

酸肌酶水平变化的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(17): 2021-2022.

[2] 李增志, 刘长安. 急性胰腺炎危险程度相关评估指标的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 207-209.

[3] 李锡敬, 陈艳芝, 许柳芹. 血清淀粉酶和脂肪酶联合检测在急性胰腺炎诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2503-2504.

[4] 孙昀, 耿小平. 急性胆源性胰腺炎诊断与治疗进展[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(8): 707-710.

[5] 谢钧韬, 叶建宇. 急性胆源性胰腺炎的诊治进展[J]. 岭南现代临床外科, 2009, 9(5): 357-360.

[6] 李文龙, 苏纪荣. 急性胰腺炎发病机制研究进展[J]. 基础医学论坛, 2007, 11(8): 749-750.

[7] 贾高磊, 刘斌. 急性胆源性胰腺炎病因学研究进展[J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(7): 488-490.

[8] 周钢, 赵晓晏. 内皮素在急性胰腺炎微循环障碍中的研究[J]. 重庆医学, 2005, 6(34): 942-944.

[9] Zhou ZG, Ghenyd. Infencing factors of panereatie micro circulatory impairmet in acute pancratitis [J]. World J Gastroenterol, 2008, 8(11): 406-412.

[10] Gibbs CR, Blaon AD, Watson RD, et al. Abmormalitie of hemorheological, endothelial and platelet duction in patients with acute and chronie heart function in sinusrhythm, effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ang beta-blocker therapy[J]. Circulation, 2007, 9103(20): 1746-1751.

[11] Von DE, Pahernik S, Hoffmann T, et al. Dynamic intrarital fluorescence microscopy-a norel method for the assessmenl of microvascular permeability in acute pancreatitis [J]. Microvasc Res, 2004, 19(67): 55-63.

[12] 王爱华, 沈云志, 陈峰松. 内皮素、组织因子及 D-二聚体对急性胰腺炎严重程度的早期判断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(16): 48-50.

[13] 石承先, 张莹, 李玉祥. 急性胰腺炎内皮素 mRNA 表达与肠壁通透性的关系及丹参的影响[J]. 贵州医药, 2009, 1(33): 14-16.

[14] 王凤玲, 魏剑芬. 血清内皮素水平与 2 型糖尿病微血管病变关系

的探讨[J]. 中国综合临床, 2007, 23(3): 2342-2345.

[15] 金伟, 宋执华, 周洪美, 等. 联合检测血管内皮损伤标志物在急性胰腺炎诊治中的价值[J]. 中国综合临床, 2010, 26(6): 612-614.

[16] 夏时海, 赵晓晏, 郭萍. 急性出血坏死性胰腺炎血循环障碍的实验研究[J]. 重庆医学, 2001, 30(5): 415.

[17] Zeng XH, Zhu SQ, Zheng XM, et al. Plasma endothelin and nitric oxide levels in patients with acute pancreatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1(1): 140.

[18] 张莹, 周力. 血浆 ET 与 ANF 在重症急性胰腺炎早期发病中的作用及意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(5): 3324-3325.

[19] 张莹, 石承先, 任娟娟, 等. 重症急性胰腺炎器官损害和内皮素-1 mRNA 表达的关系及丹参的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 32(1): 363-368.

[20] 王云帆, 李海燕, 刘国贞, 等. 内皮素在急性出血坏死性胰腺炎肾损害中的作用[J]. 首都医科大学学报, 2008, 28(1): 56-60.

[21] 戎祯祥, 剧永乐, 陈小伍, 等. 内皮素受体拮抗剂在重症急性胰腺炎大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中华普通外科文献, 2009, 2(3): 184-185.

[22] 刘宝华. 内皮素的血管生物效应研究进展[J]. 国外医学创伤与外科基本问题分册, 1996, 17(2): 66-68.

[23] 彭曦, 冯晋斌, 颜洪, 等. 早期肠道营养改善烧伤大鼠胃组织血流灌注的实验研究[J]. 重庆医学, 2001, 30(6): 517.

[24] Foitzik T, Faulhaber J, Hotz HG, et al. Endothelin mediates local and systemic disease sequelae in severe experimental pancreatitis [J]. Pancreas, 2001, 22(3): 248.

[25] Plusczyk T, Witzel B, Menger MD, et al. ETA and ETB receptor function in Pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 285(1): G145.

[26] Eibl G, Forgacs B, Hotz HG, et al. Endothelin A but not endothelin B receptor blockade reduces capillary permeability in severe experimental pancreatitis[J]. Panereas, 2002, 25(2): e15.

(收稿日期: 2011-12-30)

• 综 述 •

动脉粥样硬化性疾病的实验室危险因素

张蕴秀 综述, 王培昌 审校

(首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053)

关键词: 动脉粥样硬化; 危险因素; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 13. 037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1622-04

动脉粥样硬化性疾病是指动脉粥样硬化病变引发的重要器官血液供应障碍, 导致器官功能紊乱的疾病, 主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化性脑血管病、肢体动脉粥样硬化、肾动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化和主动脉瘤等。动脉粥样硬化(As)的主要独立危险因素包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低、高血压、吸烟、糖尿病、肥胖及代谢综合征、脂蛋白(α)和三酰甘油、高同型半胱氨酸血症、凝血和纤溶功能异常、炎性反应及其标志物和氧化应激等^[1]。本文将主要介绍目前实验室中广泛应用的指标: 血脂、同型半胱氨酸、C-反应蛋白、胆红素、铁蛋白、γ-谷氨酰转移酶和尿酸。

1 血 脂

与 As 有关的血脂因素有胆固醇、HDL-C、LDL-C、氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)、小而密低密度脂蛋白(sLDL)和小(α)脂蛋白[LP(α)]等。

2012 年, 美国心脏协会提出了 AHA2020 影响目标^[2], 即到 2020 年, 全美国人口心血管健康的比例提高 20%, 心血管疾病和中风的死亡率降低 20%。这个目标提出了一个新概念——心血管健康, 它包含了 7 个健康行为和因素, 并根据个人的状况划分为理想、中等和较差 3 个水平。理想的心血管健康水平是指没有冠心病的临床表现、BMI<25 kg/m²、不吸烟、中等强度的体育活动大于或等于 150 分钟/周、健康饮食、未接

受治疗时的总胆固醇小于 200 mg/dL、血压小于 120 mm Hg/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和空腹血糖小于 100 mg/dL。

美国心脏协会统计委员会和卒中统计委员会 2012 年的最新统计结果表明:美国成年人的 LDL 平均水平是 115.2 mg/dL。130~≤160 mg/dL 为临界水平, >160~≤190 mg/dL 为升高, >190 mg/dL 为显著升高。美国成年人的 HDL 平均水平是 53.3 mg/dL, 男性低于 40 mg/dL、女性低于 50 mg/dL 为降低, 是心脏病和卒中的危险因素。美国成年人空腹 TG 的平均水平是 137.6 mg/dL, >150 mg/dL 为升高, 是心脏病和卒中的危险因素^[2]。

美国国家胆固醇教育计划(NCEP)编写组在 2005 年颁布了成人治疗组的新标准。对于显著高危患者, LDL-C 的推荐治疗目标是小于 70 mg/dL (<1.81 mmol/L)。显著高危水平是指患者患有明确的心血管疾病加上以下的因素:(1)多种主要的危险因素, 尤其是糖尿病;(2)严重且不能很好控制的危险因素, 如持续吸烟;(3)代谢综合征的各种危险因素;(4)急性冠状动脉综合征。对于中度危险(具有两个及两个以上危险因素)的患者, LDL-C 的推荐治疗目标是小于 100 mg/dL (<2.59 mmol/L)。危险因素包括吸烟、高血压(血压大于或等于 140 mm Hg /90 mm Hg 或服用降血压药)、冠心病家族史、年龄(男性大于或等于 45 岁, 女性大于或等于 55 岁)、低 HDL[<40 mg/dL (<1.03 mmol/L)]^[3]。

2 同型半胱氨酸(Hcy)

Hcy 是体内蛋氨酸代谢途径的中间产物。血浆 Hcy 水平受遗传和环境因素的共同影响, 包括年龄、性别、营养(叶酸与维生素 B₁₂ 等摄入不足)、生活习惯(吸烟、饮食等)、遗传因素(同型半胱氨酸代谢酶缺陷)、疾病(肾脏疾病、肿瘤、糖尿病)、药物等^[1]。

大量研究已经证实, Hcy 是冠心病的危险因素。高 Hcy 血症致动脉硬化及血栓形成的机制包括损伤血管内皮细胞, 促进血管平滑肌增殖, 影响脂代谢, 破坏凝血和纤溶平衡等。由于高 Hcy 者血浆叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 水平较低, 许多研究团队通过补充叶酸和 B 族维生素等来降低血 Hcy 水平, 从而预防和治疗 As。庄爱霞等^[4]的研究表明, 对高 Hcy 血症脑梗死患者长期补充叶酸和维生素 B₁₂ 可防止颈动脉粥样硬化斑块进展, 同时可稳定斑块, 从而预防脑梗死复发。至于服用多大剂量叶酸和维生素 B₁₂ 以降低血清 Hcy 水平更合适, 有待进一步研究。但国外多项 meta 分析结果显示, 尽管补充叶酸和 B 族维生素可显著减低血 Hcy 水平, 但并未显示其可降低心血管病的风险^[5-6]。

此外, 血 Hcy 水平受肾脏功能影响较大, 但大多数流行病学研究在评价 Hcy 与心血管疾病和卒中关系的时候, 并没有去除肾脏功能的影响^[5]。

3 C-反应蛋白(CRP)

CRP 是一个重要的心血管危险因素, 是与动脉粥样硬化发生、演变和进展有关的促炎性因子。CRP 水平可预测稳定和 unstable 型心绞痛、心肌梗死恢复期以及血运重建术后患者的未来心血管事件^[7]。在无心血管疾病的健康人, 基线 CRP 水平是未来心肌梗死、中风、外周血管疾病和血管性死亡的强预测因子^[8]。CRP 水平还与动脉粥样硬化斑块的稳定性相关, 对于大动脉粥样硬化性脑梗死患者的早期诊断、判断病情轻重、评估预后以及预测事件复发可能有重要的指导意义^[9]。

有学者于 1999 年提出动脉粥样硬化的“损伤反应”学说

后, 越来越多的研究提示, 动脉粥样硬化是一个血管损伤的慢性炎症反应过程, 而这种炎症反应贯穿了动脉粥样硬化斑块发生、发展的整个过程。CRP 可通过激活补体, 释放炎性介质, 促进黏附和吞噬细胞反应等机制参与血管内皮细胞的炎症反应效应, 启动或加速动脉粥样硬化的发展^[7]。Mandar S Joshi 等^[10]的最新研究表明, CRP 对微冠状动脉的内皮细胞有直接毒性, 这种毒性是通过有活性的氧化物质介导的, 使用合适的抗氧化剂能够减弱这种毒性作用, CRP 损伤血管内皮细胞后导致血管表面更易发生斑块和血栓。

美国心脏病协会发表了关于临床应用 hs-CRP 进行危险预测的指南, 以血浆 hs-CRP <1 mg/L、≥1~<3 mg/L、≥3 mg/L 分别代表心血管事件低、中、高危, hs-CRP 水平与危险呈线性关系。Hs-CRP >10 mg/L 预示急性冠状动脉综合征患者出现心肌梗死和死亡的危险显著增加, 中度危险和再发心肌梗死的 cut off 值为 3 mg/L^[11]。CRP 水平在一定范围内保持稳定, 基线 CRP 水平无显著的时间与季节等周期性变化。健康个体 24 h 内无显著差异, 饮食改变亦无明显影响, 故任何时间测定的 CRP 水平均有参考价值。

4 胆红素

胆红素是体内一种重要的内源性抗氧化剂, 能够抗脂质过氧化, 特别是防止 LDL 的氧化, LDL 的氧化产物 Ox-LDL 是公认的致动脉粥样硬化的关键因素之一。另外, 胆红素可诱导胆红素氧化酶(HO)活性增加, HO 通过加速铁蛋白合成、CO 释放等因素, 调节血管的舒缩, 血管平滑肌的增生, 保护血管内皮免受氧化损伤的方面发挥抗动脉粥样硬化的作用^[1]。

由于血清 TBIL 与吸烟、三酰甘油、LDL-C 等水平呈负相关, 与 HDL-C 及载脂蛋白 B 水平呈正相关, 因此, 只有将 TBIL 同上述因素综合考虑, 才能增加对冠心病预测的可靠性。高瑾等^[12]的研究表明, 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 TBIL 可反馈性升高, TC/(HDL-C + TBIL)、LDL-C/(HDL-C + TBIL) 与 Gensini 积分呈显著正相关, 且其相关性高于传统血脂指标与狭窄程度。王艳玲等^[13]的研究表明, TBIL、HDL-C 对冠状动脉有一定保护作用, 而 SF/TBIL 与 TC 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险因素。

Lin 等^[14]的研究表明, UGT1A1 基因是影响胆红素水平的主要基因, TA 重复多态性是调控胆红素水平的主要多态性。由于这种多态性发生率很高, 能够影响心血管疾病的发病, 今后可能作为一个重要的药物治疗靶点。抑制 UGT1A1 基因活性或抑制胆红素转运的药物能够有效提高血清和组织的胆红素水平, 但通过提高胆红素水平预防动脉粥样硬化和心血管疾病的文献还未见报道^[15]。

5 血清铁蛋白(SF)

SF 是机体内铁储存的主要形式, 并且 SF 水平稳定, 可准确地反映体内铁储存的情况。自 Sullivan 于 1981 年提出减少血清铁可以减少冠心病的“铁假说”以来, 陆续有一些研究证实, 铁储存增加是冠心病的危险因素之一。铁离子增多会通过相关反应, 形成过多的羟自由基, 促进中性粒细胞生成氧自由基, 促进脂质的氧化, 加速动脉粥样硬化斑块的形成, 从而导致血管内膜与心肌的损害。Li^[16]的研究表明, 动脉粥样硬化斑块内转铁蛋白受体 1 的表达与铁蛋白累积和巨噬细胞浸润有关, 从而导致了动脉粥样硬化的发生、破裂等不稳定的变化, 因此, 斑块内铁代谢在动脉粥样硬化形成中起到了重要的作用。

急性心肌梗死(AMI)和 unstable 型心绞痛(UAP)患者 SF 水平的增高提示粥样硬化斑块不稳定, 可将其作为心血管急性

事件的预警信号,监测 SF 水平,及早干预可降低心血管急性事件^[17]。由于 SF、TBIL 均通过 Ox-LDL 起作用,人体内氧化因素与抗氧化因素间维持着动态平衡,王艳玲等^[13]的研究发现,SF/TBIL 比值能更客观、更全面评估 SF、TBIL 与冠状动脉粥样硬化性心脏病间的关系。但人体内氧化因素与抗氧化因素很多,SF、TBIL 只是这两个方面中的一个,两者之比值并不能完全反映在 LDL-C 氧化成 Ox-LDL 过程中所有的影响因素。因此,SF/TBIL 在脂质过氧化方面起多大作用尚有待实验进一步探明。Petr 等^[18]的研究表明,血浆循环铁蛋白受体/血浆铁蛋白浓度与无症状的颈动脉粥样硬化有关,而且与纤维蛋白原呈正相关,与 sCD163 和 IL-8 负相关。

6 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)

GGT 是细胞外的氧化强化剂,存在于颈动脉和冠状动脉的粥样硬化斑块中,GGT 催化谷胱甘肽分解,产生半胱氨酸-甘氨酸二肽,后者还原 Fe^{3+} 为二价并释放自由基,自由基氧化 LDL,这说明 GGT 在动脉粥样硬化的发病机制中发挥作用^[19]。

Ruttmann 等^[20]通过对 166 547 例 Vorarlberg 省(奥地利西部)成年人的 17 年调查,发现 GGT 是心血管疾病死亡率的独立危险因素,且表现出明确的剂量反应关系。GGT 每升高一个 log 单位,CVD 死亡危险在男性升高 1.66,女性升高 1.64。通过对 GGT 预示 CVD 死亡率的敏感性和特异性分析,GGT 的 cut off 值在男性是 15.5 U/L,女性是 10.5 U/L,相应的敏感性为 66% 和 74%。

GGT 参与动脉粥样硬化斑块的形成,并作为一个预示指标,甚至在正常范围内可以反映动脉粥样硬化的发生和发展,对临床有一定的实用性,可将其作为预防性治疗动脉硬化和心脑血管病的 1 项重要客观指标^[21]。关于 GGT 达何范围能引起动脉粥样硬化,尚需进一步研究。

7 尿酸

多项研究结果支持尿酸作为独立的心血管病危险因素,不论在高血压患者、充血性心力衰竭患者,还是在普通人群,高尿酸水平都能显著预测心血管疾病的死亡危险^[22-23]。Chen 等^[23]的研究表明,在中国台湾,不论是高血压和糖尿病患者,还是在低危人群,SUA>7 mg/dL 是心血管疾病死亡和全因死亡的独立危险因素。SUA 每增加 1 mg/dL,发生各种心血管疾病的危险增加 8%~13%^[23]。Mazza 等^[24]的研究表明,在排除肥胖、高血压等代谢综合征的影响后,血尿酸水平与心血管疾病的死亡率表现为“J”形,说明 $\text{SUA} \leq 0.29 \text{ mmol/L}$ 和大于或等于 0.37 mmol/L 的个体比 SUA 在 $0.30 \sim 0.36 \text{ mmol/L}$ 的个体发生死亡的危险更大。相比基线血尿酸水平,动态监测的血尿酸水平可以更为有效地预测心血管事件危险,每年血尿酸水平增加不明显者的心血管患者的预后显著优于血尿酸水平增加明显者^[1]。

由于尿酸已被认为是代谢障碍综合征或其他冠心病危险因素(如高血压、血脂异常、肥胖、糖耐量异常和肾病)的一部分,但大多数的研究未排除肾小球滤过率、糖尿病及其他危险因素的混杂,未动态观察不同随访时期血尿酸水平,以心血管事件为观察终点的研究也相对较少^[1]。

目前,关于动脉粥样硬化性疾病的危险因素及其机制的研究非常多,但如何综合分析各种因素,科学地评价发病率和预后,还没有一个可行的方案。如何用已有的简单、经济的实验项目达到上述目的,是临床工作中迫切需要解决的问题。此外,各种降低上述危险因素的药物治疗以及基因治疗的疗效评

价是今后研究的热点。

参考文献

- [1] 沈卫峰. 冠心病诊治进展[M]. 北京:人民军医出版社,2009:12.
- [2] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): e2-e220.
- [3] Michael H, Davidson, Kevin C, et al. Results of the national cholesterol education(NCEP) program evaluation project utilizing novel E-technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP writing group recommendations[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2005, 96(4): 556-563.
- [4] 庄爱霞, 姜建东, 刘娟, 等. 叶酸、维生素 B_{12} 治疗高同型半胱氨酸血症对颈动脉粥样硬化的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2011, 19(3): 209-212.
- [5] Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, et al. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis[J]. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2009, 38(3): 316-322.
- [6] Robert C, Jim H, Derrick B, et al. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials[J]. *J Inherit Metab*, 2011, 34(1): 83-91.
- [7] Calabro P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events[J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(1): 79-94.
- [8] Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation[J]. *Circ Res*, 2001, 89(9): 763-771.
- [9] 韩立堂, 滕继军, 刘广琴. 大动脉粥样硬化性脑梗死血清超敏 C 反应蛋白的临床意义[J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2011, 5(5): 386-392.
- [10] Mandar S Joshi, Liyue T, Angela C, et al. Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival[J]. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Jan 27. [Epub ahead of print]
- [11] Biasucci, Luigi M. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper, 2004, 110(25): e560-e567.
- [12] 高瑾, 谭蓓, 张海澄. 血清胆红素水平与冠状动脉粥样硬化的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2009, 1(4): 214-217.
- [13] 王艳玲, 崔炜, 华琦, 等. 血清铁蛋白、氧化型低密度脂蛋白及总胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. *首都医科大学学报*, 2008, 29(6): 754-757.
- [14] Lin JP, Johannes P, Schwaiger L, et al. Conditional linkage and genome-wide association studies identify UGT1A1 as a major gene for anti-atherogenic serum bilirubin levels-the framingham heart study[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1): 228-233.
- [15] Jing-Ping Lin, Libor V, Harvey A. Schwertner. Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease[J]. *Clinical Chemistry*, 2010, 56(10): 1535-1543.
- [16] Li W, Xu LH, Forssell C, et al. Overexpression of transferrin receptor and ferritin related to clinical symptoms and destabilization of human carotid plaques[J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(7): 818-826.
- [17] 马鸿雁, 徐丽华, 张钰颖. 血清铁蛋白对冠状动脉粥样硬化斑块破裂的预测[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 6(29): 1566-1567.
- [18] Petr S, Pavel K, Katarina H, et al. Iron stores are associated with

asymptomatic atherosclerosis in healthy men of primary prevention[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(8): 846-853.

[19] Okan T, Izzet T. Gamma-glutamyltransferase to determine cardiovascular risk: shifting the paradigm forward[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(3): 177-181.

[20] Ruttman E, Brant LJ, Concin H, et al. [gamma]-Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults [J]. Circulation, 2005, 112(14): 2130-2137.

[21] Franzini M, Corti A, Martinelli B, et al. Gamma-glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques-biochemical similarities with the circulating enzyme[J]. Ather Osclerosis, 2009, 202(1): 119-127.

• 综 述 •

miRNA 及其多态性与肝癌的相关性研究分析

余莉华 综述, 张莉萍 审校
(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

关键词: 肝肿瘤; 微 RNA; 多态性, 单核苷酸; 致癌基因; 抑癌基因

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 13. 038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1625-03

肝癌是最常见的肿瘤之一, 在中国的发病率及死亡率均高, 严重危害着人们的健康, 其发生、发展是多因素、多步骤的复杂过程^[1]。miRNA 是一类短序列 RNA 分子, 已有研究证实, 单核苷酸多态性(SNP)可以影响 miRNA 对靶基因的调控过程, 参与许多疾病如神经系统疾病、感染性疾病、心血管疾病等的发生、发展, 且若干 miRNA 序列在各种肿瘤组织(如乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、肾母细胞癌、宫颈癌、膀胱癌等)中的表达水平也有不同程度上调或下调^[2-3]。这一现象初步揭示了 miRNA 及其多态性与肿瘤的发生存在相关性。有学者提出“癌 miRNA”(OncomiRs)的观点, 即认为某些 miRNA 的异常表达在肿瘤的发生、发展过程中充当了类似癌基因的角色。miRNA 作为一类新的分子靶标, 应用于肝癌等肿瘤的诊断和生物治疗, 具有广阔的前景。

1 miRNA 简介

miRNA 是一类内源性短序列、非编码、具有调控功能的单链小分子 RNA, 大约由 19~25 个核苷酸构成, 是由 500~3 000 碱基对长的 pri-miRNA 经 Drosha / Pasha 裂解为一段具有发夹样环状结构的单链 RNA 前体, 然后经 Dicer 酶加工后生成的^[4]。它广泛存在于真核生物中, 本身不编码蛋白, 但具有开放阅读框(ORF), 可通过序列特异性翻译抑制或 mR-NA 裂解来调控基因表达, 在转录或翻译水平调节相关基因表达, 参与发育、增殖、分化、凋亡等多种生物学过程^[5-6]。

2 miRNA 的单核苷酸多态性(miRNA-SNP)

单核苷酸的多态性(SNP)是染色体基因组水平上单个核苷酸变异引起的序列多态性, 即在基因组上单个核苷酸的变异包括置换、颠换、缺失和插入。一般而言, SNP 是指变异频率大于 1% 的单核苷酸变异。近年大规模全基因组扫描结果显示, SNP 不仅是遗传标记, 而且可通过调控基因表达影响个体在生理病理上的表现差异, 导致个体对疾病不同的易感性, 与许多疾病都存在显著的相关性。编码合成人类 miRNA 的基因(包括 pri-miRNA、pre-miRNA 和成熟 miRNA)以及 miRNA 的靶基因结合序列内也存在 SNP^[7]。这些 SNP 可通过影响

[22] Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, et al. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort [J]. International Journal of Cardiology, 2012, 154(3): 316-321.

[23] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study[J]. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research), 2009, 61(2): 225-232.

[24] Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, et al. Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people. The Cardiovascular Study in the ELderly (CASTEL)[J]. Acta Diabetol, 2007, 44(3): 99-105.

(收稿日期: 2012-01-05)

miRNA 的合成和成熟, 导致新的 miRNA 形成, 影响与靶序列识别, 从而影响相关疾病的易感性或药物的反应性。

3 miRNA-SNP 与癌症的相关研究

基因组不稳定性是恶性肿瘤的基本特征, 在癌症发生、发展过程中常伴随染色体的扩增或缺失, 从而导致癌基因的激活或抑癌基因的失活。许多 miRNA 分子定位于癌染色体变异区内, 在 miRNA 水平及其调节靶点上细微的变化可能导致细胞的重大改变^[8]。Meiri 等^[9]从 23 例乳腺癌、膀胱、结肠癌和肺癌样本中鉴定了 49 种新型 miRNA 序列变异的存在, 即证明 miRNA 相关的单核苷酸多态性存在, 并进一步运用微阵列和逆转录聚合酶链反应技术(RT-PCR)两种平台验证了 miRNA-SNP 在肿瘤组织、癌旁组织及正常组织间的表达有明显差异, 在不同的肿瘤分期、肿瘤类型之间亦有不同。近年研究显示, 3'-非翻译区单核苷酸多态性的遗传标记增加癌症易感性, 其机制为 miRNA 参与转录后调控。作用模式主要有两种: 一种是与靶标基因 3'-非翻译区不完全互补结合, 进而抑制翻译而不影响 miRNA 的稳定性; 另一种是与靶标基因 3'-非翻译区完全互补结合, 作用方式和功能与 miRNA 非常类似, 最后导致靶基因碱基序列的降解^[10]。

4 致癌基因与抑癌基因

原癌 miRNA 组学(Oncomirs): 如果 miRNA 在肿瘤中表达上调, 就属于有致癌基因作用的 miRNA, 它通过负性抑制肿瘤抑癌基因和(或)控制细胞的分化或凋亡途径来促进肿瘤的发展; 而有些 miRNA 的表达是下调的, 则这些 miRNA 起抑癌基因的作用^[11]。

miRNA-21 是研究较多的致癌基因, Volinia 等^[12]用芯片技术分析了 6 种实体瘤(肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌、前列腺癌、胰管癌)的 miRNA 表达谱, 发现 miR-21 均显著过表达。霍学云等^[13]采用聚合酶链反应-单链构象多态性分析法(PCR-SSCP)在 119 例肺癌中检测了 miR-125b 的突变情况, 结果显示在肺癌组织中 miR-125b 的突变率为 34%, 而癌旁及正常肺组织中未发现异常。罗婷婷等^[14]通过构建 miR-146 真核表达