

微小核糖核酸 21 与肺癌的研究进展

陈少婷¹综述,陈发林²审校(1. 福建中医药大学研究生院,福州 350000;2. 福建省立医院检验科,福州 350000)

【关键词】 microRNA; 肺癌; 调控机制; 临床运用

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 11. 058 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)11-1632-02

多年来肺癌一直是医学研究的难题,其发病率及病死率居高不下。目前,尽管手术切除、放疗以及辅助化疗等医疗技术的不断提高,然而小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)患者的5年生存率分别只有6%和17%^[1]。提高肺癌患者生存率和生存质量是当前研究的目的。微小核糖核酸(microRNA)作为一种重要的生物分子,几乎参与所有细胞生物学过程,包括个体发育、细胞分化、增殖、凋亡等^[2]。随着microRNA表达谱研究的深入,发现其与肿瘤的发生、发展存在密切的关系。作为microRNA家族的重要成员之一,microRNA 21与肺癌的关系逐渐引起学者的关注。现对microRNA 21在肺癌中的调控机制及其临床应用价值的研究进展作一综述。

1 microRNA 21 简介

microRNA是一种长度约为22个核苷酸的内源性非编码的小分子核糖核酸,其通过部分或完全结合目标mRNA的3'端非翻译区,抑制mRNA翻译或降解靶mRNA,从而抑制转录后的基因表达,表明microRNA可影响多种生理学、病理学过程。有研究报道,人类超过半数microRNA位于肿瘤相关的基因区域或脆性位点,具有明显的肿瘤组织特异性与表达稳定性,参与了包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的发生、发展过程^[3]。microRNA 21的基因位于蛋白质基因间隔区,定位于17q23.2染色体上,存在一个常见的断裂位点FRA17B上,这一区域常在肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中出现扩增,是由72个核苷酸的茎环结构前体剪切加工成熟的、具有自主转录单位的microRNA^[4]。microRNA 21与多数microRNA的不同点在于拥有自己独立的启动子,表达不受重叠蛋白编码基因启动子调控,这也提示microRNA 21在基因表达调节中可能起着重要作用。全基因组microRNA表达谱研究表明,与相应的邻近正常组织相比,多种恶性肿瘤组织都出现了显著的microRNA 21高表达,显示其与肿瘤的发生、发展密切相关。

2 microRNA 21 在肺癌中的调控机制

由于miRNA与靶mRNA 3'-UTR结合位点无需完全配对,因此通常一个miRNA有多种靶基因。目前,基因分析系统预测出PTEN、PDCD4、MTAP、maspin、SOX5等多个因子的mRNA 3'-UTR含有microRNA 21结合位点,是microRNA 21的靶基因。在这些靶基因中,相当一部分具有抑制肿瘤细胞增殖、浸润的作用。microRNA 21可通过作用于靶基因,参与信号传递,进而影响肿瘤的发生和发展,发挥着类似于原癌基因或抑癌基因的功能。

其中,PDCD4在多项研究中被证实是microRNA 21作用于肺癌的靶基因。PDCD4能作用于真核细胞启动因子A4,从而抑制蛋白合成,能阻断AP-1依赖性启动子,同时PDCD4能被Ark磷酸化抑制,是一个重要的抑癌基因。PDCD4在肺癌

组织中的缺失率可达83%,与肿瘤的恶性程度、TNM分期以及预后具有显著的相关性^[5]。Matsushima^[6]认为,肺癌中高表达的miRNA 21对肺癌预后的影响是通过通过对PDCD4转录后水平的降解来实现。兰海和林丛尧^[7]通过实验研究表明,microRNA 21高表达是NSCLC发生的一个重要致癌基因,其癌基因功能的实现主要通过抑制抑癌基因PDCD4。同时研究还显示,抑制PDCD4的表达并不能完全抵消抑制microRNA 21引起的细胞凋亡,说明microRNA 21可能还通过其他靶基因来调控细胞凋亡。Zhang等^[8]在研究中发现,晚期NSCLC患者的肿瘤组织中,microRNA 21高表达,其靶基因为张力蛋白同源(PTEN),是一个具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因,抑制细胞生长或细胞存活,可以负向调节PKB-AKT通路,在NSCLC的转移过程中发挥着重要的作用。Krichvsky和Gabriely^[9]表示,microRNA 21在肺腺癌中过表达,其调控抑癌基因TMP1和PTEN,并作用于下游Let-7家族,能够增强肿瘤生长、侵袭、转移能力。

随着序列预测和基因表达调控研究的深入,不仅是下游的靶基因,其上游调控因子及信号通道也相继被发现。有学者研究显示,编码microRNA 21基因的调节区被上游含有2个Stat3结合位点的增强子所调控,预测microRNA 21的信号通道可能为IL-6/Stat3抗凋亡信号通道^[10]。此外,骨形态生成蛋白-6(BMP-6)在骨发育中起着重要作用,可通过阻断癌细胞从上皮向间质转移而发挥作用。基因分析系统发现miPPR-21存在激活物为 δ EF1和c-Fos/c-Jun的E2-BOX和AP-1结合位点。分析证明,BMP-6通过抑制 δ EF1和c-Fos/c-Jun表达及与miPPR-21上E2-BOX和AP-1结合,间接抑制microRNA 21的表达。骨是肺癌最常见的转移部位,尤其是SCLC和分化较差的NSCLC,发生率在30%~70%。但其与BMP-6的关系还未见报道,有待进一步研究证实。

3 microRNA 21 与肺癌的临床应用价值

microRNA在特定组织和特定的发育阶段表达具有组织特异性和时序性,在血清中存在具有稳定性,加之检测无创性、可多次重复进行,提示其将可能成为临床新型生物学指标^[11]。microRNA 21在肺癌中表达的异常,对肺癌的诊断、治疗和预后评估具有重要的临床意义。

3.1 microRNA 21与肺癌的诊断 肺癌患者生存率的提高,关键在于及时、有效的诊断。然而,目前临床中缺乏有效的早期诊断方法,且大多数患者在早期无明显症状,待确诊时已发展为中晚期,错过了最佳的治疗时间,降低了患者的生存率。因此,提高准确、有效的诊断方法至关重要。由于在肺癌发生的早期,microRNA的表达谱即可发生改变,所以通过检测无临床症状的高危患者microRNA可达到筛查和早期诊断的目的。microRNA 21在多项研究中被证实是在肺癌中过表达,且

不受肺癌类型影响。Lodes 等^[12]表示血清中 microRNA 的分布对肺癌的早期诊断具有重要作用。Boeri 等^[13]通过螺旋 CT 对吸烟人群进行肺癌筛查,发现 CT 未提示影像学异常时,血浆 microRNA 早期诊断肺癌的灵敏度为 80%,特异度 90%;而提示异常时,血浆 microRNA 诊断肺癌的灵敏度为 75%,特异度 100%。Wei 等^[14]通过 RT-PCR 检测 NSCLC 患者和健康对照者血浆,表明 NSCLC 患者 microRNA 21 的表达显著高于健康对照者(灵敏度为 76.2%,特异度 70.0%)。该研究提示, microRNA 21 可作为 NSCLC 诊断的特异性标志物。同时,血清检测结果显示 microRNA 21 与肺癌的 TNM 分期具有相关性, microRNA 21 表达在 T3、T4 患者高于 T1、T2 患者,Ⅲ、Ⅳ期患者表达高于Ⅰ、Ⅱ期患者。NSCLC 患者痰液中 microRNA 21 的表达上调,检测 microRNA 21 表达对 NSCLC 诊断的灵敏性和特异性分别为 69.66%和 100.00%,高于痰细胞学检测^[15]。Shen 等^[16]通过联合检测血浆 microRNA 21、microRNA 126、microRNA 210、microRNA-486-5p 水平,发现其区分 NSCLC 患者和健康对照者的灵敏性和特异性分别为 86.22%和 96.55%;鉴别Ⅰ期 NSCLC 患者中的灵敏性和特异性分别达到 73.33%和 96.55%。Saito^[17]采用 RT-PCR 对 NSCLC 患者 microRNA 21 进行检测,结果显示肺癌越晚期, microR 21 的表达水平越高。说明 microRNA 21 对 NSCLC 的分期具有临床作用。

3.2 microR-21 与肺癌的治疗 microRNA 21 与肺癌关系高度相关,可作为肺癌临床治疗的新思路,更多的研究致力探索其在临床治疗中应用的可能性。据相关报道, microRNA 21 通过增加肿瘤辐射抗拒性和化疗耐受性而发挥其促癌作用。曾有研究者提出“microRNA 的药物基因组学”的概念,认为通过研究 microRNA 的调控机制,可找出特定的 microRNA 来指导患者的个体化治疗。有研究表明,无论是否吸烟、EGFR 是否突变,低表达 microRNA 21 联合 EGFR-TKI 都可诱导肺癌细胞的凋亡,提示 microRNA 21 可能成为肺癌靶向治疗的有效靶点^[18]。Zhu 等^[19]将转染 anti-microRNA 21 的细胞注入裸鼠体内,研究结果显示,该组裸鼠的肺部转移灶明显低于转染阴性对照的裸鼠。Meng 等^[20]研究发现,抑制 miRNA 21 可以增加肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性,认为 microRNA 可能参与调节癌症对化疗药物的敏感性。Gao 等^[21]通过增加和降低 A549 细胞株中 microRNA 21 的表达发现,增加 miRNA 21 可促进细胞对铂类药物的耐药性,降低则减弱耐药性。同时也在铂类耐药的患者中发现了 microRNA 21 的高表达,肺癌患者中 microR-21 的表达可预测其对铂类化疗的反应。Wei 等^[14]对晚期 NSCLC 进行含铂方案化疗后进行疗效评估,结果表明化疗无效的患者,血清 microRNA 21 表达明显高于化疗有效的患者。血清 microRNA 21 在化疗有效的患者与对照者之间差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清 microRNA 21 表达可能与 NSCLC 患者的化疗敏感性有关。

3.3 microRNA 21 与肺癌的预后 肺癌的预后直接与患者的生存质量相关,为了避免过分或者不必要治疗,需要对肺癌患者的预后进行科学的评估,针对不同的评估结果采取个性化治疗手段。目前多项研究表明, microRNA 21 对肺癌的预后评估具有重要的意义,有望作为肺癌预后判断的指标。刘凤林^[22]通过回顾性分析Ⅰ期肺癌手术患者标本,发现 microRNA 21 高表达组中,肺癌复发转移率 52.4%,低表达组中,复发转移率为 11.1%,2 组差异有统计学意义($P<0.05$)。生存分析显示 microRNA 21 高表达组比低表达组患者生存期明显降低。 microRNA 21 高表达与肺癌复发转移具有密切的关系,

microRNA 21 表达增高提示肺癌患者预后不良,其可作为肺癌复发转移及预后的重要标志。Wang 等^[23]研究表明, NSCLS 患者血清 microRNA 21 表达明显升高,其高表达与肿瘤的淋巴结转移、淋巴结分期显著相关。 microRNA 21 在多种肿瘤中发挥关键性的作用,其高表达与Ⅰ期肺腺癌患者的疾病进展呈正相关,与无复发患者呈负相关, microRNA 21 可以作为肺腺癌预后的生物标志物^[17]。

4 结 语

microRNA 21 与肺癌的关系被逐渐证实,为更好地认识和治疗肺癌提供了新的思路 and 更广阔的前景,存在重大的临床价值。虽然肺癌与 microRNA 的相关性研究取得了重大进展,但目前为止,仍然没有任何一种 miRNA 标志物进入临床阶段。 microRNA 21 在科研实践中被证实与肺癌的发生、发展密切相关,但仍面临着很多的问题,如 microRNA 21 调控机制并不十分明确,如何使 microRNA 21 作为无创的生物学标志物,从而具有更高的灵敏性、特异性和实用性,是否有更快捷易行、经济简便的检测方法, anti-microRNA 21 靶向治疗的安全性和可行性问题。尽管如此,随着实验技术的成熟和研究的深入, microRNA 21 的相关功能将对肺癌起到重要的作用。

参考文献

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012 [M]. Atlanta: American Cancer Society, 2012.
- [2] 姜荣华,徐艳珺. microRNA 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(7): 494-497.
- [3] Shell S. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(27): 11400-11405.
- [4] Chen X, Liu J, Gu X, et al. Salidmside attenuates lutamate-induced apoptotic cell death in primary cultured hippocampal neurons of rats[J]. Brain Res, 2008, 7(20): 1-10.
- [5] Chen Y, Kristiansen G. Loss of PDCD4 expression in human lung cancer correlates with tumor progression and prognosis[J]. Patho, 2003, 200(5): 640-644.
- [6] Matsushima K. MicroRNAs and esophageal squamous cell carcinoma[J]. Digestion, 2010, 82(3): 138-144.
- [7] 兰海,林丛尧. miR-21 调控非小细胞肺癌细胞增殖和凋亡的机制研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 15(33): 132-133.
- [8] Zhang JG, Wang JJ, Zhao F, et al. MicroRNA-21(miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(11/12): 846-852.
- [9] Krichevsky AM, Gabriely G. miR-21: a small multi-faceted RNA[J]. Cell Mol Med, 2009, 13(6): 39-53.
- [10] Brocke-Heidrich K, Pfeifer G. Interleukin-6-dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer[J]. Blood, 2007, 110(21): 1330-1333.
- [11] Du J, Yang S. BMP-6 inhibits microRNA-21 expression in breast cancer through repressing δ EF1 and AP-1[J]. Cell Res, 2009, 19(11): 487-496.
- [12] Lodes MJ, Caraballo M, Sueui D, et al. Detection of cancer with serum miRNA on an oligonucleotide microarray[J]. PLoS One, 2009, 4(7): 6629-6632. (下转第 1635 页)

(PCNA)的表达,下调 NO/氧化氮气增压系统,起到缓解高压的目的^[18-20]。

4 结 论

H₂S 作为一种气体信号分子,对心肌组织有负性肌力作用,能舒张血管、抑制血管平滑肌的增殖、保护心肌组织、调节新生血管,在高血压、心力衰竭、冠心病和肺动脉高压等疾病的病理、生理过程和治疗中发挥着重要的作用。但是其作用机制尚未十分明了,有待进一步研究,以应用于临床治疗途径。

参考文献

[1] 姚泰. 回顾在生理学界半个世纪的生涯(上)[J]. 生理通讯,2009,28(2):33-38.

[2] 苏春芳,郭晓曦,张慧敏. 硫化氢与心血管系统疾病[J]. 心血管病学进展,2012,33(2):257-260.

[3] 蔡文杰,琚立华,朱依纯. 硫化氢的治疗性应用研究进展[J]. 中国药理学通报,2009,25(7):854-856.

[4] 王刚,孙备,姜洪池. 硫化氢与急性胰腺炎的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志,2010,16(3):238-240.

[5] 张巧丽,杜军保. 气体信号分子硫化氢与心血管疾病研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2010,13(1):63-65.

[6] Geng B, Yang J, Qi Y, et al. H(sub)2(sub)S generated by heart in rat and its effects on cardiac function[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004,313(2):362-368.

[7] 金红芳,杜军保,唐朝枢. 内源性硫化氢在心血管疾病中的研究进展[J]. 中华医学杂志,2011,91(43):3090-3092.

[8] 廖锋,郑扬,耿彬. 硫化氢——新的心脏保护因子[J]. 生理科学进展,2012,43(2):111-114.

[9] 李祥,关巍. 气体信号分子 H₂S 体系同 NO、CO 体系之间的关系[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2012,5(2):60-62.

[10] Du J, Hui Y, Cheung Y, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor

in rat cultured cells[J]. Heart and Vessels,2004,19(2):75-80.

[11] 陈协辉,李鹏,黄小平,等. 气体信号分子硫化氢对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2010,19(5):478-480.

[12] Zhong GZ, Li YB, Liu XL, et al. Hydrogen sulfide opens the KATP channel on rat atrial and ventricular myocytes [J]. Cardiology,2009,115(2):120-126.

[13] 蔡文杰,朱依纯. 硫化氢对血管新生的作用及其机制[D]. 复旦大学,2007.

[14] 何艳晶,陈亚红,齐永芬,等. 内源性硫化氢调节慢性阻塞性肺疾病大鼠氧化/抗氧化平衡[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(6):1169-1175.

[15] 管庆波. H₂S 对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用及其机制[D]. 济南:山东大学,2013.

[16] 吴宏超,李志樑,傅强,等. 冠心病患者介入治疗后血浆新型气体信号分子硫化氢及一氧化氮变化的临床研究[J]. 热带医学杂志,2012,11(11):1276-1280.

[17] 刘延峰,刘小娟,惠起源. Neuregulin-1β 对压力超负荷心肌肥大大鼠治疗作用及机制的研究[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(4):609-614.

[18] Wang NC, Chicos A, Banthia S, et al. Persistent sympathoexcitation long after submaximal exercise in subjects with and without coronary artery disease[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011,301(3):912-915.

[19] 孙伟华. 硫化氢对缺氧/再复氧大鼠心肌细胞内活性氧水平的影响[D]. 上海:复旦大学,2009.

[20] Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology,2008,44(1):14-30.

(收稿日期:2014-12-15 修回日期:2015-02-10)

(上接第 1633 页)

[13] Boeri M, Verri C, conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(9):3713-3718.

[14] Wei J, Gao W, Zhu CJ, et al. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer[J]. Chin Cancer, 2011,30(6):407-414.

[15] Xie Y, Todd NW, Liu ZQ, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer,2010,67(2):170-176.

[16] Shen J, Todd NW, Zhang H, et al. Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. Lab Invest,2011,91(4):579-587.

[17] Saito M. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early-stage, non-small cell lung adenocarcinoma;a retrospective analysis of three cohorts[J]. Clin Cancer Res,2011,17(7):1875-1882.

[18] Seike M, Goto A, Okano T, et al. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-

smokers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29):12085-12089.

[19] Zhu S, Wu H, Wu F, et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis[J]. Cell Res, 2008,18(9):350-355.

[20] Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines[J]. Gastroenterology, 2006,130(7):2113-2129.

[21] Gao W, Lu X, Liu L, et al. MiRNA-21: a biomarker predictive for platinum-based adjuvant chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biol Ther,2012,13(5):330-340.

[22] 刘凤林. 非小细胞肺癌组织 miRNA-21 表达及预后相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(18):212-215.

[23] Wang ZX, Bian HB, wang JR, et al. Prognostic significance of serum miRNA-21 expression in human non-small cell lung cancer[J]. J Surg Oncol,2011,104(7):847-851.

(收稿日期:2014-12-26 修回日期:2015-02-18)