

- [11] Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting; a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting)[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(1): 126-170.
- [12] 李慎茂, 凌锋, 缪中荣, 等. 颈动脉狭窄血管内支架治疗并发症的临床分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2(2): 56-61.
- [13] 余波, 王巍, 史伟浩, 等. 近端血流阻塞式脑保护装置下颈动脉支架成形术的临床研究[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(7): 526-529.
- [14] Micari A, Stabile E, Cremonesi A, et al. Carotid artery stenting in octogenarians using a proximal endovascular occlusion cerebral protection device: a multicenter registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76(1): 9-15.
- [15] Kim TY, Choi JB, Kim KH, et al. Routine Shunting is Safe and Reliable for Cerebral Perfusion during Carotid Endarterectomy in Symptomatic Carotid Stenosis[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 45(2): 95-100.
- [16] Defillo A, Zelensky A, Pulivarthi S, et al. Non-infected carotid artery pseudoaneurysm 29 years after endarterectomy, endovascular management with covered stent[J]. J Neurosurg Sci, 2012, 56(2): 145-149.
- [17] Toma N, Taki W. Carotid stenting versus endarterectomy [J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2011, 112(6): 382-385.
- [18] Gupta N, Corriere MA, Dodson TF, et al. The incidence of microemboli to the brain is less with endarterectomy than with percutaneous revascularization with distal filters or flow reversal[J]. J Vasc Surg, 2011, 53(2): 316-322.
- [19] Pujol Lereis VA, Ameriso S, Povedano GP, et al. Morbidity and mortality of carotid endarterectomy [J]. Medicina (B Aires), 2011, 71(5): 449-453.
- [20] Bamberger PD, Ulkatan S, Carbó EL, et al. Potential adverse effects of norepinephrine on cortical somatosensory-evoked potentials during carotid endarterectomy: a case report[J]. J Clin Anesth, 2011, 23(8): 657-660.
- [21] Mracek J, Holecková I, Lavicka P, et al. The impact of neuroprotection on brain metabolism during carotid endarterectomy[J]. Cas Lek Cesk, 2011, 150(9): 489-493.
- [22] Abbas K, Vohra RS, Salhab M, et al. A strategy to meet the 'two-week' target for carotid endarterectomy in symptomatic patients [J]. Clin Med, 2011, 11(5): 452-455.
- [23] 祁鹏, 王大明, 刘加春. 颈动脉狭窄的颅内血流动力学学评价[J]. 中华外科杂志, 2009, 4(6): 427-429.
- [24] Aleksic N, Tanaskovic S, Radak S, et al. Color duplex sonography in the detection of internal carotid artery restenosis after carotid endarterectomy: comparison with computed tomographic angiography [J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(12): 1677-1682.
- [25] Taussky P, Sangala JR, Meyer FB. Carotid endarterectomy and treatment options for carotid occlusive disease [J]. World Neurosurg, 2011, 76(6 Suppl): S35-39.

(收稿日期: 2012-08-13 修回日期: 2012-12-06)

## · 综 述 ·

# 小肠出血性疾病诊断技术的现状及进展\*

陈潇迪<sup>1</sup>综述, 陈东风<sup>2△</sup>审校

(1. 武警四川总队成都医院消化科, 四川成都 610041,

2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

**关键词:** 小肠; 出血; 诊断技术和方法

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.02.039

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)02-0220-04

小肠出血一般是指 Treitz 韧带到回盲部之间的肠道出血, 临床表现多表现为慢性贫血、黑便、褐色大便、暗红色血便或血便, 重者可大出血。小肠解剖结构独特, 长约 6~8 m, 是人体最冗长的器官, 肠襻在腹腔内重叠、挤压、曲折, 各肠段通过肠系膜附着于后腹壁; 加之小肠不断蠕动, 位置不固定以及既往检查手段有限, 使小肠出血的临床诊治十分棘手。如今随着消化内镜及影像学技术的发展, 小肠出血的诊治得到很大提高。现就近年来针对小肠出血性疾病的诊断现状作一简要阐述。

## 1 小肠出血的病因

小肠出血占整个消化道出血的 3%~5%, 原因较多。反

复、间断出血及病程较长者多见于小肠良性疾病, 如良性胃肠间质瘤、血管病变、憩室、Crohn 病变和其他非特异性炎症性肠道疾病等; 恶性病变则以小肠肿瘤(腺癌、恶性胃肠间质瘤)多见。国内小肠出血的病因中, 肿瘤约占 48%, 憩室约占 27%, 血管病变约占 19%<sup>[1]</sup>; 而西方国家小肠出血的最主要原因是血管畸形<sup>[2]</sup>。小肠出血的主要病因各家报道不一, 考虑可能与种族、诊断时机、手段、技术等因素有关。

## 2 小肠出血的诊断

小肠特殊的解剖结构和生理特性使小肠出血性疾病的诊断和治疗非常困难。通常根据患者病史和体格检查可以初步

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170382)。 作者简介: 陈潇迪(1982~), 硕士, 主治医师, 主要从事消化系疾病的临床工作。

△ 通讯作者, Tel: (023)68757741; E-mail: chendf1981@126.com。

判断出血的大概部位、疾病严重程度。而目前临床针对小肠出血的检查方法主要为消化内镜和影像学检查两大类,具体主要包括小肠镜、胶囊内镜、吞线试验、常规小肠钡餐造影、小肠双重气钡造影、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、多层螺旋 CT(multislice spiral computed tomography, MSCT)、放射核素扫描等。上述检查手段均有其各自的优势与不足,在临床应用中,可采用多种检查手段联合的方式以提高诊断准确性。

## 2.1 小肠出血的影像学诊断

**2.1.1 吞线试验** 吞线试验是小肠出血最早期的检查手段,其具体方法为将一棉线绳头绑住装有钢珠的橡胶手套尖,顺患者口腔吞入,随胃肠蠕动缓慢下降,约 12 h 后,抽拉吞线至体外,根据血染以及胆染情况大致判断小肠出血部位,该方法简单易行。反复、间断、慢性出血的患者以及缺乏医疗设备的基层医院可采用该法进行诊断。鲁重美<sup>[3]</sup>认为该法对小肠血管性病变更出血的诊断阳性率可达到 80%,仅低于血管造影(84%)。此法对定位诊断有一定价值,但漏诊率及准确率欠佳,现已极少使用。

**2.1.2 小肠钡剂造影和小肠气钡双重造影** 小肠钡剂造影和小肠气钡双重造影是既往诊断小肠出血性疾病最为常用的 X 线检查方法,通过钡剂造影,可以清楚显示肠壁黏膜和肠管形态,尤其对小肠明显占位性病变、憩室及较大溃疡具有诊断价值。但由于小肠走行弯曲、互相重叠,长度达 6~8 m,位置不固定,常规口服钡剂不能短时间、同时及全面地显示小肠的整体形态,极易漏诊早期肿瘤、隐匿性出血、小溃疡及血管性病变更。小肠气钡双重造影还存在需要插管,操作复杂,较多接触 X 射线及不适于活动性出血者的诸多弊端,故在临床上的应用受到一定限制。

**2.1.3 DSA** DSA 较早用于小肠出血的定位诊断和治疗,曾在血管病变所致小肠出血的诊治过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。当小肠出血速率大于 0.5 mL/min 时,DSA 的定位诊断准确率为 50%~72%<sup>[5]</sup>;有学者报道 DSA 诊断下消化道出血的敏感性可达 86%,特异性达 100%<sup>[6]</sup>,人们对其诊断准确率的报道相差较大,考虑这主要是由于该检查方法受出血速率、出血量、病变本身性质、造影时机、造影人员技术及设备等因素的影响,此法属有创检查、投照野小、空间分辨率低,易出现移动伪影。DSA 对肿瘤良、恶性的鉴别也存在局限。但其对于出血量大的病例,尤其是以血管病变为主的、需要选择介入治疗的患者,不失为一种合适的诊疗手段。

**2.1.4 放射核素扫描** 放射核素扫描诊断小肠出血的原理类似于 DSA,但它对活动性出血敏感性高,可发现速率为 0.1~0.4 mL/min 的活动性出血病灶<sup>[7]</sup>,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记红细胞显像诊断消化道出血的敏感性达到 90%<sup>[8]</sup>,尤其适用于急性出血后微量出血的检查。由于小肠出血的原因众多,加之部分病例同时还合并小肠局部充血或分泌性疾病,这会导致假阳性率增加。Emslie 等<sup>[9]</sup>报道核素扫描的假阳性率高达 33%。由于核素存在辐射,目前多数医院无核医学专业科室,故临床未将其作为小肠出血诊断的首选方法,应用极少。

**2.1.5 MSCT** MSCT 是 CT 历史上的一次重大革新,具有扫描速度快、空间分辨率高、照射剂量低、信息采集量大、多平面重建、CT 血管造影等功能,在小肠出血性疾病的诊断准确性上体现了其重要价值和优势<sup>[10-11]</sup>。小肠疾病的诊断主要在于观察肠壁厚度,有、无新生物,肠黏膜改变及血管情况等。MSCT 结合造影剂的应用能清晰显示肠腔横断面,血管走行,

有、无活动性出血,还能准确判断肠壁厚度,病变部位、大小、形态,是否向肠腔外生长,病变与周围组织结构关系以及有、无远处转移等。正常小肠的 CT 影像显示为小肠腔扩张良好,肠壁厚度小于 3 mm,密度均匀,环状皱襞见于空肠及近端回肠。有研究表明,MSCT 和多层螺旋 CT 血管成像(multi-slice computed tomographic angiography, MSCTA)诊断小肠急性出血的准确率达到 93%<sup>[12]</sup>。小肠出血病因多为肿瘤、血管畸形及 Crohn 病。出血原因为肿瘤时,CT 影像可见肿块明显不均匀强化,软组织内肿块生长,肠管管腔狭窄;可以观察到瘤体与周围组织、血管的关系以及转移情况。出血原因为血管畸形时,在 CT 及造影剂显影的情况下局部可见血管丛异常增多、血管迂曲、结构紊乱、静脉增粗。活动性出血时,MSCT 动脉期可见肠腔内局限性高密度造影剂影,提示血管周围造影剂外渗或染色。CT 影像学检查 Crohn 病的特征性表现为节段性、非连续性肠壁增厚,肠腔狭窄,病变肠段周围的结构改变等;MSCT 还可显示肠道黏膜病变情况、出血部位、瘘管以及肠外并发症情况。由于该法无创、方便、阳性率高,在临床上得到广泛应用及推广。

**2.2 消化内镜对小肠出血的诊断** 影像学检查诊断小肠出血性疾病的最大缺陷在于不能直视观察,消化内镜的出现解决了这一难题,小肠镜和胶囊内镜是小肠出血最主要的检查手段。小肠镜可在直视下观察小肠全貌,对病变可同时进行活体组织学检查(活检)与治疗;胶囊内镜具有无创、易接受、可直视下完成整个小肠观察的优势。这 2 种检查手段在临床上均具有较大的应用价值,是诊治不明原因小肠出血性疾病的重大突破。

**2.2.1 胶囊内镜** 胶囊内镜的问世是内镜检查技术上的一次飞跃,使小肠的无痛性、可视化检查成为可能,由于其无创、方便、接受程度高、能完成整个小肠的检查操作检查,近年来在临床上得以推广应用,并逐渐成为小肠出血的有效检查手段<sup>[13]</sup>。虽然胶囊内镜是内镜检查方法的一次飞跃,但由于受多方面因素影响,其阳性检出率不稳定。胶囊内镜在肠内移动无法控制,不能定向定位,图像可能不清晰,不能对病变部位进行活检、治疗,仅作为单纯的诊断工具;其检查耗时长,持续约 6~10 h;在发生大量活动性出血或肠道积血较多时,无法窥及小肠全貌及病变部位,因此,不适用于有明显活动性出血、血流动力学不稳定的患者;若出血时间过长病灶已愈合也会影响其检出率。国外一项研究表明,对不明原因的消化道出血,胶囊内镜的最佳检查时机为少量活动性出血和出血停止 2 周内<sup>[14]</sup>,但其目前还存在争议。主要并发症为胶囊嵌顿、电池失能、穿孔,约占 1%~13%<sup>[15]</sup>。虽然胶囊内镜存在诸多制约,但自其临床应用以来,在小肠不明原因出血的诊断上发挥了重要作用,尤其对不能耐受小肠镜检查的患者。

**2.2.2 小肠镜** 对远端十二指肠、空肠、回肠进行内镜检查的方法称为小肠镜检查术。小肠镜的临床应用是小肠出血性疾病诊治领域中的重要突破,它可经口或经肛门对小肠进行直视下观察,做到真正的直视无盲区检查,不但可以观察小肠黏膜、发现病灶、寻找出血部位及病因,还可对病变部位染色、活检、实施干预或治疗<sup>[16]</sup>,这是胶囊内镜、CT 等其他影像学检查手段无法实现的。小肠镜检查可使大部分胃肠道隐源性出血的患者明确诊断<sup>[17]</sup>。小肠镜分为气囊辅助性小肠镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE)和螺旋外套管式小肠镜;BAE 包括单气囊小肠镜(single-balloon enteroscopy, SBE)和双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE),BAE 主要采取推拉式技术进镜观察。螺旋外套管式小肠镜是近年小肠疾病诊治的新手

段,由螺旋形外套和内镜两部分组成,主要通过外套管顺时针旋转使肠壁持续套叠。螺旋外套管式小肠镜操作时间远远短于 BAE,提示螺旋外套管式小肠镜的进镜方式更为快捷、有效<sup>[18]</sup>,可为镜下治疗提供更多时间及平台。BAE 和螺旋外套管式小肠镜均可进行内镜下治疗,如氩离子凝固术(argon plasma coagulation,APC)、息肉切除术、狭窄扩张或支架置入术、注射治疗和内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)等,主要并发症多为自限性腹痛、穿孔、胰腺炎、出血等<sup>[19]</sup>。但相对于治疗性 BAE 而言,单纯诊断性 BAE 风险及并发症发生率均较小。在对不明原因的小肠出血进行检查时,若出血量大,肠道内大量积血会影响小肠镜对出血部位、病变的判断与观察;故小肠镜检查适合在少量出血或出血停止后进行<sup>[20]</sup>。虽然小肠镜具有直观、观察范围大、图像清晰、视野可控、可进行活检与治疗等优点,但由于操作难度大,对操作者要求高,两端“会师”有一定难度,存在耗时长、患者痛苦、耐受性差等弊端,这在一定程度上使小肠镜在临床上的应用受到限制。

**2.2.3 小肠镜与胶囊内镜的比较** 目前,小肠出血病因诊断的最有效检查方法为小肠镜和胶囊内镜,二者各具优、缺点。胶囊内镜具有操作简单、无创、无痛苦及能够安全完成全小肠检查的优点。而小肠镜与之比较具有操作可控,可进行病理活检与治疗的优势<sup>[21]</sup>,但其对操作者的技术要求高,患者耐受性差等缺陷。有研究<sup>[22]</sup>报道小肠镜和胶囊内镜对消化道出血的病因诊断率相似,均为为 50%~60%,故人们提出针对小肠出血检查手段的选择是“先胶囊镜,后小肠镜”。又有学者报道,小肠镜对小肠出血的检出率为 92%,胶囊内镜为 79%<sup>[23]</sup>,小肠镜的检出率明显高于胶囊内镜。文献报道结果不一,可能与病例筛选、检查时机等因素有关。因此,在临床应用中,应针对不同患者及出血时机,合理选择检查方法,达到优势互补的目的。

综上所述,传统的检查技术,如吞线试验、小肠钡剂造影、DSA、核素放射扫描等,虽能显示肠壁黏膜、肠管形态、肠道血管的情况,在小肠出血诊断上有一定价值,但这些技术并不能观察病变与肠腔外、周围血管组织的关系,因而具有很大局限性。近年来随着 CT 对小肠出血诊断价值的逐渐显现,特别是 CT 能明确活动性出血部位以及病变与肠壁、肠腔和周围比邻组织结构的关系,已成为小肠出血诊断的首选无创性检查手段。小肠镜和胶囊内镜的出现,解决了可视化观察小肠全貌的难题。胶囊内镜具有无创的优点,在临床作为单纯诊断工具应用;而小肠镜除了直视下观察小肠黏膜、发现病灶、寻找出血部位,还可以对病变进行活检和治疗,这些优势是胶囊内镜和 CT 等其他影像学检查无法与之媲美的。总之,不论是影像学检查还是消化内镜检查,它们各有其不同程度的盲区和缺陷,在临床工作中应根据病情需要,选择性联合应用上述检查手段,优势互补,提高小肠出血性疾病的诊断准确性。

#### 参考文献:

- [1] Ba MC, Qing SH, Huang XC, et al. Diagnosis and treatment of small intestinal bleeding: retrospective analysis of 76 cases[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(45): 7371-7374.
- [2] Ge Z, Chen H, Gao Y, et al. Efficacy of Thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1629-1637.
- [3] 鲁重美. 吞线试验在诊断小肠血管畸形合并出血中的价值[J]. 中华消化杂志, 1997(2): 65-66.
- [4] Heiss P, Zorger N, Hamer OW, et al. Optimized multidetector computed tomographic protocol for the diagnosis of active obscure gastrointestinal bleeding: a feasibility study [J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(5): 698-704.
- [5] Ghosh S, Watts D, Kinnear M. Management of gastrointestinal haemorrhage[J]. Postgrad Med J, 2002, 78(915): 4-14.
- [6] Edward WL, Laberge JM. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2004, 7(3): 112-122.
- [7] Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(11): 637-646.
- [8] Graça BM, Freire PA, Brito JB, et al. Gastroenterologic and radiologic approach to obscure gastrointestinal bleeding: how, why, and when[J]. Radiographics, 2010, 30(1): 235-252.
- [9] Emslie JT, Zarnegar K, Siegel ME, et al. Technetium-99m-labeled red blood cell scans in the investigation of gastrointestinal bleeding[J]. Dis Colon Rectum, 1996, 39(7): 750-754.
- [10] Lee SS, Oh TS, Kim HJ, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic performance of multidetector CT enterography[J]. Radiology, 2011, 259(3): 739-748.
- [11] Shimizu K, Hashimoto S, Washida Y, et al. Computed tomography enteroclysis for recurrent severe gastrointestinal bleeding in a patient with vascular malformation of the small bowel[J]. Jpn J Radiol, 2010, 28(1): 58-61.
- [12] Martí M, Artigas JM, Garzón G, et al. Acute lower intestinal bleeding: feasibility and diagnostic performance of CT angiography[J]. Radiology, 2012, 262(1): 109-116.
- [13] Kopylov U, Papageorgiou NP, Nadler M, et al. Head or tail: the orientation of the small bowel capsule endoscope movement in the small bowel[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(3): 694-698.
- [14] 刘文忠. 不明原因消化道出血的诊断和处理[J]. 胃肠病学, 2010, 15(3): 129-132.
- [15] Lucendo AJ, González-Castillo S, Fernández-Fuente M, et al. Tracheal aspiration of a capsule endoscope: a new case report and literature compilation of an increasingly reported complication[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(9): 2758-2762.
- [16] Tennyson CA, Semrad CE. Advances in small bowel imaging[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(5): 408-417.
- [17] Leighton JA. The role of endoscopic imaging of the small bowel in clinical practice[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(1): 27-36.
- [18] Lenz P, Domagk D, Mensink P, et al. Single-versus double-balloon enteroscopy: the evidence base: Comment on Endoscopy essentials, Small-bowel endoscopy[J]. Endoscopy, 2012, 44(8): 799.
- [19] Kav T. Intestinal perforation as a complication of balloon-assisted enteroscopy[J]. Endoscopy, 2010, 42(10): 880.

- [20] Godeschalk MF, Mensink PB, van Buuren HR, et al. Primary balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: findings and outcome of therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(9): e195-200.
- [21] Sunada K, Yamamoto H. Double-balloon endoscopy: past, present, and future[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(1): 1-12.
- [22] Lee NM, Eisen GM. 10 years of capsule endoscopy: an

update[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(4): 503-512.

- [23] 熊劲松, 陈明锴, 张丽, 等. 双气囊小肠镜与胶囊内镜对小肠出血诊断价值的比较[J]. *临床内科杂志*, 2012, 29(2): 97-99.

(收稿日期: 2012-09-21 修回日期: 2012-11-24)

· 综 述 ·

## MicroRNA-27 的研究进展\*

杨 梅 综述; 冯正平<sup>△</sup>, 邓华聪 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

**关键词:** 骨疾病; 代谢性; 肿瘤; 心血管疾病; 多药耐药; 微 RNA

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.02.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)02-0223-04

微 RNA(microRNA, miRNA) 是一类进化上高度保守, 非编码蛋白质的单链小 RNA 分子。miR-27 家族是众多 miRNA 中功能显著的一种, 目前研究发现 miR-27 与人体多种疾病的发生、发展密切相关, 因此, miR-27 受到越来越多的关注。本文对有关 miR-27 与临床疾病的发生的研究进展作简要综述。

### 1 miRNA

miRNA 是一类由大约 22 个核苷酸组成的内源性非编码小 RNA 分子。miRNA 起源于基因组 miRNA, 这些 miRNA 有的位于功能基因的编码区, 更多的是位于非编码区; 有些独立存在, 也有许多 miRNA 成簇存在于基因组上。miRNA 在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录成为 pri-miRNA (primary miRNA), 在细胞核内进一步被加工为中间体 pre-miRNA (precursor miRNA), 然后转运到细胞质中, 经过一系列酶切后形成成熟的 miRNA。成熟 miRNA 与 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RICS) 结合于目标 mRNA 的 3' 非翻译端 (3' untranslated region, 3' UTR) 区域, 引起目标 mRNA 的降解或者抑制其翻译, 从而对靶基因的表达发挥转录后调控的作用<sup>[1]</sup>。单个 miRNA 能作用于数百个功能不同的靶基因, 而 miRNA 在不同发育阶段和特定细胞系中的表达实现了对靶基因时序性和组织特异性的调控。

自从 1993 年第一次发现 miRNA——lin-4 和 lin-14, 近 10 年来关于 miRNA 的研究取得了很大进展。miRNA 在动物、植物、病毒, 甚至是单细胞的绿藻中都有发现, 目前在人体中发现的 miRNA 超过 1 000 种<sup>[2]</sup>。研究表明, 这些 miRNA 在转录后水平上调控了至少 1/3 的人类功能基因, 涉及受体、转运子、转录因子、分泌因子及各种信号通路。它们在不同的细胞系中发挥作用, 调控不同的生物过程, 如细胞的分化、增殖、凋亡、代谢, 甚至个体发育<sup>[2]</sup>。miRNA 的突变或异常表达与疾病的发生密切相关, 包括引起肿瘤的发生与肿瘤的多药耐药

性等。

miR-27 家族是 miRNA 中有显著功能的一种, 人类有 miR-27a、miR-27b 2 种亚型, 并分别与其他 miRNA 形成 miRNA 簇。目前发现 miR-27 与多种疾病的发生密切相关, 其中, 与骨代谢疾病、肿瘤发生及心血管疾病等的关系尤为密切。

### 2 miR-27 与疾病的关系

**2.1 miR-27 与代谢性骨病** miRNA 可调节成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞的增殖、分化以及凋亡的特定靶基因或信号通路, 影响骨的新陈代谢, 从而参与骨的发育和形成。其中, miR-27 在成骨细胞分化过程中的作用尤为显著。miR-27 在人骨髓间充质干细胞 (human mesenchymal stem cells, hMSC) 转化为骨细胞的过程中可抑制 Wnt 信号通路中的结肠腺瘤性息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因的表达, 促使  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 的积累, 从而影响骨细胞的分化。下调 miR-27 表达可促进  $\beta$ -catenin 的降解, 诱导成骨细胞凋亡, 导致骨质疏松<sup>[3]</sup>。Schoolmeesters 等<sup>[4]</sup> 也发现 miR-27a 在 hMSC 中可影响转录因子手性钙结合蛋白 (grancalcin) 的表达, 影响骨的形成。Akhtar 等<sup>[5]</sup> 研究发现 miR-27b 可下调软骨细胞的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-13 的分泌, 其表达异常易导致骨关节炎的发生。另外, miR-27 可以作用于骨成型蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路中的 BMP 受体 (BMP receptor, BMPR) 1A 基因及 BMPR2 基因, 促进成骨细胞的分化<sup>[6]</sup>。这些研究表明, miR-27 在骨的代谢方面发挥着重要作用, 其异常表达会导致疾病的发生, 如骨质疏松。

**2.2 miR-27 在肿瘤发生中的作用** 肿瘤的发生是细胞增殖和凋亡失衡的结果, 而越来越多的研究发现 miRNA 在肿瘤发生过程中发挥着十分重要的作用。一些 miRNA 可以作用于原癌基因或抑制基因, 如果其表达产生异常会使其靶基因产生相反的生物功能, 从而促使肿瘤的发生, 这些 miRNA 相应地

\* 基金项目: 重庆市卫生局科研基金项目 (09-02-053)。 作者简介: 杨梅 (1987~), 在读硕士研究生, 主要从事糖尿病肾病和骨质疏松的研究工作, 现就职于重庆医科大学附属成都第二临床学院/成都市第三人民医院内分泌科。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13618329135; E-mail: fengzhengping@sina.com。