·综述·

中药调节微RNA干预食管癌的机制研究进展Δ

沈智文[1*],黎丽群[2],徐明瑶[1],刘　鑫[1],黄　静[1],张晓宁[1],尹嘉琪[1],谢　胜[2#](1.广西中医药大学研究生院,南宁 530200;2.广西中医药大学第一附属医院脾胃病科二区,南宁 530023)

中图分类号 R965;R285.5　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408(2024)08-1016-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.21

摘　要　食管癌(EC)是常见的消化系统恶性肿瘤,预后极差。微RNA(miRNA)是肿瘤发生、发展的重要调控因子,可参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和凋亡等恶性生物学行为。中药具有疗效确切、作用广泛、副作用小的特点,故本文以miRNA为切入点,系统阐述中药调节miRNA干预EC的作用机制。结果发现,姜黄素、款冬花多糖、白术多糖、麦冬皂苷B等中药有效成分和豆根管食通口服液可上调miRNA-532-3p(miR-532-3p)、miR-551b-3p、miR-99a、miR-34a、miR-199a-3p、miR-377等miRNA的表达,白杨素、藤梨根提取物等中药有效成分/部位和柴胡疏肝散合旋覆代赭汤、加味橘皮竹茹汤等中药复方可下调miR-199a-3p、miR-451、miR-21等miRNA的表达,从而调控信号通路(磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B等)、下游蛋白(锌指和同源框蛋白1等)或酶类(胸腺激酶1等)的表达,抑制EC细胞的增殖、侵袭和转移,诱导其凋亡,最终达到延缓EC进展的目的。

关键词　中药;食管癌;微RNA;信号通路;靶基因

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine intervening in esophageal cancer by microRNA regulation

SHEN Zhiwen[1], LI Liqun[2], XU Mingyao[1], LIU Xin[1], HUANG Jing[1], ZHANG Xiaoning[1], YIN Jiaqi[1], XIE Sheng[2] (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Dept. Two of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

ABSTRACT　Esophageal cancer (EC) is a common malignant tumor of the digestive system with an extremely poor prognosis. MicroRNA (miRNA) is an important regulator in tumor occurrence and development, and can participate in malignant biological behaviors such as tumor cell proliferation, invasion, metastasis and apoptosis. Traditional Chinese medicine has the characteristics of accurate curative effects, wide range of effects, and few side effects. The review uses miRNA as the entry point to systematically elaborate on the mechanism of traditional Chinese medicine-mediated miRNA intervening in EC. The results showed that active ingredients of traditional Chinese medicine (including curcumin, *Tussilago farfara* polysaccharides, *Atractylodes macrocephala* polysaccharides and ophiopogonin B) and Dougen guanshitong oral liquid could up-regulate the expressions of miRNAs such as miRNA-532-3p (miR-532-3p), miR-551b-3p, miR-99a, miR-34a, miR-199a-3p and miR-377; and the active ingredients/parts of traditional Chinese medicine (including chrysin and *Actinidia arguta* extract), and Chinese herbal formulas (including Chaihu shugan san combined with Xuanfu daizhe decoction and Modified jupi zhuru decoction) could down-regulate the expressions of miRNAs such as miR-199a-3p, miR-451 and miR-21, which could regulate the expressions of signaling pathways (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, etc.) or their downstream protein (zinc-finger and homeobox protein 1, etc.) or enzymes (thymidine kinase-1, etc.), inhibit the proliferation, invasion and metastasis of EC cells and induce apoptosis, thereby ultimately achieving the purpose of preventing the disease from aggravating.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine; esophageal cancer; microRNA; signaling pathway; target genes

食管癌(esophageal cancer,EC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一,具有发病率高、恶性程度高、预后极差等特点[1]。尽管EC治疗药物已取得一定进展,但患者的5年生存率仍低于30%[2]。因此,寻找EC新疗法十分必要。微RNA(microRNA,miRNA)是一类小分子非编码

Δ**基金项目** 国家中医药管理局岐黄学者培养项目(No.国中医药人教函〔2021〕203号);广西重点研发计划(No.桂科AB23026098);广西中医药大学B类"桂派中医药传承创新团队"(No.2022B001)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:中医治疗脾胃病。E-mail:915713762@qq.com

\# **通信作者** 主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医治疗脾胃病。E-mail:xsh6566@163.com

RNA，在EC动物模型或患者体内均呈现特异性或差异性表达；同时作为促癌或抑癌因子，其对恶性肿瘤的发生、发展具有关键作用[3—4]，可作为EC的治疗靶点。

中药具有多靶点、多途径、多环节等治疗优势。近年来，多项研究表明，中药可通过介导miRNA来调控包括磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，又称Akt）在内的多条信号通路，或通过靶向miRNA来调控其下游基因转录，从而参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、凋亡等恶性生物学行为，进而干预EC的发生、发展[5—7]。基于此，本文拟以miRNA为切入点，系统阐述中药通过调控miRNA的表达进而干预EC的作用机制，以期为EC治疗难点的突破提供新思路。

1 miRNA与EC的关系

miRNA广泛存在于真核细胞中，是中高度保守的非编码单链小分子RNA，可在转录水平调控靶基因，参与细胞增殖、分化、凋亡和器官形成等过程[8]。miRNA常作为促癌或抑癌因子参与EC的发生、发展，其中miRNA-21（miR-21）、miR-34a、miR-199a-3p尤为关键。

1.1 miR-21与EC

研究指出，miR-21在EC9706细胞中呈异常高表达[9]。异常高表达的miR-21-5p可通过下调其下游靶基因*PTEN*、*PDCD4*的转录来诱导EC细胞增殖，抑制其凋亡，从而导致EC患者对顺铂、紫杉醇等化疗药物的敏感性下降[9—10]。由此可见，miR-21是一种促癌因子，其表达的升高是EC发生、发展的重要机制之一，下调miR-21表达可能是治疗EC的关键。

1.2 miR-34a与EC

miR-34a在EC组织的相对表达量低于癌旁组织，是关键的抑癌因子，同时也是另一抑癌因子p53的直接转录靶标。当miR-34a被p53激活后，可抑制周期蛋白依赖性激酶4（cyclin-dependent kinase 4，CDK4）、CDK6、周期蛋白D1（cyclin D1）、B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）等蛋白的表达，使EC细胞的周期进程停滞，并诱导其凋亡[11—12]。研究发现，上调miR-34a的表达可提高程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）蛋白的表达水平，抑制EC细胞的免疫逃逸，从而避免肿瘤细胞在人体内的进一步增殖、分化[13]。由此可见，上调抑癌因子miR-34a在EC细胞中的表达，可阻碍EC进展，故该因子有望成为EC治疗的重要切入点。

1.3 miR-199a-3p与EC

miRNA表达模式的改变可使其自身发生促癌和抑癌因子功能的切换，从而影响EC的发展方向。有研究指出，miR-199a-3p在放射抵抗EC细胞中呈高表达，上调miR-199a-3p的表达可使其下游的腺苷酸激酶4表达水平下降，从而加剧EC细胞对放疗的抵抗性[14]。然而，另一项研究则显示，miR-199a-3p在EC细胞中呈低表达，上调miR-199a-3p表达水平可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）通路信号转导，从而抑制EC细胞增殖、侵袭、转移等恶性生物学行为[15]。由此可见，miR-199a-3p在不同表达模式下对EC的发展可起到完全相反的作用，如何通过调控miR-199a-3p的表达以维持EC抑癌和促癌因子的平衡仍值得深入研究。

由此可见，miR-21、miR-34a、miR-199a-3p在EC发生、发展中的作用尤为关键，调控上述三者的表达可进一步调节其下游信号通路及基因的表达，从而增强EC细胞对化疗药物的敏感性，抑制EC细胞的增殖、侵袭、转移，从而实现延缓EC进展的目的。

2 miRNA干预EC的机制

2.1 miRNA通过调节信号通路的表达影响EC

miRNA与信号通路之间的正常协同作用对抑制EC的发展极为重要。若miRNA与信号通路之间的相互作用失调，则可造成信号通路中关键分子表达的异常，进而导致EC发生、发展[16]。已有多项证据表明，miR-93-5p、miR-92a-3p、miR-302a均对EC的进展具有抑制作用，其作用机制与抑制PI3K/Akt信号通路激活、阻碍肿瘤细胞增殖有关[17—19]。miR-194在EC侧群细胞和非侧群细胞中呈低表达，上调其表达可抑制Wnt/β-联蛋白（β-catenin）信号通路的激活，从而阻碍EC侧群细胞和非侧群细胞的增殖、侵袭、转移及自我更新，最终抑制EC进展[20]。Zhang等[21]研究发现，miR-4286在EC组织及细胞中均呈高表达，下调其表达可有效抑制EC细胞的增殖、侵袭、转移，并可促进EC细胞的凋亡，其机制与miR-4286激活Janus激酶2（Janus kinase 2，JAK2）/信号转导及转录活化因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路有关。

由此可见，PI3K/Akt、Wnt/β-catenin、JAK2/STAT3是miRNA影响EC发生、发展的3条主要信号通路。miRNA可通过激活或抑制上述信号通路而影响EC细胞的恶性生物学行为，从而抑制EC的发生、发展。

2.2 miRNA通过调节下游蛋白或酶类的表达影响EC

miRNA可通过抑制下游信使RNA（message RNA，mRNA）的翻译或促进其降解2种方式来调控下游蛋白和酶的表达，从而参与调控EC细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡等过程。研究发现，miR-125b的表达与其下游造

血干细胞特异性蛋白1相关蛋白X1（hematopoietic cell-specific protein 1-associated protein X-1，HAX-1）、Bcl-2修饰因子（Bcl-2 modifying factor，BMF）的表达呈负相关；在EC状态下，过表达的miR-125b可抑制细胞的增殖、转移并诱导细胞凋亡[22—23]。叉头框蛋白M1（fork-head box M1，FOXM1）是miR-34a靶向调控的转录因子，其表达若受到抑制，则可有效抑制EC细胞的增殖和转移，从而达到延缓EC进展的目的[24]。miR-126-5p可通过抑制CDK6的表达来抑制EC细胞的增殖和侵袭[25]。miR-148a-3p在EC细胞中呈过表达状态，下调其表达可有效抑制DNA甲基转移酶1的表达，从而阻碍EC细胞的增殖、侵袭并促进细胞凋亡[26]。miR-542-3p可以通过下调含OTU结构域的泛素醛结合蛋白1的表达来抑制EC细胞的侵袭、转移[27—28]。

由此可见，miRNA可作为促癌或抑癌因子，通过调控其下游蛋白或酶类的表达来影响EC细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡等恶性生物学行为。

3　中药调控miRNA干预EC的作用机制

根据EC的临床特点，中医将其归为“噎膈”“噎塞”“反胃”范畴。本病的病机为情志、脾胃失调引起的气机升降失调，在此状态下，痰瘀形成，癌毒交接，正气衰败，最终形成癌肿烂肉[29]。中医治疗EC多以疏肝理气、益气化痰散瘀、调和肝脾、攻下癌毒为主。

中药具有多靶点、多途径、多环节的作用优势，在临床EC治疗方面疗效独特，其发挥药效的物质基础在于其所含的多种生物活性成分/部位，如黄酮类、多糖类、生物碱类和提取物等。此外，含多种药材的中药复方/中成药也有抗EC作用，如豆根管食通口服液、柴胡疏肝散、橘皮竹茹汤等。文献报道，中药及其有效成分/部位治疗EC疗效显著，其作用机制可能与其调控相关miRNA下游信号通路、蛋白或酶类的表达，从而诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖、侵袭和转移相关[30—32]。

3.1　中药有效成分/部位调控miRNA干预EC

3.1.1　黄酮类

黄酮类化合物广泛存在于中药材中，具有抗炎、抗肿瘤、抑菌、抗氧化等生物活性[33]。白杨素是从紫葳科植物木蝴蝶中提取的一种黄酮类化合物，具有抗氧化、抗肿瘤等功效[34]。研究发现，白杨素可以通过下调miR-199a-3p的表达来提高锌指和同源框蛋白1（zinc-finger and homeobox protein 1，ZHX1）mRNA及蛋白表达，从而有效抑制EC9706细胞的增殖和侵袭[31]。姜黄素也属于黄酮类化合物，具有抗肿瘤、抗氧化等作用，可升高miR-532-3p、miR-551b-3p的表达水平，降低Bcl-2、基质金属蛋白酶2（matrix metalloproteinase 2，MMP2）、MMP9、cyclin D1、磷酸化Akt（phosphorylated Akt，p-Akt）、Akt蛋白的表达水平，从而抑制EC细胞的增殖、侵袭、转移并诱导细胞凋亡[30,35]。

3.1.2　多糖类

多糖类成分具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等药理作用[36]。刘宜峰等[6]使用款冬花多糖干预EC细胞后发现，miR-99a在EC细胞中呈过表达状态，而磷酸化PI3K、p-Akt、cyclin D1、MMP2、MMP9蛋白的表达水平均显著降低，表明款冬花多糖干预EC的作用机制可能与上调miR-99a表达、阻碍PI3K/Akt通路信号转导，从而抑制细胞增殖、侵袭和转移有关。白术多糖是从中药白术的根茎中提取的多糖类成分，具有调节免疫、抗肿瘤等作用，可上调miR-34a的表达，通过下调PD-L1蛋白及mRNA的表达来抑制EC细胞的免疫逃逸，可作为EC的潜在免疫治疗药物[13]。

3.1.3　生物碱类

生物碱是一类具有显著药理活性的碱性含氮化合物，广泛存在于罂粟科、茄科、豆科、茜草科等中药材中，在抗肿瘤、抗炎、调节免疫等诸多方面有突出效果[37]。苦参碱是一种喹诺里西啶类生物碱，主要来源于豆科植物苦豆子、苦参、越南槐，已被证实可延缓恶性肿瘤的进展[38]。刘颖等[39]研究发现，苦参碱可降低EC细胞的放射抵抗性，且其作用机制可能与上调miR-433-3p表达、下调黏连蛋白复合体核心亚基RAD21蛋白及mRNA表达有关。α-茄碱属于甾体类生物碱，可上调miR-138表达，进而下调生长素mRNA及蛋白表达，提高EC细胞对化疗药物的敏感性[40]。

3.1.4　皂苷类

皂苷类化合物是多种传统中药的主要成分，具有抗肿瘤、抗炎等多种活性[41]。远志皂苷D是从远志根部提取的一种二萜皂苷类成分，可上调miR-142-5p的表达，降低核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）、CDK1、cyclin B1、神经钙黏素（N-cadherin）、波形蛋白的表达水平，提高细胞周期素依赖性激酶抑制因子p21、多聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶、微管相关蛋白1轻链3B Ⅱ、自噬相关因子5、苄氯素1、自噬相关蛋白p62、活性氧、Bcl-2相关X蛋白、胱天蛋白酶3、上皮钙黏素（E-cadherin）的表达水平，从而诱导EC细胞凋亡、自噬，阻滞细胞周期进程[42]。麦冬皂苷B是一种提取自中药麦冬的皂苷类化合物，可通过上调miR-199a-3p表达、降低N-cadherin表达水平、提高E-cadherin

表达水平来抑制EC细胞的转移，从而抑制EC进展[43]。铁线莲总皂苷来源于药用植物铁线莲，体外细胞研究表明，铁线莲总皂苷可通过上调miR-29c表达、提高F-box蛋白31 mRNA及蛋白表达水平来抑制EC细胞的侵袭，促进其凋亡，从而减轻EC细胞的化疗耐药[44]。

3.1.5 其他

南蛇藤提取物中的萜类化合物具有显著的抗肿瘤作用[45]。研究发现，南蛇藤提取物除了具有抗炎、镇痛作用之外，还能联合miR-302共同抑制PI3K/Akt信号通路的激活，从而发挥抑制EC细胞增殖、侵袭、转移的作用[5]。藤梨根提取物具有抗EC作用[46]，该作用主要通过下调miR-451的表达、抑制EC细胞的增殖来实现[47]。

以上证据显示，在EC状态下，白杨素、麦冬皂苷B等多种中药有效成分/部位及中药提取物可通过调控miRNA表达而影响下游信号通路激活、信号转导或下游蛋白、酶类表达来抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和免疫逃逸，并诱导细胞凋亡，从而发挥抗肿瘤作用。

3.2 中药复方/中成药调控miRNA干预EC

中药复方/中成药所含药味丰富，药材配伍可能具有协同增效的作用。豆根管食通口服液是河南中医药大学郑玉玲教授集二十余年临床经验所研制的治疗EC的纯中药制剂。李伟明等[48]研究发现，经豆根管食通口服液干预后，EC细胞中miR-377的表达水平显著升高，血管内皮生长因子的表达水平显著降低，EC细胞的增殖作用受到明显抑制，其凋亡率明显升高，表明该中药制剂可能通过增加miR-377的表达来抑制EC细胞的增殖，并诱导细胞凋亡。

柴胡疏肝散是疏肝解郁的代表方剂，旋覆代赭汤则是和胃降逆的代表方剂，两方分用或合用加减，可奏疏肝理气、和胃降逆之效。朱梅等[49]研究发现，柴胡疏肝散和旋覆代赭汤合用可显著降低大鼠EC及癌前病变的发生率，并可显著下调miR-21的表达，提示该两方合用治疗EC的机制可能与介导miR-21抑制食管组织肿瘤细胞增殖有关。

橘皮竹茹汤出自《金匮要略》，具有益气健脾和胃、升阳复脉固脱之功效，全方药性寒温并用、补行兼施、清补降逆、清而不寒、补而不滞。临床研究发现，加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸可以下调中晚期EC患者血清中miR-451、Bcl-2、胸腺激酶1（thymidine kinase-1，TK-1）、cyclin D1、细胞角蛋白19片段、鳞状细胞癌抗原的表达水平，提高EC相关基因4、PTEN蛋白的表达水平，提示加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸可下调miR-451表达，减少肿瘤标志物表达，调节抑癌与促癌因子之间的平衡，从而发挥对EC的治疗作用[50]。

启膈散是治疗EC的经典方，以行气化痰为法治疗EC。研究发现，启膈散可通过下调miR-21、程序性死亡受体4的表达，上调抑癌因子PTEN蛋白及mRNA的表达而使细胞生长停滞，从而发挥延缓EC进展的功效[51]。同时，高小玲等[7]通过进一步研究发现，miR-133a在EC细胞中呈低表达状态，启膈散则可上调miR-133a的表达，下调Akt、mTOR蛋白的表达，提示启膈散可以通过上调miR-133a表达，抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路激活，从而阻碍EC细胞增殖，诱导细胞凋亡。另有实验发现，向EC细胞转染miR-133a模拟物并同时使用启膈散干预，对细胞的凋亡有协同增效作用，但对细胞增殖存在竞争抑制作用[52]。由此可见，启膈散联合miR-133a抑制EC进展可能是通过抑制Akt/mTOR通路信号转导，间接或直接诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖来实现的。

上述实验证实，豆根管食通口服液、柴胡疏肝散合旋覆代赭汤、加味橘皮竹茹汤、启膈散均可通过介导miRNA调控下游分子或信号通路来诱导EC细胞凋亡，抑制其增殖，以达到延缓EC进展的目的。

4 结语

近年来，作为肿瘤发生和发展过程中的重要调控因子，miRNA被学者广泛研究。现有证据皆表明，miRNA在EC的生理病理过程中具有关键作用，与该病的发生、发展密切相关。本文通过对中药有效成分/部位、中药复方/中成药干预EC细胞或动物实验进行归纳、分析后发现，中药有效成分/部位、中药复方/中成药可以通过调控miRNA来激活包括PI3K/Akt在内的信号通路，或介导*PTEN*等下游基因、ZHX1等下游蛋白以及TK-1等下游酶类的表达来诱导EC细胞凋亡，抑制EC细胞增殖、侵袭和转移。

中药干预EC具有多靶点、多途径、多环节和不良反应小等优势，在临床运用上具有广阔的发展前景。然而，中药调控miRNA干预EC的现有研究仍以基础实验为主，缺乏相关临床证据，未能验证其对人体EC防治的安全性和有效性，未能将中医整体理论及辨证论治与相关作用机制研究关联起来，不利于中医药理论体系在抗EC方面的发展和进步。因此，在往后的研究中，建议在现有研究的基础上继续深入体外、体内实验研究，同时加强对EC的临床验证，将现代医学与现有研究成果相结合，基于多学科开展针对EC病因和miRNA作用机制的研究，运用生物信息学、多组学、网络药理学等技术，更深入地挖掘EC的诊断或预后标志物，更全面地寻找EC的中药作用靶点，以期为突破EC治疗瓶颈提供更好的解决方法。

参考文献

[1] BHATT A, KAMATH S, MURTHY S C, et al. Multidisciplinary evaluation and management of early stage esophageal cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2020, 29(4): 613-630.

[2] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1): 12-20.

[3] LIU D, ZHOU J, FU P. Prognostic significance of miRNA-21, 25, 100, 223 expressions in esophageal cancer: a meta-analysis[J]. Asian J Surg, 2024, 47(2): 1147-1150.

[4] SONG Q P, LIU H, LI C Y, et al. miR-33a-5p inhibits the progression of esophageal cancer through the DKK1-mediated Wnt/β-catenin pathway[J]. Aging, 2021, 13(16): 20481-20494.

[5] 于耀洋,赵佳,李向楠. 南蛇藤提取物联合miR-302通过PI3K/Akt信号通路调控食管癌细胞增殖、侵袭和迁移的研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2371-2376.
YU Y Y, ZHAO J, LI X N. *Celastrus orbiculatus* extracts combined with miR-302 regulate proliferation, invasion and migration of esophageal cancer cells via PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(10): 2371-2376.

[6] 刘宜峰,杨华,曹磊,等. 款冬花多糖通过调控miR-99a/PI3K/Akt通路影响食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2161-2165.
LIU Y F, YANG H, CAO L, et al. Farfara polysaccharide affects the proliferation, migration and invasion of esophageal cancer cells by regulating miR-99a/PI3K/Akt pathway[J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(8): 2161-2165.

[7] 高小玲,刘陆,李墨颜,等. 启膈散对人食管癌EC9706细胞增殖、凋亡及miR-133a/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 1-6.
GAO X L, LIU L, LI M Y, et al. Effect of Qigesan on proliferation, apoptosis and miR-133a/Akt/mTOR signaling pathway of esophageal cancer EC9706 cells[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(22): 1-6.

[8] SHI Y, LIU Z H, LIN Q, et al. miRNAs and cancer: key link in diagnosis and therapy[J]. Genes, 2021, 12(8): 1289.

[9] WAN J J, NIU C L, WANG B Y, et al. Human esophageal fibroblast-derived exosomal miR-21 reduced the cisplatin sensitivity to esophageal carcinoma EC9706 cells[J]. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol, 2021, 54(10): e11156.

[10] SONG J, YANG P Y, LI X W, et al. Esophageal cancer-derived extracellular vesicle miR-21-5p contributes to EMT of ESCC cells by disorganizing macrophage polarization[J]. Cancers, 2021, 13(16): 4122.

[11] 汪洋,高云飞,杨月莹,等. 食管癌组织中miR-34a与survivin的表达及与病理特征的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(16): 1721-1725.
WANG Y, GAO Y F, YANG Y Y, et al. Expression of miR-34a and survivin in esophageal carcinoma and their correlation with pathological characteristics[J]. J Clin Exp Med, 2022, 21(16): 1721-1725.

[12] CHUA C E L, TANG B L. miR-34a in neurophysiology and neuropathology[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(2): 235-246.

[13] 韩懿存,陈玉龙,范修琦,等. 白术多糖通过靶向miR-34a抑制食管癌细胞免疫检查点PD-L1表达的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1658-1665.
HAN Y C, CHEN Y L, FAN X Q, et al. Polysaccharide of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma inhibits expression of immune checkpoint PD-L1 by targeting miR-34a in esophageal carcinoma cells[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(6): 1658-1665.

[14] ZANG C B, ZHAO F F, HUA L, et al. The miR-199a-3p regulates the radioresistance of esophageal cancer cells via targeting the AK4 gene[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 186.

[15] HOU G Q, WANG Y, ZHANG M Y, et al. miR-199a-3p suppresses progression of esophageal squamous cell carcinoma through inhibiting mTOR/p70S6K pathway[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(2): 157-167.

[16] CHU C Y, WANG R, LIU X L. Roles of Wnt/β-catenin signaling pathway related microRNAs in esophageal cancer[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(9): 2678-2686.

[17] LIU M X, LIAO J, XIE M, et al. miR-93-5p transferred by exosomes promotes the proliferation of esophageal cancer cells via intercellular communication by targeting PTEN[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(3): 171-185.

[18] LI X, GUO S L, MIN L, et al. miR-92a-3p promotes the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell cancer by regulating PTEN[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 973-981.

[19] XIA D K, TIAN S M, CHEN Z, et al. miR302a inhibits the proliferation of esophageal cancer cells through the MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3937-3943.

[20] CAI S, WENG Y, MIAO F. MicroRNA-194 inhibits PRC1 activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway

to prevent tumorigenesis by elevating self-renewal of non-side population cells and side population cells in esophageal cancer stem cells[J]. Cell Tissue Res,2021,384(2):353-366.

[21] ZHANG M,TIAN H,LI R R,et al. MicroRNA-4286 promotes esophageal carcinoma development by targeting INPP4A to evoke the JAK2/STAT3 pathway activation[J]. Pharmazie,2018,73(6):342-348.

[22] YU Z J,NI F,CHEN Y M,et al. miR-125b suppresses cell proliferation and metastasis by targeting HAX-1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Pathol Res Pract,2020,216(2):152792.

[23] FAN Y X,BIAN X H,QIAN P D,et al. MicroRNA-125b inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by targeting BMF[J]. Oncol Rep,2018,40(1):61-72.

[24] ZHOU H B,YANG L,XU X H,et al. miR-34a inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression via regulation of FOXM1[J]. Oncol Lett,2019,17(1):706-712.

[25] GU J F,LIU S G,PAN Q,et al. Negative regulation of CDK6 expression by microRNA-126-5p and its influence on the proliferation and invasion of esophageal cancer cells[J]. Anat Rec,2020,303(11):2811-2820.

[26] WANG Y P,HU Y N,GUO J H,et al. miR-148a-3p suppresses the proliferation and invasion of esophageal cancer by targeting DNMT1[J]. Genet Test Mol Biomarkers,2019,23(2):98-104.

[27] SUN J,DENG Y,SHI J,et al. MicroRNA-542-3p represses OTUB1 expression to inhibit migration and invasion of esophageal cancer cells[J]. Mol Med Rep,2020,21(1):35-42.

[28] ZHOU H H,LIU Y S,ZHU R,et al. OTUB1 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis through modulating Snail stability[J]. Oncogene,2018,37(25):3356-3368.

[29] 张义,刘怀民.食管癌中医药治疗近况[J].中医药临床杂志,2020,32(1):195-198.
ZHANG Y,LIU H M. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of esophageal cancer[J]. Clin J Tradit Chin Med,2020,32(1):195-198.

[30] LUO T X,GUAN H Y,LIU J,et al. Curcumin inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression through down-regulating the circNRIP1/miR-532-3p/Akt pathway[J]. Environ Toxicol,2023,38(11):2705-2716.

[31] 徐艳,刘秀丽,任红.白杨素通过调控miR-199a-3p/ZHX1抑制食管鳞癌细胞增殖和侵袭[J].中国药师,2018,21(8):1352-1357.
XU Y,LIU X L,REN H. Inhibition of chrysin against the proliferation and invasion of esophageal squamous carcinoma cells by regulating miR-199a-3p/ZHX1[J]. China Pharm,2018,21(8):1352-1357.

[32] WU J B,WANG L,DU X H,et al. α-solanine enhances the chemosensitivity of esophageal cancer cells by inducing microRNA-138 expression[J]. Oncol Rep,2018,39(3):1163-1172.

[33] IMRAN M,RAUF A,ABU-IZNEID T,et al. Luteolin,a flavonoid,as an anticancer agent:a review[J]. Biomedecine Pharmacother,2019,112:108612.

[34] KARIMOVA A,HAJIZADA S,SHIRINOVA H,et al. Surface modification strategies for chrysin-loaded iron oxide nanoparticles to boost their anti-tumor efficacy in human colon carcinoma cells[J]. J Funct Biomater,2024,15(2):43.

[35] 耿锰行,孙玉信.姜黄素调控miR-551b-3p对食管癌EC9706细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(2):456-461.
GENG M H,SUN Y X. Effects of curcumin on the proliferation,migration,invasion and apoptosis of esophageal carcinoma EC9706 cells by regulating miR-551b-3p[J]. Chin J Gerontol,2023,43(2):456-461.

[36] ZENG P J,LI J,CHEN Y L,et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2019,163:423-444.

[37] 胡增美,黄露,侯佳华,等.中药中生物碱类化学成分的毒性作用研究进展[J].中南药学,2022,20(3):633-641.
HU Z M,HUANG L,HOU J H,et al. Research progress in toxicity of alkaloids in traditional Chinese medicine[J]. Cent South Pharm,2022,20(3):633-641.

[38] LU J Y,BIAN J,WANG Y T,et al. Oxymatrine protects articular chondrocytes from IL-1β-induced damage through autophagy activation via Akt/mTOR signaling pathway inhibition[J]. J Orthop Surg Res,2024,19(1):178.

[39] 刘颖,冯达斌,王绩钊,等.苦参碱通过诱导miR-433-3p表达抑制食管鳞癌放射抵抗[J].中国癌症防治杂志,2021,13(1):34-39.
LIU Y,FENG D B,WANG J Z,et al. Matrine-inhibiting radiation resistance in esophageal squamous cell carcinoma by inducing miR-433-3p expression[J]. Chin J Oncol Prev Treat,2021,13(1):34-39.

[40] GOUHAR S A,ABO-ELFADL M T,GAMAL-ELDEEN A M,et al. Involvement of miRNAs in response to oxida-

tive stress induced by the steroidal glycoalkaloid α-solanine in hepatocellular carcinoma cells[J]. Environ Toxicol,2022,37(2):212-223.

[41] LIU J,XU Y R,YANG J J,et al. Discovery,semisynthesis,biological activities,and metabolism of ocotillol-type saponins[J]. J Ginseng Res,2017,41(3):373-378.

[42] XIAO S A,LIU N,YANG X W,et al. Polygalacin D suppresses esophageal squamous cell carcinoma growth and metastasis through regulating miR-142-5p/Nrf2 axis[J]. Free Radic Biol Med,2021,164:58-75.

[43] 钟鸣,于修义,郭伟溪,等.麦冬皂苷B抑制人食管鳞状细胞癌细胞系EC9706增殖和迁移[J].基础医学与临床,2022,42(7):1053-1059.
ZHONG M,YU X Y,GUO W X,et al. Ophiopogonin B inhibits proliferation and migration of human esophageal squamous cell carcinoma cell line EC9706[J]. Basic Clin Med,2022,42(7):1053-1059.

[44] 谷宁,王振祥,王鹏辉,等.基于miR-29c/FBXO31轴研究铁线莲总皂苷对食管癌细胞化疗耐药的作用机制[J].中药药理与临床,2024,40(2):84-90.
GU N,WANG Z X,WANG P H,et al. Study on the mechanism of total saponins of clematis on chemotherapy resistance of esophageal cancer cells based on miR-29c/FBXO31 axis[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2024,40(2):84-90.

[45] FENG X Y,YIN Z X,OU S Y,et al. The anti-tumor effects of *Celastrus orbiculatus* Thunb. and its monomer composition:a review[J]. J Ethnopharmacol,2023,310:116363.

[46] 戴超颖,金莉.藤梨根汤治疗胃癌患者110例临床疗效分析[J].中国中医药科技,2014,21(6):698-699.
DAI C Y,JIN L. Clinical analysis of Tengligen decoction in treating 110 cases of gastric cancer[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol,2014,21(6):698-699.

[47] 王涛,关徐涛,王冰,等.藤梨根提取物通过调控miR-451干预人食管鳞癌EC9706细胞的增殖[J].中国老年学杂志,2019,39(7):1666-1669.
WANG T,GUAN X T,WANG B,et al. Effect of Tengligen extract on human esophageal squamous carcinoma EC9706 cell through the regulation of miR-451[J]. Chin J Gerontol,2019,39(7):1666-1669.

[48] 李伟明,郑玉玲,尹怡,等.豆根管食通口服液对食管鳞癌细胞miR-377的影响研究[J].中医肿瘤学杂志,2021,3(2):38-43.
LI W M,ZHENG Y L,YIN Y,et al. Effect of Dougen guangshitong oral liquid on miR-377 expression in esophageal squamous carcinoma cells[J]. J Oncol Chin Med,2021,3(2):38-43.

[49] 朱梅,崔金刚,徐亭亭,等.柴胡疏肝散合旋覆代赭汤防治十二指肠内容物反流致食管癌变的效应研究[J].时珍国医国药,2021,32(4):822-825.
ZHU M,CUI J G,XU T T,et al. Study on the effect of Chaihu shugan powder combined with Xuanfu daizhe decoction in preventing and treating esophageal cancer caused by duodenal content reflux[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2021,32(4):822-825.

[50] 孙善动,王鹏飞,张继承,等.加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸对中晚期食管癌化疗后肠内营养状态、应激反应及血清TK-1、Bcl-2和miR-451的影响[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(5):569-574.
SUN S D,WANG P F,ZHANG J C,et al. Effects of Modified jupi zhuru decoction combined with ginger-isolated moxibustion on enteral nutritional status,stress response and serum TK-1,Bcl-2 and miR-451 after chemotherapy for advanced esophageal cancer[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China,2023,23(5):569-574.

[51] 杨联河,赵雪艳,郭彬,等.启膈散与顺铂对食管癌细胞EC9706低氧下生长抑制及其miR-21,PDCD4和PTEN表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(15):134-138.
YANG L H,ZHAO X Y,GUO B,et al. Inhibitive effect of Qige san and cisplatin on growth of esophageal carcinoma cells EC9706 and its miR-21,PDCD4 and PTEN expressions under hypoxia[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2016,22(15):134-138.

[52] 李墨颜,王蕊,李丹丹,等.转染miR-133a过表达对人食管癌EC9706细胞生长的影响及启膈散干预作用[J].时珍国医国药,2022,33(4):837-841.
LI M Y,WANG R,LI D D,et al. The effect of overexpression of transfected miR-133a on the growth of EC9706 cells and the intervention effect of Qige powder[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2022,33(4):837-841.

（收稿日期:2023-11-28　修回日期:2024-03-21）
（编辑:邹丽娟）