

· 综述 ·

# 微小 RNA 及其靶向基因在垂体肿瘤中的研究进展

孙凯颀, 李清泉, 褚冬, 李英斌

南京医科大学第二附属医院神经外科, 江苏 南京 210000

**摘要:** 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)代表一类新型的小分子 RNA,在基因表达的转录后调控中起至关重要的作用。众多研究表明,miRNA 肿瘤组织中存在明显的差异表达,可能成为未来对肿瘤进行早期诊断、疾病治疗和预后评估的潜在标志物。最新的研究发现,异常的 miRNA 表达与垂体肿瘤的形成密切相关,在垂体肿瘤的生长、侵袭和迁移过程中发挥重要作用。本文就 miRNA 在垂体肿瘤中的异常表达和靶向基因展开综述,为进一步研究 miRNA 在疾病诊疗中的作用提供借鉴。

**关键词:** 微小核糖核酸; 垂体腺瘤; 垂体肿瘤; 靶向基因

**中图分类号:** R742 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)07-0983-04

Lee 等<sup>[1]</sup>在对秀丽隐杆线虫的研究中首次发现微小核糖核酸(microRNA, miRNA),并表明 miRNA 几乎参与所有细胞过程的调节,其表达的变化与许多人类病理有关<sup>[2]</sup>。miRNA 的差异表达特征是人类癌症的标志,在各种人类肿瘤中被发现,例如前列腺癌<sup>[3]</sup>、卵巢癌<sup>[4]</sup>、肺癌<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[6]</sup>、白血病<sup>[7]</sup>、脑胶质瘤<sup>[8]</sup>、胃癌<sup>[9]</sup>、肝癌<sup>[10]</sup>及垂体肿瘤<sup>[11]</sup>。垂体肿瘤占颅内肿瘤的 16.7%,早期的研究明确了垂体肿瘤生长的内在和外来因素<sup>[12-14]</sup>。近期研究表明,异常的 miRNA 表达与垂体肿瘤的形成密切相关,尽管越来越多的证据支持 miRNA 及其靶基因的作用,但仍不清楚其主要作用机制。本文就 miRNA 在垂体肿瘤中的异常表达和靶向基因的最新研究展开综述。

## 1 miRNA 的概述

miRNA 是非编码的 RNA 分子,用作基因表达的转录后标记,在 3' 和 5' 非翻译区或编码序列内与目标信使 RNA (mRNA) 形成碱基对<sup>[15]</sup>。多数 miRNAs 位于与肿瘤相关的基因组区域或脆弱位点,控制细胞增殖、细胞粘附、凋亡及血管生成,而这些生物过程的失调在肿瘤的发生、发展和转移中发挥着重要作用。miRNA 可以作为癌基因或抑癌基因,取决于细胞环境和靶向基因<sup>[16]</sup>。miRNA 可以同时靶向多个基因,多个 miRNA 也可以同时靶向同一基因。总之,miRNA 在肿瘤中具有重要意义。

## 2 miRNA 及其靶向基因

2.1 miRNA 靶向的垂体肿瘤转化基因 1 (pituitary tumor transforming gene 1, PTTG1) PTTG1 称为分离酶抑制蛋白 (securin),是控制染色单体分离的纺锤体检查点的重要组成部分,通常被认为是癌基因。PTTG1 的主要作用是确保有丝分裂过程中染色体的精确分离<sup>[17]</sup>,其低表达或过表达都会导致

遗传不稳定。PTTG1 受 miRNA 和其他转录激活因子的调控,在肿瘤组织中表现为过表达,提醒研究者 PTTG1 过表达可能与肿瘤发生存在关系。Mao 等<sup>[18]</sup>在研究中发现 miR-126 和 miR-381 在生长激素 (GH) 型垂体腺瘤中低表达,PTTG1 则表现为过表达<sup>[19]</sup>,表明 miR-126 和 miR-381 的下调能解除对 PTTG1 的抑制从而促进垂体肿瘤的生长。Liang 等<sup>[20]</sup>发现 miR-329、miR-300、miR-381 和 miR-655 在垂体肿瘤中低表达并且靶向 PTTG1 基因,并且动物模型中异位表达 miR-329、miR-300、miR-381 和 miR-655 可以抑制大鼠垂体腺瘤细胞的增殖活性和细胞存活,并诱导细胞凋亡。

2.2 miRNA 靶向的高迁移率组 A (high-mobility group A, HMGA) HMGA 蛋白家族是非组蛋白染色体蛋白,可以消极或积极地调节基因和 miRNAs 的转录活性。HMGA 蛋白在胚胎发育过程中有丰富的表达,在正常成人组织中不表达或低表达,其过表达是人类肿瘤的一个恒定特征。Qian 等<sup>[21]</sup>发现在泌乳素 (PRL) 型垂体肿瘤及无功能型垂体腺瘤 (NFPA) 中 HMGA2 上调,成为第一份关于垂体肿瘤中 HMGA2 表达的研究报告。Let-7 作为 miRNA 家族创始成员,在垂体肿瘤中通常为低表达。HMGA2 作为 Let-7 的公认靶点,在 Palmieri 等<sup>[22]</sup>的研究中发现 Let-7 不仅可以靶向 HMGA2,也可以靶向 HMGA1。Let-7 的低表达极有可能通过 HMGA 靶点促进垂体肿瘤的生长。同时 Palmieri 等<sup>[22]</sup>在 HMGA 的 3'-UTR 上鉴定出 miR-15、miR-16、miR-26ab、miR-196ab 靶点,分析了靶向 HMGA 的 miRNA 在人类各类型垂体腺瘤中的表达水平,所有分析的 miRNA 在样本中均下调,并与 HMGA 基因呈负相关,与之前发表的数据一致。Niu 等<sup>[23]</sup>发现在垂体肿瘤中 miR-16 低表达而 HMGA2 呈高表达,通过对 HP75 人垂体细胞系的体外研究,证实了 miR-16 上调可以降低 HMGA2 的表达水平,降低垂体细胞增殖,增加凋亡。D'Angelo 等<sup>[24]</sup>发现 GH 型垂体腺瘤中下调的 miR-326、miR-432、miR-570 靶向 HMGA2,下调的 miR-34b 和 miR-548c-3p 同时靶向 HMGA1 和 HMGA2。这

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.07.029

通信作者: 李英斌, E-mail: yingbinli65@sina.com

些 miRNA 过表达可以抑制细胞的生长,将细胞保留在细胞周期的 G1 期,说明这类 miRNA 的低表达可以通过靶向 HMGA 控制垂体肿瘤的生长。Leone 等<sup>[25]</sup>证实 HMGA2 作为 miR-23b 的靶标在垂体肿瘤的生长过程中发挥作用。近年来,越来越多的 miRNA 被发现可以靶向 HMGA 蛋白家族,如 miR-370-3p, miR-376b-3p<sup>[26-27]</sup>,控制垂体肿瘤的生长、迁移与侵袭。

**2.3 miRNA 靶向的 Wee1 蛋白激酶** Wee1 蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员,通过细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinases 1, CDK1) 磷酸化,抑制其激酶活性,防止细胞在 G2/M 检查点进入有丝分裂状态<sup>[28]</sup>,目前普遍认为 Wee1 激酶是抑癌基因。Butz 等<sup>[29]</sup>通过对 27 例 NFPA 及 15 例 GH 型垂体腺瘤进行 Wee1 蛋白激酶的表达分析后发现,与正常垂体组织相比,NFPA 和 GH 中 Wee1 蛋白激酶的蛋白水平低表达。另外发现 miR-128a、miR-155 和 miR-516-3p 在 NFPA 中高表达,而 miR-155 和 miR-93 在 GH 型垂体腺瘤中高表达。进一步研究证明,高表达的 miR-128a、miR-155、miR-516-3p、miR-155 和 miR-93,通过与 3'-UTR 结合而降低 Wee1 蛋白激酶的表达。Wee1 激酶对细胞周期的严格调节受到 miRNA 的微调效果控制,任何微调都可能导致 G2/M 检查点的丢失。

**2.4 miRNA 靶向的精氨酸 tRNA 合成酶 (arginyl-tRNA synthetase, RARS)** RARS 是氨酰基-tRNA 合成酶复合物 (aminoacyl-tRNA synthetase, ARS) 的一部分,负责与 ARS 相互作用的多功能蛋白 (AIMP1) 连接。AIMP1 是炎性细胞因子内皮单核细胞激活多肽 II (EMAP II) 的前体,EMAP II 具有强烈的抑癌作用。Bottoni 等<sup>[30]</sup>发现在 GH 型垂体肿瘤及 PRL 型垂体肿瘤中 miR-15a 与 miR-16-1 低表达,并且与肿瘤的直径成反比,说明 miR-15a 与 miR-16-1 同垂体肿瘤的生长相关。在低表达 miR-16-1 时 ARS 中的 RARS 水平升高,导致 AIMP1 的保留及分泌减少<sup>[31]</sup>,EMAP II 的产生受到影响,导致抗肿瘤细胞因子的丧失,促进垂体肿瘤的生长。

**2.5 miRNA 靶向的转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)** TGF-β 家族具有抑癌作用,p15 和 p21 是 TGF-β 介导的细胞周期阻滞所需的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂<sup>[32]</sup>。TGF-β 的信号转导过程中激活的 I 型受体磷酸化的细胞内质被称为受体调节的 Smad 蛋白,在信号传导过程中起到关键性作用<sup>[33]</sup>。Butz 等<sup>[34]</sup>通过预测靶向 Smad3 的 miR-135a、miR-140-5p、miR-582-3p、miR-582-5p 和 miR-938 过表达,发现 Smad3 的表达可以被这些过表达的 miRNA 抑制,抑制 TGF-β 的信号传导,降低抑癌效能。与正常垂体组织相比,miR-93、miR-17-5p 和 miR-20a 在 NFPA 中过表达并抑制 p21 表达<sup>[34]</sup>,Neto 等<sup>[35]</sup>发现在 NFPA 中 p21 表达减弱,通过影响 p21 的表达干扰信号传导及干扰细胞周期影响整个通路,导致垂体肿瘤生长。

**2.6 miRNA 靶向的芳烃受体相互作用蛋白 (aryl hydrocarbon receptor interacting protein, AIP)** AIP 作为抑癌基因,已证明其突变与家族性垂体肿瘤的发生有直接关系<sup>[36]</sup>。AIP 在大约一半的散发性 GH 型垂体肿瘤中低表达,这些散发性 GH 型垂

体肿瘤与家族性 AIP 突变垂体肿瘤相似,具有侵袭性和药物治疗反应差的特点。Trivellin 和 Dénes 等<sup>[37-38]</sup>发现 miR-107 和 miR-34a 在 AIP 蛋白水平较低的散发性 GH 型垂体肿瘤中过表达,可以在体外与 AIP mRNA 的 3'-UTR 结合抑制蛋白质合成。只是对于 AIP 与散发性垂体肿瘤的研究局限于散发性 GH 型垂体肿瘤。

**2.7 miRNA 靶向的人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)** PTEN 是人类肿瘤中最常见的突变抑癌基因,可以使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯 (PIP3) 去磷酸化,从而抑制 PI3K/AKT 途径。PI3K/AKT 信号通路在肿瘤细胞的侵袭和迁移中起关键作用<sup>[39]</sup>。Palumbo 等<sup>[40]</sup>发现 miR-26b 上调和 miR-128 下调,可以通过 PTEN 激活 PI3K/AKT 通路来抑制 GH 型垂体腺瘤生长,说明 miRNA 可能通过调节 PTEN/AKT 通路来参与 GH 型垂体肿瘤的形成。Liao 等<sup>[41]</sup>证实了 miR-200c 的过表达可以通过靶向 PTEN/AKT 信号通路,促进垂体肿瘤的发生。Wei 等<sup>[42]</sup>发现 miR-20a、miR-106b、miR-17-5p 在垂体恶性肿瘤中表达相比于垂体良性肿瘤明显升高,并证明其通过下调靶基因 PTEN 增加垂体肿瘤的侵袭及迁移性。Zhou 等<sup>[43]</sup>在后续的研究中发现 miR-106b 与 PTEN 存在负调控,提示其可能通过靶向调节 PTEN 而影响 PI3K/AKT 信号通路的活性,影响垂体腺瘤细胞的迁移和侵袭性。同时 miRNA 在不同类型的垂体肿瘤中对 PTEN 的影响有差异,Grzywa 等<sup>[44]</sup>发现 miR-410-3p 在促性腺激素型垂体肿瘤及促肾上腺皮质激素型垂体肿瘤中可以上调 PTEN/AKT 通路,而在 GH 型垂体肿瘤中作用相反。

**2.8 miRNA 靶向的 B 细胞淋巴瘤 2 基因 (B cell lymphoma 2, BCL2)** miR-15a 和 miR-16-1 的表达与 BCL2 基因表达呈负相关<sup>[45]</sup>,有证据表明 BCL2 在 30% 的垂体腺瘤中高表达,在正常垂体组织中缺乏<sup>[46]</sup>。可以推断 miR-15a 和 miR-16 下调可以靶向 BCL2 促进垂体肿瘤的生长。

**2.9 miRNA 靶向的性别决定区 Y 框蛋白-5 (sex determining region Y-box protein 5, SOX5)** SOX5 作为转录因子家族的成员,在调节胚胎发育和决定细胞命运方面发挥主要作用。Wang 等<sup>[47]</sup>发现在侵袭性垂体肿瘤中 SOX5 普遍高表达,miR-132、miR-15a 和 miR-16 通常低表达,通过体外研究证明了 miR-132、miR-15a 和 miR-16 可以靶向 SOX5 抑制细胞生长,miRNA 可以通过 SOX5 影响侵袭性垂体肿瘤的生长。李永明等<sup>[48]</sup>通过体外研究也发现一种非编码的 miR-23a 靶向作用于 SOX5 抑制垂体肿瘤生长。

**2.10 miRNA 靶向的多形性腺瘤基因 1 (pleomorphic adenoma gene 1, PLAG1)** PLAG1 具有转录因子活性,其异常表达与多种肿瘤的发生相关<sup>[49]</sup>。miR-26a 在垂体肿瘤中过表达,而作为 miR-26a 的已知靶基因,PLAG1 在垂体肿瘤中低表达。Yu 等<sup>[49]</sup>证实 miR-26a 的高表达可以通过抑制 PLAG1 的表达来影响垂体肿瘤的侵袭性,拮抗 PLAG1 对垂体肿瘤的抑制作用。

**2.11 miRNA 靶向的血管内皮生长因子 (vascular endothelial**

growth Factor, VEGF) VEGF是目前已知的作用最强的促血管生成因子,可以上调尿激酶型纤溶酶原激活物表达,通过启动纤溶酶激活基质金属蛋白酶(MMPs),在肿瘤的形成过程中起着重要作用。与正常垂体组织相比,垂体肿瘤患者的 miR-16 表达下调, Lu 等<sup>[50]</sup>的研究发现 miR-16 下调通过 VEGFR2/P38/NF- $\kappa$ B 通路促进垂体肿瘤细胞增殖、侵袭和诱导血管生成。垂体肿瘤中 VEGF 的高表达可能提示其预后不良。

### 3 总结与展望

目前对于垂体肿瘤中异常表达的 miRNA 调控的基因和途径在垂体肿瘤的发生、侵袭和迁移中的研究证实,通过干预 miRNA 的表达可以控制垂体肿瘤的进展,因而其可能作为生物标记物来改善垂体肿瘤的早期诊断、治疗和预后评估。miRNA 同时有望作为垂体肿瘤药物治疗的靶点,在垂体肿瘤的治疗上具有巨大潜力。然而大多关于 miRNA 的基础研究建立在动物模型的基础上,如何在人类垂体肿瘤中应用仍存在局限性。并且关于垂体肿瘤发生和发展的分子机制尚有许多不了解。相信随着研究的深入,将会有更多的 miRNA 及其调控的基因作为生物标记物应用到该类疾病预防及治疗中。

### 参考文献

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843–854.
- [2] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597–610.
- [3] Liao WB, Zhang Y. MicroRNA-381 facilitates autophagy and apoptosis in prostate cancer cells via inhibiting the RELN-mediated PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117672.
- [4] Zeng S, Liu S, Feng J, et al. MicroRNA-32 promotes ovarian cancer cell proliferation and motility by targeting *SMG1* [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 733–741.
- [5] Zheng J, Xu T, Chen F, et al. MiRNA-195-5p functions as a tumor suppressor and a predictive of poor prognosis in non-small cell lung cancer by directly targeting *CIAPIN1* [J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(3): 1181–1190.
- [6] Rahimi M, Sharifi-Zarchi A, Zarghami N, et al. Down-regulation of miR-200c and up-regulation of miR-30c target both stemness and metastasis genes in breast cancer [J]. *Cell J*, 2020, 21(4): 467–478.
- [7] Wang Q, Feng T, Xu J, et al. Low expression of microRNA-340 confers adverse clinical outcome in patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4200–4205.
- [8] Dai XL, Wang YF, Dong XC, et al. Downregulation of miRNA-146a-5p promotes malignant transformation of mesenchymal stromal/stem cells by glioma stem-like cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9151–9172.
- [9] Xu X, Xia YJ, Ma J, et al. Upregulation of miRNA-301a-3p promotes tumor progression in gastric cancer by suppressing NKRF and activating NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(2): 522–532.
- [10] Xin X, Lu YN, Xie SJ, et al. miR-155 Accelerates the Growth of Human Liver Cancer Cells by Activating CDK2 via Targeting H3F3A [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 471–483.
- [11] Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, et al. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210(2): 370–377.
- [12] Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(5): 257–266.
- [13] Levy A. Molecular and trophic mechanisms of pituitary tumorigenesis [J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76 Suppl 1: 2–6.
- [14] Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(5): 525–541.
- [15] Place RF, Li LC, Pookot D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5): 1608–1613.
- [16] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 259–269.
- [17] Repo, Gurvits N, Löytyniemi E, et al. PTTG1-interacting protein (PTTG1IP/PBF) predicts breast cancer survival [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 705.
- [18] Mao ZG, He DS, Zhou J, et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas [J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5: 79.
- [19] Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Pituitary tumor-transforming gene in endocrine and other neoplasms: a review and update [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(3): 721–743.
- [20] Liang HQ, Wang RJ, Diao CF, et al. The PTTG1-targeting miRNAs miR-329, miR-300, miR-381, and miR-655 inhibit pituitary tumor cell tumorigenesis and are involved in a p53/PTTG1 regulation feedback loop [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29413–29427.
- [21] Qian ZR, Asa SL, Siomi H, et al. Overexpression of *HMGA2* relates to reduction of the *let-7* and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(3): 431–441.
- [22] Palmieri D, D'Angelo D, Valentino T, et al. Downregulation of *HMGA*-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2012, 31(34): 3857–3865.
- [23] Niu YY, Zhou HB, Liu YC, et al. miR-16 regulates proliferation and apoptosis of pituitary adenoma cells by inhibiting *HMGA2* [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 2491–2497.
- [24] D'Angelo D, Palmieri D, Mussnich P, et al. Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regulation of miRNA targeting *HMGA1*, *HMGA2*, and *E2F1* [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): E1128–E1138.
- [25] Leone V, Langella C, D'Angelo D, et al. Mir-23b and miR-130b expression is downregulated in pituitary adenomas [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 390(1/2): 1–7.
- [26] Zhu DM, Xiao Z, Wang ZM, et al. MEG3/MIR-376B-3P/HMGA2 axis is involved in pituitary tumor invasiveness [J]. *J Neurosurg*, 2020, 134(2): 1–13.

- [27] Cai F, Dai CX, Chen SS, et al. CXCL12-regulated miR-370-3p functions as a tumor suppressor gene by targeting HMGA2 in nonfunctional pituitary adenomas[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 488: 25 - 35.
- [28] Opalko HE, Nasa I, Kettenbach AN, et al. A mechanism for how Cdr1/Nim1 kinase promotes mitotic entry by inhibiting Wee1 [J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(25): 3015 - 3023.
- [29] Butz H, Likó I, Czirják S, et al. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10): E181 - E191.
- [30] Bottoni A, Piccini D, Tagliati F, et al. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 204(1): 280 - 285.
- [31] Bottoni A, Vignali C, Piccini D, et al. Proteasomes and RARS modulate AIMPI/EMAP II secretion in human cancer cell lines [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 212(2): 293 - 297.
- [32] Sokolova V, Fiorino A, Zoni E, et al. The effects of miR-20a on p21: two mechanisms blocking growth arrest in TGF- $\beta$ -responsive colon carcinoma[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(12): 3105 - 3114.
- [33] Liu JJ, Dai XL, Guo X, et al. Circ-OXCT1 suppresses gastric cancer EMT and metastasis by attenuating TGF- $\beta$  pathway through the circ-OXCT1/miR-136/SMAD4 axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3987 - 3998.
- [34] Butz H, Likó I, Czirják S, et al. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGF $\beta$  pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2011, 14(2): 112 - 124.
- [35] Neto AG, McCutcheon IE, Vang R, et al. Elevated expression of p21 (WAF1/Cip1) in hormonally active pituitary adenomas[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2005, 9(1): 6 - 10.
- [36] Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegui N, et al. Pituitary disease in AIP mutation-positive familial isolated pituitary adenoma (FIPA): a kindred-based overview[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): E2003.
- [37] Trivellini G, Butz H, Delhove J, et al. MicroRNA miR-107 is overexpressed in pituitary adenomas and inhibits the expression of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in vitro[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(6): E708 - E719.
- [38] Dénes J, Kasuki L, Trivellini G, et al. Regulation of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) protein expression by MiR-34a in sporadic somatotropinomas[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117107.
- [39] Li XX, Teng SF, Zhang YY, et al. Correction: TROP2 promotes proliferation, migration and metastasis of gallbladder cancer cells by regulating PI3K/AKT pathway and inducing EMT [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(60): 6540.
- [40] Palumbo T, Faucez FR, Azevedo M, et al. Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatotrophic tumor growth through activation of the PTEN-AKT pathway[J]. *Oncogene*, 2013, 32(13): 1651 - 1659.
- [41] Liao CX, Chen WL, Fan X, et al. MicroRNA-200c inhibits apoptosis in pituitary adenoma cells by targeting the PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2013, 21(3): 129 - 136.
- [42] Wei ZQ, Zhou CQ, Liu M, et al. MicroRNA involvement in a metastatic non-functioning pituitary carcinoma [J]. *Pituitary*, 2015, 18(5): 710 - 721.
- [43] Zhou K, Zhang TR, Fan YD, et al. MicroRNA-106b promotes pituitary tumor cell proliferation and invasion through PI3K/AKT signaling pathway by targeting PTEN[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13469 - 13477.
- [44] Grzywa TM, Klicka K, Rak B, et al. Lineage-dependent role of miR-410-3p as oncomiR in gonadotroph and corticotroph pituitary adenomas or tumor suppressor miR in somatotroph adenomas via MAPK, PTEN/AKT, and STAT3 signaling pathways[J]. *Endocrine*, 2019, 65(3): 646 - 655.
- [45] Pekarsky Y, Croce CM. Noncoding RNA genes in cancer pathogenesis [J]. *Adv Biol Regul*, 2019, 71: 219 - 223.
- [46] Zatelli MC, degli Uberti EC. MicroRNAs and possible role in pituitary adenoma[J]. *Semin Reprod Med*, 2008, 26(6): 453 - 460.
- [47] Wang RJ, Liang HQ. MiR-132, miR-15a and miR-16 synergistically inhibit pituitary tumor cell proliferation, invasion and migration by targeting Sox5[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 568 - 578.
- [48] 李永明, 赵亚军, 秦涛. 微小 RNA-23 通过靶向调节 SPY 相关高迁移率族盒蛋白-5 的表达显著抑制脑垂体腺瘤细胞的增殖 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10): 1898 - 1901.
- [49] Yu CT, Li JX, Sun FN, et al. Expression and clinical significance of miR-26a and pleomorphic adenoma gene 1 (PLAG1) in invasive pituitary adenoma[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 5101 - 5108.
- [50] Lu B, Liu GL, Yu F, et al. MicroRNA-16/VEGFR2/p38/NF-kappa B signaling pathway regulates cell growth of human pituitary neoplasms[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1235 - 1244.

收稿日期: 2020 - 11 - 23 修回日期: 2020 - 12 - 16 编辑: 石嘉莹