

CMTM5 基因与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关研究及机制探讨

刘腾飞, 林 涛, 任利辉, 李广平, 彭建军[△]

(首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科, 北京 100034)

[摘 要] **目的:**探讨趋化素样因子超家族成员 5 (CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member 5, *CMTM5*) 基因与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病) 发生风险的相关性, 及 *CMTM5* 基因表达变化对 THP-1 细胞黏附及迁移能力的影响。 **方法:**采用病例对照研究法, 入选 700 例首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科的住院患者, 采用冠状动脉造影法, 将结果提示至少存在一支血管内径狭窄 $\geq 50\%$ 的患者诊断为冠心病。采用逆转录-聚合酶链反应法 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 测定 *CMTM5* 基因表达, 酶联免疫吸附测定法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测入选患者血浆 *CMTM5* 水平, Logistic 回归方法分析 *CMTM5* 基因与冠心病发生风险的相关性。培养人血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 及 THP-1 细胞, 采用黏附实验及 Transwells 迁移实验评价 *CMTM5* 基因对 THP-1 趋化能力的影响。 **结果:**冠心病组患者 *CMTM5* 基因 mRNA 表达量是对照组表达量的 3.45 倍, 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。冠心病组血浆 *CMTM5* 蛋白平均水平为 $(206.1 \pm 26.9) \mu\text{g/L}$, 明显高于对照组的 $(125.3 \pm 15.2) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析纳入年龄、性别、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等冠心病的易患因素和 *CMTM5* 基因, 结果提示, *CMTM5* 基因仍与冠心病的发生风险存在显著相关性 ($P < 0.05$)。黏附实验及 Transwells 实验结果均提示, 过表达 *CMTM5* ECs 组 (EO 组) 中, THP-1 细胞的黏附数量及迁移数量明显高于过表达 *CMTM5* 对照组 (EO-MOCK 组)、正常 ECs 组 (EN 组)、低表达 *CMTM5* 对照组 (ES-MOCK 组) 和低表达 *CMTM5* ECs 组 (ES 组), 相反, ES 组中 THP-1 细胞黏附数量及迁移数量明显低于其他 4 组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。 **结论:***CMTM5* 基因与冠心病的发生发展密切相关, *CMTM5* 基因过表达促进 THP-1 黏附及迁移能力, 从而促进动脉粥样硬化和冠心病的发生发展。

[关键词] 动脉粥样硬化; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 趋化素样因子超家族成员 5; 基因

[中图分类号] R543.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2020)06-1082-06

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.06.015

Association between *CMTM5* gene and coronary artery disease and the relative mechanism

LIU Teng-fei, LIN Tao, REN Li-hui, LI Guang-ping, PENG Jian-jun[△]

(Department of Cardiology, Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100034, China)

ABSTRACT Objective: To elucidate the correlation between CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member 5 (*CMTM5*) gene and the risk of coronary artery disease (CAD), and to detect the effects of *CMTM5* gene expression changes on the ability of adhesion and migration of THP-1 cells. **Methods:** Using case-control method, a total of 700 hospitalized patients in Shijitan Hospital were enrolled in this study. CAD were diagnosed by coronary angiography, which was defined as at least one blood vessel diameter stenosis $\geq 50\%$ according to the result of coronary angiography. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) method was used to detect *CMTM5* gene expression; enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method to detect the plasma level of *CMTM5*; and Logistic regression to analyze *CMTM5* genes and the risk of CAD. Human vascular endothelial cells (ECs) and THP-1 cells were cultivated, adhesion and Transwells experiments were used to evaluate the chemotactic capability of *CMTM5* gene on THP-1 cells. **Results:** In this study, 350 CAD patients matched with 350 control patients were included. RT-PCR results revealed *CMTM5* mRNA expression in CAD group was 3.45 times compared with control group, which was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). The levels of *CMTM5* plasma protein in CAD group was $(206.1 \pm 26.9) \mu\text{g/L}$, which was significantly higher than that in control group $(125.3 \pm 15.2) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). After adjusted for the risk factors of

基金项目: 中国铁路总公司科技研究开发计划 (J2017Z608)、首都医科大学附属北京世纪坛医院青年基金 (2017-q27) 和中心实验室开放课题 (2019-KF28) Supported by the Foundation of Research and Development Plan of China Railway Corporation (J2017Z608), the Youth Foundation (2017-q27) and Open Research Funding of Central Laboratory (2019-KF28) of Beijing Shijitan Hospital Affiliated to the Capital Medical University

[△] Corresponding author's e-mail, pjj1972@sina.com

网络出版时间:2020-10-19 11:39:13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20201019.1114.014.html>

age, gender, BMI, smoking, hypertension, diabetes and hyperlipidemia, Logistic regression analysis results indicated that *CMTM5* was the susceptibility factors of CAD, which still had significant correlation with CAD ($P < 0.05$). Adhesion and Transwells experiments results revealed that the numbers of adhesion and migration of THP-1 cells in *CMTM5* overexpression ECs group (EO group) were significantly higher than that in lenti-mock infected ECs group (EO-MOCK group), non-infected ECs group (EN group), lenti-mock infected ECs group (ES-MOCK group), and *CMTM5* suppression ECs group (ES group). On the contrary, the numbers of adhesion and migration of THP-1 cells in ES group were significantly lower than that in the other four groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** *CMTM5* gene was closely related to the development of CAD. *CMTM5* overexpression promoted the adhesion and migration of THP-1, which might play a part in the mechanisms of atherosclerosis and CAD.

KEY WORDS Atherosclerosis; Coronary artery disease; *CMTM5*; Gene

在我国,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的发病率及死亡率逐年升高,已成为影响人类健康的最重要疾病之一。动脉粥样硬化是冠心病发生的重要病理基础,目前认为,动脉粥样硬化是一种以具有免疫活性的单核细胞浸润为特征的动脉壁的慢性炎症性疾病^[1-2]。单核细胞的募集是一个关键环节,单核细胞可黏附于血管内膜向内皮细胞(endothelial cells, ECs)下间隙迁移,分化成为巨噬细胞进而吞噬氧化低密度脂蛋白形成泡沫细胞^[2-3]。近年的研究结果提示,单核细胞的募集由趋化因子及其 G 蛋白偶联受体调控^[4]。血液循环和动脉壁中趋化因子的上调在白细胞募集、早期动脉炎症和动脉粥样硬化形成及斑块不稳定等方面发挥重要作用^[5-7]。因此,针对冠心病发病机制进行探讨,及早预防和及早干预是当今基础研究领域的重中之重。

趋化素样因子超家族成员 5 (CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member 5, *CMTM5*) 是趋化素样因子家族的第 5 个成员,该基因定位于 14q11.2,位于白细胞介素 25 编码基因下游,与其紧密连锁。*CMTM5* 由北京大学人类疾病基因研究中心在国际上首次报道,其编码的产物具有潜在四次跨膜蛋白结构,且存在分泌蛋白形式,*CMTM5* 由 6 个外显子和 5 个内含子组成,广泛表达于正常成人和胎儿组织内^[8]。研究表明,*CMTM5* 与肿瘤发生、发展、侵袭等生物功能密切相关,是有潜在应用价值的抑癌分子。Voora 等^[9]的研究发现,*CMTM5* 基因表达量的变化与心血管事件的发生风险紧密相关。本课题组既往的研究结果表明,*CMTM5* 基因与冠心病患者服用抗血小板药物期间血小板高反应性及支架术后患者心血管事件的发生风险密切相关^[10],但对动脉粥样硬化和冠心病的发生发展及相关机制尚未进行探讨。

本研究通过测定人群中 *CMTM5* 水平,探讨 *CMTM5* 与动脉粥样硬化、冠心病发生发展的相关性,同时观察 *CMTM5* 表达量变化对 THP-1 向 ECs

黏附和迁移能力的影响。本研究通过在基因及细胞学水平阐明 *CMTM5* 在动脉粥样硬化中的作用,以期抑制动脉粥样硬化、阻止冠心病的发生及防治研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在首都医科大学附属北京世纪坛医院心内科接受住院治疗并行冠状动脉造影检查的患者共 700 例,其中男 400 例、女 300 例,平均年龄 (58.1 ± 7.6) 岁。所有入选者均在我院接受冠状动脉造影检查。冠心病诊断标准:冠状动脉造影证实左前降支、左回旋支、右冠状动脉及主要分支中至少一支主要冠状动脉直径狭窄达 50% 以上。排除标准:患有肝、肾、甲状腺、血液系统疾病及肿瘤的患者,或存在炎症、感染或自身免疫系统疾病、1 型糖尿病及家族性高脂血症的患者。

1.2 血样品采集、基因组 RNA 提取及逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)

空腹状态下抽取研究对象外周血 5 mL,加入含 EDTA 的真空抗凝管中,室温 3 000 r/min 离心 20 min,分离血浆,多管分装保存,于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存,剩余血液置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱储存备用。分装的部分血浆用于测定入选患者血浆中 *CMTM5* 水平。

采用 Trizol 法提取细胞 RNA,采用紫外分光光度法对提取的总 RNA 浓度进行测定,逆转录合成 cDNA,反应条件为: $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 min, $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 h, $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 7 min, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 min。行定量 PCR 反应,溶解曲线为: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s。取 5 μL 的 RT-PCR 产物与 1 μL 的溴酚蓝溶液混合,经 1.5% (质量分数) 琼脂糖凝胶电泳鉴定,150 V 电压下电泳 40 min,电泳结束后在凝胶成像系统紫外光照射下进行检测。

1.3 酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆中 *CMTM5* 表达量

将患者的血浆样本与样本稀释液以体积比为 1 : 5 稀释,用倍比稀释的方法制备标准品,浓度梯度分别为 300、200、100、50、25 $\mu\text{g/L}$ 。每孔加入 50 μL 血浆稀释液,封板膜封板,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 30 min,洗板,弃去废液,每孔加入 300 μL 洗板液,拍干,反复洗板 5 次,向各孔中加入酶标试剂 50 μL (空白孔除外),温育,洗涤方法同前,最后加入 50 μL 显色剂 A 及显色剂 B,震荡混匀,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色 15 min,每孔加入 50 μL 终止液,此时蓝色立转黄色,空白孔为调零,酶标仪 450 nm 处读数。

1.4 ECs 培养和转染、稳定转染细胞株筛选及 THP-1 细胞培养

选取 EA. hy926 血管 ECs 系进行研究,此细胞系为人脐静脉 ECs 融合细胞,与原代脐静脉 ECs 的生物学功能相似,该细胞系相对好培养,培养条件为 10% (体积分数) DMEM 培养基,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% (体积分数) CO_2 培养箱,0.25% (质量分数) 胰蛋白酶 37 $^{\circ}\text{C}$ 消化 1 min,轻轻晃动,待细胞皱缩变圆时,加入等体积的培养液终止消化,轻轻吹打混匀,1 : 3 比例进行传代。传代与冻存同时进行,冻存条件为 10% (体积分数) 二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 溶液,放置于液氮中保存。

转染及稳定转染细胞株筛选:本研究所用的过表达 *CMTM5* 的腺病毒由山东维真生物科技有限公司包被,低表达 *CMTM5* 的慢病毒由北京普瑞金生物科技有限公司包被。在 6 孔板每孔中接种 1×10^5 ECs,当细胞融合度接近 70% 时,12 h 后转染目的质粒,24 h 后在荧光显微镜下观察转染效率,转染效率在 90% 以上。根据病毒载体抗性,加入 G418 进行稳定转染细胞株的筛选,G418 对 ECs 的最小致死浓度为 350 $\mu\text{g/L}$,10 d 左右挑出单克隆进行培养,Western blot 验证结果。

THP-1 细胞购买自美国 ATCC 公司,以 0.5×10^6 接种于含有 10% (体积分数) 胎牛血清的 RPMI1640 培养液的培养瓶中,3 d 后收集细胞培养液至 15 mL 离心管中,700 r/min 离心 5 min,弃去上清液,用吸管轻轻吹打制成均匀的细胞悬液,1 : 3 比例传代接种于培养瓶中继续培养。

1.5 细胞黏附实验

将 1×10^5 ECs 接种于 6 孔板中,当细胞长至 2×10^5 时进行下一步实验。收集 THP-1 细胞至 15 mL 离心管中,700 r/min 离心 5 min,加入 2 mL 含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养液,加入 15 mL/L 钙黄绿素,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 30 min,磷酸缓冲盐溶液

(phosphate buffer saline, PBS) 清洗 THP-1 细胞 3 次,细胞计数后,取 2×10^5 的 THP-1 细胞均匀铺至已弃掉培养液的接种好 ECs 的 6 孔板中,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 2 h,吸去培养液,以 PBS 轻轻冲洗 3 遍,加入少量培养液,于荧光倒置显微镜 (Olympus IX-70) 进行结果统计。

实验分为 5 组:第 1 组为正常 ECs 组 (non-infected ECs, EN 组),第 2 组为过表达 *CMTM5* ECs 组 (*CMTM5* overexpression ECs, EO 组),第 3 组为过表达 *CMTM5* 对照组 (lenti-mock infected ECs, EO-MOCK 组),第 4 组为低表达 *CMTM5* ECs 组 (*CMTM5* suppression ECs, ES 组),第 5 组为低表达 *CMTM5* 对照组 (lenti-mock infected ECs, ES-MOCK 组)。

1.6 细胞迁移实验

计数 5×10^4 个 ECs 接种于 Transwells 下室中,培养液加至 600 μL ,当 ECs 完全贴壁后进行下一步实验。取 5×10^4 个 THP-1 细胞接种于 Transwells 上室中,培养液加至 200 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 12 h,取出上室,10% (体积分数) 多聚甲醛溶液中固定 30 min,棉签轻轻擦拭上室内侧后行姬姆萨染色 (Giemsa stain): Transwells 上室浸泡于姬姆萨 A 液与 B 液 1 : 1 比例的混合液中 15 min,取出 Transwells 上室,浸泡于姬姆萨 A 液与 B 液 1 : 3 比例的混合液中 5 min, PBS 冲洗 Transwells 上室 3 次,置于显微镜下 (Leica DM3000) 进行结果统计,实验分组同细胞黏附实验。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,两组间计量资料用均数 \pm 标准差表示, *t* 检验进行统计分析,计数资料用百分数表示,以 χ^2 检验计算结果。采用 GraphPad Prism 5.0 软件对黏附和迁移实验结果进行统计图表分析及绘图。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共入选 700 例患者,其中冠心病患者 350 例,对照组 350 例,所有入选研究对象的临床基线资料见表 1。两组患者的性别、年龄、体重指数等一般资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),糖尿病、高血压患病率在冠心病组和对照组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验室检查提示,吸烟因素、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇在两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 CMTM5 mRNA 和血浆蛋白水平与冠心病的相关性分析

冠心病组患者 CMTM5 基因 mRNA 表达量是对照组表达量的 3.45 倍,明显高于对照组 ($P < 0.05$, 图 1A)。

血浆 CMTM5 蛋白水平在两组间的比较与其 mRNA 表达量在两组间的比较趋势一致,冠心病组患者血浆 CMTM5 蛋白平均水平为 (206.1 ± 26.9)

$\mu\text{g/L}$,明显高于对照组的 (125.3 ± 15.2) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$,图 1B)。

2.3 影响冠心病发生风险因素的 Logistic 回归分析

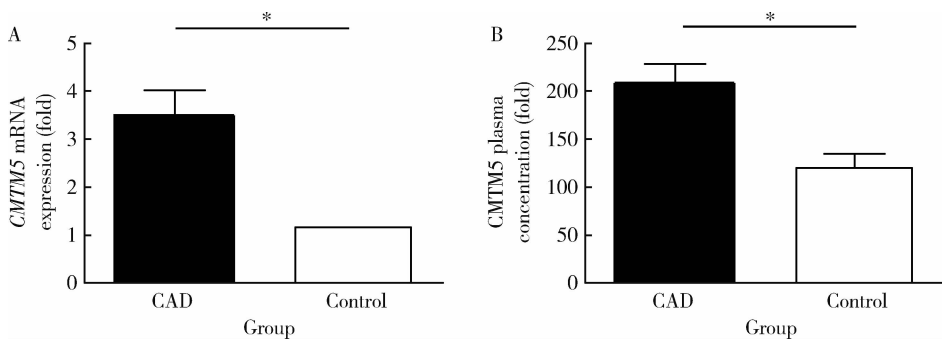
采用 Logistic 回归分析两组的年龄、性别、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病及高脂血症等冠心病易患因素,结果提示 CMTM5 基因、年龄、性别、吸烟、高体重指数、高血压、糖尿病、高脂血症与冠心病发生风险密切相关 ($P < 0.05$,表 2)。

表 1 CAD 组和对对照组的临床基线资料

Table 1 Baseline characteristics of the patients in CAD group and control group

Variables	Control group (n = 350)	CAD group (n = 350)	P
Age/years, $\bar{x} \pm s$	58.2 \pm 7.3	58.7 \pm 8.2	0.535
Gender/(male/female), n	200/150	200/150	Match
BMI/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	25.0 \pm 4.0	25.3 \pm 5.3	0.525
DM, n (%)	32 (9.1)	79 (22.6)	<0.001*
Hypertension, n (%)	185 (52.9)	220 (62.9)	0.013*
Current smoking, n (%)	115 (32.9)	170 (48.6)	<0.001*
TG/(mmol/L), $\bar{x} \pm s$	2.15 \pm 1.02	2.24 \pm 1.30	0.002*
TC/(mmol/L), $\bar{x} \pm s$	4.72 \pm 1.05	5.03 \pm 1.61	<0.001*
LDL-C/(mmol/L), $\bar{x} \pm s$	2.52 \pm 0.62	2.63 \pm 0.83	0.013*
HDL-C/(mmol/L), $\bar{x} \pm s$	1.41 \pm 0.44	1.44 \pm 0.53	0.286

* $P < 0.05$, compared with the control group. CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.



A, CMTM5 mRNA expression in the two groups; B, plasma level of CMTM5 in the two groups. * $P < 0.05$. CAD, coronary artery disease.

图 1 CMTM5 mRNA 和血浆蛋白水平在冠心病组和对对照组之间的表达

Figure 1 CMTM5 mRNA expression and its plasma level between CAD group and control group

表 2 Logistic 回归分析冠心病的易感因素

Table 2 Logistic regression analysis of coronary artery disease risk factors

Risk factors	B	SE	OR	95% CI		P
				Lower	Upper	
Age	-0.960	0.116	0.383	0.305	0.481	<0.001
Gender	0.567	0.067	1.763	1.546	2.010	<0.001
BMI	-0.007	0.008	0.993	0.976	0.971	0.377
Smoking	-0.822	0.070	0.439	0.383	0.504	<0.001
Hypertension	0.350	0.066	1.420	1.247	1.617	<0.001
Diabetes mellitus	0.579	0.052	1.784	1.611	1.975	<0.001
Hyperlipidemia	0.259	0.070	1.296	1.130	1.487	<0.001
CMTM5	-0.044	0.007	0.957	0.943	0.971	0.002

BMI, body mass index.

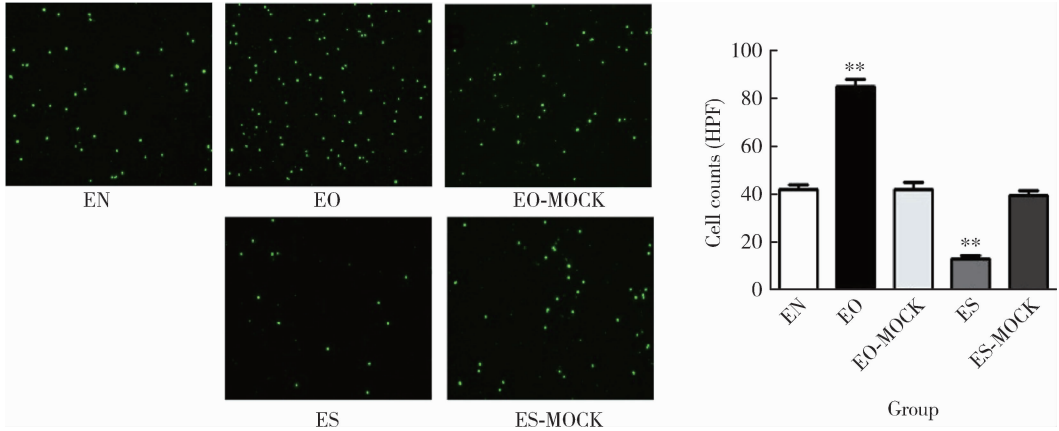
2.4 细胞黏附实验

黏附实验结果如图 2 所示,过表达 *CMTM5* 基因 ECs 组 (EO 组) 中 THP-1 细胞黏附数量明显高于对照组 (EO-MOCK 组)、正常细胞组 (EN 组) 和 *CMTM5* 低表达的 ECs 组 (ES 组), 差异有统计学意义 (P 均 <0.01), ES 组 THP-1 细胞黏附数量明显低于 EO-MOCK 组、EN 组和 EO 组 (P 均 <0.01)。以上结果提示, *CMTM5* 基因过表达能够促进 THP-1 细胞向 ECs 黏附, 相反 *CMTM5* 基因低表达抑制 THP-1

细胞向 ECs 黏附。

2.5 细胞迁移实验

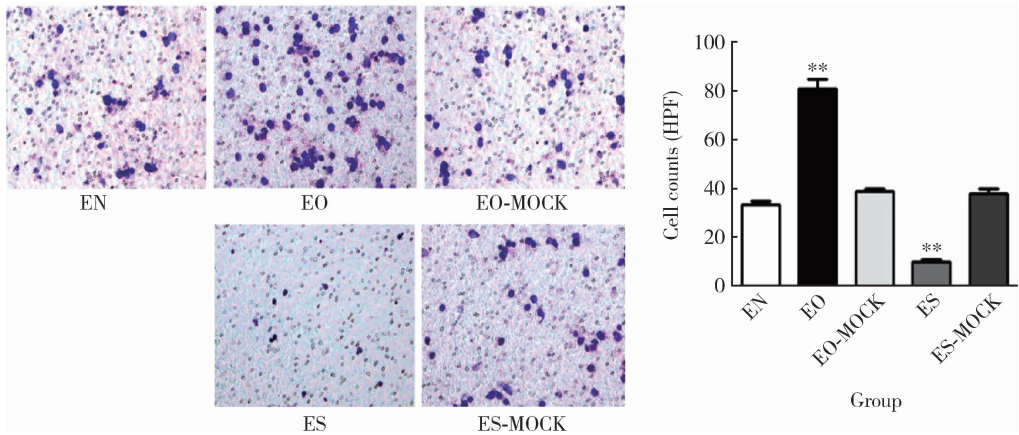
Transwells 迁移实验结果如图 3 所示, EO 组中 THP-1 细胞迁移数量明显高于 EO-MOCK 组和 EN 组 ($P < 0.01$)。ES 组中 THP-1 细胞迁移数量明显低于 ES-MOCK 组和 EO 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。以上结果提示, *CMTM5* 基因过表达能够促进 THP-1 细胞向 ECs 迁移, 相反 *CMTM5* 基因低表达抑制 THP-1 细胞向 ECs 迁移。



** $P < 0.01$. EN, non-infected ECs group; EO, *CMTM5* overexpression ECs group; EO-MOCK, lenti-mock infected ECs group; ES, *CMTM5* suppression ECs group; ES-MOCK, lenti-mock infected ECs group; HPF, high-power field.

图 2 *CMTM5* 基因表达量变化对 THP-1 黏附能力的影响 (荧光染色 $\times 4$)

Figure 2 Effects of *CMTM5* gene expression changes on THP-1 adhesion to ECs (fluorescence staining $\times 4$)



** $P < 0.01$. Abbreviations as in Figure 2.

图 3 *CMTM5* 基因表达量变化对 THP-1 迁移能力的影响 (吉姆萨染色 $\times 10$)

Figure 3 Effects of *CMTM5* gene expression changes on THP-1 migration to ECs (Giemsa staining $\times 10$)

3 讨论

动脉粥样硬化是冠心病的病理基础,是动脉壁的一种慢性全身性炎症性疾病,这种慢性炎症反应学说已经被多数学者的研究所证实。血管内皮损伤、血小板黏附聚集、单核细胞募集至血管壁是动脉粥样硬化的早期特征。单核细胞分化成为巨噬细胞,

吞噬胆固醇 (主要是氧化低密度脂蛋白) 后变成泡沫细胞,分泌活性氧、脂质介质和各种炎症细胞因子,从而导致更多的单核细胞以及 T 细胞和 B 细胞进入动脉粥样硬化病变区域,这种慢性炎症反应持续存在导致动脉粥样硬化斑块不断发展,最终突出于管腔的斑块和破裂的不稳定斑块阻断冠状动脉正常的血流,导致心绞痛、心肌梗死、中风等心血管事

件的发生。

近年来众多研究表明,炎症细胞向血管壁的募集依赖于趋化因子及其相应的 G 蛋白偶联受体。趋化因子是一类小分子量的细胞因子家族,通过募集血液中的各类炎症细胞,例如单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等进入受损或感染组织,在炎症、血管生成、艾滋病、肿瘤等多种病理生理过程中发挥着重要作用^[11-15]。

冠心病是一种由遗传因素和环境因素共同作用和调控的多因素疾病,Lundberg 等^[16]的研究结果提示,趋化因子 CXCL16 与冠状动脉病变程度相关,Singh 等^[17]的研究发现,CX3CR1 使冠心病早发风险增加 1.53 倍,Cai 等^[18]的研究结果提示,CCL19、CCL21 与动脉粥样硬化和冠心病的发生发展密切相关,并参与平滑肌细胞表型转换。

CMTM5 最早在肿瘤领域被发现,参与肿瘤细胞的增殖、黏附和迁移等生物学行为,是一个具有潜在价值的肿瘤抑制基因,在心血管领域鲜有研究报道。本课题组既往的研究表明,*CMTM5* 基因 rs723840 多态位点与冠心病密切相关,*CMTM5* 与冠心病患者支架术后血小板高反应性密切相关,与心血管事件发生风险密切相关,*CMTM5* 基因低表达促进受损伤的人血管 ECs 的增殖和迁移,促进受损伤的血管 ECs 完整性的修复^[10,19]。本研究对 *CMTM5* 基因与冠心病的关联进行了分析并探讨相关机制,研究结果表明,冠心病患者 *CMTM5* 基因 mRNA 及血浆 *CMTM5* 蛋白水平明显高于对照组,*CMTM5* 基因过表达促进 THP-1 细胞向 ECs 黏附和迁移,本结果同既往研究结果一致,均提示 *CMTM5* 基因过表达能够促进动脉粥样硬化及冠心病的发生发展。*CMTM5* 基因促进 THP-1 黏附、迁移能力的机制可能为 *CMTM5* 与白细胞介素(interleukin, IL)-25 紧密连锁,这两个基因在功能上有一定的相关性,存在趋化作用,以及 *CMTM5* 编码的产物结构更接近于四次跨膜蛋白超家族,与 $\beta 3$ 整合素形成复合物,调控整合素依赖的细胞移动和黏附,因此调控细胞的增殖分化、黏附、迁移等多种生物学行为。本研究为 *CMTM5* 基因与冠心病发生风险的相关性又增加了一项基础研究证据。

参考文献

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [2] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and

- therapeutic options [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [3] Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2004, 13(3): 125-138.
- [4] Koenen RR, Weber C. Chemokines: established and novel targets in atherosclerosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(12): 713-725.
- [5] Braunersreuther V, Mach F, Steffens S. The specific role of chemokines in atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(5): 714-721.
- [6] Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 1897-1908.
- [7] Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, et al. Chemokines and cardiovascular risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 1909-1919.
- [8] Li H, Guo X, Shao L, et al. *CMTM5-v1*, a four-transmembrane protein, presents a secreted form released via a vesicle-mediated secretory pathway [J]. *BMB Rep*, 2010, 43(3): 182-187.
- [9] Voora D, Cyr D, Lucas J, et al. Aspirin exposure reveals novel genes associated with platelet function and cardiovascular events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(14): 1267-1276.
- [10] 刘腾飞,张婧薇,陈夏欢,等. *CMTM5* 基因 rs723840 单核苷酸多态性与阿司匹林治疗下血小板高反应性的相关性研究 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(6): 905-909.
- [11] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 610-621.
- [12] Heydtmann M, Adams DH. Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection [J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 676-688.
- [13] Golay J, Introna M. Chemokines and antagonists in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12(5): 621-635.
- [14] Tiemessen CT, Kuhn L. CC chemokines and protective immunity: insights gained from mother-to-child transmission of HIV [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 219-222.
- [15] Dhami H, Fritz CE, Gankin B, et al. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(2): 147-160.
- [16] Lundberg GA, Kellin A, Samnegard A, et al. Severity of coronary artery stenosis is associated with a polymorphism in the CXCL16/SR-PSOX gene [J]. *J Intern Med*, 2005, 257(5): 415-422.
- [17] Singh N, Rai H, Sinha N, et al. Association of V249I and T280M polymorphisms in the chemokine receptor *CX3CR1* gene with early onset of coronary artery disease among North Indians [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(7): 756-760.
- [18] Cai W, Tao J, Zhang X, et al. Contribution of homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 and their receptor CCR7 to coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1933-1941.
- [19] Zhang JW, Liu TF, Chen XH, et al. Validation of aspirin response-related transcripts in patients with coronary artery disease and preliminary investigation on *CMTM5* function [J]. *Gene*, 2017, 624: 56-65.

(2018-12-13 收稿)
(本文编辑:任英慧)