

HuR在胶质瘤发生发展中的作用及机制研究

巩朝阳,刘开鑫,向 高,张海鸿

(兰州大学第二医院骨科、甘肃省骨关节疾病研究重点实验室,兰州 730000)

【摘要】胶质瘤是最常见的原发性神经系统肿瘤之一,具有高度异质性,对常规治疗有较高的抵抗性、复发性,恶性程度高。HuR 属于 ELAV 基因家族的 RNA 结合蛋白,在胶质瘤组织中始终上调,通过转录后调控方式调节细胞增殖、分化和存活来促进肿瘤进展,提示 HuR 可作为胶质瘤治疗与预后的一种重要靶标。本文综述了 HuR 的结构特点、在胶质瘤中的表达、介导胶质瘤发生和进展的机制,以及基于 HuR 相关的治疗。

【关键词】胶质瘤;HuR;作用;机制

【中图分类号】R816.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-05-09

Role and mechanism of HuR in development and treatment of glioma

Gong Chaoyang, Liu Kaixin, Xiang Gao, Zhang Haihong

(Department of Orthopedics, Second Hospital of Lanzhou University / Key Laboratory of Osteoarticular Disease of Gansu Province)

【Abstract】Glioma is one of the most common primary nervous system tumors, with high heterogeneity, high resistance to regular treatment, high relapse and high malignancy grade. HuR is a RNA-binding protein that belongs to the ELAV gene family, and is always up-regulating in glioma tissues. It regulates cell proliferation, differentiation and survival through post-transcriptional regulation to promote tumor progression, suggesting that HuR can be an important target for treatment and prognosis of glioma. In this review, we summarized HuR's structural features, expression in gliomas, mechanisms to mediate glioma's development and progression, as well as related therapies.

【Key words】glioma; HuR; role; mechanism

胶质瘤是神经系统常见的原发性肿瘤之一,具有高度异质性。流行病学研究表明,胶质瘤约占神经系统肿瘤总数的40%,并且70%~80%的恶性脑肿瘤是胶质瘤^[1]。胶质瘤的常规治疗方法是手术切除,然后进行放射治疗和系统性化疗。胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)为高级别胶质瘤,尽管采用多模式治疗,其中位生存期仅为12~15个月^[2]。对胶质瘤侵袭和迁移,以及放射敏感性和化学抗性相关分子靶点的探究,将很大程度提高胶质瘤预后。

人抗原 R (HuR) 是 ELAV 家族的成员,包含 3 个 RNA 识别基序(RRM),可结合位于 3'-UTR 中富含腺嘌呤和尿苷的元件,通过稳定信使 RNA (mRNA) 靶标起作用^[3-4]。近年来的研究发现, HuR 在多种癌症中过表达,包括结肠直肠癌、前

列腺癌、肺癌和乳腺癌^[5-7],并且通过调节参与细胞增殖、分化和存活的 mRNA 和 miRNA 库来促进肿瘤进展^[8]。研究还发现,所有原发性脑肿瘤($n=21$)均表达 HuR mRNA,在神经胶质和蛛网膜起源的肿瘤中检测到较高水平^[9],提示 HuR 可作为肿瘤发生发展的关键调节因子。本篇综述将阐述 HuR 的结构特点、在胶质瘤中的表达和被视为靶标的证据,以及与 HuR 相关的治疗。

1 HuR 的结构特点

人抗原 R (HuR) 是一种广泛表达的 RNA 结合蛋白,属于 ELAV 基因家族的 RNA 结合蛋白,通过结合靶 mRNA 3'-UTR 中富含 AU 的元件,参与 mRNA 的稳定化、剪接和翻译调控^[10]。近年研究发现, HuR 与 lncRNA 的相互作用与多种肿瘤的发生及进展相关。在胶质瘤中, lncRNA SNHG12 与 HuR 结合并且被 HuR 稳定,进而引起神经胶质瘤细胞的增殖和迁移^[11]。另外, HuR 与 FENDRR, FAM83H-AS1, B4GALT1-AS1 等多种 lncRNA 结合并稳定其表达,参与调控肿瘤的发

作者简介:巩朝阳, Email: 874257752@qq.com,

研究方向:脊柱脊髓。

通信作者:张海鸿, Email: zhanghaihong1968@sina.com。

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(编号:CY2017-MS06)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191015.1535.002.html>

(2019-10-16)

生、发展和预后等过程^[12-13]。

2 HuR 与胶质瘤

胶质瘤是来源于 CNS 神经胶质或支持细胞的神经上皮肿瘤,包括室管膜瘤、星形细胞瘤(包括 GBM、少突神经胶质瘤、混合胶质瘤)^[14]。高级别胶质瘤(包括间变性星形细胞瘤、间变性少突神经胶质瘤、间变性室管膜瘤、胶质母细胞瘤)具有侵袭性高、复发及致死率高的特征。因此,对胶质瘤相关分子靶标的探索,以及预后和治疗效果,以个性化治疗护理计划相关。Kirigiti 等^[15]首次发现 HuR 在星形胶质母细胞瘤呈现高表达,并且对血管生成的关键细胞因子和生长因子环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的 3'-UTR 具有高亲和力,表明 HuR 具有转录后调节作用。后续的研究发现,在恶性星形细胞瘤中, HuR 与新转录的 VEGF-A mRNA 结合并参与前 mRNA 的加工,并将其转运至细胞质并保护其免受核糖核酸酶降解,参与肿瘤的进展及血管形成^[16]。同时, HuR 在高级别胶质瘤表达的上调,可引起明显的肿瘤细胞增殖及化学抗性。研究发现 HuR 可与 bcl-2 家族成员的 3' 非翻译区结合并促进 mRNA 稳定性和蛋白质表达,引起显著的细胞增殖和化学抗性,是肿瘤进展和化学治疗的靶标^[17]。

3 HuR 在胶质瘤中的功能

3.1 血管生成

血管生成增多和弥漫性细胞侵袭是多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)的突出标志,也是治疗失败的主要原因之一^[18]。在胶质瘤中,通过抑制细胞侵袭和减少血管生成,可减少肿瘤生长和大小,并使肿瘤更容易接近标准疗法和手术^[19]。VEGF 是促进肿瘤血管生成的主要生长因子^[17,20]。通常,其表达受缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α)介导的转录激活和 HuR 稳定 mRNA 的调节^[21-22]。在胶质母细胞瘤中, HuR 在细胞质高表达,能够正向调节并保护 VEGF-A mRNA 免于被核糖核酸酶降解,导致 VEGF-A 水平和微血管密度升高,同时使用来普霉素 B(leptomycin B, LMB)抑制 HuR 蛋白细胞质转位,则降低了恶性星形肿瘤细胞在低氧条件下 VEGF-A 表达的上调^[16]。表明 HuR 是调节肿瘤血管生成的一个重要靶点。

另外,在胶质母细胞瘤中, IL-8 也具有趋化和血管生成特性。与 VEGF 一样, IL-8 也携带 ARE 的 3'-UTR 血管生成基因, HuR 对 IL-8 的 3'-UTR 具有高亲和力,参与其转录后调节^[23]。同时 COX-2 也与肿瘤血管生成密切相关。COX-2 是一种诱导型前列腺素合成酶,在胶质瘤中过表达, HuR 可与 COX-2 的 3'-UTR 结合,上调其表达及诱导促血管形成^[23]。

3.2 增殖与凋亡

在胶质瘤进展过程中, HuR 对肿瘤细胞生长和存活具有重要调节作用。首先, PKM2 在细胞核中与 RNA 结合蛋白

HuR 相互作用以调节 HuR 亚细胞定位,后者可通过调节 p27 水平对细胞有丝分裂周期进行调控^[24]。其次, Cdk5 特异性地在独特铰链区中的丝氨酸 202 残基处磷酸化 HuR,磷酸化的 HuR 可以影响细胞周期蛋白 A mRNA 稳定和靠近中心体的翻译,进一步调控细胞周期的进展^[25]。另外,沉默 HuR 可通过下调 bcl-2 家族表达,引起胶质瘤细胞生长和增殖明显降低,并且伴随明显的细胞凋亡^[17]。同时, HuR 结合 Msi1 (进化上保守的 RNA 结合蛋白) 3'-UTR,可上调其表达。当 Msi1 在胶质瘤中异位表达时,能够部分拯救因沉默 HuR 导致的细胞增殖抑制、细胞凋亡增加和细胞周期改变^[26],表明 HuR/Msi1 信号传导可能是胶质瘤治疗的一个重要靶点。

在胶质母细胞瘤中,胶质瘤干细胞是肿瘤生长、抗药性和复发的重要原因之一^[27-28]。MiR-146b-5p 过表达可增加胶质瘤干细胞凋亡和放射敏感性,降低细胞活力,诱导分化,敲低 lincRNA-p21 或 HuR 和 β -连环蛋白过表达可以挽救由于 miR-146b-5p 过表达引起的表型变化^[29]。这些结果表明,靶向 HuR/lincRNA-p21/ β -连环蛋白信号通路可能对胶质瘤的治疗是有价值的。此外, HuR 通过上调 VEGF、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α),也促进胶质瘤细胞的增殖^[30]。

3.3 迁移与侵袭

胶质瘤细胞具有很强的迁移和侵袭能力,进入健康脑组织是导致胶质瘤患者预后不良的主要原因之一^[31]。lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 12 (small nucleolar RNA host gene 12, SNHG12) 在多种肿瘤中上调,参与细胞生长、凋亡和迁移^[32-33]。在胶质瘤中, HuR 直接与 SNHG12 mRNA 相互作用并稳定 SNHG12,过度表达 HuR 可增加 SNHG12 的水平,引起肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移增强^[34],表明 HuR-SNHG12 是一种新的、与预后相关的治疗靶点。另外, GBM 含有高水平的炎性细胞因子,包括白细胞介素 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8,可促进 GBM 细胞增殖和侵袭^[34]。研究发现, p38MAPK-MK2 信号传导可促进 EGFRvIII 胶质瘤细胞核中的 HuR 单体经历二聚化并易位至细胞质,可稳定其靶标 IL-6 mRNA,导致 IL-6 蛋白产生和分泌增加^[35]。这些结果展示出针对 p38MAPK-MK2-HuR 信号传导调节 GBM 炎症环境的功能,可以应用于改善低级别神经胶质瘤向侵袭性 GBM 的进展。同时,在 AKT/HSF1/HuR 信号传导级联刺激下, HuR 与 Rictor 转录物的 3' 非翻译区结合,并提高翻译效率,引起 mTORC2 活性增强,进一步增强肿瘤生长和侵袭性^[36]。

4 基于 HuR 的治疗

4.1 HuR 是抗胶质瘤血管形成的靶点

肿瘤血管生成将高级别胶质母细胞瘤与低级别神经胶质瘤区分开,并促成更具攻击性的胶质母细胞瘤表型^[37]。新血管形成导致肿瘤增加的代谢需求超过现有脉管系统的氧供应,引起肿瘤微环境缺氧,并诱导促血管生成因子如 VEGF 的分泌,后者和其他促血管生成因子水平的增加又可促进异常脉管系统形成,促进缺氧和治疗抵抗^[38-39]。在多种肿瘤细胞中, HuR 参与缺氧和炎症中血管生成因子及细胞因子介导的

血管生成^[40]。

首先, HuR 在神经胶质瘤细胞中过表达时, TNF- α 、IL-8 和 VEGF 转录物的 RNA 稳定性增强, 同时伴随 mRNA 和蛋白质表达增加, 进而促进血管生成和肿瘤进展^[41]。重要的是, 胶质瘤细胞中 miR675-5p 的损耗可下调 HuR 的表达, 导致 HuR 与 HIF-1 α 和 VEGF mRNA 结合减弱。并且 miR675-5p 的下调在肿瘤细胞低氧分压条件下, 能够通过降低核 HIF-1 α 及其 mRNA 来抑制缺氧反应^[42]。同时, 在恶性胶质细胞瘤中, LMB 通过抑制 HuR 细胞质转位, 导致 VEGF-A mRNA 的转录后稳定化降低, 引起低氧条件下 VEGF-A 表达下调, 抑制血管形成^[46]。最后, 在胶质母细胞瘤中发现, 减少 HuR 的核质输出, 可下调参与血管重塑酶 MMP9 的表达, 抑制从基质结合形式中释放 VEGF^[43]。以上证据表明, 通过下调 HuR 的表达水平, 可阻断肿瘤血管的生成, 进一步抑制肿瘤进展。

4.2 HuR 与化疗耐药和放疗敏感性

化疗和放疗是胶质瘤综合治疗的重要环节, 但随着肿瘤治疗抗性的增加, 未能显示出令人满意的临床效果。研究发现, 大量多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 表型和癌症干细胞 (cancer stem cells, CSC) 可导致胶质瘤对治疗的抵抗。在胶质瘤治疗中, HuR 与放疗耐药与放疗敏感性相关。

大量研究表明, HuR 的细胞质积累与化疗后肿瘤细胞的 MDR 有关, 并且导致各种癌症的生存预后不良^[44-45]。HuR 主要通过稳定或翻译编码促存活因子的靶 mRNA 来实现广泛的抗细胞凋亡程序, 靶 mRNA 编码的促存活因子包括 Bcl-2、前胸腺素 α 、存活蛋白和 p53 抑制剂小鼠双微小体 2 同系物 (murine double minute 2, Mdm2), 从而增加治疗抗性^[46]。在结肠癌耐药研究中发现, 下调 HuR 表达可抑制多药抗性相关蛋白 (multidrug resistance related proteins, MRP), 细胞周期蛋白 D1、Bcl-2、c-Myc 的转录表达, 并且明显增强表柔比星介导的细胞凋亡, 从而降低引发的多药耐药^[47]。HuR 这种作用在胶质瘤中也被证实。HuR 过表达可导致 bcl-2 mRNA、mcl-1 mRNA 和 bcl-XL mRNA 明显增加, 引起抗细胞凋亡, 并且导致依托泊苷、顺铂和托泊替康联合治疗肿瘤细胞疗效降低; 沉默 HuR 则表现出相反的结局^[17]。

胶质瘤干细胞 (glioblastoma stem cells, GSC) 是导致胶质瘤侵袭、血管生成、免疫逃避和治疗抵抗的一组细胞群, 消除 GSC 群体可能改善胶质瘤的预后^[48]。在 GSC 中, 使用慢病毒载体过表达 miR-146b-5p 并分析 GSC 的表型变化, 发现明显增加了细胞凋亡和放射敏感性, 并降低了 GSC 中的细胞活力。miR-146b-5p 过表达可下调 HuR, 从而引起 lincRNA-p21 及其下游 β -catenin 的表达降低^[29]。可见靶向 miR-146b-5p/HuR/lincRNA-p21/ β -catenin 信号通路是改善胶质瘤放射敏感性的一个重要途径。

5 总 结

近年来, 随着对恶性肿瘤发生与进展相关分子标志物的探索, HuR 已逐渐成为乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等肿瘤最具吸引力的靶标。在与脑恶性肿瘤相关的研究中也发现, HuR 表达上调可增强肿瘤侵袭性, 引起肿瘤细胞对常规治疗的抗

性, 导致预后不佳。基于 HuR 在胶质瘤中的这些功能, 以 HuR 为靶点的治疗可能很大程度上抑制胶质瘤的进展和改善预后。然而, 靶向 HuR 的治疗仍然还有许多问题需要探索。例如, 胶质瘤中 HuR 最关键的靶 mRNA 是什么? 抑制 HuR 的治疗方式, 是单一疗法还是综合疗法效果佳? 针对 HuR 的治疗药物在胶质瘤的哪些类型和疾病及哪个阶段会更有效? 抑制 HuR 产生的降低抗性作用, 是否会有其他靶点协同? 在低级别和高级别胶质瘤中, HuR 表达差异靶点是什么? 这些问题的探索可能会更进一步对 HuR 在胶质瘤中功能的多样性进行拓展, 对以 HuR 为靶点的治疗提供足够的证据。

参 考 文 献

- [1] Ding Z, Liu Y, Yao L, et al. Sp1 induces de-ubiquitinating of RIP1 arrest and confers glioblastoma's resistance to tumor necrosis factor (TNF- α)-induced apoptosis through suppressing the association of CLIPR-59 and CYLD[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(13): 2149-2159.
- [2] Abedalthagafi M, Barakeh D, Foshay KM. Immunogenetics of glioblastoma; the future of personalized patient management[J]. *NPJ Precision Oncology*, 2018, 2: 27.
- [3] Brennan CM, Steitz JA. HuR and mRNA stability[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(2): 266-277.
- [4] Pabis M, Popowicz GM, Stehle R, et al. HuR biological function involves RRM3-mediated dimerization and RNA binding by all three RRMJs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(2): 1011-1029.
- [5] Chatterji P, Rustgi AK. RNA binding proteins in intestinal epithelial biology and colorectal cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(5): 490-506.
- [6] Kotta-Loizou I, Vasilopoulos SN, Coutts RH, et al. Current evidence and future perspectives on HuR and breast cancer development, prognosis, and treatment[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(11): 674-688.
- [7] Qian L, Ji AH, Zhang WJ, et al. HuR, TTP, and miR-133b expression in NSCLC and their association with prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 430-442.
- [8] Wang J, Guo Y, Chu H, et al. Multiple functions of the RNA-binding protein HuR in cancer progression, treatment responses and prognosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(5): 10015-10041.
- [9] Kotta-Loizou I, Giaginis C, Theocharis S. Clinical significance of HuR expression in human malignancy[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 161.
- [10] Lal P, Cerofolini L, D'Agostino VG, et al. Regulation of HuR structure and function by dihydrotanshinone-I[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(16): 9514-9527.
- [11] Lei W, Wang ZL, Feng HJ, et al. Long non-coding RNA SNHG12 promotes the proliferation and migration of glioma cells by binding to HuR[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1374-1384.
- [12] Gong F, Dong D, Zhang T, et al. Long non-coding RNA FENDRR attenuates the stemness of non-small cell lung cancer cells via decreasing multidrug resistance gene 1 (MDR1) expression through competitively binding with RNA binding protein HuR[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 345-352.
- [13] Dou Q, Xu Y, Zhu Y, et al. LncRNA FAM83H-AS1 contributes to the radioresistance, proliferation, and metastasis in ovarian cancer through stabilizing HuR protein[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 134-141.

- [14] Davis ME. Epidemiology and overview of gliomas[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2018, 34(5): 420–429.
- [15] Kirigiti P, Bai Y, Yang YF, et al. Agonist-mediated down-regulation of rat beta1-adrenergic receptor transcripts: role of potential post-transcriptional degradation factors[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60(6): 1308–1324.
- [16] Ido K, Nakagawa T, Sakuma T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-A and mRNA stability factor HuR in human astrocytic tumors[J]. *Neuropathology*, 2008, 28(6): 604–611.
- [17] Filippova N, Yang X, Wang Y, et al. The RNA-binding protein HuR promotes glioma growth and treatment resistance[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(5): 648–659.
- [18] Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: CD008218.
- [19] Keller S, Schmidt MHH. EGFR and EGFRvIII promote angiogenesis and cell invasion in glioblastoma: combination therapies for an effective treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): E1295.
- [20] Suswam EA, Shacka JJ, Walker K, et al. Mutant tristetraprolin: a potent inhibitor of malignant glioma cell growth[J]. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 195–205.
- [21] Fischer I, Gagner JP, Law M, et al. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology[J]. *Brain Pathol*, 2005, 15(4): 297–310.
- [22] Yoo PS, Mulkeen AL, Cha CH. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor: implications for tumor angiogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(31): 4937–4942.
- [23] Nabors LB, Gillespie GY, Harkins L, et al. HuR, a RNA stability factor, is expressed in malignant brain tumors and binds to adenine- and uridine-rich elements within the 3' untranslated regions of cytokine and angiogenic factor mRNAs[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2154–2161.
- [24] Mukherjee J, Ohba S, See WL, et al. PKM2 uses control of HuR localization to regulate p27 and cell cycle progression in human glioblastoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(1): 99–111.
- [25] Filippova N, Yang X, King P, et al. Phosphoregulation of the RNA-binding protein Hu antigen R (HuR) by Cdk5 affects centrosome function[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(38): 32277–32287.
- [26] Vo DT, Abdelmohsen K, Martindale JL, et al. The oncogenic RNA-binding protein Musashi1 is regulated by HuR via mRNA translation and stability in glioblastoma cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(1): 143–155.
- [27] Seymour T, Nowak A, Kakulas F. Targeting aggressive cancer stem cells in glioblastoma[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 159.
- [28] Rizzo AE, Yu JS. Radiation therapy for glioma stem cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 853: 85–110.
- [29] Yang W, Yu H, Shen Y, et al. MiR-146b-5p overexpression attenuates stemness and radioresistance of glioma stem cells by targeting HuR/lincRNA-p21/beta-catenin pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41505–41526.
- [30] Suswam E, Li Y, Zhang X, et al. Tristetraprolin down-regulates interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in malignant glioma cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(3): 674–682.
- [31] Wank M, Schilling D, Schmid TE, et al. Human glioma migration and infiltration properties as a target for personalized radiation medicine[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): E456.
- [32] Huang JL, Zheng L, Hu YW, et al. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(3): 507–514.
- [33] Zhai W, Li X, Wu S, et al. Microarray expression profile of lncRNAs and the upregulated ASLNC04080 lncRNA in human endometrial carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5): 2125–2137.
- [34] Yeung YT, McDonald KL, Grewal T, et al. Interleukins in glioblastoma pathophysiology: implications for therapy[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(3): 591–606.
- [35] Gurgis FM, Yeung YT, Tang MX, et al. The p38-MK2-HuR pathway potentiates EGFRvIII-IL-1beta-driven IL-6 secretion in glioblastoma cells[J]. *Oncogene*, 2015, 34(22): 2934–2942.
- [36] Holmes B, Benavides-Serrato A, Freeman RS, et al. mTORC2/AKT/HSF1/HuR constitute a feed-forward loop regulating Rictor expression and tumor growth in glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(6): 732–743.
- [37] Hundsberger T, Reardon DA, Wen PY. Angiogenesis inhibitors in tackling recurrent glioblastoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(6): 507–515.
- [38] Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 134: 71–95.
- [39] Vallée A, Guillemin R, Vallée JN. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ β -catenin pathway in gliomas[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(1): 71–91.
- [40] Dong R, Yang GD, Luo NA, et al. HuR: a promising therapeutic target for angiogenesis[J]. *Gland Surg*, 2014, 3(3): 203–206.
- [41] Nabors LB, Suswam E, Huang Y, et al. Tumor necrosis factor alpha induces angiogenic factor up-regulation in malignant glioma cells: a role for RNA stabilization and HuR[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(14): 4181–4187.
- [42] Lo Dico A, Costa V, Martelli C, et al. MiR675-5p acts on HIF-1alpha to sustain hypoxic responses: a new therapeutic strategy for glioma[J]. *Theranostics*, 2016, 6(8): 1105–1118.
- [43] Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, et al. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(5): 438–445.
- [44] Zhu Z, Wang B, Bi J, et al. Cytoplasmic HuR expression correlates with P-gp, HER-2 positivity, and poor outcome in breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2299–2308.
- [45] Prislei S, Martinelli E, Mariani M, et al. MiR-200c and HuR in ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 72.
- [46] Abdelmohsen K, Lal A, Kim HH, et al. Posttranscriptional orchestration of an anti-apoptotic program by HuR[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(11): 1288–1292.
- [47] Lin GL, Ting HJ, Tseng TC, et al. Modulation of the mRNA-binding protein HuR as a novel reversal mechanism of epirubicin-triggered multidrug resistance in colorectal cancer cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185625.
- [48] Zhang P, Liu Y, Fu C, et al. Knockdown of long non-coding RNA PCAT1 in glioma stem cells promotes radiation sensitivity[J]. *Med Mol Morphol*, 2019, 52(2): 114–122.

(责任编辑:张辉洁)