

miR-221/222 与肿瘤发生发展关系的研究进展

杨萌萌, 陈红跃(综述), 武红园(审校)

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(编号:2016ZY2063)

作者单位: 450002 郑州,河南中医药大学(杨萌萌,武红园); 450002 郑州,河南省中医院甲状腺乳腺科(陈红跃)
作者简介: 杨萌萌(1994-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:普外科疾病的基础与研究。E-mail:13027515109@163.com
通讯作者: 陈红跃(1974-),男,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:胃肠外科、甲状腺外科疾病的防治。E-mail:chenhongyue1974@163.com

[摘要] 微小 RNA-221/222(miR-221/222)是一类与肿瘤发生密切相关的微小 RNA,异常表达存在于机体多系统、多步骤、多位点肿瘤的分化发展进程中。miR-221/222 通过靶向不同靶基因的信号转导途径发挥着抑癌基因或促癌基因的作用,有望成为恶性肿瘤的生物学标志物和新型治疗靶点。该文就 miR-221/222 与肿瘤发生发展关系的研究进展作一综述。

[关键词] 微小 RNA-221/222; 肿瘤; 靶基因

[中图分类号] R 730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)03-0313-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.03.27

Research progress on the relationship between miR-221/222 and tumorigenesis and development YANG Meng-meng, CHEN Hong-yue, WU Hong-yuan. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

[Abstract] Micro ribonucleic acid-221/222(miR-221/222) is a kind of microRNAs closely related to tumorigenesis. Abnormal expression of miR-221/222 exists in the process of differentiation and development of multi-system, multi-step and multi-site tumors. MicroRNA-221/222 plays the role of tumor suppressor or oncogene through signal transduction pathway targeting different target genes, and is expected to become a biomarker and a novel therapeutic target for malignant tumors. In this paper, we review the research progress on the relationship between miR-221/222 and tumorigenesis and development.

[Key words] Micro ribonucleic acid-221/222(miR-221/222); Tumors; Target gene

微小 RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长度约为 19~25 个核苷酸的非蛋白质编码 RNA 分子^[1],能够在转录后水平控制 mRNA 的翻译,调节蛋白质的合成。miRNAs 可调节人类基因组中超过三分一的编码基因,一旦表达异常,参与细胞信号转导途径的促癌基因或抑癌基因表达失调,诱导肿瘤产生。癌基因表达谱显示微小 RNA-221/222(miR-221/222)在多种肿瘤组织中表达失衡,例如脑胶质瘤、甲状腺乳头状癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌等^[2-7]。本文归纳总结了最近几年 miR-221/222 与恶性肿瘤的相关研究,从一个崭新的角度予以综述。

1 miR-221/222 的基因结构与功能

miR-221/222 是两个具有相同源序列的 miRNAs,在人类、小鼠和大鼠的 X 染色体上串联编码排列,成簇分布于 Xp11.3 区,在脊椎动物中高度保守^[8]。

在真核及原核生物细胞中,合成 miRNAs 需要经过复杂的胞内向胞外传递转运机制。内源 DNA 通过 RNA 聚合酶 II 将初级转录物加工成发夹前体,输出蛋白 5 将其转出至胞质中,具有同源序列的 miR-221/222 被核酸内切酶 Dicer 特异性识别并加工处理,催化成为成熟的 miRNAs。miR-221/222 与靶 mRNA 的 3'-非翻译区(UTR)位点互补结合抑制或活化翻译进程,同时被伴随的蛋白质复合物特异性切割,在转录后水平实现对靶基因的负性调控,改变下游特定蛋白的表达进程。

2 miR-221/222 的靶基因

作为 miRNAs 家族中研究最早、最为深入的成员之一,miR-221/222 因其高度同源性调节相同的特异性靶基因。但在癌症起始阶段发挥致癌还是抑癌基因作用,这取决于靶基因相互作用的位点不同。目前

研究从基因数据库中预测了几乎所有 miR-221/222 的靶基因,已被证实的主要靶基因有如下几种:

2.1 磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) PTEN 是一种多功能肿瘤抑制因子,通过活化脂质磷酸酶介导肿瘤细胞的生物学行为^[9]。Zhang 等^[10]在病毒性心肌炎小鼠模型中检测到 PTEN 蛋白的表达显著降低,并在 PTEN 基因的 3'-UTR 上发现了 miR-222 的潜在结合位点,用细胞实验证实 miR-222 能够靶向抑制 PTEN 的表达促进心肌细胞 H9C2 凋亡。Chun-Zhi 等^[11]敲低了人胃癌细胞系 SGC7901 细胞中 miR-221/222 的表达,将携带 PTEN 3'-UTR 的 cDNA 导入细胞,可逆转 miR-221/222 诱导的肿瘤恶性表型,表明 miR-221/222 通过负向调控 PTEN 的表达抑制胃癌细胞的生长和侵袭进程。在人宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞中,miR-222 过表达可特异性下调 PTEN 和 p27 的表达,同时上调 E-钙黏蛋白和桩蛋白表达促进肿瘤增殖和迁移^[12]。

2.2 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) MMPs 是一类水解细胞外基质组分的蛋白水解酶,通过分解细胞基膜的Ⅵ胶原和层粘连蛋白增进肿瘤的侵袭能力。Song 等^[13]从骨关节炎中分离出软骨细胞的凋亡基因 MMP-13,对 miRNA 进行分析结果显示 miR-222 表达显著下调,可能是通过调节 MMP-13 的表达水平参与软骨破坏。这一结果在增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)组织中也被证实^[14,15], miR-222 表达降低可抑制 HS 组织的增殖活力,通过负向调控 MMP-1 增强 HS 成纤维细胞的增殖,同时抑制细胞凋亡,从而延缓瘢痕组织向外扩散增生。Liu 等^[16]在口腔舌鳞状细胞癌(oral tongue squamous cell carcinoma, OTSCC)细胞系中发现异位转染 miR-222 能够降低 MMP-1 的表达,二者均参与细胞侵袭和转移。金属蛋白酶组织抑制因子(metalloproteinase inhibitor 3, TIMP3)也受 miR-222 的靶向调控,能够促进异常血管平滑肌细胞增殖,在肺动脉高压的形成发展中起关键作用^[17]。miR-222 和 MMPs 的靶向调控关系在调节癌症的转移进程中至关重要。

2.3 干细胞生长因子受体(stem cell factor-kit, SCF-kit) SCF-kit 是由原癌基因 c-kit 编码的Ⅲ型酪氨酸激酶受体,与配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合后,发生自身磷酸化,机体正常组织过度表达或获得性突变致其异常增殖,加速恶性转化^[18]。Moura 等^[19]用差异基因表达分析了胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)群体中不同 miRNAs 表达的预后价值, KIT 阳性的对照组较 KIT 阴性组 miR-221/222

显著下调, miR-221/222 过表达在功能上抵消了 GIST 中 KIT 缺失的致癌信号转导途径,后期随访人群总体生存率较高。下调 KIT 突变的 GIST 细胞中 miR-221/222 的表达,还能通过蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2) 的信号级联诱导体外凋亡^[20]。Felli 等^[21]在对血液系统肿瘤研究中发现, KIT 受体由 miR-221/222 反向调控,红白血病细胞生长受限。miR-221/222 下调水平与增加的 KIT 蛋白表达成反比,与癌症恶性程度呈正比。

2.4 周期素依赖激酶抑制剂(cyclin dependent kinase inhibitors, CDKIs) p27、p57 是 CDKIs 家族成员中的主要负性调控因子^[22],负责调控细胞周期进程,使细胞停滞于 G₁~S 期。国内学者^[23]在探讨二甲双胍干预癌症的机制中发现,暴露于二甲双胍的肺癌细胞中 p27 和 p57 的蛋白质丰度增加,且 miR-222 的表达下调,证实 miR-222 通过直接靶向癌细胞中的 p27、p57 诱导肺癌细胞生长,调节细胞周期进程。Le Sage 等^[24]将 miR-221/222 鉴定为 p27 的有效调节剂, miRNA 抑制剂干预胶质母细胞瘤后发现细胞生长明显受抑制,高活性的 miR-221/222 能够维持 p27 的低表达水平。同样结论在胰腺癌细胞 Capan-2 中得到证实^[25,26],沉默 p57 蛋白表达可逆转 miR-222 抑制剂对 Capan-2 细胞的抑增殖作用,此外,胰腺癌细胞中 p27 和 miR-221/222 的表达水平呈负相关, miR-221/222 过表达对细胞增殖和周期相分布具有重要影响。

3 miR-221/222 与肿瘤

3.1 胶质瘤 胶质母细胞瘤是原发性脑肿瘤中最常见且恶性程度最高的肿瘤, miR-221/222 的过度表达在脑胶质瘤的几百种 miRNAs 全局表达中占主要地位^[27]。Xue 等^[2]检测了 miR-221/222 在手术切除的胶质瘤组织中的表达水平,发现高度恶性瘤组织比低恶性瘤组织表达更高水平的 miR-221/222,且细胞存活时间明显缩短,可将其作为评价胶质瘤预后的独立因素。Li 等^[28]进一步实验发现沉默 miR-222 的过表达可明显下调胶质瘤细胞血清蛋白(Dickkopf-2, DKK-2)的表达,进而活化 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游蛋白,调节胶质瘤细胞周期进程,诱导 DKK-2 激活引起的细胞凋亡。此外, miR-221/222 还可通过负向调节蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)促进神经胶质瘤细胞迁移和生长^[29],或直接靶向 p53 上调的凋亡调节物(p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA)的表达诱导线粒体介导的细胞

凋亡^[30],这些都充分证实 miR-221/222 过表达在脑胶质瘤形成发展中的诱导作用。

3.2 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC) PTC 作为一种生长迅速、复发转移风险较高的内分泌肿瘤,遗传分子表达影响疾病的发展进程^[31]。循环中 miR-221/222 表达水平与 PTC 不良预后因素显著相关,包括转移性淋巴结、多灶性病变、肿瘤 TNM 分期和鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源 B(B1 v-rafmurine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 基因突变情况等^[32]。Liang 等^[33] 行荟萃分析以评估 miR-221/222 对甲状腺癌的诊断效果,结果显示癌组织中 miR-221/222 表达的灵敏度和特异度均高于正常组织。Huang 等^[34] 用裸鼠成瘤实验证实 miR-222 增强了 TPC-1 细胞在裸鼠体内的生长和侵袭力,主要通过靶向抑制蛋白磷酸酶 2 调节亚基 B α 诱导肿瘤的侵袭性表型。Pohl 等^[35] 进一步研究发现 Graves 病(Graves disease, GD) 患者伴 PTC 的发病率较正常人群高, GD 患者甲状腺组织中 miR-221/222 的表达水平介于正常甲状腺和 PTC 之间, miR-221/222 过表达可增加 GD 患者向癌症分化的风险。此外,国外一项实验^[36] 在 TPC-1 细胞的外泌体中也检测到丰度较高的 miR-222。miR-221/222 不仅能够当作 PTC 复发转移进程中的生物标志物,也可以作为甲状腺癌治疗的潜在工具。

3.3 乳腺癌 乳腺癌是一种对雌孕激素受体异常敏感的恶性肿瘤,miRNA 功能失调与化疗药物的耐药性有关。在晚期乳腺癌组织中,miR-221/222 高表达与人表皮生长因子受体 2 阳性及转移性淋巴结关系密切,可视为癌症的不良预后因子之一^[37]。miR-221 主要通过靶向调控上皮-间质转化相关蛋白的表达^[38,39],上调肿瘤基因转录,诱导细胞周期转换,加速癌症的转移,同时赋予乳腺癌对内分泌治疗的耐药性。Miller 等^[40] 分析雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α) 阳性乳腺癌患者异常 miRNA 的表达差异,发现 miR-221/222 异位表达使得乳腺癌细胞 MCF-7 对他莫昔芬具有抗药性。此外,氟维司群作为他莫昔芬治疗失败后的替代品,长期应用后在部分乳腺癌患者身上也发生了获得性耐药^[41], miR-221/222 的异位上调能够抵消氟维司群诱导的细胞死亡,使乳腺癌呈现激素非依赖性生长。miR-221/222 可能用于恢复雌激素受体的表达,有望成为逆转肿瘤耐药性的治疗靶点。

3.4 消化系统肿瘤 miR-221/222 可以诱导消化系统肿瘤发生的机制也逐渐被证实。Ihle 等^[20] 发现 miR-221/222 在 GIST 中表达明显低于其他组织肉

瘤,抑制 KIT 基因的表达可调控蛋白激酶 B 和 B 细胞淋巴瘤-2 信号级联诱导细胞凋亡,一定程度上阻碍了致癌信号转导途径。Chun-Zhi 实验^[11] 表明敲低 miR-221/222 能够诱导 PTEN 的表达,逆转胃癌细胞恶性表型,增加对放射线的敏感性。同样结论在结直肠癌中得以证实^[42], miR-222 特异性下调黑素的 3' 翻译区抑制活性成员 3 的表达,增强了结直肠癌细胞的迁移和侵袭。因此,抑制 miR-221/222 的表达可能成为一项新的消化道肿瘤治疗策略。

3.5 其他系统肿瘤 血清外泌体中的 miR-222-3p 可直接靶向细胞信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3) 的启动子增加非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞的扩散^[5], miR-222-3p 通常用来预测 NSCLC 患者对化疗药物吉西他滨的敏感性。近期国内一项研究^[43] 发现 miR-222 在骨肉瘤组织中的表达水平明显低于其他肉瘤组织,通过下调靶蛋白 Tyr-3/Trp-5 单氧酶激活蛋白 γ 抑制细胞增殖。此外, miR-222 对转移性肝癌细胞的抑制作用显著高于非转移性肝癌细胞。

4 结语

miRNAs 的发现开启了癌症诊疗的新时代,循环中 miR-221/222 的表达水平可以用作预测和分层肿瘤的工具。作为许多癌症起始阶段的关键因子, miR-221/222 能够调节细胞增殖信号转导通路,抑制肿瘤凋亡途径,支持上皮间质转换,诱导侵袭转移,甚至逆转肿瘤的多耐药性,扮演着癌症潜在的生物学标志物的角色,但目前 miRNA 分子之间网络调控机制尚不明确,许多特异性靶点尚未得到证实^[4,44]。因此,进一步研究 miR-221/222 调控癌症的作用机制,能够帮助我们更好地从基因水平了解癌症发生的病因病机,为临床上探索制定新型治疗靶点提供有利的线索。

参考文献

- 1 Zaheer U, Faheem M, Qadri I, et al. Expression profile of MicroRNA: An Emerging Hallmark of Cancer[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(6): 642-653.
- 2 Xue L, Wang Y, Yue S, et al. The expression of miRNA-221 and miRNA-222 in gliomas patients and their prognosis[J]. Neurol Sci, 2017, 38(1): 67-73.
- 3 Castagna MG, Marzocchi C, Pilli T, et al. MicroRNA expression profile of thyroid nodules in fine-needle aspiration cytology: a confirmatory series[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(1): 97-100.
- 4 Chen WX, Hu Q, Qiu MT, et al. miR-221/222: promising biomarkers for breast cancer[J]. Tumour Biol, 2013, 34(3): 1361-1370.
- 5 Wei F, Ma C, Zhou T, et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miR-

- NA-222-3p[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 132.
- 6 Liu Z, Sun J, Liu B, et al. miRNA-222 promotes liver cancer cell proliferation, migration and invasion and inhibits apoptosis by targeting BBC3[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 141–148.
- 7 Garofalo M, Quintavalle C, Romano G, et al. miR221/222 in cancer; their role in tumor progression and response to therapy[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(1): 27–33.
- 8 Pishkari S, Paryan M, Hashemi M, et al. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(3): 269–283.
- 9 Huang J, Kontos CD. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and survival by the tumor suppressor protein PTEN[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(5): 745–751.
- 10 Zhang X, Gao X, Hu J, et al. ADAR1p150 Forms a Complex with Dicer to Promote miRNA-222 Activity and Regulate PTEN Expression in CVB3-Induced Viral Myocarditis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 407–423.
- 11 Chun-Zhi Z, Lei H, An-Ling Z, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 367.
- 12 Sun Y, Zhang B, Cheng J, et al. MicroRNA-222 promotes the proliferation and migration of cervical cancer cells[J]. *Clin Invest Med*, 2014, 37(3): E131–140.
- 13 Song J, Jin EH, Kim D, et al. MicroRNA-222 regulates MMP-13 via targeting HDAC-4 during osteoarthritis pathogenesis[J]. *BBA Clin*, 2015, 3: 79–89.
- 14 Zhang Y, Lin X, Zhang L, et al. MicroRNA-222 regulates the viability of fibroblasts in hypertrophic scars via matrix metalloproteinase 1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1803–1808.
- 15 Zhang Y, Zhang L, Zhang Q, et al. microRNA-222 regulates proliferation and apoptosis of fibroblasts in hypertrophic scar via matrix metalloproteinase 1[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 46(6): 609–617.
- 16 Liu X, Yu J, Jiang L, et al. MicroRNA-222 regulates cell invasion by targeting matrix metalloproteinase 1 (MMP1) and manganese superoxide dismutase 2 (SOD2) in tongue squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2009, 6(3): 131–139.
- 17 Xu Y, Bei Y, Shen S, et al. MicroRNA-222 Promotes the Proliferation of Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells by Targeting P27 and TIMP3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 282–292.
- 18 Mazzoldi EL, Pavan S, Pilotto G, et al. A juxtacrine/paracrine loop between C-Kit and stem cell factor promotes cancer stem cell survival in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 412–425.
- 19 Moura DS, Ramos R, Fernandez-Serra A, et al. Gene expression analyses determine two different subpopulations in KIT-negative GIST-like (KNGL) patients[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17576–17588.
- 20 Ihle MA, Trautmann M, Kuenstlinger H, et al. miRNA-221 and miRNA-222 induce apoptosis via the KIT/AKT signalling pathway in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(7): 1421–1433.
- 21 Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18081–18086.
- 22 Tsytlonok M, Sanabria H. Dynamic anticipation by Cdk2/Cyclin A-bound p27 mediates signal integration in cell cycle regulation[J]. *2019*, 10(1): 1676.
- 23 Wang Y, Dai W, Chu X, et al. Metformin inhibits lung cancer cells proliferation through repressing microRNA-222[J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35(12): 2013–2019.
- 24 Le Sage C, Nagel R, Egan DA, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation[J]. *Embo j*, 2007, 26(15): 3699–3708.
- 25 Zhao Y, Wang Y, Yang Y, et al. MicroRNA-222 Controls Human Pancreatic Cancer Cell Line Capan-2 Proliferation by P57 Targeting[J]. *J Cancer*, 2015, 6(12): 1230–1235.
- 26 Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, et al. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(32): 23716–23724.
- 27 Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4): 1351–1358.
- 28 Li Q, Shen K, Zhao Y, et al. MicroRNA-222 promotes tumorigenesis via targeting DKK2 and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(12): 1742–1748.
- 29 Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphatase PTP γ [J]. *Oncogene*, 2012, 31(7): 858–868.
- 30 Zhang C, Zhang J, Zhang A, et al. PUMA is a novel target of miR-221/222 in human epithelial cancers[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(6): 1621–1626.
- 31 Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 450–460.
- 32 Zhang Y, Pan J, Xu D, et al. Combination of serum microRNAs and ultrasound profile as predictive biomarkers of diagnosis and prognosis for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3611–3624.
- 33 Liang L, Zheng X, Hu M, et al. MiRNA-221/222 in thyroid cancer: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 284–292.
- 34 Huang Y, Yu S, Cao S, et al. MicroRNA-222 Promotes Invasion and Metastasis of Papillary Thyroid Cancer Through Targeting Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit B Alpha Expression[J]. *Thyroid*, 2018, 28(9): 1162–1173.
- 35 Pohl M, Grabelius F, Worm K, et al. Intermediate microRNA expression profile in Graves' disease falls between that of normal thyroid tissue and papillary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(1): 33–39.
- 36 Lee JC, Zhao JT, Gundara J, et al. Papillary thyroid cancer-derived

exosomes contain miRNA-146b and miRNA-222 [J]. J Surg Res, 2015, 196(1): 39–48.

37 Falkenberg N, Anastasov N, Rappl K, et al. MiR-221/-222 differentiate prognostic groups in advanced breast cancers and influence cell invasion[J]. Br J Cancer, 2013, 109(10): 2714–2123.

38 Han SH, Kim HJ, Gwak JM, et al. MicroRNA-222 Expression as a Predictive Marker for Tumor Progression in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer[J]. J Breast Cancer, 2017, 20(1): 35–44.

39 Li Y, Liang C, Ma H, et al. miR-221/222 promotes S-phase entry and cellular migration in control of basal-like breast cancer [J]. Molecules, 2014, 19(6): 7122–7137.

40 Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(44):29897–29903.

41 Rao X, Di Leva G, Li M, et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways[J]. Oncogene, 2011, 30(9): 1082–1097.

42 Gao H, Cong X, Zhou J, et al. MicroRNA-222 influences migration and invasion through MIA3 in colorectal cancer [J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 78.

43 Chu YW, Wang CR, Weng FB, et al. MicroRNA-222 contributed to cell proliferation, invasion and migration via regulating YWHAG in osteosarcoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2588–2597.

44 许宇彪, 杨建荣. microRNA 在人类恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2016,9(9):833–837.

[收稿日期 2019–06–14][本文编辑 韦 颖 潘洪平]

新进展综述

新型抗抑郁药血药浓度与临床疗效相关性的研究进展

朱金芳, 陈兆霓, 刘滔滔(综述), 欧灿纯(审校)

基金项目: 广西卫健委科研课题项目(编号:Z20170993)

作者单位: 530001 广西,南宁市第五人民医院药学部(朱金芳,欧灿纯); 530021 南宁,广西医科大学药学院(陈兆霓); 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院药学部(刘滔滔)

作者简介: 朱金芳(1983–),女,医学硕士,副主任药师,研究方向:临床药理学。E-mail:812120289@qq.com

通讯作者: 欧灿纯(1974–),女,研究生学历,学士学位,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:328765508@qq.com

[摘要] 在精神药理学领域,用“治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)”指导临床用药是近年来的研究热点。通过 TDM 不断探索血药浓度与药物剂量、临床疗效、不良反应等的关系,从而实现个体化合理用药。该文就新型抗抑郁药血药浓度与临床疗效相关性的研究进展进行综述。

[关键词] 新型抗抑郁药物; 血药浓度; 治疗药物监测; 临床疗效

[中图分类号] R 971 [文献标识码] A [文章编号] 1674–3806(2020)03–0317–05

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2020.03.28

Research progress on the relationship between blood concentration of new type antidepressants and their clinical efficacy ZHU Jin-fang, CHEN Zhao-ni, LIU Tao-tao, et al. Department of Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Nanning City, Guangxi 530001, China

[Abstract] Therapeutic drug monitoring(TDM) is a research hotspot to guide the clinical medications in the field of psychopharmacology in recent years. Individualized and rationalized medications can be achieved through TDM to illuminate the relationship between blood drug concentration, dose, clinical efficacy and adverse reactions. In this paper, we review the research progress in the relationship between blood concentration of new type antidepressants and their clinical efficacy.

[Key words] New type of antidepressants; Blood drug concentration; Therapeutic drug monitoring(TDM); Clinical efficacy