

microRNA 在鼻咽癌中的作用及其研究进展

王盛¹, 李银丹², 杨金姬²

武警特色医学中心 1.耳鼻咽喉科; 2.救援医学研究所, 天津 300162

摘要:鼻咽癌是一种发生于鼻咽黏膜的上皮性恶性肿瘤,多数患者伴有潜伏性 EB 病毒感染,在亚洲人群中较为常见。在鼻咽癌中,微小 RNA(microRNA, miRNA) 同时具有抑癌基因和致癌基因的功能,miRNA 通过调控参与多种细胞过程和通路的特异靶基因,在鼻咽癌的发病机制中发挥重要作用。miRNAs 的失调与鼻咽癌患者预后和临床结果有关,miRNA 及其靶基因可作为治疗靶点改善鼻咽癌对放疗和化疗的敏感性。因此,了解 miRNA 的重要特征与其在鼻咽癌诊断、预后评估及治疗中的应用具有重要的临床价值。

关键词:鼻咽癌;微小 RNA;EB 病毒;生物标志物

中图分类号:R739.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)05-0125-07

引用格式:王盛,李银丹,杨金姬. microRNA 在鼻咽癌中的作用及其研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(5):125-131. WANG Sheng, LI Yindan, YANG Jinji. The role of microRNA in nasopharyngeal carcinoma and its research progress[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(5):125-131.

The role of microRNA in nasopharyngeal carcinoma and its research progress

WANG Sheng¹, LI Yindan², YANG Jinji²

1. Department of Otorhinolaryngology; 2. Institute of Rescue Medicine, Featured Medical Center of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma is a type of cancer that affects the mucous membrane in the nasopharynx. It is often associated with latent Epstein-Barr virus infection and is most common in the Asian population. In this type of cancer, microRNA (miRNA) plays a crucial role as both a tumor suppressor and an oncogene. By regulating specific target genes involved in various cellular processes and pathways, miRNA contributes to the development of nasopharyngeal carcinoma, and miRNA disorder is also related to patient prognosis and clinical outcome. Targeting miRNAs and their associated genes can be used as a therapeutic approach to enhance the sensitivity of nasopharyngeal carcinoma to radiotherapy and chemotherapy. Therefore, understanding the characteristics of miRNA and its application in the diagnosis, prognosis evaluation, and treatment of nasopharyngeal carcinoma is of great clinical importance.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; MicroRNA; EB virus; Biomarker

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽上皮的恶性肿瘤,具有明显的地区和种族差异^[1]。早期鼻咽癌对放射治疗较为敏感,其5年总生存率高达78%~100%,但鼻咽癌早期无明显症状,许多患者诊断时即为晚期,晚期鼻咽癌患者的生存率较早期降低,5年总生存率仅为26%^[2]。因此,早期诊断和筛查在提高鼻咽癌治疗的成功率以及改善患者预后中具有重要作用。

鼻咽癌的病因涉及多种因素,包括接触致癌物、感染 EB 病毒以及遗传易感性等^[3]。鼻咽癌发生发展的分子机制复杂,目前尚未完全阐明。微

小 RNA(microRNA, miRNA)是一类小的非编码 RNA,可通过调控细胞增殖、分化、代谢、应激反应和凋亡等多种生物过程中的靶基因从而发挥重要作用^[4]。研究表明^[5]miRNA 的失调是鼻咽癌的重要标志之一,miRNA 有潜力成为早期发现、诊断、分期、进展、预后和治疗反应的标志物。此外,EB 病毒编码的 miRNA 及鼻咽癌肿瘤细胞 miRNA 的失调均可能在鼻咽癌的发生发展中发挥作用,并提供新的治疗靶点。因此,深入了解 miRNA 的特征及其在鼻咽癌诊断、预后评估及治疗中的应用,对于临床实践具有重要意义。

1 抑癌 miRNA 在鼻咽癌中的相关研究

miRNA 对基因表达的调控具有多样性,是肿瘤发生、发展中的一种新的重要调控因子,部分 miRNA 的低表达有利于鼻咽癌细胞的增殖、迁移^[6]。Liang 等^[7]的研究结果显示 has-miR-506 在鼻咽癌中表达水平下降,且能负调控 LIM 同源框基因 2 (LIM-homeobox gene 2, LHX2)。而过表达 miR-506 或沉默 LHX2 后可通过抑制 Wnt1、 β -catenin、Vimentin、TCF4、Twist 表达及促进 E-cadherin 表达,进而抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移、侵袭和淋巴结转移,促进细胞凋亡。以上发现表明 miR-506 可通过下调 LHX2 进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而抑制鼻咽癌的肿瘤生长和转移。因此 miR-506 靶向抑制 LHX2 可作为鼻咽癌的潜在治疗策略。

研究表明^[8], miR-331-3p、miR-495 与 miR-184 的表达水平在鼻咽癌临床标本及细胞中的表达明显降低。其中过表达 miR-331-3p 可通过靶向移植基因 eIF4B 阻断 PI3K-AKT 信号通路,从而抑制鼻咽癌肿瘤细胞的增殖和侵袭,促进细胞凋亡。miR-495 不仅在鼻咽癌中的表达下调,还与鼻咽癌不良预后相关,其过表达可促进其下游靶基因 MET 的表达,抑制鼻咽癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化,促进细胞凋亡。而 miR-495 敲低会增强 c-Myc、Cyclin D1 和 Survivin 的表达,通过靶向 MET 和激活 MET-eIF4g1 轴,加速鼻咽癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[9]。miR-184 在鼻咽癌中的作用也不容忽视,其不仅可通过靶向 CCDN1 而抑制肿瘤进展,还可通过靶向 Notch2 而降低 E-cadherin 蛋白水平、升高 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白水平,从而抑制肿瘤细胞的侵袭能力^[10]。此外,鼻咽癌中瘦素表达的增加与晚期癌症和较差的患者生存有关。瘦素能够在体外和体内环境中促进鼻咽癌细胞的增殖、侵袭和糖酵解,而 miR-874-3p 可抑制瘦素 mRNA 的表达,从而抑制瘦素诱导的鼻咽癌侵袭性表型。因此过表达 miR-874-3p 可抑制鼻咽癌细胞的生长、运动、葡萄糖消耗和乳酸生成,而抑制 miR-874-3p 则具有相反的效果^[11]。这些发现揭示了 miRNA 在鼻咽癌发展中的多面性作用,并为未来的治疗策略提供了新的分子靶点。

Yu 等^[12]探讨了 miR-129-5p 在鼻咽癌淋巴管生成和淋巴结转移中的作用,结果显示 miR-129-5p 可直接与 ZIC2 mRNA 结合并降低其表达,从而通过抑制 Hedgehog 信号通路的活化,有效抑制鼻咽

癌细胞的侵袭、迁移、增殖及淋巴结转移和淋巴管密度。淋巴管密度与 miR-129-5p 表达水平呈负相关,而与 ZIC2 表达呈正相关,表明 miR-129-5p 可通过降低 ZIC2 抑制鼻咽癌淋巴管生成和淋巴结转移。另一项研究发现^[13],人鼻咽癌组织中的 miR-296-5p 水平明显低于邻近正常组织。miR-296-5p 可通过靶向 TGF- β 抑制鼻咽癌细胞的迁移和侵袭能力,从而抑制 EMT 及鼻咽癌患者淋巴结转移。

肿瘤细胞通过有氧糖酵解代谢葡萄糖,在肿瘤形成过程中,miRNAs 可调节这种代谢。Xu 等^[14]研究显示,鼻咽癌细胞系和临床组织中的 miR-9-1 明显高甲基化,这种异常表达可通过靶向抑制编码己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2),进而抑制鼻咽癌细胞的生长和糖酵解代谢。

2 致癌 miRNA 在鼻咽癌中的相关研究

miRNA 具有致癌基因的作用,可抑制抑癌基因的表达。研究显示^[15],EB 病毒编码的 miR-BART2-5p 可抑制 Rho 家族 GTP 酶的表达,从而促进鼻咽癌细胞 ROCK 信号传导、细胞运动和转移行为。miR-141-3p、miR-142-5p 在鼻咽癌组织中表达上调,可促进鼻咽癌增殖和转移,增加肿瘤体积和质量^[16-17]。

miR-214 作为一种重要的鼻咽癌生物标志物,与鼻咽癌生物功能的调节有关,miR-214 可通过直接靶向 PTEN 和 WWOX 诱导鼻咽癌细胞增殖和抑制细胞凋亡^[18]。miR-103 则可通过靶向组织金属蛋白抑制因子-3 及影响 Wnt/ β -catenin 通路而在鼻咽癌进展中发挥促进作用^[19]。研究显示^[20], miR-494-3p 在鼻咽癌标本和鼻咽癌细胞系中普遍上调,miR-494-3p 可通过结合 Sox7 3'-非翻译区的特定位点,在转录后水平负调控 Sox7,另外,合成的 miR-494-3p 模拟物可促进鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭,而合成的 miR-494-3p 抑制剂则可抑制鼻咽癌细胞的迁移和侵袭。miR-629 在鼻咽癌组织中的表达也显著上调,过表达 miR-629 可通过直接作用于靶基因 PDCD4 而显著促进肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭,而低表达 miR-629 可显著抑制肿瘤细胞生长、迁移和侵袭^[21]。此外,miR-346^[22]、miR-17-5p^[23]、miR-192^[24]可分别通过靶向 BRMS1、p21、RB1 促进鼻咽癌细胞增殖及鼻咽癌细胞迁移、侵袭的能力。因此,miR-214、miR-494-3p、miR-629、miR-346、miR-17-5p、miR-192 均有望成为鼻咽癌潜在的新治疗靶点。

3 miRNAs 作为鼻咽癌诊断标志物的相关研究

血液检测、影像学检查及肿瘤生物标志物分析是目前早期诊断鼻咽癌的重要手段,而稳定表达的一些 miRNA 也可作为诊断鼻咽癌的标志物。

EB 病毒感染和 EB 病毒编码的 miRNA 与鼻咽癌的发生有关,且 EB 病毒 miRNA 在鼻咽癌免疫逃避、增殖、凋亡、侵袭和转移中起着至关重要的作用,因此 EB 病毒衍生的 miRNA 在 EB 病毒阳性鼻咽癌中具有重要潜在诊断价值,如 EB 病毒-miRNA BART3 和 BAR5 可靶向 p53、TGF- β 和 Wnt 信号通路中的基因,调节鼻咽癌细胞凋亡和转化,因此 EB 病毒-miRNA 如 BART3 和 BAR5 有望作为鼻咽癌诊断和治疗的生物标志物^[25]。研究显示^[26],EB 病毒相关的 miR-BART7-3p 和 miR-BART13-3p 的血浆水平也可以作为鼻咽癌的诊断,血浆 EB 病毒 DNA、miR-BART7-3p 及 miR-BART13-3p 诊断鼻咽癌的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUC)分别为 0.926、0.964、0.973,均具有较高的阳性和阴性预测值,三者结合的诊断灵敏度高达 97.5%、特异性高达 99.6%,比单一生物标志物具有更好的诊断效果。

Liu 等^[27]探讨了血浆其他 miRNA 在鼻咽癌诊断和预后中的价值,通过选取 21 个 miRNAs 并比较其在鼻咽癌患者和对照组血浆中的表达水平。结果显示,5 种 miRNA 对鼻咽癌具有诊断潜力,miR-16、miR-21、miR-24、miR-155 在鼻咽癌患者中水平升高,miR-378 水平降低,且血浆 miRNA 表达水平与鼻咽癌进展呈负相关,5 种 miRNA 联合诊断鼻咽癌的敏感性为 87.7%、特异性为 82.0%。因此,上述血浆 miRNA 是鼻咽癌诊断的一个有用的生物标志物,具有检测简单、有效、无创等优势,且多种血浆 miRNA 联合检测可提高鼻咽癌诊断的敏感性和特异性。此外,鼻咽癌患者血浆中 miR-548q、miR-940 表达上调,miR-548q 和 miR-940 联合诊断鼻咽癌患者也具有相对较高的灵敏度和特异性,其 AUC 为 0.972、敏感性为 0.94、特异性为 0.925,因此,miR-548q 和 miR-940 联合也有望作为诊断鼻咽癌患者的生物标志物^[28]。

miRNA 不仅存在于全血、血浆、血清等血液中,也以稳定的细胞外形式存在于人唾液中。Wu 等^[29]首次将唾液 miRNA 作为鼻咽癌检测的潜在生物标志物进行了研究,通过对 22 例新诊断鼻咽癌患者和 25 例健康对照者的唾液样本进行分析并选择

12 个显著下调的 miRNA,研究发现唾液来源的 12 个下调 miRNA (miR-937-5p、miR-650、miR-3612、miR-4478、miR-4259、miR-3714、miR-4730、miR-1203、miR-30b-3p、miR-1321、miR-1202、miR-575) 可将鼻咽癌患者与健康对照者区分开来,且准确性非常高(AUC 为 0.999,敏感性为 100.00%,特异性为 96.00%)。此外,如果只选择下调最明显的 6 个 miRNA 进行分析,其准确度仍然很高(AUC = 0.941、灵敏度 = 95.45%、特异性 = 80.00%),该研究表明唾液 miRNA 可作为鼻咽癌检测的生物标志物。

4 miRNA 评估鼻咽癌预后的相关研究

肿瘤细胞可将 miRNA 释放到循环、血清和血浆,而从人体体液(包括全血、血浆、血清、唾液等)中提取的 miRNA 具有可预测性及稳定型,因此 miRNA 可作为鼻咽癌预后的生物标志物。

EB 病毒编码的 miRNA bar8 -3p 在鼻咽癌中表达显著上调,且高表达的 miRNA bar8 -3p 是总生存期、远端无转移生存期和局部无复发生存期的独立不良预后指标^[30],因此血浆 miRNA bar8 -3p 可能是检测鼻咽癌预后的生物标志物。有研究分析^[31]miR-3650 表达与鼻咽癌临床病理特征及生存率的关系,结果显示 miR-3650 在鼻咽癌组织中的表达明显高于癌旁非肿瘤组织,且 miR-3650 是鼻咽癌患者总生存期和无进展生存期的独立风险预测因子,miR-3650 高表达患者的 5 年总生存期和 5 年无进展生存期显著低于 miR-3650 低表达患者,表明 miR-3650 可能是鼻咽癌患者潜在的新型预后生物标志物和治疗靶点。Zhu 等^[32]的研究显示 miR-34c 和 miR-410-3p 是鼻咽癌患者独立的预后生物标志物,miR-34c 和 miR-410-3p 表达水平较低的患者淋巴结状态阳性比例较高,5 年无病生存期和 5 年总生存期较差。

此外,miR-42、miR-19a-3p 也与鼻咽癌患者预后相关。miR-429 水平与鼻咽癌患者临床分期、T 分期、N 分期、不同病理分期有关,miR-429 表达水平低的鼻咽癌患者预后较差^[33-34]。而 miR-19a-3p 水平与鼻咽癌患者 N 分型及临床分期相关,miR-19a-3p 高表达的鼻咽癌患者预后较差,且 miR-19a-3p 水平高是影响鼻咽癌预后的独立危险因素^[35]。但目前 miR-42、miR-19a-3p 在鼻咽癌中的具体作用机制仍然不确定。

5 miRNA 影响鼻咽癌化疗的相关研究

顺铂是联合化疗中最常用的含铂抗癌药物之

一,但顺铂化疗易产生耐药。因此,研究顺铂治疗鼻咽癌的耐药机制、提高顺铂化疗敏感性是鼻咽癌患者化疗研究的重要内容。近年来,越来越多的研究表明 miRNA 是包括化疗耐药性在内的多种生物过程的新的关键调控因子。研究显示^[36],鼻咽癌细胞中 miR-302c-5p、miR-1278 的表达均显著降低,其中 miR-302c-5p 通过与 HSP90AA1 结合可抑制鼻咽癌对顺铂耐药及肿瘤干细胞的特性,而 miR-1278 的降低则与较差的总生存期和较差的顺铂化疗反应密切相关,但过表达 miR-1278 可显著提高鼻咽癌细胞对顺铂化疗的敏感性,并减少自噬。进一步的机制研究显示,miR-1278 通过作用于靶基因 ATG2B,促进 ATG2B 过表达逆转了 miR-1278 诱导的自噬抑制和顺铂耐药。因此,miR-302c-5p、miR-1278 可能在鼻咽癌治疗中发挥新的治疗靶点作用^[37]。此外,Li 等^[38]研究显示顺铂化疗耐药患者和顺铂化疗最后一个周期患者的血清外泌体 miR-106a-5p 水平显著高于非耐药患者和顺铂化疗第一个周期的患者,此外,外泌体 miR-106a-5p 可通过靶向 ARNT2,进一步激活 AKT 磷酸化,从而促进鼻咽癌细胞的增殖能力,从而促进鼻咽癌细胞增殖,减少凋亡,进而调控肿瘤发生,因此 miR-106a-5p 可能是鼻咽癌顺铂化疗耐药的重要介质,且外泌体 miR-106a-5p 有望成为鼻咽癌患者的诊断生物标志物和药物靶点。

5-氟尿嘧啶联合顺铂是鼻咽癌患者同期放化疗常用的化疗方法,因此,5-氟尿嘧啶的耐药也会严重影响患者的化疗疗效。研究显示^[39],miR-299 在鼻咽癌肿瘤细胞中的表达降低,但 miR-299 过表达可通过鼻咽癌肿瘤中促进 Bax、抑制 Bcl-2 以及激活 Caspases 3、Caspases 9 而促使肿瘤细胞凋亡,miR-299 还可通过靶向抑制血管内皮生长因子 A 的表达而抑制肿瘤细胞的增殖,同时可促进鼻咽癌细胞对 5-氟尿嘧啶的化疗敏感性,导致鼻咽癌细胞侵袭能力下降。

紫杉醇联合化疗可用于晚期鼻咽癌的治疗。然而,由于获得性紫杉醇耐药性的发展,治疗经常失败。Peng 等^[40]研究显示 miR-1204 在紫杉醇耐药的鼻咽癌肿瘤细胞中显著下调,而恢复 miR-1204 在鼻咽癌肿瘤细胞中的表达后可使体外抗紫杉醇的肿瘤细胞对紫杉醇重新敏感,该研究结果表明在体内恢复 miR-1204 可显著抑制肿瘤生长,同时也为开发逆转鼻咽癌紫杉醇耐药的靶向基因治疗提供了重要基础。

6 miRNAs 影响鼻咽癌放疗的相关研究

鼻咽癌的恶性程度和放疗抵抗与肿瘤进展、不

良预后相关。外泌体是治疗肿瘤的方法之一,有研究显示^[41]富含 miR-34c 的外泌体可减弱鼻咽癌的侵袭、迁移、增殖和上皮间质转化,同时显著增加放疗诱导的鼻咽癌细胞凋亡。以上结果表明,作为鼻咽癌的抑瘤因子,miR-34c 不仅可抑制肿瘤的恶性生物学行为,还可抑制肿瘤的放疗耐受。而通过外泌体将 miR-34c 外源性递送至鼻咽癌后可显著抑制肿瘤进展并提高放疗疗效。此外,富含 miR-197-3p 的外泌体 EXO-miR-197-3p 可通过抑制 AKT/mTOR 磷酸化激活和热休克 70-kDa 蛋白 5 介导的自噬,从而抑制鼻咽癌进展和放疗抵抗,结果同样表明 EXO-miR-197-3p 有望作为鼻咽癌有效的治疗剂及放疗增敏剂^[42]。因此,放疗联合外泌体可能是治疗放疗抵抗性鼻咽癌的有效方法,但外泌体在鼻咽癌临床治疗中的潜在作用还有待进一步探讨。

研究显示^[43],鼻咽癌患者 miR-BART6-5p 水平升高,且与鼻咽癌 T 分期、临床分期密切相关,是鼻咽癌的预后因素,当进行有效放疗后患者的 miR-BART6-5p 表达水平下调。进一步的研究显示在放疗后的裸鼠中注射 miR-BART6-5p 抑制剂可上调 Dicer1 的表达,抑制鼻咽癌细胞的增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡。因此,EB 病毒-miR-BART6-5p 可能通过靶向 Dicer1 促进鼻咽癌细胞增殖转移来抑制细胞凋亡^[43]。hsa-miR-9-5p 对鼻咽癌放疗敏感性也有影响,研究显示^[44],hsa-miR-9-5p 通过靶向 HK2 显著抑制放疗后肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡,表明 hsa-miR-9-5p 通过靶向 HK2 可显著提高鼻咽癌的放射敏感性。

正常细胞的恶性转化是由遗传和表观遗传变化驱动的,主要表现为 miRNA 水平和 DNA 甲基化状态的变化。miR-613 对多种肿瘤具有抑制作用,在鼻咽癌中,miR-613 上调可通过抑制 DNMT3B、降低 TIMP3 甲基化、增加 TIMP3 蛋白水平,从而抑制下游 STAT1/FOXO1 通路,增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性,最终促进肿瘤细胞凋亡^[45]。

7 小结

随着人们对鼻咽癌发病机制和危险因素认识的不断加强以及人群筛查、诊断技术、个体化综合放疗的不断提高,鼻咽癌患者的生存率逐渐上升、发病率逐渐下降,但由于缺乏对鼻咽癌早期症状的认识和对鼻咽癌转移的有效治疗方法,鼻咽癌仍然是较难发现和治疗的肿瘤之一,目前仍迫切需要对鼻咽癌转移的调控网络和分子机制有更深入地了解。miRNA 作为一类新的基因调控因子,参与鼻咽癌的

发生发展。一些在鼻咽癌患者中表达上调的 miRNA 可能与鼻咽癌的发生发展相关,而敲除该 miRNA 则具有一定的治疗作用。而另一些 miRNA 对鼻咽癌具有抑制作用,可促进肿瘤细胞凋亡、增强对放化疗的敏感性,其特异性的高表达也与患者的预后良好具有相关性。进一步探索 EB 病毒编码的 miRNA 和细胞异常表达的 miRNA 在鼻咽癌发生发展中的作用以及相关的调控网络,可能会发现新的靶向治疗靶点,从而更有利于改善鼻咽癌的疗效与预后。尽管 miRNA 具有许多潜在的应用价值,但在临床应用之前仍需要大规模的临床研究进行验证。

参考文献:

[1] Huang HG, Yao YY, Deng XY, et al. Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: current status and prospects (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(2): 97. doi: 10.3892/ijco.2023.5545

[2] Howlett J, Hamilton S, Ye A, et al. Treatment and outcomes of nasopharyngeal carcinoma in a unique non-endemic population [J]. *Oral Oncol*, 2021, 114: 105182. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105182

[3] Yuan L, Li SB, Chen QY, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1513-1527. doi:10.1038/s41418-022-00939-8

[4] Guo FF, Chen DY, Zong ZY, et al. Comprehensive analysis of aberrantly expressed circRNAs, mRNAs and lncRNAs in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(2): e24836. doi: 10.1002/jcla.24836

[5] Thakur A, Kumar M. Integration of human and viral miRNAs in epstein-barr virus-associated tumors and implications for drug repurposing [J]. *OMICS*, 2023, 27(3): 93-108. doi:10.1089/omi.2023.0005

[6] 涂巧铃,李玉凤,彭军. 鼻咽癌中抗 PD-L1/PD-1 治疗及非编码 RNA 调控研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(5): 135-141. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.214

TU Qiaoling, LI Yufeng, PENG Jun. Advances in anti-PD-L1/PD-1 therapy and non-coding RNA regulation in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 135-141. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.214

[7] Liang TS, Zheng YJ, Wang J, et al. MicroRNA-506 inhibits tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through the inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating LHX2 [J]. *J Exp Clin*

Cancer Res, 2019, 38(1): 97. doi:10.1186/s13046-019-1023-4

[8] Zhang XF, Zheng RN, Jiang LJ, et al. MiR-331-3p inhibits proliferation and promotes apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting elf4B-PI3K-AKT pathway [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033819892251. doi:10.1177/1533033819892251

[9] Zhao YJ, Li C, Zhang Y, et al. CircTMTTC1 contributes to nasopharyngeal carcinoma progression through targeting miR-495-MET-eIF4G1 translational regulation axis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 250. doi:10.1038/s41419-022-04686-z

[10] Zhu HM, Jiang XS, Li HZ, et al. MiR-184 inhibits tumor invasion, migration and metastasis in nasopharyngeal carcinoma by targeting Notch2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1564-1576. doi: 10.1159/000493459

[11] Luo SD, Tsai HT, Hwang CF, et al. Aberrant miR-874-3p/leptin/EGFR/c-Myc signaling contributes to nasopharyngeal carcinoma pathogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 215. doi:10.1186/s13046-022-02415-0

[12] Yu D, Han GH, Zhao X, et al. MicroRNA-129-5p suppresses nasopharyngeal carcinoma lymphangiogenesis and lymph node metastasis by targeting ZIC2 [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(2): 249-261. doi:10.1007/s13402-019-00485-5

[13] Chen MH, Chen C, Luo HQ, et al. MicroRNA-296-5p inhibits cell metastasis and invasion in nasopharyngeal carcinoma by reversing transforming growth factor- β -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25(1): 49. doi:10.1186/s11658-020-00240-x

[14] Xu QL, Luo Z, Zhang B, et al. Methylation-associated silencing of miR-9-1 promotes nasopharyngeal carcinoma progression and glycolysis via HK2 [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(10): 4127-4138. doi:10.1111/cas.15103

[15] Jiang C, Li L, Xiang YQ, et al. Epstein-barr virus miRNA BART2-5p promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing RND3 [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1957-1969. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0334

[16] Li MY, Huang HP, Cheng FW, et al. MiR-141-3p promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by targeting NME1 [J]. *Adv Med Sci*, 2020, 65(2): 252-258. doi:10.1016/j.advms.2020.03.005

[17] Huang SJ, Ma G, Wang RF, et al. MicroRNA-142-5p promotes the proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2023, 42(8): 657-670. doi:10.1080/15257770.

- 2023.2182887
- [18] Han JB, Huang ML, Li F, et al. MiR-214 mediates cell proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma through targeting both WWOX and PTEN [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(8): 615-625. doi:10.1089/cbr.2019.2978
- [19] Zhao YG, Gu X, Wang YP. MicroRNA-103 promotes nasopharyngeal carcinoma through targeting TIMP-3 and the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(3): E75-E82. doi:10.1002/lary.28045
- [20] He HP, Liao XH, Yang QM, et al. MicroRNA-494-3p promotes cell growth, migration, and invasion of nasopharyngeal carcinoma by targeting Sox7 [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818809993. doi:10.1177/1533033818809993
- [21] Zheng YQ, Bai YF, Yang S, et al. MicroRNA-629 promotes proliferation, invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma through targeting PDCD4 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 207-216. doi:10.26355/eurrev_201901_16766
- [22] Yan HL, Li L, Li SJ, et al. MiR-346 promotes migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting BRMS1 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(12): 602-607. doi:10.1002/jbt.21827
- [23] Chen C, Lu ZH, Yang J, et al. MiR-17-5p promotes cancer cell proliferation and tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma by targeting p21 [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(12): 3489-3499. doi:10.1002/cam4.863
- [24] Huang QL, Hou S, Zhu XQ, et al. MicroRNA-192 promotes the development of nasopharyngeal carcinoma through targeting RB1 and activating PI3K/AKT pathway [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 29. doi:10.1186/s12957-020-1798-y
- [25] Wan XX, Yi H, Qu JQ, et al. Integrated analysis of the differential cellular and EBV miRNA expression profiles in microdissected nasopharyngeal carcinoma and non-cancerous nasopharyngeal tissues [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2585-2601. doi:10.3892/or.2015.4237
- [26] Lu TZ, Guo QJ, Lin KY, et al. Circulating Epstein-Barr virus microRNAs BART7-3p and BART13-3p as novel biomarkers in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(5): 1711-1723. doi:10.1111/cas.14381
- [27] Liu X, Luo HN, Tian WD, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma microRNA deregulation in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(12): 1133-1142. doi:10.4161/cbt.26170
- [28] Zhuo XL, Zhou W, Li DR, et al. Plasma microRNA expression signature involving miR-548q, miR-630 and miR-940 as biomarkers for nasopharyngeal carcinoma detection [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(4): 579-587. doi:10.3233/CBM-181852
- [29] Wu LR, Zheng KX, Yan C, et al. Genome-wide study of salivary microRNAs as potential noninvasive biomarkers for detection of nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 843. doi:10.1186/s12885-019-6037-y
- [30] Lin C, Lin KY, Zhang B, et al. Plasma Epstein-Barr virus microRNA BART8-3p as a diagnostic and prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncologist*, 2022, 27(4): e340-e349. doi:10.1093/oncolo/oyac024
- [31] Ruan Q, Yang XZ, Zhu L, et al. High miR-3650 expression in nasopharyngeal carcinoma and its clinical prognostic values [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 224: 153506. doi:10.1016/j.prp.2021.153506
- [32] Zhu L, Ni ZG, Liang K, et al. The mechanism of miR-410-3p and miR-34c in nasopharyngeal carcinoma development and progression [J]. *Cell Mol Biol*, 2021, 67(2): 114-120. doi:10.14715/cmb/2021.67.2.17
- [33] Zhang T, Tang Y, Jin Y, et al. Downregulation of miRNA-429 and upregulation of SOX2 were unfavorable to the prognosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(16): 8402-8407. doi:10.26355/eurrev_202008_22637
- [34] 王中卫, 杨林, 郭亚, 等. 鼻咽癌患者 miR-429、miR-200c 表达与预后关系分析 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(3): 81-86. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.016
- WANG Zhongwei, YANG Lin, GUO Ya, et al. Analysis of the relationship between miR-429 and miR-200c expression and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(3): 81-86. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.016
- [35] Zhong JH, Zhong JJ, Shi YN, et al. Prognostic potentials of miRNA-19a-3p and PDCD5 in nasopharynx carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21): 11114-11119. doi:10.26355/eurrev_202011_23598
- [36] Zhou XQ, Zheng L, Zeng CY, et al. MiR-302c-5p affects the stemness and cisplatin resistance of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating HSP90AA1 [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2023, 34(1): 135-143. doi:10.1097/CAD.0000000000001392
- [37] Zhao YY, Wang PH, Wu QW. MiR-1278 sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to cisplatin and suppresses autophagy via targeting ATG2B [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 53: 101597. doi:10.1016/j.mcp.2020.101597
- [38] Li JX, Hu CQ, Chao H, et al. Exosomal transfer of miR-106a-5p contributes to cisplatin resistance and tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cell*

- Mol Med, 2021, 25 (19): 9183-9198. doi: 10.1111/jcmm.16801
- [39] Chen J, Lu FK, Hu CM. MicroRNA-299 targets VEGFA and inhibits the growth, chemosensitivity and invasion of human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J BUON*, 2019, 24(5): 2049-2055
- [40] Peng XW, Cao PG, Li JJ, et al. MiR-1204 sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to paclitaxel both in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2): 261-267. doi:10.1080/15384047.2014.1001287
- [41] Wan FZ, Chen KH, Sun YC, et al. Exosomes overexpressing miR-34c inhibit malignant behavior and reverse the radioresistance of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2020, 18 (1): 12. doi: 10.1186/s12967-019-02203-z
- [42] Jiang JH, Tang Q, Gong JE, et al. Radiosensitizer EXO-miR-197-3p inhibits nasopharyngeal carcinoma progression and radioresistance by regulating the AKT/mTOR axis and HSPA5-mediated autophagy [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (5): 1878-1895. doi:10.7150/ijbs.69934
- [43] Tang J, Liu ZY, Tang Y, et al. Effects of Dicer1 targeted by EBV-miR-BART6-5p on biological properties and radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40 (6): 977-993. doi: 10.1177/0960327120979020
- [44] Zhan SQ, Ni BL. Hsa-miR-9-5p down-regulates HK2 and confers radiosensitivity to nasopharyngeal carcinoma [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 1533033821997822. doi:10.1177/1533033821997822
- [45] Deng LQ, Yin Q, Liu SY, et al. MicroRNA-613 enhances nasopharyngeal carcinoma cell radiosensitivity via the DNA methyltransferase 3B/Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3/signal transducer and activator of transcription-1/forkhead box O-1 axis [J]. *Dis Markers*, 2022; 5699275. doi:10.1155/2022/5699275

(编辑:李纬)

(上接第 124 页)

- [47] Kang K, Chen SH, Wang DP, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress improves chronic ischemic hippocampal damage associated with suppression of IRE1 α /TRAF2/ASK1/JNK-dependent apoptosis [J]. *Inflammation*, 2024, 47 (4): 1479-1490. doi: 10.1007/s10753-024-01989-5
- [48] CHAN J. *The Gut Inner Ear Axis: on the road to discovery* [D]. Auckland: University of Auckland, 2021
- [49] Hwang JH, Hsu CJ, Yu WH, et al. Diet-induced obesity exacerbates auditory degeneration via hypoxia, inflammation, and apoptosis signaling pathways in CD/1 mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60730. doi:10.1371/journal.pone.0060730
- [50] Han Q, Yeung SC, Ip MSM, et al. Dysregulation of cardiac lipid parameters in high-fat high-cholesterol diet-induced rat model [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 255. doi:10.1186/s12944-018-0905-3

(编辑:李纬)