

• 综 述 •

原发性胆汁性胆管炎研究新进展*

李玉武^{1,2}, 梁成通^{1,2#}, 安覃景^{1,2}综述, 韩崇旭^{1,2△} 审校

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院医学检验科, 江苏扬州 225001)

摘 要:原发性胆汁性胆管炎(PBC)原称原发性胆汁性肝硬化,是一种累及肝内胆管系统的慢性进展性自身免疫性疾病。PBC 主要发生于女性,在过去几十年,PBC 的发病率和患病率在全球呈上升趋势。而 PBC 患者早期常无临床症状,随着病情进展,最终发展为肝纤维化及肝硬化、肝细胞性肝癌而死亡。随着技术的革新及检测水平的提高,PBC 研究取得了飞速发展。该文就 PBC 的流行病学、血清标志物及遗传学研究新进展进行综述。

关键词:原发性胆汁性胆管炎; 流行病学; 血清标志物; 遗传学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.024 **中图法分类号:**R575

文章编号:1673-4130(2020)13-1636-05 **文献标识码:**A

New progress in research on primary biliary cholangitis*

LI Yuwu^{1,2}, LIANG Chengtong^{1,2#}, AN Tanjing^{1,2}, HAN Chongxu^{1,2△}

(1. School of Postgraduate, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China;

2. Department of Clinical Medical Examination, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

Abstract: Primary biliary cholangitis (PBC), formerly known as primary biliary cirrhosis, is a chronic progressive autoimmune disease involving the intrahepatic bile duct system. PBC occurs mainly in women, and its incidence and prevalence have been on the rise globally in the past few decades. Patients with PBC often have no clinical symptoms in the early stage, and eventually die as the disease progresses to liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. With the innovation of technology and the improvement of detection level, the research on PBC has made rapid development. This paper reviews the recent progress in the study of epidemiology, serum markers and genetics of PBC.

Key words: primary biliary cholangitis; epidemiology; serum markers; genetics

原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种具有器官特异性的慢性、进行性、非化脓性胆管炎伴肝内肉芽肿形成的自身免疫性疾病。该病病理学特征主要表现为自身免疫介导的小胆管上皮细胞变性坏死,因肝内小胆管缺失导致肝内胆汁淤积,最终发展为肝纤维化及肝硬化、肝细胞性肝癌而死亡。该病以前称为原发性胆汁性肝硬化,因 PBC 患者早期常无临床症状,仅在体检时发现碱性磷酸酶(ALP)水平升高及转氨酶水平正常或轻度升高,随着病情进一步发展,患者逐步出现乏力,并伴有皮肤瘙痒和身体疼痛等不适感,随后逐渐出现黄疸等病情加重临床表现,常与系统性红斑狼疮、干燥综合征、风湿性关节炎等并存,该病仅小部分的患者会发展为肝硬化,同时“肝硬化”这一描述经常给患者造成严重的精神困扰,因此国内外相关专家建议名称由原发性胆汁性肝硬化更改为

PBC^[1]。

1 PBC 的临床诊断标准及分期

美国肝病研究学会肝病学会发布的胆汁淤积性肝病的诊治指南^[2]及中华医学会肝病学分会组织专家和学者制订的 PBC 诊断共识意见^[3]显示:PBC 临床诊断需免疫学、病理组织学、生物化学和影像学相结合。在抗线粒体抗体(AMA)、ALP、肝活检组织病理学中至少 2 项阳性即可诊断为 PBC,即对 ALP 水平持续性升高及 AMA 的滴度 $>1:40$ 和(或)AMA-M2 阳性的成年患者,不需肝组织活检即可确诊为 PBC,对于 AMA 阴性的患者,仍需行肝穿刺活检。PBC 依照其自然史可分为 4 个阶段:临床前期、无症状期、有症状期、失代偿期,而患者进入终末阶段的标志是血清总胆红素达到 $\geq 102 \mu\text{mol/L}$;根据 Scheuer's 分类,PBC 可分为小胆管炎期、小胆管增生

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB755400);江苏省苏北人民医院院级扶持技术项目(fcjs201748)。

共同第一作者。△ 通信作者,E-mail:hanchongxu@126.com。

本文引用格式:李玉武,梁成通,安覃景,等.原发性胆汁性胆管炎研究新进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(13):1636-1640.

期、纤维化期、肝硬化期;依据血清胆红素及清蛋白指标,分为早期(胆红素和清蛋白都正常)、中期(胆红素、清蛋白其中一个异常)、晚期(胆红素和清蛋白都异常)。

2 PBC 的治疗

目前对 PBC 进展到晚期的患者尚无良好的治疗方案,控制 PBC 疾病发展的最有效措施是早期发现和诊治。目前熊去氧胆酸是唯一获得美国食品及药物管理局批准的对早期 PBC 患者(尤其是无黄疸的患者)病情可有效控制但无治愈作用的药物^[4],奥贝胆酸可用于治疗熊去氧胆酸治疗无效或不良反应过大的 PBC 患者^[5],对于晚期 PBC 患者唯一的治疗措施是实施肝移植^[6]。

3 PBC 的流行病学研究进展

PBC 主要发生于女性,且 40 岁以上的中年女性呈高发状态,男女比例在 1:10 左右,近期研究发现男性 PBC 的患病率在升高,男女比例有所下降^[7-8]。

一些研究结果表明,PBC 的发生率随地区的不同差别很大,且在过去几十年,PBC 的发病率和患病率在全球呈上升趋势^[9-10],如英格兰北部从 1987—1994 年,成人 PBC 患病率由 201.9/100 万上升至 334.6/100 万,PBC 发病率由 23.0/100 万上升至 32.2/100 万;冰岛 1991—2010 年 PBC 的发病率,从 40/100 万上升至 47/100 万;1996—2002 年加拿大卡尔加里地区(110 万人口)PBC 患病率从 100/100 万增加至 227/100 万。

亚洲鲜有对 PBC 展开大规模流行病学调查。SAKAUCHI 等^[11]研究推算日本 PBC 的患病率在 400/100 万~500/100 万。KIM 等^[12]在韩国全国范围内统计发现,2011—2013 年 PBC 发病率为每年 8.57/100 万,而 2009—2013 年 PBC 患病率为 47.50/100 万,发病率和患病率低于西方国家。2003 年我国上海对 5 011 例体检人员进行 AMA-M2 抗体筛查,结果发现该人群中 AMA-M2 阳性率>0.16%,女性 AMA-M2 阳性率>0.30%^[13];在对广东地区 8 126 例成年人的普查中发现,人群中 AMA-M2 的阳性率>0.05%,女性 AMA-M2 的阳性率>0.15%^[14]。我国是病毒性肝炎高发的国家,因而对 PBC 患者未予重视,常被误诊为病毒性肝炎,极大拖延了 PBC 患者早期的诊疗。

4 PBC 的血清标志物研究进展

多数 PBC 患者早期血清生化指标为 ALP 水平升高,而血清中丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平正常或轻度升高,随着病情进展,血清中的胆红素水平也随之升高。40.3%的患者在出现相应临床症状之前,血清中就可以检测到 AMA,而 AMA 阳性的无症状者,最终演变为 PBC 的可能性比较大。且 AMA 滴度与 PBC 患者的病情程度并不相关。SUN 等^[15]研究表明,AMA 阳性而 ALP 水平正

常的患者,通过肝组织活检,82.1%的患者被确诊患有 PBC,这一研究进一步证实了 AMA 的重要性。此外,仍有少部分的 PBC 患者血清 AMA 阴性,但 AMA 阴性的 PBC 患者表现出更严重的病理损伤。约有 50%的 PBC 患者血清中抗核抗体阳性,其中 gp210 和 sp100 最具代表性,且在 AMA 阴性的 PBC 中这两种抗核抗体更为常见,它们为 PBC 的诊断进一步提供了补充指标^[16]。

近期有新的 PBC 血清标志物被发现,HU 等^[17]确定了 6 种具有高敏感性的新型 PBC 自身抗原,分别为 HK1 isoform I、HK1 isoform II、KLHL12、KLHL7、ZBTB2 和 EIF2C1;NINOMIYA 等^[18]发现 hsa-miR-505-3p 及 miR-197-3p 可作为 PBC 的临床生物标志物。TAN 等^[19]发现 hsa-miR-122-5p、hsa-miR-141-3p 及 hsa-miR-26b-5p 对 PBC 的诊断表现出极高的准确性。有研究发现,外周血 B 细胞 miRNA-223 和 miRNA-21 可能与 PBC 进一步发展相关^[20]。2015 年 DENG 等^[21]团队发现玻连蛋白(VN)是诊断 PBC 的另一种潜在的血清学标志物。日本的一项研究发现 ATX 可用于 PBC 分期和预后的评估^[22]。这些新的 PBC 血清学标志物的发现及价值还有待在不同种族、大样本量的人群中加以确认,其分子机制还有待研究。

5 PBC 的遗传学研究进展

PBC 具有很强遗传易感性及家族聚集性,PBC 患者一级子代发生 PBC 的概率比健康人群高 100 倍。欧美和日本专家研究发现,PBC 的家族发病率约在 3.8%~9.0%;如英国早期研究发现英国约有 6.4%的家族性 PBC 患病率;美国 2000 年的一项研究表明,PBC 患者兄弟姐妹相对风险率达 10.5;2005 年,美国另一调查结果显示 PBC 患者直系亲属患 PBC 的相对危险度达 10.7;一项针对 PBC 患者直系亲属的研究发现,其女性亲属的 AMA 阳性率明显比男性亲属高。这些数据为 PBC 遗传学的研究提供了基础支持^[23-24]。

同卵双胞胎患病一致率是用于评估复杂疾病易感性由遗传因素所占的权重,而异卵双胞胎的患病一致率是评估环境因素对多因子疾病易感性的影响力。SELMi 等^[25]2004 年对 8 对同卵双胞胎和 8 对异卵双胞胎进行研究,表明同卵双生的 PBC 发病一致率较高且几乎是同时发病,而异卵双生的发病一致率几乎为 0。2014 年 SELMi 等^[26]又对 PBC 发病不一致的同卵双胞胎生进行基因组分析,结果表明这些同卵双生的基因存在明显差异,这一研究结果突出了双胞胎在表观遗传学中的重要意义。近期有研究发现,有同父同母的四姐妹都是 PBC 患者,而她们异母的妹妹并没有患 PBC 的依据,就此研究者认为 PBC 在母系中具有遗传易感性^[27]。同卵双生的患病一致率较高,而这种现象在多因素疾病中是十分罕见的。

多个研究发现人类白细胞抗原(HLA)与 PBC 的遗传易感性相关联,HLA II 基因为主要的关联位点。1994 年的一项研究结果表明 DRB1 * 08:03 亚型与 PBC 遗传易感性显著相关。一项针对 HLA II 类基因与 PBC 遗传易感性的 Meta 分析发现,DR * 07、* 08 基因为相对危险因子,而 DR * 11、* 12、* 13 及 * 15 则是保护性因子,然而这些等位基因在不同的种群中存在很大的差异^[28]。随着研究的不断深入以及研究技术和方法的不断革新,2012 年,UMEMURA 等^[29]针对日本 PBC 患者及健康对照人群进行 HLA I 类基因分型的研究发现,A * 02:01、C * 03:03 等多个等位基因与 PBC 的遗传易感性有明显的相关性。

2009 年全基因组关联分析(GWAS)技术首次应用于 PBC 研究领域,目前,国际上很多关于 PBC 的研究室都针对欧美、日本和中国汉族等不同人群中进行了 GWAS 研究分析,结果显示,PBC 具有很强的遗传易感性^[30]。2009 年 LIU 等^[31]北美 PBC 团队采用 GWAS 和特定位点高密度基因多态性分析的方法,针对北美及意大利 PBC 患者及健康人群进行队列分析,揭示了 HLA II 类抗原、IL12A、IL12RB2、STAT4、IRF5、ch17q12-21、MMEL1 和 SPIB 位点与 PBC 的遗传易感性密切相关,同时发现 IL12 信号传导通路及 Toll-like 受体(TLR)/TNF 信号传导通路的异常可能在 PBC 的发生及发展中发挥着重要作用。2010 年英国一项研究对已知的 1 800 多例 PBC 患者进行 GWAS 分析,结果不仅进一步验证了已知的易感位点,同时又发现 12 个新的相关基因位点^[32]。2016 年,日本学者通过对 262 例 PBC 患者的 TaqMan 测定法分析,发现 AAGTCCC 单体与 PBC 发生显著相关^[33]。2017 年,波兰学者采用 GWAS 方法,对 443 例 PBC 患者进行分析,发现并验证了 19 个单核苷酸多态性(SNP)位点与 PBC 相关^[34]。PBC 遗传易感性在不同种群中有显著的差异。2012 年,日本学者研究发现日本人群的 PBC 遗传易感性与白种人群存在显著差异,如 TNFSF15 和 POU2AF1 位点与日本人群 PBC 遗传易感性显著相关,而与白种人群 PBC 遗传易感性显著相关的位点 IL12A 和 IL12RB2 在日本人群中与疾病无相关性^[35]。

我国关于 PBC 的遗传学研究也取得了一些进展。近几年来,国内的学者分别就 HLA、IL1B、IL6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 CTLA4 等基因位点与汉族 PBC 遗传易感性进行了初步研究。其中,ZHAO 等^[36]发现 HLA-DRB1 * 08:03 与汉族 PBC 遗传易感性有较显著相关性;KONG 等^[37]分析发现 TNFSF4 的变异位点 rs2205960 与汉族 PBC 有弱相关性;LI 等^[38]分析发现 HELZ2 的变异位点 rs79267778 与汉族 PBC 有显著的相关性。DONG 等^[39]和 QIU 等^[40]发现汉族人群 PBC 易感性与其他人种存在共性,但又有显著差异,结果显示有 7 个 SNP 位点在汉族人群中存在显著差

异,在此基础上,研究者再次研究共证实了 14 个位点达到了 GWAS 显著性,同时发现 6 个新的位点。我国 PBC 的遗传学研究严重滞后于欧美国家和日本,仅停留在候选基因研究阶段。主要问题在于研究样品数目少,不具备对复杂性自身免疫性疾病分析的要求。

6 总结及展望

本文从 PBC 的临床诊断标准及分期、目前的治疗方法、流行病学、血清学等方面进行了简单的综述,着重介绍了 PBC 遗传学相关的国内外研究现状。国内针对 PBC 遗传学的研究较少,PBC 患者早期常无临床症状,就诊时往往是肝硬化期,且我国是病毒性肝炎高发的国家,而 PBC 的临床症状与病毒性肝炎相似,因此 PBC 患者早期常被误诊为病毒性肝炎或药物性肝炎,严重影响了 PBC 患者的诊疗。但目前尚未有关于 PBC 早期预测诊断模型的相关研究。因此,根据 PBC 的特异性 SNP 位点,构建 PBC 早期诊断模型,用于早期发现 PBC 临床患者势在必行,从而为 PBC 早期诊治及改善预后提供理论基础。

参考文献

- [1] BEUERS U, GERSHWIN M E, GISH R G, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1620-1622.
- [2] LINDOR K D, BOWLUS C L, BOYER J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the american association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 394-419.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. *中华肝病杂志*, 2016, 20(1): 960-968.
- [4] KHANNA A, JONES D E. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(10): 791-803.
- [5] CRISTOFERI L, NARDI A, RONCA V, et al. Prognostic models in primary biliary cholangitis [J]. *Autoimmun*, 2018, 95(12): 171-178.
- [6] LINDOR K D, GERSHWIN M E, POUPON R, et al. Primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50(8): 291-308.
- [7] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 2015, 386(10): 1565-1575.
- [8] GATSELIS N K, ZACHOU K, LYGOURA V, et al. Geo-epidemiology, clinical manifestations and outcome of primary biliary cholangitis in Greece [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 42(5): 81-88.
- [9] BALDURSDOTTIR T R, BERGMANN O M, JONAS-SON J G, et al. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(7): 824-830.

- [10] MYERS R P, SHAHEEN A A, FONG A, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: a population-based study [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 1884-1892.
- [11] SAKAUCHI F, MORI M, ZENIYA M, et al. A cross-sectional study of primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid [J]. *Epidemiol*, 2005, 15(2): 24-28.
- [12] KIM K A, KI M, CHOI H Y, et al. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(1): 154-162.
- [13] JIANG X H, ZHONG R Q, FAN X Y, et al. Characterization of M2 antibodies in asymptomatic Chinese population [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(9): 2128-2131.
- [14] LIU H, LIU Y, WANG L, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China [J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10(7): 100-101.
- [15] SUN C, XIAO X, YAN L, et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: Is alkaline phosphatase truly a surrogate marker? [J]. *J Autoimmun*, 2019, 99(2): 33-38.
- [16] KOUROUMALIS E, SAMONAKIS D, VOUMVOURA-KI A. Biomarkers for primary biliary cholangitis: current perspectives [J]. *Hepat Med*, 2018, 10(7): 43-53.
- [17] HU C J, SONG G, HUANG W, et al. Identification of new autoantigens for primary biliary cirrhosis using human proteome microarrays [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(9): 669-680.
- [18] NINOMIYA M, KONDO Y, FUNAYAMA R, et al. Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66086.
- [19] TAN Y W, PAN T L, YE Y, et al. Serum micrnas as potential biomarkers of primary biliary cirrhosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111424.
- [20] WANG X, WEN X, ZHOU J, et al. MicroRNA-223 and microRNA-21 in peripheral blood B cells associated with progression of primary biliary cholangitis patients [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184292.
- [21] DENG C, HU C, WANG L, et al. Serological comparative proteomics analysis of mitochondrial autoantibody-negative and -positive primary biliary cirrhosis [J]. *Electrophoresis*, 2015, 36(14): 1588-1595.
- [22] JOSHITA S, UMEMURA T, USAMI Y, et al. Serum autotaxin is a useful disease progression marker in patients with primary biliary cholangitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8159-8163.
- [23] SMYK D, CHOLONGITAS E, KRIESE S, et al. Primary biliary cirrhosis: family stories [J]. *Autoimmune Dis*, 2011, 2011: 189585-189590.
- [24] HIRSCHFIELD G M, INVERNIZZI P. Progress in the genetics of primary biliary cirrhosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(3): 147-156.
- [25] SELMI C, MAYO M J, BACH N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 485-492.
- [26] SELMI C, CAVACIOCCHI F, LLEO A, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation, copy number variation, and gene expression in monozygotic twins discordant for primary biliary cirrhosis [J]. *Front Immunol*, 2014, 5(2): 128-131.
- [27] SHIN S, MOH I H, WOO Y S, et al. Evidence from a familial case suggests maternal inheritance of primary biliary cholangitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(39): 7191-7197.
- [28] LI M, ZHENG H, TIAN Q B, et al. HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis [J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(7): 270-279.
- [29] UMEMURA T, JOSHITA S, ICHIJO T, et al. Human leukocyte antigen class II molecules confer both susceptibility and progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2012, 55(10): 506-511.
- [30] HIRSCHFIELD G M, LIU X D, XU C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants [J]. *New Engl J Med*, 2009, 360(24): 2544-2545.
- [31] LIU X, INVERNIZZI P, LU Y, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(14): 658-660.
- [32] MELLIS G F, FLOYD J A, MORLEY K I, et al. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(4): 329-332.
- [33] UMEMURA T, JOSHITA S, YAMAZAKI T, et al. Genetic association of PTPN22 polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Japan [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 29770-29774.
- [34] PAZIEWSKA A, HABIOR A, ROGOWSKA A, et al. A novel approach to genome-wide association analysis identifies genetic associations with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis in Polish patients [J]. *BMC Med Genomics*, 2017, 10(1): 2-8.
- [35] NAKAMURA M, NISHIDA N, KAWASHIMA M, et al. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(9): 721-728.
- [36] ZHAO D T, LIAO H Y, ZHANG X, et al. Human leukocyte antigen alleles and haplotypes and their associations with antinuclear antibodies features in Chinese patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2014, 34(8): 220-226.
- [37] KONG F, LI J X, LI P, et al. Association of TNFSF4 polymorphisms with susceptibility to primary Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis in a Chinese Han population [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(10): 546-

551.
[38] LI P, LU G, WANG L, et al. A rare nonsynonymous variant in the lipid metabolic gene *HELZ2* related to primary biliary cirrhosis in Chinese Han [J]. *Allerg Asthma Clin Immunol*, 2016, 12(4): 14-20.
[39] DONG M, LI J X, TANG R Q, et al. Multiple genetic variants associated with primary biliary cirrhosis in a Han

Chinese population [J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2015, 48(12): 316-321
[40] QIU F, TANG R, ZUO X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(6): 14828-14831.

(收稿日期: 2019-12-22 修回日期: 2020-02-25)

• 综 述 •

microRNA 在三阴性乳腺癌转移中的作用*

王舒淇¹综述, 王东生^{1,2△}审校

(1. 川北医学院医学检验系, 四川南充 637000; 2. 电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院研究所检验科, 四川成都 610041)

摘 要:三阴性乳腺癌是指雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体均为阴性表达的一种乳腺癌, 是一种具有独特分子特征及生物学行为的乳腺癌亚型。因其具有诊断晚、复发早、侵袭性强、转移性高的特点, 该类患者病死率高。随着分子生物学的发展, 越来越多的 microRNA 被发现在肿瘤的发生、发展中发挥作用。由于转移被认为是癌症相关死亡的主要原因, 该文将综述三阴性乳腺癌转移中具有潜在临床价值的关键 microRNA, 它们参与了侵袭性进展的主要调控机制, 特别是上皮细胞间质转化, 以期为早期发现三阴性乳腺癌转移提供依据, 改善患者预后。

关键词:三阴性乳腺癌; microRNA; 肿瘤转移; 上皮细胞间质转化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.025 **中图法分类号:**R737.9

文章编号:1673-4130(2020)13-1640-05 **文献标识码:**A

Role of microRNA in triple negative breast cancer metastasis*

WANG Shuqi¹, WANG Dongsheng^{1,2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Triple negative breast cancer is a kind of breast cancer with negative expression of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor, which is a type of breast cancer with unique molecular characteristics and biological behaviors. Because of its late diagnosis, early recurrence, strong invasiveness and high metastasis, the mortality rate of triple negative breast patients is high. With the development of molecular biology, a large amount of microRNA has been found to play a role in tumorigenesis and development. As metastatic process is considered the major cause of cancer-related death, this article reviews key microRNA with potential clinical value in triple-negative breast cancer metastasis, which are involved in the major regulatory mechanisms of invasive progression, especially epithelial-mesenchymal transition, in order to provide evidence for early detection of metastasis of triple negative breast cancer and improve the prognosis of patients.

Key words: triple negative breast cancer; microRNA; tumor metastasis; epithelial-mesenchymal transition

乳腺癌是临床常见的一种恶性肿瘤, 据国家癌症中心发布的 2018 年全国癌症报告显示, 乳腺癌位居全国女性癌症发病首位。尽管靶向治疗及个体综合治疗发展迅速, 乳腺癌仍然是当今女性癌症死亡的主

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81641096); 四川省科技厅应用基础项目(2016JY0171); 四川省教育厅科技成果转化重大培育项目(17CZ0015)。

△ 通信作者, E-mail: 13990820268@163.com。

本文引用格式: 王舒淇, 王东生. microRNA 在三阴性乳腺癌转移中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1640-1644.