

雌激素受体 α 、 β 基因多态性与冠心病的相关性研究进展*

吴 芹 综述, 常唐喜 审校(江苏省盐城卫生职业技术学院 224005)

【关键词】 雌激素受体; 遗传多态现象; 冠心病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.040 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)01-0076-02

2008 年卫生部统计信息中心发布的《中国卫生事业发展情况统计公报》显示,我国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡率和死亡构成比从 1990 年起持续占居民死亡原因首位,且呈年轻化趋势,目前已占全国总死亡人数的 40%。CVD 的发生和发展与多种环境因素和遗传因素相关,而且发病率和病死率存在明显的性别差异,女性绝经期前发病率低于男性,绝经期后与男性持平。动物和人体研究均已证实雌激素具有心血管保护作用。通过应用雌激素受体(estrogen receptor, ER)拮抗剂和 ER 基因敲除动物模型等方法,证明了雌激素通过 ER 介导的生物学效应发挥心血管保护作用的重要机制^[1]。ER 分为 α 、 β 两种亚型(ER α 、ER β),由独立的基因 ESR1 和 ESR2 编码,广泛分布于生殖系统、心肌、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞等^[2]。雌激素与 ER α 或 ER β 结合后,产生不同的生物学效应。

1 ER α 基因

1.1 ER α 基因多态性 人体 ER α 基因位于染色体 6q24-6q27 区带,野生型 ER α 基因全长约 140 kb,由 8 个外显子和 7 个内含子组成。人群中 ER α 基因在 1 号内含子中有两处可发生点突变(c454-c397 T>C 和 c454-c351 A>G,或 rs2234693 和 rs9340799)。由于这两处点突变发生在限制性内切酶 Pvu II 和 Xba I 的识别位点上,因此,对 ER 基因的扩增片段进行酶切便可以区分出 ER α 的不同基因型。不同的 ER α 基因型有可能决定不同个体间 ER α 的表达水平及功能差异,进而影响到体内雌激素的生物学作用^[3-4]。

1.2 ER α 与冠心病(CAD) ER 基因多态性与 CAD 的关系具有争议性。日本学者 Matsubara 等(1997 年)通过对日本人群进行系统研究后未发现 ER 基因多态性—CAD 有显著相关性。Karadağ 等^[3]通过对 140 例经冠脉造影检查冠脉阻塞超过 50% 的患者和 47 例冠脉造影检查正常患者的研究发现,ER α Pvu II 酶切多态性与 CAD 无相关性。但是, Yilmaz 等^[4]研究了 168 例 CAD 患者和 99 例非 CAD 土耳其人,发现 ESR1 c454-397T>C 多态性与 CAD 有关,而且是土耳其人 CAD 的独立危险因素。Mansur 等^[5]对 142 例对照者和 153 例早发 CAD 患者进行对照分析也认为,ER α Pvu II 酶切多态性与 CAD 有相关性,提示 ER α 基因突变有阻碍冠状动脉粥样硬化的作用。2000 年国外学者研究提示 ER α 基因突变与 CAD 呈正相关,并且基因突变使雌激素保护心血管系统的作用丧失; Lehtimäki 等^[6]报道 ER α Pvu II 基因多态性中 PP 基因型与冠状动脉反应性降低、低密度脂蛋白升高相关。在 Framingham 心脏研究中,ER α Pvu II 多态性与男性心肌梗死的风险、男性血压变化相关^[7]。

国内学者郭志刚等^[8]也通过实验研究认为 ER α 基因多态

性可能通过改变 ER α 的表达而影响其介导的心血管保护作用,在急性冠脉综合征和稳定型心绞痛中存在着明显差异。李丽华等^[9]研究发现,天津汉族女性 ER α 第一内含子中存在两个基因变异的多态性现象,与 CAD 发病无明显相关性,两个位点的基因变异与 CAD 发病的两个独立危险因素脂蛋白(a)和纤维蛋白原的水平相关。程爱娟等^[10]发现,在天津 CAD 患者中存在 ER α Pvu II 和 Xba I 基因多态性,但 ER α Pvu II 和 Xba I 酶切多态性与 CAD 的发生无相关性,与血脂水平亦无相关性。而金莉子等^[11-12]却发现,在中国南方汉族人群中 ER α Pvu II 基因多态性与 CAD 和急性心肌梗死(AMI)相关,PP 基因型的个体对 CAD 更易感,P 等位基因可能是 CAD 独立遗传危险因素;PP 纯合子的 CAD 患者 Genisini 积分较高,提示 Pvu II 基因多态性与 CAD 病变程度相关;但 ER α Xba I 基因多态性与 CAD 或 AMI 无相关性。

2 ER β 基因

2.1 ER β 基因多态性 ER 结构于 1987 年阐释清楚。ER β 于 1996 年被克隆。两种 ERs 与 17-雌二醇有着相似的亲和力,耦联到相同的雌激素反应元件(EREs)。然而,ER β 有两个重要的功能域与 ER α 不同。首先,ER β 的 N 末端 AF-1 功能域与 ER 仅有 30% 的同源性。这些区域对于一些抗雌激素药物的显效性很关键,而且还涉及到组织特异性;其次,ER α 、ER β 激素结合区仅有 53% 的同源性。ER β 基因定位于 14 号染色体 14q22-14q24 区带,由 40 kb 碱基构成,编码 530 个氨基酸。由 8 个外显子和 7 个内含子组成,5 号外显子的配体结合区(1082 号核苷酸)可发生 G→A 点突变(rs1256049)。8 号外显子的 3' 非编码区(1730 号核苷酸)可发生 A→G 点突变(rs4986938)。这两处点突变发生后则分别出现限制性内切酶 Rsa I 和 Alu I 的识别位点,对相应的扩增片段进行酶切分析便可区分出不同的基因型(除上述两种以外,常见的还有 rs1271572,位于启动子区域的 G→T 转录)^[5]。ER β 基因多态性可能会影响 ER β 在不同个体中的表达水平或是功能上的差异,进而影响雌激素生物学作用的发挥。

2.2 ER β 与 CAD 与 ER α 相比,ER β 被发现较晚。但是最近研究表明,人类冠状动脉 ER 的优势表达为 ER β ,并且其与冠状动脉钙化(严重冠状动脉粥样硬化的标志)有关。如 Christian 等^[13]通过对 55 例女性尸体(其中 9 例为绝经前女性,13 例为接受雌激素替代治疗的绝经后女性,33 例为未接受雌激素替代治疗的绝经后女性)冠状动脉标本的研究发现,动脉壁的全层均有 ER α 及 ER β 表达,但中层表达最多,且动脉壁的全层 ER β 表达量超过 ER α ,紧邻钙化区域。ER β 在内膜的表达与钙化内容物、斑块面积及钙形斑块比例有关。雌激素替代治疗组 ER α 随着年龄的增长而表达下降,在非雌激素替代

* 基金项目:2009 年盐城市医学科研课题资助项目(YK2009135、YK2009139)。

治疗及绝经前组,年龄则对 ER α 或者 ER β 的表达无影响。表明人类冠状动脉的 ER 优势表达受体为 ER β ,而且提示严重的动脉粥样硬化和钙化时 ER β 表达增加。

正如 ER 基因多态性与 CAD 的关系一样,ER β 基因多态性与 CAD 的相关性研究也具有争议性。Rexrode 等^[14]研究认为 rs1271572 是北美洲白种女性 CAD 和心肌梗死的风险因子,而 rs1256049 却有益于 CAD。Domingues-Montanari 等^[15]研究认为 rs1271572 是西班牙男性人群心肌梗死的风险因子,rs1256049 和 rs4986938 与西班牙人群心肌梗死风险无关。Mansur 等^[5]对 CAD 的研究发现,ER β Alu I 和低高密度脂蛋白(HDL)是 CAD 的独立危险因素。Saltiki 等^[16]发现 ER β Alu I 基因携带者低体质量指数、低腰围、低总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL),其多态性对心血管疾病危险因素具有保护作用。但 ER β Rsa I 和 Alu I 基因多态性均与绝经后妇女 CAD 严重性无关。ER β 多态性与高血压妇女的左心室质量以及左心室室壁厚度、男性血压、绝经后健康日本妇女的血压有关^[17]。

国内对关于 ER β Rsa I 和 Alu I 基因多态性和 CAD 的相关性研究甚少。邵华等^[18]采用聚合酶链反应-限制性片断长度多态性(PCR-RFLP)技术检测湖北地区健康人群的 ER β Rsa I 和 Alu I 酶切多态性,对我国人群中 ER β 基因多态性的分布特点及其与血脂的关系作了初步研究。发现 ER β Rsa I 和 Alu I 各基因型间血清 TC、三酰甘油(TG)、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A(ApoA)和 ApoB 水平存在一定差异,但均无统计学意义。说明 ER β 基因 Rsa I 和 Alu I 酶切多态性不影响人群中的血脂水平。

综上所述,从目前国内外研究来看,无论是 ER α Pvu II、Xba I 还是 ER β Rsa I、Alu I 酶切多态性与 CAD 的关系研究结果均有较大差异,甚至相反。结果差异有多种原因,不同种族、不同环境因素和年龄、性别构成等,研究样本选择标准、数量及样本代表程度、试验设计等不同,均可造成报告结果的不同。尽管生物医学的研究步伐在不停加速,但一些普通的人类疾病根本原因仍然未知,预防措施仍不充分,有效治疗很少能够治愈。家族史几乎是所有疾病强烈的风险因子,包括心血管疾病、癌症、糖尿病、自身免疫性疾病、精神病及其他疾病。众多研究证明遗传基因变异在疾病的发病机制中起着重要作用。在促进这些疾病的预防、诊断和治疗的途径中,鉴别原基因和变异体是重要的一步。

参考文献

[1] Xing DQ, Nozell S, Chen YF, et al. Estrogen and Mechanisms of vascular protection [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 289-295.

[2] Mendelsohn ME. Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74: 337-343.

[3] Karadağ B, Güven M, Hacıoğlu Y, et al. Relationship between two estrogen receptor-alpha gene polymorphisms and angiographic coronary artery disease [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2009, 9: 267-272.

[4] Yilmaz A, Menevse S, Erkan AF, et al. The relationship of the ESR1 gene polymorphisms with the presence of coronary artery disease determined by coronary angiography

[J]. *Genet Test*, 2007, 11: 367-371.

[5] Mansur AP, Nogueira CC, Strunz CM, et al. Genetic polymorphisms of estrogen receptors in patients with premature coronary artery disease [J]. *Arch Med Res*, 2005, 36: 511-517.

[6] Lehtimäki T, Laaksonen R, Mattila KM, et al. Oestrogen receptor gene variation is a determinant of coronary reactivity in healthy young men [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32: 400-404.

[7] Shearman AM, Cupples LA, Demissie S, et al. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2003, 290: 2263-2270.

[8] 郭志刚, 郑华, 吴赛珠, 等. 雌激素受体基因多态性与冠心病的关系 [M]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2002, 4(6): 374-377.

[9] 李丽华, 赵福梅, 李国庆, 等. 雌激素受体 α 基因多态性与冠心病及其发病危险因素的相关性研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2006, 6(1): 90-94.

[10] 程爱娟, 付乃宽, 许静, 等. 雌激素受体基因多态性与冠心病及血脂关系的研究 [J]. *河北医药*, 2006, 28(7): 568-570.

[11] 金莉子, 肖宏凯, 陈剑, 等. 雌激素受体 α 基因多态性与冠心病病变程度的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(8): 647-650.

[12] 金莉子, 马英东, 黄日荷, 等. 雌激素受体 α 基因 Xba I 酶切多态性与冠心病危险因素的关系研究 [J]. *中国社区医师: 综合版*, 2009, 11(15): 11-12.

[13] Christian RC, Liu PY, Harrington S, et al. Intimal estrogen receptor (ER) beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2713-2720.

[14] Rexrode KM, Ridker PM, Hegener HH, et al. Polymorphisms and haplotypes of the estrogen receptor-beta gene (ESR2) and cardiovascular disease in men and women [J]. *Clin Chem*, 2007, 53: 1749-1756.

[15] Domingues-Montanari S, Subirana I, Tomas M, et al. Association between ESR2 genetic variants and risk of myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2008, 54: 1183-1189.

[16] Saltiki K, Mantzou E, Doukas C, et al. Estrogen receptor beta gene variants may be associated with more favorable metabolic profile in postmenopausal women undergoing coronary angiography [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117: 610-615.

[17] Peter I, Shearman AM, Vasan RS, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with left ventricular mass and wall thickness in women [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18: 1388-1395.

[18] 邵华, 李艳, 张平安, 等. 雌激素受体 β 基因多态性与血脂水平的研究 [J]. *微循环学杂志*, 2006, 16(1): 47-49.