

飞行因素、间隙连接蛋白 37 及基质金属蛋白酶 9 与冠状动脉粥样硬化*

牟宗阳¹, 罗惠兰^{2* * *}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 中国人民解放军空军总医院, 北京 100036)

〔关键词〕 飞行员; 间隙连接蛋白 37; 基质金属蛋白酶 9; 冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化

〔中图分类号〕 R543.3 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1000-2707(2017)08-0869-03

DOI: 10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2017. 08. 001

冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis)是诱发各种心血管系统疾病,如冠心病、心肌梗塞的一个主要原因^[1]。冠脉硬化的发病率和死亡率非常高,在许多发达国家中,冠脉硬化引起的疾病均排在死亡原因的第一位,但自 20 世纪 60 年代开始,一些发达国家的冠心病死亡率呈下降趋势,而在我国冠心病的发病率却呈明显上升趋势,且发病年龄有年轻化的趋势。早期观点认为冠脉硬化的主要发病机制是“脂肪浸润学说”,近年来大多学者开始支持“内皮损伤反应学说”和“慢性炎症学说”,大量研究发现,在冠脉硬化的发生、发展过程中,伴随着大量的炎性细胞和炎性因子的参与,并影响了冠脉血管内皮细胞的损伤过程。研究认为,维持冠脉血管内皮细胞功能的完整性,对冠脉硬化的发生、发展有重要影响。细胞间隙连接蛋白是单个细胞间信息交换的重要通道,对维持内皮细胞完整性有重要影响。间隙连接蛋白 37(CX-37)基因 C1019T 突变与动脉粥样硬化有关,而基质金属蛋白酶 9(MMP-9)在动脉粥样硬化的斑块形成和破裂中起到重要作用。由于飞行员的工作特殊性,包括工作环境、精神压力、饮食结构等与普通人的差异,飞行因素对冠脉硬化发生发展的影响是一个研究热点。本文就飞行因素 CX-37 及 MMP-9 与冠状动脉粥样硬化的联系做一综述。

1 飞行因素与冠状动脉粥样硬化

有研究结果显示,冠状动脉粥样硬化性心脏病

(coronary heart disease, CHD)是导致各国飞行员停止飞行的最常见疾病之一,美国的飞行员在 1995-1999 年导致飞行员停飞的最主要原因是心血管相关疾病^[2-3]。飞行员在高热、低氧及正加速度的飞行环境下,对其身体素质要求极高,相关研究表明,长期暴露在正加速度的环境下可加速动脉粥样硬化的进程^[4]。在国内,王青青等^[5]曾研究,国内的飞行员 30 岁组冠脉硬化指数与一般人群 40~50 岁组的水平相当,说明飞行员的心血管疾病的发病率大大提高^[6]。探索飞行因素对飞行员心血管系统的影响以及与心血管疾病之间的关系,是做好空勤及飞行员的心血管疾病预防和诊断治疗的前提。

2 CX-37 与冠状动脉粥样硬化

2.1 CX-37 的功能及与动脉粥样硬化的联系

在“慢性炎症学说”中,冠脉硬化的原因包括动脉血管壁的慢性炎症反应,在炎症反应早期,内皮细胞的功能失调是一个重要因素^[7]。细胞间隙连接是细胞间信息交换的重要通道,单个细胞之间的相互影响作用,可维持内皮细胞功能的完整性^[8-9]。Yeh 等^[10-11]采用抗 CX-37 抗体检测证明冠状动脉内皮细胞中有间隙连接蛋白(Connexin, CX)存在。

CX 本质为一组蛋白质,属于多基因家族,且广泛分布于各种组织中^[12]。同种或异种的 CX 相互

*[基金项目] 全军“十二五”重点基金资助项目(BWS11J054)

**通信作者 E-mail: luo-huilan@sina.com

网络出版时间: 2017-8-17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170817.1032.022.html>

连接,并在两个相邻细胞的 CX 交接中形成细胞间通道,即间隙连接^[13]。通过间隙连接,相邻细胞之间可进行信息和物质能量的交换,主要是调控细胞的新陈代谢及内环境的稳定等生理过程,而人群中血清 CX 的浓度又与人群、种族、地域、性别等因素相关。

研究提示,间隙连接功能的改变在动脉粥样硬化的发病机制中具有一定意义^[14-15]。Wong 等^[16]对单核细胞、巨噬细胞进行了 CX-37 基因敲除,与正常表达 CX-37 的细胞相比,其黏附于内皮细胞层的能力增强;根据杜一鹏等^[17]研究表明,冠状动脉斑块的形成和不稳定性的增加,可能会导致血清中 CX-37 表达增多。即 CX-37 在维持血管内皮结构和功能的完整性方面有重要作用。

2.2 CX-37-C1019T 基因多态性与动脉粥样硬化的联系

根据相关文献记载,CX-37 的基因-C1019T 产生的突变与急性心肌梗死、冠心病和颈动脉粥样硬化有关^[18],根据 Yeh 等^[11,19]将 CX-37 基因多态性用于台湾人冠心病的研究表明,CX-37 的 C 等位基因频率增高与冠心病的患病率相关;Collings^[20]和 Lanfear 等^[21]对芬兰人 CX-37 基因的研究结果显示动脉粥样硬化与 CX-37-1019C>T 的多态性无关;我国韩雅玲^[22]的研究显示,冠心病组中 C 等位基因携带者(CC+CT)冠心病风险是 TT 型的 1.96 倍,说明 CX-37 的 C 等位基因可能是冠心病发病的一个遗传危险因素。

3 MMP-9 与冠状动脉粥样硬化

3.1 MMP-9 的功能

MMP 是一组明胶酶类的蛋白酶,其功能包括降解细胞外基质,在体内参与了炎症反应、肿瘤的扩散及转移、动脉粥样硬化等各种生理及病理过程^[23-26]。而该蛋白酶家族中的 MMP-9 在动脉粥样硬化的斑块形成和破裂中起到重要作用^[27]。根据刘加强等^[28]的研究表明,MMP-9 在粥样斑块的发展中主要通过促进血管平滑肌细胞的增殖和诱导血管重构,促使了斑块的纤维帽破裂,形成血栓,从而导致了冠状动脉粥样硬化的发生^[29-30]。相关研究表明,MMP-9 浓度与冠脉狭窄程度呈正相关^[31]。

3.2 MMP-9 与动脉粥样硬化的联系

基质金属蛋白酶家族(MMPs),包括了大量的

MMP 蛋白类型,而近几年国内外的多数研究表明,MMP-9 被认为在冠脉硬化的形成过程中有显著作用。MMPs 类蛋白多见于粥样硬化斑块的进展期,而巨噬细胞更容易在不稳定斑块处相对薄弱的斑块肩部大量聚集,导致 MMP-9 分泌增多,同时,它产生的反应性氧化物也可直接激活 MMP-9^[32-33],使 MMP-9 过度表达,导致斑块破裂,诱发冠脉硬化的发生。在 MMPs 家族中,MMP-1、MMP-2、MMP-3 等也均与冠脉硬化的发生、发展有关,其中 MMP-3 更是被发现只存在于冠脉粥样斑块中,但因 MMP-9 在冠脉硬化的过程中更常见,故研究内容更加全面细致。

4 结语

CX-37 与动脉粥样硬化的发生发展中存在着明显相关性,且在男性人群中的关联性更强。同时因为冠状动脉粥样硬化是受到多因素、多基因的影响,而炎症反应只是其中的一个影响因素,故单一炎症因子对疾病的发生发展所产生的影响可能较小。CX-37 及其基因-C1019T 多态性受到的影响因素很多,包括人种、地域、性别等,其与冠脉硬化的联系还有待于大样本的病例对照研究,同时通过对细胞内 CX-37 基因的生物学水平进行研究,来加以验证。MMP-9 与动脉粥样硬化的发生发展存在着明显相关性。关于 CX-37 及其基因多态性和 MMP-9 在动脉粥样硬化斑块中的作用和机制还未完全清楚,因此对 CX-37 和 MMP-9 的生理功能仍需要进行更深一步的研究,以此来提高对机体的能量平衡、炎症反应以及动脉粥样硬化的认识,并进一步分析研究飞行员及普通人以上两个因子的表达水平是否有差异性,从而为飞行员的动脉粥样硬化的诊断及治疗提供新思路和新方法。

5 参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.人民卫生出版社,2013:227-228.
- [2] Mccrary BF, Van SD. Permanent flying disqualification of USAF pilots and navigators (1995 ~ 1999) [J]. Aviat Space Environ Med, 2002(11):1117.
- [3] 那美晶,罗惠兰,刘芳芳,等.飞行员血浆脂联素 SNP+276G/T、瘦素 SNP-2548G/A 位点基因多态性的研究[J].西北国防医学杂志,2016(2):102-104.
- [4] Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis [J]. Blood, 1994

- (9):2840-2853.
- [5] 王青青,徐达,陈惠雨,等. 飞行人员冠心病停飞 71 例长期随访[J]. 中华航空航天医学杂志,1998(3):174-175.
 - [6] 刘芳芳. 飞行员与冠心病患者及健康受试者血清视黄醇结合蛋白 4、内脂素及其基因表型变化的对比研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2015.
 - [7] Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction; atherosclerosis[J]. *JrMol Cell Cardiol*,1999(1):23-37.
 - [8] Christ GJ, Spray DC, Sabban M, et al. Gap junctions in vascular tissues. Evaluating the role of intercellular communication in the modulation of vasomotor tone[J]. *Circ Res*,1996(4):631-646.
 - [9] Severs NJ, Rothery S, Dupont E, et al. Immunocytochemical analysis of connexin expression in the healthy and diseased cardiovascular system[J]. *Microsc Res Tech*,2001(3):301-322.
 - [10] Yeh HI, Rothery S, Dupont E, et al. Individual gap junction plaques contain multiple connexins in arterial endothelium[J]. *Circ Res*,1998(12):1248-1263.
 - [11] Yeh HI, Chou Y, Liu HF, et al. Connexin 37 gene polymorphism and coronary artery disease in Taiwan[J]. *J Cardiol*,2001(2-3):251-255.
 - [12] Laird D. Life cycle of connexins in health and disease[J]. *Biochem J*,2006(394):527-543.
 - [13] Polacek D, Lal R, Volin MV, et al. Gap junctional communication between vascular cells; induction of connexin 43 messenger RNA in macrophage foam cells of atherosclerotic lesions[J]. *Am J Pathol*,1993(2):593-606.
 - [14] Cowan DB, Lye SJ, Langille BL. Regulation of vascular connexin43 gene expression by mechanical loads[J]. *Circ Res*,1998(82):786-793.
 - [15] Giepmans BN. Gap junctions and connexin-interacting proteins[J]. *Cardiovasc Res*,2004(62):233-245.
 - [16] Wong CW, Christen T, Roth I, et al. Connexin37 protects against atherosclerosis by regulating monocyte adhesion[J]. *Nat Med*,2008(12):950-954.
 - [17] 杜一鹏,曾昭华,苏子焯,等. 小鼠动脉粥样硬化过程中血管壁的连接蛋白表达[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013(23):110-115.
 - [18] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Cardiovasc Res*,2011(11):1410-1422.
 - [19] 冯崑,王洪巨,王寅. 间隙连接蛋白 37 基因 C101 9T 多态性和冠心病的关系[J]. 心血管康复医学杂志,2010(4):33-36.
 - [20] Collings A, Islam MS, Juonala M, et al. Associations between connexin37 gene polymorphism and markers of subclinical atherosclerosis; the Cardiovascular Risk in Young Finns study[J]. *Atherosclerosis*,2007(2):379-384.
 - [21] Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, et al. Connexin37 (GJA4) genotype predicts survival after an acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*,2007(3):561-566.
 - [22] 韩雅玲,席素霖,张效林,等. 间隙连接蛋白 37 基因 C1019T 多态性与冠心病易感性的关联研究[J]. 中华医学杂志,2007(2):100-104.
 - [23] Newby AC. Dual role of Matrix Metalloproteinases in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. *Physiol Rev*,2005(1):1-31.
 - [24] 陆蕙,胡东南,彭良珍,等. MMP-9 基因启动子 C1562T 多态性与老年冠心病易感性的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014(1):51-53.
 - [25] 韩雅玲,邬泽峰,张效林. 基质金属蛋白酶 1 基因 -519A/G 多态性与冠心病发病的关系[J]. 中华心血管病杂志,2008(3):195-198.
 - [26] 张岩,王聪霞,董新,等. 基质金属蛋白酶 2、9 基因多态性与早发冠心病遗传易感性的研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2010(4):429-433.
 - [27] 李科,刘俊明. 基质金属蛋白酶 -2、-9 与冠心病关系的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志,2011(2):108-111.
 - [28] 刘加强,杨富生. 关于基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的最新进展[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志,2005(3):168-171.
 - [29] Thomas AC, Newby AC. Effect of matrix metalloproteinase-9 knock-out on vein graft remodelling in mice[J]. *Vasc Res*,2010(4):299-308.
 - [30] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function[J]. *Physiol Rev*,2007(4):1285-1342.
 - [31] 李广平. 心血管病基础与临床研究进展[M]. 北京:中国医药科技出版社,2009:48-49.
 - [32] Thomas AC, Newby AC. Effect of matrix metalloproteinase-9 knock-out on vein graft remodelling in mice[J]. *Vasc Res*,2010(4):299-308.
 - [33] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function[J]. *Physiol Rev*. 2007(4):1285-1342.

(2017-06-02 收稿,2017-07-10 修回)

编辑:周凌