

miR-4516 在鼻咽癌中的表达及临床病理意义研究

黄永塔¹, 李艳艳¹, 张力行¹, 刘霞¹, 张少杰², 莫祥兰¹, 殷舞¹

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82160041); 广西壮族自治区卫生健康委自筹经费课题项目(编号:Z20170310, Z20190498, Z20200356)

作者单位: 1. 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)病理科, 南宁 530021; 2. 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)耳鼻喉头颈科, 南宁 530021

第一作者: 黄永塔, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 头颈部、淋巴造血系统疾病的临床病理诊断。E-mail: huangyongta@126.com

通信作者: 殷舞, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 肿瘤临床病理诊断和分子病理。E-mail: yinwu555@163.com

[摘要] **目的** 探讨 miR-4516 在鼻咽癌中的表达及临床病理意义。**方法** 回顾性分析 2010 年 2 月至 2016 年 10 月广西壮族自治区人民医院收治的 60 例鼻咽部 EB 病毒相关性非角化性癌患者(鼻咽癌组)的临床病理资料, 另选择同期 15 例鼻咽黏膜慢性炎症患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测两组病变黏膜组织 miR-4516 的表达水平并进行比较。分析 miR-4516 表达水平与鼻咽癌患者临床病理特征及生存预后的关联性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-4516 对诊断鼻咽癌转移的效能。**结果** 鼻咽癌组 miR-4516 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义($Z=4.477, P<0.001$)。对于发生转移的鼻咽癌患者, 其病变组织 miR-4516 表达水平高于未发生转移者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。miR-4516 表达水平与患者性别、年龄、肿瘤部位、T 分期、临床分期均无显著关联($P>0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, miR-4516 可用于鼻咽癌转移的诊断[AUC(95% CI) = 0.696(0.541 ~ 0.851), $P=0.037$], 最佳截断值为 6.28, 其对应的灵敏度和特异度分别为 0.63、0.75。miR-4516 低表达组的生存预后显著优于 miR-4516 高表达组(log-rank 检验: $\chi^2=4.230, P=0.040$)。**结论** 鼻咽癌组织 miR-4516 表达水平上调, 可作为预测鼻咽癌转移和临床预后评估的分子标志物。

[关键词] 鼻咽癌; miR-4516; 临床病理特征; 生存预后

[中图分类号] R 739.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0566-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.16

A study on the expression of miR-4516 in nasopharyngeal carcinoma and its clinicopathological significance

HUANG Yongta¹, LI Yanyan¹, ZHANG Lixing¹, LIU Xia¹, ZHANG Shaojie², MO Xianglan¹, YIN Wu¹. 1. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China; 2. Department of Otolaryngology, Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the expression of miR-4516 in nasopharyngeal carcinoma and its clinicopathological significance. **Methods** The clinicopathological data of 60 patients with nasopharyngeal Epstein-Barr virus-related non-keratosis carcinoma (nasopharyngeal carcinoma group) who were admitted to the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from February 2010 to October 2016 were retrospectively analyzed, and 15 patients with chronic nasopharyngeal mucosa inflammation during the same period were selected as control group. Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression level of micro ribonucleic acid-4516 (miR-4516) in the mucosal lesion tissues of the two groups and the results were compared between the two groups. The correlation between miR-4516 expression level and the clinicopathological features and survival prognosis of the nasopharyngeal carcinoma patients was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of miR-4516 in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma metastasis. **Results** The expression level of miR-4516 in the nasopharyngeal carcinoma group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($Z=4.477, P<0.001$). The expression level of miR-4516 in the mucosal lesion tissues of the nasopharyngeal carcinoma

patients with metastasis was higher than that in the patients without metastasis, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of miR-4516 was not significantly associated with the patients' gender, age, tumor site, T stage, and clinical stage ($P > 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that miR-4516 could be used in diagnosing the metastasis of nasopharyngeal carcinoma [AUC (95% CI) = 0.696 (0.541-0.851), $P = 0.037$], and the optimal cut-off value was 6.28, and the corresponding sensitivity and specificity were 0.63 and 0.75, respectively. The survival prognosis of the low miR-4516 expression group was significantly better than that of the high miR-4516 expression group (log-rank test; $\chi^2 = 4.230$, $P = 0.040$). **Conclusion** The expression level of miR-4516 is up-regulated in nasopharyngeal carcinoma tissues, which can be used as a molecular marker to predict metastasis and clinical prognosis evaluation of nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] Nasopharyngeal carcinoma; Micro ribonucleic acid-4516 (miR-4516); Clinicopathological features; Survival prognosis

鼻咽癌的发生与 EB 病毒感染密切相关。由于鼻咽癌病变位置深,病变早期缺乏明显的临床症状和体征,易发生远处转移和淋巴结转移。鼻咽癌对放疗敏感,早发现、早治疗可改善患者总体生存率,但肿瘤复发和转移仍是鼻咽癌治疗失败的首要原因^[1-2]。因此,寻找能够准确预测鼻咽癌转移的生物标志物,进而对鼻咽癌患者进行分层管理并予以早期干预,有助于改善患者预后。本课题组的前期研究结果证实,鼻咽癌的发生发展与微小 RNA (miRNA) 表达失调密切相关^[3-4],miRNA 芯片发现 miR-4516 在鼻咽癌组织中的表达水平上调。本文旨在进一步探讨 miR-4516 表达失调对鼻咽癌的临床病理意义,并分析其表达水平与患者预后的关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 2 月至 2016 年 10 月广西壮族自治区人民医院收治的 60 例鼻咽部 EB 病毒相关性非角化性癌患者(鼻咽癌组)的临床病理资料。其中男 41 例(68.33%),女 19 例(31.67%),年龄 25 ~ 81 岁,中位年龄 46 岁。12 例(20.00%)初诊时仅发现鼻咽部原发病灶;另 48 例(80.00%)除鼻咽部原发病灶外,伴有肿瘤转移,其中远处转移 1 例,淋巴结转移 23 例,远处转移合并淋巴结转移 24 例。T 分期为 T₁₋₂ 期 16 例(26.67%),T₃₋₄ 期 44 例(73.33%)。依据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)2010 分期标准^[5],临床分期为 I ~ II 期 5 例(8.33%),III ~ VI 期 55 例(91.67%)。选择同期 15 例鼻咽黏膜慢性炎患者作为对照组。病理结果均由 2 名副高以上职称医师在显微镜下阅片审核、诊断。本研究获广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准(批号:伦理-KY-ZC-2020-008 号)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)术前检查资料完善,患者行鼻咽部及颈部 MRI、胸部 X 线/CT、腹部 B 超及骨扫描等相关检查;(2)活检标本均在放

疗、化疗之前获取;(3)标本组织均行免疫组化染色和 EB 病毒编码 RNA (Epstein-Barr virus-encoded RNA, EBER)原位杂交检测;(4)确诊后均予放疗或放疗、化疗联合治疗。排除标准:(1)临床病理资料不完善;(2)鼻咽部鳞状细胞癌和腺癌;(3)活检标本取材时因挤压或烧灼变性明显。

1.3 标本采集与处理 鼻咽癌组均在行鼻咽镜检查时应用活检钳钳取病变黏膜组织,组织最大径 > 0.2 cm。病变黏膜常呈结节状、菜花状或溃疡型,表面粗糙不平,易出血。对照组标本为鼻咽炎或鼻窦炎患者鼻咽黏膜活检组织。将活检标本置于 10% 中性缓冲福尔马林液中固定 24 h,石蜡包埋,HE 染色制片。

1.4 免疫组化染色 采用 MaxVision 两步法进行免疫组化染色。组织蜡块以 4 μm 的厚度连续切片,65 $^{\circ}\text{C}$ 温箱烤片 2 h。切片常规脱蜡水化,柠檬酸盐缓冲液高压修复。滴加 3% H₂O₂ 室温孵育 10 min,阻断内源性过氧化物酶。滴加一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜,滴加即用型 MaxVision 试剂,室温孵育 20 min。DAB 显色,苏木素复染。

1.5 原位杂交 使用 EBER DIG Oligo Probes ISH Kit 试剂盒(PanPath, Amsterdam, the Netherlands)进行实验。具体操作步骤:切片 6 μm 厚度,65 $^{\circ}\text{C}$ 温箱烤片 2 h。常规脱蜡水化,梯度酒精脱水,自然干燥。予蛋白酶 K 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,梯度酒精脱水,自然干燥。滴加杂交液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 12 h。滴加辣根酶标记的抗地高辛抗体,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min。DAB 显色,苏木素复染。

1.6 miR-4516 表达水平检测 采用 miRNeasy FFPE Kit 试剂盒(Qiagen 公司)提取组织总 RNA,应用 Nanodrop 2000 测定所得 RNA 的纯度及浓度。通过 miScript II RT Kit 试剂盒(Qiagen 公司)将 RNA 逆转录为 cDNA,并以 cDNA 为模板进行实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR)

检测。反应体系:正、反向引物各 2 μL, cDNA 2 μL, SYBR Green PCR Master Mix 10 μL, ddH₂O 4 μL。所用引物序列见表 1。扩增条件:(1)95 °C 15 min; (2)94 °C 15 s; (3)55 °C 30 s; (4)70 °C 34 s; (2) ~ (4) 步骤 40 个循环。以 U6 为内参,通过 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-4516 相对表达量。

表 1 引物序列

引物名	序列
miR-4516 上游引物	5'-CCGCCGACTAGTGC GGATCATAAGGTCAGGAG-3'
U6 上游引物	5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'
通用下游引物	5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'

1.7 临床及随访资料收集 (1)通过医院病案系统收集患者的一般临床资料以及影像学检查资料,包括肿瘤部位、初诊时转移情况、T 分期、临床分期等。(2)通过电话及门诊复查方式进行随访,以患者病死以及发生复发、新转移病灶为随访终点,记录患者的疾病进展和存活情况。随访截至 2021 年 10 月。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数) [M(P₂₅, P₇₅)] 表示,组间比较采用秩和检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 miR-4516 对诊断鼻咽癌转移的效能。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,应用 log-rank 检验分析两组生存预后差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 miR-4516 表达水平比较 鼻咽癌组 miR-4516 表达水平高于对照组,相对表达量上调约 10 倍,两组比较差异有统计学意义 [9.79 (2.74, 29.82) vs 0.97 (0.58, 2.27); Z=4.477, P<0.001], 见图 1。

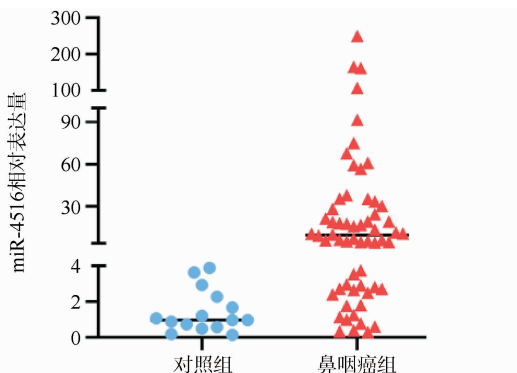


图 1 两组 miR-4516 表达水平比较

2.2 miR-4516 表达水平与鼻咽癌患者临床病理指

标的相关性分析结果 对于发生转移的鼻咽癌患者,其病变组织 miR-4516 表达水平高于未发生转移者,差异有统计学意义(P<0.05)。miR-4516 表达水平与患者性别、年龄、肿瘤部位、T 分期、临床分期均无显著关联(P>0.05),见表 2。

表 2 miR-4516 表达水平与鼻咽癌患者临床病理指标的关联性分析结果 [M(P₂₅, P₇₅)]

临床病理指标	miR-4516 相对表达量	Z	P
性别		0.787	0.432
男	7.34(2.76, 23.01)		
女	10.70(2.72, 56.64)		
年龄(岁)		0.519	0.604
<50	9.50(2.70, 30.35)		
≥50	10.80(2.93, 31.79)		
肿瘤部位		1.488	0.137
咽隐窝	14.80(5.84, 34.08)		
顶侧壁	5.41(2.47, 23.22)		
肿瘤转移		2.088	0.037
无	4.87(1.06, 9.71)		
有	12.63(2.92, 35.53)		
T 分期		0.033	0.973
T ₁₋₂	10.76(2.42, 71.09)		
T ₃₋₄	9.79(3.10, 23.74)		
临床分期		1.030	0.320
I ~ II	2.40(0.70, 46.52)		
III ~ VI	10.07(2.90, 30.35)		

2.3 miR-4516 诊断鼻咽癌转移的效能分析结果 ROC 曲线分析结果显示,miR-4516 可用于鼻咽癌转移的诊断 [AUC(95% CI) = 0.696(0.541 ~ 0.851), P=0.037], 最佳截断值为 6.28, 其对应的灵敏度和特异度分别为 0.63、0.75, 见图 2。

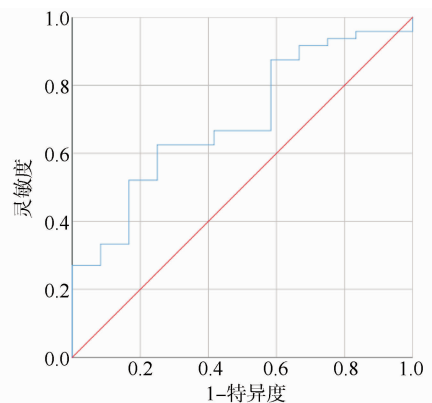


图 2 miR-4516 诊断鼻咽癌转移的 ROC 曲线图

2.4 miR-4516 表达水平与患者生存预后的关联性分析结果 以 miR-4516 相对表达量 6.28 为界值,将鼻咽癌患者分为 miR-4516 低表达组(相对表达量 < 6.28, 27 例)和 miR-4516 高表达组(相对表达量 \geq 6.28, 33 例)。患者随访时间 1 ~ 60 个月,中位随访时间为 34 个月。miR-4516 低表达组术后 5 年总生存率为 51.9% (14/27), miR-4516 高表达组的术后 5 年总生存率为 33.3% (11/33), miR-4516 低表达组的生存预后显著优于 miR-4516 高表达组(log-rank 检验: $\chi^2 = 4.230, P = 0.040$), 见图 3。

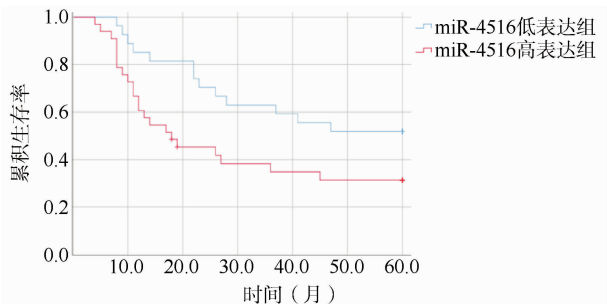


图 3 miR-4516 高表达组与 miR-4516 低表达组的生存曲线图

3 讨论

3.1 鼻咽癌的发病机制复杂,多种 miRNA 参与其中并发挥重要的调节作用。miRNA 可介导下游靶基因,参与调控肿瘤细胞功能的各方面,包括细胞增殖、迁移、侵袭、黏附、上皮-间质转化和细胞外基质修饰等,极大地影响肿瘤患者的临床预后^[6-7]。近年来,关于 miRNA 与鼻咽癌侵袭、转移关系的研究已有大量文献报道^[8-10]。miRNA-429 在鼻咽癌细胞中表达失调,通过 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1)/转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路途径抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移^[11]。miR-129-5p 通过靶向 ZIC2 基因抑制鼻咽癌细胞的运动能力,并对降低肿瘤血管密度和淋巴结转移具有影响^[12]。Li 等^[13] 研究显示,miR-141-3p 可通过磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 途径负调节非转移性细胞 1 (non-metastatic cell 1, NME1) 基因,促进鼻咽癌细胞的增殖和转移。鼻咽癌患者血清中 EB 病毒编码的 miRNA BART2-5p 上调,从而激活 Rho 相关激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK) 信号通路,促进鼻咽癌细胞迁移^[14]。

3.2 miR-4516 位于 16p13.3,是近年才被发现的 miRNA,在多种疾病中表达失调,与肿瘤细胞增殖、迁移及耐药有关。miR-4516 在人角质形成细胞中表达上调,诱导角质细胞凋亡^[15]。其还可作为早期诊断粉尘性

肺纤维化的潜在生物标志物^[16]。miR-4516 在胃癌化疗耐药患者中表达异常,下调 miR-4516 表达可能是改善胃癌化疗耐药的一种有效方法^[17]。Jin 等^[18] 研究证实,miR-4516 在结直肠癌组织中表达失调,与肿瘤 TNM 分期、迁移、侵袭、淋巴结转移和远处转移密切相关。Kim 等^[19] 发现,miR-4516 过表达可抑制乳腺癌细胞,尤其是三阴性乳腺癌细胞的增殖。Cui 等^[20] 研究显示,miR-4516 表达失调与患者预后不良相关,可能成为胶质母细胞瘤治疗的潜在靶点。此外,Hao 等^[21] 研究结果显示,miR-4516 通过张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)/AKT 通路途径抑制视网膜母细胞瘤的凋亡,促进肿瘤细胞生长。

3.3 目前鲜有文献报道 miR-4516 在鼻咽癌进展中的作用,本课题组前期通过 miRNA 芯片筛选发现,miR-4516 在鼻咽癌组织中呈过表达趋势。本研究进一步探讨了 miR-4516 在鼻咽癌组织中的表达情况及其与临床病理参数、临床预后的关系。结果提示,miR-4516 在鼻咽癌组织中表达水平显著上调,表达强度约为对照组鼻咽黏膜组织的 10 倍。鼻咽癌 miRNA 表达失调与 EB 病毒感染以及多种癌基因、抑癌基因异常表达均有关。本研究结果显示,与未发生转移的鼻咽癌患者相比较,鼻咽癌转移患者的 miR-4516 表达水平显著上调,提示 miR-4516 过表达与鼻咽癌淋巴结或远处转移密切相关,miR-4516 不仅在鼻咽癌发生时起到关键作用,也在增强肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力方面发挥重要作用。ROC 曲线分析结果显示,miR-4516 是评估鼻咽癌患者是否伴有淋巴结或远处转移的有效分子生物学指标,其灵敏度和特异度分别为 0.63、0.75。

3.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,miR-4516 高表达组患者术后 5 年总生存率仅为 33.3%,远低于 miR-4516 低表达组的 51.9%,考虑原因是 miR-4516 过表达可促进鼻咽癌淋巴结或远处转移,患者预后差。miR-4516 作为鼻咽癌患者潜在的临床预后评估因子值得关注。因此,临床医师通过监测 miR-4516 表达水平对鼻咽癌患者进行分层,筛选出高危患者进行早期干预,有助于改善鼻咽癌患者生存预后。

综上所述,miR-4516 过表达能够促进鼻咽癌的发生发展,与鼻咽癌淋巴结转移或远处转移密切相关,与患者生存期呈负关联,有助于临床医师对患者进行分层管理,改善生存预后。但本研究样本量较少,尤其是临床早期鼻咽癌病例少,故 miR-4516 在鼻咽癌中的临床病理意义有待进一步验证。

参考文献

[1] Ding S, Wang X, Lv D, et al. EBF3 reactivation by inhibiting the EGRI/EZH2/HDAC9 complex promotes metastasis via transcriptionally enhancing vimentin in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2022, 527:49 – 65.

[2] Xu Y, Guo Z, Peng H, et al. IGF2BP3 promotes cell metastasis and is associated with poor patient survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(2):410 – 421.

[3] Mo X, Yin W, Huang Y, et al. Expression of miR-3182 and EBV-miR-BART8-3p in nasopharyngeal carcinoma is correlated with distant metastasis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(6):3134 – 3140.

[4] 黄永塔,叶秋容,翁敬锦,等. miR-155-5p 表达水平与鼻咽癌远处转移及预后的关系[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(9):851 – 854.

[5] 王锋刚,陆雪官,宦 坚,等. 鼻咽癌中国 1992、2008 分期和国际抗癌联盟 2010 分期标准的比较研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(4):270 – 275.

[6] 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.

[7] 蔡如玉,叶超然,朱妍慧,等. miR-663b 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(3):301 – 304.

[8] Zhang S, Wang B, Zheng L, et al. Advances in research on microRNAs related to the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15(3):463 – 474.

[9] Wang J, Xu Y, Wang J, et al. Circulating miR-214-3p predicts nasopharyngeal carcinoma recurrence or metastasis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503:54 – 60.

[10] Zhuo X, Zhou W, Ye H, et al. Screening of key miRNAs and evaluation of their diagnostic and prognostic values in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6):5803 – 5810.

[11] Luo N. LncRNA MSC-AS1/miRNA-429 axis mediates growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:1447207.

[12] Yu D, Han GH, Zhao X, et al. MicroRNA-129-5p suppresses nasopharyngeal carcinoma lymphangiogenesis and lymph node metastasis

by targeting ZIC2[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(2):249 – 261.

[13] Li M, Huang H, Cheng F, et al. miR-141-3p promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by targeting NME1[J]. *Adv Med Sci*, 2020, 65(2):252 – 258.

[14] Jiang C, Li L, Xiang YQ, et al. Epstein-Barr virus miRNA BART2-5p promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing RND3 [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10):1957 – 1969.

[15] Chowdhari S, Saini N. Hsa-miR-4516 mediated downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N plays a role in PUVA induced apoptosis in keratinocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11):1630 – 1638.

[16] Huang R, Yu T, Li Y, et al. Upregulated has-miR-4516 as a potential biomarker for early diagnosis of dust-induced pulmonary fibrosis in patients with pneumoconiosis[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2018, 7(3):415 – 422.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

[收稿日期 2023 - 01 - 05][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

黄永塔,李艳艳,张力行,等. miR-4516 在鼻咽癌中的表达及临床病理意义研究[J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(5):566 – 570.