

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423314

· 鼻-鼻窦疾病专栏 ·

miRNA 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用及其研究进展

石明佳¹, 古庆家²

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610072; 2. 四川省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610072)

摘要:慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)是耳鼻咽喉科的常见病,其发病机制至今尚不完全清楚,CRSwNP以鼻腔和鼻窦黏膜的高度异质性慢性炎症为特征。炎性改变已被广泛认为是CRSwNP的致病机制。但炎性调控网络复杂,目前尚不清楚哪些关键的上游因子可能参与了CRSwNP的炎性状态。近年研究发现microRNA(miRNA)在CRSwNP的发病过程中起着重要的调控作用,具体可能通过表观遗传等方式参与了这一过程。本文围绕miRNA在CRSwNP中的可能作用,特别聚焦其在炎性环境改变中的潜在作用,包括其表达模式、功能以及潜在的临床应用,归纳了miRNA有关CRSwNP炎症机制及非炎症机制的研究进展,为后续研究提供理论基础。

关键词:慢性鼻窦炎伴鼻息肉;炎症;miRNA;ceRNA;表观遗传学

中图分类号:R765.4

Research progress on the role of miRNA in chronic rhinosinusitis with nasal polyps

SHI Mingjia¹, GU Qingjia²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

Abstract: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a common disease in otorhinolaryngology. The pathogenesis of CRSwNP is still fully unclear. CRSwNP is characterized by highly heterogeneous chronic inflammation of nasal cavity and sinus mucosa. Inflammatory changes have been widely regarded as the pathogenesis of CRSwNP. However, it is complex for the inflammatory regulatory network. Of which contain in their upstream factors, and it is not still understand to be involved in the inflammatory state of CRSwNP. Recent studies have found that microRNA (miRNA) plays an important role in regulating the pathogenesis of CRSwNP. It may be involved in the process of the disease by means of epigenetic inheritance. This paper focuses on the possible role of miRNA in CRSwNP, especially its potential role in inflammatory environment changes, including its expression pattern, function and potential clinical application. We summarized the research progress of miRNA on inflammatory and non-inflammatory mechanisms of CRSwNP, which provided a theoretical basis for further research.

Keywords: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; Inflammatory; miRNA; ceRNA; Epigenetics

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种病程超过12周的鼻腔和鼻窦炎症性疾病,主要临床症状为鼻塞、鼻涕、嗅觉减退或消失、头面部胀痛,可分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRS without

nasal polyps, CRSsNP)两种类型。其中CRSwNP因发病率高、疾病症状重且发病机制复杂,相较CRSsNP更受国内外学者关注^[1]。尽管已有许多研究对该疾病的发病机制进行了探索,但其具体的分子机制仍然不清楚。炎性环境改变被认为是CRSwNP

基金项目:四川省科技厅重点研发计划(重大科技专项)(2022YFS0067);电子科技大学中央高校基金(ZYGX2019J110)。

第一作者简介:石明佳,女,在读硕士研究生,医师。

通信作者:古庆家,Email:63381970@qq.com

的重要病因,然而炎性调控网络复杂,目前尚未完全揭示 CRSwNP 的炎性机制。研究人员发现微小核糖核酸 microRNA (miRNA) 在多种疾病中发挥着重要的调控作用,包括 CRSwNP。miRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA 分子,能够通过与其靶基因的信使 RNA (mRNA) 结合,从而调控基因的表达。最新研究表明,miRNA 在 CRSwNP 中可能参与其炎症形成,从而促进本病的发生、发展。本综述将对 miRNA 在 CRSwNP 发病中的作用及其研究进展进行综合分析,以期为该疾病的诊断和治疗提供新的思路。

1 炎症作用在 CRSwNP 中起核心作用

CRSwNP 是一种多因素炎性疾病,其发病机制复杂且具有高度异质性,目前尚未完全阐明。但炎症在其中的重要作用已经得到普遍认可,免疫因素和细菌感染均可以导致机体产生炎症反应进而促进 CRSwNP 的发病^[2]。炎症因子作用及分类众多,彼此关系错综复杂。随着研究的不断深入,白介素 (interleukin, IL) 家族、胸腺基质淋巴细胞生成素、II 型固有淋巴细胞、肿瘤坏死因子超家族成员、程序性死亡因子^[3]、T 辅助细胞及干扰素 γ 等已被证明参与了 CRSwNP 的炎症经过^[4,5],但这些炎症相关的研究彼此缺乏联系,各自的炎症上游启动过程仍然不清晰。

1.1 炎症导致 CRSwNP 发病的转化机制

有研究表明相当比例的嗜酸性 CRSwNP 被发现出现了鼻黏膜的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[6],而炎症因子信号通路 IL-4/信号转导子和转录激活子 6 (signal transducer and activator of transcriptin 6, STAT6)/干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 已被证明参与了 EMT 过程。Chen 等^[7]使用了实时定量聚合酶链反应、免疫组化、免疫荧光染色和免疫印记等实验方法检测了鼻窦黏膜 STAT6、IRF4 和 EMT 标志物的表达。发现嗜酸性和非嗜酸性鼻息肉组织中 STAT6 和 IRF4 的 mRNA 及蛋白表达均较对照组显著上调,而嗜酸性鼻息肉中 STAT6 和 IRF4 的表达高于非嗜酸性鼻息肉。STAT6 和 IRF4 填补了炎症导致 CRSwNP 的下游过程。研究同样证实 IL-4 刺激后的人鼻腔上皮细胞具有 EMT 特征,EMT 在嗜酸性细胞浸润鼻息肉组织中程度增强。嗜酸性鼻息肉中 IL-4 诱导 STAT6 信号上调进而促进了上皮细

胞和巨噬细胞 IRF4 的表达,随后研究人员发现其可以抑制 EMT 的过程并阻止了 CRSwNP 的发病。

针对炎症-EMT 导致 CRSwNP 发病这一机制,相关人员通过其他的研究再次对其进行了验证。阻止黏膜 EMT 转化的药物尤帕替林就有着其独特的抗炎作用^[8]。尤帕替林是一种具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡和神经保护功效的药,尤帕替林阻止 EMT 的机制具体过程为通过上调三叶因子从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而治疗了人鼻腔上皮细胞构建的 CRSwNP^[6]。

1.2 抗炎药物治疗可以缓解 CRSwNP 的进展

Bachert 等^[9]的研究证明了 IL-13 同样是 CRSwNP 发病的关键性炎症因子。除了尤帕替林的抗炎作用可以治疗 CRSwNP 外,度普利尤单抗同样被发现可以通过阻断 IL-4 和 IL-13 进而治疗 CRSwNP^[10]。此外度普利尤单抗还可通过降低患者局部和全身 2 型炎症标志物,达到治疗 CRSwNP 的目的。有研究人员^[11]在小鼠模型中也发现了 IL-5 等炎症因子在 CRSwNP 发病中的作用。抗炎药物已然成为研究 CRSwNP 治疗药物的首要研究对象。众多有关炎症因子在 CRSwNP 发病中的研究以及对应的抗炎药物可以有效抑制 CRSwNP,均说明了炎症机制在 CRSwNP 发病中的作用。

2 miRNA 可能影响炎症因子促进 CRSwNP 的发病

2.1 miRNA 概述

miRNA 全称为 microRNA 即长度为 16 ~ 23 个核苷酸序列的单链核糖核酸分子。虽然不参与编码,但近年的研究发现其可以参与到转录后的基因调控,目前已经明确有 2 万余个 miRNA 被发现,miRNA 信号通路的生物学研究逐步成为了热门,为揭示生物机制提供了更多的解释^[12]。

miRNA 在 1993 年被 Ambros 和 Ruvkun 发现,他们发现线虫亚目 14 蛋白可以被线虫亚目 4 这一种小的 RNA 与其 mRNA 的 3' 端进行不完全互补作用,进而影响线虫亚目蛋白的表达,而这种转录后的抑制方式直接干预了翻译的进行,最终调控了线虫幼虫的转化。2000 年在人体内首次发现了 miRNA 的存在,2001 年发现在植物中同样存在着 miRNA,并正式确认了其调控作用,将其正式命名为 microRNA。2002 年科研人员发现了 miRNA 与人类癌症相关,调控 miRNA 进而影响癌症进展成为了可能^[13]。自此 miRNA 的研究成井喷式增长。归纳整理大量

的研究后,经典的 miRNA 生物发生机制逐步确定^[14]。

2.2 miRNA 参与 CRSwNP 的发病依据

近些年 miRNA 在 CRSwNP 中的研究逐步增多。miRNA 与相关炎症靶分子的 mRNA 发生联系。生信网站发现 miRNA 与 CRSwNP 炎性相关联的研究结果越来越多,研究者逐渐发现 miRNA 对炎症因子具有关键调控作用。

此外,在 CRSwNP 的临床研究中,的确发现了一些 miRNA 的表达水平显著变化。Xia 等^[15]发现了 CRSwNP 相较正常人的鼻黏膜中的 miR-125b、miR-155 和 miR-146a 表达上升,而 miR-92a、miR-26b 和 miR-181b 表达下降($P < 0.05$),虽然组学的研究结果并未阐明差异表达 miRNA 的靶标基因及蛋白信息,但足以证明 miRNA 的差异表达可能在 CRSwNP 的发病中起着关键作用。

2.3 miRNA 可能是 CRSwNP 炎症致病上游

miRNA 影响 CRSwNP 的证据充足后,研究人员进一步开始了有关 miRNA 致病机制的研究,相当多的研究发现患者中差异表达的 miRNA 与炎症的强烈关联,miRNA 大概率影响了鼻黏膜的细胞增殖和上皮细胞转化等关键致病过程。Xia 等^[15]2015 年的研究过后与炎性有关的 miRNA 被大量发现。诸如 miR-21-5p、miR-155 和 miR-19a 等^[16-17]miRNA 的表达水平在患者鼻黏膜中被发现明显上调,而发现 miR-200 家族的表达水平则下调^[18]。Basu 等^[19-20]在外周神经性疼痛模型中发现了 miRNA 对于炎症小体的关键调节作用;在自身免疫模型上研究人员同样发现了 miRNA 影响炎症因子的直接证据。将 miRNA 作为研究 CRSwNP 的炎性机制上游有丰富的证据支持。

Mimmi 等^[21]的研究表明 hsa-mir-25-3p 和 hsa-mir-185-5p (has 为人类缩写)通过影响 IL-4、IL-13 等炎症因子进而参与了 CRSwNP 的发病。研究发现 miR-21-5p 参与了 IL-33 的信号传导,并加重 CRSwNP 患者鼻黏膜的 2 型炎症^[22]。中山大学的一项基于 GSE72713 的数据芯片研究分析了血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)与炎症因子干扰素 γ 、IL-4、IL-5、IL-13、IL-25、IL-33 之间的相关性。研究人员通过构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络,并使用单细胞类型算法评估 GSE72713 数据集的免疫浸润程度。通过 miRNA 调控网络等发现了靶向 ACE2 的 miR-200B、miR-200C、miR-429

在 CRSwNP 中富集^[23]。

研究表明,miR-21 通过抑制 PTEN 蛋白的表达,促进上皮细胞的增殖和迁移,从而参与了鼻黏膜的炎症反应和组织修复过程^[24]。miR-155 则通过调节核因子蛋白 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路的激活,参与了炎症反应的调控^[25]。此外,miR-200 家族的下调可能导致上皮细胞的转化和黏膜增生^[23]。

2.4 生信网站分子对接技术再次验证 miRNA 的炎性关联

不同方向的研究均提示 miRNA 可能是 CRSwNP 炎症的上游起始环节。这一论断还可以通过生信网站中分子对接技术得到再次验证。下一代测序技术数据库一类的网站预测的 miRNA 能否与目标分子 mRNA 3'、mRNA 5' 端的非翻译区进行相互作用是一项有利的证据^[26]。预测显示,miRNA 往往在其中发挥着 RNA 干扰的作用^[27]。具体表现为 miRNA 抑制靶标炎症因子的翻译起始、进行及降解 mRNA 3'、mRNA 5' 端的过程。即通过生信网站 mirWALK 可以预测出在 CRSwNP 发病中关键炎症因子 IL-4 的靶 miRNA。

3 miRNA 参与 CRSwNP 发病的其他机制

Zhang 等^[28]研究发现 miRNA 在中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润的 CRSwNP 组织中的表达无差异,认为 miRNA 虽然起着调控炎症因子的作用,但不一定是调控 CRSwNP 发病的特异作用。随着反对证据的提出,结合 miRNA 影响生物过程机制的多样化,miRNA 通过非炎性机制影响 CRSwNP 的发病是可能存在的。环状 RNA (circular RNA) 调节 miRNA 是一种在细胞质内的转录后调控方式,是竞争性调控 miRNA 即内源竞争 RNA 的主要研究内容,有证据表明 miRNA 可能通过这种方式影响着 CRSwNP 的发病^[29]。生物信息学分析揭示了包括 miRNA、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在内的相互影响即内源竞争 RNA 机制包含在 CRSwNP 发病机制中。Li 等^[30]分别构建了包含 598 个 miRNA-mRNA 和 70 个 lncRNA-miRNA 的 ceRNA 网络,通过基因富集分析,首次对 CRSwNP 中的 ceRNA 机制进行了全面评估。Zhou 等^[31]应用无监督聚类法筛选与 CRSwNP 表型相关的枢纽基因,发现每个联合分析中的 lncRNA-miRNA 互作与 CRSwNP 的发病机制有关。对这些 miRNA 调控机

制的研究将为揭示 CRSwNP 的发病经过提供更重要的信息。

Brar 等^[32]的研究表明,表观遗传学例如相关基因的 DNA 甲基化及非编码 RNA 的作用可能是炎症 CRSwNP 发病的深层次原因。有研究表明 CRSwNP 和健康人对照组之间的整体甲基化存在差异^[33-34]。在 CRSwNP 研究中发现 IL-5 的表达可以通过低甲基化而增加^[35],且有研究表明 miR-155 对于 IL-5 的甲基化有影响^[36]。因此研究猜测 miRNA 通过表观遗传学的方式进而来影响 CRSwNP 的发病是有可能的。

miRNA 作为一种潜在的生物标志物,具有在 CRSwNP 的诊断和治疗中的临床应用前景。此外通过调控 miRNA 的表达,可能有助于开发新的 CRSwNP 治疗策略,如使用 miRNA 模拟物或抑制剂来调节炎症反应和组织修复过程。

4 研究展望

综上所述,虽然 miRNA 已被证实与 CRSwNP 的发生发展有关,但其具体机制仍有待深入探索。进一步研究 miRNA 在 CRSwNP 中的作用靶点及相关的信号通路,将是一个新的研究热点。

参考文献:

[1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29):1-464.

[2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2):81-100.

[3] 王宇婷,姜辉,王嘉玺.变应性鼻炎中 lncRNA-miRNA-mRNA 网络构建与相关程序性细胞死亡基因的分析[J].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(3):54-63.

[4] Kim B, Rothenberg ME, Sun X, et al. Neuroimmune interplay during type 2 inflammation; Symptoms, mechanisms, and therapeutic targets in atopic diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 42024, 153(4):879-893.

[5] Zhu Z, Lan J, Wei R, et al. Microbiome and Th cytokines association in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, 8(2):335-345.

[6] Su H, Zhao Y. Eupatilin alleviates inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps by upregulating TFF1 and inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(3):357-365.

[7] Chen J, Chen S, Gong G, et al. Inhibition of IL-4/STAT6/IRF4 signaling reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121:110554.

[8] Hu J, Liu Y, Pan Z, et al. Eupatilin ameliorates hepatic fibrosis and hepatic stellate cell activation by suppressing β -catenin/PAI-1 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5933.

[9] Bachert C, Laidlaw TM, Cho SH, et al. Effect of dupilumab on type 2 biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SINUS-52 study results [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2023, 132(12):1649-1661.

[10] 李游,林慧敏,张筱娟,等.度普利尤单抗治疗慢性鼻窦炎伴鼻窦炎的疗效分析[J].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(2):61-66.

[11] Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, et al. Biologic therapies for asthma and allergic disease: Past, present, and future [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2):270.

[12] Cui Y, Qi Y, Ding L, et al. miRNA dosage control in development and human disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(1):31-47.

[13] Mishra S, Yadav T, Rani V. Exploring miRNA based approaches in cancer diagnostics and therapeutics [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98:12-23.

[14] Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, et al. From 1957 to nowadays: A brief history of epigenetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7571.

[15] Xia G, Bao L, Gao W, et al. Differentially expressed miRNA in inflammatory mucosa of chronic rhinosinusitis [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(3):2132-2139.

[16] Luan G, Wang M, Yuan J, et al. MicroRNA-21-5p promotes mucosal type 2 inflammation via regulating GLP1R/IL-33 signaling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(6):1460-1475.

[17] Liu T, Sun Y, Bai W. The role of epigenetics in the chronic sinusitis with nasal polyp [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 21(1):1.

[18] Wu Y, Sun K, Tu Y, et al. miR-200a-3p regulates epithelial-mesenchymal transition and inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps by targeting ZEB1 via ERK/p38 pathway [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2024, 14(1):41-56.

[19] Basu P, Maier C, Averitt DL, et al. NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasomes and peripheral neuropathic pain - Emphasis on microRNAs (miRNAs) as important regulators [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 955:175901.

[20] Ibáñez-Cabellos JS, Pallardó FV, García-Giménez JL, et al. Oxidative stress and epigenetics: miRNA involvement in rare autoimmune diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4):800.

[21] Mimmi S, Lombardo N, Maisano D, et al. Spotlight on a short-time treatment with the IL-4/IL-13 receptor blocker in patients with CRSwNP: microRNAs modulations and preliminary clinical evidence [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(12):2366.

- [22] Luan G, Wang M, Yuan J, et al. MicroRNA-21-5p promotes mucosal type 2 inflammation via regulating GLP1R/IL-33 signaling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022,150(6):1460-1475.
- [23] 黄伟强,黄子真,赖晓萍,等. ACE2在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及调控分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2022,57(6):692-698.
- [24] Li X, Li C, Zhu G, et al. TGF- β 1 induces epithelial-mesenchymal transition of chronic sinusitis with nasal polyps through microRNA-21[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019,179(4):304-319.
- [25] Silveira DA, Gupta S, da Cunha Jaeger M, et al. A logical model of Ewing sarcoma cell epithelial-to-mesenchymal transition supports the existence of hybrid cellular phenotypes[J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(19):2446-2460.
- [26] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5):1836-1852.
- [27] Wang Y, Li H, Liu X, et al. Three alternative splicing variants of Loquacious play different roles in miRNA- and siRNA-mediated RNAi pathways in *Locusta migratoria*[J]. *RNA Biol*, 2023, 20(1):323-333.
- [28] Zhang YN, Cao PP, Zhang XH, et al. Expression of microRNA machinery proteins in different types of chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2012,122(12):2621-2627.
- [29] Chen JC, Xing QL, Yang HW, et al. Construction and analysis of a ceRNA network and patterns of immune infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: based on data mining and experimental verification[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):9735.
- [30] Li K, Liu FF. Analysis of competing endogenous RNA (ceRNA) crosstalk in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022,12(12):1468-1479.
- [31] Zhou X, Zhen X, Liu Y, et al. Identification of key modules, hub genes, and noncoding RNAs in chronic rhinosinusitis with nasal polyps by weighted gene coexpression network analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020:6140728.
- [32] Brar T, Marks L, Lal D. Insights into the epigenetics of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: a systematic review [J]. *Front Allergy*, 2023,4:1165271.
- [33] Park JH, Shin JM, Yang HW, et al. DNMTs are involved in TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transitions in airway epithelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(6):3003.
- [34] Liu T, Sun Y, Bai W. The Role of epigenetics in the chronic sinusitis with nasal polyp[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020,21(1):1.
- [35] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015,136(6):1431-1440.
- [36] Paparo L, Nocerino R, Bruno C, et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study [J]. *Sci Rep*,2019,9(1):2828.

(收稿日期:2023-09-21;网络首发:2024-09-09)

本文引用格式:石明佳,古庆家. miRNA在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用及其研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(5):37-41. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423314

Cite this article as:SHI Mingjia, GU Qingjia. Research progress on the role of miRNA in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(5):37-41. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423314

(上接第36页)

- [10] Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*,2012,18(20):5773-5779.
- [11] Chau NG, Hurwitz S, Mitchell CM, et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer*,2016,122(23):3632-3640.
- [12] Giridhar P, Mallick S, Kashyap L, et al. Patterns of care and impact of prognostic factors in the outcome of NUT midline carcinoma: a systematic review and individual patient data analysis of 119 cases [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2018,275(3):815-821.
- [13] French CA. Small-molecule targeting of BET proteins in cancer [J]. *Adv Cancer Res*,2016,131:21-58.
- [14] French CA, Cheng ML, Hanna GJ, et al. Report of the first international symposium on NUT carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022,28(12):2493-2505.

(收稿日期:2023-07-29)

本文引用格式:余灿,王靖淞,谢卓良,等. 儿童鼻腔鞍状核蛋白癌1例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(5):35-36,41. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423243