

## 类胰蛋白酶与代谢综合征

赵娅 万沁

**【摘要】** 代谢综合征是心血管疾病的多种代谢危险因素在个体内集结的状态,主要包括肥胖、糖尿病或糖调节受损、血脂紊乱以及高血压。近来研究发现,代谢综合征的发病与机体慢性炎症反应状态相关。类胰蛋白酶是肥大细胞中含量最丰富的颗粒蛋白,也是一种重要的炎症介质,它可通过促进炎症反应细胞的聚集、细胞凋亡、新生血管形成、基质蛋白重塑等多种机制参与代谢综合征的发生与发展。

**【关键词】** 类胰蛋白酶;代谢综合征;糖尿病

**Tryptase and metabolic syndrome** Zhao Ya, Wan Qin. Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Wan Qin, Email: wanqin3@163.com

**【Abstract】** Metabolic syndrome is the clustering of cardiovascular risk factors in body, including obesity, diabetes or impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and hypertension. Recent studies suggest that the onset of metabolic syndrome is associated with the state of chronic inflammation. Tryptase is the most abundant grain protein contents in mast cells, and also the important inflammatory mediator, it can participate in the occurrence and development of metabolic syndrome by inducing inflammatory cell recruitment, cell apoptosis, angiogenesis, and matrix protein remodeling.

**【Key words】** Tryptase; Metabolic syndrome; Diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 190-192)

代谢综合征目前已成为世界范围内严重危害人类健康的公共卫生问题之一。与非代谢综合征者相比,代谢综合征患者糖尿病及心、脑血管事件的患病率、发病率及死亡率明显升高。虽然代谢综合征的病因及发病机制尚未完全明确,但其重要组成部分与机体慢性低度炎症反应状态密不可分,类胰蛋白酶作为肥大细胞中最重要的介质,具有促进炎症反应因子的聚集与释放、激活肥大细胞等多种生物学功能。现就类胰蛋白酶与代谢综合征关系的最新进展作一综述。

### 1 类胰蛋白酶概述

20 世纪 70 年代,人们利用酶组织染色法发现肥大细胞中存在具有胰蛋白酶功能的活性物质, Schwartz 将该活性物进行纯化,发现这种胰蛋白酶样物质 90% 来自一种酶,将其命名为类胰蛋白酶。类胰蛋白酶为中性丝氨酸蛋白酶,占肥大细胞总量的 20%,其前体通常可由肥大细胞自发释放,而成熟的类胰蛋

白酶则贮存在肥大细胞的分泌颗粒中,当肥大细胞被激活时,其通过脱颗粒方式释放到细胞外。

多基因类胰蛋白酶的基因座具有高度保守性<sup>[1]</sup>。人胰蛋白酶的编码基因位于染色体 16p13.3, 相对分子质量约 134 000。按分子结构的不同,类胰蛋白酶可分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  4 种类型。 $\beta$  类胰蛋白酶为肥大细胞中最主要的类胰蛋白酶,它与  $\alpha$  类胰蛋白酶约有 90% 的同源性,在结构上,  $\beta$  类胰蛋白酶为一指环状同源四聚体,由 4 个单体(A、B、C、D) 构成,4 个单体放射状地分布于平面矩形的 4 个角上,催化点位于四聚体的中心。有活性的类胰蛋白酶大部分以四聚体形式存在,而四聚体的保持需与肝素糖蛋白结合,否则迅速解聚成为单体而失去活性。然而,针对这一观点,有学者提出,  $\beta$  类胰蛋白酶 4 个活性单体的交联并不单纯依赖于肝素,当肝素缺失时,  $\beta$  类胰蛋白酶仍可形成四聚体结构,且单体形式的  $\beta$  类胰蛋白酶同样具有一定的生物学活性<sup>[2]</sup>。 $\alpha$  类胰蛋白酶拥有类似的四聚体结构,大体结构特征同  $\beta$  类胰蛋白酶,它通常由静止的肥大细胞自发的分泌到细胞外,为健康人血清中最主要的类胰蛋白酶。 $\gamma$  类胰蛋白酶为跨膜类胰蛋白酶,是在脱颗粒的肥大细胞表

面发现的一种膜结合丝氨酸蛋白酶,因其表达 Cys(26)、Cys(145)这两个独特的半胱氨酸残基而区别于其他肥大细胞类胰蛋白酶。 $\delta$ 类胰蛋白酶是一种具有胰蛋白酶样分裂特性的蛋白酶,因其第 5 个外显子与小鼠肥大细胞蛋白酶同源性较高而被命名为小鼠肥大细胞蛋白酶样类胰蛋白酶,它的生物学意义目前尚不明确。

## 2 类胰蛋白酶与代谢综合征

**2.1 类胰蛋白酶与肥胖** 肥胖特别是腹型肥胖是代谢综合征的重要组成部分,目前认为慢性低度炎症反应与肥胖的发生密切相关。虽然类胰蛋白酶参与肥胖发病的具体机制尚未明确,但 Wang 和 Shi<sup>[4]</sup>研究发现,类胰蛋白酶或糜蛋白酶的缺失能使半胱氨酸组织蛋白酶及基质金属蛋白酶的表达及激活减少,而 Naour 等<sup>[5]</sup>在观察不同体重指数的女性肥胖者脂肪组织中半胱氨酸组织蛋白酶的表达时发现,3 种形式的半胱氨酸组织蛋白酶(K、S、L)均在脂肪组织中高表达,且血清中半胱氨酸组织蛋白酶 S 的水平与体重指数呈正相关,半胱氨酸组织蛋白酶的缺乏及抑制能减少体重的增加。以上提示类胰蛋白酶可能通过影响半胱氨酸组织蛋白酶的表达而参与肥胖的发生。Fenger 等<sup>[6]</sup>研究发现,血清类胰蛋白酶水平与体重指数相关,当体重指数 $<25\text{ kg/m}^2$ 时血清类胰蛋白酶水平为  $3.3\text{ }\mu\text{g/L}$ ,而体重指数 $>30\text{ kg/m}^2$ 时,血清类胰蛋白酶水平则增加到  $4.4\text{ ng/L}$  ( $P<0.0001$ )。Divoux 等<sup>[7]</sup>的试验也同样支持上述观点,他们利用免疫组化、逆转录 PCR 等方法将 6 名体型消瘦、10 名体型肥胖未患糖尿病、10 例体型肥胖且患有糖尿病患者的皮下及网膜脂肪组织进行分类、观察,发现肥胖者网膜脂肪组织中含有较高的类胰蛋白酶及糜蛋白酶标记阳性的肥大细胞。而 Ward 等<sup>[8]</sup>在比较不同体重的青少年儿童血清类胰蛋白酶水平时却提出了不同的观点,数据分析显示:在儿童中,血清类胰蛋白酶水平的升高与肥胖并没有显著联系。产生上述现象的具体机制目前尚不清楚。

**2.2 类胰蛋白酶与糖尿病** 糖尿病或糖调节受损是代谢综合征的另一重要组成成分。糖尿病是一种以慢性血糖升高为主的疾病,由遗传、免疫、炎症反应等因素共同作用所致。1 型及 2 型糖尿病为糖尿病中最常见的类型。Wang 等<sup>[9]</sup>发现,与非 2 型糖尿病患者相比,2 型糖尿病患者血清类胰蛋白酶水平显著升高。他们还发现肥大细胞类胰蛋白酶水平是糖尿病前期的独立危险因素,可显著增加超敏 C 反应蛋白、IgE 等与肥大细胞相关的炎症分子对糖耐量异

常、空腹血糖调节受损及糖尿病前期的影响,并认为类胰蛋白酶水平的升高可明显增加糖尿病前期的发生率。此外,Moreno 等<sup>[10]</sup>在研究类胰蛋白酶与肥胖者亚临床动脉粥样硬化的关系时还发现,血清类胰蛋白酶水平与糖化血红蛋白水平呈正相关。

**2.2.1 类胰蛋白酶与糖尿病微血管并发症** 糖尿病肾病是糖尿病的主要微血管并发症,已成为终末期肾功能衰竭的重要原因。郑敬民等<sup>[11]</sup>发现,与正常对照组相比,糖尿病肾病患者肾组织肥大细胞密度显著增加,且肾组织中发生脱颗粒反应的肥大细胞密度随糖尿病肾病的进展而逐渐增加。由于类胰蛋白酶为肥大细胞脱颗粒时释放的重要蛋白酶,以上现象提示类胰蛋白酶可能在一定程度上参与了糖尿病肾病的进展。此外,还有学者提出类胰蛋白酶可增加血管内皮细胞生长因子的表达,而后者可通过增加肾小球毛细血管通透性、促进细胞外基质合成、肾脏肥大等机制参与糖尿病肾病的发生与发展,血管内皮细胞生长因子基因多态性还可作为诊断早期糖尿病肾病的生物学标志<sup>[12-13]</sup>。

**2.2.2 类胰蛋白酶与糖尿病大血管并发症** 糖尿病大血管并发症是糖尿病患者致死、致残的重要原因,动脉粥样硬化是糖尿病大血管并发症的主要病理学基础,它是一种慢性炎症反应性疾病,动脉内膜中巨噬细胞源性泡沫细胞的形成为其主要特征。Yeong 等<sup>[14]</sup>在研究类胰蛋白酶在巨噬细胞脂代谢中的作用时发现:类胰蛋白酶在肥大细胞介导的脂质摄取中有重要作用,它能以依赖细胞膜表面受体蛋白酶激活受体-2(PAR-2)的方式抑制肝 X 受体  $\alpha$  的活化,从而增强人急性单核细胞白血病细胞巨噬细胞中泡沫细胞的形成;还有学者发现类胰蛋白酶可降解高密度脂蛋白 3,减弱胆固醇的逆转运,使胆固醇易于蓄积于动脉内膜内,参与动脉粥样硬化泡沫细胞的形成及维持<sup>[15]</sup>。另外,类胰蛋白酶还可通过影响内皮细胞功能,促进血管内皮细胞受损及凋亡,激活基质金属蛋白酶-1,-2,-3 等参与动脉粥样硬化的发生及发展<sup>[14,16]</sup>。除参与动脉粥样硬化的形成外,类胰蛋白酶还可增加粥样斑块的易损性。目前发现易损斑块的主要病理学特点包括较薄的纤维帽、较大的脂质核心和大量炎症细胞浸润。已证实类胰蛋白酶可通过降解细胞外基质及诱导平滑肌细胞凋亡等机制削弱粥样斑块纤维帽的厚度,降低斑块稳定性,促使粥样斑块破裂;其次,类胰蛋白酶能通过诱导白细胞介素-8 及单核细胞趋化蛋白-1 在血管壁的表达,促使粥样斑块处白细胞等炎症细胞的浸

润,从而增加粥样斑块的易损性<sup>[17]</sup>。此外,Zhi 等<sup>[18]</sup>将载有类胰蛋白酶基因片段的慢病毒颗粒导入载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>小鼠体内后发现,过度表达的类胰蛋白酶可通过促进血管新生、调节纤溶凝血系统等作用促进粥样斑块内出血。Ramalho 等<sup>[15]</sup>在对 44 例尸检者的粥样硬化斑块进行观察时发现,粥样斑块的坏损程度随类胰蛋白酶及糜蛋白酶密度的增加而成比例增加。

**2.3 类胰蛋白酶与血脂异常** 代谢综合征中血脂异常主要表现为高甘油三酯血症及(或)低高密度脂蛋白-胆固醇血症。研究发现,类胰蛋白酶能选择性降解高密度脂蛋白 3 中含有载脂蛋白 A-I 或载脂蛋白 A-IV 的少脂质或无脂质的小片段成分,从而削弱高密度脂蛋白 3 参与胆固醇逆向转运的功能,导致脂代谢异常<sup>[15]</sup>。同样,Moreno 等<sup>[10]</sup>的实验数据也表明,循环中类胰蛋白酶水平与高密度脂蛋白-胆固醇水平呈负相关,此外,他们还发现类胰蛋白酶与甘油三酯水平无明显相关性。

**2.4 类胰蛋白酶与高血压** 心血管疾病是代谢综合征的主要后果。高血压性心脏病是常见的心血管疾病,也是高血压的主要并发症之一,其主要病理变化为心肌纤维化。McLarty 等<sup>[19]</sup>发现高血压性心脏病中存在类胰蛋白酶的表达增强,且进一步的研究发现类胰蛋白酶可通过刺激 PAR-2 继而诱导细胞外信号调节激酶 1/2 活化的方式,促进成纤维细胞染色表型的转化,刺激心肌成纤维细胞中胶原蛋白的合成,促使心肌纤维化的形成。高血压性肾病亦是高血压的主要并发症。肾小球及肾小管间质的纤维化、动脉硬化为高血压性肾病的主要病理特征。Welker 等<sup>[20]</sup>发现肥大细胞类胰蛋白酶常沉积于小管周围及外周血管间质组织中,与非高血压性肾病组相比,高血压性肾病组肥大细胞类胰蛋白酶约为前者的 4 倍。

综上所述,由于类胰蛋白酶具有多种生物学功能,除参与过敏性疾病外,还参与了炎性反应性疾病如代谢综合征的发生和发展,因此,在其被发现的短短几十年中,已受到广泛关注。对类胰蛋白酶的进一步研究,不但能够进一步探索代谢综合征的发病机制,而且可能会为代谢综合征的治疗提供新靶点。

## 参 考 文 献

[1] Reimer JM, Samollow PB, Hellman L. High degree of conservation of the multigene tryptase locus over the past 150-200 million

years of mammalian evolution[J]. Immunogenetics, 2010, 62(6): 369-382.

[2] Selwood T, Smolensky H, McCaslin DR, et al. The interaction of human tryptase-beta with small molecule inhibitors provides new insights into the unusual functional instability and quaternary structure of the protease[J]. Biochemistry, 2005, 44(9): 3580-3590.

[3] Zhang J, Shi GP. Mast cells and metabolic syndrome[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(1): 14-20.

[4] Wang J, Shi GP. Mast cell stabilization: novel medication for obesity and diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(8): 919-924.

[5] Naour N, Rouault C, Fellahi S, et al. Cathepsins in human obesity: changes in energy balance predominantly affect cathepsins in adipose tissue and in circulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1861-1868.

[6] Fenger RV, Linneberg A, Vidal C, et al. Determinants of serum tryptase in a general population: the relationship of serum tryptase to obesity and asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2011, 157(2): 151-158.

[7] Divoux A, Moutel S, Poitou C, et al. Mast cells in human adipose tissue: link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): E1677-E1685.

[8] Ward BR, Arslanian SA, Andreatta E, et al. Obesity is not linked with increased whole-body mast cell burden in children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1164-1166.

[9] Wang Z, Zhang H, Shen XH, et al. Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in humans[J]. Ann Med, 2013, 45(3): 220-229.

[10] Moreno M, Puig J, Serrano M, et al. Circulating tryptase as a marker for subclinical atherosclerosis in obese subjects[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97014.

[11] 郑敬民, 尹广, 姚根宏, 等. 肥大细胞在糖尿病肾病患者肾组织中的分布及相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(6): 622-627.

[12] He A, Shi GP. Mast cell chymase and tryptase as targets for cardiovascular and metabolic diseases[J]. Curr Pharma Des, 2013, 19(6): 1114-1125.

[13] Sun L, Yuan Q, Cao N, et al. VEGF genetic polymorphisms may contribute to the risk of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Sci World J, 2014, 2014: 624573.

[14] Yeong P, Ning Y, Xu Y, et al. Tryptase promotes human monocyte-derived macrophage foam cell formation by suppressing LXRalpha activation[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(5): 567-576.

[15] Ramalho LS, Oliveira LF, Cavellani CL, et al. Role of mast cell chymase and tryptase in the progression of atherosclerosis: study in 44 autopsied cases[J]. Ann Diagn Pathol, 2013, 17(1): 28-31.

[16] Czyzewska-Buczyńska A, Witkiewicz W. Role of mast cells in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Przegl Lek, 2011, 68(3): 171-174.

[17] Bot I, Biessen EA. Mast cells in atherosclerosis[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(5): 820-826.

[18] Zhi X, Xu C, Zhang H, et al. Tryptase promotes atherosclerotic plaque haemorrhage in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60960.

[19] McLarty JL, Meléndez GC, Brower GL, et al. Tryptase/protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts[J]. Hypertension, 2011, 58(2): 264-270.

[20] Welker P, Krämer S, Gröneberg DA, et al. Increased mast cell number in human hypertensive nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(4): F1103-F1109.

(收稿日期: 2014-12-10)