

基于非编码 RNA 的中药有效成分抗肿瘤作用机制研究进展

王楠楠¹, 李超宇¹, 薛沁冰¹, 陈刚¹, 蔡峥^{1,2,3}, 于淼^{1,2,3*}

1. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 黑龙江省肿瘤预防与抗肿瘤药物研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的失调与癌症的发生息息相关, 并影响所有主要的癌症标志物。以 ncRNA 为切入点, 根据中药药效物质基础及抗肿瘤机制, 探究中药调控 ncRNA 诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭与迁移等作用机制, 对于研发以 ncRNA 为基础的治疗药物具有重要意义。通过 PubMed 等数据库进行相关文献检索, 对近 5 年有关中药调控 ncRNA 发挥抗肿瘤作用的研究进行综述, 发现中药通过调节 ncRNA, 进而影响调节上皮间质转化、凋亡信号通路及耐药相关蛋白等多种途径, 抑制肿瘤侵袭与迁移、促进肿瘤细胞凋亡和逆转肿瘤药物耐药的调控机制, 为中药抗肿瘤药物相关研究提供参考。

关键词: 中药; 有效成分; 非编码 RNA; 抗肿瘤; 信号通路; 上皮间质转化

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)11-3725-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.034

Research progress on antitumor mechanism of active components in traditional Chinese medicine based on non-coding RNA

WANG Nan-nan¹, LI Chao-yu¹, XUE Qin-bing¹, CHEN Gang¹, QI Zheng^{1,2,3}, YU Miao^{1,2,3}

1. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Engineering Research Center of Natural Anti-tumor Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China

3. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Cancer Prophylaxis and Anticancer Drugs Research, Harbin 150076, China

Abstract: The dysregulation of non-coding RNA is crucial associated with all types of cancer and affects nearly all major cancer markers. The non-coding RNA induces tumor cells apoptosis, inhibits tumor cell invasion and migration was discussed according to the pharmacodynamic material basis and anti-tumor mechanism of traditional Chinese medicine (TCM). It is of great significance for the development of non-coding RNA-based therapeutic drugs. The relevant literature was searched through PubMed and other databases, and the research on anti-tumor of non-coding RNA regulated by TCM in recent five years was reviewed. It was found that Chinese medicine affected epithelial-mesenchymal transition, apoptosis signaling pathway and drug-resistant proteins by regulating ncRNA. The regulation mechanism of inhibiting tumor invasion and migration, promoting tumor cell apoptosis and reversing tumor drug resistance, to provide certain reference and theoretical basis for the study on anti-tumor drugs of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; active ingredient; non-coding RNA; anti-tumor; signal pathways; epithelial-mesenchymal transition

我国癌症的发病率和死亡率仍在逐年增加。预计到 2022 年末, 我国大约有 48.2 万例新发癌症病例及 32.1 万例癌症死亡病例^[1]。化疗作为癌症治疗最广泛的方法, 仍然存在许多局限性, 如毒副作用

及耐药性^[2]。中药因其安全性高和不良反应小, 在临床上已作为癌症患者的辅助用药。中药多靶点、多途径的特点, 在肿瘤的发生、发展、侵袭及转移等多个阶段发挥疗效。中药抗肿瘤作用机制复杂,

收稿日期: 2023-01-14

基金项目: 黑龙江省重点研发计划 (SC2022ZX02C0049); 中央支持地方高校改革发展基金优秀青年人才项目 (2020YQ12)

作者简介: 王楠楠 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤药物。E-mail: 1613338770@qq.com

*通信作者: 于淼 (1982—), 男, 研究员, 博士生导师, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: yumiao913@163.com

随着中药抗肿瘤作用的相关研究工作的不断深入,非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 逐渐成为中药抗肿瘤机制研究的新靶点受到广泛关注^[3]。

ncRNA 是一类能够产生调节基因表达和蛋白质功能的不编码蛋白质,在基因组中旗布星峙,通常由 RNA 聚合酶 II 转录产生,是调节生物过程的关键因子,如分化、增殖、转录、转录后修饰、细胞凋亡等。根据其相对分子质量可大致分为小于 200 个核苷酸的小 ncRNA (microRNA, miRNA) 和大于 200 个核苷酸的长链 ncRNA (long ncRNA, lncRNA)^[4]。miRNA 是一个内源性 (20~24 个核苷酸) ncRNA 家族,大多数癌症的发病机制都与 miRNA 的异常表达相关^[5]。研究表明 *miR-99b-5p/203a-3p* 可以负向调节胰岛素样生长因子 1 受体表达,进而调控细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin dependent kinase 4, CDK4) 和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 等蛋白抑制胃癌^[6]。lncRNA 的功能失调与人类多种疾病有关,尤其是癌症。研究发现, lncRNA 同源盒基因转录反义 RNA (homeobox gene transcript antisense intergenic RNA, *HOTAIR*) 通过降低前列腺癌中的肝细胞黏附分子并抑制 MAPK 信号传导,促进前列腺癌的侵袭和转移^[7]。lncRNA *H19* 在神经胶质瘤细胞中高度表达,下调 *miR-130*, 并显著升高低氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子表达,促进神经胶质瘤细胞的血管生成及增殖^[8]。2 种类型转录物的失调与肿瘤的发生、发展密切相关,并可能成为多种类型癌症的生物标志物。中药调控 ncRNA 通过影响其下游信号因子和信号通路等途径,发挥抗肿瘤作用,已成为癌症治疗的新方向。部分中药活性成分已被证实可以通过调控 ncRNA,抑制肿瘤的增殖、转移和侵袭,诱导癌细胞凋亡,发挥抗癌作用。靶向调控 ncRNA 将成为治疗癌症的潜在机制。

1 中药有效成分调节 miRNA 发挥抗肿瘤作用

黄酮类、酚类、皂苷类等中药有效成分可通过调控抑癌 miRNA (如 *miR-874*、*miR-217* 等) 影响肿瘤细胞内侵袭与凋亡相关信号通路及多药耐药基因,抑制肿瘤细胞侵袭迁移、过度增殖,逆转肿瘤细胞耐药。

1.1 调节上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 抑制肿瘤的侵袭和迁移

丹参酮、黄芩苷、迷迭香酸等可上调胃癌、结

肠癌和胰腺癌中抑癌基因 *miR-874*、*miR-217*、*miR-1225*、*miR-506*, 抑制癌细胞 EMT, 阻滞肿瘤侵袭与迁移。

丹参酮 II_A 是丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 中重要的脂溶性成分,具有抗肿瘤作用。Yuan 等^[9]发现丹参酮 II_A 作用于胃癌细胞后, *miR-874* 的表达上调。使用免疫印迹法检测 Wnt 信号通路生物标志物,发现 β -连环蛋白 (β -catenin)、c-Myc 和 cyclin D1 及 EMT 相关蛋白波形蛋白 (vimentin)、E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达显著降低,但 *miR-874* 基因沉默可显著逆转其表达。表明丹参酮 II_A 可通过 *miR-874*/ β -catenin 信号通路抑制胃癌侵袭与迁移。

黄芩苷是从黄芩 *Scutellariae Radix* 中分离出来的亲脂性黄酮类化合物,是黄芩发挥抗肿瘤作用的主要成分^[10]。黄芩苷可通过下调结肠癌细胞中 *miR-217* 的表达,促进 Wnt 信号通路负调节因子 Dkkopf 相关蛋白 1 的表达,使信号通路 β -catenin 及 c-Myc 表达降低,使结肠癌细胞侵袭与迁移受到抑制^[11]。

迷迭香酸是一种天然水溶性多酚酸,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等药理活性^[12]。迷迭香酸可以使结直肠癌细胞中 *miR-1225-5p* 上调,防止结直肠癌细胞的迁移和侵袭;并降低 N-cadherin 的表达,增加 E-cadherin 的表达,使结直肠癌细胞侵袭与迁移相关基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1)、MMP3、MMP9 被抑制^[13]。Han 等^[14]研究发现,在胰腺癌细胞中迷迭香酸可呈剂量相关性显著提高 *miR-506* 的表达水平,同时降低 MMP2 和 MMP16 mRNA 和蛋白表达水平。加入 *miR-506* 抑制剂能够减弱迷迭香酸对细胞侵袭迁移和 EMT 的抑制作用,表明迷迭香酸可通过调节胰腺癌的 *miR-506*/MMP2/MMP16 轴发挥抗肿瘤作用。

作为与 EMT 息息相关的 Wnt/ β -catenin 信号通路是肿瘤细胞侵袭与迁移中重要的途径之一。多种中药有效成分通过调控肿瘤细胞中 *miR-874*、*miR-217* 等靶点抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路及相关基质金属蛋白酶,从而发挥阻碍 EMT 作用,进而抑制肿瘤细胞迁移与侵袭。

1.2 促进肿瘤细胞凋亡

松果菊苷、姜黄素、木犀草素、桔梗皂苷等中药成分可促进多种抑癌 miRNA (如 *miR-503*、*miR-99a*、*miR-324* 等) 表达,诱导癌细胞凋亡。

松果菊苷是肉苁蓉 *Cistanches Herba* 中的活性成分,具有良好的抗肿瘤作用。Li 等^[15]发现松果菊苷对人肝癌 Huh7 和 HepG2 细胞的增殖具有抑制作用,且呈剂量和时间相关性。松果菊苷通过抑制转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)/磷酸化胞内信号转导蛋白 (Smad) 信号通路的激活,诱导细胞凋亡。松果菊苷能够增加 Huh7 和 HepG2 细胞中 *miR-503-3p* 的表达,转染 *miR-503-3p* 激活剂后, TGF- $\beta 1$ 的表达被降低;转染 *miR-503-3p* 抑制剂后, TGF- $\beta 1$ 的表达升高。表明 TGF- $\beta 1$ 是 *miR-503-3p* 的潜在靶基因,松果菊苷可通过 *miR-503-3p*/TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路在肝癌中发挥抗肿瘤活性。

姜黄素是从姜黄 *Curcuma Longae Rhizoma* 中提取的最有代表性的多酚成分^[16]。Li 等^[17]研究表明姜黄素可以增加视网膜母细胞瘤中 *miR-99a* 的表达并抑制 Janus 激酶 1 (Janus kinases 1, JAK1)、转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 和 STAT3 的磷酸化水平,而沉默 *miR-99a* 后姜黄素可抑制 JAK/STAT 途径的作用被逆转。说明姜黄素通过上调 *miR-99a* 表达,激活 JAK/STAT 信号通路,抑制视网膜母细胞瘤的增殖并诱导其凋亡。Zhao 等^[18]研究发现,姜黄素类似物可通过上调肝癌细胞中 *miR-324-5p* 的表达,降低 p-JAK2、JAK2 和 p-STAT3、STAT3 水平,而转染 *miR-324-5p* 抑制剂后,姜黄素类似物对 JAK2/STAT3 信号通路影响减小,表明姜黄素类似物可通过上调 *miR-324-5p* 阻断 JAK2/STAT3 信号通路促进肝癌细胞凋亡。

木犀草素是结构为多羟基黄酮类的化合物,具有抑菌、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性^[19]。木犀草素可通过上调非小细胞肺癌中 *miR-133a-3p* 水平,从而降低 *miR-133a-3p* 靶向的富嘌呤元素结合蛋白 B (purine-rich element binding protein B, PURB) 的水平,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的蛋白表达。*miR-133a-3p* 抑制剂能够降低木犀草素对非小细胞肺癌抑制作用。沉默 PURB 可促进非小细胞肺癌中 *miR-133a-3p* 的表达水平,同时逆转 *miR-133a-3p* 抑制剂对非小细胞肺癌的增殖作用及对 PI3K/Akt 的促进作用。表明木犀草素通过 *miR-133a-3p*/PURB/PI3K/Akt 途径加剧非小细胞肺癌凋亡^[20]。

安五脂素是从肉豆蔻 *Myristicae Semen* 中提取的一种木脂素类化合物。安五脂素可呈剂量相关性促进非小细胞癌细胞的凋亡,同时使 *miR-let-7c-3p* 的表达上调,导致 *miR-let-7c-3p* 的靶基因 *PIK3CA* 在细胞中的表达显著降低,从而抑制 PI3K 和 Akt 在细胞中的磷酸化。然而 *miR-let-7c-3p* 抑制剂可显著增加 PI3K/Akt 磷酸化,即激活 PI3K/Akt 信号通路,表明安五脂素可以通过 *miR-let-7c-3p* 阻断 PI3K/Akt 信号轴来抑制膀胱癌的发展^[21]。

1.3 降低肿瘤细胞的耐药性

姜黄素、木兰花碱、莪术醇等中药有效成分可以调控肿瘤细胞中抑癌基因 *miR-137*、*miR-409*、*miR-410*、*miR-181* 等发挥逆转细胞耐药作用。

姜黄素可以提高结肠癌对顺铂的敏感性,并通过诱导结肠癌细胞中的肿瘤抑制因子 *miR-137* 表达,减弱谷氨酰胺代谢,克服结肠癌对顺铂耐药性^[22]。Han 等^[23]发现姜黄素可以降低结肠癌对奥沙利铂的耐药性,其机制为姜黄素下调结肠癌耐药细胞中 DNA 损伤修复基因核苷酸切除修复交叉互补组 1 (excision repair cross complement 1, ERCC1)、多药耐药基因 (multi-drug resistant associate protein, MRP)、谷胱甘肽-S-转移酶- π (glutathione-S-transferase- π , GST- π)、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的 mRNA 及蛋白表达量,同时增加 ERCC1 的上游基因 *miR-409-3p* 表达,从而增强奥沙利铂对结肠癌细胞杀伤作用。

木兰花碱是一种存在于木兰科、小檗科、罂粟科的阿朴啡生物碱,在多种癌症中发挥抗肿瘤活性^[24]。在一项骨肉瘤的研究中,木兰花碱可增加骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性。研究表明木兰花碱可显著抑制高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 表达和巨噬细胞核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 活化,并上调 *miR-410-3p* 表达水平。HMGB1 的过表达可促进 NF- κB 活化并逆转木兰花碱对骨肉瘤细胞的顺铂敏感性。*miR-410-3p* 抑制剂可消除木兰花碱对骨肉瘤细胞中 HMGB1 表达的影响。表明木兰花碱通过调节 *miR-410-3p*/HMGB1/NF- κB 通路抑制骨肉瘤细胞的恶性表型并增加骨肉瘤对顺铂的敏感性^[25]。

莪术醇是莪术 *Curcuma Rhizoma* 中具有抗癌作用的双环倍半萜类成分。Zeng 等^[26]表明莪术醇通过激活三阴性乳腺癌阿霉素耐药细胞中活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T cell 1, NFAT1) 的转录,

促进抑癌基因 *miR-181b-2-3p* 的表达, 并下调 *miR-181b-2-3p* 的直接靶标多药耐药基因 ATP 结合盒转运蛋白 3 (ATP binding cassette transporter C3, *ABCC3*)。研究证实莪术醇可通过 *miR-181b-2-3p/ABCC3* 信号轴促进三阴性乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。

中药有效成分可调节结肠癌及乳腺癌、骨肉瘤细胞中抑癌 miRNA 基因并通过下调多药耐药基因 (*MRP*、*HMGB1*、*ABCC3*) 及其编码的 P-gp 表达途径, 降低肿瘤耐药性。中药有效成分调节 miRNA 发挥抗肿瘤作用见表 1。

表 1 中药有效成分调控 miRNA 发挥抗癌作用机制

Table 1 Antitumor mechanism of effective components of traditional Chinese medicine by regulating miRNA

机制	活性成分	miRNA 靶点	癌症	作用途径	文献
调节 EMT, 抑制肿瘤的侵袭和迁移	丹参酮 II _A	<i>miR-874</i>	胃癌	调控 Wnt/β-catenin 信号通路	9
	黄芩苷	<i>miR-217</i>	结肠癌	调控 Wnt/β-catenin 信号通路	11
	迷迭香酸	<i>miR-1225-5p</i>	结直肠癌	MMP1、MMP3、MMP9 被抑制	13
	迷迭香酸	<i>miR-506</i>	胰腺癌	降低 MMP2、MMP16 表达	14
促进肿瘤细胞凋亡	松果菊苷	<i>miR-503-3p</i>	肝癌	抑制 TGF-β1/Smad 信号通路激活	15
	姜黄素	<i>miR-99a</i>	视网膜母细胞瘤	阻碍 JAK/STAT 信号通路	17
	姜黄素	<i>miR-324-5p</i>	肝癌	抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活	18
	木犀草素	<i>miR-133a-3p</i>	非小细胞肺癌	调控 PI3K/Akt 信号通路	20
	安五脂素	<i>miR-let-7c-3p</i>	非小细胞肺癌	阻断 PI3K/Akt 的活性, 抑制 PI3K 和 Akt 磷酸化	21
降低肿瘤细胞的耐药性	姜黄素	<i>miR-137</i>	结肠癌	减少谷胱酰胺代谢	22
	姜黄素	<i>miR-409-3p</i>	结肠癌	抑制多药耐药基因 <i>MRP</i> 、DNA 损伤修复基因 <i>ERCC1</i> 和 P-gp, 多药代谢酶 GST-π	23
	木兰花碱	<i>miR-410-3p</i>	骨肉瘤	抑制 <i>HMGB1</i> 表达, 降低 NF-κB 信号通路活性	25
	莪术醇	<i>miR-181b-2-3p</i>	三阴性乳腺癌	降低多药耐药基因 <i>ABCC3</i> 活性	26

2 中药有效成分调控 lncRNA 的抗癌作用

中药有效成分在调控 miRNA 的同时, 对 lncRNA 同样具有调控作用。中药有效成分可通过调控 *H19*、*HOTAIR*、肺腺癌转移相关转录因子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*) 等 lncRNA, 抑制下游 miRNA 及 EMT 关键性蛋白, 进而发挥抗肿瘤作用。

2.1 阻滞肿瘤细胞生长及转移

槲皮素、苦参碱、姜黄素、桔梗皂苷等可以通过下调在癌细胞中高表达的 *MALAT1*、*H19*、X 染色体失活特异转录本 (X-inactivation-specific transcript, *XIST*) 等 lncRNA, 发挥抗肿瘤作用。

lncRNA *MALAT1* 的编码基因长为 6.7 kb, 位于染色体 11q13.1 上, 是最早被发现的 lncRNA 之一。Lu 等^[27]研究表明槲皮素可以通过下调 *MALAT1*, 增加 EMT 蛋白标志物 E-cadherin 表达, 进而抑制 EMT 过程和 PI3K/Akt 信号通路, 阻止前列腺癌细胞的侵袭和迁移。Xiong 等^[28]研究发现, 氧化苦参碱可下调结直肠癌细胞中 *MALAT1* 的表达, 导致 E-cadherin

蛋白表达显著增加, 同时下调 vimentin 的表达, 抑制 EMT 进程。*MALAT1* 的过表达逆转氧化苦参碱抑制结直肠癌的侵袭和迁移。Yang 等^[29]研究发现白藜芦醇同样可以降低胃癌细胞中 *MALAT1* 和 vimentin 的表达, 并上调 E-cadherin 蛋白表达, 抑制人胃癌 SGC7901 细胞的侵袭和转移。表明白藜芦醇可通过抑制胃癌细胞中 *MALAT1* 及 EMT 来抑制细胞迁移和侵袭。

lncRNA *H19* 基因位于染色体 11p15.5 端粒区, 在多种实体瘤包括乳腺癌、食道癌、膀胱癌和结直肠癌等中均表达过量。姜黄素可以抑制乳腺癌细胞中 lncRNA *H19*, 显著降低间质标志物 N-cadherin 的表达水平, 升高上皮标志物 E-cadherin 的表达水平, 阻碍 EMT 进程, 抑制对他莫昔芬耐药乳腺癌细胞增殖及迁移^[30]。Zhao 等^[31]发现人参皂苷 *Rg3* 可呈剂量相关性负调节 *H19* 表达并通过下调 N-cadherin 的表达, 上调 E-cadherin 的表达显著降低卵巢癌细胞的集落形成、迁移和侵袭。此外, lncRNA *H19* 在卵巢癌细胞中的过表达可逆转人参

皂苷 Rg₃ 对卵巢癌细胞的抑制作用。

lncRNA *XIST* 基因定位于 X 染色体失活中心, 其异常表达可能是癌症发生发展的机制之一^[32]。Chen 等^[33]研究表明桔梗皂苷 D 通过下调 lncRNA *XIST* 并增加膀胱癌细胞中的 *miR-335* 水平, 降低 N-cadherin 和 vimentin 的表达水平阻碍 EMT, 减少膀胱癌的侵袭与迁移。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

lncRNA *HEIH* 在人肝癌 HCC 细胞中首次被发现表达异常, 又被称为 HCC 高表达 lncRNA, 其全长 1681 bp, 定位于染色体 5q35.3, 主要分布在细胞核及胞质中^[34]。Xu 等^[35]研究发现青藤碱可抑制膀胱癌中 lncRNA *HEIH* 的表达, 进而抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 升高 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 表达。

MALAT1 在乳腺癌、肺癌等多种癌症的进展中发挥促癌作用, 是细胞凋亡过程中的关键调节因子。Li 等^[36]证明黄芩苷能够对抑制乳腺癌的生长。黄芩苷能够抑制 *MALAT1* 的表达, 并下调 TGF- β 1 的表达, 最终通过 *MALAT1*/TGF- β 1 信号通路促进细胞凋亡。

lncRNA *HOTAIR* 基因定位于人类 12q13.13 染色体上, 以反转录方式调控基因表达, *HOTAIR* 对于肿瘤发生发展具有促进作用^[37]。Pu 等^[38]指出人参皂苷 Rg₃ 可下调肝癌细胞中 *HOTAIR* 的表达水平导致 p-Akt、p-PI3K 的蛋白表达降低, 抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 从而诱导细胞凋亡。

2.3 逆转肿瘤细胞药物耐药

lncRNA *XIST*、锌指 E-盒结合同源异形盒 1-反义链 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1-antisense 1, *ZEB1-AS1*) 和 *FOXD2* 邻近相反链 RNA 1 (*FOXD2* adjacent opposite strand RNA 1, *FOXD2-AS1*) 这几类致癌基因在肿瘤耐药细胞中被白术内酯 II、熊果酸、莪术醇等中药成分所抑制, 增加肿瘤细胞的化学敏感性。

lncRNA *XIST* 作为一种促癌基因, 在各种肿瘤组织和细胞系中过表达, 调控癌症细胞的增殖、凋亡和耐药等过程^[39]。Zhang 等^[40]研究发现白术内酯 II 可以抑制 lncRNA *XIST* 的表达, 降低其下游介质受体酪氨酸激酶样孤儿受体 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 的表达, 从而

提升结直肠癌细胞的化学敏感性。

ZEB1-AS1 作为 *ZEB1* 启动子的非编码反义转录本, 是肿瘤发生发展的关键转录因子。同时, *ZEB1-AS1* 在多种恶性肿瘤中过表达, 被认为是促进肿瘤生长的 lncRNA^[41]。Lu 等^[42]研究发现熊果酸可以减弱三阴性乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性, 其机制为熊果酸下调 *ZEB1-AS1* 在阿霉素耐药三阴性乳腺癌细胞中的表达, *ZEB1-AS1* 作为竞争性内源性 RNA 与 *miR-186-5p* 结合, 抑制靶基因 *ABCC1* 的表达。表明熊果酸通过 *ZEB1-AS1*/*miR-186-5p*/*ABCC1* 轴抑制阿霉素耐药三阴性乳腺癌细胞的恶性表型。

lncRNA *FOXD2-AS1* 位于人类染色体 1p33, 长度 2509 bp, 于 2015 年在肝癌研究中首次被发现。多项研究发现 *FOXD2-AS1* 能够促进肿瘤的发生发展并调控细胞增殖、药物耐药等恶性生物学行为^[43]。莪术醇通过下调 *FOXD2-AS1*, 抑制胶质瘤细胞中致癌基因 *Zeste* 同源物 2 增强子 (enhancer of zeste homologue 2, *EZH2*) 与肝配蛋白 B 受体 3 (ephrin type B receptor 3, *Eph B3*)、*p21*、CDK 抑制因子 1B 启动子的结合能力, 阻碍 *EZH2* 的激活, 抑制胶质瘤细胞的增殖及替莫唑胺耐药性^[44]。

2.4 调节 lncRNA-miRNA 轴, 抑制肿瘤细胞增殖

槲皮素、蟾蜍灵、人参皂苷等调控癌细胞中高表达的 lncRNA 与抑癌 miRNA 相互作用, 阻滞肿瘤细胞生长。

MALAT1 存在于乳腺癌、胃癌、肺癌等多种肿瘤细胞中并对肿瘤具有较高的特异性和灵敏度, 是肿瘤诊断的有效生物标志物。Abdel-Latif 等^[45]发现甲氧基化槲皮素糖苷可导致三阴性乳腺癌中肿瘤抑制因子 TP53 蛋白水平显著升高, *MALAT1* 作为 TP53 的上游基因表达显著减少, 同时上调 TP53 下游 *miR-155* 和 *miR-146a* 的表达。另有研究表明, 积雪草酸在非小细胞肺癌耐药 A549/DDP 细胞中下调 *MALAT1*, 上调 *miR-1297* 的表达, 阻止 A549/DDP 细胞中的 β -catenin 核转位。最终通过调节 *MALAT1*/*miR-1297*/ β -catenin 信号传导抑制 A549/DDP 细胞增殖^[46]。

HOTAIR 存在多种癌症中且与肿瘤生长、侵袭等有关^[47]。在蟾蜍灵作用的人前列腺癌 DU145 和 PC3 细胞中 *HOTAIR* 的水平以剂量相关性被降低, 进一步实验表明 *miR-520b* 表达水平与 *HOTAIR* 表达水平呈负相关。而成纤维生长因子受体 1 (fibroblast

growth factor receptors 1, FGFR1) 的 mRNA 和蛋白水平与 *HOTAIR* 表达水平呈正相关。蟾蜍灵可通过下调 *HOTAIR* 表达促进 *miR-520b* 表达并下调 FGFR1 表达, 使肿瘤细胞增殖受到抑制^[48]。Han 等^[49]指出飞燕草素能够抑制乳腺癌细胞中 *HOTAIR* 的表达, 同时增加 *miR-34a* 表达, 并导致其下游蛋白 c-Myc、cyclin D1 表达显著降低, 进而使乳腺癌细胞增殖被抑制。

H19 在多种实体瘤中呈现高表达, 包括卵巢癌、乳腺癌、食道癌、膀胱癌和结直肠癌等。Zheng 等^[50]发现人参皂苷 Rg_3 可阻断卵巢癌细胞中 *H19* 对 *miR-324-5p* 的竞争性抑制, 增强 *miR-324-5p* 对糖酵解同工酶丙酮酸激酶 M₂ 型蛋白 (M₂-type pyruvate kinase, PKM2) 的抑制, 从而抑制异常糖代谢瓦博格效应。表明人参皂苷 Rg_3 通过 *H19*/*miR-324-5p*/PKM2 途径阻碍卵巢癌细胞增殖。

综上, 槲皮素、人参皂苷等以调节 lncRNA-miRNA 轴的方式, 下调 *HOTAIR*、*MALAT1* 等致癌 lncRNA 并负向调节抑癌 miRNA (如 *miR-324*、*miR-34a* 等), 发挥抗肿瘤作用, 证实中药多靶点、多效应的抗肿瘤作用机制, 见表 2。

3 结语与展望

在多种恶性肿瘤组织和肿瘤细胞株中存在着 ncRNA 的表达失常, ncRNA 介导的 EMT、信号通路失调是肿瘤侵袭和转移的重要因素之一^[51]。笔者以多酚、黄酮、皂苷及生物碱这几类中药活性成分为例, 浅析中药有效成分调控 ncRNA 的抗肿瘤机制。多项研究表明, 黄酮类、丹参酮成分可以调控不同的 miRNA, 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肿瘤的侵袭与迁移。皂苷及黄酮类中药活性成分分别调控 miRNA 与 lncRNA 通过阻断 PI3K/Akt 信号通路活性, 发挥抗肿瘤作用。姜黄素及迷迭香酸等

表 2 中药有效成分调控 lncRNA 发挥抗癌作用

Table 2 Antitumor mechanism of effective components of traditional Chinese medicine by regulating lncRNA

机制	活性成分	癌症	靶点及靶轴	作用途径	文献
阻滞肿瘤细胞生长及转移	槲皮素	前列腺癌	<i>MALAT1</i>	增加 E-cadherin, 降低 vimentin, 调节 PI3K/Akt 信号通路	27
	氧化苦参碱	结直肠癌	<i>MALAT1</i>	降低 vimentin, 增加 E-cadherin 表达, 抑制 EMT	28
	白藜芦醇	胃癌	<i>MALAT1</i>	降低 vimentin, 增加 E-cadherin 表达, 抑制 EMT	29
	姜黄素	乳腺癌	lncRNA <i>H19</i>	降低 N-cadherin, 增加 E-cadherin 表达	30
	人参皂苷 Rg_3	卵巢癌	lncRNA <i>H19</i>	降低 N-cadherin, 增加 E-cadherin 表达	31
	桔梗皂苷 D	膀胱癌	lncRNA <i>XIST</i>	抑制 EMT 相关标志蛋白 N-cadherin	33
诱导肿瘤细胞凋亡	青藤碱	膀胱癌	lncRNA <i>HEIH</i>	促进 Bax 和 Caspase-3 的表达, 降低 Bcl-2 的表达	35
	黄芩苷	乳腺癌	<i>MALAT1</i>	抑制 TGF- β 1 信号途径	36
	人参皂苷 Rg_3	肝癌	<i>HOTAIR</i>	调控 PI3k/Akt 信号通路	38
逆转肿瘤细胞药物耐药	白术内酯 II	结直肠癌	lncRNA <i>XIST</i>	下调 ROR1 的表达	40
	熊果酸	三阴性乳腺癌	<i>ZEB1-AS1</i>	抑制耐药基因 <i>ABCC1</i>	42
	莪术醇	神经胶质瘤	<i>FOXO2-AS1</i>	抑制 EZH2 的激活	44
调节 lncRNA-miRNA 轴, 抑制肿瘤细胞增殖	甲氧基化槲皮素糖苷	三阴性乳腺癌	<i>MALAT1</i> / <i>miR-155</i> / <i>miR-146a</i>	增加肿瘤抑制因子 TP53 蛋白水平	45
	积雪草酸	非小细胞肺癌	<i>MALAT1</i> / <i>miR-1297</i>	阻止 β -catenin 核转移	46
	蟾蜍灵	前列腺癌	<i>HOTAIR</i> / <i>miR-520b</i>	负向调节 FGFR1 受体	48
	飞燕草素	乳腺癌	<i>HOTAIR</i> / <i>miR-34a</i>	降低 c-Myc、cyclin D1 表达	49
	人参皂苷 Rg_3	卵巢癌	lncRNA <i>H19</i> / <i>miR-324-5p</i>	抑制糖酵解同工酶 PKM2 和瓦博格效应	50

多酚类成分调节不同的 lncRNA 及 miRNA, 直接或间接作用于 vimentin、E-cadherin、N-cadherin 等 EMT 相关蛋白。而槲皮素、生物碱类成分可以调控同种 lncRNA MALAT1, 通过阻滞 EMT 过程、促进肿瘤抑制因子的表达等多种途径诱导肿瘤细胞凋亡。

中药有效成分能够调控 ncRNA 发挥抗肿瘤作用, 主要包含抑制 EMT, 阻碍肿瘤细胞侵袭与迁移、诱导肿瘤细胞凋亡和逆转肿瘤细胞耐药等多种途径。ncRNA 被中药有效成分系统地靶向, 产生表型影响, 造成 ncRNA 结构和表观遗传功能的破坏, 从而开发出靶向 ncRNA 的抗肿瘤药物。这将为中药抗肿瘤药物研发提供新思路, 为现代中医药发展提供新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xia C F, Dong X S, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] Xiang Y N, Guo Z M, Zhu P F, *et al.* Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1958-1975.
- [4] Saw P E, Xu X D, Chen J N, *et al.* Non-coding RNAs: The new central dogma of cancer biology [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(1): 22-50.
- [5] Hill M, Tran N. miRNA interplay: Mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [6] Wang Z Z, Zhao Z H, Yang Y, *et al.* MiR-99b-5p and miR-203a-3p function as tumor suppressors by targeting IGF-1R in gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10119.
- [7] Li T, Liu N J, Gao Y Y, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR regulates the invasion and metastasis of prostate cancer by targeting hepaCAM [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 247-258.
- [8] Liu Z Z, Tian Y F, Wu H, *et al.* LncRNA H19 promotes glioma angiogenesis through miR-138/HIF-1 α /VEGF axis [J]. *Neoplasia*, 2020, 67(1): 111-118.
- [9] Yuan F, Zhao Z T, Jia B, *et al.* TSN inhibits cell proliferation, migration, invasion, and EMT through regulating miR-874/HMGB2/ β -catenin pathway in gastric cancer [J]. *Neoplasia*, 2020, 67(5): 1012-1021.
- [10] 裴泽荣, 李凤云, 龚珈苒, 等. 中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(24): 7658-7667.
- [11] Jia Y M, Chen L R, Guo S J, *et al.* Baicalin induced colon cancer cells apoptosis through miR-217/DKK1-mediated inhibition of Wnt signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(2): 1693-1700.
- [12] 杨晓南, 丁玉忠, 杨桃, 等. 迷迭香酸对胃癌细胞 SGC-7901 增殖和凋亡的影响及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(16): 4002-4006.
- [13] Yang K Y, Shen Z L, Zou Y Y, *et al.* Rosmarinic acid inhibits migration, invasion, and p38/AP-1 signaling via miR-1225-5p in colorectal cancer cells [J]. *J Recept Signal Transduct*, 2021, 41(3): 284-293.
- [14] Han Y G, Ma L G, Zhao L, *et al.* Rosmarinic inhibits cell proliferation, invasion and migration via up-regulating miR-506 and suppressing MMP2/16 expression in pancreatic cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108878.
- [15] Li W, Zhou J, Zhang Y J, *et al.* Echinacoside exerts anti-tumor activity via the miR-503-3p/TGF- β 1/Smad axis in liver cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 1-9.
- [16] 刘婷, 高飞云, 张转红, 等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(24): 7933-7940.
- [17] Li Y P, Sun W X, Han N, *et al.* Curcumin inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of retinoblastoma cell lines through modulation of miR-99a and JAK/STAT pathway [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1-9.
- [18] Zhao J A, Nie W J, Dong L, *et al.* A curcumin analog GL63 inhibits the malignant behaviors of hepatocellular carcinoma by inactivating the JAK2/STAT3 signaling pathway via the circular RNA zinc finger protein 83/microRNA-324-5p/cyclin-dependent kinase 16 axis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(10): 2967-2977.
- [19] 黄龙岳, 宁洪鑫, 姚薛超, 等. 木犀草素提取和纯化工艺的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(4): 1185-1192.
- [20] Pan J, Cai X P, Zheng X, *et al.* Luteolin inhibits viability, migration, angiogenesis and invasion of non-small cell lung cancer vascular endothelial cells via miR-133a-3p/purine rich element binding protein B-mediated MAPK and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Tissue Cell*, 2022, 75: 101740.
- [21] Niu H, Wang D, Wen T, *et al.* Anwuligan inhibits the progression of non-small cell lung cancer via let-7c-3p/PI3K/Akt/mTOR axis [J]. *Cancer Med*, 2023; 12(5): 5908-5925.
- [22] Fan W H, Wang F C, Jin Z, *et al.* Curcumin synergizes with cisplatin to inhibit colon cancer through targeting the microRNA-137-glutaminase axis [J]. *Curr Med Sci*, 2022,

- 42(1): 108-117.
- [23] Han W, Yin H L, Ma H, *et al.* Curcumin regulates ERCC1 expression and enhances oxaliplatin sensitivity in resistant colorectal cancer cells through its effects on *miR-409-3p* [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-16.
- [24] 刘璨, 刘艾鑫, 姜昌镐. 木兰花碱通过 ROS/KRAS/AMPK 抑制结直肠癌 SW480 细胞干性特征和糖酵解 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 344-347.
- [25] Wang Y M, Shang G N, Wang W, *et al.* Magnoflorine inhibits the malignant phenotypes and increases cisplatin sensitivity of osteosarcoma cells via regulating *miR-410-3p/HMGB1/NF-κB* pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117967.
- [26] Zeng C, Fan D, Xu Y, *et al.* Curcumol enhances the sensitivity of doxorubicin in triple-negative breast cancer via regulating the *miR-181b-2-3p-ABCC3* axis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 174: 113795.
- [27] 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.
- [28] Xiong Y B, Wang J, Zhu H R, *et al.* Chronic oxymatrine treatment induces resistance and epithelial-mesenchymal transition through targeting the long non-coding RNA *MALAT1* in colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018: 967-976.
- [29] Yang Z Y, Xie Q G, Chen Z L, *et al.* Resveratrol suppresses the invasion and migration of human gastric cancer cells via inhibition of *MALAT1*-mediated epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Exp Ther Med*, 2019: 17(3): 1569-1578.
- [30] Cai J Q, Sun H, Zheng B, *et al.* Curcumin attenuates *lncRNA H19*-induced epithelial-mesenchymal transition in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 23(1): 13.
- [31] Zhao L Q, Sun W, Zheng A W, *et al.* Ginsenoside Rg₃ suppresses ovarian cancer cell proliferation and invasion by inhibiting the expression of *lncRNA H19* [J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(4): 575-582.
- [32] 邢益桓, 付斌, 夏鹰. *lncRNA XIST* 介导的 ceRNA 调控网络在恶性肿瘤中作用的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(9): 1062-1067.
- [33] Chen D Y, Chen T Y, Guo Y X, *et al.* Platycodin D (PD) regulates *lncRNA-XIST/miR-335* axis to slow down bladder cancer progression *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(1): 112281.
- [34] Wang J C, Su Z L, Lu S N, *et al.* *lncRNA HOXA-AS2* and its molecular mechanisms in human cancer [J]. *Clin Chimica Acta*, 2018, 485: 229-233.
- [35] Xu H L, Dong J Y, Hou J H, *et al.* Sinomenine inhibits the progression of bladder cancer cells by downregulating *lncRNA-HEIH* expression [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021: 1-9.
- [36] Li J F, Liu H X, Lin Q W, *et al.* Baicalin suppresses the migration and invasion of breast cancer cells via the TGF-β/*lncRNA-MALAT1/miR-200c* signaling pathway [J]. *Medicine*, 2022, 101(46): e29328.
- [37] 甘露, 郑洪. HOX 转录反义 RNA 在卵巢癌中的研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(7): 850-853.
- [38] Pu Z J, Ge F, Wang Y J, *et al.* Ginsenoside-Rg₃ inhibits the proliferation and invasion of hepatoma carcinoma cells via regulating long non-coding RNA *HOX* antisense intergenic [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2398-2409.
- [39] 陶维昆, 刘波, 黄飞, 等. *Xist* *lncRNA* 介导 X 染色体失活及应用研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49(1): 216-223.
- [40] Zhang R J, Wang Z J, Yu Q Y, *et al.* Atractylenolide II reverses the influence of *lncRNA XIST/miR-30a-5p/ROR1* axis on chemo-resistance of colorectal cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3151-3165.
- [41] 倪颖. 长链非编码 RNA *ZEB1-AS1* 在胃癌中的作用及机制研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [42] Lu Q, Chen W L, Ji Y J, *et al.* Ursolic acid enhances cytotoxicity of doxorubicin-resistant triple-negative breast cancer cells via *ZEB1-AS1/miR-186-5p/ABCC1* axis [J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2022, 37(8): 673-683.
- [43] 胡增涛, 关沧海, 赵俞乔. *FOXO2-AS1* 在肿瘤中的功能与调控机制的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(11): 1207-1211.
- [44] Lv X Y, Sun J C, Hu L F, *et al.* Curcumol inhibits malignant biological behaviors and TMZ-resistance in glioma cells by inhibiting long noncoding RNA *FOXO2-AS1*-promoted EZH2 activation [J]. *Aging*, 2021, 13(21): 24101-24116.
- [45] Abdel-Latif M, Riad A, Soliman R A, *et al.* *MALAT1/p53/miR-155/miR-146a* ceRNA circuit tuned by methoxylated quercetin glycoside alters immunogenic and oncogenic profiles of breast cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(4): 1281-1293.
- [46] Cheng Q L, Zhang S S, Zhong B, *et al.* Asiatic acid re-sensitizes multidrug-resistant A549/DDP cells to cisplatin by down regulating long non-coding RNA metastasis associated lung adenocarcinoma transcript

- 1/ β -catenin signaling [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12972-12984.
- [47] 曾淇, 袁云云, 孙瀚, 等. 中药调控肿瘤中 LncRNAs 研究进展 [J]. *中成药*, 2020, 42(10): 2691-2694.
- [48] 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.
- [49] Han B, Peng X L, Cheng D M, *et al.* Delphinidin suppresses breast carcinogenesis through the HOTAIR/micro RNA-34a axis [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3089-3097.
- [50] Zheng X, Zhou Y Y, Chen W, *et al.* Ginsenoside 20(S)-Rg₃ prevents PKM2-targeting *miR-324-5p* from *H19* sponging to antagonize the Warburg effect in ovarian cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1340-1353.
- [51] 董艳, 姚魁武, 刘咏梅, 等. 以非编码 RNA 为靶点的中药活性成分研究现状 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(10): 2097-2105.

[责任编辑 赵慧亮]