

· 综 述 ·

肝细胞癌表观遗传发病机制的研究进展*

郭 有 综述,高艳芳,胡恭华[△] 审校
(赣南医学院预防医学系,江西赣州 341000)**关键词:**癌,肝细胞;后成说,遗传;机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)16-2072-03

肝癌是世界第 6 大常见肿瘤,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最主要的类型,以侵袭性强、易转移为特点,其发生是一个多基因参与、多步骤、多阶段进展的过程^[1-2]。近年来关于 HCC 发病机制的研究多为抑癌基因及癌基因的遗传改变,然而近 20 年来在 HCC 发病机制中涉及的表观遗传学改变得到极大发展^[3]。在 HCC 中涉及的表观遗传学改变主要有 DNA 甲基化改变、组蛋白修饰及 microRNA (miRNA) 表达异常^[4]。本文主要就近年来有关表观遗传与 HCC 的发生、发展方面的研究作一综述。

1 DNA 甲基化改变

DNA 甲基化改变主要有全基因组低甲基化、肿瘤相关的特异基因超甲基化或低甲基化以及 DNA 甲基化转移酶的异常。

1.1 全基因组低甲基化 DNA 低甲基化为 DNA 甲基化状态重要的改变之一,并且主要涉及大量甲基化胞嘧啶碱基降低的情况,DNA 低甲基化可通过限制甲基化供体 SAM 的获得、破坏 DNA 完整性及改变 DNA 甲基化转移酶的活性和/或表达水平来实现^[5]。SAM 提供甲基化反应的甲基供体,肝脏是体内 SAM 生物合成和降解的主要器官。而由内源性或外源性因子引起催化甲基代谢的基因多态性或甲基供体缺失则可能导致 DNA 分子中胞嘧啶甲基化程度降低。基因组完整性是影响 DNA 甲基化状态的另一个重要的因素,有研究显示:DNA 损伤修复障碍可降低 DNA 甲基转移酶(DNMTs)的能力,DNMTs 对平衡 DNA 甲基化状态有很重要的作用,而肝脏致癌物则可干扰上述程序^[6]。DNA 甲基化作用丧失与 DNA 修复功能的机制密切相关^[7]。DNA 甲基化作用丧失是 HCC 首要的表观遗传学改变,主要影响全基因组稳定进而造成如 LINE-1、ALU、IAPs 等一些 DNA 序列重复,在 HCC 组织中可检测到这些重复序列的低甲基化^[8]。全基因组低甲基化引起突变率显著升高、癌基因活化、印迹丢失及 DNA 重复序列激活可导致染色体和基因组的不稳定。尽管有证据显示 DNA 去甲基化作用是 HCC 进展早期分子事件,但是否对于后续的恶变转移起作用还有争议。

1.2 肿瘤相关的特异基因超甲基化或低甲基化 DNA 超甲基化在 HCC 主要关注于未甲基化 CpG 启动区、抑制转录和丧失基因功能,尤其是特异基因 DNA 超甲基化在肝脏肿瘤发生过程中被认为是很关键的事件。作为 miRNA 表达水平降低与启动区高甲基化之间关联证据的几个表观遗传学失活的基因在 HCC 已被鉴定,在 HCC 中常见的超甲基化基因主要为肿瘤抑制基因,包括: RASSF1A、P16INK4A、P15INK4B、

RB1、SOCS1、SOCS3、SYC、GSTP1、NQO1、PROX1、NORE1B、RIZ1、RELN、FBLN1 及 PAX5,这些基因在细胞周期调控、细胞凋亡、细胞增殖及外源性化学物质代谢方面有重要作用^[9]。此外,现在有证据表明无 CpG 启动子编码区超甲基化在基因失活中也有作用。比如,p53 启动区和 MAT1A 编码区超甲基化与抑制人类 HCC 中基因表达有关。这些特异基因超甲基化不仅在 HCC 中出现,而且在癌前病变包括慢性乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染及肝硬化时均有存在,显示特异基因超甲基化在 HCC 发生、进展阶段有重要意义^[10-11]。

现在对于一些特异基因的低甲基化在 HCC 发病机制和进展中发生作用的证据越来越多,在人类 HCC 早期低甲基化基因主要为肿瘤促进基因,包括: uPA、HPA、SNCG、TFF3、MAT2A、HK II、CD147 及 VIM^[9]。

上述基因 DNA 超甲基化或低甲基化改变与肿瘤及 HCC 重要的标志有关,肿瘤特性包括获得持续的增殖信号、抑制细胞凋亡、逃避生长抑制、细胞永生、炎症反应、能量代谢失调、诱导血管生成及增加侵袭性等。然而,超甲基化主要与 HCC 发生有关,DNA 低甲基化则与肿瘤的进展有关^[12]。

1.3 DNA 甲基化转移酶改变 异常的 DNA 甲基化与 HCC 有密切关系,有报道称 DNMT1 在引起基因表达改变有重要作用,而 DNA 甲基化转移酶 DNMT3A、DNMT3B 以及甲基结合蛋白与 HCC 发展及恶化有关^[13]。肝组织癌前病变和 HCC 组织中 DNMT1、DNMT3A、DNMT3B 表达上调,并且 DNMTs 表达水平升高与肿瘤相关基因的 CpG 岛超甲基化有显著关联^[14]。

2 组蛋白修饰

在 HCC 中 DNA 甲基化改变不是孤立的事件,在表观遗传改变中经常包括组蛋白修饰^[15]。主要有组蛋白修饰失调和组蛋白修饰酶异常。

2.1 组蛋白修饰失调 在 HCC 组织中组蛋白修饰可以在全基因组和特异基因间,至少有 8 种不同类型的修饰,在组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 及 H1 可发生甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、苏素化、生物素酰化及 ADP 核糖基化修饰^[16]。目前研究最多的是组蛋白赖氨酸残基甲基化和乙酰化,乙酰化与活化转录有关,而甲基化活化或抑制则取决于修饰位点的不同^[15-16]。现在对于 HCC 癌症相关基因启动区 DNA 甲基化和组蛋白修饰认识较多,大量的转录抑制基因在 HCC 中与组蛋白 H3 或 H4 赖氨酸残基超乙酰化有关。同样的,组蛋白 H3 第 9 和 27 位赖氨酸启动子区甲基化在 HCC 中肿瘤抑制基因 RIZ1、P16INK4A 和 RASSF1A 表现为转录沉默^[17]。此外,组

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81060241;81260434)。 作者简介:郭有(1980—),硕士,讲师,主要从事分子毒理学研究。 △ 通讯作者,E-mail:hgh0129@126.com。

蛋白修饰在 HCC 中全基因组中也有改变,尤其是存在组蛋白 H4 第 20 位赖氨酸残基有三甲基化缺失、组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸残基三甲基化增多及组蛋白 H3 磷酸化^[18]。

2.2 组蛋白修饰酶异常 组蛋白脱乙酰酶 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 SIRT1 以及组蛋白甲基转移酶 SMYD3、RIZ1 和 EZH2 在 HCC 中有显著异常。组蛋白脱乙酰化在乙酰基团从赖氨酸残基转移到靶蛋白并在细胞内通过染色质重塑的信号转导调节中有重要作用^[19-20]。研究显示 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 SIRT1 在 HCC 中表达上调,与 HCC 的临床病理特征和复发有关^[21-22]。SMYD3、RIZ1 和 EZH2 分别负责组蛋白 H3 第 4、9 和 27 为赖氨酸残基甲基化。通过增加 H3 第 4 位赖氨酸残基甲基化使转录活化标志的 SMYD3 启动子区增殖可活化 NKX2~8 下游基因,在 HCC 中该基因通常表现为表达上调。EZH2 表达水平增加通过三甲基化 H3 第 27 位赖氨酸和增强启动子区异染色质形成与 HCC 进展有关。RIZ1 在 HCC 中通过表达下调,降低 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化水平及随后发生染色质解聚和降低全基因组稳定性而促使肝脏肿瘤恶化^[22]。

3 miRNA 表达水平异常

miRNA 是一类保守的、大小为 18~25 nt 的非编码单链 RNA,对基因进行转录后表达的调控,参与调节生物生长、细胞分化、增殖、凋亡及信号转导,这些生物程序是肿瘤重要的特征,miRNA 表达水平的改变在肿瘤包括 HCC 有重要作用^[23]。近年来研究表明在 HCC 发生、发展中可观察到 miRNA 表达上调或下调,比如表达上调的有 miR-21、miR-17-92、miR-155、miR-191 及 miR-221/miR-222,表达下调的有 miR-122,而在肿瘤侵袭及转移中上调的有 miR-21 和 miR-151,下调的有 miR-200 家族,在产生肿瘤耐药性时上调的有 miR-21,下调的有 miR-122 和 miR-199a-3p^[9]。

越来越多显示表观遗传学和 miRNA 表达改变之间直接和相互依赖联系的事实表明在 HCC 中表观遗传学改变的复杂性,比如:miR-191 表达上调与其基因低甲基化有关^[24],然而 miR-1、miR-124、miR-125b 及 miR-203 则与 DNA 超甲基化有密切关系^[25-26]。另一方面,miR-29、miR-152 及 miR-200a 表达异常可引起大量的 DNA 甲基化和组蛋白修饰异常^[27-29]。

综上所述,表观遗传学机制在 HCC 发生、进展、转移等方面有重要作用,而常见的表观遗传学改变如 DNA 甲基化改变、组蛋白修饰及 miRNA 表达异常之间互相联系,关于 HCC 具体的发病机制还需进一步探讨。

参考文献:

[1] Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(11):2362-2368.

[2] Nault JC, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatobiliary carcinogenesis[J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(2):173-187.

[3] Herceg Z, Paliwal A. Epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinoma: how environmental factors influence the epigenome[J]. *Mutat Res*, 2011, 727(3):55-61.

[4] Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(4):899-919.

[5] Pogribny IP, Beland FA. DNA hypomethylation in the ori-

gin and pathogenesis of human diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(14):2249-2261.

[6] Mandrekar P. Epigenetic regulation in alcohol liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(20):2456-2464.

[7] Cortellino S, Xu J, Sannai M, et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair[J]. *Cell*, 2011, 146(1):67-79.

[8] De Smet C, Loriot A. DNA hypomethylation in cancer: Epigenetic scars of a neoplastic journey[J]. *Epigenetics*, 2010, 5(3):206-213.

[9] Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, 342(2):223-230.

[10] Pogribny IP, James SJ. Reduction of p53 gene expression in human primary hepatocellular carcinoma is associated with promoter region methylation without coding region mutation[J]. *Cancer Lett*, 2002, 176(2):169-174.

[11] Tomasi ML, Li TW, Li M, et al. Inhibition of human methionine adenosyltransferase 1A transcription by coding region methylation[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(4):1583-1591.

[12] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.

[13] Fan H, Zhao ZJ, Cheng J, et al. Overexpression of DNA methyltransferase 1 and its biological significance in primary hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(16):2020-2026.

[14] Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1):36-45.

[15] Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(6):607-617.

[16] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128(4):693-705.

[17] Chiba T, Yokosuka O, Arai M, et al. Identification of genes up-regulated by histone deacetylase inhibition with cDNA microarray and exploration of epigenetic alterations on hepatoma cells[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(3):436-445.

[18] Yao YJ, Zhang L, Zhang X, et al. H3K27 trimethylation is an early epigenetic event of p16INK4a silencing for regaining tumorigenesis in fusion reprogrammed hepatoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(24):18828-18837.

[19] Cai MY, Hou JH, Rao HL, et al. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients[J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2):12-20.

[20] Chen J, Zhang B, Wong N, et al. Sirtuin 1 is upregulated in a subset of hepatocellular carcinomas where it is essential for telomere maintenance and tumor cell growth[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(12):4138-4149.

- [21] Wu LM, Yang Z, Zhou L, et al. Identification of histone deacetylase 3 as a biomarker for tumor recurrence following liver transplantation in HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e14460.
- [22] Choi HN, Bae JS, Jamiyandorj U, et al. Expression and role of SIRT1 in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2011, 26(2): 503-510.
- [23] Gramantieri L, Fornari F, Callegari E, et al. MicroRNA involvement in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2008, 12(6A): 2189-2204.
- [24] He Y, Cui Y, Wang W, et al. Hypomethylation of the hsa-miR-191 locus causes high expression of has-miR-191 and promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Neoplasia, 2011, 13(9): 841-853.
- [25] Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, et al. MiR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(5): 766-776.
- [26] Alpini G, Glaser SS, Zhang JP, et al. Regulation of placenta growth factor by microRNA-125b in hepatocellular cancer[J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1339-1345.
- [27] Braconi C, Koqure T, Valeri N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. Oncogene, 2011, 30(47): 4750-4756.
- [28] Yuan JH, Yang F, Chen BF, et al. The histone deacetylase 4/Sp1/miR-200a regulatory network contributes to aberrant histone acetylation in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2011, 54(6): 2025-2035.
- [29] Huang J, Wang Y, Guo Y, et al. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1[J]. Hepatology, 2010, 52(1): 60-70.

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2014-01-15)

• 综 述 •

双磷酸盐药物与心房颤动的相关性研究进展*

张 钢 综述, 蒋电明[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016)

关键词: 骨质疏松; 心房颤动; 并发症; 双磷酸盐

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2074-03

心房颤动(简称房颤)是临床上常见的心律失常之一,约占心律失常住院患者的1/3^[1]。在55岁以上的人群中,年龄每增长10岁,其房颤事件发生率增加1倍;在85~94岁人群发病达到高峰^[2-3]。在75岁以上的人群中,男性房颤患病率明显高于女性(60% vs. 40%)^[4-6]。我国大规模调查研究显示,房颤患病率为0.77%,男性房颤患病率(0.9%)高于女性(0.7%)。此外,房颤患病率的增长还与冠心病、高血压和心力衰竭等疾病的生长密切相关,未来50年房颤将成为最常见的心血管疾病之一^[7]。近年来,除了双磷酸盐药物使用的常规不良反应外,逐渐有学者关注到骨质疏松患者长期使用双磷酸盐药物与房颤事件发生风险有密切关系。

1 双磷酸盐药物使用的常见不良反应

口服双磷酸盐药物可能对食管黏膜有较大刺激;对于不能保持直立,上消化道症状处于活跃期或食管延迟排空的患者属于禁忌证。首次接受静脉或口服双磷酸盐药物时,高达1/3的患者会出现发热、肌肉疼痛或淋巴细胞减少等症状^[8-10],但在重复给予治疗剂量后这些症状将减轻甚至消失。部分患者可能发生低钙血症但通常不出现临床症状^[11]。虹膜炎也被描述为双磷酸盐药物的一个不良反应,但其极少发生且多见于静脉注射的双磷酸盐类药物。

双磷酸盐类药物的惟一消除途径是经肾脏排泄,但很少有研究探讨患者使用剂量与肾脏功能损伤之间的量效关系。药

物肾脏毒性往往发生在快速静脉注射的过程中;虽然对于肌酐清除率小于30~35 mL/min的患者在某种情况下使用药物是安全的,但通常并不建议患者使用双磷酸盐类药物^[12-13]。快速静脉注射双磷酸盐类药物诱发的低钙血症并不常见,一般认为,双磷酸盐类药物使用之前,患者体内的矿物质代谢紊乱应该及时纠正。

由于双磷酸盐类药物的广泛使用,许多潜在的不良反应该已经被确定及公认,但其确切的量效关系及新的不良反应仍有待进一步观察。目前,随着Black和Cummings等^[14-15]对双磷酸盐类药物的使用引起房颤事件的报道,在学术界引起了新的研究热点及争论。

2 双磷酸盐药物与房颤发生风险的关系

在唑来膦酸对骨折影响的多中心研究中^[14],发现唑来膦酸组(1.3%)与安慰剂组(0.5%)相比有更多患者发生房颤事件,这一发现引起了人们对于双磷酸盐药物使用导致房颤发生风险的关注,进而引起学术界对于双磷酸盐药物生物安全性或仅仅是一个偶发事件的讨论。有研究显示,房颤事件的发生与药物使用时间并没有紧密相关性,无论是药物的急性反应期还是电解质紊乱期都可能诱导其出现。在一项对于复发性骨折的短期研究中^[15],通过评估患者唑来膦酸使用后的房颤及其他严重不良反应,证实患者的房颤的发生率并没有增加;同时,在一项唑来膦酸治疗肿瘤的实验中^[16],使用超过常规治疗骨

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81171685)。 作者简介: 张钢(1968-), 博士, 副主任医师, 主要从事创伤外科和关节外科的研究工作。 △ 通讯作者, E-mail: jdm571026@vip.163.com。