

- [9] Vige M, Yokoyama K, Kitamura F, et al. Early pregnancy blood lead and spontaneous abortion[J]. *Women Health*, 2010, 50(8):756-766.
- [10] Osman K, Akesson A, Berglund M, et al. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women[J]. *Clin Biochem*, 2000, 33(2):131-138.
- [11] Vige M, Yokoyama K, Shinohara A, et al. Early pregnancy blood Lead levels and the risk of premature rupture of the membranes[J]. *Reprod Toxicol*, 2010, 30(3):477-480.
- [12] Zadrozna M, Gawlik M, Nowak B, et al. Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and IUGR human placentas[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2009, 23(2):144-148.
- [13] Jung KH, Noh JH, Eun JW, et al. Molecular signature for early detection and prediction of polycyclic aromatic hydrocarbons in peripheral blood[J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(1):300-306.
- [14] Madhavan ND, Naidu KA. Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women[J]. *Hum Exp Toxicol*, 1995, 14(6):503-506.
- [15] Radmacher PG, Looney SW, Myers SR. Polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal and cord blood plasma[J]. *Polycycl Aromat Compd*, 2010, 30(3):113-128.
- [16] Song XF, Chen ZY, Zang ZJ, et al. Investigation of polycyclic aromatic hydrocarbon level in blood and semen quality for residents in Pearl River Delta Region in China[J]. *Environ Int*, 2013, 60:97-105.
- [17] 张亚利, 赵永成, 范亚光, 等. 微量元素锌、铜、硒对胎盘镉转运的影响[J]. *营养学报*, 2004, 26(6):450-453.
- [18] Kippler M, Hoque AM, Raqib R, et al. Accumulation of Cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2):162-168.
- [19] Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, et al. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (Lead, Cadmium and Mercury) in Saudi Arabian population[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2014, 217(2/3):205-218.
- [20] 梁绍先, 陈本美, 陈国华, 等. 新生儿脐血及其母血中铅含量的研究[J]. *微量元素与健康研究*, 2003, 20(1):3-5.
- [21] Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, et al. Heavy metals (Lead, Cadmium and Mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2011, 214(2):79-101.
- [22] Jin L, Zhang L, Li Z, et al. Placental concentrations of Mercury, Lead, Cadmium, and Arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population[J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 35:25-31.
- [23] 吴美琴, 颜崇淮. 胎儿期汞暴露研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(3):231-233.
- [24] 赵娜娟. 镍污染区大气 PM_{2.5} 中几种元素对不良妊娠结局的影响及胎盘屏障作用研究[D]. 兰州:兰州大学, 2012.
- [25] Yu YX, Wang XL, Wang B, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon residues in human milk, placenta, and umbilical cord blood in Beijing, China[J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(23):10235-10242.
- [26] 宋殿荣, 宋红运, 王跃飞, 等. 补骨脂水煎液透过妊娠大鼠胎盘屏障的药用成分研究[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(4):815-817.
- [27] Giaginis C, Zira A, Theocharis SA. Application of quantitative structure-activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier; a multivariate data analysis approach[J]. *J Appl Toxicol*, 2009, 29(8):724-733.
- [28] Menjoge AR, Rinderknecht AL, Navath RS, et al. Transfer of PAMAM dendrimers across human placenta: prospects of its use as drug carrier during pregnancy[J]. *J Control Release*, 2011, 150(3):326-338.
- [29] Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1999, 8(3):161-165.

(收稿日期:2015-12-25 修回日期:2016-01-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.039

醒脑静注射液在缺血性脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展*

卢志刚^{1,2}综述,王承明¹审校

(1. 荆楚理工学院医学院,湖北荆门 448000; 2. 湖北省荆门市第一人民医院神经内科 448000)

[关键词] 醒脑静; 脑缺血; 防治

[中图分类号] R277.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1404-04

醒脑静注射液是由古验方“安宫牛黄丸”提炼而成,由麝香、冰片、山梔、郁金等组成,具有开窍醒脑、镇惊止痛、清热解毒、安神定志、凉血行气功效。主要用于气血逆乱,脑脉瘀阻所

致中风昏迷,口眼喎斜,肢体偏瘫,外伤头痛呕恶,酒毒攻心,神志昏迷抽搐(如急性脑血管意外、颅脑外伤、中枢神经系统感染、酒精中毒、高热)。现代药理研究发现,醒脑静注射液可迅

* 基金项目:湖北省教育厅科学技术研究项目(Q20144303);2014 荆门市科技计划重点项目(2014032);荆楚理工学院校级科研基金项目(ZR201404)。作者简介:卢志刚(1975—),副教授,博士,主要从事神经内科疾病的中西医结合基础与临床研究。

速通过血-脑屏障,抑制炎症因子、抑制缺血再灌注诱导的脑神经细胞凋亡、降低脑脊液中内源性致热原、减轻脑水肿、清除自由基、改善大脑血氧供应、保护脑细胞、镇静^[1]。作者现就近年来醒脑静注射液在临床防治缺血性脑血管疾病方面的应用进行综述。

1 实验研究

1.1 抑制脑缺血再灌注自噬反应 通过磁共振成像检测大鼠中动脉栓塞大鼠模型(pMCAO)脑梗死的体积,用免疫印迹法检测大鼠细胞内自噬相关蛋白的表达来研究醒脑静注射液腹腔注射 2 mL 对急性脑缺血再灌注后缺血的神经保护作用,结果发现,醒脑静组脑梗死体积比例小于对照组,促自噬蛋白 Beclin1 和自噬相关蛋白 LC3 的表达量在醒脑静组均下降,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达增加,醒脑静注射液提高损伤脑细胞的存活率的脑保护机制可能协同 3-甲基腺嘌呤的抑制自噬作用,拮抗雷帕霉素的促自噬作用,影响 Bcl-2/Beclin1 之间相互作用的方式抑制大鼠脑缺血再灌注的自噬反应产生的^[2-3]。

1.2 减轻炎症反应 采用大鼠线栓法构建脑缺血 2 h/再灌注 24 h 损伤模型,醒脑静注射液(3.33、6.66、10.00 mL/kg)能减少脑梗死体积,缓解神经功能缺损症状,降低脑组织中一氧化氮合酶(NOS)和过氧化酶(MPO)活性,减少血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 水平,其在脑缺血/再灌注损伤中的机制可能与抑制炎症介质释放,减轻炎症反应有关^[4]。采用结扎双侧颈总动脉法造成急性脑缺血模型,醒脑静注射液可降低大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平、减轻脑含水量及脑水肿程度、改善病理损伤^[5-6]。王万铁等^[7]发现醒脑静注射液也可降低家兔脑缺血再灌注损伤后 30、60、120 min 血清 IL-8,改善脑组织超微结构的变化。醒脑静注射液能够减少脑缺血再灌注小鼠血清 IL-6 和 TNF- α 水平,起到抑制脑缺血再灌注损伤中炎症反应的作用^[8]。

1.3 抗细胞凋亡 采用大鼠可逆性大脑中动脉梗死模型,以原位细胞凋亡染色、透射电镜和红四氮唑染色检测鼠脑组织的细胞凋亡,醒脑静治疗组可减轻脑组织水肿,缩小梗死面积,降低神经细胞凋亡数目,减轻脑组织病理损害,延缓氧自由基的产生,发挥抑制由缺血再灌注诱导的脑神经细胞凋亡,起到一定程度的神经保护作用^[9-10]。

1.4 抗氧化作用 刘洋等^[11]采用大鼠 pMCAO 模型,分为模型组、醒脑静组、丁苯酞组,在缺血后 6~14 d 醒脑静可显著降低缺血侧脑组织中丙二醛(MDA)水平,分别提高横木行走能力评分,提高前肢抓握力,降低神经功能缺损评分,缩短解除潜伏期,醒脑静对缺血性脑损伤保护机制可能是通过抑制脂质过氧化反应产物 MDA 水平,从而改善氧化损伤进行的。马斌等^[12]采用双肾双夹肾血管高血压大鼠模型 1 个月后分成假手术组、模型组、醒脑静组,然后制备大鼠 pMCAO 模型,醒脑静组可提高脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低脑组织 MDA 活性,减轻神经损伤症状,能减轻脑缺血损伤,其神经保护作用机制可能与拮抗氧自由基损伤有关。魏倩等^[13]发现醒脑静可明显降低或改善 pMCAO 大鼠行为障碍、脑梗死率,明显抑制脑组织 MDA 水平的升高和乳酸脱氢酶(LDH)活性的下降,并呈一定的剂量依赖性起到缺血脑损伤保护作用。

2 临床研究

2.1 减轻免疫炎症反应 贾玉洁等^[14]在常规治疗基础上加用醒脑静注射液 20 mL 治疗老年脑梗死,发现醒脑静注射液可明显降低美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分,

抑制患者血清中 TNF- α 、高迁移率族蛋白(HMGB1)、可溶性血管细胞黏附分子(sVCAM)-1 和 IL-18 的表达,减少继发性脑组织损伤。千玲玲等^[15]发现醒脑静注射液 20 mL 可明显改善急性脑梗死患者中医症候评分和神经功能缺损评分,还能显著降低患者 IL-6、IL-8 水平,说明醒脑静注射液可通过抑制炎症介质的释放改善脑梗死患者的临床症状。杨波^[16]在抗血小板凝聚、神经保护、改善大脑血循环等常规治疗基础上,加用醒脑静注射液 20 mL 治疗老年急性脑梗死患者 15 d,发现醒脑静注射液可明显降低患者 NIHSS 评分,有效降低患者血清 IL-12 的水平,改善神经功能障碍。王明乐^[17]在西医常规治疗基础上加用醒脑静注射液治疗急性脑梗死 100 例,发现醒脑静注射液可明显降低神经功能缺损(NIH)评分,减少血清 IL-12 的表达,其脑保护的作用机制可能是抑制细胞因子 IL-12 表达,降低微环境。王峰^[18]在采用降颅压、抗凝、降纤维化、营养脑细胞、改善脑循环代谢等常规治疗基础上给予醒脑静注射液治疗脑梗死 3 周,发现醒脑静可显著降低纤维蛋白原、血脂和血液黏度,升高 Barthel 指数,改善 NIH 评分,降低血清 TNF- α 、IL-10 的水平,其作用机制可能是通过抑制 TNF- α 、IL-10 介导的炎症反应进行。李莹等^[19]发现醒脑静注射液治疗脑梗死急性期 7 d,可明显降低 NIHSS 评分及证候积分,降低白细胞总数(WBC)、中性粒细胞比值(NE%),抑制 TNF- α 、血浆内皮素(ET)、IL-6 的表达,提示醒脑静注射液对缺血性脑卒中急性期的神经保护作用主要是通过抑制其免疫炎症反应,减轻脑水肿。也有临床研究发现,醒脑静注射液治疗急性脑梗死,可明显改善神经功能缺损程度评分,降低 IL-1、IL-6、IL-12 的水平,具有明显抗炎,改善脑功能及促进脑梗死临床康复的作用^[20-21]。张兰起等^[22]采用醒脑静注射液干预治疗急性脑梗死患者 14 d 后发现血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平降至正常,尤其是大面积梗死亚组较明显,其减轻脑缺血损伤、再灌注损害及脑水肿作用可能与降低 MMP-9 水平密切相关。

2.2 参与新生血管形成 张晓玲等^[23-24]在常规给予抗血小板聚集、他汀类药物基础上加用醒脑静注射液 20 mL 治疗急性脑梗死患者 14 d,可减少脑梗死灶体积,降低 NIHSS 评分,促进血清血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生内皮细胞生长因子(PD-ECGF)表达,参与新生血管形成,起到保护脑缺血后神经细胞作用。

2.3 抗自由基 采用醒脑静注射液治疗急性脑梗死,临床观察发现醒脑静注射液 20 mL 可显著升高 NIHSS 评分和日常生活能力缺陷评分(ADL),降低血清 MDA、NO 和白三烯水平,提高治疗总有效率,加速患者神经功能缺损症状的恢复,起到减轻急性脑梗死后的自由基反应作用^[25-27]。

2.4 其他 苗榕生等^[28]采用醒脑静注射液 20 mL 治疗急性脑梗死 2 周后,用荧光活化的细胞分析(RACS)测定人血中 T 细胞亚群 CD4、CD8 及其比值的变化的变化及细胞黏附分子 CD11b、CD54,发现醒脑静注射液可明显抑制 CD11b、CD54 表达,调节 T 细胞 CD4 的表达,增加 CD4、CD8 的表达,提高 CD4/CD8 比值,恢复免疫功能。钟楚锋等^[29]在常规治疗基础上,采用醒脑静注射液合用脑蛋白水解物治疗急性脑梗死 14 d 后,观察到可显著改善患者血管内皮依赖性舒张功能(FMD),改善患者的神经功能缺损症状。张玲^[30]采用醒脑静注射液治疗老年脑梗死患者,通过经颅多普勒超声观察患者的血流动力学变化,发现治疗组双侧大脑中动脉(MCA)的峰流速(VP)及平均流速(VM)升高,双侧 MCA 流速对称性即差值(DVP,DVM)降低,明显改善了 MCA 血流动力学参数,提高 NIHSS 评分。

伊艳清^[31]发现醒脑静能改善急性脑梗死患者 NIH 评分、Barthel 指数评分,降低全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等血液流变学指标,减少神经功能损伤。李虹^[32]在常规治疗基础上加用醒脑静注射液治疗脑卒中,实现靶向神经血管单元保护作用,可明显提高其临床疗效,临床治疗总有效率为 93.9%,明显高于对照组的 75.8%。

3 小 结

综上所述,醒脑静对急性缺血性脑血管疾病多个病理环节进行一定程度的干预影响,充分发挥了中医药多靶点、多组分、多途径的整合调节的特点和优势,醒脑静为复方制剂,主要成分为麝香,为醒神回苏要药,冰片和郁金可辅助麝香开窍醒脑。其主要化学成分可能为麝香酮及樟脑,治疗缺血性脑血管病的作用机制可能是通过抑制脑缺血再灌注自噬反应、减轻炎症反应、抗细胞凋亡、抗氧化、参与新生血管形成、调节 T 细胞 CD4/CD8 的表达,降低血液黏度等环节进行,从而提高对缺血性脑血管病的治疗效果。但目前的研究仍存在一些不足,如该药具体使用时机缺乏统一标准;临床研究虽很广泛应用但标准不一致,无大量的样本资料及循证医学的证据;药代动力学的研究不够深入等。因此,今后的研究方面应进行分子水平靶点和整体效应的有机结合,有利于从更深层次上揭示醒脑静对急性缺血性脑血管病干预作用的内在机制,提高疗效与安全性;将实验研究与临床研究结合,对其进行规范化的深入研究,临床应用醒脑静注射液治疗急性脑梗死可能成为未来的一种趋势。

参考文献

- [1] 张艺,段素群,谢晓东.醒脑静注射液在急性脑病中的应用概况[J].黑龙江医学,2010,34(2):103-106.
- [2] 黄贵华,余九峰,蒙红华,等.醒脑静对脑缺血再灌注大鼠神经细胞自噬作用的影响[J].中医杂志,2014,55(22):1952-1956.
- [3] 余九峰.醒脑静对大鼠脑缺血再灌注中 Bcl-2/Beclin1 的表达量的影响及机制的初步探讨[D].南宁:广西中医药大学,2013.
- [4] 李芳君,谢少玲.醒脑静注射液对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J].中药材,2011,34(7):1111-1113.
- [5] 吴玉生,张文高,郑国玲,等.醒脑静注射液对急性脑缺血大鼠炎症反应及病理的影响[J].山东大学学报:医学版,2007,45(7):746-748.
- [6] 高秀芬,吴玉生.醒脑静注射液对大鼠急性脑缺血炎症损伤的保护作用[J].实用医药杂志,2008,25(7):847-848.
- [7] 王万铁,陈寿权,徐正档,等.醒脑静注射液对脑缺血再灌注损伤家兔血清白细胞介素 8 的影响[J].中国临床康复,2004,8(16):3210-3211.
- [8] 黄川峰.醒脑静注射液对脑缺血再灌注损伤小鼠血清 IL-6 和 TNF- α 水平影响[J].中国实用医药,2012,35(35):244-245.
- [9] 傅强,崔华雷,孙中吉,等.醒脑静注射液对脑缺血再灌注诱导的脑神经细胞凋亡防治作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7(3):144-146.
- [10] 郭丰,陆晓微,徐秋萍.醒脑静与血塞通联合应用对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中华医学杂志,2010,96(90):1645-1647.
- [11] 刘洋,孙建宁,董世芬,等.醒脑静固体制剂对缺血性脑损伤大鼠恢复早期的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):175-180.
- [12] 马斌,刘璐,张扬,等.醒脑静注射液对高血压脑梗死大鼠模型的神经保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):212-214.
- [13] 魏倩,董六一.醒脑静乳剂对脑缺血缺氧损伤的保护作用[J].安徽医药,2009,13(7):727-729.
- [14] 贾玉洁,佟宇,闵连秋.醒脑静注射液对老年脑梗死患者血清中高迁移率族蛋白 B1、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-18 和可溶性血管细胞黏附分子-1 的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(9):2395-2397.
- [15] 千玲玲,贾奎.醒脑静注射液对急性脑梗死患者脑保护作用及白介素-6、白介素-8 水平的影响[J].中成药,2013,35(8):1633-1636.
- [16] 杨波.醒脑静注射液对老年脑梗死患者神经功能缺损和血清 IL-12 表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,2(2):399-400.
- [17] 王明乐.醒脑静注射液对老年脑梗死患者神经功能缺损和血清白介素-12 表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(24):5389-5391.
- [18] 王峰.醒脑静注射液治疗脑梗死的临床疗效和对细胞因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2011,20(34):4362-4363.
- [19] 李莹,倪冬妹.醒脑静注射液对急性脑卒中神经保护作用的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2010,31(12):1900-1901.
- [20] 李海滨,苏相.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清白细胞介素-6、12 的影响及其临床意义[J].首都医药,2012,19(16):39-40.
- [21] 娄益飞.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清 IL-1、IL-6 水平影响的临床研究[J].中国中医急症,2014,23(5):984-985.
- [22] 张兰起,雷惠新,赵德英.急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 变化及醒脑静注射液的干预作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(5):554-555.
- [23] 张晓玲,翟丽萍,官俏兵,等.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清 PD-ECGF 表达的干预作用[J].中华中医药学刊,2013,31(7):1579-1581.
- [24] 张晓玲,翟丽萍,官俏兵,等.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清 VEGF 表达的影响[J].浙江中西医结合杂志,2012,222(11):846-848.
- [25] 戴京涛,李志贤,王雷,等.依达拉奉联合醒脑静治疗急性脑出血的疗效及其对血清一氧化氮、丙二醛含量的影响[J].广西医学,2014,36(5):656-658.
- [26] 郭春宣,王川贤,张冠壮.醒脑静联合血塞通治疗急性脑梗死的临床观察[J].海南医学,2014,25(17):2525-2527.
- [27] 王川贤,陈伟荣.醒脑静抗自由基作用的临床研究[J].中国当代医药,2011,18(30):105-106.
- [28] 苗榕生,张晓明,王红彦.醒脑静对急性脑梗塞患者细胞黏附分子及 T 细胞亚群的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(1):64-65,71.
- [29] 钟楚黎,黎丽娟,周环,等.醒脑静联合脑蛋白水解物对脑卒中患者血管内皮依赖性舒张功能的影响[J].广东医学,2013,34(17):2713-2714.

[30] 张玲. 醒脑静注射液治疗老年脑梗死患者的疗效及其对脑血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24):6884-6886.

[31] 伊艳清. 醒脑静注射液治疗脑梗死临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(2):312-314.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.040

[32] 李虹. 醒脑静注射液在脑卒中治疗中的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(3):51-52.

(收稿日期:2015-12-08 修回日期:2016-01-01)

微小 RNA 与卵巢癌关系的研究进展*

刘 洋, 侯友芳 综述, 张 捷[△] 审校

(昆明医科大学第二附属医院妇科, 昆明 650101)

[关键词] 微 RNAs, 卵巢肿瘤; 特异性诊断; 基因打靶

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1407-03

卵巢癌(ovarian cancer)是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一,其发病率在女性生殖器恶性肿瘤中仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,位居第三,但病死率却高居首位。卵巢癌在早期并无特异性临床表现,大部分患者确诊时已发生癌细胞的转移、侵袭,近期文献报道卵巢癌的 5 年生存率为 42.9%,但超过 80.0%的晚期卵巢癌患者会复发,且预后极差^[1]。目前,临床上卵巢癌的治疗方法是以前肿瘤细胞减灭术为基础并辅助 6~8 个疗程的紫杉醇和铂类为主的联合化学治疗,其完全缓解可达到 70%~80%^[2]。然而,高复发率和复发后的高耐药率是导致其高病死率的最主要原因之一。因此,针对卵巢癌的转移、诊断及治疗等已是亟待解决的问题。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类新近发现的具有调控基因作用的内源性非编码短序列 RNA,miRNA 表达谱的变化与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、浸润、转移密切相关,miRNA 在反映肿瘤疾病进展及预后方面具有重要的临床应用价值,有可能成为癌症治疗的新靶点^[3]。在卵巢癌中,通过对 miRNA 表达量的分析,不仅可以探究 miRNA 与卵巢癌的发生、发展之间的相关性,也可以对卵巢癌的诊断、治疗及预后提供新的靶点。

1 miRNA

1.1 miRNA 的特点及结构 1993 年 Lee 等^[4]对秀丽新小杆线虫进行研究时,发现了第一个 miRNA 的家族成员——lin-4,其虽然不参与编码蛋白质,但可调控秀丽新小杆线虫胚胎后期的基因表达。随着相关研究的深入,发现 miRNA 是一类小分子非编码的单链 RNA 序列,广泛存在于真核生物中,人体内除 Y 染色体以外的所有染色体中均分布 miRNA 的基因^[5]。根据 miRbase 的统计数据,截至 2014 年 6 月,从动、植物和病毒中已发现的 miRNA 多达 28 645 个,其中包含的人类 miRNA 超过 2 000 个。人类的 miRNA 可以调控 60%的人类基因的表达,其表达具有时间和组织特异性,在生物发育过程中发挥着包括早期发育、细胞分化、代谢、增殖、细胞周期调节、炎症及免疫系统等生理过程^[6-9]。miRNA 的分子结构特点为:前体 miRNA(pre-miRNA)常形成分子内茎环结构,成熟 miRNA 本身不含有开放阅读框,5'端有一磷酸基团,3'端为碱基,miRNA 能够特异性识别靶基因的 mRNA 的 3'端的非编码区(untrans-

lated regions,UTR),并与其互补配对,其互补配对的程度决定了其对 mRNA 的作用特性。若为完全互补配对,靶基因的 mRNA 即被机体降解;若为部分互补配对,则靶基因的 mRNA 的翻译作用会被抑制^[5]。

1.2 miRNA 的合成 miRNA 的合成是在细胞核和细胞质中进行的。在细胞核内,基因组 DNA 由 RNA 聚合酶 II (polymerase II, pol II) 转录生成 pri-miRNA, pri-miRNA 在核酸酶 Drosha 和其辅助因子 Pasha/DGCR8 的作用下被处理成 70 个核苷酸组成的具有茎环结构的 pre-miRNA^[10]。通过输出蛋白 5 和 ran-GTP 将 pre-miRNA 从细胞核内运送到细胞质中,由 Dicer 酶处理成为含有 21~24 个核苷酸的双链小分子 RNA^[11]。双链的 miRNA 组装成核糖核蛋白复合物,被称为沉默复合体(RISC)^[12]。RISC 诱导双链 miRNA 分子解链成为长约 21~22 个核苷酸的单链小分子 miRNA。miRNA 基因的突变、易位或丢失,以及在遗传分子合成过程中的任一环节的发生异常都会导致 miRNA 表达水平的改变,从而引起疾病,如肿瘤的发生、发展、转移等。

2 miRNA 与卵巢癌

2.1 卵巢癌中 miRNA 表达谱的变化 最近的研究发现,不同 miRNA 在卵巢癌中所起的作用不尽相同。一些 miRNA 在卵巢癌中的表达受到抑制,可以看作抑癌基因;另一些 miRNA 在卵巢癌中表达增加,可以看做促癌基因。Iorio 等^[13]通过比较 miRNA 在卵巢癌组织与正常组织中表达水平的变化,发现 miRNA-199a、miRNA-200a、miRNA-200b、miRNA-200 明显高于正常组织中的表达水平;而 miRNA-140、miRNA-145、miRNA-125b1 在癌组织中表现为低表达。Aqeilan 等^[14]研究发现 miRNA-15、miRNA-16 在卵巢癌组织中表达下调,miRNA-31 在浆液性卵巢癌细胞和组织中均低表达,是卵巢癌的抑癌基因^[15]。有研究者发现,miRNA-200a、miRNA-200b 及 miRNA-200c 在浆液性上皮性卵巢癌组织中的表达明显高于正常的卵巢组织^[16]。针对不同 miRNA 在卵巢癌中的表达高低及所起的作用不同,可以考虑将敏感表达的 miRNA 作为筛查指标之一,以期对卵巢癌的早期诊断提供更加特异的分子标志物。

2.2 miRNA 对卵巢癌转移及侵袭能力的影响 miRNA 与目标 mRNA 碱基互补配对识别目标 mRNA,进而参与调节细胞

* 基金项目:云南省教育厅科研基金重点项目(2014Z075)。 作者简介:刘洋(1979-),主治医师,博士,主要从事妇产科肿瘤研究。

[△] 通讯作者,E-mail:24069343@qq.com。