

# microRNAs调控消化系肿瘤多药耐药的研究进展

潘树芳, 隋华, 李琦, 石晓兰

## ■背景资料

肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是影响化疗效果的最大障碍,尤其是消化系统肿瘤发生耐药的现象最为突出。已有研究证实微小RNA(microRNAs)可以通过降解mRNA或者抑制mRNA翻译的方式调控多种基因的表达,近年来研究发现microRNAs与肿瘤MDR的发生密切相关。但是microRNAs调控MDR的机制尚不明确。

潘树芳, 石晓兰, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 上海市 200062

隋华, 上海中医药大学中西医结合肿瘤介入研究所 上海市 200062

李琦, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海市 201203  
潘树芳, 硕士研究生, 主要从事肿瘤的临床及实验研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81202812, 81273958

上海市科委基金资助项目, No. 12140902500

上海市教委基金资助项目, Nos. 2011JW57, 12ZZ118

上海市卫生局科研基金资助项目, Nos. 20114Y013, 2010019

作者贡献分布: 本文综述写作由潘树芳与隋华完成; 李琦与石晓兰负责审校。

通讯作者: 石晓兰, 副教授, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科。

lan701206@163.com

电话: 021-62572723-4403

收稿日期: 2013-04-16 修回日期: 2013-05-15

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-07-08

## Progress in understanding role of microRNAs in multidrug resistance in digestive system cancers

Shu-Fang Pan, Hua Sui, Qi Li, Xiao-Lan Shi

Shu-Fang Pan, Xiao-Lan Shi, Department of Oncology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Hua Sui, Interventional Cancer Institute of Integrative Medicine and Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Qi Li, Department of Medical Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Foundation Science of China, Nos. 81202812 and 81273958; the Foundation Shanghai Municipal Science and Technology Commission, No.12140902500; the Foundation of Shanghai Municipal Education Commission, Nos. 2011JW57 and 12ZZ118; the Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, Nos. 20114Y013 and 2010019

Correspondence to: Xiao-Lan Shi, Associate Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. lan701206@163.com

Received: 2013-04-16 Revised: 2013-05-15

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-07-08

## Abstract

Multidrug resistance (MDR) is a dominant obstacle to successful cancer chemotherapy, especially in digestive cancers. Therefore, reversing

multidrug resistance has become a hot research topic. Recently, studies have shown that MDR is associated with aberrant expression of microRNAs (miRNA) in several types of cancer. MicroRNAs are a class of endogenous non-coding RNA molecules, which act as master regulators of gene expression through mRNA cleavage or translational repression. This review discusses the biological characteristics of miRNAs, their relationship with MDR in digestive system cancers, and potential signal transduction pathways involved, with an aim to provide new insights into the prevention and targeted therapy of MDR in digestive system cancers.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Digestive system cancers; Multidrug resistance

Pan SF, Sui H, Li Q, Shi XL. Progress in understanding role of microRNAs in multidrug resistance in digestive system cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(19): 1834-1840 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1834.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1834>

## 摘要

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是影响化疗效果的最大障碍,尤其是消化系统肿瘤发生耐药的现象最为突出。因此,如何逆转MDR已经成为抗肿瘤研究的热点问题。近年来,有关研究发现微小RNA(microRNAs)与多种肿瘤耐药的发生密切相关。microRNAs是一类内源性非编码RNA分子,通过降解mRNA或抑制mRNA翻译的方式调控着众多基因的表达。本综述重点阐述了microRNAs的生物学特性,与胃癌、肠癌、肝癌、胆管癌及胰腺癌等消化系统肿瘤MDR的关系及其潜在的信号调控通路,以期为消化系统肿瘤耐药的预防和靶向治疗提供新的思路 and 手段。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: MicroRNAs; 消化系统肿瘤; 多药耐药

## ■同行评议者

刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科; 张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

**核心提示:** 微小RNA(microRNAs)主要是通过影响肿瘤多药耐药(multidrug resistance)的途径, 如通过影响耐药蛋白, 凋亡, 细胞信号转导通路来调控消化系肿瘤的耐药。

潘树芳, 隋华, 李琦, 石晓兰. microRNAs调控消化系肿瘤多药耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1834-1840  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1834.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1834>

## 0 引言

微小RNA(microRNAs)是一类长度约为18-25个核苷酸的内源性非编码单链小RNA分子, 他可以调控靶基因的表达, 参与细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程, 而肿瘤细胞产生耐药性也会涉及这些生物学行为的改变, 近来发现microRNAs可以调节肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)现象. 本文就近年来microRNAs调节消化系肿瘤MDR的研究进展做一综述.

## 1 肿瘤MDR的机制

MDR亦被称为多药抗性, 是指某些癌细胞对一种抗肿瘤药物产生抗性, 同时对其他非同类型的药物亦产生抗性的现象<sup>[1]</sup>. 肿瘤细胞产生MDR的原因和机制非常复杂, 目前已证实肿瘤MDR的机制主要包括: (1)耐药相关蛋白的高表达, 例如P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp), MDR相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP), 肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP), 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等<sup>[2]</sup>; (2)酶系统的改变, 例如谷胱甘肽-S转移酶(glutathione S-transferase, GST), 拓扑异构酶(Topology isomerase, Topo), 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等<sup>[2]</sup>; (3)肿瘤细胞凋亡的抑制. 促凋亡基因*Bax*、*Bad*、*Bak*、*Bik*等<sup>[3]</sup>以及*Caspase*<sup>[4]</sup>表达的减少; 抗凋亡基因*Bcl-2*、*Bcl-XL*、*Mcl-1*等<sup>[3]</sup>表达的升高; (4)转录因子的激活. 如通过核转录因子κB(nuclear factor κB, NF-κB), 缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor 1α, HIF-1α)的激活<sup>[2]</sup>, 来促进耐药蛋白的高表达, 使细胞产生耐药; (5)细胞信号转导通路的异常. 如JNK信号通路<sup>[5]</sup>、STAT3信号通路<sup>[6]</sup>的异常. 此外, WNT5A、Notch、SHH、PI3K/Akt等细胞信号传导通路均与MDR相关<sup>[7]</sup>. 尽管影响耐药的因素众多, 但归根结底, 最普遍存在的耐药现象是肿瘤细胞内药物蓄积水平的降低. 因此, 基于以

往研究, 本文将从以上几种途径来探讨microRNAs如何调控各种消化系肿瘤细胞的MDR.

## 2 microRNAs概述

1993年, Lee等<sup>[8]</sup>首先在秀丽新小杆线虫中发现了第一个microRNAs(简称miRNA), 命名为lin-4. 2000年, Reinhart等<sup>[9]</sup>发现了另一个类似的具有转录后调节功能的小分子RNA: let-7. 从而揭开了miRNA的研究序幕. miRNA是一类长约18-25个核苷酸的内源性非编码单链RNA分子. miRNA通过RNA聚合酶II或聚合酶III转录合成初级miRNA(pri-miRNA), 随后pri-miRNA被Drosha及DGCR8剪切成具有发夹环结构的前体miRNA(pre-miRNA), 在输出蛋白5(exportin-5)和Ran复合物协助下转运出核, 然后在细胞质内被Dicer/TRBP剪切成成熟的miRNA<sup>[10]</sup>. 成熟的miRNA与其互补链结合成双螺旋结构, 然后双螺旋打开, 其中一条与RNA诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)形成非对称的RISC-复合物(asymmetric RISC assembly), 该非对称RISC复合物能够与目标靶miRNA结合. miRNA通过两种方式调控靶基因的表达, 一种是结合到靶mRNA的3'UTR(3'端非翻译区)抑制其翻译, 另一种是和siRNA(小RNA干扰)一样, 与靶mRNA结合, 促进其降解<sup>[11,12]</sup>. 目前, 人类基因组中确认的miRNA的数目已超过1000个. 其中至少有200多种与癌症的发生有关, 许多miRNA可能扮演着癌基因和抑癌基因的角色<sup>[13]</sup>. miRNA在肿瘤细胞中表达上升被称为促癌miRNA, 在肿瘤细胞中表达下降被称为抑癌miRNA.

## 3 microRNAs调节各种消化系肿瘤耐药

**3.1 microRNAs与胃癌耐药** 胃癌是世界上最常见的肿瘤之一, 其发病率仅次于肺癌、乳腺癌、结直肠癌, 位居第4位; 中国是一个胃癌发病大国, 根据2007年肿瘤登记地区数据统计, 中国胃癌的发病率为33.68/100000, 仅次于肺癌<sup>[14]</sup>. 大量研究发现miRNA在逆转胃癌耐药中起重要作用. 在应用miRNA芯片表达谱分析胃癌细胞表达差异明显的microRNAs过程中发现, 与胃癌敏感细胞相比, miR-200c在胃癌耐药细胞中表达下调, 进一步研究证实miR-200c能够显著降低SGC7901/DDP耐药细胞对顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及紫杉醇的IC<sub>50</sub><sup>[15]</sup>. 其他研究也得出相同的结论, 类似的miRNA有miR-15b

### ■ 研发前沿

近年来研究证实, microRNAs参与并调控了肿瘤MDR的发生发展, 这些发现为消化系肿瘤耐药的预防和靶向治疗提供了新的思路 and 手段.

## ■ 相关报道

microRNAs通过调节靶基因参与并调控了各种肿瘤MDR的发生发展,并且可以逆转肿瘤的MDR.

和miR-16<sup>[16]</sup>. 此外,从细胞凋亡角度研究也发现,表达异常的miRNA可以调控抗凋亡基因*Bcl-2*,促凋亡基因*p53*的表达,从而改变胃癌细胞的耐药性. 最新研究显示miR-497<sup>[17]</sup>、miR-181b<sup>[18]</sup>、miR-125b<sup>[19]</sup>在胃癌MDR细胞SGC7901/VCR中呈低表达,恢复miR-497、miR-181b、miR-125b的表达,可以增加SGC7901/VCR细胞对化疗药物VCR、5-FU、CDDP、VP-16和ADR的敏感性. 进一步研究显示miR-125b、miR-497、miR-181b在胃癌耐药细胞的直接靶点是*Bcl-2*基因以及*MLL1*基因,说明他们是通过抑制胃癌耐药细胞凋亡来发生耐药的. 此外, Ji等<sup>[20]</sup>报道miR-34能恢复p53缺陷的胃癌细胞对细胞毒药物阿霉素、顺铂、吉西他滨、多西他赛的敏感性,主要是通过以*Bcl-2*为靶基因诱导凋亡从而恢复p53的功能. 提示miR-34在野生型*p53*基因诱导细胞凋亡的生物学过程中发挥重要作用,可以逆转胃癌细胞的耐药. 另有研究发现<sup>[21]</sup>miR-143、miR-145在胃癌细胞中低表达,转染miR-143或者miR-145后能够提高肿瘤细胞对5-FU的敏感性. 其中转染miR-145的肿瘤抑制效应高于miR-143,二者同时转染存在相加效应. 深入研究证实,这两种miRNA的靶基因为胰岛素受体底物1和beta肌动蛋白.

**3.2 microRNAs与大肠癌耐药** 结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤. 在中国,其发病率和病死率呈上升趋势,甚至在经济发展较快的城市和地区,已超越胃癌跃居第2位,仅次于肺癌<sup>[22]</sup>. 大量研究发现大肠癌耐药的发生与异常表达的miRNA密切相关. Svoboda等<sup>[23]</sup>研究发现,与直肠癌患者化疗前相比,经卡培他滨化疗后效果不理想的患者外周血内miR-125b和miR-137的表达升高,提示miR-125b和miR-137的过表达可能是导致直肠癌细胞耐药的原因之一. 同时,在体外肠癌细胞的实验中也发现<sup>[24,25]</sup>,在30多个表达异常的miRNAs中,miR-1915以及miR-297表达下调,升高miR-1915以及miR-297的表达,能够增加大肠癌细胞HCT116/L-OHP对长春新碱、阿霉素、强力霉素以及奥沙利铂的敏感性. 在以靶基因为转运蛋白的miRNA研究中,有人发现上调miR-519c后,可以抑制靶基因*ABCG2*的表达,提高了细胞对药物的敏感性<sup>[26]</sup>. Li等<sup>[27]</sup>发现,在*p53*基因突变的结肠癌细胞中,miR-203的过度表达可以抑制靶基因*AKT2*的活性,下调*MTDH*基因和*HSP90*基因以及抗凋亡蛋白Bax-

XL的表达,上调促凋亡蛋白Bax和Caspase3的活性,从而改变耐药细胞对紫杉醇的耐药性. 在通过从信号转导角度研究miRNA与耐药间的关系中, Akao等<sup>[28]</sup>研究表明,在大肠癌DLD-1/5-FU耐药细胞中,miR-34a通过阻断磷酸肌醇3激酶(PI3K/AKT)信号通路,下调靶基因*Sirt1*和*E2F3*,来逆转DLD-1细胞对5-FU的耐药性. 也有研究<sup>[29]</sup>从经典K-ras途径探讨miRNA与肠癌耐药的机制及作用. 将耐西妥昔单抗的肠癌细胞HCT-116与敏感细胞Caco-2相比,发现miR-146b-3p在耐药细胞中表达异常上升,因此推测miR-146b-3p参与结直肠癌西妥昔单抗耐药性的形成. 并且推测,miRNA-17的上调,以及靶基因为K-ras的*Let-7b*、*Let-7e*的下调都与西妥昔单抗耐药性相关. Valeri等<sup>[30]</sup>证实,miR-21过表达能够干扰5-FU诱导的结直肠癌细胞G/M破坏性停滞和凋亡,可能与下调错配修复(mismatch repair, MMR)突变基因的表达有关. Rossi等<sup>[31]</sup>在人类结肠癌细胞株中发现,5-FU能引起miR-21上调,使肿瘤细胞抗凋亡,但也能引起miR200b下调导致*PTPN12*基因表达上升,可能与癌基因产物如C-Abl、Src、Ras等失活有关而促进凋亡,这就为miRNA与肿瘤耐药机制的研究提供了思路. 同样,也有研究<sup>[28,32]</sup>发现其他miRNA的表达差异也可以调控肠癌MDR,但是靶基因并非公认的几种诱发耐药的基因,此外,也有研究发现,has-miR-452<sup>[33]</sup>和has-miR-506<sup>[33]</sup>的表达下调以及miR-20<sup>[34]</sup>的表达上调诱导了肠癌细胞的耐药. Mader等<sup>[35]</sup>在研究miRNA调节体外结肠癌耐药性时发现,通过抑制miRNA-10b、miRNA-141和miRNA-200a的表达,能够增强肿瘤对5-FU的敏感性. 但这些miRNA是怎样调控靶基因的还有待于进一步的研究.

**3.3 microRNAs与肝癌、胆管癌的耐药** 原发性肝癌是世界范围内最常见和最具侵袭性的恶性肿瘤之一. 大量研究证据表明miRNA在逆转肝癌、胆管癌耐药中发挥着重要作用. 已有研究证实,以*MDR-1*、*GST- $\pi$* 、*MRP*为靶基因的miR-122在肝癌耐药细胞中的表达是下调的,研究人员发现通过恢复其表达,可以增加肝癌细胞对化疗药物阿霉素(adriamycin, ADM)和长春新碱(vincristine, VCR)等化疗药物的敏感性<sup>[36]</sup>. 此外,大量研究也显示,不同miRNA可以通过调控靶基因*p53*、*Caspase3*等生物学变化,来调节肝癌MDR的发生. Fornari等<sup>[37]</sup>通过研究miR-122与肝癌细胞对阿霉素的敏感性,发现下



调miR122的表达可以使肝癌细胞对阿霉素的敏感性升高, 并且是通过促进p53的表达抑制细胞的凋亡来实现的. 后来他们在体外实验中又发现<sup>[38]</sup>, 下调miR-199a-3p的表达也可以增加肝癌细胞对阿霉素的敏感性, 其分子机制是通过直接作用在雷帕霉素靶蛋白和C-Met来影响肝癌细胞对阿霉素的敏感性. Tsang等<sup>[39]</sup>研究表明, 在A431和HepG2细胞中过表达let-7a增强了其对阿霉素、紫杉醇及干扰素的耐药性, 并且发现, let-7a通过下调细胞凋亡中的启动酶Caspase3来抑制细胞凋亡, 抑制let-7a的表达则增强了对化疗药物的敏感性, 这些表明, let-7a通过调节Caspase3的活性而起作用. 同样, 通过调节Caspase3的表达来逆转耐药的还有miR-193b<sup>[40]</sup>. 其他的miRNA与肝癌耐药相关研究发现, 以MAPK信号通路中MAPK为靶基因的miR-122, 可以刺激ERK蛋白发生磷酸化, 促进索拉非尼对肝癌细胞凋亡作用<sup>[41]</sup>. Meng等<sup>[42]</sup>研究发现miR-29可以明显抑制肿瘤细胞生长和促进细胞凋亡, 并且与三氧化二砷具有协同作用, miR-29可以使PPMID基因编码的蛋白Wip-1表达降低, 而Wip-1在p53通路中有一定作用, 同时检测p53, 发现转染miR-29可以使p53上调, 而p53是一种促凋亡基因, 通过转染miR-29可以降低三氧化二砷用量, 这就为肝癌耐药的研究提供了思路. Meng等<sup>[43]</sup>研究发现抑制miR-21, miR-200b能增加胆管癌细胞对吉西他滨的敏感性, 并且证实抑制miR-21可以阻断PTEN基因调控的PI3K/AKT信号通路, 从而促进吉西他滨诱导的细胞凋亡. Tomimaru等<sup>[44]</sup>也研究发现, 在肝癌细胞和临床肝癌患者中, 转染miR-21的反义寡核苷酸后, 肝癌细胞对干扰素- $\alpha$ /5-FU联合剂的敏感性增加, 也说明了miR-21在肝癌耐药性方面起着重要的调控作用.

**3.4 microRNAs与胰腺癌耐药** 胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一<sup>[45]</sup>. 在我国, 胰腺癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势. 由于miRNA调控的生物学变化是以靶基因的改变为目的, 因此, 往往同一个miRNA可以在肿瘤中对不同基因发挥调节作用, 例如: miR-21. miR-21可以作用于靶基因是PTEN, Ali等<sup>[46]</sup>研究发现, 姜黄素类似物或姜黄素类似物联合吉西他滨用药能够增加吉西他滨相对不敏感型和耐药型胰腺癌细胞株的敏感性. 并且发现是通过增加miR-200和降低miR-21的表达来实现的. 其机制与PTEN基因调控的PI3K/AKT, 以及COX-2、VEGF、

NF- $\kappa$ B的下调有关. 也有研究发现miR-21的靶基因是抗凋亡基因Bcl-2, 进一步研究证明miR-21通过直接作用于Bcl-2 mRNA的3'-UTR区而上调Bcl-2的表达, 以及抑制Bax和Caspase3的表达, 导致细胞耐药及抑制凋亡; 反义抑制miR-21的表达则增加了细胞的敏感性, 说明降低miR-21的表达可以逆转胰腺癌的耐药<sup>[47]</sup>. Hwang等<sup>[48]</sup>也研究发现, 通过5-FU配合放疗或吉西他滨配合放疗治疗胰腺癌细胞的研究发现, miR-21表达水平低的细胞株其IC<sub>50</sub>显著低于高表达水平的细胞株, 通过反义抑制miR-21的表达, 可以提高5-FU对化疗的敏感性, 但是作用的靶基因有待于进一步研究. 同一个miRNA对不同基因发挥调节作用也发生在miR-200和let-7中. Li等<sup>[49]</sup>研究了miR-200和let-7在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中对上皮细胞间充质转化的影响, 结果表明, miR-200b、miR-200c和let-7在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中表达显著下调, 恢复miR-200b和miR-200c的表达后能够增加吉西他滨化疗的敏感性, 并且发现是通过E-钙黏蛋白表达的升高, 以及波形蛋白和ZEB1表达的降低来实现的.

**3.5 microRNAs与食管癌耐药** 食管癌是常见的易导致死亡的肿瘤之一, 有文献指出miRNA的异常表达与食管癌化疗耐药相关. 有研究证实miR-27a与食管鳞癌细胞对P-gp相关药物的敏感性相关, 伴随阿霉素蓄积的增多和释放减少, 可促进阿霉素诱导凋亡的作用, 下调miR-27a可明显降低P-gp、Bcl-2的表达, 上调Bax表达, 使Bcl-2/Bax比值降低, 促进药物介导的凋亡, 减少MDR1基因的转录, 并逆转食管鳞癌细胞耐药<sup>[50]</sup>. 也有研究<sup>[51]</sup>显示, miR-21在食管鳞癌组织中过表达, 抗miR-21转染后, 可抑制细胞的增殖和侵袭能力, 抑制miR-21的表达可增加肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性, 说明化疗加抑制miR-21的表达较单一化疗效果好, 但机制有待进一步的研究.

## 4 结论

近年来, 人们对miRNA的基本生物学特性和功能有了初步的了解, 特别是对miRNA的作用机制和在恶性肿瘤中的应用前景也取得了很大的进展. 许多实验已经证实, miRNA在肿瘤细胞生物学及对抗肿瘤药物的敏感性及耐受性中发挥重要作用. 但是, 到目前为止许多与肿瘤MDR相关的miRNA还未被发现, 功能还不清楚, 有关其表达调节的研究也不全面. 另外, 某些miRNA

## ■创新盘点

本文对多种microRNAs在各种消化系统肿瘤的普通型与耐药型的异常表达以及这些microRNAs对其作用的机制做一综述, 为进一步探究microRNAs如何调控并逆转消化系统肿瘤的MDR提供新的着眼点.

## ■应用要点

microRNAs在调控消化系统肿瘤MDR中起重要的作用,本文可以为研究者在microRNAs分子水平探讨肿瘤MDR的机制提供新的思路 and 手段。

可以同时调控2个或2个以上的基因的表达,或者一个基因可能受到多个miRNA的影响,这种复杂的网状结构也给miRNA的研究带来许多不确定性。但是随着医学科学的发展以及分子生物学、基因技术的提高,相信在未来的医学领域,一定可以找到更多的研究miRNA和肿瘤耐药关系的方法。如提高miRNA检测的灵敏度和特异性,准确预测miRNA的靶基因等,这样就能更深入地研究miRNA和肿瘤耐药的关系。在临床研究中,可以利用对miRNA表达谱的分析为临床提供更准确的诊断和预测,特异有效地将miRNA模拟物或抑制剂转入化疗耐受的患者体内等。相信通过这一系列问题的解决,必将大大拓展microRNAs在逆转肿瘤耐药中的作用。

## 5 参考文献

- Jäeger W. Classical resistance mechanisms. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 46-48 [PMID: 19203536]
- 丁旭贝, 陈爱军. 大肠癌多药耐药机制的研究进展. *西部医学* 2010; 22: 1726-1728
- Brown R. The bcl-2 family of proteins. *Br Med Bull* 1997; 53: 466-477 [PMID: 9374031 DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011624]
- 潘有光, 赵健. microRNA与肿瘤耐药机制的研究进展. *实用医学杂志* 2012; 28: 673-675
- Kawasaki K, Watanabe M, Sakaguchi M, Ogasawara Y, Ochiai K, Nasu Y, Doihara H, Kashiwakura Y, Huh NH, Kumon H, Date H. REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multidrug-resistant MCF7/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2009; 16: 65-72 [PMID: 18654608 DOI: 10.1038/cgt.2008.58]
- Gu F, Ma Y, Zhang Z, Zhao J, Kobayashi H, Zhang L, Fu L. Expression of Stat3 and Notch1 is associated with cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 23: 671-676 [PMID: 20127005]
- 殷楚云, 王颖超. 肿瘤多药耐药机制的研究进展. *国际儿科学杂志* 2011; 38: 595-598
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906 [PMID: 10706289 DOI: 10.1038/35002607]
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531 [PMID: 15211354 DOI: 10.1038/nrg1379]
- Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell* 2003; 113: 673-676 [PMID: 12809598 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00428-8]
- Carrington JC, Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science* 2003; 301: 336-338 [PMID: 12869753 DOI: 10.1126/science.1085242]
- 吴孟超, 吴在德, 黄家驷. 外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1558
- 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 雷正龙, 李光琳, 邹小农, 赵平. 中国肿瘤登记地区2007年肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2011; 20: 162-169
- 左静, 陈勇, 刘颖, 高鸿, 刘巍. 胃癌SGC7901/DDP细胞microRNA的表达谱分析及其在耐药逆转中的作用. *基础医学与临床* 2012; 32: 42-48
- Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, Hong L, Liu J, Fan D. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123: 372-379 [PMID: 18449891 DOI: 10.1002/ijc.23501]
- Zhu W, Zhu D, Lu S, Wang T, Wang J, Jiang B, Shu Y, Liu P. miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2. *Med Oncol* 2012; 29: 384-391 [PMID: 21258880 DOI: 10.1007/s12032-010-9797-4]
- Zhu W, Shan X, Wang T, Shu Y, Liu P. miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines. *Int J Cancer* 2010; 127: 2520-2529 [PMID: 20162574 DOI: 10.1002/ijc.25260]
- 智慧, 朱伟, 王同杉, 王建, 束永前, 刘平. MiR-125b靶向抑制BCL2, MCL1表达对胃癌SGC7901/VCR细胞多药耐药性的影响. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2011; 31: 777-782
- Ji Q, Hao X, Meng Y, Zhang M, Desano J, Fan D, Xu L. Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres. *BMC Cancer* 2008; 8: 266 [PMID: 18803879 DOI: 10.1186/1471-2407-8-266]
- Takagi T, Iio A, Nakagawa Y, Naoe T, Tanigawa N, Akao Y. Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers. *Oncology* 2009; 77: 12-21 [PMID: 19439999 DOI: 10.1159/000218166]
- Hede K. Studies define role of microRNA in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1114-1115 [PMID: 16077067 DOI: 10.1093/jnci/dji260]
- Svoboda M, Izakovicova Holla L, Sefr R, Vrtkova I, Kocakova I, Tichy B, Dvorak J. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 33: 541-547 [PMID: 18695884]
- Xu K, Liang X, Cui D, Wu Y, Shi W, Liu J. miR-1915 inhibits Bcl-2 to modulate multidrug resistance by increasing drug-sensitivity in human colorectal carcinoma cells. *Mol Carcinog* 2013; 52: 70-78 [PMID: 22121083 DOI: 10.1002/mc.21832]
- Xu K, Liang X, Shen K, Cui D, Zheng Y, Xu J, Fan Z, Qiu Y, Li Q, Ni L, Liu J. miR-297 modulates multidrug resistance in human colorectal carcinoma by down-regulating MRP-2. *Biochem J* 2012; 446: 291-300 [PMID: 22676135 DOI: 10.1042/BJ20120386]
- To KK, Zhan Z, Litman T, Bates SE. Regulation of ABCG2 expression at the 3' untranslated region of its mRNA through modulation of transcript stability and protein translation by a putative microRNA in the S1 colon cancer cell line. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5147-5161 [PMID: 18573883 DOI: 10.1128/MCB.00331-08]
- Li J, Chen Y, Zhao J, Kong F, Zhang Y. miR-203 reverses chemoresistance in p53-mutated colon cancer cells through downregulation of Akt2 expression. *Cancer Lett* 2011; 304: 52-59 [PMID: 21354697 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.02.003]

- 28 Akao Y, Noguchi S, Iio A, Kojima K, Takagi T, Naoe T. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. *Cancer Lett* 2011; 300: 197-204 [PMID: 21067862 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.006]
- 29 Ragusa M, Majorana A, Statello L, Maugeri M, Salito L, Barbagallo D, Guglielmino MR, Duro LR, Angelica R, Caltabiano R, Biondi A, Di Vita M, Privitera G, Scalia M, Cappellani A, Vasquez E, Lanzafame S, Basile F, Di Pietro C, Purrello M. Specific alterations of microRNA transcriptome and global network structure in colorectal carcinoma after cetuximab treatment. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 3396-3409 [PMID: 20881268 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0137]
- 30 Valeri N, Gasparini P, Braconi C, Paone A, Lovat F, Fabbri M, Sumani KM, Alder H, Amadori D, Patel T, Nuovo GJ, Fishel R, Croce CM. MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by down-regulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 21098-21103 [PMID: 21078976 DOI: 10.1073/pnas.1015541107]
- 31 Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro. *Pharmacol Res* 2007; 56: 248-253 [PMID: 17702597 DOI: 10.1016/j.phrs.2007.07.001]
- 32 Kong Y, Bai PS, Sun H, Nan KJ, Chen NZ, Qi XG. The deoxycholic acid targets miRNA-dependent CAC1 gene expression in multidrug resistance of human colorectal cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 2321-2332 [PMID: 22903020 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.08.006]
- 33 童锦禄, 冉志华, 陈翔, 徐锡涛, 聂芳, 萧树东. 应用芯片技术筛查人结肠癌羟基喜树碱多药耐药相关微RNA的研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 246-249
- 34 Chai H, Liu M, Tian R, Li X, Tang H. miR-20a targets BNIP2 and contributes chemotherapeutic resistance in colorectal adenocarcinoma SW480 and SW620 cell lines. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43: 217-225 [PMID: 21242194 DOI: 10.1093/abbs/gmq125]
- 35 Mader RM, Wieser M, Berger W, Kalipciyan M, Hackl M, Steger GG, Grillari J. Relevance of microRNA modulation in chemoresistant colon cancer in vitro. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 67-68 [PMID: 21176732]
- 36 Xu Y, Xia F, Ma L, Shan J, Shen J, Yang Z, Liu J, Cui Y, Bian X, Bie P, Qian C. MicroRNA-122 sensitizes HCC cancer cells to adriamycin and vincristine through modulating expression of MDR and inducing cell cycle arrest. *Cancer Lett* 2011; 310: 160-169 [PMID: 21802841 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.06.027]
- 37 Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, Veronese A, Ferracin M, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Tavolari S, Chieco P, Negrini M, Bolondi L. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 5761-5767 [PMID: 19584283 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4797]
- 38 Fornari F, Milazzo M, Chieco P, Negrini M, Calin GA, Grazi GL, Pollutri D, Croce CM, Bolondi L, Gramantieri L. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 5184-5193 [PMID: 20501828 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0145]
- 39 Tsang WP, Kwok TT. Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3. *Apoptosis* 2008; 13: 1215-1222 [PMID: 18758960 DOI: 10.1007/s10495-008-0256-z]
- 40 Braconi C, Valeri N, Gasparini P, Huang N, Taccioli C, Nuovo G, Suzuki T, Croce CM, Patel T. Hepatitis C virus proteins modulate microRNA expression and chemosensitivity in malignant hepatocytes. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 957-966 [PMID: 20103677 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2123]
- 41 Bai S, Nasser MW, Wang B, Hsu SH, Datta J, Kutay H, Yadav A, Nuovo G, Kumar P, Ghoshal K. MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib. *J Biol Chem* 2009; 284: 32015-32027 [PMID: 19726678 DOI: 10.1074/jbc.M109.016774]
- 42 Meng XZ, Zheng TS, Chen X, Wang JB, Zhang WH, Pan SH, Jiang HC, Liu LX. microRNA expression alteration after arsenic trioxide treatment in HepG-2 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 186-193 [PMID: 21175813 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06317.x]
- 43 Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, Jiang J, Schmittgen TD, Patel T. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006; 130: 2113-2129 [PMID: 16762633]
- 44 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Tomokuni A, Kobayashi S, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. MicroRNA-21 induces resistance to the anti-tumour effect of interferon- $\alpha$ /5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2010; 103: 1617-1626 [PMID: 20978511 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605958]
- 45 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29 [PMID: 14974761]
- 46 Ali S, Ahmad A, Banerjee S, Padhye S, Dominiak K, Schaffert JM, Wang Z, Philip PA, Sarkar FH. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res* 2010; 70: 3606-3617 [PMID: 20388782 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4598]
- 47 Dong J, Zhao YP, Zhou L, Zhang TP, Chen G. Bcl-2 upregulation induced by miR-21 via a direct interaction is associated with apoptosis and chemoresistance in MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells. *Arch Med Res* 2011; 42: 8-14 [PMID: 21376256 DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.006]
- 48 Hwang JH, Voortman J, Giovannetti E, Steinberg SM, Leon LG, Kim YT, Funel N, Park JK, Kim MA, Kang GH, Kim SW, Del Chiaro M, Peters GJ, Giaccone G. Identification of microRNA-21 as a biomarker for chemoresistance and clinical outcome following adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. *PLoS One* 2010; 5: e10630 [PMID: 20498843 DOI: 10.1371/journal.pone.0010630]
- 49 Li Y, VandenBoom TG, Kong D, Wang Z, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 6704-6712 [PMID: 19654291 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 50 曹秀峰, 李苏卿. 微小RNA在食管癌诊断预后及治疗

## 同行评价

本文系统地详细地介绍了近年来microRNAs调控消化系统肿瘤MDR的研究进展, 为消化系统肿瘤治疗的耐药问题提供了很好的思路和视野, 这些发现为肿瘤MDR的治疗提供了新的研究方向, 有一定的指导意义。



- 中的作用. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 161-164
- 51 Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, Sato N, Imamura Y, Nagai Y, Yoshida N, Toyama E, Hayashi N, Watanabe M, Baba H. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1915-1922 [PMID: 19276261 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2545]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。