

● 综述与进展 ●

可溶性血管细胞黏附分子 1、可溶性 E-选择素与冠心病

江小杰¹ 指导:黄绍烈^{2#}

(1 南昌大学研究生院医学部 2008 级研究生 江西南昌 330006;

2 南昌大学第一附属医院 江西南昌 330006)

关键词:黏附分子;可溶性血管细胞黏附分子 1;可溶性 E-选择素;冠状动脉粥样硬化性心脏病

中图分类号:R 541.4

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.03.061

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 是世界上发病率和病死率最高的疾病之一,严重影响着人类的寿命和生存质量。国内外文献都把冠心病看作是一种多风险因素(易感基因与环境因素)共同作用的疾病,其主要病因是冠状动脉血管富脂粥样硬化斑块的形成^[1-2]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,是冠心病的发病基础,慢性炎症促进了冠心病的进展。炎性细胞(单核/巨噬细胞、中性粒细胞及 T 淋巴细胞等)释放大量的炎性介质,如 IL-1、TNF- α 、IFN- α 等,激活核因子- κ B (NF- κ B) 后,使血管内皮细胞分泌细胞黏附分子,如血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1, 又名 CD106) 和 E-选择素 (E-selectin, 又名 CD62E) 等,它们促进循环中单核细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞及血小板黏附于血管内皮,通过释放蛋白酶及氧自由基直接损伤血管内皮细胞,引起炎症反应、血栓形成,在 AS 和 CHD 的发生、发展中起重要作用。可溶性血管细胞黏附分子 1 (soluble VCAM-1, sVCAM-1)、可溶性 E-选择素 (soluble E-selectin, sE-selectin) 是血管细胞黏附分子 1、E-选择素的可溶形式,在冠状动脉粥样硬化的过程中的作用尤为显著。

1 血管细胞黏附分子 1、E-选择素的生物学性状

黏附分子 (adhesion molecules, AM) 是一类分布于细胞表面或细胞外基质中的糖蛋白。它们以配体-受体相对应的形式发挥作用,介导细胞-细胞、细胞-细胞外基质或细胞-基质-细胞间发生黏附。黏附分子根据 cDNA 同源性,目前主要分为五大类,包括:免疫球蛋白超家族、选择素家族、整合素家族、黏蛋白样家族、钙黏素家族,此外还有些尚未归类的分子如 CD44、CD36 等,也属于黏附分子。VCAM-1、E-选择素分别属于免疫球蛋白超家族、选择素家族,与 CHD 密切相关。

血管细胞黏附分子-1 结构上有 6 个 Ig 样结构细胞外区,而用白细胞介素 1 或肿瘤坏死因子诱导的人脐静脉内皮细胞 (hUVEC) 克隆和表达的 VCAM-1 包含 7 个 Ig 样区,相对分子量为 100~110 KD,包含 715 个氨基端残基,其中有 674 个氨基端残基的细胞外部分,22 个氨基端残基的穿膜部分,

19 个氨基端残基的胞浆尾部。其胞外部分由 7 个 C2 型免疫球蛋白样结构域组成。VCAM-1 蛋白链上有许多 N-连接的糖基化位点,每个 C2 型免疫球蛋白样结构域都由一对半胱氨酸残基形成的二硫键起稳定作用^[3]。VCAM-1 主要表达于血管内皮细胞,亦可表达于其他细胞如巨噬细胞、肌细胞、树突状细胞。VCAM-1 在正常血管上的表达用标准的免疫组织化学方法检测不到,而在炎症等病理条件下,血管内皮细胞、平滑肌细胞、骨髓基质细胞等的表达明显上升。VCAM-1 可使循环中的细胞与活化的内皮细胞紧密结合。该过程由它与受体 $\alpha_4\beta_1$ 整合素即很晚抗原-4 (VLA-4) 和 $\alpha_4\beta_7$ 整合素介导,其中与受体 $\alpha_4\beta_1$ 整合素结合可诱导内皮细胞内信号使其变形,介导单核细胞、淋巴细胞与内皮细胞和血管平滑肌细胞的黏附^[4]。 $\alpha_4\beta_7$ 整合素结合则与内脏淋巴细胞的聚集有关。

E-选择素因其最先发现于内皮细胞而得名,为一高密度糖基化的单链跨膜糖蛋白,分子量为 115 KD,由一系列蛋白区域片段构成,其中包括:氨基末端 C 型植物凝集素 (lectin) 区、表皮生长因子 (EGF) 区、4~9 个短重复序列 (SCR) 区、单一的跨膜区以及一个胞浆区。其中 C 型凝集结构域是选择素结合配体部位。研究表明,E-选择素有多种配体:唾液酸化路易糖 X (sialyl Lewisx, slex) 和唾液酸化路易糖 a (sialyl Lewis a, slea) 及其相关的寡聚糖^[5-9]。Slex 在中性粒细胞表面呈高密度表达,是 E-选择素识别的主要结构,但与 E-选择素的亲和力较低。Slea 是 slex 的同分异构体,常表达在某些肿瘤细胞上,可能与肿瘤的转移有关。此外,E-选择素的配体还有 ESL-1 (E-selectin ligand-1)、PSGL-1、CD43 等^[7-9]。E-选择素仅在内皮细胞上表达。静息时,内皮细胞的含量甚微,当内皮细胞受炎症因子 IL-1、TNF- α 、细菌脂多糖 (LPS) 以及 AngII 等刺激后,E-选择素的表达大大增加,这种增加是由转录水平诱导的,转录抑制剂(如放线菌素 O) 或翻译抑制剂(如环己酰亚胺) 都会抑制 E-选择素的表达。体外内皮细胞如脐静脉内皮细胞,经 TNF- α 刺激后 3~6 h, E-选择素的表达达峰值,但即使是细胞因子继续存在,10~12 h 内 E-选择素也会降至基底水平。经研究证实,E-

通讯作者:黄绍烈, E-mail: hsl200605@163.com

选择素有介导活化内皮细胞与中性粒细胞黏附作用,还能介导内皮细胞与单核细胞、记忆 T 细胞、嗜酸及嗜碱性粒细胞、血液树突状淋巴细胞、前 T 细胞、成人 T 细胞性白血病细胞等的结合。E-选择素介导的黏附作用既不依赖于白细胞的活化,也不需要白细胞整合素的参与。内皮细胞上 E-选择素可锚定白细胞,继而介导其活化,因而有助于白细胞稳定地黏附于内皮细胞,继而迁移至血管外组织。

2 可溶性血管细胞黏附分子、可溶性 E-选择素的产生及在冠心病中的意义

可溶性血管细胞黏附分子 1、可溶性 E-选择素是血管细胞黏附分子 1、E-选择素的可溶形式,在内皮细胞表面激活后,血和培养的内皮细胞上清液中均可发现有与细胞表面同型的蛋白分子。sVCAM-1、sE-selectin 的产生有两个途径:(1)血管内皮细胞、白细胞或其它多种细胞表面的黏附分子的胞外部分的酶性裂解,使得细胞外部分脱落进入血液循环。(2)也可由一些 mRNA 翻译后产物不表达于细胞表面,而是直接分泌进入血液,成为另一来源。

冠状动脉粥样硬化的初始、发展和后来的斑块糜烂和破裂、血栓并发症的全部过程都有黏附分子的参与。sVCAM-1、sE-selectin 分别与 VCAM-1、E-selectin 功能相同,水平变化一致,由于技术原因,直接测定血管内皮细胞表面上的 E-选择素比较困难,而 sVCAM-1 和 sE-selectin 的检测方法简便,最常用 ELISA 法。因此,血液中 sVCAM-1、血清可溶性 E-选择素水平可以作为测定血管内皮表达 VCAM-1、E-选择素的间接指标。

sVCAM-1 相对分子量为 80~90 kD,有 6~7 个细胞外 Ig 样区,只有在病变形成伊始,或是出现血管痉挛、斑块不稳定等炎症急剧变化时迅速而明显增加,而且其上升的幅度与局部炎症的严重情况及转归明显相关,在局部病变消退至相对比较平稳的时候,血中检测不到 sVCAM-1 的升高。这与黏附分子膜分子在动脉硬化局部的变化一致^[10]。Mulvihill 等^[11]研究中冠状动脉内采血样与外周血样的可溶性黏附分子的浓度一致。说明在一个短暂的平衡过程后,外周血中的 sVCAM-1 水平可以反应炎症局部的严重程度。sVCAM-1 在正常个体却无明显的差异性。但在已确诊为冠心病的患者,排除其他因素后,稳定型心绞痛患者 sVCAM-1 水平与正常对照组无明显差别,也不能反应冠状动脉病变(由冠状动脉造影判断)的严重性^[12]。对于 sVCAM-1 与急性冠状动脉综合征的关系,Mulvihill 等发现不稳定型心绞痛和非 q 波心肌梗死患者 sVCAM-1 明显高于稳定型心绞痛患者,且维持达 6 个月之久,6 个月后至 1 年内逐渐下降至接近正常人水平^[11]。田敏等^[13]研究认为,sVCAM-1 的升高与发病 6 个月后再发生心血管恶性事件明显相关,sVCAM-1 可以很好地预测将

来发生严重心血管事件的危险性。胡东达等^[14]研究发现 AMI 患者溶栓再通 24 h 后,血清 VCAM-1、E-选择素和 ICAM-1 水平显著降低(P 均 <0.05)。有前瞻性研究发现^[15],VCAM-1 是冠心病患者未来致命性心血管事件最强的独立预测因子。

E-选择素是选择素家族的一员,是在炎症过程中最初出现的黏附分子。E-选择素的作用是减慢血流中的白细胞流动,使其滚动到血管内皮表面,然后使整合素家族中的 CD11/CD18 与其配体细胞间黏附分子或 E-选择素结合,使白细胞紧密黏附于内皮表面,并介导白细胞的渗出,而白细胞向血管内皮的迁移黏附是动脉粥样硬化的重要机制。有报道显示,冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清可溶性 E-选择素表达增加,E-选择素可能参与了该病的发病过程与冠状动脉粥样硬化的形成^[15-16]。田乃亮等^[17]研究发现冠心病 sE-selectin 显著高于正常组,且不同类型的冠心病之间有显著差异。其升高程度与冠脉病变程度有良好的相关性^[18]。而吕邵华研究显示急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者的血清可溶性 E-选择素水平比较无明显差别,但这两组患者血清可溶性 E-选择素水平却较稳定型心绞痛和对照组明显增高,而稳定型心绞痛和正常对照组个体的血清可溶性 E-选择素水平也相近^[19]。孙丽等^[20]认为外周血中可溶性 E-选择素的浓度在急性心梗、不稳定性心绞痛和稳定性心绞痛显著高于对照组 ($P < 0.01$),且急性心梗、不稳定性心绞痛组显著高于稳定性心绞痛组 ($P < 0.01$)。虽然各研究结果不完全相同,可能与样本大小及选择对象标准不同有关,但据统计 E-选择素诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的敏感度为 74%、特异度为 83%,提示患者血清可溶性 E-选择素水平增高,并反映病情严重程度,可作为可疑胸痛患者的辅助鉴别诊断手段。E-选择素还在心肌缺血-再灌注损伤、心功能不全、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄发生发展过程中均起着重要的作用^[21-22]。

3 国内外的研究进展

自从 1994 年德国学者 Wenzel 等首先报道 E-选择素第 4 外显子的 561 位 A→C 突变,并导致所编码的第 128 位氨基酸由丝氨酸变成精氨酸,由此可能影响 E-选择素的生物学活性,可能与动脉粥样硬化相关,对黏附分子基因多态性的研究成为当今的热点。研究发现黏附分子的基因多态性引起的氨基酸改变是早发严重 AS 高危因素。

人的 E-选择素基因位于第 1 号染色体长臂上,为一段长 13 kb 的 DNA 序列,含 14 个外显子和 13 个内含子。第 4 外显子的 561 位 A→C 突变,导致所编码的第 128 位氨基酸由丝氨酸变成精氨酸,第 2 外显子存在 G/T 多态性,这两种多态性可能影响 E-选择素基因表达和功能,并可能与心血管疾病尤其是冠状动脉粥样硬化性心脏病的发展有密切关

系^[23-24]。饶丹等^[25]研究发现,中国汉族人群中存在 E-selectin 的 A128C 基因多态性,CHD 患者 CC+AC 基因型频率和 C 等位基因频率较正常对照组显著增高($P < 0.01$);而在 CHD 患者中,ACS 患者与稳定型冠心病患者 CC+AC 基因型频率和 C 等位基因频率也有显著性差异($P < 0.05$),同时还发现 E-selectin 的 A128C 基因多态性与 CHD 的易患性有相关性,CC+AC 基因型 CHD 患 ACS 的风险约是 AA 基因型的 3.257 倍,CC+AC 基因型患冠心病的风险是 AA 基因型的 5.843 倍。可见 E-selectin 基因 A128C 多态性可能与冠心病的发生、发展及该疾病的严重程度相关,因此通过检测基因型,可以筛查冠心病的易患人群和冠心病患者中的高危人群,这对早发现及时预防有重要意义^[25-26]。曾志为等^[27]分析总体样本中 E-选择素各基因型与血脂水平的关系发现,AC/CC、GT 基因型较 AA 及 GG 基因型血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平有增高趋势,但差异无显著性意义($P > 0.05$)。胡恒亮等^[28]研究结果显示 E-选择素 S128R 基因多态性与吸烟在冠心病的发生中有交互作用,吸烟且 SR+RR 基因型患冠心病的危险性明显增加。而对于 VCAM-1 基因的多态性国内外很少有相关研究。

深入研究这种细胞间及细胞与细胞基质间相互作用的分子机理,有助于进一步明确冠心病的发生、发展机制,利用这一机制研制出针对黏附分子作用的各种制剂,如抗各种黏附分子的单克隆抗体,或进行基因治疗,将在冠心病的诊断、预防和治疗方面具有广泛的临床前景。

参考文献

- [1] Krauss S, Zhang CY, Seorano L, et al. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction [J]. Clin Invest, 2003, 112(12): 1 831-1 842
- [2] Robertson RP, Harmon J, Tran PO, et al. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2004, 53 Suppl 1: S119-S124
- [3] 王瑜, 汤键. 血管细胞粘附分子 1(VCAM-1)的分子生物学[J]. 北京医科大学学报, 1994, 47(S): 216-219
- [4] Matheny HE, Deem TL, Cook-Mills JM. Lymphocyte migration through monolayers of endothelial cell lines involves VCAM-1 signaling via endothelial cell NADPH oxidase 2000 (2) [J]. J Immunol, 2000, 164(2): 6 550-6 559
- [5] Kannagi R, Izawa M, Koike T, et al. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis [J]. Cancer Sci, 2004, 95(5): 377-384
- [6] Kitayama J, Tsuno N, Sunami E, et al. E-selectin can mediate the arrest type of adhesion of colon cancer cells under physiological shear flow [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(1): 121-127

- [7] Charles JD, Leyla D, Natalia T, et al. Identification of leukocyte E-selectin ligands, P-selectin glycoprotein ligand-1 and E-selectin ligand-1, on human metastatic prostate tumor cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(13): 5 750-5 760
- [8] Alexander Z, Clare LA, Matthias H. PSGL-1 engagement by E-selectin signals through Src kinase Fgr and ITAM adapters DAP12 and FcRγ to induce slow leukocyte rolling [J]. J Exp Med, 2008, 205(10): 2 339-2 347
- [9] Robert CF, Sandra LK, Robert S. CD43 is a ligand for E-selectin on CLA+human T cells [J]. Blood, 2006, 107: 1 421-1 426
- [10] Cybulsky MI, Kaeko Iiyama, Li HM, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis [J]. J Clin Invest, 2001, 107: 255-262
- [11] Mulvihill NT, Foley JB, Walsh MA, et al. Relationship between intracoronary and peripheral expression of soluble cell adhesion molecules [J]. Int J Cardiol, 2001, 77(2-3): 223-229
- [12] Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T, et al. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2002, 83(2): 143-150
- [13] 田敏, 刘安丽, 魏玉静, 等. 冠心病患者外周可溶性细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1、CD18 及 P-选择素检查 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(5): 900-901
- [14] 胡东达, 谢玉才. 冠心病患者血清细胞粘附分子的变化 [J]. 心脑血管病防治, 2005, 5(5): 52-53
- [15] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease [J]. Circulation, 2001, 104(12): 1 336-1 342
- [16] 高敏. E-选择素与心血管疾病 [J]. 医学综述, 2006, 12(9): 60-62
- [17] 田乃亮, 陈绍良, 马玉玲, 等. 血清 E-选择素在冠心病中的变化及意义 [J]. 中国综合临床, 2005, 21(10): 876-878
- [18] 杨大春, 朱峻, 周文兴, 等. 冠心病炎症标志物检测意义 [J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(1): 1-3
- [19] 吕邵华. 血清可溶性 E-选择素在冠心病不同临床表现时的水平比较 [J]. 临床医学, 2007, 27(1): 88-89
- [20] 孙丽, 郭晓玲. 冠心病患者血清 E-选择素和 Ox-LDL 的测定及意义 [J]. 包头医学院学报, 2008, 24(6): 580-582
- [21] Rauchhaus M, Gross M, Schulz S, et al. The E-selectin SER128ARG gene polymorphism and restenosis after successful coronary angioplasty [J]. Int J Cardiol, 2002, 83(3): 249-257
- [22] Kilickap M, Tutar E, Aydintug O, et al. Increase in soluble E-selectin level after PTCA and stent implantation: a potential marker of restenosis [J]. Int J Cardiol, 2004, 93(1): 13-18
- [23] 田乃亮, 陈清枝, 李东野, 等. 血清 E-选择素和白细胞 CD11b/CD18 在冠心病中的意义 [J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(1): 7-9
- [24] 黄斌, 匡希斌, 氯沙坦和尼群地平对高血压病患者 E-选择素、冯维布兰德因子等活性的影响 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 2(9): 685-688
- [25] 饶丹, 姜红, 曾秋棠, 等. 黏附分子 E-选择素 A128C 基因多态性与冠心病的关系 [J]. 心脏杂志, 2007, 19(5): 547-555
- [26] 姜红, 杜明, 饶丹, 等. E-选择素基因 A128C 多态性对冠心病的影响 [J]. 临床医学, 2006, 13(2): 161-163
- [27] 曾志为, 许德星, 宋芸, 等. 中国部分汉族人群 E-选择素 +G98T 和 +A561C 基因多态性与冠心病以及血脂水平的相关性 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(20): 3 980-3 983
- [28] 胡恒亮, 程龙猷, 苏方成, 等. E-选择素 S128R 基因多态性与吸烟在冠心病发生中的交互作用 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2006, 35(1): 115-118

(收稿日期: 2011-01-25)

(上接第 88 页) 噬细胞, 提高其吞噬能力^[5]。本研究结果显示灌胃给予小鼠 0.2 g/kg 和 0.6 g/kg 剂量的胭脂树低聚糖 30 d 后, 可显著增加小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率, 说明胭脂树低聚糖可以明显促进小鼠单核巨噬细胞吞噬能力。综上所述, 胭脂树低聚糖能增强小鼠体液免疫功能和巨噬细胞的吞噬功能, 具有一定的增强免疫作用。

参考文献

- [1] 张树清, 李小成, 孙玉华. 大豆低聚糖对小鼠体液免疫功能的影响试验研究 [J]. 微生物学杂志, 2007, 27(2): 97-99
- [2] 徐超斗, 梁爱君, 祝业, 等. 大豆低聚糖对免疫功能的促进作用 [J]. 解放军药学报, 2005, 21(1): 37-39
- [3] 杭锋, 伍剑锋, 龚广宇, 等. 不同剂量蔗果低聚糖对小鼠免疫调节的研究 [J]. 食品工业科技, 2010, 31(10): 359-363
- [4] 江振友, 林晨, 刘小澄, 等. 灵芝多糖对小鼠体液免疫功能的影响 [J]. 暨南大学学报, 2003, 24(2): 51-53
- [5] 王立生, 朱惠明, 杨林, 等. 双歧杆菌的完整肽聚糖对巨噬细胞产生 IL-18 的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2004, 16(4): 195-196

(收稿日期: 2011-03-27)