

- tion at the cell, microvessel, or whole organ level; toward closing gaps in our knowledge[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2):218-229.
- [3] Laird JM, Olivar T, Roza C, et al. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene[J]. *Neuroscience*, 2000, 98(2):345-352.
- [4] Upadhyay J, Anderson J, Schwarz AJ, et al. Imaging drugs with and without clinical analgesic efficacy[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(13):2659-2673.
- [5] Huang SC, Korlipara VL. Neurokinin-1 receptor antagonists: a comprehensive patent survey[J]. *Expert opinion on therapeutic patents*, 2010, 20(8):1019-1045.
- [6] Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(10):573-582.
- [7] Olesen J, Tfelt-Hansen P, Ashina M. Finding new drug targets for the treatment of migraine attacks[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(9):909-920.
- [8] Hoffmann J, Akerman S, Goadsby PJ. Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(2):191-201.
- [9] Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention[J]. *Cephalalgia*, 2001, 21(2):102-106.
- [10] Nissila M, Parkkola R, Sonninen P, et al. Intracerebral arteries and gadolinium enhancement in migraine without aura[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16:363.
- [11] Costa C, Tozzi A, Rainero I, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14: 62. doi: 10.1186/1129-2377-14-62. Review.
- [12] Ashina M, Tvedskov JF, Lipka K, et al. Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(3):303-310.
- [13] Smith M, Cros D, Sheen V. Hyperperfusion with vasogenic leakage by fMRI in migraine with prolonged aura[J]. *Neurology*, 2002, 58(8):1308-1310.
- [14] Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1104-1110.
- [15] Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine; studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats[J]. *Ann Neurol*, 1993, 33(1):48-56.
- [16] Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology[J]. *J Head Face Pain*, 2007, 47(7):1024-1025.
- [17] Capuano A, De Corato A, Lisi L, et al. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization; relevance for migraine pathology[J]. *Mol Pain*, 2009, 5:43. doi:10.1186/1744-8069-5-43.
- [18] Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells[J]. *Brain Res*, 2008, 1196:22-32.
- [19] Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder[J]. *Neurology*, 2005, 64(10 suppl 2):S9-S15.
- [20] Akerman S, Romero-Reyes M. Insights into the pharmacological targeting of the trigeminocervical complex in the context of treatments of migraine[J]. *Exp Rev Neurotherap*, 2013, 13(9):1041-1059.
- [21] Boes T, Levy D. Influence of sex, estrous cycle, and estrogen on intracranial dural mast cells[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(12):924-931.
- [22] Yaksh TL, Allen JW, Veesart SL, et al. Role of meningeal mast cells in intrathecal morphine-evoked granuloma formation[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3):664-678.
- [23] Levy D, Burstein R, Kainz V, et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache[J]. *Pain*, 2007, 130(1):166-176.
- [24] Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain[J]. *Headache*, 2014, 54(2):246-259.
- [25] Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL. Chemical mediators of migraine: preclinical and clinical observations[J]. *Headache*, 2011, 51(6):1029-1045.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-25)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.043

循环 microRNA 在肝细胞肝癌诊断研究中的新进展

陈义综述, 黄平[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

[关键词] 肝癌; 循环 miRNA; 诊断

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)08-1128-05

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界范围内广泛分布的排名第 5 位的最常见的恶性肿瘤。根据对“the Global Burden of Disease Study 2010”的解析, 在全球范围内癌

症相关死亡的癌症中, 肝癌排名第 2; 根据 1990~2010 年中国健康状况迅速改变的统计分析, 在中国癌症相关死亡的疾病中肝癌仅次于肺癌, 排名第 2。由于早期诊断困难, 只有 30%~

40%的患者能获得根治性治疗^[1]。许多研究表明,在肝细胞肝癌中,microRNA 通常以类似促癌基因和抑癌基因的方式执行其生物学功能,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、肿瘤血管形成、浸润和转移等生物学行为。

近几年,学者通过研究发现,虽然 microRNA 很容易降解,但在循环中却能稳定的表达。Chen 等^[2]研究证实,microRNA 能在血清中稳定表达,能抵制核糖核酸酶 A 的降解,甚至在 pH 为 1 或 13 的溶液中保持稳定。基于此类研究的发现,从 2010 年开始,国内外学者对 HCC 患者循环中的 microRNA 进行研究,取得了一定的成绩,并为 HCC 诊断开辟了新的研究方向。

1 HCC 和 microRNA

随着现代癌症研究的进展,越来越多的证据表明,microRNA 参与癌症发生、发展的进程。多种 microRNA 在 HCC 的不同阶段均有异常表达,并作为致癌基因或者抑癌基因参与 HCC 的多种生物学行为,包括 HCC 的发生、增殖、分化、浸润、凋亡等诸多环节。到目前为止,很多研究都关注 HCC 肿瘤组织与癌旁非肿瘤组织或者正常肝组织中 microRNA 表达量的异常,并通过重组 DNA 技术或者 RNA 干扰技术来验证 microRNA 的靶基因及其对细胞生物学行为的调节作用。研究最多的为 miR-21、miR-122 和 miR-221 等。

1.1 HCC 中 miR-21 调控机制和作用研究 几乎在所有的 HCC 患者肿瘤组织中 miR-21 表达上调^[3-5],证明该 microRNA 的表达稳定,这也是很多学者选择对其研究的原因。Zhu 等^[3]研究指出,表达量增加的 miR-21 抑制其靶基因 PDCD4 的表达,上调其下游信号通路关键分子磷酸化原癌基因 c-Jun,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)如 MMP-2 和 MMP-9,促使癌细胞的转移和浸润。Bao 等^[4]发现 miR-21 抑制抑癌基因 PTEN 和硫酸酯酶-1(hSulf-1)的表达,从而激活 PI3 K-protein kinase B(AKT)/extracellular signal regulated kinase(ERK)通路和上皮间质转化(EMT),促进 HCC 细胞的增殖和运动。Karakatsanis 等^[5]研究发现,miR-21 还与 HCC 预后相关。

1.2 HCC 中 miR-122 调控机制研究 miR-122 一直被学者认为是肝特异性 microRNA,占正常肝组织 microRNA 表达量的 70%^[6]。miR-122 是研究生物学标记物的理想对象,所以,miR-122 备受许多学者青睐。miR-122 在许多学者看来是作为抑癌基因存在的,因此,在 HCC 组织中其表达量下降,事实上,现在的研究几乎都支持 miR-122 在 HCC 组织中稳定地表达下调。Xu 等^[7]研究证明,miR-122 在 HCC 组织和肝癌细胞株中表达下调,提高 miR-122 的表达水平可抑制 HCC 细胞的生长和促进其凋亡,具体的靶点为 Wnt1/ β -catenin 通路。由于乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染是造成 HCC 的 2 大危险因素,所以,有学者探查 miR-122 在 HBV 或者 HCV 感染的情况下 HCC 形成过程中的作用。Li 等^[8]研究指出,HBV mRNA 绑定在 miR-122 互补区域,隔绝 miR-122,使其靶点 PBF[pituitary tumor-transforming gene 1(PTTG1) binding factor]基因表达上调,促进 HCC 细胞的增殖和浸润。Zhao 等^[9]研究发现,HCV RNA 能绑定 microRNA-122 并形成 Ago2-HCV-miR-122 复合物,稳定 HCV 基因并增强 HCV 的复制。由于 HCV RNA 的绑定作用,miR-122 的靶点——癌基因 cyclin G1(CCNG1)被释放,促进 HCC 的形成。

1.3 HCC 中 miR-221 调控机制研究 miR-221 在人体多种癌症中表达量增加,而且稳定性好,如乳腺癌、结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、胰腺癌、膀胱癌、胃癌及甲状腺癌等^[10-11]。在 HCC

组织样本中,约 70%的样本呈现出高表达的情况。Rong 等^[12]通过体外细胞试验研究发现,阻滞 miR-221,能抑制 HCC 细胞生长,使其停留在 G₁/S 期,促使其凋亡。相似的结果同样被 Chen 等^[13]证实。Rong 等^[12]同时证实 miR-221 在有转移的样本中表达量更高,并提示 miR-221 与较短的复发期相关,其靶基因为 CDKN1C/P57 和 CDKN1B/P27。

2 循环 microRNA 作为 HCC 肿瘤标记物的研究进展

选取 HCC 组织标本作为研究对象,不仅对 HCC 中 microRNA 表达量的差异和作用机制的研究有意义,而且对 HCC 预后的判断也有意义。然而,对 HCC 的术前诊断及手术后效果的术前预判价值不大。

现代 HCC 诊断标记物的缺陷及对 HCC 早期诊断的不足,迫切需要新的 HCC 标记物问世。microRNA 的出现及其与 HCC 关系为寻找新的灵敏度和特异度都高的肿瘤标记物带来了希望。

从 2008 年起,许多学者发现,microRNA 能稳定地出现在循环中,2010 年开始就有关于 HCC 患者循环 microRNA 作为肿瘤标记物的报告,从此开启了循环 microRNA 对 HCC 诊断价值的论证之路。

2.1 单个 microRNA 的诊断价值研究 (1)表达量减少的循环 microRNA。Luo 等^[14]研究表明,miR-122a 在 HCC 患者与健康人群的血清中表达量有差别,且在 HCC 患者中表达量下降,经过验证,曲线下面积(AUC)为 0.707,灵敏度为 70.6%,特异度为 67.1%,与 AFP 比较没有优势,但与 HCC 的危险因素(如性别、吸烟史、酗酒、HCC 家族史及 HBV 感染)相关。(2)表达量增加的循环 microRNA。①有潜在价值作为肝病标记物的循环 microRNA。Qi 等^[15]研究指出,miR-122 在区分 HCC 和健康人群时,AUC 为 0.869。取值 0.475 时,灵敏度和特异度分别为 81.6%和 83.3%。但不能区别 HCC 和 HBV 感染患者,故只有可能作为肝病诊断的标记物。Gui 等^[16]用 HCC、肝硬化、慢性乙型肝炎、胃癌患者和健康人群血清进行试验,筛查出 miR-885-5p 具有肝病特异性,临界值为 1.06 时,区别肝病和控制组,AUC 达 0.904,灵敏度为 90.5%,特异度为 79.2%。建议可把 miR-885-5p 作为肝病(包括 HCC)有潜力的标记物,但并不能把 HCC 从肝病中区别出来。②有潜在价值区别 HCC 和肝病的循环 microRNA, Tomimaru 等^[17]发现,miR-21 单独作为标记物,区分 HCC 和健康人群,AUC 为 0.953,灵敏度为 87.3%,特异度为 92%;区分 HCC 和慢性肝炎,AUC 为 0.773,灵敏度为 61.1%,特异度为 83.3%。Li 等^[18]指出,miR-18a 在区分 HBV 相关 HCC 组和健康对照组,AUC 为 0.881,灵敏度为 86.1%,特异度为 75.0%;在区分 HBV 相关 HCC 组和肝硬化组,AUC 为 0.775,灵敏度为 77.2%,特异度为 70.0%。以上一系列研究可以看出,单个 microRNA 在区别 HCC 患者和健康人群时,诊断价值高,但在区别 HCC 和肝病患者时,诊断价值有限。

2.2 多个 microRNA 及 microRNA 与其他肿瘤标记物联合的诊断价值研究 基于单个 microRNA 在区别 HCC 和肝病普遍都存在灵敏度或者特异度不高的问题。许多学者进行多个 microRNA 联合诊断,或者与传统 HCC 肿瘤标记物进行联合诊断的研究,试图找到更加理想的诊断方法。

2.2.1 microRNA 与传统 HCC 肿瘤标记物的联合诊断价值研究 由于 miR-21 在区别 HCC 和肝病方面存在的不足, Tomimaru 等^[17]进一步研究发现,若 miR-21 与 AFP 联合,在区别 HCC 和对照组时,AUC 为 0.971,灵敏度和特异度分别为 92.9%和 90.0%。Qu 等^[19]研究表明,miR-16 和 miR-199a 在

区别 HCC 和慢性肝病方面,比传统的标记物 AFP、AFP-L3% 和 DCP 的灵敏度高,miR-16、AFP、AFP-L3% 和 DCP 的联合灵敏度可达 92.4%,特异度为 78.5%,并建议把 miR-16 作为传统标记物的补充。

2.2.2 多个 microRNA 联合的诊断价值研究 Liu 等^[20]指出,联合 miR-130b 和 miR-15b 进行临床验证,鉴别 HCC, AUC 为 0.98,灵敏度为 98.2%,特异度为 91.5%。即使 AFP<20 ng/mL,灵敏度也达 96.7%。在 AFP 不能诊断的 HCC 早期阶段,同样能鉴别出 HCC。Li 等^[21]选取 HBV 携带者、慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、HBV 阳性 HCC 患者及健康人群血清进行试验,试图找到诊断 HBV 感染和 HBV 阳性 HCC 的标记物。结果发现 miR-375、miR-92a、miR-10a、miR-223、miR-423、miR-23b/a、miR-342-3p、miR-99a、miR-122a、miR-125b、miR-150 和 let-7c 在 HBV 感染者血清中表达量增多,而且还能将 HBV 阳性 HCC 样本从 HBV 样本中区分。诊断价值试验证明,联合 miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a 和 miR-342-3p,区别 HBV 阳性 HCC 组和控制组, AUC 达 99.9%。联合 miR-10a 和 miR-125b 能将 HBV 阳性 HCC 从 HBV 感染组中区分出, AUC 为 (99.2±0.6)%,灵敏度为 98.5%;特异度为

98.5%。Zhou 等^[1]研究指出,miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a 和 miR-801 联合,在 AFP<400 ng/mL 组,其 AUC 为 0.879 (95% CI 为 0.839~0.912;灵敏度为 77.7%,特异度为 84.5%);在 AFP>400 ng/mL 组, AUC 为 0.910 (95% CI 为 0.867~0.942,灵敏度为 87.7%,特异度为 83.5%)。区分 HCC 组和慢性乙型肝炎组, AUC 为 0.842,灵敏度为 79.1%,特异度为 76.4%;区分 HCC 组与肝硬化组, AUC 为 0.884,灵敏度为 75%,特异度为 91.1%。表现出了比传统标记物更好的诊断价值。

2.3 尿液中循环 microRNA 诊断价值的研究 为了寻求更加简便、无创的诊断方法,有学者试图通过尿液寻找 HCC 肿瘤标记物。因为 HCV 感染是 HCC 形成的危险因数之一,有研究^[22-25]选取 HCV 阳性 HCC、慢性 HCV 感染患者和健康人群 的尿液进行筛查,将 HCV 阳性 HCC 患者从 HCV 感染患者中区分出,miR-618 敏感度为 64%,特异度为 68.0%;miR-650 敏感度为 72.0%,特异度为 58.0%。虽然研究者在尿液中并没有发现理想的肿瘤标记物,但其扩展了循环 microRNA 研究的范畴,为进一步的研究树立了榜样。上述研究相关数据见表 1、表 2。

表 1 HCC 中循环 microRNA 表达量改变

标本	表达量改变	microRNA
血清	增加	miR-1, miR-15b, miR-18a, miR-21, miR-25, miR-92a, miR-122, miR-130b, miR-146a, miR-183, miR-206, miR-215, miR-221, miR-222, miR-223, miR-224, miR-301, miR-375, miR-885-5p, Let-7f
	减少	miR-16, miR-122a, miR-195, miR-199a, miR-378
血浆	增加	miR-21
	减少	miR-92a
尿液	增加	miR-7, miR-200a, miR-335, miR-453, miR-520, miR-521, miR-532, miR-574-3p, miR-610, miR-618, miR-625, miR-640, miR-765
	减少	miR-92b, miR-219, miR-323, miR-449, miR-486, miR-516-5p, miR-502d, miR-650

表 2 循环 microRNA 及其联合对 HCC 的诊断价值

microRNA 或标记物组合	AUC 和灵敏度,特异度					参考文献
	HCC vs HV	HCC vs HBV	HCC vs CH	HCC vs CLD	肝病患者 vs HV	
miR-130b	AUC:0.913 灵敏度:87.7%; 特异度:81.4%					[20]
miR-15b, miR-130b	AUC:0.981 灵敏度:98.3%; 特异度:91.5%					[20]
miR-122	AUC:0.869 灵敏度:81.6%; 特异度:83.3%	AUC:0.630 灵敏度:77.6%; 特异度:57.8%				[15]
miR-21	AUC:0.953 灵敏度:87.3%; 特异度:92%		AUC:0.773 灵敏度:61.1%; 特异度:83.3			[17]
miR-21, AFP	AUC:0.971 灵敏度:92.9%; 特异度:90%		AUC:0.823 灵敏度:81%; 特异度:76.7%			[17]

续表 2 循环 microRNA 及其联合对 HCC 的诊断价值

microRNA 或标记物组合	AUC 和灵敏度,特异度					参考文献
	HCC vs HV	HCC vs HBV	HCC vs CH	HCC vs CLD	肝病患者 vs HV	
miR-16				AUC:未知 灵敏度:72.1%; 特异度:88.8%		[19]
miR-199a				AUC:未知 灵敏度:78.1%; 特异度:64.5%		[19]
AFP,AFP-L3%, DCP,miR-16				AUC:未知, 灵敏度:92.4%; 特异度:78.5%		[19]
miR-199a,AFP,AFP-L3%, DCP,miR-16,				AUC:未知 灵敏度:94.3%; 特异度:72.9%		[19]
miR-885-5p					AUC:0.904 灵敏度:90.5%; 特异度:79.2%,	[16]
miR-23b,miR-423,miR-375, miR-23a,miR-342-3p	AUC:(99.9±0.1)%; 灵敏度:96.9%; 特异度:99.4%					[21]
miR-10a and, miR-125b		AUC:(99.2±0.6)%; 灵敏度:98.5%; 特异度:98.5%				[21]
miR-122,miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a, miR-801	AUC:0.941; 灵敏度:83.2%; 特异度:93.9%	AUC:0.84 灵敏度:79.1%; 特异度 76.4%		AUC:0.884 灵敏度:75.0%,; 特异度:91.1%		[1]
miR-18a	AUC:0.881 灵敏度:86.1%; 特异度:75%		AUC:0.775 灵敏度:77.2%; 特异度:70%			[18]

HV:健康志愿者;HBV:HBV 感染患者;CLD:慢性肝病患者;CH:慢性肝炎患者;未知:参考文献中无相关统计数据。

3 展 望

现有 HCC 肿瘤标记物特异度和灵敏度的不足,促使对理想 HCC 特异性肿瘤标记物的寻找。理想的肿瘤标记物应该具备 2 大特性,即灵敏度高、特异度高。从表 2 可见,有的 microRNA 显示出了很好的特异度及灵敏度,如 miR-130b、miR-21、miR-122。但实验仍有不足之处,如 miR-130b 在区分 HCC 患者和健康人群时,ROC 曲线下面积为 0.913,灵敏度为 87.7%,特异度为 81.4%,似乎已经比传统的 AFP、DCP 等标记物好。但没有关于区分 HCC 和 HBV 感染、肝硬化及 HCV 感染的研究。这表明,现在研究认为很有希望成为理想的 HCC 肿瘤标记物的 microRNA,从实验到临床应用的转变,仍有许多工作要做。怎样筛选最佳 microRNA 及其组合,并进行科学的验证,是需要解决的问题。

参考文献

[1] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(36): 4781-4788.
 [2] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum; a novel class of biomarkers for diagnosis of

cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.
 [3] Zhu Q, Wang Z, Hu Y, et al. miR-21 promotes migration and invasion by the miR-21-PDCD4-AP-1 feedback loop in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2012, 27(5): 1660-1668.
 [4] Bao L, Yan Y, Xu C, et al. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through AKT/ERK pathways[J]. Cancer Lett, 2013, 337(2): 226-236.
 [5] Karakatsanis A, Papaconstantinou I, Gazouli M, et al. Expression of microRNAs, miR-21, miR-31, miR-122, miR-145, miR-146a, miR-200c, miR-221, miR-222, and miR-223 in patients with hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma and its prognostic significance [J]. Mol Carcinog, 2013, 52(4): 297-303.
 [6] Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis [J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2884-2897.
 [7] Xu J, Zhu X, Wu L, et al. MicroRNA-122 suppresses cell

- proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Liver Int*, 2012, 32(5): 752-760.
- [8] Li C, Wang Y, Wang S, et al. Hepatitis B virus mRNA-mediated miR-122 inhibition up regulates PTTG1-binding protein, which promotes hepatocellular carcinoma tumor growth and cell invasion [J]. *J Virol*, 2013, 87(4): 2193-2198.
- [9] Zhao L, Li F, Taylor EW. Can tobacco use promote HCV-induced miR-122 hijacking and hepatocarcinogenesis? [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(2): 131-133.
- [10] Li J, Wang Y, Yu W, et al. Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(1): 70-73.
- [11] Callegari E, Elamin BK, Giannone F, et al. Liver tumorigenicity promoted by microRNA-221 in a mouse transgenic model [J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1025-1033.
- [12] Rong M, Chen G, Dang Y. Increased miR-221 expression in hepatocellular carcinoma tissues and its role in enhancing cell growth and inhibiting apoptosis in vitro [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 21.
- [13] Chen G, Dang YW, Luo DZ, et al. Effect of miR-221 on the viability and apoptosis of hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2011, 19(8): 582-587.
- [14] Luo J, Chen M, Huang H, et al. Circulating microRNA-122a as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 577-583.
- [15] Qi P, Cheng SQ, Wang H, et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28486.
- [16] Gui J, Tian Y, Wen X, et al. Serum microRNA characterization identifies miR-885-5p as a potential marker for detecting liver pathologies [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(5): 183-193.
- [17] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 167-175.
- [18] Li L, Guo Z, Wang J, et al. Serum miR-18a: a potential marker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma screening [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 2910-2916.
- [19] Qu KZ, Zhang K, Li H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(4): 355-360.
- [20] Liu AM, Yao TJ, Wang W, et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2): e000825.
- [21] Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9798-9807.
- [22] Abdalla MA, Haj-Ahmad Y. Promising candidate urinary microRNA biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma among high-risk hepatitis C virus Egyptian patients [J]. *J Cancer*, 2012, 3: 19-31.
- [23] Xu J, Wu C, Che X, et al. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis [J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(2): 136-142.
- [24] Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, et al. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development [J]. *Pathol Int*, 2010, 60(5): 351-357.
- [25] Bihrer V, Waidmann O, Friedrich-Rust M, et al. Serum microRNA-21 as marker for necro inflammation in hepatitis C patients with and without hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26971.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-16)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.044

miRNA 与结核分枝杆菌感染的研究进展

杨静综述, 董剑[△]审校

(重庆市大足区人民医院检验科 402360)

[关键词] microRNA; 结核分枝杆菌; 结核病

[中图分类号] R37

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)08-1132-03

microRNA(miRNA)是一类长度为 19~22 个核苷酸、在转录后水平对基因的表达起调控作用的单链非编码 RNA^[1]。1993 年起, Lee 等^[2]和 Reinhart 等^[3]先后在秀丽隐杆线虫中发现 lin-4 和 let-7 可以负向调控靶基因的表达, 迄今, 已有 24 000 多个 miRNA 被收录并注释, 而且数量逐年递增。研究表明, miRNA 在细胞死亡与增殖、癌症发生与发展及疾病转归中发

挥着重要的作用。尽管现代医学和诊断技术不断进步, 结核病仍然是一个重大的挑战。据世界卫生组织(world health organization, WHO)最新统计, 目前, 全球结核感染者约占总人口的 1/3, 每年有 800 多万人发展为活动性结核病, 并有 140 多万人死于该病。虽然结核分枝杆菌和宿主环境之间的相互作用已广泛研究, 但对相关 RNA 的了解仍然非常有限。阐明