

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¹, 马秀芝²综述, 赵亚萍¹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(EC)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^[1]。食管鳞状细胞癌(ESCC)是中国食管癌主要病理类型^[2-3]。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^[4]证实

miR-10b 的上调可增强乳腺癌肿瘤细胞运动性和侵袭力,促进肿瘤侵袭转移,并认为 miR-10b 调节肿瘤侵袭转移的机制是在转录因子 Twist 的诱导下过表达,进而抑制其靶基因 HOXD10(一种抑癌蛋白)的表达,从而增加转移相关蛋白 RHOC 的翻译。Nakata 等^[5]发现 miR-10b 也能促进胰腺癌侵袭转移。2010 年, Tian 等^[6]的体外试验证明在 ESCC 中, miR-10b 通过负反馈调节抑癌基因 KLF4 而促进癌细胞侵袭转移; 40 例 ESCC 患者中有 38 例肿瘤组织 miR-10b 升高,但 miR-10b 的表达水平与食管癌是否发生迁移无关。其原因可能是: (1)原发性肿瘤由多种细胞组成,而参与转移的细胞只是其中一小部分。(2)参与转移的细胞在肿瘤组织的边缘,可能未包含在组织标本中。Ma 等^[4]在 18 例发生转移的乳腺癌标本中亦发现有 9 例 miR-10b 未增高。上述研究说明 miR-10b 过表达可以促进癌细胞的侵袭转移,但在食管癌中是否还有其他因素影响 miR-10b 的表达有待进一步研究。

2.2 miR-21 具有原癌基因活性的 miR-21 位于染色体脆性区域 17q23.2,与乳腺癌、肝癌、肺癌等肿瘤有关,其靶基因多数为抑癌基因,如 PTEN、PDCD4、Bcl2 和 RhoB。Hiyoshi 等^[7]等对 SECC 患者来源的肿瘤组织、健康者来源的相应上皮组织及 7 株 ESCC 细胞株进行了 miR-21 表达水平检测,发现有淋巴结转移和血管侵袭的患者 miR-21 表达上调更明显; ESCC 细胞株经抗 miR-21 转染处理后,其增殖和侵袭能力都有所降低。Yang 等^[8]在 B16 黑色素瘤细胞中发现了过表达 miR-21 可通过抑制干扰素 (IFN) 而促进肿瘤的转移。最近对胃癌的研究也证实过表达 miR-21 可促进癌细胞侵袭和转移^[9]。

2.3 miR-92a miR-17-92 基因簇包括 7 种 miRNA,位于染色体 13q31,与肺癌、B 细胞淋巴瘤、肝癌等多种肿瘤有关。miR-92a 作为 miR-17-92 基因簇中的一员,与细胞增殖和血管形成有密切关系。Chen 等^[10]发现 107 例 ESCC 患者 miR-92a 的表达均明显升高,且与 ESCC 淋巴结转移及不良生存率呈正相关;体外试验则证实 miR-92a 促进 ESCC 转移的机制可能与抑制肿瘤转移抑制因子 CDH1 有关。

3 抑制肿瘤侵袭转移的 miRNA

3.1 miR-205 miR-205 可通过调节不同下游靶标 (包括 VEGF-A、ZEB1、ZEB2、SIP1) 以抑制上皮间质转型 (EMT) 和肿瘤侵袭。不同肿瘤具有不同的 miR-205 表达水平:在乳腺癌和前列腺癌中表达下降,在肺癌、膀胱癌、卵巢癌、头颈部癌表达升高,在结肠癌中改变不大;甚至在同为食管上皮组织病变的 ESCC 和 Barrett 食管中, miR-205 的表达水平也明显不同^[11-14]。Matsushima 等^[12]发现 miR-205 在 5 种 ESCC 细胞株中的表达升高;敲除 miR-205 基因可增加肿瘤细胞的侵袭性,但肿瘤细胞数量不变,再次证实 miR-205 在 ESCC 中具有肿瘤抑制因子的作用。但有趣的是, Matsushima 等^[12]在 28 例 ESCC 组织中发现 16 例 miR-205 表达升高、9 例降低、3 无异常,这与 ESCC 细胞株不太一致,也与 Feber 等^[14]报道的 ESCC 组织中 miR-205 表达降低 2~10 倍不一致。或许在 ESCC 组织中还有其他因素影响 miR-205 表达,值得进一步研究。

3.2 miR-145 miR-145 作为一种抑癌基因,最早发现于结肠癌^[15]。Kano 等^[16]证实 ESCC 组织和细胞株中 miR-145 的表达均下降,功能试验则证实其具有抑制细胞增殖和侵袭的作用,且对侵袭的抑制作用尤其明显;进一步的试验则发现 miR-145 通过直接结合 FSCN1 的 3'UTR 而抑制 FSCN1 的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖和侵袭。事实上, miR-145 作为抑癌基

因,不仅在 ESCC、结肠癌中被发现下调,在乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝癌中均有相同的发现^[17-20]。这种在肿瘤中表现一致的特性使得 miR-145 有可能成为一种新的肿瘤治疗靶标。

3.3 let-7 let-7 最早发现于秀丽隐杆线虫体内^[21]。let-7 家族作为高度保守 miRNA,在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中的表达水平都显著下降,且在肺癌和乳腺癌中, let7 表达水平与患者生存时间呈正相关,表达水平越低,预后越差。研究证实, let7 通过与原癌基因 Ras、HMGA2 的 3'UTR 直接结合,负调控靶标基因的表达,从而抑制肿瘤生长^[22-23]。Liu 等^[24]检测了 ESCC 组织和正常组织的 let-7 表达水平,发现 45 例 ESCC 组织中有 35 例呈低表达,且有淋巴转移的比没有淋巴转移的表达水平更低;通过 let-7 转染 ESCC 细胞株 Eca109,发现 let-7 能抑制癌细胞生长,且 HMGA2 蛋白表达与 let-7 表达呈负相关,与 ESCC 组织检测结果一致。由此可见, let-7 有可能成为一种新型 ESCC 治疗药物。

4 小 结

肿瘤侵袭转移是一个多因素、多步骤的复杂过程。miRNA 是原癌基因还是抑癌基因只能通过相关基因的缺失和沉默或通过体外试验得以证实,未能在动物模型中得到验证。研究与肿瘤转移相关的 miRNA 可有助于发现可早期诊断、判断预后的指标,从而提高肿瘤患者生存率。除了上述 6 种 miRNA 外, miR-106b-25、miR-200、miR-133a/b、miR-92 等可能与 ESCC 侵袭转移有关,但相关机制尚有待阐明。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127 (12):2893-2917.
- [2] Zhang W, Bailey-Wilson JE, Li W, et al. Segregation analysis of esophageal cancer in a moderately high-incidence area of northern China[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(1):110-119.
- [3] Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED, et al. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15 (19): 6192-6200.
- [4] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer[J]. Nature, 2007, 449(7163):682-688.
- [5] Nakata K, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. MicroRNA-10b is overexpressed in pancreatic cancer, promotes its invasiveness, and correlates with a poor prognosis[J]. Surgery, 2011, 150(5):916-922.
- [6] Tian Y, Luo A, Cai Y, et al. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines [J]. J Biol Chem, 2010, 285(11):7986-7994.
- [7] Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. microRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(6):1915-1922.
- [8] Yang CH, Yue J, Pfeffer SR, et al. MicroRNA miR-21 regulates the metastatic behavior of B16 melanoma cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(45):39172-39178.
- [9] Zhang BG, Li JF, Yu BQ, et al. MicroRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN [J]. Oncol Rep, 2012, 27(4):1019-1026.
- [10] Chen ZL, Zhao XH, Wang JW, et al. microRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via

E-cadherin[J]. J Biol Chem, 2011, 286(12): 10725-10734.

[11] Wu H, Zhu S, Mo YY. Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer[J]. Cell Res, 2009, 19(4): 439-448.

[12] Matsushima K, Isomoto H, Yamaguchi N, et al. MiRNA-205 modulates cellular invasion and migration via regulating zinc finger E-box binding homeobox 2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells[J/OL]. J Transl Med, 2011-03-22 [2012-06-14]. <http://www.translational-medicine.com/content/9/30>.

[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] Feber A, Xi L, Luketich JD, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(2): 255-260.

[15] Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(12): 882-891.

[16] Kano M, Seki N, Kikkawa N, et al. MiRNA 145, miR-133a and miR-133b: Tumor suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2804-2814.

[17] Zaman MS, Chen Y, Deng G, et al. The functional significance of microRNA-145 in prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 103(2): 256-264.

[18] Chiyomaru T, Enokida H, Tatarano S, et al. miR-145 and miR-

133a function as tumour suppressors and directly regulate FSCN1 expression in bladder cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(5): 883-891.

[19] Gtte M, Mohr C, Koo CY, et al. miR-145-dependent targeting of Junctional Adhesion Molecule A and modulation of fascin expression are associated with reduced breast cancer cell motility and invasiveness[J]. Oncogene, 2010, 29(50): 6569-6580.

[20] Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, et al. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6092-6099.

[21] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21 nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nature, 2000, 403(6772): 901-906.

[22] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family[J]. Cell, 2005, 120(5): 635-647.

[23] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation[J]. Science, 2007, 315(5818): 1576-1579.

[24] Liu Q, Lv GD, Qin X, et al. Role of microRNA let-7 and effect to HMGA2 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2): 1239-1246.

(收稿日期: 2012-03-09)

• 综 述 •

脂蛋白肾病的研究进展

曾 敏¹综述, 徐红梅^{2△}审校

(1. 重庆市中医院病理科, 重庆 400021; 2. 重庆市合川区人民医院病理科, 重庆 401520)

关键词: 脂蛋白肾病; 诊断; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 19. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)19-2360-03

脂蛋白肾病(LPG)是近年来发现的一种新的肾脏疾病^[1-3]。国内学者从 1997 年开始陆续报道了此病^[4-5]。LPG 为常染色体隐性遗传性疾病^[6], 其发病机制尚不清楚。临床上以蛋白尿、血浆载脂蛋白 E(ApoE)升高为特征, 常常有高脂血症, 但却无脂代谢异常造成的其他脏器损伤表现。组织病理学的特征是肾小球毛细血管腔扩张, 腔内充以大量脂蛋白栓子。为了进一步全面认识 LPG, 本文将从发病机制、临床表现、组织病理学、鉴别诊断及治疗等方面进行综述。

1 发病机制

LPG 的发病机制尚不清楚, 推测 ApoE 异常与 LPG 的发生有关。目前, 大多数学者持这一观点, 已报道的与 LPG 发病有关的 ApoE 基因突变, 包括 ApoE Sendai (Arg145-Pro)、ApoE2 Kyoto (Arg25-Cys)、ApoE Tokyo (141-143-0) 以及 ApoE 基因 4 号外显子 54 bp 基因缺失导致的 18 个氨基酸缺失(156-173-0)及 ApoE Maebashi (142-144-0)等^[7-10]。其中 ApoE Sendai(Arg145-Pro)常见于日本的 LPG 患者, 它破坏了 ApoE 蛋白的二级螺旋结构, 从而改变了 ApoE 的三维空间结构, 使 ApoE Sendai 与低密度脂蛋白(LDL)受体的结合力不到正常 ApoE3 的 5%^[8,11]。将 ApoE Sendai 基因转染到 ApoE

基因敲除的小鼠, 小鼠肾脏可出现类似人类的 LPG 的表现^[12]。国内关于 ApoE 基因突变的研究较少。潘永利等^[13]、陈育青等^[14]研究了 7 例 LPG 患者的 ApoE 基因突变, 发现了 2 种基因突变, 即 ApoE Arg25Cys 和 ApoE(142-144-0), 其中 ApoE(142-144-0)同时见于 5 例患者, 为中国 LPG 患者常见的致病性基因突变, 另 2 例患者携带 ApoE(Arg25Cys)突变基因。在日本也发现过 1 例 ApoE(Arg25Cys)引起的 LPG^[7], 并证实 ApoE(Arg25Cys)与 LDL 受体的结合力为正常 ApoE3 的 10%, 提示 ApoE(Arg25Cys)有致病意义。同时, 在患者家系成员中还发现存在无肾脏病的 ApoE 突变的携带者^[13-14], 这一现象目前较难解释。陈姗等^[15]对 17 例 LPG 患者的 ApoE 基因进行全长序列测序分析, 与 GenBank 中 ApoE 全长序列(GenBank number: M10065)进行比对, 未发现 LPG 患者存在 ApoE 基因突变, 但有 10 处与 GenBank 登录序列不同, 均在非编码区, 但这种差异在健康人和 LPG 患者之间无统计学意义, 从而认为 LPG 的发病是一个多因素调控的过程, ApoE 基因非编码区的不同也许是 LPG 发病率具有显著地区差异的原因^[16]。

2 临床表现

绝大多数病例分布在亚洲, 发病年龄不等, 多为青壮年, 多

△ 通讯作者, E-mail: zxgxhm1969@163.com。