

血清C肽与心脑血管疾病相关性的研究进展

辛景枝 丰宏林

【关键词】 动脉粥样硬化； 血清C肽； 心脑血管病； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.020

Research progress of correlation between serum C peptide and cardio-cerebrovascular diseases

XIN Jing-zhi, FENG Hong-lin. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Key words】 Atherosclerosis; Serum C peptide; Cardio-cerebrovascular diseases; Reviews

近年来心脑血管疾病的发病率呈逐年上升的趋势，其较高的致死率、致残率给家庭和社会带来沉重负担。因此，心脑血管疾病相关危险因素的防治逐渐引起人们的关注。众所周知，动脉粥样硬化是导致心脑血管疾病发生的重要原因之一。研究发现C肽可能通过促进动脉粥样硬化的形成参与心脑血管疾病的发生、发展，且脑卒中急性期可引起血清C肽水平的变化。这些发现具有重要的临床意义，因为C肽可能成为生物医学预防、评估或治疗心脑血管疾病的良好指标。C肽与胰岛素同时由胰岛β细胞呈等分子分泌，近来发现其具有一定的生物活性，且在1型和2型糖尿病中发挥着不同的作用^[1]。现就血清C肽在心脑血管病中的研究进展做一综述。

1 C肽的结构及代谢

C肽是胰岛素原分子中连接胰岛素A链与B链的连接肽，由31个氨基酸组成，分子量为3 020 ku，其在胰岛素原裂解过程中与胰岛素呈等分子由胰岛β细胞分泌。因其无胰岛素功能，肝脏清除率小，半衰期比胰岛素长，不受外源性胰岛素的影响，可间接反映胰岛素的浓度，所以可利用血中稳定的C肽浓度作为反映胰岛β细胞功能的良好指标。C肽与胰岛素原一样主要经肾脏清除排泄。长期以来，人们一直认为作为胰岛素原裂解产物的C肽不具备其他生物作用，其临床意义仅限于作为判断胰岛β细胞的功能及糖尿病的诊断和治疗指标。然而，近来研究发现C肽能够通过激活不同的信号转导通路发挥生物学效应，如对平滑肌细胞的促炎和抗炎作用^[2-3]、增加NO合酶及增强Na⁺-K⁺-ATP酶的活性，使血管的内皮功能得以改善，促进毛细血管血流量增加，改善神经细胞的供血供氧，增强神经细胞活性^[4-5]。

2 C肽与心脑血管疾病

2.1 C肽与动脉粥样硬化 研究已经证实动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生、发展的重要病理学基础，而动脉粥样硬化是由内皮细胞损伤后释放炎性因子趋化炎性细胞浸润血管壁，引起脂质沉积、血小板黏附，促进单核细胞或巨噬细胞向泡沫细胞分化以及血管平滑肌细胞的增殖，最终导致动脉粥样硬化斑块形成。追根溯源，动脉粥样硬化是由血管壁上的分子和细胞引起的炎性疾病，而在此过程中内皮细胞发挥着关键作用^[4]。Vasic等^[6]在动物实验中发现早期动脉粥样硬化的动脉内膜下有C肽沉积。此外，体外试验中观察到，冠状动脉介入术后，高C肽水平促使新生内膜增生明显^[7]。有学者通过超声证明C肽水平与2型糖尿病患者颈动脉内膜中层的厚度呈正相关^[8-9]。以上研究表明C肽与动脉粥样硬化密切相关，提示高C肽水平可能是动脉粥样硬化的危险因素，它可能通过刺激内皮细胞引发炎症反应，进而促进动脉硬化的早期形成。

2.2 C肽与冠心病 目前研究已证实糖尿病初期和胰岛素抵抗(IR)的患者血清C肽水平较高，并且这些患者广泛存在动脉粥样硬化^[10]。以往关于C肽与动脉粥样硬化的流行病学调查主要涉及糖尿病患者群体，而在一般人群中相对较少。高血糖本身是心血管疾病的危险因素^[11]，然而最近一项在一般人群中随访3.5年的研究发现^[12]，高血糖人群的冠心病事件无显著增加，而血糖正常、C肽浓度升高人群的冠心病风险显著增加。因为IR初期可致C肽水平升高，所以C肽水平升高可于糖尿病发病前和发病初期出现。因此，就病理生理方面而言，高C肽水平能够比高血糖更早地预测冠心病事件的发生。另外值得注意的是，该研究中还发现与表面健康人群相比，高C肽、正常血糖人群中有更多的传统心血管病危险因素。但以上研究未证实C肽水平与存在高血糖的

作者单位：150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者：丰宏林 Email: fenghonglin567@sina.com

冠心病患者之间的关系。一种可能的解释为,实验中血糖升高患者糖尿病病程长短不一,糖尿病初期C肽水平升高,而后期胰岛 β 细胞分泌C肽较少,最终影响实验结果。另一种可能的解释为,大多数血糖升高患者经治疗后改变了内源性C肽的浓度。

该研究还认为在一般人群中,无论有无血糖升高,高C肽水平与心肌梗死和冠心病的发病率直接相关,认为C肽是动脉粥样硬化的直接危险因素。然而,目前血清C肽和IR二者哪一个与心血管疾病发生直接相关还存在争议^[13-14]。但该研究认为C肽与胰岛素呈等分子释放,均可反映IR情况,因为不能排除C肽与冠心病之间有胰岛素直接作用的结果,所以无法判断IR为动脉粥样硬化的直接危险因素。C肽与死亡率的调查研究结果也支持以上观点。如美国第三次营养和健康调查(The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)和NHANES III相关的死亡档案数据研究,成人非糖尿病患者血清C肽水平与全因死亡率、心血管病及冠心病相关死亡率显著相关,其在预测成人非糖尿病患者全因死亡率和心血管病死亡率方面均优于其他已知指标^[1, 15-17]。Marx等^[18]研究证实,接受冠状动脉造影的患者中,高C肽水平为全因死亡率和心血管病死亡率的独立危险因素,与冠状动脉病变严重程度相关。此外还有学者发现C肽可激活多条细胞内信号通路,并可在血管壁上诱导炎症反应^[19]。综合以上几点,推测C肽本身可能是冠心病的直接危险因素。

2.3 C肽与脑卒中 相较于心血管疾病,C肽作为脑血管疾病危险因素的相关性研究较少,且在某些方面仍存有争议。心脑血管虽在解剖结构上略有差异,但心脑血管疾病的血管病理学基础基本类似。因此,心血管疾病的危险因素可通过对脑血管产生类似的病理改变而造成危害。上文也已提到C肽通过炎症反应参与早期动脉粥样硬化的形成,已有研究也证明C肽水平与男性脑卒中的死亡率有关^[5]。Li等^[19]调查发现,非糖尿病患者脑卒中风险随血清C肽水平升高而增加。但目前关于血清C肽与脑卒中发生机制的研究仍相对空白,由此,给我们提供了广阔的研究空间,引导我们进一步从分子水平研究其相关作用机制。

脑卒中急性期,由于病灶本身及其水肿效应,可直接或间接影响神经内分泌轴功能,亦可直接影响内分泌细胞,导致神经内分泌发生紊乱,出现C肽水平的变化。但根据目前的研究,脑卒中急性期血清C肽水平的变化尚存在争议。部分学者认为脑卒中急性期血清C肽水平升高,且椎-基底动脉系统较颈内动脉系统病变升高明显^[20]。考虑其可能的机制为:(1)急性脑卒中患者中普遍存在血糖升高,可能为机体应激反应使体内升糖激素增多导致^[21-22]。由

于葡萄糖本身是胰岛 β 细胞的主要刺激物,血糖水平升高可使胰岛素分泌增强,而血清C肽水平可反映内源性胰岛素分泌量^[23],故血糖水平升高可相应引起C肽水平升高。(2)脑卒中致神经内分泌功能紊乱。但部分学者持相反观点,认为脑卒中急性期血清C肽水平降低,且C肽水平与梗死面积呈负相关^[24]。考虑其可能的机制为:(1)脑卒中致神经内分泌障碍;(2)脑卒中时因自体和药物原因,可使内环境紊乱,影响下丘脑对胰腺内分泌功能的作用;(3)急性肝肾功能障碍损伤时,C肽经肾脏排泄增加。

总之,脑卒中可引起C肽水平的变化,这可能与机体应激反应、神经内分泌功能紊乱、病变部位、病变面积相关。由此提示C肽可能是评估急性脑卒中病情严重程度重要指标。但由于此方面国内外研究甚少且研究结果不统一,争议性较大,仍无法明确脑卒中急性期C肽水平升高或是降低,仍需大量的动物和临床研究进一步验证。

3 展望

从以上研究可以看出,C肽通过促进动脉粥样硬化的形成参与心脑血管疾病的发生发展,且脑卒中急性期血清C肽水平发生变化。但国内亦有研究发现,2型糖尿病患者低C肽水平为冠心病、脑梗死的危险因素^[25]。分析原因可能为选取实验对象的糖尿病病程较长,胰岛功能已有减退,并非处于2型糖尿病的早期阶段。说明C肽在糖尿病不同病程阶段发挥的作用应该有所差异,所以应该根据糖尿病病程分阶段研究C肽对冠心病、脑卒中等大血管动脉粥样硬化的影响。

然而,在C肽水平与血管病变的相关研究中,1型与2型糖尿病患者并未得到类似的结果。这些研究发现在1型糖尿病患者中,较高C肽水平并不对大血管产生影响,反而减少微血管的并发症,表明C肽具有改善微循环、抗炎、生长因子等作用。这可能与C肽可使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性增强,内皮细胞释放NO增多,使微血管扩张有关^[6, 26]。其他人类和动物实验也证明C肽具有抗炎作用,生理浓度的C肽(也作为NF- κ B抑制剂)可通过抑制NF- κ B的活化降低高血糖诱导的血管平滑肌细胞增殖^[27-28]。NF- κ B是一种参与多种生理病理过程的转录因子,它能调控包括炎症和增殖等许多基因的转录。有证据表明,血管平滑肌细胞中存在NF- κ B通路,在高糖条件下可激活该通路,诱导血管平滑肌细胞参与动脉粥样硬化的形成^[27]。此外,C肽还可以通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK)1/2的磷酸化达到抗炎作用,如C肽可抑制失血性休克后肺炎^[29]。C肽可通过减轻炎症反应和刺激血管生成促进糖尿病患者创面愈合而发挥其生长因子作用^[30]。

由此表明过量的或非生理量的C肽,有可能在2型糖尿病早期和IR患者中作为一种危险因素,促

进血管病变发展,而在1型糖尿病和胰岛素缺乏患者中作为一种保护因子,防止血管病变的发展。其在1型和2型糖尿病血管病变中发挥着不同功能,其促炎和抗炎作用在机体代谢中并不是绝对的。可能的解释为,机体在不同状态时,所需的C肽水平不同,过高或过低都将对机体产生不利影响,就如人体甲状腺素水平,过高或过低都将对机体产生危害。虽然C肽与机体炎性反应的具体机制还未完全阐明,但已有的动物和临床研究也为预防微血管和大血管病变提供了临床思路。

综上所述,C肽可通过促进动脉粥样硬化形成参与心脑血管病的发生、发展,而且是心脑血管疾病死亡率的重要预测指标。但根据目前的研究,C肽在1型和2型糖尿病中发挥着不同的作用,其对血管平滑肌细胞的促炎和抗炎作用、与血管病变之间的关系及急性脑卒中后C肽水平变化尚存在争议,仍需进一步的基础和临床研究阐明C肽与心脑血管疾病的相关机制。血清C肽不仅可能是生物学预防或治疗心脑血管疾病的良好指标,也可能是评估急性脑卒中病情严重程度重要指标。

参 考 文 献

- [1] Leberer C, Marx N. C-Peptide and its career from innocent bystander to active player in diabetic atherogenesis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(7):339.
- [2] Janowska J, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Interdependencies among Selected Pro-Inflammatory Markers of Endothelial Dysfunction, C-Peptide, Anti-Inflammatory Interleukin-10 and Glucose Metabolism Disturbance in Obese Women[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(7):490-499.
- [3] Vasic D, Walcher D. Proinflammatory effects of C-Peptide in different tissues[J]. *Int J Inflamm*, 2012, 2 012:932 725.
- [4] van Sloten TT, Henry RM, Dekker JM, et al. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study[J]. *Hypertension*, 2014, 64(6): 1 299-1 305.
- [5] Min JY, Min KB. Serum C-peptide levels and risk of death among adults without diabetes mellitus[J]. *CMAJ*, 2013, 185(9):E402-E408.
- [6] Vasic D, Walcher D. C-peptide: a new mediator of atherosclerosis in diabetes[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2 012:858 692.
- [7] Walcher D, Babiak C, Poletek P, et al. C-Peptide induces vascular smooth muscle cell proliferation: involvement of SRC-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and extracellular signal-regulated kinase 1/2 [J]. *Circ Res*, 2006, 99(11):1 181-1 187.
- [8] Wang L, Lin P, Ma A, et al. C-Peptide Is Independently Associated with an Increased Risk of Coronary Artery Disease in T2DM Subjects: A Cross-Sectional Study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0 127 112.
- [9] Kim ST, Kim BJ, Lim DM, et al. Basal C-peptide level as a surrogate marker of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(1):41-49.
- [10] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *JAMA*, 2002, 287(19):2 570-2 581.
- [11] Katz P, Leiter LA, Mellbin L, et al. The clinical burden of type 2 diabetes in patients with acute coronary syndromes: prognosis and implications for short- and long-term management [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11(6):395-409.
- [12] Cabrera de León A, Oliva García JG, Marcelino Rodríguez I, et al. C-peptide as a risk factor of coronary artery disease in the general population[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(3):199-207.
- [13] Marx N. C-peptide as a mediator of lesion development in early diabetes- a novel hypothesis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2008, 18(2):67-71.
- [14] Karrowni W, Li Y, Jones PG, et al. Insulin resistance is associated with significant clinical atherosclerosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9):2 245-2 251.
- [15] Patel N, Taveira TH, Choudhary G, et al. Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(6):e003 152.
- [16] Hsu CN, Chang CH, Lin YS, et al. Association of serum C-peptide concentrations with cancer mortality risk in pre-diabetes or undiagnosed diabetes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55 625.
- [17] Irwin ML, Duggan C, Wang CY, et al. Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1):47-53.
- [18] Marx N, Silbernagel G, Brandenburg V, et al. C-peptide levels are associated with mortality and cardiovascular mortality in patients undergoing angiography: the LURIC study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3):708-714.
- [19] Li Y, Meng L, Li Y, et al. Associations of serum C-peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3):e163-e169.
- [20] 邹蓉, 赵合庆. C肽、血糖水平在脑血管病急性期的变化及其意义[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(2):296-297.
- [21] Hafez S, Coucha M, Bruno A, et al. Hyperglycemia, acute ischemic stroke, and thrombolytic therapy[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(4):442-453.
- [22] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(2):359-366.
- [23] Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of β Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5).
- [24] 罗璧君, 孔铭颢. 急性脑梗死患者胰腺内外分泌功能变化及其临床意义研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(9):29-32.
- [25] 林思彤, 王丽强, 刘龙, 等. 血清C肽水平与2型糖尿病患者血脂控制及心脑血管并发症关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2):281-283.
- [26] Aleksic M, Walcher D, Giehl K, et al. Signalling processes involved in C-peptide-induced chemotaxis of CD4-positive lymphocytes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(11/12):1 974-1 984.
- [27] Haidet J, Cifarelli V, Trucco M, et al. Anti-inflammatory properties of C-Peptide[J]. *Rev Diabet Stud*, 2009, 6(3):168-179.
- [28] Bhatt MP, Lim YC, Hwang J, et al. C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation [J]. *Diabetes*, 2013, 62(1):243-253.
- [29] Chima RS, LaMontagne T, Piraino G, et al. C-peptide, a novel inhibitor of lung inflammation following hemorrhagic shock[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(5):L730-L739.
- [30] Lim YC, Bhatt MP, Kwon MH, et al. Proinsulin C-peptide prevents impaired wound healing by activating angiogenesis in diabetes[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(1):269-278.

(收稿日期:2017-01-06)