

基于 *miR-124-3p*/IL-6 信号通路的槲皮素和表儿茶素协同调节炎症相关性结直肠癌研究

张磊, 罗霄[#], 刘明靓, 陈叶梓, 袁成福, 何毓敏, 刘朝奇, 周永芹*

三峡大学 基础医学院, 湖北 宜昌 423000

摘要: 目的 基于 *miR-124-3p*/白细胞介素-6 (interleukin-6, *IL-6*) 信号通路探究槲皮素与表儿茶素协同作用对炎症相关性结肠癌模型小鼠的干预作用及作用机制。方法 采用氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导小鼠建立炎症相关性结肠癌模型, 同时单独或联合给予槲皮素和表儿茶素, 待整个造模周期结束, 测量各组小鼠结肠长度, 统计结肠组织肿瘤数量; 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察各组小鼠结肠组织病理变化; 采用 qRT-PCR 检测结肠组织中炎症相关基因 [Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, *TLR4*)、*IL-1 β* 、*IL-6*、*IL-17*] 及肿瘤相关基因 [*c-myc*、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, *VEGF*)] 和 *miR-124-3p* 的 mRNA 表达; 采用 Western blotting 检测结肠组织中磷酸化信号转导与转录活化因子 3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3) 和 IL-6 蛋白表达。结果 与对照组比较, 模型组小鼠结肠肿瘤浸润数量增加 ($P < 0.001$), 结肠组织病理形态发生改变; 结肠组织中 *TLR4*、*IL-1 β* 、*IL-6*、*IL-17*、*c-myc* 和 *VEGF* mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.05$), IL-6 和 p-STAT3 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 给药组结肠肿瘤浸润数量减少 ($P < 0.01$ 、 0.001), 结肠组织病理形态明显得到改善, 且联合给药组作用优于单独给药组; 结肠组织中 *TLR4*、*IL-1 β* 、*IL-6*、*IL-17*、*c-myc* 和 *VEGF* mRNA 表达水平明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), IL-6 和 p-STAT3 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。通过生物信息学预测发现 *miR-124-3p* 可靶向 *IL-6* 的 3'-UTR 序列, 与对照组比较, 模型组 *miR-124-3p* 表达降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 各给药组 *miR-124-3p* 表达升高 ($P < 0.05$)。结论 槲皮素联合表儿茶素通过 *miR-124-3p*/IL-6 的信号通路调节炎症反应, 从而抑制结肠癌。

关键词: 炎症相关性结肠癌; 槲皮素; 表儿茶素; IL-6/STAT3 信号通路; *miR-124-3p*

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)05-1471-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.013

Synergistic regulation of quercetin and epicatechin on inflammation-related colorectal cancer based on *miR-124-3p*/IL-6 signaling pathway

ZHANG Lei, LUO Xiao, LIU Ming-jing, CHEN Ye-zi, YUAN Cheng-fu, HE Yu-min, LIU Chao-qi, ZHOU Yong-qin

School of Basic Medicine, Three Gorges University, Yichang 423000, China

Abstract: Objective To explore the synergistic effect and mechanism of quercetin and epicatechin on inflammation-related colon cancer model mice based on *miR-124-3p*/interleukin-6 (IL-6) signal pathway. **Methods** The model of inflammation-related colon cancer was induced by azomethane (AOM)/dextran sodium sulfate (DSS) in mice, quercetin and epicatechin were administered alone or in combination. After the end of whole modeling cycle, colon length of mice in each group was measured and number of colorectal tumors were counted; The histopathological changes of colon tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining; Inflammation-related genes [Toll-like receptor 4 (*TLR4*), *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-17*], tumor-related genes [*c-myc*, vascular endothelial growth factor (*VEGF*)] and *miR-124-3p* mRNA expressions in colorectal tissue were detected by qRT-PCR; Western blotting was used to detect the expressions of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3) and IL-6 protein in colorectal tissue. **Results** Compared with control group, number of colorectal tumors infiltration in model group was increased ($P < 0.001$), pathological

收稿日期: 2022-11-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673675)

作者简介: 张磊, 医学硕士, 土家族, 研究方向为中药在炎症相关疾病中作用机制。E-mail: 1137562415@qq.com

*通信作者: 周永芹, 副教授, 主要从事中药药理在感染及炎症相关疾病中的研究。E-mail: zyzyq@163.com

[#]共同第一作者: 罗霄, 医学硕士, 研究方向为中药干预消化系统疾病的相关作用机制。E-mail: 2585061468@qq.com

morphology of colorectal tissue was changed; *TLR4*, *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-17*, *c-myc* and *VEGF* mRNA expressions in colorectal tissue were significantly increased ($P < 0.05$), *IL-6* and p-STAT3 protein expressions were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with model group, number of colorectal tumor infiltration in treatment group were decreased ($P < 0.01, 0.001$), pathological morphology of colorectal tissue was significantly improved, and the effect of combined administration group was better than that of single administration group; *TLR4*, *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-17*, *c-myc* and *VEGF* mRNA expressions in colorectal tissue were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), *IL-6* and p-STAT3 protein expressions were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). According to bioinformatics prediction, *miR-124-3p* could target the 3'-UTR sequence of *IL-6*. Compared with control group, *miR-124-3p* expression in model group was decreased ($P < 0.05$); Compared with model group, *miR-124-3p* expression in each treatment group was increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Quercetin combined with epicatechin can regulate the inflammatory response through *miR-124-3p*/*IL-6* signal pathway, thus inhibiting colorectal cancer.

Key words: inflammation-associated colon cancer; quercetin; epicatechin; *IL-6*/STAT3 signal pathway; *miR-124-3p*

结直肠癌是消化内科疾病中发病率最高的恶性肿瘤性疾病,近年来其发病年龄越来越趋于年轻化,且发病率逐年稳步上升,且发现晚^[1]。慢性炎症已被公认为多种癌症的重要危险因素,癌变发生的各个阶段都受到炎症反应的影响,肠道炎症是已知的结直肠癌危险因素,炎症过程在结直肠癌的发展中起着重要的作用,且患有结肠炎的患者患上结肠癌的风险更高^[2-4]。肠道组织中的细胞因子网络是组织稳态和炎症的关键介质,白细胞介素(interleukin, IL)在结直肠癌的发生机制中发挥中介作用^[5]。炎症相关性结直肠癌(colitis associated cancer, CAC)是与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)相关的结直肠癌亚型,由长期反复的肠道炎症所引起^[6-7]。

氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)模型是一种可重复性高且相对便宜的CAC动物模型。AOM是一种致癌物,它可以通过细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)以及同工酶CYP2E1代谢,转化为甲基苯丙醇,这是一种高活性的烷基化物种,可诱导DNA产生O⁶-甲基鸟嘌呤化合物导致G→A转变^[8],在排入胆汁后,可被结肠上皮细胞所吸收并诱发DNA损伤。DSS是一种类似肝素的多糖,可对结肠上皮细胞造成损伤,并诱发结肠炎,从而模仿IBD的病理特征^[9]。AOM/DSS模型的主要特点是造模时间短和对CAC的精确建模,肿瘤的发展可以在短至10周内发生。此外,AOM/DSS诱导的肿瘤组织病理学能很好地模拟人类CAC的发生发展过程,如远端肿瘤及浸润性腺癌^[10-13]。

近年的研究表明中医药干预结直肠癌具有一定的效果,也有越来越多的中草药应用于结直肠癌的研究。槲皮素和表儿茶素为常见的类黄酮,二者具有结构相似性,存在多种中药中,具有抗氧化、抗

炎及抗肿瘤功效。文献报道槲皮素和表儿茶素联用有很好的协同抗氧化、抗炎等作用^[14-17]。本研究旨在通过研究槲皮素和表儿茶素协同作用及机制,以期临床结直肠癌患者的用药及治疗提供新方向。

1 材料

1.1 动物

SPF级C57BL/6小鼠50只,雌雄各半,体重(20±2)g,购自三峡大学实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(鄂)2017-0012,动物实验伦理审核编号2019010T。动物分笼饲养,温度及湿度适宜,光照条件正常,自由进食饮水,适应性饲养1周。

1.2 药品与试剂

槲皮素(批号PCS-220201,质量分数为99.44%)、表儿茶素(批号PCS0077,质量分数为98.94%)购自成都植标化纯生物技术有限公司;AOM(批号0218397180)、DSS(批号0216011090)购自广州威佳科技有限公司;磷酸化信号转导与转录活化因子3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)抗体(批号WLP2412)、IL-6抗体(批号WL02841)购自沈阳万类生物科技有限公司;β-actin(批号AC026)购自Abclonal公司;羊抗鼠IgG二抗(批号115-035-003)购自Jackson ImmunoResearch;羊抗兔IgG二抗(批号152203)购自武汉科瑞生物技术有限公司;Trizol、RT逆转录试剂盒、SYBR购自南京诺维赞生物科技有限公司;PCR引物由上海生物工程(武汉)股份有限公司合成;RIPA裂解缓冲液(批号G2002)、ECL化学发光液(批号G2014-50ML)购自Servicebio公司;蛋白定量试剂盒(批号G2026-200T)、蛋白上样缓冲液购自Solarbio公司(批号P1040);PVDF膜(批号R9SA26534)购

自 Millipore 公司。

1.3 仪器

ChemiScope series 型全自动凝胶成像分析仪(上海欧翔科学仪器有限公司); 1658001 型垂直式蛋白电泳仪器、1703935 型蛋白转印仪器(美国 Bio-Rad 公司); Biometra TOne 96G 型 PCR 仪(德国 Analytik JenaAG 公司); qTOWER³G 型 qRT-PCR 仪(德国 Analytik JenaAG 公司)。DYCP-31DN 型水平电泳槽(北京六一仪器厂); CR21GII 型高速离心机(日本日立公司); TS100-F 型显微镜(日本 Nikon 公司)。

2 方法

2.1 CAC 小鼠模型的建立、分组及给药

50 只 SPF 级 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、槲皮素(35 mg/kg)组、表儿茶素(40 mg/kg)组和槲皮素(35 mg/kg)联合表儿茶素(40 mg/kg)组, 每组 10 只。对照组 ip 生理盐水, 其余各组小鼠 ip AOM(12.5 mg/kg), 给予普通饮食饮水 5 d 后, 给予 2.5% DSS 饮用 5 d, 然后给予普通饮食饮水 2 周。接下来再重复 2 次 2.5% DSS 饮水, 然后普通饮食饮水喂养至 93 d。第 1 轮 2.5% DSS 饮用结束即第 12 天, 各给药组开始 ig 相应药物, 对照组 ig 等体积生理盐水, 直到整个周期结束。

2.2 结直肠形态学观察

造模结束后, 用颈椎脱臼法处死小鼠, 解剖小鼠, 先找到阑尾位置, 根据盲肠位置取出全部结直肠组织, 用生理盐水清洗干净肠腔的残留物, 纵形剖开部分结直肠, 观察肿瘤浸润情况, 将其放于白色背景下直尺旁拍照。

2.3 结直肠组织苏木素-伊红(HE)染色

取各组小鼠结直肠组织, 于 4%多聚甲醛中固定, 脱水后包埋于石蜡中, 切片, 进行 HE 染色, 于显微镜下观察组织病理变化。

2.4 结直肠组织总 RNA 提取以及 qRT-PCR 检测

按照试剂盒说明书提取结直肠组织中总 RNA 并合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 分析。引物序列见表 1, 将 U6 作为 *miR-124-3P* 内参, 将 β -actin 作为 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, *TLR4*)、*IL-1 β* 、*IL-17*、*IL-6*、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, *VEGF*)和 *c-myc* 内参。

2.5 Western blotting 检测结直肠组织 p-STAT3 和 IL-6 蛋白表达

取各组小鼠结直肠组织, 剪碎后, 加入裂解液匀浆提取蛋白, 采用 BCA 法检测蛋白浓度, 加入蛋

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	序列 (5'-3')
<i>U6</i>	F: CTCGCTTCGGCAGCACA R: AACGCTTCACGAATTTGCGT
<i>miR-124-3P</i>	F: CCTCTATAAGGCACGCGGT R: CAGTGCAGGGTCCGAGGT
β -actin	F: TGCTGTCCCTGTATGCCTCT R: TTTGATGTCACGCACGATTT
<i>TLR4</i>	F: GAGGAAGAACAAGAAACGGCAAC R: TGGGCTCTCGGTCCATAGC
<i>IL-1β</i>	F: TGTCTGTGTAATGAAAGACGGC R: GCTTGTGCTGCTTGTGAGG
<i>IL-17</i>	F: TCAGACTACCTCAACCGTTC R: TTCAGGACCAGGATCTCTTG
<i>IL-6</i>	F: CAAAGCCAGAGTCCTTCAGAGAGA R: TTGGATGGTCTTGGTCCTTAGC
<i>VEGF</i>	F: TCCTGTGTGCCGCTGATG R: TCCTATGTGCTGGCTTTGGTG
<i>c-myc</i>	F: TGTATGTGGAGCGGTTTCTCAG R: TCAGGCTGGTGCTGTCTTTG

白上样缓冲液混匀后, 100 °C 加热 10 min 使蛋白变性。蛋白样品经 12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 5%脱脂牛奶封闭 1 h, 分别加入 p-STAT3 抗体(1:1000)、IL-6 抗体(1:1000)和 β -actin 抗体(1:10 000), 4 °C 孵育过夜; 次日用 TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 加入二抗(1:8000), 孵育 1 h, 用 TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 使用化学发光剂显影进行曝光, 以 β -actin 作为内参, 应用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.6 生物信息学预测

通过 TargetScan 数据库(https://www.targetscan.org/vert_72/)查找 *miR-124-3p* 的靶基因, 预测 *miR-124-3p* 与靶基因 *IL-6* 的靶向调节关系^[18]。

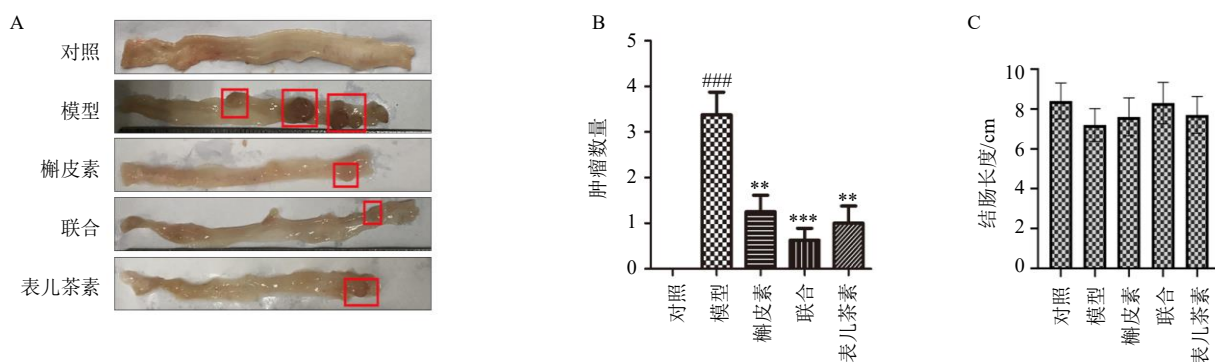
2.7 统计学分析

使用 SPSS 22.0 和 GraPhPad Prism 8.0 软件进行统计学分析, 每组数据均进行 3 次独立重复实验, 得到的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析及独立样本 *t* 检验。

3 结果

3.1 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结直肠组织形态学的影响

如图 1-A 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结直肠纵面可看出具有大量肿瘤浸润; 与模型组比较, 单独给药组小鼠结肠纵形剖面肿瘤浸润个数减少, 联合给药组结肠无肿瘤浸润。如图 1-B 所示, 与对照组比较, 模型组肿瘤数量明显升高 ($P < 0.001$);



与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 下图同
$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as below figures

图1 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结直肠组织形态 (A)、肿瘤数量 (B) 和结肠长度 (C) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Fig. 1 Effects of quercetin combined with epicatechin on colorectal tissue morphology (A), tumor number (B) and colon length (C) in CAC mice model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

与模型组比较, 各给药组肿瘤数量均显著减少 ($P < 0.01, 0.001$)。如图 1-C 所示, 各给药组小鼠结直肠长度无统计学差异。

3.2 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结直肠组织病理变化的影响

如图 2 所示, 对照组小鼠肠道黏膜平整, 各层组织分界清楚, 结构规则, 黏膜隐窝结构中可见大量杯状细胞; 模型组小鼠结直肠组织结构不规则, 没有正常的结构分层, 有大量异形细胞浸润, 细胞核变大, 核深染, 腺体结构不规则, 杯状细胞减少甚至消失, 炎性细胞浸润明显; 各给药组结直肠异形细胞少量浸润, 炎性细胞较模型组少, 肠黏膜结构不完整。

3.3 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结直肠组织炎症相关基因表达的影响

如图 3 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结直

肠组织中 *TLR4*、*IL-1 β* 、*IL-17*、*IL-6* 的 mRNA 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 槲皮素组 *IL-1 β* 和 *IL-17* 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 联合给药组和表儿茶素组 *TLR4*、*IL-1 β* 、*IL-17*、*IL-6* 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 且联合给药组较单独给药组作用更为显著。

3.4 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结直肠组织肿瘤相关基因表达的影响

如图 4 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结直肠组织中 *VEGF* 和 *c-myc* 的 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 槲皮素组、联合给药组和表儿茶素组 *c-myc* 的 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 联合给药组和表儿茶素组 *VEGF* 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且联合给药组较单独给药组作用更为显著。

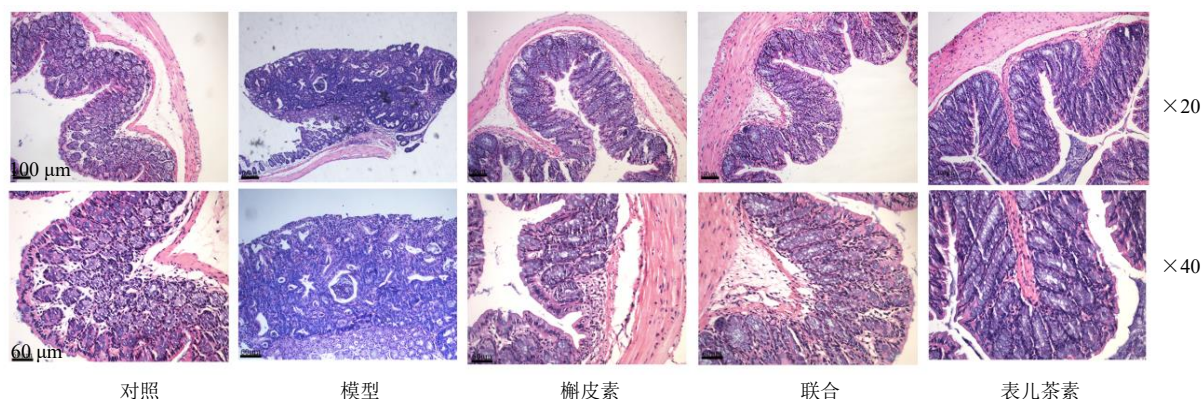


图2 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结直肠组织病理变化的影响

Fig. 2 Effects of quercetin combined with epicatechin on pathological changes of colorectal tissue in CAC mice model

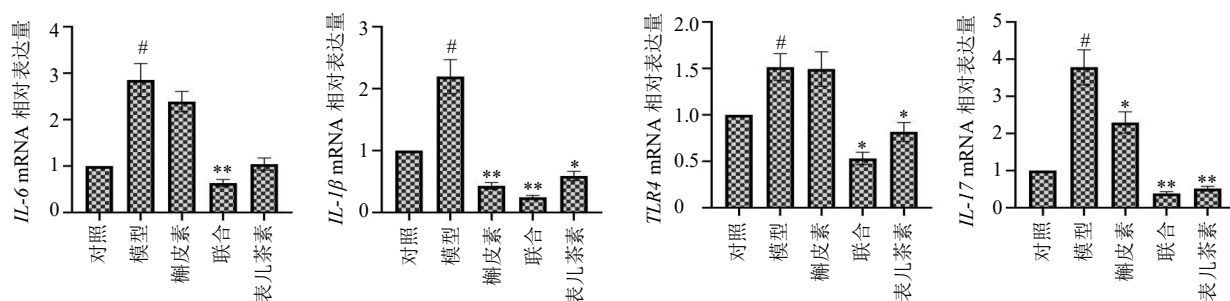


图 3 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结肠组织 *TLR4*、*IL-1β*、*IL-6* 和 *IL-17* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Fig. 3 Effects of quercetin combined with epicatechin on *TLR4*, *IL-1β*, *IL-6* and *IL-17* mRNA expressions in colorectal tissue of CAC mice model ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

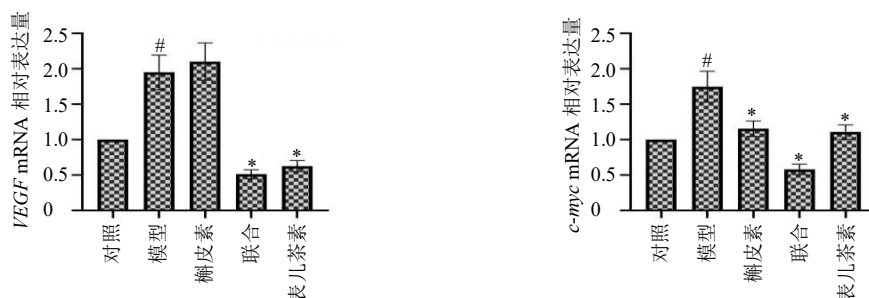
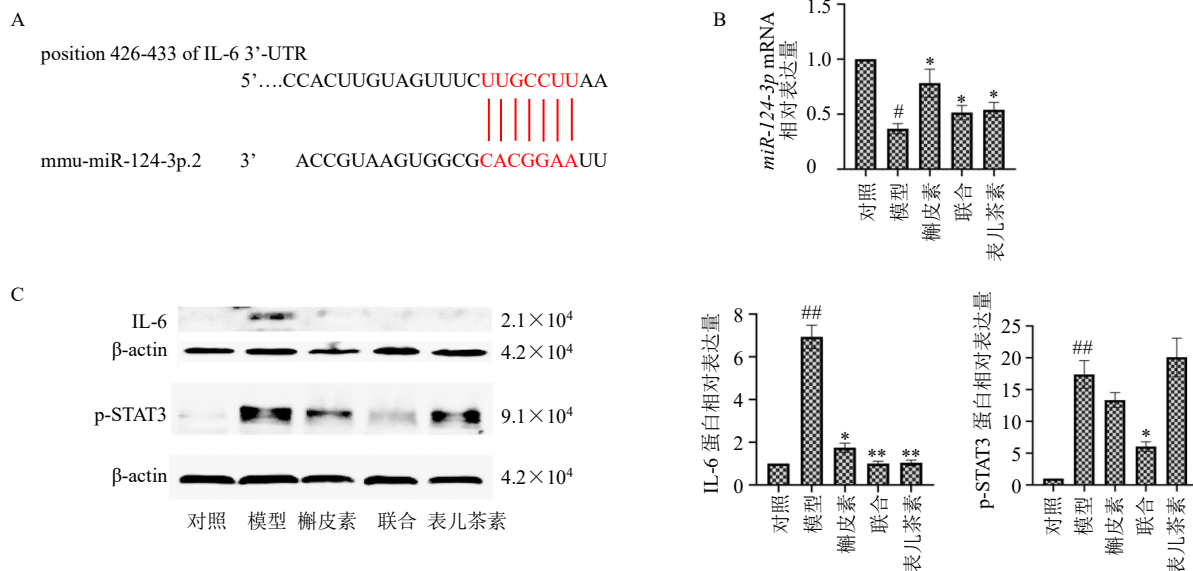


图 4 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结肠组织 *VEGF* 和 *c-myc* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Fig. 4 Effects of quercetin combined with epicatechin on *VEGF* and *c-myc* mRNA expressions in colorectal tissue of CAC mice model ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

3.5 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结肠组织 *miR-124-3p*/*IL-6* 信号通路的调控作用

为了探究槲皮素和表儿茶素防治 CAC 的协同作用是否与结肠组织中 *miR-124-3p* 表达相关,通过

生物学信息预测 *miR-124-3p* 的靶基因,预测的结果提示 *miR-124-3p* 可以靶向 *IL-6* 的 3'-UTR,靶向序列见图 5-A。采用 qRT-PCR 检测结肠组织中 *miR-124-3p* 的表达,如图 5-B 所示,与对照组比较,模



A-*miR-124-3p* 靶向 *IL-6* 的 3'-UTR 序列 B-各组结肠组织中 *miR-124-3p* 的 mRNA 表达 C-各组结肠组织中 p-STAT3 和 *IL-6* 的蛋白表达
A-3'-UTR sequence of *miR-124-3p* targeting *IL-6* B-mRNA expression of *miR-124-3p* in colorectal tissues in each group C-protein expressions of p-STAT3 and *IL-6* in colorectal tissues in each group

图 5 槲皮素联合表儿茶素对 CAC 小鼠模型结肠组织中 *miR-124-3p*/*IL-6* 信号通路的调控作用

Fig. 5 Regulation of quercetin combined with epicatechin on *miR-124-3p*/*IL-6* signaling pathway in colorectal tissue of CAC mice model

型组 *miR-124-3p* 的表达明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 各给药组 *miR-124-3p* 的表达均明显升高 ($P < 0.05$)。采用 Western blotting 检测结直肠组织中 IL-6 和 p-STAT3 蛋白表达, 如图 5-C 所示, 与对照组比较, 模型组 IL-6 和 p-STAT3 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组 IL-6 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 联合给药组 p-STAT3 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 且联合给药组较单独给药组作用更为显著。

4 讨论

IBD 与结直肠癌的发生发展密切相关, IBD 患者比正常人群高出 2~3 倍的风险患结直肠癌, CAC 是由长期肠道炎症引起的一种常见结直肠癌, 促炎因子和炎症细胞因子可促进其发生发展^[19-20]。AOM 是一种化学致癌物, AOM 和 DSS 的联合作用可诱导炎症和结肠肿瘤的发生, 研究表明, 肿瘤相关标志物 *VEGF*、*c-myc* 在 AOM/DSS 诱导的 CAC 模型小鼠结直肠组织中表达明显升高, 提示 CAC 模型小鼠肠道已经发生了癌变, 而单独给药组和联合给药组结直肠组织中肿瘤相关标志物表达较模型组显著降低, 且联合给药组肿瘤标志物降低程度明显低于单独给药组。表明槲皮素和表儿茶素协同作用可以抑制结直肠肿瘤的形成。为了评估肠道炎症反应在癌变过程中的作用, 进一步检测炎症相关基因 *TLR4*、*IL-1 β* 、*IL-17* 的 mRNA 表达水平, 以明确槲皮素及表儿茶素的抗肿瘤作用是否与其抑制结直肠炎症相关。本研究结果显示, 与对照组比较, CAC 模型小鼠肠道炎症相关因子表达增加; 与模型组比较, 各给药组炎症因子表达明显减少, 且联合给药组炎症因子低于单独给药组。表明槲皮素及表儿茶素可以抑制结直肠道的炎症反应。

IL-6 在结直肠癌的肠上皮细胞中过度表达, 在慢性炎症发展为肿瘤疾病的过程中起着关键的作用, 可通过作用于下游 STAT3 途径参与调控结直肠癌的增殖和转移^[21-23]。IL-6 能直接作用于肿瘤细胞, 诱导下游 STAT3 表达, 进而促进肿瘤增殖或存活, STAT3 还可以诱导促进血管生成因子的表达, 造成肿瘤侵袭、转移以及免疫抑制^[24-25]。miRNA 可以通过特异性 mRNA 结合来沉默特异性 mRNA, 诱导翻译抑制。研究表明, miRNA 在不同类型的癌症中充当抑制肿瘤因子, 具有成为癌症的生物标志物以及化疗靶标的潜在用途^[26]。*miR-124-3p* 被作为胃癌、肝细胞癌、膀胱癌等肿瘤发生进展的肿瘤抑制

因子^[27]。研究表明, *miR-124-3p* 通过靶向 IL-4R α 缓解过敏性鼻炎中的炎症反应^[28]。本研究通过生物学信息学网站 TargetScan 预测, *IL-6* 为 *miR-124-3p* 的靶基因, 同时通过检测结肠组织中 *miR-124-3p*、IL-6 和 p-STAT3 的表达, 发现与对照组比较, 模型组 IL-6、p-STAT3 蛋白表达水平明显增加, *miR-124-3p* mRNA 表达水平明显降低; 与模型组比较, 各给药组 IL-6、p-STAT3 蛋白表达水平明显降低, *miR-124-3p* mRNA 表达水平明显升高, 且联合给药组较单独给药组作用更为显著。提示槲皮素和表儿茶素协同作用可能通过上调 *miR-124-3p* 表达进而抑制结直肠组织中 IL-6 和 p-STAT3 的表达, 抑制结直肠黏膜炎症细胞浸润, 减少结直肠道炎症反应, 抑制 CAC 小鼠的疾病进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Elinav E, Nowarski R, Thaiss C A, *et al.* Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 759-771.
- [3] Bhat A A, Nisar S, Singh M, *et al.* Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(8): 689-715.
- [4] Beaugerie L, Svrcsek M, Seksik P, *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 166-175.
- [5] Bhat A A, Nisar S, Singh M, *et al.* Cytokine-and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(8): 689-715.
- [6] Zhang J, Huang D, Dai Y, *et al.* Sinomenine ameliorates colitis-associated cancer by modulating lipid metabolism via enhancing CPT1A expression [J]. *Metabolites*, 2022, 12(10): 946.
- [7] Feagins L A, Souza R F, Spechler S J. Carcinogenesis in IBD: Potential targets for the prevention of colorectal cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(5): 297-305.
- [8] Sohn O S, Fiala E S, Requeijo S P, *et al.* Differential effects of CYP2E1 status on the metabolic activation of the colon carcinogens azoxymethane and methylazoxymethanol [J].

- Cancer Res*, 2001, 61(23): 8435-8440.
- [9] Parang B, Barrett C W, Williams C S. AOM/DSS model of colitis-associated cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1422: 297-307.
 - [10] Eichele D D, Kharbanda K K. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(33): 6016-6029.
 - [11] Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, *et al.* A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 1990, 98(3): 694-702.
 - [12] Chen J Z, Huang X F. The signal pathways in azoxymethane-induced colon cancer and preventive implications [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(14): 1313-1317.
 - [13] Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, *et al.* A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(11): 965-973.
 - [14] Ileriturk M, Kandemir O, Kandemir F M. Evaluation of protective effects of quercetin against cypermethrin-induced lung toxicity in rats via oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(11): 2639-2650.
 - [15] 李畅, 王浩, 贺千羽, 等. 槲皮素通过诱导铁死亡抑制 A549 细胞增殖的作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(22): 7112-7120.
 - [16] Mei S H, Chen X M. Investigation into the anti-inflammatory mechanism of coffee leaf extract in LPS-induced Caco-2/U937 co-culture model through cytokines and NMR-based untargeted metabolomics analyses [J]. *Food Chem*, 2023, 404: 134592.
 - [17] Li T, Li F, Liu X Y, *et al.* Synergistic anti-inflammatory effects of quercetin and catechin via inhibiting activation of TLR4-MyD88-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 756-767.
 - [18] Agarwal V, Bell G W, Nam J W, *et al.* Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs [J]. *Elife*, 2015, 4: e05005.
 - [19] Li W Q, Zhao T T, Wu D C, *et al.* Colorectal cancer in ulcerative colitis: Mechanisms, surveillance and chemoprevention [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(9): 6091-6114.
 - [20] Bai B J, Wu F, Ying K K, *et al.* Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6225-6239.
 - [21] Wang L Y, Zhao M S, Guo C, *et al.* PDCD4 deficiency aggravated colitis and colitis-associated colorectal cancer via promoting IL-6/STAT3 pathway in mice [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(5): 1107-1118.
 - [22] Gerlach K, Popp V, Wirtz S, *et al.* PU.1-driven Th9 cells promote colorectal cancer in experimental colitis models through IL-6 effects in intestinal epithelial cells [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(12): 1893-1910.
 - [23] Wu X H, Wei S C, Chen M L, *et al.* P2RY13 exacerbates intestinal inflammation by damaging the intestinal mucosal barrier via activating IL-6/STAT3 pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13): 5056-5069.
 - [24] Liu C L, Jiang D M. High glucose-induced LIF suppresses osteoblast differentiation via regulating STAT3/SOCS3 signaling [J]. *Cytokine*, 2017, 91: 132-139.
 - [25] Neufert C, Becker C, Neurath M F. An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression [J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(8): 1998-2004.
 - [26] Zhang B H, Pan X P, Cobb G P, *et al.* microRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. *Dev Biol*, 2007, 302(1): 1-12.
 - [27] Li Q, Liu S Q, Yan J S, *et al.* The potential role of miR-124-3p in tumorigenesis and other related diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(4): 3579-3591.
 - [28] Liu Q, Shen Y, Xiao Y, *et al.* Increased miR-124-3p alleviates type 2 inflammatory response in allergic rhinitis via IL-4R α [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(10/11): 1271-1282.

[责任编辑 李亚楠]