

- [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<sup>△</sup> 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-3]</sup>。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%)<sup>[4-6]</sup>。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<sup>[7]</sup>。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<sup>[8-10]</sup>,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<sup>[11]</sup>。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<sup>[12-13]</sup>。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<sup>[14-15]</sup>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<sup>[14]</sup>,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<sup>[15]</sup>,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<sup>[16]</sup>,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。

质疏松 10 倍剂量的药物,也未发现患者房颤发生率增加。

关于双磷酸盐药物增加房颤发生潜在风险的研究还存在一些相反的结果。在一项阿伦磷酸钠骨折干预实验的回顾性分析中<sup>[15]</sup>,显示房颤事件的增加没有显著趋势(1.5% vs. 1.0%),相对危险度 1.51,95% 置信区间 0.97~2.40( $P=0.07$ )。另外,利噻磷酸治疗脊柱椎体骨质疏松的回顾性分析中也显示了一个阴性结果<sup>[17]</sup>;但是,相关回顾性病例对照研究揭示阿伦磷酸钠与房颤事件的发生有高度相关性<sup>[18]</sup>。另一项来自丹麦的大规模病例对照研究显示,双磷酸盐药物使用(主要是阿伦磷酸钠和依替膦酸)组与非使用组相比,房性心律失常的发生风险并没有明显增加<sup>[19]</sup>。由于这些相互冲突的结果,一项基于丹麦人口数据库的研究被进行<sup>[20]</sup>,通过评估口服双磷酸盐药物的骨折患者房颤事件发生率,表明双磷酸盐药物使用者与非使用者相比有一个明显增加的房颤风险;但是风险因素主要集中于老龄化及原有心血管疾病的骨折患者。另外两项基于美国及英国数据库的大规模的人口研究,却没有发现双磷酸盐药物使用与房颤之间有显著的关联性<sup>[21-22]</sup>。

有人针对上述几个大型随机临床试验进行 Meta 分析<sup>[23]</sup>,发现虽然双磷酸盐药物的使用与心血管系统发生严重风险有密切的关联,但并不是所有房颤不良事件均与此相关。相关临床试验的数据归纳分析显示,患者并没有因为中风或心血管事件发生而导致死亡率增加;尽管一些数据揭示了长期使用双磷酸盐药物与房颤不良事件的增加有潜在相关性,但是所有可利用的数据及证据并不支持一个持续的相关性或存在因果关系。而且,目前并没有一个确切的分子机制来解释这一效应;另外,此效应与双磷酸盐药物治疗剂量及周期是否具有相关性也不明确。目前,美国食品药品监督管理局建议内科医生不需要改变双磷酸盐药物的处方剂量及使用习惯;但需要持续且密切观察骨质疏松患者在使用双磷酸盐药物中房颤发生的风险并提交相关报告。鉴于当前研究还缺少更多充分的数据,因此使用双磷酸盐药物治疗骨质疏松带来的好处可能远高于面临的房颤事件发生风险。

### 3 双磷酸盐药物引起房颤发生风险的可能机制

有研究报道<sup>[24-25]</sup>,心血管系统的并发症往往发生在应用长效双磷酸盐药物治疗之后,尤其是唑来膦酸和阿伦磷酸钠。目前,针对双磷酸盐药物诱发房颤事件的相关机制还不清楚。有研究认为<sup>[26-27]</sup>,双磷酸盐药物通过降低血液中钙及磷酸盐的浓度,导致机体对心律失常的敏感性增加;其机制与继发性甲状旁腺亢进引起低钙血症的病理过程类似<sup>[28]</sup>。此外,心房肌细胞已被证实对血钙浓度减低具有高敏感性<sup>[29]</sup>。但是,Black 等<sup>[14]</sup>对唑来膦酸药物的观察中发现,发生房颤和非房颤事件的患者中钙及磷酸盐浓度没有明显差异。因此,对于双磷酸盐药物引起钙及磷酸盐减少导致房颤这一观点还需要更多研究数据的支持;同时,对于双磷酸盐药物诱发房颤发生的其他可能机制仍有待进一步深入研究。

### 4 问题与展望

综上所述,当前对于双磷酸盐药物相关性房颤发生风险的研究还处在初级阶段,有待更多的国内外多中心临床试验给予佐证;但在临床治疗中,医生及患者应该综合评估、全面考虑双磷酸盐药物使用带来的好处及风险。目前对于双磷酸盐药物引起的房颤,其诊断及鉴别诊断标准还不明确,需要进一步全面研究。本文观点认为对于已存在房颤或其他心律失常事件的骨质疏松患者,应谨慎考虑双磷酸盐药物的使用;而对于未

存在或未发现有房颤或其他心律失常事件的骨质疏松患者,其使用双磷酸盐药物带来的好处可能远大于其面临的潜在房颤事件风险。

### 参考文献:

- [1] Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation[J]. Med Clin North Am, 2008, 92(1): 17-40.
- [2] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The framingham heart study[J]. JAMA, 1994, 271(11): 840-844.
- [3] Falk RH. Atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2001, 344(14): 1067-1078.
- [4] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study[J]. Circulation, 2009, 119(10): 1363-1369.
- [5] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults[J]. Circulation, 1997, 96(7): 2455-2461.
- [6] Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the epidemiology, practice, outcomes, and costs of heart failure (EPOCH) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 429-435.
- [7] 刘启明, 陈丽华, 崔永亮, 等. 心房颤动药物治疗现状与展望[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(2): 294-296.
- [8] Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration[J]. Calcif Tissue Int, 1987, 41(6): 326-331.
- [9] Gallacher SJ, Ralston SH, Patel U, et al. Side-effects of pamidronate[J]. Lancet, 1989, 334(8653): 42-43.
- [10] Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy[J]. Drug Saf, 1999, 21(5): 389-406.
- [11] Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, et al. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature[J]. Endocr Pract, 2006, 12(1): 48-53.
- [12] Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the cockcroft and gault method: a pooled analysis of nine clinical trials[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(12): 2105-2115.
- [13] Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(4): 503-508.
- [14] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1809-1822.
- [15] Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and

- atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(18):1895-1896.
- [16] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18):1799-1809.
- [17] Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(7):712-713.
- [18] Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(8):826-831.
- [19] Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7648):813-816.
- [20] Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates[J]. *J Intern Med*, 2009, 265(5):581-592.
- [21] Bunch TJ, Anderson JL, May HT, et al. Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(6):824-828.
- [22] Grosso A, Douglas I, Hingorani A, et al. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3):e4720.
- [23] Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and
- atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Saf*, 2009, 32(3):219-228.
- [24] Bhuriya R, Singh M, Molnar J, et al. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(3):213-217.
- [25] Mak A, Cheung MW, Ho RC, et al. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2009, 10(1):113.
- [26] Poole KE, Reeve J, Warburton EA. Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: time to think about protection? [J]. *Stroke*, 2002, 33(5):1432-1436.
- [27] Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate[J]. *Ann Clin Biochem*, 2001, 38(Pt6):608-623.
- [28] Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis [J]. *Nephron Clin Pract*, 2006, 102(1):21-29.
- [29] Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(6):1101-1117.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-29)

• 综 述 •

## 卵泡抑素样蛋白 1 在恶性肿瘤及免疫调节中的作用研究进展\*

吴森勇<sup>1</sup>, 唐朝贤<sup>2</sup>综述, 温文胜<sup>1△</sup>审校

(1. 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科, 南宁 530021; 2. 重庆市肿瘤医院头颈外科, 重庆 400030)

**关键词:** FSTL1; 信号通路; 肿瘤; 肿瘤免疫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.041

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2014)16-2076-03

卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)又名卵泡抑素相关蛋白(FRP)或转化生长因子 $\beta$ 1 诱导蛋白 36(TSC-36),是细胞外基质蛋白家族成员之一。FSTL1 由多种细胞分泌,具有调控细胞增殖、分化、凋亡、新陈代谢等多种生物学功能。近年来文献报道 FSTL1 在炎症、心血管疾病、内分泌疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等方面都有初步研究,但其抑制肿瘤的作用机制仍不清楚。最新的肿瘤治疗研究中,免疫治疗成为一个新的研究热点,细胞免疫疗法(CI)可能成为继手术、化疗、放疗和分子靶向治疗后的第 5 种方法。考虑肿瘤免疫调控也可能是 FSTL1 的作用机制之一。因此,本综述对以往文献进行复习,简要阐明 FSTL1 在肿瘤免疫调节中的研究进展。

### 1 FSTL1 的特性

**1.1 FSTL1 的结构特点** FSTL1 属于 SPARC 家族的成员,其主要成员有 MAST9、QR-1/ SC1/ hevin、SMOC、TESTIN

等。FSTL1 基因定位于 3q13 染色体,FSTL1 的相对分子质量约为  $35 \times 10^3$ ,由 308 个氨基酸组成,末端为 12 个氨基酸残基。FSTL1 与 Follistatin 家族成员之间的共同氨基酸序列超过 2/3。FSTL1 和其他家族成员一样,具有细胞外钙结合区域(EC)和卵泡抑素样结构域(FS),其 EC 结构域中的第 1 个 EF 臂比其他家族成员少 1 个氨基酸,在高浓度  $Ca^{2+}$  的刺激下仍保持构型稳定。FSTL1 的保守区域 EC 区无功能,可能是 FSTL1 在进化中拥有与家族不同的其他功能的原因<sup>[1]</sup>。同时其 C-端存在与血友病因子(VWC)同源性的结构域,作用不详<sup>[2]</sup>。

FSTL1 几乎存在于所有的哺乳动物中,来源于人、鼠、短尾猴等的 FSTL1 同源性蛋白均已被测序和克隆。Tanaka 等<sup>[3]</sup>发现除外周淋巴细胞之外的所有细胞均有 FSTL1 分布,在心脏、卵巢、前列腺等组织器官表达更为显著。因此,FSTL1

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060222)。 作者简介:吴森勇(1987-),硕士,主要从事鼻咽癌的诊治方向的研究。

△ 通讯作者,E-mail:wenwensheng2000@126.com。