

Has-miR-107及ZFPM2在胰腺癌中的潜在研究价值

刘兆雄^{1,2}, 赵海平^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院肝胆外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年2月4日; 录用日期: 2025年2月26日; 发布日期: 2025年3月4日

摘要

胰腺癌是预后极差的一种消化道恶性肿瘤, 因其发现较晚, 对于放化疗不甚敏感, 导致5年生存率不足5%, 随着科学技术的发展, miRNA在癌症中的关键作用已被证实。miRNA也迅速成为开发新型抗癌疗法的有前途的靶标, 其中miR-107及其下游的可能靶基因ZFPM2已被发现与多种癌症存在关系, 但在胰腺癌的研究仍有空缺, 对于改善目前胰腺癌早期发现及治疗困境具有一定的潜在价值。本文通过综述现有的关于miR-107与ZFPM2在其他肿瘤中的研究现状, 为胰腺癌的早期发现及靶向治疗提供新的思路。

关键词

胰腺癌, 靶向治疗, miRNA, ZFPM2

The Potential Research Value of Has-miR-107 and ZFPM2 in Pancreatic Cancer

Zhaoxiong Liu^{1,2}, Haiping Zhao^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 4th, 2025; accepted: Feb. 26th, 2025; published: Mar. 4th, 2025

Abstract

Pancreatic cancer is a highly malignant digestive tract tumor with an extremely poor prognosis. Due

*通讯作者。

文章引用: 刘兆雄, 赵海平. Has-miR-107 及 ZFPM2 在胰腺癌中的潜在研究价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 75-82.
DOI: 10.12677/acm.2025.153589

to its late detection and limited sensitivity to radiotherapy and chemotherapy, the 5-year survival rate is less than 5%. With the advancement of science and technology, the critical role of miRNA in cancer has been confirmed. miRNA has rapidly emerged as promising targets for the development of novel anti-cancer therapies. Among them, miR-107 and its potential downstream target gene ZFPM2 have been found to be associated with various cancers, but research on their roles in pancreatic cancer remains limited. They hold potential value for improving the current challenges in early detection and treatment of pancreatic cancer. This article reviews the existing research on miR-107 and ZFPM2 in other tumors, aiming to provide new insights for early detection and targeted therapy of pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Cancer, Targeted Therapy, miRNA, ZFPM2

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌,尤其是胰腺导管腺癌(PDAC),是全球范围内致死率最高的恶性肿瘤之一,其五年生存率不足 10%。由于早期诊断困难、侵袭性强且对传统放化疗耐药,胰腺癌的治疗效果一直不理想[1]。在此基础上,胰腺癌的发病率逐年升高,其诊疗策略一直备受业内高度关注。随着基因测序和多组学研究的深入,尽管更多的信号通路和可作用靶点为开发新的靶向治疗药物提供了可能,但时至今日,胰腺癌的药物治疗仍以化疗为主,靶向治疗策略尚未成熟,亟需进一步探讨。因此,探索其发病机制并寻找有效的治疗靶点成为当前研究的重点。近年来,微小 RNA (miRNA)在肿瘤发生发展中的调控作用备受关注,其中 Has-miR-107 (简称 miR-107)在多种癌症中表现出显著的促癌或抑癌功能,提示其可能作为胰腺癌的潜在治疗靶点。此外,ZFPM2 作为一种转录调控因子,在多种肿瘤中参与细胞分化、增殖及微环境重塑,但其在胰腺癌中的具体作用尚未明确。结合 miR-107 与 ZFPM2 的潜在靶向作用,深入研究二者在胰腺癌中的分子机制,可能为揭示胰腺癌的发病机制及开发新型诊疗策略提供新的研究思路,并为接下来的实验验证提供重要的理论依据。

2. Hsa-miR-107 研究现状

近年来,随着生物技术的不断进展,越来越多的人注意到 miRNA 这一关键物质在癌症疾病中的作用。miRNA 是一个小分子 RNA 家族,(20~25 个碱基对核苷酸长)非编码 RNA,其中大多数在调节正常发育和生理中发挥重要的调节作用。是细胞中几乎所有生物过程的重要转录后调节因子。此外,越来越多的证据表明 miRNA 在癌症的发病机制中起关键作用,并且许多 miRNA 可以作为癌基因或抑癌基因发挥作用[2]。因此,miRNA 已迅速成为开发新型抗癌疗法的有前途的靶标。其中,MiR-107 是位于第 10 条染色体上,是 miR-15/107 超家族的成员之一,在目前多种肿瘤组织中表达异常,miR-107 可以在疾病早期阶段充当癌基因或抑癌基因,它们还可以影响侵袭和转移的进展,以及预测抗肿瘤治疗的临床结果[3]。以下列举了一些发病率较高的肿瘤与 miR-107 之间的关系。

2.1. 乳腺癌

乳腺癌是女性中高发的一种肿瘤,该疾病的发展与 miR-107 的关系很密切,在细胞的生物学行为中,

有一个指标可以显著地监测细胞损伤的程度,即细胞凋亡。基础研究表明,PTEN 具有促进细胞凋亡的作用。PTEN 拮抗 Akt 通路的活性,促进活性氧的释放,抑制 NF- κ B 的活性,最终诱导细胞凋亡。还有其它研究表明 PTEN 也可以通过激活促凋亡蛋白诱导细胞死亡[4] [5]。而对于 PTEN/AKT 通路与 miR-107 之间的关系,有研究结果显示,miR-107 抑制剂组 PTEN 蛋白表达低于对照组,P-AKT 蛋白表达高于对照组。这表明在乳腺癌细胞中抑制 miR-107 可以抑制 PTEN/AKT 信号通路。miR-107 可能通过调控 PTEN/AKT 信号通路抑制乳腺癌细胞的生长,促进细胞凋亡,并且还发现在乳腺癌细胞中的 miR-107 的表达明显高于正常乳腺细胞[6]。同时,在乳腺癌细胞中,NEDD9 与癌细胞迁移能力呈正相关。进一步的研究表明,miR-107 通过靶向 NEDD9 的 3'非翻译区来抑制 NEDD9 的表达。过表达 miR-107 抑制 NEDD9 的表达,从而抑制乳腺癌细胞的侵袭、迁移和增殖。因此,miR-107 在乳腺癌中起到一定抑制肿瘤进展的作用[7]。

2.2. 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌是一种肺癌,由于其高患病率、晚期诊断、侵袭性、缺乏有效治疗和预后不良,是全球癌症相关死亡率的最主要贡献者之一,组织中低表达的 miR-107 预示着非小细胞肺癌患者预后不良,miR-107 与非小细胞肺癌之间可能是通过 miR-107/SKT33 这一靶向通路实现的。有研究表明,miR-107 的过表达抑制了非小细胞肺癌的恶性行为,并靶向 STK33 下调其表达[8]。

2.3. 结直肠癌

结直肠癌是目前世界上发病率较高的恶性肿瘤,miR-107 与结直肠癌之间有多条作用途径,首先是 miR-107/NKILA 途径,NKILA 是一种 NF- κ B 诱导的 lncRNA,研究证明,它能够抑制多种癌症如食管鳞状细胞癌、喉癌、鼻咽癌、直肠癌、舌鳞状细胞癌和结直肠癌[9]。NKILA 可能被认为是结直肠癌中 miR-107 的新的潜在下游调节因子,有实验证据表明在 miR-107/103 过表达后,结直肠癌患者的 NKILA 表达水平急剧下降,导致更高的致癌性。此外,miR-107/103 被发现在结直肠癌患者中具有诊断价值,并且由于其丰富性和稳定性而可作为适当的生物标志物[10]。其次是 circ METTL3/miR-107/PER3 途径,其中 PER3 在结直肠癌中起肿瘤抑制因子的作用,实验证明 circ METTL3 与 miR-107 直接结合并负向调节其表达,与此同时,miR-107 与 PER3 也是呈负向调节,从而抑制结直肠癌细胞增殖和侵袭。大量的临床病例分析数据也表明,低 circ METTL3 水平的结直肠癌患者预后不良[11]。除此之外,另有研究者发现,miR-103/107 也可以通过抑制 DAPK 和 KLF4 降解来促进结直肠癌的转移[12]。由此可见,miR107 在结直肠癌中起到促癌作用。

2.4. 食管癌

成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR)是一种高亲和力的细胞表面酪氨酸激酶受体,在胚胎发育、组织内环境稳定和肿瘤发生中发挥重要作用。作为一种癌基因,在 7.1%的肿瘤中发现了 FGFR 基因变异[13]。已有研究证明,FGFR 通过抑制细胞周期停滞在 G1/G0 和 G2/M 期来促进食管癌细胞的增殖,FGF 途径的活性可由 miRNA 调节,参与 FGF 信号转导的 miRNA 调节功能的丧失可导致疾病进展或癌症。该研究者的双荧光素酶实验显示,miR-107 在食管癌细胞中的过表达显著降低了 FGFR 表达,证明了 miR-107 与 FGFR 之间具有靶向调节作用,而 FGFR 正向调节食管癌细胞增殖,并抑制细胞周期停滞进一步促进肿瘤转移[14]。因此,miR-107 在食管癌的进展中起到一定的抑制作用。

2.5. 胃癌

miR-107 在胃癌中的表达与胃癌的发生、发展有密切关系。TRIAP1 (TP 53-Regulated Apoptosis

Inhibitor 1, 又称 P53 CSV)由 76 个氨基酸组成, 在人体组织中检测了 TRIAP1 的表达水平, 该基因在多种恶性肿瘤中上调, 尤以骨肉瘤、胃癌中明显[15]。已有研究表明, miR-107 和 TRIAP1 之间呈现负相关的调控关系。miR-107 在胃癌组织中呈现明显的低表达, 而 TRIAP1 高表达, miR-107 可靶向抑制 TRIAP1 表达, miR-107 的过表达在体内外均能抑制胃癌的进展[16] [17]。故 miR-107 在胃癌中呈现抑制疾病进展的状况。

2.6. 肝癌

有研究者发现, miR-107 在肝细胞癌中上调, 进而导致细胞凋亡并抑制肿瘤生长, 此外, miR-107 的上调还增加了肝癌细胞对化疗药物的敏感性。这些结果表明, miR-107 不仅是一种肿瘤抑制基因, 而且与化疗敏感性相关, 后又对耐药的肝癌细胞进行实验, 发现 miR-107 在耐药肝癌细胞系中的表达下调, 这均表明 miR-107 在肝细胞癌中呈现抑癌作用, 这些发现都提示我们 miR-107 是肝癌患者潜在的化疗增敏剂和耐药治疗靶点[18]。

3. ZFPM2 目前研究现状

miR-107 的生物学功能在各种癌症的生理和病理过程中显著不同, 是由于靶向不同的途径或基因, 其中 ZFPM2 就是 miR-107 的可疑靶基因, ZFPM2 又名 FOG2, 该基因编码的锌指蛋白是 FOG 转录因子家族中广泛表达的成员。目前多个研究表明 ZFPM2 的表达与各肿瘤之间关系密切, ZFPM2 在至少一个物种中被称为肿瘤抑制因子或细胞增殖的负调节因子, 以下是部分癌症与 ZFPM2 的相关研究。

3.1. 肺腺癌

有实验证明, ZFPM2 在肺腺癌中呈现低表达, 且敲除 ZFPM2 的表达会使肿瘤的进展加快, 除此之外, ZFPM2-AS1 是 ZFPM2 的邻近基因, ZFPM2-AS1 通过与 UPF1 相互作用使 ZFPM2 不稳定, 进而促进肺腺癌进展, 有实验表明, ZFPM2-AS1 的过表达时 ZFPM2 的表达量减少, 而 ZFPM2-AS1 的低表达在 mRNA 和蛋白水平上又诱导了 ZFPM2 的表达量增加, 为了进一步证明 ZFPM2-AS1 对 ZFPM2 表达的影响, 有研究者用特异性 shRNA 在 SPC-A1 细胞中稳定沉默了 ZFPM2-AS1, 后来发现 ZFPM2-AS1 稳定沉默后, ZFPM2 的蛋白水平显著提高, 患者的肿瘤进展受到一定限制, 这表明 ZFPM2-AS1 与 ZFPM2 之间呈现负调控关系且充分表明 ZFPM2 是抑癌作用[19] [20]。

3.2. 肝癌

ZFPM2-AS1 和 ZFPM2 基因在肝细胞癌中的作用与它们位于肝细胞癌的致癌作用和预后有关的癌症易感性位点 8q23 有关[21]。为研究 ZFPM2-AS1 和 ZFPM2 基因在肝癌发生和发展中的作用, 研究者实验发现, 与正常肝组织相比, 肝癌组织中 lncRNA ZFPM2-AS1 的表达水平显著增加, 而肝癌组织中 ZFPM2 基因的表达水平显著降低。ZFPM2-AS1 的高表达水平与肝细胞癌的预后不良显著相关, 而 ZFPM2 基因的高表达水平与肝细胞癌的预后较好相关。同时, ZFPM2 基因的遗传改变可能导致肝细胞癌患者的预后不良[22]。同时, ZFPM2 不仅影响着肝癌患者的预后, 同时也抑制着肝硬化的发生, 这与 PI3K/Akt 通路密不可分, PI3K/AKT 途径的激活能够大幅度激活肝星状细胞的生物学行为, 而肝星状细胞在肝纤维化中起着至关重要的作用, ZFPM2 与 p85 β 亚基结合, 从而抑制 PI3K/Akt 通路活化, 进而抑制肝硬化的发生[23]。因此, ZFPM2 对于肝癌来说也呈现出抑癌基因的作用。

3.3. 乳腺癌

乳腺癌转移控制相关的几个基因(Esr1、Prg 和 Foxa1)的水平在 ZFPM2 特异性切除后显著降低。这暗

示 ZFPM2 在维持乳腺上皮细胞分化和在乳腺癌中发挥保护作用。这些转化基因很可能受 GATA3/ZFPM2 复合物调节[24]。其中, GATA3 是乳腺管腔上皮中表达最丰富的转录因子, 其功能是维持其分化状态, 与乳腺癌的发生、进展密切相关, 对 GATA3 敲低的转基因小鼠胚胎的研究显示末端芽的生长中断, 此外, 成人乳腺 GATA3 的急性丢失被证明会导致未分化的管腔细胞增殖, 表明其参与细胞周期控制和维持分化的静止细胞状态[25]。GATA3 的突变会影响 ZFPM2 的稳定性, 进而导致 Esr1、Prg 和 Foxa1 的表达降低, 进而影响乳腺癌的发生及进展。

3.4. 鼻咽癌

ZFPM2 对于鼻咽癌的进展可能通过 ZFPM2/EphA3 途径实现, 有研究者发现鼻咽癌患者肿瘤组织中 EphA3 的表达水平明显高于癌旁组织。并且通过大量的临床数据分析显示, EphA3 低表达患者较 EphA3 高表达患者病理分期更晚期。此外, 体外实验表明, 敲低 EphA3 显著减弱了鼻咽癌细胞的增殖能力。随后, 进一步实验发现鼻咽癌细胞系和组织中 ZFPM2 在鼻咽癌细胞中的表达均显著降低且与 EphA3 呈负相关, 同时验证了 ZFPM2 与 EphA3 之间的靶向调节关系。上述实验也可证明 ZFPM2 在鼻咽癌的恶性进展中呈现一定的抑制作用[26]。

3.5. 神经胶质瘤

神经胶质瘤又称胶质细胞, 是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤, 约占所有颅内原发肿瘤的一半[27]。ZFPM2 表达水平与胶质瘤分级呈负相关, 临床病例数据分析表明较高的 ZFPM2 表达增加了患者的生存率, 提示 ZFPM2 表达可能是评估胶质瘤疾病严重程度的潜在有用指标, 也是胶质瘤发病机制中的重要因素, 在这种情况下, ZFPM2 可为胶质瘤的治疗提供有价值的靶点[28]。

4. miR-107 与 ZFPM2 在胰腺癌中可能作用的机制

4.1. miRNA 发挥作用的可能机制

上皮间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是指细胞在某些生理病理状态下发生的变化。EMT 在细胞胚胎发育、器官分化、伤口愈合、肿瘤转移中扮演重要角色[29]。胰腺癌的浸润、转移与 EMT 密切相关, EMT 会导致胰腺癌出现较高转移性, 极低生存率及对化疗药物的耐药性。有研究发现, EMT 介导的血管生成可以增强胰腺癌肿瘤细胞向体循环扩散[30]。与此同时, EMT 与癌细胞耐药性之间的联系在 1990 年代就已被提出, 吉西他滨, 目前胰腺癌化疗的主要药物之一, 有研究者通过实验发现 EMT 与胰腺癌患者和原位胰腺癌小鼠模型吉西他滨耐药性具有很强的相关性[31]。EMT 受多种分子途径的调控, 包括 miRNA、表观遗传调控和选择性转录后剪切。有研究发现, miR-107 可通过直接抑制 EMT 核心转录因子(如 Snail、ZEB1)或调控 TGF- β 、Wnt 等信号通路, 减少 β -catenin 的丢失并抑制间充质标志物(如 N-cadherin、Vimentin)的表达, 从而阻碍 EMT 进程, 降低肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[32] [33]。

4.2. ZFPM2 发挥作用的可能机制

胰腺癌患者大多数存在 KRAS 突变, 这一关键突变是胰腺癌从癌前病变到疾病过程中发生的最早遗传学改变[34]。KRAS 突变会影响众多的下游信号通路, 其中包括重要的磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号通路, 其中最主要的为 PI3K/Akt 通路, 磷酸肌醇 3 激酶蛋白家族是一大类信号脂质酶, 能够磷酸化质膜上磷脂酰肌醇的 3-OH 基团, 其在 25 年前被发现与癌蛋白的能力变化有关。而 Akt 是人类癌症中高度激活的激酶之一, PI3K 的催化亚基 p110 和调节亚基 p85 能将 Akt 激酶募集到细胞膜上并通过磷酸化激活 Akt 激酶。Akt 能够调节细胞增殖、代谢、存活、侵袭性和血管生成, 这些都是癌症的标志。现有研究发现,

在多种类型的癌症中, Akt 的三种亚型(Akt1, Akt2, Akt3)都发生了遗传改变和异常。Akt 的不同亚型也在癌症中具有不重叠的功能。许多人类癌症都显示 Akt 曾被反复激活[35]。

KRAS 的突变会诱导 PI3K 过度表达, 进而过度激活 PI3K/Akt 通路, 有研究者发现在 20%~30% 的胰腺癌患者中都出现过 Akt 过度表达[36]。PI3K/Akt 信号通路能够通过多种方式促进肿瘤的发展[37]。一方面, 它可以很大程度上增强肿瘤细胞的增殖和存活能力[38]; 另一方面, 它还能够增强肿瘤细胞的侵袭能力, 进而促进肿瘤的早期转移[39]。此外, PI3K/Akt 信号通路还可以影响肿瘤微环境, 从而进一步促进肿瘤的生长和发展[40]。目前已有研究者发现, ZFPM2 可以与 PI3K 的亚基之一 p85 结合, 进而干扰 PI3K 复合物的形成, 最终实现在一定程度上抑制 PI3K/Akt 通路[35] [41]。PI3K/Akt 通路的过度激活有助于癌症的发展、肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和耐药, 而 ZFPM2 能抑制 PI3K/Akt 通路, 这在一定程度上更能证明 ZFPM2 的抑癌作用。

5. Has-miR-107 与 ZFPM2 的协同研究前景

上文提到 miR-107 与肿瘤关系密切, 且在各种肿瘤中发挥的作用不尽相同, 原因就在于其所靶向调控的基因不同, 尽管目前关于 miR-107 在胰腺癌中的直接研究较少, 但结合其与其他肿瘤中的机制, 其潜在研究方向可放在靶点预测及靶向调控关系中, 发现影响胰腺癌细胞增殖、凋亡或转移的靶点。利用 Targetscanv 8.0 数据库、miRDB 2.0 数据库、miWalk 数据库这三个数据库预测了 Has-miR-107 的下游靶基因并取交集共得到 51 个靶基因, 这些靶基因中的一些靶基因例如 BDNF 已经证明在其他肿瘤的进展过程中发挥着重要作用, 而 ZFPM2 就是取交集的靶基因之一, 其在各种癌症类型中频繁突变, 且在肿瘤中表达量常常是下降的, 在多种癌症中也表现出抑癌基因的作用[42]。同时, ZFPM2 与 ZFPM2-AS1 及 GATA 家族等关系密切, 故选择其为研究对象, 胰腺癌的发现困难、转移是影响五年生存率的重要原因, 若 ZFPM2 在胰腺癌中具有抑癌作用, 可通过基因编辑技术(如 CRISPR/Cas9)或过表达载体恢复其功能, 并且 ZFPM2 可能与其他治疗手段(如化疗或免疫治疗)产生协同作用, 增强抗肿瘤效果。此外, ZFPM2 的表达水平也可能成为胰腺癌早期诊断或评估预后的潜在生物标志物。后续我们也将进一步利用实验证明 miR-107、ZFPM2 与胰腺癌的相关性及二者之间的调控关系, 为胰腺癌的治疗提供可能靶点。

参考文献

- [1] Wood, L.D., Canto, M.I., Jaffee, E.M. and Simeone, D.M. (2022) Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, **163**, 386-402.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.056>
- [2] Thorsen, S.B., Obad, S., Jensen, N.F., Stenvang, J. and Kauppinen, S. (2012) The Therapeutic Potential of MicroRNAs in Cancer. *The Cancer Journal*, **18**, 275-284. <https://doi.org/10.1097/ppc.0b013e318258b5d6>
- [3] Luo, Z., Zheng, Y. and Zhang, W. (2018) Pleiotropic Functions of miR107 in Cancer Networks. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 4113-4124. <https://doi.org/10.2147/ott.s151236>
- [4] Sizemore, G.M., Balakrishnan, S., Thies, K.A., Hammer, A.M., Sizemore, S.T., Trimboli, A.J., et al. (2018) Stromal PTEN Determines Mammary Epithelial Response to Radiotherapy. *Nature Communications*, **9**, Article No. 2783. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05266-6>
- [5] Wang, L., Yang, C., Liu, X., Wang, L. and Kang, F. (2018) B7-H4 Overexpression Contributes to Poor Prognosis and Drug-Resistance in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0597-9>
- [6] Pan, H., Peng, H., Dai, Y., Han, B., Yang, G., Jiang, N., et al. (2023) Effects of miR-107 on Breast Cancer Cell Growth and Death via Regulation of the PTEN/AKT Signaling Pathway. *Journal of Oncology*, **2023**, Article ID: 1244067. <https://doi.org/10.1155/2023/1244067>
- [7] Zhou, J., Sun, X., Zhang, X., Yang, H., Jiang, Z., Luo, Q., et al. (2022) miR-107 Is Involved in the Regulation of NEDD9-Mediated Invasion and Metastasis in Breast Cancer. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 533. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09603-3>
- [8] Wei, X., Lei, Y., Li, M., Zhao, G., Zhou, Y., Ye, L., et al. (2020) miR-107 Inhibited Malignant Biological Behavior of Non-

- Small Cell Lung Cancer Cells by Regulating the STK33/ERK Signaling Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 1540-1551. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.103>
- [9] Tian, S., Yu, Y., Huang, H., Xu, A., Xu, H. and Zhou, Y. (2020) Expression Level and Clinical Significance of NKILA in Human Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4540312. <https://doi.org/10.1155/2020/4540312>
 - [10] Rezaei, N., Jafari, D., Noorbakhsh, F., Delavari, A., Tavakkoli-Bazzaz, J., Farashi-Bonab, S., *et al.* (2020) Expression Level of Long Noncoding RNA NKILA-miR103-miR107 Inflammatory Axis and Its Clinical Significance as Potential Biomarker in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Research in Medical Sciences*, **25**, 41. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_943_19
 - [11] Wang, Y., Zhang, B., Zhu, Y., Zhang, Y., Li, L., Shen, T., *et al.* (2022) *hsa_circ_0000523/miR-let-7b/METTL3* Axis Regulates Proliferation, Apoptosis and Metastasis in the HCT116 Human Colorectal Cancer Cell Line. *Oncology Letters*, **23**, Article No. 186. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13306>
 - [12] Chen, H., Lin, Y., Chung, H., Lang, Y., Lin, C., Huang, J., *et al.* (2012) miR-103/107 Promote Metastasis of Colorectal Cancer by Targeting the Metastasis Suppressors DAPK and KLF4. *Cancer Research*, **72**, 3631-3641. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-0667>
 - [13] Liu, Q., Huang, J., Yan, W., Liu, Z., Liu, S. and Fang, W. (2023) FGFR Families: Biological Functions and Therapeutic Interventions in Tumors. *MedComm*, **4**, e367. <https://doi.org/10.1002/mco2.367>
 - [14] Sharma, P., Kaushik, V., Saraya, A. and Sharma, R. (2023) Aberrant Expression of FGFR1 in Esophageal Cancer and Its Regulation by miR-107. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **24**, 1331-1341. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.4.1331>
 - [15] Liu, H., Yang, M., Zhang, Y., Yang, Z., Chen, Z., Xie, Y., *et al.* (2021) The Effect of miR-539 Regulating TRIAP1 on the Apoptosis, Proliferation, Migration and Invasion of Osteosarcoma Cells. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 227. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01909-9>
 - [16] Na, C., Li, X., Zhang, J., Han, L., Li, Y., Zhang, H., *et al.* (2019) miR-107 Targets TRIAP1 to Regulate Oral Squamous Cell Carcinoma Proliferation and Migration. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 1820-1825.
 - [17] Yan, J., Dai, L., Yuan, J., Pang, M., Wang, Y., Lin, L., *et al.* (2022) miR-107 Inhibits the Proliferation of Gastric Cancer Cells *in Vivo* and *in Vitro* by Targeting TRIAP1. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 855355. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.855355>
 - [18] Chen, H., Li, C., Lin, Y., Wang, T., Chen, M., Su, Y., *et al.* (2021) Hsa-miR-107 Regulates Chemosensitivity and Inhibits Tumor Growth in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Aging*, **13**, 12046-12057. <https://doi.org/10.18632/aging.202908>
 - [19] Han, S., Cao, D., Sha, J., Zhu, X. and Chen, D. (2020) LncRNA ZFPM2-AS1 Promotes Lung Adenocarcinoma Progression by Interacting with UPF1 to Destabilize ZFPM2. *Molecular Oncology*, **14**, 1074-1088. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12631>
 - [20] Chen, D., Wang, M., Jiang, X. and Xiong, Z. (2022) Comprehensive Analysis of ZFPM2-AS1 Prognostic Value, Immune Microenvironment, Drug Sensitivity, and Co-Expression Network: From Gastric Adenocarcinoma to Pan-Cancers. *Discover Oncology*, **13**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00487-0>
 - [21] Ghorbanoghli, Z., Nieuwenhuis, M.H., Houwing-Duistermaat, J.J., Jagmohan-Changur, S., Hes, F.J., Tops, C.M., *et al.* (2016) Colorectal Cancer Risk Variants at 8q23.3 and 11q23.1 Are Associated with Disease Phenotype in APC Mutation Carriers. *Familial Cancer*, **15**, 563-570. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9877-5>
 - [22] Luo, Y., Wang, X., Ma, L., Ma, Z., Li, S., Fang, X., *et al.* (2020) Bioinformatics Analyses and Biological Function of LncRNA ZFPM2-AS1 and ZFPM2 Gene in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Letters*, **19**, 3677-3686. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11485>
 - [23] Ma, T., Cai, X., Wang, Z., Huang, L., Wang, C., Jiang, S., *et al.* (2017) miR-200c Accelerates Hepatic Stellate Cell-Induced Liver Fibrosis via Targeting the FOG2/PI3K Pathway. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 2670658. <https://doi.org/10.1155/2017/2670658>
 - [24] Manuylov, N.L., Smagulova, F.O. and Tevosian, S.G. (2007) Fog2 Excision in Mice Leads to Premature Mammary Gland Involution and Reduced *Esr1* Gene Expression. *Oncogene*, **26**, 5204-5213. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210333>
 - [25] Qiang, Z., Jubber, I., Lloyd, K., Cumberbatch, M. and Griffin, J. (2023) Gene of the Month: GATA3. *Journal of Clinical Pathology*, **76**, 793-797. <https://doi.org/10.1136/jcp-2023-209017>
 - [26] Song, Z., Gao, S., Liu, Y.M., *et al.* (2020) EphA3 Promotes the Proliferation of NPC Cells through Negatively Regulating the Ability of FOG2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 6735-6743.
 - [27] Yasinjan, F., Xing, Y., Geng, H., Guo, R., Yang, L., Liu, Z., *et al.* (2023) Immunotherapy: A Promising Approach for Glioma Treatment. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1255611. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255611>
 - [28] Tsang, S., Mei, L., Wan, W., Li, J., Li, Y., Zhao, C., *et al.* (2015) Glioma Association and Balancing Selection of ZFPM2.

- PLOS ONE*, **10**, e0133003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133003>
- [29] 丁岩, 王飞, 赵海平. 上皮间充质转化在胰腺疾病中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2023, 36(2): 242-246.
 - [30] Mittal, V. (2018) Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 395-412. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043854>
 - [31] Zheng, X., Carstens, J.L., Kim, J., Scheible, M., Kaye, J., Sugimoto, H., *et al.* (2015) Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is Dispensable for Metastasis but Induces Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *Nature*, **527**, 525-530. <https://doi.org/10.1038/nature16064>
 - [32] Li, J., Lu, R., Yang, K. and Sun, Q. (2022) CircCCT3 Enhances Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) via the miR-107/Wnt/FGF7 Axis. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 7020774. <https://doi.org/10.1155/2022/7020774>
 - [33] Yao, J., Yang, Z., Yang, J., Wang, Z. and Zhang, Z. (2021) Long Non-Coding RNA FEZF1-AS1 Promotes the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma via Targeting miR-107/Wnt/ β -Catenin Axis. *Aging*, **13**, 13726-13738. <https://doi.org/10.18632/aging.202960>
 - [34] 陈思宇, 汪献旺. 靶向 PI3K 信号通路抑制剂在胰腺癌治疗中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(9): 1190-1194.
 - [35] Peng, Y., Wang, Y., Zhou, C., Mei, W. and Zeng, C. (2022) PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 819125. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>
 - [36] Mehra, S., Deshpande, N. and Nagathihalli, N. (2021) Targeting PI3K Pathway in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Rationale and Progress. *Cancers*, **13**, Article 4434. <https://doi.org/10.3390/cancers13174434>
 - [37] Liu, X., Xu, Y., Zhou, Q., Chen, M., Zhang, Y., Liang, H., *et al.* (2017) PI3K in Cancer: Its Structure, Activation Modes and Role in Shaping Tumor Microenvironment. *Future Oncology*, **14**, 665-674. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0588>
 - [38] Faes, S. and Dormond, O. (2015) PI3K and AKT: Unfaithful Partners in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 21138-21152. <https://doi.org/10.3390/ijms160921138>
 - [39] Wiese, W., Barczuk, J., Racinska, O., Siwecka, N., Rozpedek-Kaminska, W., Slupianek, A., *et al.* (2023) PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Blood Malignancies—New Therapeutic Possibilities. *Cancers*, **15**, Article 5297. <https://doi.org/10.3390/cancers15215297>
 - [40] Ediriweera, M.K., Tennekoon, K.H. and Samarakoon, S.R. (2019) Role of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Ovarian Cancer: Biological and Therapeutic Significance. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 147-160. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.012>
 - [41] 王皓帆. 保守的 microRNA-miR-8/miR-200 及其靶分子 USH/FOG2 通过调控 PI3K 水平控制生长过程[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(6): 1114.
 - [42] Sorrentino, A., Federico, A., Rienzo, M., Gaggero, P., Bifulco, M., Ciccodicola, A., *et al.* (2018) PR/SET Domain Family and Cancer: Novel Insights from the Cancer Genome Atlas. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3250. <https://doi.org/10.3390/ijms19103250>