

高血压病发生发展中微小 RNA 的作用

窦学凯 许桂芬 杨巍

【摘要】 微小 RNA(miRNA)是一类高度保守的非编码蛋白质的单链 RNA,在转录后水平参与生理状态及疾病的发生发展过程。大量研究表明,miRNA 在高血压病的发生发展过程中起着重要作用,特别是在肾素的分泌、血管紧张素 II-1 型受体及醛固酮受体、离子通道、内皮功能障碍等方面都起着重要的调节作用,使 miRNA 成为高血压病研究领域的热点。

【关键词】 微小 RNA;高血压病;肾素;血管紧张素 II-1 型受体;醛固酮

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.03.007

高血压病在人群中有着很高的发病率,即便把其他非心血管病的病因统计在内,高血压病也已成为全球最普遍和最具代表性的死因之一^[1]。目前我国高血压患者约有 2 亿人,与西方国家相比在知晓率、治疗率、控制率方面相对较低。大量研究表明,微小 RNA(miRNA)在高血压病的发生发展过程中起着重要作用。

1 miRNA

自 1993 年发现了第一个 miRNA 并命名为 lin-4,从那以后相继在植物和哺乳动物体内发现,使 miRNA 很快成为许多研究领域里的新热点。人类大约 10% 的基因由 miRNA 调节^[2]。这些 miRNA 在细胞增殖、凋亡、新陈代谢、细胞分化和形态发生中起着重要作用,并与多种疾病相关,包括高血压等心血管疾病。

2 肾素与 miRNA

在肾素谱系细胞中核糖核酸内切酶 III(Dicer)是产生成熟 miRNA 的重要因子。某些 miRNA 可能通过控制基因来调节肾小球旁细胞。被敲除 Dicer 的大鼠肾小球旁细胞数量严重减少,肾素基因表达明显降低、血浆肾素水平降低,血压降低^[3]。miRNA 与球旁细胞的肾素形成过程相关,维持着肾脏形态和功能的完整性。可以推断出某些 miRNA 维护肾素产生细胞即肾小球旁细胞并参与血压的调节。在成年哺乳动物中,全身的循环肾素几乎都来自肾入球小动脉的肾小球旁细胞,肾小球旁细胞合成、储存,释放肾素并以其这一功能来区别于其他细胞。肾素是一种对血压和液体及电解

质调节的关键酶^[4]。通过抑制 Dicer 的作用减少某些 miRNA 的生成来降低血压能否应用于临床仍然需要大量的研究。

3 血管紧张素 II-1 型受体与 miRNA

生物学信息途径显示,血管紧张素 II-1 型受体(AT₁R)是 miR-155 的调节靶点。miR-155 调节 AT₁R 的表达水平进而调节主动脉成纤维细胞的表型分化。过表达的 miR-155 减弱血管紧张素 II 诱导的 α -平滑肌中肌动蛋白的表达,与血压呈负相关^[5]。血管紧张素 II 是由血管紧张素 I 在血管紧张素转化酶的作用下,水解产生的多肽(八肽)物质,可以调节许多血流动力学在生理学上的反应,包括液体的稳态、醛固酮的分泌、肾素功能,血管平滑肌的收缩^[6]。最近研究表明,miR-155 与 AT₁R mRNA 的 3' 端的非转录区结合从而在转录后水平调节 AT₁R 蛋白的表达,而血管紧张素 II 的生理学和病理生理学效应都由 AT₁R 介导。因此,miR-155 在心肌肥厚与重塑、心力衰竭和动脉硬化的病理生理学方面都可能起着重要作用。在人类肺成纤维细胞中,转染 miR-155 后的 AT₁R 表达减少。抑制 miR-155 则内源性 AT₁R 蛋白表达水平明显增加,血管紧张素 II 诱导的胞外信号相关激酶活化增加^[2]。高血压虽然病因尚不明确,但可以肯定的是肾素-血管紧张素-醛固酮系统在对血压的控制方面起着重要作用^[7],所以,像缬沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、奥美沙坦等药现已广泛应用于临床。miR-155 可能通过调控 AT₁R 的表达而参与高血压的发生发展,miR-155 有望成为高血压病靶向治疗的靶点。

Sansom 等^[8]研究表明,在胃肠系统中 miR-802 也调节着 hAT₁R 的表达。miR-802 主要表达于胃肠道细胞中,与 hAT₁R 3' 端的特异性结合位点相互

基金项目:国家 863 高技术研究发展计划(2007AA022450);
国家自然科学基金(30870622)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科

通信作者:杨巍,Email:hydyangwei@tom.com

作用,miR-802 功能缺失后,hAT₁R 表达水平大量增加,血管紧张素诱导信号途径激活增加。这说明 miR-802 能调节胃肠道中 hAT₁R 的表达以及对调节血管紧张素 II 的生物学效应起重要作用。

4 醛固酮及盐皮质激素受体与 miRAN

目前,作为醛固酮受体拮抗剂的代表药物螺内酯和依普利酮已在试验中证明,盐皮质激素受体阻滞剂不仅能降低血压减少心血管疾病死亡率还能改善高血压患者认知缺损症状^[9]。人类肾上腺皮质细胞(H295R)是唯一表达从胆固醇中合成醛固酮所需的所有类固醇生成酶的肾上腺细胞,有类固醇分泌模式和调节功能。Romero 等^[10]的研究表明,在 H295R 中 miR-21 是唯一受血管紧张素 II 调节后表达水平上调的 miRNA。miR-21 是高度保守的 miRAN,在心血管多种组织中都有表达。经过 6 至 24 h 持续激素治疗后,以管家基因小 RNAU6 做内参,人类肾上腺皮质细胞 H295R 中血管紧张素 II 促进 miR-21 的表达,甚至在 24 h 以后达到 4.4 倍。转染了人工合成的 miR-21 的 H295R 在血管紧张素 II 浓度为 10 nM 条件下孵育后,醛固酮的表达增加了 70%。在血管紧张素 II 刺激下,miR-21 并没有改变 H295R 中皮质醇的分泌量。在培养的 H295R 细胞中加入 miR-21 抑制物后,醛固酮分泌量并没有改变。醛固酮是肾素-血管紧张素系统的最终产物,由肾上腺皮质球状带细胞合成和分泌的一种调节血容量的盐皮质激素,主要受血管紧张素 II 控制。高循环醛固酮水平归因于正常生理分泌的失调,过量的醛固酮能引起高血压和心、脑、肾等靶器官的损害。通过对 miR-21 和醛固酮之间的关系深入研究,miR-21 有望成为高血压疾病治疗的新靶标。

Söber 等^[11]在对 160 个血压候补基因的研究中发现,盐皮质激素受体基因(NR3C2)是多种 miRAN 的调节靶点。NR3C2 是一种配体依赖转录蛋白,通过对类固醇激素尤其是醛固酮的调节来调控离子与水的平衡。NR3C2 在肾脏通过增加盐的含量直接调节血压。miR-124 和 miR-135a 分别与 NR3C2 的 3' 端非翻译区结合,抑制其翻译而不减少靶基因 mRNA 的水平。两种不同 miRAN 的共同表达增加后没有增加对靶基因的抑制,这也表明这两种基因之间没有协同效应。通过对盐皮质激素受体基因 NR3C2 和 miRAN 之间的研究,miR-124 和 miR-135a 对 NR3C2 的抑制是对基因翻译的抑制而不是对转录的抑制。miR-124 和 miR-135a 参与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节,因此也就

参与了对血压的调节。

赖氨酸缺乏激酶 1(WNK1)是一种重要的分子,由人类 WNK1 基因编码,是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶的亚科。WNK1 在远端肾单位表达后,主要调节钠、钾转运体的活性,从而参与离子的平衡与对血压的控制^[12]。Elvira-Matelot 等^[13]发现 miR-192 的靶点明确定位于 WNK1 的 3' 端,并且在远端肾单位中高度表达。miR-192 通过其在 WNK1 的 3' 端的靶向作用,继而在转录后水平对 WNK1 进行调节,使 WNK1 表达下降。miR-192 的表达还受肾脏中高钾或低钠及醛固酮调节。因此,可通过抑制 miR-192 来降低 WNK1 的表达,进而降低血压。

5 miRNA 与细胞膜离子

血管平滑肌细胞有许多特异的离子通道、载体和酶,它们共同组成细胞膜离子转运系统,维持着细胞内外钠、钾和钙等离子的动态平衡。KCNQ1 和 KCNE1 是钾离子通道的重要编码基因,受 miR-133 和 miR-1 的调控^[14]。miR-133 和 miR-1 是目前研究相对透彻的能影响离子通道的 miRNA。KCNQ1 蛋白的异质性分布受 miR-133 调控,而 KCNE1 蛋白的异质性分布受 miR-1 调控。这说明 miRNA 影响离子通道的表达及分布,影响细胞的离子转运。通过修饰 miR-30a 的短发夹 RNA(shRNAmir)可以使平滑肌细胞 L 型钙通道的表达减少,而对非血管平滑肌(如心肌)的 L 型钙通道没有影响。这为人类长期和有效地治疗高血压病提供了全新治疗模式^[15]。Kitamura 等^[16]的研究阐述了甲磺酸卡莫司他作为人工合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂,通过减少上皮细胞钠通道的开放来降低血压的这一特性而将成为一种治疗盐敏感性高血压患者的新型降压药。血管平滑肌紧张度是影响血压的重要因素,而 L 型钙通道等离子通道是决定血管平滑肌舒缩活性的主要离子通道。虽然 miRNA 与离子通道具有密切关系,但是与离子通道相关的 miRNA 是否参与高血压病的发生发展仍需大量的研究。

6 miRNA 与其他

生理情况下,胰岛素激活 AKT 酶,肝糖原生成减少和葡萄糖转运增加,血糖维持正常水平。而 miR-143 的增加使 AKT 酶受到抑制,导致胰岛素抵抗^[17]。约 50% 的原发性高血压患者存在胰岛素抵抗,胰岛素抵抗导致的高胰岛素血症是高血压发生的重要病理生理基础。胰岛素抵抗相关的 miR-143 与高血压病之间是否具有相关性仍需进一步研究。

覆盖在心血管壁表面的内皮细胞能生成、激活和释放多种血管活性物质如一氧化氮(NO)来调节心血管的功能。NO 灭活增强及其生物利用度降低所致内皮功能障碍是原发性高血压的重要发病机制之一,而 L-精氨酸转运体 1(SLC7A1)基因参与了 NO 的代谢。SLC7A1 基因 3'UTR 长短变异区有 3~4 个 miR-122 潜在结合位点。miR-122 与 SLC7A1 基因 3'UTR 区结合导致 SLC7A1 表达受抑制及内皮功能紊乱^[18]。miR-122 可能引发原发性高血压患者内皮功能障碍,调控 miR-122 的表达有望治疗原发性高血压。

7 展望

除了已知的发病机制如肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活和胰岛素抵抗等,高血压病是多种因素综合作用的结果。随着对 miRAN 的深入研究,进一步阐明高血压的发生发展机制,对临床预防、诊断和治疗高血压有重要作用。

参 考 文 献

[1] Novo S, Lunetta M, Evola S , et al. Role of ARBs in the blood hypertension therapy and prevention[J]. *Curr Drug Targets*,2009,10(1):20-25.

[2] Martin MM, Lee EJ, Buckenberger JA, et al. MicroRNA-155 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(27): 18277-18284.

[3] Sequeira-Lopez ML, Weatherford ET, Borges GR, et al. The microRNA-processing enzyme dicer maintains juxtaglomerular cells[J]. *J Am Soc Nephrol*,2010,21(3): 460-467.

[4] Yagi S, Akaike M, Aihara K, et al. High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2011,34(1): 74-78.

[5] Zheng L, Xu CC, Chen WD, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1receptorexpression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,400(4):483-488.

[6] Elton TS, Martin MM. Angiotensin II type 1 receptor gene regulation transcriptional and posttranscriptional mechanisms [J]. *Hypertension*, 2007,49(5):953-961.

[7] Elton TS, Sansom SE, Martin MM. Cardiovascular disease, single nucleotide polymorphisms; and the renin angiotensin

system: is there a microRNA connection? [J]. *Int J Hypertens*, 2010, pii: 281692.

[8] Sansom SE, Nuovo GJ, Martin MM, et al. miR-802 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in intestinal epithelial C2BBE1 cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010 ,299(3):G632-G642.

[9] Kurtz A. Renin release: sites, mechanisms, and control[J]. *Annu Rev Physiol*, 2011,73:377-399.

[10] Romero D, Plonczynski M, Carvajal C, et al. Microribonucleic acid-21 increases aldosterone secretion and proliferation in H295R human adrenocortical cells[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2477-2483.

[11] Söber S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,391(1):727-732.

[12] Hoorn EJ, Nelson JH, McCormick JA, et al. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011,22(4):605-614.

[13] Elvira-Matlot E, Zhou XO, Farman N, et al. Regulation of WNK1 expression by miR-192 and aldosterone[J]. *J Am Soc Nephrol*,2010,21(10):1724-1731.

[14] Luo X, Xiao J, Lin H, et al. Transcriptional activation by stimulating protein 1 and post-transcriptional repression by muscle-specific microRNAs of IKs-encoding genes and potential implications in regional heterogeneity of their expressions [J]. *J Cell Physiol*, 2007 ,212(2):358-367.

[15] Rhee SW, Stimers JR, Wang W, et al. Vascular smooth muscle-specific knockdown of the noncardiac form of the L-type calcium channel by microRNA-based short hairpin RNA as a potential antihypertensive therapy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009,329(2):775-782.

[16] Kitamura K, Tomita K. Proteolytic activation of the epithelial sodium channel and therapeutic application of a serine protease inhibitor for the treatment of salt-sensitive hypertension[J]. *Clin Exp Nephrol*,2012,16(1):44-48.

[17] Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2011,13(4):434-446.

[18] Yang Z, Kaye DM. Mechanistic insights into the link between a polymorphism of the 3' UTR of the SLC7A1 gene and hypertension. [J]. *Hum Mutat*, 2009 ,30(3):328-333.

(收稿:2011-11-24 修回:2012-04-01)

(本文编辑:金谷英)