

microRNA 在喉鳞状细胞癌中的研究进展

卜倩倩¹ 高伟¹ 吴勇延¹ 郭培钰¹ 王斌全¹

[关键词] 喉肿瘤;癌,鳞状细胞;microRNA

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.019

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A

Research progress of microRNA in laryngeal squamous cell carcinoma

Summary Laryngeal carcinoma is one of the most common malignant tumors in the area of head and neck, and the main pathological type is laryngeal squamous cell carcinoma. Due to the fact that the disease usually have no overt clinical symptoms at the early stage and easy to relapse, it has a poor prognosis and low five-year survival rate. microRNA is a class of endogenous, non-coding RNA with a length of 19–25 nucleotides. microRNAs, mainly regulate the expression of target genes at the post-transcriptional level after complementing and pairing with the 3'-UTR area of the target gene. Studies have shown that the abnormal expression of microRNA is closely related to the occurrence, development, metastasis and prognosis of various cancers including laryngeal carcinoma. In this article, the research progress of microRNA in laryngeal squamous cell carcinoma is reviewed.

Key words laryngeal neoplasms; carcinoma, squamous cell; microRNA

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)在喉癌中占 95% 以上^[1],是头颈部肿瘤中最典型的组织学类型。LSCC 是一种极具侵袭性的恶性肿瘤,致病原因主要与吸烟饮酒、空气污染、人乳头瘤病毒感染、慢性炎症等因素有关,但是具体的发病机制仍不清楚^[2]。LSCC 的男性发病率高于女性^[3]。但是在过去的几十年里,男性和女性 LSCC 发病率均有所上升^[4]。由于喉部解剖位置复杂、肿瘤生长隐蔽,早期发现非常困难,大多数 LSCC 患者确诊时已处于癌症晚期^[5]。LSCC 的治疗主要采用手术结合放化疗,随着技术的进步,虽然患者的术后生活质量有所提高,但是 5 年生存率却没有明显改善,因此,迫切需要找到特异性好灵敏度高的生物标志物用于 LSCC 的诊断、治疗和预后。

miRNA 是一类长度 19~25nt 的短序列 RNA,其本身不具有开放阅读框,且不编码蛋白

质^[6]。miRNA 通过与靶基因的 3'-UTR 区特异性结合,参与靶基因转录后调控过程。据推测这种小分子调节着人类约 1/3 的基因。miRNA 在物种间具有高度保守性、时序性和组织特异性^[7]。miRNA 广泛参与肿瘤的发生发展,可以作为原癌基因(如 miR-155、miR-21、miR-221 和 miR-222)或抑癌基因(如 miR-101、miR-127、miR-200、miR-29)调节肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等过程^[8-9]。研究表明,miRNA 在胃癌^[10]、膀胱癌^[11]、肺癌^[12]、结直肠癌^[13]、前列腺癌^[14]、食管癌^[15]、子宫内膜癌^[16]等的发生发展过程中发挥着重要作用。在 LSCC 患者的组织、血清、循环外泌体等中,也发现一些 miRNA 存在异常表达;同时,miRNA 及其作用的靶基因,对临床靶药治疗以及疗效评价意义重大,因此,有必要对 miRNA 进行更加深入的探索。

1 miRNA 与 LSCC 作用机制

1.1 miRNA 与 LSCC 发生机制

LSCC 的发生是一个复杂的多因素致病过程,吸烟和饮酒是导致 LSCC 发生的主要外在危险因

¹山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室(太原,030001)

通信作者:王斌全, E-mail:wbq_xy@sxent.org

[19] Zemann W, Pau M, Feichtinger M, et al. SAPHO syndrome with affection of the mandible; diagnosis, treatment, and review of literature[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 111(2): 190-195.

[20] Shiraishi W, Hayashi S, Iwanaga Y, et al. A case of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome presenting with hypertrophic pachymeningitis[J]. J Neurol Sci, 2015, 349(1/2):

229-231.

[21] Takahara M, Hirata Y, Nagato T, et al. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients[J]. J Dermatol, 2018, 45(7): 812-823.

素,致癌基因和抑癌基因表达异常是重要的内在致病因素。喉癌的发生受多种信号通路调控,Wang 等^[17]研究发现,miR-140-5p 在 LSCC 组织和细胞系中表达均下调,用 miR-140-5p mimics 转染 AMC-NH-8 和 Tu-177 细胞,RT-qPCR 检测显示 miR-140-5p 表达水平显著上调,且过表达 miR-140-5p 明显抑制了 AMC-NH-8 和 Tu-177 细胞的增殖;Ye 等^[18]研究发现,在 LSCC 细胞中,miR-145 的水平显著下调,过表达 miR-145 可以通过下调 PI3K 和 AKT 蛋白的表达量抑制 LSCC 细胞的增殖,随后在裸鼠成瘤模型中也发现,过表达 miR-145 后也可以抑制肿瘤的生长;miR-1297 在 LSCC 中高表达,研究表明,miR-1297 通过靶向 PTEN 3'-UTR 促进 LSCC 细胞的增殖^[19]。这些研究提供了潜在的 LSCC 治疗靶点。进一步了解导致 LSCC 发生的内在分子机制,有助于在基因水平上认识 LSCC,也有助于寻找新的诊断靶点,改善治疗策略,从而提高患者生活质量。

1.2 miRNA 与 LSCC 侵袭、转移机制

癌症发生侵袭或者转移表明病情加重,将严重影响治疗和预后效果及患者的生存期。LSCC 极易发生局部浸润及颈部淋巴结转移。有研究表明,喉癌患者一旦出现颈部淋巴结转移,5 年生存率会下降到 50% 以下。近年来,从分子水平探索喉癌发展和侵袭迁移的网络调控机制,一直是医学领域的研究热点。大量研究已经确定很多分子都参与 LSCC 的侵袭和转移进程,Wu 等^[20]通过建立体内模型检测到 PTK6 在 LSCC 组织中下调,猜测其可能在 LSCC 的侵袭和迁移过程中起着抑癌基因的作用。Luo 等^[4]通过生物信息学分析以及实验表明,miR-196b 通过靶向 PCDH-17,可以促进 Hep-2 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Zhang 等^[21]通过基因芯片技术与正常组织对比,发现 miR-143-3p 在 LSCC 组织表达下调,用 miR-143-3p mimics 转染 TU177 和 SUN899 细胞,进行 Transwell 侵袭实验和伤口愈合实验,结果表明 miR-143-3p 过表达能在体外抑制细胞的侵袭和迁移。虽然很多 miRNA 被认为在喉癌的转移过程中发挥着重要的调节作用,但是具体的调控机制尚未明确。因此,如果能从分子水平阐明 LSCC 的侵袭和迁移机制,将为预测 LSCC 早期转移的特异分子靶标,以及提高喉癌患者生存率建立初步的理论基础。

2 miRNA 与 LSCC 早期诊断

低诊断率是导致 LSCC 治疗效果不满意、生存率低的重要原因之一^[22]。目前,在临床上用于早期诊断的方法仍局限于喉镜检查、临床触诊和影像学检查^[23]。通过分析 LSCC 患者组织的基因表达谱,发现多种 miRNA 在 LSCC 中特异性表达^[2]。多项研究表明,miRNA 在肿瘤组织和正常组织的

表达水平有显著差异,故可将 miRNA 作为诊断肿瘤的有效生物标志物^[24]。miR-21 是人类多种恶性肿瘤中公认的致癌基因,Erkul 等^[25]研究发现,相对于正常组织,miR-21 在 LSCC 组织中的表达水平显著上调($P < 0.05$),因此认为 miR-21 对 LSCC 具有致癌作用,并且可以作为 LSCC 的诊断标记物。Wu 等^[26]为了准确评估 miR-148a 和 miR-375 在 LSCC 中的表达量,使用 TaqMan 探针进行 qPCR 实验,检测 LSCC 组织、轻度异型增生、中度异型增生和重度异型增生组织以及正常对照组织中 miR-148a 和 miR-375 的表达量,表明 miR-148a 和 miR-375 在 LSCC 癌变过程中逐渐上调。ROC 曲线分析提示,miR-375 可以作为诊断 LSCC 预测性生物标志物。在早期或癌前阶段进行干预或治疗,可以防止疾病进展或癌变,对提高治愈率和改善患者的生活质量意义重大。如果能寻找到灵敏度高和特异性强的 miRNA 作为 LSCC 早期诊断的生物标志物,将对 LSCC 患者的后续治疗有很大帮助。因此,miRNA 作为 LSCC 早期诊断生物标志物的潜在应用有待进一步研究。

3 miRNA 与 LSCC 治疗和耐药性

目前,对早期 LSCC 患者的治疗方法主要是基于 5-氟尿嘧啶、顺铂和多西他赛的化学治疗结合放疗,晚期 LSCC 患者的治疗方法以手术结合放疗为主,手术治疗在一定程度上会影响患者的生存质量,而且一些晚期患者会对放疗产生耐药性,导致病情加重和死亡风险增高^[27]。研究表明,除了基因和表观遗传外,miRNA 表达的改变也可能影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。大多数 miRNA 已经被证明可以通过调节生存途径和/或凋亡反应来改变细胞对抗癌药物的反应;一些 miRNA 也被发现影响生存和凋亡信号以外的机制,如药物靶点和 DNA 修复系统;miRNA 还通过靶向药物转运体和药物代谢酶参与药物代谢的调控^[28]。

miRNA 与肿瘤的多药耐药密切相关,研究表明 miR-210 同恶性肿瘤的多药耐药有关,通过荧光素酶报告基因载体实验,确定 miR-210 的靶基因为 NUPR1,miR-210 通过调控靶基因 NUPR1 的表达影响喉癌的多药耐药性,其调控机制涉及 Wnt/ β -catenin 通路,用 miR-210 inhibitor 转染喉癌细胞,抑制 miR-210 的表达,结果喉癌细胞的化疗敏感性增加、凋亡率升高、耐药性显著逆转^[29]。Lin 等^[30]用不同浓度的阿霉素或顺铂处理 LSCC 细胞,与对照组相比,过表达 miR-936 的 Hep-2 细胞和 KB3-1 细胞对阿霉素或顺铂的耐药性明显降低。这些数据提示,增加 miR-936 的表达可以提高 LSCC 细胞对化疗药物的敏感性。还有研究表明,肿瘤干细胞在肿瘤耐药方面发挥着关键作用,体外减少 LSCC 细胞中 CD133⁺ CSC 的数量可以提高癌细胞对顺

铂治疗的敏感性^[31]。Liu 等^[32]研究发现 miR-125a/HAX-1(造血细胞特异性蛋白 1-相关蛋白 X-1)轴与喉癌干细胞的化疗敏感性相关,在喉癌组织和喉癌干细胞(Hep-2-CSCs)中 miR-125a 表达降低、HAX-1 表达升高,通过细胞转染使 miR-125a 表达升高,则 Hep-2-CSCs 对顺铂、长春新碱、依托泊苷等多种化疗药物的耐药性明显降低。

这些研究为以 miRNA 为靶点的药物开发提供了理论依据,研究 miRNA 对耐药机制的影响,进而寻找新的药物靶点,能有效减少 LSCC 患者的复发和死亡,对 LSCC 患者的治疗具有重要的临床价值。

4 miRNA 与 LSCC 预后评估

尽管外科手术和化疗、放疗等新疗法的发展极大地改善了早期 LSCC 患者的预后,但是晚期 LSCC 患者的 5 年生存率并没有明显改善,仅为 30%~40%,远低于喉癌患者的总体生存率。癌细胞的分化程度、临床分期以及组织学分级是 LSCC 患者预后的重要指征,处于中、低分化细胞,临床晚期,低组织学分级的 LSCC 患者预后较差^[33]。

随着研究的深入,越来越多的证据表明 miRNA 对肿瘤的预后有着重要的指导意义。miR-29c-3p 作为肿瘤抑制因子在多种肿瘤中表达下调,Fang 等^[34]发现 miR-29c-3p 表达下降与预后不良相关,并且通过多因素 Cox 风险回归分析发现,miR-29c-3p 表达水平可能是 LSCC 的独立预后因素之一。高 FSCN1 蛋白水平被证实是 LSCC 的一个独立预后指标,Gao 等^[35]发现在 LSCC 中,miR-145-5p 是 FSCN1 的负调控因子,miR-145-5p 在预后不良的 LSCC 中表达降低;通过 Kaplan-Meier 分析,低 miR-145-5p/高 FSCN1 水平的 LSCC 患者总生存期较低,而高 miR-145-5p/低 FSCN1 水平的 LSCC 患者总生存期较高,由此得出 miR-145-5p 也可作为 LSCC 预后的潜在生物标志物。探讨 miRNA 与 LSCC 预后评估之间的关系,对后续治疗方案的制订意义重大。除此以外,及时进行术后随访、合理安排复查,也有助于及早发现复发肿瘤并及时治疗。

5 血清 miRNA 与 LSCC

有文献报道,血清 miRNAs 中含有大量稳定来自于各种组织/器官水平的 miRNA^[36]。这为学者们提供了新的思路:血清 miRNA 可以作为 LSCC 诊断和预后新的标志物。临床血液标本的获取具有简单、快速、微创等优点,而且灵敏度高、便于动态监测各项生化指标。因此,血清 miRNA 在 LSCC 早期诊断和预后评估中具有潜在的应用价值。Hui 等^[37]研究发现,miR-125b-5p 在 LSCC 组织中表达下调,为了证明 miR-125b-5p 异常表达对 LSCC 具有诊疗意义,研究人员分析了 miR-

125b-5p 在 LSCC 患者和健康对照组血清中的表达情况,结果显示,与健康对照组相比,LSCC 患者血清中 miR-125b-5p 水平明显下降,Spearman 相关检验分析显示,miR-125b-5p 在 LSCC 组织中的表达与血清中的表达呈正相关。在类似的研究中,miR-378 在 LSCC 组织和血清中的表达都上调,血清 miR-378 的表达高低与肿瘤分化程度和临床分期相关,且可有效区分喉部良恶性病变^[38]。这些研究说明,血清 miRNA 的表达高低与 LSCC 组织 miRNA 的表达存在一致性,两者联合使用将有效提高诊断的准确性;当然,这些研究也进一步提示,miRNA 也可能存在于其他体液中,但是否与肿瘤组织中的 miRNA 表达一致尚不清楚。相比组织 miRNA 提取涉及有创操作,且有可能造成局部扩散,液体活检将有效弥补这方面的不足,血清 miRNA 用于 LSCC 诊断及预后有着广泛的应用前景。

6 外泌体 miRNA 与 LSCC

外泌体是由各种细胞释放的大小为 30~150 nm、具有脂质双分子层的囊泡结构,其内包含来自亲代细胞的 DNA、RNA 和蛋白质等^[39-41]。外泌体广泛分布于脑脊液、唾液、血液、腹水、羊水、精液、尿液等多种体液中,并与多种癌症的发生发展显著相关^[42]。研究表明,癌症患者血液中的外泌体含量显著高于正常人^[39]。据报道,肿瘤来源的外泌体 miR-1247-3p 诱导癌相关的成纤维细胞激活,促进肝癌的肺转移,此外,血清外泌体中 miR-1247-3p 的表达升高与肝癌肺转移呈正相关^[43]。miR-24-3p 在口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者唾液外泌体中的表达明显高于正常个体,且与 OSCC 肿瘤组织 miR-24-3p 表达变化具有一致性,因此,推测唾液外泌体 miR-24-3p 可作为 OSCC 筛查的潜在生物标志物^[44]。Zhao 等^[41]研究发现,LSCC 患者血清外泌体表达水平高于健康对照组,其中血清外泌体 miR-941 的表达水平明显升高,这一趋势在 LSCC 组织和细胞中也可见到,且 miR-941 过表达会促进 LSCC 细胞增殖和侵袭。综上,血清外泌体 miR-941 可作为 LSCC 筛查和监测疾病复发的潜在生物标志物。也有研究表明,血清外泌体 miR-21 和 HOTAIR 表达增加与 LSCC 临床分期、T 分期、淋巴结转移等有关;联合评估两者在血清中的表达量可用来区分肿瘤的良恶性,同时,血清外泌体 miR-21 和 HOTAIR 对 LSCC 诊断和预后具有重要的参考价值^[23]。微环境中的外泌体是近几年医学领域的研究热点,由于外泌体有脂质双分子层保护,miRNA 稳定性更高,所以外泌体 miRNA 可作为喉癌以及其他癌症诊断和预后的前瞻性指标。

7 前景与展望

随着医学的发展,关于 miRNA 与癌症内在联系之间的研究已经日趋成熟。miRNA 对 LSCC 的

发生、发展至关重要,但同时也存在不少局限性,机体是一个复杂的网络调控系统,癌症的发生会受到体内微环境中多种因素的影响。临床取样往往是有创操作而且还可能造成扩散,利用血清 miRNA 或者外泌体 miRNA 可以有效弥补这一缺陷。目前不论在科研水平还是技术层面较之前都有了很大的进步,相信不久的将来 miRNA 会在喉癌辅助诊断、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用。同时 miRNA 在抗癌耐药领域前景可观,阐明 miRNA 在喉癌中的抗癌耐药机制将可有效避免患者的耐药抵抗,减轻患者在治疗过程中的痛苦,延长生存时间。

参考文献

- [1] 胡晨,薛继尧,龚洪立,等. 喉鳞状细胞癌局部复发影响因素及预后分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020,34(9):773-776.
- [2] Li Y, Liu J, Hu W, et al. miR-424-5p Promotes Proliferation, Migration and Invasion of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:10441-10453.
- [3] Lapa R, Barros-Filho MC, Marchi FA, et al. Integrated miRNA and mRNA expression analysis uncovers drug targets in laryngeal squamous cell carcinoma patients [J]. *Oral Oncol*, 2019, 93:76-84.
- [4] Luo M, Sun G, Sun JW. MiR-196b affects the progression and prognosis of human LSCC through targeting PCDH-17[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(4):583-592.
- [5] Liu C, Yu Z, Huang S, et al. Combined identification of three miRNAs in serum as effective diagnostic biomarkers for HNSCC[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50:135-143.
- [6] 张卓远,付汉江,吕星,等. miRNA 功能研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2005, 29(6):571-575.
- [7] 王苹,付涛,王绪锐,等. 应用微阵列芯片分析喉鳞状细胞癌 miRNA 与正常黏膜表达差异的初步研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(12):535-538.
- [8] Cheng Y, Zhu H, Gao W. MicroRNA-330-3p represses the proliferation and invasion of laryngeal squamous cell carcinoma through downregulation of Tra2 β -mediated Akt signaling[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 52:101574.
- [9] 卡衣赛尔·卡哈尔,阿布拉江·托合提,唐亮,等. miR-340-5p 对喉癌 Hep2 细胞增殖的影响及其内在分子机制研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(2):140-145.
- [10] Wang C, Huang Y, Zhang J, et al. MiRNA-339-5p suppresses the malignant development of gastric cancer via targeting ALKBH1[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115:104449.
- [11] Hou G, Xu W, Jin Y, et al. MiRNA-217 accelerates the proliferation and migration of bladder cancer via inhibiting KMT2D[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4):747-753.
- [12] Wang S, Wang Z, Wang Q, et al. Clinical significance of the expression of miRNA-21, miRNA-31 and miRNA-let7 in patients with lung cancer[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(4):777-781.
- [13] Wang D, Wang X, Si M, et al. Exosome-encapsulated miRNAs contribute to CXCL12/CXCR4-induced liver metastasis of colorectal cancer by enhancing M2 polarization of macrophages[J]. *Cancer Lett*, 2020, 474:36-52.
- [14] Yan Z, Xiao Y, Chen Y, et al. Screening and identification of epithelial-to-mesenchymal transition-related circRNA and miRNA in prostate cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(2):152784.
- [15] Chen F, Zhou H, Wu C, et al. Identification of miRNA profiling in prediction of tumor recurrence and progress and bioinformatics analysis for patients with primary esophageal cancer: Study based on TCGA database[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12):2081-2086.
- [16] Xu X, Liu T, Wang Y, et al. miRNA-mRNA Associated With Survival in Endometrial Cancer [J]. *Front Genet*, 2019, 10:743.
- [17] Wang Y, Huang Q, Li F. miR-140-5p targeted FGF9 and inhibited the cell growth of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2):83-89.
- [18] Ye D, Zhou C, Deng H, et al. MicroRNA-145 inhibits growth of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:3801-3812.
- [19] Li X, Wang HL, Peng X, et al. miR-1297 mediates PTEN expression and contributes to cell progression in LSCC [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(2):254-260.
- [20] Wu D, Zhang X, Liu Z, et al. Decreased expression of protein tyrosine kinase 6 contributes to tumor progression and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1378-1384.
- [21] Zhang F, Cao H. MicroRNA1433p suppresses cell growth and invasion in laryngeal squamous cell carcinoma via targeting the kRas/Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(2):689-701.
- [22] Chen X, Zhang L, Tang S. MicroRNA-4497 functions as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma via negatively modulation the GBX2[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(1):106-113.
- [23] Wang J, Zhou Y, Lu J, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9):148.
- [24] 徐志远,秦永. 喉鳞状细胞癌患者血清中 miRNAs 表达谱分析[J]. 医学综述, 2019, 25(23):4771-4775.

- [25] Erkul E, Yilmaz I, Gungor A, et al. MicroRNA-21 in laryngeal squamous cell carcinoma: Diagnostic and prognostic features[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(2): E62-E66.
- [26] Wu Y, Yu J, Ma Y, et al. miR-148a and miR-375 may serve as predictive biomarkers for early diagnosis of laryngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 871-878.
- [27] Lapa R, Barros-Filho MC, Marchi FA, et al. Integrated miRNA and mRNA expression analysis uncovers drug targets in laryngeal squamous cell carcinoma patients [J]. *Oral Oncol*, 2019, 93: 76-84.
- [28] Giovannetti E, Erozeenci A, Smit J, et al. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs(miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(2): 103-122.
- [29] 何丹, 王苹, 李亚纯, 等. MiRNA210 通过 NUPR1 基因靶向调控喉癌多药耐药性的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(3): 511-515.
- [30] Lin XJ, Liu H, Li P, et al. miR-936 Suppresses Cell Proliferation, Invasion, and Drug Resistance of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Targets GPR78 [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 60.
- [31] Li R, Chen S, Zhan J, et al. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 enhances chemotherapeutic resistance of laryngeal squamous cell carcinoma via STAT3 activation[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 41.
- [32] Liu J, Tang Q, Li S, et al. Inhibition of HAX-1 by miR-125a reverses cisplatin resistance in laryngeal cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86446-86456.
- [33] 张春明, 高伟, 吴勇延, 等. 长链非编码 RNA LINC00261 在喉鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(1): 68-71.
- [34] Fang R, Huang Y, Xie J, et al. Downregulation of miR-29c-3p is associated with a poor prognosis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 109.
- [35] Gao W, Zhang C, Li W, et al. Promoter Methylation-Regulated miR-145-5p Inhibits Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Progression by Targeting FSCN1[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 365-379.
- [36] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum; a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [J]. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997-1006.
- [37] Hui L, Zhang J, Guo X. MiR-125b-5p suppressed the glycolysis of laryngeal squamous cell carcinoma by down-regulating hexokinase-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1194-1201.
- [38] Xu Y, Lin YP, Yang D, et al. Expression of serum microRNA-378 and its clinical significance in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(24): 5137-5142.
- [39] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215.
- [40] Huang W, Yan Y, Liu Y, et al. Exosomes with low miR-34c-3p expression promote invasion and migration of non-small cell lung cancer by upregulating integrin $\alpha 2 \beta 1$ [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 39.
- [41] Zhao Q, Zheng X, Guo H, et al. Serum Exosomal miR-941 as a promising Oncogenic Biomarker for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma [J]. *J Cancer*, 2020, 11(18): 5329-5344.
- [42] Ariston Gabriel AN, Wang F, Jiao Q, et al. The involvement of exosomes in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 132.
- [43] Fang T, Lv H, Lv G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 191.
- [44] He L, Ping F, Fan Z, et al. Salivary exosomal miR-24-3p serves as a potential detective biomarker for oral squamous cell carcinoma screening [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109553.

(收稿日期: 2020-12-29)