

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.006

miR-155 靶向 PTEN-PI3K/AKT 通路促进鼻咽癌细胞增殖并抑制其凋亡的实验研究 *

蔡勋功¹ 吴 硕² 徐 平¹ 周 彬¹ 王家玉^{3Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院耳鼻喉科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 广州市中山医院耳鼻咽喉科 广东 中山 510000;

3 哈尔滨市第一医院耳鼻咽喉科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究 miR-155 靶向 PTEN-PI3K/AKT 通路促进鼻咽癌细胞增殖并抑制其凋亡的作用机制。**方法:**选取 105 只成年健康 SD 雄性大鼠作为研究对象,将其以随机抽签法等分成观察组、对照组、试验组,每组 35 只。所有大鼠通过诱癌剂二甲硝基嘧啶腺部皮下注射以及促癌剂佛波醇酯皮下注射进行鼻咽癌大鼠模型的建立。观察组大鼠予以 miR-155 抑制剂干预,试验组予以 PI3K 抑制剂干预,对照组不予以任何干预。以实时荧光定量 PCR 法检测 miR-155 相对表达量,采用免疫组化法检测 PTEN、PI3K、P-AKT 表达情况,通过 Western blot 法检测 Bcl-2、Bax、Ezrin 蛋白表达水平。比较三组大鼠上述相关指标水平,并作相关性分析。**结果:**试验组、观察组、对照组大鼠的 miR-155 相对表达量分别为 (34.88 ± 1.32) 、 (29.72 ± 1.23) 、 (35.01 ± 1.34) ,观察组显著低于试验组和对照组,差异明显 ($F=23.105, P=0.000$)。试验组、观察组、对照组大鼠 PTEN 表达率逐渐升高,而 PI3K、P-AKT 表达率逐渐降低(均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:鼻咽癌大鼠 miR-155 相对表达量与 PTEN 表达率呈正相关关系,而与 PI3K、P-AKT 表达率呈负相关关系(均 $P<0.05$)。试验组、观察组、对照组 Bcl-2、Ezrin 蛋白表达水平呈逐渐升高趋势,而 Bax 蛋白表达水平呈逐渐减低趋势,且经单因素方差分析发现:各组间对比差异显著(均 $P<0.05$)。**结论:**miR-155 可能是通过靶向作用于 PTEN-PI3K/AKT 信号通路,继而发挥促进鼻咽癌细胞增殖以及抑制鼻咽癌细胞凋亡的作用。临床工作中可能将其作为鼻咽癌治疗的新靶点。

关键词:鼻咽癌;细胞增殖;细胞凋亡;miR-155;PTEN-PI3K/AKT 通路

中图分类号:R-33;R739.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)19-3634-05

miR-155 Targeting the Pten-pi3kakt Pathway Promotes the Proliferation of Nasopharyngeal Carcinoma Cells and Inhibits Their Apoptosis*

CAI Xun-gong¹, WU Shuo², XU Ping¹, ZHOU Bin¹, WANG Jia-yu^{3Δ}

(1 Department of Otolaryngology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Otolaryngology, Zhongshan Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510000, China;

3 Department of Otolaryngology, the first hospital of Harbin, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate and analyze the mechanism of miR-155 targeting pten-pi3kakt pathway to promote the proliferation and inhibit the apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells. **Methods:** 105 healthy adult SD male rats were selected as research objects, and they were divided into observation group and control group and experimental group by random draw method, with 35 rats in each group. The rat model of nasopharyngeal carcinoma was established by subcutaneous injection of cancer inducer dimethylnitropiperazine in the axils and progenitor phopol. The observation group was given mir-155 inhibitor intervention, the experimental group was given PI3K inhibitor intervention, and the control group was not given any intervention. The relative expressions of mir-155 were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the expressions of PTEN, PI3K and p-akt were detected by immunohistochemistry, and the expression levels of bcl-2, Bax and Ezrin were detected by Western blot. The three groups of rats were compared and the correlation was analyzed. **Results:** The relative expression levels of mir-155 in the experimental group, the observation group and the control group were (34.88 ± 1.32) , (29.72 ± 1.23) and (35.01 ± 1.34) , respectively, which were significantly lower in the observation group than in the experimental group and the control group ($F=23.105, P=0.000$). The expression rate of PTEN in experimental group, observation group and control group increased gradually, while the expression rate of PI3K and p-akt decreased gradually (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the relative expression level of miR-155 in nasopharyngeal carcinoma rats was positively correlated with the expression rate of PTEN, but negatively correlated with the expression rate of PI3K and p-akt (all $P<0.05$). The expression levels of bcl-2 and Ezrin in the experimental group, the observation group and the control group showed a trend of gradual increase, while the expression levels of Bax protein showed a trend of gradual decrease. Moreover, one-way anova showed

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D201068)

作者简介:蔡勋功(1982-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:鼻内窥镜下鼻中隔及鼻窦炎等微创手术

Δ 通讯作者:王家玉(1980-),硕士研究生,主治医师,研究方向:耳鼻咽喉科常见疾病的诊断与治疗, E mail: 13903658854@139.com

(收稿日期:2020-01-28 接受日期:2020-02-24)

that there were significant differences among the groups (all $P < 0.05$). **Conclusion:** MiR-155 may play a role in promoting the proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells and inhibiting the apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting the pten-pi3kakt signaling pathway. It may be a new target in the treatment of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Cell proliferation; Apoptosis; MiR-155; PTEN - PI3KAKT pathways

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R739.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3634-05

前言

鼻咽癌主要是指发生于鼻咽腔顶部以及侧壁的一类恶性肿瘤,患者主要临床表现囊括鼻塞、耳闷堵感、头痛以及听力下降等,对患者的日常生活质量造成了极大的影响^[1]。相关研究数据显示,鼻咽癌属于我国高发恶性肿瘤之一,且发病率在所有耳鼻咽喉恶性肿瘤中位居首位,5年生存率低于50%,已成为严重威胁人类生命健康安全的恶性肿瘤之一^[2]。迄今为止,临床上针对鼻咽癌患者的治疗主要以放疗、化疗为主。然而,上述治疗方式效果并不理想,寻找一种更加安全有效的治疗方式已成为临床医务人员亟待解决的问题之一。miRNA是最早在真核生物中所发现的一类内源性非编码小RNA分子,主要组成部分为21~25个核苷酸,已被证实在生物体的物质代谢、细胞分化、细胞凋亡、细胞周期等一系列生命活动的调节过程中起着至关重要的作用^[3]。目前,临床上已发现多个miRNAs发挥着原癌基因或抑癌基因的作用,囊括miR-145、miR-372、miR-143以及miR-21等,上述miRNAs可通过调控下游靶基因的转录以及翻译,继而参与肿瘤的发生、发展过程^[4]。miR-155是近年来新发现的一种miRNAs,关于其在鼻咽癌发生、发展过程中的具体作用机制尚无相关研究进行报道,具有较高的研究价值。PI3K/AKT信号通路广泛存在细胞中,可通过调节蛋白质合成、细胞能力代谢以及细胞周期等多种途径发挥各项生理功能,参与了细胞的增殖、生长以及分化过程^[5]。张力蛋白同源缺失的染色体(PTEN)基因则可通过对PI3K/AKT信号通路进行负调控,进一步介导细胞增殖以及细胞凋亡过程。目前,临床上已有不少研究报道证实^[6],PTEN基因的失活可能有效降低对PI3K/AKT信号通路的抑制作用,进一步促进了细胞的癌变。鉴于此,本文通过研究miR-155靶向PTEN-PI3KAKT通路促进鼻咽癌细胞增殖并抑制其凋亡的作用机制并予以科学的分析,目的在于明确miR-155异常表达在鼻咽癌发生、发展过程中的具体作用机制,继而为鼻咽癌的治疗提供新的靶点与思路,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取69只成年健康SD雄性大鼠作为研究对象,所有大鼠均为8周龄,体重180~220 g,平均体重(200±20)g。大鼠均购自北京精诚义合科技有限公司,动物许可证号:SYXK(京)2015-0111。以随机抽签法将所有大鼠等分成观察组、对照组、试验组,每组23只。已得到医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

(1)鼻咽癌大鼠模型建立:所有大鼠均进行10 h禁食、禁饮处理,随后予以诱癌剂二甲硝基嘧啶腺部下注射,使用剂量为1.5 mg/kg,1次/3 d,连续注射28次。同时,予以促癌剂佛

波醇酯皮下注射,使用剂量为100 mg/kg。每周称重1次,并适当调整诱癌剂与促癌剂用量。(2)干预方式:观察组大鼠予以miR-155抑制剂干预,试验组予以PI3K抑制剂干预,对照组不以任何干预。(3)miR-155表达水平检测:采用Trizol法提取总RNA,取1 μg的RNA采用Takara反转录试剂盒完成逆转录反应,并合成cDNA。反应产物严格遵从Takara公司的SYBR Green实时荧光定量PCR试剂盒说明书相关标准,于荧光定量仪上完成PCR扩增。其中引物序列如下:miR-155上游引物为5'-GTTGGAGACGACGCAAGAT-3',下游引物为5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。U6上游引物为5'-CTCGCTTCGGC-AGCACA-3',下游引物为5'-AACGCTTCACGAATTTGC-GT-3'。反应条件如下:预变性95℃ 30 s,95℃变性5 s,60℃退火34 s,循环37次。以U6作为miR-155的内参。将目的基因拷贝数和内参拷贝数的比值作为目的基因的相对表达量。RNA提取试剂盒、反转录试剂盒、PCR试剂盒均购自大连Takara公司。(4)采用免疫组织化学法检测两组大鼠鼻咽组织PTEN、PI3K、P-AKT表达情况:所有标本均采用4%的中性甲醛予以固定,行石蜡包埋,作4 μm厚度的连续切片。其中相关单克隆抗体均购自Cell Signaling公司,相关试剂盒以及DAB显色液均购自福州迈新生物技术开发有限公司。具体操作务必以试剂盒说明书进行,并以PBS代替一抗作为阴性对照组。(5)以Western blot法检测Bcl-2、Bax、Ezrin蛋白表达水平:取对数生长期的骨肉瘤细胞,以每孔10⁶个接种在6孔板。培养过夜后按照上述(1)的方法完成分组干预,每组设3个复孔。干预24 h后以PBS重复漂洗3次,以0.25%胰酶消化采集细胞。滴加200 μL的组织裂解液,放置在冰上裂解30 min,于4℃条件下,以12000 r/min离心15 min,获取上清液。调节蛋白浓度并进行热变性,取总量一致的蛋白质实施10%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳结束后转移蛋白到硝酸纤维素膜上,以5%脱脂奶粉进行2 h的封闭处理,加入合适的稀释在5%脱脂奶粉中的一抗,4℃富裕过夜。采用TBST重复3次漂洗,15 min/次,随后加入HRP标记的二抗,于室温下孵育2 h后采用TBST重复3次漂洗,15 min/次。于暗室内以ECL发光液进行发光,压片后曝光盒曝光。图片照相,并借助Quantity One分析软件完成灰度值的分析,并以GAPDH作为内参,将目的蛋白以及内参蛋白灰度值比值作为目的蛋白的相对表达量。

1.3 结果判定

PTEN阳性信号主要定位于细胞核内,PI3K阳性信号主要定位于细胞质内,P-AKT阳性信号主要定位于细胞核内。随机选取每例切片的5个高倍视野,以阳性细胞占比作为评价标准,即:阳性细胞占比<10%即为0分,阳性细胞在11%~50%之间即为1分,阳性细胞在51%~75%之间即为2分,阳性细胞≥75%即为3分。0分为阴性,1~3分为阳性。

1.4 观察指标

比较两组大鼠 miR-155 相对表达量,PTEN、PI3K、P-AKT 表达情况,Bcl-2、Bax、Ezrin 蛋白表达水平。

1.5 统计学方法

数据分析主要是借助 SPSS20.0 软件完成,且以[n(%)]进行计数数据的表示,实施 χ^2 检验。以($\bar{x} \pm s$)进行计量数据的表示,实施 t 检验。鼻咽癌大鼠 miR-155 相对表达量与 PTEN、PI3K、P-AKT 表达率的关系予以 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 说明差异明显。

2 结果

2.1 各组大鼠 miR-155 相对表达量对比

试验组、观察组、对照组大鼠的 miR-155 相对表达量分别

为(34.88 ± 1.32)、(29.72 ± 1.23)、(35.01 ± 1.34),观察组显著低于试验组和对照组,差异明显($F=23.105, P=0.000$),见图 1。

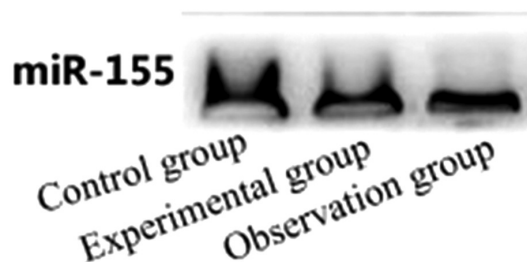


图 1 大鼠 miR-155 相对表达量

Fig.1 Relative expression miR-155 of rats

表 1 三组大鼠 PTEN、PI3K、P-AKT 表达情况对比(例,%)

Table 1 Comparison of PTEN, PI3K, P-AKT expression in three groups(n,%)

Groups	N	PTEN	PI3K	P-AKT
Observation group	35	13(37.14)*	31(88.57)*	27(77.14)*
Control group	35	24(68.57)	20(57.14)	16(45.71)
Experimental group	35	7(20.00)**	34(97.14)**	32(91.43)**
χ^2	-	8.034	7.471	7.006
P	-	0.000	0.001	0.002

注:与对照组相比,* $P < 0.05$;与观察组相比,** $P < 0.05$ 。

Note: compared with control group, * $P < 0.05$; compared with observation group, ** $P < 0.05$.

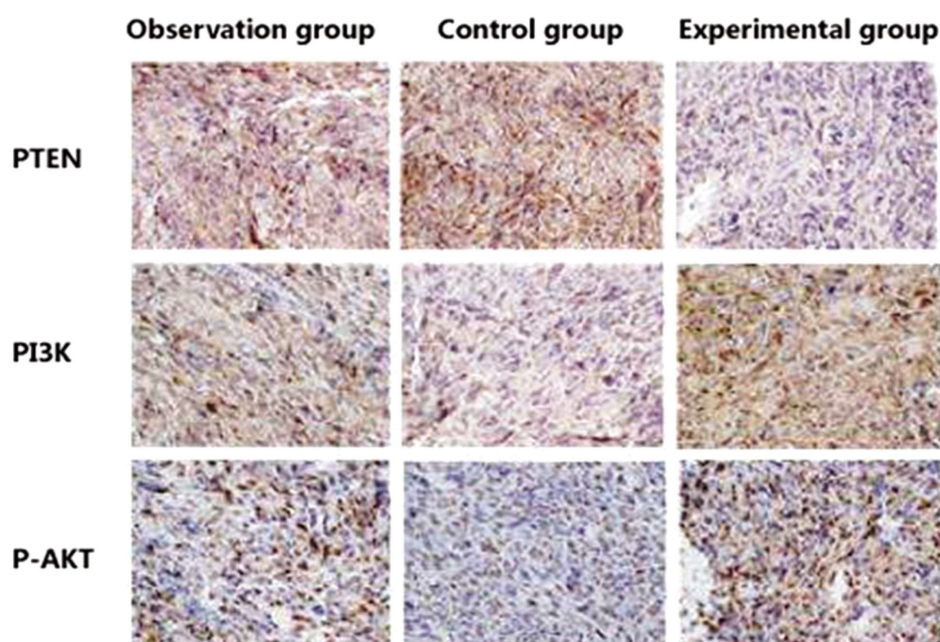


图 2 大鼠 PTEN、PI3K、P-AKT 表达情况

Fig.2 PTEN, PI3K, P-AKT expression condition in rats

2.2 三组大鼠 PTEN、PI3K、P-AKT 表达情况对比

试验组、观察组、对照组大鼠 PTEN 表达率逐渐升高,而 PI3K、P-AKT 表达率逐渐降低(均 $P < 0.05$)。见表 1、图 2。

2.3 鼻咽癌大鼠 miR-155 相对表达量与 PTEN、PI3K、P-AKT 表达率相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:鼻咽癌大鼠 miR-155 相对表

达量与 PTEN 表达率呈正相关关系,而与 PI3K、P-AKT 表达率呈负相关关系(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.4 三组 Bcl-2、Bax、Ezrin 蛋白表达水平对比

试验组、观察组、对照组 Bcl-2、Ezrin 蛋白表达水平呈逐渐升高趋势,而 Bax 蛋白表达水平呈逐渐减低趋势,且经单因素方差分析发现:各组间对比差异显著(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 2 鼻咽癌大鼠 miR-155 相对表达量与 PTEN、PI3K、P-AKT 表达率相关性分析

Table 2 Correlation between miR-155 relative expression and PTEN, PI3K, P-AKT expression in rats with nasopharyngeal carcinoma

Related index	miR-155 relative expression	
	r	P
PTEN	0.612	0.000
PI3K	0.571	0.001
P-AKT	0.554	0.006

表 3 三组 Bcl-2、Bax、Ezrin 蛋白表达水平对比(例, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of Bcl-2, Bax, Ezrin protein expression level in three groups(n, $\bar{x} \pm s$)

Groups	N	Bcl-2	Bax	Ezrin
Observation group	35	0.43 $\pm$ 0.03*	0.10 $\pm$ 0.02*	0.35 $\pm$ 0.02
Control group	35	0.81 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.01	0.70 $\pm$ 0.04
Experimental group	35	0.16 $\pm$ 0.01**	0.19 $\pm$ 0.04**	0.18 $\pm$ 0.02
F		52.401	62.115	72.942
P		0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与观察组相比,** $P<0.05$ 。

Note:compared with control group,* $P<0.05$; compared with observation group,** $P<0.05$.

3 讨论

鼻咽癌多发于中年人群,随着近年来人们生活方式的不断改变以及生活环境的逐渐恶化,该病的发生率正呈逐年升高趋势,且有年轻化趋势^[7,8]。我国的广东、湖南、福建以及广西等地区为鼻咽癌高发区,且鼻咽癌的恶性程度普遍较高,部分患者早期即可出现颈部淋巴结转移,预后不良^[9,10]。目前,不少研究报道证实,鼻咽癌的发病可能与遗传易感性、EB 病毒感染存在密切相关。而随着近年来相关研究的不断深入,越来越多的学者发现 miRNAs 可能和鼻咽癌存在密切相关^[11,12]。其中 miRNAs 主要是指一类广泛存在于动植物体内的非编码小 RNA,可能参与了基因转录后水平的调控过程,通过和其目标 mRNA 分子的 3' 端非编码区互补匹配降解靶 mRNA 或抑制其翻译。另有研究报道显示^[13,14],miRNAs 在多种类型肿瘤中均存在异常表达,且在肿瘤的发展过程中扮演着重要角色。miR-155 属于 miRNAs 家族重要成员之一,国内外已有不少研究报道证实^[15,16],miR-155 过表达于喉癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤中,且在上述肿瘤的发生中发挥着重要作用。然而,miR-155 于鼻咽癌的发生、发展过程中的作用机制尚未完全明确。

本文结果表明,观察组大鼠 miR-155 相对表达量低于试验组与对照组大鼠,差异明显($P<0.05$)。其中刘美媛等人通过研究发现^[17]:鼻咽癌患者存在明显的 miR-155 过低表达,其具有促进鼻咽癌细胞增殖的能力,可能参与了鼻咽癌的发生、发展过程。两项研究高度一致,说明了 miR-155 的过低表达可能通过某种作用介导鼻咽癌的发生、发展。分析原因,我们认为 miR-155 与血管内皮生长因子相关通路存在一定相关性,而后者可通过与其受体相结合,从而促进病毒原癌基因的活化,进一步在 miR-155 的催化下激活 PI3K,而 PI3K 又可影响其下游重要分子靶点 AKT,PI3K 可能通过和 AKT 的 PH 区结合激活 AKT 及其下游磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶,从而引起 AKT 的

Thr308 以及 Ser473 位点磷酸化。最终促使 AKT 自细胞膜转移至细胞间质,并激活其下游靶点,进一步发挥促细胞生存的功能。与此同时,miR-155 主要定位于人染色体 21q21 上,由 B 细胞整合簇基因所编码,可能通过调节肿瘤细胞的生长,细胞凋亡以及细胞周期等途径促进肿瘤的进展^[18,19]。此外,试验组、观察组、对照组大鼠 PTEN 表达率逐渐升高,而 PI3K、P-AKT 表达率逐渐降低(均 $P<0.05$)。(均 $P<0.05$)。这提示了 PTEN、PI3K、P-AKT 的异常表达可能参与了鼻咽癌的发生、发展过程,并在其中起着至关重要的作用。究其原因,我们认为 PTEN 位于人染色体杂合体缺失高发区 10q23.3 上,亦是目前临床上所发现的第一个存在磷酸酶活性的抑癌基因,其在正常细胞中可对磷脂酰肌醇激酶 PI3K 产生拮抗作用,促使其作用的底物去磷酸化,继而降低细胞内的 PIP2 以及 PIP3 含量,从而通过 PI3K/AKT 信号通路起到抑癌作用。PI3K 可能被多种细胞因子锁激活,并通过质膜上产生的第二信使,诱导蛋白激酶 B 的活化,继而参与细胞增殖、分化、生长以及迁移的过程中^[20,21]。AKT 亦可称之为丝氨酸苏氨酸激酶,活化后可形成 p-AKT,继而通过磷酸化激活下游多种酶、转录因子,进一步发挥抗凋亡的作用^[22-24]。由此,可推测 PTEN-PI3K/AKT 通路可能在鼻咽癌的发生、进展过程中扮演者和至关重要的角色。另外,经 Pearson 相关性分析可得:鼻咽癌大鼠 miR-155 相对表达量与 PTEN 表达率呈正相关关系,而与 PI3K、P-AKT 表达率呈负相关关系(均 $P<0.05$)。这提示了 miR-155 的过低表达可能引起 PTEN 表达的下降,同时提高 PI3K、P-AKT 表达,即 miR-155 可能靶向作用于 PTEN-PI3K/AKT 通路,进一步发挥促进鼻咽癌细胞增殖并抑制其凋亡的作用。因此,miR-155 可能成为诊断鼻咽癌的新型肿瘤标志物以及治疗鼻咽癌的新基因靶点^[25-27]。试验组、观察组、对照组 Bcl-2、Ezrin 蛋白表达水平呈逐渐升高趋势,而 Bax 蛋白表达水平呈逐渐减低趋势,且经单因素方差分析发现:各组间对比差异显著(均 $P<0.05$)。其中 Bcl-2 与 Ezrin 均

为促癌基因蛋白,而 Bax 是抑癌基因蛋白之一。这提示了 miR-155 可能通过调控 Bcl-2、Bax、Ezrin 蛋白表达,继而在鼻咽癌的发生、发展过程中起着至关重要的作用^[28-30]。

综上所述,miR-155 可能是通过靶向作用于 PTEN-PI3K/AKT 信号通路,从而发挥促进鼻咽癌细胞增殖以及抑制鼻咽癌细胞凋亡的作用。临床工作中可能将其作为鼻咽癌早期诊断、临床治疗以及预后评估的新靶点。

参考文献(References)

- [1] Liao JF, Zhang Q, Du XJ, et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly docetaxel versus cisplatin in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 40-40
- [2] He SS, Wang Y, Wang CT, et al. A combined marker based on plasma D-dimer and serum albumin levels in patients with nasopharyngeal carcinoma is associated with poor survival outcomes in a retrospective cohort study[J]. *J Cancer*, 2019, 10(16): 3691-3697
- [3] Wang Y, Sun LE. Knockdown of LMP1-induced miR-155 sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to radiotherapy in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3451-3456
- [4] 罗自勉,周丹,周新伏,等.miRNA-155 在急性髓性白血病不同阶段的表达及临床意义[J].*现代肿瘤医学*, 2019, 27(2): 316-318
- [5] 邵倩倩,马莹晔,李慧,等.miR-139-5 p 通过靶向 CXCR4/PI3 K/Akt 信号通路增强鼻咽癌顺铂耐药细胞对顺铂的敏感性[J].*中华解剖与临床杂志*, 2018, 23(2): 149-154
- [6] 张应龙,刘维,江洪,等.紫杉醇对鼻咽癌细胞株 CNE2 的增殖抑制作用及对 PI3K/AKT/p53 信号通路的影响[J].*中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14): 1652-1654
- [7] 余丹,刘霞,范婉琳,等.X 线电离辐射诱导人鼻咽癌 CNE-2 细胞发生上皮-间充质转化及其潜在机制[J].*中国病理生理杂志*, 2018, 34(7): 1250-1255
- [8] Wahyuningsih L, Dwianingsih EK, Risanti ED, et al. Tissue P16 is Associated with Smoking Status among Indonesian Nasopharyngeal Carcinoma Subjects [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20 (7): 2125-2130
- [9] Liu T, Li J, Wu X, et al. Transferrin-targeting redox hyperbranched poly (amido amine)-functionalized graphene oxide for sensitized chemotherapy combined with gene therapy to nasopharyngeal carcinoma[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 744-755
- [10] Zhang W, Zhang Y, Xi S, et al. Upregulation of lncRNA HAGLROS enhances the development of nasopharyngeal carcinoma via modulating miR-100/ATG14 axis-mediated PI3K/AKT/mTOR signals[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3043-3052
- [11] 薛华,赵松颖,王静,等.miR-155 对含 SH2 区域的肌醇 5' 磷酸酶 1 转录后调控在急性髓系白血病发病机制中作用的初步研究 [J].*白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(2): 96-100
- [12] 张琼,张琳,杨臻,等.miR-639 在骨肉瘤组织中的表达及其模拟物转染对人骨肉瘤细胞 U2OS 增殖、迁移、侵袭能力的影响[J].*山东医药*, 2019, 59(3): 1-4
- [13] 陈刚,张敏敏,李玉民,等.MicroRNA-155 对自噬的调节在胃癌诊治中的作用研究进展[J].*中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(1): 87-91
- [14] 李勇,冀泰芳,孙景东,等.微小 RNA-494 介导人成纤维细胞生长因子受体 2 调控骨肉瘤细胞侵袭和迁移的机制[J].*中华实验外科杂志*, 2018, 35(11): 2010-2013
- [15] 张连生,郑振宇,张小平,等.微小 RNA-155 对鳞状细胞癌人表皮癌细胞侵袭转移影响分析 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(3): 577-578
- [16] 韩波,高志楦,王海霞,等.miR-155 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织中的表达及其对细胞生物学特性的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2): 445-451
- [17] 刘美媛,胡晓晔,韩娟,等.下调 miR155 表达对鼻咽癌 CNE2 细胞增殖的影响[J].*医学信息*, 2014, 27(1): 1-1
- [18] 牛连杰,张雅敏,武兆国,等.慢病毒介导的 microRNA-155 过表达对肝癌细胞 HepG2 增殖的影响 [J]. *天津医药*, 2018, 46(11): 1151-1154
- [19] 崔卫娜,孟文霞,赵雷,等.喉鳞癌组织 miR-155-5p 及其宿主长链非编码 RNA MIR155HG 表达临床意义[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(24): 1693-1697
- [20] Zhang F, Cao J, Zhang X, et al. Efficacy of self-made Gengnian decoction on phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway in perimenopausal rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(6): 861-866
- [21] Luo G, Jiang S, Zhang X, et al. Gambogic acid affects ribosomal occurrence in glioma cells by downregulating the phosphoinositide kinase-3/protein kinase b/mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(6): 3361-3372
- [22] 邱权,叶琳,皮静婷,等.PI3K/Akt/FoxO3a 信号通路对人鼻咽癌 CNE-1、CNE-2 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(12): 1264-1267
- [23] 蒋国红,王长明,张丽,等.PI3K/AKT/FoxO 信号通路在胰岛素类似生长因子 1 调节神经细胞 PRNP 基因表达中的作用[J].*山东医药*, 2017, 57(11): 19-21
- [24] Ni QF, Zhang Y, Yu JW, et al. miR-92b promotes gastric cancer growth by activating the DAB2IP-mediated PI3K/AKT signalling pathway[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): 12630-12631
- [25] Lao TD, Le TAH. Association Between LMP-1, LMP-2, and miR-155 expression as potential biomarker in nasopharyngeal carcinoma patients: a case/control study in vietnam [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(11): 815-822
- [26] Zuo WN, Zhu H, Li LP, et al. MiR-155 promotes proliferation and inhibits apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells through targeting PTEN-PI3K/AKT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 7935-7942
- [27] Wu S, Xie DL, Dai XY, et al. Down-regulation of miR-155 promotes apoptosis of nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells by targeting PI3K/AKT-FOXO3a signaling[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7391-7398
- [28] Lu S, Liao QS, Tang L, et al. MiR-155 affects osteosarcoma cell proliferation and invasion through regulating NF- κ B signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7633-7639
- [29] Jiang YX, Du ZM, Jiao L, et al. Inhibition of MiR-155 suppresses cell migration in nasopharyngeal carcinoma through targeting ZDHHC2 [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8472-8484
- [30] Kugler N, Klein K, Zanger UM, et al. MiR-155 and other microRNAs downregulate drug metabolizing cytochromes P450 in inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 1(171): 113725-113726