

[26] 张 静,黄守国,夏 鹰. CeRNA 网络介导恶性肿瘤表型调控的机制研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(9):544 – 548.

[27] Mukherjee S, Biswas D, Epari S, et al. Comprehensive proteomic analysis reveals distinct functional modules associated with skull base and supratentorial meningiomas and perturbations in collagen pathway components[J]. J Proteomics, 2021, 246:104303.

[28] Song LR, Li D, Weng JC, et al. MicroRNA-195 functions as a tumor suppressor by directly targeting fatty acid synthase in malignant meningioma[J]. World Neurosurg, 2020, 136:e355 – e364.

[29] Fu R, Qin P, Zou X, et al. A comprehensive characterization of monoal-

lelic expression during hematopoiesis and leukemogenesis via single-cell RNA-sequencing[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:702897.

[30] Li M, Zhao H. Bioinformatics analysis of the expression and clinical significance of the NUP210 gene in acute myeloid leukaemia[J]. Hematology, 2022, 27(1):456 – 462.

[收稿日期 2022 – 05 – 12][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

吴维全,叶石才. 核孔蛋白210 与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(4):412 – 416.

新进展综述

miR-4516 在恶性肿瘤中的研究进展

殷 舞(综述), 钟晓刚(审校)

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委科研课题(编号:Z20170310)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院病理科(殷 舞),结直肠外科(钟晓刚)

作者简介: 殷 舞,医学硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤病理诊断。E-mail:yinwu555@163.com

通信作者: 钟晓刚,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:胃肠道肿瘤的诊治。E-mail:zhong_xiaogang@163.com

[摘要] microRNAs(miRNAs)是一组小的非编码RNA,在恶性肿瘤的生物过程中发挥着关键作用。miR-4516是其主要成员之一,在多种肿瘤中异常表达,与肿瘤的侵袭、转移、预后及对化学药物敏感性等密切相关,具有重要的临床研究价值。该文对miR-4516在消化系统肿瘤、胶质母细胞瘤、乳腺癌、视网膜母细胞瘤、甲状腺癌等恶性肿瘤中的研究进展作一综述。

[关键词] miRNAs; miR-4516; 恶性肿瘤

[中图分类号] R 36 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2023)04 – 0416 – 05

doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2023.04.23

Research progress of miR-4516 in malignant tumors YIN Wu, ZHONG Xiao-gang. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] MicroRNAs(miRNAs) are a group of small non-coding RNAs, which play the key roles in the biological process of malignant tumors. MiR-4516, one of the main members of miRNAs, is abnormally expressed in a variety of tumors and is closely related to tumor invasion, metastasis and prognosis, and is sensitive to chemical drugs, which has important clinical research value. This paper reviews the research progress of miR-4516 in digestive system neoplasm, glioblastoma, breast cancer, retinoblastoma and thyroid cancer.

[Key words] MicroRNAs(miRNAs); MicroRNA-4516(miR-4516); Malignant tumors

microRNAs(miRNAs)是一组进化保守的内源性小分子非编码RNA(noncoding RNAs,ncRNAs),长度为19~25个核苷酸^[1],通过碱基互补配对的方式与靶mRNA的3'-UTR结合,最终导致靶基因转录后抑制、降解或沉默^[2],其在肿瘤的发生、进展中起重要作用,充当肿瘤抑制因子或癌基因^[3-4]。microRNA-4516(miR-4516)是miRNAs家族中一员,位于16p13.3上,广泛参与细胞的增殖、凋亡过程,在多种肿瘤中都有异常表达^[5-10],可通过对不同靶基因的调节,影响肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡以及对化学药物的敏感

性^[11]。本文对 miR-4516 在不同类型的恶性肿瘤发生、发展中的作用及可能机制进行综述,为后续研究提供借鉴。

1 miR-4516 与消化系统肿瘤

1.1 miR-4516 与结直肠癌 结直肠癌是常见的恶性肿瘤。随着分子生物技术的发展,与结直肠癌相关的 miRNAs 相继被发现,miRNAs 可通过多种途径影响结直肠癌的发生、发展以及对治疗的敏感性^[12-13]。Jin 等^[5]采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测结直肠癌患者、结直肠良性肿瘤患者以及健康人血清中 miR-4516 的表达水平,发现其在健康人中表达最高,在结直肠癌患者中表达最低;进而检测结直肠癌患者手术前后血清中 miR-4516 的表达,结果发现术前组 miR-4516 表达较低,术后组 miR-4516 表达上调;临床病理特征及预后分析显示 miR-4516 的低表达与结直肠癌的 TNM 分期、浸润程度、淋巴结转移及远处转移显著相关,而 miR-4516 的高表达则可显著提高患者的总生存率。提示 miR-4516 是结直肠癌进展的抑癌基因,具有诊断价值,低 miR-4516 可作为结直肠癌预后的独立危险因素。

1.2 miR-4516 与胰腺癌 胰腺癌的发病率逐年上升,是发达国家癌症死亡的主要原因之一^[14]。尽管在手术、化疗和放疗方面取得了很大进展,但由于诊断较晚,治疗效果仍然很差^[15-17]。因此,确定新的诊断标志物以期在早期发现对患者至关重要。Aita 等^[18]使用含 2 549 个 miRNAs 的微阵列对 15 例早期胰腺癌患者及 4 例无肿瘤胃炎患者血清进行检测,结果发现 76 个差异表达的 miRNAs,其中包括 miR-4516。在后续独立的胰腺癌患者验证队列中,研究者证实其在胰腺癌患者血清中表达增加,且该 miRNA 也是生存的独立预测因子,与预后及肿瘤分期相关。此外,基于 miRTarBase 的靶标预测分析显示它可通过 Wnt 通路及 p53 通路参与癌症进展和传播。然而,Chen 等^[19]却得出不一样的结果,研究采用实时荧光定量核酸扩增检测系统(qPCR)检测了 10 对胰腺癌组织及癌旁组织以及 4 株胰腺癌细胞系及 1 株对照细胞系内 miR-4516 的表达,结果发现在癌组织和肿瘤细胞系中 miR-4516 均呈低表达,后续在以 miR-4516 表达最低的 2 株细胞系为基础的体外实验中进一步发现 miR-4516 过表达可抑制胰腺异种移植肿瘤的体内生长。正齿同源盒 1(orthodenticle homeobox 1, OTX1)是一种调节大脑和感觉器官发育的转录因子,在胰腺癌中高表达,促进肿瘤演进。miR-4516 通过与其 3'-UTR 结合来负调节 OTX1 表达,从而抑制胰腺癌细胞的生

长、迁移、侵袭和凋亡,表明 miR-4516/OTX1 轴可能是胰腺癌患者基于 miRNAs 治疗的新靶点。两个研究结果的差异可能与选择研究对象不同有关,前者以胰腺癌患者及无肿瘤患者为研究主体,后者以胰腺癌患者自身组织及肿瘤细胞系为研究对象。两个研究的病例数量较少也是产生差异的可能原因。

1.3 miR-4516 与胃癌 胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。晚期胃癌治疗主要是细胞毒性化学疗法^[20],但胃癌细胞的抵抗力往往导致化疗失败,这是影响胃癌患者长期生存的关键问题,提高胃癌疗效的有效途径是探索胃癌耐药机制,寻找逆转胃癌耐药的分子标志物^[21]。Liu 等^[11]采用 miRNAs 微阵列及实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)对胃癌细胞系及对 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药胃癌细胞系进行检测,发现 miR-4516 在胃癌耐药细胞系中明显高表达。后续将 miR-4516 的抑制剂分别转染两种细胞系,发现 miR-4516 抑制剂能有效降低胃癌细胞增殖并增强耐药细胞系对 5-FU 的敏感性。ING4 是人肺腺癌细胞中多西紫醇敏感性的指标,其表达上调能增强胃癌细胞的化学敏感性。序贯验证实验表明,胃癌耐药细胞系中 miR-4516 通过抑制 ING4 表达,引起肿瘤的多药耐药。因此,miR-4516 可能是化疗耐药胃癌的潜在治疗靶点。

1.4 miR-4516 与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 我国是全球 HCC 新发病例和死亡病例最多的国家,HCC 患者约占全球 HCC 患者总数的 50%^[14]。虽然 HCC 的治疗手段越来越多样化,但其疗效仍不乐观,复发率高、预后较差^[22]。因此,进一步研究其发生发展的分子机制,识别新的生物标志物和分子靶点,探索新的靶向治疗方法十分重要。王福花等^[23]采用 Qiagen miRNA PCR Array 芯片筛查肝癌、肝硬化患者和正常人差异表达的血清 miRNAs,结果发现 miR-4516 在 HCC 患者血清中高表达,且与肿瘤分化相关。已有研究证实,长链非编码 RNA(lncRNA)可通过与 miRNAs 竞争性结合来促进肝癌细胞生长、迁移和侵袭。Li 等^[24]采用 lncRNA 阵列鉴定出了一种名为长应诱导非编码转录本 5(LSINCT5)的新型 lncRNA,其在 HCC 标本及细胞系中均高表达。体外实验表明,LSINCT5 可促进 HCC 细胞系的迁移和活力,体内异种移植小鼠模型也证实了 LSINCT5 的致癌作用,研究者进一步通过 RNA 免疫沉淀及转染实验证实 LSINCT5 通过与 miR-4516 的结合,降低 miR-4516 表达,导致 STAT3/BclL 表达增加及细胞凋亡减弱,从而增强肝癌细胞的增殖和转移。Wei 等^[25]鉴定出了

一种与肝癌进展和血管生成密切相关的 lncRNA——PAARH,其在肝癌细胞质内与 miR-4516 结合,减轻了 miRNA 对 HOTTIP(致癌 lncRNA)的抑制作用,进而促进肝癌细胞的迁移和侵袭。Li 等^[9]发现在肝癌组织中另一高表达的 lncRNA——LINC00520。体外实验显示 LINC00520 过表达可促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭,而下调 LINC00520 则相反。进一步的研究表明,LINC00520 作为竞争性内源性 RNA(ceRNA)对抗 miR-4516,从而增加肝癌中 SRY 相关的高迁移率组框 5(SOX5)的表达,导致肿瘤的进展。可见,miR-4516 在 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭等方面都发挥了重要作用,提示其可望成为 HCC 生物治疗新靶点。

1.5 miR-4516 与食管癌 食管癌是我国常见的恶性肿瘤,由于其早期症状隐匿,发现时分期较晚,5 年生存率不到 20%,复发也是导致食管癌患者死亡的主要原因^[26]。为找到敏感而特异的食管癌标志物,丁元杰等^[27]采用 AgilentTM 高通量 miRNAs 微阵列芯片检测 52 例早癌筛查中食管鳞癌患者及 52 名健康人。结果表明,相较于健康人群,食管鳞癌患者血清中 miR-4516 表达明显增高,可能与肿瘤的发生、发展相关,其作用机制有待进一步研究。

2 miR-4516 与胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM)

胶质瘤是成人常见的原发性脑肿瘤,GBM 是其中恶性程度最高的一型,即使采用手术切除联合化疗、放疗等综合治疗,预后仍很差^[28]。GBM 的发生、发展涉及的因素复杂,基因表达异常与其发生及进展密切相关^[29]。兰展等^[30]采用 qRT-PCR 检测 89 例手术切除 GBM 组织及 35 例其他原因切除的非肿瘤脑组织中 miR-4516 的表达,发现 GBM 组织 miR-4516 表达水平明显升高,进一步生存曲线分析显示 miR-4516 高表达组 2 年累积生存率明显低于低表达组,提示患者预后不良。Cui 等^[6]通过 Nanostring v3 miRNA 测定法对 268 例 GBM 肿瘤组织及 7 个细胞系进行检测,结果发现 miR-4516 在 GBM 肿瘤组织及各细胞系中均过表达,生存曲线分析显示 miR-4516 表达量与 GBM 患者总生存期呈负相关。进一步研究显示 miR-4516 过表达在体外和体内均显著增强了 GBM 细胞的增殖和侵袭,其对肿瘤的促进功能通过靶向蛋白酪氨酸磷酸酶(非受体 14 型),进而介导 Hippo/YAP 信号通路来实现。Sebastian 等^[31]通过体外实验进一步指出,放疗可能影响 GBM 组织中 miR-4516 相关的耐药信号通路,提示 miR-4516 与 GBM 的放疗效果有关。以上研究表明,miR-4516 在 GBM 的演进中起了癌基因

的作用,可能成为 GBM 治疗新靶标。

3 miR-4516 与乳腺癌

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,并且病死率与发病率的比例达到 15%^[32]。临床上,根据激素受体(hormone receptor,HR)和 HER-2 的表达及肿瘤细胞增殖情况,将乳腺癌细分为 5 种亚型:luminal A 型、luminal B 型(HER-2 阳性)、luminal B 型(HER-2 阴性)、HER-2 过表达型、三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)^[33]。由于乳腺癌有着较高的异质性,在生物学中有多种变化,加大了治疗难度,对乳腺癌诊治的研究仍在持续进行中。Wang 和 Xu^[34]采用 qRT-PCR 检测 31 例乳腺癌患者癌组织及癌旁正常乳腺组织中 miR-4516 的表达量,结果发现其在乳腺癌样本中的表达明显低于相邻的健康样本,后续基于乳腺癌细胞系的体外实验中,又发现在乳腺癌细胞中高表达的致癌 lncRNA PART1 可以直接与 miR-4516 结合,从而降低 miR-4516 的表达,促进乳腺癌的发展。另一些研究者在乳腺癌相关的间质细胞中也发现了同样的现象。Kim 等^[7]通过 miRNAs 微阵列芯片对从乳腺浸润性导管癌中分离的癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast,CAF)衍生外泌体进行检测,发现其中 miR-4516 表达量明显降低。后续体外转染实验发现 miR-4516 过表达能抑制乳腺癌细胞,特别是 TNBC 细胞的增殖,表明 CAF 衍生外泌体中 miR-4516 的丢失与 TNBC 进展相关。Zhang 等^[35]研究发现在管腔 B 型乳腺癌(HER-2 阴性)患者中,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)前患者外周血中 miR-4516 水平较低,而 NAC 期间,在不同标准中 miR-4516 都有一致性上调。由此可见,miR-4516 在乳腺癌中充当了肿瘤抑制因子,提示 miR-4516 可用作乳腺癌,特别是 TNBC 的抗癌靶点,并可作为乳腺癌 NAC 反应的早期标志物。

4 miR-4516 与视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)

RB 是儿童常见的眼内恶性肿瘤,多发于 3 岁以下儿童,严重威胁患儿的视功能和生命健康^[36]。RB 早期难以被发现,多数患儿确诊时已发展为晚期,因此,深入研究 RB 生长的相关机制,早期诊断及治疗是降低患儿病死率的关键^[37]。李萍等^[38]研究发现在 RB 组织及细胞系中均有 miR-4516 的过表达;体外实验中,下调 miR-4516 的表达能明显抑制 RB 细胞的增殖,促进其凋亡。Hao 等^[8]同样发现在 RB 肿瘤中 miR-4516 的高表达,并在经静脉化疗的 RB 患者血清中发现 miR-4516 表达下调,进一步实验显示 miR-4516

是通过 PTEN/Akt 通路,抑制肿瘤细胞凋亡,促进 RB 的生长。这些结果均显示,miR-4516 可能是 RB 新的肿瘤标志物以及潜在生物学靶标。

5 miR-4516 与甲状腺癌 (thyroid cancer, TC)

TC 是我国最常见的内分泌系统和头颈部恶性肿瘤^[39],来源于甲状腺滤泡上皮,以甲状腺乳头状癌最常见,细针穿刺细胞学是首选的确诊方式。虽然大部分甲状腺乳头状癌具有相对惰性的特征,但仍需行甲状腺腺叶切除或全切手术^[40]。甲状腺乳头状癌有近 10 种亚型,特别是滤泡变异型又分为包膜型(伴或不伴包膜/血管浸润)和浸润型,它们具有不同的临床行为;无包膜浸润的滤泡变异型类似于良性病变,它们被重新分类为“具有乳头状癌核特征的非浸润性滤泡型甲状腺肿瘤 (NIFTPs)”^[41],较少需要积极治疗,所以将它们区分出来尤为重要。但由于 NIFTPs 具有甲状腺乳头状癌的核特征,即使通过细胞学检查也很难将其区分,是临床诊断的难点。Borrelli 等^[10]用含 798 个 miRNAs 微阵列芯片对 NIFTPs、甲状腺滤泡腺瘤及浸润性滤泡型甲状腺乳头状癌组织进行检测,结果发现 miR-4516 在三种肿瘤中表达均有差异,特别在区分甲状腺乳头状癌是否具有浸润性时更有意义,提示 miR-4516 是浸润性甲状腺乳头状癌诊断的新的生物标志物。间变性 TC 是较严重的 TC 亚型,对标准治疗反应差。Mio 等^[42]研究发现在间变性 TC 组织中 miR-4516 的表达量较正常甲状腺组织更低,当使用抗肿瘤药物 JQ1 治疗后,miR-4516 的表达量回升,提示 miR-4516 可作为 TC 治疗反应的标志物。

6 结语

综上所述,miR-4516 在多种肿瘤中存在表达失调,可以通过与靶基因的 3'-UTR 结合,或者被竞争性内源 RNA 吸附,通过 STAT3/BclxL、Hippo/YAP、PTEN/Akt 等信号通路,影响肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡以及对化学药物的敏感性,进而影响患者的总生存及预后。miR-4516 还具有诊断、预后及对放化疗敏感性的预测价值。但目前对 miR-4516 在不同肿瘤类型中的具体作用机制仍缺乏深入的认识,对于其在肿瘤早期诊断、复发监测以及靶向治疗等方面仍需深入研究。

参考文献

- [1] Zaheer U, Faheem M, Qadri I, et al. Expression profile of microRNA: an emerging hallmark of cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2019,25(6): 642–653.
- [2] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020,16(14):2628–2647.

- [3] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(5):5451–5465.
- [4] 杨萌萌,陈红跃,武红园. miR-221/222 与肿瘤发生发展关系的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2020,13(3):313–317.
- [5] Jin XH,Lu S,Wang AF. Expression and clinical significance of miR-4516 and miR-21-5p in serum of patients with colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020,20(1):241.
- [6] Cui T, Bell EH, McElroy J, et al. miR-4516 predicts poor prognosis and functions as a novel oncogene via targeting PTPN14 in human glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2019,38(16):2923–2936.
- [7] Kim JE, Kim BG, Jang Y, et al. The stromal loss of miR-4516 promotes the FOSL1-dependent proliferation and malignancy of triple negative breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020,469:256–265.
- [8] Hao B, Shi A, Li X, et al. miR-4516 inhibits the apoptosis of RB tumor cells by targeting the PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Exp Eye Res*, 2020,200:108224.
- [9] Li Q, Wang W, Yang T, et al. LINC00520 up-regulates SOX5 to promote cell proliferation and invasion by miR-4516 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Biol Chem*, 2022,403(7):665–678.
- [10] Borrelli N, Denaro M, Ugolini C, et al. miRNA expression profiling of ‘noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features’ compared with adenomas and infiltrative follicular variants of papillary thyroid carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2017,30(1):39–51.
- [11] Liu JB, Chen D, Liu HX, et al. A microRNA-4516 inhibitor sensitizes chemo-resistant gastric cancer cells to chemotherapy by upregulating ING4[J]. *RSC Adv*, 2018,8(66):37795–37803.
- [12] 黄永塔,莫祥兰. miRNA 与肿瘤转移调控机制的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2020,13(1):94–98.
- [13] Gungormez C, Gumushan Aktas H, Dilsiz N, et al. Novel miRNAs as potential biomarkers in stage II colon cancer: microarray analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2019,46(4):4175–4183.
- [14] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209–249.
- [15] Hu JX, Zhao CF, Chen WB, et al. Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend, and risk factors[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(27):4298–4321.
- [16] Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919875568.
- [17] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1):10–27.
- [18] Aita A, Millino C, Sperti C, et al. Serum miRNA profiling for early PDAC diagnosis and prognosis: a retrospective study[J]. *Biomedicines*, 2021,9(7):845.
- [19] Chen S, Xu M, Zhao J, et al. MicroRNA-4516 suppresses pancreatic cancer development via negatively regulating orthodenticle homeobox 1[J]. *Int J Biol Sci*, 2020,16(12):2159–2169.

- [20] Patel TH, Cecchini M. Targeted therapies in advanced gastric cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020,21(9):70.
- [21] Liu Y, Ao X, Wang Y, et al. Long non-coding RNA in gastric cancer: mechanisms and clinical implications for drug resistance[J]. *Front Oncol*, 2022,12:841411.
- [22] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021,10(4):320–329.
- [23] 王福花,王春艳,郭向云,等. 肝癌患者血清 miRNA-4516 的表达及其临床意义和靶基因的预测[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021,29(2):86–89.
- [24] Li O, Li Z, Tang Q, et al. Long stress induced non-coding transcripts 5(LSINCT5) promotes hepatocellular carcinoma progression through interaction with high-mobility group AT-hook 2 and miR-4516[J]. *Med Sci Monit*, 2018,24:8510–8523.
- [25] Wei H, Xu Z, Chen L, et al. Long non-coding RNA PAARH promotes hepatocellular carcinoma progression and angiogenesis via upregulating HOTTIP and activating HIF-1 α /VEGF signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(2):102.
- [26] Kelly RJ. Emerging multimodality approaches to treat localized esophageal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019,17(8):1009–1014.
- [27] 丁元杰,马 箐,郭旭东,等. 食管鳞癌患者血清差异表达 miRNAs 的筛选[J]. *山东医药*,2018,58(15):1–4.
- [28] Wang L, Liang B, Li Y, et al. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment—a systematic review[J]. *Chin Neurosurg J*, 2019,5:2.
- [29] Zheng J, Zhou Z, Qiu Y, et al. A prognostic ferroptosis-related lncRNAs signature associated with immune landscape and radiotherapy response in glioma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:675555.
- [30] 兰 展,仇 洪,冯 磊,等. 人脑胶质母细胞瘤 miR-4516 表达与病人预后的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*,2022,27(2):107–109.
- [31] Sebastian E, Cui T, Bell EH, et al. Characterization of a novel mir-4516-PTPN14 therapeutic resistance pathway induced by radiation treatment in glioblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2020,108(3):e572.
- [32] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2021,397(10286):1750–1769.
- [33] 李健斌,江泽飞. 2019 年 CSCO BC 指南更新要点解读[J]. *中国肿瘤外科杂志*,2019,11(3):155–160.
- [34] Wang Z, Xu R. lncRNA PART1 promotes breast cancer cell progression by directly targeting miR-4516[J]. *Cancer Manag Res*, 2020,12:7753–7760.
- [35] Zhang Z, Zhang H, Li C, et al. Circulating microRNAs as indicators in the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in luminal B breast cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2021,12(24):3396–3406.
- [36] Chou JF, Ford JS, Kleinerman RA, et al. General cancer screening practices among adult survivors of retinoblastoma: results from the retinoblastoma survivor study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021,68(4):e28873.
- [37] Zhou Z, Jiang H, Xia J, et al. Comparison of the therapeutic effects of lobaplatin and carboplatin on retinoblastoma in vitro and in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2020,57(3):697–706.
- [38] 李 萍,卢跃兵,孙 爽,等. MicroRNA-4516、MicroRNA-198 在视网膜母细胞瘤 Y79 细胞中的表达及其意义[J]. *眼科新进展*, 2022,42(3):200–204.
- [39] Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2021,41(10):1037–1048.
- [40] Huang J, Harris EJ, Lorch JH. Treatment of aggressive thyroid cancer[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019,12(4):943–950.
- [41] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. *Endocr Pathol*, 2022,33(1):27–63.
- [42] Mio C, Conzatti K, Baldan F, et al. BET bromodomain inhibitor JQ1 modulates microRNA expression in thyroid cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2018,39(2):582–588.

[收稿日期 2022-12-11][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

殷 舞,钟晓刚. miR-4516 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2023,16(4):416–420.