

# 妊娠相关蛋白 A 参与不稳定性动脉粥样硬化斑块的机制

胡涛 胡波

【中图分类号】 R543.5      【文献标识码】 A      【文章编号】 1007-0478(2017)01-0083-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0025

动脉粥样硬化是心脑血管疾病最为重要的病变基础,不稳定斑块的破裂形成栓子可直接导致急性、严重性的心脑血管疾病事件<sup>[1-2]</sup>。因此,使用有效的实验室检查及影像学检

查手段早期筛查出患者的不稳定动脉粥样硬化斑块具有重大意义。继 Bayes-Genis A 等<sup>[3]</sup>在 2001 年提出妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) 是不稳定动脉粥样硬化斑块和急性冠脉综合征的标记物后关于 PAPP-A 调控动脉粥样硬化进展的机制以及其对急性心脑

作者单位:430061 湖北省中医院药事部(胡涛);华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科[胡波(通讯作者)]

血管疾病的作用出现了大量的基础及临床研究。本研究就 PAPP-A 参与不稳定性动脉粥样硬化斑块进展的机制展开综述。

## 1 妊娠相关蛋白 A 的生物学特性

妊娠相关蛋白 A 是 T. M. Lin 等<sup>[4]</sup>在上世纪七十年代于妊娠妇女血浆中发现的一种与胎盘功能异常相关的物质,它是胰岛素样生长因子轴(insulin-like growth factors axis, IGF axis)的一员,也是一种新发现的锌离子结合基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)。PAPP-A 基因位于人类第 9 号常染色体上(9q33.1),基因位点 IVS6 + 95 (C/G)存在多态性,包括 GG、CG 和 CC 三种基因型, Park 等<sup>[5]</sup>发现 IVS6 + 95CC 和 GC 的人群罹患急性心肌梗死的概率要高于 IVS6 + 95GG 人群,说明 IVS6 + 95C 等位基因是急性心肌梗死的独立危险因素。这提示在基因水平 PAPP-A 可以参与急性心血管事件的调控。

PAPP-A 在各组织中广泛分布,既存在于睾丸、子宫内膜等生殖组织中,也存在于肾、结肠等组织中;既可由血管平滑肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞分泌,也可以由卵泡膜细胞、蜕膜细胞、胎盘滋养层的合体细胞等生殖细胞分泌<sup>[6,7]</sup>,因此 PAPP-A 早已超出了“与妊娠相关的”范围。细胞分泌 PAPP-A 在血浆中有 2 种形式,即①异源四聚体形式:为一 2:2 的异源四聚体,包括 2 分子 PAPP-A 蛋白质亚基和 2 分子的嗜伊红主要碱性蛋白前体(prepro-eosinophil granule major basic protein, proMBP),这两者之间通过二硫键连接,形成 PAPP-A/proMBP<sup>[8-9]</sup>,主要存在于妊娠妇女血浆中,不具有水解酶的活性;②同源二聚体形式:由 2 分子 PAPP-A 蛋白质亚基构成,存在于男性和非妊娠女性的血浆中,具有水解酶的活性。Qin 等<sup>[10]</sup>研究发现与动脉粥样硬化相关的为同源二聚体形式的 PAPP-A。

PAPP-A 的 1 个亚基包含 1547 个氨基酸残基,分子量 20~25 Kd,包括 5 个主要的功能区<sup>[11]</sup>,由氮末端到碳末端依次是①G 样层粘连蛋白(laminin G-like, LG)区,含 243 个氨基酸残基,能够起到稳定蛋白水解区的作用;②蛋白水解区,约含 350 个氨基酸残基,是最主要的功能区,主要依赖于 2 个 Lin12 / Notch 重复模块(Lin12 / Notch repeats, LNR)来发挥水解清除胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFbps)的作用;③功能未知区,约含 540 个氨基酸残基;④5 个非连续性的补体调控蛋白区(complement control protein, CCP),约含 300 个氨基酸残基,它可以增强妊娠相关蛋白 A 与细胞表面的接触能力;⑤碳末端区,约由 70 个氨基酸残基组成,包含 1 个 Lin12 / Notch 重复模块(Lin12 / Notch repeats, LNR),可能与 PAPP-A 的水解作用有关。

## 2 PAPP-A 与不稳定斑块的相关性

在 Bayes-Genis A 等<sup>[3]</sup>提出 PAPP-A 可以作为不稳定斑块和急性冠脉综合症的诊断指标后 PAPP-A 在心脑血管病中的研究逐渐增多。Giuseppe Sangiorgi 等<sup>[12]</sup>选取了 72

例因为脑血管病而接受颈动脉内膜切除术的患者,并用酶联免疫法测定了血浆中 PAPP-A 的含量、用 PCR 法测定了组织中的 PAPP-A 的含量,结果显示稳定斑块患者、不稳定斑块患者、发生过纤维帽破裂并形成血栓的患者,3 组人群血浆内 PAPP-A 的水平分别为( $4.02 \pm 0.18$ )、( $7.43 \pm 0.97$ )、( $6.97 \pm 0.75$ ) mIU/L。而在上述 3 组人群经手术所取出的斑块组织中 PAPP-A 的平均分值分别为( $0.62 \pm 0.06$ )、( $2.54 \pm 0.14$ )、( $2.71 \pm 0.12$ ) mIU/L。发现 PAPP-A 是不稳定颈动脉粥样硬化斑块的标记物。

## 3 PAPP-A 调控动脉粥样硬化进展的机制

如前所述,PAPP-A 是胰岛素样生长因子轴(IGF axis)的一员。胰岛素样生长因子轴(IGF axis)包括胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)、胰岛素样生长因子结合蛋白水解酶。而在这里根据其含量及生物学活性,我们所要研究的 IGF 主要指 IGF-1, IGFBP 主要指 IGFBP-4,蛋白水解酶则主要指 PAPP-A。PAPP-A 调控动脉粥样硬化进展主要通过以下途径:

### 3.1 PAPP-A 水解清除 IGFBP-4, 释放 IGF

生理状态下 IGFBP-4 通过与 IGF 相结合而释放 IGF,即 PAPP-A 在蛋氨酸-135 (Met-135)/赖氨酸-136/(Lys-136)两处裂解 IGFBP-4<sup>[13]</sup>,从而释放 IGF,使其与相应受体结合,并启动特定的信号通路。然而,IGF 的增多在动脉粥样硬化的形成和发展中的作用存在矛盾。

一部分观点认为,IGF 是促进动脉粥样硬化斑块不稳定进展的因子。Bayes-Genis A 等<sup>[14]</sup>在 2000 年提出 IGF 与其受体结合后可以通过以下几条途径促进动脉粥样硬化进展:①促进血管平滑肌细胞的增生、迁移和细胞外基质的合成,从而加重管腔狭窄;②促进巨噬细胞吞噬氧化的低密度脂蛋白(oxLDL)形成泡沫细胞,并释放炎症介质及趋化因子,从而加速纤维帽的破裂和脂质核心的扩大;③促进内皮细胞迁移、重塑,在斑块内形成新的通透性较高的毛细血管网,加速斑块的不稳定;另一部分观点则认为,IGF 是阻止动脉粥样硬化斑块不稳定进展的因子。例如 Conti 等<sup>[15]</sup>在 2004 年提出在损伤的组织或血管中 IGF-1 能增加一氧化氮(NO)合成,从而减少内皮细胞的损害、抑制粥样硬化斑块的进展,并最终阻止代谢综合征以及缺血性心肌损害的发生。Higashi 等<sup>[16]</sup>于 2009 年提出 IGF 调控粥样硬化斑块进展的机制可能在于①在血管内皮细胞中 IGF-1 能够通过两条途径激活一氧化氮合酶(eNOS)促进一氧化氮(NO)的产生,即直接磷酸化 eNOS 和上调四羟基联苯(BH4)的表达。其中 BH4 可为 eNOS 发挥催化作用时提供电子,是该酶极为重要的辅助因子。与此同时,IGF-1 还能上调抗氧化作用的酶如谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和超氧化物歧化酶(SOD)而发挥抗氧化应激,进而抗炎和抗动脉粥样硬化的作用;②在平滑肌细胞中 IGF-1 能够通过 PI3-K/Akt 途径磷酸化 BCL-2 抗凋亡蛋白,从而阻止氧化应激所导致的细胞凋亡;③在动脉粥样硬化斑块中 IGF-1 可以减少巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-6。另外,脂蛋白酯酶(LPL)能促进巨噬细胞摄取低密度脂蛋

白,而 IGF-1 能减少巨噬细胞表达 LPL,从而减慢动脉粥样硬化的进展。

因此,关于 PAPP 通过调控 IGF 不同时期对动脉粥样硬化进展的不一致作用,可能与不同条件、不同细胞及不同模型有关,但其具体机制仍有待进一步研究。

### 3.2 PAPP-A 发挥金属基质酶的作用

PAPP-A 是一种新发现的锌离子结合基质金属蛋白酶(MMP),然而与其它具有锌指蛋白结构的 MMPs 超家族成员相比,PAPP-A 的锌结合单元与甲硫氨酸结合单元之间氨基酸的数目更多,并且锌结合基因序列中的第 3 个 H 残基之后特异的残基也与一般的 MMP 不同,所以 PAPP-A 属于 pappalysins 这一类新家族<sup>[17]</sup>。PAPP-A 作为一种 MMP,具有该类蛋白酶的共性<sup>[18]</sup>,它能够降解细胞外基质、粥样斑块纤维帽的胶原纤维及弹力纤维,从而加重粥样斑块的不稳定性,使其在血流动力学发生变化时更易破裂。Bayes-Genis 等<sup>[3]</sup>对因急性冠脉综合征而猝死的 8 例患者在死后的 24 h 内进行了尸检,发现在薄纤维帽、大脂质核心的不稳定斑块的血管内皮细胞、平滑肌细胞及细胞质中 PAPP-A 大量表达,而在稳定性动脉粥样硬化斑块中则表达很少。这一研究也提示了 PAPP-A 能够发挥 MMP 酶的作用,加重粥样斑块的不稳定性。

### 3.3 PAPP-A 基因多态性的影响

PAPP-A 基因位于人类第 9 号常染色体上(9q33.1),基因是 IVS6 + 95(rs13290387),它主要有 GG、CG、CC 三个基因型。Park, Youn 等<sup>[5]</sup>在平均年龄为(62.2 ± 11.4)岁的 170 例急性心肌梗死患者和相匹配的平均年龄为(62.6 ± 10.4)岁的 170 名健康人群中检测了 IVS6 + 95 (C/G)的基因型,运用多元统计回归分析的方法在排除了性别、年龄、吸烟、高血压病、糖尿病、高脂血症的影响后 IVS6 + 95 C 基因型可以增加急性心肌梗死的发生(CG, OR: 2.13; 95% CI: 1.12 ~ 4.07; CC, OR: 1.89; 95% CI: 1.14 ~ 1.36; P = 0.015)。IVS6 + 95 C 基因型是急性心肌梗死的一个独立危险因素。Ruixia 等<sup>[19]</sup>在北方汉族人群中也做了类似的研究,最后得出在 IVS6 + 95(rs13290387)CC 基因型的北方汉族人群中 PAPP-A 的水平与脑卒中密切相关。前文已述不稳定动脉粥样硬化斑块的进展是导致急性心脑血管疾病的重要原因,故以上研究说明 IVS6 + 95 C 基因型患者的动脉粥样硬化斑块较其它基因型者更易进展。但不同基因型所导致的 PAPP-A 在蛋白水平的差异目前尚缺乏相应的研究。

### 3.4 其它作用

Bayes-Genis 等<sup>[3]</sup>研究发现,在冠心病患者血浆中 PAPP-A 的含量与 C 反应蛋白(CRP)的含量变化呈显著的相关性,而与肌钙蛋白 I(TNI)和肌酸激酶 KB(CK-MB)的含量变化则没有明显关系,这提示 PAPP-A 是一个炎症指标,但与心肌坏死无关。众所周知,动脉粥样硬化本质是血管的炎症反应,PAPP-A 作为一个炎症介质,很可能是参与到血管局部的炎症反应系统中,从而发挥加重动脉粥样硬化进展的作用。

Wheatcroft 等<sup>[20]</sup>提出,胰岛素抵抗是冠心病的一个独

立危险因素,IGFBP-1 可以降低胰岛素抵抗,并且可以促进血管壁产生 NO,所以 IGFBP-1 可能是冠心病的一个保护性因子。而 PAPP-A 可以水解清除 IGFBP-1,所以 PAPP-A 可能通过这一途径间接发挥加重动脉粥样硬化损伤的作用。但是,这一观点目前尚缺乏足够的证据支持。

## 4 结束语

综上所述,PAPP-A 通过发挥释放 IGF-1、金属基质蛋白酶(MMP)、炎性介质等综合作用,最终促进动脉粥样硬化的进展。当然,其中还有很多具体的机制不甚清楚,有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1282-1292.
- [2] Wilensky RL, Saybolt MD. Going green for vulnerable Plaque-Detection? [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(9): 1096-1098.
- [3] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(14): 1022-1029.
- [4] Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1974, 118(2): 223-236.
- [5] Youn JC, Park S, Hwang HJ, et al. Genetic polymorphisms in the pregnancy-associated plasma protein-A are associated with acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(9, A): 369A.
- [6] Gude MF, Hjortebjerg R, Oxvig C, et al. PAPP-A, IGFBP-4 and IGF-II are secreted from human adipose tissue cultures in a depot-specific manner[Z], 2016.
- [7] Jepsen MR, Kløverpris S, Btkj r JA, et al. The proteolytic activity of pregnancy-associated plasma protein-A is potentially regulated by stanniocalcin-1 and-2 during human ovarian follicle development[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 866-874.
- [8] Kloverpris S, Mikkelsen JH, Pedersen JH, et al. Stanniocalcin-1 potently inhibits the proteolytic activity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma Protein-A[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(36): 21915-21924.
- [9] Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris[J]. *Circulation*, 2004, 109(14): 1724-1728.
- [10] Qin QP, Kokkala S, Lund J, et al. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(1): 75-83.
- [11] Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): A local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs[J]. *Growth Hormone & IGF Research*, 2007, 17(1): 10-18.
- [12] Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, et al. Pregnancy-Associated plasma Protein-A is markedly expressed by Monocyte-

Macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic Plaques A Link between inflammation and cerebrovascular events[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(11): 2201-2211.

- [13] Gaidamauskas E, Gyrupe C, Boldt HB, et al. IGF dependent modulation of IGF binding protein (IGFBP) proteolysis by pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): multiple PAPP-A-IGFBP interaction sites[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(3): 2701-2709.
- [14] Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis-A review of atherosclerosis and restenosis [J]. Circ Res, 2000, 86(2): 125-130.
- [15] Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor[J]. Circulation, 2004, 110(15): 2260-2265.
- [16] Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, et al. IGF-1, oxidative stress and atheroprotection[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2010, 21(4, SI): 245-254.
- [17] Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT, et al. Definition, expres-

sion, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like modules[J]. Protein Expr Purif, 2006, 48(2): 261-273.

- [18] Tallant C, Garcia-Castellanos R, Seco JA, et al. Molecular analysis of ulilysin, the structural prototype of a new family of metzincin metalloproteases[J]. J Biol Chem, 2006, 281(26): 17920-17928.
- [19] Zhu RX, Liu X, He ZY. Association of pregnancy-associated plasma protein-A gene polymorphism with ischemic stroke in northern Chinese Han population[J]. Neurol Res, 2014, 36(2): 132-136.
- [20] Wheatcroft SB, Kearney MT. IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and-2: implications for metabolic homeostasis[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2009, 20(4): 153-162.

(2016-10-11 收稿 2016-11-04 修回)