

anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(10):1601-1605.

[19] Magnani HN. A review of 122 published outcomes of danaparoid anticoagulation for intermittent haemodialysis[J]. Thromb Res, 2010, 125(4):e171-e176.

[20] Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran) [J]. Thromb Res, 2010, 125(4):297-302.

[21] Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2001, 344(17): 1286-1292.

[22] Warkentin TE, Davidson BL, Buller HR, et al. Prevalence and risk of pre-existing heparin-induced thrombocytopenia antibodies in patients with acute VTE[J]. Chest, 2011, 140(2):366-373.

收稿日期:2012-08-07 编辑:武峪峰

凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1与动脉粥样硬化关系的研究进展

田洪波^a, 王晓俐^b

(山东大学附属省立医院 a. 心内科; b. 老年心血管科, 山东 济南 250021)

关键词: 动脉粥样硬化; LDL 受体相关蛋白质 1; 脂蛋白类, LDL

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1004-583X(2012)20-1836-04

目前研究认为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发病过程为多因素参与结果。AS发生始动环节是血管内皮细胞损伤及功能紊乱。氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)与其特异性受体凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1(Lectin like ox-LDL Receptor-1, LOX-1)结合,引起血管内皮损伤及功能紊乱,促进炎症反应,加速细胞凋亡和泡沫细胞形成等机制促进AS发展。本研究就LOX-1与AS关系的研究进展综述如下。

1 LOX-1 概述

1.1 LOX-1 基因型和结构 日本学者 Sawamura^[1]于1997年首次在牛主动脉内皮细胞上发现了ox-LDL-C受体LOX-1,它是一种在内皮细胞丰富表达的II型单链跨膜蛋白,属C型选择素家族。Sawamura等^[2]应用牛LOX-1 DNA探针从人肺cDNA文库中筛选出人的LOX-1基因。该基因是单拷贝基因,位于12号染色体的p12.3~p13.2区,编码区有6个外显子和5个内含子,近5'端有多个潜在的顺式调控元件,调控LOX-1基因的诱导表达^[3]。

1.2 LOX-1 表达与调控

1.2.1 LOX-1 的表达 LOX-1表达最早发现存在

于血管内皮细胞,此外,血管平滑肌细胞、巨噬细胞、血小板等也可见LOX-1表达。生理状态下,LOX-1主要在大动脉内膜、胎盘、肺等高度血管化的组织中有较高表达,在心脏、骨骼肌、卵巢等器官中表达较低。一些炎症因子、氧化应激产物及机械刺激可以诱导LOX-1的表达,而一些临床药物可以抑制LOX-1的表达^[4]。

1.2.2 LOX-1 的调控 ①血管紧张素II(Ang II): Ang II对LOX-1表达的调控。Ang II是AS形成和发展过程中的重要因素,当Ang II受到抑制时,AS的发展会减慢。Ang II可以激活两种受体,即Ang II 1型受体(AT1)和AT2,有研究发现,Ang II和人脐静脉内皮细胞共同培养时,Ang II浓度依赖性地增加LOX-1 mRNA和蛋白的表达,此作用可以完全被AT1特异性抑制剂所阻滞,AT2特异性抑制剂则无此作用。在LOX-1蛋白表达增加的同时,内皮细胞对ox-LDL的摄取也增加。由此推论,Ang II能够调控LOX-1,这种调控可能是通过AT1受体完成的^[5]。②剪切力:剪切力对LOX-1表达的调控。血流产生的剪切力直接作用于血管内皮,因此剪切力调控内皮细胞表达的多种基因,是决定内皮细胞功能的重要因素。生理范围内的剪切力0.1~1.5 Pa可上调牛内皮细胞LOX-1的表达,LOX-1 mRNA在4小时内达到高峰,蛋白质水平在8小时内达到高峰^[6]。这一过程通过核转录因子κB(NF-κB) p50/p65介导实现,证实剪切力促进LOX-1基因和蛋白的表达^[7]。③他汀类药物:他汀类药物对LOX-1表达抑制,一些药物可以抑制LOX-1的表达,临床上

基金项目:山东省自然科学基金资助项目(Y2006C129)
通信作者:王晓俐, Email: wangxiaoli3@medmail.com.cn

常用的他汀类药物就有抑制 LOX-1 的作用^[8]。动物实验显示,氟伐他汀能够明显抑制动脉硬化兔 LOX-1 蛋白及基因表达^[9];在急性冠状动脉综合征(ACS)患者中,瑞舒伐他汀浓度依赖性的抑制 ACS 患者血清中的 LOX-1 水平,从而抑制血小板的聚集,降低严重心血管事件的发生率,改善预后^[10]。④其他因素:肿瘤坏死因子 α 诱导 LOX-1 表达的升高,而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)配体可以抑制这种作用,可能与激活蛋白 1(AP-1)结合位点有关。内皮素 1 及同型半胱氨酸可以促进人脐静脉内皮细胞 LOX-1 mRNA 的表达和对 ox-LDL 的摄取,加速内皮细胞的损伤及动脉粥样硬化斑块的形成。

2 LOX-1 介导的效应

LOX-1 在 AS、高血压、糖尿病、缺血再灌注损伤中均有表达。LOX-1 可以特异性的结合 ox-LDL,此过程可以被卡拉胶所抑制^[11]。此外,LOX-1 介导内皮细胞对衰老细胞及凋亡细胞的吞噬作用^[12]。血小板与 LOX-1 有高亲和力其结合引起了内皮功能的损伤。通过对 LOX-1 的激动剂和拮抗剂的研究,LOX-1 介导的信号通路逐渐清晰。ox-LDL 与其受体 LOX-1 的相互作用可能通过激活存在于细胞内活性氧簇(ROS)酶源而引发了自由基信号途径,导致 NF- κ B 的激活。抗 LOX-1 抗体能够阻断 ROS 的产生,同时抑制 ox-LDL 诱导 NF- κ B 的激活。低剂量的 ox-LDL 与 LOX-1 结合后使钙依赖钾通道活性显著提高,促进平滑肌细胞的增殖。

3 LOX-1 的致 AS 作用机制

氧化应激贯穿于 AS 的始终,在 AS 的各个阶段都发挥着重要作用。Ox-LDL 作为氧化应激的标志物,在 AS 的病理生理过程中发挥着关键作用,而 LOX-1 就是介导 ox-LDL 发挥作用的主要受体。

3.1 LOX-1 与内皮细胞和血小板 血管内皮损伤是 AS 的始动环节,大量研究显示 ox-LDL 在其中发挥着重要作用。通过 LOX-1 的介导作用,ox-LDL 可以直接损伤血管内皮细胞,使内皮细胞的胞质空泡变性,浆膜皱缩,最终发生坏死;抑制内皮细胞合成和释放一氧化氮,损伤血管的舒张性,并引发氧化应激效应。此外,ox-LDL 和 LOX-1 结合后激活 NK- κ B 和促细胞分裂素活化蛋白激酶,后者可以促进细胞内皮的凋亡^[13]。血小板在 AS 的形成过程中发挥着重要作用。功能受损的内皮细胞常为 ox-LDL 作用的结果,Yoshimoto 等^[14]证明,LOX-1 是血小板的黏附分子,它与血小板的结合可以被磷脂

酰丝氨酸结合抑制,但能被血小板拮抗剂增强。这些结果提示激活的血小板表面的阴性磷脂是 LOX-1 的抗原决定簇。结合 LOX-1 的血小板释放内皮素 1 增加,进一步导致了内皮功能的损伤。

3.2 LOX-1 与炎症反应 炎症反应贯穿于 AS 发生发展的全过程,CD40/CD40L 信号途径是血管壁局部炎症的关键通路,AS 斑块中的 CD40/CD40L 表达明显增加。目前的研究已经表明,ox-LDL 通过 LOX-1 激活蛋白激酶 C 的 α 亚型,浓度依赖性和时间依赖性地增加 CD40 和 CD40L 的表达,加入特异性的 LOX-1 拮抗剂可以干预此效应^[15]。此外,LOX-1 本身作为一种黏附分子可以募集单个核的白细胞,导致斑块的炎症反应。

3.3 LOX-1 与细胞凋亡 AS 斑块通过 LOX-1 介导摄取 ox-LDL,可以促进内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞的凋亡。LOX-1 被激活后,血清中的抗凋亡蛋白合成减少,caspase 激动剂释放增加,促进内皮细胞凋亡。Ox-LDL 与血管平滑肌内的 LOX-1 结合会降低 Bcl-2/Bax 的比值,诱导平滑肌细胞凋亡^[16]。LOX-1 促进人巨噬细胞凋亡缺乏直接证据,但在动物模型中存在 LOX-1 与巨噬细胞的共表达现象^[17]。

3.4 LOX-1 与巨噬细胞黏附和泡沫细胞形成 LOX-1 可以促进单核细胞黏附和聚集到血管内皮。泡沫细胞主要由血液中的单核细胞转变为巨噬细胞后,通过其细胞膜上的清道夫受体摄取 ox-LDL 后转变而成。LOX-1 在巨噬细胞和平滑肌细胞中均可被诱导表达,促进这两种细胞吞噬脂质转变成泡沫细胞。

3.5 LOX-1 与 Ang II 张磊等^[18]用 Ang II 孵育人脐静脉内皮细胞和人单核/巨噬细胞,发现 Ang II 促进内皮细胞和巨噬细胞 LOX-1 基因和蛋白表达,并呈时间和浓度依赖性。这提示 LOX-1 与 Ang II 在动脉粥样硬化斑块的发生发展中起着协同作用。

3.6 LOX-1 与基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs 能够降解细胞外基质胶原,使血管扩张性重构,促进 AS 斑块的破裂。LOX-1 在 AS 斑块内表达丰富,参与 ox-LDL 诱导的 MMP 的产生和凋亡^[19]。有研究显示,在体外培养的人冠状动脉内皮细胞中,ox-LDL 可以通过 LOX-1 激活蛋白激酶 C,蛋白激酶 C- β 亚型可以促进冠状动脉内皮细胞表达 MMP-1 和 MMP-3,如果应用 LOX-1 抑制剂,上述作用消失,提示 LOX-1 可通过促进 MMPs 的表达在 AS 斑块中起作用^[20]。

4 LOX-1 治疗进展

4.1 他汀类药物 他汀类药物是 3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,在抗 AS 中发挥重要作用^[21]。抑制 LOX-1 表达是他汀类药物抗 AS 的机制之一。氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀均能抑制血小板的聚集,降低心血管事件的发生率,其机制为抑制 LOX-1 的表达。

4.2 钙离子拮抗剂 钙离子通道阻滞剂除了降血压以外还能减慢 AS 斑块的进展^[22]。Sugano 等^[23]在体外实验中,将 ox-LDL 与人脐静脉内皮细胞孵育后,LOX-1 表达增高,内皮细胞凋亡增加。当人脐静脉内皮细胞在与 ox-LDL 孵育之前先与钙离子通道阻滞剂硝苯地平孵育,则能明显抑制 LOX-1 的表达和细胞凋亡。

4.3 PPAR-γ 配体 PPAR-γ 在体内分布广泛,参与调控脂肪细胞分化、脂类代谢、糖类代谢及抑制细胞内过氧化物产生。有研究显示,PPAR-γ 配体如比格列酮能通过减少细胞内活性氧的生成来抑制 LOX-1 的表达^[24]。

4.4 水杨酸 水杨酸类药物阿司匹林在冠心病的一级和二级预防中发挥着巨大的作用。除了卓越的抗血小板作用之外,阿司匹林还能抑制人冠状动脉内皮细胞 ox-LDL 介导的 LOX-1 表达,减少活性氧的生成^[25]。

4.5 可溶性 LOX-1 拮抗剂 应用可溶性 LOX-1 拮抗剂抗 AS 是治疗冠心病的新思路。LOX-1 可以特异性的结合 ox-LDL,此过程可以被 LOX-1 拮抗剂聚肌苷酸和卡拉胶所抑制,阻止 ox-LDL 对血管内皮的损伤。

4.6 其他 有研究显示^[26-27],在临床常见药物中,AT1 受体阻滞剂、β 受体阻滞剂均能抑制 LOX-1 的表达。

5 结语

LOX-1 作为 ox-LDL 的一种新型受体,在 AS 发生发展中起重要作用。近些年研究表明,抑制 LOX-1 表达药物可以抑制 AS 的进展。抗 LOX-1 药物可能为心血管疾病的治疗提供新的思路。因此,进一步研究 LOX-1 基因、蛋白的表达过程、作用机制和其各种相关因素,对抗 AS 的防治有着非常重要的意义。

参考文献:

- [1] Sawamura T. Lectin-like oxidized LDL receptor LOX-1 [J]. *Seikagaku*, 2001, 73(3): 190-193.

- [2] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386(6620): 73-77.
- [3] Chen Q, Reis SE, Kammerer C, et al. Genetic variation in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX1) gene and the risk of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(25): 3146-3151.
- [4] Chen JW, Zhou SB, Tan ZM. Aspirin and pravastatin reduce lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression, adhesion molecules and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(12): 1553-1556.
- [5] Wang X, Phillips MI, Mehta JL. LOX-1 and angiotensin receptors, and their interplay [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5): 401-417.
- [6] Rudijanto A. The expression and down stream effect of lectin like-oxidized low density lipoprotein 1 (LOX-1) in hyperglycemic state [J]. *Acta Med Indones*, 2007, 39(1): 36-43.
- [7] 孙雪林,邢启崇. 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1 与动脉粥样硬化 [J]. *心血管病学进展*, 2006, 27(2): 201-204.
- [8] Matarazzo S, Quitadamo MC, Mango R, et al. Cholesterol-lowering drugs inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 receptor function by membrane raft disruption [J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 82(2): 246-254.
- [9] 朱莉,周盛年,刘忠志,等. 氟伐他汀及麝香保心丸对动脉粥样硬化兔 LOX-1 表达影响的研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(s1): 37-40.
- [10] 严庆场,吴广华. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者 CRP、LOX-1 的影响 [J]. *中华全科医学*, 2011, 4(9): 581, 632.
- [11] Wang R, Ding G, Liang W, et al. Role of LOX-1 and ROS in oxidized low-density lipoprotein induced epithelial-mesenchymal transition of NRK52E [J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 120.
- [12] Morawietz H. LOX-1 receptor as a novel target in endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010, 135(7): 308-312.
- [13] Li D, Singh RM, Liu L, et al. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(1): 238-243.
- [14] Yoshimoto R, Fujita Y, Kakino A, et al. The discovery of LOX-1, its ligands and clinical significance [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5): 379-391.
- [15] 王慧婷,朱毅. 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 [J]. *国际心血管病杂志*, 2009, 7(36): 225-227.
- [16] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2): 135-142.
- [17] Deng DX, Spin JM, Tsalenko A, et al. Molecular signatures determining coronary artery and saphenous vein smooth

- muscle cell phenotypes; distinct responses to stimuli [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5):1058-1065.
- [18] 张磊, 朱建华, 黄元伟, 等. 血管紧张素Ⅱ对巨噬细胞(THP-1细胞)凝集素样氧化低密度脂蛋白受体表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2003, 19(2):230-234.
- [19] 魏盟, 魏钧伯, 蔡通绳. LOX-1受体介导 ox-LDL 促进血管平滑肌细胞 MMP-9mRNA 表达[J]. *临床心血管病杂志*, 2004, 20(4):200-202.
- [20] Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells [J]. *Circulation*, 2003, 107(4):612-617.
- [21] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Parter PJ, et al. Effect of two intensive stain regimens on progression of coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22):2078-2087.
- [22] 肖华, 廖玉华, 陈志坚. 钙通道阻滞剂抗动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2008, 29(1):144-147.
- [23] Sugano M, Tsuchida K, Makino N. Nifedipine prevents apoptosis of endothelial cells induced by oxidized low-density lipoproteins [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 40(1):146-152.
- [24] Mehta J, Hu B, Chen J, et al. Pioglitazone inhibits LOX-1 expression in human coronary artery endothelial cells by reducing intracellular superoxide radical generation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(12):2203-2208.
- [25] Mehta JL, Chen J, Yu F, et al. Aspirin inhibits ox-LDL-mediated LOX-1 expression and metalloproteinase-1 in human coronary endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(2):243-249.
- [26] Ge J, Huang D, Liang C, et al. Upregulation of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression contributes to the vein graft atherosclerosis; modulation by losartan [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177(2):263-268.
- [27] Kobayashi N, Yoshida K, Mita S, et al. Betaxolol stimulates eNOS production associated with LOX-1 and VEGF in Dahl salt-sensitive rats [J]. *J Hypertens*, 2004, 22(7):1397-1402.

收稿日期:2012-05-28 修回日期:2012-07-30 编辑:杜媛妮

脑钠肽和 N-末端脑钠肽与化疗药物致心脏毒性的研究进展

张宁^{1a}, 郑丽华², 郑金秀^{1b}, 孔雁^{1c}

(1. 河北医科大学第四医院 a. 心内科; b. 检验科; c. 肿瘤内科, 河北石家庄 050011;

2. 河北医科大学 2007 级临床医学(7 年制), 河北石家庄 050017)

关键词: 抗肿瘤联合化疗方案; 毒性作用, 心力衰竭, 充血性; 利钠肽, 脑

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-583X(2012)20-1839-03

肿瘤治疗过程中, 化疗必不可少, 其不良反应很多, 其中化疗药对心肌的损伤是不可避免的。对心肌细胞有毒害作用, 进一步影响到心脏功能, 严重可致心力衰竭、死亡。近几年脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)与 N-末端脑钠肽(N-terminal natriuretic pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)对诊断早期心脏毒性受到重视且逐渐应用于临床, 二者不仅可以早期预测心脏受损程度, 还可以指导心功能受损失时的治疗, 并可以判断预后。现就监测 BNP 和 NT-proBNP 与化疗药物致心脏毒性的研究进展综述如下。

1 化疗药物引起心脏毒性

化疗药物对心脏有潜在和致命性的毒性作用。心脏毒性的范围包含从引起心律失常到对患者引起致命损伤如心肌缺血、梗死以及心力衰竭。常见的可引起心脏毒性的抗肿瘤药物有: ①以阿霉素为代表的蒽环类药物存在最为严重的心脏毒性, 可以引起不可逆的心力衰竭、心肌缺血、心律失常等^[1]; ②烷化剂、环磷酰胺及顺铂常可引起冠状动脉纤维化、急性心肌缺血、心肌梗死和慢性心力衰竭(CHF), 部分患者为可逆性。③紫杉醇, 可引起多种心律失常, 主要是心脏传导阻滞。④抗代谢类抗肿瘤药物氟脲嘧啶(5-FU), 常见的心脏毒性为心肌缺血综合征, 主要表现为胸痛, 并有心电图改变。⑤单克隆抗体曲妥珠单抗, 主要表现为心脏功能障碍及射血分数明显降低。根据文献报道总体发生率为 2%~28%, 如联合用药发生率更高。

心脏毒性是由化疗药物在体内的蓄积引起的。化疗可以引起人体正常组织受到永久性损害, 损伤的心肌细胞是不可再生的, 一旦损伤, 会造成永久性的功能失调。即使肿瘤可以治愈, 但化疗药物引起

基金项目: 河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20120357)