

- [ 17 ] Mantovani G, Lania AG, Spada A. GNAS imprinting and pituitary tumors. *J Mol Cell Endocrinol*, 2010, 326 ( 1 ):15-18.
- [ 18 ] Elston MS, Gill AJ, Conaglen JV, et al. Wnt pathway inhibitors are strongly down-regulated in pituitary tumors. *J Endocrinology*, 2008, 149 ( 12 ):1235-1242.
- [ 19 ] Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. *J Neurosurg Focus*, 2010, 29 ( 4 ):E2.
- [ 20 ] Aristides Lytras, George Tolis. Growth hormone-secreting tumors: genetic aspects and data from animal. *J Neuroendocrinology*, 2009, 83 ( 7 ):166-178.

## 颅内动脉瘤的分子流行病学与遗传学研究进展

赵曙虹<sup>1</sup> 马文群<sup>1</sup> 综述 吕中强<sup>2</sup> 李利敏<sup>1</sup> 审校

1. 河北省邯郸市中心医院 河北 邯郸 056002

2. 河北医科大学第二医院神经外科, 河北 石家庄 050000

**摘要:** 颅内动脉瘤在普通人群中发病率较高, 是危害人类健康的严重疾患, 一旦破裂出血, 后果严重。颅内动脉瘤的发病原因及发病机制已成为目前国内外研究的热点。国际上多个中心认为颅内动脉瘤是环境和遗传等多因素共同作用引起的。研究发现多个相关易感基因与颅内动脉瘤的发病有关。本文回顾了近年来国际上对颅内动脉瘤在分子流行病学和遗传因素上的研究成果, 希望能加深对颅内动脉瘤流行病学与遗传因素的进一步理解。

**关键词:** 颅内动脉瘤; 分子流行病学; 遗传学; 基因;

颅内动脉瘤是一种常见且危害严重的脑血管疾病, 其破裂出血引起的患者致残率和致死率都很高。颅内动脉瘤在普通人群中的发病率达到 5% 以上, 其破裂出血可以导致严重的神经功能障碍, 甚至可以导致病人死亡<sup>[1,2]</sup>。因此, 人们一直努力寻找颅内动脉瘤的发病机制, 比较认同的观点是多种因素共同作用的结果。近年来, 随着分子生物学和遗传病学的发展, 颅内动脉瘤与易感基因的关系以及遗传学因素也逐渐被人们认识, 并确定了颅内动脉瘤的家族聚集性, 继而也确定了很多潜在易感基因。本文将从分子流行病学、易感基因、遗传学三方面, 就有关颅内动脉瘤的发病机制及其研究进展综述如下。

### 1 分子流行病学

#### 1.1 Beta-连环蛋白 (Beta-catenin)

Beta-catenin 最初是作为细胞黏附连接成分被德国生物学家 Walt Birchmeier 发现, 为细胞骨架蛋白即连环蛋白的家族成员之一, 相对分子量为 92 000, 由 16 个外显子组成, 其 N 端富含丝氨酸、苏氨酸位点, 这些位点可随 Beta-catenin 的磷酸化

程度不同改变<sup>[3]</sup>。Szymanski 等<sup>[4]</sup>通过对血流剪切力对血管分叉处的作用, 发现了动脉分叉处的血管内皮细胞数量减少, 造成血管内皮细胞间的连接不稳定, 易于形成动脉瘤。Beta-catenin 主要在血管内皮细胞的胞浆和胞膜处表达, 通过与血管内皮钙黏附蛋白 (VE-cadherin) 结合形成复合物, 从而介导血管内皮细胞间的黏附作用, 维持血管内皮层结构的稳定和完整性, 形成屏障作用。最新研究观察到 Beta-catenin 在破裂动脉瘤壁上的表达较正常血管及未破裂动脉瘤壁明显下降, 特别是在破裂动脉瘤壁的边缘, Beta-catenin 的表达量减少, 使动脉瘤内皮层结构稳态失衡<sup>[5]</sup>。由此表明, Beta-catenin 表达下降可能与颅内动脉瘤的形成和破裂相关。

#### 1.2 细胞外基质

细胞外基质由细胞外鞘成纤维细胞分泌的大分子稳定复合物构成, 脑动脉壁由镶嵌于糖蛋白和蛋白多糖内的弹力纤维和胶原纤维组成。弹力蛋白纤维主要组成固有的弹力膜, 承担主要压力负荷, 对膨胀和回缩产生反应。弹力蛋白是明确的与颅内动脉瘤相关的候补蛋白, 它包括 90% 的弹

收稿日期: 2011-07-05; 修回日期: 2011-10-09

作者简介: 赵曙虹 (1980-), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事脑血管疾病的研究。

性纤维和 10% 的 microfibrillar 糖蛋白。因为颅内动脉缺乏外弹力层,所以固有弹力层的缺乏将导致动脉主要支撑结构的丧失<sup>[6]</sup>。并且,大多数颅内动脉瘤发生于动脉的分叉部,而分叉部的平滑肌细胞层和固有弹力层存在先天性缺陷<sup>[7]</sup>,分叉处弹力蛋白缺乏,更易成为动脉瘤产生的易感因素。

### 1.3 血浆脂蛋白(Lp(a))

英国的 Bolger 等人研究发现血浆 Lp(a) 的高浓度水平与颅内动脉瘤的发病密切相关。血浆 Lp(a) 结构的主要成分是一种不含脂质的糖蛋白-APOA [apo lipoprotein (a)]。它的结构复杂,是 Lp(a) 特征性的蛋白成分,占 Lp(a) 得 20%。因其糖化程度及分子中 Kringle-4 拷贝数目不同而呈现分子量大小不一(300000 ~ 700000 道尔顿)的多态性。它的肽链中富含半胱氨酸,形成一种特殊的“Kringle”双环结构。编码 APOA 蛋白的基因位于第 6 号染色体 6q26-27,在此区域内有两种不同长度的等位基因: Kringle 4 和五核苷酸重复序列(pentanucleotide repeats, PNR),这两个等位基因的多态性决定了 APOA 蛋白表型的多态性,导致了人群中 APOA 基因呈多态性分布,进而决定了血浆 Lp(a) 水平的高低<sup>[8]</sup>,从而决定了 Lp(a) 浓度的明显个体差异。具体机制可能与 Lp(a) 特有的渗透作用有关: Lp(a) 可以横穿动脉内皮到达内膜层,与基底膜上的糖蛋白及胶原纤维成分结合,影响血管壁的结构。

### 1.4 炎细胞

研究发现动脉瘤壁有多种炎细胞浸润(平滑肌细胞可以表达组织相容性抗原,成为免疫反应的靶点)。在动脉瘤壁中可以检测到 IL1- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等细胞因子,在炎性细胞浸润处浓度更高。上述细胞因子在体外均可诱导平滑肌细胞凋亡。炎细胞浸润还可以直接导致细胞外基质的降解。Kondo 等发现在动脉瘤形成的早期阶段,瘤壁中膜平滑肌层变薄,平滑肌细胞数量减少。平滑肌细胞具有合成动脉壁结缔组织包括弹力组织的作用,其数量的减少使动脉内弹力膜的合成和溶解代谢失衡,内弹力膜逐渐断裂消失,这就是动脉瘤发生的前提。

## 2 易感基因

### 2.1 APOE 基因

APOE 基因位于人类染色体 19q13.3。Olson 对 48 对芬兰患动脉瘤家族成员基因扫描连锁分析时,确定了 19q13.3 与该疾病的连锁关系(LOD =

2.6)。Yamada<sup>[9]</sup> 和 Mineham<sup>[10]</sup> 在对动脉瘤的家系分析后发现 APOE 基因位于人类染色体 19q13.3,且 APOE 基因与动脉瘤的连锁关系(LOD = 4.0)。再次证明在染色体 19q13.3 区域存在动脉瘤的易感基因。

### 2.2 ACE 基因

血管紧张素转化酶(ACE)基因插入/缺失(I/D)多态性与脑动脉瘤的病理发生密切相关<sup>[11]</sup>。ACE 是肾素-血管紧张素系统中的关键酶。ACE 的生物学作用显示 ACE 基因可能是脑动脉瘤形成和发展的一个微效基因。它位于第 17 号常染色体长臂上,即 17q23,包括 26 个外显子,在其第 16 内含子内有一段长度为 287 个碱基的插入序列,形成了插入/缺失多态性,从而产生了 3 种基因型:插入纯合子型(I/I)、杂合子型(I/D)、缺失纯合子型(D/D)。动脉瘤病人的 ACE 缺失纯合子 D/D 基因型明显低于正常人( $P < 0.05$ ),这可能是颅内动脉瘤发生的遗传因素之一。Takenaka、Keramati-pour 等人研究发现:ACE 基因的缺失性多态性的等位基因频率与颅内动脉瘤的发生及破裂相关。目前普遍认为的具体作用机制是:通过 ACE 催化生成的底物血管紧张素 2(AT2)来实现。Tham 等的研究表明 AT2 通过激活 NF- $\kappa$ B 介导的前炎症基因,促进血管炎症反应从而导致粥样硬化加速形成了动脉瘤。AT2 亦通过下调 PPAR- $\alpha$  及- $\gamma$  的表达而加剧血管的炎症反应<sup>[12]</sup>。ACE 基因与动脉瘤发生发展的关系仍需进一步研究。

### 2.3 VEGF(血管内皮生长因子)

VEGF 是促血管生长作用最强的调节因子。主要由血管中膜的平滑肌细胞通过旁分泌途径特异性地作用于血管内皮细胞,与 VEGF 受体特异性结合产生生物效应。从而增加内皮细胞的间隙,增加血管通透性,促进血浆蛋白外漏,使其沉积于细胞外基质,从而促进血管内皮细胞增殖和迁移,易化血管生长。由于 VEGF 是可溶于水的蛋白质,当它使内皮细胞上的受体达到饱和后,多余的 VEGF 会随着血流溶解而带走。血管壁本身对 VEGF 也有反应,近年来的研究结果显示:VEGF 在颅内动脉瘤壁上呈现阳性表达,但是表达强度还不够作为预测临床预后的指标,其前景还有待继续研究。

### 2.4 Versican 基因

Versican 编码的蛋白是细胞外基质(ECM)的组成成分之一,在 ECM 的稳态中起着重要作用。该

基因位于 5 q2 2 -3 1 区域内,由 9 万个碱基对的连续 DNA 编码的 15 个外显子组成。Versican 基因包括 rs251124、rs173686、rs308362、rs309557、rs308371、rs309593 和 rs2290673 七种基因型。Ruigrok<sup>[13]</sup>在对这七种基因型进行 SNPs 检测后,显示它们全部与颅内动脉瘤存在关联( $P < 0.05$ ),其中 rs251124 和 rs173686 关联最强( $P = 0.002$ ,  $P = 0.003$ )。此关联分析证实 Versican 基因是颅内动脉瘤的一个易感基因,但还需要大量病例来证实。

## 2.5 perlecan 基因

perlecan 基因位于染色体 1p34.3-36.1,由它编码的基底膜糖蛋白是一种粘连蛋白,具有稳定细胞外基质中的大分子和对细胞的黏附作用。Nahed<sup>[14]</sup>用微卫星标记对患者进行全基因扫描,进而对颅内动脉瘤进行连锁分析,发现 D1S199 和 D1S496 LOD 值最高为 4.2,是 LOD 值中最大的一组。在对 perlecan 基因进行 SNPs 分析,发现它的一个基因型 SNPrs3767137 与颅内动脉瘤明显相关( $P = 0.0006$ )。

## 2.6 COL 1A2 基因

COL 1A2 基因位于染色体 7 q2 2.1。Yoneyama 等<sup>[15]</sup>对 260 例颅内动脉瘤患者和 293 例对照组进行单核苷酸多态性检测时,发现 COL 1A2 基因内的 3 个 SNPs (分别位于第 28 外显子,32 外显子及内含子)的等位基因频率表现明显差异( $P = 0.00087$ )。从而支持 COL 1A2 基因可能是颅内动脉瘤的一个潜在易感基因。

## 2.7 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)

MMP 是一组依赖锌和钙离子的内肽酶,主要功能是降解构成细胞外基质的胶原蛋白、弹性蛋白和非胶原糖蛋白,调节细胞粘附以及转导细胞表面蛋白的脱落,参与正常生理和病理状态下细胞外基质的重塑。目前已知至少包括 25 种成员,并根据特异性底物的不同分为五类,其中与颅内动脉瘤关系密切的是明胶类 MMP-2, MMP-9。MMP-2 和 MMP-9 活化后能够降解多种细胞外基质,包括 IV、V、VII、X 型胶原,弹力蛋白,原纤维蛋白,骨连接素及层粘连蛋白等,在血管重塑上发挥重要作用。近来发现在脑动脉瘤患者瘤壁 MMP 水平增高、活性上升或者 MMP 与其抑制物在局部表达失衡,这些均可能促使血管壁基质破坏,张力下降,导致动脉

瘤的发生及扩大<sup>[16]</sup>。因此 MMPs 逐渐成为颅内动脉瘤的易感基因的热点。

## 3 遗传学进展

### 3.1 遗传方式

颅内动脉瘤的遗传因素以及可能的遗传方式研究较少,有资料报道可以是显性、隐性或多因素遗传。Wills 研究后认为常染色体隐性遗传占 57.2%,常染色体显性遗传占 36.4%,常染色体隐性遗传伴不全显性占 5.5%,遗传方式不清楚者占 0.9%<sup>[17]</sup>。目前观点倾向于脑动脉瘤的遗传可能是多因素的,可表现为遗传异型性和差异性表达。

### 3.2 遗传因素

目前已知有 20 多种遗传性疾病与脑动脉瘤关系密切,研究较多的是多囊性肾病 (ADPKD)、Ehlers-Danlos 综合征 (皮肤弹性过度综合症)、Marfan 综合征、I 型神经纤维瘤病、IV 型胶原病等。研究发现:它们都缺乏某些与结缔组织和细胞外基质相关的蛋白或/和其相应基因。ADPKD 患者现已发现有三个基因 (PKD1、PKD2、PKD3) 突变。PKD 基因编码的蛋白 polycystin 是一种跨膜的整合素蛋白,有多个细胞外区域,对结缔组织的细胞外基质的完整性起重要作用<sup>[18]</sup>。PKD1 和 PKD2 分别位于染色体 16p13.3 和 4q21,这表明 ADPKD 为一个多基因参与过程。

Ehlers-Danlos 综合征的病因是由于 III 型胶原蛋白的缺乏,这种胶原蛋白的减少是由 COL3A1 突变引起的。III 型胶原蛋白合成减少导致动脉壁抗张性能降低,是并发颅内动脉瘤的重要原因。Marfan 综合征是由于编码 fibrillin-1 (FBN1) 的基因突变造成。FBN1 是微丝的重要结构之一,微丝是细胞外基质的重要结构,在弹性动脉中 FBN1 分布于动脉壁的三层结构中,在维持动脉壁组织完整性方面发挥重要作用。有个案报道马凡综合症患者合并有颅内动脉瘤,鲜有大宗病例报道。所以马凡综合症患者是否较一般人群易患颅内动脉瘤并不明确。

神经纤维瘤病是由编码神经纤维蛋白 (NF1) 的基因突变引起,它包括 1 个 GTP 酶激活蛋白结构域,此区域与胞浆内的微管结构相同,推测 NF1 可能通过影响微管结构而调控血管结缔组织的生长。大宗病例报道称颅内动脉瘤并非神经纤维瘤病患者最常见的神经血管并发症。因此,对神经纤维瘤病患者是否更易合并颅内动脉瘤仍有争议。

参 考 文 献

- [ 1 ] Koffijberg H, Buskens E, Granath F. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987 - 2002; regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 ( 3 ) : 294-299.
- [ 2 ] Pouratian N, Oskoui RJ Jr, Jensen ME. Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 ( 5 ) : 572-578.
- [ 3 ] Choi H J, Huber A H, Weis W I. Thermodynamics of beta-catenin-ligand interactions; the roles of the N- and C-terminal tails in modulating binding affinity. *J Biol Chem*, 2006, 281 ( 2 ) : 1027-1038.
- [ 4 ] Szymanski M P, Metaxa E, Meng H, et al. Endothelial cell layer subjected to impinging flow mimicking the apex of an arterial bifurcation. *Annals of Biomedical Engineering*, 2008, 36 ( 10 ) : 1681-1689.
- [ 5 ] 李平根, 李美华, 李义云, 等. Beta-catenin 在颅内动脉瘤中的表达. *江西医学院学报*, 2009, 49 ( 4 ) : 16-18.
- [ 6 ] Krisecek B, Inoue I. The genetics of intracranial aneurysms. *Hum Genet*, 2006, 51 ( 7 ) : 587-594.
- [ 7 ] Ecker RD, Hopkins LN. Natural history of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*, 2004, 17 ( 5 ) : E4.
- [ 8 ] 汤劼, 赵继宗, 赵元立, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性和动脉瘤性自发蛛网膜下腔出血预后相关性. *北京医学*, 2003, 25 ( 3 ) : 147-150.
- [ 9 ] Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, et al. Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms; linkage to several chromosomal regions. *Circulation*, 2004, 110 ( 24 ) : 3727-3733.
- [ 10 ] Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, et al. Model-based linkage analyses confirm chromosome 19q13.3 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Stroke*, 2007, 38 ( 4 ) : 1174-1178.
- [ 11 ] Stegbauer J, Vonend O, Oberhauser V, et al. Effects of angiotensin-(1-7) and other bioactive components of the renin-angiotensin system on vascular resistance and noradrenaline release in rat kidney. *J Hyperten*, 2003, 21 ( 7 ) : 1391-1399.
- [ 12 ] Cagli S, Oktar N, Dalbasti T, et al. Failure to detect Chlamydia pneumoniae DNA in cerebral aneurysmal sac tissue with two different polymerase chain reaction methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74 ( 6 ) : 2756-2759.
- [ 13 ] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. The versican gene and the risk of intracranial aneurysms. *Stroke*, 2006, 37 ( 9 ) : 2372-2374.
- [ 14 ] Nahed BV, Seker A, Guclu B, et al. Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet*. 2005, 76 ( 1 ) : 172-179.
- [ 15 ] Yoneyama T, Kasuya H, Onda H. Collagen Type I 2 ( COL1A2 ) is the susceptible gene for intracranial aneurysms. *Stroke*, 2004, 2 : 443.
- [ 16 ] Kassam A, Horowitz M, Chang YF, et al. Altered arterial homeostasis and cerebral aneurysms; A review of the literature and justification for a search of molecular biomarkers. *Neurosurgery*, 2004, 54 ( 5 ) : 1199-1212.
- [ 17 ] Wills S, Ronkainen A, Van der Vote M, et al. Familial intracranial aneurysms; An analysis of 346 multiplex Finnish families. *Stroke*, 2003, 34 ( 6 ) : 1370-1374.
- [ 18 ] Weston RS, Malhas AN, Price RG. Structure function relationships of the extracellular domain of the autosomal polycystic kidney disease associated protein, polycystin-1. *FEBS Lett*, 2003, 538 ( 1 ) : 8-13.
- [ 19 ] Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, et al. Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. *Stroke*, 1998, 29 ( 1 ) : 1812-1819.
- [ 20 ] Olson J, Vongpunswad S, Kuivaniemi H, et al. Tromp G. Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet*, 2002, 3 : 7.
- [ 21 ] Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, et al. Angiotensin II is associated with activation of NF- $\kappa$ B-mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics*, 2002, 11 ( 1 ) : 212-230.
- [ 22 ] 于书卿, 赵继宗, 等. 血管紧张素转换酶基因插入/缺失多态性与颅内动脉瘤发病关系的研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33 ( 3 ) : 229-231.