

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250217.1737.014\(2025-02-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250217.1737.014(2025-02-18))miR-4488 靶向 SCRT1 调控胶质母细胞瘤细胞的迁移和侵袭^{*}谭筱蓉^{1,2}, 徐超², 汪攀², 吴南^{1,2△}

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆市人民医院神经外科, 重庆 401147)

[摘要] **目的** 探究微 RNA-4488(miR-4488)通过调节 scratch 家族转录抑制因子 1(SCRT1)的表达水平影响胶质母细胞瘤(GBM)增殖、迁移及侵袭能力的分子机制。**方法** 采用实时荧光定量 PCR(qPCR)技术检测星形胶质细胞 SVG 和 GBM U87MG 中 miR-4488 及 SCRT1 的表达水平;通过瞬时转染技术将 miR-4488 mimic nc(模拟物对照)、miR-4488 mimic(模拟物组)、miR-4488 inhibitor nc(抑制剂对照组)、miR-4488 inhibitor(抑制剂组)分别导入 U87MG 细胞并相应分为 4 组;利用慢病毒转染技术将构建的 SCRT1 空载质粒和 SCRT1 过表达质粒转染至 U87MG 细胞系,分别命名为对照组和过表达组。运用生物信息学方法分析并确认 miR-4488 与 SCRT1 的结合位点序列,并通过双荧光素酶报告基因实验验证 miR-4488 对 SCRT1 的靶向调控关系。利用 EdU 实验评估各组细胞增殖能力,Transwell 实验分析各组细胞迁移与侵袭能力差异。**结果** 与 SVG 细胞比较,U87MG 细胞中 miR-4488 表达水平上调($P<0.001$),SCRT1 表达水平下调($P<0.001$);瞬时转染后,模拟物组 SCRT1 表达水平较模拟物对照组下降,增殖能力未见明显变化($P>0.05$),但迁移、侵袭能力增强($P<0.01$, $P<0.001$);与之相反,抑制剂组 SCRT1 表达水平较抑制剂对照组上升,增殖能力未见明显变化,而迁移、侵袭能力减弱($P<0.01$, $P<0.001$)。双荧光素酶报告基因实验证实 U87MG 细胞中 SCRT1 是 miR-4488 的作用靶点。慢病毒转染后,SCRT1 过表达组较对照组的迁移、侵袭能力减弱($P<0.01$, $P<0.001$)。**结论** miR-4488 可特异性调控 SCRT1 的表达,进而影响 GBM 的迁移和侵袭特性。

[关键词] 胶质母细胞瘤;微 RNA;SCRT1;迁移;侵袭**[中图法分类号]** R739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0806-07MiR-4488 regulates migration and invasion of glioblastoma cells by targeting SCRT1^{*}TAN Xiaorong^{1,2}, XU Chao², WANG Pan², WU Nan^{1,2△}

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Neurosurgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the specific molecular mechanism through which microRNA-4488 (miR-4488) regulates the proliferation, migration and invasion capabilities of glioblastoma (GBM) by modulating the expression level of scratch family transcriptional repressor 1 (SCRT1). **Methods** Quantitative real-time PCR (qPCR) was performed to measure the expression levels of miR-4488 and SCRT1 in astrocyte SVG cells and GBM U87MG cells. Transient transfection was used to introduce miR-4488 mimic nc (mimic control group), miR-4488 mimic (mimic group), miR-4488 inhibitor nc (inhibitor control group), and miR-4488 inhibitor (inhibitor group) into U87MG cells, which were then divided into four groups accordingly. Lentiviral transfection was used to establish U87MG cell lines transfected with SCRT1 empty vector (control group) and SCRT1 overexpression plasmid (overexpression group). Bioinformatics analysis was performed to identify and validate the binding site sequence between miR-4488 and SCRT1, and the dual-luciferase reporter gene assay was conducted to verify their targeting relationship. The EdU assay was employed to assess cell proliferation capacity, while the Transwell assay was used to analyze differences in migratory and invasive capacities among groups. **Results** Compared with SVG cells, miR-4488 expression was upregulated ($P<0.001$) and SCRT1 expression was downregulated in U87MG cells ($P<0.001$). After transient transfection with miR-4488 mimic, the expression of SCRT1 in the mimic group decreased compared to the mimic control group, with no significant change in proliferative capacity ($P>0.05$), but enhanced migration and invasion abilities ($P<0.01$ and $P<0.001$, respectively). Conversely, after transfection with miR-4488 inhibitor, the expression of SCRT1 in the inhibitor group increased compared to the inhibitor control group, with no significant change in proliferative capacity ($P>0.05$), but weakened migration and invasion abilities ($P<0.01$ and $P<0.001$, re-

^{*} 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0548)。 [△] 通信作者, E-mail: wunan881@tmmu.edu.cn。

spectively). The dual-luciferase reporter gene assay confirmed that SCRT1 is a target of miR-4488 in U87MG cells. The SCRT1 overexpression group showed reduced migration and invasion abilities compared to the control group ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively). **Conclusion** MiR-4488 can specifically regulate the expression of SCRT1 to affect the migration and invasion characteristics of GBM.

[Key words] glioblastoma; microRNA; SCRT1; migration; invasion

胶质瘤是成人中枢神经系统内最常见的原发性颅内恶性肿瘤^[1-2],其中胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)以其高度恶性和高复发率而广受关注^[3]。目前,GBM 的治疗策略主要依赖手术切除,并辅以放疗、化疗等综合性治疗^[4]。尽管免疫治疗、生物疗法及纳米药物等新兴治疗策略在临床前研究中取得了不错的效果,但 GBM 患者预后仍不佳,诊断后的中位生存时间仅有 15 个月,5 年生存率仅为 4.3%^[5-6]。

微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度为 20~24 个核苷酸的调节性非编码 RNA,主要通过与其靶基因的 3' 端-非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 结合,负向调节转录后的基因表达^[7-9],是重要的表观遗传学调控因素之一^[10]。作为生物学过程中的关键调控分子,miRNA 参与多种调控路径,包括介导细胞增殖、凋亡及肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的形成^[11]。近年来,随着研究的不断深入,细胞外 miRNA 在恶性肿瘤发生、发展中的作用逐渐受到关注^[12-13]。研究发现,miR-4488 不仅在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的进展中扮演重要角色,还可能与 GBM 恶性行为相关^[14-16],但其在 GBM 中的具体作用机制及靶点目前尚未完全明确,仍需探索。Scratch 家族转录抑制因子 1 (scratch family transcriptional repressor 1, SCRT1) 具有促进神经分化的作用,可能参与具有神经内分泌特征癌症的发生、发展,其表达水平与 GBM 预后相关,但其具有作用机制尚未充分阐明^[17-18]。本研究首先明确 miR-4488 和 SCRT1 在 U87MG 细胞中表达情况,并通过双荧光素酶报告基因实验验证 miR-4488 与 SCRT1 的关系,以及通过一系列的体外实验明确 miR-4488 可以通过调控 SCRT1 来影响 U87MG 细胞的增殖、迁移及侵袭能力,为开发针对微环境来源的 miR-4488 的靶向药物,以控制 GBM 恶性进展提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

星形胶质细胞 SVG、人脑 GBM 细胞 U87MG 购自上海生命科学研究院,DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司,胎牛血清购自浙江美森细胞科技有限公司,实时荧光定量 PCR (qPCR) 试剂盒购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司,miR-4488 PCR 引物、SCRT1 引物、miR-4488 mimic 和 inhibitor 序列及相应对照序列、SCRT1 过表达质粒及相应对照质粒均由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成,Lipofectamine® 2000 转染试剂盒购自美国 Gibco 公司,双荧光素酶报告基因实验试剂盒、EdU 试剂盒购自美国

MCE 公司,Matrigel 基质胶购自美国 Corning 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组

将 SVG 及 U87MG 细胞接种于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中进行常规培养。随后,将 miR-4488 mimic nc、miR-4488 mimic、miR-4488 inhibitor nc 及 miR-4488 inhibitor 片段通过瞬时转染技术分别导入 U87MG 细胞中,并相应命名为模拟物对照组、模拟物组、抑制剂对照组及抑制剂组。此外,为探究 miR-4488 与 SCRT1 的相互作用关系,将 U87MG 细胞分别转染慢病毒构建的 SCRT1 过表达质粒和空白对照质粒,分别命名为过表达组和对照组。所有细胞转染操作完成后,继续培养 24 h,随后收集细胞进行后续实验操作。

1.2.2 qPCR 检测

收集 SVG、U87MG 细胞及瞬时转染 24 h 目生长状态良好的各组 U87MG 细胞,根据 miRNA 或 RNA 提取试剂盒操作说明书提取细胞 miRNA 或总 RNA。参照逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA,以备后续 qPCR 使用。其中,miR-4488 以 U6 作为内参基因,SCRT1 以 β -actin 作为内参基因。miR-4488 引物:正向 5'-GCA GGG GGC GGG CT-3',反向 5'-ACT GCA GGG TCC GAG GTA TT-3';SCRT1 引物:正向 5'-CGG CGA GTG CGG CAA AAC ATA C-3',反向 5'-TGG CCG GCA TGG ACA CGT ACA C-3';U6 引物:正向 5'-GCT TCG GCA GCA TAT ACT AAA AT-3',反向 5'-CGC TTC ACG AAT TTG AGT GTC AT-3'; β -actin 引物:正向 5'-CTT CGC GGG CGA CGA T-3',反向 5'-CCA CAT AGG AAT CCT TCT GAC C-3'。反应体系为 20.0 μ L: SYBR Premix 10.0 μ L, H₂O 7.5 μ L, cDNA 1.5 μ L, 上、下游引物各 0.5 μ L。反应程序:95 °C 预变性 5 min;95 °C 变性 15 s、60 °C 退火 20 s、72 °C 延伸 3 min,共 40 个循环;72 °C 延伸 10 min。根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 算法分别计算 miR-4488 及 SCRT1 mRNA 表达水平。

1.2.3 双荧光素酶报告基因实验

为了探究 miR-4488 对 SCRT1 的调控机制,运用 TargetScan 网站对 miR-4488 的潜在靶点进行预测,然后再行双荧光素酶报告基因实验进行验证。首先,在荧光素酶报告载体中分别插入野生型或突变型 SCRT1 3'-UTR 假定结合位点,进而构建相应的质粒。随后,将其与模拟物对照组或模拟物组片段进行共转染 U87MG 细胞,经过 48 h 的培养后按照双荧光素酶报告基因实验试剂盒说明书在 96 孔培养板中进

行后续的酶活性测定。

1.2.4 EdU 实验

取 6 孔培养板中已完成瞬时转染 24 h 且生长状态良好的 U87MG 细胞, 首先将 $1 \times \text{EdU}$ (10 mmol/L) 以 $1:500$ 的比例用 DMEM 培养基稀释, 制备成 $2 \times \text{EdU}$ 工作液 (20 mmol/L)。随后, 将 $2 \times \text{EdU}$ 工作液与培养基按 $1:1$ 比例混匀, 加入 6 孔培养板中, 继续孵育 1 h。孵育结束后, 去除培养基, 每孔加入 1 mL 4% 多聚甲醛, 室温固定 15 min。固定完成后, 去除固定液, 每孔用 1 mL 洗涤液(免疫染色封闭液)洗涤细胞 3 次, 每次 $3\sim 5 \text{ min}$ 。接着, 去除洗涤液, 每孔加入 1 mL 通透液, 室温孵育 $10\sim 15 \text{ min}$ 。去除通透液后, 再次用 1 mL 洗涤液洗涤细胞 2 次, 每次 $3\sim 5 \text{ min}$ 。在末次洗涤的 5 min 内, 配制反应液(按照 4 个样品配制), 反应液体系如下: Click-iT Reaction Buffer $1\,720 \mu\text{L}$ 、 CuSO_4 $80 \mu\text{L}$ 、555-Azide $4 \mu\text{L}$ 、Click-iT Additive Solution $200 \mu\text{L}$ 。去除上一步的洗涤液后, 每孔加入 $500 \mu\text{L}$ 反应液, 轻轻摇晃 6 孔培养板, 室温避光孵育 30 min 。孵育结束后, 吸除反应液, 用洗涤液洗涤 3 次, 每次 $3\sim 5 \text{ min}$ 。最后, 将样品上流式细胞仪进行检测。

1.2.5 Transwell 实验

采用 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力, 其中侵袭实验需预先在小室表面包被 Matrigel 基质胶。收集瞬时转染 24 h 且生长状态良好的各组 U87MG 细胞, 为抑制细胞增殖, 将细胞重悬于无血清培养基中(细胞密度为 $4 \times 10^4/\text{mL}$)。随后, 将 $200 \mu\text{L}$ 细胞悬液加入 Transwell 小室的上室, 下室中加入 $600 \mu\text{L}$ 含 10% 胎牛血清的 DMEM 取出细胞, 培养基。将小室置于 37°C 培养箱中孵育 $18\sim 24 \text{ h}$ 后, 使用棉签轻轻擦除小室上室表面的细胞, 用 4% 多聚甲醛固定下室中的细胞, 并以 0.1% 结晶紫染色。采用

倒置显微镜拍摄图像, 并利用 ImageJ 软件对细胞进行计数分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SVG 及 U87MG 细胞中 miR-4488 和 SCRT1 的表达水平比较

qPCR 结果显示, U87MG 细胞 miR-4488 表达水平明显高于 SVG 细胞, SCRT1 mRNA 表达水平明显低于 SVG 细胞, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见图 1。

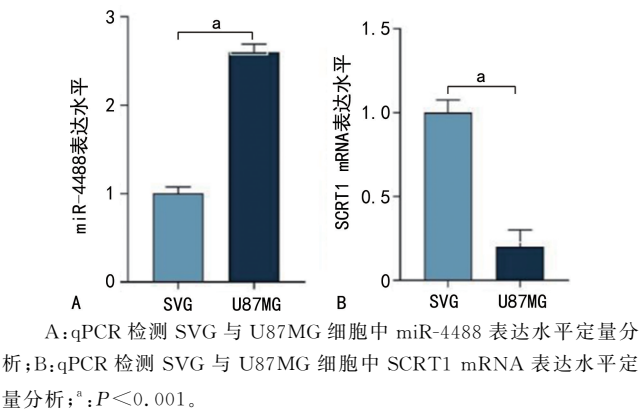


图 1 不同细胞中 miR-4488 及 SCRT1 表达情况

2.2 模拟或抑制 miR-4488 对 U87MG 细胞 SCRT1 的影响

与模拟物对照组比较, 模拟物组 miR-4488 的表达水平明显升高, 但 SCRT1 mRNA 表达水平明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图 2A、B; 与抑制剂对照组比较, 抑制剂组 miR-4488 表达水平明显降低, 但 SCRT1 mRNA 表达水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见图 2C、D。

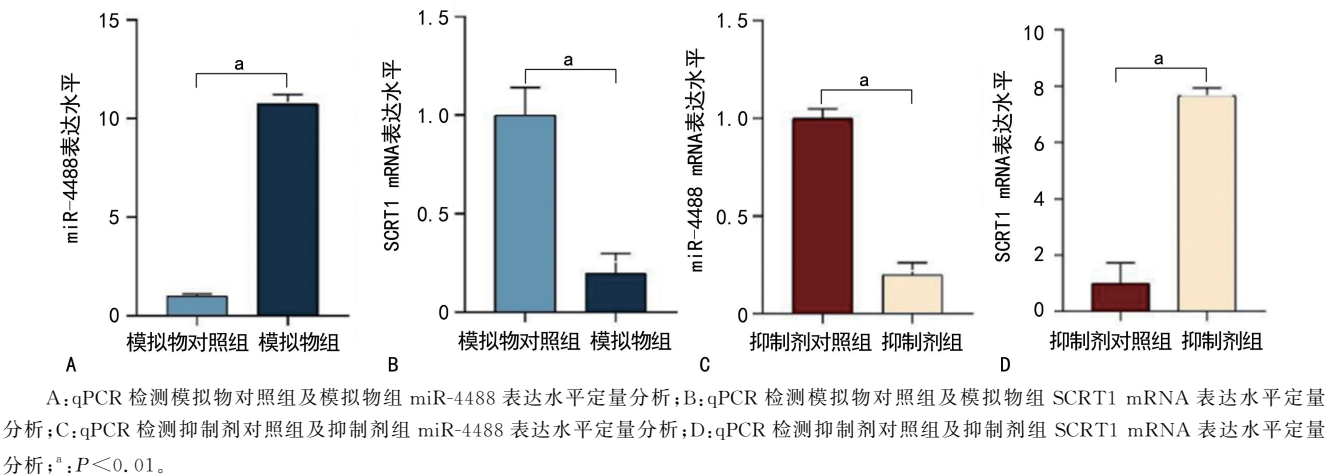


图 2 miR-4488 表达水平变化对 U87MG 细胞中 SCRT1 的影响

2.3 miR-4488 靶向调控 SCRT1 的预测和验证

根据 TargetScan 网站的生物信息学预测结果, SCRT1 的 $3'$ -UTR 区域上存在与 miR-4488 互补的核

苷酸序列, 见图 3A。进一步的双荧光素酶报告基因实验结果显示: 与模拟物对照组比较, SCRT1 野生型组中模拟物组的荧光素酶活性被明显抑制, 而 SCRT1 突变

型组中模拟物组的荧光素酶活性无明显差异,见图 3B, 证明 miR-4488 能特异与 SCRT1 3'-UTR 结合。



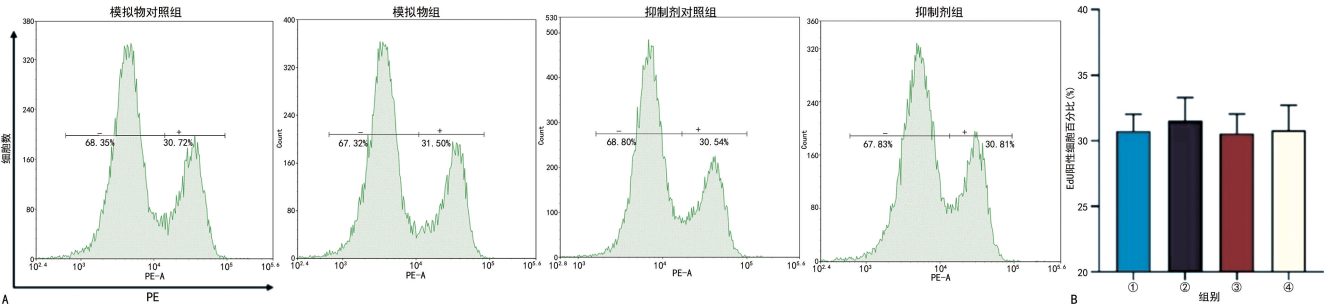
A:SCRT1 3'-UTR 野生型序列与 miR-4488 结合位点及 SCRT1 3'-UTR 突变型序列;B:双荧光素酶报告基因实验定量分析;^a: $P<0.01$ 。
图 3 miR-4488 靶向调控 SCRT1

2.4 miR-4488 靶向调控 SCRT1 对 U87MG 细胞增殖的影响

EdU 实验结果显示,模拟物对照组、模拟物组、抑制剂对照组及抑制剂组细胞增殖比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4。

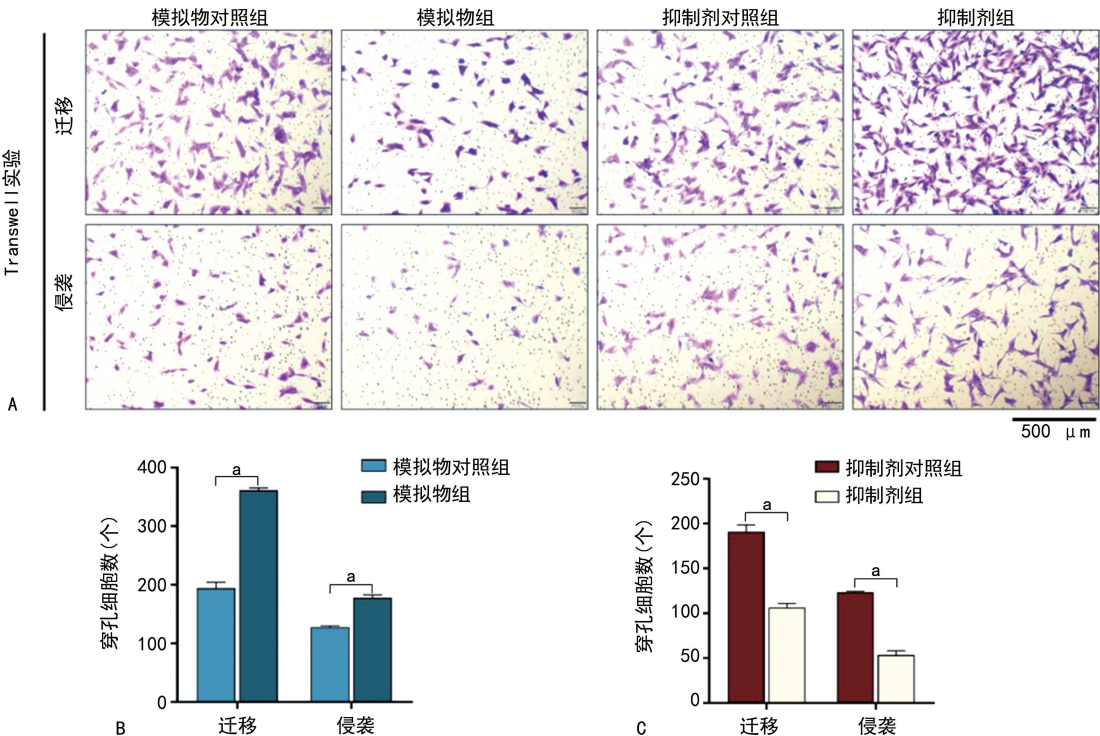
2.5 miR-4488 对 U87MG 细胞迁移及侵袭的影响

Transwell 实验结果显示,与模拟物对照组比较,模拟物组的穿孔细胞数(加基质胶和不加基质胶)明显增加,差异有统计学意义($P<0.001$);与抑制剂对照组比较,抑制剂组的穿孔细胞数(加基质胶和不加基质胶)明显减少,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 5。



A:流式细胞仪分析 EdU 增殖实验结果;B:EdU 增殖实验定量分析;PE:藻红蛋白;①:模拟物对照组;②:模拟物组;③:抑制剂对照组;④:抑制剂组。

图 4 miR-4488 对 U87MG 细胞增殖能力的影响

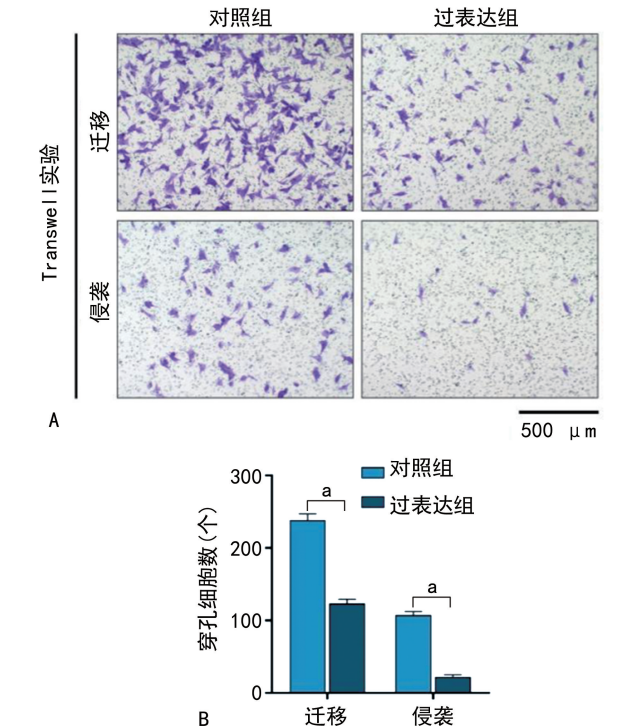


A:Transwell 实验(迁移和侵袭);B:模拟物对照组、模拟物组 Transwell 迁移、侵袭实验定量分析;C:抑制剂对照组、抑制剂组 Transwell 迁移、侵袭实验定量分析;^a: $P<0.01$ 。

图 5 miR-4488 对 U87MG 细胞迁移与侵袭能力的影响

2.6 SCRT1 对 GBM 细胞迁移及侵袭的影响

Transwell 实验结果显示:与对照组比较,过表达组穿孔细胞数(加基质胶和不加基质胶)明显减少,差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.001$),见图 6。



A: Transwell 实验(迁移和侵袭); B: 对照组及过表达组 Transwell 迁移、侵袭实验定量分析; ^a: $P<0.01$ 。

图 6 SCRT1 对 U87MG 细胞迁移及侵袭能力的影响

3 讨 论

GBM 是中枢神经系统中最为常见的恶性肿瘤之一^[19],其浸润性生长的特性使得手术难以彻底切除,并且 GBM 对放、化疗不敏感,共同导致了术后较高的复发率^[20-21],这一现象与 GBM 的增殖、迁移及侵袭等恶性生物学特性紧密相连^[22-23]。大量研究揭示,miRNA 在肿瘤的形成与演进过程中发挥着举足轻重的作用,特别是在调节细胞增殖、迁移及侵袭等生物学行为方面^[24-25]。多种癌基因变异会导致 miRNA 表达异常,这些异常表达的 miRNA 通过打破靶基因表达的平衡,在肿瘤的形成与演进过程中起到关键作用^[26-27]。miR-4488 作为其中一种重要的 miRNA,在包括乳腺癌、肺癌、黑色素瘤及胰腺内分泌肿瘤等多种恶性肿瘤中均有表达,且对肿瘤的恶性进展有明显影响^[15-16,28-29]。研究表明,miR-4488 在肿瘤中的表达水平明显上调,它可以通过靶向调控 ABCA4 和 RTN3 来调节肿瘤的恶性行为^[29-30]。尽管已有一定的研究基础,关于 miR-4488 在 GBM 中的关键作用靶点及其分子机制目前依然处于探索阶段,亟待进一步深入探究和阐明。

为确认 miR-4488 在 GBM 的表达情况,本研究检

测了人星形胶质细胞 SVG 与 GBM 细胞 U87MG 中 miR-4488 的表达水平,结果显示 miR-4488 在 U87MG 细胞中的表达水平较 SVG 细胞明显升高,这提示 miR-4488 在 GBM 中可能发挥致癌基因的作用。

SCRT1 是基因表达过程中一个关键的转录调节因子,参与神经元的分化过程^[18,31]。有研究证实 SCRT1 参与了非小细胞肺癌恶性行为的调节^[32]。目前关于该蛋白的相关研究较为匮乏,其在 GBM 进展中的具体作用不明确。基于此发现,本研究深入探究了 SCRT1 在 GBM 中的功能。通过 TargetScan 数据库分析确定了 miR-4488 可能调控的下游转录因子就有 SCRT1,并采用双荧光素酶报告基因实验证实了 SCRT1 确实是 miR-4488 的靶基因,并受 miR-4488 负向调控。进一步通过 Transwell 实验评估 miR-4488 对 U87GM 迁移和侵袭能力的影响,结果证明 miR-4488 能够促进 U87GM 细胞的迁移和侵袭能力。为了验证 SCRT1 对 U87GM 细胞迁移和侵袭的直接影响,本研究通过 Transwell 实验进行验证,结果表明 SCRT1 在 U87GM 中发挥着抑制细胞迁移和侵袭的作用。这表明 miR-4488 可通过调控 SCRT1,进而影响 GBM 的迁移及侵袭等恶性生物学特性。

本文存在以下不足:首先,在检测细胞增殖、侵袭及迁移方面采用的方法较为单一,未来需要增加更多方法来进一步验证该过程。其次,GBM 是一种高度复杂且受多因素影响的疾病,其发生、发展涉及多基因、多信号通路及细胞微环境等多种因素相互作用,尽管本研究已初步证明 miR-4488 通过靶向 SCRT1 来调控 GBM 的恶性生物学行为,但关于 miR-4488 是否还存在其他潜在的作用靶点以调控 GBM 的恶性行为尚需进一步探索。

综上所述,高表达的 miR-4488 能通过特异性下调 SCRT1 来促进 GBM 的迁移与侵袭,miR-4488/SCRT1 可作为 GBM 诊断与治疗的一个潜在新靶点。

参考文献

- [1] WELLER M, WEN P Y, CHANG S M, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 33.
- [2] DU L, XING Z, TAO B, et al. Both IDO1 and TDO contribute to the malignancy of gliomas via the Kyn-AhR-AQP4 signaling pathway[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 10.
- [3] SCHAFF L R, MELLINGHOFF I K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults[J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587.
- [4] VAN DEN BENT M J, GEURTS M, FRENCH

- P J, et al. Primary brain tumours in adults[J]. *Lancet*, 2023, 402(10412):1564-1579.
- [5] LEBLANC V G, TRINH D L, ASLANPOUR S, et al. Single-cell landscapes of primary glioblastomas and matched explants and cell lines show variable retention of inter- and intratumor heterogeneity[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4):379-392.
- [6] TAN A C, ASHLEY D M, LÓPEZ G Y, et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4):299-312.
- [7] ZHANG Y, ZHOU J, LI M Q, et al. MicroRNA-184 promotes apoptosis of trophoblast cells via targeting WIG1 and induces early spontaneous abortion[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):223.
- [8] XIE M, YU T, JING X, et al. Exosomal circSH-KBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1):112.
- [9] ZHAO S, MI Y, GUAN B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):156.
- [10] HONG S, YOU J Y, PAEK K, et al. Inhibition of tumor progression and M2 microglial polarization by extracellular vesicle-mediated microRNA-124 in a 3D microfluidic glioblastoma microenvironment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(19):9687-9704.
- [11] AYESHA M, MAJID A, ZHAO D, et al. MiR-4521 plays a tumor repressive role in growth and metastasis of hepatocarcinoma cells by suppressing phosphorylation of FAK/AKT pathway via targeting FAM129A[J]. *J Adv Res*, 2021, 36:147-161.
- [12] HUANG K, FANG C, YI K, et al. The role of PTRF/Cavin1 as a biomarker in both glioma and serum exosomes[J]. *Theranostics*, 2018, 8(6):1540-1557.
- [13] MANTEL P Y, HJELMQVIST D, WALCH M, et al. Infected erythrocyte-derived extracellular vesicles alter vascular function via regulatory Ago2-miRNA complexes in malaria[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1):12727.
- [14] AMES H M, YUAN M, VIZCAÍNO M A, et al. MicroRNA profiling of low-grade glial and glioneuronal tumors shows an independent role for cluster 14q32.31 member miR-487b[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2):204-216.
- [15] ANTONIALI G, DALLA E, MANGIAPANE G, et al. APE1 controls DICER1 expression in NSCLC through miR-33a and miR-130b[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(8):446.
- [16] ZHENG X, LU S, HE Z, et al. MCU-dependent negative sorting of miR-4488 to extracellular vesicles enhances angiogenesis and promotes breast cancer metastatic colonization[J]. *Oncogene*, 2020, 39(46):6975-6989.
- [17] MATSUDA T, IRIE T, KATSURABAYASHI S, et al. Pioneer factor neuroD1 rearranges transcriptional and epigenetic profiles to execute microglia-neuron conversion[J]. *Neuron*, 2019, 101(3):472-485.
- [18] CARVELLI A, SETTI A, DESIDERI F, et al. A multifunctional locus controls motor neuron differentiation through short and long noncoding RNAs[J]. *EMBO J*, 2022, 41(13):e108918.
- [19] CHEN J, SHEN S, LI Y, et al. APOLLO: an accurate and independently validated prediction model of lower-grade gliomas overall survival and a comparative study of model performance[J]. *EBioMedicine*, 2022, 79:104007.
- [20] KANG S, DUAN W, ZHANG S, et al. Muscone/RI7217 co-modified upward messenger DTX liposomes enhanced permeability of blood-brain barrier and targeting glioma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10):4308-4322.
- [21] ZHANG X, WANG H, SUN Y, et al. Enterovirus A71 oncolysis of malignant gliomas[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(6):1533-1546.
- [22] HUA T N M, OH J, KIM S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a theragnostic target for mesenchymal-type glioblastoma patients[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(4):629-642.
- [23] LIU Y, PENG C, ZHANG H, et al. DNA aptamer S11e recognizes fibrosarcoma and acts as a tumor suppressor[J]. *Bioact Mater*, 2022, 12:

278-291.

[24] LONG M,ZHAN M,XU S,et al. MiR-92b-3p acts as a tumor suppressor by targeting Gabra3 in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer,2017,16(1):167.

[25] XIE Y,MURRAY-STEWART T,WANG Y,et al. Self-immolative nanoparticles for simultaneous delivery of microRNA and targeting of polyamine metabolism in combination cancer therapy[J]. J Control Release,2017,246:110-119.

[26] ZHAN Y,LI A,CAO C,et al. CRISPR signal conductor 2.0 for redirecting cellular information flow[J]. Cell Discovery,2022,8(1):26.

[27] LIU G,OUYANG X,SUN Y,et al. The miR-92a-2-5p in exosomes from macrophages increases liver cancer cells invasion via altering the AR/PHLPP/p-AKT/ β -catenin signaling[J]. Cell Death Differ,2020,27(12):3258-3272.

[28] CASTALDO V,MINOPOLI M,DI MODUGNO F,et al. Upregulated expression of miR-4443 and miR-4488 in drug resistant melanomas promotes migratory and invasive phenotypes through downregulation of intermediate filament nestin[J]. J Exp Clin Cancer Res,2023,42(1):317.

[29] LU F,YE M,SHEN Y,et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-4488 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of pancreatic neuroendocrine neoplasm through RTN3/FABP5 mediated fatty acid oxidation[J]. Int J Biol Sci,2024,20(8):3201-3218.

[30] DONG H,WANG M,LI Q. Exosomal miR-4488 and miR-1273g-5p inhibit the epithelial-mesenchymal transition of transforming growth factor β 2-mediated retinal pigment epithelial cells by targeting ATP-binding cassette A4[J]. Bioengineered,2021,12(2):9693-9706.

[31] SOBEL J,GUAY C,ELHANANI O,et al. Scrt1,a transcriptional regulator of β -cell proliferation identified by differential chromatin accessibility during islet maturation[J]. Sci Rep,2021,11(1):8800.

[32] CHEN Y,WANG F,LI J,et al. Long non-coding RNA TCL6 induced by SCRT1 promotes proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer through PDK1/AKT signaling[J]. Pathol Res Pract,2023,246:154491.

(收稿日期:2024-09-28 修回日期:2024-12-28)
(编辑:姚 雪)

(上接第 805 页)

the proliferation of human adipose stem cells through multiple signaling pathways[J]. Stem Cell Res Ther,2018,9(1):107.

[17] ENGELMAN J A,LUO J,CANTLEY L C,et al. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism[J]. Nat Rev Genet,2006,7(8):606-619.

[18] CALABRISO N,STANCA E,ROCHIRA A,et al. Angiogenic properties of concentrated growth factors (cgfs):the role of soluble factors and cellular components[J]. Pharmaceutics,2021,13(5):635.

[19] MELINCOVICI C S,BOŞCA A B,ŞUŞMAN S,et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol,2018,59(2):455-467.

[20] LIN S,ZHANG Q,SHAO X,et al. IGF-1 promotes angiogenesis in endothelial cells/adipose-derived stem cells co-culture system with activation of PI3K/Akt signal pathway[J]. Cell Prolif,2017,50(6):e12390.

[21] JIAO D,WANG J,LU W,et al. Curcumin inhibited HGF-induced EMT and angiogenesis through regulating c-Met dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in lung cancer[J]. Mol Ther Oncolytics,2016,3:16018.

[22] DONG X,HU H,FANG Z,et al. CTRP6 inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Biomed Pharmacother,2018,103:844-850.

(收稿日期:2024-04-08 修回日期:2024-12-23)
(编辑:姚 雪)