

韦等)也存在相应耐药位点。耐药基因型检测可达到提前指导临床用药的目的。

### 3 小 结

HBV-M 从最初的血清学标志物,逐步发展到核酸标志物,已成为乙肝筛查、诊断、疗效监测、治疗方案选择的重要实验室指标。虽然关于 HBV-M 的研究已很多,但最佳检测指标的选择及检测结果的合理解释仍有待加强;单独检测 HBV-M 能否用于病情判断,从而避免创伤性检查(如活组织穿刺),还需深入研究;用于 HBV-M 检测的方法也尚不完善,需要进一步优化以提高检测灵敏度及准确度。对 HBV-M 研究的深入和检测体系的不断完善,将有助于更好地满足乙肝临床诊治的需求,提高治愈率和降低医疗成本,为更多患者造福。

### 参考文献

[1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl), 2009, 122(1): 3-4.

[2] Kim YJ, Cho HC, Choi MS, et al. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2011, 31(6): 817-823.

[3] Lee JH, Kim SJ, Ahn SH, et al. Correlation between quantitative serum HBsAg and HBV DNA test in Korean patients who showed high level of HBsAg[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(11): 1027-1031.

[4] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in HBeAg-negative patients with a low viral load[J]. Hepatology, 2012, 55(1): 68-76.

[5] 曹瑞华. HBsAg 阴性献血者乙肝五项标志物及 HBV-DNA 检测性分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2009, 13(5): 538-540.

[6] 王蕾, 刘华, 宁小晓. HBsAg 和 HBsAb 双阳性慢性乙肝患者血清中 HBV 基因型与 S 区突变的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(10): 1226-1230.

[7] 诸思赞, 蒋音, 张丹丹, 等. 自然分娩慢性 HBV 感染妊娠患者母婴传播相关因素分析[J]. 肝脏, 2010, 15(3): 164-166.

[8] 李明慧, 谢尧, 邱国华, 等. 慢性乙型肝炎 HBsAg, HBeAg 和 DNA 变化的相关性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(1): 26-28.

[9] 朱月永, 董菁, 陈攸涛, 等. e 抗原定量对聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 e 抗原血清学转换的预测[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(10): 883-885.

[10] 郑瑾, 吴蓉, 倪振华, 等. HBsAg、抗 HBe、抗 HBe 阳性患者 PreS1-Ag 与 HBV 复制的关系研究[J]. 检验医学, 2009, 24(12): 904-906.

[11] 孙桂珍. 乙型肝炎病毒前 S1 抗原与抗体的研究进展及临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(8): 761-763.

[12] 王建军, 于芹. PreS1Ag 与乙型肝炎病毒两对半同步检测结果的比较分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(15): 67-68.

[13] 茹维平, 王福党. HBeAg 阴性的乙肝患者血清前 S1 抗原检测及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(15): 93-94.

[14] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2-16.

[15] Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 6(3): 456-460.

[16] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(6/7): 539-554.

[17] Zheng Q, Jiang JJ, Chen J, et al. Serum HBV DNA level at week 24 as a proper predictor for the effect of 2-year lamivudine treatment[J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(8): 1257-1260.

[18] Chen CH, Wang JH, Lu SN, et al. Characteristics of adefovir resistance in patients with or without lamivudine-resistant hepatitis B virus treated with adefovir: a 4-year experience[J]. Liver Int, 2011, 31(2): 206-214.

[19] Takkenberg RB, Zaaijer HL, Molenkamp R, et al. Validation of a sensitive and specific real-time PCR for detection and quantitation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in plasma of chronic hepatitis B patients[J]. J Med Virol, 2009, 81(6): 988-995.

[20] 陈应华, 邱隆敏, 陈宇. 拉米夫定治疗 53 例 HBV 基因型对乙型肝炎患者 P 基因突变的影响[J]. 重庆医学, 2010, 39(23): 3236-3237.

[21] Hsieh TH, Tseng TC, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype B has an earlier emergence of lamivudine resistance than genotype C[J]. Antivir Ther, 2009, 14(8): 1157-1163.

[22] 张书楠, 余文辉, 周大桥, 等. 乙型肝炎病毒基因型与耐药病毒株的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(14): 1543-1545.

[23] Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, et al. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype[J]. J Hepatol, 2010, 52(3): 441-449.

[24] Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(Suppl 1): 123-130.

[25] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence[J]. Antivir Ther, 2008, 13(2): 211-220.

(收稿日期:2012-03-26)

### • 综 述 •

## Cide 蛋白质与糖脂代谢相关性的研究进展

马立艳 综述, 孙 伟 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院临床检验中心, 北京 100050)

关键词: Cide 蛋白质; 糖代谢; 脂代谢; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 19. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)19-2356-03

细胞内糖脂代谢的稳态调控是维持细胞或机体基本生命活动的基础,糖脂代谢紊乱与糖尿病、肥胖、脂肪肝变性、心血

管疾病以及癌症的发生和发展密切相关。1998 年,细胞死亡诱导的 DNA 片段化因子- $\alpha$  样效应子(Cide)被首次发现,其蛋

白质家族包括 3 个成员: Cidea、Cideb、Cidec/脂肪特异蛋白 27 (Fsp27), 均为参与细胞内能量代谢多个环节的重要的调控因子。本文仅就 Cide 蛋白质的生理作用及其与糖脂代谢关系的研究进展进行综述。

### 1 Cide 蛋白质的生理作用

Wu 等<sup>[1]</sup>研究发现, Cide 蛋白质与 DNA 片段化因子(Dff) N 末端结构域的序列具有一定的同源性, 由早期脊椎动物细胞合成的 Dff 在进化过程中获得 C 末端结构域, 生成 Cide 蛋白质家族。在人体中编码 Cidea、Cideb、Cidec 三种蛋白质, 在小鼠中编码 Cidea、Cideb、Fsp27 三种蛋白质, 它们在不同组织细胞的多个能量代谢环节发挥着独特的调控作用<sup>[2]</sup>。Cide 蛋白质存在于小鼠的棕色脂肪细胞和人类的白色脂肪细胞中, 在这些细胞中, 脂质和胰岛素抵抗均处于低水平。缺乏 Cide 蛋白质会使小鼠因能量消耗增加而出现身体瘦弱、棕色脂肪组织中脂滴直径减小, 而且不易出现饮食性肥胖和胰岛素抵抗, 可能与基因敲除小鼠棕色脂肪组织 AMP 激活性蛋白激酶(AMPK)含量和酶活性显著升高有关<sup>[3]</sup>。Cidea 定位于内质网和脂滴, 在小鼠的棕色脂肪组织中高水平表达, 在腹部肥胖、脂肪细胞肥大、胰岛素抵抗患者的白色脂肪组织中低水平表达, 促进脂肪细胞中脂滴增大, 调节脂肪细胞中的脂肪分解, 和胰岛素敏感性密切相关<sup>[4-5]</sup>。研究发现, CIDEA 基因 V115F 具有多态性, 和肥胖症密切相关<sup>[6]</sup>, 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 辅激活因子 1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ ) 正调控 CIDEA 基因的表达, 该调控作用可被受体相互作用蛋白 140(RIP140) 抑制<sup>[7]</sup>。在人脂肪细胞中, 肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 通过激活核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 下调 CIDEA 基因的表达<sup>[8]</sup>, CIDEA 基因启动子区域 CpG 岛的甲基化对该基因的组织特异性表达有重要作用<sup>[9]</sup>。对小鼠 Cidea 蛋白质异构体的研究发现, 不同起始翻译位点介导产生不同异构体, 异构体之间相互平衡及协调也为 Cide 蛋白质功能的精细调节提供了新的层次<sup>[10]</sup>。Cideb 蛋白质主要在人类和小鼠的肝脏中表达, 其功能主要为减少肝细胞的脂肪生成, 增加脂肪酸氧化, 增加全身能量消耗<sup>[11]</sup>。Cidec 蛋白质在白色脂肪组织中高表达, 在小鼠细胞发生酯化时表达增加<sup>[12-13]</sup>。Angela 等<sup>[14]</sup>对接受胃肠道旁路手术的患者肝脏中 Cide 蛋白质的表达进行了评估, 结果显示在体质量增加的患者中肝脏表达 Cidea 和 Cidec 增多, 但不包括 Cideb, 在体质量明显减轻的人群中肝脏下调 Cidec 蛋白质的表达。Cide 蛋白质在肥胖相关的肝脂肪变性中发挥重要作用, 敲除 Cidec 会加重肝脂肪变性。时至今日, Cide 蛋白质的生理学作用仍未完全阐明。

### 2 Cide 蛋白质与糖代谢

白色脂肪组织是维持人体能量稳态的重要组织, 其质量由脂肪细胞的数量和大小决定<sup>[15]</sup>, 受脂肪细胞分化、细胞凋亡和脂滴形成调控<sup>[16-17]</sup>。胰岛素诱导脂肪细胞分化<sup>[18]</sup>, 抑制细胞凋亡<sup>[19]</sup>, 促进脂滴形成<sup>[20-21]</sup>。高胰岛素血症与人类体质量增加有关, 脂肪细胞中胰岛素的信号作用对肥胖的发生至关重要<sup>[22]</sup>。Ito 等<sup>[23]</sup>对胰岛素在 Cide 蛋白质表达中的调控作用, 以及何种亚型参与了胰岛素抑制细胞凋亡和脂滴形成进行了研究, 结果显示胰岛素抑制 Cidea 的生成, 上调 Cidec 而不是 Cideb 的表达。饥饿诱导脂肪细胞凋亡试验中, 当胰岛素下调 Cidea 的 mRNA 水平时, 细胞凋亡明显受抑。当胰岛素上调 Cidec 的 mRNA 水平后, 脂肪细胞中脂滴直径增大。

### 3 Cide 蛋白质与脂质代谢

Cideb、三酰甘油和极低密度脂蛋白(VLDL)均在脂滴和内

质网中合成。肝脏分泌 VLDL 将三酰甘油向肝外组织转运, 如果 VLDL 分泌减少就会破坏肝内脂肪稳态、血浆脂蛋白水平以及外周组织的能量代谢。目前, Cideb 调控脂质代谢的机制尚未完全清楚, Cideb 如何与 VLDL 相互作用也未有定论。

Gong 等<sup>[2]</sup>发现肝脏 Cideb 缺乏活性(突变)的小鼠含有高水平的三酰甘油, 而 VLDL 的分泌量却很低。深入的研究发现在突变的小鼠体内载脂蛋白 B 是与 Cideb 相互作用的蛋白质, 只有在 Cideb 和载脂蛋白 B 与脂滴结合的部位修复后才能恢复 VLDL 的分泌。研究结果表明, VLDL 包裹三酰甘油是在 Cideb 的介导下完成的, Cideb 可能作为一个重要的治疗靶位, 用于控制三酰甘油和胆固醇水平。Chen 等<sup>[24]</sup>研究发现, PGC-1 $\alpha$  通过诱导 Cideb 表达, 刺激 HepG2 细胞分泌三酰甘油和 VLDL, 而 Cide 蛋白质的 siRNA 能抑制 PGC-1 $\alpha$  的刺激作用, 提示 PGC-1 $\alpha$  在转录水平调控 Cideb 的表达。

Fsp27 是一种脂滴蛋白质, 在脂滴形成中发挥重要作用。虽然 Fsp27 对酯化或三酰甘油积聚并非必需, 但缺乏 Fsp27 会抑制脂滴变大。脂滴积聚的变化可能部分归因于 Fsp27 对脂肪和葡萄糖代谢的直接作用。然而, Fsp27 位于脂滴表面, 提示它可能与脂滴的结构和(或)调控有关。Keller 等<sup>[12]</sup>研究发现, 在细胞凋亡和脂肪细胞代谢中, 与脂滴相关蛋白质 PAT 家族相似, 虽然 Fsp27 过表达可增加 293T 细胞和 3T3-L1 脂肪细胞的细胞凋亡率, 但只是在生理水平上增加脂质在细胞中的自发积聚, 而非脂肪细胞基因的诱导表达。将 3T3-L1 脂肪细胞中的 Fsp27 敲除后, 细胞凋亡时脂滴的直径就会减小, 脂滴的数量增加以及葡萄糖的摄取率和脂滴的溶解均会适度增加。在糖尿病患者中, Fsp27 在皮下脂肪组织的表达使脂肪量降低, 但与胰岛素抵抗无关。小鼠胚胎纤维细胞和脂肪细胞株 3T3-L1 的研究表明 Fsp27 蛋白质位于脂滴表面, 可控制脂肪细胞中脂滴的形成和水解, 并在脂肪细胞的基因表达调控以及胰岛素的敏感性中起重要作用。总之, Fsp27 与脂滴结合从而调控其大小, 但其作用的分子机制还不清楚。

从细胞学的角度来看, 细胞内糖脂代谢紊乱是多种代谢性疾病发生的基础, 而 Cide 蛋白质正是调控细胞内糖脂代谢态的分子基础。目前多个研究小组基于 Cide 蛋白质的研究基础, 正在对脂滴的形成过程进行研究<sup>[25]</sup>。肥胖的发生是由于脂肪细胞数量的增加以及脂肪细胞中脂滴变大两个方面引起的, 对脂滴的形成过程的研究, 不仅有助于了解脂滴的生物学功能, 而且对糖脂代谢紊乱性疾病有深远意义。Cide 蛋白质与肥胖、糖尿病、肝脂肪变性等代谢紊乱疾病的发生密切相关, 可作为上述疾病筛选治疗药物的分子靶点。

### 参考文献

- [1] Wu C, Zhang Y, Sun Z, et al. Molecular evolution of Cide family proteins: novel domain formation in early vertebrates and the subsequent divergence[J]. BMC Evol Biol, 2008, 8: 159.
- [2] Gong J, Sun Z, Li P. CIDE proteins and metabolic disorders[J]. Curr Opin Lipidol, 2009, 20(2): 121-126.
- [3] Qi J, Gong J, Zhao T, et al. Downregulation of AMP-activated protein kinase by Cidea-mediated ubiquitination and degradation in brown adipose tissue[J]. EMBO J, 2008, 27(11): 1537-1548.
- [4] Gummesson A, Jernas M, Svensson PA, et al. Relations of adipose tissue CIDEA gene expression to basal metabolic rate, energy restriction, and obesity: population-based and dietary intervention studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(12): 4759-4765.
- [5] Puri V, Ranjit S, Konda S, et al. Cidea is associated with lipid

droplets and insulin sensitivity in humans[J]. Proc Natl Acad Sci, 2008, 105(22):7833-8738.

[6] Zhang L, Miyaki K, Nakayama T, et al. Cell death-inducing DNA fragmentation factor alpha-like effector A(CIDEA) gene V115F (G→T) polymorphism is associated with phenotypes of metabolic syndrome in Japanese men[J]. Metabolism, 2008, 57(4):502-505.

[7] Hallberg M, Morganstein DL, Kiskinis E, et al. A functional interaction between RIP140 and PGC-1alpha regulates the expression of the lipid droplet protein CIDEA[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(22):6785-6795.

[8] Pettersson AT, Laurencikiene J, Nordstrom EA, et al. Characterization of the human CIDEA promoter in fat cells[J]. Int J Obes, 2008, 32(9):1380-1387.

[9] Li D, Da L, Tang H, et al. CpG methylation plays a vital role in determining tissue- and cell-specific expression of the human cell death-inducing DFF45-like effector a gene through the regulation of Sp1/Sp3 binding[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(1):330-341.

[10] 张景峰, 徐俐, 王文珊, 等. 小鼠 Cidea 蛋白质 N 端缺失异构体的鉴定和研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(9):951-959.

[11] Li JZ, Ye J, Xue B, et al. Cideb regulates diet-induced obesity, liver steatosis, and insulin sensitivity by controlling lipogenesis and fatty acid oxidation[J]. Diabetes, 2007, 56(10):2523-2532.

[12] Keller P, Petrie JT, De Rose P, et al. Fat-specific protein 27 regulates storage of triacylglycerol[J]. J Biol Chem, 2008, 283(21):14355-14365.

[13] Kim JY, Liu K, Zhou S, et al. Assessment of fat-specific protein 27 in the adipocyte lineage suggests a dual role for FSP27 in adipocyte metabolism and cell death[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294(4):654-667.

[14] Angela M, Elizabeth M, Samuel K, et al. Hepatic expression of cell death-inducing DFFA-like effector C in obese subjects is reduced by marked weight loss[J]. Obesity, 2010, 18(2):417-419.

[15] Sakai T, Sakaue H, Nakamura T, et al. Skp2 controls adipocyte proliferation during the development of obesity[J]. J Biol Chem, 2007, 282(3):2038-2046.

[16] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis[J]. Nature, 2006, 444(7121):847-853.

[17] Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome[J]. Nature, 2006, 444(7121):881-887.

[18] Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation[J]. Cell Metab, 2006, 4(4):263-273.

[19] Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(12):885-896.

[20] Canello R, Tordjman J, Poitou C, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity[J]. Diabetes, 2006, 55(6):1554-1561.

[21] Canello R, Henegar C, Viguerie N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemo attractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss[J]. Diabetes, 2005, 54(8):2277-2286.

[22] Bluher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance[J]. Dev Cell, 2002, 3(1):25-38.

[23] Ito M, Nagasawa M, Hara T, et al. Differential roles of CIDEA and CIDEC in insulin-induced anti-apoptosis and lipid droplet formation in human adipocytes[J]. J Lipid Res, 2010, 51(7):1676-1684.

[24] Chen Z, Norris Y, Finck BN. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α (PGC-1α) stimulates VLDL assembly through activation of cell death-inducing DFFA-like effector B(CideB)[J]. J Biol Chem, 2010, 285(34):25996-26004.

[25] Yonezawa T, Kurata R, Kimura M, et al. Which CIDE are you on? Apoptosis and energy metabolism[J]. Mol Biosyst, 2011, 7(1):91-100.

(收稿日期:2012-05-23)

• 综 述 •

## 食管鳞状细胞癌侵袭和转移相关 miRNA 研究进展

谢 晖<sup>1</sup>, 马秀芝<sup>2</sup>综述, 赵亚萍<sup>1</sup>审校

(1. 中国人民解放军第 82 医院检验科, 江苏淮安 223001; 2. 大理医学院病原与媒介生物研究所, 云南大理 671000)

关键词: 食管鳞状细胞肿瘤; 微 RNAs; 肿瘤浸润; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)19-2358-03

食管癌(ES)是食管上皮组织常见恶性肿瘤,其发病率在恶性肿瘤中居第八位,死亡率居第六位,全世界每年约有 48 万新增病例<sup>[1]</sup>。食管鳞状细胞癌(ESCC)是中国食管癌主要病理类型<sup>[2-3]</sup>。由于 ESCC 早期诊断率低且转移性强,尽管治疗方法有了很大进步,但患者预后仍较差。微小 RNA(miRNA)作为潜在的肿瘤生物标记物,具有很好的临床应用前景。近年来研究发现,miRNA 与肿瘤发生、发展、侵袭和转移也密切相关。

### 1 miRNA 的生物学特征和作用

miRNA 最早于 1993 年在秀丽新杆线虫体内发现。miRNA 是一类长度为 21~25 nt,在转录后水平调控基因表达的

非编码单链小分子 RNA,参与调控体内多种生理进程,如早期胚胎发育、细胞增殖、细胞凋亡、脂肪代谢及肿瘤转移等。人类 1/3 基因的表达受 miRNA 调控。目前已在肿瘤中找到多种潜在的生物靶标 miRNA。ESCC 相关 miRNA 可以是抑癌基因或原癌基因,其中 6 种与 ESCC 侵袭转移相关,可作为潜在的特异性靶标用于 ESCC 治疗药物研究。

### 2 促进 ESCC 侵袭转移的 miRNA

**2.1 miR-10b** miR-10b 是定位于 HOX 基因簇上的 5 种 microRNA(miR-10a, miR-10b, miR-196a-1, miR-196a-2 和 miR-196b)中的 1 种,与肿瘤侵袭转移有关。2007 年 Ma 等<sup>[4]</sup>证实