

微小RNA在结直肠癌上皮间质转化中的作用与研究进展



张涛¹, 李辉龙², 冯静¹, 陈淼³

1. 四川大学华西医院临床药学部 (成都 610041)
2. 重庆市巴南区接龙镇中心卫生院外科 (重庆 401344)
3. 遂宁市检验检测中心 (四川遂宁 629000)

【摘要】 结直肠癌 (CRC) 是全球第三大常见癌症, 发病率仅次于肺癌和女性乳腺癌。上皮间质转化 (EMT) 不仅增强了 CRC 细胞的迁移和侵袭能力, 还与 CRC 的复发和耐药性密切相关。微小 RNA (miRNA) 是一种非编码 RNA, 可以通过多种机制和途径调控 EMT 过程。本文综述了 miRNA 在 CRC EMT 中的作用及其研究进展, 旨在为防治 CRC 转移提供新思路。

【关键词】 结直肠癌; 上皮间质转化; 微小 RNA; 耐药性; 天然化合物

【中图分类号】 R735.3 **【文献标识码】** A

Research progress on the role of microRNA in epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer

ZHANG Tao¹, LI Huilong², FENG Jing¹, CHEN Miao³

1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China
 2. Department of Surgery, Jielong Town Central Health Center, Banan District, Chongqing 401344, China
 3. Suining Inspection and Testing Center, Suining 629000, Sichuan Province, China
- Corresponding author: CHEN Miao, Email: lucky9197@126.com

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer globally, with an incidence rate ranked just behind lung cancer and breast cancer in women. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) enhances the migratory and invasive abilities of tumor cells but is also closely associated with tumor recurrence and drug resistance. MicroRNAs (miRNAs) are a class of non-coding RNAs that regulate the EMT process through various mechanisms and pathways. Therefore, this review aims to summarize the roles and research progress of miRNAs in the regulation of EMT in CRC, providing new insights into the complex regulation of EMT and offering potential strategies for the prevention and treatment of CRC metastasis.

【Keywords】 Colorectal cancer; Epithelial-mesenchymal transition; MicroRNA; Drug resistance; Natural compound

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是导致癌症患者死亡的第二大原因, 2022 年全球 CRC 新发病例为 192.61 万例, 死亡 90.39 万例^[1]。根据美国癌症联合委员会提出的 TNM 分期系统,

约 75% 的 CRC 患者在确诊时已发生远处转移 (如肝脏或肺部), 五年生存率仅为 14%^[2]。目前, CRC 的治疗主要依赖手术, 并辅以放化疗。但 CRC 术后复发和转移率较高, 是影响患者长期生

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501003

通信作者: 陈淼, 副主任中药师, Email: lucky9197@126.com

存的主要挑战之一^[3]。

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞失去细胞间连接、脱离基底膜并转化为间充质细胞的过程。EMT 在胚胎发育、组织修复等生物学过程中扮演着重要角色，同时也在癌症的进展与转移中发挥关键作用。EMT 通过改变细胞骨架、形态及细胞间连接，增强癌细胞的迁移与侵袭能力，从而促进肿瘤的复发与转移^[4]。逆转 EMT 被视为一种潜在的治疗策略，为 CRC 的临床治疗提供了新的研究方向。微小 RNA (miRNA) 作为基因表达的调控因子，能够通过结合目标信使 RNA (mRNA)，抑制翻译或促进 mRNA 降解，从而调节基因表达^[5]。越来越多的研究表明，miRNA 的异常表达与 CRC 的侵袭、转移密切相关。miRNA 通过多种机制调控 EMT 过程，包括直接靶向 EMT 相关基因、调节关键信号通路以及影响细胞间相互作用等^[6]。本文对 miRNA 在 CRC EMT 中的作用进行综述，以为防治 CRC 转移和后续研究提供新思路。

1 EMT发生机制

EMT 广泛参与胚胎发生、伤口愈合以及肿瘤

的进展，其通过增强细胞的迁移性、侵袭性和对凋亡的抵抗力，赋予癌细胞转移的特性^[7-8]。EMT 相关转录因子受到转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、NF- κ B 等多条信号通路的调控，形成相互关联的 EMT 调控网络^[9-10]。研究表明，调控 miRNA 的表达可以逆转 EMT 进程，从而抑制肿瘤的侵袭与转移^[11]。多种信号通路和转录因子的相互作用在 EMT 的过程中密切配合，共同推动肿瘤细胞的侵袭和转移等生物学现象，见图 1。

2 CRC EMT相关miRNA

2.1 TGF- β 信号通路相关miRNA

TGF- β 通过激活 Smad 依赖性和非 Smad 信号通路，有效介导 EMT 过程。MAPK 等转录因子通过调节 Smad 依赖性与非依赖性信号，进一步影响 EMT 的发生^[12]。在肿瘤转移过程中，miR-200 家族通过调节锌指 E 盒结合同源框蛋白 (ZEB1) / ZEB2 的双重负反馈回路控制 EMT^[13-14]。ZEB1 与 Smad 蛋白协同作用，增强 TGF- β 信号激活，促进 EMT；而 ZEB2 则抑制 TGF- β 信号激活，阻止 TGF- β 诱导的基因表达^[14]。Paterson 等^[15] 研究证

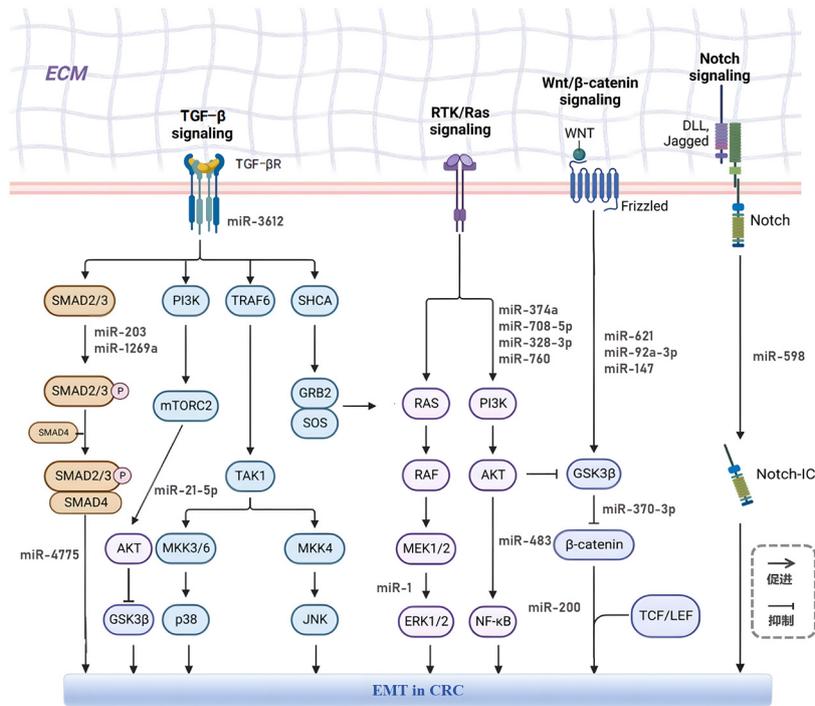


图1 CRC中EMT相关miRNA涉及的主要信号通路

Figure 1. Major signaling pathways involved in EMT-related miRNAs in CRC

注：图片由Adobe Illustrator软件绘制；EMT.上皮间质转化；CRC.结肠癌；ECM.细胞外基质；TGF- β .转化生长因子 β ；PI3K.磷脂酰肌醇3-激酶；mTORC2.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2；GSK3 β .糖原合成酶激酶3 β ；JNK.c-Jun氨基端激酶；ERK1/2.胞外信号调节激酶1/2；NF- κ B.核因子 κ B；WNT.Wnt信号通路；TCF/LEF.T细胞因子/淋巴细胞增强因子。

明 miR-200a 和 miR-200b 在侵袭性结肠肿瘤中显著下调,而在基底膜完整的肿瘤组织中表达无显著变化。

除了 miR-200 家族,越来越多的 miRNA 被发现参与调控 CRC 的 EMT 过程。在 LIM1863 结肠癌类器官模型中,过表达 miR-21 和 miR-31 显著增强了 TGF- β 对类器官形态变化的影响,提示其作为 TGF- β 信号通路的下游效应分子,可能通过调节 CRC 细胞的侵袭性发挥作用^[16]。此外,Huang 等^[11]发现小檗碱通过下调 miR-1269a 和 miR-200a,上调 miR-135b,从而调节 TGF- β 1 诱导的结肠上皮细胞 EMT,并在 CRC 细胞 HT29 中,仅 miR-1269a 的表达发生显著变化,提示其在正常和癌性结肠上皮细胞的 TGF- β 1 诱导的 EMT 过程中可能具有独特作用。与 CRC 侵袭和转移密切相关的 miRNA 可通过不同机制调控 TGF- β 信号通路,影响 EMT 过程和肿瘤进展^[17-18]。TGF- β 1 和 TGF- β 2 通过结合 TGF- β 受体激活经典的 Smad2/3 信号通路,调控靶基因表达,促进癌细胞迁移与侵袭^[19]。TGF- β 1 在激活 Smad 通路的同时,激活 PI3K/AKT 等非 Smad 信号通路,与 Smad 通路相互协作或独立发挥作用,全面影响 EMT 进程,增强癌细胞的恶性表型^[20]。TGF- β 2 对非 Smad 信号通路的激活相对有限,其对肿瘤 EMT 的调控更集中于经典 Smad 信号轴,这些差异在 CRC 中的作用待进一步研究。

2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 miRNA

Wnt/ β -catenin 信号通路是调节 EMT 的关键途径,广泛参与多种癌症的发生与进展,该通路在多种肿瘤中表现出异常激活,对肿瘤的产生与恶性进展具有重要影响^[21]。E-钙黏蛋白水平下降或其与 β -catenin 相互作用受损,会导致 β -catenin 从细胞膜释放并转入细胞核,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而调控 EMT 过程^[22]。淋巴细胞增强结合因子 1 (LEF1) 是 Wnt/ β -catenin 的重要下游介质,miR-621 可以通过与 LEF1 的 3'-UTR 区域结合,转录后抑制 LEF1 表达,体内实验验证了 miR-621 通过抑制 LEF1 来抑制 CRC 肝转移,提示其可能通过靶向 LEF1 调控 CRC 的 EMT 过程^[23]。

生物信息学分析和体外实验验证了含 F-框 WD 重复域蛋白 7 (FBXW7) 和凋亡调节因子 1 (MOAP1) 为 miR-92a-3p 的下游靶标^[24]。临床

数据表明,miR-92a-3p 的表达水平与 CRC 转移和化疗耐药性呈正相关,与 FBXW7 和 MOAP1 低表达呈负相关,癌症相关成纤维细胞通过分泌 miR-92a-3p 并通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 CRC 细胞的 EMT、转移以及化疗耐药性^[24]。此外,miR-147 在多种 CRC 细胞系中的表达显著下降,过表达 miR-147 能增加 E-钙黏蛋白和 α -连环蛋白的表达,同时减少间充质标志物纤连蛋白和波形蛋白的表达,从而抑制 EMT 过程^[25]。miR-22 和 miR-214 也可通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 CRC 细胞增殖和转移,提供了潜在的 miRNA 靶向策略^[26]。综上所述,miRNA 通过不同机制调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进 CRC 的恶性表型、侵袭和转移,为靶向 Wnt/ β -catenin 通路的治疗策略提供了重要的理论依据。

2.3 PI3K/AKT 信号通路相关 miRNA

PI3K/AKT 信号通路在细胞存活、迁移和侵袭等生物过程中扮演着重要角色。miR-374a 的过表达可下调 PI3K/AKT 通路及其下游细胞周期因子(如 c-Myc、Cyclin D1)和 EMT 相关基因,从而抑制 EMT 过程,减少 CRC 的侵袭和迁移,抑制癌症进展^[27]。miR-708-5p 过表达能够激活 PI3K/AKT 通路促进 EMT,调节 CRC 细胞发育,并通过抑制锌指蛋白 549 的表达,进一步促进 CRC 细胞的转移和侵袭^[28]。miR-328-3p 则通过与 *GIRDIN* 基因的 3'UTR 结合,负向调控其表达,从而抑制 PI3K/AKT 通路活性,抑制癌症的增殖和转移^[29]。miR-760 的低表达与 CRC 患者的不良预后相关,恢复其表达可通过调节 PI3K/AKT 通路抑制 CRC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[30]。

在 CRC 的耐药研究中,miRNA-376a-3p 通过负调控胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 诱导的细胞存活和 PI3K/AKT 通路,逆转 EMT 过程,增强对盐酸伊立替康的敏感性,miRNA-376a-3p/IGF1R 轴可能成为耐药情况下的潜在治疗靶点^[31]。miR-483 在 CRC 组织中上调,并与患者的不良预后相关,其通过 PI3K/AKT 通路靶向 NDRG2,促进 CRC 细胞的增殖和侵袭,且过表达 miR-483 能促进人结肠癌细胞系 LoVo 细胞的异种移植生长^[32]。上述研究表明,miRNA 在 PI3K/AKT 通路中的调控作用对 CRC 的进展、转移和耐药性具有重要影响。

2.4 Notch信号通路相关miRNA

Notch 信号通路参与调控细胞命运、增殖、分化和存活等多个生物过程。在 CRC 进展中, Notch 信号通路通过调节 EMT, 促进肿瘤的侵袭、迁移和转移。生物信息学分析预测, *JAG1* 是 miR-598 的靶基因, 当 miR-598 表达下调时, *JAG1* 上调, 过表达 miR-598 则抑制 *JAG1* 表达^[33]。*JAG1* 的过表达促进 CRC 细胞的 EMT 及转移, 而 Notch2 表达下调则抑制这些过程^[33]。上述结果表明 miR-598 通过抑制 *JAG1*, 进而灭活 Notch 信号通路, 调节 CRC 细胞的 EMT, 为 miR-598 在 CRC 转移中的作用提供了新见解, 并为 CRC 的早期诊断与靶向治疗指明了潜在的新方向。

2.5 NF-κB信号通路相关miRNA

NF-κB 信号通路通过激活下游靶基因, 促进 EMT, 使肿瘤细胞获得更强的迁移和侵袭能力, 进而在 CRC 发生和转移中发挥关键作用。CRC 组织和细胞系中 miR-1224-5p 的水平降低, 且其表达量与晚期临床病理特征相关^[34]。miR-1224-5p 通过直接靶向 Sp1 转录因子介导的 NF-κB 通路, 抑制 CRC 细胞的转移和 EMT。miR-873-5p 的上调通过延缓细胞 G1/S 期转换和抑制 EMT, 抑制 CRC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并增强细胞凋亡, 荧光素酶测定显示, miR-873-5p 通过下调 JMJD8 表达抑制 NF-κB 通路^[35]。

在 CRC 细胞和组织中, miR-410-3p 表达显著升高, 而 ZCCHC10 水平降低。Ma 等^[36]研究发现, 敲低 ZCCHC10 或过表达 miR-410-3p 可激活 NF-κB 信号通路, 促进 EMT 过程, 为 miR-410-3p 介导 CRC 进展的机制提供了新见解。另外, miR-105-5p 的耗竭显著增加 PTEN 的表达并增强免疫反应, 同时阻碍 EMT 降低 LoVo 细胞中磷酸化 NF-κB 抑制蛋白和 p65 的水平^[37]。miR-105-5p 的耗竭可能通过失活 NF-κB 通路提高 PTEN 表达, 从而增强 CRC 中免疫反应和阻碍 EMT 过程^[37]。综上所述, NF-κB 信号通路及其相关 miRNA 在 CRC 的发生、发展和转移中扮演重要角色, 对 CRC 的治疗和预后具有潜在意义。

2.6 其他信号通路相关miRNA

在体外实验中, 过表达 miR-195-5p 抑制了细胞生长、克隆形成、侵袭和迁移能力; 相反, 抑制 miR-195-5p 功能导致细胞异常增殖、迁移、侵袭和 EMT^[38]。此外, CRC 患者样本和细胞中

miR-365-3p 水平降低, 与较大肿瘤体积、显著局部浸润、淋巴结转移及不良预后相关。研究发现, miR-365a-3p 通过抑制解整合素金属蛋白酶 10 表达, 抑制 Janus 激酶 / 信号转导及转录激活因子 3 信号传导和 CRC 细胞转移, 提示该通路可能成为 CRC 患者的潜在治疗靶点^[39]。外泌体 miR-128-3p 通过直接抑制其下游靶基因 *FOXO4*, 激活 TGF-β/SMAD 和 Janus 激酶 / 信号转导及转录激活因子 3 信号传导, 调节 CRC 的 EMT 过程^[40]。

3 EMT相关miRNA改善CRC耐药性的机制

在 CRC 化疗耐药性中, miRNA 能逆转 EMT 过程, 从而恢复癌细胞对化疗药物的敏感性。例如, miR-376a-3p 通过负调控 IGF1R 表达, 抑制 PI3K/AKT 通路的激活, 进而逆转 EMT 并恢复耐药细胞对盐酸伊立替康的敏感性^[31]。miR-134 通过上调 IGF1R 表达, 抑制 CRC 的 EMT 过程并下调结合蛋白 1, 增强对奥沙利铂的敏感性^[41]。但也有 miRNA 通过促进 EMT 过程, 增强 CRC 的化疗耐药性。癌相关成纤维细胞来源的外泌体 LINC00355 抑制 miR-34b-5p, 增加 CRKL 表达, 从而促进 EMT 并增强化疗耐药性^[42]。miR-135b-5p 通过下调 FOXN3, 激活 Wnt/β-连环蛋白信号通路, 调节 EMT, 进一步增强 CRC 细胞耐药性^[43]。

miRNA 可以通过调节特定信号通路, 抑制 CRC 的转移潜力和化疗耐药性。miR-139-5p 和 miR-195-5p 靶向 Bcl-2 和 GDPD5, 显著抑制 CRC 的转移和耐药性^[44-45]。miR-195-5p 还通过靶向 Notch2, 抑制 GATA3 调节的白细胞介素 4 分泌, 进一步抑制 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的极化, 改善化疗效果^[46]。miR-124 通过抑制 EMT 调节因子配对相关同源框蛋白 1 的表达, 增强 CRC 细胞对放射的敏感性^[47]。

miRNA 的表达与 CRC 患者对新辅助放化疗的应答密切相关。而 miR-145 表达升高显著提高了直肠癌患者 5-FU 化疗的疗效^[48]。miR-514b-3p 和 miR-514b-5p 作为来源于同一 RNA 发卡结构的 miRNA, 对 CRC 的侵袭和转移具有不同的调节作用。miR-514b-3p 通过降低间质标志物的表达并增加上皮标志物的表达, 抑制 CRC 细胞的迁移和药物耐受性, 而 miR-514b-5p 则加速 EMT 过程, 促进 CRC 细胞的转移^[49]。

4 天然化合物调节EMT相关miRNA在CRC治疗中的应用

多项研究^[41, 50-55]发现,天然化合物通过调节 EMT 相关 miRNA,在 CRC 治疗中展现了潜在

应用价值。植物多酚和萜类化合物等天然化合物能够影响 miRNA 的表达,从而抑制肿瘤细胞的 EMT 进程,降低其侵袭性和转移性,有效抑制 CRC 的进展(表 1),可能为该病的治疗开辟新的选择。

表1 天然化合物调节EMT相关miRNA治疗CRC

Table 1. Regulation of EMT-related miRNAs by natural compounds in CRC treatment

天然化合物	EMT相关miRNA	作用机制	治疗类型	参考文献
姜黄素	miR-302a-3p	抑制miR-302a-3p表达	抑制CRC细胞增殖	[50]
异丙酚	miR-361、miR-135b	上调miR-361和miR-135b从而抑制STAT6的表达	损害CRC侵袭功能	[51]
苦参碱	miR-296-5p	抑制CRC细胞增殖、迁移、侵袭及STAT3、Bcl-2和N-钙黏蛋白的表达	/	[52]
白藜芦醇/氧化白藜芦醇	miR-200c	上调miR-200c,显著增加波形蛋白和ZEB1表达、降低E-钙黏蛋白表达	/	[53]
虾青素	miR-29a-3p、miR-200a	增加miR-29a-3p和miR-200a的表达,分别抑制MMP2和ZEB1的表达	抑制CRC转移	[54]
黄芪甲苷IV	miR-134	诱导miR-134表达,下调CREB1信号通路	提高化疗敏感性	[41]
片仔癀	miR-200a、miR-200b、miR-200c	上调miR-200a、miR-200b和miR-200c的表达	抑制CRC转移	[55]

注: STAT.信号转导和转录激活因子; ZEB1.锌指E盒结合同源框蛋白1; MMP2.基质金属蛋白酶2; CREB1.cAMP应答元件结合蛋白1。

5 结语

miRNA 在 CRC EMT 过程中发挥着关键作用,但其具体机制尚未明确。现有研究多使用体外细胞模型对某一种 miRNA 的功能进行探索,尚未深入探究不同 miRNA 之间的相互作用及其协同效应,缺乏对 miRNA 调控网络整体性的认识,其结论在模拟复杂人体内环境方面存在明显局限。miRNA 在 CRC EMT 中的作用,不仅揭示了其在肿瘤发生和发展的重要性,也为 CRC 的防治提供了新的研究方向和潜在靶点。未来的研究应结合高通量测序技术和生物信息学分析等现代技术手段,系统研究 miRNA 之间的相互关系及其在 EMT 中的调控网络,通过靶向特定 miRNA 开发新型抗肿瘤药物来改善现有的治疗策略,为 CRC 的精准治疗和个体化医疗提供新的思路。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 查阅文献: 张涛、李辉龙; 论文撰写: 张涛; 论文修改: 张涛、冯静; 论文审定: 陈森

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

- 任莹, 蒋文婷, 刘苏雅, 等. 术前系统性炎症反应指数-预后营养指数评分对结肠癌根治术后患者预后的影响[J]. *徐州医科大学学报*, 2024, 44(1): 25-31. [Ren Y, Jiang WT, Liu SY, et al. The effect of preoperative systemic inflammatory response index and prognostic nutritional index score on the prognosis of patients after colorectal cancer radical surgery[J]. *Journal of Xuzhou Medical University*, 2024, 44(1): 25-31.]
- Reeves C. AACR Annual Meeting 2023[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(5): e193-e194.
- Hou J, Guo C, Lyu G. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition typing of circulating tumour cells in colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2020, 22(5): 581-587.
- Setlai BP, Hull R, Reis RM, et al. MicroRNA interrelated epithelial mesenchymal transition (EMT) in glioblastoma[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(2): 244.
- Feng J, Hu S, Liu K, et al. The role of MicroRNA in the regulation of tumor epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 1981.
- Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 395-412.
- Buyuk B, Jin S, Ye K. Epithelial-to-mesenchymal transition signaling pathways responsible for breast cancer metastasis[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2022, 15(1): 1-13.
- Zhou S, Zhang M, Zhou C, et al. The role of epithelial-mesenchymal transition in regulating radioresistance[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 150: 102961.
- Huang C, Liu H, Yang Y, et al. Berberine suppressed the epithelial-mesenchymal transition (EMT) of colon epithelial cells through the TGF- β /Smad and NF- κ B pathways associated with miRNA-1269a[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e36059.
- Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGF- β in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 788-799.

- 13 O'Brien SJ, Fiechter C, Burton J, et al. Long non-coding RNA ZFAS1 is a major regulator of epithelial-mesenchymal transition through miR-200/ZEB1/E-cadherin, vimentin signaling in colon adenocarcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 61.
- 14 Xie H, Chen J, Ma Z, et al. PrLZ regulates EMT and invasion in prostate cancer via the TGF- β 1/p-smad2/miR-200 family/ZEB1 axis[J]. *Prostate*, 2024, 84(4): 317-328.
- 15 Paterson EL, Kazenwadel J, Bert AG, et al. Down-regulation of the miRNA-200 family at the invasive front of colorectal cancers with degraded basement membrane indicates EMT is involved in cancer progression[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(2): 180-191.
- 16 Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(46): 35293-35302.
- 17 Han S, Wang D, Huang Y, et al. A reciprocal feedback between colon cancer cells and Schwann cells promotes the proliferation and metastasis of colon cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 348.
- 18 Lin TA, Lin WS, Chou YC, et al. Oxyresveratrol inhibits human colon cancer cell migration through regulating epithelial-mesenchymal transition and microRNA[J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9658-9668.
- 19 Li X, Wu Y, Tian T. TGF- β signaling in metastatic colorectal cancer (mCRC): from underlying mechanism to potential applications in clinical development[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14436.
- 20 Wu S, Wang Y, Yuan Z, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells promote breast cancer MCF7 cell epithelial-mesenchymal transition by cross interacting with the TGF- β /Smad and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 177-186.
- 21 Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165.
- 22 Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192-1205.
- 23 Chen X, Tu J, Liu C, et al. MicroRNA-621 functions as a metastasis suppressor in colorectal cancer by directly targeting LEF1 and suppressing Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Life Sci*, 2022, 308: 120941.
- 24 Yu W, Zhu K, Wang Y, et al. Overexpression of miR-21-5p promotes proliferation and invasion of colon adenocarcinoma cells through targeting CHL1[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 36.
- 25 Ning X, Wang C, Zhang M, et al. Ectopic expression of miR-147 inhibits stem cell marker and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related protein expression in colon cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4): 399-406.
- 26 Sun R, Liu Z, Han L, et al. miR-22 and miR-214 targeting BCL9L inhibit proliferation, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition by down-regulating wnt signaling in colon cancer[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5411-5424.
- 27 Chen Y, Jiang J, Zhao M, et al. microRNA-374a suppresses colon cancer progression by directly reducing CCND1 to inactivate the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41306-41319.
- 28 Zhao Z, Qin X. MicroRNA-708 targeting ZNF549 regulates colon adenocarcinoma development through PI3K/AKT pathway[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16729.
- 29 Pan S, Ren F, Li L, et al. MiR-328-3p inhibits cell proliferation and metastasis in colorectal cancer by targeting Girdin and inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(1): 111939.
- 30 Cong K, Li CG, Wei YH, et al. MicroRNA-760 inhibits the biological progression of colorectal carcinoma by directly targeting FOXA1 and regulating epithelial-to-mesenchymal transition and PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5730-5740.
- 31 Jassi C, Kuo WW, Chang YC, et al. MicroRNA-376a-3p sensitizes CPT-11-resistant colorectal cancer by enhancing apoptosis and reversing the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) through the IGF1R/PI3K/AKT pathway[J]. *Transl Oncol*, 2024, 50: 102125.
- 32 Sun X, Li K, Wang H, et al. MiR-483 promotes colorectal cancer cell biological progression by directly targeting NDRG2 through regulation of the PI3K/AKT signaling pathway and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Health Eng*, 2022, 2022: 4574027.
- 33 Chen J, Zhang H, Chen Y, et al. miR-598 inhibits metastasis in colorectal cancer by suppressing JAG1/Notch2 pathway stimulating EMT[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 104-112.
- 34 Li J, Peng W, Yang P, et al. MicroRNA-1224-5p inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer by targeting SP1-Mediated NF- κ B signaling pathways[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 294.
- 35 Wang L, Jiang F, Ma F, et al. MiR-873-5p suppresses cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition via directly targeting Jumonji domain-containing protein 8 through the NF- κ B pathway in colorectal cancer[J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13(4): 549-560.
- 36 Ma ZH, Shi PD, Wan BS. MiR-410-3p activates the NF- κ B pathway by targeting ZCCHC10 to promote migration, invasion and EMT of colorectal cancer[J]. *Cytokine*, 2021, 140: 155433.
- 37 Yao F, Hu B, Li S, et al. miR-105-5p/PTEEN axis modulates the immune response and epithelial-mesenchymal transition of colon cancer via NF- κ B activation[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(1): e70103.
- 38 Sun M, Song H, Wang S, et al. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-YAP pathway in colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 79.
- 39 Hong YG, Xin C, Zheng H, et al. miR-365a-3p regulates ADAM10-JAK-STAT signaling to suppress the growth and metastasis of colorectal cancer cells[J]. *J Cancer*, 2020, 11(12): 3634-3644.
- 40 Bai J, Zhang X, Shi D, et al. Exosomal miR-128-3p promotes epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cells by targeting FOXO4 via TGF- β /SMAD and JAK/STAT3 signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 568738.
- 41 Ye Q, Su L, Chen D, et al. Astragaloside IV induced miR-134 expression reduces EMT and increases chemotherapeutic sensitivity by suppressing CREB1 signaling in colorectal cancer cell line SW-480[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1617-1626.
- 42 Hu JH, Tang HN, Wang YH. Cancer-associated fibroblast exosome LINC00355 promotes epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in colorectal cancer through the miR-34b-5p/CRKL axis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(2): 259-272.
- 43 Peng C, Li X, Yao Y, et al. MiR-135b-5p promotes cetuximab resistance in colorectal cancer by regulating FOXN3[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2373497.
- 44 Li Q, Liang X, Wang Y, et al. miR-139-5p inhibits the epithelial-mesenchymal transition and enhances the chemotherapeutic sensitivity of colorectal cancer cells by downregulating BCL2[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27157.
- 45 Feng C, Zhang L, Sun Y, et al. GDP5, a target of miR-195-5p, is associated with metastasis and chemoresistance in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 945-952.

- 46 Lin X, Wang S, Sun M, et al. miR-195-5p/NOTCH2-mediated EMT modulates IL-4 secretion in colorectal cancer to affect M2-like TAM polarization[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 20.
- 47 Zhang Y, Zheng L, Huang J, et al. MiR-124 radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93917.
- 48 Findlay VJ, Wang C, Nogueira LM, et al. SNAI2 modulates colorectal cancer 5-fluorouracil sensitivity through miR145 repression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(11): 2713-2726.
- 49 Ren LL, Yan TT, Shen CQ, et al. The distinct role of strand-specific miR-514b-3p and miR-514b-5p in colorectal cancer metastasis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 687.
- 50 Wu Z, Zhao X, Sun Y, et al. Curcumin suppresses colorectal cancer development with epithelial-mesenchymal transition via modulating circular RNA HN1/miR-302a-3p/PIK3R3 axis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(2).
- 51 Xu K, Tao W, Su Z. Propofol prevents IL-13-induced epithelial-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(8): 985-993.
- 52 Han W, Kong D, Lu Q, et al. Aloperine inhibits colorectal cancer cell proliferation and metastasis progress via regulating miR-296-5p/STAT3 axis[J]. *Tissue Cell*, 2022, 74: 101706.
- 53 Karimi DF, Saidijam M, Amini R, et al. Resveratrol inhibits proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition by increasing miR-200c expression in HCT-116 colorectal cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(6): 1547-1555.
- 54 Kim HY, Kim YM, Hong S. Astaxanthin suppresses the metastasis of colon cancer by inhibiting the MYC-mediated downregulation of microRNA-29a-3p and microRNA-200a[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9457.
- 55 Shen A, Lin W, Chen Y, et al. Pien tze huang inhibits metastasis of human colorectal carcinoma cells via modulation of TGF- β 1/ZEB/miR-200 signaling network[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 685-690.

收稿日期: 2025 年 01 月 01 日 修回日期: 2025 年 03 月 11 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 张涛, 李辉龙, 冯静, 等. 微小RNA在结直肠癌上皮间质转化中的作用与研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(1): 103-109. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501003.

Zhang T, Li HL, Feng J, et al. Research progress on the role of microRNA in epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(1): 103-109. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501003.