

内质网应激及其协同反应在盆腔器官脱垂中的研究进展

朱芳谊 洪 莉 陈 茂 肖 雅 黄筱雨 陈丽颖

摘 要 盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)是一类由于盆底支持结构薄弱造成盆腔器官下降进而引发器官位置及功能异常的慢性妇科疾病,好发于中老年女性。该病不仅严重影响女性的身心健康,且带来沉重的社会经济负担。但 POP 具体发病机制不详,难以对其进行精准防治。目前研究认为,POP 是一种与年龄相关的退行性疾病,其发病机制主要是由于衰老导致的盆底支持结构功能障碍。同时近年来研究证据也显示,持续的内质网应激及其协同反应会介导细胞凋亡等病理活动进而加速衰老,引发多种与年龄相关的退行性疾病。因此内质网应激及其协同反应可能是 POP 治疗的潜在靶点,本文就当前对内质网应激及其协同反应与 POP 发病机制之间的潜在关系进行探讨,为探索 POP 发病机制及防治的相关研究提供新思路。

关键词 POP 衰老 内质网应激 线粒体相关内质网膜

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.036

盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)是一类由于盆底支持结构薄弱造成盆腔器官下降进而引发器官位置及功能异常的慢性妇科疾病;主要症状为阴道口组织物脱出,可伴有排尿、排便和性功能障碍,严重影响患者的身心健康和生活质量^[1]。同时其较高的发生率和手术率也给社会经济带来沉重负担。一项全国性横断面研究显示,国内有症状的 POP 发生率为 9.6%^[2];治疗方式以手术为主,女性一生中有 12.6%的可能需要进行脱垂的手术,并且接受手术的患者 5 年内约 13.0%需要再次手术^[3]。然而目前 POP 具体发病机制仍不详,难以对其进行精准防治。

目前研究认为,POP 是一种与年龄相关的退行性疾病,其发病机制主要是由于衰老导致的盆底支持结构功能障碍^[4]。同时近年来研究证据也显示,持续的内质网应激会联合线粒体功能障碍、氧化应激等协同反应介导细胞凋亡等病理活动进而加速衰老,引发多种与年龄相关的退行性疾病^[5]。因此内质网应激可能是 POP 治疗的潜在靶点,本文就当前研究进展对内质网应激及其协同反应与 POP 发病机制之间的

潜在关系进行探讨,为探索 POP 发病机制及相应防治的相关研究提供新思路。

一、内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一种重要的膜结合细胞器,不仅参与蛋白质合成、折叠和运输等生命活动,还通过某些蛋白质紧密相连线粒体,形成线粒体-内质网结构偶联(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)以介导 ER 和线粒体之间的相互作用。在细胞衰老等各种干扰 ER 内蛋白质折叠的情况下 ER 内过多积累的错误折叠蛋白会引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。

二、内质网应激及其相关协同反应与衰老

为响应 ERS,细胞会触发未折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR)、保护性自噬等适应性通路以维持 ER 稳态^[6]。然而在哺乳动物衰老的过程中 ER 内蛋白质折叠相关伴侣和关键酶逐渐被氧化,其活性随着年龄增长而逐渐降低,最终会导致细胞难以维持 ER 稳态,ERS 长时间被激活^[7]。而 ERS 长时间被激活时,跨膜蛋白激酶 1 (inositol-requiring protein 1, IRE1)、双链 RNA 依赖的蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 和转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 这 3 种启动 UPR 的内质网跨膜蛋白会被过度活化。过度活化的 IRE1 α 会激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶依赖性死亡途径和细胞凋亡相关的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81971364);国家重点研发计划项目(2018YFC2002204);湖北省重点研发计划项目(2022BCA045);湖北省第二届医学领军人才工程第二层次基金资助项目{编号[2019]47号}

作者单位:430060 武汉大学人民医院妇产科

通信作者:洪莉,博士生导师,电子信箱:dr_hongli@whu.edu.cn

c-Jun 氨基末端激酶途径^[8]。同时持续激活的 PERK 一方面会导致促凋亡转录因子 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 转录上调;另一方面会抑制细胞内整体蛋白质的合成,导致细胞长时间功能障碍,最终也会介导细胞凋亡^[9]。而活化的 ATF6 会上调 CHOP 等 UPR 下游靶基因以增强 UPR 信号^[10]。总之,当 ERS 长时间被激活时,UPR 三大下游通路会导致细胞功能障碍以及传递细胞凋亡信号。

另一方面,ER 通过 MAMs 参与调节线粒体功能,MAMs 区域富含肌醇 1,4,5 - 三磷酸受体 (inositol - 1,4,5 - triphosphate receptor, InsP₃R) 和线粒体外膜上电压依赖性阴离子通道,二者介导 Ca²⁺ 从内质网转移到线粒体内。当 ERS 持续存在时,钙整合素结合蛋白 1/InsP₃R 复合物增加,促进 ER 释放大量的 Ca²⁺ 通过 MAMs 转移到线粒体中,导致 Ca²⁺ 过载的线粒体功能障碍。而线粒体功能障碍会诱导 ER 进一步释放 Ca²⁺,进而导致 ER 内催化蛋白质折叠所需的 Ca²⁺ 浓度不足,ERS 持续被激活,最终线粒体内膜上通透性转换孔开放,引发线粒体途径介导的细胞凋亡^[11]。同时持续 ERS 时线粒体中电子传递链和 ER 中蛋白质氧化折叠机制均被过度激活,导致功能障碍的线粒体和 ER 产生了过多的活性氧,引发细胞氧化应激。同时胞内氧化应激会干扰 ER 内蛋白质折叠相关伴侣的折叠效率,促使 ER 中蛋白质被错误折叠,进而加剧 ERS^[12]。如上所述,ERS、线粒体功能障碍、氧化应激这三者之间相互作用形成恶性循环,进而导致细胞长时间功能障碍甚至凋亡 (图 1)。而细胞功能障碍、凋亡等病理活动已被证实会加速机体衰老,引发多种与年龄相关的退行性疾病^[13]。

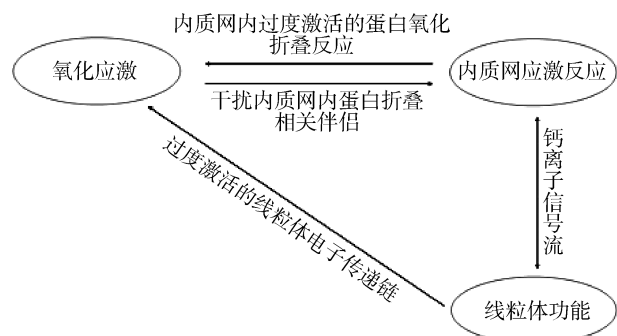


图 1 内质网应激反应、线粒体功能障碍、氧化应激三者之间恶性循环的过程

三、内质网应激与盆底支持结构功能障碍

盆底主要支持结构是盆底肌肉和结缔组织。盆底肌肉以骨骼肌细胞构成的肛提肌为主^[4];而盆底结缔组织主要是由以成纤维细胞为主的细胞成分和以胶原蛋白为主的细胞外基质构成,且成纤维细胞负责调控细胞外基质蛋白的合成与降解^[14]。所以骨骼肌细胞与成纤维细胞均在维持盆底支持结构与形态的完整性中发挥重要作用。如上所述,在细胞衰老等各种干扰 ER 内蛋白质折叠的情况下骨骼肌细胞、成纤维细胞等盆底支持结构的主要功能细胞中也可能存在长时间被激活的 ERS 及其协同反应,且介导细胞凋亡等加速衰老的病理活动,进而导致盆底主要支持结构功能障碍,引发 POP。

POP 是盆底功能障碍性疾病 (pelvic floor dysfunction, PFD) 的主要构成类型,相关研究已证实在 PFD 患者的盆底肌肉中存在平均横截面积缩小等衰老相关的病理改变,进而导致盆底肌肉支持功能障碍^[15, 16]。而笔者课题组前期研究发现,在 PFD 小鼠模型中盆底肌肉萎缩等衰老相关的病理改变与 ERS 具有相关性,其中涉及 ERS 下游 IRE1 和 PERK 通路的激活以介导 CHOP 等凋亡相关蛋白表达上调以及保护性自噬相关蛋白表达下降^[17]。Miyake 等^[18]研究也证实,过表达 ERS 下游分子 PERK 的转基因小鼠由于肌纤维蛋白合成障碍而出现肌肉重量下降,握力减退。Afroze 等^[19]还研究发现,激活的 IRE1α 生成的 X-box 结合蛋白 1 通过抑制成肌调节因子活性,进而抑制肌卫星细胞分化成为骨骼肌细胞,造成骨骼肌自我修复障碍。因此,笔者所在课题组推测在 PFD 小鼠模型中被激活的 ERS 下游 IRE1 和 PERK 通路除了传递细胞凋亡信号外,也可能是通过抑制骨骼肌细胞合成肌纤维蛋白以及肌卫星细胞分化进而导致盆底肌肉萎缩。综上所述,相关研究证实 ERS 是连接衰老与 POP 患者盆底肌肉功能障碍之间的潜在靶点。

相关研究也证实了在 POP 患者盆底结缔组织中存在 ERS 相关下游分子的激活。已证实在 POP 患者盆底结缔组织中随着衰老进程逐渐积累的晚期糖基化终产物会抑制成纤维细胞增殖,降低胶原蛋白表达,其中涉及核因子 κB (nuclear factor kappa - B, NF - κB) 和 p38 的激活^[20]。而 NF - κB 是一种 ERS 相关下游转录因子,参与传递细胞凋亡信号^[21];活化的 p38 会上调 PERK 通路下游 CHOP 分子的表达,也是 ERS 下游介导细胞凋亡和抑制保护性自噬的重要

分子^[22]。另有体外实验也证实晚期糖基化终产物可以诱导成纤维细胞启动 ERS 进而介导细胞凋亡,涉及 PERK 途径和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶依赖性死亡途径的激活。上述研究结果表明,POP 患者盆底结缔组织中可能存在 ERS,并通过 UPR 上调细胞凋亡信号以及抑制保护性自噬,进而加速衰老;这与近年来研究发现盆底结缔组织中 ERS 相关的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 等细胞凋亡相关蛋白表达上调以及自噬相关蛋白表达下调的病理改变一致^[23,24]。另一方面理论上 PERK 通路的持续激活还会抑制成纤维细胞合成胶原蛋白等细胞外基质成分,这与 Guler 等^[25]研究发现,脱垂患者结缔组织中总体胶原蛋白含量降低的研究结果相一致。

作为 ERS 相关协同反应,近年来研究证据显示,线粒体功能障碍和氧化应激与 POP 发病具有相关性。体外研究证实在成纤维细胞中减少线粒体和 ER 之间的连接通道可以抑制 ERS 介导的线粒体功能障碍,进而延缓成纤维细胞衰老^[26]。而在老年 POP 患者阴道成纤维细胞中发现介导线粒体和 ER 融合的线粒体融合蛋白-2 过度表达,而表达减少的线粒体呼吸链复合物表明存在线粒体功能障碍。同时 8-羟基脱氧鸟苷等氧化应激标志物也被证实在 POP 患者结缔组织中上调,且与线粒体途径介导的细胞凋亡标志物上调相关。而氧化应激诱导剂能以浓度依赖性的方式导致正常成纤维细胞表现出与 POP 患者阴道成纤维细胞一致的病理改变,例如胶原蛋白的合成被抑制、促使胶原蛋白降解的基质金属蛋白酶表达上调等。如上所述,在 POP 患者结缔组织中也可能存在持续的 ERS 及其协同反应,且通过介导成纤维细胞凋亡等病理活动进而加速衰老,最终导致盆底结缔组织支持功能障碍。

四、展 望

POP 是一类具体发病机制尚不明,所需手术率及术后复发率均较高的慢性妇科疾病,难以对其进行精准防治。目前 POP 治疗方式主要侧重于恢复支持结构的物理条件,例如韧带悬垂或阴道口封闭等;这些治疗方式不仅可能引发术后排尿困难等不良反应,也不能杜绝术后复发的可能。所以对于 POP 患者的治疗,不仅是恢复其正常解剖结构,更要注重组织生理功能上的重建。近年来研究证据表明,内质网应激及其协同反应可能是治疗 POP 的潜在靶点,其通过介导细胞凋亡等病理活动进而加速衰老,由此可能导致盆底支持结构功能障碍,引发 POP。虽然目前内质网

应激及其协同反应与 POP 之间的因果关系和确切机制仍需更多更深入的临床实验与数据分析证明,但为探索 POP 发病机制及相应防治的相关研究提供了新思路。未来以内质网应激及其协同反应为导向的相关靶点可能在 POP 的精准防治中具有重大意义,以求并发症最小化的同时从根本上治愈患者。

参考文献

- 1 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 盆腔器官脱垂的中国诊治指南(2020 年版)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(5): 300-306
- 2 Pang H, Zhang L, Han S, *et al.* A nationwide population-based survey on the prevalence and risk factors of symptomatic pelvic organ prolapse in adult women in China - a pelvic organ prolapse quantification system-based study[J]. BJOG, 2021, 128(8): 1313-1323
- 3 朱兰, 梁硕. 植入合成网片盆底重建术后并发症规范化登记亟待进行[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 23-24
- 4 Huang L, Zhao Z, Wen J, *et al.* Cellular senescence: a pathogenic mechanism of pelvic organ prolapse (review)[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 2155-2162
- 5 Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, *et al.* Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death[J]. Cell Calcium, 2018, 69: 62-72
- 6 Bilbaomalavé V, Gonzálezamora J, de la Puente M, *et al.* Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in age related macular degeneration, role in pathophysiology, and possible new therapeutic strategies[J]. Antioxidants, 2021, 10(8): 1170
- 7 Frakes AE, Dillin A. The UPR(ER): sensor and coordinator of organismal homeostasis[J]. Mol Cell, 2017, 66(6): 761-771
- 8 Junjappa RP, Patil P, Bhattarai KR, *et al.* IRE1alpha implications in endoplasmic reticulum stress-mediated development and pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1289
- 9 Hughes D, Mallucci GR. The unfolded protein response in neurodegenerative disorders - therapeutic modulation of the PERK pathway[J]. FEBS J, 2019, 286(2): 342-355
- 10 Bohnert KR, Mcmillan JD, Kumar A. Emerging roles of ER stress and unfolded protein response pathways in skeletal muscle health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(1): 67-78
- 11 Gao P, Yan Z, Zhu Z. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in cardiovascular diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 604240
- 12 Burgos-Moron E, Abad-Jimenez Z, Maranon AM, *et al.* Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1385
- 13 Argüelles S, Guerrero-Castilla A, Cano M, *et al.* Advantages and disadvantages of apoptosis in the aging process[J]. Ann Acad Sci, 2019, 1443(1): 20-33
- 14 Zhang L, Dai F, Chen G, *et al.* Molecular mechanism of extracellular matrix disorder in pelvic organ prolapses[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 4611-4618

- 15 Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, *et al.* Calcium channel ITPR2 and mitochondria – ER contacts promote cellular senescence and aging [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 720
- 16 Cook MS, Bou – Malham L, Esparza MC, *et al.* Age – related alterations in female obturator internus muscle [J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(5): 729 – 734
- 17 Li S, Hao M, Li B, *et al.* CACNA1H downregulation induces skeletal muscle atrophy involving endoplasmic reticulum stress activation and autophagy flux blockade[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 279
- 18 Miyake M, Nomura A, Ogura A, *et al.* Skeletal muscle – specific eukaryotic translation initiation factor 2alpha phosphorylation controls amino acid metabolism and fibroblast growth factor 21 – mediated non – cell – autonomous energy metabolism[J]. *FASEB J*, 2016, 30(2): 798 – 812
- 19 Afroze D, Kumar A. ER stress in skeletal muscle remodeling and myopathies[J]. *FEBS J*, 2019, 286(2): 379 – 398
- 20 Chen YS, Wang XJ, Feng W, *et al.* Advanced glycation end products decrease collagen I levels in fibroblasts from the vaginal wall of patients with POP via the RAGE, MAPK and NF – kappaB pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 987 – 998
- 21 Arvin BT, Ellen LM, Alexander H, *et al.* ER stress activates NF – kappaB by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK [J]. *PLoS One*, 2017, 7(10): e45078
- 22 Jiang Q, Li F, Shi K, *et al.* Involvement of p38 in signal switching from autophagy to apoptosis via the PERK/eIF2 α /ATF4 axis in selennite – treated NB4 cells [J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(5): e1270
- 23 Zeng C, Liu J, Wang H, *et al.* Correlation between autophagy and collagen deposition in patients with pelvic organ prolapse[J]. *Female Pelvic Med Re*, 2018, 24(3): 213 – 221
- 24 Marcu RD, Mischianu DLD, Iorga L, *et al.* Oxidative stress: a possible trigger for pelvic organ prolapse [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 3791934
- 25 Guler Z, Roovers JP. Role of fibroblasts and myofibroblasts on the pathogenesis and treatment of pelvic organ prolapse [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 94
- 26 Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, *et al.* Calcium channel ITPR2 and mitochondria – ER contacts promote cellular senescence and aging [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 720

(收稿日期: 2022 – 05 – 13)

(修回日期: 2022 – 05 – 23)

miR – 155/HIF – 1 α /p53 对骨髓增生异常综合征调控机制的研究

薛婷婷 陶雨晨 徐 皓 胡可心 王艳璐 陆嘉惠

摘 要 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组异质性造血疾病, 以造血细胞形态发育不良和外周血细胞减少为特征。缺氧是骨髓微环境中的常见基础状态, HIF – 1 α 作为其中主要的缺氧转录因子, 会影响正常的造血功能促进 MDS 的进展。miR – 155 是肿瘤中最常过表达的 miRNA 之一, 可以负向调控骨髓生成和红细胞生成。而 HIF – 1 α 可以受到 miR – 155 直接或间接的靶向作用, 然后调节其下游基因 p53, 导致细胞周期停滞或促进细胞凋亡等, 从而对 MDS 的发生、发展产生影响。这一调控机制目前仍处于探索之中, 但其对于 MDS 的发病机制、治疗和预防具有重要意义。因此本文对 HIF – 1 α 、miR – 155、p53 在 MDS 中的作用做了系统综述分析。

关键词 HIF – 1 α miR – 155 p53 骨髓增生异常综合征

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j. issn. 1673-548X. 2023. 04. 037

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81873286); 上海市优秀学术带头人计划项目 (20XD1403500); 上海市卫生系统优秀人才培养计划项目 (2018BR15); 上海市科学技术委员会医学创新研究专项重大项目 (21Y31920400); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12020128)

作者单位: 200071 上海中医药大学附属市中医医院 (薛婷婷、陶雨晨、徐皓、胡可心、王艳璐、陆嘉惠); 201203 上海中医药大学 (薛婷婷、陶雨晨、徐皓、胡可心、王艳璐)

通信作者: 陆嘉惠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: luji-ahui73@163.com

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组具有高度异质性的髓系恶性克隆性肿瘤, 其特征是造血功能低下和发展为急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML), 表现为造血细胞形态发育不良和外周血细胞减少^[1]。MDS 的多发年龄段为老年群体, 它是由肿瘤性骨髓细胞中的结构染色体改变和体细胞突变驱动的^[2]。复杂组合的基因突变是 MDS 发病机制的核心, 例如 SF3B1、SRSF2、TET2、DNMT3A、RUNX1 和 TP53 这些基因突