

膜联蛋白 A1 与动脉粥样硬化关系的研究进展

安彦强 谢 萍

【摘要】 膜联蛋白(annexins)是一类依赖 Ca^{2+} 结构相关的膜磷脂结合蛋白超家族,不同的器官和组织中有不同的膜联蛋白在执行着不同的生物学功能。膜联蛋白 A1 有调控炎症相关酶、细胞黏附与迁移、细胞信号转导、增殖与凋亡、细胞分化和细胞骨架蛋白间的相互作用等功能。动脉粥样硬化从斑块的形成到演进及最终破裂都有慢性炎症的参与。该文以炎症反应为切入点,阐述膜联蛋白和炎症的关系。

【关键词】 膜联蛋白 A1;动脉粥样硬化;炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.02.008

膜联蛋白(annexins)亦称钙磷脂结合蛋白,是一类依赖 Ca^{2+} 结构相关的膜磷脂结合蛋白超家族,广泛分布于各种真核细胞的细胞质、细胞膜和细胞外^[1]。膜联蛋白超家族已发现有近 20 个成员,其分子结构均有极高的相似性,其 C 端均由 4 个(膜联蛋白 A6 为 8 个)保守重复序列(大约 70 个氨基酸残基)构成独特的 Ca^{2+} -膜结合中心结构域。膜联蛋白成员的 N 端序列长度不一致,可能与其各自功能不同相关^[2]。膜联蛋白成员具有不同的生物学功能,某些膜联蛋白的表达和活性失调可以引起多种疾病。

膜联蛋白在各种心血管疾病、糖尿病、肿瘤、炎症及自身免疫性疾病中的作用机理已成为当前的研究焦点之一。近年利用各种分子生物学技术,其中包括基因抑制(gene inhibited)、基因敲除(gene knockdown)、RNA 干扰(RNA interference)等方法,研究发现膜联蛋白参与细胞膜表面钙调节蛋白介导的生命活动以及细胞的跨膜转运^[3],尤其是膜联蛋白 A1 在抗炎反应方面的作用涉及调控炎症相关酶、细胞黏附与迁移、增殖与凋亡、细胞信号转导、细胞分化和细胞骨架蛋白间的相互作用等。

1 膜联蛋白 A1 的抗炎生物学功能

1.1 膜联蛋白 A1 参与炎症反应的调控

膜联蛋白 A1 是该家族首个被描述的成员,亦称依钙蛋白(calpactin II)、脂皮素(lipocotin I)和 p35。在炎症反应中,胞浆型磷脂酶 A2 蛋白

(cytosolic phospholipase A2 protein, cPLA-2)活性的调控是机体调节炎症反应过程的核心。研究证实内源性膜联蛋白 A1 可特异性抑制 cPLA-2 活性,而外源性膜联蛋白 A1 与其膜受体相互作用抑制 cPLA-2 活性^[4,5]。因此,膜联蛋白 A1 又称为磷脂酶 A2 抑制蛋白(phospholipase A2 inhibitory protein)。

1.2 膜联蛋白 A1 对中性粒细胞和单核细胞的作用

膜联蛋白 A1 对中性粒细胞和单核细胞迁移都有非常强的抑制效应。当中性粒细胞/单核细胞黏附到血管内皮细胞时,膜联蛋白 A1 移动并且外化,与血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)竞争性结合整合素 $\alpha 4 \beta 1$,抑制单核细胞与血管内皮细胞的黏附,从而维持中性粒细胞/单核细胞与内皮细胞之间黏附与去黏附的动态平衡,调节其血管外渗水平,参与早期炎症反应的调节。多项动物实验研究表明,膜联蛋白 A1 是抗炎反应的重要介质,其既可阻抗中性粒细胞的迁移,还可干扰黏附分子介导的白细胞-内皮细胞间相互作用及炎性介质的释放等。是体内重要的内源性促炎症消退介质,为炎症反应的重要“刹车信号”^[6]。

2 动脉粥样硬化发生、发展的炎症机制

2.1 动脉粥样硬化的炎症学说

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)由多种遗传因素、环境因素及生活习惯共同作用的结果^[7]。AS 的发生发展包括脂质入侵、白细胞聚集、内膜损伤、炎症反应、氧化应激、血管平滑肌细胞迁移和增殖、血栓形成、选择性基质代谢及血管新生等^[8]。AS 不仅是一个脂质聚集导致内膜损伤反应的被动

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学临床医学院(安彦强);

730000 兰州,甘肃省人民医院心血管内科(谢 萍)

通信作者:谢 萍,Email: pingxie66@163.com

过程,也是一个主动的炎性反应过程,从其斑块的形成到演进以及最终破裂都有慢性炎症的参与^[9]。

2.2 AS 与炎症细胞

单核细胞和内皮细胞黏附是 AS 发生、发展过程中的关键环节。血管内皮细胞受损和功能减退可引起包括单核细胞和淋巴细胞在内的白细胞向炎症部位游走、黏附、聚集并穿越血管壁,促进 AS 形成和演进,是 AS 发生的启动环节^[10]。临床研究发现,AS 最有前途的干预靶点是脂代谢异常和炎症^[11],这为 AS 发生与发展中有炎症机制的参与提供了有力的佐证。

AS 的发生、发展与平滑肌细胞/巨噬细胞的增生/凋亡异常有关^[12]。血管平滑肌细胞/巨噬细胞是血管壁中产生细胞外基质蛋白的主要细胞。在致 AS 危险因子的刺激下,一方面通过改变平滑肌细胞/巨噬细胞分泌细胞外基质蛋白的类型,影响粥样斑块的脂质聚集量和黏附于其上的细胞增殖指数。另一方面,通过表达各种有利脂类吸收的受体形成泡沫细胞,参与脂质斑块的早期富集。与此同时,产生引发和加重血管壁炎症反应的细胞因子,如血小板衍生因子(PDGF)、转化生长因子 β (TGF- β)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)等^[13,14]。因此,血管平滑肌细胞/巨噬细胞凋亡和增殖的平衡决定了 AS 的形成与演进。

2.3 AS 与炎症介质

AS 病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症性反应结果,各种炎症细胞通过与其相关联的细胞因子、黏附分子等形成复杂的炎症级联反应,协同放大炎症反应,促进 AS 的形成与进展。

3 膜联蛋白 A1 与 AS 的关系

3.1 膜联蛋白 A1 与 AS 炎症细胞

膜联蛋白 A1 对单核细胞黏附功能有重要的负性调节作用,同时可以抑制细胞增生,促进凋亡细胞的安全清除。Cheuk 等^[15]研究表明,AS 致颈动脉狭窄患者,斑块组织中膜联蛋白 A1 表达增高,其中有临床症状患者较无症状患者动脉粥样硬化斑块中膜联蛋白 A1 表达明显增加^[15]。

3.2 膜联蛋白 A1 与 AS 细胞炎症信号通路

膜联蛋白 A1 在 MAPK/ERK 信号通路上游,通过与不同生长因子结合蛋白结合,影响蛋白复合物的形成和活性,持续激活 ERK1/2 MAPK 信号级联反应,从而抑制 cyclin D1 表达、减少细胞增生,控制炎症反应的进展^[16]。另外,细胞炎症信号通路

NF- κ B 对各类致炎细胞因子(PDGF、TGF- β 、MCP-1、TNF- α 等)的基因转录及蛋白表达发挥重要的调控作用^[17,18]。

3.3 膜联蛋白 A1 抗 AS 的其他佐证

目前,关于低密度脂蛋白胆固醇对外周血单核细胞膜联蛋白 A1 表达水平和氟伐他汀对其的干预影响我们已做了初步探讨。研究发现,低密度脂蛋白胆固醇可使外周血单核细胞膜联蛋白 A1 表达下降,呈浓度和时间依赖方式,并且氟伐他汀对此具有干预效应^[19,20]。这为 AS 与膜联蛋白 A1 之间的关系提供了佐证。

总之,单核/巨噬细胞和内皮细胞及血管平滑肌细胞功能的改变是研究 AS 发病机制的焦点,而膜联蛋白 A1 与它们功能的改变关系密切。由此认为膜联蛋白 A1 可能参与 AS 的发生、发展,但其通过何种机制参与 AS 的发生发展尚缺乏直接实验证据。

4 结语

迄今为止,已发现膜联蛋白 A1 在 AS 病理发展过程中发挥重要的作用,但其确切相关机制尚不清楚。随着研究的进一步深入,相信膜联蛋白 A1 会成为解决 AS 引发心血管事件的切入点之一。

参 考 文 献

- [1] Fatimathas L, Moss SE. Annexins as disease modifiers[J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(4): 527-532.
- [2] Bandorowicz-Pikuła J, Woś M, Pikuła S. Participation of annexins in signal transduction, regulation of plasma membrane structure and membrane repair mechanisms[J]. *Postepy Biochem*, 2012, 58(2): 135-148.
- [3] Mortimer JC, Laohavisit A, Macpherson N, et al. Annexins: multifunctional components of growth and adaptation[J]. *J Exp Bot*, 2008, 59(3): 533-544.
- [4] Lecona E, Barrasa JI, Olmo N, et al. Upregulation of annexin A1 expression by butyrate in human colon adenocarcinoma cells: role of p53, NF- κ B, and p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(15): 4665-4674.
- [5] John CD, Gavins FN, Buss NA, et al. Annexin A1 and the formyl peptide receptor family: neuroendocrine and metabolic aspects[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(6): 765-776.
- [6] Perretti M, D'Acquisto F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(1): 62-70.
- [7] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice[J]. *Circ J*, 2010, 74(2): 213-220.
- [8] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary

artery disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352 (16): 1685-1695.

[9] Fernández-Herando C, József L, Jenkins D, et al. Absence of Akt1 reduces vascular smooth muscle cell migration and survival and induces features of plaque vulnerability and cardiac dysfunction during atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(12): 2033-2040.

[10] Libby P, Ridker PM, Hansson G. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7327): 317-325.

[11] Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration[J]. Circ Res, 2008, 102(12): 1529-1538.

[12] Chen Z, Yoshihara E, Son A, et al. Differential roles of Annexin A1 (ANX A1/ lipocortin-1/ lipomodulin) and thioredoxin binding protein-2 (TBP-2/VDUP1/TXNIP) in glucocorticoid signaling of HTLV-I-transformed T cells[J]. Immunol Lett, 2010, 131(1): 11-18.

[13] Seimon T, Tabas I. Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis [J]. J Lipid Res, 2009, 50(Suppl): S382-S387.

[14] Cheuk BL, Cheng SW. Annexin A1 expression in atherosclerotic carotid plaques and its relationship with plaque characteristics [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 41(3): 364-371.

[15] Gastardelo TS, Damazo AS, Dalli J, et al. Functional and ultrastructural analysis of annexin A1 and its receptor in extravasating neutrophils during acute inflammation [J]. Am J Pathol, 2009, 174(1): 177-183.

[16] Bist P, Leow SC, Phua QH, et al. Annexin-1 interacts with NEMO and RIP1 to constitutively activate IKK complex and NF-κB; implication in breast cancer metastasis [J]. Oncogene, 2011, 30(28): 3174-3185.

[17] Liu H, Zhang C, Huang K. Lanthanum chloride suppresses oxysterol-induced ECV-304 cell apoptosis via inhibition of intracellular Ca²⁺ concentration elevation, oxidative stress, and activation of ERK and NF-κB signaling pathways[J]. J Biol Inorg Chem, 2011, 16(5): 671-681.

[18] 曹云山, 谢萍, 郭雪微, 等. 低密度脂蛋白胆固醇对人单核细胞膜联蛋白 A1 表达水平的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(11): 876-878.

[19] 高奋堂, 曹云山, 谢萍. 氟伐他汀对人外周血单个核细胞膜联蛋白 A 表达水平的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2006(4): 209-211.

(收稿: 2012-10-09 修回: 2013-01-04)

(本文编辑: 丁媛媛)

• 敬告读者 •

《国际心血管病杂志》荣获华东地区优秀期刊奖



日前,第五届华东地区优秀期刊评选揭晓,《国际心血管病杂志》被评为华东地区优秀期刊。

此次评选活动由华东地区六省一市新闻出版局联合主办,由新闻出版局会同有关专家组成评审委员会,从 2000 余种期刊中评出 445 种优秀期刊,以激励出版单位提高期刊出版质量,发挥优秀期刊的示范带动作用,促进期刊出版业的繁荣和发展。此次获奖标志着《国际心血管病杂志》的整体办刊质量在稳步提升,影响力扩大。

《国际心血管病杂志》将一如既往地为广大读者和作者提供优质服务!

本刊编辑部