

· 综 述 ·

Mimecan/Osteoglycin 与心血管疾病

雷军平¹, 曹江晨² 综述, 郑 兴¹ 审校

[摘要] Mimecan/Osteoglycin (OGN) 是一种细胞外基质蛋白, 主要由 Osteoglycin 基因编码而成, 在动脉的生长与发育, 在动脉粥样硬化病理生理、心肌细胞的增殖及心脏功能等方面发挥重要作用。

[关键词] 心血管疾病; Mimecan

[中图分类号] R541 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2012)01-0052-03

Mimecan 主要由 Osteoglycin 基因编码而成^[1], 也被称为 Osteoglycin (OGN, 本文统称为 Mimecan), 由位于人类染色体 9q22 的单独基因编码^[2], 是一种细胞外基质蛋白, 属于第三类的富含亮氨酸低分子蛋白聚糖 (SLRP) 家庭成员^[3]。SLRP 家族是共享一个由 6~12 个串联的富亮氨酸重复单位组成的中心结构, N 末端和 C 末端特异性的半胱氨酸簇组成的核心蛋白。Mimecan 在哺乳动物多种组织中表达, 具有重要的生理功能^[4], 其主要以前体形式分泌于细胞外基质 (ECM) 中。Mimecan 不但参与胶原纤维形成的调控^[5], 而且在细胞迁移、增殖, 肿瘤的生长、黏附和移行, 以及调节生长因子的活性方面也起着非常重要的作用^[6]。近来有一些研究关于 Mimecan 与心血管疾病之间联系报道, 本文就此方面作一综述。

1 Mimecan 与血管功能

Mimecan 被认为在正常的、已分化的、无增殖的血管平滑肌细胞 (VSMC) 中表达, 在增殖的 VSMC 中表达升高, 在增殖结束时表达下降。Mimecan 可能参与了动脉的损伤修复与重构, 有助于血管重建^[7]。Catherine 等采用原位杂交技术分析正常和球囊破坏后的大鼠颈动脉, 发现正常大鼠颈动脉内膜 Mimecan 的 mRNA 的表达很低; 但是在球囊破坏内皮 7 d 后发现增加, 在第 14 天明显增加, 特别是破坏面的边缘增至活跃的部分, 提示 Mimecan 在血管的重构有重要作用。本研究同时发现, 大鼠在出生 2 d、2 周、4 周及成年时, Mimecan 在主动脉的表

达明显升高, 提示 Mimecan 可能参与了血管的形成与发育^[7]。另在 SAD 小鼠模型中, Mimecan 表达下调与主动脉窦去神经诱导的主动脉增厚过程有关, 可能归因于局部血管紧张素 II (Ang II) 浓度的增加^[8]。研究表明 Mimecan 与心脏血管功能相关, 尤其与冠状动脉平滑肌细胞的增殖有关^[9]。在全身各大动脉中, 旁系动脉的增长能够弥补主要动脉狭窄造成的影响。Kampmann 等^[10]研究发现在股动脉结扎模型兔子上, Mimecan 存在于旁系动脉的动脉外膜, 主要是由平滑肌细胞 (SMC) 及血管周围成纤维细胞生成。免疫组织化学方法证实了旁系动脉的 Mimecan 蛋白表达下调; 与体内观察纤维母细胞生长因子-2 (FGF-2) 导致的 Mimecan 表达下降相类似。据此可以认为, Mimecan 与颈动脉、冠状动脉、主动脉、外周血管小动脉等形成及发展密切相关。

2 Mimecan 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种血管退行性病变, 与血管细胞和细胞外重构有密切关系, 特别是与冠脉血管钙化、钙化程度和冠脉病变的严重程度密切相关^[11-13]。Mimecan 是一种蛋白聚糖, 在动脉壁中含量丰富, 在动脉粥样硬化的人及动物中其表达受调控。Kwon^[14]检测了 4 例死亡 24 h 内的患者冠状动脉, 通过免疫组化染色发现, 在动脉硬化斑块钙化区域 Mimecan 表达明显升高, 从而形成一种适应性机制——旨在调节血管钙化的进程, 认为 Mimecan 可能参与了动脉粥样硬化的进程伴随着血管壁细胞外基质的重构及营养不良性钙化。Borja 等^[15]认为 Mimecan 与脉管系统联系密切, 在动脉粥样硬化损害中, Mimecan 在血管中层表达下降, 在激活的内膜和新内膜中表达上调。最近研究发现 apoE 基因缺陷小鼠, 出现了因 mimecan 缺乏导致血管内膜损害形成动脉粥样硬化性病变, 这种损害主要侵犯了

作者简介: 雷军平 (1974-) 男, 江西抚州人, 硕士研究生, 主治医师, 从事心血管内科工作

作者单位: 1. 200433 上海, 长海医院心血管内科; 2. 214063 江苏无锡, 解放军 73801 部队门诊部

通讯作者: 郑 兴, E-mail: lejunningzxh@163.com

主动脉及主动脉窦,包括形成动脉瘤、内膜变性、炎症、白细胞外渗及心包炎等^[16]。Marzoll 等^[17]发现,雄性 ApoE 基因缺陷小鼠接受每天瑞舒伐他汀 20 mg/kg 治疗 32 周后,免疫组织化学和免疫印迹法检验显示:在主动脉根部和无名动脉粥样硬化斑块中富含 SLRP 沉积物大大增加。提示长期他汀治疗引起动脉粥样硬化斑块显著重组是以 SLRP 增加及和浓缩胶原基质形成为特点的。汪燕舞等^[18]研究发现:阿托伐他汀能抑制肾血管性高血压血管纤维化的发展,且其抑制血管纤维化作用可能与下调及结缔组织生长因子(CTGF)表达有关。CTGF 能促进内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞分裂,调节细胞外基质蛋白(ECM)产生,参与人类生长、发育、血管形成、肿瘤生长、创伤愈合及纤维化等重要生理病理过程。因此,SLRP 家族成员的 Mimecan 可能在他汀类药物稳定斑块作用中成为新的治疗靶点。Berhane 等^[19]认为,Mimecan 的含量在判断动脉粥样斑块稳定方面可以做为心血管疾病急性期的重要标志物。由此可见 Mimecan 今后可能会成为逆转动脉粥样硬化进展有效的治疗干预。

3 Mimecan 与心肌疾病

左心室质量(LVM)增大部份原因是受血流动力学的影 响,近年来相继有报道把心脏扩大肥厚与基因 Mimecan 联系起来,而且其主要调控左心室的生长。Petretto 等^[20]检测 20 例主动脉瓣狭窄伴有心肌肥厚患者和 7 例正常对照组,发现心肌肥厚患者 osteoglycin 的表达比对照组升高约 2.2 倍,与心脏超声检测的左室重量指数呈正相关($r = 0.62, P < 0.01$)。进一步研究发现,Mimecan (-/-) 敲除的 LVM 与 Mimecan (+/+) 比较没有明显区别,但是,在给予皮下持续注射 Ang II 后,Mimecan (+/-) 小鼠和 Mimecan (-/-) 小鼠 LVM 比 Mimecan (+/+) 小鼠明显下降($P < 0.01$),显示了 Mimecan 是心肌肥厚的重要调节因子。Mimecan 已日益成为心肌肥厚性反应的主要决定因素,其作用机制可能通过调节转化生长因子(TGF- β)信号通路实现的^[21]。以往动物实验显示除了主动脉狭窄作为诱导大鼠心肌肥厚首要危险因素外,TGF- β 信号通路是位于第二的危险因素^[22]。在未来控制心肌肥大的治疗中,Mimecan 可能会成为一个潜在的治疗靶点。

4 Mimecan 与心脏功能

Ma 等^[23]发现 mimecan 在脑垂体促皮质细胞中表达。糖皮质激素可使其上调,发挥调节心脏及各

器官功能作用,另有研究发现^[24] 心梗后梗塞区 mimecan 表达增加,相比正常小鼠,mimecan 失活小鼠心梗后 3~13 d 内增加了 55% 的死亡率,主要是心腔扩张导致破裂的发生率增加。Barth 等^[25]对 13 例晚期需要心脏移植的扩张性心肌病心脏和 15 例无心力衰竭的心脏捐献者进行寡核苷酸芯片检测,在晚期扩张性心肌病结构重构中,SLRP 家庭成员 mimecan 等表达上调。腺病毒介导超表达 mimecan 的小鼠血浆 mimecan 水平呈 10 倍的增加,显著降低了心肌梗死后心脏膨胀度和功能障碍。这表明:在心衰和心梗心脏中,升高的 mimecan 是维护心肌梗死后或者心衰后心肌细胞外基质完整性的至关重要的因素,提示升高 mimecan 的表达可能是改善心脏功能及心衰死亡率的一个值得探索的途径。

综上所述,Mimecan 与心血管疾病密切相关,在血管的形成,病理生理改变,动脉粥样硬化、心肌疾病与心脏功能等方面发挥重要作用。提示在心血管疾病的治疗预防当中,Mimecan 可能成为一个新的研究方向,但其具体的机制仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Funderburgh JL, Corpuz LM, Roth MR, et al. Mimecan, the 25-kDa corneal keratan sulfate proteoglycan, is a product of the gene producing osteoglycin [J]. J Biol Chem, 1997, 272 (44): 28089-28095.
- [2] Tasheva ES, Pettenati M, Von Kap-Her C, et al. Assignment of mimecan gene (OGN) to human chromosome band 9q22 by in situ hybridization [J]. Cytogenet Cell Genet, 2000, 88 (3-4): 326-327.
- [3] McEwan PA, Scott PG, Bishop PN, et al. Structural correlations in the family of small leucine-rich repeat proteins and proteoglycans [J]. J Struct Biol, 2006, 155 (2): 294-305.
- [4] Elena S, Tasheva, An Ke, et al. Differentially expressed genes in the lens of mimecan-null mice [J]. Mol Vis, 2004, 17 (10): 403-416.
- [5] Ge G, Seo NS, Liang X, et al. Bone morphogenetic protein-1/toll-like-related metalloproteinases process osteoglycin and enhance its ability to regulate collagen fibrillogenesis [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (40): 41626-41633.
- [6] Moseley R, Stewart JE, Stephens P, et al. Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other inflammatory diseases [J]. Br J Dermatol, 2004, 150 (3): 401-413.
- [7] Shanahan CM, Cary NR, Osbourn JK, et al. Identification of osteoglycin as a component of the vascular matrix: differential expression by vascular smooth muscle cells during neointima formation and in atherosclerotic plaques [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17 (11): 2437-2447.
- [8] Gu XS, Lei JP, Shi JB, et al. Mimecan is involved in aortic hypertrophy induced by sinoaortic denervation in rats [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 352 (1-2): 309-316.

- [9] Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. VDR-mediated gene expression patterns in resting human coronary artery smooth muscle cells [J]. *J Cell Biochem*, 2007, 100(6):1395-1405.
- [10] Kampmann A, Fernández B, Deindl E, et al. The proteoglycan osteoglycin/mimecan is correlated with arteriogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 322(1-2):15-23.
- [11] 罗助秉. 骨保护素系统与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 东南国防医药, 2010, 12(6):523-525.
- [12] 花雪琴, 顾青, 张诚, 等. 150 例中心性肥胖者颈总动脉和颅内动脉血流动力学研究分析 [J]. 东南国防医药, 2010, 12(5):415-417.
- [13] 隋春兴, 刘俊新, 周旭晨, 等. 冠脉钙化积分在可疑冠心病无创诊断中的临床意义 [J]. 中国老年医学杂志, 2011, 31(5):867-868.
- [14] Kwon HM, Hong BK, Kang TS, et al. Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques [J]. *J Korean Med Sci*, 2000, 15(5):485-493.
- [15] Borja F, Andreas K, Frederic P, et al. Osteoglycin expression and localization in rabbit tissues and atherosclerotic plaques [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 246(1-2):3-11.
- [16] Borja F, Maria CF, Javier M, et al. Absence of mimecan causes medial damage associated with atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice [J]. *FASEB J*, 2009, 23(4):640-650.
- [17] Marzoll A, Melchior-Becker A, Cipollone F, et al. mall leucine-rich proteoglycans in atherosclerotic lesions: Novel targets of chronic statin treatment [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(2):232-243.
- [18] 汪燕舞, 刘红玲, 陈智龙. 阿托伐他汀对高血压大鼠血管纤维化及结缔组织生长因子的影响 [J]. 中国康复, 2010, 25(1):6-8.
- [19] Berhane BT, Zong C, Liem DA, et al. Cardiovascular-related proteins identified in human plasma by the HUPO plasma proteome project pilot phase [J]. *Proteomics*, 2005, 5(13):3520-3530.
- [20] Petretto E, Sarwar R, Grieve I, et al. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5):546-552.
- [21] Petretto E, Sarwar R, Grieve I, et al. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5):546-552.
- [22] Zhang D, Gaussin V, Taffet GE, et al. TAK1 is activated in the myocardium after pressure overload and is sufficient to provoke heart failure in transgenic mice [J]. *Nat Med*, 2000, 6(5):556-563.
- [23] Ma QY, Zuo CL, Ma JH, et al. Glucocorticoid up-regulates mimecan expression in corticotroph cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(2):239-244.
- [24] VanAelst N, Swinnen M, Cook SA, et al. Mimecan is an essential regulator of cardiac extracellular matrix integrity after myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail Supplements*, 2010, 31(6):167-178.
- [25] Barth AS, Kuner R, Bunes A, et al. Identification of a common gene expression signature in dilated cardiomyopathy across independent microarray studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8):1610-1617.

(收稿日期:2011-09-08;修回日期:2011-11-18)

(本文编辑:潘雪飞)

(上接第 51 页)

- [15] Losi M, Bossink A, Codeca L, et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(6):1173-1179.
- [16] Dheda K, van Zyl-Smit RN, Sechi LA, et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon-gamma for the diagnosis of pleural tuberculosis [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5):1118-1126.
- [17] Chegou NN, Walzl G, Bolliger CT, et al. Evaluation of adapted whole-blood interferon-gamma release assays for the diagnosis of pleural tuberculosis [J]. *Respiration*, 2008, 76(2):131-138.
- [19] Hooper CE, Lee YC, Maskell NA, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB pleural effusions: hype or real hope [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15(4):358-365.
- [20] Krenke R, Korczyński P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(4):367-375.
- [21] Kösters K, Nau R, Bossink A, et al. Rapid diagnosis of CNS tuberculosis by a T-cell interferon release assay on cerebrospinal fluid mononuclear cells [J]. *Infection*, 2008, 36(6):597-600.
- [22] Luca MC, Petrovici CM, VătăA, et al. Gamma interferon testing in blood and cerebrospinal fluid—rapid method for the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2008, 112(1):108-110.
- [23] Kim SH, Chu K, Choi SJ, et al. Diagnosis of central nervous system tuberculosis by T-cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2008, 15(9):1356-1362.
- [24] Patel VB, Singh R, Connolly C, et al. Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus- and tuberculosis-endemic population [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4):569-577.
- [25] Méndez Echevarría A, Baquero-Artigao F, González-Muñoz M, et al. Lack of sensitivity of QuantiFERON-TB gold test in tube in a child with tuberculous meningitis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(7):683-684.
- [26] 张丽帆, 刘晓青. 胸腹水、脑脊液中结核分枝杆菌 RD1 基因编码抗原刺激后释放 γ 干扰素的特异性 T 细胞检测 [J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(4):438-442.
- [27] Larsen MV, Sørensen IJ, Thomsen VØ, et al. Re-activation of bovine tuberculosis in a patient treated with infliximab [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(1):229-231.
- [28] 黄家森, 杨剑, 周仁荣. 经皮穿刺腹膜活检对不明原因腹水的诊断意义 [J]. 东南国防医药, 2006, 8(4):247-248.

(收稿日期:2011-03-02;修回日期:2011-07-19)

(本文编辑:张仲书)