

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.

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)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.042

microRNA-25 在肿瘤中的研究进展

丁小丽¹综述, 胡蓉^{2△}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^[1]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^[2]研究进一步发现 miR-25 在胶质瘤细胞的另一个靶

位点 NEFL,证实 miR-25 靶向 NEFL 促进胶质瘤细胞增殖和侵袭并阐明其机制主要是通过激活 mTOR 信号通路而实现。

1.1.2 非小细胞肺癌 Xiang 等^[3]通过 qRT-PCR 发现 miR-25 在 NSCLC 的组织和细胞系中都显著上调,抑制 miR-25 的表达明显抑制 NSCLC 细胞的增殖、侵袭、迁移,而增加 miR-25 表达则出现相反结果,研究结果揭示 miR-25 通过靶向抑制 FBXW7 促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移。

1.1.3 肝癌 Wang 等^[4]采用体外实验阐明 miR-25 的高表达促进了肝癌细胞的迁移、侵袭,并激活上皮细胞间质转化(EMT),通过 Targetscan、miRNA-PicTar 预测软件发现其 6 个可能的靶基因中 RhoGDP 解离抑制因子 1(RhoGDI1)降低最为明显,对其进行双荧光素酶及功能实验证实 miR-25 通过与 RhoGDI1 的 3'-UTR 区结合抑制其 mRNA 的表达从而促进肝癌细胞生长、迁移和侵袭。

1.1.4 胃癌 据报道,miR-25 可靶向调控 TOB1^[5]、RECK^[6]、LATS2^[7]、FBXW7^[8] 促进胃癌细胞增生、迁移、侵袭。Li 等^[5] 研究报道在伴有淋巴结转移或 TNM 分期 III 或 IV 期胃癌患者的血浆和原发性肿瘤组织中 miR-25 的表达普遍增加,TOB1 在胃癌组织的表达水平明显降低,miR-25 在胃癌组织中高表达并负调控 TOB1 的表达,研究还发现用 miR-25 诱导 TOB1 缺失增强了胃癌细胞增殖、侵袭和转移的能力,过表达 TOB1 则出现相反结果。此外,Li 等^[5] 不仅通过体外实验证明 miR-25 促进胃癌细胞增生、侵袭、转移,同时构建 BALB/c 裸鼠模型,通过尾静脉注入 miR-25 拮抗剂和对照剂,并进行远处肺转移及腹膜转移的体内试验进一步验证 miR-25 的功能,结果发现 miR-25 拮抗剂组的裸鼠肺组织转移结节的数量和体积大大减少,再次表明 miR-25 促进胃癌细胞的转移。而最近 Zhang 等^[9] 发现 miR-25 在胃癌还具有抗凋亡的作用,揭示 miR-25 在 AGS 细胞可能是通过抑制 FBXW7 并促进癌基因 CCNE1 和 MYC 的表达而产生抗凋亡的效应。

1.1.5 前列腺小细胞神经内分泌癌 正常情况下 IL-8-CXCR2-p53 通路可抑制前列腺 SCNC 细胞的增殖,但 p53 基因突变后引起该通路失活,导致 miR-25 表达增加、FBXW7 表达下调,引起 AURKA(Aurora 激酶 A)的水平升高,这项研究表明,p53 基因突变后的细胞内途径使 AURKA 表达增加,这对前列腺 SCNC 细胞的快速扩散和侵袭极其重要^[10]。

1.1.6 前列腺癌和结直肠癌 在以上肿瘤中 miR-25 大都为高表达,然而有文献报道在前列腺癌和结直肠癌中 miR-25 为低表达。Zoni 等^[11] 发现 miR-25 在前列腺癌细胞系中表达下调,在 PC-3M-Pro4Luc2 和 C4-2B 细胞株中过表达 miR-25 并在 72 h 后检测癌细胞的迁移能力,结果显示 88% 的 PC-3M-Pro4Luc2 细胞株迁移能力降低,49% 的 C4-2B 细胞迁移能力被显著减弱。miR-25 可以负性靶向具有促侵袭功能的整合素 α_v 、 α_6 从而调节癌细胞迁移、侵袭。在直肠癌中,血管生成样蛋白 2(ANGPTL2)是一种分泌型细胞外基质糖蛋白,慢性缺氧能诱导 ANGPTL2 参与血管生成和血管内皮细胞的迁移。Zhou 等^[12] 通过免疫组织化学分析发现,ANGPTL2 在直肠癌组织呈高表达,随着直肠癌转移的加剧 ANGPTL2 表达逐渐增加,而 RT-qPCR 的结果表明,在 4 个直肠癌细胞系中 miR-25 的表达水平与对照组相比显著降低,过表达 miR-25 导致克隆形成、迁移、侵袭减少,值得一提的是 Li 等^[13] 认为 miR-25 在直肠癌中是高表达,可能与 miR-25 即可作为癌基因也可作为抑癌基因有关;同样的,在结肠癌中,miR-25 也为低表达,功能研究揭示恢复 miR-25 的表达明显抑制细胞的增殖和迁移,此外体内实验表明稳定过表达 miR-25 后可抑制结肠癌细胞异

种移植瘤的生长,miR-25 在结肠癌作为抑癌基因,其机制主要为靶向抑制 Smad7^[14]。

1.2 miR-25 调控细胞凋亡 凋亡存在 3 条主要通路:线粒体通路、内质网通路和死亡受体通路。已报道 miR-25 靶向不同凋亡通路的关键因子,如 PTEN、TRAIL 等。近年报道 miR-25 在 NSCLC 不仅能促进癌细胞增殖,还可负调节 MOAP1^[15]、RGS3^[16] 的表达从而抑制癌细胞凋亡。Zhang 等^[17] 的 Western blot 实验结果显示缺失 miR-25 引起凋亡蛋白 Bax、Bim 和 caspase-3 的表达增加,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达下降,表明下调 miR-25 可诱导卵巢癌细胞凋亡,而 miR-25 的过表达则加快卵巢癌细胞增殖,荧光素酶报告基因系统测定显示,Bim 是 miR-25 的直接靶基因。

1.3 miR-25 调控细胞周期 细胞分裂周期 42(CDC42)蛋白,是 RhoGTP 酶家族的一员,近年来研究发现,RhoGTP 酶在多种恶性肿瘤中高表达,并与肿瘤的发生、转移密切相关。研究结果显示下调 miR-25 能抑制 NSCLC 增殖,诱导细胞周期 G₁ 期的阻滞,提高对顺铂的敏感性,研究揭示其机制可能是 NSCLC 中的 miR-25 可靶向 CDC42^[18];同样地,在小细胞肺癌(SCLC)中 miR-25 也是过表达,作为致癌基因调控细胞周期相关蛋白 cyclin E2 的生成,下调 miR-25 产生抑制癌细胞增殖、侵袭的效应,诱导 G₁ 期阻滞,可使 G₀/G₁ 向 S 期转变的 cyclin E2 和 CDK2 减少^[19]。与 NSCLC 不同的是,下调 miR-25 后其对顺铂的敏感性降低。

1.4 miR-25 调控细胞自噬 自噬通过溶酶体降解消除过度或不必要的蛋白质和受损细胞器保持细胞稳态。Wang 等^[20] 利用免疫组织化学、Western blot 检测结果发现抑制 miR-25 后 LC3-II 或 LC3-II / I 比值增加,研究结果表明异甘草素(ISL)诱导化学致敏、细胞周期停滞和自噬,但不引起凋亡,而 miR-25 的过度表达则阻断了 ISL 诱导的自噬和化疗敏感性,抑制 miR-25 使靶基因 ULK1 的表达增加引起自噬,该研究阐明 miR-25 靶向 ULK1 调控自噬,并在自噬诱导阶段的早期就可参与调控。

2 相关信号通路

综上所述,miR-25 参与肿瘤发生发展的过程是一个复杂的调控网络,miR-25 在不同肿瘤介导不同的靶基因,靶基因之间的关系目前尚不完全清楚。另外,miR-25 也有其不同的上游调控因素,如 β -catenin、细胞因子 IL-23、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、氧化应激等。研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路可激活 miR-25,进而抑制 miR-25 靶基因 RhoGDI1 的表达,促进肝癌细胞 EMT、迁移和侵袭的功能^[4];Mei 等^[21] 研究发现 IL-23 通过增加 miR-25 的表达来抑制其靶基因 SOX4 的表达,从而促进未分化甲状腺癌细胞迁移、侵袭。

3 诊断、预后指标

研究显示 miRNA 在病理状态下会快速从组织中释放入血,在血清、血浆、唾液和尿液中这些胞外 miRNA 与不同的肿瘤或同一肿瘤的不同病理状态有关,miR-25 也不例外,随着 miR-25 在许多癌症中被广泛报道,越来越多的研究表明 miR-25 是肿瘤发展的一个独立预后指标。例如研究证实 miR-25 在肝癌远处转移患者的表达水平比无转移的患者更高,miR-25 高表达的肝癌患者预后不良;研究还报道循环的 miR-25-3p 和 miR-451a 可能是甲状腺乳头状癌诊断的潜在标志物^[22];在食管癌患者定量 RT-PCR 结果表明血浆的 miR-25 水平显著高于对照组且血浆 miR-25 术后水平与术前相比明显更低,当肿瘤复发时又增高^[23];Xu 等^[24] 发现 miR-25 在不吸烟女性肺癌组织中的表达与淋巴结转移和 TNM 分期有关,高 miR-25

表达患者总生存期较差。而且 miR-25 可用于一些肺癌患者培美曲塞维持治疗疗效的预测,特别是 EGFR 突变和 ALK 易位的肺癌患者^[25];胃癌淋巴结转移与 miR-25 的高表达有关,Li 等^[5]研究证实 miR-25 的水平与胃癌患者生存率呈负相关,血浆中的 miR-25 也被认为是早期发现胃癌的潜在生物学标志物;在非黑色素瘤皮肤癌中的早期就出现 miR-25-3p 的表达水平显著下调,认为该检测指标可作为一种无创的生物学标志物^[26]。此外,miR-25 在其他肿瘤如直肠癌、肺癌、卵巢癌^[27]等多种肿瘤的预后研究中均有报道。

4 治 疗

miR-25 可调控化疗敏感性,而化疗敏感性会明显影响肿瘤的治疗效果。研究表明 NSCLC 患者中有相当一部分对放疗反应迟钝,He 等^[28]研究发现将 NSCLC 与健康对照组相比,NSCLC 放射抵抗患者与放射敏感的患者相比,其中前者的 miR-25 表达上调,且在 NSCLC 组织和细胞株中 BTG2 的表达与 miR-25 的表达呈负相关,研究认为通过 miR-25-BTG2 轴直接调控 BTG2 表达,影响 NSCLC 对放疗的敏感性;近年来,研究发现单核苷酸多态性也为肿瘤治疗提供了可能,据前人研究报道 miR-25 在胃癌中是一个癌基因,通过靶向 TOB1 促进胃癌细胞的生长和转移^[5],然而 Zhou 等^[29]研究发现若 miR-25 的成熟区 rs41274221 发生单核苷酸多态性(SNP)则改变了 miR-25 对胃癌的效应,可作为一个与肿瘤生长、转移有关的保护因素参与到胃癌的发生过程中,该研究阐明单核苷酸多态性可干扰靶基因 TOB1 的调控影响 miR-25 的功能,使原本在胃癌具有促癌功能的 miR-25 变成抑癌功能,阻止胃癌细胞进一步增生、转移,这或许是疾病的一种新生物学标志物,但 SNP 在 miRNA 的作用还有待进一步研究;另外,肿瘤细胞中抑癌性 miR-25 的缺失会增加其靶向致癌基因的表达,而致癌性 miR-25 的升高能够降低其靶向肿瘤抑制基因的表达,这一认识使得应用靶向致癌性 miR-25 与恢复抑癌性 miR-25 的功能来治疗肿瘤成为可能,但 miR-25 在治疗方面未见报道,可能是今后研究的一个方向。

5 展 望

综上所述,本文探讨了 miR-25 参与肿瘤的发生发展及其诊断和预后的研究进展,现在对 miR-25 的研究多集中在其调控某一个基因对肿瘤发生发展的影响上,而对相关信号通路的研究却仍然较少,miR-25 在肿瘤发生发展的分子机制有待更进一步的研究,明确 miR-25 的调控机制可能为肿瘤的防治提供新靶点。另外,以 miR-25 为首的调控网络中,即使在同一肿瘤中也可发现多种靶基因共同参与其发生发展,目前究竟是哪个靶基因发挥主要调控作用或者靶基因之间的联系还未见相关报道,相信随着以后对相关问题的深入研究,可为进一步阐明 miR-25 在肿瘤的作用、分子靶向治疗及基因治疗等问题上提供新的方向。

参考文献

[1] Zhang JH, Gong XH, Tian KY, et al. miR-25 promotes glioma cell proliferation by targeting CDKN1C[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 71(1): 7-14.

[2] Peng G, Yuan X, Yuan J, et al. miR-25 promotes glioblastoma cell proliferation and invasion by directly targeting NEFL[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409(1/2): 103-111.

[3] Xiang J, Hang JB, Che JM, et al. miR-25 is up-regulated in non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation and motility by targeting FBXW7 [J]. *Int J Clin Exp*

Pathol, 2015, 8(8): 9147-9153.

[4] Wang CR, Wang XE, Su ZJ, et al. miR-25 promotes hepatocellular carcinoma cell growth, migration and invasion by inhibiting RhoGDI1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (34): 36231-36244.

[5] Li BS, Zuo QF, Zhao YL, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer migration, invasion and proliferation by directly targeting transducer of ERBB2, 1 and correlates with poor survival [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (20): 2556-2565.

[6] Zhao HY, Wang Y, Yang L, et al. miR-25 promotes gastric cancer cells growth and motility by targeting RECK [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 385(1/2): 207-213.

[7] Zhang M, Wang X, Li W, et al. miR-107 and miR-25 simultaneously target LATS2 and regulate proliferation and invasion of gastric adenocarcinoma (GAC) cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 806-812.

[8] Gong J, Cui Z, Li L, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer proliferation, invasion, and migration by directly targeting F-box and WD-40 Domain Protein 7, FBXW7 [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7831-7840.

[9] Zhang Y, Peng Z, Zhao Y, et al. microRNA-25 inhibits cell apoptosis of human gastric adenocarcinoma cell line AGS via regulating CCNE1 and MYC [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1415-1420.

[10] Li Z, Sun Y, Chen XF, et al. p53 mutation directs AURKA overexpression via miR-25 and FBXW7 in prostatic small cell neuroendocrine carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(3): 584-591.

[11] Zoni E, Van Der Horst G, Van De Merbel AF, et al. miR-25 modulates invasiveness and dissemination of human prostate cancer cells via regulation of α v- and α 6-Integrin expression [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2326-2336.

[12] Zhou JM, Wang J, Wu SQ, et al. Angiotensin-like protein 2 negatively regulated by microRNA-25 contributes to the malignant progression of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(5): 1286-1292.

[13] Li X, Yang C, Wang X, et al. The expression of miR-25 is increased in colorectal cancer and is associated with patient prognosis [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 781.

[14] Li Q, Zou C, Zou C, et al. MicroRNA-25 functions as a potential tumor suppressor in colon cancer by targeting Smad7 [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 168-174.

[15] Wu TW, Chen WQ, Kong DY, et al. miR-25 targets the modulator of apoptosis 1 gene in lung cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(8): 925-935.

[16] Chen Z, Wu Y, Meng Q, et al. Elevated microRNA-25 inhibits cell apoptosis in lung cancer by targeting RGS3 [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(1): 62-67.

[17] Zhang HY, Zuo Z, Lu X, et al. MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(2): 594-598.

[18] Yang T, Chen TJ, Li Y, et al. Downregulation of miR-25 modulates non-small cell lung cancer cells by targeting CDC42 [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1903-1911.

- [19] Zhao ZY, Liu JT, Wang CL, et al. MicroRNA-25 regulates small cell lung cancer cell development and cell cycle through cyclin E2[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7726-7734.
- [20] Wang ZY, Wang N, Liu PX, et al. MicroRNA-25 regulates chemoresistance-associated autophagy in breast cancer cells, a process modulated by the natural autophagy inducer isoliquiritigenin[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 7013-7026.
- [21] Mei ZD, Chen SM, Chen C, et al. Interleukin-23 facilitates thyroid cancer cell migration and invasion by inhibiting SOCS4 expression via MicroRNA-25 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139456.
- [22] Li M, Song Q, Li H, et al. Correction; circulating miR-25-3p and miR-451a may be potential biomarkers for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135549.
- [23] Komatsu S, Ichikawa D, Hirajima S, et al. Plasma microRNA profiles; identification of miR-25 as a novel diagnostic and monitoring biomarker in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(8): 1614-1624.
- [24] Xu FX, Su YL, Zhang H, et al. Prognostic implications for high expression of MiR-25 in lung adenocarcinomas of female non-smokers[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(3): 1197-1203.
- [25] Shi SB, Wang M, Tian J, et al. MicroRNA 25, microRNA 145, and microRNA 210 as biomarkers for predicting the efficacy of maintenance treatment with pemetrexed in lung adenocarcinoma patients who are negative for epidermal growth factor receptor mutations or anaplastic lymphoma kinase translocations [J]. *Transl Res*, 2016, 170(1): 1-7.
- [26] Balci S, Ayaz L, Gorur A, et al. microRNA profiling for early detection of nonmelanoma skin cancer[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41(4): 346-351.
- [27] Wang X, Meng X, Li H, et al. MicroRNA-25 expression level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(11): 954-958.
- [28] He ZW, Liu Y, Xiao B, et al. miR-25 modulates NSCLC cell radio-sensitivity through directly inhibiting BTG2 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(3): 235-241.
- [29] Zhou J, Zhou J, Wang W, et al. The polymorphism in miR-25 attenuated the oncogenic function in gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5515-5520.

(收稿日期: 2016-09-28 修回日期: 2016-10-29)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.043

尿源性干细胞移植在糖尿病肾病治疗中的研究进展*

黄英姿 综述, 张克勤[△] 审校

(第三军医大学西南医院肾科, 重庆 400038)

[关键词] 尿源性干细胞; 细胞治疗; 干细胞移植; 糖尿病肾病

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)04-0548-04

近年来随着细胞治疗技术的快速发展, 对于干细胞在慢性肾脏病中的研究与应用已成为肾脏病领域的研究热点。干细胞是机体的起源细胞, 存在于胚胎及成体中, 是一种具有自我更新能力及在特定条件下可以分化为多种终末细胞的特殊细胞。依据来源不同, 干细胞可分为胚胎干细胞、成体干细胞、诱导性多能干细胞。目前, 干细胞移植已经广泛应用于慢性肾脏病的治疗。胚胎干细胞因其来源困难, 存在伦理问题, 且本身具备致瘤性而临床鲜有应用。诱导性多能干细胞是将成熟体细胞经“插入式”基因操作诱导方法或“无插入式”诱导方法, 获得诱导性多能干细胞, 其具有与胚胎干细胞相同的多能性, 但同样存在致瘤性, 且移植后形成的局部诱导微环境也有可能引起移植部位宿主细胞的“癌性转化”, 遗传安全性无法稳定控制。

成体干细胞来源于成熟个体各种组织和器官, 主要包括造血干细胞、骨髓间充质干细胞、尿源性干细胞 (urine-derived stem cells, USCs)、神经干细胞等。与胚胎干细胞和诱导性多能干细胞相比, 成体干细胞来源广, 获取相对容易, 致瘤风险

低, 所受伦理争议少, 且同样具有多向分化潜能, 因此广泛应用于临床。其中, USCs 作为一种新型的干细胞来源, 具有良好的多向分化潜能, 制备过程简便、无创、成本低, 且具备高度的自我更新能力, 成为了细胞替代治疗中更为理想的种子细胞来源。本文就 USCs 的生物学特性及其在糖尿病肾病治疗中的研究进展作一综述。

1 USCs 的生物学特性

2008 年, Wake Forest 大学再生医学实验室的 Zhang 等^[1]首次报道从清洁尿液中分离得到一种贴壁生长的细胞, 这类细胞具有高度的增殖能力, 且能分化表达泌尿道上皮、平滑肌组织、内皮细胞、间质细胞标志物, 因此称之为 USCs。

1.1 USCs 的形态 目前所已知的 USCs 形态主要有两种, 一种是 Zhang 等^[1]所培养的克隆边缘较规则、细胞排列紧密、细胞体积较小和形如米粒的 USCs, 一种是 Guan 等^[2]培养的克隆边缘不规则、细胞排列松散、细胞体形呈“纺锤形”的 USCs。而引起 USCs 不同形态的差异现象尚不清楚, 但比较 Zhang 等与 Guan 等的培养体系可发现, Zhang 等采用的是富含表皮生长

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81670684)。 作者简介: (1989—), 在读硕士, 主要从事慢性肾脏病研究。 △ 通信作者, E-mail: zhkq2000@sina.com。