

# 微小 RNA 与口腔癌前病变

朱晓寒 付纪综述 陈谦明 曾昕审校  
(四川大学华西口腔医院黏膜科 成都 610041)

[摘要] 微小 RNA 是非编码单链小分子 RNA，通常在转录后水平通过降解抑制目标信使 RNA 参与基因调控，目前研究发现微小 RNA 与口腔癌关系密切，在某些口腔癌前疾病的癌变过程中发挥着重要作用，此文就微小 RNA 与口腔癌前病变的关系作一综述。

[关键词] 微小 RNA；口腔癌前病变；口腔肿瘤

[中图分类号] R 318 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.030

**Micro RNAs and oral premalignant lesions** Zhu Xiaohan, Fu Ji, Chen Qianming, Zeng Xin. (Dept. of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Micro RNAs are small non-coding RNAs that mediate gene expression at the post-transcriptional level by degrading or repressing target messenger RNAs. The current studies showed micro RNAs were related to many oral cancers and played a key role in the tumorigenesis of some oral premalignant lesions. The relationship of micro RNAs and oral premalignant lesions was reviewed in the article.

[Key words] micro RNA；oral premalignant lesion；mouth neoplasm

微小 RNA(micro RNA, miRNA)是一种在进化上高度保守的非编码单链小分子 RNA，由 21~25 个核苷酸组成，通常在转录后通过降解或抑制目标信使 RNA(messenger RNA, mRNA)参与基因调控<sup>[1]</sup>。自 1993 年在线虫中发现以来，miRNA 已被证实在生物发育、组织分化、细胞凋亡中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。近年来，miRNA 在癌症的发生发展中的作用成为新的研究热点。有诸多报道论述了 miRNA 与肺癌<sup>[3]</sup>、乳腺癌<sup>[4]</sup>、结肠癌<sup>[5]</sup>等肿瘤的关系。目前研究者越来越关注 miRNA 在癌前病变中的作用，试图寻找组织恶变的标志性 miRNA。已有一些研究者开始涉足于 miRNA 与口腔癌前病变(oral premalignant lesion, OPL)关系的研究，本文就 miRNA 与 OPL 的关系作一综述。

## 1 生物学特性

### 1.1 形成过程

miRNA 的形成是一个相当复杂的过程，需要

多种蛋白质分子的参与。首先，miRNA 基因在 RNA 聚合酶 Ⅱ 的作用下转录形成长约 1 kb 的 miRNA 前体即 pri-miRNA，然后 pri-miRNA 被核酸内切酶 RNase Ⅲ-Drosha 和双链 RNA 结合蛋白 Pasha 处理成长约 70 个核苷酸大小的茎环状 miRNA，此时 miRNA 被称为 pre-miRNA。以上过程在细胞核内完成，随后，pre-miRNA 由小分子单体 G 蛋白 Ran-鸟苷三磷酸依赖的输出蛋白-5 运输到细胞质中。pre-miRNA 被 RNase Ⅲ 结构域蛋白 Dicer 切割为长 18~24 bp 的双链 miRNA。双链 miRNA 在细胞内 RNA 解旋酶的作用下解链成正义链和反义链，反义链再与体内一些酶结合，最后形成 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)<sup>[6]</sup>。

### 1.2 miRNA 的基因调控功能

RISC 可通过完全或不完全的碱基互补配对绑定到 mRNA 3' 端非翻译区上，通过抑制翻译或者直接导致 mRNA 降解的方式来调节靶基因的表达<sup>[7]</sup>。当碱基完全或近乎完全配对时，目标 mRNA 降解；当配对不完全时则抑制 mRNA 的翻译过程<sup>[1]</sup>。目前有研究<sup>[8-10]</sup>表明，miRNA 对其靶基因 mRNA 的调节受多因素控制，它与 mRNA 碱基序列中 miRNA 靶基因位点的个数、靶位点与 miRNA

[收稿日期] 2011-03-21；[修回日期] 2012-03-01  
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30772424, 81072218)；四川省青年科技基金资助项目(09ZQ026-037)  
[作者简介] 朱晓寒(1986—)，女，山东人，硕士  
[通讯作者] 曾昕，Tel：028-85503480

基因碱基互补配对的程度以及绑定后形成二级结构的稳定程度等密切相关。

## 2 与肿瘤的关系

miRNA 的基因多数位于编码区内含子中。研究<sup>[11]</sup>显示：在人类肿瘤中有约 50%的已知miRNA 基因定位于肿瘤相关的染色体座位或肿瘤相关的基因脆性位点。这提示 miRNA 可能在肿瘤发生中发挥重要作用。肿瘤的发生是癌基因与抑癌基因的失衡，癌基因激活或抑癌基因的失活均可导致肿瘤的形成。研究表明：miRNA 可通过激活癌基因或抑制抑癌基因参与肿瘤的形成。

### 2.1 抑癌作用

当 miRNA 作用靶点是某些癌基因时，miRNA 基因发生突变等会导致其表达减少，引起癌基因蛋白产物的过量表达，促进癌变过程。bcl-2 基因（即B细胞淋巴瘤/白血病-2基因）是一种原癌基因，它具有抑制细胞凋亡的作用。bcl-2 可以通过细胞内抗氧化作用及抑制钙离子的跨膜运动，抑制由多种细胞毒素所引起的细胞死亡。Calin等<sup>[12]</sup>研究显示：miRNA-15a、miRNA-16-1 与 bcl-2 的 3' 端非编码区基因结合，可下调 Bcl-2 蛋白的抗细胞凋亡作用，而其表达缺失或减少，致使癌基因 bcl-2 过量表达，抑制细胞凋亡过程，可促使慢性淋巴性白血病和前列腺癌的发生。

let-7 家族是另一种肿瘤抑制性 miRNA，其作用靶点是 ras 原癌基因，let-7 通过配对结合 ras 基因的 3' 非翻译区抑制 ras 基因的表达，参与肺癌的发生发展过程<sup>[13]</sup>。Takamizawa等<sup>[14]</sup>的体外实验亦证明：let-7 可以抑制肺癌细胞的增殖。

### 2.2 致癌作用

致癌性 miRNA 可以通过促进肿瘤增殖或者抑制肿瘤抑制基因，调控肿瘤细胞的分化和凋亡。当 miRNA 靶基因是某些肿瘤抑制性基因或控制细胞分化、凋亡的基因时，miRNA 表达增加会抑制靶基因功能，引发癌变。miRNA-155 是一种癌基因，其过表达会引起 B 细胞淋巴瘤。Costinean等<sup>[15]</sup>将 miRNA-155 整合到孕鼠基因组中，并使其过量表达，数月后发现：转基因鼠体内存在大量的未成熟 B 淋巴细胞，且只有未成熟的 B 淋巴细胞。据此他们推断，过量的 miRNA-155 表达抑制了 B 淋巴细胞的成熟过程，促使其癌变。

miRNA-21 也是目前普遍认可的一种肿瘤基因，它可以抑制许多抑癌基因的表达，如乳腺癌

中的细胞凋亡 4，抑癌基因 tpml、pten，从而抑制细胞凋亡，促进癌变。有研究<sup>[16]</sup>表明，角质母细胞瘤中亦存在 miRNA-21 的过量表达。

## 3 微小 RNA 与癌前病变

癌前病变是指病损本身不是癌，但更易转变为癌的一类病损。癌前状态是指与对应的正常组织相比有更高的癌变危险性的一种全身状态<sup>[17]</sup>。基于研究证实 miRNA 在肿瘤形成发展中发挥的巨大作用，人们推断某些高恶变危险度的癌前病变中可能同样存在异常表达的 miRNA，并可用来作为恶变早期诊断的指标。

Arisawa等<sup>[18]</sup>发现，miRNA-27a 的基因多态性在日本男性中与其胃黏膜萎缩间存在线性相关关系。随着胃黏膜病变的加重，miRNA-27a 出现的频率显著升高。慢性萎缩性胃炎属于癌前疾病，慢性萎缩性胃炎患者发生胃癌的危险明显高于普通人群<sup>[19]</sup>，这预示着 miRNA-27a 可能与胃癌的发生密切相关。

巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)是食管腺癌的癌前病变<sup>[20]</sup>。Feber 等<sup>[21]</sup>检测了 35 例冰冻 BE 标本与食管癌标本中 miRNA 的含量后发现，miRNA-194、miRNA-192 和 miRNA-200c 在食管腺癌中表达显著上调；miRNA-342 在食管鳞状细胞癌中存在异常表达；miRNA-21、miRNA-205、miRNA-203、miRNA-93 在食管癌组织与正常组织中亦存在表达差异。实验提示，miRNA 在 BE 癌变过程中起重要作用，可以用来鉴别 BE 的高危恶变患者，以早期作出诊断治疗。此外还有研究<sup>[22]</sup>发现，miRNA 在肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、前列腺肿瘤、胶质母细胞瘤等组织恶变中均发挥重要作用。

## 4 微小 RNA 与口腔癌前病变

口腔常见 OPL 和癌前状态主要有口腔白斑、口腔红斑、口腔黏膜下纤维化等<sup>[23]</sup>。口腔白斑是一种最常见的 OPL，据报道 16%~62%的口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)来源于白斑恶变<sup>[24]</sup>，OSCC 是一种严重危害人类健康的疾病，在全身最常见肿瘤中位居第六位<sup>[25]</sup>。

Clague等<sup>[26]</sup>采用病例对照试验的方法，分别对 136例口腔白斑及口腔红斑患者和 136 正常人的 21 个 miRNA 相关基因的 31 个核苷酸多态性位点进行检测，结果显示：miRNA-26a-1 中 pri-miRNA

多态性位点 rs7372209、Dicer 3' 端非翻译区多态性位点 rs3742330 及运动神经元复合体 RNA 解旋酶中非同义多态性位点 rs197412 的等位基因突变均与 OPL 恶变危险度显著相关；此外反式激活应答元件 RNA 结合蛋白中 rs784567、生殖细胞关联蛋白 4 中 rs3744741 的等位基因突变也可能参与了 OPL 的恶变过程。为得到进一步的证实，研究者对以上 5 个多态性位点进行了联合基因型分析，结果证实随着检测基因型的增多，OPL 恶变危险度显著增高 ( $P < 0.0001$ )。以上结果提示，miRNA 基因多态性可作为判断 OPL 是否发生恶性转化的指标之一。

Cervigne 等<sup>[27]</sup>对来自 12 个白斑恶变者的 43 个样本及 4 个来自不同患者的无恶变白斑样本进行了 TaqMan miRNA 分析，结果共有 109 个 miRNA 在发生恶变的白斑和浸润型 OSCC 中高表达。其中 miRNA-21、miRNA-181b、miRNA-345 与病损恶变过程紧密相关，随着恶变程度的加重，它们的表达水平亦明显上升。有学者用定量 PCR 技术进行分析后亦得出了相似的结论。因此，过量表达的 miRNA-21、miRNA-181b、miRNA-345 等可能在白斑恶变过程中作用突出，可以作为白斑恶变的早期检测的重要指标。

综上所述，miRNA 不仅与肿瘤的发生发展关系密切，对 OPL 的恶性转化及肿瘤早期确诊亦具有重要的临床价值，对其进行深入研究及临床应用有望在口腔癌的早期检测及防治领域取得突破性进展，开创新的思路和途径。

## 5 参考文献

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [2] Boyd SD. Everything you wanted to know about small RNA but were afraid to ask[J]. *Lab Invest*, 2008, 88(6): 569-578.
- [3] Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(40): 15805-15810.
- [4] Adams BD, Furneaux H, White BA. The micro-ribonucleic acid(miRNA) miR-206 targets the human estrogen receptor- $\alpha$ (ER $\alpha$ ) and represses ER $\alpha$  messenger RNA and protein expression in breast cancer cell lines[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(5): 1132-1147.
- [5] Lanza G, Ferracin M, Gafà R, et al. mRNA/microRNA gene expression profile in microsatellite unstable colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 54.
- [6] Meltzer PS. Cancer genomics: Small RNAs with big impacts[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 745-746.
- [7] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 259-269.
- [8] Doench JG, Petersen CP, Sharp PA. siRNAs can function as miRNAs[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(4): 438-442.
- [9] Grimson A, Farh KK, Johnston WK, et al. MicroRNA targeting specificity in mammals: Determinants beyond seed pairing[J]. *Mol Cell*, 2007, 27(1): 91-105.
- [10] Doench JG, Sharp PA. Specificity of microRNA target selection in translational repression[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(5): 504-511.
- [11] Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors[J]. *Dev Biol*, 2007, 302(1): 1-12.
- [12] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [13] Johnson SM, Lin SY, Slack FJ. The time of appearance of the *C. elegans* let-7 microRNA is transcriptionally controlled utilizing a temporal regulatory element in its promoter[J]. *Dev Biol*, 2003, 259(2): 364-379.
- [14] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3753-3756.
- [15] Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(18): 7024-7029.
- [16] Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6029-6033.
- [17] 陈谦明, 周曾同. 口腔黏膜病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 212-213.
- [18] Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. A polymorphism of microRNA 27a genome region is associated with the development of gastric mucosal atrophy in Japanese male subjects[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(7): 1691-1697.
- [19] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 397-401.
- [20] Tutuian R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006, 15(3): 243-247.
- [21] Feber A, Xi L, Luketich JD, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(2): 255-260.
- [22] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(18): 7024-7029.

252.

[6] Smalley WM, Shapiro PA, Hohl TH, et al. Osseointegrated titanium implants for maxillofacial protraction in monkeys[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1988, 94(4) : 285-295.

[7] 曹真胜, 徐芸, 罗瑞, 等. 模拟上颌前牵引对大鼠上颌骨周围骨缝影响的实验观察[J]. *口腔医学研究*, 2006, 22(6) : 610-613.

[8] 傅豫川. 唇腭裂畸形的治疗[M]. 武汉 :湖北科学技术出版社, 2010 :1.

[9] Tindlund RS. Skeletal response to maxillary protraction in patients with cleft lip and palate before age 10 years [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 1994, 31(4) : 295-308.

[10] da Luz Vieira G, de Menezes LM, de Lima EM, et al. Dentoskeletal effects of maxillary protraction in cleft patients with repetitive weekly protocol of alternate rapid maxillary expansions and constrictions [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2009, 46(4) : 391-398.

[11] 谢永建, 段玉贵, 王大为, 等. 上颌前牵引对单侧完全性唇腭裂术后患者软组织侧貌的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2001, 19(4) : 237-239.

[12] 贾海潮, 李巍然, 林久祥. 前方牵引治疗单侧完全性唇腭裂患者术后前牙反颌畸形的研究[J]. *中华口腔正畸学杂志*, 2009, 16(3) : 159-163.

[13] 雷勇华, 翦新春, 任毕乔. 模拟修复上颌骨裂隙后前牵引受力的三维有限元生物力学研究[J]. *中南大学学报 : 医学版*, 2009, 34(4) : 295-299.

[14] Nanda R. Biomechanical and clinical considerations of a modified protraction headgear[J]. *Am J Orthod*, 1980, 78(2) : 125-139.

[15] Tanne K, Hiraga J, Sakuda M. Effects of directions of maxillary protraction forces on biomechanical changes in craniofacial complex[J]. *Eur J Orthod*, 1989, 11(4) : 382-391.

[16] 赵志河, 赵美英. 上颌复合体及上颌牙弓阻力中心位置的研究[J]. *口腔正畸学杂志*, 1994, 1(1) : 25-26.

[17] 张国华, 蔡中, 陆群, 等. 前牵引上颌的三维有限元研究 :前牵引方向的探讨[J]. *医用生物力学*, 2000, 15(4) : 208-211.

[18] 林伟就, 邹敏, 刘小兰, 等. 上颌前方牵引方向的有限元分析[J]. *上海口腔医学*, 2010, 19(5) : 475-479.

[19] 徐宝华. 骨性前牙反颌的前方牵引治疗[J]. *口腔正畸学*, 2001, 8(3) : 133-135.

[20] 张慧, 刘钧, 范晓枫, 等. 活动式前牵引矫治器口内固位装置改进的临床研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2008, 26(3) : 306-307, 311.

[21] 曾祥龙. 现代口腔正畸学诊疗手册[M]. 北京 :北京医科大学出版社, 2000 :6.

[22] Kim JH, Viana MA, Graber TM, et al. The effectiveness of protraction face mask therapy : A meta-analysis[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1999, 115(6) : 675-685.

[23] Kawakami M, Yagi T, Takada K. Maxillary expansion and protraction in correction of midface retrusion in a complete unilateral cleft lip and palate patient[J]. *Angle Orthod*, 2002, 72(4) : 355-361.

[24] Singer SL, Henry PJ, Rosenberg I. Osseointegrated implants as an adjunct to facemask therapy : A case report [J]. *Angle Orthod*, 2000, 70(3) : 253-262.

[25] Baek SH, Kim KW, Choi JY. New treatment modality for maxillary hypoplasia in cleft patients. Protraction facemask with miniplate anchorage[J]. *Angle Orthod*, 2010, 80(4) : 595-603.

[26] Tindlund RS, Rygh P. Soft-tissue profile changes during widening and protraction of the maxilla in patients with cleft lip and palate compared with normal growth and development[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 1993, 30(5) : 454-468.

[27] Sade Hoefert C, Bacher M, Herberts T, et al. 3D soft tissue changes in facial morphology in patients with cleft lip and palate and class malocclusion under therapy with rapid maxillary expansion and delaire facemask[J]. *J Orofac Orthop*, 2010, 71(2) : 136-151.

[28] Sarnäs KV, Rune B. Extraoral traction to the maxilla with face mask : A follow-up of 17 consecutively treated patients with and without cleft lip and palate[J]. *Cleft Palate J*, 1987, 24(2) : 95-103.

[29] Jia H, Li W, Lin J. Maxillary protraction effects on anterior crossbites. Repaired unilateral cleft versus noncleft prepubertal boys [J]. *Angle Orthod*, 2008, 78(4) : 617-624.

(本文编辑 王姝)

(上接第 396 页)

(7) : 2257-2261.

[23] Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52(4) : 195-215.

[24] Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia : Ten years of translational research[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5) : 1702-1710.

[25] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(4/5) : 309-316.

[26] Clague J, Lippman SM, Yang H, et al. Genetic variation in MicroRNA genes and risk of oral premalignant lesions [J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(2) : 183-189.

[27] Cervigne NK, Reis PP, Machado J, et al. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(24) : 4818-4829.

(本文编辑 张玉楠)