

MicroRNA 与细胞焦亡在动脉粥样硬化中的作用研究

王盛姣¹ 关秀茹^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】心血管疾病是危害人类健康的首要原因,而动脉粥样硬化是多种心脑血管疾病的病理基础,近年来针对动脉粥样硬化斑块稳定性诊断和治疗的研究层出不穷。斑块内细胞焦亡的发生直接关系到斑块的稳定性,因此对细胞焦亡的调控对稳定斑块尤为重要。现总结在动脉粥样硬化中新发现的发挥调节作用的 microRNAs 和一些 microRNAs 通过调节细胞焦亡在动脉粥样硬化中的作用。

【关键词】 microRNA; 细胞焦亡; 动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.019

MicroRNA and Pyroptosis in Atherosclerosis

WANG Shengjiao¹, GUAN Xiuru^{1,2}

(1. Harbin Medical University Graduate School, Harbin 150081, Heilongjiang, China; 2. Clinical Laboratory of The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Cardiovascular diseases are the primary cause of harm to human health, and atherosclerosis is the pathological basis of a variety of cardiovascular diseases. The occurrence of pyroptosis in plaques is directly related to the stability of plaques, so the regulation of pyroptosis is particularly important to stabilize plaques. This paper aims to summary newly discovered microRNAs that play a regulatory role in atherosclerosis and some microRNAs that regulate the role of pyroptosis in atherosclerosis.

【Key words】 MicroRNA; Pyroptosis; Atherosclerosis

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是危害全球人类健康的主要原因。《中国心血管病报告 2018》显示,中国 CVD 死亡占居民总死亡原因的首位,高于肿瘤和其他疾病^[1]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是多种 CVD 的病理基础,粥样硬化斑块的稳定性直接关系到疾病的转归和预后,因此,针对 AS 的研究对 CVD 的预防和治疗尤为重要。细胞焦亡 (pyroptosis) 是一种新近发现的细胞程序性死亡方式,伴随着细胞膜的破裂和大量炎症因子的释放。因此,斑块内细胞焦亡的发生直接关系到斑块的稳定与否。MicroRNA 与细胞焦亡共同参与了 AS 斑块的形成与发展, microRNA 可直接或间接作用于焦亡相关分子调控细胞焦亡水平,参与 AS 的进程。现就 microRNA 与细胞焦亡在 AS 中的研究进展做系统阐述。

1 MicroRNA 与 AS

1.1 MicroRNA 概述

MicroRNA 是一类由 18~22 个核苷酸组成的非编码微小 RNA,主要通过与其 mRNA 的 3'-非翻译区结合参与功能基因的转录后调控,具有广泛性、多样性和时序性等特点^[2],参与多种疾病病理过程的调控。越来越多的研究表明 microRNA 在 AS 的发生和发展过程中发挥重要作用。

1.2 MicroRNA 在 AS 中的作用

AS 的发生主要涉及内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖迁移和巨噬细胞的浸润等,而 microRNAs 可在细胞水平对 AS 的发生和发展进行调控。Zhou 等^[3]采用 qRT-PCR 检测 AS 患者和正常健康人血清中 miR-30-5p 的表达水平,发现与对照组相比,AS 患者的血清样本中 miR-30-5p 显著降低,后经细胞实验证实单核

基金项目:国家自然科学基金(81672084)

通讯作者:关秀茹, E-mail: gxr0451@sina.com

巨噬细胞源性巨噬细胞中过表达 miR-30-5p 不仅可保护内皮细胞的活力,还可减少活性氧的积累,起到抑制 AS 发生的作用。此外,平滑肌细胞增殖迁移形成的纤维帽在维持斑块稳定性方面发挥至关重要的作用。长链非编码 RNA LEF1-AS1 是新近发现的一种对多种细胞(包括平滑肌细胞)增殖和迁移有效的中介物,在冠状 AS 患者的血浆和组织中,LEF1-AS1 上调,miR-544a 下调。证实 LEF1-AS1 对平滑肌细胞增殖和侵袭的抑制作用是通过抑制 miR-544a 来实现^[4]。近年来,巨噬细胞极化在斑块稳定性中的作用研究越来越多,抗炎型 M2 巨噬细胞能提高 AS 斑块的稳定性,其活化后释放转化生长因子- β 和白介素-10 等发挥降低炎症反应、促进新生血管生成和修复组织损伤等功能^[5]。Yang 等^[6]发现在 miR-216a 处理的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠颈 AS 斑块中,促炎型的 M1 巨噬细胞数量增加,而抗炎型的 M2 细胞数量减少,证实 miR-216a 可通过影响巨噬细胞极化导致斑块不稳定甚至破裂的发生。

2 细胞焦亡与 AS

2.1 细胞焦亡概述

细胞焦亡是一种新近发现的细胞程序性死亡方式。其过程主要涉及炎性小体 NOD 样受体域蛋白 3 (NLRP3) 的激活、关键酶胱天蛋白酶-1 (caspase-1) 的活化、下游打孔蛋白 GSDMD 在细胞膜表面进行打孔、炎症因子释放诱发级联放大的炎症反应。在形态学上同时具有坏死和凋亡的特点,细胞核浓缩、染色质 DNA 断裂和 TUNEL 染色阳性等方面与细胞凋亡类似,但不同的是,发生焦亡的细胞膜完整性丧失、细胞内容物释放、诱发并加重炎症反应,这一点上又与坏死相似。

2.2 细胞焦亡在 AS 中的作用

众所周知,炎症反应不仅是 AS 发生的关键始动因素,更在斑块的进展中起到重要作用^[7],而细胞焦亡作为一种促炎性的细胞死亡方式,在 AS 中一定发挥着重要作用。Yin 等^[8]研究证实高脂血症可通过促进内皮细胞 caspase-1 的表达增加,导致内皮细胞焦亡的发生,内皮细胞焦亡促进炎性细胞因子的释放,导致血管炎症,促进 AS 的发生。尼古丁作为已知的 AS 的危险因素可通过引起活性氧的产生和激活内皮细胞焦亡的途径诱发疾病^[9]。此外,研究表明与 AS 相关的环境污染物丙烯醛和镉^[10-11],也可通过促进血管内皮细胞中活性氧的产生诱导 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡。总之,这些研究均表明体内外的多种因素都可通过诱发内皮细胞焦亡在 AS 的发生和发展中起关键作用。同样,作为斑块组织中的另一重要细

胞,血管平滑肌细胞内发生的焦亡在 AS 中同样重要。在血管平滑肌细胞中,AIM2 作为炎性小体形成的激活剂可促进焦亡下游打孔蛋白 GSDMD 的升高,导致细胞焦亡的发生^[12],细胞焦亡诱发的炎症反应破坏胶原和细胞外基质,导致纤维帽破裂,最终导致斑块不稳定。巨噬细胞死亡是进展期斑块的一个显著特征,死亡的形式包括凋亡、坏死、焦亡和铁死亡等,其中,巨噬细胞焦亡的发生在破坏斑块稳定性中起到重要作用。Han 等^[13]发现低剂量的芥子酸可起到稳定 AS 斑块的作用,而这一作用的实现是通过抑制长链非编码 RNA-MALAT1 介导的巨噬细胞焦亡来实现的,但其并未就具体的机制展开深入研究。

3 MicroRNA 与细胞焦亡

在多种疾病的发生和发展过程中,microRNA 对细胞焦亡的调控均起到重要作用。在糖尿病肾病中,高糖能促进肾小管上皮细胞焦亡的发生,而 microRNA-23c 可通过下调 ELAVL1 的表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞焦亡^[14]。同样,在糖尿病心肌病中,microRNA-9 也可通过靶向 ELAVL1 抑制高糖诱导的心室肌细胞焦亡^[15]。此外,在视网膜疾病中,microRNA 对细胞焦亡的调控也发挥着重要作用,Dong 等^[16]研究证实,促炎剂 S100 钙结合蛋白 A12 (S100A12)通过活化 NLRP3 来诱导视网膜小胶质细胞焦亡的发生,而这一过程是通过抑制 microRNA-30a 的表达来实现的,证实 microRNA-30a 可通过靶向 NLRP3 起到抑制细胞焦亡的作用。同样,microRNA-22-3p 也通过靶向 NLRP3 炎性小体对视网膜色素上皮炎症损伤起到保护作用^[17]。

4 MicroRNA 调控细胞焦亡影响 AS

前期,部分学者在 microRNA 调控 AS 相关细胞焦亡方面进行了广泛而深入的研究。研究表明多种 microRNA 对 AS 的影响都是通过其对细胞焦亡的调节来实现的。例如在血管内皮细胞中,microRNA-30c-5p 通过下调 FOXO3 的表达来抑制 NLRP3 炎性小体介导的内皮细胞焦亡^[18]。相反,另有一些 microRNA 对细胞焦亡起促进作用,microRNA-125a-5p 通过下调 TET 癌基因家族成员 2 的表达和激活核因子 κ B,激活 NLRP3 和 caspase-1,并最终导致内皮细胞焦亡的发生^[19]。但同一种 microRNA 可能在不同细胞中发挥的作用不同,例如,microRNA-125a-5p 在平滑肌细胞中对细胞焦亡的调节作用就与内皮细胞中有所不同,Wang 等^[20]研究证实,miR-125a-5p 可通过靶向 C-C 基序趋化因子 4 抑制血管平滑肌细胞 NLRP3 的表达,从而抑制细胞焦亡。综上,miR-125a-5p 在 AS 中对细胞焦亡的调控有待更深入具体的研究。另外,作为斑块

进展的重要因素,巨噬细胞焦亡在 AS 进程中扮演着举足轻重的作用,在氧化低密度脂蛋白处理的单核巨噬细胞中,microRNA-181a 通过靶向丝裂原活化蛋白激酶 1 来抑制 NLRP3 炎症通路的激活,从而抑制巨噬细胞焦亡的发生,起到稳定 AS 斑块的作用^[21]。

5 总结与展望

近年来,随着高通量测序技术的广泛应用,人们逐渐认识到 microRNA 在多种疾病中的差异表达具有重要意义,后续的大量研究表明,这种差异表达与疾病的发生、发展和预后转归等密切相关。而细胞焦亡作为 AS 多种影响因素调控的重要环节,有望成为 AS 治疗的新靶点。本文概述了 microRNA 和细胞焦亡在 AS 中的作用以及 microRNA 对细胞焦亡的调节作用对疾病的影响。从中发现,一种 microRNA 在不同细胞系和不同疾病中对细胞焦亡所发挥的调节作用不尽相同,有时甚至是相反的作用;一个作用靶点可同时被多个 microRNA 调控,有促进细胞焦亡的,也有抑制细胞焦亡的,这些 microRNA 相互之间是否会有有一定的调节作用;一个 microRNA 可作用于多个靶基因和多条信号通路,干扰该 microRNA 后,可能会对其他信号分子产生巨大影响,所以单个 microRNA 对人体的影响是好是坏还有待商榷;因此,需更多体内试验来解决临床实际应用中遇到的诸多问题。相信未来 microRNA 在 AS 的诊疗方面会发挥重要作用,成为 CVD 治疗的新靶点。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Navickas R, Gal D, Laucevičius A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. Cardiovasc Res, 2016, 111(4):322-337.
- [3] Zhou Z, Chen Y, Zhang D, et al. MicroRNA-30-3p suppresses inflammatory factor-induced endothelial cell injury by targeting TCF21[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019:1342190.
- [4] Zhang L, Zhou C, Qin Q, et al. LncRNA LEF1-AS1 regulates the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting miR-544a/PTEN axis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9):14670-14678.
- [5] Wolfs IM, Donners MM, de Winther MP. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarisation[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(5):763-771.
- [6] Yang S, Li J, Chen Y, et al. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase via the Smad3/NF-kappaB pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(7):1772-1781.
- [7] 武亚琳,梁斌,杨志明. NLRP3/IL-1 β 途径的促动脉粥样硬化作用及临床应用[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(6):943-946.
- [8] Yin Y, Li X, Sha X, et al. Early hyperlipidemia promotes endothelial activation via a caspase-1-sirtuin 1 pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(4):804-816.
- [9] Wu X, Zhang H, Qi W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2):171.
- [10] Jiang C, Jiang L, Li Q, et al. Acrolein induces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and suppresses migration via ROS-dependent autophagy in vascular endothelial cells[J]. Toxicology, 2018, 410:26-40.
- [11] Chen H, Lu Y, Cao Z, et al. Cadmium induces NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in vascular endothelial cells[J]. Toxicol Lett, 2016, 246:7-16.
- [12] Pan J, Han L, Guo J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE $^{-/-}$ mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3):487-494.
- [13] Han Y, Qiu H, Pei X, et al. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 71(2):104-112.
- [14] Li X, Zeng L, Cao C, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy[J]. Exp Cell Res, 2017, 350(2):327-335.
- [15] Jeyabal P, Thandavarayan RA, Joladarashi D, et al. MicroRNA-9 inhibits hyperglycemia-induced pyroptosis in human ventricular cardiomyocytes by targeting ELAVL1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 471(4):423-429.
- [16] Dong N, Wang Y. MiR-30a regulates S100A12-induced retinal microglial activation and inflammation by targeting NLRP3[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(11):1236-1243.
- [17] Hu Z, Lv X, Chen L, et al. Protective effects of microRNA-22-3p against retinal pigment epithelial inflammatory damage by targeting NLRP3 inflammasome[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):18849-18857.
- [18] Li P, Zhong X, Li J, et al. MicroRNA-30c-5p inhibits NLRP3 inflammasome-mediated endothelial cell pyroptosis through FOXO3 down-regulation in atherosclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4):2833-2840.
- [19] Zeng Z, Chen J, Wu P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):7475-7491.
- [20] Wang J, Wu Q, Yu J, et al. miR-125a-5p inhibits the expression of NLRP3 by targeting CCL4 in human vascular smooth muscle cells treated with ox-LDL[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3):1645-1652.
- [21] Song J, Yang S, Yin R, et al. MicroRNA-181a regulates the activation of the NLRP3 inflammatory pathway by targeting MEK1 in THP-1 macrophages stimulated by ox-LDL[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8):13640-13650.

收稿日期:2019-09-26