

胱抑素 C 与缺血性脑血管病的研究进展

齐玉彦 张淑岩 沈鹏 杨冬雪 王建勋 武倩倩 桂可欣

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0329-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.025

胱抑素 C(cystatin C, CysC)作为一项可信度极高的指标,临床用于肾功能损伤的评价,目前相关研究发现胱抑素 C 与炎症反应、自噬功能的调节、细胞外基质的产生及降解密切相关,并受转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的诱导,进而参与到动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和缺血性脑血管病的病理发展过程中。AS 是缺血性脑血管病的危险因素之一,亦是全面评估其病情严重程度、发生发展、预后和复发的核心。近年来的研究表明, CysC 与 AS、缺血性脑血管病相关,可作为缺血性脑血管病的一项评估指标,并且具有神经保护作用,探究相关机理有利于为缺血性脑血管病的诊治提供新思路和新靶点。

缺血性脑血管病是一种严重危害人们生命健康的疾病,不仅发病率逐年上升,而且发病年龄愈发年轻化,使亿万家庭丧失了主要的劳动力。目前诸多研究表明,传统脑血管病的危险因素已不能充分阐明和预测 AS、缺血性脑血管病的发病机制、病情演变及转归情况。半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员很多, CysC 便是其中一个。目前的研究发现, CysC 作为评价肾功能的敏感指标,不仅被用以评价肾脏疾病,还参与了机体诸多疾病的发生发展,与脑血管疾病的病理过程显著相关^[1-2]。 CysC 与 AS、缺血性脑血管病相关,进一步探讨 CysC 与缺血性脑血管疾病的神经功能缺失程度、病情演变、预后及复发的相关性,有利于为其诊治提供新方案和新靶点。

1 CysC 的概述

CysC 是一种分子量为 13359Da 的碱性分泌性非糖化蛋白质,最早被认为是脑脊液内的 γ -微量蛋白,随后研究者在肾小管坏死患者的尿液中发现了它的存在。人类 CysC 由 120 个氨基酸残基组成,其编码基因为“管家基因”,位于第 20 号染色体,在所有组织细胞中均可恒定地转录和表达。 CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的重要一员,被称为半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,即胱抑素 C。组织细胞产生 CysC 后恒定地分泌于各种体液中, CysC 在体液中的最高与最低含量分别出现在脑脊液与尿液中,脑脊液中 CysC 含量是血液中的 5.5 倍。血中 CysC 浓度主要决定于肾小球滤过率,肾小管无分泌 CysC 功能,血中 CysC 均经肾小球滤过膜滤过,为近曲小管重吸收且分解,无法返回血液,因此 CysC 一

直被作为一项良好的评价肾功能损伤的指标^[3]。 CysC 抑制内源性组织蛋白酶的活性、调节细胞内蛋白质,尤其是胶原蛋白的水解,使组织细胞免遭损伤^[4]。

2 CysC 与动脉粥样硬化

作为半胱氨酸蛋白酶的强烈抑制剂, CysC 除了参与炎症反应的调控及 AS 的发生发展,还参与细胞凋亡、抗原呈递、抵抗病原体入侵等多种生物学过程^[5-6]。有研究表明,肾小球滤过率与冠心病患者的冠状动脉造影 Genisi 评分不具有相关性,而血清 CysC 水平却与之呈正相关^[7]。作为组织蛋白酶的抑制剂, CysC 参与机体各种炎症反应过程^[2]。 Longenecker 等^[8]认为, CysC 具有炎症介质作用,其作用是通过激活中性粒细胞实现的。血管壁基质重构及 AS 的形成归因于 CysC 的分泌相对不足,此时组织蛋白酶则在炎症介质和炎性细胞因子的介导下被过度表达,酶的活性无法被充分有效地抑制,其弹性组织溶解作用造成了动脉壁的损伤^[9]。 Helmersson-Karlqvist 等^[10]认为动脉壁 CysC 的缺乏,半胱氨酸蛋白酶与抑制剂的失衡可能参与了 AS 和动脉瘤的发生发展。有研究显示,自噬功能障碍出现于 AS 早期,小鼠 AS 模型的研究表明自噬功能障碍与 CysC 表达水平的下降、脂质积聚、细胞凋亡及炎症相关,在 AS 中 CysC 通过自噬途径对抗细胞凋亡, CysC 的缺乏致使巨噬细胞和 apoE 缺陷小鼠的自噬功能障碍、细胞凋亡以及 AS 程度加重^[11]。 Staun-Ram 等^[12]研究发现人类单核细胞被激活后表达组织蛋白酶增加, TGF- β 可阻断组织蛋白酶 B 表达增加, CysC 则因 TGF- β 的存在而表达增加,增加的 CysC 可抑制单核细胞的浸润; CysC 被抗体中和后单核细胞的浸润又重新出现,研究者发现 TGF- β 能诱导体外培养的大鼠胚胎细胞以时间和剂量依赖性的方式产生 CysC。因此,可通过调节 CysC 的表达水平而减缓 AS 和心脑血管病的病理演变,这有望成为一种新的治疗手段。

2.1 CysC 与动脉粥样硬化斑块

正常动脉的平滑肌细胞和内皮细胞能够丰富表达 CysC,而斑块局部的 CysC 水平较低,组织蛋白酶却表达增强,推测在斑块局部为抑制组织蛋白酶对细胞外基质的降解, CysC 被大量消耗,为补偿斑块中 CysC 的减少,细胞在细胞因子的作用下产生大量 CysC 并且进入血液循环,引起血清 CysC 的水平升高^[13]。颈动脉斑块稳定性不同的患者在血清 CysC 水平上差异显著,不稳定斑块组与稳定斑块组比较,前者血清 CysC 水平显然更高^[14]。在 AS 的局部氧化型低密度脂蛋白可促使血管平滑肌细胞的凋亡, CysC 通过抑

基金项目:国家自然科学基金项目(81671152)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科四病房[齐玉彦 张淑岩(通信作者) 沈鹏 杨冬雪 王建勋 武倩倩 桂可欣]

制这一过程降低了血管平滑肌细胞的凋亡率,起到稳定 AS 斑块的作用^[15]。血清 CysC 有动态的变化,在易损斑块出现之前的炎症反应过程中及心血管事件风险增加时血清 CysC 水平升高,随着斑块稳定性增加和心血管事件的恢复, CysC 将恢复到基线水平^[16]。因此, CysC 与 AS 的病理演变过程紧密相连。

2.2 CysC 与颈动脉粥样硬化

临床医生常借颈动脉粥样硬化程度来估量颅内动脉粥样硬化状况,颈部 AS 为缺血性脑卒中病情演进及复发的重要因素。对 346 例急性脑梗死患者均行颈动脉彩超检查,依照 Crouse 积分法评估颈动脉粥样硬化程度并依据此法将其分为 2 组,即斑块组和无斑块组,与无斑块组比较,斑块组血清 CysC 水平较高,而且 CysC 水平与 Crouse 积分呈正相关,即其水平越高者颈动脉粥样硬化病变越重^[17]。Longenecker 等^[8]发现高水平的血清 CysC 与人类免疫缺陷病毒感染者的颈总动脉内膜中层厚度具有相关性。一项研究发现血清 CysC 与颈动脉内中膜增厚及其斑块形成明显相关,然而反映肾功能的其它指标与之无关^[18]。通过对非心源性栓塞性缺血性脑卒中患者的研究, Umemura 等^[19]发现高水平的血清 CysC 与颅外颈动脉狭窄相关,而与颅内颈动脉狭窄无明显的相关性,考虑是颅内、外动脉硬化的危险因素和发生机制不同所致,而且这一研究亦表明,与 hs-CRP 比较, CysC 可能是日益增多的颅内外颈动脉狭窄病变更为有用的指标。

3 CysC 与缺血性脑血管病

CysC 作为临床评价肾功能损伤的内源性指标,不仅与 AS 的形成相关,还可能是缺血性脑血管病发生发展的预测因子^[2,20]。有研究表明, CysC 参与炎症反应、AS 的产生、斑块及血管狭窄的形成,并且与心脑血管病的病理发展过程明显相关^[1-2]。对缺血性脑卒中患者行脑血管造影发现随着 CysC 水平升高,脑动脉狭窄程度加重,二者具有相关性^[21]。Yang 等^[2]发现缺血性脑卒中患者外周血中 CysC 水平升高,认为 CysC 参与缺血性脑卒中的病理发展过程,是缺血性脑卒中发病的独立预测因子,通过实验性脑卒中模型小鼠的系列研究发现,在小鼠受损脑组织中 CysC 的表达亦有动态变化,其表达在缺血/再灌注损伤后 6 h 明显增加, 24 h CysC 的表达水平处于高峰, 1 周后 CysC 的表达水平下降,这与缺血性脑卒中患者血清 CysC 水平先上升后下降的动态变化相合,考虑脑卒中患者在发生缺血性损伤后为减轻脑组织受损,神经元释放较高水平的 CysC,抑制组织蛋白酶,引起了血中 CysC 含量的升高。有学者研究表明,缺血性脑卒中患者常因脑水肿与颅内压增高的发生,致使机体出现应激反应,肾小球滤过率因肾素-血管紧张素系统的激活而下降, CysC 随尿排出减少,血中 CysC 水平增高。另外,脑脊液中 CysC 经脑卒中患者病变的血脑屏障进入循环血液,也使血中 CysC 浓度增高^[2]。CysC 并非与所有缺血性卒中亚型相关,一项研究发现相比于 TOAST 分型的其它类型患者,大动脉粥样硬化型脑梗死患者的血清 CysC 水平升高更明显^[20],因此为明确 CysC 对不同病因亚型缺血性脑卒中的价

值,我们应该对不同病因分型的脑卒中进一步地深入研究。

4 CysC 在缺血性脑血管病中的神经保护作用

近年来的研究发现, CysC 作为一项神经保护因子参与缺血性脑血管病的发生演变过程。外源性 CysC 可通过减少梗死体积来减轻神经元的损伤^[2]。自噬是细胞内的溶酶体降解吞噬物的生理过程,细胞通过这一过程而保持内环境相对稳定^[22]。自噬作用发生于所有正常的神经细胞,以保证细胞的不断更新,它对保持神经突触的可塑性、神经胶质细胞的抗炎功能及神经细胞髓鞘的形成至关重要,自噬作用还可通过清除自由基而减少神经细胞损伤^[23-24]。在病理情况下(如负氮平衡、缺血、缺氧、循环障碍)自噬作用则显著增强^[22],神经元通过 CysC 诱导的自噬作用可抵抗各种应激损伤。经活化自噬通路,外源性 CysC 可减轻蛛网膜下腔出血大鼠的早期脑损伤^[25]。学者认为 CysC 具有神经保护功能,通过抑制组织蛋白酶实现其这一功能,在缺血性脑卒中发生时 CysC 通过病变的血脑屏障进入血液循环,导致脑脊液中 CysC 水平下降,组织蛋白酶对脑细胞的损伤进一步加重^[26]。缺血性脑血管病发生时坏死和炎细胞释放组织蛋白酶,其活性可被大量释放的 CysC 所抑制^[27]。因此, CysC 神经保护功能的实现可能有赖于其对组织蛋白酶活性的抑制作用和自噬途径。

5 CysC 与缺血性脑血管病的预后及复发

Yang 等^[2]的研究表明随着血清 CysC 水平升高,缺血性脑卒中不仅发病率随之上升,而且脑卒中患者的预后愈差。一些学者认为血清 CysC 与缺血性脑卒中的发生和演变具有独立相关性^[28]。Zeng 等^[20]表明血清 CysC 水平较高者,缺血性脑卒中复发风险亦较高,认为 CysC 水平对缺血性脑卒中的复发风险具有一定预测价值。Hojs Fabjan 等^[29]的前瞻性研究表明,血清 CysC 水平升高,则缺血性脑卒中患者的病死率和长期病死率的风险比亦随之而上升,血清 CysC 水平最高组患者病死率与长期病死率的风险比显然比血清 CysC 水平最低组高。因此,血清 CysC 水平较高的脑卒中人群较其较低者的预后可能更差,脑卒中的复发风险可能亦较高。

6 展 望

近年来,研究发现 CysC 参与了缺血性脑血管病的发生发展,但具体作用机制还缺乏相关的基础和临床研究。因目前多数研究为横断面研究,还需要研究以进一步阐明 CysC 在缺血性脑血管病中的作用,并明确同一位缺血性脑血管病患者的血清 CysC 水平随着病变进展的动态变化以及二者间的因果关系。血清 CysC 与缺血性脑血管病的病理发展过程紧密相关,探究相关机理有利于为缺血性脑血管病的诊治提供新思路和新靶点。

参 考 文 献

[1] Angelidis C, Devereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an

- emerging biomarker in cardiovascular disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 164-179.
- [2] Yang B, Zhu JT, Miao ZG, et al. Cystatin C is all Independent risk factor and therapeutic target for acute ischemic stroke[J]. *Neurotox Res*, 2015, 28(1): 1-7.
- [3] Fan J, Salameh H. Impact of chronic kidney disease on risk for vascular events[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016, 14(5): 409-414.
- [4] Abdallah E, Waked E, Al-Helal B, et al. Novel troponin-like biomarkers of acute kidney injury [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(6): 1111-1124.
- [5] Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C level and cardiovascular disease: imbalance, counterbalance, or consequence? [J]. *J Cardiol*, 2013, 62(6): 331-335.
- [6] Xu Y, Ding Y, Li X, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(5): 442-451.
- [7] Zhang J, Wu X, Gao P, et al. Correlations of serum cystatin C and glomerular filtration rate with vascular lesions and severity in acute coronary syndrome[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017, 17(1): 47.
- [8] Longenecker CT, Hileman CO, Funderburg NT, et al. Rosuvastatin preserves renal function and lowers cystatin C in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: the SATURN-HIV trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(8): 1148-1156.
- [9] Nosaka K, Nakamura K, Kusano K, et al. Serum cystatin C as a biomarker of cardiac diastolic dysfunction in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction[J]. *Congest Heart Fail*, 2013, 19(4): E35-E39.
- [10] Helmersson-Karlqvist J, Larsson A, Carlsson AC, et al. Increased urinary cystatin C indicated higher risk of cardiovascular death in a community cohort[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 108-113.
- [11] Li W, Sultana N, Siraj N, et al. Autophagy dysfunction and regulatory cystatin C in macrophage death of atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1664-1672.
- [12] Staun-Ram E, Miller A. Cathepsins (S and B) and their inhibitor Cystatin C in immune cells: Modulation by interferon-beta and role played in cell migration[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 232(1/2): 200-206.
- [13] Xu Y, Lindemann P, Vega-Ramos J, et al. Developmental regulation of synthesis and dimerization of the amyloidogenic protease inhibitor cystatin C in the hematopoietic system[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 9730-9740.
- [14] Kobayashi T, Yokokawa H, Naito T, et al. Association between high cystatin C Levels and carotid atherosclerosis[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 174-181.
- [15] Matsumoto A, Yamamoto H, Matsuoka T, et al. Cystatin C-Adiponectin complex in plasma associates with coronary plaque instability[J]. 2017, 24(9): 970-979.
- [16] Ganda A, Magnusson M, Yvan-Charvet L, et al. Mild renal dysfunction and metabolites tied to low HDL cholesterol are associated with monocytosis and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2013, 127(9): 988-996.
- [17] Wen Y, Xia D, Wang Y, et al. Cystatin C is Associated With Plaque Phenotype and Plaque Burden[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(2): 197-207.
- [18] Zhu Y, Zhang HP, Wang YC, et al. Serum cystatin C level is associated with carotid intima-media thickening and plaque[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(3): 265-272.
- [19] Umemura T, Kawamura T, Mashita S, et al. Higher Levels of Cystatin C Are Associated with Extracranial Carotid Artery Steno-Occlusive Disease in Patients with Noncardioembolic Ischemic Stroke[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016, 6(1): 1-11.
- [20] Zeng Q, Lin K, Yao M, et al. Significant correlation between cystatin C, cerebral infarction, and potential biomarker for increased risk of stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(1): 40-46.
- [21] Zhang HM, Du DY, Shi YC, et al. The interrelation between the serum cystatin C and cerebral artery stenosis in patients with cerebral ischemic stroke[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2017, 34(6): 491-493.
- [22] Nah J, Yuan J, Jung YK. Autophagy in neurodegenerative diseases: from mechanism to therapeutic approach[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(5): 381-389.
- [23] Lin TK, Chen SD, Chuang YC, et al. Resveratrol partially prevents rotenone-induced neurotoxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells through induction of heme oxygenase-1 dependent autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(1): 1625-1646.
- [24] Fang Z, Deng J, Wu Z, et al. Cystatin C is a crucial endogenous protective determinant against stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 436-444.
- [25] Liu Y, Li J, Wang Z, et al. Attenuation of early brain injury and learning deficits following experimental subarachnoid hemorrhage secondary to Cystatin C; possible involvement of the autophagy pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 1043-1054.
- [26] Watanabe S, Hayakawa T, Wakasugi K, et al. Cystatin C protects neuronal cells against mutant copper-zinc superoxide dismutase-mediated toxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10): e1497.
- [27] Gómez M, Vila J, Elosua R, et al. Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 134-140.
- [28] Zhang JB, Jü XH, Wang J, et al. Serum cystatin C and cerebral microbleeds in patients with acute cerebral stroke[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014, 21(2): 268-273.
- [29] Hojs Fabjan T, Penko M, Hojs R. Cystatin C, creatinine, estimated glomerular filtration, and long-term mortality in stroke patients[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(1): 81-86.

(2017-10-24 收稿)