

agement of childhood intussusception; retrospective comparison between sonographic and fluoroscopic guidance[J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(1):59-63.

- [8] Deutsch A, Leopold GR. Ultrasonic demonstration of the inflamed appendix; case report[J]. Radiology, 1981, 140(1):163-164.
- [9] Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression[J]. Radiology, 1986, 158(2):355-360.
- [10] Taylor GA. Suspected appendicitis in children; in search of the single best diagnostic test[J]. Radiology, 2004, 231(2):293-295.
- [11] Cohen B, Bowling J, Midulla P, et al. The non-diagnostic ultrasound in appendicitis: is a non-visualized appendix the same as a negative study? [J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(6):923-927.
- [12] 赵楠. 小儿急性肠系膜淋巴结炎与急性阑尾炎的超声鉴别诊断探讨[J]. 中外医疗, 2014, 33(7):185.
- [13] Sung T, Callahan MJ, Taylor GA. Clinical and imaging mimickers of acute appendicitis in the pediatric population[J]. Am J Roentgenol, 2006, 186(1):67-74.
- [14] Simanovsky N, Hiller N. Importance of sonographic detection of enlarged abdominal lymph nodes in children [J]. J Ultrasound Med, 2007, 26(5):581-584.
- [15] Choi KH, Baek HJ. Incarcerated ovarian herniation of the canal of Nuck in a female infant; ultrasonographic find-

ings and review of literature[J]. Ann Med Surg (Lond), 2016, 9:38-40.

- [16] 赵莹. 超声对女婴幼儿腹股沟疝伴卵巢嵌顿的早期诊断及鉴别[J]. 生物医学工程学进展, 2012, 33(1):75-76.
- [17] 梁阔鹏, 黄雪兰, 卢晓潇, 等. 高频超声及彩色多普勒早期诊断女婴幼儿腹股沟卵巢嵌顿疝价值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(33):4021-4023.
- [18] Stănescu GL, Plesea IE, Diaconu R, et al. Meckel's diverticulum in children, clinical and pathological aspects[J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55 (3 Suppl): S1167-1170.
- [19] Kuzmich S, Howlett DC, Thust SC. Radiological features of Meckel's diverticulum and its complications[J]. Clin Radiol, 2009, 64(8):849-850.
- [20] Shadinger LL, Andreotti RF, Kurian RL. Preoperative sonographic and clinical characteristics as predictors of ovarian torsion[J]. J Ultrasound Med, 2008, 27(1):7-13.
- [21] Servaes S, Zurakowski D, Laufer MR, et al. Sonographic findings of ovarian torsion in children[J]. Pediatr Radiol, 2007, 37(5):446-451.
- [22] Phillips GS, Parisi MT, Chew FS. Imaging diagnosis of right lower quadrant pain in children[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(5):W527-W534.

(收稿日期:2017-03-01 修回日期:2017-05-04)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.041

MicroRNA 与胃癌化疗耐药相关性研究进展

金锦莲, 谢晓晶, 柯红, 王新宇, 周海燕, 李昕综述, 吴发明[△]审校

(三峡大学第三临床医学院/葛洲坝集团中心医院消化内科, 湖北宜昌 443002)

[关键词] 微 RNA; 胃肿瘤; 化疗耐药; 药物外排; 药物靶点

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)21-3003-05

多药耐药(MDR)的特征在于肿瘤细胞在使用单一化疗药甚至是第1次使用该药后,就对各种结构和功能不同的抗肿瘤药物发生耐药^[1]。这种现象主要是由阻止药物靶向作用的分子改变产生的,该过程通过外排泵的上调来实现,其他因素如有缺陷的细胞凋亡、药物靶点的改变也能参与MDR的进展^[2]。虽然MDR性的分子机制已被广泛研究,但现已发现的机制并不能完全解释MDR。微RNA(microRNA, miRNA)是一种非编码小分子RNA,可通过靶向结合mRNAs的3'非翻译区互补序列在转录后水平调控肿瘤基因,miRNA在肿瘤化疗耐药也起到关键作用^[3]。多项研究表明,miRNA可能通过增加化疗药物外排,参与胃癌细胞凋亡逃逸和改变药物靶点等途径参与胃癌化疗药物耐药的机制^[3-5]。为进一步研究MDR的机制,从而为胃癌患者提供更有效的治疗,现对miRNAs参与胃癌细胞MDR的机制综述如下。

1 miRNA 与胃癌化疗药物外排增加

MDR现象与触发药物外排的细胞膜转运蛋白的过表达有

关,其中最主要的是腺苷三磷酸(ATP)结合盒(ABC)转运蛋白家族^[6]。该家族有49个成员,分为7个亚类(ABCA-ABCG)。这个家族的经典途径是P-糖蛋白(P-gp),这是第一个被发现的ABC转运蛋白家族成员。P-gp的相对分子质量为 170×10^3 ,由MDR1(ABCB1)基因编码,可以诱导多种疏水剂的清除,包括抗肿瘤药物。P-gp的过表达促进了肿瘤细胞对包括拓扑异构酶抑制剂、紫杉烷类和抗代谢类药在内的许多药物耐药^[7]。研究显示,P-gp过表达与包括结肠癌、肝癌、肾癌和乳腺癌在内的许多肿瘤的化疗无效有关^[8]。最近的报道也证实了P-gp的异常表达参与了胃癌耐药的发展^[9]。下文讨论了miRNA通过影响P-gp的表达来调节胃癌的化疗耐药。

1.1 miRNA-508-5p Shang等^[10]研究表明,miRNA-508-5p促进了胃癌MDR的发展,体外和体内实验表明miRNA-508-5p的过表达能有效逆转胃癌长春新碱(VCR)耐药细胞株SGC7901/VCR和阿霉素(ADR)耐药细胞株SGC7901/ADR对VCR、ADR、5-氟尿嘧啶和顺铂(DDP)的耐药,而miRNA-

508-5p 的缺失可以降低其对药物的敏感性。此外,miRNA-508-5p 能够直接靶向作用于 P-gp 基因和锌指蛋白 1 基因,从而在蛋白质和 mRNA 水平抑制其表达。锌带状结构域 1 (ZNRD1) 是一个 MDR 相关基因,是 Bcl-2 蛋白的调节因子,在化疗耐药肿瘤细胞中高表达,并且其敲除可以增加胃癌细胞对多种抗肿瘤药物的敏感性^[11]。P-gp 和 ZNRD1 表达的抑制消除了 miRNA-508-5p 沉默诱导的化疗耐药。此外,他们还发现,耐药胃癌细胞对 DDP 和 5-氟尿嘧啶的敏感性受 ZNRD1 的调节,而 P-gp 与 DDP 和 5-氟尿嘧啶的耐药性无相关性。总之,该研究结果显示 miRNA-508-5p 可以通过靶向作用于 P-gp (ABCB1) 和 ZNRD1,降低细胞内抗肿瘤药物水平及促进化疗诱导的胃癌耐药细胞凋亡,进而参与胃癌细胞 MDR 的调控。他们还证实了 miRNA-508-5p 能在体内调节耐药的形成。因此,miRNA-508-5p/ABCA1/ZNRD1 信号通路在胃癌 MDR 表型中起着至关重要的作用。此外,miRNA-508-5p 可能为克服胃癌患者耐药提供一种新的治疗策略。由于 miRNA 作为一种重要的新的基因表达调控机制且存在广泛的作用靶点,其他 miRNA 分子也可能参与了胃癌 MDR 的调控。

1.2 miRNA-106a miRNA-106a 是 miRNA-17 家族重要的致癌成员之一^[12],在包括胃癌、肝癌、肺癌等多种肿瘤中过表达。miRNA-106a 在胃癌 MDR 形成中发挥着重要作用^[13],与亲本细胞 SGC7901 相比,miRNA-106a 在阿霉素耐药细胞系 SGC7901/ADR 和 VCR 耐药细胞系 SGC7901/VCR 中高表达。此外,上调或下调 miRNA-106a 表达可以改变胃癌细胞对抗肿瘤化疗药物的敏感性,如 DDP、ADR 和 5-氟尿嘧啶,为进一步证实转染 miRNA-106a 能够显著增强 P-gp 的表达,研究给予 P-gp 的抑制剂(维拉帕米)处理后,抑制 miRNA-106a 转染导致了细胞内 ADR 的升高,这表明 miRNA-106a 可能通过上调 P-gp 的表达来增加药物的外排。此外,miRNA-106a 可促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,并抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达,进而抑制了胃癌细胞对药物介导的细胞凋亡的敏感性。此外,该课题组也验证了 RUNX3 基因是 miRNA-106a 的作用靶点。胃癌中 runt 相关转录因子 3(RUNX3)被认为是一种肿瘤抑制因子。Guo 等^[14]研究表明,RUNX3 通过抑制 MDR 基因 MDR-1(P-gp)、MDR 蛋白-1(MRP1)和 Bcl-2 的表达使胃癌细胞对抗肿瘤药物更敏感。已有研究证明了 RUNX3 在结肠直肠癌、乳腺癌和神经胶质瘤等多种肿瘤中的表达下调^[15]。这项研究结果表明,miRNA-106a 可以抑制 RUNX3 的表达。在胃癌细胞系 SGC7901 中外源性表达 RUNX3 可以消除 miRNA-106a 对胃癌细胞化疗敏感性的影响。这些结果表明 miRNA-106a 通过加快药物外排,减少药物介导的凋亡,最重要的是靶向作用于 RUNX3 来促进胃癌细胞对抗肿瘤药物的耐药。

1.3 miRNA-27a miRNA-27a 也参与了胃癌细胞 MDR 的形成。miRNA-27a 的下调增加了胃癌细胞 MKN45 对抗肿瘤药物,如 ADR、VCR、5-氟尿嘧啶的敏感性。如 miRNA-27 调节 P-gp 的表达一样,其下调增加了 ADR 水平,降低了 ADR 的释放指数。这些数据表明了胃癌细胞中 miRNA-27a 可能促进了 MDR 的发生,因此可以成为肿瘤治疗的靶点^[16]。

2 miRNA 与胃癌细胞凋亡逃逸

研究表明,细胞凋亡的减弱可促进 MDR 的发生、生长和凋亡途径,如丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)、Bcl-2 和 NF- κ B 通路的变化,在决定化疗疗效中起重要作用^[17]。癌细胞的无限

增殖和生长通常依赖一些抗凋亡蛋白,这也是癌细胞的标志之一。Bcl-2 家族是抗凋亡蛋白最典型的代表之一,也是一种原癌基因^[18],其通过减少细胞色素 C 的释放来调控线粒体途径,从而使肿瘤细胞凋亡逃逸,研究发现 Bcl-2 过表达能够促进肿瘤细胞克服对细胞凋亡诱导药物的耐药性^[19]。Bcl-2 作为调控胃癌化疗耐药复杂分子网络中重要的一员,其表达水平受数个 miRNA 的调控。同源性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)是一个重要的肿瘤抑制因子,并参与了肿瘤耐药,它可以通过 PIP3 的去磷酸化拮抗 PI3K 活性负性调控 Akt 信号通路^[20]。肿瘤中 PTEN 蛋白功能的缺失很常见,其主要激活 Akt 通路,该通路可以通过抑制下游多个靶点促进细胞的生长和增殖。Akt 的活化通过磷酸化各种递质在细胞增殖和生长等细胞内主要生理过程中起着至关重要的作用。研究发现,胃癌细胞中 PTEN 过表达可以抑制抗肿瘤药物诱导的 Akt 的活化,增加肿瘤细胞对 ADR 和依托泊苷的敏感性,而 PI3K 抑制剂可以降低肿瘤细胞对 ADR 和依托泊苷的敏感性^[21]。

2.1 miRNA 与胃癌 Bcl-2 调节因子

2.1.1 miRNA-15b 与 miRNA-16 Xia 等^[22]首次利用 VCR 耐药细胞株 SGC7901/VCR 作为胃癌 MDR 细胞系来研究 miRNA 在胃癌 MDR 发展中的作用,该研究检测了 SGC7901/VCR 与对照组的 miRNA 表达谱差异。miRNA-15b、miRNA-15a 和 miRNA-16 在 SGC7901/VCR 细胞系中表达下调,上调 miRNA-15b 或 miRNA-16 表达可提高 SGC7901/VCR 细胞对 ADR、依托泊苷、VCR、DDP 的敏感性,而使用反义寡核苷酸抑制其表达后,又可增加胃癌细胞对这些抗肿瘤药物的耐药。因此,SGC7901/VCR 细胞中 miRNA-16 和 miRNA-15b 表达水平的降低与 Bcl-2 蛋白过表达相关。这些数据表明 miRNA-16 和 miRNA-15b 通过靶向作用于 Bcl-2,在调控胃癌对药物介导的敏感性中起着关键作用,进而调控胃癌 MDR 的发展^[23]。另一项研究使用磁性纳米颗粒(MNPs)作为 miRNA 的运载体在胃癌耐药细胞系 SGC7901/ADR 中过表达 miRNA-16,从而降低抗肿瘤药物耐药性^[24]。体外实验中观察到,经 miRNA-16/MNP 处理后,显著提高了 ADR 介导的耐药细胞的凋亡。Bcl-2(miRNA-16 直接作用靶点)表达水平的降低进一步证实了 miRNA-16 的有效转运。体内实验中将 miRNA-16/MNP 注射到荷瘤小鼠体内,肿瘤生长受到抑制,以及胃癌耐药细胞 SGC7901/ADR 对 ADR 的敏感性提高了。以上研究表明 miRNA-16/MNP 有望成为一种新的胃癌 MDR 的治疗策略。

2.1.2 miRNA-34 研究表明,miRNA-34 是抑癌蛋白 p53 的一个作用靶点,p53 可以有效地诱导细胞凋亡^[25]。超过 50% 的人类肿瘤会发生 p53 的突变,不同形式 miRNA-34(a、b 和 c)表达水平可能与 p53 相关。P53 直接调控 miRNA-34 家族的 3 个成员在组织中的表达水平,而 miRNA-34 直接调控 Bcl-2 的表达^[26]。Bcl-2 表达的上调和 p53 表达的下调可能是肿瘤化疗耐药的部分原因。因此,抑制 Bcl-2 及恢复 p53 的功能为克服肿瘤耐药提供了一种新的治疗策略,进而提高 p53 基因突变胃癌患者的治疗效果。上调 Kato III 细胞中 miRNA-34 的表达水平可以降低 Bcl-2 的表达水平,抑制肿瘤进展,促进 caspase-3 的激活及细胞周期 G₁ 期的停滞。研究表明,miRNA-34 是 p53 信号传导通路下游的肿瘤抑制因子,p53 突变抑制胃癌细胞的肿瘤信号传导通路,并可能成为 p53 功能缺失肿瘤患者一项新的治疗方法^[27]。Bcl-2 表达的上调和 p53 表达的下调可

能是肿瘤化疗耐药的部分原因。因此,抑制 Bcl-2 及恢复 p53 的功能为克服肿瘤耐药提供了一种新的治疗策略,进而提高 p53 基因突变胃癌患者的治疗效果。上调 Kato III 细胞中 miRNA-34 的表达水平可以降低 Bcl-2 的表达水平,抑制肿瘤进展,促进 caspase-3 的激活及细胞周期 G₁ 期的停滞。研究表明,miRNA-34 是 p53 信号传导通路下游的肿瘤抑制因子,p53 突变抑制胃癌细胞的肿瘤信号传导通路,并可能成为 p53 功能缺失肿瘤患者一项新的治疗方法^[28]。

2.1.3 miRNA-204 Sacconi 等^[29]研究了 miRNA-204 在胃癌中的作用,与配对的胃癌瘤旁组织相比,胃癌标本中 miRNA-204 的表达显著下调,相反,胃癌标本中 Bcl-2 蛋白染色显著提高,而且,胃癌标本中 Bcl-2 蛋白染色提高与 miRNA-204 的下调有关,miRNA-204 通过选择性作用于 Bcl-2 基因下调其表达。此外,胃癌细胞中 miRNA-204 的异常表达可以提高胃癌细胞株对 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的治疗疗效。而 Bcl-2 的过表达可以削弱抗肿瘤药物诱导 miRNA-204 的促细胞凋亡活性^[30]。总之,miRNA-204 的失活可能通过激活原癌基因 Bcl-2 及调节其异常表达,参与胃癌对标准化疗方案的耐药,可能成为胃癌患者一种新的治疗方法。

2.1.4 miRNA-181b miRNA-181b 是另一种能靶向作用于抗凋亡蛋白 Bcl-2 的 miRNA^[31],与 SGC7901 相比,人胃癌 MDR 细胞系 SGC7901/VCR 中 miRNA-181b 的表达下调。该报道还显示,miRNA-181b 过表达导致了 Bcl-2 表达水平降低,表明了 miRNA-181b 直接靶向作用于 Bcl-2 基因。此外 miRNA-181b 的外源性表达增加了 SGC7901/VCR 细胞对 VCR 介导的细胞凋亡的敏感性,也可以增加 SGC7901/VCR 细胞对 5-氟尿嘧啶、ADR 和依托泊苷的敏感性,而不影响其对拓扑替康的敏感性,因为 Bcl-2 基本不参与拓扑替康促进肿瘤细胞凋亡途径。这些结果表明了 miRNA-181b 可以通过靶向作用于 Bcl-2 来调控细胞凋亡,进而调节肿瘤对某些抗肿瘤药物的敏感性,从而促进胃癌 MDR 的发展。

2.1.5 miRNA-497 在人胃癌耐药细胞系 SGC7901/VCR 中,miRNA-497 的下调与 Bcl-2 基因的过表达有关^[32]。miRNA-497 的上调能降低 Bcl-2 蛋白的表达水平,并提高了 SGC7901/VCR 细胞对 VCR 介导的肿瘤细胞凋亡的敏感性。miRNA-497 影响了 SGC7901/VCR 细胞对 DDP、依托泊苷、ADR 的治疗疗效,但不影响其对 5-氟尿嘧啶的治疗疗效。这可能是由于 5-氟尿嘧啶能通过 Fas/FasL 途径诱导某类细胞的凋亡。因此,影响线粒体细胞色素 C 释放的因素,如 Bcl-2 的上调,会轻微影响细胞对抗肿瘤药物的治疗疗效。总之,这些研究结果表明 miRNA-497 靶向作用于抗凋亡基因 Bcl-2 来调控细胞凋亡是其参与胃癌细胞 MDR 的一种机制。

2.1.6 miRNA-200bc/429 家族 miRNA-200 家族分为 miRNA-200bc/429 家族^[33]和 miRNA-200a/141 家族^[34]两大类,其中 miRNA-200bc/429 家族包括 miRNA-200b、miRNA-200c 和 miRNA-429,而 miRNA-200a/141 家族包括 miRNA-200a 和 miRNA-141。这两个亚群的种子区域只有一个核苷酸序列不同。miRNA-200b 在乳腺癌 DDP 耐药细胞系及非小细胞肺癌多西他赛耐药细胞系中的表达下调。然而抑制 miRNA-200b 的表达提高了人胆管癌细胞系对吉西他滨诱导的细胞凋亡的敏感性。这些结果表明,miRNA 的作用具有细胞类型特异性。miRNA-200bc/429 家族也可以促进胃癌细胞 MDR 的发展,与

亲代细胞系相比,miRNA-200bc/429 家族在人胃癌 MDR 细胞系 SGC7901/VCR 中的表达降低,荧光素酶报告方法证实了 miRNA-200b/429 靶向作用于 Bcl-2 和 XIAP 基因,miRNA-200b/429 家族表达水平升高降低了 Bcl-2 和 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)蛋白的水平,增加了胃癌耐药细胞系 SGC7901/VCR 对 VCR 诱导的细胞凋亡的敏感性。XIAP 属于细胞凋亡蛋白家族(IAP),其在肿瘤耐药的发展中发挥了作用。此外,miRNA-200b/429 家族可以增加耐药细胞对 DDP、依托泊苷和 ADR 的敏感性,但不增加其对 5-氟尿嘧啶的敏感性,可能原因在于 5-氟尿嘧啶能通过 Fas/FasL 途径诱导凋亡,因此影响细胞色素 C 释放的因子,如 XIAP 和 Bcl-2 过表达,不会显著影响细胞对 5-氟尿嘧啶介导的凋亡的敏感性。总之,miRNA-200b/429 家族通过靶向作用于抗凋亡基因 XIAP 和 Bcl-2 来调控细胞凋亡是其调节胃癌 MDR 细胞对一些抗肿瘤药物敏感性的通路之一^[35]。

2.2 miRNA 与 PTEN/Akt 信号通路调节因子

2.2.1 miRNA-21 研究发现,miRNA-21 在脑肿瘤、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、肝癌和胃癌等许多肿瘤中表达上调,下调 miRNA-21 可以显著抑制胃癌细胞的增殖,促进细胞凋亡,并且 miRNA-21 在胃癌肿瘤的化疗耐药中发挥重要作用^[36]。与亲代细胞 SGC7901 相比,胃癌 DDP 耐药细胞系 SGC7901/DDP 中 miRNA-21 的表达升高,miRNA-21 的过表达可以抑制 DDP 诱导的细胞凋亡和抗增殖作用。研究表明,miRNA-21 表达上调可以导致 PTEN 表达下调及 PI3K/Akt 通路的活化,进而促进肿瘤细胞生长并介导肿瘤细胞对 DDP 的耐药。此外,利用 PI3K 抑制剂抑制 Akt 途径能削弱 miRNA-21 介导的细胞生长。另一项研究表明,miRNA-21/PTEN 通路在调控人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性胃癌细胞对抗肿瘤药物曲妥珠单抗敏感性中发挥重要作用^[37]。ErbB2 是胃癌发生、发展的关键因子,曲妥珠单抗是一种靶向作用于 ErbB2 胞外域的重组抗 ErbB2 单克隆抗体,其作为特定肿瘤靶向治疗的模式,为 ErbB2 过表达肿瘤患者的治疗带来了相当大的优势。miRNA-21 表达上调可以降低 PTEN 的表达及增加 Akt 的磷酸化,进而降低 HER2 阳性胃癌细胞对曲妥珠单抗介导的凋亡的敏感性,而抑制 miRNA-21 的表达,使肿瘤细胞对其敏感性增加。然而,胃癌细胞中 miRNA-21 表达水平的改变并没有直接影响 HER2 的表达。这些结果表明,miRNA-21/PTEN 通路有望为阐明胃癌细胞曲妥珠单抗耐药的分子机制提供关键线索,进而为胃癌患者建立个体化的治疗方案。

2.2.2 miRNA-19 胃癌 MDR 细胞系(SGC7901/VCR 和 SGC7901/ADR)中 miRNA-19a 的上调及 miRNA-19a/b 表达的变化可以调控胃癌细胞对细胞毒性药物如 DDP、5-氟尿嘧啶和 ADR 的敏感性^[38]。

miRNA-19a/b 影响了关键的凋亡相关分子,包括 Bcl-2 和 Bax 蛋白,降低了肿瘤细胞对细胞毒性药物介导凋亡的敏感性,进而诱导胃癌细胞 MDR 的发生。PTEN 也是 miRNA-19a/b 的直接作用靶点。在人胃癌 MDR 细胞中转染 miRNA-19a/b 可以上调 Akt 的表达,下调 PTEN 的表达。这些数据说明了 miRNA-19a/b 可以通过调控 PTEN/Akt 通路来抑制药物诱导的细胞凋亡。此外胃癌细胞中 miRNA-19a/b 促进 MDR 的发生还可以通过加速药物外排来实现,研究证实了在人胃癌 MDR 细胞系中转染 miRNA-19a/b 可显著上调 P-gp

的表达,使用维拉帕米抑制 P-gp 可以降低由 miRNA-19a/b 介导的细胞内升高的 ADR,这表明 P-gp 过表达能促进 miRNA-19a/b 介导的药物外排。总之,这些发现证实了人胃癌细胞中的 miRNA-19a/b 能靶向作用于 PTEN 来调控 MDR 的发展。

2.2.3 miRNA-106 miRNA-106a 在胃癌中表达上调,胃癌细胞中 miRNA-106a 异常表达可以促进 DDP 耐药的发展,在 SGC7901/DDP 细胞中转染 miRNA-106a 抑制剂可以增加 DDP 的细胞毒性^[39]。进一步研究表明,miRNA-106a 介导 DDP 耐药机制涉及 PTEN 的表达及其下游通路,miRNA-106a 表达上调可下调 PTEN 蛋白的表达,并可放大 PI3K/Akt 信号通路,这表明 PTEN 是 miRNA-106a 的作用靶点。同样地,用 PI3K 抑制剂治疗胃癌可削弱 miRNA-106a 诱导的 Akt 通路的激活,并可显著抑制 miRNA-106a 介导的细胞生长和对 DDP 的耐药。

3 miRNA 与化疗药物靶点的改变

3.1 miRNA-34C-5P^[40] 药物靶点的改变是细胞化疗耐药的另一机制,miRNA 也能通过影响药物作用靶点来改变细胞对抗肿瘤药物的反应。微管相关蛋白(MAPT)通过促进微管蛋白形成微管来稳定微管结构,在几种肿瘤中发现其与微管靶向药物耐药有关。研究发现胃癌患者中 MAPT 表达的减少与紫杉醇治疗有效相关,MAPT 下调可能提高微管对紫杉醇的敏感性^[41]。最近研究发现 miRNA-34C-5P 可以调节 MAPT 蛋白的表达,MAPT 的 3'非翻译末端有 miRNA-34C-5P 的结合位点,紫杉醇耐药胃癌组织的细胞中 miRNA-34c-5P 表达下调及 MAPT 蛋白升高。miRNA-34C-5P 的上调显著降低了 MAPT 的表达,进而增加了胃癌耐药细胞对紫杉醇的敏感性。进一步研究表明,胃癌细胞中 miRNA-34C-5P 的表达主要受 miRNA-34C-5P 启动子附近 CpG 岛甲基化的调控。因此,miRNA-34c 基因启动子甲基化的调节可能在 miRNA-34c-5P 的表达中起着至关重要的作用。此外,miRNA-34 启动子附近 CpG 岛甲基化能够调控 miRNA-34C-5P 的表达,因此其可以间接影响胃癌细胞的化疗敏感性。miRNA-34C-5P 与胃癌细胞耐药表型有关,恢复其表达有望为胃癌患者提供一个有前景的治疗策略。

3.2 miRNA let-7i miRNA let-7i 是最重要的肿瘤抑制 miRNA 之一,研究发现其在许多肿瘤中表达下调,并与肿瘤进展和化疗耐药相关^[42]。最近一项研究探讨了其在预测中晚期胃癌患者新辅助治疗疗效中可能的作用,let-7i 表达下调与患者化疗耐药和总生存期短显著相关。let-7i 直接作用于几个功能性分子靶点,其中 MYC、RAS、HMGA2、E2F2 和 NF2 是众所周知的癌基因。然而,let-7i 在肿瘤进展和抗肿瘤药物耐药中的作用仍不完全清楚^[43]。总之,let-7i 可能成为调控化疗敏感性的治疗靶点和预测晚期胃癌患者生存期及预后的潜在性生物标志物。

参考文献

- [1] Kachalaki S, Ebrahimi M, Mohamed Khosroshahi L, et al. Cancer chemoresistance; biochemical and molecular aspects; a brief overview[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 89: 20-30.
- [2] Marin JJ, Al-Abdulla R, Lozano E, et al. Mechanisms of resistance to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(3): 318-334.
- [3] Magee P, Shi L, Garofalo M. Role of microRNAs in chemoresistance[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(21): 332.
- [4] Bourguignon LY. Matrix hyaluronan promotes specific microRNA upregulation leading to drug resistance and tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 517.
- [5] Riquelme I, Letelier P, Riffo-Campos A L, et al. Emerging role of miRNAs in the drug resistance of gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 424.
- [6] Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10): 714-726.
- [7] Mohseni M, Samadi N, Ghanbari P, et al. Co-treatment by docetaxel and vinblastine breaks down P-glycoprotein mediated chemo-resistance[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(3): 300-309.
- [8] Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y. Human ABC transporter ABCG2/BCRP expression in chemoresistance; basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014, 7: 53-64.
- [9] Geng M, Wang L, Chen X, et al. The association between chemosensitivity and Pgp, GST-pi and Topo II expression in gastric cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 198.
- [10] Shang Y, Zhang Z, Liu Z, et al. miR-508-5p regulates multidrug resistance of gastric cancer by targeting ABCB1 and ZNRD1[J]. *Oncogene*, 2014, 33(25): 3267-3276.
- [11] Hong L, Qiao T, Han Y, et al. ZNRD1 mediates resistance of gastric cancer cells to methotrexate by regulation of IMPDH2 and Bcl-2[J]. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(2): 199-206.
- [12] Dylla L, Jedlicka P. Growth-promoting role of the miR-106a~363 cluster in Ewing sarcoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e63032.
- [13] Zhang Y, Lu Q, Cai X. MicroRNA-106a induces multidrug resistance in gastric cancer by targeting RUNX3[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(18): 3069-3075.
- [14] Guo C, Ding J, Yao L, et al. Tumor suppressor gene Runx3 sensitizes gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs by downregulating Bcl-2, MDR-1 and MRP-1[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(1): 155-160.
- [15] Chen F, Liu X, Bai J, et al. The emerging role of RUNX3 in cancer metastasis (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1227-1236.
- [16] Zhao XH, Yang L, Hu JG. Down-regulation of miR-27a might inhibit proliferation and drug resistance of gastric cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 55.
- [17] Fulda S. Targeting apoptosis for anticancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 31(12): 84-88.
- [18] Ryszczuk E, Roszko-Kirszsa I, Guzinska-Ustymowicz K, et al. EGFR and Bcl-2 in gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori*[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 258-264.

- [19] de Graaff MA, de Rooij MA, van den Akker BE, et al. Inhibition of Bcl-2 family members sensitises soft tissue leiomyosarcomas to chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(11):1219-1226.
- [20] Ma Y, Zhang P, Gao Y, et al. Evaluation of AKT phosphorylation and PTEN loss and their correlation with the resistance of rituximab in DLBCL[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):14875-14884.
- [21] Yu HG, Ai YW, Yu LL, et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(2):433-443.
- [22] Xia L, Zhang DX, Du R, et al. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(2):372-379.
- [23] Zhang JP, Song Y, Zhang CL, et al. Circulating MiR-16-5p and MiR-19b-3p as two novel potential biomarkers to indicate progression of gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2015, 5(7):733-745.
- [24] Sun Z, Song X, Li X, et al. In vivo multimodality imaging of miRNA-16 iron nanoparticle reversing drug resistance to chemotherapy in a mouse gastric cancer model[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(23):14343-14353.
- [25] Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5):745-752.
- [26] Bommer GT, Gerin I, Feng Y, et al. p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(15):1298-1307.
- [27] Cortez MA, Ivan C, Valdecanas D, et al. PDL1 Regulation by p53 via miR-34[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108(1): pii: djv303.
- [28] Ji Q, Hao X, Meng Y, et al. Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:266.
- [29] Sacconi A, Biagioni F, Canu V, et al. miR-204 targets Bcl-2 expression and enhances responsiveness of gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3:e423.
- [30] Wang X, Qiu W, Zhang G, et al. MicroRNA-204 targets JAK2 in breast cancer and induces cell apoptosis through the STAT3/Bcl-2/survivin pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5017-5025.
- [31] Zhu W, Shan X, Wang T, et al. miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(11):2520-2529.
- [32] Zhu W, Zhu D, Lu S, et al. miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):384-391.
- [33] Uhlmann S, Zhang JD, Schwäger A, et al. miR-200bc/429 cluster targets PLCgamma1 and differentially regulates proliferation and EGF-driven invasion than miR-200a/141 in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2010, 29(30):4297-4306.
- [34] Pogribny IP, Filkowski JN, Tryndyak VP, et al. Alterations of microRNAs and their targets are associated with acquired resistance of MCF-7 breast cancer cells to cisplatin[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(8):1785-1794.
- [35] Zhu W, Xu H, Zhu D, et al. miR-200bc/429 cluster modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2 and XIAP[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(3):723-731.
- [36] Yang SM, Huang C, Li XF, et al. miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating PTEN[J]. *Toxicology*, 2013, 306:162-168.
- [37] Eto K, Iwatsuki M, Watanabe M, et al. The microRNA-21/PTEN pathway regulates the sensitivity of HER2-positive gastric cancer cells to trastuzumab[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1):343-350.
- [38] Wang F, Li T, Zhang B, et al. MicroRNA-19a/b regulates multidrug resistance in human gastric cancer cells by targeting PTEN[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(3):688-694.
- [39] Fang Y, Shen HL, Li H, et al. miR-106a confers cisplatin resistance by regulating PTEN/Akt pathway in gastric cancer cells[J]. *Acta Biochim Et Biophys Sin(Shanghai)*, 2013, 45(11):963-972.
- [40] Wu H, Huang M, Lu MJ, et al. Regulation of microtubule-associated protein tau(MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5):1159-1171.
- [41] Mimori K, Sadanaga N, Yoshikawa Y, et al. Reduced tau expression in gastric cancer can identify candidates for successful paclitaxel treatment[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(12):1894-1897.
- [42] Liu K, Qian T, Tang LM, et al. Decreased expression of microRNA let-7i and its association with chemotherapeutic response in human gastric cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:225.
- [43] Loffe Y, Hill A, McCarthy M, et al. The epithelial-mesenchymal transition factor Snail represses the tumor suppressor microRNA let-7 and contributes to invasiveness of ovarian cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(2 Suppl):S52.