

· 综 述 ·

## 原发性失眠症的心理病理研究进展

李海华 综述, 高 东<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所医教部, 重庆 400042)

关键词: 原发性失眠症; 心理病理; 心理疗法; 自我调控

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.13.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)13-1533-04

原发性失眠症(primary insomnia, PI)是一种排除药物或其他精神疾病的原因,在入睡或维持睡眠上存在困难<sup>[1]</sup>。PI与注意力集中及记忆方面的缺陷有关,影响到日常生活、工作和交际,另外还可能导致其他一些心理障碍,有如抑郁和焦虑<sup>[2]</sup>。失眠症是一种常见心理障碍,有调查发现有9%~15%的人受某种慢性失眠的困扰,1%~2%达到PI的临床标准,占各类就诊失眠患者的20%<sup>[3]</sup>。PI的病理涉及了生理<sup>[4]</sup>、认知和行为等因素。认知理论强调对睡眠缺陷的扭曲感知、对睡眠的错误信念、控制睡眠的意向和努力以及对睡眠的忧虑等认知和情绪因素的作用。心理生理抑制模型认为正常的认知和情绪去唤醒被抑制是导致PI最根本的原因。注意-意图-努力模型认为睡眠的自动性先后被选择性地注意睡眠、明显的睡眠意图以及为入睡作出的直接或间接努力所破坏。研究者们已经建立了比较系统的心理病理模型,并且形成了一系列的治疗方法。本文旨在对这些理论模型和疗法进行综述。

## 1 PI的认知理论

## 1.1 Harvey的认知模型

Harvey重视失眠的认知因素,并提出了一个较为完备的认知模型<sup>[5]</sup>,见图1。该模型主要包括了以下几部分。

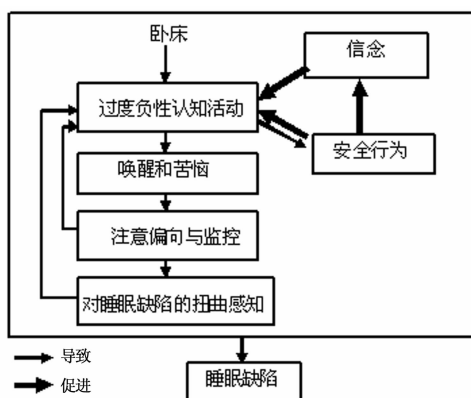


图1 PI的认知模型(晚间)

**1.1.1 过多的负性认知活动** PI患者入睡前存在大量的认知活动,而且多为负性的。Harvey认为负性认知活动有3个特征:(1)越想入睡越强烈;(2)关注的主要是睡眠的干扰物;(3)效价是负性的。这些认知活动包括难以控制的忧虑、闯入性思维和思维的过度活跃。其中担心问题解决、睡眠的忧虑、失眠对健康的影响,以及对第二天正常活动的影响是入睡潜伏期(sleep onset latency, SOL)的最强的预测因素。Harvey使用“灾难化访谈”(catastrophizing interview)的方法,以“难以入睡时,你担心什么?”开头,一步步追问。结果显示相对于易入睡者,患者可以进行更多步骤,给出更多灾难化结果,并且对它们发生的可能性评价更高,同时访谈时有更多的不适感<sup>[6]</sup>。可以看出患者对失眠的担心程度明显高于易入睡者。

**1.1.2 唤醒和苦恼** 这些负性认知活动会激活自主神经并引发苦恼的情绪体验,自主神经的激活通常对物理的威胁有帮助,但是对于睡眠焦虑却是有害的。自主神经唤醒的研究以体温、皮肤电阻、身体移动和脉搏作为指标,情绪唤醒的研究以焦虑、烦躁和痛苦为指标,一些研究支持了生理唤醒的假设<sup>[7]</sup>。

**1.1.3 注意偏向和监控** 唤醒导致注意偏向和监控的出现,表现为对指示睡眠状态或威胁睡眠的信息的注意偏向,包括对内部信息(如与入睡有关的身体感觉)和外部信息(如钟表、卧室环境等)的注意偏向<sup>[8]</sup>。Harvey之前的一项研究表明,无论PI患者还是易入睡者,被指导睡前监控钟表的相对于被指导不监控的对照组表现出更长的SOL,以及更严重的对入睡的焦虑<sup>[9]</sup>。

**1.1.4 对睡眠缺陷的扭曲感知** 这些注意和监控进一步引起对睡眠缺陷的扭曲感知,具体表现在对SOL估计偏大,对睡着时间估计偏少。而且这一假设也得到了研究者的支持,例如Mercer等<sup>[10]</sup>使用睡眠监测仪发现,当叫醒仪器显示已经进入快速眼动期或者第二睡眠阶段的患者时,比易入睡者更倾向于报告没有睡着。与这个现象一致的是,实验期间患者主观报告的夜间睡眠时间少于仪器的客观记录。但是患者对两个探测点之间时间的判断与易入睡者无差异,这说明患者对睡眠时间的感知扭曲是由于有时把睡着误判为清醒。对于出现此现象的原因, Mercer等<sup>[10]</sup>认为可能是入睡后患者繁多的精神活动干扰了判断。对睡眠缺陷的扭曲感知可以通过简单的方法来矫正,在Harvey一项研究中,被告知自己的SOL估计长于睡眠监测仪记录的被试,实验后对SOL估计显著减短,并且对睡眠的焦虑也显著下降<sup>[11]</sup>。

**1.1.5 安全行为** 患者常常采取一系列的措施来保证睡眠质量,如饮酒、增加午睡时间等,但是这些措施都有不良反应。例如患者抱怨入睡前过多的闯入性思维和思维反刍(rumination),出于对失眠后果的担心,他们常会使用思维压抑(thought suppression)和图像控制(imagery control)。思维压抑是一个被广泛关注和研究的现像,压抑悖论(suppression paradox),即压抑某种想法,该想法却有增无减的现像,也被一些研究者所支持<sup>[12]</sup>。PI患者对睡前的思维压抑使得SOL变长和睡眠质量下降<sup>[13]</sup>。头脑中出现的图像会引起更强烈的心血管反应,但是却可能产生更为充分的情绪加工,反之,图像控制可能使得图像转变为言语思维(verbal thought),从而加重了认知活动。Nelson等<sup>[14]</sup>的研究发现图像式思维可以消除忧虑,而文字、句式思维则会保持忧虑。此外还有其他的思维控制策略,如分心、中和、评估、惩罚和忧虑等。

**1.1.6 PI患者的错误信念** 如把失眠归因为稳定的外部因素、夸大失眠的负面影响、对某些睡眠法则的迷信及对忧虑的坚持。患者睡前的忧虑包括对无法入睡以及日常琐事的忧虑,患者和易入睡者对其有同样多的负性评价,如“忧虑让我困

惑”。但是患者同时又存在积极的评价,如“忧虑可以使我的思绪有条不紊”,而且患者通常认为忧虑可以分散对不愉快事情的注意力。这些错误信念促进了失眠的形成。Harvey 认为完整的认知模型还包括白天,图 1 中的过程同样在白天延续着,对失眠产生着同等的作用。

## 1.2 Espie 的睡眠理论

Espie 从正常的睡眠出发来考察失眠产生的原因,认为失眠源自正常睡眠中某个或某些环节出现了问题,并为正常的睡眠和失眠分别建立了心理生理模型和心理生理抑制模型。

### 1.2.1 正常睡眠心理生理模型

Espie 建立了一个整合的正常睡眠心理生理模型<sup>[15]</sup>,此模型认为自体调节、昼夜节律是人类睡眠的默认状态,正常的睡眠有赖于同态调节器(homeostat)和生物钟的协调合作,正常的睡眠因此具有可塑性和自动性。可塑性指面对来自现实生活的干扰仍然能保持良好睡眠的调整能力,例如可塑性使得急性失眠得以恢复。自动性指正常睡眠是自然而然发生的,具有不随意性,也指对睡眠的习惯性、睡眠的条件反射(如对卧室环境引起的条件反射)和对睡眠连续性和质量的内隐期望和态度。在 Espie 看来易入睡者不积极追求睡眠,而是被动地接受它的到来。正常睡眠的可塑性和自动性由 4 个相互联系的子系统来维护,包括睡眠-刺激控制(sleep-stimulus control)、生理去唤醒(physiological de-arousal)、认知去唤醒(cognitive de-arousal)和白昼促进(day-time facilitation)系统。易入睡者的睡眠-刺激控制系统与良好的作息习惯有关,对刺激具有敏感性和特异性,能准确地评估生理和心理有关睡眠预备信息,进而促进去唤醒系统。睡眠-刺激控制系统强化了自体调节和昼夜节律,并且可以促进认知去唤醒和生理去唤醒。认知去唤醒和生理去唤醒受情绪调控(affect regulation)的影响,但是对于强烈的情绪,它的调控能力是有限的。白昼促进系统通过白天的行为和态度来影响睡眠。易入睡者不会轻易地把白天的表现不佳归咎为前一天的睡眠,不会给睡眠加压。总之,正常的睡眠依赖于以上诸多系统的运行,只要可塑性和自动性没有受到抑制,正常的睡眠就得以保持。

### 1.2.2 PI 心理生理抑制模型

心理生理抑制模型认为失眠是正常睡眠启动和维持的失败,源自正常睡眠中某个或某些子系统的问题。例如睡眠-刺激控制系统的问题包括睡眠环境和一些非睡眠活动的条件联结、打破作息规律的行为。生理去唤醒系统的问题包括睡前激烈的运动和紧张、焦虑引起的生理唤醒等。认知去唤醒系统的问题包括卧床时进行的问题解决、计划、回想和展望,对睡眠的忧虑和对失眠后果的担心,兴奋感和挫折感,还包括克服失眠的意向、思维压抑、情感压抑和入睡的努力等。白昼促进系统的问题包括把白天的不佳表现归因于睡眠,时间压力感等。该模型认为认知唤醒和 PI 有更多的关系,并认为认知去唤醒系统的问题是 PI 的关键,思维和情绪的去唤醒失败的结果是严重的,尤其是对睡眠的忧虑和对失眠后果的担心,会使患者对睡眠的努力、控制思维的意向增加,然而这些都是徒劳,并且,正是由于巨大的努力和强烈意向破坏了睡眠的自动性,抑制了睡眠的正常发生。除了强调认知去唤醒系统的作用,对于生理心理唤醒对睡眠的影响,该模型也有与众不同的看法。其他的理论(如 Harvey 的认知模型)都认为生理心理唤醒是失眠的一个重要因素,而心理生理抑制模型认为认知去唤醒被抑制就足以导致失眠,生理心理唤醒只是一个充分却不必要的条件。

### 1.2.3 注意-意图-努力模型

Espie 等<sup>[2]</sup>学者以 PI 的心理生理抑制模型为基础,又给 PI 的一个最常见的亚型——心理生理性失眠症提出了注意-意图-努力模型。正如睡眠的自我平衡和生物钟这两个机制可以帮助解释一些睡眠症状(例如,白

天过多的瞌睡、睡眠时相障碍(phase disorder)等),第三个机制——睡眠的自动性,在心理生理性失眠症的病理中占据核心的低位。注意-意图-努力模型认为睡眠-觉醒进程本质上是自律的,任何关闭这种自动模式的因素都会破坏去唤醒和睡眠启动,这些因素包括了选择性地注意睡眠、明显的睡眠意图以及为入睡作出努力等。

心理生理性失眠症的发展遵循这样一条路径:从内隐的信息加工偏向[先于注意的、感知层面的(pre-attentive perceptual)]→外显的加工偏向[有意识的、心理层面的(conscious mental)]→到外显的意图(反应性的、心理层面的)→优势性的努力(反应性的、行为层面的)。可以这样理解,选择性注意是一种扫描模式,该模型认为注意偏向产生的原因可能是:(1)存在一种日益加重的对失眠的苦恼和威胁感;(2)存在一种优势的对睡眠的渴望。Espie 等<sup>[2]</sup>对此的解释是,生理上的需要是最基础的,也是最强烈的,而睡眠就是基本的生理需要之一。失眠症患者经受着睡眠困扰、睡眠缺失和主观感知的睡眠不足,并且伴随着对睡眠的优势观念的形成,对睡眠的动机也越来越强,从而使得他们变得异常地为睡眠所驱动。睡眠意图是一种计划模式,产生于一种“行为定向的注意”机制,这种机制把睡眠不足与设计好的专门用来制造睡眠或驱赶觉醒的行为联系起来。睡眠努力是一种表现模式。行为上的直接努力包括试图迫使自己入睡、翻来覆去地寻找一个合适的睡姿、不敢乱动、不愿屈服于觉醒状态,以及一睡不着就起床。有些患者为了给自己催眠而卧床阅读,也有些人为了把自己弄累而做大量的运动,还有些人会做大量的放松练习。这些都是行为上的直接努力的表现。认知上的直接努力包括思维管理、数数、思维压抑和分散注意力等。

注意-意图-努力模型认为睡眠良好者的睡眠是自动的,但是选择性注意损害了这种自动性。并且认为,一旦进入睡眠意图阶段,睡眠进程就进入到“人工操作”的阶段,这会进一步损害睡眠的自动性。如果个体存在一种迫切的控制和解决睡眠问题的需要,对睡眠的自动性的损伤就会持续,最终导致持续的心理生理性失眠症。

## 2 PI 的认知-行为治疗

### 2.1 PI 的认知-行为治疗方法

PI 的心理治疗有 40 多年的历史<sup>[3]</sup>,各种疗法相继问世,前期以单个疗法为主,后来考虑到 PI 的诸多影响因素,20 世纪 90 年代开始走向整合。目前,建立在 PI 心理病理理论基础上的心理疗法已经很成熟。(1)刺激控制法。基于认知理论对睡眠环境和睡眠的条件联结对睡眠影响的认识,该方法要求患者消除睡眠环境和清醒状态之间的联结。具体的措施包括:只有睡意来临时才卧床、限制卧床后的行为、10 min 内未入睡则离开卧室以及每天早上准时起床等。(2)睡眠限制法。旨在提高睡眠的效率以及床和睡眠的条件联结,具体措施为根据患者估计平时的平均睡眠(睡着)时间,把此设定为患者可以卧床的最长时间。之后可以根据患者的反应相应改变设定时间,如果睡眠效率提高了,则相应增加;如果没有提高,则继续减少。(3)睡眠保健法。主要通过教育提供有益于睡眠的生活方式,如减少尼古丁、乙醇、咖啡因的摄入,限制白天瞌睡、睡前锻炼等。(4)放松训练法。包括肌肉放松、腹式呼吸、冥想、瑜伽及催眠等,为促进生理去唤醒。(5)思维阻止(thought stopping)法。用数数或叫“停”的方法阻止过多的认知活动。(6)反向意向(paradoxical intention)法。与本文上述介绍的两个模型的观点一致,有意地控制睡眠会带来焦虑并影响睡眠的正常进行,该方法反其道而行之,告诉患者卧床后尽量保持清醒。这样可以促进放松,加快入眠。(7)认知重构法。通过提供正确信息和知识,让其辨别正误,以改变患者对睡眠持有的不正确信念。(8)想象训练法。训练患者在不

能入睡时想象一些物体(通常是蜡烛、沙漏、黑板、风筝、电灯泡和水果 6 种),着重强调要充分想象物体的形状、颜色、质地和运动。

**2.2 PI 的认知-行为治疗疗效的评估** 疗效评估可以通过治疗的实验或临床研究实现,评估指标为 SOL 和入睡后清醒时间(time spent awake after sleep onset, WASO),大量的研究表明单一的疗法还有比较理想的效果,但整合的疗法更有优势<sup>[16]</sup>。单一疗法中刺激控制法、放松训练法和反向意向法的效果最佳,睡眠限制法次之。有研究对 2 000 多例患者的疗效作了总结,表明整合疗法症状减少的情况为:SOL 从 64 min 降到 37 min;WASO 从 70 min 降到 38 min,幅度都在 50%左右。另外夜间醒来的次数有显著减少,总睡着时间也有增加。但是因为接受治疗后的患者和易入睡者还存在相当距离,另外 20%左右的患者对治疗无反应,因此认知-行为疗法还有待改进,疗效还具有上升空间<sup>[16]</sup>。Harvey 和 Espie 对 PI 的心理治疗有独特的看法。Harvey 特别指出治疗应该帮助患者消除对睡眠信息的认知偏向、对睡眠时间的扭曲感知和安全行为(如思维压抑)<sup>[5]</sup>。因此,思维阻止法应该谨慎使用。Espie 等<sup>[2]</sup>认为由于正常的睡眠是自动化的,因此,间接、反向的治疗方法应该比直接的方法更有效<sup>[15]</sup>。这解释了反向意向法的效果。

### 3 结 语

关于 PI 的形成机制,研究者们的看法同中有异。相同之处表现在对生理心理唤醒或去唤醒、睡眠-刺激控制等与 PI 有关过程的承认。不同之处表现在看待 PI 视角的不同,如有观点认为是诸多阳性症状导致了 PI,如生理心理唤醒;而另有观点认为 PI 患者的问题在于去唤醒的抑制,而不是唤醒。这些差异会带来不同的治疗选择,前者更倾向于使用意向直接的方法,更“有为”,而后者倾向于采取间接地、反向的治疗方法,更“无为”。

Espie 等<sup>[2]</sup>强调 PI 的思维和情感方面,认为患者最大的苦恼在于此<sup>[15]</sup>。PI 患者监控并试图控制自身状态,尤其是思维、情感状态,以图达到平静的状态。这些现象属于自我调控(self-regulation)的范畴。自我调控是机体为求达到某个目标而控制自己的思维、情绪和行为的能力。Baumeister 等<sup>[17]</sup>认为自我调控的进行需要 4 个相互影响的部分合作:目标、自我监控、自调能量和目标动机。对于此过程为何会发生,他用动机冲突加以解释,认为没有动机冲突就没有自我调控的必要。自我调控的效果与压力大小有关。Muraven 等<sup>[18]</sup>的研究发现,有外界压力的自我调控比自主的自我调控效果差。个体对失眠后果的担心会给睡眠带来巨大的压力<sup>[15]</sup>,这可能是 PI 患者自我调控失败的一个因素。另外 Wegner<sup>[19]</sup>认为,思维压抑是一种难以成功的自我调控,因为在压抑某个观念(目标观念)的过程中,监控和分心的过程会导致目标观念提示信息的增多,而引发更多的目标观念。这可能是 PI 患者自我调控失败的另一个因素。

考虑到 PI 患者自我调控失败的可能原因,PI 的治疗有两个可行的方向:(1)让患者采取更有效的自我调控策略,如有研究发现在控制闯入性思维上分心比思维压抑更为有效;(2)放弃自我调控,如采取反向意向法以及其他一些放弃入睡努力的疗法。患者如何才能放弃自我调控是值得研究的,遗憾的是这个问题并没有引起研究者们足够的重视。对于患者为何更倾向于去监控和控制睡眠,以及为何屡次失败后仍然不放弃。一个有待证明的解释是:注意-意图-努力模型认为睡眠的自动性是睡眠-觉醒进程自律的表现,是在个体的无意识状态下体现出来的。这个观点意味着睡眠不需要意识的参与,由觉醒进入睡眠是一个意识控制难以发挥效力的过程,而且应该是意识退出的过程。睡眠的这种难以为意识所控制的特性给患者带来

了巨大的问题。因为患者的睡眠动机很强烈,试图对睡眠进行控制,从而把睡眠牢牢地掌握在手中。然而睡眠的自动性只有在被动地接受睡眠时才能体现出来,何时能入睡存在一些不可预测性。患者可能因为不能接受睡眠的不可预测性而坚持有意识地控制睡眠。失眠症患者的这种完美主义源于对自己在日常生活中的表现或健康的极度在意。因此,在治疗 PI 尤其是选择放弃自我调控的途径时,应该适当考虑这些因素,纠正对睡眠的完美主义要求和缺乏灵活性的生活态度,承认睡眠发生的不可预测性,接受因为失眠导致的日常生活中的表现或健康的负面影响。这种认知上的转变需要患者放弃完美主义带来的令人愉悦的控制感,因此,可能引起强烈的阻抗。然而这种转变有助于患者被动地接受睡眠,重启之前被干扰的睡眠的自动性。

### 参考文献:

- [1] Waive J, Broomfield NM, Banham S, et al. Metacognitive beliefs in primary insomnia: developing and validating the Metacognitions Questionnaire—Insomnia (MCQ-I) [J]. J Behav Ther Exp Psychiatry, 2009, 40(1): 15-23.
- [2] Espie CA, Broomfield NM, Macmahon KM, et al. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review [J]. Sleep Med Rev, 2006, 10(4): 215-245.
- [3] Edinger JD, Means MK. Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia [J]. Clin Psychol Rev, 2005, 25(5): 539-558.
- [4] Richardson GS. Human physiological models of insomnia [J]. Sleep Med, 2007, 8 Suppl 4: S9-14.
- [5] Harvey AG. A cognitive model of insomnia [J]. Behav Res Ther, 2002, 40(8): 869-893.
- [6] Harvey AG, Greenall E. Catastrophic worry in insomnia [J]. J Behav Ther Exp Psy, 2003, 34(1): 11-23.
- [7] Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment [J]. Sleep Med Rev, 2007, 11(1): 71-79.
- [8] Harvey AG, Tang NK, Browning L. Cognitive approaches to insomnia [J]. Clin Psychol Rev, 2005, 25(5): 593-611.
- [9] Tang NK, Anne Schmidt D, Harvey AG. Sleeping with the enemy: clock monitoring in the maintenance of insomnia [J]. J Behav Ther Exp Psychiatry, 2007, 38(1): 40-55.
- [10] Mercer JD, Bootzin RR, Lack LC. Insomniacs' perception of wake instead of sleep [J]. Sleep, 2002, 25(5): 564-571.
- [11] Tang NK, Harvey AG. Correcting distorted perception of sleep in insomnia: a novel behavioural experiment? [J]. Behav Res Ther, 2004, 42(1): 27-39.
- [12] Tolin DF, Abramowitz JS, Przeworski A, et al. Thought suppression in obsessive-compulsive disorder [J]. Behav Res Ther, 2002, 40(11): 1255-1274.
- [13] Harvey AG. The attempted suppression of pre-sleep cognitive activity in insomnia [J]. Cognitive Ther Res, 2003, 27(6): 593-602.
- [14] Nelson J, Harvey AG. The differential functions of imagery and verbal thought in insomnia [J]. J Abnorm Psychol, 2002, 111(4): 665-669.
- [15] Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults [J]. Annu Rev Psychol, 2002, 53(1): 215-243.

- [16] Harvey AG, Tang NK. Cognitive behaviour therapy for primary insomnia: can we rest yet? [J]. Sleep Med Rev, 2003, 7(3): 237-262.
- [17] Baumeister RF, Self-regulation KD, depletion E. And motivation[J]. Soc Personal Psychol Compass, 2007, 1(1): 115-128.
- [18] Muraven M, Gagné M, Rosman H. Helpful Self-Control:

autonomy support, vitality, and depletion[J]. J Exp Soc Psychol, 2008, 44(3): 573-585.

- [19] Wegner DM. Ironic processes of mental control[J]. Psychol Rev, 1994, 101(1): 34-52.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2012-12-21)

## 微 RNA 参与中药抗肿瘤作用的研究进展

吴唐维<sup>1</sup>, 宁 勇<sup>1</sup>, 陈卫群<sup>2</sup>综述, 卢忠心<sup>2△</sup> 审校

(1. 湖北中医药大学检验学院, 湖北武汉 430065; 2. 武汉市中心医院检验科, 湖北武汉 430014)

**关键词:** 微 RNAs; 肿瘤; 抗肿瘤药(中药); 抗肿瘤机制

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.13.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)13-1536-03

微 RNA(microRNA, miRNA) 是一类长度约为 22 个核苷酸的非编码小分子 RNA。已有研究认为, miRNA 可作为癌基因或抑癌基因参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭转移和血管生成等过程, 并可能为癌症治疗提供理想而有效的靶点。中草药及其提取物因毒副作用小, 药理作用独特, 已成为重要的抗肿瘤药物, 但其抗肿瘤机制仍不明确。近些年的研究报道提示, miRNA 广泛参与到中药抗肿瘤的作用过程中。中药作用后, 癌基因性 miRNA 表达降低, 抑癌基因性 miRNA 表达增加, 上调或下调的 miRNA 通过进一步促进其靶基因降解或抑制其靶基因的翻译来发挥中药抗肿瘤的实质性作用。

miRNA 存在于除 Y 染色体以外的所有人类染色体中, 根据 miRNA 基因在基因组中分布位置不同分为三类: 基因间隔区 miRNA、内含子 miRNA、外显子 miRNA<sup>[1]</sup>。基因间隔区 miRNA 占 miRNA 大多数。迄今为止, 已被鉴定的人类 miRNA 超过 1 000 多种, 虽然这些 miRNA 仅占人类基因组的 1%~3%, 但它们却调控着超过 30% 的人类基因<sup>[2-3]</sup>。它通过使靶 mRNA 降解或抑制其翻译来调节靶基因的表达, 在细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤发生、心血管疾病等病程发展中起重要作用。

肿瘤是严重威胁人类健康的一类常见疾病, 是人类健康的三大杀手之一。中药作为祖国医学用来防治疾病的有力武器, 具有取材方便、毒副作用小、价格低廉、增强化疗敏感性, 减轻化疗不良反应等特点, 弥补了现代医学肿瘤治疗方法的不足, 所以研究中药抗癌的作用机制具有重要意义。本文就 miRNA 参与中药抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述。

### 1 miRNA 的生成和作用

**1.1 miRNA 的生成机制** 基因组的特定序列经核苷酸聚合酶(主要是 Poly II)作用, 形成发卡式转录本 pri-miRNA。该产物在 RNA 酶 III Droscha-DGCR 复合体作用下, 形成含 60~70 个核苷酸的 5' 端具有磷酸基, 3' 端具有二核苷酸突出的茎环中间体, 即 pre-miRNA。pre-miRNA 在转运蛋白 Exportin 5/Ran-GTP 的协同作用下通过核孔复合体, 由细胞核转运到细胞质中。最后, 在 Dicer 酶的作用下形成一个双链 RNA 片段(miRNA: miRNA\*), miRNA\* 被称为“路过链”, 最终被降解, 另一条链生成成熟的 miRNA。近几年又发现一类内含子 miRNA, 这类 miRNA 从内含子被剪切下来以后, 不需要经过 Droscha 的加工而直接获得类似 pre-miRNA 的茎环结构, 然后

被加工成成熟的 miRNA<sup>[4]</sup>。

**1.2 miRNA 的作用机制** 成熟的 miRNA 与相关蛋白(如 Argonaut 家族)结合形成诱导基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)。在 RISC 的引导下, miRNA 与靶 mRNA 的 3' UTR 结合, 抑制其翻译或促进其降解。如果 miRNA 与 mRNA 具有足够的互补性, miRNA 就指导靶 mRNA 降解。如果 miRNA 与 mRNA 不具有足够的互补性, miRNA 就会抑制靶 mRNA 的翻译<sup>[5]</sup>。

### 2 miRNA 与肿瘤的发生、发展

肿瘤的发生、发展与细胞的失控性增殖、凋亡减少、侵袭转移和血管生成等过程密切相关。越来越多的研究表明, miRNA 在肿瘤发生、发展的上述过程中扮演着癌基因或抑癌基因的角色。同时, miRNA 表达谱的改变有望作为肿瘤发生的阶段性诊断指标。

**2.1 miRNA 与肿瘤细胞的凋亡** 细胞凋亡是受基因调控的程序性细胞死亡, 其发生机制相当复杂, 过程受多种基因及蛋白调控。随着 miRNA 研究的兴起, miRNA 与肿瘤细胞增殖、凋亡之间的紧密联系已逐渐被人们所认识。Zhang 等<sup>[6]</sup>最近研究发现肾癌细胞中 miRNA-21 的表达增高, 而抑制 miRNA-21 的表达可以促进细胞凋亡。与此类似, miRNA-210 在肝癌细胞中表达的抑制同样能减低细胞的生存能力<sup>[7]</sup>。有研究报道, miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181d 在神经胶质瘤细胞中明显下调, 恢复上述 miRNA 的表达, 能抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 提示 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181d 在神经胶质瘤细胞中扮演抑癌基因的角色<sup>[8-9]</sup>。

**2.2 miRNA 与肿瘤细胞的侵袭转移** 侵袭转移是指癌细胞从原发瘤体脱落, 通过血管或淋巴管到达另一部位, 最终在该处增殖生长, 形成与原发瘤类型相同的肿瘤<sup>[10]</sup>。近几年国内外已有不少文献显示了 miRNA 与肿瘤侵袭转移的相互关系。miRNA-183 在多种肿瘤细胞中表达增加, 如滑膜肉瘤细胞 SYO-1、结肠癌细胞 DLD1、转移性肺癌细胞 A549 和 95D 等, 实验结果均表明 miRNA-183 在上述细胞的侵袭转移过程中扮演癌基因的角色<sup>[11]</sup>。但是 Wang 等<sup>[12]</sup>的研究结果与上述结果恰好相反, 发现肺癌细胞中过表达的 miRNA-183 能抑制肿瘤细胞的侵袭转移。

**2.3 miRNA 与肿瘤细胞的血管生成** 肿瘤血管生成是指肿瘤细胞诱发的毛细血管新生以及肿瘤中微循环网的形成, 为实