

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

中国药物作用靶点研究进展 (II)

江振洲¹, 袁子航¹, 孙丽新¹, 吴启鹏¹, 柴媛媛¹, 李思佳¹, 向婷¹, 喻琼娜¹, 朱英¹, 张陆勇^{1,2*}

(1. 中国药科大学新药筛选中心, 江苏 南京 210009; 2. 广东药科大学新药研发中心, 广东 广州 510006)

[摘要] 通过检索近2年中国学者在国内外杂志上发表的关于心脑血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、神经退行性疾病、精神障碍性疾病、感染性疾病、代谢类疾病等重大疾病治疗靶点的相关论文, 分类综述这些重大疾病药物作用靶点研究的新进展, 为新药研发及新治疗靶点的寻找提供参考和思路。

[关键词] 心脑血管疾病; 自身免疫性疾病; 恶性肿瘤; 神经退行性疾病; 精神障碍性疾病; 感染性疾病; 代谢类疾病; 药物治疗靶点

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 10-0766-24

Progress in Research on Drug Targets in China (II)

JIANG Zhenzhou¹, YUAN Zihang¹, SUN Lixin¹, WU Qipeng¹, CHAI Yuanyuan¹, LI Sijia¹, XIANG Ting¹, YU Qiongnan¹, ZHU Ying¹, ZHANG Luyong^{1,2}

(1. Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] This paper reviews the new progress in drug target research undertaken by Chinese scholars from 2017 to 2018 on different major diseases such as cardio-cerebrovascular diseases, autoimmune diseases, malignant tumors, neurodegenerative diseases, mental disorders, infectious diseases and metabolic diseases through papers published in domestic and foreign journals in order to provide references and approaches to the research and development of new drugs and the search for new therapeutic targets.

[Key words] cardio-cerebrovascular disease; autoimmune disease; malignant tumor; neurodegenerative disease; mental disorder; infectious disease; metabolic disease; therapeutic target

(接2020年第6期)

4 抗肿瘤作用靶点

恶性肿瘤是由于机体细胞失去正常调控, 过度增殖而引起的疾病, 并可侵犯周围组织, 可经多种途径转移到身体其他部分。针对肿瘤的治疗手段及疗效目前仍很有限。随着肿瘤基础研究的不断发展, 分子靶向治疗以其疗效高、毒性低及特异性高等优势成为研究的热点, 越来越多的肿瘤特异性分子靶点被发现。

4.1 胃癌作用靶点

4.1.1 胃癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.1.1.1 角蛋白8 胃癌 (gastric carcinoma, GC) 是第

接受日期: 2019-10-21***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@cpu.edu.cn

四大常见的恶性肿瘤。越来越多的证据表明, 角蛋白8 (keratin8, KRT8) 的异常表达与多种肿瘤进展和转移有关, KRT8 是中间纤维细胞骨架的主要成分, 主要表达在上皮组织中。研究发现, KRT8 的 mRNA 及蛋白表达水平随着胃癌的进展和转移而上调, 抑制 KRT8 能够有效抑制胃癌的增殖及转移, 并且 KRT8 表达水平与胃癌患者总体生存率密切相关; 另外, KRT8 的促癌效应依赖于 Smad2/3 及 TGF- β 信号通路^[90]。这些结果表明, KRT8 可能成为一个潜在有效的胃癌治疗靶点或生物标志物。

4.1.1.2 周围髓鞘蛋白22 研究发现, 周围髓鞘蛋白 (peripheral myelin protein-22, PMP22) 是 Wnt/ β -catenin 通路的靶基因, 是在顺铂治疗后胃癌患者的组织中上调最明显的细胞表面蛋白, 并且其在胃癌细胞中表达明显上调, 随着胃癌细胞分化而下降;

抑制 PMP22 能够显著提高顺铂化疗的敏感性^[91]。该研究揭示了 PMP22 在胃癌细胞干细胞样特性和化疗耐药中的作用, PMP22 是复发性胃癌诊断和治疗的一个潜在靶点。

4.1.1.3 CMG2 毛细血管形态发生基因 2 (capillary morphogenesis gene 2, *CMG2*) 是在毛细血管形态发生过程中诱导的单一跨膜蛋白基因。在肿瘤中, *CMG2* 通过促进内皮增殖和形态发生参与血管生成过程。研究表明, *CMG2* 在胃癌组织中高表达, 其表达水平与胃癌的浸润深度和淋巴结转移有关, 与胃癌患者的生存率呈负相关; 进一步的研究发现, *CMG2* 与胃癌干细胞 (gastric cancer stem-like cells, GCSLCs) 中的低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LDL receptor related protein 6, LRP6) 相互作用, 以激活 Wnt/ β -catenin 途径增加胃癌干细胞, 促进 GC 进展^[92]。*CMG2* 可能成为一个潜在有效的胃癌治疗靶点。

4.1.1.4 去乙酰化酶 2 与邻近正常组织相比, GC 组织中的去乙酰化酶 2 (sirtuin 2, *SIRT2*) 上调, 并与患者生存率降低有关。实验证明, 沉默 *SIRT2* 可抑制其下游靶基因 *PPECK1* 的脱乙酰化活性, *PPECK1* 与线粒体代谢和 RAS/ERK/JNK/MMP-9 通路有关^[93]。*SIRT2* 通过该机制减少人 GC 细胞的迁移和侵袭, 可作为治疗 GC 转移的一个有效的潜在靶点。

4.1.2 胃癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miRNAs 能够在转录及后转录水平调控基因的表达, 在肿瘤的发生发展中起重要作用。在治疗癌症的新方法中 miRNAs 具有相当大的潜力。研究发现, miR-217 在胃癌组织中表达较低, miR-217 表达的增加明显抑制了细胞的转移和侵袭, 并且揭示了 miR-217 通过调控 E-cadherin 的表达, 诱导了蛋白质酪氨酸磷酸酶非受体 14 型 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 14, PTPN14) 的缺失, 调控了 GC 细胞的上皮间充质转化的作用机制^[94]。蛋白质酪氨酸磷酸酶非受体 1 型 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1, PTP1B) 在胃癌组织中表达上调, PTP1B 的过度表达促进细胞迁移, 阻止细胞凋亡。研究表明, miR-338-3p 通过直接靶向 PTP1B 的 3' 非翻译区进而抑制 PTP1B, 最终抑

制 GC 细胞迁移, 促进细胞凋亡^[95]。提示, miR-217、miR-338-3p 可能成为未来胃癌的新治疗靶点。

4.1.3 胃癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

LncRNAs 是在基因组中大量转录的一段大于 200 kb 的非编码 RNA, 与多种疾病 (包括癌症) 息息相关, 是继 miRNA 后又一肿瘤相关研究的热点。研究发现, 在癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA)、基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 中癌症易感性候选基因 15 (cancer susceptibility 15, *CASC15*) 高表达于胃癌组织中, 与患者总体生存率呈正相关; 通过过表达 *CASC15* 能够促进胃癌细胞增殖^[96]。金属硫蛋白 1J 假基因 (metallothionein 1J pseudogene, *MT1JP*) 是 GC 中一种下调的 LncRNA, 与恶性肿瘤的表型和 GC 的生存有关。LncRNA *MT1JP* 作为竞争性内源性 RNA (ceRNA) 与 miR-92a-3p 竞争性结合, 调节 F-框 WD 重复域蛋白 7 (F-box and WD repeat domain containing 7, *FBXW7*) 的表达, 从而调控 GC 的进展^[97]。因此, *CASC15*、*MT1JP* 有望成为胃癌预测、预后及治疗的靶点。

4.2 肺癌作用靶点

肺癌的发病率与死亡率一直占据癌症首位, 是对人类死亡威胁最大的肿瘤之一。肺癌主要分为非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌。

4.2.1 肺癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.2.1.1 支架蛋白 WWC3 众所周知, 支架蛋白 WWCs (WW and C2 domain containing protein family) 通过 Hippo 信号通路调节细胞增殖。研究发现, 在肺癌细胞及组织中 WWC3 表达均较低, 且与肺癌的恶性进展相关。WWC3 通过与蓬乱蛋白 Dsh 同源物 3 (dishevelled segment polarity protein 3, *Dvl3*) 的相互作用降低了 WWC3 与大肿瘤抑制因子 1 (large tumor suppressor kinase 1, *LATS1*) 的相互作用, 降低了 *LATS1* 磷酸化水平, 增加了 YAP 的核输入, 从而抑制了 Hippo 通路, 因此过表达 WWC3 能够抑制肺癌细胞的增殖及侵袭能力^[98]。WWC3 为临床治疗肺癌提供了一个潜在的靶点。

4.2.1.2 DDA1 *DDA1* (DET1- and DDB1-associated protein 1) 与泛素-蛋白酶体通路相关, 促进靶蛋白

降解。在肺癌中 DDA1 表达明显高于正常细胞及组织。DDA1 通过促进 S 期包括 cyclin D1、cyclin D3 和 cyclin E1 在内的细胞周期蛋白的表达, 促进肿瘤细胞的增殖^[99]。因此, DDA1 可能成为肺癌治疗的新靶点, 也是肿瘤预后的生物标志物。

4.2.1.3 G 蛋白偶联受体激酶 5 G 蛋白偶联受体激酶 (G protein-coupled receptor kinases, GRKs) 是一类丝氨酸/苏氨酸激酶家族, 能够识别和磷酸化激活的 G 蛋白偶联受体, 导致其脱敏。一些研究表明, GRK5 是肿瘤细胞周期的必需因子。GRK5 在非小细胞肺癌中的表达明显高于正常组织, GRK5 高表达 NSCLC 患者的总生存率低于低表达患者; GRK5 的缺失抑制了 NSCLC 细胞的增殖、体外迁移和体内异种移植瘤的形成; GRK5 基因敲除促进 G₂/M 期细胞周期阻滞, 诱导细胞凋亡^[100]。提示, GRK5 有可能成为一个新的治疗靶点。

4.2.1.4 DCUN1D1 鳞状细胞癌相关癌基因 (defective in cullin neddylation 1 domain containing 1, DCUN1D1) 的表达水平与 NSCLC 患者的临床分期和淋巴结转移相关。研究发现, DCUN1D1 C 末端的 cullin 结合区导致致癌性, 而 UBA 结构域作为 DCUN1D1 功能的负调控因子; 此外, DCUN1D1 激活了黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 致癌信号通路, 上调 PD-L1^[101]。DCUN1D1 通过以上机制促进 NSCLC 细胞的侵袭和迁移。DCUN1D1 作为一种转移调节因子, 为 NSCLC 转移的治疗提供了新的选择。

4.2.2 肺癌治疗相关的 miRNAs 靶点

研究发现, miR-124 在 NSCLC 组织和细胞系中显著下调。miR-124 是通过靶向 STAT3 增强 NSCLC 细胞放射敏感性^[102]。有研究证明, miR-106b-5p 在 NSCLC 肿瘤中相对于非癌旁组织表达增加, 而 BTG 抗增殖因子 3 (BTG anti-proliferation factor 3, BTG3) 表达减少; miR-106b-5p 通过下调 BTG3 表达, 在 NSCLC 进展中发挥致瘤作用^[103]。提示, miR-124 和 miR-106b-5p 可能作为 NSCLC 新的具有潜力的治疗靶点。

4.2.3 肺癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, 肺腺癌 (lung adenocarcinoma,

LUAD) 中分化拮抗非蛋白编码 RNA (differentiation antagonizing non-protein coding RNA, DANCR) 上调, DANCR 的下调抑制了肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 并且证明了 miR-496 直接调节 DANCR, mTOR 是 miR-496 的靶点^[104]。提示, DANCR 可能是一种通过直接与 miR-496 结合来调控 mTOR 表达的致癌 LncRNA, 可能成为肺腺癌的生物标志物或治疗靶点。

TGF- β 诱导的 LncRNA (TGF-beta induced LncRNA, TBILA) 可促进 NSCLC 的进展, 并在肿瘤组织中上调。上调的 TBILA 通过与 Smad 转录因子复合物结合促进人生发中心相关淋巴瘤 (HGAL) 的表达, 从而增强 Ras 同源家族成员 A (Ras homolog family member A, RHOA) 的活化。此外, LncRNA TBIL 通过与核 s100a7 结合诱导 s100a7-c-jun 活化域结合蛋白 1 (JAB1) 途径, 增强 NSCLC 的促生存途径。这些发现为 NSCLC 中 TGF- β 信号通路的调控提供了新的视角, 提示 TBILA 可以作为抗肿瘤治疗的靶点^[105]。

4.3 乳腺癌作用靶点

乳腺癌发病率高居女性肿瘤首位, 成为我国女性健康的头号杀手, 其治疗策略备受关注。

4.3.1 乳腺癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.3.1.1 纤维鞘相互作用蛋白 1 纤维鞘相互作用蛋白 1 (fibrous sheath interacting protein 1, FSIP1) 是一种精原相关睾丸抗原, 在乳腺癌中大量表达, 尤其是在过表达的人表皮生长因子受体-2 (human epithelial growth factor receptor-2, HER2) 中。研究发现, FSIP1 与 HER2 直接结合, 促进乳腺癌的增殖和侵袭^[106]。由于其在正常乳腺组织中低表达, FSIP1 可能成为乳腺癌治疗的潜在靶点。

4.3.1.2 泛素蛋白连接酶 E3 成分 N-识别蛋白 5 三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是指癌组织免疫组织化学检查结果为雌激素受体、孕激素受体和原癌基因 HER-2 均为阴性的乳腺癌, 其标准治疗后早期复发和转移的风险很高, 迫切需要新的治疗方法。泛素蛋白连接酶 E3 成分 N-识别蛋白 5 (ubiquitin protein ligase E3 component N-recognin 5, UBR5) 是在发育和癌症中折叠蛋白应激的关键

调节蛋白。UBR5 在 TNBC 组织中 mRNA 与蛋白水平均高表达。UBR5 的缺失可导致肿瘤内血管生成受损, 这与细胞凋亡、坏死和生长停滞相关, 并通过下调 E-cadherin 导致肿瘤转移。UBR5 的促肿瘤增殖作用是依赖于微环境中的免疫细胞。揭示, UBR5 作为肿瘤生长、转移和免疫反应的一种新的关键调节因子, 有望成为治疗乳腺癌的有效靶点^[107]。

4.3.1.3 锌指蛋白 32 锌指蛋白 32 (zinc finger protein 32, ZNF32) 是一种新发现的转录因子, 属于 Kruppel 相关锌指家族。ZNF32 包含 6 个连续的典型的 C2H2 锌指基序和 1 个退化的 C2H2 锌指基序, 并且 ZNF32 可以结合 DNA 进行转录调控, 参与细胞过程, 如增殖、分化和发育。ZNF32 可通过上调 G 蛋白偶联的雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER) 的表达诱导干细胞样亚群的扩增, 增加耐药, 其中 ERK 的激活也与此有关。ZNF32 可参与 GPER/ERK 信号传导, 并赋予乳腺癌干细胞样特性^[108]。ZNF32 和 GPER 靶向治疗可能为乳腺癌治疗提供新的解决方案。

4.3.1.4 苹果酸酶 1 苹果酸酶 1 (malic enzyme 1, ME1) 是一种存在于细胞质的 NADP 依赖性酶, 可催化苹果酸氧化脱羧为丙酮酸, 并将 NADP⁺ 还原为 NADPH。研究发现, ME1 在乳腺癌中由于 ME1 拷贝数扩增而显著上调, ME1 高表达可增加葡萄糖摄取和乳酸生产, 并减少氧消耗, 导致有氧糖酵解, 最终促进乳腺癌恶性进展^[109]。ME1 为治疗乳腺癌提供了潜在的预后标志物和治疗靶点。

4.3.2 乳腺癌治疗相关的 miRNAs 靶点

研究发现, miR-129-5p 在曲妥珠单抗耐药的人乳腺癌细胞 (JIMT-1) 中下调。miR-129-5p 在曲妥珠单抗耐药的乳腺癌细胞中靶向核糖体蛋白 S6 (ribosomal protein S6, rpS6), 通过降低 rpS6 的表达, 增强乳腺癌细胞对曲妥珠单抗的敏感性^[110]。miR-125b 的过表达增加 MCF-7/R 细胞对多柔比星的敏感性, 并且这一效应依赖于 hax-1-线粒体通路^[111]。提示, miR-129-5p 与 miR-125b 有望成为治疗乳腺癌的靶点。

4.3.3 乳腺癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

LncRNA 小泛素样修饰因子 1 伪基因 3

(SUMO1P3) 已被证明在人类多种癌症中发挥作用。研究发现, 在乳腺癌组织中 SUMO1P3 的表达水平高于相邻正常组织, 抑制 SUMO1P3 能够抑制乳腺癌进展, 并且证实 SUMO1P3 与抑癌基因 miR-320a 结合, 发挥其致癌作用, 这表明 SUMO1P3 可能成为乳腺癌诊断和治疗的靶点^[112]。LncRNA PVT1 与 KLF5 结合并通过 BRCA1 相关蛋白 1 (BRCA1 associated protein 1, BAP1) 增加其稳定性, BAP1 上调 β-连环蛋白信号, 从而增强三阴性乳腺癌的发生; LncRNA PVT1 缺失抑制细胞增殖、集落形成和原位异种移植瘤生长^[113]。因此, LncRNA PVT1 可作为改善三阴性乳腺癌的新靶点。

4.4 肝癌作用靶点

肝癌是病死率最高的肿瘤之一, 我国每年肝癌死亡病例占全球总数的 51%。肝癌主要分为肝细胞癌 (HCC, 占比 90%)、胆管上皮癌、混合性癌等。目前肝癌主要通过手术治疗, 但易复发和转移, 探索更为有效的肝癌治疗方法是一个亟待解决的问题。

4.4.1 肝癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.4.1.1 锌指蛋白 2 小脑锌指蛋白 2 (zinc finger protein of the cerebellum 2, ZIC2) 的生物功能与转录因子相同, 对脊柱动物胚胎发育与癌症有重要作用。研究发现, ZIC2 可促进肿瘤细胞增殖和迁移, 并且 ZIC2 通过与 P21 (RAC1) 活化激酶 4 [P21 (RAC1) activated kinase 4, PAK4] 结合激活 Raf/MEK/ERK 通路介导肝癌的恶性进展^[114]。提示, ZIC2 可能作为 HCC 潜在的治疗靶点。

4.4.1.2 阴阳 1 阴阳 1 (yin and yang 1, YY1) 是一种 DNA 结合转录因子, 与癌症进展有关。组蛋白去乙酰酶抑制剂 (HDACi) 可以抑制肝癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡。研究发现, YY1 与 HDAC1 在肝癌细胞及组织中表达呈正相关, YY1 可与 HDAC1 相互激活, 因此 YY1 可降低 HCC 细胞对 HDAC 抑制剂的敏感性, 可能是 HCC 潜在的治疗靶点^[115]。

4.4.1.3 高尔基磷酸蛋白 3 高尔基磷酸蛋白 3 (golgi phosphoprotein 3, GOLPH3) 作为高尔基体高度保守的蛋白, 已被证实参与肝癌的发生发展。GOLPH3 在肝癌组织中表达显著上调。高表达的 GOLPH3 通过激活 mTOR 信号通路参与肝癌的发生;

GOLPH3 基因敲除抑制肝癌细胞增殖, 促进细胞凋亡^[116]。研究提示, *GOLPH3* 是一种有前途的肝癌诊断标志物和治疗靶点。

4.4.1.4 非染色体结构维护凝缩蛋白 I 复合体 G 亚基
非染色体结构维护凝缩蛋白 I 复合体 G 亚基 (non-SMC condensin I complex, subunit G, *NCAPG*) 是一个新的有丝分裂基因, 沉默 *NCAPG* 可诱导肝癌细胞有丝分裂, 抑制细胞生长、增殖和迁移, 并且 *NCAPG* 的过表达与 *G₂/MAR2* 特异性细胞周期蛋白 B1 (*CCNB1*) 的过表达密切相关^[117]。提示, *NCAPG* 有望成为治疗晚期肝癌的新靶点。

4.4.2 肝癌治疗相关的 miRNAs 靶点

以往研究表明, 乳腺癌转移抑制因子 1 (breast metastasis suppressor gene1, *BRMS1*) 在抑制多种癌症转移中发挥作用。研究发现, miR-423 通过特异性结合 *BRMS1* mRNA 的 3'-UTR 显著抑制 *BRMS1* 蛋白的翻译。miR-423 的缺失显著增加 *BRMS1* 水平, 抑制 HCC 细胞侵袭^[118]。miR-29a-3p 在 HCC 患者中表达下调, 导致生存率降低。miR-29a-3p 可直接靶向胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 receptor, *IGF1R*), 下调其表达。miR-29a-3p 是直接抑制参与肝癌微环境免疫调节的致癌基因 *IGF1R*^[119], 提示, miR-423 和 miR-29a-3p 可能是肝癌治疗的潜在靶点。miR-766 通过靶向核受体亚家族 3 C 组成员 2 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, *NR3C2*) 影响 β -catenin 信号通路而影响肝癌的进展, 抑制 miR-766 均能抑制体内外肝癌细胞的增殖和转移^[120]。miR-766 是 HCC 的一个可能的新的治疗靶点。

4.4.3 肝癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, LncRNA *HCAL* 在 HCC 组织中高度表达。LncRNA *HCAL* 沉默能明显抑制 HCC 细胞在体内和体外的生长和转移。*HCAL* 直接与 miRNA 如 miR-15a、miR-196a 和 miR-196b 相互作用, 并调节溶酶体蛋白跨膜 4 β (lysosomal protein transmembrane 4 beta, *LAPTM4B*) 表达。LncRNA *HCAL* 可能成为 HCC 潜在的治疗靶点^[121]。LncRNA *HOTAIR* (*HOX* transcript antisense RNA) 已被证实几种癌症中显示致癌活性。*HOTAIR* 的敲除可

降低 *STAT3* 活性和 ATP 结合盒 B 亚家族 1 (ATP binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*) 表达, 增加对顺铂的化学敏感性, 提示 *HOTAIR* 可以作为逆转 HCC 多药耐药的新的潜在治疗靶点^[122]。

研究表明, 脂肪酸结合蛋白 5 假基因 3 (fatty acid binding protein 5 pseudogene 3, *FABP5P3*) 在肝癌组织中表达上调, 并且 *FABP5P3* 高表达的患者生存率较低。进一步研究发现, LncRNA *FABP5P3* 通过促进 miR-589-5p 和上调含 MYND 结构域的锌指蛋白 19 (zinc finger MYND-type containing 19, *ZMYND19*) 的表达进而促进肝癌的发生和发展^[123]。提示, *FABP5P3* 可能是肝癌治疗的新靶点。

4.5 胰腺癌作用靶点

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一, 其进展快、预后差, 每年胰腺癌全球死亡人数超过 20 万, 其中约 90% 为起源于腺管上皮的导管腺癌。因此, 迫切需要有效的治疗方法对抗胰腺癌。

4.5.1 胰腺癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.5.1.1 YTH 结构域家族蛋白 2 YTH 结构域家族蛋白 2 (YTH domain family 2, *YTHDF2*) 优先与含有 m(6)A 的 mRNA 结合, 调节结合 mRNA 的定位及稳定性。研究发现, *YTHDF2* 在胰腺癌组织中表达较正常组织在 mRNA 和蛋白水平上均上调, *YTHDF2* 通过抑制 YAP 激活 TGF- β /Smad 信号通路, 促进上皮间质转化 (EMT), 提示 *YTHDF2* 可能是治疗胰腺癌的药理学靶标^[124]。

4.5.1.2 G 蛋白偶联受体 87 G 蛋白偶联受体 87 (G-protein coupled receptor 87, *GPR87*) 在多种癌症中过度表达。研究发现, 在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, *PDAC*) 细胞中 *GPR87* 高表达, 并且 *GPR87* 的表达与患者临床病理特征相关; *GPR87* 能够促进细胞增殖、血管新生及吉西他滨依赖的凋亡耐受; 另外, *GPR87* 通过激活 NF- κ B 信号通路增强了胰腺癌的侵袭性^[125]。因此, *GPR87* 可作为 *PDAC* 的潜在治疗靶点。

4.5.1.3 PIN1 *PIN1* (protein interacting with never in mitosis A1) 是肽基脯氨酰顺反异构酶 (PPIases) 的 parvulin 亚家族的一个成员, 其在磷酸化后特异性地异构化蛋白质的 Ser/Thr 前肽键以高效调节其

构象变化。PIN1 参与多种生理和病理过程 (包括癌症)。PIN1 在 PDAC 中普遍上调, 并能用于预测疾病的预后, 尤其是对 *Kras* 突变的 PDAC。PIN1 的下调抑制 PDAC 细胞生长, 促进细胞凋亡, 部分原因是线粒体功能障碍。沉默 *PIN1* 可显著增加细胞内 ROS, 损害线粒体功能。此外, PIN1 通过协同激活 c-Myc 和核因子类红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 来维持氧化还原平衡, 以上调 PDAC 细胞中抗氧化应答元件驱动基因的表达。PIN1 是胰腺癌氧化还原平衡紊乱治疗策略中的决定性靶点^[126]。

4.5.1.4 Ro60/SSA Ro60/SSA 是 Sjogren's 综合征和系统性红斑狼疮的重要自身抗原。研究发现, 与正常胰腺组织相比, PDAC 组织中 Ro60/SSA 表达增加; 沉默 *Ro60/SSA* 能够显著降低细胞的增殖和侵袭能力, 抑制小鼠皮下瘤生长^[127]。提示, Ro60/SSA 可能是胰腺癌治疗的一个新的分子靶点。

4.5.2 胰腺癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miR-7 可以调节各种胃肠道癌症的进展。研究发现, miR-7 可以通过上调 LKB1-AMPK-mTOR 信号通路, 直接靶向自噬诱导阶段和囊泡延长阶段, 抑制细胞内葡萄糖对糖酵解代谢的供应, 以抑制胰腺癌的进展^[128]。miR-4656 在胰腺癌中表达下调, 通过直接靶向 *TrkA* 基因, 发挥对胰腺癌的抑制作用, miR-4656 可作为开发胰腺癌治疗药物的靶点^[129]。miR-17-5p 在胰腺癌中表达上调, 并直接作用于 RB 家族的肿瘤抑制因子视网膜母细胞瘤样蛋白 2 (RBL2)。高水平 miR-17-5p 和低水平 RBL2 与预后不良相关。RBL2 与转录因子 E2F4 相互作用并与 *E2F* 靶基因的启动子区结合。miR-17-5p 过度表达对 RBL2/E2F4 复合物的破坏使 E2F 的活性由基因抑制转为基因激活, 从而诱导胃癌细胞增殖。miR-17-5p 和 RBL2, 有望成为 PDAC 治疗的新靶点^[130]。与相邻正常组织和细胞系相比, miR-3656 在化疗耐药细胞和胰腺癌细胞中的表达显著下调。miR-3656 通过直接靶向 *RHOF* 抑制 EMT, 可作为一种新的肿瘤抑制因子和潜在的治疗性生物标志物^[131]。

4.5.3 胰腺癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

DNA 损伤应答非编码 RNA (non-coding RNA

activated by DNA damage, *NORAD*) 可能是一个潜在的致癌基因, 其在缺氧时表达水平显著上调。研究发现, *NORAD* 在胰腺癌组织中表达高, 在缺氧条件下表达升高。*NORAD* 通过与 *hsa-miR-125a-3p* 的竞争来调控小 GTP 结合蛋白 RhoA 的表达, 促进 EMT。研究阐明了 LncRNAs 在缺氧诱导 EMT 中的作用, 并为胰腺癌提供一个潜在的新的诊断和治疗靶点^[132]。以往研究表明, *HOXA* 远端转录反义 RNA (*HOXA* distal transcript antisense RNA, *HOTTIP*) 在 PDAC 中表达最多, 促进癌细胞增殖和 EMT。研究发现, 同源框 A9 (*homeobox A9*, *HOXA9*) 通过与胰腺癌干细胞 (PCSCs) 中的 WD 重复域 5 (WD repeat domain 5) 结合来增强 Wnt/ β -catenin 通路, 促进胰腺癌干细胞干性维持, 是开发胰腺癌治疗药物的潜在靶点^[133]。

尿路上皮癌相关基因 1 (urothelial cancer associated 1, *UCA1*) 在胰腺癌组织中的表达显著增加, 并且与临床病理特征、肿瘤分期和较差的患者预后相关。*UCA1* 抑制 YAP 磷酸化, 并增加 YAP 的表达; 此外, *UCA1* 增加了 YAP 核的定位和稳定, 提高了 TEAD 荧光素酶的活性; 最终 *UCA1* 通过该机制促进胰腺癌进展^[134]。提示, *UCA1* 可作为预后不良的候选生物标志物和胰腺癌治疗的新靶点。

4.6 肾细胞癌作用靶点

4.6.1 肾细胞癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.6.1.1 真核翻译起始因子 3 亚基 真核翻译起始因子 3 亚基 (eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B, *EIF3b*) 是 *EIF3* (*EIFs* 最大核心) 的主要支架蛋白。研究发现, 高水平 *EIF3b* 在肿瘤中的表达不仅与侵袭性肿瘤表型有关, 而且对肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 患者也具有独立的预后作用。*EIF3b* 的敲除抑制了 AKT 通路的作用, 从而通过破坏细胞周期和触发细胞凋亡来抑制细胞增殖。*EIF3b* 既是预后的生物标志物, 也是 ccRCC 患者潜在的治疗靶点^[135]。

4.6.1.2 剪接因子 3B 亚基 3 *EZH2* 基因的敲除或突变可导致多种肿瘤, 包括 ccRCC。*EZH2* 外显子 14 变异不仅抑制了 DAB2 相互作用蛋白 (DAB2 interacting protein, *DAB2IP*) 和 *HOXA9*, 而且抑

制了 *EZH2* 驱动的肿瘤发生。剪接因子 3B 亚基 3 (3Splicing factor 3B subunit 3, SF3B) 刺激包含外显子 14, 并具有促增殖活性。提示, SF3B3 作为 *EZH2* pre-mRNA 剪接的关键调控因子有望成为 ccRCC 新的预后因子和潜在治疗靶点^[136]。

4.6.1.3 Tescalcin Tescalcin 是一种含有 EF-hand 结构域的 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 结合蛋白, 是钙调磷酸酶同源蛋白家族的成员。Tescalcin 的失调与多种恶性肿瘤包括胃癌、黑色素瘤、结直肠癌有关, 并在这些肿瘤中显示出其生物学功能。Tescalcin 通过 NHE1/PHI 轴调节 AKT/NF-KAB 信号通路, 促进 RCC 细胞增殖、迁移和侵袭。沉默 *Tescalcin* 可在体内外抑制 RCC 细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡。Tescalcin 有望作为 RCC 的治疗靶点^[137]。

4.6.2 肾细胞癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miR-142-5p 在 RCC 组织和细胞系中表达升高。过表达 miR-142-5p 可显著促进 RCC 786-O 细胞的增殖和集落形成, 并可预防 G_1 期阻滞; miR-142-5p 通过靶向 B 细胞转位基因 3 (B-cell translocation gene 3, *BTG3*) 促进 RCC 细胞的增殖和迁移, 因此, miR-142-5p 可能成为 RCC 治疗的靶点^[138]。miR-486-5p 在肾癌细胞中的表达, 可抑制细胞增殖, 增加细胞凋亡。进一步研究表明, *TAK1* (TGF- β -activated kinase 1) 是肾癌细胞 miR-486-5p 的靶基因。肿瘤相关巨噬细胞来源的 CC 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, *CCL2*) 下调 miR-486-5p 的表达, miR-486-5p 抑制 *CCL2* 诱导的 RCC 细胞增殖和凋亡抵抗^[139]。

4.6.3 肾细胞癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, 长链非编码 RNA 浆细胞瘤变异易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, *PVT1*) 在 ccRCC 组织中表达上调。*PVT1* 表达升高与肿瘤 TNM (Tumor-Node-Metastasis) 高分期、组织学分级、生存率低相关。*PVT1* 敲除促进细胞凋亡, 抑制肾癌细胞增殖。*PVT1* 通过促进 mRNA 的稳定性而增加了肾癌细胞中骨髓细胞白血病序列 1 (myeloid cell leukemia 1, *MCL1*) 的 mRNA 水平。*PVT1* 可能是治疗 ccRCC 的有效靶点^[140]。肺癌相关转录本 1 (lung cancer associated transcript 1, *LUCAT1*) 通

过调节 cyclin D1、CDK4 和磷酸化视网膜母细胞瘤相关蛋白 1 蛋白的表达诱导细胞周期 G_1 阻滞。*LncRNA LUCAT1* 基因敲除抑制 RCC 细胞增殖和集落形成, 诱导 G_1 期细胞周期阻滞, 抑制细胞迁移和侵袭。*LncRNA LUCAT1* 是 RCC 的潜在治疗靶点^[141]。

4.7 膀胱癌作用靶点

4.7.1 膀胱癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.7.1.1 赖氨酸特异性脱甲基酶 1A 膀胱癌是泌尿系统最常见的肿瘤, 以往研究表明 Jumonji 域蛋白 1A (Jumonji domain-containing protein 1A, *JMJD1A*) 是一种专门去甲基化 H3K9me1/2 的组蛋白去甲基化酶, 在包括膀胱癌在内的多种癌症中过度表达。研究发现, *JMJD1A* 可通过协同激活 *HIF1 α* 促进糖酵解从而促进膀胱癌进展, 提示 *JMJD1A* 是膀胱癌治疗的潜在分子靶点^[142]。

4.7.1.2 SOX2 研究发现, *SOX2* (SRY-like HMG box 2) 是一种具有 HMC (high mobility group) 特征性结构域的转录因子, 并可作为干细胞的标志物, 在小鼠和人类的膀胱癌中均被上调。在原发性侵袭性膀胱癌中, *SOX2* 缺失可促进肿瘤消退, *SOX2* 阳性细胞在调节膀胱癌恶性进展中具有重要作用^[143]。*SOX2* 是膀胱癌干细胞的一个标志物, 提示其可能是膀胱癌治疗的潜在靶点。

4.7.1.3 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 32C 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 32C (serine/threonine kinase 32C, *STK32C*) 是 AKT 的一员, 首次发现其在脑组织中高表达。研究发现, *STK32C* 在膀胱癌组织中高表达, 且与膀胱癌患者临床病理特征差和无复发生存期短有显著相关性。*STK32C* 可通过激活 *HMGB1* 通路促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭; 抑制 *STK32C* 能够在体内外有效抑制膀胱癌的恶性进展, 因此 *STK32C* 可能成为膀胱癌患者一个新的治疗靶点^[144]。

4.7.2 膀胱癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miR-203 可显著降低细胞活力、侵袭、迁移和 EMT, 并促进细胞凋亡。同时, miR-203 可能通过负向靶向 *Twist1* 在膀胱癌中发挥抑瘤 microRNA 的作用。miR-608 在人膀胱癌组织中下调并参与调控胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 岛的甲基化^[145]。膀胱癌细胞中 miR-608 通过 AKT/FOXO3a 信号诱导 G_1

期阻滞。此外, miR-608 可直接抑制脂筏结构蛋白 1 (flotillin 1, FLOT1) 的表达。miR-608 是膀胱癌潜在的肿瘤抑制因子与治疗靶点^[146]。miR-22-3p 在膀胱癌细胞株中的表达可诱导细胞耐药。miR-22-3p 可能通过靶向神经上皮细胞转化基因 1 (neuroepithelial cell transforming 1, NET1) 促进部分化疗耐受。因此, miR-22-3p 和 NET1 可作为治疗膀胱癌患者化疗耐药的靶点^[147]。

4.7.3 膀胱癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, UCA1 参与 ADP-核糖基化因子样 2 (ADP-ribosylation factor-like 2, ARL2) 诱导的线粒体活性, 在线粒体功能发挥中起重要作用, 并且 UCA1 通过 UCA1/miR-195/ARL2 轴在体外和体内增强了线粒体功能和细胞活力来促进膀胱肿瘤生长^[148]。UCA1 可作为膀胱癌治疗的有效靶点。LINC00641 是一种新型的 LncRNA, 研究表明 LINC00641 在膀胱癌组织中的表达显著下调, 并与膀胱癌患者预后不良相关。LINC00641 被证实与靶向 KLF10 的 miR-197-3p 相互作用, 通过上调 KLF10 水平, LINC00641 抑制了 PTEN/PI3K/AKT 通路, 从而预防膀胱癌的进展^[149]。

4.8 前列腺癌作用靶点

4.8.1 前列腺癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.8.1.1 自水解酶域蛋白 5 自水解酶域蛋白 5 (abhydrolase domain containing 5, ABHD5) 是细胞内中性脂质的关键调控因子, 为结直肠癌的肿瘤抑制因子。研究发现, ABHD5 在已转移的去势难治性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) 中下调。ABHD5 抑制上皮细胞向间充质细胞转化及糖酵解酶己糖激酶 2 和磷酸果糖激酶来抑制有氧糖酵解, 同时上调呼吸链复合物 I 和 III 形成来促进线粒体呼吸。ABHD5 作为代谢肿瘤抑制因子阻止 EMT 和 Warburg 效应, 有望成为抗前列腺癌的治疗靶点^[150]。

4.8.1.2 卷曲受体 8 研究发现, 卷曲受体 8 (frizzled-8, FZD8) 在骨转移的前列腺癌细胞系和组织中均明显上调。FZD8 高水平表达与肿瘤临床进展和骨转移呈显著正相关; FZD8 可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号, 促进体外前列腺癌细胞迁移、侵袭和干细胞

样表型^[56]。因此, FZD8 可能是前列腺癌骨转移的潜在治疗靶点。

4.8.1.3 NPRL2 肿瘤抑制候选基因 2 (nitrogen permease regulator-like 2, NPRL2) 与 mTOR 信号通路以及多种癌症的耐药性相关。研究发现, NPRL2 表达水平在前列腺癌中上调, 在 CRPC 中上调尤为明显; NPRL2 过表达促进癌细胞增殖; 此外, NPRL2 沉默会提高 mTOR 信号通路的活性, 并且会引起癌细胞的自噬衰减以及凋亡^[151]。NPRL2 作为前列腺癌的促生长因子, 可能成为 CRPC 介入治疗的新靶点和预测 CRPC 耐药的生物标志物。

4.8.1.4 URG11 上调基因 11 (upregulated gene 11, URG11) 是乙型肝炎病毒 X 蛋白的效应器, 在多种人类癌症中均有上调。通过测定人前列腺癌组织中 URG11 的表达, 与前列腺增生组织相比, URG11 明显上调, 且与前列腺癌的严重程度呈正相关。应用 siRNA 抑制 URG11 的表达, 可以显著抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。抑制 URG11 表达, 可诱导细胞周期阻滞在 G₁/S 期, 诱导细胞凋亡。研究结果证明, URG11 对前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭具有重要作用, 因此 URG11 可能成为前列腺癌新的临床治疗靶点^[152]。

4.8.2 前列腺癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miR-588 在前列腺特异性抗原 (prostatespecific antigen, PSA) 阴性和 PSA 阳性的前列腺癌细胞系以及前列腺癌肿瘤组织中均显著上调, 显著上调的 miR-588 与前列腺癌患者较差的临床结果和较短的术后总生存率密切相关。miR-588 下调可显著抑制体外和体内前列腺癌细胞增殖^[153]。miR-802 在前列腺癌组织和细胞系中显著下调。miR-802 通过靶向脂筏结构蛋白 2 (flotillin 1, FLOT2) 抑制前列腺癌细胞的 EMT、迁移和侵袭^[154]。提示, miR-588 和 miR-802 是前列腺癌潜在的靶点。

研究发现, miR-27b 和 miR-34a 在多西紫杉醇 (即多西他赛) 耐药性前列腺癌细胞中显著下调。功能获得实验表明, 过表达 miR-27b 或 miR-34a 可增强多西紫杉醇敏感性, 抑制多西紫杉醇耐药性前列腺癌细胞的 EMT。此外, miR-27b 和 miR-34a 被证明可以直接靶向锌指 E 盒结合同源框 1 (zinc finger

E-box binding homeobox 1, ZEB1), 抑制 ZEB1 的表达。ZEB1 的下调抑制了多西他赛耐药性前列腺癌细胞的 EMT, 增强了前列腺癌细胞对多西紫杉醇的敏感性。对 miR-27b 和 miR-34a 的调控, 可以解除多西紫杉醇的耐药性, 为晚期前列腺癌中的潜在治疗靶点研究提供了新的思路^[155]。

4.8.3 前列腺癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, 生长阻滞剂特异性转录本 5 (growth arrest specific 5, GAS5) 在前列腺癌细胞中的表达明显下降。GAS5 的异位表达抑制了 G₀/G₁ 期细胞增殖并诱导细胞周期阻滞, 而 GAS5 的敲低促进了 G₁-S 期转变。GAS5 与转录因子 E2F1 相互作用, 增强了 E2F1 与 P27 (Kip1) 启动子的结合来调控细胞增殖。GAS5 可能是前列腺癌潜在的治疗靶点^[156]。

前列腺雄激素调节转录本 1 (prostate androgen-regulated transcript 1, PART1) 表达与癌症晚期转移及预后不良相关。用 5 α -二氢睾酮 (DHT) 处理前列腺癌细胞后, PART1 水平提高, 证明 PART1 直接由雄激素诱导。下调 PART1 可以抑制前列腺癌细胞增殖, 加速细胞凋亡。此外, PART1 在 TLR 通路中诱导下游基因表达, 包括 *TLR3*、*TNFSF10*、*CXCL13* 等, 进一步影响前列腺癌细胞, 证实其对前列腺的致癌作用。PART1 通过抑制前列腺癌的 TLR 通路促进细胞增殖和抑制其凋亡^[157]。因此, PART1 可能成为治疗前列腺癌的新靶点。

4.9 结肠癌作用靶点

4.9.1 结肠癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.9.1.1 支架附着因子 B 支架附着因子 B (scaffold attachment factor B, SAFB) 在结肠癌组织中下调, SAFB 低表达与结肠癌患者的侵袭性表型和较差的生存率显著相关; SAFB 下调通过靶向 TAK1 启动子激活 NF- κ B 信号促进结肠癌恶性进展^[158]。提示, SAFB 是干预结肠癌进展的治疗靶标。

4.9.1.2 着丝粒蛋白 H 着丝粒蛋白 H (centromere protein H, CENPH) 是着丝粒复合体的基本成分, 在各种实体肿瘤中过表达与预后不良相关。与正常结肠组织相比, CENPH 在结肠癌中表达水平升高, 随着 TMN 分期增加而减少; CENPH 抑制结肠癌恶性表型, 通过调节高尔基磷酸化蛋白 3 (GOLPH3) 依赖

的 mTOR 信号通路抑制对雷帕霉素的敏感性^[159]。因此, CENPH 可作为雷帕霉素敏感性的预测因子和治疗结肠癌的靶标。

4.9.1.3 Dematin 肌动蛋白结合蛋白 研究发现, Dematin 肌动蛋白结合蛋白 (dematin actin binding protein, DMTN) 在结肠癌中表达下调。DMTN 的下调促进了结肠癌细胞的侵袭和转移; 此外, DMTN 的高甲基化和缺失, 减少了其与 Rho/Rac 鸟嘌呤核苷酸交换因子 2 (Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 2, ARHGEF2) 蛋白的结合, 激活了 Rac1 信号通路, 调节肌动蛋白的骨架重排, 促进了结肠癌细胞的侵袭转移^[160]。因此, DMTN 可为结肠癌患者提供一个新的治疗靶点, 可能用于癌症精准治疗。

4.9.1.4 菱形结构蛋白 1 菱形结构蛋白 1 (rhomboid domain containing 1, RHBDD1) 是菱形蛋白家族中的一个成员。该蛋白家族的生理功能为膜内蛋白酶, 主要由活性蛋白酶和缺乏催化残基的非活性成员组成。RHBDD1 的表达与结肠癌的淋巴转移和远端转移有关。研究发现, 在结肠癌肿瘤组织中, RHBDD1 表达与淋巴转移和远端转移呈正相关。RHBDD1 表达可促进结肠癌细胞的转移。RHBDD1 在 RNA 和蛋白质水平上调控 Wnt/ β -连环蛋白靶基因 *ZEB1*, 这是一种 EMT 的有效激活剂。提示, RHBDD1 可通过 Wnt 信号通路和 *ZEB1* 促进结肠癌转移, 因此 RHBDD1 可能成为转移性结肠癌新的治疗靶点或临床生物标志物^[161]。

4.9.2 结肠癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miR-19b-3p 在结肠癌组织中表达水平明显上调, 并与结肠癌的临床分期、生存期相关。miR-19b-3p 促进结肠癌细胞增殖, 通过 Smad4 介导奥沙利铂的化疗耐药^[162]。p53 突变和 miRs 是结肠癌对 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 耐药的重要组成部分。研究发现, miR-338-3p 的表达与结肠癌细胞凋亡和 5-FU 耐药相关, 抑制 miR-338-3p 具有克服 p53 突变结肠癌细胞 5-FU 耐药的潜力^[163]。

4.9.3 结肠癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

结直肠肿瘤差异表达基因 (colorectal neoplasia differentially expressed, CRNDE) 位于人类 16 号染

染色体上, 在包括结肠癌在内的多种癌症中过表达。研究发现, CRNDE 可以通过与 EZH2 的关键成分结合, 在表观遗传学上抑制双重特异性磷酸酶 5 (dual specificity phosphatase 5, DUSP5) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 的表达, 从而促进结肠癌进展。LncRNA CRNDE 能促进结肠癌的进展, 是结肠癌的潜在治疗靶点^[164]。钾电压门控通道亚家族 3 基因 (potassium voltage-gated channel subfamily A member 3, KCNA3) 在大肠癌组织中表达较低, 其低表达与患者 TNM 分级高、淋巴结转移和远处转移发生率高、总生存期缩短密切相关。KCNA3 表达增强抑制大肠癌 sw620 细胞的增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡, 抑制大肠癌细胞的体内生长。KCNA3 的上调降低了 YAP1 蛋白的表达并加速其降解。因此, KCNA3/YAP1 可能成为大肠癌的一个新的预后标志物和治疗靶点^[165]。

4.10 食管癌作用靶点

食管癌是常见的消化系统肿瘤, 我国是食管癌发病率最高的国家之一。食管癌可分为食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma carcinoma, EAC)。

4.10.1 食管癌治疗相关的蛋白与基因靶点

4.10.1.1 卵泡抑素样蛋白 1 研究发现, 与 BMP 结合的卵泡抑素样蛋白 1 (follistatin-related protein 1, FSTL1) 在 ESCC 中过表达, FSTL1 可以促进 ESCC 细胞的增殖、克隆原性、迁移、侵袭、自我更新、体外顺铂耐药, 其促癌作用是通过驱动 NF- κ B 和 BMP 信号通路^[166]。FSTL1 对于促进 ESCC 恶性进展具有重要意义, 可作为 ESCC 潜在的治疗靶标。

4.10.1.2 活化 T 细胞核因子 1 越来越多的研究表明, 活化 T 细胞核因子 1 (NFAT1) 在癌症的发生发展中起着重要的作用。研究发现, NFAT1 在人 ESCC 中过表达, 这与晚期肿瘤和淋巴结转移密切相关, 抑制 NFAT1 通过 MMP-3 抑制细胞的迁移和侵袭^[167]。因此, NFAT1 可作为新的生物标志物和 ESCC 潜在治疗靶点。

4.10.1.3 生长抑制因子 5 生长抑制因子 5 (inhibitor

of growth 5, ING5) 是 ING 家族中一个新的候选抑癌基因。研究证实, ING5 在 ESCC 组织和细胞系中低表达。在体内过表达 ING5 可抑制 ESCC 细胞的增殖和侵袭性, 抑制肿瘤的生长和转移。此外, 过表达 ING5 可显著降低 ECA109 细胞中 p-AKT、NF- κ B 和 MMP-9 的水平。综上所述, ING5 通过调控 AKT/NF- κ B/MMP-9 信号通路, 抑制 ESCC 中的细胞增殖和侵袭, ING5 可能是治疗 ESCC 的一个有希望的靶点^[168]。

4.10.1.4 Ras 鸟苷释放蛋白 3 Ras 鸟苷释放蛋白 3 (RAS guanyl releasing protein 3, RasGRP3) 在 ESCC 的恶性增殖和侵袭性中起作用。研究发现, RasGRP3 在 ESCC 细胞中高度表达。抑制食管癌细胞系内源性 RasGRP3 的表达可以减少 Ras GTP 的形成和 AKT 的磷酸化。抑制 RasGRP3 也抑制了细胞的侵袭和迁移, 降低了细胞增殖。这些细胞中 RasGRP3 表达的抑制可抑制下游的 RasGRP3 反应, 抑制细胞的生长和迁移。这表明, RasGRP3 可能是 PI3K/AKT 信号通路中的 Ras 激活因子, 可能成为 ESCC 治疗的新靶点^[169]。

4.10.2 食管癌治疗相关的 miRNAs 靶点

miR-539 通过下调碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1 (twist basic helix-loop-helix transcription factor 1, TWIST1) 抑制小鼠 B 淋巴细胞 TE3 细胞的 EMT, TWIST1 是 miR-539 的作用靶点, miR-539 可能调控了 ESCC 的进展^[170]。miR-375 是一种重要的癌症相关 RNA, 在多种癌症中表达下调。与正常组织和细胞相比, miR-375 在 ESCC 肿瘤组织和细胞中表达下调; 此外, metattachin (MTDH) 蛋白是 miR-375 的直接靶点^[171]。

4.10.3 食管癌治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, 长链非编码 RNA Lnc-ATB 在 ESCC 组织和细胞系中表达高于正常细胞。Lnc-ATB 敲除可在体内外抑制细胞的增殖和迁移。失调的 miR-200b/Kindlin-2 信号介导了 Lnc-ATB 在 ESCC 中的致癌活性。提示, Lnc-ATB 可能作为 ESCC 患者的潜在治疗靶点^[51]。LncRNA H19 被认为是一种矛盾因子, 在肿瘤发生过程中既是癌基因又是抑癌因子。H19 在 ESCC 样品和细胞系中均较正常细胞高表达。

H19 的上调与 ESCC 临床分期及淋巴结转移密切相关。H19 的敲除不仅抑制了肿瘤在体外和体内的增殖, 而且抑制了肿瘤的迁移和侵袭能力。H19 是治疗 ESCC 患者的潜在治疗靶点^[172]。

NSUN2 methylated LncRNA (NMR) 是一个新发现的非编码长链 RNA, 其在 ESCC 中显著上调, 是 ESCC 肿瘤转移和产生耐药性的关键调控因子。NMR 的上调与肿瘤转移相关, 且与 ESCC 患者的生存期较差相关。NMR 在功能上可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭, 抑制顺铂诱导的细胞凋亡, 增加 ESCC 细胞的耐药性。NMR 可直接与染色质调节因子 BPTF 结合, 通过 ERK1/2 途径将 BPTF 招募到染色质中, 促进 MMP3 和 MMP10 的表达。综上所述, NMR 是一种致癌基因, 可能成为 ESCC 新的生物标志物和治疗靶点^[173]。

4.11 胶质母细胞瘤作用靶点

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是星形细胞瘤中恶性程度最高的肿瘤。

4.11.1 胶质母细胞瘤治疗相关的蛋白与基因靶点

4.11.1.1 三重基序蛋白 24 研究发现, 三重基序蛋白 24 (tripartite motif-containing 24, TRIM24) 的表达水平在临床 GBM 标本中上调, 是 EGFR 驱动的肿瘤发生所必需的; TRIM24 作为转录共激活因子, 募集并稳定 STAT3 与染色质相互作用以及 STAT3 下游信号的后续激活, 从而增强 EGFR 驱动的肿瘤发生^[174]。提示, TRIM24 可作为与 EGFR 激活相关的 GBM 的潜在治疗靶点。

4.11.1.2 *TUSC1* 研究发现, 肿瘤抑制因子候选基因 1 (tumor suppressor candidate gene 1, *TUSC1*) 在 GBM 组织和细胞系中显著减少。与 *TUSC1* 低水平患者相比, *TUSC1* 高水平患者的生存率显著提高。*TUSC1* 的外源表达通过下调 CDK4 抑制 GBM 细胞增殖, 诱导 G₁ 期阻滞, 是 GBM 潜在的药物靶点^[175]。

4.11.1.3 三重基序蛋白 59 三重基序蛋白 59 (tripartite motif-containing protein 59, TRIM59) 是 TRIM 蛋白超家族的成员之一。研究发现, TRIM59 为 EGFR 信号的一个新的下游效应因子, EGFR 信号通过 SOX9 导致 TRIM59 上调, 增强 TRIM59 与核 STAT3 的相互作用, 阻止 T 细胞蛋白酪氨酸磷酸酶

以核形式导致的 STAT3 去磷酸化, 从而维持转录激活, 促进肿瘤发生。沉默 *TRIM59* 可抑制 GBM 细胞的增殖、迁移和原位移植脑瘤的形成。对 GBM 患者样本的评估显示, EGFR 活化、TRIM59 表达、STAT3 磷酸化与预后不良之间存在关联。综上所述, TRIM59 是一种新的致癌 EGFR/STAT3 信号的调节因子, 是 GBM 患者 EGFR 激活的潜在治疗靶点^[176]。

4.11.1.4 同源盒蛋白 C10 研究发现, 与正常组织相比, 同源盒蛋白 C10 (homeobox C10, HOXC10) 在胶质瘤中表达上调。在 2 个胶质瘤细胞系中, *HOXC10* 基因敲除可抑制细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡。此外, *HOXC10* 基因敲除还可抑制参与肿瘤免疫抑制的相关基因表达。芯片分析显示, HOXC10 直接与 PD-L2 和 TDO2 启动子区结合。以上结果表明, HOXC10 在胶质瘤中表达上调能够促进胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力, 并诱导免疫抑制基因的表达, HOXC10 具有作为胶质瘤治疗靶点的潜力^[177]。

4.11.2 胶质母细胞瘤治疗相关的 miRNAs 靶点

越来越多的研究表明, miR485 参与多种类型的人类癌症的发生和进展。研究发现, miR485 在 GBM 组织标本和细胞系中均下调。miR485 可抑制 GBM 细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭; 体外细胞凋亡增加; 减少体内肿瘤的生长, 其直接作用于 PAK4 并调控 AKT 和 ERK 信号通路^[178]。miR-1179 在胶质瘤组织和细胞系中显著下调。miR-1179 通过靶向 E2F 转录因子 5 (E2F5) 抑制 GBM 细胞的增殖和细胞周期进程, 提示 miR-1179 可作为 GBM 治疗中的潜在靶点^[179]。miR-101-3p 可通过直接靶向 TRIM44 的 3'UTR 抑制 TRIM44 诱导的 EMT 而调节 GBM 细胞的增殖和迁移, 为 GBM 治疗提供了潜在的靶点^[180]。

4.11.3 胶质母细胞瘤治疗相关的 LncRNAs 靶点

研究发现, 肿瘤易感性基因 2 (cancer susceptibility 2, *CASC2*) 在胶质瘤组织和细胞系中表达下调, 与临床病理特征和较短的生存时间有关。*CASC2* 通过直接抑制 miR-181a 上调 PTEN, 在胶质瘤对替莫唑胺 (TMZ) 的敏感性中发挥重要作用, 可能成为癌症诊断和治疗的潜在靶点^[181]。核富含

丰富的转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 可与 EZH2 结合并在其启动子中介导 H3K27 的三甲基化; NEAT1 沉默可抑制颅内肿瘤动物模型中 GBM 细胞的生长和侵袭^[182]。因此, NEAT1 可能成为 GBM 的治疗靶点。

5 代谢性疾病作用靶点

5.1 肥胖与血脂异常作用靶点

肥胖是由能量的摄入与消耗不平衡导致的慢性疾病, 通常伴随心血管、内分泌和代谢等方面的并发症。随着现代人饮食结构和生活方式的改变, 肥胖已经成为威胁公众健康的主要原因。血脂异常主要包括高三酰甘油血症、高胆固醇血症、空腹乳糜微粒血症和低 α 脂蛋白血症, 前二者统称为高脂血症, 血脂紊乱与冠心病、动脉粥样硬化的发生密切相关。

5.1.1 肥胖与血脂异常治疗相关的蛋白与基因靶点

5.1.1.1 外周大麻素 1 型受体 大麻素 1 型受体 (cannabinoid type 1 receptor, CB1R) 在机体中广泛表达, 对外周 CB1R 作用进行研究发现, 选择性 CB1R 拮抗剂利莫那班 (rimonabant) 能改善高脂饮食下小鼠比目鱼肌中电压依赖性钙通道 Cav1.1 和高电压激活钙离子通道 (high voltage-activated Ca^{2+} channels, HVACCs) 的表达下调, 激活 Ca^{2+} 信号, 从而影响骨骼肌细胞糖摄取过程, 改善肥胖及其相关代谢紊乱^[183]。提示, 外周 CB1R 可能是肥胖的潜在治疗靶点。

5.1.1.2 SIRT3/SOD2 母体肥胖能够增加后代患肥胖、高血压、心脏病等疾病的风险, 研究发现, 高脂饮食饲养的肥胖雌性 ICR 小鼠卵母细胞染色体异位、活性氧含量升高, 褪黑素可以通过 SIRT3/SOD2 途径缓解卵母细胞缺陷表型, 提高早期胚胎的发育潜力, 增强卵母细胞质量^[184]。因此, 干预 SIRT3/SOD2 途径可能缓解由母体肥胖导致的卵母细胞质量降低, 减轻子代患肥胖风险。

5.1.1.3 IL-17A 肠道菌群在肥胖及其相关代谢紊乱中起重要作用, 并且会受到饮食、宿主表型、年龄以及免疫系统等多种因素影响。IL-17A 是重要的前炎症细胞因子。研究表明, 在高脂饮食下, IL-17a^{-/-} 小鼠

与野生型小鼠相比体质量更轻, 肠道中条件性致病菌如 *Klebsiella pneumoniae*、*Clostridium ramosum* 含量减少, 有益菌如丁酸产生菌 SS3/4、*Oscillibacter valericigenes* 含量增加, 因此 IL-17A 可以通过改变肠道菌群的组成加重饮食诱导的肥胖和相关疾病^[185], IL-17A 可能成为肥胖的潜在治疗靶点。

5.1.1.4 活化转录调节因子 4 活化转录调节因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 可以直接与自噬相关蛋白 5 (autophagy related 5, ATG5) 启动子区域结合抑制其表达, 下调 ATG5 依赖的自噬泡形成, 从而减少自噬介导的下丘脑 α -黑素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 的生成, 使中枢性摄食增加, 减少机体能量消耗水平。研究发现, 特异性敲除小鼠 α 黑皮素原 (pro-opiomelanocortin-alpha, POMC) 神经元中 ATF4 可以抵抗高脂饮食诱导的肥胖^[186]。因此, ATF4/ATG5 可能成为肥胖的潜在治疗靶点。

5.1.1.5 mH2A1.1 mH2A1.1 (macroH2A1.1) 属于 macroH2A 型组蛋白变体, 是染色质的组成成分之一, 参与基因转录调节过程。白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 在机体的能量储存、内分泌信号和炎症反应中扮演重要角色, 并参与调节机体能量稳态, 与肥胖的发生密切相关。研究发现, mH2A1.1 在肥胖小鼠的 WAT 中明显增多, 并且通过组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2 (EZH2) 抑制 Wnt/ β -catenin 通路, 而后者参与下调脂质合成途径, 因此 mH2A1.1 可能是治疗肥胖的一个新靶点^[187]。

5.1.1.6 TRIP-Br2 棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 参与人体基础和诱导性的能量消耗, 进行适应性产热活动, 通常认为肥胖与 BAT 功能障碍有关。TRIP-Br2 (也称为 SERTA domain-containing protein 2, SERTAD2) 属于细胞周期转录调控因子, 但同时在机体的脂肪储存和能量代谢中发挥作用, 研究发现, 在肥胖雄性 C57BL/6J 小鼠中, 肥胖诱导的炎症通过内质网应激途径在基因和蛋白水平上调 BAT 中 TRIP-Br2 含量, 而 TRIP-Br2 的升高会明显抑制 BAT 的产热活动, 导致 BAT 功能障碍, 加重肥胖病程^[188]。因此, 抑制 TRIP-Br2 可能减缓肥胖患病后的病程进展。

5.1.1.7 DsbA-L 研究发现, 脂肪组织特异敲除二硫键氧化还原酶类似蛋白 (disulfide bond-forming oxidoreductase A-like protein, *DsbA-L*) 导致线粒体功能障碍, 促进 mtDNA 释放进入胞质, cGAS (cGMP-AMP synthase) 感知胞质中的 mtDNA, 通过接头蛋白 STING (stimulator of interferon genes protein) 上调 IFN 表达, 启动脂肪细胞下游的炎症反应^[189]。因此, *DsbA-L* 可能是肥胖及其相关的炎症反应的潜在治疗靶点。

5.1.1.8 中链脂肪酸 高胆固醇血症是导致动脉粥样硬化的危险因素之一。研究发现, 中链脂肪酸 (MCFA) 能够上调肠道中 ATP 结合盒转运体 ABCG5、ABCG8 和肝 X 受体 LXR 的表达, 促进胆固醇粪便排泄, 从而降低血浆中的胆固醇水平^[190]。因此, MCFA 可能是高胆固醇血症的潜在药物开发靶点。

5.1.1.9 SOCS3 全基因组 DNA 甲基化研究已确定, CpG 位点的 DNA 甲基化与肥胖有关。然而, 2018 年一项研究使用综合分析方法, 对来自许多相关 CpG 的药物开发候选基因进行优先排序, 从先前的全基因组 DNA 甲基化研究中收集关联数据, 并使用样本量加权策略进行组合, 利用重叠在脂肪组织中的基因表达数据和相关基因的富集途径, 以筛选出相关的 CpG。结果显示, 细胞因子信号传导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, *SOCS3*) 是唯一参与所有富集途径的基因, 在内脏脂肪组织以及皮下脂肪组织中均差异表达, 这些综合分析结果说明 *SOCS3* 可以作为肥胖及其并发症药物开发的新靶标^[191]。

5.1.1.10 β 3-肾上腺素能受体 β 3-肾上腺素能受体 (β 3-adrenoceptor, *ADRB3*) 的激活在人类脂肪组织褐变过程中至关重要, 在对成年受试者内脏脂肪的基因与蛋白检测中发现, 正常体质量组成年人脂肪细胞中 *ADRB3* 的基因与蛋白表达水平明显高于超重组, 这一结果说明 *ADRB3* 途径对脂肪细胞褐变的改善可能为肥胖症提供潜在的治疗靶标^[192]。

5.1.2 肥胖与血脂异常治疗相关的 miRNA 靶点

研究发现, miR-144-3p 是 2 型糖尿病的生物标志物, 且在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中表达增加;

此外, miR-144-3p 的过表达加速了脂肪在脂肪细胞中的蓄积和正调控脂肪的形成, 并且还伴随着与脂肪酸合成相关基因表达的增加与脂肪酸氧化有关基因表达的减少^[193]。提示, miR-144-3p 可以促进体内和体外的脂肪形成, 可能成为肥胖症和代谢综合征的治疗与干预靶点。

5.2 非酒精性脂肪肝作用靶点

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是以肝脏过量脂质蓄积为特征的代谢性疾病^[194]。随肝脏脂肪变性程度加深, 可诱发非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝癌。伴随生活方式和饮食结构的改变, NAFLD 日益成为威胁公众健康、影响个人生活质量的重要因素。

5.2.1 miR-181b

microRNA 参与调节 NAFLD 及其他代谢性疾病。研究发现, 在高脂饮食诱导脂肪肝小鼠中可观察到 miR-181b 上调, miR-181b 直接与 SIRT1 3'-UTR 结合抑制其表达; 在体内和体外抑制 miR-181b 均可缓解肝细胞脂肪变性^[195]。miR-181b 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.2 miR-194

miR-194 在肝细胞、肝星状细胞和库弗氏细胞中高度表达。研究发现, 高脂饮食可导致 miR-194 上调, miR-194 结合于法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 3'-UTR, 抑制 FXR 表达, 从而导致肝脏脂肪变性^[196]。因此, miR-194 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.3 HOTAIR

HOTAIR (homeobox transcript antisense RNA) 属于长链非编码 RNA, 研究发现, 在 HepG2 细胞中, 游离脂肪酸通过 NK- κ B 途径上调 HOTAIR 表达, 从而在转录和翻译水平抑制 PTEN; 敲除 *HOTAIR* 可缓解细胞脂质蓄积^[197]。因此, HOTAIR 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.4 Dicer1

Dicer1 属于 RNase III 核酸内切酶, 是肝脏中 miRNA 成熟过程的关键酶。研究发现, 小鼠在甲硫氨酸胆碱缺乏饮食下饲养 3 周后肝脏游离胆固醇

含量显著增加, Dicer1 和 miR29 含量减少; miR29 与胆固醇合成途径的关键酶——羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) 3'-UTR 结合抑制其表达, 从而下调肝脏中胆固醇合成; Dicer1/miR29/HMGCR 可能参与介导肝脏中过量的游离胆固醇蓄积, 在 NAFLD 的发生发展过程中起到重要作用^[198]。因此, Dicer1 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.5 PKC δ

研究发现, 在棕榈酸 (palmitic acid, PA) 诱导脂质蓄积细胞模型上, 抑制 PKC δ 可以调节钙稳态和肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶 (sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, SERCA) 活性, 进而缓解内质网应激, 抑制凋亡通路导致的肝损伤, 为细胞提供保护作用^[199]。提示, PKC δ 可能是缓解 NAFLD 病程进展的潜在治疗靶点。

5.2.6 USP18

USP18 (ubiquitin-specific protease 18) 属于脱泛素酶家族成员, 研究发现, USP18 通过结合并脱泛素化 TAK1 (TGF β -activated kinase 1), 抑制 TAK1 及其下游的 c-JNK 和 NF- κ B 信号途径, 达到改善肝脏脂肪变性的效果^[200]。因此, USP18 可能是 NAFLD 治疗的潜在靶点。

5.2.7 HNF-1b

HNF1b 属于肝富集转录因子同源结构域超家族, HNF1b 可直接与二肽基肽酶-4 和 NADPH 氧化酶 1 的启动子区域结合, 降低细胞氧化压力和脂肪变性水平。研究发现, HNF1b^{-/-}C57BL/6J 小鼠肝脏脂肪变性程度加重并产生胰岛素抵抗, 而过表达 HNF1b 则可导致相反结果^[201]。提示, HNF1b 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.8 Plin5

Plin5 (perilipin5) 属于脂围蛋白 (perilipin) 家族成员, 主要分布在脂滴表面和胞浆中, 参与调节肝脏脂质蓄积和脂肪分解作用。研究发现, 在高脂饮食条件下, 阿托伐他汀显著降低肝脏三酰甘油含量, 激活激酶 A (protein kinase A, PKA) 提高 Plin5 磷酸化水平, 从而导致脂滴脂解作用以及线粒体脂肪酸氧化增强^[202]。因此, PLIN5 可能成为

NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.9 消皮素 D

过量的脂质蓄积启动肝脏炎症反应, 诱导肝脏脂肪变性发展成为 NASH。消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 参与介导炎症反应及 IL-1 β 的释放, 研究发现, GSDMD 及其裂解产物 GSDMD-N 在 NAFLD 患者中表达上调, GSDMD^{-/-}C57 小鼠与野生型小鼠相比, 在转录水平上 *Srebp-1c* 表达下调, *Ppara*、*Aco*、*Lcad*、*Cyp4a10* 和 *Cyp4a14* 表达上调, 脂肪变性程度更低^[203]。因此, GSDMD 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.10 Tmbim1

Tmbim1 是一种主要存在于溶酶体和晚期胞内体的膜蛋白。研究发现, Tmbim1 通过内吞体分选转运复合体 (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT) 促进 TLR4 的溶酶体降解, 从而抑制下游 NF- κ B 和 MAPK 通路, 缓解炎症反应, 改善肝脏脂质蓄积^[204]。因此, Tmbim1 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.11 炎症小体

研究发现, 炎症小体 NLRP2 能够抑制 NF- κ B 信号的传导, 有助于调节炎症反应。在严重脂肪变性的小鼠肝脏组织中 NLRP2 明显降低, 高脂饮食喂养也会导致小鼠肝脏中 NLRP2 的显著减少; 此外, 在给予 *NLRP2* 基因敲除小鼠高脂饮食后, 其会表现出更严重的代谢综合征和肝脂肪变性, 提示 NLRP2 可能是预防与治疗 NAFLD 的潜在靶点^[205]。

5.2.12 趋化因子 16

研究发现, 趋化因子 16 [chemokine (C-X-C motif) ligand 16, CXCL16] 在 NAFLD 患者的肝脏以及血清中含量显著升高, 且在肝脏的活检标本中发现, CSCL16 聚集在脂肪细胞周围; 此外, 在体外研究中发现 CXCL16 处理过的肝实质细胞-肝星状细胞共培养体系中肝实质细胞会发生严重的脂肪变性, 且呼吸速率受到抑制^[206]。提示, CXCL16 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

5.2.13 腺钙蛋白 2

腺钙蛋白 2 (stanniocalcin2, STC2) 是一种分

泌的糖蛋白激素, 参与调节许多生物学过程, 包括细胞增殖、凋亡、肿瘤的发生和动脉粥样硬化。研究发现, 在瘦素缺乏以及高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏中 STC2 的表达水平明显降低, 而给予肥胖小鼠 STC2 重组蛋白或腺病毒介导 STC2 过表达, 可以显著减轻其肝脏脂肪变性及高三酰甘油血症; 此外, 体外研究发现 STC2 可通过 STAT3 信号通路来抑制脂肪相关基因表达^[207]。这些结果揭示了 STC2 在调节肝三酰甘油代谢中的重要作用, 可能为 NAFLD 及相关代谢紊乱疾病提供潜在的治疗靶点。

5.2.14 Nur77

核孤儿受体 Nur77 是一种转录调节因子及脂毒性传感器。研究发现, 棕榈酸酯能够显著抑制 Nur77 的表达, 并刺激过氧化物酶体增殖物 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 及其靶基因的表达, 而 Nur77 的过表达能显著降低棕榈酸酯诱导的 PPAR γ 及其靶基因的表达; 此外, Nur77 的过表达减弱了棕榈酸酯处理的肝细胞中脂质的积累并增加了脂解作用^[208]。提示, Nur77 可能是治疗 NAFLD 的潜在靶点之一。

5.2.15 磷脂酰肌醇 3-激酶受体 3

PI3K 信号传导在细胞脂质代谢和 NAFLD 的调节中起重要作用, 研究发现 PI3KR3 过表达通过诱导 PPAR α 促进了肝脂肪酸的氧化, 从而改善了高脂饮食诱导的小鼠脂肪肝, 因此, PIK3R3 可能是 NAFLD 治疗的新靶标^[209]。

5.3 糖尿病作用靶点

糖尿病是以血糖过高为特征的代谢性疾病, 主要并发症包括动脉粥样硬化、糖尿病肾病、糖尿病足, 遗传、饮食结构和社会环境等多种因素均与糖尿病的发生密切相关。

5.3.1 miR-106b

研究发现, 在糖尿病小鼠及高葡萄糖处理小鼠胰腺 β -细胞系 NIT-1 细胞中 miR-106b 及 SIRT1 表达异常, 且证实了 SIRT1 是 miR-106b 的靶基因; 在 NIT-1 细胞中过表达 miR-106b 可逆转药物对高糖诱导的氧化应激的保护作用^[210]。因此, miR-106b 可能成为糖尿病的潜在治疗靶点。

5.3.2 miR-338

胰岛分泌功能影响机体血糖水平。研究发现, miR-338 直接结合于胰-十二指肠同源盒 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, Pdx1) 3'-UTR 并抑制其表达, 从而导致 ATP 的生成减少, 胰岛分泌功能障碍^[211]。因此, miR-338 可能成为糖尿病的潜在治疗靶点。

5.3.3 circWDR77

糖尿病引起 VSMC 增殖紊乱, 是导致动脉粥样硬化发生的重要危险因素之一。circRNA 是一种非编码共价环状闭合 RNA, 研究发现, circWDR77 在高糖诱导的 VSMC 中表达上升, circWDR77 作为分子“海绵”吸收 miR-124, 从而下调 FGF2 表达, 抑制 VSMC 再生和转移^[212], 提示其可能成为糖尿病相关心血管并发症的潜在治疗靶点。

5.3.4 KLF14

KLF14 (Krüppel-like factor 14) 属于 Cys2/His2 锌指 DNA 结合蛋白, 参与机体糖代谢过程。研究发现, KLF14 直接上调活化受体协同刺激因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α , PGC1 α) 表达, 从而激活糖异生的关键酶 (磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶和葡萄糖-6-磷酸酶), 增强肝脏糖异生作用^[213]。因此, KLF14 参与调控糖异生, 并可能成为糖尿病的潜在治疗靶点。

6 感染性疾病作用靶点

6.1 病毒感染作用靶点

日本乙型脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 是造成儿童腹泻的主要原因之一, JEV 能够导致神经损伤和患者死亡。研究发现, 树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3 结合非整合素因子 (DC-SIGN) 介导树突状细胞与 T 细胞交联, JEV 结合 C-SIGN 从而感染 T 细胞, 向淋巴结转移并在机体内存留^[214]。提示, DC-SIGN 可能是 JEV 感染的潜在治疗靶点。

Prion 蛋白 (Prion protein, PrP) 是一种存在于细胞表面的糖蛋白。研究发现, 丙型肝炎病毒 (HCV) 体外复制模型中 PrP 表达上升, PrP 能与核酸结合, 辅助 HCV 基因组复制, PrP 可能是 HCV 感染的潜在治疗靶点^[215]。

6.2 真菌感染作用靶点

白色念珠菌 (*Candida albicans*) 是一种常见的致病真菌, 可造成全身性真菌病、黏膜感染及化脓性角化症。研究发现, 感染白色念珠菌的人角膜上皮细胞中 ROS 含量显著上升, p38-AMPK 信号激活, 在转录和翻译水平上血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase2, COX2) 表达升高, 抗氧化酶 SOD1、谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, GPx1) 下调; 使用 p38 抑制剂可降低细胞内 ROS 水平, 因此 p38-AMPK 信号参与真菌性角化病的发生并可能成为潜在的治疗靶点^[216]。

6.3 结核病作用靶点

研究发现, 结核病患者外周血单核细胞中 miR-218 表达下调, Dickkopf 相关蛋白 (Dickkopf related protein 2, DKK2) 表达上调; 推测结核感染刺激巨噬细胞后, miR-218 靶向抑制 DKK2 作用减弱, 导致 Wnt 通路活性降低, 机体对抗结核感染的免疫应答减弱, 提示 miR-218 可能成为抗结核病的潜在治疗靶点^[217]。

6.4 寄生虫感染作用靶点

刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*) 是一种人畜共患病的原动物寄生虫, 在侵入人体之后, 可释放蛋白质进入细胞调控宿主代谢, 提高自身存活率。研究发现, 刚地弓形虫释放的 TgROP16 可以与宿主细胞内的蛋白 Dnaja1 (参与应激反应) 和 Gabra4 (参与系统发育过程) 结合^[218]。因此, Dnaja1 和 Gabra4 可能是刚地弓形虫感染的潜在治疗靶点。

间充质干细胞在哺乳动物宿主防御系统中发挥重要作用。研究发现, IFN- γ 刺激的人类间充质干细胞对刚地弓形虫的生长抑制作用显著增强, 全基因组 RNA 测序 (RNA-seq) 分析显示 IFN- γ 的刺激增加了人类间充质干细胞中人类鸟苷酸结合蛋白 (hGBP) p65 家族的表达, 尤其是 hGBP1, 且敲除 hGBP1 导致对刚地弓形虫的抑制作用消失^[219]。因此, hGBP1 可能是刚地弓形虫感染潜在的治疗靶点。

7 神经退行性疾病作用靶点

神经退行性疾病是一种大脑和脊髓的神经元逐

渐退化 (死亡) 的慢性疾病, 其中以阿尔茨海默病 (AD) 和帕金森病 (PD) 为代表。

7.1 阿尔茨海默病的作用靶点

AD 是一种中枢神经系统变性疾病。现研究发现, 乙酰胆碱水平低, 淀粉样蛋白 (A β) 的沉积, 微观相关蛋白 (Tau) 聚集和氧化应激等均会造成 AD。

7.1.1 miR-124

A β 淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) 一直是治疗 AD 的主要靶点之一, 其在体内的功能为剪切淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 使其转变为 A β 。现研究发现, miR-124 在 AD 患者中表达水平显著降低, 而 miR-124 在体外可通过直接靶向 BACE1 的 mRNA 上的 3'UTR 抑制 BACE1 的表达, 从而导致 A β 水平降低, 诱发 AD^[220]。因此, miR-124 可能是治疗 AD 的一个潜在靶点。

7.1.2 磷酸二酯酶

研究发现, 磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 能够水解环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)。研究发现, 抑制脑中的 PDE, 可使 cAMP 和 cGMP 的水平升高, 激活 AC/cAMP/PKA 或 NO/cGMP/PKG 信号通路, 使 cAMP 结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 增多, 增强突触传递, 改善认知障碍^[221]。因此, 降低 PDE 在脑中的表达水平可能是 AD 治疗的一个新药研发方向。

7.1.3 肠道微生物群

肠道微生物群能够影响中枢神经系统疾病。研究发现, 肠道益生菌可以调节老化时大脑的可塑性和认知能力, 通过食用乳酸菌也可改善与衰老相关的认知功能减退^[222]。因此, 微生物群可以作为治疗 AD 的一个潜在靶点。

7.1.4 ABCA2

ATP 结合盒 (ATP-binding cassette protein, ABC) 转运蛋白是最大的超级蛋白家族之一, 有 7 个亚族。ABCA2 是 ABCA 的亚型, 在 AD 患者大脑中 ABCA2 的含量丰富, 在顶叶、枕叶及小脑区域

内含量较低。在对 ABCA2 的表观遗传学研究发现, AD 中 ABCA2 mRNA 的表达显著上调, ROC (receiver operating characteristic) 分析表明在所有数据库中 ABCA2 均与 AD 相关, 单变量和多变量分析也证实了这一点, ABCA2 的过表达会增加 APP 的水平, 从而促进 AD 的形成^[37]。因此, ABCA2 可用作 AD 诊断的生物标志物, 并且是 AD 的治疗靶点。

7.1.5 内体-自噬-溶酶体

内体是不含溶酶体酶的囊泡。内体-自噬-溶酶体 (endosomal-autophagic-lysosomal, EAL) 途径的失调并损害 APP 加工, 是 AD 早期会发生的变化之一。研究表明, EAL 途径的失调可能随着 AD 的进展而改变, 并且在不同的大脑区域中变化不同。Rab7 及其相关的 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶 (class III phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KC3) 复合物组分可能参与其中^[223], 这为通过靶向神经退行性疾病中的自噬来开发潜在的治疗方法提供了新的思路。

7.1.6 LncRNA-ATB

研究表明, AD 患者脑脊液和血清中 LncRNA-ATB 表达增加; 此外, 体外研究发现 LncATB-ATB 的抑制可能通过调节 miRNA-200 来保护肾上腺嗜铬细胞瘤 (PC12) 细胞免受 A β 25-35 诱导的神经毒性, 这些结果说明 LncRNA-ATB/miRNA 可能是治疗 AD 的新靶点^[224]。

7.2 帕金森病作用靶点

PD 是由于中脑黑质中的多巴胺能神经元变性死亡, 导致纹状体中多巴胺减少而引起的疾病。其他因素也会导致 PD 的发生, 如氧化应激、环境毒素以及线粒体功能障碍等。PD 多发生在 60 岁左右的老年人, 青年发生 PD 较为少见。

7.2.1 瞬时受体电位香草素亚家族成员 1

瞬时受体电位香草素亚家族成员 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 是非选择性阳离子通道和 TRP 亚家族的离子通道, 其不仅在感觉神经元中高度表达, 也存在于各脑区; TRPV1 可显著减少氧化应激和脑梗死, 并减少运动和认知功能的缺陷。研究发现, 使用辣椒素通过激活 TRPV1

抑制氧化应激, 减少多巴胺能神经元的缺失, 改善 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 诱导的大鼠 PD 行为^[17]。提示, TRPV1 可能是 PD 的新型治疗靶点。

7.2.2 乙酰化组蛋白

锰神经毒性的特征是 PD 样症状, 对锰神经毒性研究可能有助于对 PD 机制的了解。研究发现, 在大鼠 PC12 上使用组蛋白乙酰转移酶抑制剂 (anacardic acid) 和组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A (trichostatin A, TSA) 预处理以下调组蛋白乙酰化水平, 可以抑制锰诱导的 Nrf2 核转位, 并进一步抑制锰激活的 Nrf2/HO-1 途径, 这种下调还促进锰诱导的 ROS 增加和神经元中 GSH 的减少。这些结果表明, 组蛋白乙酰化的下调可能在锰引起的神经毒性中起重要作用, 并且可能为治疗锰诱导的 PD 提供新的治疗思路^[225]。

7.2.3 LncRNA-p21

研究发现, 在 1-甲基-4-苯基 -1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的小鼠 PD 模型及 *N*-甲基-4-苯基吡啶鎓诱导的 SH-SY5Y 细胞系 PD 模型中, LncRNA-p21 的表达水平显著增加, 在体外模型中大量的 LncRNA-p21 能够抑制细胞活力并促进细胞凋亡, 这一现象可能是由于 LncRNA-p21 的上调使得 miRNA-1277-5p 表达改变, 并增加 α -突触核蛋白的表达, 从而抑制了细胞的活力并促进细胞凋亡, 提示 LncRNA-p21 可能是 PD 治疗的新靶标^[226]。

7.2.4 orexin-A

Orexin 能够参与人体的许多生物学作用。研究发现, orexin-A 能够减弱 MPTP 诱导的小鼠 PD 模型黑质中多巴胺能神经元的丢失和酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 表达的降低, 使纹状体多巴胺能神经元纤维正常化, 并防止纹状体中多巴胺及其代谢产物的消耗, 这些结果表明 orexin-A 对 MPTP 小鼠具有神经保护作用, 提示 orexin-A 可能是 PD 的潜在治疗靶点^[227]。

8 精神障碍性疾病作用靶点

精神障碍性疾病是一类以异常性精神活动为表现的疾病, 包括精神分裂症、抑郁症和焦虑症等疾病。这类精神障碍性疾病随着人们生活压力的增大,

发生率逐渐增高。

8.1 精神分裂症作用靶点

精神分裂症的临床表现多样, 常发生于成年, 表现分为阳性症状和阴性症状。阳性症状如兴奋、激越、焦虑、妄想和幻觉等; 阴性症状包括思维贫乏、注意不集中和记忆障碍等。

N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 (*N*-methyl-D-aspartic acid receptor 1, NR1) 与神经元的发生发展, 突触的可塑性及学习记忆能力紧密相关。研究发现, 在 MK-801 导致的小鼠精神分裂模型中, NR1 在海马颗粒细胞层的 DG 和 CA1 区显著增加, 而在 CA3 区下降^[228]。*N*-甲基-D-天冬氨酸 (*N*-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 以逆转 MK-801 造成的精神分裂症, 并且 NMDA 可能调节 NR1 的表达, 抑制精神分裂症样小鼠海马神经细胞的凋亡。因此, NR1 可能是精神分裂症的一个潜在治疗靶点。

8.2 抑郁症作用靶点

抑郁症在青年中较为常见, 表现为心情低落等症状, 具有高发病率、高复发率、高死亡率和高致残率^[229]。造成抑郁症的原因有很多, 如炎症因子、氧化应激以及环境因素等^[230]。

研究显示, 东莨菪碱可以促进 PKA 诱导的异噁唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPAR) GluA1-Ser845 磷酸化和 mTOR 途径激活, 从而导致突触重塑和抗抑郁作用^[231]。因此, PKA 可能是抑郁症的治疗靶点。

神经元萎缩和内测前额叶皮层 (mPFC) 的突触结构与功能的改变可能是抑郁症的发病机制。蛋白激酶 M ζ (protein kinase M ζ , PKM ζ) 是一种大脑特异性的非典型蛋白激酶 C 亚型, 对于维持长时程增强作用和存储记忆非常重要。研究发现, 在不可预测压力 (CUS) 抑郁模型下, mPFC 中 PKM ζ 的过表达能够阻止 CUS 引起的抑郁样和焦虑样行为, 并可逆转无助行为, 此外, 抗抑郁药氟西汀、地昔

帕明和氯胺酮均能增加 mPFC 中的 PKM ζ 表达, 这些发现说明 mPFC 中的 PKM ζ 是抑郁样行为和抗抑郁反应的关键介质, 为开发新型抗抑郁药提供了潜在的治疗靶标^[232]。

8.3 亨廷顿舞蹈病作用靶点

亨廷顿舞蹈病主要是由突变的亨廷顿蛋白 (huntingtin, HTT) 具有扩大的聚谷氨酰胺重复序列引起的细胞毒性而引起, 降低突变型 HTT 水平即可降低下游毒性, 并为亨廷顿舞蹈病提供潜在的治疗方法。研究显示, 新型的孤儿 G 蛋白偶联受体 Gpr52 拮抗剂 E7 在细胞和小鼠模型中降低了突变型 HTT 的水平, 并缓解了亨廷顿舞蹈病相关的表型症状, 为治疗亨廷顿舞蹈病或改善患者生活提供了新的切入点^[233]。

9 结语

随着生命科学技术的发展, 国内外学者对于疾病的发生机制及作用靶点的研究不断推进。在肿瘤、心血管疾病、神经性疾病、自身免疫性疾病等影响人类健康的重大疾病的发生与发展过程中, 常包含 mRNA、受体、酶、细胞因子、离子通道等多个作用靶点。近年来, 随着研究不断深入, 发现了许多新的靶点也与疾病有密切的关联, 尤其包括许多 miRNA、LncRNA 以及肠道菌群等, 为新药研发提供了更多新的思路与方向。然而, 目前许多研究尚处于初步阶段, 到最终开发出疗效确切的靶点药物, 尚需大量的更加深入的研究以及大量人力物力的投入, 仅仅靠国家扶持远远不够, 还需要市场的介入以便促进更多的新药靶点被筛选出, 造福社会。目前, 我国医疗研究事业方兴未艾, 各类疾病靶向药物的研发工作进展如火如荼, 相信在不久的将来, 新型靶点药物的开发将会为这些重大疾病的防治做出重大贡献。

[参考文献]

- [90] Fang J, Wang H, Liu Y, *et al.* High KRT8 expression promotes tumor progression and metastasis of gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(2): 178-186.
- [91] Cai W, Chen G, Luo Q, *et al.* PMP22 regulates self-renewal and chemoresistance of gastric cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(6): 1187-1198.

- [92] Ji C, Yang L, Yi W, *et al.* Capillary morphogenesis gene 2 maintains gastric cancer stem-like cell phenotype by activating a Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Oncogene*, 2018, 37(29): 3953-3966.
- [93] Li Y, Zhang M, Dorfman R G, *et al.* SIRT2 promotes the migration and invasion of gastric cancer through RAS/ERK/JNK/MMP-9 pathway by increasing PEPCK1-related metabolism[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(7): 745-756.
- [94] Liu Y P, Sun X H, Cao X L, *et al.* MicroRNA-217 suppressed epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer metastasis through targeting PTPN14[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(8): 1759-1767.
- [95] Sun F, Yu M, Yu J, *et al.* MiR-338-3p functions as a tumor suppressor in gastric cancer by targeting PTP1B[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 522. Doi: 10.1038/s41419-018-0611-0.
- [96] Yao X M, Tang J H, Zhu H, *et al.* High expression of LncRNA CASC15 is a risk factor for gastric cancer prognosis and promote the proliferation of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5661-5667.
- [97] Zhang G, Li S, Lu J, *et al.* LncRNA MT1JP functions as a ceRNA in regulating FBXW7 through competitively binding to miR-92a-3p in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 87. Doi: 10.1186/s12943-018-0829-6.
- [98] Han Q, Lin X, Zhang X, *et al.* WWC3 regulates the Wnt and Hippo pathways via dishevelled proteins and large tumour suppressor 1, to suppress lung cancer invasion and metastasis[J]. *J Pathol*, 2017, 242(4): 435-447.
- [99] Cheng L, Yang Q, Li C, *et al.* DDA1, a novel oncogene, promotes lung cancer progression through regulation of cell cycle[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1532-1544.
- [100] Jiang L P, Fan S Q, Xiong Q X, *et al.* GRK5 functions as an oncogenic factor in non-small-cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 295. Doi: 10.1038/s41419-018-0299-1.
- [101] Li J, Yu T, Yan M, *et al.* DCUN1D1 facilitates tumor metastasis by activating FAK signaling and up-regulates PD-L1 in non-small-cell lung cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(2): 304-314.
- [102] Wang M, Meng B, Liu Y, *et al.* MiR-124 inhibits growth and enhances radiation-induced apoptosis in non-small cell lung cancer by inhibiting STAT3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 2017-2028.
- [103] Wei K, Pan C, Yao G, *et al.* MiR-106b-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis by regulating BTG3 in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4): 1545-1558.
- [104] Lu Q C, Rui Z H, Guo Z L, *et al.* LncRNA-DANCR contributes to lung adenocarcinoma progression by sponging miR-496 to modulate mTOR expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1527-1537.
- [105] Lu Z, Li Y, Che Y, *et al.* The TGF β -induced LncRNA TBILA promotes non-small cell lung cancer progression *in vitro* and *in vivo* via cis-regulating HGAL and activating S100A7/JAB1 signaling[J]. *Cancer Lett*, 2018, 432: 156-168.
- [106] Liu T, Zhang H, Sun L, *et al.* FSIP1 binds HER2 directly to regulate breast cancer growth and invasiveness[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(29): 7683-7688.
- [107] Liao L, Song M, Li X, *et al.* E3 ubiquitin ligase UBR5 drives the growth and metastasis of triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2090-2101.
- [108] Li Y, Gong D, Zhang L, *et al.* Zinc finger protein 32 promotes breast cancer stem cell-like properties through directly promoting GPER transcription[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1162. Doi: 10.1038/s41419-018-1144-2.
- [109] Liao R, Ren G, Liu H, *et al.* ME1 promotes basal-like breast cancer progression and associates with poor prognosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16743. Doi: 10.1038/s41598-018-35106-y.
- [110] Lu X, Ma J, Chu J, *et al.* MiR-129-5p sensitizes the response of Her-2 positive breast cancer to trastuzumab by reducing rpS6[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2346-2356.
- [111] Hu G, Zhao X, Wang J, *et al.* MiR-125b regulates the drug-resistance of breast cancer cells to doxorubicin by targeting HAX-1[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1621-1629.
- [112] Liu J, Song Z, Feng C, *et al.* The long non-coding RNA SUMO1P3 facilitates breast cancer progression by negatively regulating miR-320a[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5594-5602.
- [113] Tang J, Li Y, Sang Y, *et al.* LncRNA PVT1 regulates triple-negative breast cancer through KLF5/beta-catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2018, 37(34): 4723-4734.
- [114] Lu S X, Zhang C Z, Luo R Z, *et al.* ZIC2 promotes tumor growth and metastasis via PAK4 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 402: 71-80.
- [115] Dong S, Ma X, Wang Z, *et al.* YY1 promotes HDAC1 expression and decreases sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to HDAC inhibitor[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40583-40593.
- [116] Liu H, Wang X, Feng B, *et al.* Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) promotes hepatocellular carcinoma progression by activating mTOR signaling pathway[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 661. Doi: 10.1186/s12885-018-4458-7.
- [117] Zhang Q, Su R, Shan C, *et al.* Non-SMC condensin I complex,

- subunit G (NCAPG) is a novel mitotic gene required for hepatocellular cancer cell proliferation and migration[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 269-276.
- [118] Sun X, Wang M, Liu H, *et al.* MicroRNA-423 enhances the invasiveness of hepatocellular carcinoma via regulation of BRMS1[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5576-5584.
- [119] Wang X, Liu S, Cao L, *et al.* MiR-29a-3p suppresses cell proliferation and migration by downregulating IGF1R in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86592-86603.
- [120] Yang C, Ma X, Guan G, *et al.* MicroRNA-766 promotes cancer progression by targeting NR3C2 in hepatocellular carcinoma[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 1456-1467.
- [121] Xie C R, Wang F, Zhang S, *et al.* Long noncoding RNA HCAL facilitates the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by acting as a ceRNA of LAPTM4B[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9: 440-451.
- [122] Zhou J J, Cheng D, He X Y, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR sensitizes hepatocellular carcinoma cell to cisplatin by suppressing the STAT3/ABC1 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7986-7992.
- [123] Zhu Q, Luo Z, Lu G, *et al.* LncRNA FABP5P3/miR-589-5p/ZMYND19 axis contributes to hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 551-558.
- [124] Chen J, Sun Y, Xu X, *et al.* YTH domain family 2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition/proliferation dichotomy in pancreatic cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(23): 2259-2271.
- [125] Wang L, Zhou W, Zhong Y, *et al.* Overexpression of G protein-coupled receptor GPR87 promotes pancreatic cancer aggressiveness and activates NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 61. Doi: 10.1186/s12943-017-0627-6.
- [126] Liang C, Shi S, Liu M, *et al.* PIN1 maintains redox balance via the c-Myc/NRF2 axis to counteract Kras-induced mitochondrial respiratory injury in pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 133-145.
- [127] Liu D, Qian W, Li D, *et al.* Ro60/SSA levels are increased and promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(4): 2519-2524.
- [128] Gu D N, Jiang M J, Mei Z, *et al.* MicroRNA-7 impairs autophagy-derived pools of glucose to suppress pancreatic cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400: 69-78.
- [129] Weng X, He Y, Visvabharathy L, *et al.* Crosstalk between type II NKT cells and T cells leads to spontaneous chronic inflammatory liver disease[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 791-800.
- [130] Zhu Y, Gu J, Li Y, *et al.* MiR-17-5p enhances pancreatic cancer proliferation by altering cell cycle profiles via disruption of RBL2/E2F4-repressing complexes[J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 59-68.
- [131] Yang R M, Zhan M, Xu S W, *et al.* MiR-3656 expression enhances the chemosensitivity of pancreatic cancer to gemcitabine through modulation of the RHO/EMT axis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3129. Doi: 10.1038/cddis.2017.530.
- [132] Li H, Wang X, Wen C, *et al.* Long noncoding RNA NORAD, a novel competing endogenous RNA, enhances the hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition to promote metastasis in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 169. Doi: 10.1186/s12943-017-0738-0.
- [133] Fu Z, Chen C, Zhou Q, *et al.* LncRNA HOTTIP modulates cancer stem cell properties in human pancreatic cancer by regulating HOXA9[J]. *Cancer Lett*, 2017, 410: 68-81.
- [134] Zhang M, Zhao Y, Zhang Y, *et al.* LncRNA UCA1 promotes migration and invasion in pancreatic cancer cells via the Hippo pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A): 1770-1782.
- [135] Zang Y, Zhang X, Yan L, *et al.* Eukaryotic translation initiation factor 3b is both a promising prognostic biomarker and a potential therapeutic target for patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(15): 3049-3061.
- [136] Chen K, Xiao H, Zeng J, *et al.* Alternative splicing of EZH2 pre-mRNA by SF3B3 contributes to the tumorigenic potential of renal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3428-3441.
- [137] Luo A J, Tan J, He L Y, *et al.* Suppression of Tescalcin inhibits growth and metastasis in renal cell carcinoma via downregulating NHE1 and NF- κ B signaling[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107: 110-117.
- [138] Liu L, Liu S, Duan Q, *et al.* MicroRNA-142-5p promotes cell growth and migration in renal cell carcinoma by targeting BTG3[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2394-2402.
- [139] He Y, Liu J, Wang Y, *et al.* Role of miR-486-5p in regulating renal cell carcinoma cell proliferation and apoptosis via TGF- β -activated kinase 1[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2954-2963.
- [140] Wu Q, Yang F, Yang Z, *et al.* Long noncoding RNA PVT1 inhibits renal cancer cell apoptosis by up-regulating Mcl-1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101865-101875.
- [141] Zheng Z, Zhao F, Zhu D, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in clear cell renal cell carcinoma

- through AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 891-904.
- [142] Wan W, Peng K, Li M, *et al.* Histone demethylase JMJD1A promotes urinary bladder cancer progression by enhancing glycolysis through coactivation of hypoxia inducible factor 1 α [J]. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3868-3877.
- [143] Zhu F, Qian W, Zhang H, *et al.* SOX2 is a marker for stem-like tumor cells in bladder cancer [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(2): 429-437.
- [144] Sun E, Liu K, Zhao K, *et al.* Serine/threonine kinase 32C is overexpressed in bladder cancer and contributes to tumor progression[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(3): 307-320.
- [145] Shen J, Zhang J, Xiao M, *et al.* MiR-203 suppresses bladder cancer cell growth and targets Twist1[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(8): 1155-1165.
- [146] Liang Z, Wang X, Xu X, *et al.* MicroRNA-608 inhibits proliferation of bladder cancer via AKT/FOXO3a signaling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 96. Doi: 10.1186/s12943-017-0664-1.
- [147] Xiao J, Niu S, Zhu J, *et al.* MiR-22-3p enhances multi-chemoresistance by targeting NET1 in bladder cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2731-2740.
- [148] Li H J, Sun X M, Li Z K, *et al.* LncRNA UCA1 promotes mitochondrial function of bladder cancer via the miR-195/ARL2 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2548-2561.
- [149] Li Z, Hong S, Liu Z. LncRNA LINC00641 predicts prognosis and inhibits bladder cancer progression through miR-197-3p/KLF10/PTEN/PI3K/AKT cascade[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1825-1829.
- [150] Chen G, Zhou G, Aras S, *et al.* Loss of ABHD5 promotes the aggressiveness of prostate cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13021. Doi: 10.1038/s41598-017-13398-w.
- [151] Chen Z, Jiang Q, Zhu P, *et al.* NPRL2 enhances autophagy and the resistance to everolimus in castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2019, 79(1): 44-53.
- [152] Pan B, Ye Y, Liu H, *et al.* URG11 regulates prostate cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4060728. Doi: 10.1155/2018/4060728.
- [153] Zhao N, Lin T, Zhao C, *et al.* MicroRNA-588 is upregulated in human prostate cancer with prognostic and functional implications[J]. *J Cell Biochem*, 2017. Doi: 10.1002/jcb.26417.
- [154] Wang D, Lu G, Shao Y, *et al.* MicroRNA-802 inhibits epithelial-mesenchymal transition through targeting flotillin-2 in human prostate cancer[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160521. Doi: 10.1042/BSR20160521.
- [155] Zhang G, Tian X, Li Y, *et al.* MiR-27b and miR-34a enhance docetaxel sensitivity of prostate cancer cells through inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ZEB1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 736-744.
- [156] Luo G, Liu D, Huang C, *et al.* LncRNA GAS5 inhibits cellular proliferation by targeting P27(Kip1)[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(7): 789-799.
- [157] Sun M, Geng D, Li S, *et al.* LncRNA PART1 modulates toll-like receptor pathways to influence cell proliferation and apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(4): 387-395.
- [158] Jiao H L, Ye Y P, Yang R W, *et al.* Downregulation of SAFB sustains the NF- κ B pathway by targeting TAK1 during the progression of colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 7108-7118.
- [159] Wu W, Wu F, Wang Z, *et al.* CENPH inhibits rapamycin sensitivity by regulating GOLPH3-dependent mTOR signaling pathway in colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2017, 8(12): 2163-2172.
- [160] Ye Y P, Jiao H L, Wang S Y, *et al.* Hypermethylation of DMTN promotes the metastasis of colorectal cancer cells by regulating the actin cytoskeleton through Rac1 signaling activation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 299. Doi: 10.1186/s13046-018-0958-1.
- [161] Zhang M, Miao F, Huang R, *et al.* RHBDD1 promotes colorectal cancer metastasis through the Wnt signaling pathway and its downstream target ZEB1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 22. Doi: 10.1186/s13046-018-0687-5.
- [162] Jiang T, Ye L, Han Z, *et al.* MiR-19b-3p promotes colon cancer proliferation and oxaliplatin-based chemoresistance by targeting SMAD4: validation by bioinformatics and experimental analyses[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 131. Doi: 10.1186/s13046-017-0602-5.
- [163] Han J, Li J, Tang K, *et al.* MiR-338-3p confers 5-fluorouracil resistance in p53 mutant colon cancer cells by targeting the mammalian target of rapamycin[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 328-336.
- [164] Ding J, Li J, Wang H, *et al.* Long noncoding RNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation via epigenetically silencing DUSP5/CDKN1A expression[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2997. Doi: 10.1038/cddis.2017.328.
- [165] Zhong X, Lü M, Wan J, *et al.* Long noncoding RNA KCNA3 inhibits the progression of colorectal carcinoma through down-regulating YAP1 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 382-389.
- [166] Lau M C, Ng K Y, Wong T L, *et al.* FSTL1 promotes metastasis and chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma through

- NFκB-BMP signaling cross-talk[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5886-5899.
- [167] Chen P, Shan Z, Zhao J, et al. NFAT1 promotes cell motility through MMP-3 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 541-546.
- [168] Zhang G J, Zhao J, Jiang M L, et al. ING5 inhibits cell proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma through regulation of the Akt/NF-κB/MMP-9 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 387-393.
- [169] Zhang Z, Ma M, Hu R, et al. RasGRP3, a Ras guanyl releasing protein 3 that contributes to malignant proliferation and aggressiveness in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(7): 720-728.
- [170] Cao Z, Zheng X, Cao L, et al. MicroRNA-539 inhibits the epithelial-mesenchymal transition of esophageal cancer cells by twist-related protein 1-mediated modulation of melanoma-associated antigen A4[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(4): 529-536.
- [171] Hu C, Lv L, Peng J, et al. MicroRNA-375 suppresses esophageal cancer cell growth and invasion by repressing metadherin expression[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4769-4775.
- [172] Tan D, Wu Y, Hu L, et al. Long noncoding RNA H19 is up-regulated in esophageal squamous cell carcinoma and promotes cell proliferation and metastasis[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(1): 1-9.
- [173] Li Y, Li J, Luo M, et al. Novel long noncoding RNA NMR promotes tumor progression via NSUN2 and BPTF in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 430: 57-66.
- [174] Lv D, Li Y, Zhang W, et al. TRIM24 is an oncogenic transcriptional co-activator of STAT3 in glioblastoma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1454. Doi: 10.1038/s41467-017-01731-w.
- [175] Zhang R, Yu W, Liang G, et al. Tumor suppressor candidate 1 suppresses cell growth and predicts better survival in glioblastoma[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 37-42.
- [176] Sang Y, Li Y, Song L, et al. ESCC[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7): 1792-1804.
- [177] Li S, Zhang W, Wu C, et al. HOXC10 promotes proliferation and invasion and induces immunosuppressive gene expression in glioma[J]. *FEBS J*, 2018, 285(12): 2278-2291.
- [178] Mao K, Lei D, Zhang H, et al. MicroRNA-485 inhibits malignant biological behaviour of glioblastoma cells by directly targeting PAK4[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1521-1532.
- [179] Xu X, Cai N, Zhi T, et al. MicroRNA-1179 inhibits glioblastoma cell proliferation and cell cycle progression via directly targeting E2F transcription factor 5[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(8): 1680-1692.
- [180] Li L, Shao M Y, Zou S C, et al. MiR-101-3p inhibits EMT to attenuate proliferation and metastasis in glioblastoma by targeting TRIM44[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(1): 19-30.
- [181] Liao Y, Shen L, Zhao H, et al. LncRNA CASC2 interacts with miR-181a to modulate glioma growth and resistance to TMZ through PTEN pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7): 1889-1899.
- [182] Chen Q, Cai J, Wang Q, et al. Long noncoding RNA NEAT1, regulated by the EGFR pathway, contributes to glioblastoma progression through the Wnt/β-catenin pathway by scaffolding EZH2[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 684-695.
- [183] Chen B, Hu N. Rimobant improves metabolic parameters partially attributed to restoration of high voltage-activated Ca²⁺ channels in skeletal muscle in HFD-fed mice[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(6): e6141. Doi: 10.1590/1414-431X20176141.
- [184] Han L, Wang H, Li L, et al. Melatonin protects against maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in oocytes via the SIRT3-SOD2-dependent pathway[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(3): e12431. Doi: 10.1111/jpi.12431.
- [185] Bi Y, Li C, Liu L, et al. IL-17A-dependent gut microbiota is essential for regulating diet-induced disorders in mice[J]. *Sci Bull*, 2017, 62(15): 1052-1063.
- [186] Xiao Y, Deng Y, Yuan F, et al. An ATF4-ATG5 signaling in hypothalamic POMC neurons regulates obesity[J]. *Autophagy*, 2017, 13(6): 1088-1089.
- [187] Wan D, Liu C, Sun Y, et al. MacroH2A1.1 cooperates with EZH2 to promote adipogenesis by regulating Wnt signaling[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(4): 325-337.
- [188] Qiang G, Kong H W, Gil V, et al. Transcription regulator TRIP-Br2 mediates ER stress-induced brown adipocytes dysfunction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40215. Doi: 10.1038/srep40215.
- [189] Bai J, Cervantes C, Liu J, et al. DsbA-L prevents obesity-induced inflammation and insulin resistance by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-cGAMP-STING pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(46): 12196-12201.
- [190] Liu Y, Zhang Y, Zhang X, et al. Medium-chain fatty acids reduce serum cholesterol by regulating the metabolism of bile acid in C57BL/6J mice[J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 291-298.
- [191] Guo Q, Zheng R, Huang J, et al. Using integrative analysis of DNA methylation and gene expression data in multiple tissue types to prioritize candidate genes for drug development in obesity[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 663. Doi: 10.3389/fgene.2018.00663.

- [192] Cao W Y, Liu Z, Guo F, *et al.* Adipocyte ADRB3 down-regulated in Chinese overweight individuals adipocyte ADRB3 in overweight[J]. *Obesity Facts*, 2018, 11(6): 524-533.
- [193] Shen L, Li Q, Wang J, *et al.* MiR-144-3p promotes adipogenesis through releasing C/EBP α from Klf3 and CtBP2[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 677. Doi: 10.3389/fgene.2018.00677.
- [194] 叶俊钊, 钟碧慧. 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(35): 3094-3103.
- [195] Wang Y, Zhu K, Yu W, *et al.* MiR-181b regulates steatosis in nonalcoholic fatty liver disease via targeting SIRT1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 227-232.
- [196] Nie H, Song C, Wang D, *et al.* MicroRNA-194 inhibition improves dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice through targeting on FXR[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(12): 3087-3094.
- [197] Li W, Chen X, Lin M, *et al.* Up-regulated HOTAIR induced by fatty acids inhibits PTEN expression and increases triglycerides accumulation in HepG2 cells[J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1): 1412794. Doi: 10.1080/16546628.2017.1412794.
- [198] Liu M X, Gao M, Li C Z, *et al.* Dicer1/miR-29/HMGCR axis contributes to hepatic free cholesterol accumulation in mouse non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 660-671.
- [199] Lai S, Li Y, Kuang Y, *et al.* PKC δ silencing alleviates saturated fatty acid-induced ER stress by enhancing SERCA activity[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20170869. Doi: 10.1042/BSR20170869.
- [200] An S, Zhao L P, Shen L J, *et al.* USP18 protects against hepatic steatosis and insulin resistance through its deubiquitinating activity[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1866-1884.
- [201] Long Z, Cao M, Su S, *et al.* Inhibition of hepatocyte nuclear factor 1b induces hepatic steatosis through DPP4/NOX1-mediated regulation of superoxide[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 113: 71-83.
- [202] Gao X, Nan Y, Zhao Y, *et al.* Atorvastatin reduces lipid accumulation in the liver by activating protein kinase A-mediated phosphorylation of perilipin 5[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(12): 1512-1519.
- [203] Xu B, Jiang M, Chu Y, *et al.* Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 773-782.
- [204] Zhao G N, Zhang P, Gong J, *et al.* Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal degradation of Tlr4[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 742. Doi: 10.1038/nm.4334.
- [205] Li C, Liu Q, Xie L. Suppressing NLRP2 expression accelerates hepatic steatosis: a mechanism involving inflammation and oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1/2/3/4): 22-29.
- [206] Jiang L, Yang M, Li X, *et al.* CXC motif ligand 16 promotes nonalcoholic fatty liver disease progression via hepatocyte-stellate cell crosstalk[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2018, 103(11): 3974-3985.
- [207] Zhao J, Jiao Y, Song Y, *et al.* Stanniocalcin 2 ameliorates hepatosteatosis through activation of STAT3 signaling[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 873. Doi: 10.3389/fphys.2018.00873.
- [208] Zhao N, Li X, Feng Y, *et al.* The nuclear orphan receptor Nur77 alleviates palmitate-induced fat accumulation by down-regulating G α S $_2$ in HepG2 cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4809. Doi: 10.1038/s41598-018-23141-8.
- [209] Yang X, Fu Y, Hu F, *et al.* PIK3R3 regulates PPAR α expression to stimulate fatty acid β -oxidation and decrease hepatosteatosis[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(1): e431. Doi: 10.1038/emmm.2017.243.
- [210] Chen D L, Yang K Y. Berberine alleviates oxidative stress in islets of diabetic mice by inhibiting miR-106b expression and up-regulating SIRT1[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4349-4357.
- [211] Wei J, Ding D, Wang T, *et al.* MiR-338 controls BPA-triggered pancreatic islet insulin secretory dysfunction from compensation to decompensation by targeting Pdx-1[J]. *FASEB J*, 2017, 31(12): 5184-5195.
- [212] Chen J, Cui L, Yuan J, *et al.* Circular RNA WDR77 target FGF-2 to regulate vascular smooth muscle cells proliferation and migration by sponging miR-124[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1/2): 126-132.
- [213] Wang L, Tong X, Gu F, *et al.* The KLF14 transcription factor regulates hepatic gluconeogenesis in mice[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(52): 21631-21642.
- [214] Wang P, Li M, Lu W, *et al.* DC-SIGN promotes Japanese encephalitis virus transmission from dendritic cells to T cells via virological synapses[J]. *Viral Sin*, 2017, 32(6): 495-502.
- [215] Zhang H, Gao S, Pei R, *et al.* Hepatitis C virus-induced prion protein expression facilitates hepatitis C virus replication[J]. *Viral Sin*, 2017, 32(6): 503-510.
- [216] Hua X, Chi W, Su L, *et al.* ROS-induced oxidative injury involved in pathogenesis of fungal keratitis via p38 MAPK activation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10421. Doi: 10.1038/s41598-017-09636-w.
- [217] 李引钰, 尚孟乔, 胡雪姣, 等. miR-218 调控 DKK2 在结核感染机制中的初步研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(23): 3449-

- 3452.
- [218] Pan M, Zhou Y, Wang Y, *et al.* Screening and identification of the host proteins interacting with *Toxoplasma gondii* rhoptry protein ROP16[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2408. Doi: 10.3389/fmicb.2017.02408.
- [219] Qin A, Lai D H, Liu Q, *et al.* Guanylate-binding protein 1 (GBP1) contributes to the immunity of human mesenchymal stromal cells against *Toxoplasma gondii*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(6): 1365-1370.
- [220] An F, Gong G, Wang Y, *et al.* MiR-124 acts as a target for Alzheimer's disease by regulating BACE1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 114065. Doi: 10.18632/oncotarget.23119.
- [221] Zhang Y, He M L. Deferoxamine enhances alternative activation of microglia and inhibits amyloid beta deposits in APP/PS1 mice[J]. *Brain Res*, 2017, 1677: 86-92.
- [222] Chen D, Yang X, Yang J, *et al.* Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 403. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00403.
- [223] Ba L, Chen X H, Chen Y L, *et al.* Distinct Rab7-related endosomal-autophagic-lysosomal dysregulation observed in cortex and hippocampus in APPswe/PSEN1dE9 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(24): 2941-2950.
- [224] Wang J, Zhou T, Wang T, *et al.* Suppression of LncRNA-ATB prevents amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells via regulating miR-200/ZNF217 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 707-715.
- [225] Zhang Z, Guo Z, Zhan Y, *et al.* Role of histone acetylation in activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase 1 pathway by manganese chloride[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 336: 94-100.
- [226] Xu X, Zhuang C, Wu Z, *et al.* LincRNA-p21 inhibits cell viability and promotes cell apoptosis in Parkinson's disease through activating α -synuclein expression[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8181374. Doi: 10.1155/2018/8181374.
- [227] Liu M F, Xue Y, Liu C, *et al.* Orexin-A exerts neuroprotective effects via OX1R in Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 835. Doi: 10.3389/fnins.2018.00835.
- [228] Ding J, Zhou H H, Ma Q R, *et al.* Expression of NR1 and apoptosis levels in the hippocampal cells of mice treated with MK801[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8359-8364.
- [229] 杨德爽, 陈琪, 陈光耀, 等. 抑郁症与神经-免疫-内分泌网的关系以及归脾汤的治疗作用 [J]. *河南中医*, 2017, 37(5): 800-802.
- [230] 邓朔, 张鸿燕. 抑郁症发病机制的神经免疫相关靶点研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(3): 280-283.
- [231] 喻锦成, 李朝健, 田朝阳, 等. 脑源性神经营养因子, TNF- α 及巨噬细胞迁移抑制因子在抑郁症食蟹猴中枢边缘系统奖赏环路中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19): 4691-4693.
- [232] Yan W, Liu J F, Han Y, *et al.* Protein kinase M ζ in medial prefrontal cortex mediates depressive-like behavior and antidepressant response[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(9): 1878-1891.
- [233] Song H, Li H, Guo S, *et al.* Targeting Gpr52 lowers mutant HTT levels and rescues Huntington's disease-associated phenotypes[J]. *Brain*, 2018, 141(6): 1782-1798.



【专家介绍】张陆勇: 博士, 二级教授, 博导, 现任广东药科大学副校长, 国务院政府特殊津贴专家, 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。研究领域为分子药理学、毒理学、高通量高内涵药物筛选, 在成药性评价和中药早期毒性研究方面开展重点研究工作。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。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-指数为 34, 专利授权 60 项, 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。