

胱抑素 C 在心血管疾病中的作用

黄绍湘¹, 范文静¹, 屈顺林²

(1. 广西中医学院附属瑞康医院心内科, 广西省南宁市 530011; 2. 南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 胱抑素 C; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 动脉瘤

[摘要] 胱抑素 C 浓度相对稳定, 受年龄、性别和体重的影响很少, 被认为是评价肾小球滤过率潜在的血清标志物。但是, 近年来研究显示血清胱抑素 C 浓度与心血管事件密切相关, 胱抑素 C 可能参与了动脉粥样硬化和动脉瘤等心血管疾病的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Role of Cystatin C in Cardiovascular Disease

HUANG Shao-Xiang¹, FAN Wen-Jing¹, and QU Shun-Lin²

(1. Department of Cardiology, Ruikang Hospital, Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning, Guangxi 530011, China; 2. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Cystatin C; Cardiovascular Disease; Atherosclerosis; Aneurism

[ABSTRACT] Cystatin C concentration is very stable because of its independence of factors such as age, sex, and body composition, which has been extensively studied as an endogenous serum marker of glomerular filtration rate. However, recent studies indicated that Cystatin C concentration had correlation with cardiovascular events. Cystatin C may participate in the pathogenesis of cardiovascular disease such as atherosclerosis and aneurism.

近年来慢性肾脏疾病被认为是一种重要的心血管疾病的危险因素^[1]。研究显示, 血清胱抑素 C (Cys C) 浓度轻微升高能预测老年病人的心血管事件^[2]。Cys C 可能参与了某些心血管疾病的发生和发展。本文主要就 Cys C 的生物学特性及其在动脉粥样硬化、动脉瘤等心血管疾病中的作用做一综述。

1 胱抑素 C 的生物学特性

Cys C 又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、 α 微量蛋白或 α 后球蛋白, 分子量为 13 kDa, 等电点为 9.3, 由 122 个氨基酸组成的低分子量的强阳离子非糖基化蛋白质。编码 Cys C 的基因位于人类第 20 号染色体短臂 13 区 2 带, 大约为 4.3 kB, 包含 3 个外显子以及 2 个内含子。Cys C 几乎能完全被肾小球基底滤过, 滤过的 Cys C 在近曲小管 99% 以上被分解

或重吸收, 最后尿液中只含 0.5%。目前发现所有的有核细胞都能产生 Cys C, 血清 Cys C 浓度受年龄、性别和体重的影响很少因而相对稳定。Cys C 广泛分布于各种体液中, 在脑脊液和精浆中含量最高, 而在尿液中浓度最低, 血清中 Cys C 主要来源于有核的血细胞。而血肌酐 (Scr) 受肌肉质量、代谢物、药物的干扰以及饮食习惯影响明显^[3]。因此, Cys C 被认为是评价肾小球滤过率 (GFR) 潜在的血清标志物。Meta 分析结果显示, 以 Cys C 为标志物特别适合发现轻微的肾功能损害, 而以 Scr 为标志物不适合检测慢性肾脏疾病, 因为慢性肾脏疾病时肾小管分泌肌酐增多, 且 Scr 参考范围较宽, 个体差异大, 只有当肾小球滤过率下降很明显时才能导致 Scr 的轻微上升^[4,5]。目前认为在某些能影响肌酐分泌的病理情况如肝硬化^[6]和脊柱裂^[7]时, 用 Cys C 评估 GFR 比 Scr 更优越。

Cys C 是内源性半胱氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、木瓜蛋白酶以及组织蛋白酶等的主要抑制剂。因半胱氨酸蛋白酶在蛋白分解、抗原呈递和细胞外基质蛋白的降解中均起到了关键作用, 所以作为半胱氨酸蛋白酶主要的抑制剂 Cys C 在上述生理过程中发挥了重要的调控作用^[8]。同时也有研究发现 Cys C

[收稿日期] 2010-10-29

[作者简介] 黄绍湘, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化等心血管疾病的发病机制及其防治, E-mail 为 hxs8539@163.com。范文静, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的防治及其机制。屈顺林, 博士, 讲师, 研究方向为氧化应激与心血管疾病。

在骨吸收、胚胎着床、肿瘤侵蚀以及炎症的调控如抑制多型核细胞趋化和吞噬中^[9]起到了关键作用。

2 胱抑素 C 基因多态性

目前多项临床研究已经发现 Cys C 的单基因突变 (- 82G/C、- 78G/T、- 5G/A、+ 4A/C 和 + 148G/A) 与 Cys C 的低水平表达相关^[10]。Eriksson 等^[10]在排除年龄和性别的影响后发现 60 岁以下并有第一次心肌梗死的患者血清 Cys C 浓度 (0.79 ± 0.14 mg/L) 明显低于正常组 (0.84 ± 0.11 mg/L), 冠状动脉造影结果显示, Cys C 基因多态性 (启动子区) 与冠状动脉狭窄的发生率密切相关而与狭窄的严重程度无关, 这可能是由于 Cys C 基因突变改变了组织蛋白酶和 Cys C 之间的平衡, 从而导致动脉粥样硬化斑块事件的发生进而出现冠状动脉狭窄。但是, 随后有学者也发现了一些相矛盾的结果, 如 Loew 等^[11]虽然发现血清 Cys C 浓度与 Cys C 基因多态性有相关性, 但却未发现 Cys C 基因多态性与心血管事件的相关性。因此, 对于 Cys C 基因多态性与心血管疾病的关系还有待进一步研究。

3 胱抑素 C 与心血管疾病

3.1 胱抑素 C 与动脉粥样硬化

因 Cys C 基因的 5'侧翼的 1 kb 序列中发现有 2 个“GC”盒 (GGGCGG) 和增强子序列 (GTG-GAAGG), 故 Cys C 基因被认为是一“管家基因”, 但是体内外研究已经表明在高浓度的皮质内固醇刺激时, Cys C 基因表达明显升高, 而且已经证实甲状腺功能失调与 Cys C 基因表达上调有关^[12]。近年来研究表明基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶和溶酶体半胱氨酸蛋白酶均参与了动脉粥样硬化的形成^[13,14]。人类单核细胞来源的巨噬细胞能分泌多种半胱氨酸蛋白酶如组织蛋白酶 S 和 K 等。研究表明, 在人类和载脂蛋白 E 缺失 (ApoE^{-/-}) 小鼠的动脉粥样硬化病灶处弹性蛋白酶和胶原蛋白酶表达明显增高, 而 Cys C 表达降低^[13], 且组织蛋白酶 S 缺失可以减轻低密度脂蛋白受体缺失小鼠的动脉粥样硬化损害。目前关于脂蛋白代谢与 Cys C 关系的研究较少。Leena 等^[15]在体外细胞实验发现组织蛋白酶能够降解小颗粒的高密度脂蛋白 (pre β -HDL) 和载脂蛋白 A I 从而抑制泡沫细胞的胆固醇外流。炎性细胞因子可刺激单核巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞的半胱氨酸蛋白表达但对 Cys C 表达

影响不大^[13,16]。这些结果提示当半胱氨酸蛋白酶及其抑制剂的动态平衡被打破后, 会导致细胞外基质和内弹性膜的降解增多, 迁移入内膜的单核细胞/巨噬细胞和血管平滑肌细胞增多从而导致动脉粥样硬化形成, 同时半胱氨酸蛋白酶增多也可能直接降解脂代谢相关蛋白而影响脂质代谢从而促进动脉粥样硬化的形成。将 ApoE^{-/-}小鼠和 Cys C 缺失小鼠 (Cys C^{-/-}) 进行杂交后得到的 ApoE 和 Cys C 双缺失的纯合子小鼠 (ApoE^{-/-}和 Cys C^{-/-}) 表型正常, 在高脂饮食喂养 25 周后, ApoE 和 Cys C 双缺失的纯合子小鼠动脉粥样硬化损害和主动脉扩张更严重^[17]。将 Cys C^{+/+}小鼠来源的造血或非造血细胞移植到 ApoE 和 Cys C 双缺失的纯合子小鼠 (ApoE^{-/-}和 Cys C^{-/-}) 的骨髓可改善动脉粥样硬化损害, 这提示 Cys C 在抑制动脉粥样硬化的形成中起到了重要作用^[17,18]。

转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 能抑制血管平滑肌细胞和巨噬细胞迁移和增殖被认为是抑制动脉粥样硬化形成的抑制剂^[19]。TGF- β 1 是目前发现的唯一能刺激血管平滑肌细胞转录和分泌 Cys C 的细胞因子。而 TGF- β 1 抗动脉粥样硬化可能与其上调 Cys C 表达, 从而恢复组织蛋白酶和组织蛋白酶抑制剂的平衡有关^[13]。

3.2 胱抑素 C 与动脉瘤

主动脉瘤病灶处常伴有多种炎性细胞浸润, 但是其病灶处的内膜直径往往改变不大^[20]。有研究表明, 主动脉瘤病灶处的组织蛋白酶 (B 和 L) 活性和表达均明显升高而 Cys C 表达却明显降低, 且人腹主动脉瘤病灶处组织蛋白酶 H 表达比正常人群高 30 倍, Liu 等^[21]报道在人腹主动脉瘤病灶处的平滑肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞组织蛋白酶 L 表达明显升高, 而主动脉瘤组织 Cys C 表达较正常动脉组织明显降低, 且患有主动脉瘤患者血清 Cys C 水平也明显低于正常人群。同时也有学者发现腹主动脉瘤的大小和年膨胀率与血清 Cys C 浓度呈明显负相关^[22]。

3.3 胱抑素 C 与其它心血管疾病

血清 Cys C 不是急性期反应物, 但采用高灵敏度的检测方法均发现在健康成年人群中血清 Cys C 与 C 反应蛋白 (CRP) 呈正相关性^[23-25], 随后研究也证实, 冠心病患者血清 Cys C 与 CRP 也呈正相关^[26,27], 而且血清 Cys C 浓度升高与心血管疾病的危险因素如肥胖和抽烟具有相关性^[25]。Dzielinska 等^[28]发现在患有冠心病的高血压患者中血清 Cys C 浓度与冠心病的严重程度、血清同型半胱氨酸浓度

和动脉粥样硬化传统的危险因素相关。Luc 等^[29]在排除年龄和其它传统的动脉粥样硬化危险因素后发现血清 Cys C 浓度与第一次冠状动脉缺血事件有高度相关性。Lee 等^[30]发现血清 Cys C 浓度与胰岛素抵抗高度相关。但是, Knight 等^[25]在大样本的成年人群中却未发现高脂血症与血清 Cys C 的相关性。近年来国内有学者对 Cys C 与冠心病的相关性做了一系列研究, 结果发现冠心病患者血清 Cys C 水平较健康人明显升高。葛长江等研究发现不稳定型心绞痛组血浆 Cys C 水平显著高于稳定型心绞痛组和对照组, 但低于急性心肌梗死组。张良等发现急性心肌梗死患者冠状动脉药物支架置入后, 血清 Cys C 水平对支架内再狭窄及靶血管新生血管病变发病率具有预测价值。Cys C 可能参与了冠心病的发病过程, 可能是冠心病及其不良预后的一个重要的预测因子^[31-34]。

综上所述, 虽然目前认为半胱氨酸蛋白酶与 Cys C 表达之间的失衡可能是动脉粥样硬化和动脉瘤等心血管疾病损害进展的原因之一, 但是 Cys C 与心血管事件发生和发展的关联及其机制还有待进一步研究阐明。由于 Cys C 具有相对稳定性的特点, 随着分子生物医学的不断发展, Cys C 可能成为未来判定心血管事件发生、发展及预后的新指标。

[参考文献]

- [1] Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (13): 1 285-295.
- [2] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (20): 2 049-060.
- [3] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk [J]. *Clin Chem*, 2009, 55 (11): 1 932-943.
- [4] Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40 (2): 221-226.
- [5] Potter K, Hankey GJ, Green DJ, et al. Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (6): 1 158-164.
- [6] Poge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B, et al. beta-Trace protein is an alternative marker for glomerular filtration rate in renal transplantation patients [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (8): 1 531-533.
- [7] Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, et al. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida [J]. *J Urol*, 2003, 169 (6): 2 312-315.
- [8] Turk V, Turk B, Guncar G, et al. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2002, 42: 285-303.
- [9] Wang B, Sun J, Kitamoto S, et al. Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (9): 6 020-029.
- [10] Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (3): 551-557.
- [11] Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, et al. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (7): 1 470-474.
- [12] Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C [J]. *Kidney Int*, 2003, 63 (5): 1 944-947.
- [13] Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (8): 1 359-366.
- [14] Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 5 780-786.
- [15] Leena L, Miriam L, Katariin C, et al. Cathepsins F and S block HDL3-induced cholesterol efflux from macrophage foam cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312 (4): 1 019-024.
- [16] Sukhova GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice [J]. *Circ Res*, 2005, 96 (3): 368-375.
- [17] Bengtsson E, To F, Hakansson K, et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (10): 2 151-156.
- [18] Bengtsson E, To F, Grubb A, et al. Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area in plaque regression of apoE-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 180 (1): 45-53.
- [19] Rao M, Guo D, Jaber BL, et al. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms and cardiovascular disease in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (1): 419-427.
- [20] Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cel-

- lular immune responses in abdominal aortic aneurysms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (5) : 987-994.
- [21] Liu J, Sukhova GK, Yang JT, et al. Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184 (2) : 302-311.
- [22] Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms [J]. *Br J Surg*, 2001, 88 (11) : 1472-475.
- [23] Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart*, 2003, 89 (9) : 963-964.
- [24] Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population [J]. *Clin Biochem*, 2004, 37 (3) : 210-216.
- [25] Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement [J]. *Kidney Int*, 2004, 65 (4) : 1416-421.
- [26] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (2) : 321-327.
- [27] Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2004, 110 (16) : 2342-348.
- [28] Dzielinska Z, Januszewicz A, Wiecek A, et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33 (2) : 139-148.
- [29] Luc G, Bard JM, Lesueur C, et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185 (2) : 375-380.
- [30] Lee SH, Park SA, Ko SH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Metabolism*, 2010, 59 (2) : 241-246.
- [31] 夏敏, 田国平, 危当恒. 组织蛋白酶 L 在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (7) : 558-560.
- [32] 张良, 周胜华, 刘启明, 等. 急性心肌梗死患者冠状动脉药物支架置入后血清胱抑素 C 水平: 对心血管事件及靶血管病变的预测价值 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14 (13) : 2403-406.
- [33] 葛长江, 任芳, 吕树铮, 等. 血浆胱抑素 C 对冠心病的临床预测价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (3) : 273-276.
- [34] 刘玉胜, 鹿庆华, 蒋卫东, 等. 血清组织蛋白酶 S、胱抑素 C 水平与冠状动脉粥样硬化病变严重程度相关性的研究-附 107 例报告 [J]. *新医学*, 2008, 39 (4) : 219-221.
- (此文编辑 文玉珊)