

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2006)14-04-0366-03

血小板内皮细胞粘附分子 1 基因多态性与冠心病的关系

全锦花 综述, 张新超 审校

(卫生部北京医院急诊科 卫生部北京老年医学研究所, 北京市 100730)

[关键词] 分子生物学; 血小板内皮细胞粘附分子与冠心病的关系; 综述; 血小板内皮细胞粘附分子 1; 冠心病

[摘要] 血小板内皮细胞粘附分子 1 是免疫球蛋白超家族成员, 广泛分布在各种血细胞和血管内皮细胞上。血小板内皮细胞粘附分子 1 通过参与复杂的配体间相互作用而介导白细胞与内皮细胞间粘附及粘附反应, 导致冠状动脉血管内皮损伤。目前发现血小板内皮细胞粘附分子 1 的 L125V、S563N 和 R670G 三个基因多态性表现出强烈的连锁不平衡。本文对血小板内皮细胞粘附分子 1 的分子和基因结构、功能、分布及其多态性与冠心病的关系研究进展作一介绍。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

在动脉粥样硬化和冠心病的发生发展过程中, 除受传统的危险因素如血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病以及体力活动减少、肥胖等影响外, 炎症和遗传性因素亦起着重要的作用。细胞粘附分子介导的炎症细胞聚集并粘附于血管内皮细胞是动脉粥样硬化发生与发展的重要始动环节, 介导单核/内皮细胞粘附的分子有四个家族^[1], 其中血小板内皮细胞粘附分子 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1), 又称 CD31, 作为免疫球蛋白超家族成员, 其作用近年愈益受到重视。

1 血小板内皮细胞粘附分子 1 的分子及基因结构

人类成熟的 PECAM-1 结构由胞外区、跨膜区、胞浆区 3 部分组成, 胞外区由 574 个氨基酸残基组成, 并形成 6 个 Ig 样同源功能区; 跨膜区由 19 个疏水氨基酸残基组成; 胞浆区含有 118 个氨基酸。PECAM-1 的结构和功能均较复杂, 被 8 个不同的外显子编码并交替剪接产生 PECAM-1 同工型^[2]。125 位氨基酸位于免疫球蛋白胞外区的第一个环上, 据报道可溶性 PECAM-1 的 1 区能阻断白细胞的跨内皮细胞转移^[3]。563 位氨基酸位于免疫球蛋白第 6 环内, 可能与整合素的连接方面起到重要作用。PECAM-1 是相对分子量为 1.3×10^5 的跨膜糖蛋白, 属免疫球蛋白超家族成员, 以胞浆区 663 位及 686 位酪氨酸周围存在两个免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM) 为特点^[4]。当受到刺激, 包括机械性刺激^[5]、高亲和性 IgE 受体发生聚集^[6]、整合素 $2\alpha\beta_3$ 介导的血小板聚集^[7]时 Y663 和 Y686 位点上的酪氨酸发生磷酸化, 完成信号转导从而介导细胞间的粘附。

[收稿日期] 2005-04-30 [修回日期] 2006-03-20

[作者简介] 全锦花, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 gnmazy@yahoo.com.cn。张新超, 博士, 主任医师, 教授, 主要研究方向为高脂血症、冠心病、心力衰竭基础与临床以及多普勒超声评估房室间隔缺损的肺、体循环血流动力学。

PECAM-1 基因位于染色体 17q23。编码 PECAM-1 的基因结构最近已弄清楚^[8], 它是一个大于 65 kb 的 DNA 片段, 是至今报道的 Ig 基因超家族细胞粘附分子中最大的一个基因。该基因含有 16 个外显子, 被大小不等的内含子所分隔。5' 末端翻译区及信号肽是由外显子 1 和 2 所编码, 胞外的 6 个 Ig 样同源区则分别由其本身的外显子所编码, 外显子 9 编码跨膜区, 短外显子编码胞质尾区。

2 血小板内皮细胞粘附分子 1 的分布及生理功能

PECAM-1 广泛分布在各种血细胞和血管内皮细胞上, PECAM-1 在血小板上表达量较少。在白细胞中, 主要存在于单核细胞、中性粒细胞^[9]以及某些 T 细胞亚群, 特别是幼稚型 CD8+ T 细胞及 NK 细胞表面。它也大量存在于培养的内皮细胞上, 主要集中在细胞与细胞的连接区。骨髓干细胞及转化的髓系和巨核系细胞上也有 PECAM-1 的表达, 它也可以表达在滋养层细胞以及人和鼠的实体瘤细胞株上。

最近的研究发现, PECAM-1 在炎症过程及血管生成中发挥作用。白细胞游走到炎症部位是一系列的连续过程, 包括细胞粘附分子、细胞因子以及趋化因子等相互协同调控使白细胞从血管腔穿过内皮细胞到达炎症部位。在冠心病发生中 PECAM-1 通过参与复杂的配体间相互作用而介导白细胞与内皮细胞间粘附及粘附反应, 导致冠状血管内皮损伤, 加重冠状动脉缺血及再灌注损伤^[10]。PECAM-1 还可能参与血管形成的过程。将培养的内皮细胞在其培养基中加入 PECAM-1 抗体时^[11], 不能形成正常的细胞与细胞之间的接触。如将抗体去除, 则可以逆转这种抑制作用。但向已生长完整的单细胞层中加入抗体并不影响细胞的粘附。提示 PECAM-1 在内皮细胞的相互接触中起了重要作用。

2 血小板内皮细胞粘附分子 1 基因多态性及有关研究

目前确定的 PECAM-1 分子的基因多态性有: 外显子 3

编码的第 80 位上缬氨酸与蛋氨酸(V80M)和 125 位上的亮氨酸与缬氨酸(L125V),外显子 8 编码的 563 位上丝氨酸与天冬酰胺(S563N),外显子 12 编码的 670 位上的精氨酸与氨基乙酸(R670G)。后三个基因的多态性表现出强烈的连锁不平衡^[12]。有关 PECAM-1 基因多态性与冠心病之间关系的研究目前主要集中在 PECAM-1 基因外显子 3 的 C373+ G (Leu125Val) 和外显子 8 的 G1688+ A (Ser563Asn) 位点上。

Wenzel 等^[13]研究了位于免疫球蛋白(Ig)第 1 辖区的 Leu125Val 和位于 Ig 第 6 辖区的 Ser563Asn 基因多态性。研究发现,在 103 名健康个体(对照组)中 C373+ G (Leu125Val) 等位基因出现频率为 0.49/0.51,而在 98 名冠状动脉狭窄(狭窄 $\geq 50\%$)患者中为 0.35/0.65 ($P < 0.01$); G1688+ A (Ser563Asn) 等位基因出现频率在对照组为 0.50/0.50,而在冠状动脉狭窄组为 0.37/0.63 ($P < 0.05$); 纯合子 Val125/Asn563 出现的频率较对照组显著增高; 纯合子 Val125/Asn563 的发生率在对照组为 26%, 冠状动脉狭窄组中为 43% ($P < 0.05$); 纯合子 Leu125/Ser563 发生率在对照组为 23%, 冠状动脉狭窄组中为 10% ($P < 0.05$); 杂合子出现率在对照组为 40%, 冠状动脉狭窄组中为 34%。研究者认为, PECAM-1 的 Val125/Asn563 纯合子基因型可能是冠心病早期的危险因素。Gardemann 等^[14]研究的是 Val125。2 500 名接受过冠状动脉造影的德国人,分为两组,一组是陈旧性心肌梗死组,另一组是目前存在严重冠心病组。无心肌梗死组和陈旧心肌梗死组之间无明显差别。但是冠心病患者中,无糖尿病和血压正常者出现 Val125 频率增加 ($P = 0.035$)。

从上述两个实验看出 PECAM-1 Val125 和 Asn563 单核苷酸基因多态性可能增加动脉硬化的危险性(但并非是心肌梗死),尤其对于动脉粥样硬化已知危险因素少的患者,这两个基因的作用更为突出^[15]。

宋福春等^[16]观察了 PECAM-1 在 Leu125Val、Ser563Asn 位点的基因多态性与冠心病之间的关系。将经心电图、心肌酶谱和冠状动脉造影检查确诊的 156 例患者作为冠心病组,同期住院经冠状动脉造影检查无冠状动脉病变的 75 例患者作为对照组,应用聚合酶链反应和限制性内切酶方法检测 PECAM-1/CD31 基因多态性。结果发现,对照组等位基因 125Leu 和 125Val 的出现频率分别是 62% 和 38%, 563Ser 和 563Asn 的出现频率分别是 59.3% 和 40.7%; 基因型 125Val/125Val 和 563Asn/563Asn 的出现频率分别是 13.3% 和 16.1%。而冠心病组等位基因 125Leu 和 125Val 的出现频率分别是 45.8% 和 54.2%; 基因型 125Val/125Val 和 563Asn/563Asn 的出现频率分别是 25.6% 和 29.4%。两组间比较等位基因频率和基因型分布均有显著差异 ($P < 0.05$)。提示 PECAM-1 基因多态性与冠心病的发病有明显相关性,可能是冠心病的遗传危险因素。

Wei 等^[17]研究的是 C+ 373G (Leu125Val) 和 G+ 1688A (Ser563Asn) 基因多态性。选择的研究对象是居住在新加坡的中国人,经冠状动脉造影(狭窄 $\geq 70\%$)诊断为冠心病者 144 名,150 名在年龄和性别上匹配者作为对照组。采用聚合酶链反应限制片段多态性方法和 ELISA 方法测定血浆可

溶性 PECAM-1 (sPECAM-1) 水平。结果发现, Leu125Val 多态性与冠心病有相关性 ($P < 0.01$), sPECAM-1 水平在冠心病组中升高 ($P = 0.005$), 而且基因型 Leu125Val GG 纯合子患者 sPECAM-1 水平更高 ($P = 0.005$)。sPECAM-1 水平还与 P 选择素、血小板数以及白细胞总数有关系。提示血小板是 sPECAM-1 的主要来源,而且在冠心病患者中小血小板的激活能促进 PECAM-1 水平的提高。

Lu 等^[18]研究的是 PECAM-1 Leu125Val 基因多态性与冠心病之间的关系,并检测了 sPECAM-1 水平。所选择的研究对象是来自印度南部且已在新加坡定居三代以上的人群。137 名经冠状动脉造影显示狭窄 $\geq 70\%$ 的患者为冠心病组,110 名健康志愿者入选为对照组(接受了运动平板试验后排除冠心病),观察 Leu125Val (C/G) 的基因多态性。结果发现,与对照组相比较,冠心病组等位基因 C 出现频率低,而等位基因 G 的出现频率高(冠心病组和对照组各为 0.54/0.46 和 0.663/0.337, $P = 0.008$)。冠心病和对照组 Leu125Val 基因多态性基因型分配上有显著差异 ($P = 0.009$)。Ser563Asn (G/A) 基因多态性基因型分布上也有差异,但尚未达到显著型差异。另外,检测了 sPECAM-1 水平,发现在冠心病患者中显著升高 ($P = 0.006$),而且与可溶性 P 选择素和血脂有关。

Sosaoka 等^[19]研究了 PECAM-1 的三个基因 Val125Leu、Asn563Ser 和 Gly670Arg 的多态性。研究对象是 136 名患有心肌梗死的日本男性,对照组是 235 名健康的日本男性。结果发现, 125Leu、563Ser 和 670Arg 基因型在患者中的发生率比对照组更高(发生率分别为 0.522 与 0.447, $P = 0.048$; 0.585 与 0.502, $P = 0.030$; 0.577 与 0.492, $P = 0.032$)。563Ser 和 670Arg 纯合子发生率在患者中也显著升高(在患者和对照组中的发生率分别为 33.1% 和 23.4%, OR = 1.62, $P = 0.040$, 95% CI 为 1.01~ 2.58; 32.4% 和 23.0%, OR = 1.60, $P = 0.048$, 95% CI 为 1.00~ 2.57)。结果表明,日本人 PECAM-1 的 563Ser/Ser 和 670Arg/Arg 基因型是心肌梗死的新遗传危险因素。统计学分析发现, PECAM-1 基因型与心肌梗死的相关性在年轻男性(心肌梗死发生年龄小于 60 岁)中更为突出。另外,三支血管病患者比单支及双支血管病患者这种相关性更为密切,而且显示这种相关性是独立于传统的危险因素(吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症和肥胖)存在的。

Listi 等^[20]研究的是在西西里土生土长的男性,96 名患有急性心肌梗死的男性(平均年龄为 40 岁,年龄范围为 26~46 岁)为实验组,118 名健康男性(平均年龄为 38 岁,年龄范围为 20~55 岁)为对照组,分析了 PECAM-1/CD31 单个核苷酸基因多态性: Val125Leu、Asn563Ser 和 Gly670Arg。实验组 Gly670Arg 基因多态性频率显著高于对照组 (58.9% 比 48.3%, $P = 0.019$), 而 Val125Leu 和 Asn563Ser 的多态性频率在实验组和对照组中并没有显著性差异。另外对比了实验组和对照组的基因型 670Arg/Arg, 发现有显著性差异 ($P = 0.02$, OR = 2.04, 95% CI 为 1.1~ 3.7), 符合隐性遗传模式。因此患者和对照组之间的差异是显著的,但是相对较小。

Elrassy 等^[21]主要研究的是 PECAM-1 的 R643G 的基因多态性(在前蛋白中也称之为 R670G)。通过 NPSH 研究

(共 2 037 名男性, 其中 138 名发生过冠状动脉事件, 平均年龄为 56 岁) 阐述了 R643G 与心肌梗死的相关性, 认为吸烟者中, 纯合子 643R 基因型与纯合子 643G 比较心肌梗死的危险增加(危险比率为 2.47, CI 为 1.23~ 4.97, $P=0.01$)。LOCAT Lipid 研究(研究对象是 279 男性, 平均年龄为 58.9 岁) 显示, 纯合子 643G 基因型患者中局限性(0.08 ± 0.02 mm) 和弥漫(0.01 ± 0.01 mm) 性冠状动脉狭窄病变的比例较纯合子 643R 高(0.02 ± 0.02 mm 和 0.001 ± 0.01 mm, $P=0.04$)。由此得出 563N/670G 与冠状动脉狭窄有相关性。在吸烟人群中 563S 和 670R 与心肌梗死有相关性。

同时有些研究在分子水平上阐述了传统的冠心病危险因素的发病机制。如, 吸烟能增加 PECAM-1 在单核细胞上的表达与磷酸化, 增加葡萄糖引起的 PECAM-1 磷酸化后的单核细胞迁移^[22], 而低氧可致 PECAM-1 磷酸化及增强单核细胞穿过血管内皮的迁移^[23]。

4 展望

从上述的研究结果可以看出, 随着不同的实验设计和研究对象, 可以得出不同的、甚至是截然相反的研究结果。冠心病的病程、传统危险因素的有无、研究对象的种族和性别的差异均可能对 PECAM-1 基因多态性与冠心病的相关性产生影响。因此, 应充分考虑上述影响因素进行相关研究, 明确 PECAM-1 基因多态性与冠心病之间的关系是摆在我们面前的又一项新的任务。而且通过研究 PECAM-1 基因多态性与急性冠状动脉综合征的关系, 在基因水平上探讨冠心病的危险因素, 为冠心病发病机制的研究以及危险因素的评价, 疾病的预防提供新的思路。

[参考文献]

- [1] 蔡强军. 单核-内皮细胞相互作用与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(1): 83-85
- [2] 王占聚. 血小板-内皮细胞粘附分子的研究进展[J]. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 1996, 16(4): 251-254
- [3] Newman PJ. Switched at birth: a new family for PECAM-1[J]. J Clin Invest, 1999, 103: 5-9
- [4] Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes[J]. Am J Physiol, 1996, 270(5): H1 624-633
- [5] Sawa M, Masuda M, Harada N, Lopes RB, Fujiwara K. Tyrosine phosphorylation of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1, CD31) in mechanically stimulated vascular endothelial cells[J]. Eur J Cell Biol, 1997, 72: 229-237
- [6] Sagawa K, Swaim W, Zhang J, Unsworth E, Siragamian RP. Aggregation of the high affinity IgE receptor results in the tyrosine phosphorylation of the surface adhesion protein PECAM-1 (CD31)[J]. J Biol Chem, 1997, 272: 13 412-418

- [7] Edmead CE, Crosby DA, Southcott M, Poole AW. Thrombin induced association of SHP-2 with multiple tyrosine-phosphorylated proteins in human platelets[J]. FEBS Lett, 1999, 459: 27-32
- [8] Gumina RJ, Kirschbaum NE, Rao PN, van Tuinen P, Nweman PJ. The human PECAM1 gene maps to 17q23[J]. Genomics, 1996, 34: 229-32
- [9] Page C, Rose M. Antigenic heterogeneity of vascular endothelium[J]. Am J Pathol, 1992, 141(3): 673-683
- [10] Gumina RJ, Yao Z. Antibody to platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 reduces myocardial infarct size in a rat model of ischemia-reperfusion injury[J]. Circulation, 1996, 94(12): 3 327-333
- [11] Piali L, Albelda SM, Baldwin HS, Hammel P, Gisler RH, Imhof BA. Platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1)/CD31 modulates beta 2 integrins on lymphokine-activated killer cells[J]. Eur J Immunol, 1993, 23(10): 2 464-471
- [12] Mohamed A, Elrayess MA, Talmud PJ. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) & coronary heart disease[J]. Indian J Med Res, 2005, 121(2): 77-79
- [13] Wenzel K, Baumann G, Felix SB. The homozygous combination of Leu125Val and Ser563Asn polymorphisms in the PECAM1 (CD31) gene is associated with early severe coronary heart disease[J]. Hum Mutat, 1999, 14: 545
- [14] Gardemann A, Knapp A, Katz N, Tillmanns H, Haberbosch W. No evidence for the CD31 C/G gene polymorphism as an independent risk factor of coronary heart disease[J]. Thromb Haemost, 2000, 83: 629
- [15] Johann A, Thomas W. Genetic polymorphisms in cytokine and adhesion molecule genes in coronary artery disease[J]. Am J Pharmacol, 2003, 3(5): 317-328
- [16] 宋福春, 陈爱华, 唐晓明, 张文秀, 钱学贤, 李江琪, 等. 血小板内皮细胞粘附因子基因多态性与冠心病的关系[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(2): 156-158
- [17] Wei H, Fang L, Chowdhury SH, Gong N, Xiong Z, Ssong J, et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 gene polymorphism and its soluble level are associated with severe coronary artery stenosis in Chinese Singaporean[J]. Clin Biochem, 2004, 37: 1 091-097
- [18] Fang L, Wei HM, Chowdhury Sanual H, Song J, Heng CK, Sethi S, et al. Association of Leu125Val polymorphism of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) gene & soluble level of PECAM-1 with coronary artery disease in Asian Indians[J]. Indian J Med Res, 2005, 121: 92-99
- [19] Sasaoka T, Kimura A, Hohta S, Fukuda N, Kurosawa T, Izumi T. Polymorphisms in the platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) gene Asn563Ser and Gly670Arg, associated with myocardial infarction in the Japanese[J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 947: 259-269
- [20] Listi F, Candore G, Lio D, Cavallone L, Colonna-Romano G, Caruso M, et al. Association between platelet endothelial cellular adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) polymorphisms and acute myocardial infarction: a study in patients from Sicily[J]. Eur J Immunogenet, 2004, 31: 175-178
- [21] Elrayess MA, Webb KE, Bellingan GJ, Whittall RA, Kabir J, Have E, et al. R643G polymorphism in PECAM-1 influences transendothelial migration of monocytes and is associated with progression of CHD and CHD events[J]. Atherosclerosis, 2004, 177: 127-135
- [22] Rattan V, Shen Y, Sultana C, Kalra VK. Glucose-induced transmigration of monocytes is linked to phosphorylation of PECAM-1 in cultured endothelial cell[J]. Am J Physiol, 1996, 271(4): E711-717
- [23] Kalra VK, Shen Y, Sultana C, Rattan V. Hypoxia induces PECAM-1 phosphorylation and transendothelial migration of monocytes[J]. Am J Physiol, 1996, 271(5): H2 025-034

(此文编辑 文玉珊)