

# 连接黏附分子-A 与心血管疾病的关系 ——从基础到临床

陈一竹 张俊峰

**【摘要】** 连接黏附分子-A(JAM-A)属于免疫球蛋白超家族,是一种跨膜蛋白,在动脉粥样硬化等多种心血管疾病的病理生理过程中发挥重要作用。该文主要介绍 JAM-A 与心血管疾病关系的基础与临床研究。

**【关键词】** 连接黏附分子-A;动脉粥样硬化;血小板;内皮细胞;上皮细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.03.009

连接黏附分子-A(junctional adhesion molecule, JAM-A)/F11 受体(F11 receptor, F11R)是一种跨膜蛋白,在白细胞、血小板及血管内皮细胞等多种细胞上表达,属于免疫球蛋白超家族,其在胚胎发育、正常组织结构维持、炎症与免疫应答、创伤修复、心血管疾病、肿瘤转移等多种生理病理过程中具有重要作用。动脉粥样硬化的发病机理是多因子的,目前认为动脉粥样硬化最先始于氧化脂质在血管壁的沉积。功能障碍的内皮通过表达各种黏附分子(如免疫球蛋白家族、整合素家族等),吸附循环中的血小板和炎症细胞到内皮下<sup>[1-2]</sup>。血小板黏附到炎症内皮细胞上,触发血栓形成。在细胞黏附过程中,JAM-A/F11R 发挥了重要作用<sup>[3-5]</sup>。

## 1 JAM-A 的结构与生理功能

整合素淋巴细胞抗原-1(LFA-1)是 JAM-A 的配体。在内皮和上皮细胞中,JAM-A 位于细胞与细胞的紧密连接处。JAM-A 包含 2 个球状胞外域,即 1 个跨膜结构和 1 个相对短的包含 II 型 PDZ 结构域的 N 端。第一个 VH 型胞外域调节邻近 JAM-A 分子间亲同种抗原的相互作用;第二个 C2 型结构域最接近细胞膜,可与整合素 LFA-1 结合。JAM-A 的 PDZ 区域连接各种胞内蛋白,如细胞骨架的锚定点和组织紧密连接支架的组成部分,即闭锁小

带-1(ZO-1)<sup>[6-7]</sup>。JAM-A 可从细胞表面脱落,成为可溶性的 JAM-A(缺少跨膜结构域)。JAM-A 的解聚由解聚素和金属蛋白酶(ADAM)17 调节<sup>[8]</sup>。

JAM-A 在血小板活化和黏附、白细胞黏附和迁移、血管生成、内皮细胞迁移、细胞极性和屏障功能中均发挥重要作用。JAM-A 还能通过影响微管稳定性来调节细胞运动性<sup>[9]</sup>。在白细胞中,JAM-A 通过调节整合素黏附分子来介导细胞移行,在炎症刺激下,JAM-A 迁移到内皮细胞表面,与亲同种抗原 LFA-1 相互作用,调节白细胞黏附和迁移;在内皮和上皮细胞中,JAM-A 是紧密连接的重要组成部分,并通过亲同种抗原间的相互作用来维持内皮细胞和上皮细胞紧密连接的完整性,从而控制血管和上皮的渗透性<sup>[6]</sup>。

## 2 JAM-A 的基础研究

Naik 等<sup>[10]</sup>研究发现,JAM-A 通过抑制血小板上整合素的信号转导,预防血栓形成。酪氨酸磷酸化的 JAM-A 与静息状态下的血小板膜上表达的整合素  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 结合,当刺激因素活化血小板后,JAM-A 脱磷酸化与之分离。Src 羧基端激酶(Csk)能通过它的 Src 同源 2 区域结合到酪氨酸磷酸化的 JAM-A 上,在血小板静息时,JAM-A 招募 Csk 到整合素/c-Src 复合体。Csk 可通过磷酸化 c-Src 的 Y529 调节域,使整合素/c-Src 复合体处于稳定的状态,抑制整合素信号的启动。JAM-A 缺失导致 c-Src 的 Y529 磷酸化受损,使 c-Src 活化,从而放大信号转导。因此,酪氨酸磷酸化的 JAM-A 是 Csk 结合蛋白,也是整合素信号通路中的内源性抑制剂。研究表明,血小板的高敏性会增加心血管患病

基金项目:上海申康适宜技术推广项目(SHDC12012210);宝山区科委项目(12-E-63)

作者单位:200020 上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科

通信作者:张俊峰,Email:jfzhang\_dr@163.com

风险。Karshovska 等<sup>[11]</sup>发现,敲除 JAM-A 基因后引起血小板功能增强,激活阈值降低,并且炎症活性增加,特别在疾病早期会加快粥样硬化斑块形成;抑制酪氨酸磷酸酶 PTPN1 可以阻断 JAM-A 的脱磷酸化。

Schmitt 等<sup>[12]</sup>发现,在动脉粥样硬化发生过程中,内皮细胞 JAM-A 的重排会促进单核细胞迁移。Woodfin 等<sup>[13]</sup>的实验为 JAM-A 在体内参与白细胞移行提供了直接证据。在模型中,JAM-A 调节中性粒细胞的移行依赖于内皮细胞的 JAM-A,而非白细胞的 JAM-A。Schmitt 等<sup>[12]</sup>运用载脂蛋白 E 缺失,同时全身或内皮细胞特异性缺失 JAM-A,以及白细胞 JAM-A 缺失的骨髓嵌合体小鼠,研究 JAM-A 在不同种类细胞中的不同作用,发现内皮细胞上 JAM-A 的表达上调和重新分配,可促进单核细胞汇入动脉壁,从而促进动脉粥样硬化的形成。白细胞上 JAM-A 的表达对于单核细胞的黏附和迁移是必需的。JAM-A 的表达增加及重新分配是由 miR-145 所调控的,JAM-A 可作为动脉粥样硬化早期损害的生物标志物和治疗新靶点。JAM-A 在早期动脉粥样硬化内皮下和再灌注损伤后招募白细胞的作用已明确,但在动脉损伤后,JAM-A 对内膜增生的作用还未知。Zernecke 等<sup>[14]</sup>利用载脂蛋白 E 缺陷小鼠,发现 JAM-A 基因缺失的小鼠内膜增生的范围减少。他们认为,在发生动脉粥样硬化的过程中,JAM-A 对新生内膜损伤形成和动脉损伤后炎症介质的渗透起关键作用,这可归因于 JAM-A 对单核细胞的直接招募以及血小板趋化因子在内皮上的沉积。

### 3 JAM-A 的临床应用潜力

研究发现,冠状动脉粥样硬化的患者血浆中可溶性 JAM-A 水平升高,并与循环中肿瘤坏死因子(TNF)水平有很强的相关性,另外,在人动脉粥样硬化斑块样本中也发现 JAM-A 表达增加<sup>[1]</sup>。Cavusoglu 等<sup>[1]</sup>纳入 389 例男性冠心病患者的研究发现,在年龄、高脂血症等危险因素中,只有 F11R 水平与冠心病严重程度具有显著相关性;血浆 F11R 水平与其它传统心血管危险因素没有相关性。在接受药物治疗的患者中,使用  $\beta$  受体阻滞剂治疗后 F11R 水平降低。F11R 水平与急性心肌梗死的发生率呈负相关,发生急性心肌梗死的患者血浆 F11R 水平低于仅有胸痛而无心肌酶升高的患者。血浆 F11R 水平与 TNF $\alpha$ 、胰岛素水平以及红

细胞沉降率相关,其中 F11R 水平与 TNF $\alpha$  的正相关性最有意义。然而,该研究仅纳入男性患者,且样本量较小,具有一定的局限性。

Babinska 等<sup>[3]</sup>根据 JAM-A 二聚作用的顺序和结构,修改 F11R 多肽 D 的氨基酸来设计新的治疗药物。该研究发现,多肽 D 可预防动脉粥样硬化的发生。多肽 D 位于膜外表面,因此可以利用一个模仿多肽结合到 JAM-A 同型二聚体相互作用的位点,并且结合晶体模型中活性位点的顺序和结构,来设计合成非肽类。这些改良肽可能更适合需长期治疗的患者。

原发性高血压的诊断需要更早期、更可靠、更精确的生物学标志物。Xu 等<sup>[15]</sup>发现,原发性高血压模型的脑中 JAM-A 在 mRNA 及蛋白质水平上均有表达上调,并且在高血压遗传模型中,JAM-A 的上调并不局限于大脑,而涉及全身。在原发性高血压中,所有内皮细胞的 JAM-A 蛋白表达增加,且年轻的和成年的原发性高血压模型之间的 JAM-A 水平无显著差异,这说明 JAM-A 的升高并非继发于高血压。同时,在非遗传高血压模型上也发现了 JAM-A 在 mRNA 及蛋白水平的上调。这些模型都显示,在血压升高之前 JAM-A 水平已升高,而当确诊高血压后,JAM-A 的水平维持在高水平。由于 JAM-A 的升高先于血压的升高,故 JAM-A 有望成为高血压前期的生物学指标。

此外,Giannotta 等<sup>[16]</sup>研究发现,抑制 JAM-A 表达或(和)活性可以促进胚胎期血管形成细胞植入营养不良的肌肉组织中。抑制 JAM-A 后产生的上述效应与 Rap-1 活性减弱有关,Rap-1 的化学抑制剂能抑制 JAM-A 的作用。在内皮细胞缺失 JAM-A 以及使用 JAM-A 抗体的小鼠中均发现,缺血再灌注导致的中性粒细胞迁移减弱,血管内白细胞黏附增加。Corada 等<sup>[17]</sup>同样也发现,在 JAM-A 敲除的小鼠中,当发生心脏缺血再灌注损伤时,组织中的多形核白细胞浸润明显减少,且多形核白细胞的迁移依赖于内皮细胞上的 JAM-A。

JAM-A 是细胞黏附过程中的关键分子,在心血管疾病发生、发展的生理病理过程中具有重要作用,对其作用机制的研究有利于针对 JAM-A 相关信号通路的靶向药物开发,可能为心血管疾病的治疗提供新的策略。

### 参 考 文 献

- [1] Cavusoglu E, Kornecki E, Sobocka MB, et al. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A

- (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(18):1768-1776.
- [2] Tokat B, Kurt O, Bugra Z, et al. Investigation of the monocyte diapedesis-related LFA-1 and JAM-A gene variants in Turkish coronary heart disease patients [J]. Meta gene, 2014, 2;1-10.
- [3] Babinska A, Clement CC, Swiatkowska M, et al. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides [J]. Biopolymers, 2014, 101(4);322-334.
- [4] 石健, 侯静波. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化关系研究新进展 [J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1):25-27.
- [5] 何流漾, 赵建中, 戚春建. 免疫细胞在动脉粥样硬化中的作用 [J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(3):139-141.
- [6] Schmitt MM, Fraemohs L, Hackeng TM, et al. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution [J]. Atherosclerosis, 2014, 234(2);254-264.
- [7] Kang LI, Wang Y, Suckow AT, et al. Deletion of JAM-A causes morphological defects in the corneal epithelium [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(3);576-585.
- [8] Koenen RR, Pruessmeyer J, Soehnlein O, et al. Regulated release and functional modulation of junctional adhesion molecule A by disintegrin metalloproteinases [J]. Blood, 2009, 113(19);4799-4809.
- [9] Huang H, Cruz F, Bazzoni G. Junctional adhesion molecule-A regulates cell migration and resistance to shear stress [J]. J Cell Physiol, 2006, 209(1):122-130.
- [10] Naik MU, Caplan JL, Naik UP. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex [J]. Blood, 2014, 123(9);1393-1402.
- [11] Karshovska E, Zhao Z, Blanchet X, et al. Hyperreactivity of junctional adhesion molecule A-deficient platelets accelerates atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. Circ Res, 2015, 116(4);587-599.
- [12] Schmitt MM, Megens RT, Zernecke A, et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis [J]. Circulation, 2014, 129(1);66-76.
- [13] Woodfin A, Reichel CA, Khandoga A, et al. JAM-A mediates neutrophil transmigration in a stimulus-specific manner in vivo: evidence for sequential roles for JAM-A and PECAM-1 in neutrophil transmigration [J]. Blood, 2007, 110(6):1848-1856.
- [14] Zernecke A, Liehn EA, Fraemohs L, et al. Importance of junctional adhesion molecule-A for neointimal lesion formation and infiltration in atherosclerosis-prone mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(2):e10-e13.
- [15] Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F, et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension [J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(3):552-560.
- [16] Giannotta M, Benedetti S, Tedesco FS, et al. Targeting endothelial junctional adhesion molecule-A/EPAC/Rap-1 axis as a novel strategy to increase stem cell engraftment in dystrophic muscles [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(2):239-258.
- [17] Corada M, Chimenti S, Cera MR, et al. Junctional adhesion molecule-A-deficient polymorphonuclear cells show reduced diapedesis in peritonitis and heart ischemia-reperfusion injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(30):10634-10639.

(收稿:2015-10-12 修回:2016-04-12)

(本文编辑:梁英超)

# 节能减排 低碳出行

