

血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因多态性与再狭窄

张国兵 综述 江智文 审校
(上海市第一人民医院心内科, 上海 200080)

摘要 再狭窄是经皮腔内冠状动脉成形术后血管壁细胞增殖所致。近来研究指出,血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 均具高度的基因多态性,其基因型分布在多个研究组中存在着差异。在再狭窄患者中,血管紧张素转化酶 D 等位基因及载脂蛋白 E₁ 等位基因分布频率显著增高,且二者对于再狭窄的发生具有协同作用。提示血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因的多态性与再狭窄密切相关。

关键词 血管紧张素转化酶; 载脂蛋白 E; 再狭窄

经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)是治疗冠心病的重要手段,但 PTCA 术后 3~6 月内再狭窄的发生率达 20%~50%,限制了 PTCA 术在临床上的广泛应用。再狭窄是局部血管对球囊扩张后血管壁损伤所致的炎症愈合反应,其发生是多种因素共同作用的结果。近年来对血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因和载脂蛋白 E 基因的多态性与再狭窄的关系已进行了一些研究,本文就此作一综述。

1 血管紧张素转化酶基因多态性与再狭窄

1.1 血管紧张素转化酶基因多态性

基因多态性是指染色体 DNA 上的碱基或基因片段发生突变、插入或缺失而出现与原基因不同的序列,但位于同一基因位点,彼此间互称为等位基因。ACE 基因位于人类染色体 17q23 区,总长度 21 kb,含 26 个外显子。其内含子 16 上存在着一个 287 bp 片段长度多态性:插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性^[1],在人群中组成 II、ID 和 DD 三种基因型,所占人群比例分别为 18%、46%和 36%。

已有研究表明 ACE 基因多态性与血浆和组织中 ACE 浓度及活性明显相关^[1],DD 型者血浆 ACE 水平最高,II 型者最低。因为 D/I 多态性位于内含子,并不影响 ACE mRNA 的翻译和蛋白质的合成,而可能与 ACE 基因的某个调节成分相关联,在转录水平上影响 ACE 浓度^[1,2]。DD 型者 ACE 活性亦高于 ID 和 II 型

者^[3]。ACE 是含锌金属酶,通过促进血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I)的形成以及灭活缓激肽,参与了很多心血管的发生。已报道 ACE 基因多态性与左室肥厚^[4]、冠心病^[2]、心肌梗塞^[5]、缺血性和特发性扩张型心肌病^[6]相关,DD 基因型为上述疾病的危险因素。

1.2 血管紧张素转化酶基因多态性与再狭窄

Ohishi 等^[7]对日本 82 名急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)患者行急诊 PTCA 术,术后 3~6 月内复查冠状动脉造影确定是否发生再狭窄。同时对这些患者进行了 ACE 基因多态性分析,发现 DD 型患者再狭窄的危险性比 ID 型或 II 型患者增加了 4.1 倍。Kamitani 等^[8]的一项类似研究也显示再狭窄组 DD 基因型分布频率显著高于无再狭窄组,提示 DD 型为再狭窄的危险因子,作定量分析时 Van-Bockxmeer 等^[9]的研究显示携带 D 等位基因组(DD、ID)再狭窄的严重程度明显重于不携带组(II)。动物实验证实肾素-血管紧张素系统参与了血管成形术后的动脉壁反应及再狭窄的形成,而 ACE 抑制剂(ACE inhibitor, ACEI)大剂量时对小鼠的颈动脉再狭窄模型有保护作用,血管内膜增生被抑制达 80%。这些均提示 ACE 基因多态性与再狭窄有较强的相关性^[10,11]。

也有一些研究得出不同结果。Hamon 等^[12]对 118 名行选择性 PTCA 术的冠心病患者测定其 ACE 基因型,并复查冠状动脉造影,发现 DD、ID 型和 II 型三组患者间再狭窄的发生率无显著差异。Samani 等^[13]对 233 名行 PTCA 术的冠心病患者作 ACE 基因多态性和再狭窄定量相关性分析,结果显示再狭窄的发生率和再狭窄的严重程度在 DD 型、ID 型和 II 型三组间无显著差异。Kaski 等对 69 名不稳定型心绞痛患者行 PTCA 术并分析 ACE 基因多态性与再狭窄的相关性,在再狭窄组、无再狭窄组和正常对照组间 ACE 基因型分布未见明显差异。

产生上述不一致结果的原因可能有:①患者选择不同。Ohishi 的研究对象为 AMI 患者,而其他的研究对象均为冠状动脉造影证实的冠心病患者;②再狭窄标准不一致,Ohishi 所定义的再狭窄为肉眼判断管腔

直径小于 PTCA 术后即刻管腔直径的 50%，为定性分析，而其他的研究均采用计算机辅助定量冠状动脉造影，作定量分析；③种族差异，Ohishi 等人的两项研究均对于日本人群，而其他的几项研究中均为高加索人群。多个研究的对照组人群 ACE 基因型分布频率存在着差异^[11-13]，提示该基因多态性的人群分布可能存在着种族差异；④ACE 基因多态性本身并不对再狭窄产生影响，而是作为某个真正对再狭窄产生影响的疾病相关基因多态性(比如生长激素基因)的标志与再狭窄呈现一定的相关性^[5,13]。

广义的 PTCA 术后再狭窄(restenosis)包括狭义的进行性狭窄(renarrowing)和再梗塞(reocclusion)两种机制。Hamon 等^[14]人的另一项研究对 291 名 PTCA 术后的冠心病患者作 ACE 基因多态性与再狭窄相关性分析，未见二者相关。但进一步将再狭窄组分为狭义再狭窄组和再梗塞组分别进行分析时，发现 ACE 基因多态性与狭义的再狭窄无关，而与再梗塞高度相关，其 DD 型分布频率显著增高。作者认为这能够较好地解释 Ohishi 的研究结果和其他研究结果为什么不同，Ohishi 的研究对象为 AMI 患者，这些患者 PTCA 术后再狭窄发生率较高，主要是由于再梗塞引起。当与 DD 型显著相关的再梗塞患者所占比例增高时，必然影响了 ACE 基因多态性与再狭窄相关性分析的结果。Ang I 是强烈的血管收缩剂，在人类它还能增加血浆纤维蛋白溶酶原激活物抑制因子 1 的水平^[15]，这可能是 ACE 基因多态性与再梗塞相关的机制。

虽然动物实验提示 ACEI 对小鼠的再狭窄模型有抑制作用，但是目前临床未见 ACEI 对再狭窄以及 PTCA 术后冠心病临床终点事件的发生有预防作用^[16,17]。实验室和临床研究结果不一致可能是由于：①剂量差异，已有研究表明动脉壁损伤后新生内膜的增生程度与组织 ACE 水平相关性更显著，而抑制组织 ACE 活性所需 ACEI 剂量远大于抑制循环 ACE 活性所需剂量^[18]，临床研究所用 ACEI 剂量仅为动物实验所用剂量的 1/70；②种系差异，对小鼠再狭窄有预防作用的 ACEI 剂量对猪的再狭窄模型却无预防作用^[21]；③动物再狭窄模型与人类再狭窄的病理过程不一样，对 ACEI 的反应也可能不同。

2 载脂蛋白 E 基因多态性与再狭窄

载脂蛋白 E 是富含精氨酸的载脂蛋白，参与构成乳糜微粒、极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白，并且是低密度脂蛋白受体和乳糜残粒受体的配基，对血脂的转运和代谢有重要影响。载脂蛋白 E 基因位于人类染色

体 19 p13~q13 区，总长度 3 597 bp，包括四个外显子和三个内含子。第四外显子编码第 112 位和 158 位氨基酸的密码子存在着多态现象，分别构成 E2、E3 和 E4 等位基因，所占人群比例分别为 7%、80% 和 13%。但存在着种族差异^[20]；在人群中组成六种基因型，即纯合子 E2/2、E3/3、E4/4、和杂合子 E2/3、E2/4、E3/4。与 E3 相比，E2 和 E4 分别有降低和升高胆固醇的作用。已有很多研究显示载脂蛋白 E 基因多态性与血脂异常及动脉粥样硬化密切相关^[20-22]。

Van-bockxmeer 等^[23]对 59 名 PTCA 术后再狭窄患者作载脂蛋白 E 基因多态性分析时发现：E4 等位基因频率在再狭窄组显著高于对照组，提示 E4/4 纯合子是再狭窄的重要预报因子，而且其相关性不依赖于血脂的变化。Winkelmann 等^[24]对主动脉瓣置换术后 1~6 月内发生左冠状动脉狭窄的患者进行了研究，发现 E4 等位基因频率明显增高。该狭窄是由于瓣膜置换术中冠状动脉供血装置对血管壁的损伤所致，其病理改变与再狭窄相似，因此认为 E4 是动脉壁损伤后增殖修复反应增强的遗传易患因子。Van-bockxmeer 等^[9]还发现再狭窄的严重程度随着不携带 E4 组、E4/? 杂合子组、E4/4 纯合子组而加重。

另一组研究得出不同结果。Damarajn 等^[25]对 PTCA 术后再狭窄组和无再狭窄对照组作载脂蛋白 E 基因多态性分析时，载脂蛋白 E 等位基因频率分布在两组间无差异，因此认为 E4 不是再狭窄的危险因子。

3 血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因多态性与再狭窄

由于分别已有 ACE 基因多态性和载脂蛋白 E 基因多态性与再狭窄相关的报道，研究者进一步把二者联合起来分析它们对于再狭窄的影响。

Van-bockxmeer 等^[9]对 88 名 PTCA 术后再狭窄患者和 119 名对照组患者同时作 ACE 和载脂蛋白 E 基因多态性分析，发现两组间 ACE 等位基因频率分布无显著差异，而载脂蛋白 E 等位基因频率分布差异明显，再狭窄组 E4/4 分布频率明显增高。进一步将二者结合起来分析时发现，同时携带载脂蛋白 E 的 E4 等位基因和 ACE 的 D 等位基因个体，再狭窄的危险性比不同时携带者增加了 16 倍；但对于非 E4 携带者，ACE 基因多态性仍与再狭窄无关。提示 E4 和 D 等位基因对于再狭窄的发生具有协同作用，其确切机制目前尚不清楚，好象并非通过对血浆脂质和脂蛋白的影响而起作用，相反，再狭窄病人中低密度脂蛋白胆固醇低于对照组，而高密度脂蛋白胆固醇高于对照组^[23]。Van-bock-

xmeer 等^[9]认为再狭窄病理过程中局部某些糖蛋白成分的增加可能是二者协同作用的环节;受 ACE 基因多态性调节的 Ang I 可与转化生长因子- β 的相互作用而使某些糖蛋白产生增加^[26],促使平滑肌处于合成状态、调节某些生长因子的活性,参与了新生内膜的形成;而结合活性受基因多态性影响的载脂蛋白 E 可通过肝素结合位点与糖蛋白结合,影响内皮或血小板功能以及动脉壁损伤后的新生内膜增生反应^[22]。另外,一些糖蛋白介导的细胞脂质摄取和载脂蛋白 E-受体介导的细胞脂质摄取^[27],可能也参与了二者的协同作用。

总之,ACE 基因多态性与再狭窄之间的关系目前尚有争议,需要更多的研究来明确二者的相关性,并了解 ACE 等位基因在人群中的频率分布是否存在种族差异。载脂蛋白 E 基因多态性与再狭窄的相关性亦无一致结果,一些研究结果提示载脂蛋白 E4/4 是再狭窄的危险因子,ACE 的 D 等位基因和载脂蛋白 E 的 E4 等位基因对于再狭窄有协同作用,其确切机制尚待进一步研究。

参考文献

- 1 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An Insertion/Deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 1990, **86**: 1 343~346.
- 2 Nakai K, Ithoh C, Miura Y, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation*, 1994, **90**(5): 2 199~202.
- 3 Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, et al. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J*, 1993, **290**: 33~40.
- 4 Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1994, **90**(6): 2 622~628.
- 5 Cambien F, Costerousse O, Tiret L, et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation*, 1994, **90**(2): 669~676.
- 6 Reynolds MV, Bistow MR, Bush EW, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1993, **342**: 1 073~075.
- 7 Ohishi M, Fujii K, Minamino T, et al. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat Genet*, 1993, **5**: 324~325.
- 8 Kamitani A, Rakugi H, Higaki J, et al. Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis. *Hypertension*, 1995, **25**(5): 950~953.
- 9 Van-Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FA, et al. Angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genotype and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1995, **92**: 2 066~071.
- 10 Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, et al. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. *J Clin Invest*, 1994, **93**: 339~346.
- 11 Powell JS, Muller RKM, Baumgartner HR. Suppression of the vascular response to injury: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **17**: 137B~142B.
- 12 Hamon M, Bauters C, Amant C, et al. Relation between the Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and late luminal narrowing after coronary angioplasty. *Circulation*, 1995, **92**: 296~299.
- 13 samani NJ, Martin DS, Brack M, et al. Insertion/Deletion polymorphism in the angioplasty. *Lancet*, 1995, **345**: 1 013~016.
- 14 Hamon M, Amant C, Bauter C, et al. ACE polymorphism, a genetic predictor of occlusion after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1996, **78**: 679~681.
- 15 Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin I. *Circulation*, 1993, **87**: 1 969~973.
- 16 MERCATOR Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? *Circulation*, 1992, **86**: 100~110.
- 17 Desmet W, Vroliox M, De-Scheerder I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1994, **89**: 385~392.
- 18 Rakugi H, Wang DS, Dzau VJ, et al. Potential importance of tissue angiotensin converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. *Circulation*, 1994, **90**: 449~455.
- 19 Hubert KC, Schwartz RS, Edwards WD, et al. Restenosis and angiotensin-converting enzyme inhibition: effects on neointimal proliferation in a porcine coronary injury model. *Circulation*, 1991, **84**(Suppl I): I-289.
- 20 Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1988, **8**:

- 1~21.
- 21 Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 1 412~419.
- 22 Wilson PWF, Myers RH, Larson MG, et al. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA*, 1994, **272**: 1 666~671.
- 23 Van-Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, et al. Apolipoprotein E4 homozygosity-a diterminant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis*, 1994, **100**: 195~202.
- 24 Winkelmann BR, Ihnken K, Beyersdorf F, et al. Left main coronary artery stenosis after aortic valve replacement: genetic disposition for accelerated arteriosclerosis after injuy of intact human coronary artery? *Coron Artery Dis*, 1993, **4**: 659~667.
- 25 Damaraju S, Yu QT, Safavi F, et al. Apolipoprotein E4 is not a genetic risk factor for coronary artery disease or restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1995, **75**: 1 181~183.
- 26 Camejo G, Hurt-Cambejo E, Olsson U, et al. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1993, **4**: 385~391.
- 27 Mann A, Meyer N, Weber W, et al. Coordinate effect of apolipoprotein E and lipoprotein lipase on binding of lipoproteins to cells. *Circulation*, 1993, **88**(Suppl 1): 1 321.
- (1997-06-06 收到, 1997-09-10 修回)