

# 韧粘素-C 在心血管疾病中的作用

曾文平综述 祝世法 金红峰审校

**【摘要】** 人体细胞为细胞外基质所包绕,后者在维持细胞及器官结构中起重要作用。细胞外基质的某些特殊成分通过受体介导作用控制细胞特性、形态、生长及分化,影响细胞的发生并调节人体组织体内平衡。韧粘素-C 为人体出生后心脏血管功能形成所必须,血浆韧粘素-C 是主要不良心血管事件的独立预测因子。该文综述近年韧粘素-C 在心血管疾病中的作用研究。

**【关键词】** 韧粘素-C;细胞外基质;心血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.02.014

人体细胞为细胞外基质所包绕,后者在维持细胞及器官结构中起重要作用。在所有的细胞外基质中,韧粘素(tenascins, TNs)是个体特性鲜明的完整的蛋白家族<sup>[1]</sup>。寡聚糖蛋白,具有广泛的组织分布,存在于胚胎组织的整个发育过程中,现已发现 5 种:即 TN-C、TN-R、TN-X、TN-Y、TN-W,其相对分子质量为 160 000~300 000。TNs 只局限分布于正常成人中特定的上皮细胞-基底膜交界面上;却广泛分布于增殖性疾病及肿瘤的细胞外基质中,参与调节细胞的一系列生理病理过程如黏附、增殖、迁移、分化、细胞间相互作用及细胞凋亡等<sup>[2]</sup>。免疫组化及细胞培养研究显示大多数 TNs 由间质成纤维细胞产生<sup>[3]</sup>。

TN-C 为人体出生后心脏血管功能形成所必须,血浆 TN-C 是主要不良心血管事件的独立预测因子<sup>[4,5]</sup>。TN-C 在心血管系统中具有重要作用,本文就近年来 TN-C 在心血管疾病中的作用研究作一综述。

## 1 TN-C 的分子生物学特性

TN-C 于 1981 年在神经胶质瘤的基质中作为一种抗原被发现,是 TNs 家族最早发现的成员。TN-C 具有 6 个相同的亚单位,通过二硫键连接形成 6 臂体结构,每个亚单位的氨基端都有与表皮生长因子及Ⅲ型纤维连接蛋白相同的片段。TN-C 的表达在生长发育及成人中被高度调节。早期的研究显示,TN-C 主要分布于肌腱、韧带、肿瘤基质的细胞外基质中。通常 TN-C 在器官形成过程中呈现一过性表达,在大多数完全形成的器官中不表达或表达显著减少,但在病理情况如感染、炎症、肿瘤发

生中表达再次增加。TN-C 的再表达与组织重塑相伴,促进细胞迁移。

## 2 TN-C 在心血管疾病中的作用

### 2.1 扩张型心肌病及心力衰竭

扩张型心肌病是最常见的一种心肌病,以左室或双室内径增大,心肌收缩力明显下降为特征,可伴有不同程度的心肌舒张性或顺应性下降,常表现为进行性心力衰竭。TN-C 在扩张型心肌病心肌纤维化的始动环节中起重要作用<sup>[2]</sup>。免疫印染法测定 64 例扩张型心肌病患者行左室成形术切除组织的 TN-C,可见 TN-C 表达于活动期心肌炎伴大量细胞聚积的肉芽组织中,而不是愈合的瘢痕组织中。活动期心肌炎心肌中 TN-C 阳性区域比例显著高于无炎症组,表明 TN-C 有可能成为区别炎症性心肌病及其他扩张型心肌病的有用标志物<sup>[6]</sup>。

而扩张型心肌病常表现为进行性心力衰竭,后者为各种心脏疾患的主要转归。近年来认为,细胞外基质蛋白表达改变是心力衰竭发展的重要步骤;而心力衰竭时神经内分泌激活导致血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang-Ⅱ)、醛固酮增加及心肌梗死后重塑能引起细胞外基质蛋白表达增加或改变。Ang-Ⅱ使外周血管纤维变性,损害中间成纤维细胞表达 TN-C;醛固酮受体拮抗剂显著减少 Ang-Ⅱ导致的纤维化及 TN-C 表达<sup>[7]</sup>。此外,心力衰竭时心室肌的过度牵张导致心肌 TN-C 水平的高表达<sup>[8]</sup>。107 例扩张型心肌病患者血清 TN-C 水平测定显示,显著高于对照组( $P < 0.001$ ),血清 TN-C 水平与 NYHA 分级、B 型利钠肽(BNP)、心胸比、左室舒张末内径、左室收缩末内径呈正相关,与左室射血分数(LVEF)呈负相关,说明扩张型心肌病患者 TN-C 水平升高能反映心力衰竭的严重性<sup>[9]</sup>。TN-C 水平增高也见于特发性扩张型心肌病,与左室功

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学(曾文平);310009 杭州,浙江医院(祝世法,金红峰)。

能不全严重性呈正相关<sup>[10]</sup>。

## 2.2 血管相关疾病

2.2.1 冠状动脉粥样硬化 酶联免疫吸附测定(ELISA) 105 例急性心肌梗死(AMI)、10 例陈旧性心肌梗死(OMI)及 20 例正常对照组者血清 TN-C 水平结果显示:AMI 组平均血清 TN-C 水平( $63.3 \pm 30.1$ )ng/ml 显著高于对照组( $30.9 \pm 8.8$ )ng/ml 及 OMI 组( $27.4 \pm 11.7$ )ng/ml。23.8% AMI 患者出现左室重构,14.3% 出现主要不良心血管事件,且左室重构组 TN-C 高峰值( $112 \pm 37$ )ng/ml 显著高于非重构组( $66 \pm 29$ )ng/ml。受试者 I 作特征曲线(ROC)分析显示 TN-C 水平比 BNP、肌酸激酶异型(CK-MB)、左室功能更准确预测左室重构<sup>[5]</sup>。另有研究表明人冠状动脉粥样斑块中亦见 TN-C 表达增加。血清 TN-C 水平及 TN-C 表达面积在粥样斑块合并血栓、血管新生、斑块内出血、巨噬细胞与淋巴细胞富集的冠脉样本中显著增高;急性冠脉综合征患者高于稳定型心绞痛,表明 TN-C 在冠脉斑块形成中起重要作用,并可能参与急性冠脉综合征冠脉损害的病理过程<sup>[11]</sup>。

2.2.2 血管重建后再狭窄 血管内微创干预后管腔再狭窄主要有以下 3 个机制:早期血管弹性回缩、晚期血管重构及血管内新生内膜过度增生,细胞外基质蛋白沉积是人类血管经腔内血管成形术后再狭窄的主要原因。TN-C 低水平表达于正常的血管壁,但在早期病理状态时即大量表达。血管损伤后弹性蛋白酶一过性增加,进而降解细胞外基质,诱导糖蛋白如 TNs 产生,促进血管细胞增殖,血管内膜增厚。TN-C 被认为在旁路移植血管新生内膜增生中起重要作用。对大鼠实施腹主动脉与颈动脉间搭桥,结果提示,野生型鼠桥血管移植给野生型,14 d 及 28 d 后可见桥血管新生内膜增厚,免疫组化显示桥血管中层及新生内膜强表达 TN-C;而 TN-C 缺失大鼠间移植,桥血管新生内膜增生显著减少。TN-C 缺失大鼠移植给野生型鼠,仅在新生内膜见 TN-C 沉积;而野生型鼠向 TN-C 缺失鼠移植,在新生内膜及中层均可见 TN-C 沉积<sup>[12]</sup>。4 例辐射支架与 4 例球囊扩张支架 4 周后超声检查显示,辐射支架组平均支架面积及新生内膜面积显著高于球囊扩张支架组,免疫组化研究揭示辐射支架组新生内膜巨噬细胞及新生血管形成显著减少,而 TN-C 表达明显增加<sup>[13]</sup>。

## 2.3 动脉瘤

研究显示,TN-C 能够与纤维连接蛋白直接结

合,抑制多配体蛋白聚糖-4 对局部损伤的修复,进而影响整联蛋白介导信号转导途径及细胞迁移,参与动脉瘤形成<sup>[14]</sup>。TN-C 刺激血管平滑肌细胞及局部单核细胞表达基质金属蛋白酶,进而导致中层弹性纤维断裂,血管壁弹性回缩及血管壁张力下降,导致血管扩张;此外,TN-C 促进血管平滑肌细胞从基质中脱离并激发其从收缩态向合成态转变,合成态血管平滑肌细胞在细胞外基质中产生胶原,也减少血管扩张性,导致动脉瘤形成<sup>[15]</sup>。

## 3 机械辅助装置

机械辅助装置主要应用于终末期心力衰竭患者,用于减轻心脏负荷,研究显示对部分患者功能恢复有一定作用。64 例心脏再同步化治疗(CRT)中 72% 有应答者在 CRT 后 6 个月 TN-C、基质金属蛋白酶-9、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平显著下降,而基质金属蛋白酶-2 未发生改变,CRT 无应答者各项参数均未发生改变,且 CRT 与左室重构逆转相关,表明 CRT 有应答者细胞外基质在调节心室重构逆转中起重要作用<sup>[16]</sup>。但也有研究显示,55 例终末期心力衰竭伴机械辅助装置患者,CRT 植入后 1 个月其左室重构生物标志物只有 BNP 下降,而 TN-C 等未见显著改变<sup>[17]</sup>。

## 4 先天性心脏病

二、三尖瓣及腱索畸形导致反流或狭窄,后者常与细胞外基质沉积或降解失衡,进而形成瓣膜松软或僵硬相关。先天性心脏病或获得性瓣膜病,其瓣膜细胞外基质畸形的发病机理不清。细胞外基质畸形是胚胎瓣膜发育中分子信号异常的结果还是基质成分变质适应瓣膜功能不全还不清楚<sup>[18]</sup>。先天性心脏病合并肺动脉高压时,肌性肺小动脉中 TN-C 表达明显增加,TN-C 阳性面积/血管壁面积比值远高于高肺血流组及对照组;TN-C 阳性斑点多位于动脉中膜及内膜,偶见于外膜。肺动脉高压组 TN-C 表达与肺动脉压力升高而不是肺血流呈正相关,提示肺动脉压力升高可促进 TN-C 合成、沉积,后者反过来可加重肺血管重建<sup>[19]</sup>。Jones 等<sup>[20]</sup>用连续切片法发现先天性心脏病肺高压者,肺血管中 TN-C 表达的阳性斑点多与  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白及细胞增殖核抗原表达部位一致。在平滑肌细胞培养中,研究者观察到 TN-C 合成与平滑肌细胞表型相关。

此外,免疫组化分析 13 例左房黏液瘤患者与正常组血管发生相关分子 TN-C 及 CD44 等,结果发现 TN-C 与 CD44 对心房黏液瘤发生起协同作用,甚

至可能是相互补充作用。TN-C 主要促进细胞聚集及血管结构的分化,而 CD44 对细胞活力更重要<sup>[21]</sup>。

许多伴随组织重构的病理过程表现为细胞外基质合成增加及逆转。鉴于在成人正常组织中相对较少及分布有限, TNs 成为病理学中检测组织重构强有力的标志物。在不同损伤类型如感染或肿瘤形成中, TN-C 表达更早、更丰富。此外, TN-C 是一个储存于细胞外基质中量大而表达稳定的蛋白, 更加容易检测到。

## 5 结语

总之, TN-C 是有效反映病理过程中早期结缔组织重构的标志物。早期的炎症反应即可在组织即血浆中见到 TN-C 表达增加, 它和不同类型的心血管疾病都具有密切的关系。为了更清楚了解 TN-C, 需要更多的基础研究支持。

## 参 考 文 献

- [1] Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress [J]. J Pathol, 2003, 200(4): 488-499.
- [2] Tamura A, Kusachi S, Nogami K, et al. Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margin of fibrotic lesions[J]. Heart, 1996, 75(3): 291-294.
- [3] Adám B, Tóth L, Pásti G, et al. Contact stimulation of fibroblasts for tenascin production by melanoma cells[J]. Melanoma Res, 2006, 16(5): 385-391.
- [4] Ballard VL, Sharma A, Duignan I, et al. Vascular tenascin-C regulates cardiac endothelial phenotype and neovascularization[J]. FASEB J, 2006, 20(6): 717-719.
- [5] Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction[J]. J Am Cell Cardiol, 2006, 47(11): 2319-2325.
- [6] Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty expression of tenascin C as a possible marker for inflammation[J]. Hun Pathol, 2009, 40(7): 1015-1022.
- [7] Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse; involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 49(5): 261-268.
- [8] Yamamoto K, Dang QN, Kennedy SP, et al. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation; Role of reactive oxygen species[J]. J Biol Chem, 1999, 274(31): 21840-21846.
- [9] Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, et al. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patient with dilated cardiomyopathy[J]. Circ J, 2007, 71(3): 327-330.
- [10] Aso N, Tamura A, Nasu M. Circulating tenascin-C levels in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(11): 1468-1470.
- [11] Kenji K, Hironori U, Hideya Y, et al. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes[J]. Circ J, 2004, 68(3): 198-203.
- [12] Sawada Y, Onoda Y, Imanaka-Yoshida K, et al. Tenascin-C synthesized in both donorgrafts and recipients accelerates artery graft stenosis [J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(3): 366-376.
- [13] Iso Y, Suzuki H, Sato T, et al. The mechanism of in-stent restenosis in radius stent: an experimental porcine study[J]. Circ J, 2005, 69(4): 481-487.
- [14] Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. Evidence for the evolution of tenascin and fibronectin early in the chordate lineage [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(2): 424-434.
- [15] Majumdar R, Miller DV, Ballman KV, et al. Elevated expression of osteopontin and tenascin C in ascending aortic aneurysms are associated with trileaflet aortic valves as compared with bicuspid aortic valves[J]. Cardiovascular Pathology, 2007, 16(3): 144-150.
- [16] Hessel MH, Bleher GB, Bax JJ. Reverse ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(10): 1058-1063.
- [17] Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(6): 589-596.
- [18] Lincoln J, Alfieri CM, Yutzey KE. BMP and FGF regulatory pathways control cell lineage diversification of heart valve precursor cells[J]. Dev Biol, 2006, 292(2): 292-302.
- [19] 沈捷, 周爱卿. 粘多糖在先天性心脏病合并肺高压患儿肺血管中的表达[J]. 临床儿科杂志, 2000, 18(2): 105-107.
- [20] Jones PL, Cowan KN, Rabinovitch M. Tenascin-C proliferation and subendothelial fibronectin progressive pulmonary vascular disease [J]. Am J Pathol, 1997, 150(4): 1349-1360.
- [21] Donato G, Conforti F, Zuccala V, et al. Expression of tenascin C and CD44 receptors in cardiac myxomas[J]. Cardiovasc Pathol, 2009, 18(3): 173-177.

(收稿: 2009-12-03 修回: 2010-01-27)

(本文编辑: 朱 映)