

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与心血管疾病的关系

王彦军 贾 方 孙建辉

【摘要】 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)是一种新型的炎症标志物,能够反映体内免疫激活程度和炎症水平。大量研究显示 suPAR 在心血管疾病中呈高表达,与动脉粥样硬化性疾病的斑块炎症反应、斑块稳定性及心力衰竭的发生有着密切关系,并且对心血管事件的发生有一定的预测性。

【关键词】 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体;心血管疾病;炎症

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.002

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)的可溶形式。uPAR 含 3 个同源折叠区域,即 DI、DII 和 DIII(依次从氨基端到羧基端),在 DI 区端存在尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)的结合位点,与 uPA 呈高亲和力^[1]。uPA 与 uPAR 结合可以激活纤溶系统溶解血栓,还可激活基质蛋白酶(如基质金属蛋白酶),导致细胞外基质降解,介导细胞黏附、组织修复、血管再生及肿瘤细胞的分化和转移等^[2-3]。在 DIII 区端存在 1 个糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚,可将 uPAR 连接在单核-巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞、平滑肌细胞及肿瘤细胞等细胞膜表面^[4]。在多种蛋白酶和炎症因子作用下,GPI 可被切除,形成失去 GPI 结构的 suPAR。suPAR 有 3 种结构形式,包括 suPAR(DI)、suPAR(DII~III)和 suPAR(DI~III),可存在于血浆、血清、尿液、脑脊液及肿瘤导致的胸腹水等体液中,并能反映机体的免疫活化程度和炎症水平^[5]。近年的研究证实,suPAR 作为一种新型的炎症标志物,在心血管疾病的发生、发展及预测中发挥重要作用。

1 suPAR 在心血管疾病中应用

1.1 动脉粥样硬化性疾病

动脉粥样硬化被认为是一种炎症性疾病,发病早期由于低密度脂蛋白(LDL)微粒在血管壁内膜下

沉积,内膜下集聚的 LDL 颗粒可以通过多种途径(如氧化应激)进行自我修饰,如氧化 LDL(ox-LDL)可以诱导内皮细胞激活,募集大量炎症细胞(中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等),启动炎症反应,促进动脉粥样硬化进展^[6-8]。动脉内膜下募集的大量炎症细胞可以释放多种蛋白水解酶(弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶等)和炎症细胞因子导致自身膜表面 uPAR 的切割,从而形成 suPAR。suPAR 可以通过细胞黏附、趋化及免疫活化等作用使更多的炎症细胞在内膜下聚集形成正反馈,进一步放大炎症反应^[9]。Asciutto 等^[10]研究了有明显症状和无症状、因颈动脉斑块狭窄行颈动脉内膜切除术的 134 例患者的颈动脉斑块标本,根据是否长期应用 β 受体阻滞剂分为两组,检测斑块中 suPAR、脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)及其酶解产物溶血卵磷脂(lysopcs)。结果发现在长期服用 β 受体阻滞剂患者的斑块中,suPAR 和 Lp-PLA2 水平低于未服用 β 受体阻滞剂的患者斑块,并且两种因子之间存在正相关性。Edsfeldt 等^[11]研究发现,在粥样斑块中存在高浓度 suPAR,且与一些炎症因子水平呈正相关。推测 suPAR 与动脉粥样斑块中的炎症反应有关,然而具体机制尚待进一步研究。

不稳定性斑块在血流动力学改变、应激、高脂饮食、炎症等作用下发生破裂,导致血栓形成及栓塞引起严重并发症(如急性冠脉综合征、脑栓塞、重要器官组织缺血坏死等)。有研究显示,suPAR 可作为不稳定性斑块易损的标志物^[12]。Edsfeldt 等^[11]的研究纳入了 162 例有症状和无症状的颈动脉粥样斑块患者,比较了两组患者血浆和斑块匀浆

中的 suPAR 水平,结果显示有症状患者的血浆和斑块匀浆中的 suPAR 水平比无症状患者高,分别为 5.04 ng/mL 对 4.61 ng/mL, $P = 0.026$; 0.041 $\mu\text{g/g}$ 对 0.022 $\mu\text{g/g}$, $P = 0.001$,并且两组患者斑块匀浆中 suPAR 水平与炎症细胞因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等呈正相关,提示有症状斑块比无症状斑块中的炎症反应强,内膜下聚集更多的炎症细胞,分泌的大量炎症细胞因子和蛋白水解酶,能上调 uPAR 在血管内皮细胞和平滑肌细胞上的表达,促进 suPAR 释放,并能导致平滑肌细胞凋亡坏死,使平滑肌细胞分泌细胞外基质减少,使纤维帽变薄,导致斑块易损^[13-16]。suPAR 对斑块易损有一定的提示价值,与光学相干断层成像(OCT)^[17]、血管内超声(IVUS)^[18]和冠脉造影相比,能减少创伤性操作导致的不良反应。然而,体内 suPAR 水平易受其他合并症影响,单独以 suPAR 水平评估斑块稳定性还存在一定的局限性。

1.2 心力衰竭

Borne 等^[19]对 1991~1996 年参加马尔默饮食和癌症研究的 4 530 名受试者(年龄 46~68 岁,女性占 61%)的一些指标进行测量,即血压、血脂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)及 suPAR 等,记录相关病史(吸烟、饮酒、高血压、服用降压药及糖尿病史等),并进行了 16.3 年的随访,发现有 109 例被诊断为新发心力衰竭,321 例被诊断为心房颤动。结果显示,suPAR 与 NT-proBNP 呈明显正相关($P < 0.001$);COX 模型多因素分析发现,在校正年龄和性别后,suPAR 最高组是最低组心力衰竭发生率的 3.33 倍(95% CI: 1.91~5.81, $P < 0.001$);校正除 hs-CRP 外的所有入选因素,为 1.98 倍(95% CI: 1.11~3.53, $P < 0.006$);校正所有入选因素,为 1.82 倍(95% CI: 1.02~3.27, $P < 0.018$)。而在 suPAR 与心房颤动之间,未发现相关性。suPAR 与心力衰竭之间的关联机制尚不明确,可能的解释是 suPAR 主要来自炎症细胞分泌的各种蛋白水解酶,以及炎症因子使自身膜表面 uPAR 切割形成。suPAR 水平升高,反映了体内存在高水平炎症。suPAR 升高组的心力衰竭发生率较高,说明高水平炎症可能通过血流动力学异常、心肌重塑和降低心肌收缩力等途径促进心力衰竭的发生,这与既往研究的结论一致^[20-21]。

Wu 等^[22]纳入 173 例腹膜透析患者,其中 59 例患者存在左室舒张功能障碍,114 例无左室舒

张功能障碍,比较两组患者血清中 IL-6 和 TNF- α 水平,结果发现,左室舒张功能障碍组的血清 IL-6 和 TNF- α 较高($P < 0.001$);多因素分析表明,IL-6 和 TNF- α 均能增加左室舒张功能障碍的发生。该研究证实了炎症在心力衰竭发生和发展中具有重要作用,这与 Niethammer 等^[23]的研究结论一致。

2 suPAR 在心血管事件中的价值

Persson 等^[24]发现,suPAR 可独立于其他心血管疾病危险因素,增加老年患者心血管事件的发生。该研究纳入了来自马尔默饮食和癌症研究中心的 569 例受试者(平均年龄为 65.5 岁),对其进行了 14.1 年的随访,在随访期间有 87 例受试者发生了心血管事件。由于 suPAR 呈偏态分布,将 suPAR 实行三分位数划分为 3 组,COX 模型多因素分析显示,校正年龄和性别后,suPAR 最高组心血管事件的风险是 suPAR 最低组的 2.53 倍;校正所有包含在本研究中的危险因素后,suPAR 最高组心血管事件风险是最低组的 2.25 倍。近期,该研究组选取来自该中心的 5 166 名受试者(年龄为 45~68 岁),完成了 15 年的随访,结果发现,校正所有该研究中的危险因素后,suPAR 最高组缺血性脑卒中风险是最低组的 1.5 倍;冠心病事件风险是最低组的 1.48 倍;该研究还发现,校正所有该研究中的危险因素后,在有颈动脉斑块的受试者中,suPAR 浓度越高,发生缺血性脑卒中的风险越高^[25]。Lynqbaek 等^[26]纳入 296 例持续胸痛、诊断为 ST 段抬高型心肌梗死、行早期经皮冠状动脉介入(PCI)术的患者,进行了长达 5.76 年的随访,结果发现,随着 suPAR 升高,其他原因的死亡率和再发心肌梗死风险也相应增加。Meijers 等^[27]对 476 例轻度和中度慢性肾病患者进行了 57 个月的随访,发现有 52 例死亡,76 例至少发生 1 种致命或非致命心血管事件;高水平的 suPAR 与高致死率和高风险的心血管事件明显相关。Eugen-olsen 等^[28]研究发现,suPAR 对正常人群心血管事件的发生也有预测意义。上述研究均表明,suPAR 是心血管事件的危险因素,且对心血管事件的发生有一定的预测作用。Lynqbaek 等^[29]发现,suPAR 能够提供比弗雷明汉危险记分(FRS)更好的预测信息;将 suPAR 和 C-反应蛋白(CRP)联合应用可显著提高其对心血管事件的预测能力。suPAR 是反映全身炎症水平的指标,受系统性炎症的影响较大,故其作为心血管高危人群筛查指标的特异性欠佳。

参 考 文 献

- [1] Høyer-Hansen G, Lund IK. Urokinase receptor variants in tissue and body fluids[J]. *Adv Clin Chem*, 2007, 44: 65-102.
- [2] Castellino FJ, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin system[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93 (4): 647-654.
- [3] Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3 (12): 932-943.
- [4] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R63.
- [5] Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball[J]. *Dis Markers*, 2009, 27(3): 157-172.
- [6] Skälén K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 417(6890): 750-754.
- [7] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [8] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice[J]. *Circ J*, 2010, 74(2): 213-220.
- [9] Pliyev BK. Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87)[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 321(1-2): 111-122.
- [10] Asciutto G, Edsfieldt A, Dias NV, et al. Treatment with beta-blockers is associated with lower levels of Lp-PLA2 and suPAR in carotid plaques[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22 (6): 438-443.
- [11] Edsfieldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3305-3312.
- [12] Olson FJ, Thurison T, Ryndel M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor forms in plasma as markers of atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(1-2): 124-130.
- [13] Chavakis T, Willuweit AK, Lupu F, et al. Release of soluble urokinase receptor from vascular cells[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(2): 686-693.
- [14] Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(8): 253-258.
- [15] Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(1): 19-27.
- [16] Rastogi S, Rizwani W, Joshi B, et al. TNF- α response of vascular endothelial and vascular smooth muscle cells involve differential utilization of ASK1 kinase and p73[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(2): 274-283.
- [17] Kubo T, Tanaka A, Ino Y, et al. Assessment of coronary atherosclerosis using optical coherence tomography[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(9): 895-903.
- [18] Fujii K, Hao H, Ohyanagi M, et al. Intracoronary imaging for detecting vulnerable plaque[J]. *Circ J*, 2013, 77 (3): 588-595.
- [19] Borné Y, Persson M, Melander O, et al. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation[J/OL]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (4): 377-383 [2014-08-13]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.49/abstract>. [published online ahead of print Jan 23, 2014]
- [20] Yndestad A, Damås JK, Oie E, et al. Systemic inflammation in heart failure—the whys and wherefores[J]. *Heart Fail Rev*, 2006, 11(1): 83-92.
- [21] Engström G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(3): 217-222.
- [22] Wu CK, Huang YT, Lin HH, et al. Dissecting the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction and inflammation in peritoneal dialysis patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62722.
- [23] Niethammer M, Sieber M, von Haehling S, et al. Inflammatory pathways in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 129(1): 111-117.
- [24] Persson M, Engström G, Björkbacka H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220 (2): 502-505.
- [25] Persson M, Östling G, Smith G, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease[J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 18-23.
- [26] Lyngbæk S, Marott JL, Møller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(12): 1756-1763.
- [27] Meijers B, Poesen R, Claes K, et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 210-216.
- [28] Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population[J]. *J Intern Med*, 2010, 268(3): 296-308.
- [29] Lyngbæk S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2904-2911.

(收稿: 2014-08-13 修回: 2014-09-19)

(本文编辑: 孙 雯)