

锌指蛋白家族在缺血性心脏病中的研究进展

林孙皓 综述 李俊明 审校

三峡大学医学院,湖北 宜昌 519000

【摘要】 缺血性心脏病(IHD)是一种常见的慢性非传染性疾病,可导致心肌缺血,缺氧甚至坏死。IHD的治疗往往通过改善冠状动脉血流或者药物的使用,如抗血小板治疗等。锌指蛋白家族是脊椎动物中已知的存在最多的转录因子家族,它通常具有KRAB盒子和串联的C₂H₂型结构。这些蛋白涉及到了肿瘤的抑制、转化,细胞增殖、分化、凋亡等方面。目前越来越多与心脏发育和疾病相关的锌指蛋白被发现,如锌指蛋白(ZNF) 202、ZNF580、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)诱导的蛋白质(MCPIP)、CATA-4等,它们通过各种不同的通路在缺血性心脏病中对心肌起到保护作用。本文主要针对锌指蛋白家族在缺血性心脏病的相关研究进展进行综述。

【关键词】 缺血性心脏病;心肌缺血;治疗;锌指蛋白;保护

【中图分类号】 R541 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)10-1329-04

Mechanism of hepatocyte growth factor in anti-renal fibrosis. LIN Sun-hao, LI Jun-ming. Medical College of China Three Gorges University, Yichang 519000, Hubei, CHINA

【Abstract】 Ischemic heart disease is a common chronic non-communicable disease that can lead to myocardial ischemia, hypoxia or even necrosis. IHD treatment often improves coronary blood flow or drug use, such as antiplatelet therapy. The zinc finger protein family is the most abundant family of transcription factors known in vertebrate animals and typically has a KRAB box and a tandem C₂H₂ type structure. These proteins are involved in tumor inhibition, transformation, cell proliferation, differentiation, and apoptosis. At present, more and more zinc-like proteins related to heart development and disease have been discovered, such as ZNF202, ZNF580, MCPIP, CATA-4, etc., which protect the myocardium in ischemic cardiomyopathy through various pathways. This paper focuses on the research progress of zinc finger protein family in ischemic heart disease.

【Key words】 Ischemic heart disease; Myocardial ischemia; Treatment; Zinc finger protein; Protection

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是一种常见的可以导致心肌缺血、缺氧甚至坏死的慢性非传染性疾病,严重影响中国及全世界人民的生命健康^[1]。IHD是全球死亡的主要原因之一,根据2017年世界卫生组织的报告显示,全世界缺血性心脏病和中风死亡总数达到了1 500万人^[2],而在中国,IHD则成了第二大疾病负担来源,并且随着老龄化和人口增长,负担有可能会进一步增加。目前用于缺血性心脏病的药物治疗遭受多种限制,例如依从性问题和药物的副作用,血运重建手术通常需要重复手术才能达到效果等^[3]。因此人们开始研究通过替代形式的治疗以试图再生心肌组织,诱导血管生成并改善临床状况,如基因治疗、细胞治疗。目前锌指蛋白家族已经被证实心脏疾病中有着十分重要的影响,如在先天性心脏病、肥厚性心脏病等。现从IHD病理生理、临床表现以及锌指蛋白家族在IHD中的影响等方面进行综述,希望能为IHD的治疗提供新的治疗方向。

1 缺血性心脏病

IHD是一种常见的心脏病,主要是由于心肌缺血,导致心肌细胞氧分子失衡,能量代谢紊乱,局部或弥

漫性纤维化。在急性缺血时,心肌细胞会在短时间内大量凝固性坏死,而慢性长期血供不足则造成心肌组织发生营养萎缩和障碍,导致参与的心肌细胞无法重建坏死的组织,从而进一步使心功能恶化。心肌缺血可导致心肌细胞水平的许多有害后果,如果不纠正,最终导致坏死性细胞死亡^[4]。冠状动脉粥样硬化引起的冠状动脉狭窄和闭塞是IHD最常见的病因,因此人们常常狭义上把IHD视为冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease)。广义的缺血性心脏病还应该包括因冠状动脉炎症、先天畸形、功能性痉挛或栓塞等引起的心肌缺血现象。在临床上,IHD可以分为无症状性心肌缺血、心肌梗死、缺血性心肌、心绞痛病等。通常可以从患者的病史以及心电图来确定是否为心肌缺血,患者缺血症状通常包括胸部、上肢、下颌骨或上腹不适(运动或休息时)或呼吸困难等,与急性心肌梗塞相关的不适通常会持续>20 min。通常情况下,这种不适的症状呈弥漫性的,不会局限在某一个部位,也不会固定在某个位置,也不受该区域运动的影响;并且常常可能伴有出汗,恶心或晕厥。但是,在临床上这并不是心肌缺血特异性的

症状^[5]。因此,它们可能会被误诊并且将病因归因于胃肠,神经,肺或肌肉骨骼等疾病。在治疗方面,目前主要通过心理治疗、药物治疗(硝酸酯雷、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、抗血小板药物等等)、介入治疗、溶栓治疗、手术治疗等等,以及近几年新发展的细胞治疗、基因治疗等。而IHD的预后受到多方面因素的影响:包括早期诊断、临床类型、患者自身因素、治疗措施^[6]。

2 锌指蛋白家族

锌指蛋白(zinc finger protein, ZNF)是存在于人类最丰富的蛋白质组之一,具有广泛的分子功能。第一个被发现的ZNF是爪蟾的转录因子IIIa(TF IIIa),在20世纪80年代后期确定,这是一组具有30个氨基酸重复区的转录激活蛋白,而这类新的蛋白质能够结合特定的DNA序列^[7]。目前,有30种类型的ZNF被HUGO基因命名委员会批准,ZNF分类基于锌指结构域结构,主要分为KRAB结构域和串联的C₂H₂型结构。鉴于各种不同锌指结构域,ZNF能够与DNA、RNA、PAR(聚-ADP-核糖)和其他蛋白质相互作用^[8]。研究表明,ZNF涉及转录调控、泛素介导的蛋白质降解、信号转导、肌动蛋白靶向、DNA修复、细胞迁移和许多其他过程^[8];ZNF在皮肤、肠、肌肉、脂肪组织的发育和分化中也具有关键作用,另外还参与肿瘤发生、癌症进展和转移形成。很多研究表明,ZNF的改变涉及心脏,例如GATA4突变牵涉人类先天性心脏病、神经变性和糖尿病等几种发病的发展^[9]。

3 锌指蛋白家族与缺血性心脏病

心肌梗塞期间缺血/再灌注诱导的细胞死亡是IHD的主要原因,由于终末分化的心肌细胞不再生,心肌梗死会导致心脏一部分心肌细胞死亡,从而造成剩余的心肌细胞代偿性工作以维持足够的心输出量^[10],而剩余的心肌细胞主要通过心肌细胞肥大,以增加其收缩强度。虽然这种重塑最初是适应性的,但在严重的情况下,这种重塑可以失代偿并变成病理性的,最终导致心力衰竭。因此,尽量减少由于细胞死亡而发生的心肌死亡是改善患者生存和生活质量的最佳策略。临床上,IHD的治疗往往通过改善冠状动脉血流(经皮冠状动脉成形术和冠状动脉支架术的开发)或者药物的使用,比如抗血小板治疗等^[11]。但是IHD药物具有多种全身性的副作用,最重要的是药物治疗只能减轻症状并阻止疾病的进展,但不一定逆转与IHD相关的病理生理学,手术治疗比如末期心力衰竭的治疗是心脏移植,由于供体心脏的特殊性,患者往往需要等待一年或更长时间^[12]。由于上述治疗的局限性,人们不断地尝试寻找新的更多有效的治疗方法。占了人类编码2%的锌指蛋白家族,协调大量的生物过程,包括分化、发育、代谢、凋亡、自噬和干细胞维持^[13]。通过不断研究,越来越多跟心脏发育、疾病相关的锌指蛋白被发现,特别是其中许多蛋白跟心肌缺血有关。

3.1 锌指蛋白202(ZNF202) ZNF202是一种转录抑制子,可以与血管内皮生长因子中的启动子元件结合^[14],从而参与血管维持^[15],并且还控制参与脂质代谢的几个基因中发现的启动子元件^[16-17]。其中VEGF是一种有效的血管生成因子,具有动脉粥样硬化特性,在血管发育和维持中扮演多种角色。VEGF增强动脉粥样硬化斑块进展并通过新血管形成诱导斑块不稳定,增加巨噬细胞积聚和动脉粥样硬化进展。还能诱导内皮细胞黏附分子的表达并具有化学引诱物质。另外,VEGF还刺激内皮细胞上的组织因子表达,从而促进凝血酶原向凝血酶的转化,增强促凝血状态。ZNF202可以改变启动子的转录活性从而导致VEGF的改变表达,因此可预测严重动脉粥样硬化和IHD风险增加^[18]。另外ZNF202靶基因参与脂质代谢,可以通过调节1个或多个这些基因来影响动脉粥样硬化和IHD的风险。

3.2 心肌缺血预适应上调蛋白1(Mipu1) Mipu1是一种在大鼠短暂心肌缺血/再灌注过程中发现的表达上调的新基因^[19]。进一步的生物信息学分析表明,Mipu1基因由5个外显子和4个内含子组成,其开放阅读框为1 827 bp,并定位于染色体1q12.1,编码一个608个氨基酸的多肽,其N-末端KRAB结构域和14个C-末端C₂H₂锌指^[20]。Mipu1主要通过维持血管稳态和保护肌原细胞免受缺血/再灌注或氧化应激损伤方面在心脏中发挥保护作用。在血管新生过程中,VEGF-VASH1(vasohibin-1)通路发挥重要作用,Mipu1可以通过调节VEGF-VASH1信号通路促进缺血心肌中血管的新生,从而发挥在缺血心脏病中发挥保护作用。HIF-1作为重要的内源性细胞保护基因,通过在转录水平诱导簇基因(例如EPO、HO-1和iNOS)的表达来维持氧稳态^[21]。Mipu1可以通过启动子区域内的HRE与HIF-1 α 结合并促进其转录,从而对H₂O₂介导的H9c2细胞损伤起到保护细胞的作用。

3.3 锌指蛋白580(ZNF580) ZNF580是一种具有C₂H₂结构的锌指蛋白,它与人血管内皮细胞中的低密度脂蛋白刺激有关,ZNF580基因编码在其羧基末端含有三个重复串联C₂H₂型锌指基序的172个氨基酸的多肽^[22]。融合蛋白EGFP-ZNF580定位于MGC803和HEK293细胞系的细胞核中。ZNF580是一种与心肌I/R早期表达相关的应激相关蛋白,对心肌细胞存活具有保护作用。内源性ZNF580是心肌细胞内抗凋亡机制的一个组成部分,丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)是细胞功能和生存的关键调节因子,ZNF580主要通过MAPKs的重要亚族ERK1/2信号通路产生作用^[23-25]。

3.4 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)诱导的蛋白质(MCPIP) MCPIP为主要在单核细胞中表达的ZCCCH-锌指蛋白^[26],其表现出转录因子样活性,并调节若干生物学功能,例如血管生成和脂肪形成。

MCPIP在具有终末期缺血性心脏病患者心肌中的表达升高,MCPIP通过IRBA磷酸化和p65亚基在梗死心肌中的转运^[27]来抑制核因子 κ B(NF- κ B)活化和炎症相关的miR产生调节局部心肌炎症反应,从而减轻心肌梗死(MI)后不良重塑和功能障碍,表明MCPIP在缺血心肌中的上调可能有助于减轻MI后炎症反应^[28]。MCPIP的心肌细胞特异性表达抑制了炎症细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL)-b和IL-6]的表达,导致梗死心脏中Mac-1和Mac-3阳性炎性白细胞的表达减少,并减弱前促纤维化因子(TGF- β)的表达以及凋亡细胞的死亡。另外,MCPIP可能在梗塞后炎症的消退中起重要作用。

3.5 CATA-4 CATA-4是在心脏中表达、与心脏发育密切相关的基因之一,也与心肌细胞凋亡密切相关^[29-30]。外界刺激比如缺血、氯化汞等可通过GATA-4调控心肌细胞的凋亡^[31]。在离体情况下,缺血再灌注可使心肌细胞GATA-4的mRNA水平和DNA结合能力下降,而缺血预处理可使GATA-4的DNA结合能力和乙酰化水平明显提高,并进而减轻心肌细胞凋亡。GATA-4可以通过调控促红细胞生成素对心肌产生保护作用^[32]。

4 小结

尽管过去几年已经发现有大量干预措施具有心脏保护潜力,但仍然缺乏基于已经了解的心脏保护的有效疗法。除了目前的治疗方式,人们不断研究更加有效、安全的治疗IHD的方法。比如基于细胞和基于细胞的策略在治疗心脏病方面有潜在的治疗价值,然而还不成熟,只有少数病例进展至临床试验。缺血性心脏病的病理生理是复杂的,现在人们普遍认为锌指蛋白家族在组织稳态和疾病中都起着至关重要的作用,如参与心肌缺血预处理过程,保护心肌免受缺血性疾病和炎症等。因此分析锌指蛋白在缺血性心脏病中的作用是有益的,因为它可以为临床治疗和预防缺血性心脏病提供新的思路。未来的研究可以增加临床对缺血性心脏病病理生理学和心脏保护机制的认知,从而为额外的心脏保护信号途径提供新的方向,可能有助于建立高效的治疗策略以增强心脏抵抗心肌IR损伤的最终目标。

参考文献

- [1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, GO AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] AHMADI A, STONE GW, LEIPSIC J, et al. Prognostic determinants of coronary atherosclerosis in stable ischemic heart disease [J]. *Circulation Research*, 2016, 119(2): 317-329.
- [3] LEVINE GN, BATES ER, BITTL JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 152(5): 1243-1275.
- [4] PANZA JA, BONOW RO. Ischemia and viability testing in ischemic heart disease: the available evidence and how we interpret it [J]. *Jacc Cardiovascular Imaging*, 2017, 10(3): 365-367.
- [5] YOO B, SAMADY H. Reply: microvascular function in ischemic heart disease: there may be room for improvement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(4): 393-394.
- [6] AU YEUNG SL, HSHS L, SCHOOLING CM. Vascular endothelial growth factor and ischemic heart disease risk: a mendelian randomization study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e005619.
- [7] TERINGOVA E, TOUSEK P. Apoptosis in ischemic heart disease [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 87.
- [8] SCHMITGES FW, RADOVANI E, NAJAFABADI HS, et al. Multi-parameter functional diversity of human C2H2 zinc finger proteins [J]. *Genome Research*, 2016, 26(12): 1742-1752.
- [9] MUNRO D, GHERSI D, SINGH M. Two critical positions in zinc finger domains are heavily mutated in three human cancer types [J]. *PLoS Comput Biol*, 2018, 14(6): e1006290.
- [10] LUO W, ZHU X, LIU W, et al. MYC associated zinc finger protein promotes the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by inducing epithelial mesenchymal transition [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86420-86432.
- [11] BANGALORE S, MARON DJ, HOCHMAN JS. Treatment of patients with stable ischemic heart disease—reply [J]. *JAMA*, 2016, 315(17): 1905-1906.
- [12] GRAY KA, YATES B, SEAL RL, et al. Genenames.org: the HGNC resources in 2015 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): 1079-1085.
- [13] SHIMBERG GD, OK K, NEU HM, et al. Cu (I) disrupts the structure and function of the nonclassical zinc finger protein tristetraproline (TTP) [J]. *Inorg Chem*, 2017, 56(12): 6838-6848.
- [14] LIU Q, NIU N, WADA Y, et al. The role of Cdkn1A-interacting zinc finger protein 1 (CIZ1) in DNA replication and pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 212.
- [15] PENG L, ZHANG Z, ZHANG M, et al. Macrophage-activating lipopeptide-2 downregulates the expression of ATP-binding cassette transporter A1 by activating the TLR2/NF- κ B/ZNF202 pathway in THP-1 macrophages [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(4): 363-370.
- [16] VRINS CL, OUT R, VAN SANTBRINK P, et al. Znf202 affects high density lipoprotein cholesterol levels and promotes hepatosteatosis in hyperlipidemic mice [J]. *PLoS one*, 2013, 8(2): e57492.
- [17] QU SL, FAN WJ, ZHANG C, et al. Mipu1 inhibits lipid accumulation through down-regulation of CD36 in RAW264.7 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(3): 879-889.
- [18] WANG G, ZUO X, LIU J, et al. Expression of mipu1 in response to myocardial infarction in rats [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2009, 10(2): 492-506.
- [19] WANG G, JIANG L, SONG J, et al. Mipu1 protects H9C2 myogenic cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis through inhibition of the expression of the death receptor fas [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 18206-18220.
- [20] HAN D, ZHANG C, FAN WJ, et al. Myocardial ischemic preconditioning upregulated protein 1 (Mipu1): zinc finger protein 667-a multifunctional KRAB/C2H2 zinc finger protein [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(1): 1-5.
- [21] QU SL, FAN WJ, ZHANG C, et al. Mipu1 inhibits lipid accumulation through down-regulation of CD36 in RAW264.7 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(3): 879-889.
- [22] FENG Y, GUO M, LIU W, et al. Co-self-assembly of cationic microparticles to deliver pEGFP-ZNF580 for promoting the transfection and migration of endothelial cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 20(12):137-149.

深静脉血栓形成的导管接触性溶栓治疗进展

雷松柏¹, 李庆²

1. 吉首大学医学院, 湖南 吉首 416000;

2. 湘南学院附属医院介入血管外科, 湖南 郴州 423000

【摘要】 深静脉血栓形成(DVT)为临床上的常见病,若不及时治疗会出现严重的相关并发症,严重影响患者的生活质量。随着近年来导管接触性溶栓(CDT)技术的不断发展,CDT的治疗效果得到肯定,本文回顾国内外相关文献,对CDT作进一步归纳。

【关键词】 深静脉血栓;导管接触性溶栓;适应证;入路选择;并发症

【中图分类号】 R543.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)10-1332-04

Advances in catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. LEI Song-bo¹, LI Qing². 1. School of Medicine, Jishou University, Jishou 416000, Hunan, CHINA; 2. Department of Interventional Vascular Surgery, the Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Deep vein thrombosis (DVT) is a common clinical disease. If it is not treated in time, serious related complications will occur, which seriously reduce the quality of life. In recent years, with the continuous development of catheter contact thrombolysis (CDT) technology, the therapeutic effect of CDT has been affirmed. In this paper, we review the relevant literature at home and abroad, and further summarize the research progress of CDT.

【Key words】 Deep vein thrombosis (DVT); Catheter-directed thrombolysis (CDT); Indications; Intervention approach; Complications

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包含深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。急性下肢DVT常表现为患肢突然肿胀、疼痛,活动后加重,查体患者可呈凹陷性水肿、皮肤温度升高、Homans征等,重症者可出现股青肿^[1]。部分患者可无明显局部症状,仅当下肢静脉血栓脱落后以PE为首发症状。血栓栓塞后综

合征(post-thrombotic syndrome, PTS)是DVT主要的远期并发症,20%~50%的近端DVT可不同程度地发展为PTS,主要表现为患肢肿胀、疼痛不适、静脉曲张、皮肤湿疹、溃疡等,严重影响患者的生活质量及增加患者的经济负担^[2-3]。近年来,由于导管接触性溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)技术的不断发展,CDT的治疗效果得到肯定,因此本文回顾国内外相关

基金项目:湖南省科技计划项目经费资助(项目编号:2017SK4010)

通讯作者:李庆,主任医师,教授,E-mail: liqing13975580685@126.com

- [23] LEPPERT U, GILLESPIE A, ORPHAL M, et al. The impact of α -Lipoic acid on cell viability and expression of nephrin and ZNF580 in normal human podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 810: 1-8.
- [24] VRINS CL, OUT R, VAN SANTBRINK P, et al. Znf202 affects high density lipoprotein cholesterol levels and promotes hepatosteatosis in hyperlipidemic mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57492.
- [25] HAO X, LV J, LI Q, et al. REDV-linked biodegradable polymeric micelles as the transfer vector of ZNF580 for the proliferation of endothelial cells [J]. *J Control Release*, 2015, 213: e123.
- [26] DOBOSZ E, WILAMOWSKI M, LECH M, et al. MCP1P-1, Alias Regnase-1, controls epithelial inflammation by posttranscriptional regulation of IL-8 production [J]. *J Innate Immun*, 2016, 8(6): 564-578.
- [27] LIPERT B, WILAMOWSKI M, GORECKI A, et al. MCP1P1, alias Regnase-1 binds and cleaves mRNA of C/EBP β [J]. *PLoS one*, 2017, 12(3): e0174381.
- [28] JIN Z, NIU J, KAPOOR N, et al. Essential role of endothelial MCP1P

- in vascular integrity and post-ischemic remodeling [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): e172.
- [29] HE JG, LI HR, HAN JX, et al. GATA-4-expressing mouse bone marrow mesenchymal stem cells improve cardiac function after myocardial infarction via secreted exosomes [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 9047.
- [30] CARTER JG, GAMMONS MV, DAMODARAN G, et al. The carboxyl terminus of VEGF-A is a potential target for anti-angiogenic therapy [J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(1): 23-30.
- [31] CHEN Z, ZHANG S, GUO C, et al. Downregulation of miR-200c protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis by targeting GATA-4 [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(6): 1589-1596.
- [32] DERGILEV K, TSOKOLAEVA Z, MAKAREVICH P, et al. C-Kit cardiac progenitor cell based cell sheet improves vascularization and attenuates cardiac remodeling following myocardial infarction in rats [J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 1-13.

(收稿日期:2019-02-13)