

前言

病理生理学作为基础医学与临床医学的桥梁学科，始终肩负着揭示疾病本质规律、探索诊疗创新路径的学科使命。在医学科技革命性突破与疾病谱系动态演变的双重驱动下，当代医学研究生的培养亟须构建“理论奠基—科研创新—临床转化”三位一体的复合型能力体系。作为科学出版社“十四五”普通高等教育研究生规划教材，本书立足学科前沿，系统构建了具有创新特质的教学体系，致力于实现三大核心目标：第一，知识体系重构。重点聚焦非编码 RNA 调控网络、表观遗传重塑等热点领域，系统更新学科知识图谱。第二，科研能力进阶。建立“现象观察—机制解析—转化应用”的科研思维训练体系，强化解决复杂生命科学和医学问题的实战能力。第三，学科交叉融合。通过应用生物信息学、多组学技术整合分析与基因编辑技术等，搭建多维度学科对话平台。

全书以“分子机制—细胞病理生理过程—临床转化”为逻辑主线，构建三大模块 14 章的进阶式知识架构：分子病理生理学模块深度解析非编码 RNA 动态调控网络，系统阐述组学技术在疾病分子分型及精准治疗中的应用，并结合 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术探讨疾病机制研究的创新策略；细胞病理生理学模块聚焦细胞命运调控的分子开关，整合细胞铁死亡、细胞焦亡等新型死亡模式研究进展；系统病理生理学模块采用“临床表型—机制网络—精准干预”的解析路径，对心血管疾病、神经系统疾病、内分泌代谢性疾病等重大疾病进行多维度机制剖析。

本书编写团队由相关领域的专家组成，力求将前沿研究成果与病理生理学教学实践深度融合，突出内容的实用性和前沿性。各章节内容层层递进，确保读者能够抓住中心思想，并激发对病理生理学的学习兴趣。书中的表格和插图力求简单易懂，以帮助读者更好地理解复杂的病理生理机制。

值此付梓之际，谨向所有为本书提供原创插图的科研团队致以诚挚谢意。我们殷切期盼，通过本教材的系统学习，广大读者能够夯实病理生理学的知识根基，在科研探索与临床实践交相辉映的舞台上，迸发出创新思维的璀璨光芒。同时，诚邀学界同仁与读者朋友不吝指正，让我们共同推动病理生理学教育的创新发展，为构建人类卫生健康共同体倡议贡献智慧力量。

编者

2025 年 12 月 6 日

目 录

第一模块 分子病理生理学

第 1 章 非编码 RNA 与疾病	1
第 1 节 概述	1
第 2 节 小干扰 RNA	2
第 3 节 微 RNA	4
第 4 节 长链非编码 RNA	10
第 5 节 环状 RNA	16
第 6 节 PIWI 相互作用 RNA	21
第 7 节 非编码 RNA 研究方法与数据库	27
第 8 节 非编码 RNA 的应用与挑战	29
第 2 章 组学与疾病	33
第 1 节 总论	33
第 2 节 基因组学与疾病	34
第 3 节 转录组学与疾病	40
第 4 节 蛋白质组学与疾病	47
第 5 节 代谢组学与疾病	56
第 3 章 DNA 损伤与疾病	63
第 1 节 DNA 的基本概念	63
第 2 节 DNA 损伤与修复	68
第 3 节 DNA 损伤修复机制与疾病	73
第 4 章 基因编辑技术在疾病研究中的应用	80
第 1 节 前言	80
第 2 节 基因组和基因编辑技术概述	80
第 3 节 CRISPR/Cas 基因编辑技术	86
第 4 节 基因编辑技术在疾病研究中的应用	91

第二模块 细胞病理生理学

第 1 章 细胞增殖分化与疾病	99
第 1 节 细胞增殖	99
第 2 节 细胞增殖异常与疾病	104
第 3 节 细胞分化	109
第 4 节 细胞分化异常与疾病	112
第 2 章 细胞死亡与疾病	117
第 1 节 总论	117
第 2 节 细胞凋亡与疾病	117

第3节 坏死性凋亡与疾病·····	122
第4节 细胞焦亡与疾病·····	125
第5节 细胞铁死亡与疾病·····	129
第6节 细胞自噬与疾病·····	134

第三模块 系统病理生理学

第1章 心血管疾病理论基础与临床实践·····	139
第1节 高血压与动脉粥样硬化·····	139
第2节 心肌缺血再灌注损伤·····	147
第3节 心肌缺血预适应与后适应·····	149
第4节 血管新生·····	150
第5节 心肌再生·····	152
第2章 消化系统疾病理论基础与临床实践·····	154
第1节 病毒性肝炎·····	154
第2节 肝纤维化·····	156
第3节 急性胰腺炎·····	158
第4节 肠屏障功能损伤与保护·····	161
第3章 内分泌代谢性疾病理论基础与临床实践·····	166
第1节 糖尿病·····	166
第2节 代谢综合征·····	176
第3节 代谢性高血压·····	180
第4章 泌尿系统疾病理论基础与临床实践·····	183
第1节 急性肾损伤·····	183
第2节 慢性肾脏病·····	189
第3节 肾脏替代治疗·····	199
第5章 神经系统疾病理论基础与临床实践·····	212
第1节 阿尔茨海默病·····	212
第2节 创伤后应激障碍·····	219
第3节 脑科学进展与临床转化研究·····	222
第4节 脑控与控脑技术的发现与临床应用·····	226
第6章 肿瘤理论基础与临床实践·····	230
第1节 肿瘤病因学·····	230
第2节 肿瘤发病学·····	232
第3节 肿瘤侵袭与转移·····	256
第4节 肿瘤的精准治疗·····	258
第7章 呼吸系统疾病理论基础与临床实践·····	264
第1节 急性呼吸窘迫综合征·····	264
第2节 肺动脉高压·····	269
第3节 呼吸衰竭·····	273

第 4 节 呼吸衰竭时机体代谢与功能的变化·····	280
第 5 节 呼吸支持技术 ·····	285
第 8 章 危急重症理论基础与临床实践·····	290
第 1 节 脓毒症 ·····	290
第 2 节 休克 ·····	294
第 3 节 多器官功能障碍综合征·····	300

第一模块 分子病理生理学

第1章 非编码 RNA 与疾病

第1节 概 述

根据 RNA 可否翻译为蛋白质,可将真核生物的 RNA 分为信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 和非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。ncRNA 是指不直接翻译成蛋白质的各种 RNA 分子,占人类基因组序列转录物(也称转录本)的 98%。这些非编码 RNA 可以在多个层面调节基因表达,调控多种生物学过程,从而在生命活动的诸多生理病理活动中发挥重要作用。近些年来,包括多种功能、长度和表达方式各异的 ncRNA 分子已成为分子生物学研究的热点领域。

根据长度和功能,非编码 RNA 可以分为以下几个主要类别:

1. 短链非编码 RNA

(1) 微 RNA (microRNA, miRNA): 长度约 22 个核苷酸,通过与靶 mRNA 结合抑制其翻译或促进降解,从而调控基因表达。

(2) 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA): siRNA 与 miRNA 相似,但主要由双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 加工而来,主要功能是触发 RNA 干扰 (RNAi) 通路以降解特定 mRNA。

(3) 核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 与转运 RNA (transfer RNA, tRNA): 传统上, rRNA 和 tRNA 被认为是结构性和功能性非编码 RNA 的典型代表,它们分别在蛋白质合成的翻译和氨基酸转运中起关键作用。

2. 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,参与表观遗传调控、转录调控和 RNA 代谢过程。

3. 环状 RNA (circular RNA, circRNA) circRNA 是一种封闭环状结构的 RNA,不具有 5' 帽和 3' 尾,它通过与 miRNA 竞争结合或直接与蛋白质相互作用在基因调控中扮演重要角色。

4. PIWI 相互作用 RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA) 长度约 30 个核苷酸,主要参与转座子抑制和基因组稳定性维护。

5. 核仁小 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA) snoRNA 主要分布于细胞核核仁中,参与 rRNA 的加工和化学修饰。

6. 增强子 RNA (enhancer RNA, eRNA) 由增强子区域转录而来,可能参与转录激活。

非编码 RNA (ncRNA) 是基因表达调控的重要组成部分,在基因的时空表达、细胞发育与分化、多种生物学过程中发挥着核心作用。经典的中心法则 (DNA → RNA → 蛋白质) 描述了遗传信息的流动,但随着非编码 RNA 研究的深入,人们发现许多遗传功能并不依赖蛋白质编码,而是通过非编码 RNA 来实现 (图 1-1-1)。在美国国立人类基因组研究所 (NHGRI) 公布的 DNA 元件百科全书 (The Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE) 计划中,截至 2025 年,已经识别出了 19 433 个蛋白质编码基因,但非编码 RNA 基因大约有 43 462 种,远多于编码基因数量,而且这个数字可能还会进一步快速增加。这些发现扩展了中心法则的框架并丰富了分子生物学的理论,修正并揭示

了生物复杂性的更深层机制，也为疾病研究和治疗提供了新视角。

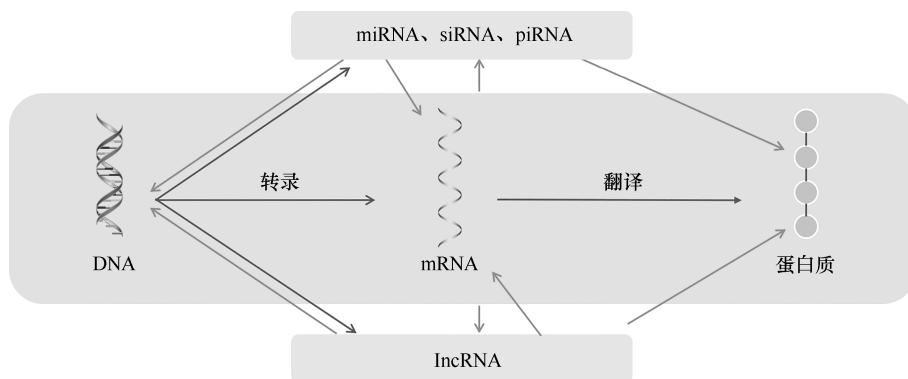


图 1-1-1 非编码 RNA 与中心法则

遗传信息从 DNA 转录为编码 RNA (mRNA) 和非编码 RNA (miRNA、siRNA、piRNA、lncRNA)。同时，mRNA 翻译为特定蛋白质的过程受到所有类型非编码 RNA 的复杂调控

第 2 节 小干扰 RNA

RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 现象是一种细胞内的基因沉默机制，在真核生物中普遍存在，在包括基因表达调控、病毒防御等多种生物过程中发挥着重要作用。20 世纪 90 年代，科学家注意到，向某些生物体内引入 DNA 或 dsRNA 后可以特异性地导致沉默基因的现象。1990 年，植物学家向牵牛花引入了一个查耳酮合成酶基因 (*CHS*)，期望可以更多地表达花青素。然而，出乎意料的是，42% 带有引入 *CHS* 基因的植株产生了完全白色的花。这些白色花瓣中的 mRNA 水平比野生型的少了一半以上，产生了外源基因与内源基因表达同时被抑制的现象。

1998 年，Andrew Fire 和 Craig Mello 在秀丽隐杆线虫中也观察到了类似的现象，并初步揭示了 RNAi 的机制，为今后的相关研究奠定了基础。Andrew Fire 和 Craig Mello 也因此获得了 2006 年的诺贝尔生理学或医学奖。2001 年，“RNAi”作为当年最重要的科学研究成果之一，入选《科学》杂志“十大科学突破”；2002 年，《科学》杂志将“small RNA & RNAi”评为 2002 年度最耀眼的明星。同时，《自然》杂志亦将 small RNA 评为年度重大科技成果之一。2003 年，“small RNA”的研究再次入选《科学》“十大科学突破”。

一、小干扰 RNA 的作用机制

小干扰 RNA (siRNA) 是一种长度为 21~23 个核苷酸的双链 RNA，通常是外源引入到细胞中的，如病毒感染或人工插入的 dsRNA 被剪切后产生外源基因进入细胞，其作用是瞬时的，不可被遗传。它的主要功能是通过 RNA 干扰机制特异性地降解靶 mRNA，在转录后水平抑制基因表达。

那么，siRNA 是如何引起靶基因表达沉默的呢？外源双链 RNA 进入细胞后，经 Dicer 酶切割为 3' 端各突出两个碱基的双链 RNA，之后进一步与 Ago2、解旋酶等形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC)，解旋后利用碱基互补配对原则与靶 mRNA 结合，将其降解，达到抑制基因表达的目的 (图 1-1-2)。

二、小干扰 RNA 的生理功能

siRNA 在病毒免疫防御、基因组稳定性维持、细胞分化和应激响应等生理过程中发挥着关键作用。在病毒免疫防御中，siRNA 通过靶向并降解病毒 RNA，抑制病毒的复制和传播，是重要的

抗病毒机制；siRNA 在基因组稳定性方面通过参与 RNAi 机制，调控转录后基因表达，抑制转座子活性，防止基因组不稳定和突变积累；在细胞分化过程中，siRNA 能够通过调控特定基因的表达，促进或抑制分化过程中的关键信号通路，确保正常发育。此外，siRNA 还在应激响应中发挥作用，通过快速调节应激相关基因的表达，帮助细胞应对外界压力或损伤。这些作用使 siRNA 成为细胞应对内外环境变化的核心调节因子。

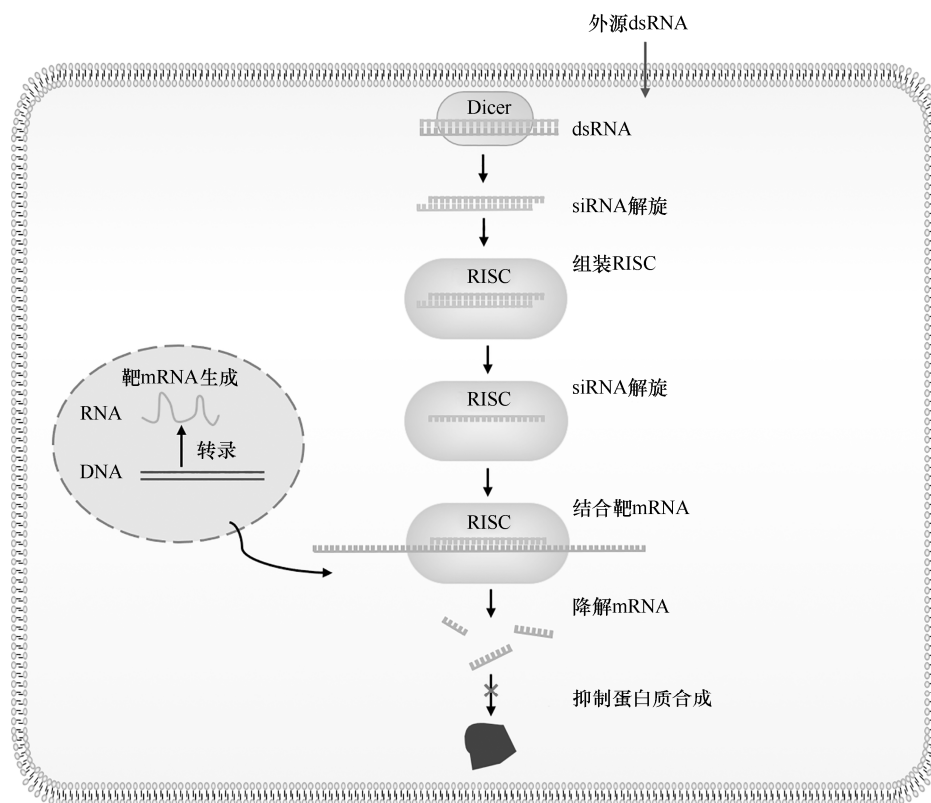


图 1-1-2 siRNA 介导的靶基因沉默示意图

外源 dsRNA 进入细胞后，经 Dicer 酶切割为 3'端各突出两个碱基的 dsRNA，之后与 RISC 结合，依据碱基互补配对原则与靶 mRNA 结合，将其降解

（一）siRNA 与病毒免疫防御

siRNA 在抵抗病毒感染过程中具有重要作用，通过降解病毒 RNA 来限制病毒的复制和传播。

在植物和无脊椎动物中，siRNA 作为天然抗病毒免疫系统的重要组成部分，通过靶向病毒 RNA（如双链 RNA 病毒或正链 RNA 病毒的基因组 RNA），实现病毒的有效抑制。例如，病毒感染后，植物细胞能够产生与病毒 RNA 序列互补的 siRNA，特异性地降解病毒 RNA，从而限制病毒的扩散。

尽管哺乳动物的 RNAi 机制主要由 miRNA 主导，但通过合成特异性 siRNA，可以有效抑制多种病毒的感染。例如，针对 HIV 的研究中，设计靶向 HIV 核心基因（如 Tat 或 Rev）的 siRNA，可以抑制病毒的复制和感染。

（二）基因组稳定性维持

siRNA 通过调控转座子活性和异染色质形成，参与基因组稳定性的维持。

转座子是基因组中具有移动能力的 DNA 片段，其过度激活可能导致基因组的不稳定性。siRNA 通过识别和沉默转座子 RNA，抑制其表达。例如，在模式植物拟南芥中，siRNA 通过介导转座子

沉默，保护基因组免受转座子活动的干扰。

siRNA 还可通过引导表观遗传修饰（如 H3K9me2 或 DNA 甲基化），在染色体水平促进异染色质的形成和扩展。这一机制对维持基因组结构和调控基因表达至关重要，尤其是在着丝粒和端粒等区域。

（三）细胞分化与发育调控

siRNA 通过调控关键基因的表达，影响细胞的分化和组织的发育。siRNA 能够在特定发育阶段沉默不必要或有害的基因。例如，在秀丽隐杆线虫（*C. elegans*）中，siRNA 通过靶向调控发育相关基因，确保胚胎发育过程的正常进行。

siRNA 调控基因表达的能力使其成为决定细胞命运的重要因子。例如，通过靶向特定分化抑制因子，siRNA 可以促进干细胞分化为特定细胞类型，如神经元或心肌细胞。

siRNA 通过调控信号通路（如 Notch 或 TGF- β 信号通路）在器官发育中起关键作用。例如，在植物根系发育中，siRNA 通过控制细胞分裂和扩展的速率，精确调控根系的结构和功能。

（四）在应激响应中的作用

siRNA 通过调节基因表达，帮助生物体适应各种环境应激条件。在氧化应激条件下，siRNA 可以靶向下调与氧化应激相关的负调控基因，增强抗氧化防御能力。例如，在植物中，siRNA 通过调控 ROS 清除相关基因（如 *SOD* 或 *CAT*）的表达，保护细胞免受氧化损伤。

siRNA 能够调控热应激蛋白（HSPs）相关基因的表达，帮助细胞应对高温条件。例如，植物在高温胁迫下通过生成特定的 siRNA，抑制非必要基因的表达，集中资源用于应激反应。

第 3 节 微 RNA

与 siRNA 类似，真核细胞中普遍存在着一类长度约 22 个核苷酸的分子，称为微 RNA (miRNA)。虽然 1993 年就发现了 miRNA，但其明确的功能研究稍晚于 siRNA，而 RNAi 的定义主要是针对 siRNA 的。2001 年，《科学》杂志连续三篇文章报道了秀丽隐杆线虫 miRNA 的特点和功能，揭开了 miRNA 在生物生长发育过程中的重要调控作用。miRNA 通过与特定 mRNA 结合，能够精准地“修剪”或者“关闭”某些基因，是基因表达的重要“调控器”。据报道，至少 1/3 的基因可能会受到 miRNA 的调控，1 条 miRNA 所调控的靶基因多于 150 个，靶基因有何功能，miRNA 就能反作用于这种功能，因此形成了 miRNA 对基因强大的调控作用以及其对病理生理过程的广泛影响。

一、微 RNA 的作用机制

miRNA 最初转录后形成一段较长的“原始链”（pri-miRNA），这段单链在细胞核中被 DGCR8 和 DROSHA 因子“切割”成前体 miRNA（pre-miRNA）。之后，前体 miRNA 在 Exportin 5 的护送下出核孔，进入细胞质，在 Dicer 酶的作用下被进一步切割成 3'端突出的短双链 RNA。此后与 Ago 2 等因子结合形成 RISC，解旋为单链，利用碱基互补配对原理，与靶 mRNA 的特定位点（通常是 3'非翻译区）结合，抑制目标蛋白的生成或者直接将其降解（图 1-1-3）。

miRNA 对基因表达的调节精度极高，在细胞中扮演着“基因表达微调器”的作用，参与了细胞分化、增殖、凋亡等关键生物过程，是维持正常生命活动的重要分子。

与 siRNA 相比，miRNA 既有相似之处，也有它独特的特点，表 1-1-1 中列举了二者的差异之处。

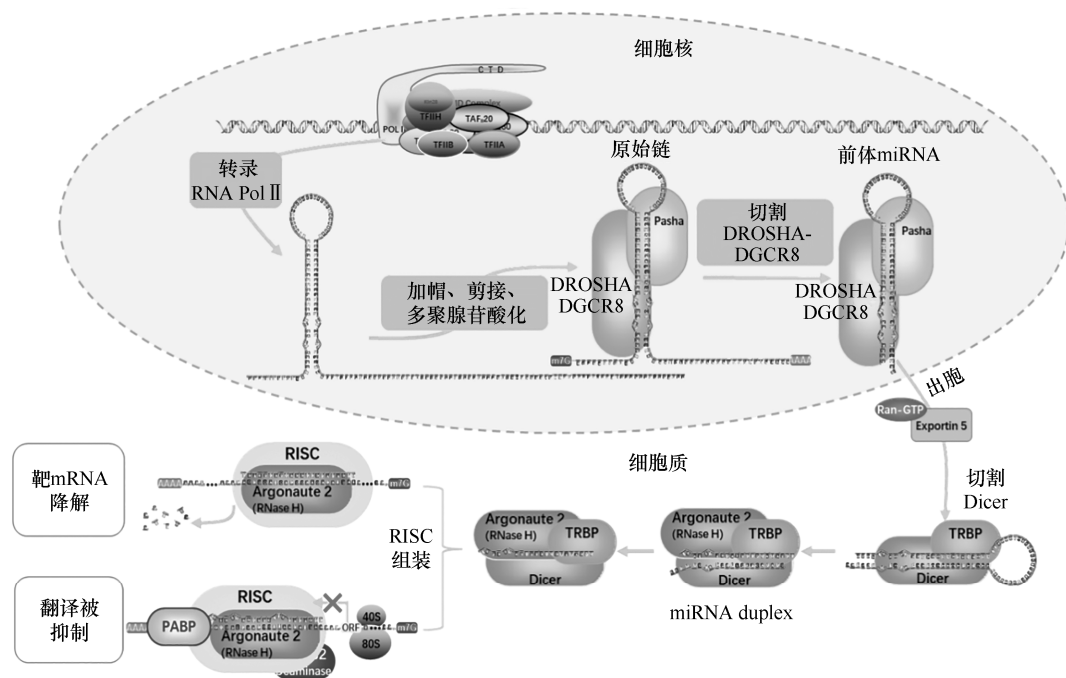


图 1-1-3 miRNA 的作用机制

表 1-1-1 siRNA 与 miRNA 的异同

特征	siRNA	miRNA
合成底物	长度 30~100bp 线性双链 RNA	长度 70~100bp 具有不均匀错配和发夹结构的前体 miRNA
结构	3'端有 2 个游离碱基的长 21~23nt 的双链 RNA	3'端有 2 个游离碱基的长约 22nt 的双链 RNA
与靶 mRNA 的互补关系	完全互补	部分互补，且一般锚定 3'端非翻译区
对靶 mRNA 的影响	切割 mRNA	高度互补时降解 mRNA，部分互补时阻止 mRNA 的翻译
应用价值	治疗药物	药物靶点治疗、诊断和生物标志物工具

二、微 RNA 在生理过程中的作用

miRNA 在发育调控、细胞增殖与凋亡、免疫应答和代谢等生理过程中发挥着至关重要的作用。在发育过程中，miRNA 通过精细调节基因表达，控制胚胎发育、器官形成和组织分化，确保不同细胞类型的特异性功能。在细胞增殖与凋亡中，miRNA 调节细胞周期进程，抑制癌基因或促进抗凋亡基因的表达，从而影响细胞的生长、分裂及程序性死亡。miRNA 还在免疫应答中发挥作用，调控免疫细胞的活化、分化及细胞因子释放，帮助机体应对感染或炎症反应。此外，在代谢过程中，miRNA 通过调节与脂质、糖代谢相关的基因，维持体内代谢平衡。总之，miRNA 是细胞内重要的基因表达调控因子，对维持生理稳态和应对外界变化至关重要。

（一）miRNA 与发育调控

miRNA 在生物个体的发育过程中具有重要作用，通过精细调控基因表达，确保细胞分化、组织器官形成及形态发生的正常进行。在线虫中，lin-4 和 let-7 是最先被发现的 miRNA。lin-4 通过与靶基因 lin-14 和 lin-28 的 3'非翻译区 (3'UTR) 结合，抑制其翻译水平。在线虫的早期幼虫 (L1~L2) 阶段，lin-14 和 lin-28 的表达水平较高，维持幼虫早期发育特征。lin-4 的表达在 L1 末期开始上调，其产生的成熟 miRNA 能够通过碱基互补配对结合 lin-14 和 lin-28 的 mRNA，导致其翻译抑

制或 mRNA 降解, 从而促进发育从 L1~L2 阶段向 L3 阶段过渡。let-7 主要在晚期幼虫 (L4) 及成虫阶段表达, 负责抑制幼虫发育特征, 促进成虫阶段特征的形成。let-7 的主要靶基因包括 *lin-41*、*hbl-1* 和 *daf-12* 等, 这些基因的表达被精确抑制, 从而确保发育完成。*lin-4* 和 let-7 在发育时序调控中协同作用, *lin-4* 的早期作用为 let-7 的启动铺平了道路, 而 let-7 的后续表达巩固了发育后期的特征, 构建了一个层级调控网络, 确保基因表达的精确性。*lin-4* 缺失会导致 *lin-14* 和 *lin-28* 的表达持续维持, 幼虫无法正确过渡到下一发育阶段; 而 let-7 缺失会导致 *lin-41* 等靶基因的异常表达, 造成幼虫特征延续至成虫阶段 (图 1-1-4)。

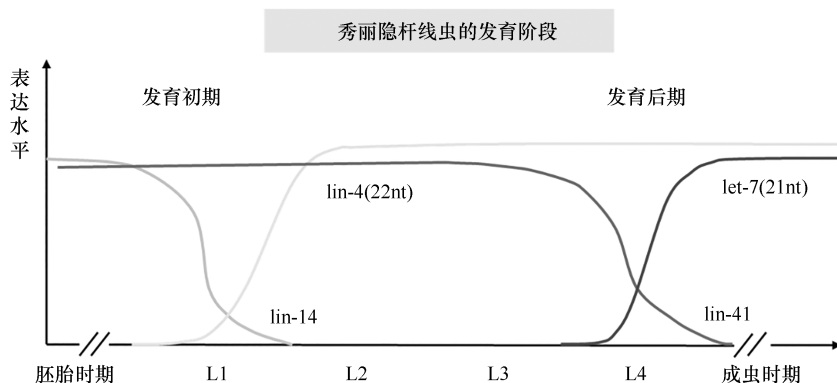


图 1-1-4 线虫发育过程中 miRNA 对基因表达的调控

lin-4 和 let-7 在发育时序调控中协同作用, *lin-4* 的早期作用为 let-7 的启动铺平了道路, 而 let-7 的后续表达巩固了发育后期的特征, 构建了一个层级调控网络

(二) miRNA 在细胞增殖与凋亡中的作用

miRNA 通过调控细胞周期相关基因, 决定细胞的增殖与凋亡命运。例如, miR-17~92 家族作为 “oncomiR”, 促进细胞增殖并抑制凋亡, 其靶点包括 PTEN、E2F1 等肿瘤抑制因子。相反, miR-34 家族作为 p53 信号通路的下游效应因子, 通过靶向调控 *Bcl-2*、*cyclin D1* 等基因, 诱导细胞凋亡和周期阻滞。

(三) miRNA 在免疫应答中的作用

miRNA 参与调控淋巴细胞的分化及活化过程, 在免疫系统的发育、分化以及免疫应答调节中扮演重要角色。例如, miR-155 在 B 细胞、T 细胞和巨噬细胞中广泛表达, 调节免疫应答的强度和特异性。研究发现, miR-155 通过靶向 *SOCS1* 等基因促进 T 细胞的增殖, 并在抗感染免疫中具有关键作用。此外, miR-146a 通过调控炎症通路中的 NF- κ B 信号, 抑制炎症反应过度激活, 从而维持免疫平衡。miRNA 还参与自身免疫病和慢性炎症性疾病的发生, 例如, 系统性红斑狼疮患者中 miR-21 的异常表达与 T 细胞功能失调密切相关。

(四) miRNA 在代谢调控中的作用

miRNA 通过调控代谢相关基因, 影响能量代谢和代谢稳态。miR-33 通过靶向调控 *ABCA1*、*SREBP* 等基因, 影响胆固醇代谢和平衡。脂肪组织中的 miR-27 调控脂肪细胞分化及脂质积累, 其表达异常可能导致肥胖相关代谢紊乱。在葡萄糖代谢中, miR-375 通过调控胰岛素分泌相关因子, 维持血糖稳态。此外, miRNA 还参与调控肝脏的糖异生和脂质代谢, 如 miR-122 在肝脏中高度表达, 其失调与非酒精性脂肪性肝病和代谢综合征密切相关。由此可见, miRNA 在代谢过程中具有核心调控作用, 影响个体健康。

三、微 RNA 在病理过程中的作用

miRNA 通过调控靶基因表达，在多种病理过程中发挥核心作用，其失调可导致癌症、心血管疾病、代谢紊乱、自身免疫病等多种疾病。

（一）miRNA 与肿瘤

miRNA 在肿瘤的发生、发展、转移及耐药过程中起重要作用，是非常活跃的研究领域，例如，仅在喉癌中，就有 30 多个 miRNA 的功能得到了阐释（表 1-1-2）。其功能可分为两类：促肿瘤 miRNA（oncomiR）和肿瘤抑制 miRNA（tumor suppressor miRNA）。oncomiR 通常通过靶向抑制肿瘤抑制基因的表达，促进细胞增殖、抑制凋亡，并增强侵袭和转移能力。miR-21 是最广泛研究的 oncomiR 之一，通过靶向 *PTEN*、*PDCD4* 等肿瘤抑制基因，激活 PI3K/AKT 信号通路，促进肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力。miR-21 在乳腺癌、结直肠癌和肺癌中均呈现高表达，且与患者的不良预后密切相关；miR-155 通过靶向 *SOCS1* 来抑制细胞因子信号转导，增强 NF-κB 信号，促进肿瘤细胞的增殖和炎症微环境的形成。

肿瘤抑制 miRNA 通过靶向抑制癌基因的表达，阻止细胞异常增殖。let-7 家族是经典的肿瘤抑制因子，靶向调控 *RAS*、*MYC* 等癌基因，抑制细胞增殖和转移。在肺癌、肝癌和卵巢癌等多种肿瘤中 let-7 的表达下调；miR-34 家族是 p53 信号通路的下游效应分子，通过抑制 *Bcl-2*、*cyclin D1* 和 *MYC* 等基因，诱导细胞凋亡和周期阻滞。miRNA 在肿瘤转移过程中调控上皮-间质转化（EMT）至关重要。例如，miR-200 家族抑制 EMT 的主要调节因子 ZEB1 和 ZEB2，阻止肿瘤细胞的迁移和侵袭。此外，miRNA 在肿瘤耐药性形成中发挥关键作用。miR-125b 通过调控 p53 信号通路增强肿瘤细胞对化疗药物的耐受性。

表 1-1-2 喉癌研究中的 miRNA 功能

miRNA	临床阶段	方法	样本类型	不良预后中表现	终点指标
miR-20b-5p	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS、DFSx、RFS
miR-21	T1~T4	微阵列	Fresh frozen	上调	OS
		定量逆转录 PCR	Blood sample		
miR-23a	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS
miR-26a/b	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS
			Blood sample		OS、DFS
miR-31	I~IV	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS
miR-34	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调、下调	OS、DFS
	I~IV	亚硫酸氢盐	FFPE	高甲基化	
	T3~T4	焦磷酸测序			
miR-93-5p	T3~T4	微阵列	Fresh frozen	上调	RFS
		定量逆转录 PCR			
miR-196b	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS
miR-210-3p	T3~T4	微阵列	Fresh frozen	上调	RFS
		定量逆转录 PCR			
miR-301a-3p	T1~T2	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS
	T1~T4		FFPE		
miR-378c-5p	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	上调	OS
	I~IV		Blood sample		
miR-1246	T1~T4	定量逆转录 PCR	Fresh Frozen	上调	OS
			FFPE		
			Blood sample		
miR-155	T2~T4	定量逆转录 PCR	Tissue sample	上调	OS

续表

miRNA	临床阶段	方法	样本类型	不良预后中表现	终点指标
miR-632	I ~ IV	定量逆转录 PCR	Serum sample	上调	OS、DFS
miR-101	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
			FFPE		
miR-143-3p	I ~ IV	微阵列	Fresh frozen	下调	OS
		定量逆转录 PCR			
miR-144-3p	T3 ~ T4	微阵列	Fresh frozen	下调	OS、RFS
		定量逆转录 PCR	FFPE	上调	
miR-145-5p	I ~ IV	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
				高甲基化	
miR-149	I ~ IV	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
miR-195	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
	I ~ IV				
miR-203	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
miR-375	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
miR-449a-5p	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	OS
miR-519a	I ~ IV	定量逆转录 PCR	Fresh frozen	下调	DFS
miR-29c-3p	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	FFPE	下调	OS
miR-200a/c	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	FFPE	下调	RFS
miR-137	T1 ~ T4	甲基特异性 PCR	FFPE	高甲基化	OS
		定量逆转录 PCR			
miR-1205	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Tissue sample	下调	OS、DFS
miR-126	T1 ~ T4	定量逆转录 PCR	Tissue sample	下调	OS
			Blood sample		
miR-10a-5p	T1 ~ T4	微阵列	Blood sample	下调	OS
		定量逆转录 PCR			

注: Fresh frozen 为新鲜冰冻样本, FFPE 代表石蜡包埋样本, Blood sample 代表血样, Tissue sample 代表组织样本, Serum sample 代表血清样本; OS 为总生存期, DFS 为无病生存期, RFS 为无进展生存期。

（二）miRNA 与心血管疾病

心血管疾病（如心肌梗死、心力衰竭和动脉粥样硬化）是全球范围内的主要死亡原因之一。miRNA 通过调控心肌细胞的增殖、凋亡及心血管结构重塑，在这些疾病中起重要作用。

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病，其核心机制包括血管平滑肌细胞（VSMC）的增殖迁移、炎症反应和斑块稳定性。miR-21 通过靶向调控 PTEN 和 TIMP3 促进血管平滑肌细胞增殖，参与动脉粥样硬化的形成；miR-92a 通过靶向调控血管内皮细胞相关基因（如 KLF2 和 KLF4），影响血管内皮功能并加重动脉粥样硬化。

在心肌梗死和缺血再灌注损伤中，miRNA 参与心肌细胞凋亡、炎症反应及纤维化过程。miR-1 和 miR-133 在心肌梗死中异常表达，其中 miR-1 的高表达会加剧心肌细胞凋亡，而 miR-133 的表达下降则促进心肌纤维化；miR-210 是缺氧诱导的关键 miRNA，通过调控 HIF-1α 相关通路保护心肌细胞免受缺氧损伤。

心力衰竭的病理基础是心室重塑，miRNA 在心肌肥厚和纤维化中发挥调控作用。miR-208a 是心脏特异性 miRNA，参与心肌肥厚和纤维化。其过度表达与心力衰竭密切相关；miR-29 家族通过靶向调控胶原合成相关基因，抑制心肌纤维化。

（三）miRNA 在代谢性疾病中的作用

代谢性疾病（如糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪性肝病）与多种 miRNA 的失调密切相关。miRNA

通过调控胰岛素分泌、胰岛素敏感性和代谢平衡，在这些疾病中发挥核心作用。

糖尿病的核心病理是胰岛功能衰退和胰岛素抵抗，miRNA 在这两个过程中均发挥重要作用。miR-375 是胰岛 β 细胞功能的关键调控因子，通过靶向调控胰岛素分泌相关基因（如 *Myotrophin*）维持血糖稳态。在 2 型糖尿病患者中，miR-126 表达显著下降。miR-29a/b 通过抑制胰岛素信号转导途径中的 IRS1 和 IRS2，导致胰岛素抵抗加重。

肥胖的本质是一种能量代谢紊乱，miRNA 通过调控脂肪细胞的分化和脂质代谢发挥作用。miR-27a/b 抑制脂肪细胞分化相关基因 *PPAR γ* ，导致脂肪细胞分化障碍和脂质积累。miR-122 是肝脏特异性 miRNA，参与调控脂质代谢和胆固醇合成，其异常表达与肥胖和代谢综合征密切相关。

（四）miRNA 在炎症与自身免疫病中的作用

miRNA 在炎症和免疫调控中发挥双向调节作用，其失调可能引发慢性炎症、自身免疫病。

miR-146a 是经典的抗炎 miRNA，通过调控 NF- κ B 信号抑制炎症因子的过度表达，其下调会导致慢性炎症性疾病（如类风湿关节炎）。miR-21 通过调控 T 细胞活化和分化，参与炎症反应，其异常表达与炎症性肠病（IBD）密切相关。

在系统性红斑狼疮（SLE）中，miR-155 的过度表达导致 T 细胞和 B 细胞的异常活化，加重免疫反应；miR-125a 的低表达与 SLE 患者中干扰素通路的异常激活相关。

（五）miRNA 在感染性疾病中的作用

HIV Gag 蛋白是病毒颗粒组装与出芽的核心驱动因子。Gag 通过其不同结构域（如基质域、核衣壳域和 p6 域）介导病毒 RNA 的包装、膜结合以及病毒颗粒的多聚化。Gag 的多聚化和组装效率直接决定了病毒颗粒的形成质量及感染性，因此在 HIV 生命周期中至关重要。有研究表明，miRNA 可以与 HIV-1 Gag 蛋白 RNA 结合（核衣壳）结构域相互作用。这些相互作用阻止 Gag 蛋白在质膜上有效多聚化为病毒复合物，从而抑制病毒颗粒的产生。此外，miRNA 与 Gag 的相互作用会导致 Gag 蛋白被重定向至内吞途径，并最终在溶酶体中降解。这些发现对于理解细胞如何调节 HIV-1 感染具有重要意义，并提出了通过调控宿主 miRNA 总体表达水平以对抗 HIV-1 复制的可能性（图 1-1-5）。

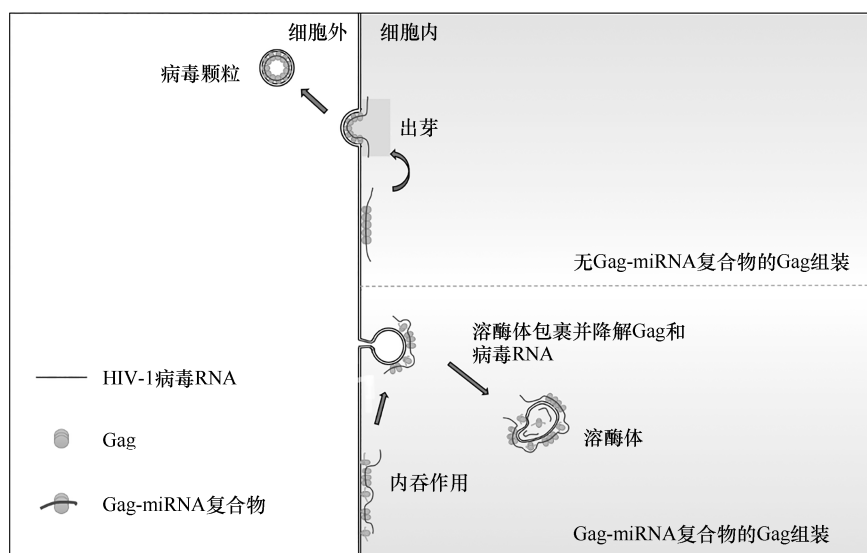


图 1-1-5 miRNA 影响 HIV 出胞过程示意图

miRNA 可以与 HIV-1 Gag 蛋白 RNA 结合（核衣壳）结构域相互作用，阻止 Gag 蛋白在质膜上有效多聚化为病毒复合物，从而抑制病毒颗粒的产生

总之, miRNA 在病理过程中的作用极其广泛, 其调控网络的失调是多种疾病的核心机制。研究 miRNA 的作用机制及其干预方法为疾病的早期诊断、精准治疗和预后评估提供了新思路。

第 4 节 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (lncRNA) 是长度超过 200 个核苷酸、不编码蛋白质或一小部分翻译为短肽的 RNA 分子。近年来, 研究表明 lncRNA 在基因表达调控、细胞分化、发育以及疾病发生中发挥重要作用, 其通过表观遗传调控机制对基因功能进行复杂调控。

一、长链非编码 RNA 参与基因调控机制

lncRNA 通过多种机制参与基因调控 (图 1-1-6), 在细胞生命活动中发挥重要作用。首先, lncRNA 可充当分子支架, 与染色质重塑复合物 (如 PRC2) 结合, 指导其定位至特定基因区域, 从而调控染色质结构和基因表达。其次, lncRNA 可作为引导分子, 将转录因子或修饰酶 (如 DNA 甲基化酶、HATs) 招募到特定定位点, 参与 DNA 甲基化或组蛋白修饰, 影响表观遗传状态。此外, lncRNA 通过与 miRNA 竞争性结合, 充当“分子海绵”, 阻止 miRNA 降解目标 mRNA, 间接上调基因表达。lncRNA 还可直接与 RNA 聚合酶或转录因子结合, 调控转录活性, 甚至通过影响染色质三维结构介导远程基因调控。这些机制赋予 lncRNA 在细胞分化、发育及疾病发生中的关键作用, 是未来研究的热点领域。

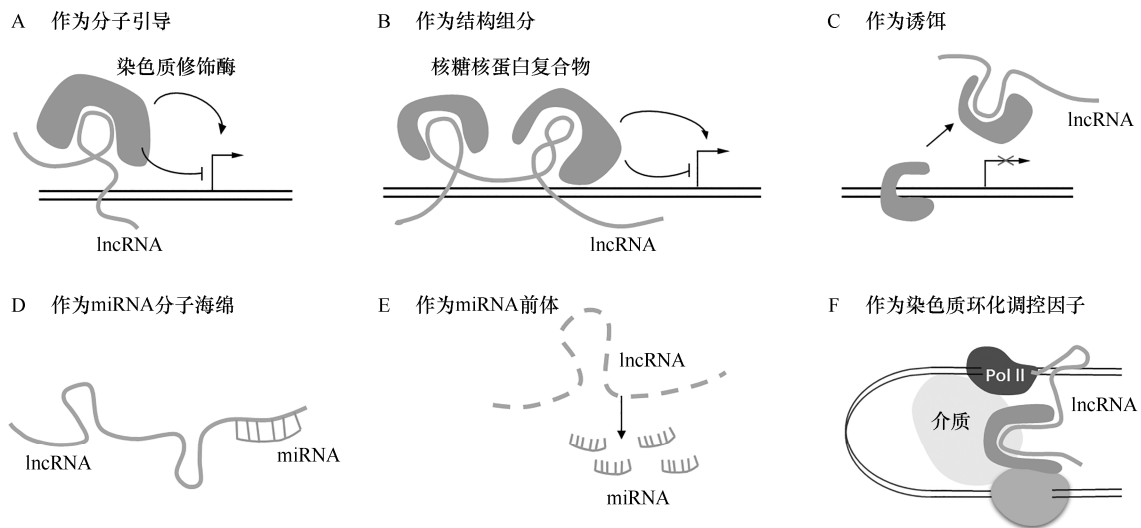


图 1-1-6 lncRNA 参与表观遗传调控机制示意图

A. lncRNA 引导染色质重塑复合物到达靶基因调控区; B. lncRNA 作为支架参与蛋白复合物的形成; C. lncRNA 作为诱饵结合蛋白, 阻止其与目标分子作用; D. lncRNA 吸附 miRNA, 降低 miRNA 对下游靶基因的抑制作用; E. lncRNA 作为 miRNA 的前体, 加工生成功能性 miRNA, 调控下游基因的表达; F. lncRNA 影响染色质三维结构, 参与染色质环的形成, 调控基因间的远程互作

(一) 组蛋白修饰与染色质重塑

lncRNA 能够通过与染色质重塑复合体 (如 PRC2、SWI/SNF 等) 相互作用, 招募组蛋白甲基转移酶、乙酰化酶或去乙酰化酶等到达特定基因组特定定位点, 通过介导染色质的开放或紧密化调控基因表达。例如, lncRNA HOTAIR (HOX 转录反义 RNA) 是一种经典的长链非编码 RNA, 一方面 HOTAIR 通过 RNA-DNA 互补序列或者与特定 DNA 结合蛋白的相互作用, 锚定在 HOXD 基因簇的染色质区域; 另一方面, 它通过与多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 核心组分 (如 EZH2、SUZ12 和 EED) 结合, 招募这个组蛋白修饰复合体到特定区域, 介导该区域的组蛋