

微小 RNA-378-5p 通过 MGMT 抑制胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性机制研究*

蔡嘉怡^{1,2,3} 陈思羽³ 蔡女略³ 李文德³

(1. 浙江中医药大学第一附属医院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江中医药大学临床药学与药事管理学教研室, 浙江 杭州 310006; 3. 广东省实验动物监测所, 广东 广州 510663)

【摘要】 目的 探讨微小 RNA-378-5p (miR-378-5p) 对替莫唑胺(TMZ)化疗敏感性的作用。方法 CCK-8 检测 miR-378-5p 对 TMZ 诱导胶质瘤细胞生长的影响; 流式细胞术检测 miR-378-5p 对 TMZ 诱导胶质瘤细胞凋亡的影响; RT-PCR 检测胶质瘤细胞中 B 淋巴细胞瘤 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bax) 和 O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶 (MGMT) 的转录水平。WB 检测 MGMT 的蛋白表达情况。结果 miR-378-5p 显著抑制 TMZ 诱导胶质瘤细胞生长抑制; 流式细胞术结果显示过表达 miR-378-5p 后, 明显抑制 TMZ 诱导的细胞凋亡, 且上调 Bcl-2/Bax 的比率。RT-PCR 和 WB 结果显示 miR-378-5p 增加 MGMT 的转录水平和蛋白水平的表达。结论 miR-378-5p 可能通过增加 MGMT 表达抑制 TMZ 诱导的凋亡, 降低胶质瘤细胞对化疗药物的敏感性。

【关键词】 微小 RNA-378-5p; O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶; 胶质瘤; 替莫唑胺; 耐药

【中图分类号】 R739.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 11. 003

Mechanism of microRNA-378-5p in inhibiting the sensitivity of glioma cells to temozolomide by modulating MGMT

CAI Jiayi^{1,2,3}, CHEN Siyu³, CAI Nyulue³, LI Wende³

(1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China;
2. Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Management Teaching and Research Office, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China;
3. Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510663, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of microRNA-378-5p (miR-378-5p) on the sensitivity of TMZ chemotherapy. **Methods** The effect of miR-378-5p on the growth inhibition of glioma cells induced by TMZ were detected by CCK-8. TMZ induced apoptosis were analyzed by flow cytometry. RT-PCR was used to detect the mRNA levels of Bcl-2, Bax, and MGMT in glioma cells. The protein expression of MGMT were measured by WB. **Results** Overexpression miR-378-5p significantly inhibited the growth inhibition and apoptosis of glioma cells induced by TMZ. Then, miR-378-5p significantly upregulated the Bcl-2/Bax ratio. RT-PCR and WB results showed that miR-378-5p increased the mRNA and protein expression of MGMT. **Conclusion** miR-378-5p may inhibit TMZ induced apoptosis and reduce the sensitivity of TMZ chemotherapy by increasing MGMT expression.

【Key words】 microRNA-378-5p; MGMT; Glioma; Temozolomide; Drug resistance

神经胶质细胞瘤简称胶质瘤, 是发生于神经外胚层的肿瘤, 具有高度侵袭性, 增殖能力强, 是最具破坏性和致命性的肿瘤之一, 中位生存时间约为 14.6 个月, 5 年生存率仅 6.8%^[1]。替莫唑胺(Temozolomide,

TMZ)作为胶质瘤标准的一线化疗药物, 在患者术后需定期服用, 以延长患者生存期并防止胶质瘤再生^[2]。TMZ 通过烷基化鸟嘌呤的 O6 位点(O6-methylguanine, O6MeG)来破坏 DNA 复制, 发挥抗肿瘤作

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31772549); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515011298); 广州市科技计划项目(202002030046); 浙江中医药大学 2022 年附属医院科研专项(2022FSYYZQ01)

通信作者: 李文德, E-mail: gdmcli@qq.com

引用本文: 蔡嘉怡, 陈思羽, 蔡女略, 等. 微小 RNA-378-5p 通过 MGMT 抑制胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性机制研究[J]. 西部医学, 2025, 37(11): 1577-1581. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 11. 003

用。然而,由于 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6 methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 机制存在, TMZ 对超过 50% 的患者没有疗效^[3]。TMZ 的耐药性已成为胶质瘤治疗的主要挑战,因此,了解耐药机制对于降低或消除化疗耐药十分重要。微小 RNA(microRNA, miRNA)通过转录后调控在各种生理和病理过程中发挥关键作用,如增殖分化、迁移侵袭、耐药和细胞程序性死亡等,这些研究表明 miRNA 可以作为恶性肿瘤患者治疗的靶点或者诊断的标记分子物^[4-6]。miRNA 与胶质瘤逃避凋亡、促进增殖和耐药关系密切^[7]。miR-378-5p 已证实参与胶质瘤的发生。miR-378-5p 通过下调靶基因 *SuFu*, 从而促进肿瘤细胞的存活^[8]。miR-378-5p 通过促进肿瘤血管生成增加肿瘤的血氧供应从而显著提高放疗敏感性^[9]。但是 miR-378-5p 对胶质瘤耐药作用尚不清楚,且鲜有报道。本研究主要探讨 miR-378-5p 对 TMZ 化疗敏感性的作用及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株稳定高表达 miR-378-5p 的胶质瘤细胞株(U87 MG-miR-378-5p)及其对照细胞株(U87 MG-GFP)由多伦多大学 Sunnybrook Health Science Center 的 Burton Yang 教授惠赠。

1.2 主要试剂 TMZ 购买于美国 Selleck 公司。胎牛血清(FBS)、DMEM 培养基及 0.25% 胰酶(含酚红与 0.02% EDTA)均购买于美国 Gibco 公司。6 孔板、细胞培养瓶购买于美国 Corning 公司。血管生成载玻片购买于德国 IBIDI 公司。CCK-8 试剂盒、凋亡试剂盒、超敏 ECL 化学发光试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒购买于碧云天生物科技有限公司。RNAiso、逆转录试剂盒和 TB Green Premix Ex Taq™II 试剂盒购买于日本 Takara 公司。MGMT 和 β-actin 抗体购买于美国 Cell Signaling Technology 公司。

1.3 主要仪器 CO₂ 恒温培养箱(Thermo, 型号: BB150-2TCS); 实时荧光定量 PCR 仪(Thermo, 型号: Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR); 全自动酶标仪(Thermo, 型号: Mltiskan FC); 流式细胞仪(Beckman, 型号: CytoFLEX); 凝胶成像系统(上海天能科技有限公司, 型号: GIS-1600)。

1.4 实验方法

1.4.1 细胞培养 U87MG-miR-378-5p 和 U87MG-GFP 细胞用含有 G418(440 μg/mL)的 DMEM 完全培养基在 37 °C、5%CO₂ 饱和度的恒温细胞培养箱中进行常规培养。细胞融合率达到 80%后,加入胰酶进行消化传代。

1.4.2 CCK-8 实验 取对数生长的胶质瘤细胞,以

4×10³ 个/孔接种于 6 孔板培养过夜,弃上清,每孔加入 100 μL 含 100 μM 的 TMZ 的完全培养基敷育 48 h,然后每孔加入 10 μL 的 CCK-8 溶液,放入培养箱继续培养 1 h,用酶标仪检测各孔于 450 nm 波长处光密度(OD)值。

1.4.3 凋亡实验 取对数生长的胶质瘤细胞,以 2×10⁵ 个/孔接种于 6 孔板培养过夜,弃上清,每孔加入 2 mL 含 100 μM 的 TMZ 的完全培养基敷育 48 h。按照凋亡试剂盒操作说明,胰酶消化并收集细胞,预冷的 PBS 洗涤 2 次,然后分别加入 AV 和 PI 染料,避光敷育 30 min,过滤膜,上流式细胞仪检测。

1.4.4 RT-PCR 实验 RNAiso 提取 TMZ 处理 48 h 的胶质瘤细胞总 RNA,然后用逆转录试剂盒将其反转录成 cDNA。以 cDNA 为模版, TB Green Premix Ex Taq™II 试剂盒扩增,实时荧光定量 PCR 仪检测相关基因的表达量,内参为 GAPDH。qRT-PCR 反应体系共 10 μL,采用公式 2^{-ΔΔCt}, ΔCt = Ct(目的基因) - Ct(内参基因), ΔΔCt = Ct(实验组) - Ct(对照组), 计算 miR-378-5p 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列
Table 1 RT-PCR primer sequences

引物名称	引物序列(5' to 3')
<i>Bcl-2</i>	R: AGATTGATGGGATCGTTGCCT F: ACTTCCTCTGTGATGTTGTATT
<i>Bax</i>	R: GAGAATTCATGGACGGGTCCGGGGAG F: GTCTCGAGCCTACGCCATCTTCTTC
<i>MGMT</i>	R: CTGCCCTACTTATGGATGGG F: CTGGATTGTAGCAGATCATGC
<i>GAPDH</i>	R: GATTCACCCATGGCAAATTC F: CTGGAAGATGGTATGGGATT

1.4.5 WB 实验 冰上裂解 TMZ 处理 48 h 的胶质瘤细胞,收集总蛋白,用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定总蛋白含量,加入相应体积的上样缓冲液后 100 °C 水浴变性。上样量为 20 μg, SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白质并转移到 PVDF 膜上,用 5% 脱脂奶粉封闭,4 °C 敷育一抗过夜。次日室温敷育二抗 1 h,然后用超敏 ECL 化学发光试剂盒与蛋白条带反应,凝胶成像系统检测结果。

1.4.6 统计学分析 采用 Graphpad Prism 6.0 统计软件进行数据分析,实验结果数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。One-way ANOVA 用于分析两个组别以上的差异程度, Student's t-test 用于分析两个组别的差异程度。P<0.05 为差异具有统计学意义。除了特别说明外,实验中包含的各个实验条件至少重复 3 次。

2 结果

2.1 miR-378-5p 减弱 TMZ 诱导的胶质瘤细胞生长

抑制 为了研究 miR-378-5p 对 TMZ 化疗敏感性的关系,本研究采用稳定高表达 miR-378-5p 的细胞株 U87 MG-miR-378-5p 及其对照细胞 U87 MG-GFP 作为研究对象。CCK-8 结果显示, TMZ 对 U87 MG-GFP 细胞和 U87 MG-miR-378-5p 均具有明显的抑制作用($P < 0.05$),但是 TMZ 对 U87 MG-miR-378-5p 的抑制作用明显要低于 U87 MG-GFP($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 miR-378-5p 对 TMZ 诱导胶质瘤细胞抑制的影响 $[\bar{x} \pm s, (\times 10^{-2})]$
Table 2 Effects of miR-378-5p on the growth inhibition of glioma cells induced by TMZ

组别	抑制率
U87 MG-GFP 组	100.09 ± 0.709
U87 MG-GFP+TMZ 组	46.00 ± 2.302 ^①
U87 MG-miR-378-5p 组	142.09 ± 3.041 ^①
U87 MG-miR-378-5p+TMZ 组	122.00 ± 2.451 ^{②③}
F	977.7
P	< 0.05

注:与 U87 MG-GFP 组比较,① $P < 0.05$;与 U87 MG-miR-378-5p 组比较,② $P < 0.05$;与 U87 MG-GFP+TMZ 组比较,③ $P < 0.01$ 。

2.2 miR-378-5p 下调 TMZ 诱导的细胞凋亡 流式结果显示, TMZ 可以显著诱导胶质瘤细胞凋亡,但是

与诱导 U87 MG-GFP 组 (16.53 ± 2.940)% 相比, TMZ 诱导 U87 MG-miR-378-5p 细胞 (9.55 ± 0.636)% 的凋亡率显著下降(图 1)。通过 RT-PCR 检测 TMZ 处理后各组细胞的凋亡基因的表达情况,结果显示 TMZ 处理后, U87 MG-GFP 和 U87 MG-miR-378-5p 中 Bcl-2 的 mRNA 表达均显著降低(图 2A), Bax 的 mRNA 表达均显著增加(图 2B)。凋亡过程的启动直接决定了细胞的命运,在细胞凋亡的两个进化保守的信号转导途径中, Bcl-2 家族成员的构成比例是凋亡调控的关键因素,尤其是 Bcl-2/Bax 比率是启动细胞凋亡的“分子开关”, Bcl-2/Bax 比率越小,细胞越容易发生凋亡。表 3 结果显示, U87 MG-GFP 细胞的 Bcl-2/Bax 比率是 (99.74 ± 1.975)%。而 U87 MG-miR-378-5p 细胞的 Bcl-2/Bax 比率则是 (199.84 ± 15.064)%。在给予 TMZ 处理后, U87 MG-GFP 组的 Bcl-2/Bax 比率显著下降到 (25.64 ± 2.030)%。但是 U87 MG-miR-378-5p 组的 Bcl-2/Bax 比率仍高达 (169.59 ± 16.958)%。这些结果提示 miR-378-5p 减弱 TMZ 诱导的胶质瘤细胞凋亡。

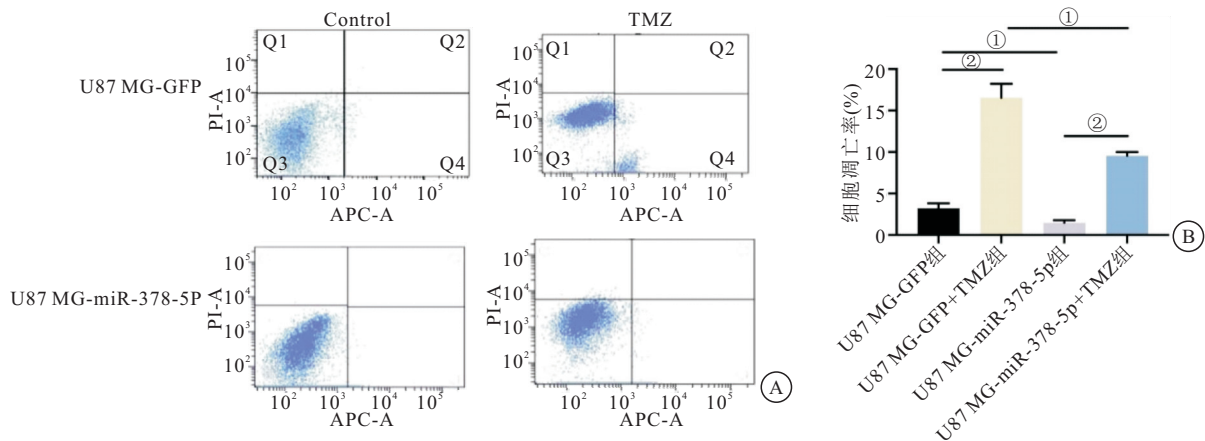


图 1 miR-378-5p 抑制 TMZ 诱导的凋亡

Figure 1 miR-378-5p suppressed TMZ induced-apoptosis

注: A. Annexin V-PI 检测各组细胞的凋亡情况; B. 统计结果。两组比较, ① $P < 0.05$; ② $P < 0.01$ 。

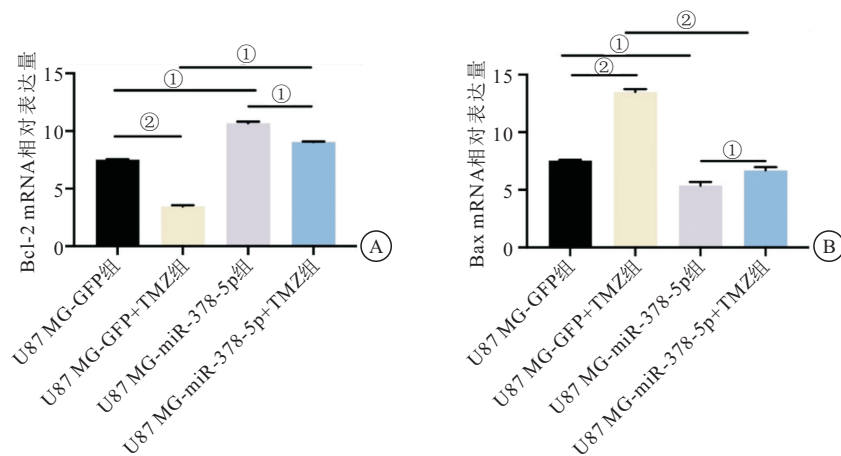


图 2 TMZ 处理胶质瘤细胞后 Bcl-2 和 Bax mRNA 的表达情况

Figure 2 The expression of Bcl-2 and Bax in glioma cells treatment with TMZ

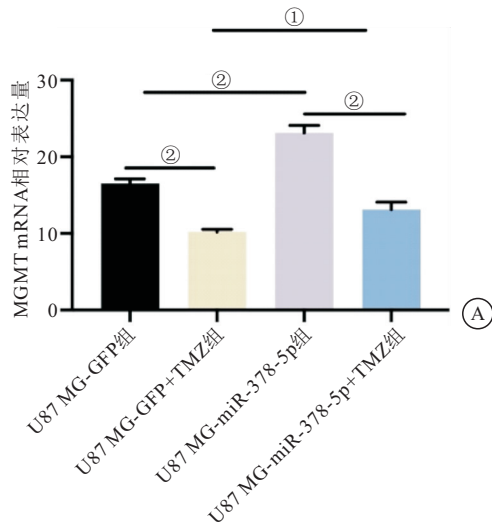
注: A. 各组细胞 Bcl-2 mRNA 的表达情况; B. 各组细胞 Bax mRNA 的表达情况。两组比较, ① $P < 0.05$; ② $P < 0.01$ 。

表 3 miR-378-5p 上调了胶质瘤细胞的 Bcl2/Bax 比率 [$(\bar{x} \pm s)$, ($\times 10^{-2}$)]

Table 3 miR-378-5p unregulated the Bcl2/Bax ratio in glioma cells

组别	Bcl-2/Bax 比率
U87 MG-GFP 组	99.74 ± 1.975
U87 MG-GFP+TMZ 组	25.64 ± 2.030 ^①
U87 MG-miR-378-5p 组	199.84 ± 15.064 ^①
U87 MG-miR-378-5p+TMZ 组	169.59 ± 16.958 ^{②③}
F	138.5
P	<0.05

注:与 U87 MG-GFP 组比较,① $P < 0.01$;与 U87 MG-miR-378-5p 组比较,② $P < 0.05$;与 U87 MG-GFP+TMZ 组比较,③ $P < 0.01$ 。



2.3 miR-378-5p 可能通过增加 MGMT 的表达发挥抗凋亡作用 RT-PCR 检测结果显示,miR-378-5p 可以增加胶质瘤细胞 MGMT 的 mRNA 的表达水平(图 3A),WB 的结果与 RT-PCR 的结果相一致(图 3B)。TMZ 处理后 U87 MG-miR-378-5p 组和 U87 MG-GFP 组 MGMT mRNA 水平和蛋白水平的表达均显著下调。然而,U87 MG-miR-378-5p 组的下调趋势明显比 U87 MG-GFP 组弱。

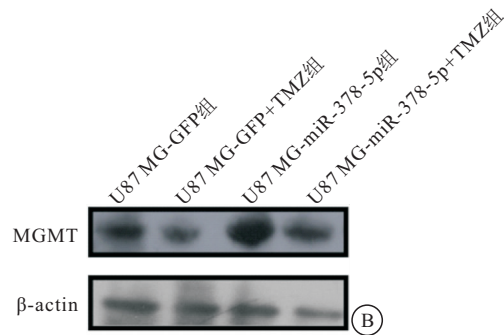


图 3 miR-378-5p 增加了胶质瘤细胞 MGMT 的表达

Figure 3 miR-378-5p increased MGMT expression in glioma cells

注:A. 各组细胞 MGMT mRNA 的表达情况;B. 各组细胞 MGMT 蛋白的表达情况。两组比较,① $P < 0.05$;② $P < 0.01$ 。

3 讨论

胶质瘤是一种侵袭性神经系统肿瘤而且容易对化疗药物产生耐药^[10]。研究发现,胶质瘤在本质上属于多基因病变,尤其与 miRNA 的表达、失控紧密相关^[11]。随着对 miRNA 研究的不断深入,越来越多的研究表明,miRNA 在 TMZ 耐药中发挥重要作用^[7]。miRNA 通过调节药物代谢、药物吸收、DNA 修复、凋亡和细胞周期来调节耐药性。lncRNA OIP5-AS1 负调控 miRNA-129-5p,继而下调 IGF2BP2 抑制胶质母细胞瘤细胞对 TMZ 的耐药性^[12]。缺氧胶质瘤干性样细胞分泌含有 miR-30b-3p 的细胞外囊泡增加胶质母细胞瘤对 TMZ 的耐药性^[13]。大蒜素促进 miR-486-3p 过表达通过靶向 MGMT 增强胶质母细胞瘤中 TMZ 的敏感性^[14]。miR-370 抑制 MGMT 增加原发性中枢神经系统淋巴瘤对 TMZ 反应敏感性^[15]。

研究报道 miR-378-5p 在多种癌症中表达紊乱且发挥促癌作用^[16-18]。miR-378-5p 通过增强慢性髓系白血病 K562 细胞的干细胞特性促进细胞增殖并抑制凋亡^[19]。miR-378-5p 通过下调靶基因 *SuFu*,从而促进肿瘤细胞的存活^[8]。过表达 miR-378-5p 显著增加 A549 细胞增殖、迁移并抑制细胞凋亡^[20]。本研究发

现过表达 miR-378-5p 明显抑制了 TMZ 诱导的细胞凋亡。

TMZ 仍然是治疗胶质瘤的一线用药,临床上,胶质母细胞瘤患者的标准术后治疗是 TMZ 和放疗的联合使用^[21]。然而,这种联合方案仅使中位生存期略有改善,从 12.1 个月提高到 14.6 个月,仅约 14% 接受 TMZ 的新诊断患者受益^[22]。这主要是由于患者本身或获得性 TMZ 耐药引起的,这不仅会导致肿瘤复发,也是胶质母细胞瘤患者得不到良好疗效的主要原因。

MGMT 是一种众所周知的耐药因子,通过去除 O6-MetG 来削弱 TMZ 的治疗效果^[23]。在胶质母细胞瘤中,MGMT 的高表达与 TMZ 耐药性密切相关^[24]。Cyanidin-3-O-glucoside 通过上调 miR-214-5p 从而抑制 β -catenin/MGMT 通路提高化疗敏感性^[25]。本研究发过表达 miR-378-5p 可显著增加 MGMT 转录水平和蛋白水平的表达。这提示 miR-378-5p 抑制 TMZ 诱导的细胞凋亡的作用机制可能是与增加 MGMT 的表达有关。

4 结论

miR-378-5p 减弱 TMZ 的化疗敏感性,其发挥作用的机制可能是 miR-378-5p 增加胶质瘤细胞 MGMT

的表达,进而下调 TMZ 诱导胶质瘤细胞的凋亡。

【参考文献】

- [1] TYKOCKI T, ELTAYEB M. Ten-year survival in glioblastoma. A systematic review[J]. J Clin Neurosci, 2018, 54: 7-13.
- [2] JIANG T, NAM D H, RAM Z, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 60-72.
- [3] ROMINIYI O, COLLIS S J. DDRugging glioblastoma: understanding and targeting the DNA damage response to improve future therapies[J]. Mol Oncol, 2022, 16(1): 11-41.
- [4] SHAHCHERAGHI S H, ASL E R, LOTFI M, *et al.* Non-coding RNAs as key regulators of the Notch signaling pathway in glioblastoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic targets [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2024, 23 (10): 1203-1216.
- [5] JING M R, LIANG X Y, ZHANG Y X, *et al.* Role of hydrogen sulfide-microRNA crosstalk in health and disease[J]. Nitric Oxide, 2024, 152: 19-30.
- [6] GUNGORMEZ C, AKTAS H G, DILSIZ N, *et al.* Novel miRNAs as potential biomarkers in stage II colon cancer: microarray analysis[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(4): 4175-4183.
- [7] SATI I S E E, PARHAR I. microRNAs regulate cell cycle and cell death pathways in glioblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (24): 13550.
- [8] LEE D Y, DENG Z Q, WANG C H, *et al.* microRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(51): 20350-20355.
- [9] LI W D, LIU Y J, YANG W N, *et al.* microRNA-378 enhances radiation response in ectopic and orthotopic implantation models of glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2018, 136 (1): 63-71.
- [10] SCHAFF L R, MELLINGHOFF I K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review [J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587.
- [11] YADAV B, YADAV P, YADAV S, *et al.* Role of long non-coding RNAs in the regulation of alternative splicing in glioblastoma[J]. Drug Discov Today, 2024, 29(10): 104140.
- [12] WANG X, LI X D, ZHOU Y, *et al.* Long non-coding RNA OIP5-AS1 inhibition upregulates microRNA-129-5p to repress resistance to temozolomide in glioblastoma cells *via* downregulating IGF₂BP₂[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38(6): 963-977.
- [13] YIN J X, GE X, SHI Z M, *et al.* Extracellular vesicles derived from hypoxic glioma stem-like cells confer temozolomide resistance on glioblastoma by delivering miR-30b-3p[J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1763-1779.
- [14] WU H G, LI X, ZHANG T H, *et al.* Overexpression miR-486-3p promoted by allicin enhances temozolomide sensitivity in glioblastoma *via* targeting MGMT[J]. Neuromolecular Med, 2020, 22(3): 359-369.
- [15] LI X W, XU X Y, CHEN K, *et al.* miR-370 sensitizes TMZ response dependent of MGMT status in primary central nervous system lymphoma[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(2): 707-714.
- [16] LI Y, JIANG J J, LIU W, *et al.* microRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(46): E10849-E10858.
- [17] SUN M Y, MA X N, TU C, *et al.* microRNA-378 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of melanoma by inhibiting FOXN3 expression through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(10): 1113-1124.
- [18] WENG W H, LEUNG W H, PANG Y J, *et al.* EPA significantly improves anti-EGFR targeted therapy by regulating miR-378 expression in colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16 (5): 6188-6194.
- [19] MA J C, WU D H, YI J, *et al.* miR-378 promoted cell proliferation and inhibited apoptosis by enhanced stem cell properties in chronic myeloid leukemia K562 cells[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108623.
- [20] QIAN G Q, LIAO Q, LI G X, *et al.* miR-378 associated with proliferation, migration and apoptosis properties in A549 cells and targeted NPNT in COPD[J]. PeerJ, 2022, 10: e14062.
- [21] STUPP R, BRADA M, VAN DEN BENT M J, *et al.* High-grade glioma: esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl 3): iii93-iii101.
- [22] LAN T, QUAN W, YU D H, *et al.* High expression of LncRNA HOTAIR is a risk factor for temozolomide resistance in glioblastoma *via* activation of the miR-214/ β -catenin/MGMT pathway[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26224.
- [23] ROOS W P, BATISTA L Z, NAUMANN S C, *et al.* Apoptosis in malignant glioma cells triggered by the temozolomide-induced DNA lesion O⁶-methylguanine[J]. Oncogene, 2007, 26 (2): 186-197.
- [24] HEGI M E, DISERENS A C, GORLIA T, *et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 997-1003.
- [25] ZHOU Y, CHEN L, DING D P, *et al.* Cyanidin-3-O-glucoside inhibits the β -catenin/MGMT pathway by upregulating miR-214-5p to reverse chemotherapy resistance in glioma cells[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7773.

(收稿日期:2024-10-10;修回日期:2025-09-29;编辑:刘灵敏)