

Advances in Studying SLC8A1 Gene Expression in Kawasaki Disease

Hui Sun^{1,2} Yanyan Liang² Hua Zhu²

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

2. Pediatrics of Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Kawasaki disease is an acute angioinflammatory disease in children, and it is the most common cause of childhood-acquired heart disease in the developing countries. Among the many related susceptibility genes in Kawasaki disease, the relationship between SLC8A1 gene encoding sodium-calcium exchange body 1 (NCX1) and Kawasaki disease has attracted close attention from scholars at home and abroad. In this paper, we focus on the research progress of SLC8A1 gene expression in Kawasaki disease in recent years.

Keywords

kawasaki disease; SLC8A1 gene; mutation

SLC8A1 基因表达在川崎病的研究进展

孙蕙^{1,2} 梁妍琰² 朱华²

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古·呼和浩特 010020

2. 内蒙古自治区人民医院儿科, 中国·内蒙古·呼和浩特 010017

摘要

川崎病是一种急性儿童血管炎性疾病,是发展中国家儿童获得性心脏病的最常见原因。在川崎病众多相关易感基因中,编码钠钙交换体1(NCX1)的SLC8A1基因与川崎病之间的关系引起国内外学者的密切关注,论文围绕近年来SLC8A1基因表达在川崎病的研究进展进行综述。

关键词

川崎病; SLC8A1基因; 突变

1 引言

川崎病是一种急性儿童血管炎性疾病,是发展中国家儿童获得性心脏病的最常见原因。它严重影响到患儿的心血管系统^[1],未经治疗患儿约15%~25%出现冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄或闭塞及血栓形成等情况,严重时可出现心肌梗死、猝死或缺血性心肌病^[2]。在川崎病众多相关易感基因中,编码钠钙交换体1(NCX1)的SLC8A1基因与川崎病之间的关系引起国内外学者的密切关注,SLC8A1基因作为新发现与KD相关的钙通道基因,其遗传变异与KD易感性密切相关^[3],SNP位于编码区在疾病预防和基因治疗等方面发挥着非常重要的作用^[4]。

SLC8A1基因编码的NCX1起双向Na⁺/Ca²⁺通道的作用,根据细胞内外Ca²⁺的浓度及电化学梯度参与调控,其表达和调节的改变会导致离子失衡^[5],在维持细胞完整性的

离子内稳态方面发挥着关键作用^[6]。韩国和日本科学家研究得出SLC8A1基因在舒张过程中从心肌细胞中挤出钙,并在兴奋后使心肌恢复到静息状态,NCX1是心跳和胚胎心肌细胞存活所必需的,并且在心脏和主动脉中Na⁺依赖性Ca²⁺处理中起关键作用^[7]。

SLC8A1基因作为新发现与KD相关的钙通道基因,其遗传变异与KD易感性密切相关,SNP位于编码区在疾病预防和基因治疗等方面发挥着非常重要的作用,可以就这一方向很好地治疗川崎病,为患者谋福音^[8]。

2 川崎病概述

2.1 川崎病介绍

川崎病,也称皮肤粘膜淋巴结综合征,是一种由血管炎慢慢发展而来的疾病,患儿常见的表现为高热,伴有疹子出现。易感人群多为小儿,大多数患者都在五岁以内,患病男孩要多于女孩。虽然川崎病没有明显的季节性,但是夏季患病人数还是略多一点。此病在1967年初次被发现,后大肆被传染,全球患病患儿一度达到10万例,日本川崎病尤

【作者简介】孙蕙(1997-),女,中国内蒙古赤峰人,硕士,从事小儿心血管研究。

其严重,具有一定的遗传性^[9]。

目前为止,川崎病的发病原因并不明确,但是危害极大,严重影响到患儿的心血管系统,未经治疗患儿约15%~25%出现冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄或闭塞及血栓形成等情况,严重时可出现心肌梗死、猝死或缺血性心脏病。大多数学者认为川崎病的致病原因较为复杂,具有一定的遗传性,夏季发病率略高于冬季。大量的研究调查表明,川崎病在急性期时,会存在明显的炎症反应,而且处于免疫失调的状态,病情十分紧急,是一种介导性血管炎,严重时可能造成患者多处器官衰竭,发生多种并发症,造成患者死亡。

2.2 川崎病患病因

KD现在被认为是发展中国家儿童获得性心脏病的最常见原因,其最大危害会出现心血管系统并发症,尤其是冠状动脉损害(Coronary artery lesions,CAL),未经治疗患儿约15%~25%出现冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄或闭塞及血栓形成等情况,严重时可出现心肌梗死、猝死或缺血性心脏病^[10]。随着对KD研究的深入,国内外学者推测KD的发生可能是遗传易感个体由未知的感染引发自免疫系统失调所致^[11],因此遗传学研究备受国内外学者关注。目前国外与国内通过全基因组关联研究(GWAS)和连锁研究(GWLS),KD研究的基因可分为4大类:增强型T细胞活化(ITPKC、ORAI1、SLC8A1、STIM1)、失调型B细胞信号传导(CD40、BLK、FCGR2A)、炎性细胞凋亡减少(CASP3)、先天性免疫活化增加(PELI1、COPB2)^[12]。相对比国内外研究较广泛的ITPKC基因、CASP3基因、ORAI1基因来说,SLC8A1基因在KD中的发病机制开始引起国内外学者更多关注。

3 SLC8A1 基因生理结构、功能、特点及表达

3.1 SLC8A1 基因生理结构

人类溶质载体(SLC)转运蛋白超家族由400多种膜结合蛋白组成,编码内源性和外源性化合物转运体的两大类基因家族之一,也是人类基因组中膜蛋白的第二大家族^[13]。SLC负责在生物膜上运输各种各样的溶质,包括无机离子、氨基酸等。这些膜蛋白大多作为耦合的同向转运体(共转运体)发挥作用,利用下坡离子(H⁺或Na⁺)梯度作为驱动力,将底物相对于其浓度梯度运输到细胞中^[14]。SLC8A1基因位于染色体2p22.1,编码位于细胞膜上的钠钙交换体1(NCX1),是lncRNA SLC8A1-AS1的靶基因,SLC8A1□AS1的过渡表达可通过SLC8A1对cGMP□PKG信号通路产生抑制作用。

3.2 功能及特点

3.2.1 SLC8A1 基因的功能

SLC8A1基因编码的NCX1起双向Na⁺/Ca²⁺通道的作用,根据细胞内外Ca²⁺的浓度及电化学梯度参与调控,其表达和调节的改变会导致离子失衡,在维持细胞完整性的离

子内稳态方面发挥着关键作用^[15]。韩国和日本科学家研究得出SLC8A1基因在舒张过程中从心肌细胞中挤出钙,并在兴奋后使心肌恢复到静息状态,NCX1是心跳和胚胎心肌细胞存活所必需的,并且在心脏和主动脉中Na⁽⁺⁾依赖性Ca⁽²⁺⁾处理中起关键作用。随后采用TaqMan分析进行研究,第一阶段筛选与心电图QT间期相关的7个与非基因间SNPs最密切相关的SNPs和4个与复制相关基因附近的额外SNPs,第二阶段对这11个基因进行检测,通过对两个阶段荟萃分析观察到SLC8A1基因SNP(rs13017846)的p值非常显著,其中G等位基因与较短的QT间期有关,与心脏舒张有密切联系。

3.2.2 SLC8A1 基因的特点

SLC8A1基因在KD患者的肌成纤维细胞、冠状动脉和心肌细胞中表达,因而它所编码的NCX1也会在包括成纤维细胞、平滑肌细胞和肌成纤维细胞中表达,特别在动脉瘤壁的梭形和炎性细胞中表达,介导TNF α 的生成,这一过程可被NCX1抑制阻断,TNF α 是急性KD中一种重要的促炎细胞因子,这些都在KD患者动脉瘤的形成中起关键作用。

3.3 SLC8A1 基因在川崎病中的表达

3.3.1 SLC8A1 基因在川崎病中的表达的研究

早在1990年Matsubara指出肿瘤坏死因子 α 是急性KD的重要促炎细胞因子,在患有CAL的患者中水平最高^[15],而后Staiano等人在报道中提到,NCX1介导Ca²⁺内流和肿瘤坏死因子 α 的产生。随着国内外研究的不断深入,2016年国外学者在全基因组关联分析(GWAS)数据集上进行了途径和基因稳定性分析得出结论,26个基因中的116个单核苷酸多态性(SNPs),这些基因负责驱动通路关联,基因本体(GO)分析证明了钙转运的富集(p=1.05 \times 10⁻⁴)。其中,SLC8A1基因中的三个SNPs(rs10490051、rs12989852和rs13017968)在日本GWAS数据集中得到验证,均与KD易感性密切相关,SLC8A1中的三个经验证的SNPs位于外显子A上游172Kb 5'处,外显子是六个外显子(A-F)中的一个,它们通过差异剪接产生15个转录变体^[17],并且SNP(rs13017968)的A等位基因纯合的患者冠状动脉异常的发生率较高^[18]。

3.3.2 SLC8A1 基因在川崎病中表达过程

SLC8A1基因在川崎病中的表达冠状动脉是KD炎症发生和损害的特定的靶标位置,并且所得的冠状动脉炎组织学特征在于炎性细胞浸润和动脉介质的破坏以及冠状动脉瘤的形成。此外,SLC8A1基因SNP(rs13017968)又是一个数量性状基因座,与尾加压素(UTS2)基因的转录水平也相关,UTS2是人类最有效的血管收缩剂,影响大鼠心室成纤维细胞中肌成纤维细胞的形成,导致纤维化^[19]。因此,SNP rs13017968的A风险等位基因纯合患者UTS2水平升高可能与KD的发生有着密不可分的关系。钙信号传导通路在KD的发病中起至关重要的作用,SLC8A1基因编码的NCX1起

双向 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 通道的作用,根据细胞内外 Ca^{2+} 的浓度及电化学梯度参与调控,其表达和调节的改变会导致离子失衡,在维持细胞完整性的离子内稳态方面发挥着关键作用。有研究表明,阻断钙信号通路可以减少 KD 患者的急性炎症。环孢霉素抑制钙调神经磷酸酶,从而阻断转录因子 NFAT 的磷酸化,而且通过抑制亲环素 30 的蛋白折叠,直接抑制细胞膜上 NCX1 的表达,从而减少 KD 患者的炎症发生^[20]。

4 结论

川崎病是一种急性儿童血管炎性疾病,是发展中国家儿童获得性心脏病的最常见原因。川崎病现在被认为是发展中国家儿童获得性心脏病的最常见原因,是发展中国家儿童获得性心脏病的最常见原因。它严重影响到患儿的心血管系统,未经治疗患儿约 15%~25% 出现冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄或闭塞及血栓形成等情况,严重时可出现心肌梗死、猝死或缺血性心肌病。在川崎病众多相关易感基因中,编码钠钙交换体 1 (NCX1) 的 SLC8A1 基因与川崎病之间的关系引起国内外学者的密切关注,SLC8A1 基因作为新发现与 KD 相关的钙通道基因,其遗传变异与 KD 易感性密切相关,SNP 位于编码区在疾病预防和基因治疗等方面发挥着非常重要的作用。

SLC8A1 基因在川崎病中的表达冠状动脉是 KD 炎症发生和损害的特定的靶标位置,并且所得的冠状动脉炎组织学特征在于炎性细胞浸润和动脉介质的破坏以及冠状动脉瘤的形成。钙信号传导通路在 KD 的发病中起至关重要的作用,SLC8A1 基因编码的 NCX1 起双向 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 通道的作用,根据细胞内外 Ca^{2+} 的浓度及电化学梯度参与调控,其表达和调节的改变会导致离子失衡,在维持细胞完整性的离子内稳态方面发挥着关键作用。阻断钙信号通路可以减少 KD 患者的急性炎症。环孢霉素抑制钙调神经磷酸酶,从而阻断转录因子 NFAT 的磷酸化,而且通过抑制亲环素 30 的蛋白折叠,直接抑制细胞膜上 NCX1 的表达,从而减少 KD 患者的炎症发生。

5 结语

综上所述,SLC8A1 基因作为新发现与 KD 相关的钙通道基因,其遗传变异与 KD 易感性密切相关,SNP 位于编码区在疾病预防和基因治疗等方面发挥着非常重要的作用,SLC8A1 基因编码的 NCX1 也是一种治疗靶点,根据细胞内外 Ca^{2+} 的浓度及电化学梯度参与调控,其表达和调节的改变会导致离子失衡,阻断钙信号通路可以减少 KD 患者的急性炎症。环孢霉素抑制钙调神经磷酸酶,从而阻断转录因子 NFAT 的磷酸化,达到治疗川崎病的效果,因此,进一步深入研究 SLC8A1 基因在川崎病中的表达至关重要。

参考文献

[1] 姚尧,赵云花,徐佳.视频辅助情景体验式健康教育在皮肤黏膜淋巴结综合征患儿中的应用[J].齐鲁护理杂志,2022,28(21):113-116.

- [2] 张芳霞,龚育红,王立琼.IP10基因rs3921及rs4386624位点多态性与川崎病的关系[J].中国妇幼健康研究,2022,33(11):18-23.
- [3] 黄蓓,夏晓辉,谢娟娟,等.超声LCA/Ao A RCA/Ao A值在川崎病不同时期的变化及对预后的预测价值分析[J].河北医学,2022,28(10):1719-1726.
- [4] 吕春秀,郭育鑫,温鹏强,等.急性期川崎病患者CD8⁺~+CD28⁻~调节性T细胞改变及意义初探[J].中华微生物学和免疫学杂志,2022,42(10):791-797.
- [5] 李松涛.C-反应蛋白和红细胞分布宽度与川崎病患者并发冠脉损伤的关系[J].湖北医学院学报,2022,37(10):1348-1351.
- [6] 王建伟,焦丽华,刘小娜,等.微血管炎症及心肌纤维化指标在早期川崎病诊断中的临床意义[J].中国实验诊断学,2022,26(10):1435-1438.
- [7] 秦鸣,董娟,杜颖,等.6月龄内小婴儿川崎病冠状动脉病变超声心动图评估标准的对比研究[J].中国中西医结合儿科学,2022,14(5):413-419.
- [8] 林美娇,崔国斌.静脉注射人免疫球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿的影响[J].中外医学研究,2022,20(30):112-115.
- [9] 吴冠虹,黄湘晖,林英,等.川崎病随访管理的最佳证据总结[J].护理与康复,2022,21(10):69-73.
- [10] 王波,朱琨,阙惠娟,等.川崎病患者中-大型冠状动脉瘤回缩预后及影响因素[J].中国临床研究,2022,35(10):1333-1338.
- [11] 康茹,孟改利,周雪红.川崎病急性期患儿冠状动脉损害的血液标志物筛选[J].心脑血管病防治,2022,22(5):99-101+104.
- [12] 张聪,张浩,张林,等.血栓调节蛋白在川崎病患者早期诊断及预后评估中的价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(21):2569-2572+2577.
- [13] 田正,周忠,杨艳娟,等.重组人白介素35(rhIL-35)通过抑制NF- κ B通路减轻川崎病的冠状动脉内皮细胞损害[J].细胞与分子免疫学杂志,2022,38(10):880-885.
- [14] 刘翠,刘小红,吴岳,等.川崎病儿童冠脉病变的影响因素分析[J].西安交通大学学报(医学版),2022,43(6):845-849.
- [15] 李琳,张佳,张胭脂,等.千金五石汤治疗川崎病疗效及对中医症状积分、血清炎症因子水平影响研究[J].四川中医,2022,40(10):70-73.
- [16] 刘璐,董淮富.小儿川崎病合并肺炎支原体感染及冠状动脉病变的临床分析[J].蚌埠医学院学报,2022,47(10):1383-1387.
- [17] 杨琳,吴光声.92例川崎病患儿的冠状动脉病变危险因素分析[J].健康研究,2022,42(5):571-573+577.
- [18] 文凌仪,周忠琴,伏川,等.3.0 T无对比剂冠状动脉MR血管成像在川崎病儿童的应用价值[J].中华放射学杂志,2022,56(10):1058-1063.
- [19] 欧阳荣珍,王谦,孙爱敏,等.心脏MR双时相三维全心成像在儿童冠状动脉评估中的研究[J].中华放射学杂志,2022,56(10):1076-1082.
- [20] 王淑敏,李雪军,张奕星,等.肺炎支原体感染与小儿皮肤黏膜淋巴结综合征发生冠状动脉损伤相关性的Meta分析[J/OL].中国全科医学:1-10[2022-11-18].http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.R.20220930.0946.012.html.