

参考文献

- 1 Van der bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma [J]. Science, 1991, 254:1643-1647.
- 2 Worm J, Guldberg P. DNA methylation: an epigenetic path-way to cancer and a promising target for anticancer therapy [J]. J Oral Pathol Med, 2002, 3(8):443-447.
- 3 Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics[J]. Trends Genet, 2000, 16(4):168-174.
- 4 Chiurazzi P, Neri G. Reaction of silencing genes and transcriptional therapy[J]. Cytogenet Genome Res, Jan 2003, 100(1-4):56-64.
- 5 Wischniewski F, Pantel K, Schwarzenbach H. Promoter demethylation and histone acetylation mediate gene expression of MAGE-A1, -A2, -A3, and -A12 in human cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2006, 4(5):339-349. Science, 1991, 254:1643-1647.
- 6 李秋泽, 董子明, 赵国强, 等. 黑色素瘤抗原基因 MAGE-1、MAGE-3 和抑癌基因 p53 在肺癌中表达的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(8):1106-1108.
- 7 Akcakanat A, Kanda T, Tanabe T. Heterogeneous expression of GAGE, NY-ESO-1, MAGE-A and SSX proteins in esophageal cancer: Implications for immunotherapy[J]. Int J Cancer Jan, 2006, 118(1):123-128.
- 8 Liu G, Ying H, Zeng G, et al. HER 22, gp100, and MAGE -1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells [J]. Cancer Res, 2004, 64:4980-4986.
- 9 肖刚, 张文敏, 张萌, 等. 肝癌组织中 MAGE-A1 表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 20(3):332.
- 10 Zhang Yuqing, Li Qiang, Liu Ning, et al. Detection of MAGE-1, MAGE-3 and AFP mRNAs as multimarker by a real-time quantitative PCR Assay: a possible predictor of hematogenous micrometastasis of hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Clin Oncol, 2008, 55(88):2200-2206.
- 11 Akcakanat A. MAGE-A1, GAGE and NY-ESO-1 cancer/testis antigen expression during human gonadal development[J]. Hum Reprod, 2007, 17:2089-2094.
- 12 张颖, 陈世耀. 黑色素瘤抗原基因的检测及其在胃癌中的表达[J]. 中国临床医学, 2005, 12(1):62-65.
- 13 Sudo T, Kuramoto T, Komiya S, et al. Expression of MAGE genes in osteosarcoma [J]. Orthop Res, 1997, 15:128-132.
- 14 Kufer P, Zippelius A, Lutterbuse R, et al. Heterogeneous expression of MAGE-A 1 genes in occult disseminated tumor cells: a novel tumour marker reverse transcription-polymerase chain reaction for diagnosis of micrometastatic disease [J]. Cancer Res, 2002, 62(1):251-261.
- 15 Yamada A, Kataoka A, Shichino S, et al. Expression of MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3/-6 and MAGE-4a/-4b genes in ovarian tumor [J]. Int J Cancer, 1995, 64:388-393.
- 16 Busso V, Dalerba P, Ricci A, et al. MAGE, BAGE and GAGE genes expression in fresh epithelial ovarian carcinomas [J]. Int J Cancer, 1996, 67:457-460.
- 17 Bodey B, Siegel S E, Kaiser H E. MAGE-1, a cancer/testis-antigen, expression in childhood astrocytomas as an indicator of tumor progression [J]. In Vivo, 2002, 16(6):583-588.
- 18 闫宏亮, 王禾, 李欣, 等. 膀胱癌肿瘤/睾丸抗原相关基因的表达 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(11):1062-03.
- 19 Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on human melanoma. [J]. Science, 1991, 254:1643-1647.
- 20 Tuting T, Wilson CC, Martin DM, et al. Autologous human monocyte-derived dendritic cells genetically modified to express melanoma antigens elicit primary cytotoxic T cell responses in vitro: enhancement by cotransfection of genes encoding the TH1-biasing cytokines IL-12 and IFN-alpha [J]. J Immunol, 1998, 160(3):1139-1147.
- 21 Wang RF, Zeng G, Samuel FJ, et al. T cell-mediated immune responses in melanoma: implications for immunotherapy [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 43:1-11.
- 22 Marchand M, van Baren N, Boon T, et al. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1 [J]. Int J Cancer, 1999, 80(2):219-230.

[收稿日期 2009-04-23][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

新进展综述

胱抑素 C 与动脉粥样硬化的研究进展

陈湘桂(综述), 林英忠(审核)

作者单位: 535000 钦州, 钦州市第二人民医院心血管内科

作者简介: 陈湘桂(1957-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 冠心病、高血压。E-mail: xiangui1956@163.com

[摘要] 胱抑素 C 是一种小分子量分泌性蛋白质, 一直是评估肾小球滤过率的标示物。近年来的研究证实胱抑素 C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 参与了动脉粥样硬化形成的病理生理过程且与冠心病密切相关。

[关键词] 胱抑素 C; 动脉粥样硬化; 冠心病

[中图分类号] R 541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2009)08-0879-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.08.42

The relationship between cystatin c and atherosclerosis: A review of progress CHEN Xiang-gui, LIN Ying-zhong. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou Guangxi 535000, China

[Abstract] Cystatin C, a small molecular weight secreted protein, is a marker for evaluating glomerular filtration. In recent years, several studies suggest that cystatin C is a cysteine protease inhibitor and may be involved in the pathophysiological process of atherosclerosis and closely related coronary heart disease.

[Key words] Cystatin C; Atherosclerosis; Coronary heart disease

胱抑素 C (cystatin C, Cys-C) 是一种小分子碱性分泌性非糖化蛋白质。1981 年首次测出人类 Cys-C 的单链氨基酸序列, 这是胱氨酸蛋白酶抑制蛋白超家族中测定出的第一个蛋白质序列, 其顺序与任何其他蛋白质无显著的同源性。Cys-C 产生于人体所有的有核细胞。使用印迹法研究人体组织和细胞系发现, 在所研究的细胞中都存在 Cys-C 或其 mRNA。Cys-C 作为小分子蛋白能自由通过肾小球滤过膜, 长期以来一直作为肾小球滤过率的标示物。近些年来的研究发现 Cys-C 与动脉粥样硬化密切相关, 现就这方面的研究进展作如下综述。

1 Cys-C 的分子生物学与生理学

1.1 通过单链氨基酸序列测定计算, Cys-C 相对分子质量约为 13 KD, 含 120 个氨基酸残基, 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, 2 个内含子^[1]。Cys-C 能在所有有核细胞中恒定持续地转录和表达, 包括肾、肝、胰、肠、胃、肺及胎盘等几乎全身的器官组织。Cys-C 属典型的分泌型蛋白质, 可以在脑脊液、血液、唾液及精液等体液中被发现, 且浓度较高, 是细胞外最主要的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂之一^[2]。

1.2 尽管对 Cys-C 的确切生理功能了解不多, 但可以确定的是在生理条件下, Cys-C 的一个重要生理功能是调节半胱氨酸蛋白酶活性, 它所抑制的酶包括木瓜蛋白酶、无花果蛋白酶, 以及溶酶体释放的组织蛋白酶 B、H 和 L 等, 是目前发现的对组织蛋白酶 B 抑制作用最强的抑制物。遗传性脑出血伴淀粉样变 (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, HCHWA) 是直接由胱抑素 C 基因突变有关的临床疾病, 可造成脑血管破裂、脑出血等严重后果^[3]。Cys-C 为小分子蛋白能自由通过肾小球滤过膜, 在肾小管近端细胞降解。由于 Cys-C 产生率恒定, 与肾脏血浆清除率有良好的相关性, 被视为肾小球滤过率的标志物^[4,5]。

2 Cys-C 与动脉粥样硬化

2.1 炎症参与了动脉粥样硬化与动脉瘤的发生和发展, 发病机制主要涉及细胞外基质降解和血管壁重构。炎症介质刺激血管平滑肌细胞促使其分泌组织蛋白酶 S 及 K 和半胱氨酸蛋白酶等, 具有促弹性组织溶解特性的半胱氨酸蛋白酶可在血管动脉弹力蛋白损伤处过度表达。Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶的抑制剂, 在体内能较强抑制半胱氨酸蛋白酶和组织蛋白酶。当 Cys-C 浓度降低时组织蛋白酶活性增强, 可造成

血管组织的病理损害。Shi 等^[6]应用免疫染色法和免疫杂交法发现动脉粥样斑块和腹主动脉瘤组织中 Cys-C 含量较正常血管减少, 而组织蛋白酶 S 及 K 却过度表达。他们还发现动脉粥样斑块中的 Cys-C 水平与疾病进程呈负相关关系。应用超声测定了颈动脉内膜中膜的厚度 (IMT) 及腹主动脉直径, 用 ELISA 法测定血清 Cys-C 浓度, 发现血清 Cys-C 水平与腹主动脉直径呈负相关关系。腹主动脉扩张的患者的血清 Cys-C 水平均较低。他们认为 Cys-C 的缺失以及蛋白水解酶与其抑制剂在血管壁的失平衡可能是动脉粥样硬化与动脉瘤的发病机制之一。Lindholt 等^[7]对临床 151 例腹主动脉瘤患者进行了 3 年的临床观察, 发现血清 Cys-C 浓度与腹主动脉瘤大小、年膨胀率呈明显负相关, 说明 Cys-C 缺乏与主动脉瘤进展密切相关, 推测其与缺乏 Cys-C 不能有效抑制半胱氨酸蛋白酶的活性有关。Sanae 等^[8]对 60 例原发性高血压进行颈动脉内膜中膜厚度与 Cys-C 水平相关性研究, 结果显示 Cys-C 水平与 IMT 显著相关 ($r=0.539, P<0.001$)。Li 等^[9]检测 293 例卒中患者 (199 例为缺血性脑梗塞, 94 例脑出血) 的 Cys-C 血清浓度与 894 例对照者比较, 结果显示高 Cys-C 水平与缺血性或出血性卒中中独立性相关, Cys-C 能较强预测心血管事件和死亡的危险。

2.2 Galina 等^[10]对载脂蛋白 E 基因缺失的小鼠进行 12 周的致动脉粥样硬化模型饲养, 病理学检测发现 Cys-C 低水平表达的小鼠大动脉壁中层弹性纤维的破坏胶原及平滑肌细胞的堆积都较后者明显, 虽然动脉内膜损害大小、内层巨噬细胞聚集、脂质核心的大小两组之间无明显差异, 但前者胸主动脉瘤和腹主动脉瘤的发生都多于后者。该研究直接证实了 Cys-C 在实验性动脉粥样硬化形成期间可以减少血管壁细胞外基质降解进而导致血管壁重构。Per 等^[11]从基因方面验证 Cys-C 基因与人群和冠心病患者的关系。测定 1 105 例 (237 例首次心肌梗死者, 868 例健康者) 的 Cys-C 基因表型, 结果发现基因突变单倍体 (-82 G/C and -78 T/G) 携带者与 Cys-C 血清浓度显著降低相关, 而且心肌梗死后的突变单倍体者冠状动脉狭窄的每段平均值高于非心肌梗死者的平均值, Cys-C 与冠状动脉硬化密切相关。该研究证实了在人类 Cys-C 致冠状动脉硬化的重要证据。

2.3 最近一些研究有不同的结论, 如 MESA 研究^[12], 该研究采用交叉设计法检验 Cys-C 与颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) 的关系, 在 6 557 例, 年龄 45~80 岁无心血管临床症状者, 检

测血清 Cys-C 水平和应用多普勒超声检测 IMT。结果发现 Cys-C 水平与 IMT 不存在独立的相关性,认为致动脉粥样硬化, Cys-C 致病作用并不是主要的机制。

2.4 目前 Cys-C 致动脉粥样硬化的机制尚未完全清楚,但是上述研究结果提示局部动脉内膜组织 Cys-C 含量减少,未能有效抑制组织蛋白酶的活性,组织蛋白酶在血管壁弹力蛋白处过度表达,促使弹性组织的离解。组织蛋白酶还可激活基质金属蛋白酶,后者的激活可致血管壁细胞外基质降解,引起血管壁病理性重构^[13,14],最终导致动脉粥样硬化。上述某些研究结论似乎矛盾,这也是正常。研究结论不同可能是因研究的设计、对象、疾病的不同程度、终点的观察指标、检验的方法等因素影响所致。

3 Cys-C 与冠心病

3.1 Cys-C 与冠心病的关系国内已有研究,冯氏^[15]报道急性心肌梗死患者在急性期或恢复期血清 Cys-C 水平进行自身对照并无显著性差异,与正常对照组比较,急性期或恢复期血清 Cys-C 水平均显著降低,提示 Cys-C 的血清浓度改变在一定程度上可作为急性心肌梗死诊断的参考指标。David 等^[16]采用 Cys-C 预测冠状动脉粥样硬化病变的进展,在 I 型糖尿病有亚临床症状者进行观察,应用超高速螺旋 CT 成像技术检测冠状动脉钙化积分,钙化积分 > 2.5 为动脉硬化有进展。检查 509 例成年 I 型糖尿病患者,131 例判定发生冠状动脉硬化。经过逐步回归分析校正年龄、冠脉积分基线、发病时间、收缩压和高密度脂蛋白后,结果显示 Cys-C 与冠脉高积分相关 (OR = 1.44, P = 0.048)。认为在 I 型糖尿病患者 Cys-C 能预测亚临床冠状动脉粥样硬化的发生。

3.2 PRIME^[17]是一项有关 Cys-C 与冠心病相关性的前瞻性病例对照研究,共纳入了 9758 例 50 ~ 59 岁的非冠心病人群为研究对象。研究主要终点为急性心肌梗死、心绞痛发生、心源性死亡。5 年随访期间 159 例发生急性心肌梗死或心源性死亡,154 例发生心绞痛。结果显示 Cys-C 水平与首次缺血性心血管事件明显相关,在校正了传统的冠心病危险因素 (年龄、吸烟、高血压、糖尿病等) 后,这种相关性仍然存在。在加入 C 反应蛋白因素一起分析后这种相关性被弱化,说明 Cys-C 参与了冠状动脉粥样硬化的炎症过程。Koenig 等^[18]对 1033 例不同年龄阶段的冠心病患者 (30 ~ 70 岁) 的研究,随访 33.5 个月,比较肌酐、肌酐清除率及 Cys-C 对第二次冠心病事件发生率的预测价值,结果发现对出现第二次冠心病事件的患者中仅有 Cys-C 水平与之明显相关,多因素回归分析表明高 Cys-C 水平可以作为冠心病患者再次发生事件的一个预测因素。

3.3 在急性心肌梗死时血清 Cys-C 水平是降低还是增高? 某些研究结果不完全一致,PRIME 的结果显示血清 Cys-C 水平增高,而 Noto 等^[19]的研究结果是降低。在急性心肌梗死时血清 Cys-C 水平是增高的,可能原因为: (1) 急性心肌梗死时体循环压力 (收缩压) 下降,交感神经兴奋,肾脏小动脉收缩,肾小球血容量减少, Cys-C 滤过减少; (2) 某些炎症因子刺激,机体器官组织合成、分泌 Cys-C 增加。

4 Cys-C 对冠心病危险事件的预测

以往血清肌酐水平与冠心病的心血管事件、死亡率相关, Cys-C 水平是否与冠心病的心血管事件相关? Joachim 等^[20]对 990 例门诊冠心病患者进行研究,按血清 Cys-C 浓度分为 4 组,观察全因死亡率、心血管事件和心力衰竭发生率。结果随访 37 个月,纳入研究者 13% 发生死亡, 10% 发生心血管事件, 7% 发生心衰。在校正传统心血管危险因素后,与 Cys-C 最低水平组比较,最高水平组全因死亡率的危险增加 (OR 3.6, 95% CI, 1.8 ~ 7.0), 心血管事件的危险增加 (OR 2.0, 95% CI, 1.0 ~ 3.8), 心力衰竭的危险增加 (OR 2.6, 95% CI, 1.0 ~ 6.9)。研究者认为高血清 Cys-C 水平可预测门诊冠心病患者发生全因死亡率、心血管事件、心力衰竭的危险性增加。Till 等^[21]的研究,其结果也大致相同。上述研究结果说明 Cys-C 水平对冠心病患者发生心血管事件的预测有重要意义。

5 小结和展望

上述诸多研究说明 Cys-C 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,调节半胱氨酸蛋白酶、组织蛋白酶等酶的活性,参与了血管壁粥样硬化病理生理过程。由于它的来源恒定,有可能在某些心血管疾病中成为诊断与检测的生物分子指标。当然, Cys-C 促进动脉粥样硬化的确切机制尚未完全清楚,有待今后更深入研究。

参考文献

- 1 Janowski R, Kozak M, Jankowska E, et al. Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three dimensional domain swapping[J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8(4): 316 ~ 320.
- 2 Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M, et al. Cysteine proteinases and cystatin C in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema[J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(5): 1033 ~ 1039.
- 3 Jonsdottir S, Palsdottir A. Molecular diagnosis of hereditary cystatin c amyloid angiodysplasia[J]. *Biochem Med Metab Biol*, 1993, 49(2): 117 ~ 123.
- 4 Roos JF, Doust J, Tett SE, et al. Diagnostic accuracy of cystatin c compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(5-6): 383 ~ 391.
- 5 Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G, et al. Serum cystatin c is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(3): 221 ~ 226.
- 6 Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin c deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms[J]. *Clin Invest*, 1999, 104(9): 1191 ~ 1197.
- 7 Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW, et al. Cystatin c deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms[J]. *Br J Surg*, 2001, 88(11): 1472 ~ 1475.
- 8 Sanae W, Takafumi O, Jun L, et al. Serum cystatin c level is a marker of end-damage in patients with essential hypertension[J]. *Hypertension Research*, 2003, 26(11): 895 ~ 899.
- 9 Ni L, Jiagao L, Ling B, et al. Cystatin c, associated with hemorrhagic

- and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in chinese. [J]. Stroke, 2007, 38 (12): 3287 - 3288.
- 10 Galina KS, Wang B, Libby P, et al. Cystatin c deficiency increase elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null-mice[J]. Circ Res, 2005, 96(3): 368 - 375.
- 11 Per E, Hirayuki D, Ann S, et al. Human evidence that the cystatin c is implicated in focal progression of coronary artery disease[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular Biology, 2004, 24(3): 551 - 557.
- 12 Anh L. B, Ronit K, Bryan K, et al. Cystatin c and carotid intima-media thickness in asymptomatic adults; the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. AJKD, 2009, 53(3): 389 - 398.
- 13 Kenneth J. R, Deborah J. W, Alastair L. M, et al. Destabilizing role of cathepsins in murine atherosclerotic plaques [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular Biology, 2006, 26(4): 851 - 856.
- 14 Jian I, Galina K. S, Jiusong S, et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular Biology, 2004, 24(8): 1359 - 1366.
- 15 冯建芳, 汪淑荣, 李平. 急性心肌梗塞病人血清胱基蛋白酶抑制肽 C 的变化 [J]. 基础医学与临床, 1995, 15(1): 45 - 47.
- 16 David M. M, Lorraine G. O, Adam K. et al. Serum cystatin c predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in persons with type 1 diabetes mellitus [J]. Diabetes, 2007, 56(11): 2774 - 2779.
- 17 Gérald L, Jean-Marie B, Céline L, et al. Plasma cystatin c and development of coronary heart disease: The PRME Study [J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2): 375 - 380.
- 18 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(3): 321 - 327.
- 19 Noto D, Cefalu AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin c levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels [J]. Int J Cardiol, 2005, 101(2): 213 - 217.
- 20 Joachim H. I, Michael G. S, Glenn M. C, et al. Association of cystatin c with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease [J]. Circulation, 2007, 115(2): 173 - 179.
- 21 Till K, Claudia M. M, Edith L, et al. Cystatin c and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the athergene study [J]. Eur Heart J, 2009, 30(3): 314 - 320.
- [收稿日期 2009-05-19] [本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

翼状胬肉治疗研究进展

李淑琳, 韦丽娇 (综述)

基金项目: 2008 广西农村城市社区推广适宜卫生技术项目课题 (编号 S200825)

作者单位: 530011 南宁, 广西中医学院附属瑞康医院眼科

作者简介: 李淑琳 (1963-), 女, 大学本科, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医眼表疾病和眼底病。

E-mail: lishulin0630@163.com

[摘要] 翼状胬肉发病机理复杂且仍不明了, 其治疗方法亦繁多, 目前虽以手术为主, 但对其复发性仍束手无策, 现将近年翼状胬肉治疗进展的研究作一简要综述。

[关键词] 翼状胬肉; 治疗进展

[中图分类号] R 777.33 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2009)08-0882-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2009.08.43

The advancement of treatment of Pterygium LI Shu-lin, WEI Li-jiao. Department of Ophthalmology, Ruikang Hospital Affiliated to Traditional Chinese Medical College of Guangxi, Nanning 530011, China

[Abstract] There are many different views about the cause and pathogenesis of pterygium. The method of treatment of pterygium are multifunctional, the surgery is the main method. But it is difficult for recidivation. Now this review focused on the advancement of treatment of pterygium.

[Key words] Pterygium; Advancement of treatment