

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

药物作用靶点研究进展

江振洲¹, 徐登球¹, 杨航¹, 张陆勇^{1,2*}

(1. 中国药科大学江苏省新药筛选重点实验室, 江苏 南京 21009; 2. 广东药科大学药学院 新药筛选与药效学评价中心, 广东 广州 510006)

【摘要】通过对中国学者 2016 年在国内外发表的相关研究论文进行检索和整理, 分类综述针对神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病等)、脑血管疾病、精神障碍性疾病、心血管疾病(如高血压、心绞痛、心衰、动脉粥样硬化等)、代谢性疾病(如糖尿病、脂肪肝、肥胖等)、感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等多种重大疾病的药物作用靶点研究的最新进展, 为后续药物靶点研究提供参考和借鉴。

【关键词】药物作用靶点; 神经退行性疾病; 脑血管疾病; 精神障碍性疾病; 心血管疾病; 代谢性疾病; 感染性疾病; 自身免疫性疾病; 肿瘤

【中图分类号】R965

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2018) 11-0838-22

Progress in Research of Drug Targets

JIANG Zhenzhou¹, XU Dengqiu¹, YANG Hang¹, ZHANG Luyong^{1,2}

(1. Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Center for Drug Screening and Pharmacodynamics Evaluation, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

【Abstract】 Based on the papers published on international and domestic journals by Chinese researchers in 2016, this review summarized the latest research advances of drug targets for a variety of major diseases, including neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc.), cerebrovascular diseases, nerve disorders, cardiovascular diseases (hypertension, angina pectoris, heart failure, atherosclerosis, etc.), metabolic diseases (diabetes, fatty liver, obesity, etc.), infectious diseases, autoimmune diseases, and tumors. It provided reference and basis for drug target research in the future.

【Key words】 drug target; neurodegenerative disease; cerebrovascular disease; nerve disorder; cardiovascular disease; metabolic disease; infectious disease; autoimmune disease; tumor

恶性肿瘤、神经退行性疾病、精神障碍性疾病、心血管疾病、脑血管疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、代谢性疾病等重大疾病在全球发病率和死亡率居高不下, 寻找这些疾病靶点, 并研究将疾病靶点转化为药物作用靶点, 是新药开发前期需要解决的关键工作之一。这些药物治疗相关作用靶点涉及受体、酶、离子通道、转运体、基因等。本文通过检索 2016 年中国学者在恶性肿瘤、神经退行性疾病等重大疾病作用靶点研究方面发表的相关文献, 对所取得的主要研究进展进行分类综述, 为推动这些疾病的药物作用靶点研究和治疗重大疾病的新药研发提供依据和思路。

1 神经退行性疾病作用靶点

随着人口老龄化的加剧, 神经退行性疾病的患病率不断升高, 其中阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)是患病率最高的 2 种疾病。

1.1 阿尔茨海默病作用靶点

研究表明, AD 与胆碱能神经递质不足、 β 淀粉样蛋白(A β)沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激等有关。
1.1.1 血管紧张素-(1-7) 在脑内的肾素-血管紧张素系统(RAS)中, 血管紧张素(1-7) [Ang-(1-7)]、血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 及其受体 Mas 形成 ACE2/Ang-(1-7)/Mas 轴, 在保持人体和动物的正常认知方面起重要作用。在衰老加速型(SAMP)散发性 AD 小鼠模型中的研究发现, 在 AD 发展过程中, 小鼠脑内 Ang-(1-7) 的水平显著下调, 而 Ang-(1-7) 的水平与 Tau 蛋白的过度磷酸化的程度呈负相关, 导致 Tau 蛋白过度磷酸化, 加速 AD 的发展^[1]。提示, Ang-(1-7)

接受日期: 2018-10-30

***通讯作者:** 张陆勇, 教授;

研究方向: 分子药理与毒理, 高通量与高内涵药物筛选;

Tel: 025-83271023; **E-mail:** lyzhang@cqu.edu.cn

可能是治疗 AD 的潜在靶点, 应用 ACE 抑制剂可能有助于缓解 AD。

1.1.2 脂肪酸酰胺水解酶 在受损的脑组织内, 由大麻素 (AEA) 及其受体和代谢酶——脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 组成的内源性大麻素系统 (ECS) 能够调节中枢神经系统的多种病理通路。FAAH 抑制剂能够减少 AEA 的水解, 增加 AEA 的水平, 从而发挥抗氧化应激、抗细胞凋亡和抗炎的作用。在 3×Tg-AD 小鼠体内研究 N-硬脂酰基酪氨酸 (NSTK) 的神经保护作用时发现, NSTK 通过抑制 FAAH 来调节 ECS, 发挥治疗 AD 的作用^[2]。提示, FAAH 可能作为治疗 AD 的潜在靶点。

1.1.3 miR-98-5p miRNA (microRNA) 是由 18~24 个核苷酸组成的非编码 RNA, 能够抑制信使 RNA (mRNA) 翻译或使其降解。在 AD 发生时, miR-98-5p 的表达显著上调。研究发现, miR-98-5p 能够靶向作用于缝隙连接蛋白 6 (SNX6) mRNA 的 3'-UTR 从而下调 SNX6 的表达, 进而增加 β 淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (BACE1) 和 A β 的水平, 加速 AD 的发生发展^[3]。提示, miR-98-5p 可能是治疗 AD 的新靶点。

1.1.4 载脂蛋白 E 载脂蛋白 E (ApoE) 作为主要的胆固醇转运载体, 通过介导脂质从一种组织或细胞到另一种组织或细胞的转运来调节脂质在体内的平衡。在中枢神经系统中, ApoE 主要由星形胶质细胞产生, 能够将胆固醇转运至神经元。在 5×FAD 小鼠模型中研究槲皮素的抗 AD 作用时发现, 槲皮素通过抑制 ApoE 的降解显著增加 ApoE 的水平, ApoE 能促进 A β 的清除, 进而发挥抗 AD 的作用, 提示 ApoE 可能作为治疗 AD 的潜在靶点^[4]。增加 ApoE 的水平和增强 ApoE 的稳定性, 可能会成为治疗 AD 的一个新方向。

1.1.5 活性氧 活性氧 (ROS) 是由线粒体产生的, 能够介导氧化应激, 通过破坏神经元膜脂质、蛋白质、核酸和线粒体呼吸从而导致神经变性。在 PC12 细胞中研究姜黄素逆转 A β 产生的细胞毒性时发现, 姜黄素通过抑制 ROS 介导的氧化应激削弱 A β 聚积产生的细胞毒性, 从而发挥治疗 AD 的作用, 提示 ROS 可能作为治疗 AD 的潜在靶点^[5]。

1.1.6 Rab5 研究发现, AD 发病早期异常增多的淀粉样前体蛋白 (APP) 及其代谢产物 β -羧基末端片段 (β -CTF, C99) 通过增加 Rab5 的活性, 导致神经生长因子 (NGF) 信号在神经元轴突的逆向运输障碍, 基底前脑胆碱能神经元变性死亡, 致使 AD 的发生发展^[6]。提示, Rab5

可能作为一种新的 AD 药物治疗靶点。

1.1.7 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (CDK5) 参与 AD 的发生发展。嗅觉障碍是诱发 AD 发生发展的一个危险因素。将小鼠的两侧嗅球 (OBX) 切除能够加剧 Tau 蛋白的过度磷酸化、胆碱能神经元的丢失, 这些改变一定程度上由 CDK5 的激活导致, 说明 CDK5 是治疗 AD 的潜在靶点^[7]。

1.2 帕金森病作用靶点

PD 最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的变性死亡, 由此而引起纹状体 DA 含量显著性减少而致病。研究 108 位确诊为 AD 的患者的 *ABCA1/R219* 基因型多态性和血清中 ABCA1 蛋白的浓度与 PD 的发病机制和 PD 分级的关系时发现, 血清中 ABCA1 蛋白的浓度与 PD 的分级呈负相关, 与 *ABCA1* 基因对应的等位基因可能是一种保护性的遗传因子^[8]。研究发现, *TRPV4* 沉默能够有效改善 PD 模型小鼠症状及酪氨酸羟化酶含量, 表明 *TRPV4* 在 PD 发展中起到重要作用, 并有可能成为 PD 潜在的治疗靶点^[9]。研究发现, 过表达 A53T 突变的 α -突触核蛋白 (α -synuclein) 具有细胞毒性, 且与正常细胞相比更容易受到损伤, 这可能与自噬敏感性增高、加速自噬耗竭有关, 因此增加突变型 α -synuclein 的清除或增加自噬合成的相关蛋白表达来诱导自噬可能会成为 PD 潜在的治疗方向^[10]。用 5 736 例 PD 患者和 4 786 例健康志愿者做 meta 分析发现, *LRRK2 R1628P* 基因突变能够增加 PD 患病的风险^[11]。

2 脑血管疾病作用靶点

2.1 糖原合成激酶 3 β

糖原合成激酶 3 β (GSK-3 β) 的异常活化与精神病和神经变性疾病有关, 尚无研究确定 GSK-3 β 对脑缺血再灌注损伤的作用。通过剥夺糖氧/复氧 (OGD/R) 和大脑中动脉阻塞的缺血/再灌注大鼠模型体内实验发现, 敲除 *GSK-3 β* 后, 总 NF-E2 相关转录因子 2 (Nrf2) 和核 Nrf2 的表达增加, 超表达 *GSK-3 β* 则产生了相反的效果; 大鼠脑内注射 GSK-3 β siRNA 能改善神经功能, 减少脑梗死面积及脑损伤^[12]。该研究首次表明 GSK-3 β 参与脑缺血再灌注损伤, 可能成为临床治疗卒中的潜在靶点。同时, 体内外实验研究也发现, GSK-3 β 在脑缺血再灌注损伤中通过下调 Nrf2 及 Nrf2/抗氧化反应元件 (ARE) 通路降低脑损伤, 可能成为脑缺血再灌注

损伤的治疗靶点^[13]。

2.2 甘氨酸转运蛋白 1

甘氨酸在中枢神经系统中属于抑制性神经递质。研究发现, 高剂量甘氨酸转运蛋白 1 (GlyT 1) 抑制剂 NFPS 对短暂性脑缺血再灌注损伤大鼠模型具有神经保护作用, 能显著降低梗死面积、减轻神经元损伤, 其保护作用可以被甘氨酸受体 $\alpha 1$ (GlyR $\alpha 1$) 拮抗剂逆转, 说明其发挥作用可能是通过改变 GlyR $\alpha 1$ 亚基^[14]。提示, GlyR 1 可能成为治疗短暂性局部脑缺血新靶点。

2.3 谷氨酸羧胺酶 II

谷氨酸是人类神经系统重要的兴奋性神经递质, 在疾病发生过程中发挥重要作用。研究发现, 神经细胞给予 CoCl_2 处理后, 谷氨酸羧胺酶 II (GCP II)、代谢性谷氨酸受体亚型 3 (mGluR3) mRNA 和蛋白质表达水平均有所增加, 表明谷氨酸相关通路参与了脑缺血的病理过程^[15]。缺血性脑损伤的病理过程可能与缺氧、能量不足和神经细胞凋亡有关。该研究也发现, CoCl_2 处理后, 细胞大量凋亡, 如敲除 *GCP II*, 抑制 caspase 3、caspase 9 的表达, 可改善神经细胞凋亡进程, 因此, GCP II 可能成为治疗缺血性脑卒中靶点^[15]。

2.4 let-7f/NDRG3

N-myc 下游调节基因 3 (NDRG3) 是一种氧调节蛋白, 通过大鼠皮质神经元慢病毒转染及人类基因双荧光素酶分析发现, let-7f 是 NDRG3 上游调节器, 并且进一步通过双色荧光原位杂交实验发现, 在脑缺血大鼠模型中 let-7f 表达增加, 而 NDRG3 mRNA 表达水平降低, 此研究确定了脑缺血低氧反应中 let-7f 对 NDRG3 表达的调节机制, 提出 let-7f/NDRG3 通路可能成为缺血性脑卒中治疗的潜在途径^[16]。

2.5 mmu-circRNA-015947

circRNA 通过 circRNA-miRNA- 基因通路调节基因表达。研究发现, 与正常对照组相比, OGD/R 模型 HT22 细胞中 mmu-circRNA-015947 表达显著上调, 此过程可能通过与 miRNA 作用进而影响基因表达^[17]。同时 KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes) 富集分析发现, mmu-circRNA-015947 可能也参与了与脑缺血再灌注病理相关的凋亡、代谢、免疫相关通路。

2.6 混合系列蛋白激酶样结构域

混合系列蛋白激酶样结构域 (MLKL) 是调节细胞坏死性凋亡的关键分子, 但其在脑损伤中的具体作用机制尚不清楚。研究发现, 通过氧糖剥夺及给予 caspase

抑制剂引发神经元坏死性凋亡, 坏死性凋亡相关蛋白 RIP1、RIP3 表达上调, 并且与 MLKL 相互作用增强; 抑制 MLKL, 则 RIP1-RIP3-MLKL 相互作用减弱, 并且可改善神经元死亡^[18]。同时, 动物实验进一步证明, 抑制 MLKL 能减轻低氧诱导的脑损伤, MLKL 可能成为缓解低氧诱导脑损伤新的靶点。

2.7 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 2 δ 相关的转录物 1

通过对局部脑缺血再灌注大鼠模型长链非编码 RNA (LncRNA) 阵列分析发现, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 2 δ (calmodulin-dependent protein kinase II delta isoforms, CAMK2D) 相关的转录物 1 (C2dat1) 是首个 CAMK2D 相关 LncRNA, 能够上调钙调蛋白激酶 (the type II multifunctional Ca^{2+} /calmodulin kinase, CaMK II) 的表达, CaMK II 是神经元重要的蛋白激酶家族之一, 进而提高神经元存活率, 因此 C2dat1 可能成为治疗缺血性脑损伤的潜在靶点^[19]。

2.8 miRNA

miRNA 在脑缺血发生发展过程中发挥重要的调节作用。通过总结最新研究进展发现, 其可能成为缺血性脑卒中诊断和治疗的新靶点^[20]。通过对神经细胞氧糖剥夺及小鼠中脑闭塞处理研究发现, miR-455 能抑制神经元死亡, 降低小鼠脑梗死面积^[21]。肿瘤坏死因子受体作用因子 3 (TRAF3) 是 miR-455 直接作用靶点, TRAF3 沉默具有神经保护功能, 并且能增强 miR-455 对缺血性脑损伤的保护作用。miR-455 抑制 TRAF3 蛋白表达在神经元保护中起到重要作用, 可能成为缺血性脑卒中新的治疗靶点。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 在防护脑损伤方面具有重要作用, 但其调节机制尚不清楚。研究发现, miR-383 在大鼠脑缺血半球表达上调, 过表达 miR-383 能增加梗死面积, 加重脑损伤, 抑制 miR-383 则产生相反作用^[22]。同时, miR-383 过表达, PPAR γ 蛋白表达水平下调; 抑制 miR-383 表达, PPAR γ 蛋白表达水平则上调。miR-383 能够抑制携带 PPAR $\gamma 3$ 非翻译区载体荧光素酶活性, 而结合区域突变则降低 miR-383 的抑制作用。因此, miR-383 可能通过调节 PPAR γ 转录后表达水平进而在脑缺血中发挥重要作用, 成为脑卒中潜在治疗靶点。

2.9 同型半胱氨酸

脑微出血 (CBM) 的严重程度影响着急性脑血管病的预后。通过对大动脉粥样硬化引发的急性脑卒中

患者研究发现, 血清同型半胱氨酸水平与 CBM 等级有很强的正相关性, 血清同型半胱氨酸可能为 CBM 的潜在治疗靶点^[23]。

2.10 烟酰胺磷酸核糖转移酶

烟酰胺磷酸核糖转移酶 (NAMPT) 是由脂肪细胞分泌的 NAD 合成限速酶, 其是机体重要的防御蛋白, 可以通过多种机制及信号通路发挥抗脑卒中作用, 改善神经系统功能, 有望成为治疗脑卒中新靶点^[24]。

2.11 死亡蛋白激酶 1

死亡蛋白激酶 1 (DAPK1) 是与细胞凋亡有关的蛋白激酶, 总结最近研究发现其通过与 *N*-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体结合介导细胞的死亡, 促成脑卒中的发生, DAPK1 可能成为治疗脑卒中的新靶点^[25]。

2.12 泛素-蛋白酶体系统

泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 介导细胞内非溶酶体途径蛋白质降解, 其功能异常可导致多种疾病发生。通过对最近研究进行综述, 提出对 UPS 调节机制进行深入探究, 有可能发现治疗缺血性脑血管疾病新靶点^[26]。

3 精神障碍性疾病作用靶点

精神障碍性疾病的种类多种多样, 随着现代生活压力的不断增加, 越来越多的人患上此类疾病, 常见的有精神分裂症 (SCZ)、老年性痴呆、抑郁症等。

3.1 TLX-miR-219

研究发现, 孤儿核受体 TLX 的过表达或对 miR-219 作用的抑制可改善精神分裂症患者神经干细胞 (NSC) 的增殖性缺陷^[27]。研究表明, TLX 和 miR-219 均可能是 SCZ 的潜在治疗靶标, TLX 诱导剂或 miR-219 抑制剂可能作为潜在的治疗药物, 以维持 SCZ 患者的正常 NSC 增殖。

3.2 NRG1

NRG1 基因位于 11q24 上, 并且编码在无钙的情况下结合钙调素的突触后蛋白激酶底物。研究结果显示, *NRG1* 是 SCZ、重性抑郁症和双相情感障碍的易感基因, 这可能为这些精神障碍的诊断和治疗提供新的靶标^[28]。

3.3 TSPO

AC-5216 为易位蛋白 18 kDa (TSPO) 的配体, 可产生抗焦虑和抗抑郁样效应。研究表明, AC-5216 对 HFD-STZ 大鼠具有抗抑郁样效应, 表明 TSPO 可能成为 2 型糖尿病 (T2DM) 抑郁症的新型治疗靶点^[29]。

3.4 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

PPAR γ 是调节炎症和小胶质细胞极化的核受体, 可能是抑郁症的潜在治疗靶标。研究发现, PPAR γ 激动剂吡格列酮是一种具有抗炎活性的小胶质细胞保护剂, 可以改善小鼠的抑郁样行为^[30]。这一发现表明, 靶向小胶质细胞的 PPAR γ 可能是抑郁症治疗的新靶点。

3.5 SCL25A37

研究表明, *SCL25A37* 是一种抑郁症的易感基因, 其表达水平可能影响抑郁症的患病风险。抑郁症患者的 *SCL25A37* 表达水平下调, 表明 *SCL25A37* 可用作抑郁症诊断的潜在生物标志物^[31]。

3.6 肝配蛋白 B2

肝配蛋白 B2 (EphB2) 受体是与突触发育和成熟相关的酪氨酸激酶受体。研究表明, EphB2 是应激反应性的关键调节器, 可能是治疗抑郁症的潜在靶标^[32]。

3.7 有机阳离子转运蛋白 3

研究表明, 有机阳离子转运蛋白 3 (OCT3) 在控制单胺神经递质释放到细胞外基质中发挥重要作用, 表明 OCT3 可能是治疗抑郁症有前景的靶标^[33]。

3.8 NLR 家族 pyrin 区域 3 炎症小体

研究表明, 雌激素缺乏引起 NLR 家族 pyrin 区域 3 (the NLR family, pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体激活, 从而导致海马神经炎症、抑郁和焦虑, NLRP3 炎症小体可能是雌激素缺乏相关情感障碍的潜在治疗靶点^[34]。

3.9 *p11*

抑郁症是干扰素 α (IFN- α) 治疗的主要副作用之一, 研究表明, 体内给予 IFN- α 导致 *p11* 基因的下调, 进而降低体外或体内 5-羟色胺受体 1 β (5-HTR1 β) 和 5-羟色胺受体 4 (5-HTR4) 的表达水平^[35]。提示, *p11* 可能是 5-HTR1 β 和 5-HTR4 的潜在调节器以及 IFN- α 诱导的抑郁症的诊断或治疗靶标。

3.10 其他

研究表明, 拓扑组织的破坏与认知缺陷和抑郁症患者的抑郁程度显著相关, 除抗抑郁治疗外, 标准化的奖励回路为改善抑郁症和认知缺陷的治疗提供新途径^[36]。研究发现, 红细胞生成素是治疗抑郁症的潜在靶标^[37]; 外周血单核细胞 (PBMC) 改变 miR-124 的表达可能参与抑郁症的发病机制和治疗, 这为 miRNA 参与抑郁症的病理生理过程和抗抑郁作用的研究提供了新信息^[38]。有研究成功构建了可在细胞中表达核酸

聚合物 (NAP) 的重组腺伴随病毒 (rAAV) 载体, NAP 可能是抗抑郁治疗的潜在靶标^[39]。研究表明, 大麻素受体 1 (CB1) 表达减少可能与卒中后抑郁症的发展相关, 并且 CB1 受体可能是治疗卒中后抑郁障碍的潜在治疗靶标^[40]。此外, 有研究发现蛋白酪氨酸磷酸酶受体 R (PTPRR)/细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路可能是抑郁症治疗的潜在途径^[41]; 另有研究揭示了 P2X7 受体对抗抑郁样表型的重要性^[42]。研究表明, ATP 敏感的钾 (K-ATP) 通道参与抑郁症的发病机制, 可能是治疗抑郁症的潜在靶标^[43]。

4 心血管疾病作用靶点

4.1 动脉粥样硬化作用靶点

4.1.1 氯离子通道蛋白 1 氯离子通道蛋白 1 (chloride channel 1, CLIC1) 属于 CLIC 家族成员, 是由 241 个氨基酸组成的蛋白质, 其在哺乳动物中分布广泛, 且存在形式多样, 具有重要的生物学作用。研究发现, ApoE^{-/-} 小鼠中, CLIC1 蛋白表达上调, 在动脉粥样硬化发生发展过程中, CLIC1 蛋白促进内皮细胞的氧化损伤和炎症反应, 并引起内皮功能的紊乱^[44]。提示, CLIC1 有望成为治疗动脉粥样硬化的新靶点。

4.1.2 Oriol1 介导的钙池操纵性钙通道 钙释放激活钙通道蛋白 1 (Calcium release-activated calcium channel protein1, Oriol) 介导的钙池操纵性钙内流 (store-operated calcium entry, SOCE) 发生在内质网膜和质膜的衔接处, 是非兴奋细胞调节细胞内外钙平衡的主要途径之一。高胆固醇饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化斑块中, Oriol 表达增加; siRNA 沉默 Oriol 基因或者采用抑制剂抑制 Oriol 介导的 SOCE 均能显著抑制高胆固醇饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化斑块的形成^[45]。该试验研究的结果表明, Oriol 介导的钙池操纵性钙通道可能通过促进泡沫细胞的形成和血管的炎症发生, 促进动脉粥样硬化的发展。提示, Oriol 介导的钙池操纵性钙通道可作为动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。

4.1.3 HULC-miR-9 HULC (highly upregulated in liver cancer) 是肝癌中高表达的一种长链非编码 RNA, 与恶性肿瘤及其他疾病密切相关。研究表明, HULC 在 TNF- α 诱导的细胞凋亡中发挥作用^[46]。TNF- α 能够剂量依赖性地诱导血管内皮细胞的凋亡和减少 HULC 的数量; HULC 的过表达则减少了 TNF- α 诱导的细胞凋亡。HULC 与 DNA 甲基转移酶相互作用并诱导 miR-9

启动子 CpG 的甲基化而抑制 miR-9 的表达, 从而减少 TNF- α 诱导的细胞凋亡。提示, HULC-miR-9 可能为动脉粥样硬化的治疗提供新途径。

4.1.4 M2 型丙酮酸激酶 血浆同型半胱氨酸水平升高与动脉粥样硬化及斑块形成有关。同型半胱氨酸能够激活 B 细胞并且促进抗体分泌。研究发现, 在体内外同型半胱氨酸均能正向调节 B 细胞中 M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase muscle isozyme 2, PKM2) 的表达和酶活性, 从而增加 B 细胞在基础条件和应激条件下的糖酵解和氧化代谢^[47]。应用 PKM2 抑制剂柴草素可通过抑制 PKM2 酶活性直接减弱同型半胱氨酸激活 B 细胞的功能, 并且能够改善同型半胱氨酸引起的动脉粥样硬化。提示, PKM2 有可能成为由同型半胱氨酸引起的动脉粥样硬化治疗的新靶点。

4.1.5 NADPH/ROS/JNK 信号通路 在探讨晚期糖基化终产物 (AGE) 是如何与内皮祖细胞相互作用而促进动脉粥样硬化时发现, AGEs 作用于相应受体引起 JNK 途径的激活, 终致内皮祖细胞的凋亡, 部分原因是由于 NADPH 氧化酶的活性和 Rac1 的表达增加造成 ROS 的增多^[48]。AGE 诱导的细胞凋亡破坏了内皮祖细胞维持和修复内皮的作用, 进而引起与动脉粥样硬化相关的病理变化。提示, NADPH/ROS/JNK 信号通路可能为动脉粥样硬化的治疗提供潜在途径。

4.1.6 瞬时感受器电位 M7 通道 瞬时感受器电位 M7 通道 (transient receptor potential melastatin 7, TRPM7) 是非兴奋细胞中介导钙内流的重要通道。研究表明, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox LDL) 在诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移的同时, TRPM7 的活性也显著上调; 应用 TRPM7 抑制剂或者 siRNA 沉默 TRPM7 基因, 血管平滑肌细胞的增殖和迁移相应受到抑制^[49]。提示, TRPM7 有望成为治疗动脉粥样硬化的新靶点。

4.1.7 TRPC1/TRPC3 研究表明, 在冠状动脉平滑肌细胞中, TRP 通道 C 亚族蛋白 1 (TRPC1) 和 TRPC3 通过激活促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved caspase-3 以及抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 pAkt 激酶, 参与溶血磷脂酸诱导的钙内流和细胞凋亡^[50]。提示, TRPC1/TRPC3 可能为溶血磷脂酸引起的动脉粥样硬化治疗提供新途径。

4.1.8 miR-497 近年来, miRNA 与疾病的关系已成为研究热点。研究显示, miR-497 在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用^[51]。人脐静脉内皮细胞在 ox-LDL 刺

激后, miR-497 明显上调; 异位表达 miR-497 可抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 增加 caspase9/3 的活性。miR-497 调节 Cyclin D2 靶基因阻滞细胞周期, 经 Bcl2/Bax-caspase9/caspase3 途径促进细胞凋亡。提示, miR-497 有望成为治疗动脉粥样硬化的潜在靶点。

4.1.9 miR-24 研究表明, miR-24 表达失调能够促进高糖饮食诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移; miR-24 过表达直接抑制 HMGB1/NF- κ B 相关的信号途径, 减少血管平滑肌细胞的炎症, 进而起到抗增殖和抗迁移的作用, 因而, miR-24 有可能成为治疗糖尿病患者动脉粥样硬化的潜在靶点^[52]。

4.1.10 miR-92a 和 EZH2 高同型半胱氨酸血症与甲基化异常有关, 表观遗传机制在同型半胱氨酸水平升高引起的动脉粥样硬化中起重要作用。研究表明, 高同型半胱氨酸血症的 ApoE^{-/-} 小鼠的 miR-92a 在转录和翻译水平可对 EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) 进行调控, 引起 EZH2 过表达^[53]。提示, miR-92a 和 EZH2 均有可能成为治疗由于同型半胱氨酸水平升高引起的动脉粥样硬化的新靶点。

4.1.11 内向整流钾通道 2.1 内向整流钾通道 2.1 (inward rectifier K⁺ channel 2.1, Kir2.1) 是钾离子通道的一种, 主要分布在心脏、神经组织和肌肉中。研究发现, Kir2.1 基因敲除可显著抑制血小板源性生长因子 BB (platelet-derived growth factor-bb, PDGF-BB) 引起的血管平滑肌细胞的增殖和迁移及损伤后颈动脉内膜的形成^[54]。提示, Kir2.1 可能作为治疗动脉粥样硬化等心血管疾病的新靶点。

4.1.12 PIAS3 PIAS3 是 PIAS (protein inhibitor of activated STAT) 家族的一员, 能够抑制信号传导及转录激活因子 (STAT) 的转录活性, 参与多种细胞功能的调控。研究显示, 动脉粥样硬化病变中, PIAS3 表达下降, 且 PIAS3 表达下降的同时 IL-6 表达水平和动脉粥样硬化严重程度均增加; PIAS3 过表达能够有效抑制 ox-LDL 引起的炎症反应、脂质堆积和血管平滑肌细胞的增殖^[55]。因此, PIAS3 是动脉粥样硬化发生发展的重要抑制蛋白, 有望成为治疗动脉粥样硬化的新靶点。

4.2 心力衰竭作用靶点

4.2.1 TRIM32 TRIM32 (tripartite motif 32) 是一种转录因子, 具有 E3 泛素连接酶的活性, 在肌肉系统和神经系统中起重要作用。研究发现, 心力衰竭患者和小鼠肥厚的心脏中, TRIM32 表达下降; 过表达 TRIM32,

可以改善压力超负荷诱导的心肌肥厚和心力衰竭; 相反, CRISPR/Cas9 敲除 TRIM32 基因则加剧压力超负荷诱导的心肌肥厚和心力衰竭^[56]。提示, TRIM32 可能成为治疗心力衰竭的新靶点。

4.2.2 miR-99a 研究发现, miR-99a 表达水平与心力衰竭小鼠心肌功能高度相关。进一步研究表明, miR-99a 对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的表达和 P70/S6K 的激活有负向调控作用, mTOR/P70/S6K 信号途径在压力诱导下的心肌肥厚中发挥重要作用^[57]。提示, miR-99a 有可能是心力衰竭治疗的潜在靶点。

4.2.3 miR-218 和 miR-497 心肌肥厚是心力衰竭的重要危险因素之一。研究表明, miR-218 可能通过负向调节神经元限制性沉默转录因子 (REST) 的表达而在心肌肥厚中发挥重要作用^[58]。研究也证实, miR-497 通过负向调节 Sirt4 抑制心肌肥厚的发生发展^[59]。提示, miR-218 和 miR-497 有可能成为治疗心力衰竭的潜在靶点。

4.2.4 miR-503 心肌纤维化是心力衰竭产生的主要原因之一。研究发现, 在主动脉狭窄 (TAC) 小鼠的左心室组织和 Ang II 处理的新生小鼠心肌成纤维细胞中, miR-503 表达增加, 过表达的 miR-503 促进新生小鼠心肌成纤维细胞的增殖和胶原生成, 抑制 TAC 小鼠的 miR-503 并减少结缔组织生长因子 (CTGF) 和转化生长因子 β (TGF- β) 的产生^[60]。因此, miR-503 有可能成为治疗心力衰竭的新靶点。

4.2.5 miR-138 和脂质运载蛋白 2 研究表明, 在缺氧条件下, miR-138 上调通过抑制脂质运载蛋白 2 (lipocalin-2, Lcn2) 基因的表达可提高心肌细胞的存活率并抑制凋亡的发生^[61]。在研究心力衰竭患者血清中 miR-138 表达水平时发现, 相比于对照组, 心力衰竭患者血清中 miR-138 表达水平升高, 且与美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级呈正相关^[62]。提示, miR-138 和 Lcn2 可能成为治疗心力衰竭的潜在靶点。

4.2.6 AKAP150 AKAP150 是一种 A 型激酶锚定蛋白 (A-kinase anchoring protein), 调控细胞的生命活动。研究表明, 病理应激条件下 AKAP150 具有心肌保护作用, 心脏 AKAP150 基因敲除可促进心梗后心肌的病理性重塑、功能下降及心力衰竭的发生发展^[63]。提示, AKAP150 有可能成为心力衰竭治疗的新靶点。

4.2.7 SIKE IKK ϵ 属于 I κ B 激酶家族, 与代谢性疾病和肿瘤密切相关。研究表明, 在啮齿类和灵长类动物中, IKK ϵ 的抑制因子 SIKE (suppressor of IKK ϵ) 经抑制

TBK1/Akt 信号途径进而抑制病理性心肌肥厚^[64]。提示, SIKE 有望成为治疗心力衰竭的新靶点。

4.3 缺血再灌注损伤作用靶点

铁是人体所必需的微量元素之一, 但细胞内铁超载又会诱导 ROS 的产生进而威胁细胞的存活。线粒体是细胞内铁代谢的最主要细胞器, 铁代谢受到严格的调控。研究发现, 缺血再灌注损伤后, 线粒体中铁含量显著增加, 胞浆中铁含量则没有明显变化; 心肌细胞中 *ABCB8* 的过表达能够减少线粒体中铁含量, 并对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用; 铁螯合剂调节线粒体中铁的水平, 也能够抑制缺血再灌注损伤^[65]。

4.4 高血压作用靶点

利用全基因组关联分析技术发现全新的高血压易感基因 *L3MBTL4*^[66]。自发性高血压大鼠模型中, *L3MBTL4* 的表达上调且其主要在血管平滑肌细胞中表达。*L3MBTL4* 过表达, 大鼠的血压明显升高、心肌肥厚明显加重。进一步的机制研究表明, *L3MBTL4* 过表达引起 TGF- β 结合蛋白 1 (LTBP1) 表达下降以及 MAPK 信号通路的磷酸化激活。提示, *L3MBTL4* 可能是治疗高血压的潜在靶基因。

5 代谢性疾病作用靶点

5.1 糖尿病作用靶点

5.1.1 miR-451 研究发现, miR-451 通过甘油激酶靶向调控肝脏糖异生, 在维持血糖稳态中发挥重要作用, 揭示了甘油激酶调控糖异生的分子机制^[67]。提示, T2DM 时血糖和胰岛素升高可能通过上调肝脏 miR-451 而抑制甘油激酶 (Gyk) 表达, 进而抑制糖异生, 从而有利于改善血糖。因此, miR-451 和 Gyk 是治疗 T2DM 的潜在靶标。

5.1.2 血管内皮生长因子-B 研究发现, 血管内皮生长因子-B (VEGF-B) 为 PPAR γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) / 雌激素相关受体 α (ERR α) 信号传导途径的下游靶标, 并且 PGC-1 α 发挥主要代谢传感器的作用, 通过调节 VEGF-A 和 VEGF-B 的表达水平协调血管生长及脂肪酸 (FA) 摄入与线粒体 FA 氧化, 故 VEGF-B 可能为治疗 T2DM 的靶标^[68]。

5.1.3 miR-200c miR-200 家族, 其包含 miR-200c、miR-200a、miR-200b、miR-141 和 miR-429, 在糖尿病并发症的发展中起作用。miR-200b 下调可增加 VEGF 表达, 促进血管生成, 改善糖尿病性视网膜病变, 而

miR-200b 上调通过促进环氧合酶 -2 (COX-2) 和单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1) 在血管平滑肌中的表达而诱导炎症基因的表达。miR-200 家族 (miR-200b 和 miR-200c) 增加可促进糖尿病肾病 (DN) 中纤维化基因的表达。目前 miR-200c 在糖尿病内皮功能障碍中的研究较少。研究新发现, miR-200c 对糖尿病内皮功能障碍发挥调解作用, 提示 miR-200c 可作为药物干预糖尿病血管损伤并发症的靶标^[69]。

5.1.4 miR-23b GTP 酶 SH3 结合蛋白 2 (G3BP2) 通过 NF- κ B 与 Ras 信号传导通路以及丝裂原活化蛋白激酶途径发挥作用。氧化应激和炎症过程已被证明是包括几种慢性糖尿病并发症的发病机制中的重要因素。研究发现, 高血糖通过 p38MAPK 和 p53 的 miR-23b/G3BP2 负反馈调控来调节 DN 的致病过程^[70]。提示, miR-23b 可能是 DN 潜在治疗靶标。

5.1.5 miR-21 miRNA 在许多疾病包括糖尿病及其并发症中起重要作用。miR-21 可通过抑制代谢途径促进肾脏坏死, 可保护 db/db 小鼠免受 DN 诱导的肾小球系膜细胞增殖损害, 也可通过提高 TGF- β 1 诱导的上皮间质转化 (EMT) 来促进肾纤维化。研究发现, miR-21 通过抑制 smad7 保护肾功能^[71]。提示, 血清 miR-21 可能是 DN 的潜在治疗靶点。

5.1.6 HDAC3/miR-10a/CREB1 研究发现, miR-10a 通过 c-AMP 反应原件结合蛋白 1 (CREB1) 抑制细胞外基质纤维蛋白的生成和肾损伤的发生, 并证实 HDAC3 通过调节 miR-10a 的表达在 DN 的发展中发挥重要作用^[72]。提示, HDAC3/miR-10a/CREB1 作为肾损伤的新机制, 为 T2DM 的治疗提供新途径。

5.1.7 miR-130b 巨噬细胞导致肥胖相关的炎症和代谢综合征, 它可产生各种促炎因子如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等, 抑制胰岛素功能, 并可渗透脂肪组织引起肥胖, 调节胰岛素水平。研究发现, miR-130b 是巨噬细胞极化的新型调节器, 并通过抑制 PPAR γ 导致脂肪组织炎症和胰岛素耐受, 所以 miR-130b 可能是治疗 T2DM 的潜在靶标^[73]。

5.2 脂肪肝作用靶点

5.2.1 AMP 活化蛋白激酶 α 1 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 是生物能量代谢调节的关键分子, 是研究糖尿病及其他代谢相关疾病的核心。AMPK 蛋白以异源三聚体复合体形式存在, 包括 α -催化亚基、 β -调节亚基和 γ -调节亚基。研究表明, AMPK α 1 在调节肝脏脂

质代谢中发挥重要作用。用饱和脂肪酸诱导 L02 细胞建立脂肪肝细胞模型, 结果显示, AMPK $\alpha 1$ 过表达时能抑制细胞质中脂质积累, 降低三酰甘油水平, 并通过灭活 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38MAPK) 减轻炎症反应^[74]。因此, AMPK $\alpha 1$ 可作为治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NAFLD) 的新靶点。

5.2.2 G 蛋白偶联受体 40 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40) 能缓解游离脂肪酸所诱导的胰岛素抵抗, 在糖尿病治疗中具有重要作用。肝脂肪变性与胰岛素抵抗和 T2DM 密切相关。研究发现, GPR40 激动后通过激活 AMPK 相关依赖性通路, 抑制肝 X 受体 (LXR) 诱导的肝脏脂质堆积^[75]。提示, GPR40 可作为治疗肝脂肪变性的潜在靶标。

5.2.3 转录因子 E3 转录因子 E3 (TFE3) 在调节自噬通量和溶酶体功能中发挥重要作用。有研究构建了过表达/敲低表达 TFE3 的 L02 肝细胞系模型, 发现 TFE3 过表达能显著缓解肝细胞脂肪变性, 其主要调控自噬诱导的脂吞途径和 PGC-1 α 介导的脂肪酸 β 氧化途径, 因此 TFE3 为肝脂肪变性的治疗提供了新靶点^[76]。

5.2.4 肿瘤坏死因子受体相关因子 5 研究发现, 肿瘤坏死因子受体相关因子 5 (Traf5) 过表达通过阻断 c-Jun 氨基末端激酶 1 (Jnk1) 信号通路, 调节肝脂肪变性, 可作为肥胖相关的 NAFLD 的潜在治疗靶点^[77]。

5.2.5 锌 $\alpha 2$ 糖蛋白 锌 $\alpha 2$ 糖蛋白 (ZAG) 在刺激脂肪组织的脂肪动员和分解中具有重要作用, 研究表明, ZAG 过表达能显著抑制脂肪生成, 促进脂肪分解和脂肪酸 β 氧化, 减轻棕榈酸所诱导的细胞内脂肪蓄积, 使其成为治疗脂肪肝的潜在靶点^[78]。

5.2.6 miR-223 酒精性脂肪性肝炎 (ALD) 的一项诊断标志是肝脏中中性粒细胞浸润, miR-223 是中性粒细胞中含量最丰富的一种 miRNA, 其能调节中性粒细胞功能。研究表明, miR-223 过表达通过抑制 IL-6-P47^{phox}-ROS 信号通路, 可阻断 ALD 中中性粒细胞浸润^[79]。提示, miR-223 可能是治疗 ALD 的新靶点。

5.2.7 miR-421 线粒体功能障碍在 NAFLD 的发生发展中具有重要作用。研究表明, 在 NAFLD 小鼠模型中, miR-421 上调并靶向 Sirtuin 3 (SIRT3), 通过抑制 SIRT3/FOXO3 途径, 加重高浓度游离脂肪酸 (HFFA) 诱导的氧化应激损伤^[80]。提示, miR-421 可作为 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.8 miR-149 和 miR-212 研究表明, miR-149 和 miR-

212 通过靶向下调成纤维细胞生长因子-21 (FGF-21) 蛋白表达水平, 促进 HepG2 细胞中脂肪的生成, miR-149 和 miR-212 可能成为治疗 NAFLD 的新靶点^[81-82]。

5.2.9 Grb2 协同结合蛋白 2 Grb2 (生长因子受体结合蛋白 2) 协同结合蛋白 2 (Gab2) 在肝细胞中响应各种疾病因子的刺激。研究表明, Gab2 能抑制肝脏脂质积累, 激活多条细胞信号通路, 如 PI3K-AKT、Socs3-Stat3 和 Shp2-ERK 通路, 介导脂肪肝病理进程^[83]。因此, Gab2 为脂肪肝的预防和治疗提供了一个新靶点。

5.3 肥胖作用靶点

5.3.1 甲状腺素运载蛋白 研究表明, 甲状腺素运载蛋白 (TTR) 通过降低动物下丘脑背内侧核的神经肽 Y (NPY) 水平, 诱导大鼠厌食和调节能量平衡, 同时 TTR 不会诱导动物内脏疾病和条件性味觉厌恶, 因此 TTR 很可能是安全有效的治疗肥胖和肥胖相关疾病的靶点^[84]。

5.3.2 G 蛋白偶联受体 45 研究发现, 由于 G 蛋白偶联受体 45 (GPR45) 基因突变导致的 GPR45 的缺失会引起小鼠高脂蛋白血症、高胰岛素血症和肥胖^[85]。GPR45 的缺失不改变动物的摄食量, 通过破坏动物的基础能量代谢途径减少能量消耗。分子机制研究发现, GPR45 能通过 JHK2/STAT3 信号通路增加阿黑皮素原 (POMC) 的表达抑制肥胖。因此, GPR45 很可能是肥胖症的潜在有效治疗靶标。

5.3.3 FK506 结合蛋白-51 PPAR γ 是脂肪细胞分化和功能的主要调节受体, 研究发现 FK506 结合蛋白-51 (FKBP51) 敲除可抵抗小鼠体质量增加和肝脂肪变性, 降低白色脂肪组织 (WAT) 的含量, 增加棕色脂肪组织 (BAT) 的含量, 进一步研究发现, 在 WAT 中 FKBP51 是 PPAR γ 的重要调节因子, 因此 FKBP51 很可能成为治疗肥胖和糖尿病的潜在新靶点^[86]。

5.3.4 肌醇需求激酶 1 α 研究发现, POMC 缺乏肌醇需求激酶 1 α (IRE1 α) 会引起下丘脑中 α -黑素细胞刺激激素的产生增加, 进而促进能量代谢, 因此 IRE1 α 缺乏可能是肥胖和肥胖相关代谢疾病的新的治疗靶点^[87]。

5.3.5 CUL4B CUL4B 在多种实体瘤如肝癌、结肠癌和胃癌等肿瘤组织中高表达, 研究发现, 下调 CUL4B 导致 PPAR γ 基因的上调, 进而促进脂肪形成, 同时 CUL4B 敲除小鼠具有抵抗高脂饮食诱导的葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗, CUL4B 可能是治疗肥胖和代谢综合征的潜在治疗靶点^[88]。

5.3.6 miR-503 研究发现, miR-503 能直接作用于骨形

成蛋白受体 1A (Bmpr1A), 通过 PI3K/Akt 信号通路参与脂肪细胞分化, 因此 miR-503 可能为脂肪生成疾病如肥胖、高脂血症和 T2DM 提供新的治疗靶点和策略^[89]。

6 感染性疾病作用靶点

6.1 细菌感染作用靶点

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 诱发的角膜炎是一种急性进行性眼感染性疾病, 常导致炎性上皮细胞水肿、基质浸润、组织破坏、角膜溃疡和视力丧失。研究表明, 三结构域蛋白家族 8 (TRIM8) 对 PA 诱导的角膜炎具有促炎作用, 提示 TRIM8 可作为角膜炎的潜在治疗靶标^[90]。产肠毒素性大肠杆菌 (ETEC) 可导致幼畜及幼崽水样性腹泻, 严重制约着畜牧业及养殖业的发展。研究发现, ETEC 感染后小鼠肠组织中 LncRNA 存在差异表达, 提出 LncRNA ENSMUST00000122226 可能调控 ETEC 引起的感染性腹泻的炎症反应的发生与发展, LncRNA 很可能是研究感染性腹泻的新靶点^[91]。

6.2 病毒感染作用靶点

RIP 家族即受体相互作用蛋白激酶, 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 参与病原菌感染、DNA 损伤、炎症和细胞因子诱导的免疫细胞活化以及细胞死亡过程等很多生物学过程。研究发现, 受体相互作用蛋白激酶家族的 RIP1-RIP3 蛋白复合物与 RNA 病毒活化 NLRP3 炎症小体过程有关, 并在细胞坏死中起关键作用, 该复合物有望成为病毒感染相关炎症性疾病的治疗靶点^[92]。鸡马立克病 (MD) 是由 MD 疱疹病毒引起的传染病, 可以诱导肿瘤的初始形成。研究发现, gga-miR-130a 可调控同源盒基因 3 (HOXA3) 及促肌分化蛋白 (MyoD) 水平, 从而抑制 MD 淋巴瘤增殖及迁移^[93]。

6.3 真菌感染作用靶点

近年来各种侵入性操作、化疗、放疗、免疫抑制剂、广谱抗生素和糖皮质激素类物质的广泛应用使侵袭性真菌感染的发病率激增, 其中一半以上为白色念珠菌感染。研究表明, 白色念珠菌性脓毒症患者外周血高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 与降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP) 和 1, 3-β-D-葡聚糖 (BDG) 成正相关, 侵袭性白色念珠菌感染组小鼠外周血、肺、肝和肾组织中 HMGB1 mRNA 和蛋白表达明显增高, 而丙酮酸

乙酯 (HMGB1 抑制剂) 组能明显抑制 HMGB1 的表达和释放, 降低小鼠肺、肝和肾组织损伤, 降低死亡率^[94]。提示 HMGB1 可能为侵袭性白色念珠菌感染的治疗提供新的靶点。

由于广谱抗生素和糖皮质激素的滥用以及角膜接触镜佩戴的增加, 真菌性角膜炎 (FK) 的发病率逐年增高, 该病具有极高的感染性和严重的致盲率。研究显示, 吡啶胺-2, 3-双加氧酶 (IDO) 及其下游炎症因子能在烟曲霉菌性角膜炎的发病机制中起重要作用^[95]。烟曲霉菌可以通过 Dectin-1/IDO 信号通路诱导角膜上皮细胞中 IDO 及其相关信号分子的表达, 进而诱导调节性 T 细胞 (Treg) 反应, 抑制辅助性 T 细胞 17 (Th17) 反应, 以介导烟曲霉菌的免疫耐受, 从而促进 FK 炎症反应的慢性化, 因此 IDO 可能成为临床上新的治疗靶点。研究发现, 人永生化角膜上皮细胞 (THCE) 感染烟曲霉菌后产生的胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 能促进 T、B 淋巴细胞的增殖和活化, 从而启动获得性免疫, 并能诱导 CD4⁺ T 细胞向 Th2 分化^[96]。另外, THCE 来源的 TSLP 可增强 B 细胞介导的体液免疫, TSLP 可能是 FK 的治疗靶点。有研究认为, 穿透素 PTX3 在角膜上皮细胞抗烟曲霉菌免疫中发挥了重要作用, Syk、MEK1/2 和 JNK 是调控烟曲霉菌刺激时角膜上皮表达 PTX3 的靶点^[97]。

6.4 结核病作用靶点

程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 是一种抑制性细胞表面受体, 主要在激活的 T、B 细胞和骨髓细胞表达。PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 作用, 从而以抗原特异性方式抑制 T 细胞效应功能。对肺结核的免疫发病机制进行研究后发现, 活动性肺结核 [病人的 CD4⁺ 总 T 细胞及 T 细胞亚群 Treg、Tresp (CD4⁺CD25⁻) 和 Teff (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻)] 中的 PD-1 和 PD-L1 的表达显著高于健康人^[98]。提示, PD-1/PD-L1 对 CD4 亚群的调节可能是控制结核病的免疫治疗靶标。

7 自身免疫性疾病作用靶点

7.1 类风湿性关节炎作用靶点

7.1.1 分选连接蛋白 10 分选连接蛋白 (SNX) 是含有 phox 同源结构域的磷酸肌醇结合蛋白。作为 SNX 家族中结构最简单的成员之一, SNX10 已被报道在体内/溶酶体途径中具有调节功能, 包括吞噬和消化病原体、抗原加工和表达、炎症反应以及维持组织稳态, 对巨噬细

胞的功能至关重要。研究发现, 敲除 *SNX10* 基因可以抑制胶原性关节炎 (CIA) 小鼠的骨质流失和关节损坏, 显著降低血清 TNF- α 、IL-17 β 水平, 通过干扰肌动蛋白带的形成显著抑制破骨细胞成熟和骨重吸收功能^[99]。提示, *SNX10* 可以作为类风湿性关节炎 (RA) 中抑制炎症和骨侵蚀的潜在治疗靶点。

7.1.2 免疫球蛋白 D 免疫球蛋白 (Ig) 指具有抗体 (Ab) 活性或化学结构, 与抗体分子相似的球蛋白。IgD 按表型分为膜免疫球蛋白 (mIgD) 和分泌型免疫球蛋白 (sIgD)。研究发现, RA 病人体内 sIgD、mIgD 和 IgD 受体 (IgDR) 水平显著升高, RA 患者 sIgD 的浓度与 NF- κ B 配体的可溶性受体激活剂 (sRANKL)、类风湿因子 (RF) 和 C-反应蛋白 (CRP) 呈正相关^[100]。IgD 能够增强 PBMC 的增殖作用, 并诱导 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的产生。因此, IgD 可以成为 RA 免疫新疗法的潜在靶点。

7.1.3 miR-10a 与骨性关节炎 (OA) 对照组相比, RA 患者的成纤维样滑膜细胞 (FLS) 中 miR-10a 下调, 这种下调作用以 NF- κ B 依赖的方式, 由 TNF- α 和 IL-1 β 激活, 显著促进多种炎症细胞因子的产生, 包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8^[101]。此外, miR-10a 抑制剂的转染会加速 FLS 增殖及迁移。*TAK1* 和 *BTRC* 是 miR-10a 的靶基因, 并进一步验证了 miR-10a 能够通过影响 NF- κ B 通路的活性而影响 FLS 的迁移^[102]。因此, miR-10a 可以成为 RA 诊断和治疗的新靶点。

7.1.4 白介素-36 亚族、白介素-37、白介素-33 白介素-36 (IL-36) 属于 IL-1 家族的成员, 在自身免疫监控和免疫应答中发挥重要作用。其中, IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 和 IL-33 为促炎细胞因子, IL-36Ra、IL-37 和 IL-38 为抗炎细胞因子。与健康对照组相比, RA 患者 IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36Ra、IL-38 和 IL-33 水平显著升高, 并且 IL-36Ra 升高的患者红细胞沉降率和类风湿因子水平更高, IL-36 α 水平升高与 C 反应蛋白呈正相关^[103]。因此, 上述 IL-1 家族的新成员为 RA 的治疗提供了新的靶点。

7.2 系统性红斑狼疮作用靶点

7.2.1 白介素-39 白介素-12 (IL-12) 家族细胞因子已经作为免疫的关键调节剂, 其中 IL-12、IL-23 与疾病发病相关, 而 IL-27、IL-35 则会减轻自身免疫性疾病症状。研究发现, 一种新的 IL-12 家族成员 IL-39, 由 IL-23p19 和 Ebi3 同源二聚体组成, 由脂多糖 (LPS) 刺激的 B 细胞分泌^[104]。研究表明, 由激活的 B 细胞分

泌的 IL-39 介导了 MRL/lpr 小鼠的狼疮样疾病, 与其他 IL-12 家族的细胞因子相比, IL-39 水平显著上升。提示, IL-39 在系统性红斑狼疮 (SLE) 的病理生理学中起重要作用, 可能成为 SLE 治疗的靶点。

7.2.2 长链非编码 RNA NEAT1 近年来, LncRNA 被认为与多种自身免疫性疾病密切相关。研究发现, LncRNA NEAT1 主要表达于人类单核细胞中, 其表达水平在 SLE 患者中急剧上升, 由 LPS 通过 p38 激活的方式诱导。沉默 *NEAT1* 则显著降低疾病相关细胞因子和趋化因子, LncRNA NEAT1 在 SLE 发病机制中起促进作用, 为 SLE 的介入治疗提供了潜在的靶点^[105]。

7.3 多发性硬化与格林-巴利综合征作用靶点

多发性硬化 (MS) 是中枢神经系统的一种与自身免疫相关的脱髓鞘疾病, 实验性变态反应性脑脊髓炎 (EAE) 为其动物实验模型; 格林-巴利综合征 (GSB) 是一种自身免疫性周围神经病, 实验性自身免疫性神经炎 (EAN) 为其动物实验模型。二者均属于脱髓鞘疾病, 发病机制及治疗有相似之处^[106]。

7.3.1 窖蛋白-1 窖蛋白 (caveolin-1, Cav-1) 是胞膜窖 (caveolae) 的支架蛋白, 参与调节血管完整性和细胞内转运。前期研究, 尽管发现了 EAE 和其他神经退行性疾病中 *Cav-1* 的表达增加的现象, 但其功能仍不明确。研究新发现, 脑脊髓炎阳性的野生型小鼠血清和脊髓组织 *Cav-1* 表达上升, 且与疾病的发生率和严重程度相关; 而 *Cav-1* 敲除的小鼠疾病发生率降低, 症状减轻, 表现出极强的抵抗力^[107]。此外, *Cav-1* 敲除小鼠中与病变相关的黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 表达减少, 并且转运到中枢神经系统的致病性 T 细胞也减少。因此, *Cav-1* 可以作为神经炎症疾病如 MS 的潜在治疗靶点。

7.3.2 经典瞬时受体电位通道 瞬时受体电位通道 (TRP) 是细胞膜上重要的通透 Ca²⁺ 的通道, 最早发现于黑腹果蝇视觉传导系统。TRP 亚家族中经典瞬时受体电位 (TRPC) 与黑腹果蝇 TRP 同源性最高, 现已发现 TRPC 于神经系统中广泛表达, 与神经系统病变与细胞内钙稳态的失衡有关。研究发现, TRPC 通道在 IL-17 的诱导下促进 Ca²⁺ 内流的增加^[108]; 巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP-1 α) 的表达通过 TRPC 通道, 由 IL-17 介导; TRPC 通道还参与了由 IL-17 介导的小鼠星形胶质细胞的激活。因此, TRPC 通道在 IL-17 介导的 MIP-1 α 表达和星形胶质细胞激活中具有重要作用, 其可作为神经炎症疾病的潜在治疗靶点。

7.3.3 消退素 D1 消退素 (resolvins) 是一种新发现的典型内源性介质, 可促进炎症的消退并促进机体正常免疫反应的恢复, 消退素 D1 (RvD1) 是消退素家族的重要成员。研究发现, RvD1、RvD1 合成酶及 RvD1 受体在 EAN 恢复阶段的外周神经系统 (PNS) 中大量增加^[109]。内源性和外源性 RvD1 增加 Treg 和 PNS 中的抗炎性巨噬细胞数量, 增强炎症消退, 并促进 EAN 大鼠的疾病恢复。RvD1 可增强凋亡 T 细胞引起的巨噬细胞吞噬, 减少凋亡 T 细胞在 PNS 的积累, 诱导 TGF- β 产生, 引起 Treg 促进 EAN 中的炎症消退和疾病恢复。

7.3.4 CD8⁺ 巨噬细胞 巨噬细胞在自身免疫介导的神经损伤中起关键作用。已有研究显示, 消耗巨噬细胞或抑制其活性, 对 EAN 的临床发展起抑制作用。也有研究表明, 巨噬细胞在 EAN 恢复期间发挥组织保护活性。研究发现, CD8⁺ 细胞大量积累于 EAN 大鼠的坐骨神经, 该现象与 EAN 中神经系统症状的严重程度呈正相关, CD8⁺ 巨噬细胞在 EAN 的病理过程中发挥重要作用, 有望成为 EAN 甚至 GSB 的潜在治疗靶点^[110]。

7.4 自身免疫性甲状腺炎作用靶点

7.4.1 白介素-1 β 自身免疫性甲状腺炎 (AIT) 又称乔本甲状腺炎 (HT), 是非感染性的自身免疫性疾病。白介素-1 β (IL-1 β) 是 IL-1 的主要分泌形式, 在炎症和自身免疫性疾病中发挥重要作用。研究发现, 尽管 HT 患者体内的 IL-1 β 水平相比正常对照组无显著差异, 但 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白质的水平显著升高^[111]; 另外, IL-1 β 水平在患者的甲状腺组织中也增加, 临床样本的相关分析证实了高 IL-1 β 水平与 HT 的发病机制相关联。因此, IL-1 β 可能是 HT 的发病机制中的活性致病因子, 为 HT 的诊断和治疗提供了新的靶点。

7.4.2 CXC 趋化因子受体 4 拮抗剂 AMD3100 趋化因子是一类相对分子质量较小的多肽, 其能诱导各种亚型白细胞的趋化作用, 将白细胞募集到炎症部位。CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 或细胞趋化因子 12 (CXCL12) 的表达水平升高与多种自身免疫性疾病有关, 利用 NOD.H-2h⁴ 小鼠研究发现, 与对照组相比, AIT 模型组中 CD19⁺ IL10⁺ B 细胞和 CD4⁺ IL10⁺ T 细胞的百分比以及 IL-10 mRNA 的表达水平降低; 但经 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 处理后上述指标下降^[112]。与 AIT 模型组相比, AMD3100 组中 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞和 CD8⁺ IFN- γ ⁺ T 细胞的百分比和 IFN γ 的 mRNA 表达水平降低。此外, 与未治疗的 AIT 模型小鼠相比,

经 AMD3100 治疗的小鼠的血清甲状腺球蛋白抗体滴度较低, 甲状腺淋巴细胞浸润减少。提示, AMD3100 作为趋化因子抑制剂为 AIT 的治疗提供了潜在的靶点药物。

7.5 重症肌无力作用靶点

7.5.1 白介素-17A 白介素-17A (IL-17A) 是 Th17 细胞分泌的一种促炎性的细胞因子, 在机体病原清除和炎症发生过程中发挥重要作用, 近年来研究发现, IL-17 在多种自身免疫性疾病中发挥重要作用。有研究发现, IL-17A 在自身免疫性疾病患者体内的表达水平高于对照组, 而患有胸腺肿瘤的早期自身免疫性疾病的女性患者体内 IL-17A 水平更高^[113]。逻辑回归分析表明, 胸腺肿瘤是 IL-17A 水平上升的决定性因素。IL-17A 的水平升高与更严重的重症肌无力 (MG) 发病也相关。因此, IL-17A 在这类特殊的自身免疫性疾病的发病机制中起关键作用, 可作为自身免疫性疾病潜在的治疗靶点。

7.5.2 miR-181c 有研究表明, 单个 miRNA 可改变免疫反应的表型和结果。研究显示, 与健康对照组相比, MG 患者的 PBMC 中 miR-181c 显著下调^[114]。MG 患者也出现血清 IL-7 和 IL-17 水平升高, IL-7 水平与 IL-17 水平呈正相关; miR-181c 水平与患者血清 IL-7 和 IL-17 水平呈负相关。荧光素酶报告基因测定结果显示, miR-181c 可直接结合 IL-7 的 30-UTR, miR-181c 强制表达导致培养的 PBMC 中 IL-7 和 IL-17 释放减少, 而 miR-181c 的消耗将增加这 2 种促炎细胞因子的分泌。提示, miR-181c 可能成为 MG 治疗的新靶点。

7.6 肝脏疾病作用靶点

7.6.1 白介素-17C/白介素-17RE 轴 自身免疫性肝炎 (AIH) 是一种预后不良同时人们了解有限的全球性肝病, 可导致肝纤维化、肝硬化最终引起肝癌。研究发现, 在人及小鼠 AIH 肝脏样品中检测到白介素-17C (IL-17C) 表达升高^[115]; 在刀豆蛋白 (ConA) 诱导的肝损伤中, 肝细胞产生的 IL-17C 及其特异性受体 IL-17RE 必不可少; 其机制与 IL-17C 通过肝内 CD4⁺ T 细胞增强 IL-2 的表达促进自然杀伤细胞 (NK) 活化和肝损伤有关。因此, IL-17C/IL-17RE 轴可以为 AIH 的治疗提供新途径。

7.6.2 B1a 细胞 原发性胆汁性肝硬化又称原发性胆汁性胆管炎 (PBC), 是一种伴有进行性胆汁淤积和肝纤维化的自身免疫性疾病。通过研究 p40^{-/-} IL-2R α ^{-/-} 小鼠的 B1a 细胞发现, B1a 细胞的增殖随着 Ki67 的减少显著

降低, 造成 $p40^{+}IL-2R\alpha^{-}$ 小鼠腹腔中 B1a 细胞减少^[116]; $CD4^{+}$ 和 $CD8^{+}$ T 细胞则随着 $INF-\gamma$ 的产生而增加。B1a 细胞的比例与自动反应性 $CD8^{+}$ 细胞的出现呈负相关。B1a 细胞的功能障碍导致肝脏免疫调节功能缺陷, 并且进一步促进 PBC 的发展, 因此 B1a 细胞可以作为 PBC 治疗的新靶点。

7.7 其他疾病作用靶点

7.7.1 Leptin/OB-R 信号通路 原发性干燥综合征 (SjS) 是一种系统性自身免疫性疾病。研究发现, 在疾病的进展过程中 SjS 小鼠模型 Leptin 及其受体 OB-R 的表达在局部和全身均有升高^[117]。将表达 OB-R shRNA (rAAV2-shOB-R) 或不表达 (rAAV2-null) 的 2 型重组腺相关病毒 (rAAV2) 载体注射到 4 或 16 周龄 BALB/cNOD/ LtJ (NOD) 小鼠发现, SjS 模型中腺体炎症适度减轻。提示, Leptin/OB-R 信号通路可为 SjS 治疗提供新途径。

7.7.2 妊娠诱导非编码 RNA 川崎病 (KD) 是一种全身中小血管发炎的自身免疫性疾病。研究发现, 妊娠诱导非编码 RNA (PINC) mRNA 在人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 炎症模型中存在显著高表达, 其在 KD 患儿的血中也存在表达; 利用 RNAi 技术敲低 PINC 可显著上调 HUVEC 在 TNF- α 炎症模型中的抗凋亡基因表达, 并抑制促凋亡基因的表达, 从而提高 HUVEC 的生存能力^[118]。提示, PINC 可能成为 KD 治疗的新靶点。

7.7.3 外周 B 淋巴细胞亚型 1 型糖尿病 (T1D) 是一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病, 以胰腺 B 细胞选择性破坏, 导致患者体内胰岛素分泌绝对不足为特征。成人潜伏性自身免疫性糖尿病 (LADA) 是自身免疫性糖尿病的亚型, 但自身免疫性 B 细胞破坏进展缓慢, 因此, 在发病初期, LADA 患者不是胰岛素依赖性的。对 T1D 和 LADA 患者研究发现, T1D 或 LADA 患者边缘带 B 细胞 (MZB) 比例增加, 滤泡状 B 细胞 (FoB) 比例降低; 与 LADA 患者相比 T1D 患者产生 IL-10 的调节性 B 细胞 (B10) 比例最低; MZB 与 FoB 细胞比例呈负相关, 与空腹 C 肽 (FCP) 呈正相关; 而 B10 细胞的比例与 FCP 呈正相关, 与血红蛋白 A1c 呈正相关^[119]。提示, B 淋巴细胞与自身免疫的丧失有关, 上述变化的外周 B 淋巴细胞亚型可作为免疫疗法的潜在靶点。

7.7.4 前动力蛋白 2 前动力蛋白 2 (PK2) 也称 Bv8, 是一种相对分子质量为 8 000 的蛋白质, 首先发现于青

蛙的皮肤分泌物中, 属于 PK 蛋白家族。研究发现, PK2 对银屑病的发病起重要作用^[120]。PK2 激活 IL-1 是产生炎症的核心, 而 IL-1 激活又能促进 PK2 分泌和角质细胞增生, 导致炎症持续。此外, PK2 通过激活其受体而诱导血管增生。因此, PK2 可以诱发银屑病的组织病理学特征。动物模型研究亦显示, PK2 基因敲除可以抑制银屑病症状, 而过表达 PK2 则导致银屑病恶化。提示, PK2 可成为银屑病治疗的新靶点。

7.7.5 内质网 E3 泛素连接酶 内质网 E3 泛素连接酶 (Hrd1) 是跨越内质网 (ER) 膜的 E3 泛素连接酶, 最初被鉴定为酵母 Hrd1p/Der3p 的人类同源物。Hrd1 的功能是催化错误折叠/未折叠蛋白质的降解, 即 ER 相关性降解 (ERAD)。研究发现, 在小鼠中敲除 Hrd1 可抑制 T 细胞增殖、IL-2 生成及 Th1 和 Th17 细胞分化, 使小鼠免患实验性自身免疫性脑脊髓炎^[121]。Hrd1 通过破坏细胞周期蛋白 (cyclin) 依赖性激酶抑制子 p27kip1 促进 T 细胞增殖。与健康个体相比, 多发性硬化患者 T 细胞中表达较高水平的 Hrd1, Hrd1 敲除可抑制人类 $CD4^{+}$ T 细胞激活及 Th1 和 Th17 细胞的分化。提示, Hrd1 是一种 T 细胞未知的正调控因子, 其可作为自身免疫性疾病的潜在治疗靶点。

8 肿瘤作用靶点

近年来, 肿瘤特别是恶性肿瘤的发病率和死亡率持续升高, 恶性肿瘤已经成为全球重大的公共卫生问题之一, 对人类的健康有着极大的危害。

8.1 相关蛋白靶点

8.1.1 c-Met/FRA1/HEY1 肝细胞癌 (HCC) 是最常见和最致命的恶性肿瘤之一, 越来越多的证据表明, 肿瘤起始细胞 (T-IC) 对于肿瘤治疗失败和肿瘤复发非常关键, 癌相关成纤维细胞 (CAF) 通过分泌肿瘤支持性生长因子和营养物质来调节肿瘤的生长和转移, CAF 通过旁分泌来增加肝 T-IC 的数量, 且该作用可通过 CAF 和 HCC 细胞之间的相互作用而增强, 同时肝细胞生长因子 (HGF) 是条件培养基中最有效的介质, 而果糖非利用突变体 1 (FRA1) 则是 HGF/c-Met 诱导的 T-IC 调节的重要介质, 因此, CAF 衍生的 HGF 介导的 c-Met/FRA1/HEY1 级联可为 HCC 的治疗提供新途径^[122]。

8.1.2 E2/ER α /miR-124/AKT2 乳腺癌 (BC) 是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 暴露于雌酮 (E1) 和雌二醇 (E2) 是引发 BC 风险的重要决定因素, 雌激素通过激活雌激

素受体 α (ER α) 激发许多细胞信号通路, ER α 对于大部分乳腺肿瘤的增殖至关重要。miR-124 是受雌激素水平调节的 miRNA 之一, 在许多癌症中起着肿瘤抑制剂的作用, v-AKT 鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物 2 (AKT2) 是 AKT 家族的同种型, 是 PI3K/AKT 途径的重要成员, 活化的 AKT2 磷酸化 ER α 并促进 ER α 的转录, ER α 也可激活 AKT2, AKT2 为 miR-124 的靶标, 故 ER α /miR-124/AKT2 可能为乳腺癌提供新的治疗途径^[123]。

8.1.3 骨膜素 胰腺癌 (PaC) 是一种高度恶性肿瘤, 其总体 5 年生存率低于 5%, 且治疗方法有限。PaC 的特征在于其进展快、转移迅速, 基质为 PaC 进展提供了结构支持, 基质主要由胰星状细胞 (PSC) 组成的动态细胞微环境, PaC 发展的典型特征是静止的 PSC 转化为活化的 PSC, 分泌蛋白骨膜素 (POSTN) 参与了许多人类癌症, PSC 是 PaC 中唯一的 POSTN 来源, 一旦被肿瘤细胞刺激, PSC 将永久地被激活并产生过量的细胞外基质, 通过自分泌的 POSTN 环境进行膨胀并包裹正常的实质, 从而产生一个支持肿瘤的微环境; 肿瘤转移是癌症相关死亡的主要原因, ERK 及其下游 VEGF 信号通路在血管生长中具有关键作用, POSTN 在 PaC 中通过 ERK/VEGF 信号通路促进肿瘤血管生成, 可能是癌症抗血管治疗的新靶标^[124]。

8.1.4 细胞分裂周期蛋白 6 细胞分裂周期蛋白 6 (CDC6) 是 DNA 复制的必要调节物, 与人类癌症中的致癌活性相关。研究发现, 与正常卵巢组织相比, CDC6 在上皮性卵巢癌 (EOC) 组织中水平上调, 表明高表达的 CDC6 与细胞增殖加速和上皮性卵巢癌的不良预后相关^[125]。提示, CDC6 可作为预后标记物, 并为 EOC 患者提供潜在的治疗靶标。

8.1.5 黑色素瘤相关抗原-A9 黑色素瘤相关抗原 (MAGE) 家族是一个大型基因家族, MAGE-A9 是在睾丸癌中表达的 MAGE 家族的新成员, MAGE-A9 在膀胱癌和睾丸癌中异常表达, 而在正常组织中表达较低, 研究还发现 MAGE-A9 在结肠直肠癌 (CRC) 中高度表达, 其与淋巴结转移和患者预后密切相关^[126]。提示, MAGE-A9 可能成为 CRC 治疗的新靶标。

8.1.6 TRIM11 新近研究发现, 三重基序蛋白 TRIM11 为恶性胶质瘤和肺癌中致癌基因的 E3 泛素连接酶, miR-24-3p 下调有助于结肠癌 (CC) 组织中的 TRIM11 表达上调, 且 TRIM11 过表达促进细胞增殖和集落形成并抑制细胞凋亡, 提示 miR-24-3p/TRIM11 轴可能为

CC 的治疗提供新途径^[127]。

8.1.7 丝氨酸蛋白酶抑制剂 2 早期黑色素瘤可通过手术切除肿瘤来治疗, 但是一旦进展到转移期, 尚无有效的治疗方法。研究发现, 丝氨酸蛋白酶抑制剂 2 (Serpine2) 通过 GSK-3 β 信号通路促进黑色素瘤细胞的转移^[128]。提示, Serpine2 可能作为治疗黑色素瘤的新靶标药物。

8.1.8 缺氧诱导因子-1 顺铂是目前用于治疗卵巢癌的最有效的化疗药物之一, 但癌细胞易产生顺铂耐药。大多数卵巢癌细胞是高度增殖的, 且高度依赖于葡萄糖的代谢, 在高增殖性癌细胞中, 葡萄糖主要进行糖酵解, 调节糖酵解的酶主要受 3 种主要转录因子的调控: 缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、p53 和 Myc, 其中 HIF-1 几乎可以调节糖酵解过程中导致葡萄糖分解的所有酶, 除了刺激糖酵解之外, HIF-1 还以多种方式抑制线粒体呼吸链功能^[129]。HIF-1 调节癌症代谢途径, 可能是克服卵巢癌治疗中顺铂耐药性的新靶标。

8.1.9 COX-2 和 CPSF4 研究发现, 腺苷酸活化特异性因子 4 (CPSF4) 可作为 COX-2 的调节因子, 并证明 CPSF4/COX-2 信号通路在调节肺癌细胞的生长和进展中的作用, CPSF4 的过度表达或敲低, 可上调或抑制 COX-2 在 mRNA 和蛋白水平的表达, 促进或抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, CPSF4 以 2 种不同的方式调节肺癌细胞中的 COX-2 表达, 一方面, CPSF4 通过间接靶向 NF- κ B 信号通路的上游分子并激活 NF- κ B 途径提高 COX-2 表达; 另一方面, CPSF4 能够直接结合至 COX-2 启动子作为 NF- κ B 的转录共激活因子以促进 COX-2 表达, 而 COX-2 的抑制或诱导逆转对 CPSF4 介导的肺癌细胞生长的调节, 而且 CPSF4 与肺癌患者肿瘤组织中的 COX-2 水平呈正相关, 因此, CPSF4/COX-2 可能为肺癌治疗提供潜在靶点^[130]。

8.1.10 细胞分裂周期蛋白 27 失调的细胞周期进程在肿瘤发生中具有关键作用, 细胞分裂周期蛋白 27 (CDC27) 是后期促进复合物 / 环体的核心亚基, 负责结合钙黏附素 1 (CDH1) 和 CDC20, 从而激活后期促进复合物 / 周期体 (anaphase-promoting complex/cyclosome, APC/C) 以识别和降解靶底物, 研究发现, CDC27 通过激活抑制核转录因子与 DNA 结合的蛋白 1 (ID1) 介导的 p21 表达, 有助于 CRC 细胞增殖, 因此 CDC27 可作为 CRC 治疗的预后生物标志物和治疗靶标^[131]。

8.1.11 α 2,3-唾液酸转移酶 肿瘤细胞表面碳水化合物结构的变化是癌症转移的一个重要特征, 乳腺癌中的 α 2,3-

唾液酸残留与其高转移相关。研究发现, $\alpha 2, 3$ -唾液酸转移酶 (ST3Gal III) 在各种肿瘤中过表达, 并且其酶活性与肿瘤转移相关, ST3Gal III 通过改变侵袭相关分子的表达调节乳腺癌细胞的黏附和侵袭, 为乳腺癌治疗提供了新靶标^[132]。

8.1.12 EHF E26 转录因子在结构上分为 11 个亚家族, 其中, ETS 因子在各种疾病包括癌症中具有关键作用, EHF/ESE-3 是 ETS 转录因子的新成员, EHF 表达的改变可能影响上皮细胞分化的正常过程, 帮助细胞转化, 在上皮衍生的肿瘤发生中具有重要作用, EHF 通过调节人类表皮生长因子受体家族的受体酪氨酸激酶, 显著降低胃癌细胞在体外和体内的增殖能力, 因此 EHF 可能成为胃癌治疗的新靶标^[133]。

8.1.13 锰超氧化物歧化酶 研究发现, 具有高水平的锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 的乳腺癌细胞对剪切力诱导的细胞凋亡表现出更强的抗性, 并且在小鼠肺中形成更多的乳腺癌转移细胞, 这些转移的细胞显示对化疗药多柔比星具有更高的抗性^[134]。提示, MnSOD 可作为识别转移性乳腺癌的新的生物标志物以及用于抑制转移和破坏多柔比星抗性乳腺癌细胞的新的治疗靶标。

8.1.14 COX-2/Wnt/ β -连环蛋白途径 幽门螺杆菌是胃癌发生的重要致病因子, 血管的生成与胃癌的发生和发展密切相关, 环氧合酶 (COX) 是花生四烯酸转变为前列腺素和血栓素的关键限速酶, 其以 COX-1 和 COX-2 2 种形式存在, COX-1 负责维持正常的生理功能, 在大多数组织中表达, 而 COX-2 是由生长因子、促炎细胞因子、肿瘤启动子和细菌毒素诱导的早期反应基因。研究发现, 幽门螺杆菌感染通过 COX-2/Wnt/ β -连环蛋白途径诱导 VEGF 上调, 因此, COX-2/Wnt/ β -连环蛋白途径是幽门螺杆菌相关胃癌的新治疗途径^[135]。

8.1.15 CCL20 肿瘤炎症微环境被认为在肿瘤细胞对肺癌患者的治疗和预后的敏感性中起作用, 趋化因子 (C-C 基序) 配体 20 [chemokine (C-C motif) ligand 20, CCL20] 是负责树突状细胞募集的趋化因子, 研究发现, 与正常肺组织样品相比, 人非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织显著过表达 CCL20, IL-1 β 通过激活 MAPK 和 PI3K 信号通路刺激肺癌细胞产生 CCL20, CCL20 则通过激活 ERK1/2-MAPK 和 PI3K 通路以自分泌方式促进肺癌细胞的迁移和增殖^[136]。提示, CCL20 可能是肺癌的新治疗靶点。

8.1.16 SALL4/CD44 干细胞因子 SALL4 (Sal 样蛋白 4)

在癌症的发生和进展中起重要作用, SALL4 参与肿瘤的生长、转移和药物耐药性产生。研究发现, SALL4 可结合 CD44 启动子区域和转录激活 CD44, CD44 过表达抑制由 SALL4 敲低导致的胃癌细胞增殖、迁移和体内侵袭, 表明 SALL4 通过直接激活 CD44 表达促进胃癌的治疗, 因此 SALL4/CD44 通路可能为胃癌治疗提供新途径^[137]。

8.1.17 糖原合酶激酶-3 β GSK-3 β 是参与癌症发展的丝氨酸/苏氨酸激酶, 其在子宫内膜癌 (EC) 中过表达, 并与宫颈癌 (FIGO) 分期、去分化和子宫浸润深度呈正相关, 研究发现, si-GSK-3 β 转染通过下调 NF- κ B、细胞周期蛋白 D1 和基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 表达而上调 P21 表达, 抑制细胞增殖、迁移、侵袭并促进细胞凋亡^[138], 另外, miR-129 转染可减少 GSK-3 β 表达, miR-129 对 GSK-3 β 表达的抑制可能是 EC 的有效治疗策略, GSK-3 β 可能是用于治疗 EC 的新靶标; GSK-3 β 抑制剂 AZD1080 抑制子宫内膜癌细胞增殖、迁移和侵袭, 可能是治疗子宫内膜癌的有效药物。

8.1.18 UBE2F 研究发现, UBE2F 在 NSCLC 中过表达, 并预示患者的生存率低, 尽管 UBE2F 过表达在体外和体内促进肺癌细胞生长, 但通过激活 CRL5 (cullin-RING-ligase-5) 泛素化和降解 NOXA, 可选择性地促进肺癌细胞存活^[139]。提示, UBE2F 可作为一种新型肺癌治疗靶标。

8.1.19 TGF- β 受体 2 TGF- β 受体 2 (TGFB2) 是 TGF- β 家族所有成员的主要结合蛋白, 作为 TGF- β 信号通路的初始调节剂, 其表达的丧失或减少导致不受控制的细胞生长和侵袭, TGFB2 在胃癌的发生和恶变过程中起关键作用, 研究发现, miR-17-5p 通过直接结合 TGFB2 mRNA 的 3'UTR 而负调节 TGFB2 表达, 从而促进细胞生长和迁移^[140]。提示, TGFB2 可作为胃癌的新的治疗靶标。

8.1.20 信号素 3A 轴突导向分子信号素 3A (SEMA3A) 是神经系统中的轴突导向因子, 在肿瘤发生中起抑制作用。研究发现, SEMA3A 在头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 患者中具有独立的预后重要性, 遗传和重组 SEMA3A 蛋白抑制细胞增殖和集落形成并诱导细胞凋亡, 伴随着细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白 D、CDK2、CDK4、CDK6 的减少和 P21、P27 的增加以及 caspase-5、caspase-7 的活化, 此外, SEMA3A 的过表达抑制了肿瘤迁移、侵袭和上皮-间质转变^[141]。提示, SEMA3A

在 HNSCC 发生期间作为肿瘤抑制剂, 是治疗 HNSCC 的新靶标。

8.1.21 白介素-17RB 炎症反应促进肿瘤的发生, 白介素-17 (IL-17) 属于相对新的细胞因子家族, 研究发现, IL-17B/IL-17RB 信号可以促进肿瘤细胞的生长和迁移, 并通过激活胃癌中的 AKT/ β -连环蛋白途径刺激干细胞^[142]。提示, IL-17RB 可能是人胃癌治疗的新靶标。

8.1.22 泛素特异性蛋白酶 42 泛素特异性蛋白酶 42 (USP42) 是去泛素化酶 (DUB) 的成员, DUB 的改变涉及多种肿瘤的发病机制。研究发现, USP42 的表达水平在高分裂化 (GC) 组织中显著高于非肿瘤组织, USP42 表达与肿瘤大小、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移和 GC 患者的总体生存率显著相关, 促进细胞周期进程的蛋白在 USP42 抑制的细胞中表达下调, 此外, 在 GC 细胞中抑制 USP42 通过影响 MMP 和上皮-间质转化调节剂的表达而影响细胞侵袭, 因此, USP42 过表达可能是 GC 的潜在预后标志物, 可调节 GC 的存活和侵袭性质, USP42 可作为该肿瘤的新治疗靶标^[143]。

8.1.23 O-GlcNAc 糖基转移酶 O-GlcNAc 糖基转移酶 (OGT) 是哺乳动物中唯一能催化 β -D-N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNAc) 与靶蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基连接的酶, O-GlcNAc 的高表达逐渐成为癌症的一般特征, 并且其有助于癌细胞的快速增殖。研究发现, O-GlcNAc 和 OGT 水平在所有 6 种胃癌细胞系中增加, 通过调节细胞周期相关蛋白和 ERK 1/2 信号显著促进胃癌细胞增殖^[144]。提示, OGT 可能是胃癌的潜在治疗靶点。

8.2 miRNA

miRNA 可作为肿瘤治疗的新靶点, 通过直接靶向 mRNA 的 3'-UTR, 进而负反馈调控靶基因的表达, 导致 mRNA 的解聚, 从而影响癌症细胞的后续活动。

8.2.1 肝细胞癌相关 miRNA miRNA 在 HCC 的起始和进程中至关重要, 有研究发现 miR-1299 在 HCC 细胞和组织中显著下调, 而过表达 miR-1299 可在 G₀/G₁ 期阻滞细胞周期, 敲除后会促进细胞增殖, CDK6 是 miR-1299 的作用靶点, miR-1299 可通过 CDK6 来抑制增殖, 并可能作为 HCC 的治疗靶点^[145]。研究表明, 在 HCC 细胞中, miR-638 显著下调, 且与肿瘤大小呈负相关^[146]。体外实验表明, miR-638 抑制 HCC 细胞生长, VEGF 是其直接靶点, 提示 miR-638 是 HCC 治疗新靶点, 通过抑制 VEGF 信号通路, 可过表达 miR-638 而抑制肿瘤生长。有研究显示, miR-384 能显著抑

制 HCC 细胞增殖, 降低其靶点胰岛素受体底物 (IRS1) 的表达, 继发性下调 CD1, 上调 p-21 和 p-Rb 的表达^[147]。另有研究显示, 抑制 Bel-7042 细胞系的 miR-33a-3p 会导致细胞生长、扩散增加, miR-33a-3p 过表达则起抑制作用^[148]。

8.2.2 前列腺癌相关 miRNA 研究显示, *Fzd7* 在各种癌症类型中是致癌基因, 通过促进 Wnt 信号通路而导致癌症细胞的转移等, 在前列腺癌中普遍存在 Wnt/ β -catenin 通路异常激活^[149]。过表达 miR-613 可以下调此通路, 抑制肿瘤细胞侵袭等, 其通过部分靶向 *Fzd7*, 可作为前列腺癌治疗的潜在靶点。研究显示, miR-382 通过抑制靶基因 *COUP-TF II* 而抑制前列腺癌细胞的转移等^[150]。

8.2.3 乳腺癌相关 miRNA 乳腺癌严重危害女性生理健康, 肿瘤的侵袭和转移是乳腺癌死亡率高的主要原因, 而 miRNA 与此过程密切相关。有研究测定乳腺癌细胞系时发现, miR-340 低表达, 并证明肌球蛋白 X (MYO10) 在乳腺癌细胞的转移和侵袭中至关重要, 而 miR-340 则通过靶向 MYO10 抑制肿瘤, 因此 miR-340 可作为乳腺癌的潜在治疗靶点^[151]。另有研究发现, miR-944 在乳腺癌中起促进作用, 并通过靶向 bcl2 连接蛋白 3 (BNIP3) 与顺铂的耐药性相关^[152]。用抑制剂抑制 BNIP3 后显著增加了顺铂的细胞毒性, 并促进了线粒体膜电位的损失, 激活 caspase-3 等。提示, miR-944-BNIP-MMP-caspase-3 通路可为乳腺癌化疗提供新途径。

8.2.4 骨肉瘤相关 miRNA 骨桥蛋白 (OPN) 在骨肉瘤 (OS) 的侵袭中起重要作用, 而 miRNA 能够调节此过程。有研究首次报道了 miR-4262 在 OS 中的抑制作用, 且 miR-4262 与 OPN 呈负相关, miR-4262 通过靶向 OPN mRNA 中的 3'-UTR 来抑制其翻译, 提示 miR-4262 可作为 OS 的潜在治疗靶点^[153]。

8.2.5 舌鳞状细胞癌相关 miRNA 研究发现, miR-335 或 miR-182 的表达增加会显著抑制舌鳞状细胞癌细胞系的增殖, 流式细胞检测表明其在 G₁ 期受到阻滞^[154]。凋亡抑制蛋白 survivin 对凋亡和细胞周期的调控起抑制作用, 其表达的升高会促进恶性肿瘤的进程。miR-335 和 miR-182 能够通过靶向 survivin 起抗肿瘤作用, 辅助治疗舌鳞状细胞癌。

8.2.6 宫颈癌相关 miRNA 已有研究表明, 在宫颈癌中髓样白细胞因子 1 (Mcl-1) 过表达, 其过表达机制目

前尚未阐明。从 miR-320 入手, 检测到宫颈癌中 miR-320 水平的上升与 Mcl-1 水平的下降相对应^[155]。MiR-320 负性调节 Mcl-1 的表达, 并通过下调 Mcl-1 和激活 caspase-3 而诱导细胞凋亡, 抑制宫颈癌细胞侵袭等, 提示其可作为宫颈癌的重要生物标志物或诊断治疗靶点。

8.2.7 结肠直肠癌相关 miRNA 已有研究表明, miRNA 能够调控肿瘤细胞对化学药物的敏感性, miRNA 功能的调节异常则可能导致对化疗药物的获得性耐受; miR-425-5p 能通过调节体内程序性细胞坏死蛋白 10 (PDCD10) 的表达而调控 CRC 细胞的药物拮抗性, 是一种干预 CRC 的新治疗靶点^[156]。在 215 个 CRC 样本中检测 miR-98 的水平时发现, miR-98 显著下调, 并且其通过己糖激酶 2 (HK2) 抑制糖酵解, miR-98 作为抑瘤基因抑制结肠癌细胞的瓦博格效应 (Warburg), 为 CRC 临床治疗提供潜在靶点^[157]。另有研究发现, 抑制 miR-544a 可减少 HCT116 结肠癌细胞的迁移和侵袭, homeobox A10 (HOXA10) 是其直接作用靶点^[158]。

8.2.8 肺癌相关 miRNA 已有研究发现, 叉头盒子蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 能够调节血管生成、细胞代谢、免疫调节、干细胞的自我更新和分化, 在肺癌细胞中 miR-441 表达上调, 而过表达 miR-411 会直接抑制其靶点 FOXO1, 促进细胞增殖, 故 miR-441 可能作为肺癌治疗的靶点^[159]。实验结果表明, miR-9600 明显抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的蛋白质表达, 抑制细胞生长, 阻碍细胞周期相关蛋白的表达, 在 NSCLC 中作为重要的调节因子^[160]。已有研究表明, miR-452 可作为肿瘤的抑制剂, 其通过腺病毒载体抑制 NSCLC 细胞的增殖、侵袭和转移, 此外, miR-452 阻断 PI3K/AKT 通路的激活, 提示其可作为 NSCLC 治疗的新靶点^[161]。

8.2.9 肾癌相关 miRNA 肾细胞癌 (RCC) 预后较差, 对于转移性 RCC 的治疗更是一大难关, 新颖的药物靶点具有重大研究价值。有研究首次证明 miR-630 的表达与肾癌的进程有关, 下调 miR-630 能抑制肿瘤发展, 提示 miR-630 可作为 RCC 药物治疗靶点^[162]。另有研究发现, 在 RCC 样组织中, miR-362-3p 表达水平下调, 而合成的拟态物能够上调 miR-362-3p, 抑制

RCC 细胞增殖、迁移、侵袭, 并诱导细胞凋亡和 G₁ 期阻滞^[163]。提示, miR-362-3p 可作为 RCC 潜在的治疗靶点。

8.2.10 多发性骨髓瘤相关 miRNA 研究发现, 在多发性骨髓瘤细胞中, miR-186 的表达普遍下调, 过表达 miR-186 能够在体内外显著抑制细胞生长, 诱导细胞 G₀/G₁ 期阻滞, 进而诱导其靶点 Jagged1 蛋白表达下调。该研究首次阐明了 miR-186 在多发性骨髓瘤中的特定功能, 显示出其对多发性肿瘤的抑制活性^[164]。

8.2.11 胶质瘤相关 miRNA 研究发现, 胶质瘤中 miR-134 的表达下调, ERK 通路对胶质瘤细胞的生长和增殖起重要作用, 上调 miR-134 可通过其作用靶点鼠类肉瘤病毒癌基因 KRAS 抑制人脑胶质瘤细胞 U251 转移的进程, 并调节 ERK 通路^[165]。提示, miR-134 可能作为胶质瘤的诊断生物标志物或治疗靶点。

8.2.12 多种肿瘤相关 miRNA miR-124 在多种肿瘤 (包括乳腺癌、肝细胞癌和胃癌等) 中表达下调, 而 Notch1 和 Hes1 在胃癌组织中的表达水平比在正常组织中较高, 提示 Notch1 信号通路在 GC 进程中起重要作用, miRNA 与 Notch1 的相互作用有待进一步研究。研究发现, miR-124 在胃癌样本和细胞系中表达下调, 其通过作用于 Notch 的配体 JAG1, 进而调控 Notch1 信号通路; 通过 γ -分泌酶抑制剂阻断 Notch1 信号通路, 可导致 miR-124 表达上调, 抑制 GC 细胞生长^[166]。提示, miR-124 可能对多种肿瘤起抑制作用, miR-124/Notch1 可能作为其潜在的治疗靶点。

9 结语

近年来随着科研水平的不断提升, 越来越多的药物作用靶点被发现。中国学者对神经退行性疾病、心血管疾病、脑血管疾病、感染性疾病、肿瘤等领域的药物作用靶点的研究, 均取得了一定的成果。然而, 将疾病作用靶点转化为药物作用靶点的研究, 仍有大量的技术难题需要克服。相信随着未来学科间密切合作、新技术的发明以及更多的研究资金的投入, 可以有效地推动中国科研工作者对于疾病作用靶点的研究进程, 为中国新药的研究和发展做出更大的贡献。

致谢: 感谢丁贛程、范思思、韩双双、刘佳、李丽萍、缪莹莹、沈青青、张昊然、王雪、王玉平、吴伟、邢欣、俞沁玮、朱英在本文资料收集和写作中所做的贡献。

【参考文献】

- [1] Jiang T, Zhang Y D, Zhou J S, *et al.* Angiotensin-(1-7) is reduced and inversely correlates with tau hyperphosphorylation in animal models of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2489-2497.
- [2] Liu S, Tang S Q, Cui H J, *et al.* Dipotassium *N*-stearoyltyrosinate ameliorated pathological injuries in triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(1): 92-99.
- [3] Li Q, Li X, Wang L, *et al.* MiR-98-5p acts as a target for Alzheimer's disease by regulating A β production through modulating SNX6 expression[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 60(4): 413-420.
- [4] Zhang X L, Hu J, Zhong L, *et al.* Quercetin stabilizes apolipoprotein E and reduces brain A β levels in amyloid model mice[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 179-192.
- [5] Fan C D, Li Y, Fu X T, *et al.* Reversal of beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells by curcumin, the important role of ROS-mediated signaling and ERK pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2): 211-222.
- [6] Xu W, Weissmiller A M, White J A 2nd, *et al.* Amyloid precursor protein-mediated endocytic pathway disruption induces axonal dysfunction and neurodegeneration[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1815-1833.
- [7] Li K, Liu F F, He C X, *et al.* Olfactory deprivation hastens Alzheimer-like pathologies in a human tau-overexpressed mouse model via activation of cdk5[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 391-401.
- [8] Dong X, Liu T, Xu S, *et al.* The relevance of ABCA1, R219K polymorphisms and serum ABCA1 protein concentration to Parkinson's disease pathogenesis and classification: a case-control study[J]. *Genes Genomics*, 2016, 38(3): 1-8.
- [9] 朱会杰, 曹林. TRPV4 沉默对帕金森模型小鼠的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(10): 864-868.
- [10] 东惟玲, 方琪, 王达鹏, 等. 过表达 A53T 突变型 α -synuclein 细胞毒性及对损伤性刺激的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(1): 29-32.
- [11] Wang X, Zhang X, Xue L, *et al.* The association between the LRRK2 R1628P variant and the risk of Parkinson's disease in Asian: a meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 623: 22-27.
- [12] Li Y, Zhu J, Liu Y, *et al.* Glycogen synthase kinase 3 β influences injury following cerebral ischemia/reperfusion in rats[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(5): 518-531.
- [13] Chen X, Liu Y, Zhu J, *et al.* GSK-3 β downregulates Nrf2 in cultured cortical neurons and in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20196. Doi: 10.1038/srep20196.
- [14] Huang B, Xie Q, Lu X, *et al.* GlyT1 inhibitor NFPS exerts neuroprotection via GlyR α 1 subunit in the rat model of transient focal cerebral ischaemia and reperfusion[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5): 1952-1962.
- [15] Zhang W, Zhang Z, Wu L, *et al.* Suppression of glutamate carboxypeptidase II ameliorates neuronal apoptosis from ischemic brain injury[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7): 1599-1605.
- [16] Yao Y, Wang W, Jing L, *et al.* Let-7f regulates the hypoxic response in cerebral ischemia by targeting NDRG3[J]. *Neurochem Res*, 2016, 42(2): 446-454.
- [17] Lin S P, Ye S, Long Y, *et al.* Circular RNA expression alterations are involved in OGD/R-induced neuron injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1): 52-56.
- [18] Qu Y, Shi J, Tang Y, *et al.* MLKL inhibition attenuates hypoxia-ischemia induced neuronal damage in developing brain[J]. *Exp Neurol*, 2016, 279: 223-231.
- [19] Xu Q, Deng F, Xing Z, *et al.* Long non-coding RNA C2dat1 regulates CaMKII δ expression to promote neuronal survival through the NF- κ B signaling pathway following cerebral ischemia[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(3): e2173. Doi: 10.1038/cddis.2016.57.
- [20] Zhu R, Liu X, Zhu Y, *et al.* MiRNAs: potential diagnostic and therapeutic targets for cerebral ischaemia[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(1): 86-92.
- [21] Yao S, Tang B, Li G, *et al.* MiR-455 inhibits neuronal cell death by targeting TRAF3 in cerebral ischemic stroke[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 3083-3092.
- [22] Pei L, Meng S, Yu W, *et al.* Inhibition of microRNA-383 ameliorates injury after focal cerebral ischemia via targeting PPAR γ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(4): 1339-1346.
- [23] Wang B R, Ou Z, Jiang T, *et al.* Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(11): 2746-2751.
- [24] 缪朝玉. 脑卒中治疗靶点和药物研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1264-1272.
- [25] 陈阳, 张兆辉, 石昭坤, 等. 死亡相关蛋白激酶 1 与 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体相互作用在脑卒中的研究进展[J]. 职业与健康, 2016, 32(9): 1287-1289.
- [26] 何芳梅, 李亚军, 赵西耀. 泛素-蛋白酶体系统与缺血性脑血管病关系的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(12): 659-663.
- [27] Murai K, Sun G, Ye P, *et al.* The TLX-miR-219 cascade regulates neural stem cell proliferation in neurodevelopment and schizophrenia iPSC model[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10965. Doi: 10.1038/ncomms10965.

- [28] Wen Z, Chen J, Khan R A, *et al.* Polymorphisms in NRG1 are associated with schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Han Chinese population[J]. *J Affect Disord*, 2016, 194: 180-187.
- [29] Qiu Z K, He J L, Liu X, *et al.* The antidepressant-like activity of AC-5216, a ligand for 18kDa translocator protein (TSPO), in an animal model of diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37345. Doi: 10.1038/srep37345.
- [30] Zhao Q, Wu X, Yan S, *et al.* The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR γ -mediated alteration of microglial activation phenotypes[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 259. Doi: 10.1186/s12974-016-0728-y.
- [31] Huo Y X, Huang L, Zhang D F, *et al.* Identification of SLC25A37 as a major depressive disorder risk gene[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 168-175.
- [32] Zhang R X, Han Y, Chen C, *et al.* EphB2 in the medial prefrontal cortex regulates vulnerability to stress[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(10): 2541-2556.
- [33] Hu T, Wang L, Pan X, *et al.* Novel compound, organic cation transporter 3 detection agent and organic cation transporter 3 activity inhibitor, WO2015002150 A1: a patent evaluation[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(8): 857-860.
- [34] Xu Y, Sheng H, Bao Q, *et al.* NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 175-186.
- [35] Guo J, Zhang W, Zhang L, *et al.* Probable involvement of p11 with interferon alpha induced depression[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 17029. Doi: 10.1038/srep17029.
- [36] Gong L, Yin Y, He C, *et al.* Disrupted reward circuits is associated with cognitive deficits and depression severity in major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 84: 9-17.
- [37] Ma C, Cheng F, Wang X, *et al.* Erythropoietin pathway: a potential target for the treatment of depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): E677. Doi: 10.3390/ijms17050677.
- [38] He S, Liu X, Jiang K, *et al.* Alterations of miR-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 78: 65-71.
- [39] Ma X C, Chu Z, Zhang X L, *et al.* Intranasal delivery of recombinant NT4-NAP/AAV exerts potential antidepressant effect[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(6): 1375-1380.
- [40] Wang S, Sun H, Liu S, *et al.* Role of hypothalamic cannabinoid receptors in post-stroke depression in rats[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121: 91-97.
- [41] Li X, Liu Z, Li W, *et al.* PTPRR regulates ERK dephosphorylation in depression mice model[J]. *J Affect Disord*, 2016, 193: 233-241.
- [42] Zhang K, Liu J, You X, *et al.* P2X7 as a new target for chrysothanol to treat lipopolysaccharide-induced depression in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 613: 60-65.
- [43] Fan Y, Kong H, Ye X, *et al.* ATP-sensitive potassium channels: uncovering novel targets for treating depression[J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(6): 3111-3122.
- [44] Xu Y, Zhu J, Hu X, *et al.* CLIC1 inhibition attenuates vascular inflammation, oxidative stress, and endothelial injury[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166790. Doi: 10.1371/journal.pone.0166790.
- [45] Liang S J, Zeng D Y, Mai X Y, *et al.* Inhibition of orai1 store-operated calcium channel prevents foam cell formation and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 618-628.
- [46] Ma Y, Huang D, Yang F, *et al.* Long noncoding RNA highly upregulated in liver cancer regulates the tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in human vascular endothelial cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(6): 296-301.
- [47] Deng J, Lü S, Liu H, *et al.* Homocysteine activates B cells via regulating PKM2-dependent metabolic reprogramming[J]. *J Immunol*, 2016, 198: 170-183.
- [48] Chen J, Jing J, Yu S, *et al.* Advanced glycation endproducts induce apoptosis of endothelial progenitor cells by activating receptor RAGE and NADPH oxidase/JNK signaling axis[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2169-2178.
- [49] Lin J, Zhou S, Zhao T, *et al.* TRPM7 channel regulates ox-LDL-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via MEK-ERK pathways[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(4): 520-532.
- [50] Wang Y, Wang Y, Li G R. TRPC1/TRPC3 channels mediate lysophosphatidylcholine-induced apoptosis in cultured human coronary artery smooth muscles cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 50937-50951.
- [51] Wu R, Tang S, Wang M, *et al.* MicroRNA-497 induces apoptosis and suppresses proliferation via the Bcl-2/Bax-caspase9-caspase3 pathway and cyclin D2 protein in HUVECs[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167052. Doi: 10.1371/journal.pone.0167052.
- [52] Yang J, Chen L, Ding J, *et al.* MicroRNA-24 inhibits high glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting HMGB1[J]. *Gene*, 2016, 586(2): 268-273.
- [53] Yang X, Zhao L, Li S Q, *et al.* Hyperhomocysteinemia in ApoE^{-/-} mice leads to overexpression of enhancer of zeste homolog 2 via miR-92a regulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167744. Doi: 10.1371/journal.pone.0167744.
- [54] Qiao Y, Tang C, Wang Q, *et al.* Kir2.1 regulates rat smooth muscle cell proliferation, migration, and post-injury carotid neointimal formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 774-780.

- [55] Wang R, Zhang Y, Xu L, *et al.* Protein inhibitor of activated STAT3 suppresses oxidized LDL-induced cell responses during atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36790. Doi: 10.1038/srep36790.
- [56] Chen L, Huang J, Ji Y, *et al.* Tripartite motif 32 prevents pathological cardiac hypertrophy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(10): 813-828.
- [57] Li Q, Xie J, Wang B, *et al.* Overexpression of miR-99a attenuates cardiac hypertrophy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148480. Doi: 10.1371/journal.pone.0148480.
- [58] Liu J J, Zhao C M, Li Z G, *et al.* MiR-218 involvement in cardiomyocyte hypertrophy is likely through targeting REST[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 848-858.
- [59] Xiao Y, Zhang X, Fan S, *et al.* MicroRNA-497 inhibits cardiac hypertrophy by targeting Sirt4[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168078. Doi: 10.1371/journal.pone.0168078.
- [60] Zhou Y, Deng L, Zhao D, *et al.* MicroRNA-503 promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting Apelin-13[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3): 495-505.
- [61] Xiong H, Luo T, He W, *et al.* Up-regulation of miR-138 inhibits hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis via down-regulating lipocalin-2 expression[J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(1): 25-30.
- [62] 伏继伟, 孙志军. microRNA-138 与心力衰竭关系的研究[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(6): 19-21.
- [63] Li L, Li J, Drum B M, *et al.* Loss of AKAP150 promotes pathological remodelling and heart failure propensity by disrupting calcium cycling and contractile reserve[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 113(2): 147-159.
- [64] Deng K Q, Wang A, Ji Y X, *et al.* Suppressor of IKK ϵ is an essential negative regulator of pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11432. Doi: 10.1038/ncomms11432.
- [65] Chang H C, Wu R, Shang M, *et al.* Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(3): 247-267.
- [66] Liu X, Hu C, Bao M, *et al.* Genome wide association study identifies L3MBTL4 as a novel susceptibility gene for hypertension[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30811. Doi: 10.1038/srep30811.
- [67] Zhuo S, Yang M, Zhao Y, *et al.* MicroRNA-451 negatively regulates hepatic glucose production and glucose homeostasis by targeting glycerol kinase-mediated gluconeogenesis[J]. *Diabetes*, 2016, 65(11): 3276-3288.
- [68] Mehlem A, Palombo I, Wang X, *et al.* PGC-1 α coordinates mitochondrial respiratory capacity and muscular fatty acid uptake via regulation of VEGF-B[J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 861-873.
- [69] Zhang H, Liu J, Qu D, *et al.* Inhibition of miR-200c restores endothelial function in diabetic mice through suppression of COX-2[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5): 1196-1207.
- [70] Zhao B, Li H, Liu J, *et al.* MicroRNA-23b targets ras GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 2 to alleviate fibrosis and albuminuria in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2597-2608.
- [71] Wang J, Duan L, Tian L, *et al.* Serum miR-21 may be a potential diagnostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(7): 417-423.
- [72] Shan Q, Zheng G, Zhu A, *et al.* Epigenetic modification of miR-10a regulates renal damage by targeting CREB1 in type 2 diabetes mellitus[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 306: 134-143.
- [73] Zhang M, Zhou Z, Wang J, *et al.* MiR-130b promotes obesity associated adipose tissue inflammation and insulin resistance in diabetes mice through alleviating M2 macrophage polarization via repression of PPAR- γ [J]. *Immunol Lett*, 2016, 180: 1-8.
- [74] Zhang H A, Yang X Y, Xiao Y F. AMPK α 1 overexpression alleviates the hepatocyte model of nonalcoholic fatty liver disease via inactivating p38MAPK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(2): 364-370.
- [75] Li M, Meng X, Xu J, *et al.* GPR40 agonist ameliorates liver X receptor-induced lipid accumulation in liver by activating AMPK pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 1-10.
- [76] Xiong J, Wang K, He J, *et al.* TFE3 alleviates hepatic steatosis through autophagy-induced lipophagy and PGC1 α -mediated fatty acid β -oxidation[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 387. Doi: 10.3390/ijms17030387.
- [77] Gao L, Wang P X, Zhang Y, *et al.* Tumor necrosis factor receptor-associated factor 5 (Traf5) acts as an essential negative regulator of hepatic steatosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 125-136.
- [78] Xiao X, Li H, Qi X, *et al.* Zinc alpha2 glycoprotein alleviates palmitic acid-induced intracellular lipid accumulation in hepatocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 439: 155-164.
- [79] Li M, He Y, Zhou Z, *et al.* MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47^{phox}-oxidative stress pathway in neutrophils[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 705-715.
- [80] Cheng Y, Mai J, Hou T, *et al.* MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1): 57-63.
- [81] Xiao J, Lv D, Zhao Y, *et al.* MiR-149 controls non-alcoholic fatty liver by targeting FGF-21[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(8): 1603-1608.
- [82] Xiao J, Bei Y, Liu J, *et al.* MiR-212 downregulation contributes to the protective effect of exercise against non-alcoholic fatty liver via targeting FGF-21[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(2): 204-216.
- [83] Chen S, Kang Y, Sun Y, *et al.* Deletion of Gab2 in mice protects against hepatic steatosis and steatohepatitis: a novel therapeutic target for fatty

- liver disease[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(6): 492-504.
- [84] Zheng F, Kim Y J, Moran T H, *et al*. Central transthyretin acts to decrease food intake and body weight[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24238. Doi: 10.1038/srep24238.
- [85] Cui J, Ding Y, Chen S, *et al*. Disruption of Gpr45 causes reduced hypothalamic POMC expression and obesity[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3192-3206.
- [86] Stechschulte L A, Qiu B, Warriar M, *et al*. FKBP51 null mice are resistant to diet-induced obesity and the PPAR γ agonist rosiglitazone[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(10): 3888-3900.
- [87] Xiao Y, Xia T, Yu J, *et al*. Knockout of inositol-requiring enzyme 1 α in pro-opiomelanocortin neurons decreases fat mass via increasing energy expenditure[J]. *Open Biol*, 2016, 6(8): 160131. Doi: 10.1098/rsob.160131.
- [88] Li P, Song Y, Zan W, *et al*. Lack of CUL4B in adipocytes promotes PPAR γ -mediated adipose tissue expansion and insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 300-313.
- [89] Man X F, Tan S W, Tang H N, *et al*. MiR-503 inhibits adipogenesis by targeting bone morphogenetic protein receptor 1a[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2727-2737.
- [90] Guo L, Dong W, Fu X, *et al*. Tripartite motif 8 (TRIM8) positively regulates pro-inflammatory responses in pseudomonas aeruginosa-induced keratitis through promoting K63-linked polyubiquitination of TAK1 protein[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 454-463.
- [91] 赵宁. 产肠毒素性大肠杆菌感染小鼠致腹泻 LncRNA 表达谱的构建 [D]. 银川: 宁夏大学, 2016.
- [92] 王夏琼. RNA 病毒活化 NLRP3 炎症小体的机制研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2016.
- [93] Han B, Lian L, Li X, *et al*. Chicken gga-miR-130a targets HOXA3 and MDFIC and inhibits Marek's disease lymphoma cell proliferation and migration[J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(7): 667-676.
- [94] 王姣焦. 白念珠菌性脓毒症中 HMGB1 的表达及其作用的临床和动物实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [95] 姜楠. IDO 在真菌性角膜炎真菌免疫耐受中的作用及调控机制的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
- [96] 王露萍. TSLP 在角膜上皮细胞曲霉感染中对 Th2 型获得性免疫的作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [97] 张杰. PTX3 在角膜上皮抗真菌固有免疫阶段作用的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
- [98] Shen L, Shi H, Gao Y, *et al*. The characteristic profiles of PD-1 and PD-L1 expressions and dynamic changes during treatment in active tuberculosis[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016, 101: 146-150.
- [99] Zhou C, You Y, Shen W, *et al*. Deficiency of sorting nexin 10 prevents bone erosion in collagen-induced mouse arthritis through promoting NFATc1 degradation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1211-1218.
- [100] Wu Y, Chen W, Chen H, *et al*. The elevated secreted immunoglobulin D enhanced the activation of peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147788. Doi: 10.1371/journal.pone.0147788.
- [101] Mu N, Gu J, Huang T, *et al*. A novel NF- κ B/YY1/miR-10a regulatory circuit in fibroblast-like synoviocytes regulates inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20059. Doi: 10.1038/srep20059.
- [102] 杨海, 穆楠, 顾锦涛, 等. MiR-10a 对类风湿性关节炎滑膜细胞侵袭、迁移能力的影响及机制 [J]. *生物技术通讯*, 2016, 27(4): 468-473.
- [103] Wang M, Wang B, Ma Z, *et al*. Detection of the novel IL-1 family cytokines by QAH-IL1F-1 assay in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(4): 31-34.
- [104] Wang X, Wei Y, Xiao H, *et al*. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(6): 1343-1350.
- [105] Zhang F, Wu L, Qian J, *et al*. Identification of the long noncoding RNA NEAT1 as a novel inflammatory regulator acting through MAPK pathway in human lupus[J]. *J Autoimmun*, 2016, 75: 96-104.
- [106] 王超然, 吴云. 格林巴利综合征与多发性硬化发病机制及治疗的比较 [J]. *国际免疫学杂志*, 2016, 39(4): 392-395.
- [107] Wu H, Deng R, Chen X, *et al*. Caveolin-1 is critical for lymphocyte trafficking into central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(19): 5193-5199.
- [108] Zhang Y, Huang R, Zhang Y, *et al*. IL-17 induces MIP-1 α expression in primary mouse astrocytes via TRPC channel[J]. *Inflammopharmacology*, 2016, 24(1): 33-42.
- [109] Luo B, Han F, Xu K, *et al*. Resolvin D1 programs inflammation resolution by increasing TGF- β expression induced by dying cell clearance in experimental autoimmune neuritis[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(37): 9590-9603.
- [110] Zhang Z, Shi R, Chen H, *et al*. Lesional accumulation of CD8⁺ cells in sciatic nerves of experimental autoimmune neuritis rats[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(2): 199-203.
- [111] Sun L, Zhang X, Dai F, *et al*. Elevated interleukin-1 β in peripheral blood mononuclear cells contributes to the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, especially of Hashimoto thyroiditis[J]. *Endocr Res*, 2016, 41(3): 185-192.
- [112] Liu X, Mao J, Han C, *et al*. CXCR4 antagonist AMD3100 ameliorates thyroid damage in autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3604-3612.
- [113] Xie Y, Li H F, Jiang B, *et al*. Elevated plasma interleukin-17A in a subgroup of myasthenia gravis patients[J]. *Cytokine*, 2016, 78: 44-46.

- [114] Zhang Y, Guo M, Xin N, *et al.* Decreased microRNA miR-181c expression in peripheral blood mononuclear cells correlates with elevated serum levels of IL-7 and IL-17 in patients with myasthenia gravis[J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(3): 413-321.
- [115] Huang J, Yuan Q, Zhu H, *et al.* IL-17C/IL-17RE augments T cell function in autoimmune hepatitis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 669-680.
- [116] Yang Y Q, Yang W, Yao Y, *et al.* Dysregulation of peritoneal cavity B1a cells and murine primary biliary cholangitis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 26992-27006.
- [117] Xu T, Xie W, Ma Y, *et al.* Leptin/OB-R signaling is elevated in mice with Sjögren's syndrome and is implicated in disease pathogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 482(4): 835-842.
- [118] Jiang C, Fang X, Jiang Y, *et al.* TNF- α induces vascular endothelial cells apoptosis through overexpressing pregnancy induced noncoding RNA in Kawasaki disease model[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 72: 118-124.
- [119] Deng C, Xiang Y, Tan T, *et al.* Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 434-440.
- [120] He X, Shen C, Lu Q, *et al.* Prokineticin 2 plays a pivotal role in psoriasis[J]. *EBioMedicine*, 2016, 13: 248-261.
- [121] Xu Y, Zhao F, Qiu Q, *et al.* The ER membrane-anchored ubiquitin ligase Hrd1 is a positive regulator of T-cell immunity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12073. Doi: 10.1038/ncomms12073.
- [122] Lau E Y, Lo J, Cheng B Y, *et al.* Cancer-associated fibroblasts regulate tumor-initiating cell plasticity in hepatocellular carcinoma through c-Met/FRA1/HEY1 signaling[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(6): 1175-1189.
- [123] Jiang C F, Li D M, Shi Z M, *et al.* Estrogen regulates miRNA expression: implication of estrogen receptor and miR-124/AKT2 in tumor growth and angiogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36940-36955.
- [124] Liu Y, Li F, Gao F, *et al.* Periostin promotes tumor angiogenesis in pancreatic cancer via Erk/VEGF signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 40148-40159.
- [125] Deng Y, Jiang L, Wang Y, *et al.* High expression of CDC6 is associated with accelerated cell proliferation and poor prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(4): 239-246.
- [126] Zhan W, Zhang Z, Zhang Y, *et al.* Prognostic value of MAGE-A9 expression in patients with colorectal cancer[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(2): 239-245.
- [127] Yin Y, Zhong J, Li S W, *et al.* TRIM11, a direct target of miR-24-3p, promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in colon cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86755-86765.
- [128] Wu Q W. Serpine2, a potential novel target for combating melanoma metastasis[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 1985-1997.
- [129] Ai Z, Lu Y, Qiu S, *et al.* Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeting HIF-1-regulated cancer metabolism[J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 36-44.
- [130] Yi C, Wang Y, Zhang C, *et al.* Cleavage and polyadenylation specific factor 4 targets NF-kappaB/cyclooxygenase-2 signaling to promote lung cancer growth and progression[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 1-13.
- [131] Qiu L, Wu J, Pan C, *et al.* Downregulation of CDC27 inhibits the proliferation of colorectal cancer cells via the accumulation of p21Cip1/Waf1[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2074. Doi: 10.1038/cddis.2015.402.
- [132] Cui H X, Wang H, Wang Y, *et al.* ST3Gal III modulates breast cancer cell adhesion and invasion by altering the expression of invasion-related molecules[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3317-3324.
- [133] Shi J, Qu Y, Li X, *et al.* Increased expression of EHF via gene amplification contributes to the activation of HER family signaling and associates with poor survival in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10): e2442. Doi: 10.1038/cddis.2016.346.
- [134] Fu A, Ma S, Wei N, *et al.* High expression of MnSOD promotes survival of circulating breast cancer cells and increases their resistance to doxorubicin[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 50239-50257.
- [135] Liu N, Zhou N, Chai N, *et al.* *Helicobacter pylori* promotes angiogenesis depending on Wnt/beta-catenin-mediated vascular endothelial growth factor via the cyclooxygenase-2 pathway in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 321. Doi: 10.1186/s12885-016-2351-9.
- [136] Wang B, Shi L, Sun X, *et al.* Production of CCL20 from lung cancer cells induces the cell migration and proliferation through PI3K pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(5): 920-929.
- [137] Yuan X, Zhang X, Zhang W, *et al.* SALL4 promotes gastric cancer progression through activating CD44 expression[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(11): e268. Doi: 10.1038/oncsis.2016.69.
- [138] Chen S, Sun K X, Liu B L, *et al.* The role of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) in endometrial carcinoma: a carcinogenesis, progression, prognosis, and target therapy marker[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27538-27551.
- [139] Zhou W, Xu J, Li H, *et al.* Neddylation E2 UBE2F promotes the survival of lung cancer cells by activating CRL5 to degrade NOXA via the K11 linkage[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4): 1104-1116.
- [140] Qu Y, Zhang H, Duan J, *et al.* MiR-17-5p regulates cell proliferation and migration by targeting transforming growth factor- β receptor 2 in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 33286-33296.
- [141] Wang Z, Chen J, Zhang W, *et al.* Axon guidance molecule semaphorin3A is a novel tumor suppressor in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 6048-6062.
- [142] Bie Q, Sun C, Gong A, *et al.* Non-tumor tissue derived interleukin-17B activates IL-17RB/AKT/beta-catenin pathway to enhance the stemness of gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25447. Doi: 10.1038/srep25447.

- [143] Hou K, Zhu Z, Wang Y, *et al.* Overexpression and biological function of ubiquitin-specific protease 42 in gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152997. Doi: 10.1371/journal.pone.0152997.
- [144] Jiang M, Qiu Z, Zhang S, *et al.* Elevated O-GlcNAcylation promotes gastric cancer cells proliferation by modulating cell cycle related proteins and ERK 1/2 signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61390-61402.
- [145] Zhu H, Wang G, Zhou X, *et al.* MiR-1299 suppresses cell proliferation of hepatocellular carcinoma (HCC) by targeting CDK6[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 792-797.
- [146] Cheng J, Chen Y, Zhao P, *et al.* Downregulation of miRNA-638 promotes angiogenesis and growth of hepatocellular carcinoma by targeting VEGF[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30702-30711.
- [147] Lai Y Y, Shen F, Cai W S, *et al.* MiR-384 regulated IRS1 expression and suppressed cell proliferation of human hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 14165-14171.
- [148] Han S Y, Han H B, Tian X Y, *et al.* MiR-33a-3p suppresses cell migration and invasion by directly targeting PBX3 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42461-42473.
- [149] Ren W, Li C, Duan W, *et al.* MicroRNA-613 represses prostate cancer cell proliferation and invasion through targeting Frizzled7[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(3): 633-638.
- [150] Zhang W, Liu J, Qiu J, *et al.* MiR-382 inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis through targeting COUP-TFII[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3707-3715.
- [151] Chen C P, Sun Z L, Lu X, *et al.* MiR-340 suppresses cell migration and invasion by targeting MYO10 in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 709-716.
- [152] He H, Tian W, Chen H, *et al.* MiR-944 functions as a novel oncogene and regulates the chemoresistance in breast cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(2): 1599-1607.
- [153] Song K, Liu N, Yang Y, *et al.* Regulation of osteosarcoma cell invasion through osteopontin modification by miR-4262[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(5): 6493-6499.
- [154] Ou D, Wu Y, Liu J, *et al.* MiRNA-335 and miRNA-182 affect the occurrence of tongue squamous cell carcinoma by targeting survivin[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2531-2537.
- [155] Zhang T, Zou P, Wang T, *et al.* Down-regulation of miR-320 associated with cancer progression and cell apoptosis via targeting Mcl-1 in cervical cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(7): 8931-8940.
- [156] Zhang Y, Hu X, Miao X, *et al.* MicroRNA-425-5p regulates chemoresistance in colorectal cancer cells via regulation of programmed cell death 10[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(2): 360-369.
- [157] Zhu W, Huang Y, Pan Q, *et al.* MiR-98 suppress warburg effect by targeting HK2 in colon cancer cells[J]. *Dig Dis Scis*, 2016, 62(3): 660-668.
- [158] Sun S, Su C, Zhu Y, *et al.* MiR-544a regulates migration and invasion in colorectal cancer cells via regulation of homeobox A10[J]. *Dig Dis Sci*, 2016(9): 2535-2544.
- [159] Zhao Z, Qin L, Shu L. MiR-411 contributes the cell proliferation of lung cancer by targeting FOXO1[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(4): 5551-5560.
- [160] Sun C C, Li S J, Zhang F, *et al.* The novel miR-9600 suppresses tumor progression and promotes paclitaxel sensitivity in non-small-cell lung cancer through altering STAT3 expression[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(11): e387. Doi: 10.1038/mtna.2016.96.
- [161] Zhang Y, Han L, Pang J, *et al.* Expression of microRNA-452 via adenoviral vector inhibits non-small cell lung cancer cells proliferation and metastasis[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(6): 8259-8270.
- [162] Zhao J J, Chen P J, Duan R Q, *et al.* MiR-630 functions as a tumor oncogene in renal cell carcinoma[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(3): 473-478.
- [163] Zou X, Zhong J, Li J, *et al.* MiR-362-3p targets nemo-like kinase and functions as a tumor suppressor in renal cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 994-1002.
- [164] Liu Z, Zhang G, Yu W, *et al.* MiR-186 inhibits cell proliferation in multiple myeloma by repressing Jagged1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(3): 692-697.
- [165] Zhao Y, Pang D, Wang C, *et al.* MicroRNA-134 modulates glioma cell U251 proliferation and invasion by targeting KRAS and suppressing the ERK pathway[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(8): 11485-11493.
- [166] Jiang L, Lin T, Xu C, *et al.* MiR-124 interacts with the Notch1 signalling pathway and has therapeutic potential against gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(2): 313-322.



【专家介绍】张陆勇: 博士, 二级教授, 博导, 广东药科大学副校长, 药典委员会委员, 国家药品监督管理局药理毒理专家咨询委员会委员、中药安全性评价专家咨询委员会委员, 药品注册审评专家, 国家重点研发计划重点专项总体专家组成员, 《药学进展》编委。研究领域为分子药理学与毒理学、高通量与高内涵药物筛选。入选教育部新世纪优秀人才, 江苏省有突出贡献的中青年专家, 江苏省“333”工程第二层次培养对象, 江苏省“六大人才高峰”高层次人才, 研究团队是江苏省“六大人才高峰”优秀人才集体。2015年获山东省科学技术进步一等奖。已发表学术论文 400 余篇, 其中 SCI 论文 240 余篇, H 因子为 34, 专利授权 60 项, 在研主持国家自然科学基金重大国际合作研究项目、面上项目, 国家“十二五”重大新药创制专项, 财政部中医药行业科研专项等项目, 主持完成国家省部级科研项目 30 余项。