

本文引用: 苏红彤, 邓芷琳, 李靖, 等. ncRNA 调控细胞程序性死亡影响动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(2): 93-101. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.02.001.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-02-0093-09

· 专家论坛 ·

## ncRNA 调控细胞程序性死亡影响动脉粥样硬化的研究进展

苏红彤<sup>1</sup>, 邓芷琳<sup>2</sup>, 李靖<sup>1</sup>, 曲鹏<sup>1</sup>

1. 大连医科大学 大连医科大学附属第二医院心脏及血管疾病研究所, 辽宁省大连市 116000;

2. 东莞市人民医院, 广东省东莞市 523000

[专家简介] 曲鹏, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, 从事内科学、心血管病学临床、教学和科研工作 30 余年, 曾获国务院特殊津贴专家、卫生部有突出贡献中青年专家、辽宁省名医、辽宁省教学名师等。任中华医学会内科学分会第十二、十三届委员会委员、中华医学会心血管病学分会第十一届委员会动脉粥样硬化与冠心病学组副组长、中国医药教育协会心血管专业委员会副主任委员、研究型医院学会心血管循证与精准医学专业委员会副主任委员、中国老年医学会高血压专业委员会副总干事长常委、中国医师协会心血管内科医师分会常委及代谢性心血管疾病专业委员会和血栓防治专业委员会副组长、美国心脏病学院资深专家委员、美国心血管造影与介入治疗学会资深专家委员等。主持、参与国家重大项目、国际合作课题、省部级及市级课题 40 余项, 其中主持国家自然科学基金课题 5 项, 国家自然科学基金重大研究计划项目(培育类)1 项, 发表论文 200 余篇, SCI 论文 70 余篇, 出版著作 16 部。获国家科技进步二等奖 1 项, 获辽宁省和大连市科技进步奖 11 项。主要从事高血压心脏及血管重构、动脉粥样硬化炎症机制及干预研究, 同时对心血管慢病管理和智慧化医疗、心血管疾病人工智能诊疗系统的研发及应用进行深入研究。



[摘要] 动脉粥样硬化(As)是许多心血管疾病(CVD)的发病基础, 巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞是参与 As 病变的主要细胞, 诸多研究证实上述细胞程序性死亡(PCD)可影响 As 的发生发展, 调控上述 PCD 可能成为防治 As 的关键。近年来许多研究发现非编码 RNA(ncRNA)通过调控相关因子参与 PCD, 如凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡等。该文对 ncRNA 通过调控 PCD 影响 As 的机制展开讨论, 为 As 的治疗提供新思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; ncRNA; 细胞程序性死亡

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Advances in ncRNA regulation of programmed cell death affecting atherosclerosis

SU Hongtong<sup>1</sup>, DENG Zhilin<sup>2</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, QU Peng<sup>1</sup>

1. Dalian Medical University & Cardiovascular Research Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the basis of many cardiovascular diseases (CVD). Macrophage, smooth muscle cell and endothelial cell are the main cell involved in As lesions, and many studies have confirmed that the programmed cell death (PCD) of these cells can affect the development of As, and the regulation of the PCD of these cells may become the key to prevent and control As. In recent years, many studies have found that non-coding RNA (ncRNA) is involved in PCD by regulating related factors, such as apoptosis, autophagy, pyroptosis, necroptosis, ferroptosis and cuproptosis. This article discusses the mechanisms by which ncRNA affect As by regulating PCD and provides new ideas for As treatment.

[KEY WORDS] atherosclerosis; ncRNA; programmed cell death

[收稿日期] 2023-09-22

[修回日期] 2023-11-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(91739119, 81900223)

[作者简介] 苏红彤, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的机制与防治, E-mail: 18340807513@163.com。通信作者曲鹏, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的机制与防治, E-mail: Qupeng777@aliyun.com。

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 在全球人群中的发病率逐步提升,是导致死亡和残疾的主要原因之一。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是众多 CVD 的发病基础,脂质代谢紊乱、氧化应激和炎症反应是 As 发生发展的重要因素<sup>[1]</sup>。血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC)、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和巨噬细胞 (macrophage, M $\phi$ ) 等参与了 As 的发病过程。

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 一直被视为“垃圾 RNA”,但是随着对 ncRNA 不断深入的了解,发现 ncRNA 在 CVD 中起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是 ncRNA 的重要组成部分,是脂质代谢和 CVD 中基因表达的关键调节因子,主要在转录后水平起作用<sup>[3]</sup>。miRNA 是由约 22 个核苷酸组成的内源性短非编码 RNA,其与靶 mRNA 结合后沉默 mRNA 基因表达,从而调控基因表达<sup>[4]</sup>。lncRNA 是由 200 多个核苷酸组成的、不编码蛋白质的 RNA,可通过海绵化靶向吸附 miRNA,影响 miRNA 与相应 mRNA 作用,调控基因表达<sup>[5]</sup>。circRNA 也可海绵化靶向吸附 miRNA,起到阻止特定 miRNA 调节其靶 mRNA 的作用<sup>[6]</sup>。近年来很多研究发现,ncRNA 通过影响 As 相关细胞表型转变、胆固醇外排、炎症反应、增加胶原蛋白含量和减少血管病变内的脂质积累等方式来参与 As 的发病过程<sup>[7-9]</sup>。

细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 被分为凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡等<sup>[10]</sup>。近年来关于 PCD 调控 As 的研究也在不断增多,本文就 ncRNA 调控 PCD 参与 As 的相关研究展开论述。

## 1 细胞凋亡概述

细胞凋亡在形态学上呈现出细胞收缩,细胞内 DNA 降解,染色质固缩、碎裂,细胞膜起泡等,但细胞膜保持完整,不引起继发性炎症反应<sup>[11]</sup>。凋亡主要包含两类经典途径:线粒体途径和死亡受体途径。

在线粒体途径中,当细胞受到外界刺激时 Bcl-2 家族中促凋亡成员仅 BH3 蛋白的表达增加,拮抗抗凋亡 Bcl-2 蛋白,从而促进促凋亡效应蛋白 (如 Bax) 释放,导致线粒体外膜渗透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),使促凋亡因子 (细胞色素 c)、半胱天冬酶的第二线粒体激活剂 (sec-

ond mitochondria-derived activator of Caspase, SMAC) 释放<sup>[12]</sup>。细胞色素 c 在细胞质中与凋亡蛋白酶活化因子 1 (apoptotic protease activating factor 1, APAF1) 结合,催化 Caspase-9 切割并激活 Caspase-3/7,导致这些蛋白质的功能增加或丧失,最终导致细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

死亡受体途径中死亡受体 (death receptor, DR),如 Fas 受体 (Fas receptor, FasR)、肿瘤坏死因子受体 1/2 (tumor necrosis factor receptor 1/2, TNFR1/2) 或肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体受体识别细胞外信号,连接各自相应配体时募集 TNFR 相关死亡结构域 (tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain, TRADD) 和 Fas 相关死亡结构域蛋白传递死亡信号,并将前 Caspase-8 募集到死亡诱导信号复合物中激活,由此产生活性 Caspase-8 诱导细胞凋亡,启动细胞死亡的执行阶段<sup>[13]</sup>。

近些年诸多研究证实 ncRNA 可以通过调控细胞凋亡来影响 As 疾病进展<sup>[14-15]</sup>。研究发现人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中 miR-512-3p 的表达下调,促进 Bcl-2 表达,抑制 Bax 和裂解 Caspase-3 表达,从而抑制其凋亡<sup>[16]</sup>。lncRNA MIAT、lncRNA Punisher 和 lncRNA MAARS 也在调节细胞凋亡中发挥关键作用。在人晚期颈动脉斑块中 lncRNA MIAT 的表达增加,人颈动脉平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 和小鼠中敲低 lncRNA MIAT 通过 Caspase-3 调节细胞凋亡,SMC 凋亡率增加,影响斑块稳定性,可见 lncRNA MIAT 作为新的治疗靶向可以减缓 As 进展<sup>[17]</sup>。与之相反,在 As 斑块中 lncRNA Punisher 的表达明显下调,其作为竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调节下游 miR-664a-5p,靶向线粒体融合蛋白视神经萎缩 1 (optic atrophy 1, OPA1),抑制 Caspase-3 表达,抑制 VSMC 凋亡,从而减轻 As 的发展<sup>[18]</sup>。Simion 等<sup>[19]</sup>发现敲低 lncRNA MAARS 可改变 RNA 结合蛋白 HuR 的胞质穿梭,从而增加 HuR 抗凋亡靶标 (Bcl-2),同时降低促凋亡靶标,如 p53、p27、Caspase-8/9,可见抑制 MAARS 表达或阻断 MAARS-HuR 相互作用可以限制 M $\phi$  凋亡,延缓 As 进展。lncRNA 海绵化吸附 miRNA,从而抑制 miRNA 对 mRNA 的调节作用,ncRNA 的分子海绵作用也参与到调控 PCD 中。有实验证实 lncRNA RAPIA 与 miR-183-5p 之间存在分子海绵作用,lncRNA RAPIA 可通过靶向 M $\phi$  中的 miR-183-5p/整合素  $\beta$ 1 (integrin  $\beta$ 1, ITGB1) 途径,抑制 Bcl-2 表达,促进 Bax 和裂解 Caspase-3 表达,促进 M $\phi$  凋亡,对

晚期 As 斑块具有保护作用<sup>[20]</sup>。作为 miR-654-3p 的海绵, lncRNA TP73-AS1 通过靶向 miR-654-3p/Akt3 轴, 增加裂解 Caspase-9、裂解 Caspase-3 和 Bax 的表达, 并抑制 Bcl-2 的表达, 促进氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 刺激的内皮细胞 (endothelial cell, EC) 凋亡<sup>[21]</sup>。circRNA 与 lncRNA 类似, 可海绵化吸附 miRNA 发挥调节 As 作用。Zhang 等<sup>[22]</sup>发现 circ RSF1 是 As 发病的抑制

因子, 在 ox-LDL 处理的 HUVEC 中, 其通过海绵吸附 miR-135b-5p, 靶向组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1), 促进 Bcl-2 表达, 抑制 Bax 和裂解 Caspase-3 表达, 从而抑制细胞凋亡。研究还发现, 在 As 患者血清中 circ PTPRA 表达上调, 海绵吸附 miR-636, 通过 miR-636/SP1 轴抑制 VSMC 凋亡<sup>[23]</sup>。综上, ncRNA 在调控 As 相关的细胞凋亡中发挥重要作用。

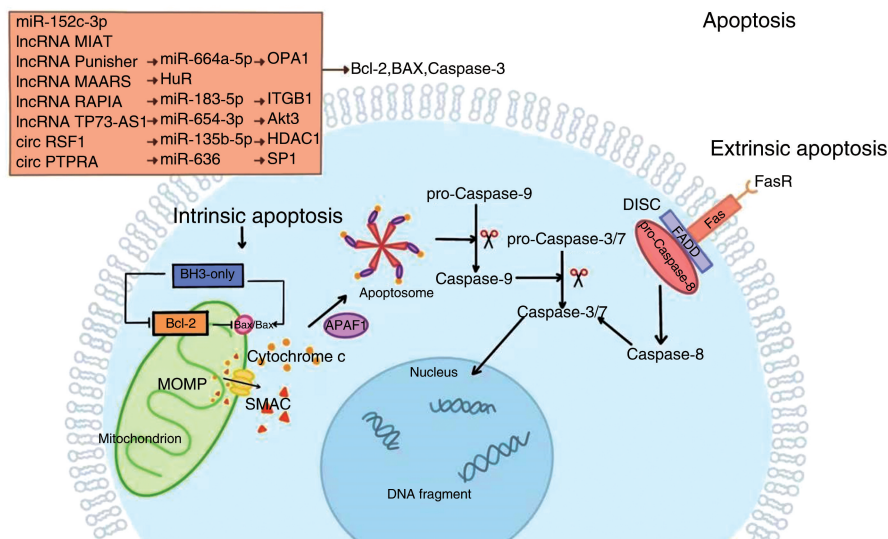


图 1. 细胞凋亡机制及 ncRNA 参与细胞凋亡路径

Figure 1. Mechanism of cellular apoptosis and ncRNA involvement in apoptotic pathway of cells

## 2 细胞自噬概述

自噬是多种生理过程所需的溶酶体依赖性细胞内降解系统, 包括启动、成核、伸长、成熟等过程<sup>[24]</sup>。自噬的启动是自噬过程的核心, 由激动剂 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和抑制剂哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 严格调节, 分别激活和抑制 unc-51 样激酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 复合体磷酸化, 调控细胞自噬<sup>[24]</sup>。由 Beclin1、Beclin1 调节的自噬蛋白 1 (activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy protein 1, AMBRA1)、自噬相关蛋白 (autophagy-related protein, ATG) 14L、液泡蛋白分选 (vacuolar protein sorting, VPS) 15 和 VPS34 组成的 III 类磷脂酰肌醇 3 激酶 (the class III PI3K, PIK3C3) 复合体被 ULK1 复合体刺激, 产生磷脂酰肌醇 3 磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P) 池, 募集 WD 重复蛋白与磷酸肌醇相互作用 (WD-repeat protein interacting with phosphoInositides, WIPI) 蛋

白。同时微管相关蛋白 1 轻链 3 (light chain 3, LC3) 被 ATG4 蛋白酶裂解生成 LC3 I, 然后在 ATG7-ATG3 作用下与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 结合, 成为 LC3 II<sup>[24]</sup>。LC3 II 通过整合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1/p62) 与目标底物结合, 目标底物被选择并完全隔离在自噬体后, 在 RAB 等因子的作用下, 自噬体和溶酶体融合形成自溶酶体, 目标底物被溶酶体水解酶降解, 降解产物可以被细胞释放回细胞质重复使用<sup>[25]</sup>。

近年来有关 ncRNA 通过调控细胞自噬而影响 As 的研究不断增加和深入<sup>[26]</sup>。研究发现, 用 ox-LDL 刺激人髓系白血病单核细胞 (human myeloid leukemia mononuclear cell, THP-1) 24 h, miR-99a-5p 表达下调, 靶向抑制 mTOR, 减少 NLRP3 炎症小体激活, 诱导 M $\phi$  自噬<sup>[27]</sup>。miR-145-5p 在冠状动脉狭窄患者血液和冠状动脉标本中表达下调, 其下游钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II  $\delta$  (calmodulin-dependent protein kinase II delta, CaMK II  $\delta$ ) 通过激活 AMPK/mTOR/ULK1 轴诱导人主动脉血管平滑肌细胞 (human aortic

smooth muscle cell, HAVSMC) 自噬, 可能促进 As 进展<sup>[28]</sup>。Shao 等<sup>[1]</sup>发现 miR-29a 通过下调 PI3K/Akt/mTOR 轴, 上调自噬相关蛋白 Beclin 1 和 LC3 II 表达, 促进 M $\phi$  自噬, 抑制 As 的发展。还有结果表明 lncRNA Gas5 通过 miR-193-5p/富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 10 (serine/arginine-rich splicing factor 10, SRSF10) 轴, 降低 LC3 II/LC3 I 比例来抑制内皮细胞自噬, 促进 As 的发展<sup>[29]</sup>。Yu 等<sup>[30]</sup>证实

hsa\_circ\_0030042 在有斑块的冠状动脉中表达下调, 它通过海绵化吸附内源性真核细胞起始因子 4A-III (eukaryotic initiation factor 4A-III, eIF4A3), 抑制叉头盒 O1 (forkhead box O1, FOXO1) 和 Beclin1 的表达, 影响细胞自噬, hsa\_circ\_0030042 还增加了高脂饮食的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块稳定性, 对抗 eIF4A3 诱导的斑块不稳定性。由此可见, ncRNA 可通过影响细胞自噬参与 As 的进展。

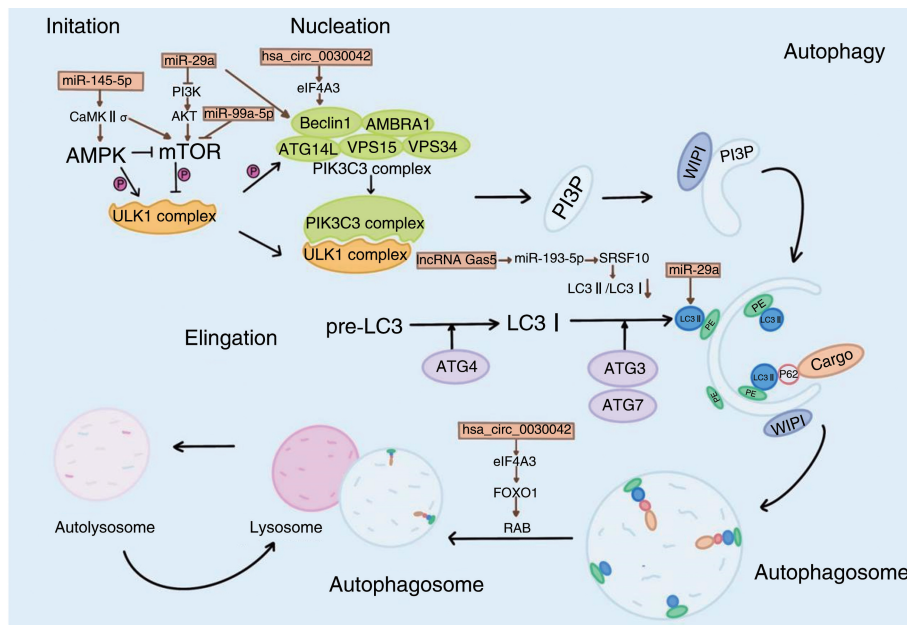


图 2. 细胞自噬机制及 ncRNA 参与细胞自噬路径

Figure 2. Cellular autophagy mechanism and ncRNA involvement in cellular autophagy pathway

### 3 细胞焦亡概述

细胞焦亡主要由两种途径激活: 依赖 Caspase-1 的典型途径由模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别细胞内外信号, 例如经典的危险相关分子模式 (danger-associated molecular pattern, DAMP) 和病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 信号分子, 募集 Caspase-1 前体组装成炎症小体, 如核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 被裂解激活的 Gasdermin D (GSDMD) 在质膜上形成膜孔, 从而分泌白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 等细胞因子, 引发细胞焦亡<sup>[31]</sup>。依赖 Caspase-4/5/11 的非典型途径由小鼠 Caspase-11 和人类 Caspase-4/5 识别来自革兰氏阴性菌的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 从而将 GSDMD 切割, 切割后的 GSDMD 在质膜上形成 gasdermin 孔, 并在细

胞外释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 引发细胞焦亡<sup>[32]</sup>。还有研究报道, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )/TRADD 通路通过 Caspase-8 途径, 特异性切割 GSDMC 来介导细胞凋亡<sup>[31]</sup>。

近年来关于 ncRNA 通过细胞焦亡调控 As 的研究不断增多<sup>[33]</sup>。Bai 等<sup>[34]</sup>证明 miR-302c-3p 通过结合 NLRP3 的特定位点抑制 EC 焦亡。lncRNA 也参与细胞焦亡, lncRNA MALAT1 通过调节 miR-30c-5p/连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 轴在 TNF- $\alpha$  介导的大鼠主动脉内皮细胞焦亡中发挥重要作用<sup>[35]</sup>。在 ox-LDL 诱导的 EC 中, lncRNA Gaplinc 可与转录因子 SP1 相互作用, 上调 NLRP3 靶基因表达, 促进细胞焦亡<sup>[36]</sup>。Li 等<sup>[37]</sup>发现了 lncRNA HIF1A-AS2 通过海绵吸附 miR-455-5p, 调节雌激素相关受体  $\gamma$  (estrogen related receptor  $\gamma$ , ESRR $\gamma$ )/NLRP3 轴, 诱导 EC 焦亡和血管炎症, 促进 As 的进展。lncRNA RP11-490M8.1 在 LPS 和 As 患者血清刺激的 HUVEC 中的表达显著下

调,其可通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)途径抑制 HUVEC 焦亡,可见 lncRNA RP11-490M8.1 可能是治疗 As 的靶点<sup>[38]</sup>。Yang 等<sup>[39]</sup>发现运动可诱导 N6-甲基腺苷修饰和甲基转移酶样 14(methyltransferase-like 14,METTL14)下调,使 lncRNA NEAT1 表达减少,抑制 NLRP3 的转录从而抑制 HUVEC 焦亡,改善 As。circRNA 也参与了 As 的发展,研究证实在 ox-LDL

处理的人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cell,HAEC)中,circ\_0090231 作为 miR-635 的海绵,通过 circ\_0090231/miR-635/NLRP3 轴调节 HAEC 焦亡,影响 As 的发展<sup>[40]</sup>。

由此可见,ncRNA 介导的细胞焦亡和炎症可促进 As 的发生发展,ncRNA 可成为改善 As 的治疗靶点。

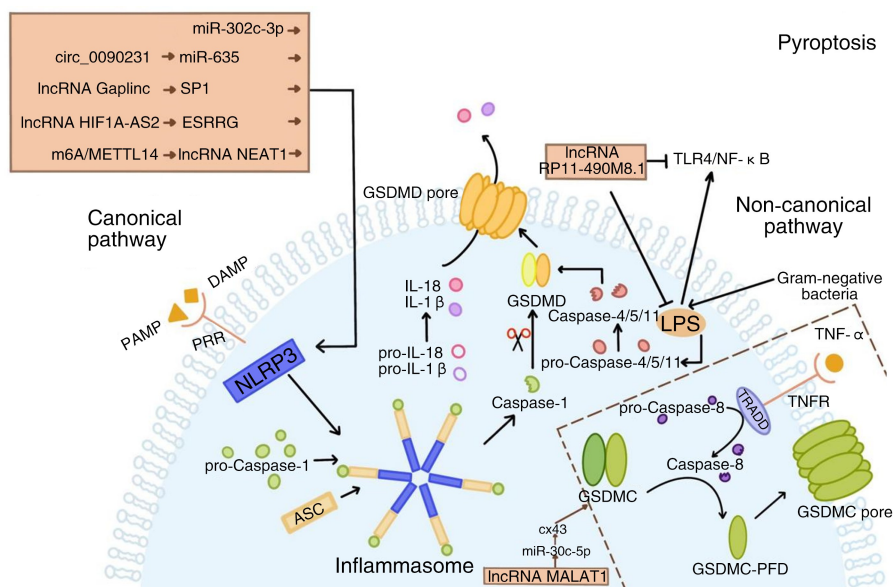


图 3. 细胞焦亡机制及 ncRNA 参与细胞焦亡路径

Figure 3. Mechanism of cellular pyroptosis and the involvement of ncRNA in the pathway of cellular pyroptosis

#### 4 坏死性凋亡概述

大多数关于坏死性凋亡分子机制的研究涉及 TNF 信号通路,当 TNF 与其受体 TNFR1 连接时,招募由 TRADD、TNFR 相关因子 2、受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1,RIPK1)、细胞凋亡抑制剂 1/2 和线性泛素链组装复合物组成的复合物 I<sup>[41]</sup>。复合体 I 通过下游 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路泛素化 RIPK1,促进细胞存活<sup>[41]</sup>。RIPK 被泛素化后,复合体 I 转变为复合体 II 驱动细胞凋亡;复合体 II 在 Caspase-8 被抑制的情况下依次募集 RIPK1、RIPK3 和混合谱系激酶域样蛋白,促进细胞坏死性凋亡<sup>[13]</sup>。

近年来 ncRNA 可调控细胞坏死性凋亡的相关研究不断增多,但对于 ncRNA 调控细胞坏死性凋亡从而对 As 疾病进展的研究还很少, Karshovska 等<sup>[42]</sup>发现缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )促进 M $\phi$  中 miR-210 的表达和抑制 miR-383

的表达,其中 miR-210 通过靶向 2,4-双烯丙基辅酶 A 还原酶 1 促进线粒体功能障碍和坏死性凋亡,而 miR-383 通过靶向聚腺苷二磷酸核糖水解酶抑制 M $\phi$  坏死性凋亡。可见 miRNA 可通过调控 M $\phi$  坏死性凋亡影响 As 疾病进展,但 lncRNA 与 circRNA 调控坏死性凋亡影响 As 的研究较少,需要后续研究继续深入证实相关作用机制,为临床诊疗提供新思路。

#### 5 铁死亡概述

铁死亡是由铁依赖的脂质过氧化调节和随后的质膜破裂引起的铁依赖性 PCD<sup>[43]</sup>。铁死亡的外源性途径通过抑制细胞膜转运蛋白如由轻链、溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7a member 11,SLC7A11)和重链、SLC3A2 组成的胱氨酸/谷氨酸转运蛋白或激活与铁代谢相关的蛋白而启动的;内源性途径通过激活如谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)的细胞内抗氧化酶,从

而抑制铁死亡<sup>[44]</sup>。

羟基红花黄色素 A 通过 miR-429/SLC7A11 信号通路抑制 HUVEC 铁死亡达到对 As 的治疗作用,目前已经预测了铁死亡相关基因 SLC7A11、GPX4 和辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 与 miR-429 的靶向结合<sup>[45]</sup>。在患者外周血管斑块中 miR-132 处于高表达状态,上调 HUVEC 内 miR-132 表达,可抑制 GPX4,促进细胞铁死亡<sup>[46]</sup>。You 等<sup>[47]</sup>发现 lnc-MRGPRF-6:1 可通过抑制 GPX4 促进 ox-LDL 诱导的 M $\phi$  铁死亡;Zhang 等<sup>[48]</sup>发现 lncRNA PVT1 通过靶向 miR-106b-5p/ACSL4 轴调节 ox-LDL 诱导的 HUVEC 铁死亡,敲除 lncRNA PVT1 可减轻 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中 As 斑块的形成。

这些研究提示 ncRNA 可参与细胞铁死亡的调控以影响 As 的发生发展,提示可以继续深入研究这三者之间的关系,探讨其互相作用的机制,为 As 的防治寻找新的靶点。

## 6 铜死亡概述

铜死亡是近年来发现的不同于凋亡、自噬、焦亡和铁死亡的一种新型程序性死亡。研究者发现当人体内铜离子稳态被破坏,铜离子通过芬顿反应产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS),使 DNA 损伤及脂质过氧化;过载的铜离子与线粒体三羧酸循环中的脂酰化蛋白结合,导致脂酰化蛋白聚集、铁硫簇蛋白表达下调,从而诱导蛋白毒性应激并最终诱导 PCD<sup>[49]</sup>。

Chen 等<sup>[10]</sup>在已发表的人类铜死亡及 As 基因数据库中发掘了 RP11-21401.2 和 NEAT1 作为 lncRNA 关键基因,let-7i-5p 作为 miRNA 关键基因,与 SLC31A1 和 SLC31A2 作为铜死亡的关键基因具有多重交叉调控作用,为铜死亡参与 As 提供了新的见解。目前关于铜死亡与 As 的研究仍处于空白阶段,ncRNA 通过调控铜死亡参与 As 的机制还需进一步探索。

## 7 总结

PCD 一直发生于 As 的疾病过程中,包括细胞凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡,它们并不是完全独立的机制,不同的细胞死亡途径存在交叉,可以互相影响。在坏死性凋亡中,复合体 II 中的 Caspase-8 处在被抑制状态,当 Caspase-8 被激活时细胞开始向凋亡转变<sup>[41]</sup>。GSDME 被 Caspase-3/8 切割时,细胞凋亡转变为焦亡。凋亡标志蛋白 Bcl-2 可影响 Beclin1 等自噬相关信号分子<sup>[49]</sup>。铜过载产生的 ROS 可诱导细胞凋亡或自噬,暴露铜离子激活 NLRP3 炎症小体,可导致细胞焦亡<sup>[50]</sup>。可见 PCD 之间存在重叠部分,可以互相发生串扰作用。

综上,ncRNA 参与调控 As 相关的 PCD,目前大部分研究集中于 ncRNA 调控细胞凋亡、自噬和焦亡来影响 As,而 ncRNA 调控细胞坏死性凋亡、铁死亡及铜死亡参与 As 的研究基本处于空白阶段(表 1)。期待更多的研究者们深入探究,为未来针对 As 的预防和治疗提供新方向。

表 1. ncRNA 通过调控 PCD 影响 As  
Table 1. ncRNA affect As by regulating PCD

PCD 类型	ncRNA	机制	实验种属	参考文献
凋亡	miR-512-3p	抑制 Bcl-2 表达,促进 Bax 和裂解 Caspase-3 表达,促进 HUVEC 凋亡,促进 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[16]
	lncRNA MIAT	通过调节 Caspase-3 促进 SMC 凋亡,促进 As 进展	SMC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、猪、人	[17]
	lncRNA Punisher	作为 ceRNA 调节 miR-664a-5p 及其下游 OPA1 蛋白,抑制 Caspase-3 表达,抑制 VSMC 凋亡,抑制 As 进展	VSMC、Sprague-Dawley 大鼠、人	[18]
	lncRNA MAARS	调节 HuR 靶标, p53、p27、p9、Caspase-2、Bcl-2, 促进 M $\phi$ 凋亡,促进 As 进展	骨髓源性巨噬细胞、LDLR <sup>-/-</sup> 小鼠、C57BL/6 小鼠	[19]
	lncRNA RAPIA	与 miR-183-5p 存在分子海绵作用,通过 lncRNA RAPIA/miR-183-5p/ITGB1 轴促进 M $\phi$ 凋亡,抑制 As 进展	RAW264.7 细胞、骨髓源性 M $\phi$ 、小鼠 VSMC、EC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、C57BL/6J 小鼠	[20]
	lncRNA TP73-AS1	与 miR-654-3p 存在分子海绵作用,通过 lncRNA TP73-AS1/miR-654-3p/Akt 轴促进 EC 凋亡,促进 As 进展	HAEC	[21]

续表

PCD 类型	ncRNA	机制	实验种属	参考文献
	circ RSF1	与 miR-135b-5p 存在分子海绵作用,通过 miR-135b-5p/HDAC1 轴抑制 ox-LDL 刺激的 HUVEC 凋亡	HUVEC	[22]
	circ PTPRA	与 miR-636 存在分子海绵作用,通过 miR-636/SP1 轴抑制 VSMC 凋亡,调节 As 进展	VSMC、人	[23]
自噬	miR-99a-5p	通过靶向 mTOR 抑制 NLRP3 炎症小体激活,促进 M $\phi$ 自噬,抑制 As 进展	THP-1 细胞、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、C6BL/8J 小鼠	[27]
	miR-145-5p	其下游 CaMK II $\delta$ 通过激活 AMPK/mTOR/ULK1 轴诱导 HAVSMC 自噬,促进 As 进展	HAVSMC、人	[28]
	miR-29a	下调 PI3K/Akt/mTOR 轴,促进 M $\phi$ 自噬,抑制 As 发展	RAW264.7 细胞、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[1]
	lncRNA Gas5	通过 miR-193-5p/SRSF10 轴,抑制 EC 自噬,促进 As 发展	HAEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[29]
	hsa_circ_0030042	参与异常自噬的 FOXO1 和 Beclin1 表达受到抑制,抑制 EC 自噬,抑制 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、人	[30]
焦亡	miR-302c-3p	直接靶向 NLRP3 并抑制其表达,抑制 EC 焦亡,抑制 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、C57BL/6J 小鼠、人	[34]
	lncRNA MALAT1	通过 miR-30c-5p/Cx43 轴促进 TNF- $\alpha$ 诱导的大鼠主动脉 EC 焦亡,促进 As 进展	大鼠主动脉 EC	[35]
	lncRNA Gapline	通过 Gapline/SP1/NLRP3 轴上调 NLRP3 表达,促进 EC 焦亡,促进 As 进展	小鼠血管 EC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[36]
	lncRNA HIF1A-AS2	通过 ERR $\gamma$ /NLRP3 海绵化吸附 miR-455-5p,诱导 EC 焦亡,促进 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[37]
	lncRNA RP11-490M8.1	通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 途径抑制 LPS 诱导的 HUVEC 焦亡,抑制 As 进展	HUVEC	[38]
	lncRNA NEAT1	抑制 NLRP3 的转录激活来抑制 HUVEC 焦亡,抑制 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、C57BL/6 小鼠、人	[39]
	circ_0090231	与 miR-635 存在分子海绵作用,通过 circ_0090231/miR-635/NLRP3 轴抑制 HAEC 焦亡,抑制 As 进展	HAEC	[40]
坏死性凋亡	miR-210	miR-210 靶向 Decr 促进 M $\phi$ 坏死性凋亡,促进 As 进展	骨髓源性 M $\phi$ 、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[42]
	miR-383	miR-383 靶向 PAGR 抑制 M $\phi$ 坏死性凋亡,抑制 As 进展	骨髓源性 M $\phi$ 、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[42]
铁死亡	miR-429	羟基红花黄色素 A 通过 miR-429/SLC7A11 轴,抑制 HUVEC 铁死亡,抑制 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[45]
	miR-132	上调 HUVEC 内 miR-132 表达,抑制 GPX4,促进细胞铁死亡	HUVEC、人	[46]
	lnc-MRGPRF-6:1	lnc-MRGPRF-6:1 抑制 GPX4 促进 ox-LDL 诱导的 M $\phi$ 铁死亡,脂质积累和脂质过氧化加剧	THP-1 细胞、人	[47]
	lncRNA PVT1	lncRNA PVT1 靶向 miR-106b-5p/ACSL4 轴诱导 HUVEC 铁死亡,促进 As 进展	HUVEC、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[48]

## [参考文献]

- [1] SHAO W H, WANG S X, WANG A A, et al. miRNA-29a inhibits atherosclerotic plaque formation by mediating macrophage autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(5): 2418-2431.
- [2] YUAN Y C, XU L, GENG Z H, et al. The role of non-coding RNA network in atherosclerosis [J]. Life Sci, 2021, 265: 118756.
- [3] XU Z J, CHEN Y, MA L, et al. Role of exosomal non-coding RNAs from tumor cells and tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment [J]. Mol Ther, 2022, 30(10): 3133-3154.
- [4] FERRAGUT CARDOSO A P, BANERJEE M, NAIL A N, et al. miRNA dysregulation is an emerging modulator of genomic instability [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 76: 120-131.
- [5] GAO N, LI Y H, LI J, et al. Long non-coding RNAs: the regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers [J]. Front Oncol, 2020, 10: 598817.
- [6] KRISTENSEN L S, JAKOBSEN T, HAGER H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(3): 188-206.

- [7] VACANTE F, RODOR J, LALWANI M K, et al. CARMN loss regulates smooth muscle cells and accelerates atherosclerosis in mice[J]. *Circ Res*, 2021, 128(9): 1258-1275.
- [8] NGUYEN M A, HOANG H D, RASHEED A, et al. miR-223 exerts translational control of proatherogenic genes in macrophages[J]. *Circ Res*, 2022, 131(1): 42-58.
- [9] ZHANG X B, ROTLLAN N, CANFRÁN-DUQUE A, et al. Targeted suppression of miRNA-33 using pHILIP improves atherosclerosis regression[J]. *Circ Res*, 2022, 131(1): 77-90.
- [10] CHEN Y T, XU X H, LIN L, et al. Identification of three cuproptosis-specific expressed genes as diagnostic biomarkers and therapeutic targets for atherosclerosis[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(7): 836-848.
- [11] WANI S M, GANI A, MIR S A, et al.  $\beta$ -glucan: a dual regulator of apoptosis and cell proliferation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 1229-1237.
- [12] LI M, WANG Z W, FANG L J, et al. Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 467.
- [13] KETELUT-CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-Oh My! The many ways a cell can die[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167378.
- [14] GINCKELS P, HOLVOET P. Oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases and cancer: role of non-coding RNAs [J]. *Yale J Biol Med*, 2022, 95(1): 129-152.
- [15] KUMAR S, WILLIAMS D, SUR S, et al. Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114: 76-92.
- [16] GE P P, GAO M X, DU J, et al. Downregulation of microRNA-512-3p enhances the viability and suppresses the apoptosis of vascular endothelial cells, alleviates autophagy and endoplasmic reticulum stress as well as represses atherosclerotic lesions in atherosclerosis by adjusting spliced/unspliced ratio of X-box binding protein 1 (XBP-1S/XBP-1U)[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12469-12481.
- [17] FASOLO F, JIN H, WINSKI G, et al. Long noncoding RNA MIAT controls advanced atherosclerotic lesion formation and plaque destabilization[J]. *Circulation*, 2021, 144(19): 1567-1583.
- [18] YANG Y Y, LI M, LIU Y, et al. The lncRNA punisher regulates apoptosis and mitochondrial homeostasis of vascular smooth muscle cells via targeting miR-664a-5p and OPA1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5477024.
- [19] SIMION V, ZHOU H Y, HAEMMIG S, et al. A macrophage-specific lncRNA regulates apoptosis and atherosclerosis by tethering HuR in the nucleus[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6135.
- [20] SUN C B, FU Y H, GU X, et al. Macrophage-enriched lncRNA RAPIA: a novel therapeutic target for atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6): 1464-1478.
- [21] NI J, HUANG Z, WANG D. LncRNA TP73-AS1 promotes oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of endothelial cells in atherosclerosis by targeting the miR-654-3p/AKT3 axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 27.
- [22] ZHANG X H, LU J Y, ZHANG Q H, et al. CircRNA RSF1 regulated ox-LDL induced vascular endothelial cells proliferation, apoptosis and inflammation through modulating miR-135b-5p/HDAC1 axis in atherosclerosis [J]. *Biol Res*, 2021, 54(1): 11.
- [23] ZHANG L L. CircRNA-PTPRA promoted the progression of atherosclerosis through sponging with miR-636 and up-regulating the transcription factor SP1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(23): 12437-12449.
- [24] AMAN Y, SCHMAUCK-MEDINA T, HANSEN M, et al. Autophagy in healthy aging and disease[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(8): 634-650.
- [25] CHEN T, TU S Y, DING L, et al. The role of autophagy in viral infections[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 5.
- [26] REN K, XU X D, YU X H, et al. LncRNA-modulated autophagy in plaque cells: a new paradigm of gene regulation in atherosclerosis? [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21): 22335-22349.
- [27] WANG G, JING S Y, LIU G, et al. miR-99a-5p: a potential new therapy for atherosclerosis by targeting mTOR and then inhibiting NLRP3 inflammasome activation and promoting macrophage autophagy [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 7172583.
- [28] ZHANG X X, ZAI L, TAO Z Q, et al. miR-145-5p affects autophagy by targeting CaMK II  $\delta$  in atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 360: 68-75.
- [29] FAN Y H, ZHANG Y, ZHAO H R, et al. LncRNA-GAS5 upregulates the splicing factor SRSF10 to impair endothelial autophagy, leading to atherogenesis[J]. *Front Med*, 2023, 17(2): 317-329.
- [30] YU F P, ZHANG Y, WANG Z Z, et al. Hsa\_circ\_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting eIF4A3[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5404-5417.
- [31] TONG X H, TANG R, XIAO M M, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 174.
- [32] 周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30

- (6): 524-528.
- ZHOU G, WU H, LIU D, et al. Research progress of cell pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(6): 524-528.
- [33] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome; its regulation and involvement in atherosclerosis [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [34] BAI B C, YANG Y Y, JI S X, et al. microRNA-302c-3p inhibits endothelial cell pyroptosis via directly targeting NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 in atherosclerosis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(9): 4373-4386.
- [35] YANG Z J, LIU R, HAN X J, et al. Knockdown of the long non-coding RNA MALAT1 ameliorates TNF- $\alpha$ -mediated endothelial cell pyroptosis via the miR-30c-5p/Cx43 axis [J]. Mol Med Rep, 2023, 27(4): 90.
- [36] TANG Y, YAN J H, GE Z W, et al. LncRNA gapline promotes the pyroptosis of vascular endothelial cells through SP1 binding to enhance NLRP3 transcription in atherosclerosis [J]. Cell Signal, 2022, 99: 110420.
- [37] LI P C, HONG J, LIANG C, et al. Endothelial cell-released extracellular vesicles trigger pyroptosis and vascular inflammation to induce atherosclerosis through the delivery of HIF1A-AS2 [J]. FASEB J, 2023, 37(6): e22942.
- [38] LIU X H, WU L M, WANG J L, et al. Long non-coding RNA RP11-490M8. 1 inhibits lipopolysaccharide-induced pyroptosis of human umbilical vein endothelial cells via the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Immunobiology, 2021, 226(5): 152133.
- [39] YANG Q Y, CHEN S L, WANG X Y, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N6-methyladenosine modifications [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(6): 910-926.
- [40] GE Y S, LIU W W, YIN W, et al. Circular RNA circ\_0090231 promotes atherosclerosis *in vitro* by enhancing NLR family pyrin domain containing 3-mediated pyroptosis of endothelial cells [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10837-10848.
- [41] GAO W T, WANG X Y, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 196.
- [42] KARSHOVSKA E, WEI Y Y, SUBRAMANIAN P, et al. HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ) promotes macrophage necroptosis by regulating miR-210 and miR-383 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(3): 583-596.
- [43] CHEN X, LI J B, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [44] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
- [45] RONG A A, LI C Y, ZHANG Q, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits endothelial cell ferroptosis in diabetic atherosclerosis mice by regulating miR-429/SLC7A11 [J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 404-415.
- [46] 刘泽鑫, 曹赛, 陈清, 等. microRNA-132 通过诱导线粒体氧化应激障碍-铁死亡进程促进动脉粥样硬化 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1): 143-149.
- LIU Z X, CAO S, CHEN Q, et al. microRNA-132 promotes atherosclerosis by inducing mitochondrial oxidative stress-mediated ferroptosis [J]. J Southern Med Univ, 2022, 42(1): 143-149.
- [47] YOU Z H, YE X T, JIANG M H, et al. Lnc-MRGPRF-6:1 promotes ox-LDL-induced macrophage ferroptosis via suppressing GPX4 [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 5513245.
- [48] ZHANG M, YU Z X, ZHAO L, et al. Long non-coding RNA PVT1 regulates atherosclerosis progression via the microRNA-106b-5p/ACSL4 axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 667: 170-179.
- [49] GAO L, ZHANG A Q. Copper-instigated modulatory cell mortality mechanisms and progress in oncological treatment investigations [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1236063.
- [50] QIN C, BAI L, LI Y N, et al. The functional mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of animal models with Alzheimer's disease: crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 90.

(此文编辑 王 颖)