2013, 8(4): 60161.
[15] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. Eur Heart, 2010, 31(6): 659-666.
[16] Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure[J]. Circ J, 2011, 75(2): 336-340.
[17] Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. MicroRNA-150: a novel marker of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(3): 290-298.
[18] Li C, Fang Z, Jiang T, et al. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarctionand angina pectoris[J]. BMC Med Genomics, 2013, 6: 16.
[19] Guo R, Hu N, Kandadi MR, et al. Facilitated ethanol metabolism promotes cardiomyocyte contractile dysfunction through autophagy in murine hearts[J]. Autophagy, 2012, 8(4): 593-608.
[20] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(48): 18255-18260.
[21] Fu J, Peng C, Wang W, et al. Let-7g is involved in doxorubicin induced myocardial injury[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 33(2): 312-317.
[22] Long G, Wang F, Duan Q, et al. Circulating miR-30a, miR-195 and let-7b associated with acute myocardial infarction[J]. PLoS One, 2012, 7(12): 50926.
[23] Li SH, Guo J, Wu J, et al. miR-17 targets tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and 2 to modulate cardiac matrix remodeling[J]. FASEB Journal, 2013, 27(10): 4254-4265.
[24] Tijsen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure[J]. Circ Res, 2010, 106(6): 1035-1039.
[25] Xu S, Zhu J, Yu L, et al. Endothelial progenitor cells: current development of their paracrine factors in cardiovascular therapy[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(4): 387-396.
[26] Plummer PN, Freeman R, Taft RJ, et al. MicroRNAs regulate tumor angiogenesis modulated by endothelial progenitor cells[J]. Cancer Res, 2013, 73(1): 341-352.
[27] Qiang L, Hong L, Ningfu W, et al. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronicheart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 2082-2088.
[28] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure[J]. Circulation, 2011, 124(14): 1537-1547.

(收稿日期: 2014-04-02)

·综　　述·

组织蛋白酶 S 与疾病相关性研究进展*

周　芳[1,2] 综述, 朱光旭[1△], 潘兴华[1△] 审校
(1. 成都军区昆明总医院干细胞与组织工程中心, 云南昆明 650000; 2. 昆明医科大学成都军区昆明总医院临床学院, 云南昆明 650500)

关键词: 组织蛋白酶 S;　心血管疾病;　免疫系统疾病;　肿瘤
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.023　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 1673-4130(2014)21-2914-03

组织蛋白酶(Cathepsin)是具有降解正常细胞蛋白质功能的木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶,这些酶过量或被不适当激活常常与一些疾病如肺气肿、关节炎、骨质疏松症、哮喘、肾小球肾炎以及多种癌症的转移等密切相关。人体中的组织蛋白酶主要包括组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W、X 11 种类型,其中 Cathepsin S 作为组织蛋白酶家族中的一员,具有重要的调节功能,可参与许多疾病的病理过程,并且该蛋白酶还可与许多炎症因子相互作用,参与体内免疫及炎症反应。大量研究表明,Cathepsin S 在心血管疾病、免疫系统疾病以及肿瘤等的发生、发展过程中发挥着重要作用,本文就 Cathepsin S 与临床疾病的相关性研究进展进行简要综述。

1　Cathepsin S 的结构与生物学特性

1.1　Cathepsin S 的发现与结构　1975 年,Kirschkes 首次将 Cathepsin S 从牛淋巴组织和脾脏中分离纯化出来,并将这种半胱氨酸蛋白酶命名为 Cathepsin S。后来因其与 Cathepsin L 相似又将其命名为 Cathepsin L,但是后人对 Cathepsin S 与 Cathepsin L 在生化及免疫方面进行了对比研究,发现其与 Cathepsin L 不同,Cathepsin S 应该从 Cathepsin L 中独立出来,仍命名为 Cathepsin S。人类 Cathepsin S 则于 1992 年被 Shi 等[1]首次发现,因其 cDNA 碱基序列与牛 Cathepsin S 高度相似而得名。

自从 1991 年有学者对 Cathepsin B 原子结构进行探索以来,Cathepsin L、K、H 结构相继问世,Cathepsin S 的晶体结构也于 1998 年被 McGrath 等[2]验证。Cathepsin S 的结构较小,仅为 Cathepsin L 与 Cathepsin H 的 57%,为 Cathepsin B 的 31%,是一个由 217 个氨基酸组成的单链蛋白质,没有糖基化位点,有三个活性残基,包括 L 结构域中的 Cys25 和 R 结构域中的 His159/Asn175。在中性或弱酸性的条件下,His159 残基中的咪唑基能使 Cys25 残基中的巯基激化,从而失去质子,形成 Cys25-S-/His159-ImH^+ 离子对,其中的 Cys25-S-具有较强的亲和能力,可通过脱氨基作用使其底物肽中含羰基的集团离去,从而发挥水解蛋白质的作用[3]。

1.2　Cathepsin S 的分布与生物学活性　不同于其他常见的组织蛋白酶,Cathepsin S 在中性、弱碱性的条件下具有较高的稳定性,因此导致 Cathepsin S 在组织分布中具有局限性,主要分布在淋巴组织如脾、淋巴结等。作为组织蛋白酶的一种,Cathepsin

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81170316)。　作者简介: 周芳, 女, 在读硕士研究生, 主要从事临床实验诊断研究。　△ 通讯作者, E-mail: 朱光旭, zhguxu2001@126.com; 潘兴华, xinghuapan@aliyun.com。

S具有降解细胞内外正常蛋白质的功能，因此该蛋白酶在体内炎症免疫、抗原提呈、血管生成、细胞增殖、细胞外基质重塑、损伤修复等多种病理和生理过程中均可能发挥重要的调节功能。此外，该蛋白酶还可作为转录活化因子参与某些基因表达过程的调节[4]，从而间接调节组织和细胞的病理和生理过程。

2　Cathepsin S 与临床疾病的相关性

Cathepsin S与多种疾病的发生、发展和转归密切相关，其在组织和血清中的含量在疾病诊断、治疗等方面可能具有极其重要的应用价值。由于 Cathepsin S 局限性的分布特点，不同于其他常见 Cathepsin B、C、F、H 等在大多数组织中都表达，因此通过检测 Cathepsin S 对临床疾病进行诊断具有比较明显的特异性。正因如此，Cathepsin S 与心血管疾病、免疫系统疾病、肿瘤等的发生、发展和转归间的关系已逐渐成为研究热点。

2.1　与心血管疾病的关系　文献研究表明，Cathepsin S 与心血管疾病具有明显的相关性，其与冠状动脉粥样硬化、动脉瘤等疾病的炎性反应关系尤为密切[5-6]。一些炎症介质如 TNF-α、IL-6 等能够刺激血管平滑肌细胞（SMC）以及内皮细胞分泌与表达 Cathepsin S，生成的 Cathepsin S 可降解细胞外的弹性蛋白和胶原蛋白，使 SMC 易于迁移和增殖，参与血管重塑、新生内膜增生和粥样斑块的形成[7-8]，从而调节冠状动脉粥样硬化的发生和发展过程。有文献证明，不同于 Cathepsin B 具有的潜在影像学诊断功能，Cathepsin S 可能是动脉粥样硬化的一种生物学诊断标志，Cathepsin S 可以连同 CXC 趋化因子配体 16（CXCL-16）、可溶性 CD40 配体（sCD40L）、白介素 10（IL-10）、生长因子（PGF）、生长分化因子 15（GDF-15）、金属蛋白酶 9（MMP-9）、单核细胞趋化蛋白 1（MCP-1）、超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）等炎症因子用于预测轻、中度冠状动脉病变的发生[9]，可以为冠状动脉粥样硬化的早期诊断提供依据。另有文献研究显示，Cathepsin S 血清水平变化与炎症反应是平行发生的，可以反应斑块的稳定性，血清 Cathepsin S 升高可能提示不稳定斑块的发生[10]，因此，检测 Cathepsin S 血清水平可能为临床病情的诊断提供重要依据。

Cathepsin S与动脉瘤的相关性也是近年来研究的热点，相关研究显示在腹主动脉瘤患者中，血清 Cathepsin S 的浓度明显增高。Cathepsin S 可以降解弹性蛋白、胶原纤维蛋白等，因此 Cathepsin S 在腹主动脉瘤的形成和进展中发挥了重要作用。甚至有研究认为 Cathepsin S 直接调节了腹主动脉瘤的炎性反应过程，可以作为治疗腹主动脉瘤的新靶点和新型生物标识[11]。新近研究还发现，Cathepsin S 与腹主动脉瘤的直径呈正相关，通过对血清中 Cathepsin S 的检测可以了解腹主动脉瘤直径的大小及病情的缓急，为腹主动脉瘤的术前诊断提供了重要依据[12]。

2.2　与免疫系统疾病的相关性　Cathepsin S 与多种免疫系统疾病的发生和发展过程密切相关[13]。文献研究显示，Cathepsin S 在抗原提呈细胞（APC）中高度表达，可以介导抗原提呈细胞上的组织相容性复合体Ⅱ（MHC-Ⅱ）类分子恒定链的降解，在 MHC-Ⅱ类分子介导的抗原提呈过程中发挥重要功能[14]，从而影响机体的免疫应答。

Cathepsin S与过敏性皮炎及类风湿性关节炎的相关性有较多的研究报道。Schönefuss 等[15]在对过敏性皮炎进行皮肤病理活检时发现，Cathepsin S 在真皮层中的着色明显增加，表明 Cathepsin S 可能与过敏性皮炎的发生和发展有关，对过敏性皮炎可能具有一定诊断价值。Kim 等[16]通过对 Cathepsin S 过度表达的转基因小鼠模型进行实验研究发现，小鼠出现了过敏性皮炎样症状，产生了痒感、抓挠及组织病理学改变，且过度表达的 Cathepsin S 可引起蛋白酶激活受体 2（PAR-2）水平的增加，使之产生的症状比过敏性皮炎更强，表明 Cathepsin S 与 PAR-2 一同参与了过敏性皮炎症状的发生和发展，研究结果可能为临床上缓解过敏性皮炎的症状提供新的诊疗策略。此外，Cathepsin S 与类风湿性关节炎病理过程也紧密相关，Pozgan 等[17]在类风湿性关节炎的关节滑液中发现了 Cathepsin S 的异常聚集，可能提示 Cathepsin S 参与了类风湿性关节炎的炎症反应的发生；另有文献报道 Cathepsin S 参与了软骨组织的降解过程[18]。这些研究结果均提示 Cathepsin S 在类风湿性关节炎发病过程中发挥了重要作用，可能为临床诊断类风湿性关节炎发展进程提供新的生物标志。

2.3　与肿瘤的关系　Cathepsin S 具有介导细胞外基质降解的功能，并且还可以参与一些生长因子分泌、血管增殖调节及协助其他细胞因子调节等病理生理过程，使细胞易于迁移、增殖及凋亡，表明 Cathepsin S 可能与肿瘤血管的生成和肿瘤细胞血管内外的转移密切相关。

自从 Cathepsin S 在软组织肉瘤中高度表达被发现以来[19]，Cathepsin S 在前列腺癌、肺癌、星形细胞癌、胰岛细胞癌、成胶质细胞癌、黑色素瘤中高度表达相继被发现，这些结果为部分肿瘤的诊断提供了新的依据。在有关 Cathepsin S 与肝癌关系的研究中，Xu 等[20]发现 Cathepsin S 在肝细胞癌中异常的过度表达，并推断 Cathepsin S 的过度表达可能是肝细胞癌发生、侵入、转移的关键因素之一；Fan 等[21]应用 RNA 干扰技术，进一步证实了 Cathepsin S 与肝细胞癌的发生、侵入、转移有紧密相关性，因此认为可将 Cathepsin S 作为肝细胞癌治疗的重要靶向蛋白，研究结果可能为肝细胞癌诊治提供新的措施。随着 Cathepsin S 与癌症相关性研究越来越深入，用 Cathepsin S 抑制剂治疗癌症也逐渐成为热点课题，研究发现了一种新型的 Cathepsin S 抑制剂即 α-酮酰胺化合物可以阻止或者延缓癌细胞的转移[22]，这一发现也可能为肿瘤治疗提供新的策略。

2.4　与其他疾病的关系　Cathepsin S 还与其他一些疾病的发生、发展及转归相关。Schechter 等[23]证实 Cathepsin S 在阿尔茨海默病的神经元和星形胶质细胞内高度表达，认为其表达状态可为阿尔茨海默病的临床诊断提供新依据，并且建议将 Cathepsin S 作为开发阿尔茨海默病治疗药物的新靶点；在肥胖条件下，Cathepsin S 的血清浓度升高，而在减肥后，其浓度又会下降，而其他的组织蛋白酶如 Cathepsin L、Cathepsin K 则无这一现象发生[24]，提示 Cathepsin S 可能为肥胖患者疗效评估提供新的依据。此外，针对 Cathepsin S 的蛋白质疫苗、DNA 疫苗对血吸虫病具有防治作用也有部分研究报道[25]。

3　小　结

Cathepsin S除了与心血管疾病、免疫系统疾病以及肿瘤等疾病密切相关，还与其他许多类型疾病密切相关，然而现有文献对于 Cathepsin S 与临床上众多疾病相关性的认识远不够系统、全面，有待进行更深入的探讨。已有的研究结果提示，检测 Cathepsin S 可能为某些疾病诊断和治疗提供重要依据和靶点，但是该蛋白酶对于大多数特定疾病而言，其诊疗价值尚需更加系统的科学评估。深入揭示 Cathepsin S 在更多疾病发生、发展过程中的病理生理学意义，探讨其对临床上特定疾病的诊疗价值，是今后开展针对 Cathepsin S 与疾病相关性研究的重要内容。

参考文献

[1]　Shi GP, Munger JS, Meara JP, et al. Molecular cloning and expres-

sion of human alveolar macrophage cathepsin S, an elastinolytic cysteine protease[J]. J Biol Chem, 1992, 267(11): 7258-7262.
[2] McGrath ME, Palmer JT, Brömme D, et al. Crystal structure of human cathepsin S[J]. Protein Science, 1998, 7(6): 1294-1302.
[3] 王大明,刘建仁,胡浩宇,等. 半胱氨酸组织蛋白 S 在神经系统疾病的病理生理中的应用[J]. 浙江大学学报:医学版, 2008, 37(4): 422-426.
[4] Kim H, Mazumdar B, Bose SK, et al. Hepatitis C virus-mediated inhibition of cathepsin S increases invariant-chain expression on hepatocyte surface[J]. J Virol, 2012, 86(18): 9919-9928.
[5] Pan L, Li Y, Qin Y, et al. Cathepsin S deficiency results in abnormal accumulation of autophagosomes in macrophages and enhances Ang II-induced cardiac inflammation[J]. PloS One, 2012, 7(4): 35315.
[6] Stern I, Marc J, Kranjec I, et al. Increased plasma levels of CATS mRNA but not CATB mRNA in patients with coronary atherosclerosis[J]. Clin Biochem, 2010, 43(18): 1427-1430.
[7] 吴建芳,金沂,李国元. 组织蛋白酶 K、S 与动脉粥样硬化及其斑块不稳定性的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(11): 867-869.
[8] Lutgens E, Lutgens SP, Faber BC, et al. Disruption of the cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation[J]. Circulation, 2006, 113(1): 98-107.
[9] Zhang M, Lu S, Wu X, et al. Multimarker approach for the prediction of cardiovascular events in patients with mild to moderate coronary artery lesions: a 3-year follow-up study[J]. Int Heart J, 2012, 53(2): 85-90.
[10] Gu FF, Lü SZ, Chen YD, et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound[J]. Chin Med J(Enql), 2009, 122(23): 2820-2826.
[11] Qin Y, Cao X, Zhang Y, et al. Deficiency of cathepsin S attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(3): 401-410.
[12] Qin Y, Yang Y, Liu R, et al. Combined cathepsin S and hs-CRP predicting inflammation of abdominal aortic aneurysm[J]. Clin Biochem, 2013, 46(12): 1026-1029.
[13] Pietschmann P, Foger-Samwald U, Sipos W, et al. The role of cathepsins in osteoimmunoloy[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2013, 23(1): 11-26.
[14] Rudensky A, Beers C. Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation[J]. Emst Schering Res Found Workshop, 2006, (56): 81-95.
[15] Schönefuss A, Wendt W, Schattling B, et al. Upregulation of cathepsin S in psoriatic keratinocytes[J]. Exp Dermatol, 2010, 19(8): 80-88.
[16] Kim N, Bae KB, Kim MO, et al. Overexpression of Cathepsin S induces chronic atopic dermatitis in mice[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(4): 1169-1176.
[17] Pozgan U, Caglic D, Rozman B, et al. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Biol Chem, 2010, 391(5): 571-579.
[18] Caglic D, Repnik U, Jedeszko C, et al. The proinflammatory cytokines interleukin-1α and tumor necrosis factor α promote the expression and secretion of proteolytically active cathepsin S from human chondrocytes[J]. Bio Chem, 2013, 394(2): 307-316.
[19] Würl P, Taubert H, Meye A, et al. Immunohistochemical and clinical evaluation of cathepsin expression in soft tissue sarcomas[J]. Virchows Arch, 1997, 430(3): 221-225.
[20] Xu J, Li D, Ke Z, et al. Cathepsin S is aberrantly overexpressed in human hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2009, 2(5): 713-718.
[21] Fan Q, Wang X, Zhang H, et al. Silencing cathepsin S gene expression inhibits growth, invasion and angiogenesis of human hepatocellular carcinoma in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(4): 703-710.
[22] Chen JC, Uanq BJ, Lyu PC, et al. Design and synthesis of alpha-ketoamides as cathepsin S inhibitors with potential applications against tumor invasion and angiogenesis[J]. J Med Chem, 2010, 53(11): 4545-4549.
[23] Schechter I, Ziv E. Cathepsins S, B and L with aminopeptidases display β-secretase activity associated with the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Biol Chem, 2011, 392(6): 555-569.
[24] Naour N, Rouault C, Fellahi S, et al. Cathepsins in human obesity: changes in energy balance predominantly affect cathepsin s in adipose tissue and in circulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1861-1868.
[25] 李文桂,陈雅棠. 血吸虫 31×10^3 组织蛋白酶疫苗的研究现状[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 351-353.

(收稿日期:2014-04-08)

·综　　述·

循环 miRNA 与 2 型糖尿病*

周　强[1]综述,罗建东[2△]审校
(1. 广州医科大学附属第二医院检验科,广东广州 510260;2. 广州医科大学,广东广州 510182)

关键词:miRNA;　mRNA;　2 型糖尿病
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.024　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1673-4130(2014)21-2916-04

近年来,2 型糖尿病已成为威胁人类健康的最主要疾病之一。糖尿病的病理生理过程及其并发症常伴随调控基因表达

* 基金项目:广东省科技计划项目资助(2012B061700044);广东省医学科研基金项目资助(A2012256)。 作者简介:周强,男,主任技师,硕士导师,主要从事糖尿病的研究。 △ 通讯作者,E-mail:jiandongluo@hotmail.com。