

- of galectins in tumor immunity: strategies and methods [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2015, 1207:249-268.
- [14] Tucker-Burden C, Chappa P, Krishnamoorthy M, et al. Lectins identify glycan biomarkers on glioblastoma-derived cancer stem cells[J]. *Stem Cells and Development*, 2012, 21(13):2374-2386.
- [15] Liang Y, Chen H, Zhang HB, et al. Lectin from agropyron aegerita as a glyco-phenotype probe for evaluation of progression and survival in colorectal cancer[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(14):5601-5605.
- [16] Leal AF, Lopes NE, Clark AT, et al. Carbohydrate profiling of fungal cell wall surface glycoconjugates of aspergillus species in brain and lung tissues using lectin histochemistry[J]. *Medical Mycology*, 2012, 50(7):756-759.
- [17] Yasuda E, Sako T, Tateno H, et al. Application of lectin microarray to bacteria including lactobacillus casei/paracasei strains [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2014, 1200:295-311.
- [18] Yeh CC, Hsu CH, Shao YY, et al. Integrated stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) and isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) quantitative proteomic analysis identifies galectin-1 as a potential biomarker for predicting sorafenib resistance in liver cancer [J]. *Molecular and Cellular Proteomics*, 2015, 14(6):1527-1545.
- [19] Costantini S, Capone F, Maio P, et al. Cancer biomarker profiling in patients with chronic hepatitis C virus, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology reports*, 2013, 29(6):2163-2168.
- [20] Jang MH, Kim HJ, Kim EJ, et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related markers in triple-negative breast cancer; ZEB1 as a potential biomarker for poor clinical outcome [J]. *Human Pathology*, 2015, 46(9):1267-1274.
- [21] Jiang G, Zhang X, Zhang Y, et al. A novel biomarker C6orf106 promotes the malignant progression of breast cancer [J]. *Tumour Biology*, 2015, 36(10):7881-7889.
- [22] Li T, Leong MH, Harms B, et al. MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(34):5615-5621.
- [23] Zougman A, Hutchins GG, Cairns DA, et al. Retinoic acid-induced protein 3: identification and characterisation of a novel prognostic colon cancer biomarker [J]. *European Journal of Cancer*, 2013, 49(2):531-539.
- [24] Wang MC, Chang YH, Wu CC, et al. Alpha-actinin 4 is associated with cancer cell motility and is a potential biomarker in non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10(2):286-301.
- [25] Potprommanee L, Ma HT, Shank L, et al. GM2-activator protein; a new biomarker for lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10(1):102-109.
- [26] Cai Q, Zhang ZR. Lectin-mediated cytotoxicity and specificity of 5-fluorouracil conjugated with peanut agglutinin (5-Fu-PNA) in vitro [J]. *Journal of Drug Targeting*, 2005, 13(4):251-257.

(收稿日期:2015-10-13 修回日期:2015-12-20)

## • 综 述 •

# miRNAs 表达谱在肺肿瘤中的临床应用\*

李 静, 张艳亮 综述, 段 勇<sup>△</sup> 审校(昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省实验诊断研究所 650032)

【关键词】 miRNAs; 肺肿瘤; 肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1270-04

miRNAs 是一类长约 22 个核苷酸的内源性非编码、单链小分子 RNA, 主要通过与其靶 mRNA 的 3'-UTR 互补结合, 导致靶 mRNA 降解或抑制翻译, 在转录后水平上调控靶基因表达<sup>[1]</sup>。近年来有关 miRNAs 与肺癌的报道越来越多, 并成为当前研究的一个热点。大量的研究表明 miRNAs 在人类肿瘤的发生发展中发挥了重要的作用, 作为潜在的生物标志物, 具有很好的临床应用前景。

### 1 miRNAs 的研究背景

肺肿瘤又称原发性支气管肺癌, 是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤, 发病率为肿瘤首位。据世界卫生组织统计, 2008 年全球新发肺肿瘤约 161 万例, 死亡约 138 万例, 分别占

当年全部恶性肿瘤发病和病死人群的 12.7% 和 18.2%, 均居首位。我国是世界上肺肿瘤患者最多的国家<sup>[2]</sup>。尽管肺肿瘤治疗手段已有巨大改善, 但肺肿瘤患者预后仍不理想, 其 5 年存活率仅略高于 15%<sup>[3]</sup>。为寻求早期诊断、治疗及预防等方面突破, 迫切需要发掘有助于肺肿瘤诊断和治疗新型分子标志物。

miRNAs 是一类长约 22 个核苷酸的内源性非编码、单链小分子 RNA, 主要通过与其靶 mRNA 的 3'-UTR 互补结合, 导致靶 mRNA 降解或抑制翻译, 在转录后水平上调控靶基因表达。miRNAs 几乎与所有细胞生理过程有关, 并与主要生物反应密切相关, 如细胞增殖、凋亡、发育和新陈代谢等。miRNAs

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160292)。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: duanyong7@139.com。

调控人类约 33% 的基因,是人类最丰富基因调控物<sup>[4]</sup>。miRNAs 可通过同一通道调控多个目标而放大其生物学效应,单个 miRNAs 可作用于上千个 mRNA,因此,即使相对较小 miRNAs 表达改变也可产生重要生物学效应<sup>[5]</sup>。miRNAs 在血清和其他组织中稳定存在,故检测肺肿瘤患者肿瘤细胞质、体液和外来体 miRNAs,并研究 miRNAs 间联系,将有可能使 miRNAs 成为肺肿瘤诊断潜在生物标志物<sup>[6]</sup>。过去十年 miRNAs 在调控基因表达的发现促进肿瘤生物学发展,更多研究发现循环中 miRNAs 水平与肿瘤进展、治疗反应和患者生存有关,miRNAs 表达谱可作为多种类型肿瘤诊断和预后生物标志物,包括肺肿瘤。研究发现,miRNAs 参与调节肿瘤发生多个过程,包括细胞分裂、增殖、细胞周期、细胞凋亡、血管形成等。同时,研究表明 miRNAs 在人类肿瘤转移中也发挥重要作用。因此,miRNAs 可作为肺肿瘤早期诊断、病理分型和分期、疗效预测和预后判断生物标志物,具有较高临床价值。

## 2 miRNAs 在肺肿瘤诊断、分型和转移中的作用

### 2.1 miRNAs 与肺肿瘤早期诊断

近几年,miRNAs 在肺肿瘤中表达谱异常对肺肿瘤预后和诊断已被广泛研究。目前,已发现循环 miRNAs 2 000 多个,中等样本规模 miRNAs 芯片研究证实至少 15%~28% miRNAs 具有研究价值<sup>[7]</sup>。许多学者发现,原发性肺肿瘤患者和非肺肿瘤患者组织中 miRNAs 表达显著不同。Rabinowits 等<sup>[8]</sup> 2 组患者中有 12 种 miRNAs 表达不同,分别为 miR-17-3p、miR-21、miR-106a、miR-146a、miR-155、miR-191、miR-192、miR-203、miR-205、miR-210、miR-212 和 miR-214,可作为肺腺肿瘤患者筛选潜在生物标志物;Vosa 等<sup>[9]</sup> 对肺肿瘤研究中已发表 20 个 miRNAs 进行 meta 分析,发现 7 个上调 miRNAs(miR-21、miR-210、miR-182、miR-31、miR-200b、miR-205 和 miR-183)以及 8 个下调 miRNAs(miR-126-3p、miR-30a、miR-30d、miR-486-5p、miR-451a、miR-126-5p、miR-143 和 miR-145);陈旭等<sup>[10]</sup> 研究 61 例肺肿瘤患者和 48 例健康对照者,发现在肺肿瘤患者血清中 miR-20a 和 miR-31 表达显著升高,miR-21、miR-25、miR-126、miR-145 表达均下降,而 miRNAs 在肺肿瘤外周血单个核细胞中表达与血清中不完全相同,miR-20a、miR-29a、miR-145 在肺肿瘤患者外周血单个核细胞中表达显著升高,miR-31、miR-25、miR-126、miR-205 表达均下降。Ramshankar 等<sup>[11]</sup> 从不同研究中总结肺肿瘤患者和健康人血浆中表达显著差异 miRNAs。miRNAs 表达谱异常应用于临床肺肿瘤患者筛查,可提高早期肺肿瘤诊断准确率。

在肺肿瘤早期诊断中,胸部 CT 目前被广泛用于肺肿瘤诊断,但假阳性率高,特异性 miRNAs 可作为临床常规检测补充,以降低肺肿瘤诊断假阳性率。Sozzi 等<sup>[12]</sup> 使用 CT 对患者群进行肺肿瘤筛查,并检测其血清中 24 个 miRNAs,发现单独使用胸部 CT 进行筛查时,敏感性 79.0%,特异性 81.0%,阴性预测值 19.4%;单独分析 miRNAs 时,对肺肿瘤诊断的敏感性是 87.0%,特异性是 81.0%,阴性预测值高达 99.0%;当小剂量胸部 CT 和 miRNAs 联合检测时,假阳性率降低至 3.7%。因此,肺肿瘤中特异性 miRNAs 运用于临床早期肺肿瘤诊断,同时结合胸部 CT,以提高早期肺肿瘤诊断准确率。

综上所述,在众多 miRNAs 中寻找特异性 miRNAs 对肺肿瘤早期诊断具有重要意义,尤其与 CT 联合应用,可提高肺肿瘤早期诊断准确率。

### 2.2 miRNAs 与肺肿瘤分型和分期

肺肿瘤分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中 SCLC 恶性程度

最高,多数在早期阶段就已发生转移,通常使用联合化疗合并放疗。而 NSCLC 对化疗和放疗相对不敏感,通常使用手术为主的综合治疗。因此,肺肿瘤早期阶段分型对肺肿瘤治疗十分重要。

多数 miRNAs 在肿瘤组织和健康组织中表达具有显著差异,有助于恶性肿瘤分型。与健康对照组相比,miR-125b、miR-155、miR-10b 和 miR-34a 在 NSCLC 患者血清中表达显著增加;miR-125b 表达水平在低分化 NSCLC 患者中显著高于中分化和高分化肺肿瘤患者;miR-125b 和 miR-155 在第 IV 阶段 NSCLC 患者中表达最高,在第 III a、III b 阶段 NSCLC 患者中增加水平相似<sup>[13]</sup>。有学者研究 101 例 NSCLC 患者活组织石蜡包埋样本 miR-146a 表达情况,临床 TNM 分期 I 和 II 期患者 miR-146a 表达量显著高于 III 和 IV 期( $P=0.001$ )。Powrozek 等<sup>[14]</sup> 使用 qRT-PCR 分析 90 例肺肿瘤患者(60 例 NSCLC 和 30 例 SCLC)和 85 例健康人血浆样本中 miR-944 和 miR-3662 表达情况,发现与健康人相比,肺肿瘤患者中 miR-944 和 miR-3662 表达上调。使用 ROC 曲线分析其表达,发现 miR-944 和 miR-3662 对 I 期和 II 期 NSCLC 患者诊断有效,曲线下面积(AUC)为 0.881;miR-944 可用于鳞状细胞肿瘤诊断(AUC=0.982),而 miR-3662 可用于肺腺肿瘤诊断(AUC=0.926)。Li 等<sup>[15]</sup> 通过 qRT-PCR 对配对 73 组 NSCLC 组织和肿瘤旁组织 miR-200c 表达水平进行定量,发现 miR-200c 于晚期临床阶段和淋巴结转移呈负相关。

因此,分析血清 miRNAs 的表达谱有助于判断肺肿瘤的分型和分期,这将有助于患者治疗方法的选择及判断是否对肺肿瘤患者执行侵入性组织活检,可有效地降低患者的经济负担和医疗资源的浪费。

### 2.3 miRNAs 与肺肿瘤转移

更多研究表明 miRNAs 参与肿瘤侵袭和转移<sup>[16]</sup>。肿瘤细胞侵袭和转移是肿瘤分级的 1 个标志,其导致与肿瘤相关病死率超过 90%。近期研究发现,miRNAs 在肿瘤侵袭和转移多级过程中起着重要调控作用,包括细胞外基质重塑、肿瘤细胞在循环中出入、远处器官转移。

有学者应用 miRNAs 芯片技术,在不同分组肺肿瘤细胞系和肺肿瘤组织中筛选可能与肺肿瘤转移密切相关的 miRNAs,并进行 qRT-PCR 验证,发现 miR-132 在低转移潜能患者大细胞肺肿瘤细胞系 NL9980 和早期肺肿瘤中高表达,而在高转移潜能患者大细胞肺肿瘤细胞系 L9881 和肺肿瘤转移淋巴结中低表达,表明其可能与肺肿瘤侵袭转移相关。

Loriot 等<sup>[16]</sup> 研究发现,CT-GABRA3 携带 miR-767 预测靶位点 TET1 和 TET3。TET1 和 TET3 是 1 011 个易位抑肿瘤基因家族其中 2 个,miR-767 抑制 TET1/3 mRNA 和蛋白表达,在肺肿瘤中高 CT-GABRA3 转录与降低的 TET1 mRNA 水平相对应,miR-767 升高使 TET 活性降低,促进肺肿瘤转移。

综上所述,miRNAs 可用于高复发和高转移潜能肺肿瘤鉴定,这有助于高危肺肿瘤辅助治疗。

## 3 miRNAs 在肺肿瘤治疗和预后作用

### 3.1 miRNAs 与肺肿瘤治疗

SCLC 早期阶段治疗通常采用联合化疗合并放疗,晚期阶段采用联合化疗(以顺铂和依托泊苷为基础)。NSCLC 治疗大部分通过手术切除伴有或不伴有化疗和放疗辅助治疗。不可手术切除的 NSCLC 患者通常使用以铂为基础联合放疗和化疗,晚期患者也可以使用靶向治疗。放疗通过在 DNA 形成中诱导 DNA 双链断链(DNA DS-Bs),细胞没有能力修复此类损伤,直接或间接导致细胞死亡。

大多数化疗通过引发肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。放疗和化疗抵抗导致肿瘤治疗复杂化,涉及多个程序改变,如药物运输、药物代谢、DNA 修复、细胞存活和细胞凋亡等。

目前研究发现 miRNAs 在不同类型肿瘤治疗中与化疗药物和放疗抵抗有关,且在先天性获得化疗抵抗中起重要作用,其中包括肺肿瘤<sup>[17]</sup>。Salim 等<sup>[18]</sup>研究发现,miR-214 在放射抵抗 NSCLC 中表达增加,与放射敏感 NSCLC 相比,通过 RNAi 使 miR-214 下调,可使电离辐射抵抗细胞敏感化并刺激细胞衰老;而过度表达 miR-214 可通过调控 p38MAPK 信号保护放射治疗敏感性细胞免受电离辐射诱导凋亡。肺腺肿瘤细胞株 CL1-0 中过表达 miR-449a 有效促进辐射诱导 DNA 损伤和细胞凋亡,改变细胞周期分布,最终使 CL1-0 细胞株对辐射敏感化。

部分学者采用微阵列分析发现,与多西紫杉醇敏感亲本细胞相比,多西紫杉醇抵抗肺腺肿瘤细胞 miR-200b 表达下调。异位表达 miR-200b 诱导多西紫杉醇抵抗细胞敏感化。上调 miR-200b 可抑制细胞增殖,通过负调控转录调节因子 E2F3,促进多西紫杉醇诱导细胞凋亡和在体外 G2/M 期细胞周期阻滞,最终导致肿瘤增长减慢<sup>[19-20]</sup>。有研究发现,外来体调节肺肿瘤细胞株 A549 对顺铂的敏感性。顺铂处理 A549 细胞后,外来体分泌增加,外来体中 miR-21 显著改变,外来体可被周围细胞摄取,介导了细胞间 miRNAs 和 mRNA 交换,miR-21 表达水平的增加在其他细胞中被观察到,故推断外来体可能介导更多 miR-21 至其他 A549 细胞,预示 miR-21 表达上调降低肺肿瘤细胞对顺铂敏感性。尽管肺肿瘤细胞对顺铂抵抗具体机制尚不清楚,但抑制外来体形成和释放可能成为目前肺肿瘤治疗新策略。

研究发现,miR-132 直接作用于 MMP16 mRNA 的 3'-UTR,在人大细胞肺肿瘤 L9981 细胞中,miR-132 能显著下调 MMP16 蛋白表达水平。MMP16 是 miR-132 小细胞肺肿瘤基因治疗候选靶点,通过过表达 miR-132 可逆转肺肿瘤细胞恶性表型,具有潜在临床应用前景。

因此,检测肺肿瘤患者血清或血浆中 miRNAs 可能有助于对肺肿瘤细胞化疗或放疗抵抗性评估,为临床肺肿瘤患者治疗方案选择提供有据支持。另外,研究 miRNAs 作用靶位点或靶蛋白,有助于突破传统肺肿瘤治疗,实现肺肿瘤靶向治疗。

**3.2 miRNAs 与肺肿瘤预后** 近年来,更多研究表明 miRNAs 异常表达与肿瘤患者预后有关,研究 miRNAs 作用靶点可提高患者总生存期。Li 等<sup>[21]</sup>研究发现,8 种 miRNAs 可作为肺腺肿瘤患者生存独立预后生物标志物,分别为 miR-31、miR-196-b、miR-766、miR-519a-1、miR-375、miR-187、miR-331 和 miR-101-1,其在临床应用中的重要意义,尤其在肺腺肿瘤中可识别高病死率群体。在其他肿瘤中也有类似报道,如胆管肿瘤切除后,miR-151-3p 上调和 miR-126 下调与患者总生存期延长有关<sup>[22]</sup>。高 miR-16 表达水平与肺肿瘤患者较短无病生存期或总生存期有关<sup>[23]</sup>。miR-125b 与治疗反应有显著联系,在治疗无反应患者中 miR-125b 水平更高。高水平 miR-125b 与患者低生存期显著相关。多变量 Cox 回归分析表明,miR-125b 表达水平是 NSCLC 患者预后独立指标<sup>[13]</sup>。

通过检测肺肿瘤患者治疗前后血清或血浆中 miRNAs 水平,有助于判断肺肿瘤患者预后,及时调整肺肿瘤患者治疗方案,有助于延长肺肿瘤患者总生存期。

#### 4 小 结

循环中 miRNAs 作为非侵入性肺肿瘤诊断潜在生物标志

物,可预测肺肿瘤患者预后,监测对抗肿瘤治疗反应,具有较好临床应用前景。已有大量报道称,miRNAs 可作为反映化疗和放疗敏感性生物标志物。根据 miRNAs 表达谱,有效地对肺肿瘤治疗方案进行调整,将有可能延长肺肿瘤患者总生存期。然而,miRNAs 对肺肿瘤发生和发展作用机制仍不清楚,在肺肿瘤诊断、分型、治疗及预后的应用还有待进一步研究。相信未来研究中,能从众多 miRNAs 中找到特异性 miRNAs 及其靶基因和靶蛋白,指导临床诊断并实现靶向治疗。相信随着 miRNAs 的深入研究,上述问题将会得到解决,并由此开启肿瘤基因诊断、治疗新纪元。

#### 参考文献

- [1] Lopez-Camarillo C, Marchat LA, Arechaga-Ocampo E, et al. MetastamiRs; non-coding microRNAs driving cancer invasion and metastasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(12): 1347-1379.
- [2] 支修益. 我国肺肿瘤流行病学现状分析[J]. 中国处方药, 2009(2): 56-57.
- [3] Kawakami M, Morita S, Sunohara M, et al. FER overexpression is associated with poor postoperative prognosis and cancer-cell survival in non-small cell lung cancer[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2013, 6(4): 598-612.
- [4] Anscher MS, Thrasher B, Zgonjanin L, et al. Small molecular inhibitor of transforming growth factor- $\beta$  protects against development of radiation-induced lung injury[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, 71(3): 829-837.
- [5] Kim DH, Satrom P, Snove O, et al. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells[J]. Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America, 2008, 105(42): 16230-16235.
- [6] Qin X, Xu H, Gong W, et al. The tumor cytosol miRNAs, fluid miRNAs, and exosome miRNAs in lung cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2015(4): 357-363.
- [7] Molina-Pinelo S, Suárez R, Pastor MD, et al. Association between the miRNA signatures in plasma and bronchoalveolar fluid in respiratory pathologies[J]. Disease Markers, 2012, 32(4): 221-230.
- [8] Rabinowitz G, Gerceel-Taylor C, Day JM, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer[J]. Clinical Lung Cancer, 2009, 10(1): 42-46.
- [9] Vosa U, Voorder T, Kolde R, et al. Meta-analysis of microRNA expression in lung cancer[J]. International Journal of Cancer, 2013, 132(12): 2884-2893.
- [10] 陈旭, 王琳, 蒋敏, 等. 肺肿瘤患者血清和单个核细胞 9 种 miRNAs 表达差异及其意义[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(2): 165-172.
- [11] Ramshankar V, Krishnamurthy A. Lung cancer detection by screening-presenting circulating miRNAs as a promising next generation biomarker breakthrough[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2013, 14(4): 2167-2172.
- [12] Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al. Clinical utility of a plas-

ma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening; a correlative MILD trial study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(8): 768-773.

[13] Cui E, Li H, Hua F, et al. Serum microRNA 125b as a diagnostic or prognostic biomarker for advanced NSCLC patients receiving cisplatin-based chemotherapy[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2013, 34(2): 309-313.

[14] Powrozek T, Krawczyk P, Kowalski DM, et al. Plasma circulating microRNA-944 and microRNA-3662 as potential histologic type-specific early lung cancer biomarkers [J]. Translational Research, 2015, 166(4): 315-323.

[15] Li J, Tan Q, Yan M, et al. miRNA-200c inhibits invasion and metastasis of human non-small cell lung cancer by directly targeting ubiquitin specific peptidase 25[J]. Molecular Cancer, 2014(13): 166-179.

[16] Loriot A, Tongelen AV, Blanco J, et al. A novel cancer-germline transcript carrying pro-metastatic miR-105 and TET-targeting miR-767 induced by DNA hypomethylation in tumors[J]. Epigenetics, 2014, 9(8): 1163-1171.

[17] Mascaux C, Feser WJ, Lewis MT, et al. Endobronchial miRNAs as biomarkers in lung cancer chemoprevention [J]. Cancer Prevention Research, 2013, 6(2): 100-108.

[18] Salim H, Akbar NS, Zong D, et al. miRNA-214 modulates radiotherapy response of non-small cell lung cancer cells

through regulation of p38MAPK, apoptosis and senescence[J]. British Journal of Cancer, 2012, 107(8): 1361-1373.

[19] Rui W, Bing F, Hai-Zhu S, et al. Identification of microRNA profiles in docetaxel-resistant human non-small cell lung carcinoma cells(SPC-A1)[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2010, 14(1/2): 206-214.

[20] Feng B, Wang R, Song HZ, et al. MicroRNA-200b reverses chemoresistance of docetaxel-resistant human lung adenocarcinoma cells by targeting E2F3 [J]. Cancer, 2012, 118(13): 3365-3376.

[21] Li X, Shi Y, Yin Z, et al. An eight-miRNA signature as a potential biomarker for predicting survival in lung adenocarcinoma [J]. Journal of Translational Medicine, 2014 (12): 159-170.

[22] McNally ME, Collins A, Wojcik SE, et al. Concomitant dysregulation of microRNAs miR-151-3p and miR-126 correlates with improved survival in resected cholangiocarcinoma[J]. HEP, 2013, 15(4): 260-264.

[23] Navarro A, Diaz T, Gallardo E, et al. Prognostic implications of miR-16 expression levels in resected non-small-cell lung cancer [J]. Journal of Surgical Oncology, 2011, 103(5): 411-415.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2016-01-14)

• 综 述 •

## 流感病毒与唾液酸相互作用机制的研究\*

熊 格 综述, 李 艳<sup>△</sup> 审校(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

【关键词】 流感病毒; 唾液酸; 细胞表面受体; 抗病毒药物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.050 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1273-03

病毒感染是由病毒颗粒与宿主细胞表面的特异性受体结合引起, 因此病毒受体决定其感染宿主的范围并支配病毒-宿主细胞结合特异性。对许多病毒而言, 主要受体为糖蛋白或糖脂。末端带唾液酸或唾液酸衍生物的糖蛋白或糖脂是大量病毒受体, 如致病性流感病毒 A、B、C 和副流感病毒<sup>[1-3]</sup>, 引起人类急性出血性结膜炎的柯萨奇病毒 A24 和肠道病毒 70<sup>[4]</sup>, 导致流行性角膜炎的人类 D 型腺病毒, SV40、人类 JC 病毒和 BK 病毒等<sup>[5]</sup>。以往研究人员对聚糖与宿主细胞作用机制还不了解, 直到聚糖微阵列(糖基因芯片)筛选技术问世, 提高了研究人员对聚糖受体识别及鉴定分析能力, 使其能进一步详细分析病毒黏附聚糖受体方式及两者相互作用。本文将着重对流感病毒与唾液酸间相互作用进行综述, 从而为防治病毒感感染和设计改良用于临床治疗的病毒载体提供依据。

### 1 唾液酸受体的作用

唾液酸是 1 种九碳单糖的神经氨酸衍生物, 存在于所有细胞表面及大多数脊椎动物糖蛋白和糖脂末端<sup>[6]</sup>。最主要的 2

种唾液酸为 N-乙酰神经氨酸(Neu5Ac)和 N-羟乙酰神经氨酸(Neu5Gc), 两者差别在于 N-酰基上多余的 1 个氧原子。Neu5Ac 在细胞中可以通过 CMP-Neu5Ac 羟化酶(CMAH)羟化形成 Neu5Gc。神经氨酸的修饰方式还包括乙酰化、甲基化和羟基硫酸化。唾液酸通常以 C2 位碳原子  $\alpha$ -连接方式与糖蛋白和糖脂的糖链连接, 形成  $(\alpha-2, 3)$ 、 $(\alpha-2, 6)$  或  $(\alpha-2, 8)$  连接, 其连接方式差异造成末端唾液酸空间构象不同, 从而决定受体结合特异性。对宿主细胞而言, 唾液酸主要功能是细胞-细胞黏附作用和细胞间信号传导作用(特别是在免疫系统)。一般情况下, 病毒表面蛋白血凝素与宿主细胞表面唾液酸的结合为低亲和力、单个受体配体结合, 但某些病毒为高亲和力、多个 HA/配体结合, 使病毒能优先结合相应受体细胞<sup>[7]</sup>。

### 2 流感病毒与唾液酸受体

流感病毒是正粘病毒科家族分节段、单链 RNA(ssRNA)病毒, 能引起流行性感冒的人畜共患传染病病原体。根据流感病毒核蛋白抗原性分为甲(A)、乙(B)、丙(C)3 型; 也能根据感

\* 基金项目: 国家重点专科项目[财社(2010)305 号]。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。