

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 09. 023

综 述

## miR-181b-5p 在恶性肿瘤发生发展中的作用研究进展

黄俊辉综述 何迎春审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目( 82305329); 湖南省教育厅资助课题( 21B0359 21C0241); 湖南省自然科学基金资助项目( 2022JJ30447 2023JJ40500); 长沙市自然科学基金资助项目( kq2208206); 湖南省中医药管理局项目( D2022105); 湖南省卫健委项目( D202307017740); 湖南中医药大学中医学一流学科资助项目( 22JBZ011); 湖南中医药大学校级课题( 2022XJJ014 2022YYZK010)

作者单位: 410208 长沙 湖南中医药大学( 黄俊辉、何迎春); 410208 长沙 湖南省中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心; 中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室( 何迎春)

通信作者: 何迎春 ,E-mail: heyinchun@ hnuem. edu. cn

**【摘要】** 微小 RNA-181b-5p( miR-181b-5p) 是一种高度保守的微小 RNA 在人类癌症中发挥重要作用, 能够与靶 mRNA 的 3' UTR 序列互补结合, 调节致癌或抑癌靶基因的表达, 从而调控肿瘤的增殖、凋亡、迁移、自噬和细胞周期进展。在多种癌症中, miR-181b-5p 都发挥着促癌或抑癌作用, 并且逐渐证实其在早期诊断、分期分级、耐药靶点、治疗靶点及预后生物标志物等方面具有应用价值。本文简要综述近年来 miR-181b-5p 在恶性肿瘤中的研究进展。

**【关键词】** 微小 RNA-181b-5p; 恶性肿瘤; 机制

**【中图分类号】** R73 **【文献标识码】** A

**Research progress on the role of miR-181b-5p in the occurrence and development of malignant tumors** Huang Junhui\*, He Yingchun.\* Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

National Natural Science Foundation of China ( 82305329); Project supported by the Education Department of Hunan Province ( 21B0359, 21C0241); Natural Science Foundation of Hunan Province ( 2022JJ30447 2023JJ40500); Natural Science Foundation of Changsha City ( kq2208206); Project of Hunan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine ( D2022105); Hunan Provincial Health Commission Project ( D202307017740); First Class Discipline of Traditional Chinese Medicine of Hunan University of Traditional Chinese Medicine ( 22JBZ011); Hunan University of Traditional Chinese Medicine Campus Level Project ( 2022XJJ014 2022YYZK010)

Corresponding author: He Yingchun, E-mail: heyinchun@ hnuem. edu. cn

**【Abstract】** miR-181b-5p is a highly conserved microRNA that plays an important role in human cancer. It can complement and bind with the 3' UTR sequence of target mRNA, regulate the expression of oncogenic or tumor suppressor target genes, and thus regulate tumor proliferation, apoptosis, migration, autophagy, and cell cycle progression. In various cancers, miR-181b-5p plays a promoting or inhibiting role, and it has gradually been proven to have application value in early diagnosis, staging and grading, drug resistance targets, treatment targets, and prognostic biomarkers. This article briefly reviews the research progress of miR-181b-5p in malignant tumors in recent years.

**【Key words】** Micro RNA-181b-5p; Malignant tumors; mechanism

微小 RNA( microRNA, miRNA) 是一类单链形式的内源小非编码 RNA, 长度为 19 ~ 25 个核苷酸, 参与转录后基因水平的调节, 靶向结合信使 RNA 的 3' UTR 抑制其表达。miRNA 的生成经历了细胞核和细胞质中的一系列切割, 产生两条成熟 miRNA。一条链与 Argonaute 结合, 称为引导链, 形成 miRNA 诱导的沉默复合物, 发挥识别和抑制蛋白质的功能; 而另一条称为乘客链的 miRNA 则被清除和降解<sup>[1]</sup>。在人类基因组中, miR-181b-5p 属于 miR-181 家族, 主要在神经元、血液和淋巴组织中表达<sup>[2]</sup>。miR-181b-5p 是一个高度保守的单链非编码 miRNA,

通过与靶 mRNA 的 3' UTR 序列互补结合来调节基因表达, 干扰致癌或肿瘤抑制靶基因的表达, 调控肿瘤的增殖、凋亡、迁移和侵袭等。在某些肿瘤中, miR-181b-5p 的表达与生存率和预后密切相关。本文对 miR-181b-5p 在恶性肿瘤发生发展中的作用进行综述, 为进一步研究和临床诊断治疗提供参考。

#### 1 miR-181b-5p 概述

miR-181b-5p 在恶性肿瘤中被认为是一种重要的预后指标和治疗靶点, 在许多癌症中表达异常, 在胆管细胞癌、肺鳞癌、肾细胞癌、乳腺癌等癌症中高表达<sup>[3-6]</sup>, 发挥促癌作用; 而在前

列腺癌、星形细胞瘤、肺癌等肿瘤中低表达<sup>[7-9]</sup>。在某些肿瘤中, miR-481b-5p 的表达与生存率和预后密切相关, 因此被认为是一种重要的预后生物标志物和治疗靶点。血清 miR-481b-5p 的水平可以作为结肠癌、非小细胞肺癌等的诊断标志物<sup>[4,10]</sup>, miR-481b-5p 与胶质瘤的化疗敏感性密切相关<sup>[11]</sup>。迄今为止, 基于 miRNA 诊断的生物标志物和治疗靶点的已步入临床试验<sup>[12]</sup>。

## 2 miR-481b-5p 与恶性肿瘤的关系

**2.1 前列腺癌** 前列腺癌( prostate cancer) 是全球男性第二大常见癌症和第五大癌症死亡原因。局限性前列腺癌多无症状, 当症状出现时, 通常已是晚期并出现转移而难以治愈<sup>[13]</sup>, 因此前列腺癌的早筛查和早诊断尤为重要。Han 等<sup>[7]</sup>证实 miR-481b-5p 靶向抑癌素 M( OSM) 3' 非编码区, 过表达 miR-481b-5p 抑制抑癌素 M 的 mRNA 表达, 进而降低白介素 6( IL-6) 和双向调节素( amphiregulin, AREG), 增加破骨细胞抑制因子( osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 而 OSM 的过表达可以显著逆转 miR-481b-5p 过表达的作用, 表明 miR-481b-5p 介导的前列腺癌的抑制作用可能与靶向 OSM 及其下游分子相关。Peika 等<sup>[14]</sup>对 23 例前列腺癌和 22 例良性前列腺增生的样本对比分析, 发现 miR-481b-5p 在前列腺癌组织和邻近组织中的表达较低, miR-481b-5p 水平与 Gleason 评分呈负相关, 而 ROC 曲线分析显示 miR-481b-5p 的 AUC 为 0.875, 证实 miR-481b-5p 在前列腺癌具有较高的诊断价值, 检测前列腺癌患者中 miR-481b-5p 的表达水平是值得进一步研究的诊断方法。另外, 在紫杉烷存在的情况下, miR-217 和 miR-481b-5p 的模拟物显著促进转移性去势抵抗前列腺癌细胞的凋亡, miRNAs 模拟物下调了至少 1 000 种不同的转录本, 这些转录本富含细胞增殖和焦点黏附功能的基因, 合成的 miR-481b-5p 可能通过调节紫杉烷反应的基因, 最大限度地减少紫杉烷耐药的代偿机制<sup>[15-16]</sup>。miR-481b-5p 表达水平越高, 前列腺癌的恶性程度越低, miR-481b-5p 模拟物与紫杉烷的联合治疗或将有助于改善前列腺癌的化疗反应。

**2.2 肺癌** 肺癌病理类型分为非小细胞肺癌( NSCLC) 及小细胞肺癌( SCLC), 其中非小细胞肺癌占肺癌的 85%, 是全球癌症死亡的主要原因<sup>[17]</sup>。筛查高风险人群和早期诊断尤为重要, 肺癌患者的预后与疾病分期密切相关, 然而大多数肺癌患者( > 75%) 确诊时已处于 III 期或 IV 期, 迫切需要新的生物标志物<sup>[18]</sup>。

血清和组织中的 miR-481b-5p 可能成为非小细胞肺癌组织学分型的有效标志物。有学者对血清和组织样本中 miRNAs 进行了测序和生物信息学靶标预测, 发现 miR-481b-5p 的表达在肺鳞癌组织中显著增加, 而 Ras 相关区域家族 1( RASSF1) 表达减少, RASSF1 家族基因对肺癌的肿瘤发生、发展、转移、耐药性和复发过程发挥重要作用<sup>[19-20]</sup>, 上调的 miR-481b-5p 可能通过抑制 RASSF1 促进细胞周期蛋白 D1 的积累和细胞周期进展, 促进细胞增殖, 减少细胞凋亡。Li 等<sup>[9]</sup>从无血清培养基中培养的 A549 细胞中分离出 CD133 / CD326 细胞亚群, 这些细胞过度表达干性相关基因, 显示出较高的致瘤性, 被视为肿瘤干细胞样细胞。他们的研究证实 miR-481b-5p 通过抑制正常肺癌人类肺

泡基底上皮 A549 细胞和具有肿瘤干细胞样细胞特征的 CD133 / CD326 细胞中的 E-钙黏蛋白表达, 介导 TGF- $\beta$ 1 诱导细胞 EMT, 并且, NSCLC 患者外周血中 miR-481b-5p 的水平升高, 特别是在 II / III / IV 期患者中。miR-481b-5p 参与了 NSCLC 的肿瘤进展, 可能是 NSCLC 的临床分期诊断指标。然而, 另一项研究发现, let-7c-5p 和 miR-481b-5p 在 A549 细胞来源的外泌体中表达降低, 21 例健康者和 37 例 NSCLC 患者血清 miRNA 对比分析也得了同样的结果, 利用 A549 细胞的外泌体处理正常肺上皮细胞 BEAS-2B 后, 细胞迁移和侵袭以时间和剂量依赖显著增强; let-7c-5p 和 miR-481b-5p 抑制剂分别转染 BEAS-2B 细胞后, 细胞迁移和侵袭显示出轻微的增强, 而两个 miRNAs 共转染的组合则显著增强了细胞迁移和侵袭, 提示 let-7c-5p 和 miR-481b-5p 促进了细胞发展为恶性肿瘤, miR-481b-5p 和 let-7c-5p 可能存在协同作用<sup>[21]</sup>。综上, 血清中 miR-481b-5p 具有对肺癌分期区分和肿瘤转移的诊断潜力, 为肺癌的分期管理提供分子依据, 但是目前研究中 miR-481b-5p 的表达有所差异, 这可能是由于肺癌类型的差异、组织细胞和血清中 miR-481b-5p 表达量不同导致的, 阐明 miR-481b-5p 在肺癌中的机制仍然是研究重点。

**2.3 胆道肿瘤** 胆囊癌( GBC) 是最常见的胆道恶性肿瘤之一, 占胆道恶性肿瘤的 70% 以上<sup>[22]</sup>。有研究发现 miR-481b-5p 在 GBC 中显著上调, miR-481b-5p 抑制剂可以通过上调丙酮酸脱氢酶激酶( PDHX), 损害缺氧下 GBC 细胞的线粒体功能, 并抑制 GBC 细胞能量代谢、增殖、迁移和侵袭。PDHX 是调控恶性肿瘤细胞由三羧酸循环途径向糖酵解途径转换的关键调控酶, 丙酮酸脱氢酶激酶信号通路是癌症药物开发和靶点治疗重要研究方向<sup>[23-24]</sup>, miR-481b-5p 可能是胆囊癌丙酮酸脱氢酶激酶信号通路的关键调节因子。人参皂苷 Rg3 具有抑制肿瘤细胞增殖和迁移、血管生成和逆转耐药性的作用<sup>[25]</sup>, 进一步研究 miR-481b 的药理作用发现, 人参皂苷 Rg3 给药降低了 GBC-S3 细胞系和裸鼠皮下瘤中 miR-481b 的表达, 免疫荧光显示 GBC 细胞自噬增加, 而外源性 miR-481b 过表达逆转了人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用, 结果表明, miR-481b 通过 CREBRF / CREB3 信号通路促进自噬, 人参皂苷 Rg3 调节 miR-481b 信号通路发挥抗 GBC 作用<sup>[26]</sup>。这些结果表明, miR-481b-5p 在胆囊癌中发挥促癌因子的作用, 干扰 miR-481b-5p 的表达可以抑制胆囊癌的发生发展, 机制与 PDHX、CREBRF 和 CREB3 相关, 并且 miR-481b-5p 是药物的作用靶点, 阐明 miR-481b-5p 的作用机制和明确其功能学意义将有助于靶点治疗和临床药物开发。

此外, 胆管癌( CCA) 是一种高度致命的肝胆系统肿瘤, 其病因和发病机制尚未明确, 患者在癌症早期通常无症状, 进展至晚期时才会出现症状或体征<sup>[27]</sup>。研究发现 miR-481b-5p 在 CCA 患者血清、组织和细胞系中高表达, miR-481b-5p 的高表达与淋巴结转移和临床分期显著相关, 基于 miR-481b-5p 在 CCA 患者血清和组织中的表达进行 ROC 曲线分析, 结果显示, ROC 曲线下面积为 0.828, 其敏感度为 0.762, 特异度为 0.765, 生存曲线显示 miR-481b-5p 高表达组总生存期较 miR-481b-5p 低表达组更短, 多因素 COX 回归分析显示, 他们的研究证实了 miR-

181b-5p 在血清和组织中的表达水平是预测 CCA 预后的独立因素。致癌的 PI3K-AKT 通路是人类癌症最活跃的信号通路之一,另一项研究发现,过表达 miR-181b-5p 激活了 PTEN/PI3K/AKT 信号通路,显著促进胆管癌细胞系的增殖、迁移和侵袭,miR-181b-5p 抑制 CAA 的机制可能与 PI3K-AKT 通路有关<sup>[13]</sup>。综上,CCA 患者血清和组织中 miR-181b-5p 具有较高的诊断和预后价值,列入分期管理,并有可能成为 CCA 新的生物标志物。

**2.4 脑肿瘤** 星形细胞瘤是中枢神经系统中最常见的原发性脑肿瘤,通常预后不良<sup>[28]</sup>。Zhi 等<sup>[8]</sup>对星形细胞瘤组和癌旁正常组织进行分析,发现随着 miR-181b-5p 表达降低,星形细胞瘤从 WHO 分级 I 级逐渐变为 IV 级,过表达的 miR-181b-5p 直接靶向抑制神经肿瘤腹侧抗原 1 (neuro-oncological ventral antigen 1, NOVA1),进而抑制星形细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。miR-181b-5p 对星形细胞瘤调控作用可能与剪接机制有关。进一步研究对比星形细胞瘤患者和健康对照者血清 miRNAs,发现 miR-181b-5p 在星形细胞瘤患者血清中上调超过 2 倍;对手术切除肿瘤的患者术前和术后血清样品分析,术后样本 miR-181b-5p 的水平显著降低;根据肿瘤分级对样品进行分层时,随着 miR-181b-5p 的表达增加,WHO 分级从 II 级增加到 IV 级,表明 miR-181b-5p 的上调与星形细胞瘤的临床晚期密切相关;前瞻性随访数据进行 Kaplan-Meier 生存分析显示,miR-181b-5p 的高表达与患者生存率低显著相关<sup>[29]</sup>。他们的研究初步揭示了 miR-181b-5p 在星形细胞瘤中的分子机制,验证了血清 miR-181b-5p 作为星形细胞瘤分期诊断和预后的无创生物标志物的可能性。

多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是成人常见的原发颅内肿瘤,根据世界卫生组织的分类,GBM 是最致命和最具侵袭性人类癌症之一,化疗是脑胶质瘤术后和辅助治疗的主要手段。替莫唑胺固有的或获得性耐药的机制相当复杂,Zhan 等<sup>[11]</sup>将 miR-181b-5p 模拟物导入胶质瘤细胞并用替莫唑胺处理, TMZ 和 miR-181b-5p 联合处理的细胞早期和晚期凋亡水平比单用替莫唑胺分别增加了 55.61% 和 40.37%, G1 期细胞百分率下降,而 S 期细胞百分率分别增加至 20.16% (替莫唑胺)、29.73% (miR-181b-5p 模拟物)、41.34% (miR-181b-5p 模拟物 + 替莫唑胺), miR-181b-5p 模拟物和 TMZ 单用组及联用组均能抑制细胞增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡,阻滞细胞周期在 S 期,且联合处理组效果均作用优于单用组,双荧光素酶报告基因分析表明 miR-181b-5p 特异性地靶向 Bcl-2 的 3'-UTR 区,表明 miR-181b-5p 通过靶向 Bcl-2 抑制 GBM 增殖、迁移和侵袭,并提高 TMZ 的化疗敏感性。另一项研究证实了 miR-181b-5p 在化疗药物利多卡因中的作用, miR-181b-5p 在胶质瘤组织和细胞中表达下调, CircEZH2 是 miR-181b-5p 的海绵,利多卡因通过抑制 CircEZH2 的表达上调 miR-181b-5p 的表达,进而抑制脑胶质瘤的增殖、迁移、侵袭,促进细胞分化,抑制肿瘤生长<sup>[13]</sup>。综上, miR-181b-5p 在胶质瘤发病机制中与 Bcl-2、CircEZH2 相关, miR-181b-5p 的模拟物与化疗药物结合,靶向化疗药物,可能为常规化疗和分子靶向治疗开发新的疗法,有助于解决当前胶质瘤化疗耐药相关的问题。

**2.5 乳腺癌** 乳腺癌的耐药性仍然是当前治疗的主要问题,并且容易导致复发和转移<sup>[30-31]</sup>。Tamoxifen 主要用于治疗雌激素受体阳性乳腺癌, Behringer 等<sup>[32]</sup>构建了 Tamoxifen 耐药的 MCF-7 细胞,证实 miR-181b-5p 的表达在 4-OH-Tamoxifen 治疗后的 3 个 MCF-7 细胞系中显著上调。三阴性乳腺癌中化疗耐药与 miR-181b-5p 的上调相关,这可能是三阴性乳腺癌逃避化疗、早期复发和高死亡风险的部分原因<sup>[33]</sup>。炎性乳腺癌 (IBC) 是一种罕见但侵袭性强的乳腺癌变体,伴有进展迅速和预后不良,由于没有明显的肿块,常常被误诊为乳腺炎,多数患者进展至 III B-C 或 IV 期才被诊断<sup>[34]</sup>。早诊断是当前炎性乳腺癌的研究重点。Fahim 等<sup>[35]</sup>对 IBC 患者和非 IBC 患者组织样本分析显示, IBC 中 miR-181b-5p 表达升高,通过受试者工作特征曲线分析评估, miR-181b-5p 的曲线下面积为 0.724,区分 IBC 与非 IBC 患者的敏感度为 0.770,特异度为 0.705。这与 Ahmed 等<sup>[6]</sup>研究中血浆小细胞外囊泡 miR-181b-5p 结果相同, miR-181b-5p 在血浆小细胞外囊泡中表达水平显著上调 (>2 倍), ROC 分析评估 AUC 为 0.826,灵敏度为 0.739,特异度为 0.853。这些研究揭示了 miR-181b-5p 作为炎性乳腺癌诊断生物标志物的可能性,还需要全面深入研究 miR-181b-5p 基因靶标和相关信号通路,以及大量前瞻性的 IBC 患者研究,验证将其用作非侵入性血液循环生物标志物的可能性。

**2.6 肾癌** 肾细胞癌 (RCC) 占肾癌 (KC) 病例的绝大多数 (90%), 早期诊断治疗的患者预后通常良好<sup>[36]</sup>。miR-181b-5p 参与的 RNAs 网络有助于提高诊断准确性和治疗效果。Li 等<sup>[5]</sup>对 108 例 RCC 患者和 112 例正常对照者血清中 miRNAs 进行分析、训练和验证,包括 miR-181b-5p 在内的 6 个 miRNAs 表达水平显著降低,选其中 4 个 miRNAs (miR-181b-5p、miR-181b-5p、miR-138-5p 和 miR-141-3p) 构建 miRNAs 组合诊断模型后, 4-miRNAs 组合的 AUC 为 0.908,灵敏度为 0.808,特异度为 0.889, 4-miRNAs 组合可能是筛选和诊断 RCC 的非侵入性和新型生物标志物。另外, miR-181b-5p 与其他 miRNAs 形成 miRNAs 调控反馈网络共同介导了 RCC 的发生发展, Hanusek 等<sup>[37]</sup>发现 TGF- $\beta$ 1 上调了 786-O 和 CAKI-2 细胞 miR-181a-5p、miR-181b-5p 和 miR-125b-5p 的表达,抑制了细胞中 miR-155-5p 和 miR-30c-5p 的表达, TGF- $\beta$ 1 对 miRNAs 的影响是由 TGF- $\beta$ 1 介导的,加入 TGFBR1 抑制剂后逆转了 TGF- $\beta$ 1 诱导的 miRNAs 的异常表达,进一步研究发现,上调的 miR-181b-5p 抑制 Smad3 的表达, miR-181a-5p 的过表达下调 TGFBR1、TGFBR3、Smad3 和 Smad7 的表达, miR-155-5p 过表达抑制 TGFBR1 和 Smad1 的表达,共同调节 RCC 细胞的增殖<sup>[13]</sup>。针对肾癌转 TGF- $\beta$ 1 信号通路的药物和 miRNA 相关的诊疗指标目前已进入临床试验<sup>[38-39]</sup>。检测 miR-181b-5p 的表达水平可应用于区分对此类治疗效果较好的患者。另外,亚型肾透明细胞 (ccRCC) 是最具侵袭性和抗药性的肾癌<sup>[40]</sup>,有研究表明,在 ceRNA 网络 (RP11-478C19.2/hsa-miR-181b-5p, has-miR-181a-5p 和 has-miR-181c-5p/E2F7) 中,靶向 miR-181b-5p 有助于提高亚型肾透明细胞免疫治疗成功率<sup>[13]</sup>。

**2.7 其他肿瘤** 胰腺导管腺癌患者术前放疗具有较高的应

用前景,然而放化疗的耐药性仍然是目前胰腺导管腺癌治疗的主要难题之一<sup>[41-42]</sup>。Tomihara 等<sup>[43]</sup>通过放疗照射胰腺导管腺癌细胞,证实辐射诱导 miR-481b-5p 下调,抑制的 miR-481b-5p 诱导胰腺导管腺癌细胞中的 c-Met 转录因子 ETS-1 表达,上调的 ETS-1 增强了 c-Met 转录。c-Met 表达与 PDAC 患者的总生存期相关,在术前 CRT 期间应用靶向 c-Met 通路靶点、miR-481b-5p 抑制剂调节 c-Met 的表达,为 PDAC 提供新的多学科治疗策略。

miRNAs 在黑色素瘤免疫治疗、靶向治疗、肿瘤微环境、诊断和预后分层中发挥着重要作用<sup>[44]</sup>。夏利等<sup>[45]</sup>发现与人表皮黑色素细胞相比,黑色素瘤细胞高表达 PLEK mRNA 和蛋白,miR-481b-5p 低表达,干扰 miR-481b-5p 后 PLEK 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高,黑色素瘤细胞增殖和侵袭能力增强,过表达 miR-481b-5p 后结果相反,并且敲低 PLEK 后,干扰 miR-481b-5p 促进的黑色素瘤细胞增殖和侵袭均被逆转,荧光素酶报告基因实验证实 miR-481b-5p 和 PLEK 靶向结合,因此,miR-481b-5p 在黑色素瘤中充当肿瘤抑制因子,通过靶向下调 PLEK 抑制黑色素瘤细胞的增殖和侵袭能力。

### 3 小结与展望

综上,miR-481b-5p 通过直接或间接影响上下游癌症相关因子和信号通路,参与前列腺癌、肺癌、乳腺癌、胆囊癌等多种肿瘤的发生发展、转移、复发和远处转移等,其调控机制与多个靶点多基因作用相关,是网络化相互影响的。miR-481b-5p 的这些机制在多种肿瘤诊断分期、分层治疗和预后判断等方面具有一定指导意义和应用潜力。目前,miR-481b-5p 尚未在临床肿瘤管理中进行试验和应用,仍然需要进一步完善 miR-481b-5p 在肿瘤中的分子机制,为 miR-481b-5p 的临床诊断和治疗的开发应用奠定基础。

### 参考文献

[1] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4). DOI: 10.1242/dmm.047662.

[2] Indrieri A, Carrella S, Carotenuto P, et al. The pervasive role of the miR-481 family in development, neurodegeneration, and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2092. DOI: 10.3390/ijms21062092.

[3] Jiang ZL, Zhang FX, Zhan HL, et al. miR-481b-5p Promotes the Progression of cholangiocarcinoma by targeting PARK2 via PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(1): 223-240. DOI: 10.1007/s10528-021-10084-5.

[4] Tian F, Shen Y, Chen Z, et al. Aberrant miR-481b-5p and miR-486-5p expression in serum and tissue of non-small cell lung cancer[J]. *Gene*, 2016, 591(2): 338-343. DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.014.

[5] Li R, Lu C, Li X, et al. A Four-MicroRNA panel in serum as a potential biomarker for screening renal cell carcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 897827. DOI: 10.3389/fgene.2022.897827.

[6] Ahmed SH, Espinoza-Sánchez NA, El-Damen A, et al. Small extracellular vesicle-encapsulated miR-481b-5p, miR-222-3p and let-7a-5p: Next generation plasma biopsy-based diagnostic biomarkers for inflammatory breast cancer [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):

e0250642. DOI: 10.1371/journal.pone.0250642.

[7] Han Z, Zhan R, Chen S, et al. miR-481b/Oncostatin m axis inhibits prostate cancer bone metastasis via modulating osteoclast differentiation[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1664-1674. DOI: 10.1002/jcb.29401.

[8] Zhi F, Wang Q, Deng D, et al. MiR-481b-5p downregulates NOVA1 to suppress proliferation, migration and invasion and promote apoptosis in astrocytoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109124. DOI: 10.1371/journal.pone.0109124.

[9] Li X, Han J, Zhu H, et al. miR-481b-5p mediates TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer stem-like cells derived from lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 158-168. DOI: 10.3892/ijo.2017.4007.

[10] Wang J, Huang SK, Zhao M, et al. Identification of a circulating microRNA signature for colorectal cancer detection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e87451. DOI: 10.1371/journal.pone.0087451.

[11] Zhang X, Yu J, Zhao C, et al. MiR-481b-5p modulates chemosensitivity of glioma cells to temozolomide by targeting Bcl-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2192-2202. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.074.

[12] Pastorino U, Boeri M, Sestini S, et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4): 395-405. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.008.

[13] Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for prostate cancer[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(6): 1051-1062. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.

[14] Peika K, Klicka K, Grzywa TM, et al. miR-96-5p, miR-134-5p, miR-481b-5p and miR-200b-3p heterogenous expression in sites of prostate cancer versus benign prostate hyperplasia-archival samples study[J]. *Histochem Cell Biol*, 2021, 155(3): 423-433. DOI: 10.1007/s00418-020-01941-2.

[15] Mosca L, Ilari A, Fazi F, et al. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100742. DOI: 10.1016/j.drup.2020.100742.

[16] Lin HM, Nikolic I, Yang J, et al. MicroRNAs as potential therapeutics to enhance chemosensitivity in advanced prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7820. DOI: 10.1038/s41598-018-26050-y.

[17] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.

[18] Liu Y, Su CY, Yan YY, et al. Exosomes of A549 cells induced migration, invasion, and EMT of BEAS-2B cells related to let-7c-5p and miR-481b-5p[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 926769. DOI: 10.3389/fendo.2022.926769.

[19] Li N, Zeng Y, Huang J. Signaling pathways and clinical application of RASSF1A and SHOX2 in lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(6): 1379-1393. DOI: 10.1007/s00432-020-03188-9.

[20] Tognoli ML, Vlahov N, Steenbeek S, et al. RASSF1C oncogene elicits amoeboid invasion, cancer stemness, and extracellular vesicle release via a SRC/Rho axis[J]. *EMBO J*, 2021, 40(20): e107680. DOI: 10.15252/embj.2021107680.

- [21] Liu Y , Su CY , Yan YY , et al. Exosomes of A549 cells induced migration , invasion , and EMT of BEAS-2B cells related to let-7c-5p and miR-481b-5p [J]. *Front Endocrinol ( Lausanne )* , 2022 , 13: 926769. DOI: 10.3389/fendo.2022.926769.
- [22] Mochizuki K , Hata H , Naitou K , et al. Carcinosarcoma ( adenocarcinoma , neuroendocrine carcinoma , undifferentiated carcinoma and chondrosarcoma ) of the gallbladder [J]. *Clin J Gastroenterol* , 2020 , 13( 1 ) : 110-115. DOI: 10.1007/s12328-019-01012-7.
- [23] Qin Y , Zheng Y , Huang C , et al. Downregulation of miR-481b-5p inhibits the viability , migration , and glycolysis of gallbladder cancer by upregulating PDHX under hypoxia [J]. *Front Oncol* , 2021 , 11: 683725. DOI: 10.3389/fonc.2021.683725.
- [24] Anwar S , Shamsi A , Mohammad T , et al. Targeting pyruvate dehydrogenase kinase signaling in the development of effective cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* , 2021 , 1876( 1 ) : 188568. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188568.
- [25] Luo H , Vong CT , Chen H , et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine [J]. *Chin Med* , 2019 , 14( 1 ) : 48. DOI: 10.1186/s13020-019-0270-9.
- [26] Wu K , Huang J , Xu T , et al. MicroRNA-481b blocks gensenoside Rg3-mediated tumor suppression of gallbladder carcinoma by promoting autophagy flux via CREBRF/CREB3 pathway [J]. *Am J Transl Res* , 2019 , 11( 9 ) : 5776-5787.
- [27] Brindley PJ , Bachini M , Ilyas SI , et al. Cholangiocarcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers* , 2021 , 7( 1 ) : 65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.
- [28] Nabors LB , Portnow J , Ahluwalia M , et al. Central nervous system cancers , Version 3. 2020 , NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw* , 2020 , 18( 11 ) : 1537-1570. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0052.
- [29] Zhi F , Shao N , Wang R , et al. Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma [J]. *Neuro Oncol* , 2015 , 17( 3 ) : 383-391. DOI: 10.1093/neuonc/nou169.
- [30] Bai X , Ni J , Beretov J , et al. Triple-negative breast cancer therapeutic resistance: Where is the Achilles' heel [J]. *Cancer Lett* , 2021 , 497: 100-111. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.016.
- [31] Herzog SK , Fuqua S. ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges [J]. *Br J Cancer* , 2022 , 126( 2 ) : 174-186. DOI: 10.1038/s41416-021-01564-x.
- [32] Behringer A , Stoimenovski D , Porsch M , et al. Relationship of micro-RNA , mRNA and eIF expression in Tamoxifen-adapted MCF-7 breast cancer cells: Impact of miR-4972 on gene expression , proliferation and migration [J]. *Biomolecules* , 2022 , 12( 7 ) : 916. DOI: 10.3390/biom12070916.
- [33] Ouyang M , Li Y , Ye S , et al. MicroRNA profiling implies new markers of chemoresistance of triple-negative breast cancer [J]. *PLoS One* , 2014 , 9( 5 ) : e96228. DOI: 10.1371/journal.pone.0096228.
- [34] Hester RH , Hortobagyi GN , Lim B. Inflammatory breast cancer: early recognition and diagnosis is critical [J]. *Am J Obstet Gynecol* , 2021 , 225( 4 ) : 392-396. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.04.217.
- [35] Fahim SA , Abdullah MS , Espinoza-Sánchez NA , et al. Inflammatory breast carcinoma: elevated microRNA miR-481b-5p and reduced miR-200b-3p , miR-200c-3p , and miR-203a-3p expression as potential biomarkers with diagnostic value [J]. *Biomolecules* , 2020 , 10( 7 ) : 1059. DOI: 10.3390/biom10071059.
- [36] Bukavina L , Bensalah K , Bray F , et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update [J]. *Eur Urol* , 2022 , 82( 5 ) : 529-542. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.019.
- [37] Hanusek K , Rybicka B , Popiawski P , et al. TGF- $\beta$ 1 affects the renal cancer miRNome and regulates tumor cells proliferation [J]. *Int J Mol Med* , 2022 , 49( 4 ) . DOI: 10.3892/ijmm.2022.5108.
- [38] Wood A , George S , Adra N , et al. Phase I study of the mTOR inhibitor everolimus in combination with the histone deacetylase inhibitor panobinostat in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma [J]. *Invest New Drugs* , 2020 , 38( 4 ) : 1108-1116. DOI: 10.1007/s10637-019-00864-7.
- [39] García-Del-Muro X , Durán I , Pérez-Gracia JL , et al. Molecular biomarkers of prognosis in advanced renal cell carcinoma patients treated with Pazopanib plus interferon Alpha ( INF-2A ) in a phase I/II study by the Spanish oncology genitourinary group [J]. *Clin Genitourin Cancer* , 2022 , 20( 4 ) : 388. e1-388. e10. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.03.008.
- [40] Park W , Chawla A , O'Reilly EM. Pancreatic cancer: A review [J]. *JAMA* , 2021 , 326( 9 ) : 851-862. DOI: 10.1001/jama.2021.13027.
- [41] Jain A , Bhardwaj V. Therapeutic resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma: Current challenges and future opportunities [J]. *World J Gastroenterol* , 2021 , 27( 39 ) : 6527-6550. DOI: 10.3748/wjg.v27.i39.6527.
- [42] Nishiwada S , Sho M , Cui Y , et al. A gene expression signature for predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer* , 2021 , 148( 3 ) : 769-779. DOI: 10.1002/ijc.33284.
- [43] Tomihara H , Yamada D , Eguchi H , et al. MicroRNA-481b-5p , ETS1 , and the c-Met pathway exacerbate the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after radiation therapy [J]. *Cancer Sci* , 2017 , 108( 3 ) : 398-407. DOI: 10.1111/cas.13159.
- [44] Lorusso C , De Summa S , Pinto R , et al. miRNAs as key players in the management of cutaneous melanoma [J]. *Cells* , 2020 , 9( 2 ) : 415. DOI: 10.3390/cells9020415.
- [45] 夏利 , 杨林洪 , 许丽 , 等. 微小 RNA-481b-5p 对皮肤黑素瘤细胞株增殖和侵袭的作用及机制研究 [J]. *中华皮肤科杂志* , 2022 , 55( 7 ) : 588-595. DOI: 10.35541/cjd.20210595.

( 收稿日期: 2023 - 04 - 13 )