

再生能源和清洁能源,大幅度提升清洁能源比重。

**4.4 民众参与,加强宣传** 随着生活水平的提高,人们对环境和空气质量越来越重视,但污染的控制问题不能只靠政府和环保部门,需要公众的广泛参与<sup>[14]</sup>。首先,中国应及时发布环境监测信息,与此同时提供公众在空气污染环境下如何进行健康防护指导。工业上注意减少排污。其次,居民应该在可能的情况下骑自行车或步行、使用公共交通工具、拼车。最后,政府应加大公众宣传力度,发挥公民监督作用;提高公众对 PM<sub>2.5</sub> 污染危害的认识,促使公众从日常生活做起,倡导绿色环保,净化空气,保护环境。

PM<sub>2.5</sub> 污染问题不容乐观。因此,政府应该竭尽所能控制大气污染,尤其是 PM<sub>2.5</sub> 污染;加强对这一问题的战略性顶层设计并大力开展与 PM<sub>2.5</sub> 有关疾病的前瞻性研究;提升居民的环保意识,提高公众对环保的参与度,做好环保宣传,营造良好的环保氛围。当今中国,治理 PM<sub>2.5</sub> 已迫在眉睫,为了给自己以及后代营造良好的生活环境,大家应该行动起来,防治 PM<sub>2.5</sub> 从自己做起。

#### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Fu M, Zheng F. Advances of study on monitoring and evaluation of PM<sub>2.5</sub> pollution[J]. Met Dis Red Res, 2011, 34(1): 1-6.
- [3] Ye Y. Study of decreasing PM<sub>2.5</sub> emission from thermal power plant[J]. Elec Power Const, 2012, 33(11): 49-52.
- [4] Ji H, Zhao H. Seasonal variation of inorganic composition in ambient particulate matter in Tianjin offshore area and its source analysis [J]. China Environmental Science, 2013, 31(2): 177-185.
- [5] Pope CA, Thun MJ. Particular air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults[J]. Am J • 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.041

Respir Crit Care Med, 1995(151): 669-674.

- [6] Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution[J]. JAMA, 2002, 287(9): 1132-1141.
- [7] Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Luben TJ. An ecologic analysis of County-Level PM<sub>2.5</sub> concentrations and lung cancer incidence and mortality[J]. Int J Environ Res Public Health, 2011, 8(6): 1865-1871.
- [8] Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: Results from the AHSMOG study [J]. Environ Health Perspect, 1998, 106(12): 813-822.
- [9] Nawrot TS, Nackers K. Lung cancer mortality and fine particulate air pollution in Europe[J]. Inter J Cancer, 2007, 120(8): 1825-1826.
- [10] Harrison RM, Smith D. What is responsible for the carcinogenicity of PM<sub>2.5</sub>? [J]. Occup Environ Med, 2004, 61(10): 799-805.
- [11] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(9): 813-822.
- [12] 沈昕一. 美国大气污染治理的“杀手锏”[J]. 世界环境, 2012(1): 24-25.
- [13] 王金南. 大气污染防治行动计划[M]. 北京: 人民出版社, 2013.
- [14] 权鹏碧. 中国能源发展趋势——煤炭清洁利用[J]. 低碳世界, 2015(1): 101-102.

(收稿日期: 2015-08-01 修回日期: 2015-12-18)

## MicroRNA-21 相关靶基因的研究进展\*

惠越<sup>1</sup>综述, 张鑫<sup>1</sup>, 刘国跃<sup>1</sup>, 戢慧<sup>2</sup>, 李冲<sup>1</sup>, 陈森<sup>1△</sup>审校

(1. 遵义医学院重症医学科 2 病区, 贵州遵义 563000; 2. 湖南省长沙市第三医院 410015)

[关键词] miRNA-21; 靶基因; 细胞凋亡; 潜在靶点

[中图分类号] Q522

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1121-04

MicroRNA (miRNA) 是一类新近发现的非编码小分子 RNA, 广泛表达于机体的各个组织和器官, 主要通过与相关靶基因结合在转录后水平负性调控约 60% 的人类基因<sup>[1]</sup>。其中, miRNA-21 在心脑血管、肝脏、肺脏、肾脏等多种疾病中异常表达, 明确其所调控的靶基因对阐明 miRNA-21 的功能及在各种生命过程和疾病发生机制中的作用非常关键。目前鉴定靶基因最直接的方法是利用荧光定量 PCR 及 Western blot 方法分别检测转染或敲低 miRNA 后细胞中 mRNA 水平及蛋白

水平的变化, 从而确定 miRNA 与靶基因的对应关系。这种方法可以大大提高准确率, 但最终确定靶基因, 还需要鉴定 miRNA 的靶位点。本文就目前国内外关于 miRNA-21 靶基因的研究进展作一综述。

### 1 实验证实的 miRNA-21 靶基因

**1.1 PTEN** PTEN 是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 定位于染色体 10q23.3, 全长约 200 kb, 它是一种具有磷酸脂酶活性的抑癌基因, 其表达产物 PTEN 蛋白有 403

个氨基酸,是一个双特异性磷酸酶,能使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)脱磷酸形成磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸(PIP2),使其丧失信号功能,从而阻断磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路,抑制细胞周期的进展,促进细胞凋亡<sup>[2-3]</sup>。其中,PTEN 是这一信号通路中的“分子开关”,其失活必然激活 PI3K/Akt 通路<sup>[4]</sup>。相关研究已经证实 miRNA-21 在多种肿瘤细胞中介导 PTEN 的表达<sup>[5]</sup>。研究者通过对非小细胞肺癌和肺癌周围组织的研究发现,转染 miRNA-21 的抑制剂后,PTEN 的表达明显上调,并且进一步证明了 miRNA 是通过与 PTEN 的 3' UTR 端直接结合而抑制其表达<sup>[6]</sup>。Ou 等<sup>[7]</sup>分别通过上调及降低 miRNA-21 在鼻咽癌 CNE1 和 CNE2 细胞系中的表达水平,发现 miRNA-21 可诱导鼻咽癌细胞生长并抑制细胞凋亡;进一步通过 miRNA-21 转染 PTEN 野生型及突变型荧光素酶报告基因载体,并以免疫印迹法检测 PTEN 和磷酸化 Akt 表达,验证了 miRNA-21 通过 Akt 信号通路抑制 PTEN mRNA 的表达。在创伤性脑损伤体外试验中,Wang 等<sup>[8]</sup>证实了 miRNA-21 可通过 PTEN/Akt 信号通路,调节其下游凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-9、Bcl-2 和 Bax 的表达水平来减少神经元细胞的凋亡,提供了新的创伤性脑损伤神经元凋亡的分子机制,并且提示 miRNA-21 可能为其治疗的潜在靶点。

**1.2 PDCD4 程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4,PDCD4)**最初于 1995 年在小鼠体内被发现,在小鼠体内大部分细胞发生凋亡时该基因表达上调,是目前已经证实的 miRNA-21 的靶基因之一。人 PDCD4 基因定位于 10q24,全长 3.5 kb。正常组织细胞中,PDCD4 蛋白主要位于细胞核中,当细胞周围环境发生改变时,它可以通过核输出信号转移到细胞质中。PDCD4 作为一种细胞凋亡基因在动物和人类肿瘤中被大量研究,其在胃癌、肝癌等肿瘤组织中表达明显下调,甚至缺失<sup>[9-10]</sup>。Ferraro 等<sup>[11]</sup>在一组结肠肿瘤标本研究中,对 miRNA-21、ITGβ4、PDCD4 定量 PCR 数据集进行 ROC 曲线分析,结果显示,miRNA-21 表达水平增高、ITGβ4、PDCD4 表达水平降低,且 3 个基因组合能够预测结肠癌的转移。研究认为 PDCD4 表达产物可在转录水平抑制细胞增殖从而抑制肿瘤的生长<sup>[12]</sup>。在宫颈癌 hela 细胞中转染 miRNA-21 抑制剂后,检测到细胞中 PDCD4 表达明显上升,进一步研究证实 miRNA-21 上存在一个与 PDCD4 mRNA 3' UTR 相结合的位点,抑制 miRNA-21 可导致 PDCD4 的表达上调<sup>[13]</sup>。另外,Frankel 等<sup>[14]</sup>对乳腺癌的研究中发现,在 MCF-7 细胞中导入外源性 miRNA-21 抑制剂后 PDCD4 的表达明显上调。最近有研究证明,miRNA-21/PDCD4 轴在细胞吞噬作用中发挥了重要作用,参与了死亡细胞的消化与清除。Das 等<sup>[15-16]</sup>证实 miRNA-21 的表达水平在 LPS 激活的巨噬细胞中进一步增强,并通过 PDCD4 调节 IL-10 诱导物,从而影响细胞的吞噬作用。Wei 等<sup>[17]</sup>在氧化应激损伤的心肌细胞中发现 NF-κB 正向调控 miRNA-21 的表达,且证明 PDCD4 是 miRNA-21 的直接作用靶点。此外,miRNA-21 的过表达能保护 ROS 介导的心肌损伤。

**1.3 TPM1 原肌球蛋白(tropomyosin,TPM)**是肌肉收缩过程中重要的调节蛋白质,广泛分布于各种真核细胞中。原肌球蛋白 1(tropomyosin 1,TPM1)属于这一家族中相对分子质量较高的一类,是肌肉收缩过程中重要的调节蛋白质。在对乳腺癌细胞 MCF-7 转染 miRNA-21 的研究中发现,重组人 TPM1 表达明显上调,其机制是通过 miRNA-21 与 TPM1-mRNA 的

3'UTR 结合,从而调节 TPM1 的表达。Zhu 等<sup>[18]</sup>报道了 TPM1 基因序列中 miRNA-21 潜在结合位点的序列,验证了 TPM1 是 miRNA-21 的作用靶点,miRNA-21 在转录后水平抑制 TPM1 表达。Wang 等<sup>[19]</sup>同样证明 TPM1 mRNA 3'-UTR 是 miRNA-21 的直接作用靶点,miRNA-21 通过 TPM1 来调节血管平滑肌细胞的功能。一些致动脉粥样硬化的因素可诱导缺氧诱导因子 1(HIF-1)上调 miRNA-21,再靶向作用于 TPM1 促进 ASMC 增殖,导致 ASO 形成。HIF-1/miRNA-21/TPM1 通路可能在 ASO 的发病机制中发挥关键作用<sup>[19-20]</sup>。

**1.4 Sprouty1、Sprouty2** Sprouty 蛋白是一类软脂酰化磷酸蛋白,广泛表达于机体各个组织与器官。Sprouty 有 4 个亚型,分别为 Sprouty1、Sprouty2、Sprouty3 和 Sprouty4。研究发现,miRNA-21 可在肿瘤组织中负性调控 Sprouty 蛋白家族的表达,后者可使受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)信号通路异常,引起组织生长发育失调、细胞异常增生和转化<sup>[21]</sup>。在对心力衰竭小鼠的研究中发现,miRNA-21 可与 Sprouty-mRNA 相应的碱基对结合,从而导致 Sprouty 蛋白家族表达下调;进一步通过降低小鼠体内 miRNA-21 表达水平,可检测到 Sprouty1 蛋白的表达明显上调,从而有效地改善了患病小鼠的预后。其机制可能与 Sprouty1 蛋白对细胞外信号调节激酶(acellular signal-regulated kinase,ERK)信号通路的抑制相关<sup>[22]</sup>。miRNA-21 还可提高成纤维细胞的生存率,导致心肌纤维化和功能障碍。房颤患者 miRNA-21 的表达增加,miRNA-21 及 Sprouty1 在人心房肌的表达与心肌纤维化密切相关<sup>[23]</sup>。Bronnum 等<sup>[24]</sup>研究表明 miRNA-21 促进心外膜间皮细胞向纤维上皮间质转化,其通过靶向作用于 Sprouty1、PDCD4 来调控调节心肌纤维上皮间质转化。Sayed 等在结肠癌 SW480 细胞中转染 miRNA-21 的反义抑制剂来抑制 miRNA-21 表达,并通过相关方法检测到 Sprouty2 与 miRNA-21 直接靶向连接。miRNA-21 通过靶向作用于 PTEN 和 Sprouty2 增强 MAPK 和 Akt 信号转导,并负性调节酪氨酸激酶受体信号转导<sup>[25]</sup>。在多发骨髓瘤细胞中,Sprouty2 通过抑制活化的 MAPK / ERK 通路来抑制肿瘤发展;通过转染抑制剂下调 miRNA-21 增加 Sprouty2 在多发骨髓瘤细胞系的表达,证实 miRNA-21 调控 Sprouty2 的表达<sup>[26]</sup>。

**1.5 Fas 配体(FasL)** FasL 是能够结合到死亡受体 TNFRSF6/FAS 的细胞因子,介导 T 细胞引起的凋亡。CTL 细胞在活化后,识别靶细胞,细胞表面表达的高水平 FasL 与靶细胞表面的 Fas 相互识别,通过 Fas 触发靶细胞内部的凋亡程序,使靶细胞发生死亡。FasL 的表达也受到了 miRNA-21 的调控。Wang 等<sup>[27]</sup>指出 Foxo3a 通过 miRNA-21 来调控 FasL 的表达。Foxo3a 在阿霉素的介导下可以降低 miRNA-21 启动子的活性,荧光素酶实验结果显示 miRNA-21 可以抑制 FasL 转录活性。Shang 等<sup>[28]</sup>在胶质母细胞瘤的研究中发现,过表达 miRNA-21 在转录后水平抑制 FasL 蛋白表达;降低 miRNA-21 水平,则 FasL 蛋白表达增加。通过构建 FasL 3' UTR 野生型载体及突变载体,以荧光素酶实验证实,FasL 为 miRNA-21 直接靶基因<sup>[28]</sup>。肿瘤表面过表达的 FasL 可诱导特异性激活的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)凋亡导致肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤细胞增殖,侵袭和转移。Wu 等<sup>[29]</sup>实验证实乳腺癌组织中 FasL 的表达与 miRNA-21 呈负相关,miRNA-21 靶向调节 FasL 介导的细胞凋亡可能打破肿瘤免疫逃逸机制,使肿瘤的免疫治疗成为可能。

**1.6 TIMP3 和 RECK** TIMP3 和 RECK 是基质金属蛋白酶

(MMPs)的负调控因子,也是 miRNA-21 的靶基因。肝细胞癌中高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)诱导的 miRNA-21 的表达在转录后水平抑制 MMP 抑制剂 RECK、TIMP3 的表达,它能影响肝癌的进展和转移。HMGB1 发出信号增加 miRNA-21 的表达,通过抑制 RECK、TIMP3 增强 MMPs 活性;抑制 HMGB1 高表达的肝细胞癌中 miRNA-21 水平,可减轻 miRNA-21 对其靶基因 TIMP3、RECK 的抑制,从而降低肿瘤 MMPs 的活性,最终阻碍肿瘤的进展<sup>[30]</sup>。体外培养的人结肠癌细胞中过表达的 miRNA-21 能显著下调 RECK 水平,通过其下调 RECK、增加 MMP2 活性来调控基质 miRNA-21 诱导的肿瘤入侵<sup>[31]</sup>。黑色素瘤细胞径向生长期向垂直生长期的过渡与 MMPs 有关,TIMP3 抑制 MMPs 的表达,可以减少某些肿瘤的恶性表达程度。miRNA-21 抑制 TIMP3 表达,能促进黑色素瘤从径向生长期过渡到更恶性的垂直生长期,从而增加了肿瘤的侵袭性<sup>[32]</sup>。Zhou 等<sup>[33]</sup>证实 miRNA-21 通过靶向作用于细胞凋亡的启动子 TIMP-3,抑制神经细胞凋亡。TIMP-3 mRNA 及蛋白在受损的背根神经元表达减少,而大脑皮层缺血会导致 TIMP-3 mRNA 及蛋白表达增加。这两种不同结果显示细胞的损伤与保护不仅与 miRNA-21 调控有关,还可能与中枢、外周神经细胞的再生能力有关。

## 2 miRNA-21 潜在的作用靶点

miRNA 靶基因的验证工作量大,验证过程复杂,虽然近年国内外涌现出大量有关 miRNA-21 的研究,但已证实的 miRNA-21 直接靶基因并不多,对其靶基因的筛选和验证仍是今后研究的重点和难点。目前,常用的 miRNA 靶基因预测软件中数据较全面且更新较快的有 miRBase、TargetScan、Pictar、miRecords、TarBase 及 miRTarBase。对这些数据库检索发现,miRNA-21 预测靶基因集合生物通路富集性分析发现 P38 MAPK 通路中 EGFR、RASGRP3、NTF3、MAP3K1、TGFB1 等为 miRNA-21 的潜在作用靶点。miRNA-21 可能通过调节这些基因间接调控 MAPK 通路,从而在调节 AKI 炎症中发挥重要作用。也可能通过调节 ACVR2A、SMAD7、TGFB1、BMP2、MYC、PITX2 等靶标基因,从而调控 P53 信号通路,抑制 AKI 肾小管细胞的凋亡,对 AKI 起保护作用<sup>[34-35]</sup>。韩泽平等<sup>[36]</sup>在人类 miRNA 疾病数据库(HMDD)中寻得 miRNA-21、miR-145、miR-221 和 miR-222 为至今前列腺癌领域研究最多的 miRNAs。运用 miRwalk 数据库查询得上述 4 个 miRNAs 的共同靶基因,再结合前列腺基因数据库(PGDB)查找前列腺癌相关基因,得到 CDKN1A、PTEN、ERBB2、MYC、TP53、ESR1 和 BCL2 等 7 个共同靶基因与前列腺癌密切相关。这些潜在靶点值得进一步研究。

## 3 展 望

综上所述,目前对于 miRNA 的研究已进入一个全新阶段。尽管现阶段已预测出许多 miRNA-21 直接调控的靶基因,但经证实的靶基因不多,且现有研究大多数为肿瘤方面研究,针对 MODS 及脏器保护方面研究并不多,应用于临床并得到临床验证的更是少之又少。miRNA-21 在调控网络中所发挥的作用以及在疾病的诊断、治疗及预后中所具有的价值,有待进一步的探索。

## 参考文献

[1] Van Kouwenhove M, Kedde M, Agami R. MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(9): 644-656.

[2] Small EM, O'rouke JR, Moresi VA, et al. Regulation of PI3-kinase/Akt signaling by muscle-enriched microRNA-486[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9): 4218-4223.

[3] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology[J]. *Nature*, 2010, 465(731): 1033-1038.

[4] Carracedo A, Alimonti A, Pandolfi PP. PTEN level in tumor suppression: how much is too little? [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 629-633.

[5] Wickramasinghe NS, Manavalan TT, Dougherty SM, et al. Estradiol downregulates miR-21 expression and increases miR-21 target gene expression in MCF-7 breast cancer cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(8): 2584-2595.

[6] Zhang JG, Wang JJ, Zhao F, et al. MicroRNA-21 (miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(11/12): 846-852.

[7] Ou H, Li Y, Kang M. Activation of miR-21 by STAT3 induces proliferation and suppresses apoptosis in nasopharyngeal carcinoma by targeting PTEN gene [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e109929.

[8] Wang GH, Jiang XY, Pu HJ, et al. Scriptaid, a novel histone deacetylase inhibitor, protects against traumatic brain injury via modulation of PTEN and AKT pathway [J]. *Neurotherapeutics*, 2013, 10(1): 124-142.

[9] Wang Q, Sun Z, Yang HS. Downregulation of tumor suppressor Pcd4 promotes invasion and activates both beta-catenin/Tcf and AP-1-dependent transcription in colon carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(11): 1527-1535.

[10] Wang XY, Wei ZT, Gao F, et al. Expression and prognostic significance of PDCD4 in human epithelial ovarian carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(5B): 2991-2996.

[11] Ferraro A, Kontos CK, Boni T, et al. Epigenetic regulation of miR-21 in colorectal cancer ITGB4 as a novel miR-21 target and a three-gene network (miR-21-ITGB4-PDCD4) as predictor of metastatic tumor potential [J]. *Epigenetics*, 2014, 9(1): 129-141.

[12] Yang HS, Jansen AP, Komar AA, et al. The transformation suppressor Pcd4 is a novel eukaryotic translation initiation factor 4A binding protein that inhibits translation [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 26-37.

[13] Yao Q, Xu H, Zhang QQ, et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(3): 539-542.

[14] Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 (Pcd4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(2): 1026.

[15] Das A, Ganesh K, Khanna S, et al. Engulfment of apop-

- totoc cells by macrophages; a role of MicroRNA-21 in the resolution of wound inflammation[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3):1120-1129.
- [16] Sheedy FJ. Turning 21; induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2015(6):19.
- [17] Wei C, Li L, Kim IK, et al. NF-kappa B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(3):282-291.
- [18] Zhu S, Si ML, Wu H, et al. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1)[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19):14328-14336.
- [19] Wang M, Li W, Chang GQ, et al. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9):U353-2046.
- [20] Baker AH. MicroRNA 21 shapes vascular smooth muscle behavior through regulating tropomyosin 1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9):1941-1942.
- [21] Lao DH, Chandram OS, Yusoff P, et al. Asrchomology inding sequence on the Cterminus of Sprouty2 is necessary for inhibition of the Ras/ERK pathway downstream of fibrob last growth factor receptor stimulation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(40):29993-30000.
- [22] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008, 456(7224):980-984.
- [23] Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(10):6656-6668.
- [24] Bronnum H, Andersen DC, Schneider MA, et al. miR-21 promotes fibrogenic Epithelial-to-Mesenchymal transition of epicardial mesothelial cells involving programmed cell death 4 and sprouty-1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56280.
- [25] Montalban E, Mattugini N, Ciarapica RA, et al. MiR-21 is an Ngf-Modulated MicroRNA that supports ngf signaling and regulates neuronal degeneration in PC12 cells[J]. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(2):415-430.
- [26] Wang JH, Zheng WW, Cheng ST, et al. Correlation between MicroRNA21 and sprouty homolog 2 gene expression in multiple myeloma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4220-4224.
- [27] Wang K, Li PF. Foxo3a regulates apoptosis by negatively targeting miR-21[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22):16958-16966.
- [28] Shang C, Guo Y, Hong Y, et al. MiR-21 up-regulation mediates glioblastoma cancer stem cells apoptosis and proliferation by targeting FASLG [J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(3):721-727.
- [29] Wu MF, Yang J, Xiang T, et al. miR-21 targets Fas ligand-mediated apoptosis in breast cancer cell line MCF-7 [J]. *Med Sci*, 2014, 34(2):190-194.
- [30] Chen M, Liu Y, Varley P, et al. High-Mobility group box 1 promotes hepatocellular carcinoma progression through miR-21-Mediated matrix metalloproteinase activity [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8):1645-1656.
- [31] Bullock M, Pickard K, Nielsen BS, et al. Deregulated stromal microRNA-21 and promotion of metastatic progression in colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(1):30.
- [32] Gartel AL, Martin DE, Latchana N, et al. Mir-21 enhances melanoma invasiveness via inhibition of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 expression; in vivo effects of Mir-21 inhibitor[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0115919.
- [33] Zhou SL, Zhang SB, Wang YX, et al. miR-21 and miR-222 inhibit apoptosis of adult dorsal root ganglion neurons by repressing TIMP3 following sciatic nerve injury[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 586(1):43-49.
- [34] 李志辉, 邓旭. MicroRNA-21-5p 调控丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号通路[J]. *中华实用临床儿科杂志*, 2014, 29(5):375-379.
- [35] 邓旭, 李志辉. hsa-miR-21-5p 调控丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号通路[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(7):1-5.
- [36] 韩泽平, 何金花, 黎毓光, 等. 生物信息学分析 microRNA 在前列腺癌中的调控通路[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8):1891-1894.

(收稿日期:2015-07-11 修回日期:2015-12-26)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.042

## 针对 Th17 细胞及 IL-17 的靶向生物制剂在类风湿关节炎的研究进展

任茜综述, 何成松<sup>△</sup>审校

(泸州医学院风湿免疫科, 四川泸州 646000)

[关键词] 类风湿关节炎; Th17 细胞; IL-17; 生物制剂

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1124-04

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一个慢性自身免疫性疾病,以关节炎和滑膜增生为主要特点,常导致骨及

软骨的破坏,有较高的致残率,严重影响功能活动及生活质量<sup>[1]</sup>。其发病机制尚不明确,目前研究认为辅助性 T 细胞 17