

甲壳质酶蛋白40在心血管疾病中的作用

李青联 金凤表 王瑞旭 高宇 侯瑞田

【摘要】 血清甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40) 水平与心血管疾病如动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压和心力衰竭等关系密切, YKL-40 有望成为心血管疾病早期预警、病情判断、靶点干预和预后评估的新型生物标志物。该文介绍 YKL-40 与动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、心力衰竭的关系。

【关键词】 甲壳质酶蛋白 40 ;动脉粥样硬化;冠状动脉粥样硬化性心脏病;高血压;心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.03.007

甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40), 又被称为几丁质酶 -3- 样蛋白 1 (CHI3L1)、人软骨糖蛋白 -39, 是由 *CHI3L1* 基因编码的一种炎性糖蛋白^[1], 属于甲壳酶样蛋白家族成员, 因其 N 端含有酪氨酸 (Y)、赖氨酸 (K) 和亮氨酸 (L) 等 3 个氨基酸, 相对分子质量约为 40 000, 故命名为 YKL-40^[2]。YKL-40 虽然包含几丁质酶和几丁质酶样蛋白, 但无几丁质酶活性^[3]。研究发现 YKL-40 表达于多种炎性细胞, 包括巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞和癌细胞等^[4-5]。YKL-40 可通过调节机体细胞增殖、分化、凋亡, 炎症反应, 脂质代谢, 组织重构, 血管生成和癌症转移等病理生理过程^[6-10], 参与多种疾病的发生发展。多种心血管疾病与血清 YKL-40 密切相关, YKL-40 可作为初步筛查和随访指标^[11]。

1 YKL-40与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (AS) 是一种以炎症反应、内皮功能障碍和脂质堆积为主要特征的慢性动脉疾病, 常伴有异常血管生成和血管平滑肌细胞增殖, 涉及内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞等多种细胞相互作用^[12]。YKL-40 是急性或慢性炎症反应的可靠生物标志物, 主要通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路诱导炎症反应, 参与 AS 斑块形成^[13]。内皮损伤被认为是 AS 的初始过程。研究发现, 黏附因子如细胞间黏附分子 -1 (ICAM-1) 和血管黏

附分子 -1 (VCAM-1) 是血管内皮功能障碍的重要指标。血管内皮生长因子 (VEGF) 参与血管内皮修复、血管生成和炎症浸润, 可促进稳定型 AS 斑块的进展, 并使其向不稳定型转变^[14]。YKL-40 是内皮功能障碍的标志物, 其在血管内皮细胞内高表达, 既可激活内皮细胞表达 ICAM-1 和 VCAM-1, 损伤血管内皮细胞, 又可与 VEGF 发挥协同作用, 通过模仿和依赖 VEGF 刺激血管内皮细胞黏附、迁移和增殖, 促进血管异常生成^[15]。基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 在细胞外基质与 VEGF 的整合、胶原降解、血管生成与重建、炎症反应及 AS 斑块形成、斑块不稳定和破裂中发挥重要作用^[16]。YKL-40 是 MMP-9 的上游信号, 在炎症反应时, 巨噬细胞和内皮细胞 YKL-40 高表达, YKL-40 通过与其受体白细胞介素 -13 受体 (IL-13R) α 2 结合, 上调 MMP-9 和 VEGF, 参与炎症反应, 促进新生血管生成, 启动促炎与组织重构的正反馈循环^[17]。YKL-40 还在血管平滑肌细胞中高表达, 刺激血管平滑肌细胞的迁移、增殖和细胞外基质的合成, 调节血管生成和细胞外基质的重组, 加速 AS 的进展^[18]。此外, Kim 等^[8]对 KEGG 通路分析表明, YKL-40 与多条脂质代谢相关途径有关, 如甘油代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢以及脂肪的消化和吸收, 表明 YKL-40 可从基因层面调节脂质代谢, 高水平 YKL-40 与糖脂代谢异常相关。YKL-40 参与了 AS 斑块形成的所有阶段, 在动脉粥样硬化病变早期表达最高, 是 AS 早期和晚期的潜在生物标志物^[19]。此外, YKL-40 还能反映 AS 斑块的稳定性, YKL-40 水平越高, 斑块越不稳定^[20]。

基金项目:河北省医学科学研究课题计划 (20200180)

作者单位:067000 承德医学院附属医院心脏电生理科 (李青联, 王瑞旭, 侯瑞田), 内分泌科 (金凤表, 高宇)

通信作者:侯瑞田, E-mail: 525915174@qq.com

其机制可能是 YKL-40 通过增加巨噬细胞活化和聚集、减少平滑肌细胞数量和降低 AS 斑块中胶原纤维含量,影响 MMP-9 的表达以及透明质酸的合成,最终促进 AS 斑块进展和易损性^[14,21]。因此, YKL-40 不仅参与 AS 的形成和发展的全过程,还会影响斑块的稳定性,可成为 AS 新的危险因素和易损斑块的潜在标记物,对预防和减少急性心血管事件的发生具有重要价值。

2 YKL-40与冠状动脉粥样硬化性心脏病

AS 是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的病理基础, YKL-40 与 AS 的关系使它在冠心病的研究中受到了广泛的关注。目前许多研究认为超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是冠心病的独立预测因子,但因其预测价值有限,因而未被广泛应用于临床实践^[22]。尽管 YKL-40 在判断病情严重程度和评估预后方面存在一定的争议,但是不同于 hs-CRP 反映全身炎症反应情况, YKL-40 可作为反映局部炎症反应的标志,因此 YKL-40 被认为是比 hs-CRP 更敏感的预测冠心病发生和不良结局的指标^[22-23]。Naka 等^[24]的研究发现在预测冠心病风险时, YKL-40 (HR=2.73, $P=0.047$) 比 hs-CRP (HR=2.53, $P=0.085$) 更具有优势。研究发现,血清 YKL-40 水平从主要应激(如缺血)开始到上升至峰值之间有 24 h 的延迟,随后呈下降趋势^[2]。冠状动脉侧支发育是心肌缺血的代偿性改变, Akboga 等^[25]发现,只有血清 YKL-40 是侧支发育的独立预测因子, hs-CRP 和 SYNTAX 评分均不是,但 YKL-40 水平与 hs-CRP 水平 ($r=0.340$, $P<0.01$)、SYNTAX 评分 ($r=0.486$, $P<0.001$) 呈中度正相关,表明血清 YKL-40 水平是心血管危险因素,是预测冠状动脉狭窄程度及结局的良好指标,进一步证实了 YKL-40 的预测能力更胜于 hs-CRP。既往研究发现,血清 YKL-40 水平在对照组、稳定型心绞痛(SAP)组和急性心肌梗死(AMI)组间依次升高 ($P<0.05$),与 AMI 类型无关,并与病变血管数、Gensini 评分和 SYNTAX 评分呈显著正相关,表明 YKL-40 水平对冠心病的发生、风险分层和复杂程度具有一定的提示作用^[18,22]。然而, Ma 等^[15]的研究则显示,急性冠脉综合征组 YKL-40 水平明显高于 SAP 组与对照组 ($P<0.05$),但 SAP 组与对照组间无显著差异,且与 Gensini 评分及冠状动脉病变支数无关(均 $P>0.05$),该研究发现相比于冠心病的严重程度, YKL-40 水平更能反映斑块的

不稳定性。另一项研究也表明血清 YKL-40 水平在低 SYNTAX 评分组中较高,而与高 SYNTAX 评分无关,提示 YKL-40 水平可能与冠心病的严重程度和复杂性无直接关系^[18]。此外,多项研究证实高 YKL-40 水平是主要心血管不良事件(MACE)和心源性死亡率的独立预测因子,并且预测效果优于 hs-CRP^[23,26-27]。YKL-40 ≥ 360 ng/ml 能预测 AMI 患者 4 年内的死亡率,其灵敏度和特异度均为 80%^[26]。Harutyunyan 等^[28]的研究发现, SAP 患者短期和长期全因死亡率的强独立预测因素有 YKL-40、hs-CRP 和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP),死亡率随 YKL-40 水平的升高而增加, hs-CRP 和 NT-proBNP 只能预测最高水平死亡率的增加,表明 YKL-40 预测价值高于 hs-CRP 和 NT-proBNP。1 项 CLARICOR 试验发现血清 YKL-40 水平与 SAP 患者的 MACE 和死亡率的增加独立相关,但其对结局的预测能力较弱^[29]。

虽然血清 YKL-40 在冠心病的病情判断与结局评估上的价值尚未明确,但是多项研究表明其预测价值优于 hs-CRP,血清 YKL-40 有望成为预测冠心病发生风险、病变程度、进展和结局的新型指标,为临床早期诊断、及时干预和预后评估提供强有力的理论依据。

3 YKL-40与高血压

血清 YKL-40 水平与高血压有关,确切机制尚不清楚。有学者认为可能是动脉血压长期升高使左心室和动脉壁的内皮细胞损伤,触发炎症级联反应,引起 YKL-40 分泌^[30]。Bakirci 等^[31]证实血清 YKL-40 水平是原发性高血压患者非杓型血压的独立预测因子(敏感度 87.5%, 特异度 62.5%),并且比 hs-CRP (敏感度 65.0%, 特异度 75.0%) 更敏感。Xu 等^[32-34]研究发现,血清 YKL-40 水平与血压水平呈正相关,是高血压的独立危险因素,能有效预测高血压前期人群发生高血压的风险,尤其是预测男性高血压的发病率。此外,高 YKL-40 水平还可以预测高血压患者远期 MACE 的发生^[30]。因此, YKL-40 可作为高血压患者血管内皮损伤及炎症反应相关的亚临床疾病的指标,成为预测高血压和判断高血压相关心血管事件的有效炎症因子。

4 YKL-40与心力衰竭

既往研究发现, YKL-40 水平与心力衰竭的严重程度呈正比,其原因可能与炎症反应有关^[35]。也有学者认为, YKL-40 是肝纤维化标志物,慢性心

力衰竭可引起肝淤血致使肝纤维化,因此可在一定程度上预测心力衰竭预后,但预测能力有限^[5,36]。近期研究则证明 YKL-40 水平可能是心力衰竭患者预后不良的血清学指标,并且是心力衰竭预后的独立危险因素^[37]。目前血清 YKL-40 水平在心力衰竭中的作用及机制仍需进一步研究,为未来心力衰竭的预后判断提供新的方法及依据。

5 小结

YKL-40 与心血管疾病的发生发展密切相关,有望成为心血管疾病临床诊疗中 useful 且可靠的生物标志物,为心血管疾病的早期预警、病情判断、靶点干预和预后评估提供新思路、新方法。

参考文献

- [1] Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation[J]. *Genomics*, 1997, 43(2):221-225.
- [2] Foroughi M, Mohammadi Z, Majidi TM, et al. The effect of erythropoietin administration on the serum level of YKL-40, pro-BNP and IL-6 in coronary surgery patients[J]. *Iran J Pharm Res*, 2020, 19(3):430-439.
- [3] Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(34):25803-25810.
- [4] Van SY, Jiemy WF, Pringle S, et al. A distinct macrophage subset mediating tissue destruction and neovascularization in giant cell arteritis: implication of the YKL-40/interleukin-13 receptor $\alpha 2$ axis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(12):2327-2337.
- [5] Arain F, Gullestad L, Nymo S, et al. Low YKL-40 in chronic heart failure may predict beneficial effects of statins: analysis from the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA)[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3/4):261-267.
- [6] Sun Y, Shi Z, Liu B, et al. YKL-40 mediates airway remodeling in asthma via activating FAK and MAPK signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(11):1378-1390.
- [7] He CH, Lee CG, Ma B, et al. N-Glycosylation regulates chitinase 3-like-1 and IL-13 ligand binding to IL-13 receptor $\alpha 2$ [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(3):386-395.
- [8] Kim EG, Kim MN, Jy H, et al. Chitinase 3-Like 1 contributes to food allergy via M2 macrophage polarization[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(6):1012-1028.
- [9] Li TM, Liu SC, Huang YH, et al. YKL-40-induced inhibition of miR-590-3p promotes interleukin-18 expression and angiogenesis of endothelial progenitor cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):920.
- [10] Guan R, Lin R, Jin R, et al. Chitinase-like protein YKL-40 regulates human bronchial epithelial cells proliferation, apoptosis, and migration through TGF- β 1/Smads pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(4):451-463.
- [11] Kwon Y, Kim JH, Ha EK, et al. Serum YKL-40 levels are associated with the atherogenic index of plasma in children[J]. *Mediators Inflamm*, 2020:8713908.
- [12] Zhang P, Liang T, Wang X, et al. Serum-derived exosomes from patients with coronary artery disease induce endothelial injury and inflammation in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(2):396-406.
- [13] Li XZ, Zhao SC, Cai XL, et al. Differences in expression of YKL-40 and TLR4 in nasal sinus mucosa of chronic sinusitis patients with and without nasal polyps[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(3):537-543.
- [14] Chen L, Zheng J, Xue Q, et al. YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E(-/-) mice fed a high-fat diet[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(11):1874-1881.
- [15] Ma CY, Xu ZY, Wang SP, et al. Change of inflammatory factors in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(12):1444-1449.
- [16] Shi Y, Song Y, Liu P, et al. YKL-40 can promote angiogenesis in sporadic cerebral cavernous malformation (CCM)[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 64:220-226.
- [17] Ben BA, Chahed H, Dumont F, et al. Identification of biomarker panels as predictors of severity in coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3):1518-1530.
- [18] Xing Y, Guo J, Gai L, et al. Serum YKL-40 is associated with the severity of coronary artery disease and hypertension[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(11):1121-1122.
- [19] Zhang H, Zhou W, Cao C, et al. Amelioration of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by combined RNA interference of lipoprotein-associated phospholipase A2 and YKL-40[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0202797.
- [19] Zhang H, Zhou W, Cao C, et al. Amelioration of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by combined RNA interference of lipoprotein-associated phospholipase A2 and YKL-40[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0202797.
- [20] Wang Y, Li B, Jiang Y, et al. YKL-40 is associated with Ultrasound-determined carotid atherosclerotic plaque instability[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:622869.
- [21] Jiao Y, Qin Y, Zhang Z, et al. Early identification of carotid vulnerable plaque in asymptomatic patients[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):429.
- [22] Jin Y, Cao JN, Wang CX, et al. High serum YKL-40 level positively correlates with coronary artery disease[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(2):133-139.
- [23] Yang L, Dong H, Lu H, et al. Serum YKL-40 predicts long-term outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12):e14920.
- [23] Yang L, Dong H, Lu H, et al. Serum YKL-40 predicts long-

- term outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12):e14920.
- [24] Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, et al. Association of vascular indices with novel circulating biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Biochem*, 2018, 53:31-37.
- [25] Akboga MK, Yalcin R, Sahinarslan A, et al. Effect of serum YKL-40 on coronary collateral development and SYNTAX score in stable coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224:323-327.
- [26] Ściborski K, Gierlotka M, Protasiewicz M, et al. YKL-40 as a predictor of mortality after acute coronary syndrome[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(4):343-345.
- [27] Tan Y, Ji X, Mo Z, et al. Serum YKL-40 positively correlates with MMP-9 and CRP in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction following emergency treatment[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47):e17950.
- [28] Harutyunyan M, Götze JP, Winkel P, et al. Serum YKL-40 predicts long-term mortality in patients with stable coronary disease: a prognostic study within the CLARICOR trial[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(7):945-951.
- [29] Schroder J, Jakobsen JC, Winkel P, et al. Prognosis and reclassification by YKL-40 in stable coronary artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(5):e014634.
- [30] Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, et al. Elevated serum YKL40 level is a predictor of MACE during the long-term follow up in hypertensive patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(3):271-274.
- [31] Bakirci EM, Degirmenci H, Hamur H, et al. New inflammatory markers for prediction of non-dipper blood pressure pattern in patients with essential hypertension: Serum YKL-40/Chitinase 3-like protein 1 levels and echocardiographic epicardial adipose tissue thickness[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(6):505-510.
- [32] Xu T, Zheng X, Wang A, et al. Association of CHI3L1 gene variants with YKL-40 levels and hypertension incidence: a population-based nested case-control study in China[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2):919-924.
- [33] Xu T, Zhong C, Wang A, et al. YKL-40 is a novel biomarker for predicting hypertension incidence among prehypertensive subjects: a population-based nested case-control study in China[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 472:146-150.
- [34] Xu T, Zhong C, Wang A, et al. YKL-40 level and hypertension incidence: a population-based nested case-control study in China[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11):e004534.
- [35] 卓裕丰, 程颖, 解强, 等. 慢性心力衰竭与几丁质酶-3样蛋白-1的相关性探讨[J]. *广州医学院学报*, 2013, 41(01):7-9.
- [35] 卓裕丰, 程颖, 解强, 等. 慢性心力衰竭与几丁质酶-3样蛋白-1的相关性探讨[J]. *广州医学院学报*, 2013, 41(1):7-9.
- [36] Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1281-1295.
- [37] Abdul R. 慢性心力衰竭患者血浆YKL-40水平的变化及临床意义[D]. 山东:济宁医学院, 2020.
- (收稿:2021-09-14 修回:2022-01-18)
(本文编辑:王雨婷)