

大炎肽/同种异体移植炎症因子 1 与 动脉粥样硬化的相关研究进展

李冠臻, 张新超

(卫生部北京医院急诊科, 北京市 100730)

[关键词] 大炎肽/同种异体移植炎症因子 1; 动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要] 大炎肽/同种异体移植炎症因子 1 是一个新型炎症因子, 近年研究发现其主要功能是活化巨噬细胞、促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 在动脉粥样硬化、冠心病的发生发展过程中发挥重要作用, 并与血清中动脉粥样硬化危险因子水平密切相关, 可能为动脉粥样硬化的诊断和治疗提供新思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Research Progress Between Daintain/AIF-1 and Atherosclerosis

LI Guan-Zhen, and ZHANG Xin-Chao

(Department of Emergency, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Daintain/AIF-1; Atherosclerosis; Coronary Heart Disease (CHD)

[ABSTRACT] Daintain/AIF-1 is an inflammatory polypeptide factor/allograft inflammatory factor 1 derived from macrophages, which can activate macrophages, promote the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. Lately, extensive progress has been made in the understanding of mechanisms of atherosclerosis and coronary heart disease (CHD). Daintain/AIF-1 plays an important role in the process of occurrence and development of atherosclerosis and possibly allows early prognostic assessment of atherosclerosis to therapy.

大炎肽(daintain)是1994年Chen等^[1]从猪小肠中分离出的一个活性多肽,因与Utans等^[2]1995年从大鼠同种异体心脏移植物的动脉粥样硬化病变中克隆出的同种异体移植炎症因子1(allograft inflammatory factor-1, AIF-1)在基因序列上具有高度同源性,而被并称为大炎肽/同种异体移植炎症因子1(daintain/AIF-1)。研究发现, Daintain/AIF-1主要表达于未成熟的精细胞及单核/巨噬细胞系,参与了类风湿关节炎、移植排斥、I型糖尿病、乳腺癌等疾病过程^[3-6]。最新研究证明^[7], Daintain/AIF-1对动脉粥样硬化的发病过程中有重要作用。

1 大炎肽/同种异体移植炎症因子 1 的生物学特性

Daintain/AIF-1 是一个分子量约 17 kDa, 由 143 个氨基酸残基组成的含有 EF 螺旋结构的细胞质钙

结合蛋白, 定位于人 6 号染色体, 由 HLA-III 基因区编码。目前已发现的 Daintain/AIF-1 同系物还有: 调节小胶质细胞活性的离子钙接头蛋白(ionized calcium binding adaptor molecule-1, Iba1)和调节神经元细胞凋亡退化的小胶质细胞应答因子 1(microglia response factor-1, MRF-1), 此外, 人外周血淋巴细胞和血管平滑肌细胞中的干扰素应答片段(interferon-responsive transcrip, IRT)、大鼠球囊血管成形术应答物(balloon angioplasty-responsive transcript-1, BART-1)等均为 Daintain/AIF-1 的剪接变体, 在功能上与 Daintain/AIF-1 有相似或协同作用^[8]。

正常情况下, Daintain/AIF-1 在哺乳动物的心脏、肝脏、脑、肺等器官均有不同程度的表达, 在人的巨噬细胞系中均有表达, 对调节巨噬细胞的存活、迁移及促进炎症方面有重要作用, 其一级结构在不同种属间具有高度同源性^[9,10]。当血管平滑肌细胞及动脉内皮细胞受到炎症细胞因子如肿瘤坏

[收稿日期] 2013-09-22

[作者简介] 李冠臻, 硕士, 研究方向为老年心血管急症, E-mail 为 wojiushi111a@126.com。通讯作者张新超, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为心血管急危重症防治, E-mail 为 xinchaos@163.com。

死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin 1- β , IL1- β) 等炎性 T 细胞因子的刺激时,会大量表达 Daintain/AIF-1,而正常情况下上述两种细胞中的表达水平不能被检测出来^[11]。

2 大炎肽/同种异体移植炎症因子 1 与血管内皮损伤

当血管内皮组织受到损伤后,炎症反应会趋化单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞等免疫细胞浸润至内皮层中,分泌多种炎症因子进一步破坏内皮组织,同时激活血管内中层的平滑肌细胞,促使其增殖并迁移到血管内膜和细胞外间质,最终导致闭塞性动脉内膜增厚。Daintain/AIF-1 可增强这一过程中 T 淋巴细胞的增殖和分泌功能^[12]。

Autieri 等^[13]发现 Daintain/AIF-1 在大鼠颈动脉球囊成形术后 1~3 天在动脉内表达达到高峰,7 天后下降,证明 Daintain/AIF-1 是动脉损伤及血管平滑肌活化的标志物。Daintain/AIF-1 的过表达可以促进血管平滑肌细胞的生长,其作为胞浆骨架蛋白,在缺乏血清生长因子的条件下呈剂量依赖性地发挥促进血管平滑肌细胞增殖和迁移的作用。但研究证实该作用是由两条不同的信号通路调节的,分别是:p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, P38-MAPK) 依赖型促平滑肌增殖通路和 p38 丝裂原活化蛋白激酶非依赖型促平滑肌迁移通路^[14]。

此外,Tian 等^[15]通过对人动脉内膜炎症损伤过程的研究发现,Daintain/AIF-1 过表达可以显著提高内皮细胞的增殖和迁移能力,促进微血管的生成。Jia 等^[16]将 Daintain/AIF-1 基因导入人脐静脉内皮细胞并获稳定表达后发现,Daintain/AIF-1 通过上调成纤维细胞生长因子及 Ca^{2+} 结合受体蛋白的表达,促进 G_0/G_1 期内皮细胞向 S 期转化,缩短细胞周期,增强血管内皮细胞的增殖和迁移能力,刺激新血管的生成。上述研究表明,Daintain/AIF-1 可以调节血管内皮细胞及血管平滑肌细胞的增殖和迁移,在血管损伤及血管增殖性病变过程中发挥重要作用。

3 大炎肽/同种异体移植炎症因子 1 与动脉粥样硬化

大量研究表明,Daintain/AIF-1 在动脉粥样硬化的发生发展过程中起重要作用。巨噬细胞参与了

动脉粥样硬化病变的各个阶段,并且是动脉粥样硬化斑块的主要细胞成分。Tian 等^[15]发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)刺激巨噬细胞可以导致 Daintain/AIF-1 高表达,利用小分子干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA) 转染抑制 Daintain/AIF-1 表达后,巨噬细胞的增殖活性显著下降,细胞中丝裂原活化蛋白激酶 P38、P44/42 活性明显降低;Daintain/AIF-1 过表达的巨噬细胞对乳胶微粒及 ox-LDL 的吞噬能力显著增强,加速了 Apoe^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化进程。说明 Daintain/AIF-1 通过调节巨噬细胞对 ox-LDL 刺激的信号转导过程而促进动脉粥样硬化的发展。Albiero 等^[17]通过向 Apoe^{-/-} 小鼠体内注射可特异性分泌骨钙素(OC)和骨碱性磷酸酶(BAP)的髓钙化细胞(MCC)发现,MCC 可以通过旁分泌作用过表达 Daintain/AIF-1 从而促进动脉粥样硬化斑块中钙化灶的形成。Sommerville 等^[18]研究发现,Daintain/AIF-1 过表达的转基因小鼠在高脂饮食时动脉粥样硬化的发病率显著高于野生型小鼠,血管平滑肌细胞中 P21 小 GTP 活化激酶 1(p21-activated kinase-1, PAK1) 和 P38 水平显著升高,证明 Daintain/AIF-1 对动脉粥样硬化的发生有直接促进作用。

冠心病是由冠状动脉粥样硬化引起的心肌缺血性疾病,其发病机制与动脉内膜脂质沉积、血管慢性炎症过程相关。Kelemen 等^[19]对冠心病病人的冠状动脉标本进行免疫组织化学分析后发现,CD³⁺ 淋巴细胞、外周血单核细胞及 MCLT-4 细胞在受到炎性细胞因子刺激时会高表达 Daintain/AIF-1,从而活化邻近的动脉血管平滑肌细胞,促进冠状动脉病变发展。Wang 等^[7]通过免疫组化方法证实 Daintain/AIF-1 在冠心病人的动脉粥样硬化斑块区及血管内膜中高表达,在远离斑块区域表达量显著下降;对 BALB/c 小鼠尾静脉注射 Daintain/AIF-1 可显著促进其体内氧化过程,抑制 SOD 活性,提高血清 C-反应蛋白水平。证明 Daintain/AIF-1 与冠状动脉粥样硬化密切相关,可能通过抑制血清 SOD 活性,增强氧化应激反应而促进冠心病的发展。

血清甘油三酯及糖化血红蛋白水平升高及高密度脂蛋白水平降低,是已知的动脉粥样硬化危险因素^[20]。Fukui 等^[21]通过测定 303 名健康受试者血清 Daintain/AIF-1 浓度及相关代谢指标(糖化血红蛋白、血脂水平、尿酸浓度及腹围)并进行多元回归分析后证实:血清 Daintain/AIF-1 浓度与糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平正相关;与高密度脂蛋白水平负相关,提示 Daintain/AIF-1 可能是动脉

粥样硬化的危险因素。

4 结 语

动脉粥样硬化及其引起的冠心病、中风等疾病严重威胁人类健康。Daintain/AIF-1 作为一个与多种炎症疾病相关的功能因子,在动脉粥样硬化的形成和中后期发展过程中发挥重要作用,并且与血清甘油三酯、糖化血红蛋白及高密度脂蛋白等动脉粥样硬化危险因素水平密切相关,目前国内外对于 Daintain/AIF-1 的研究主要集中于移植排斥反应、自身免疫性疾病、肿瘤等方面,它在动脉粥样硬化及血管慢性炎症性病变过程中的作用机理尚未明确,仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Chen ZW, Osternson CG, Bergman T, et al. Purification and characterization of a novel porcine gut regulatory peptide, daintain, with effects on insulin release [J]. *Eur J Endocrinol (abstr)*, 1994, 130(Suppl 2): 32.
- [2] Utans U, Arceci RJ, Yamashita Y, et al. Cloning and characterization of allograft inflammatory factor-1: a novel macrophage factor identified in rat cardiac allografts with chronic rejection[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(6): 2 954-962.
- [3] Casimiro I, Chinnasamy P, Sibinga NE. Genetic inactivation of the allograft inflammatory factor-1 locus[J]. *Genesis*, 2013, doi: 10.1002/dvg.22 424.
- [4] McDaniel DO, Rigney DA, McDaniel KY, et al. Early expression profile of inflammatory markers and kidney allograft status [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4): 1 520-523.
- [5] Zhao YY, Huang XY, Chen ZW. Daintain/AIF-1 (Allograft Inflammatory Factor-1) accelerates type 1 diabetes in NOD mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(3): 513-517.
- [6] Liu Y, Mei C, Du R, et al. Protective effect of allograft inflammatory factor-1 on the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatic arthritis induced by nitro oxide donor sodium nitroprusside[J]. *Scand J Rheumatol*, 2013, 42(5): 349-355.
- [7] Wang J, Zhao Y, Wang W, et al. Daintain/AIF-1 plays roles in coronary heart disease via affecting the blood composition and promoting macrophage uptake and foam cell formation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(1): 121-126.
- [8] Stieger P, Braun-Dullaues RC. The dissimilar siblings or the NFAT-modulated yin and yang of AIF-1 and IRT-1 in cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(3): 388-389.

- [9] Yang ZF, Ho DW, Lau CK, et al. Allograft inflammatory factor-1 (AIF-1) is crucial for the survival and pro-inflammatory activity of macrophages[J]. *Int Immunol*, 2005, 17(11): 1 391-397.
- [10] Tian Y, Jain S, Kelemen SE, et al. AIF-1 expression regulates endothelial cell activation, signal transduction, and vasculogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(2): C256-C266.
- [11] 陈琼荣, 关飞, 刘文琪, 等. 同种异体移植炎症因子-1 与炎症[J]. *国际医学寄生虫病杂志*, 2012, 5: 299-303.
- [12] Zhao YY, Yan DJ, Chen ZW. Role of AIF-1 in the regulation of inflammatory activation and diverse disease processes[J]. *Cell Immunol*, 2013, 284(1-2): 75-83.
- [13] Autieri MV, Chen X. The ability of AIF-1 to activate human vascular smooth muscle cells is lost by mutations in the EF-hand calcium-binding region[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 307(1): 204-211.
- [14] Sommerville LJ, Xing C, Kelemen SE, et al. Inhibition of allograft inflammatory factor-1 expression reduces development of neointimal hyperplasia and p38 kinase activity[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 206-215.
- [15] Tian Y, Kelemen SE, Autieri MV. Inhibition of AIF-1 expression by constitutive siRNA expression reduces macrophage migration, proliferation, and signal transduction initiated by atherogenic stimuli[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(4): C1 083-091.
- [16] Jia J, Cai Y, Wang R, et al. Overexpression of allograft inflammatory factor-1 promotes the proliferation and migration of human endothelial cells (HUV-EC-C) probably by up-regulation of basic fibroblast growth factor[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(1): 29-34.
- [17] Albiero M, Rattazzi M, Menegazzo L, et al. Myeloid calcifying cells promote atherosclerotic calcification via paracrine activity and allograft inflammatory factor-1 overexpression[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(4): 368.
- [18] Sommerville LJ, Kelemen SE, Ellison SP, et al. Increased atherosclerosis and vascular smooth muscle cell activation in AIF-1 transgenic mice fed a high-fat diet [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 45-52.
- [19] Kelemen SE, Autieri MV. Expression of allograft inflammatory factor-1 in T lymphocytes: a role in T-lymphocyte activation and proliferative arteriopathies [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2): 619-626.
- [20] 青格乐图, 张雪峰, 包智章. 高原红细胞增多症动脉粥样硬化危险因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(7): 652-654.
- [21] Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. The serum concentration of allograft inflammatory factor-1 is correlated with metabolic parameters in healthy subjects [J]. *Metabolism*, 2012, 61(7): 1 021-025.

(此文编辑 李小玲)