

XPB1 通路一样,可以选择性切割一些微小 RNA 的表达,有待于进一步研究。

参考文献

[1] Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis[J]. Nature, 2003, 423(6937): 356-361.

[2] Shore GC, Papa FR, Oakes SA. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response[J]. Curr Opin Cell Biol, 2011, 23(2): 143-149.

[3] Martinon F, Chen X, Lee AH, et al. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages[J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 411-418.

[4] Lee AH, Heidtman K, Hotamisligil GS, et al. Dual and opposing roles of the unfolded protein response regulated by IRE1 alpha and XBP1 in proinsulin processing and insulin secretion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(21): 8885-8890.

[5] Dong D, Ni M, Li J, et al. Critical role of the stress chaperone GRP78/BiP in tumor proliferation, survival, and tumor angiogenesis in transgene-induced mammary tumor development[J]. Cancer Res, 2008, 68(2): 498-505.

[6] Han D, Lerner AG, Vande Walle L, et al. IRE1alpha kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates[J]. Cell, 2009, 138(3): 562-575.

[7] Sha H, He Y, Yang L, et al. Stressed out about obesity: IRE1α-XBP1 in metabolic disorders[J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(9): 374-381.

[8] Harama D, Koyama K, Mukai M, et al. A subcytotoxic dose of subtilase cytotoxin prevents lipopolysaccharide-induced inflammatory responses, depending on its capacity to induce the unfolded protein response[J]. J Immunol, 2009, 183(2): 1368-1374.

[9] Yoo SA, You S, Yoon HJ, et al. A novel pathogenic role of the ER chaperone GRP78/BiP in rheumatoid arthritis[J]. J Exp Med, 2012, 209(4): 871-886.

[10] 奚正德, 葛海良. 巨噬细胞及其表达和分泌产物在类风湿性关节炎发病中的作用[J]. 自然杂志, 2009, 31(5): 262.

[11] Qiu Q, Zheng Z, Chang L, et al. Toll-like receptor-mediated IRE1α activation as a therapeutic target for inflammatory arthritis[J]. EMBO J, 2013, 32(18): 2477-2490.

[12] Zhang K, Wang S, Malhotra J, et al. The unfolded protein response transducer IRE1α prevents ER stress-induced hepatic steatosis[J]. EMBO J, 2011, 30(7): 1357-1375.

[13] 彭志庆, 李苹苹, 初颜兵, 等. IRE1α 促进人牙周膜成纤维细胞增殖[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(5): 435-437

[14] Ishibashi T. Molecular hydrogen: new antioxidant and anti-inflam-

matory therapy for rheumatoid arthritis and related diseases[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(35): 6375-6381.

[15] Vijayakumar D, Suresh K, Manoharan S. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of rheumatoid arthritis patients[J]. Indian J Clin Biochem, 2006, 21(1): 105-110.

[16] Chan EK, Ceribelli A, Satoh M. MicroRNA-146a in autoimmunity and innate immune responses[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72 Suppl 2: S90-95.

[17] Pauley KM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2009, 32(3/4): 189-194.

[18] Kim VN, Nam JW. Genomics of microRNA[J]. Trends Genet, 2006, 22(3): 165-173.

[19] Furer V, Greenberg JD, Attur M, et al. The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases[J]. Clin Immunol, 2010, 136(1): 1-15.

[20] Dai R, Li J, Liu Y, et al. miR-221/222 suppression protects against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via p27 (kip1) and MEK/ERK-mediated cell cycle regulation[J]. Biol Chem, 2010, 391(7): 791-801.

[21] Behrman S, Acosta-Alvear D, Walter P. A CHOP-regulated microRNA controls rhodopsin expression[J]. J Cell Biol, 2011, 192(6): 919-927.

[22] Byrd AE, Aragon IV, Brewer JW. MicroRNA-30c-2* limits expression of proadaptive factor XBP1 in the unfolded protein response[J]. J Cell Biol, 2012, 196(6): 689-698.

[23] Semaan N, Frenzel L, Alsaleh G, et al. miR-346 controls release of TNF-α protein and stability of its mRNA in rheumatoid arthritis via tristetrarprolin stabilization[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19827.

[24] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(2): 99-110.

[25] 崔淑华. 动脉粥样硬化中巨噬细胞凋亡与内质网应激机制[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(4): 315-318.

[26] 杨海燕, 刘新伟, 马亚飞, 等. 低 pH 液复灌对兔缺血再灌注心肌内质网应激与细胞凋亡的影响研究[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(1): 31-34.

[27] Niederer F, Trenkmann M, Ospelt C, et al. Down-regulation of microRNA-34a* in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts promotes apoptosis resistance[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1771-1779.

[28] Upton JP, Wang L, Han D, et al. IRE1α cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic caspase-2[J]. Science, 2012, 338(618): 818-822.

(收稿日期: 2014-04-29)

• 综 述 •

结直肠癌与人组织激肽释放酶关系的研究进展

李 青¹综述, 陈英剑², 胡成进^{2△} 审校

(1. 辽宁医学院, 辽宁锦州 121001; 2. 济南军区总医院实验诊断科, 山东济南 250031)

关键词: 人组织激肽释放酶; 结直肠癌; 分子生物学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 19. 038 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2014)19-2658-04

全球每年死于结直肠癌的患者约为 50 万, 新诊断病例约 100 万^[1]。如何降低结直肠癌的病死率成为当前亟待解决的

作者简介: 李青, 女, 检验技师, 主要从事临床检验工作。 △ 通讯作者, E-mail: hcj6289@163. com.

问题。在过去的几年里,结直肠癌的总发病率和病死率有所降低,这主要归功于新增血清肿瘤标志物的检查[如癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 199(CA199)]、内镜检查技术和疾病医疗技术的提高等^[2]。如何借助最新分子生物学技术,寻找有关结直肠癌早期诊断、预后监测的新指标是当前结直肠癌研究中至关重要的问题。

人组织激肽释放酶家族(kallikreins, KLKs)是近年来发现的与肿瘤发生、发展密切相关的肿瘤标志物家族,是丝氨酸蛋白酶家族的一个亚群。最初研究者认为 KLKs 是由 3 个成员组成,分别为 KLK1、KLK2、KLK3。随后研究者发现 KLK2 和 KLK3 特异性聚集于前列腺组织中,可以作为前列腺疾病的生物学标记。目前 KLK2 和 KLK3 已广泛用于前列腺癌的筛查、诊断及预后监测。由于 KLK2、KLK3 和前列腺疾病的关系引起了人们对 KLKs 其他成员的关注,并且逻辑推理出它们可能应用于肿瘤和其他疾病的检测。大量可查阅的 KLKs 数据与癌症患者临床资料的密切相关性使 KLKs 在癌症的监测、治疗和预后中的作用得以肯定,并成为众多复杂肿瘤标志物中的一个重要研究对象。现就 KLKs 与结直肠癌关系的研究进展综述如下。

1 KLKs 的生物学功能

KLKs 由 15 个成员组成,各成员之间基因序列、蛋白水平、三级结构极为相似。KLKs 位于第 19 条染色体长臂端粒上,并紧排成簇,是人类基因组内编码丝氨酸蛋白酶最大的连续基因群^[3]。这些基因编码蛋白酶最初合成酶原前体,然后通过蛋白质水解去除信号肽将酶原前体转化为酶原,最后将其激活成熟,使其具有酶的活性^[4]。

KLKs 参与人体内许多生理过程,如细胞外基质重塑、皮肤脱落、激素原的处理、神经的塑造、血压和电解质平衡的调节。研究发现 KLKs 蛋白通过多种途径直接或间接作用于肿瘤的生长和浸润性转移,如降解细胞外基质中的蛋白质,促进肿瘤的侵袭和转移^[5];激活蛋白激酶受体家族(PARs),诱导血管内皮细胞的增生^[6];体外裂解血管纤维蛋白溶酶原产生一种抑制血管内皮细胞增殖的片段,抑制血管再生^[7]。然而 KLKs 各成员与相关肿瘤的相互关系和作用原理需要进一步的研究证实。

2 KLKs 在人类各组织中的表达

KLKs 主要由上皮细胞分泌,存在于许多组织的腺状上皮中,包括皮肤、结直肠、乳腺、前列腺和脑等。分泌的 KLKs 可进入人体的体液中,如汗液、乳汁、唾液、精液、脑脊液,或存在于细胞周围的空隙中^[8]。其中 KLK1 高表达于唾液腺、肾脏及胰腺, KLK2~5、KLK11、KLK14~15 在前列腺中大量表达, KLK5、KLK10~11、KLK13、KLK15 在睾丸组织中大量表达, KLK5、KLK7、KLK9~10、KLK13~15 在乳腺中大量表达, KLK6、KLK8、KLK11、KLK14~15 在中枢神经系统中大量表达, KLK4、KLK6~7、KLK9、KLK11、KLK14~15 在卵巢中大量表达, KLK1、KLK6、KLK10~13 在胃中大量表达, KLK4~8、KLK10~11、KLK13~15 在结直肠中大量表达。

3 KLKs 在结直肠癌发生、发展中的作用

KLKs 属于丝氨酸蛋白酶家族,能够降解结直肠细胞外基质,促进肿瘤细胞的游离、浸润和转移。许多研究证实, KLKs 的许多成员与结直肠癌的发生、发展及预后有密切相关性。

3.1 KLK4 与结直肠癌 KLK4 是一种胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,具有精氨酸和赖氨酸特异性蛋白酶活性。最初认为 KLK4 只表达于前列腺组织中,后来人们研究证实 KLK4 也广

泛表达于人体其他组织中,包括睾丸、乳腺、肾上腺、子宫、卵巢和结直肠。研究发现 KLK4 在结直肠腺癌 HT-29 细胞上激活 PAR1,诱导 PAR1 发出信号后激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2,促进癌细胞的增殖并使其更具有侵袭性^[9]。Kontos 等^[10]研究发现 KLK4 mRNA 在结直肠癌组织中相对于周围正常黏膜组织异常高表达,并且与 Duke's 分级、肿瘤体积、侵袭程度及组织学分级都有很大的相关性。生存率分析显示 KLK4 mRNA 的高表达是结直肠腺癌预后不良的生物学标记,并与肿瘤体积和有无淋巴结转移无关。因此, KLK4 可以作为早期、难以区分类别的结直肠腺癌的新的潜在组织学肿瘤标志物。

3.2 KLK6 与结直肠癌 KLK6 是由肝脏、胰腺、脑神经等合成,在脑、唾液腺、肺、结肠、肾、乳腺、子宫及胎盘中正常表达,并可分泌进入体液^[11-12]。KLK6 主要异常表达于男性泌尿道和生殖系统肿瘤、女性妇科肿瘤、胃肠道肿瘤等。细胞内 KLK6 表达水平受到 k-ras 调节,突变的 k-ras 能够引发许多癌症表现,包括促进细胞增殖,避免细胞凋亡,增加细胞的迁移和侵袭。Bayés 等^[7]发现 KLK6 是由原发性上皮肿瘤细胞产生的自我调节蛋白,和 PSAs 一样能够从血浆酶原释放血管增生抑制剂,可能负责体内血管增生抑制剂的产生,并且在肿瘤生长和传播过程中对血管生长的平衡调节发挥重要的作用。Ogawa 等^[13]利用 PCR 技术对结直肠癌患者癌变区和相应正常组织的 KLK6 mRNA 水平进行检测,结果表明 KLK6 mRNA 在癌组织中的表达明显高于对应的正常组织,且 KLK6 mRNA 的高表达与浆膜浸润、肝转移及结直肠癌的不良预后有关, Kim 等^[14]的研究进一步证实了这一发现。Ohlsson 等^[15]对结直肠癌患者淋巴结 KLK6 mRNA 进行定量分析,结果显示阳性表达是预后不良的指标,癌症的复发率和病死率随淋巴结 KLK6 mRNA 表达的升高而升高,提示淋巴结 KLK6 mRNA 阳性表达与肿瘤侵袭性和预后不良有关。Petraki 等^[16]、Talieri 等^[17]、Kontos 等^[18]、Christodoulou 等^[19]的研究同样发现 KLK6 的高表达与结直肠癌的发生、发展及预后有关,并有可能成为结直肠癌的生物标志物及治疗靶点。

3.3 KLK10 与结直肠癌 KLK10 表达于结直肠、卵巢、乳腺、肾、前列腺等组织,以及脑脊液、乳液、精液等体液中。不同肿瘤 KLK10 的表达情况有差异,比如 KLK10 在乳腺癌中表达下调,而在卵巢癌中却表达上调^[20]。近年来,有学者发现 KLK10 在结直肠癌中呈异常高表达,并且与结直肠癌患者的肿瘤分期及肝脏转移密切相关。Feng 等^[21]发现 KLK10 在结直肠癌和胃癌患者中表达上调,其表达量与疾病的分期和预后不良密切相关。一些研究结果表明结直肠癌组织中 KLK10 的表达量明显升高,与肿瘤的 TNM 分期呈正相关,与患者的无病生存时间呈负相关^[22-23]。Petraki 等^[24]利用免疫组化技术也发现 KLK10 的高表达是结直肠癌不良预后的一个独立指标,对 KLK10 表达量的评估可以被纳入到一个分子预后模型,以便于对肿瘤的预后有更准确的评估。

3.4 KLK5 与结直肠癌 与其他 KLKs 成员一样, KLK5 具有蛋白水解酶活性,直接或间接参与蛋白水解级联酶促反应,促进细胞外基质成分的水解,重塑或阻断细胞间的相互反应,促进癌细胞的浸润和转移^[25]。同时, KLK5 被认为是细胞外基质蛋白级联酶促反应的调节剂,在维持细胞组织和癌组织分子微环境中起重要作用。研究发现, KLK5 在许多恶性肿瘤中表达异常。KLK5 除在乳腺癌组织中表达下调外^[26],在卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌中均表达上调且与恶性程度和预

后有关。Talieri 等^[17]应用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测了 122 例结肠癌患者癌组织和癌旁组织细胞液中 9 种 KLKs(KLK5~8、KLK10~11、KLK13~15),单变量分析结果表明 KLK5~7、KLK13~14 与总生存率明显相关;而只有 KLK5、KLK7、KLK14,与患者的年龄、临床分析和 TNM 分期相关。笔者所在实验室应用实时荧光定量 PCR 技术检测 51 例结直肠癌切除的癌组织及相应正常组织中 KLK5 mRNA 的表达,结果表明 KLK5 mRNA 在结直肠癌组织中为异常高表达,并与淋巴结转移和临床分期明显相关^[27]。然而 KLK5 与结直肠癌的相关性还需要更深一步的研究。

3.5 其他 KLKs 与结直肠癌的关系 目前已经证实与结直肠癌相关的 KLKs 有 KLK4~8、KLK10~14^[17]。有研究表明 KLK14 与 KLK4 一样都是通过 PAR2 来发挥作用,通过调控自分泌或内分泌来监管结直肠癌肿瘤。KLK14 及 PAR2 有可能成为结直肠癌肿瘤的治疗靶点^[28]。Devetzi 等^[29]应用实时荧光定量 PCR 技术检测了 175 例结直肠癌患者的 245 例癌组织标本中 KLK7 和 KLK14 的水平,结果显示二者在结直肠癌组织中表达上调,且 KLK14 与患者的短期无病生存率(DFS)和总生存率(OS)相关,KLK7 与患者的 DFS 相关。Yu 等^[30]利用免疫组化技术检测了 126 例低位直肠癌患者体内 KLK11 的表达水平,发现 KLK11 有助于低位直肠癌的早期诊断,或许将成为低位直肠癌的另一个生物学标志物。

4 展 望

综上所述,KLKs 的多个成员在结直肠癌中表达异常,是一类可能用于结直肠癌早期诊断、预后判断和临床监测的新型肿瘤标志物,无论在蛋白质还是 mRNA 水平上都有较大的潜在临床应用价值,并有可能成为肿瘤治疗的新靶点。KLKs 与结直肠癌的研究还在起始阶段,尚需要研究人员进行深入研究,阐明 KLKs 与结直肠癌的作用机制,以及其临床应用的可能性和有效性。

参考文献

- [1] Mccracken M, Olsen M, Chen MS, et al. Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean and Japanese ethnicities [J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(4): 190-205.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Kontos CK, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs): a gene family of novel cancer biomarkers [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(11): 1877-1891.
- [4] Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function and association to disease [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(2): 184-204.
- [5] Borgono CA, Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(11): 876-890.
- [6] Jin E, Fujiwara M, Pan X, et al. Protease-activated receptor (PAR)-1 and PAR-2 participate in the cell growth of alveolar capillary endothelium in primary lung adenocarcinomas [J]. *Cancer*, 2003, 97(3): 703-713.
- [7] Bayés A, Tsetsenis T, Ventura S, et al. Human kallikrein 6 activity is regulated via an autoprolytic mechanism of activation/inactivation [J]. *Biol Chem*, 2004, 385(6): 517-524.
- [8] Shaw JL, Diamandis EP. Distribution of 15 human kallikreins in tissues and biological fluids [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(8): 1423-1432.
- [9] Gratio V, Beaufort N, Seiz L, et al. Kallikrein-related peptidase 4: a new activator of the aberrantly expressed protease-activated receptor 1 in colon cancer cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(3): 1452-1461.
- [10] Kontos CK, Chantzis D, Papadopoulos IN, et al. Kallikrein-related peptidase 4 (KLK4) mRNA predicts short-term relapse in colorectal adenocarcinoma patients [J]. *Cancer Lett*, 2013, 330(1): 106-112.
- [11] 季丙元, 关晶. siRNA 抑制人乳腺癌 KLK6 基因表达的实验研究 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(14): 1379-1381.
- [12] 陈英剑, 胡成进, 闻新棉, 等. 雌激素对人乳腺癌细胞株 MCF-7 KLK6 mRNA 和蛋白表达水平的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(2): 246-249.
- [13] Ogawa K, Utsunomiya T, Mimori K, et al. Clinical significance of human kallikrein gene 6 messenger RNA expression in colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 2889-2893.
- [14] Kim JT, Song EY, Chung KS, et al. Up-regulation and clinical significance of serine protease kallikrein 6 in colon cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2608-2619.
- [15] Ohlsson L, Lindmark G, Israelsson A, et al. Lymph node tissue kallikrein-related peptidase 6 mRNA: a progression marker for colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(1): 150-157.
- [16] Petraki C, Dubinski W, Scorilas A, et al. Evaluation and prognostic significance of human tissue kallikrein-related peptidase 6 (KLK6) in colorectal cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(2): 104-108.
- [17] Talieri M, Li L, Zheng Y, et al. The use of kallikrein-related peptidases as adjuvant prognostic markers in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(10): 1659-1665.
- [18] Kontos CK, Mavridis K, Talieri M, et al. Kallikrein-related peptidases (KLKs) in gastrointestinal cancer: mechanistic and clinical aspects [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 450-457.
- [19] Christodoulou S, Alexopoulou DK, Kontos CK, et al. Kallikrein-related peptidase-6 (KLK6) mRNA expression is an independent prognostic tissue biomarker of poor disease-free and overall survival in colorectal adenocarcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4673-4685.
- [20] Yousef GM, Polymeris ME, Yacoub GM, et al. Parallel overexpression of seven kallikrein genes in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(9): 2223-2227.
- [21] Feng B, Xu WB, Zheng MH, et al. Clinical significance of human kallikrein 10 gene expression in colorectal cancer and gastric cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(10): 1596-1603.
- [22] Talieri M, Alexopoulou DK, Scorilas A, et al. Expression analysis and clinical evaluation of kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(4): 737-744.
- [23] Alexopoulou DK, Papadopoulos IN, Scorilas A. Clinical significance of kallikrein-related peptidase (KLK10) mRNA expression in colorectal cancer [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1453-1461.
- [24] Petraki C, Youssef YM, Dubinski W, et al. Evaluation and prognostic significance of human tissue kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(4): 1209-1214.
- [25] 吴燕梅, 郑唯强, 刘夕水, 等. KLK5 基因在基底细胞样乳腺癌组织中的差异表达 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2013(9): 673-677.
- [26] Li X, Liu J, Wang Y, et al. Parallel underexpression of kallikrein 5 and kallikrein 7 mRNA in breast malignancies [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(4): 601-607.

- [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的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