

phantom testing to patient-specific models[J]. Phys Med Biol, 2003, 48(16):2645-2663.

- [16] Demarco JJ, Cagnon CH, Cody DD, et al. Estimating radiation doses from multidetector CT using Monte Carlo simulations; effects of different size voxelized patient models on magnitudes of organ and effective dose[J]. Phys Med Biol, 2007, 52(9):2583-2597.
- [17] Perisinakis K, Raissaki M, Theodoropoulos N, et al. Reduction of eye lens radiation dose by orbital Bismuth shielding in pediatric patients undergoing CT of the head: a Monte Carlo study[J]. Med Phys, 2005, 32(4):1024-1030.
- [18] Hart D, Jones DG, Wall BF. Normalised organ doses for medical x-ray examinations calculated using Monte Carlo techniques, NRPB-SR262[M]. Chilton: NRPB, 1996.
- [19] Schultz FW, Geleijns J, Spoelstra FM, et al. Monte Carlo calculations for assessment of radiation dose to patients with congenital heart defects and to staff during cardiac

catheterizations[J]. Br J Radiol, 2003, 76(909):638-647.

- [20] Lazos D, Bliznakova K, Kolitsi Z, et al. An integrated research tool for X-ray imaging simulation [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2003, 70(3):241-251.
- [21] 白玫, 刘彬, 郑钧正, 等. 两种介入放射学(CA 和 PTCA)所致患者辐射剂量研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(12):1876-1881.
- [22] 王海彦, 李君利, 程建平, 等. 基于中国参考人人体数学模型的内照射剂量计算[J]. 核电子学与探测技术, 2006, 26(6):915-918, 931.
- [23] 陈卓, 刘晓平, 施灿辉, 等. 基于 MCNP 的医学仿真计算建模方法研究[J]. 系统仿真学报, 2004, 16(10):2153-2156.
- [24] 刘洋, 贾向红, 许峰, 等. 基于可视中国数字人体素模型的比吸收分数计算[J]. 航天医学与医学工程, 2012, 25(2):116-120.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-01-22)

• 综 述 •

微 RNA 在肿瘤上皮间质转化中的作用及机制研究进展

张 珏 综述, 朱 波 审校

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所, 重庆 400037)

关键词: 微 RNA; 肿瘤; 上皮间质转化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)14-1652-03

随着肿瘤学研究的不断深入, 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤侵袭和转移中发挥的作用逐渐被人们认识和关注。近年来微 RNA(microRNA, miRNA)的研究取得了极大进展, 但其在肿瘤 EMT 过程中的作用机制仍有待进一步研究。大量研究显示, miRNAs 通过多种信号通路参与肿瘤 EMT 的各个环节的调控过程^[1]。本文主要就 miRNAs 在肿瘤 EMT 中发挥的作用及目前研究的最新进展进行综述。

1 肿瘤 EMT 及相关机制概述

在肿瘤学的发展中, 人们的认识经历了从最初的发现上皮向内皮化生现象到确定 EMT 的过程。1995 年 Hay^[2] 正式系统地将 EMT 定义为上皮细胞在一定因素的作用下, 失去细胞极性和细胞间连接, 并获得了间质细胞形态和特性, 从而具有浸润和迁移的能力。肿瘤细胞发生 EMT 后, 其上表皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-Ca)、紧密连接蛋白(ZO-1)等表达下调, 间质标志物波形纤维蛋白(vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)等表达上调, 这一系列的改变受到多种信号通路调控, 如 Wnt 信号通路、肿瘤坏死因子-β(TGF-β)信号通路、Notch 信号通路等。在肿瘤细胞表面存在一系列同 EMT 相关的分子和受体, 如: Notch 蛋白、转化生长因子-β(TGF-β)、Wnt 蛋白、表皮生长因子(EGF)、成纤维生长因子(FGF)和 E-ca 蛋白等, 它们通过各自的信号通路, 包括 Notch 蛋白, smad 蛋白, 核因子-κB(NF-κB), 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K), β-连接蛋白(β-catenin)等, 作用于下游转录因子和共刺激因子(锌指转录因子 Snail, 锌指转录因子 Slug, E

盒结合锌指蛋白(ZEB), Smad 相互作用蛋白 1(SIP1), 转录因子 Twist, 转移因子(TF)及 NF-κB, 最终使细胞形态和功能发生变化, 导致其发生 EMT 过程^[3-6]。

2 miRNA 概述

miRNA 是一类长度为 18~24 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 其能与目的信使 RNA(mRNA)结合, 从而干预目的 mRNA 功能的发挥。当 miRNA 与目的 mRNA 3'端非编码区(3'UTR)完全互补结合时, 使得 mRNA 发生降解, 而二者不完全互补时, miRNA 则抑制 mRNA 翻译过程, 阻遏蛋白质生成, 同时 miRNA 也能与 mRNA 5'端称为“种子序列”结合, 发挥其调控功能^[7]。因此, miRNA 通过诱导目的 mRNA 降解或抑制目的 mRNA 翻译在转录后水平调控基因表达, 将使其能在肿瘤的发生和肿瘤 EMT 过程中扮演着十分重要的角色。

在肿瘤和正常组织之间, miRNAs 表达水平有明显的差异。随着基因芯片技术和深度测序技术的不断发展, 大量 EMT 相关 miRNAs 被筛选出来, 为 miRNAs 在肿瘤 EMT 方面的研究提供了极大的便利。

3 miRNA 在肿瘤 EMT 调控中的作用

3.1 miRNA 促进 EMT Gebeshuber 等^[8] 在乳腺上皮细胞系诱发的 EMT 内部比较中发现 miRNA-29a 表达明显升高, 它能通过抑制锌指蛋白 36(TTP), 使表达 Ras 蛋白的乳腺癌细胞发生 EMT。Ma 等^[9] 发现 miRNA-9 在乳腺癌中高表达, 它直接作用于靶基因 CDH1(编码 E-cadherin 的 mRNA), 导致 E-cadherin 下调, 同时也使 β-catenin 信号通路活化, 促进了血管生成素(VEGF)分泌增加, 促进肿瘤细胞的侵袭和转

移。Vetter 等^[10]动态观测了在锌指转录因子 SNAI1 诱导乳腺癌细胞发生 EMT 过程中 miRNA 表达谱的变化,发现 miRNA-661 在 4 h 就开始升高,96 h 达到峰值,验证其是通过调控 Nectin01 和 StarD10 基因的转录,参与形成和维持乳腺癌细胞在 SNAI1 诱导下 EMT 的过程。Stinson 等^[11]证实 miRNA-221/222 在具有高侵袭能力的乳腺癌基底样细胞中存在特异性,其在上游转录因子 FOSL1 调控下,通过直接作用于 TRPS1(属转录因子 GATA 家族),使 ZEB2 表达增加进而促进乳腺癌发生 EMT。Zhang 等^[12]利用荧光素报告系统和 westblot 技术证实 miRNA-27 通过调节靶基因 APC 的表达进而激活 wnt 信号通路,上调 ZEB1、ZEB2、Slug 和 vimentin,同时下调 E-cadherin 的表达,发挥促进胃癌 EMT 过程的作用。miRNA-205 在乳腺癌、前列腺癌中都表现为低表达, Gregory 等^[13]发现 miRNA-205 低水平表达,可以增强 ZEB1 的表达,降低了 E-cadherin 分泌,从而促进导致 EMT 发生。

3.2 miRNA 抑制 EMT 目前研究较成熟的是 miRNA-200 家族,它一共有 5 个成员,分别是 miRNA-200a、miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-141 和 miRNA-429。有大量的文献已经证实,miRNA-200 家族是通过调控 ZEB 信号通路,实现抑制 EMT 的发生。目前最新的研究进一步拓展了其调控机制, Su 等^[14]证实 miRNA-200a 通过靶基因 CTNBN1 作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路实现负调控 EMT 过程。另外 miRNA200c 不仅能通过抑制 ZEB 信号通路,还能通过调节细胞骨架蛋白的表达而抑制肿瘤 EMT^[15]。

Let-7 家族也是发现较早的一群 miRNA 分子,已往认为其主要发挥肿瘤抑制基因作用,参与多种致癌信号通路的调控,最近的研究显示它也参与肿瘤 EMT 的负性调节。Chang 等^[16]证实在口腔鳞癌中 let-7d 的表达水平和 Twist 及 Snail 呈负相关,利用口腔鳞癌细胞株 OECM-1 上调 let-7d 的表达后发现其能有效的逆转 EMT 过程,抑制细胞的迁移能力。

除此之外,大量的与 EMT 负相关性 miRNAs 也不断涌现出来,如 Peng 等^[17]在对比 16 例前列腺癌和 13 例前列腺癌骨转移时,发现 miRNA-143 和 miRNA-145 在骨转移灶的表达水平明显较原发灶低,而上调其表达水平后,上皮标志物 E-cadherin 分泌增加,使肿瘤 EMT 受到抑制; Zhang 等^[18]在 TGF- β 诱导 EMT 模型中发现 miRNA-30 家族表达显著下调,利用靶基因预测技术推测锌指转录因子 Snail 为其作用靶点,通过转入 miRNA-30b 发现能下调 snail 的表达,进而抑制 TGF- β 诱导的 EMT; Liu 等^[19]证实 miRNA-138 在头颈部鳞状细胞癌中通过直接作用靶基因 VIM 的 mRNA、上调 ZEB2 和干扰增强子 EZH2 这 3 个途径实现抑制 EMT 的作用; Dong 等^[20]证实 miRNA-194 通过调控靶基因 BMI-1 的表达,从而抑制子宫内膜癌细胞株发生 EMT 过程。

3.3 miRNA 调控肿瘤 EMT 过程的双重性 miRNA-155 在多种恶性肿瘤细胞中是处于高表达状态,有研究显示在 TGF- β 诱导 EMT 模型中,miRNA-155 的表达增高是受 SMAD4 的调控,而 miRNA-155 参与促进 EMT 发生可能是通过调控 TGF- β 来实现^[21],但随后 Xiang 等^[22]证实在乳腺癌细胞株 4T1 肿瘤转移模型中,miRNA-155 持续性表达,导致转录因子 TCF4 下调,有效抑制肿瘤远处转移灶再发生 EMT,以上提示同一 miRNA 在受到不同影响因素的作用下通过不同信号通路来参与 EMT 的调节。

4 肿瘤 EMT 过程中相关转录因子对 miRNA 的调控作用

肿瘤 EMT 的发生是一个动态变化的过程,miRNAs 通过调节特定靶基因表达实现其调节肿瘤 EMT 功能的同时,也会

受到上下游相关因子的调控,进而影响 EMT 过程。Gregory 等^[23]证实 miRNA-200 与 ZEB 之间存在双向负反馈的回路,即 miRNA-200 低水平表达使其 ZEB 蛋白翻译增加,而增加的 ZEB 蛋白又能反馈性抑制 miRNA-200 表达,而这一反馈回路的产生和维持又需要细胞自分泌 TGF- β 的参与。另外, Li 等^[24]证实在化疗药物诱导的 EMT 过程中,miRNA-448 表达水平下调,可能通过靶向调控 SATB1 基因表达,增加双向调节蛋白产生,进而促进表皮生长因子受体(EGFR)相关的 Twist1 表达上调,同时也导致 NF- κ B 调控基因活化,而 NF- κ B 可结合于 miRNA-448 上游的启动子区域,进一步抑制 miRNA-448 的生成,这一正反馈调节通路使得肿瘤 EMT 过程得到强化。

5 结 语

近年来,随着大量的研究证实 miRNAs 对于肿瘤 EMT 的调控起到十分重要的作用,为科研工作者开拓了一个全新的领域,并逐渐成为研究者们所关注的焦点。miRNAs 可以作为一种高效快捷的诊断和治疗手段也逐渐被人们认识,随着对 miRNAs 和肿瘤 EMT 机制研究的不断深入,可能提供更有效的针对肿瘤转移的诊断和治疗的方法,但是其中各种信号通路及其交互作用机制的复杂性也带来了极大挑战,仍需大量的研究和探索。

参考文献:

- [1] Sreekumar R, Sayan BS, Mirnezami AH, et al. microRNA control of invasion and metastasis pathways[J]. *Front Genet*, 2011(2):58.
- [2] Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation[J]. *Acta Anat*, 1995, 154(1):8-20.
- [3] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871-890.
- [4] Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(6):818-829.
- [5] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(2):293-299.
- [6] Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition; a cancer researcher's conceptual friend and foe[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5):1588-1593.
- [7] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2):215-233.
- [8] Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetrapirolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis[J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(4):400-405.
- [9] Ma L, Young J, Prabhala H, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates e-cadherin and cancer metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3):247-256.
- [10] Vetter G, Saumet A, Moes M, et al. miR-661 expression in SNAI1-induced epithelial to mesenchymal transition contributes to breast cancer cell invasion by targeting nectin-1 and StarD10 messengers[J]. *Oncogene*, 2010, 29(31):4436-4448.
- [11] Stinson S, Lackner MR, Adai AT, et al. TRPS1 targeting

- by miR-221/222 promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(177): ra41.
- [12] Zhang Z, Liu S, Shi R, et al. miR-27 promotes human gastric cancer cell metastasis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(9): 486-491.
- [13] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 593-601.
- [14] Su J, Zhang A, Shi Z, et al. MicroRNA-200a suppresses the Wnt/ β -catenin signaling pathway by interacting with β -catenin[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1162-1170.
- [15] Jurmeister S, Baumann M, Balwierz A, et al. MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(3): 633-651.
- [16] Chang CJ, Hsu CC, Chang CH, et al. Let-7d functions as novel regulator of epithelial-mesenchymal transition and chemoresistant property in oral cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 1003-1010.
- [17] Peng X, Guo W, Liu T, et al. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20341.
- [18] Zhang J, Zhang H, Liu J, et al. miR-30 inhibits TGF- β ₁-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocyte by targeting snail[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(3): 1100-1105.
- [19] Liu X, Wang C, Chen Z, et al. MicroRNA-138 suppresses epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Biochem J*, 2011, 440(1): 23-31.
- [20] Dong P, Kaneuchi M, Watari H, et al. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1[J]. *Mol Cancer*, 2011(10): 99.
- [21] Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(22): 6773-6784.
- [22] Xiang X, Zhuang X, Ju S, et al. miR-155 promotes macroscopic tumor formation yet inhibits tumor dissemination from mammary fat pads to the lung by preventing EMT[J]. *Oncogene*, 2011, 30(31): 3440-3453.
- [23] Gregory PA, Bracken CP, Smith E, et al. An autocrine TGF- β /ZEB/miR-200 signaling network regulates establishment and maintenance of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(10): 1686-1698.
- [24] Li QQ, Chen ZQ, Cao XX, et al. Involvement of NF- κ B/miR-448 regulatory feedback loop in chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(1): 16-25.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-01-22)

· 综 述 ·

红细胞体积分布宽度在临床应用中的研究进展

刘晓林 综述, 陈侶林[△] 审校

(成都大学附属医院重症监护病房, 四川成都 610081)

关键词: 红细胞体积分布宽度; 心血管疾病; 相关性研究

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)14-1654-04

红细胞体积分布宽度(red cell distribution width, RDW)是血常规检测中一项简单易行、价廉的检测指标,其与心肌梗死、心力衰竭、高血压、糖尿病、贫血等临床常见病的研究与报道日益增多,且近年研究发现其可作为危重患者临床预后的独立预测指标,进而间接评估患者的预后与转归,本文就目前其在临床应用中的研究进展进行综述。

1 RDW 与心血管疾病的相关性研究

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是目前为之公认的威胁人类健康的重大疾病之一,且其发病率、死亡率随着人口老龄化的发展呈现日益增加的趋势,关于心血管疾病的发生、发展、转归等影响因素仍在不断的研究与探讨中。近年来 RDW 与 CVD 的相关性研究不断被提出,如 RDW 与急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)、慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)、高血压、心血管事件等疾病的相关

性呈现一定的关联性,且其已成为目前研究的热点之一。若能揭示出 RDW 与上述相关性疾病发生、发展的客观规律性,明确其潜在的调控机制,则可以为临床实践工作提供一定的科研基础,为其预后和转归提出一定的警示、指示作用。

1.1 RDW 与心力衰竭、心肌梗死、CHD、心血管事件的相关性研究 最近 Bonaque 等^[1]在 RDW 与门诊 CHF 患者预后相关性研究中发现随着 RDW 比值的升高其与 CHF 患者日后住院率及心功能失代偿死亡率存在一定相关性,此研究随访周期为 2.5 年,ROC 曲线(receiver operating characteristic curve)分析发现 RDW 比值有其截断点,即本研究中发现 RDW 比值升高至一定水平时其 CHF 患者发生不良临床预后直接相关,故提示 RDW 可以作为 CHF 患者预后的一独立风险标志物。相关研究已证实 RDW 与心肌收缩功能障碍之间有相关性, Rickard 等^[2]首次研究 RDW 基线与接受心肌同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)的心力衰竭患者左室重