

• 综述 •

脂联素与冠心病及其危险因素的关系

王新华 综述 王士雯 审校

人体的脂肪细胞不仅是储能细胞,也能分泌许多信号蛋白和细胞因子,如 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-6、血管内皮生长因子、血管紧张素原、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)、脂联素(adiponectin)等,具有广泛的生物活性。其中脂联素在机体代谢过程中具有许多重要作用,并与多种疾病有关,已有研究报道显示脂联素水平与冠心病的发生和发展呈负相关,低脂联素血症是冠心病的独立危险因素。另外高血压、糖尿病,脂代谢紊乱也是冠心病的主要危险因素。因此脂联素与冠心病及其危险因素关系的相关研究是目前热点之一。

1 脂联素与脂联素受体

1.1 脂联素的构成与基因表达及调控 1995年 Scherer等^[1]首先在小鼠的 3T3-L1 脂肪细胞系中分离克隆出脂联素,命名为 ACRP30;1996年 Hu等^[2]又通过对小鼠的 3T3-F442A 细胞诱导分化独立克隆得到脂联素,称为 AdipoQ;同年 Maeda等^[3]在人类脂肪细胞中发现脂联素,成功地进行了蛋白质分离及基因克隆。Nakano等^[4]首先从人血浆中分离得到脂联素,又称 GBP-28,由 244个氨基酸组成,与胶原 VIII、X 和补体因子 C1q 具有显著同源性。apM1 即编码人类脂联素的基因,位于染色体 3q27 上,长度为 16kbp,包含 3 个外显子和 2 个内含子。3 个外显子长度依次分别为 18bp、222bp、4277bp;2 个内含子分别为 0.8kb 和 12kb^[5]。此外显子的多态性与无义突变均可影响脂联素的基因表达,继而影响其循环中的浓度。Stumvoll等^[6]发现脂联素 2 号外显子 94 位核苷酸 T-G 无义突变与血浆脂联素水平变化相关,G 等位基因者体重指数(body mass index, BMI)增高,胰岛素敏感性降低。

收稿日期:2006-03-27

作者单位:100853,北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:王新华,女,1974年1月生,山东省聊城冠县人,在读博士研究生,主治医师。Tel:010-66936756

人类血浆脂联素水平相当高,用酶联免疫吸附测定法测定平均为 5~10 μ g/ml,与 BMI 呈负相关,而且脂联素水平与内脏脂肪的负相关性比和皮下脂肪更强,但其机制尚不清楚^[7]。许多因素对脂联素表达具有调控作用,例如 TNF- α 是脂联素启动因子活性的强阻滞剂,而过氧化物酶增殖体受体(peroxisome proliferator activator receptors, PPAR)配体可增加脂联素的表达和血浆浓度^[8]。钙粘蛋白-T 也可以结合脂联素,从而调节脂联素的生物利用度^[9]。低脂饮食和减轻体重可以促进肥胖者皮下脂肪脂联素 mRNA 转录^[10]。

1.2 脂联素受体的分布及作用 随着脂联素的发现,目前已经确认了两类脂联素受体(R1 和 R2),分布在脑、肝脏、胰岛、骨骼肌和平滑肌中,近年 Kato 等^[11]在野生型小鼠的血小板和分离的人血小板和巨噬细胞株 CMK 上也发现了 R1 和 R2 的存在。其含有 7 次跨膜区,结构和功能均不同于 G 蛋白耦联受体,已证明激活脂联素受体可以增加胰岛素敏感性,促进肝脏和肌肉组织的脂肪酸氧化,减少肝糖原异生。在糖尿病人的肌肉、肝脏、胰岛和血管组织的脂联素受体表达均发生改变,但其因果关系还不确定^[12]。

2 脂联素的细胞生物学功能

2.1 抗动脉粥样硬化作用 脂联素与动脉粥样硬化有着密切的关系。免疫组化试验应用抗脂联素抗体证明在正常血管壁内没有脂联素的存在,而在受损伤的血管壁内可检测到^[13]。因为脂联素可和内皮下胶原(例如胶原 V、VIII、X)结合,内皮损伤后脂联素通过和这些胶原结合而进入内皮下间隙。大量研究证明,脂联素可直接作用于内皮和血管平滑肌细胞,阻止动脉粥样硬化的发生发展。生理浓度的脂联素可阻止粘附分子的表达,抑制 TNF- α 诱导的核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 激活,这种作用是通过阻止抑制性 κ B (I- κ B) 磷酸化来完成,而且这可能是阻止单核细胞粘附到内皮细胞的一种主要分子机制^[14]。脂联素也抑制巨噬细胞 A 型清

道夫受体的表达,使脂质吸收明显减少,阻止了泡沫细胞的形成。脂联素能减轻生长因子、成纤维细胞因子介导的平滑肌细胞的DNA合成,并竞争性结合血小板源生长因子-BB受体,从而阻止平滑肌细胞的迁移和增殖。以上功能提示脂联素具有抗动脉粥样硬化作用。

2.2 抗炎作用 临床研究发现,脂联素可作用于内皮和巨噬细胞而直接抗炎反应,炎症亦可抑制脂肪细胞产生脂联素,脂联素血浆水平和血清炎症标志物呈负相关^[15]。对体外培养的脂肪细胞和肥胖糖尿病小鼠体内的脂肪细胞的实验研究均显示用I- κ B酶抑制剂阻止脂肪细胞炎症NF- κ B信号,不仅减低了炎症细胞因子水平,而且增加了血浆脂联素水平^[16],同时伴随着全身胰岛素敏感性改善。脂联素的抗炎活性是由它主要的信号靶体即腺苷酸激酶(adenosine monophosphate kinase, AMPK)所介导,但还不完全清楚其抗炎的机制。已证明炎症是动脉粥样硬化形成的重要机制,可以看出,脂联素的抗动脉粥样硬化作用可能由它对血管的直接抗炎作用所介导。

2.3 抗血栓形成作用 最新研究^[11]发现脂联素还是一个内源性的抗血栓因子,对血管内血栓形成有直接抑制作用。缺乏脂联素的小鼠在激光诱导的颈动脉损伤后形成的血栓体积增加,血小板对ADP和胶原的反应性增强,注射小鼠重组脂联素使其恢复至正常水平则可使血栓表型还原,血小板反应性减弱,还发现过度表达的脂联素在这个动脉血栓模型中亦具有显著的保护作用。同样,给分离的人血小板添加人类重组脂联素后胶原诱导的血小板聚集性也显著降低。表明脂联素具有抗血小板作用,脂联素水平下降则可以导致血栓倾向增加。然而,脂联素减弱血小板聚集性和抗动脉血栓形成的机制尚不清楚,此项研究显示不是通过阻止血小板和胶原的结合。

3 脂联素与冠心病

在对日本男性的一项病例对照研究表明,低脂联素血症可增加2倍患冠心病的危险度,且独立于其他已知的冠心病危险因素^[17]。Rothenbacher等^[18]研究发现患有冠心病的男性和女性病人脂联素水平均明显降低。另外比较了不同脂联素水平的受试者,最低的1/5组,排除其他相关变异因素后患冠心病的相对危险度为0.42,还阐明了脂联素水平和冠心病危险降低之间的剂量应答关系。Kato等^[11]的研究提示

低脂联素血症通过增强血小板血栓的形成而直接促成急性冠脉综合征的发展,Pischon等^[19]最近也证明高脂联素水平的男性患心肌梗死的危险性较低,而且独立于炎症和甘油三酯(TG)因素,提示脂联素是预测未来心血管事件的高度敏感的血清标志物,但Miyachi等^[20]的研究没有发现脂联素对冠脉支架植入后再狭窄的发生有预测价值。

脂联素抗冠心病的机制是多方面的,临床研究也表明低脂联素血症可导致内皮功能障碍,其水平和内皮功能障碍标志物、炎症标志物呈负相关,提示其可以通过抗炎、改善内皮功能而起到抗冠心病的作用。

另外脂联素在防止心脏负荷过重情况下如高血压、肥厚型心肌病、缺血性心脏病所致的心脏肥大方面也具有重要作用。研究表明,用腺病毒介导的脂联素治疗脂联素缺乏的小鼠可以减少压力负荷过重所致的有害的心肌重塑^[21],其机制为通过AMPK阻止肥大信号的转导从而防止心肌细胞肥大。

4 脂联素与胰岛素抵抗

目前认为脂联素在代谢综合征的发生中起着非常重要的作用,在肥胖、胰岛素抵抗的个体中脂联素mRNA的表达和血浆浓度均降低。脂联素可通过多种机制减轻胰岛素抵抗:能够增加胰岛素受体酪氨酸激酶和P38丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的活性,加速胰岛素受体底物-1酪氨酸磷酸化,从而促进葡萄糖摄取;能激活5'-AMPK,从而抑制磷酸烯醇丙酮酸激酶和葡萄糖-6-磷酸酶而减少肝脏糖异生作用,也促进肝脏和骨骼肌中糖和脂肪酸氧化^[22]。脂肪酸氧化增加不仅可以促进细胞内脂质的清除,而且可以减少其对胰岛B细胞的脂质毒性。对许多啮齿类动物胰岛素抵抗模型静脉内给予脂联素均表明能改善胰岛素敏感性,提示脂联素可减轻胰岛素抵抗。

5 脂联素与糖尿病

2型糖尿病肥胖患者网膜脂肪组织RT-PCR结果显示,脂联素mRNA水平明显低于正常人及血糖正常的肥胖者,皮下脂肪细胞mRNA水平也降低^[23]。Weyer等^[24]观察了正常人、糖耐量异常者和2型糖尿病患者的血浆脂联素浓度,发现有明显差异,其与脂肪含量、腰臀比、空腹胰岛素、餐后2h血糖呈负相关,与胰岛素敏感性呈正相关。研究还发现用PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类药物如吡格列酮

和罗格列酮可以上调脂联素的表达和改善胰岛素敏感性,并增加高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的循环水平^[25]。除了改善高糖血症外,这些药物也可减轻炎症反应,这种抗炎作用可能受脂联素表达的影响。最近一项临床试验也表明噻唑烷二酮类药物可减少心血管并发症的发生^[26]。

6 脂联素与高血压

有研究发现,除外胰岛素抵抗因素,高血压者脂联素浓度显著低于血压正常者,认为血浆脂联素水平是原发性高血压的独立危险因素^[27]。脂联素影响血压的机制尚不十分清楚,可能与以下几方面有关:脂联素可增加内皮细胞 NO 的合成,激活内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)并增加其表达^[28];胰岛素抵抗和高血压高度相关,而脂联素可增加胰岛素敏感性;另外脂联素可保护血管内皮,拮抗炎症介质 TNF- α 、C-反应蛋白、IL-6 等,从而使血管舒张的因素增加。所有这些作用对维护正常血压有积极的作用,影响机制有待进一步研究。

7 脂联素与脂代谢

脂联素主要由脂肪组织产生,但其表达却和脂肪量尤其是内脏脂肪量呈负相关。在许多和动脉硬化有关的危险因素中,脂蛋白代谢障碍被认为是起着最重要的作用,尤其是低高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)血症是冠心病危险的主要决定因素。血清脂联素浓度与各种脂蛋白均有密切关系,在脂代谢调节中有重要作用。Baratta 等^[29]研究显示血清脂联素水平和 HDL-C、TG 浓度相关,并独立于 BMI 因素。值得注意的是 Rothenbacher 等^[18]的研究,发现调整了 HDL-C 后脂联素和冠心病危险的相关性消失,提示脂联素与 HDL 代谢关系最密切。已证明脂联素可促进线粒体的脂肪酸氧化,减少循环水平的脂肪酸;可通过激活 PPAR- γ ^[30]上调肝脏载脂蛋白 A-I 和 A-II 的表达,载脂蛋白 A-I 和 A-II 又可使肝脏分泌 HDL 增加,从而使血清 HDL-C 水平升高。脂联素与 HDL 代谢的相关机制至今还不完全清楚,已经明确的机制是低脂联素浓度可以导致胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗又可通过不同机制降低 HDL 浓度。HDL 除参与胆固醇的逆行转运外,也具有抗氧化和抗炎性能。以上研究表明低脂联素浓度可以引起低 HDL-C,低脂联素血症致动脉粥样硬化的作用可能部分是由它对 HDL 代谢的作用所介导。

8 展望

近年对脂联素的研究表明其对代谢和血管有多重有益作用,总的益处就是降低了心血管病危险。脂联素有希望成为防治冠心病、糖尿病及高血压等疾病的重要媒介。进一步明确其作用机制,研制增加脂联素表达的药物,将其有效地用于临床治疗,或研究一种方法将脂联素基因联到特定载体上导入体内,增高其表达量,对低脂联素水平相关的疾病进行基因治疗,将成为未来的研究方向。

参考文献

- 1 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995, 270: 26746-26749.
- 2 Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996, 271: 10697-10703.
- 3 Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 221: 286-289.
- 4 Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. *J Bio Chem*, 1996, 120: 803-812.
- 5 Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, 1999, 229: 67-73.
- 6 Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, et al. Association of the T2G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51: 37-41.
- 7 Takahashi M, Funahashi T, Shimomura I, et al. Plasma leptin levels and body fat distribution. *Horm Metab Res*, 1996, 28: 751-752.
- 8 Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001, 50: 2094-2099.
- 9 Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 10308-10313.
- 10 Liu YM, Lacorte JM, Viguier N, et al. Adiponectin gene expression in subcutaneous dipose tissue of obese women in response to short-term very low calorie diet

- and refeeding. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88; 5881-5886.
- 11 Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2006, 26:224-230.
- 12 Wang H, Zhang H, Jia Y, et al. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) as a candidate for type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*, 2004, 53:2132-2136.
- 13 Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*, 2000, 32; 47-50.
- 14 Ouchi Y, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000, 102:1296-1301.
- 15 Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003, 107; 671-674.
- 16 Kamon J, Yamauchi T, Muto S, et al. A novel IKK β inhibitor stimulates adiponectin levels and ameliorates obesity-linked insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323:242-248.
- 17 Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2003, 23:85-89.
- 18 Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*, 2005, 26; 1640-1646.
- 19 Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004, 291:1730-1737.
- 20 Miyauchi K, Mokuno H, Miyazaki T, et al. Predictive value of the adipocyte-derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn Heart J*, 2002, 43:85-91.
- 21 Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*, 2004, 10:1384-1389.
- 22 Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, 8:1288-1295.
- 23 Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res*, 2000, 1:81-88.
- 24 Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and 2 diabetes; close association with insulin resistance and hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:1930-1935.
- 25 Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001, 50:2094-2099.
- 26 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PRO active study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366:1279-1289.
- 27 Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*, 2004, 43:1318-1323.
- 28 Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, et al. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia*, 2003, 46:1543-1549.
- 29 Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass; evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89; 2665-2671.
- 30 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003, 423:762-769.