

端粒-端粒酶系统与心血管疾病

王丹丹 梁伟钧

【摘要】 端粒是位于真核生物线性染色体末端的特殊 DNA-蛋白质复合体,通过保护染色体末端不被误认为是 DNA 双链的断裂而维持基因组的完整性和稳定性,并与细胞以及器官的衰老有关。端粒酶是一种位于染色体末端的有逆转录酶活性的核糖核蛋白酶复合体,通过逆转录维持端粒的稳定。两者构成端粒-端粒酶系统。已经有证据表明端粒-端粒酶系统在高血压、动脉粥样硬化性疾病、心衰的发生、发展过程中起重要作用。此文就端粒-端粒酶系统与心血管疾病的关系作一综述。

【关键词】 端粒;端粒酶;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.04.011

有证据表明,高血压、动脉粥样硬化性疾病、心衰等心血管疾病的发生、发展过程中有端粒长度,端粒酶活性的相关变化,且端粒的长度已经被重复证明与心血管疾病状态有关。本文将就端粒-端粒酶系统与心血管疾病的关系作一综述。

1 端粒-端粒酶系统

端粒是位于真核生物线性染色体末端的核蛋白体结构,通过保护染色体末端 DNA 免于损伤保障有丝分裂基因组的完整性^[1]。端粒由特定 DNA 重复序列串联组成,随着细胞的分裂而逐渐缩短,当缩短到一个临界长度时细胞染色体就会失去其稳定性,细胞不再分裂而进入衰老或凋亡。

端粒的维持主要是通过端粒酶实现的,端粒酶是一种位于染色体末端的有逆转录酶活性的核糖核蛋白酶复合体,参与端粒 DNA 重复序列的从头合成。这个复合体包含两个有重组酶活性的亚基:一个是端粒酶 RNA(TERC),另一个是一种广泛表达的非编码 RNA,它们为催化剂和端粒酶逆转录酶提供模板序列,负责酶复合物的催化活性。除了生殖细胞,干细胞以及特定的造血细胞类型,端粒酶活性随着胚胎的发育迅速下降^[2],在成人细胞端粒酶活性缺失或功能不全。端粒的缩短是体细胞寿命有限的原因,同时也与器官老化有关^[3]。尽管已经有关于端粒酶逆转录酶(reverse transcriptase, hTERT)翻译后修饰的报道,但是除了 hTERT 基因的启动子调控外,端粒酶活性的调控机制仍然鲜为人知^[4]。

端粒酶在保持端粒稳定、基因组完整、细胞长期活性和潜在的继续增殖能力等方面有重要作用。并且在 DNA 修复、干细胞功能及基因表达方面也有重要作用^[5]。

2 端粒-端粒酶系统与心血管疾病

端粒功能失调与心血管疾病之间的关系可能是短的端粒导致细胞功能障碍并增加衰老和凋亡。心血管系统的增殖能力减弱可能包括祖细胞系修复能力的耗竭^[6],这导致缺血性心脏病的血管新生以及动脉粥样硬化性疾病的血管再生受到限制,此外,细胞的稳定对器官功能的维持是至关重要。端粒功能失调引起细胞脆性增加即衰老和凋亡的增加能促进心脏衰竭。尽管两者关系的确切机制还有待明确,但已有证据支持端粒在心血管病理生理过程中起作用。

2.1 端粒-端粒酶系统与高血压

有证据表明,端粒酶活性以及端粒长度的变化在高血压的发病机制中起作用。林胜辉等^[7]对比了 75 例原发性高血压患者和 50 名健康对照者外周血单核细胞端粒酶的活性,结果显示高血压组阳性率(50.7%)明显高于对照组(26.0%),其差异有统计学意义。与端粒酶活性相关的主要因素为年龄及收缩期血压,优势比分别为 1.0418 和 1.0468。由此得出端粒酶是细胞增殖活性的分子水平标志物,它的激活可能是原发性高血压的发病因素之一并能促进病变的发展。一项针对 49 对双胞胎的研究显示,白细胞端粒限制性片段(terminal restriction fragment, TRF)的长度与舒张压呈正相关,而与收缩压呈负相关,表明 TRF 长度与脉压呈负相关^[8]。

此外,端粒长度与脉压之间的相关性与性别无关。这两个因素都显示出高度的遗传性。

尽管已经有研究证明高血压与端粒长度的缩短有关,但并不是所有研究结果都如此。Demissie 等^[9]研究表明,高血压患者端粒长度要比血压正常人群的短,调整年龄后也是如此。而另有研究显示在 1 型糖尿病患者群中,患有高血压的患者端粒长度要比血压正常者短,但是在调整年龄后这种差异就不显著了^[10]。

2.2 端粒-端粒酶系统与动脉粥样硬化

尽管端粒的缩短导致血管损伤的分子机制还不是十分明确,但越来越多的证据表明,端粒-端粒酶系统与冠状动脉疾病有关联。父母患有动脉粥样硬化性疾病,其后代端粒长度要比父母无此疾病者短^[11]。Brouillette 等^[12]比较了 484 例冠心病患者与 1058 名同龄健康受试者的端粒长度,发现在受试期间,端粒较短的受试者发展后续冠心病的危险性更高。Fitzpatrick 等^[13]调查了 419 名老年人,发现 73 岁或更年轻的个体,其端粒长度中每丢失一个碱基,其心肌梗死以及中风的风险增加 3 倍。Farzaneh-Far 等^[14]测量了 780 例稳定型心绞痛患者的端粒长度,在随访的平均 4.4 年里,短的端粒长度与全因死亡率有明显关系,但是与年龄、临床超声心动图变量无关。此外,在正常血管内皮细胞,降低细胞衰老与提高 hTERT 基因的表达有密切联系^[15]。这些表明,端粒长度越短,冠心病患病率更高,也表明 hTERT 基因在防止内皮损伤中起关键作用。近期一项针对 84 例患有动脉粥样硬化性疾病患者的研究显示,取自大隐静脉和乳内动脉壁样本的端粒长度要比主动脉中的短,同时发现患有动脉粥样硬化疾病患者动脉壁内端粒长度要比无此疾病者短^[16]。这说明血流动力学与动脉粥样硬化性疾病在调节血管壁端粒长度方面起作用。有报道显示,患有年龄相关的心血管疾病如动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心肌梗死以及女性短暂性脑缺血发作的患者其端粒长度要比同龄同性别的健康对照组短。但是并未证明端粒长度与男性短暂性脑缺血发作有关^[17]。

Narducci 等^[18]研究表明,不稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块多形核中性粒细胞端粒酶活性高于慢性稳定型心绞痛患者,高于外周血。多形核中性粒细胞端粒酶的激活导致细胞寿命延长,这可能在早期不稳定阶段起关键作用。Garlichs 等^[19]在急

性冠脉综合征患者观察到循环多形核中性粒细胞明显的凋亡延迟,而在 Narducci 等的研究中未发现循环多形核中性粒细胞中高的端粒酶活性。不稳定冠脉斑块端粒酶的激活与中性粒细胞活性之间关系有待明确。

2.3 端粒-端粒酶系统与心衰

慢性心衰是多因果、多基因紊乱的疾病。端粒长度与慢性心衰之间的联系最突出的问题是它们之间的因果关系。究竟是端粒缩短导致慢性心衰,还是由于端粒自身或者心衰原因而加速端粒缩短?有研究显示,第五代端粒酶基因敲除小鼠端粒长度严重缩短,并患有严重左心衰竭,这与在人类扩张型心肌病上观察到的结果一致^[20]。同时发现,这些小鼠端粒的缩短与心肌细胞增殖下降有关,还与凋亡的增加以及心肌细胞肥大有关。另一方面,在野生小鼠,通过 TRF-2 的过度表达可稳定端粒,保护阿霉素诱导的心肌凋亡^[21]。然而,这种因果作用在人类缺乏有力证据。短的端粒可能是慢性心衰的一个结果或者一个偶然现象,而不是原因。氧化应激或者强炎症状态,这两个相关的结果能够为慢性心衰提供一个真正的基础,同时也能解释端粒长度的缩短。

有研究证明,充血性心衰患者端粒长度比同龄健康对照组短^[22]。端粒已经被证明与严重心衰有关。缺血性病因是慢性心衰患者端粒较短的另一个因素。在慢性心衰患者,患有肾功能不全的人端粒长度要比无肾功能不全者短^[23]。

3 结语

综上所述,目前端粒和端粒酶已经被证明与心血管疾病以及其危险因素有关。但并非所有的报道都显示端粒长度与心血管疾病有关联,这可能源于有限的样本量、高龄受试者和较多的危险因素。端粒酶活性的保持或激活是成年心肌细胞再生和成年冠状动脉内皮细胞不衰老的关键。将外源性 TERT 导入成年心肌细胞中重新激活端粒酶,可以修复损伤的心肌,为心衰患者提供心脏移植的自体供体以减少排斥反应;防止冠状动脉内皮细胞衰老以预防冠心病;同时通过测量端粒长度来判断冠心病的进展程度。这些研究为实现心脏疾病的诊断和治疗提供新方法。

参 考 文 献

- [1] Atturu G, Brouillette S, Samani NJ, et al. Short leukocyte telomere length is associated with abdominal aortic aneurysm

- (AAA) [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010, 39 (5): 559-564.
- [2] Olivieri F, Mazzanti I, Abbatecola AM, et al. Telomere/Telomerase System: A New Target of Statins Pleiotropic Effect? [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(2): 216-224.
- [3] Wang S, Zhu J. Evidence for a relief of repression mechanism for activation of the human telomerase reverse transcriptase promoter[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(21): 18842-18850.
- [4] Kasiappan R, Shen Z, Tse AK, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Suppresses Telomerase Expression and Human Cancer Growth through MicroRNA-498[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 41297-41309.
- [5] Majerská J, Sýkorová E, Fajkus J. Non-telomeric activities of telomerase[J]. *Mol Biosyst*, 2011, 7(4): 1013-1023.
- [6] van der Harst P, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, et al. Expanding the concept of telomere dysfunction in cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 807-808.
- [7] 林胜辉, 陈慧, 白玉茹. 端粒酶及 P53 抑癌基因与原发性高血压的相关性研究[J]. *中国医药*, 2009, 4(1): 25-26.
- [8] Serrano AL, Andrés V. Telomeres and cardiovascular disease: does size matter? [J]. *Circ Res*, 2004, 94(5): 575-584.
- [9] Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study[J]. *Aging Cell*, 2006, 5(4): 325-330.
- [10] Wong LS, de Boer RA, Samani NJ, et al. Telomere biology in heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10 (11): 1049-1056.
- [11] Khan S, Chuturgoon AA, Naidoo DP. Telomeres and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23 (10): 563-571.
- [12] Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary disease and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study[J]. *Lancet*, 2007, 369(9556): 107-114.
- [13] Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(1): 14-21.
- [14] Farzaneh-Far R, Cawthon R, Na B, et al. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease. Data from the Heart and Soul Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1379-1384.
- [15] Matsubara Y, Murata M, Watanabe K, et al. Coronary artery disease and a functional polymorphism of hTERT [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(2): 669-672.
- [16] Nzietchueng R, Elfarra M, Nloga J, et al. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease [J]. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15(2): 153-156.
- [17] Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging [J]. *Ann Med*, 2012, 44(Suppl 1): S138-S142.
- [18] Narducci ML, Grasselli A, Biasucci LM. High telomerase activity in neutrophils from unstable coronary [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(25): 2369-2374.
- [19] Garlachs CD, Eskafi S, Cicha I, et al. Delay of neutrophil apoptosis in acute coronary syndromes [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(5): 828-835.
- [20] Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, et al. Aging, telomeres and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(5): 479-486.
- [21] Werner C, Hanhoun M, Widmann T, et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(6): 470-482.
- [22] Spyridopoulos I, Hoffmann J, Aicher A, et al. Accelerated telomere shortening in leukocyte subpopulations of patients with coronary heart disease: role of cytomegalovirus eopositivity [J]. *Circulation*, 2009, 120(14): 1364-1372.
- [23] van der Harst P, Wong LS, de Boer RA, et al. Possible association between telomere length and renal dysfunction in patients with chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(2): 207-210.

(收稿:2012-12-14 修回:2013-05-30)

(本文编辑:金谷英)