

半乳糖凝集素 3、C 型凝集素样受体 2 与颈动脉粥样硬化的研究进展

Research Progress of Galactose 3, C-type Lectin Like Receptor 2 and Carotid Atherosclerosis

田沙 赵若彤 柳韵 马征*

Sha Tian Ruotong Zhao Yun Liu Zheng Ma*

承德医学院附属医院神经内科 中国·河北 承德 067000

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 动脉粥样硬化 (AS) 是缺血性心脑血管病发生、发展的重要病理学基础。研究显示, 半乳糖凝集素-3 (Galectin-3, Gal-3)、C 型凝集素样受体 2 (CLEC-2) 参与 AS 的发生、发展, 论文主要综述了 Gal-3、CLEC-2 与动脉粥样硬化的相关性及其可能的机制。

Abstract: Atherosclerosis (AS) is an important pathological basis for the occurrence and development of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases. Studies have shown that Galectin-3 (Galectin-3) and C-type lectin like receptor 2 (CLEC-2) are involved in the occurrence and development of AS. This paper mainly reviews the possible mechanism of Galectin-3, CLEC-2 and atherosclerosis.

关键词: 半乳糖凝集素 3; C 型凝集素样受体 2; 脑梗死; 颈动脉粥样硬化

Keywords: galectin 3; type C lectin-like receptor 2; cerebral infarction; carotid atherosclerosis

DOI: 10.12346/pmr.v4i5.7491

1 引言

脑卒中是中国成人第一位致死、致残性疾病, 具有高发病率、高死亡率和高致残率的特点, 其中急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是最主要的卒中类型。颈动脉粥样硬化以及不稳定斑块的破裂和脱落与缺血性卒中密切相关^[1,2]。目前有研究^[3-5]认为半乳糖凝集素 3 (Galectin-3, Gal-3)、C 型凝集素样受体 2 (CLEC-2) 与颈动脉粥样硬化具有一定程度的相关性, 其相关病理生理机制尚不明确, 论文综述了近年来血清 Galectin-3、CLEC-2 与颈动脉粥样硬化相关可能的机制。

2 Galectin-3 的概况

Galectin-3 属于凝集素家族, 是由位于 14 号染色体上的 LGALS3 基因编码的一种蛋白质, 能专一性识别 β -半乳糖苷, 在人体组织中广泛表达。Gal-3 参与多种病理状态, 包括器官纤维化、慢性炎症、癌症、动脉粥样硬化和其他心血管疾病。

3 Galectin-3 与动脉粥样硬化的关系

有研究表明, Gal-3 既是动脉粥样硬化斑块进展的标志物, 也是关键促炎分子扩增导致病理的中心因素^[6]。已经表明 Gal-3 mRNA 和蛋白质表达在人类动脉粥样硬化斑块的不稳定区域中升高。Galectin-3 可能同时具有促进和抗动脉粥样硬化的作用^[4]。Hemadou A 等人的实验提供了证据, P3 scFv - Fc - 2c 在 Apoe^{-/-} 小鼠模型中特异性靶向动脉粥样硬化斑块, 证明 P3 抗体对动脉粥样硬化和其他涉及巨噬细胞的炎症病理的分子成像有很大的希望^[4]。一些研究评估了血浆 Gal-3 水平作为动脉粥样硬化生物标志物的作用, 并强调了与斑块不稳定性的相关性。例如, 一项对冠状动脉疾病 (CAD) 患者的研究表明, 与稳定的患者相比, 不稳定的患者血浆 Gal-3 水平更高。多项研究表明 Gal-3 可作为评估动脉粥样硬化的高价值生物标志物。

4 Galectin-3 参与颈动脉粥样硬化可能的机制

Gal-3 可能通过多种机制发挥其致动脉粥样硬化作用,

【作者简介】田沙 (1995-), 女, 中国河北石家庄人, 在读硕士: 从事神经重症、脑血管病研究。

【通讯作者】马征 (1980-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事神经重症、脑血管病研究。

包括①介导单核细胞向巨噬细胞的分化以及随后向泡沫巨噬细胞的转化,诱导炎症反应,从而导致动脉粥样硬化^[7]。②Wenqin Zhu 结果表明,半乳糖凝集素-3在体内通过调节AGE-蛋白的内吞摄取和修饰的LDL在动脉粥样硬化病变的形成中发挥重要作用^[8]。③Gal-3通过激活NADPH II刺激中性粒细胞的高氧分泌,导致细胞表面糖蛋白表达增加,并增强了氧化应激,从而进一步促进动脉粥样硬化发展。④动脉粥样硬化演变中的主要病理变化是巨噬细胞吞噬红细胞。有研究认为缺乏Gal-3的巨噬细胞降低了红细胞和凋亡胸腺细胞的吞噬作用,因此Gal-3可能会促进红细胞的吞噬,进而促进动脉粥样硬化。⑤在动脉粥样硬化的发病机制中,氧化低密度脂蛋白(Oxidized low-density Lipoprotein, Ox-LDL)诱导的内皮细胞损伤起着至关重要的作用。Chen等人的研究表明Gal-3通过整合素 β 1-RhoA-JNK信号激活诱导炎症,加剧ox-LDL介导的内皮损伤,促进动脉粥样硬化的发展。

4. Galectin-3 与脑卒中的预后

血清半乳糖凝集素-3和高密度脂蛋白胆固醇对急性缺血性脑卒中预后的联合作用:先前的研究表明,血清半乳糖凝集素-3升高与卒中严重程度和功能预后不良相关,也与缺血性卒中发病后3个月死亡和严重残疾的风险增加相关。此外,研究发现半乳糖凝集素-3浓度在颈动脉粥样硬化患者中升高,并与外周动脉疾病患者心血管死亡风险增加独立相关。有研究表明,在mRS评分显示预后较差的缺血性脑卒中患者中,半乳糖凝集素-3明显高于预后较好的缺血性脑卒中患者,抑制半乳糖凝集素-3可降低促炎细胞因子表达。此外,有研究发现,脑缺血后,靶向缺失半乳糖凝集素-3可加重缺血性损伤。Rahimian等研究表明,半乳糖凝集素-3可诱导缺血性损伤后小胶质细胞极化的治疗转移。有动物实验表明,半乳糖凝集素-3在缺氧缺血后上调,并与新生小鼠的脑损伤有关。上述多项研究表明,血清半乳糖凝集素-3水平与急性缺血性脑卒中患者的转归相关。

5 CLEC-2 的概况

CLEC-2是一种32~40kDa的II型跨膜受体,具有31个氨基酸的细胞质尾巴,其中包含一个保守的YxxL序列^[9],是CLEC-2信号转导的关键部位,结合Syk并通过LAT、SLP76和PLC γ 介导信号传导^[2]。CLEC-2内源性配体podoplanin(PDPN)在肾脏足细胞上被鉴定^[10],并在成纤维细胞、肾小管上皮细胞、肺泡巨噬细胞等细胞上表达^[11]。CLEC-2参与血栓形成、神经系统疾病、动脉粥样硬化等病理状态^[12]。

6 CLEC-2 与动脉粥样硬化的关系

中国和其他国家大量研究证明,CLEC-2及其配体在动脉粥样硬化形成及进展中有着重要的作用。

Hatakeyama K等人发现,从31例尸检病例中获得的腹主动脉中,平滑肌细胞和巨噬细胞中的PDPN表达随着动脉粥样硬化的进展而增加^[13]。此外,研究人员发现,源自浅表平滑肌细胞(SMC)的血管内皮生长因子(VEGF)-A影响晚期动脉粥样硬化病变中内皮PDPN的表达和血栓形成。VEGF-A还通过调节PDPN表达及其与CLEC-2的相互作用来增强血小板聚集^[14]。在动脉粥样硬化的不同阶段,PDPN的表达在不同类型的细胞中发生变化,具有不同的作用。此外,PDPN可能在触发斑块破裂中发挥作用^[13]。所有这些都表明PDPN可能以CLEC-2依赖和独立的方式参与动脉粥样硬化的发展。OxLDL通过诱导内皮细胞活化和内皮细胞功能障碍、巨噬细胞以及VSMC迁移和增殖等多种机制来促进AS斑块的发生和进展。凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)是内皮细胞的主要OxLDL受体,也在巨噬细胞和VSMC中表达。然而在生理状态下LOX-1很难被检测到,但在促炎和促动脉粥样硬化刺激后,其表达水平升高,可以在存在动脉粥样硬化病变的动物和人体内检测到。LOX-1在血管内皮细胞上能与ox-LDL特异性结合介导血管内皮功能障碍,参与动脉粥样硬化的发生、发展以及和不稳定的动脉粥样硬化斑块密切相关。LOX-1属于C型凝集素受体家族,其结构在哺乳动物中高度保守。由此推测,同属于同一家族的CLEC-2可能与动脉粥样硬化存在一定相关性。

7 CLEC-2 参与动脉粥样硬化可能的机制

CLEC-2与动脉粥样硬化形成相关,其可能的机制包括:
①podoplanin(PDPN)-CLEC-2轴促进巨核细胞的增殖和成熟以产生血小板。血小板的作用不仅仅是止血,在一些常见疾病起着重要的促炎作用^[15],导致颈动脉粥样硬化。
②CLEC-2与单核/巨噬细胞上PDPN的相互作用诱导炎症反应,并通过调控巨噬细胞功能促使动脉粥样硬化。
③动脉粥样硬化优先发生在血流紊乱的部位,Tang等人的动物实验研究表明,血流紊乱由CLEC-2和PDPN介导,同时血小板CLEC-2缺乏减少动脉粥样硬化小鼠的斑块形成。

8 CLEC-2 与脑卒中的预后

有研究表明CLEC-2与缺血性疾病相关,越来越多的研究报道了CLEC-2与血栓形成的密切相关,并维持血小板聚集体的稳定。一项动物实验,提示CLEC-2和PDPN的表达及相互作用引起血栓形成。费敏等人的研究指出,血浆高CLEC-2水平是冠心病独立危险因素。张伟等研究报道,高CLEC-2水平较低CLEC-2水平发生卒中进展及不良预后的风险为7.69、4.58倍。上述多项研究表明,血浆CLEC-2升高可作为急性脑梗死病情程度的评估,但具体机制仍需进一步研究。

9 小结与展望

心脑血管疾病对人们的生命健康构成严重的威胁，而动脉粥样硬化是此类疾病的主要原因。上述多项研究表明 Gal-3、CLEC-2 对动脉粥样硬化具有调节作用，有望通过血清学标志物确定颈动脉粥样硬化情况及狭窄程度，为心脑血管病的防治提供客观依据。然而 Gal-3、CLEC-2 影响动脉粥样硬化的详细机制及不稳定斑块的关系尚不明确，有待更多的基础实验和临床研究数据进一步探索。

参考文献

- [1] 章成国,张虹桥,谢坚,等.缺血性脑血管病与颈动脉粥样硬化的关系[J].中华神经科杂志,2006,(12):832-835.
- [2] SUZUKI-INOUE K, FULLER G L, GARCIA A, et al. A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2 [J]. *Blood*, 2006, 107(2): 542-549.
- [3] INOUE O, HOKAMURA K, SHIRAI T, et al. Vascular Smooth Muscle Cells Stimulate Platelets and Facilitate Thrombus Formation through Platelet CLEC-2: Implications in Atherothrombosis [J]. *PLoS one*, 2015, 10(9): 0139357.
- [4] HEMADOU A, FONTAYNE A, LAROCHE-TRAINEAU J, et al. In Vivo Human Single-Chain Fragment Variable Phage Display-Assisted Identification of Galectin-3 as a New Biomarker of Atherosclerosis [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10(19): 016287.
- [5] DJORDJEVIC A, ZIVKOVIC M, STANKOVIC A, et al. Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study [J]. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2016, 30(6): 1150-1157.
- [6] PAPASPYRIDONOS M, MCNEILL E, DE BONO J P, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2008, 28(3): 433-440.
- [7] SAYED A, MUNIR M, NABET M S, et al. Galectin-3: A Novel Marker for the Prediction of Stroke Incidence and Clinical Prognosis [J]. *Mediators of inflammation*, 2022, 2022: 2924773.
- [8] ZHU W, SANO H, NAGAI R, et al. The role of galectin-3 in endocytosis of advanced glycation end products and modified low density lipoproteins [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001, 280(4): 1183-1188.
- [9] RAYES J, WATSON S P, NIESWANDT B. Functional significance of the platelet immune receptors GPVI and CLEC-2 [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2019, 129(1): 12-23.
- [10] CHRISTOU C M, PEARCE A C, WATSON A A, et al. Renal cells activate the platelet receptor CLEC-2 through podoplanin [J]. *The Biochemical journal*, 2008, 411(1): 133-140.
- [11] BREITENEDER-GELEFF S, MATSUI K, SOLEIMAN A, et al. Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis [J]. *The American journal of pathology*, 1997, 151(4): 1141-1152.
- [12] MENG D, LUO M, LIU B. The Role of CLEC-2 and Its Ligands in Thromboinflammation [J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 688643.
- [13] HATAKEYAMA K, KANEKO M K, KATO Y, et al. Podoplanin expression in advanced atherosclerotic lesions of human aortas [J]. *Thrombosis research*, 2012, 129(4): 70-76.
- [14] FURUKOJI E, YAMASHITA A, NAKAMURA K, et al. Podoplanin expression on endothelial cells promotes superficial erosive injury and thrombus formation in rat carotid artery: Implications for plaque erosion [J]. *Thrombosis research*, 2019, 183: 76-79.
- [15] WAGNER D D, BURGER P C. Platelets in inflammation and thrombosis [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2003, 23(12): 2131-7.
- [16] TANG C, WANG L, SHENG Y, et al. CLEC-2-dependent platelet subendothelial accumulation by flow disturbance contributes to atherogenesis in mice [J]. *Theranostics*, 2021, 11(20): 9791-9804.