

血清胱抑素C与心房颤动关系的最新研究进展

陈娟¹, 马晓峰^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海省心脑血管病专科医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年2月3日; 发布日期: 2023年2月10日

摘要

近年生物标志物血清胱抑素C广泛地应用于心血管系统疾病的诊断、治疗及预后的判断。血清胱抑素C与心房颤动(房颤)的关系也逐步引起学者的关注。大量研究表明血清胱抑素C与房颤关系密切, 在预测房颤等心血管疾病的临床应用中, 血清胱抑素C作为廉价和容易获得的生物标志物的代表, 还具有更大的研究潜力。

关键词

综述, 心房颤动, 血清胱抑素C

Recent Advances in the Relationship between Serum Cystatin C and Atrial Fibrillation

Juan Chen¹, Xiaofeng Ma^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Feb. 3rd, 2023; published: Feb. 10th, 2023

Abstract

In recent years, the biomarker serum cystatin C has been widely used in the diagnosis, treatment and prognosis of cardiovascular diseases. The relationship between serum cystatin C and atrial fibrillation (AF) has gradually attracted the attention of scholars. A large number of studies have

*通讯作者。

shown that serum cystatin C is closely related to atrial fibrillation. In the clinical application of predicting atrial fibrillation and other cardiovascular diseases, serum cystatin C, as a representative of cheap and easily available biomarkers, has greater research potential.

Keywords

Summary, Atrial Fibrillation, Serum Cystatin C

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

在既往的研究中已经证实血清胱抑素 C 与心血管系统疾病的炎症反应及其患者预后密切相关。其作为一个新型的全身炎症反应标记物, 仍具有争议性, 因此其在心血管系统疾病的应用成为了一个新的研究热点。它不仅是评价肾脏功能较肌酐敏感的指标, 而且作为心血管疾病也是一个强力的独立预测因子 [1]。有研究发现 CysC 与 AF 关联密切, CysC 可引起心肌纤维母细胞分解减弱, 参与心肌细胞外基质的重构, 导致心肌纤维化, 引起心房扩大, 参与心房结构重构, 而左房内径的变化为 AF 的维持提供了基础。同样, 高 CysC 水平也与房颤射频消融复发有关。

2. CysC 的生物学特征

Clausen 在 1961 年最先在脑脊液中发现了 CysC。CysC 它是由 CST3 基因编码、120 个氨基酸组成、分子量为 13 kDa 的一种非糖基化蛋白质, 属于 2 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 [2]。CysC 几乎存在于人类所有组织、体液中, 主要生理作用是保护机体细胞免受蛋白酶的水解 [2]。CysC 编码基因位于 20 号染色体短臂, 属于“管家基因”, 几乎可以在全部有核细胞中恒定转录及表达, 由于其相对分子质量低, 能自由通过肾小球滤过膜, 由近曲小管完全重吸收和分解; 肾小管不分泌 CysC, 其血清浓度不受到性别、年龄、炎症、肌肉质量、多种药物等因素的影响 [3] [4], CysC 含量稳定, 被认为是理想的肾小球滤过功能的内源性指标, 因此, CysC 被认为是反映肾功能最敏感且重要的指标之一。CysC 能强烈抑制多种半胱氨酸蛋白酶, 如木瓜酶、组织蛋白酶 B、H、I、无花果酶等酶的活性, 二者的平衡状态如果被打破, 将导致病理性损伤, 此外, 在机体细胞内肿瘤的转移和侵袭、炎症过程、蛋白质转换、中性粒细胞迁移、抗原虫及病毒感染、多种神经性疾病的发病中 CysC 都具有重要的作用 [5]。血清 Cys-C 重要的生理功能是通过抑制半胱氨酸蛋白酶活性参与细胞外基质降解、重塑。但当炎症因子刺激血管平滑肌分泌大量的组织蛋白酶, 致使血管基质降解增加, Cys-C 与半胱氨酸蛋白酶的平衡被破坏时, 血清胱抑素 C 水平也会增加, 会损伤正常细胞、纤维细胞增加, 导致心房肌细胞纤维化, 进而造成心房扩大、结构重构。此外 Cys-C 还参与氧化应激、炎症过程, 在此过程中, 各种炎症因子可刺激有核细胞产生较多的 Cys-C, 血清 Cys-C 及其降解产物同时可干预中性粒细胞的迁移、趋化及吞噬功能, 梁鹏等研究表明血清 Cys-C 还与炎症因子 HSP70 存在密切关联, Cys-C 可以协同 HSP70 在炎症过程中发挥作用 [6]。

3. 血清胱抑素 C 在房颤发生、维持及复发中的作用机制

房颤作为常见的心血管疾病, 其在我国的患病率为 0.2%, 年发病率为 0.5%, 且在随访的 11 年间房颤的患病率增加了 20 倍, 与房颤相关的卒中风险增加了 13 倍 [7], 房颤及其并发症对人类生存及健康造

成了极大的威胁。目前房颤的发生机制尚不明确, 目前关于房颤形成机制的假说包括电生理机制及病理生理机制, 维持和触发房颤的电生理机制包括局灶触发机制、多发子波折返、局灶激动、rotor学说, 其而病理生理机制主要包括电重构、结构重构(如心肌肥厚、纤维化、脂肪浸润、心房扩大、心肌细胞超微结构变化等)、神经内分泌因素、氧化应激、炎症等[8]。血清 Cys-C 作为最主要的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在生理状态下重要功能是抑制多种蛋白酶的活性, 对于组织蛋白酶 B 抑制作用最强, 组织蛋白酶可分解血管壁基质的重要成分即胶原和纤维化导致的电重构可引发 Af。有研究发现 LAD 与房颤的发生存在密切相关, 随着 LAD 的增加, 房颤患病率也在上升, 左心房直径每增加 5 mm, 房颤发生率增加 1.4 倍, 发生房颤危险可增长 39%, 而对于左心房直径大于 50 mm 的无心律失常患者, Af 发生的概率增长 4 倍, 表明血清高 Cys-C 是左房扩张的危险因子, 高 Cys-C 水平与 AF 呈正相关, 可作为预测 AF 的独立危险因素[9]。RAAS 系统激活, 在心房基质重塑过程中发挥了重大作用, 可致使细胞外基质积聚, 加快心房纤维化, 同时该系统过早激活肾功能受到损伤, 故血清胱抑素 C 水平会升高[10]。早在 1990 年 Fruscati 等发现炎症活动与房颤有关[11], 通过对房颤患者的心肌进行活检明确炎症反应水平, 炎症反应参与了房颤的发生、发展, 因此血清 Cys-C 与心房颤动的关系可能与慢性炎症密切相关[12]。Cys-C 与超敏 C 反应蛋白等炎性介质可能通过调节炎症过程参与心肌间质纤维化、心肌细胞凋亡, 引起心房的结构重构, 此类变化作为异位病灶和异质性传导, 产生了不一致的波阵面形成折返激动, 故而参与房颤的发生和维持。综上, Cys-C 与 AF 患者 LAD 间存在正相关, 其可能通过参与炎症反应引起心房重构导致房颤发生, 故 Cys-C 是潜在的预测房颤发生及房颤射频消融术后复发重要的生物标志物。

4. 胱抑素 C 在心房颤动患者中的临床应用

4.1. 胱抑素 C 与房颤射频消融术后的房颤复发

研究发现 AF 的复发与 Cys-C 水平和年龄呈正相关关系, Cys-C 水平和年龄 > 75 岁是 AF 复发的独立危险因素。王锡惠等研究显示[13], 血清 Cys-C 升高的心衰患者是房颤发生的高危人群, 该研究探究了血清 Cys-C 水平与患者房颤复发之间的关系, 结果显示, 复律后 30 d, 复发组 Cys-C 水平开始上升, 至复律后 180 d 已上升至入院时水平, 复律后 60、90、180 d, 未复发组 Cys-C 水平均低于复发组($P < 0.05$), 提示血清 Cys-C 水平升高会影响 AF 复发, 血清 Cys-C 可能通过介导炎症、血管内皮功能损伤等因素, 从而导致 AF 的复发。心衰患者血清 Cys-C 水平升高将影响阵发性 AF 复发, 同时 Cys-C 水平与 AF 复发呈正相关。有研究表明以 Cys-C 可以预测 AF 的复发, 胱抑素 C 的 ROC 曲线下面积为 0.844, 胱抑素 C 大于 1.115 mg/l, 预测 AF 复发的敏感性 0.643, 特异性 0.875, 术前左房容积指数的 ROC 曲线下面积为 0.804, 左房容积指数大于 49.425 ml/m² 预测房颤复发的敏感性 0.786, 特异性 0.825。近几年有研究表明消融前 Cys-C 水平与房颤射频消融术后 AF 复发也有相关性, 其最佳阈值为 1.190 mg/L。因此, Cys-C 可能成为 AF 导管射频消融术后复发的预测因子, 术前 Cys-C 对 AF 导管消融术后早期复发亦有一定预测价值, 当然也可作为 AF 射频消融术术后早期复发的预测因子。

4.2. 胱抑素 C 与心房颤动患者并发脑卒中等血栓事件

Cys-C 含量变化与房颤、脑卒中、脑梗死的发生具有直接关系, 含量越高, 风险越大。这是因为 Cys-C 会影响粒细胞的功能, 加重体内炎性反应, 刺激血管平滑肌细胞, 增加半胱氨酸蛋白酶分泌, 导致半胱氨酸蛋白酶活性增高, 血管壁外基质损伤, 促进血管壁重构, 导致动脉粥样硬化斑块形成。Cys-C 升高可以引起脑梗死, 其发病机制可能与炎症反应和血管损伤有关。Cys-C 是内源性神经保护因子, 其在脑脊液中含量的降低会使破坏组织蛋白酶的含量占优势, 加重脑损伤, 使得低含量组患者不良预后发生率明显低于高含量组。Cys-C 成为作为脑部疾病的重要诊断指标, 对脑梗死的检测具有较大的临床意义。

4.2.1. 血清胱抑素 C 升高是脑梗死发生的独立危险因素

有研究提示 Cys-C 水平升高是脑卒中发生的独立危险因素。此外, 脑梗死患者合并有高血压、糖尿病的比例相对较高, 长期的高血压、糖尿病可造成肾功能的损伤, 也可能引起 Cys-C 水平升高, 肾脏功能损害也可能是脑梗死的危险因素。此外, 在脑梗死急性期, 肾脏血流动力学也会有所改变, 可出现急性肾损伤, 也可能引起 Cys-C 水平升高。总之, Cys-C 与脑梗死之间的关系较为复杂, 根据目前研究, 认为 Cys-C 可能是脑梗死发生的独立危险因素。

4.2.2. 急性脑梗死患者中, 血清胱抑素 C 水平越高将导致神经功能缺损越严重

血浆 Cys-C 浓度的变化有助于早期发现和及时处理进展性脑梗死, 其表达浓度可能与动脉粥样硬化相关, 和神经元损伤、神经细胞功能失调也有较大的关系。关于血清 Cys-C 与神经功能缺损严重程度的关系, 目前国内外均缺乏大样本、前瞻性研究。

4.2.3. 血清胱抑素 C 可考虑作为急性脑梗患者发病及神经功能缺损严重程度的预测指标之一

研究发现, 急性脑梗死患者血清 Cys-C 水平与入院 NIHSS 评分呈正相关。叶明等人研究显示[14], 相对于 NIHSS 评分 ≤ 8 分的患者, NIHSS 评分 > 8 分的患者血清 Cys-C 水平明显增高。Cys-C 与脑梗死严重程度之间的关系较为复杂, 需要大样本量的研究加以证明。血清 Cys-C 与急性脑梗死神经功能缺损严重程度之间的关系, 也需大样本量的临床研究加以证明。

4.3. 胱抑素 C 与心房颤动患者抗凝治疗及出血风险评估

AF 患者抗凝治疗对于预防缺血性脑卒中的发生具有至关重要的意义。目前临床上抗凝的标准主要是根据房颤患者 CHADS₂ 及 CHA₂DS₂-VASc 评分系统, 对于评分高的患者应行抗凝治疗。临床上对 AF 患者抗凝出血风险评分方法主要是 HAS-BLED 评分, 对 AF 患者进行出血风险评估对 AF 患者的预后及降低死亡率同样具有重要的临床价值[15]。目前还没有专门针对于 Cys-C 与 HAS-BLED 评分关系的研究, 因此 Cys-C 联合 CHADS₂ 及 CHA₂DS₂-VASc 评分同样对 AF 患者栓塞风险评估有重要参考价值, 并且对于高 NLR 水平的 AF 患者行抗凝治疗的合理性, 需进一步研究与探索。

基金项目

青海省卫生健康委员会指导性课题(2019-wjzdx-81)。

参考文献

- [1] 黄小琳, 高沛, 王龙, 等. 糖尿病与糖尿病前期人群胱抑素 C 与心血管疾病早期病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 4(41): 1378-1382.
- [2] Zheng, T., Li, L., Yi, M., *et al.* (2019) Clinical Significance of Cys-C and hs-CRP in Coronary Heart Disease Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **34**, 17-21. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0171>
- [3] Mohd Tahir, N.A., Mohd Saffian, S., Islahudin, F.H., *et al.* (2020) Effects of CST3 Gene G73A Polymorphism on Cystatin C in a Prospective Multiethnic Cohort Study. *Nephron*, **144**, 204-212. <https://doi.org/10.1159/000505296>
- [4] 田玉娥, 刘江杰, 杨克健. 银屑病患者心理健康状况及人格特征研究[J]. 医学信息旬刊, 2011, 24(6): 3392-3395.
- [5] 朱蓓蓓, 王妍妍, 曹春艳. 银屑病病人开展强化自我管理行为干预的效果[J]. 护理研究, 2013, 27(1A): 62-64.
- [6] 梁鹏, 周芳. 老年慢性房颤患者血清热休克蛋白 70 和胱抑素 C 的表达及意义[J]. 河北医学, 2015(9): 1455-1458.
- [7] Guo, Y., Tian, Y., Wang, H., *et al.* (2015) Prevalence, Incidence, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation in China: New Insights into the Global Burden of Atrial Fibrillation. *Chest*, **147**, 109-119. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0321>
- [8] 王增夏, 王贺, 邱承杰, 等. 心房颤动发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018(15): 26-29.
- [9] 白玲玉, 贺利平. 心房颤动与 Cys C、TGF- β 1、TNF- α 、CRP、CA125 的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子

- 杂, 2020, 3(8): 8-76.
- [10] 叶声, 唐忠平, 林凤, 等. 脓毒症 AKI 患者 Cys C、GFR 和循环 RAAS 水平变化与预后的相关性[J]. 西部医学, 2019, 31(12): 1875-1878.
- [11] Frustaci, A., *et al.* (1997) Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*, **96**, 1180-1184. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1180>
- [12] Pavlović, M., *et al.* (2017) The Association between Galectin-3 and hs-CRP and the Clinical Outcome after Non-ST-Elevation Myocardial Infarction with Preexisting Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15106. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15265-0>
- [13] 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.
- [14] Huang, R. and Chen, X. (2019) Increased Spot Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Stroke Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, Article ID: 104260. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.018>
- [15] 中华心血管病杂志血栓循环工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5): 362-369.