

DOI: 10.13376/j.cblls/2024071

文章编号: 1004-0374(2024)05-0691-10

程序性死亡分子PDCD4在心血管疾病中的研究进展

耿会婷¹, 吴培轩², 王卓颜², 杜旭江², 王少兰^{1,2*}

(1 陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; 2 陕西省中西医结合心血管病防治重点实验室, 咸阳 712046)

摘要: 程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4)被认为是一种抑癌基因, 主要通过影响相关基因的转录和翻译进而抑制肿瘤形成。除此之外, PDCD4 还参与调控糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、氧化应激和血管内皮功能等。研究发现, PDCD4 在动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死或缺血以及糖尿病心肌损伤等心血管疾病中发挥重要的调节作用, 因此本文对 PDCD4 在心血管疾病中的研究进展进行总结, 以期为临床治疗心血管疾病提供参考。

关键词: PDCD4; 心血管疾病; 肿瘤抑制; 糖脂代谢; 炎症反应

中图分类号: Q591; R543 **文献标志码:** A

Research progress of programmed cell death 4 in cardiovascular diseases

GENG Hui-Ting¹, WU Pei-Xuan², WANG Zhuo-Yan², DU Xu-Jiang², WANG Shao-Lan^{1,2*}

(1 Basic Medicine College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2 Shaanxi Key Laboratory of Integrated Traditional and Western Medicine for Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases, Xianyang 712046, China)

Abstract: Programmed cell death 4 (PDCD4) is a tumor suppressor gene, which exerts tumor suppressor function by affecting transcription and translation of related genes. In addition, PDCD4 also plays a role in glucose and lipid metabolism, insulin resistance, inflammation, oxidative stress and vascular endothelial function. In this review, we summarize the differential roles and mechanisms of PDCD4 in atherosclerosis, hypertension, myocardial infarction or ischemia, and diabetic myocardium injury, etc, so as to provide reference for clinical treatment of cardiovascular diseases.

Key words: programmed cell death 4; cardiovascular disease; tumor inhibition; glucose and lipid metabolism; inflammatory response

心血管疾病是由遗传和环境因素引发的慢性非传染性疾病, 其发病原因多与肥胖、高血脂、高血压、糖尿病和代谢综合征等有关。我国心血管患病率及死亡率仍处于上升阶段, 已严重危害患者的身体健康^[1]。心血管疾病的发病机制被证实与多种因素引起的能量代谢紊乱、线粒体功能障碍、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡有关^[2-3]。程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 因其在细胞发生程序性死亡时被诱导上调而命名^[4-5], 作为抑癌基因, 可在转录和翻译水平抑制多个靶基因的表达, 进而抑制肿瘤的生长、侵袭和迁移。越来越多的证据表明, PDCD4 还可通过调控糖脂代谢、炎

症反应、氧化应激和血管内皮功能等参与调控动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、高血压、心肌梗死或缺血等心血管疾病的发生发展^[6]。本文旨在讨论 PDCD4 在心血管疾病中的研究进展, 以期为临床治疗心血管疾病提供参考。

收稿日期: 2023-10-22; 修回日期: 2024-01-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(81904038); 陕西省教育厅重点实验室项目(23JS011); 陕西中医药大学校级课题(2023GP12); 陕西省自然科学面上项目(2024JC-YBMS-669)

*通信作者: E-mail: wangshaolan13@163.com

1 PDCD4的分子结构、调控机制及生物学功能

1.1 PDCD4的分子结构

1995年,日本学者Shibahara等^[7]在研究细胞凋亡机制时发现小鼠*PDCD4*基因在细胞发生程序性死亡时被诱导上调;1999年,Soejima等^[8]从人胶质瘤细胞cDNA文库中分离出人*PDCD4*基因, DNA全长为26.9 kb,含13个外显子, cDNA全长约3.5 kb,其中编码区约1.4 kb,所编码的蛋白质51.6 kDa,包含469个氨基酸。PDCD4蛋白的结构特征是:具有两个重要的螺旋结构域MA3 (mitogen activated 3), 分别位于中段(164~275 aa, m-MA3)和靠近C端(329~440 aa, c-MA3); N端有2个RNA结合功能域(RNA-binding domain, RBD); 蛋白两侧各有一个核定位序列(nuclear localization signals, NLS), 以及一个特异性磷酸化位点(分别为Ser⁶⁷和Ser⁴⁵⁷) (图1)。PDCD4的MA3功能域与真核生物翻译起始因子eIF4G (eukaryotic translation initiation factor 4G)的MA3功能域同源性很高, PDCD4通过两个MA3功能域竞争性地与翻译起始因子eIF4A的N端功能域结合, 抑制eIF4A解旋酶活性, 进而抑制蛋白质翻译的起始^[9]。

1.2 PDCD4的表达调控机制及肿瘤抑制作用

PDCD4的表达受到转录、转录后以及翻译后蛋白质修饰等水平多重调控^[10-11]。在*PDCD4*的转录过程中, 启动子区甲基化会抑制*PDCD4*的转录, 如在神经胶质瘤和肝癌细胞中*PDCD4*启动子区5'-CpG岛(-251~+918 bp)甲基化会导致*PDCD4*基因沉默, 甲基化转移酶抑制剂则可逆转其表达沉默^[4, 12]。此外, 一些转录因子, 如FOXO和v-Myb、p53、转录激活子ZBP-89和糖原合成酶激酶3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β)等, 被证实可结合到*PDCD4*启动子区或非编码外显子区, 进而促进其转录表达^[11, 13-14]。在转录后调控水平, 富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子3 (serine/arginine-rich splicing factor 3, SRSF3)既可抑制*PDCD4* mRNA的选择性剪切, 又可直接与其5'-UTR结合进而抑制

其翻译^[15-16]。多种非编码RNA可通过分子海绵机制靶向调节*PDCD4*的表达, *PDCD4* mRNA的3'-UTR已被证实是miR-21的结合靶点^[17-18], miR-421和miR-183等也可特异性地与其3'-UTR区结合从而抑制其表达^[19-20]。除此之外, miR-16、miR-127、miR-23b、miR-532-5p、miR-150和miR-499等也可以通过靶向*PDCD4*进而下调其表达^[21]。除了miRNA, lncRNA, 如lncRNA MALAT1、lncRNA DGCR5和lncRNA NBAT1等通过直接形成分子海绵抑制*PDCD4*表达^[11]。此外, IL-6可通过激活STAT3和产生Bcl-6变体2来促进Bcl-6-PDCD4相互作用, 进而抑制PDCD4的翻译^[22]。由于PDCD4蛋白含有两个AKT的磷酸化位点Ser⁶⁷和Ser⁴⁵⁷, 所以PDCD4在翻译后蛋白质修饰水平可受到磷酸化和泛素化调节^[23]。综上, PDCD4的表达受到多重调控, 调节机制复杂(图2)。

PDCD4通过两个MA3结构域直接与eIF4A结合, 抑制其转录起始活性, 抑制下游靶基因的表达^[9]。PDCD4调控的下游靶点众多, 如p53、pro-Caspase3、PI3K、Wnt、ATG5、LXR-α、Sin1、mTOR等, 从而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、转化、侵袭以及自噬等生物学行为^[4, 21]。PDCD4已被证实多种癌症类型中表达下调或缺失, 包括乳腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌等, 恢复PDCD4表达可明显抑制肿瘤生长、迁移、侵袭, 是被广泛认可的抑癌基因^[4, 24-25]。

2 PDCD4参与心血管疾病进展

PDCD4在肿瘤中的作用研究较多, 但其在心血管疾病中的作用研究相对较少。最近的研究表明, PDCD4可影响心血管系统各类细胞的生物学功能进而参与动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死或缺血以及糖尿病心肌损伤等心血管疾病的进展过程。

2.1 PDCD4参与调控动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(AS)是目前最常见的一种心血管系统疾病, 也是一种炎症性疾病, 已知的危险因素包括高脂血症、高血压、高血糖、肥胖、吸烟等^[26]。研究发现, 血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞

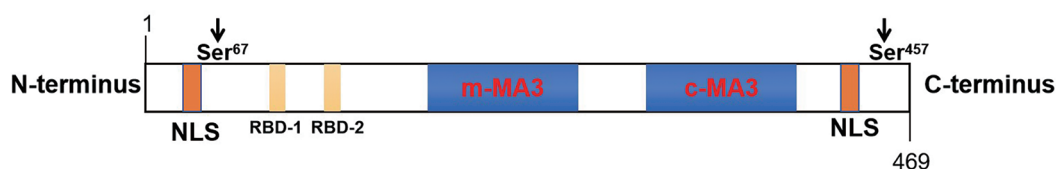


图1 PDCD4的结构功能域

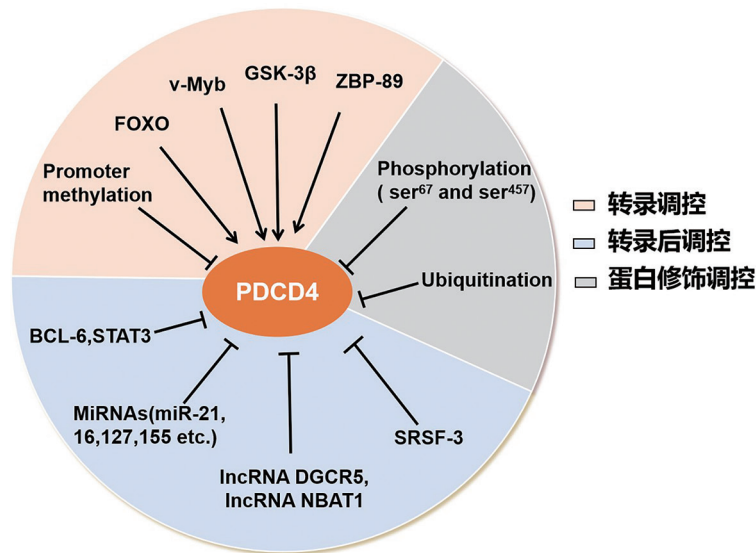


图2 PDCD4的表达调控机制

和 T 细胞在 AS 发病过程中均起重要作用^[27], 而 PDCD4 可通过促进细胞凋亡、抑制增殖、减弱自噬和诱导炎症反应来加速 AS 进展。PDCD4 缺失明显改善氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的小鼠巨噬细胞自噬流, 促进脂质分解, 从而阻止巨噬细胞转化为泡沫细胞; 同时, 在高脂喂养的 *ApoE*^{-/-} 小鼠中, PDCD4 缺失显著上调了局部斑块中的巨噬细胞自噬, 同时减轻了脂质积聚和 AS 病变; 骨髓移植实验表明, PDCD4 介导的造血细胞自噬促进了 AS 的发展。这些结果表明, 内源性 PDCD4 通过抑制自噬促进巨噬细胞源性泡沫细胞的形成和 AS 的发展, 通过下调 PDCD4 的表达促进巨噬细胞自噬可能有利于治疗 AS^[28-29]。Jiang 等^[30] 采用高脂饮食喂养 PDCD4^{-/-} *ApoE*^{-/-} 双敲除小鼠构建 AS 模型, 结果表明 PDCD4 缺失可有效降低 AS 斑块面积; 原代培养小鼠腹膜巨噬细胞, 给予 ox-LDL 刺激后发现 PDCD4 缺失促进巨噬细胞中 IL-10 的表达; 同时, AS 斑块巨噬细胞中 IL-10 的表达也上调; 但在 PDCD4^{-/-} 小鼠 AS 斑块中, CD4⁺ T 细胞中 IL-17 的表达降低。机制研究发现, PDCD4 可通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路抑制 IL-10 的表达, 促进小鼠 AS 病变的发展。Jiang 等^[31] 通过高脂饮食喂养在体动物模型和细胞模型研究发现, PDCD4 缺失可以降低 AS 中 CD8⁺ T 细胞的百分比, 增加调节性 T 细胞 (Tregs, CD4⁺ Foxp3⁺) 的数量, 表明 PDCD4 缺失可以通过调节共刺激或共抑制分子的表达来改变高脂血症小鼠中不同类型的 T 细胞亚群, 这可能是 PDCD4^{-/-} 减少 AS

斑块形成的机制之一。Xu 等^[32] 发现内皮素受体拮抗剂波生坦可以通过上调 miR-21 抑制 PDCD4 的表达, 进而抑制 *ApoE*^{-/-} 小鼠内皮细胞死亡和 AS 进展。Wang 等^[33] 发现, E3 泛素连接酶 WWP2 在 *ApoE*^{-/-} 小鼠中的表达显著降低, WWP2 过表达可减轻 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 损伤, 抑制 PDCD4 的表达; 反之, 敲低 WWP2 则促进 ox-LDL 诱导的 PDCD4 表达上调, 抑制 HO-1 通路, 进而加重 HUVECs 的氧化应激和炎症损伤; 以上结果证实, WWP2 可能通过 PDCD4/HO-1 途径抑制 AS 进展。Ye 等^[34] 发现, miR-155 和 PDCD4 在小鼠主动脉组织和 ox-LDL 处理的 RAW264.7 细胞中表达升高, miR-155 可直接抑制细胞因子信号转导抑制蛋白 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 的表达, 促进 p-STAT 和 PDCD4 的表达以及促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的产生。综上, PDCD4 参与 AS 进展。

2.2 PDCD4参与高血压

高血压是一种常见的慢性病, 是多种心脑血管事件的重要诱因, 例如脑梗、心梗、心衰及慢性肾病等, 其发病机制包括血管重塑、血管内皮损伤、胰岛素抵抗、RAAS 激活等^[35-36]。研究证实, PDCD4 参与高血压的发生与发展。Zhang 等^[37] 选用 270 例急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者作为研究对象, 并将其分为三组 (轻度病变组、中度病变组、重度病变组); Pearson 法分析结果显示, ACS 患者 CD4⁺ T 细胞中 PDCD4 mRNA 和蛋白质表达水平均与血压变异性结果呈正相关; 因此,

在 ACS 患者中, PDCD4 可能与血压变异性存在一定的关联, 且 PDCD4 高表达更容易导致血压变异性数据异常, 但其具体作用机制还需要进一步的探讨。肺动脉高压的发病机制涉及血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 过度增殖或其凋亡受到抑制, Green 等^[38]发现慢性缺氧刺激人肺动脉 VSMCs 后可抑制 PPAR- γ 活性进而促进 miR-21 表达, 通过靶向下调 PDCD4 进而促进 VSMCs 过度增殖和凋亡抑制, 促进肺动脉高压进展。Wang 等^[39]通过野百合碱诱导大鼠肺动脉高压模型, 发现 lncRNA H19 表达下调, miR-200a 表达上调, 而 PDCD4 显著下调, 表明 PDCD4 参与肺动脉高压发病过程; 给予褪黑素治疗可通过上调 H19 靶向下调 miR-200a, 而 miR-200a 又可负向调控靶基因 *PDCD4* 的表达, 最终使得 *PDCD4* 表达上调, 抑制大鼠肺动脉 VSMCs 的增殖, 表明褪黑素可通过 H19-miR-200a-PDCD4 信号通路改善血管重塑和肺动脉高压。同样, 在野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠模型中发现, 巨噬细胞迁移抑制因子可激活 STAT3/ATF6/自噬级联反应, 降解 PDCD4, 导致肺动脉 VSMCs 增殖/迁移和肺血管重塑^[40]。White 等^[41]证实, 人肺动脉内皮细胞在凋亡诱导因子刺激下, 通过激活 PDCD4/Caspase3 通路诱导细胞凋亡, 进而促进肺动脉高压进展。Wang 等^[36]通过使用 AngII 处理 HUVECs 和原代人主动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cells, HAECs) 构建体外高血压细胞模型, 发现 miR-532-5p 的表达降低, 而 PDCD4 的表达增加; 通过转染 miR-532-5p mimic 或敲低 PDCD4 则可下调 PDCD4 的表达进而抑制细胞凋亡, 证实 PDCD4 可通过诱导内皮细胞凋亡参与高血压进展。此外, Watanabe 等^[42]证实, AngII 可通过 miR-21/PDCD4/AP-1 信号通路诱导 TGF- β 1 表达, 促进高血压性心脏病发生。

2.3 PDCD4与心肌梗死或缺血疾病

研究发现, PDCD4 在心肌梗死和缺血再灌注损伤中发挥重要调节作用^[43-45]。Wang 等^[46]通过建立急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 小鼠模型发现, 心肌组织中 miR-208 表达降低, PDCD4、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 表达升高, 而 IL-10 水平降低; 上调 miR-208 可抑制 PDCD4 表达, 显著降低小鼠心肌梗死损伤程度; 由此可见, PDCD4 参与心肌梗死疾病进展。Li 等^[47]发现, miR-499-5p 在缺氧诱导的梗死心肌组织和培养的新生大鼠心肌细胞中表达水平显著降低, 而 PDCD4 在心肌细胞

中是 miR-499-5p 的直接靶标, miR-499-5p 过表达可下调 PDCD4 的表达, 减少 AMI 心肌梗死面积。Qi 等^[43]使用 50% 氩气预处理心肌细胞 H9c2, 建立氧-葡萄糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 细胞模型, 发现氩气预处理可促进 OGD 诱导的心肌细胞增殖, 减少细胞培养基中 LDH 的释放, 上调细胞中 miR-21 的表达, 下调 miR-21 靶点 PDCD4 和 PTEN 的表达, 同时炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的水平也显著降低; 该研究证实, *PDCD4* 和 *PTEN* 是 miR-21 的靶基因, miR-21 可通过 PDCD4/PTEN 信号通路抑制氧化应激和炎症反应, 减轻心肌缺血/再灌注损伤。Ni 等^[48]使用 LPS 刺激 H9c2 细胞后发现, RNA 结合蛋白 Lin28、PDCD4 以及促凋亡因子 Caspase3 和 Bax 的表达上调, 而 Bcl-2 的表达下调; 研究发现, Lin28 可以直接与 *PDCD4* mRNA 结合, 而 lncRNA HOTAIR 过表达可以增强 Lin28 介导的 PDCD4 稳定性, 促进 LPS 诱导的心肌细胞炎症和凋亡, 表明 HOTAIR-Lin28-PDCD4 通路在心肌细胞损伤中起重要调节作用。Zhao 等^[49]发现, 人心肌细胞在高糖损伤环境下, 炎性细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 以及 PDCD4 的表达浓度依赖性上调; 研究发现 *PDCD4* 是 miR-181a-5p 的靶基因, 用 miR-181a-5p 模拟物转染心肌细胞后, *PDCD4* mRNA 水平降低, 表明 miR-181a-5p 通过下调 PDCD4 抑制高糖诱导的心肌细胞炎性损伤。Zhang 等^[44]发现, 在缺氧-复氧诱导的心肌微血管内皮细胞凋亡模型中, 血流剪切力抑制凋亡蛋白表达, 促进 PECAM-1 和 eNOS 磷酸化, 激活 YAP, 进而通过上调 miR-206 的表达抑制 PDCD4 的表达; 该研究结果表明, 血流剪切力通过 YAP/miR-206/PDCD4 信号通路抑制心肌微血管内皮细胞凋亡, 进而减轻心肌缺血再灌注损伤。综上, PDCD4 在心肌病中发挥重要的调节作用。

2.4 PDCD4与糖尿病心肌损伤

高糖是心血管疾病的高危因素, 在糖尿病患者肾脏、心脏、眼等多部位的慢性并发症中以心血管系统损伤最为常见。近年来研究发现, 糖尿病引起的心肌损伤涉及氧化应激、炎症反应、胰岛素敏感性、晚期糖基化以及心肌细胞凋亡等^[50-53]。在糖尿病大鼠中, PDCD4 含量显著升高, PDCD4 高表达通过促进细胞凋亡、胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍来诱导糖尿病及心血管疾病等其他并发症的发生, *PDCD4* 缺失则可缓解糖尿病大鼠症状; 此外, *PDCD4* 缺失改善了高脂饮食喂养的小鼠胰岛素抵

抗, 并表现出更高的葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性^[54]。研究表明, 糖尿病大鼠心肌细胞肥大、排列紊乱, 同时伴有炎性浸润等改变, 凋亡因子 Bax、Caspase3 和 PDCD4 的蛋白表达升高, Bcl-2 的蛋白表达下降; 中药通心络可通过上调 miR-21 抑制 Bax、Caspase3 和 PDCD4 的表达进而抑制心肌细胞凋亡, 减轻心肌细胞损伤^[55]。Zhang 等^[56]构建了 *PDCD4* 基因敲除大鼠, 并通过高脂饮食喂养构建糖尿病大鼠模型, 发现与对照组相比, *PDCD4* 敲除组葡萄糖耐量、胰岛素耐量、血糖值等均下降, 且 *PDCD4* 基因敲除可显著改善糖尿病大鼠左心室重构、脂质代谢异常和胰岛素抵抗, 进而减轻糖尿病心肌损伤。综上, PDCD4 参与糖尿病及其心肌损伤的发展过程, 但具体机制还需深入探究。

3 PDCD4调控心血管疾病的相关机制

心血管疾病的发病机制常与能量代谢紊乱、炎症反应、氧化应激和血管内皮功能损伤有关。PDCD4 在血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等脉管系统中也有表达, 可通过调控脂质代谢和自噬、糖代谢和胰岛素敏感性, 以及诱导内皮细胞功能损伤、氧化应激反应、炎症反应以及抑制血管生成等机制, 参与心血管疾病进展过程。

3.1 PDCD4参与脂质代谢和脂质自噬

已有研究证实 PDCD4 与脂质代谢紊乱正相关, *PDCD4* 缺失可以减少脂质积聚与泡沫细胞形成、改善脂肪组织功能等。在代谢性多囊卵巢综合征患者中发现, PDCD4 与体重指数和血清甘油三酯含量正相关^[57-58]。高脂饮食喂养的 *PDCD4* 缺陷小鼠表现出相对瘦的表型, 胰岛素敏感性提高, 脂肪含量减少, 肝脏脂肪变性减轻, 甘油三酯和胆固醇水平降低; 研究发现, 在 *PDCD4*^{-/-} 小鼠中, LXR- α 表达上调促进胆固醇外排转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 的表达, 并抑制与脂肪合成相关的 SREBP1、FAS 和 SCD1 的表达, 而产热相关的 UCP1 表达上调^[59]。此外, miR-21 通过靶向 *PDCD4* 抑制 TLR4-NF- κ B 通路, 减少 LPS 刺激的巨噬细胞中的脂质积聚和泡沫细胞形成^[60]。PDCD4 还可加速脂肪来源的干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSCs) 向脂肪细胞的分化, 抑制 AKT 通路, 降低 cyclinD1 表达, 进而阻止 ADSCs 从 G₁ 期向 S 期转变, 并通过干扰其自我更新从而导致脂肪组织功能障碍、肥胖和代谢综合征^[61]。有研究发现 *PDCD4* 敲除导致 LC3 高表达和溶酶体活性增强, 表明 *PDCD4* 缺失改善了自

噬介导的脂滴分解, 进一步抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞, 并最终改善高脂血症小鼠 AS 病变^[28]。eIF4A 对脂质自噬的发生具有负调控作用, 而 PDCD4 可通过抑制 eIF4A 的活性来阻断自噬相关基因 ATG5 的表达^[62]。综上, PDCD4 是脂质代谢中的关键调控因子。

3.2 PDCD4调节葡萄糖代谢和胰岛素抵抗

PDCD4 参与葡萄糖代谢, 并与胰岛素抵抗或 β 细胞功能障碍呈正相关。在糖尿病大鼠中, PDCD4 的表达显著升高, 胰高血糖素样肽 1、胰岛素和高糖刺激的胰腺 β 细胞中 PDCD4 的表达也增加^[63-64]。有研究表明高糖和高脂联合喂养小鼠后显著上调胰岛中 miR-21 的表达, 向 2 型糖尿病小鼠胰腺递送 miR-21 可降低血糖水平, 促进胰岛素分泌, 证实了 miR-21 在 2 型糖尿病胰腺 β 细胞功能调节中的作用^[65]。此外, *PDCD4*^{-/-} 小鼠通过上调 LXR- α 的表达来改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性^[59]。研究表明, PDCD4 表达下调可下调促凋亡基因 Bad、Bax 和 Bid 的表达, 从而抑制胰岛 β 细胞死亡^[66]。同样, 在高脂饮食喂养的 *PDCD4*^{-/-} 小鼠模型中, 棕色脂肪组织中 PGC-1 α 的上调导致葡萄糖摄取相关基因 GLUT4 表达增强, 提示 *PDCD4* 缺失可以改善胰岛素抵抗^[59]。Shen 等^[67]发现高糖刺激通过生长抑制特异性基因 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 下调 miR-21, 促进 PDCD4 的表达。同样, 高糖和硫化氢刺激的大鼠肾小球上皮细胞通过抑制 CaMKK β 激活 AMPK 通路, 进而促进 mTORC1 诱导的 p70S6K 磷酸化和 PDCD4 的降解^[68]。因此, PDCD4 参与葡萄糖代谢和胰岛素抵抗过程, 但具体机制还有待进一步研究。

3.3 PDCD4诱导血管内皮功能损伤

血管内皮损伤和功能障碍是多种心血管疾病发生的初始环节。AngII 刺激 HUVECs 和 HAECs 会促进内皮细胞凋亡, 同时抑制 miR-532-5p 的表达, 进而上调 PDCD4 的表达, 而过表达 miR-532-5p 或敲低 PDCD4 则显著抑制 AngII 诱导的内皮细胞凋亡^[36]。Song 等^[69]发现采用一种强效 ACE 抑制肽孵育 VSMCs 后产生的细胞外囊泡 (LEVs) 处理 HUVECs 可以抑制 ox-LDL 诱导的 PDCD4 表达, 进而改善内皮细胞功能障碍。ox-LDL 处理 HUVECs 也会促进内皮细胞凋亡、自噬和炎症, 同时环状 RNA circ_0000231 上调、miR-590-5p 下调而 PDCD4 上调; 敲低 circ_0000231 和过表达 miR-590-5p 均可下调 PDCD4, 抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡、

自噬和炎症反应^[70]。Fei等^[71]也证实 ox-LDL 促进 HUVECs 内 PDCD4 表达, 蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginase methyltransferase 5, PRMT5) 的表达也上调; 而敲低 PRMT5 则会抑制 PDCD4 的表达, 改善 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡、氧化应激、炎症反应和功能障碍, 减轻血管内皮细胞损伤。在下肢缺血再灌注引起的血管内皮细胞损伤中, PDCD4 表达上调, p-AKT 和 p-eNOS 下调; 而 PDCD4 敲低则可激活 AKT 信号通路, 减轻大鼠下肢缺血再灌注引起的血管内皮细胞损伤^[72]。综上, PDCD4 的表达上调参与血管内皮功能损伤过程。

3.4 PDCD4参与氧化应激

PDCD4 在 ox-LDL 和 H₂O₂ 等诱导的氧化应激损伤中高表达, 进而引发炎症和细胞凋亡, PDCD4 缺失有助于减轻高脂饮食诱导的脂肪内质网应激和肝脏氧化应激^[33, 71]。ROS 的过度积累可抑制 miR-21-5p 的表达, 上调其靶基因 PDCD4 的表达, 并诱导肝细胞凋亡^[73]。在 ox-LDL 刺激的 HUVECs 中观察到 PRMT5 和 PDCD4 高表达, 伴随 ROS 生成和 MDA 升高, 以及抗氧化酶 GSH-Px 和 SOD 的表达降低, 而敲低 PRMT5 可改善 ox-LDL 诱导的内皮氧化应激损伤; 研究发现, PRMT5 可直接与 PDCD4 结合, 敲低 PRMT5 可能通过抑制 PDCD4 的表达进而减轻血管内皮氧化应激损伤^[71]。分离新生大鼠心肌细胞并用 100 μmol/L H₂O₂ 作用 24 h 诱导心肌细胞氧化应激, 发现激活 NF-κB 可正调控 miR-21, 进而下调 PDCD4 的表达, 抑制 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡; 同样, H₂O₂ 处理 VSMCs 后发现, miR-21 表达升高, PDCD4 则显著下调, 同时发现 AP-1 是 miR-21/PDCD4 的下游信号分子且表达上调, 证实了 miR-21 通过靶向 PDCD4 和 AP-1 介导 H₂O₂ 诱导的细胞损伤^[74-75]。

3.5 PDCD4参与炎症反应

有研究表明 PDCD4 与炎症反应呈正相关^[48, 76]。在高糖处理的人心肌细胞和链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠中建立糖尿病性心肌病体内模型, 发现 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 等炎症因子表达升高, 敲低 PDCD4 可下调以上炎症因子的表达; 机制研究发现, 非编码 RNA KCNQ10T1 介导 miR-181a-5p-PDCD4 通路参与调节糖尿病心肌病炎症反应^[49]。多项研究证实 PDCD4 负向调控抗炎因子 IL-10 的表达, PDCD4 缺失可以降低 LPS 诱导的小鼠死亡率, 并导致 IL-6 表达下降、IL-10 分泌增多; 进一步研究证实, LPS 通过激活 TLR4/Myd88/NF-κB 信号通路

抑制 PDCD4 与 IL-10 mRNA 5'-UTR 的结合, 促进 IL-10 的分泌^[48, 77]。在 ox-LDL 刺激的巨噬细胞、T 细胞以及高脂诱导的小鼠 AS 斑块中, PDCD4 缺失可上调巨噬细胞中 IL-10 的表达, 降低 T 细胞中 IL-17 的表达, 还能减轻 AS 病变; 进一步的机制研究表明, PDCD4 以 ERK1/2 和 p38 依赖的方式负调控 IL-10 的表达^[30]。Wang 等^[33]通过 ApoE^{-/-} 小鼠模型发现, PDCD4 敲除可下调 ox-LDL 诱导的 HUVECs 中 IL-1、IL-1β 和 TNF-α 的表达, 减轻氧化应激和炎症损伤。综上所述, PDCD4 通过调节 IL-10、NF-κB、MAPK、TNF-α 等炎症信号通路, 参与心血管疾病的进展过程。

3.6 PDCD4抑制血管生成

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (VEGFR) 在血管生成中发挥重要作用^[78]。Pin 等^[79]在人胶质细胞瘤中证实 PDCD4 过表达通过抑制 NF-κB 转录抑制 VEGF 的表达, 进而抑制血管生成; 从 PDCD4 敲低的胶质细胞瘤中收集条件培养基, 培养 HUVECs 48 h 后发现, PDCD4 下调会导致细胞壁更厚, 成管更多, 管状结构的形成增加; 而 PDCD4 过表达则抑制 VEGF-STAT3 通路, 进而抑制 HUVECs 中管状结构的形成; 因此, PDCD4 通过抑制 VEGF-STAT3 信号通路抑制血管生成。Song 等^[80]基于 Matrigel 血管形成实验评估了在预处理的 HCC 细胞条件培养基中培养的 HUVECs 的血管生成能力, 结果发现 lncRNA-miR503HG 和 PDCD4 上调、miR-15b 下调阻碍了 HUVECs 的血管生成, 证明 lncRNA-miR503HG 通过 miR-15b/PDCD4 通路抑制血管生成。用预处理的 RCC 细胞 (A498 或 786-O) 条件培养基培养人微血管内皮细胞 (HMEC-1), 发现 miR-21 过表达或下调 PDCD4 会促进血管生成, 表明 miR-21 通过靶向 PDCD4/c-Jun 信号通路促进血管生成^[81]。以上研究均证实, PDCD4 抑制血管生成。

4 结论与展望

综上, PDCD4 在动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死或缺血以及糖尿病心肌损伤等心血管疾病中发挥重要作用, 涉及多重调控机制 (图 3): (1) PDCD4 通过调控糖脂代谢相关的酶和蛋白如 LXR-α、SREBP-1、FAS、SCD1、GLU4、AKT/cyclin D1 等进而参与脂质代谢与自噬、葡萄糖代谢与胰岛素抵抗; (2) PDCD4 通过与 NF-κB、ERK1/2、IL-6/IL-10、AMPK、PI3K、ROS 等多个信号通路

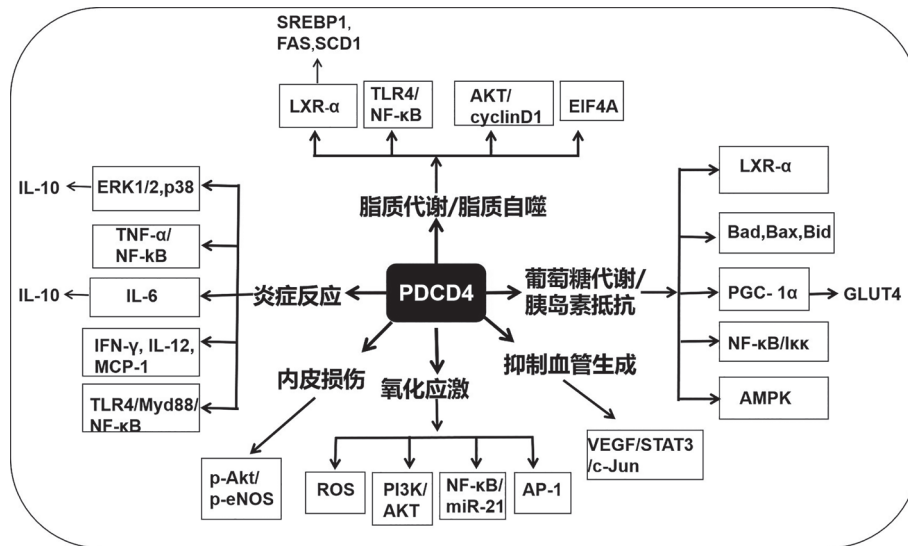


图3 PDCD4调控心血管疾病的相关机制

交叉对话调控氧化应激与炎症反应；(3) PDCD4 可抑制 AKT/eNOS 磷酸化进而诱导血管内皮损伤；(4) PDCD4 通过抑制 VEGF-STAT3 信号通路进而抑制血管生成等。综上，PDCD4 参与多种心血管疾病的发生发展，可以作为综合治疗的一个潜在关键靶点。然而现阶段 PDCD4 在心血管疾病中的作用研究大多基于动物和细胞模型，在临床人体研究方面还需深入挖掘。有研究报道，中药四逆汤通过调节 miR-21 的表达靶向抑制 PDCD4，从而减轻心肌细胞损伤^[82]；中药通心络可通过上调糖尿病大鼠心肌细胞中 miR-21 的表达抑制 PDCD4，进而抑制心肌细胞凋亡，减轻糖尿病心肌损伤^[55]。以上研究证实了中药靶向调控 PDCD4 治疗心血管疾病的可能性，但相关分子机制尚不明确，还需要深入探究。因此，后续期望通过体内、体外实验与临床研究相结合的方式，阐明 PDCD4 参与调控心血管疾病的多重分子机制，以为治疗心血管疾病提供新的研究方向和治疗思路。

[参 考 文 献]

[1] Hojman L, Karsulovic C. Cardiovascular disease-associated skin conditions. *Vasc Health Risk Manag*, 2022, 18: 43-53
 [2] Soppert J, Lehrke M, Marx N, et al. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 4-33
 [3] Ajoalabady A, Chiong M, Lavandero S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment. *Trends Mol Med*, 2022, 28:

836-49
 [4] Cai Q, Yang HS, Li YC, et al. Dissecting the roles of PDCD4 in breast cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 855807
 [5] Li R, Wen YX, Geng YQ, et al. miR-21a inhibits decidual cell apoptosis by targeting Pdc4. *Genes Dis*, 2021, 8: 171-80
 [6] Deng H, Yu B, Li Y. Tanshinone IIA alleviates acute ethanol-induced myocardial apoptosis mainly through inhibiting the expression of PDCD4 and activating the PI3K/Akt pathway. *Phytother Res*, 2021, 35: 4309-23
 [7] Shibahara K, Asano M, Ishida Y, et al. Isolation of a novel mouse gene MA-3 that is induced upon programmed cell death. *Gene*, 1995, 166: 297-301
 [8] Soejima H, Miyoshi O, Yoshinaga H, et al. Assignment of the programmed cell death 4 gene (PDCD4) to human chromosome band 10q24 by *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet*, 1999, 87: 113-4
 [9] Chen X, Guan Y, Zhang Y, et al. Programmed cell death 4 modulates lysosomal function by inhibiting TFEB translation. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1237-50
 [10] Hwang SK, Jeong YJ, Chang YC. PDCD4 inhibits lung tumorigenesis by the suppressing p62-Nrf2 signaling pathway and upregulating Keap1 expression. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 424-39
 [11] Lu K, Chen Q, Li M, et al. Programmed cell death factor 4 (PDCD4), a novel therapy target for metabolic diseases besides cancer. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 150-63
 [12] Gao F, Wang X, Zhu F, et al. PDCD4 gene silencing in gliomas is associated with 5'CpG island methylation and unfavourable prognosis. *J Cell Mol Med*, 2009, 13: 4257-67
 [13] Leupold JH, Asangani IA, Mudduluru G, et al. Promoter cloning and characterization of the human programmed cell death protein 4 (*pdc4*) gene: evidence for ZBP-89 and sp-binding motifs as essential Pdc4 regulators. *Biosci Rep*, 2012, 32: 281-97

- [14] Yang WH, George AP, Wang CM, et al. Tumor suppressor p53 down-regulates programmed cell death protein 4 (PDCD4) expression. *Curr Oncol*, 2023, 30: 1614-25
- [15] Park SK, Jeong S. SRSF3 represses the expression of PDCD4 protein by coordinated regulation of alternative splicing, export and translation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470: 431-8
- [16] Kim J, Park RY, Chen JK, et al. Splicing factor SRSF3 represses the translation of programmed cell death 4 mRNA by associating with the 5'-UTR region. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 481-90
- [17] Filippova EA, Fridman MV, Burdenny AM, et al. Long noncoding RNA GAS5 in breast cancer: epigenetic mechanisms and biological functions. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6810
- [18] Huang G, Yao Q, Ye Z, et al. Gender differential expression of AR/miR-21 signaling axis and its protective effect on renal ischemia-reperfusion injury. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 861327
- [19] Wang Y, Liu Z, Shen J. MicroRNA-421-targeted PDCD4 regulates breast cancer cell proliferation. *Int J Mol Med*, 2019, 43: 267-75
- [20] Gu W, Gao T, Shen J, et al. MicroRNA-183 inhibits apoptosis and promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting PDCD4. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7: 2519-29
- [21] 贾玉峰, 陈晓彤, 张利宁. PDCD4在炎症和肿瘤中的作用和机制. *中国科学: 生命科学*, 2018, 48: 1217-28
- [22] Tsuyama N, Danjoh I, Otsuyama KI, et al. IL-6-induced Bcl6 variant 2 supports IL-6-dependent myeloma cell proliferation and survival through STAT3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337: 201-8
- [23] Li C, Du L, Ren Y, et al. SKP2 promotes breast cancer tumorigenesis and radiation tolerance through PDCD4 ubiquitination. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 76
- [24] 姜艳, 杨大群, 王聪洋, 等. 抑癌基因PDCD4与肿瘤关系的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2015, 23: 3363-6
- [25] Matsuhashi S, Manirujjaman M, Hamajima H, et al. Control mechanisms of the tumor suppressor PDCD4: expression and functions. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2304
- [26] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int*, 2022, 72: 151-60
- [27] Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 131
- [28] Wang L, Jiang Y, Song X, et al. Pdc4 deficiency enhances macrophage lipofautophagy and attenuates foam cell formation and atherosclerosis in mice. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2055
- [29] Li S, Gao G, Wu F, et al. Programmed cell death protein 4 deficiency suppresses foam cell formation by activating autophagy in advanced glycation end-product low-density lipoprotein-induced macrophages. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 7689-700
- [30] Jiang Y, Gao Q, Wang L, et al. Deficiency of programmed cell death 4 results in increased IL-10 expression by macrophages and thereby attenuates atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13: 524-34
- [31] Jiang Y, Gao Q, Wang LY, et al. Deficiency of programmed cell death 4 affects the balance of T cell subsets in hyperlipidemic mice. *Mol Immunol*, 2019, 112: 387-93
- [32] Xu X, Zhao Z, Li G. The protective effect of bosentan against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice is mediated by miRNA-21. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8348430
- [33] Wang X, Ma L, Zhang S, et al. WWP2 ameliorates oxidative stress and inflammation in atherosclerotic mice through regulation of PDCD4/HO-1 pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54: 1057-67
- [34] Ye J, Guo R, Shi Y, et al. miR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8060182
- [35] 熊兴江, 王朋倩, 姚魁武, 等. 中医药治疗高血压病研究述评与展望. *中国中药杂志*, 2023, 48: 6592-9
- [36] Wang Y, Gao C, Zhou K, et al. MicroRNA-532-5p-programmed cell death protein 4 (PDCD4) axis regulates angiotensin II-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis and proliferation. *Microvasc Res*, 2021, 138: 104195
- [37] 张丽君. 急性冠脉综合征患者PDCD4表达与血压变异性的相关性. *心脏杂志*, 2023, 35: 29-32+7
- [38] Green DE, Murphy TC, Kang BY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ enhances human pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis through microRNA-21 and programmed cell death 4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313: L371-83
- [39] Wang R, Zhou S, Wu P, et al. Identifying involvement of H19-miR-675-3p-IGF1R and H19-miR-200a-PDCD4 in treating pulmonary hypertension with melatonin. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 44-54
- [40] Chai L, Wang Q, Wang Y, et al. Downregulation of PDCD4 through STAT3/ATF6/autophagy mediates mif-induced PSMCs proliferation/migration and vascular remodeling. *Eur J Pharmacol*, 2023, 956: 175968
- [41] White K, Dempsie Y, Caruso P, et al. Endothelial apoptosis in pulmonary hypertension is controlled by a microRNA/programmed cell death 4/caspase-3 axis. *Hypertension*, 2014, 64: 185-94
- [42] Watanabe K, Narumi T, Watanabe T, et al. The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling. *PLoS One*, 2020, 15: e0226053
- [43] Qi H, Zhang J, Shang Y, et al. Argon inhibits reactive oxygen species oxidative stress via the miR-21-mediated PDCD4/PTEN pathway to prevent myocardial ischemia/reperfusion injury. *Bioengineered*, 2021, 12: 5529-39
- [44] Zhang Q, Cao Y, Liu Y, et al. Shear stress inhibits cardiac microvascular endothelial cells apoptosis to protect against myocardial ischemia reperfusion injury via YAP/miR-206/PDCD4 signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114466
- [45] Luo C, Ling GX, Lei BF, et al. Circular RNA PVT1 silencing prevents ischemia-reperfusion injury in rat by targeting microRNA-125b and microRNA-200a. *J Mol*

- Cell Cardiol, 2021, 159: 80-90
- [46] Wang Q, Zhou H, Zhu X, et al. miR-208 inhibits myocardial tissues apoptosis in mice with acute myocardial infarction by targeting inhibition of PDCD4. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36: e23202
- [47] Li Y, Lu J, Bao X, et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget*, 2016, 7: 35607-17
- [48] Ni SY, Xu WT, Liao GY, et al. LncRNA HOTAIR promotes LPS-induced inflammation and apoptosis of cardiomyocytes via Lin28-mediated PDCD4 stability. *Inflammation*, 2021, 44: 1452-63
- [49] Zhao SF, Ye YX, Xu JD, et al. Long non-coding RNA KCNQ1OT1 increases the expression of PDCD4 by targeting miR-181a-5p, contributing to cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol*, 2021, 58: 1251-67
- [50] Peng C, Zhang Y, Lang X, et al. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy: new insights from bioinformatics analysis. *J Transl Med*, 2023, 21: 66
- [51] Wang M, Li Y, Li S, et al. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 851941
- [52] Wang L, Cai Y, Jian L, et al. Impact of peroxisome proliferator-activated receptor- α on diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20: 2
- [53] Huo S, Wang Q, Shi W, et al. ATF3/SPI1/SLC31A1 signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 1667
- [54] Hilliard A, Hilliard B, Zheng SJ, et al. Translational regulation of autoimmune inflammation and lymphoma genesis by programmed cell death 4. *J Immunol*, 2006, 177: 8095-102
- [55] 赵亚雪, 王小梅, 穆天驰, 等. 通心络在糖尿病大鼠心肌细胞凋亡中的作用与机制. *解放军预防医学杂志*, 2017, 35: 575-7
- [56] Zhang J, Zhang M, Yang Z, et al. PDCD4 deficiency ameliorates left ventricular remodeling and insulin resistance in a rat model of type 2 diabetic cardiomyopathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8: e001081
- [57] Ding L, Gao F, Zhang M, et al. Higher PDCD4 expression is associated with obesity, insulin resistance, lipid metabolism disorders, and granulosa cell apoptosis in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2016, 105: 1330-7
- [58] Du X, Osoro EK, Chen Q, et al. Pcd4 promotes lipid deposition by attenuating PPAR α -mediated fatty acid oxidation in hepatocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 545: 111562
- [59] Wang Q, Dong Z, Liu X, et al. Programmed cell death-4 deficiency prevents diet-induced obesity, adipose tissue inflammation, and insulin resistance. *Diabetes*, 2013, 62: 4132-43
- [60] Feng J, Li A, Deng J, et al. miR-21 attenuates lipopolysaccharide-induced lipid accumulation and inflammatory response: potential role in cerebrovascular disease. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 27
- [61] Bai Y, Shang Q, Zhao H, et al. Pcd4 restrains the self-renewal and white-to-beige transdifferentiation of adipose-derived stem cells. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2169
- [62] Osoro EK, Du X, Liang D, et al. Induction of PDCD4 by albumin in proximal tubule epithelial cells potentiates proteinuria-induced dysfunctional autophagy by negatively targeting Atg5. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99: 617-28
- [63] Keyhanmanesh R, Hamidian G, Alipour MR, et al. Protective effects of sodium nitrate against testicular apoptosis and spermatogenesis impairments in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Life Sci*, 2018, 211: 63-73
- [64] Ferris WF, Marriott CE, Ali T, et al. Tumor suppressor Pcd4 is a major transcript that is upregulated during *in vivo* pancreatic islet neogenesis and is expressed in both beta-cell and ductal cell lines. *Pancreas*, 2011, 40: 61-6
- [65] Liu R, Liu C, He X, et al. MicroRNA-21 promotes pancreatic β cell function through modulating glucose uptake. *Nat Commun*, 2022, 13: 3545
- [66] Ruan Q, Wang T, Kameswaran V, et al. The microRNA-21-PDCD4 axis prevents type 1 diabetes by blocking pancreatic β cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 12030-5
- [67] Shen Z, She Q. Association between the deletion allele of Ins/Del polymorphism (Rs145204276) in the promoter region of GAS5 with the risk of atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 1431-43
- [68] Lee HJ, Mariappan MM, Feliars D, et al. Hydrogen sulfide inhibits high glucose-induced matrix protein synthesis by activating AMP-activated protein kinase in renal epithelial cells. *J Biol Chem*, 2012, 287: 4451-61
- [69] Song T, Zhou M, Li W, et al. Tripeptide Leu-Ser-Trp regulates the vascular endothelial cells phenotype switching by mediating the vascular smooth muscle cells-derived small extracellular vesicles packaging of miR-145. *Molecules*, 2022, 27: 7025
- [70] Lin H, Gao D, Wang S, et al. Inhibition of circ_0000231 suppresses oxidized low density lipoprotein-induced apoptosis, autophagy and inflammation in human umbilical vein endothelial cells by regulating miR-590-5p/PDCD4 axis. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2023, doi: 10.3233/CH-231696
- [71] Fei X, Cen X, Zhao R, et al. PRMT5 knockdown enhances cell viability and suppresses cell apoptosis, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in ox-LDL-induced vascular endothelial cells via interacting with PDCD4. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110529
- [72] Chen H, Zhu H, Yang J, et al. Role of programmed cell death 4 (PDCD4)-mediated Akt signaling pathway in vascular endothelial cell injury caused by lower-extremity ischemia-reperfusion in rats. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4811-8
- [73] Zhang Y, Xiao Y, Ma Y, et al. ROS-mediated miR-21-5p regulates the proliferation and apoptosis of Cr(VI)-

- exposed L02 hepatocytes via targeting PDCD4. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 191: 110160
- [74] Wei C, Li L, Kim IK, et al. NF- κ B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress. *Free Radic Res*, 2014, 48: 282-91
- [75] Ali Sheikh MS. The mir-21 inhibition enhanced HUVEC cellular viability during hypoxia-reoxygenation injury by regulating PDCD4. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 9661940
- [76] Jing X, Ren D, Gao F, et al. Gene deficiency or pharmacological inhibition of PDCD4-mediated FGR signaling protects against acute kidney injury. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 394-405
- [77] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat Immunol*, 2010, 11: 141-7
- [78] Patel SA, Nilsson MB, Le X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy. *Clin Cancer Res*, 2023, 29: 30-9
- [79] Pin G, Huanting L, Chengzhan Z, et al. Down-regulation of PDCD4 promotes proliferation, angiogenesis and tumorigenesis in glioma cells. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 593685
- [80] Song S, Qiu X. LncRNA miR503HG inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in hepatocellular carcinoma by enhancing PDCD4 via regulation of miR-15b. *Dig Liver Dis*, 2021, 53: 107-16
- [81] Fan B, Jin Y, Zhang H, et al. MicroRNA-21 contributes to renal cell carcinoma cell invasiveness and angiogenesis via the PDCD4/c-Jun (AP-1) signalling pathway. *Int J Oncol*, 2020, 56: 178-92
- [82] 梁丽英, 刘欢, 张永琴, 等. miR-21靶向调控PDCD4在四逆汤减轻大鼠心肌细胞损伤中的意义. *山东医药*, 2019, 59: 14-8