

综 述

miR-126在人类恶性肿瘤中的研究现状

李欣¹, 陈璇羽¹, 田淑月¹, 邵琳鑫¹, 王宏强¹, 王逢会^{1,2}, 马莉¹, 张静^{1,2}, 王波波^{1,2,3*}¹延安大学延安医学院, 陕西延安 716000; ²延安市动物及人兽共患寄生虫病重点实验室, 陕西延安 716000; ³延安大学陕西省红枣重点实验室, 陕西延安 716000

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0945.2026.0105

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李欣, 陈璇羽, 田淑月, 等. miR-126在人类恶性肿瘤中的研究现状[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(6): 965-973.

[收稿日期] 2025-05-16

[录用日期] 2025-10-08

[上线日期] 2026-01-05

[摘要] 微小RNA(miRNA)是一类由18~25个核苷酸组成的小分子非编码RNA, 通过调节转录过程前后某些基因的表达来影响细胞增殖、分化和凋亡等过程。其中miR-126在参与控制血管生成的内皮细胞中高表达, 通过靶向磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基2(PIK3R2)、血管内皮生长因子(VEGF)、Sprouty相关EVH1结构域蛋白1(SPRED1)、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)和去整合素金属肽酶结构域蛋白9(ADAM9)等多个靶基因参与恶性肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、耐药、侵袭和转移。因此, 探究其在不同类型肿瘤中通过调控靶基因影响肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、耐药、侵袭与转移等核心生物学行为, 可进一步阐明肿瘤病理进程的分子调控网络, 并为以miR-126为靶点的抗肿瘤药物研发提供理论与实验基础, 有望推动其成为临床肿瘤治疗中极具潜力的新型干预策略。此外, miR-126可作为肿瘤标志物用于恶性肿瘤患者的诊断及预后判断, 具有潜在的临床应用前景。本文就miR-126在人类恶性肿瘤中的研究进展进行综述, 以期肿瘤治疗提供参考。

[关键词] miR-126; 表达调控; 恶性肿瘤; 靶基因

Current research status of miR-126 in human malignant tumors

Li Xin¹, Chen Xuan-Yu¹, Tian Shu-Yue¹, Shao Lin-Xin¹, Wang Hong-Qiang¹, Wang Feng-Hui^{1,2}, Ma Li¹, Zhang Jing^{1,2}, Wang Bo-Bo^{1,2,3*}¹Yan'an Medical School, ³Shaanxi Key Laboratory of Chinese Jujube, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China²Yan'an Key Laboratory of Animal and Zoonotic Parasitic Diseases, Yan'an, Shaanxi 716000, China

*Corresponding author, E-mail: bobowang@yau.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32360891, 82360554), the Special Scientific Research Program for Serving Local Development of Shaanxi Provincial Department of Education (24JC087), the Science and Technology Plan Project of Yan'an City (2024-NYGG-125), the Independent Research Project of Shaanxi Key Laboratory of Chinese Jujube (sxhzdsys-zj23-01), and the Doctoral Research Startup Project of Yan'an University (YDBK2022-18)

[Abstract] MicroRNA (miRNA) is a class of small non-coding RNAs consisting of 18-25 nucleotides, which regulates the expression of certain genes at both transcriptional and post-transcriptional levels, thereby influencing cellular processes such as proliferation, differentiation, and apoptosis. miR-126 is highly expressed in endothelial cells involved in regulating angiogenesis. By targeting multiple target genes including phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit 2 (PIK3R2), vascular endothelial growth factor (VEGF), Sprouty-related EVH1 domain containing 1 (SPRED1), phosphatase and tensin homolog (PTEN), and ADAM metalloproteinase domain 9 (ADAM9), miR-126 is involved in regulating malignant tumor cell proliferation, differentiation, apoptosis, drug resistance, invasion, and metastasis. Therefore, investigating how miR-126 regulates the core biological behaviors of tumor cells, such as proliferation, differentiation, apoptosis, drug resistance, invasion, and metastasis, through the regulation of target genes in different types of cancers will not only further clarify the molecular regulatory network of tumor progression but also provide a

[基金项目] 国家自然科学基金(32360891, 82360554); 陕西省教育厅服务地方专项科学研究计划项目(24JC087); 延安市科技计划项目(2024-NYGG-125); 陕西省红枣重点实验室自主研究课题(sxhzdsys-zj23-01); 延安大学博士科研启动项目(YDBK2022-18)

[作者简介] 李欣, 硕士研究生, 主要从事肿瘤药物研发方面的研究

[通信作者] 王波波, E-mail: bobowang@yau.edu.cn

theoretical and experimental basis for the development of antitumor drugs targeting miR-126. This holds promise for promoting the development of miR-126 as a highly promising novel intervention strategy in clinical cancer therapy. Moreover, miR-126 can serve as a tumor biomarker for the diagnosis and prognosis of patients with malignant tumors, indicating promising clinical application prospects. This review summarizes the research progress of miR-126 in human malignant tumors, aiming to provide a reference for tumor therapy.

[Key words] miR-126; expression regulation; malignancy; target genes

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类由18~25个核苷酸组成的小分子非编码RNA,由核糖核酸酶(RNase) III家族酶Drosha/迪乔治综合征关键区域8蛋白、Dicer等顺序加工后,与Argonaute蛋白组装成RNA诱导沉默复合体,其通过种子序列与靶mRNA 3'-UTR互补配对^[1-2],在转录后水平抑制翻译或促进互补链降解,从而精细调控细胞增殖、凋亡、迁移等核心表型^[3]。miRNA表达谱异常可重塑表观遗传景观如DNA甲基化^[4]、羟甲基化^[5]及组蛋白乙酰化^[6],并广泛干预细胞内信号网络,因此被赋予“OncomiR”或“TS-miRNA”二元角色:前者通过沉默抑癌转录本驱动恶性进展,后者则阻断癌基因翻译发挥保护作用^[7]。基于这一机制,模拟物可恢复缺失的抑癌miRNA的抑癌活性^[8],而拮抗剂如Cobomarsen^[9]、Targapremir-210^[10]可中和促癌miRNA过度表达的促癌功能,且此类拮抗剂与化疗或靶向药物联合已在临床前模型中报道可逆转耐药并抑制转移,为肿瘤RNA干预治疗提供了可行策略。miR-126是一类高度保守的miRNAs,由Lagos-Quintana等^[11]于2002年首次报道,在组织特异性鼠类中筛选并鉴定获得,其位于人类染色体9q34.3,定位于表皮生长因子样结构域7(epidermal growth factor-like protein 7, EGFL7)基因的7号内含子,其引导链hsa-miR-126-5p和过客链hsa-miR-126-3p来源于同一前体RNA(pre-miR-126),在人体内成熟核酸序列分别为3'-GCACAUUUGUUAUUAUGCG-5'和3'-UCGUACCGUGAUUAUAAUGCG-5'。miR-126主要在内皮细胞中特异性表达,对维持血管完整性和促进血管生成起关键作用^[12]。研究发现,miR-126-5p可通过靶向Sprouty相关EVH1结构域蛋白1(Sprouty-related EVH1 domain containing 1, SPRED1)和磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2)促进内皮细胞增殖,从而成为血管生成的关键调节因子^[13]。此外,miR-126可被转运到人脐带间充质干细胞来源的外泌体中,进而增强其对血管的保护作用^[14],还可调节低氧诱导因子-1 α 的表达,这为开发针对心肌缺血等疾病的促血管生成疗法提供了新思路^[15];同时还可通过趋化因子C-X-C亚族配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)/白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)信号通路来调节肠上皮

细胞与巨噬细胞的细胞间通信^[16]。更重要的是,miR-126具有选择性靶向多个基因抑制肿瘤生长的潜力,其对信号通路的调节是肿瘤发展的一个关键因素,有望成为肿瘤治疗的重要靶点。本文分析miR-126在肿瘤治疗领域的重要性,阐述其在肿瘤细胞侵袭、转移、增殖、凋亡和耐药等方面的研究进展,以为肿瘤治疗提供参考。

1 miR-126在不同肿瘤中的临床意义

miR-126的诊断与预后预测价值已在多癌种中得到验证,其表达异常与肿瘤发生发展、转移及治疗反应密切相关,为临床精准诊疗提供了潜在分子工具。在诊断价值层面,miR-126的下调常作为恶性肿瘤的特征性表现,有研究采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测发现,胃癌中miR-126表达明显低于癌旁正常组织,且该低表达状态与胃癌患者生存率降低、预后不良直接相关^[17]。早期肺腺癌组织中miR-126表达也明显低于正常肺组织,进一步印证了其作为早期癌变识别标志物的潜力^[18-19]。晚期结肠癌(III/IV期)患者中miR-126表达下调的比例明显高于早期结肠癌(I/II期)患者,其可动态反映肿瘤进展阶段,为分期诊断提供补充依据^[20]。在预后评估层面,miR-126的表达水平与患者生存结局的关联呈现“癌种特异性”。肝细胞癌细胞内miR-126高表达与患者疾病特异性生存期(DSS)延长呈明显正相关,且其表达水平与TNM分期、肿瘤大小呈负相关,高表达患者的总生存率明显更高^[21-22]。结肠癌细胞及间质中miR-126高表达与DSS延长相关;多因素回归分析显示,miR-126高表达是改善预后的独立因素,尤其在II期患者中价值显著,可指导对患者按预后进行分层^[20]。而在弥漫性大B细胞淋巴瘤中,miR-126的作用则相反,其高表达与患者的Hans分型、国际预后指数评分、Ann Arbor分期均存在明显相关性,且为总生存率降低的独立不良预后因素,Kaplan-Meier分析也显示高表达患者生存结局更差^[23]。

miR-126作为诊断生物标志物的潜力已在多种癌症中呈现,尤其在妇科恶性肿瘤领域,其表达特征与肿瘤恶性程度、进展阶段的关联为临床诊断提供了重要参考,表明其作为一种生物标志物在及时识

别和鉴别良恶性病变方面具有潜力。miR-126表达水平与宫颈癌组织学分级呈明显相关性，具体表现为组织学分级越高，miR-126表达下调越明显，而其表达与患者年龄、淋巴结转移状态无统计学关联^[24]。提示miR-126或可作为评估宫颈癌恶性程度的潜在分子指标，为宫颈癌的病理分级及病情评估提供新的参考依据。近年研究显示，I—II期子宫内膜癌患者中miR-126相对表达量明显高于III—IV期患者^[25-26]，提示其表达水平可能与子宫内膜癌的分期进展密切相关，有望作为评估子宫内膜癌疾病严重程度的潜在分子指标，为后续探索子宫内膜癌进展机制及优化临床诊疗策略提供实验依据。在良性肿瘤或反应性增生组织中，miR-126总体维持在近似正常对照的稳态水平，但明显高于对应部位的恶性病灶，为良恶性鉴别提供了潜在的分子阈值。卵巢囊性良性病变、肺良性结节及唾液腺多形性腺瘤等独立队列均呈现一致趋势：miR-126表达量随恶性转化而呈阶梯式下降，且与Ki-67指数呈负相关，提示其主要发挥维持细胞周期静息和血管稳态的作用，而非驱动细胞增殖^[27-29]。值得注意的是，唾液腺良性肿瘤血清miR-126水平虽略低于健康对照，但仍明显高于唾液腺恶性肿瘤患者，表明取材类型可能会影响miR-126水平的具体数值，但良恶性肿瘤中的“相对梯度”依然存在，即其在良、恶性肿瘤中表达水平的差异仍然明显^[28]。因此，检测该分子在组织活检或液体活检中的表达丰度，可辅助影像学及传统病理，提高早期恶性甄别的特异度，并避免对良性病变的过度干预。

总之，miR-126在癌症领域的诊断与预后价值已得到多癌种及多维度验证，其表达特征不仅能作为区分良恶性病变、判断肿瘤进展阶段的潜在分子标志物，更在个体化治疗决策中展现出明确的转化潜力，但当前研究仍存在可深化与完善的方向，以进一步提升其临床应用价值。从诊断价值来看，miR-126的表达差异为癌症早期识别与良恶性鉴别提供了清晰依据。更关键的是，其在良性病变与恶性肿瘤中的表达差异具有明确区分度，提示其有望突破传统诊断手段的局限，成为早期筛查或良恶性鉴别的补充指标，尤其适合联合现有血清标志物如甲胎蛋白和癌胚抗原等提升诊断精准度。miR-126作为癌症诊断与预后标志物的价值已得到初步验证，其“癌种特异性作用模式”既体现了癌症调控网络的复杂性，也为精准医学提供了新的切入点。随着检测技术标准化和机制研究深化及前瞻性临床研究的推进，miR-126有望成为癌症诊疗体系中的重要分子工具。

2 miR-126表达的调控机制

2.1 表观遗传学调控 Zhang等^[30]发现，人微血管内皮HMEC-1细胞中miR-126的表达水平与其启动子区CpG岛的甲基化水平密切相关；低氧预适应处理可下调HMEC-1细胞中DNA甲基化转移酶的表达，通过miR-126启动子低甲基化诱导miR-126的表达增加。甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase-like 14, METTL14)可与METTL3形成异二聚体，激活并增强METTL3的催化活性，二者可通过组成N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)甲基转移酶复合体，介导m⁶A-RNA的甲基化^[31]。Ma等^[32]和Bi等^[26]发现，METTL3和METTL14可促进pri-miR-126的m⁶A-RNA甲基化并被迪乔治综合征关键区域8蛋白所识别，从而增加miR-126的表达；两者缺失则抑制miR-126的表达。Zhang等^[33]发现，YTH N⁶-甲基腺苷RNA结合蛋白2(YTH N⁶-methyladenosine RNA binding protein 2, YTHDF2)可作为N⁶-甲基腺苷阅读器来识别pre-miR-126中m⁶A甲基转移酶复合体并募集AGO2(argonaute2)进而促进成熟miR-126的表达。

2.2 转录因子调控 多种转录因子可调控miR-126的表达，如Gambacurta等^[34]研究证实，转录因子Kruppel样因子2(Kruppel-like factor 2, KLF2)可与EGFL7上游的启动子区域结合位点结合来调控miR-126的表达。Phan等^[35]发现，SRY盒转录因子4(SRY-box transcription factor 4, SOX4)过表达可诱导LNCaP前列腺癌细胞株中miR-126表达上调。Harris等^[36]进一步研究发现，ETS原癌基因1转录因子(ETS proto-oncogene 1, transcription factor, ETS1)和ETS2能够调控miR-126的宿主基因——EGFL7的转录，所以内源性ETS1和ETS2敲低可抑制miR-126的表达。血管内皮细胞中的miR-126表达受到血流应力的影响调控，而同时被血流诱导的KLF2也作为一种血管生成的调控因子，与ETS1共同调控miR-126的宿主基因EGFL7的启动子活性^[37]。研究还发现，Alu介导的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1A/p21转录调节因子(Alu-mediated CDKN1A/p21 transcriptional regulator, APTR)亦可负向调节miR-126的表达，促进人微血管内皮细胞的增殖、迁移和管道形成^[38]。

3 miR-126在肿瘤发生发展中的作用

3.1 对肿瘤细胞增殖的影响 细胞周期紊乱可导致细胞增殖失控、分化异常及凋亡受阻，与多种疾病的发病机制密切相关，其中以与癌症的关系更为显著。极地样激酶4(polo-like kinase 4, PLK-4)、周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)、检查点激酶1(checkpoint kinase 1, CHEK1)、共济失调毛

细血管扩张和 Rad3 相关蛋白 (ataxia telangiectasia and rad3-related protein, ATR)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 均为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶超家族的重要成员, 他们相互协作, 共同调控细胞的增殖、生存及代谢过程。Bao 等^[22]报道, miR-126 可直接结合 PLK-4 的 3'-UTR, 抑制其 mRNA 和蛋白表达; 敲低 PLK-4 可削弱肝癌细胞的增殖与侵袭, 而过表达 PLK-4 可完全抵消 miR-126 模拟物的抑癌作用, 同时在裸鼠模型中, 稳定高表达 miR-126 的 SMMC-7721 瘤体缩小, 瘤内 PLK-4、Ki-67、ATR 及 CHEK1 表达同步下调。Gu 等^[39]也报道, miR-126-5p 靶向 CDK6 的 3'-UTR; 过表达 miR-126-5p 或 siRNA 沉默 CDK6 均可使 EC109 食管癌细胞周期停滞并抑制其增殖, 且 CDK6 敲除可上调 miR-126-5p, 形成负反馈环。此外, 去整合素金属肽酶结构域蛋白 9 (ADAM metalloproteinase domain 9, ADAM9) 在肿瘤进展、治疗抗性和转移中发挥重要作用, 而 ADAM9 是 miR-126 的关键靶基因之一, 其转录与翻译过程可被 miR-126 通过靶向结合其 3'-UTR 区实现负向调控。Hua 等^[40]发现, miR-126 直接靶向 ADAM9, 单独敲低 ADAM9 即可抑制前列腺癌细胞增殖, 而过表达 ADAM9 几乎完全逆转 miR-126 的抑癌效应。另一研究显示, miR-126-5p 可直接抑制雷帕霉素不敏感的 mTOR 伴侣蛋白 (rapamycin-insensitive companion of mTOR, RICTOR), 继而下调 Akt, 诱导宫颈癌细胞 G₀/G₁ 期阻滞; 单独沉默 RICTOR 或 Akt 可抑制宫颈癌细胞增殖^[41]。值得注意的是, miR-126 对 PI3K/Akt 信号的调控呈背景依赖性。miR-126-3p 可同时靶向 PIK3R2 与 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4), 抑制肺癌细胞生长, 并协同 miR-221-3p 解除对磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的抑制, 共同切断 PI3K/Akt 轴^[18]。Huang 等^[42]指出, miR-126 可直接靶向 Akt2 并降低其表达, 抑制肺癌细胞增殖。然而卵巢癌场景相反, 如 Bi 等^[26]研究发现, 高表达 miR-126-5p 使 PTEN 下降进而解除对 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 通路的抑制作用, p-Akt、磷酸化真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, p-4EBP1) 上调, SKOV3 细胞增殖、迁移与侵袭增强, PI3K/Akt/mTOR 抑制剂 NVP-BEZ235 亦能拮抗 miR-126-5p 的促癌作用。

内源性竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络依赖共享 miRNA 响应元件实现转录后互作, 从功能上可以桥接非编码 RNA 与蛋白编码基因; 长链非编码 RNA (lncRNA) 等可竞争性“海绵”吸附 miRNA, 进而调控靶 mRNA 稳定性与翻译, 影

响细胞增殖、迁移和侵袭。例如, lncRNA LINC00665 高表达并“海绵”吸附 miR-126-5p, 解除对 p21 活化激酶 2 (p21-activated kinase 2, PAK2) 与卷曲蛋白 3 受体 (frizzled class receptor 3, FZD3) 的抑制, 激活 Wnt/ β -catenin 及 Cyclin D1-CDK4 轴, 促进结直肠癌癌细胞周期进展^[43]。此外, lncRNA ATB 作为 ceRNA 吸附 miR-126, 抑制其对转化生长因子- β_1 (transforming growth factor-beta 1, TGF- β_1) 的作用, TGF- β_1 蛋白水平回升后上调 Cyclin D1 与 CD31, 促进 HeLa 细胞周期进展及伤口愈合; 当 shRNA 敲低 lncRNA ATB 后, Smad2/3 磷酸化与 β -catenin 核转位减弱, Cyclin D1、CDK4 表达下降, 细胞阻滞于 G₁ 期; 此外 lncRNA ATB 沉默还可提高瘤内 miR-126 水平, 降低 TGF- β_1 与 CD31 含量, 显著抑制宫颈癌细胞的增殖^[44]。

总之, miR-126 及 ceRNA 网络的核心作用不仅为肿瘤分子生物学理论体系补充了关键机制, 更为针对细胞增殖异常和周期紊乱相关的癌症提供了诊断思路与潜在治疗靶点。未来研究可朝多个方向深入推进: 一方面聚焦 miR-126 功能的“背景依赖性”, 深入探究不同肿瘤微环境、遗传背景及信号通路交互作用如何影响其对细胞增殖节奏、周期进程的调控效应; 另一方面拓展 ceRNA 网络研究范围, 纳入 circRNA 等更多非编码 RNA 分子, 解析其与 miR-126 及其他调控因子的相互作用, 同时借助单细胞测序、空间转录组等技术, 在单细胞与组织空间层面揭示 ceRNA 网络调控细胞周期动态变化的规律; 此外, 针对 PLK-4、CDK6、ADAM9 及各类 lncRNA 等与细胞增殖、周期密切相关的关键靶点, 开展靶向药物临床前研究, 评估其对异常细胞增殖的抑制效果与周期调控作用, 可为构建更高效的癌症治疗策略奠定基础。

3.2 对肿瘤细胞分化的影响 免疫相关因子 IL-6 和 TGF- β_1 对骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的分化具有显著影响, 细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 可介导细胞间的 miRNA 传递, 从而影响细胞的生物学行为。Hu 等^[45]发现, 肝母细胞瘤细胞中 miR-126 的表达水平明显升高; 从肝母细胞瘤组织中分离的 EVs 与 BMSCs 共培养后, BMSCs 中 miR-126 的含量明显增加, 同时细胞上清液中 IL-6 和 TGF- β_1 的含量也明显增加, 提示源自肝母细胞瘤细胞的 miR-126 可通过 EVs 传递至 BMSCs, 诱导其分化为癌症干细胞, 进而促进肝癌的发生发展。此外, miR-126 的下调可显著抑制肝母细胞瘤的肿瘤大小和重量, miR-126 抑制剂可明显降低小鼠肿瘤组织中 IL-6、TGF- β_1 mRNA 表达水平以及 β -catenin、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase,

ERK)蛋白表达水平^[45]。因此,在肝癌的肿瘤分化过程中,miR-126可能扮演至关重要的角色,其通过调控BMSCs的分化方向,影响肿瘤微环境的形成和肿瘤细胞的生物学特性。

3.3 对肿瘤细胞凋亡或化疗耐药的影响 细胞凋亡是一种由基因严格调控的细胞自主有序死亡过程,亦被称为I型程序性细胞死亡。胱天蛋白酶(cysteine-containing aspartate-specific proteases, Caspase)是一类存在于细胞质中的关键蛋白酶家族,以半胱氨酸残基为特征,能够精准地选择性切割特定蛋白质,从而启动并推动细胞凋亡的级联反应^[46]。Cleaved Caspase-3扮演着核心执行者的角色,其通过切割多种关键底物,破坏细胞的DNA修复机制,进而引发DNA断裂^[47]。与此同时, Cleaved Caspase-9作为线粒体途径(内源性途径)的启动因子,通过激活下游的效应Caspase-3,进一步推动细胞凋亡的进程^[48]。Bcl-2蛋白具有抑制细胞凋亡的功能,通过维持细胞内稳态,保护细胞免受凋亡信号的诱导^[49]。而Bax和Fas则发挥着相反的作用,作为促细胞凋亡的关键因子,二者通过激活凋亡信号通路,促使细胞走向凋亡^[50]。miR-126与Caspase家族成员存在直接靶向调控和间接通路关联的双重作用关系,二者共同参与细胞凋亡的精密调控网络。从直接调控来看,miR-126可通过碱基互补配对结合Caspase家族关键基因如Caspase-3、Caspase-9的3'-UTR,在转录后水平抑制其mRNA的翻译效率或促进其降解,从而降低Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-9等功能性蛋白的表达水平,最终抑制线粒体凋亡途径的激活,减弱细胞凋亡进程;从间接关联角度分析,miR-126能够靶向调控其经典靶基因如SPRED1、PIK3R2,通过激活PI3K/Akt等信号通路,进一步调控Bcl-2/Bax凋亡相关蛋白的比值,间接影响Caspase家族成员的活化状态,实现对细胞凋亡的间接调控。SPRED1是一种蛋白质编码基因,属于Sprouty蛋白家族,Xu等^[51]利用双荧光素酶报告系统证实miR-126-5p可直接结合SPRED1的3'-UTR并抑制其表达;SPRED1下调可降低结直肠癌HCT8细胞对紫杉醇和长春新碱的敏感性,表现为细胞活力增强、凋亡减少,伴随Bcl-2/Bax比值升高及Cleaved Caspase-3/Caspase-3比值下降。在肝细胞癌中发现,外源高表达miR-126可降低EGFL7水平,下调Bcl-2,上调Fas及Caspase-3,进而抑制肝癌细胞增殖并促进其凋亡^[52]。Qiu等^[23]发现,在弥漫性大B细胞淋巴瘤中,高表达miR-126可显著上调Bcl-2,下调Cleaved Caspase-3与Bax,从而抑制肿瘤细胞凋亡、增强其增殖与侵袭。该结果与实体瘤中的促凋亡效应形成鲜明对比,强调在不同细胞背景下需对miR-126功能进行独立评估,避免泛化其

治疗潜能。Chen等^[53]发现,外源高表达miR-126可明显下调PI3K、p-Akt及鼠双微体蛋白2(murine double minute 2, MDM2)的表达,同时上调PTEN与p53的表达,进而抑制神经胶质瘤细胞增殖与迁移并诱导其凋亡,提示miR-126通过并行抑制PTEN/PI3K/Akt与MDM2-p53双轴协同阻断胶质瘤进展。Liu等^[54]利用双荧光素酶报告系统确定ADAM9为miR-126-5p的直接靶基因;过表达miR-126-5p可抑制ADAM9,显著降低顺铂耐药的A549与H1560细胞的活力并促进其凋亡;ADAM9过表达则完全逆转上述效应,并伴随PTEN蛋白水平升高及p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt比值下降,表明增敏作用依赖于miR-126-5p-ADAM9轴对PTEN/PI3K/Akt通路的负调控。Fu等^[55]发现,miR-126直接靶向PIK3R2,外源高表达miR-126可显著下调p-Akt、p-mTOR水平,逆转曲妥珠单抗耐药乳腺癌细胞的侵袭与迁移能力;在荷瘤小鼠模型中,miR-126与曲妥珠单抗联用可显著抑制肿瘤生长,其效应依赖于PIK3R2/PI3K/Akt/mTOR轴的阻断。此外,Lu等^[56]发现,miR-126-5p过表达可促进糖原合成酶激酶-3 β 介导的 β -catenin磷酸化,抑制 β -catenin核转位,下调蓬乱分段极性蛋白3(dishevelled segment polarity protein 3, DVL3)、Wnt1诱导信号通路蛋白1(Wnt1-inducible-signaling pathway protein 1, WISP1)及WISP2基因的转录,从而削弱Wnt/ β -catenin活性并降低替莫唑胺耐药。

总之,miR-126对肿瘤细胞凋亡耐药的调控作用并非单一恒定,而是高度依赖于靶细胞的生物学背景,包括细胞类型、分化阶段、遗传突变及肿瘤微环境等关键因素,突破了以往将miR-126视为单向调控因子的传统认知,即miR-126要么持续增强细胞对凋亡诱导信号的抵抗能力,要么稳定促进细胞凋亡以降低耐药性,其调控效应不会随细胞自身状态或所处微环境的改变而发生方向性逆转。该差异可能与其对凋亡相关靶基因的选择性结合、下游通路交叉激活程度及与其他非编码RNA互作有关,且miR-126可通过调控经典通路影响肿瘤化疗耐药,在动物实验中与化疗药联用效果显著,但临床证据匮乏,转化应用存在瓶颈。未来可开展跨肿瘤多组学研究明确miR-126调控凋亡耐药的核心网络,探索间接调控维度如肿瘤干细胞、肿瘤微环境免疫细胞的作用,推进临床转化,以及建立“肿瘤分型-miR-126表达-凋亡耐药机制”个性化方案,以推动miR-126相关技术用于临床凋亡耐药诊断与治疗。此外,未来研究还应构建基因编辑小鼠模型,在免疫健全背景下动态追踪miR-126对化疗/靶向药物敏感性的影响,并开发可诱导的递送系统如CRISPRa/i-miR-126或肿瘤靶向脂质体。

3.4 对肿瘤细胞侵袭和转移的影响 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一种关键的生物学现象,是指上皮细胞通过一系列程序化的改变,转化为具有间质表型的细胞。这一过程在肿瘤学中尤为重要,是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的核心机制,从而促进肿瘤的转移和扩散。EMT的主要特征表现为细胞表型的显著转变。具体而言,上皮细胞标志物如E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达显著降低,而间质细胞标志物如波形蛋白(Vimentin)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达则显著增高。这一转化受到关键转录因子的精密调控,包括TWIST家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(TWIST family BHLH transcription factor 1, TWIST1)、SOX2、蜗牛家族转录抑制因子1(snail family transcriptional repressor 1, SNAIL)、锌指E盒结合同源框1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和ZEB2等因子通过直接或间接调控相关基因的表达,精准地驱动EMT的进程。miR-126在EMT的复杂调控网络中扮演关键的负向调控角色,其通过直接靶向并下调SNAIL、ZEB1和SOX2等多个EMT相关转录因子,维持上皮表型、增强细胞间黏附,从而抑制EMT的启动与进展。此外,miR-126还通过调控PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin等信号通路间接影响EMT进程。Jia等^[57]发现,外源性高表达miR-126可靶向抑制SNAIL使得肺癌SPC-A1细胞中E-cadherin表达上调,波形蛋白和N-cadherin表达下调,从而抑制肺癌SPC-A1细胞的迁移和侵袭;此外,miR-126过表达组的原发肿瘤大小和重量明显小于对照组,与体外结果一致。Zheng等^[25]进一步证实,miR-126通过靶向PIK3R2/PTEN/PI3K/Akt信号通路和SOX2相关信号通路,上调E-cadherin水平和下调N-cadherin水平来抑制EMT表型,抑制子宫内膜癌细胞的迁移和侵袭能力,同时miR-126模拟物可使RL95移植瘤体积与重量明显减小。另有研究表明,miR-126-5p通过靶向不同EMT核心转录因子TEA结构域转录因子1(TEA domain transcription factor 1, TEAD1)或ZEB2共同阻断胶质瘤与肺癌的侵袭程序:前者下调细胞源性髓细胞瘤癌基因(cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、富含半胱氨酸的血管生成诱导因子61(cysteine-rich angiogenic inducer 61, Cyr61)及TWIST1,使移植瘤缩小;后者上调E-cadherin并抑制波形蛋白、N-cadherin,同步遏制细胞活力、迁移与EMT表型^[58-59]。Guo等^[60]采用荧光素酶报告系统证实,miR-126-5p可直接结合异黏蛋白(metadherin, MTDH)的3'-UTR,抑制其翻译;随之E-cadherin的膜表达恢复,波形蛋白、N-cadherin下调,肺癌细胞

增殖、迁移与侵袭能力同步受抑。此外,另一项研究显示,miR-126家族成员亦可靶向ADAM9,在胃癌SGC-7901细胞中复现上皮表型逆转,发挥抑制胃癌细胞EMT进程的作用^[61]。进一步,miR-126通过沉默ZEB1,解除其对E-cadherin的转录抑制,并级联降低基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、MMP-9的表达及Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化水平,从而阻断宫颈癌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解与侵袭潜能^[24]。总之,miR-126/126-5p对EMT的抑制呈现出“一分子多靶点、一机制跨瘤种”的典型特征,其可锁定SNAIL、ZEB1/2、SOX2、TEAD1、MTDH与ADAM9等多个核心节点,既恢复E-cadherin膜锚定,又阻断MMP-2/-9的ECM降解环路,直接驱动肿瘤细胞的上皮表型重塑,导致其对侵袭微环境的适应性显著丧失,最终抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭能力,实现对转移过程的有效阻断。值得注意的是,该miRNA家族在肺癌、子宫内膜癌、胶质瘤、胃癌及宫颈癌模型中均可显著缩小原位瘤体积,其干预窗口可能早于临床可检测转移阶段。然而,现有证据多停留在细胞系与裸鼠异种移植瘤层面,缺乏原位自发瘤及免疫健全模型数据;且miR-126靶基因谱广泛,系统性递送潜在脱靶风险未明。未来应聚焦器官特异性递送系统如外泌体或脂质体-配体修饰,并在患者来源异种移植模型(patient-derived xenograft, PDX)人源化小鼠模型中验证其联合免疫治疗或靶向药物的协同价值,以评估其临床转化可行性。

miR-126在不同恶性肿瘤中的表达情况、作用靶点及生物学功能总结见表1^[17,20,22-23,25-27,39,40-45,47,57-61]。

4 总结与展望

作为一种典型的肿瘤抑制性miRNA,miR-126可通过双重调控机制抑制肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭能力:一方面,其可直接靶向结合特定癌基因如血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor, VEGFA)、PIK3R2等的mRNA,在转录后水平抑制癌基因表达;另一方面,其可通过下调关键信号分子,负向调控PI3K/Akt、Wnt/ β -连环蛋白等经典促癌信号通路的激活,进而阻断通路下游促进细胞增殖和EMT相关基因的表达。此外,miR-126在肿瘤早期诊断领域展现出巨大应用潜力:其表达水平下调与肿瘤的发生发展进程密切相关,尤其在胃癌、肺癌等常见恶性肿瘤中,其表达变化可在肿瘤早期被检测到,且能反映肿瘤的恶性程度与进展趋势,因此成为这类肿瘤早期诊断生物标志物的理想候选分子。

表1 miR-126在不同恶性肿瘤中的表达情况、作用靶点及生物学功能
Tab.1 Expression, target, and biological function of miR-126 in different malignant tumors

miRNA类型	恶性肿瘤	表达情况	作用靶点	生物学功能
miR-126	肝癌细胞癌	下调	PLK-4、EGFL7	抑制肝癌细胞的增殖、迁移与侵袭；抑制荷瘤小鼠的原发肿瘤生长 ^[22] ；促进肝癌细胞凋亡 ^[52]
miR-126-5p	食管癌	下调	CDK6	抑制食管癌细胞的增殖与迁移 ^[39]
miR-126	结直肠癌	下调	p53	抑制结直肠癌细胞增殖 ^[20]
miR-126-5p	结直肠癌	下调	FZD3、PAK2、SPRED1	抑制结直肠癌增殖 ^[43] ；降低结直肠癌细胞对紫杉醇和长春新碱的敏感性，增强细胞活力并促进其凋亡 ^[51]
miR-126	前列腺癌	下调	ADAM9	抑制前列腺癌细胞系的增殖 ^[40]
miR126-5p	宫颈癌、子宫内膜腺癌	下调	RICTOR	抑制宫颈癌和子宫内膜腺癌细胞的增殖与迁移 ^[41]
miR-126	宫颈癌	下调	ZEB1	抑制异种移植瘤生长 ^[44]
miR-126	子宫内膜腺癌	下调	PIK3R2、SOX2	抑制子宫内膜癌细胞的迁移和侵袭能力；抑制荷瘤小鼠的原发肿瘤生长 ^[25]
miR-126-3p	非小细胞肺癌	下调	PIK3R2、PTEN	抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移及侵袭；抑制免疫缺陷小鼠的异种移植瘤生长 ^[27]
miR-126	非小细胞肺癌	下调	Akt2	抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭并促进其凋亡 ^[42]
miR-126-5p	非小细胞肺癌	下调	MTDH	抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT进程 ^[60]
miR-126-5p	卵巢癌	上调	PTEN	促进卵巢癌细胞的增殖、迁移及侵袭，同时抑制其凋亡 ^[26]
miR-126	肝母细胞瘤	下调	/	诱导肝母细胞瘤分化为癌干细胞，进而促进肝癌的发生发展；抑制肝母细胞瘤的肿瘤大小及重量 ^[45]
miR-126	胃癌	下调	ADAM9	抑制胃癌细胞的增殖、侵袭及EMT进程 ^[17,61]
miR-126	弥漫大B细胞淋巴瘤	上调	/	提高弥漫大B细胞淋巴瘤细胞系的增殖率、集落形成单位数量、迁移及侵袭能力 ^[23]
miR-126	胶质瘤	下调	PTEN、p53、TEAD1	抑制胶质瘤细胞的增殖与迁移并促进其凋亡 ^[53] ；抑制荷瘤小鼠的原发肿瘤生长 ^[58]
miR-126-5p	肺癌	下调	ADAM9、ZEB2	抑制耐药肺癌细胞系增殖并促进其凋亡 ^[54] ；抑制肺癌细胞活力，抑制其迁移、侵袭及EMT ^[59]
miR-126	肺癌	下调	SNAIL	抑制人肺腺癌细胞的迁移与侵袭；抑制荷瘤小鼠的原发肿瘤生长及肺癌转移 ^[57]
miR-126	乳腺癌	下调	PIK3R2	降低曲妥珠单抗耐药乳腺癌细胞的耐药性，抑制细胞侵袭与迁移；增强化疗药物曲妥珠单抗对荷瘤小鼠成瘤的抑制作用 ^[55]
miR-126-5p	胶质母细胞瘤	下调	DVL3、WISP1、WISP2	抑制胶质母细胞瘤对替莫唑胺的耐药性 ^[56]

“/” 示无数据。PLK-4. Polo样激酶4；EGFL7. 表皮生长因子样蛋白7；CDK6. 细胞周期蛋白依赖性激酶6；FZD3. 卷曲蛋白3；PAK2. p21活化激酶2；SPRED1. Sprouty相关EVH1结构域蛋白1；ADAM9. 去整合素金属肽酶结构域蛋白9；PIK3R2. 磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基2；PTEN. 磷酸酶和张力蛋白同源物；RICTOR. 雷帕霉素不敏感的mTOR伴侣蛋白；ZEB2. 锌指E盒结合同源框2；MTDH. 异黏蛋白；Akt2. 蛋白激酶Bβ；SNAIL. 蜗牛家族转录抑制因子1；ZEB1. 锌指E盒结合同源框1；DVL3. 蓬乱分段极性蛋白3；WISP1. Wnt1诱导信号通路蛋白1；WISP2. Wnt1诱导信号通路蛋白2；SOX2. SRY盒转录因子2

在个性化治疗中，miR-126的恢复表达可抑制癌细胞增殖和侵袭，增强化疗或靶向治疗的疗效。近期临床前研究开发的 miristen 等抑制剂并将其通过不同的转染手段转染细胞或与靶向药物联用，为靶向治疗恶性肿瘤提供了新方案^[62]。然而，miR-126作为治疗靶点的临床转化面临双重挑战：一方面，其多靶点调控特性虽赋予广泛的疾病干预潜力，但也导致脱靶效应风险显著增加；另一方面，现有递送系统存在显著局限性，脂质纳米粒因载药释放动力学失控易引发肝毒性，而病毒载体携带的基因组整合风险尚未完全解决。未来的研究应重点发展高效的递送载体，以提高稳定性 miR-126 在临床上的生物相容

性。总之，miR-126的调控机制及其在肿瘤发生发展中的多维度作用尚需系统而深入的研究，鉴于其可有效抑制多种恶性肿瘤的进展，miR-126被认为是肿瘤治疗干预的潜在靶点，同时有望成为临床诊断与预后评估的重要生物学指标。

【参考文献】

[1] Lee Y, Jeon K, Lee JT, et al. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization[J]. EMBO J, 2002, 21(17): 4663-4670.
[2] Gupta J, Abdulsahib WK, Turki JA, et al. Prostate cancer and microRNAs: new insights into apoptosis[J]. Pathol Res Pract, 2023, 245: 154436.

- [3] 王晓娜, 龚秀莹, 赵苗苗, 等. miR-185-5p 靶向负调控 TM9SF1 对肺腺癌细胞增殖、迁移和自噬能力的影响[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(5): 566-574.
- [4] Min L, Jian T, Ying Z, *et al.* MiRNA-219a-1-3p inhibits the malignant progression of gastric cancer and is regulated by DNA methylation[J]. *Oncologie*, 2023, 25(5): 495-506.
- [5] Pan Z, Zhang M, Ma T, *et al.* Hydroxymethylation of microRNA-365-3p regulates nociceptive behaviors *via* Kcnh2[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(9): 2769-2781.
- [6] Omar A, Govan D, Penny C. Epigenetic regulation in colorectal cancer: the susceptibility of microRNAs 145, 143 and 133b to DNA demethylation and histone deacetylase inhibitors[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e289800.
- [7] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [8] Yuen JG, Hwang GR, Fesler A, *et al.* Development of gemcitabine-modified miRNA mimics as cancer therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(1): 200769.
- [9] Seto AG, Beatty X, Lynch JM, *et al.* Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, co-ordinately regulates multiple survival pathways to reduce cellular proliferation and survival in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3): 428-444.
- [10] Costales MG, Haga CL, Velagapudi SP, *et al.* Small molecule inhibition of microRNA-210 reprograms an oncogenic hypoxic circuit[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(9): 3446-3455.
- [11] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al.* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 735-739.
- [12] Zheng Y, Liu Y, Wang L, *et al.* MicroRNA-126 suppresses the proliferation and migration of endothelial cells in experimental diabetic retinopathy by targeting polo-like kinase 4[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 151-160.
- [13] Pishavar E, Behravan J. miR-126 as a therapeutic agent for diabetes mellitus[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(22): 3309-3314.
- [14] Zhen YQ, Zhi YD, Jun LL, *et al.* A preliminary study on the effects of black cohosh preparations on bone metabolism of rat models with GnRH-a-induced peri-menopausal symptoms[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 854345.
- [15] Gao S, Gao H, Dai L, *et al.* miR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1 α [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(2): 112925.
- [16] Wu S, Yuan W, Luo W, *et al.* miR-126 downregulates CXCL12 expression in intestinal epithelial cells to suppress the recruitment and function of macrophages and tumorigenesis in a murine model of colitis-associated colorectal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(19): 3465-3489.
- [17] Ouyang J, Song F, Li H, *et al.* miR-126 targeting GOLPH3 inhibits the epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer BGC-823 cells and reduces cell invasion[J]. *Eur J Histochem*, 2020, 64(4): 3168.
- [18] Di PD, Pontis F, Moro M, *et al.* Cotargeting of miR-126-3p and miR-221-3p inhibits PIK3R2 and PTEN, reducing lung cancer growth and metastasis by blocking Akt and CXCR4 signalling[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(11): 2969-2988.
- [19] Han F, Huang D, Meng J, *et al.* miR-126-5p enhances radiosensitivity of lung adenocarcinoma cells by inhibiting EZH2 *via* the KLF2/BIRC axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(9): 2529-2542.
- [20] Ebrahimi F, Gopalan V, Wahab R, *et al.* Deregulation of miR-126 expression in colorectal cancer pathogenesis and its clinical significance[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 339(2): 333-341.
- [21] Zailaie SA, Sergi CM. MiR-126 in hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma: A reappraisal with an in situ detection of miR-126[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(1): 73-85.
- [22] Bao J, Yu Y, Chen J, *et al.* MiR-126 negatively regulates PLK-4 to impact the development of hepatocellular carcinoma *via* ATR/CHEK1 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1045.
- [23] Qiu C, Zhang QH, Wang GG. Expression of miR-126 in diffuse large B-cell lymphoma and its biological function[J]. *Exp Hematol*, 2022, 30(5): 1415-1422.
- [24] Xu J, Wang H, Wang H, *et al.* The inhibition of miR-126 in cell migration and invasion of cervical cancer through regulating ZEB1[J]. *Hereditas*, 2019, 156: 11.
- [25] Zheng X, Liu M, Song Y, *et al.* Long noncoding RNA-ATB impairs the function of tumor suppressor miR-126-mediated signals in endometrial cancer for tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34(1): 47-55.
- [26] Bi X, Lv X, Liu D, *et al.* METTL3-mediated maturation of miR-126-5p promotes ovarian cancer progression *via* PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(3-4): 335-349.
- [27] Tu J, Cheung HH, Lu G, *et al.* microRNA-126 is a tumor suppressor of granulosa cell tumor mediated by its host gene EGFL7[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 486.
- [28] Cinpolat O, Unal ZN, Ismi O, *et al.* Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(3): 276-284.
- [29] Kim MK, Jung SB, Kim JS, *et al.* Expression of microRNA miR-126 and miR-200c is associated with prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(4): 463-471.
- [30] Zhang P, Fu G, Xu W, *et al.* Up-regulation of miR-126 *via* DNA methylation in hypoxia-preconditioned endothelial cells may contribute to hypoxic tolerance of neuronal cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 808.
- [31] Liu J, Yue Y, Han D, *et al.* A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93-95.
- [32] Ma JZ, Yang F, Zhou CC, *et al.* METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing[J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 529-543.
- [33] Zhang Z, Zhou K, Han L, *et al.* RNA m⁶A reader YTHDF2 facilitates precursor miR-126 maturation to promote acute myeloid leukemia progression[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(1): 382-396.
- [34] Gambacurta A, Tullio V, Savini I, *et al.* Identification of the EBF1/ETS2/KLF2-miR-126-gene feed-forward loop in breast carcinogenesis and stemness[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(1): 328.
- [35] Phan NN, Moreno CS, Lai YH. Overexpression of SOX4 induces up-regulation of miR-126 and miR-195 in LNCaP prostate cancer cell line[J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(4): 527-537.
- [36] Harris TA, Yamakuchi M, Kondo M, *et al.* Ets-1 and Ets-2 regulate the expression of microRNA-126 in endothelial cells[J].

- Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(10): 1990-1997.
- [37] Zhao F, Anderson C, Karnes S, *et al.* Expression, regulation and function of miR-126 in the mouse choroid vasculature[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 170: 169-176.
- [38] Song A, Feng R, Gao J, *et al.* Long noncoding RNA Alu-mediated p21 transcriptional regulator promotes proliferation, migration, and pipe-formation of human microvascular endothelial cells by sponging miR-126[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19858-19867.
- [39] Gu JF, Liu SG, Pan Q, *et al.* Negative regulation of CDK6 expression by microRNA-126-5p and its influence on the proliferation and invasion of esophageal cancer cells[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(11): 2811-2820.
- [40] Hua Y, Liang C, Miao C, *et al.* MicroRNA-126 inhibits proliferation and metastasis in prostate cancer *via* regulation of ADAM9[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9051-9060.
- [41] Zhang X, Yang Y, Li Y, *et al.* miR-126-5p suppresses HeLa and Ishikawa cell proliferation and migration *via* the RICTOR/Akt pathway[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 533.
- [42] Huang B, Wu G, Peng C, *et al.* miR-126 regulates the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of non-small lung cancer cells *via* Akt2/HK2 axis[J]. *IUBMB Life*, 2023, 75(3): 186-195.
- [43] Wu CL, Shan TD, Han Y, *et al.* Long intergenic noncoding RNA 00665 promotes proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer by regulating miR-126-5p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 13571-13584.
- [44] Zhu Y, Lv Y, Yao H, *et al.* Qiu's cervical prescription inhibit the invasion and growth of cervical cancer through LncRNA ATB/miR-126 pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 266: 155784.
- [45] Hu Y, Zai H, Jiang W, *et al.* miR-126 in extracellular vesicles derived from hepatoblastoma cells promotes the tumorigenesis of hepatoblastoma through inducing the differentiation of BMSCs into cancer stem cells[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6744715.
- [46] Widmann C, Gibson S, Johnson GL. Caspase-dependent cleavage of signaling proteins during apoptosis. A turn-off mechanism for anti-apoptotic signals[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(12): 7141-7147.
- [47] Ichim G, Lopez J, Ahmed SU, *et al.* Limited mitochondrial permeabilization causes DNA damage and genomic instability in the absence of cell death[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(5): 860-872.
- [48] 于漫亚, 崔兴. 炙甘草汤保护阿霉素诱导心肌损伤的作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(11): 2795-2805.
- [49] Dalseno D, Gajic N, Flanagan L, *et al.* Cell death and cancer: metabolic interconnections[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(6): 115804.
- [50] Aslan C, Tekeli MY, Çalimli S, *et al.* The impact of abamectin treatment on oxidative stress and the caspase-3/caspase-8/caspase-9/Bcl-2/Bax/Fas/p53 mediated apoptotic pathway: Role of baicalin and vitamin E[J]. *Toxicol*, 2026, 269: 108664.
- [51] Xu M, Zhang G, Gu X, *et al.* miR-126-5p affects the chemosensitivity of colorectal cancer cells by regulating SPRED1, ERK1/2 pathway and apoptosis[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(3): 675-678.
- [52] Gong C, Fang J, Li G, *et al.* Effects of microRNA-126 on cell proliferation, apoptosis and tumor angiogenesis *via* the down-regulating ERK signaling pathway by targeting EGFL7 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52527-52542.
- [53] Chen SR, Cai WP, Dai XJ, *et al.* Research on miR-126 in glioma targeted regulation of PTEN/PI3K/Akt and MDM2-p53 pathways [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8): 3461-3470.
- [54] Liu B, Wang R, Liu H. Mir-126-5p promotes cisplatin sensitivity of non-small-cell lung cancer by inhibiting ADAM9[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6622342.
- [55] Fu R, Tong JS. miR-126 reduces trastuzumab resistance by targeting PIK3R2 and regulating Akt/mTOR pathway in breast cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7600-7608.
- [56] Lu Y, Tian M, Liu J, *et al.* LINC00511 facilitates temozolomide resistance of glioblastoma cells *via* sponging miR-126-5p and activating Wnt/beta-catenin signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(9): e22848.
- [57] Jia Z, Zhang Y, Xu Q, *et al.* miR-126 suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis by targeting PI3K/Akt/Snail signaling of lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7369-7375.
- [58] Chen S, Tu S, Huang Y, *et al.* LncRNA MKLN1-AS promotes glioma tumorigenesis and growth *via* activating the Hippo pathway through miR-126-5p/TEAD1 axis[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(6): 6787-6799.
- [59] Lv J, Zhu S, Chen H, *et al.* Paeonol inhibits human lung cancer cell viability and metastasis *in vitro via* miR-126-5p/ZEB2 axis[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(2): 432-446.
- [60] Guo R, Hu T, Liu Y, *et al.* Long non-coding RNA PRNCR1 modulates non-small cell lung cancer cell proliferation, apoptosis, migration, invasion, and EMT through PRNCR1/miR-126-5p/MTDH axis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20193153.
- [61] 魏海峰, 倪志强, 魏雁虹, 等. miR-126 过表达和 ADAM9 基因沉默对胃癌 SGC-7901 细胞生物学行为的影响及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(2): 310-319.
- [62] Zhang L, Hoang DH, Kang H, *et al.* Exploiting the metabolic vulnerability of leukemic stem cells (LSCs) in Inv(16) acute myeloid leukemia (AML) with the combination of miristen, a miR-126 inhibitor, and venetoclax[J]. *Blood*, 2023, 142(S1): 2953.

(责任编辑: 纪方方)