

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.010

· 综述 ·

microRNA 在结直肠癌耐药及治疗中作用的研究进展

Research progress on the function of microRNA in drug resistance and treatment of colorectal cancer

刘久莲¹综述;刘童²,高善语³审阅(1. 山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250014; 2. 山东大学齐鲁医院 检验科,山东 济南 250012;3. 山东中医药大学附属医院 肛肠科,山东 济南 250014)

[摘要] 非编码小RNA(miRNA)是一种内源性非编码RNA,其通过靶向调控mRNA的表达在多种恶性肿瘤化疗耐受过程中发挥重要作用。在中国,结直肠癌(CRC)是预后极差的恶性肿瘤之一,越来越多的研究结果显示,特定miRNA的异常表达与CRC化疗耐药密切相关。部分miRNA可以通过影响DNA损伤修复和细胞周期检查点,减少肿瘤细胞的死亡,增强CRC化疗耐药性。miRNA的异常表达还会影响干细胞活性,抑制细胞凋亡,以及减少药物对肿瘤细胞的杀伤作用,从而引起CRC化疗耐药。此外,上皮间质转化、细胞代谢和自噬等机制也参与其中。基于此,以miRNA为靶点治疗CRC耐药的策略频频被提出。目前,从miRNA角度逆转CRC耐药的策略主要分为上调抑癌miRNA或功能性抑制促癌miRNA。根据临床需要,还可对miRNA进行化学修饰或利用病毒、偶联体和纳米颗粒等载体开发靶向递送系统以达到精准治疗的目的,改善患者预后,但具体的治疗策略仍需进一步探索。

[关键词] 非编码小RNA;结直肠癌;耐药;治疗;进展

[中图分类号] R735.3;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)05-0438-07

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是下消化道常见的恶性肿瘤之一。手术联合化疗是现阶段中晚期CRC治疗的首选方案,而大多数患者在治疗后期对传统化疗药物的敏感性降低,导致预后不良。CRC耐药性的产生是遗传异质性、表观遗传异质性和肿瘤微环境异质性共同作用的结果,而在表观遗传机制中,miRNA调控癌症耐药发挥着重要作用^[1-2]。成熟非编码小RNA(microRNA, miRNA)与Ago蛋白等其他组分共同形成RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)后,特异性结合靶mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR),抑制mRNA翻译或诱导其降解^[3-5]。miRNA可以通过调控靶向mRNA的表达参与CRC的增殖、侵袭、转移、血管形成及免疫逃避等^[6],且miRNA失调会导致CRC耐药的产生,但其具体机制尚未完全阐明。本文就表观遗传异质性中miRNA失调与CRC耐药的研究进展进行综述,以期对提升CRC疗效的研究提供新的思路。

1 miRNA影响CRC患者耐药的机制

对于CRC患者而言,耐药性的出现是降低其长期生存率主要的原因之一。然而,肿瘤耐药性的产生是一个多基因、多信号通路共同参与的复杂过程,但其具体机制尚不明确。细胞损伤修复能力的增强、药物引起的细胞凋亡/死亡的抑制以及细胞内药物累积量的减少等都会引起肿瘤耐药。miRNA作为一个单链小分子RNA,不仅能以“小体积”广泛影响多个基因及信号通路,还被证明能够通过靶向mRNA调节上述耐药途径。

1.1 增强DNA损伤修复

DNA携带合成RNA和蛋白质所必需的遗传信息,对各种内源性或外源性的化学修饰非常敏感,因此在复制过程中发生损伤或错配也是不可避免的。为了准确传递遗传信息,细胞中复杂的DNA修复系统、损伤耐受系统、细胞周期检查点和细胞死亡途径^[7]等共同作用以保证基因组的稳定性。对于肿瘤来说,DNA损伤反应的失调与其发生和进展有关,也可能导致其对基因毒性治疗的超敏或耐药^[8]。一部分miRNA会直接或间接地参与到DNA损伤修复的表观遗传控制中。miR-29就是第一个被发现在DNA损伤时以p53依赖的方式上调的miRNA,它可以抑制DNMT3A、DNMT3B和DNMT1(一类表观遗传酶)的表达^[9]。WU等^[10]在研究松萝酸抑制肿瘤细胞的作用机制时发现,松萝酸可以通过miR-18a上调共济失调毛细血管扩张突变基因(ATM)表达,激活DNA损伤信号通路,并以浓度依赖的方式抑制结肠癌细胞的增殖和迁移,提高肿瘤化疗药物尤其是DNA损伤药物的疗效,降低其耐药性的产生。还有研究^[11]发现,miR-1587直接与DNA连接酶4(DNA ligase4, LIG4)-3'-UTR结合并抑制LIG4的表达,从而导致CRC细胞中DNA双链断裂和G1期进展延迟,促进放疗后的肿瘤细胞死亡,这也突出了miRNA在克服癌细胞耐药性方面的潜力。miR-125b-2-3p过表达可以抑制WEE1的促生长作用,从而减少G2-M期阻滞,

[基金项目] 山东省自然科学基金(No. ZR2021MH399)

[作者简介] 刘久莲(1998—),女,硕士生,主要从事肛肠相关疾病的临床研究,E-mail: durian9009@163.com

[通信作者] 高善语,E-mail: gsy8002@163.com

使细胞提前进入有丝分裂,随后发生有丝分裂突变或细胞凋亡而死亡。使用 miR-125b-2-3p 模拟物可以增强 CRC 细胞对奥沙利铂的敏感性^[12]。当然,并不是所有 miRNA 对 CRC 的作用都是有利的。ZHAO 等^[13]研究发现,miR-92b-3p 在 CRC 耐药细胞株中高表达,进一步研究表明,miR-92b-3p 通过靶向 CDKN1C 沉默以减少 CRC 细胞周期阻滞,抑制其对化疗药物的敏感性。

1.2 增强肿瘤干细胞(CSC)活性

CSC 是肿瘤中一小群具有无限增殖潜能、能重建肿瘤发生的细胞。它被认为是肿瘤发生的根源,也是癌细胞对常规放疗所产生抵抗力的根源,使得肿瘤患者在治疗终止数年后仍有可能癌症复发^[14]。CSC 细胞周期进展缓慢,其抗凋亡机制之活跃、DNA 修复系统之强大和干细胞特征的长期存在,再加上肿瘤微环境的影响^[15],使得 CSC 对化疗药物不敏感,并可以在某个刺激因子作用下重新进入细胞周期而大量增殖,造成肿瘤的复发和转移。对于干细胞而言,miRNA 既可以促进其自我更新,也可以促使其分化,从而决定干细胞的命运^[16]。已有研究表明^[17],与干细胞活性相关的 miRNA 可以作为 CRC 预后的潜在靶点,甚至某些干细胞特异性 miRNA,如 miR-372/373 已被证实是 CRC 干细胞的强内源性诱导因子。TODEN 等^[18]认为,miR-1246 在一定程度上可以调控 CD44v6⁺ CSC 诱导 CRC 细胞产生化疗耐药并增强其致瘤性。此外,miR-302a 上调可以降低西妥昔单抗(cetuximab, CTX)对 CRC 细胞系的半抑制浓度,而 miR-302a 下调则增加了 CTX 的半抑制浓度。随后研究者进行了肿瘤细胞成球实验证明 miR-302a 可以靶向 CD44 抑制 CSC 样表型使 CRC 细胞对 CTX 增敏,协同其降低 NFIB/ITGA6 轴活性以抑制 CRC 细胞迁移和侵袭的作用^[19]。另有研究^[20]表明,外泌体 miR-19b 可以抑制 FBXW7,介导 Wnt/ β -catenin 通路从而维持 CRC 细胞的干细胞活性和放疗抗性,miR-19b 抑制剂则可逆转 CRC 外泌体的抗凋亡作用。

1.3 促进 CRC 细胞发生 EMT

EMT 是一种可逆的细胞程序,上皮细胞在这个程序中失去顶端-基底极性和细胞间粘附性,转换为具有浸润性和侵袭性的间质细胞^[21]。对于肿瘤而言,EMT 会增加癌细胞发生和转移的可能性,并对各种治疗方案产生更强的耐药性^[22],而 miRNA 是肿瘤细胞发生 EMT 的重要调控因子。因此,利用 miRNA 抑制肿瘤细胞的 EMT 已成为人们研究逆转 CRC 耐药的热点。miR-195-5p 作为一种抑癌因子,与其直接靶点 NDTCH2 结合,抑制 CRC 的 EMT 以及由 GATA3 调节的 IL-4 分泌,最终导致 M2 样肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)极化减

少^[23]。一项对 119 例 CRC 及癌旁组织研究结果^[24]显示,癌组织中 miR-656-3p 的表达显著低于癌旁组织,而 miR-656-3p 基因敲除促进了 CRC 细胞对 5-FU 的耐药性。进一步机制研究表明,miR-656-3p 可以直接与 SGPP1 的 3'-UTR 结合,增加 E-cadherin 表达,降低 N-cadherin 和 Snail 的表达,从而抑制 EMT 过程。XIAO 等^[25]在研究细胞外囊泡来源的 miR-1915-3p 对 CRC 奥沙利铂耐药细胞的影响时发现,miR-1915-3p 可以通过细胞外囊泡由癌旁组织细胞系转移到耐药癌细胞中,并与 PFKFB3 和 USP2 结合,抑制 EMT 进展,从而提高奥沙利铂对 CRC 细胞的疗效。

1.4 诱导细胞代谢紊乱

众所周知,不受控制地无限增殖是肿瘤的基本特征。为了满足细胞增殖所必需的能量,癌细胞的代谢方式也必然发生改变,如发生有氧糖酵解及增加合成代谢途径^[26]。值得一提的是,肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下依然以糖酵解为主要方式为细胞供能,生成的丙酮酸不进入线粒体,而是在乳酸脱氢酶的作用下产生乳酸,然后分泌到细胞外环境中。这是因为相对于 ATP,增殖细胞对一些分子前体以及还原型辅酶 II 的需求更高,糖酵解一方面是这些前体和还原物质的有力提供者,另一方面可以减少胞质中还原型辅酶 I 和 ATP 的积累,避免其生成过多而导致反馈抑制效应,从而保证胞质中持续的葡萄糖代谢^[27]。细胞周期进程和细胞增殖是由营养物质浓度决定的,葡萄糖摄取的增加和有氧糖酵解的增强也已被证明有助于内在或获得性化疗耐药^[28]。越来越多的研究人员着手利用 miRNA 调控细胞代谢以介导肿瘤细胞耐药性的研究。表皮生长因子受体(EGFR)促进 CRC 细胞对 5-FU 耐药,在机制上,GAO 等^[29]研究发现,EGFR 在 CRC 细胞中正向调控 lncRNA-FGD5-AS1,从而下调 miR-330-3p 对己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)的抑制作用,提高肿瘤的糖酵解能力。用厄洛替尼(一种 EGFR 抑制剂)处理细胞可见 miR-330-3p 的表达显著上调,而过表达 FGD5-AS1 则可以阻断上述效果,恢复 HK2 的表达、葡萄糖的摄取和乳酸产物的生成。此外,miR-488 可以抑制 PFKFB3 的表达以延缓 CRC 细胞内糖酵解的速率,用于提高 CRC 患者的化疗疗效^[30]。WANG 等^[31]研究证实,CRC 耐药细胞的外泌体可以将 circular RNA hsa_circ_0005963(又称 ciRS-122)传递给敏感癌细胞,通过抑制 miR-122 的表达上调 PKM2 以增强细胞的糖酵解能力和耐药性,抑制 ciRS-122 则抑制糖酵解,可逆转 CRC 对奥沙利铂的耐药性。

1.5 调控 CRC 细胞自噬

自噬即胞质蛋白或细胞器被囊泡包被,并与溶

酶体结合形成自噬溶酶体后自我降解的过程,用于实现某些细胞器的更新或细胞本身的代谢需要。它被广泛定义为一种抗应激过程,其功能取决于应激性质、应激时间、细胞的基因组成和细胞微环境性质等。自噬既可以是阻止正常细胞向癌细胞转化的强有力屏障,又可以是帮助已转化的癌细胞适应不同环境的细胞应激反应^[32]。在肿瘤治疗过程中,自噬作为一种保护机制促进耐药,这时可以通过调控 miRNA 抑制自噬使耐药癌细胞重新获得药物敏感性,从而增强化疗药物的疗效。WANG 等^[33]研究表明,miR-135b-5p 过表达会促进 CRC 细胞恶性增殖以促进奥沙利铂耐药,机制研究证实,miR-135b-5p 过表达会抑制 MUL1 蛋白水平的表达,从而使 ULK1 诱导保护性自噬的作用不再受限,肿瘤细胞的耐药性明显增强。进一步探究得知,奥沙利铂会激活肿瘤细胞中 HSF1 进而增强 miR-135b-5p 的表达及奥沙利铂耐药性。miR-22 也被证明通过抑制 BTG1 的表达以诱导细胞凋亡并抑制保护性自噬,从而增加 CRC 细胞对 5-FU 的敏感性^[34]。同时,自噬也可能诱导凋亡缺陷的肿瘤细胞死亡以克服耐药。CircHIPK3 靶向抑制 miR-637 表达,进而逆转 miR-637/STAT3/Bcl-2/beclin1 轴诱导的促进自噬相关细胞死亡的作用,使肿瘤细胞的奥沙利铂耐药性增强。下调 circHIPK3 或过表达 miR-637 都能促进细胞自噬实现减弱奥沙利铂耐药性的目的^[35]。

1.6 抑制 CRC 细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主有序的死亡程序。在机制上,细胞凋亡主要有两种途径,一是由细胞内应激信号(包括毒性物质、DNA 损伤等)引起的细胞内稳态失衡所激活的内源性或线粒体途径;另一种是由细胞表面死亡受体的激活而启动的外源性或死亡受体途径^[36]。抑制细胞凋亡是肿瘤细胞发生耐药的一个重要机制,研究人员已研制出许多靶向凋亡相关蛋白的药物,包括小分子抑制剂、表观遗传药物和天然或化学合成化合物。这些药物或作为单一疗法或与其他靶向或常规抗肿瘤治疗的药物联合使用,以期提高抗肿瘤治疗的效果^[37]。而 miRNA 相对稳定、体积小^[38],且多数直接或间接地参与了对肿瘤耐药的调控。ZHANG 等^[39]研究证明,miR-323a-3p 可以通过靶向 ErbB3/EGFR 抑制其下游通路 PI3K/Akt/GSK3 β -Erk1/2 的磷酸化,促进 CRC 细胞凋亡,阻断吉非替尼耐药。此外,miR-454-3p 抑制凋亡并诱导奥沙利铂耐药的能力也已被证实,QIAN 等^[40]研究发现,奥沙利铂可以引起肿瘤细胞的凋亡,而 miR-454-3p 能够通过阻断 Bax/Bcl-2 的表达及 caspase-3 的裂解,从而抑制肿瘤细胞凋亡,促使 CRC 耐药的发

生。MOU 等^[41]以流式细胞术检测和 CCK-8 实验证明 miR-1254 也可以通过抑制 MEGF6 的表达,使肿瘤细胞凋亡减少,CRC 细胞对奥沙利铂的耐药性增强。

1.7 促进药物外排

通过调节药物转运蛋白以增加药物外排是近年来探讨较多的癌症耐药机制研究^[42],比如 ATP-结合盒(ATP-binding cassette,ABC)转运蛋白家族。目前至少有 11 种 ABC 转运蛋白被鉴定为与多药耐药发展相关,包括 P-糖蛋白(P-GP/ABCB1)、多药耐药相关蛋白(MRP/ABCC)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)等^[43],且其中大部分蛋白受 miRNA 调控。越来越多的实验致力于研究靶向 miRNA 抑制药物外排进而克服肿瘤耐药。HU 等^[44]报道,耐 5-FU CRC 细胞中,miR-21 表达水平升高,降低 PDCD4 的表达,从而增强 c-Jun 和 JNK 的磷酸化水平以及 ABCG2 的表达,促进药物外排。研究^[45]发现,Circ-007031 的表达增强在耐 5-FU CRC 组织和细胞中显著抑制 miR-133b,使得 ABCC5 表达不再受限,导致 CRC 恶性进展。同时,CRC 细胞中 miR-133b 可以靶向抑制 ABCC1 表达促进药物杀伤肿瘤细胞,而 miR-506 可以通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 MDR1/P-GP 表达进而增强细胞对奥沙利铂的敏感性^[46-47]。

2 靶向 miRNA 治疗 CRC 耐药的研究

如前所述,肿瘤相关 miRNA 的异常表达能够影响 CRC 耐药的进展,这证明 miRNA 靶向疗法在耐药性 CRC 治疗中具有较好的临床应用前景。基于特定 miRNA 在 CRC 中的功能,研究人员通过合成 miRNA 模拟物或抑制剂以达到逆转耐药的目的,且已有部分 miRNA 药物进入了临床研究阶段。此外,辅助外源性 miRNA 精准作用于靶细胞的递送技术也得到了越来越多的关注,为 miRNA 疗法进入临床奠定了良好的基础。

2.1 基础研究热点

miRNA 在 CRC 化疗耐药的发生发展中起着至关重要的作用,并已成为靶向治疗耐药性 CRC 领域的研究热点。目前基于 miRNA 的治疗方法主要有两种:一种是上调抑癌 miRNA (tumor suppressive miRNA, TS-miR) 的表达来抑制其靶向致癌基因的作用,称为替代、恢复或过表达 miRNA 疗法^[48-50]。例如,POEL 等^[51]发现,转染 miR-195-5p 和 miR-497-5p 模拟物可以提高 MSI/P53 野生型 HCT116 和 RKOCRC 细胞对奥沙利铂的敏感性以增强其疗效。另一种策略是功能性抑制促癌 miRNA (oncomiR),从而使其靶向的抑癌基因恢复表达,称为减少、抑制或下调 miRNA 疗法。具体方法包括抗 miRNA 寡核苷酸(anti-miRNA oligonucleotide, AMO, 又称 antagomir)、锁核酸(locked-nucleic-acid antisense oligonucleotide, LNA)、miRNA 海绵、miRNA 掩膜和

miRNA 小分子抑制剂等。LIANG 等^[52]通过工程化外泌体将 5-FU 和 miR-21 寡核苷酸抑制剂传递到 5-FU 耐药 CRC 细胞中, 成功诱导细胞周期停滞, 并减少细胞增殖, 显著增强了 5-FU 对耐药细胞的细胞毒性。

2.2 递送技术

对外源性 miRNA 而言, 其亲水性、负电荷、高分子量以及人体内核酸酶的存在都限制了其扩散至肿瘤细胞的能力, 同时可能会对正常细胞产生毒性^[53]。因此, 如何将外源性 miRNA 有效递送至靶细胞是 miRNA 疗法向临床过渡的主要挑战。目前关于 miRNA 递送系统的研究热点当属纳米级载体, 包括脂质体、聚合物、功能化金属纳米复合物、细胞外囊泡或无活性微细胞等^[54]。这些载体结合或包裹核酸以掩盖其负电荷并防止其降解, 具有较高的安全性、较低的生产成本和易于制备的特性^[55]。LI 等^[56]将伊立替康和 miR-34a 共同包被到一种新型聚合物混合胶束中, 然后递送至 CRC 细胞, 有效提高了伊立替康对晚期或转移性 CRC 的治疗效果。化学修饰也可以使 miRNA 对目标分子有更高的趋向性。此外, 病毒转导或添加分子偶联体也常常用于克服 miRNA 的传递障碍^[57]。但相对于非病毒传递系统, 病毒载体的安全性问题限制了它的临床应用。

2.3 主要临床试验

在过去的几十年里, 研究人员为了将基于 miRNA 的治疗方法转变为临床应用做出了大量努力。目前只有少数治疗肿瘤的 miRNA 药物进入了临床试验阶段: (1) MRX34 (Mirna Therapeutics 公司), 一种由脂质体包裹的 miR-34a 模拟物, 在 2013 年首次进入晚期实体肿

瘤的多中心 I 期临床试验(NCT01829971)^[58]; (2) 石棉疾病研究所与 EnGeneIC 公司联合开发了用于晚期恶性胸腺间皮瘤和非小细胞肺癌的 MesomiR 1, 即以无活性细菌微细胞包裹的 miR-16 模拟物, I 期临床试验(NCT02369198)显示, MesomiR 1 的受试者耐受性良好且抗肿瘤疗效显著^[59]; (3) Cobomarsen (miRagen Therapeutics 公司) 是 miR-155 的 LNA 修饰的寡核苷酸抑制剂, 其治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的疗效及安全性研究已经进入 II 期临床试验(NCT03713320); (4) 脂质体包裹的 miR-193a-3p 模拟物 INT-1B3 (InteRNA 公司) 治疗晚期实体肿瘤的 I 期临床试验(NCT04675996)也已开始。由于具体 miRNA 靶标的难确定性及时候选载体的不稳定性, 小部分 miRNA 药物取得了阶段性成功, 而以 miRNA 药物治疗 CRC 或逆转其耐药的研究仍停留在临床前阶段。

3 结语

综上所述, 化疗耐药是导致 CRC 患者预后差的重要因素, 而 miRNA 作为表观遗传调控中的重要分子在肿瘤进展中发挥着关键作用。因此, 明确 miRNA 的功能及分子机制对于制订逆转 CRC 耐药性的新方案至关重要。miRNA 调控的 DNA 损伤修复、干细胞活性转变、上皮间质转化、细胞代谢、自噬、细胞凋亡和药物外排等机制均被证实与 CRC 化疗耐药密切相关(图 1)。相信随着多重组学研究、药物合成及递送技术的快速发展, CRC 个体化治疗将进一步推进, 将为改善 CRC 患者预后及生活质量提供更多选择。

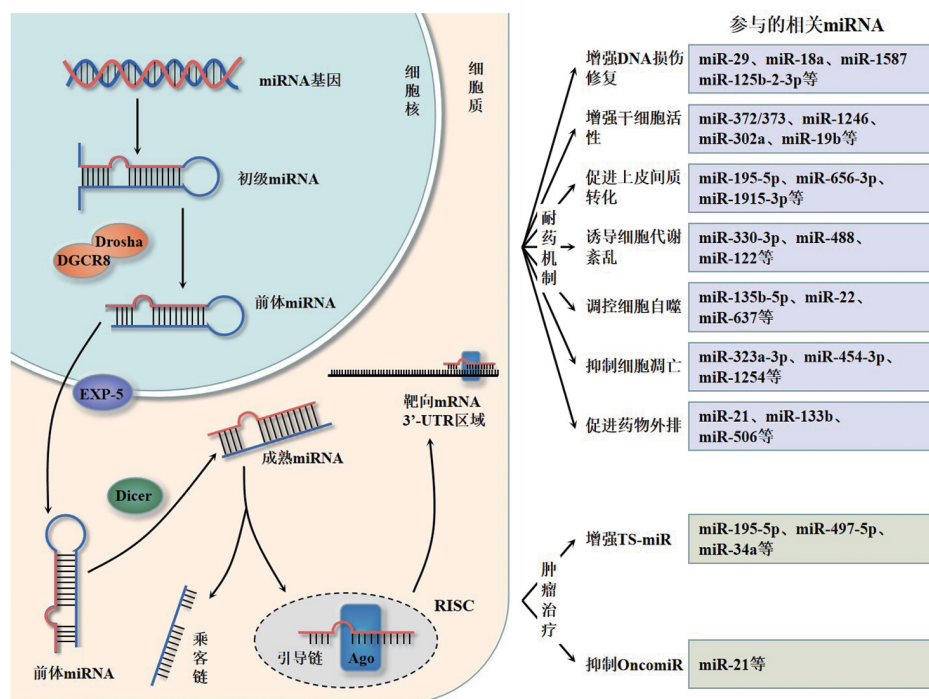


图 1 miRNA 生成及影响 CRC 耐药的机制

[参 考 文 献]

- [1] MARUSYK A, JANISZEWSKA M, POLYAK K. Intratumor heterogeneity: the Rosetta stone of therapy resistance[J/OL]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 471-484[2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181408/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.007.
- [2] WANG H. MicroRNAs and apoptosis in colorectal cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): E5353[2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432330/>. DOI: 10.3390/ijms21155353.
- [3] BUDAKOTI M, PANWAR A S, MOLPA D, *et al.* Micro-RNA: the darkhorse of cancer[J/OL]. *Cell Signal*, 2021, 83: 109995 [2023-01-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0898656821000838?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.109995.
- [4] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, *et al.* Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): E1723[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084905/>. DOI: 10.3390/ijms21051723.
- [5] KILIKEVICIUS A, MEISTER G, COREY D R. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(2): 617-634. DOI: 10.1093/nar/gkab1256.
- [6] ZHANG N, HU X Y, DU Y N, *et al.* The role of miRNAs in colorectal cancer progression and chemoradiotherapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111099[2023-01-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220312920?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111099.
- [7] CHATTERJEE N, WALKER G C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2017, 58(5): 235-263. DOI: 10.1002/em.22087.
- [8] KLINAKIS A, KARAGIANNIS D, RAMPIAS T. Targeting DNA repair in cancer: current state and novel approaches[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(4): 677-703. DOI: 10.1007/s00018-019-03299-8.
- [9] KARAKAIDOS P, KARAGIANNIS D, RAMPIAS T. Resolving DNA damage: epigenetic regulation of DNA repair[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2496[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7321228/>. DOI: 10.3390/molecules25112496.
- [10] WU W B, GOU H, DONG J Y, *et al.* Usnic acid inhibits proliferation and migration through ATM mediated DNA damage response in RKO colorectal cancer cell[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(8): 1129-1138. DOI: 10.2174/1389201021666201002155955.
- [11] LIU R X, SHEN L P, LIN C X, *et al.* MiR-1587 regulates DNA damage repair and the radiosensitivity of CRC cells *via* targeting LIG4[J/OL]. *Dose Response*, 2020, 18(2): 1559325820936906[2023-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315685/>. DOI: 10.1177/1559325820936906.
- [12] ZENG Z L, LU J H, WANG Y, *et al.* The lncRNA XIST/miR-125b-2-3p axis modulates cell proliferation and chemotherapeutic sensitivity *via* targeting Wee1 in colorectal cancer[J/OL]. *Cancer Med*, 2021, 10(7): 2423-2441[2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982616/>. DOI: 10.1002/cam4.3777.
- [13] ZHAO F Q, YANG Z M, GU X F, *et al.* MiR-92b-3p regulates cell cycle and apoptosis by targeting CDKN1C, thereby affecting the sensitivity of colorectal cancer cells to chemotherapeutic drugs[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3323[2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268555/>. DOI: 10.3390/cancers13133323.
- [14] DAS P K, ISLAM F, LAM A K. The roles of cancer stem cells and therapy resistance in colorectal carcinoma[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(6): 1392[2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348976/>. DOI: 10.3390/cells9061392.
- [15] NAJAFI M, MORTEZAEI K, MAJIDPOOR J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers[J/OL]. *Life Sci*, 2019, 234: 116781[2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430455/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116781.
- [16] CHEN B H, ZHANG D Z, KUAI J, *et al.* Upregulation of miR-199a/b contributes to cisplatin resistance *via* Wnt/ β -catenin-ABCG2 signaling pathway in ALDH1⁺ colorectal cancer stem cells[J/OL]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317715155[2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639895/>. DOI: 10.1177/1010428317715155.
- [17] WANG L Q, YU P, LI B, *et al.* MiR-372 and miR-373 enhance the stemness of colorectal cancer cells by repressing differentiation signaling pathways[J/OL]. *Mol Oncol*, 2018, 12(11): 1949-1964 [2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210048/>. DOI: 10.1002/1878-0261.12376.
- [18] TODEN S, KUNITOSHI S, CARDENAS J, *et al.* Cancer stem cell-associated miRNAs serve as prognostic biomarkers in colorectal cancer[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(6): e125294[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483002/>. DOI: 10.1172/jci.insight.125294.
- [19] SUN L N, FANG Y, WANG X, *et al.* MiR-302a inhibits metastasis and cetuximab resistance in colorectal cancer by targeting NFIB and CD44[J/OL]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8409-8425[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857048/>. DOI: 10.7150/thno.36605.
- [20] SUN T, YIN Y F, JIN H G, *et al.* Exosomal microRNA-19b targets FBXW7 to promote colorectal cancer stem cell stemness and induce resistance to radiotherapy[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(2): 108-119. DOI: 10.1002/kjm2.12449.
- [21] DU B, SHIM J S. Targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer[J/OL]. *Molecules*, 2016, 21(7): 965[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273543/>. DOI: 10.3390/molecules21070965.
- [22] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84. DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4.
- [23] LIN X B, WANG S Y, SUN M, *et al.* MiR-195-5p/NOTCH2-mediated EMT modulates IL-4 secretion in colorectal cancer to affect M2-like TAM polarization[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 20[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390326/>. DOI: 10.1186/s13045-019-0708-7.
- [24] ZHANG B M, GAO S T, BAO Z T, *et al.* MicroRNA-656-3p inhibits colorectal cancer cell migration, invasion, and chemoresistance by targeting sphingosine-1-phosphate phosphatase 1[J/OL]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3810-3826[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8973708/>. DOI: 10.1080/21655979.2022.2031420.
- [25] XIAO Z H, LIU Y, LI Q, *et al.* EVs delivery of miR-1915-3p

- improves the chemotherapeutic efficacy of oxaliplatin in colorectal cancer[J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(6): 1021-1031[2023-01-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599680/>. DOI: 10.1007/s00280-021-04348-5.
- [26] PARK J H, PYUN W Y, PARK H W. Cancer metabolism: phenotype, signaling and therapeutic targets [J/OL]. *Cells*, 2020, 9(10): 2308[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602974/>. DOI:10.3390/cells9102308.
- [27] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
- [28] LI J Q, EU J Q, KONG L R, *et al.* Targeting metabolism in cancer cells and the tumour microenvironment for cancer therapy[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4831[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588013/>. DOI: 10.3390/molecules25204831.
- [29] GAO S J, REN S N, LIU Y T, *et al.* Targeting EGFR sensitizes 5-Fu-resistant colon cancer cells through modification of the lncRNA-FGD5-AS1-miR-330-3p-Hexokinase 2 axis[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 23: 14-25[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8455313/>. DOI:10.1016/j.omto.2021.06.012.
- [30] DENG X J, LI D P, KE X Q, *et al.* MiR-488 alleviates chemoresistance and glycolysis of colorectal cancer by targeting PFKFB₃[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1): e23578[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843269/>. DOI: 10.1002/jcla.23578.
- [31] WANG X Y, ZHANG H Y, YANG H O, *et al.* Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer[J/OL]. *Mol Oncol*, 2020, 14(3): 539-555[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053238/>. DOI: 10.1002/1878-0261.12629.
- [32] ISHAQ M, OJHA R, SHARMA A P, *et al.* Autophagy in cancer: recent advances and future directions[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 171-181. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.010.
- [33] WANG H Y, WANG X, ZHANG H Y, *et al.* The HSF₁/miR-135b-5p axis induces protective autophagy to promote oxaliplatin resistance through the MUL1/ULK1 pathway in colorectal cancer[J/OL]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4695-4708[2023-01-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140641/>. DOI: 10.1038/s41388-021-01898-z.
- [34] ZHANG H H, TANG J L, LI C, *et al.* MiR-22 regulates 5-FU sensitivity by inhibiting autophagy and promoting apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 781-790. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.029.
- [35] ZHANG Y L, LI C, LIU X F, *et al.* circHIPK3 promotes oxaliplatin-resistance in colorectal cancer through autophagy by sponging miR-637[J/OL]. *EBioMedicine*, 2019, 48: 277-288[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6838436/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.051.
- [36] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
- [37] NEOPHYTOU C M, TROUGAKOS I P, ERIN N, *et al.* Apoptosis deregulation and the development of cancer multi-drug resistance [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4363[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430856/>. DOI: 10.3390/cancers13174363.
- [38] IQBAL M A, ARORA S, PRAKASAM G, *et al.* MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 70: 3-20. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.003.
- [39] ZHANG Y Z, LIANG S S, XIAO B W, *et al.* MiR-323a regulates ErbB3/EGFR and blocks gefitinib resistance acquisition in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 256[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8940899/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04709-9.
- [40] QIAN X L, ZHOU F, XU S, *et al.* MiR-454-3p promotes oxaliplatin resistance by targeting PTEN in colorectal cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 638537[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129568/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.638537.
- [41] MOU Y Y, HE N B, SU M Y, *et al.* MiR-1254 and MEGF₆ regulates oxaliplatin resistance in human colorectal cancer cells[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1): 183-196[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847511/>.
- [42] ASSARAF Y G, BROZOVIC A, GONÇALVES A C, *et al.* The multifactorial nature of clinical multidrug resistance in cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 46: 100645. DOI: 10.1016/j.drug.2019.100645.
- [43] LIU X D. Overview: role of drug transporters in drug disposition and its clinical significance[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019: 1141:1-12. DOI: 10.1007/978-981-13-7647-4_1.
- [44] HU L L, LIANG Y T, WU K L, *et al.* Repressing PDCD4 activates JNK/ABCG2 pathway to induce chemoresistance to fluorouracil in colorectal cancer cells[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2): 114[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867943/>. DOI: 10.21037/atm-20-4292.
- [45] HE X W, MA J, ZHANG M M, *et al.* Circ_0007031 enhances tumor progression and promotes 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer through regulating miR-133b/ABCC5 axis[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 29(4): 531-542. DOI: 10.3233/CBM-200023.
- [46] CHEN M, LI D J, GONG N, *et al.* MiR-133b down-regulates ABCC1 and enhances the sensitivity of CRC to anti-tumor drugs[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52983-52994[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581087/>. DOI: 10.18632/oncotarget.17677.
- [47] ZHOU H, LIN C W, ZHANG Y, *et al.* MiR-506 enhances the sensitivity of human colorectal cancer cells to oxaliplatin by suppressing MDR1/P-gp expression[J/OL]. *Cell Prolif*, 2017, 50(3): e12341[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529089/>. DOI: 10.1111/cpr.12341.
- [48] MOLLAEI H, SAFARALIZADEH R, ROSTAMI Z. MicroRNA replacement therapy in cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12369-12384. DOI: 10.1002/jcp.28058.
- [49] INOUE J, INAZAWA J. Cancer-associated miRNAs and their therapeutic potential[J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(9): 937-945. DOI: 10.1038/s10038-021-00938-6.
- [50] SHIRAFKAN N, MANSOORI B, MOHAMMADI A, *et al.* MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: new outlooks[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2018, 97: 1319-1330. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.046.
- [51] POEL D, BOYD L N C, BEEKHOF R, *et al.* Proteomic analysis of miR-195 and miR-497 replacement reveals potential candidates that increase sensitivity to oxaliplatin in MSI/P53wt colorectal cancer cells[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(9): 1111[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pmc/articles/PMC6770888/. DOI: 10.3390/cells8091111.
- [52] LIANG G F, ZHU Y L, ALI D J, *et al.* Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 10[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950820/>. DOI:10.1186/s12951-019-0563-2.
- [53] ZHANG Z J, HUANG Q C, YU L, *et al.* The role of miRNA in tumor immune escape and miRNA-based therapeutic strategies [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 807895[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8803638/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.807895.
- [54] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 613-626. DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.006.
- [55] KARA G, CALIN G A, OZPOLAT B. RNAi-based therapeutics and tumor targeted delivery in cancer[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114113[2023-01-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X22000035?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114113.
- [56] LI Y H, JIA F, DENG X W, *et al.* Combinatorial miRNA-34a replenishment and irinotecan delivery *via* auto-fluorescent polymeric hybrid micelles for synchronous colorectal cancer theranostics[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(24): 7132-7144. DOI: 10.1039/d0bm01579b.
- [57] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. MicroRNA-based diagnosis and therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9266664/>. DOI: 10.3390/ijms23137167.
- [58] HONG D S, KANG Y K, BORAD M, *et al.* Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours[J/OL]. *Br J Cancer*, 2020, 122(11): 1630-1637[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251107/>. DOI: 10.1038/s41416-020-0802-1.
- [59] VAN ZANDWIJK N, PAVLAKIS N, KAO S C, *et al.* Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1386-1396. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30621-6.

[收稿日期] 2023-02-06

[修回日期] 2023-04-28

[本文编辑] 阮芳铭