

低密度脂蛋白受体相关蛋白5对糖尿病合并心肌梗死患者心肌纤维化的影响

张辉 付东琳 柏明成

【摘要】 目的:探讨血清低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP5) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并急性心肌梗死 (AMI) 患者心肌纤维化 (MF) 的影响。 **方法:**选取四川省盐亭县人民医院 2021 年 3 月至 2023 年 11 月收治的 142 例 AMI 患者, 其中 45 例合并 T2DM 的患者为 T2DM+AMI 组, 97 例未合并 T2DM 的患者为 AMI 组。比较 2 组一般资料、LRP5 表达水平、心功能指标和 MF 指标;采用 Pearson 相关分析 T2DM+AMI 组患者 LRP5 表达水平与心功能和 MF 指标的相关性;采用单因素有序 logistic 回归分析 T2DM+AMI 组患者 LRP5 表达水平对 MF 指标的影响。 **结果:** T2DM+AMI 组多支血管病变比例、Killip 分级 III~IV 级患者比例高于 AMI 组 ($P<0.05$); T2DM+AMI 组左室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV)、心输出量 (CO)、二尖瓣口舒张早期和晚期血流速度峰值的比值 (E/A) 低于 AMI 组 ($P<0.05$); T2DM+AMI 组透明质酸 (HA)、I 型前胶原 (PC I)、III 型前胶原 (PC III)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 表达水平高于 AMI 组 ($P<0.05$); 相关分析显示, T2DM+AMI 患者 LRP5 表达水平与 LVEF、SV、CO、E/A 呈负相关 ($r=-0.275$ 、 -0.211 、 -0.242 、 -0.234 , P 均 <0.05), 与 HA、PC I、PC III、TGF- $\beta 1$ 、MMP-2 呈正相关 ($r=0.316$ 、 0.332 、 0.354 、 0.395 、 0.366 , P 均 <0.05); 单因素有序 logistic 回归分析结果显示 LRP5 是 T2DM+AMI 患者 HA (OR=1.291)、PC I (OR=1.273)、PC III (OR=1.682)、TGF- $\beta 1$ (OR=1.935)、MMP-2 (OR=1.643) 表达水平增加的危险因素 ($P<0.05$)。 **结论:** T2DM 合并 AMI 患者心功能恶化与 MF 程度比单纯 AMI 患者更加严重, LRP5 表达水平增加是 T2DM 合并 AMI 患者发生 MF 的危险因素。

【关键词】 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5; 心肌纤维化; 糖尿病; 心肌梗死; 心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.013

Relationship between serum low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and myocardial fibrosis in diabetic patients with myocardial infarction Zhang Hui¹, Fu Donglin², Bai Mingcheng¹. 1. Department of Cardiovascular Medicine, Yanting County People's Hospital, Mianyang 621699; 2. Department of Critical Care Medicine, Chongqing People's Hospital, Chongqing 401121, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of serum low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) in the pathogenesis of myocardial fibrosis (MF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** 142 patients with AMI admitted to Yanting County People's Hospital in Sichuan Province from March 2021 to November 2023 were enrolled. Among them, 45 patients had T2DM and 97 were non-diabetics. Clinical characteristics, serum level of LRP5 expression, cardiac function and degree of MF were compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the relationship between LRP5 expression level and cardiac function and MF, and univariate logistic regression was performed to determine the effect of LRP5 expression on degree of MF in patients with T2DM and AMI. **Results:** The proportions of multi-vessel disease and Killip class III or IV

作者单位: 621699 绵阳, 四川省盐亭县人民医院心血管内科 (张辉, 柏明成); 401121 重庆市人民医院重症医学科 (付东琳)

通信作者: 柏明成, E-mail: ZH_9763@163.com

were higher, left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume, cardiac output and E/A ratio were lower, and hyaluronic acid (HA), pro-collagen I or III, TGF- β 1 and MMP-2 were more elevated in diabetic patients with AMI compared to those in non-diabetic AMI patients (all $P < 0.05$). Serum level of LRP5 expression correlated inversely with LVEF, stroke volume, cardiac output and E/A ($r = -0.275, -0.211, -0.242, -0.234$, all $P < 0.05$), but was positively related to HA, pro-collagen I or III, TGF- β 1 and MMP-2 in T2DM patients with AMI ($r = 0.316, 0.332, 0.354, 0.395, 0.366$, all $P < 0.05$). Univariate logistic regression analysis showed that LRP5 was associated with increased HA (OR=1.291), pro-collagen I (OR=1.273) or III (OR=1.682), TGF- β 1 (OR=1.935) and MMP-2 (OR=1.643) in diabetic AMI patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** T2DM patients with AMI had lower cardiac function and higher degree of MF compared with non-diabetic AMI patients. An increased expression of LRP5 confers a risk factor for MF in patients with T2DM and AMI.

【Key words】 Low-density lipoprotein receptor-related protein 5; Myocardial fibrosis; Diabetes mellitus; Myocardial infarction; Heart failure

糖尿病患者是心血管疾病的高发人群。2021 年世界糖尿病成年患者达 5.37 亿, 其中约 2/3 的糖尿病患者直接死因为心血管疾病^[1]。急性心肌梗死 (AMI) 是心血管疾病最危重的类型, 随着急诊介入手术的普及, AMI 患者的病死率已大幅降低, 但幸存者的心力衰竭发生率仍高达 32%~48%^[2]。心肌纤维化 (MF) 是指由于多种病理因素导致心肌细胞外基质 (ECM) 过量沉积, 最终造成胶原成分比例失调且排列紊乱, 引起心室壁顺应性减退, 心功能处于失代偿状态, 易诱发心力衰竭等。MF 是心力衰竭的重要病理基础。已有研究表明, 在糖尿病病理刺激下, 心脏成纤维细胞更容易发生异常增殖, 分泌过多 ECM, 促进 MF 病程进展^[3]。合并糖尿病的 AMI 患者心力衰竭风险升高 2~3 倍^[4]。发生组织纤维化是多种信号通路共同作用的结果, 其中转化生长因子 (TGF)- β /Smads 传导通路被认为是促进 ECM 沉积的最主要通路^[5]。研究发现低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP5) 参与骨代谢及脂质代谢过程, 其缺失、突变可导致骨质疏松、肿瘤等多种疾病^[6-7]。LRP5 还可激活 TGF- β /Smads 通路, 参与肾纤维化、肺纤维化过程^[8-9]。但 LRP5 对 MF 的影响尚需进一步探索。本研究探讨 LRP5 对糖尿病合并 AMI 患者 MF 机制的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取四川省盐亭县人民医院 2021 年 3 月至 2023 年 11 月收治的 142 例 AMI 患者, 其中 45 例合并 2 型糖尿病 (T2DM) 的患者为 T2DM+AMI 组, 97 例未合并 T2DM 的患者为 AMI 组。纳入标准:

(1) 符合 AMI 诊断标准^[10]; (2) T2DM+AMI 组同时符合 T2DM 诊断标准^[11]; (3) 临床资料完整, 自愿参加研究。排除标准: (1) 合并严重呼吸系统疾病; (2) 严重肝肾功能不全; (3) 合并先天性心脏病; (4) 合并周围血管疾病; (5) 合并全身感染性疾病; (6) 神经、精神等系统严重疾病; (7) 合并恶性肿瘤; (8) 既往接受过心血管手术; (9) 近 8 周参与其他临床试验。

1.2 收集临床资料

记录 2 组患者性别、年龄、既往病史、冠状动脉病变部位、病变支数、Killip 分级等。

1.3 检测血清 LRP5

采集空腹静脉血 3 mL, 离心处理取上清液。将 0.5 mL 血清加入无 RNA 酶的离心管中, 加入 500 μ L Trizol 试剂, 混合均匀, 加入 200 μ L 氯仿, 混匀静置后 3 000 r/min 转速 (离心半径 3 cm) 离心 10 min, 取最上层 250 μ L 液体加入新离心管中, 添加等体积异丙醇, 混匀后静置 15 min, 再行 3 000 r/min 转速 (离心半径 3 cm) 离心 10 min 获取 RNA 沉淀。使用逆转录试剂盒逆转录 RNA 获得 cDNA, 采用实时荧光定量法检测 LRP5 表达水平。试剂盒购自上海奕杉生物公司。

1.4 检测心功能指标

采用 GE LOGIQ P3 超声诊断仪检测左室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV)、心输出量 (CO), 计算二尖瓣口舒张早期和晚期血流速度峰值的比值 (E/A)。

1.5 检测 MF 相关指标

采集空腹静脉血 3 mL, 离心处理取上清液。

采用放射免疫法检测 I 型前胶原 (PC I)、III 型前胶原 (PC III)、透明质酸 (HA)。采用酶联免疫吸附法检测 TGF-β1、基质金属蛋白酶 (MMP)-2。试剂盒均购自上海晶抗生物公司。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。K-S 检验判断计量资料的分布形态后,符合正态分布采用均数 ± 标准差进行描述,计量资料采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关分析采用 Pearson 相关分析。使用单因素有序 logistic 回归分析 LRP5 水平对 MF 指标的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组基线资料

T2DM+AMI 组 45 例,男 26 例,女 19 例;年龄 53~78 岁,平均 (62.93±5.94) 岁;体质量指数 21.34~26.25 kg/m²,平均 (24.69±2.96) kg/m²。AMI 组 97 例,男 59 例,女 38 例;年龄 56~79 岁,平均 (61.75±4.97) 岁;体质量指数 21.53~26.73 kg/m²,平均 (24.53±2.81) kg/m²。T2DM+AMI 组多支血管病变比例、Killip 分级 III~IV 级患者比例高于 AMI 组 ($P<0.05$);2 组其他指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表1 2组基线资料比较

项目	T2DM+AMI组 (n=45)	AMI组 (n=97)	χ^2/t	P
性别/例 (%)			0.119	0.730
男	26 (57.78)	59 (60.82)		
女	19 (42.22)	38 (39.18)		
年龄/岁	62.93±5.94	61.75±4.97	1.236	0.219
体质量指数/kg·m ⁻²	24.69±2.96	24.53±2.81	0.310	0.757
合并高血压/例 (%)	21 (46.67)	42 (43.30)	0.141	0.707
梗死部位/例 (%)			0.558	0.906
前壁	14 (31.11)	31 (31.96)		
后壁	4 (8.89)	11 (11.34)		
侧壁	11 (24.44)	26 (26.80)		
下壁	16 (35.56)	29 (29.90)		
病变血管/例 (%)			0.247	0.884
左前降支	26 (57.78)	57 (58.76)		
右冠状动脉	14 (31.11)	27 (27.84)		
左回旋支	5 (11.11)	13 (13.40)		
病变血管数/例 (%)			4.841	0.028
单支	18 (40.00)	58 (59.79)		
多支	27 (60.00)	39 (40.21)		
Killip 分级/例 (%)			16.050	<0.001
I~II 级	14 (31.11)	65 (67.01)		
III~IV 级	31 (68.89)	32 (32.99)		

2.2 2组血清LRP5表达水平、心功能指标和MF 指标的比较

T2DM+AMI 组 LVEF、SV、CO、E/A 低于 AMI 组 ($P<0.05$),T2DM+AMI 组 LRP5、HA、PC I、PC III、TGF-β1、MMP-2 表达水平高于 AMI 组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 T2DM+AMI患者LRP5表达与心功能和MF 指标的相关性

T2DM+AMI 患者 LRP5 表达水平与 LVEF、

SV、CO、E/A 呈负相关 ($r=-0.275$ 、 -0.211 、 -0.242 、 -0.234 , P 均 <0.05),与 HA、PC I、PC III、TGF-β1、MMP-2 呈正相关 ($r=0.316$ 、 0.332 、 0.354 、 0.395 、 0.366 , P 均 <0.05)。

2.4 LRP5是T2DM+AMI患者MF指标升高的危险因素

以 MF 各项指标中位数 (HA :236.56 μg/L ; PC I :295.48 μg/L ; PC III :109.74 μg/L ; TGF-β1 :489.85 ng/L ; MMP-2 :143.29 ng/L) 将 T2DM+

AMI 患者分为高 HA 与低 HA 亚组、高 PC I 与低 PC I 亚组、高 PC III 与低 PC III 亚组、高 TGF- β 1 与低 TGF- β 1 亚组、高 MMP-2 与低 MMP-2 亚组。以

有序 logistic 回归分析,结果显示 LRP5 是 T2DM+AMI 患者 MF 指标升高的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表2 2组心功能指标比较

项目	T2DM+AMI组 ($n=45$)	AMI组 ($n=97$)	t	P
LRP5	1.49 ± 0.28	0.62 ± 0.21	20.590	<0.001
LVEF/%	41.83 ± 8.85	46.27 ± 7.94	2.989	0.003
SV/mL	52.24 ± 7.36	57.62 ± 6.99	4.196	<0.001
CO/L \cdot min ⁻¹	3.32 ± 0.63	3.96 ± 0.58	5.952	<0.001
E/A	0.51 ± 0.18	0.64 ± 0.14	4.689	<0.001
HA/ μ g \cdot L ⁻¹	242.82 ± 54.93	197.93 ± 35.28	5.863	<0.001
PC I/ μ g \cdot L ⁻¹	288.73 ± 36.20	225.93 ± 32.78	10.273	<0.001
PC III/ μ g \cdot L ⁻¹	113.72 ± 16.92	94.83 ± 14.74	6.775	<0.001
TGF- β 1/ng \cdot L ⁻¹	515.28 ± 63.22	442.97 ± 61.75	6.444	<0.001
MMP-2/mg \cdot L ⁻¹	157.02 ± 25.92	135.82 ± 21.96	5.050	<0.001

表3 T2DM+AMI患者MF指标升高的logistic回归分析

项目	B	标准误	Wald	P	OR值	95%CI
HA	0.724	0.271	2.479	0.005	1.291	1.045~1.642
PC I	0.529	0.194	2.705	0.003	1.273	1.064~1.703
PC III	0.732	0.241	3.119	<0.001	1.682	1.264~2.788
TGF- β 1	1.282	0.132	3.381	<0.001	1.935	1.371~3.193
MMP-2	0.892	0.381	2.964	<0.001	1.643	1.384~2.905

3 讨论

AMI 后易出现严重心力衰竭,是导致患者死亡的主要原因。已有研究表明,AMI 后心力衰竭的病理特征为心肌重构,与 MF 密切相关^[12]。对于 T2DM 患者,持续高血糖导致的心脏成纤维细胞异常激活是其心脏损伤的关键环节^[3]。在正常心脏组织中,成纤维细胞处于“静息”状态,增殖与迁移能力较弱,主要起构成心脏网状纤维结构的作用。在持续高血糖等病理因素的刺激下,葡萄糖转运蛋白 1 水平升高,导致心脏成纤维细胞异常激活,通过多种途径导致 MF^[13-14]:(1)促炎与促纤维化因子大量合成,导致炎症细胞浸润与成纤维细胞增殖;(2)合成大量 MMP,促进成纤维细胞迁移;(3)加速胶原蛋白以及其他血管基底膜蛋白的沉积,致使瘢痕形成。随着 MF 的加重,导致心脏重构,诱发心力衰竭。

本研究发现,T2DM+AMI 患者心功能恶化与 MF 程度比单纯 AMI 患者更加严重,这与高糖状态刺激成纤维细胞活化从而加重心脏损伤的结论一致^[3,13-14]。目前研究已证实 MF 过程与 HA、PC I、

PC III 等生物标志物有关。心肌 ECM 中胶原数量、组成和结构的变化参与心脏重构过程,导致心肌结构紊乱,这些非心肌细胞在决定心肌对病理刺激的反应方面起重要作用^[15]。I、III 型胶原蛋白占 ECM 总量的 90% 以上,血清 HA、PC I、PC III 水平是 I、III 型胶原蛋白合成的重要指标,可反映 MF 严重程度^[16]。TGF- β 具有促纤维化的作用,一方面可诱导成纤维细胞分化成肌成纤维细胞,并作用于细胞间质成分(包括胶原蛋白、纤维连接蛋白等),加速其生成过程;另一方面下调胶原酶、弹性蛋白酶等,延缓 I 型胶原的分解,从而导致细胞间质沉积异常增多^[17]。已发现 TGF- β 在慢性心力衰竭患者中普遍升高,其是导致 MF 加重的独立危险因素^[18]。MMP-2 可切割未激活的 TGF- β 前体并产生不同的蛋白水解物,从而导致 TGF- β 活化^[19]。MMP-2 在正常生理状态下呈低表达,当机体组织处于病理状态时,会异常升高,其表达水平与心力衰竭严重程度呈正相关。因此临床中常检测上述因子的表达量来反映 MF 进展状况。

LRP5 是低密度脂蛋白受体,多项研究发现

LRP5 可影响肾、肺、肝纤维化进程^[8-9,20]。Lam 等^[8]研究发现 LRP5 表达水平与肺纤维化的发病及病情严重程度密切相关,敲除 LRP5 基因可下调实验小鼠的 TGF- β 水平,从而减轻小鼠肺纤维化。He 等^[9]研究发现 LRP5 可激活 TGF- β /Smads 传导通路,促进肾纤维化进展。余思佳^[20]指出,LRP5 在肝纤维化患者中的表达水平明显升高,且其与肝纤维化分级存在正相关,LRP5 通过激活 TGF- β /Smads 信号通路,导致肝星状细胞活化,在肝纤维化病情进展中起重要作用。本研究发现 LRP5 是 T2DM 合并 AMI 患者 MF 指标升高的危险因素。结合既往研究,本研究推测 LRP5 可能通过作用于 TGF- β ,增强 TGF- β 的信号转导,激活 TGF- β /Smads 信号通路,进一步促进 HA、PC I、PC III 等的合成,导致细胞外基质异常沉积,从而促进 MF 指标的升高。

综上,LRP5 在 T2DM 合并 AMI 患者中明显升高,与 MF 的发生及进展密切相关,其作用机制可能与激活 TGF- β /Smads 信号通路有关。因此,干预 LRP5 表达水平,阻断 LRP5 对 TGF- β /Smads 信号通路的激活,可能为改善 AMI 患者 MF 进展、延缓心肌重构提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.
- [2] Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1):222-237.
- [3] Li JM, Chen FF, Li GH, et al. Soluble klotho-integrin β 1/ERK1/2 pathway ameliorates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. FASEB J, 2021, 35(11):e21960.
- [4] 李馨, 王文斌. 代谢综合征对老年ST段抬高型心肌梗死患者短期预后的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(10):988-993.
- [5] 梁浩, 张娜, 赵乐, 等. miR-92a通过调控TGF- β 1/Smads通路对心房颤动心肌纤维化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16):4015-4021.
- [6] 黄建, 段文蓉, 郭燕妮. 老年COPD患者并发骨质疏松与LRP5基因多态性的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(16):1729-1732.
- [7] 齐文婷. LRP5基因促进食管癌进展的分子机制研究[D]. 开封: 河南大学, 2023.
- [8] Lam AP, Herazo-Maya JD, Sennello JA, et al. Wnt coreceptor Lrp5 is a driver of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(2):185-195.
- [9] He XM, Cheng R, Huang C, et al. A novel role of LRP5 in tubulointerstitial fibrosis through activating TGF- β /Smad signaling[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):45.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10):766-783.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [12] 高风, 郭丽君, 马晓昌. 心肌梗死后心力衰竭动物模型的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(16):2984-2988.
- [13] 周驰, 杨雅元, 阚洪爽, 等. 长链非编码RNA在心肌纤维化中的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(5):443-447.
- [14] 张洁婷, 郭航远, 池菊芳. 糖尿病心肌病心肌纤维化的机制及治疗研究进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(16):1777-1780.
- [15] 郭昊宇, 李伟权, 刘开源, 等. 基于细胞外基质仿生工程心肌构建的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(10):1577-1584.
- [16] 苏兵, 刘娟, 高晓峰, 等. LncRNA H19通过调控心肌纤维化进程促进急性心肌梗死[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(18):4529-4534.
- [17] 徐敏, 岳峰, 宋勃, 等. 高迁移率族蛋白B1通过TGF- β /Smad3信号通路降低缺氧/复氧诱导的心肌细胞纤维化的机制[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(8):1018-1022.
- [18] 李依朔, 刘宁, 杨明, 等. 心肌纤维化在高血压心脏病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(7):627-630, 639.
- [19] 肖丽. 血清MMP2和MMP9在急性心肌梗死诊断中应用的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [20] 余思佳. LRP5在肝纤维化中的作用及机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.

(收稿:2023-12-23 修回:2024-05-13)

(本文编辑:洪玮)