

血清锌 α 2-糖蛋白与动脉粥样硬化的研究进展

陈芳, 李飞

延安大学附属医院, 陕西 延安

Email: 823909464@qq.com

收稿日期: 2021年7月26日; 录用日期: 2021年8月23日; 发布日期: 2021年8月30日

摘要

血清锌 α 2-糖蛋白(Serum zinc α 2-glycoprotein, ZAG)是一种可溶性糖蛋白, 通过对ZAG的深入研究, 发现ZAG不仅参与肥胖、能量平衡的调控, 对脂代谢、血管代谢中的调节作用也很重要, 它参与糖尿病、肾病、肥胖等多种疾病的发生发展, 在心血管病(Cardiovascular Disease, CVD)方面尤其是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的形成, 近些年成为研究的热点。本文对ZAG与AS关系做一综述。

关键词

血清锌 α 2-糖蛋白, 动脉粥样硬化, 心血管疾病

Research Progress of Serum Zinc α 2-Glycoprotein and Atherosclerosis

Fang Chen, Fei Li

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 823909464@qq.com

Received: Jul. 26th, 2021; accepted: Aug. 23rd, 2021; published: Aug. 30th, 2021

Abstract

Serum zinc α 2-glycoprotein (ZAG) is a soluble glycoprotein. Through in-depth studies on ZAG, it is found that ZAG is not only involved in the regulation of obesity and energy balance, but also plays an important role in the regulation of lipid metabolism and vascular metabolism. It is involved in the occurrence and development of diabetes, kidney disease, obesity and other diseases, cardiovascular disease, especially the formation of atherosclerosis (AS), which has become a research hotspot in recent years. The relationship between ZAG and AS is reviewed in this paper.

Keywords

Serum Zinc α 2-Glycoprotein, Atherosclerosis, Cardiovascular Disease

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会经济的发展和人们生活水平的提高,人类对疾病的认识逐渐由传染性疾病过渡到慢行非传染性疾病为主。从全球范围来看,CVD的死亡率仍居首位。据报道,2017年源于心血管死因在农村和城市分别为45.91%和43.56%。在我国,其患病率仍持续上升,根据最新发布的《中国心血管健康与疾病报告2019》显示,目前心血管患病人数达3.3亿人[1],给国家、社会和家庭带来了沉重的负担。脂代谢异常是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的病变基础,AS是CVD的主要原因,故而寻找与其使动因素相关的生物学标志物,早期对CVD高风险人群展开筛查尤为重要,目前已成为研究热点。

2. 血清锌 α 2-糖蛋白

2.1. 血清锌 α 2-糖蛋白概述

血清锌 α 2-糖蛋白是一类可溶性糖蛋白,是I类主要组织相容性复合物(Class I major histocompatibility complexes, MHC-1)家族中的一员,这种蛋白质的分子量为41 KDa。ZAG主要由上皮细胞分泌至胞浆[2],同时随甲状腺激素、 β -3 肾上腺素受体激动剂、糖皮质激素的表达而引起上调,或由于白细胞介素6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α)的影响而下降,但因缺乏合适的分子探针,有关ZAG的表达调控还有待进一步研究。ZAG由乳腺、汗腺、胃肠道、肝脏等产生后广泛分布于血清、乳腺、汗液、羊水和尿等大多数体液中[2] [3]。

2.2. 血清锌 α 2-糖蛋白的编码基因

血清锌 α 2-糖蛋白的编码基因位于第7号染色体(7q22.1),包含4个外显子和3个内含子,成熟的ZAG由278个氨基酸组成[4]。Hisao Ueyama [5]的一项实验发现ZAG的初级翻译产物是一个由16个氨基酸组成的信号肽,起初他们认为在人体存在不同形式的ZAG,后来通过建立的人肝脏cDNA文库发现在人体中只存在单一的ZAG基因。

2.3. ZAG/ β -AR/CAMP

血清锌 α 2-糖蛋白的氨基酸序列与长期寻找的脂质动员因子高度同源,该发现表明ZAG作为一个新的脂肪因子参与脂质代谢。ZAG对于脂质的代谢调控过程是通过ZAG/ β -AR/CAMP系统完成的。Rolli V. [6]等人的一项研究发现,在同等高脂饮食情况下,通过标准的基因靶向技术敲除ZAG基因的小鼠比野生型小鼠更容易增加体重,且ZAG过表达会导致体重减轻,但未发现激素敏感性脂肪酶(Hormone sensitive lipase, HSL)和脂肪酸合酶(Fatty acid synthase, FAS)的水平有任何显著差异。研究表明,人和小鼠体内的ZAG都可促进脂解。通过儿茶酚胺等的释放调节,使三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)依赖性的腺苷酸环化酶(cyclic adenosine monophosphate, CAMP)的产生和蛋白激酶C (Protein kinase C, PKC)的活性增加[2]。

3. 动脉粥样硬化

3.1. 动脉粥样硬化发生

动脉粥样硬化严重威胁了人类健康, 是短暂性脑缺血发作、脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病等发生的重要原因。有许多相关研究指出, 性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等传统危险因素与动脉粥样硬化之间关系密切。除此之外, 一些非传统危险因素, 如: C 反应蛋白、高同型半胱氨酸血症、高尿酸血症、氧化应激、炎症反应等也受到了广泛关注。近年来, 随着对 AS 的深入了解, 发现脂肪组织与 AS 的关系较为密切。现有研究表明脂肪组织通过其分泌的多种生物活性因子作用于血管壁, 参与血管粥样硬化的过程。这提示我们, 某些因素可能通过作用于 AS 的一些危险因素从而导致血管硬化, 增加 AS 相关的心血管疾病的风险。

3.2. 动脉粥样硬化发病机制

AS 的发病机制复杂, 其确切机制仍有待进一步深入研究。现有研究表明大致可分为以下几种形式: ①基因组学和蛋白组学说: 既往的研究学者通过全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)发现染色体 12q21.33、6p21.32、4q32.1、2p24.1 与冠心病和心肌梗死的发生密不可分[7]。虽然检测 GWAS 成本高且存在假阳性, 但在对 AS 疾病发病机制的研究中提供了有力的佐证。②蛋白组学是一项通过比较差异化蛋白来探讨 AS 的发生发展的技术, 是功能基因组学中的重要组成。其中, 血小板衍生因子- β (Platelet-derived growth factor beta, PDGF- β)、转化生长因子- β (Transforming growth factor beta, TGF- β)、基质细胞源性因子-1 α (Stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α)、碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)这 4 种差异蛋白发挥了重要作用[7]。③氧化应激学说: 当机体受到刺激后, 体内活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)及其产物增加, 在辅酶 II 氧化酶的作用下通过直接氧化损伤和信号介导损伤促进 AS 的发生发展。④炎症反应学说: 炎症贯穿于 AS 病变始终, 当内皮细胞受损后可诱导局部炎症反应, 此病理过程包含多种免疫细胞参与, 如: 单核巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等。所以深入探索这些免疫细胞在 AS 中所起的作用, 可为 AS 相关性心血管病寻找更多可供干预的治疗靶点和方法[8]。⑤脂质学说: 该学说最早是由一位德国病理学家 Rudolf Virchow 在十九世纪六十年代提出的。脂质, 尤其是低密度脂蛋白(LDL), 一方面通过在血管内皮细胞上慢性沉积, 另一方面通过氧化修饰导致 AS 的形成。有数据表明, 血脂水平高, AS 发病率也高, 二者呈正相关。⑦遗传学说: 作为 AS 显性表型的临界点重要决定因素, 遗传因素在其发生发展中发挥着重要作用。目前的研究发现 MEFZA 11 外显子缺失突变、PCSK9、E670G 突变等遗传易感因素与高胆固醇血症等某些非易感因素以及基因组的广泛低甲基化等遗传学的改变在 AS 的发展中保持着一种动态平衡[9]。

3.3. 血清锌 α 2-糖蛋白和动脉粥样硬化之间的关系

ZAG 作为一种新型脂肪细胞因子, 人们对其生物学功能的研究从最初的脂代谢到现在的免疫调节、胰岛素抵抗、细胞粘附及肿瘤的抑制等方面转化。在心血管疾病中, ZAG 可能与 AS 的形成相关。彭红[10]对 165 名受试者进行分组检测及比较 AS 与非 AS、不同部位 AS、不同程度 AS 与 ZAG 的关系, 结果显示 AS 组的 ZAG 水平明显低于非 AS 组, 且 AS 的程度越重, ZAG 水平越低。这提示我们在某种程度上 ZAG 可用于 AS 的检测。Leal Vo [11]等认为 ZAG 与引起 AS 氧化应激和全身炎症反应相关因子呈负相关, 且有可能会成为预测接受血透治疗患者的心血管风险的一个新型标志物。陈楨[12]对 152 名维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者做了一项分析, 通过 CT 评估冠脉钙化的程度, 并收集

其 ZAG 等相关指标, MHD 患者的 ZAG 水平与冠脉钙化的评分呈负相关, 所以在 MHD 患者冠脉钙化的形成中, ZAG 可能是一种保护因素。这提示我们 AS 患者在发生 CVD 之前, ZAG 有望成为其靶点, 供我们进行合理的干预。

4. 血清锌 α 2-糖蛋白基因多态性

4.1. 血清锌 α 2-糖蛋白基因位点

心血管疾病的发生发展是由多种因素共同作用的, 目前有关于 ZAG 基因单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)相关研究甚少至引起广泛关注。根据现有的研究, ZAG 基因多态性主要包括: RS2527923、RS4215、RS2527882、和 RS4727442 等。

4.2. 血清锌 α 2-糖蛋白基因多态性与疾病

作为一种新型脂肪因子, ZAG 基因多态性与肥胖相关。朱慧娟[13]等人采用 TaqMan-PCR 法对 648 名超重/肥胖患者和 313 名健康人群进行基因分型, 发现 ZAG 基因 RS4215 与我国北方地区汉族人群的肥胖相关。董彩霞[14]的一项研究也表明 RS4727442、RS4215 与体重有一定关联, 且基因型为 GG 的人群更容易肥胖, 与此同时, 还观察到携带 ZAG 基因 RS2527923、RS4215、RS2527882 的群体收缩压更高。

5. 血清锌 α 2-糖蛋白和心血管疾病

5.1. 动脉粥样硬化和心血管疾病的关系

动脉粥样硬化是一类累及大动脉的慢性疾病, 可引起外周血管疾病、心肌梗塞、脑卒中等, 发病率高、死亡率高, 目前对其治疗主要体现在危险因素的干预上, 所以我们仍面临着较大的挑战, 但未来如果能从遗传观学、免疫学、新型血清学标志物等角度分析 AS 的发生发展, 也许会为心血管疾病的诊治提供更多的新思路。

5.2. 血清锌 α 2-糖蛋白在临床中的应用

目前有关 ZAG 在临床上的研究, 大多与 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、冠心病有关。Meijuan Liu [15] 等对分为 364 名早发冠心病组(Premature coronary heart disease, PCAD, 男性年龄 < 55 岁、女性年龄 < 65 岁)和 126 名性别、年龄相匹配的非早发冠心病组(Non-premature coronary heart disease, NPCAD)以及 182 名对照组的一项研究中发现: 在国内患者有 PCAD 的人群血清 ZAG 水平降低, 两者独立相关, 且体重指数(body mass index, BMI)与 ZAG 水平呈负相关。且在他们的另外一项关于 ZAG 在中国人和高脂饮食诱导的肥胖小鼠中表达的研究表明: ZAG 和皮下白色脂肪组织(Subcutaneous white adipose tissue, sWAT) mRNA 水平在肥胖/超重者的水平明显降低, 且进一步的研究发现 ZAGmRNA 表达与解偶联蛋白 1 (Uncoupling protein 1, UCP1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)呈正相关, 这也提示我们 ZAG 在糖代谢、脂代谢及体重中的影响可能与上述两种因子相关[16]。也进一步说明 ZAG 可能是 PCAD 患者的潜在诊断性生物标志物。虽然目前有关该新型糖蛋白的研究还很少, 但现有资料也表明血清 ZAG 和心血管疾病密切相关, 其确切机制和作用还有待进一步研究。

6. 结语

ZAG 作为一种新型脂肪细胞因子, 在脂代谢和体重调节上发挥着重要作用, 最主要是通过作用于引起 AS 的相关危险因素致疾病产生, 而且随着人们研究的深入, ZAG 与心血管疾病、肿瘤的关系也进一

步被揭示, 这为我们早期快速准确地识别心血管疾病, 改善不良预后提供了新思路。然而, ZAG 在人体分布广泛, 研究的还较少, 未来仍需大量证据来证明 ZAG 在心血管疾病中的预测和诊断价值。

参考文献

- [1] 王增武, 胡盛寿. 《中国心血管健康与疾病报告 2019》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(5): 401-410.
- [2] Tzanavari, T., Bing, C. and Trayhurn, P. (2007) Postnatal Expression of Zinc- α_2 -Glycoprotein in Rat White and Brown Adipose Tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **279**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.08.015>
- [3] Burgi, W. and Schmid, K. (1961) Preparation and Properties of Zinc- α_2 -Glycoprotein of Normal Human Plasma. *Journal of Biological Chemistry*, **236**, 1066-1074. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)64243-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64243-7)
- [4] Ueyama, H., Deng, H.X. and Ohkubo, I. (1993) Molecular Cloning and Chromosomal Assignment of the Gene for Human Zinc- α_2 -Glycoprotein. *Biochemistry*, **32**, 12968-12976. <https://doi.org/10.1021/bi00211a004>
- [5] Ueyama, H., Niwa, M., Tada, T., Sasaki, M. and Ohkubo, I. (1991) Cloning and Nucleotide Sequence of a Human Zinc- α_2 -Glycoprotein cDNA and Chromosomal Assignment of Its Gene. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **177**, 696-703. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)91844-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)91844-3)
- [6] Rolli, V., Radosavljevic, M., Astier, V., Macquin, C., Castan-Laurell, I., Visentin, V., et al. (2007) Lipolysis Is Altered in MHC Class I Zinc- α_2 -Glycoprotein Deficient Mice. *FEBS Letters*, **581**, 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.12.047>
- [7] 葛均波. 动脉粥样硬化研究概述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015(6): 705-707.
- [8] 王怡茹, 张一凡, 刘萍. 免疫细胞参与动脉粥样硬化炎症反应的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(35): 46-48+52.
- [9] 王中群, 李丽华, 杨永宗. 遗传因素在动脉粥样硬化发生与防治中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009(7): 621.
- [10] 彭红. 血清锌 α_2 糖蛋白与动脉粥样硬化的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2017: 1-73.
- [11] Leal, V.O., Lobo, J.C., Stockler-Pinto, M.B., Farage, N.E., Abdalla, D.S., Leite Jr., M. and Mafra, D. (2012) Is Zinc- α_2 -Glycoprotein a Cardiovascular Protective Factor for Patients Undergoing Hemodialysis? *Clinica Chimica Acta*, **413**, 616-619. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.12.002>
- [12] 陈楨, 高丽萍, 苏红. 血清锌- α_2 -糖蛋白在维持性血液透析患者冠状动脉钙化诊断中的价值[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(10): 1208-1212.
- [13] Zhu, H.J., Dong, C.X., Pan, H., Ping, X.-C., Li, N.-S., Dai, Y.-F., et al. (2012) rs4215 SNP in Zinc- α_2 -Glycoprotein Gene Is Associated with Obesity in Chinese North Han Population. *Gene*, **500**, 211-215. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.03.020>
- [14] 董彩霞. ZAG 基因多态性与超重肥胖的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2009: 1-54.
- [15] Liu, M., Zhu, H., Zhai, T., Pan, H., Wang, L., Yang, H., et al. (2019) Serum Zinc- α_2 -Glycoprotein Levels Were Decreased in Patients with Premature Coronary Artery Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 197. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00197>
- [16] Liu, M., Zhu, H., Dai, Y., Pan, H., Li, N., Wang, L., et al. (2018) Zinc- α_2 -Glycoprotein Is Associated with Obesity in Chinese People and HFD-Induced Obese Mice. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 62. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00062>