

长链非编码 RNA 相关中药作用机制研究进展

王琳琳, 朱涛, 葛鹏玲* (黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

摘要: 中药是我国医药文化的瑰宝, 有数千年的应用历史。然而, 中药的作用机制尚未完全阐明, 这在一定程度上限制了其临床应用。非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA) 是一类不能编码蛋白的转录体。几类 ncRNA 已被证实对疾病的发生和发展具有重要的调控作用, 包括微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA 等。近年来, 长链非编码 RNA 相关中药作用机制已成为研究热点。本文综述该领域研究进展, 以期为中医药研究提供新思路。

关键词: 中药; 长链非编码 RNA; 有效成分; 微小 RNA; 环状 RNA

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)15-1976-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.025

引用本文: 王琳琳, 朱涛, 葛鹏玲. 长链非编码 RNA 相关中药作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1976-1979.

Research Progress of Long Noncoding RNAs Related Mechanisms of Chinese Materia Medica

WANG Linlin, ZHU Tao, GE Pengling* (Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT: Chinese materia medica is the treasure of traditional Chinese medicine, which has been used for thousands of years. However, the mechanisms of Chinese materia medica have not been fully clarified, which limited its clinical application. Noncoding RNAs(ncRNAs) are non-protein coding transcripts. Several kinds of ncRNAs have proved to be important regulatory transcripts in the generation and progression of diseases, including microRNA, long noncoding RNA(lncRNA) and circular RNA, etc. The lncRNAs related mechanisms of Chinese materia medica has becoming a research hotspot in recent years. This paper reviewed the research progress on this research field and wish to provide new ideas for the study of traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: Chinese materia medica; long noncoding RNA; active ingredients; microRNA; circular RNA

中医药是中华民族在数千年来与疾病斗争中形成的独特的哲学思想、应用实践及理论体系。应用现代生物医学方法研究中医药对推进中医药创新发展具有重要意义。

随着基因组学和生物信息学的发展, 尤其是高通量测序技术的大量应用, 越来越多研究证实长链非编码 RNA(long noncoding lncRNA, lncRNA) 在个体发育和疾病的发生发展过程中具有重要的调控作用^[1-3]。lncRNA 相关中药作用机制已成为中医药研究的热点领域, 现综述该领域研究进展, 以期为中医药研究提供新的思路。

1 非编码 RNA 的分类和作用机制

基因中非编码区的比例随生物的复杂程度递增, 原核生物<25%, 植物和多细胞动物>60%, 而

在人类中高达 98.5%^[4]。这些非编码区可以转录生成非编码 RNA。多种非编码 RNA 已被证实具有重要的基因表达调控作用, 主要包括微小 RNA(microRNA, miRNA, miR)、lncRNA 和环状 RNA(circular RNA, circRNA)等。miRNA 主要通过靶基因 mRNA 以碱基互补配对方式结合, 使 mRNA 降解或阻碍翻译过程, 在转录后调控基因表达。lncRNA 的长度>200 个核苷酸, 具有类似 mRNA 的结构特征, 无开放阅读框, 其可以作用于 DNA、RNA 和蛋白, 在转录、转录后和表观遗传学水平调控基因表达^[5-7]。circRNA 是一类特殊的非编码 RNA, 也是 RNA 领域最新的研究热点, 其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, 而且在不同物种中具有保

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2012ZX09103201-018); 国家自然科学基金项目(81273650); 黑龙江省自然科学基金项目(LC2011C03); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”(2012RCD19); 黑龙江省博士后科研启动基金项目(LBH-Q15136); 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目(2016RAXXJ100)

作者简介: 王琳琳, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 18204600721 E-mail: wanglinlin0721@163.com *通信作者: 葛鹏玲, 女, 博士, 教授 Tel: (0451)82196314 E-mail: penglingge@126.com

守性。circRNA 富含 miRNA 结合位点, 通过竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA) 机制解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用^[8-10]。

2 中药通过调控 lncRNA 发挥作用

lncRNA 的作用和机制逐渐被揭示, 其在重大疾病发生发展中的调控作用日益显现。现已发现多种中药可通过 lncRNA 发挥疾病治疗作用或产生不良反应。

2.1 中药通过调控 lncRNA 治疗肿瘤

肿瘤仍然是亟待解决的世界性难题。大量研究发现^[11-13], lncRNA 表达谱在肿瘤患者中发生显著改变, 其可通过 ceRNA 机制或直接与 RNA 或蛋白相互作用发挥生物学功能, 是潜在的诊断标志物和治疗靶点。目前已经发现多种中药对 lncRNA 的表达具有调控作用。

白藜芦醇是来源于虎杖、桑葚、花生和葡萄等的多酚类化合物, 具有抑制肿瘤作用^[14]。最新研究发现, 其可通过影响 lncRNA *AK001796* 和 *PCAT29* 发挥肿瘤治疗作用。lncRNA *AK001796* 是一个促癌基因, 在肺癌组织和细胞系中高表达。敲减 lncRNA *AK001796* 可使细胞活力下降, 生长减慢, 细胞周期阻滞, 该作用与调控 *BIRC5*、*TFDP2*、*ART* 和 *CCNB1* 等细胞周期相关基因表达有关。白藜芦醇可以通过下调非小细胞肺癌 A549 细胞 lncRNA *AK001796* 表达抑制其生长^[15]。lncRNA *PCAT29* 是一个抑癌基因, 其在前列腺癌组织和细胞中低表达。敲减 lncRNA *PCAT29* 可使细胞活力增强。白藜芦醇可促进前列腺癌细胞 (DU145 和 LNCaP) lncRNA *PCAT29* 表达, 抑制 IL-6/STAT3/miR-21 通路, 进而发挥抑癌作用^[16]。lncRNA *MEG3* 在肝癌组织中低表达, 过表达 lncRNA *MEG3* 可以抑制肝癌细胞增殖^[17]。

姜黄素是一种从姜科植物根茎中提取的酸性多酚类物质, 可靶向多个重要的肿瘤信号通路, 包括 Wnt/ β -catenin、mTOR 和 PTEN/Akt 等^[18-20]。lncRNA *MEG3* 可通过抑制 *PKM2* 同时促进 *PTEN* 表达抑制 β -catenin 活力, 进而抑制肝癌细胞增殖^[21]。姜黄素可通过抑制 DNA 甲基化转移酶 1(DNA methyl-transferase 1, *DNMT1*)促进 lncRNA *MEG3* 表达, 发挥抗肝癌作用^[22]。姜黄素还可通过改变 lncRNA 和 mRNA 表达谱增强鼻咽癌细胞对放疗的敏感性。姜黄素显著逆转放射线诱导的 116 个 lncRNA 和 119 个 mRNA 在鼻咽癌细胞中的表达改

变^[23]。充分认识姜黄素对 lncRNA 的作用, 有助于为鼻咽癌患者及其他肿瘤患者应用天然产物提供一种新的、更有效的放射治疗辅助策略。

染料木素, 也称染料木黄酮或金雀异黄酮, 主要存在于豆科之中, 如槐角、山豆根中的大豆异黄酮类化合物。研究发现, 其可抑制前列腺癌细胞中多个 lncRNA 表达, 包括 *HOTAIR*、*LOC100287628*、*LOC145474*、*C6orf147* 和 *LOC100507165* 等, 尤其对 lncRNA *HOTAIR* 的作用最为显著^[24]。而 lncRNA *HOTAIR* 在去势抵抗性 (castration-resistant) 前列腺癌细胞 (PCa) 中高表达。敲减 lncRNA *HOTAIR* 可以抑制 PCa 细胞增殖、迁移和侵袭, 并诱导其凋亡和细胞周期阻滞^[24]。因此, 染料木素可能通过调控 lncRNA *HOTAIR* 发挥抗癌作用。

西兰花等十字花科植物中广泛存在的萝卜硫素, 其可以使肿瘤中高表达的 lncRNA *LINC01116* 恢复正常水平。*LINC01116* 在前列腺癌、乳腺癌和肺癌等多种肿瘤中高表达, 并可通过调控 miR-145/ESR1 和 Hippo 信号通路参与癌症发生过程^[25-27]。因此, 萝卜硫素可能有助于多种肿瘤的防治。

此外, 由大黄、黄芩和黄连组成的三黄泻心汤在幽门螺旋杆菌存在时可抑制胃癌细胞增殖, 该作用与降低 lncRNA *H19* 的表达有关^[28]。当归补血汤对糖尿病肾病具有良好的保护作用, 其可通过下调 lncRNA *PVT1* 抑制 TGF- β 1 和 c-myc 表达^[29]。而 lncRNA *PVT1* 可促进多种肿瘤发生发展, 并与患者预后呈负相关^[30-32]。这些研究提示, 当归补血汤可能通过调控 lncRNA *PVT1* 进而对多种肿瘤均具有抑制作用, 但这还需实验证实。中药复方中的何种成分发挥关键的治疗作用, 并影响 lncRNA 表达有待进一步研究。

2.2 中药通过调控 lncRNA 治疗高血压和脂肪肝

高血压是危害人类健康的常见病。lncRNA *AK094457* 是在血管中表达的一种 lncRNA, 敲减 lncRNA *AK094457* 可以促进兔血管内皮 RVEC 细胞诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达, 进而增加内皮依赖性舒张因子 NO 合成。现代生物医学研究发现, 三七皂苷具有降血压作用。三七皂苷 R1 是三七的主要有效成分之一, 可以通过抑制 lncRNA *AK094457* 表达, 促进 iNOS 及 NO 生成, 进而降低自发性高血压大

鼠血压^[33]。其他具有降压作用的中药或活性单体对 lncRNA 的调控作用是还有待研究。

非酒精性脂肪肝是常见的肝脏疾病，目前仍缺乏有效的治疗手段。小檗碱是从黄连中提取的生物碱，具有广泛的生物学功能。其对脂肪肝具有治疗作用，可使高脂诱导 SD 大鼠脂肪肝组织 881 个 mRNA 和 538 个 lncRNA 表达发生改变^[34]。其中，一个保守的 lncRNA *MRAK052686* 与 Nrf2 在脂肪肝组织表达呈显著正相关。Nrf2 在脂肪肝组织中低表达，促进 Nrf2 表达对脂肪肝具有保护作用^[35]。但 lncRNA *MRAK052686* 的功能，以及是否与 Nrf2 间存在调控关系仍有待证实。小檗碱缓解脂肪肝的作用可能与上调 lncRNA *MRAK052686* 与 Nrf2 表达有关。lncRNA 参与中药作用机制正不断被发现，这是中药作用机制研究的新突破。

2.3 中药通过调控 lncRNA 产生不良反应

砒霜的主要成分三氧化二砷已成为公认的急性早幼粒细胞白血病治疗的特效药物。然而，心脏毒性在一定程度上限制了其临床应用。最新研究发现，三氧化二砷可通过下调 lncRNA *Kcnqlot1* 进而抑制 K⁺通道编码基因 *Kcnql* 表达，诱发长 QT 检测综合征。该研究首次揭示了三氧化二砷对 lncRNA 的调控作用，提示 lncRNA *Kcnqlot1* 可能成为三氧化二砷心脏毒性防治的新靶点。

3 中药富含的 lncRNA

由于 RNA-seq 技术在中药转录组学研究中的应用，在中药中也发现了大量的非编码 RNA，包括 miRNA 和 lncRNA 等^[36]。以往关于中药 miRNA 的研究发现，miR-2911 在金银花中稳定高表达，且经高温煎煮后能在金银花煎剂中大量富集。小鼠饮用金银花煎剂后，其血浆和肺组织中 miR-2911 表达显著增加，而 miR-2911 可靶向抑制流感病毒复制必需的基因 *PB2* 和 *NS1*，进而抑制多种流感病毒合成，发挥广谱抗甲流病毒作用^[37]。因此，金银花中的 miR-2911 是其发挥抗病毒作用的关键分子之一。在丹参和生地黄煎剂中也发现存在多种 miRNA，其中 miR-5140、miR-5137 和 miR-5141 可通过消化道进入人体^[38]。然而，中药富含 lncRNA 的序列、结构、表达以及是否可直接发挥作用还有待阐明。如果证实中药富含的非编码 RNA 可进入人体并发挥生物学功能，将对中药的作用机制研究和临床应用乃至中药剂型开发和新药研制带来新思路。

4 展望

心脑血管病、肿瘤和糖尿病等重大疾病仍严重威胁人类生命健康。而常用的化学合成药物靶点单一，虽然快速有效，但是不良反应却不容小觑。中药以其疗效显著、不良反应小、价格低廉等特点在多种疾病治疗中优势日益显现。然而，中药的成分复杂，作用分子机制尚未阐明。非编码 RNA 的研究为中医药治疗疾病的机制研究提供了新视角。虽然，目前已有大量关于中药调控 miRNA 而发挥治病治疗作用的报道，但其对 lncRNA 和 circRNA 调控的研究还很有限，尤其是对中药多靶点的调控网络研究较少。可以将转录组学、蛋白质组学和代谢组学等结合起来，应用系统生物学理念，系统构建中药的分子调控网络。最新研究也提示其他中医药治疗手段，如电针也可通过 lncRNA 发挥心肌缺血保护作用^[38]。这些发现推动了应用现代生物学方法揭示中医药治疗机理的研究。因此，结合现代医学前沿，深入阐明中药的分子机制，有助于古为今用，发挥中医药优势特色，为人民健康服务。

REFERENCES

- [1] CAJIGAS I, CHAKRABORTY A, SWYTER K R, et al. The Evf2 ultraconserved enhancer lncRNA functionally and spatially organizes megabase distant genes in the developing forebrain [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(6): 956-972.
- [2] ZHANG E B, HE X Z, ZHANG C G, et al. A novel long noncoding RNA HOXC-AS3 mediates tumorigenesis of gastric cancer by binding to YBX1 [J]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 154.
- [3] ZHANG Y, SUN L H, XUAN L N, et al. Long non-coding RNA CCRR controls cardiac conduction via regulating intercellular coupling [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4176.
- [4] MATTICK J S. The central role of RNA in human development and cognition [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(11): 1600-1616.
- [5] BONASIO R, SHIEKHATTAR R. Regulation of transcription by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Genet*, 2014(48): 433-455.
- [6] LI X L, WU Z Q, FU X B, et al. LncRNAs: insights into their function and mechanics in underlying disorders [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2014(762): 1-21.
- [7] DYKES I M, EMANUELI C. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation by long non-coding RNA [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(3): 177-186.
- [8] QU S, YANG X, LI X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.
- [9] SALZMAN J. Circular RNA expression: its potential regulation and function [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(5): 309-316.
- [10] SZABO L, SALZMAN J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges [J]. *Nat Rev Genet*,

- 2016, 17(11): 679-692.
- [11] PENG W X, KOIRALA P, MO Y Y. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661-5667.
- [12] ABBASTABAR M, SARFI M, GOLESTANI A, et al. LncRNA involvement in hepatocellular carcinoma metastasis and prognosis [J]. *Excli J*, 2018, 17: 900-913.
- [13] RAGUSA M, BARBAGALLO C, BREX D, et al. Molecular Crosstalking among Noncoding RNAs: A New Network Layer of Genome Regulation in Cancer [J]. *Int J Genomics*. 2017, 2017: 4723193.
- [14] JANG M, PEZZUTO J M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 1999, 25(2-3): 65-77.
- [15] YANG Q Y, XU E W, DAI J B, et al. A novel long noncoding RNA AK001796 Acts as an oncogene and is involved in cell growth inhibition by resveratrol in lung cancer [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015, 285(2): 79-88.
- [16] AL AAMERI R F H, SHETH S, ALANISI E M A, et al. Tonic suppression of PCAT29 by the IL-6 signaling pathway in prostate cancer: Reversal by resveratrol [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177198. Doi: 10.1371/journal.pone.0177198.
- [17] HE J H, HAN Z P, LIU J M, et al. Overexpression of long non-coding RNA MEG3 inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma Huh7 cells via negative modulation of miRNA-664 [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3713-3721.
- [18] ZHU J, YANG X, CHEN Y, et al. Curcumin suppresses lung cancer stem cells via inhibiting Wnt/ β -catenin and sonic hedgehog pathways [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 680-688.
- [19] SIDDIQUI F A, PRAKASAM G, CHATTOPADHYAY S, et al. Curcumin decreases Warburg effect in cancer cells by down-regulating pyruvate kinase M2 via mTOR-HIF1 α inhibition [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8323.
- [20] WANG X Z, HANG Y K, LIU J B, et al. Anticancer effect of curcumin inhibits cell growth through miR-21/PTEN/Akt pathway in breast cancer cell [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4825-4831.
- [21] ZHENG Q, LIN Z, XU J, et al. Long noncoding RNA MEG3 suppresses liver cancer cells growth through inhibiting β -catenin by activating PKM2 and inactivating PTEN [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 253.
- [22] ZAMANI M, SADEGHIZADEH M, BEHMANESH M, et al. Dendrosomal curcumin increases expression of the long non-coding RNA gene MEG3 via up-regulation of epi-miRs in hepatocellular cancer [J]. *Phytotherapy*, 2015, 22(10): 961-967.
- [23] WANG Q, FAN H, LIU Y, et al. Curcumin enhances the radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells involving the reversal of differentially expressed long non-coding RNAs [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3): 858-864.
- [24] CHIYOMARU T, YAMAMURA S, FUKUHARA S, et al. Genistein inhibits prostate cancer cell growth by targeting miR-34a and oncogenic HOTAIR [J]. *PLoS one*, 2013, 8(8): e70372.
- [25] BEAVER L M, KUINTZLE R, BUCHANAN A, et al. Long noncoding RNAs and sulforaphane: a target for chemoprevention and suppression of prostate cancer [J]. *J Nutr Biochem*, 2017(42): 72-83.
- [26] HU H B, CHEN Q, DING S Q. LncRNA LINC01116 competes with miR-145 for the regulation of ESR1 expression in breast cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1987-1993.
- [27] LIANG Y, MA Y Y, LI L L, et al. Effect of long non-coding RNA LINC01116 on biological behaviors of non-small cell lung cancer cells via the Hippo signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 6310.
- [28] LIU Q J, TIAN X D, WU Z Q, et al. Effect of Sanhuang Xiexin decoction on the proliferation of gastric cancer cells [J]. *Prog Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2017, 17(31): 6028-6032, 6115.
- [29] ZHANG R, LI J, HUANG T, et al. Danggui Buxue tang suppresses high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation of mesangial cells via inhibiting LncRNA PVT1 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3732-3740.
- [30] LU D, LUO P, WANG Q, et al. LncRNA PVT1 in cancer: A review and meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017(474): 1-7.
- [31] HUANG C, YU W, WANG Q, et al. Increased expression of the LncRNA PVT1 is associated with poor prognosis in pancreatic cancer patients. [J]. *Minerva Med*, 2015, 106(3): 143-149.
- [32] ZHENG X X, HU H B, LI S T. High expression of LncRNA PVT1 promotes invasion by inducing epithelial-to-mesenchymal transition in esophageal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2357-2362.
- [33] YANG Y, XI P, XIE Y, et al. Notoginsenoside R1 reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats through a long non-coding RNA AK094457 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2700-2709.
- [34] YUAN X, WANG J, TANG X, et al. Berberine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by a global modulation of hepatic mRNA and lncRNA expression profiles [J]. *J Transl Med*, 2015(13): 24.
- [35] JIANG Y N, DU W J, CHU Q, et al. Downregulation of long non-coding RNA kcnq1ot1: an important mechanism of arsenic trioxide-induced long QT syndrome [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1): 192-202.
- [36] BAI J, LI L H, SUN Y, et al. High-throughput sequencing and LncRNA resources exploitation in traditional Chinese medicine [J]. *Inf Tradit Chin Med(中医药信息)*, 2014, 31(2): 20-23.
- [37] ZHOU Z, LI X H, LIU J X, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses [J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [38] WANG Y L, WANG Y F, YANG Z M, et al. Isolation, identification and analysis of the expression profile of miRNA from *Salvia miltiorrhiza* and *Rehmannia glutinosa* in human blood [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2012, 18(19): 121-124.

收稿日期: 2018-08-10
(本文责编: 曹粤锋)