

重要组成成分。从 funnel web spider 这类蜘蛛的毒液中分离纯化得到一种新的多肽类毒素 presynaptic antagonists (“omega-agatoxins”), 通过生理学实验可以发现这类新的多肽类毒素都可以特异性的作用于钙离子通道。这三类毒素 (omega-Aga- I A, omega-Aga- I B, and omega-Aga- II A) 都可以破坏昆虫的神经肌肉突触传导, 其中 omega-Aga- I A, omega-Aga- I B 的蛋白分子量在 7.5×10^3 左右, omega-Aga- II A 的蛋白分子量在 11.5×10^3 左右。研究发现毫微摩尔浓度级的 omega-Aga- II A 毒素可以特异性的抑制小鸡的突触小体前膜; 而相同条件下的 omega-Aga- I A, omega-Aga- I B 确不能抑制。因此 omega-agatoxins 被定义为具有不同结构特征的, 可以与钙离子通道结合的特异性神经元钙通道毒素。

3.4 作用于其他通道的多肽类毒素 一些多肽类毒素除了能够作用于钠、钾、钙离子通道外, 还可以作用于酸敏感通道、机械敏感通道和一些辣椒素受体。Trinidad tarantula 这类蜘蛛中分离的 Psalmotoxin 毒素会分别在 pH 为 7.25 和 5.5 时激发鸡的酸敏感通道 (ASIC1a) 中的非选择性和钠选择性电流。ASIC1a-psalmotoxin 复合物的晶体结构显示了毒素结合位点位于胞外域, 并表明毒素结合是如何触发胞外前庭的扩大以及稳定开放通道孔隙的^[18]。布法罗大学生理学和生物物理学系的 Frederick Sachs 发现蜘蛛毒液中的肽还能抑制机械敏感通道, 这意味着这种多肽还能作为一种潜在药物来治疗那些因红细胞调节细胞容量发生缺陷而导致的血液疾病。近来的一些研究还表明, 蜘蛛毒素同样可以作用于分子结构与离子通道类似的辣椒素受体。

4 研究展望

天然蜘蛛毒素是一个巨大的分子宝库, 对蜘蛛毒素结合离子通道作用机制的研究有力地推动了神经生物学、分子药理学的发展^[19]。目前发现蜘蛛毒素在转基因植物抗虫基因育种研究、新药研究开发、生物农药开发等各个方面显示出广阔的应用前景。相信通过对天然蜘蛛毒素各种成分的理化性质及功能的研究, 可以更好地开发出蜘蛛毒素这一分子宝库更大的经济以及应用价值。

参考文献

[1] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines[J]. Cell, 2002, 110(6): 673-687.
[2] Coppelino MG, Dedhar S. Bi-directional signal transduction by integrin receptors[J]. Int J Biochem Cell Biol,

2000, 32(2): 171-188.
[3] Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, et al. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(1): 49-62.
[4] Chen ZY, Hu YT, Yang WS, et al. Hg1, novel peptide inhibitor specific for Kv1.3 channels from first scorpion Kunitz-type potassium channel toxin family[J]. J Biol Chem, 2012, 287(17): 13813-13821.
[5] Maria I, Glenn K. Natural Born Insect Killers: Spider-venom Peptides and Their Potential for Managing Arthropod Pests[J]. Outlooks on Pest Management, 2013, 24(1): 16-19.
[6] Moon MJ, Tillinghast EK. Immunoreactivity of Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Isoforms in the Central Nervous System of the Barn Spider, Araneus cavaticus [J]. Entomol Res, 2013, 43(1): 47-54.
[7] Sharma A, Rao Z, Fry E, et al. Specific interactions between human integrin alpha v beta 3 and chimeric hepatitis B virus core particles bearing the receptor-binding epitope of foot-and-mouth disease virus[J]. J Virol, 1997, 239(1): 150-157.
[8] 梁映霞, 赵树进. 疼痛相关受体和离子通道及其应用[J]. 广东医学, 2008, 29(1): 154-155.
[9] 汤辉. 虎纹捕鸟蛛毒素-I 和 ϕ -芋螺毒素 MVIIA 嵌合体的合成和活性鉴定[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2002.
[10] Novabiochem. CataLog&peptide synthesis handbook[J]. Biochemistry, 1997(2): 98-100.
[11] 吴丽金, 陈宇光. 包含体内重组蛋白质的复性[J]. 生命的化学, 2001, 21(4): 315-318.
[12] Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1992, 263(1): 136-146.
[13] Baconguis I, Gouaux E. Structural plasticity and dynamic selectivity of acid-sensing ion channel-spider toxin complexes[J]. Nature, 2012, 489(7416): 400-405.

(收稿日期: 2013-01-11 修回日期: 2013-04-17)

MicroRNA-146a 与风湿性疾病*

荀春华, 韩 峰 综述, 胡志坚 审校(九江学院附属医院检验科, 江西九江 332000)

【关键词】 非编码 RNA; Micro RNA-146a; 风湿性疾病
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.19.066 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)19-2613-02

MicroRNAs (miRNAs) 是一类短小 (20~24 nt) 的非编码 RNA, 通过对基因表达的转录后调节参与很多生物学过程。越来越多的研究证明, miRNAs 尤其 miRNA-146a 在免疫和自身免疫中发挥着重要作用。本文将 miRNA-146a 在风湿性疾病中的生物学功能及研究进展作一综述。

1 miRNA-146a 生物学特征
GenBank 显示 miRNA-146a 定位于人类第 5 号染色体长臂 3 区 4 带, 其原始转录本含有 99 bp 碱基对; 大多数 miRNA 通过 Drosha 将长链的原始转录本剪切成长度约为 65 个碱基且含有颈环结构的 miRNA 前体, 再通过 Dicer 的剪切作用将

* 基金项目: 江西省教育厅青年科学基金 (GJJ12625)。

miRNA 前体加工成大约含 22 个碱基的双链成熟 miRNA^[1]。

2 miRNA-146a 与免疫系统

miRNA-146a 在免疫系统中的研究目前主要集中在一些细胞如树突状细胞、淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞、星型胶质细胞以及细胞因子等中的作用。近期研究发现,miRNA-146a 表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞及巨噬细胞等,在感染免疫及自身免疫等病理状态下,miRNA-146a 的表达水平可能发挥了精细的调控作用^[2]。研究表明,miRNA-146a 参与了转录后免疫应答的调控,在人脐静脉内皮细胞 TLR-9 信号通路中,TLR-9、MyD88、IRAK1 和 IRF-7 蛋白水平降低。从而提出人脐静脉内皮细胞中 TLR-9/IRF-7 后转录下调的信号通路^[3]。miRNA-146a 通过上调 Bcl-XL 和 STAT3,从而调控人支气管内皮细胞(HBEC)的存活,通过这种机制有助于组织修复^[4]。另外,上调 miRNA-146a 表达,可抑制 IL-6 和 COX-2 对 IL-1 β 的刺激作用,下调 miRNA-146a 则相反。miRNA-146a 表达调控影响细胞因子如 IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的释放。miRNA-146a 对星型胶质细胞起着负反馈调控炎症因子的作用^[5]。在小胶质细胞株 BV-2 中 TLR2 或 TLR4 激活后 miRNA-146a 上调明显,miRNA-146a 下游调控子是核因子 κ B(NF- κ B)和 JAK-STAT^[6]。miRNA-146a 在幼稚 T 细胞含量低而在记忆 T 细胞中含量丰富,通过 T 细胞受体的刺激诱导 miRNA-146a 在原始 T 细胞上的表达。NF- κ B 和 c-ETS 结合位点对于经 TCR miRNA-146a 转录是有必要的,miRNA-146a 作为抗凋亡因子调控激活诱导细胞死亡(AICD),Fas-相关的死亡结构域(FADD)是 miRNA-146a 的靶点。miRNA-146a 通过 TCR 增强激活蛋白(AP-1)的活性和 IL-2 的产生^[7]。miRNA-146a 负调节 VSV 诱导 I 型干扰素的产生,促进 VSV 在巨噬细胞中复制。除了两个已知的靶点 TRAF6 和 IRAK1,IRAK2 是 miRNA-146a 的另一个靶点。且 IRAK1 和 IRAK2 通过 RIG-1 信号中一种重要的调节子-Fas 相关的死亡结构域蛋白,参与 VSV 诱导与 I 型 IFN 的产生。miRNA-146a 在病毒感染中上调在 RIG-I 依赖的抗病毒途径起着负性调节作用^[8]。DC 中 CD11b 缺陷上调 TLR9 引起的而不是 TLR4 引起的 IL-12p70 产生,CD11b 选择性促进 TLR9 引起的 miRNA-146a 上调通过保持后期 NF- κ B 的激活。由 TLR-9 引起的野生型 DC 细胞中 miRNA-146a 上调和 Notch1 抑制可减少 IL-12p70 产生^[9]。在 ox-LDL 刺激的 DC 中,通过结合 CD40L,miRNA-146a 可调节成熟过程及炎症因子的分泌^[10]。由于白细胞介素 1 受体相关激酶 1 和 TNFR-associated factor 6 肿瘤坏死因子受体相关因子诱导的 miRNA-146a 缺失,导致 TLR4、TLR2 和 TLR5 配体的减少^[11]。miRNA-146a 可调节干细胞分化和生存^[12]。miRNA-146a 的单核苷酸多态性可以抗凋亡作用^[13];细菌脂多糖诱导 NF- κ B 途径可减少 miRNA-146a 表达^[14]。

综上所述,miRNA-146a 在树突状细胞、淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞及星型胶质细胞等细胞中参与了某种信号途径,而发挥着重要的作用。

3 miRNA-146a 与风湿性疾病

miRNA-146a 与风湿性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征及类风湿性关节炎密切相关。研究表明,外周血单个核细胞中 miRNA-146a 表达在三种疾病中的表达显著高于健康对照组。狼疮患者中 miRNA-146a 是 IFN 途径的负性调节子,下调 miRNA-146a 表达有助于 IFN 1 型干扰素的突变^[15]。在欧洲 SNP rs2431697 突变更易发生 SLE,这种风险等位基因在外周血单个核细胞(PBMC)中表达更低^[15]。而 rs57095329 基因

突变与亚洲人 SLE 发病有关,说明 SLE 与 miRNA-146a 基因突变有关^[16]。干燥综合征患者 PBMC 中,miRNA-146a/b 及 TRAF6 高表达,而 IRAK1 基因表达减少^[17];且在 PBMC 中 miRNA-146a 表达增高。功能分析显示,在 THP-1 细胞中 miRNA-146a 增加吞噬细胞活性,抑制炎症因子产生,而对于迁移、NO 产生及抗原协同刺激分子不受影响^[18]。类风湿关节炎(RA)中,miRNA-146a 与 TNF- α 、ESR、DAS 28 呈现明显的正相关。在接受抗 TNF- α 治疗和普通治疗患者中,miRNA-146a 表达没有差异,miRNA-146a 可能是 RA 的一种有用的疾病活动标志物^[19]。在鼠类风湿性关节炎模型中,miRNA-146a 可以作为潜在的骨破坏治疗的靶点^[20]。miRNA-146a 可能是 RA 一种新的治疗策略^[21]。miRNA-146a 的靶向基因 IRAK1 rs3027898 多态性分布,与类风湿性关节炎的易感性有关^[22]。RA PBMC 和滑膜组织中 miRNA-146a 表达与 IL-17 表达有关,可能 miRNA-146a 参与了 IL-17 的表达^[23]。由此可见,miRNA-146a 与风湿性疾病密切相关,可望成为风湿性疾病一种新的诊断标志物。

4 小结与展望

miRNA-146a 与自身免疫性疾病尤其是风湿性疾病密切相关,其在大多数细胞中起着重要的角色,在风湿性疾病中其表达会发生失调,且参与某种信号途径。研究表明,miRNA-146a 其在风湿性疾病中的作用机制有待进一步深入研究,在临床上作为诊断和治疗的靶点仍需大量实验来证实。

参考文献

- [1] Zisoulis DG, Kai ZS, Chang RK, et al. Autoregulation of microRNA biogenesis by let-7 and Argonaute[J]. Nature, 2012, 486(7404): 541-544.
- [2] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miRNA-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(33): 12481-12486.
- [3] Charrier E, Cordeiro P, Cordeau M, et al. Post-transcriptional down-regulation of Toll-like receptor signaling pathway in umbilical cord blood plasmacytoid dendritic cells[J]. Cell Immunol, 2012, 276(1-2): 114-121.
- [4] Liu X, Nelson A, Wang X, et al. MicroRNA-146a modulates human bronchial epithelial cell survival in response to the cytokine-induced apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 177-182.
- [5] Iyer A, Zurolo E, Prabowo A, et al. MicroRNA-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44789.
- [6] Saba R, Gushue S, Huzarewich RL, et al. MicroRNA 146a (miR-146a) is over-expressed during prion disease and modulates the innate immune response and the microglial activation state[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30832.
- [7] Curtale G, Citarella F, Carissimi C, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes[J]. Blood, 2010, 115(2): 265-273.
- [8] Hou J, Wang P, Lin L, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent Type I IFN production in macro-

- phages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2[J]. J Immunol, 2009, 183(3): 2150-2158.
- [9] Bai Y, Qian C, Qian L, et al. Integrin CD11b negatively regulates TLR9-triggered dendritic cell cross-priming by upregulating microRNA-146a[J]. J Immunol, 2012, 188(11): 5293-5302.
- [10] Chen T, Li Z, Jing T, et al. MicroRNA-146a regulates the maturation process and pro-inflammatory cytokine secretion by targeting CD40L in oxLDL-stimulated dendritic cells[J]. FEBS Lett, 2011, 585(3): 567-573.
- [11] Nahid MA, Satoh M, Chan EK. Mechanistic role of microRNA-146a in endotoxin-induced differential cross-regulation of TLR signaling[J]. J Immunol, 2011, 186(3): 1723-1734.
- [12] Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Wegrzyn J, et al. MicroRNA-146a disrupts hematopoietic differentiation and survival[J]. Exp Hematol, 2011, 39(2): 167-178. e4.
- [13] Jazdzewski K, de la Chapelle A. Genomic sequence matters: a SNP in microRNA-146a can turn anti-apoptotic[J]. Cell Cycle, 2009, 8(11): 1642-1643.
- [14] Schmelzer C, Kitano M, Rimbach G, et al. Effects of ubiquinol-10 on microRNA-146a expression in vitro and in vivo[J]. Mediators Inflamm, 2009, 2009: 415437.
- [15] Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(4): 1065-1075.
- [16] Luo X, Yang W, Ye DQ, et al. A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus[J]. PLoS Genet, 2011, 7(6): e1002128.
- [17] Zilahi E, Tarr T, Papp G, et al. Increased microRNA-146a/b, TRAF6 gene and decreased IRAK1 gene expressions in the peripheral mononuclear cells of patients with Sjögren's syndrome[J]. Immunol Lett, 2012, 141(2): 165-168.
- [18] Pauley KM, Stewart CM, Gauna AE, et al. Altered miR-146a expression in Sjogren's syndrome and its functional role in innate immunity[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(7): 2029-2039.
- [19] Abou-Zeid A, Saad M, Soliman E. MicroRNA 146a expression in rheumatoid arthritis; association with tumor necrosis factor-alpha and disease activity[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15(11): 807-812.
- [20] Nakasa T, Shibuya H, Nagata Y, et al. The inhibitory effect of microRNA-146a expression on bone destruction in collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(6): 1582-1590.
- [21] Pauley KM, Cha S. miRNA-146a in rheumatoid arthritis: a new therapeutic strategy[J]. Immunotherapy, 2011, 3(7): 829-831.
- [22] Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, et al. A polymorphism in the 3'-UTR of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK1), a target gene of miR-146a, is associated with rheumatoid arthritis susceptibility[J]. Joint Bone Spine, 2010, 77(5): 411-413.
- [23] Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, et al. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2010, 11: 209.

(收稿日期: 2012-12-28 修回日期: 2013-04-12)

股骨粗隆区骨折治疗的现状分析*

方超, 谢加兵, 黄无声 综述, 徐祝军[△]审校(安徽省芜湖市皖南医学院附属弋矶山医院创伤骨科 241001)

【关键词】粗隆区; 治疗; 固定

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 19. 067 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)19-2615-03

因 70 岁以上患者多有骨质疏松, 而 Wards 三角又是人体最早发生骨量丢失的部位, 故股骨粗隆区骨折 (ITF) 多发, 加之老年人合并多种内科基础病, 故治疗棘手困难, 并发症较多, 有高达 35% 的病死率^[1]。国内外已报道了多种 ITF 的治疗途径, 但选择何种方案, 应用何种内固定物最理想, 仍存在不同的见解。本文就 ITF 治疗策略的现状做如下概述。

1 非手术治疗

患肢牵引是非手术治疗的主要措施, 常用股骨髁上或胫骨结节牵引。外固定支架可向断端提供良好的加压, 对骨折软组织覆盖影响小, 不破坏骨折端血运, 对经验和技术要求也不高, 操作简单, 并能有效地矫正骨畸形, 广泛适用于 Evans I ~ IV 型 ITF。但由于钢架暴露, 易发生钉道感染, 钢钉松动, 且体外

携带不便; 常见并发症还有大转子爆裂、髓内翻畸形^[2]。有报道称非手术治疗病死率较手术治疗高约 5 倍^[3]。这些缺点均大大限制了外固定支架的疗效和应用, 故不作为目前临床首选。

2 手术髓外固定

2.1 锁定加压钢板 (LCP) LCP 以股骨近端解剖形态为设计模版。术中无需塑形, 板钉一体形成的内支架坚强牢靠, 既能固定大粗隆骨块, 亦能固定小粗隆, 对骨有充足的把持力, 骨折愈合快, 允许早期下床负重^[4]。手术可在直视下复位, 对股骨干及髓腔内环境干扰小。接骨板和骨皮质无紧密接触, 对骨折端的血运影响也很小, 螺钉的角稳定性不依赖二者间的摩擦力, 兼备较好的锚合力和抗拉力。临床应用股骨近端锁定板