

258-268.

[7] Varriale P, Chryssos BE. The RSR' complex not related to right bundle branch block; diagnostic value as a sign of myocardial infarction scar[J]. Am Heart J, 1992, 123(2): 369-376.

[8] Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(12): 1631-1637.

[9] Michael MA, El Masry H, Khan BR, et al. Electrocardiographic signs of remote myocardial infarction[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2007, 50(3): 198-208.

[10] 袁欣, 杜建霖, 邓松柏, 等. ST 段压低碎裂 QRS 波可能是 NSTEMI 病死率的预警指标[J]. 重庆医学, 2014, 43(1): 21-24.

[11] Lorgis L, Jourda F, Hachet O, et al. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction[J]. Heart Lung, 2013, 42(5): 326-331.

[12] Chatterjee S, Changawala N. Fragmented QRS complex; a novel marker of cardiovascular disease[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(2): 68-71.

[13] Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS; a predictor of mortality and sudden cardiac death[J]. Heart Rhythm, 2009, 6(3 Suppl): S8-14.

[14] Torigoe K, Tamura A, Kawano Y, et al. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction[J]. J Cardiol, 2012, 59(1): 36-41.

[15] Akbarzadeh K, Pourafkari L, Ghaffari S, et al. Predictive value of the fragmented QRS complex in 6-month mortality and morbidity following acute coronary syndrome[J]. Int J Gen Med, 2013(6): 399-404.

[16] Das MK, Maskoun W, Shen C, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(1): 74-80.

[17] 李国草, 刘艳军, 夏云龙, 等. 经皮冠状动脉介入术对急性心肌梗死碎裂 QRS 波的影响及预后分析[J]. 中国全科医学, 2014, 18(18): 2083-2086.

[18] Kang KW, Janardhan AH, Jung KT, et al. Fragmented QRS as a candidate marker for high-risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(8): 1433-1440.

[19] Carey MG, Luisi, Jr AJ, Baldwin S, et al. The selvester QRS score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the mason-likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. J Electrocardiol, 2010, 43(4): 318-325.

[20] Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2008, 5(10): 1417-1421.

[21] Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome[J]. Circulation, 2008, 118(17): 1697-1704.

[22] Shanmugam N, Yap J, Tan RS, et al. Fragmented QRS complexes predict right ventricular dysfunction and outflow tract aneurysms in patients with repaired tetralogy of Fallot[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(4): 1366-1372.

[23] Tigen K, Sunbul M, Ozen G, et al. Regional myocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients with fragmented QRS complexes[J]. J Electrocardiol, 2014, 47(5): 677-683.

[24] Alattar F, Imran N, Shamoony F. Fragmented QRS and ejection fraction in heart failure patients admitted to the hospital[J]. IJC Heart Vasculture, 2015, 9(7): 11-14.

[25] Temiz A, Gazi E, Güngör O, et al. Fragmented QRS and prediction of paroxysmal atrial fibrillation episodes[J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(4): 862-867.

(收稿日期: 2016-09-28 修回日期: 2016-10-12)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.041

## 基质金属蛋白酶-9 在腹主动脉瘤中的研究进展\*

刘凡运, 唐 博 综述, 孙建明<sup>△</sup>校审

(重庆医科大学附属第二医院腹壁血管外科 400010)

[关键词] 主动脉瘤, 腹; 基质金属蛋白酶-9; 强力霉素

[中图分类号] R543.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)04-0543-03

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是严重威胁人类健康的腹主动脉局限性扩张性疾病, 其定义为肾下腹主

动脉直径大于或等于 3 cm, 主动脉直径大于正常直径 50% 以上的主动脉疾病<sup>[1]</sup>。众多数据显示, 该病在美国 65 岁以上人

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81270398); 重庆市卫生和计划生育委员会医学科科研项目(2012-2-053)。 作者简介: 刘凡运(1989—), 在读硕士, 主要从事周围血管方面的临床研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jiansunb@126.com。

群的患病率为 8%，每年死亡人数高达 15 000 人，占疾病死因的第 13 位<sup>[2]</sup>，其中 AAA 破裂造成的病死率高达 70%<sup>[3]</sup>。AAA 形成的原因主要包括炎症反应、生物化学、解剖异常、血流动力变化等，以细胞外基质重塑为主要病理改变，具体为：中层弹力纤维缺损、平滑肌细胞(SMC)凋亡，继而淋巴细胞和巨噬细胞浸润及新生血管形成<sup>[4]</sup>。因此，参与降解弹力蛋白和胶原蛋白的细胞外蛋白酶在该病的发病过程中起重要作用。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)就是一种细胞外蛋白酶，主要降解胶原蛋白、弹力蛋白、纤维蛋白等多种蛋白<sup>[5]</sup>。因此，MMPs 对主动脉中层的弹力蛋白和胶原蛋白的降解作用，在一定程度上促进了 AAA 的形成及发展。

### 1 MMPs 的特点

MMPs 是金属蛋白酶超家族中的一员，是一种肽链内切酶，其通过特异性与细胞外基质成分相结合而发挥降解作用，从而参与炎症反应、缺血缺氧损伤、心血管和癌症等病理生理过程，并且其酶作用依赖于锌离子和钙离子<sup>[6]</sup>。由于 MMPs 具有蛋白降解等多种效用，故其在血管重构、细胞迁移中发挥重要作用。MMP-9 是 MMP 家族中的重要成员，属于明胶酶，其主要参与降解明胶、Ⅳ型和 V 型胶原和弹力蛋白，对蛋白多糖也有一定的降解作用。动脉瘤组织中最主要的基质金属蛋白酶为 MMP-9，MMP-9 主要由巨噬细胞分泌。动脉壁组织受到炎症等刺激后 MMP-9 过量表达，进而造成相应部位动脉壁中层弹力纤维的破坏，参与 AAA 的形成。赵平等<sup>[7]</sup>同时发现，MMP-9 与 AAA 继续扩张和破裂有关。

### 2 MMP-9 对 AAA 的预测价值

Affirul 等<sup>[8]</sup>研究发现 MMP-9 在正常人群的血浆浓度( $9.00 \pm 1.03$ ) ng/mL 明显低于 AAA 组( $23.94 \pm 0.60$ ) ng/mL，从而推论 MMP-9 对 AAA 的形成有一定的作用，可用于预测 AAA 的发生。同时 Affirul 等<sup>[8]</sup>也发现 MMP-9 预测 AAA 的敏感性和特异性分别为 60% 和 64%，故其临床应用亦有一定的局限性。而 Moxon 等<sup>[9]</sup>研究提出 MMP-9 可以作为 AAA 的潜在标志物，因此，MMP-9 是否可作为 AAA 的预测指标，还得需要更多大型的临床研究来证实。

另一方面，研究显示 AAA 患者血浆 MMP-9 水平还与 AAA 的直径增加呈正相关，血浆 MMP-9 是 AAA 发生破裂的高危因素<sup>[10-11]</sup>。赵平等<sup>[7]</sup>研究显示 MMP-9 在非破裂型 AAA 与破裂型 AAA(RAAA)组织中阳性表达率分别为 60.0% 和 91.7%，破裂型 AAA 中 MMP-9 的表达率明显高于非破裂型 AAA( $P=0.045$ )，且大 AAA ( $>7.0$  cm) 中 MMP-9 阳性表达率明显高于中( $5 \sim 7$  cm)、小( $<5.0$  cm) AAA( $P=0.01$ )，提示 MMP-9 在 AAA 发展过程中也起重要作用，进而说明抑制动脉壁中 MMP-9 的活性可能有助于延缓 AAA 的发展。另外，Hinchliffe 等<sup>[12]</sup>也发现破裂的 AAA 患者与未破裂的 AAA 患者相比，MMP-9 的水平显著增高，并且提高 MMP-9 的水平将增加破裂 AAA 患者的病死率，MMP-9 与 AAA 破裂亦有一定的关系，因此 MMP-9 对 AAA 的发展、发生破裂有一定的预测价值。所以 MMP-9 与 AAA 的破裂有关，同时也可作为预测 AAA 的发展及预后的指标。

### 3 MMP-9 在腔内隔绝术后发现内漏的应用价值

内漏是 AAA 腔内修复术后最常见的并发症，早期国外学者<sup>[12]</sup>及我国学者陈中建等<sup>[13]</sup>研究证实血浆 MMP-9 可以帮助识别内漏。且 2012 年 Hellenthal 等<sup>[14]</sup>研究以 37 例 AAA 患者为研究对象，得到同样结论，发现 MMP-9 诊断内漏的灵敏度为 100%，特异度为 96%，表明 MMP-9 对 AAA 腔内修复

术后内漏具有良好的诊断价值。因此，在临床上，对于 AAA 腔内隔绝术患者，可常规监测 MMP-9 水平，若较术前未显著降低，提示有内漏可能，应及时检查以便早期明确，及早处理。

### 4 MMP-9 抑制剂的治疗价值

研究显示临床患者给予 MMP-9 抑制剂可以通过减轻炎症抑制 AAA 病变的形成<sup>[15]</sup>。各种四环素类及其合成物已被证实为 MMP-9 的抑制剂<sup>[16]</sup>。强力霉素是长效四环素类抗菌素，强力霉素是一种非选择性 MMP 抑制剂，对 MMP-9 含锌离子的催化区有直接的抑制作用，使 MMP-9 不能水解前肽区，使 MMP-9 处于失活状态。许多研究报道证实强力霉素对 MMP-9 有抑制作用<sup>[17]</sup>。除此之外，强力霉素还可抑制巨噬细胞分泌 MMP-9，同时也能够使腹主动脉壁中的中性粒细胞及淋巴细胞减少<sup>[15]</sup>，间接减少促炎细胞因子、MMP-2 和 MMP-9，减轻这些炎症因子对血管壁的损伤<sup>[18]</sup>。动物实验研究证实强力霉素能够有效地抑制 AAA 形成<sup>[19]</sup>。在马凡综合征小鼠模型还证实强力霉素可延迟 AAA 的破裂<sup>[20]</sup>。Hackmann 等<sup>[21]</sup>选取 44 个行腔内修复患者进行研究，分别予以安慰剂与 100 mg 的强力霉素 2 次/d，结果发现强力霉素组中的 MMP-9 水平明显下降，而安慰剂组无明显变化。强力霉素在临床上有望成为稳定 AAA 的一线治疗药物<sup>[22]</sup>。目前对于强力霉素用于治疗 AAA 的大型临床试验将在 2017 年 6 月完成<sup>[19]</sup>。若这一研究结果证实强力霉素的有效治疗效果，则给临床上非手术治疗 AAA 提供了重大应用价值。

### 5 小 结

AAA 是一种严重的血管疾病，其并发破裂时病死率极高。MMP-9 在 AAA 发生发展中起着重要作用，多个研究显示 MMP-9 有助于 AAA 的早期诊断，对并发症的出现亦有一定的预测价值。MMP-9 抑制剂不仅可减缓 AAA 的增大，还可降低 AAA 患者手术治疗的需求量和减少不良心血管事件的发生。MMP-9 在 AAA 发生发展的作用及其临床意义需要更多的大型研究来证实。

### 参考文献

- [1] Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 41(Suppl 1): S1-S58.
- [2] Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(2): 92-102.
- [3] Khosla S, Morris DR, Moxon JV, et al. Meta-analysis of peak wall stress in ruptured, symptomatic and intact abdominal aortic aneurysms[J]. Br J Surg, 2014, 101(11): 1350-1357.
- [4] 王日伟, 李君, 赵宗刚, 等. 人腹主动脉瘤组织 MMP-2 和 MMP-9 表达及意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2013, 49(4): 303-306.
- [5] Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm[J]. Br J Surg, 2014, 101(11): 1358-1372.
- [6] Rath T, Roderfeld M, Graf J, et al. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease—from basic research to clinical significance[J]. Z Gastroenterol, 2009, 47(8): 758-

769.

[7] 赵平,王豪夫,李永欣,等. HMGB1 和 MMP-9 在腹主动脉瘤组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展,2011,14(3):181-185.

[8] Affirul CA,Azim IM,Hanafiah H,et al. MMP-9:biomarker for abdominal aneurysm[J]. Clin Ter,2013,164(6):E479-483.

[9] Moxon JV,Liu DW,Moran CS,et al. Proteomic and genomic analyses suggest the association of apolipoprotein C1 with abdominal aortic aneurysm[J]. Proteomics Clin Appl,2014,8(9/10):762-772.

[10] Wilson W,Anderton M,Choke EC,et al. Elevated plasma MMP1 and MMP9 are associated with abdominal aortic aneurysm rupture[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2008,35(5):580-584.

[11] Takagi H,Manabe H,Kawai N,et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 concentrations and abdominal aortic aneurysm presence: a meta-analysis[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2009,9(3):437-440.

[12] Hinchliffe RJ. Comments regarding 'Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: a possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair'[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2012,43(2):173.

[13] 陈中建. 腹主动脉瘤行腔内隔绝术后 MMP-9 的变化研究[J]. 吉林医学,2010,31(6):745.

[14] Hellenthal FA,Ten Bosch JA,Pulinx B,et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: a possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair[J]Eur J Vasc Endovasc Surg,2012,43(2):171-172.

[15] Lindeman JH,Abdul-Hussien H,van Bockel JH,et al.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.042

Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aneurysm;doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells[J]. Circulation,2009,119(16):2209-2216.

[16] Mannello F,Tonti G,Papa S. Matrix metalloproteinase inhibitors as anticancer therapeutics [J]. Curr Cancer Drug Targets,2005,5(4):285-298.

[17] Kurosawa K,Matsumura JS,Yamanouchi D. Current status of medical treatment for abdominal aortic aneurysm [J]. Circ J,2013,77(12):2860-2866.

[18] Kroon AM,Taanman JW. Clonal expansion of T cells in abdominal aortic aneurysm;a role for doxycycline as drug of choice? [J]. Int J Mol Sci,2015,16(5):11178-11195.

[19] Baxter BT. Invited commentary: Abdominal aortic aneurysm regression by medical treatment: Possibility or pipe dream? [J]. J Vasc Surg,2006,43(5):1068-1069.

[20] Xiong W,Knispel RA,Dietz HC,et al. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome [J]. J Vasc Surg,2008,47(1):166-172.

[21] Hackmann AE,Rubin BG,Sanchez LA,et al. A randomized,placebo-controlled trial of doxycycline after endoluminal aneurysm repair[J]. J Vasc Surg,2008,48(3):519-526.

[22] Meijer CA,Stijnen T,Wasser M N,et al. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms;a randomized trial[J]. Ann Intern Med,2013,159(12):815-823.

(收稿日期:2016-09-25 修回日期:2016-10-12)

## microRNA-25 在肿瘤中的研究进展

丁小丽<sup>1</sup>综述,胡 蓉<sup>2△</sup>审校

(1. 赣南医学院研究生学院,江西赣州 341000;2. 赣南医学院第一附属医院检验科,江西赣州 341000)

[关键词] 微 RNAs 25;肿瘤;研究进展

[中图分类号] R329.2+8;R730.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)04-0545-04

microRNA (微小 RNA,miRNA)是约有 22 个核苷酸长度的小分子非编码 RNA,在转录水平上通过抑制翻译或者降解 mRNA 调控着大约 1/3 的人类基因表达。miR-25 是 miRNA 的一员,属于 miR-106b-25 簇,定位于 7 号染色体长臂(7q22.1)上的微染色体维持蛋白 7(MCM7)基因的内含子上。miR-25 既可作为癌基因也可作为抑癌基因参与不同肿瘤的发生过程,miR-25 在肝癌、胃癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌、食管癌、卵巢癌和胰腺癌等中高表达,被认为是一种原癌 miRNA,但在结肠癌和甲状腺癌等肿瘤中则是抑癌性 miRNA,因此,miR-25 的表达程度可能与肿瘤类型或与其调控不同功能的靶基因有关。

### 1 miR-25 参与多种肿瘤的发生发展

miR-25 能参与多种肿瘤的发生发展过程,其潜在机制主

要有促进肿瘤增生、转移与侵袭,抑制肿瘤凋亡、调控细胞周期及自噬等。

#### 1.1 miR-25 参与肿瘤的增生、迁移、侵袭。

**1.1.1 神经胶质瘤** 神经胶质瘤是中枢神经系统的恶性肿瘤,占每年脑部肿瘤的 70%。Zhang 等<sup>[1]</sup>用 RT-PCR 分析了 35 例胶质瘤组织中 miR-25 的表达,发现其中 32 例 miR-25 的表达量明显多于正常脑组织,并对 6 种胶质瘤细胞系检测发现其中 4 种细胞系的 miR-25 表达都增高;再对细胞系转染 miR-25 后进行噻唑蓝(MTT)检测,结果显示小胶质细胞明显增生。该研究阐明了异常高表达 miR-25 的通过碱基互补配对与 CDKN1C 的 3'-UTR 结合,导致 CDKN1C 蛋白质水平而减少。Peng 等<sup>[2]</sup>研究进一步发现 miR-25 在胶质瘤细胞的另一个靶