

引文格式:李云燕,邵毅,高桂平. MicroRNA 在葡萄膜恶性黑色素瘤中的研究进展[J]. 眼科新进展,2016,36(5): 485-488. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2016. 0130

【文献综述】

MicroRNA 在葡萄膜恶性黑色素瘤中的研究进展[△]

李云燕 邵毅 高桂平

作者简介:李云燕,女,1990年7月出生,在读硕士研究生,主要研究方向为眼表、眼底疾病。联系电话:15270888059; E-mail: 389413093@qq. com

About LI Yun-Yan: Female, born in July, 1990. Postgraduate student. Tel: 15270888059; E-mail: 389413093@qq. com

收稿日期:2015-08-29
修回日期:2015-11-05
本文编辑:付中静

[△]基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81160118、81300729、81400372);全国临床医药研究专项基金(编号:L2012052);江西省远航工程(编号:2014022);江西省学位与研究生教育教学改革研究项目(编号:2015);江西省科技平台建设项目(编号:2013116);江西省青年科学基金(编号:20151BAB215016);江西省科技支撑计划项目(编号:20151BBG70223);江西省教育厅科技计划项目(编号:GJJ14170);江西省卫计委科技计划项目(编号:20155154);赣江学者计划(编号:2015)

作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

通讯作者:高桂平, E-mail: ggpn@sina. com

Received date: Aug 29, 2015
Accepted date: Nov 5, 2015

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81160118, 81400372); Clinical Medicine Research Special-purpose Foundation of China (No: L2012052); Jiangxi Province Voyage Project (No: 2014022); Jiangxi Province Degree and Postgraduate Education Reform Project (No: 2015); Science and Technology Platform Construction Project of Jiangxi Province (No: 2013116); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BAB215016); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BBG70223); Education Department Scientific Research Foundation (No: GJJ14170); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20155154); Scholar Project of Ganjiang River (No: 2015)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Responsible author: GAO Gui-Ping, E-mail: ggpn@sina. com

Research progression on microRNA in uveal melanomas

LI Yun-Yan, SHAO Yi, GAO Gui-Ping

【Key words】 uveal melanoma; microRNA; clinical value

【Abstract】 Uveal melanomas which have high degree of malignancy, and easy occurs metastasis through local extension and/or blood borne dissemination, is one of the most common adult malignant intraocular tumors, and its development involves a multi-step mechanism of molecular biology, including proto-oncogenes and tumor suppressor genes genetic and epigenetic changes. Therefore, the molecular mechanisms involved in this process can provide useful insights for effective treatment of tumors. MicroRNA are a class of about 22 nucleotides, small molecule non-coding single-stranded RNA, play an important role in various physiological and pathological processes. This article reviews the microRNA discovery, formation and mechanism of action, abnormal expression in uveal melanoma and its possible mechanism involving in it, relation of microRNA and uveal malignant melanoma occurrence and proliferation, invasion and metastasis, and clinical value of microRNA in uveal melanoma.

【关键词】 葡萄膜恶性黑色素瘤; microRNA; 临床应用

【摘要】 恶性黑色素瘤恶性程度高,易经血流转移,是成年人中最多见的一种恶性眼内肿瘤,其发生发展涉及到多步骤的分子生物学机制,包括原癌基因和抑癌基因的遗传和表观遗传学改变。因此研究参与此过程的分子机制能为肿瘤的有效治疗提供有益的见解。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类长约22个核苷酸的非编码单链小分子RNA,在各种生理病理过程中发挥了重要作用,最新的研究发现,异常表达的microRNA参与了葡萄膜恶性黑色素瘤众多的病理过程。本文综述了microRNA的发现、形成及作用机制,葡萄膜恶性黑色素瘤中microRNA的异常表达及其可能机制, microRNA与葡萄膜恶性黑色素瘤的发生与增殖、侵袭和转移以及microRNA在葡萄膜恶性黑色素瘤中的临床应用价值。

葡萄膜恶性黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成年人中最常见的原发性眼内恶性肿瘤^[1],其预后差,死亡率高,现有的治疗方法尚不能改善患者的预后,首当其冲的问题仍旧是寻求方法来治疗及干预肿瘤的扩散和转移,改善生存率^[2-3]。但UM的转移涉及到复杂的、多步骤的分子生物学机制,相关的理论仍旧未被阐明。因而需要寻求有效的诊断、治疗及判断预后的方法。

MicroRNA是可调节其他基因表达的非编码小RNA分子(21~25个核苷酸),通过结合在信使RNA(mRNA)3'UTR上,导致靶mRNA的降解或翻译抑制,从而调控靶基因的表达,影响细胞增殖、分化和凋亡等^[4-5]。近来的研究发现其与肿瘤关系密切,通过类似癌基因、抑癌基因或其他方式调控肿瘤的发生、发展和转归过程^[6]。异常表达的microRNA已经在众多人类癌症中被发现,包括视网膜母细胞瘤、胃癌、肺癌、乳腺癌及前列腺癌等^[7-9]。本文集中论述了microRNA在UM中的异常表达及其相关的作用机制,同时讨论了其在UM的诊断、治疗及预后判断方面的临床应用价值。

1 MicroRNA 的发现、形成及作用机制

MicroRNA最初发现源于1993年LEE等^[10]运用遗传分析的方法在线虫中发现了一个22nt的小分子非编码RNA(lin-4),其能够时序性调控胚胎的后

期发育。2000年 REINHART 等^[11]发现了 let-7, 一个类似小分子非编码 RNA 具有转录后调节功能的小分子 RNA。自此掀起了 microRNA 研究的热潮, 每个 miRNA 都具有多个靶点, 从而调控着大约 30% 蛋白质编码基因的表达过程。它的发现为研究生物基因表达调控的机制提供了新的视角^[12]。

miRNA 通常是由 RNA 聚合酶 II 转录成初级的 pri-microRNA, 在胞核内由 RNase III 家族的核糖核酸酶 Drosha 剪切成含有发夹环结构的、大小约 70 个核苷酸的前微小 RNA (pre-miRNA), 转移至胞质后, 同一家族的核糖核酸酶 Dicer 在其他蛋白的协助下将前微小 RNA 剪切成 21 ~ 25 个核苷酸的双链 RNA, 双链 miRNA 随后解旋, 一条降解, 另外一条整合到 miRNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 中, 进而通过结合到靶 mRNA 上来发挥调控作用^[5-13]。

2 MicroRNA 与 UM

目前, 围绕 UM 与 microRNA 的研究已经开展并逐步深入。主要研究包括 microRNA 在不同 UM 组织中的表达水平变化, 其与 UM 的发生、发展、侵袭及转移等过程中的分子作用机制、与之相关的临床应用等。DNA 微阵列 (DNA Microarray)、实时定量 PCR、Western blot 印迹、甲基化分析及生物信息学等研究方法已经被广泛应用^[14-15]。大量异常表达 microRNA 的发现、靶基因预测及相关的癌基因网络的阐述, 使得 microRNA 的临床应用前景广泛。

2.1 MicroRNA 与 UM 发生与增殖的关系 UM 中异常表达的 microRNA 与肿瘤的发生密切相关, 通过调控与发生相关的靶基因来干涉这一过程。p160 类固醇受体共激活子家族 (p160 family of steroid receptor coactivators) SRC1、SRC2 和 SRC3 参与了癌细胞的增殖, 而 miR-137 通过抑制三者、尤其是 SRC3 的表达抑制了肿瘤的发生^[16]。同时另外的研究发现, miR-137 可以诱发 G1 期细胞周期阻滞而干预 UM 的发生, 其调控的基因包括转录调控因子 MITF、酪氨酸蛋白激酶受体 c-Met 和细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK6^[17]。而在 UM 细胞中 c-Met 及细胞周期相关蛋白也受到 miR-144^[18] 和 miR-34a^[19] 的调控, 进而参与抑制癌细胞增殖的作用^[18]。同样的, miR-145^[20] 和 miR-182^[21] 能阻止 UM 细胞从 G1 期进入 S 期, 进而导致其凋亡^[20]。而 miR-34b/c^[22] 主要引起细胞周期 G1 阻滞, 而不是诱导凋亡。

2.2 MicroRNA 与 UM 的侵袭和转移 众所周知, 转移是导致肿瘤患者死亡的重要原因, 而其背后的机制是极其复杂的, 近来研究发现 microRNA 参与了肿瘤细胞侵袭转移的多重步骤, 包括上皮-间质转化、血管再生、肿瘤微环境调控等^[7]。CHEN 等^[23] 研究发现, 通过向 UM 细胞中转染 miR-124 提高其内在的表达量, 可以抑制肿瘤细胞的生长、转移和侵

袭。进一步的研究发现其内在的靶基因包括 CDK4、CDK6、cyclin D2 和组蛋白甲基化转移酶 EZH2。在对后部 UM 的研究中, YAN 等^[21] 发现了 miR-182 也具有抑制肿瘤细胞的生长、转移和侵袭的作用, MITF、B 淋巴细胞瘤-2 基因 Bcl-2 和 cyclin D2 是其靶向基因。另外也发现癌基因 c-Met 和其下游的 Akt 和 ERK1/2 通路受 miR-182^[21]、miR-34b/c^[22] 和 miR-34a^[19] 的影响而下调, 进而抑制肿瘤转移, 预示着不同 microRNA 之间有协同作用, 共同调控同一靶向基因的表达。NF- κ B1 及其下游的靶基因 MMP-2、MMP-9 和 VEGFA 受到 miR-9 的调控从而抑制 UM 细胞的侵袭和转移^[24]。上述 miR-144^[18] 除了通过靶向 c-Met 干扰 UM 癌细胞增殖, 同时也有抑制肿瘤细胞的侵袭的作用。

2.3 UM 中 microRNA 的异常表达及其可能机制

先前的研究已经发现, UM 组织中 microRNA 呈现出异常表达, LI 等^[20] 发现, 47 个 miRNA 在 UM 组织中是高表达的, 而 61 个则呈现出低表达。通过与正常人表皮黑素细胞比较, VENZA 等^[25] 和 YANG 等^[26] 也得出来了类似的结论。在 RADHAKRISHNAN 等^[27] 的研究中, 19 miRNA 仅仅只在没有转移的组织中表达, 而另外 11 个则独属于转移组织。如前述, 正是这些 microRNA 的异常表达, 尤其是低表达促进了 UM 的发生、发展。导致这些 microRNA 异常表达的机制是复杂的, 目前大量的研究发现, 表观遗传学尤其是这些基因启动子的高甲基化导致了 microRNA 的表达紊乱^[28]。UM 中低表达的 miR-137 正是受其启动子区高甲基化所致^[16-17]。另外在 UM 中 miR-124a 也受到同样的机制调节, 通过 5-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5-aza-2'-deoxycytidine) 去甲基化处理能重塑 miR-124a 和 miR-137 的表达。通过染色质免疫沉淀 (ChIP assay) 分析发现, miR-124 同时受到另外一种表观遗传机制调节-组蛋白修饰, 通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂 trichostatin A 处理可以重塑 miR-124 在 UM 细胞中的表达^[23]。

2.4 MicroRNA 在 UM 中的临床应用 虽然目前 microRNA 的研究主要集中在基础理论研究, 但基于 microRNA 在肿瘤的中的广泛调控作用, 其临床引用也极具前景。

2.4.1 MicroRNA 作为 UM 的肿瘤标志物 在 UM 中, RAGUSA 等^[29] 通过 MTaqMan Low Density Arrays 分析了 UM 患者和健康人的玻璃体液 (vitreous humor, VH)、玻璃体外泌体 (vitreal exosomes, VE) 及血清中 miRNA (754 个) 变化, 研究发现 VE 及玻璃体液有统计学上的重叠意义, 表明玻璃体液的改变可能由 VE 失调引起。他们的研究也发现 miR-146a 可作为 UM 患者的循环肿瘤标志物。ELDH 等^[30] 研究发现 UM 肝转移的患者中, 其肝脏灌注液分离出的含有更高浓度的 microRNA 外泌体。TRIOZZI 等^[31] 收集了用达卡巴嗪和干扰素 α -2b 进行辅助治疗的

UM 患者的血液,研究发现经过干扰素 α -2b 治疗的患者 miR-126 和 miR-199a 与循环内皮细胞具有相关性,但达卡巴嗪治疗的患者没有这一趋势,另外两组均显示 microRNA 与血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、白细胞介素-8 及血管生成蛋白没有相关性,结论发现通过 microRNA 作为血管生成的血液性生物指标值得进一步评估。

2.4.2 MicroRNA 与 UM 的治疗 对不能行手术治疗的 UM 患者来说,放射治疗是主要的治疗手段,但长期大剂量放射治疗仍旧有许多严重的并发症。研究发现 UM 细胞系 OM431 和 OCM1 经过放射治疗后,let-7b 表达减低,通过重塑这个 microRNA,提高了 OM431 和 OCM1 对放射治疗的敏感性。其内在的机制是 let-7b 沉默了细胞周期蛋白 cyclin D1 表达^[32]。对 UM 患者进行循环免疫学细胞和 microRNA 检测发现血浆中 miR-20a、125b、146a、155、223 和 miR-181a 的表达水平较高,但肿瘤转移发生时,miR-20a、125b、146a、155 和 223 升高,而 miR-181a 则降低,另外,在 CD3(+)、CD15(+) 和 CD56(+) 的细胞系中,免疫调控相关的 microRNA 也发生了改变。microRNA 和免疫调控的相关性给 UM 的免疫治疗提供了新的前景^[33]。金雀异黄酮(Genistein)是一种很有潜力的癌症化学预防剂,其抗癌作用及机制具有广泛的应用前景^[34]。SUN 等^[35]研究发现金雀异黄酮(Genistein)能通过调控 miR-27a 和其靶基因锌指蛋白 ZBTB10 而抑制 UM 的生长。

2.4.3 MicroRNA 与 UM 的临床病理特点及预后

大量的研究已经表明,异常表达的 microRNA 与肿瘤的预后及临床特点密切相关^[36-37]。在 UM 中,WORLEY 等^[38]用 Agilent miRNA microarray 分析低转移风险组和高转移风险组的 microRNA 表达水平变化,结果显示 let-7b 是 miR-199a 是最佳的鉴别基因,另外 6 个 microRNA 鉴别这两个组的敏感性和特异性是 100%。结论是 microRNA 表达可能代表葡萄膜黑色素瘤转移风险一个高度精确的生物标志物。但也有学者认为在 UM 中这一结论仍有待明确,LARSEN 等^[39]研究结果发现,microRNA 的表达水平与诸如临床或组织病理学特点、TNM 分级、转移及生存没有必然的联系。表达谱差异分析(differential expression analysis)也没证实 microRNA 和转移及生存有关系。

3 结论

MicroRNA 作为调控基因,在 UM 的发生、发展过程中发挥了重要作用。受表观遗传学等机制调控的 microRNA 在 UM 中异常表达,进而通过抑制或促进下游靶向基因的表达参与肿瘤的起始、增殖及侵袭转移等一系列过程。另外,初步的临床应用发现 microRNA 可作为很好的诊断、判断疾病病理程度及检测预后的生物学标记物,同时为治疗提供了良好

的靶点。目前对 microRNA 与 UM 的研究更多处于起始阶段,但随着研究机制的深入,更多分子生物学机制的阐明,有理由相信 microRNA 在 UM 中广泛的临床应用前景。

参考文献

- [1] SHIELDS CL, KALIKI S, FURUTA M, FULCO E, ALARCON C, SHIELDS JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1180-1186.
- [2] AMIRIAN AG, SAAKIAN SV. Prognostic factors for uveal melanoma [J]. *Vestn Ophthalmol*, 2015, 131(1): 90-94.
- [3] SPAGNOLO F, CALTABIANO G, QUEIROLO P. Uveal melanoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 549-553.
- [4] AMBROS V. microRNAs: tiny regulators with great potential [J]. *Cell*, 2001, 107(7): 823-826.
- [5] BARTEL DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [6] GREGORY RI, SHIEKHATTAR R. MicroRNA biogenesis and cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3509-3512.
- [7] BOUYSSOU JM, MANIER S, HUYNH D, ISSA S, ROCCARO AM, GHOBRIAL IM. Regulation of microRNAs in cancer metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 255-265.
- [8] BLANDINO G, FAZI F, DONZELLI S, KEDMI M, SAS-CHEN A, MUTI P, et al. Tumor suppressor microRNAs: a novel non-coding alliance against cancer [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(16): 2639-2652.
- [9] 胡辅华, 刘雨林, 季建, 于金国. 卡铂联合 MicroRNA-34a 抑制视网膜母细胞瘤细胞增殖和肿瘤生长的作用研究 [J]. *眼科新进展*, 2015, 35(6): 528-531.
- [10] LEE RC, FEINBAUM RL, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [11] REINHART BJ, SLACK FJ, BASSON M, PASQUINELLI AE, BETTINGER JC, ROUGVIE AE, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-906.
- [12] MONDOL V, PASQUINELLI AE. Let's make it happen: the role of let-7 microRNA in development [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2012, 99(1): 1-30.
- [13] HARTMANN C, CORRE-MENGUY F, BOUALEM A, JOVANOVIĆ M, LELANDAIS-BRIERE C. MicroRNAs: a new class of gene expression regulators [J]. *Med Sci (Paris)*, 2004, 20(10): 894-898.
- [14] LI Z, YU X, SHEN J, JIANG Y. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma: a new player enters the game [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4562-4568.
- [15] 张沐, 康丽华, 管怀进. MicroRNA 相关单核苷酸多态性与眼部疾病关系的研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2014, 34(11): 1083-1086.
- [16] EEDUNURI VK, RAJAPAKSHE K, FISKUS W, GENG C, CHEW SA, FOLEY C, et al. miR-137 targets p160 steroid receptor coactivators SRC1, SRC2, and SRC3 and inhibits cell proliferation [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(8): 1170-1183.
- [17] CHEN X, WANG J, SHEN H, LU J, LI C, HU DN, et al. Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(3): 1193-1199.
- [18] SUN L, BIAN G, MENG Z, DANG G, SHI D, MI S. MiR-144 inhibits uveal melanoma cell proliferation and invasion by regulating c-Met expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124428.
- [19] YAN D, ZHOU X, CHEN X, HU D N, DONG X D, WANG J, et al. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4): 1559-1565.
- [20] LI Y, HUANG Q, SHI X, JIN X, SHEN L, XU X, et al. MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(8): 1410-1416.
- [21] YAN D, DONG X D, CHEN X, YAO S, WANG L, WANG J, et al. Role of microRNA-182 in posterior uveal melanoma: reg-

- ulation of tumor development through MITF, BCL2 and cyclin D2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40967.
- [22] DONG F, LOU D. MicroRNA-34b/c suppresses uveal melanoma cell proliferation and migration through multiple targets [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 537-546.
- [23] CHEN X, HE D, DONG XD, DONG F, WANG J, WANG L, et al. MicroRNA-124a is epigenetically regulated and acts as a tumor suppressor by controlling multiple targets in uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2248-2256.
- [24] LIU N, SUN Q, CHEN J, LI J, ZENG Y, ZHAI S, et al. MicroRNA-9 suppresses uveal melanoma cell migration and invasion through the NF-kappaB1 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(3): 961-968.
- [25] VENZA M, DELL' AVERSANA C, VISALLI M, ALTUCCI L, TETI D, VENZA I. Identification of microRNA expression patterns in cutaneous and uveal melanoma cell lines [J]. *Tumori*, 2014, 100(1): e4-7.
- [26] YANG C, WEI W. The miRNA expression profile of the uveal melanoma [J]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(4): 351-358.
- [27] RADHAKRISHNAN A, BADHRINARAYANAN N, BISWAS J, KRISHNAKUMAR S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and association of microRNAs in uveal melanoma [J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2146-2154.
- [28] CHUANG JC, JONES PA. Epigenetics and microRNAs [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(5 Pt 2): 24R-29R.
- [29] RAGUSA M, BARBAGALLO C, STATELLO L, CALTABIANO R, RUSSO A, PUZZO L, et al. miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: Pathological and diagnostic implications [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(9): 1387-1396.
- [30] ELDH M, OLOFSSON BAGGE R, LASSER C, SVANVIK J, SJOSTRAND M, MATTESSON J, et al. MicroRNA in exosomes isolated directly from the liver circulation in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 962.
- [31] TRIOZZI PL, ACHBERGER S, ALDRICH W, SINGH AD, GRANE R, BORDEN EC. The association of blood angioregulatory microRNA levels with circulating endothelial cells and angiogenic proteins in patients receiving dacarbazine and interferon [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 241.
- [32] ZHOU Y, ZHANG L, FAN J, JIA R, SONG X, XU X, et al. Let-7b overexpression leads to increased radiosensitivity of uveal melanoma cells [J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(2): 119-126.
- [33] ACHBERGER S, ALDRICH W, TUBBS R, CRABB JW, SINGH AD, TRIOZZI PL. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease [J]. *Mol Immunol*, 2014, 58(2): 182-186.
- [34] SPAGNUOLO C, RUSSO GL, ORHAN IE, HABTEMARIAM S, DAGLIA M, SUREDA A, et al. Genistein and cancer: current status, challenges, and future directions [J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(4): 408-419.
- [35] SUN Q, CONG R, YAN H, GU H, ZENG Y, LIU N, et al. Genistein inhibits growth of human uveal melanoma cells and affects microRNA-27a and target gene expression [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(3): 563-567.
- [36] STARK MS, KLEIN K, WEIDE B, HAYDU LE, PFLUGFELDER A, TANG YH, et al. The prognostic and predictive value of melanoma-related microRNAs using tissue and serum: a microRNA expression analysis [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(7): 671-680.
- [37] ANWAR SL, LEHMANN U. MicroRNAs: emerging novel clinical biomarkers for hepatocellular carcinomas [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(8): 1631-1650.
- [38] WORLEY LA, LONG MD, ONKEN MD, HARBOUR JW. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling [J]. *Melanoma Res*, 2008, 18(3): 184-190.
- [39] LARSEN AC, HOLST L, KACZKOWSKI B, ANDERSEN MT, MANFE V, SIERMSA VD, et al. MicroRNA expression analysis and Multiplex ligation-dependent probe amplification in metastatic and non-metastatic uveal melanoma [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(6): 541-549.

(上接第 484 页)

- [48] OZYURT K, SUBASIOGLU A, OZTURK P, INCI R, OZKAN F, BUENO E, et al. Emopamil binding protein mutation in conradi-hunermann-happle syndrome representing plaque-type psoriasis [J]. *Indian J Dermatol*, 2015, 60(2): 216.
- [49] ALPORT AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis [J]. *Br Med J*, 1927, 1(3): 504-506.
- [50] HASSTEDT SJ, ATKIN CL. X-linked inheritance of Alport syndrome: family revisited [J]. *Am J Hum Genet*, 1983, 35(6): 1241-1251.
- [51] BARKER DF, HOSTIKKA SL, ZHOU J, CHOW LT, OLIPHANT AR. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome [J]. *Science*, 1990, 248(6): 1224-1227.
- [52] LEMMINK HH, MOCHIZUKI T, VAN DEN HEUVEL LP, SCHRODER CH, BARRIENTOS A, MONNENS LA, et al. Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alportsyndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(8): 1269-1273.
- [53] MOCHIZUKI T, LEMMINK HH, MARIYAMA M, ANTIGNAC C, GUBLER MC, PIRSON Y, et al. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alportsyndrome [J]. *Nat Genet*, 1994, 8(1): 77-81.
- [54] PALENZUELA L, CALLIS L, VILALTA R, VILA A, NIETO JL, MESEGUER A. A new point mutation in the COL4A5 gene described in a Spanish family with X-linked Alportsyndrome [J]. *Nephron*, 2002, 90(4): 455-459.
- [55] BAIKARA BT, ZHOLDYBAYEVA EV, RAKHIMOVA SE, NIGMATULLINA NB, MOMYNALIEV KT, RAMANCULOV YM. A novel mutation in a Kazakh family with X-linked alport syndrome [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132010.
- [56] PARZEFALL T, LUCAS T, RITTER M, LUDWIG M, RAMSEBNER R, FROHNE A, et al. A novel missense NDP mutation [p. (Cys93Arg)] with a manifesting carrier in an austrian family with Norrie disease [J]. *Audiol Neurotol*, 2014, 19(3): 203-209.