

- midine in a rat model of sepsis-induced lung injury are mediated through the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/Silent information regulator 1 (SIRT1) pathway[J].Med Sci Monit,2020,26:e919213.
- [32] HONG K S,KIM N R,SONG S H,et al.Cycling of dexmedetomidine may prevent delirium after liver transplantation [J].Transplant Proc,2018,50(4):1080-1082.
- [33] TONG F,SHEN W,SONG P,et al.Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury in rats by inhibiting caveolin-1 downstream signaling pathway[J].Biosci Rep,2021,41(3):BSR20204279.
- [34] YU Q,ZOU L,YUAN X,et al. Dexmedetomidine protects against septic liver injury by enhancing autophagy through activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway[J].Front Pharmacol,2021,12:658677.

微小 RNA 调控胶质瘤化学治疗耐药的研究进展*

曾昭穆^{1,2},李琳²,郭岩松²,祁惠秀²,刘永²,闫晴宇¹,郑克彬¹

(1.河北大学附属医院神经外科,保定 071000;2.河北大学临床医学院,保定 071000)

摘要 神经胶质瘤是脑部肿瘤相关性死亡的主要原因之一。尽管手术联合放射治疗(放疗)和化学治疗(化疗)方案可以显著提高患者的生活质量,但由于耐药性,胶质瘤的高病死率和复发率仍然导致患者总体生存率低。微小RNA(miRNA)作为肿瘤表观遗传的关键调节因子,与胶质瘤耐药性之间有着彼此交错的互作网络。这些耐药调控网络极为复杂,目前尚未完全阐明。该文系统总结了miRNA在多种抗肿瘤药(替莫唑胺、顺铂、植物源性抗肿瘤药、分子靶向药和免疫治疗药)耐药中的作用和分子机制,并重点讨论miRNA作为胶质瘤耐药治疗靶点的潜在功能,以及使用纳米材料作为miRNA载体治疗胶质瘤的潜在价值,为逆转胶质瘤耐药和纳米医学在临床诊治中的研究提供参考。

关键词 微小RNA;胶质瘤;化学治疗;耐药;纳米载体

中图分类号 R979.1;R730.264

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2023)01-0078-08

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2023.01.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress of MicroRNA for Regulating Chemotherapy Resistance in Glioma

ZENG Zhaomu^{1,2}, LI Lin², GUO Yansong², QI Huixiu², LIU Yong², YAN Qingyu¹, ZHENG Kebin¹

(1.Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China;2.School of Clinical Medicine, Hebei University, Baoding 071000, China)

ABSTRACT Neuroglioma is the main relative death reason for brain tumors. Although the scheme of operation with chemoradiotherapy can significantly improve the survival quality of the patients, the high death rate and recurrence rate of glioma lead to the general low survival rate of the patients on account of drug resistance. It is well known that, as the inherited key regulatory factor of tumor surface appearance, microRNA(miRNA) has a network of interlaced interactional influence with the drug resistance of glioma proved by a large amount of research. The pity is that these regulatory networks of drug resistance are extremely complicated, which has not been illustrated completely. Therefore, this paper summarizes the effects and molecular mechanism of miRNA in the drug resistance of various anti-tumor medicines (temozolomide, cisplatin, antitumor agents of plant origin, molecular targeting drug, and immunotherapy agent), and mainly discusses the potential function of miRNA as the glioma drug therapeutic target, and the potential value of using nanometer materials as the carrier of miRNA to treat glioma. It will provide references for the study of reversal of glioma drug resistance and nano-medicine in clinical diagnosis and treatment.

KEY WORDS MicroRNA; Glioma; Chemoradiotherapy; Drug resistance; Nano-carrier

神经胶质瘤占原发性脑肿瘤的70%以上,复发率及死亡率极高^[1]。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)属于4级高度侵袭性肿瘤。尽管手术联合放射治疗(放疗)和化学治疗(化疗)方案已显著改善GBM患者的生活质量,但中位数生存期依然较短,为12~15个月,5年生存率仅4.7%^[2-3]。当前,由于肿瘤细胞的内源性和获得性耐药的存在,化疗药物对恶性胶质瘤患者的临床益处依旧有限。随着新一代测序技术和生

物信息学分析的发展,非编码RNA的相关研究取得明显进展。越来越多的证据表明,微小RNA(miRNA)不仅是胶质瘤增殖、侵袭、凋亡、自噬、免疫应答的生物标志物,同时也是参与胶质瘤耐药的调节因子^[4-5]。miRNA已成为胶质瘤耐药过程中至关重要的明星分子,而靶向调控miRNA也可能成为逆转胶质瘤耐药的一种新型治疗策略。因此,笔者系统总结miRNA在多种抗肿瘤药物中的调控功能及耐药机制,

同时对基于纳米载体转运的核酸治疗进行了相关展望。旨在进一步分析 miRNA 作为新的治疗靶点在胶质瘤化疗耐药逆转过程中的潜在意义。

1 miRNA 参与多种抗肿瘤药物耐药

化疗耐药一直是胶质瘤临床治疗的主要障碍。恶性胶质瘤患者血脑屏障常常有不同程度的破坏,胶质瘤本身对抗癌药物的耐受是导致化疗失败的最本质原因。更为重要的是,这些原发性或继发性耐药的肿瘤细胞常常表现出多重耐药(multiple drug resistance, MDR)的特征,其表型主要特点是癌细胞对一种药物产生耐药的同时,对其他结构和机制不同的药物也具有交叉耐药性。事实上,胶质瘤的临床 MDR 由许多因素所引起,这些因素可分为宿主因素、肿瘤因素和肿瘤-宿主相互作用因素,具体包括宿主遗传变异、药物相互作用;药物跨膜转运、DNA 修复、上皮间充质转化、胶质瘤干细胞表型和自噬;肿瘤微环境、细胞间转移等^[2]。因此,为了减少或消除化疗耐药,揭示其耐药机制就显得至关重要。

1.1 miRNA 参与替莫唑胺耐药 替莫唑胺细胞毒性作用的主要机制是破坏胶质瘤细胞中的 DNA 结构,阻止 DNA 修复,诱导细胞发生凋亡。在肿瘤耐药研究中,一些致癌性 miRNA 可以调控凋亡相关信号通路,诱导肿瘤细胞逃避凋亡,从而导致胶质瘤对替莫唑胺产生耐药性。

1.1.1 细胞凋亡 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 介导的 miR-26a 是一种缺氧敏感性 miRNA,在缺氧条件下的 GBM 细胞中表达水平明显上调,并且 miR-26a 的上调可直接诱导线粒体的保护反应,增强体内外替莫唑胺的耐药性。另外,研究证明 miR-26a 还可抑制 Bax 和 Bad 的表达,以此减弱替莫唑胺诱导的细胞凋亡^[6]。同样,在胶质瘤组织和细胞系中显著表达的 miR-299-5p 可以通过靶向作用 GOLPH3 调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶

(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号轴来抑制细胞凋亡,从而增强胶质瘤对替莫唑胺的化疗耐药^[7]。此外,miR-497 可以通过 IGF1R/IRS1 途径上调 mTOR 和 Bcl-2 蛋白的表达来诱导胶质瘤细胞的替莫唑胺凋亡抵抗^[8]。

1.1.2 胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs) GSCs 通过多种复杂交错的信号网络在胶质瘤化疗过程中发挥重要作用。越来越多的证据表明,miRNA 与 GSCs 驱动的胶质瘤耐药性之间存在相关性。研究发现,miR-30b-3p 在缺氧 GSCs 衍生外泌体中的表达显著提高,并可伴随外泌体跨膜转运至受体 GBM 细胞内,直接靶向结合 BRHOB,以促进替莫唑胺化疗抵抗^[9]。此外,外源性 miR-26a 和 miR-223 的高表达都可通过促进 GSCs 的增殖能力和球形形成,进而诱导胶质瘤细胞化疗耐药。研究表明,miR-26a 可以通过与 AP-2 α 的 3'-UTR 靶向结合来诱导 GSCs 增殖,从而促进胶质瘤对替莫唑胺的耐药性^[10]。miR-223 在 GBM 细胞中的表达显著增加,可以直接结合 PAX6 发生负向调控,并通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸激酶(serine-threonine kinase, AKT)信号通路来促进 GSCs 增殖分化,从而降低替莫唑胺的敏感性及生长抑制^[11]。

1.1.3 DNA 损伤修复 相比之下,miRNA 还可以作为肿瘤抑制因子,逆转胶质瘤的替莫唑胺耐药。例如, O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)是早期发现可造成肿瘤化疗耐药的一种 DNA 修复酶,它的基本功能是通过将鸟嘌呤 O-6 位点的甲基转移至半胱氨酸残基来修复受损的鸟嘌呤核苷酸,从而避免烷化剂药物引起的基因突变和细胞死亡。研究发现,MGMT 表达量下调与 miR-648 和 miR-125b 的表达水平呈负相关^[12]。另一研究报道,将 miRNA 模拟物递送至胶质瘤细胞中,高表达的 miRNA-181d 可以通过靶向结合 MGMT 来逆转胶质瘤细胞对替莫唑胺的耐药性。并且一种基于全基因组微阵列分析方法指出,miR-181d-5p 是一个始终只与 MGMT 发生靶向结合的 miRNA,这种特异性对于替莫唑胺耐药性预测具有重要价值^[13]。此外,miR-198 也可降低胶质瘤细胞中 MGMT 的表达,从而增强替莫唑胺的细胞毒性。然而,生长转化因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1) 的过表达可通过抑制人表皮角质形成细胞中的 KH-type 剪切调控蛋白来阻碍 miR-198 剪切成熟,从而促进 MGMT 去甲基化和胶质瘤耐药^[14]。

1.1.4 上皮间充质转化(epithelial- mesenchymal

收稿日期 2021-12-13 修回日期 2022-01-19

基金项目 * 2022 年河北省研究生创新资助项目(CXZZBS2022015); 2019 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(团队)(361007)。

作者简介 曾昭穆(1993-),男,江西吉安人,博士,研究方向:胶质瘤基因治疗。ORCID: 0000-0001-6900-3857, E-mail: zzmhemisphere@163.com。

通信作者 郑克彬(1982-),男,河北保定人,主任医师,博士,研究方向:中枢神经系统肿瘤基础研究。ORCID: 0000-0003-4851-5110, E-mail: zhengkebinzkb@163.com。

transition, EMT) EMT 是恶性肿瘤的标志,其生物学进程在脑胶质瘤恶性表型及临床治疗评估中发挥着至关重要的作用。研究表明,miRNA 同样可以调节 EMT 过程,从而逆转胶质瘤对替莫唑胺的耐药性。例如,miR-26b 过表达通过靶向结合 Wee1 逆转耐药胶质瘤细胞的 EMT,从而增加耐药细胞的替莫唑胺敏感性^[15]。组织蛋白酶 B 被证实是 miR-140 的直接靶靶,miR-140 可通过降低组织蛋白酶 B 的表达来抑制肿瘤细胞 EMT 并增强替莫唑胺的细胞毒性^[16]。另一研究中证实,miR-128-3p 在胶质瘤组织和细胞系中表达下调,而过表达 miR-128-3p 可下调 EMT 转化蛋白 C-Met、PDGFR α 、Notch1 和 Slug 的表达水平,以此增强胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性^[17]。

1.1.5 自噬 自噬是一种基于溶酶体降解细胞内物质进行周转的过程,在胶质瘤的多个方面扮演着重要角色,尤其是在药物应激上,miRNA 介导的自噬对胶质瘤耐药性起着关键调节作用。在缺氧条件下,HIF-1 α 可以通过负向调节 miR-224-3p 的表达来影响肿瘤细胞的化疗耐药。ATG5 是 miR- 224-3p 的直接作用靶靶,高表达 miR-224-3p 可以通过抑制 ATG5 介导的缺氧自噬来逆转 LN229 细胞和 U251 细胞的化学耐药性^[18]。此外,高表达 miR-519a 可提高胶质瘤细胞对替莫唑胺化疗的敏感性,而这种化疗增敏正是通过 miR-519a 抑制 STAT3/Bcl-2/ Beclin-1 途径调控自噬和凋亡来实现^[19]。

1.1.6 跨膜转运蛋白 药物转运与替莫唑胺耐药之间有着一张庞大复杂的互作网络,通过 miRNA 介导的相关转运蛋白来逆转胶质瘤对替莫唑胺的耐药已被广泛研究。例如,miR-302c 上调后通过靶向抑制胶质瘤耐药细胞中转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)来增强替莫唑胺的细胞毒性^[20]。另一类似的研究报道,ABCC1 在耐药肿瘤细胞中表达发生上调,而 miR-1268a 的过表达可以逆转这种上调,抑制 ABCC1 翻译,从而增强耐药细胞对替莫唑胺的化疗敏感^[21]。Wnt5a 是 miR-129-5p 的关键靶点,过表达 miR-129-5p 可以通过抑制 Wnt5a 来阻断 PKC/ERK/ NF- κ B 和 JNK 信号通路的激活,从而逆转胶质瘤细胞对替莫唑胺耐药^[22](表 1)。

1.2 miRNA 参与顺铂耐药 顺铂作为复发性胶质瘤挽救治疗中最常用的化疗药物。其主要作用靶点是 DNA,可以共价结合鸟嘌呤和腺嘌呤的嘌呤碱基,形成链内加合物以抑制 DNA 的复制和转录,造成 DNA 损伤^[23]。

1.2.1 胶质瘤干细胞 GSCs 是一群具有自我更新能力的细胞,GSCs 相关的 miRNA 是胶质瘤化疗耐药的

表 1 MiRNAs 参与替莫唑胺耐药
Tab.1 MiRNAs are involved in temozolomide resistance

MiRNA	表达	信号通路和靶靶	耐药机制	参考文献
miR-26a	上调	Bad、Bax、AP-2 α	细胞凋亡、胶质瘤干细胞	[6,10]
miR-299-5p	上调	GOLPH3、MAPK/ERK	细胞凋亡	[7]
miR-497	上调	IGFIR/IRS1、mTOR/Bcl-2	细胞凋亡	[8]
miR-30b-3p	上调	BRHOB	胶质瘤干细胞	[9]
miR-223	上调	PAX6/PI3K/AKT	胶质瘤干细胞	[11]
miR-648, miRNA-125b	下调	MGMT	DNA 损伤修复	[12]
miR-181d-5p	下调	MGMT	DNA 损伤修复	[13]
miR-198	下调	MGMT	DNA 损伤修复	[14]
miR-26b	下调	Wee1	上皮间充质转化	[15]
miR-140	下调	CTSB	上皮间充质转化	[16]
miR-128-3p	下调	C-met、PDGFR α 、Notch1、Slug	上皮间充质转化	[17]
miR-224-3p	下调	ATG5	自噬	[18]
miR-519a	下调	STAT3/Bcl-2/Beclin-1	自噬	[19]
miR-302c	下调	P-gp	药物转运与代谢	[20]
miR-1268a	下调	ABCC1	药物转运与代谢	[21]
miR-129-5p	下调	Wnt5a	药物转运与代谢	[22]

关键介质。miR-186 被证实在胶质瘤组织中表达显著降低。YY1 作为 GSCs 的分子标志物,过表达 miR-186 可以通过靶向结合 YY1 来抑制 GSCs 表型的形成,进而逆转胶质瘤的顺铂耐药^[24]。另外,研究发现,CD133 阳性的 GSCs 对顺铂治疗表现出更强的抵抗力,而过表达的 miR-29a 可以改善 CD133 介导的化学抗性,提高胶质瘤对顺铂的敏感性^[25]。

1.2.2 细胞凋亡 一些抑癌基因能够逆转胶质瘤的顺铂耐药,主要是通过调控细胞凋亡来实现。研究发现,外源性 miR-22 模拟物可以通过与 SNAIL1 发生靶向结合来诱导肿瘤细胞发生细胞周期停滞,从而增强 U87MG 细胞对顺铂的敏感性^[26]。另一研究表明,miR-107 在胶质瘤组织中表达水平降低,而 mTOR 表达水平则显著增高。与 U251 亲本细胞比较,U251 耐药株中 miR-107 和 mTOR 的表达水平也有着类似趋势。体外研究证明,过表达 miR-107 可以通过抑制 mTOR 和 Survivin 的表达来促进耐药细胞发生凋亡,进而显著增强顺铂介导的细胞毒性^[27]。同样,miR-501-3p 可以靶向结合 MYCN 的 3'-UTR 来促进顺铂诱导的胶质瘤细胞凋亡和增殖阻滞。需要注意的是,MYCN 表达的恢复可逆转 miR-501-3p 这种促进效应^[28]。另

外,在胶质瘤组织和细胞系中低表达的 miR-128 也可以逆转顺铂耐药。其潜在机制是,恢复 miR-128 的表达可以靶向结合 JAG1 分子位点使 Bax 表达增高及 Bcl-2 表达降低,从而通过促进肿瘤细胞凋亡和 S 期阻滞来增强顺铂介导的细胞毒性^[29](表 2)。

表 2 MiRNAs 参与顺铂耐药

Tab.2 MiRNAs are involved in cisplatin resistance

MiRNA	表达	信号通路和靶靶	耐药机制	参考文献
miR-186	下调	YY1	胶质瘤干细胞	[24]
miR-29a	下调	CD133	胶质瘤干细胞	[25]
miR-22	下调	SNAIL1	细胞凋亡	[26]
miR-107	下调	mTOR	细胞凋亡	[27]
miR-501-3p	下调	MYCN	细胞凋亡	[28]
miR-128	下调	JAG1/Bcl-2	细胞凋亡	[29]

1.3 miRNA 参与植物源性抗肿瘤药耐药 近年来,植物提取物对抗脑胶质瘤倍受医学研究人员的关注^[30]。临床研究表明,很多天然提取物不仅具有抗癌活性,还可以缓解放疗、化疗不良反应,提高患者生活质量,降低肿瘤复发率^[31]。此外,一些致癌性 miRNA 的表达可以直接影响天然抗癌药物的化疗功效。例如,miR-374a 在恶性胶质瘤中表达显著增高,当敲低 miR-374a 时可以直接增加胶质瘤细胞中 FOXO1 的表达,进而增强依托泊苷对肿瘤细胞诱导的细胞毒性^[32]。miR-218 为一种抑癌基因,而 miR-218-2 在胶质瘤组织和胶质瘤细胞中却高表达,并与胶质瘤细胞的生长、侵袭、迁移和 β -拉帕醌化疗耐药呈正相关。从机制上讲,miR-218-2 可以通过降低 CDC27 基因的表达来促进 U87MG 和 U251 细胞对 β -拉帕醌的化疗耐药^[33]。YIN 等^[34]首次证明 miR-326 的过表达可以提高恶性胶质瘤细胞对抗癌药物姜黄素的化学敏感性。体外实验结果证明高表达 miR-326 可以通过抑制 SHH/GLI1 信号途径来降低肿瘤细胞的活力,进而增强姜黄素对 U87MG 和 U251 的细胞毒性。程序性死亡因子配体 1 (programmed death ligand 1, PD-1) 在紫杉醇耐药 U87MG 中的表达显著增加,通过直接作用 PD-L1 的 3'-UTR,miR-34a 可以抑制肿瘤细胞的进展和化疗耐药^[35]。此外,雷帕霉素的应用可以给胶质瘤细胞创造一种饥饿状态,诱导肿瘤细胞自噬发生^[36]。研究报道,miR-7-1-3p 的高表达可以通过分别抑制 GBM 细胞中 PKCa 和 iNOS 的表达来增强木犀草素和水飞蓟宾协同用药的抗肿瘤活性,更重要的是,还可以通过抑制雷帕霉素诱导的自噬来促进细胞凋亡^[37](表 3)。

表 3 MiRNAs 参与植物源性抗癌药耐药

Tab.3 MiRNAs are involved in resistance to plant-derived anticancer drugs

MiRNA	表达	信号通路和靶靶	药物	参考文献
miR-374a	上调	FOXO1	依托泊苷	[32]
miR-218-2	上调	CDC27	β -拉帕醌	[33]
miR-326	下调	SHH/GLI1	姜黄素	[34]
miR-34a	下调	PD-L1	紫杉醇	[35]
miR-7-1-3p	下调	PKCa, iNOS	木犀草素、水飞蓟宾	[37]

1.4 miRNA 参与分子靶向药耐药 分子靶向治疗与传统药物比较,其毒性小,只针对肿瘤细胞起抑制作用;作用机制上,分子靶向药物可以精准调控肿瘤细胞上的特定受体、关键基因和控制分子。然而,关于胶质瘤对分子靶向药物的抵抗机制目前尚不清楚,但已发现一些 miRNA 可以直接参与调节分子靶向药物的细胞毒作用^[38]。舒尼替尼作为一种抗血管生成的络氨酸酶抑制剂,通过直接作用 P-gp 和 Bcrp 的 3'-UTR,miR-145 模拟物转染可以促进舒尼替尼在 GBM 中的细胞毒性效应^[39]。同样,miR-302a 和 miR-520b 模拟物也可以直接靶向结合 AKT1、PIK3CA 和 SOS1 的 3'-UTR,通过抑制 U87MG 细胞中受体酪氨酸激酶介质 AKT1、PIK3CA 和 SOS1 的表达,提高肿瘤细胞对舒尼替尼的敏感性和细胞凋亡。遗憾的是,miR-302a 和 miR-520b 的这种调节效应在替莫唑胺中却未能显现^[40]。

生长因子受体是恶性胶质瘤信号网络中的重要调节蛋白。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和血小板源性生长因子受体新型药物耐药性一直是实验研究的热点。miR-106a 是参与耐药的重要分子,除了可以促进 MDR1 和 MRP1 的表达来增强 U87MG 耐药细胞的药物外排能力和抗凋亡能力外,还可以正向调节 GST- π 的表达来增强 U87MG 耐药细胞的药物解毒能力,协同通过上述多种调控机制来增加胶质瘤细胞对吉非替尼的耐药抗性^[41]。与正常胶质细胞比较,GBM 中 miR-450a 表达显著降低,miR-450a 高表达可以通过抑制 EGFR 的翻译来调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,进而调节细胞凋亡和自噬以增强吉非替尼在胶质瘤细胞中的敏感性。另外,miR-450a 诱导的上述反应可以被 WIP1 敲低所逆转^[42]。在尼妥珠单抗的研究中证实,通过抑制胶质瘤细胞细胞系中高表达的 miR-566 可以负向调节 VHL,进而提高肿瘤细胞对尼妥珠单抗的敏感性^[43]。此外,在伊马替尼耐药 GBM 细胞中可以发现 SNAI2 表达增高,而沉默 SNAI2 可直接抑制肿瘤细胞 EMT 进程和耐药性。研究还发现,miR-203 模拟物可以通过与耐药

细胞中的 SNAI2 发生靶向结合来提高肿瘤细胞对伊马替尼的敏感性^[44](表 4)。

表 4 MiRNAs 参与分子靶向药耐药

Tab.4 MiRNAs are involved in resistance to molecular targeted drugs

MiRNA	表达	信号通路和靶靶	药物	参考文献
miR-145	下调	P-gp, Bcrp	舒尼替尼	[39]
miR-302a、miR-520b	下调	AKT1、PIK3CA、SOS1	舒尼替尼	[40]
miR-106a	上调	MDR1、MRP1、GST- π	吉非替尼	[41]
miR-450a	下调	EGFR	吉非替尼	[42]
miR-566	上调	VHL	尼妥珠单抗	[43]
miR-203	下调	SNAI2	伊马替尼	[44]

1.5 miRNA 参与免疫治疗药耐药 免疫检查点抑制药是专门针对免疫检查点而研发的单抗类药物,通过阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用,进而诱导持续性抗肿瘤免疫应答。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准的免疫检查点抑制药包括 Ipilimumab[细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)抑制药]、Nivolumab(PD-1 抑制药)和 Avelumab(PD-L1 抑制药)等^[45],这些药物在临床上的成功应用使得恶性胶质瘤的免疫治疗焕发了新生命。根据研究报道,一些 miRNAs 可以对胶质瘤细胞中的免疫检查点起调控作用。例如,与野生型裸鼠移植瘤模型比较,miR-15a/16 缺失组的胶质瘤生长受到显著抑制,且裸鼠存活期也明显延长。更重要的是,在 miR-15a/16 缺失裸鼠的肿瘤中聚集了大量高活性和增殖性的 CD₈⁺ T 细胞,这一差异表型正是 miR-15a/16 缺失介导的 PD-1、Tim-3 和 LAG-3 低表达所诱导^[46]。此外,miR-138 可以靶向结合 CD₄⁺ T 和 CD₈⁺ T 细胞中的 CTLA-4、PD-1 和 FoxP3,使得免疫活性裸鼠体内的胶质瘤组织显示出肿瘤消退^[47]。肿瘤疫苗也是近年来肿瘤治疗研究的热点之一,其作用机制是将肿瘤相关抗原导入患者体内,激活自身细胞免疫和体液免疫来诱导炎症反应,进而增强机体抗肿瘤能力。LI 等^[48]研究报道,miR-326 可以通过 SMO/Gli2 途径来减少胶质瘤细胞中 TGF- β 1 的外分泌,从而提高 T 细胞活性和杀伤能力,增强表皮生长因子受体变体 III-树突状细胞(GFRvIII-DC)疫苗的细胞毒性。更重要的是,与单独使用 EGFRvIII-DC 疫苗治疗比较,EGFRvIII-DC 疫苗与 miR-326 联合应用疗效更佳,对于 U87MG 细胞具有更强的杀伤力。

随着生物工程技术的不断发展,已有科研工作者利用基因编辑技术将复制能力强的病毒改造成溶瘤病

毒,各类溶瘤腺病毒可以促使胶质瘤细胞发生凋亡而对正常细胞毒性较低,具备很高特异性和选择性。YAO 等^[49]为了提高溶瘤腺病毒的细胞毒性和特异性,将 4 种胶质瘤抑制性 miRNAs(miR-124、miR-128、miR-146b 和 miR-218)反应元件(MRE)与溶瘤腺病毒进行组合构建了重组溶瘤腺病毒(OA-4MREs)。体内外实验证明,MRE 可以通过靶向结合 E1A 来调控病毒的复制能力,并且与增殖性腺病毒比较,OA-4MREs 对胶质瘤细胞具有更强的细胞毒作用。令人振奋的是,研究人员还发现 OA-4MREs 对正常组织和细胞均没有明显的细胞毒性,仅表现有限数量的病毒后代。因此,OA-4MREs 具有很高的安全性,为进一步测试临床应用提供了可能(表 5)。

表 5 MiRNAs 参与免疫治疗药耐药

Tab. 5 MiRNAs are involved in resistance to immunotherapeutic drugs

MiRNA	表达	信号通路和靶靶	药物	参考文献
miR-15a/16	上调	PD-1、Tim-3、LAG-3	PD-L1 抑制药	[46]
miR-138	下调	CTLA-4、PD-1、FoxP3	CTLA-4 抑制药、PD-1 抑制药	[47]
miR-326	下调	SMO/Gli2	表皮生长因子受体变体 III-树突状细胞疫苗	[48]
miR-124、miR-128、miR-146b、miR-218	下调	E1A	重组溶瘤腺病毒	[49]

2 展望

近年来,RNA-Seq 技术迅速发展,由于其具有高通量、高准确性和高灵敏度等特点,进一步揭开了非编码 RNA 与多种癌症表观遗传之间的“神秘面纱”,为非编码 RNA 研究走向临床打开了大门。相关研究显示,许多蛋白质靶靶因为缺乏合适的蛋白结构或转录因子,无法与药物分子相互作用,所以不可成药^[50]。令人振奋的是,与广泛应用于胶质瘤治疗靶点的蛋白质编码基因比较,非编码 RNA 赋有与生俱来的应用潜质,其分子片段占整个人类基因组约 98%,可以为胶质瘤化疗提供充足的靶点选择^[4]。另外,几乎所有用于胶质瘤化疗的传统药物都面临耐药性的挑战,但是目前还未出现关于非编码 RNA 药物耐药的报道。并且非编码 RNA 药物还可以添加一系列的化学修饰,使得其在体内循环的半衰期比小分子或抗体药物的半衰期更长。

综上所述,miRNA 在胶质瘤化学抗性中起关键调控作用,通过使用 miRNA 拮抗剂或模拟物靶向纠正耐

药形成过程中内源性 miRNA 的失调表达,可能是逆转胶质瘤化学耐药一种有效的治疗策略。作为最早开始研究的非编码 RNA,研究者已开发出多种基于 miRNA 的核酸工具,如 anti-miR、antagomiR、sponge inhibitor、mimics、agomir 和 Pre-miR 等,这些具有独特序列的核酸工具,可以直接抑制或增强内源性 miRNA 在肿瘤细胞中的作用,未来或许可以在此基础上进一步发展精深疾病早期诊断工具、早期诊断策略及更有效的药物治疗方法。与此同时,针对 miRNA 各类核酸药物的研究开发也从未停止过。MRX34 是一种由脂质体纳米颗粒包裹的 miR-34a mimic,其作为第一个进入临床试验的核酸单药,在肾细胞癌、肢端黑色素瘤和肝细胞癌的治疗过程中表现出令人满意的临床结果。但该研究因为患者出现严重不良反应而停止^[51]。Cobomarsen 是一种基于锁核酸修饰的 anti-miR-155,以患者体内的致癌性 miR-155 为靶点来调节细胞的增殖和分化。在一项针对淋巴瘤和白血病 II 期临床试验中,患者对全身和瘤内给药的 Cobomarsen 均有着良好的耐受性。关于 GBM 治疗,Regulus Therapeutics Inc 公司研发了一种 anti-miR-10b 的新候选药物 RGLS5579,但是目前还处于临床前阶段^[52]。

尽管 miRNA 治疗前景广阔,但要从众多候选者中挑选关键目标 miRNA 以及选择适宜的递送系统仍然是一个巨大的挑战。一方面,由于 miRNA 可以同时靶向调控网络中多个功能基因,使得目的 miRNA 可对靶基因以外的其他基因发挥作用,最终导致脱靶效应,产生非特异性调控。因此,需要综合考虑 miRNA 药物在人体内的整体反应,按照严格的标准来挑选目的 miRNA。另一方面,在维持治疗性 miRNA 高效递送效率的同时,还需要考虑载体本身对人体器官所带来的伤害。病毒载体和阳离子纳米颗粒是当前 miRNA 治疗中最常用的载体系统,它们不仅存在一定的毒性,还可以诱导免疫原性反应。并且过量的阳离子成分还会使载体颗粒在肾小球基底膜处易于分解,从而导致 miRNA 的肾脏清除^[53]。因此,开发出高效无毒的载体系统是胶质瘤 miRNA 治疗成功的关键。此外,随着近年来液体活检、分泌物检查等临床技术的发展,miRNA 作为药物敏感性早期筛选指标是另一个具有潜力的研究方向。miRNA 和化疗药物联合用于胶质瘤增敏治疗似乎也很有前景,值得进一步转化研究和临床试验。

本综述重点阐述了 miRNA 在多种抗肿瘤药耐药中的功能和机制,并阐明 miRNA 介导的精确治疗将是克服胶质瘤化疗耐药一种理想的治疗策略。总之,miRNA 疗法在临床实践中的全面应用还有很长的路要走,亟需

进一步探索。同时,为了开发基于 miRNA 的药物来改善胶质瘤患者的预后,也迫切需要进行更多的科学研究和临床试验。因此,miRNA 疗法将会是传统疗法的有效补充,有望在未来克服肿瘤细胞化疗耐药。

参考文献

- [1] LIU Y, LIU S, LI G, et al. Association of high-dose radiotherapy with improved survival in patients with newly diagnosed low-grade gliomas [J]. *Cancer*, 2022, 128 (5): 1085–1092.
- [2] PAPA VASSILIOU K A, PAPA VASSILIOU A G. Transcription factors in glioblastoma-molecular pathogenesis and clinical implications [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1877 (1): 188667.
- [3] 何美, 徐楠, 张姝月, 等. 脑胶质瘤靶向的细胞膜仿生递药系统的构建与体外评价 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55 (5): 367–374.
- [4] XU B, MEI J, JI W, et al. MicroRNAs involved in the EGFR pathway in glioblastoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111115.
- [5] CHOPPAVARAPU L, KANDI S M. Circulating microRNAs as potential biomarkers in glioma: a mini-review [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21 (2): 195–202.
- [6] GE X, PAN M, WANG L, et al. Hypoxia-mediated mitochondrial apoptosis inhibition induces temozolomide treatment resistance through mir-26a/bad/bax axis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (11): 1128.
- [7] PENG Y J, HE X J, CHEN H H, et al. Inhibition of microRNA-299-5p sensitizes glioblastoma cells to temozolomide via the mapk/erk signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018. DOI: 10.1042/BSR20181051.
- [8] JI L, WEI M, LIU Y, et al. Mir 497/mir497hg inhibits glioma cell proliferation by targeting ccne1 and the mir 588/tusc1 axis [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46 (6): 255.
- [9] YIN J, GE X, SHI Z, et al. Extracellular vesicles derived from hypoxic glioma stem-like cells confer temozolomide resistance on glioblastoma by delivering mir-30b-3p [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (4): 1763–1779.
- [10] HUANG W, ZHONG Z, LUO C, et al. The miR-26a/AP-2 α /NANOG signaling axis mediates stem cell self-renewal and temozolomide resistance in glioma [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (19): 5497–5516.
- [11] MEKALA J R, KURAPPALLI R K, RAMALINGAM P S, et al. N-acetyl l-aspartate and triacetin modulate tumor suppressor microRNA and class I and II hdac gene expression induce apoptosis in glioblastoma cancer cells in vitro [J]. *Life Sci*, 2021, 286: 120024.
- [12] KUPNICKA D J, BRAUN M, KLUGH B T, et al. Mir-21, mir-34a, mir-125b, mir-181d and mir-648 levels inversely

- correlate with mgmt and tp53 expression in primary glioblastoma patients [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(2) : 504–512.
- [13] CHEN Y, HO H, LIN S, et al. Upregulation of mir-125b, mir-181d, and mir-221 predicts poor prognosis in mgmt promoter-unmethylated glioblastoma patients [J]. *Am J Clin Pathol*, 2018, 149(5) : 412–417.
- [14] NIE E, JIN X, MIAO F, et al. Tgf- β 1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated mgmt [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(3) : 435–446.
- [15] GENG F, LU G, JI M, et al. MicroRNA-26b-3p/antxr1 signaling modulates proliferation, migration, and apoptosis of glioma [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12) : 7568–7578.
- [16] HO K, CHENG C, CHOU C, et al. Mir-140 targeting ctsb signaling suppresses the mesenchymal transition and enhances temozolomide cytotoxicity in glioblastoma multi-forme [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147 : 104390.
- [17] ZHAO C, GUO R, GUAN F, et al. MicroRNA-128-3p enhances the chemosensitivity of temozolomide in glioblastoma by targeting c-met and emt [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 9471.
- [18] HUANG S, QI P, ZHANG T, et al. The hif 1 α /mir 224 3p/atg5 axis affects cell mobility and chemosensitivity by regulating hypoxia induced protective autophagy in glioblastoma and astrocytoma [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3) : 1759–1768.
- [19] LI H, CHEN L, LI J, et al. Mir-519a enhances chemosensitivity and promotes autophagy in glioblastoma by targeting stat3/bcl2 signaling pathway [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1) : 70.
- [20] WU Y, YAO Y, YUN Y, et al. MicroRNA-302c enhances the chemosensitivity of human glioma cells to temozolomide by suppressing P-gp expression [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9) : BSR20190421.
- [21] LI Y, LIU Y, REN J, et al. Mir-1268a regulates abcc1 expression to mediate temozolomide resistance in glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 138(3) : 499–508.
- [22] ZENG A, YIN J, LI Y, et al. Mir-129-5p targets wnt5a to block pkc/erk/nf- κ b and jnk pathways in glioblastoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3) : 394.
- [23] YANG H, CHEN Y, YAN H, et al. Effects of dexmedetomidine on glioma cells in the presence or absence of cisplatin [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1) : 723–734.
- [24] LI J, SONG J, GUO F. Mir-186 reverses cisplatin resistance and inhibits the formation of the glioblastoma-initiating cell phenotype by degrading yin yang 1 in glioblastoma [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1) : 517–524.
- [25] DAI Y, CHEN Z, ZHAO W, et al. Mir-29a-5p regulates the proliferation, invasion, and migration of gliomas by targeting dlhrs4 [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 : 1772.
- [26] ZHANG Y, TU L, ZHOU X, et al. MicroRNA-22 regulates the proliferation, drug sensitivity and metastasis of human glioma cells by targeting snail1 [J]. *J BUON*, 2020, 25(1) : 491–496.
- [27] SU P, SONG S. Regulation of mtor by mir-107 to facilitate glioma cell apoptosis and to enhance cisplatin sensitivity [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22) : 11461.
- [28] ZHANG C, YANG F, LI Y, et al. Mir 501 3p sensitizes glioma cells to cisplatin by targeting mycn [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5) : 4747–4752.
- [29] CARDOSO A M, MORAIS C M, PENA F, et al. Differentiation of glioblastoma stem cells promoted by mir-128 or mir-302a overexpression enhances senescence-associated cytotoxicity of axitinib [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(3–4) : 160–171.
- [30] WANG J, XU C, WONG Y, et al. Malaria eradication [J]. *Lancet*, 2020, 395(10233) : e69.
- [31] KHAN I, MAHFOOZ S, HATIBOGLU M A. Herbal medicine for glioblastoma: Current and future prospects [J]. *Med Chem*, 2020, 16(8) : 1022–1043.
- [32] NI W, LUO L, ZUO P, et al. Mir-374a inhibitor enhances etoposide-induced cytotoxicity against glioma cells through upregulation of foxo1 [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(6) : 703–712.
- [33] FENG Z, ZHANG L, ZHOU J, et al. Mir-218-2 promotes glioblastomas growth, invasion and drug resistance by targeting cdc27 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4) : 6304–6318.
- [34] YIN S, DU W, WANG F, et al. MicroRNA-326 sensitizes human glioblastoma cells to curcumin via the shh/gli1 signaling pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(4) : 260–270.
- [35] WANG Y, WANG L. Mir-34a attenuates glioma cells progression and chemoresistance via targeting pd-l1 [J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(10) : 1485–1492.
- [36] 吴加东, 王爱飞, 徐又佳, 等. 雷帕霉素药理作用的研究进展 [J]. *医药导报*, 2022, 41(1) : 99–102.
- [37] CHAKRABARTI M, RAY S K. Anti-tumor activities of luteolin and silibinin in glioblastoma cells; overexpression of mir-7-1-3p augmented luteolin and silibinin to inhibit autophagy and induce apoptosis in glioblastoma in vivo [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(3) : 312–328.
- [38] BARTOUŠKOVÁ M, MELICHAR B. Precision medicine in medical oncology: hope, disappointment and reality [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(9) : 1427–1431.
- [39] BALACHANDRAN A A, LARCHER L M, CHEN S, et al. Therapeutically significant microRNAs in primary and metastatic brain malignancies [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9) : 2534.

- [40] CUNHA P P,COSTA P M,MORAIS C M,et al.High-throughput screening uncovers mirnas enhancing glioblastoma cell susceptibility to tyrosine kinase inhibitors[J].Hum Mol Genet,2017,26(22):4375-4387.
- [41] XU H,WANG F,WANG L,et al.Suppression of mir-106a-5p expression inhibits tumorigenesis via increasing celf-2 expression in spinal cord glioma[J].Oncol Lett,2021,22(2):627.
- [42] LIU Y,YANG L,LIAO F.Mir-450a-5p strengthens the drug sensitivity of gefitinib in glioma chemotherapy via regulating autophagy by targeting egfr[J].Oncogene,2020,39(39):6190-6202.
- [43] GREENALL S A,MCKENZIE M,SEMINOVA E,et al. Most clinical anti-EGFR antibodies do not neutralize both wt egfr and egfrviii activation in glioma[J].Neuro Oncol,2019,21(8):1016-1027.
- [44] BASPINAR Y,ELMACI I,OZPINAR A,et al.Long non-coding rna malat1 as a key target in pathogenesis of glioblastoma. Janus faces or achilles' heel? [J]. Gene,2020,739:144518.
- [45] PETRELLI F,CONSOLI F,GHIDINI A,et al.Efficacy of immune checkpoint inhibitors in rare tumours:a systematic review[J].Front Immunol,2021,12:720748.
- [46] YANG J,LIU R,DENG Y,et al.Mir-15a/16 deficiency enhances anti-tumor immunity of glioma-infiltrating CD₈⁺ T cells through targeting mtor[J].Int J Cancer,2017,141(10):2082-2092.
- [47] ZHANG C,WANG Q,ZHOU X,et al.Microrna 138 modulates glioma cell growth,apoptosis and invasion through the suppression of the AKT/MTOR signalling pathway by targeting creb1[J].Oncol Rep,2020,44(6):2559-2568.
- [48] LI J,WANG F,WANG G,et al.Combination epidermal growth factor receptor variant III peptide-pulsed dendritic cell vaccine with MIR-326 results in enhanced killing on EGFRV III-positive cells [J]. Oncotarget,2017,8(16):26256-26268.
- [49] YAO W,GUO G,ZHANG Q,et al.The application of multiple mirna response elements enables oncolytic adenoviruses to possess specificity to glioma cells [J]. Virology,2014(458/459):69-82.
- [50] HUANG C,KAFERTKASTING S,THUM T.Preclinical and clinical development of noncoding rna therapeutics for cardiovascular disease[J].Circ Res,2020,126(5):663-678.
- [51] 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].Br J Cancer,2020,122(11):1630-1637.
- [52] ANASTASIADOU E,SETO A G,BEATTY X,et al.Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of MIR-155, slows dlbel tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*[J].Clin Cancer Res,2021,27(4):1139-1149.
- [53] JIANG T,QIAO Y,RUAN W,et al.Cation-free sirna micelles as effective drug delivery platform and potent rna nanomedicines for glioblastoma therapy [J]. Adv Mater,2021,33(45):e2104779.