

• 论 著 •

miR-27a 和 miR-128 在种植体周围炎患者龈沟液中的水平及其与骨吸收的关系*

沈苗苗¹, 陈 玲^{2△}, 翟云霞¹

1. 上海长征医院口腔科, 上海 200001; 2. 上海中医药大学附属龙华医院病理科, 上海 230032

摘要:目的 探讨微小 RNA(miR)-27a 和 miR-128 在种植体周围炎患者龈沟液中的水平及其与骨吸收的关系。方法 将 2018 年 1 月至 2021 年 12 月于上海长征医院口腔科完成牙种植修复术的患者 136 例纳入研究, 根据种植牙状况分为健康种植体患者 66 例(健康组)和种植体周围炎患者 70 例(炎症组)。另外, 选取同期进行牙龈健康检查的志愿者 70 例作为对照组。收集所有纳入研究者探诊深度(PD)、龈沟出血指数(SBI)、龈沟液量、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-4 水平的数据。采用口腔锥形束 CT(CBCT)进行骨吸收测定。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平。采用 Pearson 相关法分析种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平及二者与炎症因子、骨吸收量的相关性。结果 与对照组相比, 炎症组和健康组龈沟液中 PD、SBI、龈沟液量、骨吸收量, TNF- α 、IL-6、miR-128 水平升高, IL-4、miR-27a 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与健康组相比, 炎症组龈沟液中 PD、SBI、龈沟液量、骨吸收量、TNF- α 、IL-6、miR-128 水平升高, IL-4、miR-27a 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示, 种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平呈负相关($r = -0.365, P = 0.002$)。种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 水平与 PD、SBI、骨吸收量、TNF- α 、IL-6 水平呈负相关($P < 0.05$), 与 IL-4 水平呈正相关($P < 0.05$); miR-128 水平与 PD、SBI、骨吸收量、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关($P < 0.05$), 与 IL-4 水平呈负相关($P < 0.05$)。结论 miR-128 在种植体周围炎患者龈沟液中呈高水平, miR-27a 呈低水平, 二者与骨吸收相关。

关键词: 种植体周围炎; 微小 RNA-27a; 微小 RNA-128; 骨吸收

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.001

中图法分类号: R446.19; R783.6

文章编号: 1673-4130(2024)05-0513-05

文献标志码: A

MiR-27a and miR-128 levels in gingival crevicular fluid of patients with peri-implant inflammation and their relationship with bone resorption*

SHEN Miaomiao¹, CHEN Lin^{2△}, ZHAI Yunxia¹

1. Department of Stomatology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200001, China;

2. Department of Pathology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University, Shanghai 230032, China

Abstract: Objective To investigate the levels of miR-27a and miR-128 in gingival crevicular fluid (GCF) of patients with peri-implantitis and their relationship with bone resorption. **Methods** A total of 136 patients who completed dental implant restoration in the Department of Stomatology, Shanghai Changzheng Hospital from January 2018 to December 2021 were enrolled in the study. According to the status of dental implants, they were divided into 66 healthy implant patients (healthy group) and 70 peri-implantitis patients (inflammation group). In addition, 70 volunteers who underwent gingival health examination during the same period were enrolled as the control group. The data of probing depth (PD), sulcus bleeding index (SBI), volume of gingival crevicular fluid, and levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL) -6, and IL-4 were collected. Bone resorption was measured by oral cone beam computed tomography (CBCT). The levels of miR-27a and miR-128 in gingival crevicular fluid were detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR). Pearson correlation analysis was used to analyze the levels of miR-27a and miR-128 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and their correlation with inflammatory factors and bone resorption. **Results** Compared with the control group, PD, SBI, GCF volume, bone resorption, and the levels of

* 基金项目: 上海市科学技术计划项目(174119678)。

作者简介: 沈苗苗, 女, 住院医师, 主要从事口腔种植牙的相关研究。△ 通信作者, E-mail: lingling314628@126.com。

TNF- α , IL-6, and miR-128 in the inflammation group and the healthy group increased, while the levels of IL-4 and miR-27a decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the healthy group, PD, SBI, GCF volume, bone resorption, TNF- α , IL-6, and miR-128 levels in the inflammation group significantly increased, and IL-4 and miR-27a levels significantly decreased ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the levels of miR-27a and miR-128 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis were negatively correlated ($r = -0.365, P = 0.002$). The level of miR-27a in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis was negatively correlated with PD, SBI, bone resorption, TNF- α and IL-6 levels ($P < 0.05$), while positively correlated with IL-4 level ($P < 0.05$). The level of miR-128 was positively correlated with PD, SBI, bone resorption, TNF- α and IL-6 levels ($P < 0.05$), while negatively correlated with IL-4 level ($P < 0.05$). **Conclusion** A high level of miR-128 and a low level of miR-27a were detected in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis, both of which were related to bone resorption.

Key words: peri-implant inflammation; miR-27a; miR-128; bone resorption

种植体周围炎是一种免疫介导的炎症性疾病,表现为种植牙周围软组织炎症和骨吸收加速,会长期影响种植体,甚至最终导致牙种植修复失败^[1]。大约四分之一种植牙患者患有种植体周围炎,并且每年放置的植入物数量不断增加,导致种植体周围炎发生情况增加^[2]。因此,种植体周围炎的早期发现和治疗对于牙齿健康至关重要。近年来关于 miRNA 在炎症性疾病(如牙周病)病理过程以及骨形成和重塑中的作用研究越来越多^[3]。miR-27a 过表达有效减少了支气管肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 β 水平^[4],miR-27a 能够有效抑制炎症反应^[5-6],miR-128 过表达增强了正常大鼠肾细胞中促炎细胞因子和纤维化相关基因的表达^[7],但 miR-27a 和 miR-128 与种植体周围炎骨吸收的关系鲜有报道。因此,本次研究将探讨 miR-27a 和 miR-128 在种植体周围炎患者龈沟液中的水平及其与骨吸收的关系,以期临床种植体周围炎的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月至 2021 年 12 月于上海长征医院口腔科(下称本院)进行牙种植修复的 136 例患者纳入研究,根据种植牙状况分为健康种植体患者[探诊深度(PD)≤3 mm,龈沟出血指数(SBI)≤2] 66 例(健康组)和种植体周围炎患者(PD>3 mm, SBI>2) 70 例(炎症组)。健康组:男 36 例、女 30 例,年龄 22~38 岁、平均(28.50±3.12)岁,体重指数(BMI)为(22.45±2.65)kg/m²。炎症组:男 38 例、女 32 例,年龄 22~40 岁,平均(28.30±3.21)岁,BMI 为(22.48±2.64)kg/m²。另外,选择同期于本院检查的牙龈健康志愿者 70 例作为对照组,其中男 37 例、女 33 例,年龄 21~38 岁、平均(28.60±3.18)岁,BMI 为(22.51±2.69)kg/m²。种植体周围炎患者纳入标准:(1)符合种植体周围炎诊断标准^[8];(2)首次进行种植牙修复术;(3)种植修复完成后 6 个月进行相关检查,种植前后影像学资料完整。排除标准:(1)患有慢性咽炎等炎症性疾病;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)近期使用过抗菌药物;(4)患有免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 的水平检测 所有受试者使用清水漱口,采用无菌的干燥棉球擦干牙齿表面,使用探诊去除菌斑,气枪吹牙龈处,用 2 mm×15 mm 的滤纸条插进牙龈下 1 min,取出可用于检测的浸润长度并剪下置于 100 μ L 的生理盐水中,匀速振荡 2 h,以 1 500 r/min 离心 8 min,取其上清液待用。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 的水平。使用 TRIzol RNA 提取试剂(货号:R1030,北京普利莱基因技术有限公司)提取总 RNA,采用反转录试剂盒(货号:HY-K0510A,美国 MedChemexpress 生物科技公司)将 RNA 反转成 cDNA,使用 2×SYBR Green Fast qPCR Mix(货号:G3325-01,北京博沃尔斯生物科技有限公司)进行 qPCR 反应。反应总体积为 18 μ L:2×SYBR Green Fast qPCR Mix 9 μ L,上、下游引物各 0.9 μ L,cDNA 0.8 μ L,ddH₂O 6.4 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 10 s,59 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 10 s,共 40 个循环。循环结束后,立即分析熔解曲线。重复 3 次,采用 U6 作为 miR-27a 和 miR-128 检测的标准化内参,采用^{- $\Delta\Delta$ C_t}法计算 miR-27a 和 miR-128 的相对表达水平。引物序列如下,正向 miR-27a 5'-ATGGT-TCGTGGGTTCACA-3',反向 5'-GTGGCTAAGT-TCCGACG-3; miR-128 正向 5'-GGTCACAGT-GAACCGGTC-3',反向 5'-GTGCAGGGTCCGAG-GT-3; U6 正向 5'-GCTTCGGCAGCACATATA-AAAT-3',反向 5'-CGCTTACGAATTTGCGTGT-CAT-3。所有引物由金唯智生物科技有限公司合成。

1.2.2 资料收集 收集所有纳入研究者 PD、SBI、龈沟液量及龈沟液中 α 、IL-6、IL-4 水平的数据。

1.2.3 骨吸收量测定 所有患者行种植修复术后即刻和 6 个月后分别行锥形束 CT(CBCT)检查,并采用相应软件进行图像处理及分析,采用 Planmeca remexis 软件测量牙槽嵴高度^[9],即为种植体根部到颈部的垂直距离,高度变低的数据即为骨吸收量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处

理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行三组间的比较,采用 SNK-*q* 检验来进一步两两比较。计数资料采用频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平的相关性及二者与炎症因子、骨吸收量的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般资料以及临床指标比较 与对照组相比,炎症组和健康组 PD、SBI、龈沟液量、骨吸收量、TNF- α 、IL-6 水平升高,IL-4 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与健康组相比,炎症组 PD、SBI、龈沟液量、骨吸收量、TNF- α 、IL-6 水平均升高,IL-4

水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。三组间性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 三组龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 的水平比较 与对照组比较,炎症组和健康组龈沟液中 miR-27a 水平降低,miR-128 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与健康组比较,炎症组龈沟液中 miR-27a 水平降低,miR-128 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 的水平的相关性分析 种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平呈负相关($r = -0.365$, $P = 0.002$),见图 1。

表 1 各组一般资料及检测指标比较(*n*/*n* 或 $\bar{x} \pm s$)

项目	炎症组(<i>n</i> = 70)	健康组(<i>n</i> = 66)	对照组(<i>n</i> = 70)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	38/32	36/30	37/33	0.046	0.977
年龄(岁)	28.30 $\pm$ 3.21	28.50 $\pm$ 3.12	28.60 $\pm$ 3.18	0.162	0.850
BMI(kg/m ²)	22.48 $\pm$ 2.64	22.45 $\pm$ 2.65	22.51 $\pm$ 2.69	0.009	0.991
PD(mm)	4.36 $\pm$ 0.44 ^{ab}	2.45 $\pm$ 0.42 ^a	2.02 $\pm$ 0.43	583.919	<0.001
SBI	3.48 $\pm$ 0.92 ^{ab}	0.95 $\pm$ 0.12 ^a	0.52 $\pm$ 0.13	597.401	<0.001
龈沟液量(μ L)	1.96 $\pm$ 0.25 ^{ab}	0.89 $\pm$ 0.24 ^a	0.65 $\pm$ 0.24	571.905	<0.001
骨吸收量(mm)	2.74 $\pm$ 0.31 ^{ab}	1.45 $\pm$ 0.32 ^a	1.02 $\pm$ 0.30	582.221	<0.001
TNF- α (ng/mL)	15.65 $\pm$ 2.14 ^{ab}	12.02 $\pm$ 2.10 ^a	10.65 $\pm$ 2.13	103.338	<0.001
IL-6(ng/mL)	29.36 $\pm$ 3.08 ^{ab}	25.36 $\pm$ 3.12 ^a	20.41 $\pm$ 3.10	146.428	<0.001
IL-4(ng/mL)	3.65 $\pm$ 1.04 ^{ab}	5.61 $\pm$ 1.02 ^a	7.36 $\pm$ 1.05	224.190	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与健康组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 三组龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 的相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-27a	miR-128
炎症组	70	0.75 $\pm$ 0.10 ^{ab}	1.58 $\pm$ 0.15 ^{ab}
健康组	66	0.86 $\pm$ 0.10 ^a	1.32 $\pm$ 0.14 ^a
对照组	70	1.01 $\pm$ 0.11	1.02 $\pm$ 0.14
<i>F</i>		111.256	267.028
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与健康组比较,^b $P < 0.05$ 。

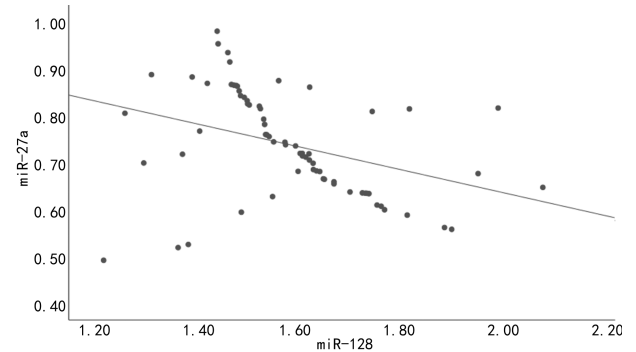


图 1 种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平的相关性分析

2.4 龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平与临床指标的相关性分析 种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 的水平与 PD、SBI、骨吸收量、TNF- α 、IL-6 水平均呈负相关($P < 0.05$),与 IL-4 水平呈正相关($P < 0.05$);miR-128 水平与 PD、SBI、骨吸收量、TNF- α 、IL-6 水平均呈正相关,与 IL-4 水平呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平与临床指标的相关性分析

指标	miR-27a		miR-128	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PD	-0.463	<0.001	0.421	<0.001
SBI	-0.420	<0.001	0.488	<0.001
龈沟液量	-0.250	0.512	0.120	0.420
骨吸收量	-0.389	<0.001	0.408	<0.001
TNF- α	-0.325	0.002	0.445	<0.001
IL-6	-0.385	<0.001	0.486	<0.001
IL-4	0.426	<0.001	-0.520	<0.001

3 讨 论

尽管种植牙成功率很高,但种植体周围炎是种植

牙中最常见的并发症^[10-12]。既往研究表明,近 45% 的种植体部位和近 55% 的种植体患者可能患有种植体周围炎,这主要表现为种植体周围组织损伤,特别是种植体周围炎症及骨吸收^[13]。因此,研究与种植体周围炎相关的生物标志物对种植体周围炎的治疗具有重要意义。

miR-27a-3p 上调抑制滑膜成纤维细胞增殖和炎症^[14]。miR-27a 在遭受创伤性脑损伤的脑组织中水平降低,并且 miR-27a 过表达会抑制促凋亡 Bcl-2 蛋白表达,减弱神经元凋亡^[15]。有研究表明,miR-27a 过表达通过抑制创伤性脑损伤后又头蛋白 O3A 抗体介导的神经元自噬来改善脑损伤部位炎症^[16]。本研究表明,与对照组相比,炎症组和健康组龈沟液中 miR-27a 水平显著降低,与健康组相比,炎症组龈沟液中 miR-27a 水平显著降低,提示 miR-27a 水平可能与种植体周围炎的发生进程有关联。进一步研究不同组别骨吸收量的情况,研究表明,与健康种植体患者和健康者相比,种植体周围炎患者 PD、SBI、龈沟液量、骨吸收量显著升高^[17]。本研究的结果表明,与对照组相比,炎症组和健康组龈沟液中 PD、SBI、龈沟液量、骨吸收量、TNF-α、IL-6 水平显著升高,IL-4 水平显著降低,与既往研究结果一致^[16],表明种植体患者存在骨吸收及炎症。种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 水平与 PD、SBI、骨吸收量、TNF-α、IL-6 水平呈负相关,与 IL-4 水平呈正相关,表明 miR-27a 与炎症及骨吸收相关,进一步说明 miR-27a 可以成为评估种植体周围炎骨吸收的生物学指标。

miR-128-3p 在骨关节炎中的水平显著升高^[18]。发炎软骨细胞中 miR-128 上调抑制软骨细胞自噬,并通过影响 Atg12 加重膝关节骨关节炎^[19]。本研究表明,与对照组相比,炎症组和健康组龈沟液中 miR-128 水平显著升高,与健康组相比,炎症组龈沟液中 miR-128 水平显著升高,提示 miR-128 可能参与炎症反应,参与种植体周围炎的发展。miR-128 水平与 PD、SBI、骨吸收量、TNF-α、IL-6 水平呈正相关,与 IL-4 水平呈负相关,表明 miR-128 水平与炎症因子以及骨吸收量具有相关性,进一步表明 miR-128 在种植体周围炎的发生过程中发挥重要的作用。相关性分析显示,种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 和 miR-128 水平呈负相关关系,提示二者共同参与种植体周围炎的进展。

综上所述,种植体周围炎患者龈沟液中 miR-27a 呈低水平,miR-128 呈高水平,二者与骨吸收相关。但本次研究纳入研究的样本量较少,后期会扩大样本量和延长研究随访时间,进行更为深层入的探讨。

参考文献

[1] 廖安琪,杨仁丽,杨醒眉. 种植体周围炎的免疫应答机制及其影响因素的研究进展[J]. 口腔医学,2021,41(12):

1143-1147.
[2] 王少磊,张倩,宋续军,等. CXCR2 参与调控小鼠种植体周围炎发病机制的研究[J]. 中国医科大学学报,2022,51(5):409-414.
[3] 樊琪,朱锦怡,裴锡波. 基于 miRNA 治疗牙周炎和种植体周围炎的研究进展[J]. 临床口腔医学杂志,2021,37(7):444-447.
[4] 王艳琼,董利利,李敏,等. miR-27a 调控 PI3K/AKT/mTOR 通路介导的自噬对肺炎链球菌诱导人肺泡上皮细胞损伤的影响[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(11):27-34.
[5] 古文玉,徐桂萍,陈哲,等. miR-27a 下调表达对大鼠心肌梗死再灌注后急性肺损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国临床新医学,2022,15(12):1130-1134.
[6] LIU Y,LIU C,ZHANG A,et al. Down-regulation of long non-coding RNA MEG3 suppresses osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells (PDLSCs) through miR-27a-3p/IGF1 axis in periodontitis[J]. Aging (Albany NY),2019,11(15):5334-5350.
[7] 邢佳依,梁卓,邢爱君,等. LncRNA MIAT 靶向调节 miR-128-3p 对心房颤动大鼠心室重构和心肌纤维化的影响[J]. 天津医药,2022,50(9):932-937.
[8] 张玺,宿玉成. 种植体周围炎诊断[J]. 中国实用口腔科杂志,2016,9(2):69-74.
[9] JUNG R E,BENIC G I,SCHERRER D,et al. Cone beam computed tomography evaluation of regenerated buccal bone 5 years after simultaneous implant placement and guided bone regeneration procedures-a randomized, controlled clinical trial[J]. Clin Oral Implants Res,2015,26(1):28-34.
[10] 王月升,高炜,彭诚. 口腔种植体材料表面处理及其抗菌,诱导成骨的能力[J]. 中国组织工程研究,2023,27(12):1961-1968.
[11] 杨春山,徐巍,刘颖,等. 种植体打磨抛光联合 Er: YAG 激光对种植体周围炎的长期临床疗效[J]. 口腔医学研究,2021,37(7):612-616.
[12] 姚舜,刘倩,邓巍. 骨保护素(OPG)基因多态性与种植体周围组织疾病的相关性研究[J]. 实用口腔医学杂志,2021,37(4):525-529.
[13] SOULAMI S,SLOT D E,VAN DER WEIJDEN F. Im-plant-abutment emergence angle and profile in relation to peri-implantitis;a systematic review[J]. Clin Exp Dent Res,2022,8(4):795-806.
[14] 李宁宁,雷蕾,郝冬林,等. miR-27a-3p 介导类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和侵袭的分子机制研究[J]. 重庆医学,2022,51(4):546-550.
[15] 李俊杰,彭丽佳,罗靖,等. miR-27a-3p 在氧糖缺失-复氧复糖损伤 PC12 细胞中的表达及其对 PC12 细胞增殖、凋亡的影响[J]. 山东医药,2021,61(22):1-5.
[16] ZHANG H,XIA J,HU Q,et al. Long non coding RNA XIST promotes cerebral ischemia/reperfusion injury by modulating miR-27a-3p/FOXO3 signaling[J]. Mol Med Rep,2021,24(2):566-576. (下转第 522 页)

综上所述, NPC 中 GPX4、SLC7A11 表达水平升高, 两者表达与临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移及放疗敏感性有关, 共同参与 NPC 的发生、发展。GPX4、SLC7A11 阳性表达的 NPC 患者生存预后较差, GPX4、SLC7A11 是评估 NPC 患者预后的潜在标志物。临床医生可根据癌组织中 GPX4、SLC7A11 表达对患者放疗敏感性及预后进行预测, 从而积极治疗, 改善患者临床预后。但本研究未对 NPC 中 GPX4、SLC7A11 促进肿瘤进展的分子机制进行研究, 拟后续通过细胞、分子生物学实验, 进一步揭示两者的临床应用价值。

参考文献

[1] CHEN Y P, CHAN A, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.

[2] 刘同欣, 孙权权, 陈晶, 等. 多西他赛联合奈达铂在局部晚期鼻咽癌中的近远期疗效、安全性及预后分析[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(23): 150-155.

[3] JIA M, QIN D, ZHAO C, et al. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7): 727-735.

[4] LIU Y, WANG Y, LIU J, et al. Interplay between MTOR and GPX4 signaling modulates autophagy-dependent ferroptotic cancer cell death[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1/2): 55-63.

[5] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.

[6] ZHAO X, ZHOU M, YANG Y, et al. The ubiquitin hydrolase OTUB1 promotes glioma cell stemness via suppressing ferroptosis through stabilizing SLC7A11 protein[J]. *Bio-engineered*, 2021, 12(2): 12636-12645.

[7] JIANG N, NIU G, PAN Y H, et al. CBX4 transcriptionally suppresses KLF6 via interaction with HDAC1 to exert oncogenic activities in clear cell renal cell carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2020, 53(6): 1026-1032.

[8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.

[9] 顾伟国, 余锋, 毛巧, 等. 外周血炎症指标对 99 例复发转移鼻咽癌预后因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(13): 946-951.

[10] YEE P P, WEI Y, KIM S Y, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5424-5430.

[11] LIANG T S, ZHENG Y J, WANG J, et al. MicroRNA-506 inhibits tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through the inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating LHX2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 97-102.

[12] WANG Y, ZHENG L, SHANG W, et al. Wnt/ β -catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2190-2202.

[13] ZOU Y, PALTE M J, DEIK A A, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1617-1634.

[14] LEI G, ZHANG Y, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression[J]. *Cell Res*, 2020, 30(2): 146-162.

[15] YUAN L, LI S, CHEN Q, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1513-1527.

[16] LU X, KANG N, LING X, et al. MiR-27a-3p promotes non-small cell lung cancer through SLC7A11-mediated-ferroptosis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(9): 7593-7999.

[17] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 12-21.

[18] CHEN Q, ZHENG W, GUAN J, et al. SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 15(4): 147-156.

[19] ZHANG L, LIU W, LIU F, et al. IMCA induces ferroptosis mediated by slc7a11 through the AMPK/mTOR pathway in colorectal cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 20(8): 1675-1683.

[20] KIM D H, KIM W D, KIM S K, et al. TGF- β 1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 406-415.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2023-12-29)

(上接第 516 页)

[17] 区跃坚, 朱凯, 刘逢佳. 种植体周围炎龈沟液 miR-146a、miR-155 表达及其与骨吸收的关系[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(6): 891-895.

[18] XIA Z, MENG F, LIU Y, et al. Decreased miR-128-3p alleviates the progression of rheumatoid arthritis by up-regulating the expression of TNFAIP3[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180540.

[19] CHEN S, LI B. MiR-128-3p post-transcriptionally inhibits WISP1 to suppress apoptosis and inflammation in human articular chondrocytes via the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 96368 9720939131.

(收稿日期: 2023-08-20 修回日期: 2023-12-20)