

• 综 述 •

结直肠癌中 miRNA 功能及临床价值研究进展*

赖晓宁¹综述,左 新^{2△}审校

(1. 重庆市第六人民医院普外科,重庆 400060;2. 重庆市第六人民医院消化科,重庆 400060)

摘 要:结直肠癌(CRC)是十分常见的消化道恶性肿瘤,其致病机制十分复杂。微小 RNA(miRNA)是分布十分广泛的非编码 RNA,在包括 CRC 在内的多种恶性肿瘤的致病过程中发挥着重要的调控作用。作为无创的生物学指标,大量的研究数据显示特异性 miRNA 用于 CRC 的临床诊断及预后评估具有良好的应用价值。基于细胞或动物模型的研究也显示靶向特定 miRNA 的分子治疗方法用于 CRC 具有较好的疗效,但距离临床应用仍有许多困难需要克服。

关键词:结直肠癌; 微小 RNA; 诊断; 预后; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.022

中图法分类号:R735.3

文章编号:1673-4130(2018)08-0975-04

文献标识码:A

结直肠癌(CRC)是临床上常见的消化道恶性肿瘤之一,在全球范围内造成了严重的卫生及社会负担,且随着社会经济条件发展,CRC 的临床患病率呈逐年增加趋势^[1]。CRC 的致病机制十分复杂,遗传、感染、炎症、代谢等因素参与其中,共同影响着 CRC 发生发展的全过程。微小 RNA(miRNA)在人体内分布广泛,属于非编码 RNA 的一类,不具有翻译功能,其主要是通过结合到靶基因的 3'-非编码区(UTR)来直接对功能基因进行调控,从而参与各类病理生理过程^[2]。大量的研究数据显示,特异性 miRNA 在 CRC 的致病及进展过程中发挥着重要的调控作用,且 miRNA 作为无创的生物学指标,检测较为方便快捷,可用于 CRC 的临床诊断及预后评估^[3]。此外,靶向特异性 miRNA 的 CRC 治疗新方法也正处于研究中,为开发更为安全有效的 CRC 治疗方式提供了重要的参考^[4]。因此,本文对 CRC 中 miRNA 的功能及相应的临床应用价值进行了简要综述,以期对 CRC 的临床诊疗提供参考。

1 miRNA 参与 CRC 致病的调控

大量的研究数据显示,miRNA 通过调节特定的靶基因表达来对 CRC 的发生与发展进行功能调控^[5]。一方面,特异的 miRNA 参与了对 CRC 发生及癌细胞增殖过程的调控。ISLAM 等^[6]的最新研究发现,CRC 患者肿瘤组织及模型细胞(SW-620)中 miRNA-142-5p 表达均存在明显增高,miRNA-142-5p 表达升高能够显著增强模型细胞的增殖、克隆及损伤修复能力。随后的功能分析显示,miRNA-142-5p 可以抑制 KLF6 基因(编码 KLF6 蛋白)的表达,而 KLF6 蛋白是重要抑癌蛋白。LI 等^[7]的研究也发现,

CRC 患者肿瘤组织及细胞系中 miRNA-598 的表达存在显著升高,具体的功能机制为:miRNA-598 靶向抑制肌醇聚磷酸盐-5-磷酸酶(INPP5E)的表达,从而促进 CRC 细胞的增殖及细胞周期循环。HUANG 等^[8]基于细胞模型(HT29 细胞)的研究也显示,miRNA-19-5p 可以靶向抑制睾丸特异性 Y 编码样蛋白 5(TSPYL5)表达来促进 CRC 的发生,通过靶向干预减弱 miRNA-19-5p 表达可增高 HT29 细胞的 TSPYL5 表达,从而抑制肿瘤细胞增殖,降低转移及侵袭能力。ZHANG 等^[9]的研究也发现,CRC 肿瘤组织中的 miRNA-494 表达存在显著增高,而 miRNA-494 能够直接抑制腺瘤性结肠息肉 APC 基因的激活,从而上调 Wnt/ β -catenin 信号的表达,促进肿瘤细胞增殖。

另一方面,miRNA 也能够通过特定的信号通路对 CRC 侵袭及转移的致病过程进行靶向调控。KIM 等^[10]发现,局部缺氧(在实体肿瘤中较为常见)诱导的 miRNA-590-5p 表达升高可增强 CRC 肿瘤细胞的侵袭能力,机制分析显示 miRNA-590-5p 可以靶向抑制 RECK 的表达,从而激活 MMPs 表达及协助肿瘤细胞丝状伪足的伸出,增强 CRC 侵袭及转移能力。FAN 等^[11]的研究显示,存在淋巴结转移的 CRC 肿瘤组织中 miRNA-26b 的表达显著增高,miRNA-26b 可以促进 CRC 的远处转移,miRNA-26b 的这一功能主要依靠直接靶向抑制 PTEN 及 WNT5A 基因的表达来实现。HUANG 等^[12]基于裸鼠模型(CRC 种植)的研究也显示,CRC 中的 miRNA-19b-3p 表达显著升高,且存在肺转移时 miRNA-19b-3p 的表达程度更高,功能分析显示,miRNA-19b-3p 可以直接靶向抑制 ITGB8 基因的表达来促进 CRC 的远处转移。LU

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会 2016 医学科研计划重点项目(2016ZDXM036)。

△ 通信作者,E-mail:zuozuo201007@163.com。

本文引用格式:赖晓宁,左新.结直肠癌中 miRNA 功能及临床价值研究进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):975-978.

等^[13]的研究也显示,miRNA-146a 可以促进 CRC 肿瘤细胞的转移及侵袭,而 miRNA-146a 的这一功能主要是通过直接靶向抑制羧基肽酶 M(CPM)的合成,从而增强 Src 及 FAK 蛋白的表达,促进肿瘤细胞的转移及侵袭,miRNA-146a/CPM/Src-FAK 通路在 CRC 的转移调控中发挥着重要的作用。LIU 等^[14]的研究发现,CRC 患者的肿瘤组织中 miRNA-155 及 β -catenin 表达较匹配的癌旁组织显著升高,体外细胞模型实验显示,miRNA-155 可以直接在转录水平调节 β -catenin 的表达,从而增强 CRC 肿瘤细胞的侵袭能力。

2 miRNA 用于 CRC 的诊断及预后

虽然组织活检仍是不可替代的 CRC 诊断金标准,但是无创生物标志物(如 CEA、CA19-9 等)在 CRC 的诊断评估,尤其是早期筛查中也有着重要的应用价值。随着 miRNA 检测技术的改进及成本的降低,miRNA 作为 CRC 诊断及预后评估的无创生物学指标也有着巨大的潜在临床价值,也逐渐得到研究者的重视。在特异性 miRNA 用于 CRC 的临床诊断方面,如 ELSHAFEI 等^[15]基于埃及患者($n=64$)的研究显示,CRC 肿瘤组织中 miRNA-92a 显著升高(3.38 ± 2.52),而 miRNA-375(-1.250 ± 1.80)及 miRNA-760(-1.710 ± 1.88)存在显著降低,miRNA-92a ($R=0.671, P=0.001$)、miRNA-375 ($R=-0.414, P=0.001$)及 miRNA-760 ($R=-0.644, P=0.0001$)均与高 CRC 临床分期相关,其中 miRNA-760 分别诊断 CRC 及早期 CRC 与健康对照的曲线下面积(AUC)分别为 0.922 及 0.875,具有较高的临床诊断价值。KRAWCZYK 等^[16]的研究也发现,早期 CRC 患者肿瘤组织中 miRNA-506 及 miRNA-4316 的表达水平较健康对照显著升高,miRNA-506 用于诊断早期 CRC 的诊断特异度和灵敏度分别为 0.768 和 0.607,而 miRNA-4316 诊断的特异度和灵敏度分别为 0.768 和 0.750。研究也提示了 miRNA-506 及 miRNA-4316 用于早期 CRC 诊断的临床价值。此外,多种 miRNA 联合或 miRNA 联合其他临床(或实验室)指标用于 CRC 的诊断时能够获得更为优良的诊断效能。PENG 等^[17]完成的荟萃分析对 miRNA-21 用于 CRC 诊断的临床价值进行了研究(包含 25 项研究),结果显示 miRNA-21 用于 CRC 诊断的灵敏度、特异度及 AUC 分别为 0.64(95%CI:0.53~0.74)、0.85(95%CI:0.53~0.74)及 0.85(95%CI:0.81~0.87),同时包含 miRNA-21 的联合诊断模型的灵敏度、特异度及 AUC 分别为 0.79(95%CI:0.69~0.86)、0.79(95%CI:0.68~0.87)及 0.86(95%CI:0.83~0.89),提示了 miRNA-21 用于 CRC 诊断的临床价值。ZHU 等^[18]的也探讨了联合 3 种 miRNA(miRNA-19a-3p、miRNA-21-5p 及 miRNA-425-5p)的诊断模型用于 CRC 诊断的临床价值($n=166$),结果显示,联合模型的 AUC 可达 0.870,具有

较高的诊断价值。LIU 等^[19]基于临床患者队列对血清 miRNA-21、miRNA-29a、miRNA-92a、miRNA-125b 及 miRNA-223 水平用于 CRC 诊断的价值进行了研究,结果显示,这 5 种 miRNA 水平均存在显著的表达升高,miRNA-21、miRNA-29a、miRNA-92a 及 miRNA-125b 联合诊断 CRC 的 AUC 可达 0.952(灵敏度及特异度分别为 84.7%及 98.7%),明显高于血清 CEA(AUC=0.808)及 CA19-9(AUC=0.705)的诊断价值。

另一方面,作为无创生物学指标,特异性 miRNA 在用于 CRC 的临床预后评估方面也有着重要的应用价值,相关的研究也积累了大量的证据。如 YAN 等^[20]的研究显示,与健康对照相比,CRC 患者血清标本中分泌型 miRNA-6803-5p 水平显著升高,在更高 TNM 分期、淋巴结转移及肝转移患者的 miRNA-6803-5p 水平更高,预后更差(OS 及 DFS 更低)。Cox 分析显示 CRC 是不良预后的独立危险因素。WANG 等^[21]使用临床标本的研究发现,与匹配癌旁组织相比,miRNA-1207-5p 表达明显降低(分别为 0.0546 ± 0.0131 、 0.1928 ± 0.0317 , $P<0.01$),同时 miRNA-1207-5p 低表达与更高的 TNM 分期($P=0.018$)、淋巴结转($P=0.033$)及不良预后($P=0.049$)存在相关性。细胞实验显示,增强 miRNA-1207-5p 表达可以抑制细胞增殖、克隆,并促进细胞凋亡。OZAWA 等^[22]完成的重要研究对多 miRNA 联合指标用于 T1/2 期 CRC 发生淋巴结转移的预后诊断价值进行了研究,结果显示,5 种 miRNA(miRNA-32、miRNA-181b、miRNA193b、miRNA-195 及 miRNA-411)联合用于预测淋巴结转移的 AUC 可达 0.84。提示了多 miRNA 联合用于 CRC 预后评估的临床价值。YUAN 等^[23]基于较大样本 CRC 患者($n=144$)的临床研究显示,手术前血清高 miRNA-200b(HR=2.04, $P=0.05$)、miRNA-203(HR=4.20, $P=0.007$)、miRNA-29a(HR=2.61, $P=0.005$)、miRNA-31(HR=4.03, $P=0.001$)水平分别与术后复发风险具有相关性,血清 miRNA-31(AUC=0.717)及 miRNA-29a(AUC=0.703)分别单独用于鉴别诊断复发及无复发患者的临床价值较高。TONG 等^[24]也发现,CRC 患者肿瘤组织中 miRNA-466 的表达水平较癌旁组织显著降低,且 miRNA-466 与肿瘤体积、淋巴结转移、远处转移情况存在明显相关性。低 miRNA-466 表达水平的 CRC 患者的总体生存时间较高 miRNA-466 患者更短(log-rank $P=0.0103$)。此外,基于细胞模型(SW-620 细胞)的机制研究显示,升高 miRNA-466 表达可以显著抑制环状蛋白 D1 及基金金属蛋白酶 2(MMP-2)的表达,从而抑制 SW-620 细胞增殖及侵袭,并促进细胞凋亡。

3 基于 miRNA 靶向治疗 CRC

现有的研究数据显示,特异性 miRNA 在 CRC 的

致病及进展过程中发挥着重要的调控作用,因此靶向特异性 miRNA 的 CRC 分子治疗方法也逐渐得到研究者的重视^[25]。虽然基于细胞或动物模型的研究显示靶向特异性 miRNA 的 CRC 治疗方法具有一定的疗效(包括抑制肿瘤细胞的增殖及转移),但是由于药物设计及安全性的问题,目前尚无相关的药物应用于 CRC 临床治疗或进入临床试验。

相关的研究方面,如 YAN 等^[26]基于细胞模型的研究显示,在细胞模型中加入 miRNA-495 微粒可能显著抑制 CRC 细胞的增殖及肿瘤细胞集落形成,抑制细胞转移及侵袭,并诱导细胞凋亡。功能分析显示 miRNA-495 的直接靶向调控基因是 FAM83D(序列相似家族 83D),CRC 组织中的 FAM83D 表达也存在显著升高。此外,FAM83D 主要是参与对 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控。SUN 等^[27]的研究也显示,CRC 中 miRNA-1271 的表达显著降低,增强 miRNA-1271 的表达可以显著抑制 CRC 肿瘤细胞的增殖、克隆、侵袭,并诱导细胞周期正常化。功能分析显示,异粘蛋白(MTDH)是 miRNA-1271 的直接靶向调控基因,此外,miRNA-1271 还可以调控 Wnt 信号通路的活性,从而参与对 CRC 细胞功能的调控。ZHAO 等^[28]的研究发现,CRC 组织及相应的细胞系中 miRNA-411 的表达显著降低,且低 miRNA-411 表达水平与淋巴结转移、远处转移及高 TNM 分期呈明显正相关,恢复 miRNA-411 的表达可以抑制 CRC 细胞增殖及侵袭,并促进细胞凋亡。PIK3R3 是 miRNA-411 的直接靶向调控基因,miRNA 可以直接抑制 PIK3R3 及 AKT/mTOR 信号通路的激活,从而发挥抑制 CRC 的作用,提示 miRNA-411 可能作为 CRC 治疗的潜在靶点。GONG 等^[29]基于细胞模型的研究显示,增强 miRNA-873 的表达可以抑制 CRC 肿瘤细胞的增殖,miRNA-873 的主要靶向调控基因为肿瘤坏死因子受体相关因子 5 (TRAF5) 及 TGF- β 活化激酶结合蛋白 1 (TAB1),TRAF5 及 TAB1 均是 NF- κ B 信号通路的重要调控基因,miRNA-873 抑制 TRAF5 及 TAB1 来抑制 NF- κ B 的表达从而影响 CRC 细胞的增殖。ZHOU 等^[30]的研究也发现,对化疗药物(奥沙利铂)耐受的 CRC 患者肿瘤组织中 miRNA-506 表达水平显著降低,且低 miRNA-506 表达患者 5 年总体生存率较高。基于细胞模型(HCT116-oXR 细胞)的功能研究显示,miRNA-506 能够靶向抑制 MDR1 基因表达,从而降低 P-糖蛋白(P-gp)的合成及 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,来抑制肿瘤细胞的生长并增强奥沙利铂诱导的肿瘤细胞凋亡。HE 等^[31]的研究也显示,CRC 肿瘤组织及细胞系中的 miRNA-511 表达显著降低,增强 CRC 肿瘤细胞中的 miRNA-511 表达可以显著减弱细胞的增殖及侵袭能力,而 miRNA-511 的直接靶标基因是肝癌衍生生长因子 HDGF,增强 miRNA-511 表达可以抑制 HDGF 的表达从而减

弱 PI3K/AKT 信号通路的活化,达到抑制 CRC 的效果,这也提示了 miRNA-511 作为 CRC 治疗靶点的潜在价值。SHUAI 等^[32]完成的基础研究也显示,CRC 患者肿瘤组及相应的细胞系(Caco-2 及 HT-29 细胞)中 miRNA-204 表达存在显著降低,增强细胞模型中的 miRNA-204 表达可以降低肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭能力,而 miRNA-204 的这一功能主要是靶向抑制 CXCL8 的表达,从而调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活来实现。研究结果也为 CRC 的靶向治疗方法提供了重要参考。

4 问题及展望

综上所述,特异性 miRNA 在 CRC 的致病及进展中发挥着重要的调控作用,此外作为无创生物指标,miRNA 用于 CRC 的临床诊断及预后也具有较好的应用价值。基于靶向 miRNA 的 CRC 生物治疗方法目前仍处于基础研究阶段,距离临床实际应用尚有大量问题需要克服。随着对 CRC 中 miRNA 调控功能的更深入阐述,以及更多临床证据的积累,无论是将 miRNA 作为 CRC 临床诊断预后的无创指标,还是靶向 miRNA 的药物疗法都能为临床 CRC 患者带来更多的益处。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3):177-193.
- [2] KALOGIANNI D P, KALLIGOSFYRI P M, KYRIAKOU I K, et al. Advances in microRNA analysis[J]. Anal Bioanal Chem, 2018, 410(3):695-713.
- [3] SHIRAFKAN N, MANSOORI B, MOHAMMADI A, et al. MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: New outlooks[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97(16):1319-1330.
- [4] ZHU L, FANG J. The Structure and Clinical Roles of MicroRNA in Colorectal Cancer [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 20(12):1-6.
- [5] STRUBBERG A M, MADISON B B. MicroRNAs in the etiology of colorectal cancer: pathways and clinical implications[J]. Dis Model Mech, 2017, 10(3):197-214.
- [6] ISLAM F, GOPALAN V, VIDER J, et al. MiR-142-5p act as an oncogenic microRNA in colorectal cancer: Clinico-pathological and functional insights[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 104(1):98-107.
- [7] LI K P, FANG Y P, LIAO J Q, et al. Upregulation of miR598 promotes cell proliferation and cell cycle progression in human colorectal carcinoma by suppressing INPP5E expression[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):2991-2997.
- [8] HUANG C, LUO H. miR-19-5p Enhances Tumorigenesis in Human Colorectal Cancer Cells by Targeting TSPYL5 [J]. DNA Cell Biol, 2017, 2018, 37(1):23-30.

- [9] ZHANG Y, GUO L, LI Y, et al. MicroRNA-494 promotes cancer progression and targets adenomatous polyposis coli in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):1.
- [10] KIM C W, OH E T, KIM J M, et al. Hypoxia-induced microRNA-590-5p promotes colorectal cancer progression by modulating matrix metalloproteinase activity[J]. *Cancer Lett*, 2017, 416:31-41.
- [11] FAN D, LIN X, ZHANG F, et al. MicroRNA 26b promotes colorectal cancer metastasis by downregulating phosphatase and tensin homolog and wingless-type MMTV integration site family member 5A[J]. *Cancer Sci*, 2017, doi:10.1111/cas.13451.
- [12] HUANG L, CAI J L, HUANG P Z, et al. miR19b-3p promotes the growth and metastasis of colorectal cancer via directly targeting ITGB8[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(10):1996-2008.
- [13] LU D, YAO Q, ZHAN C, et al. MicroRNA-146a promote cell migration and invasion in human colorectal cancer via carboxypeptidase M/src-FAK pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):22674-22684.
- [14] LIU N, JIANG F, HAN X Y, et al. MiRNA-155 promotes the invasion of colorectal cancer SW-480 cells through regulating the Wnt/beta-catenin[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(1):101-109.
- [15] ELSHAFEI A, SHAKER O, ABD EL-MOTAAL O, et al. The expression profiling of serum miR-92a, miR-375, and miR-760 in colorectal cancer; an egyptian study[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6):1010428317705765.
- [16] KRAWCZYK P, POWROZEK T, OLESINSKI T, et al. Evaluation of miR-506 and miR-4316 expression in early and non-invasive diagnosis of colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(7):1057-1060.
- [17] PENG Q, ZHANG X, MIN M, et al. The clinical role of microRNA-21 as a promising biomarker in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer; a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):44893-44909.
- [18] ZHU M, HUANG Z, ZHU D, et al. A panel of microRNA signature in serum for colorectal cancer diagnosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17081-17091.
- [19] LIU H N, LIU T T, WU H, et al. Serum microRNA signatures and metabolomics have high diagnostic value in colorectal cancer by two novel methods[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):185-1194.
- [20] YAN S, JIANG Y, LIANG C, et al. Exosomal miR-6803-5p as potential diagnostic and prognostic marker in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5):4113-4119.
- [21] WANG X, WU X. The Role of MicroRNA-1207-5p in Colorectal Cancer[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(11):1875-1882.
- [22] OZAWA T, KANDIMALLA R, GAO F, et al. A microRNA signature associated with metastasis of T1 colorectal tumors to lymph nodes[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):844-848.
- [23] YUAN Z, BAKER K, REDMAN M W, et al. Dynamic plasma microRNAs are biomarkers for prognosis and early detection of recurrence in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(8):1202-1210.
- [24] TONG F, YING Y, PAN H, et al. MicroRNA-466 (miR-466) functions as a tumor suppressor and prognostic factor in colorectal cancer (CRC)[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018. doi:10.17305/bjbm.2018.2376.
- [25] GOBLIRSCH M, RICHTIG G, SLABY O, et al. MicroRNAs as a tool to aid stratification of colorectal cancer patients and to guide therapy[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(10):1027-1038.
- [26] YAN L, YAO J, QIU J. miRNA-495 suppresses proliferation and migration of colorectal cancer cells by targeting FAM83D[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96:974-981.
- [27] SUN X, ZHAI H, CHEN X, et al. MicroRNA-1271 suppresses the proliferation and invasion of colorectal cancer cells by regulating metadherin/Wnt signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(2):22-28.
- [28] ZHAO J, XU J, ZHANG R. MicroRNA-411 inhibits malignant biological behaviours of colorectal cancer cells by directly targeting PIK3R3[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2):633-642.
- [29] GONG H, FANG L, LI Y, et al. miR873 inhibits colorectal cancer cell proliferation by targeting TRAF5 and TAB1[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3):1090-1098.
- [30] ZHOU H, LIN C, ZHANG Y, et al. miR-506 enhances the sensitivity of human colorectal cancer cells to oxaliplatin by suppressing MDR1/P-gp expression[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(3):111-123.
- [31] HE S, WANG G, NI J, et al. MicroRNA-511 inhibits cellular proliferation and invasion in colorectal cancer by directly targeting hepatoma-derived growth factor[J]. *Oncol Res*.
- [32] SHUAI F, WANG B, DONG S. microRNA-204 inhibits the growth and motility of colorectal cancer cells by downregulation of CXCL8[J]. *Oncol Res*, 2018. doi:10.3727/096504018X15154094331876.