

文章编号:1007-4287(2021)02-0172-03

动脉粥样硬化症患者中富含半胱氨酸蛋白 61 的表达变化及其临床意义

王贺元¹, 程双钰¹, 王 明^{2*}

(1. 吉林大学第一医院 内分泌代谢科, 吉林 长春 130021; 2. 沈阳医学院附属中心医院 普外四科, 辽宁 沈阳 110000)

摘要:目的 探索动脉硬化症患者血浆富含半胱氨酸蛋白(Cyr61)的水平及相关临床意义。方法 动脉粥样硬化是冠状动脉粥样硬化性心脏病及动脉狭窄闭塞的主要病理机制, 内皮细胞和平滑肌细胞等多种细胞的黏附、增殖和迁移均参与动脉粥样硬化的形成和发展的过程。动脉粥样硬化的炎症反应学说鉴于 Cyr61 在细胞功能和炎症反应方面的作用, 本研究旨在探讨 Cyr61 在动脉粥样硬化中的作用。本研究分别比较冠心病患者(急性冠状动脉综合征患者及稳定型心绞痛患者)和对照组(冠状动脉造影未见明显狭窄)的血浆 Cyr61 水平, 并评价其与动脉硬化严重程度及动脉硬化其他实验室指标的相关性。结果 冠心病患者 Cyr61 水平明显高于对照组($P<0.01$), 急性冠状动脉综合征组的血浆 Cyr61 水平显著高于稳定型心绞痛组, 血浆 Cyr61 水平与 Gensini 积分正相关($P<0.01$), 血浆 Cyr61 水平与冠心病独立相关。结论 血浆 Cyr61 水平与冠心病高度相关, 且与冠心病的类型及严重程度有关。

关键词:富含半胱氨酸蛋白 61; 动脉粥样硬化; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

中图分类号:R543.5

文献标识码:A

富含半胱氨酸蛋白 61(cysteine-rich protein 61, Cyr61)又称 CCN1, 是 CCN 蛋白家族中的一种细胞外基质蛋白。Cyr61 参与细胞的粘附、增殖、迁移等生理活动^[1], 同时也与生物体内血管生成^[2]、伤口修复^[3]、肿瘤发生^[4]等密切相关。近期研究表明, Cyr61 在动脉粥样硬化过程中也参与了促炎作用^[5]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种心脑血管疾病的主要病理机制, 是一种慢性炎症性病变, 随体内脂质、糖类等多种分子累积, 血管内膜层遭到破坏, 在单核细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞等多种细胞的粘附、增殖和迁移作用下, 形成动脉粥样斑块, 最终导致动脉粥样硬化。鉴于 Cyr61 在动脉粥样硬化中的作用机制, 人们开始关注 Cyr61 在心脑血管疾病中的作用, 并提出 Cyr61 可能与多种冠心病、心肌梗塞等多种疾病相关。但目前, 本研究旨在探索动脉粥样硬化症患者血浆中 Cyr61 水平及其与动脉粥样硬化的相关关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入吉林大学第一医院住院病诊断为冠心病患者 99 例, 其中急性冠脉综合征患者 48 例、稳定型心绞痛患者 51 例, 以及 50 例无症状对照组(冠

状动脉造影未见明显狭窄)。所有受检者均签署知情同意书, 本研究经吉林大学第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

采集患者信息(性别、年龄、高血压史、吸烟史、早发冠心病家族史、体重指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血浆中 Cyr61 水平)。高血压史定义为病史记录中或被患者明确告知正在使用降压药, 或入院时收缩压 ≥ 140 毫米汞柱或(和)舒张压 ≥ 90 mmHg; 吸烟史定义为每日吸烟至少一支, 且连续吸烟至少一年; 早发冠心病家族史定义为患者一级亲属中, 女性 55 岁前、男性 65 岁前患冠心病; 体重指数定义为用体重公斤数除以身高数平方得出的数字, 是国际公用衡量人体胖瘦的指标。

所有受检者采集血液标本, 送检验科进行血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)检测; 酶联免疫吸附法检测血浆中 Cyr61 浓度, 严格按照试剂盒(人富含半胱氨酸蛋白 61 ELISA 试剂盒, Cloud-Clone 公司)说明书操作。

1.3 统计学分析

所有数据进行正态性检验, 符合正态分布的定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布的定量资料采用中位数(四分位数间距)表示, 定性资料采用百分率表示。组间比较时正态分布的定量资料采用独立样本均数 t 检验, 非正态分布的定量

基金项目: 1. 吉林省科技厅课题(编号: 20170623092 TC-6); 2. 吉林省科技厅课题(编号: 20180623083 TC-6)

* 通讯作者

资料采用非参数检验。计数资料采用卡方检验。采用多重线性回归分析来分析 CYR61 与 Gensini 积分的相关性及 Gensini 积分的影响因素。所有统计处理采用 SPSS19.0 软件。

2 结果

2.1 冠心病组患者与对照组的临床特征和 Cyr61

表 1 冠心病组与对照组的临床特征和 Cyr61 水平比较

分组	男性 (%)	年龄 (year)	高血压 (%)	吸烟史 (%)	早发冠心病 家族史(%)	体重指数 (kg/m ²)
急性冠脉综合征(n=48)	26(54.2)	59.5±3.5	33(68.8)	22(45.8)	15(31.3)	25.5±3.5
稳定型心绞痛(n=51)	28(54.9)	58.3±3.9	35(68.6)	21(41.2)	14(27.5)	24.2±3.6
对照组(n=50)	25(50)	58.9±4.3	34(68)	20(40)	11(22)	24.6±3.7

分组	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	CYR61(μg/L)
急性冠脉综合征(n=48)	4.33±0.46	1.25±0.42	2.28±0.21***	0.9±0.29***	15.25±3.33***
稳定型心绞痛(n=51)	4.2±0.49	1.26±0.41	2.16±0.19***	0.98±0.22***	9.35±2.67***
对照组(n=50)	4.22±0.52	1.27±0.45	2.1±0.18***	1.15±0.21***	4.53±1.65***

*** 与对照组对比 $P<0.001$

2.2 ACS 组和 SAP 组的临床特征和 CYR61 水平比较

ACS 组的低密度脂蛋白胆固醇高于 SAP 组 (P

水平比较

与对照组相比,冠心病组的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平显著升高($P<0.01$)。冠心病组血浆的 Cyr61 水平显著高于对照组($P<0.01$),见表 1。

<0.05)。ACS 组的血浆 CYR61 水平显著高于 SAP 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 ACS 组和 SAP 组的临床特征和 CYR61 水平比较

分组	男性 (%)	年龄 (year)	高血压 (%)	吸烟史 (%)	早发冠心病 家族史(%)	体重指数 (kg/m ²)
急性冠脉综合征(n=48)	26(54.2)	59.5±3.5	33(68.8)	22(45.8)	15(31.3)	25.5±3.5
稳定型心绞痛(n=51)	28(54.9)	59.5±3.5	35(68.6)	21(41.2)	14(27.5)	24.2±3.6

分组	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	CYR61(μg/L)
急性冠脉综合征(n=48)	4.33±0.46	1.25±0.42	2.28±0.21***	0.9±0.29***	15.25±3.33***
稳定型心绞痛(n=51)	4.2±0.49	1.26±0.41	2.16±0.19***	0.98±0.22***	9.35±2.67***

*** 与对照组对比 $P<0.001$

2.3 Cyr61 与冠心病相关性分析

血浆 Cyr61 水平与冠心病评分呈正相关关系,见表 3。

表 3 Cyr61 与冠心病相关性分析[卡方分析表]

项目	χ^2/F
CYR61	203.65
性别	0.28
高血压	0.007
吸烟史	0.38
早发冠心病家族史	1.08
年龄	1.15
体重指数	1.67
总胆固醇	0.99
甘油三酯	0.02
低密度脂蛋白胆固醇	10.95
高密度脂蛋白胆固醇	13.74

3 讨论

虽然人们的生活习惯较前更具有健康意识,且已有能有效的降低胆固醇的药理学方法,但动脉粥样硬化仍然是人类疾病中的重要危险因素。动脉粥样硬化发病虽然缓慢,可以潜伏几年甚至几十年,但当其发病时将引起多种致命性疾病如心肌梗死、心绞痛等,能迅速危及生命。动脉粥样硬化是心血管疾病中最重要、最为常见的一种由慢性炎症导致的疾病,同时,动脉粥样硬化也是很多其他心脑血管疾病的重要诱因,如缺血性心脏病、中风、心绞痛、心肌梗死或心力衰竭等^[6]。动脉粥样硬化症是心血管疾病中冠状动脉粥样硬化型心脏病的病理基础,更是预防及治疗冠心病的主要靶点。动脉粥样硬化是一种需要终身预防和治疗的慢性疾病,因此,对于抗动脉粥样硬化药物的研究在有效性、安全性、价格、药物可依从性等方面都有较高要求。在动脉粥样硬

化发展过程中,有许多分子可以作为治疗靶点,包括控制 LDL 的摄取及其氧化过程、单核细胞的聚集和吸附、“清道夫受体”的表达水平等^[7-8]。基于对动脉粥样硬化形成机制进行研究,Cyr61 在动脉粥样硬化形成过程中起到的作用在逐年受到关注。Cyr61 是由鼠成纤维细胞株 3T3 经血清或血小板衍化生长因子诱导而产生的一个即刻早期基因^[9],是一种富含半胱氨酸的分泌多肽,是 CCN 蛋白家族中的一种细胞外基质蛋白,能参与细胞的粘附、增殖、迁移等生理活动^[10]。近年来有数据表明,Cyr61 在动脉粥样硬化形成过程中起到促炎作用^[11]。Cyr61 在动物实验中主动脉粥样硬化斑块中表达升高^[12]。Cyr61 在动脉粥样硬化发病过程中,可以促进脂质分子、单核细胞、内皮细胞等粘附;诱导血管平滑肌细胞增殖、迁移;促进多种促炎因子的表达,这些机制在动脉粥样斑块形成过程中起到了一定的作用。研究表明,Cyr61 可以促进血管平滑肌细胞迁移,在动脉粥样斑块的新生内膜和增生中膜处高表达。在球囊损伤的动物模型中,Cyr61 高表达于新生血管处,新生血管会导致斑块破裂,最终形成血栓导致冠心病的发生。本研究发现在冠心病患者血浆中,Cyr61 水平较无冠心病患者显著升高,说明 Cyr61 与动脉粥样硬化或者冠心病可能存在相关性。因此,Cyr61 可能成为治疗动脉粥样硬化或冠心病的一个新靶点。

综上所述,本研究旨在探讨血浆中 Cyr61 水平与冠心病患者的相关关系,本研究显示冠心病患者 Cyr61 水平显著高于无冠心病患者,因此,Cyr61 可以作为一个潜在的冠心病诊断标志物,或成为一个治疗冠心病的潜在靶点。但本研究样本量偏小,还需进一步研究证明本结论。

参考文献:

[1] Moussad EE, Brigstock DR. Connective tissue growth factor,

what's in a name[J]? Mol Genet Metab, 2000, 71(1-2): 276.

[2] Frey SP, Yorumazel B, Hölscher-Doht S, et al. CYR61 improves muscle force recreation in a rabbit trauma model[J]. Technol Health Care, 2019, 10: 3233.

[3] Jun JI, Lau LF. CCN1 is an opsonin for bacterial clearance and a direct activator of Toll-like receptor signaling[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1242.

[4] Yang R, Chen Y, Chen D. Biological functions and role of CCN1/ Cyr61 in embryogenesis and tumorigenesis in the female reproductive system (Review)[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 3.

[5] Schober JM, Chen N, Grzeszkiewicz TM, et al. Identification of integrin alpha(M) beta(2) as an adhesion receptor on peripheral blood monocytes for Cyr61 (CCN1) and connective tissue growth factor (CCN2): immediate-early gene products expressed in atherosclerotic lesions[J]. Blood, 2002, 99(12): 4457.

[6] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 77: 1.

[7] Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(9): 1693.

[8] Uno H, Ueki Y, Murashima J, et al. Removal of LDL from plasma by adsorption reduces adhesion molecules on mononuclear cells in patients with arteriosclerosis obliterans [J]. Atherosclerosis, 1995, 116(1): 93.

[9] O'Brien TP, Yang GP, Sanders L, et al. Expression of cyr61, a growth factor-inducible immediate-early gene[J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(7): 3569.

[10] Kireeva ML, MO FE, Yang GP, et al. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate-early gene, promotes cell proliferation, migration, and adhesion[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(4): 1326.

[11] Emre Y, Imhof BA. Matricellular protein CCN1/CYR61: a new player in inflammation and leukocyte trafficking[J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(2): 253.

[12] Shi H, Zhang C, Pasupuleti V, et al. CCN3 Regulates Macrophage Foam Cell Formation and Atherosclerosis[J]. Am J Pathol, 2017, 187(6): 1230.

(收稿日期: 2020-06-27)