

Research Progress of Serum Cyr61 and Coronary Heart Disease

Yipeng Lin Yixin Lu Shengnan Zhai Qiang Zhang Ruitian Hou*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Serum Salusin β and Cyr61, as two new markers of myocardial injury, play an important biological role in vivo, which can promote the proliferation of vascular endothelial cells, promote the formation of atherosclerosis, and promote inflammatory response. Recent studies have shown that serum Salusin β and Cyr61 are closely related to the occurrence of coronary heart disease. Coronary heart disease is common in middle-aged and elderly people, the number of patients is large, and the number of patients is increasing year by year, and the age is gradually getting younger. When acute myocardial infarction occurs, the mortality rate is high. Therefore, early identification of coronary heart disease and the existence of suspected coronary heart disease, understanding the pathogenesis of coronary heart disease, is helpful for patients to formulate more comprehensive and targeted treatment. This paper reviews the research progress of serum Salusin β , Cyr61 and coronary heart disease, aiming to provide a new thinking direction for the early diagnosis of coronary heart disease, the formulation of treatment plans, and the prediction of related adverse outcomes.

Keywords

Salusin β ; Cyr61; serological markers; coronary artery disease

血清 Salusin β 、Cyr61 与冠心病的相关研究进展

林一鹏 卢艺心 翟胜男 张强 侯瑞田*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

血清 Salusin β 、Cyr61 作为两种新型的心肌损伤标志物, 在体内发挥重要的生物学效应, 具有促进血管内皮细胞的增殖、促进动脉粥样硬化的形成、促进炎症反应等作用。近年来研究表明, 血清 Salusin β 、Cyr61 与冠心病的发生有相当密切的关联。冠心病常见于中老年人群, 其患病人数多, 且患病人数逐年增加, 年龄亦逐渐年轻化, 当发生急性心肌梗死时, 死亡率高, 因此, 早期识别冠心病及可疑冠心病的存在, 了解冠心病的发病机理, 有助于患者制定更为全面的、有针对性的治疗。论文就血清 Salusin β 、Cyr61 与冠心病的相关研究进展做一综述, 旨在为冠心病的早期的诊断、治疗方案的制定, 以及相关不良结局事件的预测提供新的思考方向。

关键词

Salusin β ; Cyr61; 血清学标志物; 冠心病

1 引言

随着社会科技化、现代化的发展, 人们的生活条件逐渐多样化, 伴随而来的还有不健康的生活方式及饮食习惯, 导致心血管病的患病率也在这种社会背景下逐渐增高, 近年来有研究指出, 心血管疾病的死亡率在农村为 46.66%, 在城市为 43.81%^[1], 且有相关报道指出, 2019 年中国城乡居民的冠心病死亡率已经超过 0.12%^[2]。近年来多项研究证实, 血清 Salusin β 、Cyr61 与冠心病的致病机理密切相关。

Salusins 的生物学来源: Salusins 最早由 shichifi 等通过

对人类 cDNA 文库筛选分析而发现, 是一种新的心血管活性肽, 由扭转应力障碍基因 (TOR2A) 选择性剪接的 mRNA 翻译后产生^[3]。在人类的循环系统、中枢神经系统和肾脏广泛合成和表达, 在人体内主要通过旁分泌和自分泌的方式发挥作用。Salusins 包括 Salusin- α 和 Salusin β , Salusin- α 个氨基酸组成, Salusin β 由 20 个氨基酸组成, 其中 Salusin β 具有降血压、降心率、舒张血管、调节心肌细胞、诱导血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖、促进下丘脑分泌血管加压素、维持血浆晶体渗透压等生物学效应。

2 Salusin β 在冠心病中的相关研究

既往有研究证实, 冠脉缓慢血流的发病机制包括慢性动脉粥样硬化、炎症反应、血小板聚集性增加、微血管张力增加、微血管和内皮功能障碍, 与冠心病的病理过程密不可分^[4,5]。Liu 等研究得出, 血清 Salusin β 水平与心血管疾病的发生独立相关, 并且与冠状动脉粥样硬化指数评分呈正相

【作者简介】林一鹏 (1995-), 男, 中国福建漳州人, 在读硕士, 从事冠心病临床相关性研究。

【通讯作者】侯瑞田 (1966-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 教授, 从事冠心病临床相关性研究。

关, 预示着血清 Salusin β 或许可在一定程度上评估冠状动脉狭窄的程度^[6]。Wang 等通过多因素回归分析得出, 血清中 Salusin β 是冠脉缓慢血流的独立预测因子, 且与平均心肌梗死总计数呈独立相关^[7], Akyüz 等就此进一步研究发现 BMI 升高和血清 Salusin β 水平是冠脉缓慢血流的两个决定因素, 且血清 Salusin β 的值高于 516 pg/mL 表明存在冠脉血流缓慢 (CSF)^[8]。Esfahani M 等用不同剂量 Salusin β 分别处理存在或不存在 Bay 11-7082 两组细胞, 通过 PCR 及酶联免疫吸附法测定发现, NF- κ B 信号通路参与了血清 Salusin β 对促炎细胞因子 mRNA 表达的上调作用^[9], 可作为动脉粥样硬化治疗靶点。也有研究得出, 血清 Ang II、Salusin β 的表达上升, 是高血压合并冠心病这一共病患者的独立危险因素, 并指出高水平的血清 Salusin β 可在一定程度上加速冠脉狭窄, 临床工作者或可将其作为冠心病患者病情评估及预后的辅助检测指标^[10]。Yassien 等研究发现, 血清 Salusin β 与左心室肥厚参数呈正相关, 与左心室舒张和收缩功能呈负相关, 并通过多元回归分析得出血清 Salusin β 水平是舒张功能障碍的重要预测因子, 由此可推测, 血清 Salusin β 可能与心功能障碍所致心肌缺血等临床症状存在联系^[11]。另一方面有学者发现, 血清 Salusin β 是一种促纤维化因子, 通过 TGF- β 1/Samd 信号通路介导血管平滑肌细胞增殖, 研究还发现, 血清 Salusin α 对血清 Salusin β 的促血管平滑肌细胞增殖有促进作用, 而降低了 Salusin β 的促纤维化作用^[12]。另有学者研究得出, Salusin β 对原发性高血压所致的颈动脉病变有促进作用^[13]。还有学者分析发现, Salusin β 的促粥样硬化作用, 以及当出现较高的血清 Salusin β /Salusin α 比值时, 可能预示较高的心血管风险, 会增加血液透析患者的病死率^[14]。而 Yildirim .A 等研究发现, 冠状动脉扩张组患者的血清 Salusin β 中位数高于对照组, 差异有统计学意义。在受试者工作特征曲线分析中, 血清 Salusin β 预测冠状动脉扩张的敏感度为 78.9%, 特异度为 75.0%, 表明血清 Salusin β 对冠状动脉扩张有良好的预测价值, 并通过多因素回归分析得出, 血清 Salusin β 是冠状动脉扩张的独立危险因素^[15]。综上, 血清 Salusin β 的测定或能为冠心病的诊断及冠状动脉狭窄程度的评估提供新的线索和思考方向, 针对 Salusin β 的相关抗体及靶向药物值得进一步研究。

生物学来源: 富含半胱氨酸蛋白 61 (CySteine-rich protein 61, Cyr 61) 又被称为 CCN1, 来自 CCN 蛋白家族中, 有多种生物学效应。首先, 在胚胎发育进程中, Cyr61 的表达上升会促进胎盘新生血管形成。Cyr61 强效的促血管生成特性有助于调节血管内皮细胞增殖和血管生成, 当 Cyr61 粘附于内皮细胞促进细胞存活, 而 Cyr61 黏附于成纤维细胞可诱导细胞凋亡。其次, Cyr61 的异常表达在肿瘤的发生发展, 如乳腺癌细胞增殖过程中也起着重要的促进作用。此外, Cyr61 也参与了软骨细胞分化和软骨形成。如上述, Cyr61 与机体的多种生理病理过程密切相关, 在体内通过参与细胞

的增殖、迁移及粘附过程, 损伤组织的修复, 新生血管的生成以及肿瘤的发生发展发挥其生物学效应^[16-20]。

3 Cyr61 与冠心病的相关研究进展

冠心病, 其主要病理机制为冠状动脉粥样硬化^[21], 病理过程体现为动脉粥样硬化斑块的形成, 与炎性介质的产生及炎症细胞的分化也有密切的关联^[22,23]。动脉粥样硬化作为一种由慢性炎症导致的疾病, 不仅在心血管疾病中发挥重要作用, 也是许多脑血管疾病发生的诱导因素^[24]。近年来有研究表明, 血清 Cyr61 通过其促进炎症反应的作用参与了动脉粥样硬化的形成^[25]。Liu 等认为, 血清 Cyr61 通过与溶血磷脂酸的相互作用促使平滑肌细胞发生迁移, 与动脉粥样硬化斑块的形成密切相关^[26]。Klingenberg R 等从梗死相关冠状动脉罪犯病变抽吸的冠状动脉血栓和接受经皮冠状动脉介入治疗的急性冠脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 患者的外周血单核细胞中分离的信使 RNA 进行了全局基因表达阵列, 发现 Cyr61 高度表达于冠状动脉血栓中表达显著增加的候选基因转录本中, 且急性 ST 段抬高型心肌梗死的患者血清 Cyr61 浓度高于非 ST 段抬高型心肌梗死及稳定型心绞痛患者, 表明了血清 Cyr61 作为急性心肌损伤的新型可溶性生物标志物, 在 ACS 患者的风险分层中起到重要作用^[27]。Li 等研究发现, 外泌体作为 ACS 病理发展过程中的信使, 与血管的炎症反应等相关, 不稳定型心绞痛及急性心肌梗死患者中外泌体 Cyr61 水平较健康人群升高, 进一步通过多因素 Logistic 回归分析得出, Cyr61 水平与 ACS 的存在独立相关, 并通过检测氧化低密度脂蛋白 (Oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 刺激后血管平滑肌细胞 (Vascular smooth muscle cells, VSMC) 中 Cyr61 的表达水平发现, 降低 Cyr61 可逆转 ox-LDL 诱导的 vsmc 活力和迁移, 并显著增加细胞凋亡率, 这表明外泌体 Cyr61 水平升高与动脉粥样硬化相关, 这可能为外泌体 Cyr61 水平在 ACS 临床诊断中的应用提供了理论依据^[28]。Gan YR 等研究发现, 棕榈酸 (Palmitic acid, PA) 可上调内皮细胞中 CCN1、炎性细胞因子和促凋亡蛋白的表达水平, CCN1 的敲低可以对 Wnt/ β -连环蛋白信号通路进行灭活, 进而减弱 PA 诱导的内皮细胞炎症和凋亡^[29]。HSu PL 等发现 CCN1 通过调节内皮表型导致动脉粥样硬化的发生, 并通过结合其受体整合素 α 6 β 1, 激活核因子- κ B, 促进动脉粥样硬化的持续发生^[30]。An Wdeng 等发现, 蛋白质的泛素化及其通过去泛素化酶 (deubiquitylated enzymes, DUBs) 进行去泛素化逆转, 在调控细胞的基本功能和多种生物学过程中发挥着关键作用, 细胞锌指抗核转录因子- κ B (Cezanne) 是 DUB 中的一种, CCN1 是 Cezanne 动脉重塑方面的功能下游靶点, Cezanne 的去泛素化活性在 VSMC 增殖和迁移方面发挥重要作用。此外, Cezanne 可以通过靶向 β -catenin 蛋白去泛素化来激活 Wnt/ β -catenin 信号通路进而调节 CCN1 的表达; 在小鼠模

型中,通过在损伤的动脉中局部抑制和恢复失调的 Cezanne 表达可以抑制血管损伤诱导的新生内膜形成^[31]。Zhao JF 等通过对载脂蛋白 E 缺陷小鼠模型的研究发现,CCN1 降低了胆固醇反向转运的能力,并下调了 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 和 ABCG1 在动脉粥样硬化主动脉中的蛋白表达,同时,CCN1 降低了胆固醇清除相关蛋白的蛋白表达,加剧了肝脂积累;而中和抗体或干扰 RNA 抑制 CCN1 活性会减弱 ox-LDL 诱导的脂质积累^[32]。还有相关研究表明,氟马沙坦可通过抑制 Cyr61 信号通路来减少血管平滑肌细胞衰老,或可有助于抵抗血清 Cyr61 所致的血管损伤^[33]。综上,Cyr61 与冠心病的相关研究为深入了解冠心病致病机理拓展了新的认识,为冠心病的治疗及不良结局的预测提供了新的思考方向。

4 总结与展望

综上所述,血清 Salusin β 、Cyr61 与冠心病的病理发展过程密切相关。在 Salusin β 与冠心病的相关研究中,我们总结得出,Salusin β 通过发挥促炎症反应,诱导血管平滑肌细胞增殖及血管钙化等作用参与冠心病的发生发展,Salusin β 与冠心病的预后及冠状动脉病变程度的相关性有待深入研究;在 Cyr61 与冠心病的相关研究中我们得出,Cyr61 不仅通过其促炎作用参与动脉粥样硬化斑块的形成,并且在动物实验中发现,Cyr61 浓度的降低可以降低脂质的积累,通过这种机制延缓了动脉粥样硬化斑块的形成,进而防止冠心病的发生。通过干预 Cyr61 有望成为治疗冠心病治疗的一个新的靶点,抗 Cyr61 抗体的相关研究也值得我们去进一步思考和创新。检测血清 Salusin β 、Cyr61 或可成为辅助诊断冠心病的一种新方法,可为基层地区无法进行或不愿接受冠状动脉造影的患者提供新的选择。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读[J].中国心血管杂志.2021,26(3):209-218.
- [2] 国家卫生健康委员会.中国卫生健康统计年鉴2020[M].北京:中国协和医科大学出版社,2020.
- [3] Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities[J]. Nat Med, 2003(9):1166-1172.
- [4] Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow[J]. Coron Artery Dis, 2003(14):155-161.
- [5] Demir B, Caglar IM, Tureli HO, et al. Coronary slow flow phenomenon associated with high serum levels of soluble CD40 ligand and urotensin II: a multi-marker approach[J]. Clin Lab, 2014(60):1909-1920.
- [6] Liu J, Ren YG, Zhang LH, et al. Serum Salusin β levels are associated with the presence and severity of coronary artery

- disease[J]. J Investig Med, 2015, 63(4):632-635.
- [7] Wang T, Dong AH, Cao HY. Serum Salusin β Levels Are Correlated with Slow Coronary Flow[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(7):393-397.
- [8] Akyüz A, Aydın F, Alpsoy S, et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(4):177-184.
- [9] Esfahani M, Saidijam M, Najafi R, et al. The effect of Salusin β expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)[J]. ARYA Atheroscler, 2018, 14(1):1-10.
- [10] 娄满, 高春燕, 苏宁等. 高血压并发冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清血管紧张素 II、Salusin β 和 endocan 水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(6):567-570.
- [11] Yassien M, Fawzy O, Mahmoud E, et al. Serum Salusin β relation to atherosclerosis and ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(6):2057-2062.
- [12] Sun HJ, Liu TY, Zhang F, et al. Salusin β contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(9):1709-1718.
- [13] 赵振梅, 马丽娜, 张文霞, 等. 原发性高血压患者血清 Salusin β 水平与颈动脉病变关系[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(3):239-241+255.
- [14] Sipahi S, Genç AB, Acikgoz SB, et al. Relationship of salusin-alpha and salusin-beta levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis[J]. Singapore Med J, 2019, 60(4):210-215.
- [15] Yildirim A, Kucukosmanoglu M. Relationship between Serum Salusin Beta Levels and Coronary Artery Ectasia[J]. Acta Cardiol Sin, 2021, 37(2):130-137.
- [16] Chen Y, Du XY. Functional properties and intracellular signaling of CCN1/Cyr61[J]. J Cell Biochem, 2007, 100(6):1337-1345.
- [17] Moussad EE, Brigstock DR. Connective tissue growth factor: what's in a name[J]. Mol Genet Metab, 2000, 71(2):276-292.
- [18] Frey SP, Yorumazel B, Hölscher Doht S, et al. Cyr61 improves muscle force recreation in a rabbit trauma model[J]. Technol Health Care, 2019(10):3233.
- [19] Jun JI, Lau LF. CCN1 is an opsonin for bacterial clearance and a direct activator of Toll-like receptor signaling[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):1242.
- [20] Yang R, Chen Y, Chen D. Biological functions and role of CCN1/Cyr61 in embryogenesis and tumorigenesis in the female reproductive system (Review)[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1):3.
- [21] 李竹, 万昌武, 于燕妮, 等. 不同程度冠状动脉粥样硬化病变下心肌组织中 melusin 的表达研究[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(3):408-414.
- [22] Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy[J]. Cardiol Rev, 2014, 22(3):147-151.

- [23] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*,1999,340(2):115-126.
- [24] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. *Vascul Pharmacol*,2016(77):1-7.
- [25] Schober JM, Chen N, Grzeszkiewicz TM, et al. Identification of integrin $\alpha(M)\beta(2)$ as an adhesion receptor on peripheral blood monocytes for Cyr61 (CCN1) and connective tissue growth factor (CCN2): immediate early gene products expressed in atherosclerotic lesions[J]. *Blood*,2002,99(12):4457-4465.
- [26] Liu C, Cao Y, He X, et al. Association of Cyr61-cysteine-rich protein 61 and short-term mortality in patients with acute heart failure and coronary heart disease[J]. *Biomark Med*,2019,13(18):1589-1597.
- [27] Klingenberg R, Aghlmandi S, Liebetrau C, et al. Cysteine-rich angiogenic inducer 61(Cyr61): a novel soluble biomarker of acute myocardial injury improves risk stratification after acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*,2017,38(47):3493-3502.
- [28] Li W, Li Y, Zhi W, et al. Diagnostic value of using exosome-derived cysteine-rich protein 61 as biomarkers for acute coronary syndrome[J]. *Exp Ther Med*,2021,22(6):1437.
- [29] Gan YR, Wei L, Wang YZ, et al. Dickkopf-1/cysteine-rich angiogenic inducer 61 axis mediates palmitic acid-induced inflammation and apoptosis of vascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*,2021,23(2):122.
- [30] Hsu PL, Chen JS, Wang CY, et al. Shear-Induced CCN1 Promotes Atheroprone Endothelial Phenotypes and Atherosclerosis[J]. *Circulation*,2019,139(25):2877-2891.
- [31] An W, Luong LA, Bowden NP, et al. Cezanne is a critical regulator of pathological arterial remodelling by targeting β -catenin signalling[J]. *Cardiovasc Res*,2022,118(2):638-653.
- [32] Zhao JF, Chen HY, Wei J, et al. CCN family member 1 deregulates cholesterol metabolism and aggravates atherosclerosis[J]. *Acta Physiol(Oxf)*,2019,225(3):e13209.
- [33] Kim I, Park CS, Lee HY. Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Fimasartan, Reduces Vascular Smooth Muscle Cell Senescence by Inhibiting the Cyr61 Signaling Pathway[J]. *Korean Circ J*,2019,49(7):615-626.