : 1379–1392.
 - 26 Cinegaglia NC, Andrade SC, Tokar T, et al. Integrative transcriptome analysis identifies deregulated microRNA-transcription factor networks in lung adenocarcinoma [J] . *Oncotarget*, 2016, 7 (20) : 28920–28934.
 - 27 Albulescu R. TGF- β upregulates miR-181a expression to promote breast cancer metastasis [J] . *Biomark Med*, 2013, 7 (2) : 204.
 - 28 Chen Y, Ke G, Han D, et al. MicroRNA-181a enhances the chemoresistance of human cervical squamous cell carcinoma to cisplatin by targeting PRKCD [J] . *Exp Cell Res*, 2014, 320 (1) : 12–20.
 - 29 Yang CC, Hung PS, Wang PW, et al. miR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma [J] . *J Oral Pathol Med*, 2011, 40 (5) : 397–404.
 - 30 Shin KH, Bae SD, Hong HS, et al. miR-181a shows tumor suppressive effect against oral squamous cell carcinoma cells by downregulating k-ras [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404 (4) : 896–902.
 - 31 Lee SH, Lee CR, Rigas NK, et al. Human papillomavirus 16 (HPV16) enhances tumor growth and cancer stemness of HPV-negative oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma cells via miR-181 regulation [J] . *Papillomavirus Res*, 2015, 1 (1) : 116–125.
 - 32 Wald AI, Hoskins EE, Wells SI, et al. Alteration of microRNA profiles in squamous cell carcinoma of the head and neck cell lines by human papillomavirus [J] . *Head Neck*, 2011, 33 (4) : 504–512.
 - 33 He Q, Zhou X, Li S, et al. MicroRNA-181a suppresses salivary adenoid cystic carcinoma metastasis by targeting MAPK-Snai2 pathway [J] . *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830 (11) : 5258–5266.
 - 34 Chen G, Zhu W, Shi D, et al. MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bel-2 [J] . *Oncol Rep*, 2010, 23 (4) : 997–1003.
 - 35 She X, Yu Z, Cui Y, et al. miR-181 subunits enhance the chemosensitivity of temozolomide by rap1b-mediated cytoskeleton remodeling in glioblastoma cells [J] . *Med Oncol*, 2014, 31 (4) : 892.
 - 36 Ma J, Yao Y, Wang P, et al. MiR-181a regulates blood-tumor barrier permeability by targeting Krüppel-like factor 6 [J] . *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34 (11) : 1826–1836.
 - 37 Liang J, Li X, Li Y, et al. LEF1 targeting EMT in prostate cancer invasion is mediated by miR-181a [J] . *Am J Cancer Res*, 2015, 5 (3) : 1124–1132.
 - 38 Zhai XF, Fang FF, Liu Q, et al. MiR-181a contributes to bufalin-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells [J] . *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13 : 325.