

· 综 述 ·

# microRNA 在宫颈癌中的研究进展

陈军莹 综述, 姚德生 审校

(广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科, 南宁 530021)

**关键词:** 宫颈肿瘤; 人乳头状瘤病毒; 微小 RNA; 癌相关微小 RNA

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.032

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)15-1529-04

近年来 RNA 的研究取得了很大进展, 微小 RNA (microRNA) 更是在近年的医学研究中备受关注。microRNA 长度约 21~23 nt, 能与靶 mRNA 的特异性碱基配对引起靶 mRNA 的降解、抑制或活化, 对基因进行转录或转录后调控。约 70% 的 microRNA 基因位于有意义的转录单位, 调控细胞的发育、分化、增殖及凋亡, 生物信息学预测人类 microRNA 基因大约有 1 000 多个, 至少调控 1/3 以上的人类基因。通过大规模的基因组分析, microRNA 的各种功能角色和相应机制正在不断被报道中<sup>[1]</sup>。

## 1 microRNA 简述

1993 年, Lee 等<sup>[2]</sup>克隆了一个线虫突变体基因 lin-4, 其不编码任何蛋白质, 转录成具有发夹结构前体 RNA, 在某种机制下可被加工成长度约 20 个核苷酸的 RNA。随后, 相似基因 let-7 的发现, 提示一个非编码蛋白基因大家族的存在<sup>[3]</sup>。于是, 3 个著名的研究小组同时运用分子生物学和生物信息学的方法在短时间内找到了近 100 个相似的新基因, 并将它们统一命名为 microRNA。这些基因结构上主要有 3 个特点: (1) 本身不具有开放阅读框架 (ORF) 及蛋白质编码基因的特点; (2) 通常长约 22 个核苷酸; (3) 有独特的特征序列。

microRNA 的成熟分为两个连续的不同阶段<sup>[4]</sup>。第一阶段发生在细胞核内: 基因转录成 pri-microRNA, 在双链 RNA 特异性核酸酶 Rnase III: Drosha 和辅助蛋白 Pasha/DGCR8 的作用下, pri-microRNA 被剪切为 70~100 nt, 有茎环结构的 pre-microRNA。在 Exportin-5 蛋白的作用下, Pre-microRNA 由细胞核内转运到细胞质中。第二阶段发生在细胞质中: 细胞质中的 RISC (基因沉默复合物) 由 Dicer, dsRBD-TRBP 和 Argonaute2 (核酸内切酶) 组成, pre-microRNA 在 Dicer 酶的作用下, 被剪切成 21~22 个核苷酸的不稳定双链 microRNA: microRNA\*, 随后, 双链开解, microRNA 与 Ago2 结合留在活化的 RISC 中, 最终形成具有直接生物学效应的 microRNA, 而 microRNA\* 则迅速降解。

microRNA 通过碱基互补序列识别、结合靶 mRNA 的 3' UTR, 执行生物学行为<sup>[5]</sup>。早年研究都认为 microRNA 对其靶基因主要起抑制作用, 但近年来又有了新的认识。2007 年, 美国哈佛医学研究所发现, 在细胞周期停滞的情况下, microRNA369-3 能够上调或活化 mRNA 的翻译; 通过构建其他 3' UTR 的报告基因, 发现 let-7、人工合成的 microRexcr4 也可在细胞周期停滞下活化 mRNA; 而在血清饥饿加血清诱导细胞周期同步后, 这些 microRNA 却表现出对靶基因的强烈的翻译抑制作用<sup>[6]</sup>。2008 年, Orom 等<sup>[7]</sup>发现, 和“microRNA 总与 mRNA 3' 端结合”的概念不同, microR-10a 能与核糖蛋白 mRNA 的 5' TOP Motif 功能性结合, 并增强其翻译。从以上研究结果看来, 不同的细胞状态和生理病理环境下同一 microRNA

可有不同的结合位点和调节作用, microRNA 可能只是执行靶向识别作用, 而发挥何种功能则由其结合位点和相应的结合蛋白决定。

microRNA 在肿瘤和正常组织间有明显的表达差异, 其特异性表达谱 (profiling) 可以标志肿瘤的发生/发展时期、增殖能力、脉管侵袭; 事实上, 每一种肿瘤的各特定时期都可能存在相应的 microRNA 表达谱, 可为各种肿瘤进行亚型分类; 某些 microRNA 在人类肿瘤中还会出现反复的调控失常, 研究者索性将这些与肿瘤密切相关的 microRNA 称为癌相关 microRNA (oncomicroRNAs)<sup>[8]</sup>。

## 2 microRNA 与宫颈癌

宫颈癌是妇女最常见的癌症之一, 每年的全球新发病例数估计为 50 万左右, 死亡病例数为 23 万至 29 万, 目前, 高危型 HPV 感染被认为是宫颈癌的病因<sup>[9]</sup>。99.7% 的宫颈鳞状细胞癌和 94%~100% 的宫颈腺癌和鳞腺癌中可以检出高危型 HPV (HPV16、18、31), 但具体发病机制不明。研究者们发现, 致癌病毒在感染人体的过程中表达特定 microRNA 谱, HPV16 整合位点 2.5 Mb 的范围之内有近半数 microRNA 基因。Nambaru 等<sup>[10]</sup>对 121 例宫颈癌患者的标本进行了研究, 发现 HPV 整合位点附近有 53 个 microRNA 基因, 出现频率为 78.3%, 其中 39 个曾被报道与肿瘤相关, 25 个曾被报道出现在宫颈癌组织中 (microR-1-2、microR-7-2、microR-10a、microR-21、microR-28、microR-103-1、microR-133a-1、microR-133b、microR-135b、microR-142、microR-143、microR-144、microR-145、microR-146b、microR-152、microR-205、microR-206、microR-215、microR-218-2、microR-301a、microR-331、microR-338、microR-451、microR-936、microR-944)。

表 1 中所列均为近年来 microRNA 在宫颈癌中作用的重要研究, 其结果均显示 microRNA 的表达异常与宫颈癌发生发展存在直接联系。

**2.1 关于宫颈癌 microRNA 表达谱和 microR-143、microR-21 的研究** Lui 等<sup>[11]</sup>克隆测序了 6 例宫颈癌组织和 5 例正常宫颈中 18~25 nt 的 RNA, 经过系列比对, 排除各种 rRNA、tRNA、scRNA/snRNA、重复序列、线粒体遗传物质、mRNA 后, northern blot 确认其中的 17 个 microRNA 分子在宫颈癌中异常表达。同时,  $\chi^2$  检验比较 166 个 microRNA 在正常宫颈组织和癌组织间的表达差异, 发现 let-7b、let-7c、microR-23b、microR-196b、microR-143 在癌组织中表达减少, 而 microR-21 表达增加。let-7c 在宫颈癌标本中表达很低或没有检测到, 在正常宫颈中的克隆频率为 15%~18%; microR-21 在癌组织中的克隆频率为 13%~45%, 在正常宫颈中为 3%~12%; microR-196b 在宫颈癌中仅有 0.1% (3/3, 231), 在正常宫颈中的克隆频率为 1%~2%; microR-143 在癌组织中没有发现克

表 1 microRNA 与宫颈癌相关的主要研究报道(截至 2010 年 1 月 31 日)

编号	出版年	作者	MicroRNA	异常表达	该 microRNA 在宫颈癌中的作用	文献
1	2007	Lui 等	microR-143	下降	抑制肿瘤生长	[11]
			microR-21	升高	促进肿瘤生长	
2	2007	Muralidhar 等	Drosha	升高	改变 microRNA 量的表达	[12]
3	2008	Wang 等	表达谱(profiling)	异常	不同方法所得的表达谱有所不同	[13]
			microR-143、145	下降	抑制肿瘤生长	
			microR-146a	升高	促进肿瘤生长	
4	2008	Lee 等	microR-199a	升高	促进肿瘤生长	[14]
			microR-127	升高	与肿瘤转移侵袭相关	
5	2008	Martinez 等	microR-218	下降	减少对 LAMB3 抑制促进肿瘤侵犯	[15]
6	2009	Yao 等	microR-21	升高	通过抑制 PDCD4 促进肿瘤生长	[18]
7	2009	Yang 等	microR-214	下降	通过 MEK3 和 JNK1 抑制肿瘤增殖	[19]
8	2009	Wang 等	microR-34a	下降	E6 直接或间接下调 microR-34a	[20]

隆(0/3,231),而在正常宫颈中发现 7 次克隆(共 706 次)。Northern blot 检测 29 个宫颈癌/正常宫颈组织配对样本中的 microR-143 和 microR-21,结果发现,microR-21 在所有癌组织中均表达,而在正常组织中很少表达;microR-143 在大多数正常组织中表达而在癌组织中很少表达或不表达。这一研究提示,microR-143 可能是宫颈癌的抑制因子,而 microR-21 可能促进宫颈癌的生长。

**2.2 关于宫颈癌和 microRNA 处理器 Drosha 的报道** 50% 以上的进展型宫颈鳞癌可以发现染色体 5p 增殖,Muralidhar 等<sup>[12]</sup>发现 5p 增殖与宫颈癌组织的生长和侵袭密切相关,在细胞培养中,存在 5p 增殖的 W12ser-1p22 细胞比没有 5p 增殖的 W12ser-1p19 细胞更具有生长优势和侵蚀性。比较基因杂交证明在宫颈鳞状细胞癌(SCC)中 Drosha 的表达增加非常普遍:21/36 (58%) 个临床标本和 8/10 个 SCC 细胞系中存在 Drosha 增殖,相比之下,其他 RNA 干扰的关键酶 DGCR8 (8/46,17%),XPO5 (14/46,30%),Dicer (8/46,17%) 的拷贝数变化都不及 Drosha 明显,同时,Drosha 增殖并没有出现在宫颈鳞状上皮内病变(HSIL 和 LSIL)的标本中,提示 Drosha 的增殖是宫颈癌变的晚期步骤。某些 microRNA 的表达情况与 Drosha 表达密切相关,差异明显的是 microR-31、microR-21、microR-193b、microR29a。研究者认为,Drosha 过表达和 microRNA 表达的相应变化很可能是选择性 5p 增殖在宫颈肿瘤进展中的关键事件。

**2.3 关于宫颈癌 microRNA 表达谱、microR-143/145、microR-146a 的报道** Wang 等<sup>[13]</sup>直接克隆测序了 HPV16(+) 的 CaSki 细胞中的小分子 RNA,在 174 种 microRNA 中,microR-21、microR-24、microR-27a 和 microR-205 最为丰富。根据这个表达谱,选取 8 个克隆频率较高的 microRNA 和 2 个未表达的 microRNA(microR-143、microR-145),进一步研究其他 10 个宫颈细胞系后发现,与正常宫颈组织相比,这些细胞系的 microR-143、145 显著低表达,microR-127 低表达,但没有证据表明与是否整合 HPV 存在联系。microR-143、microR-145 被认为具有癌组织特异性。microRNA 芯片结合 Northern blot 检测 7 对年龄匹配的宫颈癌组织和正常宫颈组织中 455 个成熟 microRNA,结果显示:microR-16、microR-21、microR-146a、microR-15b、microR-155、microR-223 在癌组织中高表达;mi-

croR-143、microR-145 在癌组织中表达明显下降(-2.7 倍)。microRNA 芯片分析在组织筏中培养的 HPV18(+) 的人阴道上皮(HVKs),确认在筏式培养中 microR-143、microR-145 的表达下降;microR-146a 在器官筏培养中低表达而不是像在宫颈癌中那样高表达,提示 microR-146a 的表达有癌组织特异性。将 microR-143、145 前体整合入宫颈癌 HeLa 细胞,HeLa 细胞生长受到抑制;将 microR-146a 导入原本不表达 microR-146a 的宫颈癌细胞系(HeLa、HCT116)中,癌细胞的倍增时间减少了 2~3 h,大大促进了细胞生长;这个结果表明,microR-143/145 对 HeLa 细胞生长有抑制作用,而 microR-146a 对 HeLa 细胞生长有促进作用。

**2.4 关于 microR-199、microR-127 的报道** Lee 等<sup>[14]</sup>用 TaqMan microRNA 芯片检测 10 例早期浸润性鳞状细胞癌(ISCC),并匹配检测 10 例正常宫颈鳞状上皮,结果发现,70 个基因在 ISCC 和正常宫颈组织中表达明显不同(68 个上调,2 个下调),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中,上调 100 倍且差异有统计学意义( $P < 0.01$ )的有:microR-199-s、microR-9、microR-199a\*、microR-199a、microR-199b、microR-145、microR-133a、microR-133b、microR-214、microR-127;2 个下调的基因为 microR-149 (-2.974 倍)、microR-203 (-3.704 倍)。microR-199a 由 DNMT2(人发动蛋白 2)基因第 16 内含子编码,研究者证实,DNMT2 第 16 内含子包含 microR-199a\* 和 microR-199a 全序列,PCR 检测 DNMT2 在宫颈癌组织中显著升高。将 anti-microR-199a 转染宫颈癌细胞(SiHa 细胞和 ME-180)后,microR-199a 表达明显减少,细胞生长受抑制,同时,顺铂处理的宫颈癌细胞中,anti-microR-199a 介导的细胞抑制呈剂量依赖关系,这一结果提示 anti-microR-199a 的使用有望为宫颈癌的联合治疗提供更有效的新方案。研究者同时发现,在伴有淋巴结转移的宫颈癌样本中,microR-127 明显高表达,与淋巴结转移显著相关( $P = 0.006$ ),提示 microR-127 可能是宫颈癌伴淋巴转移的特征标志物。

**2.5 关于 microR-218 的报道** Martinez 等<sup>[15]</sup>发现,HPV(+) 的宫颈肿瘤细胞株和正常宫颈细胞相比,24 种 microRNA 低表达,包括 microR-218、microR-126、microR-143、microR-145、microR-195 等;HPV+ 的宫颈肿瘤和 HPV- 的宫颈癌(C-33A)相比,microR-218 低表达;这一结果表明 microR-218 的

表达可能与 HPV16 相关。由于 microR-218 由肿瘤抑制基因 SLIT2 内含子编码<sup>[16]</sup>,研究者随即检测了细胞株中 SLIT2 的含量,结果显示其表达水平与 microR-218 一致。为研究 HPV 中什么蛋白与 microR-218 的下降有关,研究者用骨肉瘤细胞系 U2OS 分别转染 E6、E7 蛋白,用 qRT-PCR 法检测 SLIT2、microR-218 含量,结果发现,E6 组的 SLIT2、microR-218 含量比 E7 组和对照组明显减少;使用 siRNA 技术沉默已经整合入细胞的 E6/E7 蛋白,microR-218 和 SLIT2 基因表达增加;而使用低致病 HPV(HPV6)的 E6 蛋白转染 U2OS 细胞不能使 microR-218 表达下降。生物信息学方法结合 PCR 寻找到可能靶基因 LAMB3;Western blot 证明 microR-218 减少了 SiHa 细胞的 LAMB3;这些结果表明 LAMB3 是 microR-218 的一个靶基因,microR-218 可在翻译水平抑制 LAMB3 的表达。(以往的研究表明,LAMB3 是聚合物层黏连蛋白细胞表面受体 5 的一部分,在宫颈癌中过表达,能促进 SCID 小鼠模型肿瘤的转变,HPV 感染时,LAMB3 可以促进病毒感染基底细胞。)

**2.6 关于 microR-21 的报道** microR-21 是 microRNA 家族中著名的癌基因明星,在胰腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、肠癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤中均有显著高表达<sup>[17]</sup>。Yao 等<sup>[18]</sup>证实,在宫颈癌中,PDCD4 是 microR-21 的靶基因。研究者证实 microR-21 在宫颈癌组织中高表达,在 HeLa 细胞中导入 anti-microR-21 质粒,7 d 后发现其比对照组的细胞数减少 80%,同时 PDCD4 表达升高,表明 microR-21 能促瘤生长。为进一步确定 PDCD4 为 microR-21 的直接靶基因,研究者设计了 2 种质粒:一种质粒包含荧光素酶、PDCD4-3' UTR 片段,另一质粒包含从 HeLa 细胞扩增而来的 microR-21 前体;当这 2 种质粒同时导入细胞时,荧光素酶活性明显下降,表明这 2 种质粒间存在碱基互补序列;使用突变型 microR-21 质粒代替野生型质粒,当导入种子序列 2~4 位点突变的质粒时,荧光素酶活性得到恢复,提示这一位点即绑定位点;随即设计仅 18 bp 长的短质粒,实验表明野生型质粒可以让荧光素酶活性受抑而突变型不能,再次证实 PDCD4 是 microR-21 的直接靶基因,这 18 bp 长度的序列可以作为 microR-21 调控 PDCD4 的惟一调控元件起作用。此研究直接证明 microR-21 可通过抑制抑癌基因 PDCD4 促进 HeLa 细胞增殖。

**2.7 关于 microR-214 的报道** Yang 等<sup>[19]</sup>用 qRT-PCR 检测 HeLa 细胞中 microR-214 的含量,7 对癌组织样本中,microR-214 均明显低表达,与正常宫颈组织相比减少 25.6%~63.2%。将 microR-214 转入 HeLa 细胞,细胞数比对照组减少 19%,表明 microR-214 有抗肿瘤细胞增殖的作用。生物信息技术提示 MEK3 和 JNK1 是 microR-214 的可能靶基因。研究者将标记了荧光蛋白的野生型 MEK3、JNK1 和突变型 MEK3、JNK1 分别转入 HeLa 细胞,再转入 microR-214,检测绿色荧光蛋白水平,结果发现,野生型 MEK3 和 JNK1 组的 HeLa 细胞株绿色荧光蛋白水平都明显下降,而突变型 MEK3 和 JNK1 组的细胞株无明显变化,证明 MEK3 和 JNK1 是 microR-214 的靶基因,RT-PCR 和  $\beta$ -肌动蛋白法在基因和蛋白水平验证的结果与之一致。此研究表明,microR-214 可以下调 MEK3 和 JNK1 在 mRNA 和蛋白水平的表达,通过信号传导通路抑制 HeLa 细胞增殖(以往研究表明,MEK3 和 JNK1 是 MAPK 信号传导通路中重要的细胞因子,与细胞的生长、增殖、分化等过程的调节以及肿瘤的发生密切关系)。

**2.8 关于 E6 蛋白影响 microRNA 表达的报道** 病毒蛋白如

何影响 microRNA 表达是研究领域的难点,Wang 等<sup>[20]</sup>的研究证实 HPV 能直接、间接影响 microR-34 的表达。Northern blot 分别检测包含 HPV-16、82、33 的宫颈癌组织,发现 microR-34a 表达均显著减少,同时,用 microRNA 芯片检测 6 个已知的宫颈肿瘤细胞系也发现,对比正常宫颈组织,所有 HPV (+)的宫颈癌细胞系、HaCaT 细胞系 HPV(-)的 microR-34a 显著低表达,C33A 细胞系 HPV(-)甚至不表达 microR-34a,而 HaCaT 和 C33A 细胞中只包含突变型 p53,表明 microR-34 的表达与 p53 水平密切相关。为探究高致病 HPV 导致的 microR-34 减少发生在细胞癌变前还是癌变后,研究者用 HPV-16、18 感染成人阴道 HVK 细胞和胎儿包皮细胞 HFK,使其永生并培养在组织筏,10 d 后测定 microR-34a 的含量,发现 microR-34a 表达均显著减少,HVK 比 HFK 细胞明显,HPV16 比 HPV18 明显;没有永生化的 HFK 细胞感染 HPV18 后,第 8 天 microR-34a 的含量最少,其后逐渐升高,而 p53 表达则持续减少,这表明 microR-34a 的减少发生在癌变之前,与病毒感染的早期蛋白(E6)有关。导入野生型的 p53 基因可以让 C33A 细胞有高水平的 microR-34a,表明 microR-34a 在 C33A 细胞中的不表达与 p53 的缺失或损害有关;将 HPV18 导入 HFK 细胞系,早期(第 8 天)p53 的和 microR-34 表达减少,晚期(第 12、16 天)p53 基因表达减少而 microR-34a 的表达却增强,证明 microR-34a 和 p53 的关系有不密切的地方,microR-34 的减少可能直接来源于病毒感染后的角质蛋白堆积;这一结果表明,microR-34 的表达既受 HPV 蛋白的间接影响,也受其直接影响。siRNA 技术敲减含野生型 p53 的 HeLa 细胞 HPV18 (+)和 CaSki 细胞 HPV16(+ )的 E6 蛋白,P53 和 microR-34a 表达增加。在 HFK 细胞中转入 HPV18 E6、E7、E6E7 后,E6、E6E7 组的 microR-34a 明显下降,而 E7 组与对照组差异不明显,表明 E6 蛋白影响 microR-34a 可能主要还是通过 p53,与以往研究所认为的“E6 蛋白主要影响 p53,E7 蛋白主要影响 pRB”观点一致。

### 3 结 语

microRNA 已成为肿瘤研究领域中的热点,而目前人类对 microRNA 自身调控机制的认识仍停留在较肤浅的阶段;虽然高危型 HPV 感染被认为是宫颈癌的病因,但其发病机制仍未探明,存在许多不解谜团;microRNA 与宫颈癌的发生、发展有密不可分的关系,从 microRNA 入手,可望能打开窥探宫颈癌发病机制的另一扇窗口,为宫颈癌研究带来新的光明前景。

### 参考文献:

- [1] Ritchie W,Flamant S,Rasko JE. mimicroRNA: a microRNA expression profiler and classification resource designed to identify functional correlations between microRNAs and their targets[J]. *Bioinformatics*, 2010, 26 (2): 223-227.
- [2] Lee RC,Feinbaum RL,Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [3] Pasquinelli AE,Reinhart BJ,Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA [J]. *Nature*, 2000, 408 (6808): 86-89.
- [4] Winter J,Jung S,Keller S, et al. Many roads to maturity;

- microRNA biogenesis pathways and their regulation[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(2):228-234.
- [5] Xie Z. Piecing the puzzle together; genetic requirements for microRNA biogenesis in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Methods Mol Biol*, 2010(592):1-17.
- [6] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation; microRNAs can up-regulate translation [J]. *Science*, 2007, 318(5858):1931-1934.
- [7] Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4):460-471.
- [8] Akao Y, Nakagawa Y, Hirata I, et al. Role of anti-oncomirs miR-143 and -145 in human colorectal tumors[J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(6):398-408.
- [9] Abdelmutti N, Hoffman-Goetz L. Risk messages about HPV, cervical cancer, and the HPV vaccine gardasil in North American News Magazines [J]. *J Cancer Educ*, 2010, 25(3):451-456.
- [10] Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, et al. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(3):355-360.
- [11] Lui WO, Pourmand N, Patterson BK, et al. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(13):6031-6043.
- [12] Muralidhar B, Goldstein LD, Ng G, et al. Global microRNA profiles in cervical squamous cell carcinoma depend on Droscha expression levels [J]. *J Pathol*, 2007, 212(4):368-377.
- [13] Wang X, Tang S, Le SY, et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth [J]. *PLoS One*, 2008, 3(7):e2557.
- [14] Lee JW, Choi CH, Choi JJ, et al. Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2535-2542.
- [15] Martinez I, Gardiner AS, Board KF, et al. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(18):2575-2582.
- [16] Tie J, Pan Y, Zhao L, et al. MiR-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(3):e1000879.
- [17] Da Costa Martins PA, De Windt LJ. miR-21: a miRaculous Socratic paradox [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3):397-400.
- [18] Yao Q, Xu H, Zhang QQ, et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(3):539-542.
- [19] Yang Z, Chen S, Luan X, et al. MicroRNA-214 is aberrantly expressed in cervical cancers and inhibits the growth of HeLa cells [J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(11):1075-1082.
- [20] Wang XH, Wang HK, McCoy JP, et al. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6 [J]. *RNA*, 2009, 15(4):637-647.

(收稿日期:2010-10-02)

• 综 述 •

## 巨噬细胞在子宫内膜异位症中的作用研究进展\*

杨 洋 综述,徐晓玉<sup>△</sup> 审校

(西南大学药学院中医药学院/重庆市药效评价工程技术研究中心,重庆 400716)

关键词:巨噬细胞;子宫内膜异位症;进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.033

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)15-1532-03

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫腔以外的身体其他部位并种植生长而发生的病变。EM的发病率在育龄妇女中为10%~15%,且有上升趋势,在不孕妇女中发病率约占50%。EM患者常伴有痛经、性交疼痛、腹腔疼痛、月经不调、不孕等症状,严重影响患者的生活质量。

EM的确切发病机制现并不明确,最早是由 Sampson<sup>[1]</sup>提出的经血逆流学说,但经血逆流学说并不能解释为什么90%

的育龄妇女都存在经血逆流,而只有少部分妇女患EM的现象。在近年的研究中,异常的腹腔免疫监视环境被认为是EM发生的重要因素,逆流进腹腔的内膜细胞逃脱了免疫细胞的监视,被“允许”在腹腔中种植。而巨噬细胞作为腹腔中占主导地位的免疫细胞,在EM的形成和发展中起着非常重要作用。研究发现EM患者巨噬细胞有以下改变。

### 1 巨噬细胞数量的增加

EM患者中,腹腔液巨噬细胞数量显著高于非EM患

\* 基金项目:科技部重大新药创制专项基金资助项目(2010ZX09401-306-3-16)。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel:(023)68250765; E-mail: xxy0618@ sina.com。