

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.08.020

综 述

miRNA 抗肝癌机制与癌毒理论的关系研究概况

徐力立^{1,2}, 周红光^{1,2,3*}, 司誉豪¹, 董凡^{1,2}, 陈慧^{1,2}, 李林晚^{1,2}

(1. 南京中医药大学, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023; 2. 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心; 3. 南京中医药大学附属医院)

摘要 微小核糖核酸 (miRNA) 通常在转录后水平调控基因的表达。近年发现 miRNA 与肝癌的发生发展关系密切。周仲瑛创新性地提出中医肿瘤病机的癌毒理论, 认为“癌毒”是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上, 受多种因素诱导而生成的一类特异性致病因子。在癌毒理论指导下研制的消癌解毒方具有显著的抗肿瘤作用, 但其作用机制尚不明确。通过总结 miRNA 与肝癌的相关研究进展, 提出 miRNA 与癌毒理论的相关性, 并指出从 miRNA 调控基因的角度进一步研究癌毒病机理论生物学基础的可行性。

关键词 微小核糖核酸; 肝癌; 癌毒; 消癌解毒方

微小核糖核酸 (miRNA) 是一个长度约为 22 个核苷酸的非编码单链核糖核酸分子, 通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' UTR) 互补配对, 转录后通过降解 mRNA 或者抑制翻译而调控蛋白的表达, 是重要的转录后基因表达调控因子^[1]。miRNA 不仅参与细胞增殖、分化、代谢、凋亡等基本生命活动^[2], 而且与恶性肿瘤的发生发展, 如肝癌的发生发展密切相关, 在肝癌发生发展过程中发挥癌基因和抑癌基因的作用^[3]。肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 尽管近几年在治疗手段方面有了一定的突破, 但其预后仍然较差^[4]。

“癌毒”学说是国医大师周仲瑛认识肿瘤病机的核心理论之一。《中藏经》载“痈疽疮毒之所作也, 皆五脏六腑蓄毒不流则生矣, 非独因荣卫壅塞而发者也。”可见, 古代医家已经认识到癌毒具有胶结难拔、隐匿性、侵袭性等特点。周仲瑛认为, “癌毒”是诱导癌病的一类特异性致病因子, 它既是致病因素, 同时又是病理产物, 具有猛烈性、顽固性、流窜性、隐匿性、损正性等特点, 是肿瘤发生发展的关键^[5]。在脏腑功能失调、气血郁滞的基础之上, 癌毒与体内的痰浊瘀血等病理性产物互为因果、兼夹为病, 构成肿瘤的复合病机即

癌毒病机^[6]。周仲瑛教授基于癌毒学说形成了消癌解毒、扶正祛邪的治则及指导临床恶性肿瘤治疗的有效方药——消癌解毒方^[7], 经临床实践证明, 消癌解毒方具有显著的抗肿瘤免疫效果^[7-8]。我们前期基础研究^[9]证明, 消癌解毒方通过影响趋化因子信号、降低转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 表达水平、抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 生成、降低细胞金属蛋白酶 2 (MMP-2) 活性等, 从抑制肿瘤生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖等多层次、多靶点、多环节发挥抗肿瘤作用, 具有广阔的开发和应用前景。本文旨在探讨癌毒致病与 miRNA 调控基因之间的相关性, 为进一步的实验研究提供理论指导。

1 miRNA 概述

1993 年 Lee 等^[10]在线虫中发现了首个 miRNA—lin-4, 当时被命名为小分子时序 RNA (stRNA)。7 年后 Reinhart 等^[11]在果蝇中发现了第二个 stRNA—let7。随后运用分子克隆和生物信息学的方法从人类、线虫、果蝇和斑马鱼中鉴别出了大量的 stRNA, 同时发现 stRNA 并不具有时间表达特异性, 于是 stRNA 正式更名为 miRNA^[12] (简称为 miR)。Murakami 等^[13]利用芯片技术首先发现了 miRNA 在肝细胞癌和非肝细胞癌组织中的表达差异。最新研究进一步证实了 miRNA 失调与人类癌

基金项目: 国家自然科学基金 (81473608、81503535); 江苏省高等学校大学生创新训练计划 (201610315042Z)

* 通讯作者: zhouhongguang2288@163.com

症发生之间的联系^[4]，且发现 miRNA 通过一些通路或基因调控肝癌细胞的增殖、凋亡、转移、侵袭和细胞周期^[5]。50% 以上的 miRNA 编码基因位于 DNA 的脆性位点或在癌症相关的基因突变的区域^[6]。

2 miRNA 与肝癌的相关研究进展

肝癌的发生、发展主要与肝脏慢性炎症所导致的肝细胞反复损伤与增生密切相关，分子机制主要包括肝细胞内的癌基因激活、抑癌基因失活以及肝癌相关信号通路的过度活化^[7]。信号通路的反常变化主要包括 p53、Ras/丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (PKB/Akt) /雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、Wnt/ β 联蛋白、上皮间质转化因子 (Met)、Myc 基因和转化生长因子- β (TGF- β) 等^[8]；遗传和表观遗传的改变以及 miRNA 的异常表达均会影响这些信号通路的表达^[9]。

2.1 miRNA 与肝癌细胞增殖研究进展

miRNA 异常表达影响肝细胞癌的细胞增殖，其中细胞周期失调是肝细胞癌发生发展的重要因素^[10]。转录调节因子家族中 E2F3 是多个 miRNA 的下游靶蛋白，肝细胞癌中 miR-144 与 E2F3 结合，可抑制 E2F3 表达，从而抑制肝细胞癌细胞生长^[11]。miR-401、miR-199- α -5p、miR-223 等细胞周期抑制相关的 miRNA 在肝细胞癌中的表达降低，而参与细胞增殖的 miR-17-92 多顺反子、miR-21、miR-96、miR-221 和 miR-224 等表达增加^[12]。miR-148a 过度表达能够降低雌激素受体基因 ER α 水平，从而激发肝癌细胞的增殖^[13]。miR-122 可通过抑制细胞周期调控蛋白 G1 的表达，抑制原发性肝细胞癌发生^[14]。miR-663a 在肝肿瘤组织中的表达明显低于癌旁正常组织，一方面 miR-663a 抑制高迁移率族蛋白 A2 (HMGA2) 的表达，另一方面 HMGA2 蛋白的过表达亦能减弱 miR-663a 的抑制作用^[15]。Yu 等^[16]研究发现 miR-214 能靶向抑制解偶联蛋白 (UCP2) 的表达，且 miR-214 在肝癌细胞中的表达下调，提示 miR-214 可能也是一种抑癌基因。亦有研究^[17]发现 miR-199 能够通过靶向抑制卷曲蛋白 7 (FZD7) 及其下游基因 β -catenin、Jun、Cyclin D1 和 Myc 的表达，进而影响 Wnt 信号通路并抑制肝癌发生。

2.2 miRNA 与肝癌细胞侵袭和转移研究进展

乙型肝炎病毒 (HBV) 及其 X 蛋白 (HBx)

可以抑制 miR-401 的表达，导致 miR-401 的靶蛋白如 RAB5A 的表达上调，促进肝肿瘤细胞的迁移^[18]。在 HBx 感染肝癌细胞和转基因小鼠模型中，实验组小鼠与对照组小鼠相比，miR-29a 高表达，提示 HBx 与 miR-29a 表达具有正相关性^[19]，miR-29a 通过直接抑制肿瘤磷酸酶和 PTEN 基因增强肝癌细胞的迁移能力^[20]。miR-221 又能通过抑制蛋白磷酸酶 2A-B55a 亚基基因 (PPP2R2A) 和抑癌基因基质金属蛋白酶组织抑制剂-3 (TIMP-3) 的表达，进而激活 AKT 通路来促进肝细胞癌细胞转移^[21]。Zhuang 等^[22]研究显示，在肝癌组织和肝癌患者的血浆中均显示 miR-92b 上调，提示 miR-92b 能够促进肝癌细胞的侵袭与转移，并推测其作用机制可能与 TGF- β 细胞因子超家族的细胞内信号转导分子 Smad7 有关。赵源源等^[23]发现，过表达 RhoA 能逆转 miR-122 在肝细胞癌细胞中发挥作用，提示 miR-122 通过与靶基因 RhoA 结合，从而诱导肝细胞癌细胞发生上皮-间质转变，抑制肝癌细胞的侵袭和转移。miR-199 家族中的三个成员 miR-199a-1、miR-199a-2 和 miR-199a-b 在肝癌中经常表达下降，从表型上看，肝癌细胞中 miR-199a 的过度表达导致细胞周期阻滞在 G1 期，降低了侵袭性^[24]。Zhou 等^[25]观察裸鼠的离体肝癌细胞后发现，miR-28-5p 减少对癌细胞的转移存在促进作用，并且依赖白细胞介素 34 (IL-34) 肿瘤相关巨噬细胞分子，证明 miR-28-5p 能够抑制肝癌细胞转移。Zhao 等^[26]的研究结果证实，miR-27a-3p 的低表达与肝癌的早期转移有关，且 miR-27a-3p 主要通过抑制上皮-间质转化而抑制肿瘤细胞转移，进一步研究表明血管内皮钙粘蛋白 VE (VE-cadherin) 是 miR-27a-3p 的靶蛋白，在 miR-27a-3p 抑制肿瘤转移的过程中起着重要的作用。

2.3 miRNA 与肝癌细胞诊断和治疗研究进展

在循环中 miRNA 的高稳定性使其成为最佳的生物标志物，特别在早期诊断和疾病发生的前期^[27]。崔静等^[28]的实验结果显示，肝癌组织中 miR-200b 相对表达量低于癌旁组织，提示 miR-200b 的表达可用于肝癌早期检测。桂瑞峰等^[29]用血清 miR-106b 作为标志物对肝细胞癌患者、慢性肝病患者及健康对照进行诊断的研究中，ROC 曲线分析显示，最佳临界值为 0.038，敏感度为 0.82，特异度为 0.75，具有较高的诊断价值。朱锦宏等^[30]的研究显示，miR-143 在乙肝肝癌组的相对表达量为 (4.23 $\pm$ 1.08)，较乙肝肝硬化组

(2.37 ± 0.97)、慢性乙肝组 (1.21 ± 0.58) 及正常对照组 (1.53 ± 0.36) 显著升高 ($P < 0.05$)，且 miR-143 相对表达量随着病程进展而有升高趋势，说明 miR-143 可作为一种潜在的 HBV 相关肝癌诊断的生物学标志物。近年来研究显示，肝癌患者血清中存在大量异常表达的 miRNA，其中低表达的 miR-16、let-7f、miR-21 和 miR-139 可能是 HBV 相关肝癌预后复发的指示分子^[41-42]；而在丙型肝炎病毒 (HCV) 感染的肝癌患者血清中，miR-30c-5p、miR-223-3p、miR-302c-5p 和 miR-17-5p 的特异性低表达和 miR-221 的特异高表达亦提示其为肝癌复发的潜在生物标志物^[43-44]。对 miRNA 活性的调节可能是一种新的癌症治疗方法，通过抗 miRNA 的寡核苷酸可调节肝脏肿瘤中的 miRNA，大鼠 miR-122-3p 和 miR-122-5p 被下降，而大鼠 miR-383-5p 和 miR-34a-5p 被上调，这些 miRNA 可能参与转移性肝癌的治疗^[45-47]。Yin 等^[48]在试验中发现，miR-193b 通过靶向基因 Mcl-1 显著提高顺铂对肝癌细胞 HepG2 的细胞毒性，在肝癌化疗中 miR-193b 通过胱天蛋白酶 3 依赖性信号通路充当顺铂敏化剂。

3 癌毒理论与 miRNA 的相关性探索

3.1 癌毒理论

历代文献中的很多病证虽无“癌”之名，却包含癌病的症候，如“积聚”“石瘕”“癥瘕”等。积聚是以腹内结块，或痛或胀为主症的病证，其中积属有形，结块固定不移，痛有定处，病在血分，是为脏病。故腹腔肿瘤可归于“积”的范畴。《医宗必读·积聚》言“初者，病邪初起，正气尚强，邪气尚浅，则任受攻。中者，受病渐久，邪气较深，正气较弱，任受且攻且补。末者，病魔经久，邪气侵凌，正气消残，则任受补”^[49]。随着癌症的病情进展，正气渐衰而邪气渐盛。“邪之所凑，其气必虚”，肿瘤形成首先以正虚为基础，而癌毒又是恶性肿瘤形成的病机关键^[50]。癌毒是指在内外多种因素作用下，人体脏腑功能失调、气血郁滞的基础上产生的一种特异性致病因子。在正虚的基础之上，癌毒依附于体内痰、瘀、湿、热等病理因素并与正虚互为因果，合而为病，共同诱导体内肿瘤的发生发展，具有隐匿、凶顽、多变、损正、难消等致病特点^[51]。

3.2 癌毒理论与 miRNA

在癌毒病机理论指导下，周仲瑛教授针对肿瘤

痰瘀郁毒的基本病机，依据消癌解毒，扶正祛邪的治则，研制了抗肿瘤临床验方消癌解毒方。消癌解毒方由白花蛇舌草 20g、僵蚕 10g、蜈蚣 3 条、八月札 12g、太子参 15g、麦冬 12g 和山慈菇 10g 等组成^[52]，方中白花蛇舌草、僵蚕、蜈蚣、八月札清热解毒、理气化痰散结、活血祛瘀，太子参、麦冬益气养阴，全方祛邪扶正，攻补兼施。

基于癌毒理论，形成了一系列丰富的辨治肿瘤的方法与思路。临证以消癌解毒、扶正祛邪为治疗关键，理气解郁为治疗要点，补虚扶正为治疗根本^[53]。在癌毒理论的指导下，陈海彬等^[5]采用消癌解毒方中药汤剂配合化疗药物治疗中晚期恶性肿瘤患者，并对患者的 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞活性进行检测。治疗后联合治疗组患者 T 细胞总数及 NK 细胞活性明显高于化疗组 ($P < 0.01$)，证实消癌解毒方具有高效的免疫促进作用。周红光等^[5]运用相同方法对近期有效率、生活质量、机体免疫功能及毒副作用进行了观察。结果显示，与单纯化疗相比，配合消癌解毒方治疗可提高近期疗效、患者生活质量及免疫功能，并可减轻化疗毒副作用。

癌毒理论指导下的消癌解毒方通过下调具有致癌性的 miRNA 的表达或上调具有抑瘤性的 miRNA 的表达从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移，并促进其凋亡。邱雯莉等^[52]通过动物体内实验证实，消癌解毒方能诱导 H22 瘤荷小鼠肿瘤组织中 miR-1298-5p、miR-874-3p、miR-721、miR-298-5p、miR-551b-5p、miR-346-5、miR-405 表达显著上调；而 miR-24-3p、miR-3963、miR-127-3p、miR-434-5p、miR-1187、miR-468-3p、miR-221-5p、miR-6695-5p 表达显著下调。肿瘤的辨治须把握邪正的消长变化，因为肿瘤的发生、发展和预后始终取决于邪正的消长动态变化^[53]。我们认为这与现代医学对肿瘤致病机制的微观解释存在一定的相似性：人体正气似具有抑瘤作用的 miRNA，而邪气似具有致瘤作用的 miRNA。从整体而言，癌毒对机体肿瘤的影响取决于人体正邪相搏，正如相关 miRNA 上调或下调的表达变化。

基于前期研究^[5]，我们认为肿瘤微环境中的炎细胞、炎症因子、趋化因子等与癌毒病机中的痰浊、瘀血、湿浊、热毒存在很大的相似性。两者都能影响机体正常生理功能，又都能进一步诱导肿瘤的发生发展，故推测这两种理论应属中西医对肿瘤病理的不同角度的理解，其本质是一致的。肿瘤微

环境中促进肿瘤转移的上皮-间质转化等途径、诱导血管生成的细胞因子,与癌毒病机理论中的癌毒走窜流注、痰瘀湿热病理因素亦是同一病理机制中西医两种理论不同认识的一种解释^[54]。miR-122 与靶基因 RhoA 结合后,通过上皮-间质转化途径抑制肝癌细胞的侵袭和转移^[53]。从癌毒病机理论的角度分析,miR-122 能够抑制癌毒的走窜流注。又有研究表明,miR-27a-3p 通过作用于其靶蛋白血管内皮钙黏蛋白 VE (VE-cadherin),从而发挥抑制肿瘤转移的作用^[54]。可见,miR-27a-3p 能在一定程度上清除痰瘀湿热等病理因素。

癌毒病机理论认为,正气亏虚是产生癌毒和肿瘤增殖转移的基础。现代医学又认为,机体免疫功能低下或缺失是恶性肿瘤转移、复发和预后差的重要原因。因此,肿瘤微环境中的免疫抑制与癌毒病机中的正气亏虚有明显的相似性。Singh 等^[53]研究发现,调节性 T 细胞 (Treg) 中存在大量 miRNA,其中 miR-15b/16、miR-24 和 miR-29a 影响 iTreg 细胞的生成,miR-15b/16 在 Rag2 (-/-) 小鼠的 CD4⁺ T 细胞中的高表达能促进体内外周组织中 Treg 细胞的生成,同时,Dicer (-/-) CD4⁺ T 细胞中的 mTOR 信号通路增强,正是这种限制作用调整了 iTreg 细胞的诱发,而 mTOR 信号通路的抑制对 naive CD4⁺ T 细胞向 iTreg 细胞的转变起着促进作用,mTORC2 成分 Rictor 中就存在 miR-15b/16 的靶点,miR-15b/16 的高表达能够限制 Rictor 的表达,因此,miR-15b/16 调控免疫系统 Treg 细胞的生成是通过 mTORC2 信号通路实现的。基于此项研究,推测 miRNA 促进人体免疫抑制作用与癌毒病机理论中癌毒作用于正气使正气削弱亦是同一病理机制中西医两种理论不同认识的另一种解释。

4 总结与展望

近些年来对 miRNA 与肝癌的关系的研究有了突破性进展,miRNA 无论是作为致癌基因或抑癌基因均影响着肝癌治疗的研究进展。miRNA 在循环系统中的高稳定性使其成为完美的肿瘤标志物^[54]。癌毒理论作为指导中医肿瘤临床辨治的重要创新,对于丰富和完善中医肿瘤理论体系,提高中医药防治肿瘤的临床疗效具有深远的意义。下一步我们将从 miRNA 调控基因的角度进一步研究癌毒病机理论的生物学基础,观察消癌解毒方对人肝癌细胞株的作用机制及相关 miRNA 的作用靶点。

参考文献

[1] PINWEHA P, RATTANAPORN SOMPONG K, CHARO-

ENSAWAN V, et al. MicroRNAs and oncogenic transcriptional regulatory networks controlling metabolic reprogramming in cancers [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2016, 14: 223-233. doi: 10.1016/j.csbj.2016.05.005.

[2] 刘帅帅,单鹤声,闻旭阳,等. 新型肿瘤标记物-循环 miRNA 在原发性肝癌中的研究现状 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(3): 418-421.

[3] SHYU YC, LEE TL, LU MJ, et al. miR-122-mediated translational repression of PEG10 and its suppression in human hepatocellular carcinoma [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 200.

[4] CONNELL LC, HARDING JJ, ABOU-ALFA GK. Advanced Hepatocellular Cancer: the Current State of Future Research [J]. Curr Treat Options Oncol, 2016, 17(8): 43. doi: 10.1007/s11864-016-0415-3.

[5] 程海波,周仲瑛,李柳,等. 基于癌毒病机理论的中医肿瘤临床辨治体系探讨 [J]. 中医杂志, 2015, 56(23): 1985-1988.

[6] 程海波,沈卫星,吴勉华,等. 基于肿瘤微环境的癌毒病机理论研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 105-107.

[7] 陈海彬,周红光,程海波,等. 消癌解毒方对中老年恶性肿瘤患者免疫功能的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009, 29(9): 1257-1259.

[8] 周红光,陈海彬,吴勉华,等. 消癌解毒方配合化疗治疗中老年恶性肿瘤临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1140-1143.

[9] 程海波,沈卫星,姚志华,等. 基于癌毒病机理论的消癌解毒方抗肿瘤研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(6): 593-595.

[10] LEE RC, FEINBAUM RL, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.

[11] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans [J]. Nature, 2000, 403(6772): 901-906.

[12] 李子英,卢再鸣,赵相轩,等. 微小 RNA 与原发性肝癌的研究进展 [J]. 中国肝胆病杂志(电子版), 2015, 7(4): 8-10.

[13] MURAKAMI Y, YASUDA T, SAIGO K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues [J]. Oncogene, 2006, 25(17): 2537-2545.

[14] MAR-AGUILAR F, RODRIGUEZ-PADILLA C, RESENDEZ-PEREZ D. Web-based tools for microRNAs involved in human cancer [J]. Oncol Lett, 2016, 11(6): 3563-3570.

[15] VYCHYTILOVA-FALTEJSKOVA P, PESTA M, RADO-

- VA L, et al. Genome-wide microRNA expression profiling in primary tumors and matched liver metastasis of patients with colorectal cancer [J]. Can Geno Prot, 2016, 13(4): 311-316.
- [6] 田晓琳, 杨臻, 王建英, 等. 微小 RNA 与肿瘤的关系 [J]. 癌症进展, 2016, 14(1): 22-25.
- [7] 陈业盛, 孙志为, 孟春城, 等. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(6): 914-924.
- [8] CAO JJ, SHI ZY, XIA JF, et al. Sorafenib-based combined molecule targeting in treatment of hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42): 12059-12070.
- [9] ZHANG H, QU Y, DUAN J, et al. Integrated analysis of the miRNA, gene and pathway regulatory network in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 1135-1146.
- [10] CHU R, MO G, DUAN Z, et al. miRNAs affect the development of hepatocellular carcinoma via dysregulation of their biogenesis and expression [J]. Cell Commun Signal, 2014, 12(1): 45. doi: 10.1186/S12964-014-0045-y.
- [11] CAO T, LI H, HU Y, et al. miR-144 suppresses the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting E2F3 [J]. Tumor Biol, 2014, 35(11): 10759-10764.
- [12] ARAVALLI RN, CRESSMAN ENK, STEER CJ. Cellular and molecular mechanism of hepatocellular carcinoma: an update [J]. Arch Toxicol, 2013, 87(2): 227-247.
- [13] LI G, CAI G, LI D, et al. MicroRNAs and liver disease: viral hepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. Postgrad Med J, 90(1060): 106-112.
- [14] 王兆林, 刘凯辉, 王盖昊, 等. miRNA 在乙型肝炎肝硬化演变为肝细胞癌过程中的作用 [J]. 肝脏, 2015, 20(11): 888-891.
- [15] HUANG WZ, LI J, GUO XH, et al. miR-663a inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion by targeting HMGA2 [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81: 431-438. doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.034.
- [16] YU GS, WANG JL, XU KS, et al. Dynamic regulation of uncoupling protein 2 expression by microRNA-214 in hepatocellular carcinoma [J]. Biosci Rep, 2016, 36: e00335. doi: 10.1042/BSR20160062.
- [17] SONG J, GAO L, YANG G, et al. MiR-199a regulates cell proliferation and survival by targeting FZD7 [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110074. doi: 10.1371/journal.pone.0110074.
- [18] SHENG Y, LI J, ZOU C, et al. Downregulation of miR-101-3p by hepatitis B virus promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells by targeting Rab5a [J]. Arch Virol, 2014, 159(9): 2397-2410.
- [19] 郭靖, 徐小洁, 叶棋浓. 病毒致癌相关 microRNA 的研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2015, 26(2): 272-277.
- [20] KONG G, ZHANG J, ZHANG S, et al. Upregulated microRNA-29a by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell migration by targeting PTEN in cell culture model [J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19518. doi: 10.1371/journal.pone.0019518.
- [21] 姚乐, 李胜棉. microRNA 在原发性肝癌中的表达及意义 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(1): 165-168.
- [22] ZHUANG LK, YANG YT, MA X, et al. MicroRNA-92b promotes hepatocellular carcinoma progression by targeting Smad7 and is mediated by long non-coding RNA XIST [J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2203. doi: 10.1038/cddis.2016.100.
- [23] 赵源源, 李华, 吴敬波, 等. microRNA 在肝癌发生发展及诊治中的作用 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(1): 45-48.
- [24] 陆松花, 钱亚云. 微 RNA 在肝癌中的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(8): 1484-1488.
- [25] ZHOU SL, HU ZQ, ZHOU ZJ, et al. miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma metastasis [J]. Hepatology, 2016, 63(5): 1560-1575.
- [26] ZHAO N, SUN HZ, SUN BC, et al. miR-27a-3p suppresses tumor metastasis and VM by down-regulating VE-cadherin expression and inhibiting EMT: an essential role for Twist-1 in HCC [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23091. doi: 10.1038/srep23091.
- [27] PETRELLI A, PERRA A, CORA D, et al. MicroRNA/gene profiling unveils early molecular changes and nuclear factor erythroid related factor2 (NRF2) activation in a rat model recapitulating human hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Hepatology, 2014, 59(1): 228-241.
- [28] 崔静, 于泳, 刘超, 等. 肝癌组织中 miRNA-200b 表达及其与患者生存时间的关系 [J]. 山东医药, 2016, 56(8): 47-49.
- [29] 桂瑞峰, 胡文辉. miRNA 在肝癌患者血清中的表达及意义 [J]. 安徽医药, 2016, 20(1): 126-128.
- [30] 朱锦宏, 王春苗, 吴茂峰, 等. miR-143 在乙型肝炎相关肝病者血清中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2016, 37(8): 1164-1168.
- [31] GE W, YU DC, LI QG, et al. Expression of serum miR-16, let-7f, and miR-21 in patients with hepatocellular carcinoma and their clinical significances [J]. Clin Lab, 2014, 60(3): 427-434.
- [32] LI T, YIN J, YUAN L, et al. Downregulation of microRNA-139 is associated with hepatocellular carcinoma risk and short-term survival [J]. Oncol Rep, 2014, 31(4): 1699-1706.

- [43] EL-GAREM H, AMMER A, SHEHAB H, et al. Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma [J]. World J Hepatol, 2014, 6(11): 818-824.
- [44] OKSUZ Z, SERIN MS, KAPLAN E, et al. Serum microRNAs: miR-30c-5p, miR-223-3p, miR-302c-3p and miR-17-5p could be used as novel non-invasive biomarker for HCV-positive cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Mol Biol Rep, 2015, 42(3): 713-720.
- [45] WAGENAAR TR, ZABLUDOFF S, AHN SM, et al. Anti-miR-21 suppresses hepatocellular carcinoma growth via broad transcriptional network deregulation [J]. Mol Cancer Res, 2016, 13(6): 1009-1021.
- [46] LINDOW M, KAUPPINEN S. Discovering the first microRNA-targeted drug [J]. J Cell Biol, 2012, 199(3): 407-412.
- [47] SHI Y, HUANG A. Effects of sorafenib on lung metastasis in rats with hepatocellular carcinoma: the role of microRNAs [J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8455-8463.
- [48] YIN W, NIE Y, ZHANG Z, et al. miR-193b acts as a cisplatin sensitizer via the caspase-3-dependent pathway in HCC chemotherapy [J]. Oncol Rep, 2015, 34(1): 368-374.
- [49] 李中梓. 医宗必读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 277.
- [50] 周仲瑛. 周仲瑛医论选 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 784-837.
- [51] 程海波. 癌毒病机理论探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1714.
- [52] 邱雯莉, 陈海彬, 姜泽群, 等. 消癌解毒方对 H22 瘤荷小鼠 miRNAs 表达谱的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1112-1118.
- [53] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [54] 沈政洁, 程海波, 沈卫星, 等. 肿瘤炎性微环境与“癌毒”病机相关性探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1): 14-17.
- [55] SINGH Y, GARDEN OA, LANG F, et al. MicroRNA-15b/16 Enhances the Induction of Regulatory T Cells by Regulating the Expression of Rictor and mTOR [J]. J Immunol, 2015, 195(12): 5667-5677.
- [56] 周红光, 李黎, 李沐涵, 等. miRNA 是中医药防治恶性肿瘤的新靶标 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4531-4534.
- (收稿日期: 2016-11-08; 修回日期: 2017-01-23)
- 编辑: 焦 爽

北京东华原医疗设备有限公司

Beijing Donghuayuan Medical Equipment Co., Ltd.

—— 中医，精于药，成于器

智能化煎药系统-打造现代化煎药中心

现代化煎药中心通过互联网、物联网等现代技术，将配备了计算机控制系统的煎药设备联结起来，开创了煎药一体化的创新服务理念，实现了煎药室煎药质量的全程把控和信息追溯。

中药开方→调剂→浸泡→煎煮→包装→配送

可控制性：煎药过程自动控制，保证煎药质量。

可追溯性：可以提供煎药质量追踪，保护患者利益、减少医患纠纷。

高效性：减轻煎药室工作人员的劳动强度，改善工作环境，并起到减员增效的效果。

自动
先煎
后下



地址：昌平区科技园区振超路1号

咨询热线：400-888-0258 / 800-810-0359 官方网站：http://www.donghuayuan.com/