

• 综述与讲座 •

MMPs 与骨性关节炎的关系及 MMPs 抑制性药物的研究

福建中医药大学附属人民医院骨伤一科 (福州 350004) 林家钟 综述 王荣茂 审校

【关键词】骨性关节炎; 基质金属蛋白酶; 细胞外基质; 信号通路; 中药

【中图分类号】R684 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)02-0147-04

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是好发于中老年人群的一类疾病。它的特征是关节软骨降解, 临床上的主要表现是缓慢发展并且逐渐加重的关节疼痛, 运动可使疼痛加剧, 后期可严重影响老年人的日常生活和活动。关节软骨是无神经、血管的组织, 由 1% 的软骨细胞及 99% 的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成。研究表明, 软骨细胞赖以生存的 ECM 的合成与降解失衡是导致软骨退变的重要原因之一, 而基质金属蛋白酶家族 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是引起 ECM 代谢失衡的最关键的酶类。近年来, 随着分子生物学及细胞生物学技术的发展, 发现中医药在治疗 OA 的过程中对 MMPs 的调控起着重要的作用, 且副作用少。本文就这些方面的研究进展作一综述。

1 MMPs 在 OA 发生中的作用

OA 的病因复杂, 致病机制尚未完全明确。目前认为力学因素和生物因素的影响是发病的原因, 软骨退变是发病的根本, 而 ECM 的代谢失衡是导致软骨退变的重要因素。ECM 是关节软骨的主要成分, 在正常情况下, 关节软骨基质的合成、修复与降解可以维持一种动态的平衡。当机体在各种机械力学和生物化学因素的刺激下, 软骨基质的降解明显大于合成, 软骨基质代谢失衡, 导致软骨基质主要成分包括 II 型胶原、蛋白多糖含量下降^[1]。在 OA 软骨基质的分解代谢过程中, MMPs 起着核心的作用。

MMPs 是一大类高度依赖锌离子结构的同源性内切蛋白酶家族, 构成了细胞外基质降解最重要的蛋白水解系统。自 1962 年首次发现 MMP-1 后, 到目前为止被发现并命名的有 28 种, 根据作用底物及分子结构不同, 又可将其分为胶原酶、明胶酶、间质溶解素、膜型、基质溶解素 5 个亚型, 5 个亚型的 MMPs 存在一定同源性, 酶的活性受金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 的抑制。不同亚型的 MMPs 在介导 OA 关节软骨 ECM 的代谢过程中发挥的作用不完全相同, 各有侧重点。其中比较重要的类别包括胶原酶、明胶酶和间质溶解素 3 种。

1.1 胶原酶: 目前发现的主要有 MMP-1、MMP-8、MMP-13 3 种。MMP-1 是成纤维细胞型胶原酶, 作用底物是 I、II、III、VII、VIII、X 型胶原, 明胶及蛋白多糖等。MMP-1 在正常关节中很少检测到, 但在 OA 软骨及滑膜中表达明显升高, 其主要作用于新合成的 II 型胶原而致关节软骨破坏。MMP-8 又称为胶原酶-2, 主要由中性粒细胞产生, 在 OA 环境中可明显观察到 MMP-8 表达过量, 其被激活后能有效

降解纤维胶原、细胞外基质蛋白、细胞因子及蛋白酶抑制剂等^[2]。MMP-13 主要由软骨细胞、滑膜细胞、纤维母细胞及中性粒细胞等产生和分泌, 与 OA 的关节损伤程度密切相关, 被认为是最有效的 II 型胶原纤维降解酶, 主要分解 OA 病变部位关节原有的 II 型胶原, 并可通过降解 II 型胶原后间接影响可聚蛋白多糖的浓度。其降解 II 型胶原的能力显著强于其他 MMPs, 也是许多其他 MMPs 亚型降解 II 型胶原的中介物。正常生理情况下, MMP-13 只在表层软骨细胞中少量表达, 但在 OA 关节软骨和滑膜组织中, 则可观察到持续高表达^[3]。

1.2 明胶酶: 包括 MMP-2 和 MMP-9, 也能降解多种类型的胶原, 对明胶、纤维结合素、蛋白多糖等也有一定的降解作用。MMP-2 又称为明胶酶 A, 可由关节软骨细胞及滑膜成纤维细胞生成, 其作用底物为明胶、胶原及层黏连蛋白等, 正常关节软骨和滑膜组织中只有无活性的 MMP-2 酶原, OA 关节中则可见到活化的 MMP-2。MMP-9 为糖化的明胶酶 B, 其前体可由中性粒细胞、单核细胞及成纤维细胞等分泌, 特别是分解后的血多形中性粒细胞可释放大量的 MMP-9, 能水解弹性蛋白、胶原蛋白、明胶、纤维蛋白等多种细胞外基质成分, TIMP-1 为 MMP-9 的特异性抑制剂, MMP-9/TIMP-1 的比例失衡与 ECM 的代谢失衡有重要关系。在 OA 中, MMP-9 的基因表达的位置处于软骨细胞深层, 不仅对细胞外基质, 而且对软骨下骨均具有破坏作用。在膝骨关节炎患者关节腔及外周血中, MMP-9 可随着关节炎病情的加重显著上升, 促进炎症因子对关节的损害^[4]。

1.3 间质溶解素: 主要包括 MMP-3、MMP-10、MMP-11, 主要作用于 ECM 中的蛋白多糖和糖蛋白。MMP-3 是基质溶解素中的重要成分, 在 OA 的不同病理时期均有表达^[5], 广泛参与蛋白聚糖、纤维连接蛋白、弹性蛋白、层黏连蛋白、基底膜成分、IV 型胶原、IX 型胶原和 X 型胶原等的降解过程, 还可去除 I、II、III 型胶原的 N、C 末端肽, 起着胶原肽酶作用, 引起基质降解改变, 是引起软骨损伤的重要因素, 且与 OA 的严重程度正相关^[6]。MMP-3 除了自身对软骨基质有破坏作用外, 还能通过激活 MMP-1、MMP-9、MMP-13 等其他家族成员, 产生连锁放大效应, 加速胶原的病理性降解过程, 进一步加剧 OA 关节软骨的破坏。在酸性环境中 MMP-3 的作用力更强, 所以 OA 局部缺氧和代谢产物的堆积将加重 MMP-3 对软骨及软骨基质的破坏。外源性 MMP-10 明显增强了 IL-1 和抑癌素 M 诱导培养的关节软骨

细胞中胶原的降解。MMP-11 虽然不直接参与细胞外基质的降解,但是它能增强蛋白水解活性,从而参与软骨细胞外基质转化,并能通过修饰胰岛素样生长因子结合蛋白 1 调控软骨细胞增殖。

2 MMPs 的表达调控

MMPs 的活性除受 TIMPs 抑制外,根据目前的研究,在 OA 发生过程中有多条信号通路参与 MMPs 的表达调控及 ECM 的降解,包括 NF- κ B、MAPKs、Wnt/ β -catenin 及 Notch 信号通路等^[11]。

2.1 NF- κ B 信号通路: OA 滑膜中存在大量的 NF- κ B,在 OA 关节软骨细胞中,NF- κ B 对软骨基质及细胞因子的表达调控起了重要作用。NF- κ B 通常以 p65-p50 二聚体的形式广泛表达于细胞浆中。一般情况下,NF- κ B 因为与抑制性蛋白 I κ B α 结合,所以是以无活性形式存在的。在多种外界因素刺激下,NF- κ B 活性可以被 TNF- α 或 IL-1 β 、蛋白激酶、C 激活剂、氧化剂、自由基等多种因子激活,这些因子产生的第二信使信号导致 I κ B α 的磷酸化和泛素化,继而被降解,使 NF- κ B 与 I κ B α 解离,移位至细胞核内并刺激特定基因转录,导致多种细胞因子、黏附分子、趋化因子以及多种酶的基因表达。在人关节软骨细胞和肉瘤细胞中,通过 TNF- α 或 IL-1 β 的诱导,NF- κ B 可以调节由 TNF- α 或 IL-1 β 介导的 MMP-1、MMP-3、MMP-13 基因和蛋白的表达,从而促进关节软骨的降解。Yun 等^[7-8] 系列研究表明,IL-1 β 可诱导软骨细胞中 NF- κ B 的核易位并提高淋巴增强子结合因子 1 (lymphoid enhancer-binding factor 1, LEF1) 水平,两者相互作用并通过 DNA 循环机制促进 MMP-13 的表达。通过沉默 RNA 技术使目的 mRNA 表达下降,可以下调 TNF- α 诱导的 NF- κ B 信号通路的激活,最终可以抑制软骨细胞 MMP-9、COX-2 和 NOS-2 的表达。

2.2 MAPKs 信号通路: MAPKs 是一组表达于真核细胞的广泛存在的丝/苏氨酸蛋白激酶,是将信号从细胞膜传递至细胞核内的重要传递者,在炎症因子引起软骨细胞 MMPs 表达调控过程中起了重要作用。MAPKs 家族中已经被证实参与了 OA 发病的有 JNK、p38 和 ERK^[9]。研究表明,在炎症细胞因子或机械因素刺激下,p38 MAPK 信号通路可以使 MMP-9、MMP-13 表达增高,从而引起 II 型胶原及蛋白聚糖的降解,导致关节软骨退变。Wada 等^[10] 实验发现使用 p38 通路抑制剂 R-130823 能下调 IL-1 β 诱导的人软骨细胞中的 MMP-1、MMP-13 和 PGE2 的表达,从而减轻炎症反应,保护关节软骨。同样 IL-17 通过 JNK 途径可引起 MMP-13 和蛋白聚糖酶的表达升高,而 TNF- α 可激活软骨细胞 ERK 信号通路诱导 MMP-13 的表达,从而引起关节软骨细胞基质的降解。另有研究发现,IL-6 作用于牛关节软骨细胞时,能通过激活 ERK 和 JNK 途径而引起 MMP-1、MMP-3、MMP-13 的增高。当使用选择性 ERK 抑制剂抑制 ERK 信号通路活性时,可以降低 MMPs 的产生,减缓 OA 模型中关节软骨细胞外基质的破坏程度。

2.3 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路: Wnt/ β -catenin 是 Wnt 参与的经典信号通路,并与 OA 的病理过程密切相关。Wnt 蛋白通过与 Frizzled 受体相互作用,抑制糖原合酶激酶 (GSK) -3 β 及 β -catenin 磷酸化,导致 β -catenin

激活进入细胞核,并与 T 细胞因子 (TCF) / 淋巴细胞增强因子 (LEF) 形成复合体引起 Wnt 靶基因的表达,调控细胞凋亡和软骨基质代谢。研究发现 OA 关节软骨中有大量的 β -catenin 表达,在成年及老年人中,激活 β -catenin 可引起 MMPs 的表达升高导致软骨骨化及退变。通过转基因的方式,特异性地使小鼠身体中 Wnt/ β -catenin 信号通路表达上调,会诱导 MMP-2、MMP-9、MMP-13、aggrecanases 的表达升高,导致类似于 OA 的症状。另一方面,Ma 等^[11] 研究证实 Wnt/ β -catenin (如 Wnt3a) 信号通路可以非依赖 LEF1 的方式抑制原代人、鼠和牛关节软骨细胞的 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的表达,从而具有抗分解代谢作用,提示 Wnt/ β -catenin 可通过经典或非经典等多个途径影响 MMPs 的表达,调节 OA 发病过程。

2.4 Notch 信号通路: Notch 家族成员表达于 OA 关节软骨,并在 OA 的发病过程中与软骨基质代谢密切相关,是调节软骨 ECM 分解代谢和合成代谢的重要分子^[12]。在 OA 关节软骨细胞表层及深层可见 Notch1、JAG1 及其靶基因 HES5 表达增强,而 Notch 信号通路的下游靶基因 HES5 可明显促进 MMP-13 的表达,从而在维持软骨基质代谢平衡中起着重要作用^[13]。当使用 Notch 信号通路抑制剂 (3, 5-二氟苯乙酰基)-L-丙氨酸基-L-2-苯基甘氨酸叔丁酯 (DAPT) 关节腔注射 OA 模型大鼠膝关节腔时,可下调 MMP-13 的表达,增加 II 型胶原的表达量,改善软骨基质代谢,减轻骨关节炎^[14]。

此外,参与调节 MMPs 的信号通路还有 Jak/Stat、PI3K/Akt 信号通路^[15-16] 等,这些参与调控 MMPs 表达的信号通路并不是完全独立的,而是相互之间存在着协同的分子机制,如 Wnt 信号通路中的 GSK-3 β 和 Notch 通路相互作用,结合和磷酸化 Notch2,从而调节 Notch 的活化^[17]。也有研究表明,Notch 信号通路的细胞因子激活依赖于 NF- κ B 和 MAPK 途径^[18]。OA 的软骨基质代谢是一个涉及多个信号通路且相互作用综合影响的过程,各信号通路之间的互动、正负反馈循环共同构成一个复杂的系统,推动病变的发展。

3 MMPs 的抑制性化学药物及中药

针对 MMPs 在 OA 关节软骨破坏中的作用,目前已人工开发合成多种 MMPs 抑制物,动物实验显示有抑制软骨破坏和改善 OA 的作用。巴司司他 (batimastant) 为经典的锌离子结合基类 MMPs 抑制物,可抑制 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9 等多个亚型的活性,但其可溶性差、口服难吸收、体内代谢快,在 I 期临床试验中只能采用经胸、腹腔直接注射给药,短期内较多患者出现不同程度的恶心、呕吐、肝酶升高等副作用。马司司他 (marimastant) 是第二代人工合成 MMPs 抑制剂,亦可抑制多个 MMPs 亚型的活性,可口服吸收,与巴司司他相比生物利用度较高,但实验表明它存在严重的不良反应,包括骨骼肌、关节的疼痛和炎症反应等^[19]。同类药物苔藓抑素 1 (bryostatin-1) 通过阻断蛋白激酶 C 的活化而抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-10 和 MMP-11 的合成,以减轻关节软骨破坏。重组 TIMP-4 (rTIMP-4) 已成功表达于杆状病毒感染的昆虫细胞中,并已制成纯品,它能抑制 MMP-1、MMP-2、

MMP-3、MMP-7 和-MMP9 五种 MMPs 的活性^[20]。由于人工合成的这些化学药物不良反应较多,使其临床应用受到限制。

近年来,随着分子生物学及细胞生物学技术的发展,发现中医药在治疗 OA 的过程中对 MMPs 的调控起着重要的作用,且副作用少。冀海军等^[21]通过制作兔膝骨性关节炎(KOA)模型,观察阳和汤含药血清对关节炎软骨组织中 TIMP-1、MMP-1、MMP-3 蛋白表达水平的影响,发现中药治疗组较模型组 TIMP-1 水平显著升高,同时降低 MMP-1、MMP-3 的活性,从而抑制软骨基质降解途径。孙亮亮等^[22]研究发现补肾活血中药(杜仲-当归)可显著降低 OA 模型大鼠关节软骨中 MMP-13 的表达水平,改善关节软骨退变。陈赛梅等^[23]用透骨消痛胶囊治疗 KOA 兔子,Western blot 检测 MMP-2、MMP-13 的表达,发现该药能下调软骨 MMP-2、MMP-13 表达,减缓软骨基质降解,降低软骨损伤程度。张晨和马建强^[24]用加味阳和汤治疗膝骨性关节炎患者,发现加味阳和汤可以明显降低病患血清 MMP-3、MMP-9 水平,保护软骨基质和细胞。林强等^[25]通过细胞实验发现,灵仙通络方能降低 C518 大鼠膝关节软骨细胞株 MMP-13 的表达,且优于西药对照组。

4 小结

综上所述,MMPs 在 OA 的软骨退变过程中发挥着重要作用,目前的研究主要集中于 MMPs 在软骨基质代谢方面的作用,OA 的发生发展涉及多个方面,今后的研究应进一步探索关注是否存在新的重要 MMPs 及 MMPs 参与 OA 发病的其他方面,以进一步深入理解 MMPs 在 OA 中的作用。另外 MMPs 的表达调控受多个信号通路及多种因素的共同影响,同时一个信号通路可以调控多个 MMPs 的表达,相互间形成一个复杂的调控网络。全面梳理信号调控网络及寻找调控的重要因子和节点将有助于 OA 的精准靶向治疗及开发新药。

中药在治疗 OA 过程中对 MMPs 的表达调控具有多靶点、多通路作用的独特优势,目前对中药调控 MMPs 的表达治疗 OA 的研究大多停留在对效应的指标检测上,缺乏对调控机制及涉及信号通路的深入广泛的研究。同时由于中药或中药方剂成分复杂,在应用现代生物化学及药理学研究中中药的作用机理方面,以往多借鉴西药的研究方法,自觉不自觉地趋向于孤立、离体、纵深的研究模式,难以体现中医药整体、系统的治疗理念。借助于网络药理学^[26]和计算机模拟分子对接技术,结合现代分子生物学的研究方法,将有助于深入研究中药多信号通路及多靶点调控 MMPs 的表达,保护关节软骨的作用机制。

参考文献

- [1] Yan J Y, Tian F M, Wang W Y, et al. Age dependent changes in cartilage matrix, subchondral bone mass, and estradiol levels in blood serum, in naturally occurring osteoarthritis in guinea pigs [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15 (8): 13578-13595.
- [2] Nákki A, Rodriguez-Fontenla C, Gonzalez A, et al. Association study of MMP8 gene in osteoarthritis [J]. Connective Tissue Research, 2016, 57 (1): 44-52.
- [3] 唐浚洲, 苏楠, 周思儒, 等. 手术诱导的小鼠骨关节炎模型中关节软骨 MMP-13 表达上调 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36 (9): 919-921.
- [4] 李惠琴, 丁韶龙, 齐笛. HMGB1、TNF- α 、MMP-9 及 S100A12 在骨性膝关节炎中的变化及其意义 [J]. 实验与检验医学, 2020, 38 (2): 280-282, 313.
- [5] Mehraban F, Lark M W, Ahmed F N, et al. Increased secretion and activity of matrix metalloproteinase-3 in synovial tissues and chondrocytes from experimental osteoarthritis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 1998, 6 (4): 286-294.
- [6] 菅永志, 叶林, 李跃军, 等. β -catenin 和 MMP-3 在骨性关节炎软骨组织中的表达及临床意义 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2019, 37 (6): 770-779.
- [7] Yun K, Im S H. Transcriptional regulation of MMP13 by Lef1 in chondrocytes [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 364 (4): 1009-1014.
- [8] Yun K, So J S, Jash A, et al. Lymphoid enhancer binding factor 1 regulates transcription through gene looping [J]. The Journal of Immunology, 2009, 183 (8): 5129-5137.
- [9] Chen Y, Shou K Q, Gong C L, et al. Anti-inflammatory effect of geniposide on osteoarthritis by suppressing the activation of p38 MAPK signaling pathway [J]. Biomed Research International, 2018, 2018: 8384576.
- [10] Wada Y, Shimada K, Sugimoto K, et al. Novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor R-130823 protects cartilage by down-regulating matrix metalloproteinase-1, -13 and prostaglandin E2 production in human chondrocytes [J]. International Immunopharmacology, 2006, 6 (2): 144-155.
- [11] Ma B, Van Blitterswijk C A, Karperien M. A Wnt/ β -catenin negative feedback loop inhibits interleukin-1-induced matrix metalloproteinase expression in human articular chondrocytes [J]. Arthritis & Rheumatism, 2012, 64 (8): 2589-2600.
- [12] Kohn A, Dong Y, Mirando A J, et al. Cartilage-specific RBPJ-dependent and -independent Notch signals regulate cartilage and bone development [J]. Development, 2012, 139 (6): 1198-1212.
- [13] Hosaka Y, Saito T, Sugita S, et al. Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110 (5): 1875-1880.
- [14] 薛太阳, 刘士嘉, 田野, 等. 抑制 Notch 信号通路减少大鼠膝骨关节炎关节软骨内 MMP-13 的上调和 Col II 的降低 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2018, 27 (3): 214-220.
- [15] Li H W, Zeng H S. Regulation of JAK/STAT signal pathway by miR-21 in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis [J]. World Journal of Pediatrics, 2019, 24 (3): 1276-1282.
- [16] Yang Y, Gu Y, Zhao H, et al. Loganin attenuates osteoarthritis in rats by inhibiting IL-1 β -induced catabolism and apoptosis in chondrocytes via regulation of Phosphatidylinositol 3-Kinases (PI3K) /Akt [J]. Medical Science Monitor, 2019, 25: 4159-4168.
- [17] Strazzabosco M, Fabris L. The balance between Notch/Wnt signaling regulates progenitor cells' commitment during liver re-

- pair: Mystery solved? [J]. Journal of Hepatology, 2013, 58 (1): 181-183.
- [18] Wang H, Tian Y, Wang J, et al. Inflammatory cytokines induce NOTCH signaling in nucleus pulposus cells; implications in intervertebral disc degeneration [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 (23): 16761-16774.
- [19] Pratheeshkumar P, Kuttan G. Vernonia cinerea Less. inhibits tumor cell invasion and pulmonary metastasis in C57BL/6 mice [J]. Integrative Cancer Therapies, 2011, 10 (2): 178-191.
- [20] 冯永怀, 吴柳松, 苏俊, 等. MMP-26、TIMP-4 和 MMP-9 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21 (5): 1167-1172.
- [21] 冀海军, 张永红. 阳和汤含药血清对膝骨性关节炎兔膝关节 MMP-1、MMP-3 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38 (3): 72-76.
- [22] 孙亮亮, 章煌杰, 鲁琛, 等. 补肾活血中药“杜仲-当归”治疗骨性关节炎的作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (11): 2639-2644, 2826-2828.
- [23] 陈赛楠, 黄云梅, 陈文列, 等. 透骨消痛胶囊干预兔膝关节炎蛋白多糖与 MMP-2、MMP-13 表达的实验研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4 (7): 5-10.
- [24] 张晨, 马建强. 加味阳和汤对膝骨性关节炎病患 MMP-3、MMP-9 水平的影响研究 [J]. 陕西中医, 2016, 37 (2): 201-203.
- [25] 林强, 祁文兵, 白明华, 等. 灵仙通络方对 C518 大鼠膝关节退变软骨细胞增殖、II 型胶原及基质金属蛋白酶-13 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36 (9): 21-25.
- [26] 杨丽平, 朱嘉, 宋庆慧, 等. 基于网络药理学预测中药复方治疗骨关节炎的分子机制 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31 (6): 14-18.

• 综述与讲座 •

长链非编码 RNA 与心血管系统疾病研究进展

福建医科大学附属第二医院心血管内科 (泉州 362000) 吴淳淳 王耀国 许朝祥 综述 杜心清 审校

【关键词】长链非编码 RNA; LncRNA; 心血管

【中图分类号】R54 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2021)02-0150-04

心血管系统疾病是当今威胁全人类健康的最主要疾病之一。目前我国心血管疾病的患病率正处于不断上升阶段, 其诊断、治疗和预防工作已成为一件十分严峻的任务。已有研究显示长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 与心血管系统疾病密切相关, 血浆 LncRNA 可作为心血管疾病重要的诊断和预测生物标志物^[1]。LncRNA 在表观遗传学水平、转录水平和转录后水平, 通过调控基因的表达进而参与到多种生物学过程中, 逐渐成为心血管系统疾病的研究热点之一。本文主要对 LncRNA 在心血管系统疾病发生、发展中的重要作用作一综述。

1 LncRNA 的基本生物学特性

LncRNA 是一类结构与 mRNA 相似, 长度 > 200 nt 的 RNA 分子, 但其序列中缺乏开放阅读框, 是存在于各种物种中的功能分子^[2]。它具有明显的细胞特异性, 可以折叠形成许多具有功能的二级结构, 且其转录过程受到动态调节^[3]。LncRNA 在不同物种间具有保守性, 主要以 RNA 的形式在多种层面调控基因的表达水平。LncRNA 在细胞增殖、分化和退化中起重要作用, 同时也参与到肿瘤、神经系统疾病、自身免疫性疾病和心血管系统疾病的病理生理过程中。

LncRNA 对基因调控的机制复杂, 但其调控模式相对灵活且作用广泛。LncRNA 参与基因表达的调控主要是通过 microRNA、转录因子及表观遗传修饰因子的相互作用, 从

转录前、转录及转录后水平等层面广泛而高效地调控基因表达。

2 LncRNA 在心血管系统疾病中的作用

LncRNA 在生物系统中发挥着十分重要的作用, 随着研究的不断深入, 越来越多的与心血管系统疾病相关的 LncRNA 不断被发现, 为心血管系统疾病的诊治提供了全新的线索。LncRNA 在动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗死及心脏移植中发挥着重要作用。目前关于 LncRNA 参与心脏病理生理的作用和作用机制的研究已成为世界范围内的研究热点。

2.1 LncRNA 与动脉粥样硬化关系: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心脑血管疾病的最主要病因。LncRNA 的转录水平在人类疾病的发生及发展中呈现一种动态改变的模式。近年来研究发现 LncRNA ANRIL (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 与冠状动脉粥样硬化性心脏病密切相关。ANRIL 主要在受动脉粥样硬化影响的组织和细胞中表达, 是染色体 9p CAD 位点的首要候选基因^[4]。ANRIL 的表达上调与 AS 的严重程度呈正相关。在人动脉粥样硬化斑块和 ox-LDL 诱导的细胞中, ANRIL 表达上调, 而 miR-399-5p 表达下调。ANRIL 可能通过海绵化 miR-399-5p, 调节 Ras/RAF/ERK 信号通路促进 AS 进展, 提示 ANRIL 可能是 AS 治疗策略的潜在靶点^[5]。在动脉粥样硬化斑块中, 炎性细胞因子的分泌和巨噬细胞凋亡起