

综述

新型炎症标志物在动脉粥样硬化中的研究进展

牛镜磊综述, 张钰审校

摘要 炎症和氧化应激是动脉粥样硬化发生和发展的重要机制。流行病学和临床研究一致显示, 心血管事件和血浆炎症标志物强烈相关, 因此通过对血浆炎症标志物定量来判断动脉粥样硬化严重程度将有助于识别心血管事件高危个体, 但目前临床检测的炎症标志物的特异性和灵敏度均不强。本文旨在总结近年来新的动脉粥样硬化炎症标志物, 以便于早期识别心血管事件高危个体, 并提供动脉粥样硬化抗炎治疗的靶点。

关键词 综述; 动脉粥样硬化; 炎症; 生物学标记

动脉粥样硬化性心血管疾病是全球第一大致死原因, 除血脂代谢异常外, 炎症和氧化应激也是动脉粥样硬化发生和发展的重要机制^[1]。目前的证据表明, 在动脉粥样硬化进展的所有阶段, 炎症均起着中心作用。目前许多研究用炎症标志物水平来预测未来的心血管事件风险, 但这些观察研究结果在临床实践中应用价值不高, 主要限制可能是目前用于检测“炎症”的标志物特异性不强。

近年来, 我国相继推出了心脏标志物临床应用专家建议, 认为高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 或脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 等炎症指标可以识别心血管事件高危个体。然而 hs-CRP 为一般炎症标志物, 并非心血管特有的炎症标志物, 因此 hs-CRP 升高常被感染、肥胖、类风湿疾病所影响; Lp-PLA2 的心血管疾病风险预测价值仍存有一定的争议, 如新近有研究指出, 对于正常、低危或服用降脂药物的人群, Lp-PLA2 无风险预测价值^[2]。因此, 探索有临床价值的新型炎症生物标志物联合传统危险因素将更有利于预测动脉粥样硬化性心血管疾病的短期和长期风险。本文对近年来与动脉粥样硬化相关的一些新型炎症标志物做一综述。

1 可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体 (suPAR)

suPAR 是一种新出现的炎症生物标志物, 源自炎性细胞和血管内皮细胞, 是健康个体心血管事件的独立预测因子^[3]。组织病理学检查提示, 尿激酶型纤溶酶原激活物 (uPA) 及其受体表达水平随着动脉粥样硬化病变的严重程度递增^[4]。在动物实验中, 小鼠模型巨噬细胞中 uPA 的表达增加可导致动脉粥样硬化加速、血管管腔狭窄、加速相关病灶生长和斑块破裂^[5]。在入血管壁中, uPA 的过度表达与动脉粥样硬化病变的严重程度呈正相关, 同时导致冠状动脉斑块的不稳定性和缺血性心脏病患者的冠状动脉再狭窄风险增加^[6]。与 hs-CRP 不同的是, 血浆 suPAR 高度稳定, 没有昼夜节律变化, 并在急性应激期间相对稳定。

2 正五聚体蛋白 -3 (PTX3)

PTX3 是长链五聚素家族的成员, 与短链五聚素 C 反应

蛋白 (CRP) 属于同一个超家族成员。PTX3 由动脉粥样硬化病变中的各种细胞产生, 包括单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞和脂肪细胞, 而 CRP 由非心脏相关疾病通过肝脏触发产生, 因此 PTX3 水平反映动脉粥样硬化病变局部炎症程度比 CRP 更准确^[7]。Shindo 等^[8]研究认为, PTX3 可作为斑块不稳定的急性炎症标志物, 尤其是在急性应激条件下。由于 PTX3 直接在炎症位点多种细胞中产生, 血液中 PTX3 作为评估心血管疾病严重程度的生物标志物可能优于 CRP^[9]。

3 骨桥蛋白 (OPN)

OPN 是一个磷酸糖蛋白黏附分子, 是小型 N 段连接整合糖蛋白家族成员^[10]。在动脉粥样硬化斑块形成期间, OPN 在活化的巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞高度表达, 并加速急性和慢性炎症反应, OPN 在斑块中表达可能促进动脉粥样硬化的进展^[11]。有研究发现, OPN 在动脉粥样硬化病变部位特别是在巨噬细胞和泡沫细胞中表达, 提示 OPN 在动脉粥样硬化重塑和动脉再狭窄过程中起着重要作用^[12]。另有研究发现, OPN 参与动脉粥样硬化过程的所有阶段, 在各种动脉粥样硬化危险因素影响下, OPN 直接调节炎症水平和斑块钙化程度, 影响斑块形成和斑块的稳定性^[13]。

4 甲壳质酶蛋白 -40 (YKL-40)

YKL-40 已被认为是动脉粥样硬化和内皮功能障碍新的炎症标志物, 主要由巨噬细胞、嗜中性粒细胞和癌细胞产生, 参与血管细胞黏附、迁移, 并在内皮功能障碍中发挥作用, 是一种很有前景冠心病早期识别标志物。YKL-40 在动脉粥样硬化斑块特别是在早期斑块和浸润深入的病变中巨噬细胞中表达, 血清 YKL-40 水平已被证明是心肌梗死、缺血性脑血管疾病死亡以及稳定性冠心病患者全因死亡的预测因子^[14]。血清 YKL-40 水平升高与冠心病的严重程度、病变血管数目、冠状动脉粥样硬化的复杂性 SYNTAX 积分和心血管死亡呈正相关, 与侧支循环的良好程度呈负相关^[15]。

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (1308RJZA208)

作者单位: 730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一临床医学院 (牛镜磊); 兰州大学第一医院 心脏中心 (张钰)

作者简介: 牛镜磊 硕士研究生 研究方向为冠心病 Email:njl.doctor@163.com 通讯作者: 张钰 Email:zhangccu@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 05-0516-02 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.022

5 血小板活化因子(PAF)

PAF 是一种具有生物活性的内源性磷脂,由内皮细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞、血小板、肥大细胞等分泌,在急性和慢性炎症中具有重要功能。血浆中 PAF 浓度非常低时,可引起血小板聚集和血栓形成,PAF 分泌过多则可诱发过敏反应、内毒素休克、类风湿关节炎和动脉粥样硬化^[16]。PAF 可诱导血管细胞黏附分子向血管内皮募集单核细胞,单核细胞到达血管内皮后得到活化,释放促炎细胞因子如干扰素和肿瘤坏死因子- α ,而这些细胞因子参与动脉粥样硬化斑块的形成^[17]。动脉内皮细胞在维持血管稳态方面拥有极其重要的调节作用,PAF 在局部损伤的内皮细胞合成并且沉积在动脉粥样硬化病变中,源自内皮细胞的 PAF 导致一氧化氮生物利用度降低,这也是内皮功能障碍的核心特征^[18],内皮损伤将导致脂质在内膜下沉积形成泡沫细胞。

6 血清淀粉样蛋白 A(SAA)

SAA 是一种高度保守的急性期蛋白,主要由肝脏合成并由巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞分泌产生。SAA 可以直接介导动脉粥样硬化进展,携带 SAA 的低密度脂蛋白可能与具有趋化性更强的蛋白多糖结合,导致与血管内皮亲和力增加而保留;SAA 还可以刺激其他促炎细胞因子的产生,加重血管炎症;另外, SAA 可以诱导基质金属蛋白酶(MMP)产生,从而导致斑块发展为不稳定的动脉粥样硬化斑块。Kosuge 等^[19]研究发现,血液中无论 CRP 是否升高,只要 SAA 水平升高,患者发生死亡、心肌梗死或紧急靶血管重建等不良事件的风险均明显升高。

7 其他

除了 hs-CRP 和 Lp-PLA2 逐渐在心血管疾病的检测研究中应用外,近几年还有许多炎症因子被证实与冠心病有关,如白细胞介素-6(IL-6)、IL-18、MMP-9、可溶性 CD40 配体和肿瘤坏死因子- α 等,但这些炎症因子在动脉粥样硬化严重程度评估中的灵敏度和特异性仍需进一步验证。

8 结语

临床实践中发现,不同的促炎细胞因子都与冠心病发病风险相关。虽然炎症标志物可以预测心血管事件及其预后,但目前仍没有特异的炎症标志物能可靠地预测心血管事件风险,因此研究不同炎症标志物对于预测心血管事件的发生和发展可提供多方面的信息,从而提高我们对冠心病事件及其预后的预测评估能力。另外,目前许多新的临床研究在抗血小板、调脂的基础上加用抗炎药来观察心血管事件的发生情况,检测各种炎症标志物可以为我们提供冠心病抗炎的治疗靶点以及疗效判断信息。

参考文献

- [1] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议. 中华心血管病杂志, 2015, 43: 843-847.
- [2] 李铁威, 丛祥凤, 陈曦. 心血管疾病生物标志物——脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值. 中国循环杂志, 2016, 31: 410-413.
- [3] Eugenolsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general

population. J Intern Med, 2010, 268: 296-308.

- [4] Steins MB, Padró T, Schwaenen C, et al. Overexpression of urokinase receptor and cell surface urokinase-type plasminogen activator in the human vessel wall with different types of atherosclerotic lesions. Blood Coagul Fibrin, 2004, 15: 383-391.
- [5] Falkenberg M, Tom C, Deyoung MB, et al. Increased expression of urokinase during atherosclerotic lesion development causes arterial constriction and lumen loss, and accelerates lesion growth. P Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 10665-10670.
- [6] Ikeda U, Hojo Y, Shimada K. Plasma urokinase antigen and plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels predict angiographic coronary restenosis. Circulation, 2000, 102: E167.
- [7] Garland C, Bottazzi B, Bastone A, et al. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol, 2005, 23: 185-186.
- [8] Shindo A, Tanemura H, Yata K, et al. Inflammatory biomarkers in atherosclerosis: pentraxin 3 can become a novel marker of plaque vulnerability. PLoS One, 2014, 9: e100045.
- [9] Hollan I, Nebuloni M, Bottazzi B, et al. Pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, is expressed in aortic specimens of patients with coronary artery disease with and without rheumatoid arthritis. Cardiovasc Pathol, 2013, 22: 324-331.
- [10] Fisher LW, Jain A, Tayback M, et al. Small integrin binding ligand N-linked glycoprotein gene family expression in different cancers. Clin Cancer Res, 2004, 10: 8501-8511.
- [11] Cho HJ, Cho HJ, Kim HS. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. Curr Atheroscler Rep, 2009, 11: 206-213.
- [12] Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, et al. Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation. Circ Res, 2002, 91: 77-82.
- [13] Wolak T. Osteopontin—a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. Atherosclerosis, 2014, 236: 327-337.
- [14] Harutyunyan M, Johansen JS, Mygind ND, et al. Serum YKL-40 for monitoring myocardial ischemia after revascularization in patients with stable coronary artery disease. Biomarker Med, 2014, 8: 977-988.
- [15] Akboga MK, Yalcin R, Sahinarslan A, et al. Effect of serum YKL-40 on coronary collateral development and SYNTAX score in stable coronary artery disease. Int J Cardiol, 2016, 224: 323-327.
- [16] Liu Y, Shields LB, Gao Z, et al. Current understanding of platelet-activating factor signaling in central nervous system diseases. Mol Neurobiol, 2016 Sep 9. PMID: 27613281
- [17] Hirata N, Shim YH, Pravdic D, et al. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med, 2011, 17: 1410-1422.
- [18] Yang Y, Yin J, Baumgartner W, et al. Platelet-activating factor reduces endothelial nitric oxide production: role of acid sphingomyelinase. Eur Respir J, 2010, 36: 417-427.
- [19] Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Circ J, 2007, 71: 186-190.

(收稿日期:2017-01-04)

(编辑: 朱柳媛)