

引文格式:黄逸慧,黄敏丽. Caspase-7 与视网膜缺血-再灌注损伤[J]. 眼科新进展,2016,36(12):1188-1191,1195.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0316

【文献综述】

Caspase-7 与视网膜缺血-再灌注损伤[△]

黄逸慧 黄敏丽

Caspase-7 and retinal ischemia-reperfusion injury

HUANG Yi-Hui, HUANG Min-Li

【Key words】 Caspase-7; retinal ischemia-reperfusion injury; cell apoptosis; inflammation

【Abstract】 Retinal ischemia-reperfusion injury is a pathophysiological process involved by cell apoptosis, inflammation, and many other mechanisms. Caspase-7, one apoptosis executioner in Caspase family, plays an important role in modulating inflammatory cytokines as many researches have proved recently. This article reviews the biological characteristics of Caspase-7, molecular mechanisms between Caspase-7 and cell apoptosis as well as inflammation in retinal ischemia-reperfusion injury.

【中图分类号】 R774

【关键词】 Caspase-7; 视网膜缺血-再灌注损伤; 细胞凋亡; 炎症反应

【摘要】 视网膜缺血-再灌注损伤是细胞凋亡、炎症反应等多种机制参与的病理生理过程。半胱氨酸蛋白酶7(Caspase-7)是 Caspase 家族中的凋亡效应分子,近期研究表明,它在调控炎症细胞因子方面也起着重要作用。本文就 Caspase-7 生物学特性及其与细胞凋亡、炎症反应在视网膜缺血-再灌注损伤的分子机制进行综述。

视网膜血液循环受阻,缺血组织发生缺氧及代谢失衡,导致内环境紊乱,血液循环恢复后经多种途径造成组织加剧受损,如细胞内钙离子超载、炎症反应、细胞凋亡等,这种现象称为视网膜缺血-再灌注损伤(retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI)。半胱氨酸蛋白酶7(Caspase-7)家族是细胞凋亡的中心环节,通过介导不同凋亡通路最终使细胞凋亡事件得以发生。Caspase-7 归属于其中的凋亡效应分子,近期大量研究表明,它在细胞凋亡以及调控炎症相关细胞因子方面均扮演重要的角色^[1-2]。现就目前的研究现状从上述两方面将 Caspase-7 与 RIRI 的相关机制作一综述。

1 Caspase-7 的生物学特性

Caspase 家族是一类具有天冬氨酸特异性酶切位点的半胱氨酸蛋白酶。至今 Caspase 家族已发现至少 14 名成员,通常以无活性的酶原形式存在于细胞中,依其主要功能可分为炎症 Caspase、启动 Caspase 与效应 Caspase。所有 Caspase 前体都包含了一个高度保守的蛋白酶结构域,即 QACXG(其中 X 可以是 R、Q 或 G)五肽活性位点。Caspase-7 在 Caspase 级联反应中发挥着独特的凋亡效应。Caspase-7 也称 Mch3、ICE-LAP3、CMH-1,是位于 Caspase 级联反应下游的凋亡执行者。Caspase-7 酶原分子是由 303 个氨基酸组成的多肽链,相对分子质量为 35 000;其分子结构包含 N 端功能前区和蛋白酶结构域。未活化的 Caspase-7 是由两个完全相同且反向平行的 p20-p10 异源二聚体所构成。每个 p20-p10 异源二聚体形成一个催化单位,其中心的六链 β-折叠与周边五个 α-螺旋共同构成一个球形结构域,由此形成四个 Loop

作者简介:黄逸慧,女,1989 年 7 月出生,硕士研究生。联系电话:15888212288; E-mail: hyihui@163.com; ORCID: 0000-0002-8228-1015

About HUANG Yi-Hui: Female, born in July, 1989. Postgraduate student. Tel: 15888212288; E-mail: hyihui@163.com; ORCID: 0000-0002-8228-1015

收稿日期:2016-04-20

修回日期:2016-08-23

本文编辑:盛丽娜

△基金项目:广西自然科学基金资助(编号:2014GXNSFAA118273); 广西教育厅高校科研项目资助(编号:YB2014072)

作者单位:530021 广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院眼科

通讯作者:黄敏丽, E-mail: nnhml@163.com; ORCID: 0000-0002-2737-9925

Received date: Apr 20, 2016

Accepted date: Aug 23, 2016

Foundation item: Natural Science Foundation of Guangxi (No: 2014GXNSFAA118273); University Scientific Research Projects in Education Department of Guangxi (No: YB2014072)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Responsible author: HUANG Min-Li, E-mail: nnhml@163.com; ORCID: 0000-0002-2737-9925

是 R、Q 或 G)五肽活性位点。Caspase-7 在 Caspase 级联反应中发挥着独特的凋亡效应。

1.1 Caspase-7 的结构特征 Caspase-7 也称 Mch3、ICE-LAP3、CMH-1,是位于 Caspase 级联反应下游的凋亡执行者。Caspase-7 酶原分子是由 303 个氨基酸组成的多肽链,相对分子质量为 35 000;其分子结构包含 N 端功能前区和蛋白酶结构域。未活化的 Caspase-7 是由两个完全相同且反向平行的 p20-p10 异源二聚体所构成。每个 p20-p10 异源二聚体形成一个催化单位,其中心的六链 β-折叠与周边五个 α-螺旋共同构成一个球形结构域,由此形成四个 Loop

1.2 Caspase-7 的活化方式 Caspase-7 酶原的 N 端功能前区没有像炎症 Caspase 与启动 Caspase 类似的 DED 或 CARD 结构域,因此无法实现自我活化,但可以通过转活化和非 Caspase 蛋白酶活化来激活 Caspase-7 前体^[7]。转活化是指凋亡相关 Caspase 一旦被激活,可以进一步活化裂解其他 Caspase 酶原。例如,起始 Caspase-8、Caspase-9 激活后均可以活化 Caspase-3、Caspase-7。非 Caspase 蛋白酶活化是指 Caspase-7 酶原可以直接被其他非 Caspase 蛋白酶所激活。例如,细胞毒性淋巴细胞的颗粒酶 B,可以激活 Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9 等生成活化形式^[8];Calpain-1 是钙蛋白酶家族中最具代表性的成员,能裂解并激活 Caspase-7 酶原,生成高活性产物。

1.3 Caspase-7 的作用底物 Caspase-7 底物的种类众多,如 Lamins 和 Fodrin 等细胞骨架结构蛋白,经 Caspase-7 切割后,细胞出现骨架解离、染色质边集以及凋亡小体形成等改变。同为底物的还有协同伴侣分子 p23 (cochaperone p23)、类固醇反应元件结合蛋白、钙蛋白酶抑制蛋白 (Calpastatin)、DNA 依赖蛋白激酶 (DNA-dependent protein kinase) 和多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 等^[8]。PARP 作为 Caspase-7 的下游底物,在细胞凋亡及炎症反应中都有重要作用。Caspase-7 还可以活化 Caspase 家族中的 Caspase-6 酶原,在内质网应激中活化 Caspase-12 前体,并以此间接作用于 Caspase-9,造成细胞损伤。

2 Caspase-7 与视网膜细胞凋亡

视网膜缺血-再灌注损伤是多种机制综合作用的结果^[9-10],会导致视网膜细胞死亡,早期主要发生在视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 中,具有典型的细胞凋亡特征。目前主要参与细胞凋亡的分别有死亡受体、线粒体、内质网和颗粒酶 B 介导的信号通路。Caspase-7 作为凋亡执行者,经上述途径介导细胞凋亡。

2.1 死亡受体途径 死亡受体 (death receptor) 是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族的成员,其共同特征是在细胞浆区拥有死亡结构域 (death domain, DD)。目前死亡受体中最具代表性的是 Fas (CD95/APO-1) 和 TNFR1 (p55/CD120a),分别与各自的配体 FasL 和 TNF- α 结合发生构象改变,暴露有聚集倾向的 DD,募集活化衔接蛋白与 Caspase-8 形成蛋白复合物,裂解并激活效应 Caspases 引发细胞凋亡^[11]。激活的 Caspase-8 还可以通过裂解 Bcl-2 家族的 BID 蛋白从而产生活化的 tBID,然后作用于线粒体诱发细胞凋亡^[12]。此外, TNFR1 与配体 TNF、衔接蛋白 TNFR1 相关死亡结构域蛋白结合形成蛋白复合物后,还可通过结合受体相互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 与 TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2,

TRAF2) 引起核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路活化,促进细胞凋亡。BIN 等^[13]在大鼠肾 RIRI 模型中发现, Caspase-7 阳性细胞散在分布于肾小管间质并表现出凋亡特征,活化的 Caspase-7 与 Fas 水平均明显增加,且与肾脏结构和功能密切相关。SAMUEL 等^[14]观察正常鼠与 TNFR 基因改造鼠在 RIRI 模型中的变化,发现 TNF- α 在正常鼠 RIRI 后 12~24 h 达峰值,与凋亡峰值一致;在 TNFR 基因改造鼠中,上述现象明显减少;以 TNF- α 抗体预处理,也能起到明显的视功能保护作用。

2.2 线粒体途径 钙离子超载是 RIRI 的重要机制之一,也是细胞凋亡的始动因素,线粒体是细胞内储存钙离子的重要细胞器。当 Ca^{2+} 浓度升高,激活中性半胱氨酸钙蛋白酶 (Calpains) 触发细胞凋亡。依据线粒体释放的凋亡蛋白可分为两类:细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 介导的经典 Caspase 依赖型途径和凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 参与的非 Caspase 依赖型途径。

经典途径释放的 Cyt-C 与凋亡蛋白活化因子-1 (apoptotic protease-activating factor-1, Apaf-1) 和 Caspase-9 酶原构成凋亡复合物 (apoptosome),后两者在复合物中以自身的 CARD 结构域相互作用,使 Caspase-9 酶原得以活化,并且进一步激活 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7 酶原,引起细胞凋亡^[15]。此外, Calpains 还可以直接作用于某些 Caspases。JULIETTE 等^[16]在皮质神经元共培养的研究中发现, Calpain-1 可以裂解并激活 Caspase-7,其大片段产物活性程度远高于 Caspases 途径裂解 Caspase-7 所得的活性片段。CHOUDHURY 等^[17]研究表明在小鼠视神经挤压模型中,活化的 Caspase-7 及其上游激活因子 Calpain-1 水平明显增多,对 RGC 细胞损伤表现出重要的作用;敲除 Caspase-7 基因可以有效地保护视神经,减少 RGC 细胞凋亡。

非 Caspase 依赖型途径中,在凋亡刺激因素作用下, AIF 经蛋白酶水解为成熟的 AIF 从线粒体释放进入细胞质,最后进入细胞核引起 DNA 降解,导致细胞凋亡。在 RIRI 中缺氧是视网膜损伤的重要因素之一。当细胞面临缺氧、DNA 损伤等各种应激时,抑癌基因 p53 在细胞周期 G1 期监测 DNA 损伤的修复,若修复失败则启动多种途径引发细胞凋亡^[18]。缺氧是 p53 最强的一种生理性诱导因素, p53 能够通过诱导 FAS 和 FASL 的表达启动外源性凋亡通路,还能与 Bcl-2 家族的成员相互作用,改变线粒体膜的通透性,促进细胞进入内源性凋亡途径。CORBIERE 等^[19]用薯蓣皂苷元干预人类肿瘤细胞时发现,通过激活 p53 阻碍细胞周期进程,进而引发线粒体膜电位降低,诱导 AIF 释放并促进依赖于 Caspase 的凋亡途径发挥了抗肿瘤细胞增殖效应。Caspase-7 是 p53 的应答基因, YANG 等^[20]研究发现顺铂产生的肾毒性诱导 p53 基因活化, p53 转录因子表达增多并进一

步转录激活 Caspase-6 和 Caspase-7 基因,两者的蛋白表达也随着 p53 表达增多呈现时间依赖性。

2.3 内质网途径 内质网主要参与维持细胞钙离子动态平衡,在蛋白合成、修饰及折叠中有重要作用。在 RIRI 中视网膜细胞受到缺氧、毒性物质损伤等刺激时,内质网出现未折叠蛋白反应以及钙离子平衡紊乱,激活下游 Caspases 和其他蛋白酶,诱发细胞凋亡。在此凋亡途径中,Caspase-12 起着关键性的作用^[8]。Caspase-12 属于 Caspase 家族中的炎症介导因子,其前体主要位于内质网。目前已证明可以通过三种途径激活 Caspase-12:肌醇需求激酶 1 (inositol-requiring kinase 1, IRE1) 途径、钙蛋白酶 2 (calpain) 途径和 Caspase-7 途径^[21]。

受到外界刺激后内质网对大量错误折叠的蛋白质产生应激反应来保护细胞,即未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。当内质网应激过度,UPR 中重要的跨膜蛋白 IRE1 活化后,与 TRAF2 共同传递内质网产生的死亡信号,经 IRE1/TRAF2/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase) 信号通路,作用于 Bcl-2 家族促进细胞凋亡^[21-22]。此时,原本与 TRAF2 结合的 Caspase-12 酶原脱离,寡聚化为二聚体后自活化,引发细胞凋亡。

钙蛋白酶 1 (Calpain-1) 和钙蛋白酶 2 (Calpain-2) 是 Calpain 家族中最具有代表性的成员。当内质网功能失调时,大量释放的钙离子引起钙蛋白酶激活,从而水解产生活化的 Caspase-12。有研究表明 β -TC3 细胞凋亡时 Calpain-2 能激活 Caspase-12^[23]。NAKAGAWA 等^[24] 研究体外小鼠大脑皮质分别在缺血及 β 淀粉样蛋白细胞毒性作用时,发现 Calpain-2 可以活化 Caspase-12 酶原,并且使 Bcl-xL 促凋亡蛋白失活。

转移细胞浆的 Caspase-7 至内质网,切割 Caspase-12 酶原的功能前区也可以激发 Caspase-12,从而引发细胞凋亡。RAO 等^[25] 研究人类胚胎肾 293T 细胞内质网应激时观察到,只转染 Caspase-12 并没有引起细胞凋亡,然而与 Caspase-7 共同转染时,细胞则有明显凋亡的表现。表明 Caspase-7 对 Caspase-12 具有激活作用。

2.4 颗粒酶 B 途径 颗粒酶 B 属于丝氨酸蛋白酶家族,是诱导细胞凋亡最有效的颗粒酶,主要来自细胞毒性淋巴细胞的胞浆颗粒,通过免疫识别靶细胞,参与抗病毒感染、抗肿瘤免疫等多种机体反应,发挥细胞毒作用,诱发细胞凋亡^[26]。不少 Caspases 前体是颗粒酶 B 的作用底物,可以被直接裂解活化介导细胞凋亡。颗粒酶 B 在体外实验中可以直接切割 Caspase-7 酶原大小亚基之间的连接区域,生成具有活性的 Caspase-7^[27]。JULIETTE 等^[16] 在小鼠皮质神经元共培养实验中发现,Calpain-1 只有与颗粒酶 B 共同孵育时,才能裂解并产生活性程度较高的 Caspase-7 片段。颗粒酶 B 还能通过直接或间接作

用于 BCL-2 家族成员 BID 蛋白,进而引发线粒体介导的凋亡通路。

3 Caspase-7 与视网膜细胞的炎症反应

炎症反应是 RIRI 的重要机制之一。缺血的视网膜组织细胞在重新获得血液灌注时,活化的视网膜胶质细胞、白细胞等炎症细胞以及 TNF- α 、白细胞介素-1 (interleukin, IL-1)、IL-6 等炎症细胞因子伴随着输送至此,诱导产生多种炎症介质,参与 NF- κ B、Janus 激酶-信号转导转录激活因子等炎症信号通路,形成相互促进增强的炎症级联反应,造成视网膜细胞损伤。在细胞炎症反应过程中,Caspase-7 是 Caspase-1 下游的作用底物,经 p53 等转录因子的调控表达、炎性体 (inflammasome) 活化的 Caspase-1 水解激活,参与 TNF- α 、PARP1 等炎症相关因子的加工和释放,作用于 NF- κ B 等炎症信号通路,发挥促炎效应^[2,28]。

3.1 半胱氨酸蛋白酶 1 Caspase-1 是炎症相关 Caspases 中最早被发现的成员,具有强效介导炎症的作用。在机体受到外界病原体或内源性的危险刺激信号时,组织细胞生成炎性体复合物,同时募集 Caspase-1 前体参与装配,当局部浓度足够时发生自体水解产生活化的 Caspase-1,对炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的前体进行加工成熟为具有活性的状态,进一步激活下游 NF- κ B 通路,促进其他炎症因子的释放。LAMKANFI 等^[2] 研究 Caspase-1 新作用底物时发现,Caspase-7 可以被 Caspase-1 识别切割并产生有活性的 Caspase-7;并证明在细菌感染、微生物刺激作用下,Caspase-3 与 Caspase-7 存在不同的激活途径,Caspase-1 与炎性体不参与 Caspase-3 的激活。

3.2 TNF- α TNF- α 是由活化的巨噬细胞释放的,是具有促炎、抗癌及促凋亡等作用的活性因子。TNF- α 作为强大的促炎因子,在 RIRI 中主要来源于视网膜活化的 Müller 细胞和胶质细胞,具有神经毒性,可以促进多种炎症细胞及因子的相互作用,参与炎症反应。SUSANA 等^[29] 用 TNF- α 诱导人神经母细胞瘤 SK-N-MC 细胞株以研究在活性氧作用下 IL-1 β 的表达,发现 TNF- α 可以通过调节 NF- κ B 的活性以及促进 Caspase-1 的表达,促使 IL-1 β 炎症因子的生成及释放介导炎症。

3.3 抑癌基因 p53 p53 基因在人类肿瘤发病机制中扮演非常重要的角色,其编码的 p53 蛋白是细胞内强大的转录因子,应对各种因素刺激时,将信号传至细胞内,促进目的基因转录,发挥 DNA 修复、细胞凋亡等作用,以维持机体的稳定性。CHEN 等^[30] 研究发现虫草菌素诱导 C6 胶质瘤细胞发生的凋亡是通过腺苷酸 2A 受体-p53-Caspase-7-PARP 通路发挥作用的,并且使用任一特异性抑制剂作用于该通路上相应的靶目标,均会阻断这一通路,阻碍下游蛋白的裂解。GUPTA 等^[31] 将内源性的 p53 转染至人类

MCF-7 细胞使其过量表达,再予阿霉素造成 DNA 损伤,这过程增加了 p53 水平,并大幅度地加强了 Caspase-1 启动子的活化程度,说明 p53 可以转录激活 Caspase-1 在炎症反应中发挥作用。

3.4 多聚 ADP 核糖聚合酶 1 PARP1 是一种在众多真核细胞中存在的多功能蛋白酶,能够识别修复损伤的 DNA 片段;在细胞凋亡中,又作为 Caspase-3、Caspase-7 的切割底物发挥作用。PARP1 的剪切可作为一种细胞凋亡的标志,在调控炎症方面它也有重要作用。VIRGINIE 等^[32]通过改变小鼠 PARP1 基因上 Caspase 的催化位点 DEVD214,使其在细胞凋亡过程中不能被 Caspase 催化裂解,研究发现这种小鼠对内毒素休克、肠道与肾脏的 RIRI 均有高度耐受性,这与 NF- κ B 通路介导的转录活性受损以致相应炎症反应减少密切相关。ERENER 等^[28]发现在内毒素诱导的腹膜巨噬细胞和人类 THP1 细胞中,Caspase-7 可以被 Caspase-1 炎性体活化,转入细胞核作用于 PARP1 的催化位点 D214,进而通过 NF- κ B 通路发挥促炎症效应。

3.5 NF- κ B NF- κ B 是广泛存在于真核细胞内的转录因子,能够与细胞内多种基因的特定序列特异性结合,促使其转录表达,参与介导免疫应答、炎症反应、细胞凋亡等重要过程。作为炎症反应过程中重要的信号转导分子,NF- κ B 在视网膜缺血-再灌注时能被钙离子超载、TNF- α 和 IL-1 β 等细胞因子、血管细胞黏附分子等黏附分子以及其他刺激因素作用下激活。活化后的 NF- κ B 可以与其他炎症信号通路相互作用,又可以促进其自身的诱导剂 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子及其他炎性因子、黏附分子、炎症相关酶类的表达,使视网膜受到持续放大的炎性损伤。DVORANTCHIKOVA 等^[33]在小鼠 RIRI 模型中研究 NF- κ B 信号通路时发现,NF- κ B 转基因小鼠 RGC 的存活率明显高于野生型小鼠,这种神经保护作用与 NF- κ B 信号通路受抑制使 TNF- α 、IL-6、血管细胞黏附分子等促炎因子释放减少密切相关。

4 展望

RIRI 是多种机制共同作用所致,其中的细胞凋亡与炎症反应相互交错,使得视网膜细胞经历着多种级联损伤反应。由上述可知,Caspase-7 在细胞凋亡及炎症反应中均有重要作用,且与 Caspase-7 相作用的 PARP1、TNF- α 等多种蛋白因子及信号通路也交错参与了 RIRI 的发生发展。随着人们对 RIRI 机制的深入认识,阻断 RIRI 的炎症反应,减少视网膜细胞凋亡,促进视功能恢复,对 Caspase-7 参与的机制研究具有重要的现实意义。

参考文献

[1] SINISCALCO D,GIORDANO C,FUCCIO C,LUONGO L,FER-

- RARACCIO F,ROSSI F, *et al.* Involvement of subtype 1 metabotropic glutamate receptors in apoptosis and caspase-7 over-expression in spinal cord of neuropathic rats[J]. *Pharmacol Res*,2008,57(3):223-233.
- [2] LAMKANFI M,KANNEGANTI TD,VAN DP,VANDEN BT,VANOVERBERGHE I,VANDEKERCKHOVE J, *et al.* Targeted peptidecentric proteomics reveals caspase-7 as a substrate of the caspase-1 inflammasomes[J]. *Mol Cell Proteomics*,2008,7(12):2350-2363.
- [3] RIEDL SJ,FUENTES-PRIOR P,RENATUS M,KAIRIES N,KRAPP S,HUBER R, *et al.* Structural basis for the activation of human procaspase-7[J]. *P Natl Acad Sci USA*,2001,98(26):14790-14795.
- [4] WEI Y,FOX T,CHAMBERS SP,SINTCHAK J,COLL JT,GOLEC JM, *et al.* The structures of caspases-1,-3,-7 and -8 reveal the basis for substrate and inhibitor selectivity[J]. *Chem Biol*,2000,7(6):423-432.
- [5] WALSH JG,CULLEN SP,CLARE S,LTHI AU,CHRISTOPHER G,MARTIN SJ. Executioner caspase-3 and caspase-7 are functionally distinct proteases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2008,105(35):12815-12819.
- [6] SLEE EA,ADRAIN C,MARTIN SJ. Executioner caspase-3,-6, and-7 perform distinct,non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis[J]. *J Biol Chem*,2001,276(10):7320-7326.
- [7] CHANG HY,YANG X. Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases[J]. *Microbiol Mol Biol R*,2000,64(4):821-846.
- [8] FAN TJ,HAN LH,CONG RS,LIANG J. Caspase family proteases and Apoptosis[J]. *Acta Bioch Bioph Sin*,2005,37(11):719-727.
- [9] TORIU N,AKAIKE A,YASUYOSHI H,ZHANG S,KASHII S,HONDA Y, *et al.* Lomerizine, a Ca²⁺ channel blocker, reduces glutamate-induced neurotoxicity and ischemia/reperfusion damage in rat retina[J]. *Exp Eye Res*,2000,70(4):475-484.
- [10] 赵成,游志鹏. 视网膜缺血再灌注损伤的治疗进展[J]. 国际眼科杂志,2007,7(2):475-477.
- [11] ASHKENAZI A,DIXIT VM. Death receptors: signaling and modulation[J]. *Science*,1998,281(5381):1305-1308.
- [12] 焦俊霞,高维娟. 细胞凋亡的信号转导机制研究进展[J]. 中国老年学杂志,2010,30(6):853-856.
- [13] BIN Y,HARRIS KPG,SUNJAY J,NICHOLSON ML. Caspase-7, Fas and FasL in long-term renal ischaemia/reperfusion and immunosuppressive injuries in rats[J]. *Am J Nephrol*,2007,27(4):397-408.
- [14] SAMUEL B,SAVITZ SI,SHEETAL N,MANJEET S,JOEL D,ROSENBAUM PS, *et al.* Deleterious role of TNF-alpha in retinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2008,49(8):3605-3610.
- [15] 李敏,林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J]. 国际妇产科学杂志,2014(2):103-107.
- [16] JULIETTE G,XIN C,CHEN SF,GIBSON BW,ELLERBY LM. Calpain-1 cleaves and activates caspase-7[J]. *J Biol Chem*,2009,284(37):25441-25449.
- [17] CHOUDHURY S,YANG L,CLARK AF,PANG IH. Caspase-7: a critical mediator of optic nerve injury-induced retinal ganglion cell death[J]. *Mol Neurodegener*,2015,10(1):1-14.
- [18] 王姬杰,孙华,刘耕陶,陈晓光. p53 在 DNA 损伤反应中的研究进展[J]. 药学报,2011(12):1413-1419.
- [19] CORBIERE C,LAGRE B,TERRO F,BENEYTOU JL. Induction of antiproliferative effect by diosgenin through activation of p53, release of apoptosis-inducing factor (AIF) and modulation of caspase-3 activity in different human cancer cells[J]. *Cell Res*,2004,14(3):188-196.
- [20] YANG C,KAUSHAL V,HAUN RS,SETH R,SHAH SV,KAUSHAL GP. Transcriptional activation of caspase-6 and-7 genes by cisplatin-induced p53 and its functional significance in cisplatin nephrotoxicity[J]. *Cell Death Differ*,2008,101(6):1553-1561.
- [21] 刘洪亮,崔玉山. Caspase-12 在内质网应激中的激活途径及与疾病关系研究进展[J]. 环境卫生学杂志,2011(4):41-45.

- [19] SMALL EM, SUTHERLAND LB, RAJAGOPALAN KN, WANG S, OLSON EN. MicroRNA-218 regulates vascular patterning by modulation of Slit-Robo signaling [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (11): 1336-1344.
- [20] LIU Z, JIANG R, YUAN S, WANG N, FENG Y, HU G, et al. Integrated analysis of DNA methylation and RNA transcriptome during *in vitro* differentiation of human pluripotent stem cells into retinal pigment epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): 91416.
- [21] OHANA R, WEIMAN-KELMAN B, RAVIV S, TAMM ER, PASMANIK-CHOR M, RINON A, et al. MicroRNAs are essential for differentiation of the retinal pigmented epithelium and maturation of adjacent photoreceptors [J]. *Development*, 2015, 142(14): 2487-2498.
- [22] NI N, ZHANG D, XIE Q, CHEN J, WANG Z, DENG Y, et al. Effects of let-7b and TLX on the proliferation and differentiation of retinal progenitor cells *in vitro* [J]. *Sci Rep*, 2014, 20(4): 6671-6680.
- [23] CHEN X, YE S, XIAO W, LUO L, LIU Y. Differentially expressed microRNAs in TGF β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelium cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5): 1195-2000.
- [24] FISH JE, SANTORO MM, MORTON SU, YEY RF, WYTHE JD, IVEY KN, et al. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 272-284.
- [25] WANG S, AURORA AB, JOHNSON BA, QI X, MCANALLY J, HILL JA, et al. The endothelial specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis [J]. *Dev Cell*, 2008, 15: 261-271.
- [26] FASANARO P, ALESSANDRA YD, DI STEFANO V, MELCHIONI R, ROMANI S, POMPILIO G, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15878-15883.
- [27] KUEHBACHER A, URHICH C, ZEIHNER AM, Dimmeler S. Role of dicer and drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis [J]. *J Circ Res*, 2007, 101(1): 59-68.
- [28] TAKAHASHI Y, CHEN Q, RAJALA RV, MA JX. MicroRNA-184 modulates canonical Wnt signaling through the regulation of frizzled-7 expression in the retina with ischemia-induced neovascularization [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(10): 1143-1149.
- [29] LI YX, SONG YH, LI F, YANG T, LU YW, GENG YJ. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(1): 81-83.
- [30] SHEN J, YANG X, XIE B, CHEN Y, SWAIM M, HACKETT SF, et al. MicroRNAs regulate ocular neovascularization [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(7): 1208-1216.
- [31] CAO Y, FENG B, CHEN S, CHU Y, CHAKRABARTI S. Mechanisms of endothelial to mesenchymal transition in the retina in diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(11): 7321-7331.
- [32] GREENE WA, MUÑOZ A, PLAMPER ML, KAINI RR, WANG HC. MicroRNA expression profiles of human iPS cells, retinal pigment epithelium derived from iPS, and fetal retinal pigment epithelium [J]. *J Vis Exp*, 2014, 24(88): 51589.
- [33] LING S, BIRNBAUM Y, NANHWAN MK, THOMAS B, BAJAJ M, YE Y. MicroRNA-dependent cross-talk between VEGF and HIF1 α in the diabetic retina [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(12): 2840-2847.
- [34] MURAD N, KOKKINAKI M, GUNAWARDENA N, GUNAWAN MS, HATHOUT Y, JANCZURA KJ, et al. miR-184 regulates ezrin, LAMP-1 expression, affects phagocytosis in human retinal pigment epithelium and is downregulated in age-related macular degeneration [J]. *FEBS J*, 2014, 281(23): 5251-5264.

(上接第 1191 页)

- [22] YONEDA T, IMAIZUMI K, OONO K, YUI D, GOMI F, KATAYAMA T, et al. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(17): 13935-13940.
- [23] CUI W, MA J, WANG X, YANG W, ZHANG J, JI Q. Free Fatty Acid Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis of β -cells by Ca²⁺/Calpain-2 Pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): 1-9.
- [24] NAKAGAWA T, YUAN J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(150): 887-894.
- [25] RAO RV, HERMEL E, CASTRO-OBREGON S, RIO GD, ELLERBY LM, ELLERBY HM, et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(24): 372-380.
- [26] 李一叶, 卢圣栋. 颗粒酶 B: 有力的细胞免疫杀伤因子 [J]. 医学分子生物学杂志, 2007, 4(2): 121-124.
- [27] YANG X, STENNICKE HR, WANG B, GREEN DR, JÄNICKE RU, SRINIVASAN A, et al. Granzyme B mimics apical caspases [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(273): 34278-34283.
- [28] ERENER S, PÉTRILLI V, KASSNER I, MINOTTI R, CASTILLO R, SANTORO R, et al. Inflammasome-activated caspase 7 cleaves PARP1 to enhance the expression of a subset of NF- κ B target genes [J]. *Mol Cell*, 2012, 46(2): 200-211.
- [29] SUSANA A, MUÑOZ-FERNÁNDEZ MA. TNF- α may mediate inflammasome activation in the absence of bacterial infection in more than one way [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): 1-12.
- [30] CHEN Y, YANG SH, HUENG DY, SYU JP, LIAO CC, WU YC. Cordycepin induces apoptosis of C6 glioma cells through the adenosine 2A receptor-p53-caspase-7-PARP pathway [J]. *Chem-Biol Interact*, 2014, 216(1): 17-25.
- [31] GUPTA S, RADHA V, FURUKAWA Y, SWARUP G. Direct transcriptional activation of human caspase-1 by tumor suppressor p53 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(14): 10585-10588.
- [32] VIRGINIE P, ZDENKO H, HASSA PO, PATEL NSA, ROSANNA DP, ULRICH C, et al. Noncleavable poly (ADP-ribose) polymerase-1 regulates the inflammation response in mice [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(8): 1072-1081.
- [33] DVORANTCHIKOVA G, BARAKAT D, BRAMBILLA R, AGUDELO C, HERNANDEZ E, BETHEA JR, et al. Inactivation of astroglial NF- κ B promotes survival of retinal neurons following ischemic injury [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(2): 175-185.