

# 血清 EREG 和 MGP 水平与胸主动脉瘤的关系

吴祁红 吕安康 陈 颖 陆 林 沈卫峰

**【摘要】** 目的:探讨去分化平滑肌分泌的表皮调节素(EREG)和基质 Gla 蛋白(MGP)与胸主动脉瘤(TAA)的关系。 方法:采集 36 例 TAA 患者血清和 36 例正常对照血清,应用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 EREG 和 MGP 水平,并分析其与胸主动脉病变长度及程度的关系。 结果:TAA 组血清 EREG 水平高于对照组,为( $70.79 \pm 18.00$ ) pg/ml 对( $33.06 \pm 1.34$ ) pg/ml,  $P = 0.045$ ;血清 MGP 水平低于对照组,为( $122.52 \pm 6.78$ ) ng/ml 对( $153.74 \pm 8.57$ ) ng/ml,  $P = 0.006$ ;EREG 水平与主动脉病变长度和病变程度呈正相关。 结论:TAA 患者血清 EREG 水平升高,且升高程度与病变长度和病变程度正相关,而 MGP 水平降低,有一定的诊断价值。

**【关键词】** 胸主动脉瘤;表皮调节素;基质 Gla 蛋白;血管平滑肌

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.018

**Serum levels of EREG and MGP are associated with thoracic aortic aneurysm** WU Qi-hong, LÜ An-kang, CHEN Ying, LU Lin, SHEN Wei-feng. Department of Cardiology, Rui Jin Hospital, Institute of Cardiovascular Disease, Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate serum levels of epiregulin (EREG) and matrix Gla protein (MGP) and their relationships with thoracic aortic aneurysm (TAA). **Methods:** Circulating EREG and MGP were measured in blood samples from 36 patients with TAA and 36 healthy control individuals without TAA, using commercially available ELISA kits. **Results:** Serum level of EREG in TAA group was higher than control [ $(70.79 \pm 18.00)$  pg/ml vs  $(33.06 \pm 1.34)$  pg/ml] while MGP level was lower [ $(122.52 \pm 6.78)$  ng/ml vs  $(153.74 \pm 8.57)$  ng/ml]. Moreover, serum levels of EREG in TAA patients were positively correlated with the lengths and severities of their aortic lesions. **Conclusion:** Serum level of EREG is increased in TAA patients and positively correlated with the length and severity of aortic lesion. Serum level of MGP is lower in TAA patients, indicating that EREG and MGP are implicated in the pathogenesis of TAA and may serve as biomarkers of TAA diagnosis.

**【Key words】** Thoracic aortic aneurysm; Epiregulin; Matrix Gla protein; Vascular smooth muscle cell

胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)是指膈上的主动脉局部扩张,随着病程进展可出现主动脉夹层、钙化、血栓,具潜在致死风险。TAA 常见病因有马凡综合征、二叶主动脉瓣、动脉粥样硬化、创伤等。发病机制涉及基因突变、细胞外基质降解、氧化应激、炎症等诸多因素。主动脉中膜病变是突出的病理特征<sup>[1,2]</sup>。中膜病变包括平滑肌细胞凋亡及表型改变,且后者更为常见。平滑肌细胞表型改变是指分化成熟的、具收缩功能的平滑肌

在病理刺激下,去分化为较为幼稚的合成型平滑肌细胞,其增生、迁徙、合成能力增加<sup>[3]</sup>。表皮调节素(epiregulin, EREG)和基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)是血管平滑肌在病理状态下分泌合成增多的蛋白,参与多种血管病理生理过程<sup>[4,5]</sup>,但与主动脉疾病的关系尚无相关研究。本研究测定 TAA 患者体循环血清中 EREG 和 MGP 水平,探讨它们与 TAA 的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

病例组选自 2009 年 1 月至 2012 年 2 月在上海交通大学附属瑞金医院心脏科病房住院的 TAA 患

基金项目:国家自然科学基金(30971211, 81170284)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

通信作者:吕安康, Email:lvankang@medmail.com.cn

者( $n = 36$ ),均经胸部或胸腹增强 CTA 确诊为 TAA,并接受主动脉腔内隔绝术或外科动脉瘤切除主动脉置换手术。对照组( $n = 36$ )选同期冠脉造影结果正常者。所有入选病例排除急性期感染、心肌梗死、肝肾功能障碍、肿瘤及风湿免疫疾病。所有入选病例无凝血出血障碍,近期末使用华法林或维生素 K。本研究通过医院伦理委员会认定,入选对象均签署知情同意书。

## 1.2 方法

胸部增强 CTA 测定动脉最大扩张直径及病变长度。主动脉病变长度以增强 CT 层距乘以层数计算,病变程度以扩张最大直径乘以病变长度计算。

所有研究对象入院抽取静脉血,分离上层血清备用试剂盒购买自武汉优尔生公司,采用双抗体夹心酶联免疫法测定 EREG 和 MGP,操作严格按照说明书步骤进行。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 版,计量资料用  $t$  检验进行组间差异比较;分类资料以卡方检验进行比较;相关分析采用 Pearson 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 临床资料比较

病例组和对照组的基线临床资料无统计学差异(见表 1)。

表 1 临床资料比较

	病例组	对照组	$P$ 值
年龄(岁)	57.8 ± 2.58	60.5 ± 1.30	0.350
性别(男/女)	28/8	28/8	1.000
入院收缩压(mmHg)	150.31 ± 6.18	139.38 ± 3.13	0.123
入院舒张压(mmHg)	84.62 ± 3.38	86.56 ± 2.89	0.663
高血压病史(有/无)	32/4	34/2	0.367

## 2.2 血清 EREG 和 MGP 水平比较

TAA 组患者血清 EREG 水平明显高于对照组,而 MGP 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

表 2 血清 EREG、MGP 水平比较

	病例组	对照组	$P$ 值
EREG(pg/ml)	70.79 ± 18.00	33.06 ± 1.34	0.045
MGP(ng/ml)	122.52 ± 6.78	153.74 ± 8.57	0.006

## 2.3 EREG、MGP 与入院血压的相关性分析

高血压是 TAA 发病的重要危险因素,也是主动脉夹层的主要临床症状。对 EREG、MGP 和入院

血压水平进行相关分析发现,EREG 和入院收缩压呈弱正相关( $r = 0.24, P = 0.17$ ),与入院舒张压弱正相关( $r = 0.14, P = 0.44$ ),但均无统计学意义。MGP 和入院收缩压弱正相关( $r = 0.01, P = 0.94$ ),和入院舒张压负相关( $r = 0.1, P = 0.57$ ),但也均无统计学意义。

## 2.4 EREG、MGP 与主动脉扩张及病变程度相关性分析

TAA 患者主动脉瘤扩张的最大直径,病变长度及病变程度(即最大直径×病变长度),见表 3。

表 3 胸主动脉瘤病变情况

	最大值	最小值	平均值
病变最大直径(cm)	8.20	3.91	5.38 ± 1.22
病变长度(cm)	52.5	2.1	24.48 ± 14.69
病变程度	245.18	12.47	132.88 ± 80.47

血 EREG 水平与病变扩张最大直径负相关,但不显著( $r = -0.239, P = 0.309$ );与病变长度强正相关( $r = 0.631, P = 0.003$ );与病变程度正相关( $r = 0.043, P = 0.05$ )。MGP 与病变扩张最大直径( $r = -0.119, P = 0.443$ )、病变长度( $r = -0.383, P = 0.129$ )、病变程度( $r = -0.391, P = 0.121$ )均负相关,但无显著性意义。

# 3 讨论

EREG 是表皮生长素家族中的成员,在血管紧张素 II、内皮素-1、血栓素等诱导下,平滑肌细胞表达 EREG 增加<sup>[6]</sup>。Takahashi 等<sup>[4]</sup>发现,EGFR 是血管平滑肌去分化状态下主要的自分泌和旁分泌因子。另外,EREG 的受体表皮生长因子受体的激活可促进血管平滑肌表达基质金属蛋白酶-2(MMP-2),而后者正是参与胸主动脉瘤细胞外基质降解的主要蛋白,EREG 可能进一步参与 TAA 的发病<sup>[7]</sup>。本研究发现 TAA 患者血清 EREG 升高,提示 TAA 患者主动脉中去分化状态、合成型平滑肌增多,而收缩型平滑肌数量下降。EREG 水平与病变扩张最大直径负相关但不显著,与病变长度、病变程度正相关,说明病变程度,即去分化平滑肌的数量,决定了 EREG 在循环中的水平。因此,我们推测血 EREG 可用于预测主动脉病变的长度和程度。

MGP 是一种具有抑制血管钙化功能的蛋白,表达于软骨细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞等。它的作用依赖于维生素 K,维生素 K 拮抗

剂华法林可能会影响 MGP 的表达<sup>[5]</sup>。MGP 可通过与细胞外基质或骨形态发生蛋白-2(BMP-2)结合,而发挥其抑制血管钙化的作用<sup>[8,9]</sup>。另外,MGP 可使血管平滑肌保持在收缩表型,抑制其去分化<sup>[10]</sup>。钙化动脉的 MGP 蛋白表达增加,动脉粥样硬化斑块细胞系中 MGP 的 mRNA 表达上调<sup>[11]</sup>。但是,MGP 的上述功能仅在局部发挥作用,体循环中的 MGP 并无此生物学功能。尽管如此,血清中 MGP 仍具有反映病变程度甚至预测预后的作用。血 MGP 水平与冠心病危险因素相关,并且在动脉粥样硬化患者体循环血清中下降<sup>[12,13]</sup>,这可能与 MGP 结合于局部病变而减少入血有关。临床研究发现,透析患者血 MGP 水平与主动脉宽度呈负相关<sup>[14]</sup>。本研究也发现 TAA 患者血清中 MGP 水平降低,与以前的研究相符。若能取患者病变主动脉壁研究局部 MGP 的表达,则可进一步完善研究。

高血压是 TAA 的致病因素和临床表现之一。本研究发现,入院血压和 EREG、MGP 水平虽弱相关,但都没有统计学意义。这可能与大部分患者有长期高血压病史,院前已规律服用降压药物有关。另外,部分患者因急性胸痛入院,疼痛应激使血压升高,故入院血压并不能完全反映实际血压水平。

因样本量有限,故未根据胸主动脉瘤病因分组,也未对患者预后进行随访,是本研究的不足之处。EREG 和 MGP 在 TAA 发生发展中的作用机制以及其临床应用价值仍有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2008, 9: 283-302.
- [2] Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. Nat Genet, 2007, 39(12): 1488-1493.
- [3] Rzucidlo EM. Signaling pathways regulating vascular smooth muscle cell differentiation[J]. Vascular, 2009, 17(Suppl1): S15-S20.
- [4] Takahashi M, Hayashi K, Yoshida K, et al. Epregrulin as a major autocrine/paracrine factor released from ERK- and p38MAPK-activated vascular smooth muscle cells [J]. Circulation, 2003, 108(20): 2524-2529.
- [5] Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C, et al. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K [J]. Thromb Haemost, 2008, 100(4): 593-603.
- [6] Taylor DS, Cheng X, Pawlowski JE, et al. Epregrulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by angiotensin II, endothelin-1, and thrombin[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1999, 96(4): 1633-1638.
- [7] Kodali R, Hajjou M, Berman AB, et al. Chemokines induce matrix metalloproteinase-2 through activation of epidermal growth factor receptor in arterial smooth muscle cells[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(3): 706-715.
- [8] Zebboudj AF, Imura M, Boström K et al. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2[J]. J Biol Chem, 2002, 277(6): 4388-4394.
- [9] Boström K, Tsao D, Shen S, et al. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells [J]. J Biol Chem, 2001, 276(17): 14044-14052.
- [10] Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification- Upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers[J]. Circ Res, 2001, 89(12): 1147-1154.
- [11] Bonin LR, Madden K, Shera K, et al. Generation and characterization of human smooth muscle cell lines derived from atherosclerotic plaque[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(3): 575-587.
- [12] O'Donnell CJ, Shea MK, Price PA, et al. Matrix Gla protein is associated with risk factors for atherosclerosis but not with coronary artery calcification [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(12): 2769-2774.
- [13] Jono S, Ikari Y, Vermeer C, et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(4): 790-794.
- [14] Hermans MM, Vermeer C, Kooman JP, et al. Undercarboxylated matrix GLA protein levels are decreased in dialysis patients and related to parameters of calcium-phosphate metabolism and aortic augmentation index[J]. Blood Purif, 2007, 25(5-6): 395-401.

(收稿:2012-03-20 修回:2012-05-22)

(本文编辑:丁媛媛)