

# 脂联素在心血管系统中的作用

张成秋<sup>1</sup>, 梁延平<sup>2</sup> 综述, 葛志明<sup>1</sup>, 张运<sup>1</sup> 审校

(1. 山东大学齐鲁医院内科, 山东省济南市 250012; 2. 烟台毓璜顶医院, 山东省烟台市 264000)

[关键词] 内科学; 脂联素; 综述; 心血管系统; 抗动脉粥样硬化

[摘要] 脂联素是由脂肪细胞分泌的一种蛋白质, 研究证实脂联素与胰岛素抵抗密切相关, 具有抗动脉粥样硬化形成、抗炎症和损伤后抗内膜增生的特性。因此脂联素与糖尿病、心血管疾病密切相关, 脂联素减少可作为冠心病的独立危险因素, 补充脂联素可能是对上述疾病的一种新的治疗手段。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

脂联素(adiponectin)又称为 Acrp30、apM1、AdiopQ 或 GBP21, 是近年来发现由脂肪细胞分泌的一种蛋白质, 它只能在脂肪组织中表达, 在人的血浆中含量丰富, 浓度大约为 5~30 mg/L, 比肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素 6(IL-6)的血浆浓度高  $10^6$  倍, 比瘦素的血浆浓度高  $10^3$  倍, 大约占到总血浆蛋白的 0.01%<sup>[1]</sup>。人脂联素基因全长 17 kb, 定位于染色体 3q27, 该基因包含 3 个外显子和 2 个内含子<sup>[2]</sup>, 其蛋白结构由 244 个氨基酸构成, 与胶原蛋白(Ⅰ、Ⅱ)、补体因子 C1q 以及 TNF 家族具有结构同源性<sup>[3]</sup>。它的氨基末端有一信号序列, 是一个短的非螺旋区, 此区不同的种属之间结构完全不同, 接下来是 1 段 22 个胶原重复序列, 羧基末端是一类 C1q 的球形功能域<sup>[4]</sup>。脂联素有 AdipoR1 和 AdipoR2 2 种受体, 前者与球形功能域有高度亲和性, 与全长脂联素亲和性低, 后者与球形功能域和全长脂联素有中度亲和性, AdipoR1 和 AdipoR2 单独表达或两者同时表达, 都能使球形结构结合至肝细胞, 而全长脂联素与肝细胞的结合能力更强。已知补体因子 C1q 和 TNF 家族在炎症反应、动脉粥样硬化和免疫系统中起着重要作用, 近来研究证实, 脂联素 C 末端的球形功能域具有抗动脉粥样硬化形成、抗炎症和损伤后抗内膜增生的特性。本文将脂联素在心血管系统中的研究进展作一综述。

## 1 脂联素的抗炎和抗动脉粥样硬化作用

### 1.1 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病

炎症反应在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)形成的早期及其发展过程中起着重要作用。血管内皮细胞功能损伤是 As 形成过程的始动环节, 内皮损伤后首先粘附于血管壁内皮受损部位的是血液单核细胞, 它可移入内膜转化为具有强氧化能力的巨噬细胞, 使迁入动脉壁的低密度脂蛋白(low

density lipoprotein, LDL)氧化为氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL), 巨噬细胞表面的清道夫受体吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞。另外, 受多种因子的刺激, 平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)也向内膜迁移并转变表型增殖, 同泡沫细胞一起形成 As 的主要成分。

### 1.2 脂联素的体外研究

生理浓度的脂联素可以减少巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-6, 却能诱导 IL-10 的表达<sup>[5]</sup>, 并以剂量依赖方式抑制 TNF- $\alpha$  诱导的细胞内粘附因子 1、E-选择素和血管细胞粘附因子 1 在人主动脉内皮细胞表面的表达<sup>[6]</sup>。研究发现, 脂联素是通过激活环磷酸腺苷(cAMP)蛋白激酶 A(PKA)信号通路抑制核因子  $\kappa$ B 的激活, 抑制 TNF- $\alpha$  诱导的核因子  $\kappa$ B 胞浆抑制因子的磷酸化, 来调控内皮细胞的炎症反应<sup>[7]</sup>。另外, 脂联素还能抑制巨噬细胞对胆固醇酯的摄取, 减少巨噬细胞表面清道夫受体基因的表达, 抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化, 抑制 SMC 向内膜的迁移和增殖<sup>[8]</sup>, 同时还能促进损伤的内皮细胞修复。

### 1.3 脂联素的动物实验研究

多个动物实验研究表明, 脂联素具有明显的抗动脉粥样硬化形成效用。用免疫组织化学法观察球囊损伤的大鼠颈动脉发现, 若动脉内膜受损区堆积有脂联素则血管壁无明显粥样损伤表现<sup>[9]</sup>。将表达人脂联素的腺病毒转染给载脂蛋白 E 缺乏小鼠, 14 天后动脉窦处的动脉粥样斑块与对照组比较减小约 30%, 免疫组织化学显示腺病毒携带的脂联素转移入粥样硬化斑块脂纹的泡沫细胞内<sup>[10]</sup>。血浆中缺少脂联素的小鼠血管损伤后新生内膜明显增厚(是野生型小鼠的 2 倍), 血管平滑肌细胞增殖更加明显<sup>[11]</sup>。

## 2 脂联素与冠状动脉粥样硬化性心脏病

### 2.1 脂联素与血管内皮功能

内皮功能损伤在动脉粥样硬化的发病机理中起着重要作用。测量反应性充血时的前臂血流(forearm blood flow, FBF)峰速, 是判断内皮功能是否受损的敏感方法之一。最近一项研究表明, FBF 峰速与肥胖、体质指数(body mass index, BMI)具有相关性, 多元回归分析 FBF 峰速与血浆脂联素水

[收稿日期] 2005-03-02 [修回日期] 2005-12-10

[作者简介] 张成秋, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心血管疾病的防治研究, 联系电话为 0531-88396732, E-mail 为 zcqhuxx@163.com。葛志明, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心力衰竭的研究, 联系电话为 0531-86803916, E-mail 为 gezhiming@sdu.edu.cn。张运, 教授, 博士研究生导师, 中国工程院院士, 主要从事动脉粥样硬化的研究, 联系电话为 0531-88382085, E-mail 为 yur.zhang@163.com。

平也有相关性<sup>[12]</sup>,FBF 峰速可作为预测冠心病病人心血管事件的一项指标。另有研究报道,颈动脉内膜中层厚度不仅与心血管疾病的发病率正相关,也是心血管事件的预测指标之一,而它与血浆脂联素水平呈负相关<sup>[13,14]</sup>。

## 2.2 脂联素与高胰岛素血症及胰岛素抵抗

胰岛素作为一种血管生长因子,可以通过受体或平滑肌上的胰岛素样生长因子起作用,它能导致动脉壁 SMC 增殖,促进细胞内胆固醇堆积。Bonora 等<sup>[15]</sup>研究显示冠心病的发生与空腹胰岛素水平呈 U 关系,与餐后胰岛素水平呈 J 型关系;胰岛素抵抗或高胰岛素血症可使平滑肌细胞增殖,内皮细胞功能紊乱,一氧化氮合成减少,巨噬细胞 LDL 受体活性增加且合成及分泌大量细胞外基质蛋白以及纤溶酶原激活物抑制剂,后者降低纤溶活性,有利于血栓形成,导致 As 形成并促进其发展。同时,胰岛素抵抗可以引起血脂和血糖代谢紊乱,特别在糖尿病患者,这种紊乱已被证明能增加心血管疾病发病的危险性。研究证实,血浆脂联素含量及 mRNA 的表达水平与胰岛素敏感指数呈正相关,与胰岛素抵抗指数呈负相关。肥胖症、2 型糖尿病患者血浆脂联素水平较正常人明显降低,且脂联素水平的下降出现在肥胖和胰岛素抵抗早期,下降趋势与病程进展呈平行关系<sup>[16]</sup>。血浆脂联素水平与 BMI、腰/臀围比、空腹胰岛素水平及空腹血糖水平呈负相关,而与胰岛素介导的外周葡萄糖利用率及血浆高密度脂蛋白浓度呈正相关,与血浆总胆固醇水平无关,减轻体重可明显升高血浆脂联素水平<sup>[17,18]</sup>。

## 2.3 脂联素与冠心病

冠心病具有慢性炎症过程的特点,炎症标志物 C-反应蛋白(C reactive protein, CRP) 是评估冠心病风险性的可靠指标之一<sup>[19]</sup>。Ouchi 等<sup>[20]</sup>报道冠心病患者血浆中脂联素水平与高敏 CRP(hs-CRP) 含量呈负相关,hs-CRP mRNA 在人类脂肪组织中也有表达,且与人脂肪组织的脂联素 mRNA 表达呈负相关。另一项对急性心肌梗死患者的研究表明,在心肌梗死早期脂联素与 CRP 的血浆含量呈负相关<sup>[21]</sup>。CRP 通常由肝脏合成,受 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等的调节,然而近来发现 As 中也存在 CRP mRNA 的表达<sup>[22]</sup>,在脂肪组织中脂联素与 TNF- $\alpha$  相互抑制,脂联素通过抑制 TNF- $\alpha$  产生而间接抑制 IL-6 和 CRP 的表达。Ishikawa 等<sup>[23]</sup>研究发现,心肌梗死早期肉芽组织形成阶段,脂联素分布于病灶的间质组织和周围存活心肌细胞四周,而在疤痕组织中未发现,这提示脂联素在缺血性损伤后的心肌重构中起到一定的作用。

吸烟是心血管疾病的独立危险因素,烟碱能兴奋交感神经系统,使血浆中肾上腺素浓度升高,通过激动  $\beta$  肾上腺能受体,增加 cAMP 浓度,从而抑制脂联素的基因表达<sup>[24]</sup>。冠心病者血浆脂联素水平与吸烟状况有相关关系<sup>[25]</sup>。

冠心病患者血浆脂联素浓度显著低于年龄与体质指数修正后的对照组<sup>[26]</sup>,根据血浆脂联素量、糖尿病、脂代谢障碍、高血压、吸烟和 BMI 的多元 Logistic 回归分析,低脂联素血症与冠心病显著相关,且脂联素的浓度与罪犯血管病变程度也有密切关系<sup>[27]</sup>;我们通过急性冠状动脉综合征患者血浆脂联素浓度测定,发现与正常对照组相比,患者脂联素

浓度明显降低,且与血尿酸和纤维蛋白原含量呈负相关。因而血浆脂联素减少可考虑作为冠心病的独立危险因素<sup>[28]</sup>,而且也是终末期肾病患者心血管病的负预测因子。

## 3 脂联素与高血压病

高血压血管重构与 SMC 增殖有关,脂联素可强烈抑制 SMC 的增殖,这是通过减少血小板源生长因子和成纤维细胞生长因子等介导的主动脉内皮细胞 DNA 合成实现的,提示脂联素可作为血管重构的调节剂<sup>[29]</sup>。Hiroyuki 等<sup>[30]</sup>报道脂联素可保护过氧化物对内皮的损伤,促进一氧化氮合酶合成一氧化氮,从而有利于血管舒张。Furuhashi 等<sup>[31]</sup>对 16 名原发性高血压病患者使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(ARB) 2 周后发现血压有明显下降,同时脂联素水平有显著提高,而张志伟等<sup>[32]</sup>对 50 名高血压患者的研究结果与之相似,提示低脂联素血症与原发高血压密切相关。

## 4 脂联素的影响因素及治疗作用

过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 是脂肪细胞分化和多种脂肪细胞基因转录的主要调控因素,PPAR $\gamma$  激动剂噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZDs) 药物可提高人 2 型糖尿病胰岛素敏感性,能促进人体内及啮齿类动物脂联素的表达及分泌,明显升高血浆脂联素水平<sup>[33]</sup>。在胰岛素抵抗状态下,过量产生的 TNF- $\alpha$  抑制脂联素启动子的活性,从而抑制了脂联素在 3T3-L1 脂肪细胞的表达。TZDs 能逆转由 TNF- $\alpha$  导致的这种抑制作用,并诱导脂联素的产生,脂联素与 TNF- $\alpha$  在脂肪组织和动脉壁内呈现相互拮抗的调控作用。IL-6 同样抑制脂肪细胞表达分泌脂联素,IL-6 对脂联素的抑制作用呈时间剂量依赖性<sup>[34]</sup>。Kenei 等<sup>[35]</sup>研究表明乌龙茶能提高冠心病患者的血浆脂联素水平。 $\beta$  肾上腺素能受体激动剂、腺苷酸环化酶激动剂和糖皮质激素等都能减少脂联素基因的表达和分泌。这提示脂联素的下调在儿茶酚胺或糖皮质激素介导的胰岛素抵抗中起到一定作用。交感神经系统活性持续增强是导致胰岛素抵抗的原因之一,因此  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI 及 ARB 类药物可改善血浆脂联素含量。另外,钙离子载体和双丁酰环磷腺苷对脂联素的分泌也有一定的影响。

有报道发现体外重组的脂联素能阻断脂肪细胞的形成和抑制基质脂肪前体细胞的分化。反之,表达脂联素基因不能阻断非基质脂肪前体细胞的分化<sup>[36]</sup>,提示脂肪前体细胞可能是脂联素作用的直接靶细胞。脂联素的抗炎特性表明它是粥样斑块形成的保护性因素。选择性给冠心病患者使用重组脂联素可以阻止斑块的发展。球形脂联素使载脂蛋白 E 缺陷小鼠的粥样硬化病变明显减轻,为冠心病的治疗提供了一种新的治疗形式。总之,脂联素具有抗炎、抗动脉粥样硬化和胰岛素增敏等作用,补充脂联素可改善胰岛素抵抗,防止 As 进展,还能预防经皮冠状动脉成形术后再狭窄。研究脂联素结构和功能为治疗糖尿病及心血管疾病提供一

个新靶点。

#### [参考文献]

- [1] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **257** (1): 79-83
- [2] Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, **24** (7): 861-868
- [3] Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor[J]. *Current Biology*, 1998, **8** (6): 335-340
- [4] Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen like factor, apM1(adipose most abundant gene transcript1)[J]. *Biochem Biophys Research Communications*, 1996, **221** (2): 286-289
- [5] Meghan C, Wulster-Radclie, Kolapo M. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages[J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2004, **316** (3): 924-929
- [6] Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study[J]. *Stroke*, 1997, **28** (3): 518-525
- [7] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000, **102** (11): 1 296-301
- [8] Furukawa K, Hori M, Ouchi N, Shinji K, Tohru F, Yuji M, et al. Adiponectin downregulates acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1 in cultured human monocyte-derived macrophages[J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2004, **317** (3): 831-836
- [9] Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls[J]. *Horm Metab Res*, 2000, **32** (2): 47-50
- [10] Yoshihisa O, Shinji K, Noriyuki O, Makoto N, Yukio A, Masahiro K, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2002, **106** (22): 2 767
- [11] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation[J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (29): 25 863-866
- [12] Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88** (7): 3 236-240
- [13] Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Madelene S, Hilde B, Kenneth C, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin[J]. *FASEB J*, 2003, **17** (11): 1 434-440
- [14] Sunao K, Tohru F, Hidetomo M, Osamu H, Seigo S, Hiroaki K, et al. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma[J]. *Thrombosis Research*, 2005, **115** (6): 483-490
- [15] Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, et al. Shaped and J-shaped relationships between serum insulin and coronary heart disease in the general population: the Bruneck Study[J]. *Diabetes Care*, 1998, **21** (2): 221-230
- [16] Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease[J]. *Atherosclerosis Supplements*, 2005, **6** (2): 7-14
- [17] Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Xinhua Y, Hilner JE, Gingerich R, et al. Serum adiponectin in young adults: interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study[J]. *Annals Epidemiology*, 2004, **14** (7): 492-498
- [18] 卢慧玲, 王宏伟, 张木勋, 林汉华. 2型糖尿病患者血浆脂联素和抵抗素水平的测定及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 336-338
- [19] John D, Jeremy G W, Gideon MH, Shinichi E, Gudny E, Ann R, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. *New England J Medicine*, 2004, **350** (14): 1 387-397
- [20] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue[J]. *Circulation*, 2003, **107** (5): 671-674
- [21] Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 2003, **89** (6): 667-668
- [22] Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques[J]. *Am J Pathol*, 2001, **158** (3): 1 039-051
- [23] Ishikawa Y, Akasa Y, Ishii T, Yodanis Murakami M, Cho-Miura NH, Tomita M, et al. Changes in the distribution pattern of gelatin binding protein of 28 kDa (adiponectin) in myocardial remodeling after schaefflein jury[J]. *Histopathology*, 2003, **42** (1): 43
- [24] Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies[J]. *Biochemical J*, 2002, **367** (3): 677-685
- [25] Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease[J]. *Heart*, 2003, **89** (6): 663-664
- [26] Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease[J]. *Cytokine*, 2005, **29** (6): 251-255
- [27] 刘岩, 邹大进, 李慧, 陈月, 丁继军, 郑兴, 等. 低脂联素血症是冠状动脉硬化严重的重要标志[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, **21** (1): 5-8
- [28] Kazunori S, Tetsuro M, Hiroyuki D. Adiponectin and atherosclerotic disease[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2004, **344** (1-2): 1-12
- [29] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis[J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (40): 37 487-491
- [30] Hiroyuki M, Wu XD, Kalyankar M, Barry JC. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **315** (2): 264-271
- [31] Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increase adiponectin concentrations in patients with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2003, **42** (1): 76-81
- [32] 张志伟, 林泽鹏, 徐验, 周东容. 高血压病患者血清脂联素浓度的变化及其意义[J]. *岭南心血管病杂志*, 2005, **11** (2): 13-14
- [33] Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart J C, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **314** (1): 151-158
- [34] Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **301** (4): 1 045-050
- [35] Kenei S, Takahiko K, Atsushi T, Daiju F, Yasuhiro N. Oolong tea increases plasma adiponectin levels and low-density lipoprotein particle size in patients with coronary artery disease[J]. *Diabetes Research Clinical Practice*, 2004, **65** (3): 227-234
- [36] Holst JJ, Binderup M. Fatty tissue and insulin resistance: resistin and adiponectin[J]. *Ugeskr Laeger*, 2002, **164** (16): 2 173

(此文编辑 朱雯霞)