

- pair: Mystery solved? [J]. Journal of Hepatology, 2013, 58 (1): 181-183.
- [18] Wang H, Tian Y, Wang J, et al. Inflammatory cytokines induce NOTCH signaling in nucleus pulposus cells; implications in intervertebral disc degeneration [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 (23): 16761-16774.
- [19] Pratheeshkumar P, Kuttan G. Vernonia cinerea Less. inhibits tumor cell invasion and pulmonary metastasis in C57BL/6 mice [J]. Integrative Cancer Therapies, 2011, 10 (2): 178-191.
- [20] 冯永怀, 吴柳松, 苏俊, 等. MMP-26、TIMP-4 和 MMP-9 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21 (5): 1167-1172.
- [21] 冀海军, 张永红. 阳和汤含药血清对膝骨性关节炎兔膝关节 MMP-1、MMP-3 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38 (3): 72-76.
- [22] 孙亮亮, 章煌杰, 鲁琛, 等. 补肾活血中药“杜仲-当归”治疗骨性关节炎的作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (11): 2639-2644, 2826-2828.
- [23] 陈赛楠, 黄云梅, 陈文列, 等. 透骨消痛胶囊干预兔膝关节炎蛋白多糖与 MMP-2、MMP-13 表达的实验研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4 (7): 5-10.
- [24] 张晨, 马建强. 加味阳和汤对膝骨性关节炎病患 MMP-3、MMP-9 水平的影响研究 [J]. 陕西中医, 2016, 37 (2): 201-203.
- [25] 林强, 祁文兵, 白明华, 等. 灵仙通络方对 C518 大鼠膝关节退变软骨细胞增殖、II 型胶原及基质金属蛋白酶-13 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36 (9): 21-25.
- [26] 杨丽平, 朱嘉, 宋庆慧, 等. 基于网络药理学预测中药复方治疗骨关节炎的分子机制 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31 (6): 14-18.

## • 综述与讲座 •

# 长链非编码 RNA 与心血管系统疾病研究进展

福建医科大学附属第二医院心血管内科 (泉州 362000) 吴淳淳 王耀国 许朝祥 综述 杜心清 审校

【关键词】长链非编码 RNA; LncRNA; 心血管

【中图分类号】R54 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2021)02-0150-04

心血管系统疾病是当今威胁全人类健康的最主要疾病之一。目前我国心血管疾病的患病率正处于不断上升阶段, 其诊断、治疗和预防工作已成为一件十分严峻的任务。已有研究显示长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 与心血管系统疾病密切相关, 血浆 LncRNA 可作为心血管疾病重要的诊断和预测生物标志物<sup>[1]</sup>。LncRNA 在表观遗传学水平、转录水平和转录后水平, 通过调控基因的表达进而参与到多种生物学过程中, 逐渐成为心血管系统疾病的研究热点之一。本文主要对 LncRNA 在心血管系统疾病发生、发展中的重要作用作一综述。

## 1 LncRNA 的基本生物学特性

LncRNA 是一类结构与 mRNA 相似, 长度 > 200 nt 的 RNA 分子, 但其序列中缺乏开放阅读框, 是存在于各种物种中的功能分子<sup>[2]</sup>。它具有明显的细胞特异性, 可以折叠形成许多具有功能的二级结构, 且其转录过程受到动态调节<sup>[3]</sup>。LncRNA 在不同物种间具有保守性, 主要以 RNA 的形式在多种层面调控基因的表达水平。LncRNA 在细胞增殖、分化和退化中起重要作用, 同时也参与到肿瘤、神经系统疾病、自身免疫性疾病和心血管系统疾病的病理生理过程中。

LncRNA 对基因调控的机制复杂, 但其调控模式相对灵活且作用广泛。LncRNA 参与基因表达的调控主要是通过 microRNA、转录因子及表观遗传修饰因子的相互作用, 从

转录前、转录及转录后水平等层面广泛而高效地调控基因表达。

## 2 LncRNA 在心血管系统疾病中的作用

LncRNA 在生物系统中发挥着十分重要的作用, 随着研究的不断深入, 越来越多的与心血管系统疾病相关的 LncRNA 不断被发现, 为心血管系统疾病的诊治提供了全新的线索。LncRNA 在动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗死及心脏移植中发挥着重要作用。目前关于 LncRNA 参与心脏病理生理的作用和作用机制的研究已成为世界范围内的研究热点。

**2.1 LncRNA 与动脉粥样硬化关系:** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心脑血管疾病的最主要病因。LncRNA 的转录水平在人类疾病的发生及发展中呈现一种动态改变的模式。近年来研究发现 LncRNA ANRIL (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 与冠状动脉粥样硬化性心脏病密切相关。ANRIL 主要在受动脉粥样硬化影响的组织和细胞中表达, 是染色体 9p CAD 位点的首要候选基因<sup>[4]</sup>。ANRIL 的表达上调与 AS 的严重程度呈正相关。在人动脉粥样硬化斑块和 ox-LDL 诱导的细胞中, ANRIL 表达上调, 而 miR-399-5p 表达下调。ANRIL 可能通过海绵化 miR-399-5p, 调节 Ras/RAF/ERK 信号通路促进 AS 进展, 提示 ANRIL 可能是 AS 治疗策略的潜在靶点<sup>[5]</sup>。在动脉粥样硬化斑块中, 炎性细胞因子的分泌和巨噬细胞凋亡起

了促进坏死核心形成的重要作用。研究显示, LncRNA MALAT1 通过 SIRT1/MAPK/NF- $\kappa$ B 途径来增强氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞自噬, 从而抑制动脉粥样硬化<sup>[6]</sup>。越来越多的研究证据表明在动脉粥样硬化的发病机制中, 内皮细胞起着至关重要的作用。Wang 等<sup>[7]</sup>研究发现了一个新的 LncRNA (XXYLT1-AS2), XXYLT1-AS2 过表达抑制了细胞的增殖和迁移, 降低了黏附分子 (VCAM-1) 和趋化蛋白 (MCP-1) 的表达, 从而发挥其抑制单核细胞与内皮细胞黏附的作用。此外, XXYLT1-AS2 还通过阻断 NF- $\kappa$ B 的活性, 对动脉粥样硬化的炎症反应起保护作用。通过使用 RNA 测序分析给予高胆固醇饮食小鼠主动脉内膜特异来源的 LncRNAs。研究发现 LncRNA 小核仁宿主基因-12 在血管内皮细胞中高表达, 其表达水平随着病变进展而逐渐下降, 基因敲除通过增加血管内皮细胞的 DNA 损伤和衰老, 使小鼠动脉粥样硬化病变的形成速度加快<sup>[8]</sup>。Hua 等<sup>[9]</sup>研究显示, LncRNA ZEB1-AS1 通过 miR-942 上调 HMGB1 表达, 进而参与到 ox-LDL 介导的人颈动脉内皮细胞 (human carotid artery endothelial cells, HCtAEC) 细胞损伤和凋亡, 促进动脉粥样硬化。Fan 等<sup>[10]</sup>通过微阵列分析评估了携带易损斑块的小鼠主动脉内皮细胞 (MAECs) 中 LncRNA 的变异性, 发现 LncRNA UC. 98 表达模式与动脉粥样硬化斑块的易损性密切相关。LncRNA UC. 98 通过促进小鼠主动脉内皮细胞的增殖和黏附能力来稳定动脉粥样硬化斑块, 且通过临床统计分析对比有或没有易损斑块的 AS 患者的外周血样本, 证实了 UC. 98 的表达模式与动脉粥样硬化斑块不稳定性之间存在着线性关系。以上相关研究表明, LncRNAs 参与动脉粥样硬化病变的各个环节, 影响动脉粥样硬化进展, 可以作为心血管系统疾病, 特别是动脉粥样硬化的生物标志物。

**2.2 LncRNA 与心力衰竭的关系:** 心力衰竭是各种心血管系统疾病患者发病和死亡的主要原因, 是各种心血管系统疾病的终末期阶段。LncRNAs 在减轻心肌缺血再灌注损伤中起关键作用。在心肌肥大和纤维化过程中, 受到神经激素影响, 心肌细胞会发生重构和功能障碍。LncRNAs 可能作为重要的治疗靶点, 促进心脏重构, 从而有效延缓心力衰竭的发生及发展。

心脏常因病理性应激反应而发生心肌重构和肥大。研究人员使用了全基因组下一代 RNA 深度测序的手段, 对有或无心肌梗死后左心室重构的患者的血浆 RNA 进行整体转录分析, 发现了在心力衰竭中差异表达的具有心脏特异性 LncRNA<sup>[11]</sup>。研究显示, 心肌细胞肥大是心血管系统疾病的致命因素, 最终可导致心力衰竭甚至死亡。LncRNA TincR 在腹主动脉横断狭窄 (TAC) 心肌细胞肥大模型小鼠的心肌组织中表达水平显著下降。敲除 TincR 导致心肌细胞大小增加, 一种新的靶向 PRKCE 的 TincR-miR-31-5p 轴参与了心肌细胞肥大的过程<sup>[12]</sup>。采用 TAC 法建立小鼠心肌肥厚模型。通过血管紧张素 II (Ang II) 诱导心肌细胞肥大。实验主要检测转染 miRNA 的心肌细胞 LncRNA AK045171 及其靶基因 SP1 的表达水平, 研究结果表明, TAC 术后小鼠 AK045171 表达水平明显下调, 提示 AK045171 过表达可能具有抑制心肌肥厚和心力衰竭的潜能<sup>[13]</sup>。有证据表明, 心

力衰竭的心肌细胞线粒体网络完整性受损。建立 8 周龄 C57BL/6J 小鼠升主动脉狭窄 (AAC) 动物模型, 线粒体靶向抗氧化剂丝裂原醌 (MitoQ) 通过调节 LncRNA 维持 Mfn2 的表达来改善心力衰竭心肌线粒体间以及线粒体肌浆网的超微结构重构<sup>[14]</sup>。Li 等<sup>[15]</sup>研究发现 CHF 患者的肺癌相关转录本 1 (lung cancer associated transcript1, LUCAT1) 表达量降低了 1.7 倍, 而 miR-612 表达量增加了 2.0 倍, 两者的表达呈负相关。LUCAT1 通过抑制心肌细胞系 AC16 细胞的增殖, 从而促进细胞凋亡。CHF 患者血浆中 LncRNA Mhrt 的表达与正常人相比明显下调, 通过检测 LncRNA Mhrt 的表达水平是否下调可以将 CHF 与健康人区分开来, 随访结果显示, 低表达 LncRNA Mhrt 的 CHF 患者的生存状况与 LncRNA Mhrt 高表达患者相比更差<sup>[16]</sup>。Cai 等<sup>[17]</sup>研究发现长非编码 RNA 细胞命运决定因子 1 (DACH1) 在小鼠和人心力衰竭的心脏中表达上调。在小鼠心肌细胞中过表达 LncDACH1 可导致心功能受损, 通过携带 LncDACH1 siRNA 的腺病毒治疗可有效阻止心力衰竭的发生。以上研究表明, LncRNA 可通过调控相关基因来促进心力衰竭的发生及发展, LncRNA 的检测可作为 CHF 的诊断和预后指标之一。

**2.3 LncRNA 与心肌梗死的关系:** 心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是一种严重的心脏病, 其发病率和死亡率在世界范围内居高不下。LncRNAs 对急性心肌梗死的发生、发展将产生影响。研究表明 LncRNAs 在 MI 的病理过程中起重要作用。ILF3-AS1 是新近发现的一种 LncRNA, 目前研究表明 ILF3-AS1 通过 PI3K/Akt 通路发挥其对缺氧引起的心肌损伤的保护作用<sup>[18]</sup>。研究显示, LncRNA-MIAT 启动子 rs5752375 和 rs9608515 的多态性与中国汉族人群中急性心肌梗死的发生显著相关。这一研究结果对于早期诊断急性心肌梗死具有十分重要的临床意义<sup>[19]</sup>。

长链非编码核糖核酸转移相关肺腺癌转录本 1 (LncRNA-MALAT1) 目前已被证实是参与多种心血管系统疾病病理生理过程的关键因子之一。自噬诱导促进心肌细胞存活, 对急性心肌梗死有心脏保护作用。研究显示, 与假手术组相比, MI 组大鼠心肌组织中 LncRNA-MALAT1 和自噬效应蛋白 (BECN1) 的表达水平明显上调, 而微小 RNA-30a (microRNA-30a) 的表达水平却明显下调。LncRNA-MALAT1 通过与 microRNA-30a 结合促使 BECN1 的表达上调, 从而增加 MI 后细胞的自噬水平<sup>[20]</sup>。Sun 等<sup>[21]</sup>研究显示 MALAT1 基因敲除能明显改善大鼠心肌缺血再灌注损伤, 改善心功能, 其机制可能与 MALAT1 siRNA 激活 AKT 信号通路有关。因此, LncRNA MALAT1 有望成为治疗心肌缺血再灌注损伤的新靶点。增加活性氧 (ROS) 的产生在急性心肌梗死的发病机制中起重要作用。研究表明, 血红素氧合酶 (HO) 或缺血再灌注诱导的长非编码 RNA 牛磺酸上调的基因 1 (TUG1), 通过 132-3p 激活 microRNA 了组蛋白脱乙酰化酶 3 进而刺激细胞内 ROS 积聚, 明显加重了急性心肌梗死损伤<sup>[22]</sup>。由此可见, LncRNA 通过调节心肌细胞自噬水平及氧化应激等方式影响心肌梗死进展, 进而影响心功能。

**2.4 LncRNA 与心脏移植的关系:** 心脏移植是终末期心血

管系统疾病最有效的治疗方法。移植排斥反应是移植植物能够在宿主长期存活的最主要限制因素之一。因此, 移植植物获得可持续免疫耐受才能够使移植植物长期存活。研究显示, LncRNA MALAT1 是一种新的免疫耐受调节器, 在耐受性树突状细胞 (TDCs) 的表达环境中具有重要意义。TDCs 通过塑造 T 细胞免疫, 在移植后的诱导免疫耐受中发挥着重要作用。在接受同种异体心脏移植和活化树突状细胞的耐受小鼠的浸润细胞中, LncRNA MALAT1 表达上调。过表达的 MALAT1 通过 miRNA-155/DC-SIGN/IL10 轴诱导心脏移植和自身免疫性疾病的 TDCs 及免疫耐受<sup>[23]</sup>。LncRNAs 具有调节基因表达、调节先天和获得性免疫反应的功能。研究显示, 通过采用基因芯片技术, 对异基因和同基因小鼠心脏移植模型中移植心脏和移植植物浸润淋巴细胞 (GILs) 的 LncRNA 进行表达谱分析, 建立了小鼠心脏移植排斥反应过程中差异表达的 LncRNA 图谱。结果表明 LncRNA-A930015D03Rik 和 MouselncRNA1055 在同种异体心脏移植植物和 GILs 中高表达。研究还发现 LncRNA-A930015D03Rik 和 MouselncRNA1055 参与了移植植物排斥反应中 Th1 细胞反应的调节, 是亚临床移植植物排斥反应的新的生物标志物<sup>[24]</sup>。总之, LncRNA 通过调节免疫细胞的激活, 从而在心脏移植免疫中起着重要的生物功能。

### 3 展望

LncRNA 作为机体内调节系统的一个重要组成部分, 在多种心血管系统疾病的病理生理过程中发挥着举足轻重的作用。目前与 LncRNA 相关的研究成果仅揭示了 LncRNA 复杂关系网络的极小部分。尽管有关 LncRNA 的数据库还不完善, 但相信随着 LncRNA 研究技术的完善和进步, 将会为心血管系统疾病的诊断提供一种新方法。围绕着 LncRNA 与心血管系统疾病的研究仍有待人们继续深入探索。

### 参考文献

- [1] Cheng C, Tang Y T, Hui S, et al. The roles of long noncoding RNAs in myocardial pathophysiology [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (11): BSR20190966.
- [2] Carninci P, Kasukawa T, Katayama s, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome [J]. *Science*, 2005, 309 (5740): 1559-1563.
- [3] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromation signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458 (7235): 223-227.
- [4] Broadbent H M, Peden J F, Lorkowski S, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17 (6): 806-814.
- [5] Huang T, Zhao H Y, Zhang X B, et al. LncRNA ANRIL regulates cell proliferation and migration via sponging miR-339-5p and regulating FRS2 expression in atherosclerosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (4): 1956-1969.
- [6] Yang J, Lin X, Wang L A, et al. LncRNA MALAT1 enhances ox-LDL-induced autophagy through the SIRT1/MAPK/NF- $\kappa$ B pathway in macrophages [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18 (6): 652-662.
- [7] Wang Q, Yang Y Y, Fu X X, et al. Long noncoding RNA XXYLT1-AS2 regulates proliferation and adhesion by targeting the RNA binding protein FUS in HUVEC [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 298: 58-69.
- [8] Haemmig S, Yang D F, Sun X H, et al. Long noncoding RNA SNHG12 integrates a DNA-PK-mediated DNA damage response and vascular senescence [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12 (531): eaaw1868.
- [9] Hua Z H, Ma K, Liu S R, et al. LncRNA ZEB1-AS1 facilitates ox-LDL-induced damage of HcTAEC cells and the oxidative stress and inflammatory events of THP-1 cells via miR-942/HMGB1 signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117334.
- [10] Fan Z X, Zhang Y, Xiao D R, et al. Long noncoding RNA UC. 98 stabilizes atherosclerotic plaques by promoting the proliferation and adhesive capacity in murine aortic endothelial cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52 (2): 141-149.
- [11] Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure [J]. *CircRes*, 2014, 114 (10): 1569-1575.
- [12] Li H, Shi H T, Zhang F, et al. LncRNATincR regulates PKC $\epsilon$  expression in a miR-31-5p-dependent manner in cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393 (12): 2495-2506.
- [13] Xu L, Wang H, Jiang F, et al. LncRNA AK045171 protects the heart from cardiac hypertrophy by regulating the SP1/MG53 signalling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (4): 3126-3139.
- [14] Kim S, Song J J, Ernst P, et al. MitoQ regulates redox-related noncoding RNAs to preserve mitochondrial network integrity in pressure-overload heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318 (3): H682-H695.
- [15] Li T, Qian D, Guoyan J, et al. Downregulated long noncoding RNA LUCAT1 inhibited proliferation and promoted apoptosis of cardiomyocyte via miR-612/HOXA13 pathway in chronic heart failure [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (1): 385-395.
- [16] Zhang L, Wu Y J, Zhang S L. Circulating lncRNA MHRT predicts survival of patients with chronic heart failure [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16 (11): 818-821.
- [17] Cai B Z, Zhang Y, Zhao Y, et al. Long Noncoding RNA-DACH1 (Dachshund Homolog 1) Regulates Cardiac Function by Inhibiting SERCA2a (Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a) [J]. *Hypertension*, 2019, 74 (4): 833-842.
- [18] Zhang J Y, Yang Z, Fang K, et al. Long noncoding RNA ILF3-AS1 regulates myocardial infarction via the miR-212-3p/SIRT1 axis and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (5): 2647-2658.
- [19] Ma R CH, He X H, Zhu X Y, et al. Promoter polymorphisms in the lncRNA-MIAT gene associated with acute myocardial infarction in Chinese Han population: a case-control study [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (2): BSR20191203.
- [20] Zhang J, He J F. LncRNA-MALAT1 influences myocardial infarction by regulating miR-30a/beclin-1 pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (2): 885-892.



- [21] Sun T, Cheng Y T, Yan L X, et al. LncRNA MALAT1 knockdown alleviates myocardial apoptosis in rats with myocardial ischemia-reperfusion through activating PI3K/AKT signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (23): 10523-10531.
- [22] Su Q, Liu Yang, Lv X W, et al. LncRNA TUG1 mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-132-3p/HDAC3 axis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318 (2): H332-H344.
- [23] Wu J, Zhang H L, Zheng Y, et al. The long noncoding RNA MALAT1 induces tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells via miR155/dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin/IL10 axis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1847.
- [24] Gu G X, Huang Y J, Wu C L, et al. Differential expression of long noncoding RNAs during cardiac allograft rejection [J]. Transplantation, 2017, 101 (1): 83-91.

## • 综述与讲座 •

# 血清 NTx 和 ICTP 在恶性肿瘤骨转移中的临床意义

福建卫生职业技术学院 (福州 350101) 叶彦任 飞<sup>1</sup> 综述 黄慧恒 审校

【关键词】I 型胶原吡啶交联氨基末端肽；血清 I 型胶原吡啶交联羧基末端肽；恶性肿瘤；骨转移

【中图分类号】R441；R445 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)02-0153-03

骨骼是最常见的恶性肿瘤转移靶器官，恶性肿瘤如肺癌、前列腺癌、乳腺癌等常常发生骨转移<sup>[1-4]</sup>，近 70% 的肺癌或前列腺癌发展到晚期都会发生骨转移<sup>[5]</sup>。恶性肿瘤的骨转移是导致患者死亡的重要因素之一，一般是不可治愈的过程。骨代谢标志物是来源于骨基质或骨细胞的反映骨代谢情况的生物标志物<sup>[6]</sup>。目前临床上对恶性肿瘤骨转移的疗效还相差甚远，研究其转移的机制是当代医学的重要课题。血清 I 型胶原吡啶交联氨基末端肽 (N-telopeptide of type I collagen, NTx) 和血清 I 型胶原吡啶交联羧基末端肽 (cross-linked telopeptide of type I collagen, ICTP) 作为骨代谢生化指标，临床上已应用于对恶性肿瘤患者骨转移的诊断。现对 NTx 和 ICTP 在恶性肿瘤骨转移中的临床意义作一综述。

## 1 恶性肿瘤骨转移的机制

恶性肿瘤骨转移的最常见类型为溶骨性骨转移，主要表现为骨组织的溶解破坏和吸收。恶性肿瘤骨转移的发生过程包括癌细胞的脱落与外侵；恶性肿瘤癌细胞的趋化与迁移；肿瘤细胞的黏附；溶骨性骨破坏过程<sup>[7]</sup>。

在恶性肿瘤细胞脱离原发肿瘤过程中基质金属蛋白酶溶解细胞外基质是诱发肿瘤转移的一个重要过程。恶性肿瘤细胞破坏细胞外基质后进入机体的循环系统是肿瘤骨转移的第一步，也是很关键的一步。肿瘤因子的转移具有嗜器官性，即其转移是有选择性的而非随机性的。在恶性肿瘤转移的好发部位，组织会分泌一种趋化因子诱导肿瘤的趋化与转移。恶性肿瘤转移之后会黏附到一定的部位，如肺癌骨转移常发生在肋骨、骨盆、骨末端等部位。由于这些部位的血流缓慢，供血丰富，其骨小梁与毛细血管窦相连比较紧密，因此肿瘤细胞易于黏附。

## 2 恶性肿瘤骨转移诊断的研究进展

恶性肿瘤骨转移主要采用影像学的方法进行检测，如

MRI、CT、放射性核素发射型计算机断层扫描 (ECT) 等，但是由于其价格昂贵并且检查时患者多已经处于中晚期，因此实用性和可靠性受到一定程度的限制。尽早发现恶性肿瘤的骨转移将对临床治疗发挥至关重要的作用。骨代谢标记物检查因其操作简便、实用，在肿瘤骨转移研究中受到广泛关注<sup>[8]</sup>。越来越多的研究显示骨代谢相关的生化指标可成为肿瘤骨转移潜在的预测、诊断和预后因素。骨转换标志物在肿瘤学中的应用包括监测恶性疾病骨转移患者的抗癌治疗 (治疗性监测)，预测首次诊断可能治愈的早期恶性肿瘤患者的骨复发风险 (预后性应用)，对已知恶性肿瘤患者在显微镜下进行恶性骨病的早期诊断，开展早期骨靶向治疗，避免骨块相关事件 (诊断使用)<sup>[9]</sup>。骨代谢生化指标按其所属过程可分为骨形成指标和骨吸收指标。目前溶骨性骨代谢指标 NTx 和 ICTP 是骨代谢生化指标中最有应用前景的两个。当骨组织中存在肿瘤细胞时，成骨细胞和破骨细胞活性也会随着局部微环境的改变发生成骨性改变和溶骨性改变<sup>[10]</sup>，最终则会造成相关骨代谢产物水平上升。研究发现，肺癌骨转移患者血清和尿液中 NTx 水平较无肺癌骨转移组上升明显<sup>[11]</sup>。

**2.1 NTx 与前列腺癌骨转移的诊断：**发生在老年男性生殖系统方面的疾病中，前列腺癌是最为常见的恶性肿瘤。前列腺癌的发病率在所有男性恶性肿瘤中位居全球第 2 位<sup>[12]</sup>。骨转移是前列腺癌的重要并发症之一，近年来其发病率有逐年升高的趋势。晚期肿瘤导致的骨髓瘤骨病 (MBD)，伴有顽固性骨痛、病理性骨折等疾病风险，严重影响生活质量<sup>[13]</sup>。因此，提前预测有无骨转移对疾病的分期、诊断及确定治疗方案具有重要的意义。骨细胞分泌的骨基质主要为 I 型胶原，分子之间主要通过赖氨酸残基交联成稳定的胶原纤维，其中 NTx 是骨质溶解后在尿液中的最终产物。NTx