

miR - 221 - 3p 在人类消化道肿瘤中的研究进展

李兴亮 吴紫瑶 马继春 祝成楼 达明绪

摘要 miR - 221 - 3p 属于微小 RNA (microRNA) 家族成员, 被认为是一种促肿瘤分子。近年来研究显示, miR - 221 - 3p 在多种肿瘤组织及血清中差异性表达, 对肿瘤的发生、血管生成和淋巴结转移具有一定的调控作用, 并且影响肿瘤进展和患者预后。本文通过综述 miR - 221 - 3p 在消化道肿瘤发生、发展过程中的研究进展, 为肿瘤的诊断和靶向治疗带来新的思路和方法。

关键词 微小 RNA 消化道肿瘤 miR - 221 - 3p

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.036

近年来全球范围内消化道肿瘤发生率居高不下, 发生率前十的癌症中将近一半为消化道肿瘤, 我国消化道肿瘤的发生率与病死率均高于世界平均水平^[1]。患者群体主要集中在农村, 这与落后的医疗水平和患者不注重医疗体检有关, 人口老龄化也是一重要因素^[2]。消化道肿瘤早期症状不明显, 易误诊、漏诊, 且晚期难治疗, 我国依然缺乏有效的早期诊断措施和治疗方式, 因此迫切需要寻找新的肿瘤标志物来提高消化道肿瘤的早期检出率, 改善预后和治疗效果。miR - 221 - 3p 被认为是一种促进肿瘤进展的小 RNA 分子, 研究报道, miR - 221 - 3p 可与靶基因的 mRNA (mRNA) 3' 端非翻译区 (UTR) 结合, 抑制靶基因的表达, 调控肿瘤的生长与侵袭。对 miR - 221 - 3p 的作用机制研究, 可能会为肿瘤的诊断和治疗带来新的途径。本文对 miR - 221 - 3p 在人类消化道肿瘤中的研究进展进行综述。

一、microRNA 家族与 miR - 221 - 3p

微小 RNA (miRNA) 是短链 (约 22 个核苷酸长) 非编码 RNA 分子, 通过在细胞质中与 mRNA 非翻译区 (UTR) 相互作用, 增加 mRNA 的不稳定性, 降解 mRNA 从而负性调控基因表达^[3]。作为基因表达的负调节因子, miRNA 参与许多生物调节过程, 包括在生理条件下和肿瘤等疾病相关的细胞生长、分化和凋亡^[4]。大量研究报道了过表达抑癌 miRNA 和沉默促癌 miRNA 具有抑癌作用, 这为靶向 miRNA 进行肿瘤治疗提供了可能性。

miRNAs 有很多种类型, 其中 miR - 221 - 3p 作为与癌症密切相关的一种 miRNA 近年来被许多文献所报道, 目前发现它的功能主要涉及介导炎症病变、肥胖以及肿瘤发生发展、血管重塑等方面^[5-7]。Zhao 等^[8]通过分析基因芯片在微阵列 GSE20086 中发现 miR - 221 - 3p 在肿瘤相关成纤维细胞中高表达, miR - 221 - 3p 极有可能影响细胞增殖、分化、黏附、迁移及细胞与细胞之间的相互作用, 而且许多研究证实在肿瘤当中 miR - 221 - 3p 的表达水平偏高, 促进癌症的发展^[7, 9]。

二、miR - 221 - 3p 与胃癌

胃癌 (gastric carcinoma, GC) 作为最常见的消化道肿瘤, 2020 年全球发生率超过 108 万例, 早期无明显症状, 易于良性病变混淆^[1]。虽然胃镜作为诊断胃癌的最常用措施, 具有较高的检出率, 但是诊断明确时往往已处于疾病晚期, 致死率高。对于胃癌, 目前缺乏早期的诊断措施。

Shi 等^[10]在胃癌标本和正常胃组织, 以及胃癌细胞系和正常胃上皮细胞系中检测 miR - 221 - 3p 水平, 发现 miR - 221 - 3p 在胃癌细胞系中表达水平显著高于正常胃上皮细胞, miR - 221 - 3p 在胃癌组织中的表达高于在癌旁组织中的表达。此外, miR - 221 - 3p 在 III ~ IV 期胃癌患者中表达最高, miR - 221 - 3p 表达越高预后越差, 高表达的 miR - 221 - 3p 可能预示着较差的患者存活率。Shi 等^[10]通过建立 miR - 221 - 3p 高表达或敲减胃癌细胞系, 检测相应的生物学形态和功能, 发现高表达 miR - 221 - 3p 能促进胃癌增殖、生长和侵袭。并且通过荧光素酶报告和 Western blot 法发现高表达的 miR - 221 - 3p 直接靶向抑癌因子 PTEN 激活 PI₃K/Akt/4E - BP1 信号通路促进胃癌细胞的生长和侵袭。相反, Feng 等^[11]

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160588)

作者单位: 730000 兰州大学第一临床医学院

通信作者: 达明绪, 教授, 博士生导师, 电子信箱: 15095321201@

139.com

通过 miRNA 微阵列分析筛选可能参与胃癌细胞腹膜转移的 miRNAs,采用普通 GC9811 细胞作为对照,发现 miR - 221 - 3p 在 GC9811 - P 细胞(具有高转移潜能胃癌细胞株)中显著低表达,表明其可能参与抑制胃癌的腹膜转移。

以上不同的研究结果表明,miR - 221 - 3p 在胃癌当中的作用存在争议,但由于 Feng 等^[11]未进行深入的机制研究和探讨,实验结果可能存在误差和偏倚。Zhang 等^[12]通过评估胃癌患者血清 miR - 221 - 3p 和 miR - 122 - 5p 的表达水平,发现胃癌患者血清 miR - 221 - 3p 高表达,并且与 miR - 122 - 5p 表达呈负相关,两者均与肿瘤分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移、转移分期、侵袭深度显著相关。作为胃癌的独立预后因素,miR - 221 - 3p 诊断敏感度为 71.6%,特异性为 82.7%; miR - 122 - 5p 诊断敏感度为 91.5%,特异性为 73.6%,两者联合检测的敏感度为 91.5%,特异性为 82.7%。以上研究表明,miR - 221 - 3p + miR - 122 - 5p 联合检测用于诊断早期胃癌具有较高的可靠性,可用于临床诊断胃癌。

三、miR - 221 - 3p 与肝癌

目前肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全世界范围内发生率较高,超声检查和血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的联合检测是 HCC 监测应用最广泛的一种检查方法,但是由于其缺乏特异性和难以检出微小肿瘤,因此迫切需要一种高敏感度和特异性的检出方法提高肝癌的早期诊断率。

Dong 等^[7]研究发现,miR - 221 - 3p 和 miR - 15b - 5p 在肝癌组织和细胞中经常表达上调,miR - 221 - 3p 和 miR - 15b - 5p 的高表达与 TNM 分期、浸润和预后不良有关。此外 miR - 221 - 3p 和 miR - 15b - 5p 通过轴形成抑制因子(Axin2)促进了肝癌细胞的体外增殖和侵袭,在肝癌的发生、发展中具有重要作用,并促进肝癌的转移。Ghosh 等^[13]研究发现,与肝硬化和慢性肝炎比较,肝癌组织当中 miR - 221 - 3p 升高显著,并且在区分低 AFP 的肝癌与良性病变时,miR - 10b - 5p + miR - 221 - 3p + miR - 223 - 3p 联合检测表现出比 AFP 更好的特异性和敏感度。De Conti 等^[14]对肝癌、癌旁组织、健康肝组织和 5 个肝癌细胞系(HL - 7702、BEL - 7404、SMMC - 7721、Huh - 7 和 Hep G2)使用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 miR - 221 - 3p 的表达水平,发现无论是在肝癌组织还是肝癌细胞中 miR - 221 - 3p 的表达水平都明显更高,并且高表达 miR - 221 - 3p 的

HCC 患者比低表达患者预后更差。同时发现,miR - 221 - 3p 可以通过抑制 O6 - 甲基鸟嘌呤 - DNA 甲基转移酶(MGMT)的转录和翻译来促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。Lin 等^[15]研究发现,长链非编码 RNA(lncRNA) C1QTNF1 - AS1 和细胞因子信号抑制蛋白 3(SOCS3)在 HCC 中高表达,Western blot 法检测结果显示,C1QTNF1 - AS1 的过表达可使 JAK/STAT 信号通路失活抑制 HCC 进展。在肝癌细胞中单独转染 miR - 221 - 3p,发现高表达的 miR - 221 - 3p 可促进肝癌细胞的增殖和侵袭,但 miR - 221 - 3p + C1QTNF1 - AS1 均高表达的细胞株的增殖和侵袭能力较差。荧光素酶报告显示 miR - 221 - 3p 为 C1QTNF1 - AS1 的靶基因,SOCS3 为 miR - 221 - 3p 的靶基因,SOCS3 的过度表达又会抑制 STAT 磷酸化,从而抑制了 JAK/STAT 信号通路的激活,减缓 HCC 的进展。这证明 C1QTNF1 - AS1/miR - 221 - 3p/SOCS3 调控轴通过 JAK/STAT 信号通路调控肝癌的发生和进展。

miR - 221 - 3p 在肝癌组织中普遍升高,是肝脏细胞恶性转化的关键 miRNA,在诊断肝癌方面具有重要临床价值,并且血清中的循环 miRNAs 可以通过胞外包裹或与蛋白质结合保持稳定性,从而逃避 RNA 裂解酶介导的降解,有望成为 HCC 早期筛查和术后复发动态监测的最佳选择。

四、miR - 221 - 3p 与胰腺癌

胰腺癌是一种高度恶性肿瘤,预后极差,具有早期不易诊断和易出现误诊的特点。2020 年因胰腺癌致死约 46.6 万例,尽管胰腺癌在全世界发生率并不高,但是死亡病例却高居第 7 位,手术治疗效果差,5 年生存率低于 10%^[16]。因此,胰腺癌的早期诊断就显得极为重要。据报道,miR - 221 - 3p 在胰腺癌组织、血液和细胞中高表达,促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭和耐药并抑制凋亡,miR - 221 - 3p 的表达水平与远处转移、患者预后生存和 TNM 分期相关,并且 miR - 221 - 3p 比 CA19 - 9 能更有效地预测远处转移^[17]。Kuratomi 等^[18]通过对胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMN)中的 miRNAs 进行测序,发现与非浸润性 IPMN 比较,miR - 10a - 5p 和 miR - 221 - 3p 在胰液和血液中显著上调,miR - 10a - 5p + miR - 221 - 3p 可作为恶性 IPMN 的 miRNA 生物学标志物。Zhao 等^[19]通过培养耐 5 - 氟尿嘧啶(5 - FUPA) TU8988 细胞,与原代细胞胰腺癌细胞系 miRNA 比较,miR -

221-3p 在抗 5-FU 细胞中显著上调,在对胰腺癌细胞进行 miR-221-3p 过表达后发现其对 5-FU 和吉西他滨的耐药性增加,同时高表达的 miR-221-3p 促进了胰腺癌细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

上述研究结果表明,miR-221-3p 参与了胰腺癌的恶性行为,包括增殖、凋亡、侵袭、转移和化疗耐药性,随着检测 miRNA 技术的进步,miR-221-3p 很有可能成为区分胰腺良恶性程度的生物学标志物。

五、miR-221-3p 与结直肠癌

据统计,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为全球第三大癌症,分别占癌症发病和死亡总数的 10.0% 和 9.4%,结直肠癌在全球高发,东亚地区发生率最高^[16]。目前治疗直肠癌的主要方法是手术,但效果较差,尤其在发展中国家 5 年生存率低于 50%,这促使广大学者不断探究结直肠癌的早期诊断方法和疗效更佳的治疗方式。

Dokhanchi 等^[20]从 HCT116 CRC 细胞培养基中纯化出外泌体 miR-221-3p (EVs-miR-221-3p),并利用 HCT116 CRC 细胞中分离的 PKH26 标记外泌体(extracellular vesicles, EVs)从而观察到 CRC 细胞来源的 EVs 可被内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVECs)摄取内化。随后将 HUVECs 与 CRC 衍生的 EVs 一起孵育,HCT116-EVs 处理的 HUVECs 中 miR-221-3p 水平以时间依赖性方式增加,从而确定了 miR-221-3p 通过外泌体转运的方式被转移到 HUVECs 中。随着 HUVECs 中 miR-221-3p 不断升高,SOSC3 下游分子 STAT3 (血管生成的功能性介质)和血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2)呈高表达,表明 CRC 来源 EVs-miR-221-3p 靶向 SOSC3 调控内皮细胞 STAT3/VEGFR-2 信号轴促进内皮细胞增殖、迁移和血管样结构的形成。Khalighfard 等^[21]通过分析 miRNA GSE125961 和 GSE112955 数据集发现 miR-221-3p 在 CRC 组织中上调。然后通过分析 55 例直肠癌患者和 10 例健康受试者血浆样品以评估放疗前后 miR-221-3p 的表达水平。结果显示,与健康受试者比较,放疗前 miR-221-3p 表达水平明显较高;放疗后 miR-221-3p 的表达水平显著降低,与健康受试者比较,差异无统计学意义,并通过 ROC 生存分析验证了 miR-221-3p 作为对放疗反应预测的生物学标志物的潜在效用,此外 miR-221-3p 的血浆水平升

高也可以用作预测 CRC 患者不良总生存率。

Tao 等^[22]研究了 90 例对结肠癌和癌旁组织的 miR-9-1、miR-203-3p、miR-221-3p、miR-342-3p、miR-491-5p 和 miR-503-5p 的水平,发现 miR-221-3p 在 CRC 组织中高表达,高水平的 miR-221-3p 与更短的存活时间相关。miR-221-3p、miR-342-3p 和 miR-491-5p 表达的联合分析显示,这 3 种 miRNA 高表达的患者存活率降低,尤其是 TNM 阶段 I 期和 II 期的患者,miR-221-3p + miR-342-3p + miR-491-5p 联合诊断有助于更好地预测结肠癌的预后和指导治疗。田雯等^[23]也研究发现,结肠癌患者血清 miR-221-3p 表达水平明显升高,而血清 miR-133a-3p 表达水平明显降低,两项联合诊断结肠癌敏感度和特异性分别为 90.2% 和 84.5%,miR-221-3p + miR-133a-3p 联合诊断也可成为结直肠癌新的诊断方法。

但是 Gasparello 等^[24]通过检测 35 例患者血浆 miR-221-3p,发现仅有 31.4% 的受试患者 miR-221-3p 的血浆水平超过对照组的最高水平,并不能有效区分 CRC 患者和无肿瘤供体,虽然本研究样本量较小,可能存在偏倚风险,但上述研究结果相反的具体原因未知,miR-221-3p 在 CRC 领域的研究具有争议性,依旧需要更多的临床研究和基础研究来证明 miR-221-3p 在 CRC 进展中的作用。

六、展 望

miR-221-3p 是一种短链非编码 RNA,可通过降低 mRNA 的稳定性和抑制蛋白翻译来促进肿瘤的发生和发展,具有促癌作用。但有研究表明,miR-221-3p 在部分肿瘤中可能参与抑制癌症发生并改善其化疗耐药性,这提示 miR-221-3p 在肿瘤发生、发展中具有双重作用。比如在乳腺癌当中,miR-221-3p 高表达并直接靶向血小板反应蛋白基序 6,异常激活 ERK 信号通路促进乳腺癌的侵袭和进展^[25]。但是在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)当中,miR-221-3p 表达水平在预后不良的患者中明显降低,并且 miR-221-3p 通过靶向下调 PARP1 的表达从而改善 TNBC 患者的预后^[26]。同样,在肺癌当中 miR-221-3p 高表达,并且通过靶向 HMBOX1 激活 Akt/mTOR 信号通路促进肺癌的进展,但是 Ni 等^[27]研究发现,miR-221-3p 的低表达与 T 分期不良相关,而且上调的 miR-221-3p 通过靶向非小细胞肺癌细胞系中的 MDM2/p53 信号通路增加 A549 细胞(抗紫杉醇)对紫杉醇的

化疗敏感度,逆转紫杉醇耐药性并诱导其凋亡^[28]。

近年来,对肿瘤微环境的研究有所增加,一些研究表明,肿瘤微环境中的巨噬细胞表达高水平的miR-221-3p,并以外泌体的形式在组织中释放,为肿瘤发生创造有利环境,促进肿瘤发生^[29]。肿瘤来源的EVs-miR-221-3p也可被内皮细胞摄取,引起肿瘤侵袭和淋巴结转移^[30,31]。由于细胞的独特分泌作用,miR-221-3p可以通过外泌体形式分泌到循环当中,并保持其稳定性和可检测性。Gao等^[32]和Yu等^[33]开发了一种多功能磁珠流式细胞仪分析方法和miRNA流体活检技术,解决了临床上难以检测miR-221-3p的问题,同时可采用多种miRNA共诊断策略将miR-221-3p的与其他miRNA联合使用,针对不同类型肿瘤均具有较高的敏感度和特异性,有望成为早期肿瘤标志物,提高消化道肿瘤早期检出率,改善患者预后。

目前miR-221-3p在肿瘤早期诊断方面具有广阔的应用前景,但关于miR-221-3p在肿瘤中的作用和相关通路研究还停留在较为表浅的水平,需要深入研究阐明其具体的作用机制,才有可能为消化道肿瘤的早期诊疗开辟新的道路。

参考文献

- 1 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13(3): 63-69
- 2 杨淑霞,李广益,韩鹏,等. 2015-2019年淄博市消化道肿瘤流行病学特征分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(17): 1290-1294
- 3 Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? [J]. Cancer Metastasis Reviews, 2009, 28(3-4): 369-378
- 4 Bouyssou JM, Manier S, Huynh D, et al. Regulation of microRNAs in cancer metastasis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1845(2): 255-265
- 5 Quero L, Tiaden AN, Hanser E, et al. miR-221-3p Drives the Shift of M2-Macrophages to a Pro-Inflammatory Function by Suppressing JAK3/STAT3 Activation [J]. Frontiers - In Immunology, 2019, 10: 3087
- 6 Li X, Ballantyne LL, Yu Y, et al. Perivascular adipose tissue-derived extracellular vesicle miR-221-3p mediates vascular remodeling [J]. FASEB Journal, 2019, 33(11): 12704-12722
- 7 Dong Y, Zhang N, Zhao S, et al. miR-221-3p and miR-15b-5p promote cell proliferation and invasion by targeting Axin2 in liver cancer [J]. Oncology Letters, 2019, 18(6): 6491-6500
- 8 Zhao L, Sun Y, Hou Y, et al. MiRNA expression analysis of cancer-associated fibroblasts and normal fibroblasts in breast cancer [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(11): 2051-2059
- 9 Krebs M, Solimando AG, Kalogirou C, et al. miR-221-3p regu-

- lates VEGFR2 expression in High-risk prostate cancer and represents an escape mechanism from sunitinib in Vitro [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(3): 670
- 10 Shi J, Zhang Y, Jin N, et al. MicroRNA-221-3p Plays an Oncogenic Role in Gastric Carcinoma by Inhibiting PTEN Expression [J]. Oncology Research, 2017, 25(4): 523-536
- 11 Feng Y, Bai F, You Y, et al. Dysregulated microRNA expression profiles in gastric cancer cells with high peritoneal metastatic potential [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(6): 4602-4608
- 12 Zhang Y, Huang H, Zhang Y, et al. Combined detection of serum miR-221-3p and miR-122-5p expression in diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. Journal of Gastric Cancer, 2019, 19(3): 315-328
- 13 Ghosh S, Bhowmik S, Majumdar S, et al. The exosome encapsulated microRNAs as circulating diagnostic marker for hepatocellular carcinoma with low alpha-fetoprotein [J]. International Journal of Cancer, 2020, 147(10): 2934-2947
- 14 De Conti A, Ortega JF, Tryndyak V, et al. MicroRNA deregulation in nonalcoholic steatohepatitis-associated liver carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88517-88528
- 15 Li H, Zhang B, Ding M, et al. C1QTNF1-AS1 regulates the occurrence and development of hepatocellular carcinoma by regulating miR-221-3p/SOCS3 [J]. Hepatology International, 2019, 13(3): 277-292
- 16 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14
- 17 Fathi M, Ghafouri-Fard S, Abak A, et al. Emerging roles of miRNAs in the development of pancreatic cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111914
- 18 Kuratomi N, Takano S, Fukasawa M, et al. MiR-10a in pancreatic juice as a biomarker for invasive intraductal papillary mucinous neoplasm by miRNA sequencing [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(6): 3221
- 19 Zhao L, Zou D, Wei X, et al. MiRNA-221-3p desensitizes pancreatic cancer cells to 5-fluorouracil by targeting RB1 [J]. Tumour Biol, 2016, 37: 16053-16063
- 20 Dokhanchi M, Pakravan K, Zareian S, et al. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles transfer miR-221-3p to promote endothelial cell angiogenesis via targeting suppressor of cytokine signaling 3 [J]. Life Sciences, 2021, 285: 119937
- 21 Khalighfar S, Kalhori MR, Amirani T, et al. A systematic approach introduced novel targets in rectal cancer by considering miRNA/mRNA interactions in response to radiotherapy [J]. Cancer Biomark, 2022, 33(1): 97-110
- 22 Tao K, Yang J, Guo Z, et al. Prognostic value of miR-221-3p, miR-342-3p and miR-491-5p expression in colon cancer [J]. Am J Transl Res, 2014, 6(4): 391-401
- 23 田雯,陈珑,马艳华,等. 血清miR-221-3p及miR-133a-3p在结肠癌中的表达及其临床意义 [J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(2): 123-127

- 24 Gasparello J, Papi C, Allegretti M, *et al.* A distinctive microRNA (miRNA) signature in the blood of colorectal cancer (CRC) [J]. *Patients at Surgery*, 2020, 12(9): 2410
- 25 Xie Y, Gou Q, Xie K, *et al.* ADAMTS6 suppresses tumor progression via the ERK signaling pathway and serves as a prognostic marker in human breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61273 - 61283
- 26 Deng L, Lei Q, Wang Y, *et al.* Downregulation of miR - 221 - 3p and upregulation of its target gene PARP1 are prognostic biomarkers for triple negative breast cancer patients and associated with poor prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 108712 - 108725
- 27 Ni L, Xu J, Zhao F, *et al.* MiR - 221 - 3p - mediated downregulation of MDM2 reverses the paclitaxel resistance of non - small cell lung cancer in vitro and in vivo [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 899: 174054
- 28 Li J, Zhao Y, Wang J. Extracellular vesicle - associated microRNA - 221 - 3p secreted by drug - resistant lung cancer cells targets HMBOX1 to promote the progression of lung cancer [J]. *Cancer Gene Therapy*, 2021, 28(6): 679 - 692
- 29 Liu W, Long Q, Zhang W, *et al.* miRNA - 221 - 3p derived from M2 - polarized tumor - associated macrophage exosomes aggravates the growth and metastasis of osteosarcoma through SOCS3/JAK2/STAT3 axis [J]. *Aging*, 2021, 13(15): 19760 - 19775
- 30 Zhang L, Li H, Yuan M, *et al.* Cervical cancer cells - secreted exosomal microRNA - 221 - 3p promotes invasion, migration and angiogenesis of microvascular endothelial cells in cervical cancer by down - regulating MAPK10 expression [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 10307 - 10319
- 31 徐敏芹, 李雪, 周玲, 等. 术前血清 miR - 221 - 3p 及血管内皮生长因子 - C 表达与早期宫颈鳞癌发生盆腔淋巴结转移的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(1): 18 - 21
- 32 Gao J, Wei J, Wang Y, *et al.* A versatile magnetic bead - based flow cytometric assay for the detection of thyroid cancer related hsa - miR - 221 - 3p in blood and tissues [J]. *The Analyst*, 2021, 146(3): 842 - 847
- 33 Yu B, Zhou S, Liang H, *et al.* Development and validation of a novel circulating miRNA - based diagnostic score for early detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2022, 67(6): 2283 - 2292

(收稿日期: 2022 - 04 - 03)

(修回日期: 2022 - 04 - 18)

(上接第 171 页)

- 10 Hou S, Clement RL, Diallo A, *et al.* FoxP3 and Ezh2 regulate Tfr cell suppressive function and transcriptional program [J]. *J Experimental Med*, 2019, 216(3): 605 - 620
- 11 Sage PT, Schildberg FA, Sobel RA, *et al.* Dendritic cell PD - L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2592 - 2602
- 12 Garcia - lacarte M, Grijalba SC, Melchor J, *et al.* The PD - 1/PD - L1 checkpoint in normal germinal centers and diffuse large B - cell lymphomas [J]. *Cancers*, 2021, 13(18): 4683
- 13 Sage PT, Paterson AM, Lovitch SB, *et al.* The coinhibitory receptor CTLA - 4 controls B cell responses by modulating T follicular helper, T follicular regulatory, and T regulatory cells [J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 1026 - 1039
- 14 Coillie SV, Wiernicki B, Xu J. Molecular and cellular functions of CTLA - 4 [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 7 - 32
- 15 Yang G, Yang X, Zhang J, *et al.* Transcriptional repressor Blimp1 regulates follicular regulatory T - cell homeostasis and function [J]. *Immunology*, 2018, 153(1): 105 - 117
- 16 Choi J, Crotty S. Bel6 - mediated transcriptional regulation of follicular helper T cells (TFH) [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(4): 336 - 349
- 17 O'neil TR, Hu K, Truong NR, *et al.* The role of tissue resident memory CD4 T cells in herpes simplex viral and HIV infection [J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 359
- 18 Griffith SA, McCoy LE. To bnAb or Not to bnAb; defining broadly neutralising antibodies against HIV - 1 [J]. *Frontiers Immunol*, 2021, 12: 708227 - 708227
- 19 Zhao S, Xu W, Tu B, *et al.* Alterations of the frequency and functions of follicular regulatory T cells and related mechanisms in HIV infection [J]. *J Infection*, 2020, 81(5): 776 - 784
- 20 Hingrat QL, Sereti I, Landay AL, *et al.* The hitchhiker guide to CD4 T - cell depletion in lentiviral infection. A critical review of the dynamics of the CD4 T cells in SIV and HIV infection [J]. *Frontiers Immunol*, 2021, 12: 695674
- 21 Botta D, Fuller MJ, Marquez - lago TT, *et al.* Dynamic regulation of T follicular regulatory cell responses by interleukin 2 during influenza infection [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11): 1249 - 1260
- 22 Lu Y, Jiang R, Freyn AW, *et al.* CD4 + follicular regulatory T cells optimize the influenza virus - specific B cell response [J]. *J Experimental Med*, 2021, 218(3): e20200547
- 23 Gupta S, Su H, Narsai T, *et al.* SARS - CoV - 2 - Associated T - Cell Responses in the Presence of Humoral Immunodeficiency [J]. *Int Archives Allergy Immunol*, 2021, 182(3): 195 - 209
- 24 Gong F, Dai Y, Zheng T, *et al.* Peripheral CD4 + T cell subsets and antibody response in COVID - 19 convalescent individuals [J]. *J Clin Investigation*, 2020, 130(12): 6588 - 6599
- 25 Dudreuilh C, Basu S, Scottà C, *et al.* Potential application of T - follicular regulatory cell therapy in transplantation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 612848

(收稿日期: 2022 - 04 - 13)

(修回日期: 2022 - 04 - 18)

为阻断这些趋化因子受体可以抑制 HIV 对 TFR 细胞的感染^[20]。而 HIV 感染者 TFR 细胞的 HIV DNA 水平与 TFH 细胞相似,也提示了 TFR 细胞可能是 TFH 细胞之外的一个潜在的 HIV 储存库^[19]。因此,TFR 细胞可能通过调节 B 淋巴细胞反应和携带病毒来影响 HIV 感染。

2. TFR 细胞与流行性感冒病毒感染:在流行性感冒病毒感染过程中,TFR 细胞可影响抗流行性感冒病毒抗体产生。在使用流行性感冒病毒病毒感染模型来研究 TFR 细胞的功能时发现,在接种后第 30 天可观察到 TFR 细胞缺陷动物模型中的流行性感冒病毒特异性抗体有减少的趋势^[21]。该研究还发现,在病毒感染发生时,白细胞介素 2 (interleukin - 2, IL - 2) 可通过 BLIMP1 依赖性机制阻止 TFR 细胞的分化,但感染结束后,TREG 细胞分化为 TFR 细胞,TFR 细胞迁移到滤泡中阻止 B 淋巴细胞过度增殖。近年来一项研究发现,在流行性感冒病毒感染的后期,在缺乏 TFR 细胞的实验动物中不仅出现 B 淋巴细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 库的改变,而且还可以观察到病毒特异性、长寿命的浆细胞数量的减少,以及针对血凝素和神经氨酸酶这两种主要流感病毒糖蛋白抗体效价的降低^[22]。表明在流行性感冒病毒感染期间,TFR 细胞可促进抗原特异性 B 细胞反应。靶向 TFR 细胞或 TFR 细胞衍生分子,可能为未来开发更有效的流行性感冒病毒疫苗提供新的方向。

3. TFR 细胞与新型冠状病毒感染:目前,新型冠状病毒感染已经对全球人类的健康造成严重威胁。特异性抗体在对抗新型冠状病毒的过程中发挥着关键作用。既往研究表明,TFR 细胞与新型冠状病毒感染特异性抗体的产生密切相关。在两例新型冠状病毒感染轻症患者的外周血中,可检测到 TFR 细胞数量的增加,而且在这两位患者体内均未检测到特异性抗体的产生^[23],这可能由于 TFR 细胞的增加抑制了特异性抗体的产生。此外,Gong 等^[24]对新型冠状病毒感染恢复期患者的外周血进行 T 淋巴细胞亚群分析时发现,恢复期患者外周血中循环 TFR 细胞比例减少,而且循环 TFR 细胞数量的变化与新型冠状病毒特异性免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M 和免疫球蛋白 A 抗体滴度之间呈负相关,进一步表明循环 TFR 细胞可能是新型冠状病毒感染恢复期患者病毒特异性抗体产生的抑制因素,使其数量下降及功能受损可能会为免疫途径治疗新型冠状病毒感染提供新的方法。

4. TFR 细胞与慢性肝炎病毒感染:TFR 细胞在慢性肝炎病毒感染和疾病进展中也起到关键作用。在慢性乙型肝炎病毒感染中,患者外周血 TFR 细胞增多,同时血清中乙型肝炎病毒 DNA、乙型肝炎病毒表面抗原和丙氨酸氨基转移酶水平升高^[25]。表明在存在慢性抗原刺激的情况下,TFR 细胞可能通过抑制中和抗体的产生来抑制病毒的清除,提示 TFR 细胞可作为肝炎病毒感染的一个治疗靶点。

三、展 望

综上所述,TFR 细胞的发现为研究病毒感染性疾病提供了新的突破口。目前,已有不少关于 TFR 细胞在病毒感染时数量、表型及功能方面的变化研究,但这些变化的具体机制,以及 TFR 细胞在病毒感染免疫应答过程中发挥的具体作用暂未明确。继续深入研究 TFR 细胞在病毒感染过程中的具体作用机制、TFR 细胞与其他参与体液免疫应答细胞的关系以及 TFR 细胞在病毒性疫苗产生保护性免疫作用中的作用等问题,将为抗病毒治疗药物和疫苗的研发提供新的思路和方法。

参考文献

- 1 Chung Y, Tanaka S, Chu F, *et al.* Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl - 6 suppress germinal center reactions [J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 983 - 988
- 2 Aloulou M, Carr EJ, Gador M, *et al.* Follicular regulatory T cells can be specific for the immunizing antigen and derive from naive T cells [J]. *Nat Communicat*, 2016, 7(1): 10579
- 3 Maceiras AR, Almeida SCP, Mariotti - ferrandiz E, *et al.* T follicular helper and T follicular regulatory cells have different TCR specificity [J]. *Nat Communicat*, 2017, 8(1): 15067
- 4 Fonseca VR, Ribeiro F, Graca L. T follicular regulatory (Tfr) cells: Dissecting the complexity of Tfr - cell compartments [J]. *Immunolog Rev*, 2019, 288(1): 112 - 127
- 5 Wei X, Zhang J, Zhou X. Ex - TFRs: a missing piece of the SLE puzzle? [J]. *Fron Immunol*, 2021, 12: 662305
- 6 Fonseca VR, Agua - doce A, Maceiras AR, *et al.* Human blood T cells are indicators of ongoing humoral activity not fully licensed with suppressive function [J]. *Immunol*, 2017, 2(14): eaan1487
- 7 Huang Q, Xu L, Ye L. T cell immune response within B - cell follicles [J]. *Adv Immunol*, 2019, 144: 155 - 171
- 8 Wu X, Wang Y, Huang R, *et al.* SOSTDC1 - producing follicular helper T cells promote regulatory follicular T cell differentiation [J]. *Science*, 2020, 369(6506): 984 - 988
- 9 Hao H, Nakayama S, Yamagata K, *et al.* Conversion of T follicular helper cells to T follicular regulatory cells by interleukin - 2 through transcriptional regulation in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 132 - 142

(下转第 176 页)