

甲壳质酶蛋白 40 与动脉粥样硬化的相关性

张云柯 陈桢玥 陆国平

【摘要】 甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)是近年来新发现的一种炎症因子,主要由炎症细胞、血管内皮细胞及肿瘤细胞等分泌,在组织纤维化、细胞外基质重构、血管内皮重构等病理过程中发挥作用。YKL-40 在动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞内可呈高表达,与动脉粥样硬化关系密切。血清 YKL-40 水平与动脉粥样斑块进展、冠状动脉病变血管数量均有关联,与冠心病患者心肌梗死发生率及死亡率呈正相关,与冠状动脉介入手术后的心功能恢复情况呈负相关,可以反映冠心病患者的病情进展、严重程度及远期预后情况。

【关键词】 甲壳质酶蛋白 40;动脉粥样硬化;生物标志物;炎症介质

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.007

目前认为,在动脉粥样斑块的形成和发展过程中,血管内壁的炎症反应扮演着十分重要的角色^[1]。因此,各种炎症因子与冠心病的关系正越来越多地受到研究者的关注。甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)亦称人软骨素蛋白 GP-39(HC-gp39)^[2],或几丁质酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)^[3],是近年来新发现的一种炎症因子,在动脉粥样斑块中的巨噬细胞内可呈现高表达^[4]。有研究表明,冠心病患者血清 YKL-40 水平与急性心肌梗死及其他心血管事件的发生率以及全因死亡率均有一定关联,提示该因子可能有助于冠心病的早期诊断及预后评估^[5-7]。本文将就 YKL-40 与动脉粥样硬化的相关性作一综述。

1 YKL-40 概述

YKL-40 是一种相对分子质量为 40 000 的糖蛋白,主要由活化的巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞、血管平滑肌细胞(VSMCs)以及肿瘤细胞等分泌^[8,9],其作用机制目前尚不完全清楚,推测可能在多种细胞的增殖、分化过程、炎症反应的发生,以及抗细胞凋亡的过程中起着一定的作用^[10]。有研究表明,YKL-40 是一种结缔组织细胞生长因子,可以刺激成纤维细胞、软骨细胞、滑膜细胞等结缔组织细胞的增殖,在以组织纤维化为主要表现的病理现象的发生与进展中具有重要作用^[11]。

由分化的 VSMC 所分泌的 YKL-40,亦是一种

血管内皮细胞的黏附因子及趋化因子^[12],可刺激血管内皮细胞迁徙与重构,调控血管内皮细胞形态变化,并在新生血管的发生和组织血管化的过程中发挥作用。

血清 YKL-40 水平在正常人群中尚无统一的参考范围,有研究认为其正常上限在 125 $\mu\text{g/L}$ 附近^[13],可随年龄增长呈现上升趋势,恶性肿瘤、慢性炎症、急性感染等多种疾病亦可不同程度地引起 YKL-40 水平的升高。此外,有研究显示,在 1 型和 2 型糖尿病患者中,血清 YKL-40 水平均有升高,但不受体重指数(BMI)的影响,而与胰岛素抵抗的发生有一定关联^[14]。

2 YKL-40 与动脉粥样硬化

YKL-40 与动脉粥样斑块关系密切。粥样斑块中富含脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)可分泌多种炎症介质,这些介质可刺激血管内皮细胞的迁徙、分化与增殖,在斑块的形成、进展和破裂的过程中均扮演着重要角色^[15]。动脉粥样斑块内部的巨噬细胞可高表达 YKL-40 mRNA,尤以向斑块深部浸润的巨噬细胞最为显著^[4]。当斑块不稳定性增加或发生破裂时,由斑块内巨噬细胞分泌的 YKL-40 即可释放入血,引起血液中 YKL-40 的含量升高。早期斑块中的巨噬细胞分泌 YKL-40 的能力较晚期斑块中更强,提示其可能成为早期动脉粥样斑块形成的筛查指标。

一项临床研究对 313 例接受冠脉介入手术的患

者进行了为期 6 个月的随访,旨在了解 YKL-40 与高敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平在评估术后斑块进展情况方面的作用。研究表明,在随访过程中发现斑块进展事件(原有病变部位狭窄程度加重,或有新生动脉粥样斑块出现)的患者,其血清中的 YKL-40 及 hsCRP 含量较斑块无进展的患者均有明显升高,两者升高水平均与冠状动脉内径的狭窄程度呈现正相关,且在多数患者中,YKL-40 的升高幅度较 hsCRP 更为显著^[16]。该结果提示,YKL-40 可以反映冠状动脉粥样硬化斑块的进展情况及管腔狭窄程度,可能成为评估患者病情严重程度的独立指标。

另外,在急性心肌梗死(AMI)和稳定型冠心病患者中,均可检测到血清 YKL-40 水平升高,且结合冠状动脉造影结果发现,其升高的幅度与病变血管的数量亦有一定关联^[5],提示其在反映冠心病严重程度方面具有一定价值。对不同冠心病患者的血清 YKL-40 的动态变化,Nojgaard 等^[17]选取了 47 例 AMI 和 16 例稳定型心绞痛患者,于患者入院后连续检测 5 d,以及出院后第 3、6、12 个月的血清 YKL-40 水平,并与 260 例无冠心病的患者进行对照。该研究中,AMI 患者入院时的血清 YKL-40 水平(中位数 156 $\mu\text{g/L}$)显著高于稳定型心绞痛患者(中位数 106 $\mu\text{g/L}$)和对照组(中位数 102 $\mu\text{g/L}$);血清 YKL-40 水平在入院后 24 h 内达到峰值,随后即呈现下降趋势,但在随访期间,AMI 组的 YKL-40 水平仍显著高于另外两组,而稳定型心绞痛组与对照组间则无明显差异。

在一项大型临床研究中,Kastrup 等^[6]对 4298 例冠心病患者进行了为期 2.6 年的随访,以了解 YKL-40 在评估患者预后方面的价值。所有患者按血清 YKL-40 测定值分为 6 组,分别评估其与心肌梗死发生率、心因性死亡率及全因死亡率的相关性。研究结果显示,与血清 YKL-40 水平较低($<129 \mu\text{g/L}$)的 3 组患者相比,YKL-40 水平较高($>153 \mu\text{g/L}$)的 3 组患者发生心肌梗死的概率更高,其心因性死亡率和全因死亡率也显著高于前者。该结果表明,冠心病患者的血清 YKL-40 水平与心肌梗死发生率、心因性死亡率及全因死亡率呈正相关,YKL-40 可以作为评估冠心病患者预后的指标。

Rathcke 等^[7]选取了 639 例年龄 >50 岁的冠心

病患者,测定血清 YKL-40 水平、统计不良事件的发生率,并与其他常见的危险因素(如:吸烟、血压、总胆固醇水平、hsCRP、心房利钠肽(BNP)等进行比较。结果显示,在排除年龄、性别、吸烟、糖尿病等因素的影响后,血清 YKL-40 在预测患者全因死亡率[风险因子(HR) = 1.58]与心因性死亡率(HR = 1.57)方面仍具有显著意义,可以作为衡量冠心病患者远期预后的独立指标。

还有一些研究着眼于 YKL-40 水平与心肌梗死后心功能恢复情况的关系。Hedegaard 等^[18]对 72 例接受经皮冠状动脉介入术的 AMI 患者,测定其血清 YKL-40 水平、hsCRP 水平以及梗死心肌面积和左室射血分数(LVEF),并与健康组(234 名)进行对比。患者组的血清 YKL-40 水平(中位数 92 $\mu\text{g/L}$)显著高于对照组(中位数 34 $\mu\text{g/L}$),与梗死面积无显著关联,但与术后的 LVEF 的恢复情况呈负相关,即血清 YKL-40 水平较高的患者,术后 6 个月 LVEF 的恢复情况通常较 YKL-40 水平较低的患者为差,表明 YKL-40 可以在一定程度上反映冠心病患者的心功能恢复情况。

3 YKL-40 与冠心病药物治疗

除用于评估患者的预后情况以外,YKL-40 在药物疗效评估中也有一定的作用。Mygind 等^[19]测定了 404 例应用他汀类药物的冠心病患者,其治疗前后的血清 YKL-40 水平及 hsCRP、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油等指标,并与 404 例未使用他汀的患者配对进行比较。研究发现,使用他汀类药物的患者,其血清 YKL-40 水平(中位数 65 $\mu\text{g/L}$)显著低于对照组(中位数 110 $\mu\text{g/L}$),其水平不受血胆固醇高低变化的影响。该结果提示,YKL-40 可用于评估他汀类药物的疗效。

4 总结

Morrow 等^[20]指出,应用于临床工作的生物标志物应具有以下特征:(1)便于检测,且结果有良好的可重复性;(2)有充分的临床试验经验,证明其对特定疾病具有预测、诊断及风险评估的价值;(3)有临床试验证明其对评估疗效具有价值^[20]。作为一种新兴的炎症因子,YKL-40 满足了上述特征。在评估冠心病患者远期预后方面,YKL-40 的预测作用已在多项临床试验中得到证实;在对冠脉造影患者进行的研究中也显示,YKL-40 与冠脉病变血管

数量、狭窄程度及斑块的进展情况均有相关性。YKL-40 有评估患者病情的严重程度、预测病情演变情况、评估斑块稳定性、预测急性冠脉综合征发病风险以及他汀类药物疗效评估等方面的作用,且较目前常用的炎性标志物 hsCRP 更为灵敏,若能得到更多临床研究结果的支持,发掘出其在筛查高危患者、评估综合治疗疗效等方面的价值,相信它将成为继 hsCRP 之后,又一个广泛应用于冠心病临床诊疗工作中的炎症标志物。

参 考 文 献

[1] Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 15-26.

[2] Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, et al. Crystal Structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39 [J]. *Biol Chem*, 2003, 278 (39): 377533-37760.

[3] Eurich K, Segawa M, Toei-Shimizu S, et al. Potential role of chitinase3-like-1 in inflammation-associated carcinogenic changes of epithelial cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(42): 5254-5259.

[4] Boot RG, van Achterberg TA, van Aken BE, et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis. Chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(3): 687-694.

[5] Kucur M, Isman FK, Karadag B, et al: Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease[J]. *Coronary Artery Disease*, 2007, 18(5): 391-396.

[6] Kastrop J, Johansen JS, Winkel P, et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease [J]. *European Heart J*, 2009, 30(9): 1066-1072.

[7] Rathcke CN, Raymond I, Kistorp C, et al. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 143 (1): 35-42.

[8] Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer[J]. *Dan Med Bull*, 2006, 53(2): 172-209.

[9] Shao R, Hamle K, Peterson L, et al. YKL-40, a secreted

glycoprotein, promotes tumor angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2009, 28(50): 4456-4468.

- [10] Ling H, Recklies AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha[J]. *Biochem*, 2004, 380(Pt 3): 651-659.
- [11] Recklies AD, White C, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways[J]. *Biochem*, 2002, 365(Pt 1): 119-126.
- [12] Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, et al. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 1999, 250(1): 168-173.
- [13] Coffman FD. Chitinase 3-Like-1 (CHI3L1): a putative disease marker at the interface of proteomics and glycomics [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008, 45(6): 531-562.
- [14] Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11): 3078 - 3082.
- [15] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [16] Zheng JL, Lu L, Hu J, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 590-595.
- [17] Nojgaard C, Host NB, Christensen IJ, et al. Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infraction [J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(4): 257-263.
- [18] Hedegaard A, Sejersten RR, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40 and recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction[J]. *Scand J Clinical Lab Invest*, 2010, 70 (2): 80-86.
- [19] Mygind ND, Harutyunyan MJ, Mathiasen AB, et al. The influence of statin treatment on the inflammatory biomarkers YKL-40 and HsCRP in patients with stable coronary artery disease[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(3): 281-287.
- [20] Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers[J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 949-952.

(收稿:2011-10-24 修回:2012-01-04)

(本文编辑:金谷英)