

微小 RNA——心血管疾病的新兴要素

沐嘉馨 林 利

摘 要 微小 RNA 是非编码单链 RNA 分子,在进化上高度保守,通常在转录后负向调节基因的表达水平,广泛参与细胞的多生理病理过程。miRNA 在心血管系统中有着独特作用,可调控心肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞等,影响心脏发育和血管新生,并在心血管疾病(包括动脉粥样硬化、心力衰竭、高血压、心肌梗死和心律失常等)中发挥显著作用,因此可为心血管疾病提供有效切入点。本文就 miRNA 在心血管系统的发育和心血管疾病中的作用进行综述。

关键词 MicroRNA 心脏发育 血管生成 心血管疾病

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.003

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种内源性 RNA,长度为 19~25 个核苷酸,可调节靶基因的转录,单个 miRNA 可以靶向数百个信使 RNA (mRNA),参与许多基因的表达并影响基因间的相互作用^[1]。当前,已知的人类 miRNA 超过 1000 种,miRNA 控制着哺乳动物 50% 以上的蛋白质编码基因,在细胞动态平衡中起着至关重要的作用^[2]。在心血管系统中,miRNA 通过影响 mRNA 稳定性来调控蛋白质翻译,进而影响细胞间通信,并控制着心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞的功能,这为心血管疾病在病理生理学方面提供了新的视角^[3]。近年来多项研究表明,miRNA 广泛参与心血管疾病的发生、发展过程,并为疾病的治疗带来更多可能,miRNA 已然成为心血管领域的热点。

一、miRNA 的形成和功能

miRNA 是广泛存在于细胞、组织和体液的短 RNA 分子,其可通过靶向 mRNA 的 3' 非翻译区来介导靶基因的转录,并使基因沉默^[1]。miRNA 被 RNA 聚合酶 II 转录为约有几千个碱基的发夹状结构的转录物 pri-miRNA,在细胞核中,蛋白复合物 Drosha 和双链 RNA 结合结构域蛋白 DGCR8 在发夹碱基附近切割 pri-miRNA,对 pri-miRNA 进行加工,释放出约 70~90 个核苷酸的带有发夹形茎环结构的 pre-miRNA;在细胞质中,双链特异性核酸内切酶 RNase

III (ds-RNase III) Dicer 蛋白将 pre-miRNA 加工成一个 22 个核苷酸的双链 miRNA^[4]。miRNA 靶向 mRNA 的 3' 非翻译区,将自身双链当中的一条引导链整合到 RNA 诱导的沉默复合物中,以此介导基因沉默,随后另一条称为乘客链的单链降解^[1]。

成熟的 miRNA 参与调控基因表达,miRNA 序列可靶向其互补的 mRNA,导致 mRNA 翻译抑制,从而负向调节基因表。miRNA-mRNA 相互作用机制的主要决定因素是 miRNA 与靶标之间的互补程度,miRNA 与 mRNA 接近完美互补的情况下,可以切割和降解目标 mRNA,miRNA 与 mRNA 序列配对不完全的情况下,mRNA 翻译将受到抑制^[5]。来自同一家族的 miRNA 簇基因可以潜在地调节细胞各项功能,包括生长、增殖、分化、发育、代谢、免疫、细胞死亡、细胞器生物发生、信号传递、DNA 修复和自我更新等;miRNA 簇也受到遗传和表观遗传事件的调控,失调的 miRNA 簇是导致其他疾病发病机制的关键,包括神经系统疾病、心血管疾病和自身免疫性疾病等^[6]。miRNA 不编码蛋白质,但可以利用自身序列特异性控制翻译,在细胞功能的调节和疾病的生理病理中起着重要作用,这种转录后调控基因的方式给医学领域带来新的思考方式和利用手段。

二、miRNA 与心血管系统的发育

miRNA 是一种丰富且稳定的小 RNA 类,它广泛存在于人体中,其中心脏特异性 miRNA 在心脏发育、功能和病理中起着重要作用。miR-1 和 miR-133a 是肌肉特异性 miRNA,主要控制心脏形成的早期阶段。miR-1 和 miR-133a 参与多功能干细胞的早期发育,两种 miRNA 的表达都促进多能干细胞中胚层的形成;但在心脏分化的过程中,miR-1 和 miR-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870197,81570237);上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设项目(PWZxq2017-05)

作者单位:211166 南京医科大学上海东方临床医学院(沐嘉馨、林利);200120 上海,同济大学附属东方医院心血管内科(林利)

通讯作者:林利,电子信箱:linli777@126.com

133a 表现出拮抗作用, miR - 1 促进心脏分化, 而 miR - 133a 降低心脏分化^[7]。除 miR - 1 和 miR - 133a 参与诱导和维持心脏特异性的肌肉发育外, miR - 208 可调节心肌中主要的收缩蛋白肌球蛋白重链的表达, 调控心肌细胞的终末分化, 介导成纤维细胞向心肌细胞分化; miR - 499 与 miR - 208 一样调节晚期心脏分化, 将成纤维细胞最终分化为心肌细胞^[8]。Luo 等^[9]通过注射他莫昔芬破坏小鼠体内的 Dicer 蛋白, 使成熟 miRNA 水平急剧下降, 实验过程中用超声检查发现, miRNA 缺陷小鼠的左心室迅速扩张, 心脏功能严重受损, 且 Dicer 突变小鼠全部 9 周内死亡; 而抢救性注射 miR - 1 可以减缓 Dicer 缺陷小鼠的心力衰竭, 抑制心脏肥大和纤维化。另有研究发现, 在新生小鼠中, miR - 128 的心脏特异性过表达损害了心肌细胞 (CM) 的增殖和心脏再生, 删除 miR - 128 会促进成年 CM 的细胞周期重新启动, 使它们进入增生状态, 增强 CM 可塑性^[10]。

目前已经发现多种 miRNA 调控内皮细胞和平滑肌细胞的功能, 并调节血管生成的各个阶段。miR - 126 和 miR - 132 是内皮特异性 miRNA, miR - 126 的上调可激活血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路, 抑制发芽相关蛋白 1 (SPRED1), 促进血管发育和血管发生; miR - 132 除发挥促生理性血管生成作用, 也可下调 p120Ras 分子制动器 (RasGAP) 来促进病理性血管生成^[11]。miR - 143 和 miR - 145 为血管平滑肌细胞 (VSMC) 的关键调节剂, 可调节 VSMC 增殖、迁移和凋亡, 两者协同增强 VSMC 收缩表型^[12]。

三、miRNA 在心血管疾病中的作用

1. miRNA 与动脉粥样硬化: 动脉粥样硬化是以脂质代谢障碍为病变基础的动脉病变, 可导致动脉壁增厚变硬, 血管狭窄甚至阻塞, 从而影响血管所供应的组织或者器官的血流, 是冠心病、心肌梗死、脑梗死的主要原因。miRNA 可调节动脉粥样硬化基因并参与调节转录后基因的表达, 影响内皮细胞、平滑肌细胞和白细胞的功能, 调控动脉粥样硬化斑块的生长, 在动脉粥样硬化的病理生理中发挥作用, 因此可利用 miRNA 作为新型疗法, 从而可能更好地管理血管疾病^[13]。控制炎症是动脉粥样硬化治疗的关键, 载脂蛋白 E (apoE) 具有抗炎特性, 可预防动脉粥样硬化和其他炎性疾病, 细胞中 apoE 的表达通过增强单核细胞和巨噬细胞中的 miR - 146a 水平, 来抑制核因子 - κ B 介导的炎症, 减缓动脉粥样硬化进程^[14]。Huang 等^[15]通过将高胆固醇饮食喂养的 Mir652^{-/-}

ApoE^{-/-} (Mir652^{-/-}) 小鼠和 Mir652^{+/+} ApoE^{-/-} (Mir652^{+/+}) 小鼠进行颈动脉损伤, 来分析 miR - 652 对内皮修复的影响, 发现 miR - 652 - 3p 抑制了内皮修复基因细胞周期蛋白 D2 (Cend2) 的表达, 导致 Mir652^{+/+} 小鼠内皮修复缓慢, 动脉粥样硬化病变进程推快, 而敲低 miR - 652 有助于延缓动脉粥样硬化。

氧化的低密度脂蛋白 (ox - LDL) 可促进内皮细胞损伤, 推动动脉粥样硬化的进程, 也可导致内皮细胞自噬, 在 ox - LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUV-EC) 的自噬中, miR - 155 的表达上调, 且 miR - 155 对 ox - LDL 诱导的 HUVEC 自噬具有促进作用^[16]。因此, miR - 155 可能通过增强内皮细胞的自噬抑制动脉粥样硬化的发生、发展, 为 miR - 155 调控动脉粥样硬化过程提供新思路。另一项研究发现, 在 ox-LDL 诱导人单核细胞 (THP - 1) 建立的泡沫细胞模型中和动脉粥样硬化患者的血浆和斑块中 miR - 155 的表达显著升高, 增加的 miR - 155 可利用负反馈回路, 抑制钙调节的热稳定蛋白 1 (CARHSP1) 介导的肿瘤坏死因子 α (TNF - α) 刺激, 由此减轻炎症和泡沫细胞形成, 延缓动脉粥样硬化进程^[17]。Zhang 等^[18]研究发现, miR - 155 的过表达可增强巨噬细胞中的胆固醇酯水解酶 (CEH) 信号转导途径, 减少细胞内胆固醇酯 (CE) 的积累并增强游离胆固醇 (FC) 和胆固醇的外流, 显著抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化, 从而导致细胞内脂质的积累减少, 抑制动脉粥样硬化的形成。

2. miRNA 与心肌梗死: 心肌梗死是因冠状动脉缺血、缺氧所引起的心肌坏死, 其高发生率和病死率是威胁人类健康的主要原因。成人的心脏再生能力非常有限, 坏死的心肌细胞被纤维化瘢痕所替代, 接着周围心肌开始重塑, 最终可导致心脏功能受损, 触发心力衰竭。临床上对心肌梗死的治疗通常采用冠状动脉介入术和血运重建术, 这些手段可及时有效地缓解心肌梗死症状, 疏通堵塞的血管, 但也可能带来一些并发症, 比如冠状动脉破裂、血管闭塞、心肌穿孔、再灌注损伤等, 更严重者会导致心脏永久性结构损伤, miRNA 为心肌梗死提供一条不同传统治疗方案的新道路。Gabisonia 等^[19]研究发现, 通过腺相关病毒载体递送 miRNA - 199a 到心肌梗死的动物体内 1 个月后, 被治疗的动物心肌的去分化和增殖能力提升, 心脏在总体和局部收缩力方面均表现出明显的改善, 肌肉质量增加, 瘢痕大小减少, 证实 miRNA -

199a 可以刺激心脏修复。

miR-21 是心肌梗死病理生理中的重要调控分子,它参与心肌梗死和心脏纤维化的发病机制,在心肌梗死后的心脏重塑中起关键作用,也是心肌梗死的潜在诊断生物学标志物。Zhang 等^[20]通过对患有急性心肌梗死(AMI)和心绞痛(AP)的患者进行研究,用实时 PCR 测定血浆 miR-21 水平,发现与 AP 或健康人比较,AMI 患者的血浆 miR-21 水平显著升高,证实血浆 miR-21 可能是诊断 AMI 的新型生物学标志物。在梗死心脏的巨噬细胞富集区域提高 miRNA-21 转录水平,可以将巨噬细胞表型从促炎性转变为修复性,促进血管生成,并减少远端心肌的肥大,纤维化和细胞凋亡,从而促进炎症消退并改善心脏愈合^[21]。心脏富含多种特异性 miRNA,这些 miRNA 疗法对心肌梗死的治疗有着巨大潜力。

3. miRNA 与心力衰竭:心力衰竭是心排出量不足以满足人体的代谢需求的复杂疾病,是心脏疾病发展的终末阶段。miRNA 参与了与心力衰竭有关的多种病理生理过程,miRNA 能在循环中发挥积极作用,可作为心力衰竭的治疗靶点,为治疗心力衰竭提供有效策略。Xiao 等^[22]研究发现,miR-129-5p 通过靶向高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)改善慢性心力衰竭大鼠的心脏功能,转染 miR-129-5p 的心力衰竭模型大鼠的心脏功能和血流动力学参数得到改善,氧化应激和炎症因子减弱。Verjans 等^[23]发现,在伴有严重心肌纤维化的扩张型心肌病或主动脉瓣狭窄的患者中,miRNA-221/222 水平显著降低,并利用血管紧张素 II(Ang II)介导的压力超负荷模型小鼠,证实 miRNA-221/222 的抑制会导致纤维化增加,继而引发心肌僵硬,心脏舒张和收缩功能障碍,最终导致心力衰竭,其机制与 miRNA-221/222 靶向转化生长因子- β (TGF- β)介导的信号转导和下游基因表达有关。另有研究指出,miR-223 可以显著抑制含胱冬肽酶富集功能域的凋亡抑制因子(apoptosis repressor with CARD,ARC)的表达,从而诱导心肌肥厚和心脏衰竭,而心脏相关环状 RNA 可消除 miR-223 对 ARC 表达的抑制作用,保护心脏免受心力衰竭的侵害^[24]。

许多 miRNA 已显示在心力衰竭中具有潜在的生物学标志物作用,对心力衰竭的诊断提供更多参考。有研究发现,与健康对照组和无心力衰竭的患者比较,急性心力衰竭患者的血浆 miR-302 家族成员水平升高,且 miR-302 水平与 NT-proBNP(N 末端 B 型利钠肽原)水平呈正相关,并使用 ROC 曲线证实,

循环中的 miR-302s,特别是 miR-302b-3p,似乎是诊断急性心力衰竭和区分疾病严重程度的新型生物学标志物^[25]。Liu 等^[26]观察发现,在 7 例健康对照组和 9 例 C 或 D 期心力衰竭患者中,有 7 种 miRNA 差异表达,并进一步研究了这些 miRNA,证实心力衰竭的循环标志物 miR-197-5p 与 50 岁以下心力衰竭患者的心肌纤维化和不良心脏事件相关。

4. miRNA 与高血压:高血压是以体循环动脉血压增高为主要特征(收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg,1mmHg=0.133kPa)的心血管疾病,是许多其他心血管疾病的危险因素,可发生严重的心脏、脑、肾脏等器官的损害和病变,比如脑卒中、冠状动脉疾病、心力衰竭和慢性肾衰竭。miRNA 被认为是高血压的关键调节因子,其可介导高血压基因表达调控以及调控靶点和信号通路,在高血压的诊断和治疗中具有广阔的应用前景。血管僵硬在高血压的发病机制中起关键作用,蛋白质复合物 translin(TN)/trax(TX)为 miRNA 降解酶,TN/TX 复合物的缺失可选择性地增加主动脉 miR-181b,阻止因摄入高盐水引起的血管僵硬^[27]。因此,干扰 miRNA 降解可能成为治疗高血压的一种有潜力的手段。Li 等^[28]研究发现,血管紧张素 II(Ang II)诱导的 VSMC 表型转化模型中 HMGB1 升高,miR-181b-5p 显著下调,并进一步证实 miR-181b-5p 是 HMGB1 的负调节剂,HMGB1 调节平滑肌细胞的表型转化,使其从收缩型转向合成型,与血压呈正相关,推动高血压发展。miR-181b-5p 靶向 HMGB1,调节 VSMC 的表型转化,参与高血压中血管重塑,是治疗高血压的新途径。另有研究发现,miR-21 在高血压及相关疾病(包括肺动脉高压、心脏相关性高血压和高血压肾病等)中显著上调,并参与了诱导高血压的信号通路来推动高血压和相关疾病,且 miR-21 水平与临床收缩压、临床舒张压、C 反应蛋白(CRP)和颈动脉内膜中层厚度(CIMT)呈正相关,其是高血压重要的预后/诊断标志物^[29]。

5. miRNA 与心律失常:miRNA 参与心律失常的发病过程,是潜在的治疗靶标,并可预测疾病的预后。在心肌中特异性表达的 miRNA 可调节与心脏电活动有关的各种离子通道和蛋白质,参与许多心肌病理情况下的心律失常的发生。心肌细胞间的连接缝隙通道由连接蛋白组成,是保障心脏电活动协调转导的关键,连接蛋白 43(Cx43)在心室和心房表达,Cx43 失调将会导致心律失常。Jin 等^[30]使用萤光素酶活性

测定法,验证 Cx43 是 miR-206 的直接靶标,并建立 miR-206 过表达小鼠模型发现,miR-206 直接识别 Cx43 mRNA 的 3'-非翻译区,下调心肌细胞中的 Cx43 水平,从而引起异常的心率和 PR 间隔,导致室性心律失常并缩短了实验小鼠的寿命。锌指同源盒 3 基因(ZFHX3)的功能丧失突变与心房颤动(AF)风险增加相关,Cheng 等^[31]用实时定量 PCR 分析 ZFHX3 敲低(KD)心房肌细胞和对照组细胞的 miRNA,发现 17 种差异表达的 miRNA,其中 6 种人类同源的 miRNA 中 miR-133a 和 miR-133b 显著下调,并用遥测心电图证实转染 miR-133a/b 模拟物后逆转了 ZFHX3KD 小鼠的房性心律失常。因此,增加 miR-133 水平可能是患有 ZFHX3 功能障碍的心房颤动患者的潜在治疗方法。此外,Zhang 等^[32]通过实时 PCR 分析发现,复律成功的 AF 患者中复发患者与非复发患者比较,血浆 miRNA-155 明显上调,并通过 ROC 曲线分析,证实血浆 miRNA-155 可预测心脏复律后的心房颤动复发。

四、展 望

miRNA 有着复杂的调节网络,一个 miRNA 可以有多个靶基因,而一个靶基因可受多个 miRNA 的调控。miRNA 广泛参与真核基因的表达,调控细胞分化、增殖和凋亡等过程,对疾病发生、发展和治疗有着重要作用。miRNA 在心血管领域发挥着不俗的作用,其调控心肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞等,影响心血管系统的发育,并参与心血管疾病的发生、发展。miRNA 是潜在的心血管疾病的生物学标记,提供了新型的治疗方案,并可预测心血管病的预后。但目前还面临着许多问题,例如,如何有效、快速地模拟 miRNA 进行新药研发,怎样确保 miRNA 靶向药物进行准确的靶向传递,以及如何避免 miRNA 脱靶刺激所带来的各种不可预测的不良反应。目前 miRNA 尚处于研究起步阶段,利用 miRNA 在临床上解决心血管疾病还未到成熟阶段,这需要科研人员深入开展 miRNA 与心血管疾病的研究。

参考文献

- 1 Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1202-1207
- 2 Simonson B, Das S. MicroRNA therapeutics: the next magic bullet? [J]. Mini Rev Med Chem, 2015, 15(6): 467-474
- 3 Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kaminska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(5): 865-874
- 4 Fazi F, Nervi C. MicroRNA: basic mechanisms and transcriptional

- regulatory networks for cell fate determination[J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(4): 553-561
- 5 Dong H, Lei J, Ding L, et al. MicroRNA: function, detection, and bioanalysis[J]. Chem Rev, 2013, 113(8): 6207-6233
- 6 Kabekkodu SP, Shukla V, Varghese VK, et al. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases[J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2018, 93(4): 1955-1986
- 7 Izarra A, Moscoso I, Canon S, et al. miRNA-1 and miRNA-133a are involved in early commitment of pluripotent stem cells and demonstrate antagonistic roles in the regulation of cardiac differentiation[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11(3): 787-799
- 8 Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction)[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 94: 107-121
- 9 Luo S, Chen Y, He R, et al. Rescuing infusion of miRNA-1 prevents cardiac remodeling in a heart-selective miRNA deficient mouse [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 607-613
- 10 Huang W, Feng Y, Liang J, et al. Loss of microRNA-128 promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 700
- 11 Anand S, Cheresch DA. MicroRNA-mediated regulation of the angiogenic switch[J]. Curr Opin Hematol, 2011, 18(3): 171-176
- 12 Vacante F, Denby L, Sluimer JC, et al. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease[J]. Vascu Pharmacol, 2019, 112:24-30
- 13 Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in Atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9): e159-e170
- 14 Li K, Ching D, Luk FS, et al. Apolipoprotein E enhances microRNA-146a in monocytes and macrophages to suppress nuclear factor-kappaB-driven inflammation and atherosclerosis[J]. Circ Res, 2015, 117(1): e1-e11
- 15 Huang R, Hu Z, Cao Y, et al. MiR-652-3p inhibition enhances endothelial repair and reduces atherosclerosis by promoting Cyclin D2 expression[J]. Ebiomedicine, 2019, 40:685-694
- 16 Zhang Z, Pan X, Yang S, et al. miR-155 promotes ox-LDL-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017:9174801
- 17 Li X, Kong D, Chen H, et al. miR-155 acts as an anti-inflammatory factor in atherosclerosis-associated foam cell formation by repressing calcium-regulated heat stable protein 1 [J]. Sci Rep, 2016, 6:21789
- 18 Zhang F, Zhao J, Sun D, et al. MiR-155 inhibits transformation of macrophages into foam cells via regulating CEH expression[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104:645-651
- 19 Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs[J]. Nature, 2019, 569(7756): 418-422
- 20 Zhang Y, Liu YJ, Liu T, et al. Plasma microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker of acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(2): 323-329

- 21 Bejerano T, Etzion S, Elyagon S, *et al.* Nanoparticle delivery of miRNA - 21 Mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5885 - 5891
- 22 Xiao N, Zhang J, Chen C, *et al.* miR - 129 - 5p improves cardiac function in rats with chronic heart failure through targeting HMGB1 [J]. *Mamm Genome*, 2019, 30(9 - 10): 276 - 288
- 23 Verjans R, Peters T, Beaumont FJ, *et al.* MicroRNA - 221/222 family counteracts myocardial fibrosis in pressure overload - Induced heart failure[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): 280 - 288
- 24 Wang K, Long B, Liu F, *et al.* A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR - 223 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602 - 2611
- 25 Li G, Song Y, Li YD, *et al.* Circulating miRNA - 302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(8): 871 - 880
- 26 Liu W, Zheng J, Dong J, *et al.* Association of miR - 197 - 5p, a circulating biomarker for heart failure, with myocardial fibrosis and adverse cardiovascular events among patients with stage C or D heart failure[J]. *Cardiology*, 2018, 141(4): 212 - 225
- 27 Tuday E, Nomura Y, Ruhela D, *et al.* Deletion of the microRNA - degrading nuclease, translin/trax, prevents pathogenic vascular stiffness[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H1116 - H1124
- 28 Li FJ, Zhang CL, Luo XJ, *et al.* Involvement of the MiR - 181b - 5p/HMGB1 pathway in Ang II - induced phenotypic transformation of smooth muscle cells in hypertension[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(2): 231 - 248
- 29 Sekar D, Shilpa BR, Das AJ. Relevance of microRNA 21 in different types of hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(7): 57
- 30 Jin Y, Zhou TY, Cao JN, *et al.* MicroRNA - 206 downregulates connexin43 in cardiomyocytes to induce cardiac arrhythmias in a transgenic mouse model[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(11): 1755 - 1761
- 31 Cheng WL, Kao YH, Chao TF, *et al.* MicroRNA - 133 suppresses ZFHX3 - dependent atrial remodelling and arrhythmia [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(3): e13322
- 32 Zhang X, Xiao XP, Ren XA, *et al.* Plasma miRNA - 155 levels predict atrial fibrillation recurrence after cardioversion [J]. *Heart Surg Forum*, 2019, 22(2): E140 - E148

(收稿日期:2020 - 04 - 08)

(修回日期:2020 - 04 - 12)

红细胞抗氧化机制的研究进展

杨 蕾 凌 玲 郝多男

摘 要 氧化应激(oxidative stress)是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species,RNS)产生过多,从而导致的细胞和组织损伤。红细胞的携氧功能使其不断暴露于内源性和外源性 ROS 所引起的氧化损伤中,因此红细胞建立了强大的抗氧化及损伤修复系统来及时清除 ROS 并保护细胞免受过氧化损伤。本文将重点介绍红细胞抗氧化机制方面的研究进展,以期减轻红细胞的氧化损伤提供更多思路。

关键词 红细胞 活性氧自由基 氧化应激 氧化损伤

中图分类号 R331

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.004

氧化应激是德国科学家 Sies H 在 1985 年首次提出的生理概念,指的是机体在受到内外环境有害刺激时,细胞中氧化物与抗氧物的平衡被打破所引起的细胞和组织损伤^[1]。ROS 在一定程度上是必需的,可以帮助机体消灭细菌,清除体内毒素,但是当其产生过多时,不能被抗氧化酶及时清除,就成了危害人体健康的一大危险因素。氧化应激理论一经提出,研究

者对抗氧化的研究便紧紧相随。

一、研究背景

1. 红细胞的特殊结构:成熟红细胞(red blood cells,RBCs)形如双凹圆盘,是血液中数量最多的一种血细胞,游走于全身组织器官并发挥气体交换、氧化还原、肿瘤免疫等重要生理功能。在这一过程中,RBCs 不断遭到 ROS 攻击,导致其渐进损伤和最终衰老,主要原因是 RBCs 结构的一些特殊性:①红细胞膜脂质富含不饱和脂肪酸,而多不饱和脂肪酸含有双键,持续暴露于高氧水平极易被过氧化^[2];②红细胞总蛋白的 95% 为富含 Fe^{2+} 的血红蛋白(hemoglobin, Hb),铁是自由基反应的催化剂;③正常生理情况下,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81870096);江苏省高层次双创人才计划——重点科技创新项目[(2013)483]

作者单位:225100 扬州大学医学院、江苏省非编码 RNA 基础与临床转化重点实验室

通讯作者:郝多男,电子信箱:dnyu@yzu.edu.cn