

非编码 RNA 在前列腺上皮-间质转化调控中的作用机制及中药干预研究进展

刘新越^{1,2}, 范姗姗¹, 李晨铭^{1,2}, 马路遥^{1,2}, 刘云龙^{1,2}, 吕春晓¹, 李自强^{1*}, 黄宇虹^{1*}

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

2. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 前列腺是男性特有的性腺器官, 上皮-间质转化 (EMT) 在前列腺细胞生物学行为中扮演着重要角色, 影响多种前列腺疾病发生发展。EMT 是一个复杂的细胞过程, 表现为上皮细胞失去其极性、细胞间连接和基底膜附着改变, 并获得间质细胞的特性。非编码 RNA (ncRNA) 参与调控前列腺上皮细胞 EMT 过程, 在前列腺疾病中发挥关键作用。近年来, 中药在 EMT 介导的前列腺疾病中作用的研究日益增多, 并逐渐成为研究焦点。基于此, 围绕 ncRNA 在前列腺 EMT 中的调控机制及中药干预作用展开综述, 追踪前列腺疾病 EMT 进程中 ncRNA 的调控作用及潜在机制的研究前沿, 归纳近年常见中药及其成分的干预作用, 探讨其作为前列腺疾病诊断和治疗靶点的潜力, 为前列腺疾病的治疗提供新思路。

关键词: 前列腺; 非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA; 上皮-间质转化; 中药

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2025) 07- 2039 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.030

Research progress on mechanism of action of non-coding RNA in regulation of prostate epithelial-mesenchymal transition and intervention with traditional Chinese medicine

LIU Xinyue^{1,2}, FAN Shanshan¹, LI Chenming^{1,2}, MA Luyao^{1,2}, LIU Yunlong^{1,2}, LÜ Chunxiao¹, LI Ziqiang¹, HUANG Yuhong¹

1. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: The prostate is a male-specific sex gland organ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a significant role in the biological behavior of prostate cells and influences the occurrence and development of various prostate diseases. EMT is a complex cellular process characterized by the loss of polarity, intercellular connections, and basement membrane attachment of epithelial cells, as well as the acquisition of mesenchymal cell properties. Non-coding RNA (ncRNA) is involved in regulating the EMT process in prostate epithelial cells and plays a key role in prostate diseases. In recent years, research on the role of traditional Chinese medicine in EMT-mediated prostate diseases has been increasing and has gradually become a research focus. Based on this, this article intends to review the regulatory mechanism of ncRNA in prostate EMT and the intervention effect of traditional Chinese medicine, track the research frontiers of the regulatory role and potential mechanisms of ncRNA in the EMT process of prostate diseases, summarize the intervention effects of common traditional Chinese medicines and their components in recent years, and explore their potential as diagnostic and therapeutic targets for prostate diseases, providing new ideas for the treatment of prostate diseases.

Key words: prostate; ncRNA; miRNA; lncRNA; circRNA; epithelial-mesenchymal transition (EMT); traditional Chinese medicine

前列腺作为男性生殖系统的重要性腺器官, 兼 尿控尿、射精等多项生理功能。前列腺癌、前列腺
具分泌前列腺液、5 α -还原酶等物质, 以及参与排 增生和前列腺炎等疾病是成年男性常见的健康威

收稿日期: 2024-12-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82374250); 天津市研究生科研创新项目 (2022BKY192); 天津中医药大学研究生科研创新项目 (YJSKC-20221018)

作者简介: 刘新越, 男, 博士研究生, 研究方向为中药治疗前列腺疾病基础。E-mail: liuxinyuezy@163.com

*通信作者: 黄宇虹, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中西药相互作用。E-mail: hyh101@126.com

李自强, 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中西药相互作用。E-mail: lzqpharm@126.com

胁。上皮-间质转化 (EMT) 是前列腺细胞从上皮状态向间充质状态转变的过程, 该过程赋予细胞表型可塑性, 是肿瘤细胞获得侵袭迁移能力并形成转移灶的关键机制之一^[1-2]。EMT 通过调控细胞增殖、存活、衰老、代谢及免疫等生理过程, 影响前列腺组织的生长重构, 在前列腺病变的发生发展中起核心作用。

非编码 RNA (ncRNA) 是一类不编码蛋白质的 RNA 分子, 主要包括微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 和环状 RNA (circRNA)。ncRNA 可通过与多分子靶标结合形成调控网络, 参与启动细胞生物学反应、基因表达调控、细胞信号传导及表观遗传修饰等生物过程^[3]。研究证实, ncRNA 可通过调控 E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、蜗牛家族转录抑制因子 (Snail)、扭曲家族 bHLH 转录因子 (Twist) 等关键转录因子的表达, 进而促进或抑制前列腺 EMT 进程^[4]。

中药以多成分、多靶点为显著特点, 通过干预细胞信号传导与基因表达, 从分子层面调节机体生理病理变化, 实现疾病治疗。本文系统综述 ncRNA 调控前列腺 EMT 的作用机制, 以及中药通过调控 ncRNA 表达干预 EMT 进展的研究现状, 以期前列腺相关疾病的临床诊疗提供新思路。

1 EMT 对前列腺细胞生物学行为的影响

在前列腺正常发育与组织再生中, EMT 作为必要的生理过程, 对维系组织三维结构具有关键作用。而当慢性炎症、基因突变或环境因素刺激等病理条件出现时, EMT 相关转录因子表达显著升高, 导致 EMT 异常激活, 进而推动前列腺细胞的恶性转化进程^[5]。在前列腺疾病进展中, EMT 的关键作用体现在: 其一, 通过使上皮细胞丧失细胞间连接, 显著增强前列腺细胞的迁移与侵袭能力, 促使细胞从原发部位向周围组织或远处器官扩散; 其二, 赋予细胞更强的抗凋亡能力, 使其在不利环境中仍能存活并持续增殖、迁移^[6]; 其三, EMT 过程中释放的细胞因子和生长因子可促进肿瘤新生血管生成, 为肿瘤生长提供更多营养支持, 从而加速疾病进展^[7]。

2 ncRNA 对前列腺 EMT 的影响

ncRNA 在细胞内发挥多重重要生物学功能: 一方面, 可通过募集染色质重塑与修饰复合物至特定位点, 调控染色质结构、DNA/RNA 甲基化状态及共价修饰, 或与转录因子结合形成复合物, 进而控

制基因转录活性; 另一方面, 通过与 mRNA 互作, 介入可变剪接、RNA 编辑、蛋白质翻译及转运等过程, 实现转录后调控^[8]。大量研究表明, 多种 ncRNA 可通过介导 EMT 进程参与前列腺疾病的发生发展。

2.1 miRNA 参与前列腺 EMT 进程

miRNA 是一类长度为 20~24 个核苷酸的 ncRNA, 可与靶分子 mRNA 的 3'非翻译区 (3'UTR) 结合发挥基因调节功能。miRNA 通过转录后调控对 mRNA 的翻译过程进行抑制或通过促进 mRNA 降解来调控其表达水平, 从而参与细胞凋亡、细胞分化、细胞增殖等诸多细胞过程^[9]。

miR-145-5p、miR-361-3p 等 miRNA 的表达下调, 可通过靶向调控体外前列腺癌 (PCa) 细胞中的靶基因显著降低 EMT 相关蛋白表达, 进而调控 EMT 表型, 促进 PCa 进展^[10-11]。miR-182-5p、miR-1290 则通过靶向 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 等 EMT 相关信号通路, 调节 PCa 细胞中肿瘤侵袭表型, 从而促进 PCa 细胞的生长和转移^[12-13]。在良性前列腺增生 (BPH) 的研究中发现, miR-223-3p 可通过靶向微管相关蛋白 1B (MAP1B), 加重 BPH-1 细胞异常增殖和迁移, 并增强了转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 诱导的 BPH-1 细胞表型改变, 同时调控促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)/半胱氨酸蛋白酶 (Caspase3) 以及 EMT 和 MAPK 信号通路的激活^[14]。

2.2 lncRNA 参与前列腺 EMT 进程

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的 ncRNA, 其功能之一是作为“分子海绵”吸附 miRNA, 阻止其与下游 mRNA 结合, 从而调控 EMT 进程, 在前列腺疾病的病理过程中发挥重要作用 (图 1)。

lnc-ZNF30-3 和 lncRNA PVT1 作为 miRNA 分子海绵, 可吸附靶向 EMT 转录因子的 miRNA, 解除其对靶基因的抑制效应, 正向调节与 EMT 相关的转录因子来促进 EMT, 促进 PCa 的侵袭和转移^[15-16]。lncRNA CHRF 通过上调 miR-10b, 激活 GSK3 β /Akt 和 NF- κ B 信号通路, 一方面抑制 PCa 细胞的增殖和 EMT, 另一方面通过激活 Caspase-3 和 Caspase-9 促进细胞凋亡^[17]。在 TGF- β 1 诱导的 BPH-1 细胞模型中, lncRNA MIR663AHG、miR-765 和 FOXK1 形成竞争性内源 RNA (ceRNA) 网络, 通过吸附 miR-765 解除其对 FOXK1 的抑制, 进而加剧 EMT 进程和上皮细胞过度增殖^[18]。此外, lncRNA

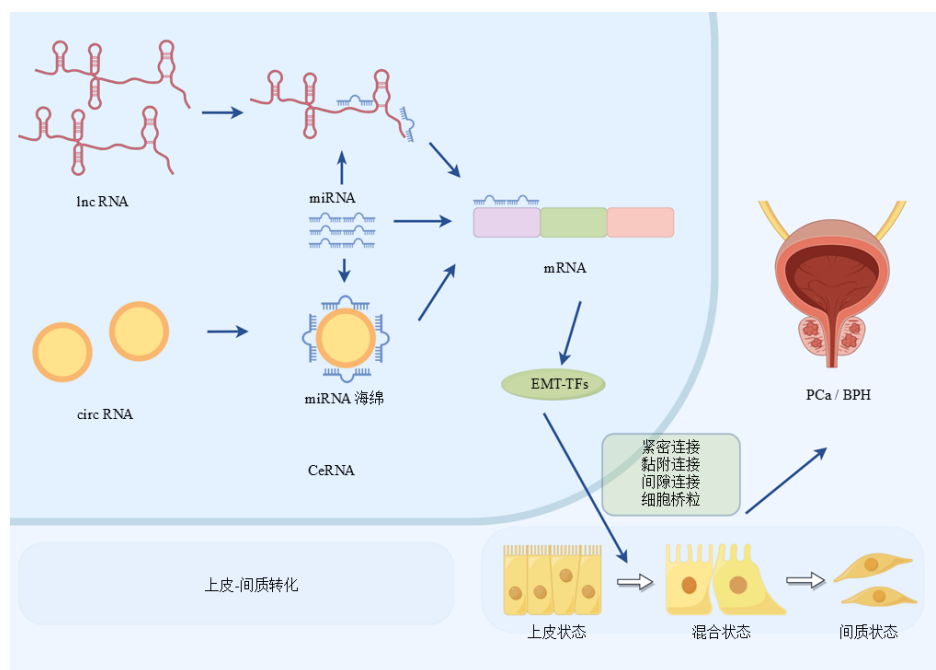


图 1 ncRNA 通过 ceRNA 介导的 EMT 调节前列腺病变

Fig. 1 ncRNA alters prostate disease by regulating ceRNA-mediated EMT progress

DIO3OS 在 BPH 组织中高表达,其通过吸附 miR-656-3p 和 miR-485-5p,上调结缔组织生长因子(CTGF)和锌指 E 盒结合同源蛋白 1(ZEB1)水平,促进 BPH-1 细胞的 EMT 和间质细胞(WPMY-1)细胞的异常增殖^[19]。

2.3 circRNA 参与前列腺 EMT 进程

circRNA 是一类具有特殊生物活性的 ncRNA,在真核细胞中表达广泛,具有多样化功能,包括作为蛋白质支架、miRNA 海绵或蛋白质海绵(图 1),亦可作为蛋白质效应增强剂,以及被翻译成功能性多肽等发挥作用,参与多种生物学过程。其中, circSMARCA5 通过海绵吸附 miR-432,在 PCa 细胞中上调程序性细胞死亡分子 10(PDCD10)的表达,进而逆转 miR-432 对 PCa 细胞糖酵解、转移和增殖的抑制作用,推动 PCa 进展^[20]; circLRP6 则通过与 miR-330-5p 结合,上调核受体结合蛋白 1(NRBP1),影响细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移和 EMT,促进 PCa 细胞的生长和转移^[21]。Yan 等^[22]发现 hsa_circ_0001085 可能通过 2 条独立路径调控 EMT 进程,一方面通过吸附 hsa-miR-196b-5p 间接激活 PI3K-Akt 信号通路和 TGF- β 信号通路,另一方面通过海绵化 hsa-miR-451a 间接调控 MAPK 信号通路,进而在 EMT 诱导模型中对 PCa 细胞发挥双向调控作用。这些研究揭示了 circRNA 通过“分子海

绵”机制及信号通路干扰参与 PCa EMT 的复杂性,为靶向 circRNA/miRNA 轴的抗肿瘤治疗提供了新方向。

这些研究揭示了 ncRNA 在前列腺疾病 EMT 中的复杂调控网络,为靶向 ncRNA/miRNA 轴的治疗策略提供了理论依据,相关调控机制见表 1。

3 中药调控 ncRNA 表达对前列腺 EMT 进程发挥调节作用

基于 ncRNA 在前列腺疾病中的重要作用,研究者们正在探索其治疗应用价值,针对 ncRNA 的靶向干预已逐步成为前列腺疾病治疗的新策略。通过抑制或促进特定 ncRNA 的表达,影响 PCa 细胞的增殖、迁移和凋亡进程,进而抑制 EMT 的异常激活,遏制疾病进展。中医药因其多成分、多靶点的独特优势,可以通过多种途径调控 ncRNA 的转录、分子海绵吸附、信号通路串扰等多重机制动态调节 ncRNA 的表达及功能,从而干预 EMT 进程并发挥治疗效应。

3.1 中药单体成分

现代研究发现,多种中药单体成分可通过影响细胞内的信号传导通路,调节细胞生理活动及基因表达,进而影响细胞的功能和代谢过程。

槲皮素是一种广泛分布于中草药中的多酚类黄酮。在 PCa 的发展过程中可通过下调 lncRNA

表 1 ncRNA 介导 EMT 调控前列腺疾病的相关研究
Table1 Study on regulation of prostate diseases by EMT mediated by ncRNA

ncRNA 类型	ncRNA 名称	疾病状态表达	关键效应指标	作用通路	研究对象	疾病类型	参考文献
miRNA	miR-145-5p	下调	MYO6	—	细胞系: DU145、PC3、RWPE1	PCa	10
	miR-361-3p	下调	Gli1	Akt/mTOR	细胞系: PC3、RWPE-1、LNCaP、22RV1、DU-145	PCa	11
	miR-182-5p	上调	β -catenin、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、ZEB1	Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt	细胞系: PC3、DU-145	PCa	12
	miR-1290	上调	E-cadherin、N-cadherin、Vimentin	GSK3 β / β -catenin	临床: PCa 患者 细胞系: PC3、22RV1、LNCaP	PCa	13
	miR-223-3p	上调	MAP1B	Bax/Caspase3、MAPK	临床: BPH 患者 细胞系: BPH-1	BPH	14
lncRNA	ZNF30-3	上调	Twist1、ZEB1、Vimentin	—	临床: PCa 患者 细胞系: PC3a、PNT1A、22Rv1、LNCaP、DU145	PCa	15
	PVT1	上调	Twist1	—	临床: PCa 患者 细胞系: PC-3、DU145、22RV1、WPMY	PCa	16
	CHRF	上调	CyclinD1、CDK4、CDK6、E-cadherin、N-cadherin、ZEB1	GSK3 β /Akt、NF- κ B	细胞系: PC3、LNCaP	PCa	17
	MIR663AHG	上调	FOXX1	—	细胞系: BPH-1	BPH	18
	DIO3OS	上调	CTGF、ZEB1	—	临床: BPH 患者 细胞系: BPH-1、WPMY-1	BPH	19
circRNA	circSMARCA5	上调	PDCD10	—	临床: PCa 患者 细胞系: DU145、22RV1、RWPE-1	PCa	20
	circLRP6	上调	NRBP1	—	临床: PCa 患者 细胞系: RWPE-1、PC3、DU145; 动物: BABL/c 雄性裸鼠	PCa	21
	circ_0001085	上调	E-cadherin、Twist	PI3K-Akt、TGF- β 、MAPK	细胞系: PC-3M IE8	PCa	22

MYO6-肌球蛋白 VI; Gli1-GLI 家族锌指 1; β -catenin- β -连环蛋白; N-cadherin-N-钙黏蛋白; Vimentin-波形蛋白; CDK-周期蛋白依赖性激酶; Cyclin D1-细胞周期蛋白 D1; FOXX1-叉头框 K1。
MYO6-myosin VI; Gli1-glioma-associated homologue-1; β -catenin- β -catenin; N-cadherin-N-cadherin; Vimentin-Vimentin; CDK-cyclin-dependent kinase; FOXX1-forkhead box K1.

MALAT1 抑制 EMT 过程, 促进细胞凋亡, 并使 PI3K/Akt 信号通路失活, 从而发挥治疗作用^[23]。淫羊藿素是具有多元生物学活性的中药成分, 除诱导小鼠胚胎干细胞的心脏分化, 抑制血液恶性肿瘤的生长外^[24], 还可通过调节 miR-381-3p 及其靶基因

泛素结合酶 2C (UBE2C), 抑制 PCa 细胞增殖和侵袭, 遏制恶性转化进程^[25]。Liu 等^[26]通过细胞和裸鼠模型证实姜黄素可通过 miR-145 和 lncRNA-ROR 形成的 ceRNA 效应抑制人前列腺癌干细胞的增殖、侵袭和致瘤能力。Zhang 等^[27]研究发现, 蟾毒灵通

过吸附 miR-520b 的分子海绵 lncRNA HOTAIR 有效抑制 PCa 细胞的迁移和侵袭,同时通过进行 PCa 骨转移患者免疫组化和血清标志物检测等发现血清 HOX 转录反义基因间 RNA (HOTAIR) 水平或可作为 PCa 骨转移的生物标志物。Li 等^[28]研究证实,油茶皂苷通过调节 PI3K/Akt/mTOR 和 Smad 通路抑制前列腺癌 EMT,并抑制体内异种移植肿瘤生长。中药覆盆子的二萜苷可在细胞水平上抑制 BPH,其机制包括通过雄激素信号通路调节前列腺细胞增殖,以及通过 S100 钙结合蛋白 A2(S100A2)介导的 TGF- β /Smad 信号通路阻断 EMT 进程^[29]。针对糖尿病合并 BPH 的复杂病理,Sun 等^[30]发现辣椒素通过调节链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的雄激素水平、抑制晚期糖基化终末产物受体/胰岛素样生长因子-1/丝氨酸-苏氨酸激酶 (RAGE/IGF-1/Akt)、TGF- β /Smad 信号通路并逆转 EMT,从而实现降血糖与遏制 BPH 进展的双重效应。

3.2 单味中药

单味中药的药理作用机制丰富多样,涵盖脏腑功能调节、气血运行改善、免疫功能增强、抗炎、抗肿瘤及细胞信号通路调控等多个维度。

槐耳作为药用真菌已有 1 600 余年临床应用历史,其在 PCa 治疗中展现多重作用^[31]:通过下调核纤层蛋白 B1 (Lamin B1) 诱导自噬,抑制 PC3 细胞增殖与转移^[32];体外实验显示,槐耳可通过调控 lncRNA TP73-AS1 表达,抑制细胞增殖、侵袭及转移,同时通过干扰线粒体功能、诱导氧化应激及激活半胱氨酸蛋白酶,促进癌细胞凋亡;体内研究证实,槐耳通过调节增殖相关蛋白及 EMT 标志物表达,显著抑制肿瘤生长与转移^[33]。

半枝莲具清热解毒、活血化瘀之效,其提取物以剂量相关性方式抑制 PCa 细胞活力及克隆形成能力,通过灭活 PI3K/Akt 信号通路诱导细胞凋亡及 G₂/M 期阻滞,该通路同时调控半枝莲诱导的癌细胞凋亡与转移过程;此外,半枝莲通过逆转 EMT 表型,显著降低细胞迁移及侵袭能力^[34]。

灵芝及其提取物的药用价值广泛,在前列腺癌中通过 EMT、激活蛋白-1 (AP-1)、核因子 κ B (NF- κ B)、基质金属蛋白酶 (MMP) 等多分子机制,抑制肿瘤细胞黏附、侵袭与迁移。其乙醇提取物可阻断 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路,下调 mPCa、PC-3 及 DU145 细胞中细胞周期蛋白表达,阻滞细胞周期并抑制细胞生长转移能力^[35]。

补骨脂作为温肾助阳中药,在双氢睾酮 (DHT) 刺激的 RWPE-1 和 WPMY-1 细胞中,可下调雄激素信号相关标志物 [5 α -还原酶 2、雄激素受体 (AR)、前列腺特异性抗原 (PSA)] 及抗凋亡基因表达,上调促凋亡基因表达;体内实验显示,其可减小 BPH 模型大鼠前列腺体积与质量,恢复上皮厚度组织学改变,通过调控细胞增殖与凋亡发挥抗前列腺增生作用^[36]。

3.3 中药复方

中药复方以多味中药配伍而成,凭借成分的复杂性与作用的多向性,可同时作用于多个靶点与疾病环节,实现对机体的系统性调节。例如,周氏芪苓汤可显著上调 DU145 细胞及患者血清样本 miR-143 的表达水平,一方面通过激活 miR-143/Bcl-2 轴诱导 PCa 细胞凋亡^[37],另一方面通过调控 SNHG10/miR-1271-5p/TRIM66 轴,有效抑制去势抵抗性前列腺癌的多西他赛耐药性与糖酵解过程^[38]。

扶正抑瘤方则聚焦于前列腺癌干细胞 (PCSCs) 与肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 的互作机制,不仅能显著抑制 PCSCs 的增殖、集落形成及 PCa 细胞的球体生成,还可阻断 TAMs 诱导的 PCa 细胞迁移、侵袭与 EMT 进程;其核心机制在于逆转 TAMs 的 M₂ 型极化,减少趋化因子 CCL5 的表达与分泌,通过靶向 TAMs/CCL5 通路,显著抑制 PCa 异种移植物生长、骨转移及体内 PCSCs 活性^[39]。

温肾散结方通过下调天冬酰胺内肽酶 (AEP),强力抑制 PI3K/Akt 信号通路,呈剂量相关性地抑制 PCa 细胞的增殖与迁移^[40]。此外,半夏泻心汤、消痰散结汤及扶正化瘀方等经典复方亦展现出独特的 EMT 调控作用:半夏泻心汤通过抑制 lncRNA TUC338 表达,上调 E-cadherin 并下调 N-cadherin、vimentin,阻断胃癌细胞的侵袭迁移^[41];消痰散结汤调节 lncRNA-ATB/miR-200a 轴,干预 EMT 及 Bcl-2 信号通路,抑制肿瘤细胞恶性行为^[42-43];扶正化瘀方则通过调节 miR-21/PTEN/Akt 信号传导,有效逆转血管紧张素 II 介导的 EMT 过程^[44]。

这些研究充分彰显了中药复方在多维度调控疾病进程中的显著优势。相关作用总结见表 2。

4 结语与展望

ncRNA 在前列腺 EMT 调控中展现双重作用模式:一方面,lncRNA 和 circRNA 通过“分子海绵”吸附 miRNA 形成竞争性内源 RNA 网络,解除对下游靶基因的抑制,从而调控相关信号通路;另一方

表 2 中药介导 ncRNA 表达调节 EMT 影响前列腺疾病进展的相关研究
Table 2 Studies on effect of TCM mediated ncRNA expression regulation on EMT on prostate disease progression

类型	名称	剂量	ncRNA	表达情况	关键作用指标	作用通路	研究载体	疾病类型	参考文献
中药单体成分	槲皮素	75 mg·kg ⁻¹	lncRNA MALAT1	下调	E-cadherin、N-cadherin、Bax、Bcl-2	PI3K/Akt	动物: BALB/c 裸鼠; 细胞: PC-3	PCa	23
	淫羊藿素	30 mg·kg ⁻¹	miR-381-3p	下调	UBE2C、Ki-67、Cyclin D1、Cyclin E、cleaved Caspase 3	—	动物: TRAMP 小鼠; 细胞: LNCaP、PC-3	PCa	25
	姜黄素	46.5 μmol·L ⁻¹	miR-145	上调	Oct4、CCND1、CDK4	—	动物: BALB/c 裸鼠; 细胞: HuPCaSCs、Du145、22RV1	PCa	26
	蟾毒灵	0.05~10.00 μmol·L ⁻¹	lncRNA HOTAIR	下调	FGFR1	—	细胞: DU145、PC3	PCa	27
	油茶皂苷	3.25、1.82、4.76、4.70 μmol·L ⁻¹	—	—	E-cadherin、Claudin1、Vimentin、N-cadherin、α-SMA	PI3K/Akt/mTOR、Smad	动物: BALB/c 裸鼠; 细胞: 22Rv1、PC-3、RWPE-1	BPH	28
	覆盆子二萜苷	—	S100A2	下调	AR、PSA、PCNA、S100A2、TGF-β1、E-cadherin、Smad4	TGF-β/Smad	细胞: RWPE-1	BPH	29
单味中药	辣椒素	5 mg·kg ⁻¹	—	—	E-cadherin、FN、Vimentin、N-cadherin、α-SMA、TGFB2、TGF-β1、p-Smad	RAGE/IGF-1/AKT、AR、TGF-β/Smad	动物: T2DM 小鼠	T2DM	30
	槐耳	8.18 mg·mL ⁻¹	Lamin B1	下调	Lamin B1、Atg3、Atg5、Beclin-1、LC3	—	细胞: PC-3	PCa	32
	槐耳	2.25 mg·mL ⁻¹	lncRNA TP73-AS1	下调	Snail、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、	—	动物: BALB/c 裸鼠; 细胞: CCA	CCA	33
	半枝莲	50、100 mg·kg ⁻¹ , 50、100 μg·mL ⁻¹	—	—	E-cadherin、N-cadherin、Vimentin	PI3K/Akt	动物: C57BL/6 雄鼠; 细胞: PC-3、DU145	PCa	34
	灵芝提取物	0.3~0.9 mg·mL ⁻¹	Cyclin	下调	Caspase-3、PARP	PI3K/Akt、MAPK/ERK	细胞: mPCa、PC-3、DU145	PCa	35
	补骨脂	100、200 μg·mL ⁻¹	—	—	5AR2、AR、PSA	—	动物: Wistar 雄鼠; 细胞: RWPE-1、WPMY-1	BPH	36

表 2 (续)

类型	名称	剂量	ncRNA	表达情况	关键作用指标	作用通路	研究载体	疾病类型	参考文献
中药复方	周氏芪苓汤	50 mg·mL ⁻¹	miR-143	上调	Bcl-2、Caspase-3、Bax	—	细胞: DU145	PCa	37
	周氏芪苓汤	50 mg·mL ⁻¹	lncRNA SNHG10	下调	TRIM66、Caspase-3	—	细胞: PC3、DU145	PCa	38
	扶正抑瘤方	—	CCL5	下调	CCL5	TAMs/CCL5	动物: BALB/c 裸鼠; 细胞: PCa	PCa	39
	温肾散结方	2.25~12.50 mg·mL ⁻¹	AEP	下调	细胞增殖、迁移	PI3K/AKT	细胞: PC3、Du145、22RV1	PCa	40
	半夏泻心汤	0.5~3.0 mg·mL ⁻¹	lncRNA TUC338	下调	E-cadherin、N-cadherin、Vimentin	—	细胞: AGS、GES-1	GCa	41
	消痰散结汤	2 g·kg ⁻¹ ; 1.46~5.84 g·mL ⁻¹	lncRNA-ATB	下调	ZEB1、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin	—	动物: BALB/c 裸鼠; 细胞: MKN-45、SNU-1、HGC-27、AGS、MGC-803	GCa	42-43
	扶正化瘀方	—	miR-21	上调	E-cadherin、 α -SMA、PTEN、AKT	AKT、MAPK、TGF- β 、Wnt	细胞: HK-2	RIF	44

Ki-6-增殖标志物; Oct4-八聚体结合转录因子 4; FGFR1-成纤维细胞生长因子受体; Claudin1-紧密连接蛋白-1; PCNA-增殖细胞核抗原; FN-纤维连接蛋白; AR-雄激素受体; PSA-前列腺特异性抗原; TGFB2-转化生长因子 β 受体 2; Atg-自噬相关蛋白; Beclin-1-苧氯素 1; PARP-聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶; PTEN-磷酸酶和紧张素同系物。
Oct4-octamer-binding transcription factor 4; FGFR1-fibroblast growth factor receptor 1; PCNA-proliferating cell nuclear antigen; FN-fibronectin; AR-androgen receptor; PSA-prostate specific antigen; TGFB2-transforming growth factor beta-receptor type II; Atg-autophagy related gene; PARP-poly ADP-ribose polymerase; PTEN-phosphatase and tensin homologue.

面, ncRNA 可直接靶向转录调节因子, 介导基因表达与蛋白功能。基于 EMT 相关 ncRNA 在前列腺疾病中的特异性表达, 其不仅可作为潜在诊断标志物, 还能通过小分子 RNA (如 siRNA/shRNA) 靶向降解策略, 抑制 PCa 侵袭转移, 为临床治疗提供新靶点。

中药在前列腺疾病干预中体现多维度优势, 通过影响 ncRNA 的转录、加工及分子互作, 调控细胞 EMT 进程; 其作用往往与 PI3K/Akt、TGF- β 等信号通路关联, 通过阻断关键节点实现对 EMT 的间接调控, 在抗炎、抑瘤、逆转耐药及免疫调节等方面发挥协同效应。

但当前研究仍存在局限性: ncRNA 在前列腺 EMT 信号网络中的具体作用位点及分子机制尚未完全明晰, 且缺乏对疾病动态进程中 ncRNA 表达与功能演变的系统性研究。如前列腺癌进展中 circRNA 从抑癌到促癌的功能转变机制仍需深入探索。

既关注细胞、分子等微观层面的作用靶点和信号通路, 又重视整体动物模型及人体临床试验等宏观层面的药效评价, 实现微观与宏观的有机结合, 深入研究中药多成分、多靶点、多通路的作用机制, 可更准确地揭示中药的药理作用机制和临床疗效。综合以上方法, 将中医药传统理论与现代药理机制研究相结合, 在阐释中药作用本质的同时, 推动中医药在前列腺疾病诊疗中的现代化应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cruz S P, Zhang Q, Devarajan R, et al. Dampened regulatory circuitry of TEAD1/ITGA1/ITGA2 promotes TGF β 1 signaling to orchestrate prostate cancer progression [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(11): e2305547.
[2] Chen Y Y, Chen S S, Chen K T, et al. Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT

- pathways [J]. Chin Herb Med, 2023, 16(1): 94-105.
- [3] 王琴, 杨斌, 顾健, 等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4722-4731.
Wang Q, Yang B, Gu J, et al. Research progress on antitumor epigenetic mechanism of polyphenols from traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(14): 4722-4731.
- [4] Shen D X, Peng H W, Xia C X, et al. The role of long non-coding RNAs in epithelial-mesenchymal transition-related signaling pathways in prostate cancer [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 939070.
- [5] Marconi G D, Fonticoli L, Rajan T S, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): The type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis [J]. Cells, 2021, 10(7): 1587.
- [6] Kumar D, Patel S A, Hassan M K, et al. Reduced IQGAP2 expression promotes EMT and inhibits apoptosis by modulating the MEK-ERK and p38 signaling in breast cancer irrespective of ER status [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 389.
- [7] Wu B S, Zhu J W, Dai X L, et al. Raddeanin A inhibited epithelial-mesenchymal transition (EMT) and angiogenesis in glioblastoma by downregulating β -catenin expression [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(7): 1609-1617.
- [8] Liu Y Z, Liu X, Lin C W, et al. Noncoding RNAs regulate alternative splicing in Cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 11.
- [9] Saliminejad K, Khorram Khorshid H R, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [10] Armstrong L, Willoughby C E, McKenna D J. The suppression of the epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer through the targeting of MYO6 using miR-145-5p [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4301.
- [11] Wang S C, Huang X Y, Zhang G Y, et al. Tumor suppressor miR-361-3p inhibits prostate cancer progression through Gli1 and AKT/mTOR signaling pathway [J]. Cell Signal, 2024, 114: 110998.
- [12] Souza M F, Cólus I M S, Fonseca A S, et al. miR-182-5p modulates prostate cancer aggressive phenotypes by targeting EMT associated pathways [J]. Biomolecules, 2022, 12(2): 187.
- [13] Wang S, Du P, Cao Y D, et al. Cancer associated fibroblasts secreted exosomal miR-1290 contributes to prostate cancer cell growth and metastasis *via* targeting GSK3 β [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 371.
- [14] Wang Z, Zhang Y C, Zhao C, et al. The miR-223-3p/MAP1B axis aggravates TGF- β -induced proliferation and migration of BPH-1 cells [J]. Cell Signal, 2021, 84: 110004.
- [15] Le Hars M, Castro-Vega L J, Rajabi F, et al. Pro-tumorigenic role of lnc-ZNF30-3 as a sponge counteracting miR-145-5p in prostate cancer [J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 38.
- [16] Chang Z W, Cui J, Song Y S. Long noncoding RNA PVT1 promotes EMT *via* mediating microRNA-186 targeting of Twist1 in prostate cancer [J]. Gene, 2018, 654: 36-42.
- [17] Liu S, Wang L, Li Y W, et al. Long non-coding RNA CHRF promotes proliferation and mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer cell line PC3 requiring up-regulating microRNA-10b [J]. Biol Chem, 2019, 400(8): 1035-1045.
- [18] Tong S Y, Mo M, Hu X H, et al. MIR663AHG as a competitive endogenous RNA regulating TGF- β -induced epithelial proliferation and epithelial-mesenchymal transition in benign prostate hyperplasia [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(9): e23391.
- [19] Chen Y B, Xu H, Liu C, et al. LncRNA DIO3OS regulated by TGF- β 1 and resveratrol enhances epithelial mesenchymal transition of benign prostatic hyperplasia epithelial cells and proliferation of prostate stromal cells [J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(2): 643-653.
- [20] Dong C H, Fan B, Ren Z T, et al. CircSMARCA5 facilitates the progression of prostate cancer through miR-432/PDCD10 axis [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2021, 36(1): 70-83.
- [21] Qin L H, Sun X S, Zhou F, et al. CircLRP6 contributes to prostate cancer growth and metastasis by binding to miR-330-5p to up-regulate NRBP1 [J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 184.
- [22] Yan Z J, Xiao Y M, Chen Y Y, et al. Screening and identification of epithelial-to-mesenchymal transition-related circRNA and miRNA in prostate cancer [J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(2): 152784.
- [23] Lu X X, Chen D, Yang F Y, et al. Quercetin inhibits epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) process and promotes apoptosis in prostate cancer *via* downregulating lncRNA MALAT1 [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 1741-1750.
- [24] Wang Z Q, Wang H H, Wu J Y, et al. Enhanced co-expression of beta-tubulin III and choline acetyltransferase in neurons from mouse embryonic stem cells promoted by icaritin in an estrogen receptor-independent manner [J]. Chem Biol Interact, 2009, 179(2/3): 375-385.

- [25] Hu J M, Wu X B, Yang C, et al. Anticancer effect of icaritin on prostate cancer *via* regulating miR-381-3p and its target gene *UBE2C* [J]. Cancer Med, 2019, 8(18): 7833-7845.
- [26] Liu T, Chi H Y, Chen J L, et al. Curcumin suppresses proliferation and *in vitro* invasion of human prostate cancer stem cells by *CeRNA* effect of miR-145 and lncRNA-ROR [J]. Gene, 2017, 631: 29-38.
- [27] Zhang J J, Zhou X H, Zhou Y, et al. Bufalin suppresses the migration and invasion of prostate cancer cells through HOTAIR, the sponge of miR-520b [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(9): 1228-1236.
- [28] Li W F, Mao Y S, Hua B, et al. Sasanquasaponin inhibited epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer by regulating the PI3K/Akt/mTOR and Smad pathways [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1865-1875.
- [29] Yu J D, Zhang X, Wang J, et al. Diterpene glycosides from *Fructus Rubi* ameliorates benign prostatic hyperplasia in rats through the androgen and TGF- β /Smad signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 1): 118756.
- [30] Sun H, Wang Z T, Tu B H, et al. Capsaicin reduces blood glucose and prevents prostate growth by regulating androgen, RAGE/IGF-1/Akt, TGF- β /Smad signalling pathway and reversing epithelial-mesenchymal transition in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(10): 7659-7671.
- [31] Kong F M, Wang C R, Zhang J, et al. Chinese herbal medicines for prostate cancer therapy: From experimental research to clinical practice [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(4): 485-495.
- [32] Yang A L, Zhao Y N, Wang Y, et al. Huaier suppresses proliferative and metastatic potential of prostate cancer PC3 cells *via* downregulation of Lamin B1 and induction of autophagy [J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 3055-3063.
- [33] Ji D L, Zheng W Y, Huang P, et al. Huaier Restrains Cholangiocarcinoma Progression *in vitro* and *in vivo* Through Modulating lncRNA TP73-AS1 and Inducing Oxidative Stress [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 7819-7837.
- [34] Sheng D Y, Zhao B, Zhu W J, et al. *Scutellaria barbata* D. Don (SBD) extracts suppressed tumor growth, metastasis and angiogenesis in Prostate cancer *via* PI3K/Akt pathway [J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 120.
- [35] Huang W C, Chang M S, Huang S Y, et al. Chinese herbal medicine *Ganoderma tsugae* displays potential anti-cancer efficacy on metastatic prostate cancer cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4418.
- [36] Kim H J, Jin B R, An H J. *Psoralea corylifolia* L. extract ameliorates benign prostatic hyperplasia by regulating prostate cell proliferation and apoptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 273: 113844.
- [37] Cao H W, Wang D, Gao R J, et al. Zhoushi Qiling decoction induces apoptosis of human prostate cancer cells *via* miR-143/Bcl-2 axis [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(13): 17202-17210.
- [38] Cao H W, Wang D, Sun P, et al. Zhoushi Qi Ling Decoction represses docetaxel resistance and glycolysis of castration-resistant prostate cancer *via* regulation of SNHG10/miR-1271-5p/TRIM66 axis [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(19): 23096-23107.
- [39] Chen C W, Huang R L, Wang N, et al. Fu-Zheng-Yi-Liu Formula inhibits the stem cells and metastasis of prostate cancer *via* tumor-associated macrophages/C-C motif chemokine ligand 5 pathway in tumor microenvironment [J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(6): 501-514.
- [40] 王田田, 朱文静, 盛东亚, 等. 基于 AEP/PI3K/AKT 信号通路探讨温肾散结方对人前列腺癌细胞的调控作用和分子机制 [J]. 中医药导报, 2023, 29(6): 10-15.
- Wang T T, Zhu W J, Sheng D Y, et al. Study on the regulatory effect and molecular mechanism of Wenshen Sanjie formula (温肾散结方) on human prostate cancer cells based on the AEP/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 29(6): 10-15.
- [41] Dai X J, Yu Y W, Zou C, et al. Traditional Banxia Xiexin decoction inhibits invasion, metastasis, and epithelial mesenchymal transition in gastric cancer by reducing lncRNA TUC338 expression [J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21064.
- [42] Zhou Z, Chen J B, Li M Q, et al. Xiaotan Sanjie decoction inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through lncRNA-ATB and miR-200A [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 7029182.
- [43] Yan B, Liu L, Zhao Y, et al. Xiaotan Sanjie decoction attenuates tumor angiogenesis by manipulating Notch-1-regulated proliferation of gastric cancer stem-like cells [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(36): 13105-13118.
- [44] Wang Q L, Tao Y Y, Xie H D, et al. Fuzheng Huayu recipe, a traditional Chinese compound herbal medicine, attenuates renal interstitial fibrosis *via* targeting the miR-21/PTEN/AKT axis [J]. J Integr Med, 2020, 18(6): 505-513.

[责任编辑 孙英杰]