

长正五聚蛋白 3 在动脉粥样硬化和心血管疾病中作用研究的新进展

侯冬华¹ 郝丽荣²

(1. 哈尔滨医科大学第一临床医学院肾内科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】长正五聚蛋白 3 是一种急性期反应蛋白, 最近证实心血管疾病的多方面发挥作用。长正五聚蛋白 3 参与炎症反应、血管生成和血管组织重塑, 进而在动脉粥样硬化斑块的形成和稳定、心肌梗死的发病率及心力衰竭的预后等多方面作用。现就长正五聚蛋白 3 在动脉粥样硬化及心血管疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】长正五聚蛋白 3; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.035

Research Progress of Pentapycin 3 in Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases

HOU Donghua¹, HAO Lirong²

(1. Department of Nephrology, The First Clinical Medical College, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】Pentraxin 3 is an acute phase reactive protein, which has recently been proved to play a multifaceted role in atherosclerosis. Pentraxin 3 is involved in inflammation, angiogenesis and vascular tissue remodeling, and then plays a multifaceted role in the formation and stability of atherosclerotic plaques, the incidence of myocardial infarction and the prognosis of heart failure. This article reviews the research progress of pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases.

【Key words】Pentraxin 3; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases

动脉粥样硬化是一种多因素的疾病, 血管内膜层胆固醇的异常沉积是动脉粥样硬化的特征性的病理改变, 其病因包括炎症、免疫和凝血因子。炎症过程在动脉粥样硬化的发生和发展中起着关键作用, 在炎症状态下, 血管壁产生大量的长正五聚蛋白 3 (PTX3), 在许多病理状态下循环中 PTX3 的浓度增加, 且与动脉粥样硬化相关, 近年来, 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 在动脉粥样硬化和炎症标志物中的作用得到了广泛的研究^[1], PTX3 由于作为一种生物标志物出现较晚, 其在动脉粥样硬化中的研究较 hs-CRP 少。与 hs-CRP 相比, PTX3 是动脉粥样硬化和冠状动脉血管炎症的一个更具体的因素, 并与动脉粥样硬化和冠

状动脉疾病的进展独立相关^[2], 在心血管疾病 (CVD) 中具有多效性^[3]。现主要综述 PTX3 在动脉粥样硬化和 CVD 中作用研究的新进展。

1 PTX3 的生物学特性

PTX3 属于正五聚蛋白家族, 这个家族是一组以 C 末端有一个 200 个氨基酸长的结构域为特征的高度保守的蛋白质。这部分特征性结构域由组氨酸-X-半胱氨酸-X-丝氨酸/苏氨酸-色氨酸-X-丝氨酸组成, 其中 X 为任意氨基酸。而根据 N 末端区域的长度, 其又可分为长链正五聚蛋白和短链正五聚蛋白; C 反应蛋白 (CRP) 和血清淀粉样蛋白是首先被发现的正五聚蛋

基金项目: 国家自然科学基金 (81570638)

通讯作者: 郝丽荣, E-mail: Hao_lirong@163.com

白,属于短链正五聚蛋白^[4]。PTX3 是 20 世纪 90 年代初发现的长链正五聚蛋白的典型代表。与 CRP 和血清淀粉样蛋白主要由肝细胞在白介素(IL)-1 和 IL-6 的刺激下合成不同,PTX3 可由多种不同类型的细胞产生,如血管内皮细胞(ECs)、平滑肌细胞、成纤维细胞、单核巨噬细胞、脂肪细胞、软骨细胞、系膜上皮细胞和间充质基质细胞^[5]。而 PTX3 的转录可在不同的细胞类型、应答不同刺激时上调。不同炎症信号因子包括 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、Toll 样受体配体和微生物组分可以上调 PTX3 在这些细胞中的产生和释放。它在先天免疫中发挥重要的作用,一般作为急性炎症反应蛋白^[6],它参与炎症、免疫、细胞凋亡、血管重塑、动脉粥样硬化、肿瘤及细胞黏附等广泛生物学过程中^[7]。

2 PTX3 对内皮和血管功能的影响

循环中的炎症因子被证实可以影响血管和内皮功能,特别是病态肥胖人群中,但在健康受试者中却不明显^[8]。因此,PTX3 还作为血管反应性的调节因子被研究。来自体外研究表明 ECs 能释放 PTX3 以响应一些炎症因子刺激,如 IL-1 β 、脂多糖和肿瘤坏死因子- α ^[9]。最近,PTX3 本身已被公认为是内皮功能障碍的决定因素。PTX3 的过表达通过上调基质金属蛋白酶-1 和 P-选择素来降低 NO 的产生^[10]。此外,由于成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 的结合和中和,PTX3 还具有自分泌抗血管生成作用^[11]。PTX3-FGF2 相互作用也抑制内皮下的平滑肌细胞的激活,但 PTX3 在内皮损伤后新内膜增厚中的作用仍存在争议^[12]。而有研究发现,PTX3 的抑制可改善内皮功能,如选择性抑制 I κ B 激酶/I κ B/核转录因子- κ B 途径,或使用如他汀类药物和胰高血糖素样肽 1 类似物等心脏保护药物治疗后可观察到^[13-14]。在此基础上,PTX3 作为早期内皮功能障碍的潜在生物标志物被广泛研究^[15-17]。

根据实验数据,临床研究广泛报道了循环 PTX3 和流量介导的血管扩张在不同患者中的负相关,PTX3 的减少也被认为是抗高血压治疗的临床反应^[13-14]。在慢性肾脏疾病的 1~5 期可观察到 PTX3 的逐渐增加,进一步支持 PTX3 与内皮功能障碍程度的关系^[16-17]。同样,在其他以内皮受累为特征的病理情况下也发现高 PTX3 水平,如子痫前期^[15]、原发性和继发性肺动脉高压^[18]及血管炎^[19]。特别是,在系统性红斑狼疮患者中,循环 PTX3 水平通过增加血管内皮的功能障碍而与血管损伤相关^[20]。

3 PTX3 在动脉粥样硬化中的病理生理作用

人动脉粥样硬化病变的免疫组织化学染色显示

PTX3 的强烈表达。具体而言,可观察到 PTX3 与巨噬细胞和内皮细胞共同定位,而平滑肌细胞的表达则非常罕见。与 CRP 相比,PTX3 显示出不同的斑块内分布,其特点是与 CD163++ 巨噬细胞共定位,并且在伴有斑块内出血的复杂斑块中高度表达^[21]。PTX3 参与动脉粥样硬化的不同阶段均有研究。在动脉粥样硬化的早期阶段,PTX3 与颈动脉内膜中层厚度以及通过臂踝/颈动脉-股动脉搏波速度评估的动脉硬度相关^[22-24]。不幸的是,有针对性的荟萃分析尚不可用,从这些研究中收集的数据仍存在争议。PTX3 与动脉粥样硬化斑块发展之间的正相关在很多不同类型的患者中被报道,包括肾脏、代谢和炎症性疾病^[25-26]。循环中 PTX3 水平与代谢综合征、超重/肥胖和血脂异常参数呈负相关,提示其具有心脏保护作用^[27]。还有研究证实在外周动脉疾病中,PTX3 水平随着踝臂指数升高而降低,而踝臂指数又与 CVD 死亡率相关,提示 PTX3 可能有助于判断预后^[28]。然而,大多数研究都偏向于样本量小,缺乏前瞻性评价。有研究报道 PTX3 与斑块易损性/破裂有显著关联,因此表明 PTX3 在确定心血管事件方面有很大贡献^[29]。在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征或稳定型心绞痛患者中,血浆 PTX3 水平与易损冠状动脉斑块的参数呈正相关(通过光学相干断层扫描评估)^[30];尤其是与具有更稳定表型的患者相比,薄帽型纤维动脉瘤患者检测到高水平的 PTX3,如纤维斑块或厚帽型纤维动脉瘤。有研究证实稳定型心绞痛患者中 PTX3 水平随着危险因素的增加而降低。PTX3 与高密度脂蛋白呈正相关,与低密度脂蛋白呈负相关,表明其在动脉粥样硬化中具有不同的作用^[31]。

4 PTX3 与心肌梗死

在心肌梗死(MI)的实验模型中已证实了 PTX3 的保护作用。PTX3 在静息条件下由心肌细胞表达,并且在心肌缺血后早期在小鼠和人中发现进一步增加^[32]。这种作用在再灌注后更加明显,因为氧化应激和“无回流现象”引起的炎症反应远高于永久性缺血^[33]。在 PTX3 缺乏的小鼠中,ECs 肿胀、死亡与血管生成反应之间的不平衡决定了更大的无复流区域^[9],而心肌细胞凋亡的增加可能是炎症反应、再灌注缺陷和清除减少的最终结果。另一方面,预先储存在中性粒细胞颗粒中的 PTX3 的释放对若干血小板功能产生早期负反馈,包括与中性粒细胞和单核细胞形成同种/异种聚集体、与纤维蛋白原的结合。其他研究证实了这些发现并强调中性粒细胞作为 PTX3 早期来源的作用,而 PTX3 在晚期的释放是由巨噬细胞和

ECs 维持的^[34]。最近,全血转录分析明确地将 PTX3 确定为协调由缺血再灌注损伤触发的炎症反应的网络组成部分^[30]。基于实验证据,PTX3 已被研究作为 MI 的潜在早期生物标志物^[35]。PTX3 在 MI 的 7 h 内释放,在 3 d 后恢复基线水平^[29]。与体外和动物模型中收集的数据相反,通过挪威人口的队列研究,随访十年,发现 PTX3 可能与 MI 的发病率有关,且可能作为一个预测因子^[36]。心血管健康研究^[34]中报道了 1 583 例健康老年人的大队列中 PTX3 与 CVD 事件的发生率之间具有强烈的正相关。令人感兴趣的是,血清 PTX3 > 3 ng/mL 已被公认为预测急性冠脉综合征后短期和长期死亡率的最佳截止点^[34-35]。然而,需进一步更大的研究和汇总分析来验证这些关联,并确认临界值。急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行经皮冠脉介入术(PCI)后,与溶栓患者相比,PTX3 < 7 ng/mL 的受试者的主要 PCI 在临床上显著增加了左室射血分数。在较低的 PTX3 水平上,PCI 相对于溶栓患者显示出明显的优势,提示 PTX3 可在确定最佳治疗方案的选择上发挥作用。75% 以上的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PTX3 ≤ 7 ng/mL 意味着需行 PCI^[37]。

5 PTX3 与心力衰竭

众所周知,缺血性损伤触发的炎症过程在 MI 后协调心肌愈合^[38]。PTX3 作为天然免疫的一个组成部分,在组织修复中起着重要作用。随着 Toll 样受体的激活和 IL-1 β 的扩增,巨噬细胞和间充质细胞在重塑细胞周围基质中释放 PTX3。此外,PTX3 除了通过纤维蛋白基质赋予巨噬细胞和间充质细胞侵袭性表型外,还防止过度的凝血反应和纤维蛋白积累。晚期,PTX3 减少胶原沉积,促进成熟组织的形成,导致创面愈合^[39-40]。在主动脉收缩的小鼠中,PTX3 协调了由压力负荷引起的心脏重塑^[33]。具体的说,PTX3 与 IL-6 和结缔组织生长因子的上调有关,导致间质纤维化、不良的重塑和左心室功能障碍。心力衰竭(HF)患者血浆 PTX3 浓度显著升高,并与脑钠肽、HF 的超声心动图征象(左室质量指数、左室射血分数、右心室功能障碍)和纽约心脏协会分级 HF 严重程度呈正相关^[40]。值得注意的是,PTX3 水平升高与正常左室射血分数患者,甚至左室舒张功能障碍和左室射血分数患者中 HF 的存在显著且独立地相关^[33]。此外,一些长期的前瞻性研究发现 PTX3 是 CVD 事件的重要预测因子,包括 CV 的全因死亡率和 HF 的恶化^[41]。

6 结语

多效性的 PTX3 引起了越来越多研究者的关注。PTX3 作为先天免疫的关键性液相成分,参与了 CVD

生物学的不同方面。PTX3 是补体系统、炎症反应、血管生成和血管重塑的调节分子,是 CVD 发病的重要决定因素。尽管仍有争议,但大量证据表明,PTX3 作为先天免疫应答的调节或放大因子具有双重作用。作为急相炎症反应蛋白,PTX3 在反映炎症状态、评估动脉粥样硬化的程度、判断动脉粥样硬化斑块稳定性、预测 CVD 事件方面有独特的优势,值得进一步研究,可能成为一个血管损伤后新生内膜厚度、提示斑块稳定性、预测 CVD 事件潜在的生物学标志物。

参考文献

- [1] Korita I, Buló A, Langlois MR, et al. Inflammation patients with cardiovascular disease and metabolic syndrome[J]. *J Med Biochem*, 2013, 32: 214-219.
- [2] Knoflach M, Kiechl S, Mantovani A, et al. Pentraxin-3 as a marker of advanced atherosclerosis results from the Bruneck, ARMY and ARFY Studies[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31474.
- [3] Vilahur G, Badimon L. Biological actions of pentraxins[J]. *Vascu Pharmacol*, 2015, 73: 38-44.
- [4] Presta M, Camozzi M, Salvatori G, et al. Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(4): 723-738.
- [5] Cappuzzello C, Doni A, Dander E, et al. Mesenchymal stromal cell-derived PTX3 promotes wound healing via fibrin remodeling[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(1): 293-300.
- [6] Bonacina F, Barbieri SS, Cutuli L, et al. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(6): 1182-1190.
- [7] Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling[J]. *J Hepatology*, 2016, 64(6): 1416-1427.
- [8] Quercioli A, Pataky Z, Montecucco F, et al. Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(8): 805-815.
- [9] Hill AL, Lowes DA, Webster NR, et al. Regulation of pentraxin-3 by antioxidants[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(6): 833-839.
- [10] Carrizzo A, Lenzi P, Proccaccini C, et al. Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway[J]. *Circulation*, 2015, 131(17): 1495-1505.
- [11] O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Chambers SE, et al. Endothelial cell-derived pentraxin 3 limits the vasoreparative therapeutic potential of circulating angiogenic cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(3): 677-688.
- [12] Ishino M, Shishido T, Suzuki S, et al. Deficiency of long pentraxin PTX3 promoted neointimal hyperplasia after vascular injury[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(4): 372-378.
- [13] Qiu L, Xu R, Wang S, et al. Honokiol ameliorates endothelial dysfunction through suppression of PTX3 expression, a key mediator of IKK/ κ B/NF- κ B, in atherosclerotic cell model[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e171.
- [14] Tomohiko Y, Satoshi I, Seiji K, et al. Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2): 160-164.
- [15] Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, et al. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(7): 1207-1216.

- [16] Kanbay A. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Ann Thorac Med*, 2015, 10(3):199-203.
- [17] Luo Q, Han X. Second-trimester maternal serum markers in the prediction of preeclampsia[J]. *J Perinat Med*, 2017, 45(7):809-816.
- [18] Naito A, Tanabe N, Jujo T, et al. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e113086.
- [19] Simon A, Subra JF, Guilpain P, et al. Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147091.
- [20] Cieslik P, Hrycek A. Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(4):242-250.
- [21] Matsuura Y, Hatakeyama K, Imamura T, et al. Different distribution of pentraxin 3 and C-reactive protein in coronary atherosclerotic plaques[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(9):837-845.
- [22] Zempo-Miyaki A, Fujie S, Sato K, et al. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(9):521-526.
- [23] Kadir O, Omer K, Tolga D, et al. Pentraxin 3 is a predictor for fibrosis and arterial stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016:1417962.
- [24] Kahlow BS, Petisco R, Skare TL, et al. Serum pentraxin 3 levels are negatively associated with carotid intima media thickness in non-obese rheumatoid arthritis patients[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221:298-301.
- [25] Tazaki R, Tanigawa J, Fujisaka T, et al. Plasma pentraxin3 level is associated with plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(1):18-24.
- [26] Peri G, Introna M, Corradi D, et al. A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans[J]. *Circulation*, 2000, 102(6):636-641.
- [27] Lee R, Ahn HR, Shin MH, et al. Association of plasma pentraxin-3 level with lipid levels and cardiovascular risk factors in people with no history of lipid-lowering medication: the Dong-gu study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, Jan 23. DOI: 10.5551/Jat.47167.
- [28] Ozkaramanli Gur D, Gur O, Guzel S, et al. Inflammatory mediators across the spectrum of ankle-brachial index[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(4):351-361.
- [29] Salio M, Chimenti S, de Angelis N, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2008, 117(8):1055-1064.
- [30] Zhu H, Cui D, Liu K, et al. Long pentraxin PTX3 attenuates ischemia reperfusion injury in a cardiac transplantation model[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(1):87-95.
- [31] Morishita T, Uzui H, Nakano A, et al. Association of plasma pentraxin-3 levels with coronary risk factors and the lipid profile: a cross-sectional study in Japanese patients with stable angina pectoris[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(11):1301-1310.
- [32] Guo R, Li Y, Wen J, et al. 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] Altay S, Çakmak HA, Kemalöglü Öz T, et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study[J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 17(3):202-209.
- [34] Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4):594-599.
- [35] Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, et al. The role of inflammation in cardiovascular outcome[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(3):11.
- [36] Haybar H, Parsa SA, Khareshi I. Pentraxin level is the key to determine primary percutaneous coronary intervention (PCI) or fibrinolysis[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2018, Nov 20. DOI: 10.2174/1871529X19666181120161810.
- [37] Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):187-197.
- [38] Vengen IT, Enger TB, Videm V, et al. Pentraxin 3, ficolin-2 and lectin pathway associated serine protease MASP-3 as early predictors of myocardial infarction – the HUNT2 study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43045.
- [39] Cappuzzello C, Doni A, Dander E, et al. Mesenchymal stromal cell-derived PTX3 promotes wound healing via fibrin remodeling[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(1):293-300.
- [40] George M, Shanmugam E, Srivatsan V, et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(5):275-284.
- [41] Liu H, Guo X, Yao K, et al. Pentraxin-3 predicts long-term cardiac events in patients with chronic heart failure[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:817615.

收稿日期:2019-02-03