

- sociated with severe hyperbilirubinemia in term Neonates admitted for phototherapy[J]. J Trop Pediatr, 2020, 66(6):569-582.
- [26] AMANDITO R, ROHSISWATMO R, HALIM M, et al. SLCO1B1 c. 388A>G variant incidence and the severity of hyperbilirubinemia in Indonesian neonates [J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1):212.
- [27] BAI J, LUO L, LIU S, et al. Combined Effects of UGT1A1 and SLCO1B1 variants on chinese adult mild unconjugated hyperbilirubinemia[J]. Front Genet, 2019, 10:1073.
- [28] LI Y, WU T, CHEN L, et al. Associations between G6PD, OATP1B1 and BLVRA variants and susceptibility to neonatal hyperbilirubinaemia in a Chinese Han population [J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(9):1077-1083.
- [29] 张钰恒, 刘春枝, 胡亚楠, 等. 新生儿高胆红素血症与有机阴离子转运多肽 1B1 基因 T521C 的关系[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(6):488-490.
- [30] ZHOU J F, LUO J Y, ZHU W B, et al. Association between genetic polymorphism of heme oxygenase 1 promoter and neonatal hyperbilirubinemia: a Meta-analysis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(1):12-23.
- [31] TIWARI P K, SETHI A, BASU S, et al. Heme oxygenase-1 gene variants and hyperbilirubinemia risk in North Indian newborns[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(12):1627-1632.
- [32] KATAYAMA Y, YOKOTA T, ZHAO H, et al. Association of HMOX1 gene promoter polymorphisms with hyperbilirubinemia in the early neonatal period[J]. Pediatr Int, 2015, 57(4):645-649.
- [33] SCHUTZMAN D L, GATIEN E, AJAYI S, et al. Heme oxygenase-1 genetic variants and the conundrum of hyperbilirubinemia in African-American newborns [J]. J Perinatol, 2018, 38(4):345-350.
- [34] 周进福, 杨长仪, 陈庶伟, 等. 胆绿素还原酶 A 基因多态性与福建地区新生儿高胆红素血症的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(2):108-112.
- [35] YANG H, WANG Q, ZHENG L, et al. Multiple kernicterus-genetic modifiers of bilirubin metabolism involvement in significant neonatal hyperbilirubinemia in patients of Chinese descent[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132034.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2023-03-27)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.024

丙泊酚抗心肌缺血/再灌注损伤相关机制的研究进展*

黄孔中, 王白云, 王 蒙 综述, 钟焕晖[△] 审核

南华大学衡阳医学院附属南华医院麻醉科, 湖南衡阳 421001

摘 要: 由于我国心血管疾病发病率处于持续上升阶段, 伴发心脏病接受心脏或非心脏手术的患者数量逐年增多, 而心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)的发生不仅严重影响患者预后, 还造成了巨大的经济负担。丙泊酚是临床应用最广泛的静脉全身麻醉药物之一, 自诞生以来, 其对于器官和组织的保护作用一直受到国内外众多研究者的关注。目前, 许多研究发现丙泊酚可能通过抗氧化应激、减少钙超载、抑制线粒体通透性转换、抗炎、抑制铁死亡、减轻心肌细胞自噬、抑制肥大细胞的活化、影响长链非编码 RNA 和微小 RNA 的表达等相关机制从而减轻 MIRI。该文针对丙泊酚抗 MIRI 的相关机制, 尤其是近年来的研究发现进行总结, 为后续的相关研究提供参考。

关键词: 丙泊酚; 心肌; 缺血/再灌注损伤

中图法分类号: R614

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)12-1779-05

Research progress on related mechanisms of propofol against myocardial ischemia-reperfusion injury*

HUANG Kongshen, WANG Baiyun, WANG Meng, ZHONG Huanhui[△]

Department of Anesthesiology, Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School,

University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Abstract: As the incidence rate of cardiovascular disease continues to rise in China, the number of the patients with complicating heart disease receiving cardiac or non-cardiac surgery is increasing year by year, the occurrence of myocardial ischemia/reperfusion injury(MIRI) seriously affects the prognosis of the patients and causes the huge economic burden. Propofol is one of the most widely used intravenous general anesthesia drugs in clinic. Since its birth, its protective effect on organs or tissues attracts the attention of researchers

* 基金项目: 白求恩·围术期镇痛镇静研究项目(BCF-RF-WSQZTJ-202011-040)。

[△] 通信作者, E-mail: 395886324@qq.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230327.1736.002.html>(2023-03-28)

from both at home and abroad. At present, many studies find that propofol may alleviate MIRI through related mechanisms such as antioxidant stress, reducing calcium overload, inhibiting mitochondrial permeability transition, anti-inflammatory, inhibiting iron death, reducing autophagy of cardiomyocytes, inhibiting mast cell activation and affecting the expression of lncRNA and miRNA. This review summarizes the anti-MIRI mechanism of propofol, especially the research findings in recent years, to provide reference for subsequent relevant studies.

Key words: propofol; myocardium; ischemia/reperfusion injury

急性心肌损伤发生后,早期恢复冠状动脉血流进行再灌注是挽救缺血心肌、改善预后和降低病死率的关键,然而,再灌注后由于氧化应激损伤、钙超载、线粒体通透性转换孔的开放、炎症反应、心肌细胞凋亡等机制,心肌损伤反而加重,这种现象被称为心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)^[1]。我国的心血管疾病发病率处于持续上升阶段^[2],随着人口老龄化程度加深、心脏病日趋年轻化及医疗水平的不断提高,伴发心脏病接受心脏及非心脏手术的患者数量呈逐年增多趋势^[3]。MIRI 不仅严重影响患者预后,还带来了巨大的社会、经济负担。丙泊酚是目前临床应用广泛的静脉全麻药物之一,在心脏介入、开胸、移植等手术中均能提供良好的麻醉效果。目前,许多研究发现丙泊酚对 MIRI 有一定的保护作用,但具体作用机制仍在不断探索中。本文针对丙泊酚抗 MIRI 的相关机制,尤其是近年来的研究发现进行总结,为后续的相关研究提供参考。

1 抗氧化应激、减少钙超载、抑制线粒体通透性转换、减轻炎症反应

丙泊酚对 MIRI 保护作用的此部分机制在较早时间研究相对较多,且互有联系,故一同进行简要叙述。事实上,MIRI 的机制是十分复杂的,并不是某一机制单独造成了某些损伤,而是众多机制相互交织、共同作用的结果;比如,氧化应激是心肌细胞损伤后钙超载的原因之一,细胞内及线粒体内的钙离子升高后,过高浓度钙离子又可以导致线粒体氧化应激状态、释放大量的活性氧(ROS)反过来加重氧化应激损伤。在信号通路调节方面,目前磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/p53 (PI3K/Akt/p53)、丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK)、核因子- κ B(NF- κ B)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)通路被发现是丙泊酚发挥抗 MIRI 作用的重要信号调节通路^[4-6]。

在心肌细胞受到缺血再灌注损伤后,自由基水平骤增并攻击细胞的膜结构,与膜结构上的磷脂、酶和膜受体相关的大分子物质发生链式氧化反应产生丙二醛(MDA)、异前列腺素等脂质过氧化产物,继而使心肌细胞的结构与功能受到损伤。丙泊酚特异的化学结构使其具备抗氧化性,可以直接与自由基发生反应生成活性较低的苯氧自由基来减轻氧化应激损伤。此外,自由基从脂类中提取氢原子,生成中间体脂基,中间体脂基与氧结合形成的脂质过氧基能继续从另一个脂质分子中提取氢原子,形成了脂质过氧化的链

式反应,丙泊酚可以干扰脂质过氧基的摄氢过程从而中断脂质过氧化来减轻细胞的氧化损伤。XIA 等^[7]利用离体大鼠心脏制作 MIRI 模型,以 15-F2t-异前列腺素为评估心肌氧化损伤的指标,发现心肌缺血时 15-F2t-异前列腺素水平越低,缺血后心肌功能的恢复越好,在缺血前、缺血中及再灌注早期应用丙泊酚,可显著减少 15-F2t-异前列腺素的生成,保护心肌功能。在结扎大鼠冠状动脉左前降支模拟 MIRI 的模型中,丙泊酚预处理可明显降低 MDA、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)水平并呈剂量依赖性地减小心肌梗死的面积^[4]。另外,丙泊酚良好的脂溶性使它易于分布在细胞的膜结构上,也促进了其抗氧化性能的发挥。

心肌细胞缺血缺氧后由于钠离子/钙离子交换增加、细胞膜结构被破坏等原因,心肌细胞内的钙离子迅速升高,导致细胞质和线粒体内钙超载,过高的钙离子水平不仅激活相关酶类产生有毒物质、促进炎症反应的发生,还能诱发心律失常,对心肌造成损伤。研究证实丙泊酚能抑制 L 型钙通道和 T 型钙通道的钙内流,可减轻钙离子超载而保护心肌细胞。另外,WANG 等^[8]还发现丙泊酚能够直接抑制通过非选择性阳离子通道瞬时感受器电位香草醛受体亚型 4 (TRPV4)的钙内流而产生心肌保护效应。

在氧化应激损伤、细胞内高钙等因素的刺激下,心肌细胞在恢复血流灌注期间线粒体通透性发生转变、通透性转换孔 mPTP 开放,导致线粒体膜电位丧失、氧化磷酸化解偶联、线粒体内小分子物质进入细胞质而水涌入线粒体,基质肿胀,无法维持修复细胞损伤所需要的能量,最终线粒体破裂死亡。mPTP 开放的程度可以决定心肌细胞最终是恢复还是坏死或者凋亡。研究证实,丙泊酚可以减少 mPTP 的开放,在 JAVADOV 等^[9]的实验中,丙泊酚可以减少离体大鼠心脏缺血再灌注后心肌细胞线粒体通透性转换孔的开放,但对于单独分离的线粒体却没有作用,故推测丙泊酚抑制 mPTP 开放的作用不是直接作用于线粒体实现的,而是通过丙泊酚的抗氧化性、减少钙超载等其他作用机制而间接实现的。

炎症损伤也是 MIRI 的重要机制之一。心脏受到缺血再灌注损伤后,一方面,循环中的白细胞很容易通过受损的血管内皮细胞进入间质组织;另一方面,受损的心肌细胞释放高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、白细胞介素(IL)-1 α 、热休克蛋白、低分子透明质酸、补体因子等物质,这些物质与进入间质后的白细胞上的模

式识别受体 (PRRs) 结合, 进而激活 MAPK、NF- κ B 等通路使大量致炎因子表达, 包括炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6、IL-18 和中性粒细胞趋化因子等, 造成进一步损伤^[10]。炎症反应持续时间延长最终可能导致心肌细胞死亡、心脏收缩功能受损、心脏破裂和纤维化等严重后果。丙泊酚可以抑制中性粒细胞引起的炎症反应, 使大鼠血清中促炎因子 TNF- α 、IL-6 的水平降低, 抗炎因子 IL-10 水平升高^[11]。赵松等^[12]研究发现丙泊酚可降低 MIRI 大鼠心肌组织中 NF- κ B 的表达及活化从而减轻炎症反应, 还能下调促凋亡基因 Caspase-3 的表达、抑制心肌细胞凋亡。在另一项研究中, 大鼠在结扎冠状动脉左前降支前以丙泊酚静脉注射, 结果显示丙泊酚组较缺血再灌注组血清中 TNF- α 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白 (MCP) 水平更低, 心肌梗死的面积更小^[13]。

另外, 一些研究在探索丙泊酚对 MIRI 保护作用的同时, 也常常能发现促凋亡基因 Caspase-3、Caspase-12 的活性降低, Bcl-2 等抑凋亡基因活性升高^[13-14], 故推测丙泊酚也有抑制心肌细胞凋亡的作用, 这也从侧面印证了丙泊酚发挥抗 MIRI 效应的各种机制之间是存在紧密联系的。在未来研究丙泊酚发挥保护作用机制的同时, 探索各机制之间的相互关系也许对于阐明丙泊酚对于 MIRI 的保护机制更有帮助。

2 抑制铁死亡

铁死亡是一种全新的细胞死亡方式, 在形态学、生物化学、遗传学上与凋亡、焦亡、自噬等有着明显的区别, 它主要由细胞内氧化还原反应失衡引起, 依赖于细胞内富含可利用的铁及细胞内脂质过氧化反应的驱动, 细胞内谷胱甘肽耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 活性下降是铁死亡发展过程中的重要因素。一些研究已经证实铁死亡参与了 MIRI 的病理生理进程^[15]。GAO 等^[16]在离体小鼠心脏缺血前 10 min 分别应用去铁胺 (铁螯合剂) 及化合物 968 (谷氨酰胺酶抑制剂), 再灌注后去铁胺组、化合物 968 组较对照组的左室舒张压恢复更好、心肌梗死面积更小, 再灌注期间 LDH 的水平也更低, 提示抑制心肌细胞铁死亡可以减轻 MIRI。近期的一项研究中, LI 等^[5]用铁死亡诱导剂 erastin 刺激 H9C2 细胞 (大鼠心肌细胞) 后, ROS、MDA、铁水平升高, 抗铁死亡酶 GPX4 水平降低, 丙泊酚预处理可以通过 AKT/p53 信号通路明显减轻上述效应, 并且在离体大鼠 MIRI 模型中也获得了类似的结果。

以上实验结果表明, 丙泊酚可以通过抑制铁死亡来减轻小鼠/大鼠 MIRI。目前, 以铁死亡为靶点来实现器官保护是研究的热点。鉴于细胞内氧化还原反应失衡在铁死亡病理过程中的重要地位, 丙泊酚发挥抑制铁死亡的效应也许与其本身的抗氧化性有关。后续研究丙泊酚在心肌细胞铁死亡中发挥作用的具

体机制或许也可以为其他器官的保护提供研究思路。

3 减轻心肌细胞自噬

细胞自噬是将细胞内异常的蛋白质及破损的细胞器运输到溶酶体内进行消化、降解的过程, 使有效成分得以循环利用, 目前研究表明细胞自噬参与了 MIRI 病理生理进程, 微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 的加工修饰、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路的调节及 Beclin1 基因表达增强在其中发挥了重要作用。在 MIRI 中, 缺血早期的自噬可以发挥保护作用, 而再灌注期间过度的自噬会加重心肌损伤。NOH 等^[17]研究发现, 丙泊酚可以显著减少缺血再灌注后大鼠心肌细胞中自噬空泡、LC3 的生成, 降低了 Beclin1 的表达及 mTOR 磷酸化水平。王平等^[18]在 SD 大鼠心肌缺血前 10 min 至再灌注结束前 20 min 通过大鼠的股静脉静注丙泊酚, Western blotting 检测发现丙泊酚组较缺血再灌注组 LC II / LC I 的比值降低, 并且 LC II / LC I 比值与心肌梗死面积存在显著正相关。以上研究表明, 丙泊酚可减少心肌细胞的过度自噬从而减轻 MIRI。

4 抑制肥大细胞的活化

肥大细胞是起源于骨髓的一种多分化细胞, 它们的前体会迁移到富含结缔组织的器官并分化为常驻的成熟肥大细胞。肥大细胞激活后脱颗粒释放的组胺、5-羟色胺、过氧化物酶、类胰蛋白酶、糜蛋白酶、肾素等有毒介质参与了 MIRI 的病理过程^[19]。YU 等^[20]发现离体大鼠心脏在缺血前灌注丙泊酚可减少化合物 48/80 (肥大细胞促分泌剂) 导致的肥大细胞脱颗粒, 同时, 心肌损伤标志物 LDH、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 的水平升高、心肌梗死面积增大等负面效应也被丙泊酚部分逆转。在最近的一项研究中, LI 等^[21]发现尽管丙泊酚对 MIRI 后肥大细胞的数量没有明显影响, 但是抑制了肥大细胞的脱颗粒现象, 使特异性产物类胰蛋白酶的表达降低, 从而减轻 MIRI, 推测丙泊酚的上述效应是通过抑制钙库操控性钙通道而实现的。

因此, 丙泊酚可通过抑制肥大细胞的活化来发挥抗 MIRI 作用。另外, 由于肥大细胞释放的众多毒性介质参与了多种疾病的病理过程, 丙泊酚的抗肥大细胞激活作用也为其在麻醉镇静之外的应用提供了新的可能性。

5 影响长链非编码 RNA (lncRNA) 和微小 RNA (miRNA) 的表达

lncRNA 和 miRNA 都属于非编码 RNA 的一种, 随着研究者们对缺血再灌注损伤机制研究的深入, 它们在其中扮演的角色也逐渐引起关注。研究表明, 丙泊酚可影响心血管系统 miRNA 的表达, 可通过上调 miRNA-181a 的表达减轻萘环类药物诱导的大鼠心肌损伤^[22]。LI 等^[14]在研究中发现, 大鼠心脏在缺血再灌注损伤后, 心肌组织中 miRNA-451 表达下降、

HMGB1 表达升高,丙泊酚预处理减轻心肌损伤的同时也上调了 miRNA-451 表达、下调 HMGB1 的表达,使用 miRNA-451 抑制剂可部分逆转丙泊酚的保护作用,在 miRNA-451 基因敲除的大鼠中,丙泊酚的相关保护效应也被减弱。CHEN 等^[23]的研究也证实,丙泊酚可以通过上调 HOX 转录反义 RNA (lncRNA HOTAIR) 的表达,下调 miRNA-17-5p 的表达减轻大鼠 MIRI 及缺氧/复氧诱导的 H9C2 细胞损伤。此外,还有研究发现丙泊酚通过调节肺腺癌转移相关转录本 1 (lncRNA MALAT1) 和 miRNA-206 的表达减轻 MIRI^[24]。

6 小 结

丙泊酚有着起效快、苏醒迅速、并发症少、安全性高等特点,是目前临床应用最广泛的静脉全身麻醉药物之一,它的器官保护作用也受到研究者的持续关注。阐明丙泊酚对于 MIRI 的保护作用及其机制,可以为相关手术围术期应用丙泊酚提供确切依据的同时,也为临床防治 MIRI 提供新的方向和思路。然而,对于各种相关机制的研究,最终要回归到疾病治疗本身才能使广大患者真正受益。目前,丙泊酚对 MIRI 保护效应的相关探索还主要集中在体外和动物实验,在符合伦理学要求的情况下,有必要进行人体和临床的相关实验,做更进一步的验证和探索。

参考文献

- [1] CHEN L, SHI D, GUO M. The roles of PKC- δ and PKC- ϵ in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105716.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7):577-596.
- [3] 赵丽云,徐铭军,朱斌,等.心脏病患者非心脏手术围麻醉期中国专家临床管理共识:2020[J]. *麻醉安全与质控*, 2021, 5(2):63-77.
- [4] YAN H, QI G, MA Y. Effect of propofol on myocardial ischemia-reperfusion injury through MAPK/ERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24):11051.
- [5] LI S, LEI Z, YANG X, et al. Propofol protects myocardium from ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through the AKT/p53 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:841410.
- [6] LI S, LEI Z, ZHAO M, et al. Propofol inhibits ischemia/reperfusion-induced cardiotoxicity through the protein kinase C/nuclear factor erythroid 2-related factor pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:655726.
- [7] XIA Z, GODIN D V, ANSLEY D M. Propofol enhances ischemic tolerance of middle-aged rat hearts; effects on 15-F2t-isoprostane formation and tissue antioxidant capacity[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(1):113-121.
- [8] WANG B, WU Q, LIAO J, et al. Propofol induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury via suppression of transient receptor potential vanilloid 4 Channel [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1150.
- [9] JAVADOV S A, LIM K H, KERR P M, et al. Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(2):360-369.
- [10] ALGOET M, JANSSENS S, HIMMELREICH U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, S1050-1738(22):00029-9.
- [11] LIU C, LI Y. Propofol relieves inflammation in MIRI rats by inhibiting Rho/Rock signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2):976-984.
- [12] 赵松,解丽君,张建新,等.异丙酚对大鼠心肌缺血/再灌注损伤时 NF- κ B 活化和细胞凋亡的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26(3):291-295.
- [13] ZHANG W, ZHANG Q, XU M. Effects of propofol on myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting the JAK/STAT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14):6339-6345.
- [14] LI Y, SUN J, HU L, et al. Propofol-mediated cardioprotection dependent of microRNA-451/HMGB1 against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):23289-23301.
- [15] HAN C, LIU Y, DAI R, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:239.
- [16] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):298-308.
- [17] NOH H S, SHIN I W, HA J H, et al. Propofol protects the autophagic cell death induced by the ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Mol Cells*, 2010, 30(5):455-460.
- [18] 王平,许鹏程,刘琨,等.丙泊酚对大鼠心肌缺血/再灌注损伤中微管相关蛋白 1 轻链 3 变化的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2014, 35(3):198-202.
- [19] XIONG W, ZHOU R, QU Y, et al. Dexmedetomidine preconditioning mitigates myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of mast cell degranulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141:111853.
- [20] YU X, SUN X, ZHAO M, et al. Propofol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury partly through inhibition of resident cardiac mast cell activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54:267-274.
- [21] LI Y, SUN X, JUAN Z, et al. Propofol pretreatment alleviates mast cell degranulation by inhibiting SOC to protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150:113014.
- [22] ZHAO H, ZHANG X, ZHENG Y, et al. Propofol protects rat cardiomyocytes from anthracycline-induced apoptosis by regulating microRNA-181a in vitro and in vivo [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:2109216.
- [23] CHEN J, LI X, ZHAO F, et al. HOTAIR/miR-17-5p axis

is involved in the propofol-mediated cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. Clin Interv Aging, 2021, 16:621-632.

regulating MALAT1/miR-206/ATG3 axis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(10):e22880.

[24] JING H, WANG C, ZHAO L, et al. Propofol protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury via

(收稿日期:2022-09-14 修回日期:2023-03-24)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.025

血管性血友病的分子机制及诊治研究进展

罗婧媛 综述, 陈 姝[△] 审校

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆 400010

摘要:血管性血友病(VWD)是最常见的常染色体遗传性出血性疾病,由血管性血友病因子(VWF)定量或定性缺陷引起。VWD具有遗传异质性,分子致病机制和临床表型复杂,其诊断和治疗面临挑战。近年来,对VWD患者VWF基因突变的识别提高了对VWF蛋白结构和功能的理解,增强了对VWD发病机制的认识。新型检查方法和新型药物的问世给VWD的诊治带来了突破。该文旨在对VWD的分子遗传学和诊治研究现状及进展进行综述。

关键词:血管性血友病; 分子机制; 诊断; 治疗

中图法分类号:R554.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)12-1783-07

Research advances in molecular mechanism, diagnosis and treatment of von Willebrand disease

LUO Jingyuan, CHEN Shu[△]

Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: von Willebrand disease (VWD) is the most common autosomal inherited bleeding disease caused by quantitative or qualitative deficiency of von Willebrand factor (VWF). VWD possesses genetically heterogeneous, with complex molecular pathogenic mechanisms and clinical phenotypes, and its diagnosis and treatment face challenges. In recent years, the identification of mutations in VWF gene in the patients with VWD improves the understanding of the structure and function of VWF protein and enhances the cognition on the molecular pathogenesis of VWD. The emergence of new type examination methods and new drugs has brought a breakthrough in the diagnosis and treatment of VWD. This paper aims to review the current status and progress of research on the molecular genetics and diagnosis and treatment of VWD.

Key words: von Willebrand disease; molecular pathogenesis; diagnosis; treatment

血管性血友病(VWD)是人类最常见的常染色体遗传性出血性疾病,由血管性血友病因子(VWF)基因突变导致VWF量(1型和3型VWD)或质(2型VWD)的缺陷引起,以皮肤黏膜出血和创伤或侵入性手术后的过度出血为主要临床表现,严重者可发生胃肠道或关节肌肉出血。VWD复杂的分子病理机制使其诊断和治疗一直是临床上的难题。近年来的研究增强了对VWD发病机制的理解,同时开发出了新的诊断方法和治疗手段。本文对VWD的分子基础、诊断分型和治疗的研究现状及进展综述如下。

1 VWF的生物学特点

1.1 VWF的生物合成和分子结构 VWF是由血管内皮细胞和骨髓巨核细胞合成的一种多聚体糖蛋白,

对血小板黏附于暴露的内皮下胶原、血小板聚集和凝血因子Ⅷ(FⅧ)的稳定至关重要,在生理性止血和血栓形成过程中起着重要作用^[1]。VWF基因位于12号染色体,由52个外显子和51个内含子组成,编码含2 813个氨基酸残基(aa)的前体蛋白,包括22个aa的信号肽(SP),741个aa的前肽(VWFPp)和2 050个aa的成熟亚单位,结构域组成为D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK^[2],功能结构域包括血小板糖蛋白Ib(GPIb)结合位点(A1结构域)、蛋白裂解位点(A2结构域)、胶原结合位点(A1和A3结构域)、FⅧ结合位点(D'和D3结构域)及血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPIIb/Ⅲa)结合位点(C4结构域),见图1。

VWF前体蛋白在核糖体中翻译完成,去除信号

[△] 通信作者, E-mail: chenshu@hospital.cqmu.edu.cn.

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230331.1515.004.html>(2023-03-31)