

脑动脉支架内再狭窄与 lncRNA 关系的研究进展

谢步霓

福建中医药大学附属第二人民医院脑病科 福建福州 350003

【摘要】 脑动脉狭窄支架成型术是治疗缺血性脑血管病的重要手段，然而术后支架内再狭窄（ISR）依然是影响长期疗效的一大难题。因此，深入了解 ISR 的发病机制对于改善治疗效果具有重要意义。当前的研究表明，长链非编码 RNA（lncRNA）在心脑血管疾病的发生、发展中发挥着重要作用，可能在 ISR 的形成中发挥关键作用。本文旨在系统综述 lncRNA 在再狭窄过程中的作用，分析其相关机制及临床意义，及未来研究方向，以期为未来的临床治疗提供新的思路与方向。

【关键词】 脑动脉狭窄；支架成型术；支架内再狭窄；长链非编码 RNA；研究进展

【中图分类号】 R743.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1009-4393 (2024) 25-173-03

【基金项目】 2022 年福建省对外合作科技计划项目（2022I0020）

脑动脉狭窄与脑卒中等缺血性脑血管疾病密切相关。目前，支架成型术被广泛应用于脑动脉狭窄的治疗，以改善脑血流和降低卒中风险^[1]。脑动脉支架内再狭窄（in-stent restenosis, ISR）是指在脑动脉支架植入后，支架内发生的血管重塑及狭窄现象。这一现象对患者的预后影响显著，可能导致再次缺血或其他并发症。近年来，研究者们逐渐认识到长链非编码 RNA（non-coding ribonucleic acid; lncRNA）在心脑血管疾病及冠脉 ISR 的发生和发展中扮演着重要的角色^[2]。因此，探讨 lncRNA 在脑动脉 ISR 中的作用机制，可能为临床提供新的治疗思路和靶点。

1 脑动脉狭窄支架成型术后再次狭窄的危险因素及病理机制

1.1 再狭窄的临床危险因素

目前研究报道，脑动脉 ISR 的发生率范围为 1.6%-30%，且随着随访时间的延长发生率可能增加^[3]。脑动脉 ISR 的临床危险因素众多，主要包括基础疾病、手术技术、支架类型以及术后管理等。研究显示，糖尿病、高血压和高胆固醇等传统心脑血管疾病风险因素显著增加了 ISR 的风险。此外，支架的选择也有重要影响，药物涂层支架（DES）相较于裸金属支架（BMS）在短期内能够有效降低再狭窄的发生率，但长期效果仍需进一步研究，术后管理，包括抗血小板药物的使用也被认为是影响再狭窄发生的重要因素^[3, 4]。

1.2 ISR 的病理机制

支架内再狭窄（ISR）的病理机制始于支架植入导致的血管内皮损伤，损伤后释放的血管性血友病因子（vWF）和内皮素-1（ET-1）可触发血小板聚集和局部炎症反应，启动异常修复过程^[5-6]。随后，血管平滑肌细胞（VSMC）从收缩型向合成型转化，迁移至内膜并过度增殖^[6]，加速血管内膜增厚和管腔狭窄。慢性炎症和氧化应激进一步加剧这一进程，巨噬细胞 M1 极化释放促炎因子（如 IL-6、TNF- α ），激活 NF- κ B 通路，导致炎症反应失控与细胞凋亡失衡^[6-7]；这些相互关联的机制共同推动 ISR 的发展，揭示其多环节调控特征，为针对性治疗策略提供了理论依据。

2 lncRNA 的生物学特性及其与 ISR 的关系

2.1 lncRNA 的分类及功能

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA 分子，可通过调控基因表达、参与染色质修饰或作为 miRNA 的“分子海绵”影响信号通路活性，从而在细胞增殖、分化及血管生物学中发挥重要作用^[8-9]。在 ISR 过程中，异常

的 lncRNA 表达通过调节 VSMC 的增殖迁移、血管炎症反应以及内皮细胞的凋亡与增殖，直接参与血管内膜增厚和管腔狭窄的病理进展，从而影响 ISR 的发生^[10]。

2.2 lncRNA 与 ISR 的关联机制

2.2.1 调控 VSMC 增殖与迁移

研究表明，lncRNA 通过调节多种信号通路影响 VSMC 的生物学行为。例如，lncRNA 可以通过抑制或激活特定的转录因子，改变细胞周期相关基因的表达，从而促进 VSMC 的增殖和迁移。有研究团队^[11]在研究自发性高血压大鼠主动脉时，发现了一种异常高表达的 lncRNA PSR，可编码新蛋白质 Arteridin。二者均能促进 VSMC 表型转化，加重血管再狭窄、动脉粥样硬化和高血压。通过临床样本、基因编辑动物和细胞水平的研究，进一步发现该 lncRNA 和 Arteridin 通过与转录因子 YBX1 结合，促进血管壁中层平滑肌细胞由健康的收缩态表型向异常的增殖态表型转换。Huang 等^[12]研究发现，lncRNA H19 在 VSMC 和人脐静脉内皮细胞中过表达时，可显著降低凋亡标志物 caspase-3 的活性，并减少细胞凋亡率。提示 lncRNA H19 在缺血性卒中后通过促进内皮细胞增殖和抑制 VSMC 凋亡，对血管新生和细胞存活具有重要作用。此外，某些 lncRNA 还可以通过与 miRNA 相互作用，影响 VSMC 的增殖和迁移。研究表明，lncRNA H19 和 miR-675 在球囊损伤后的动脉内膜中表达增加，且与内膜/中膜比例呈正相关。进一步的实验验证了 lncRNA H19 通过靶向 miR-675-PTEN 轴促进 VSMCs 的增殖^[13]。综上所述，lncRNA 在 VSMC 增殖与迁移中的调控作用为理解脑动脉狭窄支架成型术后 ISR 的机制提供了新的视角。

2.2.2 调控炎症与免疫微环境

ISR 的发生与慢性炎症密切相关，而 lncRNA 通过调控炎症相关通路和基因表达发挥重要作用。例如，研究显示^[14] lncRNA XIST 能够直接结合并抑制 miR-92a，从而上调整合素 $\alpha 5$ 和 Kruppel 样转录因子 4（Kruppel-like transcription factor 4, KLF4）的表达。整合素 $\alpha 5$ 在细胞黏附和迁移中起着关键作用，是血管形成过程中不可或缺的因子；而 KLF4 具有抗炎功能，能够保护血管的正常结构和功能。此外，在急性缺血性卒中患者的血清中，lncRNA UCA1 的表达水平上升，与急性脑梗死的严重程度和较差的预后密切相关。UCA1 通过降低 miR-873-5p 的表达水平，解除其对 MAPK8 的抑制作用，上调的 MAPK8 进一步加剧了内皮细胞（ECs）的损伤，包括 ECs 的凋亡和炎症反应的加重^[15, 16]。这些研究揭示了 lncRNA

通过靶向 miRNA- 信号通路轴在调控血管炎症及免疫微环境的双重作用, 为 ISR 的机制解析和治疗靶点开发提供了新方向。

2.2.3 影响内皮修复与血管再生

内皮细胞的功能和再生能力直接影响到血管的健康状态, 而 lncRNA 通过调节内皮细胞的增殖、迁移和分化, 参与了这一过程。例如, lncRNA MALAT1 通过结合 miR-205-5p 来降低其对血管内皮生长因子 A (VEGFA) 的抑制作用, 进而保护氧糖剥夺/复氧 (oxygen glucose deprivation/re-oxygenation OGD/R) 条件下的内皮细胞 (ECs) 的血管形成能力^[17]。Deng 等^[18]发现, 通过使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 降低缺血脑区的 lncRNA MIAT 表达后, miR-204-5p 的表达显著增加, 继而抑制了高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 的 mRNA 和蛋白质水平, 进而减轻了由 HMGB1 介导的炎症反应, 最终减少了脑微血管内皮细胞 (human brain microvascular endothelial cells, BMECs) 的损伤, 并增加了微血管管腔的数量。这些发现提示 lncRNA 可能成为促进血管再生和改善 ISR 的重要分子靶点, 为相关疾病的治疗提供新的思路。

2.3 lncRNA 在脑动脉 ISR 中的作用

2.3.1 关键 lncRNA 的发现与生物标志物的潜力

研究表明, 某些 lncRNA 在脑动脉 ISR 的发生中表现出特定的表达特征。例如, Ma^[19]等人的研究纳入 52 名接受颈动脉成形术和支架植入的患者, 旨在探索与 ISR 相关的新生物标志物及其潜在机制。结果显示, ISR 组患者血清中 lncRNA CDKN2B-AS1 显著上调, miR-143-3p 显著下调, 且两者均为 ISR 发生的独立风险因素。此外, CDKN2B-AS1 的敲低显著抑制了人颈动脉平滑肌细胞 (hHCA10) 的增殖和迁移, 而 miR-143-3p 的抑制则能恢复这种抑制作用。这表明 lncRNA CDKN2B-AS1 和 miR-143-3p 的表达失调可能与 ISR 的发生密切相关, 具有潜在的生物标志物价值。目前关于 lncRNA 预测 ISR 的研究更多集中在冠脉支架, 脑动脉 ISR 与 lncRNA 的表达特征研究文献较少, 有待进一步的临床及机制研究。

2.3.2 lncRNA 调控颈动脉平滑肌细胞行为的机制

研究^[20]表明, lncRNA H19 及其衍生的微小 RNA miR-675-5p 通过靶向 Mfn2 (Mitofusin 2), 调控 VSMCs 的增殖和凋亡。在血管内膜增生过程中, H19 和 miR-675-5p 的表达水平显著升高。miR-675-5p 与 Mfn2 的 3' UTR 存在直接相互作用, 抑制 Mfn2 的表达。体外实验显示, 抑制 miR-675-5p 的表达可增加 Mfn2 的表达量, 促进细胞凋亡, 抑制细胞增殖。在大鼠颈总动脉内皮损伤模型中, 敲降 H19 显著减少了内膜增生, 抑制了增殖表型标志基因 PCNA 的表达, 促进了收缩表型标志基因 SM22 α 的表达。这表明 lncRNA H19 通过 miR-675-5p/Mfn2 轴, 抑制 VSMCs 的凋亡, 促进其增殖和血管内膜增生。这些机制的研究为理解 lncRNA 在支架内再狭窄中的作用提供了重要的分子基础, 并可能为开发新的治疗策略提供线索。

2.4 未来研究的方向

2.4.1 lncRNA 的治疗靶点研究

随着对 lncRNA 功能的深入理解, 越来越多的研究开始探索将 lncRNA 作为治疗靶点的可能性。例如, 研究表明某些 lncRNA 通过调控细胞增殖和凋亡参与血管重塑, 从而影响动脉狭窄的发生^[19, 20]。靶向这些 lncRNA 可能会有效地抑制细胞增殖, 进而减轻动脉狭窄的程度^[19, 21-23]。然而, 靶向治疗的实施仍面临挑战, 包括如何高效且安全地递送这些治疗分子到达目标细胞。

2.4.2 递送保护性 lncRNA

保护性 lncRNA 能够调节细胞的生理功能, 促进血管的健康状态。通过合适的载体系统 (如纳米颗粒), 研究者能够有效地将这些 lncRNA 递送到目标组织, 从而发挥其保护作用^[24]。然而, 如何优化递送系统以提高靶向性和生物相容性仍是未来研究的一个重要方向。

2.4.3 表观遗传编辑

通过 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术, 研究者能够精确调控 lncRNA 的表达, 从而影响相关的生物学过程。这种方法不仅可以用于基础研究, 还可能在未来的临床治疗中发挥重要作用^[25]。然而, 表观遗传编辑的安全性和有效性仍需在临床前和临床研究中进一步验证。

3 结论

脑动脉狭窄支架成型术后的再狭窄问题, 已逐渐成为神经介入领域亟需解决的难题。目前的研究中, 虽然已有一些初步成果显示 lncRNA 在脑动脉 ISR 中的关键作用, 但相关研究仍处于初步探索阶段, 需进一步的深入研究来确认其作用和机制。通过整合多领域的研究成果, 未来有望实现针对脑血管疾病的精准治疗, 显著改善患者的预后, 提高生活质量。

参考文献:

- [1] 中国卒中学会神经介入分会. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识 2022[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(8):863-888.
- [2] Pierce JB, Feinberg MW. Long Noncoding RNAs in Atherosclerosis and Vascular Injury: Pathobiology, Biomarkers, and Targets for Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2002-2017.
- [3] 姜英, 王乃东. 颅内血管狭窄术后支架内再狭窄的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志. 2022, 19(2):130-135.
- [4] Wang N, Lu Y, Feng L, Lin D, Gao Y, Wu J, Wang M, Wan S. Identifying risk factors for in-stent restenosis in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023 Jul 14;14:1170110.
- [5] 陈洁, 马秀瑞, 张竹林. 冠状动脉支架植入术后再狭窄病人 AT1-AA 的分布特征及对 ET-1, vWF 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8):4.
- [6] 王聪霞, 贾珊. 冠状动脉支架内再狭窄发生机制的研究进展 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2018, 39(3):303-309.
- [7] Wilson S, Mone P, Kansakar U, Jankauskas SS, et al. Diabetes and restenosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:23.
- [8] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. *Genome Res.* 2012;22(9):1775-1789.
- [9] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet.* 2016;17(1):47-62.
- [10] 司鹏宇, 杨硕菲, 薛冠华. 非编码 RNA 与支架内再狭窄的研究进展 [J]. 中国血管外科杂志 (电子版), 2019, 11(02):153-156.
- [11] Junyi Yu, Wei Wang, Nian Cao, et al.. lncRNA PSR Regulates Vascular Remodeling through Encoding a Novel Protein Arteridin [J]. *Circulation Research*, 2022, 122(10): 1345-1358.

(下转第 176 页)

结果均显示了 mtDNA 的母系遗传特征。并且就目前为止,在业内普遍认为,严格的母系遗传的存在更加有利于对群体进行分析,因为在此情况下,只需要一个个体,就能够对一整个母系集团进行代表。但是在上世纪 90 年代初期,通过对 PCR 方法进行检测,发现小鼠父系 mtDNA 也会在一定程度上存在,那么也就能够导致线粒体基因在一定程度上产生异质性。由此,在使用 mtDNA 对系统发育以及种群遗传等相关研究进行分子标记时,进行取材以及结果分析工作就需要更加全面的考虑。

(四) 进化速率快

在长度以及组织结构方面,mtDNA 具有较好的稳定性,但是其一级结构进行进化的速度相对较快,通常为单拷贝核 DNA 的 5 倍——10 倍。根据相关研究显示,哺乳动物 mtDNA 发生突变的方式主要在于碱基代换,其中包括转换与颠换两个部分,但是在进行碱基代换的过程中,极少会有基因重排的情况出现。所以专业人士认为,导致 mtDNA 进行的速率加快的主要原因为以下几点:(1)脊椎动物的 mtDNA 复制酶 I 普遍不具有进行校对的能力,并且线粒体进行修复的机制相对较弱;(2)mtDNA 进行增殖的速度较快,所以碱基进行突变的机会相对较多;(3)在发生诱变的情况下能够受到的影响较大;(4)进行选择的压力较小;(5)mtDNA 一级结构中所存在的分歧现象同样存在于不同的遗传群体之间;(6)mtDNA 基因组内不同区域发生进化的速率并不相同;(7)生理以及生态因素均能够对进化速率产生影响。

参考文献:

[1] 李青,郑风荣,关洪斌,等.星斑川蝶、石蝶及其杂交一代(星斑川蝶♀×石蝶♂)的线粒体 DNA 序列比较分析

[J]. 渔业科学进展, 2024, 38(2):40-49.

[2] 马惠敏,邵雪景,温洪华,等.线粒体 tRNA^{Leu}(UUR) 基因 A3243G 突变型糖尿病患者的家系分析及随访 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1):65-69.

[3] 王勇强.线粒体 DNA 含量变化对骨肉瘤生物学特性的影响及相关机制研究 [D]. 第三军医大学, 2023.

[4] 肖小珍.低氧条件下 E3 泛素连接酶 Siah2 致慢性髓系白血病因替尼耐药机制的初步研究 [D]. 南方医科大学, 2019.

[5] Remerie T, Vanfleteren J, Backeljau T, et al. Mitochondrial DNA variation and cryptic speciation within the free-living marine nematode *Pellioditis marina* [J]. Marine ecology progress series, 2015, 300:91-103.

[6] T. Backeljau, T. Moens, M. Vincx, et al. Mitochondrial DNA variation and cryptic speciation within the free-living marine nematode *Pellioditis marina* [J]. Marine ecology progress series, 2015, 300(Sep):91-103.

[7] Complex genetic population structure of the bivalve *Cerastoderma glaucum* in a highly fragmented lagoon habitat [J]. Marine ecology progress series, 2020, 406(May 10):P.173-.

[8] Complex genetic population structure of the bivalve *Cerastoderma glaucum* in a highly fragmented lagoon habitat [J]. Marine ecology progress series, 2020, 406(May 10):P.173-178.

[9] Yamada Y; Akita H; Kogure K; Kamiya H; Harashima H. Mitochondrial drug delivery and mitochondrial disease therapy--an approach to liposome-based delivery targeted to mitochondria [J]. Mitochondrion, 2017, 17(1/2):63-71.

(上接第 174 页)

[12] Huang Y, Wang L, Mao Y, et al. Long noncoding RNA-H19 contributes to atherosclerosis and induces ischemic stroke via the upregulation of acid phosphatase 5. Front Neurol, 2019, 10: 32

[13] Lv J, Wang L., Zhang J, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 aggravates restenosis by targeting PTEN. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2018;497(4):1154-1161.

[14] Wang C, Dong J, Sun JR, et al. Silencing of lncRNA XIST impairs angiogenesis and exacerbates cerebral vascular injury after ischemic stroke. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26: 148-60

[15] Zhu XF, Sun XZ, Chai Q, et al. Dysregulation of serum UCA1 and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction. Ann Clin Lab Sci, 2023, 53: 719-25

[16] Zhang SX, Yu CH. Silencing of UCA1 attenuates the ox LDL-induced injury of human umbilical vein endothelial cells via miR-873-5p/MAPK8 axis. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39: 6-15

[17] Gao C, Zhang CC, Yang HX, et al. MALAT1 protected the angiogenesis function of human brain microvascular endothelial cells (HBMECs) under oxygen glucose deprivation/re-oxygenation (OGD/R) challenge by interacting with miR-205-5p/VEGFA pathway. Neuroscience, 2020, 435: 135-45

[18] Deng WJ, Fan CH, Shen RL, et al. Long noncoding MIAT acting as a ceRNA to sponge microRNA-204-5p to participate in cerebral microvascular endothelial cell injury after

cerebral ischemia through regulating HMGB1. J Cell Physiol, 2020, 235: 4571-86

[19] Ma H, Dong A. Long non-coding RNA cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense ribonucleic acid 1 is associated with in-stent restenosis and promotes human carotid artery smooth muscle cell proliferation and migration by sponging miR-143-3p. Exp Ther Med. 2021;21(3):234.

[20] 许馨. LncRNA H19/miR-675-5p 通过靶向 Mfn2 调控血管平滑肌细胞增殖和凋亡 [D]. 河北医科大学, 2017.

[21] Khorkova O, Stahl J, Joji A, Volmar CH, Zeier Z, Wahlestedt C. Long non-coding RNA-targeting therapeutics: discovery and development update. Expert Opin Drug Discov. 2023;18(9):1011-1029.

[22] SUN JY, ZHAO ZW, LI WM, et al. Knockdown of MALAT1 expression inhibits HUVEC proliferation by upregulation of miR-320a and downregulation of FOXM1 expression [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 61499-61509.

[23] 裴寅寅. LncRNA FGD5-AS1 抑制紫杉醇诱导的内皮细胞焦亡在支架内再狭窄中的作用及其机制研究 [D]. 绍兴文理学院, 2024.

[24] Coan M, Haefliger S, Ounzain S, Johnson R. Targeting and engineering long non-coding RNAs for cancer therapy. Nat Rev Genet. 2024;25(8):578-595. doi:10.1038/s41576-024-00693-2

[25] Bell RD, Long X, Lin M, et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34 (6): 1249-1259.