

· 综 述 ·

microRNA 调控内耳发育及听力损失的研究进展

丁璐^{1,3}, 刘洋², 刘静¹, 钟丽³, 曹敬莲³, 朱宝立^{1,3}

(1. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; 2. 东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 211189; 3. 江苏省疾病预防控制中心职业病防治所, 江苏 南京 210009)

摘要: microRNA (miRNA) 作为一类微小非编码 RNA, 通过 RNA 干扰 (RNAi) 信号通路来调控基因表达, 在机体发育和疾病中发挥重要作用。基于此, 本文一方面揭示 miRNA 在斑马鱼和小鼠的内耳发育过程中的表达状况和其重要作用, 以此外推其在人类内耳中的功能; 另一方面阐述了 miRNA 参与调控听力损失相关疾病表型中的最新进展, 为探索如何更好地预防听力损失的发生及改善预后提供新的线索。

关键词: microRNA; 内耳; 听力损失; 斑马鱼; 小鼠

中图分类号: R764 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2015)01-0028-05 DOI:10.13631/j.cnki.zgggyx.2015.01.012

Study progress on inner ear development and hearing loss regulated by miRNA

DING Lu*, LIU Yang, LIU Jing, ZHONG Li, CAO Jing-lian, ZHU Bao-li

(*. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

Abstract: MicroRNA (miRNA) is a kind of small non-coding RNAs that regulate gene expression through RNA interfere (RNAi) pathway, play important roles in many developmental processes and disease courses. Based on these points, the review revealed the expression situation and its indispensable role of miRNAs in developmental process of inner ear in zebra fish and mouse, thereby extrapolating its effect in human inner ear function on one hand; on the other hand, the paper also showed the latest advances of miRNAs on phenotype implicated regulating hearing loss-related diseases, thus provide some new clues for preventing hearing loss and improving its prognosis.

Key words: microRNA; inner ear; hearing loss; zebra fish; mouse

microRNA (miRNA) 是一类长约 23 nt 的非编码小 RNA 分子, 可以通过完全互补结合的方式直接降解靶基因或不完全互补结合的方式抑制靶基因翻译, 从而发挥调控基因表达的作用^[1]。在哺乳动物中, 借由 miRNA 的种子区域和靶基因的结合, 单个 miRNA 可以绑定上百个靶 mRNA 来减少基因的表达^[2]。作为细胞的主要调节形式, miRNA 涉及许多发育过程和疾病^[3]。

内耳是脊椎动物最主要的听觉器官, miRNA 在内耳中的研究最早见于 2005 年, 在斑马鱼的侧线系统和感觉器官中检测到 miRNA 的表达^[4]。诸多研究表明: miRNA 对斑马鱼和小鼠内耳的形成、发育及出生后听觉功能的维持都有着必不可少的作用, 因此, miRNA 调控内耳发育有重要的研究意义。听力损失 (hearing loss) 是人类最常见的感觉障碍, 每 1000 名新生儿中就有 1~2 名患有先天性耳聋, 并且超过半数的 80 岁老人有不同程度的耳聋^[5]。在哺乳动物的细胞中, 大约 98% 的 RNA 不编码蛋白质且其表观遗传因素和听力损失有关^[6]。但是, 目前这两方面的研究在国内少见报道, 听力损失相关的研究主要集中于遗传性耳聋, 未见有关噪声性听力损失的报道, 这提示该领域有很大的研究空间。本文分别从内耳发育和听力损失两个角度综述 miRNA 在听觉系统中的重

要作用, 增进对 miRNA 调控听力损失分子机制的理解, 为进一步研究其在人类内耳中的功能提供一定理论基础。

1 miRNA 在内耳中的表达和功能研究

对内耳中的 miRNA 研究最初是基于其表达, 大量的方法被用来探索 miRNA 的时间和空间表达。芯片杂交方法对识别小 RNA 的表达谱很有价值^[7,8], 原位杂交技术被广泛用于描述 miRNA 的空间表达^[9,10], 实时定量 PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 的技术检测快速、灵敏度高, 常在识别 RNA 表达后, 被用来验证发现和精确地衡量差异表达水平^[11-14]。

因不易得到人类的内耳组织, 目前关于内耳 miRNA 的表达研究多局限于模式生物, 再利用外推法来理解其在人类内耳中的功能, 其中最常见的是斑马鱼和小鼠模型。斑马鱼通常是被用作研究哺乳动物系统的有力工具, 同时也是研究人类疾病的一个相关模型^[15]。这种透明的鱼易于生长, 且在胚胎阶段较易进行基因沉默的操作, 其借助侧线系统和机械感觉器官来感知听力和平衡^[16]。小鼠, 被认为是研究人类耳聋机制最接近的动物模型, 其中用小鼠模型研究内耳发育是一个被深入探讨的领域^[17], 由此, 笔者也对其做了较详细的评述。

1.1 miRNA 在内耳发育过程中的表达

miRNA 在内耳生物学中的研究开始于斑马鱼模型, 内耳 miRNA 的表达研究最早见于 2005 年 Wienholds 等人^[4]的报道, miR-183、miR-96 和 miR-182 在斑马鱼胚胎的内耳毛细胞、侧线神经丘 (类似内耳的毛细胞) 以及眼睛、鼻子的感觉细胞

收稿日期: 2014-06-26; 修回日期: 2014-08-06

基金项目: 江苏省医学领军人才项目 (LJ201130)

作者简介: 丁璐 (1990—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 血浆 microRNA 作为噪声性耳聋生物标志及其相关分子机制的研究。

通讯作者: 朱宝立, 主任医师, E-mail: zhubal@jسدc.cn。

中表达最显著,且这三个 miRNA 常被称为 miR-183 家族或簇,其表达模式几乎相同,具有高度保守的特点。随后多位研究者跟踪报道了这样的科学结果^[11,18,19]。除此之外, Wienholds 等还发现 miR-145 在耳中表达, miR-200a 在斑马鱼内耳的感觉上皮表达。2006 年 Darnell 等^[20]发现,在鸡的胚胎中 miR-183 家族也在内耳毛细胞和眼睛视网膜中表达。此后, miR-183 家族在斑马鱼胚胎中的表达吸引研究内耳和眼的学者们的关注,并利用原位分子杂交 (in situ hybridization) 技术来检测这三个 miRNA 在小鼠内耳和眼睛中的表达。Friedman 等在 2009 年^[21]发现, miR-15a-1 在神经丘和整个内耳中表达, miR-18a 在受精后 48 h 主要在囊状的黄斑及附近的细胞中表达。由于发现这些 miRNA 的表达限制于感觉器官,暗示了 miRNA 在听觉系统的调节作用。重要的是,这些研究揭示了依赖于时间和空间的 miRNA 表达模式^[22]。

小鼠的耳发育过程和斑马鱼类似,也呈现出不同时期和空间的表达模式。miRNA 表达在小鼠内耳及其与内耳发育、成熟关系的研究最早开始于 2006 年, Weston 等^[11]利用芯片表达分析的方法,研究从小鼠刚出生 (P0) 到出生后 5 周的几个发育阶段的时间相 miRNA 的表达。到目前为止,已报道有上百个 miRNA 参与小鼠内耳的发育过程。其中,报道最多、研究最透彻的是 miR-183 家族的表达模式,这也为涉及 miRNA 在内耳发育中发挥作用的研究奠定了重要基础。2009 年 Sacheli 等^[23]对内耳相应发育阶段的 miRNA 时间、空间表达模式作了详细的探讨。总的来说,随着内耳发育过程的推进, miR-183 家族的表达模式呈现出由普遍表达于感觉上皮变成限制表达于毛细胞的规律。这暗示 miRNA 与小鼠内耳发育、分化和成熟的过程有关,表达模式的分析也为 miRNA 在内耳发育过程中的功能研究提供了线索。

1.2 miRNA 在内耳中的功能

随着 miRNA 在内耳功能研究的逐渐开展,为了解 miRNA 在内耳中的作用,研究者们建立了许多突变的小鼠和斑马鱼模型,研究表明 miRNA 对内耳的重要作用不仅体现在 miRNA 对胚胎发育时期必不可少,而且对出生后毛细胞的存活也至关重要。本文对报道较多的 miR-183 家族成员进行单独的陈述。

1.2.1 miRNA 参与胚胎发育时期内耳的形成

2005 年 Giraldez 等^[24]构建使母代和受精卵都丧失 Dicer 酶活性的斑马鱼模型,以致其缺乏加工 pre-miRNA 的能力,最终不能产生成熟的 miRNA。这些胚胎有严重的形态缺陷,包括耳的发育缺陷。这暗示了 miRNA 参与了斑马鱼胚胎发育时期内耳形成过程,其对内耳早期发育有着必不可少的作用。

在小鼠模型中,利用基因敲除 (knock-out, KO) 技术,研究者们创造了缺乏 Dicer 1 酶的小鼠。2003 年 Bernstein 等^[25]构建完全敲除 Dicer 酶的模型,可能由于严重的形态和发育缺陷,小鼠均死于胚胎形成时期。这表明 miRNA 对于细胞功能和胚胎的存活至关重要。为了避免这种早期死亡,开始研究发育后期 miRNA 的功能。2005 年 Harfe 等^[26]利用 Cre 转基因/基因重组 (cre transgene) 的方法,创造了条件敲除

miRNA 的小鼠模型。多位研究者均使用 Cre-loxP 重组系统,利用不同的调控因子,目前包括 Pax2、Pou4f3、Foxg 1 和 Atoh 1 启动子来表达不同 Cre lines 的酶。因为这些启动子控制 Cre 重组酶是以组织或细胞类型进行选择表达,使得 miRNA 也以选择性的方式表达减少^[22]。2009 年 Soukup 等^[27]利用 Pax2-Cre 转基因小鼠,首次研究 Dicer 1 在内耳发育中的作用。Pax2-Cre 转基因小鼠模型,敲除内耳、肾和中脑的 Dicer 1, Dicer 1 缺失的巨大影响在小鼠死于胚胎期 18.5 d (E18.5) 中得到证明,呈现出非常严重内耳畸形。到胚胎期 17.5 d (E17.5),内耳的结构已大规模破坏,耳蜗丧失盘旋外形。扫描电镜 (SEM) 显示耳蜗的毛细胞呈现异常的静纤毛排列。2011 年 Kersigo 等利用 Foxg1-Cre 介导的 Dicer 1 敲除,其对内耳发育的影响也非常显著。在胚胎期 14.5 d (E14.5) 观察到内耳变小,直至出生后 18.5 d (E18.5) 出现耳道不能形成和耳蜗盘状结构的丧失。这些模型揭示了功能性内耳的正常发育强烈依赖 miRNA 的正常成熟。干扰成熟 miRNA 的产生,不仅会引起结构的缺失,而且会引起听力系统功能的破坏。2011 年 Weston 等^[28]利用 Atoh 1-Cre 条件敲除 Dicer 1 来研究 Dicer 1 在内耳发育过程中的影响。其中, Atoh 1 在胚胎阶段的毛细胞中表达,但不局限于内耳。小鼠在大约 4 周龄时死亡,死因为共济失调和痉挛。检测发现 miRNA 在毛细胞中完全消失,但是在内耳的其他部分仍有所表达。该结果揭示模型特异地抑制了 miRNA 在毛细胞中的表达。以上研究均说明,通过干扰 miRNA 的成熟过程会导致非常严重的内耳发育畸形。

1.2.2 miRNA 对出生后毛细胞的作用

miRNA 对内耳的影响不仅体现在胚胎发育阶段,对出生后维持内耳功能也同样至关重要。2009 年 Frideman 等^[18]利用 Pou4f3 启动子,试图创造出生后存活的小鼠,将 Cre 酶的表达限制于毛细胞中,创造条件敲除毛细胞中的 Dicer 1 的小鼠模型 (Dicer-PCKO),并且在小鼠成年时期观察到主要的听力系统缺陷。而在刚出生时 (P0),小鼠内耳感觉上皮形态正常;在出生后 6 d (P6),小鼠内耳毛细胞和耳蜗感觉上皮的支持细胞均表达 Pou4f3-Cre 基因^[29];出生后 38 d (P38) 的 Dicer-PCKO 小鼠,听脑干反应 (ABR) 确认其出现耳聋的表型。扫描电镜显示耳蜗的很多毛细胞丧失其静纤毛,对听觉刺激没有反应;另一方面,小鼠表现出轻微的前庭表型,没有旋转行为能力,部分保留的前庭功能和电镜下前庭毛细胞的静纤毛出现融合、组织紊乱相对应。

1.2.3 miR-183 家族在内耳发育过程中的作用

miR-183 家族在内耳中的表达谱被研究得较透彻,在功能研究上也具有优先的地位。研究者们主要通过 miRNA 的过表达和抑制表达实验在内耳发育过程中进行功能探索。

在斑马鱼胚胎模型上,2010 年 Li 等^[30]报道了 miR-183 家族中的每个成员 miRNA 在内耳发育中的功能。其研究结果显示,在胚胎中注入合成的双链 miR-182 或 miR-96 会促进额外的或异常的毛细胞的生长,而注入 miR-183 则导致正常毛细胞的发育。尽管三个成员来自相同的初级转录本,但在胚胎

发育过程中起的作用并不完全相同,这可能与它们各自的下游靶基因的差异有关。在抑制表达实验中,利用吗啉反义寡核苷酸抑制 miR-183 家族的表达,这也影响了内耳的正常发育,导致发育时阶段依赖性的缺陷。当抑制其家族成员的数目增加时,从抑制一个(miR-96),到抑制两个(miR-182/183),再到抑制三个(miR-183/182/96),毛细胞消亡的数目也增多。毛细胞缺失/消亡的数量与抑制的 miRNA 数量有关。以上结果暗示,miR-183 家族的所有成员似乎都参与调控感觉细胞的数量,并且它们的作用效应关系是相加的。过表达和抑制表达 miRNA 都干扰了毛细胞发育,这暗示 miRNA 的平衡表达对正常毛细胞的发育非常重要。

在小鼠模型上,学者们开展了 miR-96 的功能研究。通过改变 miR-96 种子区域的单个碱基, Lewis 等(2009 年)^[31]和 Kuhn 等(2011 年)^[32]均构造了相应的突变小鼠模型。通过 *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU) 诱导的突变体,杂合子中表现出进行性的听力损失,纯合子中表现为完全性的耳聋。在纯合子小鼠中出现发育停止,并在出生后 4~5 d (P4~5) 伴随发生静纤毛的异常形态。这些毛细胞的形态学改变与本阶段的感觉细胞在生理发育阶段的停止(arrest)相一致。这些研究结果为 miR-96 参与内耳结构的形成增添了证据。

2 miRNA 涉及听力损失相关临床表型的举例

通过较详细地介绍表达和功能研究,miRNA 在内耳中的重要性及其参与了维持听觉功能的重要作用得到较好的诠释。在此基础上,才更易理解 miRNA 在听力损失相关的临床表型的应用。

2.1 miRNA 和遗传性耳聋

miRNA 的突变涉及遗传性听力损失,这在全球顶尖的杂志上已有较明确的报道。2009 年 Mencia 等^[33]通过一个常染色体显性耳聋位点(DFNA50)的映射(mapping),识别了 miR-96 种子区域的一个点突变: +13G>A。随后在大量的家庭成员中进一步筛选患有非综合征型听力损失者 miR-96 突变情况,结果发现了可能引起非综合征型耳聋的 miR-96 上另外 3 个核苷酸置换,特别是在细胞研究中揭示了这些突变影响 miRNA 的加工。在小鼠模型和斑马鱼模型上渐进性的耳聋和内耳结构畸形的功能实验结果,也为 miR-96 涉及遗传性耳聋提供了进一步的证据。科学观察结果将 miR-96 和遗传性耳聋联系起来,暗示了当 miR-96 种子区域(靶标识别区域)有缺失并获得新的靶标时,可能会导致听力损失。此后,许多研究均围绕 miR-96、miR-183 和 miR-182 这 3 个基因,探索更多的耳聋突变(位点)。然而,2010 年 Hildebrand 等^[34]在 150 个常染色体显性的非综合征型耳聋家庭中开展的一项研究显示,在 miR-96、miR-183 和 miR-182 中并未发现任何的突变。这样的结果暗示了 miR-183 家族成员的突变并不是引起耳聋的常见原因。接着在 2012 年 Solda 等^[35]在一个意大利家庭成员中发现了 miR-96 基因的一个新的突变(+57T>C)可能会导致听力损失,这个突变定位不同于早期发现的种子区域,结果显示其干扰 pre-miRNA 的二级结构,改变了 miR-96-3p 的序列并且降低了成熟 miR-96 的拷贝数。miRNA 突变可能会引

起听力损失的事实,不仅验证了其在听力功能方面发挥的不可缺少的作用,而且能帮助阐明单个 miRNA 突变导致听力损失的机制。

2.2 miRNA 和老年性耳聋

老年性耳聋(presbycusis)又称年龄相关听力损失(age-related hearing loss, ARHL),是在衰老过程中发生的一种渐进性的感音性听力损失。大家普遍认为,柯蒂氏器的退化是年龄相关听力损失发生的主要原因^[36]。最近研究表明,miRNA 的调节与老化过程直接相关,这在线虫、小鼠和人都报道。在秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)中, Lin-4 是第一个被发现的和寿命高度相关的 miRNA^[37,38]。学者们利用研究老年性耳聋最广泛使用的 CBA 和 C57 这两个品系的小鼠模型,识别在小鼠老化过程中其柯蒂氏器中 miRNA 的表达。在小鼠老化过程中,听力下降从高频延伸到中频,用不同年龄的小鼠听力下降的情况来代表老年性耳聋的发生和进展。在衰老过程中,大多数原先表达的 miRNA 呈现下降的趋势。绝大多数呈现下调趋势的 miRNA 都是已知涉及分化、增殖和生长的调控因子,而少数呈现上调的 miRNA 是已知的促进凋亡调控因子。在老化的过程中,毛细胞消亡很可能不是绝大多数 miRNA 表达下降的原因。在老年性耳聋发生之前很长一段时间,促生长的过程已转变为开始促凋亡的过程^[36,39]。这暗示了 miRNA 是老年性耳聋发病和进展的原因。重要的是 miRNA 表达谱的改变早于形态学和听力损失的发生,提示了老化过程中的听力感觉上皮 miRNA 潜在调节过程和机制。

2.3 miRNA 和毛细胞再生

在哺乳动物中,一旦听毛细胞完全形成(尤其是耳蜗毛细胞),损伤后将无法再生^[40]。但是,鸟、爬行动物、两栖动物、鱼等支持细胞能生成新的毛细胞替代消亡的毛细胞。这样的事实也是许多研究的理论基础,学者们关注能识别毛细胞再生相关生物学过程的分子,包括 miRNA。2007 年 Tsonis 等^[41]从成年的蝶螈中提取眼晶状体和内耳毛细胞组织,研究 miRNA 在分化中的作用。在利用氨基糖苷类药物诱导毛细胞消亡后,在不同的时间段提取组织样本中的 RNA,直到治疗后 18 d 出现再生停止观察,芯片分析显示 let-7 家族的 miRNA,尤其是 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f 和 let-7g,在毛细胞和晶状体分化过程中表达均减少。let-7 家族已知的调节终末分化的 miRNA,结果下调暗示其调节的靶标参与了再生。尽管哺乳动物内耳中耳蜗的毛细胞不能再生,但前庭的感觉上皮有微弱的再生过程。2009 年 Friedman 等^[42]在刚出生的小鼠上研究了耳蜗和前庭之间 miRNA 的表达差异,以期获得在再生能力差异方面 miRNA 的作用。芯片结果显示,以下几个 miRNA 存在最大的差异表达,let-7a、let-7b、miR-24、miR-220、miR-423、miR-190、miR-204、miR-195 和 miR-125b。以上结果暗示了 miRNA 可能参与调节耳蜗和前庭间不同的再生过程。2010 年 Li 等^[30]在斑马鱼模型中研究 miRNA 参与再生的作用后发现,过表达 miR-96 和 miR-182 导致异常的毛细胞产生。这些结果引领了目前 miRNA 和听力损失领域的研究热点,因 miRNA 参与促进再生,同时帮助揭示

参与再生的下游靶标和转录因子。因此, miRNA 可能具有临床治疗听力损失的应用前景, 帮助攻克人内耳毛细胞再生的医学难题。

3 总结和展望

本文重点综述了 miRNA 在斑马鱼和小鼠听力的关键器官——内耳中的表达, 旨在充分揭示 miRNA 在内耳发育和维持听力中不可或缺的作用及在听力损失相关临床表型中重要的调节作用, 为理解听力损失发生的病理机制提供新的视角, 为毛细胞再生逆转听力损失提供新的方向, 也为进一步外推 miRNA 在人内耳中的功能研究提供基础。总体而言, 国内外对 miRNA 与听力损失的研究多集中在模式动物生理状态下的表达研究和功能探讨, 对听力损失这样的病理背景下的探讨主要局限于遗传性耳聋研究领域, 对其他诸多原因导致的听力损失仍鲜见报道。因此, miRNA 在各种听力损失表型中的表达关系、功能研究和病理机制方面具有广阔的研究前景。近来, 细胞外 miRNA 作为疾病生物标志物引起众多学者的关注, 借其更好地筛检听力损失的易感人群, 辅助预后、减少听力伤残, 以更好地实现疾病的早期预防具有重要意义, 也是未来值得探讨的方向。

参考文献:

[1] Mahboubi H, Dwabe S, Fradkin M, *et al.* Genetics of hearing loss: where are we standing now? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269 (7): 1733-1745.

[2] Guo H, Ingolia N T, Weissman J S, *et al.* Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. *Nature*, 2010, 466 (7308): 835-840.

[3] Zhang B, Wang Q, Pan X. MicroRNAs and their regulatory roles in animals and plants [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210 (2): 279-289.

[4] Wienholds E, Kloosterman W P, Miska E, *et al.* MicroRNA expression in zebrafish embryonic development [J]. *Science*, 2005, 309 (5732): 310-311.

[5] US National Institute on Deafness and Other Communication Disorders [EB]. <http://www.nidod.nih.gov/health/statistics/hearing.html>.

[6] Provenzano M J, Domann F E. A role for epigenetics in hearing: Establishment and maintenance of auditory specific gene expression patterns [J]. *Hear Res*, 2007, 233 (1-2): 1-13.

[7] Barad O, Meiri E, Avniel A, *et al.* MicroRNA expression detected by oligonucleotide microarrays: system establishment and expression profiling in human tissues [J]. *Genome Res*, 2004, 14 (12): 2486-2494.

[8] Liu C G, Calin G A, Meloon B, *et al.* An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (26): 9740-9744.

[9] Elkan-Miller T, Ulitsky I, Hertzano R, *et al.* Integration of transcriptomics, proteomics, and micro RNA analyses reveals novel microRNA regulation of targets in the mammalian inner ear [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (4): e18195.

[10] Sacheli R, Nguyen L, Borgs L, *et al.* Expression patterns of miR-96, miR-182 and miR-183 in the development inner ear [J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9 (5): 364-370.

[11] Weston M D, Pierce M L, Rocha-Sanchez S, *et al.* MicroRNA gene

expression in the mouse inner ear [J]. *Brain Res*, 2006, 1111 (1): 95-104.

[12] Hei R, Chen J, Qiao L, *et al.* Dynamic changes in microRNA expression during differentiation of rat cochlear progenitor cells in vitro [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75 (8): 1010-1014.

[13] Chen C, Ridzon D A, Broomer A J, *et al.* Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33 (20): e179.

[14] Raymond C K, Roberts B S, Garrett-Engle P, *et al.* Simple, quantitative primer-extension PCR assay for direct monitoring of microRNAs and short-interfering RNAs [J]. *RNA*, 2005, 11 (11): 1737-1744.

[15] Driever W, Fishman M C. The zebrafish: heritable disorders in transparent embryos [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97 (8): 1788-1794.

[16] Nicolson T. The genetics of hearing and balance in zebrafish [J]. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 9-22.

[17] Leibovici M, Safieddine S, Petit C. Mouse models for human hereditary deafness [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2008, 84: 385-429.

[18] Friedman L M, Dror A A, Mor E, *et al.* MicroRNAs are essential for development and function of inner ear hair cells in vertebrates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (19): 7915-7920.

[19] Wang X R, Zhang X M, Zhen J, *et al.* MicroRNA expression in the embryonic mouse inner ear [J]. *Neuroreport*, 2010, 21 (9): 611-617.

[20] Darnell D K, Kaur S, Stanislaw S, *et al.* MicroRNA expression during chick embryo development [J]. *Dev Dyn*, 2006, 235 (11): 3156-3165.

[21] Friedman L M, Avraham K B. MicroRNAs and epigenetic regulation in the mammalian inner ear: implications for deafness [J]. *Mamm Genome*, 2009, 20 (9-10): 581-603.

[22] Patel M, Hu B H. MicroRNAs in inner ear biology and pathogenesis [J]. *Hear Res*, 2012, 287 (1-2): 6-14.

[23] Sacheli R, Nguyen L, Borgs L, *et al.* Expression patterns of miR-96, miR-182 and miR-183 in the development inner ear [J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9 (5): 364-370.

[24] Giraldez A J, Cinalli R M, Glasner M E, *et al.* MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish [J]. *Science*, 2005, 308 (5723): 833-838.

[25] Bernstein E, Kim S Y, Carmell M A, *et al.* Dicer is essential for mouse development [J]. *Nat Genet*, 2003, 35 (3): 215-217.

[26] Harfe B D, Mcmanus M T, Mansfield J H, *et al.* The RNase III enzyme Dicer is required for morphogenesis but not patterning of the vertebrate limb [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (31): 10898-10903.

[27] Soukup G A, Fritsch B, Pierce M L, *et al.* Residual microRNA expression dictates the extent of inner ear development in conditional Dicer knockout mice [J]. *Dev Biol*, 2009, 328 (2): 328-341.

[28] Weston M D, Pierce M L, Jense-Smith H C, *et al.* MicroRNA-183 family expression in hair cell development and requirement of microRNAs for hair cell maintenance and survival [J]. *Dev Dyn*, 2011, 240 (4): 808-819.

- [29] Sage C, Huang M, Vollrath M A, *et al.* Essential role of retinoblastoma protein in mammalian hair cell development and hearing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (19): 7345-7350.
- [30] Li H, Kloosterman W, Fekete D M. MicroRNA-183 family members regulate sensorineural fates in the inner ear [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (9): 3254-3263.
- [31] Lewis M A, Qunit E, Glazier A M, *et al.* An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (5): 614-618.
- [32] Kuhn S, Johnson S L, Furness D N, *et al.* miR-96 regulates the progression of differentiation in mammalian cochlear inner and outer hair cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (6): 2355-2360.
- [33] Mencia A, Modamio-Hoybjør S, Redshaw N, *et al.* Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (5): 609-613.
- [34] Hildebrand M S, Witmer P D, Xu S, *et al.* miRNA mutations are not a common cause of deafness [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A (3): 646-652.
- [35] Solda G, Robusto M, Primignani P, *et al.* A novel mutation within the miR 96 gene causes non-syndromic inherited hearing loss in an Italian family by altering pre-miRNA processing [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (3): 577-585.
- [36] Zhang Q, Liu H, McGee J, *et al.* Identifying microRNAs involved in degeneration of the organ of corti during age-related hearing loss [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e62786.
- [37] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75 (5): 843-854.
- [38] Boehm M, Slack F. A developmental timing microRNA and its target regulate life span in *C. elegans* [J]. *Science*, 2005, 310 (5756): 1954-1957.
- [39] Inukai S, de Lencastre A, Turner M, *et al.* Novel microRNAs differentially expressed during aging in the mouse brain [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e40028.
- [40] Stone J S, Cotanche D A. Hair cell regeneration in the avian auditory epithelium [J]. *Int J Dev Biol*, 2007, 51 (6-7): 633-647.
- [41] Tsonis P A, Call M K, Grogg M W, *et al.* MicroRNAs and regeneration: Let-7 members as potential regulators of dedifferentiation in lens and inner ear hair cell regeneration of the adult newt [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362 (4): 940-945.
- [42] Friedland D R, Eernisse R, Erbe C, *et al.* Cholesteatoma growth and proliferation: posttranscriptional regulation by microRNA-21 [J]. *Otol Neurotol*, 2009, 30 (7): 998-1005.

糖皮质激素治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病的研究进展

刘欣, 王永义, 金焱, 张健余

(重庆市职业病防治院, 重庆 400060)

摘要: 急性一氧化碳中毒迟发性脑病在一定程度上尚具有可逆性, 依据其可能的发病机制进行干预可降低其伤残率和病死率。本文就糖皮质激素类药物在急性一氧化碳中毒迟发性脑病中的疗效、不良反应及可能机制等方面进行综述。

关键词: 糖皮质激素; 急性一氧化碳中毒; 迟发性脑病

中图分类号: R595.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2015)01-0032-04 DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2015.01.013

Research progress of glucocorticoids in treatment of delayed encephalopathy caused by acute carbon monoxide poisoning

LIU Xin, WANG Yong-yi, JIN Yan, ZHANG Jian-yu

(Chongqing Municipal Center for Prevention and Treatment of Occupational Diseases, Chongqing 400060, China)

Abstract: To some extent, delay encephalopathy after carbon monoxide poisoning could be reversible, the intervention aimed at its possible pathogenesis should be able to reduce the disability and death rates. In this paper, the curative effect, adverse reaction and possible mechanism of glucocorticoids on delay encephalopathy caused by carbon monoxide poisoning were briefly summarized.

Key words: glucocorticoids; acute carbon monoxide poisoning; delayed encephalopathy

一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 是重要的气体燃料及工业原料, 同时其又是含碳物质不完全燃烧而产生的有毒气

体, 故是生活和生产环境中最常见的导致中毒的窒息性气体。人体吸入一定量的 CO 后, 引起急性一氧化碳中毒 (acute carbon monoxide poisoning, ACMP)^[1], 可造成神经、循环等多系统损害, 其中以急性一氧化碳中毒迟发性脑病 (delay encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP) 的中枢神经系统损害最为严重^[2]。DEACMP 是在 ACMP 患者经急

收稿日期: 2014-06-09; 修回日期: 2014-09-17

基金项目: 卫生部卫生行业科研专项项目 (编号: 201202006-08)

作者简介: 刘欣 (1988—), 女, 硕士, 研究方向: 中毒救治。

通讯作者: 王永义, 主任医师, E-mail: wyy5888@163.com。