

颈动脉粥样硬化易损斑块与血液生物标记物研究进展

刘毅恒^{1*}, 侯倩^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月25日

摘要

动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的重要病理基础, 其中30%由颈动脉粥样硬化性疾病引起。颈动脉易损斑块破裂、溃疡、血小板活化、血栓形成引起的动脉血栓被认为是缺血性脑卒中的发病机制, 所以早期发现和治疗颈动脉易损斑块对缺血性脑卒中有着重大的意义, 研究表明, 除了分子影像技术外, 血液生物标记物也可作为颈动脉斑块稳定性提供一定的诊断价值。

关键词

缺血性脑卒中, 颈动脉粥样硬化, 易损斑块, 生物标记物

Research Progress of Carotid Atherosclerotic Plaques and Blood Biomarkers

Yiheng Liu^{1*}, Qian Hou^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 25th, 2023; accepted: Oct. 19th, 2023; published: Oct. 25th, 2023

Abstract

Atherosclerosis is an important pathological basis of ischemic stroke, 30% of which are caused by

*第一作者。

#通讯作者。

carotid atherosclerotic diseases. Arterial thrombosis caused by rupture, ulceration, platelet activation and thrombosis of vulnerable carotid plaque are considered to be the pathogenesis of ischemic stroke. Therefore, early detection and treatment of vulnerable carotid plaque are of great significance for ischemic stroke. Studies have shown that in addition to molecular imaging technology, blood biomarkers can also provide certain diagnostic value for the stability of carotid plaque.

Keywords

Ischemic Stroke, Carotid Atherosclerosis, Vulnerable Plaque, Biomarker

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是中国死亡和残疾的主要原因之一, 其中缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型, 是导致过早死亡和疾病负担首要原因, 颈动脉粥样硬化斑块是引起急性缺血性脑卒中的主要病因[1]。动脉粥样硬化是一种主要由血管细胞和免疫细胞引发的慢性炎症性血管疾病, 其机制包括平滑肌细胞凋亡、基质合成、血管生成、动脉重塑、斑块破裂和血栓形成, 随后是坏死和钙化[2]。颈动脉斑块由动脉内膜增厚、血管腔阻塞和组织缺血形成。异常的脂质代谢和炎症反应可增加血管内壁的脂质沉积, 从而加速颈动脉斑块形成, 其中不稳定斑块破裂和血栓形成是引起急性缺血性脑卒中危险因素之一, 研究表明[3], 血管局部炎症反应在颈动脉粥样硬化过程中起着重要的作用, 其中炎症因子是斑块血栓形成的关键, 因此早期的检测生物标志物及时发现动脉易损斑块形成的危险因素, 这将有助于识别高危患者和进行早期干预。所以颈动脉易损斑块的生物标志物在临床实践中具有极其重要的意义。

2. 炎症相关生物标记物

2.1. C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)

CRP 是具有相同亚基的五聚体, CRP 有三种不同的形式: 天然五聚体 CRP、非天然五聚体 CRP 和单体 CRP, 其在正常生理环境中作为天然 CRP, 在局部病理和炎症环境中作为非天然五聚体 CRP [4]。CRP 的主要功能包括其与暴露在受损组织或细菌上的各种配体结合以增强吞噬作用和激活补体途径的能力, 从而使其能够发挥抗炎和促炎功能。动脉粥样硬化是一个炎症过程, 许多炎症细胞, 特别是巨噬细胞和泡沫细胞可以产生多种细胞因子, 这些细胞因子可以刺激 CRP 基因的肝脏表达并上调其表达[5], CRP 通过促进免疫细胞浸润而进一步加剧动脉粥样硬化。此外, 死亡细胞无效清除, 可导致细胞碎片和脂质的积累。这使斑块易于形成坏死的富含脂质的核心, 使颈动脉斑块易损性增加[6]。

2.2. 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)

IL-6 被认为是最突出的促炎细胞因子之一, 是由活化的单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、T 辅助细胞等分泌的可溶性促炎细胞因子[7]。在炎症的初始阶段, IL-6 在局部病变中合成后, 其通过血流移动到肝脏, 随后快速诱导广泛的急性期蛋白, 包括肝细胞中急性期蛋白如 CRP、血清淀粉样蛋白 A、纤维蛋白原和铁调素的合成, 而抑制白蛋白的产生。IL-6 还通过刺激抗体产生和效应 T

细胞的发育而在获得性免疫应答中发挥重要作用[8]。研究发现 IL-6 可调节巨噬细胞控制动脉粥样硬化相关血管内膜增生[9], 也与组织纤维化和血管内皮损伤有关, 促进血管生成并增加血管通透性通过刺激循环内皮细胞的增殖和迁移, 并且还参与 SMC 的增殖和迁移。一旦 IL-6 水平异常升高, 就会发生生理紊乱, 导致炎症损伤、斑块形成和破裂、血栓形成等一系列病理变化。这些变化对脑血管的发展有促进作用其作用[10]。所以 IL-6 是颈动脉斑块严重程度、易损性和进展的独立预测因子。

2.3. 钙卫蛋白(S100A8/A9)

S100 蛋白在人类中具有至少 25 个已知的成员, 有充分的证据表明, S100 蛋白家族的许多成员参与控制多种细胞内和/或细胞外功能[11], 在细胞内, S100 蛋白通过与多种靶蛋白, 包括酶、细胞骨架亚基、受体、转录因子和核酸相互作用参与调节增殖、分化、凋亡、Ca²⁺稳态、能量代谢、炎症和迁移, 侵袭。细胞外 S100 蛋白执行调节活性, 主要通过细胞表面受体如晚期糖基化终产物受体和 TLR-4 自分泌或旁分泌活化, 激活不同的细胞内信号通路, 从而介导 S100 蛋白的细胞外活性。作为细胞外信号, S100 蛋白已显示在正常和病理条件下调节细胞增殖、分化、存活和迁移、炎症和组织修复, 和发挥抗微生物活性[12] [13]。钙卫蛋白是包含 S100 A8 和 S100 A9 的异二聚体, 研究表明 S100 A8/A9 复合物在人和小鼠动脉粥样硬化病变中高度表达, 促进血管炎症, 并调节血管损伤期间白细胞和平滑肌细胞的炎症和增殖反应, 是致动脉粥样硬化过程的重要调节剂[14]。因此, S100 蛋白在心脑血管疾病的诊断、鉴别诊断、治疗和预后判断方面具有重要的价值和潜力。

3. 脂肪相关生物标记物

3.1. 低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(LDL-C/HDL-C)

HDL-C 在抗动脉粥样硬化中发挥重要作用, HDL-C 在反向胆固醇转运中, 它介导从外周和巨噬细胞泡沫细胞清除胆固醇的第一步, 以便肝脏清除[15]。通过其抗炎和抗氧化特性以及通过其促进细胞胆固醇流出的能力, 在多因素动脉粥样硬化过程的调节中是主要参与者[16], 帮助斑块稳定性增加。LDL-C 在动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生和发展中起着关键作用。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是 LDL 的传统生物学标志物。LDL-C 是由 Apo B-100 作为伴生载脂蛋白(占总含量的 20%)组成的脂蛋白, 密度为 1.019 至 1.063 g/mL, 直径为 20 至 25 nm。脂质核心含有 12% 的 TG 和 59% 的胆固醇酯。小的 LDL 颗粒比较大的 LDL 颗粒更致动脉粥样硬化[17], 最近的研究表明, LDL-C/HDL-C 比值与 HDL 颗粒分布密切相关。LDL-C/HDL-C 比值升高可抑制 HDL 成熟和胆固醇逆向转运过程, 从而促进动脉粥样硬化进展。因此, 监测 LDL-C/HDL-C 比值对识别颈动脉斑块形成的高危人群具有重要意义, LDL-C/HDL-C 比值可作为一种新的生物标志物来预测多种疾病的风险, 其比值与颈动脉斑块形成的危险性呈正相关具有预后价值[18]。

3.2. 脂联素(Adiponectin)

脂联素是一种主要由白色脂肪组织的脂肪细胞分泌的蛋白质, 是脂肪细胞响应细胞外刺激和代谢变化而释放的最丰富的脂肪因子, 对胰岛素抵抗、糖尿病和动脉粥样硬化的发展发挥保护作用, 在动脉粥样硬化患者中常以低脂联素血症出现[19]。脂联素的主要生物学功能为增强脂肪酸生物合成和抑制肝脏中糖异生, 外源性脂联素降低促炎因子如 TNF- α 、IL-6 和血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 的基因表达, 降低氧化应激, 具有抗氧化、抗炎和抗动脉粥样硬化作用[20]。研究显示[21]低脂联素血症的程度可能提示易损斑块稳定性降低, 因此也确定脂联素参与动脉易损斑块的成分是相关的。

3.3. 瘦素(Leptin)

瘦素是一种主要由脂肪细胞分泌的激素, 是一种促炎脂肪因子, 其向大脑发出可用能量储备的信号,

从而影响发育、生长、代谢和生殖[22]。研究显示[23]瘦素的外周作用包括刺激炎症反应、氧化应激、动脉粥样硬化形成和血栓形成, 从而促进内皮功能障碍、加重动脉粥样硬化斑块的发展和易损性。

3.4. 鸢尾素(Irisin)

鸢尾素是纤连蛋白 III 型含结构域 5 蛋白(FNDC 5)的膜外部分, 由骨骼肌分泌的鸢尾素进入循环系统并到达靶器官, 在靶器官中通过结合骨和脂肪细胞中的 $\alpha V\beta 5$ 整联蛋白受体发挥其生理作用, 其浓度与健康状况密切相关[24]。研究表明血清鸢尾素水平与动脉粥样硬化的严重程度呈负相关, 且随着病情的加重, 鸢尾素水平呈现不同程度的波动。鸢尾素被证明可以保护内皮细胞, 减少或延缓动脉粥样硬化的发生和发展。鸢尾素通过抑制 ox-LDL (氧化低密度脂蛋白)诱导的细胞炎症和细胞凋亡, 减少载脂蛋白 E 缺陷小鼠的动脉粥样硬化[25]。此外, 外源性鸢尾素的补充已显示通过抑制 ROS-NLRP 3 炎性体信号传导来改善晚期糖基化终产物诱导的炎症和新生内膜形成、内皮损伤, 并改变动脉粥样硬化的进展[26]。总体而言, 无论是单独或与其他标志物相结合, 鸢尾素具有一个高的动脉粥样硬化斑块的存在预测价值。

4. 其他生物标记物

4.1. 基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMP)

MMP 是锌依赖性内肽酶家族, 其降解细胞外基质中的各种蛋白质。MMP 具有前肽序列、具有催化锌的催化金属蛋白酶结构域、铰链区或接头肽和血红素结合蛋白结构域[27]。基质金属蛋白酶是一组能够降解细胞外基质成分如弹性蛋白、蛋白多糖和胶原的蛋白水解酶。MMP 的活性受蛋白酶抑制剂调节, 即金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)和 $\alpha 2$ -巨球蛋白。所有 30 种已知的哺乳动物 MMPs 都参与了与血管重塑相关的各种生物学现象。MMP 具有改变血管大小和组成的能力;血管可塑性和修复所必需的过程。然而, 过度的 MMP 释放可能导致不适当的心血管重构和动脉粥样硬化。MMP 已在动脉粥样硬化斑块中检测到, 并在泡沫细胞簇 - 吞噬脂蛋白颗粒的巨噬细胞附近检测到[28]。MMP-9 水平一直是颈动脉斑块易损性的潜在新生物标志物。MMP9 形成蛋白水解酶家族, 其负责细胞外基质蛋白质如胶原、蛋白聚糖、纤连蛋白和弹性蛋白的降解。这些酶中的几种在动脉粥样硬化斑块的肩部区域过表达, 加重斑块不稳定, 特别是通过降解纤维帽 MMP 水平与颈动脉血管狭窄的程度无关, 但 MMP-9 血清水平与颈动脉 MRI 评估的斑块内出血相关, MMP-9 促进中间动脉粥样硬化病变中的动脉粥样硬化进展和纤维帽变薄, 并且仅在复杂和晚期病变中与斑块内出血相关[29]。

4.2. 微小 RNA (MicroRNAs)

微小 RNA 是大小为 19 至 25 个核苷酸的短 RNA 分子, 可调节靶基因的转录后沉默。单个 miRNA 可以靶向数百个 mRNA, 并影响通常参与功能相互作用途径的许多基因的表达[30]。微小 RNA 通过多种途径影响动脉粥样硬化, 加剧血管损伤, 一种方式是通过影响血管内皮细胞功能, 内皮细胞被促炎因子和氧化脂蛋白激活。内皮细胞的激活促进白细胞从血液募集到血管外组织, 从而导致动脉粥样硬化的发病机制加剧其衰老, 有几种 miRNA, 包括 miR-34a、miR-217 和 miR-146a, 它们与涉及内皮细胞衰老的调节机制相关[31]。血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化发展中起重要作用, 微小 RNA 被证明参与血管平滑肌细胞的表型转换, 特别是 miR-143/-145 簇, 其可以影响血管平滑肌细胞的结局并调节其静止与增殖表型, 易损斑块通常与高度炎性细胞内容和薄纤维帽覆盖的大坏死核心的存在相关, 纤维帽的厚度由胶原相关。血管平滑肌细胞是胶原的主要来源, 微小 RNA 通过对血管平滑肌细胞的影响从而促进动脉粥样硬化斑块进展[32]。

5. 结语

颈动脉易损斑块是预防和治疗缺血性卒中的重要一环, 缺血性脑卒中是我国成年人致死、致残的首位病因, 具有发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高的特点。生物标志物的临床研究对于区分可能引起缺血性卒中临床症状的颈动脉易损斑块和推进卒中预防, 从而降低相关的发病率和死亡率将是至关重要的。总之, 在寻找临床实践中易于测量的循环生物标志物方面还有很长的路要走, 这些生物标志物可以用于预测颈动脉粥样硬化斑块破裂, 它们也可能是预测缺血性卒中的潜在生物标志物, 并且对于早期缺血性脑卒中的发现及其治疗有着重要的意义。

参考文献

- [1] Tu, W.J., Wang, L.D. and Special Writing Group of China Stroke Surveillance R (2023) China Stroke Surveillance Report 2021. *Military Medical Research*, **10**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00463-x>
- [2] Mushenkova, N.V., Summerhill, V.I., Zhang, D., *et al.* (2020) Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2992. <https://doi.org/10.3390/ijms21082992>
- [3] Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., *et al.* (2018) Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, **8**, Article No. 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- [4] Singh, S.K. and Agrawal, A. (2019) Functionality of C-Reactive Protein for Atheroprotection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1655. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01655>
- [5] Sun, H., Koike, T., Ichikawa, T., *et al.* (2005) C-Reactive Protein in Atherosclerotic Lesions: Its Origin and Pathophysiological Significance. *The American Journal of Pathology*, **167**, 1139-1148. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61202-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61202-3)
- [6] Nguyen, M.T., Fernando, S., Schwarz, N., *et al.* (2019) Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 1109. <https://doi.org/10.3390/jcm8081109>
- [7] Rose-John, S. (2020) Interleukin-6 Signalling in Health and Disease. *F1000Research*, **9**, 1013. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26058.1>
- [8] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2014) IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **6**, a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- [9] Chen, J., Wang, W., Ni, Q., *et al.* (2022) Interleukin 6-Regulated Macrophage Polarization Controls Atherosclerosis-Associated Vascular Intimal Hyperplasia. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 952164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952164>
- [10] Su, J.H., Luo, M.Y., Liang, N., *et al.* (2021) Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 745061. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.745061>
- [11] Gonzalez, L.L., Garrie, K. and Turner, M.D. (2020) Role of S100 Proteins in Health and Disease. *BBA Molecular Cell Research*, **1867**, Article ID: 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>
- [12] Donato, R., Cannon, B.R., Sorci, G., *et al.* (2013) Functions of S100 Proteins. *Current Molecular Medicine*, **13**, 24-57. <https://doi.org/10.2174/156652413804486214>
- [13] Zhou, Y., Zha, Y., Yang, Y., *et al.* (2023) S100 Proteins in Cardiovascular Diseases. *Molecular Medicine*, **29**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00662-1>
- [14] Croce, K. (2010) S100A8/A9 Complex: More than Just a Biomarker of Cardiovascular Risk? *Circulation Journal*, **74**, 626-627. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0192>
- [15] Endo, Y., Fujita, M. and Ikekawaki, K. (2023) HDL Functions-Current Status and Future Perspectives. *Biomolecules*, **13**, Article No. 105. <https://doi.org/10.3390/biom13010105>
- [16] Adorni, M.P., Ronda, N., Bernini, F., *et al.* (2021) High Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerosis in Cardiovascular Disease: Pathophysiological Aspects and Pharmacological Perspectives. *Cells*, **10**, Article No. 574. <https://doi.org/10.3390/cells10030574>
- [17] Lutjohann, D., Klor, H.U. and Stellaard, F. (2023) Measurement of Serum Low Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride-Rich Remnant Cholesterol as Independent Predictors of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Possibilities and Limitations. *Nutrients*, **15**, Article No. 2202. <https://doi.org/10.3390/nu15092202>
- [18] Wu, Z., Li, X., Wen, Q., *et al.* (2022) Serum LDL-C/HDL-C Ratio and the Risk of Carotid Plaques: A Longitudinal Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **22**, Article No. 501. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02942-w>

-
- [19] Li, T.D. and Zeng, Z.H. (2018) Adiponectin as a Potential Therapeutic Target for the Treatment of Restenosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **101**, 798-804. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.003>
- [20] Choi, H.M., Doss, H.M. and Kim, K.S. (2020) Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1219. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
- [21] Barseghian, A., Gawande, D. and Bajaj, M. (2011) Adiponectin and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, **57**, 761-770. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.011>
- [22] Denver, R.J., Bonett, R.M. and Boorse, G.C. (2011) Evolution of Leptin Structure and Function. *Neuroendocrinology*, **94**, 21-38. <https://doi.org/10.1159/000328435>
- [23] Katsiki, N., Mikhailidis, D.P. and Banach, M. (2018) Leptin, Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 1176-1188. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.40>
- [24] Liu, S., Cui, F., Ning, K., et al. (2022) Role of Irisin in Physiology and Pathology. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 962968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.962968>
- [25] Liu, C., Wei, A. and Wang, T. (2022) Irisin, an Effective Treatment for Cardiovascular Diseases? *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, Article No. 305. <https://doi.org/10.3390/jcdd9090305>
- [26] Byun, K. and Lee, S. (2020) The Potential Role of Irisin in Vascular Function and Atherosclerosis: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7184. <https://doi.org/10.3390/ijms21197184>
- [27] Wang, X. and Khalil, R.A. (2018) Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*, **81**, 241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
- [28] Florence, J.M., Krupa, A., Booshehri, L.M., et al. (2017) Metalloproteinase-9 Contributes to Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis via Protease Activated Receptor-1. *PLOS ONE*, **12**, e0171427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171427>
- [29] Silvello, D., Narvaes, L.B., Albuquerque, L.C., et al. (2014) Serum Levels and Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Carotid Artery Atherosclerosis: Higher MMP-9 Levels Are Associated with Plaque Vulnerability. *Biomarkers*, **19**, 49-55. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.866165>
- [30] Lu, T.X. and Rothenberg, M.E. (2018) MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1202-1207. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- [31] Lu, Y., Thavarajah, T., Gu, W., et al. (2018) Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, e159-e170. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310227>
- [32] Laffont, B. and Rayner, K.J. (2017) MicroRNAs in the Pathobiology and Therapy of Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*, **33**, 313-324. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.001>