

# 红细胞膜胆固醇作为急性冠脉综合征新危险指标的研究

王 婷 李 克 戴红林

**摘 要** 急性冠脉综合征是由不稳定脂质斑块破裂,引发冠状动脉内血栓栓塞引起。迄今为止,尚无反映脂质斑块稳定性及监测 ACS 的理想评价指标。近年研究发现,红细胞膜胆固醇有可能是脂质斑块核心中高胆固醇的重要来源之一,在 ACS 不稳定斑块的发展、演变及破裂过程中起着重要作用。红细胞膜胆固醇有望成为反映 ACS 以及冠状动脉脂质斑块稳定性相关的一个风险因子。本文结合 ACS 发病机制、诊治现状与问题,综述 CEM 作为 ACS 风险评估、早期预警新指标的相关研究进展。

**关键词** 红细胞膜 胆固醇 动脉粥样硬化 急性冠脉综合征 生物标志物

**中图分类号** R4;R3

**文献标识码** A

**DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.004

流行病学调查显示,全世界每年约有 1700 万人死于心血管疾病,其中动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)所致的冠心病是最常见的死亡原因之一<sup>[1]</sup>。在欧美国家冠心病极为常见,在我国,随着生活水平的不断提高,人们的饮食和日常生活习惯发生了结构性改变,加之老龄化进程的加速,冠心病发生率正呈逐年上升趋势,目前已成为严重危害民众健康的主要慢性非传染性疾病,亟需引起高度重视<sup>[2]</sup>。

## 一、急性冠脉综合征及其诊治现状与问题

冠状动脉不稳定脂质斑块破裂所导致的血管腔内形成血栓是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要病理生理机制<sup>[3]</sup>。决定是否发生 ACS 的主要因素是冠状动脉脂质斑块稳定性。根据斑块是否稳定,冠心病可分为稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)和 ACS。SAP 患者形成的 AS 斑块较为稳定,可表现为心绞痛等,一般不突发心肌梗死。ACS 包括不稳定型心绞痛和 ST 段抬高及非 ST 段抬高的急性心肌梗死等一系列临床病征,是冠心病的严重阶段,病死率极高<sup>[4]</sup>。

目前,界定 ACS 的依据主要是根据患者的临床症状,结合心电图变化和实验室检验结果加以判断。心电图检查虽然方便、经济,但是常在患者发病时才有阳性发现。针对 ACS 的实验室检验指标已研究较多,如肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)检测、肌红蛋白及肌钙蛋白 T(TnT)或肌钙蛋白 I(TnI)

检测等,但这些指标往往也是在患者发病时或发病后采血检验才有变化。现阶段冠状动脉造影或冠状动脉 CT 检查被认为是反映冠心病病变的“金标准”方法,在注射造影剂显像下可以直接检查和显示冠状动脉血管壁和腔内通畅或阻塞的程度。然而,这种方法具有创伤性,且只有当 AS 发生、发展到一定程度时,才能检查出阳性结果。近年来研究发现,一些生物标志物具有反映斑块稳定性的潜能,如金属基质蛋白酶(MMPs)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、CD40 配体(CD40L)等,但有关这些蛋白的研究尚处于摸索阶段,无法将其应用于临床<sup>[5,6]</sup>。迄今为止,临床尚缺乏反映 AS 斑块稳定性及监测 ACS 的可靠、客观、无创的评价指标,这导致 ACS 的预防和临床早期干预缺乏个体针对性。探寻和研究监测 AS 斑块稳定性及 ACS 的警示指标,成为实现 ACS 早期诊断和防治的关键。

## 二、红细胞膜胆固醇水平有望作为监测 AS 斑块稳定性的新指标

脂质斑块由无症状的稳定型向不稳定型斑块发展的机制还不是很清楚。研究显示,AS 斑块易损性和破裂通常取决于以下因素:坏死脂质核心扩大;纤维帽变薄、炎性细胞的浸润以及平滑肌细胞减少或者活化的巨噬细胞在纤维帽尖的积累等<sup>[7,8]</sup>。在这些因素中,坏死脂质核心的大小对斑块的稳定至关重要。当斑块中坏死脂质核心所占比例 >40% 时,纤维帽就有可能发生破裂,致冠脉不同程度急性闭塞。在 AS 斑块脂质中,约含有 40% 的胆固醇成分,与稳定型斑块相比,易损性斑块和破裂斑块中胆固醇含量,

作者单位:210002 南京军区南京总医院检验科

通讯作者:李克,电子信箱:liker1017@163.com

尤其是游离胆固醇含量更高。炎症反应在 ACS 不稳定型斑块的发展、演变及破裂过程中也起着重要的作用。炎症反应可使斑块内出现侵蚀、裂痕、破裂、出血,最后致血栓形成。氧自由基可以引起组织损伤并诱导斑块内炎症反应,斑块内红细胞破裂释放的 Fe 离子是形成氧自由基的刺激因素。同时,红细胞破裂释放的血红蛋白也可以激活促炎转录因子 NF- $\kappa$ B,而 NF- $\kappa$ B 的激活及其介导的反应对于巨噬细胞在斑块内的浸润起着重要作用。此外,血红蛋白还具有潜在的氧化 LDL 和灭活 NO 的能力,而 NO 是血管内维持稳态的成分<sup>[9]</sup>。

斑块脂质中胆固醇含量高低是斑块稳定性的重要因素。AS 患者血管壁沉积的胆固醇来源及斑块形成机制十分复杂,最重要和广为接受的是认为载脂蛋白通过受损的内皮细胞进入内皮下,发生氧化修饰,被巨噬细胞吞噬导致胆固醇沉积、泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化的产生。其中,氧化脂蛋白[Ox-LDL、Ox-Lp(a)]水平与 AS 病变的发生、发展密切相关。这些途径较好地解释了斑块脂质核心中胆固醇酯的重要来源,但尚不能通过这一机制得到全部胆固醇来源的合理解释,特别是无法合理解释斑块脂质核心中富含高游离胆固醇的现象,因为危险斑块的坏死中心游离胆固醇比凋亡巨噬细胞中的含量高得多。因此提示可能还存在导致斑块核心中胆固醇沉积的其他途径。

于是,研究者提出假设,认为坏死中心的胆固醇还有其他来源,特别是红细胞。首先,相比其他细胞膜而言,红细胞膜成分少且富含脂质,其主要成分是磷脂和胆固醇,重量约为细胞重量的 40% 以上,膜上胆固醇含量,尤其是游离胆固醇含量远高于其他细胞。其次,在粥样斑块中发现了表达在红细胞膜上的血型抗原-血型糖蛋白 A(GPA),GPA 是唯一表达在红细胞膜上的糖蛋白,它出现在斑块核心,是红细胞进入斑块核心的标志<sup>[10]</sup>。此外,组织病理学研究提示,晚期斑块坏死的脂质核心中包含有红细胞膜成分。因此,红细胞膜胆固醇(cholesterol erythrocyte membranes,CEM)被认为有可能是 AS 斑块脂质核心中高胆固醇、尤其是高游离胆固醇的重要来源之一<sup>[11]</sup>。当红细胞进入斑块被巨噬细胞吞噬后,红细胞膜上的胆固醇和磷脂就会释放,使其沉积在斑块的坏死核心中,促进脂质核心增大和斑块破裂。同时,当红细胞进入斑块并在斑块内破裂时,可以释放诱导氧化反应和炎症反应物质,导致斑块不稳定性破裂。

在家兔动脉粥样斑块内注射红细胞,模拟斑块内出血模型,发现红细胞进入斑块不仅可以导致斑块的脂质核心增大,还可以诱使巨噬细胞进入斑块,产生炎症反应。进一步研究发现注入斑块中的红细胞浓度越高,斑块中炎症反应就越强,巨噬细胞的浸润就越明显,斑块的稳定性也越差<sup>[12]</sup>。实验还发现斑块内直接注射胆固醇后,也会导致炎症反应、巨噬细胞浸润以及使斑块的稳定性下降,而且呈浓度依赖性。提示 CEM 含量增高的红细胞进入斑块导致斑块不稳定,除了与预期携带大量胆固醇进入斑块有关外,可能也与其促进炎症反应以及巨噬细胞的浸润有关<sup>[13]</sup>。

2007 年,Tziakas 等<sup>[14]</sup>首次报道,CEM 具有作为粥样斑块生长和易损性标志物的潜在作用。血样经分离红细胞提取 CEM 后,与胆固醇氧化酶反应,通过测定 505nm 波长光吸收值进行定量检测。分析 120 例 SAP 患者和 92 例 ACS 患者的 CEM 含量发现,与 SAP 患者和非冠心病对照人群相比,ACS 患者 CEM 水平明显增高,而在 SAP 组和非冠心病对照组人群中,CEM 水平并没有明显差异。同年,Arbustini 等也发表评论,基本赞同这一观点的意义。之后,许多实验结果进一步证实了上述发现<sup>[15~20]</sup>。通过测定并经统计学分析发现,CEM 水平与血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C 等常规血脂指标无相关性,而与血清 CRP 水平密切相关。而且,CEM 的 ROC 曲线下面积要比 CRP 更大些。此外,冠脉造影显示 CEM 水平与冠状动脉病变血管数量也具有相关性。随着病变血管数量增加,CEM 水平有增长的趋势。这些结果提示,CEM 水平有可能是一个反映冠状动脉脂质斑块不稳定性的重要标志物质,其检测结果与 ACS 的相关性要高于目前普遍采用的指标 CRP。

CEM 水平升高可作为一个危险因素,对 ACS 有很强的预测性,并优于传统的血脂指标<sup>[21,22]</sup>。检测 CEM 含量可作为冠心病不稳定型心绞痛的一个重要标志,在心肌坏死标志物升高之前即预测 ACS 的发生,弥补 CK-MB、cTnI 对 ACS 诊断的不足。通过 CEM、CK-MB、cTnI 三者联合检测,能提高诊断 ACS 的敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值。其阴性检测结果有望作为 ACS 的排除诊断指标,以避免临床过度检查和治疗<sup>[23]</sup>。进一步研究发现,CEM 水平不仅可反映冠心病的发展进程,还与治疗疗效显著相关。高胆固醇喂养的 AS 病变模型兔,服用他汀类降脂药物后,CEM 水平可显著降低。同时,脂质核心变小,斑块稳定性增加<sup>[24]</sup>。与未接受降脂治疗患者

相比, 高脂蛋白血症患者使用他汀类药物治疗后, CEM 含量也显著下降<sup>[25]</sup>。

### 三、展望

综上所述, CEM 水平与 AS 脂质斑块稳定性以及 ACS 风险密切相关, 有望成为 ACS 风险评估、早期预警和诊治的新的独立生物标志物。但目前报道的研究多处于初期阶段, 许多问题还有待于进一步研究和阐明。如 CEM 异常增高与 AS 性疾病及斑块稳定性的临床意义及影响因素, 特别是 CEM 对粥样斑块的不稳定性作用机制等都有待更深入的研究。尽管如此, CEM 与 ACS 相关性的发现, 仍为我们期望能预警和诊治 ACS 提供了新的思路, 为评价 AS 斑块稳定性、探寻 ACS 药物治疗靶点提供了新的途径。

### 参考文献

- Xiao JJ, Chen YH. Prevalence of cardiovascular diseases in China [J]. *Front Med China*, 2010, 4(1): 16–20
- 高筱红, 金红珍, 任春琦, 等. 北京市平谷区社区居民冠心病流行病学调查[J]. *世界中医药*, 2013, 8(4): 458–460
- 潘令新, 徐岩. 红细胞膜脂质与急性冠脉综合征斑块易损性的相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(5): 694–697
- 杨继玉, 宫剑滨, 王立军, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清中炎症因子变化的临床研究[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(4): 382–386
- Wägsäter D, Zhu C, Björkregren J, *et al.* MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr(-/-) Apob(100/100) mouse [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(2): 247–253
- Boldt HB, Bale LK, Resch ZT, *et al.* Effects of mutated pregnancy-associated plasma protein-a on atherosclerotic lesion development in mice [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(1): 246–252
- Lin HL, Xu XS, Lu HX, *et al.* Pathological mechanisms of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(1): 105–108
- 余梅玫, 徐岩. 红细胞膜脂质与急性冠脉综合征发病机制的相关研究[J]. *心脏杂志*, 2009, 21(3): 426–428
- Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. Unravelling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(4): 697–705
- Gössl M, Versari D, Hildebrandt HA, *et al.* Segmental heterogeneity of vasa vasorum neovascularization in human coronary atherosclerosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(1): 32–40
- Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, *et al.* Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(5): 500–507
- Lin HL, Xu XS, Lu HX, *et al.* Pathological mechanisms and dose

- dependency of erythrocyte induced vulnerability of atherosclerotic plaques [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(3): 272–280
- Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, *et al.* The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(1): 2–7
- Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, *et al.* Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome: a new marker of clinical instability? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2081–2089
- Giannoglou GD, Koskinas KC, Tziakas DN, *et al.* Total cholesterol content of erythrocyte membranes and coronary atherosclerosis: an intravascular ultrasound pilot study [J]. *Angiology*, 2009, 60(6): 676–682
- 金晓华, 黄惠芳, 蒋廷波. 红细胞膜总胆固醇测定及其在急性冠脉综合征中的意义 [J]. *广东医学*, 2010, 31(7): 893–894
- Yu MM, Xu Y, Zhang JH, *et al.* Total cholesterol content of erythrocyte membranes levels are associated with the presence of acute coronary syndrome and high sensitivity C-reactive protein [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(1): 57–58
- Zhang J, Pan L, Xu Y, *et al.* Total cholesterol content of erythrocyte membranes in acute coronary syndrome: correlation with apolipoprotein A-I and lipoprotein (a) [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3): 145–152
- 张建华, 徐岩, 陈旭华, 等. 红细胞膜总胆固醇含量与急性冠状动脉综合征的相关性研究 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(11): 3164–3169
- 余梅玫, 徐岩. 红细胞膜总胆固醇含量与急性冠状动脉综合征的相关性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(7): 492–495
- Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, *et al.* Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical presentation [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(1): 22–27
- Zhang J, Tu K, Xu Y, *et al.* Sphingomyelin in erythrocyte membranes increases the total cholesterol content of erythrocyte membranes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(5): 361–367
- 李祥东, 王新, 王安才. 红细胞膜总胆固醇含量对急性冠脉综合征的诊断价值 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(1): 5–7, 14
- Tziakas D, Chalikias G, Kapelouzou A, *et al.* Erythrocyte membrane cholesterol and lipid core growth in a rabbit model of atherosclerosis: Modulatory effects of rosuvastatin [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): 173–181
- Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, *et al.* Statin use is associated with a significant reduction in cholesterol content of erythrocyte membranes. A novel pleiotropic effect? [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(6): 471–480

(收稿日期: 2014-04-18)

(修回日期: 2014-05-15)