

[文章编号] 1007-3949(2006)14-10-0917-02

·文献综述·

# 端粒和端粒酶与冠心病

赵晓辉, 尹扬光 综述, 黄 岚 审校

(第三军医大学新桥医院全军心血管内科中心, 重庆市 400037)

[关键词] 病理学与病理生理学; 端粒和端粒酶与冠心病的关系; 综述; 端粒; 端粒酶; 冠心病

[摘要] 端粒长度和端粒酶活性的变化与细胞增殖、衰老密切相关, 同时冠状动脉粥样硬化性心脏病及相关危险因素也伴随相应的端粒和端粒酶变化。提示端粒和端粒酶在冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展中可能发挥一定的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

端粒、端粒酶是当前分子生物学领域的研究热点, 它不仅与内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞的增殖、衰老、死亡密切相关, 还在冠心病发生发展中扮演重要角色。

## 1 端粒和端粒酶

端粒是位于真核染色体末端的特异性 DNA 蛋白结构, 结构特征为由(G+C)的重复序列组成, 它对维持染色体稳定性、基因完整性及细胞增殖能力非常重要。随着细胞的分裂增殖, 染色体的末端会出现复制丢失, 细胞每分裂 1 次, 端粒 DNA 缩短 50~150 个碱基对, 当端粒缩短到临界长度时, 染色体发生融合等变化, 细胞丧失增殖能力。所以端粒长度从一定意义上来说可以反映细胞分裂能力<sup>[1]</sup>。

端粒酶由 RNA 及结合蛋白组成, 激活的端粒酶可以合成端粒中 DNA 序列而维持其长度, 延长细胞寿命。端粒酶由 RNA 亚单位、端粒酶催化亚单位和端粒酶相关蛋白 1 组成, RNA 亚单位具有模板功能, 端粒酶催化亚单位是决定端粒酶表达的重要因素, 端粒酶相关蛋白 1 功能尚不清楚。大多数人体细胞端粒酶没有活性或活性很低, 而精细胞和肿瘤细胞却有高表达的端粒酶活性和较长的端粒, 因此拥有扩增能力。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)基因的表达水平对端粒酶的活性起关键作用, 外源性表达 TERT 可以提高细胞端粒酶活性, 使其增殖能力增强, 并赋予抗衰老或永生能力。

## 2 端粒和端粒酶参与冠心病发病的细胞学基础

### 2.1 端粒和端粒酶与血管内皮细胞

年龄导致的内皮功能不全是心血管疾病的诱发因素之一, 血管内皮细胞在调节血管功能和血管稳态上起关键作用, 正常情况下血管内皮产生一些细胞因子调节血管张力、保护血管壁不受炎症细胞粘附、防止血栓形成及血管壁细胞

增殖。动脉粥样硬化、血管损伤导致血管性疾病, 其共同病理生理基础是血管内膜损伤引起内皮细胞功能失调, 血管内皮细胞功能修复成为血管损伤性疾病主要的治疗方向。寻求新的修复受损的血管内皮细胞、恢复内皮细胞正常的生理功能是治疗内皮细胞损伤性血管性疾病急待解决的问题。

人内皮细胞的增殖能力与端粒长度损耗有关, 如人腹主动脉内皮细胞端粒随年龄增加而缩短, 增殖能力也随之降低<sup>[2]</sup>。Minamino 等在检测冠状动脉与乳内动脉  $\beta$  半乳糖苷酶活性时发现在冠状动脉损害中血管内皮细胞有强  $\beta$  半乳糖苷酶染色, 而在乳内动脉没有, 证明衰老相关表型的血管内皮细胞在人类动脉粥样硬化区域存在。因此认为冠心病患者主动脉和冠状动脉内皮细胞会出现老化和功能减弱, 而通过端粒酶激活可以逆转这种衰老、增加增殖能力<sup>[3]</sup>。提示端粒缩短造成内皮细胞衰老可能是引起 CAS 的发病机制之一。最近的研究也提示冠状动脉粥样硬化患者冠状动脉内皮细胞端粒长度随着年龄增长而缩短, 并认为端粒的缩短、内皮细胞的复制性衰老和冠心病的发生有密切关系<sup>[4]</sup>。将皮肤微血管内皮细胞转染 hTERT 增加端粒酶活性后可以强化其生成血管能力<sup>[5]</sup>。说明端粒和端粒酶在内皮细胞的生长、增殖过程中发挥一定的作用, 提示可以通过人为干预端粒及端粒酶来影响内皮细胞的寿命, 达到治疗的目的。

### 2.2 端粒和端粒酶与平滑肌细胞

缺氧是生成血管的主要刺激因素, 它可以介导培养的平滑肌细胞 TERT 蛋白表达和磷酸化, 而应用端粒酶抑制剂后缺氧细胞的寿命会明显缩短, 这提示缺氧介导的端粒酶激活促进平滑肌细胞生长<sup>[6]</sup>。有人在动脉粥样硬化斑块中分离的平滑肌细胞中, 发现了衰老形态的细胞, 提示端粒也许会成为很好的可供测量的观察指标, 由于平滑肌细胞内端粒酶活性与其增殖密切相关, 抑制端粒酶活性可以抑制细胞生长, 故通过 hTERT 过表达增加端粒酶活性可以增加大鼠平滑肌细胞的生存时间<sup>[7]</sup>。

### 2.3 端粒、端粒酶与心肌细胞

既往心脏被认为是终末分化器官, 不可能再生心肌, 但最近的研究使人们认识到心肌细胞存在自我复制现象。在心功能衰竭的情况下, 各种刺激因素可以诱导心肌细胞端粒

[收稿日期] 2005-04-30 [修回日期] 2006-10-08

[作者简介] 赵晓辉, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的发病机制及防治, E-mail 为 zzhwn2002@yahoo.com.cn。尹扬光, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的发病机制及防治。黄岚, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的发病机制及防治。

酶水平增加和激活,一定程度上促进心肌细胞增殖。研究发现端粒酶沉默可使小鼠心肌细胞内的端粒明显缩短,心肌中的 p53 蛋白上调,伴有心脏的血流动力学和心脏解剖学异常。心功能衰竭时心肌细胞端粒缩短并增加大鼠心室肌细胞凋亡,而体外条件下 hTERT 过表达增加端粒酶活性可以维持端粒长度,从而抑制心肌细胞凋亡、增强其生命力<sup>[8]</sup>。

#### 2.4 端粒和端粒酶与内皮祖细胞

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)是血管内皮细胞的前体,EPC可以通过自身的分化、增殖而形成新生血管,由于EPC在出生后血管再生中发挥重要作用,所以成为目前心血管疾病领域研究的热点。但外周血EPC数量较少,体外培养扩增数量亦有限,并且在衰老、高血压等一些特定病理条件下,生物学活性下降,寿命减少,对疗效影响较大。所以如何提高移植EPC增殖活性,迁移能力及生命力,成为限制EPC移植治疗缺血性心肌病的瓶颈。实验证实将人hTERT基因通过腺病毒载体转入EPC,可以增强其端粒酶活性及EPC的增殖活性、迁移活性和分化能力;离体及在体促血管新生的能力明显提高,hTERT基因转染后的EPC仍然保持了内皮系细胞的功能和形态特点,没有发现染色体异常及接触抑制丧失等肿瘤细胞的特征,接种到免疫缺陷小鼠亦未发现肿瘤生成<sup>[9]</sup>。所以通过hTERT转染增强生物学活性可以为EPC移植治疗冠心病提供理想的技术支持。

### 3 端粒和端粒酶与冠心病危险因素的关系

#### 3.1 端粒和端粒酶与性别

冠心病发病存在性别差异,男性和女性患病比约为2:1,而女性绝经期发病率增高的原因可能与雌激素分泌减少有关。研究证实雌激素可以激活PI3K/AKT信号通路并通过对端粒酶磷酸化作用激活人内皮细胞端粒酶活性,从而增加内皮细胞增殖活性,而PI3K抑制则削弱人内皮细胞端粒酶活性<sup>[10]</sup>。此外,雌激素还通过刺激血管内皮细胞一氧化氮生成,从而介导端粒酶活性增加,所以女性因为年龄增长导致的端粒缩短较男性慢<sup>[11]</sup>。另外,有研究发现在相同年龄的大鼠,雄性心肌细胞端粒酶的活性减少了31%,而雌性大鼠则增加了72%,与上述人体随访的实验结果相似。随着年龄增加,男性心肌细胞逐渐丧失,女性心肌细胞数量保持稳定;男性的平均寿命较女性少10余年。

#### 3.2 端粒和端粒酶与高血压

高血压是冠心病发病的危险因素之一。Benetos等<sup>[12]</sup>通过观察193例高血压患者外周血白细胞端粒长度与血压关系,发现同龄男性脉压越大,端粒越短。研究发现原发性高血压患者外周单个核细胞的端粒酶活性与高血压密切相关,在调整了年龄因素后iv、㊶、㊷级高血压组端粒酶活性均比对照组高<sup>[13]</sup>。这可能与高血压血流动力学改变导致的细胞分裂、复制加速有关。谭浩等<sup>[14]</sup>利用聚合酶链反应、酶联免疫吸附法测定了91例高血压病患者和43例血压正常者外周血淋巴细胞端粒酶活性,发现高血压组外周血淋巴细胞端粒酶活性比对照组明显增高,而根据血压水平分级和定量后的危险因素分层各组间端粒酶活性无显著性差异。

#### 3.3 端粒和端粒酶与糖尿病

糖尿病是微血管病的一个重要的高危因素。研究发现胰岛素依赖糖尿病患者体内白细胞端粒长度较非糖尿病患者明显缩短,认为白细胞端粒缩短在胰岛素依赖糖尿病的发病机制中可能起一定作用<sup>[15]</sup>。合并高血脂症和糖尿病的冠心病患者外周血单核细胞端粒明显缩短提示复制性端粒长度变化对代谢紊乱条件下粥样硬化发病具有重要意义<sup>[16]</sup>。

虽然越来越多的证据提示端粒、端粒酶与冠心病的发生发展密切相关,但目前还存在一些尚需解决的问题:究竟端粒缩短是导致以上病理生理现象的原因,还是在发病过程中的一个表现尚待研究;㊸如何利用端粒酶及相关蛋白在冠心病的治疗中发挥作用;㊹如何正确应用以避免短期或长期的副作用也尚需进一步探讨。

#### [参考文献]

- [1] Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M. Extension of life span by introduction of telomerase into normal cells[J]. *Science*, 1998, **279**: 349-352
- [2] Aviv H, Khan MY, Skurnick J, Okuda K, Kimura M, Gardner J. Age dependent aneuploidy and telomere length of the human vascular endothelium[J]. *Atherosclerosis*, 2001, **159**: 281-287
- [3] Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis. Role of telomere in endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2002, **105**: 1541-544
- [4] Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, Matsuo T, Kayo S, Yoshimi N. Telomere shortening in human coronary artery diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (3): 546-50
- [5] Yang J, Nagavarapu U, Relloma K, Sjaastad, Moss WC, Passaniti A. Telomerase human microvasculature is functional in vivo[J]. *Nat Biotechnol*, 2001, **19**: 219-224
- [6] Minamino T, Mitsialis SA, Kourembanas S. Hypoxia extends the lifespan of vascular smooth muscle cells through telomerase activation[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 3336-342
- [7] McKee JA, Banik SS, Boyer MJ, Hamad NM, Lawson JH, Niklason LE. Human arteries engineered in vitro[J]. *EMBO Rep*, 2003, **4**: 633-638
- [8] Oh H, Taffet GE, Youker KA, Entman ML, Overbeck PA, Michael LH. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 10308-313
- [9] Murasawa S, Llevadot J, Silver M, Isner JM, Losordo DW, Asahara T. Constitutive human telomerase reverse transcriptase expression enhances regenerative properties of endothelial progenitor cells[J]. *Circulation*, 2002, **106**: 1133-139
- [10] Kang SS, Kwon T, Kwon DY, Do SI. Akt protein kinase enhances human telomerase activity through phosphorylation of telomerase reverse transcriptase subunit. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 13085-090
- [11] Vasa M, Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S, Aviv A. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence[J]. *Circ Res*, 2000, **87**: 540-542
- [12] Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity[J]. *Hypertension*, 2001, **37**: 381-385
- [13] 陈慧,白玉茹,汪师贞,蔡鹏辉,沈晓丽,林丽芳. 对原发性高血压患者外周血和动脉组织中端粒酶活性的研究[J]. *临床心血管杂志*, 2001, **17** (1): 7-9
- [14] 谭浩,李登清,黄民主. 高血压病患者淋巴细胞端粒酶活性的研究[J]. *实用预防医学*, 2005, **12** (1): 13-15
- [15] Jeanclos E, Krolewski A, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Warram JH. Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM[J]. *Diabetes*, 1998, **47**: 482-486
- [16] Obana N, Takagi S, Kinouchi Y, Tokita Y, Sekikawa A, Takahashi S, Hirata N, et al. Telomere shortening of peripheral blood mononuclear cells in coronary disease patients with metabolic disorders[J]. *Intern Med*, 2003, **42**: 150-153

(此文编辑 文玉珊)