

药物肝损伤的潜在生物标志物循环 miR-122 的研究进展

王 雁, 汤纳平, 马 璟

(中国医药工业研究总院国家上海新药安全评价研究中心, 上海 201203)

摘要: 药物诱导的肝损伤是药物研发失败或退市的主要原因之一, 而传统的肝损伤评价指标因为种种缺陷如缺乏特异性或灵敏性而不能为药物的肝毒性评价提供早期、及时和可靠的信号。循环微 RNA-122 (miR-122) 因其在肝脏特异性表达、以及其高度的稳定性和灵敏性成为目前肝毒性评价指标的研究热点。本综述主要从特异性、稳定性和灵敏性 3 方面系统地阐述循环 miR-122 成为肝毒性生物标志物的应用潜力, 并对下一步的研究工作进行探讨。

关键词: 微 RNAs; miR-122; 生物标志物; 肝; 毒性作用

中图分类号: R99 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)01-0110-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.01.021

据报道, 肝毒性成为上市药物被召回的主要原因^[1], 在 FDA 批准上市的药物中, 80% 以上的黑框警告药物属于严重肝损伤药物^[2]。目前国际上认可的临床前安全性评价技术指导原则中, 有关肝毒性的评价主要从临床生化指标如血清转氨酶和总胆汁酸等、组织病理学和超微病理学、活性代谢产物及免疫相关指标 4 个方面进行评价^[3]。然而这些常规的毒理学研究终点均因灵敏性、稳定性和特异性较差而不能为肝毒性评价提供早期准确的信息。例如, 目前肝损伤评价的“金标准”丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransaminase, AST), 在检测肝损伤过程中有很多局限: ① 在肾损伤和骨骼肌损伤时也可检测到血清 ALT 升高^[4-6]; ② 血清 ALT 水平要达到对照组的 2~4 倍才能被认为是肝损伤, 临床上很容易错过肝损伤最佳治疗时期^[3,7]; ③ 出现假阳性或假阴性, 如非诺贝特可以诱导血清转氨酶升高但却无明显的肝损伤。近几年来, 随着分子生物学技术的发展, 使大规模筛选灵敏可靠的肝毒性生物标志物成为可能^[8-11]。然而, 迄今为止仍未发现比 ALT 和 AST 更具有优越性的生物标志物。目前, 大量的验证性研究正在进行中。

微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类全长为 19~25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 由茎环状结构的转录前体加工而成。在进化上高度保守^[12], 通过与靶 mRNA 3' 端部分或完全互补, 可以抑制靶 mRNA 翻译或降解靶 mRNA 从而调控靶基因的表达。因此在机体生理和病理过程中起着很重要的作用。随着 miRNA 鉴定方法的改进, 越来越多的 miRNA 被克隆, 并根据克隆的先后顺序在 miR 后加上阿拉伯数字来命名, 如 miR-1。研究表明, 肝特异性表达的 miR-122 参与肝细胞发育、表型、分化代谢和应激应答等过程^[13-16]。与传统的肝毒性评价指标相比, 循环 miR-122 可以有效地区分肝损伤和肝外损伤^[17-18], 且比传统的蛋白指标反应灵敏^[13,19], 预测性较好^[17], 与组织病理学结果具有

很高的相关性, 在个体之间的反应较一致^[19-20]。因此, 与成分比较复杂、易变性、易降解的蛋白质相比^[21-22], 丰富而稳定的短链循环 miR-122 有望成为药物肝毒性临床前安全性评价的生物标志物^[23-24]。

理想的生物标志物需具备高特异性、灵敏性和非侵袭性等特征 (表 1)^[25], 因此, 本综述将从稳定性、特异性和灵敏性 3 个方面阐述循环 miR-122 作为药物肝毒性安全评价指标的潜在优势。

表 1 理想生物标志物的特征

特征	具体内容
特异性	靶组织表达量高或唯一表达, 可区分不同的病理过程
灵敏性	早于临床症状检测到组织损伤, 在对照组中浓度很低而在组织损伤后显著性升高, 有较长的半衰期
可诊断性	与病理的严重程度成正比
可预测性	能够预测疾病进程
可靠性	能够区分不相关的病理状况, 检测快速、简单和精确
可转化性	可以转化到临床实践
非侵袭性	由组织释放, 并在体液样品中易获得

1 循环 miR-122 的来源及稳定性

2008 年, Lawrie 等^[26]首先发现了循环血液中 miRNA 的存在, 这一重大发现为 miRNA 作为非侵袭性标志物以及应用在癌症疾病的预防和诊断方面奠定了基础。随后, Mitchell 等^[27]和 Chen 等^[24]报道血浆或血清中存在稳定的 miRNA。

1.1 循环 miR-122 的来源

外周血 miR-122 在病理状态下表达水平明显升高, 显示其作为肝损伤特异性生物标志物的潜能。但循环 miR-122 的来源及与肝组织细胞中 miR-122 的关系尚不清楚。Wang 等^[13]在小鼠暴露对乙酰氨基酚 24 h 后, 分别检测小鼠肝和血清中 miRNA 的表达谱发现, 与对照组相比, 小鼠肝 miR-122 的表达显著性降低, 而血清 miR-122 的表达升高最明显。并推测, 血清中 miR-122 的升高可能像血清 ALT 和 AST 一样是由坏死和受损细胞漏出或分泌所致, 但这一推断

基金项目: 国家十二五科技重大专项基金 (2012ZX09505-001-003)

作者简介: 王 雁 (1986-), 女, 硕士研究生, 主要从事肝分子毒理学研究, Tel: 18801969892, E-mail: hanyan20061123@126.com; 马璟 (1963-), 女, 研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事药物毒理学研究。

通讯作者: 马 璟, E-mail: jma@ncdser.com, Tel: (021) 50801763

还需要进一步实验证实。

Chen 等^[24]发现,机体正常状态下,循环 miRNA 的表达谱和血细胞 miRNA 表达谱有较高一致性,而病理状态循环 miRNA 表达谱和正常机体血细胞 miRNA 表达谱相关性很低,与损伤机体血细胞 miRNA 的差异也增大。这说明在正常状态下,血清 miRNA 主要是由血细胞分泌而来,而在组织病变时,血清 miRNA 主要来自受损的组织细胞。关于 miRNA 如何从组织细胞进入血循环中,主要有 2 种推测^[28-30]:① 被动漏出;② 主动分泌。目前已有一些研究证实了 miRNA 的主动分泌^[31-33]。这些也都为循环 miR-122 的来源提供了线索。McDonald 等^[34]研究发现,在游离血红蛋白浓度达到 $12.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,溶血现象对循环 miR-122 的表达无任何影响,这与正常状态下血循环中 miRNA 来源于血细胞有悖。因此,循环 miR-122 的来源及其与肝组织细胞 miR-122 的关系仍需要深入研究。

1.2 循环 miR-122 的稳定性

研究表明,循环 miRNA 在外周血中可以高度稳定地存在^[24,27]。Chen 等^[24]通过研究不同条件(高温煮沸、低/高 pH、长期储存和反复冻融等)处理后的血浆 miRNA 表达水平,结果显示,这些处理条件下的 miRNA 与未处理的血浆中 miRNA 表达水平并无明显差异。为了证明 miRNA 可以抵制血浆 RNA 酶的降解,在消化和未经消化处理的 RNA 酶 A 血浆样品中,通过 RT-PCR 分析表明, RNA 酶 A 对血浆中 miRNA 并没有产生影响,3 h 之内仍保持完整结构。因此,相对于成分比较复杂、易变性和易降解的代谢物,循环 miRNA 更适宜作为生物标志物。

目前,关于体液 miRNA 能够稳定存在的原因仍在研究中。研究显示,循环中 miRNA 被细胞分泌的胞外体或微泡等包裹,并且由它们的膜性结构保护^[35-36]。Turchinovich 等^[37]在研究胞外 miRNA 特征时,证明 miRNA 之所以在细胞外能长期稳定存在,主要是因为形成了一种 miRNA/Ago2 复合体,而该复合体可以有效地抵抗核酸酶/蛋白酶。关于循环 miR-122 稳定的确切分子机制仍需要进一步研究。

2 循环 miR-122 生物标志物的肝特异性

2.1 肝组织的高表达

Lagos-Quintana 等^[38]通过克隆成年小鼠特定组织的 miRNA 以确定 miRNA 在不同组织分布的实验中证明,miR-122 占有所有肝克隆的 miRNA 的 72%,并且在其他组织中未检测到 miR-122 的表达。Chang 等^[39]进一步使用 RT-PCR 检测 miR-122 在成年大鼠的不同组织的表达水平,其中在成年大鼠肝中,每个肝细胞的 miR-122 的表达水平高达 50 000 拷贝。而在肺、脾、心脏和骨骼肌的表达几乎检测不到。

Baskerville 等^[40]利用微阵列芯片表达谱技术研究了 175 种 miRNA 在人类 24 个组织器官中的表达,通过对 175 种 miRNA 表达谱的层级聚类分析得到各种 miRNA 在不同组织的表达特异性,其中 miR-122 在肝中相对表达量为 1000,而在其他组织相对表达量均 ≤ 10 。

Kim 等^[41]通过挖掘有关研究 miRNA 表达谱的文献,并对每个相对独立的表达谱进行相关性分析和 SOM 算法聚类分析,结果表明,miR-122 在肝中表达信号最强而在其他组织表达信号很低甚至无信号。

上述关于 miRNA 的表达分析表明,miR-122 在肝中高度表达,在其他组织表达很低甚至检测不到,其表达量占肝中所有 miRNA 的 70% 以上。因此,通过检测外周血中 miR-122 的变化,就可以预测药物对肝是否有损伤作用,从而也可以预测新药的毒性作用靶点。

2.2 与肝损伤的相关性

Starkey Lewis 等^[17]研究了循环 miR-122 与对乙酰氨基酚急性中毒的关系,并进一步检测了外周血中脑组织高度表达的 miR-128、肝组织高度表达的 miR-129 和心脏富集的 miR-1 的变化。与对照组相比,肝组织高表达的 miR-122 有显著性升高,血清 miR-218 无明显改变。通过 Pearson 相关性分析,对乙酰氨基酚急性中毒组血清 miR-122 表达水平与血清 ALT 活性有较好的相关性,血清 miR-129 和 miR-1 与血清 ALT 活性的相关性均很差。同时在慢性肾损伤模型中,外周血 miR-122 也只有轻微的变化,且血清 miR-122 在对乙酰氨基酚中毒患者和慢性肾损伤患者外周血中的表达水平有显著性差异。进一步监测肝移植后的对乙酰氨基酚急性中毒患者血清 miR-122 的表达水平与 ALT 活性的改变,发现血清 miR-122 表达早于 ALT 达到正常的基线水平。

Zhang 等^[18]通过实时定量 PCR 技术检测慢性乙肝患者外周血 miR-122 表达的变化,发现 miR-122 显著升高,且与肝组织病理学变化程度和血清 ALT 峰值有很好的相关性。为了进一步证明 miR-122 作为肝损伤生物标志物的特异性,又比较了健康个体和仅肌肉损伤患者血浆 miR-122 差异,结果发现,肌肉损伤导致血清 ALT 活性升高 7.8 倍,而肌肉损伤患者外周血 miR-122 较正常组无显著性变化。

由此可知,miR-122 的表达水平与肝损伤程度密切相关,在药物诱导的肝损伤模型中,miR-122 发生特征性的改变,呈剂量依赖性且较传统的肝损伤标志物血清转氨酶特异性高。

3 循环 miR-122 生物标志物的灵敏性

目前,虽然尚不清楚 miR-122 在肝损伤病理过程中如何发挥作用,但动物实验证实,循环 miR-122 在肝损伤早期就可以检测到有显著性升高,较传统的肝毒性生物标志物灵敏。

Wang 等^[13]在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤模型中发现,给药后 24 h,血浆中有 44 种 miRNA 的表达水平是对照组的 2 倍以上,其中 25 种显著升高,而 miR-122 变化最显著。为了检测 miR-122 的灵敏性,他们在给予对乙酰氨基酚不同剂量后 1 和 3 h 检测血浆 miR-122 和 ALT 的变化,两者都呈现出剂量和时间依赖性,但对乙酰氨基酚过量暴露引起 miR-122 的变化更加明显,而且在亚毒性剂量给药后 3 h 和中毒剂量给药后 1 h,就可以检测到血浆中 miR-122 的升高,血清转氨酶却无明显变化。Laterza 等^[20]研究了 CCl_4 和 CBrCl_3 诱导的大鼠肝损伤模型中肝特异性 miR-122 在外周血中的变化。结果显示,在组织病理学观察到明显的肝细胞凋亡和坏死时,与对照组相比,血浆 miR-122 升高的倍数较 ALT 升高倍数明显。另外,在分析肝损伤模型组单个动物血浆 miR-122 和 ALT 变化与组织病理学结果相关性时,每只动物血浆 miR-122 的升高与肝细胞凋亡、坏死具有一致性,而血清 ALT 个体之间变化比较大,有些动物血清 ALT 只有轻微升高或明显升高,而有些动物甚至检测不到血清 ALT 的变化。

Yamaura 等^[19]在研究对乙酰氨基酚诱导 SD 大鼠肝损伤模型中,同样证实了 miR-122 在给药后 3 h 开始升高,12 h 达到峰值,而血清 ALT 在给药后 6 h 开始升高,24 h 达到峰值。在比较动物个体之间的差异时,miR-122 的变异系数为 8.21%,ALT 的变异系数为 80.7%。因此,循环 miR-122 在动物个体之间的反应较血清 ALT 一致。

上述研究成果提示,外周血 miR-122 作为肝损伤潜在生物标志物较传统的肝损伤评价标准血清转氨酶更加灵敏,而且在动物个体之间的变化比较一致。

4 展望

循环 miR-122 因其在肝组织表达的特异、稳定和灵敏而有望成为肝毒性新的可靠的生物标志物。比起标准的 ALT/AST 测试,循环 miR-122 可以为早期肝损伤提供灵敏和特异性的指标。又因为 miR-122 在进化上的高度保守且已在临床试验中检测到,因此,其在临床前诊断结果可以为临床试验提供参考,而且循环 miR-122 生物标志物更易推向临床实践。

根据 FDA 和 ICH 分别颁布的关于新的生物标志物认证指导方案^[42-43],一个新的生物标志物的认证需要大量的研究数据支持。循环 miR-122 是否能够代替传统的肝毒性评价指标或者作为肝毒性评价的补充指标,尚需要更多更深入的研究来证明,比如必须明确循环 miR-122 表达与特定的药物、具体的肝损伤机制或整体肝损伤的相关性,及其对肝损伤的预测及预后价值。更重要的是,需要阐明肝正常状态下和被损伤时,循环 miR-122 的来源和它与肝组织细胞 miR-122 的关系,从而为循环 miR-122 作为肝损伤药物安全评价生物标志物提供更充分的证据。另外,血清转氨酶之所以能成为目前肝损伤的标准检测指标,还在于其临床上快速、简便的检测方法。因此,研发循环 miR-122 更为精确、可行、方便和经济的检测方法显得很有必要。

参考文献:

- Piccini JP, Whellan DJ, Berridge BR, Finkle JK, Pettit SD, Stockbridge N, et al. Current challenges in the evaluation of cardiac safety during drug development: translational medicine meets the Critical Path Initiative[J]. *Am Heart J*, 2009, **158**(3):317-326.
- Chen M, Vijay V, Shi Q, Liu Z, Fang H, Tong W. FDA-approved drug labeling for the study of drug-induced liver injury[J]. *Drug Discov Today*, 2011, **16**(15-16):697-703.
- EMA. Non-clinical Guideline on Drug-induced Hepatotoxicity [EB/OL]. [2008-08-30] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003355.pdf
- Shi Q, Hong H, Senior J, Tong W. Biomarkers for drug-induced liver injury[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, **4**(2):225-234.
- Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases[J]. *Hepatology*, 2005, **41**(2):380-382.
- Shabaneh Al-Tamimi HA, McDonald R. Elevated alanine aminotransferase levels associated with polymyositis: can this be due to muscle injury? [J]. *J Clin Rheumatol*, 2008, **14**(6):363-364.
- Zed PJ, Krenzelok EP. Treatment of acetaminophen overdose[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1999, **56**(11):1081-1091.
- McMillian M, Nie AY, Parker JB, Leone A, Bryant S, Kemmerer M, et al. A gene expression signature for oxidant stress/reactive metabolites in rat liver[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, **68**(11):2249-2261.
- McMillian M, Nie A, Parker JB, Leone A, Kemmerer M, Bryant S, et al. Drug-induced oxidative stress in rat liver from a toxicogenomics perspective[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, **207**(2 Suppl):171-178.
- Bushel PR, Heinloth AN, Li J, Huang L, Chou JW, Boorman GA, et al. Blood gene expression signatures predict exposure levels[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(46):18211-11826.
- Hirode M, Omura K, Kiyosawa N, Uehara T, Shimizu T, Ono A, et al. Gene expression profiling in rat liver treated with various hepatotoxic-compounds inducing coagulopathy[J]. *J Toxicol Sci*, 2009, **34**(3):281-293.
- Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X, et al. A uniform system for microRNA annotation[J]. *RNA*, 2003, **9**(3):277-279.
- Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(11):4402-4407.
- Filipowicz W, Grosshans H. The liver-specific microRNA miR-122: biology and therapeutic potential[J]. *Prog Drug Res*, 2011, **67**:221-238.
- Lewis AP, Jopling CL. Regulation and biological function of the liver-specific miR-122[J]. *Biochem Soc Trans*, 2010, **38**(6):1553-1557.
- Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting[J]. *Cell Metab*, 2006, **3**(2):87-98.
- Starkey Lewis PJ, Dear J, Platt V, Simpson KJ, Craig DG, Antoine DJ, et al. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2011, **54**(5):1767-1776.
- Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, et al. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases[J]. *Clin Chem*, 2010, **56**(12):1830-1838.
- Yamaura Y, Nakajima M, Takagi S, Fukami T, Tsuneyama K, Yokoi T. Plasma microRNA profiles in rat models of hepatocellular injury, cholestasis, and steatosis[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(2):e30250.
- Laterza OF, Lim L, Garrett-Engele PW, Vlasakova K, Muniappa N, Tanaka WK, et al. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury[J]. *Clin Chem*, 2009, **55**(11):1977-1983.
- Ebert MP, Korc M, Malferrtheiner P, Röcken C. Advances, challenges, and limitations in serum-proteome-based cancer diagnosis[J]. *J Proteome Res*, 2006, **5**(1):19-25.
- Cowan ML, Vera J. Proteomics: advances in biomarker discovery[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2008, **5**(1):21-23.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. *Curr Biol*, 2002, **12**(9):735-739.
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, **18**(10):997-1006.
- FDA. Characteristics of An "Ideal" Biomarker[EB/OL]. [2012-02-15]. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3798b1_04-Holt/sld005.htm.
- Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Br J*

- Haematol*, 2008, **141**(5):672-675.
- [27] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanian EL, *et al*. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(30):10513-10518.
- [28] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury[J]. *Clin Chem*, 2009, **55**(11):1944-1949.
- [29] Skog J, Würdinger T, van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, *et al*. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(12):1470-1476.
- [30] Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, *et al*. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles[J]. *PLoS One*, 2008, **3**(11):e3694.
- [31] Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(20):7248-7259.
- [32] Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(6):654-659.
- [33] Iguchi H, Kosaka N, Ochiya T. Secretory microRNAs as a versatile communication tool[J]. *Commun Integr Biol*, 2010, **3**(5):478-481.
- [34] McDonald JS, Milosevic D, Reddi HV, Grebe SK, Algeciras-Schimnich A. Analysis of circulating microRNA: preanalytical and analytical challenges[J]. *Clin Chem*, 2011, **57**(6):833-840.
- [35] Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aqnda BD, Lee EJ, Xu L, *et al*. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles[J]. *PLOS ONE*, 2008, **3**(11):e3694.
- [36] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, **110**(1):13-21.
- [37] Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, **39**(16):7223-7233.
- [38] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. *Curr Biol*, 2002, **12**(9):735-739.
- [39] Chang J, Nicolas E, Marks D, Sander C, Lerro A, Buendia MA, *et al*. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1[J]. *RNA Biol*, 2004, **1**(2):106-113.
- [40] Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes [J]. *RNA*, 2005, **11**(3):241-247.
- [41] Kim VN, Nam JW. Genomics of microRNA[J]. *Trends Genet*, 2006, **22**(3):165-173.
- [42] USFDA. Draft Guidance for Industry: Qualification Process for Drug Development Tools [EB/OL]. [2010-10-11]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM230597.pdf>
- [43] ICH. Guidance for Industry: E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories [EB/OL]. [2007-10-01] http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15_Guideline.pdf

Progress in circulating miR-122 as potential biomarker for drug-induced liver injury

WANG Yan, TANG Na-ping, MA Jing

(National Shanghai Center for New Drug Safety Evaluation and Research, China State Institutes of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

Abstract: Drug-induced liver injury (DILI) is one the cause of drug attrition during drug development and post-marketing drug withdrawal. Currently, the traditional biomarkers cannot meet the requirements of early detection of DILI during drug development for lack of sensitivity and specificity. miR-122 is an abundant, liver-specific microRNA and has recently been reported to be remarkably stable in plasma. Given its high stability, sensitivity and specificity, miR-122 has recently been thought of as a new potential biomarker for DILI. In this paper, the potential application of miR-122, as a biomarker of DILI, was systematically reviewed in terms of the specificity, stability and sensitivity of miR-122. The prospect of research was also discussed.

Key Words: microRNAs; miR-122; biomarker; liver; toxicactions

Foundation item: The project supported by China "Twelfth 5-year" Plan-Technical Platform (2012ZX09505-001-003)

Corresponding author: MA Jing, Tel: (021)50801763, E-mail: jma@ncdser.com

(收稿日期: 2012-03-26 接受日期: 2012-06-25)

(本文编辑: 付良青)