

[文章编号] 1000-2200(2010)10-0986-05

· 基础医学 ·

## VEGFA 基因 c. 1039 G > A 单核苷酸多态性 可能增加二叶式主动脉瓣的发生危险

赵武<sup>1</sup>, 王剑<sup>2</sup>, 沈捷<sup>3</sup>, 傅启华<sup>2</sup>, 吉炜<sup>1</sup>, 李奋<sup>1</sup>

**[摘要]**目的:探讨血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 基因变化在二叶式主动脉瓣 (bicuspid aortic valve, BAV) 发生中的作用。方法:对 74 例 BAV 和 300 名正常对照 VEGFA 基因所有编码外显子及其侧翼序列进行测序分析,并对有碱基变化的患儿进行家系调查。结果:2 例患儿存在 c. 1039 G > A (p. Val347Ile) 杂合型单核苷酸多态性 (SNP), 1 例患儿存在 c. 1039 G > A (p. Val347Ile) 纯合型 SNP, 均未见报道。BAV VEGFA 1039A 等位基因频率 (2.70%) 高于正常对照组 (0.33%) ( $P < 0.05$ )。2 例杂合型患儿其 SNP 遗传自母亲。纯合型患儿的家系中, 8 人为杂合型 SNP 携带者, 2 人为主动脉根部扩张, 其中 1 人为杂合型 SNP 携带者。结论:VEGFA 基因 c. 1039 G > A SNP 可能增加 BAV 的发生危险。主动脉根部扩张和 BAV 可能有共同的发生危险因素。

**[关键词]** 血管内皮生长因子 A; 单核苷酸多态性; 二叶式主动脉瓣

**[中国图书资料分类法分类号]** Q 514.3 **[文献标识码]** A

### The c. 1039 G > A single nucleotide polymorphisms in VEGFA gene are associated with the increased risk for bicuspid aortic valve

ZHAO Wu<sup>1</sup>, WANG Jian<sup>2</sup>, SHEN Jie<sup>3</sup>, FU Qi-hua<sup>2</sup>, JI Wei<sup>1</sup>, LI Fen<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, 2. Research Division of Birth Defects, Institute of Pediatric Translational Medicine, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127; 3. Department of Cardiology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine the role of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene variation in the development of bicuspid aortic valve (BAV). **Methods:** A total of 74 unrelated pediatric patients with BAV were enrolled. Blood samples were collected from BAV patients and 300 healthy controls. All eight coding exons and exon-intron boundaries of the VEGFA gene were amplified and sequenced. Pedigree investigation was carried out by transthoracic echocardiography and corresponding sequence analysis in the patients who were confirmed to have a gene variation. **Results:** A heterozygous single nucleotide polymorphism (SNP) c. 1039 G > A in exon 6 and a homozygous SNP c. 1039 G > A in exon 6, which were not previously reported, were identified in two and one patient, respectively. These polymorphisms changed the protein sequence, replacing a valine by an isoleucine at residue 347 (p. Val347Ile) of the VEGFA protein. VEGFA 1039A allele frequency was more prevalent in BAV subjects than in controls (2.70% vs 0.33%,  $P < 0.05$ ). Having VEGFA 1039A allele presented increased risk for BAV (odds ratio 8.306, 95% CI 1.507 - 45.788). For two heterozygous BAV patients, the G-to-A transition at cDNA position 1039 was transmitted from mothers. For homozygous BAV patients, 8 family members were heterozygous carrier; 2 family members were diagnosed as dilated aortic root, of which one was heterozygous carrier. **Conclusions:** The c. 1039 G > A SNPs in the VEGFA may be associated with the increased risk for BAV. The dilated aortic root and BAV may share a common developmental risk factor.

**[Key words]** vascular endothelial growth factor A; single nucleotide polymorphism; bicuspid aortic valve

二叶式主动脉瓣 (bicuspid aortic valve, BAV) 是最常见的先天性心脏病,指主动脉瓣发生异常形成二叶瓣畸形而非正常的三叶瓣<sup>[1]</sup>。BAV 可孤立发生,也可与其他心血管畸形合并发生,如 25% ~

85% 的主动脉缩窄 (COA)<sup>[2]</sup>、70% ~ 85% 的儿科主动脉瓣狭窄 (aortic valve stenosis, AVS)<sup>[3]</sup> 和 50% 的成人重度 AVS<sup>[1]</sup> 其主动脉瓣叶为二叶瓣畸形。迄今已明确 NOTCH 1 基因突变与家族性和散发性 BAV 的发生有关<sup>[4-6]</sup>。然而,遗传异质性是先天性心脏病遗传学研究的一个共同特点<sup>[7]</sup>,有学者<sup>[8]</sup> 认为 BAV 可能是多基因疾病。

研究<sup>[9-10]</sup> 表明,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号系统在心内膜垫发生中发挥至关重要的作用。通常所说的 VEGFA 即是 VEGF<sup>[11]</sup>。已证实心内膜内皮细胞向

[收稿日期] 2010-03-16

[作者单位] 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 1. 心内科, 2. 转化医学研究所, 上海 200127; 3. 上海交通大学附属儿童医院 心内科, 上海 200040

[作者简介] 赵武 (1970 -), 男, 博士, 副主任医师, 副教授 (现工作于蚌埠医学院第一附属医院 儿科, 233004)。

[通讯作者] 李奋, 主任医师, 教授, Email: lifen\_88@yahoo.com.cn

间质细胞转化是心内膜垫形成的基础<sup>[9]</sup>,而心内膜垫是心脏瓣膜形成的原基<sup>[10]</sup>。Yang 等<sup>[12]</sup>于 2008 年首次证明 VEGFA 和 Notch1 在调节生后心脏瓣膜内皮细胞向间质细胞转化过程中发挥相反作用。Vannay 等<sup>[13]</sup>研究结果提示,VEGF 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与先天性瓣膜间隔缺损发生危险增加有关。最近一项病例对照研究<sup>[14]</sup>提示,VEGF 基因启动子区 -2578C 和 -1154G 是心内膜垫缺损发生的易感等位基因,提示 VEGF 基因 SNPs 与心内膜垫缺损发生有关。基于以上,我们推测 VEGFA 是 BAV 潜在的候选基因。

然而迄今有关 VEGFA 基因变化在 BAV 发生中的作用尚未见报道。为此,2008 年 10 月至 2009 年 12 月,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心内科对 74 例 BAV 和 300 名正常对照 VEGFA 基因所有编码外显子及其侧翼序列进行测序分析,并对基因变化患者家庭成员进行经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)筛查和相应外显子的测序分析,现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 74 例 BAV 中男 48 例,女 26 例;年龄 20 天至 16 岁。单纯性 BAV 3 例,合并其他心脏畸形 71 例,其中合并 AVS 48 例,动脉导管未闭(PDA)25 例,COA 21 例,室间隔缺损 16 例,主动脉瓣下狭窄(SAS)5 例,二尖瓣狭窄(MS)5 例。均经 TTE 和(或)外科手术证实。鉴于圆锥动脉干畸形(法洛四联症、右心室双出口、完全性大动脉转位、动脉干)常与 22 号染色体微缺失有关<sup>[15]</sup>,BAV 合并圆锥动脉干畸形或伴有其他染色体异常者均排除在本研究之外。另选取 300 名健康儿童为正常对照。获取知情同意后,采集所有患儿以及 103 名一级亲属的静脉血 2 ml 置入枸橼酸钠抗凝试管已备提取基因组 DNA。74 例 BAV 患儿中,47 例患儿的一级亲属共 89 名在纳入时即接受 TTE 筛查。实验方案获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 主要试剂和仪器 蛋白酶 K (EMD Biosciences, Canada), PCR 试剂盒 (TaKaRa, 大连宝生生物工程有限公司), 紫外分光光度计 (DU 800, Beckman coulter, USA), 凝胶图像处理系统 4.0 (上海天能科技有限公司), 凝胶成像仪 (Eagle Eye II, Stratagene, USA), 超声心动图诊断仪 (SONOS 5500 或 iE33, Philips Medical Systems)。

1.3 提取基因组 DNA 采用蛋白酶 K 消化、酚/氯

仿法提取全血基因组 DNA。所提 DNA 均经紫外分光光度计测定纯度和浓度,并经 0.8% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。

1.4 DNA 扩增和测序分析 (1)引物设计:人 VEGFA (GenBank accession number NG\_008732) 基因组 DNA 全长 23 272 bp, 含有 8 个外显子。采用在线 Primer 3 引物设计软件设计引物 (<http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3.cgi>), 并经 GenBank BLAST 验证引物特异性。引物由英杰生命技术有限公司 (Invitrogen, 中国上海) 合成, 引物序列和扩增产物大小见表 1。(2)PCR: 外显子 1-A 和 1-B PCR 反应体系 (10  $\mu$ l): 5 ng 基因组 DNA 1  $\mu$ l, 上、下游引物 (1.0  $\mu$ mol/L) 各 1  $\mu$ l, dNTPs (10 mmol/L) 0.2  $\mu$ l, 2  $\times$  GC Buffer I 5  $\mu$ l, HotTaq DNA 聚合酶 (5 u/ $\mu$ l) 0.06  $\mu$ l, ddH<sub>2</sub>O 1.74  $\mu$ l; 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预变性 15 min, 96  $^{\circ}$ C 变性 15 s, 68  $^{\circ}$ C 退火、延伸 4 min, 共 35 个循环, 反应终止后置 4  $^{\circ}$ C 保存。外显子 2~8 PCR 反应体系 (10  $\mu$ l): 5 ng 基因组 DNA 1  $\mu$ l, 上、下游引物 (1.0  $\mu$ mol/L) 各 0.5  $\mu$ l, dNTPs (10 mmol/L) 0.2  $\mu$ l, 10  $\times$  Buffer 1.0  $\mu$ l, MgCl<sub>2</sub> (25 mmol/L) 0.2  $\mu$ l, HotTaq DNA 聚合酶 (5 u/ $\mu$ l) 0.06  $\mu$ l, ddH<sub>2</sub>O 6.54  $\mu$ l。采用降落 PCR 扩增外显子 2~8, 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预变性 15 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 20 s, 62  $^{\circ}$ C 退火 40 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 以后每个循环退火温度依次降低 0.5  $^{\circ}$ C, 直到 57  $^{\circ}$ C, 共 11 个循环。此后, 94  $^{\circ}$ C 变性 20 s, 56  $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 24 个循环。72  $^{\circ}$ C 延伸 2 min, 反应终止后置 4  $^{\circ}$ C 保存。PCR 产物均取 2  $\mu$ l 进行 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定, 剩余 8  $\mu$ l PCR 产物送上海天昊生物科技有限公司进行纯化和测序 (ABI 3130XL DNA 自动测序仪, Applied Biosystems)。利用 GenBank BLAST 程序将测序结果和人 VEGFA 基因组 DNA 序列比对。有碱基改变的 DNA 样本均重新 PCR 扩增, 产物反向测序验证。

1.5 家系调查 有碱基改变的患儿不论在病例纳入时其一级亲属是否接受 TTE 筛查, 均电话联系患儿父母争取其家庭成员来我院接受 TTE 筛查, 或者我们至患儿家庭所在地对其家庭成员进行 TTE 筛查。对可得到的家庭成员均抽取静脉血样用于 VEGFA 基因测序分析。

1.6 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验和秩和检验。

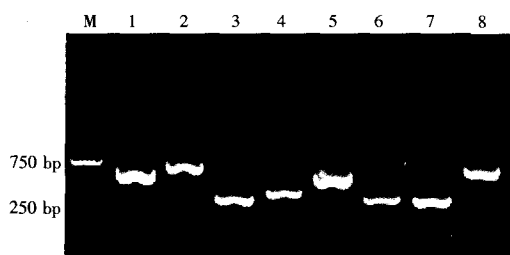
## 2 结果

2.1 PCR 结果 病例基因组 DNA 均经 PCR 扩增

出 VEGFA 基因全长编码序列。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定,产物长度符合所设计的片段大小(见图 1)。

表 1 VEGFA 基因 PCR 引物序列及扩增片段长度

外显子	引物	引物序列	片段长度 (bp)
1-A	上游	5'-GAG GCG CAG CGG TTA GGT GGA C-3'	629
	下游	5'-CGG CTC CTC CGA AGC GAG AAC A-3'	
1-B	上游	5'-CCG GCG GCG GAC ACT GGA C-3'	708
	下游	5'-TCC CCC TGC ACC TAA GAC GAC A-3'	
2	上游	5'-GAC CCC CGG TTG TGT CCT-3'	350
	下游	5'-GTG GTG CCC AGC TCT TTC TTT-3'	
3	上游	5'-GCA TTA CAG AGC TGG GTG GAG-3'	414
	下游	5'-ATA CCT CCC CTG TGC AAC TCA-3'	
4 和 5	上游	5'-AGG GTT GTC CCA TCT GGG TAT-3'	655
	下游	5'-AAG TCC CCC ACA AGA CCA ACT-3'	
6	上游	5'-CTG TGT GGC TTT GCT TTG GTC-3'	357
	下游	5'-TCT ACC CGT TGG TGC CAA TTA-3'	
7	上游	5'-CTA GCC AGT GCT GCC TCT TTC-3'	367
	下游	5'-TGT GAT GCC CCT CTC TGA CTT-3'	
8	上游	5'-ACA CCT TCC TGT CCT CTC TGC T-3'	669
	下游	5'-CCT CCC AAC TCA AGT CCA CAG-3'	



1(外显子 1-A)和 2(外显子 1-B)为外显子 1 的 PCR 扩增产物,二者的扩增产物之间有 146 bp 的重复部分;3、4、6、7、8 分别为外显子 2、3、6、7、8 的 PCR 扩增产物;5 为外显子 4 和 5 的 PCR 扩增产物;M:DL2 000™DNA Marker

图 1 VEGFA 基因 PCR 产物 2%琼脂糖凝胶电泳

2.2 测序结果 74 例 BAV 中,2 例(病例 14 和 24) VEGFA 基因第 6 外显子有一杂合碱基转换(c. 1039 G > A),1 例(病例 29) VEGFA 基因相同位点有一纯合碱基转换(c. 1039 G > A)。c. 1039 G > A 导致第 347 位的缬氨酸(Val)为异亮氨酸(Ile)所取代(p. Val347Ile)(见图 2A)。300 名正常对照中有 2 名存在该位点杂合碱基变化,我们认为该位点杂合碱基变化为 SNP。尽管在所有对照中均未发现 c. 1039 G > A 碱基改变的纯合子,但是考虑到该位点杂合碱基改变见于 2 名正常对照,我们认为该位点纯合碱基改变为罕见的纯合型 SNP。

2.3 家系调查结果 病例 14、24 和 29 家系图和家

庭成员 VEGFA 基因第 6 外显子测序结果见图 2B。病例 60 和 71 的母亲 TTE 筛查有 BAV,但是该 2 例患儿 VEGFA 基因无变化。

2.4 等位基因频率 BAV 组 VEGFA 基因 1039A 等位基因频率为 2.70%,高于正常对照的 0.33% (P < 0.05)(见表 2),比值比 8.306,95% 可信区间 1.507 ~ 45.788。

表 2 BAV 和正常对照 VEGFA 基因 c. 1039 G > A 单核苷酸多态性[n(%)]

分组	基因型				等位基因		
	n	G/G	G/A	A/A	n	G	A
BAV 组	74	71	2	1	148	144	4
正常对照组	300	298	2	0	600	598	2
合计	374	369	4	1	748	742	6
<i>u<sub>c</sub></i>		2.27			5.66 <sup>△</sup>		
<i>P</i>		<0.01			<0.05		

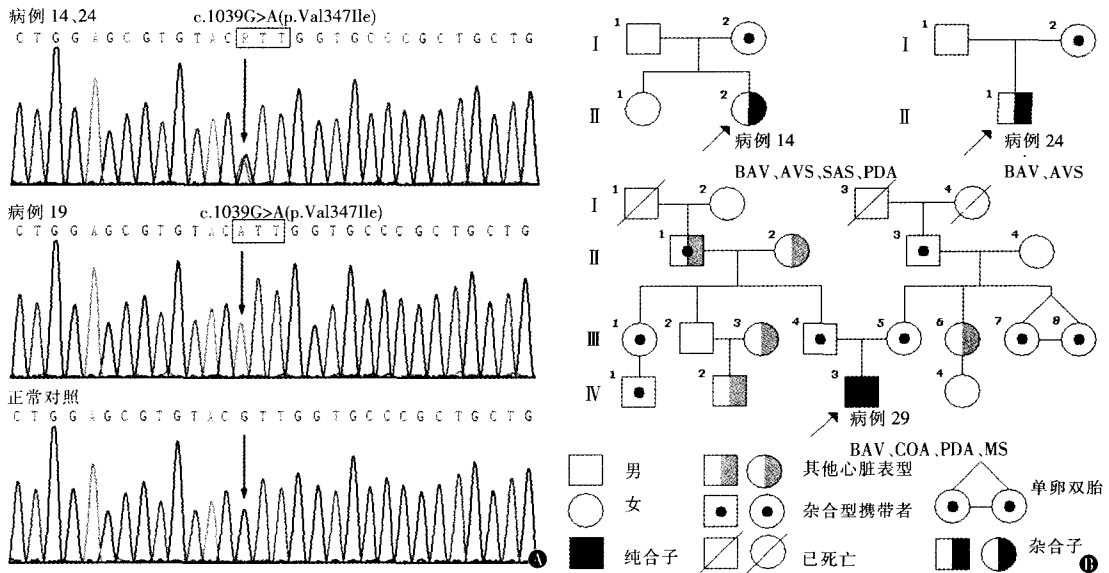
△示 $\chi^2$ 值

### 3 讨论

非狭窄的 BAV 在人群中很常见。多数 BAV 患者由于相对正常的瓣膜功能可多年无症状,体检无异常发现,直至中年以后并发 AVS 出现症状时才明确诊断<sup>[16]</sup>。本组 BAV 中,绝大多数患儿因为在当地医院体检发现心脏杂音,出现心功能不全的症状,进一步 TTE 检查在确诊其他心脏畸形的同时发现 BAV,这必然造成本组 BAV 合并其他心脏畸形的比例高于单纯性 BAV。

尽管有学者<sup>[8]</sup>认为 BAV 是多基因疾病,但是迄今为止 VEGFA 基因变化在 BAV 发生中的作用尚未见报道。本研究对 74 例 BAV 患儿进行 VEGFA 基因测序分析,发现 2 例存在 c. 1039 G > A 杂合型 SNP,1 例存在 c. 1039 G > A 纯合型 SNP,均未见报道。SNP 是 DNA 变异的最简单形式,迄今在人类基因组中已发现超过 300 万个 SNP。50% 的 SNP 位于非编码区,50% 位于编码区。根据位于编码区的 SNP 是否导致编码氨基酸的改变,分为非同义 SNP(改变编码的氨基酸)和同义 SNP(不改变编码的氨基酸)。SNP 可能影响启动子活性、mRNA 构象、mRNA 和(或)蛋白质的亚细胞定位,由此可能引起疾病。非同义 SNP 由于改变了编码的氨基酸,可能常常引起疾病<sup>[17]</sup>。

本研究发现的 VEGFA 基因 SNPs 位于第 6 外显子,导致氨基酸 347 位的 Val 为 Ile 所替换(p. Val347Ile),因此属于非同义 SNPs。尽管 Val 和 Ile 属于同类氨基酸(非极性、疏水性氨基酸),但是 BAV 患儿 VEGFA 1039A 等位基因频率高于正常对



A:病例 14、24、29 和正常对照 VEGFA 基因外显子 6 测序图;B:病例 14、24、29 家系图及家庭成员外显子 6 测序结果;垂直箭头所指为突变位置,右上斜箭头所指为先证者;N/A 为不可得到

图 2 VEGFA 基因外显子 6 测序及患者家系图

对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示 c. 1039 G > A SNPs 与 BAV 发生有关, 是 BAV 发生的危险因素, VEGFA 1039A 为 BAV 发生的易感等位基因 (比值比 8.306, 95% 可信区间 1.507 ~ 45.788)。由图 2B 可见, 病例 14 和病例 24 c. 1039 G > A 杂合型 SNP 均遗传自母亲。病例 29 有先天性心脏病家族史, 先证者堂弟 (IV-2, 2.6 岁) 为室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄, 已手术治疗。15 名家系成员接受 TTE 检查: 爷爷 (II-1, 57 岁) 和奶奶 (II-2, 52 岁) 主动脉根部内径分别为 41.1 mm 和 38.6 mm, 为主动脉根部扩张 (DAR; TTE 诊断标准为成年男性  $\geq 38$  mm, 女性  $\geq 36$  mm<sup>[18]</sup>); 姨妈 (III-6) 为卵圆孔未闭; 先证者堂弟 (IV-2) 的母亲 (III-3) 为继发型房间隔缺损, 无症状, 从未就诊。DNA 测序分析显示该家系包括患儿父母在内的 8 人为杂合型 SNP 携带者 (见图 2B)。

与三叶主动脉瓣疾病罕见 DAR 不同, BAV 常并发 DAR, 是引起 DAR 最常见的病因之一<sup>[1,19]</sup>。即使没有 AVS 或主动脉瓣反流的证据, BAV 仍会并发 DAR 或动脉瘤形成, 纠正了以往认为 DAR 是“狭窄后扩张”的错误概念<sup>[1,19]</sup>。有学者<sup>[1]</sup>主张 BAV 先证者的家庭成员都应进行 TTE 筛查以确定有无 BAV 和 (或) DAR。我们的研究结果支持上述观点。病例 29 家系中 2 人为 DAR, 其中 1 人 (II-1) 为 c. 1039 G > A 杂合型 SNP 携带者, 这提示 DAR 和 BAV 可能有共同的发生危险因素。

本研究首次发现 VEGFA 基因 c. 1039 G > A SNPs 是 BAV 发生的危险因素, VEGFA 1039A 是 BAV 发生的易感等位基因, 这对于将来开发 SNPs

标志物用于筛查 BAV 具有重要的临床意义。

[ 参 考 文 献 ]

- [1] Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, et al. The bicuspid aortic valve[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2005, 30(9): 470 - 522.
- [2] Hastings LA, Nichols DG. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch[M]// Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, eds. *Critical Heart Disease in Infants and Children*. 2nd ed. Philadelphia, USA: Mosby, 2006: 625 - 648.
- [3] Mack G, Silberbach M. Aortic and pulmonary stenosis[J]. *Pediatr Rev*, 2000, 21(3): 79 - 85.
- [4] Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease[J]. *Nature*, 2005, 437(7056): 270 - 274.
- [5] Mohamed SA, Aherrahou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p. T596M and p. P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(4): 1460 - 1465.
- [6] McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, et al. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(2): 290 - 296.
- [7] Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 138 - 143.
- [8] Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, and coarctation of the aorta[J]. *Circulation*, 2006, 114(22): 2412 - 2422.
- [9] Armstrong EJ, Bischoff J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation[J]. *Circ Res*, 2004, 95(5): 459 - 470.
- [10] Wagner M, Siddiqui MA. Signal transduction in early heart development (II): ventricular chamber specification, trabeculation, and heart valve formation[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2007, 232(7): 866 - 880.

[文章编号] 1000-2200(2010)10-0990-03

· 临床医学 ·

## 亲环素 A 及其自身抗体与溃疡性结肠炎的相关性

张建武<sup>1</sup>, 诸葛宇征<sup>1</sup>, 虞伟<sup>2</sup>, 于成功<sup>1</sup>, 邹晓平<sup>1</sup>, 吴毓麟<sup>1</sup>, 徐肇敏<sup>1</sup>

**[摘要]**目的:探讨血浆和淋巴细胞内亲环素 A (CyP A) 水平及 CyP A 自身抗体与溃疡性结肠炎(UC)的关系。方法:用双抗体夹心 ELISA 法测定 67 例活动期、49 例缓解期 UC 患者和 50 名健康体检(正常对照组)者血浆和淋巴细胞内 CyP A 水平同时用间接 ELISA 法检测抗 CyP A 自身抗体,统计分析其间关系。结果:UC 活动期患者血浆和淋巴细胞 CyP A 水平均显著高于正常对照组和缓解期 UC 患者( $P < 0.01$ ),但正常对照组与缓解期 UC 患者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。UC 活动期患者抗 CyP A 自身抗体阳性者也显著高于缓解期 UC 患者及正常对照组( $P < 0.01$ )。结论:血浆和淋巴细胞内 CyP A 升高和抗 CyP A 自身抗体阳性可反映 UC 活动性。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎;亲环素 A;自身抗体

**[中国图书资料分类法分类号]** R 574.621 **[文献标识码]** A

### Study of the relationship between cyclophilin A, its autoantibody and the activity of ulcerative colitis

ZHANG Jian-wu<sup>1</sup>, ZHUGE Yu-zheng<sup>1</sup>, YU Wei<sup>2</sup>, YU Cheng-gong<sup>1</sup>, ZOU Xiao-ping<sup>1</sup>, WU Yu-lin<sup>1</sup>, XU Zhao-min<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing Jiangsu 210008; 2. Department of Clinical Experiment Medicine, Institute of Clinical Laboratory Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing Jiangsu 210002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the relationship between cyclophilin A (CyP A), its autoantibody and the activity of ulcerative colitis (UC). **Methods:** The CyP A levels of plasma and lymphocytes were detected by double sandwich ELISA in 67 active, 49 inactive UC patients and 50 normal controls. Anti-CyP A autoantibody was measured by indirect ELISA. **Results:** The CyP A levels of plasma and lymphocytes in active UC subjects were significantly higher than those in inactive UC or normal controls ( $P < 0.01$ ). But there was no statistical significance between inactive UC and normal controls ( $P > 0.05$ ). The positive rate of anti-CyP A autoantibody in active UC patients was markedly higher than those in inactive UC or normal controls ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The increase of CyP A levels of plasma and lymphocytes and the positive expression of anti-CyP A autoantibody in active UC patients are two useful markers which reflect the activity of UC.

**[Key words]** ulcerative colitis; cyclophilin A; autoantibody

[收稿日期] 2010-06-13

[基金项目] 中国博士后科学基金特别资助项目(200801375)

[作者单位] 1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 消化科, 江苏 南京 210008; 2. 南京军区南京总医院 临床中心实验科, 江苏 南京 210002

[作者简介] 张建武(1965-), 男, 副主任医师。

[通讯作者] 诸葛宇征, 研究生导师, 教授。

亲环素 A (cyclophilin, CyP A) 是一类与免疫抑制剂环孢素 A (CsA) 有高亲和力的蛋白质, 分布广泛, 结构高度保守, 具有多种生物学活性, 在细胞的生命活动过程中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。它又与一些疾病相关, 如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者体内有抗 CyP A 自身抗体<sup>[2]</sup>, 血清 CyP A 水平升高与 SLE 疾病活动相

- [11] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7422?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Gene.Gene\\_ResultsPanel.Gene\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7422?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Gene.Gene_ResultsPanel.Gene_RVDocSum)
- [12] Yang JH, Wylie-Sears J, Bischoff J. Opposing actions of Notch1 and VEGF in post-natal cardiac valve endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374(3): 512-516.
- [13] Vannay A, Vászrhelyi B, Környei M, et al. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF gene are associated with risk of congenital valvuloseptal heart defects [J]. *Am Heart J*, 2006, 151(4): 878-881.
- [14] Smedts HP, Isaacs A, de Costa D, et al. VEGF polymorphisms are associated with endocardial cushion defects; a family-based case-control study [J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(1): 23-28.
- [15] Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, et al. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study [J]. *Heart*, 1999, 82(1): 34-39.
- [16] Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age [J]. *Circulation*, 2005, 111(7): 832-834.
- [17] Shastry BS. SNPs: impact on gene function and phenotype [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 578: 3-22.
- [18] Alegret JM, Duran I, Palazón O, et al. Prevalence of and predictors of bicuspid aortic valves in patients with dilated aortic roots [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(5): 619-622.
- [19] Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommendations [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(1): 111-114.