

## • 综 述 •

## miR-186 在宫颈癌中的研究进展\*

尚丹丹 综述, 周 超<sup>△</sup> 审校

(滨州医学院附属医院妇产科, 山东 滨州 256603)

**[摘要]** 宫颈癌(CC)作为女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,其发生和发展涉及着多种调控机制。微小 RNA(miRNA)作为一种非编码 RNA,在转录后水平上调节基因的表达并起着重要作用。miRNA-186(miR-186)作为一种重要的 miRNA,在 CC 中的异常表达与细胞的增殖、凋亡、侵袭等过程密切相关,并且在 CC 细胞对化疗的敏感性中起着调节作用。该文将对 miR-186 在 CC 发生和发展中的调控机制研究进展进行综述。

**[关键词]** 宫颈癌; 微小 RNA-186; 细胞增殖; 肿瘤转移; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.10.030 **中图分类号:**R737.33

**文章编号:**1009-5519(2024)10-1763-05

**文献标识码:**A

**Research progress of MiR-186 in cervical cancer\***SHANG Dandan, ZHOU Chao<sup>△</sup>

(Department of Gynecology and Obstetrics, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China)

**[Abstract]** Cervical cancer (CC), one of the most common malignant tumors in the female reproductive system, involves various regulatory mechanisms in its occurrence and development. MicroRNA (miRNA), as a type of non-coding RNA, plays an important role in regulating gene expression at the post-transcriptional level. MiRNA-186 (miR-186), as an important miRNA, is closely associated with abnormal expression in CC and processes such as cell proliferation, apoptosis, and invasion, and it also plays a role in regulating the sensitivity of CC cells to chemotherapy. In this review, we will summarize the research progress on the regulatory mechanisms of miR-186 in the occurrence and development of CC.

**[Key words]** Cervical cancer; Micro RNA-186; Cell proliferation; Neoplasm metastasis; Review

宫颈癌(CC)是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在妇科恶性肿瘤中排名第一。根据 2020 年全球癌症统计数据估计,人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染是导致 CC 的主要原因之一,由于病毒癌基因的结构性表达,女性患者往往面临着高死亡率和药物耐药性等严重威胁<sup>[1]</sup>。CC 治疗早期以手术为主,中、晚期以放疗为主,辅以化疗的综合治疗。然而,对于复发转移性 CC 患者而言,可选择的治疗方法相当有限,并且疗效和预后较差<sup>[2]</sup>。因此,寻找 CC 发病的关键分子生物学机制对降低 CC 患者死亡率至关重要。

微小 RNA(miRNA)是一类非编码 RNA,其长度约为 22 个核苷酸。miRNA 在转录后水平上调节基因的表达。miRNA 通过与靶信使 RNA 的 3'非翻译区(3'UTR)上的互补位点结合,促进靶信使 RNA 的降解,从而有效地抑制其翻译<sup>[3]</sup>。有研究表明,在 HPV 阳性的 CC 细胞中,内源性的 E6/E7 表达与多种促增殖和抗凋亡的 miRNA 浓度增加有关,特别是

miRNA-186(miR-186)作为一种重要的 miRNA 分子,持续的 E6/E7 表达可维持 CC 细胞中 miR-186-5p 的高表达水平<sup>[4]</sup>。此外,miR-186 还通过调控多种下游靶点及相关信号通路对 CC 的发生和发展产生影响。本文将对 miR-186 在 CC 发生和发展中的调控机制研究进展进行综述。

**1 miR-186 的生物学功能**

miR-186 的发现可追溯到 2003 年,当时其首次从人类 SAOS-2 细胞系中被鉴定出来<sup>[5]</sup>。该基因位于 1 号染色体上的 ZRANB2 基因内含子 8 片段中<sup>[6]</sup>。ZRANB2 是一种存在于人体多个组织中的 RNA 结合蛋白,在选择性剪接过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。miR-186 作为一种重要的 miRNA 分子,能够在多个组织和细胞中表达,并参与多种生物学功能。

首先,miR-186 在细胞增殖和凋亡调控中扮演重要角色。有研究发现,miR-186 作为肿瘤抑制因子能够抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,如 miR-186 通过抑制碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1(Twist1)表达来增强

\* 基金项目:滨州医学院“临床+X”项目(BY2021LCX26)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:zhouchao1114@163.com。

卵巢癌细胞凋亡<sup>[8]</sup>,并且在乳腺癌中 miR-186 的抗增殖作用也依赖于 Twist1<sup>[9]</sup>。在 CC 中 miR-186 通过下调 Kazrin F 表达来抑制细胞增殖并促进细胞凋亡<sup>[10]</sup>。然而,miR-186 也可具有促癌作用,如在子宫内膜癌中 miR-186 的过表达抑制了叉头转录因子 1 的表达并损害细胞凋亡反应<sup>[11]</sup>。在皮肤鳞状细胞癌中 miR-186 通过负调节凋亡蛋白酶激活因子-1 和网织吞噬调节器 1 的表达来促进癌细胞增殖并抑制细胞凋亡<sup>[12-13]</sup>。

其次,miR-186 在肿瘤细胞迁移和侵袭中也发挥重要作用。癌细胞通过上皮细胞间质转化(EMT)获得侵袭和转移能力,而 miR-186 被证实是 EMT 的抑制因子,如在骨肉瘤细胞中 miR-186 通过下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )表达,增加 E-钙粘蛋白并减少波形蛋白的表达,从而诱导 EMT 逆转,减弱骨肉瘤细胞的侵袭能力<sup>[14]</sup>。类似地,胃癌中 miR-186 的上调可能是由于 HIF-1 $\alpha$  的减少而抑制癌细胞的侵袭<sup>[15]</sup>。

此外,miR-186 还影响细胞周期调节及肿瘤的血管和淋巴管生成。miR-186 通过调节 G<sub>1</sub>-S 期转变影响细胞周期进程。而 G<sub>1</sub>-S 期转变受到多种因素的调控,包括细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)和 CDK 抑制剂。在非小细胞肺癌细胞中 miR-186 下调 cyclin D1、CDK2、CDK6 的表达,以及抑制 Rb 蛋白的磷酸化<sup>[16]</sup>。在前列腺癌中,前列腺素 E 合酶-1(PGES-1)/前列腺素 E-2(PGE-2)途径通过诱导血管内皮生长因子(VEGF)促进肿瘤血管生成。miR-186 的过表达通过靶向调控 VEGF,抑制 PGES-1/PGE-2 介导的新血管形成,从而抑制前列腺癌生长<sup>[17]</sup>。在软骨肉瘤中 miR-186 的表达抑制了 VEGF-C,从而抑制淋巴内皮细胞的迁移和淋巴管形成<sup>[18]</sup>。

总之,miR-186 在细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭、细胞周期及肿瘤的血管、淋巴管生成等方面均具有重要的生物学功能。对 miR-186 的深入研究有望为相关疾病的治疗和预防提供新策略。

## 2 miR-186 与下游靶点及相关通路在 CC 中的研究进展

miR-186 的生物学功能主要通过调控其下游靶点和相关信号通路来实现。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在肿瘤发生和发展中扮演着至关重要的角色,其通过调控细胞增殖等过程来影响肿瘤的病理过程<sup>[19]</sup>。IGF-1 基因位于 12 号染色体 q23.2,包含 7 个外显子,编码一种与胰岛素功能和结构类似的蛋白质<sup>[20]</sup>。LU 等<sup>[21]</sup>研究表明,miR-186-3p 与 IGF-1 的 3'UTR 结合,进而抑制 IGF-1 的表达。然而,另一项研究发现,IGF-1 基因敲除降低了磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)蛋白的表达和蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化,而 miR-186-3p 的抑制剂则提高了 PI3K 蛋白表达水平并促进了 Akt 的磷酸化。有研究表明,miR-186-3p 通过抑制 IGF-1 来抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而阻

止 CC 细胞的增殖,抑制 CC 的进展<sup>[22]</sup>。

卷曲蛋白 3(FZD3)基因是 FZD 家族的成员之一,其结构类似于 G 蛋白偶联受体<sup>[23]</sup>。WANG 等<sup>[24]</sup>研究发现,miR-186-5p 通过靶向调控 FZD3 来抑制 CC 细胞的迁移能力。在 HeLa、C33-A 细胞中,FZD3 能够消除 miR-186-5p 对癌细胞迁移能力的调控作用,揭示了 miR-186-5p/FZD3 轴在抑制 CC 的恶化过程中的重要作用。

微染色体维持复合物组分 2(MCM2)是预测 CC 发生的关键基因。MCM2 位于第 3 号染色体 q21.3,包含 17 个外显子<sup>[25]</sup>,可编码微染色体维持复合物(MCM),该复合物参与了真核生物基因组复制启动过程<sup>[26]</sup>。LU 等<sup>[27]</sup>研究发现,MCM2 在 CC 中具有一定的促癌作用,其在肿瘤组织中的表达高于非肿瘤组织。敲除 MCM2 可抑制 CC 细胞的增殖及 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 向 S 期的过渡。同时,LU 等<sup>[27]</sup>还发现,MCM2 是 miR-186-3p 的靶点,其逆转了 miR-186-3p 对 CC 细胞增殖、G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 向 S 期过渡和细胞黏附的抑制作用。杨晓飞等<sup>[28]</sup>研究进一步证实,miR-186-3p 靶向调控 MCM2 通过诱导细胞增殖、细胞黏附和细胞周期过程来抑制 CC 的发展。然而,现有研究局限于细胞功能和组织分析,尚未发现 MCM2 促进肿瘤细胞增殖的下游作用机制。

Kazrin 蛋白是细胞桥粒的重要组成部分,其对细胞间黏附、生长、发育和形态具有影响,Kazrin F 是 Kazrin 蛋白的一种异构体<sup>[29-30]</sup>。有研究发现,miR-186 的下调会增强 Kazrin F 的上调,而 Kazrin F 通过抑制细胞凋亡和促进 CC 细胞的 EMT 来促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,表明 Kazrin F 可能在 CC 中起到癌基因和潜在生物标志物的作用,而 miR-186 通过下调 Kazrin F 表达可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡,进而抑制 CC 的进展<sup>[10]</sup>。

在细胞黏附和细胞内信号传导中,癌胚抗原(CEA)是一种重要的糖蛋白。CEA 在各种恶性肿瘤中高表达,参与调节肿瘤生物功能<sup>[31]</sup>。孙艳等<sup>[32]</sup>发现,miR-186 在 CC 组织和细胞中表达水平较低,而通过上调 miR-186 的表达,能够有效抑制 CC 细胞的转移能力。同时,CC 组织中 CEA 的表达水平也很高;其进一步研究发现,miR-186 与 CEA 基因的 3'UTR 区有结合关系,说明 miR-186 通过靶向调控 CEA 发挥了负调控 CC 转移的作用,为 CC 的小分子治疗和诊断提供了理论依据。

表皮生长因子受体(EGFR)是肿瘤中的一种重要血管生成因子,与多种恶性肿瘤的发生、发展和转移密切相关。魏莉等<sup>[33]</sup>研究发现,miR-186 在 CC 组织和细胞中下调与 EGFR 的表达呈负相关,且两者均与 CC 的分化程度和淋巴转移密切相关;此外,其还发现,miR-186 能够与 EGFR 的 3'UTR 结合,从而降低 EGFR 蛋白的表达水平,并进一步影响 CC 细胞的增殖和侵袭行为。这一发现为研究针对 miR-186 和

EGFR 的靶向治疗在 CC 中的应用提供了新的思路。通路的作用机制见表 1。  
miR-186 在 CC 中的表达并靶向调控下游靶点及相关

表 1 miR-186 在 CC 中的表达并靶向调控下游靶点及相关通路的作用机制

miRNA	表达	靶点/通路	作用机制	文献来源
miR-186-3p	下调	IGF-1	靶向抑制 IGF-1 的表达	LU 等 <sup>[21]</sup>
miR-186-3p	下调	IGF-1/PI3K-Akt	靶向抑制 IGF-1/PI3K-Akt 的表达	LU 等 <sup>[22]</sup>
miR-186-5p	下调	FZD3	靶向抑制 FZD3 的表达	WANG 等 <sup>[24]</sup>
miR-186-3p	下调	MCM2	靶向抑制 MCM2 的表达	LU 等 <sup>[27]</sup>
miR-186-3p	下调	MCM2	靶向抑制 MCM2 的表达	杨晓飞等 <sup>[28]</sup>
miR-186	下调	Kazrin F	靶向抑制 Kazrin F 的表达	LIU 等 <sup>[10]</sup>
miR-186	下调	CEA	靶向抑制 CEA 的表达	孙艳等 <sup>[32]</sup>
miR-186	下调	EGFR	靶向抑制 EGFR 的表达	魏莉等 <sup>[33]</sup>

### 3 miR-186 在 CC 化疗耐药中的研究进展

放化疗是晚期 CC 的主要治疗方法,其 5 年生存率可达 60%。然而,远处转移往往是导致 CC 患者死亡的主要原因,因此减少放化疗后的远处转移或复发成为当前亟须解决的重大难题<sup>[34]</sup>。顺铂(DDP)被广泛用于治疗晚期或复发性 CC<sup>[35]</sup>。但近年来,由于肿瘤的遗传和表观遗传变化、药物外流增加和药物吸收减少等因素,抗癌药物耐药现象成为肿瘤治疗的重大挑战<sup>[36]</sup>。随着 miRNA 研究的深入,有证据表明,miRNA 在肿瘤化疗耐药中扮演着重要角色<sup>[37]</sup>。此外,miRNA 可用于监测癌症患者对化疗的反应,并调节其转录后靶标的表达<sup>[38]</sup>,尤其是 miR-186。XIANG 等<sup>[39]</sup>研究发现,其在 DDP 敏感性的调节中具有双向作用,低浓度 miR-186 过表达可增加卵巢癌 A2780/DDP 细胞对药物的敏感性,而高浓度 miR-186 会降低 DDP 药物敏感性。在 CC 中烟酰胺核苷酸转氨酶反义 RNA1(NNT-AS1)被发现在癌组织和癌细胞系中表达增加,并与 CC 患者预后不良相关。表明 NNT-AS1 可通过 NNT-AS1/miR-186/HMGB1 途径参与 CC 细胞对 DDP 的耐药性,这为提高 DDP 治疗 CC 的疗效提供了新的思路<sup>[40]</sup>。

### 4 小结与展望

miR-186 通过调控其下游靶点 IGF-1、FZD3、MCM2 等及相关信号通路,在 CC 的发生和发展中发挥重要的调节作用。miR-186 能够抑制 CC 细胞的增殖和侵袭能力,促进细胞凋亡。miR-186 的下调与 CC 的淋巴结转移相关,表明其可能参与了 CC 的转移过程。此外,miR-186 还与化疗敏感性相关。但目前关于 miR-186 在 CC 化疗耐药中的国内外研究较少见,其具体机制尚不清楚,还有待于进一步探索。总之,miR-186 在 CC 的发生和发展中扮演着重要角色,进一步研究 miR-186 的调控机制和功能,有助于深入理解 CC 的发病机制,并为 CC 的治疗提供新的靶点和思路。

### 参考文献

- [1] HYUNA S, JACQUES F, REBECCA L S, 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.
- [2] 高龙飞, 刘健. 不同方式治疗局部晚期宫颈癌预后分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(3): 395-398.
- [3] LEE Y S, DUTTA A. MicroRNAs in cancer [J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 199-227.
- [4] HONEGGER A, SCHILLING D, BASTIAN S, et al. Dependence of intracellular and exosomal microRNAs on viral E6/E7 oncogene expression in HPV-positive tumor cells [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(3): e1004712.
- [5] LAGOS-QUINTANA M, RAUHUT R, MEYER J, et al. New microRNAs from mouse and human [J]. RNA, 2003, 9(2): 175-179.
- [6] PARK S J, HUH J W, KIM Y H, et al. Intron retention and TE exonization events in ZRANB2 [J]. Comp Funct Genomics, 2012, 2012: 170208.
- [7] ANTONIOU A, MASTROYIANNOPOULOS N P, UNEY J B, et al. miR-186 inhibits muscle cell differentiation through myogenin regulation [J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 3923-3935.
- [8] ZHU X, SHEN H, YIN X, et al. miR-186 regulation of twist1 and ovarian cancer sensitivity to cisplatin [J]. Oncogene, 2016, 35(3): 323-332.
- [9] SUN W J, ZHANG Y N, XUE P. miR-186 inhibits proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by targeting twist1 [J]. J Cell Biochem, 2019,

- 120(6):10001-10009.
- [10] LIU C, WANG J, HU Y, et al. Upregulation of kazrin F by miR-186 suppresses apoptosis but promotes epithelial-mesenchymal transition to contribute to malignancy in human cervical cancer cells[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(1):45-56.
- [11] MYATT S S, WANG J, MONTEIRO L J, et al. Definition of microRNAs that repress expression of the tumor suppressor gene FOXO1 in endometrial cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1):367-377.
- [12] TIAN J, SHEN R, YAN Y Z, et al. miR-186 promotes tumor growth in cutaneous squamous cell carcinoma by inhibiting apoptotic protease activating factor-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5):4010-4018.
- [13] HU X D, LIU Y F, AI P, et al. MicroRNA-186 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis in cutaneous squamous cell carcinoma by targeting RETREG1 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1930-1938.
- [14] TAN H Y, ZHAO L. lncRNA nuclear-enriched abundant transcript 1 promotes cell proliferation and invasion by targeting miR-186-5p/HIF-1 $\alpha$  in osteosarcoma [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):6502-6514.
- [15] HUANG T, LIU H W, CHEN J Q, et al. The long noncoding RNA PVT1 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-186 in gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 302-308.
- [16] CAI J C, WU J H, ZHANG H Z, et al. miR-186 downregulation correlates with poor survival in lung adenocarcinoma, where it interferes with cell-cycle regulation [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2):756-766.
- [17] TERZUOLI E, DONNINI S, FINETTI F, et al. Linking microsomal prostaglandin E Synthase-1/PGE-2 pathway with miR-15a and -186 expression: Novel mechanism of VEGF modulation in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):44350-44364.
- [18] SU C M, TANG C H, CHI M J, et al. Resistin facilitates VEGF-C-associated lymphangiogenesis by inhibiting miR-186 in human chondrosarcoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 234-242.
- [19] XU G P, CHEN W X, XIE W Y, et al. The association between IGF1 Gene 3'-UTR polymorphisms and cancer risk: A Meta-analysis [J]. *Medicine (Madr)*, 2018, 97(51):e13829.
- [20] KINEMAN R D, DEL RIO-MORENO M, SARMENTO-CABRAL A. 40 years of IGF1: Understanding the tissue-specific roles of IGF1/IGF1R in regulating metabolism using the Cre/loxP system [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1): T187-T198.
- [21] LU X R, SONG X, HAO X H, et al. MiR-186-3p attenuates tumorigenesis of cervical cancer by targeting IGF1 [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):207.
- [22] LU X R, SONG X, HAO X H, et al. miR-186-3p attenuates the tumorigenesis of cervical cancer via targeting insulin-like growth factor 1 to suppress PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7079-7092.
- [23] MO D, JIANG P, YANG Y, et al. A tRNA fragment, 5'-tiRNA (Val), suppresses the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by targeting FZD3 in breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 457:60-73.
- [24] WANG A, WANG Y, ZHAN J, et al. MicroRNA-186-5p inhibits the metastasis of cervical cancer by targeting FZD3 [J]. *J BUON*, 2021, 26(3):677-683.
- [25] KUCHERLAPATI M. Examining transcriptional changes to DNA replication and repair factors over uveal melanoma subtypes [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):818.
- [26] LEI M, KAWASAKI Y, YOUNG M R, et al. Mcm2 is a target of regulation by Cdc7-Dbf4 during the initiation of DNA synthesis [J]. *Genes Dev*, 1997, 11(24):3365-3374.
- [27] LU X R, SONG X, HAO X H, et al. MicroRNA-186-3p attenuates tumorigenesis of cervical cancer by targeting MCM2 [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1):539.
- [28] 杨晓飞, 田静伟, 刘京, 等. miR-186-3p 通过靶向调控 MCM2 对宫颈癌发生的作用机制研究 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2023, 15(2):104-110.
- [29] CHHATRIWALA M K, CIPOLAT S, SEVILLA L M, et al. Exons 5-15 of kazrin are dispensable for murine epidermal morphogenesis and homeostasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(8):1977-1987.
- [30] CHO K, LEE M, GU D M, et al. Kazrin, and its binding partners ARVCF- and delta-catenin, are required for *Xenopus laevis* craniofacial development [J]. *Dev Dyn*, 2011, 240(12):2601-

2612.

- [31] TRUTA L A A N A, SALES M G F. Sol-gel chemistry in biosensing devices of electrical transduction: application to CEA cancer biomarker[J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(3): 256-261.
- [32] 孙艳, 齐政, 王德华, 等. miR-186 通过靶定 CEA 抑制宫颈癌细胞转移[J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22(4): 288-290.
- [33] 魏莉, 崔立新, 赵兴波. miR-186 通过下调 EGFR 表达对宫颈癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(3): 191-194.
- [34] 高福锋, 张师前. 子宫颈癌的预防与规范化诊疗[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(3): 258-263.
- [35] HUANG C Y, JU D T, CHANG C F, et al. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer [J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2017, 7(4): 23.
- [36] ANAND U, DEY A, CHANDEL A K S, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics[J]. *Genes Dis*,

2023, 10(4): 1367-1401.

- [37] ABBA M L, PATIL N, LEUPOLD J H, et al. MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 84-94.
- [38] WANG B, WANG K, JIN T L, et al. NCK1-AS1 enhances glioma cell proliferation, radioresistance and chemoresistance via miR-22-3p/IGF1R ceRNA pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110395.
- [39] XIANG Y, CHEN Y J, YAN Y B, et al. MiR-186 bidirectionally regulates cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells via suppressing targets PIK3R3 and PTEN and upregulating APAF1 expression[J]. *J Cancer*, 2020, 11(12): 3446-3453.
- [40] LIU Y J, GUO R X, QIAO Y H, et al. LncRNA NNT-AS1 contributes to the cisplatin resistance of cervical cancer through NNT-AS1/miR-186/HMGB1 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 190.

(收稿日期: 2023-11-16 修回日期: 2024-02-10)

(上接第 1762 页)

- [25] SINGH K P, PALLETT L J, SINGH H, et al. Pro-fibrogenic role of alarmin high mobility group box 1 in HIV-hepatitis B virus coinfection[J]. *AIDS*, 2023, 37(3): 401-411.
- [26] GE X D, ARRIAZU E, MAGDALENO F, et al. High mobility group Box-1 drives fibrosis progression signaling via the receptor for advanced glycation end products in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2380-2404.
- [27] LI Q Y, ZHANG W, XIAO E H. SOD2 overexpression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 671.
- [28] ZHAO G Y, FU C, WANG L, et al. Down-regulation of nuclear HMGB1 reduces ischemia-induced HMGB1 translocation and release and protects against liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46272.
- [29] NI Y A, CHEN H, NIE H, et al. HMGB1: An overview of its roles in the pathogenesis of liver disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(5): 987-998.
- [30] KANG R, ZHANG Q H, ZEH H J 3, et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both? [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15): 4046-4057.

- [31] YE L S, ZHANG Q, CHENG Y S, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1<sup>+</sup> regulatory B cell expansion [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 145.
- [32] 严萃, 柏超, 周翔宇, 等. 急性胰腺炎患者血清 HMGB1、TLR4、TLR9、DAO 水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2019, 59(1): 13-15.
- [33] KANG R, ZHANG Q H, HOU W, et al. Intracellular Hmgb1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 1097-1107.
- [34] 赵东霞, 王丽芳, 卢安. HMGB1 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(10): 910-915.
- [35] KANG R, XIE Y C, ZHANG Q H, et al. Intracellular HMGB1 as a novel tumor suppressor of pancreatic cancer [J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 916-932.
- [36] 高洁, 吴琪炜, 宋廉, 等. 内源性 HMGB1 调节低氧乏养胰腺癌细胞脂肪酸代谢及其机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(7): 667-673.

(收稿日期: 2023-10-16 修回日期: 2024-02-19)