

. 综 述 .

颅内动脉瘤形成相关基因的研究进展

孙 帆 周赤忠 伍 博

【关键词】 颅内动脉瘤;易感基因;单核苷酸多态性

【文章编号】 1009-153X(2021)11-0881-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743.9; Q 786

颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)破裂是引起自发性蛛网膜下腔出血的主要原因。目前,IA的病因尚未完全清楚,但先天性原因是主要的。80%的IA发生于脑底动脉环前半部。目前,由于CT、DSA等影像学技术的发展,动脉瘤的诊断以及动脉瘤定位的准确性,都得到了很大的提升,但是动脉瘤发病机制的研究还是存在空缺。随着分子生物学、遗传学等学科的发展,通过IA瘤壁与正常血管差异性基因组研究,筛选差异基因,进行分析IA的形成与破裂的相关基因及其作用机制,是目前的研究方向之一^[1]。目前,基因组序列的变异,是人类基因组的研究重点,尤其是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。这些技术的进步为研究IA的发生、发展、破裂的机制提供帮助。本文就IA形成相关基因的研究进展进行综述。

1 胶原蛋白(collagen, COL)基因

COL是构成血管壁细胞外基质的主要成分之一,种类繁多,其中最主要的是I型COL(COL1)和III型COL(COL3),占动脉壁所有COL的80%以上,对于维持血管壁的完整与韧性,有着极其重要的作用^[2]。目前,研究表明,与正常动脉血管壁相比,动脉瘤血管壁III型COL明显减少。Qi等^[4]研究表明III型COL α 2(COL1A2)基因的rs42524的C等位基因对IA的形成具有显著影响。付晓红等^[4]对III型COL α 1(COL3A1)基因的SNP rs1800255的研究表明,该位点G>A的多态性导致相关密码子所编码的氨基酸发生改变,使COL3的表达减少,从而增加IA的发病风险。之后, Meng等^[5]的对4种COL(COL1A2、COL3A1、COL4A1、COL4A2)基因做了更全面的研

究,结果表明COL1A2基因的SNP rs42524是日本人IA的易感基因,而COL3A1基因的SNP rs1800255与我国IA存在显著相关性,它们的突变均能导致某一种族人体内COL的表达减少。但是, Brotis等^[6]研究表明COL1A2基因的SNP rs42524与IA无关联。这表明, COL3A1基因的多态性是正常人患IA的重要因素之一,尤其是在某些特定的种族中,两者的关联性更加密切。而对于COL1A2基因的多态性与IA之间是否存在联系,尚待进一步的研究。

2 弹性蛋白(elastin, ELN)基因

ELN基因主要编码血管壁细胞外基质中的ELN,是维持血管壁细胞收缩延伸的关键性蛋白质。ELN基因定位于常染色体7q11。Jeon等^[7]对韩国90例IA病人ELN基因的研究发现,这些病人的ELN基因的SNP rs2856728导致血管壁细胞外基质中的ELN表达降低。这一发现能够为ELN基因是IA的易感基因提供一定的证据。他们进一步发现SNP rs2856728位点在男性中变体的几率是女性的两倍,这提示男性IA的发病率更高;但是,他们也发现ELN基因SNP rs2071307并没有导致ELN的合成减少。Paterakis等^[8]研究发现IA的发生与ELN基因SNP rs2856728位点有关、与SNP rs2071307无关。关于ELN基因是否是IA的易感基因的研究一直没有停止,尽管近年来大多数研究都支持ELN基因的SNP与IA的发生、发展有关,并且他们之间的相关性可能还存在一定的地域差异,但是到目前为止仍然没有得出统一的结论。

3 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)基因与金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)基因

MMP是一种依赖金属离子的蛋白酶,能够降解COL、层粘连蛋白等多种细胞外基质的金属蛋白酶,

而TIMP则能够抑制MMP的水解活性。正常生理条件下,在组织和细胞外液中,MMP呈低水平表达,而TIMP的表达水平通常远高于MMP,以此来抑制MMP的活性^[9]。此前,有研究发现,IA的MMP-2、MMP-9、MMP-13的表达上调,而TIMP的表达下调^[10],导致COL等细胞外基质降解增多,增加IA的发病几率。Alg等^[11]对英国1409例IA与1290例正常对照的MMP基因进行测序分析,发现IA的MMP-2的基因在rs243865位点存在C>T的SNP,导致MMP-2的表达上调。同样,Rojas等^[12]对282例IA的血液样本测序分析中,发现除表达MMP-2基因的SNP对IA的产生有影响外,还发现表达MMP-9的基因的SNP与IA发生也存在一定的关联性。虽然,早期的研究对于MMP基因与IA易感性之间的联系存在一些争议,但是近几年的绝大多数研究都对它们之间的存在关联这一结论存在共识。另外,值得注意的一点是,在确诊的IA中,TIMP基因的表达水平与IA基底部的直径存在正相关的关系,提示IA的增大可能引起TIMP的代偿性表达以抑制MMP的活性^[13]。虽然TIMP的表达水平不能作为预测IA发生的指标,但是在已确诊的IA中,TIMP的高低或许可以用于监测IA是否增大。

4 内皮糖蛋白基因

内皮糖蛋白基因定位于常染色体9q34.11,是血管内皮细胞的一种主要糖蛋白,能与信号蛋白转化生长因子-β的受体形成复合物,对于维持血管内皮的完整具有重要的作用。Hu等^[14]发现内皮糖蛋白基因SNP rs1800956位点影响内皮糖蛋白的生成,从而影响血管内皮的稳定性。同样,Lin等^[15]研究我国汉族人群内皮糖蛋白基因SNP rs1800956与IA的关系,认为SNP rs1800956增加汉族人群散发性IA的风险。对于内皮糖蛋白基因的多态性与IA的关系,尚有一定争议。早期许多研究并不支持IA的发生与内皮糖蛋白基因的单核苷酸多态性有关,而近几年结论则与之相反。到目前为止,对于该基因的研究,尚有很大的发展空间。

5 结合珠蛋白(haptoglobin,HP)基因

HP的主要功能是与游离的血红蛋白结合,形成稳定的复合物,然后被单核-巨噬细胞系统处理掉。游离的血红蛋白释放的亚铁血红素和游离铁可通过氧化应激反应导致组织损伤;所以,HP有清除游离血红蛋白,具有抗氧化的作用,是机体的保护因子之

一。白晶波等^[16]从GEO数据库下载IA的基因芯片数据,发现IA与正常人的HP基因存在差异表达;并且这种差异并不只存在IA瘤壁处,而是一种全身性的改变;这种差异表达导致外周血HP2-2显著增加,故HP 2-2可作为一种外周血液标记物预测IA的发生。这也证明了HP基因的SNP是IA发生的易感因素。

6 血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme,ACE)基因

ACE基因定位于常染色体17q23.3,催化血管紧张素-1转化为血管紧张素-2。21世纪初期,在对ACE基因型的研究中,发现3种与IA有关的基因型,即插入纯合子型II、杂合子型ID、缺失纯合子型DD,而不同的ACE基因型导致血流动力学和血管结构产生不同的变化^[17]。Liu等^[18]对220例IA和220例正常对照的ACE基因型进行分析,发现IA的ACE II基因型的数量远高于对照组,而ACE DD基因型的数量则远低于对照组;这提示ACE II基因型是我国IA的易感基因,而ACE DD基因型可能是其保护因素。Cun等^[19]对ACE基因型与IA关系的研究结果表明,在亚洲人群中,ACE II基因的变异与IA之间,存在着明显的关联,而这种关联,在白种人之间比较小,这提示ACE II基因是亚洲人的IA易感基因。

7 一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,eNOS)基因

eNOS基因定位在常染色体7q36,在血管内产生一氧化氮,调节颅内动脉血流与血管平滑肌增殖。Yang等^[20]对三种eNOS基因型(eNOS 27VNTR, T786C和G894T)进行研究发现,eNOS T786C基因型与IA关系密切,且亚洲人群更加明显。Paschoal等^[21]研究认为eNOS T786C基因型能够预测IA的发展。

总之,IA的发病机制复杂,涉及环境、遗传等因素。目前研究表明,遗传因素在IA的发生、发展中起了巨大的作用,所以研究与其相关的易感基因有非常重要的意义;而随着大量与IA有关的基因的SNP的发现,为寻找新的IA预防和治疗方法,提供强有力的理论依据。

【参考文献】

[1] Babu RA, Paul P, Purushottam M, et al. Differential expression levels of collagen 1A2, tissue inhibitor of metallopro-

- teinase 4, and cathepsin B in intracranial aneurysms [J]. *Neurol India*, 2016, 64(4): 663-670.
- [2] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(3): 179-189.
- [3] Gan Q, Liu Q, Hu X, *et al.* Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) polymorphism contributes to intracranial aneurysm susceptibility: a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3240-3246.
- [4] 付晓红, 赵敏, 余云湖, 等. III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因 s1800255 多态性与颅内动脉瘤发病关系的系统评价[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(18): 62-66.
- [5] Meng Q, Hao Q, Zhao C. The association between collagen gene polymorphisms and intracranial aneurysms: a meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2019, 42(2): 243-253.
- [6] Brotis AG, Tasiou A, Giannis T, *et al.* Collagen type-I A2 gene polymorphisms and susceptibility to intracranial aneurysms: a meta-analysis of genetic association studies [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(7): 640-653.
- [7] Jeon JP, Hong EP, Kim JE, *et al.* Genetic risk assessment of elastin gene polymorphisms with intracranial aneurysm in Koreans [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(1): 17-22.
- [8] Paterakis K, Koutsias S, Doxani C, *et al.* Variants of the elastin (ELN) gene and susceptibility to intracranial aneurysm: a synthesis of genetic association studies using a genetic model-free approach [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7): 567-572.
- [9] Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(6): 2223-68.
- [10] Li L, Yang X, Jiang F, *et al.* Transcriptome-wide characterization of gene expression associated with unruptured intracranial aneurysms [J]. *Eur Neurol*, 2009, 62(6): 330-7.
- [11] Alg VS, Ke X, Grieve J, *et al.* Association of functional MMP-2 gene variant with intracranial aneurysms: case-control genetic association study and meta-analysis [J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32(3): 255-259.
- [12] Rojas HA, Fernandes K, Ottone MR, *et al.* Levels of MMP-9 in patients with intracranial aneurysm: Relation with risk factors, size and clinical presentation [J]. *Clin Biochem*, 2018, 55: 63-68.
- [13] Babu RA, Paul P, Purushottam M, *et al.* Differential expression levels of collagen 1A2, tissue inhibitor of metalloproteinase 4, and cathepsin B in intracranial aneurysms [J]. *Neurol India*, 2016, 64(4): 663-70.
- [14] Hu X, Fang Y, Li YK, *et al.* Role of endoglin insertion and rs1800956 polymorphisms in intracranial aneurysm susceptibility: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(45): e1847.
- [15] Lin Y, Yu H, Song W, *et al.* A variant in the endoglin gene is associated with the development of sporadic intracranial aneurysms [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11(4): 294-301.
- [16] 白晶波, 张婷, 涂悦, 等. 基于 GEO 数据库对颅内动脉瘤形成与破裂相关基因的挖掘与分析[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(7): 1281-1286.
- [17] Keramatipour M, McConnell RS, Kirkpatrick P, *et al.* The ACE I allele is associated with increased risk for ruptured intracranial aneurysms [J]. *J Med Genet*, 2000, 37(7): 498-500.
- [18] Liu Y, Li P, Hu X, *et al.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and risk of intracranial aneurysm in a Chinese population [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(4): 1079-1087.
- [19] Cun YP, Xiong CJ, Diao B, *et al.* Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and intracranial aneurysm susceptibility: A meta-analysis [J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(6): 663-670.
- [20] Yang C, Qi ZY, Shao C, *et al.* Association between three eNOS polymorphisms and intracranial aneurysms risk: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): e452.
- [21] Paschoal E, Yamaki VN, Teixeira R, *et al.* Relationship between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and natural history of intracranial aneurysms: meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2018, 41(1): 87-94.

(2020-05-10 收稿, 2020-09-19 修回)