

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.041

• 专论与综述 •

端粒生物学与胸主动脉瘤的研究进展*

张伯尧 徐泓杰 刘 洋 徐志云[△]

(海军军医大学附属长海医院心血管外科 上海 200433)

摘要:随着细胞生理性衰老,端粒(telomere)即染色体末端的重复性 DNA 序列会出现累积性损伤,而血管内皮细胞、平滑肌细胞衰老相关的端粒损伤和修复则被认为是退行性血管疾病发病的分子机制之一。胸主动脉瘤为老年人群中的重要致死性疾病之一,与衰老相关的退行性变在其中发挥着重要的作用。因此本文主要对端粒/端粒酶在胸主动脉瘤发病和进展中的作用做了概述,总结了血管病理学中端粒/端粒酶的调控机制。

关键词:端粒;端粒酶;胸主动脉瘤;衰老

中图分类号:Q75;R732;R339.38 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4795-03

Progress of Telomere Biology in Pathogenesis of Thoracic Aortic Aneurysm*

ZHANG Bo-yao, XU Hong-jie, LIU Yang, XU Zhi-yun[△]

(Department of Cardiovascular Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT: Biological aging results in progressive attrition of telomeres, which are the repetitive DNA sequences at the end of chromosomes. The aging-related telomere damage and repair of vascular endothelial cells and smooth muscle cells is considered to be one of the molecular mechanisms of the pathogenesis of degenerative vascular diseases. The aging-related degeneration plays an important role in thoracic aortic aneurysm (TAA), one of the most important fatal diseases in the elderly. This paper reviewed telomeres/telomerase in formation and progression of TAA, and summarizes the regulatory mechanisms of telomere/telomerase in vascular pathology.

Key words: Telomere; Telomerase; Thoracic aortic aneurysm(TAA); Senescence

Chinese Library Classification(CLC): Q75; R732; R339.38 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4795-03

前言

主动脉瘤(Aortic aneurysm)的发生伴随着退化主动脉的局部炎症,导致血管壁变薄和血管腔的扩大,根据其位置分为胸主动脉瘤和腹主动脉瘤^[1]。散发性胸主动脉瘤是影响主动脉的主要血管疾病,其在老年人群中的发病率特别高^[2]。研究认为,胸主动脉瘤(Thoracic aortic aneurysm, TAA)和退行性疾病、高血压或基因突变相关罕见疾病(Ehlers-Danlos 或 Loeys-Dietz 综合征)相关^[3]。影响端粒酶功能或端粒维持的基因突变会导致统称为端粒病的各种疾病^[4]。端粒是染色体末端具有“帽”功能的重复核苷酸序列区域,在保护基因组 DNA 不被降解方面发挥着重要作用^[5]。血管老化包括血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)和平滑肌细胞(Smooth muscle cells, SMCs)的衰老,这可能是由端粒缩短引起的。端粒/端粒酶的损伤及修复、端粒缩短是主动脉瘤发病的重要机制之一^[6,7]。本文就端粒生物学与 TAA 的研究进展进行综述,并总结了修复端粒以及激活端粒酶从潜在策略。

1 端粒生物学

1.1 端粒的功能

首先 James Watson 和 Alexey Olovnikov 很早就已经提出的“末端复制问题”提示线性 DNA 分子的完全复制是不可能的;因此端粒在 DNA 复制过程中保护染色体末端,对于保护基因组材料的完整性至关重要^[8]。在 DNA 复制过程中,去除后随链上的末端 RNA 引物留下未复制的间隙,导致了末端序列和基因组稳定性的损失。而端粒和端粒结合蛋白的动态结构解决了这一问题。具体来说,即端粒酶中端粒 RNA 的逆转录抵消端粒缩短以修复血管系统中的 DNA 末端缺失^[9]。

1.2 端粒损伤的修复

尽管如此,由于端粒酶活性在人体细胞中通常很低或缺失,在每个有丝分裂周期中都会发生端粒磨损^[10]。端粒酶在染色体末端添加 DNA 序列来修复损伤主要通过两个成分:端粒酶 RNA 复合物(Telomerase RNA-component, TERC)和端粒酶 RNA 逆转录酶(Telomerase reverse transcriptase, TERT)。TERC

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873524)

作者简介:张伯尧(1986-),硕士,主治医师,主要研究方向:心血管疾病诊治,电话:18721503428, E-mail: doctorzby@163.com

△ 通讯作者:徐志云, E-mail: zhiyunx@hotmail.com

(收稿日期:2021-04-22 接受日期:2021-05-17)

的表达促进端粒酶的激活, TERT 限制端粒酶活性^[11]。此外, TERT 在许多类型细胞 (ECs, SMCs 和成纤维细胞等) 中发挥调节细胞增殖和寿命相关的转录基因的作用。端粒酶的功能研究表明, TERT 影响细胞生长的作用不依赖于端粒修复与否^[12]。而且, 端粒酶的额外特征揭示了端粒延伸的独立作用^[13]。如 TERT 作为转录调节剂在肿瘤细胞中传导, 以维持其自身的水平, 并控制对肿瘤细胞存活和增殖至关重要的靶基因的诱导^[13]。此外, 在肿瘤中还发现了端粒长度的第二种修复机制, 即由同源重组形成的端粒延伸替代机制^[14]。但这种机制尚未在人类动脉细胞中发现, 而且未在 TAA 中发现。总体上端粒衰竭主要是一个年龄依赖性的问题, 而年龄也被认为是血管疾病的危险因素^[12]。其次在环境影响动脉疾病发展的过程中, 端粒的缩短及修复可能也具有重要意义。因此端粒生物学在动脉瘤形成中起着关键作用。

1.3 端粒生物学的维持

Zhu 等研究发现, 与未经训练的人相比, 耐力运动员的端粒活性增加, 端粒稳定蛋白的表达水平更高, 细胞生长停滞和细胞死亡标志物显著更低。虽然心率、血压、体重指数、血脂等参数对运动员有益, 但端粒酶结合蛋白的正性调节是独立的。因此提出维护高强度的体育锻炼和均衡的饮食可通过激活端粒酶保留端粒长度的概念^[26]。

在健康饮食的背景下, 一些营养成分与端粒酶的活性增加呈正相关^[29]。海产品 Ψ -3 脂肪酸的平衡摄入降低了端粒缩短率^[28]。葡萄、蓝莓、覆盆子和桑树中的白藜芦醇能激活人 SMCs 中端粒酶逆转录酶, 增加了端粒长度, 延缓血管的老化^[29]。阿姆拉果中的 Amalaki Rasayana 能增加端粒酶活性有助于端粒长度的维持以促进健康抑制老化^[30]。饮食补充剂寿参颗粒通过降低胆固醇和低密度脂类胆固醇水平, 增加外周白细胞和血管细胞中的端粒活性和长度来改善动脉壁的动脉粥样硬化病变^[31]。目前, 有些营养成分诱导端粒酶发生的确切机制尚不清楚, 但提示它们在心血管疾病的抗衰老过程中有重要作用。

端粒也可以用药物保留。阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂和他汀的应用已被证明对血管内皮具有抗衰老作用^[32]。吡格列酮, 噻唑烷二酮类药物, 增加主动脉中的端粒酶活性, 并防止应激诱导的内皮细胞的死亡。它降低了衰老标志物 P16、细胞周期检测点激酶 -2 和 P53 的水平^[25,33]。核受体肝脏 X 受体 (Liver X receptor, LXR) 的配体稳定与衰老相关低水平的 β -半乳糖酶活性, 逆转人 ECs 中端粒酶表达的下降。LXR 的激活产生的这种效应与 ROS 减少和内皮型一氧化氮合酶活性增加有关^[33]。

2 端粒生物学与 TAA 发生发展

2.1 端粒生物学改变与 TAA 发病

对端粒 / 端粒酶的生物学特征、主动脉瘤流行病学以及患者临床特征之间的关系已进行了相关的调查研究。Dimitroulis 等发现, AAA 患者内皮细胞端粒酶表达减弱, 提示端粒酶有防止 AAA 形成的保护作用^[18]。Blunder 等发现 TAA 主动脉 SMCs 增殖和迁移率降低, 但端粒长度较对照组短^[19]。同时, TAA 患者的二尖瓣 (Bicuspid aortic valve, BAV) 组织中分离的 SMCs 端粒明显缩短, 而三尖瓣 (Tricuspid aortic valve, TAV) 组织

中分离的 SMCs 代谢活性降低^[19]。因此, 端粒的缩短、端粒酶功能的降低在血管细胞的衰老以及 TAA 的发生发展中起着关键作用, 进一步研究端粒相关的遗传因素对 TAA 发病机制的深入具有重要意义。

端粒的长度是在出生时由基因决定的, 因此端粒具有作为个体的生物年龄标记物的可能。目前衰老过程中端粒修复的遗传易感性与主动脉组织完整性的直接关系方面尚且缺乏结论。Balistreri 等研究显示人类血管内皮细胞中的端粒长度呈年龄依赖性, 端粒与年龄呈负相关, 且随着血管内皮细胞非整倍体频率的增加而显著增加^[15]。

但是端粒缩短和相关的遗传不稳定性在 TAA 病因中起着关键作用^[16]。最近的研究显示, 端粒磨损率越高, 内皮细胞的衰老率越高, 血管疾病的发病率越大。Okuta 等人发现近端主动脉内膜组织的端粒变化是年龄依赖性的, 而靠近升主动脉的近端内侧主动脉组织没有明显的年龄依赖性端粒磨损。研究结果提示与血管细胞衰老相关的局部因素如血管壁剪切力等, 可能是影响这些端粒长度改变的原因^[16]。

2.2 端粒 / 端粒酶调控血管细胞衰老

目前的研究已经表明端粒酶活性是调节血管 ECs 和 SMCs 增殖和长期活力的关键因素^[20]。ECs 功能的年龄依赖性对血管生成和疾病的发展具有重要作用。老年人 ECs 的生长活力降低与端粒的缩短明显相关^[21], 而过表达端粒酶明显增加 ECs 的增殖活力^[22]。最近有研究发现在 TERT 缺陷小鼠中, 不存在对氧化应激诱导的主动脉细胞凋亡的预防; 而且端粒调节蛋白对血管细胞功能和存活的重要作用^[23]。

端粒 DNA 的损伤也会加速血管 SMCs 的衰老, 从而导致心血管系统的衰老和与年龄有关的心血管疾病。Lechel 等发现端粒功能障碍的主要作用是应激诱导的衰老程序 (Stress-induced senescence program, SIPS)^[24]。Herbert 等人发现活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 介导的 DNA 损伤通过两个机制导致 SMCs 的加速衰老: (a) 端粒独立的急性 SIPS; (b) 与加速端粒磨损相关的复制性衰老。Ogawa 等人证明过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 配体抑制 SMCs 中丝裂原诱导的端粒酶活动。此外, 用 PPAR γ 配体处理 SMCs 可降低细胞增殖水平, 但能被 TERT 过表达所阻断。这一发现说明端粒酶活动是 PPAR γ 配体的重要抗增殖的靶点^[25]。

3 小结

端粒生物学一方面调节细胞增殖、分化和凋亡相关的基因表达, 另一方面端粒的缩短和端粒酶活性的降低伴随着衰老的进程。而细胞衰老引起的组织器官退行性变可以诱发多种心血管疾病包括 TAA。同时各种维持端粒生物学的方法在心血管疾病中的意义也暗示着某种联系。各项体外和体内试验结果已将端粒生物学与 TAA 发病联系起来, 端粒缩短可降低端粒酶活性, 引起血管 ECs 和 SMCs 的过早衰老及功能异常, 从而诱发或加速 TAA 进程^[24]。然而, TAA 中血管细胞端粒缩短的遗传因素及诱发因素仍未阐明, 需要通过前瞻性纵向研究准确描绘端粒的真实变化。

参考文献 (References)

- [1] Paraskevas KI. Letter by Paraskevas regarding article, "Risk factors for

- abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso study[J]. *Circulation*, 2010, 121(1): e6
- [2] Guo DC, Papke CL, He R, et al. Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1085: 339-352
- [3] Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(9): 841-857
- [4] Grill, S, J. Nandakumar, Molecular mechanisms of telomere biology disorders[J]. *J Biol Chem*, 2020, 296: 100064
- [5] Maria Donatella Semeraro, Cassandra Smith, Melanie Kaiser, et al. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13803-13823
- [6] Aviv A, Levy D. Telomeres, atherosclerosis, and the hemothelium: the longer view[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 293-301
- [7] T T, Molecular IFJ, biology c. In vitro reconstitution of the end replication problem[J]. *A Ohki R*, 2001, 21(17): 5753-5766
- [8] W C, JW S, cell WWJM. Telomere-end processing the terminal nucleotides of human chromosomes [J]. *A Sfeir AJ*, 2005, 18(1): 131-138
- [9] DGA Cecilia, S Astrid, J Annie, et al. Telomere shortening and aortic plaque progression in Apolipoprotein E knockout mice after pulmonary exposure to candle light combustion particles [J]. *Mutagenesis*, 2018, 33(3): 253-261
- [10] BJ McDonnell, Yasmin, L Butcher, et al. The age-dependent association between aortic pulse wave velocity and telomere length [J]. *J Physiol*, 2017, 595(5): 1627-1635
- [11] Shay J W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 584-593
- [12] Li Y, Tergaonkar V. Noncanonical functions of telomerase: implications in telomerase-targeted cancer therapies[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1639-1644
- [13] Lee SS, Bohrsen C, Pike AM, et al. ATM Kinase Is Required for Telomere Elongation in Mouse and Human Cells [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(8): 1623-1632
- [14] Balistreri CR, Colonna-Romano G, Lio D, et al. TLR4 polymorphisms and ageing: implications for the pathophysiology of age-related diseases[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(4): 406-415
- [15] Khan S, Chuturgoon AA, Naidoo DP. Telomeres and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23(10): 563-571
- [16] Casagrande, S. and M. Hau, Telomere attrition: metabolic regulation and signalling function?[J]. *Biol Lett*, 2019, 15(3): 20180885
- [17] Dimitroulis D, Katsargyris A, Klonaris C, et al. Telomerase expression on aortic wall endothelial cells is attenuated in abdominal aortic aneurysms compared to healthy nonaneurysmal aortas [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(6): 1778-1783
- [18] Blunder S, Messner B, Aschacher T, et al. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms--smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 355-361
- [19] Minamino T, Kourembanas S. Mechanisms of telomerase induction during vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circ Res*, 2001, 89(3): 237-243
- [20] K Ait-Aissa, JD Ebben, AO Kadlec, AM Beyer, et al. Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 422-433
- [21] Poh M, Boyer M, Solan A, et al. Blood vessels engineered from human cells[J]. *Lancet*, 2005, 365(9477): 2122-2124
- [22] C G, J P, J H, M B, Atherosclerosis LUJ. Pioglitazone activates aortic telomerase and prevents stress-induced endothelial apoptosis [J]. *A Werner C*, 2011, 216(1): 23-34
- [23] Lechel A, Satyanarayana A, Ju Z, et al. The cellular level of telomere dysfunction determines induction of senescence or apoptosis in vivo [J]. *EMBO Rep*, 2005, 6(3): 275-281
- [24] Ogawa D, Nomiyama T, Nakamachi T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma suppresses telomerase activity in vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2006, 98(7): e50-59
- [25] Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology?[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(10): 427-440
- [26] Tarkanyi I, Aradi J. Pharmacological intervention strategies for affecting telomerase activity: future prospects to treat cancer and degenerative disease[J]. *Biochimie*, 2008, 90(1): 156-172
- [27] Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, et al. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 28: 16-24
- [28] Shen CY, Jiang JG, Yang L, et al. Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1395-1425
- [29] Guruprasad KP, Dash S, Shivakumar MB, et al. Influence of Amalaki Rasayana on telomerase activity and telomere length in human blood mononuclear cells[J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2017, 8(2): 105-112
- [30] Chen C, Chi HY, Yu ZH, et al. Effects of Chinese herbal medicine Shoushen Granule on telomere length and telomerase activity of peripheral white blood cells and vascular cells in rats with atherosclerosis[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2012, 10(6): 667-673
- [31] Saliques S, Teyssier JR, Vergely C, et al. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 753-760
- [32] Werner C, Gensch C, Poss J, et al. Pioglitazone activates aortic telomerase and prevents stress-induced endothelial apoptosis [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1): 23-34
- [33] Hayashi T, Kotani H, Yamaguchi T, et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3): 1168-1173
- [34] Amer Harky, Ka Siu Fan, Ka Hay Fan. The genetics and biomechanics of thoracic aortic diseases[J]. *Vasc Biol*, 2019, 1(1): p. R13-R25