

芳香化酶基因与心血管相关疾病的研究进展

孟雅洁 综述 付真彦 审校

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】芳香化酶基因位于 15q21, 包含有 10 个外显子和 9 个内含子, 是体内催化雄激素向雌激素转化的一个关键酶, 对雌和雄激素在体内的平衡有着重要的作用。近年来研究发现, 芳香化酶基因与某些心血管疾病有关联。现对该基因与心血管相关疾病做一综述。

【关键词】芳香化酶基因; 心血管疾病; 单核苷酸多态性

【中图分类号】R54

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.020

Progress in Research of the Relationship Between CYP19A1 Gene and Cardiovascular Disease

MENG Yajie, FU Zhenyan

(Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】The CYP19A1 gene is located on chromosome 15q21 and consists of ten exons and nine introns. It is a key enzyme for catalyzing androgen into estrogen and plays an important role in balancing both estrogen and androgen in the body. Recently studies have found that the CYP19A1 gene is associated with cardiovascular disease. The present study reviews research that discusses the relationship between the CYP19A1 gene and cardiovascular diseases.

【Key words】CYP19A1 gene; Cardiovascular disease; Single nucleotide polymorphism

心血管疾病目前已成为严重威胁人类健康的全球性疾病, 其发病机制与遗传、环境等多种因素有关, 其中, 女性心血管疾病的发病有其自身的特点, 绝经前女性患心血管疾病的患病率和病死率较低, 但绝经后迅速增加, 几乎达到绝经前 4 倍, 与男性相当, 这种现象提示女性性激素的水平可能与心血管疾病的发生发展有关。有资料显示, 雌激素可以增加冠状动脉的血流, 稳定血管内皮细胞功能, 抑制血小板聚集, 抑制应激及机械损伤引起的血管内膜增殖, 减少胶原蛋白生成等^[1]。女性绝经后由于卵泡分泌雌激素的功能消失, 体内雌激素主要来源于卵巢间质、肾上腺产生的雄激素, 雄激素通过周围组织, 例如脂肪、肝脏、肌肉、毛囊中的芳香化酶 (CYP19A1), 转化为雌激素^[2], 而转化的关键基因为 CYP19A1, 它将雄烯二酮转化为雌酮, 睾酮转化为雌二醇。雌酮、雌二醇和雌

三醇是人体活性最强的雌激素, 对维持体内各项分泌代谢的平衡有着重要的作用。无论在男性还是女性人群中, CYP19A1 的缺失均会导致腹部肥胖、脂肪肝、血脂紊乱、胰岛素抵抗等代谢综合征, 从而引发动脉粥样硬化^[3-4]。而人 CYP19A1 的缺失疾病是由于 CYP19A1 基因的突变导致 CYP19A1 活性降低而引起常染色体遗传病, 至今已有 29 个病例报道^[5]。

由于 CYP19A1 在绝经后女性雌激素合成的过程中具有重要作用, 而雌激素对于心血管疾病的发生有密切联系, 因此越来越多的研究者试图从 CYP19A1 和雌激素之间寻找和心血管疾病的相关性, 近年来研究发现, CYP19A1 基因表达与冠心病、原发性高血压、糖尿病、向心性肥胖等疾病的发生有着密切的关系。

1 CYP19A1 基因与高血压的相关性研究

目前, 高血压是心血管发病率和病死率高的主要

作者简介:孟雅洁 (1990—), 硕士, 主要从事冠心病遗传学与分子生物学研究。Email: mengyajie1105@163.com

通信作者:付真彦 (1973—), 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病遗传学与分子生物学研究。Email: fuzhenyan316@126.com

原因,造成全球每年超过 700 万人死亡,它是一种常见的、复杂的多基因与环境因素相交互的遗传疾病^[6]。循证医学证据发现,高血压的遗传因素占 30% ~ 50%^[7]。除年龄、高血压家族史、肥胖和饮酒等因素与高血压的发生有关外,其潜在的遗传因素仍然是不可预知的。有学者发现 CYP19A1 和高血压相关,de Nicola 等^[8]证明了 CYP19A1 产生的雌二醇可以很好地保护高血压脑病患者,CYP19A1 缺失的患者高血压脑病的发生率、病死率大大增加。

2008 年,Shimodaira 等^[9]在一项病例对照研究中发现,CYP19A1 多态性位点 rs700518 与女性收缩压有关;但在 2012 年 Ziv-Gal 等^[10]研究 CYP19A1 基因多态性位点 rs700518 中发现,纯合子 AA 在不调整潜在的影响因素下和收缩压有关联,在调整了种族、年龄、身体质量指数、吸烟史、体育活动后,这种关联性消失。作者认为其结果与 Shimodaira 的研究结果不一致的原因可能是因为研究人群(亚洲人、高加索人)的差异,但在 Ziv-Gal 的研究里,混杂因素年龄和身体质量指数在其中扮演重要角色,身体质量指数 > 25 和年龄 > 50 岁的高血压风险分别要大于身体质量指数 < 25 和年龄 < 50 岁组,作者认为可以讨论研究是否是调节区其他的 CYP19A1 基因多态性影响到了血压水平。

2012 年 Shimodaira 等^[11]从孕期高血压入手,纳入研究 69 例高血压子痫前期患者和 62 例孕期高血压患者以及 155 例作为健康组,选取 CYP19A1 基因的 5 个单核苷酸多态性(rs1870049、rs936306、rs700518、rs700519、rs4646)发现,rs700158 的 AG + GG 基因型和 G 等位基因在子痫前期有着重要的关联性,采用逻辑回归和广义线性分析检测此位点与血压的关系表明:AG + GG 基因型对于子痫前期妊娠高血压是一个危险因素($OR\ 2.15, P = 0.026$),此外,研究者构建了单体型,发现 G-G 单体型和子痫前期妊娠高血压患者有明显联系。这些研究结果可以初步说明在日本人口中 CYP19A1 和子痫前期妊娠高血压之间存在相关性。类似的研究 Lecke 等^[12]对于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)妇女皮下脂肪组织 CYP19A1 基因的表达与血压的关系进行研究,CYP19A1 基因仅仅会在高血压 PCOS 妇女的皮下脂肪组织表达过多,比非高血压 PCOS 妇女组有更高的雄激素和胰岛素抵抗水平,但高血压 PCOS 妇女组的雌二醇水平与非高血压 PCOS 妇女组及正常对照组没有明显差异,可能的原因是高血压 PCOS 组妇女的性腺外的雌激素只有部分通过自分泌和旁分泌到达循环中。而能否说明 CYP19A1 表达过多究竟是 PCOS

的关键因素还是高血压的关键因素还有待更进一步研究。

近期 Coban 等^[13]学者研究 CYP19A1 基因多态性 rs10046 位点与高血压相关性发现,在性别和基因交互作用中,此位点与高血压有显著相关性($P < 0.001$),其中 TT 基因型在男性高血压患者中占主导地位($P = 0.01$),在调整了性别、年龄、糖尿病和饮酒等混杂因素后,逻辑回归和模型分析再次证实 CYP19A1 基因多态性 rs10046 与男性高血压患者呈显著相关,携带 TT 基因型的男性会增高患高血压的风险($OR\ 1.80, 95\% CI\ 1.12 \sim 2.91, P = 0.016$)。本团队研究者在观察新疆不同民族 CYP19A1 基因多态性与原发性高血压之间的关系中发现,在汉族女性群体 rs2289105 的 T 等位基因可以作为保护性的标记;在维吾尔族人群中 rs4774585 的 A 等位基因可能是其保护性的遗传标记^[14]。这说明 CYP19A1 基因可以作为预测高血压的遗传因素。

综上所述,CYP19A1 基因多态性研究中,rs700518 和 rs10046 是近几年研究与高血压相关性相对较多的多态性位点,目前的研究还是停留在基因多态性与高血压相关性的分析中,并没有从功能研究方向探讨相关位点与高血压发生发展过程的机制。要想真正确定 CYP19A1 与高血压之间的关系,还需要更多的大样本的前瞻性研究和高质量的基础研究、功能研究做指导。

2 CYP19A1 与冠心病的相关性研究

冠心病的发病被认为是一种慢性炎症反应,性激素均可抑制炎症因子^[15]。研究表明,睾酮可扩张冠状动脉增加心肌灌注^[16],且老年男性睾酮水平与冠心病的发病率呈负相关^[17]。然而,绝经后女性体内游离睾酮质量浓度与冠状动脉病变程度却呈正相关^[18]。一项对 124 例健康中年男性[年龄(46.25 ± 9.56)岁]的调查显示,内源性雌激素水平与男性内皮功能呈正相关,且在多变量分析中独立于血脂水平和身体质量指数^[19]。在 Jeon 等^[20]对 436 例绝经后妇女的研究中, E_2 水平较高的绝经后妇女有较低的冠状动脉粥样斑块钙化程度,并独立于年龄及其他冠心病危险因素。郑红云等^[21]探讨性激素失衡与男性冠心病发病的相关性方面,选取男性冠心病患者 229 例和健康者 164 例,检测其 E_2 与睾酮水平,结果显示与健康对照组相比,冠心病组血清 E_2 水平与血清 T 水平均明显降低($P < 0.05$), T/E_2 比值显著升高($P < 0.05$)。以上结果都说明性激素失衡与冠心病的发病有着明显的关联,CYP19A1 作为一个转换雄激素与雌

激素的关键酶,在体内性激素水平的平衡中起着重要的作用。

Naessen 等^[22]通过对 202 例年龄 > 70 岁老年人的研究发现,大多数心血管疾病患者与较低的雄激素前体及 CYP19A1 活性的增加有关。Dai 等^[23]对中国绝经后女性冠心病患者进行病例对照研究,多元线性回归分析显示雌激素/雄激素比例增高与 CYP19A1 呈负相关。Beitelshees 等^[24]对不同性别中 CYP19A1 基因多态性分成两组进行研究,一个是患有急性冠状动脉综合征的患者进行为期 3 年的病死率监测和调查,另一组与患有冠心病和高血压组进行对比研究发现, -8137C > T(rs4774585) 这个位点的变异可以使急性冠状动脉综合征男性组病死率增加 78%,使女性组病死率增加 42%,在冠心病和高血压病组, -8137C > T 位点可以使男性患冠心病概率增加 65%,但是会使女性死亡、心肌梗死、脑卒中不良事件发生率降低 69%。这项研究是第一个证明 CYP19A1 的基因多态性与性别交互作用对于冠心病的影响。而最近 Bampali 等^[25]在 Amber 研究的基础上选择 123 例平均年龄 60 岁、冠状动脉造影确诊为冠心病的患者和 66 例平均年龄 58 岁、冠状动脉造影正常的健康人做对照组,研究 CYP19A1 基因多态性 rs10046(C/T) 位点发现,其基因分型在患病组和对照组都发现了不同,其中 C 等位基因显示增加了患冠心病的概率($OR\ 1.771, P = 0.010$),在男性中也发现了类似的结果,但是在女性中并没有发现会增加或减少女性患冠心病的结果,作者认为可能由于女性的样本含量较少的缘故。最终他们的研究结果证实 rs10046(C/T) 和冠心病相关,其中携带 C 等位基因人群会增加患冠心病的危险。本团队研究人员在新疆不同民族之间选择了 1 706 例,3 个 CYP19A1 的多态性位点进行基因多态性和冠心病的相关性研究发现,rs2289105 的 CT 基因型可以使患冠心病的概率下降($P = 0.006\ 3, OR\ 0.575$), rs2289105 可以作为冠心病的保护性遗传标记^[26]。

综上所述,可以发现 CYP19A1 基因与冠心病的发生存在关联,然而,研究 CYP19A1 在冠心病的直接作用方面很缺乏,近 5 年主要围绕性激素失衡与冠心病之间的关系侧面说明 CYP19A1 对冠心病的影响。但其确切的机制并不清楚,激素水平这个方向是有研究价值的,但目前为止并没有更多的研究进行 CYP19A1 基因与冠心病相交互的研究,未来还需要更大的样本量和全基因组关联研究(GWAS)来证实 CYP19A1 和冠心病的相关性。

3 CYP19A1 与肥胖的相关性研究

肥胖和许多慢性疾病相关,尤其是心血管疾病、2 型糖尿病。肥胖的遗传因素被广泛研究,破译肥胖的发生机制已经取得了实质性的进展^[27-28]。CYP19A1 除了表达在肝脏、皮肤、肾上腺组织中等多种器官组织,其中就包括脂肪组织。通过对纯合子 CYP19A1 基因敲除(ArKO)小鼠的研究证实,ArKO 小鼠的表型和临床病人的表型高度相似,ArKO 小鼠优先地累及腹部脂肪组织,发生糖耐量异常和胰岛素抵抗,12 月龄 ArKO 小鼠发生高胆固醇血症^[29]。对缺失 CYP19A1 的 APOE^{-/-}小鼠研究显示,该小鼠体质量和血压明显增加,伴随着高密度脂蛋白的降低,血清中胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白显著升高,脂肪肝的发生,葡萄糖耐受不良和动脉粥样硬化斑块增多等症状^[29]。2012 年 Edwards 等^[30]在美国南部选取了 38 个基因进行了队列研究,研究发现 CYP19A1 的 SNP 位点在身体质量指数 > 35 的白种人之间有很强的关联性。同样 Coban 等^[13]研究 CYP19A1 基因多态性 rs10046 与高血压相关性时也对绝经后与未绝经的女性进行了分析后发现,rs10046 的 CC 基因型和绝经后女性(身体质量指数 > 30)之间存在显著关联($P = 0.007$)。2015 年 Dowsett 等^[16]在研究 CYP19A1 和乳腺癌患者的关联中发现和体质量有明显的联系,体质量超重和肥胖的绝经前女性乳腺癌的发病率明显要低于非肥胖的女性,主要的原因是因为在肥胖的绝经前妇女,CYP19A1 在外围组织(尤其是脂肪组织)合成的雌激素与卵巢产生的雌激素累积产生高水平的雌激素效应,导致一个负反馈的产生,使下丘脑垂体释放促性腺激素,使得在卵巢产生的类固醇激素减少,雌激素和孕激素平衡被中断,因此在这些肥胖女性中乳腺癌的发病率降低,相类似的研究还有很多同样的发现^[31-32]。

综上所述,CYP19A1 和肥胖,特别是体质量和身体质量指数之间已经被证实有显著关联,但对于 CYP19A1 是怎样对肥胖产生影响还有待进一步在分子水平、功能研究方面加以验证,同时需要考虑人种、生活环境、饮食等不同方面,才能解释 CYP19A1 的变异与功能对于脂肪组织的影响。

4 小结

目前,CYP19A1 基因与心血管方面的研究大多集中在高血压、冠心病、肥胖三个方面,与女性患心血管疾病之间联系密切,本身也是因为 CYP19A1 基因是绝经后女性体内产生雌激素的关键基因;但这些研究均未明确报道在心血管疾病中的发生机制。未来的研究中,作者认为不仅要从功能研究方面明确其发病机

制,也要进一步结合临床研究验证其发病机制,为心血管疾病的预防、诊治、药物等提供新的靶点和新策略。

[参 考 文 献]

- [1] Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Endocr Rev*, 2013, 34 (3): 309-338.
- [2] Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase[J]. *Steroids*, 2012, 77 (1-2):27-35.
- [3] Verma N, Jain V, Birla S, et al. Growth and hormonal profile from birth to adolescence of a girl with aromatase deficiency[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(11-12):1185-1190.
- [4] Gagliardi L, Scott HS, Feng J, et al. A case of Aromatase deficiency due to a novel CYP19A1 mutation[J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14:16.
- [5] Marino R, Perez Garrido N, Costanzo M, et al. Five new cases of 46, XX aromatase deficiency:clinical follow-up from birth to puberty, a novel mutation, and a founder effect[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2):E301-E307.
- [6] Xi B, Cheng H, Shen Y, et al. Physical activity modifies the associations between genetic variants and hypertension in the Chinese children[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2):376-380.
- [7] Tanira MO, Al Balushi KA. Genetic variations related to hypertension;a review [J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(1):7-19.
- [8] de Nicola AF, Brocca ME, Pietranera L, et al. Neuroprotection and sex steroid hormones:evidence of estradiol-mediated protection in hypertensive encephalopathy[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2012, 12(11):1081-1089.
- [9] Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, et al. Association study of aromatase gene (CYP19A1) in essential hypertension[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(1):29-35.
- [10] Ziv-Gal A, Gallicchio L, Miller SR, et al. A genetic polymorphism in the CYP19A1 gene and the risk of hypertension among midlife women[J]. *Maturitas*, 2012, 71(1):70-75.
- [11] Shimodaira M, Nakayama T, Sato I, et al. Estrogen synthesis genes CYP19A1, HSD3B1, and HSD3B2 in hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Endocrine*, 2012, 42(3):700-707.
- [12] Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. CYP19 gene expression in subcutaneous adipose tissue is associated with blood pressure in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Steroids*, 2011, 76(12):1383-1388.
- [13] Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, et al. Sex- and obesity-specific association of aromatase (CYP19A1) gene variant with apolipoprotein B and hypertension [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(7):564-571.
- [14] Wang B, Fu ZY, Huang D, et al. A novel polymorphism of the CYP19 gene is associated with essential hypertension in China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(16):1788-1790.
- [15] Osterlund KL, Handa RJ, Gonzales RJ. Dihydrotestosterone alters cyclooxygenase-2 levels in human coronary artery smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(4):E838-E845.
- [16] Dowsett M, Folkard E. Reduced progesterone levels explain the reduced risk of breast cancer in obese premenopausal women;a new hypothesis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(1):1-4.
- [17] Brown KA. Impact of obesity on mammary gland inflammation and local estrogen production[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2014, 19(2):183-189.
- [18] de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity;a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4):495-500.
- [19] Saltiki K, Papageorgiou G, Voidonikola P, et al. Endogenous estrogen levels are associated with endothelial function in males independently of lipid levels [J]. *Endocrine*, 2010, 37(2):329-335.
- [20] Jeon GH, Kim SH, Yun SC, et al. Association between serum estradiol level and coronary artery calcification in postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2010, 17(5):902-907.
- [21] 郑红云,李艳,马楠等.性激素失平衡与男性冠心病发病的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(1):12-13, 16.
- [22] Naessen T, Sjogren U, Bergquist J, et al. Endogenous steroids measured by high-specificity liquid chromatography-tandem mass spectrometry and prevalent cardiovascular disease in 70-year-old men and women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1889-1897.
- [23] Dai W, Li Y, Zheng H. Estradiol/testosterone imbalance:impact on coronary heart disease risk factors in postmenopausal women[J]. *Cardiology*, 2012, 121(4):249-254.
- [24] Beitelshes AL, Johnson JA, Hames ML, et al. Aromatase gene polymorphisms are associated with survival among patients with cardiovascular disease in a sex-specific manner[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12):e15180.
- [25] Bampali K, Grassos C, Mouzarou A, et al. Genetic variant in the CYP19A1 gene associated with coronary artery disease [J]. *Genet Res Int*, 2015, 2015:820323.
- [26] Wang B, Fu ZY, Ma YT, et al. Identification of a CYP19 gene single-nucleotide polymorphism associated with a reduced risk of coronary heart disease[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(1):2-10.
- [27] Arca M. Dyslipidemia and Cardiovascular Risk in Obesity[M]. *Multidisciplinary Approach to Obesity*, 2014:121-130.
- [28] Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology[J]. *Nature*, 2015, 518(7538):197-206.
- [29] Scott NJ, Cameron VA, Raudsepp S, et al. Generation and characterization of a mouse model of the metabolic syndrome:apolipoprotein E and aromatase double knockout mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302 (5):E576-E584.
- [30] Edwards TL, Velez Edwards DR, Villegas R, et al. HTR1B, ADIPOR1, PPARGC1A, and CYP19A1 and obesity in a cohort of Caucasians and African Americans;an evaluation of gene-environment interactions and candidate genes [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(1):11-21.
- [31] de Sousa-e-Silva EP, Conde DM, Costa-Paiva L, et al. Cardiovascular risk in middle-aged breast cancer survivors;a comparison between two risk models[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2014, 36(4):157-162.
- [32] Rose DP, Gracheck PJ, Vona-Davis L. The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer [J]. *Cancers*, 2015, 7 (4): 2147-2168.

收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-01-21