

- [10] Zhang B, Zhang Y, Wang J, et al. Screening and identification of a targeting peptide to hepatocarcinoma from a phage display peptide library[J]. *Mol Med*, 2007, 13(5/6):246-254.
- [11] 王昆仑, 贺海平. 噬菌体随机 12 肽库筛选肝癌患者血清肿瘤标记物的初步研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(6):1075-1076.
- [12] Zhang Z, Xu L, Wang Z. Screening serum biomarkers for early primary hepatocellular carcinoma using a phage display technique[J]. *J Clin Lab Anal*, 2011, 25(6):402-408.
- [13] Du B, Yu J, Zhou ZL, et al. Selection of the peptides specifically binding to hepatoma by using phage display in vivo[J]. *Zhong Hua Zhong Liu Za Zhi*, 2005, 27(11):645-647.
- [14] Li XB, Schluesener HJ, Xu SO, et al. Molecular addresses of tumors; selection by in vivo phage display[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2006, 54(3):177-181.
- [15] Rusckowski M, Gupta S, Liu G, et al. Evidence of specificity of radiolabeled phage display peptides for the TAG-72 antigen[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2007, 22(4):564-572.
- [16] Kim MY, Kim OR, Choi YS, et al. Selection and characterization of tenascin C targeting peptide[J]. *Mol Cells*, 2012, 33(1):71-77.
- [17] Hsiung PL, Hardy J, Friedland S, et al. Detection of colonic dysplasia in vivo using a targeted heptapeptide and confocal microendoscopy[J]. *Nat Med*, 2008, 14(4):454-458.
- [18] Shen D, Xie F, Edwards WB. Evaluation of phage display discovered peptides as ligands for prostate-specific membrane antigen(PSMA)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):1-8.
- [19] Wang W, Chen X, Li T, et al. Screening a phage display library for a novel FGF8b-binding peptide with anti-tumor effect on prostate cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8):1156-1164.
- [20] Fagbohun OA, Kazmierczak RA, Petrenko VA, et al. Metastatic prostate cancer cell-specific phage-like particles as a targeted gene-delivery system[J]. *J Nanobiotechnology*, 2013, 11:31.
- [21] Zhao P, Grabinski T, Gao C, et al. Identification of amebinding peptide from a phage display library[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(20):6049-6055.
- [22] Sun L, Chu T, Wang Y, et al. Radiolabeling and biodistribution of a nasopharyngeal carcinoma-targeting peptide identified by in vivo phage display[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2007, 39(8):624-632.
- [23] Sun J, Zhang C, Liu G, et al. A novel mouse CD133 binding-peptide screened by phage display inhibits cancer cell motility in vitro[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(3):185-196.
- [24] Kelly KA, Allport JR, Tsourkas A, et al. Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle[J]. *Circ Res*, 2005, 96(3):327-336.
- [25] Qin X, Wan Y, Li M, et al. Identification of a novel peptide ligand of human vascular endothelial growth factor receptor 3 for targeted tumor diagnosis and therapy[J]. *J Biochem*, 2007, 142:79-85.
- [26] Zanuy D, Flores-Ortega A, Casanovas J, et al. Energy landscape of a selective tumor-homing pentapeptide[J]. *J Phys Chem B*, 2008, 112(29):8692-8700.
- [27] Banerjee D, Harfouche R, Sengupta S. Nanotechnology-mediated targeting of tumor angiogenesis[J]. *Vasc Cell*, 2011, 3(1):3.
- [28] Namiki Y, Fuchigami T, Tada N, et al. Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring[J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10):1080-1093.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.042

偏头痛与神经源性炎症的研究进展*

董兰真, 蒲圣雄 综述, 周冀英[△] 审校

(重庆医科大学第一附属医院神经内科 400016)

[关键词] 偏头痛; 炎症; 物质 P; 降钙素基因相关肽

[中图分类号] R747.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)08-1126-03

偏头痛是临床上常见的一种原发性头痛。据统计,全球偏头痛发病率约为 11%,其中,男女发病率比例约为 1:3。最新的流行病学调查显示,中国偏头痛患病率约为 9.3%。偏头痛具有很高的致残率,2001 年 WHO 把偏头痛列为全球成年男女致残疾病的第 19 位,及成年女性致残疾病第 12 位。偏头痛的发病机制目前尚不十分清楚。神经源性炎症学说认为当三叉神经节及其纤维受刺激后,可引起神经肽类物质释放增加。这些活性物质作用于邻近脑血管壁,引起神经源性炎症包括血

浆蛋白外渗(PPE)、神经源性血管扩张(NV)和肥大细胞脱颗粒,从而参与头痛的形成。

1 PPE

Markowitz 通过使用¹²⁵I 牛血清蛋白,发现电刺激单侧三叉神经节后,同侧的硬脑膜而不是大脑组织形成 PPE。随后的实验发现电刺激三叉神经节还能引起硬脑膜毛细血管后微静脉内皮细胞肥大、微绒毛形成、血小板聚集和肥大细胞脱颗粒^[1]。物质 P 是形成 PPE 最主要的介质,而物质 P 和降钙素

基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 都能引起血管扩张, 物质 P 诱发的血管扩张可能是通过一氧化氮 (NO) 的释放。物质 P 和神经激肽 A 通过激活速激肽受体 (TACR1) 可使内皮细胞间隙增大从而形成 PPE^[2]。在实验中观察到缺少 TACR1 的小鼠在辣椒素的刺激后并不形成 PPE^[3]。

偏头痛的治疗药物除了能够抑制 PPE 还能抑制 NV, 例如曲普坦类药物。因此, 为了明确 PPE 在偏头痛中的作用, 临床试验中使用选择性抑制 PPE 的药物, 观察其在偏头痛急性发作中的疗效。抑制 PPE 的药物共分为 3 类, 包括阻断内皮细胞上的 TACR1 和内皮素 B 型受体, 还有作用于三叉神经神经元上的 extravasation receptor, 这 3 类药物在动物实验中能够选择性抑制 PPE 的形成, 而对 NV 不起作用。如果 PPE 在偏头痛的发病机制中起主要作用, 那么, 这些药物在偏头痛治疗中应该有效。

TACR1 拮抗剂包括 lanepitant (LY-303870)、GR205171、L-758298、FK 888 和 dapitant (RPR-100893), 在临床试验中, 上述药物和安慰剂对照组比较, 头痛的改善程度没有明显的差别, 因此, 可以认为这些药物在偏头痛的治疗中无效^[4-6]。内皮素 B 型受体 Bosentan 和 extravasation receptor 拮抗剂 CPI22288、4991W93 (曲普坦类似物) 在偏头痛急性发作时同样也没有治疗效果^[7-8], 虽然这 2 类药物在动物实验中都能有效抑制 PPE, 后一类药物抑制 PPE 的能力甚至超过曲普坦类 1 000 倍。为了排除偏头痛发作时已经形成了 PPE, 研究者进行了另外一项试验, 试验组预防性使用 LY-303870 超过 3 个月, 与对照组比较, 偏头痛发作的频率、持续时间、程度没有明显变化^[9]。这进一步说明了 PPE 在偏头痛发病期间不起主要作用, 甚至可能不存在 PPE 的形成。

为了明确偏头痛发作期间是否有 PPE 的形成, 进行了一些影像学的研究, 但是得出的结果却是不一致的。Nissila 等^[10]使用钆增强磁共振成像 (MRI) 观察偏头痛发病期间脑膜的变化, 结果并没有 PPE 的发生。另一项研究在 1 例先兆偏头痛患者大脑中动脉附近的脑白质发现有钆增强^[11]。此外, 研究者在 1 例家族性偏瘫型偏头痛患者发病期间在脑膜处发现有增强^[12]。先兆患者头痛期间, 造影发现脑实质内有造影剂的外渗, 说明有血脑屏障的轻-中度的受损, 间接地证明了偏头痛能够引发神经源性炎症^[13]。由于观察的样本量不够多, 还需进一步研究。

2 NV

如果抑制硬脑膜 PPE 不是偏头痛治疗的有效手段, 那么可以把目光转向 NV。电刺激大鼠的三叉神经节, 可以引起 CGRP 释放。已知 CGRP 是一种强大的扩血管物质, 是形成 NV 的主要介质。CGRP 通过结合血管平滑肌上的受体, 激活腺苷酸环化酶, 松弛血管。事实上微摩尔级浓度的 CGRP 就能够引起血管扩张, 但却不能引起 PPE。

Olesen 等^[14]开展了一项国际、多中心、双盲、随机临床试验来观察 CGRP 受体拮抗剂 Olcegepant 的效果。126 例偏头痛患者分别使用安慰剂或者 Olcegepant, 结果表明静脉滴注 2.5 mg Olcegepant 具有显著的疗效 (头痛缓解率: 66% vs 27%安慰剂)。偏头痛发作期间患者颈外静脉血 CGRP 水平显著升高, 而物质 P 的水平没有发生明显的变化, 在使用舒马曲普坦之后, 伴随头痛的缓解, 血 CGRP 回到发病前水平^[15]。CGRP 除了能引起 NV 外, 还能激活肥大细胞、三叉神经卫星胶质细胞释放炎性介质激活和敏化伤害性感受器。卫星胶质细胞含有 CGRP 受体, 结合 CGRP 后可以促进细胞活素类物质的释放, 如 TNF- α 。此外, CGRP 还能引起 (体外培养的) 卫

星胶质细胞炎症基因、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达增加^[16-18]。卫星胶质细胞激活后释放的炎症介质和 NO 可以激活和敏化感觉神经元, 激活的神经元进一步释放 CGRP, 从而形成一个正反馈通路, 促进和维持痛觉传递。基于这些结果, 有人推测硬脑膜血管周围神经末梢释放 CGRP 引起脑膜血管扩张和炎症, 从而激活感觉传入纤维并将痛觉信息传递到三叉神经脊束尾核。

人类的三叉神经节中, 40% 的神经元含有 CGRP, 18% 的神经元含有物质 P^[19]。几乎所有含物质 P 的 (大鼠) 三叉神经节神经元同时含有 CGRP, 而含 CGRP 的神经元超过 50% 不含有物质 P^[20]。基于解剖结构和实验的观察, 物质 P 的释放总是伴有 CGRP 的释放。物质 P 主要位于小直径的感觉 C 纤维, 而 CGRP 同时位于小直径的感觉 C 纤维和直径较大的 A δ 纤维。低强度的刺激可以激活 A δ 纤维, 只释放 CGRP, 较高强度的刺激同时激活 A δ 纤维和 C 纤维, 同时释放物质 P 和 CGRP。有人推测在偏头痛发病中, A δ 纤维首先被激活导致选择性 CGRP 的释放。

由于物质 P 受体拮抗剂在偏头痛治疗的临床试验中无效, 加上动物实验支持 CGRP 及其受体拮抗剂的作用部位在中枢而不是在外周^[6]。神经源性炎症在偏头痛发病机制的作用及其影响力开始减弱, 虽然如此神经源性炎症 (外周作用) 在偏头痛中的作用还不能被完全排除。此外, 肥大细胞脱颗粒在神经源性炎症中也发挥重要作用。

3 肥大细胞脱颗粒

硬脑膜上的肥大细胞可能参与偏头痛的发生, 这些肥大细胞毗邻三叉神经感觉神经元和脑膜血管组织^[21]。CGRP 可使其脱颗粒, 正是这一特点有别于其他的肥大细胞。此外, 物质 P、血色素激肽、垂体腺苷酸环化酶激活肽及刺激三叉神经、颈或蝶腭神经节也可使肥大细胞脱颗粒。肥大细胞激活后释放多种神经和血管活性物质包括组胺、5-HT、缓激肽、前列腺素、TNF- α 、血管内皮生长因子和白细胞介素等^[22]。这些炎症和促炎症介质可以激活和敏化脑膜伤害性感受器并促进 CGRP 的释放, 从而形成一个正反馈通路。大鼠腹腔内注射促分泌剂 (使硬脑膜肥大细胞脱颗粒) 可以激活脑膜伤害性感受器 (电生理记录) 并伴有三叉神经节 pERK (伤害性感受器激活的标志物) 和三叉神经脊束核 c-fos 表达增加^[23]。组胺作为脱颗粒中主要的物质, 有文章报道偏头痛患者吸入或静滴组胺可引起偏头痛样头痛, 而在非偏头痛对照组中只引起轻度头痛^[24]。此外, 静滴组胺可以诱发速发型头痛和延迟型头痛, 后者符合偏头痛诊断标准^[25]。以上这些数据都表明了肥大细胞可能参与偏头痛的发病。

4 结 语

综上所述, 当三叉神经感觉神经元受到刺激后释放物质 P、CGRP 和神经激肽 A 及肥大细胞脱颗粒和神经源性炎症形成, 炎症激活神经末梢并形成外周敏化, 使原本非伤害性刺激 (例如血管搏动) 能够激活伤害性感受器并产生头痛, 这就解释了偏头痛患者搏动样性质的头痛及头痛可由运动后加重的原因。

参考文献

- [1] Dimtriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, et al. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells[J]. Neuroscience, 1991, 44(1): 97-112.
- [2] Curry FR, Adamson RH. Vascular permeability modula-

- tion at the cell, microvessel, or whole organ level; toward closing gaps in our knowledge[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2):218-229.
- [3] Laird JM, Olivar T, Roza C, et al. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene[J]. *Neuroscience*, 2000, 98(2):345-352.
- [4] Upadhyay J, Anderson J, Schwarz AJ, et al. Imaging drugs with and without clinical analgesic efficacy[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(13):2659-2673.
- [5] Huang SC, Korlipara VL. Neurokinin-1 receptor antagonists: a comprehensive patent survey[J]. *Expert opinion on therapeutic patents*, 2010, 20(8):1019-1045.
- [6] Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(10):573-582.
- [7] Olesen J, Tfelt-Hansen P, Ashina M. Finding new drug targets for the treatment of migraine attacks[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(9):909-920.
- [8] Hoffmann J, Akerman S, Goadsby PJ. Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(2):191-201.
- [9] Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention[J]. *Cephalalgia*, 2001, 21(2):102-106.
- [10] Nissila M, Parkkola R, Sonninen P, et al. Intracerebral arteries and gadolinium enhancement in migraine without aura[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16:363.
- [11] Costa C, Tozzi A, Rainero I, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14: 62. doi: 10. 1186/1129-2377-14-62. Review.
- [12] Ashina M, Tvedskov JF, Lipka K, et al. Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(3):303-310.
- [13] Smith M, Cros D, Sheen V. Hyperperfusion with vasogenic leakage by fMRI in migraine with prolonged aura[J]. *Neurology*, 2002, 58(8):1308-1310.
- [14] Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1104-1110.
- [15] Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine; studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats[J]. *Ann Neurol*, 1993, 33(1):48-56.
- [16] Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology[J]. *J Head Face Pain*, 2007, 47(7):1024-1025.
- [17] Capuano A, De Corato A, Lisi L, et al. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization; relevance for migraine pathology[J]. *Mol Pain*, 2009, 5:43. doi:10. 1186/1744-8069-5-43.
- [18] Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells[J]. *Brain Res*, 2008, 1196:22-32.
- [19] Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder[J]. *Neurology*, 2005, 64(10 suppl 2):S9-S15.
- [20] Akerman S, Romero-Reyes M. Insights into the pharmacological targeting of the trigeminocervical complex in the context of treatments of migraine[J]. *Exp Rev Neurotherap*, 2013, 13(9):1041-1059.
- [21] Boes T, Levy D. Influence of sex, estrous cycle, and estrogen on intracranial dural mast cells[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(12):924-931.
- [22] Yaksh TL, Allen JW, Veesart SL, et al. Role of meningeal mast cells in intrathecal morphine-evoked granuloma formation[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3):664-678.
- [23] Levy D, Burstein R, Kainz V, et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache[J]. *Pain*, 2007, 130(1):166-176.
- [24] Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain[J]. *Headache*, 2014, 54(2):246-259.
- [25] Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL. Chemical mediators of migraine: preclinical and clinical observations[J]. *Headache*, 2011, 51(6):1029-1045.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-25)

• 综述 • doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 08. 043

循环 microRNA 在肝细胞肝癌诊断研究中的新进展

陈义综述, 黄平[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

[关键词] 肝癌; 循环 miRNA; 诊断

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)08-1128-05

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界范围内广泛分布的排名第 5 位的最常见的恶性肿瘤。根据对“the Global Burden of Disease Study 2010”的解析, 在全球范围内癌

症相关死亡的癌症中, 肝癌排名第 2; 根据 1990~2010 年中国健康状况迅速改变的统计分析, 在中国癌症相关死亡的疾病中肝癌仅次于肺癌, 排名第 2。由于早期诊断困难, 只有 30%~