

• 综 述 •

抗肿瘤中药调控 microRNAs 信号通路研究概况

朱 勤¹ 郑 健^{2*} 周少玲¹ 王文成¹ 庞德湘¹ 刘鲁明³

(1. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江省杭州市潮王路 318 号, 310005;

2. 浙江省诸暨市人民医院; 3. 复旦大学附属肿瘤医院)

* 通讯作者: 569429058@qq.com, 18042320706

[摘 要] 微小 RNA(microRNA, miRNA) 是一类能够调控基因表达的非编码小分子 RNA, 在肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡中发挥重要的调控作用。中医药目前已成为肿瘤综合治疗的重要组成部分, 本文就包括喜树碱、白藜芦醇、姜黄素等在内的 14 种中药有效成分和艾迪注射液等 3 种复方制剂调控 miRNAs 信号通路防治肿瘤方面的研究进展作一综述, 以期发掘高效低毒的抗肿瘤中药新药提供参考。

[关键词] 微小 RNA; 信号通路; 抗肿瘤药

微小 RNA(microRNA, miRNA) 是一类非蛋白编码的小分子 RNA, 主要与靶 mRNA 的 3' UTR 区域结合, 导致靶 mRNA 的降解或抑制蛋白质的合成, 转录后水平调节基因的表达, 在细胞的增殖、分化和凋亡中发挥重要的调控作用。miRNAs 在多种肿瘤的发生、发展中起重要作用, 被认为是功能性基因调控网络中的癌基因或抑癌基因。中医药在治疗肿瘤方面具有自己的优势, 已经成为肿瘤综合治疗的重要组成部分。中药成分复杂, 具有多靶点效应, 本文就中药对 miRNAs 表达的调控作用作一综述。

1 中药有效成分

1.1 喜树碱(camptothecin)

喜树碱是从喜树树皮和枝干中分离出来的抗癌有效成分, 早期为中医疗法治疗肿瘤的方法。研究发现, miR-125b 在喜树碱诱导人白血病 K562 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡过程中表达下调, 其异位表达能部分恢复肿瘤细胞的活性、抑制喜树碱诱导的细胞凋亡; 同时 Bak1、Mcl1 和 p53 蛋白水平在治疗后明显升高, 与 miR-125b 表达水平呈负相关。故认为喜树碱通过 miR-125b 介导的线粒体通路靶向 3' 非翻译区 Bak1、Mcl1 和 p53 基因而促进肿瘤细胞凋亡^[1]。Zhang 等^[2]运用流式细胞仪从肝癌细胞中分离具有类干细胞特征的 SP 细胞, 低剂量羟喜树碱诱导 3 天后, SP 细胞失去了增殖和侵袭能力, 致瘤性下降。运用 RT-PCR 检测发现, 肝细胞特定标记(α 甲胎蛋白、白蛋白、肝细胞核因子-4 和 miR-122) 在 SP 细胞分化中发生了改变。Wu 等^[3]

研究羟基喜树碱在耐药胃癌细胞中 miRNA 和 mRNA 的表达特征, 共检测到 25 个 miRNA 表达水平下降, 包括 miR-196a、miR-200family、miR-338、miR-126、miR-31、miR-98、let-7g 和 miR-7; 307 个 mRNA 出现差异表达, 包括凋亡相关基因(BAX, TIAL1)、细胞分裂相关基因(MCM2)、细胞黏附或迁移相关基因(TIMPT2, VSNL1) 等。综合分析显示, miRNAs 与 mRNA 之间存在 78 个关系对。另有研究^[4]发现, 羟基喜树碱耐药 SW1116 结肠癌细胞中出现 77 个差异表达的 miRNA, miR-506 呈过表达; 过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPAR α) 表达缺失影响喜树碱的细胞毒作用。结肠癌对羟基喜树碱耐药机制可能是 miR-506 过表达引起 PPAR α 表达抑制, 从而为逆转羟基喜树碱耐药提供了理论基础。

1.2 白藜芦醇(resveratrol)

白藜芦醇提取自中药虎杖, 也存在于某些葡萄的果皮中, 能够调节 miRNA 表达^[5]。研究显示, 白藜芦醇能够上调人单核细胞白血病的 miR-663 表达水平, 通过对靶基因 JunB 和 JunD 的调节, 下调激活蛋白 1(AP-1) 表达水平; 同时通过 miR-663 能抑制 miR-155 表达, 而后者在免疫应答过程具有重要作用^[6]。miRNA 微阵列分析发现, 白藜芦醇治疗的前列腺癌细胞中 23 个 miRNA 下调、28 个 miRNA 明显上调, 下调的有原癌基因 miR-17-92、miR-106ab 家族, 上调的包括几个肿瘤抑制基因。miR-17、miR-20a、miR-20b、miR-106a 和 miR106b 的差异表达得到了 qRT-PCR 的证实, Western blot

显示这些 miRNAs 的靶基因 PTEN 在蛋白水平表达上调^[7]。miR-622 明显抑制人支气管上皮细胞(16HBE-T)体外形成集落、细胞增殖和 K-Ras 蛋白的表达以及体内致瘤的能力,且在白藜芦醇处理的 16HBE-T 细胞中上调,在对照组中下调。故认为 miRNA-622 靶向 k-Ras 蛋白能增强白藜芦醇抗癌效果^[8]。白藜芦醇能改变肺癌 A549 细胞的 miRNA 表达谱,微阵列分析显示,与对照组比较,在白藜芦醇处理的细胞中有 264 个 miRNA 出现差异表达。60 μmol/L 剂量组有 38 个 miRNA 出现高于 2 倍的表达改变,其中 30 个上调;120 μmol/L 剂量组有 59 个,其中 22 个上调;两组重叠的有 26 个,15 个的上调和下调分别呈剂量依赖性,另有 10 个在不同剂量呈相似水平表达。其中 miR-299-5p、miR-194*、miR-338-3p、miR-758、miR-582-3p 和 miR-92a-2* 出现高于 20 倍的差异表达。miR-758 的表达与白藜芦醇剂量呈负相关,可能与低剂量白藜芦醇介导细胞反应的作用机制有关^[9]。

1.3 姜黄素(curcumin)

姜黄素可从中药郁金、姜黄、莪术中提取获得,在多种癌症化学预防的应用中没有显示出毒副作用^[10]。姜黄素能介导 miRNA 表达的表观遗传调控,诱导膀胱癌中肿瘤抑制因子 miR-203 启动子甲基化,继而上调 miR-203 表达,同时引起其靶基因 Akt2 和 Src 的表达下调^[11]。低剂量姜黄素能有效抑制白血病细胞增殖,使 K562 和 HL-60 细胞中 miR-15a/16-1 的表达上调 2~3 倍,并呈剂量和时间依赖性。20 μmol/L 姜黄素治疗 48h 后,在 12 例原代白血病细胞中有 10 例出现 miR-15a/16-1 表达上调;10 μmol/L、20 μmol/L 姜黄素处理 48h 后, K562 细胞中 WT1 蛋白水平明显下降;5 μmol/L、10 μmol/L 姜黄素能明显下调 HL-60 细胞中 WT1 的表达。miR-15a/16-1 过表达能抑制 WT1 的表达,但 WT1 下调不能影响 miR-15a 和 miR-16-1 的表达。转染 50 μmol/L 抗 miR-15a/16-1 寡核苷酸(AMO)到姜黄素处理的白血病细胞中,miR-15a 和 miR-16-1 表达下降,AMO 部分消除了姜黄素对 WT1 表达的影响。故认为 miR-15a/16-1 介导 WT1 下调参与了姜黄素对白血病细胞增殖的抑制作用^[12]。

另外,姜黄素可通过上调乳腺癌 MCF-7 细胞中 miR-15a 和 miR-16 的表达,减少 Bcl-2 蛋白的表达^[13];通过下调 miR-186* 表达促进顺铂耐药人肺

腺癌 A549/DDP 细胞凋亡^[14];还能引起人视网膜母细胞瘤 Y79 细胞的 miRNA 表达谱中 5 个 miRNA 上调、16 个下调,转染表达上调的 MiR-22 到 Y79 细胞中能明显抑制细胞增殖和减少迁移,下调靶基因 Erbb3 的表达^[15]。而其合成衍生物 CDF 能减少胰腺癌 AsPC-1 和 MiaPaCa-2 细胞的存活率、集落形成、球细胞形成和细胞迁移能力,这种作用与减少 EZH2 基因表达和增加肿瘤抑制基因 miRNAs 的表达相关。在原位移植人胰腺癌动物模型中,CDF 能抑制肿瘤生长,减少 EZH2、Notch-1、CD44、Ep-CAM 和 Nanog 表达,增加 let-7、miR-26a 和 miR-101 的表达^[16]。

1.4 木犀草素(luteolin)

木犀草素存在于金银花、菊花、荆芥、白毛夏枯草、洋蓟、紫苏属、黄芩等中药材和辣椒、石榴等果蔬中,具有抗肿瘤活性。研究发现,木犀草素能诱导 miR-132 在 PC12 细胞中持续表达,略低于福斯科林组($P < 0.01$);20 μmol/L 浓度处理 2h 后能明显增加 PC12 细胞中 miR-132 的成熟和非成熟形式,并且这种诱导作用能持续 8h。且与对照组比较,木犀草素上调 miR-132 表达能明显增加神经突生长($P < 0.01$)^[17]。从石榴汁中提取的有效成分木犀草素、鞣花酸、石榴酸联合应用能抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移。8 μg/ml 浓度处理 12h 后,检测前列腺癌 PC3 细胞中 88 个肿瘤相关 miRNAs,其中 miR-144、miR-133b、miR-1、miR-215、miR-34c、miR-200c、miR-127、miR-335、miR-124、miR-7、miR-181a、miR-15a、Let-7d 等抑癌基因表达增加,miR-21、miR-20a、miR-29b、miR-181b、miR-9 等癌基因表达明显下降^[18]。

1.5 三氧化二砷(arsenic trioxide)

三氧化二砷是中药砒石加工而成,对多种肿瘤均有良好疗效。2 μmol/L 剂量三氧化二砷能够诱导急性早幼粒白血病 NB4 细胞凋亡,RT-PCR 检测显示 88 个肿瘤相关 miRNAs 中 51 个出现大于 2 倍的差异表达,其中 48 个达到上调 21.65 倍的变化,3 个达到下调 5.19 倍的变化。这些 miRNAs 都具有抗癌、抗转移功能以及干预细胞周期阻滞、细胞凋亡的确切靶点,故认为 miRNAs 可以用来解释三氧化二砷的多靶点作用机制^[19]。Liu 等^[20]研究发现,三氧化二砷耐药 K562 细胞中 miRNAs 的表达与对照组比较呈显著差异,miR-153 在耐药细胞中呈低表达,在 CD34⁺ 细胞亚群中出现近 3 倍的抑

制,转染 miR-153 模拟物到白血病细胞及其干细胞中能增强三氧化二砷的细胞凋亡作用(P 均 <0.05)。故认为 miR-153 在白血病细胞凋亡调控和三氧化二砷耐药中起重要作用。Gao 等^[21]研究发现,三氧化二砷和 miR-15a/16-1 在 Bcr-abl 阳性白血病 K562 细胞中具有协同诱导凋亡的效应,但并未影响 Bcr-abl 的表达。而且这种作用也存在于 Bcr-abl 阴性白血病细胞和原代白血病细胞中。miRNAs 和三氧化二砷联合可能是白血病的潜在治疗方案。Meng 等^[22]运用 miRNAs 芯片和 qRT-PCR 检测三氧化二砷治疗后 HepG-2 细胞 miRNA 表达谱的变化,与对照组比较,677 个被检测的 miRNAs 中有 5 个表达上调、4 个表达下调,miR-24、miR-29a、miR-30a、miR-210 上调达到 2 倍以上。其中 miR-29a 通过抑制增殖、诱导凋亡表现出对肝癌细胞的积极治疗作用,与三氧化二砷之间存在协同效应,且这种协同效应可能通过减少剂量、降低毒副作用从而为三氧化二砷在肿瘤治疗中的应用提供新的思路。

1.6 绿茶多酚(green tea polyphenols)

绿茶多酚是茶叶中提取的有机化合物,儿茶素(catechin)是其主要组分。绿茶多酚-60 能明显抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖, IC_{50} 值为 $10\mu\text{g/ml}$ 。GTP-60 处理的 MCF-7 细胞中能检测到 221 个 miRNAs,对照组仅检测到 155 个;其中对照组中 7 个 miRNAs 并未在治疗组中检测到,治疗组中有 73 个 miRNAs 未在对照组中检测到。miRNA 微阵列分析显示,23 个 miRNAs 在绿茶多酚-60 治疗后出现差异化表达,其中 let-7a、miR-107、miR-548m、miR-720、miR-1826、miR-1978 和 miR-1979 表达上调,let-7c、let-7e、let-7g、miR-21、miR-25、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-92a、miR-125a-5p、miR-200b、miR-203、miR-342-3p、miR-454、miR-1469 和 miR-1977 表达下调^[23]。Zhong 等^[24]研究发现,儿茶素能显著抑制肺癌细胞增殖,使 G_2/M 期细胞增加、S 期减少,上调肿瘤抑制基因 miRNAlet-7a-1、let-7g 的表达水平,而 let-7a/7g 表达水平上调能在基因和蛋白水平上抑制其靶基因 C-MYC、LIN-28 的表达。表明儿茶素能通过 let-7 介导的信号转导通路抑制肺癌细胞的增殖。此外,没食子儿茶素能上调肝癌细胞 HepG2 细胞中 13 个 miRNA、下调 48 个 miRNA,其中被上调的 miRNA-16 可通过抑制其靶基因 Bcl-2 表达介导细胞凋亡^[25]。

1.7 雷公藤内酯醇(triptolide)

雷公藤内酯醇又叫雷公藤甲素,是中药雷公藤的主要活性成分之一。Li 等^[26]研究雷公藤内酯醇影响白血病细胞对阿霉素耐药的作用机制,运用 Syber green PCR 法检测 miR-21 表达、蛋白印迹法检测抑癌基因 PTEN 蛋白表达水平、荧光素酶检测 PTEN 启动子活性,结果显示阿霉素联合 5nmol/L 雷公藤内酯醇可使 K562/A02 细胞凋亡指数从 4.3% 增加到 18.5%,miR-21 和 PTEN 的表达在雷公藤内酯醇治疗后出现显著减少。故认为雷公藤内酯醇能够抑制 K562/A02 细胞中 miR-21 表达,并通过调节 miR-21 影响 K562/A02 细胞对阿霉素的敏感性。

1.8 槲寄生凝集素-I(mistletoe lectin-I)

槲寄生凝集素-I 是槲寄生提取物的主要抗肿瘤组分,提取自中国槲寄生的槲寄生蛋白(CM-1)与槲寄生凝集素-I 具有 90% 的同一性。用 miRCURY™ LNA 微小 RNA 阵列分析槲寄生凝集素-I 治疗后结肠癌细胞中 miRNAs 表达谱的变化,结果显示,CLY 和 HT-29 细胞两种细胞系中分别有 1 个、3 个 miRNAs 在癌细胞中表达明显上调;CLY 细胞中有 22 个、HT-29 细胞中有 18 个表达下调,表达均下调的有 12 个,变化最明显的是 miR-135a。进一步研究表明,槲寄生凝集素-I 下调 miR-135a 表达的作用机制并不是通过抑制转录,而是通过降解其前体实现的^[27]。

1.9 油橄榄叶提取物(olea europaea leaf extract)

油橄榄叶提取物能够抑制人胶质瘤 T98G 细胞的活性, IC_{50} 值为 1mg/ml 。 1mg/ml 油橄榄叶提取物+ $325\mu\text{mol/L}$ 替莫唑胺处理组抑制率与替莫唑胺不同剂量组比较有统计学意义(P 均 <0.001),说明油橄榄叶提取物对替莫唑胺的细胞毒作用有协同效应。与对照组比较,替莫唑胺组和油橄榄叶提取物 2 个剂量组都能够调节 T98G 细胞 miRNA 表达。油橄榄叶提取物治疗组差异上调 miR-584、miR-210、miR-219-1-3b 表达,同时抑制 miR-24 表达;替莫唑胺治疗组差异上调 miR-9、miR-24、miR-26a、miR-125b、miR-195 表达,下调 miR-193b*、miR-584、miR-145、miR-155、miR-210、miR-181b、miR-135a、miR-133a、miR-219-1-3b 表达。替莫唑胺和油橄榄叶提取物联合治疗组改变了 12 个 miRNAs 的表达,其中 miR-181b、miR-153、miR-145、miR-137 和 let-7d 明显上调,生物信息学分析得出

其靶基因与细胞周期和细胞凋亡通路相关^[28]。

1. 10 人参皂苷(ginsenoside)

人参皂苷是中药人参中提取的主要活性成分,具有多种药理作用。Wu 等^[29]研究发现,人胶质瘤 U251 细胞在 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 人参皂苷 Rh2 治疗后发生了 miRNAs 表达谱的改变,14 个表达上调、12 个下调;T98MG 和 A172 细胞中 miR-128、miR-21 的表达在治疗后出现了同 U251 细胞一致的结果。miR-128 能够介导人参皂苷 Rh2 诱导的胶质瘤细胞增殖、凋亡;与对照组比较,人参皂苷 Rh2 治疗组、人参皂苷 Rh2 + miR-128 抑制剂组中 U251 细胞 Caspase3 活性明显增加(P 均 <0.05)。荧光素酶分析显示,人参皂苷 Rh2 能抑制 miR-128 靶基因 E2F3a 的转录活性和蛋白表达。An 等^[30]研究人参皂苷 Rh2 对非小细胞肺癌 A549 细胞 miRNA 表达谱的影响。miRNA 微阵列分析显示,24 个 miRNAs 出现大于 2 倍的差异表达,使用 miRNA 靶标预测程序发现这些 miRNAs 的部分靶基因与血管生成、细胞凋亡、染色质修饰和细胞增殖、分化相关。这些发现可更好证明人参皂苷 Rh2 的抗肺癌作用机制。

1. 11 灵芝孢子油(glossy ganoderma spore oil)

灵芝孢子油是提取自中药灵芝的破壁孢子,含有多重药理活性成分。灵芝孢子油(0.6 $\mu\text{l}/\text{ml}$)能使 miR-378M 转染细胞部分死亡,miR-378C 转染细胞全部死亡,而 GFP 转染细胞极少死亡;灵芝孢子油(0.4 $\mu\text{l}/\text{ml}$)联合表柔比星能增强表柔比星诱导 miR-378 转染乳腺癌细胞死亡的效应^[31]。灵芝孢子油可明显抑制人肺腺癌 SPC-A1 细胞的增殖,呈浓度依赖性;较低浓度就能诱导细胞凋亡;当浓度达到 0.2% 时,细胞形态出现明显改变。其抗肺癌作用与显著下调 miR-21 表达,上调下游靶基因 PTEN、PDCD4 的表达有关^[32]。从灵芝孢子油中提取的活性成分——过氧化麦角甾醇,20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度即能抑制乳腺癌 MT-1 细胞增殖、诱导凋亡,100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度诱导 miR-378 转染细胞死亡的效应强于 GFP 转染细胞($P<0.01$)。故认为过氧化麦角甾醇能够逆转 miR-378 介导的癌细胞化疗耐药^[31]。

1. 12 延胡索总碱(the total alkaloids of rhizoma corydalis)

延胡索总碱是中药延胡索中提取出的总生物碱,在 6.25~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度范围内对肝癌 HepG2 细胞均有不同程度的增殖抑制作用,且呈剂量-效应关系,其 IC_{50} 为(26.61 $\pm$ 1.17) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。26.61 $\mu\text{g}/\text{ml}$

延胡索总碱作用于 HepG2 细胞 24、48 h 后,检测的 15 种 mRNAs 均发生了变化,其中 let-7a 表达上调,miR-1、7、146a、373、221、222 均表达下调。故认为延胡索总碱抑制 HepG2 细胞增殖的作用机制可能与 miRNA let-7a、mir-221、mir-222 调控的靶基因有关^[33]。

1. 13 去甲斑蝥素(norcantharidin)

去甲斑蝥素提取自中药斑蝥,具有抗癌、增强免疫等作用。张帅等^[34]探讨 miRNA 在抗肿瘤药物去甲斑蝥素诱导白血病 K562 细胞凋亡过程中的作用,发现去甲斑蝥素诱导细胞凋亡后,基因芯片技术检测到 290 余种 miRNA 的表达发生明显改变;RT-PCR 和实时定量 PCR 分析显示,去甲斑蝥素处理组 miR-16、miR-17、miR-34 和 miR-125b 表达明显高于对照组(P 均 <0.01),而 miR-106、miR-150 表达低于对照组(P 均 <0.01);microRNA Target Scan 和 miRanda 软件分析发现,癌基因(Bcl-2、E2F1、E2F3)和抑癌基因(RB1、p53)表达可能受上述 miRNA 表达的调控;ELISA 验证结果显示,去甲斑蝥素组 RB1、P53 蛋白表达显著增高,而 Bcl-2、E2F1 和 E2F3 蛋白表达显著降低。

1. 14 乳香酸(boswellic acid)

乳香酸提取自中药乳香,3-乙酰基-11-酮基- β -乳香酸(3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid, AKBA)是其主要活性成分之一。研究证实,AKBA 能明显上调大肠癌细胞中 let-7 和 miR-200 的表达,并能调节其下游靶基因(比如 CDK6、波形蛋白、e-cad)表达,且进一步的体内实验也得到了证实^[35]。

2 中药复方

艾迪注射液由斑蝥、人参、黄芪、刺五加组成,研究证明其能明显抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖,呈浓度依赖性, IC_{50} 值为 55.71 mg/ml 。用 60 mg/ml 浓度作为药物治疗剂量,微阵列分析和 qRT-PCR 均明确了与治疗相关的 45 个 miRNA 上调、55 个 miRNA 下调,其中很多与乳腺癌的发生、发展密切相关。故认为调节 mRNAs 表达是艾迪注射液抑制乳腺癌细胞增殖的重要机制^[36]。

复方小柴胡汤由柴胡、黄芩、党参、法半夏、莪术、半枝莲、生姜、甘草组成,SRB 法检测显示其能够抑制高分化鼻咽癌细胞 CNE-1 和低分化鼻咽癌细胞 CNE-2 增殖。microRNA 芯片检测结果显示,复方小柴胡汤(10 mg/ml)处理 CNE-2 细胞 48 h 后,被检测的 326 个 mRNA 中有 10 个上调、1 个下调。

上调的有 hsa-miR-450、hsa-miR-494、hsa-miR-513、hsa-miR-373、hsa-miR-489、hsa-miR-498、hsa-miR-210、hsa-miR-198、hsa-miR-602、hsa-miR-129；下调的有 hsa-miR-122a；其中检测量的绝对值在 1000 以上且两者相差 $\log_2(\text{SampleBsigna}/\text{SampleAsigna}) > 1$ 的有 hsa-miR-513、hsa-miR-498、hsa-miR-210 和 hsa-miR-602。提示复方小柴胡汤参与 CNE-2 细胞 miRNA 表达的调控^[37]。

健脾化瘀方由黄芪 15 g、白术 10 g、薏苡仁 30 g、丹参 10 g、白芍 10 g、半枝莲 30 g、重楼 15 g 组成。Ling 等^[38]观察其对人结肠癌 Lovo 细胞 BALB/c 裸鼠皮下移植瘤的作用,结果显示治疗后大、中剂量组(1.096 g/ml、0.548 g/ml) BALB/c 裸鼠皮下移植瘤的瘤体体积、平均重量均明显小于对照组(P 均 < 0.01); RT-PCR 检测瘤体 miRNAs 表达,大、中剂量组中 miRNA-31 的表达均较对照组下调,miRNA-143 的表达均较对照组上调,而 miR-21、miR-145 表达变化无统计学意义。故认为健脾化瘀方抗结肠癌作用可能与下调 miRNA-31、上调 miRNA-143 的表达有关。

3 小结

中医药治疗是我国的特色医疗,已成为肿瘤综合治疗的重要组成部分。单味中药及中药复方成分复杂、作用靶点多样,对 miRNAs 有广泛的调控作用;中药单体、单味中药和复方制剂的某一组分或多种成分可以调控同一个 miRNA,也可对多个 miRNAs 进行调节;中药和 miRNAs 联合能增强抗肿瘤作用,在减毒增效、逆转耐药等方面发挥作用。开展相关基础和临床研究,一方面能够阐述中药抗癌的作用机制,获得中药作用的 miRNAs 表达谱,丰富中医药的理论内涵;另一方面探索癌症治疗的有效靶点,为肿瘤临床治疗和新药研发提供新的思路,最终推动临床疗效的提高。但目前的研究多以中药单体为对象,疗效局限且难以提高,临床应用难以开展。中药复方制剂体现了中医遣方用药的精髓,符合中医辨证论治的特点,疗效更加显著,应加强对其研究的力度,并注重临床应用的推广。

参考文献

- [1] Zeng CW, Zhang XJ, Lin KY, et al. Camptothecin induces apoptosis in cancer cells via microRNA-125b-mediated mitochondrial pathways[J]. Mol Pharmacol, 2012, 81(4): 578-586.
- [2] Zhang Y, Song WJ, Zhang FQ, et al. Differentiation-

inducing activity of hydroxycamptothecin on cancer stem-like cells derived from hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(8): 2473-2481.

- [3] Wu XM, Shao XQ, Meng XX, et al. Genome-wide analysis of microRNA and mRNA expression signatures in hydroxycamptothecin-resistant gastric cancer cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(2): 259-269.
- [4] Tong JL, Zhang CP, Nie F, et al. MicroRNA 506 regulates expression of PPAR alpha in hydroxy camptothecin-resistant human colon cancer cells[J]. FEBS Lett, 2011, 585(22): 3560-3568.
- [5] Latmffe N. Resveratrol acts by modulating miRNAs[J]. Med Sci(Paris), 2011, 27(1): 31-33.
- [6] Tili E, Michaille JJ, Adair B, et al. Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(9): 1561-1566.
- [7] Dhar S, Hicks C, Levenson AS. Resveratrol and prostate cancer: promising role for microRNAs[J]. Mol Nutr Food Res, 2011, 55(8): 1219-1229.
- [8] Han Z, Yang Q, Liu B, et al. MicroRNA-622 functions as a tumor suppressor by targeting K-Ras and enhancing the anticarcinogenic effect of resveratrol[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(1): 131-139.
- [9] Bae S, Lee EM, Cha HJ, et al. Resveratrol alters microRNA expression profiles in A549 human non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cells, 2011, 32(3): 243-249.
- [10] Bachmeier BE, Killian P, Pfeffer U, et al. Novel aspects for the application of Curcumin in chemoprevention of various cancers[J]. Front Biosci (Schol Ed), 2010, 2: 697-717.
- [11] Saini S, Arora S, Majid S, et al. Curcumin modulates microRNA-203-mediated regulation of the Src-Akt axis in bladder cancer[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(10): 1698-1709.
- [12] Gao SM, Yang JJ, Chen CQ, et al. Pure curcumin decreases the expression of WT1 by upregulation of miR-15a and miR-16-1 in leukemic cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2012, 31: 27. doi: 10.1186/1756-9966-31-27.
- [13] 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[J]. Med Oncol, 2010, 27(4): 1114-1118.
- [14] Zhang J, Zhang T, Ti X, et al. Curcumin promotes apoptosis in A549/DDP multidrug-resistant human lung adenocarcinoma cells through an miRNA signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 399

- (1):1-6.
- [15] Sreenivasan S, Thirumalai K, Danda R, et al. Effect of curcumin on miRNA expression in human Y79 retinoblastoma cells[J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(5):421-428.
- [16] Bao B, Ali S, Banerjee S, et al. Curcumin analogue CDF inhibits pancreatic tumor growth by switching on suppressor microRNAs and attenuating EZH2 expression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1):335-345.
- [17] Lin LF, Chiu SP, Wu MJ, et al. Luteolin induces microRNA-132 expression and modulates neurite outgrowth in PC12 cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43304. doi: 10.1371/journal.pone.0043304. Epub 2012 Aug 16.
- [18] Wang L, Ho J, Glackin C, et al. Specific pomegranate juice components as potential inhibitors of prostate cancer metastasis[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(5):344-355.
- [19] Ghaffari SH, Bashash D, Dizaji MZ, et al. Alteration in miRNA gene expression pattern in acute promyelocytic leukemia cell induced by arsenic trioxide: a possible mechanism to explain arsenic multi-target action[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1):157-172.
- [20] Liu L, Chen R, Huang S, et al. miR-153 sensitized the K562 cells to As₂O₃-induced apoptosis[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):243-247.
- [21] Gao SM, Chen C, Wu J, et al. Synergistic apoptosis induction in leukemic cells by miR-15a/16-1 and arsenic trioxide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(2):203-208.
- [22] Meng XZ, Zheng TS, Chen X, et al. microRNA expression alteration after arsenic trioxide treatment in HepG-2 cells[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(1):186-193.
- [23] Fix LN, Shah M, Efferth T, et al. MicroRNA expression profile of MCF-7 human breast cancer cells and the effect of green tea polyphenon-60[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2010, 7(5):261-277.
- [24] Zhong Z, Dong Z, Yang L, et al. Inhibition of proliferation of human lung cancer cells by green tea catechins is mediated by upregulation of let-7[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(2):267-272.
- [25] Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(2):140-146.
- [26] Li H, Hui L, Xu W, et al. Triptolide modulates the sensitivity of K562/A02 cells to adriamycin by regulating miR-21 expression[J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(10):1233-1240.
- [27] Li LN, Zhang HD, Zhi R, et al. Down-regulation of some miRNAs by degrading their precursors contributes to anti-cancer effect of mistletoe lectin-I[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(2):349-364.
- [28] Tunca B, Tezcan G, Cecener G, et al. Olea europaea leaf extract alters microRNA expression in human glioblastoma cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(11):1831-1844.
- [29] Wu N, Wu GC, Hu R, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits glioma cell proliferation by targeting microRNA-128[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(3):345-353.
- [30] An IS, An S, Kwon KJ, et al. Ginsenoside Rh2 mediates changes in the microRNA expression profile of human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2):523-528.
- [31] Wu QP, Xie YZ, Deng Z, et al. Ergosterol peroxide isolated from *Ganoderma lucidum* abolishes microRNA miR-378-mediated tumor cells on chemoresistance[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e44579. doi: 10.1371/journal.pone.0044579. Epub 2012 Aug 30.
- [32] 赵光锋, 郭威, 赵晓寅, 等. 灵芝孢子油通过下调 miR-21 促进人肺腺癌 SPC-A1 细胞凋亡[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(9):1231-1234.
- [33] 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[J]. *南京中医药大学学报*, 2009, 25(3):181-183.
- [34] 张帅, 李有杰, 张超, 等. miRNA 在去甲斑蝥素致 K562 细胞凋亡中的作用研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(3):499-503.
- [35] Takahashi M, Sung B, Shen Y, et al. Boswellic acid exerts antitumor effects in colorectal cancer cells by modulating expression of the let-7 and miR-200 microRNA family[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12):2441-2449.
- [36] Zhang H, Zhou QM, Lu YY, et al. Aidi injection alters the expression profiles of microRNAs in human breast cancer cells[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(1):10-16.
- [37] 潘运宝, 夏洪平, 杨惠玲, 等. 复方小柴胡汤调控 microRNA 抑制鼻咽癌细胞增殖[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2010, 2(5):323-327.
- [38] 凌博凡, 王瑞平, 邹玺, 等. 健脾化痰方对裸鼠结肠癌皮下移植瘤及相关 MicroRNAs 的实验研究[J]. *四川中医*, 2012, 30(8):49-52.

(收稿日期:2013-05-30;修回日期:2013-08-22)

[编辑:崔京艳]