

脂质运载蛋白 2 在心血管疾病中的研究进展

钟静 路晨菲 王萌萌 马翔

【摘要】 脂质运载蛋白 2(LCN2)属于人脂质运载蛋白家族,可直接参与冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、心力衰竭、动脉瘤等心血管疾病的发生发展,并预测预后,有望成为评估心血管疾病严重程度、判断预后的生物标志物和治疗心血管疾病的新靶点。

【关键词】 脂质运载蛋白 2;冠状动脉粥样硬化性心脏病;高血压;心力衰竭;动脉瘤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.008

脂质运载蛋白 2(LCN2)是由人脂质运载蛋白家族的 178 个氨基酸残基组成的多肽链,具有共同的反平行式 β -折叠桶状三级结构^[1]。LCN2 在多种细胞类型表达,如中性粒细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、巨噬细胞等^[2]。LCN2 广泛存在于人体组织,但都处于低表达状态,仅当上皮细胞受到刺激如感染、炎症反应和缺血时表达显著升高,参与机体的炎症反应、脂代谢、铁转运、肾小管修复等^[3-4]。有研究表明,LCN2 在心血管重构及动脉粥样硬化不稳定斑块形成中起关键作用^[5],动脉粥样硬化患者的内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞,急性心肌梗死(AMI)及心力衰竭患者的心肌细胞均高表达 LCN2^[2,6]。LCN2 不仅参与高血压的发生发展,还可以通过炎症反应等机制促进动脉瘤的发生^[1,7]。目前认为 LCN2 介导的氧化应激、慢性炎症反应、纤维化等在心血管疾病的发生发展中起重要作用。

1 LCN2 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

动脉粥样硬化是冠状动脉粥样硬化性心脏病最常见的病理基础,它被认为是疾病进展的潜在因素。慢性炎症反应贯穿于动脉粥样硬化发生、发展的各个环节,动脉粥样硬化本身就是一种炎症疾病^[8]。研究表明,LCN2 可促进巨噬细胞、人冠状动脉平滑肌细胞和人脐静脉内皮细胞中白细胞介素(IL)-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 等炎症因子的生成^[9]。IL-6 诱导血管平滑肌细胞合成、分化、迁移和增殖,导致脂质蓄积和动脉粥样硬化^[10]。IL-8 与中性粒细胞上的 IL-8 受体 CXCR 趋化因子受体 2

(CXCR2)相互作用,通过酪氨酸激酶(Src)、细胞外信号调节激酶(ERK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路促使中性粒细胞形成胞外陷阱,促进动脉粥样硬化的发展^[11]。泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化的病理基础,单核细胞趋化蛋白-1 促进血中的单核细胞向巨噬细胞分化,进而形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的发生^[12]。LCN2 可以通过诱导炎症因子的生成促进动脉粥样硬化发生。

血清基质金属蛋白酶(MMP)-9 是一种参与细胞外基质(ECM)重构的蛋白。LCN2 表达升高时,可与 MMP-9 形成 MMP-9/LCN2 复合物,使 MMP 持续激活^[13]。研究表明醛固酮可以通过 p38、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)和胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)途径上调中性粒细胞 MMP-9 和 MMP-9/LCN2 的表达,且以浓度依赖的方式增加 MMP-9/LCN2 复合物的释放^[14]。LCN2 活化的 MMP-9 可降解 ECM,促进血管平滑肌细胞(VSMC)增殖、迁移,内膜增生和血管重构^[15]。持续活化的 MMP-9 能够增加动脉斑块的易损性,促使炎症反应级联放大^[16]。

核因子 κ B(NF- κ B) 是心血管系统炎症反应、血栓形成的关键调节因子,LCN2 基因的启动序列存在 NF- κ B 的结合位点,两者结合后可导致 LCN2 的表达上调,而 LCN2 本身参与激活 NF- κ B 通路,诱导 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种促炎症因子的表达^[17]。Toll 样受体 4(TLR4)可以通过 NF- κ B 信号通路上调 LCN2 的表达,促进炎症反应和纤维化,加重冠状动脉粥样硬化性心脏病^[18]。Eilenberg 等^[9]发现,与无症状颈动脉狭窄患者相比,有斑块内出血或腔内血栓的患者动脉粥样硬化组织中 LCN2 表达的比例较高,但如果根据患者颈

动脉狭窄程度分为 $<90\%$ 或 $>90\%$, 则两组间 LCN2 表达无显著差异。

2 LCN2 与高血压

LCN2 是心血管系统醛固酮/盐皮质激素受体 (MR) 的主要靶点, 在盐皮质激素受体依赖性高血压中起关键作用, MR 的活化可以促进血压升高、炎症反应和心肌纤维化^[1]。

Tarjus 等^[19]对 LCN2 基因敲除小鼠进行 4 周的肾切除/醛固酮/盐刺激, 发现 LCN2 参与 T 细胞向促炎性表型的激活和极化, 进而促进炎症反应、纤维化和心肌肥大, 引起小鼠血压升高, 心脏及肾脏质量增加。免疫系统激活继而引起 MR 活化是高血压发生发展的重要因素, 而敲除 LCN2 可以降低 MR 的表达, 延缓高血压的进程^[20]。

研究表明, 血浆 LCN2 水平与血压呈正相关。Park 等^[21]对 62 例高血压患者进行研究, 发现高血压组血浆 LCN2 水平高于血压正常组 $[(85.0 \pm 37.6) \text{ ng/mL}$ 对 $(43.8 \pm 13.1) \text{ ng/mL}$, $P < 0.05]$ 。另一项研究也发现, 原发性高血压患者的血浆 LCN2 水平高于血压正常者 $[64.21 \sim 118.29 \mu\text{g/L}$ (中位数 $81.71 \mu\text{g/L}$) 对 $56.01 \sim 94.44 \mu\text{g/L}$ (中位数 $75.41 \mu\text{g/L}$), $P < 0.05]$ ^[22]。Gharishvandi 等^[23]对 42 例高血压患者和 30 名健康志愿者进行研究, 发现前者 LCN2 水平明显高于后者, 血浆 LCN2 预测高血压所致慢性肾损伤的敏感度和特异度分别为 96% 和 100%。Yuksel 等^[24]发现先兆子痫的孕妇血清 LCN2 与疾病严重程度呈正相关 (对照组 188 ng/mL , 轻度 338 ng/mL , 重度 398 ng/mL)。综上所述, LCN2 参与高血压及其靶器官并发症的发生发展, 在临床上可作为判断高血压预后的生物标志物。

3 LCN2 与心力衰竭

心肌细胞的变化与左心室重构导致的心力衰竭密切相关。心肌细胞肥大可导致小鼠体内 LCN2 水平明显升高, 进一步导致心肌重构, 引起心力衰竭^[25]。Marques 等^[25]研究发现, LCN2 基因敲除的心肌缺血小鼠心功能损伤较轻, 受心肌缺血影响较小。心脏的自噬作用在心肌缺血期发挥保护作用, 再灌注期自噬过度激活则有损伤作用。LCN2 可以通过抑制缺血期心脏自噬的保护作用, 促使缺血诱导的细胞死亡, 导致心功能损伤^[26]。

LCN2 可以通过上调细胞内铁含量、增加促凋亡蛋白 Bax 的表达, 直接诱导大鼠心肌细胞凋亡,

引起心功能下降, 诱发心力衰竭^[27-28]。在心肌梗死大鼠中, 梗死区域的心肌细胞内 LCN2 表达上调, 非梗死区域的心肌细胞随梗死时间的延长, LCN2 表达增加, 提示 LCN2 参与慢性心力衰竭的发展过程^[29-30]。因此, 在心肌细胞凋亡、缺血导致的心肌细胞死亡和心脏功能障碍中, LCN2 发挥了重要作用。

LCN2 通过多种机制参与心力衰竭的发生发展, 同时与脑钠肽 (BNP) 等经典心力衰竭指标独立相关。血浆 LCN2 联合 BNP 可作为急性失代偿心力衰竭 (ADHF) 患者不良预后的早期标志物^[31]。急性心肌梗死后心力衰竭患者 LCN2、C 反应蛋白 (CRP) 和 N 末端脑钠肽前体水平显著升高, 且 LCN2 与 N 末端脑钠肽前体水平呈正相关^[6]。Lábr 等^[32]对 547 例患者进行前瞻性研究, 发现 LCN2 水平在心力衰竭患者中显著升高, 且当同时存在其他疾病 (如高血压、糖尿病、缺血性心脏病、贫血、低白蛋白血症、心律失常) 时, LCN2 水平可能更高。综上所述, LCN2 可考虑作为早期诊断心力衰竭和评估预后的生物标志物。

4 LCN2 与动脉瘤

动脉瘤是由血管壁退化引起的主动脉扩张, 可分为中央动脉瘤 (如腹主动脉瘤) 和周围动脉瘤等^[33]。腹主动脉瘤较为常见, 其最大的风险是动脉瘤破裂导致休克甚至死亡。据文献报道, 腹主动脉瘤破裂发病率为 $(1 \sim 21)/10$ 万, 总体死亡率高达 81%, 在腹主动脉瘤破裂的患者中, 入院前死亡率为 32% 左右, 在医院内尚未治疗的患者死亡率高达 40%^[34]。炎症反应、糖脂代谢异常、高血压、外源性血管损伤等均可能导致动脉瘤的发生, 但其具体的发病机制尚不明确, 需进一步的分子生物学研究来证实。

弹性蛋白酶降解、外膜新生血管形成是动脉管壁损伤的重要特征, 可促进腹主动脉瘤的形成^[2]。MMP 参与 ECM 的合成与降解、新生血管形成, LCN2 参与 MMP-9 活性调节并阻止其失活, 促使腹主动脉瘤的发生发展^[7]。另外, c-jun 氨基末端激酶 (JNK) 参与细胞应激反应, LCN2 作为 JNK 的靶点, 在机体处于应激状态时表达上调, 参与腹主动脉瘤的发生发展^[35]。LCN2 表面存在 NF- κ B 的结合位点, 而 NF- κ B 广泛表达于内皮细胞及 VSMC, 当 LCN2 与 NF- κ B 结合后可激活其下游信号, 如 TGF- β 、MMP 及损伤血管内皮细胞的炎症因子等,

促进腹主动脉瘤的发生^[34]。多形核中性粒细胞(PMN)在腹主动脉瘤发病过程中也发挥重要作用,Tarin 等^[2]发现 LCN2 基因敲除小鼠发生主动脉瘤的机率低,其主动脉中 PMN 浸润数量减少,推测敲除 LCN2 基因或给予 LCN2 抗体可以通过减少主动脉 PMN 浸润,减缓腹主动脉瘤的发生与发展。

研究发现,从腹主动脉瘤患者中分离出的中性粒细胞分泌的 LCN2 明显高于对照组(115 ng/mL 对 94 ng/mL, $P < 0.05$),且腹主动脉瘤患者血浆 LCN2 水平也与其他血栓活性指标(如纤溶酶-抗纤溶酶复合物和 D-二聚体)相关^[36]。Ramos-Mozo 等^[37]也观察到与健康对照组相比,腹主动脉瘤患者的血浆 LCN2 水平升高,其水平与腹主动脉瘤直径呈正相关。有研究表明,腹主动脉瘤患者体内 LCN2 水平高于正常对照组,且破裂的腹主动脉瘤升高更为明显(46 $\mu\text{g/mL}$ 对 26 $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.05$)^[38]。因此,LCN2 有望作为动脉瘤的生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Buonafina M, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 115:32-38.
- [2] Tarin C, Fernandez-Garcia CE, Burillo E, et al. Lipocalin-2 deficiency or blockade protects against aortic abdominal aneurysm development in mice[J]. Cardiovasc Res, 2016, 111(3):262-273.
- [3] Rehwald C, Schnetz M, Urbschat A, et al. The Iron load of lipocalin-2 (LCN-2) defines its pro-tumour function in clear-cell renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2020, 122(3):421-433.
- [4] Zhang Y, Liu J, Yao M, et al. Sailuotong capsule prevents the cerebral ischaemia-induced neuroinflammation and impairment of recognition memory through inhibition of LCN2 expression [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:8416105.
- [5] Sivalingam Z, Erik Magnusson N, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78(6):470-476.
- [6] Kirbiš S, Gorenjak M, Sinkovič A. The role of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15:49.
- [7] Karaolani G, Moris D, Palla VV, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a biomarker. Does it apply in abdominal aortic aneurysms? A review of literature [J]. Indian J Surg, 2015, 77(Suppl 3):1313-1317.
- [8] Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. J Cardiol, 2019, 73(1):22-27.
- [9] Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 51(5):623-631.
- [10] Yeh CC, Jy W, Lee GL, et al. Vanadium derivative exposure promotes functional alterations of VSMCs and consequent atherosclerosis via ROS/p38/NF- κ B-mediated IL-6 production[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24):6115.
- [11] An Z, Li J, Yu J, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF- κ B signaling in macrophages[J]. Cell Cycle, 2019, 18(21):2928-2938.
- [12] Basurto L, Gregory MA, Hernández SB, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women [J]. Exp Gerontol, 2019, 124:110624.
- [13] Ranjbaran J, Farimani M, Tavilani H, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and MMP9/NGAL complex activity in women with PCOS[J]. Reproduction, 2016, 151(4):305-311.
- [14] Gilet A, Zou F, Boumenir M, et al. Aldosterone up-regulates MMP-9 and MMP-9/NGAL expression in human neutrophils through p38, ERK1/2 and PI3K pathways[J]. Exp Cell Res, 2015, 331(1):152-163.
- [15] 尹力, 陈文, 何帅, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)信号通路在猪静脉桥血管早期再狭窄模型中的表达及作用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(5):427-433.
- [16] Angelini A, Castellani C, Virzi GM, et al. The role of congestion in cardiorenal syndrome type 2: new pathophysiological insights into an experimental model of heart failure[J]. Cardiorenal Med, 2015, 6(1):61-72.
- [17] 刘文, 全巧云. NGAL 在肠道炎症中作用的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(21):3735-3738.
- [18] Wu C, Lv C, Chen F, et al. The function of miR-199a-5p/Klotho regulating TLR4/NF- κ B p65/NGAL pathways in rat mesangial cells cultured with high glucose and the mechanism [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 417:84-93.
- [19] Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids [J]. Hypertension, 2015, 66(1):158-166.
- [20] Araos P, Prado C, Lozano M, et al. Dendritic cells are crucial for cardiovascular remodeling and modulate neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression upon mineralocorticoid receptor activation[J]. J Hypertens, 2019, 37(7):1482-1492.

- [21] Park CG, Choi KM. Lipocalin-2, A-FABP and inflammatory markers in relation to flow-mediated vasodilatation in patients with essential hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2014, 36(7):478-483.
- [22] Giaginis C, Zira A, Katsargyris A, et al. Clinical implication of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentrations in patients with advanced carotid atherosclerosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48 (7): 1035-1041.
- [23] Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, et al. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension[J]. Iran Biomed J, 2015, 19(2):76-81.
- [24] Yuksel S, Ozyurek SE, Acar DK, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with preeclampsia in a cohort of Turkish women[J]. Hypertens Pregnancy, 2019, 38(3):157-162.
- [25] Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, et al. Experimental and human evidence for lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(6):e005971. .
- [26] Sung HK, Chan YK, Han M, et al. Lipocalin-2 (NGAL) attenuates autophagy to exacerbate cardiac apoptosis induced by myocardial ischemia[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(8): 2125-2134.
- [27] Gu Y, Geng J, Xu Z, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin2 exaggerates cardiomyocyte hypoxia injury by inhibiting integrin $\beta 3$ signaling[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:5426-5434.
- [28] Chan YK, Sung HK, Sweeney G. Iron metabolism and regulation by neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiomyopathy[J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129 (10): 851-862.
- [29] Yndestad A, Landrø L, Ueland T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure[J]. Eur Heart J, 2009, 30(10):1229-1236.
- [30] Martínez-Martínez E, Buonafina M, Boukhalfa I, et al. Aldosterone target NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is involved in cardiac remodeling after myocardial infarction through NF κ B pathway[J]. Hypertension, 2017, 70(6):1148-1156.
- [31] Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Comparison of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus B-type natriuretic peptide and cystatin C to predict early acute kidney injury and outcome in patients with acute heart failure[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(1):104-111.
- [32] Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Renal functions and prognosis stratification in chronic heart failure patients and the importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(6):1865-1877.
- [33] Serra R, Grande R, Montemurro R, et al. The role of matrix metalloproteinases and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in central and peripheral arterial aneurysms [J]. Surgery, 2015, 157(1):155-162.
- [34] Reimerink JJ, van der Laan MJ, Koelemay MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm[J]. Br J Surg, 2013, 100(11):1405-1413.
- [35] Folkesson M, Kazi M, Zhu C, et al. Presence of NGAL/MMP-9 complexes in human abdominal aortic aneurysms[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(2):427-433.
- [36] Koban Y, Sahin S, Boy F, et al. Elevated lipocalin-2 level in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion [J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(5):981-986.
- [37] Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega DM, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2):552-556.
- [38] Groeneveld ME, Struik JA, Musters R, et al. The potential role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the development of abdominal aortic aneurysms[J]. Ann Vasc Surg, 2019, 57:210-219.

(收稿:2020-10-10 修回:2021-07-10)

(本文编辑:胡晓静)