

抑癌微小RNAs在鼻咽癌迁移和侵袭中的作用机制及中医药干预作用

刘洁^{1,2}, 范婧莹^{1,2,3}, 何兰^{1,2,4}, 程博^{1,2,4}, 何迎春^{1,2,3*}

- (1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;
2. 中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室, 长沙 410208;
3. 湖南省中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心, 长沙 410208;
4. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410021)

[摘要] 鼻咽癌(NPC)发病部位隐匿,早期不易被发现,因此诊断时多为中晚期且伴有转移。NPC侵袭和转移是一个复杂的生物学过程,受到多种因素的影响,研究发现基因的表达调控参与了鼻咽癌侵袭和转移,这是当前研究领域的热点。微小核糖核酸(miRNAs)是一种短小(约22个核苷酸)的非编码RNA分子,通过调控靶基因的转录和翻译,参与了恶性肿瘤细胞侵袭和转移的各个环节并发挥重要作用。在NPC中也发现了miRNAs的异常表达,而这些表达的变化对NPC的侵袭和转移发挥了重要的调控作用,基于目前的研究,总结了不同miRNAs作为抑癌基因在NPC细胞迁移和侵袭中的调控机制,主要包括其对靶基因、迁移和侵袭相关蛋白及重要信号通路的调节,涉及了上皮间质转化(EMT)、新生血管和淋巴管、肿瘤干细胞和化疗抵抗等生物学过程;另一方面,中医药在NPC的防治,特别是放疗后改善不良反应、降低转移率等方面疗效显著,因此,该文总结了中医药及中药活性成分经miRNAs发挥抑制NPC细胞迁移和侵袭的作用及机制,以期为后续深入研究和开发抗NPC新药提供一定的理论基础。

[关键词] 抑癌微小核糖核酸(miRNAs); 鼻咽癌; 迁移; 侵袭; 中医药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0235-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221727

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220628.1544.002.html>

[网络出版日期] 2022-06-29 14:29

Mechanism of Tumor Suppressor miRNAs in Migration and Invasion of Nasopharyngeal Carcinoma and Intervention of Chinese Medicine: A Review

LIU Jie^{1,2}, FAN Jingying^{1,2,3}, HE Lan^{1,2,4}, CHENG Bo^{1,2,4}, HE Yingchun^{1,2,3*}

- (1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
2. Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Traditional Chinese Medicine (TCM), Changsha 410208, China;
3. Hunan Provincial Ophthalmology and Otolaryngology Diseases Prevention and Treatment with TCM and Visual Function Protection Engineering and Technological Research Center, Changsha 410208, China;
4. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China)

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma (NPC), characterized by insidious onset and non-specific features at the initial stage, is usually diagnosed at middle or late stage with metastasis. The invasion and metastasis of

[收稿日期] 2022-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874408);湖南省教育厅科学研究项目(21A0229,21B0358,21B0359);湖南省卫生健康委科研计划项目(202207015643);湖南中医药大学研究生创新课题(2021CX17)

[第一作者] 刘洁,在读博士,从事中医药防治耳鼻喉疾病的研究,E-mail:1365524527@qq.com

[通信作者] *何迎春,博士,教授,博士生导师,从事中医药防治耳鼻喉疾病的研究,E-mail:yingchunhe@aliyun.com

NPC involve complex biological processes, which are affected by many factors. The regulation of gene expression is involved in the invasion and metastasis of NPC, which has become a hot topic. Micro-ribonucleic acids (miRNAs) are short (about 22 nucleotides long) non-coding ribonucleic acids (RNAs) that participate in each step of invasion and metastasis of malignant tumor cells and play an important regulatory role by modulating the transcription and translation of target genes. Abnormal expression of miRNAs has been found in NPC, which regulates the invasion and metastasis of NPC cells. This paper summarized the regulatory mechanisms of different miRNAs as tumor suppressor genes in the migration and invasion of NPC cells, including the modulation of target genes, migration-and invasion-related proteins, and important signaling pathways, which involve biological processes such as epithelial-mesenchymal transition (EMT), neovascularization and lymphatic vessels, tumor stem cells, and resistance to radiotherapy and chemotherapy. As Chinese medicine shows remarkable efficacy in the prevention and control of NPC, especially in the alleviation of adverse reactions and reduction of metastasis rate after radiotherapy and chemotherapy, we also summed up the effect and mechanism of Chinese medicine and the active components in inhibiting the migration and invasion of NPC cells by miRNAs. Thereby, this review is expected to lay a theoretical basis for further research and development of new drugs against NPC.

[Keywords] tumor suppressor micro-ribonucleic acid (miRNAs); nasopharyngeal carcinoma; migration; invasion; Chinese medicine

鼻咽癌(NPC)在我国南方高发,是起源于鼻咽黏膜上皮的头颈部恶性肿瘤。目前鼻咽癌的临床治疗以放疗为主,辅以化疗和手术治疗,但其对鼻咽癌复发和转移的治疗效果有限,且不良反应大。除放化疗和手术治疗,靶向治疗和免疫治疗在鼻咽癌研究和治疗领域也取得了明显的进展^[1-2]。微小核糖核酸(miRNAs)是一种短小的非编码RNA分子,对许多正常的细胞过程至关重要,如增殖、发育、分化和凋亡。他们可以通过启动信使RNA(mRNA)降解或抑制蛋白质翻译来下调靶基因的表达,诱导基因降解或翻译,而他们的功能障碍或表达变化部分会导致癌症的发生。值得注意的是,在鼻咽癌中也观察到了miRNAs的异常表达,在鼻咽癌增殖、凋亡、迁移、侵袭、放化疗抵抗性中发挥重要作用,并与NPC患者临床分期和预后相关,如miR-124与肿瘤分期和淋巴结转移呈负相关^[3],NPC细胞的外泌体miR-9与鼻咽癌患者总生存期呈正相关^[4],检测miR-1265在鼻咽癌组织和血清中的表达水平可鉴别鼻咽癌和鼻咽部良性肿瘤^[5]。与正常组织相比,肿瘤组织中的抑癌miRNAs表达通常会减少^[6],这种表达下调可能会引起其致癌靶mRNA水平升高,促进肿瘤发生发展。

鼻咽癌复发和转移是鼻咽癌致死的主要原因,研究发现中医药抗鼻咽癌侵袭和转移有明显的疗效和优势,部分中药和中药活性成分的作用机制与调控miRNAs介导的生物学行为相关。本文一方面

总结了近年来不同抑癌miRNAs在鼻咽癌侵袭和转移中的作用机制,另一反面概括了中药及其活性成分经miRNAs发挥抗鼻咽癌迁移和侵袭的研究进展。

1 抑癌miRNAs在鼻咽癌迁移和侵袭中的作用机制

1.1 逆转上皮间质转化(EMT)

EMT是肿瘤细胞的上皮细胞向间充质转化,从而使细胞间黏附降低,获得迁移和侵袭能力的过程。EMT与肿瘤细胞多项生物功能相关,包括肿瘤发生、恶性进展、肿瘤干细胞性、肿瘤细胞迁移、血液内渗、转移和对化疗的耐药性^[7]。在肿瘤细胞发生EMT的过程中,伴随着黏附连接蛋白的降解和紧密连接的破坏,并诱导了间充质蛋白的过度表达^[8],如E-钙黏蛋白(E-cadherin)是一种钙依赖性跨膜糖蛋白,是肿瘤细胞中最重要的黏附分子之一,能够促进肿瘤细胞间的同质性黏附,与EMT进程呈负相关,而间质细胞的标志性蛋白N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)能够促进EMT发生。

miRNAs是癌症发生过程中基因表达和表观遗传控制的关键组成部分,通过直接或间接的方式调控其靶基因转录,从而调节EMT相关标志物的功能,影响癌细胞的EMT、增殖和转移。经转化生长因子- β (TGF- β)处理后的鼻咽癌CNE1细胞中的E-cadherin表达水平降低,N-cadherin和Vimentin的表达水平升高,并伴随着细胞迁移和侵袭能力增

强,表明 TGF- β 可触发 CNE1 细胞的 EMT,而 miR-34a 可通过抑制 SMAD4 蛋白(SMAD4)拮抗 TGF- β 介导的鼻咽癌 EMT^[9],JIANG 等^[10]证实 miR-34a 还可靶向受体酪氨酸激酶 Axl(AXL)抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,逆转鼻咽癌细胞 EMT。CHEN 等^[11]证明 miR-296-5p 直接靶向 TGF- β ,逆转 TGF- β 诱导的鼻咽癌细胞 EMT 和转移。

纤维连接蛋白 1(FN1)属于细胞外基质(ECM)蛋白家族,参与鼻咽癌细胞间连接、极性和迁移等过程,在 EMT 中能促进基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的表达,促进细胞外基质降解,增强肿瘤细胞转移能力^[12]。整合素 β 1(ITGB1)和 ITGAV 同样是促进鼻咽癌 EMT 的重要分子,DING 等^[13]发现在鼻咽癌组织中, FN1、ITGB1 和 ITGAV 均为 miR-9-3p 的靶基因,与 miR-9-3p 的表达水平呈负相关,miR-9-3p 抗鼻咽癌 EMT 和侵袭的作用是通过降低 FN1、ITGB1 和 ITGAV 实现的。

miR-223 在鼻咽癌细胞中表达下调,结构特异性识别蛋白(SSRP1)在鼻咽癌细胞中表达上调,SSRP1 被确定为 miR-223 的直接靶点。此外,miR-223 模拟物和 SSRP1 沉默均可促进 E-cadherin 的表达水平,降低 N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平,同时 miR-223 抑制了 SSRP1 的表达水平,提示 miR-223 通过靶向 SSRP1 抑制鼻咽癌细胞的增殖、侵袭和 EMT^[14]。

miR-30a 和 miR-30e 同属于 miR-30 家族,二者均可通过调控 EMT 标志物逆转鼻咽癌细胞 EMT,但作用靶点不同,miR-30a 靶向抑制核组蛋白 2(NUCB2)调控鼻咽癌细胞 EMT、迁移和侵袭^[15],而 miR-30e 通过下调泛素特异性肽酶 22(USP22)进一步调控鼻咽癌细胞恶性生物学行为^[16]。

1.2 抑制肿瘤血管形成 新生肿瘤血管和淋巴管生成是鼻咽癌发生转移的标志性事件之一,血管内皮生长因子家族(VEGFs)在此过程中发挥了重要作用,其中 VEGFA/VEGFR2 信号轴在肿瘤血管生成中作用显著^[17-18],VEGFC 可介导血管与淋巴管生成。VEGF 作为 miR-29a 的潜在靶基因,其表达受到 miR-29a 的负调控,SHI 等^[19]通过沉默和过表达技术,发现过表达 miR-29a 可抑制 VEGF 表达水平,进一步使 PI3K/Akt 和两面神激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)信号通路失活,由此推测 miR-29a 的抗鼻咽癌作用是通过 VEGF 调控 PI3K/Akt 和两 JAK/STAT 信号通路实现的。miR-203a-3p

在鼻咽癌组织中呈低表达,而 VEGFC 呈高表达状态,且 miR-203a-3p 可负调控 VEGFC,导致鼻咽癌细胞迁移和血管形成能力降低^[20]。YU 等^[21]研究表明过表达 miR-129-5p 通过靶向锌指家族成员 2(ZIC2),抑制 ZIC2 介导的 Hedgehog 信号通路,阻碍 NPC 淋巴管生成和淋巴结转移。

ZHAO 等^[22]研究发现 miR-326 能够结合并调控 ETS1,ETS1 是转录调节因子 E26(ETS)家族中的一员,是介导细胞外基质降解、细胞迁移、血管生成和耐药性的重要转录因子,ETS1 在鼻咽癌中的高表达可能与鼻咽癌预后不良有关。miR-326 在鼻咽癌组织中低表达,而过表达 miR-326 能够抑制 NPC 细胞的增殖能力和侵袭能力,并且 miR-326 能够结合 ETS1 和抑制其在鼻咽癌细胞中的表达。

在 NPC 肿瘤样本中,神经生长促进因子 2(MDK)水平上调,并与微血管密度呈正相关,且 MDK 过度表达与预后不良呈正相关^[23]。鼻咽癌外泌体 miR-9 与鼻咽癌患者的总体生存率呈正相关,miR-9 模拟物可显著抑制细胞迁移和血管形成,并降低 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(PDK)/Akt 信号通路活性,回复实验发现 miR-9 的异位表达显著逆转了 MDK 诱导的细胞迁移和管腔形成,因此鼻咽癌外泌体 miR-9 抑制内皮血管的形成和细胞迁移是通过靶向 MDK 和调节 PDK/Akt 信号通路实现的^[4,23]。

ITGA3 是 ITG 家族重要成员,与恶性肿瘤的不良预后和淋巴结转移相关^[24],在鼻咽癌中 ITGA3 为血管形成的促进因子,TANG 等^[25]通过荧光素酶报告基因验证了 ITGA3 为 miR-101 的直接靶基因,miR-101 的过表达抑制了 ITGA3 的水平,并且 5-8F 细胞中持续过表达 miR-101 破坏了血管模拟结构,说明 miR-101 可靶向 ITGA3 抑制鼻咽癌血管生成。

1.3 肿瘤干细胞(CSCs) CSCs 具有自我更新、多分化潜能的特征,促进肿瘤细胞生长、局部复发和转移,及放疗抵抗。鼻咽癌干细胞的研究越来越受到学者关注,在 TIAN 等^[3]的实验中,与未转染的空白组细胞比较,转染 miR-124 模拟物的细胞肿瘤球数量减少了 42%~63%,肿瘤也明显更小,并且 CSC 标记物 ATP 结合盒转运蛋白亚家族 G2(ABCG2)、乙醛脱氢酶 1(ALDH1)、八聚体结合转录因子 4(OCT4)和性别决定区 Y 框 2(SOX2)的表达水平均降低了。miR-124 和 miR-156a 可与连接黏附分子 A(JAMA)3'UTR 结合,JAMA 不仅能够诱导 EMT,还可使 CNE2 和 HONE1 测群细胞增多,可部分消除 miR-124 对鼻咽癌干性的抑制作用和

miR-156a对EMT的抑制作用,说明miR-124和miR-156a对鼻咽癌的抑制作用与调控JAMA有关^[3,26]。

ZIC2对鼻咽癌干细胞自我更新和肿瘤生长发挥重要作用,沉默ZIC2使鼻咽癌干细胞肿瘤球数量减少和体积减小,而miR-873模拟物显示出与ZIC2沉默同等的结果,除此之外,miR-873模拟物减弱了Akt和糖原合成激酶3 β (GSK3 β)的磷酸化程度,提示miR-873抑制鼻咽癌干细胞自我更新和增殖能力是通过抑制ZIC2和灭活Akt信号通路实现的^[27]。

1.4 介导放化疗抵抗 肿瘤耐药是介导肿瘤转移的重要机制,ZHOU等^[28]的研究证实了放射抵抗的鼻咽癌细胞比放射敏感的鼻咽癌细胞表现出更大的转移倾向,miRNA可通过影响鼻咽癌细胞凋亡、DNA损伤修复和细胞周期进展等多个生物学过程参与鼻咽癌放疗抵抗^[29]。SHAO等^[30]发现miR-139-5p作为一种肿瘤抑制因子,在转染miR-139-5p模拟物后,HNE1/DDP细胞中上皮标志物如E-cadherin和 β -catenin的表达增加,而Vimentin和MMP-9等间充质标志物的表达减少,提示miR-139-5p通过调控EMT进一步调节人鼻咽癌细胞的迁移、侵袭和顺铂敏感性。

ZHANG等^[31-32]的结果显示miR-19b在鼻咽癌中作为肿瘤抑制因子能与鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)结合,KRAS是RAS基因家族中的一员,人类肿瘤的30%与RAS基因突变有关,且突变产物在活化状态时可促进肿瘤细胞迁移、扩散及血管生成等,过表达miR-19b抑制其靶标KRAS增强CNE1细胞对顺铂的敏感性,最终阻抑鼻咽癌细胞的增殖和迁移活性。

畸胎瘤衍生生长因子(TDGF/CRIPTO)是表皮生长因子-富含半胱氨酸结构域(EGF-CFC)共受体家族的成员,对胚胎发育和癌症进展至关重要,与葡萄糖调节蛋白78(GRP78)相互作用,在细胞膜上结合将肿瘤细胞转化为干细胞。miR-138-1-3p在鼻咽癌中为肿瘤抑制因子,一方面miR-138-1-3p模拟物能够上调HK-1R细胞中E-cadherin的表达水平,下调N-cadherin、Vimentin的表达水平,增强HK-1R细胞的放射敏感性,提示miR-138-1-3p通过抑制EMT来降低鼻咽癌细胞的放射抵抗;另一方面miR-138-1-3p可以靶向CRIPTO,调控JAK2/STAT3信号通路来改变鼻咽癌细胞的放射抵抗^[33]。

PDZ连接激酶(PBK)是一种介于丝裂原活化蛋白激酶7(MEK7)和MEK1/2之间的丝裂原活化

蛋白激酶,能够与miR-372相结合,并被miR-372负调控。WANG等^[34]证实过表达miR372通过下调PBK,激活p53信号通路,增强放射敏感性,进一步抑制鼻咽癌侵袭和转移。

叉头框转录因子D1(FoxD1)是叉头盒超家族的一个成员,与肿瘤淋巴结转移和低分化有关,而FoxD1过表达可增强不同辐射剂量下CNE2细胞的活力,双荧光素酶基因报告实验显示FoxD1为miR-186的下游靶基因,细胞增殖与活性检测法(CCK-8)、集落形成和Transwell等实验显示了miR-186抑制了鼻咽癌细胞增殖、迁移,提高了放疗敏感性,这与其下调FoxD1的表达水平有关^[35]。抑癌miRNAs对鼻咽癌迁移和侵袭的调控机制见表1。

2 中医药经miRNAs抑制鼻咽癌迁移和侵袭

2.1 益气解毒方 益气解毒方是湖南中医药大学田道法教授在临床上治疗鼻咽癌的经验方,具有益气解毒、生津润燥的功效,在预防鼻咽癌复发和转移方面有良好的功效,刘刚^[36]发现miR-200b在鼻咽癌干细胞中几乎不表达,在鼻咽癌组织中呈低表达状态,提示miR-200b在鼻咽癌中为抑癌基因,且益气解毒方能够上调miR-200b杀灭鼻咽癌干细胞,降低其靶基因CD133的活性,进而抑制鼻咽癌生长和转移。

2.2 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG) EGCG是从绿茶中提取的多酚类化合物,能够抑制鼻咽癌细胞增殖、诱导凋亡,阻滞细胞周期,还能抑制放疗引起的Akt信号通路的活化^[37],李彬彬等^[38]研究表明EGCG能够使p53/miR-34a/Notch1信号通路中p53和miR-34a的表达水平上调,Notch1的表达水平下调,从而抑制鼻咽癌细胞增殖,这可能是EGCG抑制鼻咽癌细胞迁移和侵袭的潜在机制。LIN等^[39]报道了miR-296在鼻咽癌耐药细胞株中呈低表达,且EGCG能够提高miR-296的表达水平,并证实了EGCG通过调节miR-296,阻止STAT3的激活,从而抑制耐药细胞株的迁移特性。

2.3 姜黄素 姜黄素是一种天然的二酮类化合物,来源于郁金、姜黄、莪术、菖蒲等植物,具有抗炎和抗肿瘤活性,在鼻咽癌中姜黄素通过调节circRNA-miRNA网络增强鼻咽癌细胞放疗敏感性^[40],且与抑制生长阻滞及DNA损伤诱导基因45g(GADD45g)有关^[41],亦可抑制斑马鱼鼻咽癌移植瘤的生长和细胞迁移^[42]。范昊宁^[43]证实姜黄素在体内外均可通过调控鼻咽癌miR-593,逆转其靶基因多药耐药基因1(MDR1)实现放疗增敏效果。

表1 抑癌miRNAs对鼻咽癌迁移和侵袭的调控机制

Table 1 Regulatory mechanism of tumor suppressor miRNA on migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma

miRNAs	作用	调控机制	参考文献
miR-34a	逆转EMT	抑制SMAD4、TGF-β、AXL,灭活PI3K/Akt信号通路	[9-10]
miR-296-5p	逆转EMT	下调TGF-β	[11]
miR-9-3p	逆转EMT	下调FN1、ITGB1和ITGAV	[13]
miR-223	逆转EMT	下调SSRP1	[14]
miR-30a	逆转EMT	下调NUCB2	[15]
miR-30e	逆转EMT	下调USP22	[16]
miR-29a	抑制血管生成	下调VEGF,抑制PI3K/Akt和JAK/STAT信号通路	[19]
miR-203a-3p	抑制血管生成	下调VEGFC	[20]
miR129-5p	抑制淋巴管生成	下调ZIC2,抑制Hedgehog信号通路	[21]
miR-326	抑制血管生成	下调ETS1	[22]
外泌体miR-9	抑制血管生成	下调MDK,抑制PDK/Akt信号通路	[4,23]
miR-101	抑制血管生成	下调ITGA3	[25]
miR-124	抑制肿瘤干细胞	下调JAMA,抑制ABCG2、ALDH1、OCT4和SOX2	[3]
miR156a	逆转EMT	下调JAMA,上调E-cadherin,抑制N-cadherin	[26]
miR-873	抑制肿瘤干细胞	下调ZIC2,灭活Akt信号通路	[27]
miR-139-5p	改变耐药	调控EMT	[30]
miR-19b	改变耐药	下调KRAS	[31-32]
miR-138-1-3p	增强放射敏感性	抑制EMT,下调CRIPTO,灭活JAK2/STAT3信号通路	[33]
miR-372	增强放射敏感性	下调PBK,激活p53信号通路	[34]
miR-186	增强放射敏感性	下调FoxD1	[35]

2.4 莱菔硫烷 莱菔硫烷是西兰花芽和卷心菜等植物中的活性成分之一,具有广泛的抗肿瘤作用^[44],研究显示,莱菔硫烷上调miR-124-3p,靶向抑制STAT3的表达水平和磷酸化水平,降低鼻咽癌干细胞标志物β-catenin、Nanog、c-Myc、Oct3/4、Sox2的表达水平,改变鼻咽癌细胞“干性”,最终发挥抑制鼻咽癌细胞增殖和迁移的效应^[45]。

2.5 橄榄苦苷 橄榄苦苷是从油橄榄叶中提取的活性成分,具有抗炎、抗肿瘤、解毒等多种药理作用^[46],在鼻咽癌中,橄榄苦苷能够抑制缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)过度表达,从而提高HIF-1α靶基因miR-519d的表达水平,增强鼻咽癌细胞体内外放疗敏感性^[47]。

2.6 复方小柴胡汤 潘运宝等^[48]用复方小柴胡汤干预鼻咽癌细胞后,采用microRNA芯片检测发现miR-450、miR-494、miR-513、miR-373、miR-489、miR-498、miR-210、miR-198、miR-602、miR-129的表达上调,下调的是miR-122a,其中检测量的绝对值在1 000以上的有miR-513、miR-498、miR-210和miR-602,提示这些差异表达的microRNA可能是复

方小柴胡汤抑制鼻咽癌细胞增殖的潜在机制,但还需要进一步验证。

2.7 异甘草素 异甘草素是甘草根中的主要活性成分,具有抗病毒、抗自由基和脂质过氧化等功能。WANG等^[49]研究证实异甘草素能够抑制鼻咽癌细胞增殖、迁移和侵袭,诱导凋亡,其作用机制可能是抑制miR-32的表达水平,从而减弱miR-32对其下游基因大肿瘤抑制因子(LATS2)的调节作用。

2.8 甲基莲心碱 甲基莲心碱是睡莲科植物莲的成熟种子绿色胚芽中的生物碱,具有抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤等功效^[50]。何香兰等^[50]通过细胞实验证实甲基莲心碱能够降低鼻咽癌细胞let-7c-5p、miR-423-5p的表达水平,改变靶基因小细胞膜蛋白3(SMIM3)、神经生长因子(NGF)的表达水平,最终抑制鼻咽癌细胞迁移和侵袭,此外,甲基莲心碱能够抑制鼻咽癌紫杉醇耐药细胞的活力和EMT,但这种作用被过表达的miR-130b-5p削弱^[51]。

2.9 丹参酮II_A 丹参酮II_A是丹参的主要活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用,研究表明,丹参酮II_A能够降低鼻咽癌细胞中miR-125b的表达水

平,从而通过调节 miR-125b/FoxP3/含胱天蛋白酶-1 (Caspase-1)/切割蛋白D(GSDMD)信号通路增加鼻咽癌 HK1 细胞焦亡,抑制 HK1 细胞的增殖^[52],又能够提高 miR-29a 的表达水平,从而促进 LC3 的表达,最终抑制 CNE2 细胞增殖和诱导细胞自噬和凋亡^[53]。

2.10 红景天苷 红景天苷存在于红景天、女贞子

等植物,具有抗炎、抗肿瘤、保护脑缺血再灌注损伤等作用,在鼻咽癌中,红景天苷能够上调 miR-4262 表达水平,而 miR-4262 负调控其靶基因 GRP78 的表达,提示红景天苷通过调控 miR-4262/GRP78 信号轴抑制鼻咽癌细胞增殖并诱导凋亡^[54]。中医药经 miRNAs 抑制鼻咽癌迁移和侵袭的相关机制见表 2。

表 2 中医药经 miRNAs 抑制鼻咽癌迁移和侵袭的机制

Table 2 Mechanism of inhibition of migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma via miRNA of traditional Chinese medicine

名称	miRNA	相关效应	参考文献
益气解毒方	miR-200	降低 CD133,抑制增殖和转移	[36]
表没食子儿茶素没食子酸酯	miR-34a、miR-296	下调 Notch1 和 STAT3,抑制增殖,改变耐药	[38-39]
姜黄素	miR-593	下调 MDR1,增强放疗敏感性	[43]
莱菔硫烷	miR-124-3p	抑制 STAT3,降低 β -catenin、Nanog、c-Myc、Oct3/4、Sox2,改变“干性”	[45]
橄榄苦苷	miR-519d	下调 HIF-1 α ,增强放疗敏感性	[47]
复方小柴胡汤	miR-513、miR-498、miR-210 和 miR-602	抑制细胞增殖	[48]
异甘草素	miR-32	下调 LATS2,抑制细胞增殖、迁移并诱导凋亡	[49]
甲基莲心碱	let-7c-5p、miR-423-5p 和 miR-130b-5p	抑制鼻咽癌细胞迁移和侵袭,逆转紫杉醇耐药和 EMT	[50-51]
丹参酮 II _A	miR-125b 和 miR-29a	增加细胞焦亡,抑制增殖并诱导细胞自噬和凋亡	[52-53]
红景天苷	miR-4262	降低 GRP78 的表达水平,抑制细胞增殖并诱导凋亡	[54]

3 总结与展望

综上所述,抑癌 miRNAs 在鼻咽癌细胞迁移和侵袭的过程中发挥了重要作用,其对靶基因的调控不仅存在负调控,还存在正相关关系,因此理清 miRNAs 与不同靶基因之间的相关性对于弄清调控鼻咽癌的分子机制具有重要意义。抑癌 miRNAs 的缺失或低表达赋予了鼻咽癌细胞较强的运动潜能,促进了 EMT 进展、肿瘤血管和淋巴管生成、肿瘤细胞向肿瘤干细胞转化及放化疗抵抗,而研究者通过基因过表达技术证实提高抑癌 miRNAs 的表达水平能够减弱甚至逆转鼻咽癌细胞的恶性生物学行为,提示 miRNAs 或可成为鼻咽癌的治疗靶点,这为今后的研究提供了较为明确的导向。

实践证明,中医药在抗鼻咽癌的研究和临床上均有良好的疗效,特别是在预防复发和转移方面效果显著,能够提高患者免疫功能,明显延长了患者的生存期和生活质量,如益气解毒方^[55]、小檗碱^[56-57]、吴茱萸碱^[58]、人参皂苷 Rg₃ 等对鼻咽癌细胞 EMT、迁移和侵袭均产生抑制作用,且中药能够通过多途径、多靶点发挥抗癌作用,能够全面应对肿瘤转移复杂的调控网络,但对其作用机制的研究还不够深入^[59]。目前关于中医药经抑癌 miRNAs 抑制

鼻咽癌细胞迁移和侵袭的研究较少,深入研究有效中医药作用机制,并以抑癌 miRNAs 为靶点筛选有效中药成分,是一个具有前景的研究方向。本文总结的益气解毒方、表没食子儿茶素没食子酸酯、姜黄素、莱菔硫烷和橄榄苦苷等已被证实其抗鼻咽癌作用与调控抑癌 miRNAs 有关,但对整个 miRNAs 网络的调控作用的研究还不够全面,这也是研究领域要解决的一大问题。

本文介绍了部分抑癌 miRNAs 在鼻咽癌侵袭转移中的作用及中医药研究进展,可为鼻咽癌的研究提供理论参考,研究不同 miRNAs 在鼻咽癌中的表达情况及在鼻咽癌生物学行为中所扮演的角色,有助于通过 mircoRNA 判断鼻咽癌的诊断防治和预后转归。中医药作为抗肿瘤药物研发的宝贵资源库,充分发挥中医药在抗鼻咽癌迁移和侵袭中的优势,阐明中医药是否通过调控 miRNAs 发挥抗癌作用,有助于鼻咽癌靶向治疗药物开发和方案的完善。

[参考文献]

- [1] CHEN Y P, CHAN A, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] 陈涵波,狄文忆,张煜婕,等. 鼻咽癌靶向治疗及免疫

- 治疗的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(4): 275-282.
- [3] TIAN Y, TIAN Y, TU Y, et al. microRNA-124 inhibits stem-like properties and enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells via direct repression of expression of JAMA [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17):9533-9544.
- [4] LU J, LIU Q H, WANG F, et al. Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/Akt pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, doi: 10.1186/s13046-018-0814-3.
- [5] 张余良, 邓国庆, 刘术舟, 等. 微小RNA-1265在鼻咽癌中的表达及诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(17):2062-2066.
- [6] LEE Y S, DUTTA A. MicroRNAs in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092222.
- [7] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3):212-226.
- [8] SAITOH M. Involvement of partial EMT in cancer progression [J]. *J Biochem*, 2018, 164(4):257-264.
- [9] HUANG G, DU M Y, ZHU H, et al. MiRNA-34a reversed TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition via suppression of SMAD4 in NPC cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.115.
- [10] JIANG C, CHENG Z, JIANG T, et al. MicroRNA-34a inhibits cell invasion and epithelial-mesenchymal transition via targeting AXL/PI3K/Akt/Snail signaling in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Genes Genom*, 2020, 42(8):971-978.
- [11] CHEN M, CHEN C, LUO H, et al. MicroRNA-296-5p inhibits cell metastasis and invasion in nasopharyngeal carcinoma by reversing transforming growth factor- β -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.115.
- [12] 王金婷. 纤维连接蛋白1对鼻咽癌的迁移侵袭、凋亡的影响及其机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2018.
- [13] DING Y, PAN Y, LIU S, et al. Elevation of MiR-9-3p suppresses the epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells via down-regulating FN1, ITGB1 and ITGAV [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6):414-424.
- [14] GAO L, XIONG X. MiR-223 inhibits the proliferation, invasion and EMT of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting SSRP1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(9):4374-4384.
- [15] LI M, WANG Y, ZHAO Q, et al. MiR-30a-5p inhibits proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting NUCB2 [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(8):1274-1285.
- [16] MA Y X, ZHANG H, LI X H, et al. MiR-30e-5p inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by target-ing USP22 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19):6342-6349.
- [17] PRASAD C B, SINGH D, PANDEY L K, et al. VEGFa/VEGFR2 autocrine and paracrine signaling promotes cervical carcinogenesis via β -catenin and snail [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, doi: 10.1016/j.biocel.2021.106122.
- [18] WU A, LUO N, XU Y, et al. Exosomal LBH inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma via downregulating VEGFA signaling [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1):242-260.
- [19] SHI Q, DAI J, HUANG L. microRNA-29a functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells through targeting VEGF [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(5):541-546.
- [20] HANG W, GUO H M, WU Q L, et al. MicroRNA-203a-3p affects the biological characteristics of nasopharyngeal carcinoma by targeting vascular endothelial growth factor-C [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2021, doi: 10.26402/jpp.2021.4.12.
- [21] YU D, HAN G H, ZHAO X, et al. MicroRNA-129-5p suppresses nasopharyngeal carcinoma lymphangiogenesis and lymph node metastasis by targeting ZIC2 [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(2):249-261.
- [22] ZHAO X, ZHANG X J, LI L, et al. MicroRNA-326 inhibits cell proliferative capacity and invasiveness through inhibiting the expression of ETS1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):181-188.
- [23] 刘奇卉. 外泌体介导分泌型miR-9抑制鼻咽癌转移的机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2017.
- [24] ZHANG G, LI B, LIN Y. Evaluation of ITGA3 as a biomarker of progression and recurrence in papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.614955.
- [25] TANG X R, WEN X, HE Q M, et al. MicroRNA-101 inhibits invasion and angiogenesis through targeting ITGA3 and its systemic delivery inhibits lung

- metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, doi: 10.1038/cddis.2016.486.
- [26] TIAN Y, CAI L, TIAN Y, et al. miR156a mimic represses the epithelial-mesenchymal transition of human nasopharyngeal cancer cells by targeting junctional adhesion molecule A [J]. *PLoS One*, 2016, doi:10.1371/journal.pone.0157686.
- [27] LV B, LI F, LIU X, et al. The tumor-suppressive role of microRNA-873 in nasopharyngeal carcinoma correlates with downregulation of ZIC2 and inhibition of Akt signaling pathway [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1/2):74-88.
- [28] ZHOU X, LIN Y, CHEN Y, et al. Epstein-Barr virus (EBV) encoded microRNA BART8-3p drives radioresistance-associated metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9):6457-6471.
- [29] TIAN Y, TANG L, YI P, et al. MiRNAs in radiotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2020, 11(13):3976-3985.
- [30] SHAO Q, ZHANG P, MA Y, et al. MicroRNA-139-5p affects cisplatin sensitivity in human nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Gene*, 2018, doi: 10.1016/j.gene.2018.02.003.
- [31] ZHANG Y, ZHAO Y, LIU L, et al. MicroRNA-19b promotes nasopharyngeal carcinoma more sensitive to cisplatin by suppressing KRAS [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, doi: 10.1177/1533033818793652.
- [32] 张远. miR-19b通过靶向KRAS调控鼻咽癌发生、发展和耐药的机制研究[D]. 郑州:郑州大学, 2018.
- [33] DU T, JIANG J, CHEN Y, et al. MiR-138-1-3p alters the stemness and radiosensitivity of tumor cells by targeting CRIPTO and the JAK2/STAT3 pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2021, doi: 10.21037/atm-21-521.
- [34] WANG Z, MAO J W, LIU G Y, et al. MicroRNA-372 enhances radiosensitivity while inhibiting cell invasion and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through activating the PBK-dependent p53 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2):712-728.
- [35] ZHANG Y, ZHANG W. FoxD1, negatively regulated by miR-186, promotes the proliferation, metastasis and radioresistance of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 28(4):511-521.
- [36] 刘刚. 益气解毒方通过上调miR-200b杀灭鼻咽癌干细胞的分子机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2013.
- [37] 王红梅, 张伟军. 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对鼻咽癌细胞CNE1、CNE2放射增敏作用的初步研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(14):1953-1958.
- [38] 李彬彬, 万郑, 孔霞, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯通过调控P53/miR-34a抑制鼻咽癌细胞的增殖[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(9):1557-1562.
- [39] LIN C H, WANG H H, CHEN T H, et al. Involvement of MicroRNA-296 in the inhibitory effect of epigallocatechin gallate against the migratory properties of anoikis-resistant nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, doi: 10.3390/cancers12040973.
- [40] 杨家彬. 姜黄素及生脉姜黄散对鼻咽癌放射增敏机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [41] 娄丹丹. 鼻咽癌细胞放射抗拒的分子机制及姜黄素干预作用研究[D]. 广州:南方医科大学, 2021.
- [42] 王泽泰, 娄丹丹, 彭燕, 等. 鼻咽癌斑马鱼移植瘤模型的构建及姜黄素对CNE-2细胞的抑制作用[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2022, 48(1):9-17.
- [43] 范昊宁. 姜黄素对人鼻咽癌细胞放射增敏作用及其机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2014.
- [44] 王玉金, 白明悦, 田颖, 等. 莱菔硫烷应用于肿瘤治疗的机制研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(1):81-88.
- [45] 杨兴龙. 莱菔硫烷通过miRNA-124-3p靶向STAT3抑制鼻咽癌的增殖[D]. 广州:南方医科大学, 2014.
- [46] 张育贵, 张淑娟, 辛二旦, 等. 橄榄苦苷的药理作用研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(24):3265-3268.
- [47] XU T, XIAO D. Oleuropein enhances radiation sensitivity of nasopharyngeal carcinoma by downregulating PDRG1 through HIF1 α -repressed microRNA-519d [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, doi:10.1186/s13046-016-0480-2.
- [48] 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.
- [49] WANG T T, CHEN Z Z, XIE P, et al. Isoliquiritigenin suppresses the proliferation and induced apoptosis via miR-32/LATS2/Wnt in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.033.
- [50] 何香兰, 李维, 谭国林, 等. 甲基莲心碱通过影响微小RNA抑制鼻咽癌细胞侵袭转移的机制研究[J]. *药理学学报*, 2019, 54(8):1417-1423.
- [51] WANG X, WANG K, XIAO J, et al. Neferine sensitized Taxol-resistant nasopharyngeal carcinoma to Taxol by inhibiting EMT via downregulating miR-

- 130b-5p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(4):573-580.
- [52] YOUHU W, WENYAO J, JUNBO W. Tanshinone II_A regulates microRNA-125b/FoxP3/caspase-1 signaling and inhibits cell viability of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2021, doi: 10.3892/mmr.2021.12010.
- [53] 王有虎, 靳文瑶, 王俊博, 等. 丹参酮 II_A 通过 miR-29a/LC3 信号通路抑制鼻咽癌 CNE2 细胞增殖 [J]. *西北师范大学学报: 自然科学版*, 2021, 57(6): 75-80, 87.
- [54] SHAOSHENG L, YUANYUAN L, ZHAOXIA L. Salidroside suppresses the activation of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting miR-4262/GRP78 axis [J]. *Cell Cycle*, 2022, doi: 10.1080/15384101.2021.2019976.
- [55] 罗晶婧. 益气解毒方水提物联合盐霉素抑制鼻咽癌细胞增殖、迁移和诱导凋亡的效应 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [56] HUANG D, WANG W, FENG Z, et al. Berberine inhibits the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells through Ezrin phosphorylation [J]. *J Cent South Univ*, 2011, 36(7):616-623.
- [57] WANG J, KANG M, WEN Q, et al. Berberine sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to radiation through inhibition of Sp1 and EMT [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4):2425-2432.
- [58] PENG X, ZHANG Q, ZENG Y, et al. Evodiamine inhibits the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro* via repressing MMP-2 expression [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6):1173-1184.
- [59] WANG D, WU C, LIU D, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells and suppresses epithelial mesenchymal transition [J]. *Biomed Res Int*, 2019, doi: 10.1155/2019/8407683.

[责任编辑 张丰丰]