

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.012

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190919.1741.010.html>(2019-09-23)

血浆可溶性脂蛋白受体相关蛋白 1 水平与冠心病严重程度的关系*

田雅楠¹, 胡娜², 史菲¹, 宋海玖³, 丁振江^{1△}, 孙琢贤¹, 单伟超¹, 张英¹

(1. 承德医学院附属医院本部心脏内科, 河北承德, 067500; 2. 承德医学院附属医院南区心脏内科, 河北承德, 067500; 3. 河北省承德市中医院内一科 067500)

[摘要] **目的** 通过比较不同类型冠心病患者血浆可溶性脂蛋白受体相关蛋白 1(sLRP-1)水平,并分析 sLRP-1 水平与冠状动脉造影结果的相关性,探讨 sLRP-1 与冠心病临床和冠状动脉病变严重程度的关系。**方法** 250 例入选患者根据临床症状及冠脉造影结果分为对照组(50 例)、稳定型心绞痛组(42 例)、急性冠脉综合征组(158 例);200 例冠心病患者根据冠状动脉造影结果分为单支病变组(67 例)、双支病变组(48 例)、三支病变组(56 例)及左主干病变组(29 例);根据冠状动脉 Gensini 积分分为低 Gensini 分值组(66 例)、中 Gensini 分值组(67 例)和高 Gensini 分值组(67 例)。sLRP-1($\mu\text{g}/\text{mL}$)水平呈偏态分布,经取 lg 转换后呈正态分布,以 lg sLRP-1($\mu\text{g}/\text{mL}$)进行统计分析。**结果** 急性冠脉综合征组血浆 lg sLRP-1 水平(0.67 ± 0.24) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 高于稳定型心绞痛组(0.42 ± 0.16) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及对照组(0.27 ± 0.18) $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($P < 0.05$),而稳定型心绞痛与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。单支血管病变组(0.65 ± 0.24) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、双支血管病变组(0.64 ± 0.23) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、三支血管病变组(0.56 ± 0.27) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及左主干病变组(0.59 ± 0.28) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血浆 lg sLRP-1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。低 Gensini 分值组(0.60 ± 0.27) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、中 Gensini 分值组(0.61 ± 0.24) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和高 Gensini 分值组(0.63 ± 0.25) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血浆 lg sLRP-1 水平差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血浆 sLRP-1 水平与冠心病临床严重程度相关,而与冠状动脉病变严重程度无明显相关性。

[关键词] 冠心病;可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1;冠状动脉造影;严重程度**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3827-04

Association between plasma soluble lipoprotein receptor-related protein-1 level with severity of coronary heart disease*

TIAN Yanan¹, HU Na², SHI Fei¹, SONG Haijiu³, DING Zhenjiang^{1△}, SUN Lixian¹, SHAN Weichao¹, ZHANG Ying¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067500, China; 2. Department of Cardiology, South Hospital of Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067500, China; 3. First Department of Internal Medicine, Chengde Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde, Hebei 067500, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between plasma soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1(sLRP-1) level and coronary arterial angiographic results by comparing the plasma sLRP-1 levels in the patients with different types of coronary heart disease(CHD) and to investigate the association between sLRP-1 with CHD clinic and severity degree of coronary arterial lesions. **Methods** The selected 250 cases were divided into the control group ($n=50$), stable angina pectoris group ($n=42$) and acute coronary syndrome group ($n=158$) according to the clinical symptoms and coronary arterial angiographic results. Two hundreds cases of CHD were divided into the single-vessel lesion group ($n=67$), double-vessel lesions group ($n=48$), triple-vessel lesions group ($n=56$) and left main coronary artery lesion group ($n=29$) according to the coronary arterial angiographic results; they were divided into the low Gensini score group ($n=66$), middle Gensini score group ($n=67$) and high Gensini score group ($n=67$) according to the coronary arterial Gensini

* 基金项目:承德市科学技术与发展计划项目(201801A055)。 作者简介:田雅楠(1986-),主治医师,硕士,主要从事心血管内科的研究。

△ 通信作者, E-mail: dingzhenjiang@163.com.

score. The sLRP-1 levels showed the skewness distribution and demonstrated the normal distribution after lg conversion. Then the statistical analysis was performed by lg sLRP-1($\mu\text{g}/\text{mL}$). **Results** The plasma lg sLRP-1 level in the acute coronary syndrome group was $(0.67 \pm 0.24) \mu\text{g}/\text{mL}$, which was higher than $(0.27 \pm 0.18) \mu\text{g}/\text{mL}$ in the control group and $(0.42 \pm 0.16) \mu\text{g}/\text{mL}$ in the stable angina pectoris group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the stable angina pectoris group and control group ($P > 0.05$). The plasma lg sLRP-1 levels were $(0.65 \pm 0.24) \mu\text{g}/\text{mL}$, $(0.64 \pm 0.23) \mu\text{g}/\text{mL}$, $(0.56 \pm 0.27) \mu\text{g}/\text{mL}$ and $(0.59 \pm 0.28) \mu\text{g}/\text{mL}$ in the single-vessel lesion group, double-vessel lesions group, triple-vessel lesions group and left main coronary artery lesion group respectively, and the differences had no statistical significance ($P > 0.05$). The plasma lg sLRP-1 levels were $(0.60 \pm 0.27) \mu\text{g}/\text{mL}$, $(0.61 \pm 0.24) \mu\text{g}/\text{mL}$ and $(0.63 \pm 0.25) \mu\text{g}/\text{mL}$ for the low Gensini score group, middle Gensini score group and high Gensini score group respectively, which had no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The plasma sLRP-1 level is associated with clinical severity of CHD, but has no obvious association with the severity of coronary arterial lesions.

[Key words] coronary heart disease; soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1; coronary angiography; severity

探寻新的生物标志物以协助诊断冠心病和评估其风险一直是近些年研究热点^[1]。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1) 是低密度脂蛋白受体家族 (LDL receptor super family, LDLRs) 中的功能最多的一员, 是在所有细胞均有表达的跨膜受体。多项研究表明 LRP-1 发挥着促进动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 进展和抗 AS 形成的双重作用^[2-7]。近期研究发现, LRP-1 的可溶性形式 sLRP-1 可能是一种新的 AS 标志物^[8]。本研究通过测定在承德医学院附属医院心内科接受冠脉造影的患者血浆 sLRP-1 水平, 旨在探讨 sLRP-1 与冠心病临床和冠状动脉病变严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6—11 月在承德医学院附属医院心内科病房接受冠脉造影的 250 例住院患者。其中对照组 (50 例), 经冠脉造影排除冠状动脉粥样硬化, 冠心病患者 200 例。将冠心病患者分为稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组 42 例和急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 组 158 例。据冠状动脉造影结果分为单支病变组 (67 例)、双支病变组 (48 例)、三支病变组 (56 例) 和左主干病变组 (29 例); 根据冠状动脉造影 Gensini 积分, 采用三分位数法将患者分为三组: 冠状动脉造影 Gensini 积分 4~42 分为低 Gensini 分值组 (66 例), Gensini 积分 43~78 分为中 Gensini 分值组 (67 例), Gensini 积分 79~130 分为高 Gensini 分值组 (67 例), 具体临床资料见表 1。SAP 的诊断根据人民卫生出版社出版的《内科学》第 9 版: 有劳力性心绞痛的症状, 冠状动脉造影显示存在直径狭窄程度大于或等于

50% 的稳定性病变。ACS 的诊断标准按美国心脏病学会/美国心脏病协会 (ACC/AHA) 制定的诊断标准 (2007 年), 所有患者均有阵发性或持续性心前区疼痛, 并经冠脉造影、心电图、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 (CTNI) 等检查确诊。ACS 的患者选取冠状动脉造影显示存在直径狭窄程度大于或等于 50% 的病变或不稳定性斑块。排除标准: (1) 入院前 2 个月服用过抗生素及炎症抑制药; (2) 合并感染性疾病、风湿免疫性疾病、甲状腺疾病、发热、恶性肿瘤以及严重肝、肾及其他器官功能不全、脑血管及周围血管疾病、阿尔茨海默病; (3) 合并有外伤手术; (4) 合并休克、弥散性血管内凝血等危重状态; (5) 不愿意接受冠脉造影者等。

1.2 方法 所有入选患者入院次日清晨空腹采集外周静脉血 4 mL, 室温下静置 20 min 后于 3 000 r/min 离心 12 min 分离血浆。应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆中 sLRP-1 水平。sLRP-1 ELISA 试剂盒购自上海蓝基生物有限公司, 货号 E01S0268, 生产批号 20180917。所有入选患者常规检测身高、体质量、肝肾功、血脂、血糖和记录病史。

1.3 冠状动脉造影和冠状动脉 Gensini 积分 冠状动脉造影采用 Judkins 法, 由至少两位医师独立分析冠状动脉病变情况, 以病变血管段与参照血管段直径百分比计算狭窄程度, 以直径狭窄程度大于或等于 50% 定义为冠状动脉病变。根据病变累及的范围, 将病变严重程度分为单支病变、双支病变、三支病变及左主干病变组。依据以下方法计算 Gensini 积分^[9]: 首先根据冠状动脉直径狭窄程度制订不同的权重系数: $\leq 25\%$, 为 1 分; $26\% \sim 50\%$, 为 2 分; $51\% \sim 75\%$, 为 4 分; $76\% \sim 90\%$, 为 8 分; $91\% \sim 99\%$, 为 16

分;100%为 32 分。再根据病变在每个分支的不同阶段制订不同的权重系数:LM 为 5 分;LAD 近段、中段和远段分别为 2.5 分、1.5 分和 1.0 分;LCX 近段和远段分别为 2.5 分和 1.0 分;RCA、第一对角支、钝缘支、心尖支、后降支为 1.0 分;后侧支、第二对角支为 0.5 分。最后将狭窄权重系数与节段权重系数相乘,总分为各分支血管积分之和。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。sLRP-1($\mu\text{g}/\text{mL}$)水平呈偏态分布,原始数据采用中位数(四分位间距)表示,经取 lg 转换后呈正态分布,以 lg sLRP-1($\mu\text{g}/\text{mL}$)进行统计分析,计量资料正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 Dunnett-t 检验,计数资料采用率表示,组间采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 所有入选患者的一般资料 对照组、SAP 组及 ACS 组患者一般资料比较,三组间性别、年龄、吸烟史、体质量指数(BMI)、冠心病家族史、冠心病危险因素差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 所有入选患者一般临床资料比较

指标	对照组 (n=50)	SAP 组 (n=42)	ACS 组 (n=158)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	42.24 \pm 12.64	53.00 \pm 9.46	58.32 \pm 14.66
男性[n(%)]	32(64.00)	26(61.90)	106(67.09)
吸烟史[n(%)]	18(36.00)	16(38.10)	74(46.84)
冠心病家族史[n(%)]	16(32.00)	13(30.95)	58(36.71)
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.66 \pm 1.28	23.48 \pm 2.26	23.69 \pm 1.67
有高血压病[n(%)]	18(36.00)	14(33.33)	62(39.24)
有糖尿病[n(%)]	8(16.00)	10(23.81)	42(26.58)
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.64 \pm 1.20	5.72 \pm 0.86	6.84 \pm 2.44
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.42 \pm 1.14	4.08 \pm 0.98	4.46 \pm 1.06
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.52 \pm 0.63	1.78 \pm 1.22	1.67 \pm 0.89
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.22 \pm 0.65	1.12 \pm 0.41	1.06 \pm 0.27
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.75 \pm 0.88	2.42 \pm 0.86	2.74 \pm 0.76

FPG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:三酰甘油;HDL-C:高密度脂蛋白;LDL-C:低密度脂蛋白

2.2 不同冠心病临床严重程度组血浆 sLRP-1 水平的比较 对照组、SAP 组、ACS 组患者血浆 lg sLRP-1 水平组间比较差异有统计学意义($F = 30.51, P < 0.05$)。ACS 组血浆 lg sLRP-1 水平高于对照组及 SAP 组($P < 0.05$),而 SAP 组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 不同冠状动脉病变支数血浆 sLRP-1 水平的比较 单支病变组、双支病变组、三支病变组、左主干病

变组患者血浆 lg sLRP-1 水平组间比较差异无统计学意义($F = 1.41, P > 0.05$)。见表 3。

表 2 不同冠心病临床严重程度组血浆 sLRP-1 水平($\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	n	sLRP-1[M(P_{25}, P_{75})]	lg sLRP-1($\bar{x} \pm s$)
对照组	50	1.98(0.78,3.21)	0.27 \pm 0.18
SAP 组	42	2.76(0.98,4.78)	0.42 \pm 0.16
ACS 组	158	5.11(1.09,11.61)	0.67 \pm 0.24 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 SAP 组比较

表 3 不同冠状动脉病变支数血浆 sLRP-1 水平的比较($\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	n	sLRP-1[M(P_{25}, P_{75})]	lg sLRP-1($\bar{x} \pm s$)
单支血管病变组	67	4.99(1.34,11.61)	0.65 \pm 0.24
双支血管病变组	48	4.72(1.73,11.00)	0.64 \pm 0.23
三支血管病变组	56	3.71(0.98,11.32)	0.56 \pm 0.27
左主干病变组	29	2.95(1.86,10.39)	0.59 \pm 0.28

2.4 冠心病不同 Gensini 积分组血浆 sLRP-1 水平的比较 冠心病患者低 Gensini 分值组、中 Gensini 分值组、高 Gensini 分值组血浆 lg sLRP-1 水平组间比较差异无统计学意义($F = 0.16, P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同 Gensini 积分分组血浆 sLRP-1 水平的比较($\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	n	sLRP-1[M(P_{25}, P_{75})]	lg sLRP-1($\bar{x} \pm s$)
低 Gensini 分值组	66	4.03(1.09,11.61)	0.60 \pm 0.27
中 Gensini 分值组	67	4.09(1.09,11.00)	0.61 \pm 0.24
高 Gensini 分值组	67	4.89(0.98,10.39)	0.63 \pm 0.25

3 讨 论

准确评估冠心病的严重程度对临床治疗和判断预后有着重要的意义。本研究结果显示,ACS 患者血浆中 sLRP-1 水平明显高于 SAP 组和对照组,说明 sLRP-1 能反映冠心病的临床严重程度。LRP-1 的两个主要功能是内吞其众多配体如脂蛋白(VLDL、LDL)、蛋白酶/抑制剂复合物(MMP9、MMP13、TSP2/MMP2 等)、细胞因子和生长因子(PDGF、TGF- β)等和调控血小板源性生长因子 BB(PDGF-BB)和转化生长因子-B(TGF β)两个信号通路^[10]。膜型基质金属蛋白酶(MT-MMPs)和炎症因子可使 LRP-1 完整的 α 链脱落入血浆,形成 sLRP-1,其拥有着全部 LRP-1 的配体结合位点,可作为细胞表面 LRP-1 配体清除的竞争性抑制剂^[11]。sLRP-1 本身可作为炎症因子,通过激活 P38 MAPK、JNK 和 IKK-NF- κ B 通路,诱导 TNF- α 、MCP-1/CCL2 的表达^[12]。本研究发现 sLRP-1 在 ACS 患者血浆中升高,推测其

机制可能是通过抑制 MMPs 的清除和诱导 TNF- α 、MCP-1/CCL2 等炎症因子的表达,参与 ACS 的发生和发展。

本研究结果显示,冠心病患者血浆 sLRP-1 与冠状动脉病变支数及 Gensini 积分无关,故不能反映冠状动脉粥样硬化严重程度。LRP-1 的功能取决于其配体的类型。研究发现,LRP-1 内吞是胆固醇脂进入细胞的重要途径,与其他 LDLR 不同的是,LRP-1 的内吞不受细胞内脂质浓度的负反馈调节^[2],LRP-1 通过 12/15-脂氧酶参与 LDL 的氧化过程^[3],且 LRP-1 在血管平滑肌细胞聚集形成泡沫细胞的过程中发挥重要作用^[4],故 LRP1 一直被认为起促进 AS 进展的作用。然而其他研究发现,巨噬细胞 LRP-1 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化病变反而更加严重^[5],这些巨噬细胞的炎症因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达增加^[6]。文献^[7]也证实,LRP-1 发挥着抗 AS 的作用。由此可见,LRP-1 在 AS 中发挥着双重作用。sLRP-1 拥有 LRP-1 全部的配体结合位点,推测 sLRP-1 在冠状动脉粥样硬化中也发挥着双重作用。此外,有报道 sLRP-1 在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者的肺泡灌洗液中表达明显升高,表明 sLRP-1 为急性炎症反应的指标^[13]。AS 为多种炎症因子参与的慢性炎症性疾病,虽然 LRP-1 参与了 AS 的形成、发生和发展,但 sLRP-1 作为一种急性炎症因子,可能在 AS 的发生、发展中无明显变化,因此与冠状动脉粥样硬化病变严重程度无明显相关性。

参考文献

- [1] KHALILI D, ASGARI S, HADAEGH F, et al. A new approach to test validity and clinical usefulness of the 2013 ACC/AHA guideline on statin therapy: a population-based study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184(5): 587-594.
- [2] LUOMA J, HILTUNEN T, SARKIOJA T, et al. Expression of alpha2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein and scavenger receptor in human atherosclerotic lesions [J]. *Clin Invest*, 1994, 93(5): 2014-2021.
- [3] XU W, TAKAHASHI Y, SAKASHITA T, et al. Low density lipoprotein receptor-related protein is required for macrophage-mediated oxidation of low density lipoprotein by 12/15-lipoxygenase[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(39): 36454-36459.
- [4] COSTALES P, FUENTES-PRIOR P, CASTELLANO J, et al. K domain cr9 of low density lipoprotein (ldl) receptor-related protein1 (lrp1) is critical for aggregated ldl-induced foam cell formation from human vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(24): 14852-14865.
- [5] OVERTON C D, MEEY P G, MAJO S, et al. Deletion of macrophage LDL receptor-related protein increases atherogenesis in the mouse [J]. *Circ Res*, 2007, 100(5): 670-677.
- [6] ZHU L, GIUNZIONI I, TAVORI H, et al. Loss of macrophage low-density lipoprotein receptor-related protein 1 confers resistance to the antiatherogenic effects of tumor necrosis factor- α inhibition [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1483-1495.
- [7] EL ASMAR Z, TERRAND J, JENTY M, et al. Convergent signaling pathways controlled by lrp1 (receptor-related protein 1) cytoplasmic and extracellular domains limit cellular cholesterol accumulation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(10): 5116-5127.
- [8] DE GONZALO-CALVO D, CENARRO A, MARTONEZ-BUJIDOS M, et al. Circulating soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (sLRP1) concentration is associated with hypercholesterolemia: A new potential biomarker for atherosclerosis [J]. *Intern J Cardiol*, 2015, 201(1): 20-29.
- [9] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [10] HERZ J, STRICKLAND D K. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor [J]. *Clin Invest*, 2001, 108(6): 779-784.
- [11] ROZANOV D V, HAHN-DANTONA E, STRICKLAND D K, et al. The low density lipoprotein receptor related protein LRP is regulated by membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) proteolysis in malignant cells [J]. *Biol Chem*, 2004, 279(6): 4260-4268.
- [12] MATVEY GOROVOY, ALBAN GAULTIER, W. Marie Campana, et al. Inflammatory mediators promote production of shed LRP1/CD91, which regulates cell signaling and cytokine expression by macrophages [J]. *J Leukocyte Biol*, 2010, 88(4): 769-778.
- [13] WYGRECKA M, WILHELM J, JABLONSKA E, et al. Shedding of low-density lipoprotein receptor-related protein-1 in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(4): 438-448.