

•文献综述•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-02-0158-03

脂联素与冠心病及其危险因素关系的研究进展

徐昶综述, 周强, 马业新 审校

(华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 湖北省武汉市 430030)

[关键词] 内科学; 脂联素; 冠心病; 血脂异常; 胰岛素抵抗; 糖尿病; 高血压

[摘要] 脂联素是脂肪细胞分泌的脂肪因子之一, 与代谢综合征的各组分关系密切, 成为近来研究的热点。本文就脂联素与冠心病及其危险因素关系的最新研究进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

脂联素(adiponectin, APN)是脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子, 由Scherer等^[1]于1995年首先从鼠的脂肪细胞分离出来。1999年Arita等^[2]将其命名为脂联素, 并建立了测定人血浆中产物浓度的方法。近年来研究发现, 脂联素与冠心病(coronary heart disease, CHD)、高脂血症、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和高血压等疾病密切相关。现就脂联素与冠心病及其危险因素关系的研究进展作一综述。

1 脂联素的基因、结构和功能

1996年Maeda等^[3]克隆了人的脂联素基因, 编码脂联素的基因在人类定位于染色体3q27, 基因全长为17 kb, 有3个外显子、2个内含子。Hara等^[4]研究脂联素基因发现, 与45和276位点为T/T基因型人群相比, 45位点G/G和276位点G/G基因型的人群患T2DM的危险性明显增加, 且276位GG基因型者具有更高的IR指数, 同时在高体质指数(body mass index, BMI)受检者中276位G等位基因与低血浆脂联素水平呈线性相关, 因此认为脂联素基因可能是T2DM的易感基因。

脂联素蛋白质由244个氨基酸构成, 分子质量为28 kDa, 一级序列分析提示其包含4个功能区: 18个氨基酸的信号肽、23个氨基酸组成的氨基端非螺旋功能区、一段22个胶原重复序列和137个氨基酸组成的羧基端, 后者参与形成羧基端的球形功能区。球形区脂联素(globular adiponectin, gAcrp230)比脂联素有更为广泛而活跃的生物学作用。正常人血浆脂联素的浓度为5~30 mg/L。在血液循环中的主要形式是低分子量的六聚体和高分子量的12~18聚体。近来的研究发现, 高分子量的多聚体比总脂联素水平能更好的评估T2DM患者发生冠心病的危险性^[5]。

脂联素具有多种重要的生理功能, 主要为: 作为胰岛

素增敏剂促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收, 加强胰岛素的糖原异生作用, 抑制肝糖元生成, 调节脂肪酸氧化和糖代谢, 是机体脂质代谢和血糖稳态调控网络的重要调节因子; ④通过抑制血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)及细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)在人类主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAEC)的表达, 抑制动脉粥样硬化斑块的形成; ⑤通过抑制巨噬细胞前体细胞的生长与抑制成熟巨噬细胞的功能调节炎症反应等。

2 脂联素与动脉粥样硬化及其相关疾病

2.1 脂联素与动脉粥样硬化

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, 在As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、BMI具有相关性, 多元回归分析FBF峰速与血浆脂联素水平也有相关性, FBF峰速可作为预测冠心病患者心血管事件的一项指标^[6]。

脂联素通过以下机制发挥抗炎及抗As作用: 脂联素抑制巨噬细胞对胆固醇酯的摄取及向泡沫细胞的转化。④脂联素抑制HAEC的ICAM-1、E-选择素、VCAM-1的表达, 并阻滞肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的单核细胞与HEAC的粘附作用。⑤脂联素通过环磷酸腺苷-蛋白激酶A途径抑制核因子NF- κ B的激活来调控内皮细胞的炎症反应。脂联素能诱导抗炎分子白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)的表达, 从而增加巨噬细胞中金属蛋白酶组织抑制因子水平。

动物试验证实, 将表达人脂联素的腺病毒转染给载脂蛋白E缺陷小鼠, 14 d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^[7]。

临床横断面研究发现, 冠心病患者血浆脂联素水平随冠状动脉粥样硬化程度的加重而呈进行性下降, 存在剂量相关性。刘岩等^[8]对172例疑似冠心病而行冠状动脉造影术者,

[收稿日期] 2007-06-19 [修回日期] 2007-12-01

[作者简介] 徐昶, 硕士, 主治医师, 从事冠心病的介入治疗, E-Mail为foreversun@21cn.com。周强, 博士, 主治医师, 主要从事冠心病的介入治疗和心力衰竭的研究。通讯作者马业新, 主任医师, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为介入心脏病学, E-Mail为yexinna@263.net。

采用 Gensini 评分系统, 根据主要冠状动脉内径的狭窄程度进行定量评定。无任何异常发现为 0 分、狭窄 25% 为 ≤ 1 分、~ 50% 为 2 分、~ 75% 为 4 分、~ 90% 为 8 分、~ 99% 为 16 分、100% 闭塞为 32 分。分为 4 组: iv 组(0 分), ㉔组 1~ 20 分, ㉕组 21~ 40 分和 ㉖组 > 40 分。结果发现, 脂联素水平随 Gensini 评分的增加而逐渐下降, 其中 ㉕ ㉖组的脂联素水平明显低于对照组。

2.2 脂联素与急性冠状动脉综合征

冠心病患者具有明显的低脂联素血症, 急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 者血浆脂联素水平更低。Nakamura 等^[9] 测定了急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP) 及健康对照组者血浆脂联素水平, 发现 ACS(包括 AMI 和 UAP) 患者脂联素水平明显低于 SAP 组和对照组。多元回归分析显示血浆脂联素浓度与 ACS 的发生独立相关。国内刘叶等^[10] 研究亦发现冠心病患者脂联素降低, SAP、UAP 和 AMI 患者血清脂联素水平依次降低。

Date 等^[11] 研究发现心大静脉的脂联素水平比左冠状动脉明显高, 并且差值与冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR) 相关, 提示心外膜脂肪组织产生的脂联素在冠状动脉循环中起一定调控作用。Zoccali 等^[12] 在对终末期肾病患者的研究中发现, 随访期间新发生心血管事件者的血浆脂联素水平明显低于未发生者, 且脂联素水平每降低 1 $\mu\text{g/L}$, 新发生心血管事件的危险就增加 3%。

2.3 脂联素与心肌重构

心肌重构是冠心病患者发展为心力衰竭过程中的重要一环, 现有一些病理方面的研究, 支持脂联素参与这一过程。Ishikawa 等^[13] 用免疫染色的方法对梗死后心脏进行了病理检查, 发现在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。Karakitsos 等^[14] 对 120 例终末期肾病合并糖尿病患者进行研究, 左心室重量指数、肢体近端动脉脉搏波速度、颈总动脉内膜厚度比正常对照组均有明显增加, 而脂联素水平明显降低, 并且与左心室重量指数、肢体近端动脉脉搏波速度、颈总动脉内膜厚度呈负相关。新近研究还发现, 脂联素可以直接影响心肌细胞的信号途径, 从而起到保护受损心肌的作用。Shibata 等^[15] 通过动物实验发现, 脂联素通过腺苷酸活化的蛋白激酶途径和环氧化酶 2 途径对缺血再灌注损伤心肌起保护作用。

3 脂联素与冠心病危险因素

3.1 脂联素与血脂异常

脂联素通过促进肌组织对脂肪酸的摄取, 增强肌肉中脂肪酸的 β 氧化, 降低血浆中甘油三酯(triglyceride, TG) 和游离脂肪酸的浓度。

Hulthe 等^[16] 选取了 101 例健康中年人为研究对象, 观察其血浆脂联素水平与低密度脂蛋白之间的关系。经多元回

归分析后发现血浆低脂联素水平患者小而密低密度脂蛋白 B 型颗粒浓度较高, 这是首次关于脂联素与小而密低密度脂蛋白关系之间的研究。

Maeda 等^[17] 研究表明脂联素与甘油三酯、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 独立相关。在转基因小鼠中研究发现脂联素的缺失导致血浆游离脂肪酸清除延迟, 同时实验发现脂联素可以通过降低肌肉和肝脏中 TG 含量而减轻肥胖小鼠的胰岛素抵抗。

3.2 脂联素与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病

前已述脂联素与 T2DM 存在基因相关性, 与 45 位点和 276 位点为 T/T 基因型人群相比, 45 位点 G/G 基因型和 276 位点 G/G 基因型的人群患 T2DM 的危险性明显增加。

Hotta 等^[18] 研究恒河猴的糖尿病发病过程发现, 血浆脂联素水平的下降与胰岛素抵抗及糖尿病发展相平行。Araki 等^[19] 首次报道了吡格列酮和二甲基双胍治疗 T2DM 患者后血浆脂联素水平升高, 颈动脉硬化改善。在大鼠胰岛素抵抗动物模型中, 血清脂联素水平明显降低, 给予补充脂联素后, 胰岛素抵抗改善。可能机制为脂联素激活腺苷酸活化的蛋白激酶和过氧化体增生物激活型受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ) 通路, 增加脂肪酸的 β 氧化, 使 TG 降低, 改善 IR。近年来应用噻唑烷二酮类药(thiazolidinediones, TZD) 提高糖尿病患者的胰岛素敏感性, TZD 是 PPAR- γ 的激动剂, 而 PPAR- γ 有加强脂联素启动子的作用, 使脂联素的表达和分泌增加, 提高胰岛素敏感性^[20], 最终可预防糖尿病患者 As 和心血管并发症的发生。

3.3 脂联素与高血压

目前研究显示, 高血压患者脂联素水平降低。Adamczak 等^[21] 首次报道了脂联素与高血压之间的关系。他们选择了 33 例原发性高血压患者及 33 例体质指数匹配的正常对照组, 发现高血压患者血浆脂联素水平明显低于对照组, 而且血浆脂联素水平与收缩压、舒张压及平均动脉压均呈负相关, 认为脂联素可能在高血压的发病中起一定作用。脂联素引起血压升高的机制目前尚不清楚。低血浆脂联素水平可能通过内皮细胞和血管平滑肌细胞在促发高血压中起一定作用。交感神经活性增高是引起血压上升的机制之一。Fasshauer 等^[22] 报道了 β 肾上腺素样刺激能够抑制 3T3-L1 脂肪细胞中脂联素基因表达, 推测交感神经的过度反应可能导致高血压患者血浆脂联素浓度下降。

综上所述, 脂联素作为一种在脂肪组织中合成的蛋白质, 具有改善胰岛素抵抗、调节血脂、抗动脉粥样硬化等作用。目前, 人们对脂联素的结构、基因及其生物学作用已逐渐阐明, 但许多方面尚不明了。随着研究的深入, 有望在将来破解其与心血管疾病、糖尿病之间的确切关系, 并使之应用于以上疾病的临床治疗。

[参考文献]

- [1] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes [J]. *J Biol Chem*,

- 1995, **270** (45): 26 746-749.
- [2] 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.
- [3] 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 Res Commun*, 1996, **221** (2): 286-289.
- [4] Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese Population [J]. *Diabetes*, 2002, **51** (2): 536-540.
- [5] Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin [J]. *Diabetes*, 2006, **55** (7): 1 954-960.
- [6] 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.
- [7] Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2002, **106** (22): 2 767-770.
- [8] 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粥样硬化严重程度的重要标志[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, **21** (1): 5-8.
- [9] Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease [J]. *Heart*, 2004, **90** (5): 528-533.
- [10] 刘叶, 于晓玲. 不同类型冠心病患者血清脂联素水平及冠心病危险因素的变化[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2006, **4** (4): 287-289.
- [11] Date H, Imamura T, Ideguchi T, Kawagoe J, Sumi T, Masuyama H, et al. Adiponectin produced in coronary circulation regulates coronary flow reserve in nondiabetic patients with angiographically normal coronary arteries [J]. *Clin Cardiol*, 2006, **29** (5): 211-214.
- [12] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13** (1): 134-141.
- [13] Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, Yoda Murakami M, Choi Miura NH, Tomita M, et al. Changes in the distribution pattern of gelatin-binding protein of 28 kDa (adiponectin) in myocardial remodeling after ischaemic injury [J]. *Histopathology*, 2003, **42** (1): 43-52.
- [14] Karakitsos D, De Groot E, Patrianakos AP, Parthenakis F, Boletis J, Karabinis A, et al. Adiponectin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease and comorbid diabetes mellitus [J]. *Am J Nephrol*, 2006, **26** (4): 340-347.
- [15] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms [J]. *Nat Med*, 2005, **11** (10): 1 096-103.
- [16] Hulthe J, Hulthe LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: Atherosclerosis and insulin resistance study [J]. *Metabolism*, 2003, **52** (12): 1 612-614.
- [17] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [J]. *Nat Med*, 2002, **8**: 731-737.
- [18] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [J]. *Diabetes*, 2001, **50**: 1 126-133.
- [19] Araki T, Emoto M, Teramura M, Yokoyama H, Mori K, Hattada S, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin [J]. *Metabolism*, 2006, **55** (8): 996-1 001.
- [20] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors [J]. *Diabetes*, 2003, **52** (7): 1 655-663.
- [21] Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2003, **16** (1): 72-75.
- [22] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes [J]. *FEBS Lett*, 2001, **507** (2): 142-146.

(此文编辑 陈临溪)