

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.010

阿司匹林对不稳定型心绞痛患者血浆中 5 种 miRNA 水平的影响*

李 云^{1,2}, 吕云波², 宋银宏^{1△}

(1. 三峡大学医学院, 湖北宜昌 443002; 2. 三峡大学人民医院心内科, 湖北宜昌 443002)

[摘要] **目的** 探讨口服阿司匹林对不稳定心绞痛(UAP)患者血浆 miR-21、miR-24、miR-126、miR-146、miR-223 水平的影响。**方法** 以未服用过阿司匹林的 15 例冠状动脉病变阳性的 UAP 患者及 10 例冠状动脉病变阴性的 UAP 患者作为研究对象, 予以阿司匹林肠溶片 0.1 g, 每日 1 次口服, 实时定量反转录聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 miRNA 浓度, 比较服药前及服药 1 周后外周血浆中这 5 种 miRNA 的差异。同时选取 50 例 UAP 患者(包括冠状动脉病变阴性及阳性者), 根据其近期是否服用阿司匹林情况分为阿司匹林组及对照组, 比较不同组间血浆中 5 种 miRNA 水平。**结果** 仅冠状动脉病变阳性的 UAP 患者服用阿司匹林后血浆中的 miR-223 水平升高有统计学意义($P<0.05$), 而其他几种 miRNA 及冠状动脉病变阴性者血浆中 5 种 miRNA 水平变化均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿司匹林可升高冠状动脉病变阳性的 UAP 患者血浆中 miR-223 的水平但不影响冠状动脉病变阴性者血浆 miR-223 水平。

[关键词] 阿司匹林; 冠状动脉疾病; 心绞痛, 不稳定型; 微 RNAs

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)02-0178-04

The effect of aspirin on the expression of five miRNA in plasma of patients with unstable angina pectoris*

Li Yun^{1,2}, Lv Yunbo², Song Yinhong^{1△}

(1. The College of Medical Science, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China;

2. Department of Cardiology, People's Hospital of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China)

[Abstract] **Objective** To detect the effect of aspirin on the expression of miR-21, miR-24, miR-126, miR-146 and miR-223 in plasma of patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** Fifteen UAP patients with coronary artery disease and ten UAP patients without coronary artery disease were selected as subjects. All subjects had no medication of aspirin before. Aspirin enteric-coated tablets was taken to all subjects at 0.1 g once a day orally for one week. The peripheral blood (PB) samples of the patients were collected before and after taking the drug for one week. The expressions of the 5 miRNAs in plasma were detected by quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). Meanwhile, fifty UAP patients with or without coronary artery disease were divided into the aspirin group and the control group according to the medication of aspirin. The expressions of the 5 miRNAs in plasma between different groups were compared. **Results** The expression of miR-223 in plasma of UAP patients with coronary artery disease was increased significantly after the medication of aspirin ($P<0.05$). However, the expression of the other 4 miRNAs in plasma of these UAP patients with coronary artery disease and the 5 miRNAs in plasma of the UAP patients without coronary artery disease did not change significantly before and after the medication of aspirin ($P>0.05$). **Conclusion** The medication of aspirin is able to increase the expression of miR-223 in serum of UAP patients with coronary artery disease but not of UAP patients without coronary artery disease.

[Key words] aspirin; coronary artery disease; unstable angina pectoris; microRNAs

微 RNA(miRNA)是一类高度保守的内源性非编码小分子单链 RNA, 能通过非特异性识别靶基因 mRNA 调节生物体的基本生物过程。实验发现 miRNA 能稳定存在于血浆及体液中。并且, 在特定的病理条件下血浆中某些 miRNA 水平发生相应改变, 这提示特定 miRNA 有望成为新的生物标志物^[1-2]。目前有许多 miRNA 作为生物标志物的研究, 然而这些研究很少考虑药物对 miRNA 的影响。miR-21、miR-24、miR-126、miR-146 及 miR-223 是目前研究较多的几种与血管病变关系密切的 miRNA。阿司匹林是一种抗血小板药物, 广泛应用于冠心病的预防及治疗。本研究通过检测冠状动脉(简称冠脉)病变阳性及冠脉病变阴性的不稳定型心绞痛(UAP)患者服用阿司匹林前后及近 1 年内从未服用过阿司匹林和近

3 个月内坚持服用阿司匹林的 UAP 患者血浆中 miR-21、miR-24、miR-126、miR-146 及 miR-223 的浓度, 探讨阿司匹林对血浆中这 5 种 miRNA 的影响, 评估这 5 种 miRNA 作为冠心病生物标志物的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 10 月至 2015 年 3 月在宜昌市人民医院住院治疗的从未服用过阿司匹林的 15 例冠脉病变阳性 UAP 患者及 10 例冠脉病变阴性 UAP 患者作为研究对象[入选患者均行冠脉造影检查, 并进行冠脉狭窄程度积分(Gensini)评分。单支主干血管或主要分支病变狭窄大于或等于 50% 为冠脉病变阳性, 否则为冠脉病变阴性。], 每日口服 1 次阿司匹林肠溶片(拜耳公司)0.1 g, 服药前后其他治疗不变,

* 基金项目: 湖北省教育厅自然科学基金项目(Q20121306)。 作者简介: 李云(1977—), 主治医师, 硕士, 主要从事 miRNA 与心血管病方面研究。 △ 通信作者, E-mail: syh728@126.com。

收集患者服用阿司匹林前及服药 1 周后外周血。

选取 2013 年 10 月至 2014 年 12 月该院新入院的 276 例 UAP 患者,根据其近期服用阿司匹林情况分为阿司匹林组及对照组。取得患者同意后入院时抽取患者静脉血。同时收集患者的一般临床资料及其用药情况,对患者各项生化指标、免疫学指标及血细胞参数进行检验。根据服用阿司匹林情况及冠脉病造影结果将入选者共分为 4 组:冠脉病变阴性未服用阿司匹林组(A 组)、冠脉病变阴性服用阿司匹林组(C 组)、冠脉病变阳性未服用阿司匹林组(B 组)、冠脉病变阳性服用阿司匹林组(D 组)。最后入选并纳入统计者 50 例。冠脉病变阳性的 UAP 患者与冠脉病变阴性的 UAP 患者及 UAP 患者阿司匹林组与相应对照组(即 A 组与 C 组,B 组与 D 组)一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:(1)至少近 1 年内未服用过阿司匹林或至少近 3 个月内坚持服用阿司匹林。(2)除高血压、冠心病外无其他全身性器质性疾病。(3)入院前除降压药及阿司匹林外未服用其他可能影响血小板药物。(4)近 1 周内行冠脉病造影检查。排除标准:急性心肌梗死,急性感染,肝、肾功能不全,肿瘤,风湿免疫性疾病,传染病,糖尿病和间断或近期服用阿司匹林不足 3 个月者,或近期服用其他可能影响血小板药物者,以及住院期间未行冠脉病造影检查者。本研究获得宜昌市伦理委员会的批准。所有入选患者均签署知情同意书。入院的 UAP 患者参照 2011 年《ACC/AHA 不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死指南》的 UAP 诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集入选患者外周静脉血 2 mL 加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,4℃,100 r/min,15 min 初步离心,离心后得到的上层液体于 4℃,2 000 r/min,15 min 再次离心,取得血浆 4℃保存。

1.2.2 血浆 miRNA 的检测 分离血浆后用 miRcute miRNA 提取分离试剂盒(北京 TIANGEN 公司)分离提取血浆 RNA 并加尾、逆转录为 cDNA,严格按照说明书进行操作。RNA 加 Poly(A)尾反应体系为:总 RNA 10.0 μL,E. coli Poly(A) 多聚酶(5 U/μL)0.4 μL,10×Poly(A)多聚酶缓冲液 2.0 μL,5×rATP 溶液 4.0 μL,无 RNase ddH₂O 3.6 μL,反应条件为 37℃,60 min;逆转录合成 cDNA 的反应体系为:Poly(A)反应液 2.0 μL,10×RT 引物 2.0 μL,10×RT 缓冲液 2.0 μL,dNTPs 1.0 μL,RNasin(40 U/μL)1.0 μL,Quant Rtase 0.5 μL,无 RNase ddH₂O 11.5 μL,反应条件为 37℃,60 min。荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测以 miR-16 作为内参,采用 miRcute miRNA 荧光定量检测试剂盒(北京 TIANGEN 公司),miR-16 的上游引物为 5'-GAT AGC AGC AGG TAA ACA TTG GCG-3';miR-21 的上游引物为 5'-CGC CTA CCT TAT GAG ACT GAT GTT GAA-3';miR-24 的上游引物为 5'-TGG CTC AGG TCA GCA GGA ACA G-3';miR-126 的上游引物为 5'-CCT CGT TCC GTG AGT AAT AAT GCG-3';miR-146 的上游引物为 5'-CGA TGA GAA CTG AAA TCC TTG GGT TA-3';miR-223 的上游引物为 5'-TCC TGT CAG TCT GTC AAA TAC CCC A-3';下游引物由试剂公司试剂盒提供。反应条件:94℃,2 min 预变性,然后 94℃ 20 s,60℃ 34 s,共 45 个循环,采集数据分析结果。依据上述 RT-qPCR 条件,对前期制备的各个样品的逆转录产物进行检测。以 miR-16 为内参^[3-5],计算 3 个复孔的平均值作为每个样品的实际 Ct 值,将同一样品的 Ct 值减去其内参 Ct 值,得到 ΔCt 值;即 ΔCt=

Ct_{目的}-Ct_{内参基因};进行统计学分析,同时运用 miRNA 表达倍数的改变值(FC,即 $FC=2^{-\Delta\Delta Ct}$)对定量的结果进行分析和比较^[6-7]。 $\Delta\Delta Ct=\Delta Ct_{处理样品}-\Delta Ct_{对照样品}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,对符合正态分布的计量资料数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;用药前后血浆 miRNA 水平的比较用配对样本 *t* 检验;计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象各项化验指标的比较 冠状动脉病变阳性 UAP 患者与冠脉病变阴性 UAP 患者血细胞计数、血生化等差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1;A 组与 C 组,B 组与 D 组血细胞计数、血生化、Gensini 评分等差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 研究对象检验指标及冠脉病情况的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	冠状动脉病变阳性 UAP 患者(<i>n</i> =15)	冠脉病变阴性 UAP 患者(<i>n</i> =10)	<i>P</i>
PLT($\times 10^9/L$)	178.33±49.99	215.00±69.93	0.139
MPV(fL)	9.94±1.10	9.16±1.06	0.092
PCT(%)	0.18±0.05	0.19±0.06	0.429
PDW(%)	17.95±3.11	16.38±2.95	0.221
HGB(g/L)	138.00±13.37	133.00±11.79	0.348
WBC($\times 10^9/L$)	5.68±1.63	5.74±1.66	0.930
CHO(mmol/L)	4.24±0.81	4.36±1.09	0.756
TG(mmol/L)	1.70±1.11	1.46±0.41	0.459
HDL-C(mmol/L)	1.14±0.30	1.25±0.25	0.355
LDL-C(mmol/L)	2.56±0.71	2.89±0.58	0.244
ALT(U/L)	36.50±0.41	36.70±0.36	0.863
AST(U/L)	23.40±0.31	24.20±0.68	0.781
BUN(mmol/L)	5.34±0.72	6.37±0.72	0.823
CRE(μmol/L)	73.50±0.32	55.80±0.54	0.720
UA(μmol/L)	332.11±119.10	240.40±106.98	0.062
PT(S)	8.08±4.89	9.51±3.43	0.431
APTT(S)	26.60±14.13	27.34±9.82	0.887
Fib(g/L)	2.05±1.12	2.28±0.96	0.603
TT(S)	11.47±6.35	14.28±5.24	0.258
INR	0.68±0.36	0.80±0.29	0.395
CRP(mg/L)	0.53±1.14	0.13±0.32	0.232

PLT:血小板数量;MPV:平均血小板体积;PCT:血小板压积;PDW:血小板体积分布宽度;HGB:血红蛋白;WBC:白细胞;CHO:总胆固醇;TG:三酰甘油;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;BUN:尿素氮;CRE:肌酐;UA:尿酸;PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血酶原时间;Fib:纤维蛋白原;TT:凝血酶时间;INR:国际标准化比值;CRP:C-反应蛋白。

2.2 研究对象服药前后血浆 miRNA 的比较 样品的扩增曲线及溶解曲线提示样品提纯纯度较高,见图 1、2。冠脉病变阴性 UAP 患者服阿司匹林前与服用阿司匹林 1 周后对比血浆 miR-21、miR-24、miR-126、miR-146 及 miR-223 的表达比较差异无统计学意义($P>0.05$)。冠脉病变阳性 UAP 患者服阿司匹林前与服用阿司匹林 1 周后对比,血浆 miR-223 水平升高并差异有统计学意义($P<0.05$),而血浆 miR-21、miR-24、miR-126 及 miR-146 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 UAP 患者检验指标及冠脉病情况的比较

项目	冠脉病变阴性 UAP 患者			冠脉病变阳性患者		
	A 组(n=16)	C 组(n=11)	P	B 组(n=8)	D 组(n=15)	P
PLT(×10 ⁹ /L)	199.20±70.40	176.20±34.50	0.327	176.40±68.00	196.40±49.10	0.424
MPV(fL)	9.20±1.20	9.60±1.60	0.509	10.00±1.57	9.51±0.78	0.315
PCT(%)	0.18±0.06	0.17±0.04	0.639	0.17±0.04	0.19±0.05	0.323
PDW(%)	16.53±3.15	16.55±3.49	0.982	18.70±4.50	16.70±1.60	0.277
HGB(g/L)	123.02±34.50	121.45±9.44	0.885	134.90±8.65	136.90±15.00	0.734
WBC(×10 ⁹ /L)	5.75±1.50	5.32±1.17	0.430	5.60±1.00	5.97±1.78	0.534
CHO(mmol/L)	4.46±0.89	3.77±0.92	0.064	4.67±0.77	4.17±0.78	0.159
TG(mmol/L)	1.50±0.91	1.08±0.39	0.152	1.88±1.27	1.53±0.87	0.439
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.32	1.29±0.29	0.853	1.23±0.23	1.0±0.29	0.073
LDL-C(mmol/L)	2.80±0.60	2.12±0.80	0.117	2.85±0.78	2.62±0.64	0.475
ALT(U/L)	36.20±0.34	36.80±0.37	0.851	34.30±0.52	35.70±0.31	0.732
AST(U/L)	25.10±0.33	24.80±0.65	0.763	23.20±0.53	24.30±0.11	0.642
BUN(mmol/L)	5.21±0.77	6.32±0.71	0.854	8.30±0.62	9.26±0.54	0.502
CRE(μmol/L)	74.10±0.32	55.60±0.52	0.792	63.20±0.51	56.31±0.72	0.533
UA(μmol/L)	266.30±110.00	278.50±111.60	0.782	362.00±71.30	322.00±113.40	0.378
PT(S)	9.23±3.66	9.49±3.17	0.850	7.48±5.82	8.17±4.26	0.75
APTT(S)	26.95±10.94	27.16±13.70	0.965	24.64±15.40	26.40±14.00	0.783
Fib(g/L)	2.20±1.02	2.13±1.19	0.872	2.07±1.29	2.00±1.09	0.903
TT(S)	13.92±5.66	13.25±6.65	0.780	10.80±6.87	11.29±6.32	0.864
INR	0.77±0.31	0.73±0.36	0.740	0.64±0.40	0.68±0.36	0.816
CRP(mg/L)	0.08±0.26	0.84±2.04	0.249	0.46±1.31	0.53±0.79	0.883
Gensini 评分	9.81±21.5	3.59±5.24	0.359	26.40±32.30	19.70±20.10	0.551

PLT:血小板数量;MPV:平均血小板体积;PCT:血小板压积;PDW:血小板体积分布宽度;HGB:血红蛋白;WBC:白细胞;CHO:总胆固醇;TG:三酰甘油;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;BUN:尿素氮;CRE:肌酐;UA:尿酸;PT:凝血酶原时间;APTT:部分凝血酶原时间;Fib:纤维蛋白原;TT:凝血酶时间;INR:国际标准化比值;CRP:C-反应蛋白。

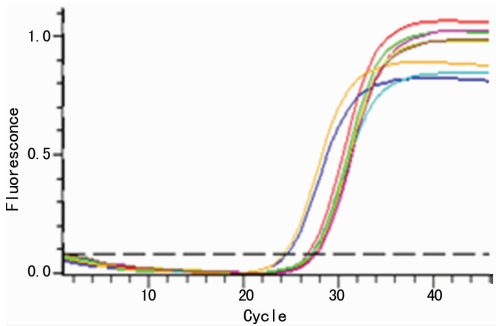


图 1 6 对引物对样品的扩增曲线

2.3 各组血浆 miRNA 水平的比较 C 组与 A 组比较,血浆 miR-21、miR-24、miR-126、miR-146 及 miR-223 水平均差异无统计学意义($P>0.05$)。D 组与 B 组比较,血浆 miR-223 水平

升高并有统计学意义($P<0.05$),而血浆 miR-21、miR-24、miR-126 及 miR-146 表达差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

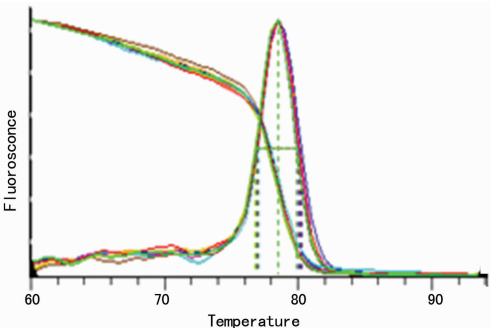


图 2 6 对引物的溶解曲线

表 3 服药前后患者血浆 miRNA 的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	冠脉病变阴性 UAP 患者			冠脉病变阳性 UAP 患者		
	用药前 $2^{-\Delta Ct}$	用药后 $2^{-\Delta Ct}$	P	用药前 $2^{-\Delta Ct}$	用药后 $2^{-\Delta Ct}$	P
miR-21	0.275±0.073	0.242±0.085	0.116	0.037±0.007	0.039±0.009	0.552
miR-24	0.071±0.020	0.067±0.018	0.505	0.023±0.010	0.021±0.015	0.864

续表 3 服药前后患者血浆 miRNA 的比较(±s)

项目	冠脉病变阴性 UAP 患者			冠脉病变阳性 UAP 患者		
	用药前 2 ⁻ ΔCt	用药后 2 ⁻ ΔCt	P	用药前 2 ⁻ ΔCt	用药后 2 ⁻ ΔCt	P
miR-126	1.130±0.426	0.886±0.230	0.068	0.283±0.061	0.222±0.089	0.094
miR-146	0.051±0.016	0.073±0.035	0.052	0.021±0.009	0.033±0.013	0.109
miR-223	1.452±0.580	1.765±0.512	0.193	0.561±0.085	1.127±0.582	0.011

表 4 UAP 患者血浆 miRNA 水平的比较(±s)

组别	n	miR-21	miR-24	miR-126	miR-146	miR-223
C 组	11	0.118±0.057	0.035±0.019	0.902±0.433	0.062±0.026	1.478±0.693
A 组	16	0.227±0.152	0.063±0.031	1.180±0.619	0.056±0.031	1.726±0.881
t		0.520	0.556	0.764	1.107	0.856
P		0.053	0.063	0.343	0.712	0.558
D 组	15	0.042±0.023	0.018±0.010	0.231±0.151	0.019±0.003	1.531±0.608
B 组	8	0.033±0.016	0.021±0.011	0.276±0.108	0.015±0.009	0.445±0.266
t		1.273	0.857	0.837	1.267	3.44
P		0.394	0.577	0.542	0.457	0.001

3 讨 论

miR-21、miR-24、miR-126、miR-146 及 miR-223 富含于不同的细胞中,同时它们也是血小板中水平较高的几种 miRNA。它们与血管病变关系密切,缺氧时细胞内外的 miRNA 水平发生改变。既往多个试验发现冠心病及急性脑梗死时细胞内及血浆中的 miR-126 和 miR-223 水平下降,而动脉粥样斑块中的水平上升,推测其有稳定斑块的作用^[6-7]。进而提出 miR-126 和 miR-223 可作为心脑血管病变的血浆标志物^[8]。Long 等^[9]发现急性心肌梗死患者血浆中 miR-126 和肌钙蛋白有相同的变化趋势,从而提出 miR-126 和肌钙蛋白一样,可作为预测急性心肌梗死的生物学标记物。然而 Sun 等^[10]研究了冠心病患者血浆 miR-126 与低密度脂蛋白(LDL)的关系,发现 miR-126 并不能区分冠心病与非冠心病患者,但它能通过调节脂质代谢从而影响冠心病的进程。尽管各个实验的结论不完全一致,但他们均未考虑到抗血小板药物对其细胞及血浆水平的影响。

最近的实验发现血小板也是血浆中 miRNA 的重要来源。血浆中的 miRNA 有 41%~45%来源于血小板^[11]。已知 miR-223 富含于造血干细胞和血小板中。它是血小板中水平最高的 miRNA。Roberto 等^[12]发现 miR-223 的序列具有高度的保守性,提示其功能保守并在生物进化过程中具有重要的作用。已知 miR-223 可以调节细胞及血小板表面的黏附分子的表达,从而调节细胞及血小板的活性。血小板的 P2Y12 mRNA 是 miR-223 的作用靶点^[13]。前期试验发现动脉粥样硬化时血小板活性增高,血浆及细胞内 miR-223 的水平减少,血小板表面的黏附因子表达上调。阿司匹林作为一种抗血小板药物广泛应用于心脑血管疾病的预防及治疗。阿司匹林作用于环氧合酶(即前列腺素合成酶)减少血栓素 A2(TXA2)的生成,从而抑制血小板的激活。本试验显示冠脉粥样硬化血栓形成时服用阿司匹林可提高血浆 miR-223 的水平,这可能与阿司匹林抑制血小板的激活有关。而在冠状动脉病正常时,由于血小板处于相对平稳状态,故这一影响不明显。这提示 miRNA 在细胞活化时调节靶蛋白 mRNA 作用明显,而在细胞静止期这一作用较弱或无作用。同时本试验显示阿司匹林对血浆中其他

几种 miRNA 的影响不大,考虑与其在血小板内水平偏低有关。鉴于阿司匹林在临床上的广泛应用,其对血浆 miRNA 水平的影响在确定血浆标志物时不得不慎重考虑。

参考文献

[1] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl AcadSci U S A, 2008, 105(30):10513-10518.

[2] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum; a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10):997-1006.

[3] Reid G, Kirschner MB, Van Zandwijk N. Circulating microRNAs; association with disease and potential use as biomarkers[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 80(2):193-208.

[4] 刘益民, 杜鲁涛, 王丽丽, 等. 膀胱癌患者血清 microRNA 检测中内参基因的筛选及验证[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(5):86-91.

[5] Song J, Bai Z, Han W, et al. Identification of suitable reference genes for qPCR analysis of serum microRNA in gastric cancer patients[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(4):897-904.

[6] Kin K, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Tissue- and plasma-specific microRNA signatures for atherosclerotic abdominal aortic aneurysm[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(5):e000745.

[7] Wang X, Sundquist J, Zöller B, et al. Determination of 14 circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without diabetes mellitus type 2[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e86792.

[8] Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. (下转第 184 页)

制,引起肿瘤细胞的发生、发展。

PTEN 基因是一种抑癌基因,具有双特异磷酸酶活性,具有磷酸酶活性和抑癌基因的特性^[8-9],能够调节肿瘤细胞的增殖和凋亡,在肿瘤细胞的粘连和转移方面也具有重要作用,和肿瘤的生长关系密切,在肿瘤的形成过程中具有重要作用,在多种遗传相关性肿瘤和恶性肿瘤中存在 PTEN 基因缺失和突变^[10-11]。P53 含有 10 个内含子和 11 个外显子,有突变型 P53 和野生型 P53,野生型 P53 是一种抑癌基因,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,突变型 P53 是一种癌基因,促进肿瘤细胞增殖,促进癌症的发生、发展^[12-13]。野生型 P53 抑制细胞的分裂和生长,在 P53 基因突变或者缺失后,对细胞的监控作用消失,细胞发生突变,染色体出现畸形,引起细胞的癌变^[14-15]。本研究结果表明,卵巢癌组织中 PTEN 阳性率明显低于正常卵巢组织,而 P53 阳性率明显高于正常卵巢组织。PTEN 基因和卵巢癌的临床分期和分化程度有关,和淋巴结转移没有明显相关性,卵巢癌的临床分期越高,PTEN 的阳性率越低;卵巢癌的分化程度越高,PTEN 的阳性率越高。考虑 PTEN 基因缺失可能是卵巢癌的晚期事件,在卵巢癌的发展和恶化中发挥一定作用,可以成为卵巢癌预后和组织分化的指标。本研究检测的突变型 P53 基因和卵巢癌的临床分期和分化程度也有一定关系,但与淋巴结转移没有明显相关性,表明突变型 P53 能够促进卵巢癌的细胞增殖转化,对卵巢癌的发生、发展具有促进作用,对卵巢癌的诊治及预后评估也具有一定意义。

参考文献

- [1] Wang X, Li X, Fu X, et al. Eliminating ovarian cancer stem cells; a potential therapeutic target for ovarian cancer chemoresistance[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 16(4):270-278.
- [2] He ZP, Chen AY, Rojanasakul Y, et al. Gallic acid, a phenolic compound, exerts anti-angiogenic effects via the PTEN/AKT/HIF-1 α /VEGF signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):291-297.
- [3] Wu H, Wang K, Liu W, et al. Recombinant adenovirus-mediated overexpression of PTEN and KRT10 improves cisplatin resistance of ovarian cancer in vitro and in vivo[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):6591-6597.
- [4] Wang J, Gao Q, Li Q. Adenovirus type 12 E1B 55-kilodalton oncoprotein promotes p53-mediated apoptotic response of ovarian cancer to cisplatin[J]. *Tumour Biol*,

2015, 36(8):6569-6577.

- [5] Zhang RT, Shi HR, Ren F, et al. Misregulation of polo-like protein kinase 1, P53 and P21 (WAF1) in epithelial ovarian cancer suggests poor prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3):1235-1242.
- [6] Al-Alem L, Curry J. Ovarian cancer: involvement of the matrix metalloproteinases[J]. *Reproduction*, 2015, 150(2):55-64.
- [7] Bocheva Y, Bochev P, Ivanov S. Ca-125 in diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer[J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2015, 54(1):11-17.
- [8] Chen QY, Qin R, Fang YE, et al. Berberine sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin through miR-93/PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(3):956-965.
- [9] Liu ZL, Ren YA, Pangas SA, et al. FOXO1/3 and PTEN depletion in granulosa cells promotes ovarian granulosa cell tumor development[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(7):1006-1024.
- [10] Li JW, Jiang KL, Zhao FJ. Icariin regulates the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells through microRNA-21 by targeting PTEN, RECK and Bcl-2[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6):2829-2836.
- [11] 李红梅, 王德华. PTEN 在卵巢癌中的表达及其相关性研究[J]. *山西中医*, 2014, 30(7):44-46.
- [12] Liu T, Qin WX, Hou LC, et al. microRNA-17 promotes normal ovarian cancer cells to cancer stem cells development via suppression of the LKB1-p53-p21/WAF1 pathway[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(3):1881-1893.
- [13] Hayano T, Yokota Y, Hosomichi K, et al. Molecular characterization of an intact p53 pathway subtype in high-grade serous ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e0114491.
- [14] Liu Q, Sui R, Li R, et al. Biological characteristics of Taxol-resistant ovarian cancer cells and reversal of Taxol resistance by adenovirus expressing p53[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 11(2):1292-1297.
- [15] 李娟. C-erbB2、p53 基因在卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(7):892-894.

(收稿日期:2016-07-01 修回日期:2016-09-05)

(上接第 181 页)

- Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2010, 107(5):677-684.
- [9] Long G, Wang F, Duan Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(6):811-818.
- [10] Sun X, Zhang M, Sanagawa A, et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol[J]. *Thromb J*, 2012, 10(1):16.

- [11] Diehl P, Fricke A, Sander L, et al. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):633-644.
- [12] Roberto VP, Tiago DM, Gautvik K, et al. Evidence for the conservation of miR-223 in zebrafish (*Danio rerio*): implications for function[J]. *Gene*, 2015, 566(1):54-62.
- [13] Edelstein LC, Bray PF. microRNAs in platelet production and activation[J]. *Blood*, 2011, 117(20):5289-5296.

(收稿日期:2016-07-20 修回日期:2016-09-08)