

# Nrf2 在妊娠糖尿病中的研究进展\*

秦嘉萍, 陈为民, 刘广文, 顾汇权 综述, 刘 婧<sup>△</sup> 审校

海南医学院基础医学与生命科学学院药理教研室, 海南海口 571101

**关键词:**核因子 E2 相关因子 2; 氧化应激; 妊娠糖尿病**中图分类号:**R969**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)19-2722-04

妊娠期糖尿病(GDM)是孕妇在妊娠期发生的常见并发症之一,临床表现为妊娠期内出现高血糖,严重危害母婴健康<sup>[1]</sup>。目前广泛认为 GDM 的进程与孕妇在高血糖状态下的过度氧化应激密切相关,因此抗氧化应激机制对 GDM 及相关并发症的预防和治疗具有重要的意义,寻找发挥抗氧化的作用靶点成为改变目前治疗方案的新思路<sup>[2]</sup>。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是机体维持氧化还原稳态的一种内源性转录因子,在细胞核内与相应抗氧化蛋白结合后,发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用<sup>[3]</sup>。本文将着重从 Nrf2 的生物学功能角度出发,针对 GDM 氧化应激的发病机制,探究其作为 GDM 防治潜在靶点的可能,为 GDM 的改善和治疗提供新思路。

## 1 Nrf2 的生物学功能

Nrf2 是一种碱性亮氨酸拉链(bZip)转录因子和 CNC 转录因子<sup>[4]</sup>,正常情况下在细胞质内与 Keap1 结合被泛素化降解,维持 Nrf2 低水平。在氧化应激状态下 Keap1-Nrf2 复合体解离,游离的 Nrf2 在细胞核内与 Maf 形成二聚体,激活抗氧化元件(ARE)下游的抗氧化蛋白表达,发挥对细胞的保护作用,是维持机体氧化还原动态平衡的关键反应之一,提高 Nrf2 水平可发挥抗氧化和解毒等重要生物活性功能<sup>[5]</sup>。Nrf2 为该通路主要的调控元件,与该通路下游多个作用靶点如醌氧化还原酶(NQO1)、血红素加氧酶(HO-1)等结合来诱导抗氧化应激,从而改善糖尿病、癌症等疾病<sup>[6]</sup>。此外,Nrf2 与 NF- $\kappa$ B 发生信号交互,通过消除活性氧(ROS)激活 NF- $\kappa$ B 和抑制核易位介导炎症反应,还可以协同 MAPK 等信号通路,发挥抗炎、抗肿瘤、维持线粒体稳定、调节细胞凋亡等生物学功能<sup>[7-9]</sup>。

## 2 Nrf2 与氧化应激

近年来,已有研究表明,Nrf2 信号通路在减轻高糖产生 ROS 对机体的损伤方面具有良好作用<sup>[10]</sup>,在氧化应激刺激下,受 Keap1 负性调节的 Nrf2 表达上调,下游的保护性基因开始转录。其中的抗氧化酶

系,如 HO-1、NQO1 可以将多余的自由基清除,同时可以清除已经被氧化的蛋白<sup>[11]</sup>。Nrf2 表达增加可以通过抑制 ROS 产生、线粒体去极化和脂质过氧化等途径,有效地抑制氧糖剥夺以及复氧诱导的氧化应激损伤<sup>[12]</sup>。QI 等<sup>[13]</sup>研究发现,蛋白激酶 C(PKC)信号通路可以抑制 PKC 依赖的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶激活,产生大量 ROS,诱导 Nrf2 核易位,同时上调 HO-1 和 NQO1 的表达,从而防止心肌缺血再灌注损伤。并且 Nrf2 还可以通过多元醇限速酶(醛糖还原酶)抑制多元醇途径过度活跃,减轻氧化应激损伤<sup>[14]</sup>。

## 3 GDM 与氧化应激

GDM 的发病与多种风险因素有关<sup>[15]</sup>。与胰岛  $\beta$  细胞损伤表现为胰岛素绝对缺乏的 I 型糖尿病不同,GDM 和胰岛素相对缺乏的 II 型糖尿病相似,是一种发生在妊娠时期的特殊型糖尿病。但 GDM 患者的血糖波动相对较小,血糖易于控制,多数患者血糖可以通过饮食和运动得到控制,少数患者需要使用胰岛素控制血糖。其发病的主要原因是胰岛素抵抗(IR),而 IR 又与过度氧化应激反应密切相关<sup>[16-18]</sup>。其产生机制主要与以下几个方面相关:ROS 的过度产生、脂质过氧化(LPO)、线粒体功能障碍等。

**3.1 ROS 的过度产生** 在高糖状态下,葡萄糖的自身氧化会激活机体 PKC,通过 PKC 依赖的 NADPH 氧化酶激活诱导产生大量 ROS。并且葡萄糖多元醇代谢路径会活化,活化过程需消耗还原型谷胱甘肽(GSH),从而增加了 ROS 的合成量。各类蛋白质在长期高血糖的情况下也增加糖基化反应,糖基化作用的延长导致产生糖基化终产物,糖基化反应过程也增加了 ROS 的产生。ROS 的过度产生会导致机体内的氧化还原平衡被打破从而诱导 IR 导致 GDM 的发生<sup>[19]</sup>。

**3.2 LPO** LPO 使得未分化的前脂肪细胞形成新脂肪细胞的能力降低,新脂肪生成的失败通过脂毒性和脂肪因子分泌失调造成高血糖<sup>[16]</sup>。LPO 会产生对胰

\* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(82060851);2019 年海南省高校科学研究重点课题计划项目(Hnky2019ZD-26);海南省研究生创新科研课题 B 项类项目(HYYS2021B02)。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:470048098@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220913.0902.002.html\(2022-09-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220913.0902.002.html(2022-09-14))

岛  $\beta$  细胞有害的生物活性醛, 如 4-羟基烯醛<sup>[17]</sup>。激活 Nrf2 信号通路调控脂肪生成转录因子表达, 调节脂肪细胞的分泌, 从而抑制脂质的积累。如使瘦素负反馈正常拮抗胰岛素的糖与非糖物质转化和脂质合成功能; 阻止抵抗素通过上调炎症信号通路 NF- $\kappa$ B 诱导胰岛素信号传导异常; 恢复脂联素分泌从而增强对胰岛素的敏感性, 防止其中间代谢产物游离脂肪酸 (FFA) 损伤胰岛素靶器官, 从而有助于 GDM 的治疗<sup>[20-21]</sup>。

**3.3 线粒体功能障碍** 线粒体功能障碍在糖尿病发生初期就表现出无法忽视的关键作用。线粒体是氧化磷酸化的重要场所, 是参与代谢的主要细胞器。除了参与氧化代谢以外, 线粒体还参与了细胞凋亡、炎症表达、信号传导等多项生理活动。增强 Nrf2 表达可调节线粒体障碍后突触, 维持细胞内外钙离子浓度平衡, 使氧化磷酸化正常进行。线粒体的抗氧化功能 (如超氧化物酶和过氧化物酶) 也得以维持<sup>[22]</sup>。改善线粒体障碍成为了预防糖尿病早期发生的重要因素。除了以上的主要影响因素之外, 其他多种因素如负责蛋白的合成和折叠的内质网障碍、炎症因子分泌失调等共同作用影响着 GDM 的发生<sup>[23-24]</sup>。

#### 4 Nrf2 与 GDM

相较于糖尿病患者, GDM 患者表现出的碳水化合物代谢性损伤发生于妊娠期, 也会随着妊娠的终止而消失<sup>[25]</sup>。研究发现, 天然 Nrf2 激活剂可通过激活 Nrf2 用于治疗 GDM<sup>[26]</sup>, 女性妊娠时氧化应激状态在围生期中发挥核心作用, 氧化应激水平过高会直接或间接导致病理性妊娠的发生, 诱发妊娠高血压、妊娠糖尿病, 子痫前期 (PE)、肩难产、严重的会阴裂伤、新生儿低血糖和新生儿死亡等严重结局<sup>[27]</sup>。通过上调 Nrf2 水平维持机体内氧化还原平衡, 避免氧化应激带来的细胞损伤, 预防 GDM 孕妇产后进一步发展为 II 型糖尿病, 对于 GDM 孕妇和胎儿的远期健康具有重要意义<sup>[28]</sup>。

**4.1 Nrf2 在母体上的表达** GDM 孕妇在氧化应激的病理条件下, 内皮细胞遭受损伤, Nrf2 的内源性保护机制被触发, Nrf2 表达上调, 促使下游蛋白 HO-1 表达, 从而抑制氧化应激反应。在高糖或氧化应激刺激下, 过度氧化产生的 ROS 也对母体的血管内皮细胞、肾小球内皮细胞、视网膜细胞等产生严重的损伤<sup>[23, 29]</sup>。

研究发现, 通过 Nrf2/HO-1 信号通路激活抗氧化酶可以显著缓解 GDM 症状<sup>[28]</sup>。对于 GDM 小鼠, 天然或合成的 Nrf2 激活剂如虾青素, 可以恢复怀孕 db/+ 小鼠肝脏中 Nrf2/HO-1 信号通路的活性, 通过激活抗氧化酶, 抑制体内氧化应激, 减轻 GDM 症状<sup>[29]</sup>; 既往研究表明, 缺氧/复氧治疗通过在 GDM 小鼠中恢复肝脏 Nrf2/HO-1 抗氧化信号传导而显著缓解  $\beta$  细胞功能不全和葡萄糖耐受不良, 缓解血脂异常和氧化应激, 增强抗氧化酶活性, 最终改善胎儿发

育<sup>[30]</sup>。在高糖状态下 Nrf2 的活化也可以改善 GDM 小鼠的血管生成能力和动脉粥样硬化指数, 降低 GDM 孕鼠胰岛素抵抗, 从而改善生殖结局<sup>[31-33]</sup>。

**4.2 Nrf2 在胎盘上的表达** 在氧化应激状态下, GDM 可能损伤胚胎发生和胎盘发育。有研究通过测定 GDM 和健康孕妇胎盘 Nrf2 和抗氧化酶的表达, 并考察其母体和脐带血浆以及胎盘组织氧化应激参数, 发现 GDM 患者胎盘中 Nrf2 与过氧化物酶表达显著增高, 呈正相关<sup>[34]</sup>, 说明机体通过 Nrf2 信号传导进一步保护胎盘免受氧化应激损伤。

Nrf2 的激活可以增加子宫内皮细胞中铁转运蛋白的表达, 刺激其向滋养层细胞铁的释放, 增强子宫内皮容受性, 调节子宫内皮中的铁稳态, 有助于滋养层细胞和胚胎发育<sup>[35]</sup>。GDM 中产生过量的 ROS 可引起胎盘组织表型变化, 使得为母亲和胎儿之间提供物质交换和扩散的合体滋养层细胞核的聚集形成合体结<sup>[31-32]</sup>。合体结内的细胞核显示出类凋亡状变性, 这些细胞核无转录活性, 不能完整表达合体细胞的生物功能。胎盘暴露于缺氧、高氧或氧化应激的条件下都可能会导致合体结数量增加, 影响胎盘正常发育。依赖 Nrf2 抗氧化防御的功能上调, 可以使细胞滋养层和合体滋养层中合体结脱落, 有助于缓解 GDM 对胎盘造成的损伤<sup>[36-37]</sup>。此外, ROS 的过度产生是导致细胞凋亡的重要因素, 激活 Nrf2 可以抑制绒毛膜滋养层细胞的氧化应激与凋亡, 对妊娠糖尿病胎盘具有保护作用<sup>[38]</sup>。

#### 5 展 望

综上所述, Nrf2 通路是目前发现的机体内重要的抗氧化应激通路, Nrf2 通路诱导抗氧化酶如 NQO1、HO-1 等对 GDM 发挥一定的保护作用。进一步探寻具有选择性的 Nrf2 激活剂, 筛选新的治疗 GDM 的途径, 为寻找防治 GDM 的潜在靶点提供可靠依据, 并最终可提高 GDM 患者的生活质量及妊娠安全。

#### 参考文献

- [1] PREDA A, PÄDUREANU V, MOTA M, et al. Analysis of Maternal and Neonatal Complications in a Group of Patients with Gestational Diabetes Mellitus [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(11):1170.
- [2] JATAVAN P, LERTHIRANWONG T, SEKARARITHI R, et al. The correlation of fetal cardiac function with gestational diabetes mellitus (GDM) and oxidative stress levels [J]. Perinat Med, 2020, 48(5):471-476.
- [3] ZHANG W, YU H, LIN Q, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol attenuates the severity of diabetic neuropathy by activating the Nrf2 pathway [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(7):10659-10671.
- [4] SUN M, GUO M, MA G, et al. MicroRNA-30c-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via regulation of Bach1/Nrf2 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 426:115637.

- [5] HU B, WEI H, SONG Y, et al. NF- $\kappa$ B and Keap1 Interaction Represses Nrf2-Mediated Antioxidant Response in Rabbit Hemorrhagic Disease Virus Infection[J]. *J Virol*, 2020, 94(10):e00016-20.
- [6] ZHAO X, SHI Y, ZHANG D, et al. Autophagy inducer activates Nrf2-ARE pathway to attenuate aberrant alveolarization in neonatal rats with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Life Sci*, 2020, 252:117662.
- [7] 杨君, 沙前坤, 李玉先, 等. 白藜芦醇苷通过 MAPK 和 Nrf2/HO-1 通路减轻 LPS 引起的炎症反应[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12):1674-1679.
- [8] SALAMA SAMIR A, ABD-ALLAH GAMIL M, MOHAMADIN AHMED M, et al. Ergothioneine mitigates cisplatin-evoked nephrotoxicity via targeting Nrf2, NF- $\kappa$ B, and apoptotic signaling and inhibiting  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase[J]. *Life Sci*, 2021, 278:119572.
- [9] WANG K, LIANG Y, SU Y, et al. DhHP-6 ameliorates hepatic oxidative stress and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus through the PI3K/AKT and AMPK pathway[J]. *Biochem J*, 2020, 477(12):2363-2381.
- [10] DU L, WANG L, WANG B, et al. A novel compound AB38b attenuates oxidative stress and ECM protein accumulation in kidneys of diabetic mice through modulation of Keap1/Nrf2 signaling [J]. *Acta Pharmacol Sinica*, 2020, 41(3):358-372.
- [11] DING X, JIAN T, WU Y, et al. Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:85-94.
- [12] JIANG Y, GU C, XU H, et al. iKeap1 activates Nrf2 signaling to protect myocardial cells from oxygen glucose deprivation/re-oxygenation-induced oxidative injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 574:110-117.
- [13] QI B, ZHANG X, YU H, et al. Brazilin prevents against myocardial ischemia-reperfusion injury through the modulation of Nrf2 via the PKC signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4):312.
- [14] LIU P, DODSON M, LI H, et al. Non-canonical NRF2 activation promotes a pro-diabetic shift in hepatic glucose metabolism[J]. *Mol Metab*, 2021, 51:101243.
- [15] MUZUROVIĆ E M, MIKHAILIDIS D P. Diabetes Mellitus and Noncardiac Atherosclerotic Vascular Disease-Pathogenesis and Pharmacological Treatment Options [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(1):25-39.
- [16] CHEN S H, LIU X N, PENG Y. MicroRNA-351 eases insulin resistance and liver gluconeogenesis via the PI3K/AKT pathway by inhibiting FLOT2 in mice of gestational diabetes mellitus [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9):5895-5906.
- [17] LI D, CAI Z, PAN Z, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on women with gestational diabetes mellitus[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1):106.
- [18] 邵璐. 妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病孕妇氧化应激指标与胰岛素抵抗[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(11):2412-2415.
- [19] 张晨晨. 妊娠期糖尿病患者氧化应激水平变化及临床意义[D]. 上海:上海交通大学, 2018.
- [20] ZHANG B, ZHANG T, HU S, et al. Association of serum lipid peroxidation and glutathione peroxidase 4 levels with clinical outcomes and metabolic abnormalities among patients with gestational diabetes mellitus; a case-control study in the Chinese population [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(2):68.
- [21] 卢建军, 戴晓怡, 李响, 等. 萝卜硫素对子宫内位异位症模型大鼠在位内膜增殖、血管生成及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(11):1297-1301.
- [22] FISHER J J, VANDERPEET C L, BARTHO L A, et al. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus [J]. *J Physiol*, 2020, 599(4):1291-1305.
- [23] 冯国惠, 美丽班·买买提祖农, 黄莺. 过表达 BI-1 对妊娠糖尿病中内质网介导滋养细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(5):664-668.
- [24] WANG N, DONG X, SHI D, et al. Cryptotanshinone ameliorates placental oxidative stress and inflammation in mice with gestational diabetes mellitus [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(7):755-764.
- [25] 张丽娟. 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断和管理标准妊娠期糖尿病围产期结局对比分析[J]. *糖尿病新世界*, 2019, 22(12):24-26.
- [26] YAO H, ZHANG N, ZHANG W, et al. Discovery of polypodiside as a Keap1-dependent Nrf2 activator attenuating oxidative stress and accumulation of extracellular matrix in glomerular mesangial cells under high glucose [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(24):115833.
- [27] 冯浩. Keap1/Nrf2 通路在子痫前期氧化应激发病机制中调控作用的研究[D]. 济南:山东大学, 2017.
- [28] 赵晓兰, 王玉珏, 岳军, 等. 过表达 Nrf2 蛋白对妊娠糖尿病孕鼠胎盘氧化应激及子鼠心脏功能的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(7):714-719.
- [29] CHEN Y, TANG J, ZHANG Y, et al. Astaxanthin alleviates gestational diabetes mellitus in mice through suppression of oxidative stress [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(12):2517-2527.
- [30] HOU X, ZHANG J, MA H, et al. Hypoxia-reoxygenation treatment attenuates gestational diabetes mellitus [J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(1):84-91.
- [31] SUN C C, LAI Y N, WANG W H, et al. Metformin Ameliorates Gestational Diabetes Mellitus-Induced Endothelial Dysfunction via Downregulation of p65 and Upregulation of Nrf2 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:575390.
- [32] 彭文达. 黄芪多糖对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗及 Nrf2-ARE 通路的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(10):1507-1512.
- [33] DUAN Y, SUN F, QUE S, et al. Prepregnancy maternal diabetes combined with obesity impairs placental mitochondrial function involving Nrf2/ARE pathway and detrimentally alters metabolism of offspring [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2018, 12(1):90-100.
- [34] MANOHARAN B, BOBBY Z, DORAIRAJAN G, et al.

Increased placental expressions of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and antioxidant enzymes in gestational diabetes: Protective mechanisms against the placental oxidative stress? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 238: 78-85.

[35] PANDUR E, PAP R, MONTSKÓ G, et al. Fractalkine enhances endometrial receptivity and activates iron transport towards trophoblast cells in an in vitro co-culture system of HEC-1A and JEG-3 cells[J]. Exp Cell Res, 2021, 403(1): 112583.

[36] ALDAHMAH W M, ALWASEL S H, ALJERIAN K. Gestational diabetes mellitus induces placental vasculopa-

thies[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(13): 19860-19868.

[37] ZHANG C, YANG Y, CHEN R, et al. Aberrant expression of oxidative stress related proteins affects the pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus patients [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 269-279.

[38] LUAN X, YAN Y, ZHENG Q, et al. Excessive reactive oxygen species induce apoptosis via the APPL1-Nrf2/HO-1 antioxidant signalling pathway in trophoblasts with missed abortion[J]. Life Sci, 2020, 254: 117781.

(收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.036

## 肝癌来源的外泌体中 miRNA 的作用

张娇弟<sup>1</sup>, 马梦婷<sup>1</sup>, 张倩<sup>1</sup>综述, 刘欣跃<sup>1,2△</sup> 审校

兰州大学第二医院: 1. 药物基因组学实验室; 2. 检验医学中心, 甘肃兰州 730000

关键词: 肝癌; 外泌体; 转移; 诊断

中图法分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)19-2725-04

外泌体是由多囊体衍生出来的小膜泡, 在供体细胞和受体细胞之间穿梭, 通过自分泌或旁分泌的方式促进血清和血浆中细胞间通讯的新模式, 其作为细胞间传递信号的囊泡结构, 在肿瘤增殖、侵袭和耐药中发挥重要作用。肿瘤来源的外泌体中含有诸如核酸、脂类和蛋白质等生物分子, 是肿瘤生物标志物和治疗载体的潜在来源, 其含有的多种 RNAs 已逐渐被认为是新的生物标志物、病理生理介质、预后指标, 甚至是疾病治疗的纳米药物。肝细胞癌(HCC)是全球第六大最常见的癌症, 也是全球癌症死亡的第四大原因<sup>[1]</sup>, 虽然肝癌的治疗方法多种多样, 但肝癌的预后仍然较差, 诊断延迟以及高转移率、复发率是导致肝癌预后不良的主要原因<sup>[2]</sup>, 因此早诊断早治疗对改善肝癌患者预后极其重要。然而目前还没有有效的生物标志物和技术, 因此, 探索与 HCC 相关的分子机制, 开发新的 HCC 临床预防生物标志物是迫切需要的。现已发现肿瘤微环境在肝癌的发生、发展中起着至关重要的作用。肝癌肿瘤微环境主要由成纤维细胞、免疫细胞和细胞外基质组成, 异常的肿瘤微环境与肝癌转移密切相关。最近的研究表明, HCC 中多种信号通路和细胞间通讯失调, 而外泌体是细胞间通讯的主要媒介之一, 其由多泡体衍生出来的小膜泡与质膜融合后由各种细胞类型分泌而成。外泌体携带许多具有多种生物学功能的物质, 包括 miRNAs, 与肿瘤的发生、进展和恶性肿瘤的转移密切相关<sup>[3]</sup>。miRNAs 是一种内源性非编码小 RNAs, 主要存在于真核生物中, 研究发现 miRNAs 在肿瘤发生、转移和耐药中发挥着重要作用。在 HCC 中, miRNAs 不仅是一种有效的生物标志物, 还具有调节肝癌细胞增

殖、凋亡和化疗药物敏感性的作用, 并能通过调控相关靶基因抑制肿瘤的发生和进展<sup>[4]</sup>。因此进一步了解 HCC 来源的外泌体中 miRNAs 对 HCC 的及时诊断和治疗具有重要意义。本文旨在综述肝癌来源的外泌体中 miRNAs 在肝癌中的一些潜在调控机制及诊断价值, 以期对肝癌的早期诊断和精准治疗提供新的思路。

### 1 肝癌中 miRNAs 的表达

miRNAs 有 18~25 个核苷酸, 通过抑制靶 mRNAs 的翻译有效地调控基因表达<sup>[5]</sup>。研究发现 miRNAs 可能具有肿瘤抑制或致癌作用, 许多研究已经报道 miRNAs 在包括 HCC 在内的不同肿瘤中异常表达<sup>[6]</sup>。在肝癌中, miRNAs 可下调或缺失, 包括 miRNA-26a、miRNA-29c、miRNA-21<sup>[7]</sup> 及 miR-424-5p<sup>[8]</sup> 等; 相反, 致癌性 miRNAs 包括 miR-10b-5p、miR-18a-5p、miR-215-5p、miR-940<sup>[9]</sup>、miR-122、miR-148a、miR-1246<sup>[10]</sup>、miR-1251-5p<sup>[11]</sup>、miR-378b<sup>[12]</sup> 等在肝癌中过度表达。因此肝癌中 miRNAs 异常表达可作为其诊断、转移及预后的有效生物标志物。

### 2 肝癌来源的外泌体中 miRNAs 的作用

**2.1 参与肝癌转移** 转移是 HCC 患者疾病死亡的主要原因。然而, 肝癌转移的机制尚不清楚。研究发现肝癌来源的外泌体 miRNAs 可通过诱导肿瘤血管生成、免疫逃逸、细胞外基质重塑、耐药等介导肝癌转移。

**2.1.1 血管生成** 血管生成是肿瘤生长和转移的重要过程, 肝癌来源的外泌体首先通过调节和破坏其靶点的组织结构, 导致肿瘤血管生成, 从而促进肝癌转移<sup>[13]</sup>。ZHOU 等<sup>[14]</sup> 的研究显示, 外泌体 miRNA-21

△ 通信作者, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn.