

微小 RNA-150-5p 抑制鼻咽癌细胞恶性增殖及增强放疗敏感性的作用研究

白芸芸¹, 陈福权², 乔彦明¹

(1. 陕西省榆林市中医医院 耳鼻喉科, 陕西 榆林, 719000;

2. 空军军医大学西京医院 耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安, 710000)

摘要: **目的** 探讨微小 RNA-150-5p(miR-150-5p)在鼻咽癌组织中的表达水平及其对癌细胞增殖和放疗敏感性的影响。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测鼻咽癌组织和鼻咽癌细胞中 miR-150-5p 的表达水平。常规培养鼻咽癌细胞 CNE2 进行 miR-150-5p mimic 转染,分为对照组(NC 组)和 miR-150-5p 过表达组(miR-150-5p mimic 组)。采用 MTT 实验检测各组 CNE2 细胞的增殖能力;采用流式细胞仪检测各组 CNE2 细胞的凋亡情况;采用 Western blot 检测各组细胞中磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(pPI3K)、磷酸化蛋白激酶 B(pAKT)和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(pmTOR)的表达。**结果** miR-150-5p 在鼻咽癌组织中的表达水平为(0.74 ± 0.39), 低于癌旁组织中的(1.44 ± 0.54), 差异有统计学意义($t = 8.140, P < 0.001$)。转染 48 h 后, miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞中 miR-150-5p 的表达水平为(6.31 ± 1.20), 高于 NC 组中的(1.00 ± 0.08), 差异有统计学意义($t = 7.647, P < 0.001$)。MTT 实验结果显示, 在 24、48、72 h 时, miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞增殖能力均低于 NC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0 Gy 放射线照射后, miR-150-5p mimic 组细胞增殖率低于 NC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。采用 2 Gy 射线剂量照射 CNE2 细胞后, 与 NC 组相比, miR-150-5p mimic 组细胞凋亡率增加, CNE2 细胞中 pPI3K、pAKT 和 pmTOR 蛋白表达均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 鼻咽癌细胞中 miR-150-5p 表达下调。过表达 miR-150-5p 抑制鼻咽癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 同时可有效增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性; 其可能是通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥作用, miR-150-5p 可能是增强鼻咽癌放疗敏感性药物的作用靶点。

关键词: 鼻咽癌; 微小 RNA-150-5p; 增殖; 放疗; 磷脂酰肌醇 3-激酶; 蛋白激酶 B; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

中图分类号: R 739.6; R 815 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)05-076-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20222993

Roles of microRNA-150-5p in inhibiting malignant proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells and enhancing radiosensitivity

BAI Yunyun¹, CHEN Fuquan², QIAO Yanming¹

(1. Department of Otorhinolaryngology, Yulin City Hospital of Traditional Chinese Medicine in Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi, 719000; 2. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000)

Abstract: Objective To explore the expression level of microRNA-150-5p (miR-150-5p) in nasopharyngeal carcinoma tissue and its effects on proliferation of cancer cells and radiosensitivity. **Methods** Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression level of miR-150-5p in nasopharyngeal carcinoma tissues and nasopharyngeal carcinoma cells. Nasopharyngeal carcinoma cells CNE2 were routinely cultured and transfected with miR-150-5p mimic, and were divided into control group (NC group) and miR-150-5p overexpression group (miR-150-5p mimic group). The proliferation ability of CNE2 cells in each group was detected by MTT assay; the apoptosis of CNE2 cells in each group was detected by flow cytometry; the Western blot was used to detect the expressions of phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase (pPI3K), phosphorylated protein kinase B (pAKT) and phosphorylated mammalian target of rapamycin (pmTOR) protein in cells in each group. **Results** The expression level of miR-150-5p in nasopharyngeal carcinoma tissue was (0.74 ± 0.39), which was significantly lower than (1.44 ± 0.54) in paracancerous

tissue ($t = 8.140$, $P < 0.001$). After transfection with 48 hours, the expression level of miR-150-5p in CNE2 cells in the miR-150-5p mimic group was (6.31 ± 1.20), which was significantly higher than (1.00 ± 0.08) in the NC group ($t = 7.647$, $P < 0.001$). The result of MTT experiment showed that the proliferation ability of CNE2 cells at 24, 48 and 72 hours in the miR-150-5p mimic group was significantly lower than that in the NC group ($P < 0.05$). After radiation with 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 and 16.0 Gy, the cell proliferation rates of the miR-150-5p mimic group were significantly lower than those of the NC group ($P < 0.05$). After radiation of CNE2 cells with 2 Gy, the apoptosis rate of cells in the miR-150-5p mimic group increased significantly when compared to that in the NC group, while the expression levels of pPI3K, pAKT and pmTOR protein in CNE2 cells decreased significantly when compared to that in the NC group ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-150-5p in nasopharyngeal carcinoma cells is down-regulated. Overexpression of miR-150-5p can inhibit the proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells, promote cell apoptosis, and effectively enhance the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells; its role may be played by regulating the PI3K/AKT/mTOR signal pathway, and miR-150-5p may be the target of drugs to enhance the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; microRNA-150-5p; proliferation; radiotherapy; phosphatidylinositol 3-kinase; protein kinase B; mammalian target of rapamycin protein

鼻咽癌是最常见的头颈部鳞状细胞癌,根据国际癌症研究机构的数据^[1]显示,2018年约有13万例鼻咽癌新发病例。鼻咽癌具有明显的地域性,70%以上的病例发生在东亚和东南亚,在中国则是华南地区的鼻咽癌发病率较高^[2]。鼻咽癌与 Epstein-Barr 病毒感染、遗传和环境因素密切相关,但其具体的发病机制尚未明确^[3]。研究^[4]显示,辐射抵抗是鼻咽癌患者局部复发和远处转移的主要原因,深入研究鼻咽癌辐射抵抗的分子机制,通过相关靶点减轻鼻咽癌患者放疗抵抗具有重要的意义。微小 RNA(miRNA)在鼻咽癌辐射抵抗中发挥着一定的作用^[5]。miR-150-5p 是肿瘤相关 miRNA,其在非小细胞肺癌中表达上调,可促进细胞增殖和迁移,抑制细胞凋亡,发挥促癌作用^[6],但在结直肠癌和乳腺癌等恶性肿瘤中,miR-150-5p 却发挥着抑癌作用^[7-8]。相关研究^[9]显示,miR-150-5p 在鼻咽癌患者血清中表达下调,且对鼻咽癌有一定的诊断价值。本研究探讨 miR-150-5p 与鼻咽癌恶性增殖以及放疗敏感性的关系,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床标本

选取榆林市中医医院 2018 年 1 月—2020 年 6 月收治的 60 例鼻咽癌患者为研究对象,收集患者手术或穿刺术获得的癌组织及其癌旁组织(距

癌组织 < 3 cm)。纳入标准:① 经病理证实患有鼻咽癌鳞状细胞癌者;② 初次行放射治疗或其他方式的抗肿瘤治疗者;③ 所有患者签署了知情同意书。排除标准:① 合并其他恶性肿瘤者;② 相关临床资料不全者。本研究获得伦理委员会批准。

1.2 主要试剂材料

Trizol 试剂购自北京百奥莱博科技有限公司;氯仿、异丙醇、无水乙醇化学试剂购自东莞市乔科化学有限公司;Bestar 1st Strand cDNA 合成试剂盒购自上海 DBI[®] Bioscience 公司;QuantiNova SYBR Green PCR 试剂盒购自德国 QIAGEN 公司;鼻咽癌细胞 CNE2 购自中国科学院细胞库;miR-150-5p 和内参 U6 引物由上海生工生物工程有限公司合成;miR-150-5p mimic 购自武汉言行科技有限公司;lip2000 试剂购自美国 Invitrogen 公司;MTT 试剂购自北京艾然生物科技有限公司;细胞周期、细胞凋亡检测试剂盒和 BCA 蛋白浓度检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;RIPA 蛋白裂解液购自北京索莱宝试剂公司;PVDF 膜购自美国 Promega 公司;磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(pPI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、磷酸化蛋白激酶 B(pAKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(pmTOR)和 GAPDH 抗体购自美国 proteintech 公司;超敏 ECL 发光液

购自中国大连 Meilunbio® 飞克特试剂公司。

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR)

Trizol 试剂裂解鼻咽癌和癌旁组织, 震荡、混匀、裂解后加入氯仿, 混匀后于低温下离心 30 min, 吸取上层上清液。加入异丙醇试剂, 混匀后于低温下高速离心 30 min。无水乙醇洗涤 2 次后获得 RNA。加入无 RNA 酶的水溶解 RNA, 检测 RNA 浓度。采用试剂盒进行逆转录, 配制反应液: RNA 1 μg , Random Primer 1 μL , 无 RNA 酶的水补至 13 μL , 混匀后 65 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 5 min, 再加入 5 \times RT Buffer 4 μL , dNTP Mixture 2 μL , Bestar MMLV Reverse Transcriptase 0.5 μL , RNase Inhibitor 0.5 μL , 总体积 20 μL , 混匀后放入 PCR 仪中, 设置逆转录反应条件: 30 $^{\circ}\text{C}$ 下 10 min, 42 $^{\circ}\text{C}$ 下 20 min, 99 $^{\circ}\text{C}$ 下 5 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 5 min。以逆转录获得的 cDNA 1 μL 作为模板, 按照 PCR 试剂盒说明书配制反应体系: 2 \times QuantiNava SYBR Green PCR Master Mix 10 μL , QN ROX Reference Dye 2 μL , 上下游引物各 1 μL 和无 RNA 酶的水补足 20 μL 。扩增条件为 PCR 预变性 95 $^{\circ}\text{C}$ 下 2 min, 变性 95 $^{\circ}\text{C}$ 下 5 s, 退火延伸 60 $^{\circ}\text{C}$ 下 10 s, 其中变性、退火延伸共 40 个循环, 终延伸 72 $^{\circ}\text{C}$ 下 10 min。以 U6 为内参, 按照 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 公式计算细胞中 miR-150-5p 的相对表达量。miR-150-5p 引物序列: F 为 5'-TGCGGTCTCCCAACCCTTG-3', R 为 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'。U6 引物序列: F 为 5'-TGCGGGTCTCGCTTCGGCAGC-3', R 为 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'。

1.4 细胞培养和细胞转染

鼻咽癌细胞 CNE2 复苏后立即重悬至含有 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基中, 并放置在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的全湿度培养箱中培养。取生长状态较好的 CNE2 细胞, PBS 洗涤 2 次, 胰酶消化收集细胞, 采用血球计数板计数细胞, 以每孔 1×10^5 个细胞接种至 6 孔板中, 分为 NC 组和 miR-150-5p mimic 组。按照 lip2000 说明书进行细胞转染, NC 组转染 4 μL lip2000 和 6 μg NC mimic; miR-150-5p mimic 组转染 4 μL lip2000 和 6 μg miR-150-5p mimic。转染 48 h 后采用 qRT-PCR 检测 miR-150-5p mimic 转染效果。

1.5 MTT 实验

各组细胞经 PBS 洗涤 2 次, 胰酶消化收集细胞, 采用血球计数板计数细胞, 以每孔 2 000 个细胞接种至 96 孔板中, 每组包含 6 个平行复孔。在

细胞贴壁 24、48、72 h 时, 每孔细胞加入 20 μL MTT 试剂, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的全湿度培养箱中孵育 4 h。加入 100 μL DMSO, 采用酶标仪在 490 nm 处检测各样品的吸光度值 (OD 值)。

各组细胞经 PBS 洗涤 2 次, 胰酶消化收集细胞, 采用血球计数板计数细胞, 以每孔 2 000 个细胞接种至 96 孔板中, 每组包含 6 个平行复孔。分别采用 0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 和 16.0 Gy 放射线辐射 NC 组和 miR-150-5p mimic 组细胞, 放置在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的全湿度培养箱中孵育 48 h。每孔细胞加入 20 μL MTT 试剂, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 全湿度培养箱中孵育 4 h。加入 100 μL DMSO, 采用酶标仪在 490 nm 处检测各样品的 OD 值。细胞增殖率 = (1 - 相应放射剂量细胞 OD 值 / 无放射剂量细胞 OD 值) \times 100%。

1.6 细胞凋亡实验

该实验步骤均采用 2 Gy 射线辐射 NC 组和 miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞。各组细胞经 PBS 洗涤 2 次, 采用无 EDTA 的胰酶消化收集细胞, 血球计数板计数细胞, 以每孔 5×10^5 个细胞收集至流式细胞管中, 每组包含 3 个平行复孔。PBS 洗涤 3 次后, 加入细胞凋亡检测缓冲液 500 μL 重悬细胞, 加入碘化脒染色液 5 μL 和 Annexin V-FITC 5 μL 混匀后, 于室温下避光放置 30 min。PBS 洗涤 1 次后, 采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.7 Western blot 检测蛋白表达

该实验步骤均采用 2 Gy 射线辐射 NC 组和 miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞。各组细胞经 PBS 洗涤 2 次, 胰酶消化收集细胞, 采用血球计数板计数细胞, 以每孔 1×10^6 个细胞收集至 EP 管中, 每组包含 3 个平行复孔。PBS 洗涤 3 次后, 加入 RIPA 蛋白裂解液, 完全裂解后, 于低温下高速离心 30 min。蛋白裂解液经 BCA 试剂检测获得蛋白浓度。采用 SDS-PAGE 凝胶电泳进行蛋白分离, 湿转 PVDF 膜, 封闭液室温孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次, PI3K、pPI3K、AKT、pAKT、mTOR、pmTOR 和 GAPDH 一抗稀释液 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST 洗涤 3 次, 兔或鼠二抗稀释液室温孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次, ECL 化学发光法显示蛋白。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-150-5p 在鼻咽癌组织中的表达水平

miR-150-5p 在鼻咽癌组织中的表达水平为 (0.74 ± 0.39) ，低于癌旁组织中的 (1.44 ± 0.54) ，差异有统计学意义 $(t = 8.140, P < 0.001)$ 。

2.2 miR-150-5p mimic 转染效果

转染 48 h 后，miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞中 miR-150-5p 的表达水平为 (6.31 ± 1.20) ，高于 NC 组中的 (1.00 ± 0.08) ，差异有统计学意义 $(t = 7.647, P < 0.001)$ 。

2.3 miR-150-5p 抑制鼻咽癌细胞增殖能力

MTT 实验结果显示，在 24、48、72 h 时，miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞增殖能力均低于 NC 组，差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ ，见表 1。

2.4 miR-150-5p 增加鼻咽癌细胞放疗敏感性

经 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 和 16.0 Gy 放射线辐射后，miR-150-5p mimic 组细胞增殖率低于 NC 组，差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ ；与 NC 组相比，miR-150-5p mimic 组细胞的放射敏感性增加，

差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ ，见表 2。细胞存活曲线显示，与 NC 组相比，miR-150-5p mimic 组细胞存活分数降低，表明 miR-150-5p mimic 对鼻咽癌细胞具有放疗增敏作用，见图 1。

表 1 miR-150-5p 对鼻咽癌细胞增殖能力的影响 $(\bar{x} \pm s)$

时点	细胞 OD 值	
	NC 组	miR-150-5p mimic 组
24 h	0.29 ± 0.03	$0.16 \pm 0.07^*$
48 h	0.59 ± 0.08	$0.31 \pm 0.10^*$
72 h	0.94 ± 0.08	$0.42 \pm 0.03^*$

与 NC 组比较，* $P < 0.05$ 。

表 2 miR-150-5p 对鼻咽癌细胞增殖率的影响 $(\bar{x} \pm s) (n = 3)$

放射剂量	细胞增殖率/%	
	NC 组	miR-150-5p mimic 组
0.5 Gy	93.91 ± 4.49	$81.98 \pm 5.55^*$
1.0 Gy	79.55 ± 4.44	$66.14 \pm 4.17^*$
2.0 Gy	60.83 ± 5.78	$41.97 \pm 4.30^*$
4.0 Gy	48.37 ± 6.71	$26.90 \pm 6.65^*$
8.0 Gy	26.80 ± 4.11	$16.64 \pm 3.25^*$
16.0 Gy	16.39 ± 2.61	$7.22 \pm 2.65^*$

与 NC 组比较，* $P < 0.05$ 。

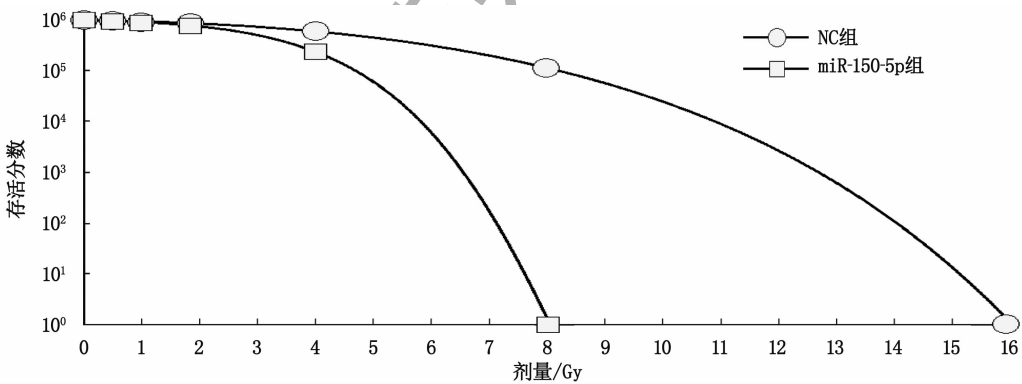


图 1 NC 组与 miR-150-5p mimic 组细胞存活曲线比较

2.5 miR-150-5p 对鼻咽癌细胞凋亡的影响

采用 2 Gy 射线剂量照射 NC 组和 miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞，培养 48 h 后行流式细胞检测显示，NC 组、miR-150-5p mimic 组细胞凋亡率分别为 $(10.54 \pm 0.74)\%$ 、 $(29.58 \pm 5.37)\%$ 。与 NC 组相比，miR-150-5p mimic 组细胞凋亡率较高，差异有统计学意义 $(t = 6.084, P = 0.004)$ ，见图 2。

2.6 miR-150-5p 对鼻咽癌细胞 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响

采用 2 Gy 射线剂量照射 NC 组和 miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞，培养 48 h 后行 Western blot。实验结果显示，与 NC 组相比，miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞中 pPI3K、pAKT 和 pmTOR 蛋白表达

均降低，差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。见图 3。

3 讨论

鼻咽癌具有高度恶性增殖性，发病隐匿，不易被发现，超过 70% 的新诊断鼻咽癌病例已达到晚期，同时 30% ~ 40% 的患者在 4 年内发生远处转移，而且一旦发生转移，其 5 年生存率很低^[1]。鼻咽与颅腔、鼻窦等相邻，其特殊的解剖结构和局部浸润性生长特点使其不适合手术治疗，因此放射治疗是鼻咽癌患者的重要治疗方式，部分患者通过放疗可痊愈，但部分鼻咽癌细胞则对放疗不敏感或产生抵抗，导致治疗失败，同时也是治疗复发的主要原因^[10]。

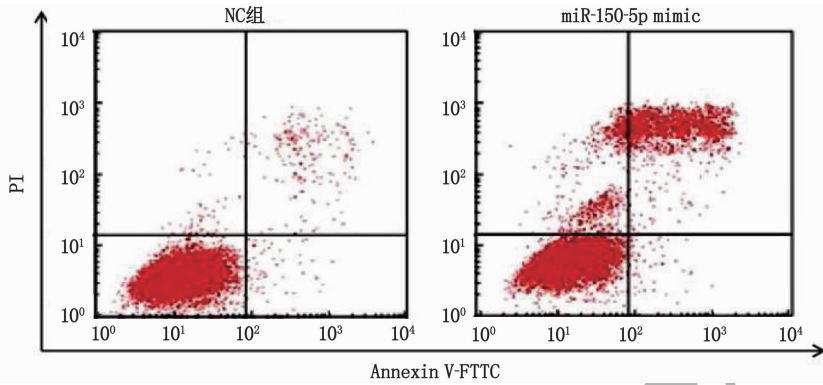


图 2 miR-150-5p 诱导 CNE2 细胞及放射 CNE2 细胞凋亡 (n=3)

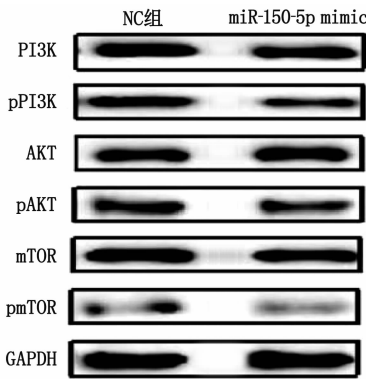


图 3 miR-150-5p 对鼻咽癌细胞 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响 (n=3)

研究^[11]显示, miRNA 是长度约为 22 个核苷酸的短链非编码 RNA 分子,可充当致癌基因或肿瘤抑制因子,随着二代测序技术的发展,新的 miRNA 及其新的生物学功能被逐渐发现,在鼻咽癌中也观察到了异常的 miRNA 表达,这将有助于探索鼻咽癌的潜在发病机制。miR-150-5p 作为众多肿瘤相关 miRNA 的一员,其在不同肿瘤中发挥的作用并不一致, WU Z 等^[6]报道 miR-150-5p 促进非小细胞肺癌恶性进展。在结直肠癌组织中, miR-150-5p 表达降低与患者预后较差密切相关,并在体外和体内抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成^[7]。王恺彬等^[12]研究显示, miR-150-5p 在子宫内膜癌组织中表达降低,且其表达水平与 FIGO 分期、淋巴结转移、脉管浸润以及 3 年累积生存率有关。相关研究^[13]显示, miR-150-5p 在卵巢癌组织中呈异常高表达,且其可促进癌细胞增殖并减少癌细胞凋亡。miRNA 通过直接结合靶基因负向调节基因表达,从而在许多生物过程中发挥重要作用,每个 miRNA 存在成千上百个靶基因,因此在不同的疾病中可能发挥着不同的作用^[14]。本研究结果显示, miR-150-5p 在鼻咽癌组织中显著下调,与 WEN J Y 等^[15]研究结果一致。进一步通过

基础实验发现, miR-150-5p 显著抑制鼻咽癌细胞的增殖能力,且采用 2 Gy 射线剂量照射 NC 组和 miR-150-5p mimic 组 CNE2 细胞后, miR-150-5p mimic 组细胞增殖率降低,凋亡率增加,表明在鼻咽癌进展中 miR-150-5p 充当抑癌因子,且过表达 miR-150-5p 可增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性。锌指 E 盒结合蛋白 1 (ZEB1) 可促进鼻咽癌的侵袭、转移, WANG L J 等^[16]发现 miR-150-5p 可通过调节鼻咽癌细胞中 ZEB1 的表达而参与鼻咽癌的发生、发展。放射治疗作为一种有效且常用的抗肿瘤治疗方法,其通过破坏 DNA 复制、抑制细胞增殖和促进细胞凋亡达到治疗效果^[17]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路是恶性肿瘤中常被激活的信号通路之一,与肿瘤细胞增殖、转移和凋亡密切相关,此外 PI3K/AKT/mTOR 通路还可调节部分恶性肿瘤的放疗敏感性^[18]。在鼻咽癌细胞辐射抵抗中, PI3K/AKT/mTOR 信号轴同样发挥重要作用,王欢等^[19]研究显示,抑制细胞角蛋白 13 可增强 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活性,进而降低鼻咽癌细胞的放疗敏感性。研究^[7]报道, miR-150-5p 通过促进下游 AKT/mTOR 信号通路失活抑制结直肠癌细胞恶性进展,提示 miR-150-5p 可调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活性。本研究采用 Western blot 检测发现,同时在放射线辐射作用下,过表达 miR-150-5p 对鼻咽癌细胞中 pPI3K、pAKT 和 pmTOR 蛋白表达有显著抑制作用,表明 miR-150-5p 可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号轴增强鼻咽癌细胞放疗敏感性。

综上所述, miR-150-5p 在鼻咽癌细胞中表达下调,过表达 miR-150-5p 抑制鼻咽癌细胞增殖,促进细胞凋亡,同时可有效增加鼻咽癌细胞的放疗敏感性,其可能是通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥作用, miR-150-5p 可能是增强鼻咽癌

放疗敏感性药物的作用靶点。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] WEI K R, ZHENG R S, ZHANG S W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 1-8.
- [3] CAMPION N J, ALLY M, JANK B J, *et al.* The molecular March of primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(10): 1757-1774.
- [4] LIU G H, ZENG X J, WU B L, *et al.* RNA-Seq analysis of peripheral blood mononuclear cells reveals unique transcriptional signatures associated with radiotherapy response of nasopharyngeal carcinoma and prognosis of head and neck cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(2): 139-146.
- [5] 田雨桐, 饶珊, 潘青, 等. miRNAs 调控鼻咽癌放疗抵抗的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(4): 385-390, 415.
- [6] WU Z, LI W, LI J, *et al.* Higher expression of miR-150-5p promotes tumorigenesis by suppressing LKB1 in non-small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(11): 153145.
- [7] CHEN X X, XU X N, PAN B, *et al.* MiR-150-5p suppresses tumor progression by targeting VEGFA in colorectal cancer[J]. *Aging*, 2018, 10(11): 3421-3437.
- [8] 李平, 任斌, 李洪利, 等. MiR-150-5p 通过靶向调控 Rab1A 抑制乳腺癌细胞 MDA-231 的上皮-间质转化[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(9): 997-1003.
- [9] LI R K, LU C, YANG W Q, *et al.* A panel of three serum microRNA can be used as potential diagnostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(2): e24194.
- [10] 龚秋月, 骆文龙. 鼻咽癌放疗抵抗研究进展[J]. *重庆医学*, 2021, 50(11): 1958-1961.
- [11] 郭伟茜, 高劲, 花蕾, 等. 基于 miRNA-mRNA 调控网络的鼻咽癌相关分子机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(8): 1205-1212.
- [12] 王恺彬, 郑建军, 王艳君. SMIM22, miR-150-5p 在子宫内膜癌组织中的表达及与预后的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(5): 866-869.
- [13] 蒋小平, 樊华, 严建耀, 等. MiR-150-5p 在卵巢癌中的表达及其生物学功能研究[J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31(4): 335-340.
- [14] HE B X, ZHAO Z Y, CAI Q D, *et al.* miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2628-2647.
- [15] WEN J Y, CHEN G, LI J D, *et al.* Downregulated miR-150-5p in the tissue of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Genet Res*, 2022, 2022: 1-13.
- [16] WANG L J, WANG Y S, ZHAO Y. LncRNA IGBP1-AS1 targets miR-150-5p to increase ZEB1 expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2022, 11(3): 530-537.
- [17] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(3): 167-177.
- [18] XU Z R, HAN X, OU D M, *et al.* Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(2): 575-587.
- [19] 王欢, 万佳, 施明, 等. 细胞角蛋白13通过PTEN抑制PI3K/AKT/mTOR通路增强鼻咽癌HNE1细胞放疗敏感性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 31-36.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第75面)

- [7] 殷德涛, 唐艺峰. 甲状腺滤泡癌的诊断和治疗热点[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2019, 40(3): 339-342, 351.
- [8] YAO F Z, HE R, JIANG Y C, *et al.* LncRNA XIST promotes migration of Wilms' tumor cells through modulation of microRNA-193a-5p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19): 9889-9898.
- [9] LIU J L, YAO L, ZHANG M Y, *et al.* Downregulation of LncRNA-XIST inhibited development of non-small cell lung cancer by activating miR-335/SOD2/ROS signal pathway mediated pyroptotic cell death[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18): 7830-7846.
- [10] 陈超, 张伟丽, 冯长松. LncRNA PCAT19 靶向 miR-143-3p 通过信号通路 PI3K/Akt 对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(8): 1712-1717.
- [11] 方燕, 郑旭旭, 李丽燕. MiR-146b 调控甲状腺乳头状癌细胞生物学行为的机制研究[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2022, 16(1): 58-63.
- [12] 刘培发, 侯文字, 菅雁兵, 等. 甲状腺癌组织中微小 RNA-495-3p、Holliday 交叉识别蛋白表达水平及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(2): 46-51.
- [13] SUN W B, MA M N, YU H M, *et al.* Inhibition of LncRNA X inactivate-specific transcript ameliorates inflammatory pain by suppressing satellite glial cell activation and inflammation by acting as a sponge of miR-146a to inhibit Nav 1. 7[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9888-9898.
- [14] 游进, 张佳, 徐飞, 等. 下调长链非编码 RNAHOXA-AS3 靶向促进微小 RNA-29b 对结肠癌细胞 LOVO 凋亡和奥沙利铂敏感性的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(2): 69-75.
- [15] WU F, LI F, LIN X, *et al.* Exosomes increased angiogenesis in papillary thyroid cancer microenvironment[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(5): 525-538.

(本文编辑: 周娟)