

- plasmic - reticulum - specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid - beta[J]. *Nature*, 2000,403(6765):98 - 103
- 8 Fischer H, Koenig U, Eckhart L, *et al.* Human caspase 12 has acquired deleterious mutations [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002,293(2):722 - 726
  - 9 Saleh M, Mathison JC, Wolinski MK, *et al.* Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase - 12 - deficient mice [J]. *Nature*, 2006,440(7087):1064 - 1068
  - 10 Obeng EA, Boise LH. Caspase - 12 and caspase - 4 are not required for caspase - dependent endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2005,280(33):29578 - 29587
  - 11 Cheung HH, Lynn Kelly N, Liston P, *et al.* Involvement of caspase - 2 and caspase - 9 in endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis: a role for the IAPs[J]. *Exp Cell Res*, 2006,312(12):2347 - 2357
  - 12 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012,13(2):89 - 102
  - 13 Harding HP, Novoa I, Zhang Y, *et al.* Regulated translation initiation controls stress - induced gene expression in mammalian cells[J]. *Mol Cell*, 2000,6(5):1099 - 1108
  - 14 Han J, Back SH, Hur J, *et al.* ER - stress - induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death [J]. *Nat Cell Biol*, 2013,15(5):481 - 90
  - 15 Szegezdi E, MacDonald DC, Nl' CTo, *et al.* Bcl - 2 family on guard at the ER[J]. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 2009, 296(5):C941 - C953
  - 16 Rodriguez DA, Zamorano S, Lisbona F, *et al.* BH3 - only proteins are part of a regulatory network that control the sustained signalling of the unfolded protein response sensor IRE1alpha [J]. *EMBO J*, 2012,31(10):2322 - 2335
  - 17 Wei MC, Zong WX, Cheng EH, *et al.* Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death[J]. *Science*, 2001,292(5517):727 - 730
  - 18 Kim H, Tu HC, Ren D, *et al.* Stepwise activation of BAX and BAK by tBID, BIM, and PUMA initiates mitochondrial apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2009,36(3):487 - 499
  - 19 McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, *et al.* Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down - regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state [J]. *Mol Cell Biol*, 2001,21(4):1249 - 1259
  - 20 Li G, Mongillo M, Chin KT, *et al.* Role of ERO1 - alpha - mediated stimulation of inositol 1,4,5 - triphosphate receptor activity in endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 2009, 186(6):783 - 792
  - 21 Cross BC, Bond PJ, Sadowski PG, *et al.* The molecular basis for selective inhibition of unconventional mRNA splicing by an IRE1 - binding small molecule [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012,109(15):E869 - 878

(收稿日期:2014-04-22)

(修回日期:2014-04-30)

## microRNA: 缺氧诱导的血管重塑中的重要调控因子

许多易斌 鲁开智

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

缺氧诱导的血管重塑(hypoxia - induced vascular remodeling)是多种心血管疾病发生与发展的病理基础。microRNA 是一类长度约 21 ~ 23 个核苷酸的单链非编码 RNA,其通过与特定 mRNA 靶点 3'非编码区相互作用来调控基因表达。microRNA 在细胞增殖、凋亡、分化、血管生成等多个生物学方面都发挥重要作用。近来研究表明,microRNA 参与调控缺氧诱导的血管重塑,本文就 microRNA 在缺氧诱导的血管重塑中的研究进展做一综述。

### 一、microRNA 的生物起源及其作用机制

自从 1993 年 Lee 等<sup>[1]</sup>在秀丽新小杆线虫(*caenorhabditis elegans*)中发现了第 1 个 miRNA(*lin - 4*)

以来,大量 miRNA 相继被发现。miRNA 是细胞核内某些前体 mRNA 的酶切产物,而并非其相应基因直接转录的产物;其通过与特定 mRNA 靶点的 3'非编码区相互作用来调控基因表达<sup>[2,3]</sup>。研究表明 miRNA 的功能失调在多种血管性疾病的发生和发展中发挥极其重要的作用,并阐述了参与触发 miRNA 表达失调的因素如缺氧诱导因子(HIF)、内皮素 - 1(ET - 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等。

### 二、microRNA 在血管发育中的作用

胚胎发育过程中敲除 Dicer 的大鼠出现了严重的血管发育缺陷,深入研究发现异常表达的 miRNA 通过影响血管内皮细胞(ECs)、平滑肌细胞(VSMC)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170053,81170414)

作者单位:430038 重庆,第三军医大学第一附属医院手术麻醉科

通讯作者:鲁开智,主任医师,电子信箱:lukaizhi2010@163.com

及成纤维细胞的功能参与调控血管发育<sup>[4]</sup>。内皮细胞特异表达的 miR - 126 通过靶向抑制血管新生的负调控因子 PI<sub>3</sub>KR2 参与血管新生的信号转导、维持血管完整性<sup>[5]</sup>；少数内源性的 miRNA 通过干扰 STAT3 信号转导通路,抑制内皮细胞中 eNOS 基因表达和血管内皮细胞增殖<sup>[6]</sup>。miR - 143/145 通过靶向调控 KLF4,在平滑肌细胞的命运决定和可塑性方面发挥关键作用<sup>[7]</sup>；miR - 26a 通过干扰 TGF - β/BMP 信号转导通路,参与调节 VSMC 的生物活性<sup>[8]</sup>。miR - 124 分子通过调控 Notch1 及 p27Kip1 的信号转导维持血管成纤维细胞的增殖、迁移以及炎症表型的稳定<sup>[9]</sup>。miR - 146a 通过靶向抑制 SMAD4 的表达,负向调控 TGF - β 诱导的肌成纤维细胞的表型分化<sup>[10]</sup>。

### 三、microRNA 在缺氧诱导的血管重塑中的作用

缺氧条件下血管收缩、重塑,继而导致血管的持续对抗,其中以中膜增厚为主的血管重塑是导致多种心血管疾病持续不可逆性病理改变的重要因素。血管平滑肌细胞(VSMCs)是血管中膜的主要构成部分,慢性缺氧条件下由于各种活性介质及细胞生长因子稳态的失衡,如 HIF - 1、ET - 1、VEGF、PDGF 导致平滑肌细胞聚集、增殖、肥大及分泌细胞外基质;此外,血管平滑肌细胞通过各种信号通路与内膜的内皮细胞及外膜的成纤维细胞相互作用,在缺氧诱导的血管重塑过程中起着至关重要的作用。虽然目前血管重塑过程中细胞增殖、移行的具体机制尚未完全阐明,但已明确 miRNA 的表达失调在缺氧诱导的血管重塑中发挥重要的调控作用。

1. miRNA、缺氧诱导因子(hypoxia - inducible factor, HIF)与缺氧:慢性缺氧是血管重塑的一个众所周知的触发因素,最终导致与 VSMC 增殖有关的动脉高压,其中 HIF 转录因子家族已经被鉴定为一种重要的缺氧响应分子。已有文献报道 HIF 参与调节 miRNA 表达,如 HIF - 1 诱导 VSMC 中 miR - 210 高表达,miR - 210 通过靶向调控 E2F3 抑制血管平滑肌细胞的凋亡,促进其增殖,在缺氧诱导的血管重塑中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。近来研究发现了一系列在缺氧诱导下表达增加的 miRNA 分子如 miR - 210、miR - 21、miR - 138、miR - 20a,同时 HIF 又是 miR - 199a 调控的靶基因,由此便形成了 miRNA、HIF 与缺氧这样一个复杂的调控网络<sup>[12]</sup>。深入探讨 miRNA 在缺氧过程中的表达及其对靶基因的调控关系有助于进一步理解 miRNA 在缺氧诱导的血管重塑中发挥的作用。

2. miRNA 调控缺氧诱导的 VSMCs 的表型转换、

增殖、迁移、凋亡:表型转换(phenotype modulation)是指在各种病理因素如低氧刺激下,VSMCs 从高分化的收缩型转换为低分化的合成型,并获得增殖、迁移和合成、分泌大量细胞外基质的能力<sup>[13]</sup>。大量研究证明增殖的血管平滑肌细胞从中层向血管腔内侧迁移是缺氧诱导的血管重塑中一个重要事件,同时也是高血压等内膜增厚性疾病的重要病理生理因素。同时 VSMCs 凋亡和增殖的失衡也是导致低氧性血管重塑的重要原因,在此期间有多条信号通路参与调控:(1)TGF - β/BMP 信号通路:由 TGF - β/BMP - 4 信号转导分子激活的 miR - 143/145 通过靶向调控下游分子 klf4、klf5 及靶蛋白 Myocd,参与抑制 VSMC 增殖并促进其分化<sup>[7]</sup>;在缺氧诱导的肺动脉高压中高表达的 miR - 20a 通过靶向抑制 TGF - β/BMP 信号通路中骨形态蛋白受体 - 2 (BMPR - 2),下调 Smad5、Id1 转录因子,促进 PVSMCs 增殖、迁移<sup>[14]</sup>。(2)NFAT 信号通路:miR - 124 靶向抑制 NFATc1, CAMTA1 及 PTBP1,下调 NFAT 信号通路活性,降低 NFAT 去磷酸化和核移位,抑制 PSMCs 的增殖维持 PSMCs 的分化表型<sup>[15]</sup>;miR - 204 靶向抑制 SHP2、干扰 Src - STAT3 - NFAT 信号转导通路,参与抑制 PAH - PVSMC 的增殖并促使其凋亡<sup>[16]</sup>。(3)Akt 信号通路:miR - 138 作为 VSMCs 凋亡的负性调节器,通过靶向抑制 MST1、激活 Akt 信号转导途径,在缺氧诱导的血管重塑中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。压力介导的机械性血管损伤中缺氧诱导的血管重塑同样存在,其病理变化中低表达的 miR - 223 及 miR - 153 靶向抑制 IGF - 1R 的调控作用受损、进一步激活了 PI<sub>3</sub>K - Akt 信号通路,最终导致 VSMC 的增殖及新生内膜的形成<sup>[18]</sup>。(4)Rho/Rho - kinase 信号通路:miR - 21 参与调控与缺氧、炎症及遗传性 BMPR2 缺乏相关的功能性信号通路。近来研究发现在一条相互作用的负反馈信号环路中,miR - 21 下调 BMPR2、进一步靶向抑制 RhoB 及 Rho - kinase 的活性,参与促进 VSMCs 的增殖、迁移及新生血管的肌型化。(5)PDGF 信号通路:近来,PDGF 信号通路在缺氧诱导的血管重塑中的作用日益受到重视。研究发现 PDGF 信号通路通过诱导 miR - 221 高表达,调控参与 VSMC 表型转换的两个关键分子 c - Kit 及 p27Kip1,促进 VSMC 增殖、表型转换及新生内膜的形成,进一步强调了其与 miRNA 在缺氧诱导的血管重塑中协同发挥的重要调控作用。

### 四、展 望

上述大量研究表明,miRNA 在血管发育及缺氧

诱导的血管重塑中发挥重要的调控作用,深入全面的阐明 miRNA 的调控作用将有助于拓展我们对相关疾病发生发展的认知,并为疾病的治疗提供新的靶点。然而还有很多问题亟待解决,如在体 microRNA 沉默步骤中的脱靶效应及 microRNA 治疗的潜在毒性作用,随着大量基础和临床研究的深入,miRNA 的代谢稳定性和特异靶向性等问题都将得到解决。

#### 参考文献

- 1 Wightman B, Ha I, Ruvkun G, *et al.* Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* [J]. *Cell*, 1993,75(5):855-862
- 2 Grant JS, White K, Maclean MR, *et al.* MicroRNAs in pulmonary arterial remodeling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013,70(23):4479-4494
- 3 Joshi SR, McLendon JM, Comer BS, *et al.* MicroRNAs - control of essential genes: Implications for pulmonary vascular disease [J]. *Pulm Circ*, 2014,1(3):357-364
- 4 Sessa WC, Albinsson S. Can microRNAs control vascular smooth muscle phenotypic modulation and the response to injury [J]. *Physiol Genomics*, 2010, 43(10):529-533
- 5 Zhang J, Zhang Z, Zhang DY, *et al.* microRNA - 126 Inhibits the Transition of Endothelial Progenitor Cells to Mesenchymal Cells via the PIK3R2 - PI<sub>3</sub>K/Akt Signalling Pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83294
- 6 Yan L, Hao H, Elton TS, *et al.* Intronic microRNA suppresses endothelial nitric oxide synthase expression and endothelial cell proliferation via inhibition of STAT3 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 357(1):9-19
- 7 Davis - Dusenbery BN, Chan MC, Reno KE, *et al.* Down - regulation of Kruppel - like factor - 4 (KLF4) by microRNA - 143/145 is critical for modulation of vascular smooth muscle cell phenotype by transforming growth factor - beta and bone morphogenetic protein 4 [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011,286(32):28097-28110
- 8 Leeper NJ, Raiesdana A, Chun HJ, *et al.* MicroRNA - 26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function [J]. *Journal of Cel-*

*lular Physiology*, 2011,226(4):1035-1043

- 9 Wang D, Zhang H, Li M, *et al.* MicroRNA - 124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts [J]. *Circulation Research*, 2014,114(1):67-78
- 10 Liu Z, Lu CL, Cui, LP, *et al.* MicroRNA - 146a modulates TGF - beta1 - induced phenotypic differentiation in human dermal fibroblasts by targeting SMAD4 [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2012, 304(3):195-202
- 11 Gou D, Peng X, Yao L, *et al.* miR - 210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(8):L682-L691
- 12 Mizuno S, Bogaard HJ, Gomez - Arroyo J, *et al.* MicroRNA - 199a - 5p is associated with hypoxia - inducible factor - 1alpha expression in lungs from patients with COPD [J]. *Chest*, 2012,142(3):663-672
- 13 陈杨,易斌,鲁开智.低氧肺血管重建中肺动脉平滑肌细胞表型转换相关信号通路研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2013,26(9):984-987
- 14 Brock M, Samillan VJ, Trenkmann M, *et al.* AntagomiR directed against miR - 20a restores functional BMPR2 signalling and prevents vascular remodelling in hypoxia - induced pulmonary hypertension [J]. *European Heart Journal*, 2012
- 15 苟德明,康康. microRNA - 124 调控 NFAT 信号通路的机制及其对肺动脉平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(9):1007-3949
- 16 Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, *et al.* Role for miR - 204 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2008(3):535-548
- 17 Li S, Ran Y, Zhang D, *et al.* MicroRNA - 138 plays a role in hypoxic pulmonary vascular remodelling by targeting Mst1 [J]. *Biochem J*, 2013, 455(2):281-291
- 18 Song L, Duan P, Guo P, *et al.* Downregulation of miR - 223 and miR - 153 mediates mechanical stretch - stimulated proliferation of venous smooth muscle cells via activation of the insulin - like growth factor - 1 receptor [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012,528(2):204-211 (收稿日期:2014-04-06)  
(修回日期:2014-04-16)

## 介入治疗输卵管妊娠的研究进展

秦 天 谭 伟

**摘 要** 输卵管妊娠是妇产科常见病,居异位妊娠首位,发生率约占异位妊娠的 95% 以上。输卵管妊娠破裂引发的大出血是早期孕产妇死亡的主要原因之一。介入治疗是近年新兴的一种微创治疗技术,能有效降低出血风险并保护输卵管的完整,避免了外科手术,保存了患者的生育能力。本文介绍了输卵管妊娠的发病原因、诊断、治疗方法,主要综述了输卵管妊娠介入治疗的研究进展。

作者单位:430065 武汉科技大学

通讯作者:谭伟,电子信箱:tanwei63317@163.com