

·综述·

非编码RNA在垂体神经内分泌肿瘤中的研究进展

徐辉, 李楠, 梁海乾, 贾睿超

作者单位  
武警特色医学中心  
神经外科  
天津 300162  
基金项目  
国家自然科学基金  
项目(No. 81871086)  
收稿日期  
2022-12-06  
通讯作者  
贾睿超  
jiarc\_wjty@126.com

**摘要** 垂体神经内分泌肿瘤是常见的颅内肿瘤,可产生过多的激素诱发全身疾病,或因肿瘤占位效应而引起头痛、眩晕或视力障碍。通过检测垂体神经内分泌肿瘤相关生物标志物有助于该病的早期发现、早期治疗,同时评估肿瘤的侵袭性对患者预后及治疗分析均具有重要临床意义。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一种新兴的生物标志物,与垂体肿瘤的发生具有相关性,具有致癌或抑制肿瘤的特性,可在血清、血浆等生物液体中检测到,且具有创伤小、敏感性及特异性高等特点,有望成为垂体神经内分泌肿瘤的治疗及预后评估靶点。因此本文就ncRNA在垂体神经内分泌肿瘤中的研究进展进行综述。

**关键词** 垂体神经内分泌肿瘤;非编码RNA;微小RNA;长链非编码RNA;环状RNA

**中图分类号** R741;R741.02;R651.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221070

**本文引用格式:**徐辉, 李楠, 梁海乾, 贾睿超. 非编码RNA在垂体神经内分泌肿瘤中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(6): 356-359.

**Research Progress of Non-coding RNA in Pituitary Neuroendocrine Tumors** XU Hui, LI Nan, LI-ANG Hai-qian, JIA Rui-chao. Department of Neurosurgery, Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

**Abstract** Pituitary neuroendocrine tumor is a common intracranial tumor, which can produce excessive hormones to induce systemic disease, or cause headache, dizziness or visual impairment due to tumor mass effect. Diagnostic and prognostic biomarkers are conducive to early detection and surgical resection in early patients. Meanwhile, evaluation of tumor aggressiveness has important clinical significance for patient prognosis and treatment analysis. Non-coding RNA (ncRNA) is an emerging biomarker, which is associated with the occurrence of pituitary tumors and has carcinogenic or tumor suppressive properties. NcRNA can be detected in serum, plasma and other biological fluids, and has the characteristics of low trauma, high sensitivity and specificity. It is expected to provide a new therapeutic target and prognostic evaluation for pituitary neuroendocrine tumors. Therefore, this paper reviews the research progress of ncRNA in pituitary neuroendocrine tumors.

**Keywords** pituitary neuroendocrine tumor; non-coding RNA; microRNA; long non-coding RNA; circular-RNA

0 引言

垂体神经内分泌肿瘤是发生在垂体前叶的肿瘤,其患病率约为1/1000,根据肿瘤分泌激素的能力,可分为功能性和非功能性两类<sup>[1]</sup>。垂体神经内分泌肿瘤可产生过多的激素诱发全身疾病,或因肿瘤占位效应而引起头痛、眩晕或视力障碍。一些垂体神经内分泌肿瘤虽可使用靶向生长抑素和多巴胺受体的药物缓解症状,但约50%的患者对药物会产生一定的耐药性<sup>[2]</sup>。生物标志物有助于该病的早期发现和治疗,同时评估肿瘤的侵袭性对患者预后及治疗分析均具有重要临床意义。

高通量RNA测序技术发现约90%的人类基因组可转录非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA),ncRNA在转录、剪接、翻译、基因表达、细胞周期、胚胎发生、发育等生物学过程具有重要作用<sup>[3]</sup>,异常的ncRNA与肿瘤有相关性,具有致癌或抑制肿瘤的特性,不同肿瘤表达的ncRNA具有一定的组织特异性,其中长链ncRNA(long ncRNA, lncRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、环状RNA(circularRNA, circRNA)是参与垂体肿瘤发病机制的3种重要的

ncRNA<sup>[4]</sup>。本文就ncRNA在垂体神经内分泌肿瘤中的研究进行综述。

1 miRNA

miRNA的作用主要是优化基因表达水平,30%~50%的蛋白编码基因受miRNA调控,一个miRNA可能靶向多个基因表达,每个基因的表达又可被多个miRNA调控。许多miRNA存在于体液(包括血清和血浆)中,可通过旁分泌或内分泌的方式影响不同细胞的功能,在细胞与细胞之间的通信中发挥作用<sup>[5]</sup>。

与正常垂体组织相比,大多数miRNA在垂体神经内分泌肿瘤样本中呈现低表达。Vicchio等<sup>[6]</sup>评估了20种参与细胞增殖、凋亡或其他与垂体肿瘤生物学相关的miRNA,除miRNA-711在正常和肿瘤垂体组织中均未表达外,有17个在非功能性肿瘤中显著低表达,而15个在功能性肿瘤中显著下调,只有miR-107与miR-378在垂体神经内分泌肿瘤中表达上调。亚组分析显示,无功能性肿瘤中的miR-149-3p、miR-130a-3p和miR-370-3p表达显著

低于功能性肿瘤;相关分析显示,miR-26b-5p与Ki-67、miR-30a-5p与海绵窦侵犯、miR-508-5p与临床侵袭性均呈负相关性,表明这些下调的miRNA可能具有肿瘤抑制作用,并影响多种靶基因表达和下游致癌信号通路,可能还是垂体神经内分泌肿瘤侵袭性的预测因子。

此外,miR-378、miR-146b-5p、miR-34a、miR-216a-5p及miR-652-3p在垂体神经内分泌肿瘤中的表达也降低。其中miR-378可通过抑制环指蛋白31的表达而显著抑制垂体神经内分泌肿瘤细胞的增殖和迁移。miR-146b-5p在侵袭性垂体神经内分泌肿瘤组织中表达下调,且其低表达还与患者较差的无病生存率、总生存率、较大的肿瘤大小、较差的Knosp分级和较差的Hardy分级显著相关;而miR-146b-5p过表达可通过IRAK4和TRAF6蛋白表达,负调控NF- $\kappa$ B磷酸化,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移,促进凋亡,并减弱化疗耐药性<sup>[7]</sup>。miR-34a、miR-216a-5p及miR-652-3p在生长激素细胞瘤中下降,但其下调后可分别通过靶向SRY-box7、JAK2和PRRX1促进肿瘤进展<sup>[8,9]</sup>。垂体神经内分泌肿瘤组织中miR-543的表达则是上调,其过表达后可抑制其靶基因Smad7表达,并通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制肿瘤细胞增殖、迁移和降低侵袭能力,促进细胞凋亡,表明miR-543通过负调控Smad7发挥抑制肿瘤作用<sup>[10]</sup>。

Lyu等<sup>[11]</sup>检测1395种人类miRNA,结果显示与健康者相比,无功能垂体神经内分泌肿瘤患者中有18个显著上调和36个显著下调的miRNAs。差异表达miRNA的靶基因主要富集于轴突发生和癌症进展。进一步研究显示外泌体hsa-miR-486-5p、hsa-miR-151a-5p、hsa-miR-652-3p、R+1和hsa-miR-1180-3p是诊断和筛选无功能垂体神经内分泌肿瘤患者的候选生物标志物。在33个月的前瞻性随访后,发现外泌体hsa-miR-486-5p可通过表观遗传调控MAPK信号通路调控肿瘤进展,因此该miRNA可能是无功能垂体神经内分泌肿瘤患者进展或复发的有效预测生物标志物,并有望成为患者预后的重要预测因子。miR-134在无功能性垂体神经内分泌肿瘤患者中表达降低,但在正常垂体和其他类型垂体肿瘤中正常表达。miR-134可通过抑制肿瘤细胞活力、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)的表达以及细胞周期由G1期向S期转变而显著抑制无功能性垂体神经内分泌肿瘤细胞增殖,且miR-134表达水平与肿瘤侵袭性呈负相关,而SDF-1 $\alpha$ 过表达则可减弱miR-134对肿瘤细胞增殖和侵袭能力的抑制作用,表明SDF-1 $\alpha$ /miR-134/VEGFA轴的调控是无功能性垂体神经内分泌肿瘤发病机制中的重要通路,可能成为其治疗的潜在靶点<sup>[12]</sup>。

在功能性垂体神经内分泌肿瘤的研究中,Belaya等<sup>[13]</sup>探讨了库欣病与异位ACTH综合征患者血浆中miRNA的表达差异,结果显示,库欣病患者血浆中的miR-16-5p、miR-145-5p和miR-7g-5p的表达显著高于异位ACTH综合征患者,有望用于对两类患者的鉴别诊断。泌乳素瘤也是垂体最常见的分泌型肿瘤,但由于部分患者对溴隐亭等多巴胺激动剂具有较高的耐药性,其药物治疗效果也有限,最近的研究发现多个miRNA参与调控耐药性,与溴隐亭敏感患者相比,溴隐亭耐药患者的

miR-145-5p水平降低,TPT1表达水平高。而TPT1也被确定为miR-145-5p的直接靶点,miR-145-5p过表达可通过增强TPT1的表达增加催乳素瘤细胞对溴隐亭的敏感性。因此,miR-145-5p可能是催乳素瘤耐药的关键调节因子<sup>[14]</sup>。

在术后评估方面,Németh等<sup>[15]</sup>收集45例垂体神经内分泌肿瘤患者的血浆及149例细胞外囊泡标本(术前、术后早、晚期),结果显示,与FSH/LH+腺瘤的术前血浆样本相比,miR-143-3p在术后后期(非早期)的血浆样本中显著下调,并可作为手术成功的标志物,且血浆miR-143-3p的敏感性和特异性分别高达81.8%和72.3%,但其在评估肿瘤复发中的应用仍有待进一步研究。有研究则在垂体神经内分泌肿瘤患者手术前后分别进行岩下窦和外周静脉血取样,并检测血浆中miRNA的含量,结果显示术前促肾上腺皮质激素细胞瘤患者左下岩血浆样本中miR-7-5p和miR-375-3p显著增加,而术后患者左下岩血浆样本中miR-7-5p降低,但外周血样本中miR-7-5p上调,表明miRNA作为诊断标志物可能仍需进一步研究<sup>[16]</sup>。

## 2 lncRNA

lncRNA能够以稳定的形式存在于细胞外,包括血清、血浆和其他体液中。lncRNA主要参与细胞内的RNA稳态维持,可以在多个水平上以多种方式影响基因的表达,包括对DNA、RNA和蛋白质的作用,即lncRNA可以作为表观遗传修饰因子,在染色质水平(表观遗传水平)调控组蛋白的修饰,可招募或与组蛋白修饰酶相互作用来激活或抑制基因转录,还可调节基因的组蛋白修饰,从而调节基因转录<sup>[17]</sup>。此外,lncRNA还可以调控DNA甲基化,且可通过充当miRNA海绵参与转录后调控,从而调节miRNA靶基因的表达。lncRNA芯片分析显示垂体神经内分泌肿瘤中共有8872个lncRNA,而非侵袭性垂体腺瘤患者对比,侵袭性垂体腺瘤共有246个lncRNA存在差异表达(81个lncRNA显著上调,165个lncRNA显著下调)<sup>[18]</sup>。参与垂体肿瘤发病机制的lncRNA主要是作为miRNA的海绵,如CLRN1-AS1/miR-217、XIST/miR-424-5p、H19/miR-93a、LINC00473/miR-502-3p、SNHG7/miR-449a、MEG8/miR-454-3p、MEG3/miR-23b-3p、MEG3/miR-376B-3P、SNHG6/miR-944、PCAT6/miR-139-3p、lncRNA-m433s1/miR-433、TUG1/miR-187-3p、SNHG1/miR-302、SNHG1/miR-372、SNHG1/miR-373、SNHG1/miR-520是参与该过程的lncRNA/miRNA对<sup>[19]</sup>。

lncRNA SNHG7在垂体神经内分泌肿瘤中的表达上调,与患者较差的生存结果有关,且lncRNA SNHG7可通过海绵吸收负调控miR-449a。lncRNA SNHG7沉默可降低肿瘤细胞活力、促进细胞凋亡,并抑制肿瘤迁移和侵袭,同时抑制miR-449a可恢复受lncRNA SNHG7沉默后对肿瘤细胞活力、凋亡、迁移和侵袭性的影响,表明lncRNA SNHG7/miR-449a轴的致癌作用,而lncRNA SNHG7表达降低可抑制肿瘤的进展<sup>[20]</sup>。lncRNA XIST是垂体肿瘤中另一个表达上调的lncRNA,其表达上调与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)上调、miR-424-5p下调相关,lncRNA XIST在功能上充当

miR-424-5p的海绵,可增加bFGF水平,而沉默lncRNA XIST可抑制垂体神经内分泌肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞周期阻滞和凋亡,即可通过上调miR-424-5p、下调bFGF表达,抑制垂体神经内分泌肿瘤的发展,有望成为治疗新靶点<sup>[21]</sup>。

相反,lncRNA H19表达在垂体神经内分泌肿瘤中下调,且与肿瘤进展呈负相关,H19过表达可通过阻断mTORC1介导的4E-BP1磷酸化(但不改变S6K1的活性),而抑制垂体肿瘤细胞在体外的增殖和体内的肿瘤生长。此外,H19也可与4E-BP1相互作用,竞争性抑制4E-BP1与Raptor的结合,且H19对垂体肿瘤的抑制作用强于卡麦角林,表明lncRNA H19-mTOR-4E-BP1轴在垂体肿瘤生长调节中抑制作用,可能是潜在治疗靶点<sup>[22]</sup>。此外,多巴胺激动剂卡麦角林可促进lncRNA H19的表达,且二者对泌乳素瘤的治疗具有协同作用,而泌乳素瘤患者经药物治疗后的预后与H19水平的变化显著相关。lncRNA H19主要通过抑制miR-93a的表达促进垂体肿瘤细胞ATG7的表达,表明lncRNA H19-miR-93-ATG7轴可能是泌乳素瘤的潜在治疗靶点,而lncRNA H19可作为预测预后的生物标志物<sup>[23]</sup>。

此外,lncRNA可能为垂体神经内分泌肿瘤治疗提供一条新的途径。如lncRNA GAS5可通过结合miR-27a-5p作为内源性海绵,增加其靶基因CYLD的表达,从而抑制垂体神经内分泌肿瘤细胞增殖和肿瘤生长<sup>[24]</sup>;lncRNA BBOX1-AS1则可通过海绵化miR-361-3p上调E2F1的表达,促进垂体神经内分泌肿瘤细胞的侵袭和增殖,增加垂体神经内分泌肿瘤的恶性程度,这可能为垂体神经内分泌肿瘤治疗提供一条新的途径<sup>[25]</sup>。lncRNA MEG3在垂体肿瘤组织和细胞中虽是低表达,但lncRNA MEG3过表达可通过负调控miR-23b-3p的表达水平而进一步负调控FOXO4的表达水平,从而抑制垂体肿瘤细胞的上皮间质转化过程,最终抑制垂体肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,加速细胞凋亡,表明lncRNA MEG3通过参与细胞增殖、凋亡和上皮间质转化过程抑制垂体肿瘤的发展<sup>[26]</sup>。Wang等<sup>[27]</sup>研究显示lncRNA CLRN1-AS1在泌乳素瘤中是低表达,而该lncRNA在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路失活中发挥作用,lncRNA CLRN1-AS1主要位于细胞质中,可作为竞争性内源性RNA,通过海绵化miR-217促进dickkopf WNT信号通路抑制剂1的表达,抑制细胞增殖、促进凋亡、抑制自噬等作用。因此,lncRNA可能成为垂体肿瘤治疗的新靶点。

3 circRNA

circRNA是一类具有共价闭合环状结构的非编码RNA物种。在细胞质中,circRNA可以被包裹并分泌于外泌体中。与其他RNA相似,circRNA在不同细胞和组织中的表达模式多样,可在低增殖率的细胞中积累,如神经元。circRNA可能在垂体肿瘤的发展中也发挥着重要作用。研究显示,circRNA还可通过外泌体从细胞内运输到细胞外液<sup>[28]</sup>。在细胞外囊泡(外泌体和微囊泡)中分泌circRNA被认为是不同细胞类型的共同特征。与miRNA相比,外泌体中的circRNA水平与细胞内circRNA水平呈中度相关。此外,由于circRNA的环状封闭结构,circRNA可以稳定地存在于外周血、唾液、尿液、胃液、精浆

等体液中,且可在细胞-细胞通信发挥作用。因此,疾病相关的circRNA也是很有前途的诊断标志物<sup>[29]</sup>。

Hu等<sup>[30]</sup>分析无功能性垂体神经内分泌肿瘤患者检测的circRNA表达谱,发现91个显著上调和61个显著下调的circRNA,其中下调的hsa\_circRNA\_102597表达与肿瘤直径和Knosp分级显著相关,且hsa\_circRNA\_102597单独或联合Ki-67指数均能准确区分浸润性与非浸润性无功能性垂体神经内分泌肿瘤,并预测肿瘤进展或复发。另外有14个异常表达的circRNA可通过7个潜在的miRNA靶点参与垂体神经内分泌肿瘤的侵袭。表明circRNAs参与垂体肿瘤的侵袭,并可能被作为无功能垂体神经内分泌肿瘤患者的诊断和预后生物标志物。机制研究显示,无功能性垂体神经内分泌肿瘤患者中调控异常的circRNA的亲本基因在一些细胞粘附信号通路中富集,如Focal adhesion、Hippo、adhesion junction、PI3K-Akt信号通路。CircVPS13C在无功能性垂体神经内分泌肿瘤中表达显著上调,circVPS13C沉默可增加IFITM1的表达,随后激活MAPK和凋亡相关信号通路的下游基因,从而抑制垂体肿瘤细胞增殖;而FITM1过表达则可一定程度上逆转circVPS13C的生物学作用。临床上,circVPS13C在高危无功能性垂体神经内分泌肿瘤中的表达显著增高,而经蝶窦切除后(术后7 d)患者血清中circVPS13C表达显著下调。结果表明,circVPS13C可通过一种新的机制与内质网膜上的核糖体结合蛋白RRBP1竞争性相互作用,从而降低IFITM1 mRNA的稳定性,在无功能性垂体神经内分泌肿瘤的增殖和发展中发挥关键的调节因子作用<sup>[31]</sup>。circRNA-miRNA网络分析表明失调的circRNA可能起到miRNA海绵的作用<sup>[32]</sup>,如circOMA1(hsa\_circRNA\_0002316)通过充当肿瘤抑制因子miR-145-5p的海绵,调控TPT1信号通路,进一步上调Mcl-1和Bcl-xL、下调Bax,促进无功能垂体神经内分泌肿瘤进展,表明circOMA1可能是预防无功能垂体神经内分泌肿瘤发生的治疗靶点<sup>[33]</sup>。

Du等<sup>[34]</sup>分析了circRNA在生长激素细胞瘤中的表达,结果显示,与正常对照相比,生长激素细胞瘤中有1938个circRNA表达上调,1601个circRNA表达下调。进一步对表达上调最高的10中circRNA分析显示,该circRNA在生长激素细胞瘤中特异性过表达,主要富集于mTOR和Wnt信号通路,且与肿瘤的侵袭性和血清生长激素水平相关。其中hsa\_circ\_0001368沉默可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和生长激素的分泌,且hsa\_circ\_0001368的水平与垂体特异性转录因子Pit-1呈正相关。另外两种circRNA(hsa\_circ\_0000066和hsa\_circ\_0069707)则与患者无进展生存具有显著相关性,且对肿瘤复发的预测准确性较高<sup>[35]</sup>。

4 小结

垂体虽然已有激素作为生物标志物,但对于垂体神经内分泌肿瘤,目前的诊断和随访主要依靠影像学,因此仍需要其他生物标志物,特别是对于无功能神经内分泌肿瘤。垂体神经内分泌肿瘤相关的循环ncRNA可在血清、血浆等生物液体中检测到,且创伤小、敏感性及特异性均较高。因此,ncRNA有望对垂

体神经内分泌肿瘤提供一种新的治疗靶点及预后评估,并将有利于垂体神经内分泌肿瘤的早期诊断、早期治疗和治疗个体化。

但对于ncRNA分析,仍需对患者的静脉穿刺、样品类型、储存、核酸提取、定量等诸多分析前操作和分析参数设置,进一步优化并统一标准,尤其在分析前需注意避免细胞污染和细胞裂解。此外,由于个体内和个体间的存在差异,对于ncRNA的检测需建立一个基线或参考范围,并考虑其他生理因素(包括年龄、性别、禁食状态、种族、饮食、昼夜节律、激素周期等)和病理生理因素(并发其他疾病,如糖尿病、高血压等其他肿瘤),以进一步提高其特异性。

# 参考文献

- [1] Asa S L, Mete O. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(9): 1634-1650.
- [2] 顾俊怡, 薛光仁, 李海波, 等. 神经导航显微镜下经鼻蝶垂体瘤切除术的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(3): 131-134, 158.
- [3] Asa S L, Mete O. Single-cell transcriptome and genome analysis: A much-needed tool for pituitary neuroendocrine tumor studies[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(11): 1803-1804.
- [4] Mouchtouris N, Smit R D, Piper K, et al. A review of multiomics platforms in pituitary adenoma pathogenesis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 77.
- [5] Abbas A, Shah A N, Tanveer M, et al. MiRNA fine tuning for crop improvement: using advance computational models and biotechnological tools[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 5437-5450.
- [6] Vicchio TM, Aliquo F, Ruggeri RM, et al. MicroRNAs expression in pituitary tumors: differences related to functional status, pathological features, and clinical behavior[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(7): 947-958.
- [7] Lou X, Cai Y, Zheng H, et al. MicroRNA-146b-5p/EPHA7 axis regulates cell invasion, metastasis, proliferation, and temozolomide-induced chemoresistance via regulation of IRAK4/TRAF6/NF- $\kappa$  B signaling pathway in aggressive pituitary adenoma[J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(1): 21-33.
- [8] Yang Z, Zhang T, Wang Q, et al. Overexpression of microRNA-34a attenuates proliferation and induces apoptosis in pituitary adenoma cells via SOX7[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2018, 10(7): 40-47.
- [9] Lee YJ, Kang CW, Oh JH, et al. Downregulation of miR-216a-5p and miR-652-3p is associated with growth and invasion by targeting JAK2 and PRRX1 in GH-producing pituitary tumours[J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 68(1): 51-62.
- [10] Shen DW, Li YL, Hou YJ, et al. MicroRNA-543 promotes cell invasion and impedes apoptosis in pituitary adenoma via activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by negative regulation of Smad7[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(6): 1035-1044.
- [11] Lyu L, Li H, Chen C, et al. Exosomal mirna profiling is a potential screening route for non-functional pituitary adenoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1): 771354.
- [12] Wang X, Fang Y, Zhou Y, et al. SDF-1  $\alpha$ /MicroRNA-134 axis regulates nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumor growth via targeting VEGFA[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11(12): 566761.
- [13] Belaya Z, Khandava P, Nonn L, et al. Circulating plasma microRNA to differentiate cushing's disease from ectopic ACTH syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11(6): 331.
- [14] Jian M, Du Q, Zhu D, et al. Tumor suppressor miR-145-5p sensitizes prolactinoma to bromocriptine by downregulating TPT1[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(6): 639-652.
- [15] Németh K, Darvasi O, Likó I, et al. Comprehensive analysis of circulating microRNAs in plasma of patients with pituitary adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 9(5): 4151-4168.
- [16] Niedra H, Peculis R, Konrade I, et al. Case report: micro-RNAs in plasma from bilateral inferior petrosal sinus sampling and peripheral blood from corticotroph pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(4): 748152.
- [17] Wang J, Zhao J, Hu P, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in central nervous system disorders: new insights in pathogenesis, diagnosis, and therapeutic potential[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(6): 949095.
- [18] Peng C, Wang S. LncRNA-mRNA expression patterns in invasive pituitary adenomas: a microarray analysis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(6): 1380485.
- [19] Mao D, Jie Y, Lv Y. LncRNA SNHG6 induces epithelial-mesenchymal transition of pituitary adenoma via suppressing MiR-944[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(4): 246-255.
- [20] Yue X, Dong C, Ye Z, et al. LncRNA SNHG7 sponges miR-449a to promote pituitary adenomas progression[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(1): 123-132.
- [21] Zhou K, Li S, Du G, et al. LncRNA XIST depletion prevents cancer progression in invasive pituitary neuroendocrine tumor by inhibiting bFGF via upregulation of microRNA-424-5p[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12(9): 7095-7109.
- [22] Wu ZR, Yan L, Liu YT, et al. Inhibition of mTORC1 by lncRNA H19 via disrupting 4E-BP1/Raptor interaction in pituitary tumours[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4624.
- [23] Wu Z, Zheng Y, Xie W, et al. The long noncoding RNA-H19/miRNA-93a/ATG7 axis regulates the sensitivity of pituitary adenomas to dopamine agonists[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518(12): 111033.
- [24] Wang H, Wu B, Wang H, et al. LncRNA growth arrest specific transcript 5 inhibits the growth of pituitary neuroendocrine tumors via miR-27a-5p/cyldromatosis axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10274-10286.
- [25] Wu H, Zhou S, Zheng Y, et al. LncRNA BBOX1-AS1 promotes pituitary adenoma progression via sponging miR-361-3p/E2F1 axis[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(7): 652-662.
- [26] Wang X, Li X, Wang Z. LncRNA MEG3 inhibits pituitary tumor development by participating in cell proliferation, apoptosis and EMT processes[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 40.
- [27] Wang C, Tan C, Wen Y, et al. FOXP1-induced lncRNA CLRN1-AS1 acts as a tumor suppressor in pituitary prolactinoma by repressing the autophagy via inactivating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 499.
- [28] Bahreini F, Jabbari P, Gossing W, et al. The role of noncoding RNAs in pituitary adenoma[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(17): 1421-1437.
- [29] Zhao X, Zhong Y, Wang X, et al. Advances in circular RNA and its applications[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(6): 975-985.
- [30] Hu Y, Zhang N, Zhang S, et al. Differential circular RNA expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas: A microarray analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26): e16148.
- [31] Zhang W, Chen S, Du Q, et al. CircVPS13C promotes pituitary adenoma growth by decreasing the stability of IFITM1 mRNA via interacting with RRP1[J]. *Oncogene*, 2022, 41(11): 1550-1562.
- [32] Wang J, Wang D, Wan D, et al. Circular RNA in invasive and recurrent clinical nonfunctioning pituitary adenomas: expression profiles and bioinformatic analysis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 117(9): 371-386.
- [33] Du Q, Hu B, Feng Y, et al. CircOMA1-mediated miR-145-5p suppresses tumor growth of nonfunctioning pituitary adenomas by targeting TPT1[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2419-2434.
- [34] Du Q, Zhang W, Feng Q, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals that hsa\_circ\_0001368 is involved in growth hormone-secreting pituitary adenoma development[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 161(8): 65-77.
- [35] Guo J, Wang Z, Miao Y, et al. A two-circRNA signature predicts tumour recurrence in clinical non-functioning pituitary adenoma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 113-124.

(本文编辑:唐颖馨)