

网络出版时间: 2021-05-14 15:23 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210513.1450.030.html>

◇ 综 述 ◇

LOX-1 与脑卒中相关研究进展

闫 平¹, 曹 静¹ 综述 罗 靖², 朱小群¹ 审校

摘要 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 属 C 型血凝素家族的 E 类清道夫受体, 是血管内皮细胞中识别和内化氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的特异性受体。近年来的研究显示 LOX-1 通过参与免疫、炎症等机制, 影响脑卒中的发生、发展及预后。该文就 LOX-1 的生物学特性及其与脑卒中的相关研究进展进行综述。

关键词 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1; 脑卒中; 凝集素样氧化型低密度脂蛋白

中图分类号 R 743.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)06-0995-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.032

脑卒中的发病率、病死率及致残率在世界范围内都处于较高水平, 在西方国家常见死亡原因中居第 3 位, 在我国位居首位^[1]。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 主要表达于动脉血管内皮细胞中, 能与氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 特异性结合, 并参与其的氧化、降解。既往研究^[2]表明 LOX-1 在动脉粥样硬化中扮演重要角色, 在高血压病、心肌梗死、2 型糖尿病、肥胖、脑卒中等中均有增高^[3-5]。该文就 LOX-1 及 sLOX-1 分子生物学特性及近些年在脑卒中的研究进展进行综述。

1 LOX-1、sLOX-1 的分子生物学特性

1.1 LOX-1 的结构与表达 LOX-1 一种相对分子质量为 52 ku 跨膜糖蛋白, 属于 C 类血凝素家族的 E 类清道夫受体, 1997 年由日本学者 Sawamura 在小牛血管内皮细胞上首先发现^[6], 人类的 LOX-1

由 273 个氨基酸组成, 在结构上与天然杀伤细胞受体比较一致, 而与已知的 E 类清道夫受体都不相似。蛋白有 4 个结构域, 包括介导细胞信号转导胞质结构域、易被蛋白酶水解的颈结构域、能与 ox-LDL 等配体结合的血凝素样结构域和跨膜结构域^[6]。LOX-1 多表达在血管丰富的组织中, 在动脉粥样硬化早期病变中, LOX-1 主要表达于内皮细胞, 但在进展期病变中, LOX-1 的表达可扩展至平滑肌细胞和巨噬细胞。生理条件下, LOX-1 的表达非常低, 而在某些疾病状态其表达增加, 如在病理状态下, 由于 oxLDL、促炎细胞因子、活性氧和剪切应力等作用, LOX-1 基因表达可被上调^[7], LOX-1 在动脉粥样硬化中, 特别是在疾病发病的早期阶段中发挥重要作用。

1.2 LOX-1 与 sLOX-1 LOX-1 是第一个被发现, 也是迄今为止唯一一个能够形成可溶性分子的清道夫受体。Murase et al^[8] 在 2000 年首次报道可溶性 LOX-1 (soluble LOX-1, sLOX-1), sLOX-1 是 LOX-1 经细胞内的某些蛋白酶水解分裂形成, 人 LOX-1 的水解位点在其颈结构域的 Arg88 和 Gln89 之间^[9], 其分子量为 35 000。血浆中 sLOX-1 的浓度与受体表达水平有关^[10]。研究^[2, 11]表明 sLOX-1 已经成为动脉硬化相关疾病诊断的一个敏感标记物。

1.3 LOX-1 基因的结构 LOX-1 基因属于单拷贝编码基因, 位于人类第 12 号染色体 p12.3 ~ p13.2 区的 C 型凝集素基因簇中^[12]。人类 LOX-1 基因全长 7 000 bp, 由 5 个内含子和 6 个外显子组成, 其中外显子 1 ~ 5 的平均长度是 148 bp, 第 6 个外显子最长, 有 1 722 bp 构成。外显子 1 编码 5' 未翻译区域 (5'UTR) 和部分胞质域, 余下胞质和跨膜域由外显子 2 编码, 3 号外显子编码颈域, 余下外显子 4 ~ 6 共同编码凝集素样结构域和 3'UTR^[12]。

2 LOX-1 与脑卒中

2.1 LOX-1 与脑卒中危险因素 高血压、糖尿病、高血脂、肥胖、吸烟、心脏病等均是脑卒中相关危险

2020-11-13 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1708085MH229); 安徽医科大学基础与临床合作研究提升计划 (编号: 2019xkjT021)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院神经内科; ² 神经外科, 合肥 230022

作者简介: 闫 平, 男, 硕士研究生;

朱小群, 女, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zqxq_ayfy@163.com

因素,而既往的研究^[3-5]表明 LOX-1 的表达与上述危险因素密切相关。高血压是脑卒中最重要危险因素。LOX-1 可以被血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 通过血管紧张素 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R) 激活来调节血压,同时激活的 LOX-1 也会上调 AT1R 的表达^[13]。在 LOX-1 基因缺失的小鼠中,研究^[14]显示输注 Ang II 诱导的高血压效应显著减弱,并伴随着 AT1R 表达下调,说明 Ang II-AT1R-LOX-1 环是血压的一个重要调节者,LOX-1 在高血压的发病机制中发挥着重要作用。

LOX-1 与其他卒中危险因素(如肥胖、糖尿病、吸烟、高脂血症)也密切相关。Nomata et al^[3]对 38 名超重中年男性进行为期 12 周的减肥干预,研究显示血浆 sLOX-1 水平的变化与体质量、体质指数、总胆固醇、hs-CRP 呈正相关。研究表明 LOX-1 可能与脂肪的代谢及相关炎症反应密切相关。糖尿病被认为是脑卒中的独立危险因素,显著地增加脑卒中的风险。Tan et al^[4]进行的一项在体内和体外评价了关于葡萄糖和晚期糖基化终产物对 sLOX-1 的影响研究表明,糖尿病患者血浆 sLOX-1 高于对照组,且在血糖控制较差的患者中,血糖控制改善后,血浆中的 sLOX-1 也会下降,且 sLOX-1 的降低幅度与糖基化血红蛋白的改善有关。

LOX-1 在动脉粥样硬化形成过程中发挥重要作用。LOX-1 介导一系列与动脉粥样硬化发病机制相关的细胞反应,包括内皮细胞功能障碍、衰老凋亡细胞的吞噬、血管炎症反应、泡沫细胞的形成、胶原蛋白沉积和脂肪细胞胆固醇代谢。研究^[2]表明,通过其与循环 ox-LDL 的结合和内在化作用,在动脉粥样硬化中,特别是在疾病发病的早期阶段,LOX-1 发挥着重要作用。越来越多的证据^[7,15]表明,LOX-1 与动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关,LOX-1 可以通过增强基质金属蛋白酶的表达和活性、促进平滑肌细胞的凋亡和调节动脉粥样硬化斑块内的胶原含量来影响斑块的稳定性。

2.2 LOX-1 与缺血性卒中 LOX-1 参与缺血性卒中的机制尚不完全清楚。Schwarz et al^[16]利用短暂性局灶缺血大鼠模型研究缺血性卒中时基因表达的变化,发现了 7 个差异表达的基因,其中 LOX-1 在缺血损伤部位表达上调超过 10 倍,并且基本上局限于同侧半脑。在易发生卒中的原发性高血压大鼠模型中的研究^[17]表明,敲除 LOX-1 基因对脑损伤有着保护作用,分析支持 LOX-1 参与脑缺血后血脑屏障

破坏的病理生理过程。

sLOX-1 是 LOX-1 经细胞中的蛋白酶水解裂形成,血浆中 sLOX-1 的浓度与受体表达水平有关^[10]。Yokota et al^[18]首次横断面研究分析了 377 例脑卒中患者,其中 250 例为缺血性卒中,127 例为脑出血。与对照组相比,缺血性卒中患者的 sLOX-1 水平较高,其中以动脉粥样硬化性脑梗死患者中 sLOX-1 升高最为明显,心源性卒中及腔隙性梗死患者中没有显著差异。在对年龄、性别和高血压等因素进行调整后,缺血性卒中与高水平的 sLOX-1 独立相关。这些研究支持了这样的假设,即 sLOX-1 的增加是由动脉粥样硬化斑块的数量引起的,而不是缺血性卒中的结果。

Huang et al^[15]筛选了 148 例急性缺血性脑卒中合并大动脉粥样硬化的患者。研究表明,与相应的对照组相比,急性缺血性脑卒中患者 sLOX-1 浓度升高,sLOX-1 是患者预后不良的独立预测因子。Li et al^[19]对 272 例缺血性脑卒中患者进行了筛查研究表明,与轻度卒中组相比,重症患者的 sLOX-1 水平显著升高,进一步随访发现高 sLOX-1 患者的预后较差。Skarpengland et al^[5]分析了中度(50%~69%)和重度($\geq 70\%$)颈动脉狭窄患者的血浆 sLOX-1。根据术前症状将患者分为缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作 < 7 d ($n = 35$), 7 d 至 ≤ 3 个月 ($n = 90$), > 3 个月 ($n = 40$), 或无症状 ($n = 67$), 研究表明,颈动脉粥样硬化患者的 sLOX-1 水平高于对照组,但只依据 sLOX-1 水平不能区分不同的患者亚组,也无法区分短暂性脑缺血发作与缺血性脑卒中。因此认为 sLOX-1 的增加可能来自于颈动脉斑块的慢性动脉粥样硬化过程,而与严重程度无关。

总的来说,在这些研究中,sLOX-1 不能区分缺血性卒中的类型,也不能反映症状的持续时间。然而,动脉粥样硬化是缺血性卒中的重要危险因素。研究表明,随着动脉粥样硬化的严重程度的增加,缺血性卒中的发病率也会增加。在动脉粥样硬化患者中,sLOX-1 与缺血性卒中的发生率较高有关,表明 sLOX-1 可能是斑块稳定性和易损性的预测因子,也可能是无症状颈动脉狭窄或卒中患者预测未来事件的一个重要参数。

2.3 LOX-1 与出血性卒中 LOX-1 与出血性卒中的研究尚少,Yokota et al^[18]的首次横断面研究分析了 377 例患者,其中 127 例为脑出血,结果显示,脑出血患者的 sLOX-1 水平明显高于对照组(脑出血

患者 720 ng/L, 对照组 513 ng/L)。Inoue et al^[20]在对新诊断脑卒中的一项前瞻性研究中, 共入组 16 例患者, 脑出血 7 例, 脑梗死 9 例。脑出血患者急性期 LOX-1 中位值为 1 825.8 pg/ml, 明显高于脑梗死患者急性期 LOX-1 中位值 593.9 pg/ml, 表明血浆 LOX-1 水平可以作为脑出血的标志物。但该研究研究对象较少, 缺少对照组, 需要更多的病例来评估。

Matsuda et al^[21]对蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH) 兔子模型的对照研究显示, 与对照组相比, SAH 组基底动脉壁 ox-LDL 和 LOX-1 的表达明显升高, 一项关于 SAH 与 LOX-1 表达升高之间的相关性研究^[22]结果显示, SAH 患者血浆中 sLOX-1 水平明显高于对照组, LOX-1 的过表达可能增加血管痉挛的发生率, 血浆 sLOX-1 不仅可能有潜力成为评估卒中严重程度, 也可能是预测 SAH 患者延迟脑缺血的一个有应用前景的生物标志物。

2.4 LOX-1 基因多态性与缺血性卒中 LOX-1 基因多态性与动脉粥样硬化及心脑血管病的关系得到基础和临床研究的支持, 其中 LOX-1 基因的 rs1050283、rs1050286 及 rs11053646 多态性与缺血性卒中关系较为密切。

2010 年, Man et al^[23]报道了 LOX-1 基因多态性与颅内血管多发性狭窄有关, 该研究纳入了 191 例缺血性卒中患者, 其中 136 名患者伴有一定程度的狭窄, 通过与 167 名健康对照者进行分析表明, rs1050283 位点的 TT 基因型与颅内血管多发性狭窄显著相关。2016 年, Guo et al^[24]对 526 例中国动脉粥样硬化性脑梗死(atherosclerotic cerebral infarction, ACI) 患者和 640 例健康对照者病例对照研究显示, ACI 患者 rs1050283 T 等位基因频率明显高于健康对照组, 与 ACI 患者 LOX-1 mRNA 及血浆高浓度 sLOX-1 相关, 是 ACI 的独立危险因素。2020 年, Zhang et al^[25]对 215 例颈动脉斑块患者和 252 例对照组患者的 3 个与动脉粥样硬化中脂质聚集相关基因的对照研究显示, rs1050286 位点的 AA 基因型与颈动脉斑块风险显著相关。2014 年, Liu et al^[26]对 386 例脑梗死患者和 386 例健康对照的研究结果显示, 脑梗死患者 GC 基因型及 G501C 等位基因频率均显著高于对照组, 表明 rs11053646 位点多态性是脑梗死的独立危险因素。Zhang et al^[27]对 304 例脑梗死患者和 377 例年龄、性别匹配的健康对照者研究表明, 脑梗死患者 CC 基因型及 C 等位基因携带率显著高于对照组, 随访 6 个月后进行卒中康复

评估, CC 基因型患者的预后明显较差。2015 年, 一项包含了 1 897 例缺血性卒中患者和 2 119 名健康对照者的荟萃分析^[28]表明, LOX-1 基因 rs11053646 位点的 C 等位基因与缺血性卒中易感性显著相关。然而, 也有研究^[29]结果提示 LOX-1 基因 rs11053646 多态性与缺血性卒中的发病风险增加无关。这些研究结果提示 LOX-1 基因多态性与脑卒中的易感性可能存在地域及种族差异, 还需要更多的研究来证实。

3 结语

该文综述了 LOX-1、sLOX-1 生物学特性及在脑卒中的研究进展。LOX-1 是重要的 C 型凝集素样受体家族成员, 在血管内皮细胞上能与 oxLDL 特异性结合介导血管内皮功能障碍, 参与动脉粥样硬化形成, 也与糖尿病、高血压等卒中危险因素密切相关。LOX-1 的单核苷酸基因多态性及血浆 sLOX-1 的高水平表达与缺血性卒中患者严重程度和不良预后相关, 具有成为缺血性卒中的生物标志物的潜力。血浆 sLOX-1 水平在脑出血及 SAH 的患者中也有不同程度的增高, 但目前相关研究仍尚少, 需更多的研究来证实。卒中发病前后 sLOX-1 水平是否呈动态演变, LOX-1 能否作为脑卒中一个新的治疗靶点, 还需要进一步探索。

参考文献

- [1] Feigin V L, Krishnamurthi R V, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 study [J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45(3): 161–76.
- [2] Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(16): 2859–72.
- [3] Nomata Y, Kume N, Sasai H, et al. Weight reduction can decrease circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels in overweight middle-aged men [J]. *Metabolism*, 2009, 58(9): 1209–14.
- [4] Tan K C, Shiu S W, Wong Y, et al. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(7): 1438–44.
- [5] Skarpengland T, Skjelland M, Kong X Y, et al. Increased levels of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): e006479.
- [6] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386

- (6620): 73–7.
- [7] Hofmann A, Brunssen C, Morawietz H. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 107: 1–11.
 - [8] Murase T, Kume N, Kataoka H, et al. Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(3): 715–20.
 - [9] Biocca S, Arcangeli T, Tagliaferri E, et al. Simulative and experimental investigation on the cleavage site that generates the soluble human LOX-1 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 540(1–2): 9–18.
 - [10] Chen X P, Du G H. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(5): 421–6.
 - [11] Pirillo A, Catapano A L. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 as a biochemical marker for atherosclerosis-related diseases [J]. *Dis Markers*, 2013, 35(5): 413–8.
 - [12] Aoyama T, Sawamura T, Furutani Y, et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene [J]. *Biochem J*, 1999, 339 (Pt 1): 177–84.
 - [13] Xu Y, Ruan S, Xie H, et al. Role of LOX-1 in Ang II-induced oxidative functional damage in renal tubular epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(5): 679–90.
 - [14] Hu C, Dandapat A, Sun L, et al. Modulation of angiotensin II-mediated hypertension and cardiac remodeling by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 deletion [J]. *Hypertension*, 2008, 52(3): 556–62.
 - [15] Huang W, Li Q, Chen X, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as a novel biomarker for large-artery atherosclerotic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(10): 881–6.
 - [16] Schwarz D A, Barry G, Mackay K B, et al. Identification of differentially expressed genes induced by transient ischemic stroke [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, 101(1–2): 12–22.
 - [17] Liang Y Q, Kakino A, Matsuzaka Y, et al. LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) deletion has protective effects on stroke in the genetic background of stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1835–43.
 - [18] Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, et al. High Levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: an age- and sex-matched cross-sectional study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1222–6.
 - [19] Li X M, Jin P P, Xue J, et al. Role of sLOX-1 in intracranial artery stenosis and in predicting long-term prognosis of acute ischemic stroke [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(1): e00879.
 - [20] Inoue T, Ishida T, Inoue T, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels as a biomarker of acute intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(2): 490–4.
 - [21] Matsuda N, Ohkuma H, Naraoka M, et al. Role of oxidized LDL and lectin-like oxidized LDL receptor-1 in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2014, 121(3): 621–30.
 - [22] Lin Q, Ba H J, Dai J X, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 concentrations and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500: 54–8.
 - [23] Man B L, Baum L, Fu Y P, et al. Genetic polymorphisms of Chinese patients with ischemic stroke and concurrent stenoses of extracranial and intracranial vessels [J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(10): 1244–7.
 - [24] Guo X, Xiang Y, Yang H, et al. Association of the LOX-1 rs1050283 polymorphism with risk for atherosclerotic cerebral infarction and its effect on sLOX-1 and LOX-1 expression in a Chinese population [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(6): 572–82.
 - [25] Zhang Q, Chu Y, Jin G, et al. Association between LOX-1, LAL, and ACAT1 gene single nucleotide polymorphisms and carotid plaque in a northern Chinese population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(3): 138–44.
 - [26] Liu X, Zhu R X, Li L, et al. Association of LOX-1 gene polymorphisms with cerebral infarction in northern Chinese Han population [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 55.
 - [27] Zhang J, Yin C, Zhang Y, et al. The role of OLR1 polymorphisms in determining the risk and prognosis of ischemic stroke in a Chinese population [J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 32(2): 391–6.
 - [28] Au A, Griffiths L R, Cheng K K, et al. The influence of OLR1 and PCSK9 gene polymorphisms on ischemic stroke: evidence from a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: e18224.
 - [29] Hattori H, Sonoda A, Sato H, et al. G501C polymorphism of oxidized LDL receptor gene (OLR1) and ischemic stroke [J]. *Brain Res*, 2006, 1121(1): 246–9.