

- [19] Shah RV, Desai RS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalizations in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Card Fail*, 2010, 16:260-267.
- [20] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380:1387-1395.
- [21] Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16:671-677.
- [22] Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, et al. Elevation in high sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6):953-959.
- [23] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:993-1004.
- [24] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16:817-825.
- [25] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):54-61.
- [26] McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(7):434-439.
- [27] Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179:329-330.
- [28] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. The angiotensin-receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1):71-78.
- [29] Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:902-905.
- [30] Hajjar J, Rodgers K. Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28:417-425.

收稿日期:2015-03-27 修回日期:2015-05-05

## 5-羟色胺转运体启动子连锁多态区多态性与冠心病关系的研究进展

喻晓菊 综述 张敏 郭涛 审核

(昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南 昆明 650032)

### Association Between Serotonin Transporter Gene-linked Polymorphic Region and Coronary Heart Disease

YU Xiaoju, ZHANG Min, GUO Tao

(Department of Cardiology, The first Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0610-04

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.022

**摘要:** 冠心病是影响人们健康和生活的“头号杀手”,是由多种危险因素共同作用的结果,5-羟色胺在抑郁机制及血小板形成血栓的过程中起到重要作用,许多研究者在探索5-羟色胺转运体启动子连锁多态区与冠心病的关系上做了大量工作,已有许多研究成果出现,现对以往的相关研究做一综述。

**关键词:** 5-羟色胺;5-羟色胺转运体;5-羟色胺转运体启动子连锁多态区;冠心病

**Abstract:** Coronary heart disease is the leading cause of death worldwide and is the result of a combined effect of multiple risk factors. Serotonin plays an important role in the development of depression, and thrombosis due to platelet aggregation. Many studies have reported on the association between the serotonin transporter gene-linked polymorphic region and coronary heart disease. Here is a review about

**基金项目:**国家自然科学基金(81360040);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(2013FB140);美国雅礼协会基金(2011CF04)

**作者简介:**喻晓菊(1989—),硕士,主要从事双心医学研究。Email:yuxiaoju8924@126.com

**通信作者:**张敏,副主任医师,博士,主要从事双心医学研究。Email:minniech2003@hotmail.com

郭涛,博士生导师,主要从事心律失常介入研究。Email:guotao20@hotmail.com

the previous studies related to this topic.

**Key words:** 5-hydroxytryptamine; 5-hydroxytryptamine transporter; 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region; coronary heart disease

冠心病是影响人们健康和生活的“头号杀手”,据世界卫生组织统计,2012 年全世界因心血管疾病死亡的人数是 1 750 万,占总死亡人数的 3/10,其中,740 万死于缺血性心脏病。预计到 2030 年每年将会有超过 2 300 万人死于心血管疾病,且冠心病的发病年龄呈现年轻化趋势<sup>[1]</sup>,因此,冠心病成为世界范围内最主要的疾病负担之一。

冠心病是由多种危险因素共同作用所致的疾病,其中 5-羟色胺(5-HT)在冠心病的发生发展中起到重要作用。有报道显示中枢 5-HT 递质异常参与抑郁的发病机制<sup>[2]</sup>,而抑郁、焦虑是冠心病发病和死亡的重要危险因素<sup>[3]</sup>;另一方面,外周血小板中的 5-HT 对血栓形成具有重要作用<sup>[4]</sup>。5-HT 作用的调节与 5-羟色胺转运体有关,5-羟色胺转运体蛋白的表达受基因多态性的影响,其中,研究最多的是 5-羟色胺转运体启动子连锁多态区(the serotonin transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR),现对 5-HT 及 5-HTTLPR 对冠心病的影响综述如下。

### 1 5-HT

5-HT 是广泛存在于人体内的一种重要的神经递质,5% 在脑中合成并在脑中缝核 5-HT 神经元集中部位有较高的浓度,95% 在胃肠道由肠嗜铬细胞等合成。由于血脑屏障的存在,血液中的 5-HT 很难进入中枢神经系统,所以中枢 5-HT 和外周 5-HT 分属两个独立的系统<sup>[5]</sup>。中枢 5-HT 参与调节情绪、睡眠等,5-HT 水平较低的人群更容易发生抑郁、冲动行为、酗酒、自杀、攻击及暴力行为<sup>[6]</sup>。外周 5-HT 能促进血管平滑肌细胞的增生,诱导动脉平滑肌痉挛,激活血小板聚集等,在动脉粥样硬化性疾病的发生发展中起到重要作用<sup>[7]</sup>。无论中枢还是外周 5-HT 所产生的各种效应,均需要通过 5-羟色胺转运体。

### 2 5-羟色胺转运体及其基因多态性

5-羟色胺转运体是一种对 5-HT 有高度亲和力的跨膜转运蛋白,分布于中枢 5-HT 能神经原突触前膜和血小板膜上。在中枢神经系统它将 5-HT 转运入突触前神经元,从而将 5-HT 从突触中移除,以此决定突触后受体介导信号的量和作用持续时间。在外周它介导血小板摄取 5-HT 进入致密颗粒,当血小板激活时释放 5-HT,此时该段血管的 5-HT 的浓度升高,表达各种效应,因此,5-羟色胺转运体成为脑内中枢神经系统 5-HT 递质和外周 5-HT 效应的微调中心。5-羟色胺

转运体的蛋白表达受其基因多态性影响,进而导致 5-HT 的改变<sup>[8]</sup>。人类 5-羟色胺转运体由单基因编码(SLC6A4),位于染色体 17q11.1—17q12 区,包括 14 个外显子,与 5-羟色胺转运体相关的基因多态性区有 3 个,其中研究最多的是 5-HTTLPR。位于转录起始位点上游的 1kb 处,由 44 个碱基对的插入或缺失形成 L 长型(含 16 个重复单元)和 S 短型(含 14 个重复单元)两种等位基因,由此构成有三种基因型:长等位基因纯合子(LL),杂合子(LS),短等位基因纯合子(SS)<sup>[9]</sup>。5-HTTLPR 多态性影响 5-羟色胺转运体基因转录水平和蛋白表达,与 L 等位基因相比,S 等位基因的基础转录效率更低,引起重摄取 5-HT 的活力降低。Hranilovic 等研究发现 LL 基因型的淋巴母细胞表达 5-羟色胺转运体 mRNA 比至少含一个 S 等位基因高出约 30%,Heils 等<sup>[9]</sup>发现 LL 基因型在淋巴母细胞膜表面的 5-羟色胺转运体数量比 LS 或 SS 基因型多 30%~40%,并且重摄取 5-HT 的量是 LS 或 SS 基因型的 1.9~2.2 倍<sup>[10]</sup>。

### 3 5-HTTLPR 多态性与冠心病关系的研究

在 1999 年,Arinami 等<sup>[11]</sup>的研究已经证明 5-HTTLPR 多态性与冠心病有关,L 等位基因携带者比未携带 L 基因的个体患冠心病的风险增加。2002 年,Fumeron 等<sup>[12]</sup>对来自北爱尔兰和法国的 4 个研究中心的 671 例男性心肌梗死患者和 688 例健康人进行对照研究,发现 5-HTTLPR 多态性中 LL 基因型与男性心肌梗死发病风险增高相关。2003 年,Coto 等<sup>[13]</sup>的研究纳入了 210 例年龄 <55 岁的心肌梗死患者,95 例年龄 >60 岁的心肌梗死患者和 238 例健康人来证明是否基因型的不同会增加心肌梗死的风险或者影响发病年龄,研究结果显示 5-HTTLPR 基因型和等位基因的频率在年龄 <55 岁的心肌梗死患者和对照组人群中无统计学差异,而与年龄 >60 岁的心肌梗死患者相比,年龄 <55 岁的心肌梗死患者中 LL 基因型明显增加,并且在吸烟人群中差异更明显;更重要的是,LL 基因型的发病年龄比 LS 或 SS 基因型的发病年龄早,提示 SS 基因型对于心肌梗死具有保护性作用或者能延缓发病年龄。同年,Eugene 等的研究结果也表明吸烟加上血小板糖蛋白 II b/III a 受体的 P1<sup>A1A2</sup>(A2A2)基因型和 5-HTTLPR 的 LL 基因型会显著增加心肌梗死的风险<sup>[14]</sup>。2009 年,Bozzini 等<sup>[4]</sup>的研究提示与健康人群相比,冠心病人群中 LL 基因型大幅度增加,LS 基因型

有所减少,在基因频率分布中也是负责增加转录的 L 等位基因远远多于 S 等位基因。

中国学者夏大胜等<sup>[15]</sup>研究结果显示早发心肌梗死患者 5-HTTLPR 基因的 LL 型及 L 等位基因频率明显高于对照人群,而 SS 基因型及 S 等位基因频率低于对照人群,校正高血压、糖尿病、吸烟及血脂等影响冠心病危险因素后,LL 基因型仍与早发心肌梗死发病独立相关,提示 5-HTTLPR 基因 LL 型是中国北方汉族人群早发心肌梗死的风险基因。

抑郁是冠心病发病的独立危险因素,心肌梗死后抑郁症状的存在是增加心血管事件发生率及病死率的独立预测因素,中枢 5-HT 递质异常参与抑郁的发病机制,有报道指出 5-HTTLPR 中 S 等位基因与抑郁<sup>[16]</sup>、焦虑<sup>[17]</sup>有关,因此,S 等位基因可能与伴有抑郁症状的冠心病相关<sup>[18]</sup>。Nakatani 等<sup>[19]</sup>的研究结果显示 5-HTTLPR 中 S 等位基因与心肌梗死后新发心血管事件的风险增加相关,部分原因可能是 S 等位基因携带者抑郁发生率高所导致的。

如上所述,各研究显示的 5-HTTLPR 多态性与冠心病的相关性各不相同,有的研究显示 L 等位基因是致病基因,而另外的研究结果却与之相反。各研究结果不一致的原因可能与 5-HTTLPR 多态性中 2 种等位基因在不同人种的构成比差异较大,研究的样本量及入选和排除标准等的不同有关,因此,对于 5-HTTLPR 多态性与冠心病的关系目前还未达成统一结论。

#### 4 5-HTTLPR 多态性与冠心病关系的可能机制

第一种机制可能与精神途径相关。由于 5-HTTLPR 多态性与抑郁、焦虑等精神特质有关,大多数研究发现导致 5-羟色胺转运体低表达的 S 等位基因和 SS 基因型可以独立地提高抑郁症状或抑郁症发病率<sup>[20]</sup>。而抑郁又是冠心病的一个独立危险因素。选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs)是一种新型的抗抑郁药物,通过阻断 5-HT 的再摄取,使神经突触间隙中可供生物利用的 5-HT 增多,从而起到抗抑郁作用<sup>[21]</sup>。SSRIs 治疗抑郁症比其他抗抑郁药的心血管不良反应更少,且 Sauer 等<sup>[22]</sup>的病例对照研究示 SSRIs 对心肌梗死具有保护作用。因此,5-HTTLPR 多态性与冠心病的关系可能与精神因素相关。

第二种机制可能与外周 5-HT 引起的血小板聚集、内皮损伤、血管收缩、平滑肌细胞增殖及促进动脉粥样硬化的形成相关。5-HT 自身能诱导内皮损伤从而奠定了血栓形成的基础,当内皮损伤或动脉粥样斑块破裂时,血小板黏附并且聚集于此,释放 5-HT、血栓

素 A<sub>2</sub>、腺嘌呤核苷酸(ADP、ATP)等物质,5-HT 是促进血小板持续聚集最主要的因素,招募并激活周围的血小板形成血栓<sup>[7, 23]</sup>。L 基因携带者 5-羟色胺转运体 mRNA 的产量及 5-HT 转运蛋白较未携带 L 基因的个体更多,因而血小板重摄取 5-HT 能力更强,血小板致密颗粒中储存的 5-HT 更多,当血小板活化后释放到血液中的 5-HT 水平更高,对 5-HT 介导的血小板聚集、血管收缩及血管平滑肌细胞增殖反应更明显,可能是 LL 基因型的个体较 SS 基因型患冠心病的风险更高的原因<sup>[24]</sup>。

#### 5 总结

5-HT 及 5-HTTLPR 多态性在冠心病的发生发展中可能起到重要作用,但 5-HTTLPR 多态性与冠心病的关系目前还没有一致的研究结论。进一步研究 5-HTTLPR 多态性与冠心病的相关性,可能为 SSRIs 等药物应用于对冠心病,特别是冠心病伴发抑郁症患者的治疗提供了理论依据。

#### [参考文献]

- [1] 杨伟宪,杨铮,窦克非,等. 217 例青年冠心病患者临床特点分析[J]. 中国循环杂志,2014,5:339-342.
- [2] 江常莺,王谨敏. 抑郁症的病因研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,1:90-92.
- [3] 丁荣晶. 双心医学研究进展[J]. 四川精神卫生,2014,3:193-197.
- [4] Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, et al. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 24(6):813-818.
- [5] Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1):397-414.
- [6] 杨艳杰,王琳,邱晓惠,等. 5-羟色胺与抑郁症及自杀行为关系研究进展[J]. 中国公共卫生,2010,4:496-497.
- [7] Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events[J]. *Circulation*, 1999, 100(5):483-489.
- [8] 陈罗蔓,祁小龙,马文林. 冠心病合并抑郁与基因多态性关系的研究进展[J]. 实用医学杂志,2013,19:3259-3261.
- [9] Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression[J]. *J Neurochem*, 1996, 66(6):2621-2624.
- [10] Watanabe MA, Nunes SO, Amarante MK, et al. Genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR: involvement in smoking behaviour[J]. *J Genet*, 2011, 90(1):179-185.
- [11] Arinami T, Ohtsuki T, Yamakawa-Kobayashi K, et al. A synergistic effect of serotonin transporter gene polymorphism and smoking in association with CHD[J]. *Thromb Haemost*, 1999, 81(6):853-856.
- [12] Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction: Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM) [J]. *Circulation*, 2002, 105(25):2943-2945.
- [13] Coto E, Reguero JR, Alvarez V, et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT<sub>2A</sub> receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104(3):241-245.
- [14] Schwartz E, Demidova D, Sirotkina O, et al. The combination of glycoprotein IIIa P1A polymorphism with polymorphism of serotonin transporter as an inde-

- pendent strong risk factor for the occurrence of coronary thrombosis[J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(3):229-230.
- [15] 夏大胜,郭倩玉,刘燕强,等. 5-羟色胺转运体基因启动子连锁多态区多态性与早发心肌梗死及血小板膜糖蛋白 I b 的关系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(1):31-34.
- [16] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene[J]. *Science*, 2003, 301(5631):386-389.
- [17] Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region[J]. *Science*, 1996, 274(5292):1527-1531.
- [18] Golimbet VE, Volel' BA, Dolzhikov AV, et al. The role of the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene in the development of depression in patients with coronary heart disease [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2012, 112(8):63-69.
- [19] Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(4):652-658.
- [20] 郭晓,明庆森,姚树桥. 5-羟色胺转运体基因多态性与抑郁的关系研究进展[J]. *中国临床心理学杂志*, 2013, 4:532-534.
- [21] 范毅. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物研究进展[J]. *药物评价研究*, 2012, 2:126-129.
- [22] Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2001, 104(16):1894-1898.
- [23] Yamada S, Akita H, Kanazawa K, et al. T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150(1):143-148.
- [24] Ramasubbu R. Serotonin transporter gene functional polymorphism: a plausible candidate gene for increased vascular risk in depression[J]. *Med Hypotheses*, 2003, 61(1):36-44.

收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-06-04

## 载脂蛋白 C-Ⅲ在心血管疾病中的研究进展

冉丹 综述 余强 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400001)

### Progress of Apolipoprotein C-Ⅲ in Cardiovascular Diseases

RAN Dan, SHE Qiang

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400001, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0613-04

中图分类号:R54

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.023

**摘要:** 血脂异常会导致心血管疾病风险增加,降脂可减少动脉粥样硬化及其并发症的发生发展。他汀类药物能有效降低低密度脂蛋白,然而,许多患者在低密度脂蛋白很低的情况下仍发生心血管事件,载脂蛋白 C-Ⅲ有直接导致动脉粥样硬化的作用,促发炎症因子的表达释放,是心血管疾病独立危险因素,因而载脂蛋白 C-Ⅲ抑制剂为心血管疾病的治疗提供新的干预方式。

**关键词:** 载脂蛋白 C-Ⅲ;血脂调节;心血管疾病

**Abstract:** Dyslipidemia can increase the risk of cardiovascular disease, and lowering lipids may reduce the development of atherosclerosis and its complications. Statins can reduce low density lipoprotein, however, many patients with cardiovascular events still occur with cases of low density lipoprotein. Apolipoprotein C-Ⅲ has a direct role in causing atherosclerosis, and it can prove the release of inflammatory factors. Also, it is an independent risk factor for cardiovascular disease. Thus apolipoprotein C-Ⅲ inhibitors provide new interventions for the treatment of cardiovascular diseases.

**Key words:** apolipoprotein C-Ⅲ; lipid regulation; cardiovascular disease

在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)日益突发的今天,血脂异常是最重要的 CVD 危险因素之一,其中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)被公认为是导致动脉粥样硬化的重要因素,多项研究表

明他汀类药物的应用能减少 LDL 从而降低 CVD 的发生<sup>[1-2]</sup>,但仍有许多患者在 LDL 低的情况下发生 CVD<sup>[3]</sup>。载脂蛋白 C-Ⅲ有直接导致动脉粥样硬化的作用,最近有两项研究在网上公布,载脂蛋白 C-Ⅲ功