

DOI: 10.13376/j.cbls/2014172

文章编号: 1004-0374(2014)11-1215-07

MicroRNA介导中药活性成分抗肿瘤机制的研究进展

贵志芳, 任 军, 许 健*

(浙江中医药大学医学技术学院, 杭州 310053)

摘 要: MicroRNA (miRNA) 作为一类新发现的非编码 RNA, 其异常表达在肿瘤的病理过程中扮演着重要角色, 起着类似癌基因和抑癌基因的双重作用。目前中药活性成分抗肿瘤已成为关注的热点, 但其影响 miRNA 的报道却较少。就近几年有关中药活性成分、miRNA 及肿瘤间关系的研究进行了综述, 为今后中药活性成分抗肿瘤的机制研究提供新思路。

关键词: miRNA; 肿瘤; 中药活性成分

中图分类号: Q522; R2-031; R273 **文献标志码:** A

Progression in anti-tumor effects of active ingredients of traditional Chinese medicine mediated by microRNA

GUI Zhi-Fang, REN Jun, XU Jian*

(Medical Technology College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: As a new type of non-coding RNA, microRNA plays an important dual role in the progression of tumor, by functioning as a tumor suppress gene or an oncogene. Currently, the active ingredients of traditional Chinese medicine already have become the popular topic of anti-tumor research, but its influence on microRNA was less-reported. This article summarized recent researches about the relationship among miRNA, tumor and active ingredients of the traditional Chinese medicine, discussed the anti-tumor mechanisms of the active ingredients of traditional Chinese medicine mediated by microRNA, which can provide a new way for the further research of the anti-tumor mechanisms of the active ingredients of traditional Chinese medicine.

Key words: miRNA; tumor; active ingredients of traditional Chinese medicine

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类内生性的非编码单链小 RNA, 长度为 17~25 个核苷酸 (nt)。随着 miRNA 研究的深入, 发现它具有广泛的生物学活性, 在发育调节、免疫调节、造血, 以及细胞分化、发展、增殖、凋亡及细胞周期等生理过程中扮演着重要角色。人类细胞中存在数百种 miRNAs, 一个基因可以调控数个 miRNAs, 同时, 一个 miRNA 也可以调控数个基因。据科学家推测, miRNAs 调控着人类 50% 以上的基因, 在基因调控中发挥着无可替代的重要作用^[1]。因此, 当 miRNAs 失调时便会引起人类多种疾病的发生, 如神经系统疾病、心血管疾病、风湿性疾病及肿瘤等。目前, 在这些疾病中肿瘤方面的研究最多, miRNA 在肿瘤中起着类似癌基因和抑癌基因的双重作用, 调控着肿瘤

的发生发展。

1 miRNA与肿瘤

肿瘤是目前严重危害人类健康的三大疾病之一, 是一种由多基因参与、多因素影响的多步骤生物学过程, 主要通过一些癌基因的激活与抑癌基因的失活引起细胞失控性无限增殖和恶性侵袭。随着人们对 miRNA 的深入了解, 发现其与肿瘤的发生

收稿日期: 2014-05-13; 修回日期: 2014-07-03

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY14H160037, LY12H16007); 浙江省科技厅钱江人才项目(2013R-10072)

*通信作者: E-mail: xujian832002@163.com; Tel: 0571-86633001; Fax: 0571-86613600

发展密切相关,发挥着类似于癌基因与抑癌基因的作用,通过调节靶基因参与的信号通路调控着肿瘤的形成。

1.1 miRNA通过调节细胞凋亡信号通路发挥调控肿瘤的作用

细胞凋亡是一种受基因调控的细胞程序性死亡,是一种正常的细胞死亡方式,但在肿瘤中普遍存在着细胞凋亡不足的现象。细胞凋亡不足的发生与细胞内抑凋亡基因的激活和促凋亡基因的失活密不可分。

细胞凋亡主要包括两条细胞信号转导途径:死亡受体途径(外源性凋亡通路)和线粒体依赖性途径(内源性凋亡通路)。死亡受体途径主要通过各种刺激因素刺激死亡受体而激活。当肿瘤坏死因子(TNF)超家族的死亡受体,如Fas、TNFR和DR3-5与配体,又如TNF- α 、FasL、TWEAK与TRAIL等结合时,诱导Caspase-8激活,继而导致效应性Caspase-3活化,引起一系列Caspase级联反应。线粒体依赖性途径是由各种细胞内信号引起前凋亡蛋白Bax活化,线粒体跨膜电位消失,促进线粒体内细胞色素C的释放,导致Procaspase-9激活,继而引起一系列Caspase级联反应,最终导致细胞凋亡。

目前研究已证实miRNA通过调控细胞凋亡的两条信号通路相关的基因和蛋白,进而调控肿瘤细胞的凋亡。Galluzzi等^[2]研究发现,Pre-miR-181a和Pre-miR-630可以调节线粒体/线粒体后凋亡途径即内源性凋亡通路,包括Bax寡聚化、线粒体跨膜电位消失以及成熟的Caspase-9和Caspase-3蛋白水解。Xiong等^[3]通过研究证明,在肝细胞癌中miR-29直接靶向凋亡分子Bcl-2和Mcl-1,促进线粒体跨膜电位消失,细胞色素C释放到胞质,从而发挥促凋亡的作用。Yamada等^[4]在对人类T细胞白血病Jurkat细胞的研究时发现,miR-128a的异位表达可直靶向有死亡结构域(FADD)的Fas相关蛋白,从而调控Jurkat细胞对Fas介导的细胞凋亡的抵抗性。Schickel等^[5]发现,miR-200c可以下调凋亡抑制蛋白FAP-1来下调细胞对CD95/Fas介导的死亡受体的敏感性,从而抑制细胞的凋亡。以上研究都说明了miRNA可以通过调节细胞凋亡相关通路、基因和蛋白等的表达,调控着肿瘤细胞的凋亡过程。

1.2 miRNA通过调节PI3K/AKT信号通路发挥调控肿瘤的作用

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinases,

PI3K)/蛋白丝氨酸苏氨酸激酶(protein-serine-threonine kinase, AKT)信号通路是一种经典的细胞内信号转导通路。PI3K激活后产生第二信使PI-3,4,5-三磷酸(PIP3)与细胞内有PH结构域(pleckstrin homology domain)的信号蛋白AKT和磷酸肌醇依赖激酶-1(phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1)结合,激活AKT,从而激活或抑制下游的相关靶蛋白Bcl-2家族成员Bad、Caspase-9、GSK-3 β 、NF- κ B、P21和P27等,进而调节细胞的各种生理功能。

随着人们对miRNA的深入研究,发现miRNA可以通过调节PI3K/Akt信号通路调节肿瘤的发生发展和增殖凋亡,对放化疗抵抗性也有一定的作用。Fang等^[6]的研究证明,在肝癌中miR-7扮演着抑癌基因的角色,通过靶向PIK3CD、mTOR和p70S6K,作用于PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制肿瘤发生并逆转肝癌转移。Yang等^[7]对人类非小细胞肺癌的研究发现,miR-503通过靶向致癌基因PI3K、p85和IKK- β 抑制非小细胞肺癌,发挥着抑癌基因的角色。此外,胶质瘤中的miR-451^[8]、套细胞淋巴瘤中的miR-17~92^[9]等都是通过作用于PI3K/Akt信号通路抑制肿瘤发生发展的。在放化疗抵抗性方面,Zhao等^[10]研究发现,miR-221在人类骨肉瘤中可以直接靶向PTEN进而激活Akt通路,诱导细胞生存及对顺铂的抵抗性。Lee等^[11]研究发现,miRNA-7在胶质瘤U251细胞中可以激活EGFR-PI3K-Akt信号通路,逆转放疗抵抗性,miR-7的过表达会降低EGFR和Akt的表达及对放射线的敏感性。由此可见,miRNAs可以通过调节PI3K/Akt信号通路发挥调控肿瘤的作用。

1.3 miRNA通过调节Wnt信号通路发挥调控肿瘤的作用

Wnt信号通路是一种调控机体胚胎发育及器官生长的重要信号通路,在细胞增殖分化、自我更新、细胞极性及凋亡等生理过程中发挥着重要的作用,是细胞发育所必需。目前Wnt通路主要通过3条途径转导:(1)经典Wnt信号途径,即Wnt/ β -连环蛋白信号通路(Wnt/ β -catenin pathway);(2)Wnt/平面细胞极性通路(planar cell polarity pathway),即Wnt/PCP通路;(3)Wnt/ Ca^{2+} 途径。其中研究最为深入的是经典的Wnt/ β -catenin信号通路,此通路由Wnt蛋白、卷曲蛋白(Frizzled)、低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP5/6)、散乱蛋白(disheveled, Dsh)、轴蛋白(axin)、糖原合成酶激酶3(glycogensynthasekinase-3,

GSK-3)、结肠腺瘤样息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)、 β -连接蛋白 (β -catenin)、T 细胞转录因子 / 淋巴样增强因子 (T cell transcription factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 等组成。正常情况下, 胞质中的 β -catenin 被 axin/GSK-3/APC 复合体磷酸化, 再经泛素化后被蛋白水解酶复合体降解, 最终导致信号转导通路关闭; 当有 Wnt 信号时, Wnt 蛋白与相应跨膜受体 Frizzled 结合, 在 LRP5/6 的协同作用下激活胞质 Dsh 蛋白, 抑制了 axin/GSK-3/APC 复合体对 β -catenin 的磷酸化, 导致 β -catenin 在胞质中堆积, 然后转运到细胞核中, 与转录因子 TCF/LEF 结合, 进而调节细胞核内靶基因 (cyclinD1、c-myc、Cox-2 等) 的转录表达^[12]。由于 cyclinD1、c-myc、Cox-2 等基因与人类多种恶性肿瘤的发生有关, 经证实该通路的异常持续性激活会导致肿瘤的发生。

Wnt/ β -catenin 信号通路受多种基因的调控, 其中包括扮演癌基因和抑癌基因角色的 miRNA。有些 miRNA 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移^[13]。Saydam 等^[14]研究发现, miR-200a 在脑膜瘤中直接靶向 β -catenin mRNA, 抑制 β -catenin 的转录并阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路, 进而抑制肿瘤的生长。Xu 等^[15]发现在肝细胞癌中 miR-122 低表达, 通过上调 miR-122 的表达后会抑制 Wnt1、 β -catenin 和 TCF-4 蛋白的表达, 进而影响 Wnt/ β -catenin-TCF 信号通路, 抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。Kawakita 等^[16]对口腔舌鳞状细胞癌 (OTSCC) 的研究发现, miR-21 过表达并通过靶向 DKK2 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 实现促进口腔舌鳞状细胞癌侵袭的作用。在乳腺癌中, miR-374a^[17]、miR-301a^[18] 直接靶向并抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的负调控基因 WIF1、PTEN 和 WNT5A, 从而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进乳腺癌侵袭转移。随着研究的深入, 发现越来越多的 miRNA 可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移。

1.4 miRNA通过调节其他信号通路发挥调控肿瘤的作用

除上述信号通路外, miRNA 还可通过其他信号通路调控肿瘤的各个发展阶段, 如 NF- κ B 信号通路、Hedgehog 信号通路、Notch 信号通路、VEGF 信号通路和 MAPK 信号通路等等。Keklikoglou 等^[19]研究证明, miR-520/373 家族通过直接靶向 RELA 基因来抑制 NF- κ B 信号通路, 并且可以直接抑制

TGFBR2 实现对 TGF- β 信号的抑制作用, 进而抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的侵袭和转移。Xia 等^[20]研究发现, 在胃癌中 miR-362 通过下调肿瘤抑制基因 CYLD 激活 NF- κ B 信号通路, 促进细胞增殖和抗凋亡。在宫颈癌中, miR-506 直接靶向 Hedgehog 信号通路的转录因子 GLI3, 诱导细胞周期阻滞于 G1/S 期, 促进细胞凋亡并增强化学敏感性, 从而发挥抑癌基因的作用^[21]。在骨肉瘤中, 通过转染 miR-199b-5p 抑制剂, 发现 Notch 信号通路的组成部分发生改变, 证明 miR-199b-5p 在调控 Notch 信号通路扮演着重要的角色, 进而在调控肿瘤的转移中发挥重要作用^[22]。在非小细胞肺癌 A549 细胞株中, miR-200c 通过直接靶向 VEGFR2 基因调控 VEGF-VEGFR2 通路, 进而调控癌细胞的放射敏感性^[23]。在食管鳞状细胞癌中, miR-21 通过激活 ERK1/2/MAPK 信号通路来促进 Eca109 细胞株增殖、侵袭并抑制凋亡^[24]。

由此可见, miRNA 与信号通路有着紧密的联系, 并可通过调控各种细胞信号通路来调控肿瘤的发生发展、侵袭转移、细胞凋亡及化疗、放疗敏感性等不同病理过程。肿瘤细胞中异常表达的 miRNA 很可能就是破坏了相应的信号通路, 才导致肿瘤的形成, 因此, 通过上调或下调表达异常的 miRNA, 有望成肿瘤治疗的新方法。

2 中药活性成分调控miRNA抗肿瘤

目前肿瘤治疗主要通过手术、放疗和化疗等综合措施, 但放疗和化疗对人体产生毒副作用很大, 如产生消化道反应、损害肝肾脏等组织、降低患者的免疫力和增加患者死亡率等, 从而大大降低了患者的生活质量, 因此, 人们迫切希望能够找到一种更安全有效的药物以克服目前肿瘤治疗的不足。中药及其活性成分具有毒副作用小、取材方便、价格低廉、提高化疗敏感性、增强患者免疫力、延长患者生存期等特点, 因此, 大大弥补了现在肿瘤治疗的不足, 已成为重要的抗肿瘤药物, 无论是辅助放化疗用药还是单独用药都充分发挥了其“扶正祛邪”的用药理念, 但其抗肿瘤的作用机制尚不明确。近些年研究发现 miRNA 与中药活性成分抗肿瘤密切相关, 因此, 从 miRNA 水平研究中药活性成分抗肿瘤的作用机制具有重要意义。

2.1 姜黄素(curcumin)

姜黄素是从姜科植物如姜黄的根茎中提取所得, 是一种脂溶性酚类色素, 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$,

相对分子质量为 368.37, 具有降血脂、抗炎、抗凝、抗诱变、抗氧化、抗动脉粥样硬化以及抗肿瘤的功效。姜黄素能通过调控 miRNA 对肿瘤实现调控作用。在胰腺癌中, Sun 等^[25]采用 miRNA 微阵列芯片技术比较了姜黄素处理前后胰腺癌 BxPC-3 细胞 miRNA 的变化情况, 并通过 qRT-PCR 技术进行验证, 证明姜黄素上调了胰腺癌 BxPC-3 细胞中 miR-22 的表达, 抑制了 miR-22 的靶基因雌激素受体 1 (ESR1) 和转录因子 SP1 的表达, 进而调控胰腺癌的生长和侵袭。在膀胱癌中, Saini 等^[26]研究发现, 姜黄素通过诱导 miR-203 启动子的低甲基化上调 miR-203 的表达, 引起 miR-203 的靶基因 Akt2 和 Src 表达下调, 从而抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡。此外, 姜黄素对人类肺腺癌细胞中的 miR-186^[27]、乳腺癌 MCF-7 细胞中的 miR-15a 和 miR-16^[28]、结肠直肠癌细胞中的 miR-21^[29]、白血病细胞中的 miR-15a 和 miR-16-1 等^[30]都有调节作用, 进而发挥其抗肿瘤的重要作用。

2.2 白藜芦醇(resveratrol)

白藜芦醇是从虎杖、葡萄、花生等多种植物中提取的一种非黄酮类多酚化合物, 分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 具有抗突变、氧化和肿瘤等多种生物学活性, 已成为新一代的绿色抗癌药物。近来研究发现, 白藜芦醇可以调控肿瘤中的相关 miRNA 来发挥其调控肿瘤的作用。徐凌等^[31]研究发现, 白藜芦醇通过下调 miR-151 的表达, 进而抑制肝癌 HepG2 细胞株的增殖并诱导其凋亡。在人类非小细胞肺癌 A549 细胞株中, Bae 等^[32]通过 miRNA 微阵列芯片技术对白藜芦醇处理组与对照组进行比较分析其表达谱的变化, 发现有 71 条 miRNA 发生明显的变化, 还通过 miRNA 靶基因预测软件对变化的 miRNA 进行靶基因预测, 发现这些靶基因与细胞的增殖分化、凋亡及周期调控有关。2013 年, Liu 等^[33]研究发现, 白藜芦醇在胰腺癌中, 通过抑制 miR-21 调控 BCL-2 的表达而诱导凋亡。在胶质瘤中, Li 等^[34]发现, 白藜芦醇可以通过抑制 miR-21 的表达而抑制 NF- κ B 的活性, 进而通过调控 NF- κ B 通路发挥调节肿瘤细胞的作用。由上可见, 白藜芦醇可能通过调控肿瘤相关 miRNA 调控下游靶基因及蛋白, 进而发挥抗肿瘤的功效。

2.3 木犀草素(luteolin)

木犀草素是从全叶青兰、金银花、野菊花、白毛夏枯草、辣椒、石榴和紫苏等植物中提取的一种天然黄酮类化合物, 具有抗肿瘤之功效。Wang 等^[35]

研究发现, 从石榴汁中提取的木犀草素、鞣花酸和石榴酸联合应用处理前列腺癌细胞后发现, miR144、miR-133b、miR-1、miR-122、miR-34c、miR-200c 等 14 条 miRNA 上调; miR-20a、miR-21、miR-9、miR-29b、miR-181b 等 5 条 miRNA 下调, 并对前列腺癌细胞的增殖迁移产生抑制作用。之后研究又发现, 经木犀草素处理的人前列腺癌 PC-3 细胞中 miR-630 和 miR-5703 表达上调, 进而引起 PC-3 细胞生长阻滞^[36]。

2.4 雷公藤甲素(triptolide)

雷公藤甲素又称雷公藤内酯醇, 来自雷公藤的根、叶、花及果实, 是一种环氧二萜内酯化合物, 具有抗氧化、抗类风湿、抗炎和抗癌等功效。Li 等^[37]研究发现, 阿霉素和雷公藤甲素联合应用使 K562/A02 细胞的凋亡指数从 4.3% 上升到 18.5%, 在经雷公藤甲素处理后的 K562/A02 细胞中, miR-21 和 PTEN 蛋白表达明显下调, 可能是雷公藤甲素通过抑制 miR-21 的表达来调节 K562/A02 细胞对阿霉素的敏感性。李曙光^[38]在用雷公藤甲素处理 HepG2 细胞后发现, miRNA 表达谱显著改变, 在前 10 位显著改变的 miRNA 中有 2 条 miRNA 下调, 8 条 miRNA 上调; 进一步研究证实, 雷公藤甲素通过对肝癌细胞内 c-Myc/miRNA 簇/靶基因的调节来发挥其对肝癌的抑制作用。

2.5 冬凌草甲素(oridonin)

冬凌草又名冰凌草、延命草等, 为唇形科香茶菜属碎米桠种草本植物, 有清热解毒、消炎止痛、健胃活血以及抗肿瘤之功效, 素有“人间仙草”之美称^[39]。冬凌草甲素是从冬凌草中提取的最有效抗癌成分之一, 是一种二萜类化合物, 分子式为 $C_{20}H_{28}O_6$ 。冬凌草甲素对多种肿瘤细胞有明显的抑制或杀伤作用, 且影响多条信号通路。Kang 等^[40]研究表明, 冬凌草甲素能通过表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制途径诱导细胞凋亡; 汪茗等^[41]研究证明, 冬凌草甲素能够通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖并诱导细胞凋亡。余越美等^[42]研究显示, 冬凌草甲素在乳腺癌 Bcap37 细胞中通过死亡受体途径和线粒体途径激活 Caspase-3, 上调 GADD34 和 Fas, 下调 Survivin 的表达进而引起细胞凋亡。冬凌草甲素作用于胰腺癌 BxPC-3 细胞后, 可使细胞形态发生改变, 在一定程度上下调 CDK4 基因的表达, 上调 p16 基因的表达, 可能通过调节 CyclinD/Rb/p16 信号通路来抑制胰腺癌的生长周期^[43]。这些研究证明冬凌草甲

素可以通过多条信号通路发挥抗肿瘤的作用。但目前有关冬凌草甲素通过调控 miRNA 抗肿瘤的报道很少, Weng 等^[44]研究发现, 在白血病细胞中, 冬凌草甲素可以通过抑制 miR-17 和 miR-20a 的表达抑制 BIM-S 进而促进细胞凋亡, 逆转化疗抗性。此外, 本实验室通过 miRNA 微阵列芯片技术分析发现, 冬凌草甲素处理的胰腺癌 BxPC-3 细胞与未经处理的对照组相比有 105 条 miRNA 发生显著变化, 其中 49 条显著下调 (hsa-miR-27b-5p、hsa-miR-205-3p 和 hsa-miR-4262 等), 56 条显著上调 (hsa-miR-513a-5p、hsa-miR-3661 和 hsa-miR-4470 等)(待发表资料)。可见, 冬凌草甲素可通过调控相关 miRNA 来发挥其抗胰腺癌的作用, 今后本实验室将在此基础上进一步研究冬凌草甲素如何通过调控相关 miRNA 发挥抗胰腺癌的作用以及通过调控 miRNA 影响何种信号通路来抑制胰腺癌, 为冬凌草甲素应用于肿瘤治疗提供新的理论依据和方向, 同时也为胰腺癌的治疗提供新方法。

2.6 其他抗肿瘤中药活性成分

人参皂苷是从人参属药材中提取的一种固醇类化合物, 具有较高的抗肿瘤活性。Wu 等^[45]用 miRNA 芯片技术分析人参皂苷对胶质瘤 miRNA 表达谱的影响, 发现经人参皂苷处理后有 14 条 miRNA 表达上调和 12 条 miRNA 表达下调, 其中上调的 miR-128 已经荧光定量 PCR 验证, 并通过转染 miR-128 抑制剂证明, 人参皂苷通过作用于 miR-128 抑制胶质瘤细胞增殖。延胡索总碱是从中药延胡索中提取而来, 对肝癌 HepG2 细胞株有明显的增殖抑制作用, 用延胡索总碱处理的细胞经 miRNA 芯片检测发现有 15 种 miRNA 发生变化, 与对照组相比变化最明显的是 let-7a 表达上调和 miR-221、miR-222 表达下调, 这有可能是延胡索总碱抑制肝癌细胞增殖的一种重要作用机制^[46]。大豆异黄酮 (isoflavone) 是从豆科植物中提取的一种黄酮类化合物, 与雌激素结构相似, 具有抗癌之功效。在胰腺癌细胞中, 大豆异黄酮通过上调 miR-146a 的表达降低表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和白细胞介素 1 受体相关激酶 (inter-leukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1) 的表达水平, 进而抑制胰腺癌细胞的侵袭转移^[47]; 用大豆异黄酮处理前列腺癌细胞后 miR-29a 和 miR-1256 的表达上调, 引起人 E3 泛素蛋白连接酶 (tripartite motif containing 68, TRIM68) 和 PGK-1 的表达受抑制, 最终抑制前列腺癌细胞的生长和侵袭^[48]。

在肿瘤中, 异常表达的 miRNA 扮演着癌基因和抑癌基因的重要角色, 参与肿瘤的发生发展、增殖分化和侵袭转移等过程。中药及其活性成分可以使表达异常的 miRNA 趋向正常, 即通过上调抑癌基因性 miRNA 的表达, 下调癌基因性 miRNA 的表达, 进而抑制肿瘤细胞增殖分化、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭转移等等。

3 总结和展望

miRNA 是一种非编码小 RNA, 通过调节其下游靶基因 mRNA 的表达而影响蛋白质的表达。miRNA 可以通过调节不同信号通路的关键基因和蛋白质而对肿瘤的发生发展、侵袭转移以及细胞增殖和细胞凋亡等过程发挥着重要作用。中药治疗已成为抗肿瘤治疗的重要组成部分, 并引起了广泛关注, 但其机制不明。目前研究发现中药活性成分可以调控 miRNA 的表达, 使异常表达的 miRNA 趋向正常, 进而影响信号通路而发挥其抗肿瘤的功效, 但中药活性成分疗效局限, 临床应用难以开展, 应加强对中药整体的研究。随着 miRNA 研究水平的不断提高和深入, miRNA 有望成为中药抗肿瘤机制研究的新契机, 将可能成为肿瘤治疗的新靶点, 同时对中药抗肿瘤的机制研究、诠释和发展中医药理论以及促进中医药开发起着重要的推动作用。

[参 考 文 献]

- [1] Wu W, Sun M, Zou GM, et al. MicroRNA and cancer: current status and prospective. *Int J Cancer*, 2007, 120(5): 953-60
- [2] Galluzzi L, Morselli E, Vitale I, et al. miR-181a and miR-630 regulate cisplatin-induced cancer cell death. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 1793-803
- [3] Xiong Y, Fang JH, Yun JP, et al. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, 51(3): 836-45
- [4] Yamada N, Noguchi S, Kumazaki M, et al. Epigenetic regulation of microRNA-128a expression contributes to the apoptosis-resistance of human T-cell leukaemia jurkat cells by modulating expression of fas-associated protein with death domain (FADD). *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(3): 590-602
- [5] Schickel R, Park SM, Murmann AE, et al. miR-200c regulates induction of apoptosis through CD95 by targeting FAP-1. *Mol Cell*, 2010, 38(6): 908-15
- [6] Fang Y, Xue JL, Shen Q, et al. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2012, 55(6): 1852-62
- [7] Yang Y, Liu L, Zhang Y, et al. MiR-503 targets PI3K p85

- and IKK- β and suppresses progression of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2014, 135(7): 1531-42
- [8] Tian Y, Nan Y, Han L, et al. MicroRNA miR-451 downregulates the PI3K/AKT pathway through CAB39 in human glioma. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1105-12
- [9] Rao E, Jiang C, Ji M, et al. The miRNA-17~92 cluster mediates chemoresistance and enhances tumor growth in mantle cell lymphoma via PI3K/AKT pathway activation. *Leukemia*, 2012, 26(5): 1064-72
- [10] Zhao G, Cai C, Yang T, et al. MicroRNA-221 induces cell survival and cisplatin resistance through PI3K/Akt pathway in human osteosarcoma. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53906
- [11] Lee KM, Choi EJ, Kim IA. MicroRNA-7 increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1): 171-6
- [12] Farooqi A, Mukhtar S, Riaz A, et al. Wnt and SHH in prostate cancer: trouble mongers occupy the TRAIL towards apoptosis. *Cell Prolif*, 2011, 44(6): 508-15
- [13] Huang K, Zhang JX, Han L, et al. MicroRNA roles in β -catenin pathway. *Mol Cancer*, 2010, 9: 252
- [14] Saydam O, Shen Y, Würdinger T, et al. Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing E-cadherin and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(21): 5923-40
- [15] Xu J, Zhu X, Wu L, et al. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/ β -catenin pathway. *Liver Int*, 2012, 32(5): 752-60
- [16] Kawakita A, Yanamoto S, Yamada SI, et al. MicroRNA-21 promotes oral cancer invasion via the Wnt/ β -catenin pathway by targeting DKK2. *Pathol Oncol Res*, 2013: 1-9
- [17] Cai J, Guan H, Fang L, et al. MicroRNA-374a activates Wnt/ β -catenin signaling to promote breast cancer metastasis. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 566-79
- [18] Ma F, Zhang J, Zhong L, et al. Upregulated microRNA-301a in breast cancer promotes tumor metastasis by targeting PTEN and activating Wnt/ β -catenin signaling. *Gene*, 2014, 535(2): 191-7
- [19] Keklikoglou I, Koerner C, Schmidt C, et al. MicroRNA-520/373 family functions as a tumor suppressor in estrogen receptor negative breast cancer by targeting NF- κ B and TGF- β signaling pathways. *Oncogene*, 2012, 31(37): 4150-63
- [20] Xia JT, Chen LZ, Jian WH, et al. MicroRNA-362 induces cell proliferation and apoptosis resistance in gastric cancer by activation of NF- κ B signaling. *J Transl Med*, 2014, 12(1): 33
- [21] Wen S, Lin Y, Yu Y, et al. MiR-506 acts as a tumor suppressor by directly targeting the hedgehog pathway transcription factor Gli3 in human cervical cancer. *Oncogene*, 2014, [Epub ahead of print]
- [22] Won KY, Kim YW, Kim HS, et al. MicroRNA-199b-5p is involved in the Notch signaling pathway in osteosarcoma. *Hum Pathol*, 2013, 44(8): 1648-55
- [23] Shi L, Zhang S, Wu H, et al. MiR-200c increases the radiosensitivity of non-small-cell lung cancer cell line A549 by targeting VEGF-VEGFR2 pathway. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78344
- [24] Liu F, Zheng S, Liu T, et al. MicroRNA-21 promotes the proliferation and inhibits apoptosis in Eca109 via activating ERK1/2/MAPK pathway. *Mol Cell Biochem*, 2013, 381(1-2): 115-25
- [25] Sun M, Estrov Z, Ji Y, et al. Curcumin (diferuloylmethane) alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(3): 464-73
- [26] Saini S, Arora S, Majid S, et al. Curcumin modulates microRNA-203-mediated regulation of the Src-Akt axis in bladder cancer. *Cancer Prevent Res*, 2011, 4(10): 1698-709
- [27] Zhang J, Du Y, Wu C, et al. Curcumin promotes apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through miR-186* signaling pathway. *Oncol Rep*, 2010, 24(5): 1217-23
- [28] Yang J, Cao Y, Sun J, et al. Curcumin reduces the expression of Bcl-2 by upregulating miR-15a and miR-16 in MCF-7 cells. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1114-8
- [29] Mudduluru G, George-William J, Muppala S, et al. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. *Biosci Rep*, 2011, 31: 185-97
- [30] Gao S, Yang J, Chen C, et al. Pure curcumin decreases the expression of WT1 by upregulation of miR-15a and miR-16-1 in leukemic cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 27
- [31] 徐凌, 王锋, 徐选福, 等. 白藜芦醇通过下调 microRNA-151 表达抑制肝癌细胞株 HepG2 细胞活性的研究. *上海交通大学学报: 医学版*, 2010, 30(7): 774-8
- [32] Bae S, Lee EM, Cha HJ, et al. Resveratrol alters microRNA expression profiles in A549 human non-small cell lung cancer cells. *Mol Cell*, 2011, 32(3): 243-9
- [33] Liu P, Liang H, Xia Q, et al. Resveratrol induces apoptosis of pancreatic cancers cells by inhibiting miR-21 regulation of BCL-2 expression. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(9): 741-6
- [34] Li H, Jia Z, Li A, et al. Resveratrol repressed viability of U251 cells by miR-21 inhibiting of NF- κ B pathway. *Mol Cell Biochem*, 2013, 382(1-2): 137-43
- [35] Wang L, Ho J, Glackin C, et al. Specific pomegranate juice components as potential inhibitors of prostate cancer metastasis. *Transl Oncol*, 2012, 5(5): 344-55
- [36] Sakurai MA, Ozaki Y, Okuzaki D, et al. Gefitinib and luteolin cause growth arrest of human prostate cancer PC-3 cells via inhibition of cyclin G-associated kinase and induction of miR-630. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100124
- [37] Li H, Hui L, Xu W, et al. Triptolide modulates the sensitivity of K562/A02 cells to adriamycin by regulating miR-21 expression. *Pharm Biol*, 2012, 50(10): 1233-40
- [38] 李曙光. miRNAs在雷公藤甲素抗肝癌效应中的作用及机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013
- [39] 胡颖军, 张进朝. 冬凌草甲素现代药理研究进展. *光明中医*, 2011, 26(003): 618-20
- [40] Kang N, Zhang JH, Qiu F, et al. Inhibition of EGFR

- signaling augments oridonin-induced apoptosis in human laryngeal cancer cells via enhancing oxidative stress coincident with activation of both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Cancer Lett*, 2010, 294(2): 147-58
- [41] 汪茗, 章尧, 谢向荣, 等. 冬凌草甲素通过PI3K/Akt 通路诱导 MDA-MB-231细胞的凋亡. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(002): 161-5
- [42] 余越美, 严巧灵, 章康健, 等. 冬凌草甲素诱导乳腺癌 Bcap37细胞凋亡的探索. *浙江理工大学学报*, 2013, 30(3): 377-82
- [43] 沈雯, 许健, 孙金权, 等. 冬凌草甲素对胰腺癌BxPC-3细胞Cyclin D/Rb/p16信号蛋白的影响研究. *浙江中医药大学学报*, 2013, (5): 595-600
- [44] Weng H, Huang H, Dong B, et al. Inhibition of miR-17 and miR-20a by oridonin triggers apoptosis and reverses chemoresistance by derepressing BIM-S. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4409-19
- [45] Wu N, Wu GC, Hu R, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits glioma cell proliferation by targeting microRNA-128. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(3): 345-53
- [46] 张国铎, 谢丽, 胡文静, 等. 延胡索总碱对人肝癌细胞系 HepG2 抑制作用及其对 microRNA 表达谱的影响. *南京中医药大学学报*, 2009, 25(3): 181-3
- [47] Li Y, VandenBoom TG, Wang Z, et al. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1486-95
- [48] Li Y, Kong D, Ahmad A, et al. Epigenetic deregulation of miR-29a and miR-1256 by isoflavone contributes to the inhibition of prostate cancer cell growth and invasion. *Epigenetics*, 2012, 7(8): 940-9