

mir-21-5p在多项恶性肿瘤中的机制及研究进展

杨元龙, 陈建立

华北理工大学附属医院肝胆外科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月18日

摘要

mir-21-5p作为一种微小RNA (microRNA), 在生物学领域中具有极其重要的作用, 它参与多种生物活动, 代谢的过程。其中mir-21-5p在多种癌症的发生发展过程中表现尤为突出。所以使得其在癌症研究中极其关键, 它与多种癌症的生物学行为——增殖, 迁移, 侵袭有着密切关系。目前已知的多种癌症中, 如肺癌, 胃癌等, 均存在进展较快, 发现较晚的情况。尽管各类靶向及免疫治疗手段较为成熟, 但仍然无法改变患者因发现晚带来的愈后较差结果。所以, 我们迫切地需要一种早期确诊标志物和相对应的靶向治疗或免疫治疗的治疗靶点, 该标志物需要满足特异性高, 敏感度高的特点。因此, 探寻mir-21-5p通过相应的靶基因, 调控相应的信号传导通路, 最终影响肿瘤细胞的发生发展, 本文就此进行综述。

关键词

mir-21-5p, 恶性肿瘤, 靶向治疗, 信号传导通路

The Mechanism and Research Progress of mir-21-5p in Multiple Malignant Tumors

Yuanlong Yang, Jianli Chen

Department of Hepatobiliary Surgery, North China University of Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Mar. 9th, 2025; published: Mar. 18th, 2025

Abstract

mir-21-5p is a microRNA that plays a crucial role in biological processes and various metabolic activities. Its significance is particularly evident in the development and progression of multiple cancers, making it a critical focus in cancer research due to its close association with biological behaviors such as proliferation, migration, and invasion of cancer cells. Many known cancers, including lung cancer and gastric cancer, often progress rapidly and are diagnosed at later stages. Despite advancements in targeted and immunotherapy approaches, the prognosis for patients diagnosed

late remains poor. Therefore, there is an urgent need for early diagnostic biomarkers and corresponding targets for targeted or immunotherapy, which should be highly specific and sensitive. This review explores how miR-21-5p regulates relevant signaling pathways through its target genes, ultimately influencing tumor cell development.

Keywords

miR-21-5p, Malignant Tumors, Targeted Therapy, Signaling Pathways

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

非编码 RNA 家族中的 microRNAs (miRNAs)通常由 22 个核苷酸组成, 这些分子在调控基因表达方面具有重要功能。近年来的科学研究不断证实, 这类小分子 RNA 在恶性肿瘤的形成和演进过程中起着举足轻重的作用。在众多 miRNAs 中, miR-21-5p 因其广泛的研究关注度而备受瞩目, 该分子在各类癌症组织中普遍存在表达失调现象, 且通过调节特定靶基因来影响癌细胞的生长、程序性死亡、浸润能力及扩散等生物学行为[1] [2]。

研究表明, miR-21-5p 的表达水平变化与癌症的起始、演进、远端扩散以及药物耐受等特性存在显著关联性, 这一发现使其有望成为癌症诊断的新型标志物 and 治疗的潜在靶标[3]。本综述将系统性地总结 miR-21-5p 在各类恶性肿瘤中的最新研究动态, 深入分析其在不同类型癌症中的表达模式、分子作用机理及其临床应用价值, 以期为该分子在肿瘤学领域的深入探索 and 实际应用奠定理论基础。

2. miR-21-5p 的概述

作为一种进化上高度保守的小分子 RNA, miR-21-5p 定位于人类 17 号染色体长臂 23.2 区。该分子由前体 pri-miR-21 经过 Drosha 和 Dicer 两种核酸酶的连续剪切加工, 最终生成具有生物活性的成熟体。尽管在正常生理状态下, 这种 miRNA 普遍存在于各类组织中, 但在恶性肿瘤中其表达水平往往出现明显升高, 暗示其在癌变过程中可能具有关键性调控作用[4] [5]。

从分子作用机制来看, miR-21-5p 主要通过识别并结合靶基因 mRNA 的 3'端非编码区域, 进而引发 mRNA 的降解或翻译过程的抑制。大量研究证实, 这种小分子 RNA 参与调节多种重要的细胞生物学行为, 如细胞生长、程序性死亡、形态分化以及运动迁移等。特别是在恶性肿瘤中, miR-21-5p 通过作用于 PTEN、PDCD4 和 RECK 等多个关键靶点, 不仅能够增强癌细胞的存活能力、浸润特性和远端转移潜能, 还可以有效抑制细胞的程序性死亡过程[6] [7]。

3. miR-21-5p 在癌症中的进展

3.1. 结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)

近年来, 全球范围内结直肠癌(CRC)的发病率呈现持续攀升态势, 现已成为世界范围内发病率排名第三的恶性肿瘤[8]。值得注意的是, 这种上升趋势在年轻群体中尤为明显, 而老年人群的发病率则保持相对稳定甚至略有下降[9]。目前, 临床上对 CRC 的治疗主要采用以手术为主的综合治疗方案, 辅以放疗和化疗等手段。然而, 这些治疗方式往往会对患者的生理功能和生存质量造成显著影响, 如术后肠道功能

重建困难、治疗后免疫功能受损等。研究表明, CRC 确诊患者中焦虑和抑郁等心理问题的发生率显著升高, 这凸显出现有治疗方案对患者心理健康的不利影响[10]。

随着医疗技术的进步和公众健康意识的提升, CRC 的早期筛查和诊断方法得到了广泛推广, 包括粪便隐血检测、CT 扫描和结肠镜检查等[11]。这些筛查手段的应用显著提高了 CRC 的早期检出率, 从而有效降低了疾病死亡率。然而, 现有检测方法仍存在诸多局限性: 粪便隐血检测的灵敏度有待提高, 而作为金标准的结肠镜检查则因其侵入性和较高费用, 使得部分患者难以接受。因此, 开发一种可靠且易于被患者接受的早期 CRC 检测方法已成为当务之急[12]。

研究表明, mir-21 在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用, 它通过参与肿瘤细胞的代谢调控, 影响多条信号通路, 并调节 p53、PDCD4、PTEN 等凋亡相关基因的表达[12]-[16]。其中, mir-21-5p 作为一种促癌 miRNA, 能够通过转录后调控机制作用于 WNT/ β -catenin 信号通路, 从而促进肿瘤的进展、增殖和转移。WNT 信号通路作为经典的生长调控通路, 在多种生物学过程中发挥关键作用[17]。该通路可分为典型和非典型两种类型, 其中 β -catenin 是典型通路的核心效应分子。在缺乏 WNT 配体的情况下, β -catenin 受到降解复合物的调控而被分解, 阻止其进入细胞核并抑制 Wnt 靶基因的表达[18]-[22]。当 WNT 配体与 FZD-LRP5/6 受体结合后, 可稳定细胞质中的 β -catenin [23]-[26]。实验数据证实, mir-21-5p 在 CRC 组织和细胞中呈现显著高表达, 其表达水平与 CRC 细胞的增殖和侵袭能力呈正相关。与健康对照组相比, CRC 患者的 mir-21-5p 表达水平明显升高[27]。

3.2. 乳腺癌(Breast Cancer, BC)

乳腺癌是现代女性中一种常见的恶性肿瘤, 每年大约有 230 万新发病例, 成为女性癌症死亡的重要因素之一[28]。局部乳腺癌的五年生存率可高达 99%, 然而, 一旦出现远处转移(例如骨、肝、肺转移), 生存率会显著降低至 30%以下。因此, 早期诊断对于治疗和预防乳腺癌至关重要, 对改善患者的长期预后有着决定性的影响[29] [30]。

目前, 乳腺 X 线摄影是乳腺癌筛查的标准手段, 但它在早期检测方面仍存在诸多局限, 比如较高的假阳性率和过度诊断现象, 这可能会导致不必要的后续检查和治疗。此外, 该检查在 50 至 69 岁的女性中灵敏度较高, 但在其他年龄段的女性中, 由于乳腺密度的变化, 灵敏度会有所下降[31]。

研究表明, miR-21-5p 在乳腺癌的早期诊断中具有重要的价值。外泌体中的 miR-21-5p 被认为是乳腺癌的一种生物标志物, 而外泌体作为一种存在于血浆、尿液和唾液中的脂质双层囊泡, 能够保护 mRNA 和 miRNA 不受降解, 从而为检测提供了稳定的基础[32]。研究显示, 抑制 miR-21-5p 的表达后, 长链非编码 RNA X 失活特异性转录物会被激活, 最终导致乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡[33]。同时, miR-21-5p 还会影响乳腺癌细胞中 ERK 蛋白的磷酸化, 使其在癌细胞中的水平显著高于正常组织[34]。miR-21-5p 的高水平表达与乳腺癌的 TNM 分期和肿瘤体积增大有关, 可能通过促进 ERK 蛋白的磷酸化来推动细胞增殖和转移。WNT/ β -catenin 信号通路在乳腺癌的研究中也显示出潜在的价值, hnRNPK 可以通过这条通路抑制乳腺癌细胞的铁死亡[35]。实验结果表明, 敲低 hnRNPK 后, 这条通路受到抑制, 从而促进了乳腺癌细胞的铁死亡, 有助于延缓疾病进程。此外, miR-21-5p 的过度表达与不良的临床预后相关, 提示它可能与 WNT/ β -catenin 通路存在正向调控关系。

3.3. 肺癌(Lung Cancer)

肺癌作为最常见的呼吸系统恶性肿瘤, 其发病率和死亡率均处于高位, 目前的五年生存率仅在 15%~20%之间。预计到 2040 年, 全球每年将新增超过 360 万例肺癌患者。根据组织学分类, 肺癌主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌占比达到 85%~90%。研究表明, miR-21-5p 在肺癌的

发生和发展过程中扮演了重要角色, 与细胞增殖、迁移及侵袭等多种生物学行为密切相关。实验结果显示, miR-21-5p 在肺癌细胞中的表达显著升高, 而抑制其表达则能有效抑制这些癌细胞的生物学行为。此外, 另有研究指出, miR-21-5p 通过 WNT/ β -catenin 信号通路调控肺腺癌 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭能力[36]-[38]。

3.4. 胃癌(Gastric Cancer, GC)

在胃癌中, miR-21-5p 的表达明显增加, 且其表达水平与肿瘤分期、转移和预后紧密相关。miR-21-5p 通过调节多个靶基因, 在胃癌的发生和发展中发挥重要作用[39] [40]。例如, miR-21-5p 通过抑制 PTEN 的表达, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 从而促进胃癌细胞的增殖和存活。此外, miR-21-5p 还能通过抑制 PDCD4 和 RECK 的表达, 进一步促进胃癌细胞的侵袭和转移[41]。

3.5. 口腔鳞状细胞癌(Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, OSCC)

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率较高。近年来, 微小 RNA (miRNA)在肿瘤发生发展中的作用受到广泛关注, 其中 miR-21-5p 在口腔鳞状细胞癌中显示出独特的生物学意义[42]。众多研究表明, miR-21-5p 在口腔鳞状细胞癌组织和细胞系中呈现出异常高表达的状态。与正常口腔黏膜组织相比, OSCC 组织中的 miR-21-5p 表达水平显著上调。这一现象在不同分期、分级的口腔鳞状细胞癌患者样本中均有发现。miR-21-5p 的高表达往往与口腔鳞状细胞癌患者的不良预后相关[43]。例如, 高表达 miR-21-5p 的患者可能具有更高的复发率、更低的生存率以及更容易发生远处转移等情况。miR-21-5p 通过靶向多个抑癌基因来促进口腔鳞状细胞癌细胞的增殖。例如, 它可以作用于 PTEN (磷酸酶及张力蛋白同源物)基因。PTEN 是一种重要的肿瘤抑制因子, 能够负性调控 PI3K-AKT 信号通路。miR-21-5p 与 PTEN 的 3'UTR 结合后, 抑制 PTEN 的表达, 使得 PI3K-AKT 信号通路异常激活, 从而增强癌细胞的增殖能力。miR-21-5p 对细胞凋亡相关基因也有调控作用[44]。它可以下调如 PDCD4 (程序性细胞死亡因子 4)等促进凋亡的基因。PDCD4 能够抑制蛋白质的翻译起始过程, 在细胞凋亡的诱导中起着重要作用。miR-21-5p 过度表达会减少 PDCD4 的表达量, 从而抑制癌细胞的凋亡, 有利于肿瘤细胞的存活和发展。在肿瘤侵袭和转移方面, miR-21-5p 可调节基质金属蛋白酶(MMPs)等相关基因。MMPs 能够降解细胞外基质, 为肿瘤细胞的迁移和侵袭创造条件[45]。miR-21-5p 可能通过间接方式增加 MMPs 的活性或者抑制 MMPs 抑制剂的表达, 从而促进口腔鳞状细胞癌的侵袭和转移。

3.6. 肝癌(Liver Cancer)

在肝癌中, miR-21-5p 的表达明显增强, 并且其表达水平与肿瘤分期、转移以及预后密切相关。miR-21-5p 通过影响多个靶基因, 在肝癌的发展过程中扮演重要角色。例如, miR-21-5p 通过抑制 PTEN 的表达来激活 PI3K/AKT 信号通路, 进而促进肝癌细胞的增殖和生存。同时, miR-21-5p 还可以通过抑制 PDCD4 和 RECK 的表达, 促进肝癌细胞的侵袭和转移[46] [47]。

miR-21-5p 在肝癌中的临床价值也引起了广泛的关注。研究显示, miR-21-5p 的高水平表达与肝癌患者的不良预后有关, 可以作为潜在的预后指标。此外, miR-21-5p 的表达水平还与肝癌患者对化疗药物的敏感性相关, 这表明它可能成为预测化疗效果的生物标志物。鉴于 miR-21-5p 在肝癌中的关键作用, 针对该分子的靶向治疗方法正在研发中, 为肝癌治疗提供了新的方向。

4. 总结与展望

miR-21-5p 作为一种关键的 microRNA, 在多种癌症中显示出异常表达, 并通过调节多个靶基因参与到癌症的发展进程中。本研究总结了 miR-21-5p 在肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌和肝癌等多种恶性肿

瘤中的最新研究进展, 分析了其在各类肿瘤中的表达模式、功能机制及其临床应用价值。多项研究指出, miR-21-5p 在多种癌症中存在显著升高, 其表达量与癌症的分期、转移情况及预后紧密相连。miR-21-5p 通过控制如 PTEN、PDCD4 和 RECK 等靶基因, 影响癌细胞的增殖、死亡、侵袭和扩散。另外, miR-21-5p 的表达水平还与癌症患者对化疗药物的反应性相关, 表明其有可能作为评估治疗效果的生物标记物。考虑到 miR-21-5p 在癌症中的核心作用, 目前正致力于开发针对 miR-21-5p 的靶向疗法, 以推动癌症个性化治疗的进步。不过, miR-21-5p 在癌症中的确切作用机制仍有待深入探索, 以便为癌症的诊断和治疗提出更为有效的策略。

参考文献

- [1] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
- [2] Bueno, M.J. and Malumbres, M. (2011) MicroRNAs and the Cell Cycle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1812**, 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.02.002>
- [3] Hummel, R., Hussey, D.J. and Haier, J. (2010) MicroRNAs: Predictors and Modifiers of Chemo- and Radiotherapy in Different Tumour Types. *European Journal of Cancer*, **46**, 298-311. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.10.027>
- [4] Hao, J.P. and Ma, A. (2018) The Ratio of miR-21/miR-24 as a Promising Diagnostic and Poor Prognosis Biomarker in Colorectal Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 8649-8656.
- [5] Tsukamoto, M., Iinuma, H., Yagi, T., Matsuda, K. and Hashiguchi, Y. (2017) Circulating Exosomal MicroRNA-21 as a Biomarker in Each Tumor Stage of Colorectal Cancer. *Oncology*, **92**, 360-370. <https://doi.org/10.1159/000463387>
- [6] Liu, H., Wang, J., Tao, Y., Li, X., Qin, J., Bai, Z., et al. (2019) Curcumol Inhibits Colorectal Cancer Proliferation by Targeting miR-21 and Modulated PTEN/PI3K/Akt Pathways. *Life Sciences*, **221**, 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.049>
- [7] Xiong, B., Cheng, Y., Ma, L. and Zhang, C. (2012) MiR-21 Regulates Biological Behavior through the PTEN/PI-3K/Akt Signaling Pathway in Human Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **42**, 219-228. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1707>
- [8] 郭美, 王兵, 周恒花, 等. 结肠癌组织 miR-21 与 PDCD4 的表达情况及临床意义[J]. 重庆医学, 2022, 51(6): 1011-1014.
- [9] American Cancer Society (2020) Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta American Cancer Society, Vol. 66, 1-41.
- [10] Denlinger, C.S. and Barsevick, A.M. (2009) The Challenges of Colorectal Cancer Survivorship. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **7**, 883-894. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0058>
- [11] Peng, Y., Huang, M. and Kao, C. (2019) Prevalence of Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients: A Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 411. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030411>
- [12] Jiang, R., Chen, X., Ge, S., Wang, Q., Liu, Y., Chen, H., et al. (2021) MiR-21-5p Induces Pyroptosis in Colorectal Cancer via TGFBI. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 610545. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.610545>
- [13] 胡晓舒, 温一阳, 杨金花. PTENP1 对结直肠癌细胞增殖和凋亡的影响及其分子机制[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3): 192-196.
- [14] 杜静虎, 陈满宇, 王东华, 等. ZNF521 促进结肠癌的进展且受 miR-21-5p 靶向调控[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6): 1237-1247.
- [15] Huang, S.X., Fan, W.Y., Wang, L., Liu, H., Wang, X., Zhao, H. and Jiang, W.B. (2020) Maspin Inhibits MCF-7 Cell Invasion and Proliferation by Downregulating miR-21 and Increasing the Expression of Its Target Genes. *Oncology Letters*, **19**, 2621-2628.
- [16] 王卫卫, 邢文韬, 魏思忱, 等. miR-21 靶向调控 Bcl-2 对肠道上皮 HT29 细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2457-2463.
- [17] 胡立宏, 潘雪峰, 关佳恒, 等. 结直肠癌患者血清 miR-21-5p、miR-377-3p 表达与 Wnt/ β -Catenin 信号通路和预后的关系分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4): 383-389.
- [18] Bian, J., Dannappel, M., Wan, C. and Firestein, R. (2020) Transcriptional Regulation of Wnt/ β -Catenin Pathway in Colorectal Cancer. *Cells*, **9**, Article No. 2125. <https://doi.org/10.3390/cells9092125>

- [19] Huber, A.H., Nelson, W.J. and Weis, W.I. (1997) Three-Dimensional Structure of the Armadillo Repeat Region of β -Catenin. *Cell*, **90**, 871-882. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80352-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80352-9)
- [20] Liu, C., Li, Y., Semenov, M., Han, C., Baeg, G., Tan, Y., *et al.* (2002) Control of β -Catenin Phosphorylation/Degradation by a Dual-Kinase Mechanism. *Cell*, **108**, 837-847. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00685-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00685-2)
- [21] Aberle, H., Bauer, A., Stappert, J., Kispert, A. and Kemler, R. (1997) β -Catenin Is a Target for the Ubiquitin-Proteasome Pathway. *The EMBO Journal*, **16**, 3797-3804. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.13.3797>
- [22] Hart, M., Concordet, J., Lassot, I., Albert, I., del los Santos, R., Durand, H., *et al.* (1999) The F-Box Protein beta-TrCP Associates with Phosphorylated β -Catenin and Regulates Its Activity in the Cell. *Current Biology*, **9**, 207-211. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(99\)80091-8](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(99)80091-8)
- [23] Wu, G., Huang, H., Abreu, J.G. and He, X. (2009) Inhibition of GSK3 Phosphorylation of β -Catenin via Phosphorylated PPPSPXS Motifs of Wnt Coreceptor LRP6. *PLoS ONE*, **4**, e4926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004926>
- [24] Cselenyi, C.S., Jernigan, K.K., Tahinci, E., Thorne, C.A., Lee, L.A. and Lee, E. (2008) LRP6 Transduces a Canonical Wnt Signal Independently of Axin Degradation by Inhibiting GSK3's Phosphorylation of β -Catenin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 8032-8037. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803025105>
- [25] Piao, S., Lee, S., Kim, H., Yum, S., Stamos, J.L., Xu, Y., *et al.* (2008) Direct Inhibition of Gsk3 β by the Phosphorylated Cytoplasmic Domain of LRP6 in Wnt/ β -Catenin Signaling. *PLoS ONE*, **3**, e4046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004046>
- [26] Kim, S., Huang, H., Zhao, M., Zhang, X., Zhang, A., Semenov, M.V., *et al.* (2013) Wnt Stabilization of β -Catenin Reveals Principles for Morphogen Receptor-Scaffold Assemblies. *Science*, **340**, 867-870. <https://doi.org/10.1126/science.1232389>
- [27] He, Q., Ye, A., Ye, W., Liao, X., Qin, G., Xu, Y., *et al.* (2021) Cancer-Secreted Exosomal miR-21-5p Induces Angiogenesis and Vascular Permeability by Targeting KRIT1. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 576. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03803-8>
- [28] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [29] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [30] Ginsburg, O., Yip, C., Brooks, A., Cabanes, A., Caleffi, M., Dunstan Yataco, J.A., *et al.* (2020) Breast Cancer Early Detection: A Phased Approach to Implementation. *Cancer*, **126**, 2379-2393. <https://doi.org/10.1002/cncr.32887>
- [31] Wang, L. (2017) Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors*, **17**, Article No. 1572. <https://doi.org/10.3390/s17071572>
- [32] Liu, M., Mo, F., Song, X., He, Y., Yuan, Y., Yan, J., *et al.* (2021) Exosomal Hsa-Mir-21-5p Is a Biomarker for Breast Cancer Diagnosis. *PeerJ*, **9**, e12147. <https://doi.org/10.7717/peerj.12147>
- [33] Nejaddehghan, S., Zargar, S.J., Oloomi, M., Baesi, K. and Kouhsar, M. (2024) Inhibition of miR-21-5p Affects the Expression of LNCRNA X-Inactive Specific Transcript and Induces Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Iranian Journal of Public Health*, **53**, 714-725.
- [34] 孙方正. miR-21-5p 调控乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的分子机理研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [35] 马小兰, 王娟, 石斌, 等. hnRNPK 调控 Wnt/ β -Catenin 信号转导通路抑制乳腺癌细胞铁死亡[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(10): 931-943.
- [36] Duma, N., Santana-Davila, R. and Molina, J.R. (2019) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, **94**, 1623-1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
- [37] Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M.M., *et al.* (2022) Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1973-1985. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202170>
- [38] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [39] Jin, G., Lv, J., Yang, M., Wang, M., Zhu, M., Wang, T., *et al.* (2020) Genetic Risk, Incident Gastric Cancer, and Healthy Lifestyle: A Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies and Prospective Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 1378-1386. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30460-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30460-5)
- [40] Petryszyn, P., Chapelle, N. and Matysiak-Budnik, T. (2020) Gastric Cancer: Where Are We Heading? *Digestive Diseases*, **38**, 280-285. <https://doi.org/10.1159/000506509>
- [41] 赵志东, 郇金亮, 汤文俊, 等. hsa-miR-21-5p/ZNF367 分子轴通过 PI3K/Akt 通路影响胃癌细胞的增殖和迁移[J].

- 中国医药生物技术, 2020, 15(3): 269-276.
- [42] 徐珂. miR-21-5p 经 Wnt/ β -Catenin 通路调控 EMT 影响口腔鳞癌细胞生物学行为的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [43] 胡兆勇, 谭劲, 陈明, 等. miR-21-5p 在口腔黏膜下纤维化癌变细胞中的表达及生物信息学分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(31): 34-36+41+198.
- [44] 焦叶林. 牙龈卟啉单胞菌通过激活 YAP/TAZ 诱导 miR-21-5p/PTEN/自噬促进食管鳞癌演进[D]: [硕士学位论文]. 洛阳: 河南科技大学, 2020.
- [45] 唐秦超. 中性粒细胞源性外泌体传递 miRNA-21-5p 靶向抑制 CPEB3 促进口腔鳞癌进展的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [46] Xie, H., Jing, R., Liao, X., Chen, H., Xie, X., Dai, H., *et al.* (2022) Arecoline Promotes Proliferation and Migration of Human Hepg2 Cells through Activation of the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Hereditas*, **159**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s41065-022-00241-0>
- [47] Zhang, X., Wang, W., Mo, S. and Sun, X. (2024) Dead-Box Helicase 17 circRNA (circDDX17) Reduces Sorafenib Resistance and Tumorigenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*, **69**, 2096-2108. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08401-0>