

综述

线粒体DNA突变在高血压中的作用

徐伟东¹, 孟燕子², 张丽丽^{1*}¹山西医科大学附属晋城大医院内分泌科, 晋城 048006;²山西医科大学附属晋城大医院医学检验科, 晋城 048006)

摘要: 原发性高血压是最常见的心血管疾病, 占高血压的95%, 在全球范围内的患病率接近27%。高血压的发生增加了大脑、心脏和肾脏的发病风险, 是多种心血管疾病的重要病因和危险因素。高血压病因复杂, 遗传因素是其发病机制之一, 目前已知的高血压相关基因多为细胞核DNA。近年来, 越来越多的研究显示, 线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变在高血压的发生发展中扮演着重要的角色。作为维持血管稳态的重要参与者, 线粒体主要通过氧化磷酸化实现对血管细胞的调节。由于结构中缺乏组蛋白和有效的修复机制, mtDNA特别容易受到某些应激诱导的损伤而发生突变。这些mtDNA突变可导致线粒体功能障碍, 造成氧化磷酸化缺陷, 减少腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine-triphosphate, ATP)的合成, 增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 引起氧化应激、炎症反应等, 对血管结构和功能造成影响, 在高血压的发生发展中发挥重要作用。本文介绍了mtDNA突变在高血压中的研究进展, 旨在为高血压的防治提供新的策略。

关键词: 高血压; 母系遗传; mtDNA突变; 线粒体tRNA; 氧化应激; 血管重塑

Roles of mitochondrial DNA mutations in hypertension

XU Weidong¹, MENG Yanzi², ZHANG Lili^{1*}¹Department of Endocrinology, Jincheng General Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Jincheng 048006,China; ²Department of Medical Laboratory Medicine, Jincheng General Hospital Affiliated

to Shanxi Medical University, Jincheng 048006, China)

Abstract: Essential hypertension is the most common cardiovascular disease, accounting for 95% of hypertension, with a global prevalence of nearly 27%. The occurrence of hypertension increases the risk of brain, heart and kidney diseases and is an important cause and risk factor of various cardiovascular diseases. The causes of hypertension are complex, and heredity is one of its pathogenesis. Most of the currently known hypertension-related genes are nuclear genes. In recent years, more and more studies have shown that mitochondrial DNA (mtDNA) mutations play an important role in the occurrence and development of hypertension. As an important player in maintaining vascular homeostasis, mitochondria regulate vascular cells mainly through oxidative phosphorylation. Due to the lack of histones and efficient repair mechanisms in its structure, mtDNA is particularly susceptible to mutations induced by certain stress-induced damages. mtDNA mutations can lead to mitochondrial dysfunction, cause oxidative phosphorylation defects, reduce the synthesis of adenosine-triphosphate (ATP), increase the production of reactive oxygen species (ROS), cause

收稿日期: 2023-10-20

基金项目: 山西省青年科学研究项目(202203021222419)

第一作者: E-mail: jxsdsb1998@gmail.com

*通信作者: E-mail: 2366787060@qq.com

oxidative stress, inflammation, etc., and have negative effects on vascular structure and function, and play an important role in the occurrence and development of hypertension. This review introduces the research progress of mtDNA mutations in hypertension, aiming to provide new targets for the prevention and treatment of hypertension.

Key Words: hypertension; maternal inheritance; mtDNA mutations; mitochondrial tRNA; oxidative stress; vascular remodeling

高血压是导致心血管疾病发生和死亡的重要危险因素。近几十年来,我国人群高血压患病率持续增长。目前我国高血压患者已超过2.7亿,估算由高血压带来的直接经济负担超2 104亿元。阐明高血压的发病机制是目前防治高血压亟待解决的重要基础和临床前沿热点问题^[1]。高血压发病机制复杂,遗传因素在其中起着十分重要的作用^[2]。近年来许多研究发现,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变与高血压发生发展有密切联系。mtDNA编码许多线粒体呼吸复合体的关键蛋白质,其突变可导致线粒体氧化磷酸化功能障碍、ROS堆积、ATP合成减少,从而促进高血压的发生发展^[3,4]。研究mtDNA突变在高血压发病中的作用与机制对未来高血压的精准防治有重大意义。本文旨在对mtDNA突变在高血压中的研究进展进行综述。

1 mtDNA功能与结构

人类mtDNA以16 569 bp的闭合环状结构存在,包含1条重链和1条轻链,重链中鸟嘌呤(guanine, G)含量多,相对分子质量较大,而轻链则正好相反。mtDNA可编码37个基因,包括22个tRNA(transfer RNA, tRNA)、13个mRNA(messenger RNA, mRNA)以及2个rRNA(ribosomal RNA, rRNA)基因。与细胞核DNA不同,mtDNA基因之间排列紧凑,无内含子序列。非编码区的D-loop(displacement loop)区包含轻链启动子(light-strand promoter, LSP)与重链启动子(heavy-strand promoter, HSP),分别调控轻链与重链基因的转录与翻译。重链与轻链编码不同基因:重链主要编码12个氧化磷酸化蛋白的mRNA基因、2个rRNA基因和14个tRNA基因;轻链编码其余的8个tRNA和1个氧化磷酸化蛋白的mRNA基因。此外,在D-loop

区有两个高突变区:第一个高变1区(hypervariable region I, HV I)从16 024 nt到16 383 nt,第二个高变2区(hypervariable region II, HV II)从57 nt到33 nt^[5,6]。

线粒体最重要的功能是通过氧化磷酸化途径为细胞的各种活动提供所需能量,其中mtDNA在这一过程中扮演着至关重要的角色,其可独立编码13种呼吸链蛋白,包括细胞色素氧化酶的3个亚基,细胞色素b、ATP酶的2个亚基以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶的7个亚基。这些蛋白质在线粒体呼吸链中发挥着关键作用,直接参与能量产生的过程。此外,线粒体还参与多种代谢途径,在维持细胞内钙稳态、调控细胞凋亡、调节氧化应激及炎症方面发挥必不可少的作用。与此同时,线粒体质量控制也是调节其功能的重要环节。在多种生理及病理条件下,线粒体可以通过自身分裂、融合、自噬等来增加或者减少线粒体数量,维持线粒体稳态,这一动态平衡过程对细胞的适应性和健康至关重要^[7]。mtDNA是调控线粒体功能状态的核心因素,mtDNA突变可导致线粒体功能障碍,进而引发一系列线粒体疾病。

2 mtDNA突变

与细胞核DNA相比,mtDNA具有更高的突变率。mtDNA突变类型有:点突变、插入突变、缺失突变、拷贝数变异以及核基因介导的突变。这些突变多发生在非编码区。mtDNA突变的发生与氧化应激密切相关,线粒体氧化磷酸化过程中产生ROS,导致线粒体内相对较高浓度的ROS环境。与细胞核基因组不同,mtDNA缺乏组蛋白保护,处于裸露状态,容易受到ROS攻击而发生突变。mtDNA中鸟嘌呤(G)受到ROS攻击后生成8-羟基脱氧鸟苷(8-oxo-2'-deoxyguanosine, 8-oxo-dG),由于

缺乏有效的损伤修复系统, 8-oxo-dG会被保留, 并与腺嘌呤(adenine, A)错配, 导致mtDNA点突变。此外, 碱基的脱氨基作用也是mtDNA突变的重要来源, 碱基的环外氨基有时会自发脱落, 从而导致mtDNA突变, 如胞嘧啶(cytosine, C)及腺嘌呤(A)脱氨基现象, 导致C>T、A>G突变^[8,9]。mtDNA拷贝数(mitochondrial DNA copy number, mtDNA-CN)变异是一种特殊的mtDNA突变类型。mtDNA具有复制量大、复制周期短的特点, 同时随着线粒体生物合成、分裂、融合、自噬等过程的发生, mtDNA-CN可以增加或者减少, 处于动态变化中, 并且不同器官和组织中mtDNA-CN也不一致。细胞中同时存在野生型和突变型mtDNA分子的现象被称为异质性。虽然mtDNA突变率高, 但并不总会导致相应的线粒体疾病发生, 只有当细胞内mtDNA分子异质性达到一定阈值时, 才可能导致线粒体功能异常, 从而引发各种线粒体疾病^[10]。总体而言, mtDNA有多种突变机制, 并且较细胞核DNA更易突变, 同时mtDNA-CN数量庞大, 具有组织和器官特异性, 这都赋予线粒体疾病显著的异质性。

3 mtDNA突变与高血压

高血压是遗传、表观遗传和环境因素复杂相互作用的结果。既往研究已经发现很多与高血压发生发展相关的细胞核基因^[11]。有研究发现, mtDNA突变也与高血压发生发展密切相关^[12]。Viering等^[13]研究发现, 女性线粒体疾病患者的收缩压较一般人群升高, 而舒张压无明显差别, 而男性线粒体疾病患者血压与正常人相似。多元线性回归分析显示, 不同线粒体疾病之间的血压差异很小, 与m.3243A>G变异患者相比, m.8344A>G和m.8363G>A、mtDNA缺失突变患者的血压升高程度没有显著差异。Chong-Nguyen等^[14]研究发现, 线粒体疾病患者高血压患病率较正常人升高。其中, 携带m.3243A>G和m.8344A>G突变的患者较其他突变类型患者有更高的高血压患病率。这些研究表明, mtDNA突变与高血压发生发展有明显的相关性, 并且其关联受性别、突变类型影响, 在治疗线粒体疾病患者时应注意其血压情况。此外, mtDNA突变可能与

收缩压的关系更明显, 推测mtDNA突变可能通过影响大动脉结构和功能导致血压升高。

与核基因组遵循孟德尔遗传规律不同, mtDNA的突变只能由母亲遗传给子代, 所以线粒体疾病具有“母系遗传”的特点。在国内, 通过对母系遗传高血压家族的mtDNA进行分析, 发现了许多与高血压发生发展相关的mtDNA突变, 包括m.4401A>G突变^[15]、mtDNA3777-4679区域突变^[16]、*tRNA^{Ala}* 5587T>C和*tRNA^{Leu}* 12280A>G突变^[17]、mtDNA7908-8816区域突变^[18]、*tRNA^{15910C}*>T突变^[19]、*tRNA^{Ser}* 7471delC突变^[20]、*tRNA^{Asp}* 7561T>C、*tRNA^{His}* 12153C>T和12172A>G突变^[21]、m.15024G>A突变^[22]等。这些高血压相关的mtDNA突变多为线粒体tRNA编码区的点突变。其共同特征是通过影响线粒体tRNA或者呼吸复合体的结构和功能, 导致蛋白质合成、ATP水平显著下降、ROS产生增加, 引起靶细胞功能障碍。例如, 贺云帆等^[22]研究发现, m.15024G>A突变导致细胞色素B的二级、三级结构改变, 合成减少, 同时突变细胞系的ATP合成降低, 线粒体膜电位损伤, ROS的产生增加。但因阈值效应、环境、细胞核基因等其他因素影响, 这些mtDNA突变并不能决定个人临床表型, 即是否患高血压。除此之外, 在某些mtDNA突变中也观察到其他效应。在携带m.15992A>G突变的母系遗传高血压家族中发现, 其较一般母系遗传高血压家族有着极高的高血压外显率(88.89%), 原因可能是在其家族中存在与听力障碍相关m.15077G>A突变, 两种突变可能产生协同效应, 导致高血压发病率升高。同时, 有研究发现, 与非母系成员相比, 母系成员血镁下降、血脂及血尿酸增高, 而血尿酸是高血压的独立发病因素^[23]。Zhu等^[18]在对mtDNA7908-8816区域突变的研究中发现, 与没有携带mtDNA突变的母系遗传高血压患者相比, 携带mtDNA突变的母系遗传高血压患者的高血压发病时间明显提前, 表明携带mtDNA突变的个体更容易在环境因素的刺激下患上高血压。Bai等^[19]研究发现, 线粒体*tRNA* 15910C>T突变可能通过上调雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α)的表达和下调脂联素(adiponectin, APN)及过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子1 α (peroxisome

proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha, PGC1 α)的表达促进血压升高。以上表明, mtDNA突变在高血压的发生发展中发挥重要作用, 其直接导致线粒体氧化磷酸化功能障碍, ATP生成减少, ROS过量产生。此外, 不同的突变类型可能有特别的效应, 并且同一机体内不同的mtDNA突变可能有协同效应, 但目前相关研究较少, 暂无定论。

与此同时, mtDNA突变还与高血压肾损伤相关。Zhu等^[24]研究发现, 无mtDNA突变自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)组和携带14个tRNA点突变自发性高血压大鼠(SHR+mutation, SHR+Mu)组之间的血压没有显著差异, 但是SHR+Mu组的尿蛋白、血肌酐、尿酸水平显著高于SHR组, 尿肌酐低于SHR组。他们进一步研究发现, SHR+Mu组有着更高的细胞凋亡水平, 其肾小球及肾小管结构破坏更加明显。其机制可能是mtDNA突变导致线粒体凋亡相关蛋白Bax(Bcl-2 associated X)和线粒体外膜通道蛋白VDAC-1(voltage-dependent anion-selective channel-1)的表达显著增加, 从而促进了细胞凋亡, 引发肾组织损伤。此外, mtDNA-CN变异也与高血压相关肾损伤相关。大部分人类细胞中含有几百至几千个线粒体, mtDNA-CN在不同个体及相同个体的不同组织和细胞中均有差异, 且在不同生理及病理条件下会发生变化。在患有线粒体疾病的人类中, mtDNA-CN增高, 通常伴随着线粒体生物发生的整体增加, 被认为是维持细胞生物能学稳定的补偿机制, 而mtDNA-CN的下调可以影响细胞的钙信号调节, 从而导致细胞质钙稳态的破坏, 并进一步加剧病理性细胞损伤^[25]。Zhang等^[26]研究发现, 无蛋白尿的高血压患者外周血细胞mtDNA-CN较合并蛋白尿的高血压(hypertension combined with albuminuria, HCA)患者中明显增高。进一步的RCS分析显示, mtDNA-CN与HCA发生率呈U型关系, 随着mtDNA-CN的增加, HCA几率降低, 至mtDNA-CN的阈值后, HCA几率开始逐渐增加。这反映了mtDNA对氧化应激和环境暴露造成的损伤的补偿反应有一定限度, 超过相应的阈值即出现肾损伤。同样, Bordini等^[27]研究发现, 在高血压等心血管疾病中, mtDNA-CN与肾小球滤过率直

接相关, 较高的mtDNA-CN与更好的肾小球滤过能力相关。以上研究表明, mtDNA突变在高血压中引发肾结构和功能损害, 其机制暂不清楚, 可能与诱发细胞凋亡相关, 推测其与其他高血压靶器官损伤也有一定的相关性。同时, mtDNA-CN也与高血压肾损伤相关, 其易测量, 或许可以成为一种高血压相关肾损伤的新指标^[28]。

另外, mtDNA突变也可通过改变其表观遗传在高血压发生发展中发挥作用。mtDNA表观遗传改变可导致tRNA代谢异常, 线粒体氧化磷酸化功能障碍, 膜电位和ATP产生降低, ROS产生增加^[29]。Zhou等^[30]发现, 与高血压相关的m.4435A>G突变产生了tRNA甲基转移酶5(tRNA methyltransferase 5, TRMT5)催化的tRNAMet的甲基化。Corsi等^[31]研究发现, 血小板中三个mtDNA基因座(MT-CO1 nt6807、MT-CO3 nt9444和MT-TL1 nt3254)的mtDNA甲基化程度与发生高血压等心血管疾病的风险正相关, 并且具有更多的异质性超过阈值的甲基化基因位点的人发病更快。综上, mtDNA突变可改变其自身表观遗传促进高血压发生发展, 但相关研究较少, 有待进一步探究。

综上, mtDNA作为线粒体功能的核心, mtDNA突变与高血压的发生发展及其肾损伤密切相关。相较于细胞核DNA, mtDNA具有复制量庞大、突变率高的特点, 因此mtDNA突变类型繁多, 这凸显了高血压的异质性。mtDNA突变通过导致线粒体氧化磷酸化功能障碍在高血压发生发展中发挥作用, 具体分子机制尚不明确。研究其作用机制将为高血压的预防和治疗提供更加完善的理论基础。

4 mtDNA突变在高血压发生发展中的作用机制

4.1 mtDNA突变引发氧化应激

氧化应激是指机体或细胞内的氧自由基产生与清除失衡, 导致机体或细胞发生氧化损伤。线粒体是内源性ROS的主要产生场所, 包括超氧化物(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)、过氧亚硝酸根(ONOO⁻)等其它氧自由基。mtDNA突变导致线粒体氧化磷酸化功能障碍, ATP生成减少, ROS过量产生, 同时会导致抗氧化物质减少, 从而导致氧化应激的发

生^[32]。Ding等^[33]在携带m.T10454C和m.T10410C突变的母系遗传高血压患者中发现,氧化应激标志物丙二醛和8-羟基-2'-脱氧鸟苷水平显著升高,而抗氧化物质超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平降低。过量的ROS会对血管内皮细胞的功能造成影响。一氧化氮(nitric oxide, NO)主要来源于血管内皮细胞,是体内主要的舒血管物质,它能平衡交感神经系统和肾素血管紧张素系统引起的血管张力,具有舒张血管、降低血压、抑制平滑肌细胞增殖和血小板黏附的生理作用。NO的合成主要受一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)调节。研究发现,过多的超氧化物(O_2^-)与NO反应形成ONOO⁻,消耗了NO,降低了NO的生物利用度。同时,氧化应激导致四氢生物蝶被氧化,诱导不对称二甲基精氨酸水平升高,使eNOS解偶联失活,减少血管内皮NO产生,引起内皮舒张功能受损,血压增高^[32]。与此同时,氧化应激也导致血管重塑。动脉血管壁分为内膜、中膜和外膜三层。最内层的内膜由单层内皮细胞组成,细胞外基质位于最外层的外膜,其主要由胶原和弹性蛋白纤维组成的结缔组织鞘形成。位于内膜和外膜之间的中膜是三层中最大的一层,一般由弹性纤维和血管平滑肌细胞组成。在正常生理情况下,血管外环境、局部信号分子或血流动力学需求的变化会启动血管壁不同细胞类型或层内的结构和功能适应性变化,以实现血压的动态平衡。而在病理条件下,这些适应性变化不能恢复至基线水平从而导致血管结构和功能的异常,这一现象被定义为血管重塑。其涉及血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖迁移、细胞外基质沉积等过程,最终导致动脉血管管壁增厚,顺应性下降,血压增高^[34]。血管细胞在氧化应激条件下产生大量未折叠蛋白,未折叠蛋白流入内质网超过其折叠能力(内质网应激),导致内质网应激信号通路激活,其效应是导致蛋白质积累和错误折叠,进而导致细胞凋亡、表型转换、去分化和转分化。这些过程是高血压中血管重塑和损伤的基础^[35]。Sun等^[36]研究发现,在SHR中血管平滑肌细胞、内皮细胞发生了明显的表型转换,进一步分析发现,线粒体氧化磷酸化相关分子明显升高,而抑制线粒体氧化磷酸化功能后,SHR血管重

塑明显改善。ROS还可以活化基质金属蛋白酶。基质金属蛋白酶是一组依赖于锌的内肽酶,负责分解细胞外基质中的蛋白质。活化的金属蛋白酶可以沉积胶原蛋白,降解弹性蛋白,导致血管僵硬程度增加,顺应性下降,引起血压升高^[37]。Guo等^[23]研究分析了携带m.15992A>G、m.15077G>A突变的母系遗传性高血压家族,发现母系成员收缩压、舒张压及平均血压均高于非母系成员,通过测量动态动脉僵硬度和脉搏波速度以及经胸超声心动图,发现与非母系成员相比,母系成员主动脉顺应性下降,同时母系成员的室间隔厚度和左心室质量指数显著增加,表明母系成员存在主动脉及左心室重构。TPR指数(total peripheral resistance index, TRPI)是根据平均TPR对体表面积进行线性校正的单个TPR,通常代表外周血管阻力。Pauls等^[38]研究发现,具有线粒体DNA聚合酶 γ (polymerase gamma, *POLG*)基因突变体的患者较正常人有更高的血压,其中高血压患者TPRI显著升高,表明在*POLG*患者中发生了微血管重塑。正常情况下,血管平滑肌保持一定的增殖和更新速率,从而能够维持血管的生理功能。Zhao等^[15]研究证明,高血压相关的m.4401A>G突变产生了过量的ROS,体外实验表明,其可减弱细胞损伤后的修复及血管再生速度,引起血管重塑。综上,mtDNA引发的氧化应激主要通过引起血管内皮功能障碍及血管重塑在高血压的发生发展中发挥作用。

4.2 mtDNA突变造成钙离子稳态失衡

钙离子稳态是细胞中大部分生化反应的基础。 Ca^{2+} 参与血压的调节, Ca^{2+} 结合在细胞膜上可降低细胞膜通透性,提高兴奋阈,使血管平滑肌松弛,同时,细胞质内 Ca^{2+} 与钙调蛋白结合,引起血管平滑肌收缩^[39]。内质网将适当的 Ca^{2+} 信号传递给线粒体,线粒体将其解码为特定信号,以调节新陈代谢、能量生产和凋亡等基本功能。 Ca^{2+} 通过内质网和线粒体之间的紧密接触从内质网转移到线粒体,这些连接被称为线粒体内质网偶联(mitochondria-associated membranes, MAM),其在维持细胞内 Ca^{2+} 稳态方面起着关键作用。线粒体 Ca^{2+} 摄取主要受线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)和线

粒体内膜上的线粒体 Ca^{2+} 单转运蛋白复合物(mitochondrial calcium uniporter, MCU)调节, 线粒体 Ca^{2+} 排出主要通过线粒体内膜的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}/\text{Li}^+$ 交换器($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}/\text{Li}^+$ exchanger, NCLX)和 $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ 交换器调节。MCU是MAM的重要组成部分。氧化应激引发内质网应激, 导致内质网 Ca^{2+} 大量释放到线粒体和细胞质内^[40], 同时, Ca^{2+} 的转运需要ATP支持, mtDNA突变导致能量代谢异常和钠钙交换异常变化, 以上过程最终导致线粒体和细胞质内 Ca^{2+} 超载。细胞质内 Ca^{2+} 超载导致平滑肌细胞舒张功能障碍, 促进血压升高。此外, Ca^{2+} 是线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的激活剂, 线粒体内 Ca^{2+} 超载启动mPTP开放和随后的VDAC寡聚化, 触发mPTP-VDAC通道开放, 使线粒体外膜通透性增大, 线粒体肿胀破裂, 以凋亡诱导因子1(apoptosis-inducing factor 1, AIF1)和细胞色素C为主的凋亡信号分子大量进入细胞质基质, 诱发细胞凋亡^[41]。Liu等^[42]对具有高血压发病相关tRNA^{Met} 4467C>A突变淋巴细胞系分析发现, 与对照组相比, 突变细胞系中VDAC、Bax和AIF1的表达增加; 此外, VDAC和Bax共定位增加, 这都表明其细胞凋亡水平增高。而细胞凋亡是血管重塑的重要因素^[35]。以上可以得出, mtDNA突变可以破坏钙离子稳态, 导致血管平滑肌功能舒张障碍以及血管重塑, 促进高血压的发生发展。

4.3 mtDNA突变诱发炎症

高血压与炎症密切相关, 各种炎症生物标志物, 包括高度敏感的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、各种细胞因子及补体产物在患有高血压的人群中升高。既往研究发现, 白介素-17(interleukin-17, IL-17)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在高血压中发挥至关重要的作用, 它们对血管内皮功能造成损害, 引发血管重塑, 促进高血压的发生^[43]。mtDNA可以通过多种途径诱发机体内炎症, 导致体内多种炎症因子水平升高。损伤相关模式分子(damage-associated molecular

patterns, DAMP)作为机体自体细胞破损或者坏死后释放到细胞间隙或血液循环中的一类物质, 可作为危险信号, 通过Toll样受体、维甲酸诱导基因-1(retinoic acid-inducible gene 1, RIG-I)样受体或核苷酸寡聚结合结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs)等模式识别受体, 刺激免疫系统, 在关节炎、动脉粥样硬化、血栓、脑梗脑梗、肿瘤等相关疾病的发生和发展过程中发挥重要作用。mtDNA具有先天免疫原性, 未甲基化的CpG基序、独特的结构特征和对氧化损伤的易感性使mtDNA成为疾病中潜在的有效的DAMP, 可触发人类先天免疫系统的激活并引发炎症反应^[44,45]。mtDNA突变可诱导细胞凋亡, 凋亡时线粒体外膜的BAX/BAK蛋白会寡聚化并形成一个孔, 随后线粒体内膜包裹着mtDNA向外突起将mtDNA排出, mtDNA与环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)结合并激活其自身的酶活性, 所产生的信号分子继而激活位于内质网的干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)蛋白; 随后, STING信号通路触发免疫反应, 启动I型干扰素的产生, 从而引发炎症反应。而在非凋亡细胞中, mtDNA突变导致ROS过量产生, ROS损害mtDNA形成氧化的mtDNA(oxidized-mtDNA, ox-mtDNA), 过多的ox-mtDNA如鸟嘌呤氧化产物8-羟鸟嘌呤可被内切酶裂解成500~650 bp的片段, 通过mPTP-VDAC通道离开线粒体, 激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体。NLRP3炎症小体是一种具有半胱氨酸蛋白酶(cysteine-aspartic proteases, caspase)激活和募集结构域的斑点状蛋白。当NLRP3炎症小体被激活时, NLRP3和凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)与内质网核周间隙的线粒体簇结合, 从而诱导半胱氨酸蛋白酶-1(cysteine-aspartic proteases-1, caspase-1)的裂解和激活。caspase-1被激活后, 促炎因子IL-1、IL-18等表达水平显著升高^[46]。ox-mtDNA还可以通过NLRP3炎症小体活化后形成的GSDMD(gasderminD)蛋白穿越细胞膜, 进入体液以循环无细胞mtDNA(circulating cell-free

mitochondrial DNA, ccf-mtDNA)的形式存在。ccf-mtDNA也是一种炎症介质, ccf-mtDNA介导的炎症在高血压的主要靶器官中被发现, 包括心脏、肾脏和大脑。将mtDNA注射到正常C57BL/6小鼠的第三脑室会导致神经炎症和整体血压升高。此外, mtDNA还可以通过激活内溶酶体腔室中的TLR9(Toll-like receptor 9)诱导炎症。TLR9信号可以通过适配髓样分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MYD88)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)或干扰素调节因子7(interferon regulatory factor 7, IRF7)途径触发炎症。这些通路的激活导致促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-6和黏附分子)水平的增加, 从而增强白细胞的分化和向组织外渗^[47]。Echem等^[48]研究发现, 在雄性自发性高血压老鼠主动脉中, mtDNA-CN上调增加了细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2蛋白、IL-6、TNF- α 的表达; 相反, 在雌性自发性高血压老鼠主动脉中, mtDNA-CN上调降低了ERK1/2蛋白、TNF- α 的表达。这种影响可以通过使用TLR9拮抗剂ODN2088来预防, 表明这种调节是TLR9依赖性的。此外, 活性氧可能会激活转录因子, 尤其是NF- κ B和缺氧诱导因子, 它们反过来调节促炎性趋化因子和细胞因子的表达, 导致巨噬细胞和免疫细胞的激活和募集, 以及心血管炎症和纤维化, 这是高血压诱导的终末器官损伤的标志^[36]。综上, mtDNA突变可以通过凋亡以及非凋亡依赖途径诱发炎症, 导致体内多种炎症分子水平升高, 进而对动脉血管功能造成损害, 引发血管重塑, 促进高血压的发生发展(图1)。

4.4 mtDNA突变增加交感神经活性

mtDNA突变可能增加交感神经活性, 进而促进高血压的发生发展。Kwaśniewski等^[49]研究发现, HV1、HV2中mtDNA的突变与高血压发生相关, 并伴有肾上腺素能刺激症状, 如更频繁的血压波动以及更高的平均心率。Echem等^[48]在体外实验中发现, 在雄性SHR主动脉中, mtDNA拷贝数上调显著增加了主动脉对去氧肾上腺素的血管收缩反应。陈郁等^[50]研究发现, 与高血压相关的mtDNA15693T>C突变会导致CYB蛋白第316号氨

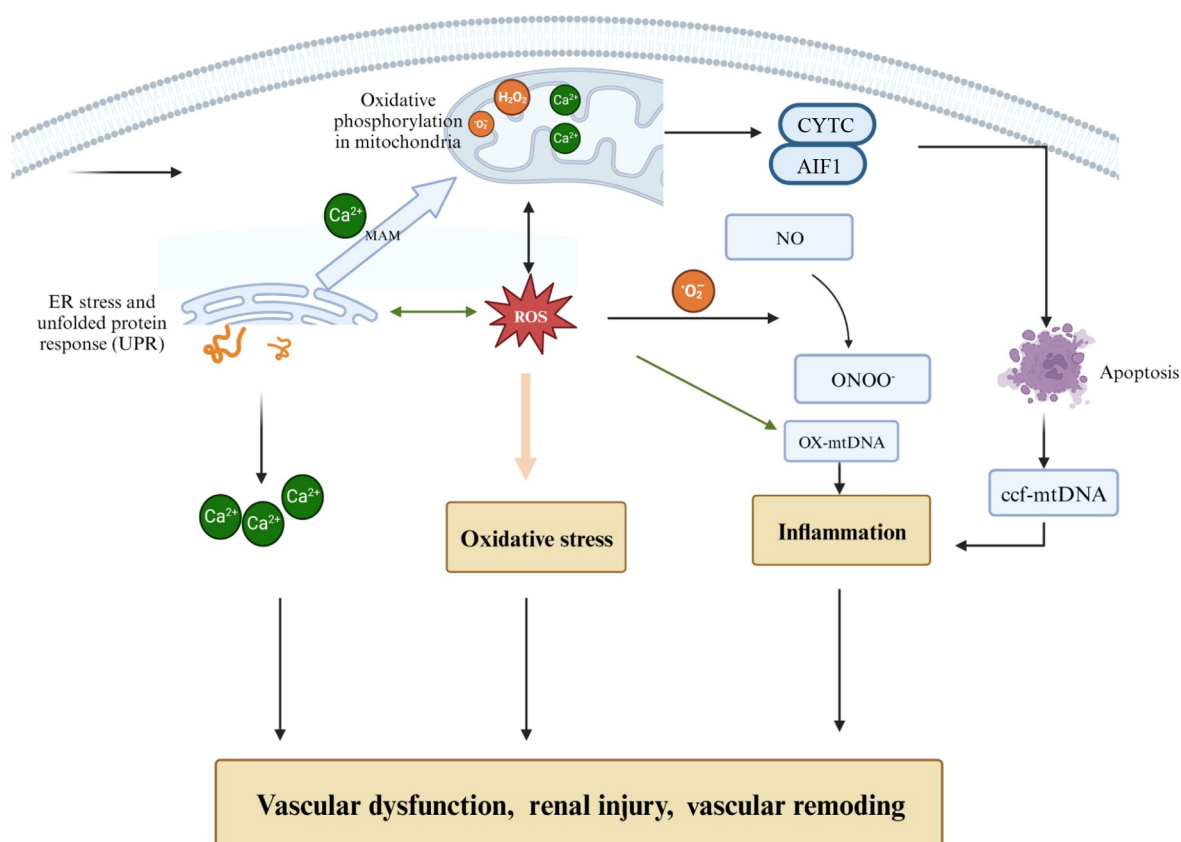
基酸由蛋氨酸变为苏氨酸, 经生物信息学软件预测该突变形成了一个蛋白激酶C磷酸化位点。蛋白激酶C可以通过与5-羟色胺和5-羟色胺2A受体结合以及增强肾上腺素能激动剂作用引起动脉血管收缩、血压升高。以上研究显示, mtDNA突变可能通过增加交感神经活性来升高血压, 但相关研究较少, 暂无定论, 有待进一步探究。

5 小结与展望

高血压在全球范围内发病率逐年升高, 是危害人类健康的重要疾病。其发生可以促进冠心病、脑卒中等的发生, 是心血管疾病的重要病因和危险因素。高血压是一种遗传因素和环境因素相互作用导致的疾病。近年来, 越来越多的研究确认了mtDNA突变在高血压发生发展中起到一定作用(图1)。本文总结了mtDNA突变在高血压发生发展中的研究进展。由于其自身结构和功能特性, mtDNA较nDNA突变率高, 突变类型多, 这导致线粒体疾病具有明显的异质性, 不同的mtDNA突变类型有着不一样的高血压发病率。目前发现与高血压相关的mtDNA突变为tRNA编码区的点突变, mtDNA突变引起线粒体功能障碍, 导致ATP减少, ROS增加, 进而引起氧化应激、炎症、钙稳态破坏等, 最终造成动脉血管功能障碍及血管重塑, 同时可能增加交感神经活性, 共同导致血压升高。同时, 某些mtDNA突变也可以通过其他途径促进高血压的发生发展, 其机制尚未完全明确, 进一步研究mtDNA突变在高血压发生中的作用将为高血压的预防、控制和治疗提供新的依据。同时, 作为一种特殊的突变类型, mtDNA-CN有潜力成为新的高血压发生发展的观测指标。

参考文献

- [1] 胡盛寿, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告2022》概述. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600
- [2] 王丽艳, 徐哲龙. 线粒体功能障碍在心血管疾病中作用机制的研究进展. 天津医药, 2020, 48(2): 146-151
- [3] Dabralovski SA, Khotina VA, Sukhorukov VN, et al. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 952
- [4] Bonora M, Wieckowski MR, Sinclair DA, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic



CYTC: 细胞色素C(cytochrome C); AIF1: 凋亡诱导因子1(apoptosis-inducing factor 1, AIF1); NO: 一氧化氮; MAM: 线粒体内质网偶联(mitochondria-associated membranes, MAM); ROS: 活性氧(reactive oxygen species, ROS); ccf-mtDNA: 循环无细胞mtDNA(circulating cell-free mitochondrial DNA, ccf-mtDNA); OX-mtDNA: 氧化mtDNA(oxidized-mtDNA, ox-mtDNA); ONOO⁻: 过氧亚硝酸根(ONOO⁻)

图1 mtDNA突变引发高血压的机制

- potential and obstacles. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1): 33-55
- [5] Basu U, Bostwick AM, Das K, et al. Structure, mechanism, and regulation of mitochondrial DNA transcription initiation. *J Biol Chem*, 2020, 295(52): 18406-18425
- [6] Fontana GA, Gahlon HL. Mechanisms of replication and repair in mitochondrial DNA deletion formation. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(20): 11244-11258
- [7] Liu H, Liu X, Zhou J, et al. Mitochondrial DNA is a vital driving force in ischemia-reperfusion injury in cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6235747
- [8] Anderson AP, Luo X, Russell W, et al. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(2): 817-829
- [9] Sanchez-Contreras M, Sweetwyne MT, Kohn BF, et al. A replication-linked mutational gradient drives somatic mutation accumulation and influences germline polymorphisms and genome composition in mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(19): 11103-11118
- [10] 陈博文, 王猛, 管敏鑫. 人线粒体DNA复制与转录调控. *生命的化学*, 2022, 42(6): 1145-1151
- [11] Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, et al. Hypertension genetics past, present and future applications. *J Intern Med*, 2021, 290(6): 1130-1152
- [12] 吴琪, 王志维. 线粒体DNA在心血管疾病中的研究进展. *中国心血管病研究*, 2021, 19(4): 358-364
- [13] Viering DHHM, van Borselen MD, Deinum J, et al. Higher SBP in female patients with mitochondrial disease. *J Hypertens*, 2022, 40(5): 940-946
- [14] Chong-Nguyen C, Stalens C, Goursot Y, et al. A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43(3): 478-485
- [15] Zhao X, Cui L, Xiao Y, et al. Hypertension-associated mitochondrial DNA 4401A>G mutation caused the aberrant processing of tRNAMet, all 8 tRNAs and ND6 mRNA in the light-strand transcript. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(19): 10340-10356

- [16] Zhu Y, You J, Xu C, et al. Associations of mitochondrial DNA 3777-4679 region mutations with maternally inherited essential hypertensive subjects in China. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 105
- [17] Lin L, Cui P, Qiu Z, et al. The mitochondrial tRNA^{Ala} 5587T>C and tRNA^{Leu}(CUN) 12280A>G mutations may be associated with hypertension in a Chinese family. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1855-1862
- [18] Zhu Y, Gu X, Xu C. Mitochondrial DNA 7908-8816 region mutations in maternally inherited essential hypertensive subjects in China. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 89
- [19] Bai J, Ma Q, Lan Y, et al. Mitochondrial tRNA mutation and regulation of the adiponectin pathway in maternally inherited hypertension in Chinese Han. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 8: 623450
- [20] Yang P, Wu P, Liu X, et al. Mitochondrial tRNA^{Ser}(UCN) 7471delC may be a novel mutation associated with maternally transmitted hypertension. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(2): 489-496
- [21] Fu H, Sun J, Xu X. The mitochondrial tRNA^{Asp} T7561C, tRNA^{His} C12153T, and A12172G mutations may be associated with essential hypertension in a Han Chinese pedigree. *Hum Hered*, 2022, 87(2): 51-59
- [22] 贺云帆,李文旭,刘贞,等. 携带线粒体CYB m.15024G>A突变的原发性高血压家系遗传学分析. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(4): 510-517
- [23] Guo H, Guo L, Yuan Y, et al. Co-occurrence of m.15992A>G and m.15077G>A is associated with a high penetrance of maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree. *Am J Hypertens*, 2022, 35(1): 96-102
- [24] Zhu C, Tian L, Yang H, et al. Mitochondrial outer membrane voltage-dependent anion channel is involved in renal dysfunction in a spontaneously hypertensive rat carrying transfer RNA mutations. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172622
- [25] Filograna R, Mennuni M, Alsina D, et al. Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better? *FEBS Lett*, 2021, 595(8): 976-1002
- [26] Zhang WP, Zhang YF, Zhang YY, et al. Peripheral blood mitochondrial DNA copy number and hypertension combined with albuminuria in Chinese coal miners. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34(7): 567-571
- [27] Bordini L, Petracci I, Pelikant-Malecka I, et al. Mitochondrial DNA copy number and trimethylamine levels in the blood: new insights on cardiovascular disease biomarkers. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21694
- [28] 徐冬阳,刁勇. 线粒体DNA拷贝数作为生物标志物的研究前景. *华侨大学学报(自然科学版)*, 2023, 44(5): 541-549
- [29] Dong Z, Pu L, Cui H. Mitopigenetics and its emerging roles in cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 4
- [30] Zhou M, Xue L, Chen Y, et al. A hypertension-associated mitochondrial DNA mutation introduces an m1G37 modification into tRNA^{Met}, altering its structure and function. *J Biol Chem*, 2018, 293(4): 1425-1438
- [31] Corsi S, Iodice S, Vigna L, et al. Platelet mitochondrial DNA methylation predicts future cardiovascular outcome in adults with overweight and obesity. *Clin Epigenet*, 2020, 12(1): 29
- [32] Kirkman DL, Robinson AT, Rossman MJ, et al. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(5): H2080-H2100
- [33] Ding Y, Yu J, Guo Q, et al. Molecular characterization of two Chinese pedigrees with maternally inherited hypertension. *J Gene Med*, 2021, 23(4): e3328
- [34] 沈灿,张龙标,彭晓清,等. 线粒体质量控制与高血压血管重塑. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(9): 1607-1611
- [35] Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, et al. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res*, 2021, 128(7): 993-1020
- [36] Sun X, Wu J, Zhang X, et al. Atlas of cell repertoire within neointimal lesions is metabolically altered in hypertensive rats. *Hypertension*, 2024. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22057
- [37] Ma J, Li Y, Yang X, et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 168
- [38] Pauls AD, Sandhu V, Young D, et al. High rate of hypertension in patients with m.3243A>G MELAS mutations and POLG variants. *Mitochondrion*, 2020, 53: 194-202
- [39] 梁美云,冯正平. 钙与心脑血管疾病的关系及其作用机制. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(2): 177-183
- [40] Liu H, Li X, Wang Z, et al. Elaidic acid leads to mitochondrial dysfunction via mitochondria-associated membranes triggers disruption of mitochondrial calcium fluxes. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13(1): 287-298
- [41] Modesti L, Danese A, Angela Maria Vitto V, et al. Mitochondrial Ca²⁺ signaling in health, disease and therapy. *Cells*, 2021, 10(6): 1317
- [42] Liu Y, Li Y, Zhu C, et al. Mitochondrial biogenesis dysfunction and metabolic dysfunction from a novel mitochondrial tRNA^{Met} 4467 C>A mutation in a Han Chinese family with maternally inherited hypertension. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3034
- [43] 沈一聪,付毅. 免疫微环境与高血压. *生命的化学*, 2023, 43(7): 1059-1071
- [44] Wang L, Zhang Q, Yuan K, et al. MtDNA in the

- pathogenesis of cardiovascular disease. *Dis Markers*, 2021, 2021: 7157109
- [45] Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173
- [46] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling. *Immunity*, 2022, 55(8): 1370-1385
- [47] Nie S, Lu J, Wang L, et al. Pro-inflammatory role of cell-free mitochondrial DNA in cardiovascular diseases. *IUBMB Life*, 2020, 72(9): 1879-1890
- [48] Echem C, Costa TJ, Oliveira V, et al. Mitochondrial DNA: a new driver for sex differences in spontaneous hypertension. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 142-150
- [49] Kwaśniewski W, Stupak A, Warowicka A, et al. Mitochondrial DNA polymorphism in HV1 and HV2 regions and 12S rDNA in perimenopausal hypertensive women. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 823
- [50] 陈郁, 高亮, 龚亮, 等. 线粒体DNA U4b单倍群: 中国塔吉克族高原原发性高血压的遗传易感因素. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(3): 225-229