

微小 RNA-107 及 B/T 淋巴细胞弱化因子在胰腺癌中的潜在应用进展

解文浩^{1,2}, 赵海平², 靳君华², 王飞², 丁岩^{1,2}

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰外科, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: 胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 由于发病隐匿, 早期多无症状, 诊断困难。胰腺癌诊断主要借助影像学及血清标志物检查, 手术治疗为其主要的治疗手段。但由于被发现时多为疾病晚期, 错过手术最佳时机, 因此预后极差, 生存期较短。有研究表明微小 RNA (miRNA, miR) 在多种肿瘤的发生发展中起关键作用, 其中 miR-107 表达于胰腺癌组织及血液中, 与胰腺癌的发生侵袭有关, 且有相关数据库表明 miRNA 能够靶向调控 B/T 淋巴细胞弱化因子 (BTLA)。BTLA 与其配体结合传递共抑制信号, 在机体抗肿瘤免疫应答中发挥负性调节作用, 并与肿瘤的免疫逃逸机制相关, 可能成为肿瘤生物治疗潜在的靶点。本文将通过对 miR-107 与 BTLA 进行介绍, 预测它们可能是胰腺癌的治疗靶点, 有望成为胰腺癌诊断及预后标志物。

关键词: 胰腺癌; 肿瘤; 微小 RNA; miR-107; B/T 淋巴细胞弱化因子; 免疫

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)09-1333-05

Progress on potential application of microRNA-107 and B and T lymphocyte attenuator in pancreatic cancer

XIE Wenhao*, ZHAO Haiping, JIN Junhua, WANG Fei, DING Yan

* Inner Mongolia Medical University, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery,

The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Corresponding author: ZHAO Haiping, E-mail: zhaohaiping007@aliyun.com

Abstract: Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors of digestive tract and is difficult to diagnose because it is characterized by insidious onset and asymptomatic early-stage. The diagnosis of pancreatic cancer mainly relies on imaging and serum tumor markers, and the main treatment method is surgery. However, due to being discovered in the advanced stage of the disease and missing the best opportunity for surgery, the prognosis is extremely poor and short-term survival. Studies have shown that microRNAs (miRNAs, miR) play a key role in the genesis and development of a variety of tumors, of which miR-107 is expressed in pancreatic cancer tissue and blood, which is related to the occurrence and invasion of pancreatic cancer. In some databases, it has been determined that miRNAs can target and regulate B and T lymphocyte attenuator (BTLA). BTLA with its ligand transmits coinhibitory signals and plays a negative regulatory role in the body's anti-tumor immune response, which is related to the immune escape mechanism of tumors and is likely to become a potential target of tumor biotherapy. This article will elaborate miR-107 and BTLA to predict that they may be therapeutic targets of pancreatic cancer and are expected to become diagnostic and prognostic markers of pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic cancer; MicroRNA; miR-107; B and T lymphocyte attenuator; Immunity

Fund program: Key Research Project in Science and Technology of Higher Education Institutions in Inner Mongolia Autonomous Region (NJZZ22651); Inner Mongolia Medical and Health Technology Plan Project (202201331); Inner Mongolia Autonomous Region Science and Technology Plan Project (2022YFSH112)

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道恶性肿瘤, 约 90% 的胰腺癌均为起源于胰管上皮的导管腺癌^[1]。胰腺癌早期的确诊率不高, 手术死亡率较高, 而治愈率很低^[2]。目前临床上

关于胰腺癌的治疗以手术为主^[3]。其化疗方案中多以吉西他滨为基础, 但化疗耐药是胰腺癌管理的主要挑战^[4-5]。胰腺癌是全球癌症相关死亡的第四大原因, 5 年生存率仅为 8%^[6-7]。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.09.011

基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学技术重点研究项目 (NJZZ22651); 内蒙古医疗卫生科技计划项目 (202201331); 内蒙古自治区科技计划项目 (2022YFSH112)

通信作者: 赵海平, E-mail: zhaohaiping007@aliyun.com

出版日期: 2023-09-20

据中国国家癌症中心 2017 年统计数据显示,胰腺癌位列我国男性恶性肿瘤发病率的第 7 位,女性第 11 位,在我国恶性肿瘤相关病死率中胰腺癌排第 6 位,患者 5 年生存率只有 7.2%~9.0%^[8]。2020 年中国胰腺癌发病在全球占比 25.2%,死亡病例数约 12.2 万,占全球胰腺癌死亡病例的 26.1%。相关专家预测至 2030 年胰腺癌将会成为所有恶性肿瘤导致死亡的第二大原因^[9]。

目前 CA19-9 是诊断胰腺癌的肿瘤标志物,但在消化系统恶性肿瘤及良性疾病中都有不同程度的升高,不具有特异性,无法作为筛查工具。近年来,研究发现了众多在胰腺癌诊断中有前景的生物标志物^[10-11]。本文基于微小 RNA (miRNA, miR)-107 及 B/T 淋巴细胞弱化因子 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA) 的相关研究现状及进展进行讨论,它们也许可以成为胰腺癌的肿瘤标志物或治疗靶点,继而改善胰腺癌患者的早期诊断、预后监测和个性化治疗。

1 miRNA 在胰腺癌中的相关研究

1.1 miRNA 与胰腺癌

miRNA 是长度 7~22 个核苷酸的非编码 RNA,其可以与靶基因结合,单个 miRNA 可以调节多个靶基因^[12],异常的 miRNA 表达模式与许多疾病有关,其调控相关靶基因表达,在癌细胞的增殖、凋亡和转移过程中起至关重要的作用。

大量的研究表明 miRNA 在胰腺癌的发生发展过程中起到了至关重要的作用^[13-14],如 Diaz-Riascos 等^[15]的研究表明在胰腺癌组织中 miR-200 家族的成员 miR-141 和 miR-429 常表达提高,且能够抑制胰腺癌细胞的致癌潜力。Xu 等^[16]的研究提示在胰腺癌的进展过程中 miRNA-143 可以促进细胞凋亡并且同时抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭。Meng 等^[17]的研究提示在胰腺癌组织中 miR-146a-5p 表达量比癌旁正常组织显著降低,该研究还发现 miR-146a-5p 能够通过靶向 TRAF6 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 来抑制胰腺导管腺癌 (PDAC) 细胞增殖并提高 PDAC 细胞对吉西他滨的化疗敏感性,与 PDAC 患者的预后相关。有研究发现,miR-19a 在糖尿病合并胰腺癌患者的血清中表达显著升高^[11],对糖尿病合并胰腺癌的预后预测具有重要临床意义。Lei 等^[18]的研究结果显示 miR-7515 在胰腺癌中的表达水平下调,预示着较差的临床预后。该研究还发现 miR-7515 可以直接与胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 结合并下调其表达,进而下调 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路,进而显著降低胰腺癌细胞在体内外的增殖、侵袭和迁移能力。Erener 等^[19]通过小鼠实验得出 miR-216a 是一种保守的胰腺特异性 miRNA,在胰岛细胞和腺泡细胞中发挥重要作用,在小鼠中 miR-216a 的缺失会导致胰岛大小、 β 细胞质量和胰岛素水平的降低且发现 miR-216a 是由 TGF- β 信号通路诱导的,抑制 miR-216a 会增加胰腺细胞凋亡,降低细胞增殖。

近期有两项关于胰腺癌早期诊断的研究表明,尿液 miRNA 对于诊断胰腺癌有重要价值,Ishige 等^[20]研究发现,与健康对照组相比胰腺癌患者的血清和尿液中 miR-1246 表达均明显升高,且尿液和血清中的 miRNA 水平呈正相关关系

($r = 0.34$)。此外,Yoshizawa 等^[21]研究发现,miR-3940-5p/miR-8069 比值在 PDAC 患者尿液中早期即出现升高,且与血清中升高的比值相比尿液中的比值更高,当诊断 PDAC 时 CA19-9 联合该比值使用,阳性预测值达到了 100%。

以上研究均提示 miRNA 通过多种途径在胰腺癌发生和进展中发挥着肿瘤抑制作用,甚至有些 miRNA 在胰腺癌患者血清、组织、尿液中特异性表达,对胰腺癌发生发展所涉及的多种途径有了更多的了解,对胰腺癌患者的早期筛查诊断或治疗提供了理论基础。

1.2 miR-107 与胰腺癌

miR-107 位于第 10 条染色体上,是 miR-15/107 超家族的成员之一,在多种恶性肿瘤组织中表达异常。现在已有很多文献显示,在结直肠癌^[22]、鼻咽癌^[23]、甲状腺乳头状癌^[24]、非小细胞肺癌^[25]、黑色素瘤^[26]、乳腺癌^[27]、胃癌^[28]、宫颈癌^[29] 等恶性肿瘤的发生发展中 miR-107 起到了促癌基因作用。然而,miR-107 在胰腺癌中的具体功能和分子机制尚不明确。在关于胰腺癌的一项研究中 miR-107 发挥了抑癌基因的作用,该研究表明过表达的 miR-107 抑制了胰腺癌细胞的进展,诱导癌细胞的凋亡率^[30]。Ye^[31] 等的研究发现,miR-107 的模拟物可以抑制 PDAC 的迁移和侵袭,从而说明了 miR-107 可能对胰腺癌的发生发展起抑制作用。Xiong^[32] 等的研究发现低水平的 miR-107 会抑制 PDAC 细胞迁移和侵袭以及上皮间质转化 (EMT)。上述几项研究表明,miR-107 在胰腺癌的进展过程中发挥促癌或抑癌的作用,具体作用及靶基因有待进一步深入研究。

以上研究表明,多种 miRNA 通过各自的靶基因在不同肿瘤的发生、侵袭、转移过程中发挥了不同的作用。通过干预相关环节可能为抑制胰腺癌的进展提供新的方法。而 miR-107 在胰腺癌中的研究还存在分歧,笔者团队希望通过下一步对 miRNA 及其靶基因在胰腺癌进展中的相关研究,能够证实 miR-107 的促癌或抑癌作用。

2 BTLA 的相关研究

2.1 BTLA 概述

CD28 家族由共抑制和共刺激受体组成。其中共抑制受体有三种类型:分别为细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 (CTLA)-4、程序性死亡-1 (PD-1) 和 BTLA。BTLA 表达谱介于 PD-1 和 CTLA-4 之间,它在 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞、巨噬细胞和树突状细胞中均有表达。BTLA 作为 CD28 家族的成员之一,在结构上与 PD-1 具有相似性,其基因定位于 q13.2,由 5 个外显子组成,对 B 和 T 细胞提供抑制信号,疱疹病毒进入介体 (herpes virus entry mediator, HVEM) 是唯一可在人类细胞中检测到的 BTLA 配体^[33]。BTLA 通过结合 HVEM 最远端膜上富含半胱氨酸的结构域,诱导 BTLA 酪氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸酶 SHP-2 的结合,抑制抗原驱动的 T 细胞增殖,确定 HVEM 与 BTLA 为协同抑制受体对^[34]。BTLA 可以通过顺式和反式两种方式与 HVEM 结合。当 BTLA 和 HVEM 同时在一个细胞表达时,BTLA 通过顺式结合的方式与 HVEM 结合而发挥作用,当 BTLA 和 HVEM 在不同的细胞表达时,BTLA 则通过反式结合的方式与 HVEM 结合而发挥作

用^[33]。许多研究提示 BTLA 与炎症、自身免疫性疾病和癌症有关系。其中在肿瘤的发生发展过程中 BTLA 与其配体结合传递共抑制信号,在机体抗肿瘤免疫应答中发挥负性调节作用,并与肿瘤的免疫逃逸机制相关,可能成为肿瘤生物治疗潜在的靶点。

2.2 BTLA 与常见肿瘤关系的相关研究 BTLA 在多种肿瘤组织中表达异常,与肿瘤患者的预后和治疗有很大联系,现在已有相关研究证明 BTLA 多态性可能与不同癌症的风险有关。Cao 等^[35]研究发现,在 BTLA 基因中 rs3112270 A>G 和 rs2171513 G>A 这两种变异与食管鳞状细胞癌(ESCC)发生的风险更加相关。而 Wang 等^[36]关于 BTLA 基因多态性与非小细胞肺癌(NSCLC)易感性的研究发现,在中国人群中 BTLA rs1982809 和 rs16859629 多态性可能会影响 NSCLC 的易感性。有研究结果显示,BTLA、PD-L1 在非小细胞肺癌组织中表达显著高于癌旁组织且在 NSCLC 癌组织中 BTLA 与 PD-L1 的表达成正相关性^[11]。淋巴结转移组的 BTLA 表达量显著高于无淋巴结转移组,肿瘤分期Ⅲ期及以上的患者中 BTLA 的表达高于Ⅲ期以下的患者。高表达 BTLA 和 PD-L1 患者的无复发生存时间(RFS)较低表达的患者 RFS 更短、预后更差。该研究还认为沉默 BTLA 可能能够抑制 NSCLC 细胞上皮间质化,该过程是通过抑制 NF- κ B/Snail 信号通路实现的,进而能够抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭。Zhao 等^[37]研究发现, BTLA rs1982809 多态性能够增加绝经前和 55 岁以下的女性患乳腺癌的概率且该多态性与乳腺癌患者的 HER-2 状态、Ki-67 状态、雌激素受体状态、肿瘤大小和临床分期有关。Li 等^[38]的研究证实 BTLA 在 NSCLC 的肿瘤组织中高表达,该研究还进一步证明了 BTLA 表达与 PD-L1 表达呈正相关,且 NSCLC 患者的 RFS 和总生存期(OS)一定程度上与 BTLA 高表达或 BTLA 和 PD-L1 均高表达有关。因此可以推测 BTLA 的高表达是影响 NSCLC 患者预后的一个重要危险因素,BTLA 可能成为肿瘤患者免疫治疗的一个新的治疗靶点。

现在有很多研究证明免疫检查点(ICs)可抑制对肿瘤细胞的免疫应答,促进肿瘤细胞发生发展。Kamal 等^[39]关于 ICS [CTLA-4、BTLA、T 细胞免疫球蛋白和黏液蛋白域蛋白 3(TIM-3)和淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)]对结直肠癌患者诊断和生存率关系的研究进行了一项实验,结果表明,CTLA-4、BTLA、TIM-3、LAG-3 的基因表达在结直肠癌患者中明显上调,其中 BTLA 水平在鉴别结直肠癌方面的敏感性为 85%且 BTLA 在预测结直肠癌患者生存率方面较 TIM-3 和 LAG-3 更佳。Sordo-Bahamonde 等^[40]关于慢性淋巴细胞白血病(CLL)与 BTLA/HVEM 轴关系的研究揭示了 CLL 患者中 BTLA/HVEM 轴能够抑制 NK 细胞介导的免疫应答。该研究表明 CLL 患者的白血病细胞和 NK 细胞高表达 BTLA,而 HVEM 在 CLL 患者特别是 hi-binet 晚期患者的白血病细胞上表达是下调的且 CLL 患者的总生存率与 BTLA 表达增加有关,而 NK 细胞表面高表达 BTLA 的 CLL 患者预后往往较差。此外,CLL 患者的血清中可溶性 BTLA(sBTLA)增加,常提示不良的预后标志

物。该研究为 CLL 的免疫治疗提供了潜在的治疗靶点——BTLA/HVEM 轴。Imai 等^[41]研究了 EOC 患者恶性腹水中各种免疫检查点分子在 T 细胞上的表达情况,结果显示 PD-1 的表达频率最高,在 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞上的中位表达率分别为 65.8% 和 57.7%,BTLA 的表达率在 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞上分别为 37.6% 和 15.7%,且有 70% 的 EOC 患者表现出多个免疫检查点表达。Chen 等^[42]的一项关于化疗联合抗 BTLA 抗体治疗上皮性卵巢癌(EOC)的研究表明 BTLA 在癌组织中高表达,检测 BTLA 常可以预测 EOC 患者的预后不良,此外,该研究在小鼠实验中使用抗 BTLA 抗体联合化疗能够明显减小腹膜肿瘤的体积且使小鼠的生存期延长,表现出较强的抗肿瘤作用。一项研究结果表明 EOC 患者腹膜液中 BTLA 是不利的预后因素,CD27 可被视为诊断 EOC 的潜在生物标志物^[43]。这些数据均表明,BTLA 与 EOC 患者的预后有关,联合化疗和免疫抑制剂在晚期 EOC 患者的治疗中具有潜在的临床应用价值。

3 miRNA 与 BTLA 在肿瘤发生发展中的应用

An 等^[44]的研究证实 miR-150 是影响乳腺癌患者生存期的独立因素,miR-150 的低表达预示着更严重的疾病阶段,与较差的预后相关;功能实验表明,miR-150 与 BTLA 具有明显的正相关性,miR-150 和 BTLA 的下调联合促进乳腺癌细胞的迁移,说明 miR-150-BTLA 轴能够通过增强细胞活力、加速癌细胞的转移导致乳腺癌患者病情的进展。转录组范围内的 miR-155 结合图研究提示,BTLA mRNA 是小鼠 T 细胞中 miR-155 的靶标之一^[45]。Liu 等的小鼠实验结果表明 miR-155-5p 在 CD4⁺T 细胞激活过程中抑制了 BTLA 的表达^[46]。Karabon 等^[13]的研究表明 miR-155-5p 的高表达能够使 CLL B 细胞的 BTLA 抑制,这可能与 CLL 的发病机制有关。而抑制 miR155-5p 能恢复部分 B 细胞中的 BTLA 表达。Zhang 等^[47]研究发现在卵巢癌组织和细胞中 miR-32 的表达水平均是显著下调,当 miR-32 过表达时会显著抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。且该研究还筛选出 BTLA 是 miR-32 的靶基因,miR-32 作为肿瘤抑制基因,通过调节 BTLA 来抑制卵巢癌细胞的恶性行为。Thilde 等^[48]通过使用生物信息学方法分析了来自乳腺癌女性的分泌肿瘤和正常间质液(IF) microrna 的谱发现,肿瘤淋巴细胞浸润与共表达基因和 miRNA 调节因子有关。所有这些基因都参与了免疫系统过程,其中许多基因之前与癌症免疫有关。其中 BTLA、CXCL13、IL7R、LAMP3 和 LTB,与肿瘤中三级淋巴样结构和高内皮小静脉的存在有关。该网络中共丰富的肿瘤间质液 miRNAs,包括 miR-146a 和 miR-494,被注释为免疫刺激反应的负调控因子。管腔 B 和三阴性乳腺癌(TNBC)之间差异共表达的基因与脂代谢有关,并预计由 miR-23a 共同调控。与肿瘤分级相关的共表达基因和 TIF miRNAs 为 BTRC、CHST1、miR-10a/b、miR-107、miR-301a 和 miR-454。

综上,BTLA 为多种 miRNA 的靶基因,在肿瘤的进展过程中 miRNA 通过靶向调控 BTLA 在食管癌、乳腺癌、卵巢癌等肿

瘤中发挥作用。而 miR-107 与 BTLA 的靶向关系现在少有研究,通过研究两者的靶向关系有望在胰腺癌的靶向干预治疗中提供理论参考,为胰腺癌的治疗提供新的方向。

4 展 望

miRNA 和 BTLA 在多种肿瘤中表达,在肿瘤的进展过程中 miRNA-107 通过靶向调控 BTLA 发挥作用。在胰腺癌中不同 miRNA 通过不同的信号通路和靶基因发挥着不同的作用,而 BTLA 在其他肿瘤中与 miRNA 有关,可以推测出在胰腺癌中 BTLA 与某些 miRNA 存在联系,但是目前关于 BTLA 在胰腺癌中的作用罕见报道,这可能是未来胰腺癌分子水平上一个新的研究方向。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Klaiber U, Schnaidt ES, Hinz U, et al. Prognostic factors of survival after neoadjuvant treatment and resection for initially unresectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2019, 273 (1): 154-1602.
- [2] Li J, Yuan S, Norgard RJ, et al. Epigenetic and transcriptional control of the epidermal growth factor receptor regulates the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3): 736-753.
- [3] 蔡会龙,原伟光,安静,等.1990年和2019年中国胰腺癌疾病负担及危险因素研究[J].*中华全科医学*,2023,21(2):337-340.
Cai HL, Yuan WG, An J, et al. Disease burden and risk factors of pancreatic cancer in China in 1990 and 2019[J]. *Chin J Gen Pract*, 2023, 21(2): 337-340.
- [4] Mukhopadhyay S, Biancur DE, Parker SJ, et al. Autophagy is required for proper cysteine homeostasis in pancreatic cancer through regulation of SLC7A11[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): e2021475118.
- [5] Hoos W, James PM, Rahib L, et al. Pancreatic cancer clinical trials and accrual in the United States[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3432-3438.
- [6] Li DH, Xie KP, Wolff R, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2004, 363(9414): 1049-1057.
- [7] Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 269-277.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [9] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.中国胰腺癌诊治指南(2021)[J].*中国实用外科杂志*,2021,41(7):725-738.
Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China(2021) [J]. *Chin J Pract Surg*, 2021, 41(7): 725-738.
- [10] Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 469-481.
- [11] 吉九威,陈琛,宋卫东,等.KIAA1324 基因与人胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭的关系[J].*中国临床研究*,2022,35(11):1523-1527.
Ji JW, Chen C, Song WD, et al. The relationship between KIAA1324 gene and proliferation, migration and invasion of human pancreatic cancer cells [J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(11): 1523-1527.
- [12] 缪宇锋,张有为,焦南林.FAM83D 在胰腺癌中的表达及临床意义[J].*中国医药导报*,2021,18(32):9-12,27.
Miao YF, Zhang YW, Jiao NL. Expression and clinical significance of FAM83D in pancreatic cancer [J]. *China Med Her*, 2021, 18(32): 9-12, 27.
- [13] Karabon L, Andrzejczak A, Ciszak L, et al. BTLA expression in CLL: epigenetic regulation and impact on CLL B cell proliferation and ability to IL-4 production [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3009.
- [14] 易楠,金丹丹,纪易斐,等.基因芯片法检测血清中多组 miRNAs 对胰腺癌的诊断价值 [J]. *中国临床研究*, 2022, 35(11): 1498-1502.
Yi N, Jin DD, Ji YF, et al. Diagnostic value of multiple miRNAs by gene chip assay for pancreatic cancer [J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(11): 1498-1502.
- [15] Diaz-Riascos ZV, Ginesta MM, Fabregat J, et al. Expression and role of microRNAs from the miR-200 family in the tumor formation and metastatic propensity of pancreatic cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 491-503.
- [16] Xu B, Liu JA, Xiang X, et al. Expression of miRNA-143 in pancreatic cancer and its clinical significance [J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2018, 33(9): 373-379.
- [17] Meng QC, Liang C, Hua JE, et al. A miR-146a-5p/TRAF6/NF-kB p65 axis regulates pancreatic cancer chemoresistance: functional validation and clinical significance [J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 3967-3979.
- [18] Lei S, Zeng ZR, He ZW, et al. miRNA-7515 suppresses pancreatic cancer cell proliferation, migration and invasion via downregulating IGF-1 expression [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(3): 200.
- [19] Erener S, Ellis CE, Ramzy A, et al. Deletion of pancreas-specific miR-216a reduces beta-cell mass and inhibits pancreatic cancer progression in mice [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(11): 100434.
- [20] Ishige F, Hoshino I, Iwatate Y, et al. MIR1246 in body fluids as a biomarker for pancreatic cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 8723.
- [21] Yoshizawa N, Sugimoto K, Tameda M, et al. miR-3 940-5p/miR-8 069 ratio in urine exosomes is a novel diagnostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2677-2684.
- [22] Zhang XX, Yao JN, Shi HL, et al. LncRNATINCR/microRNA-107/CD36 regulates cell proliferation and apoptosis in colorectal cancer via PPAR signaling pathway based on bioinformatics analysis [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(5): 663-675.
- [23] Li WP, Lu HY, Wang H, et al. Circular RNA TGFBR2 acts as a ceRNA to suppress nasopharyngeal carcinoma progression by sponging miR-107 [J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 301-313.

- [24] Li D, Chai L, Yu XQ, et al. The HOTAIRM1/miR-107/TDG axis regulates papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 227.
- [25] Wu Z, Yuan Q, Yang CH, et al. Downregulation of oncogenic gene TGF β R2 by miRNA-107 suppresses non-small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 152690.
- [26] Zhao G, Wei Z, Guo Y. MicroRNA-107 is a novel tumor suppressor targeting POU3F2 in melanoma [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 11.
- [27] Zhou JM, Sun XL, Zhang XY, et al. miR-107 is involved in the regulation of NEDD9-mediated invasion and metastasis in breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 533.
- [28] 张肖丽,张月晓,李萍,等.胃癌组织中 miR-107、AXIN2 的表达及与预后的相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(7): 798-802.
- Zhang XL, Zhang YX, Li P, et al. Expressions of miR-107 and AXIN₂ in gastric cancer and their correlation with prognosis[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2021, 37(7): 798-802.
- [29] 刘雅坤,杜家宜,赵运清.miR-107 对宫颈癌细胞系 HeLa 生物学行为的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(10): 1001-1006.
- Liu YK, Du JY, Zhao YQ. Influence of miR-107 on biological behaviors of HeLa cell line[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2021, 35(10): 1001-1006.
- [30] Gong J, Lu XY, Xu J, et al. Coexpression of UCA1 and ITGA2 in pancreatic cancer cells target the expression of miR-107 through focal adhesion pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12884-12896.
- [31] Ye HL, Zhou QB, Zheng SY, et al. FEZF1-AS1/miR-107/ZNF₃12B axis facilitates progression and Warburg effect in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 34.
- [32] Xiong JJ, Wang D, Wei AL, et al. Deregulated expression of miR-107 inhibits metastasis of PDAC through inhibition PI3K/Akt signaling via caveolin-1 and PTEN[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 316-323.
- [33] Gonzalez LC, Loyet KM, Calemine-Fenaux J, et al. A coreceptor interaction between the CD28 and TNF receptor family members B and T lymphocyte attenuator and herpesvirus entry mediator [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(4): 1116-1121.
- [34] Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(1): 90-98.
- [35] Cao R, Tang WF, Chen SC. Association between BTLA polymorphisms and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma in the Chinese population [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(6): e23221.
- [36] Wang JS, Chen Z, Cao R, et al. Association of BTLA polymorphisms with susceptibility to non-small-cell lung cancer in the Chinese population [J]. *BioMed Res Int*, 2021, 2021: 9121824.
- [37] Zhao RP, Li Z, Li C, et al. A genetic variant of the BTLA gene is related to increased risk and clinical manifestations of breast cancer in Chinese women [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(5): e512-e517.
- [38] Li XM, Xu ZG, Cui GY, et al. BTLA expression in stage I - III non-small-cell lung cancer and its correlation with PD-1/PD-L1 and clinical outcomes[J]. *OncoTargets Ther*, 2020, 13: 215-224.
- [39] Kamal AM, Wasfey EF, Elghamry WR, et al. Genetic signature of CTLA-4, BTLA, TIM-3 and LAG-3 molecular expression in colorectal cancer patients: implications in diagnosis and survival outcomes[J]. *Clin Biochem*, 2021, 96: 13-18.
- [40] Sordo-Bahamonde C, Lorenzo-Herrero S, Gonzalez-Rodriguez AP, et al. BTLA/HVEM axis induces NK cell immunosuppression and poor outcome in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1766.
- [41] Imai Y, Hasegawa K, Matsushita H, et al. Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6457-6468.
- [42] Chen YL, Lin HW, Chien CL, et al. BTLA blockade enhances Cancer therapy by inhibiting IL-6/IL-10-induced CD19^{high} B lymphocytes[J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7: 313.
- [43] Swiderska J, Kozłowski M, Gaur M, et al. Clinical significance of BTLA, CD27, CD70, CD28 and CD80 as diagnostic and prognostic markers in ovarian cancer[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(2): 251.
- [44] An S Q, He K, Liu F, et al. Low microRNA150 expression is associated with activated carcinogenic pathways and a poor prognosis in patients with breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3): 1235-1248.
- [45] Loeb GB, Khan AA, Canner D, et al. Transcriptome-wide miR-155 binding map reveals widespread noncanonical microRNA targeting [J]. *Mol Cell*, 2012, 48(5): 760-770.
- [46] Liu Y, Nie W, Jin Y, et al. B and T lymphocyte attenuator is a target of miR-155 during naive CD4⁺T cell activation [J]. *Iran J Immunol*, 2016, 13(2): 89-99.
- [47] Zhang RR, Wang LM, Shen JJ. Overexpression of miR-32 inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells by targeting BTLA[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 4671-4678.
- [48] Thilde T, Francesco R, Pavel G, et al. Secreted breast tumor interstitial fluid microRNAs and their target genes are associated with triple-negative breast cancer, tumor grade, and immune infiltration [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 73.