

结合珠蛋白基因多态性与冠心病的相关性

邓国祥 综述, 秦 俭 审校(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

【关键词】 结合珠蛋白; Hp2-2 基因型; 冠心病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.063 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)15-2282-03

血浆结合珠蛋白(Hp)是由 Polonovski 和 Jayle 于 1938 年发现并命名的,属于急性时相蛋白家族成员之一,其最具特点的功能是可以与游离血红蛋白(Hb)结合,并通过巨噬细胞上的清道夫受体 CD163 介导的内吞作用进行降解^[1-2]。Hb 中释放出来的游离铁和亚铁血红素可参与氧化反应,并导致机体组织的损伤。因此, Hp 对 Hb 的清除起着抗氧化剂的作用,是机体的保护因素之一。近年研究发现 Hp 具有不同基因型,且不同基因型的 Hp 所具有的保护能力不同,其中以 Hp2-2 基因型最弱。携带有 Hp2-2 基因型的个体更易发生冠心病,在合并糖尿病的患者尤为明显。此外,人们还发现 Hp2-2 基因型与冠心病的多种危险因素有关,如糖尿病、高血压、血脂异常等。下面就 Hp 的基因型与结构、Hp2-2 基因型及其蛋白产物与冠心病的关系进行综述。

1 Hp 基因型与冠心病

1.1 Hp 的基因型与结构 Hp 基因位于常染色体 16q22,在人类有两种主要的等位基因,即 Hp 等位基因 1 和 Hp 等位基因 2,最终形成 3 种不同的基因表型:纯合子形成 Hp1-1 和 Hp2-2,杂合子形成 Hp2-1。Hp 等位基因 1 为人类和动物所共有的,而 Hp 等位基因 2 仅存在于人类^[3]。Hp 合成时为单条多肽链,之后被裂解为具有氨基端的轻 α 链和有羧基端的重 β 链,并由二硫键连接在一起形成 Hp 蛋白。Hp1-1 和 Hp2-2 的 β 链大小相等,相对分子质量为 45×10^3 。然而 α 链的大小则不相等, Hp1 所形成的 α 链相对分子质量为 9×10^3 ,因为等位基因 2 序列更长,所以 Hp2 产生的 α 链更长^[4]。Hp2 形成的 α 链相对分子质量则为 16×10^3 ^[5]。不同基因型之间在蛋白产物的形态上也各不相同, Hp1-1 形成二聚体, Hp2-1 形成线性聚合物,而 Hp2-2 则形成环状聚合物。

1.2 Hp2-2 基因与冠心病

1.2.1 Hp2-2 基因与冠状动脉粥样硬化病理改变 冠状动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程,包括了粥样斑块的形成和局部炎症反应等。一项有关 Hp 基因型对小鼠动脉瘤形成影响的动物试验发现,从人为造成小鼠的血管壁退化和高血压形成开始, Hp2-2 转基因小鼠的动脉瘤比 Hp1-1 野生型小鼠增大更加明显,而且浸润到动脉瘤壁内的巨噬细胞数量明显增加^[6]。Krishnan 等^[7]研究了合并外周动脉粥样硬化的糖尿病患者经皮腔内斑块旋切术取得的斑块,并与 Hp1-1 和 Hp2-1 基因型(对照组)进行比较,发现 Hp2-2 基因型患者斑块内出血、斑块内铁含量均明显增加,而斑块内 CD163 的表达却明显降低;具有致炎作用的血红素加氧酶-1、髓过氧化物酶含量也明显增加,而具有抗炎作用的白介素 10 及其基因表达却明显降低。以上研究结果均表明, Hp2-2 基因在冠状动脉粥样硬化发生发展过程中不仅具促炎作用,而且加速冠状动脉粥样硬化的形成。

1.2.2 Hp2-2 基因与冠心病严重程度 刘海波等^[8]对我国冠

心病易感性与结合珠蛋白基因多态性进行了关联性研究,该研究中包含了经冠状动脉造影确诊的 189 例冠心病患者(冠心病组)和 242 例冠状动脉正常者(对照组)。结果发现冠心病组中 Hp1-1、Hp2-1 及 Hp2-2 基因型频率分别为 6.88%、39.15%及 53.97%,对照组中 Hp1-1、Hp2-1 及 Hp2-2 基因型频率分别为 12.8%、52.1%及 35.1%,冠心病组中 Hp2-2 基因型的频率显著高于对照组,表明 Hp2-2 基因与冠心病的发生有关。Amira 等^[9]也对 400 例冠状动脉造影的患者进行研究,发现在冠状动脉狭窄率大于 50%或多支血管病变的严重冠心病患者中以 Hp2-2 基因型携带者最多,比例达到了 73.83%。而在冠状动脉造影结果正常或冠状动脉狭窄率小于 50%的患者中则以 Hp1-1 基因携带者为主,其比例为 42.86%,表明 Hp2-2 基因可能与严重冠状动脉病变有关。

1.2.3 Hp2-2 基因与糖尿病患者冠心病发病风险 多项研究表明,携带有 Hp2-2 基因型的糖尿病患者冠心病的发病风险大大增加。Mikael 等^[10]对 226 例 64 岁的女性糖尿病患者进行颈动脉超声研究,发现携带 Hp2-2 基因型患者的颈动脉粥样斑块发生率和颈动脉内膜中膜厚度均高于 Hp2-1 和 Hp1-1 基因型患者。说明 Hp2-2 基因有促进糖尿病患者动脉粥样硬化形成的作用,提示前者可能与糖尿病患者冠心病的发生有关。Levy 等^[11]通过病例对照研究发现, Hp2-2 基因型的糖尿病患者发生冠心病的风险较 Hp1-1 基因型者高出 3~5 倍。另一项来自 Costacou 等^[12]的研究发现, Hp2-2 基因型的 1 型糖尿病患者较 Hp1-1 基因型患者有高出 2 倍的冠心病发生风险。不仅如此,糖尿病患者冠心病发病风险还与 Hp2-2 基因型和糖化血红蛋白浓度(HbA1c)密切相关。Cahill 等^[13]对已知冠心病风险因素进行分层分析的结果显示,在 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的患者中, Hp2-2 基因型患者的冠心病相对风险为 10.12,而在 HbA1c $< 6.5\%$ 的患者中并未发现与 Hp 基因型相关的风险。在携带 Hp2-2 基因型且 HbA1c 升高的女性患者中,冠心病事件的相对风险是携带 Hp1 等位基因且 HbA1c $< 6.5\%$ 患者的 10.72 倍。

2 Hp 基因型与冠心病危险因素

2.1 Hp 基因型与糖尿病 Ahmad 等^[14]对 206 例病程超过 5 年的 2 型糖尿病患者和 114 例健康人(对照组)进行了 Hp 基因型研究,发现 Hp2-1 基因频率为 33.9%,对照组为 47.3%。而 Hp2-2 基因型在 2 型糖尿病患者中的频率则高达 61.1%,较对照组 49.1%明显增高,表明 Hp2-2 基因是 2 型糖尿病的主要易感基因。Shi 等^[15]也对我国北方汉族 2 型糖尿病患者和糖耐量正常者进行 Hp2-2 基因型与糖尿病发病率的关系进行了关联性研究,结果提示 2 型糖尿病组和糖耐量正常组的 Hp 基因型分布均符合哈代-温伯格平衡定律,其中 2 型糖尿病患者中的 Hp 基因型频率为: Hp2-2 51.7%, Hp2-1 39.7%, Hp1-1 8.6%,糖耐量正常组为: Hp2-2 44.1%, Hp2-1 45.1%,

Hp1-1 10.9%, 2 型糖尿病患者的 Hp2-2 基因频率明显高于对照组, 表明 Hp2-2 基因型是中国北方汉族人患 2 型糖尿病的危险因素。

2.2 Hp 基因型与高血压 相继来自巴西的 2 份调查报告显示, Hp 基因型与高血压的发生有关。其中 1 份显示携带 Hp 2-1 基因型的 2 型糖尿病患者的平均收缩压为 (147.5 ± 18.1) mm Hg, 舒张压为 (89.6 ± 16.2) mm Hg。Hp1-1 和 Hp2-2 患者的平均收缩压分别为 (137.7 ± 18.9) mm Hg, (137.7 ± 20.1) mm Hg; 舒张压分别为 (81.9 ± 9.5) mm Hg, (81.8 ± 11.4) mm Hg, 可以看出 Hp 2-1 基因型患者的平均收缩压和舒张压均高于其他两种基因型; 且其中发生难治性高血压的患者数量约为其他表型的 2 倍^[16]。另一份报告显示 Hp1-1 基因型与个体发生原发性高血压有关, 而 Hp2-2 基因型则可以降低原发性高血压的发病风险^[17]。虽然这些关于 Hp 基因多态性在高血压发病作用的报道并非一致, 但仍提示 Hp 基因可能与高血压的发生有关, 尚待更多的前瞻性研究加以证实。

2.3 Hp 基因型与血浆低密度脂蛋白 (LDL) Cahill 等^[13]在《美国护士健康研究》中发现, 血浆 LDL 浓度在 Hp1-1 基因型携带者为 (133 ± 3) mg/dL, Hp2-1 基因型携带者 LDL 浓度为 (140 ± 2) mg/dL, Hp2-2 基因型携带者 LDL 浓度为 (143 ± 2) mg/dL, 显示 Hp2-2 基因型携带者血浆 LDL 浓度最高。但亦有研究观察到 Hp2-1 患者的 LDL 水平较其他两种基因型有明显增高^[18]。表明迄今就 Hp 基因与 LDL 浓度之间的关系目前尚无定论, 有待进一步深入研究。

3 Hp2-2 基因型蛋白产物与冠心病危险因素

3.1 Hp2-2 蛋白与高密度脂蛋白 (HDL) 功能 在循环中, HDL 介导的胆固醇逆向运输作用可以减少体内胆固醇的蓄积, 该作用主要依赖于卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶 (LCAT) 将胆固醇转化为胆固醇酯类^[19]。LCAT 需要与载脂蛋白 A1 (ApoA1) 上的氨基酸残基结合后才能激活, 而 Hp-Hb 复合物可以与 HDL 中的 ApoA1 结合, 然后使 ApoA1 上的 LCAT 结合部位发生氧化损伤, 导致 LCAT 不能与 ApoA1 正常结合, 从而使 LCAT 激活受阻, 进一步影响 HDL 的成熟, 并减弱其促进胆固醇逆向转运的能力。此外, 由于 ApoE 与 ApoA1 中 Hp 的结合区域有相似的氨基酸序列, 因此, Hp-Hb 复合物也能与 ApoE 结合。同样该结合会抑制 ApoE 对 LCAT 的活化, 进而使胆固醇的酯化受阻, 胆固醇的逆向转运减少^[20]。Asleh 等^[21]将 Hp1-1、Hp2-2 及 Hp 基因敲除小鼠个体的血浆分别与 ¹²⁵I-Hb 进行体外孵化, 然后评估 HDL 免疫沉淀物的放射性。结果发现 Hp2-2 个体血浆中 ¹²⁵I-Hb 相关性 HDL 水平较 Hp1-1 个体明显增加, 而在 Hp 基因敲除的小鼠体内却没有发现 ¹²⁵I-Hb 相关性 HDL。表明 Hp 是一种 HDL 相关蛋白, 为 Hb 与 HDL 结合的主要中介物质。该研究还发现, HDL 亦与活性铁介导的氧化反应有关, Hp2-2 基因型糖尿病患者体内的 HDL 相关脂质过氧化物明显增加, 提示 Hp2-2 蛋白产物可造成体内 Hb 相关性 HDL 的堆积, 导致 HDL 相关脂蛋白氧化修饰, 使 HDL 变成一种氧化剂。因此, Hp2-2 蛋白产物从某种意义上不仅削弱了 HDL 抗动脉粥样硬化的能力, 而且使其成为导致血管氧化损伤的危险因素。

3.2 Hp2-2-Hb 复合物清除速率与氧化应激 一项以预防冠心病为目的、寻找 Hp 基因型的药物基因组学研究发现, 将 ¹²⁵I-Hp1-1-Hb 和 ¹²⁵I-Hp2-2-Hb 复合物分别注入对应基因型的转基因糖尿病大鼠模型和非糖尿病大鼠模型, 测得在糖尿病或非

糖尿病大鼠体内 ¹²⁵I-Hp1-1-Hb 的半衰期均为 20 min, 非糖尿病大鼠体内 ¹²⁵I-Hp2-2-Hb 的半衰期为 50 min, 在糖尿病大鼠体内 ¹²⁵I-Hp2-2-Hb 的半衰期则大于 100 min。Hp2-2-Hb 复合物的清除半衰期比 Hp1-1-Hb 复合物明显延长, 且 Hp2-2-Hb 半衰期在糖尿病大鼠明显长于非糖尿病大鼠。Hp-Hb 复合物半衰期越长, 清除速率越慢, 使 Hb 有更多的机会参与氧化反应, 可见不同基因型的 Hp-Hb 复合物的清除速率直接关系到 Hp 抗氧化作用能力^[21]。因此, Hp2-2-Hb 是体内造成氧化应激损伤的主要物质之一。

4 展 望

虽然目前 Hp 确切的致病机制尚未完全明确, 但已有研究证实抗氧化剂维生素 E 可以降低 Hp2-2 基因型糖尿病患者发生冠心病的风险^[22]。而且针对 Hb 氧化损伤毒性的表型特性 Hp 治疗目前已在试验阶段^[23]。Hp 基因多态性及其相应蛋白产物致机体某些功能缺陷有望为冠心病学的研究和防治开辟新的领域。

参考文献

- [1] Levy AP. Haptoglobin genotype is a determinant of iron, lipid peroxidation, and macrophage accumulation in the atherosclerotic plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 27(1): 134-140.
- [2] Andersen CB, Torvund JM, Nielsen MJ, et al. Structure of the haptoglobin-haemoglobin complex[J]. *Nature*, 2012, 489(7416): 456-459.
- [3] Goldenstein H, Levy N, Levy A. Involvement of haptoglobin in prevention of oxidative stress cause by hemoglobin in pre-eclampsia[J]. *Adv Biosci Biotechnol*, 2012, 3(7): 1037-1042.
- [4] Polticelli F, Bocedi A, Minervini G, et al. Human haptoglobin structure and function-a molecular modelling study[J]. *FEBS J*, 2008, 275(22): 5648-5656.
- [5] Andrew PL, Rabea A, Shany B, et al. Haptoglobin: Basic and Clinical Aspects[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(2): 293-304.
- [6] Ruzevick J, Christopher J, Gustavo P, et al. Aneurysm formation in proinflammatory, transgenic haptoglobin 2-2 mice[J]. *Neurosurgery (Baltimore)*, 2012, 72(1): 70-76.
- [7] Krishnan P, Purushothaman M, Purushothaman KR, et al. Genotype-dependent impairment of hemoglobin clearance increases oxidative and inflammatory response in human diabetic atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(11): 2769-2775.
- [8] 刘海波, 施育平, 郭小芳, 等. 结合珠蛋白基因 1/2 多态性与中国人冠心病易感性的关联研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28(1): 60-63.
- [9] Amira M, Rejeb J, Omezzine A, et al. Association Between Haptoglobin 2-2 Genotype and Coronary Artery Disease and Its Severity in a Tunisian Population [J]. *Biochem Genet*, 2014, 52(5/6): 269-282.
- [10] Mikael R, Behre CJ, Brohall G, et al. The haptoglobin 2-2 genotype is associated with carotid atherosclerosis in 64-year old women with established diabetes[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(7): 500-504.
- [11] Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin

- phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes; The strong heart study[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(11):1984-1990.
- [12] Costacou T, Ferrell RE, Orchard TJ. Haptoglobin genotype a determinant of cardiovascular complication risk in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(6):1702-1706.
- [13] Cahill LE, Levy AP, Chiuev SE, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin [J]. Am Coll Cardiol, 2013, 61(7):728-737.
- [14] Ahmad A, Mohammad HS, Mohammad H, et al. Haptoglobin polymorphism in individuals with type 2 diabetic microangiopathy[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(9):529-535.
- [15] Shi X, Sun L, Wang L, et al. Haptoglobin 2-2 genotype is associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in northern Chinese [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2012, 16(6):563-568.
- [16] Wobeto VP, Pinho PC, Souza JR, et al. Haptoglobin genotypes and refractory hypertension in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(4):338-345.
- [17] Ferreira LB, Lordelo GS, Melo JG, et al. Evidence for an association between haptoglobin and MnSOD gene polymorphisms in essential hypertension based on a Brazilian case-control study[J]. Mol Cells, 2010, 9(4):2166-2175.
- [18] Chen YC, Lee CC, Huang CY, et al. Haptoglobin polymorphism as a risk factor for chronic kidney disease: a case-control study[J]. Am J Nephrol, 2011, 33(6):510-514.
- [19] Luisa C, Carmela RP, Maria SS, et al. Haptoglobin binds the antiatherogenic protein apolipoprotein E—impairment of apolipoprotein E stimulation of both lecithin:cholesterol acyltransferase activity and cholesterol uptake by hepatocytes[J]. FEBS J, 2009, 276(21):6158-6171.
- [20] Rabea A, Shany B, Shiri KL, et al. Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype[J]. Diabetes, 2008, 57(10):2794-2800.
- [21] Asleh R, Marsh S, Shilkrot M, et al. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2003, 92(11):1193-1200.
- [22] Moshe V, Levy AP. Is it time to screen for the haptoglobin genotype to assess the cardiovascular risk profile and vitamin E therapy responsiveness in patients with diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(3):274-279.
- [23] Miriam L, Jeremy WD, Baek JH, et al. Human Hp1-1 and Hp2-2 phenotype-specific haptoglobin therapeutics are both effective in vitro and in guinea pigs to attenuate hemoglobin toxicity[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(14):1619-1633.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-04-15)

• 综 述 •

恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测

王 静^{1,2}综述, 张 侠^{1△}审校(1. 北京军区总医院肿瘤内科诊治中心 100007; 2. 山西医科大学第二临床医学院, 太原 030001)

【关键词】 恶性肿瘤; 高凝机制; 危险因素; 常规凝血检测; 血栓弹力图

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 15. 064 文章标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)15-2284-04

高凝状态也称为血栓前状态,是指在多种生理及病理因素下引起的机体内皮细胞损伤、抗凝活性减低、纤溶活力降低等功能失调导致的血液凝固性增高,是机体血液凝固机制紊乱、动态失衡的状态,有利于血栓形成。Trousseau 教授 1865 年报道 1 例游走性血栓静脉炎为首发症状的胃癌患者,首次揭示了恶性肿瘤、高凝状态及血栓形成之间的相关性^[1]。静脉血栓栓塞症(VTE)作为恶性肿瘤重要的并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的第 2 位原因,其中深静脉血栓栓塞与肺血栓栓塞是实体恶性肿瘤最常见的并发症^[2]。本文就恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、相关发生机制及实验室指标检测等方面进行综述,以期减少血栓相关不良事件的发生。

1 肿瘤高凝状态的危险因素

肿瘤患者 VTE 发生率较高,除与肿瘤自身相关外,还与肿瘤有关治疗、患者身体状况及基础合并疾病等密切相关。总结归类主要有以下 3 个方面:(1)肿瘤因素包括肿瘤的分期、肿块的组织来源、解剖位置等。远处转移患者的 VTE 发病率是

局限期患者的数倍,肿瘤的恶性程度越高,凝血指标异常愈明显。不同类型肿瘤发生 VTE 的风险亦不同,血液系统肿瘤、消化道肿瘤、肺癌、妇科肿瘤及脑癌的 VTE 风险较高,而乳腺癌、前列腺癌等生长缓慢的生殖系统肿瘤发生 VTE 风险较低。(2)与患者密切相关的危险因素,包括高龄、性别、肥胖、种族、既往 VTE 病史、基础疾病,尤其是肾脏和肝脏疾病等,其中既往 VTE 病史使再次血栓的风险增加,上述变化在肿瘤患者中更显著^[3]。此外,伴有皮肤、呼吸道、腹腔及血液等感染的恶性肿瘤患者发生 VTE 的概率是非感染者的 3 倍^[4]。(3)肿瘤治疗的相关治疗措施,如放疗、手术、生物学治疗(如抗血管新生药物、红细胞生成素、集落刺激因子)、激素治疗、肠外营养者、中心静脉置管及输血等,上述因素均会增加肿瘤患者 VTE 的风险。手术、中心静脉置管可能与局部组织损伤、血管内皮损伤、炎症因子释放、血液动力学改变导致高凝状态。胸腹部肿瘤(胰腺、食道、肝、胃、胆管)术前高凝高凝状态可能与淋巴管及神经侵犯、肿瘤的进展分期相关,其中胰腺癌高凝

△ 通讯作者, E-mail: zxl@hotmai. com。