·综述·

miRNA在胸膜间皮瘤耐药中的作用研究进展Δ

王心萌[1,2*]，李锦松[1,2]，林亚茹[1,2]，唐洗敏[1,2]，普元倩[1,2]，自加吉[1,2]，熊　伟[1,2,3#]（1.大理大学基础医学院，云南 大理　671000；2.云南省高校临床生物化学检验重点实验室，云南 大理　671000；3.云南省昆虫生物医药研发重点实验室，云南 大理　671000）

中图分类号　R734.3；R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2832-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.22

摘　要　胸膜间皮瘤（PM）是来源于胸膜的一种罕见恶性肿瘤，大多数患者确诊时已为晚期，患者总体生存率低。微RNA（miRNA）作为肿瘤表观遗传修饰的关键调节因子，与PM耐药性之间有着彼此交错的互作网络。PM对化疗药物的耐药机制包括增加药物外流、减少药物摄取、增强DNA修复、改变药物靶点等；对靶向治疗药物的耐药机制则包括激活替代的信号通路、建立有利的肿瘤微环境、触发上皮-间充质转化等。miRNA在上述耐药机制中发挥了重要作用，部分miRNA可增强癌细胞的药物敏感性，但部分miRNA则具有增强耐药性的作用。鉴于这些关键调控作用，通过使用miRNA拮抗剂或miRNA模拟物靶向纠正耐药形成过程中内源性miRNA的表达失调，可能是逆转PM耐药一种有效的治疗策略。

关键词　微RNA；胸膜间皮瘤；靶向治疗；耐药

Research progress on the role of miRNA in drug resistance of pleural mesothelioma

WANG Xinmeng[1,2], LI Jinsong[1,2], LIN Yaru[1,2], TANG Ximin[1,2], PU Yuanqian[1,2], ZI Jiaji[1,2], XIONG Wei[1,2,3]（1. School of Basic Medical Sciences, Dali University, Yunnan Dali 671000, China; 2. Key Laboratory of Clinical Biochemistry of Yunnan Province, Yunnan Dali 671000, China; 3. Key Laboratory of Insect Biomedicine Research and Development of Yunnan Province, Yunnan Dali 671000, China）

ABSTRACT　Pleural mesothelioma (PM) is a rare malignant tumor originating from the pleura. Most patients are already in the advanced stage at the time of diagnosis, resulting in a low overall survival rate. MicroRNA (miRNA), as key regulators of tumor epigenetic modification, have an intertwined interactive network with PM drug resistance. The mechanisms of drug resistance in PM to chemotherapeutic drugs include increasing drug efflux, reducing drug intake, enhancing DNA repair, and altering drug targets. The mechanisms of resistance to targeted therapy drugs include activating alternative signaling pathways, establishing a favorable tumor microenvironment, and triggering epithelial-mesenchymal transition. MiRNA plays a key part in the aforementioned resistance mechanisms, with some miRNAs promoting the drug sensitivity of cancer cells, while others contribute to increased drug resistance. In light of these key regulatory functions, targeting the dysregulated expression of endogenous miRNAs in the process of resistance formation using miRNA antagonists or miRNA mimics may be an effective therapeutic strategy to reverse drug resistance in PM.

KEYWORDS　miRNA; pleural mesothelioma; targeted therapy; drug resistance

胸膜间皮瘤（pleural mesothelioma，PM）是来源于胸膜间皮细胞的罕见肿瘤，虽然早期可进行切除，但由于PM临床症状缺乏特异性，患者确诊往往较晚[1]。PM预后极差，临床治疗策略复杂，且患病率逐年上升[2]。据世界卫生组织报道，PM的组织学类型主要包括上皮型、肉瘤型和双相型，其中肉瘤型具有更强的侵袭性。研究发现，这3种类型的PM患者的中位总生存期分别为14.4、5.3、9.5个月[3]。过去20年中，培美曲塞联合铂类化疗一直是晚期不可切除PM的一线治疗方案。近年来，化疗和免疫疗法的联合治疗方案，如程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）/细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）的双重抑制方案和PD-1阻断与标准化疗相结合的方案，已在PM中显示出良好的治疗前景[1]。然而，由于肿瘤内和肿瘤间的异质性，以及肿瘤细胞内源性和获得性耐药的存在，化疗药物或靶向治疗药物对PM患者的临

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No. 82160516，No. 32160167）；云南省科技计划项目（No. 202101BA070001-282，No. 202201AT070004，No.202301AT070023）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：分子药理学。E-mail：wangxinmeng0610@163.com

通信作者　博士，教授，博士生导师。研究方向：分子药理学。E-mail：xiongwei@dali.edu.cn

床益处仍然非常有限。耐药性的出现，使PM的治疗变得更具挑战性。

微RNA（microRNA，miRNA）是一类单链RNA，长度范围为18～25个核苷酸，在物种进化过程中高度保守。这些miRNA在转录后阶段调控其目标mRNA的生成过程中发挥着关键作用。单个miRNA可调节多个mRNA的产生，多个miRNA也可靶向同一个mRNA。因此，miRNA和mRNA之间复杂的相互作用导致了网络效应。miRNA在很多生理和病理过程中的表观遗传学修饰中发挥着重要作用，如细胞增殖、分化、干细胞维持、应激反应、细胞程序性死亡和代谢等[3－4]。研究发现，一些miRNA与PM耐药性的产生有关，其可能通过不同途径导致PM的调控失调，进而对现有化疗或靶向治疗产生耐药性[3－4]。近年来PM发病率不断上升，人们对PM的表观遗传分析及诊断治疗策略越来越关注，探究miRNA与PM治疗耐药性的关系显得尤为重要。基于此，本文尝试总结PM的耐药机制及miRNA对PM调节作用的研究进展，旨在探讨miRNA作为新的治疗靶点在PM化疗耐药逆转过程中的价值，以期为进一步开发PM有效化疗药物提供参考。

1　PM对化疗药物的耐药机制

研究表明，PM对顺铂和培美曲塞等一线化疗药物具有固有的耐药性[5]。这种效应可以归因于以下几种机制。

1.1　增加药物外流

PM细胞能够上调外流泵，如腺苷三磷酸结合盒（adenosine triphosphate-binding cassette，ABC）转运蛋白，尤其是P糖蛋白（p-glycoprotein，P-gp），P-gp能主动将化疗药物泵出细胞，降低治疗的有效性[6]。膜蛋白P-gp，也被称为ABC亚家族B成员1（ABC subfamily B member 1，ABCB1）或多药耐药蛋白1（multidrug resistance protein 1，MDR1）。据报道，P-gp在内皮细胞表面高度表达，能降低药物对靶点部位的渗透，从而影响药物的生物利用度和细胞内浓度[7]。在PM中，P-gp的过表达可能是由于频繁接触化疗药物引起的细胞应激反应，也可能是由于基因的改变，如基因扩增或突变引起的[8]。

1.2　减少药物摄取

涉及药物摄取的转运蛋白[如铜转运蛋白1（copper transporter 1，CTR1）]表达水平或活性的改变可能会影响细胞内的药物积累，从而降低疗效。CTR1是在细胞铜摄取过程中发挥关键作用的蛋白质，同时也是促进铂类化疗药物（如顺铂和培美曲塞）进入细胞的关键转运蛋白[9]。基因突变、表观遗传变化等均可抑制CTR1的表达，从而导致PM对铂类化疗药物产生耐药。

1.3　增强DNA修复

研究表明，PM细胞会通过增强DNA修复来识别和消除化疗药物造成的DNA损伤，保持基因组的完整性[10]。而许多DNA修复途径与顺铂诱导的耐药性有关，如碱基切除修复、核苷酸切除修复等。有学者在对顺铂耐药的PM细胞中观察到核苷酸切除修复基因（如*XPA*、*XPC*和*ERCC1*）的表达增强[11]，也有学者在PM细胞中观察到错配修复、同源重组和非同源末端连接等方面的缺陷[12]，这均可能导致顺铂诱导的耐药。例如，已有研究发现同源重组基因的变异，如*BRCA1/2*的变异，可促进顺铂耐药[13]；错配修复相关基因的表达失调也会导致细胞耐药性的增加，而错配修复相关蛋白能够识别并修复铂类药物与DNA的链间交联，从而减少药物对正常细胞的损害[14]。

1.4　改变药物靶点

抑制p53信号通路已被证实可以改变化疗药物的作用方式，增强PM细胞对化疗药物的抵抗力。p53是核苷酸切除修复相关蛋白之一，其表达失调会影响核苷酸切除修复通路，导致化疗耐药产生[4]。

2　PM对靶向治疗药物的耐药机制

PM细胞对于靶向治疗药物——如靶向PM细胞中特定分子血管生成途径受体酪氨酸激酶的贝伐单抗——也存在耐药问题[15]。多种受体酪氨酸激酶的过表达，如血管内皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、血小板衍生生长因子受体和间皮素等，都与PM的发生发展有关[16]。PM对靶向治疗药物耐药的机制可能如下。

2.1　激活替代的信号通路

PM细胞可以通过激活其他替代信号通路来补偿受抑制的靶通路，从而使癌细胞能够生存和增殖。例如，PM细胞可能会促进抗凋亡蛋白[如B细胞淋巴瘤因子2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）]的表达，抑制促凋亡蛋白Bcl-2相关蛋白X（Bcl-2-associated X protein，Bax）和Bcl-2同源拮抗/杀伤因子1（Bcl-2 homologous antagonist/killer 1，BAK1）的激活，从而使得细胞即使在化疗药物状态下也能存活[3]。同样，PM细胞也能上调凋亡抑制蛋白的表达，激活与细胞存活和抗凋亡相关的各种信号通路，例如磷脂酰肌醇-3激酶（phosphatidylinositol-3 kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）信号通路[17]和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinases，ERK）信号通路[18]，进而增加PM细胞的耐药性。同时，在PM细胞中也观察到Hippo信号通路的表达异常[19－20]。Hippo信号通路是一条抑制细胞生长的信号通路，可使转录共激活因子Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）和带有PDZ结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif，TAZ）磷酸化，并抑制YAP和TAZ的活性，而YAP和TAZ是促进细胞生存和增殖的必需蛋白。Hippo信号通路会使磷酸化后的YAP和TAZ被隔离在细胞质中，阻

止其转移至细胞核，从而抑制细胞增殖[20]。在PM细胞中，Hippo信号通路的异常促进了YAP和TAZ的激活，进而促进肿瘤细胞增殖和肿瘤进展。值得注意的是，PM细胞中YAP和TAZ的激活还与不良预后、肿瘤的侵袭性行为和化疗耐药相关[19]。此外，研究表明，YAP和TAZ还可以与其他PM相关信号通路（如EGFR信号通路）相互作用，从而增强YAP和TAZ的致癌作用[21]。

2.2 建立有利的肿瘤微环境

肿瘤微环境是指肿瘤内部和周围的细胞和非细胞成分，在癌症进展和影响化疗药物渗入细胞方面发挥重要作用。例如：（1）肿瘤微环境以炎症细胞和免疫细胞（包括巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞）密集浸润为特征。在PM中，肿瘤微环境中还存在大量调节性T细胞和骨髓来源的抑制性细胞，这些细胞均具有免疫抑制作用，可阻碍抗癌药物的应答[22]。（2）肿瘤微环境周围是纤维状且致密的细胞外基质（extracellular matrix，ECM），ECM主要由胶原蛋白、纤连蛋白和其他基质蛋白组成，负责为肿瘤组织提供结构支持，ECM硬度的增加会增强PM细胞的侵袭性；另外，ECM还起到了物理屏障作用，阻止了药物和免疫细胞等渗透、浸润到肿瘤组织中[23]。（3）肿瘤微环境在促血管生成因子的驱动下，可刺激新血管的形成，进而为肿瘤细胞的生存提供氧气和营养物质，促进肿瘤的生长和转移[24]。（4）肿瘤微环境能产生各种促进肿瘤进展的细胞因子，如白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和IL-8等，来促进PM的进展。（5）肿瘤微环境中癌细胞和免疫细胞上的免疫检查点分子，如PD-1和程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）之间的相互作用可抑制肿瘤浸润淋巴细胞的活性，保护肿瘤免受免疫系统攻击[25]。

2.3 触发上皮-间充质转化

上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）是上皮细胞发生分子和表型变化、获得间充质样特征的生物学过程。在EMT过程中，上皮细胞会失去细胞-细胞黏附性和顶端-基底极性，获得更具迁移性和侵袭性的间充质表型。这种转变伴随着基因表达和信号通路的变化。EMT在许多生理和病理过程中都至关重要，包括胚胎发育、组织修复和癌症进展。在PM细胞中，EMT被认为是导致肿瘤侵袭、转移和耐药性的关键机制。转录因子和生长因子等几种分子的改变与促进PM细胞的EMT有关[26]。已知Snail蛋白家族成员Snail 1和Snail 2（Slug）、E盒结合锌指蛋白1/2（Zinc finger E-box-binding homeobox 1/2，ZEB1/2）和Twist相关蛋白家族（TWIST1和TWIST2）等转录因子是EMT的主调控因子。这些因子可通过抑制PM细胞上皮标志物如E-钙黏蛋白（E-cadherin）的表达，促进间质标志物如N-钙黏蛋白（N-cadherin）、波形蛋白以及ECM成分的表达，从而促进PM细胞向间质表型转变，促进PM细胞的迁移和侵袭。此外，生长因子，如转化生长因子-β（transforming growth factor-beta，TGF-β），是EMT的有效诱导因子，其也被观察到在PM中呈过表达[27]。

3 miRNA在耐药性PM细胞中的作用

虽然多种机制都会导致PM产生耐药，但一些研究表明miRNA可以调节PM的耐药性，且不同miRNA对PM耐药性的调节作用不同[28]。

3.1 增强癌细胞的药物敏感性

目前，已有一些miRNA被鉴定为PM中的肿瘤抑制因子，其通常通过增强癌细胞对治疗药物的敏感性来发挥作用。已发现miR-27a[3]和miR-451[29]能够靶向编码P-gp蛋白的*ABCB1*基因，其通过与*ABCB1* mRNA的3′非翻译区（untranslated region，UTR）识别和结合，降低P-gp的表达，从而影响PM细胞的药物外排功能。miR-15a、miR-16和miR-34a可以通过降低Bcl-2的表达，进而触发细胞凋亡并增强药物反应[30]。miR-16还可靶向参与细胞周期调控的其他基因，例如*CCND1*[31]和*WEE1*[32]。miR-1可通过提高Bax和E-cadherin的水平以及下调Bcl-2的表达来诱导PM细胞凋亡并促进细胞内药物的积累[33]。此外，黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）抑制剂被证明能有效抑制PM细胞的生长，miR-17、miR221、miR-222、miR137和miR148等miRNA能使对FAK抑制剂PND-1186耐药的PM细胞对药物更加敏感[34]。

研究发现，过表达miR-125a-5p会通过下调TAZ阻止癌细胞的迁移和EMT[35]。还有研究提示，提高miR-34a或miR-143的表达可下调PI3K/Akt信号通路相关蛋白的表达，进而降低癌细胞的耐药性[36]。miR-21可用于调节*BRCA2*基因突变，而*BRCA2*是涉及耐药性的同源重组基因之一，*BRCA2*的突变可能导致顺铂耐药，促进对DNA损伤的修复，因此靶向miR-21可能可用于治疗*BRCA2*基因突变导致的肿瘤耐药[37]。miR-205表达的增加可以抑制ZEB1/2表达从而促进PM耐药的改善[38]。而将miR-379和miR-411结合使用可提高癌细胞对化疗的敏感性，其机制可能与抑制*IL-18*基因的过表达有关[39]。此外，先前的研究已经证明紫铆因具有逆转PM对顺铂和培美曲塞耐药的能力，近年来有研究揭示，紫铆因可能是通过作用于miR-186-5p-TWIST1信号轴来提高PM对顺铂的化疗敏感性，进而减缓PM肿瘤进展的[40]。

研究表明，miR-126可能通过抑制癌细胞的MAPK/ERK信号通路来刺激药物敏感性[41]。抑制TGF-β/Smad同源物3信号轴及由miR-29c*表达升高导致的纤维化可以改善PM预后，显著减少PM细胞增殖和迁移。miR-200家族成员可靶向多个参与EMT和耐药性的基因，可直接调节ZEB1/2等转录因子的表达，抑制PM的EMT和耐药性[37]。此外，PM中miR-145的表达会增强

癌细胞对培美曲塞的敏感性。培美曲塞还可以通过上调抑癌miRNA let-7c、miR-451、miR-486-5p和下调致癌miRNA miR-210促进对PM的细胞毒作用，抵抗PM的耐药性。顺铂也能够诱导抑癌miRNA let-7c、miR-34a、miR-145和miR-451的表达，降低PM的耐药性[30]。

3.2 增加耐药性

一些miRNA在PM发生发展中充当致癌基因角色，它们已被证明可以增加癌细胞的耐药性。例如：miR-130a可通过靶向CTR1 mRNA的3′UTR来下调CTR1的表达，使得癌细胞对铂类药物的摄取减少，从而降低癌细胞的化疗敏感性。当miR-145在癌细胞中过表达时，其可以抑制非同源末端连接的表达，促进癌细胞DNA的修复，进而导致癌细胞耐药[42]。根据早期研究，癌细胞中miRNA let-7表达的增加会导致p53表达下降以及癌细胞对化疗药物敏感性降低[3]。还有研究发现，miR-31能通过改变ABCB9的表达并阻止溶酶体摄取铂类药物来促进PM细胞对抗癌药物产生耐药性[43]。过表达的miR-21也可以抑制培美曲塞对PM的细胞毒作用[30]。

4 总结与展望

许多研究已经表明，miRNA能够参与调控癌症的发生发展，其在恶性肿瘤及其他疾病中具有重要的临床诊断价值。本文重点总结了PM耐药性的产生机制及miRNA在PM耐药中的重要作用。鉴于miRNA在PM中具有增强癌细胞的药物敏感性或增加耐药性等关键调控作用，可以推测，使用miRNA拮抗剂或miRNA模拟物靶向纠正耐药形成过程中内源性miRNA的失调表达，可能是逆转PM耐药一种有效的治疗策略。可以预见，miRNA在PM治疗中应用前景广阔。然而，有关直接靶向miRNA对PM进行治疗的研究成果还未达到能实际应用于临床的水平。未来的研究应重点围绕确定对PM及其他癌症的诊治最为关键的miRNA，从而进一步探究并证实其在恶性肿瘤早期诊断及临床治疗中的重要作用，为恶性肿瘤的诊治提供新的策略。

参考文献

[1] YANG H T, XU D, SCHMID R A, et al. Biomarker-guided targeted and immunotherapies in malignant pleural mesothelioma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920971421.

[2] MANGIANTE L, ALCALA N, SEXTON-OATES A, et al. Multiomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies molecular axes and specialized tumor profiles driving intertumor heterogeneity[J]. Nat Genet, 2023, 55(4): 607-618.

[3] ABD-ELMAWLA M A, ABDEL MAGEED S S, AL-NOSHOKATY T M, et al. Melodic maestros: unraveling the role of miRNAs in the diagnosis, progression, and drug resistance of malignant pleural mesothelioma[J]. Pathol Res Pract, 2023, 250: 154817.

[4] SALMAN A T, SHAKER O, ELSHAER S S, et al. The expression profiling of serum miR-92a, miR-134 and miR-375 in acute ischemic stroke[J]. Future Sci OA, 2022, 8(10): FSO829.

[5] SATO Y, TOMITA M, SOGA T, et al. Upregulation of thymidylate synthase induces pemetrexed resistance in malignant pleural mesothelioma[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 718675.

[6] KENWORTHY R, BOSCO D B, DELIGIO J T, et al. Micro-RNA149 confers taxane resistance to malignant mesothelioma cells via regulation of P-glycoprotein expression[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(3): 181-187.

[7] KARTHIKA C, SURESHKUMAR R, ZEHRAVI M, et al. Multidrug resistance of cancer cells and the vital role of P-glycoprotein[J]. Life, 2022, 12(6): 897.

[8] CALLAGHAN R, LUK F, BEBAWY M. Inhibition of the multidrug resistance P-glycoprotein: time for a change of strategy?[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(4): 623-631.

[9] ARNESANO F, NATILE G. Interference between copper transport systems and platinum drugs[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 76: 173-188.

[10] MALAKOTI F, TARGHAZEH N, ABADIFARD E, et al. DNA repair and damage pathways in mesothelioma development and therapy[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 176.

[11] CIERNA Z, MISKOVSKA V, ROSKA J, et al. Increased levels of XPA might be the basis of cisplatin resistance in germ cell tumours[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 17.

[12] BORCHERT S, WESSOLLY M, SCHMELLER J, et al. Gene expression profiling of homologous recombination repair pathway indicates susceptibility for olaparib treatment in malignant pleural mesothelioma *in vitro*[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 108.

[13] MYLAVARAPU S, DAS A, ROY M. Role of BRCA mutations in the modulation of response to platinum therapy [J]. Front Oncol, 2018, 8: 16.

[14] SAWANT A, KOTHANDAPANI A, ZHITKOVICH A, et al. Role of mismatch repair proteins in the processing of cisplatin interstrand cross-links[J]. DNA Repair, 2015, 35: 126-136.

[15] BRONTE G, INCORVAIA L, RIZZO S, et al. The resistance related to targeted therapy in malignant pleural mesothelioma: why has not the target been hit yet?[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 107: 20-32.

[16] CHU G J, LINTON A, KAO S, et al. High mesothelin expression by immunohistochemistry predicts improved survival in pleural mesothelioma[J]. Histopathology, 2023, 83(2): 202-210.

[17] KANTETI R, RIEHM J J, DHANASINGH I, et al. PI3 kinase pathway and MET inhibition is efficacious in malignant pleural mesothelioma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32992.

[18] YANG H T, GAO Y Y, XU D, et al. MEK1 drives oncogenic signaling and interacts with PARP1 for genomic and metabolic homeostasis in malignant pleural mesothelioma [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 55.
[19] DUBOIS F, BAZILLE C, LEVALLET J, et al. Molecular alterations in malignant pleural mesothelioma: a hope for effective treatment by targeting YAP[J]. Target Oncol, 2022, 17(4): 407-431.
[20] FU M Y, HU Y, LAN T X, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 376.
[21] ANDO T, ARANG N, WANG Z Y, et al. EGFR regulates the Hippo pathway by promoting the tyrosine phosphorylation of MOB1[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1237.
[22] CERSOSIMO F, BARBARINO M, LONARDI S, et al. Mesothelioma malignancy and the microenvironment: molecular mechanisms[J]. Cancers, 2021, 13(22): 5664.
[23] PANZETTA V, MUSELLA I, FUSCO S, et al. ECM mechanoregulation in malignant pleural mesothelioma[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 797900.
[24] ZHAO J, LIU B, LIU N, et al. The role of angiogenesis in malignant pleural effusion: from basic research to clinical application[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(11): 4879-4891.
[25] GEMELLI M, CORTINOVIS D L, BAGGI A, et al. Immune checkpoint inhibitors in malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2022, 14(24): 6063.
[26] RAMUNDO V, ZANIRATO G, ALDIERI E. The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in the development and metastasis of malignant pleural mesothelioma [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12216.
[27] DEBNATH P, HUIREM R S, DUTTA P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors[J]. Biosci Rep, 2022, 42(1): BSR20211754.
[28] JOHNSON B, ZHUANG L, RATH E M, et al. Exploring microRNA and exosome involvement in malignant pleural mesothelioma drug response[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4784.
[29] GOTO A, TANAKA M, YOSHIDA M, et al. The low expression of miR-451 predicts a worse prognosis in non-small cell lung cancer cases[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0181270.
[30] ANOBILE D P, MONTENOVO G, PECORARO C, et al. Splicing deregulation, microRNA and Notch aberrations: fighting the three-headed dog to overcome drug resistance in malignant mesothelioma[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(3): 305-322.
[31] LIU Q, FU H J, SUN F, et al. MiR-16 family induces cell cycle arrest by regulating multiple cell cycle genes[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(16): 5391-5404.
[32] LEZINA L, PURMESSUR N, ANTONOV A V, et al. MiR-16 and miR-26a target checkpoint kinases Wee1 and Chk1 in response to p53 activation by genotoxic stress[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(12): e953.
[33] SAFA, BAHROUDI Z, SHOOREI H, et al. MiR-1: a comprehensive review of its role in normal development and diverse disorders[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110903.
[34] YUEN M, ZHUANG L, RATH E M, et al. The role of E-cadherin and microRNA on FAK inhibitor response in malignant pleural mesothelioma (MPM) [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10225.
[35] TANG L, ZHOU L, WU S C, et al. MiR-125a-5p inhibits colorectal cancer cell epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration by targeting TAZ[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 3481-3489.
[36] ROMANOWICZ H, HOGENDORF P, MAJOS A, et al. Analysis of miR-143, miR-1, miR-210 and let-7e expression in colorectal cancer in relation to histopathological features[J]. Genes, 2022, 13(5): 875.
[37] RUSSO G L, TESSARI A, CAPECE M, et al. MicroRNAs for the diagnosis and management of malignant pleural mesothelioma: a literature review[J]. Front Oncol, 2018, 8: 650.
[38] FERRARI E, GANDELLINI P. Unveiling the ups and downs of miR-205 in physiology and cancer: transcriptional and post-transcriptional mechanisms[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 980.
[39] YAMAMOTO K, SEIKE M, TAKEUCHI S, et al. MiR-379/411 cluster regulates IL-18 and contributes to drug resistance in malignant pleural mesothelioma[J]. Oncol Rep, 2014, 32(6): 2365-2372.
[40] CIOCE M, RUTIGLIANO D, PUGLIELLI A, et al. Butein-instigated miR-186-5p-dependent modulation of TWIST1 affects resistance to cisplatin and bioenergetics of malignant pleural mesothelioma cells[J]. Cancer Drug Resist, 2022, 5(3): 814-828.
[41] WANG Y, WANG M, YU P, et al. MicroRNA-126 modulates palmitate-induced migration in HUVECs by down-regulating myosin light chain kinase via the ERK/MAPK pathway[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 913.
[42] SUDHANVA M S, HARIHARASUDHAN G, JUN S, et al. MicroRNA-145 impairs classical non-homologous end-joining in response to ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks via targeting DNA-PKcs[J]. Cells, 2022, 11(9): 1509.
[43] MOODY H L, LIND M J, MAHER S G. MicroRNA-31 regulates chemosensitivity in malignant pleural mesothelioma[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 8: 317-329.

（收稿日期：2024-04-04　修回日期：2024-11-01）
（编辑：孙　冰）