

Cystatin C 缺陷促进载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠 弹力板降解和主动脉扩张

Sukhova GK, Bing Wang, Peter Libby, Jie-Hong Pan, Yaou Zhang, Anders Grubb, et al

动脉粥样硬化性疾病和腹主动脉瘤的发病机制均涉及了动脉细胞外基质的蛋白质水解。溶酶体半胱氨酸蛋白水解酶能有效降解弹性蛋白和胶原。动脉粥样硬化患者斑块处的半胱氨酸蛋白水解酶增加而其内源性抑制剂 cystatin C 减少,提示该失衡有利于动脉壁基质降解。本实验直接验证 cystatin C 表达减少将改变动脉结构这一假说。Cyst C^{-/-}小鼠和载脂蛋白 E^{-/-}小鼠杂交得到 cystatin C 载脂蛋白 E 双基因缺陷小鼠。载脂蛋白 E^{-/-}小鼠在喂食致动脉粥样饮食 12 周后, cystatin C 基因缺陷使主动脉斑块处明显血管中层外弹力板降解、血管中层面积减小、平滑肌细胞和胶原含量增加。与载脂蛋白 E^{-/-}小鼠相比,双基因缺陷小鼠动脉粥样硬化病变的面积、内膜巨噬细胞积聚、脂质核大小无明显区别,但胸主动脉和腹主动脉明显扩张。以上结果证明在实验性动脉粥样硬化形成过程中,半胱氨酸蛋白水解酶及其抑制剂的平衡对动脉完整性破坏和重塑起重要作用。[原载 *Circ Res*, 2005, 96(3): 368-375. 孙玉慧摘译,王双审校,此文编辑 胡必利]