

Lp(a)、MMP-9及NLR与动脉粥样硬化关系的研究进展

徐轶明^{1△} 艾荣杰¹ 赵明² 杨焱^{3▲}

1. 内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古通辽 028000; 2. 内蒙古民族大学附属医院心血管内科, 内蒙古通辽 028000; 3. 内蒙古民族大学附属医院全科医疗科, 内蒙古通辽 028000

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病正威胁着我国居民的身体健康, 其发病机制是冠状动脉血管内皮细胞被破坏, 影响内膜的保护作用, 使血管壁上的脂肪堆积, 造成冠状动脉的管腔狭窄甚至堵塞, 最终引发心肌细胞缺血缺氧而死亡, 此过程被称为动脉粥样硬化。动脉粥样硬化的发展和斑块破裂都受到炎症的影响, 因此探索更多可能参与动脉粥样硬化形成过程的炎症生物标志物具有重要的临床价值。研究表明, 脂蛋白(a)、基质金属蛋白酶9、中性粒细胞与淋巴细胞比值均参与炎症过程, 且与动脉粥样硬化的发生与发展存在相关性, 本文就它们与动脉粥样硬化的关系进行综述。

[关键词] 脂蛋白(a); 基质金属蛋白酶9; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616(2025)02-0024-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.06

Research progress on the correlation between Lp(a), MMP-9 and NLR and atherosclerosis

XU Yiming¹ AI Rongjie¹ ZHAO Ming² YANG Yan³

1. Clinical Medicine College, Inner Mongolia Minzu University, Inner Mongolia, Tongliao 028000, China; 2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Inner Mongolia, Tongliao 028000, China; 3. Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Inner Mongolia, Tongliao 028000, China

[Abstract] Coronary atherosclerosis heart disease is threatening the health of China residents. Its pathogenesis is the destruction of endothelial cells in coronary artery, which impacts the protective effect of intima, makes the fat on the vascular wall accumulate, causes the lumen of coronary artery to narrow or even block, and finally causes myocardial cells to die of ischemia and hypoxia. This process is called atherosclerosis. The development of atherosclerosis and plaque rupture are greatly impacted by inflammation, so it is of great clinical value to investigate more inflammatory biomarkers that may participate in the formation of atherosclerosis. Research have shown that lipoprotein (a), matrix metalloproteinase-9 and neutrophil to lymphocyte ratio are all involved in the inflammatory process, and they are related to the occurrence and development of atherosclerosis. This article reviews their relationship with atherosclerosis.

[Key words] Lipoprotein (a); Matrix metalloproteinase-9; Neutrophil to lymphocyte ratio; Atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的主要病变特征是脂质沉积到动脉内膜, 并伴有平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和纤维基质增生, 引起内膜灶性纤维性增厚及粥样斑块形成, 使动脉壁变硬, 管腔狭窄。目前, 检测AS的主要手段包括血管造影、

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目(2022MS08082)。

[△]内蒙古民族大学临床医学院 2022 级全科医学专业在读硕士研究生

[▲]通讯作者

磁共振血管造影及计算机断层摄影等, 但这些检测手段、费用高、耗时长。因此, 亟须寻找一种快速、经济且简单的检测方法。近年来, 血液标志物脂蛋白(a)[lipoprotein (a), Lp(a)], 基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)在心血管领域的作用日益突出。故本文就外周血中Lp(a)、MMP-9及NLR与AS的关系做一综述。

1 Lp(a)与AS

Lp(a)主要由胆固醇酯和三酰甘油构成, 其

外壳是由磷脂、游离胆固醇以及载脂蛋白 B-100 (apolipoprotein B-100, ApoB-100) 微小颗粒构建而成^[1]。Lp(a)的合成部位在肝脏,其外观是球形大分子复合物,直径约为 25 nm,密度为 1.05 ~ 1.12 g/ml^[2]。Lp(a)与低密度脂蛋白胆固醇存在差异,前者含有一种额外的糖蛋白,这种糖蛋白通过单个二硫键与 ApoB-100 连接,被称为载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA)。Lp(a)的生理功能主要归因于 ApoA 亚基的存在,其分子质量在 400 ~ 700 kDa 范围内有显著波动^[3]。

1.1 Lp(a)附着于血管壁

当 Lp(a)从血液循环附着到动脉壁时,产生致 AS 的作用。在人体血管中检测到的 Lp(a)主要集中在内膜和内膜下的细胞外,其在血管壁的聚集取决于两个组成部分:脂蛋白结构和 ApoA 的赖氨酸结合位点^[4]。一方面, ApoA 的赖氨酸结合位点有助于 Lp(a)与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结合,使细胞外 Lp(a)浓度增加;另一方面,从早期 AS 斑块中检测到的 ApoA 与 ApoB-100 相对数量,可能是 ECM 和其他细胞的分子相互作用的结果。此外,中性粒细胞产生的 α -防御蛋白可与 Lp(a)聚集形成稳定复合物,该复合物难以穿过内皮细胞的细胞膜^[5]。不过 Lp(a)也可能被大量的巨噬细胞吞噬,形成泡沫状细胞,从而加速 AS 的进程。

1.2 Lp(a)对黏附分子、趋化因子及其他细胞因子表达的影响

Lp(a)能通过调节血管管壁炎症细胞的招募,加速 AS 的发生。该过程包括增加人体冠状动脉内皮细胞的黏附分子、血管细胞黏附分子 1 和 E-选择素以及人体脐静脉内皮细胞的细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1) 的活性^[6]。ICAM-1 的效应部分归因于 Lp(a)对转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的抑制作用。Lp(a)激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B),证实炎症参与 AS^[7]。研究表明, Lp(a)具有趋化特性,可通过驱动人类内皮细胞分泌单核细胞趋化蛋白间接加速 AS。ApoA 的 C 端区域可诱导人 THP-1 巨噬细胞释放白细胞介素 (interleukin, IL)-8,促进中性粒细胞的浸润。更确切地说,这种效应是由与 ApoA 结合的氧化磷脂 (oxidized phospholipids, OxPLs) 介导的,且与赖氨酸结合位点相关。除 IL-8 外, Lp(a)本身还会对巨噬细胞产生的 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达产生影响,从而加重动脉壁的炎症反应^[7]。

1.3 氧化对 Lp(a)的影响

尽管 OxPLs 主要由低密度脂蛋白氧化产生,但在人体循环中, OxPLs 与 Lp(a)密切相关。低水平 Lp(a)可将 OxPLs 从血浆中清除,并通过脂蛋白相关磷脂酶 A2 机制诱导 OxPLs 的裂解^[8]。相反,高水平 Lp(a)会导致动脉壁中的 OxPLs 增加。因此, Lp(a)某些致 AS 的作用是通过 OxPLs 实现的,包括趋化作用、泡沫细胞的形成、炎症的加剧和斑块的不稳定性^[9]。

1.4 Lp(a)对血管平滑肌的作用

Lp(a)可阻断纤溶酶原向纤溶酶的转化,促进血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 的增殖;这种阻断作用使凝血酶介导的 TGF- β 无法激活,而 TGF- β 是 VSMC 生长的自分泌抑制剂。ApoA 具有对 VSMC 浓度依赖性的化学排斥作用^[10]。血小板衍生的外泌体在止血和血栓形成中起着关键作用,它们与内皮细胞、VSMC 产生相互作用,并进行胞间的信息传递。此外,新证据强调细胞外囊泡在 AS 中的作用,高水平的 Lp(a)通过诱导释放钙化细胞外囊泡,部分介导 VSMC 和瓣膜间质细胞钙化^[11-13]。

1.5 Lp(a)与易损斑块

Lp(a)还会影响 AS 斑块的稳定性。在 AS 部位检测到金属蛋白酶和弹性蛋白酶,它们负责将 Lp(a)分成两个片段,而这些都是参与 Lp(a)作用的关键分子^[14]。Lp(a)会促进 IL-8 的释放,IL-8 则会下调金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 的表达^[11]。因此,必须在 Lp(a)和基质金属蛋白酶之间取得平衡,以避免 Lp(a)的炎症效应和基质金属蛋白酶对 ECM 的降解。Lp(a)本身也会通过增强单核细胞与 ECM 的连接增加其稳定性,改变斑块的稳定性。Lp(a)还会上调尿激酶及受体的表达,从而激活促进 ECM 收缩的凝血酶。另一种不同的机制是,作为 ApoA 的一部分, OxPLs 可促进内质网受压的巨噬细胞凋亡,从而促进斑块坏死^[15]。因此, Lp(a)不仅在 AS 的早期阶段起着关键作用,而且在随后导致 AS 斑块不稳定的一系列事件中也起着关键作用。

2 MMP-9与AS

MMP-9 或明胶酶 -B 是一种 IV 型胶原酶,其基因位点在染色体 20q11.2 ~ q13.1,拥有独特的胶原结合区域。该酶的结构与基质金属蛋白酶家族的其他蛋白酶类似,由 3 个纤连蛋白 II 型的 N-末端串联重复序列构建而成。基质金属蛋白酶家族已经成为一个内肽酶家族或基质蛋白酶,均属于蛋白酶体

超家族。MMP-9 是一种具有高度相似性、多元化的结构区域和富含锌的金属蛋白酶,能够降解 ECM 的蛋白质。上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、粒细胞、T 细胞、角质形成细胞、成骨细胞和树突状细胞等均能够产生 MMP-9。在过去的一段时间, MMP-9 一直被认为是 ECM 蛋白分解的关键驱动力^[16]。

基质金属蛋白酶和 TIMPs 在斑块晚期扩散和破损中扮演着重要角色。金属蛋白酶能够保障血管平滑肌的生长及稳定性,从而提升斑块的持久性。然而, ECM 的破坏和单核细胞及巨噬细胞的不断积累会加速斑块破裂。因此,维持基质金属蛋白酶和 TIMPs 之间的平衡对机体至关重要。一旦这种平衡被打破会引发与 ECM 非正常周转和 / 或伤口愈合、重塑和炎症过程失调有关的病理生理状况,包括关节炎、癌症和心血管疾病等。

MMP-9 可能影响 VSMC 在 AS 中的生成以及后续脂肪堆积的过程。ECM 的代谢不平衡可导致 AS 的演变以及相关的并发症,研究表明, MMP-9 对血管壁的修复以及 AS 有重要影响^[17]。在 AS 斑块内, SMC、巨噬细胞和内皮细胞表达的 MMP-9 水平增加。因此, MMP-9 可能在构建和保持纤维帽的过程中发挥着重要作用。在晚期斑块中, MMP-9 水平升高并以活性形式存在,可能会刺激斑块内的出血,从而加速斑块的破坏^[18]。

研究表明,在 AS 斑块内,促炎分子可增加 MMP-9 的活性^[19]。循环中 MMP-9 水平与急性冠脉综合征、冠状 AS 等心血管疾病发生率同比例升高。在急性斑块破裂过程中, MMP-9 被激活,触发愈合反应,包括 SMC 的募集和基质的形成^[20]。因此,在急性冠状动脉事件后, MMP-9 的高水平表达可能是斑块愈合过程中 SMC 生长的结果。最近的一项研究表明,在卒中后颈 AS 斑块保持稳定,这一状态与 SMC 含量增加, MMP-9 水平升高有关^[21]。

MMP-9 水平的升高伴随着更重的狭窄和更明显的同质和异质斑块症状。与 MMP-9 低水平的患者相比,高水平的患者的动脉狭窄程度较高且并发症(短暂性脑缺血发作和中风)更为常见。AS 过程中的免疫活动和血管炎症是针对自身抗原的免疫反应调节,受可变的危险因素(胆固醇、血管壁中的氧化低密度脂蛋白、脂肪酸等)影响,并伴随着白细胞和促炎症细胞因子的积累,从而刺激基质金属蛋白酶的转录,导致其浓度在泡沫细胞丰富的区域有所增加。

3 NLR与AS

中性粒细胞是最早在组织损伤附近观察到的白细胞,其能够释放大量活性物质,这些物质在介导

炎症反应中发挥作用,参与缺氧损伤、释放蛋白水解酶和产生其他信号分子等过程,从而导致斑块形成和易损性。梗死部位的中性粒细胞释放自由基,成为心肌细胞的损伤途径,在促进梗死部位招募巨噬细胞和有效清除细胞碎片方面发挥着至关重要的作用。它们通过趋化蛋白和细胞外陷阱影响单核细胞迁移,刺激巨噬细胞产生 IL-1 β ,并调节斑块的破裂潜力^[22]。中性粒细胞还通过影响血小板和内皮功能,塑造了微循环的血栓形成和损伤潜力。淋巴细胞具有抗炎特性并且参与免疫调节,在心肌炎症恢复期间扮演着极其关键的角色^[23]。

近年来,由于 NLR 被视为冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立预测因素,引起了国内外的广泛关注。NLR 可能会被高胆固醇血症、代谢综合征、糖尿病及高血压等 AS 危险因子干扰。NLR 有助于评估心血管疾病的致命程度,也与一些常见的炎症指标存在相关性^[24]。在对血管造影显示冠状动脉血流缓慢的非 ST 段抬高型心肌梗死患者长期随访时,发现高 NLR (NLR>3.88)与更频繁的复发性心肌梗死有独立关系^[25]。在一项研究中, NLR 与男性和女性的颈动脉内膜-中层厚度、斑块评分和 3 个或更多斑块结节呈显著正相关,超声测量的颈 AS 指标与全身炎症标志物之间的关系具有重要意义,这意味着超声的局限性(主要是其依赖于操作员的可变性)可以通过血液检测来补充,从而有助于心血管疾病的预防和管理^[26]。

4 小结

一级预防是降低动脉硬化性心血管疾病及其血栓并发症发病率的关键。通过研究 Lp(a)、MMP-9 及 NLR 等炎症指标,可以对 AS 的发病机制和潜在危险因素有更深刻的了解。目前,抗炎疗法和抑制炎症细胞因子的应用效果已经被广泛认可。因此,未来需要更深入探索如何利用抗炎和免疫调控预防 AS 的产生和进展,从而对 AS 相关的风险因素进行有效处理。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. *Molecules*, 2023, 28 (3): 969.
- [2] Tsimikas S. Lipoprotein (a) in the Year 2024: A look back and a look ahead[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44 (7): 1485-1490.
- [3] Duarte LF, Giugliano RP. Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease: a review[J]. *JAMA*

- Cardiol, 2022, 7 (7) : 760-769.
- [4] Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein (a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 17-35.
- [5] 李娜, 王林霞, 武冬民, 等. 载脂蛋白 A 功能研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32 (1) : 122-128.
- [6] Oikonomou E, Souvaliotis N, Lampsas S, et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study[J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 144: 106975.
- [7] Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin[J]. *FASEB J*, 2006, 20 (3) : 559-561.
- [8] Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein (a) atherogenicity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19 (4) : 369-377.
- [9] Oikonomou E, Tsaplaris P, Anastasiou A, et al. Interleukin-1 in coronary artery disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2022, 22 (28) : 2368-2389.
- [10] 梁荣珍, 王大成, 林德文, 等. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 促进血管平滑肌细胞泡沫化机制的研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21 (15) : 2777-2784.
- [11] Badimon L, Padro T, Arderiu G, et al. Extracellular vesicles in atherothrombosis: From biomarkers and precision medicine to therapeutic targets[J]. *Immunol Rev*, 2022, 312 (1) : 6-19.
- [12] Wang C, Li Z, Liu Y, et al. Exosomes in atherosclerosis: performers, bystanders, biomarkers, and therapeutic targets[J]. *Theranostics*, 2021, 11 (8) : 3996-4010.
- [13] Chang YJ, Wang KC. Therapeutic perspectives of extracellular vesicles and extracellular microRNAs in atherosclerosis[J]. *Curr Top Membr*, 2021, 87: 255-277.
- [14] Assini JM, Clark JR, Youssef A, et al. High levels of lipoprotein (a) in transgenic mice exacerbate atherosclerosis and promote vulnerable plaque features in a sex-specific manner[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 384: 117150.
- [15] Groenen AG, Matveyenko A, Matienzo N, et al. Apolipoprotein (a) production and clearance are associated with plasma IL-6 and IL-18 levels, dependent on ethnicity[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 391: 117474.
- [16] Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [17] Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 241-330.
- [18] Itoh Y. Vesicle transport of matrix metalloproteinases[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2024, 141: 361-380.
- [19] Basiak M, Kosowski M, Hachula M, et al. Impact of PCSK9 Inhibition on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases release in patients with mixed hyperlipidemia and vulnerable atherosclerotic plaque[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (7) : 802.
- [20] Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, 5 (2) : 265-282.
- [21] Liu B, Su L, Loo SJ, et al. Matrix metalloproteinase 9 contributes to the beginning of plaque and is a potential biomarker for the early identification of atherosclerosis in asymptomatic patients with diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1369369.
- [22] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis[J]. *Science*, 2015, 349 (6245) : 316-320.
- [23] Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2019[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (1) : 12-85.
- [24] 高顶, 赵茜, 高磊, 等. sST2、NLR 与冠心病预测诊断及严重程度相关性分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15 (10) : 1685-1688.
- [25] Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, et al. Assessment of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in acute myocardial infarction and particularities in young patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (18) : 14378.
- [26] Song JE, Hwang JI, Ko HJ, et al. Exploring the correlation between systemic inflammatory markers and carotid atherosclerosis indices in middle-aged adults: a cross-sectional study[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024, 11 (3) : 73.

(收稿日期: 2024-07-10)