论著

文章编号:1000-5404(2012)15-1538-05

凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1在C反应蛋白诱导人脐静脉内皮细胞组织因子表达中的作用

高兰英,刘增长,考国营 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院心内科)

[摘要] **目的** 研究凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin-type oxidized LDL receptor1,LOX-1)在C-反应蛋白(c-reactive protein,CRP)诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)组织因子(tissue factor,TF)表达中的作用。**方法** 用人重组质粒pTracer CMV2-CRP转染HUVECs细胞,分正常对照组、空质粒GFP组和CRP-GFP组($n=3$),RT-PCR、Western blot检测TF、LOX-1 mRNA和蛋白表达。Western blot检测各组P-ERK1/2、T-ERK1/2、P-JNK、T-JNK蛋白表达。CRP-GFP组分别加LOX-1阻断剂、ERK1/2阻断剂(U0126)、JNK阻断剂(SP600125),Western blot检测TF蛋白。**结果** 用表达人CRP的质粒转染HUVECs显著增加LOX-1 mRNA和蛋白表达[(0.70±0.03) *vs* (0.24±0.01),(0.661 6±0.020 0) *vs* (0.255 8±0.040 0),$P<0.05$]、TF的mRNA和蛋白表达[(0.442±0.040) *vs* (0.146 0±0.030 0),(0.727 4±0.020 0) *vs* (0.217 4±0.020 0),$P<0.05$]。CRP启动了ERK1/2 MAPK,未启动JNK MAPK。CRP上调TF表达被ERK1/2阻断剂而非JNK阻断剂阻断.抗LOX-1的中和抗体显著减少CRP诱导的TF mRNA和蛋白表达[(0.264 0±0.030 0) *vs* (0.442 0±0.040 0),(0.324 4±0.040 0) *vs* (0.727 4±0.020 0),$P<0.05$]。**结论** CRP诱导HUVECs细胞LOX-1表达上调,并通过LOX-1受体这一新途径上调TF表达,且CRP通过ERK1/2 MAPK信号途径非JNK MAPK途径上调了HUVEC细胞TF的表达。

[关键词] 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1;C-反应蛋白;组织因子;血栓

[中图法分类号] R322.123; R364.5; R394.3 [文献标志码] A

Role of LOX-1 on tissue factor expression in human umbilical vein endothelial cells induced by C-reactive protein

Gao Lanying, Liu Zengzhang, Kao Guoying (Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of lectin-type oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) on the expression of tissue factor (TF) induced by C-reactive protein (CRP) in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). **Methods** HUVECs were transfected the recombination plasmid pTracer CMV2-CRP. The cells were divided into a normal control group, GFP group and CRP-GFP group. RT-PCR was used to detect the mRNA of TF and LOX-1, and Western blotting was used to detect the protein expression of LOX-1, TF, ERK1/2 and JNK respectively. After HUVECs transfected with CRP-GFP were treated with ERK1/2 inhibitor (U0126) or JNK inhibitor (SP600125) respectively, the expression of TF gene was detected by RT-PCR and Western blotting. **Results** CRP transfection into human HUVECs resulted in significantly increase in the expression of LOX-1 at mRNA and protein levels (0.70±0.03 *vs* 0.24±0.01, 0.661 6±0.020 0 *vs* 0.255 8±0.040 0, $P<0.05$) and the expression of TF (0.442±0.040 *vs* 0.146 0±0.030 0, 0.727 4±0.020 0 *vs* 0.217 4±0.020 0, $P<0.05$). CRP activated ERK1/2, but not JNK MAP kinase (MAPK), and the effect of CRP on TF expression was blocked by pharmacological inhibitor of ERK1/2 (U0126), but not JNK (SP600125) MAPK. Neutralizing antibody to LOX-1 significantly attenuated the mRNA and protein expression of TF induced by CRP (0.264 0±0.030 0 *vs* 0.442 0±0.040 0, 0.324 4±0.040 0 *vs* 0.727 4±0.020 0, $P<0.05$). **Conclusion** CRP enhances LOX-1 expression in HUVECs and thus promotes TF expression through LOX-1 receptor, by a underlying mechanism of ERK1/2 MAPK but not JNK MAPK pathway.

[**Key words**] lectin-type oxidized LDL receptor 1; C-reactive protein; tissue factor thrombus

Corresponding author: Liu Zengzhang, E-mail:liuzengzhang666@163.com

[通信作者] 刘增长,E-mail:liuzengzhang666@163.com

炎症是动脉粥样硬化形成的关键环节,目前C-反应蛋白(c-reactive protein,CRP)被认为是典型的炎症标记物而且是一种独立、强烈的心血管事件危险因素。CRP是炎症反应时肝细胞合成的一种血浆急性期蛋白,其基本功能是结合各种配体促进吞噬和与C1q作用启动经典补体途径。Fcr受体即CD16、CD32、CD64被认为是CRP分别在平滑肌细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞上的受体,调剂CRP的生物学功能。CRP能促进血栓形成诱发临床缺血事件。组织因子(tissue factor,TF)是启动血凝系统的重要始动因子,在动脉粥样硬化斑块表达增加并斑块破裂后诱导血栓形成。CRP能启动血管内皮细胞[1]、平滑肌细胞[2]、单核细胞[3]胞外信号途径p38、ERK1/2、JNKMAPK及下游的NF-κB、AP-1、EGR-1等转录因子,诱导TF表达增加,且这些效应均通过Fcr受体作用。

凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin-type oxidized LDL receptor1,LOX-1)是oxLDL在内皮细胞的主要受体,其功能与动脉粥样硬化、急性心梗、高血压及冠心病紧密相连[4]。激活内皮细胞的LOX-1,活化NF-κB和MAPK信号途径,导致炎症基因的表达[5],这与CRP的作用相似。最近Shih[6]和Fujita[7]等发现CRP是LOX-1的新颖配体,LOX-1能结合CRP且介导了CRP所致的内皮功能紊乱。目前LOX-1作为新的受体在CRP的生物学效应中的研究还很少。

基于以上研究,我们假设CRP诱导的TF的表达很可能部分通过LOX-1介导,所以本实验中检测CRP对LOX-1的表达影响及LOX-1在CRP诱导的TF表达中起作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

U0126(ERK1/2MAPK特异性阻断剂)及SP600125(JNK MAPK特异性阻断剂)均购自Calbiochem(美国);抗体p-ERK1/2、t-ERK1/2、p-JNK、t-JNK以及鼠抗人TF多克隆抗体均购自(Santa Cruz公司,美国);鼠抗人LOX-1单克隆抗体(R&D,美国);重组质粒pTracer CMV2-CRP及空载体pTracer CMV2(长沙赢润生物技术有限公司);转染试剂(GenJet in Vitro DNA Transfection Kit for HUVEC)(Signa Gen公司);TaKaRa PrimeScript™RT reagent Kit试剂盒。PCR引物:β-actin上游5′-GACCCAGATCATGTTTGAGACC-3′,下游5′-ATCTCCTTCTG-CATCCTGTCG-3′,产物长度593 bp;TF上游5′-CCGACGAGAT-TGTGAAGGAT-3′,下游5′-CGGAGGCTTAGGAAAGTGTTGT-3′,产物长度253 bp;LOX-1上游5′-TTACTCTCCAT GGTGGTGCC-3′,下游5′-AGCTTCTTCTGCTTGTTGCC-3′,产物长度193 bp。

1.2 细胞培养和处理

1.2.1 细胞培养 人脐静脉内皮细胞株(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)购自美国ATCC细胞库,用含10%胎牛血清的RMPI 1640培养基,置入5% CO_2培养箱中37 ℃静置培养,稳定传代4次细胞进行实验,每次实验前将HUVEC置入含1%胎牛血清的RMPI 1640培养液静置24 h。

1.2.2 细胞转染 实验分为:①正常对照组;②阴性对照组(转染pTracer CMV2,内含绿色荧光蛋白GFP);③实验组(转染pTracer CMV2-CRP,即CRP-GFP,$n=3$)。实验前24 h取对数生长期细胞,按每孔5×10^5的细胞密度接种6孔板,待细胞融合率达95%~100%时,将2 μg干扰质粒和8 μl GenJet转染试剂,按说明书转染HUVEC。转染12~18 h后,培养液更换为完全培养液,继续培养,分别于转染24、48 h后在倒置荧光显微镜下观察绿色荧光蛋白(GFP)的表达。

1.3 RT-PCR检测转染后LOX-1、TF mRNA表达

各组细胞转染24 h后,用Trizol按说明书提取各组细胞总RNA,检测纯度及完整性,按TaKaRa PrimeScript RT reagent Kit试剂盒说明书方法逆转录成cDNA,分别加LOX-1、TF、β-actin引物PCR扩增后行1.5%琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像系统照相,Quantity One软件半定量分析,分别以LOX-1、TF与β-actin的比值代表其相对含量。

1.4 Western blot分析转染后LOX-1、TF的蛋白表达

各组细胞转染48 h后按总蛋白提取试剂盒说明步骤提取细胞中总蛋白,BCA法进行蛋白定量,加入3×SDS-PAGE蛋白缓冲液,煮沸5 min,分装后-80 ℃保存,避免反复冻融。蛋白经SDS-PAGE电泳后,电转移至硝酸纤维素膜上,3% 干牛奶/0.1% Tween 20封闭,分别加入鼠抗LOX-1单克隆抗体(1∶500稀释)或鼠抗TF多克隆抗体(1∶500稀释),再加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG(1∶5 000稀释),ECL显影。各组检测的LOX-1或TF蛋白均以Tubulin为内参照。Quantity One 4.52图像分析软件分析图像。

1.5 Western blot分析信号信道MAPK的蛋白表达

各组细胞转染48 h后用按总蛋白提取试剂盒说明步骤提取细胞中总蛋白,经SDS-PAGE电泳后、转膜、分别加兔抗p-ERK1/2、t-ERK1/2、p-JNK、t-JNK抗体和辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG,ECL显影,分别检测p-ERK1/2、t-ERK1/2、p-JNK、t-JNK的蛋白表达,以Tubulin为内参照。

1.6 阻断MAPK信号信道后TF的蛋白表达

实验分组如下:①正常对照组;②阴性对照组(GFP组);③转染pTracer CMV2-CRP,即CRP-GFP组;④CRP-GFP + U0126(10 μmol/L);⑤CRP-GFP + SP600125(5 μmol/L,$n=5$)。各组转染或非转染HUVEC后培养30 h,第④组、第⑤组分别加U0126、SP600125继续培养18 h后,各组细胞按总蛋白提取试剂盒说明步骤提取细胞中总蛋白,Western blot法检测TF的蛋白表达。

1.7 RT-PCR和Western blot分析阻断LOX-1后pTracer CMV2-CRP诱导的TF表达

实验分组如下:①正常对照组;②阴性对照组(GFP)③转染pTracer CMV2-CRP,即CRP-GFP④CRP-GFP + anti-LOX-1(20 μg/ml,$n=4$)。各组转染或非转染HUVEC后培养47 h,第④组加anti- LOX-1继续培养1 h。

1.7.1 RT-PCR检测TF mRNA表达 将1.7中各分组细胞处理48 h后用Trizol按说明书提取各组细胞总RNA,RT-PCR

法分别检测各组、TF 的 mRNA 表达，分别与 β-Actin 的比值代表其相对含量。

1.7.2 Western blot 分析 TF 蛋白表达　将 1.7 中各分组细胞处理 48 h 后用按总蛋白提取试剂盒说明步骤提取细胞中总蛋白，Western blot 法检测 TF 的蛋白表达。

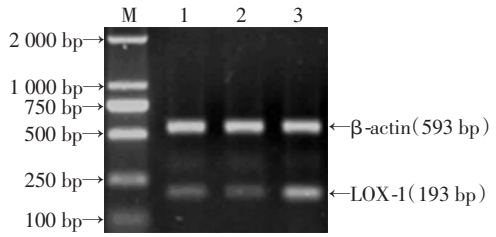
1.8 统计学分析

以上所有实验重复 3 次，数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示，采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析，多个样本均数的比较采用单因素方差分析，两个样本均数的比较采用 t 检验。

2 结果

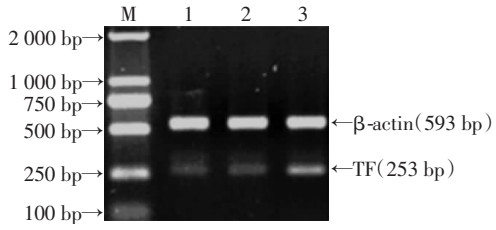
2.1 pTracer CMV2-CRP 转染 HUVEC 后 LOX-1、TF mRNA 表达

正常对照组、阴性对照组（GFP 组）、CRP-GFP 组 LOX-1 mRNA 相对表达量（LOX-1/β-actin）分别为（0.24 ± 0.01）、（0.23 ± 0.02）、（0.70 ± 0.03），见图 1。CRP-GFP 组与正常对照组、GFP 组比较差异显著（$P < 0.05$）。CRP-GFP 组的 TF mRNA 相对表达量（TF/β-actin）为（0.442 ± 0.040），明显高于 GFP 组（0.150 ± 0.027）和正常对照组［（0.146 ± 0.030），$P < 0.05$，图 2］。



M：标准；1：正常对照组；2：GFP 组；3：CRP-GFP 组

图 1 CRP 上调 HUVEC LOX-1 mRNA 的表达

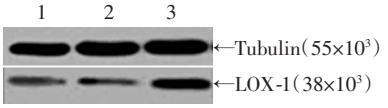


M：标准；1：正常对照组；2：GFP 组；3：CRP-GFP 组

图 2 CRP 上调 HUVEC TF mRNA 的表达

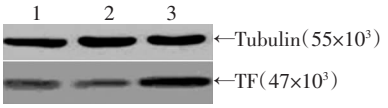
2.2 pTracer CMV2-CRP 转染 HUVEC 后 LOX-1、TF 的蛋白表达

正常对照组、GFP 组、CRP-GFP 组的 LOX-1 与 Tubulin 蛋白表达灰度值之比分别为（0.255 8 ± 0.040 0）、（0.243 2 ± 0.020 0）、（0.661 6 ± 0.020 0）（图 3）。CRP-GFP 组 LOX-1 的表达水平显著高于其他各组（$P < 0.01$），GFP 组和正常对照组组间无显著差异（$P > 0.05$）。正常对照组、GFP 组、CRP-GFP 组的 TF 与 Tubulin 蛋白表达灰度值之比分别为（0.217 4 ± 0.020 0）、（0.205 2 ± 0.030 0）、（0.727 4 ± 0.020 0）（图 4），CRP-GFP 组 TF 的表达水平显著高于其他各组（$P < 0.01$）。



1：正常对照组；2：GFP 组；3：CRP-GFP 组

图 3 CRP 上调 HUVEC LOX-1 蛋白的表达

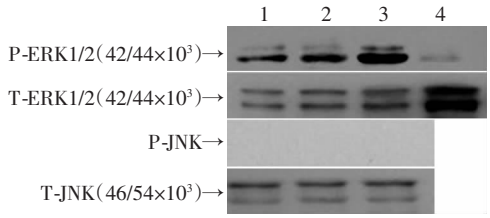


1：正常对照组；2：GFP 组；3：CRP-GFP 组

图 4 CRP 上调 HUVEC TF 蛋白的表达

2.3 Western blot 分析信号信道 MAPK 的蛋白表达

GFP 组、CRP-GFP 组细胞转染 48 h 后，与正常对照组提取总蛋白，分别测 P-ERK1/2、T-ERK1/2、P-JNK、T-JNK 蛋白的表达。CRP-GFP 组细胞转染 30 h 后加 U0126（10 μmol/L）继续培养 18 h，提取总蛋白分别测 P-ERK1/2、T-ERK1/2。CRP-GFP 组 P-ERK1/2 的蛋白相对表达量（0.625 3 ± 0.040 0）较正常对照组（0.215 2 ± 0.020 0）和 GFP 组（0.220 7 ± 0.050 0）显著增加（$P < 0.01$），而 3 组间 T-ERK1/2、P-JNK、T-JNK 蛋白表达无显著差异（$P > 0.05$）。CRP-GFP + U0126 组较 CRP-GFP 组 P-ERK1/2 蛋白显著减少（$P < 0.01$）（图 5）。

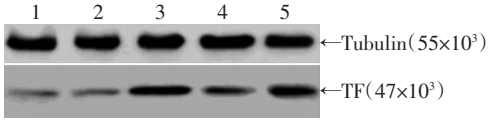


1：正常对照组；2：GFP 组；3：CRP-GFP 组；4：CRP-GFP + U0126 组

图 5 Western blot 分析信号信道 MAPK 的蛋白表达

2.4 ERK1/2 阻断剂、JNK 阻断剂对 CRP 诱导的 TF 蛋白表达的影响

Western blot 检测各组 TF 蛋白表达。结果显示：CRP-GFP + U0126 组 TF 蛋白相对表达量（0.342 9 ± 0.030 0）较 CRP-GFP 组（0.765 5 ± 0.020 0）显著减少（$P < 0.05$），而 CRP-GFP + SP600125 组（0.725 1 ± 0.030 0）与 CRP-GFP 组（0.765 5 ± 0.020 0）无显著性差异（$P > 0.05$）（图 6）。

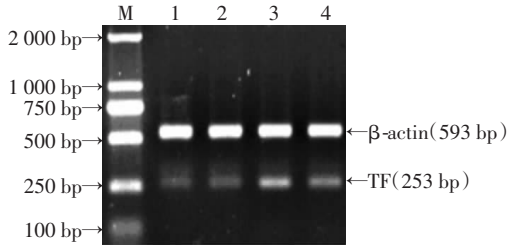


1：正常对照组；2：GFP 组；3：CRP-GFP 组；4：CRP-GFP + U0126 组；5：CRP-GFP + SP600125 组

图 6 Western blot 检测各组 TF 蛋白表达

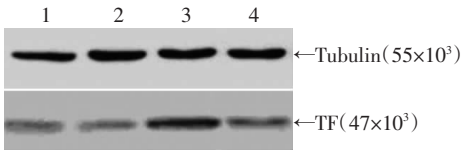
2.5 LOX-1 在 pTracer CMV2-CRP 诱导的 TF 表达中的作用

CRP-GFP + anti-LOX-1 组 TFmRNA 表达量（0.264 ± 0.030）较 CRP-GFP 组（0.442 ± 0.040）显著减少（$P < 0.01$）（图 7）。CRP-GFP + anti-LOX-1 组 TF 蛋白表达量（0.324 4 ± 0.040 0）较 CRP-GFP 组（0.727 4 ± 0.020 0）显著减少（$P < 0.05$）（图 8）。



M:标准;1:正常对照组;2:GFP 组;3:CRP-GFP 组;4:CRP-GFP + anti-LOX-1 组

图 7 LOX-1 阻断剂下调 CRP 诱导 HUVEC TF mRNA 表达



1:正常对照组;2:GFP 组;3:CRP-GFP 组;4:CRP-GFP + anti-LOX-1 组

图 8 LOX-1 阻断剂下调 CRP 诱导 HUVEC TF 蛋白表达

3 讨论

尽管 CRP 在心血管疾病的发展过程中因果关系尚存争议,但研究表明 CRP 调剂细胞因子、炎症基因的表达对血管内皮细胞有直接促炎效应[8]。LOX-1 最开始被作为 oxLDL 的内皮细胞表面特异性受体,调剂 oxLDL 的生物学效应。在早期动脉粥样硬化部位的血管内膜、心梗小鼠模型的心肌组织、高血压动物模型中 LOX-1 表达均明显增加[4],敲出 LOX-1 的小鼠阻止内皮功能紊乱、减少了斑块的形成[9]。激活 LOX-1,经细胞内 MAPK 信号途径激活 VCAM-1、ICAM-1、MCP-1 致内皮功能紊乱[5],促 oxLDL 吸收、平滑肌细胞凋亡、MMP 的表达增加斑块的不稳定性。有文献报道人重组 C 反应蛋白中含迭氮化钠、脂多糖等干扰了 CRP 的生物学效应[10],所以本实验中设计了重组质粒 CRP 转染 HUVEC 细胞。结果与正常对照组相比,CRP 转染组 LOX-1 的 mRNA 和蛋白表达显著增加,与 Li 等[11]实验结果一致,表明 CRP 上调了 LOX-1 的表达,提示 CRP 通过诱导 LOX-1 基因表达,具有间接促动脉粥样硬化和增加斑块不稳定性的作用。

注射高纯度的 CRP 能启动人的血凝系统,促进血栓形成诱发临床缺血事件。在心梗的大鼠模型注射高纯度的 CRP 启动补体系统增加心梗面积且 CRP 的阻断剂能抑制这种效应[12],且 CRP 致内皮细胞功能紊乱动脉血栓形成[13]。组织因子(TF)是启动血凝系统的重要始动因子,与Ⅶa 因子结合后活化Ⅸ和Ⅹ因子致血栓形成。许多体内、外研究表明 CRP 激活细胞内炎症信号 p38 MAPK、ERK1/2MAPK、JNK MAPK 及下游的 NF-κB,AP-1、EGR-1 等转录因子诱导血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞 TF 表达增加,且这些效应均通过 Fcr 受体作用。CRP 调节 TF 基因的表达在不同细胞具体起作用 MAPK 信号途径和 Fcr 受体不同,如在血管平滑肌细胞 CRP 上调 TF 表达是通过启动 ERK1/2 MAPK 而非 P38 和 JNK MAPK 以及受体 Fc gamma RⅢa;在单核细胞 CRP 上调 TF 表达是通过启动 P38 和 JNK MAPK 以及受体 Fc gamma RⅠ和 Fc gamma RⅡ而非 ERK1/2 MAPK。在本试验中 CRP 重组质粒增加了 HUVEC 细胞 TF 的 mRNA 和蛋白表达,且上调了 P-ERK1/2 的蛋白表达,而对 T-ERK1/2、P-JNK、T-JNK 蛋白表达没有显著性影响,ERK1/2 阻断剂非 JNK 阻断剂下调了 CRP 诱导的 TF 蛋白表达,与 Chen 等[1]研究结果一致,表明 CRP 通过 ERK1/2 MAPK 信号途径非 JNK MAPK 途径上调了 HUVEC 细胞 TF 的表达。

以前报道(Fc gamma receptors, Fcr)即 CD16、CD32、CD64 被认为是 CRP 分别在平滑肌细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞上的受体,与 CRP 结合调剂 CRP 的生物学功能。最近 Shih 等[6]报道 LOX-1 是 CRP 的新颖受体,LOX-1 与 CRP 直接结合、作用并导致内皮细胞促炎基因 IL-8、ICAM-1、和 VCAM-1 表达增加,LOX-1 的小干扰 RNA 减弱 CRP 的这种促炎效应,且用基因突变研究证明 LOX-1 在结构上结合 oxLDL 配体的接口与结合 CRP 的接口相互独立。Fujita 等[14]也报道 LOX-1 是 CRP 新的受体,并能相互结合调剂 CRP 引起的血管渗透性。CRP 与 LOX-1 的结合需钙离子且与磷脂酰胆碱竞争结合,相对 CRP 与 Fcr 受体的补体结合域结合的面为 A 面,CRP B 面与 LOX-1 的磷脂酰胆碱结合域结合,且 CRP 通过依赖 LOX-1 的方式启动 C1q 经典补体途径[15]。可见,CRP 与 LOX-1 和 Fcr 受体的结合在结构上、功能上均有不同。且 LOX-1 与 FCR 受体在表达模式也不同:LOX-1 是一个实时调节基因,在各种刺激因素如 ox-LDL、各种促炎细胞因子、高血压、糖尿病等刺激下在血管内皮细胞高表达;而 FCR 受体在血管内皮细胞和平滑肌细胞持续一定程度表达。由此,可以推测相对于 FCR 受体,LOX-1 在血管内皮病理过程中特别是急性阶段发挥着更强的作用。在本实验中 CRP 重组质粒增加了 HUVEC 细胞 TF mRNA 和蛋白表达,抗 LOX-1 中和抗体减少了 CRP 诱导的 TF 表达增加。我们的研究表明 CRP 诱导 TF 表达不同于通过 FCR 受体的另一新途径,即 LOX-1 受体途径。CRP 通过 LOX-1 调节 TF 表达的具体机制尚不清楚。

总之,我们的研究表明 CRP 诱导 HUVEC 细胞 LOX-1 表达上调,并通过 LOX-1 受体这一新途径上调 TF 表达,CRP 通过 ERK1/2 MAPK 信号途径非 JNK

MAPK途径上调了HUVEC细胞TF的表达,为心血管疾病的研究和诊治提供可能的新的途径。在以后的研究中,需进一步研究CRP与LOX-1和FCR两个不同受体的作用机制以及对CRP生物学功能的影响,特别是在TF表达过程中的体内作用机制和影响。

参考文献:

[1] Chen Y, Wang J, Yao Y, *et al*. CRP regulates the expression and activity of tissue factor as well as tissue factor pathway inhibitor *via* NF-kappaB and ERK 1/2 MAPK pathway[J]. FEBS Lett, 2009, 583(17): 2811-2818.

[2] Wu J, Stevenson M J, Brown J M, *et al*. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells: mechanisms and *in vivo* significance[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(4): 698-704.

[3] Devaraj S, Dasu M R, Singh U, *et al*. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity *in vivo*[J]. Atherosclerosis, 2009, 203(1): 67-74.

[4] Puccetti L, Pasqui A L, Bruni F, *et al*. Lectin-like oxidized-LDL receptor-1 (LOX-1) polymorphisms influence cardiovascular events rate during statin treatment[J]. Int J Cardiol, 2007, 119(1): 41-47.

[5] Mehta J L, Chen J, Hermonat P L, *et al*. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(1): 36-45.

[6] Shih H H, Zhang S, Cao W, *et al*. CRP is a novel ligand for the oxidized LDL receptor LOX-1[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(5): H1643-H1650.

[7] Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, *et al*. C-reactive protein uptake by macrophage cell line *via* class-A scavenger receptor[J]. Clin Chem, 2010, 56(3): 478-481.

[8] Wang Q, Zhu X, Xu Q, *et al*. Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(4): H1539-H1545.

[9] Mehta J L, Sanada N, Hu C P, *et al*. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet[J]. Circ Res, 2007, 100(11): 1634-1642.

[10] Scirica B M, Morrow . Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out[J]. Circulation, 2006, 113(17): 2128-2134.

[11] Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, *et al*. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction[J]. Circ Res, 2004, 95(9): 877-883.

[12] Pepys M B, Hirschfield G M, Tennent G A, *et al*. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. Nature, 2006, 440(7088): 1217-1221.

[13] 鲁梅芳. 2型糖尿病下肢血管病变与可溶性P选择素及C反应蛋白的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(12): 1300-1301.

[14] Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, *et al*. Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects[J]. Clin Chem, 2009, 55(2): 285-294.

[15] Fujita Y, Yamaguchi S, Kakino A, *et al*. Lectin-like oxidized LDL receptor 1 is involved in CRP-mediated complement activation[J]. Clin Chem, 2011, 57(10): 1398-1405.

(**收稿**:2012-01-23;**修回**:2012-03-29)

(编辑 栾 嘉)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)15-1542-01

莱姆病伴直立性低血压误诊为糖尿病心血管自主神经病1例

牟海刚,古 平 (400020 重庆,解放军324医院心内科)

[**关键词**] 直立性低血压;莱姆病;糖尿病

[**中图法分类号**] R544.2 [**文献标志码**] B

直立性低血压是公认的糖尿病心血管自主神经病变(cardiovascular autonomic diabetic neuropathy, CADN)一个重要表现,但是我们应当注意糖尿病患者出现的直立性低血压不一定是糖尿病引起的,还有其他一些比较少见的病因。我科于2011年7月收治1例神经型莱姆病合并糖尿病患者表现为直立性低血压,易导致误诊,现报告如下。

1 临床资料

患者,男性,38岁,嗜睡、多尿和烦渴1个月入本院,查随机血糖28 mmol/L,尿酮(++)。诊断为糖尿病,治疗后症状明显改善后出院,随访。4个月后,因再次出现上述症状并逐渐加重,体检:体质量41 kg,身高157 cm,心率110/min,卧位血压110/60 mmHg、立位血压70/30 mmHg,心肺、腹部和神经学检查正常,眼底未见明显异常。实验室检查:血糖22 mmol/L和尿酮+++,动脉血pH值为7.38,碳酸氢钠22.2 mmol/L,糖化血红蛋白为7%。既往无特殊病史。经胰岛素治疗,体质量迅速增加,但仍有嗜睡、厌食、心动过速和直立性低血压,立卧位收缩压差达30~40 mmHg。深呼吸心率变化:每分钟6次深呼吸,计算平均最快心率与最慢心率的差值为12/min。初步诊断为糖尿病心血管自主神经病变,予以氢化可的松和盐酸多米君片,症状略有缓解。进一步检查提示:血清和尿渗透压分别为252 mOsmol/L和345 mOsmol/L,尿钠浓度为42 mmol/L;心肌钙蛋白(-),促肾上腺皮质激素刺激试验(-),甲状腺功能、垂

(下转1559页)

[**通信作者**] 牟海刚,E-mail:muhaigang@yahoo.cn