

• 专家述评 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.001

新的动脉粥样硬化标志物 Salusins——从基础到临床

鲁彦

中国人民解放军 96604 部队医院检验科,甘肃兰州 730030

摘要:Salusins 是一种主要存在于造血系统、内分泌系统和中枢神经系统,具有降低血压和丝裂原样效应的生物活性肽,由 Salusin- α 和 Salusin- β 构成,而 Salusin- α 包含 28 个氨基酸残基,Salusin- β 包含 20 个氨基酸残基。Salusins 具有降低血压、减慢心率、参与细胞内信号转导等生物学作用,可介导血管平滑肌内皮细胞发生炎症,影响泡沫细胞形成,促进血管平滑肌细胞/成纤维细胞的增殖和钙化,并对动脉粥样硬化斑块的形成、新生内膜的形成产生影响,与人类冠状动脉粥样硬化(AS)高度相关,且该指标在 AS 诊断中具有较高的曲线下面积、灵敏度和特异度,但其参考值范围、医学决定水平、是否是独立的危险因素需要深入研究。

关键词:Salusins; 动脉粥样硬化; 增殖; 灵敏度; 特异度

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)24-3553-04



鲁彦

Salusins 主要存在于造血系统、内分泌系统和中枢神经系统,是一种具有降低血压和丝裂原样效应的生物活性肽^[1-2]。Salusins 具有降低血压、减慢心率、参与细胞内信号转导^[2-3]、促进细胞增殖和心肌细胞生长、细胞保护等生物学效应,可能参与了高血压^[4]、

动脉粥样硬化(AS)^[5]、肺动脉高压^[6]、类风湿关节炎、糖尿病^[7]、多发性硬化症^[8]、肾脏缺血再灌注损伤^[9]等多种疾病的病理生理学过程。由于 Salusins 具有介导血管内皮细胞炎症反应,影响泡沫细胞形成,促进血管平滑肌细胞/成纤维细胞增殖和血管平滑肌细胞钙化等重要作用,且与 AS 斑块的形成和大小有关,因此有成为诊断 AS 标志物的潜在价值。

1 Salusins 的生物合成、分布和生理学功能

成熟的 Salusins 是编码人类扭转应力障碍基因——TOR2A 的选择性剪接产物。Salusins 在人和大鼠肾脏、血管、肝脏、骨髓、肾上腺、胰腺、甲状腺、大脑等组织中广泛分布^[1,10-11],但在心肌和骨骼肌中几乎检测不到^[12-13]。Salusin- α 和 Salusin- β 在不同组织分布的差异性提示二者可能具有不同的病理生理学作用。

Salusin- α 和 Salusin- β 具有降低血压、减慢心率,促进大鼠平滑肌细胞、成纤维细胞和心肌细胞内 Ca^{2+} 水平升高,并通过调节下丘脑分泌、细胞保护等机制调节心血管活动^[14-18],同时具有抑制心室肌细胞钙通

道电流等作用^[19-21]。

2 Salusins 参与 AS 的发病

2.1 Salusins 介导血管平滑肌内皮细胞炎症并影响泡沫细胞形成 Salusin- α 和 Salusin- β 在血管内皮细胞炎症反应中作用存在一定差异。在糖尿病小鼠和高糖/高脂培养的人脐静脉内皮细胞中,Salusin- β mRNA 和蛋白质表达增加^[22]。Salusin- β 能诱导人脐静脉内皮细胞释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、单核细胞趋化因子-1(MCP-1),促使血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)mRNA 和蛋白质表达^[23],提示 Salusin- β 通过刺激内皮细胞炎症反应参与 AS。与此相反,Salusin- α 能够抑制 IL-6、IL-8 和 IL-1Ra 等炎症因子表达^[24],减轻炎症反应。

在泡沫细胞的形成过程中,Salusin- α 和 Salusin- β 产生相反的作用^[12]。在培养的 U937 细胞(单核细胞)中,Salusin- β 促进泡沫细胞的形成,增加血管平滑肌细胞酰基辅酶 A——胆固醇酰基转移酶-1(ACAT-1)和 VCAM-1 的表达和活性^[25],促进 AS 斑块的形成^[25]。相反,在原代培养的人单核细胞,Salusin- α 抑制泡沫细胞的形成。

2.2 Salusins 对血管平滑肌细胞/成纤维细胞增殖和钙化的影响 心血管系统 Salusin- β 能通过旁分泌作用刺激大鼠和人平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,导致心肌细胞重构,并拮抗心肌细胞凋亡。相反,Salusin- α 对平滑肌细胞、成纤维细胞仅有轻微促增殖效应。血管钙化是 AS、高血压、糖尿病血管病变、血管损伤等心血管疾病的共同病理表现。有研究表明,在维生素 D₃ 诱导的血管钙化大鼠模型中,其主动脉和钙化

作者简介:鲁彦,男,1973 年 2 月生,博士,解放军第一医院检验科主任。主持完成国家自然科学基金项目 1 项,在研军队医学科技计划资助课题 1 项,主要参与省部级科研项目 6 项,获得甘肃省厅级科技进步奖 2 项。在 SCI 期刊发表论文 16 篇,在核心期刊发表论文 66 篇,其中第一作者和通信作者 71 篇,参编教材 2 部。《中华高血压杂志》《国际检验医学杂志》《检验医学与临床》《现代医药卫生杂志》编委,《兰州大学学报医学版》《医学研究杂志》评审专家。

介质孵育的血管平滑肌中 Salusin- β 表达增加,敲低血管平滑肌 Salusin- β 表达显著降低了血管钙化,过表达 Salusin- β 则加剧血管钙化^[26]。

2.3 Salusins 对 AS 斑块形成、新生内膜表达的影响

Salusin- α 和 Salusin- β 在 AS 斑块的形成中具有相反的作用。Salusin- α 减小 AS 斑块面积,抑制泡沫细胞形成,Salusin- β 则刺激 AS 斑块形成^[12]。在载脂蛋白 E 和低密度脂蛋白 (LDL) 受体缺陷小鼠中,Salusin- β 能够升高 ACAT-1、清道夫受体 CD₃₆ 水平,并显著增加巨噬细胞的浸润、增大 AS 斑块^[27]。相反,在载脂蛋白 E 和 LDL 受体缺陷小鼠或高脂饮食诱导的豚鼠皮下缓慢灌注 Salusin- α 能减轻高脂饮食诱导小鼠的体质量,降低血脂、ACAT-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平^[28],阻止泡沫细胞形成,缩小 AS 斑块面积^[27,29-31]。

在猪心脏左前降支植入裸露的金属支架 28 d 后,Salusin- β 在新生的小血管、支架周围的巨噬细胞和增殖的血管平滑肌细胞中高表达^[32]。有关大鼠的实验研究表明,Salusin- β 能够抑制侧支循环形成,阻止缺血再灌注损伤后心肌细胞的恢复^[33]。上述研究资料表明,冠状动脉事件后高表达的 Salusin- β 加重了心肌缺血。

3 Salusins 与人类冠状动脉粥样硬化 (ACS) 的相关性

Salusins 介导人类 ACS 的发生、发展,并与 ACS 的严重程度密切相关。临床研究表明,在有斑块的高血压患者中,血清 Salusin- α 水平显著降低,并与颈动脉内膜中层厚度、肱-踝脉搏波速度、左心室质量指数等指标呈负相关,血清 Salusin- α 水平是肱-踝脉搏波速度、颈动脉劳损、颈动脉扩张性、平均内膜中层厚度和左心室质量指数的独立预测因子^[34]。国内研究也表明,正常组 Salusin- α 水平高于颈动脉内膜中层厚度增厚组、粥样硬化组,颈动脉内膜中层厚度与血清 Salusin- α 呈明显负相关^[7]。ACAT1 在单核细胞分化为巨噬细胞的过程中起关键作用。Salusin- α 可降低培养的人单核细胞 ACAT-1 活性和 ACAT-1 mRNA 水平。此外,Salusin- α 能够抑制 Salusin- β 诱导的 ACAT-1 表达增加^[12]。Salusin- β 在缺血性心肌病、ACS 患者的血管内脂肪条纹、斑块、泡沫细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞中表达水平均增加,Salusin- α 则低水平表达。内源性 Salusin- β 在 AS 患者病变部位的优势表达支持 Salusin- β 促进人类 AS 病变形成的观点。

有研究显示,冠心病患者血浆 Salusin- β 水平显著升高,Salusin- α 水平显著降低,Salusin- α 水平是检测冠状动脉疾病的可靠生物标志物^[11]。与健康志愿者比较,轻度高血压患者双侧颈动脉的 Salusin- α 水平

显著降低^[12]。与轻度高血压患者和健康志愿者相比,冠心病患者(劳累性心绞痛、冠状动脉综合征、心肌梗死)血清 Salusin- α 水平显著降低。值得注意的是,Salusin- α 水平与冠状动脉疾病的严重性呈负相关^[12,35-36]。在 ACS 患者中,三支血管病变的 ACS 患者血清 Salusin- α 水平明显低于单支血管疾病的 ACS 患者^[12],但血清 Salusin- α 水平与 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、Salusin- β 是否相关具有争议^[31,35,37]。Salusin- α 在 ACS 诊断中的曲线下面积 (AUC) 为 0.916,灵敏度为 82.0%,特异度为 93.0%;Salusin- β 的 AUC 为 0.781,灵敏度为 70.0%,特异度为 75.0%^[33,38]。另有报道显示,Salusin- β 在预测高血压急症中灵敏度为 92.06%,特异度为 88.89%,准确度为 90.74%,AUC 为 0.83^[12]。

4 Salusins 成为新的 AS 标志物面临的挑战

4.1 Salusin- α 和 Salusin- β 孰能优先成为诊断 AS 的标志物 目前研究认为,Salusin- β 在 AS 的发病中发挥重要作用,如刺激内皮细胞发生炎症,促进泡沫细胞形成,刺激血管平滑肌/成纤维细胞增殖、血管平滑肌钙化和 AS 斑块形成^[38]。Salusin- β 水平在 AS 患者血清中升高,且与 AS 发病呈正相关。与此相反,Salusin- α 减轻内皮细胞炎症、阻止泡沫细胞形成、抑制血管平滑肌/成纤维细胞增殖或钙化,并抑制 AS 斑块形成,在 AS 患者血清中表达下降,与 AS 发病呈负相关。因此,理论上血清 Salusin- β 水平升高和 Salusin- α 水平降低均可作为诊断 AS 的指标。但血清 Salusin- α 具有更高的 AUC、灵敏度和特异度,因此更有可能成为诊断 AS 的标志物。由于目前的临床研究较少,Salusin- α 和 Salusin- β 孰能优先成为诊断 AS 的标志物,或者二者都能成为诊断 AS 的标志物,仍需更为深入的研究。

4.2 临床大数据的验证 一个新的生物学标志物走进临床,需要大量的临床验证工作。既要验证试剂盒的稳定性、线性范围以及检测的灵敏度、特异度和准确度等指标,还要关注该指标是否为独立的检测因子,能否反映患者病情的严重程度,能否作为预后的指标。理想的生物标志物具有灵敏度和特异度高,有器官特异性,能判断预后,精密度和准确性高,操作简便、经济等特点。Salusin- β 对 AS 斑块影响与血浆 LDL、血压和血糖等已知 AS 的风险因素是否具有相关性结论不一致^[31,35,37,39]。因此,Salusins 在 AS 中的诊断价值仍需大量深入研究。

4.3 检测 Salusins 的方法和商品化试剂盒的研制和生产 Salusins 易于被聚氯乙烯等材料吸附,检测困难,且影响因素多^[40]。目前主要通过酶联免疫吸附试验检测外周血或组织匀浆中 Salusins,操作方法简单,

有较高的灵敏度(10^{-9} mol/L),应用酶标仪可以实现定量分析,批量生产能够降低价格。国内和国外目前都有商品化试剂盒。但不同厂家试剂盒质量有较大的差别。少数研究者采用更加准确的方法如高效液相色谱、放射免疫等检测 Salusins^[40-41],但高效液相色谱、放射免疫自动化程度低,操作复杂。而临床上经常使用的更灵敏、更准确、更方便的检测方法如化学发光法(灵敏度为 $10^{-15} \sim 10^{-18}$ mol/L)、荧光免疫法(时间分辨、液相芯片等,灵敏度为 $10^{-15} \sim 10^{-18}$ mol/L)检测 Salusins 报道较少。研制和生产灵敏度、特异度高,结果更加准确的试剂盒,对于推进 Salusins 的研究和临床工作有重要意义。

5 小 结

由于 Salusins 参与 AS 病理生理学过程,且与人类 ACS 等疾病密切相关,在 ACS 诊断中有较高的 AUC、灵敏度和特异度,因此成为研究者关注的焦点。目前大量的基础研究支持 Salusins 可作为诊断 AS 的生物标志物,但相关临床研究较少。与 hs-CRP 相似,外周血 Salusins 水平在高血压、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病等疾病中均有变化,且与这些疾病有一定的相关性^[8,21,42],因此确定 Salusins 诊断 AS 的医学决定水平十分重要。目前诊断缺血性心肌病、冠心病、冠状动脉综合症的指标较多,包括肌钙蛋白、心肌酶谱、C-型钠尿肽、低密度脂蛋白胆固醇、血清淀粉样蛋白 A、胱抑素 C、血清维生素 D、脂蛋白磷脂酶 A2、可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体、正五聚体蛋白-3 等,Salusins 与这些指标比较是否具有优势,仍需大量研究。

参考文献

- [1] SHICHIRI M, ISHIMARU S, OTA T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities[J]. Nat Med, 2003, 9(9): 1166-1172.
- [2] 鲁彦,王伟忠,袁文俊. 心血管活性肽家族的新成员: salusins[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(4): 303-305.
- [3] CELIK O, YILMAZ E, CELIK N, et al. Salusins, newly identified regulators of hemodynamics and mitogenesis, increase in polycystic ovarian syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(1): 83-86.
- [4] 赵婉晴,高伟勤,王忠. 原发性高血压患者血压分级与血清心血管活性肽 Salusins 水平相关性的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(3): 263-265.
- [5] SHICHIRI M, NONAKA D, LEE L J, et al. Identification of the salusin-beta receptor using proteoliposomes embedded with endogenous membrane proteins[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17865.
- [6] XU T, ZHANG Z, LIU T, et al. Salusin-beta contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arte-

- rial hypertension in rats[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 152(4): 1177-1187.
- [7] SIPAHI S, GENÇ A B, ACIKGOZ S B, 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.
- [8] ÇAKIR M, SABAH-OZCAN S, SACMACI H. Increased level of plasma salusin-alpha and salusin-beta in patients with multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 30: 76-80.
- [9] ÇAKIR M, DUZOVA H, TASLIDERE A, et al. Protective effects of salusin-alpha and salusin-beta on renal ischemia/reperfusion damage and their levels in ischemic acute renal failure[J]. Biotech Histochem, 2017, 92(2): 122-133.
- [10] LI H B, YU X J, BAI J, et al. Silencing salusin beta ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-relative MAPK/NF-kappaB pathways in the paraventricular nucleus[J]. Int J Cardiol, 2019, 280: 142-151.
- [11] SUZUKI N, SHICHIRI M, AKASHI T, et al. Systemic distribution of salusin expression in the rat[J]. Hypertens Res, 2007, 30(12): 1255-1262.
- [12] WATANABE T, NISHIO K, KANOME T, et al. Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis[J]. Circulation, 2008, 117(5): 638-648.
- [13] 鲁彦,胡浩,李晓云. 新的心血管活性肽: Salusins 研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(1): 4-6.
- [14] LI H B, LU Y, LIU J J, et al. Salusin β Within the Nucleus Tractus Solitarius Suppresses Blood Pressure Via Inhibiting the Activities of Presympathetic Neurons in the Rostral Ventrolateral Medulla in Spontaneously Hypertensive Rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2016, 16(3): 223-234.
- [15] 李浩旭,鲁彦,刘江静,等. Salusin- α 在尾端延髓腹外侧区的心血管效应机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(18): 1473-1477.
- [16] 李宏宝,郭雅琼,鲁彦,等. salusin α 在孤束核内的心血管效应可能通过抑制头端延髓腹外侧区前交感神经元活动介导[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1672-1677.
- [17] 周静,王金文,李晓云,等. 一氧化氮通路可能部分介导 Salusin- β 中枢降压作用[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(5): 434-438.
- [18] XIE F J, CHAI C, ZHU P, et al. The cardiovascular functions of salusin-beta mediated by muscarinic receptors, glutamate receptors or L-type calcium channels within the rostral ventrolateral medulla of rats[J]. Microsc Res Tech, 2017, 80(7): 812-819.
- [19] SHI J S, LI D, LI N, et al. Inhibition of L-type calcium currents by salusin-beta in rat cardiac ventricular myocytes[J]. Peptides, 2010, 31(6): 1146-1149.

- [20] XU X L, ZENG Y, ZHAO C, et al. Salusin-beta induces smooth muscle cell proliferation by regulating cyclins D1 and E expression through MAPKs signaling pathways [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(4): 377-385.
- [21] DERVISOGLU P, ELMAS B, KOSECIK M, et al. Salusin-alpha levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity [J]. *Cardiol Young*, 2019, 29(10): 1225-1229.
- [22] SUN H J, CHEN D, WANG P Y, et al. Salusin-beta Is Involved in Diabetes Mellitus-Induced Endothelial Dysfunction via Degradation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6905217.
- [23] ESFAHANI M, SAIDIJAM M, NAJAFI R, et al. The effect of salusin-beta on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) [J]. *ARYA Atheroscler*, 2018, 14(1): 1-10.
- [24] ESFAHANI M, SAIDIJAM M, GOODARZI M T, et al. Salusin-alpha Attenuates Inflammatory Responses in Vascular Endothelial Cells [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82(11): 1314-1323.
- [25] SUN H J, ZHAO M X, LIU T Y, et al. Salusin-beta induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NFkappaB pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23596.
- [26] MATSUI M, SAITO Y. Klotho and vascular calcification [J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(8): 1157-1164.
- [27] NAGASHIMA M, WATANABE T, SHIRAISHI Y, et al. Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 70-77.
- [28] TANG K, WANG F, ZENG Y, et al. Salusin-alpha attenuates hepatic steatosis and atherosclerosis in high fat diet-fed low density lipoprotein receptor deficient mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 830: 76-86.
- [29] ZHOU C H, LIU L L, WU Y Q, et al. Enhanced expression of salusin-beta contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(4): 463-471.
- [30] GAO S, XU L, ZHANG Y, et al. Salusin-alpha Inhibits Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cell via Akt/mTOR Signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5): 1740-1753.
- [31] AKYUZ A, AYDIN F, ALPSOY S, et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow [J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(4): 177-184.
- [32] ISO Y, SUZUKI H, SATO T, et al. The mechanism of instant restenosis in radius stent: an experimental porcine study [J]. *Circ J*, 2005, 69(4): 481-487.
- [33] WATANABE T, SATO K, ITOH F, et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2011, 5(5): 359-365.
- [34] TI Y, WANG F, WANG Z H, et al. Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26(10): 603-609.
- [35] DU S L, WANG W J, WAN J, et al. Serum salusin-alpha levels are inversely correlated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(4): 339-343.
- [36] 赵子文, 熊昌, 黄煜, 等. 血清 salusin- β 水平与高血压患者合并冠心病及其严重程度的相关性 [J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(12): 1090-1093.
- [37] USTA ATMACA H, AKBAS F. Is Salusin-Alpha a New Marker of Cardiovascular Disease Risk in Hypothyroidism? [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2017, 13(1): 53-59.
- [38] SATO K, WATANABE R, ITOH F, et al. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 965140.
- [39] KOLAKOWSKA U, KUROCZYCKA-SANIUTYCZ E, WASILEWSKA A, et al. Is the serum level of salusin-beta associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(3): 523-531.
- [40] SATO K, SATO T, SUSUMU T, et al. Presence of immunoreactive salusin-beta in human plasma and urine [J]. *Regul Pept*, 2009, 158(1/3): 63-67.
- [41] SATO K, KOYAMA T, SHICHIRI M. Physicochemical characteristics of salusin-beta and establishment of the radioimmunoassay [J]. *Rinsho Byori*, 2011, 59(2): 121-127.
- [42] KOLAKOWSKA U, KUROCZYCKA-SANIUTYCZ E, OLANSKI W, et al. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(30): 3551-3557.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-08-26)