

- [27] 陈英剑,孙晓明,庄大勇,等. 结直肠癌组织 KLK5 mRNA 表达及其与临床病理参数的关系[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(2): 232-234.
- [28] Chung H, Hamza M, Oikonomopoulou K, et al. Kallikrein-related peptidase signaling in colon carcinoma cells: targeting proteinase-activated receptors[J]. Biol Chem, 2012, 393(5): 413-420.
- [29] Devetzi M, Trangas T, Scorilas A, et al. Parallel overexpression and clinical significance of kallikrein-related peptidases 7 and 14

(KLK7KLK14) in colon cancer[J]. Thromb Haemost, 2013, 109(4): 716-725.

- [30] Yu X, Tang HY, Li XR, et al. Over-expression of human kallikrein 11 is associated with poor prognosis in patients with low rectal carcinoma[J]. Med Oncol, 2010, 27(1): 40-44.

(收稿日期: 2014-06-08)

• 综 述 •

全反式维甲酸抗非肿瘤疾病的研究进展

奚凌云 综述, 华川 审校

(中国人民解放军第二五二医院检验科, 河北保定 071000)

关键词: 全反式维甲酸; 抗纤维化; 神经干细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)19-2661-03

全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ARTA)对肿瘤有较好的治疗效果^[1]。ATRA 通过诱导肿瘤细胞分化和凋亡、增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性、促进免疫细胞增殖、增强免疫细胞对肿瘤的杀伤作用等机制参与肿瘤的治疗^[2]。在研究 ATRA 抗肿瘤作用的同时,发现了其在抗纤维化、治疗神经疾病、修复免疫损伤、防治动脉粥样硬化等非肿瘤疾病方面也具有重大作用^[1-2]。

1 ATRA 在抗纤维化中的作用

1.1 ATRA 抑制纤维化形成的作用 ATRA 可通过转化生长因子(TGF)- β -Smad 信号通路抑制系膜细胞环氧化酶-2 的表达,显示其具有良好的抗纤维化作用^[3]。TGF- β 是目前公认的致纤维化因子,通过多种途径刺激纤维化的发生。肺纤维化时,以 TGF- β 为主的细胞因子表达量增加,导致成纤维细胞(FB)向肌成纤维细胞(MB)分化,胶原过度沉积,肺结构不可逆重构。ATRA 可通过抑制 FB 的分化,降低胶原合成,改善肺纤维化^[4]。同样,ATRA 还可降低大鼠肾小管-间质的纤维化程度,可能通过抑制肾小管-间质 TGF- β 的表达,减少肾小管-间质肌成纤维细胞的数量,防止肾间质纤维化,保持肾脏的结构,从而保护肾功能。国外研究表明,ATRA 还有减少肾小球炎症细胞浸润的作用^[5]。ATRA 可通过其受体介导途径,抑制糖尿病肾病患者肾组织细胞的增殖和凋亡,下调单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 表达,抑制肾组织中白细胞的浸润,降低肾脏细胞表面抗原的表达,对糖尿病肾病患者的肾脏起保护作用^[6]。ATRA 还可作用于肾小球系膜细胞、足细胞、肾小管上皮细胞、肾间质成纤维细胞等,从而起到抗炎、抗凝、抗纤维化及调节细胞增殖的作用^[7-8]。

1.2 ATRA 降解纤维化物质的作用 纤维化疾病(肺纤维化、肝纤维化、系统性硬化病等)是器官组织内细胞外基质(ECM)过度沉积,器官组织重构,实质细胞减少的病理过程^[9-11]。有研究表面,ATRA 通过下调肾小球硬化大鼠肾脏组织酶类抑制因子 1(TIMP-1)的表达,上调基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的表达(MMP-2 和 MMP-9 具有降解 ECM 的作用)从而起到减轻肾小球硬化的作用^[8]。

2 ATRA 在治疗神经疾病中的作用

神经干细胞(NSCs)具有多向分化潜能,可以自我复制、高

度增殖,能分化为特定类型的神经元和神经胶质细胞。

2.1 ATRA 在诱导保护神经生长及分化方面的作用 NSCs 定向分化问题是目前 NSCs 研究的热点。细胞自身基因的调控和外来信号的共同作用决定其分化的因素。外来信号主要包括有丝分裂原、化学物质等。这些外来信号构成了 NSCs 分化的外部微环境^[12]。维甲酸是维持神经生长必不可少的物质之一。ATRA 与维甲酸受体(RAR) α 、RAR β 、RAR γ 结合形成复合物并调控相关基因的表达,从而维持神经生长分化。有研究表明维甲酸主要通过增加 trk-A、trk-B、trk-C 和 p21 的表达,从而促使神经干细胞向神经元方向分化^[13]。Renoncourt 等^[14]用维甲酸诱导胚胎干细胞向神经元方向分化,发现 pax6、pax7 及 enl 等表达增加。王飞等^[15]的研究表明 ATRA 能诱导神经干细胞向神经元分化,并与 RAR α mRNA 的表达密切相关。

吴斌等^[16]成功采用 ATRA 联合细胞因子诱导体外无血清培养的间充质干细胞(BMSCs)分化为神经细胞,为建立 BMSCs 体外扩增和分化的标准化体系,以及今后 BMSCs 移植修复脊髓损伤的临床研究打下了基础。但是诱导后的神经细胞是否具有功能,以及诱导分化的具体机制仍需更深入的研究。ATRA 有望成为脊髓损伤治疗的有效药物。

2.2 ATRA 在抗胶质瘤方面的作用 神经胶质瘤简称胶质瘤,是发生于神经外胚层的肿瘤。梁晨等^[17]用 ATRA 干预 2 周的 NT2 细胞,其胶质瘤特异性趋向增高。经 ATRA 干预后的 NT2 细胞有望成为一种新型的胶质瘤靶向基因传递载体。刘燕雄等^[18]发现 ATRA 可成功诱导大鼠肠神经系统发育异常,提示视黄酸信号系统在消化道和神经嵴源性器官胚胎发育中起重要作用,ATRA 可刺激胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)抗原受体表达,介导神经元细胞对胶质 GDNF 的应答,从而调控 GDNF-GFR α 1-Ret 信号转导通路。通过调节 GDNF 的应答,参与肠神经嵴细胞的迁移、增殖、分化。

NSCs 在基因治疗、细胞移植,以及作为组织工程种子细胞在治疗神经系统退行性疾病(如帕金森病、阿尔茨海默症等)、遗传性神经系统疾病(如亨廷顿舞蹈病)和中枢神经系统损伤性疾病(如脊髓损伤)中已展现出良好的前景^[19]。

3 ATRA 在其他方面的临床作用

3.1 ATRA 在治疗重症肌无力(myasthenia gravis, MG)中的

作用 MG 是器官特异性自身免疫性疾病。李芳华等^[20]研究 ATRA 抗肿瘤作用时,意外发现 ATRA 对免疫系统具有调节作用。相关研究发现 ATRA 能够缓解自身免疫性 MG (EAMG) 的临床症状,逆转其病理学改变。而且 ATRA 能够抑制过继免疫性非肥胖糖尿病小鼠的发病,而阻止小鼠胰腺炎的发生^[21]。近年来采用 ATRA 治疗一些 T 细胞介导的自身免疫性疾病的基础研究也已经取得了显著疗效。随着研究的深入,ATRA 在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、甲状腺功能亢进等较难治愈的免疫性疾病的调节过程中发挥很大的作用,为很多相关免疫性疾病的治疗提供了新的途径。

3.2 ATRA 在治疗心血管疾病中的作用 心血管疾病一般与动脉粥样硬化和血管内皮损伤相关。ATRA 具有防动脉粥样硬化,改善血管内皮功能的作用。ATRA 不仅能够减弱血管内膜的增生,同时能够增强内皮对乙酰胆碱的反应性,从而提高血管内皮功能。Uruno 等^[22]研究表明,ATRA 能在合理的药物浓度下增加一氧化氮(NO)的合成,从而对功能障碍的内皮起保护作用。ATRA 还可能通过抑制巨噬细胞浸润、增殖,减少炎症细胞因子的释放来抑制血管平滑肌细胞增殖^[23]。Lv 等^[24]采用 ATRA 对高血压大鼠进行长期干预治疗,发现 ATRA 可以明显抑制血管内膜增厚及心肌纤维化。另外 ATRA 可以通过血管平滑肌细胞(VSMC)增殖途径减轻移植心脏的血管病变及纤维化,为治疗移植心脏血管病变提供了新的方法。

3.3 ATRA 在治疗眼科疾病和皮肤疾病中的作用 ATRA 可以抑制晶体上皮细胞增殖,为预防后发性白内障的研究提供了依据。ATRA 通过 c-Jun 氨基末端激酶通路抑制细胞增生,抑制鸟氨酸脱羧酶的活性,减少聚胺的产生,增加细胞的修复能力,影响某些因素导致的细胞迁移过程。因此,ATRA 在治疗增生性玻璃体视网膜病变(PVR)中具有潜在的临床价值。同样 ATRA 在治疗痤疮、扁平苔藓、白斑及其他角化性皮肤病时,也有显著疗效^[25]。

4 展 望

ATRA 在治疗白血病中的研究进展已得到公认,近期的研究表明其在治疗肝癌、肺癌等肿瘤方面也起到了较大的作用^[26-32]。综上所述,ATRA 在抗纤维化、治疗神经疾病、修复免疫损伤、防治动脉粥样硬化等非肿瘤疾病方面也具有重大作用。随着研究的不断深入,人们发现 ATRA 在抑制增生、保护脏器、修复损伤等方面具有广阔的临床价值,应值得进一步研究和探讨。

参考文献

[1] 付锐,徐航,涂汉军,等.全反式维甲酸治疗大鼠 C6 脑胶质瘤的实验研究[J].肿瘤学杂志,2010,16(2):116-118.
 [2] 黄鑫,邓述恺.全反式维甲酸抗肿瘤机制的研究进展[J].山东医药,2008,48(45):109-110.
 [3] 郭乃凤,陈晓岚,宋东庆,等.全反式维甲酸对转化生长因子诱导的肾小球系膜细胞环氧化酶 2 表达的影响[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18(6):542-547.
 [4] 李佳鑫,海广范,贾岩龙,等.全反式维甲酸对人胚肺成纤维细胞增殖及 α-SMA 表达的影响[J].中国病理生理杂志,2011,27(4):787-790.
 [5] 孙丽,戴春,吕昌云.全反式维甲酸对阿霉素肾病大鼠蛋白尿的抑制作用[J].徐州医学院学报,2007,27(6):372-375.
 [6] 王晓丽,崔晶晶,阳海平,等.全反式维甲酸对阿霉素肾病小鼠肾脏保护作用研究[J].重庆医科大学学报,2012,37(6):484-488.

[7] Xu Q, Lucio-Cazana J, Kitamura M, et al. Retinoids in nephrology: promises and pitfalls[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2119-2131.
 [8] 覃远汉,雷凤英,裴娟,等.全反式维甲酸对大鼠肾脏 MMPs/TIMPs 影响[J].中国公共卫生,2008,24(12):1499-1501.
 [9] Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(3): 134-144.
 [10] Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation[J]. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(2): 103-121.
 [11] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 213-217.
 [12] 钟德君,康敏,王高举,等.全反式维甲酸促大鼠胚胎神经干细胞向神经元分化中 β 连环蛋白的表达及意义[J].中国脊柱脊髓杂志,2010,20(4):305-310.
 [13] Tagaya Y, Okada M, Sugie K, et al. IL-2 receptor(p55)/Tac-inducing factor. Purification and characterization of adult T cell leukemia-derived factor[J]. *J Immunol*, 1988, 140(8): 2614-2620.
 [14] Renoncourt Y, Carroll P, Filippi P, et al. Neurons derived in vitro from ES cells express homeoproteins characteristic of motoneurons and interneurons[J]. *Mech Dev*, 1998, 79(1/2): 185-197.
 [15] 王飞,潘庆刚,邓东风,等.全反式维甲酸诱导神经干细胞向神经元的分化[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(29):5679-5682.
 [16] 吴斌,郑启新,周静,等.全反式维甲酸联合细胞因子诱导无血清培养的骨髓基质干细胞向神经细胞分化[J].华中科技大学学报:医学版,2007,36(4):472-474.
 [17] 梁晨,郭世文.全反式维甲酸对 NT2 细胞系胶质瘤趋向性的影响[J].西安交通大学学报:医学版,2012,33(4):470-473.
 [18] 刘燕雄,单振潮,杜勇.全反式维甲酸诱导大鼠肠神经系统发育异常的实验研究[J].宁夏医科大学学报,2012,34(3):234-236.
 [19] 钟德君,张德盛,宋跃明.全反式维甲酸对鼠胚神经干细胞增殖和分化的作用[J].中国修复重建外科杂志,2008,22(2):206-211.
 [20] 李芳华,谢晓丽,刘静,等.全反式维甲酸对实验性自身免疫性重症肌无力的治疗效果[J].国际免疫学杂志,2013,36(1):49-53.
 [21] Elias KM, Laurence A, Davidson TS, et al. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a stat3/stat-5 independent signaling pathway[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1013-1020.
 [22] Uruno A, Sugawara A, Kanatsuka H, et al. Upregulation of nitric oxide production in vascular endothelial cells by all-trans retinoic acid through the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *Circulation*, 2005, 112(5): 727-736.
 [23] 王育盛.全反式维甲酸对血管粥样硬化病变作用的研究进展[J].心血管病学进展,2012,33(3):375-378.
 [24] Lv L, Yao T, Zhu YZ, et al. Chronic all-trans retinoic acid treatment prevents medial thickening of intramyocardial and intrarenal arteries in spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(4): 1370-1377.
 [25] 李中秋,吴雅臻,韩宁.全反式维甲酸对人视网膜色素上皮细胞增生的抑制作用[J].吉林大学学报:医学版,2008,34(2):258-261.
 [26] 李祎铭,赵涌,林晓.ATRA 诱导 HPV16 型亚基因永生化人宫颈上皮细胞分化的实验研究[J].重庆医科大学学报,2007,32(1):32-36.
 [27] 牟廷刚,金先庆,赵利华,等.ATRA 耐药基因 HA117 相关蛋白在肺癌和乳腺癌组织中的表达特点及临床意义[J].重庆医学,2011,40(16):1563-1565.
 [28] 汪森,黄洪章,侯劲松. atRA 对 C57BL/6N 小鼠颅突间充质细胞周期分布的影响及其作用机制[J].中国口腔颌面外科杂志,

2010,8(2):171-177.

[29] 李娟,张磊,费舟,等. ATRA 诱导胶质瘤 C6 细胞凋亡过程中 Bcl-2 和 Caspase-3 表达的研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010,9(1):23-26.

[30] 张德芳,赵洪国. ATRA 与 As₂O₃ 并化疗药物治疗急性早幼粒细胞白血病病人的效果[J]. 康复与疗养杂志,2010(1):18-20.

[31] 刘欣,刘宝文,王萍,等. 中药辅助 As₂O₃ + ATRA 双诱导治疗急

性早幼粒细胞白血病 4 周的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2010 (12):2402-2404.

[32] 薛军,林茂芳,蔡真. 血液肿瘤细胞株细胞 survivin 基因表达以及 ATRA 对 NB4 细胞株 survivin 基因表达的调节[J]. 中国病理生理杂志,2004,20(2):234-237.

(收稿日期:2014-05-11)

• 综 述 •

驱动蛋白 6 基因多态性与心血管疾病相关性研究进展

陈娟综述,施建丰[△]审校

(江苏省中西医结合医院检验科,江苏南京 210028)

关键词:驱动蛋白 6; 基因多态性; 冠心病; 心肌梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.040

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)19-2663-03

驱动蛋白 6 是驱动蛋白超家族中一类参与胞内转运的特殊蛋白质。近年来,研究发现驱动蛋白 6 基因 rs20455 位点(Trp719Arg)单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能与心血管疾病(cardiovascular diseases)易感性密切相关,且强化他汀类药物治理可使驱动蛋白 6 基因变异者显著获益。本文就驱动蛋白 6 基因多态性与心血管疾病易感性关系的研究现状进行综述。

1 驱动蛋白与驱动蛋白 6

1.1 驱动蛋白的分子生物学特性 驱动蛋白(kinesin)是由 Vale 等^[1]于 1985 年从鱿鱼和哺乳动物中分离发现,存在于所有的真核生物细胞中,具有三磷酸腺苷(adenosine tri-phosphate, ATP)酶活性和运动特性的微管马达蛋白质。它在细胞生命活动过程中提供动力,包括细胞器的转运、有丝分裂、信号转导、mRNA 和蛋白质的输运等。驱动蛋白是由两条重链和两条轻链组成,包括 4 个部分^[2-3]:(1)2 个完全相同的球状头部(N-末端),每条重链的 N-末端大约由 345 个氨基酸分子折叠而成,每个头部含有连接微管和结合、催化 ATP 的位点;(2)颈部为连接头部和茎的结构域;(3)茎是由两股肽链缠绕而成的二聚体,且尾部连接托住“货物”的轻链;(4)扇形尾部(C-末端)是“货物”的分子结合部位,由轻链构成^[4]。驱动蛋白是发现最早,研究最为充分的一类马达蛋白质。

1.2 驱动蛋白 6 的分子生物学特性及多态性 驱动蛋白 6 是新近发现的驱动蛋白家族成员^[5]。人类驱动蛋白 6 基因位于染色体 6p21.2 上,约含有 503 394 个碱基对,含 23 个外显子和 22 个内含子,编码 3 972 bp mRNA,翻译成约含 814 个氨基酸残基的蛋白质^[6-7]。驱动蛋白 6 与微管是反向平行结合,参与生命过程,运输膜细胞器、蛋白质和 mRNA 等,尤其在细胞有丝分裂过程中起着至关重要的作用^[8]。驱动蛋白 6 主要在大脑、结缔组织、结肠、眼、咽、皮肤和睾丸等多种组织中表达^[9]。目前文献中报道驱动蛋白 6 基因存在 3 个 SNP 位点,只有 Trp719Arg 被认为是冠心病(coronary heart disease, CHD)的易感基因^[10]。驱动蛋白 6 基因 Trp719Arg 多态性是由于外显子 19 中第 2 155 位点密码子发生错义突变,胸腺嘧啶核苷酸(T)突变为胞嘧啶核苷酸(C),氨基酸序列 719 位点由精氨酸(W)取代色氨酸(R),改变了所编码的蛋白质。这一突变发生在分子尾部的结构域内,影响驱动蛋白 6 分子运输胞

内细胞器、脂蛋白、mRNA 等功能^[11-12]。因此,驱动蛋白 6 分子“尾部”与“货物”结合的部位可能是研究驱动蛋白 6 分子在动脉粥样硬化形成、发展各个阶段发挥作用的要点。

2 驱动蛋白 6 基因在心血管疾病中的作用机制

驱动蛋白 6 与驱动蛋白 9 基因同源性最近,驱动蛋白 9 基因与小鸟苷三磷酸酶家族相互作用,促进内皮细胞萌芽及细胞骨架再生,因此驱动蛋白 6 基因可能在内皮细胞生长中有类似的作用^[13-14]。Davani 等^[15]发现急性心肌梗死患者(Trp719Arg 等位基因纯合子)外周血中不太可能有内皮集落细胞形成,并认为 Trp719Arg 基因多态性与晚期内皮祖细胞的存在有关。Rosenfeld 等^[16]研究动脉粥样硬化病变过程中驱动蛋白 6 的作用机制,发现载脂蛋白 E 基因缺乏的小鼠和人颈动脉粥样硬化病变前期及斑块形成前期,巨噬细胞和软骨细胞样细胞均表达驱动蛋白 6,脂多糖刺激巨噬细胞可诱导驱动蛋白 6 基因的表达,从而认为炎症和动脉粥样硬化病变过程中,驱动蛋白 6 基因有潜在的作用。最后,驱动蛋白基因家族的某些成员在纺锤体的形成和染色体有丝分裂过程中起作用^[17]。

3 驱动蛋白 6 基因多态性与心血管疾病的相关性

心血管疾病是一种复杂的遗传性疾病,新近有研究指出驱动蛋白 6 的基因 Trp719Arg 可能是心血管疾病的易感基因,基因组相关性研究(genome-wide association studies, GWAS)已经确定了驱动蛋白 6 基因 SNPs 与心血管疾病有潜在相关性^[18]。

3.1 驱动蛋白 6 Trp719Arg 基因 SNP 与 CHD 的相关性

CHD 是一类受环境影响较大的多基因疾病,其相关易感基因的筛查研究一直是国内外热点问题^[19-22]。国外大规模前瞻性研究显示,与非 Trp719Arg 等位基因携带者相比,驱动蛋白 6 Trp719Arg 等位基因携带者的 CHD 风险增加。在胆固醇递归事件(cholesterol and recurrent event, CARE)研究和西苏格兰 CHD 预防研究(west of scotland coronary prevention study, WOSCOPS)中,Iakoubova 等^[20]发现心血管疾病易感的 35 个候选基因中,驱动蛋白 6 Trp719Arg 基因与 CHD 密切相关(CARE: HR=1.50; WOSCOPS: OR=1.55, P<0.05),该研究对象主要为中年男性二级 CHD 预防患者。Shiffman 等^[18]进行女性健康研究(women's health study, WHS),对 25 283 例年龄在 45 岁或以上的健康高加索人种女性进行基因分析。结