

- [4] Shen Y, Schlessinger K, Zhu X, et al. Essential role of STAT3 in postnatal survival and growth revealed by mice lacking STAT3 serine 727 phosphorylation[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(1): 407-419.
- [5] Levy DE, Lee CK. What does stat3 do? [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1143-1148.
- [6] Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, et al. Function of mitochondrial stat3 in cellular respiration[J]. *Science*, 2009, 323(5915): 793-797.
- [7] Haghighi A, Stapel B, Hoch M, et al. STAT3 and cardiac remodeling[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1): 35-47.
- [8] Negoro S, Kunisada K, Tone E, et al. Activation of JAK/STAT pathway transduces cytoprotective signal in rat acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(4): 797-805.
- [9] McCormick J, Barry SP, Sivarajah A, et al. Free radical scavenging inhibits STAT phosphorylation following in vivo ischemia/reperfusion injury[J]. *FASEB J*, 2006, 20(12): 2115-2117.
- [10] Obana M, Maeda M, Takeda K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2010, 121(5): 684-691.
- [11] Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury[J]. *Circ Res*, 2004, 95(2): 187-195.
- [12] Xuan YT, Guo Y, Zhu Y, et al. Mechanism of cyclooxygenase-1 upregulation in late preconditioning[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(5): 525-537.
- [13] Heusch G, Boengler K, Schulz R. Cardioprotection; nitric oxide, protein kinases, and mitochondria[J]. *Circulation*, 2008, 118(19): 1915-1919.
- [14] Tian Y, Zhang W, Xia D, et al. Postconditioning inhibits myocardial apoptosis during prolonged reperfusion via a JAK2-STAT3-Bcl2 pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 53.
- [15] Boengler K, Buechert A, Heinen Y, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice [J]. *Circ Res*, 2008, 102(1): 131-135.
- [16] Goodman MD, Koch SE, Afzal MR, et al. STAT subtype specificity and ischemic preconditioning in mice; is STAT3 enough? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(2): 522-566.
- [17] Lu Y, Zhou J, Xu C, et al. JAK/STAT and PI3K/AKT pathways form a mutual transactivation loop and afford resistance to oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 21(4): 305-314.
- [18] Dhinra S, Bagchi AK, Ludke AL, et al. Akt regulates IL-10 mediated suppression of TNF α -induced cardiomyocyte apoptosis by upregulation stat3 phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25009.
- [19] Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR [J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): 9-18.
- [20] Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 771-785.
- [21] Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, et al. Function of mitochondrial stat3 in cellular respiration[J]. *Science*, 2009, 323(5915): 793-797.
- [22] Choi SH, Jung SY, Kwon SM, et al. Perspectives on stem cell therapy for cardiac regeneration; advances and challenges[J]. *Circ J*, 2012, 76(6): 1307-1312.
- [23] Mohri T, Fujio Y, Maeda M, et al. Leukemia inhibitory factor induces endothelial differentiation in cardiac stem cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6442-6447.
- [24] Iwakura T, Mohri T, Hamatani T, et al. STAT3/Pim-1 signaling pathway plays a crucial role in endothelial differentiation of cardiac resident Sca-1+ cells both in vitro and in vivo[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(2): 207-214.
- [25] Mohri T, Fujio Y, Obana M, et al. Signals through glycoprotein 130 regulate the endothelial differentiation of cardiac stem cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(5): 754-760.
- [26] Rajasingh J, Bord E, Hamada H, et al. STAT3-dependent mouse embryonic stem cell differentiation into cardiomyocytes; analysis of molecular signaling and therapeutic efficacy of cardiomyocyte pre-committed mES transplantation in mouse model of myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2007, 101(9): 910-918.
- [27] Yang Y, Xu Y, Li W, et al. STAT3 induces muscle stem cell differentiation by interaction with myoD[J]. *Cytokine*, 2009, 46(1): 137-141.
- [28] Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury[J]. *Circ Res*, 2004, 95(2): 187-195.

(收稿日期: 2013-05-18)

• 综 述 •

microRNA 与胃癌耐药的关系

袁 泉¹, 柳满然², 曾宗跃²综述, 周旭春^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400016)

关键词: 微 RNAs; 胃肿瘤; 药物耐受性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)17-2291-03

微小 RNA (microRNA) 是一类内源性非编码蛋白短链 RNA, 参与细胞增殖、分化、凋亡等多种重要活动的调控。近来研究发现 miRNA 具有癌基因或抑癌基因样作用, 参与多种恶性肿瘤的演进, 是肿瘤发生发展过程中的重要分子。miR-

NA 对靶基因的异常调控可能参与肿瘤耐药机制, 是肿瘤耐药性分子遗传学研究的重要进展。miRNA 可能是肿瘤耐药网络性调控的重要组成部分, 而且对多基因表达进行调控的能力使其具有高效性, 因此有望成为重要的肿瘤耐药相关分子标记物

及治疗靶点。胃癌的死亡率在世界范围内为第 2 位,仅次于肺癌。胃癌对化疗的耐药是导致治疗失败及复发的重要原因。多项研究显示 miRNA 与胃癌化疗耐药有关。本文回顾了相关文献,综述了 miRNA 与胃癌耐药的关系。

1 miRNA 的发现

在过去的 30 年中,研究者发现在生物体内存在很多小的调控 RNA,而 20~30 个核苷酸的小 RNA 由于鉴定比较困难,所以在最近才被发现^[1]。1993 年有学者在秀丽小杆线虫的遗传学分析中第一次发现了一个定时调控胚胎后期发育的基因 miRNA lin-4。2000 年,研究者等又在秀丽小杆线虫中发现第二个异时性开关基因 let-7。2001 年有报道从线虫、果蝇和人体克隆的几十个类似秀丽小杆线虫的 lin-4 的小 RNA 基因,它们被称为 miRNA,并且发现其与多种重要生命过程有关。之后,越来越多的 miRNA 在动物、植物、微生物界被人们发现。

2 miRNA 的产生

miRNA 基因在核内由 RNA 聚合酶 II (pol II) 转录,新合成的 miRNA 初级转录产物在核酸酶 Drosha (RNase III 类核酸内切酶) 和辅助因子 DGCR8/Pasha 所构成的微处理器复合体中被剪切成长约 60~70 个核苷酸,3' 末端具有二核苷酸突出茎环结构的 miRNA 前体。转运蛋白 Exportin-5 通过识别前体 miRNA 的 3' 端的二核苷酸突出信号而与其结合,依赖 Ran-GTP 将前体 miRNA 输出到细胞质。随后 RNase III 酶和 Dicer 酶将其剪切产生约为 22 个核苷酸长度的 miRNA; miRNA * 双链。接着 RNA 解旋酶作用于 miRNA; miRNA * 双链,其中 miRNA * 被降解,而 miRNA 结合到 RNA 诱导的基因沉默复合 (RISC) 中,形成非对称 RISC 物^[2]称为核酸与蛋白质复合物 (miRNP),复合物的核心成员是 Ago 家族蛋白,通常认为 miRNA 与 Ago1 结合,组成 miRNA 效应器复合物。成熟的 miRNA 结合到靶 mRNA 的 3' UTR 的位点,通过碱基配对来调控基因表达。

3 miRNA 的作用机制

miRNA 是一类近期在真核生物中发现的生物体内源性的非编码小 RNA,其进化高度保守,通过与靶标 mRNA 分子的一定区域互补配对,通常是 mRNA 上 3' UTR 的 2~8 个碱基,靶标 mRNA 可有几百个^[3],靶标位于 3' UTR 或编码区域称为种子序列。几个 miRNA 可同时调节一个基因。具体调控方法是在转录后水平对基因的表达进行负调控,导致 mRNA 的降解或翻译抑制^[4],从而实现 miRNA 对整个基因表达稳定、精细的调节。研究表明,人类基因组中约 30% 的基因受 miRNA 调控。与靶 mRNA 不完全互补的 miRNA 是在蛋白质翻译水平来抑制其表达,通常是与 mRNA 的 3' 端非翻译区结合。成熟的 miRNA 结合到与其互补的 mRNA 的位点,通过两种依赖于序列互补性的机制负性调控基因的表达;若 miRNA 与靶位点互补,miRNA 的结合往往会引起靶 mRNA 的降解,结合位点通常在 mRNA 的编码区或开放阅读框 (ORF) 中。有时 miRNA 也可以刺激靶标基因的表达^[5],表现为正性调控;或发挥双重调节作用,Eiring 等^[6]就报道了人 miR-328 有这种双重调节作用。

4 miRNA 的生物性性状

4.1 miRNA 有促癌基因的作用 目前研究发现一些 miRNAs 可通过直接调控细胞的增殖和凋亡参与肿瘤的形成。Zhang 等^[7]在对肺腺癌 A549 细胞的体外实验中发现,下调 miR-21 能增加 mut S 同种组织蛋白 2 (MSH2) 的表达,从而增强顺铂对 A549 细胞增殖的抑制。有学者研究^[8]发现 miR-155 直接作用于肿瘤抑制基因 VHL,可增加低氧诱导因子 HIF 的

活性及促进了肿瘤新生血管的形成,提示 miR-155 通路和三阴乳腺癌发生有关。有研究发现,miR-10b 通过靶定 PTEN 基因促进 HMGA1 蛋白表达水平上调,调节细胞周期蛋白 cyclin D1、cyclin D2,促进甲状腺癌细胞增殖和迁移^[9]。以上研究表明 miRNAs 可通过直接靶定癌基因或者抑癌基因促进恶性肿瘤的发生、发展。

4.2 miRNA 与抑癌基因 在肿瘤的发生发展中,某些 miRNA 表达水平下调可能与其具有抑癌基因的作用有关。使用含有 miR-449c 的质粒转染肺癌细胞,可抑制肺癌细胞 NCI-H23 和 NCI-H838 的增殖和侵袭力,笔者还发现 miR-449c 是通过 c-Myc 基因抑制非小细胞肺癌的生长^[10],提示 c-Myc 是 miR-449c 的靶基因,miRNA 与抑癌基因相互作用与肺癌的发生、发展密切相关。有研究发现 miR-99a/let7c/125b-2 簇可直接靶定 IGF1R (一个已知的前列腺癌生长因子),抑制 miR-99a,let-7c and miR-125b 可促进前列腺癌细胞的生长,抗雄激素药物可阻滞 microRNA 的抑制作用,进而抑制癌细胞增殖,提示雄激素受体通过 microRNA 的抑制作用诱导癌基因表达,促进前列腺癌细胞增殖^[11]。以上研究表明某些 miRNA 具有抑癌基因样作用。

5 miRNA 与肿瘤耐药

近年研究发现,肿瘤的化疗耐药性与 miRNA 有关,改变某些 miRNA 的表达可影响肿瘤细胞对化疗药的敏感性,miRNA 可通过调节原癌基因及抑癌基因的表达,或直接介导细胞凋亡影响肿瘤的耐药。有研究发现在原发性肝癌中 TGF- β 和 P13K/Akt 信号通路的激活可导致对索拉非尼的获得性耐药,miR216a/217 过表达可正反馈调节 TGF- β 通路,激活 P13K/Akt 信号通路,而阻滞 TGF- β 信号通路的激活能抑制 miR-216a/217 诱导的对索拉非尼的耐药以及肝癌细胞的转移^[12]。提示 miR216a/217 可能参与了肝癌细胞的耐药和肿瘤的复发。有学者发现靶定解聚素和金属蛋白酶 ADAM-17 的 miR-222,以及和 ABC 转运体相互作用的 miR-328 均可能抑制结肠癌细胞的耐药作用^[13]。推测 miR-222 和 miR-328 均与结肠癌细胞的耐药有关。在乳腺癌的研究中人们发现,和对依托泊苷敏感的乳腺癌细胞比,对依托泊苷耐药的乳腺癌细胞中 Has-miR-326miRNA 的表达降低。Has-miR-326miRNA 能靶定耐药乳腺癌细胞 MCF7VP 的 ABCC1 3' 端非翻译区 (UTR),Has-miR-326miRNA 可通过调节 ABC 转运蛋白进而调节乳腺癌细胞的耐药^[14]。有研究发现多药耐药卵巢癌细胞系 A2780DX5、多药耐药宫颈癌细胞系 KB-V1 分别和它们的亲代细胞系 A2780、KB-3-1 相比,miR-451 和 miR-27a 的水平是上调的,用 miR-27a 和 miR-451 的拮抗剂处理 A2780DX5 细胞能降低 P-糖蛋白和 MDR1 基因 mRNA 的表达^[15],推测 miR-27a 和 miR-451 拮抗剂是通过靶定 A2780DX5 细胞的 MDR1 基因,减少了 P-糖蛋白的表达量,从而使癌细胞的耐药性降低。Bai 等研究^[16]显示,和亲代胶质母细胞瘤细胞 U251 相比,在对伊马替尼耐药的细胞 U251AR 中 miR-296-3p 的表达降低,而 EAG1 蛋白表达增加;体外药敏试验表明 miR-296-3p 的高表达增强了胶质母细胞瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性,提示 miR-296-3p 可能通过靶定 EAG1 基因在脑胶质母细胞瘤的多药耐药中起作用。因此,多种 miRNA 通过不同途径参与了恶性肿瘤的化疗耐药。

6 miRNA 与胃癌

胃癌是由多基因共同参与,并和多因素的长期作用有关的恶性肿瘤。围绕胃癌 miRNA 的研究已经成为胃癌研究的热点。在胃癌的研究中人们发现某些 miRNA 表达上调,另一些

miRNA 表达降低,表明 miRNA 参与胃癌的发生和发展。Yao 等^[17]研究发现 miR-146a 的表达和胃癌细胞系中 WASF2 蛋白的表达反相关,miR-146a 可抑制 WASF2 蛋白质的表达,miR-146a 过表达会抑制胃癌细胞的迁移和侵袭性,也会减少 WASF2 蛋白质的含量,荧光素酶试验显示 WASF2 是 miR-146a 的直接下游靶基因,增加细胞中 WASF2 蛋白量会促进胃癌细胞的转移和侵袭,表明 miR-146a 通过抑制 WASF2 基因的表达产生胃癌抑癌基因的作用。从而抑制胃癌细胞的迁移和浸润,提示 miR-146a/WASF2 轴可能与胃癌的治疗有关。Liu 等^[18]研究发现,和癌旁组织相比,miR let-7i 在大多数胃癌组织中表达降低($P < 0.001$),let-7i 的低表达和胃癌组织的局部浸润、淋巴结转移和分化不良显著相关,多变量 Cox 回归分析显示 let-7i 表达越低,胃癌的生存期越短,提示 miR let-7i 可作为胃癌的预后指标。有学者最近研究^[19]发现与非肿瘤胃组织相比,胃癌组织中 miR-302b 的表达降低,尤其以高分化胃癌组织降低更为明显,笔者同时发现多能干细胞系 NT2 中 miR-302b 的表达量比 AGS 胃癌细胞系高 500 倍以上,提示 miR-302b 可能有抑制胃癌发生的作用。胃癌和食管癌是在肿瘤的发生中有许多相似之处,但胃癌和食管癌 miRNA 的表达却各有不同。胃腺癌中 miR-146b-5p, miR-148a, miR-375, miR-31 及 miR-451 有异常表达,miR-21 在胃腺癌和食管腺癌表达上调,miR-133b 表达下调,miR-200a 在胃腺癌组织中表达降低,在食管癌中表达增加,miR-146b-5p 的表达水平和胃癌的临床分期有相关性^[20]。提示胃癌和食管癌的发生有不同的分子生物学机制。

7 miRNA 与胃癌耐药

miRNA 可通过调节胃癌耐药基因影响胃癌耐药。哌立福辛是一种具有肿瘤抑制活性的烷基磷脂,Liu 等^[21]研究显示,与邻近的癌旁组织比,胃癌组织中 miR-27a 表达增加,miR-27a 表达越高,胃癌组织学分级越低,如抑制胃癌细胞 MGC-803 中 miR-27a 表达,明显增强了哌立福辛对胃癌细胞生长的抑制作用,提示 miR-27a 可能是一个胃癌的治疗靶点和潜在的预后判断标志物,miR-27a 抑制物或哌立福辛联合 miR-27a 抑制物可能有助于胃癌的治疗。另有研究^[22]显示下调 miR-27a 水平也可以提高胃癌细胞对化疗药物的敏感度,特别能增加阿霉素在胃癌细胞中的积累并减少其排出,增加阿霉素与胃癌细胞的接触时间,提高疗效,还能显著地减少 P-糖蛋白的表达和细胞周期蛋白 D1 的转录活性,并上调 p21 基因的表达,从而抑制胃癌细胞的耐药性。最近有研究^[23]发现 miR-21 可介导胃癌细胞株 SGC7901 的耐药,miR-21 是通过下调磷酸酶和人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)以及激活 Akt 通路,诱导胃癌细胞存活和对顺铂耐药,使用 P13K 抑制物 LY294002 抑制 Akt 通路,可减少 miR-21 诱导的胃癌细胞生存,笔者推测 miR-21 可能通过调节 PTEN/P13K/Akt 通路来诱导胃癌细胞对顺铂的耐药。Kim 等^[24]的研究表明 let-7g、miR-342、miR-16、miR-181、miR-1 及 miR-34 通过调控细胞凋亡,使胃癌细胞对化疗的敏感性增加,从而延长了肿瘤进展时间(TPP),延长了胃癌患者的生命;而在针对 58 种 miRNA 的研究中,研究者们在化疗前预测接受研究的全部 8 个胃癌患者均具有低耐药性风险,但当患者化疗后出现耐药情况时,研究者们发现这 58 种 miRNA 的表达水平较化疗前均有显著差别,可以通过检测这些 miRNA 的表达水平来把这些对化疗耐药的胃癌患者在化疗前进行危险等级的预测。Wu 等^[25]发现 BGC-823、SGC-7901、MGC-803、HGC-27、NCI-N87 和 AGC 6 种胃癌细胞对羟喜树碱(HCPT)的敏感性显著不

同,而包括 miR-196a、miR-200 家族、miR-338、miR-126、miR-31、miR-98、let-7g 和 miR-7 的 25 种 miRNA 在对于 HCPT 耐药的胃癌细胞中的表达水平显著异常;受这些 miRNA 调控的靶基因与胃癌细胞增殖、肿瘤进展及肿瘤对化疗的敏感性有关。

8 小结与展望

目前,miRNA 芯片技术以其高通量、操作简便的特点已被越来越多地应用于肿瘤研究中。由于 miRNA 的相对分子质量更小且结构相对稳定,更易进入血液循环而被常规检查发现,还可通过反义技术抑制上调的 miRNA 的策略来治疗耐药的胃癌,所以说 miRNA 可能成为包括胃癌在内的众多疾病有价值的诊断标志物、治疗靶点及评估预后方便有效的标志物。不过针对包括胃癌在内的 miRNA 研究仍存在几个亟待解决的问题:miRNA 与靶基因相互的作用是通过哪些机制进行精密调控的;miRNA 如何选择沉默的机制或通路;在进行 miRNA 介导的药物靶向治疗中,如何确保其特异性、高效性及低耐药;越来越多的证据表明 miRNA 与胃癌耐药有关,随着生物信息学和 miRNA 基因芯片技术的推广和应用,在不久的将来,相信更多相关的 miRNA 和胃癌耐药机制的发现以及相关治疗手段和新药的研发会为胃癌患者带来福音。

参考文献

- [1] Grosshans H, Filipowicz W. Molecular biology: the expanding world of small RNAs[J]. Nature, 2008, 451(1): 414-416.
- [2] Okamura K, Phillips MD, Tyler DM, et al. The regulatory activity of microRNA species has substantial influence on microRNA and 3'UTR evolution[J]. Nat Struct Mol Biol, 2008, 15(1): 354-363.
- [3] Bartel PD. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
- [4] 董玉莲,邢晓冰,杨惠,等. 幽门螺杆菌感染对胃癌患病率及胃黏膜组织学变化的五年随访观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22(1): 339-340.
- [5] Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation [J]. Mol Cell, 2008, 30(4): 460-471.
- [6] Eiring AM, Harb JG, Neviani P, et al. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNA E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts[J]. Cell, 2010, 140(5): 652-665.
- [7] Zhang YX, Yue Z, Wang PY, et al. Cisplatin upregulates MSH2 expression by reducing miR-21 to inhibit A549 cell growth[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(2): 97-102.
- [8] 李永宪,纪术峰. 乳腺癌患者外周血 miR-155 水平与远处转移的相关性[J]. 山东医药, 2013, 53(10): 42-43.
- [9] Mussnich P, D' Angelo D, Leone V, et al. The High Mobility Group A proteins contribute to thyroid cell transformation by regulating miR-603 and miR-10b expression [J]. Mol Oncol, 2013, 7(3): 531-542.
- [10] Miao LJ, Huang SF, Sun ZT, et al. MiR-449c targets c-Myc and inhibits NSCLC cell progression[J]. FEBS Lett, 2013, 587(9): 1359-1365.
- [11] 骆晓梅,刘家云,苏明权,等. 靶向 survivin 的 microRNA 和 siRNA 抑制前列腺癌细胞 survivin 基因表达和凋亡作用的比较[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(4): 331-335.
- [12] Xia H, Ooi LL, Hui KM. MiR-216a/217-induced epithelial-mesenchymal transition targets PTEN and SMAD7 to promote drug resistance and recurrence of liver cancer[J]. Hepatology, 2013, 58(2): 629-641.

除,最后进行显色和结果分析。检测结果可直接用肉眼分辨,操作变得更为简便节省成本。

在 732 例临床病例中,HBV 基因型检出率为 100%。共发现 6 种基因型,其中 C 型为主占 53.83%,其次为 B 型占 25.27%;D 型占 16.12%与李玉梅等^[9]报道的阿勒泰地区和王复元等^[10]报道的克拉玛依地区的 HBV 基因型排序一致;其他为 CD、BC 和 BD 混合型占 4.78%,与阿勒泰地区一致但低于克拉玛依地区。HBV 基因型在不同性别和不同年龄段比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示新疆乌鲁木齐地区慢性乙肝病毒基因型在不同性别和年龄分布均一性趋势。而在 35 例少数民族患者中,HBV 基因型以 D 型为主占 82.86%;其余 B 型、C 型和 CD 混合型分别占 8.57%、5.71%和 2.86%。与汉族人群的基因型分布比较差异有统计学意义($P<0.05$)。这与其他研究结果相一致^[11-12]。

综上所述,新疆乌鲁木齐地区 HBV 基因型以 C 型为主,而少数民族 HBV 基因型以 D 型为主。用 PCR 反向斑点杂交技术对乙型肝炎病毒基因分型检测,操作方便、快捷,能够在一次实验中有效区分 HBV 基因型,对于慢性 HBV 感染的临床诊疗非常适用。具有常规检测方法所不具备的突出优势和良好的临床应用前景,适合各级医院大力开展。

参考文献

[1] Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(46):5761-5769.

[2] 宋淑静,何忠平,庄辉,等. 中国北方 5 城市慢性乙型肝炎患者的

(上接第 2293 页)

[13] Tokarz P, Blasiak J. The role of microRNA in metastatic colorectal cancer and its significance in cancer prognosis and treatment [J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(4):467-474.

[14] Moitra, K, Im K, Limpert K, et al. Differential gene and microRNA expression between etoposide resistant and etoposide sensitive MCF7 breast cancer cell lines[J]. PLoS One, 2012, 7(9):e45268.

[15] Zhu H, Wu H, Liu X, et al. Role of microRNA miR-27a and miR-451 in the regulation of MDR1/P-glycoprotein expression in human cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(5):582-588.

[16] Bai Y, Liao H, Liu T, et al. MiR-296-3p regulates cell growth and multi-drug resistance of human glioblastoma by targeting ether-à-go-go(EAG1) [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(3):710-724.

[17] Yao Q, Cao Z, Tu C, et al. MicroRNA-146a acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting WASF2 [J]. Cancer Lett, 2013, 335(1):219-224.

[18] Liu K, Qian T, Tang L, et al. Decreased expression of microRNA let-7i and its association with chemotherapeutic response in human gastric cancer[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10(1):225.

[19] Zhao X, Yang L, Hu J. Down-regulation of miR-27a might inhibit proliferation and drug resistance of gastric cancer cells[J]. J Exp

基因分型[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(10):166-167.

[3] 张咸宁, 帕孜来提. 用 PCR-RFLP 方法研究新疆地区汉族 HLA-DQA1 和-DQB1 基因多态性 [J]. 中国免疫学杂志, 1996, 12(2):89-92.

[4] 杨夏, 张跃新, 朱滨, 等. HBV 基因型芯片检测方法的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(7):603.

[5] 游晶, 庄玲, 陈红英, 等. 乙型肝炎病毒基因型及其临床意义的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 8(8):125-126.

[6] 吴赞, 孙余婕, 沈左君. 乙型肝炎病毒基因型的国内研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7):703-704.

[7] 翁伟, 唐吉斌. 乙型肝炎病毒基因分型研究在抗病毒治疗中的意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2012, 4(2):126-130.

[8] Saiki RK, Walsh PS, Levenson CH, et al. Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, 86(16):6230-6234.

[9] 李玉梅, 徐志峰, 刘然, 等. 中国黑龙江大庆与新疆阿勒泰地区乙肝病毒基因型分布规律研究[J], 现代医学检验杂志, 2012, 27(4):41-43.

[10] 王复元, 吴秀娟, 张大军, 等. 克拉玛依地区 HBV 基因分型及进化分析[J] 中国卫生检验杂志, 2007, 17(3):479-480.

[11] 冯琴, 朱善军, 何江, 等. 新疆 5 个民族慢性乙型肝炎患者 HBV 基因型分布特点 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(14):2015-2017.

[12] 孙晓枫. 新疆乙型肝炎病毒的基因亚型、变异的研究[D]. 中国博士学位论文全文数据库, 2009.

(收稿日期:2013-04-14)

Clin Cancer Res, 2011, 30(1):55.

[20] Chen Z, Saad R, Jia P, et al. Gastric adenocarcinoma has a unique microRNA signature not present in esophageal adenocarcinoma [J]. Cancer, 2013, 119(11):1985-1993.

[21] Liu D, Sun Q, Liang S, et al. MicroRNA-27a inhibitors alone or in combination with perifosine suppress the growth of gastric cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(2):642-648.

[22] 陈熙, 聂玉强, 叶敏, 等. 胃癌组织中 miR-181a 和 miR-27a 高表达及意义[J]. 广州医学院学报, 2011, 39(4):13-16.

[23] Yang SM, Huang C, Li XF, et al. miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating PTEN[J]. Toxicology, 2013, 306(1):162-168.

[24] Kim CH, Kim HK, Rettig RL, et al. miRNA signature associated with outcome of gastric cancer patients following chemotherapy [J]. BMC Med Genomics, 2011, 4(1):79.

[25] Wu XM, Shao XQ, Meng XX, et al. Genome-wide analysis of microRNA and mRNA expression signatures in hydroxycamptothecin-resistant gastric cancer cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(2):259-269.

(收稿日期:2013-04-22)