

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.045

miRNAs 在肝细胞癌中的研究进展*

曹小秋¹综述,刘春霞¹,曹季军²,申娟娟³,鞠少卿^{3△}审校

(1. 江苏省南通市南通瑞慈医院检验科 226010; 2. 江苏省太仓市人民医院检验科 215400;

3. 江苏省南通大学附属医院检验科,南通 226001)

关键词:肝细胞癌; 微小 RNA; 标志物

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)24-3788-05

微小 RNA(miRNAs)是一种内源性的小 RNA,它能和目标 mRNA 进行相互作用。通常认为,miRNAs 的异常表达与恶性肿瘤的进程存在密切联系。肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,在我国,肝细胞癌(HCC)发生率位居第 4,病死率位居第 3^[1]。统计数据表明,HCC 是原发性肝癌最常见的类型,占 85%~90%。有研究认为,肝癌高发与 HBV、HCV 感染、长期酗酒、摄入黄曲霉毒素、非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化等因素密切相关,早期诊断是肝癌治疗非常重要的前提^[2]。

HCC 早期患者多无典型症状,或肿瘤体积小,影像学不易发现,多数病例未能在早期诊断,从而降低了治疗效果。而癌症复发、转移及化疗药物的耐药都是疗效欠佳的主要原因。常用的血清标志物有:甲胎蛋白、异常凝血酶原、 α -L-岩藻糖苷酶等,但这些指标存在敏感度偏低或特异度不足现象,不适合肝癌患者的广谱筛查。

基于以上考虑,临床上急需能够有效辅助诊断 HCC 的分子生物学标志物,这种标志物应该敏感度高,特异度强,能有效提高 HCC 的诊断效能。有研究指出,miRNAs 在肿瘤组织和血浆中呈较高特异度^[2]。也有研究认为,血浆中 miRNAs 的表达水平可用于临床肿瘤的诊断^[3]。因此,本文就 miRNAs 在 HCC 中的研究进展综述如下。

1 miRNAs 的生物学功能

成熟 miRNAs 是一类在进化上高度保守的非编码单股小 RNA,由 22~24 个核苷酸组成,消极调节蛋白质编码基因和其他非编码转录表达^[4]。miRNAs 参与了人体内多个调控机制和细胞信号传导。首先,miRNA 被转录成长链初级转录本,然后修饰为 70 个核苷酸左右的茎环结构前体,即 miRNAs 前体,这个过程大多数在细胞核内进行。miRNAs 前体进一步在 Dicer 作用下产生成熟的 miRNAs。成熟 miRNAs 在特定的信使 RNA 靶位上绑定 Argonaute-contai-

ning 蛋白复合物来促进其降解或影响翻译。

miRNA 在细胞分化、增殖、新陈代谢、止血、细胞凋亡、炎症等生理活动中起调节作用。miRNA 通过作用于致癌基因或抑癌基因,在肿瘤进程中发挥重要作用^[5]。如 miR-203 在非小细胞肺癌中可通过下调 G 蛋白信号转导调节因子 17 来抑制细胞增殖、侵袭和迁移^[6]。在乳腺癌中,miRNA-4317 通过与人类新基因 322 作用抑制细胞增殖^[7]。在胃癌患者血浆中,miR-106a 的表达较健康人明显升高($P<0.01$),并且其特异度可达 93.8%,敏感度达 77.5%,与肿瘤大小、淋巴结转移及 TNM 分期呈正相关($P<0.05$)。因此,miRNA 无论在肿瘤机制研究还是临床应用上均有极好的前景,可作为肿瘤诊断和疗效监测的一种新的生物学标志物。

2 miRNAs 与肿瘤

恶性肿瘤的发病机制主要有 2 个:(1)癌基因的激活;(2)抑癌基因的沉默或缺失,随着对 miRNAs 研究的深入,发现 miRNAs 参与了其中。miRNAs 在肿瘤组织细胞中的表达有肿瘤相关性和组织特异性及表达稳定性。miRNA 可分为致癌基因,如 miR-93、miR-455-3p^[8]、miR-1288^[9];抑癌基因,如 miR-133b^[10]、miR-214^[11]、miR-382^[12]等。miRNA-107-5p 通过直接与表皮生长因子受体相结合,抑制非小细胞肺癌的增殖、转移,促进其凋亡^[13];在 HCC 中,miRNA-23b 起到致癌基因的作用,通过与肿瘤抑癌基因(ST7L)结合,抑制 ST7L 活性,激活蛋白激酶/糖原合成酶激酶 3 β / β -catenin 信号途径,促进肿瘤的发生和转移^[14];miR-378 在宫颈癌中通过 ST7L/Wnt/ β -catenin 通路起致癌基因的作用^[15]。在结直肠癌组织中,miR-17-92a、miR-200a^[16]、miR-429^[17]属于致癌基因,表达升高,而 miR-30a^[18]、miR-502b^[19]、miR-145^[20]属于抑癌基因,表达下降。在乳腺癌组织中,miR-19b 通过靶基因 mylip 和其分泌的细胞黏附分子促进乳腺癌转移^[21],而 miR-126 可通过抑制去整合

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271920);江苏省重点研发专项资助项目(BE2015654)。

△ 通信作者,E-mail:jsq814@hotmail.com。

素-金属蛋白酶 9 的水平来抑制乳腺癌细胞侵袭。miR-320 通过下调前 B 细胞白血病同源盒基因 3 抑制胶质瘤细胞生长^[22]。miR-424 的异常表达通过靶基因 lats1 促进胃癌细胞的增殖和侵袭,增加 miR-424-5p 的表达和下调 lats1 的表达,与胃癌的病理分级和不良预后相关^[23]。

3 miRNAs 在 HCC 诊断中的临床价值

miRNAs 有可能对 HCC 的早期诊断、治疗和预后等方面起到积极的临床意义。因此,作为发生率和病死率都很高的恶性肿瘤,HCC 迫切需要一种敏感度高和特异度强的诊断和预后标志物。

3.1 miRNAs 参与 HCC 的发病机制

3.1.1 与增殖相关 有研究表明,miR-302a 通过与血管内皮生长因子 A 作用,抑制 HCC 细胞增殖^[24]。miR-493 也可通过下调炭疽毒素受体 1 和抑制 Toll 样受体来抑制 HCC 细胞增殖^[25]。虽然大多数 miRNAs 对 HCC 的增殖起抑制作用,但也有一些 miRNAs 对 HCC 细胞的增殖起促进作用,比如 miRNA-33a,它可通过降低过氧化物酶体增殖激活受体 α 来促进 HCC 细胞的增殖^[26]。

3.1.2 与侵袭、迁移相关 肿瘤转移最常见的方式是恶性肿瘤细胞的侵袭和迁移。ZHANG 等^[27]研究发现,在 HCC 中,miR-18a 可通过抑制 Dicer1 表达促进 HCC 细胞的侵袭和迁移。叉头转录因子 O1 (FOXO1)是 FOX 家族成员,属于肿瘤抑制基因,它可调节细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡,也是 miR-135a 的靶基因,miR-135a 可通过与 FOXO1 结合来促进 HCC 细胞的侵袭和迁移^[28]。ZHAO 等^[29]研究发现,miR-31-5p 表达升高,可通过调节 SP1 蛋白转录因子抑制细胞的侵袭和迁移。胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R)是胰岛素受体家族中的跨膜转运酪氨酸激酶受体^[30],它参与了许多肿瘤细胞的生物学功能,是 miR-592 的靶基因,miR-592 通过结合在转化生长因子-3'-非翻译区 1745-1,752 的位置,抑制 HCC 细胞的侵袭与迁移。miR-149 通过靶基因调节蛋白人源重组蛋白抑制 HCC 转移。

3.1.3 与凋亡相关 细胞凋亡是细胞正常的生理过程,细胞凋亡失控是导致肿瘤发生的一个重要因素。在 HCC 中,多个 miRNAs 参与 HCC 细胞凋亡的活动。DONG 等^[31]研究发现,在将 miR-223 转染 HCC 细胞后,磷酸化雷帕霉素靶蛋白 (pmTOR)、p70 核糖体蛋白 S6K 激酶 (p70S6K)及 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)水平明显下降。进一步研究表明,miR-223 通过激活 Ras 相关蛋白 Rab1 介导了 mTOR,促进细胞凋亡。miR-217 亦可通过与靶蛋白-异黏蛋白结合促进细胞凋亡^[32]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)属于肿瘤坏死因子超级家族的成员,是一种

抗肿瘤的细胞因子,它可以不损伤正常细胞,通过凋亡途径杀死肿瘤细胞。XU 等^[33]研究发现,miR-106b 通过激活死亡受体 4 抑制对 TRAIL 敏感的 HCC 细胞凋亡。

3.2 miRNAs 在 HCC 中的临床意义

3.2.1 miRNAs 对 HCC 的早期诊断 HCC 早期发生变化的 miRNAs 可用于 HCC 的早期诊断。在肝癌患者中表达明显上调的 miRNAs 有 miR-500a-3p、miR-92a、miR-23b 和 miR-19b;其他 miRNAs,如 miR-188-5p、miR-874、miR-708 和 miR-149 表达下调。JIANG 等^[34]研究发现,在 HCC 患者血浆中,miR-106b 明显高于慢性肝病患者和健康人群。YU 等^[35]报道,血清 miR-150 在 HCC 患者组与慢性乙型肝炎 (CHB) 组、健康对照组比较明显下调 ($P < 0.0001$)。受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析 miR-150 对 HBV 相关的 HCC 有明显诊断价值,外科手术治疗后 miR-150 明显增加 ($P < 0.0001$),与健康对照组比较,miR-150 ROC 曲线下面积 (AUC) = 0.931,敏感度为 82.5%,特异度为 83.7%;与 CHB 组比较,miR-150 AUC = 0.881,敏感度为 79.1%,特异度为 76.5%,miR-150 可作为 HCC 诊断和判断预后的非侵袭性标志物。

有研究通过检测 87 例 HCC 患者和 55 例健康人群 miR-224 血浆表达水平发现,miR-224 在 HCC 患者中的表达水平明显高于健康人群 ($P < 0.001$),根据 miR-224 的 cut off 值为 8.0,以 miR-224/cel-miR-39 的比率为相对表达量,计算得出其敏感度为 93.1%,特异度为 80.8%,准确度为 88.0%^[36]。CHEN 等^[37]研究发现,miR-15b-5p、miR-338-5p 和 miR-764 在 HCC 患者术前与术后差异有统计学意义 ($P < 0.005$),在 HCC 与肝硬化患者、健康人群比较中,miR-15b-5p、miR-338-5p 和 miR-764 的表达量 HCC 患者同样高于其他两组 ($P < 0.05$)。通过 ROC 曲线做诊断效能分析,发现 miR-338-5p 区分 HCC、肝硬化和健康人群的效能是最好的,以 1.78 为 cut off 值,miR-338-5p 与肝硬化和健康人群比较,其 AUC 为 0.856,敏感度为 72.3%,特异度为 90.0%。

3.2.2 miRNAs 在 HCC 预后中的作用 HCC 的预后与是否发生血道或淋巴转移,以及 HCC 术后复发有关。LI 等^[38]报道,miR-155 与肝癌移植后 HCC 的复发与转移有关,miR-155 在 HCC 癌组织和细胞中比邻近非癌组织明显升高,过表达 miR-155 的 HCC 细胞株 Huh-7 增加了侵袭和迁徙能力。miR-1296 通过桥粒芯糖蛋白 1 为媒介的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 通路抑制 HCC 癌细胞转移和上皮细胞间质转化,可作为 HCC 预后判断的指标^[39]。叉头螺旋转录因子 3 (FOXP3) 是肝癌的抑制基因,

FOXP3 表达增加与较好的生存率及减少复发相关,是 HCC 预后的独立因子^[40]。

MOHAMED 等^[41]通过对 57 例 HCC、57 例肝硬化、57 例健康对照者定量检测 miR-23a、miR-203、miR338、miR-34 和 miR-16,发现 HCC 组患者 miR-23a 明显高于 LC 组,在 HCC 肿瘤尺寸>5 cm、多病灶、奥田邦雄分期为Ⅲ期时 miR-23a 明显升高,以 210 为 cut off 值时,miR-23a 的准确率为 79.3%,敏感度为 89.47%,特异度为 64.91%。miR-23a 与大的肿瘤尺寸、高级别的奥田邦雄分期有关,也可作为预后指标。

有研究表明,miR-370 是 HCC 预后的一项指标^[42],该研究通过检测 HCC 肿瘤组织与 HCC 癌旁组织的 miR-370 表达水平,并结合临床病理特征发现,miR-370 与肿瘤结节的转移分期($P=0.013$)、静脉浸润($P=0.0082$)相关,与性别($P=0.1275$)、年龄($P=0.0915$)、肿瘤大小($P=0.0823$)、肝硬化($P=0.2508$)及肿瘤分期($P=0.5377$)无相关性。也有研究表明,致死因子-7a(Let-7a)与静脉浸润和浆膜浸润相关($P<0.05$),let-7c 与静脉浸润和 TNM 分期相关($P<0.05$),let-7e 与静脉浸润相关($P<0.05$)^[43]。

3.2.3 miRNAs 在 HCC 耐药中的作用 耐药关系到治疗的成功与失败,miRNAs 在 HCC 的耐药中也发挥了一定作用。如 miR-181a,索拉菲尼是治疗 HCC 的常用药物,其诱导凋亡在人肝癌细胞中比 Hep3B 细胞多,索拉菲尼暴露于 HepG2 比 Hep3B 多,能促进促凋亡因子 p53 上调凋亡调节因子的表达,激活聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶和细胞凋亡蛋白酶 3,而 miR-181a 在 HepG2 细胞中的低水平表达,外源性 miR-181a 在 HepG2 细胞的表达会阻止细胞凋亡,在 Hep3B 细胞中促进凋亡。另外,miR-181a 的靶蛋白 RAS 相关区域家族 1 是丝裂原活化蛋白激酶信号因子,敲除它会增加索拉菲尼的耐受,所以 miR-181a 通过抑制 RASSF1 来提高索拉菲尼的耐受。同样 miR-21 通过蛋白激酶 B/人第 10 号染色体缺失的磷酸酶途径抑制自噬,阻止索拉菲尼耐药。

4 结 语

通过上述研究发现,miRNAs 与各类恶性肿瘤的发生、发展、侵袭、血道转移、淋巴转移及复发有一定相关性,并对患者预后有一定前瞻性。通过对其相应信号通路的研究,可使 miRNA 成为阻断恶性肿瘤发生、发展的药物靶点。而对于临床肿瘤标志物来说,希望有高的敏感度和特异度,联合检测是个不错的选择。血清或血浆由于取材方便,无创伤性,对患者心理负担小,有良好的发展前景。我国是乙肝携带率高发的大国,肝癌发病率高,通过对 miRNAs 与肝癌相

关性的深入研究,不断发现血清或血浆中肝癌特异性的 miRNA,可作为肝癌诊断和判断预后的潜在肿瘤标志物,准确的生物信息学靶点的预测和功能验证,将会为肝癌的靶向基因治疗开辟一片新天地。

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] OMATA M,CHENG A L,KOKUDO N,et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma;a 2017 update[J]. Hepatol Int,2017,11(4):317-370.
- [3] MITCHELL P S,PARKIN R K,KROH E M,et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(30):10513-10518.
- [4] LEGRAS A,PECUCHET N,IMBEAUD S,et al. Epithelial-to-Mesenchymal transition and MicroRNAs in lung cancer[J]. Cancers(Basel),2017,9(8):101-106.
- [5] DANESE E,MINICOZZI A M,BENATI M,et al. Reference miRNAs for colorectal cancer:analysis and verification of current data[J]. Sci Rep,2017,7(1):8413-8418.
- [6] CHI Y,JIN Q,LIU X,et al. The miR-203 inhibits cell proliferation, invasion, and migration of non-small cell lung cancer by downregulating RGS17 [J]. Cancer Sci,2017,108(12):2366-2372.
- [7] HU X,ZHANG M,MIAO J,et al. miRNA-4317 Suppresses human gastric cancer cell proliferation by targeting ZNF322[J]. Cell Biol Int,2018,42(8):923-930.
- [8] LIU A,ZHU J,WU G,et al. Antagonizing miR-455-3p inhibits chemoresistance and aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Cancer,2017,16(1):106-109.
- [9] YIN J,WENG C,MA J,et al. MicroRNA-1288 promotes cell proliferation of human glioblastoma cells by repressing ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase CYLD expression[J]. Mol Med Rep,2017,16(5):6764-6770.
- [10] CHENG Y,JIA B,WANG Y,et al. miR-133b acts as a tumor suppressor and negatively regulates ATP citrate lyase via PPAR gamma in gastric cancer[J]. Oncol Rep,2017,38(5):3220-3226.
- [11] YANG Y,ZHAO Z,HOU N,et al. MicroRNA-214 targets Wnt3a to suppress liver cancer cell proliferation[J]. Mol Med Rep,2017,16(5):6920-6927.
- [12] SONG D,DIAO J,YANG Y,et al. MicroRNA-382 inhibits cell proliferation and invasion of retinoblastoma by targeting BDNF-mediated PI3K/AKT signalling pathway [J]. Mol Med Rep,2017,16(5):6428-6436.
- [13] WANG P,LIU X,SHAO Y,et al. MicroRNA-107-5p suppresses non-small cell lung cancer by directly target-

- ting oncogene epidermal growth factor receptor[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):57012-57023.
- [14] ZHUANG L, WANG X, WANG Z, et al. MicroRNA-23b functions as an oncogene and activates AKT/GSK3 beta/beta-catenin signaling by targeting ST7L in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2804.
- [15] LI S, YANG F, WANG M, et al. MiR-378 functions as an onco-miRNA by targeting the ST7L/Wnt/ β -catenin pathway in cervical cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1047-1056.
- [16] LI Y, SUN J, CAI Y, et al. MiR-200a acts as an oncogene in colorectal carcinoma by targeting PTEN[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(3):308-313.
- [17] LIU H, HUANG C, WU L, et al. Effect of evodiamine and berberine on miR-429 as an oncogene in human colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(9):4121-4126.
- [18] PARK Y R, KIM S L, LEE M R, et al. MicroRNA-30a-5p (miR-30a) regulates cell motility and EMT by directly targeting oncogenic TM4SF1 in colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(10):1915-1927.
- [19] XIAO J, LI G, ZHOU J, et al. MicroRNA-520b functions as a tumor suppressor in colorectal cancer by inhibiting DCUN1D1[J]. *Oncol Res*, 2017, 26(4):593-604.
- [20] LI S, WU X, XU Y, et al. MiR-145 suppresses colorectal cancer cell migration and invasion by targeting an ETS-related gene[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4):1917-1926.
- [21] ZHAO L, ZHAO Y, HE Y, et al. miR-19b promotes breast cancer metastasis through targeting MYLIP and its related cell adhesion molecules[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64330-64343.
- [22] PAN C C, GAO H, ZHENG N, et al. MiR-320 inhibits the growth of glioma cells through downregulating PBX3[J]. *Biol Res*, 2017, 50(1):31-35.
- [23] ZHANG J, LIU H, HOU L, et al. Circular RNA—LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):151-156.
- [24] QIN C, ZHA W, FAN R, et al. MicroRNA-302a inhibits cell proliferation and invasion, and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting VEGFA[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6360-6367.
- [25] XU Y, GE K, LU J, et al. MicroRNA-493 suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenesis through down-regulation of anthrax toxin receptor 1 (ANTXR1) and R-Spondin 2 (RSPO2)[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93(2):334-343.
- [26] CHANG W, ZHANG L, XIAN Y, et al. MicroRNA-33a promotes cell proliferation and inhibits apoptosis by targeting PPAR alpha in human hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5):2507-2514.
- [27] ZHANG X, YU B, ZHANG F, et al. microRNA-18a promotes cell migration and invasion through inhibiting dicer expression in hepatocellular carcinoma in vitro[J]. *Chin Med Sci J*, 2017, 32(1):34-43.
- [28] ZENG Y B, LIANG X, ZHANG G, et al. miRNA-135a promotes hepatocellular carcinoma cell migration and invasion by targeting forkhead box O1[J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16(8):63-69.
- [29] ZHAO G, HAN C, ZHANG Z, et al. Increased expression of microRNA-31-5p inhibits cell proliferation, migration, and invasion via regulating Sp1 transcription factor in HepG2 hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2):371-377.
- [30] WANG W, ZHANG H, TANG M, et al. MicroRNA-592 targets IGF-1R to suppress cellular proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5):3522-3528.
- [31] DONG Z, QI R, GUO X, et al. MiR-223 modulates hepatocellular carcinoma cell proliferation through promoting apoptosis via the Rab1-mediated mTOR activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1):630-637.
- [32] ZHANG M, LI M, LI N, et al. miR-217 suppresses proliferation, migration, and invasion promoting apoptosis via targeting MTDH in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3):1772-1778.
- [33] XU C, SHI L, CHEN W, et al. MiR-106b inhibitors sensitize TRAIL-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma through increase of death receptor 4[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):41921-41931.
- [34] JIANG L I, LI X, CHENG Q I, et al. Plasma microRNA might as a potential biomarker for hepatocellular carcinoma and chronic liver disease screening[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(9):7167-7174.
- [35] YU F, LU Z, CHEN B, et al. MicroRNA-150: a promising novel biomarker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 28(10):129-132.
- [36] OKAJIMA W, KOMATSU S, ICHIKAWA D, et al. Circulating microRNA profiles in plasma: identification of miR-224 as a novel diagnostic biomarker in hepatocellular carcinoma Independent of hepatic function[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33):53820-53836.
- [37] CHEN Y, CHEN J, LIU Y, et al. Plasma miR-15b-5p, miR-338-5p, and miR-764 as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Medical Science Monitor*, 2015, 21(7):1864-1871.
- [38] LI D P, FAN J, WU Y J, et al. MiR-155 up-regulated by TGF- β promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6):2956-2965.
- [39] XU Q, LIU X, LIU Z, et al. MicroRNA-1296 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting SRPK1-mediated PI3K/

- AKT pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):103-108.
- [40] SHI J Y, MA L J, ZHANG J W, et al. FOXP3 is a HCC suppressor gene and Acts through regulating the TGF-beta/Smad2/3 signaling pathway[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):648-653.
- [41] MOHAMED A A, ALI-ELDIN Z A, ELBEDEWY T A, et al. MicroRNAs and clinical implications in hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2017, 9(23):1001-1007.
- [42] PAN X, HUANG L, WANG X. MiR-370 functions as prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(16):3581-3585.
- [43] SHI W, ZHANG Z, YANG B, et al. Overexpression of microRNA let-7 correlates with disease progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(32):e7764.
- (收稿日期:2018-04-11 修回日期:2018-07-28)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.046

细胞焦亡与感染性疾病研究进展

游宇来¹, 王 涛²综述, 龚建平^{2△}审核

(1. 重庆市江津区中心医院肝胆外科 402260; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010)

关键词: 细胞焦亡; 感染性疾病; 炎性小体; 半胱天冬酶; Gasdermin D

中图法分类号: Q255

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)24-3792-04

细胞死亡是机体清除内源性和外源性伤害刺激的重要机制,是机体免疫应答的重要组成部分。随着研究的深入,坏死、凋亡、胀亡、自噬、焦亡等细胞死亡方式逐渐被人们发现。细胞焦亡是近年来新发现的一种新的细胞程序性死亡方式,由半胱氨酸蛋白酶(caspase)介导,细胞溶解性死亡伴炎性因子释放,诱发联级放大的炎性反应。通过对细胞焦亡形态学特征、分子机制及其与感染性疾病关系的进一步研究,有助于加深对细胞死亡方式的认识,为疾病的防治提供新方向。本文就细胞焦亡与感染性疾病的研究进展综述如下。

1 细胞焦亡的形态学特点

细胞焦亡和细胞凋亡一样同样具有核固缩、DNA断裂和末端标记测定法染色阳性的特征。但是在发生细胞焦亡时,活化的 gasdermin D(GSDMD)具有打孔效应,能穿透细胞膜,形成 1~2 nm 的 GSDMD 孔,破坏细胞膜的结构完整性及膜内外的离子平衡性,水分内流,细胞肿胀继而发生细胞膜破裂,细胞发生渗透性裂解。由于这一过程中发生了细胞膜破裂,细胞内容物大量渗出,包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-18,募集更多的炎症细胞,引起并扩大周围组织炎症^[1-2]。

2 细胞焦亡的分子机制

caspase 家族根据结构和功能不同可分为两类,第 1 类是与细胞凋亡相关的炎性因子,包括 caspase-2、caspase-3、caspase-6、caspase-7、caspase-8、caspase-9、caspase-10 在内的凋亡因子,其中 caspase-3 为凋亡

的主要调控因子,能被其他 caspase 激活,诱发细胞内蛋白质和 DNA 降解,导致细胞死亡。另一类是主要与细胞焦亡相关的炎性因子,包括 caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、caspase-12、caspase-13 和 caspase-14^[3]。存在于小鼠体内的炎性 caspase 主要为 caspase-1 和 caspase-11,而存在于人体内的炎性 caspase 主要包括 caspase-1、caspase-4 和 caspase-5^[4]。人和小鼠体内存在经典和非经典细胞焦亡途径,分别在接受不同的刺激时经不同通路启动细胞焦亡。

2.1 经典细胞焦亡途径 经典细胞焦亡途径描述的是以 caspase-1 激活为中心环节的一条通路。caspase-1 的激活是由一种多蛋白复合的炎性小体介导的,炎性小体是一种由包括寡聚结构域、富亮氨酸重复序列、热蛋白结构域(PYD)等结构蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 caspase-1 前体所构成的多蛋白复合物^[5]。NOD 样受体(NLRs)包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRC5,在炎症反应和维持中起重要作用^[6]。有研究用 NLRP3A350V 小鼠这一 NLRP3 高表达模型进行炎症相关试验发现,NLRP3A350V 小鼠与野生型小鼠比较,包括单核细胞、中性粒细胞等炎症指标均高于野生型小鼠^[7]。NLRP3 主要能感知应答病毒双链 RNA、细菌毒素和内源性损伤信号等刺激,与细菌感染和脓毒血症的发生有密切关系。在刺激信号作用下,NLRs 暴露出 ASC 上的 caspase 激活招募结构域(CARD)和 PYD,通过 CARD-CARD 或 PYD-PYD 同型相互作用,将无活性的 caspase-1 二