



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.025

· 继续教育园地 ·

胱抑素 C 与心力衰竭相关性的研究进展

黄剑桥 谢兴宇

【摘要】 随着医疗技术的发展,心力衰竭的研究和治疗取得了很大的进步,但这种综合征仍是临床中最困难和最不可预测的疾病之一,且预后较差。随着我国人口逐步进入老龄化阶段,心力衰竭患者数量有增长趋势。近年来研究发现胱抑素 C(CysC)与心力衰竭之间存在联系,心力衰竭患者血清 CysC 水平高于普通人群,且血清 CysC 水平升高往往提示心力衰竭患者病情较重。通过对 CysC 的研究将为心力衰竭的诊断和预后评估提供新的指标和方案。本文对 CysC 的生物学功能、与心室重构、氧化应激、炎症反应、心衰进展及预后的关系加以论述。

【关键词】 胱抑素 C; 心力衰竭; 氧化应激; 炎症; 心室重塑

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

心力衰竭(HF)由心室充盈或射血结构或功能损害引起,临床表现可能为肺淤血、内脏淤血或外周性水肿等,是多数心血管疾病的终末阶段,常见于冠心病、高血压、扩张型心脏病、瓣膜性心脏病患者等^[1]。据报道,我国现有 HF 患者约 1 100 万,随着人口老龄化的进展,未来 HF 的罹患率呈上升趋势^[2]。HF 的发生与心室重塑、氧化应激、炎症反应等机制密切相关。即使目前 HF 患者的治疗及管理有了较大改善,但 HF 患者的住院率和死亡率仍较高。HF 的发病机制和临床表现较复杂,尤其合并多重症状时,不能简单快速确定 HF 的发生,因此需寻找有效的指标早期预测 HF。血液生物标志物(如 N 末端脑利钠肽

前体、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、可溶性肿瘤生成抑制因子 2、半乳糖凝集素 3)可以帮助检测 HF 的存在,确定其严重程度,评估未来事件的风险,并指导治疗^[3]。既往研究表明,胱抑素 C(CysC)与 HF 的发生、严重程度、发展及预后存在相关性^[4]。本文对 CysC 的生物学功能及其与 HF 的相关性作一综述,为 CysC 的临床应用提供依据。

一、CysC 的生物学功能

CysC 是有核细胞以恒定速率产生的一种 13.3 kDa 的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,血液中的浓度不受体重或蛋白质摄入量的影响,通过抑制蛋白酶(组织蛋白酶 B、L、K、S、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶等)来协调组织蛋白酶的生物活性,参与蛋白水解过程。由于 CysC 分子量较小,易透过肾小球,几乎全部被肾

作者单位:550025 贵阳,贵州医科大学(黄剑桥);贵州医科大学附属医院急诊科(谢兴宇)

通讯作者:谢兴宇, E-mail: gzykdx18@163.com

- [12] Centuori SM, Gomes CJ, Trujillo J, et al. Deoxycholic acid mediates non-canonical EGFR-MAPK activation through the induction of calcium signaling in colon cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(7):663-70.
- [13] Thi TN, Lian S, Trong TU, et al. Lithocholic Acid Stimulates IL-8 Expression in Human Colorectal Cancer Cells Via Activation of Erk1/2 MAPK and Suppression of STAT3 Activity[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2958-2967.
- [14] Torres J, Bao X, Iuga AC, et al. Farnesoid X receptor expression is decreased in colonic mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis and colitis-associated neoplasia[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(2):275-282.
- [15] Hirano T, Hirayama D, Wagatsuma K, et al. Immunological Mechanisms in Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3062.
- [16] Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, et al. Bile Acids Activated Receptors Regulate innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1853.
- [17] Fu T, Coulter S, Yoshihara E, et al. FXR Regulates Intestinal Cancer Stem Cell Proliferation[J]. *Cell*, 2019, 176(5):1098-1112.
- [18] Qiao P, Li S, Zhang H, et al. Farnesoid X receptor inhibits proliferation of human colorectal cancer cells via the miR-135A1/CCNG2 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4):2067-2078.
- [19] Hotta M, Sakatani T, Ishino K, et al. Farnesoid X receptor induces cell death and sensitizes to TRAIL-induced inhibition of growth in colorectal cancer cells through the up-regulation of death receptor 5[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4):824-831.

- [20] Peng Z, Chen J, Drachenberg CB, et al. Farnesoid X receptor represses matrix metalloproteinase 7 expression, revealing this regulatory axis as a promising therapeutic target in colon cancer[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(21):8529-8542.
- [21] Garibay D, Zaborska KE, Shanahan M, et al. TGR5 Protects Against Colitis in Mice, but Vertical Sleeve Gastrectomy Increases Colitis Severity[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(5):1593-1601.
- [22] Biagioli M, Carino A, Cipriani S, et al. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(2):718-733.
- [23] Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(6):1149-1154.
- [24] Ferrer-Mayorga G, Gomez-Lopez G, Barbachano A, et al. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(8):1449-1462.
- [25] Zhang Y, Lu R, Wu S, et al. Vitamin D Receptor Protects Against Dysbiosis and Tumorigenesis via the JAK/STAT Pathway in Intestine[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(4):729-746.

(收稿日期:2020-06-17)

(本文编辑:张一冰)

小管重吸收,尿液中一般检测不到。但当患者肾脏处于病理状态时,肾小球清除率下降,CysC 不易透过滤过膜,导致其在血液中的水平增高。既往普遍认为 CysC 与肾功能异常有关,但近期研究发现其与心血管事件和 HF 发生、发展相关^[5],且不受血清肌酐的影响^[6-7]。方存明等^[8]通过对 155 例血清肌酐水平正常的 HF 患者研究发现,CysC 与 HF 的心功能分级相关,且是除肾功能以外的独立预测因子。黄志平等^[9]的 Meta 分析纳入了 3 756 例患者,结果显示,HF 组患者 CysC 水平高于无 HF 组及健康组,随着 CysC 水平升高,心功能分级也随之增高。国外一项以社区为基础的前瞻性研究纳入 8 569 例无 HF 患者,受试者根据心血管疾病病史分为低风险组和高风险组,通过测定不同病理生理结构域的生物标志物,提出了 HF 的发病率与 CysC 水平相关^[10]。由此可以看出 CysC 与 HF 的发生存在一定关系。

二、CysC 在 HF 中的作用

1. CysC 与心室重塑:心室重塑是指心脏大小、形状和功能的一系列渐进性变化,这些变化由心肌损伤或室壁应力增加引起。其主要目的是为了保证有效的心功能,以保证人体血液的需求,但持续失代偿会导致心脏功能的损害加重,最终出现心功能不全甚至 HF,这是 HF 发生的基本机制。研究表明,细胞外基质重塑和心肌重塑为心室重塑的病理过程。心肌细胞外基质是由胶原、弹性蛋白、纤粘蛋白、层粘蛋白及蛋白聚糖等组成,其中最主要的是胶原,而细胞外基质的重塑是通过胶原合成与降解来维持其稳态的过程。目前已发现的心肌胶原类型包括 I、II、III、IV 型。心室细胞外基质以 I 型和 III 型胶原为主,I 型胶原主要介导心室壁的硬度和脆性,而 III 型胶原参与构成心室壁的弹性。在心室重塑过程中,I 型和 III 型胶原比例失调,随之引起心肌胶原纤维降解增加,从而导致心肌弹性下降,心室腔扩大,心室壁变薄。而半胱氨酸蛋白酶表现出较强的胶原降解活性和纤维分解活性。CysC 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的一员,能通过调节半胱氨酸蛋白酶的活性,影响心肌弹力纤维和胶原纤维的平衡,从而引起心室和血管壁重塑^[11]。有研究报道,CysC 不仅可以通过抑制胶原降解使胶原在心肌间质中积聚增多,还可以通过促进心肌成纤维细胞增殖促进心肌纤维化的发生发展^[12]。但关于 CysC 如何促进心肌成纤维细胞增殖的研究较少,其机制暂不确定。有学者猜想 CysC 能通过糖基化的 N 末端激活一种促有丝分裂因子-成纤维细胞生长因子-2 促进神经干细胞增殖^[13]。不仅如此,国外也有文献报道当心肌纤维中 CysC 表达增加时,I 型和 III 型胶原纤维表达增加,纤维母细胞数量增加,纤维化作为心室重塑的重要进程是导致心脏收缩功能及舒张功能障碍进而造成 HF 的重要原因^[14]。CysC 影响了心室重塑的进度,因此可作为早期预警 HF 发生的标志物。

2. CysC 与氧化应激:氧化应激的定义是活性氧(ROS)自主产生(即过度)和活性氧降解能力之间的不平衡。研究表明,人类心肌病变基本上均与高水平的 ROS 有关,高水平的 ROS 会引起心脏组织的氧化还原应激^[15]。相比之下,低水平稳定的 ROS 在心肌细胞的生理性信号转导细胞通路中起关键作用^[16]。事实上,ROS 是各种细胞新陈代谢的产物,包括线粒体电子传递或作为广泛的细胞内酶的产物。病理性氧化应激可能来自

线粒体功能障碍、氧化还原代谢的中断,从而导致 ROS 生成通路的激活。在许多心血管疾病状态下,病理性氧化应激与细胞能量紊乱、有害蛋白及器官功能障碍有关^[17]。李燕等^[18]在 HF 兔模型中观察到,通过药物干预提升心肌的抗氧化能力,心功能可明显改善,且延缓 HF 的发生。有学者在大鼠模型中通过亚致死剂量过氧化氢(H_2O_2)处理大鼠心肌细胞和心肌成纤维细胞,采用质谱技术检测条件培养液中分泌的蛋白质因子,发现 H_2O_2 导致心肌细胞条件培养液中的 CysC 水平升高^[19]。Medvedeva 等^[20]对 190 例既往有心肌梗死和慢性 HF[纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 II ~ IV 级,根据 NYHA 心功能功能分级将患者分为 3 组]患者进行 26 个月的随访研究,结果显示,CysC 与血浆氧化应激呈相关性。尽管 CysC 和氧化应激之间有明确的联系,但其介导氧化应激的机制尚不明确。有研究表明,其可能从三个方面介导氧化应激:(1)在氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡中,细胞 ROS 生成量增加,而 ROS 参与细胞的凋亡过程,CysC 可减少其产生,削弱 ROS 所致的细胞凋亡;(2)CysC 在一定程度上可减少细胞线粒体损伤,从而起抗细胞凋亡的作用;(3)受 ox-LDL 诱导的 VSMC 凋亡中,线粒体损伤后,其膜的通透性改变,细胞凋亡启动因子从线粒体内释放,从而激活凋亡蛋白酶,加强 caspase-3 的蛋白水解活性,进一步促进细胞凋亡,CysC 在一定程度上可有效地抑制 caspase-3 的活性,缓解 ox-LDL 诱导的细胞凋亡^[21]。当 HF 发作时,ROS 的产生与降解失衡,随着 HF 的加重,ROS 的产生增多,CysC 水平也随之升高。

3. CysC 与炎症反应:HF 的代偿机制较复杂,包括心脏本身、心脏以外的血容量改变及神经体液等多种机制。据报道,炎症反应也是 HF 的基本机制之一^[22]。在许多情况下,炎症反应会对宿主组织造成损伤,导致器官功能障碍。炎症过程对心血管疾病的发生、发展和转归起至关重要的调节作用。全身炎症状态可致冠状动脉微血管内皮炎症的发生,降低邻近心肌细胞的一氧化氮(NO)生物利用度、环一磷酸鸟苷(cGMP)和蛋白激酶 G(PKG)活性,致使心肌细胞肥大及僵硬增高^[22]。NO 是由体内的 L-精氨酸在 NO 合酶作用下生成的血管内皮依赖性舒张因子,其合成释放量下降时血管内皮细胞受损导致单核细胞向内皮迁移粘附,从而促进内皮素的释放^[23]。在心脏上有丰富的内皮素受体,内皮素与组织中相应受体结合,激活第二信使 cGMP,从而加重 HF。

王锡惠等^[24]的研究结果显示,在慢性 HF 合并房颤患者中,CysC 的表达与内皮素存在相关性,但其具体机制尚未明确。国外一项关于两个社区老年人 HF 的队列研究发现,血清内皮素升高与左心室功能不全及 HF 风险增加相关^[25]。另外 HF 发作时往往会出现低氧血症。在低氧血症时,心肌细胞释放促炎细胞因子和化学因子,促进炎症因子的释放。国外有文献报道,CysC 通过增强中性粒细胞的吞噬作用和趋化作用,参与细胞迁移、炎症反应的过程,进而促进 HF 的发生^[26]。炎症因子的早期作用是修复损伤的心肌,而持续或高水平表达可能损害心肌及心肌以外的组织。既往研究表明,在 HF 病情进展中白介素家族占重要地位^[27]。有一种猜想为 CysC 可能是炎症细胞因子反应的一部分,当 CysC 激活启动炎症相关的级联因子,同时在作用过程中还可激活白细胞介素家族成分,产生多种活化

细胞因子,从而加重 HF^[28]。

4. CysC 与 HF 预后:随着对 HF 患者的研究,发现 CysC 水平与 HF 的住院率和病死率有关,且 CysC 可影响 HF 患者的预后。Chen 等^[29]收集了 PubMed 和 Embase 数据库中的 10 项前瞻性研究,纳入 3 155 例 HF 患者进行 Meta 分析,结果显示,与 CysC 低水平组比较,CysC 高水平组患者死亡率和再住院率增加。湛勇等^[30]纳入 143 例 HF 住院患者研究,通过 12 个月的随访发现心功能 III ~ IV 级(NYHA 分级)患者血清 CysC 水平明显升高,且血清 CysC 升高可预测患者 1 年内死亡率。施根灵等^[31]通过对比研究发现,CysC 的临界值为 1.59 mg/L,当 CysC 增加时,HF 患者不良预后风险增加,临床结局相对低水平 CysC 的 HF 患者明显较差。国外一项回顾性研究通过监测 76 例慢性 HF 患者再同步化治疗(CRT)术前和术后血清 CysC 水平发现,术后 1 个月后血清 CysC 水平开始明显下降^[32]。张春晓等^[33]通过对 248 例 HF 住院患者进行回顾性研究发现,随着心功能分级的增加,血清 CysC 水平也升高。因此,CysC 与 HF 的病情进展及预后存在一定相关性。HF 患者常伴有肾功能改变,其原因可能是由于心输出量减少,继而影响肾小球滤过率(GFR),或神经激素活性增加[交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和精氨酸加压素(AVP)]。而持续的神经内分泌激素过度释放使血液中儿茶酚胺、内皮素、血管紧张素、精氨酸加压素等浓度增加。上述物质均具有缩血管作用,缩血管物质的持续刺激使肾脏缺血、缺氧,进一步加重肾损伤,从而导致肾小球滤过功能障碍,CysC 不易滤过,而使其血清水平升高。尽管目前尚不完全明确 CysC 的表达机制,但根据现有的研究发现 CysC 可作为评价 HF 患者心血管事件风险及远期预后的重要指标之一^[34]。

三、小结

CysC 作为一种在生物体中广泛表达的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,参与多种生理过程,在 HF 的发生、进展及预后发挥重要作用。此外,其还可以用于 HF 患者的危险分层,有助于在门诊基础上作出住院或治疗的决定,并有可能预测 CRT 患者术后的死亡风险和早期住院率。另外,CysC 的检测方法简便、快速、稳定性高,作为生化系列常规指标,便于连续监测,适用范围广。CysC 联合其他生物学指标有望成为 HF 患者早期诊断、治疗、病情进展及预后的临床标志物。

参 考 文 献

- [1] 王华,李莹莹,柴珂,等.中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J].中华心血管病杂志,2019,47(11):865-874.
- [2] 黄峻.中国心力衰竭流行病学特点和防治策略[J].中华心脏与心律电子杂志,2015,3(2):2-3.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会,海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会.心力衰竭生物标志物中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2020,43(2):130-141.
- [4] Wu X, Xu G, Zhang S. Association Between Cystatin C and Cardiac Function and Long-Term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e919422.
- [5] 魏茂碧,张治琴,马洲,等.血清胱抑素 C 联合急性生理学及慢性健康状况评分 II 对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析[J].临床内科杂志,2021,38(9):619-622.
- [6] Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-Specific Associations of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Incident Heart Failure [J]. 2020, 76(12):1455-1465.
- [7] 李俊,秦海霞,孟令东.冠心病患者血清胱抑素 C 及高敏 C 反应蛋

- 白水平与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J].中国医药,2021,16(1):38-41.
- [8] 方存明,黄政,葛冰磊,等.慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化与预后的关系[J].山东医药,2014,54(1):80-82.
- [9] 黄志平,崔巍,乔雪峰,等.慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化的 meta 分析[J].临床心血管病杂志,2018,34(9):909-913.
- [10] Brouwers FP, Van GWH, Damman K, et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5):723-731.
- [11] 王一,贾鹏霞,马雅静.血清 Cys C 水平与慢性心力衰竭患者心室重塑的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1681-1685.
- [12] 闫莉,巩会萍,杜焰萌,等.半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响[J].山东大学学报(医学版),2011,49(12):48-53.
- [13] Taupin P, Ray J, Fischer WH, et al. FGF-2-responsive neural stem cell proliferation requires CcG, a novel autocrine/paracrine cofactor [J]. Neuron, 2000, 28(2):385-397.
- [14] Dandana A, Gammoudi I, Chalhoun A, et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease [J]. J Clin Lab Anal, 2014, 28(3):191-197.
- [15] Bertero E, Maack C, Reply to 'Metabolic remodelling in heart failure revisited' [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(12):780-781.
- [16] Steinhorn B, Sartoretto JL, Sorrentino A, et al. Insulin-dependent metabolic and inotropic responses in the heart are modulated by hydrogen peroxide from NADPH-oxidase isoforms NOX2 and NOX4 [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 113:16-25.
- [17] Kanaan GN, Harper ME. Cellular redox dysfunction in the development of cardiovascular diseases [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861(1 Pt A):2822-2829.
- [18] 李燕,万汝根. N-乙酰半胱氨酸对心衰兔氧化应激和核因子 NF-κB 的干预研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(2):55-58.
- [19] Xie LF, Terrand J, Xu BB, et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation [J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(4):628-635.
- [20] Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, et al. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis [J]. Minerva Cardioangiol, 2016, 64(6):595-602.
- [21] 舒璞,唐家荣.胱抑素 C 与心血管疾病的关系[J].心血管病学进展, 2010, 31(5):673-677.
- [22] Ayinapudi K, Samson R, Le JH, et al. Weight Reduction for Obesity-Induced Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22:47.
- [23] 刘玉珊.老年动脉粥样硬化性心肌梗死患者血清胱抑素 C 水平与血管内皮细胞损伤相关性研究[J].陕西医学杂志,2020,49(4):431-434.
- [24] 王锡惠,陶以嘉,腾名子,等.血清胱抑素 C 水平与慢性心力衰竭患者房颤发生率的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(2):320-322.
- [25] Ruge T, Carlsson AC, Ingelsson E, et al. Circulating endostatin and the incidence of heart failure [J]. Scand Cardiovasc J, 2018, 52(5):244-249.
- [26] Angelidis C, Devereux S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease [J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13(2):164-179.
- [27] 杨荣荣,王志禄.白细胞介素-1 家族相关成员与慢性心力衰竭关系的研究进展[J].医学综述,2020,26(1):45-49.
- [28] 丛欢,李磊,聂鑫.老年慢性心衰患者血清中细胞质环蛋白 A、血清胱抑素 C 和基质金属蛋白酶-9 的表达及意义[J].中国老年学杂志,2013,33(13):3172-3173.
- [29] Chen SH, Tang YZ, Zhou XY, Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2019, 39(2):BSR20181761.
- [30] 湛勇,王爽.血清胱抑素 C 及 NT-proBNP 与慢性心力衰竭患者疾病严重程度及预后相关性研究[J].医学理论与实践,2020,33(2):173-175.
- [31] 施根灵,高明喜,沈蕾.慢性心力衰竭患者血清 CA125、CysC、CRP 及凝血指标与患者病情程度及预后的关系分析[J].血栓与止血学,2020,26(2):199-202,205.
- [32] Ruan ZB, Chen GC, Ren Y, et al. Prediction efficiency of serum cystatin C for clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. Ir J Med Sci, 2018, 187(4):909-914.
- [33] 高张春晓,木胡牙提.心衰患者血浆 Hey、Cys-C 水平变化及相关性研究[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(89):29-30.
- [34] Han XR, Zhang S, Chen ZB, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease [J]. Clin Chim Acta, 2020, 510:298-310.

(收稿日期:2021-07-12)

(本文编辑:周三凤)