

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.039

丁酸作用机制研究新进展*

伊 曼 综述, 孙素霞[△] 审核

(广东广州, 南方医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系 510515)

[关键词] 丁酸; 丁酸悖论; Warburg 效应; 组蛋白去乙酰酶抑制剂; 直肠肿瘤

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2422-04

丁酸是膳食纤维在肠道中被肠道菌群发酵产生的一种代谢产物。由于肠蠕动和肠道隐窝基底部黏液的分泌, 丁酸在结肠中从肠腔最近端到远端, 以及肠管到隐窝基底呈现出浓度梯度。丁酸浓度不同, 作用机制不同。低浓度丁酸主要通过 β 氧化为细胞提供能量, 促进肠上皮细胞增殖; 高浓度丁酸则作为组蛋白去乙酰酶抑制剂 (HDACi), 抑制肠上皮细胞增殖并促进其凋亡。丁酸作用于肿瘤细胞, 则主要积聚在细胞核中, 作为 HDACi 抑制肿瘤细胞生长并诱导凋亡。这种丁酸浓度不同作用机制不同、细胞类型不同效应不同的现象被称为丁酸悖论。丁酸悖论的发现为膳食纤维防治结直肠癌 (CRC) 提供了新的思路 and 理论依据。本文就丁酸的研究现状和作用机制进行综述。

1 膳食纤维、肠道菌群和短链脂肪酸

膳食纤维是指能抗人体小肠消化吸收, 而在大肠部分或全部发酵的可食用的植物性成分、碳水化合物及其相类似物质的总和。膳食纤维具有降低血清胆固醇、降低血糖、保护结肠、防止能量过剩和肥胖等功效。当前研究普遍认为, 健康成年人肠道中包含大量微生物 ($\geq 10^{14}$), 是人体基因组的 150 倍^[1-2], 对人体健康至关重要^[3]。食物中的膳食纤维在肠道中可被大量的微生物酵解产生短链脂肪酸 (SCFAs), 如乙酸、丙酸和丁酸。有研究报道了 35 例健康人结肠的内容物, 发现乙酸: 丙酸: 丁酸水平的比例为 60.7:15.8:17.3, 总浓度为 70~130 mmol/L。当前研究认为, SCFAs 具有重要的生理功能, 如调节肠道菌群^[4]、维持体液及电解质平衡、为上皮细胞提供能量等^[5]。SCFAs 在体内代谢途径不同: 乙酸主要在肌肉、肝脏、心脏、脑内代谢, 作用位置较广泛; 丙酸主要被肝脏吸收, 参与糖异生作用, 能够抑制胆固醇的合成; 丁酸利用率最高, 培养的游离结肠上皮细胞 75% 氧消耗来自丁酸盐的氧化, 主要参与糖异生、酮体生成及三酰甘油合成等, 间接影响糖类和脂类的代谢, 是肠上皮细胞最重要的能量来源, 具有维持结肠黏膜完整性、抵抗结肠炎和抗癌等作用^[6], 与肠道健康关系更为密切^[7]。

2 丁酸浓度梯度的形成

丁酸作为一种 SCFA, 在肠道中不同部位浓度不同, 发挥作用不同。由于大部分的细菌发酵食物中膳食纤维发生在近端结肠, 未被近端结肠上皮细胞吸收的丁酸随着肠蠕动同肠内容物一起移向远端, 呈现出近端浓度高远端浓度低, 从而形成肠腔近端-远端浓度梯度。Donohoe 等^[8]测得小鼠近端、中间远端结肠肠腔中丁酸的浓度分别为 3.5、0.8、0.5 mmol/L。另外, 由于肠蠕动和杯状细胞从上皮脱落带其产生的黏

液由隐窝底部向肠腔流动, 从而呈现出隐窝基底部低浓度而肠腔高浓度。计算出结肠隐窝中丁酸的浓度为 50~800 μ mol/L。因此, 在哺乳动物结直肠中, 形成肠腔近端-远端和肠腔-隐窝两个浓度梯度。

3 丁酸在细胞内浓度的决定因素

细胞内丁酸浓度由丁酸摄取系统和丁酸流出载体共同决定, 此外还与肠腔内丁酸浓度和结肠上皮被覆黏液有关。人大便中丁酸的浓度为 11~25 mmol/L^[9], 但体内结肠上皮被覆一层由杯状细胞分泌的黏液阻碍丁酸的扩散和吸收, 因而丁酸在大便中的浓度明显高于结肠上皮细胞中浓度 (0.5~5 mmol/L)。丁酸是一种弱酸 ($\text{pH}=4.8$), 在结肠 ($\text{pH} 5.5\sim 6.7$) 正常生理条件下超过 90% 以解离的形式存在。肠腔中丁酸进入肠上皮细胞主要通过以下 3 种途径。(1) 简单扩散: 丁酸以未解离形式穿过顶端细胞膜, 主要发生在结肠末端, 所占比例极少。(2) 逆转运: 丁酸以弱酸阴离子形式与碳酸氢根离子在顶端细胞膜进行 1:1 交换^[10]。(3) 载体转运: 丁酸的吸收与结肠黏膜细胞顶膜、底-侧膜上的 Na^+-H^+ 泵、 K^+-H^+ 泵和 Na^+-K^+ 泵关系密切, 其具体转运载体为: 钠离子耦联的一元羧酸转运载体 (SMCT1, gene name SLC5A8), 来自 SLC5 基因家族, 是丁酸在肠上皮细胞的流入载体^[11]。SMCT1 分布于小鼠末端回肠和整段结直肠的刷状缘膜, 并在末端结肠和直肠呈高表达^[12]。高表达于结肠上皮细胞顶侧膜的 SMCT1 以跨膜 Na^+ 电化学梯度为驱动力, 以 2:1 的方式共转运 Na^+ 和 SCFA, 并引起细胞内外电势压梯度的改变, 从而促进肠腔内 Cl^- 的吸收, 而由此产生的跨膜渗透压梯度的改变可促进水的吸收^[13]。在低膳食纤维饮食导致丁酸浓度降低时, SMCT1 发挥重要的吸收作用。

质子耦联的一元羧酸转运载体 1 (MCT1, gene name SLC16A1), 来自 SLC16 基因家族, 是丁酸在肠腔细胞膜顶端的流入载体。MCT1 介导的转运过程与跨膜 H^+ 梯度相耦联, 并且 MCT1 是电中性转运蛋白, 其转运功能不受膜电位的影响。MCT1 吸收丁酸的 K_m 为 2.4~2.8 mmol/L^[14], 主要在结肠近端活性较大。由于结肠远端肠上皮细胞跨膜 H^+ 梯度很微弱, 不能提供 MCT1 转运 SCFA 所需的驱动力, 故 MCT1 在结肠远端发挥作用较弱。

丁酸流出细胞主要通过以下两种载体蛋白: (1) 乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 是一种依赖 ATP 的丁酸流出载体, 在正常肠壁顶膜和结肠上皮中高表达。正常肠壁细胞可由 BCRP 排出丁酸, 降低细胞内浓度。相比正常细胞, 癌细胞缺乏 BCRP, 丁酸

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202204), 广东省自然科学基金资助项目 (S2012010009467); 广东省大学生创新训练项目 (201412121107); 南方医科大学优秀青年教师项目 (C103169)。 作者简介: 伊曼 (1992—), 在读博士研究生, 主要从事膳食纤维防治结直肠癌研究。 [△] 通信作者, E-mail: suxiasun@hotmail.com。

易积累在细胞核中作为 HDACi 抑制癌细胞生长并诱导凋亡。正常细胞抑制 BCRP 的表达后,丁酸对正常细胞的增殖作用也受到抑制,此现象与后面提到的丁酸悖论关系密切。(2) MCT4(gene name SLC16A3) 是一种丁酸流出载体位于肠腔基底膜侧。丁酸通过 MCT4 流出细胞进入血液,为肝脏等器官提供能量。正常细胞和癌细胞都表达 MCT4。结肠陷窝内的干细胞处于相对较低浓度的丁酸环境,细胞内丁酸浓度也比较低。靠近肠腔的肠上皮细胞处于较高浓度丁酸环境,细胞内丁酸浓度较高,但由于存在 BCRP 和 MCT4 排出丁酸,所以细胞内丁酸浓度可以适当调节并与生理活动相适应。癌细胞可以处于结肠陷窝任何部位,但由于缺乏有效的丁酸代谢和流出途径,导致丁酸在细胞核中积聚^[14]。

4 丁酸悖论

对正常肠上皮细胞,丁酸为其提供 70% 左右的能量,在低浓度时促进细胞的生长和增殖;高浓度时作为 HDACi 抑制肠上皮细胞增殖并促进其凋亡^[15]。对肿瘤细胞,丁酸却积累在细胞核中作为 HDACi 调控基因表达,起到抑制增殖、促进分化、诱导凋亡的作用。这种丁酸浓度不同作用机制不同、细胞类型不同效应不同的现象被称为丁酸悖论^[14]。

新的研究表明丁酸悖论与 Warburg 效应和组蛋白乙酰化的改变相关^[16]。由于 Warburg 效应,癌变的结肠细胞主要利用葡萄糖进行糖酵解提供细胞快速增殖所需能量。丁酸在癌细胞中代谢减少,积累在细胞核中作为 HDACi 来调节基因表达从而抑制癌细胞增殖诱导凋亡^[8,16]。在正常细胞内,丁酸在高浓度和低浓度分别作为 HDACi 和组蛋白乙酰转移酶(HAT)的辅因子起作用,分别使得凋亡相关基因和增殖相关基因启动子组蛋白乙酰化比例增加,表达上调,从而起到相反的作用。

4.1 正常肠上皮细胞 由于丁酸浓度梯度的存在,结肠近端和远端、结肠隐窝和肠腔等处的肠上皮细胞丁酸浓度不同。不同浓度的丁酸对肠上皮细胞发挥不同的生理作用。低浓度丁酸(0.5~1.0 mmol/L)主要通过 ATP-柠檬酸裂解酶依赖途径促进结肠隐窝基底部分化增殖;高浓度丁酸(2.0~5.0 mmol/L)主要通过抑制 HDAC 活性抑制肠腔肠上皮细胞增殖,并促进其凋亡。

4.1.1 低浓度丁酸 低浓度丁酸在线粒体中进行 β 氧化生成乙酰 CoA,乙酰 CoA 与草酰乙酸结合生成柠檬酸,启动三羧酸循环,为肠上皮细胞提供能量,促进细胞增殖^[17-18];线粒体中氧化生成的柠檬酸不仅参与三羧酸循环,还可以通过载体进入细胞质中。细胞质中的柠檬酸在柠檬酸裂解酶的作用下变为乙酰 CoA,分散在细胞质和细胞核中^[19]。其中细胞质中的乙酰 CoA 主要参与脂质合成;细胞核中的乙酰 CoA 则作为 HAT 的辅因子促进相关基因启动子的组蛋白乙酰化,继而上调细胞增殖相关基因(如 p21、CDK、c-myc、c-myb)表达,从而促进细胞增殖^[8]。因此,低浓度丁酸除提供能量外,还可促进组蛋白乙酰化,共同促进肠上皮细胞分化增殖。

4.1.2 高浓度丁酸 丁酸浓度大于 1.0~2.0 mmol/L 时,细胞氧化代谢丁酸的能力达到最大值,是其作用机制的转折点^[20-21],当丁酸浓度继续升高到 5 mmol/L 时,机制改变,由在线粒体中代谢提供能量改为主要积累在细胞核中抑制 HDAC 活性,使得相关基因(如 BAX、FAS)启动子组蛋白乙酰化水平增高,继而上调凋亡相关基因表达。因此,高浓度丁酸主要积累在细胞核中,通过抑制 HDAC 活性,从而抑制肠腔肠上皮细胞增殖,并促进其凋亡,达到新陈代谢的目的。

4.2 肿瘤细胞 丁酸的肿瘤抑制效应包括 Warburg 效应和 HDAC 抑制作用。由于 Warburg 效应,癌细胞以葡萄糖无氧酵解为主要能量来源,而丁酸作为 HDACi 对肿瘤细胞起作用。已经有超过 100 项研究提到丁酸可以抑制一系列肿瘤来源的细胞增殖促进其凋亡^[22-25]。由于丁酸在结肠中产生并代谢,丁酸的生物效应局限在结肠。

4.2.1 Warburg 效应 丁酸作为一种脂肪酸是结肠细胞的主要能量来源。低浓度丁酸主要在线粒体内进行 β 氧化,很少积累在细胞核中。只有在丁酸浓度远远超过细胞代谢能力(>2 mmol/L)的时候才会在细胞核中积累^[8,18]。对比来说,葡萄糖是结肠癌细胞的首选能源。结肠癌细胞通过增加葡萄糖转运蛋白(GLUTs)的表达增加葡萄糖摄入量(>10 倍),依靠有氧糖酵解产生乳酸提供能量,伴随丁酸在线粒体中的有氧氧化减少,这个代谢转变称为 Warburg 效应。因此,糖尿病患者及糖耐量异常人群因为自身血糖高于正常为癌细胞摄取葡萄糖提供了有利的条件,罹患大肠癌及其他癌症的风险升高^[26]。

Bultman^[27]在低浓度葡萄糖中培养结直肠癌细胞或敲除其糖分解酶乳酸脱氢酶基因,从而降低 Warburg 效应重新激活线粒体氧化;发现阻断了 Warburg 效应的癌细胞类似正常细胞,用 0.5 mmol/L 丁酸处理可促进其增殖;而进行糖酵解的癌细胞则增殖减少或凋亡,表明 Warburg 效应是丁酸悖论的重要开关。Bultman^[27]还指出,当用线粒体 β 氧化抑制剂乙莫克舍处理已经阻断 Warburg 效应的细胞时,低浓度增殖效应不再出现^[8],表明丁酸是正常细胞和无 Warburg 效应的细胞维持增殖的重要能量来源。

Warburg 效应发生在大多数的癌症包括 CRC,是临床上用氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像(FDG-PET)肿瘤成像的基础^[28]。蛋白激酶 B(AKT)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、KRAS 基因和其他突变影响代谢并增进 Warburg 效应。癌细胞选择 Warburg 效应作为碳转化生物合成途径可以使细胞快速增殖^[29-30],达到其生长要求。由于癌细胞中 Warburg 效应和新陈代谢的程序重调,癌细胞中 MCT1 和 SMCT1 表达下调并且 BCRP 不表达,导致细胞内缺乏丁酸消耗和流出途径。丁酸积聚在癌细胞的细胞核中作为 HDACi 表观遗传调控基因表达^[8]。

4.2.2 组蛋白乙酰化抑制作用 丁酸是一种 HDACi,通过抑制 HDAC 活性,上调多种促凋亡蛋白(Bid、Bad、Fas、Caspase)和(或)下调多种抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-XL、XIAP)的表达发挥抗肿瘤作用^[27]。核小体由 147 bp 的 DNA 超螺旋环绕组蛋白八聚体组成,是染色体的基本组成单位。丁酸可增加组蛋白乙酰化来改变核小体的构造和位置。丁酸的乙酰化作用在一些基因的启动子或直接靶点,如 p21、CDK、BAX 和 FAS 促凋亡基因,在细胞增殖和凋亡中引起功能性改变^[22-24]。丁酸也可以通过调节黏液素基因来促进细胞分化。因此,丁酸被认作与 2-羟戊二酸相似的肿瘤代谢抑制物^[31]。

4.2.3 其他 除去上述途径,丁酸还可通过下调 mTOR 活性,以及增强腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性诱导 CRC 癌细胞自噬^[32]。丁酸可上调基质金属蛋白酶(MMOL/LP-2,-9)及金属蛋白酶组织抑制因子 TIMP-1,-2 抑制 CRC 癌细胞的迁移和侵袭能力^[33]。丁酸在高浓度(5~10 mmol/L)时可通过钙池调控钙通道调节细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而引起结 CRC 癌细胞凋亡^[34]。

5 总结

丁酸是一种多效性分子,其作用包括能量来源、HAT 的辅

因子、HDACi 和 G 蛋白耦联受体的激动剂,随人体基因背景的不同发挥不同的作用^[35]。已有超过 5 个人类微生物组测序项目报道称 CRC 患者与健康人群相比产丁酸菌丰度下降。与丁酸悖论相似,丁酸在宿主基因背景下对肿瘤发生也许有复杂的作用。因此,尽管目前的研究集中在膳食、微生物和 CRC 之间的联系,丁酸对癌症的保护或促进作用还需要进一步的研究。发酵产丁酸的菌群也需要进行培养,运用于动物建成模型以便对菌群作用更深入地了解^[36]。表观遗传学治疗在未来也将占据实体肿瘤治疗的重要位置^[37]。

丁酸作为化学疗法制剂很难到达肿瘤,因为它可以迅速被正常细胞摄取和代谢(半衰期为 6 min),血液中峰值低于 0.05 mmol/L,难以起到抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡或分化的作用。富含植物纤维的膳食经过肠道菌群的发酵比化学制剂更有效,因为它可以在肿瘤发生前或早期阶段把毫摩尔浓度水平的丁酸送到结肠。通过膳食调节改变肠道微生物活动从而影响菌群和疾病健康状态是很新颖的治疗方式。膳食控制能否通过影响菌群来有效的维持稳态,降低潜在的疾病效应仍然是一个亟待解决的问题,未来仍需要更多的研究。

参考文献

- [1] Zhao L. Genomics; the tale of our other genome[J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 879-880.
- [2] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.
- [3] Bultman SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(1): 97-106.
- [4] Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113 Suppl: S1-5.
- [5] Huang C, Song P, Fan P, et al. Dietary sodium butyrate decreases postweaning diarrhea by modulating intestinal permeability and changing the bacterial communities in weaned piglets[J]. *J Nutr*, 2015, 145(12): 2774-2780.
- [6] Donohoe DR, Holley D, Collins LB, et al. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota-and butyrate-dependent manner[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(12): 1387-1397.
- [7] Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): 23-32.
- [8] Donohoe DR, Collins LB, Wali A, et al. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(4): 612-626.
- [9] Hallert C, Björck I, Nyman M, et al. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2003, 9(2): 116-121.
- [10] Kawamata K, Hayashi H, Suzuki Y. Propionate absorption associated with bicarbonate secretion in vitro in the mouse cecum[J]. *Pflügers Arch*, 2007, 454(2): 253-262.
- [11] Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD, et al. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host Vaidivel Ganapathy, Muthusamy Thangaraju, Puttur D Prasad, Pamela M Martin and Nagendra Singh[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013(13): 869-874.
- [12] Gurav A, Sivaprakasam S, Bhutia YD, et al. Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions[J]. *Biochem J*, 2015, 469(2): 267-278.
- [13] Gupta N, Martin PM, Prasad PD, et al. SLC5A8 (SMCT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter[J]. *Life Sci*, 2006, 78(21): 2419-2425.
- [14] Goncalves P, Martel F. Butyrate and Colorectal Cancer: The Role of Butyrate Transport[J]. *Current Drug Metabolism*, 2013, 14(9): 994-1008.
- [15] Lazarova DL, Bordonaro M. Vimentin, colon cancer progression and resistance to butyrate and other HDACis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6): 989-993.
- [16] Burgess DJ. Metabolism; Warburg behind the butyrate paradox[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 798.
- [17] Donohoe DR, Wali A, Brylawski BP, et al. Microbial regulation of glucose metabolism and cell-cycle progression in mammalian colonocytes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46589.
- [18] Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(5): 517-526.
- [19] Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, et al. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1076-1080.
- [20] Andriamihaja M, Chaumontet C, Tome D, et al. Butyrate metabolism in human colon carcinoma cells: implications concerning its growth-inhibitory effect[J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(1): 58-65.
- [21] Donohoe DR, Curry KP, Bultman SJ. Microbial oncotarget: bacterial-produced butyrate, chemoprevention and Warburg effect[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(2): 182-183.
- [22] Sengupta S, Muir JG, Gibson PR. Does butyrate protect from colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(1/2): 209-218.
- [23] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 104-119.
- [24] Lupton JR. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy[J]. *J Nutr*, 2004, 134(2): 479-482.
- [25] Fung KY, Cosgrove L, Lockett T, et al. A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate[J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(5): 820-831.
- [26] Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66(1): 17-29.
- [27] Bultman SJ. Molecular pathways: gene-environment inter-

actions regulating dietary fiber induction of proliferation and apoptosis via butyrate for cancer prevention[J]. Clin Cancer Res,2014,20(4):799-803.

[28] Gatenby RA,Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]. Nat Rev Cancer,2004,4(11):891-899.

[29] Lunt SY, Vander HM. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Annu Rev Cell Dev Biol,2011,27(4):441-464.

[30] Vander HM,Cantley LC,Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science,2009,324(5930):1029-1033.

[31] Losman JA,Kaelin WJ. What a difference a hydroxyl makes:mutant IDH,(R)-2-hydroxyglutarate,and cancer [J]. Genes Dev,2013,27(8):836-852.

[32] Tang Y,Chen Y,Jiang H,et al. Short-chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria-mediated apoptotic cell death[J]. Cell Death Differ,2011,18(4):602-618.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.040

[33] Zeng H,Briske-Anderson M. Prolonged butyrate treatment inhibits the migration and invasion potential of HT1080 tumor cells[J]. J Nutr,2005,135(2):291-295.

[34] Sun S,Li W,Zhang H,et al. Requirement for store-operated calcium entry in sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer cells[J]. Biosci Rep,2012,32(1):83-90.

[35] Bultman SJ,Jobin C. Microbial-derived butyrate:an onco-metabolite or tumor-suppressive metabolite[J]. Cell Host Microbe,2014,16(2):143-145.

[36] Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer [J]. Carcinogenesis,2014,35(2):249-255.

[37] Ahuja N,Easwaran H,Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors[J]. J Clin Invest,2014,124(1):56-63.

(收稿日期:2017-03-11 修回日期:2017-05-15)

microRNA-214 与其靶基因在肿瘤中的作用*

卢琪珏,李春光 综述,陈和忠[△]审校
(第二军医大学长海医院胸心外科,上海 200433)

[关键词] 微 RNA-214;靶基因;肿瘤
[中图分类号] R3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)17-2425-03

微 RNA(microRNA,miRNA)是一段含有 18~24 个核苷酸的单链非编码 RNA 分子,通过作用于靶基因的 3'非翻译区抑制靶基因的翻译或者促进靶基因 mRNA 的降解。miRNA-214 位于人类 1 号染色体 q24.3 的 DNMT3 基因中^[1]。最早是在宫颈癌 HeLa 细胞凋亡过程中发现了 miRNA-214,后来在肌肉、骨骼、神经系统、视网膜和胰腺中发现 miRNA-214 参与了细胞的生长、分化和形态学改变,表明 miRNA-214 在不同的物种间高度保守,并且行使多种生理功能^[2-3]。miRNA-214 在多种类型肿瘤组织中表达异常,并通过影响不同靶基因的翻译参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡及耐药等性质。但以往研究结果显示,miRNA-214 在不同类型肿瘤组织中的变化趋势截然不同。有研究发现 miRNA-214 在胰腺癌中的表达较对应癌旁组织显著升高,Yang 等^[4]报道 miRNA-214 在人卵巢癌组织也呈高表达,并发现 miRNA-214 可能通过靶向抑癌基因(PTEN)表达进而抑制癌细胞凋亡,同时增强癌细胞对化疗药物的耐受能力;而与之相反,作者及其他研究者的结果分别显示 miRNA-214 在肝胆管癌、乳腺癌、宫颈癌组织中表达较对应癌旁组织显著下降,细胞学实验也证实 miRNA-214 具有抑制上述肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等的作用。miRNA-214 在肿瘤中的广泛存在即不同程度的表达提示,对于 miRNA-214 的作用机制的研究有助于在肿瘤的早期诊断和靶向治疗中提供重要依据,下面就 miRNA-214 在不同器官和组织的肿瘤中行使

的不同作用进行综述。

1 对肿瘤细胞增殖及凋亡的影响

在卵巢癌、胃癌和 T 细胞淋巴瘤中,miRNA-214 通过抑制 PTEN 的表达,激活蛋白激酶 B(AKT)通路,增强肿瘤细胞的增殖能力^[4-6]。在乳腺癌和鼻咽癌中 miRNA-214 通过与转铁蛋白 LTF3'非翻译区的结合,抑制其表达,从而抑制肿瘤细胞发生凋亡^[7-8]。另外在鼻咽癌和骨肉瘤中还发现 miRNA-214 分别以抑癌基因 BIM 和 LZTS1 为靶点,促进肿瘤细胞的增殖^[9-10]。而在肝癌中,miRNA-214 还可以通过抑制果蝇 Zeste 基因增殖因子人类同源物 2(EZH2)、X 盒结合蛋白 1(XBP1)和 β -catenin 的表达抑制肝癌细胞的生长^[11-12]。在骨髓瘤中,miRNA-214 以 ASF1B 和 Gankyrin 为作用靶点,抑制 DNA 复制,促进肿瘤细胞凋亡^[13]。在结直肠癌和胶质瘤中,miRNA-214 分别与成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)及泛素结合酶 9(UBC9)结合,抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡^[14-15]。此外,在宫颈鳞癌和皮肤鳞癌中 miRNA-214 下调促癌基因细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的表达,降低了鳞癌细胞的增殖能力^[16]。膀胱癌中重组人 p53 DNA 损伤(PDRG1)的表达升高,通过荧光素酶基因报告实验发现 miRNA-214 与 PDRG1 结合,抑制其表达从而抑制肿瘤细胞的增殖^[17]。

2 对肿瘤细胞侵袭和转移的影响

转录因子活化蛋白 2(TFAP2)和 ITGA3 具有抑制肿瘤发

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472688)。 作者简介:卢琪珏(1988—),博士,住院医师,主要从事胸心外科工作。 [△] 通信作者,E-mail:drchenhz@sina.com。