

# miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 通路干预溃疡性结肠炎相关癌变及中医药作用研究进展\*

刘佳丽<sup>1</sup>, 孙平良<sup>2\*\*</sup>, 肖团有<sup>3</sup>, 王 荣<sup>3</sup>, 陈怒戈<sup>3</sup>, 李忠海<sup>3</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院 南京 210023; 2. 广西中医药大学第一附属医院 南宁 530000;

3. 珠海市中西医结合医院 珠海 519000)

**摘 要:** 溃疡性结肠炎是常见的肠道慢性炎症反应, 溃疡性结肠炎相关癌变 (ulcerative colitis related colorectal cancer, UCRCC) 呈逐年上升, 现已成为溃疡性结肠炎患者死亡的重要原因, 其发生主要是持续的炎症反应刺激肠道黏膜, 最终导致癌变的发生。NF- $\kappa$ B 通路是诱导机体肿瘤细胞及血管内皮细胞增生、迁移、侵袭及抑制细胞凋亡的重要因素。近年来发现中医药在治疗 UCRCC 的作用机制可能与抗炎和抗氧化活性, 抑制炎症细胞因子相关, 中医药调控 UCRCC 的分子机制与 miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 通路存在相关性。故本文就 miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 通路干预 UCRCC 之间关系及中医药的作用进行综述。

**关键词:** miRNA NF- $\kappa$ B 通路 UCRCC 中医药

doi: 10.11842/wst.20210508003

中图分类号: R2-03

文献标识码: A

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常见的肠道慢性炎症, 其关键环节是肠道反复的慢性炎症引起肠黏膜坏死、通透性增加以及肠道黏膜屏障功能降低。主要症状为反复发生的肠道溃疡, 伴有腹痛、腹泻及黏液血便<sup>[1-4]</sup>。由于持续的炎症刺激从而导致肠道黏膜发生慢性炎症反应, 不断的损害肠道黏膜, 最终导致了不典型增生 (低度-高度) 癌变的发生。随着 UC 的发病率的逐年升高, 结肠炎相关结肠癌 (colitis-associated cancer, CAC) 较散发性大肠癌的发生率高 4-10 倍<sup>[5]</sup>, UC 相关结直肠癌 (ulcerative colitis related colorectal cancer, UCRCC) 的发病率也呈逐年上升趋势<sup>[6-7]</sup>。据报道, UC 患者 30 年后转变为 UCRCC 的发生率高达 18%, 这也是引起 UC 患者死亡的重要原因<sup>[8-9]</sup>。与 UCRCC 相关的危险因素主要有发病年龄过早、病程较长、肠道病变范围广泛、肠癌家族史以及免疫抑制剂使用等相关<sup>[10-12]</sup>。中医治疗溃疡性结肠炎相关癌变具有减轻肠道炎症反应, 缓解腹痛、黏液血便

等症状。

目前对 UCRCC 机制仍未明确, miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活炎症因子变化是调节 UCRCC 的重要因素。本文就 miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 信号通路及 UCRCC 及中药干预作用的研究进展综述如下, 为进一步研究提供依据。

## 1 miRNA 影响溃疡性结肠炎相关癌变的发生发展机制的研究

microRNA (miRNA) 是一类非编码 RNA, 对免疫细胞的发育凋亡、基因表达、乃至炎症及肿瘤相关性疾病都有重要作用<sup>[13]</sup>。2008 年, Wu 等人<sup>[14]</sup>首次检测到了 miRNA 在炎症性肠病中高表达。随后越来越多的研究表明在炎症性肠病患者中炎症的肠黏膜组织中普遍存在多种 microRNA 表达异常<sup>[15]</sup>。

相关研究表明 miRNA 参与了肿瘤生长、侵袭等过程<sup>[16]</sup>。miRNA 已逐渐成为多种癌症的诊断和预后生

收稿日期: 2021-05-08

修回日期: 2022-04-10

\* 国家自然科学基金委员会面上项目 (81660795): miR-146a 调控溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态变化及安肠汤干预机制研究, 负责人: 孙平良。

\*\* 通讯作者: 孙平良, 医学博士, 博士研究生导师, 主要研究方向: 肛肠疾病诊治。

物标记分子,miRNA在多种恶性肿瘤疾病的发生发展中均为异常表达,与肺、前列腺、结直肠癌<sup>[17-19]</sup>等多种癌症疾病关系密切。相较于正常组织,在肿瘤细胞周期、凋亡、侵袭、血管生成等阶段包括几乎都存在miRNA表达异常的情况。

多个研究证实miR-21、miR-223在UC及UCRCC患者的肠组织及血清中呈高表达,且miR-223升高程度与炎症相关指标血沉、C-反应蛋白均成正比<sup>[20]</sup>。

研究结果表明,在UCRCC发病中,由于UC的持续炎症反应,导致miR-21表达增加,肠道黏膜通透性进一步加重,肠上皮细胞凋亡/自噬加剧,从而进一步破坏了肠道微生态的平稳,进而发生癌变<sup>[21]</sup>。2016年Shi<sup>[22]</sup>等在Gut研究指出:miR-21在肠黏膜中的表达量:UCRCC>UC>相关不典型增生>正常组织。宋予晴<sup>[23]</sup>研究表明miR-21可以通过上调部分炎症因子的表达,从而达到促进炎症发生,进而使UC患者结肠上皮组织发生癌变。miR-21已成为炎症反应的一个关键环节,在UC动物模型中,miR-21表达下调可减轻肠道的炎症反应;而miR-21表达上调可使得肠道上皮通透性增加,肠黏膜屏障的破坏,从而进一步加重炎症的反应。

邓双娇<sup>[24]</sup>研究表明,miRNA-200b表达水平与UCRCC发生发展呈负相关,在UCRCC中miRNA-200b表达下调,miRNA-200b通过抑制AKT2的表达,进一步抑制炎症因子NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT3这一级联反应,从而发挥抑瘤作用。

邓颖<sup>[25]</sup>通过对小鼠UCRCC的实验研究表明,let-7作为一种微小RNA,信号通路IL-6/STAT3作用下的c-Myc、H19等原癌基因的过度表达以及let-7a抑癌基因表达的降低,使得细胞过度增殖而产生UCRCC。

周海新<sup>[26]</sup>研究表明,在IL-6/STAT3信号通路作用下,miR-181b在小鼠UCRCC中呈高表达状态。

刘洁琼<sup>[27]</sup>研究表明,miR-139-5p能够通过抑制促炎因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ 、COX2和MIP2等)的表达,抑制炎症的发生和发展,进而最终降低UCRCC的发生率。

miRNA调控UCRCC的作用机制主要是通过调控炎症因子水平,达到控制肠道炎症的发生发展。然而目前大部分研究局限于miRNA与炎症因子之间关系,其较明确的信号通路为IL-6/STAT3,是否存在其它信号通路仍未有进一步探讨及深入研究,下一步研究方向可重点挖掘其中潜在信号通路。

## 2 NF- $\kappa$ B通路影响溃疡性结肠炎相关癌变发生发展的机制研究

NF- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B)是一种多功能的核转录因子,对多种细胞因子、黏附因子及生长因子的表达具体调控作用,可启动子部位 $\kappa$ B位点发生特异性结合并促进相关蛋白因子转录,进而参与多种炎症和免疫的调节<sup>[28-29]</sup>。NF- $\kappa$ B活化后具有调控肿瘤相关基因转录的作用,可诱导细胞外基质降解及血管生成<sup>[30]</sup>。NF- $\kappa$ B的激活,可促进炎症因子的释放(如TNF- $\alpha$ 、COX-2、IL-1、IL-8以及细胞外基质降解酶等细胞因子),当炎症因子激活后又可以正反馈促进NF- $\kappa$ B活化,持续的炎症反应可明显增加肿瘤的发生率<sup>[31]</sup>,在肿瘤组织的中的表达过量将加速肿瘤的进一步发展<sup>[32-34]</sup>。根据研究表明,炎症性肠病患者和UCRCC患者的肠道NF- $\kappa$ B存在异常活化现象,与病情活动性及严重性呈正相关<sup>[35]</sup>。

TNF- $\alpha$ 、IL-6可以通过NF- $\kappa$ B及相关信号通路在UC的炎症发生及癌变过程中发挥作用<sup>[36-37]</sup>。IL-6、TNF- $\alpha$ 通过激活NF- $\kappa$ B、STAT1、STAT3等通路促进结肠癌细胞的增殖与迁移<sup>[38-39]</sup>;IL-17A可通过激活PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B信号通路促进结肠癌细胞的迁移和增殖<sup>[40]</sup>。内源性产生的TNF- $\alpha$ 通过以自分泌/旁分泌方式与TNF-Rp55相互作用从而激活NF- $\kappa$ B中的炎症因子,引起广泛的结肠炎症从而诱导结肠癌发生<sup>[41]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路能够上调靶基因PCNA和Bcl-xL产物,从而促进细胞增殖和抑制凋亡在UCRCC中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。

Greten等<sup>[43-44]</sup>实验表明UCRCC小鼠结肠黏膜中NF- $\kappa$ B表达上调,通过抑制NF- $\kappa$ B通路可显著的降低肠道炎症及肿瘤发生。

张永峰<sup>[45]</sup>小鼠UCRCC模型实验结果表明:结肠炎组小鼠结肠TLR4、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达增强,研究提示TLR4、NF- $\kappa$ B p65可介导UC的形成,而TLR4、NF- $\kappa$ B p65、 $\beta$ -catenin、STAT3蛋白及其信号通路则参与UCRCC的发生发展过程。

NF- $\kappa$ B信号通路通过激活炎症因子,促进细胞增殖和抑制凋亡,从而促进患者UC进一步转化为UCRCC,或加速UCRCC的肿瘤因子活化。已知调控NF- $\kappa$ B信号通路促进UCRCC的进一步发展,但对其上游是何种靶向因子或细胞调节NF- $\kappa$ B通路目前研究较少,仍需进一步深入研究。

表1 部分miRNA参与调节溃疡性结肠炎相关癌变的机制

| miRNA      | 作用机制                                                                                                                            | 参考文献 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| miR-21 ↑   | ① miR-21 ↑→上调IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ →激活NF- $\kappa$ B通路,促进炎症的发生,导致炎症性结直肠癌变;<br>② miR-21 ↑→下调GAS5,从而参与炎症的表达导致炎症性结直肠癌变; | [23] |
| miR-200b ↓ | miR-200b ↓→AKT2靶蛋白 ↑→激活NF- $\kappa$ B通路、IL-6、STAT3,促进炎症的发生,导致炎症性结直肠癌变;                                                          | [24] |
| miR-233 ↑  | miR-233 ↑→抑制靶mRNAC CLDN8→上调IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ →激活NF- $\kappa$ B通路,促进炎症的发生,导致炎症性结直肠癌变;                             | [48] |
| miR-204 ↓  | miR-204 ↓→促进S100A9表达→激活NF- $\kappa$ B通路,促进结肠炎相关性结肠癌细胞增殖、促进其侵袭转移;                                                                | [50] |
| miR-155 ↑  | miR-155 ↑→FOXO $\alpha$ ↓→激活NF- $\kappa$ B通路,促进炎症的发生,导致炎症性结直肠癌变;                                                                | [52] |
| miR-19a ↑  | miR-19a ↑→TNF- $\alpha$ 诱导蛋白3 ↑→激活NF- $\kappa$ B通路,促进炎症的发生,导致炎症性结直肠癌变;                                                          | [54] |

### 3 NF- $\kappa$ B信号通路与miRNA

相关实验研究表明miRNAs与UC存在相关性,部分miRNAs在UC的发病过程中起到了重要作用,如调控NF- $\kappa$ B通路、影响肠上皮屏障功能或自吞噬等<sup>[46]</sup>。

通过研究表明miR-21可能通过促进炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 参与UC的炎症发生及癌变过程。通过降低miR-21表达从而抑制炎症到肿瘤的进展<sup>[23]</sup>。Shalkami<sup>[47]</sup>研究表明在炎症反应中,IL-6受体途径触发肌酸激酶-2的产生,促进细胞生长信号分泌,引发STAT3,介导miR-214转录,增加AKT活化,激活NF- $\kappa$ B,引发更加持续的炎症反应。

蒋逵葵<sup>[48]</sup>通过研究小鼠UCRCC模型提示miR-223可通过抑制靶mRNAC CLDN8提高TNF- $\alpha$ 的表达,活化NF- $\kappa$ B信号通路参与小鼠肠道黏膜的炎症和癌变。

Feng等人发现miR-126可以激活NF- $\kappa$ B通路,而NF- $\kappa$ B通路激活与肿瘤的发生存在密切联系<sup>[49]</sup>。

李楠<sup>[50]</sup>通过大鼠的实验研究表明,SAA3通过下调miR-204表达来促进S100A9表达,激活NF- $\kappa$ B信号通路上调SAA3表达,以此形成正反馈环路来促进UCRCC细胞增殖、促进其侵袭转移。

miR-155是最早证明具有致癌作用的miRNA,因此也称作“致癌性小RNA”<sup>[51]</sup>。研究表明,UCRCC中通过miR-155下调结肠上皮细胞中的FOXO $\alpha$ ,从而激活NF- $\kappa$ B信号通路,促进炎症因子的表达<sup>[52]</sup>。邓双娇<sup>[24]</sup>研究表明miRNA-200b表达水平与UCRCC发生发展呈负相关,UCRCC中miRNA-200b表达下调,AKT2激活其下游NF- $\kappa$ B信号通路,从而产生炎症反应的应答<sup>[53]</sup>,miRNA-200b靶向抑制AKT2的表达,从而抑制炎症因子NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT3这一级联反应。

miR-19a在炎性肠病向UCRCC的发展过程中起到重要作用,是通过TNF- $\alpha$ 诱导蛋白3激活结肠中的

NF- $\kappa$ B信号通路来是实现的<sup>[54]</sup>(表1)。

miRNA调节NF- $\kappa$ B信号通路,促进或抑制炎症因子的释放,从而抑制UC进一步转化为UCRCC、UCRCC进一步的发展。这一级联反应作用明确,但miRNA是通过直接调节NF- $\kappa$ B信号通路还是通过调节其中的细胞或靶向因子,仍需进一步的研究。

### 4 中药干预NF- $\kappa$ B信号通路影响溃疡性结肠炎相关癌变的作用研究进展

中医学将UC及UCRCC按症状归属于“痢疾”“大瘕泻”范畴,临床上其病理因素以湿邪为主,病机以脾肾亏虚为本,湿热毒瘀为标,治疗以调和气血,消积导滞。邓双娇<sup>[24]</sup>研究表明,复方苦参汤干预可以减轻炎症反应,使得结肠组织中提高miRNA-200b的表达水平,从而在治疗UCRCC中可以起到抑癌作用。喻凤<sup>[55]</sup>研究表明痛泻要方干预UCRCC的机制可能与上调TGF- $\beta$ 1、SMAD4抑制TNF- $\alpha$ 来抑制NF- $\kappa$ B信号通路的活化。黄芩中的黄芩苷是已被证明具有抗炎和抗氧化活性,同时可抑制炎性细胞因子的表达,激活NF- $\kappa$ B p65磷酸化的表达<sup>[56]</sup>。王晓燕<sup>[57]</sup>研究表明芍药汤通过Nrf2/ARE信号通路抑制NF- $\kappa$ B活性,从而有效地保护和预防UCRCC。益脾养胃汤<sup>[58]</sup>抑制炎症因子的表达,是通过抑制TLR4/MAPKS信号通路,并抑制其下游NF- $\kappa$ B信号通路的活化,从而修复损伤的肠道黏膜,缓解肠道炎症的反应,以此达到治疗UCRCC的作用。研究证实<sup>[59]</sup>,葛根芩连汤及其药效物质减轻UC的进一步发展是通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路来实现的,因此推测葛根芩连汤可能抑制NF- $\kappa$ B信号通路达到干预UCRCC。健脾清热活血方<sup>[60]</sup>可能通过下调NF- $\kappa$ B转录因子家族中的NF- $\kappa$ Bp50的表达,从而介导肠上皮细胞凋亡、减轻肠道的炎症反应、修复肠道黏膜屏障从而缓解UCRCC的作用。复方血竭制剂<sup>[61]</sup>降低

结肠组织中炎症因子的表达,缓解 UCRCC 的炎症反应,是通过下调树突状细胞抗原提呈能力,阻断 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路传导来实现的。薏苡附子败酱散<sup>[62]</sup>可以抑制 UC 小鼠肠黏膜组织中 Caspase-8 蛋白和 miRNA-21 的过度表达,从而推测其具有调控肠上皮细胞过度凋亡,阻止肠道持续的炎症反应导致潜在癌性病变的发生发展。桦褐孔菌中多糖<sup>[63]</sup>通过激活 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 信号通路和调控细胞因子,从而抑制小鼠结 UCRCC 的发生。黄芪多糖<sup>[64]</sup>、芪贞汤<sup>[65]</sup>阻止 UCRCC 的发生,是通过抑制革兰氏阴性病原体,减少脂多糖的释放,达到降低血清中内毒素浓度,从而抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路来发挥作用。

中医药治疗 UCRCC 的发生发展,目前研究较多从 NF- $\kappa$ B 信号通路调节炎症因子、miRNA 调节炎症因子的水平方向着手,未深入研究其中的级联反应。目前研究中药复方制剂、单味药研究较少,且中药复方制剂其主要作用分子未明确,仍需进一步挖掘。

## 5 讨论

UCRCC 是由 UC 进一步发展的结局,其病理机制较复杂,目前缺乏有效的治疗药物。在 UC 疾病进展过程中,部分 miRNA 可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而促进炎症因子的释放,不断的破坏正常的肠道黏膜,最终导致了不典型增生(低度-高度)-癌变的发生。现代的研究表明,中医药可通过调控部分 miRNA 水平,

来干预 NF- $\kappa$ B 信号通路,达到减少炎症因子的释放,从而缓解 UC 的肠道炎症反应,控制向 UCRCC 的进一步发展。但目前研究存在相对的不足之处:①通过中医药调控 miRNA 水平,干预 NF- $\kappa$ B 信号通路达到缓解 UCRCC 的研究较少;②中医药在调控信号通路方面,其通过调控 TLR4/MAPKS 信号通路的表达,并抑制其下游 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活<sup>[58]</sup>,其信号通路具有交互性,缺乏其特定的蛋白及分子,通路间的关联性未进一步的深入研究。

在课题组的前期课题研究中,已证实部分 miRNA 在大鼠 UC 的疾病进展中起到调控炎症因子的作用,通过中医药调控 NF- $\kappa$ B 信号通路缓解大鼠 UC 炎症表达<sup>[66-68]</sup>。

既往研究主要通过 miRNA、NF- $\kappa$ B 信号通路分开探讨其对炎症因子的作用从而缓解 UCRCC。本文从 miRNA 和 NF- $\kappa$ B 信号通路两方面综述了 UCRCC 的作用机制,对后续研究 UCRCC 机制的靶向因子、信号通路及上游分子均有一定的参考性。目前的实验研究虽证明了中医药可阻止抑制 UCRCC 的进一步发展,但未能很好的阐明其中的机理,其关于 miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 信号通路达到调控炎症因子这一级联反应未进行很好的整合及连接。后续研究 UCRCC 机理及药物治疗 UCRCC 作用中,可从这一级联反应着手。miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 通路干预 UCRCC 将成为调控溃疡性结肠炎发生癌变的新思路 and 靶点。

## 参考文献

- 巢蕾,曹雨璐,陈佩东.黄芩汤抗 TNBS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎活性研究.安徽医药,2015,19(12):2292-2295.
- Lauridsen H C, Yang H, Bosman E, et al. Mo1791 ulcerative colitis-associated escherichia coli colonize the ileum and cecum of infected mice by adhering to the intestinal epithelium. *Gastroenterology*, 2015, 148(4):S-172.
- Socca E A, Luiz-Ferreira A, Faria F M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  and cyclooxygenase 2 by isatin: a molecular mechanism of protection against TNBS-induced colitis in rats. *Chem Biol Interact*, 2017, 209(1):48-55.
- 强薇,魏秀芹.活动期溃疡性结肠炎患者凝血指标变化及其临床指导价值.现代仪器与医疗,2017,23(6):65-67.
- 吕忠霖,陈国江.溃疡性结肠炎癌变机制的研究进展.中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(6):852-857.
- 万姗姗,曹倩.难辨梭状芽孢杆菌与炎症性肠病相关性研究进展.中国临床药理学与治疗学,2016,21(7):834-840.
- 杨万才,韩安家.慢性结肠炎发生及癌变的分子机制研究进展.中华病理学杂志,2016,45(3):145-148.
- 沈凤,李德中.IL-10 基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系及对临床预后的影响.中国免疫学杂志,2016,32(9):1369-1373.
- 张露,沈洪,刘亚军,等.基于数据挖掘的溃疡性结肠炎流行病学特征及核心处方分析.全国中西医结合消化系统疾病学术会议,2017.
- Leowardi C, Schneider M L, Hinz U, et al. Prognosis of ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma compared to sporadic colorectal carcinoma: a matched pair analysis. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3):870-876.
- Flores B M, O'Connor A, Moss A C. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(6):1006-1011.
- Unal N G, Ozutemiz O, Tekin F, et al. Colorectal cancer and dysplasia

- risk of ulcerative colitis patients in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol*, 2019, 30(2):139-147.
- 13 Almeida M I, Reis R M, Calin G A. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res*, 2011, 717(1-2):1-8.
  - 14 Wu F, Zikusoka M, Trindade A, *et al.* MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1624-1635.
  - 15 Rojas-Feria M, Romero-Garcia T, Femanedz J A, *et al.* Modulation of faecal metagenome in Crohn's disease: Role of microRNA. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(46):5223-5233.
  - 16 Hayes J, Peruzzi P P, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8):460-469.
  - 17 王新颖, 顾玉海. miRNA在肺癌诊断、治疗及预后判断中的应用进展. *山东医药*, 2017, 57(31):108-111.
  - 18 郭斌, 郭枫, 郭永连, 等. miRNA-145在前列腺癌中的表达及临床意义. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19):24-26.
  - 19 李雪, 彭亚诗, 舒密, 等. miRNA 452-5P及miRNA 215-5P在结直肠癌中的表达及意义. *实用医学杂志*, 2018, 34(15):2491-2495.
  - 20 Wang H, Zhang S, Yu Q, *et al.* Circulating microRNA233 is a new biomarker for inflammatory bowel disease. *Medicine*, 2016, 95(5): e2703.
  - 21 周海新, 方健松, 张涛, 等. miR-21介导肠上皮细胞凋亡维持肠道稳态参与溃疡性结肠炎相关癌变研究. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(4):523-527.
  - 22 Shi C, Yang Y, Xia Y, *et al.* Novel evidence for an oncogenic role of microRNA-21 in colitis-associated colorectal cancer. *Gut*, 2015, 65(9): 1470-1481.
  - 23 宋予晴. *microRNA-21在溃疡性结肠炎及其癌变中的表达和作用机制探究*. 北京: 北京协和医学院博士研究生学位论文, 2019.
  - 24 邓双娇. *miRNA-200b/AKT2在溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的作用机制及复方苦参汤的干预作用研究*. 武汉: 华中科技大学博士研究生学位论文, 2019.
  - 25 邓颖, 朱宇珍, 吴科峰, 等. IL-6/STAT3通路介导lncRNA H19上调在小鼠溃疡性结肠炎相关结直肠癌发病中的作用. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(1):20-25, 205.
  - 26 周海新, 方健松, 张涛, 等. miR-21介导肠上皮细胞凋亡维持肠道稳态参与溃疡性结肠炎相关癌变研究. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(4):523-527.
  - 27 刘洁琼, 李科, 曹永清. miR-139-5p在结肠炎相关肿瘤中的作用机制. *中国临床研究*, 2016, 29(12):1618-1620.
  - 28 Sakthivel K M, Guruvayoorappan C. Protective effect of *Acacia ferruginea* against ulcerative colitis via modulating inflammatory mediators, cytokine profile and NF- $\kappa$ B signal transduction pathways. *Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2014, 33(2):83-98.
  - 29 Wang X, Liu Y, Dong H, *et al.* Herb-partitioned moxibustion regulates the TLR2/NF- $\kappa$ B signaling pathway in a rat model of ulcerative colitis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:949065.
  - 30 Yang S, Zhang X, Qu H, *et al.* Cabozantinib induces PUMA-dependent apoptosis in colon cancer cells via AKT/GSK-3 $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(5):368-377.
  - 31 马天宇, 富光明, 俞腾飞. 核因子- $\kappa$ B与溃疡性结肠炎相关性的研究进展. *国际消化病杂志*, 2014, 34(5):307-309, 312.
  - 32 Pyo J S, Kim E K. Clinicopathological significance and prognostic implication of nuclear factor- $\kappa$ B activation in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(8):152469.
  - 33 梁丽, 于妍斐, 张继新, 等. 113例早期结直肠癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术标本处理及病理学评估. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(7):470-476.
  - 34 刘义文, 廖春娇, 樊利芳. 胃癌癌患者病变组织中PPAR $\gamma$ 和PGC-1表达水平与临床病理特征的关系. *中国当代医药*, 2019, 26(11): 16-20.
  - 35 Li Q, Lee C H, Peters L A, *et al.* Variants in TRIM22 that affect NOD2 signaling are associated with very-early-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2016, 150(5):1196-1207.
  - 36 Souza H S P D, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(1):13-27.
  - 37 June Y L, Eun J P, Hiroshi K. MicroRNA-orchestrated Pathophysiologic control in gut homeostasis and inflammation. *BMB Rep*, 2016, 49(5):263-269.
  - 38 Ray A L, Berggren K L, Rsetrepo C S, *et al.* Inhibition of MK2 suppresses IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  dependent colorectal cancer growth. *Int J Cancer*, 2018, 142(8):1702-1711.
  - 39 Chung S S, Wu Y, Okobi Q, *et al.* Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  increased telomerase activity through NF- $\kappa$ B/STAT1/STAT3 activation, and withaferin A inhibited the signaling in colorectal cancer cells. *Mediators Inflamm*, 2017:5958429.
  - 40 Ren H, Wang Z, Zhang S, *et al.* IL-17A Promotes the migration and invasiveness of colorectal cancer cells through NF- $\kappa$ B-Mediated MMP expression. *Oncol Res*, 2016, 23(5):249-256.
  - 41 Craven B, Zaric V, Martin A, *et al.* Effect of genetic deletion or pharmacological antagonism of tumor necrosis factor alpha on colitis-associated carcinogenesis in mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(3): 485-495.
  - 42 杨红园. 溃疡性结肠炎癌变小鼠模型中NF- $\kappa$ B和STAT3信号通路作用机制初探. 长沙: 中南大学硕士研究生学位论文, 2011.
  - 43 Greten F R, Arkan M C, Bollrath J, *et al.* NF- $\kappa$ B is a negative regulator of IL-1 $\beta$  secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKK $\beta$ . *Cell*, 2007, 130(5):918-931.
  - 44 Greten F R, Eckmann L, Greten T F, *et al.* IKK $\beta$  links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*, 2004, 118(3):285-296.
  - 45 张永峰, 郭长军, 熊鹰, 等. 溃疡性结肠炎相关癌变不同信号转导通路的表达及意义. *深圳中西医结合杂志*, 2012, 22(6):329-332, 397.
  - 46 Chen W X, Ren L H, Shi R H. Implication of miRNAs for inflammatory bowel disease treatment: Systematic review. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(2):63-70.
  - 47 Shalkami A S, Hassan M I A, Abd E A A. Perindopril regulate the

- inflammatory mediators, NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ /IL-6, and apoptosis in cisplatin-induced renal dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(11):1247-1255.
- 48 蒋逵葵. 非编码RNA在溃疡性结肠炎活动度评估和癌变监测的应用及机理初探. 北京: 北京协和医学院博士研究生学位论文, 2017.
- 49 Feng X, Wang H, Ye S, *et al.* Up-regulation of microRNA-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52782.
- 50 李楠. 小鼠巨噬细胞S100A9/NF- $\kappa$ B/SAA3/miR-204环路在炎症相关性结肠癌发展中的作用. 长沙: 中南大学博士研究生学位论文, 2013.
- 51 牛连杰, 张雅敏. HBx调控microRNA-155对肝癌恶性转化的作用研究进展. *中华普通外科杂志*, 2019(5):470-472.
- 52 Min M, Peng L, Yang Y, *et al.* MicroRNA-155 is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis by targeting FOXO3a. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(4):652-659.
- 53 Ghosh S, Shang P, Yazdankhah M, *et al.* Activating the AKT2-nuclear factor-kappaB-lipocalin-2 axis elicits an inflammatory response in age-related macular degeneration. *J Pathol*, 2017, 241(5):583-588.
- 54 Cooks T, Pateras I S, Tarcic O, *et al.* Mutant p53 prolongs NF- $\kappa$ B activation and promotes chronic inflammation and inflammation associated colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2013, 23(5):634-646.
- 55 喻凤. 痛泻要方调控TGF- $\beta$ /SMAD4信号通路干预结肠炎相关性结肠癌的实验研究. 成都: 成都中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 56 Dong S J, Zhong Y Q, Lu W T, *et al.* Baicalin inhibits lipopolysaccharide induced inflammation throughs signaling NF- $\kappa$ B pathway in HBE16 airway epithelial cells. *Inflammation*, 2015, 38(4):1493-1501.
- 57 王晓燕, 李卫东, 花宝金. 基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路探讨芍药汤抗氧化应激抑制肠“炎-癌”转化进展的作用机制. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11):5141-5147.
- 58 娄朝胜, 吴贤, 王海波, 等. 益脾养胃汤治疗溃疡性结肠炎相关癌变小鼠的疗效及其机制研究. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(10):1088-1096.
- 59 徐蓓蕾, 吴迪, 杨娜娜, 等. 基于“通路-疾病”交互网络的葛根芩连汤及其指标成分组合物干预小鼠溃疡性结肠炎相关结肠癌的作用. *中草药*, 2020, 51(19):4991-4998.
- 60 王其进, 陈玉, 张涛, 等. FOXO3调控NF- $\kappa$ Bp50表达介导肠上皮细胞凋亡参与溃疡性结肠炎相关癌变及健脾清热活血方药干预研究. *时珍国医国药*, 2015, 26(12):3043-3046.
- 61 李方. 复方血竭制剂对实验性溃疡性结肠炎相关结直肠癌的疗效及机制初探. 张家口: 河北北方学院硕士研究生学位论文, 2017.
- 62 姜程帆. 基于FAS信号通路研究莜苡附子败酱散调控防治小鼠溃疡性结肠炎相关分子机制. 上海: 上海中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 63 李佳威, 曲超, 陈一方, 等. 桦褐孔菌多糖通过NLRP3/NF- $\kappa$ B信号通路对结肠炎相关结直肠癌小鼠的影响. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4):437-442.
- 64 刘雷蕾, 马淑然. 基于肠道菌群介导的炎症反应研究黄芪多糖对结肠炎相关癌症的作用. *世界中医药*, 2021, 16(2):226-237.
- 65 刘雷蕾, 马淑然, 彭莹莹, 等. 芪贞汤对结肠炎相关癌症小鼠肠道细菌诱导的Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B信号通路的影响. *中国医药*, 2018, 13(12):1889-1893.
- 66 梁运特, 黄仲海, 廖志远, 等. 安肠汤对TNBS致溃疡性结肠炎模型大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路及粪钙卫蛋白表达的影响. *中国药房*, 2021, 32(2):189-194.
- 67 梁运特, 孙平良. 基于miRNA-146a/JAK/STAT/SOCS-3信号通路探讨安肠汤对溃疡性结肠炎大鼠炎症免疫的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3):30-38.
- 68 刘佳丽, 杨坤, 徐爱玲, 等. miRNA-146a在溃疡性结肠炎大鼠结肠组织与血浆中浓度表达意义. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1):115-118, 276.

## Advance in the Role of miRNA Regulation of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in Affecting Carcinogenesis in Ulcerative Colitis and Research Progress of Intervention of Traditional Chinese Medicine

Liu Jiali<sup>1</sup>, Sun Pingliang<sup>2</sup>, Xiao Tuanyou<sup>3</sup>, Wang Rong<sup>3</sup>, Chen Nuge<sup>3</sup>, Li Zhonghai<sup>3</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

3. Zhuhai Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Zhuhai 519000, China)

**Abstract:** Ulcerative Colitis is a common chronic intestinal inflammatory disease. Ulcerative colitis-associated carcinogenesis (UCRCC) has been increasing yearly, and become an important cause of death in patients with ulcerative colitis. At present, there is still lack of effective treatment methods. Its mainly occurrence related to inflammatory stimulation and mediates the continuous and chronic inflammation of the intestinal mucosa, which ultimately leads to the

occurrence of dysplasia (low-grade)-carcinogenesis. The NF- $\kappa$ B signaling pathway is an important factor in inducing the proliferation, migration, invasion and inhibition of cell apoptosis of tumor cells and vascular endothelial cells. In recent years, it has been discovered that miRNA regulation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of ulcerative colitis-related carcinogenesis. Traditional Chinese medicine has significant clinical efficacy in treating ulcerative colitis-related carcinogenesis. The mechanism of action of Chinese medicine may be related to anti-inflammatory and antioxidant activities. Inhibition of inflammatory cytokines is related to the molecular mechanism of Chinese medicine regulating ulcerative colitis-related carcinogenesis and miRNA regulation of NF- $\kappa$ B signaling pathway. This article reviews the advance in the role of miRNA regulation of NF- $\kappa$ B signaling pathway in affecting carcinogenesis in ulcerative colitis and Research Progress of Intervention of Traditional Chinese Medicine.

**Keywords:** miRNA, NF- $\kappa$ B signaling pathway, UCRCC, Chinese herbal medicine

(责任编辑:周阿剑、李青, 责任译审:周阿剑, 审稿人:王瑀、张志华)