

正五聚蛋白-3: 新型心血管病炎性标志物

白春兰¹ 综述 张军^{1,2} 审校

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学附属沧州市中心医院心内科, 河北 沧州 061000)

【摘要】 动脉粥样硬化的发生、发展过程中炎症反应起着关键作用, 血浆正五聚蛋白-3 作为新型的心血管炎性标志物在粥样硬化病变中大量产生, 并且与心血管疾病密切相关, 现就正五聚蛋白-3 和心血管疾病关系的研究进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病; 正五聚蛋白-3; 炎症

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2016. 01. 023

Pentraxin-3: A Novel Inflammation Biomarker for Cardiovascular Disease

BAI Chunlan¹, ZHANG Jun^{1,2}

(1. *Hebei Medical University Graduate School, Shijiazhuang 050000, Hebei, China*; 2. *Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Medical University, Cangzhou 061000, Hebei, China*)

【Abstract】 Inflammation has been recognized as the central mechanism underlying atherogenesis. Plasma pentraxin-3, as a novel inflammation biomarker for cardiovascular disease, is expressed predominantly in atherosclerosis lesions and closely associated with cardiovascular disease. The paper reviews the relationship between pentraxin-3 and cardiovascular disease.

【Key words】 Cardiovascular disease; Pentraxin-3; Inflammation

心血管疾病及其并发症是人类死亡的主要原因, 炎症反应参与动脉粥样硬化从内皮损伤到急性临床事件的发展进程, 大量科学研究工作表明, 在动脉粥样斑块从初始到急性临床事件的发生, 每一步进程中炎症反应均起到关键的作用。动脉血管壁的慢性轻度炎症反应可加速无症状动脉粥样硬化改变, 粥样斑块急性破裂时将发生一个更激进更剧烈的急性炎性活动^[1], 因此找到能够测定的心血管疾病炎性标志物对疾病诊疗有重要意义。急性期炎症反应蛋白包括传统 C 反应蛋白 (CRP) 和同样属于正五聚蛋白超家族的新型正五聚蛋白-3 (pentraxin-3, PTX3), 它们都被作为潜在血管粥样硬化炎性标志物。然而 CRP 并非血管炎症的特异性反应蛋白, 它受与心血管系统无关的其他因素影响, 而 PTX3 是由粥样病变内的血管内皮细胞、平滑肌细胞和血管炎性细胞表达, 它可更特异地反映血管炎性情况^[2]。现就 PTX3 这一新型炎性标志物与冠状动脉粥样硬化斑块和心血管疾病的研究进展展开论述。

1 炎症和心血管疾病

炎症促进动脉粥样硬化斑块形成以及随后的斑块破裂和血栓形成, 血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、血小板和细胞因子均参与动脉粥样硬化的形成, 目前我们了解到动脉粥样硬化是由于血管内皮受损而产生的炎性疾病, 炎症在动脉粥样硬化的各个阶段中均起着核心作用。在动脉粥样硬化的病理学进展过程中, 血栓形成和炎症紧密联系在一起, 血栓的形成刺激血管炎症反应, 而放大的炎症反应进一步促进血栓形成而构成一个循环, 这可能使导致动脉粥样硬化的信号持续存在, 两者相互促进并加速动脉粥样斑块的进展和破裂, 最终导致闭塞性血栓形成、急性心肌梗死等不良事件的发生^[3]。

2 PTX3 介绍

2.1 PTX3 超家族

PTX3 属于正五聚蛋白超家族, 这个家族是在进化上保守的多功能蛋白超家族, 它的特点是在其羧基端含有保守的氨基酸结构域, 根据其初级结构的不

同,正五聚蛋白又分为短正五聚蛋白和长正五聚蛋白。经典的短正五聚蛋白包括 CRP 和血清淀粉样蛋白 P(SAP),两者均是人类和小鼠的急性期反应蛋白,在促炎性因子[主要是白介素(IL)-6]的诱导下由肝脏分泌,CRP 是人类炎症急性期主要反应物,在健康人的血浆中其含量甚微,但在炎症期间 CRP 含量将上升至 1 000 倍左右,CRP 和 SAP 均在机体抵抗微生物和清除坏死细胞中起着重要作用^[4]。PTX3 是于 19 世纪在内皮细胞和成纤维细胞内发现的第一个长正五聚蛋白^[5]。作为一种新型蛋白,PTX3 的产生主要由肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-1 β 介导分泌(而非 IL-6),尽管 PTX3 的生物作用与短正五聚蛋白有相似之处,但它们在许多方面都有不同,例如基因结构、染色体定位、细胞来源、刺激因素及识别配体等^[6]。和 CRP 相比,PTX3 可更直接地反映冠状动脉局部炎症状态^[7-8]。PTX3 作为新型血管炎症标志物也许可用于诊断急性心肌梗死、不稳定型心绞痛^[9-10],或作为急性冠状动脉综合症的预测指标^[11]。

2.2 PTX3 的基因、结构

在 19 世纪 90 年代初,Breviaro 等^[5]在 IL-1 β 诱导下人类的脐静脉内皮细胞内发现了 PTX3,人类 PTX3 基因位于第 3 对染色体 q25 上,由 1 861 个碱基对组成并且有一个独特的转录起始点,包含 3 个外显子和 2 个内含子,其中前 2 个外显子分别编码信号肽和 N 端(18~179 个氨基酸),第 3 个外显子编码 C 端(含 179~381 个氨基酸),正五聚蛋白的结构域高度保守,C 端正是正五聚蛋白家族的特征标志,PTX3 是通过分子内二硫键形成一个八聚体蛋白,成熟的 PTX3 包含 2 个区域:N 端(18~178 个氨基酸)和 C 端(179~381 个氨基酸),C 端是正五聚蛋白家族高度保守的氨基酸序列,其中也包含 8 个被称为正五聚蛋白特征性标志的氨基酸序列(HxCxS/TWxS,x 为任意氨基酸),与 C 基端相反,PTX3 的 N 端和正五聚蛋白家族中其他蛋白完全不同^[12]。

2.3 PTX3 的来源

不同于 CRP 在肝脏内合成,PTX3 是由局部的不同细胞受刺激后快速诱导合成,包括单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、树突细胞、成纤维细胞和上皮细胞等^[4](这些细胞都存在于血管壁并且在动脉粥样硬化斑块表达增加),因此 PTX3 可作为一种潜在新型炎症标志物,尤其在涉及心血管系统方面。根据细胞类型或刺激的不同,PTX3 可由不同的信号途径产生,如在

小鼠急性心肌缺血和再灌注小鼠模型中由 NF- κ B 通路调节 PTX3 生成,而在内皮细胞,PTX3 由 TNF- α 和 IL-1 β 快速诱导,在这过程中,内皮细胞从非炎症表型转变到促凝和促炎的表型,这过程和急性心肌梗死、败血症、感染有关。在另一方面,内皮细胞与低度无菌性炎症有关,这也就成为动脉粥样硬化和小血管炎的基础。相反的调节途径是通过高密度脂蛋白 3(HDL3)控制 PTX3 的产生来调节过度的炎症反应。因此,在人类内皮细胞,PTX3 的合成主要通过各自的激活物产生双重结果:(1)通过 TNF- α 和 IL-1 β 诱导炎症反应;(2)通过 HDL3 来诱导抗炎反应。而后者进一步增加一氧化氮(NO)依赖的扩血管、抗细胞凋亡作用及增加转化生长因子- β (TGF- β)的表达来抗动脉粥样硬化^[13]。

Jenny 等应用免疫组化的方法分析人类急性心肌梗死发生后不同时间点心脏组织表达 PTX3 的水平,发现 PTX3 表达于缺血病变内及其周围,相反,在正常心肌范围内并没有发现 PTX3^[14]。进一步发现在缺血病变发生早期,PTX3 主要位于粒细胞内,当进展成急性心肌梗死时,PTX3 位于组织间隙、巨噬细胞和内皮细胞中,而粒细胞较少表达 PTX3,可能是由于粒细胞脱粒造成的,因此在急性心肌梗死早期,PTX3 主要来源于中性粒细胞,而在心肌梗死时,PTX3 由巨噬细胞和内皮细胞产生,并少量存在于心肌细胞和组织间隙。

3 PTX3 和心血管疾病

近十年,有关 PTX3 在心血管疾病方面的研究取得很大进展,2000 年,Peri 等^[9]在一项有关 37 例急性心肌梗死患者的研究中发现,血浆 PTX3 的峰值出现在胸痛后 6 h,并在 3 d 后回到正常水平,峰值明显早于 CRP。Yamasaki 等^[15]在 1 749 例健康志愿者中检测正常 PTX3 血浆浓度约 2 ng/mL^[15];近期一项大规模多种族动脉粥样硬化研究显示,PTX3 和心血管疾病危险因素相关(年龄、肥胖、收缩压、胰岛素、CRP),并且高水平的 PTX3 和急性心肌梗死风险明显相关,而与脑卒中风险无关^[16]。并且 PTX3 水平的升高有可能和心血管疾病的严重程度相关。研究表明在已行冠状动脉造影的患者中,PTX3 水平和冠状动脉病变程度明显相关^[17],随着对 PTX3 研究的进一步深入,Matsubara 等^[18]研究心力衰竭的一系列标志物时发现,只有 PTX3 是射血分数正常的心力衰竭独立预测指标^[18],也有研究显示在 X 综合征患者中 PTX3 表达水平增高^[19]。

3.1 PTX3 和动脉粥样斑块

粥样斑块破裂是由大量巨噬细胞渗入较大的斑块坏死中心引起斑块纤维帽破裂致急性血栓形成甚至猝死,先天性和适应性免疫反应均参与了动脉粥样硬化的形成,胆固醇在血管内膜聚积是动脉粥样硬化的主要病理学特征,与此相关的炎症免疫应答反应所产生的单核细胞/巨噬细胞及中性粒细胞的聚集和内皮细胞的活化将使 PTX3 的分泌增加,PTX3 表达于晚期动脉粥样硬化斑块中,并且和心血管疾病危险因素有关^[20],在晚期动脉粥样硬化斑块病变中巨噬细胞表达 PTX3,并且在急性心肌梗死时可促进中性粒细胞浸润冠状动脉粥样斑块^[21]。通过血管内超声评估冠状动脉粥样斑块易损性和血浆 PTX3 水平的相关性时发现,PTX3 可能成为预测冠状动脉粥样斑块组织特点的有效指标,在未接受他汀类药物治疗的冠心病患者中,PTX3 水平和粥样斑块内脂质体积比正相关,和斑块内纤维帽体积比负相关,然而超敏 CRP 并未发现有这种相关性,进一步研究发现他汀类药物治疗可能减少 PTX3 的水平^[22]。同样 Kimura 等^[23]发现在接受急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)的急性心肌梗死患者中,术前 PTX3 的水平与体积和面积较大的粥样斑块相关,尤其和斑块坏死中心的体积、薄纤维帽粥样硬化斑块和破裂斑块的比率明显相关,并且通过评价心肌呈色分级发现术前 PTX3 水平可独立预测 PCI 后心肌再灌注损伤。

3.2 PTX3 与急性心肌梗死及缺血-再灌注损伤

Savchenko 等^[24]从急性心肌梗死患者和来自尸体解剖的动脉组织中分离出的动脉粥样硬化斑块中检验出 PTX3,在粥样硬化斑块中的巨噬细胞(主要是泡沫细胞)内 PTX3 的水平增加,同时也发现渗入动脉粥样硬化斑块中的中性粒细胞内的 PTX3 表达为阳性,同样表明 PTX3 来自于中性粒细胞和巨噬细胞,并且在动脉粥样硬化形成过程中起着重要作用。

另一方面也有研究指出 PTX3 具有潜在的心血管保护作用,是动脉粥样硬化斑块形成中的调节剂,Salio 等^[25]研究显示 PTX3 在急性心肌梗死时具有心肌保护作用,比较冠状动脉结扎/再灌注的 PTX3 基因敲除小鼠模型与野生小鼠时发现,缺乏 PTX3 基因的小鼠体内许多促炎转录因子表达上调,并且心肌坏死损伤更严重,缺乏 PTX3 基因小鼠在心肌再灌注损伤可能与以下方面相关:(1)增加活化的中性粒细胞和单核细胞浸润受损心肌组织;(2)血管内皮细胞肿胀导致无复流区域的扩大从而使毛细血管的数量减少;(3)微循环的阻塞或过度补体的激活导致坏死心肌细胞增多。而当给 PTX3 基因敲除的小鼠模型注入外源 PTX3 后心肌损伤程度下降,然而,PTX3 在急性心肌

梗死患者不同的病理生理过程中有着不同作用^[26],PTX3 可结合到组件 C1q 从而防止过度的补体激活^[27]。PTX3 和 P 选择素结合可减少中性粒细胞浸润受损的心肌组织^[28]。PTX3 和血小板的结合可抑制血小板聚集并可减少血小板的潜在炎症作用^[29]。

PTX3 对急诊 PCI 后肌钙蛋白有良好的预测价值,急性心肌梗死后 24 h 的 PTX3 水平是评估 30 d 和 1 年病死率的强烈和敏感的预测指标,并且可用来识别高危患者,同时也发现 PTX3 作为一个生物标志物和目前 TIMI、GRACE 评分、B 型钠尿肽(BNP)等预测指标类似,具有良好的临床预测价值^[30],相似的研究也显示 PTX3 水平可预测急性心肌梗死后近期和远期病死率^[8,31-32]。

3.3 PTX3 与心力衰竭

炎症的存在是促进心脏重构的一个重要因素,促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 和 IL-18 等通过炎症反应损伤周围组织并且直接影响心肌细胞的结构和功能,使心肌肥厚、收缩功能障碍、心肌细胞凋亡和心脏重构,从而促进慢性心力衰竭的发生和发展,尽管通过有效的药物和机械治疗,慢性心力衰竭仍是全世界死亡的主要原因。临床上常通过检测心力衰竭生物标志物来评估和治疗心力衰竭,BNP 和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)常作为心力衰竭的诊断和判断预后的标准,但随着研究的进展,发现了许多可反映心力衰竭病理生理进展过程中的生物标志物,例如 PTX3、心房利钠肽、超敏肌钙蛋白等,新型的标志物在决定预后方面可能超越传统利钠肽^[33]。两项大型独立临床试验(CORONA 和 GISSI-HF)发现,PTX3 的增高与全因心血管死亡率或住院期间心力衰竭恶化有关,而在调整了 CRP 或 NT-proBNP 后,PTX3 三个月内的变化均与死亡事件有相关性。Matsubara 等^[34]进一步研究表明,即使在射血分数正常的心力衰竭患者中,PTX3 仍是心力衰竭的独立预测指标,而这些患者血液中 BNP 浓度在正常范围内。

前面提到 Salio 研究显示 PTX3 具有心脏保护作用,然而 Suzuki 研究表明 PTX3 在压力超负荷状态下能促使左室功能恶化和舒张功能的改变,他们通过缩窄主动脉手术增加心脏后负荷建立心肌肥厚小鼠模型,发现 PTX3 转基因小鼠(PTX3-TG)比野生小鼠心肌纤维化范围增大并且心功能损害更严重,同时发现 PTX3 基因敲除小鼠模型(PTX3-KO)的心功能障碍程度减弱,并且提出 PTX3 可能成为在压力负荷过重下预防心脏重构的治疗靶点^[35]。因此有关 PTX3 的生物特性需要更多的研究。

4 结论

综上所述,PTX3 是心血管疾病的潜在有效炎性

标志物, 尽管它和 CRP 同属于正五蛋白超家族, 但 PTX3 的表达在心血管疾病发生、发展过程中具有重要作用, 它可预测冠状动脉斑块的结构特点, 协助诊断急性冠状动脉综合征和心力衰竭, 并且和心血管疾病长期预后相关, 但目前仍需更多的研究来探索 PTX3 的生物功能和作用机制, 为临床应用 PTX3 作为心血管炎性标志物提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Wolf D, Stachon P, Bode C, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis [J]. *Hamostaseologie*, 2014, 34(1): 63-71.
- [2] Maekawa Y, Nagai T, Anzai A. Pentraxins: CRP and PTX3 and cardiovascular disease [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2011, 10(4): 229-235.
- [3] Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(1): 55-61.
- [4] Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, et al. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxin as a paradigm [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 157-183.
- [5] Breviario F, Aniello EM, Golay J, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component [J]. *Biol Chem*, 1992, 267(31): 22190-22197.
- [6] Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity [J]. *Immunol Rev*, 2009, 227(1): 9-18.
- [7] Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, et al. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers [J]. *Circulation*, 2013, 77(2): 477-483.
- [8] Kimura S, Inagaki H, Haraguchi G. Relationships of elevated systemic pentraxin-3 levels with high-risk coronary plaque components and impaired myocardial perfusion after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2014, 78(1): 159-169.
- [9] Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans [J]. *Circulation*, 2000, 102(6): 636-641.
- [10] Nishinari M, Aoyama N, Ogawa Z, et al. Phosphoglucomutase activity as a novel biomarker in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2012, 76(9): 2197-2203.
- [11] Matsui S, Ishii J, Kitagawa F, et al. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 220-225.
- [12] Inforzato A, Baldock C, Jowitt T, et al. The angiogenic inhibitor long pentraxin PTX3 forms an asymmetric octamer with two binding sites for FGF2 [J]. *Biol Chem*, 2010, 285(23): 17681-17692.
- [13] Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, et al. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 925-931.
- [14] Nebuloni M, Pasqualini F, Zerbi P, et al. PTX3 expression in the heart tissues of patients with myocardial infarction and infectious myocarditis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(1): e27-e35.
- [15] Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, et al. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(4): 471-477.
- [16] Jenny NS, Roger S, Richard A. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 12(6): 999-1005.
- [17] Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, et al. Serum pentraxin 3 levels are associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris [J]. *Investig Med*, 2013, 61(2): 278-285.
- [18] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(7): 861-869.
- [19] Buyukkaya E, Karakas MF, Kurt M, et al. The serum pentraxin-3 is elevated in patients with cardiac syndrome X [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2013, 41(4): 290-295.
- [20] Jylhava J, Haara A, Kahonen M, et al. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(2): 211-217.
- [21] Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin 3 as a marker for unstable angina pectoris [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 161-167.
- [22] Iwata A, Miura S, Tanaka T, et al. Plasma pentraxin-3 levels are associated with coronary plaque vulnerability and are decreased by statin [J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(5): 315-321.
- [23] Kimura S, Inagaki H, Haraguchi G. Relationships of elevated systemic pentraxin-3 levels with high-risk coronary plaque components and impaired myocardial perfusion after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2014, 78(1): 159-169.
- [24] Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions [J]. *Pathology*, 2008, 215(1): 48-55.
- [25] Salio M, Chimenti S, Angelis N. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1055-1064.
- [26] Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20(2): 35-40.
- [27] Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q [J]. *Eur Immunol*, 2003, 33(2): 465-473.
- [28] Deban L, Russo RC, Sironi M. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3 [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(4): 328-334.
- [29] Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction [J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 970-979.
- [30] Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J. Prognostic value of pentraxin-3 level in patients with STEMI and its relationship with heart failure and markers of oxidative stress [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 159051.
- [31] Akgul O, Baycan OF, Bulut U. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(7): 592-597.
- [32] Guo R, Li Y, Wen J. Elevated plasma level of pentraxin-3 predicts in-hospital and 30-day clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiology*, 2014, 129(3): 178-188.
- [33] Gaggin HK, Januzzi JL, Acta BB. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 2442-2450.
- [34] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(7): 861-869.
- [35] Suzuki S, Shishido T, Funayama A, et al. Long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload induced left ventricular dysfunction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53133.