



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.10

文章编号: 2095-1264(2025)05-0647-09

## miRNA 在舌鳞状细胞癌化疗耐药中的研究进展

张柏城<sup>1</sup>, 龙 瀛<sup>2</sup>, 龚 倩<sup>3</sup>, 周 晓<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>南华大学衡阳医学院 湖南省肿瘤医院研究生协作培养基地, 湖南 衡阳, 421001;

湖南省肿瘤医院<sup>2</sup>头颈外科, <sup>3</sup>药学部, 湖南 长沙, 410013)

**摘要:** 舌鳞状细胞癌(TSCC)是口腔鳞状细胞癌中最常见的一种类型,由于其浸润率和转移率高,患者预后较差。临床对TSCC主要采取以手术治疗为主、放化疗为辅的综合治疗方案。目前,化疗仍是TSCC的主要治疗策略之一,而耐药问题是TSCC化疗面临的重要挑战,也是患者复发和预后不良的重要原因。miRNA被认为是人类基因表达调控的关键因子,参与各种生理和病理过程,包括但不限于正常生长发育、肿瘤发生发展及化疗耐药。本文综述了miRNA对TSCC化疗敏感性的重要调控作用,以期深入了解TSCC化疗耐药分子机制提供有用信息。

**关键词:** miRNA; 舌鳞状细胞癌; 化疗耐药; 研究进展

**中图分类号:** R739.86 **文献标识码:** A

## Progress of miRNA in chemoresistance of squamous cell carcinoma of the tongue

ZHANG Bocheng<sup>1</sup>, LONG Ying<sup>2</sup>, GONG Qian<sup>3</sup>, ZHOU Xiao<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China,

Hengyang, 421001, Hunan, China; <sup>2</sup>Head and Neck Surgery Department, <sup>3</sup>Pharmacy Department, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract:** Tongue squamous cell carcinoma (TSCC) is the most common type of squamous cell carcinoma among oral tumours, and the prognosis of patients is poor due to its high infiltration rate and high metastasis rate. The treatment plan for TSCC is a combination of surgical treatment, supplemented by radiotherapy and chemotherapy. Chemotherapy remains one of the main therapeutic strategies for the treatment of TSCC, while chemoresistance becomes the main challenge of chemotherapy for TSCC, and the main cause of TSCC recurrence and poor prognosis. MicroRNAs (miRNAs) are considered to be the key regulators of gene expression in human beings. They are involved in a variety of physiological and pathological processes, including but not limited to normal growth and development, tumorigenesis, and chemotherapy resistance. This review summarized the important regulatory roles of miRNAs in the chemosensitivity of TSCC, in order to provide useful information for further understanding the molecular mechanism of chemoresistance of TSCC.

**Keywords:** miRNA; Tongue squamous cell carcinoma; Chemotherapy resistance; Research progress

### 0 前言

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是全球第六大常见癌症类型,其

中近一半为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)是口腔鳞状细胞癌中最常见的类型,约占口腔癌的41%<sup>[1-2]</sup>。TSCC一般指发生

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82273466)。

作者简介:张柏城,男,硕士,住院医师,研究方向为头颈外科。

\*通信作者:周晓,男,硕士,教授,研究方向为头颈外科。

在舌背前三分之二、舌侧缘、舌下侧的恶性肿瘤,在 60~80 岁的老年男性中更常见<sup>[3]</sup>。TSCC 发病率通常随着年龄的增长而上升,但是近年来由于嚼槟榔、吸烟、喝酒等习惯的盛行,年龄<45 岁的 TSCC 患者数量明显增加<sup>[4-5]</sup>。手术治疗结合放化疗综合治疗是 TSCC 的主要治疗手段。TSCC 患者治疗方案及预后与组织学分级显著相关,其中, I 期和 II 期患者 5 年生存率近 80%,而 III 期和 IV 期患者 5 年生存率不到 50%<sup>[6-8]</sup>。化疗耐药是晚期 TSCC 患者预后不良的主要原因之一。近年来,随着分子生物学及癌症研究的不断深入,人们进一步认识到微小 RNA (microRNA, miRNA) 在 TSCC 的发生发展中扮演着重要的调控角色<sup>[9]</sup>。越来越多的证据表明,miRNA 在调节多种癌症的耐药性方面发挥了关键作用<sup>[10]</sup>。本篇综述主要讨论了 miRNA 在 TSCC 化疗耐药方面的调控作用及其潜在的治疗应用价值。

## 1 miRNA

全基因组分析表明,真核生物基因组中仅有约 2% 的序列被翻译为蛋白质,相对而言,更多的基因组则被转录为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。这些 ncRNA 分为不同类型,其中主要包括转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 及多种调节性 RNA。此外,调节性 RNA 可进一步分为 miRNA、核仁小 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA)、小 RNA (small RNA, sRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 和长链非编码 RNA

(long non-coding RNA, lncRNA) 等多种亚类<sup>[11-13]</sup>。miRNA 是一类在物种间高度保守的非编码 RNA,主要通过翻译抑制或降解信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 来调节基因表达<sup>[14]</sup>。研究发现,miRNA 在生理或病理条件下以细胞依赖的方式严格调节生物发生、成熟及疾病发生发展过程。越来越多的研究表明,miRNA 可以作为潜在的癌基因或抑癌基因,在肿瘤的发生发展中发挥作用<sup>[15]</sup>。

在经典的生物合成途径中,基因组中 miRNA 编码基因转录出 miRNA 基因的初级转录产物——初级 miRNA (pri-miRNA); pri-miRNA 在细胞核中被 Drosha 酶识别并切割成发夹结构的前体 miRNA (pre-miRNA); pre-miRNA 与转运蛋白 Exportin-5 结合并被转运到细胞质中,然后由另一种 RNase III——Dicer 酶进一步切割产生成熟的 miRNA (mature miRNA)<sup>[16-17]</sup>。成熟的 miRNA 主要在细胞质中发挥作用,通过结合到 Argonaute (AGO) 蛋白形成复合物,进一步与靶向 mRNA 结合,组装成 miRNA 诱导的沉默复合物 (miRNA-induced silencing complex, miRISC)。这一过程依赖于 miRNA 种子区与 mRNA 3'-UTR 的 Watson-Crick 互补位点的特异性识别,从而实现靶基因的沉默<sup>[18]</sup>。miRISC 可激发 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 通路,靶向降解 mRNA 或抑制其蛋白翻译<sup>[19]</sup> (图 1)。miRNA 成熟后的基因调控功能受到多种因素的影响,并且这些因素会随细胞环境的变化而改变<sup>[20]</sup>。此外,miRNA 的一个重要特性在于:单一 miRNA 能够靶向数百种 mRNA,从而在细胞内形成

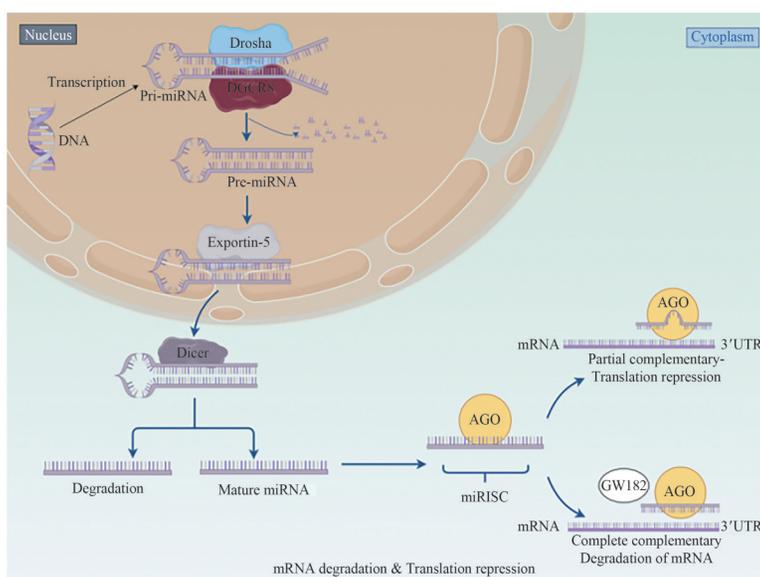


图 1 miRNA 的生物合成和作用机制  
Fig. 1 miRNA biosynthesis and mechanism

广泛的蛋白质调控网络;相反,一个 mRNA 也可以被多个 miRNA 靶向,从而构建出一个复杂的分子调控系统<sup>[21]</sup>。通常情况下,miRNA 的半衰期较短,行使功能后即进入降解途径。然而,过去对于 miRNA 降解机制的具体调控方式研究有限。早在 2010 年,Cazalla 等<sup>[22]</sup>在研究疱疹病毒时首次发现,当 miRNA 与高度互补的异常靶标结合时,会诱导 miRNA 的降解,并将此过程定义为“靶标 RNA 诱导的 miRNA 降解”(target RNA-directed miRNA degradation, TDMD)。但直到 2020 年,Joshua T. Mendell 团队才进一步阐明了 TDMD 的具体调控机制。他们发现,当 miRNA 与高度互补的靶标结合后,miRNA-AGO 复合体的构象发生变化,进而招募 ZSWIM8 泛素连接酶,使 AGO 蛋白发生泛素化并降解,最终触发 miRNA 的降解<sup>[23]</sup>。这一新发现为理解 miRNA 降解的分子机制提供了重要的见解。

## 2 miRNA 在肿瘤化疗耐药中的作用

化疗是癌症治疗的重要策略,而化疗耐药是癌症治疗的重要难题。20 世纪 70 年代,顺铂的抗癌特性被意外发现,其在临床上的应用成为抗癌药物史上的重要里程碑之一<sup>[24]</sup>。顺铂通过与核内 DNA 结合并损害 DNA 修复机制达到杀伤肿瘤细胞的效果,但肿瘤细胞也可以通过增强 DNA 修复能力对顺铂产生耐药性<sup>[25]</sup>。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)作为一种抗代谢化疗药物,能够有效阻断肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成,被广泛用于多种实体瘤的治疗。5-FU 主要通过以下几种机制来发挥抗肿瘤作用。其一是通过其代谢产物 5-氟-2'-脱氧尿苷-5'-单磷酸(5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate, 5-FdUMP)与胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)结合形成稳定的共价复合物,从而不可逆地抑制 TS 的活性。TS 是催化脱氧尿苷单磷酸(deoxyuridine monophosphate, dUMP)转化为脱氧胸苷一磷酸(deoxythymidine monophosphate, dTMP)的关键酶,而 dTMP 是 DNA 合成所需的前体。通过阻断 dTMP 的生成,5-FU 导致 DNA 复制中的胸苷短缺,使细胞无法合成 DNA 并停滞于 S 期,从而抑制细胞分裂与增殖,最终诱导细胞凋亡。此外,细胞周期停滞进一步激活 p53 和其他凋亡相关蛋白,加速细胞死亡。除了影响 DNA 合成外,5-FU 的另一抗癌机制涉及其代谢产物 5-氟尿嘧啶核苷三磷酸(5-fluorouridine 5'-triphosphate, FUTP)的形成。FUTP 可

掺入细胞内的 RNA,尤其是核糖体 RNA 和信使 RNA 中,干扰 RNA 的加工、成熟和功能,导致蛋白质转录和翻译障碍。RNA 的功能被广泛破坏可影响细胞内多种重要代谢过程,并最终诱导细胞程序性死亡<sup>[26-29]</sup>。紫杉醇(paclitaxel)是一种以细胞骨架为靶点的高效抗肿瘤药物,广泛应用于多种实体瘤的治疗<sup>[30]</sup>,其主要作用机制是与微管蛋白(tubulin)直接结合,促进微管聚合并抑制微管解聚。这一过程打破了微管的动态平衡,导致微管保持在稳定状态,从而阻碍细胞周期的正常进行。具体来说,紫杉醇的作用使得染色体无法正确排列并进入中期,继而抑制有丝分裂纺锤体的组装及染色体的分离,最终阻止细胞分裂。由于细胞无法通过有丝分裂继续增殖,从而引发细胞内一系列应激反应,包括激活 p53、Bax 等凋亡相关蛋白,进而触发细胞凋亡通路。这种对细胞增殖过程的多重干扰,使紫杉醇在抑制肿瘤生长方面具有显著效果<sup>[31]</sup>。

Dicer 和 Drosha 是 miRNA 生物发生过程中的关键酶。研究表明,改变这些分子的表达可能影响多种癌症患者的临床预后<sup>[32]</sup>。例如,Kawahara 等<sup>[33]</sup>利用免疫组织化学方法检测活检标本的石蜡包埋切片,通过分析 Dicer 和 Drosha 表达与多种临床病理特征之间的关系,进一步探索其对患者预后的影响。结果发现,Dicer 低表达与放化疗后的病理缓解显著相关,说明 Dicer 可能在放化疗后病理缓解中发挥了重要作用。此外,Dicer 表达与放化疗后病理缓解共同成为影响 OSCC 患者预后的关键因素,而 Drosha 的表达则与患者的临床病理特征及预后无明显关联。这些结果表明,Dicer 可作为预测以 5-FU 为基础的放化疗效果及患者总生存期的潜在生物标志物,并进一步支持了 miRNA 在调控 OSCC 化疗耐药性中的潜在作用。

肿瘤患者治疗失败的重要原因之一是肿瘤耐药,而 miRNA 在肿瘤中表达失调被认为是导致肿瘤患者化疗耐药性进展的关键因素。越来越多的研究表明,miRNA 可以通过多种机制调控肿瘤耐药性。Jin 等<sup>[34]</sup>研究发现,miR-34b-3p 可通过调控斯钙素 2(stanniocalcin 2, STC2)或纤维连接蛋白 1(fibronectin 1, FN1)来增强宫颈癌的化疗敏感性,同时抑制宫颈癌细胞增殖。Li 等<sup>[35]</sup>发现,miR-138-5p 可通过靶向八聚体结合转录因子 4(octamer binding transcription factor 4, OCT4)抑制非小细胞肺癌细胞对顺铂的耐药性。Tang 等<sup>[36]</sup>研究表明,miRNA-30d-

5p 在肝癌组织中表达上调,并且通过靶向抑制 SOCS3 表达促进肝癌细胞对吉西他滨耐药。此外, Nie 等<sup>[37]</sup>发现, miR-195-5p 可通过下调 ZNF139 表达增强多药耐药胃癌细胞对奥沙利铂和 5-FU 的敏感性。Xu 等<sup>[38]</sup>的研究进一步揭示, miR-195-5p 还可与 REG $\gamma$  直接结合,通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路增强肾细胞癌对索拉非尼的化疗敏感性。

miRNA 还可以通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制调控化疗耐药性。具体而言, lncRNA 通过竞争性吸附 miRNA 形成 lncRNA/miRNA/靶基因轴,使 miRNA 无法与其下游靶基因结合。有研究发现, lncRNA MIR155HG 通过“海绵” miR-650/ANXA2 轴促进结直肠癌进展,并增强其对奥沙利铂的耐药性<sup>[39]</sup>。Zhang 等<sup>[40]</sup>研究显示, lncRNA HOTAIR 通过“海绵” miR-29b/P TEN/PI3K 轴刺激化疗耐药性。而 Han 等<sup>[41]</sup>发现, miR-199b-3p 可通过下调 CRIM1 表达激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而降低结直肠癌细胞对西妥昔单抗的耐药性。进一步地, Qin 等<sup>[42]</sup>研究表明, miR-384 可靶向调节 PTN 表达,逆转骨肉瘤细胞的化疗耐药性。Li 等<sup>[43]</sup>发现, miR-155 可靶向调控叉头框蛋白 O3a (forkhead box protein O3a, FOXO3a) 表达,从而降低口腔癌细胞对顺铂的敏感性。Chen 等<sup>[44]</sup>研究发现, miR-125a/b 通过上调 ALDH1A3 和 Mcl1 基因的表达抑制结肠癌细胞对紫杉醇的耐药性。Toden 等<sup>[45]</sup>的研究进一步显示, miR-200c 靶向 ZEB1/2 可抑制结肠癌细胞对 5-FU 的耐药性。同时, Sun 等<sup>[46]</sup>研究发现, miRNA-451 通过靶向 ATF-2 基因调节肾细胞癌的化疗耐药性。

此外, Okamoto 等<sup>[47]</sup>发现, miR-29b、miR-205 和 miR-221 可增强胆管癌细胞对吉西他滨的化疗敏感性。Liu 等<sup>[48]</sup>研究发现, miR-216b 通过靶向 PARP1 增加卵巢癌细胞对顺铂的敏感性。Zhou 等<sup>[49]</sup>研究表明, miR-181a 通过增加 HMGB1 乙酰化增强混合谱系白血病基因重排急性髓系白血病对氟达拉滨的敏感性。Meng 等<sup>[50]</sup>发现, miR-7704 可通过调节 IL2RB 的表达调控卵巢癌细胞对顺铂的耐药性,而 Zhang 等<sup>[51]</sup>发现, miR-15b-3p 通过靶向 KLF2 抑制铁死亡,从而降低前列腺癌对比卡鲁胺的敏感性。进一步的研究显示, Meng 等<sup>[52]</sup>发现 miR-331-3p 的抑制作用可降低骨肉瘤细胞的化疗耐药性。因此,深入研究 miRNA 在肿瘤化疗耐药中的作用机制,能够为化疗的进一步发展奠定基础。

### 3 miRNA 在 TSCC 化疗耐药中的作用

随着肿瘤治疗的不断发展,化疗耐药性已成为影响 TSCC 患者预后和治疗效果的关键因素。在这一过程中, miRNA 发挥了重要的调控作用。具体而言,顺铂已被广泛应用于多种实体肿瘤的基础化疗。研究发现, miR-214 和 miR-23a 在对顺铂耐药的 Tca 细胞中呈高表达,而 miR-21 则在对顺铂敏感的 Tca 细胞中表达降低。这 3 种 miRNA 的干预可以降低 Tca 细胞对顺铂的耐药性<sup>[53]</sup>。此外, Twist 作为上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的调节因子,在肿瘤的侵袭和转移中发挥着重要作用<sup>[54]</sup>。值得注意的是, E-box 是许多基因如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的转录起始序列,而降低 E-cadherin 的功能或表达则可使非侵袭性细胞具备侵袭性。具体而言, Twist 能够识别 E-cadherin 启动子上的 E-box 基因序列,并抑制其转录,从而使乳腺癌细胞易于转移。此外, Twist 还可促进癌细胞对化疗药物耐药<sup>[55]</sup>。Peng 等<sup>[56]</sup>在这一背景下研究发现, miR-23a 通过 JNK 依赖机制诱导 Twist 表达,进而促进顺铂化疗耐药,并保护顺铂诱导的 TSCC 细胞免于凋亡。另有研究显示, miR-21 通过靶向 PDCD4 调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性<sup>[57]</sup>。Qiao 等<sup>[58]</sup>发现, lncRNA KCNQ10T1 能够通过吸附 miR-124-3p 来调控三基序蛋白 14 (tripartite motif-containing protein 14, TRIM14) 的表达,而过表达 miR-124-3p 则可以靶向抑制 TRIM14 的表达,从而诱导 TSCC 细胞对顺铂的敏感性。相似的研究还发现, miR-133b 过表达能够靶向 TUG1,从而抑制 TSCC 细胞对顺铂的耐药性<sup>[59]</sup>。Liu 等<sup>[60]</sup>在探讨 miR-181a-Twist1 通路在 TSCC 化疗耐药中的作用时发现,顺铂诱导的 TSCC 耐药细胞系发生了 EMT,且其转移潜能(体外迁移和侵袭)显著增强,同时伴随 miR-181a 表达下调和 Twist1 表达上调。功能分析表明, miR-181a 能够逆转 TSCC 细胞的化疗耐药性,并抑制 TSCC 细胞的 EMT 及转移潜能。进一步的研究中, Sun 等<sup>[61]</sup>通过体内实验表明,在使用 TSCC 化疗耐药细胞系 CAL27-res 和 SCC25-res 建立的 TSCC 异种移植瘤中,上调 miR-200b 或 miR-15b 的表达可靶向 B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒插入位点 1 (B cell-specific Moloney murine leukemia virus insertion region 1, BMI1) 基因,从而抑制肿瘤转移。而且临床研究显示, miR-200b 或 miR-15b 表达下调与 TSCC 的化

疗耐药及患者的不良预后密切相关,表明 miR-200b 和 miR-15b 可能参与化疗诱导的 EMT,并可能成为逆转 TSCC 化疗耐药的潜在治疗靶点。Fan 等<sup>[62]</sup>通过多中心回顾性分析发现, BRCA1-miR-593-5p-MFF 轴与 TSCC 患者的顺铂敏感性和生存期显著相关,揭示了乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)通过线粒体分裂程序调控顺铂敏感性的全新途径。

此外, Wang 等<sup>[63]</sup>研究显示, miR-211-3p 通过上调 CSF2/CCL20/TNF 信号通路来增强下咽鳞状细胞癌对诱导化疗的耐药性。Chen 等<sup>[64]</sup>研究表明, LINC01270/miR-29c-3p/SFXN3 轴在调控 HNSCC 细胞对紫杉醇的耐药性方面发挥着重要作用。Ding 等<sup>[65]</sup>同样发现, PART1/AC007728.2/LINC00885/miR-877-5p/FCGBP 轴也能够调控 HNSCC 细胞对紫杉醇的耐药性。进一步研究表明, miR-526b-3p 通过抑制外泌体 LAMP3 介导的自噬,增强 HNSCC 细胞对放疗的敏感性<sup>[66]</sup>。

在针对化疗药物的耐药性研究中, Kawahara 等<sup>[67]</sup>发现, miR-30a 可以调控细胞增殖,从而抑制口腔鳞状细胞癌对 5-FU 的敏感性。而 Wang 等<sup>[68]</sup>指出, lncRNA HEIH 通过靶向 miR-3619-5p/HDGF 轴促进了 TSCC 细胞的顺铂耐药性。此外, Cui 等<sup>[69]</sup>发现, miR-200c 通过靶向 TUBB3 和 PPP2R1B 抑制

TSCC 细胞对多西他赛的耐药性。

此外, Sheng 等<sup>[70]</sup>研究表明, miR-21 能够诱导 HNSCC 细胞对顺铂耐药。与此相关, Shibata 等<sup>[71]</sup>发现,抑制 miR-124-3p 和 miR-766-3p 能够增强 HNSCC 细胞对 5-FU 和顺铂的化疗敏感性及放疗敏感性。Wang 等<sup>[72]</sup>的研究进一步显示, circTPST2 通过海绵样吸附 miR-770-5p 并上调下游蛋白核仁素(nucleolin)表达降低 HNSCC 细胞的化疗敏感性。Gobin 等<sup>[73]</sup>发现, miR-9-5p 可能通过靶向 ABCC1 和 MAP1B 调节喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)的发生及其化疗耐药性。值得注意的是,肾毒性是 HNSCC 患者主要的化疗不良反应之一,目前尚缺乏针对化疗所致肾毒性的特异性生物标志物。Torso 等<sup>[74]</sup>通过回顾性队列研究评估 49 例 HNSCC 患者化疗前后的血样,认为 miR-6805-5p 可能作为顺铂诱导的头颈部肿瘤患者肾毒性的生物标志物。

综上所述,目前对 miRNA 在 TSCC 化疗耐药中的机制研究(表 1)表明, miRNA 确实在 TSCC 化疗耐药中发挥了重要的调控角色。因此,调控 miRNA 表达以降低 TSCC 化疗耐药性或提高其化疗敏感性,可能成为对抗 TSCC 化疗耐药的重要策略,为临床治疗提供了新的启示。

表 1 miRNA 在 TSCC 化疗耐药中的作用机制

Tab. 1 Mechanisms of miRNA in chemoresistance of TSCC

miRNA	上调或下调	靶基因	机制
miR-21 <sup>[53]</sup>	下调	—	调节 TSCC 细胞对顺铂的敏感性
miR-214 <sup>[53]</sup>	上调	—	调节 TSCC 细胞对顺铂的耐药性
miR-23a <sup>[53]</sup>	上调	TOP2B	调节 TSCC 细胞对顺铂的耐药性
miR-23a <sup>[56]</sup>	上调	Twist	调节 TSCC 细胞对顺铂的耐药性
miR-21 <sup>[57]</sup>	上调	PDCD4	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-124-3p <sup>[58]</sup>	下调	TRIM14	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-133b <sup>[59]</sup>	下调	CXCR4	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-181a <sup>[60]</sup>	下调	Twist1	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-15b <sup>[61]</sup>	下调	BMI1	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-200b <sup>[61]</sup>	下调	BMI1	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-593-5p <sup>[62]</sup>	下调	MFF	调节 TSCC 细胞对顺铂的化疗敏感性
miR-211-3p <sup>[63]</sup>	上调	CSF2/CCL20/TNF	调节下咽鳞状细胞癌的化疗敏感性
miR-29c-3p <sup>[64]</sup>	下调	SFXN3	调节 HNSCC 细胞对紫杉醇的耐药性
miR-877-5p <sup>[65]</sup>	下调	FCGBP	调节 HNSCC 细胞对紫杉醇的耐药性
miR-526b-3p <sup>[66]</sup>	下调	LAMP3	调节 HNSCC 细胞对放疗的敏感性

续表 1

miRNA	上调或下调	靶基因	机制
miR-30a <sup>[67]</sup>	下调	—	调节 OSCC 细胞中 5-FU 的敏感性
miR-3619-5p <sup>[68]</sup>	上调	HDFG	调节 TSCC 细胞对顺铂的耐药性
miR-200c <sup>[69]</sup>	下调	TUBB3/PPP2R1B	调节 TSCC 细胞对多西他赛的耐药性
miR-21 <sup>[70]</sup>	上调	—	调节 HNSCC 细胞对顺铂的耐药性
miR-124-3p <sup>[71]</sup>	下调	—	调节 HNSCC 细胞对 5-FU 和顺铂化疗和放疗的敏感性
miR-766-3p <sup>[71]</sup>	下调	—	调节 HNSCC 细胞对 5-FU 和顺铂化疗和放疗的敏感性
miR-770-5p <sup>[72]</sup>	下调	nucleolin	调节 HNSCC 细胞的化疗敏感性
miR-9-5p <sup>[73]</sup>	下调	ABCC1/MAP1B	调节 LSCC 细胞的化疗耐药性

#### 4 小结

TSCC 是口腔颌面部常见恶性肿瘤之一,恶性程度高,侵袭性强,且易发生淋巴结转移。尽管医疗水平不断提高,但 TSCC 患者的整体 5 年生存率仍未达到预期目标。目前,TSCC 的治疗主要以手术为基础,并结合放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗及生物治疗等多种综合治疗手段。化疗耐药性是 TSCC 治疗中面临的重要挑战之一,严重影响患者的治疗效果。近年来,研究者发现,多种 miRNA 在癌症的发生发展及化疗耐药中发挥了关键作用。因此,通过调控 miRNA 的表达提高 TSCC 的化疗敏感性,成为克服化疗耐药性的重要策略。尽管该领域在近几年取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。例如,化疗药物种类繁多,不同药物的 miRNA 调控耐药机制可能存在差异。此外,许多 miRNA 可能共同参与同一种化疗药物的耐药性调控。因此,深入研究 miRNA 在 TSCC 化疗耐药中的调控机制,有望为克服化疗耐药性提供新的方法,从而提高 TSCC 患者的治疗效果。

#### 参考文献

[1] JOHNSON D E, BURTNES B, LEEMANS C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.

[2] WARNAKULASURIYA S, KERR A R. Oral cancer screening: past, present, and future [J]. *J Dent Res*, 2021, 100(12): 1313-1320. DOI: 10.1177/00220345211014795.

[3] NG J H, IYER N G, TAN M H, et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: a global study [J]. *Head Neck*, 2017, 39(2): 297-304. DOI: 10.1002/hed.24589.

[4] MIZUNO K, TAKEUCHI M, KIKUCHI M, et al. Outcomes in patients diagnosed with tongue cancer before and after the age of 45 years [J]. *Oral Oncol*, 2020, 110: 105010. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105010.

[5] TAGLIABUE M, BELLONI P, DE BERARDINIS R, et al. A

systematic review and meta-analysis of the prognostic role of age in oral tongue cancer [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(8): 2566-2578. DOI: 10.1002/cam4.3795.

[6] MATSUO K, AKIBA J, KUSUKAWA J, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue: subtypes and morphological features affecting prognosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(6): C1611-C1623. DOI: 10.1152/ajpcell.00098.2022.

[7] LIN N C, HSU J T, TSAI K Y. Survival and clinicopathological characteristics of different histological grades of oral cavity squamous cell carcinoma: a single-center retrospective study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238103. DOI: 10.1371/journal.pone.0238103.

[8] SILVA L A B D, LOPES M L D S, SÁ M C, et al. Histopathologic grading and its relationship with outcome in oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(2): 183-190. DOI: 10.1111/jop.13118.

[9] BARTEL D P. microRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.

[10] ZHANG S, CHENG J, QUAN C L, et al. circCELSR1 (hsa\_circ\_0063809) contributes to paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by regulating FOXR2 expression via miR-1252 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 718-730. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.005.

[11] LI J F, HUANG C C, ZOU Y F, et al. circTLK1 promotes the proliferation and metastasis of renal cell carcinoma by sponging miR-136-5p [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 103. DOI: 10.1186/s12943-020-01225-2.

[12] YANG Y, WU L N, CHEN J F, et al. Whole-genome sequencing of leopard coral grouper and exploration of regulation mechanism of skin color and adaptive evolution [J]. *Zool Res*, 2020, 41(3): 328-340. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.038.

[13] SIVANATHAN K N, ROJAS-CANALES D, GREY S T, et al. Transcriptome profiling of IL-17A preactivated mesenchymal stem cells: a comparative study to unmodified and IFN- $\gamma$  modified mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1025820. DOI: 10.1155/2017/1025820.

[14] JIANG K F, YANG J, GUO S, et al. Peripheral circulating exosome-mediated delivery of miR-155 as a novel mechanism for acute lung inflammation [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1758-1771. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.003.

[15] LI S C, ZHANG L Y, LIN J J, et al. lncRNA BIRF promotes brain ischemic tolerance induced by cerebral ischemic preconditioning through upregulating GLT-1 via sponging miR-330-

- 5p [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 3996–4014. DOI: 10.1007/s12035-022-02841-3.
- [16] TAN H, HUANG S, ZHANG Z G, et al. Pan-cancer analysis on microRNA-associated gene activation [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 82–97. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.082.
- [17] WANG S, YANG Y, SUEN A, et al. Role of extracellular microRNA-146a-5p in host innate immunity and bacterial sepsis [J]. *iScience*, 2021, 24(12): 103441. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103441.
- [18] FILIPOWICZ W, BHATTACHARYYA S N, SONENBERG N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(2): 102–114. DOI: 10.1038/nrg2290.
- [19] CHEN X P, LUO J Y, LIU J, et al. Exploration of the effect on genome-wide DNA methylation by miR-143 knock-out in Mice liver [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13075. DOI: 10.3390/ijms222313075.
- [20] BHASKARAN M, MOHAN M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease [J]. *Vet Pathol*, 2014, 51(4): 759–774. DOI: 10.1177/0300985813502820.
- [21] GRUSZKA R, ZAKRZEWSKI K, LIBERSKI P P, et al. mRNA and miRNA expression analyses of the *MYC/E2F*/miR-17-92 network in the most common pediatric brain tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 543. DOI: 10.3390/ijms22020543.
- [22] CAZALLA D, YARIO T, STEITZ J A. Down-regulation of a host microRNA by a *Herpesvirus saimiri* noncoding RNA [J]. *Science*, 2010, 328(5985): 1563–1566. DOI: 10.1126/science.1187197.
- [23] HAN J, LAVIGNE C A, JONES B T, et al. A ubiquitin ligase mediates target-directed microRNA decay independently of tailing and trimming [J]. *Science*, 2020, 370(6523): eabc9546. DOI: 10.1126/science.abc9546.
- [24] KELLAND L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8): 573–584. DOI: 10.1038/nrc2167.
- [25] HUANG M S, LIU J Y, XIA X B, et al. Hsa\_circ\_0001946 inhibits lung cancer progression and mediates cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer via the nucleotide excision repair signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 508. DOI: 10.3389/fonc.2019.00508.
- [26] SUWANNAKOT K, SRITAWAN N, PRAJIT R, et al. Melatonin protects against the side-effects of 5-fluorouracil on hippocampal neurogenesis and ameliorates antioxidant activity in an adult rat hippocampus and prefrontal cortex [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(4): 615. DOI: 10.3390/antiox10040615.
- [27] LONGLEY D B, HARKIN D P, JOHNSTON P G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 330–338. DOI: 10.1038/nrc1074.
- [28] SANTI D V, MCHENRY C S, SOMMER H. Mechanism of interaction of thymidylate synthetase with 5-fluorodeoxyuridylylate [J]. *Biochemistry*, 1974, 13(3): 471–481. DOI: 10.1021/bi00700a012.
- [29] LI G D, HENRY S A, LIU H, et al. A robust photoluminescence screening assay identifies uracil-DNA glycosylase inhibitors against prostate cancer [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(7): 1750–1760. DOI: 10.1039/c9sc05623h.
- [30] BAO Y, DING Z, ZHAO P, et al. Autophagy inhibition potentiates the anti-EMT effects of alteronol through TGF- $\beta$ /Smad3 signaling in melanoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 223. DOI: 10.1038/s41419-020-2419-y.
- [31] CAI H, DAI X H, WANG X M, et al. A nanostrategy for efficient imaging-guided antitumor therapy through a stimuli-responsive branched polymeric prodrug [J]. *Adv Sci*, 2020, 7(6): 1903243. DOI: 10.1002/advs.201903243.
- [32] GUAN L Y, GRIGORIEV A. Computational meta-analysis of ribosomal RNA fragments: potential targets and interaction mechanisms [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(7): 4085–4103. DOI: 10.1093/nar/gkab190.
- [33] KAWAHARA K, NAKAYAMA H, NAGATA M, et al. A low Dicer expression is associated with resistance to 5-FU-based chemoradiotherapy and a shorter overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(5): 350–356. DOI: 10.1111/jop.12140.
- [34] JIN S, WANG W, XU X, et al. miR-34b-3p-mediated regulation of STC2 and FN1 enhances chemosensitivity and inhibits proliferation in cervical cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(5): 740–752. DOI: 10.3724/abbs.2024009.
- [35] LI H Y, JIN Y Y, ZHU Y F, et al. Suppression of ZNF205-AS1/EGR4 positive feedback loop attenuates cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells via targeting miR-138-5p/OCT4 pathway [J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1): 296–310. DOI: 10.21037/jtd-23-1171.
- [36] TANG B, XIE L H, TANG X, et al. Blood exosome marker miRNA-30d-5p: role and regulation mechanism in cell stemness and gemcitabine resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 71: 101924. DOI: 10.1016/j.mcp.2023.101924.
- [37] NIE H F, MU J X, WANG J S, et al. miR-195-5p regulates multi-drug resistance of gastric cancer cells via targeting ZNF139 [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1370–1378. DOI: 10.3892/or.2018.6524.
- [38] XU Q, XU J L, CHEN W Q, et al. Roles and mechanisms of miR-195-5p in human solid cancers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112885. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112885.
- [39] ZHOU L, LI J, LIAO M M, et al. lncRNA MIR155HG induces M2 macrophage polarization and drug resistance of colorectal cancer cells by regulating ANXA2 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(5): 1075–1091. DOI: 10.1007/s00262-021-03055-7.
- [40] ZHANG W Y, WU Q W, LIU Y, et al. lncRNA HOTAIR promotes chemoresistance by facilitating epithelial to mesenchymal transition through miR-29b/PTEN/PI3K signaling in cervical cancer [J]. *Cells Tissues Organs*, 2022, 211(1): 16–29. DOI: 10.1159/000519844.
- [41] HAN H, LI Y, QIN W, et al. miR-199b-3p contributes to acquired resistance to cetuximab in colorectal cancer by targeting CRIM1 via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 42. DOI: 10.1186/s12935-022-02460-x.
- [42] QIN T, ZHU W J, KAN X L, et al. Luteolin attenuates the chemoresistance of osteosarcoma through inhibiting the PTN/ $\beta$ -catenin/MDR1 signaling axis by upregulating miR-384 [J]. *J Bone Oncol*, 2022, 34: 100429. DOI: 10.1016/j.jbo.2022.100429.
- [43] LI X T, LIU K, ZHOU W, et al. miR-155 targeting FoxO3a regulates oral cancer cell proliferation, apoptosis, and DDP resistance through targeting FoxO3a [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(1): 105–111. DOI: 10.3233/CBM-190555.

- [44] CHEN J X, CHEN Y X, CHEN Z H. miR-125a/b regulates the activation of cancer stem cells in paclitaxel-resistant colon cancer [J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(1): 17-23. DOI: 10.3109/07357907.2012.743557.
- [45] TODEN S, OKUGAWA Y, JASCUR T, et al. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(3): 355-367. DOI: 10.1093/carcin/bgv006.
- [46] SUN X, LOU L H, ZHONG K Z, et al. microRNA-451 regulates chemoresistance in renal cell carcinoma by targeting ATF-2 gene [J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(12): 1299-1305. DOI: 10.1177/1535370217701625.
- [47] OKAMOTO K, MIYOSHI K, MURAWAKI Y. miR-29b, miR-205 and miR-221 enhance chemosensitivity to gemcitabine in HuH28 human cholangiocarcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77623. DOI: 10.1371/journal.pone.0077623.
- [48] LIU Y, NIU Z, LIN X, et al. miR-216b increases cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells by targeting PARP1 [J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(5): 208-214. DOI: 10.1038/cgt.2017.6.
- [49] ZHOU D, XU P P, ZHOU X, et al. miR-181a enhances drug sensitivity of mixed lineage leukemia-rearranged acute myeloid leukemia by increasing poly (ADP-ribose) polymerase1 acetylation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(1): 136-146. DOI: 10.1080/10428194.2020.1824067.
- [50] MENG X, LIANG X Q, YANG S J, et al. A miRNA-7704/IL2RB/AKT feedback loop regulates tumorigenesis and chemoresistance in ovarian cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 437(2): 114012. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114012.
- [51] ZHANG C, YU H, BAI X, et al. miR-15b-3p weakens bicalutamide sensitivity in prostate cancer via targeting KLF2 to suppress ferroptosis [J]. *J Cancer*, 2024, 15(8): 2306-2317. DOI: 10.7150/jca.92379.
- [52] MENG C, YANG Y, FENG W, et al. Exosomal miR-331-3p derived from chemoresistant osteosarcoma cells induces chemoresistance through autophagy [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 892. DOI: 10.1186/s13018-023-04338-8.
- [53] YU Z W, ZHONG L P, JI T, et al. microRNAs contribute to the chemoresistance of cisplatin in tongue squamous cell carcinoma lines [J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(4): 317-322. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.002.
- [54] YANG J, MANI S A, DONAHER J L, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis [J]. *Cell*, 2004, 117(7): 927-939. DOI: 10.1016/j.cell.2004.06.006.
- [55] LO H W, HSU S C, XIA W Y, et al. Epidermal growth factor receptor cooperates with signal transducer and activator of transcription 3 to induce epithelial-mesenchymal transition in cancer cells via up-regulation of TWIST gene expression [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9066-9076. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0575.
- [56] PENG F S, ZHANG H L, DU Y H, et al. miR-23a promotes cisplatin chemoresistance and protects against cisplatin-induced apoptosis in tongue squamous cell carcinoma cells through Twist [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 942-950. DOI: 10.3892/or.2014.3664.
- [57] REN W H, WANG X L, GAO L, et al. miR-21 modulates chemosensitivity of tongue squamous cell carcinoma cells to cisplatin by targeting PDCD4 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 390(1/2): 253-262. DOI: 10.1007/s11010-014-1976-8.
- [58] QIAO C Y, QIAO T Y, JIN H, et al. lncRNA KCNQ10T1 contributes to the cisplatin resistance of tongue cancer through the KCNQ10T1/miR-124-3p/TRIM14 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1): 200-212. DOI: 10.26355/eurrev\_202001\_19912.
- [59] ZHANG K, ZHOU H, YAN B, et al. TUG1/miR-133b/CXCR4 axis regulates cisplatin resistance in human tongue squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 148. DOI: 10.1186/s12935-020-01224-9.
- [60] LIU M, WANG J G, HUANG H Z, et al. miR-181a-Twist1 pathway in the chemoresistance of tongue squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(2): 364-370. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.051.
- [61] SUN L, YAO Y, LIU B, et al. miR-200b and miR-15b regulate chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition in human tongue cancer cells by targeting BMI1 [J]. *Oncogene*, 2012, 31(4): 432-445. DOI: 10.1038/onc.2011.263.
- [62] FAN S, LIU B D, SUN L J, et al. Mitochondrial fission determines cisplatin sensitivity in tongue squamous cell carcinoma through the BRCA1-miR-593-5p-MFF axis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 14885-14904. DOI: 10.18632/oncotarget.3659.
- [63] WANG L W, WANG R, HUANG T Q, et al. miR-211-3p enhances induction chemotherapy insensitivity by upregulating CSF2/CCL20/TNF signaling in hypopharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(7): 6103-6112. DOI: 10.1007/s11033-022-07401-5.
- [64] CHEN K, GONG S, FANG X, et al. Non-coding RNA-mediated high expression of SFXN3 as a prognostic biomarker associated with paclitaxel resistance and immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 920136. DOI: 10.3389/fimmu.2022.920136.
- [65] DING Q, LIN F, HUANG Z, et al. Non-coding RNA-related FCGBP downregulation in head and neck squamous cell carcinoma: a novel biomarker for predicting paclitaxel resistance and immunosuppressive microenvironment [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 4426. DOI: 10.1038/s41598-024-55210-6.
- [66] LU H X, ZHOU J N, LI X J, et al. miR-526b-3p enhances sensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells to radiotherapy via suppressing exosomal LAMP3-mediated autophagy [J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1): 2259125. DOI: 10.1080/08916934.2023.2259125.
- [67] KAWAHARA K, NAGATA M, YOSHIDA R, et al. miR-30a attenuates drug sensitivity to 5-FU by modulating cell proliferation possibly by downregulating cyclin E2 in oral squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 28: 101114. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.101114.
- [68] WANG X W, YU H M, YU Z F, et al. Exosomal lncRNA HEIH promotes cisplatin resistance in tongue squamous cell carcinoma via targeting miR-3619-5p/HDGF axis [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(8): 151647. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151647.
- [69] CUI J, WANG H Y, ZHANG X H, et al. Exosomal miR-200c suppresses chemoresistance of docetaxel in tongue squamous cell carcinoma by suppressing TUBB3 and PPP2R1B [J]. *Aging*, 2020, 12(8): 6756-6773. DOI: 10.18632/aging.103036.
- [70] SHENG S Y, SU W Z, MAO D S, et al. microRNA-21 induces cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma

- [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0267017. DOI: 10.1371/journal.pone.0267017.
- [71] SHIBATA T, CAO D Y, DAR T B, et al. miR766-3p and miR124-3p Dictate Drug Resistance and Clinical Outcome in HNSCC [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5273. DOI: 10.3390/cancers14215273.
- [72] WANG T, XIN C, ZHANG S, et al. Circular RNA from tyrosylprotein sulfotransferase 2 gene inhibits cisplatin sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma by sponging miR-770-5p and interacting with nucleolin [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(22): 5351. DOI: 10.3390/cancers15225351.
- [73] GOBIN C, INKABI S, LATTIMORE C C, et al. Investigating miR-9 as a mediator in laryngeal cancer health disparities [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1096882. DOI: 10.3389/fonc.2023.1096882.
- [74] TORSO N G, QUINTANILHA J C F, CURSINO M A, et al. miR-6805-5p as a biomarker of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1275238. DOI: 10.3389/fphar.2023.1275238.

校稿: 王娟 李征

**本文引用格式:** 张柏城, 龙瀛, 龚倩, 等. miRNA 在舌鳞状细胞癌化疗耐药中的研究进展[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(5): 647-655. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.10.

**Cite this article as:** ZHANG Bocheng, LONG Ying, GONG Qian, et al. Progress of miRNA in chemoresistance of squamous cell carcinoma of the tongue [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 647-655. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.10.