

miRNA在食管癌中的表达调控与临床意义



李亚男, 张莉, 熊枝繁

华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科(武汉 430077)

【摘要】 中国是全球食管癌发病率较高的国家之一, 探索食管癌的发病机制, 筛选出食管癌诊断、预后的生物标志物与治疗靶点意义重大。微小 RNA (miRNA) 作为一种新型生物标志物在食管癌中被广泛研究, 本文对 miRNA 在食管癌中的表达调控机制及其在食管癌的临床诊断、治疗、预后中的作用作一综述。

【关键词】 食管癌; miRNA; 生物标志物; 表达调控

The expression regulation and clinical significance of miRNA in esophageal cancer

Ya-Nan LI, Li ZHANG, Zhi-Fan XIONG

Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China

Corresponding author: Zhi-Fan XIONG, E-mail: xiongzhi-fan@126.com

【Abstract】 China is one of the countries with the high incidence of esophageal cancer in the world. Hence it is of great significance to explore the pathogenesis of esophageal cancer and screen out biomarkers for diagnosis and prognosis as well as therapeutic targets. As a novel biomarker, microRNA (miRNA) has been widely studied in esophageal cancer. In this paper, the expression regulation mechanism of miRNA in esophageal cancer and its role in clinical diagnosis, treatment and prognosis of esophageal cancer are reviewed.

【Keywords】 Esophageal cancer; miRNA; Biomarker; Expression regulation

中国是食管癌发病率较高的国家之一, 占全球食管癌总病例数和死亡人数的一半^[1]。食管癌患者早期常无明显症状, 确诊时多已为疾病中晚期, 诊治难度较大, 预后普遍较差, 五年总生存率仅为 15%~25%^[2]。目前食管癌的检出主要依赖胃镜检查与组织活检, 但胃镜检查费用较高且易造成患者出现恶心、呕吐等不良反应, 导致部分患者检出延误。因此, 筛选食管癌诊断与预后的生物标志物及治疗靶点具有重要意义。miRNA 是一类长度为 19~25 个核苷酸的小分子非编码 RNA, 具有在转录后水平上通过抑制 mRNA 翻译

或促进 mRNA 降解以调节基因表达的能力^[3]。与蛋白质、mRNA 等传统生物标志物相比, miRNA 诊断恶性肿瘤的能力可能更高。作为一种新型生物标志物, 近年来, miRNA 在食管癌中的作用受到广泛关注, 本文就 miRNAs 在食管癌中的表达调控机制及其在食管癌的临床诊断、治疗、预后中的作用作一综述。

1 食管癌中 miRNA 的表达调控机制

1.1 circRNA-miRNA

circRNA 是一类特殊的非编码 RNA 分子, 是

RNA 领域最新的研究热点。与传统线性 RNA 不同, circRNA 分子呈封闭环状结构, 不受 RNA 外切酶影响, 表达更稳定, 不易降解。在功能上, 近年研究表明, circRNA 分子富含 miRNA 结合位点, 在细胞中起到 miRNA 海绵作用, 有利于解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用。通过与疾病关联的 miRNA 相互作用, circRNA 在疾病中发挥着重要的调控作用。Pan 等研究发现 has_circ_0006948 在食管癌组织中过表达与预后不良和淋巴转移有关, 且其可通过 miR-490-3p 海绵作用增强 HMGA2 诱导上皮-间充质转化, 提示 has_circ_0006948 可能是食管癌的生物标志物^[4]。Shi 等研究显示 has_circ_0006168 在食管癌组织和细胞系中高表达, 下调 has_circ_0006168 可抑制食管癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 其可通过充当 miRNA 海绵来携带 miR-100 并调节 mTOR 表达, 以促进食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 的进程^[5]。Hou 等研究发现, circ3340 的下调通过影响 miR-564/TPX2 途径来诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖和入侵, 相关动物实验表明, circ3340 的下调可以抑制体内肿瘤的生长, circ3340 有望成为 ESCC 患者的潜在治疗靶点^[6]。Lan 等研究发现, circRAD23B 在食管癌患者中上调, 可促进食管癌细胞的增殖和侵袭, 并通过 miR-5095 海绵作用促进 PARP2 和 AKT2 的表达^[7]。未来还需进一步通过前瞻性临床研究加以验证, circRNA 和 miRNA 之间的相互作用可为食管癌治疗提供新启示。

1.2 lncRNA-miRNA

lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 大量研究表明 lncRNA 在表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等众多生命活动中发挥着重要作用, 已成为遗传学研究热点。lncRNA 调控 miRNA 的主要方式为: ①发挥内源性 miRNA 海绵作用以抑制 miRNA 的表达, miRNA 与 lncRNA 结合可导致 lncRNA 降解, 影响肿瘤的发生发展。② lncRNA 与 miRNA 通过竞争同一 mRNA 的 3' UTR, 抑制 miRNA 对靶基因的调控。③某些 lncRNA 是 miRNA 的“储库”, 作为 miRNA 前体的 lncRNA 被细胞核中 RNase III 酶 Drosha 裂解, 并被细胞质中 RNase III 酶 Dicer 切割产生 miRNA, 对 mRNA 进行调控从而发挥功能。④ lncRNA 还可与其他 RNA 转录本竞争,

作为 ceRNA 结合相同的 miRNA 以实现调控^[8]。

Li 等研究发现食管癌组织中 lncRNA ZFAS1 表达上调、miR-124 表达下调, 沉默 ZFAS1 可抑制体外食管癌细胞的增殖、迁移、侵袭和肿瘤生长, 诱导食管癌细胞凋亡, 因此 lncRNA ZFAS1 被认为是调控 miR-124 的 ceRNA, 从而提高 STAT3 的表达^[9]。Shen 等研究表明 lncRNA PVT1 的下调可以上调 miR-145 的表达, 从而抑制 FSCN1 的表达, 同时通过下调 MAT1、CD147 和 VEGFR2 的表达以抑制食管癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[10]。Wang 等研究发现, lncRNA HOTAIR 可以特异性结合 miR-204, 作为 ceRNA 调控 miR-204 和 HOXC8, 沉默 HOTAIR 或升高 miR-204 可抑制食管癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并刺激其凋亡, 为食管癌提供新的治疗靶点^[11]。Li 等研究发现 DRAIC 和 NFIB 在食管癌细胞中高表达, 而 miR-149-5p 低表达, DRAIC 可通过 miR-149-5p 的竞争性结合作为内源 RNA 调节 NFIB 的表达, 下调 DRAIC、NFIB 和过度表达 miR-149-5p, 可抑制食管癌细胞的增殖和侵袭, 改善细胞凋亡和自噬, DRAIC 有望成为食管癌诊断和治疗的关键基因^[12]。Cui 等发现 lncRNA 00460 在食管癌组织和细胞系中均明显过表达, 其可作为分子海绵吸附 miR-1224-5p, 促进食管癌细胞的转移潜能 (包括细胞迁移、侵袭) 和上皮-间充质转化, 将为食管癌的治疗提供新的思路^[13]。

2 miRNA在食管癌中的作用

miRNA 作为肿瘤抑制因子或致癌因子, 在食管癌的临床诊断、治疗及预后中发挥着重要作用。

2.1 在诊断中的作用

成熟的 miRNA 被包裹在脂质泡中以微小泡或蛋白复合物的形式存在, 可避免被 RNA 酶降解^[14], 因此循环 miRNA 可稳定存在于血清和血浆等多种体液中。对食管癌与癌旁正常组织、食管癌患者与健康人群血清 miRNA 的比较发现, miRNAs 在食管癌中存在差异表达, 可作为肿瘤抑制因子或致癌因子在食管癌的临床诊断中发挥一定作用。王燕忠等研究发现, 与健康体检者相比, 食管癌患者血清中 miRNA-21-5p 呈高表达, 且其预测靶基因 STAT3 mRNA 在癌组织中也呈高表达, 两者呈正相关, 血清中 miRNA-21-5p 的异常升高可能可以作为食管癌的非创性生物学标

志^[15]。Tanaka 等通过 qRT-PCR 检查了 ESCC 患者和无症状胆囊结石等良性疾病患者的 miR-21 表达水平, 结果显示 ESCC 患者外泌体 miR-21 表达水平显著高于对照组, 且外泌体 miR-21 表达水平与肿瘤分期、淋巴结转移等密切相关, 表明外泌体中的 miR-21 可能有助于食管癌的诊断^[16]。Hirajima 等研究发现, 食管癌早期患者(如 pTis-1 和 pStage 0-I) 血浆中 miR-18a 表达水平显著高于健康对照组, 提示 miR-18a 可用于食管癌的早期筛查^[17]。

此外, miR-1、miR-1304 等作为致癌因子在食管癌诊断中也发挥着重要作用。Yao 等比较了癌组织和正常食管组织样品中 miR-1 的相对表达水平, 结果显示原发食管癌组织样品中 miR-1 被显著下调, 且与肿瘤侵袭和临床晚期进展情况显著相关, miR-1 靶基因的 GO 富集分析表明, mRNA 簇在转录、细胞蛋白代谢、蛋白二聚化活性和分子功能的调控方面显著富集^[18]。Luo 等对食管癌患者血清和组织中 miR-1304 表达水平的分析显示, 其表达水平显著高于癌旁组织和正常血清, 且癌旁组织与血清 miR-1304 的表达水平呈正相关 ($r=0.330, P<0.001$), ROC 曲线分析显示 miR-1304 诊断食管癌的曲线下面积为 0.912, 认为 miR-1304 具有较高的诊断价值。综上, 作为无创性的生物标志物, miRNA 在食管癌的诊断中具有较好的发展潜力。

2.2 在治疗中的作用

食管癌患者最初常无明显症状, 通常到晚期才被诊断出, 因此患者预后普遍较差, 五年生存率较低。化疗或放疗是治疗晚期食管癌患者的重要方法, 但仅部分对化疗或放疗较敏感的患者才能长期获益。在此背景下, 筛选治疗效果预测标志物显得十分重要。

有研究显示, miRNA 的表达方式与癌细胞的药物反应相关, 重塑 miRNA 的表达谱可能有助于提高化疗的疗效^[19]。Li 等研究发现食管癌患者的肿瘤组织和血清样本中 miR-29c 在 STAT5A 的调控下经常下调, 且其在体内外均可直接通过与 FBXO31 的 3' UTR 相互作用而抑制 FBXO31 的表达和下游 p38 MAPK 的激活, 并调节 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 的化疗耐药性, 提示重塑 miR-29c 的表达谱可有利于提高食管癌患者的化疗敏感性^[20]。Chang 等研究显示, 食管癌中

TUSC7 与 miR-224 表达呈负相关, TUSC7 高水平表达提示更长的总生存期, 体外实验表明, 过表达 TUSC7 可抑制 miR-224 并通过 DESC1/EGFR/AKT 途径抑制细胞增殖和化疗耐药; 体内实验表明, 过表达 TUSC7 可抑制肿瘤生长和化疗耐药^[21]。Han 等研究发现, miR-338-5p 在对 5-FU 化疗耐药的 ESCC 细胞中低表达, miR-338-5p 可通过靶向 Id 1 使 ESCC 细胞对 5-FU 治疗敏感^[22]。Zhang 等研究发现 E2F1 在食管癌中可增加顺铂的化疗敏感性, 可能是其靶基因 miR-26b 上调所致, miR-26b 通过抑制细胞周期 G1/S 阻滞而发挥抑癌作用^[23]。

肿瘤细胞潜在致死性损伤修复能力是肿瘤细胞辐射耐受的重要机制之一^[24], miRNA 可通过多种信号通路来调节电离辐射引起的细胞损伤。Wang 等研究发现, lncTUG1 与 miR-144-3p 在食管癌细胞和组织中的表达呈负相关, lncTUG1 通过降低 miR-144-3p 水平和调节 MET/EGFR/AKT 通路来增强 ESCC 的放疗耐药^[25]。Liu 等研究发现 circRNA 在调节 ESCC 的放疗抵抗中起重要作用, circRNA-100367 可通过 miR-217 / Wnt3 途径减弱 ESCC 的放射抗性并抑制 ESCC 细胞的增殖和迁移^[26]。Zhang 等研究发现 miR-519 上调可通过灭活 PI3K/AKT/mTOR 信号传导途径增强食管癌的放射敏感性, 同时 miR-519 的低水平表达与食管癌患者的不良预后密切相关^[27]。Wang 等研究发现, 放、化疗后食管癌患者血浆 miR-21、miR-93 的相对表达明显低于治疗前, 且高表达 miR-21 和 miR-93 的患者三年内的死亡风险增加, 因此 miR-21 和 miR-93 可作为预测食管癌放、化疗疗效和三年总生存期的有效生物标志物^[28]。综上, 通过检测血清或血浆中 miRNA 的相对表达水平, 可简便有效地预测食管癌的化疗或放疗效果。

2.3 在预后中的作用

大量研究表明 miRNA 的表达与食管癌的预后相关。Zhang 等通过分析成对的癌组织和邻近非癌组织样本确定了 5 个在食管癌中差异表达的 miRNA, 分别为 miR-100-5p、miR-133b 下调与 miR-155-5p、miR-21-5p、miR-223-3p 上调, 其中 hsa-miR-100-5p 和 hsa-miR-133b 与较好的预后密切相关^[29]。Gao 等研究显示食管癌患者中 miR-105 低表达与较高的总生存率显著相关, 且

其表达水平和 TNM 分期是预测食管癌患者总体生存的独立因素^[30]。症状出现后未经治疗的食管癌患者一般在 1 年内死亡, 探索食管癌的恶性进展和转移的分子机制, 寻找新的治疗靶点, 对改善患者预后具有重要意义。

3 结语

miRNA 在众多疾病中差异表达, 在癌症的早期诊断、治疗评价、预后判断等方面显示出高度特异性。近年来, miRNA 作为热门无创性新型生物标志物受到高度关注, 未来研究方向可能包括: 筛选出较高灵敏度和特异度的 miRNA, 尤其是循环 miRNA, 以不断提高早期食管癌的检出率; 筛选和鉴别更多与预后相关的分子, 以便进一步了解食管癌的分子发病机制。

参考文献

- Zhao X, Lim F. Lifestyle risk factors in esophageal cancer: an integrative review[J]. Crit Care Nurs Q, 2020, 43(1): 86–98. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000295.
- Sun H, Wang L, Zhao Q, et al. Diagnostic and prognostic value of serum miRNA-1290 in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2019, 25(4): 381–387. DOI: 10.3233/CBM-190007.
- Bai H, Wu S. miR-451: a novel biomarker and potential therapeutic target for cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 11069–11082. DOI: 10.2147/OTT.S230963.
- Pan Z, Lin J, Wu D, et al. Hsa_circ_0006948 enhances cancer progression and epithelial-mesenchymal transition through the miR-490-3p/HMGA2 axis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 11937–11954. DOI: 10.18632/aging.102519.
- Shi Y, Guo Z, Fang N, et al. Hsa_circ_0006168 sponges miR-100 and regulates mTOR to promote the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109151. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109151.
- Hou Y, Liu H, Pan W. Knockdown of circ_0003340 induces cell apoptosis, inhibits invasion and proliferation through miR-564/TPX2 in esophageal cancer cells[J]. Exp Cell Res, 2020, 394(2): 112142. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112142.
- Lan X, Liu X, Sun J, et al. CircRAD23B facilitates proliferation and invasion of esophageal cancer cells by sponging miR-5095[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(2): 357–364. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.044.
- 赵志国, 张力平. miRNA 和 lncRNA 相互作用与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(18): 2991–2994. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.18.040. [Zhao ZG, Zhang LP. Advancements of interaction between miRNA and lncRNA on malignant tumor[J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(18): 2991–2994.]
- Li Z, Qin X, Bian W, et al. Exosomal lncRNA ZFAS1 regulates esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation, invasion, migration and apoptosis via microRNA-124/STAT3 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 1–13. DOI: 10.1186/s13046-019-1473-8.
- Shen SN, Li K, Liu Y, et al. Down-regulation of long noncoding RNA PVT1 inhibits esophageal carcinoma cell migration and invasion and promotes cell apoptosis via microRNA-145-mediated inhibition of FSCN1[J]. Mol Oncol, 2019, 13(12): 2554–2573. DOI: 10.1002/1878-0261.12555.
- Wang AH, Tan P, Zhuang Y, et al. Down-regulation of long non-coding RNA HOTAIR inhibits invasion and migration of oesophageal cancer cells via up-regulation of microRNA-204[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(10): 6595–6610. DOI: 10.1111/jcmm.14502.
- Li F, Zhou X, Chen M, et al. Regulatory effect of lncRNA DRAIC/miR-149-5p/NFIB molecular network on autophagy of esophageal cancer cells and its biological behavior[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 116: 104491. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104491.
- Cui Y, Zhang C, Lian H, et al. lncRNA linc00460 sponges miR-1224-5p to promote esophageal cancer metastatic potential and epithelial-mesenchymal transition[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(7): 153026. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153026.
- Yu L, Todd NW, Xing L, et al. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2870–2878. DOI: 10.1002/ijc.25289.
- 王燕忠, 丁丽敏, 陈一瑞, 等. miRNA-21-5p 对食管癌的诊断价值及其与 STAT3 的相关性研究[J]. 检验医学, 2020, 35(6): 531–534. DOI: 10.3969/j.issn.1673-

- 8640.2020.06.004. [Wang YZ, Ding LM, Chen YR, et al. Diagnostic role of miRNA-21-5p for esophageal carcinoma and correlation of STAT3[J]. *Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 531-534.]
- 16 Tanaka Y, Kamohara H, Kinoshita K, et al. Clinical impact of serum exosomal microRNA-21 as a clinical biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(6): 1159-1167. DOI: [10.1002/cncr.27895](https://doi.org/10.1002/cncr.27895).
- 17 Hirajima S, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Clinical impact of circulating miR-18a in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(9): 1822-1829. DOI: [10.1038/bjc.2013.148](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.148).
- 18 Yao L, Zhang Y, Zhu Q, et al. Downregulation of microRNA-1 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with an advanced clinical stage and its overexpression inhibits cell migration and invasion[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(4): 1033-1041. DOI: [10.3892/ijmm.2015.2094](https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2094).
- 19 Lindner K, Borchardt C, Schopp M, et al. Proton pump inhibitors (PPIs) impact on tumour cell survival, metastatic potential and chemotherapy resistance, and affect expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 73. DOI: [10.1186/s13046-014-0073-x](https://doi.org/10.1186/s13046-014-0073-x).
- 20 Li B, Hong P, Zheng C, et al. Identification of miR-29c and its target FBXO31 as a key regulatory mechanism in esophageal cancer chemoresistance: functional validation and clinical significance[J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1599-1613. DOI: [10.7150/thno.30372](https://doi.org/10.7150/thno.30372).
- 21 Chang ZW, Jia YX, Zhang WJ, et al. LncRNA-TUSC7/miR-224 affected chemotherapy resistance of esophageal squamous cell carcinoma by competitively regulating DESC1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 12-56. DOI: [10.1186/s13046-018-0724-4](https://doi.org/10.1186/s13046-018-0724-4).
- 22 Han L, Cui D, Li B, et al. MicroRNA-338-5p reverses chemoresistance and inhibits invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells by targeting Id-1[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(12): 3677-3688. DOI: [10.1111/cas.14220](https://doi.org/10.1111/cas.14220).
- 23 Zhang K, Zhang B, Bai Y, et al. E2F1 promotes cancer cell sensitivity to cisplatin by regulating the cellular DNA damage response through miR-26b in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(2): 301-310. DOI: [10.7150/jca.33983](https://doi.org/10.7150/jca.33983).
- 24 Schoof CR, Botelho EL, Izzotti A, et al. MicroRNAs in cancer treatment and prognosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(4): 414-433.
- 25 Wang P, Yang Z, Ye T, et al. lncTUG1/miR-144-3p affect the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by competitively regulating c-MET[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 7-12. DOI: [10.1186/s13046-019-1519-y](https://doi.org/10.1186/s13046-019-1519-y).
- 26 Liu J, Xue N, Guo Y, et al. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(24): 12412-12427. DOI: [10.18632/aging.102580](https://doi.org/10.18632/aging.102580).
- 27 Zhang Y, Chen W, Wang H, et al. Upregulation of miR-519 enhances radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma through targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(6): 1209-1218. DOI: [10.1007/s00280-019-03922-2](https://doi.org/10.1007/s00280-019-03922-2).
- 28 Wang W, Guo C, Cui G, et al. Correlation of plasma miR-21 and miR-93 with radiotherapy and chemotherapy efficacy and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(37): 5604-5618. DOI: [10.3748/wjg.v25.i37.5604](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5604).
- 29 Zhang HC, Tang KF. Clinical value of integrated-signature miRNAs in esophageal cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(8): 1893-1903. DOI: [10.1002/cam4.1129](https://doi.org/10.1002/cam4.1129).
- 30 Gao R, Wang Z, Liu Q, et al. MicroRNA-105 plays an independent prognostic role in esophageal cancer and acts as an oncogene[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(2): 173-180. DOI: [10.3233/CBM-180](https://doi.org/10.3233/CBM-180).

收稿日期: 2021 年 02 月 18 日 修回日期: 2021 年 03 月 25 日

本文编辑: 李 阳 曹 越