

ABCC9基因与神经精神疾病相关性的研究进展

王莹, 韦雅雪, 郁德波, 林德乐, 赵雨声 综述 林举达 审校

广东医科大学湛江校区, 广东 湛江 524000

【摘要】 多种神经精神疾病与钾离子通道改变相关。三磷酸腺苷结合盒C亚家族9成员(ABCC9)基因编码的磺酰脲2受体(SUR2)是三磷酸腺苷敏感的钾离子通道(KATP)通道的重要组分, 调节KATP通道的活性, 参与KATP通道将细胞代谢状态与膜兴奋性耦合, 从而调节神经细胞兴奋性、神经发育、神经递质的释放、神经保护, 影响神经精神疾病的发生和发展过程。

【关键词】 三磷酸腺苷结合盒C亚家族9成员; 磺酰脲2受体; 三磷酸腺苷敏感的钾离子通道; 神经兴奋; 神经发育; 神经递质; 神经精神疾病

【中图分类号】 R74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)16-2140-05

Correlation between ABCC9 gene and neuropsychiatric diseases. WANG Ying, WEI Ya-xue, YU De-bo, LI De-le, ZHAO Yu-sheng, LIN Ju-da. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 A variety of neuropsychiatric diseases are associated with potassium channels. The sulfonylurea receptor 2 (SUR2) encoded by ATP-binding cassette, sub-family C member 9 (ABCC9) gene is an important component of ATP-sensitive potassium channel (KATP). As the regulatory component, SUR2 participates in KATP channel to couple the cell metabolic state and membrane excitability, thereby regulating nerve cell excitability, neurodevelopment, neurotransmitter release, and nerve protection, affecting the occurrence and development of neuropsychiatric diseases.

【Key words】 ATP-binding cassette, sub-family C member 9 (ABCC9); Sulfonylurea receptor 2 (SUR2); ATP-sensitive potassium channel (KATP); Neuroexcitability; Neurodevelopment; Neurotransmitter; Neuropsychiatric disease

多种神经精神疾病如癫痫、脑血管病、抑郁症、精神分裂症等疾病与钾离子通道病有关^[1]。钾通道对于维持细胞静息膜电位、缓冲细胞外钾离子有重要作用, 影响神经细胞兴奋性、神经发育、神经递质的释放、神经保护, 因此钾离子通道基因在生理和病理性脑部疾病中发挥重要的作用^[2]。ABCC9 (ATP-binding cassette subfamily C member 9 gene) 基因编码的磺酰脲受体2 (sulfonylurea receptor 2, SUR2) 蛋白是ATP敏感性钾离子通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP)通道的重要组分。该钾离子通道在大脑广泛表达^[3], 被称为“细胞缺氧/应激代谢的分子传感器”, 其通过感测ATP/ADP的变化, 将细胞代谢水平与膜兴奋性耦合, 参与调节细胞兴奋性、增殖、分化、凋亡、髓鞘形成、神经递质释放、炎症反应, 从而影响神经精神疾病的发生发展过程。而SUR2蛋白作为KATP通道的调节亚基, 可通过与ADP和药物相互作用、调控成孔亚基的运输来调节KATP通道的活性, 因此, ABCC9基因突变引起的SUR2蛋白结构或功能的失调可能会影响KATP通道的活性, 进而影响神经细胞上述的生理病理过程。目前, 已有文献报道ABCC9/SUR2与海马衰老性硬化(hippocampus sclerosis of aging, HS)、坎图综合征(cantu syndrome, CS)、抑郁障碍(depression)等神经精神疾病相关, 但目前国内尚未有相关综述, 本

文就ABCC9基因与神经精神疾病的相关性进行综述, 为新一代神经精神疾病药物的研制及开发提供新的思路。

1 ABCC9基因及其编码产物SUR2蛋白的分子结构和生理功能

ABCC9基因位于人类12p12.1, 隶属于ATP结合盒C亚家族, 在黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠等其他物种中亦广泛表达且高度保守, 并与机体应激反应、血管调节、神经元兴奋性、神经递质的调控等紧密相关^[4]。其编码的SUR2蛋白和Kir x孔道亚基以4:4的化学计量比协同组成KATP通道^[5]。SUR2蛋白包含三个跨膜域(trans-membrane domain, TMD0, TMD1, TMD2)、两个核苷酸折叠域(nucleotide-binding fold, NBF1, NBF2), 其主要生理作用是参与构成KATP通道并调节KATP通道的活性。作为神经细胞重要的K⁺通道, KATP通道广泛分布于心脏、骨骼、平滑肌和神经的细胞质膜和线粒体膜^[3], 通过感测ATP/ADP的变化, 将细胞代谢水平与膜兴奋性耦合, 从而参与细胞兴奋性、增殖、分化、凋亡、髓鞘形成、神经递质释放、炎症反应。KATP通道受ATP抑制和ADP依赖性激活, 具体而言, ATP通过与Kir6的ATP结合位点相互作用抑制通道的活性, 而ADP则通过与SUR的NBF相互作用以激活通道。此外, ATP抑制和ADP依赖性激活之间存在复杂

通讯作者: 林举达, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: linjuda@126.com

的相互作用, SUR 亚基的 TMD0 尚可调控 Kir6 成孔亚基的运输和门控^[6]。目前关于药物的研究主要集中于糖尿病、心脑血管的缺血及预适应或缺血再灌注的细胞保护方面, 如 KATP 通道激动剂(如二氮嗪)已广泛应用于先天性高胰岛素血症或高血压病; 通道拮抗剂(亦称磺酰脲受体阻滞剂, 如格列本脲)因可调控胰岛素的分泌广泛用于糖尿病的治疗, 这些药物均通过阻断或增强 ADP(活化)直接与 SUR 相互作用。因此, 无论是直接与 ADP、药物相互作用激活, 还是间接调控成孔亚基的运输, SUR 蛋白在调节 KATP 通道活性方面均有着重要作用。一旦 ABCC9 基因的突变导致的 SUR2 蛋白失调, KATP 通道的活性必然受到影响。此外, ABCC9 基因选择性剪接的外显子会导致 SUR2 羧基(C)末端出现 2 种转录物变体: SUR2A 和 SUR2B 这两种变体存在组织表达差异性^[7], 仅在 C 端的 42 个氨基酸(C42)不同, 而 C42 可通过影响 SUR2A 或 SUR2B 的 NBF 的亲合力来改变 KATP 通道对 ATP 的敏感性^[8]。综上, SUR2 蛋白在调节 KATP 通道的活性中有着重要的作用。当细胞内 ATP 水平降低或 ADP 水平升高时, 增加了 KATP 通道开放的概率, 钾离子外流使细胞膜超极化^[1,3]; 当细胞内 ATP 水平升高或 ADP 水平降低时, 减少了 KATP 通道开放的概率, 钾离子外流减少使得细胞膜去极化, 其结果是降低了局部细胞内 Ca^{2+} 水平, 影响着细胞增殖、分化、髓鞘形成、神经递质释放、炎症反应, 进而参与神经兴奋、神经发育、神经递质、神经保护, 故 ABCC9 基因与多种神经精神疾病有着密切的关联。

2 ABCC9 基因与 Cantu 综合征

Cantu 综合征是一种罕见的复杂遗传性疾病, 临床以先天性多毛症、面部畸形、骨软骨发育不良、心血管异常、注意缺陷障碍、智力发育迟缓为特征, 迄今已经报告了约 150 个病例^[9]。遗传研究表明 CS 的主要病因是 ABCC9 基因错义突变导致含 SUR2 的 KATP 通道过度活跃, 通道开放概率增加, K^{+} 外流使膜超极化, 从而抑制电压依赖性 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 内流减少抑制肌肉收缩等生理活动的变化^[10]。与 CS 相关的 SUR2 突变既可通过增强的 MgADP 激活 KATP 通道, 亦可通过增加通道的开放概率以降低的 ATP 抑制作用^[11], 从而导致 KATP 通道过度活跃, 即功能增益(GoF)。LEON GUERRERO 等^[12]在给 10 例 Cantu 综合征患者评估时发现其中 6 例有早期运动和语言发育迟缓、注意力问题, 提示 ABCC9 基因突变引起的神经功能障碍的可能。此外, 他们还在所有参与实验的 10 例患者中都观察到了弥散性扩张和曲折的脑血管, 进一步说明含 SUR2 的 KATP 通道的血管平滑肌细胞可能在 Cantu 综合征的神经系统表现中起重要作用。值得注意的是, SUR 亚基(磺酰脲受体)激活剂的使用可引起面部

特征逐渐变粗^[13]和心包积液等类似于 Cantu 综合征的不良反应^[14], 而磺酰脲受体阻滞剂格列本脲可逆转 Cantu 综合征的心血管异常^[15]。有趣的是, SMELAND 等^[16]在挪威北部两个非近亲家庭的 6 例患者中鉴定出了 ABCC9 剪接位点突变导致 SUR2 依赖性 KATP 通道功能的丧失, 这些患者表现出相似的相貌、智力残疾和发育迟缓、焦虑症等, 这是一种“ABCC9 相关的智能障碍肌病综合征”。因此, 无论 ABCC9 基因突变导致的含 SUR2 蛋白的 KATP 通道的过度活跃还是功能丧失, 都会增加神经功能障碍的风险, ABCC9 基因在 Cantu 综合征的发生发展中有着重要的作用。

3 ABCC9 基因与抑郁障碍

抑郁障碍是最为常见的精神疾病之一, 严重影响人们的身心健康和生活质量。目前, 普遍认为其是生物-心理-社会模式导致的心身疾病, 有证据表明抑郁症与含 SUR2 的 KATP 通道功能改变有关。PARSONS 等^[17]通过对全基因组关联研究(GWAS)基因座进行单核苷酸多态性(SNP)基因分型, 发现一罕见的 ABCC9 基因变体 rs11046209 与抑郁症状之间存在显著关联, 提示 ABCC9 基因与抑郁症相关。这可能是含 SUR2 的 KATP 通道功能性的过度激活导致细胞膜电位超极化, 抑制了神经元的电活动, 从而导致了抑郁样症状^[18]。FOGAL 等^[24]在强迫游泳实验(forced swimming test, FST)中同时给予小鼠非 SUR 选择性 KATP 通道阻滞剂格列本脲与抗抑郁药巴氯芬时, 观察到这两种药在小鼠身上表现出了协同抗抑郁样作用; 而亚有效剂量的 SUR2 选择性 KATP 通道激活剂克罗马卡林可抑制 FST 中巴氯芬的抗抑郁样作用, 表明含 SUR2 蛋白的 KATP 通道是巴氯芬发挥抗抑郁作用的靶点。有人提出神经炎症是抑郁症发病机制的重要因素, 认为神经炎症与脑 5-羟色胺耗竭与抑郁症发病相关^[19]。LU 等^[20]用 SUR2 选择性 KATP 通道激活剂依帕卡林(Ipt)治疗慢性轻度应激(CMS)模型的小鼠 4 周后发现小鼠在 FST 和尾部悬吊试验(TST)中恢复了对蔗糖的偏爱和缩短了不动时间, 提示 Ipt 可改善抑郁症的快感缺失和活动减少。此外, 他们还发现 Ipt 可逆转 CMS 诱导的成年海马神经发生减少, 改善 CMS 小鼠的脑胰岛素信号传导和抑制小胶质细胞介导的神经炎症。ABCC9 基因所编码的 SUR2 蛋白参与构成的 KATP 通道激活剂可能通过调节神经炎症和神经发生发挥潜在的抗抑郁作用。此外, 抑郁障碍患者多存在睡眠障碍。ALLEBRANDT 等^[21]对七个欧洲人群($n=4\ 251$)的每周平均睡眠时间进行了全基因组关联研究(GWAS)的荟萃分析, 从中发现 ABCC9 基因中的 SNP(rs11046205)与 SD 的睡眠时间显著关联($P=3.681\ 0$)。随后他们还在果蝇的神经元中使用 ABCC9 同源物的 RNA 干扰, 观察到果蝇在夜晚的前 3 h 内无法入睡。这可能是睡

眠的调节与中枢神经系统神经递质的变异(5-羟色胺、腺苷等)有关。SUR2蛋白的失调导致KATP通道功能性的缺失,引起细胞膜电位去极化,增加神经元的电活动,影响了神经递质的释放与再回收,从而参与了睡眠的失调。无论是改善抑郁症患者的睡眠,还是调节神经的炎症,ABCC9/SUR2的进一步研究将为开辟抑郁症的新治疗途径方面提供潜力。

4 ABCC9基因与精神分裂症

精神分裂症是一组常见的精神疾病,多起病于青壮年,发病率约为1%,临床特征为阳性症状(幻觉、妄想)、阴性症状(情感迟钝、社交退缩)、认知功能障碍,病程慢性迁延,致残率高,给个人和现代医疗卫生保健体系带来沉重的负担。目前病因未明,普遍认为是遗传-环境相互作用引起的,主要涉及神经发育障碍、神经递质的释放与再回收失衡、神经炎症假说等。有研究报道精神分裂症与钾离子通道病有关^[1],但目前尚未有详尽的研究报道ABCC9/SUR2与精神分裂症的关系。ABCC9基因与精神分裂症可能存在关联,陈述如下:

4.1 SUR2蛋白参与神经发育 少突胶质细胞的发育障碍、髓鞘的形成和再生障碍可能是精神分裂症危险因素。影像学研究发现精神分裂症患者髓鞘形成不足、少突胶质细胞缺乏、白质广泛受损,并有学者认为这可能是SZ患者认知受损的基础,与长期预后密切相关。少突胶质细胞起源于少突胶质细胞祖细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPC),其生理作用主要是在轴突周围形成髓鞘,调节传导速度,保持轴突的完整^[22-23]。有实验通过非SUR选择性KATP通道激活剂二氮嗪处理少突胶质细胞后测定细胞DNA含量,发现细胞DNA含量升高、胞内钙水平降低;相反,在培养基中加入SUR2选择性KATP通道阻滞剂甲苯磺丁酰胺会引起细胞内钙迅速升高。上述实验结果表明ABCC9编码的SUR2蛋白参与的KATP通道的激活不仅促进少突胶质前体细胞增殖、髓鞘的发育,还可保护神经,减少其在氧化应激时钙超载带来的损害^[24]。此外,尚有报道发现KATP通道与神经胶质瘤^[25]、宫颈癌^[26]、肝癌^[28]等多种肿瘤细胞增殖相关。KATP通道开放剂可增加癌细胞的增殖,而KATP通道阻断剂可减弱细胞增殖。阻断的K⁺通道使膜电位超极化,减少了Ca²⁺的内流,而钙作为激活剂参与了细胞生长和有丝分裂等许多细胞信号转导途径,这可能是KATP通道亚型异常表达诱导肿瘤生长的部分原因^[27]。除了参与调控细胞的增殖,XIA等^[28]在实验中发现SUR非选择性KATP通道阻滞剂格列本脲通过增加Ca²⁺内流抑制了辐射诱导的血管内皮细胞凋亡。SUR2作为KATP通道的调节亚基,共同参与了KATP通道调控的神经细胞增殖、分化、髓鞘发育、凋亡的神经发育过程,在精神分裂症发生发展过程中发挥着重要的作用。

4.2 SUR2蛋白参与调节神经递质的释放 由于对胰岛素分泌的调控作用,目前磺酰脲受体阻滞剂(如格列本脲)已被广泛用于糖尿病的治疗。目前大多数文献支持神经细胞的KATP通道在调控神经递质中发挥的重要作用。特别是分布于突触线粒体的SUR2蛋白,含SUR2蛋白的KATP通道的兴奋性影响线粒体对突触囊泡的控制,进而影响神经末梢递质的释放^[29]。

4.2.1 调节多巴胺(dopamine, DA)释放 越来越多的证据表明,影响精神分裂症发展的所有危险因素似乎都是通过促进DA失调而起作用的^[30]。纹状体DA过多可导致人对不重要的想法和事件的重视,这可能是精神病症状发展的基础,临床表现为认知障碍和阴性症状。ZHU等^[31]不仅证实了含SUR2的KATP通道存在于小鼠黑质纹状体DA能末梢,还发现KATP通道调节DA的基础释放以及诱发的释放。MILTON等^[32]也在海龟身上发现了含SUR2蛋白KATP通道调节纹状体中的DA释放。进一步地,TANAKA等^[33]通过活体脑微透析技术在大鼠纹状体中注入两种SUR2选择性KATP通道开放剂尼可地尔和克罗卡林后发现细胞外DA浓度与注入的KATP通道开放剂浓度呈剂量依赖性降低,并能显著阻断舒必利诱导的纹状体DA水平的升高;这些结果提示纹状体含SUR2蛋白的KATP通道的激活抑制了DA释放。PATEL等^[34]发现SUR2选择性KATP通道激活剂克罗卡林可抑制单脉冲诱发的DA释放。含SUR2蛋白通道的激活对DA的调节效应不一,可能与局部神经细胞的功能状态相关。

4.2.2 调节谷氨酸(glutamate, Glu)释放 如前所述,由ABCC9基因编码的SUR2蛋白是KATP通道的重要组成部分,而KATP通道激活调节突触前膜谷氨酸释放对于精神分裂症的发生发展具有重要意义,因此,一旦ABCC9基因发生变异导致其所编码的SUR2蛋白变化也会对KATP通道的形成产生重要的影响,进而影响精神分裂症的症状和预后。含SUR2蛋白的KATP通道的激活对突触前膜谷氨酸释放的调节对于防止缺血性神经元损伤和癫痫发作具有重要的意义。神经元动作电位的激发和产生依赖于多种离子门控通道的功能,其中,电压门控K⁺通道的开放是导致细胞重新复极化的主要因素。K⁺外流可抑制钙离子的内流,从而减少谷氨酸盐的大量释放。由于能量不足,细胞内ATP水平的降低通过与SUR2的相互作用激活了KATP通道,激活的KATP道阻止了神经膜电位的去极化,进而可能对神经元产生保护作用。因此,KATP通道的激活可以保护神经元免受缺氧和癫痫等代谢应激的影响^[35]。

4.2.3 调节γ-氨基丁酸(GABA)的释放 GABA是大脑中主要的抑制性神经递质,来自动物模型和死后研究的数据表明,精神分裂症与脑GABA功能障碍有关。黑质是大脑一个高磺酰脲结合性的区域,其广

泛分布的KATP通道可被高葡萄糖浓度和抗糖尿病的磺酰脲类灭活,并被ATP耗竭和缺氧激活。当含SUR2蛋白的KATP通道被抑制时导致激活GABA释放;而KATP通道激活时导致抑制GABA释放。提示含SUR2蛋白的KATP通道可能参与大脑对高血糖和低血糖(糖尿病)和局部缺血或缺氧的反应^[36]。CHAN等^[37]将不同的注射剂显微注射到大鼠腹侧下丘脑(VMH)后测定GABA含量,发现二氮嗪导致VMH GABA含量下降两倍,而格列苯脲提高VMH GABA含量达57%。表明VMH中的KATP通道可通过改变该区域内GABA的释放。

5 结语

神经精神疾病临床表现复杂多样,发病机制亦不尽相同,其中钾离子通道的作用越来越受到研究者的重视。ABCC9基因编码的SUR2蛋白作为KATP通道的调节亚基,参与KATP通道将细胞代谢状态与兴奋性耦联,在调节神经细胞兴奋性、神经递质的释放、神经保护等方面有着重要的作用。但目前对含SUR2蛋白的KATP通道中的很多功能和生物学机制还不明确,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] TINKER A, AZIZ Q, LI Y, et al. ATP-sensitive potassium channels and their physiological and pathophysiological roles [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(4): 1463.
- [2] BRUCE HA, KOCHUNOV P, PACIGA SA, et al. Potassium channel gene associations with joint processing speed and white matter impairments in schizophrenia [J]. *Genes Brain Behav*, 2017, 16(5): 515-521.
- [3] JIANG C, HADDAD GG. Modulation of K⁺ channels by intracellular ATP in human neocortical neurons [J]. *J Neurophysiol*, 1997, 77(1): 93-102.
- [4] NELSON PT, JICHA GA, WANG WX, et al. ABCC9/SUR2 in the brain: Implications for hippocampal sclerosis of aging and a potential therapeutic target [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt B): 111-125.
- [5] SHYNG S, NICHOLS CG. Octameric stoichiometry of the KATP channel complex [J]. *J Gen Physiol*, 1997, 110(6): 655-664.
- [6] CHAN KW, ZHANG H, LOGOTHETIS DE. N-terminal transmembrane domain of the SUR controls trafficking and gating of Kir6 channel subunits [J]. *EMBO J*, 2003, 22(15): 3833-3843.
- [7] ZHOU M, HE H, TANAKA O, et al. Localization of the ATP-sensitive K⁺ channel regulatory subunits SUR2A and SUR2B in the rat brain [J]. *Neurosci Res*, 2012, 74(2): 91-105.
- [8] MATSUO M, TANABE K, KIOKA N, et al. Different binding properties and affinities for ATP and ADP among sulfonylurea receptor subtypes, SUR1, SUR2A, and SUR2B [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(37): 28757-28763.
- [9] GRANGE DK, NICHOLS CG, SINGH GK. Cantú Syndrome. 2014 Oct 2 [Updated 2020 Oct 1]. In: ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA, et al. editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- [10] HAKALOVA M, VAN HARSSEL JJT, TERHAL PA, et al. Dominant missense mutations in ABCC9 cause Cantú syndrome [J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(7): 793-796.
- [11] COOPER PE, SALA-RABANAL M, LEE SJ, et al. Differential mechanisms of Cantú syndrome-associated gain of function mutations in the ABCC9 (SUR2) subunit of the KATP channel [J]. *J Gen Physiol*, 2015, 146(6): 527-540.
- [12] LEON GUERRERO CR, PATHAK S, GRANGE DK, et al. Neurologic and neuroimaging manifestations of Cantú syndrome [J]. *Neurology*, 2016, 87(3): 270-276.
- [13] NGUYEN KH, JR JGM. Pseudoacromegaly induced by the long-term use of minoxidil [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003, 48(6): 962-965.
- [14] OHKO K, NAKAJIMA K, NAKAJIMA H, et al. Skin and hair abnormalities of Cantú syndrome: A congenital hypertrichosis due to a genetic alteration mimicking the pharmacological effect of minoxidil [J]. *J Dermatol*, 2019, 47(3): 306-310.
- [15] MCCLENAGHAN C, HUANG Y, YAN ZH, et al. Glibenclamide reverses cardiovascular abnormalities of Cantú syndrome driven by KATP channel overactivity [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1116-1121.
- [16] SMELAND MF, MCCLENAGHAN C, ROESSLER HI, et al. ABCC9-related Intellectual disability Myopathy Syndrome is a KATP channelopathy with loss-of-function mutations in ABCC9 [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4457.
- [17] PARSONS MJ, LESTER KJ, BARCLAY NL, et al. Replication of Genome-Wide association studies (GWAS) loci for sleep in the British G1219 cohort [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B(5): 431-438.
- [18] FAN Y, KONG H, YE X, et al. ATP-sensitive potassium channels: uncovering novel targets for treating depression [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(6): 3111-3122.
- [19] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: A review [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 151-171.
- [20] LU M, YANG J, GENG F, et al. Iptakalim confers an antidepressant effect in a chronic mild stress model of depression through regulating neuro-inflammation and neurogenesis [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(9): 1501-1510.
- [21] ALLEBRANDT KV, AMIN N, MÜLLER-MYHSOK B, et al. A K (ATP) channel gene effect on sleep duration: from genome-wide association studies to function in *Drosophila* [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(1): 122-132.
- [22] BARATEIRO A, BRITES D, FERNANDES A. Oligodendrocyte development and myelination in neurodevelopment: molecular mechanisms in health and disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(6): 656-679.
- [23] KATO D, WAKE H. Activity-dependent myelination [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 43-51.
- [24] FOGAL B, MCCLASKEY C, YAN S, et al. Diazoxide promotes oligodendrocyte precursor cell proliferation and myelination [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10906.
- [25] RU Q, TIAN X, WU YX, et al. Voltage-gated and ATP-sensitive K⁺ channels are associated with cell proliferation and tumorigenesis of human glioma [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 842-848.
- [26] VAZQUEZ-SANCHEZ AY, HINOJOSA LM, PARRAGUIRRE-MARTINEZ S, et al. Expression of KATP channels in human cervical cancer: Potential tools for diagnosis and therapy [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6302-6308.
- [27] MALHI H, IRANI AN, RAJVANSHI P, et al. KATP Channels regulate mitogenically induced proliferation in primary rat hepatocytes and human liver cell lines [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26050-26057.
- [28] XIA P, CAO K, HU X, et al. KATP channel blocker glibenclamide prevents radiation-induced lung injury and inhibits radiation-induced apoptosis

ceRNA 调控网络在多囊卵巢综合征中的研究进展

朱璇¹ 综述 张若鹏^{2,3} 审校

1.大理大学临床医学院,云南 大理 671000;

2.大理大学第一附属医院生殖医学科,云南 大理 671000;

3.大理大学生殖医学研究所,云南 大理 671000

【摘要】 竞争性内源 RNA (ceRNA)调控网络是近年来国内外的研究热点,它们可参与多种疾病相关基因的转录及转录后调控。多囊卵巢综合征严重威胁女性健康。随着对人类基因组和 RNA 的深入研究,ceRNAs 假说被提出。越来越多的证据表明长链非编码 RNA (lncRNAs)、微小 microRNAs (miRNAs)、环状 RNA (circRNA)和信使 RNA (mRNAs)是细胞生理和病理过程的重要调节因子。近年来的研究呈现,ceRNA 网络(ceRNets)参与了多囊卵巢综合征的发生发展。

【关键词】 竞争性内源性 RNA;多囊卵巢综合征;长链非编码 RNA;环状 RNA;微小 RNA

【中图分类号】 R711.75 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)16—2144—04

Research progress of ceRNA regulatory network in polycystic ovary syndrome. ZHU Ying-mei¹, ZHANG Ruo-peng^{2,3}.

1. Clinical Medical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan, CHINA; 2. Department of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, CHINA; 3. Institute of Reproductive Medicine, Dali University, Dali 671000, Yunnan, CHINA

【Abstract】 Competitive endogenous RNA (ceRNA) regulatory network has been a hot topic at home and abroad in recent years. They can participate in the transcriptional and post transcriptional regulation of various disease-related genes. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a serious threat to women's health. With the further study of the human genome and RNA, the ceRNAs hypothesis has been proposed. More and more evidence show that long non-coding RNAs (lncRNAs), microRNAs (miRNAs), circular RNAs (circRNA), and messenger RNAs (mRNAs) are important regulators of cell physiological and pathological processes. Recent studies have shown that ceRNA networks (ceRNets) are involved in the development of PCOS.

【Key words】 ceRNA; Polycystic ovary syndrome (PCOS); lncRNA; circRNA; miRNA

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是女性最常见的一种慢性生殖疾病之一,其对育龄期女性短期及长远生存健康产生重要影响^[1],其不仅是生育女性不孕的重要原因之一^[2],更是与各类内分泌代

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860271);云南省地方本科高校基础研究联合专项项目(编号:2017FH001-078);云南省医学学科带头人培养对象(编号:D-2017020);云南省“万人计划”名医专硕人才(编号:云卫人发[2019]35号);大理大学第八批中青年学术带头人后备人才(编号:理大研发[2017]2号);大理大学生殖医学创新团队(编号:ZKLX2019320)

通讯作者:张若鹏,主任医师,博士,研究生导师, E-mail:zrp263000@163.com

tosis of vascular endothelial cells by increased Ca²⁺ influx and subsequent PKC activation [J]. Radiat Res, 2020, 193(2): 171-185.

[29] IVANNIKOV MV. Mitochondria: enigmatic stewards of the synaptic vesicle reserve pool [J]. Front Synaptic Neurosci, 2010, 2: 145.

[30] MURRAY RM, LAPPIN J, DI FORTI M. Schizophrenia: From developmental deviance to dopamine dysregulation [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18 Suppl 3: S129-34.

[31] HU DX, SULLIVAN JP, BRIONI JD. ATP-sensitive potassium channels regulate *in vivo* dopamine release in rat striatum [J]. Jpn J Pharmacol, 1999, 79(1): 59-64.

[32] MILTON SL, LUTZ PL. Adenosine and ATP-sensitive potassium channels modulate dopamine release in the anoxic turtle (*Trachemys scripta*) striatum [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 289(1): R77-R83.

[33] TANAKA T, YOSHIDA M, YOKOO H, et al. ATP-sensitive K⁺ chan-

nel openers block sulphiride-induced dopamine release in the rat striatum [J]. Eur J Pharmacol, 1996, 297(1-2): 35-41.

[34] PATEL JC, WITKOVSKY P, COETZEE WA, et al. Subsecond regulation of striatal dopamine release by pre-synaptic KATP channels [J]. J Neurochem, 2011, 118(5): 721-736.

[35] SUNDARAPANDIAN MM, ZHONG X, PENG L, et al. Role of K-ATP channels in protection against neuronal excitatory insults [J]. J Neurochem, 2007, 103(5): 1721-1729.

[36] AMOROSO S, SCHMID-ANTOMARCHI H, FOSSET M, et al. Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: role of ATP-sensitive K⁺ channels [J]. Science, 1990, 247(4944): 852-854.

[37] CHAN O, LAWSON M, ZHU W, et al. ATP-sensitive K⁺ channels regulate the release of GABA in the Ventromedial hypothalamus during hypoglycemia [J]. Diabetes, 2007, 56(4): 1120-1126.

(收稿日期:2020-11-14)