

内脏脂肪素在冠心病中的研究进展

王 昊 王连生

【摘要】 内脏脂肪素(visfatin)是一种脂肪细胞因子,在免疫、炎症、代谢等方面具有多种活性,与动脉粥样硬化、血栓形成和细胞凋亡等密切相关。该文主要就 visfatin 在冠心病中的研究进展作一介绍。

【关键词】 内脏脂肪素;冠心病;动脉粥样硬化;危险因素;单核苷酸多态性

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.005

脂肪组织不仅可以储存能量,还是合成和分泌多种生物活性因子的内分泌器官。这些生物活性因子统称为脂肪细胞因子,包括内脏脂肪素(visfatin)、瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等。脂肪细胞因子可以在脂肪组织局部发挥作用,也可通过循环系统到达远处组织和器官触发生物学效应。visfatin 最初是作为前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)和烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)被人们所认识,主要由内脏脂肪产生,并且在各组织中均有表达。visfatin 与糖脂代谢、胰岛素抵抗、肥胖、炎症、动脉粥样硬化等密切相关。本文就 visfatin 在冠心病中的研究进展作一综述。

1 visfatin 基因

visfatin 基因位于染色体 7q22.1 和 7q31.33 之间,缺乏经典的分泌型信号序列,包含 11 个外显子和 10 个内含子,外显子 1 编码 5'非翻译区(UTR)和信号肽区,外显子 11 编码 visfatin 的羧基端和 3'UTR。转录起始点上游有两个特殊的启动子区:近端启动子区富含 GC,大小为 1.4 kb;远端启动子区富含 AT,有若干个 CAAT 盒和多个 TATA 序列,大小为 1.6 kb。近端和远端启动子区包含多种调控元件如转录因子、激素与化学应答调控元件和核因子的结合位点^[1]。因此,visfatin 可受许多激素和细胞因子调控。

2 visfatin 与冠心病

研究发现,visfatin 与斑块不稳定性、动脉粥样

硬化及急性冠脉综合征(ACS)有关^[2]。血清 visfatin 水平与冠心病密切相关,是独立的心血管危险因素^[3]。不稳定型心绞痛和急性心肌梗死(AMI)患者血 visfatin 水平显著高于稳定型心绞痛的患者^[4]。Lu 等^[5]发现,与稳定型心绞痛患者和正常人相比,急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者入院时 visfatin 水平显著增高,在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后 24 h 达到高峰;visfatin 水平与冠状动脉病变支数有关,且与高峰肌钙蛋白-I、肌酸激酶同工酶(CK-MB)呈显著相关,这意味着血清 visfatin 水平可作为此类患者心肌梗死早期阶段心肌损伤的标记物。

2.1 visfatin 与动脉粥样硬化

visfatin 是重要的促炎因子,可反映机体的炎症状态,在动脉粥样硬化发生、发展过程中起重要作用,涉及单核/巨噬细胞分化、脂质聚集、泡沫细胞形成及内皮损伤等。

visfatin 可由中性粒细胞和巨噬细胞产生,广泛存在于冠状动脉破裂斑块中,在脂质富含区以及损伤内皮周围的巨噬细胞中显著高表达^[6]。visfatin 显著增强分化中的 THP-1 单核细胞的吞噬能力,从而加速单核细胞向巨噬细胞分化,并能提高 IL-1 β mRNA 的稳定性,使 IL-1 β 分泌增加。IL-1 β 又可激活核因子(NF)- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路,诱导 IL-6 和 CD36 的产生,引发动脉粥样硬化早期炎症反应^[7]。visfatin 亦可在转录和转录后水平激活清道夫受体-A(SR-A)和 CD36 的表达,引起胆固醇在巨噬细胞中的聚积,加速动脉粥样硬化的进程^[8]。visfatin 抑制剂 FK866 可以抑制斑块内趋化因子连接因子 1(CXCL1)产生,减轻斑块内炎症,减少载脂蛋白 E 基因敲除小鼠粥样斑块

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270255);江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队带头人科研项目(苏教师[2012]39号)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院心血管内科

通信作者:王连生,Email: drlswang@njmu.edu.cn

中的中性粒细胞浸润和基质金属蛋白酶(MMP)-9 表达,使胶原量增加^[9]。

动脉粥样硬化是以系统性内皮功能障碍为起始的慢性炎症过程。研究发现,慢性肾脏病患者血清 visfatin 与血管内皮功能障碍的生物标志物(细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子)以及炎症标志物 C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 呈正相关;与反映内皮功能的肱动脉血流介导的血管扩张呈负相关,这提示 visfatin 在内皮细胞功能障碍、炎症反应、动脉粥样硬化以及它们所导致的主要临床后果间有复杂的交互作用^[10]。亦有研究发现,visfatin 可促进血管内皮生长因子(VEGF)与 MMP 表达,通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,促进内皮细胞增殖和类毛细血管形成^[11]。在牛冠状动脉内皮细胞中,visfatin 通过膜筏(MR)触发还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)亚单位的装配和激活,导致内皮细胞功能障碍,因此 MR-NOX 氧化还原反应可能是 visfatin 介导的冠状循环内皮功能障碍的重要分子机制^[12]。visfatin 可能通过多种途径导致动脉粥样硬化中血管内皮功能障碍,其具体机制仍需进一步探索。

2.2 visfatin 与血栓形成

组织因子(TF)是外源性凝血途径的关键起始因子,内皮损伤后它可以触发冠状动脉内血栓形成。Cirillo 等^[13]发现,visfatin 可通过激活 NF- κ B 通路,诱导人冠状动脉内皮细胞 TF 基因转录和具有功能活性的 TF 从头合成。这提示 visfatin 促进 TF 表达以诱导人冠状动脉内皮细胞的促凝血表型,是动脉粥样硬化血栓形成的参与者。

2.3 visfatin 与凋亡

Xiao 等^[14]用过氧化氢(H₂O₂)诱导 H9c2 心肌细胞凋亡,发现 visfatin 可抑制这种凋亡,且效果呈时间依赖性。visfatin 可以维持线粒体膜电位,通过改变 p53 水平及其下游 Bcl-2 家族基因来抑制线粒体依赖的凋亡通路,这种心肌保护效应依赖于腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)。

2.4 单核苷酸多态性(SNP)

visfatin 基因序列上存在多个 SNP 位点。研究表明,AKT1 基因 rs3730358 和 visfatin 基因 rs1319501 的次要等位基因与 45~60 岁女性心肌梗死风险相关,可能是由于这些等位基因削弱了急性缺氧条件下雌激素对心肌保护信号通路的调

控^[15]。Yan 等^[16]对中国人群 visfatin 基因远端启动子区 - 1535 C>T 多态性的研究发现, - 1535 CT/TT 基因型患冠心病的风险比 CC 基因型下降 40%,提示变异型 T 等位基因可能是冠心病的保护因子。 - 1535 C>T 多态性与冠心病患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-6 及 TNF- α 等炎症标志物降低显著相关,可能原因是这种基因型变异引起 visfatin 表达减少。Wang 等^[17]研究发现, - 1535 T 变异显著削弱了启动子与核转录因子的亲和力。T - 1535 探针或 C - 1535 探针与核萃取物结合可生成有阻遏功能的复合体,在竞争性实验中该复合体可被未标记的核转录因子活化蛋白-1(AP-1)特异性探针几乎完全抑制,故认为 - 1535 C>T 多态性中的 - 1535 T 变异与 AP-1 亲和力的下降可以使 visfatin 表达减少,导致冠心病遗传易感性降低。

3 小结

visfatin 与炎症、斑块不稳定、内皮功能障碍、血栓形成和凋亡等密切相关,因其在免疫、炎症、代谢等方面具有多种活性,故 visfatin 在冠心病中的作用仍存在争议,但总体来说其弊大于利。针对 visfatin 基因的 SNP 分析在冠心病中的研究仍处于初级阶段。针对 SNP 的功能性研究,将从分子生物学水平进一步阐述 visfatin 在冠心病中的作用和调控机制。

参 考 文 献

- [1] Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes [J]. J Mol Endocrinol, 2001,26(2):107-117.
- [2] 秦 宇. 内脂素与冠心病[J]. 国际心血管病杂志,2009,36(5):261-263.
- [3] Kadoglou NPE, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease—Kozani study[J]. Clin Chim Acta,2011,412(1-2):48-52.
- [4] Wang LS, Yan JJ, Tang NP, et al. A polymorphism in the visfatin gene promoter is related to decreased plasma levels of inflammatory markers in patients with coronary artery disease [J]. Mol Biol Rep,2011,38(2):819-825.
- [5] Lu LF, Wang CP, Yu TH, et al. Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Cytokine, 2012,57(1):74-80.
- [6] Chiu CA, Yu TH, Hung WC, et al. Increased expression of visfatin in monocytes and macrophages in male acute myocardial infarction patients[J]. Mediators Inflamm,2012,

- 2012;469852.
- [7] Yun MR, Seo JM, Park HY. Visfatin contributes to the differentiation of monocytes into macrophages through the differential regulation of inflammatory cytokines in THP-1 cells[J]. Cell Signal, 2014,26(4):705-715.
- [8] Zhou F, Pan Y, Huang Z, et al. Visfatin induces cholesterol accumulation in macrophages through up-regulation of scavenger receptor-A and CD36[J]. Cell Stress Chaperones, 2013,18(5):643-652.
- [9] Nencioni A, da Silva RF, Fraga-Silva RA, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibition reduces intraplaque CXCL1 production and associated neutrophil infiltration in atherosclerotic mice [J]. Thromb Haemost, 2014,111(2):308-322.
- [10] Bessa SS, Hamdy SM, El-Sheikh RG. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an Egyptian study[J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(6): 530-535.
- [11] Adya R, Tan BK, Pun A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis [J]. Cardiovasc Res, 2008, 78 (2): 356-365.
- [12] Xia M, Zhang C, Boini KM, et al. Membrane raft-lysosome redox signalling platforms in coronary endothelial dysfunction induced by adipokine visfatin[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89 (2): 401-409.
- [13] Cirillo P, Di Palma V, Maresca F, et al. The adipokine visfatin induces tissue factor expression in human coronary artery endothelial cells: Another piece in the adipokines puzzle[J]. Thromb Res, 2012, 130(3): 403-408.
- [14] Xiao J, Sun B, Li M, et al. A novel adipocytokine visfatin protects against H₂O₂-induced myocardial apoptosis: A missing link between obesity and cardiovascular disease[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(3): 495-501.
- [15] Leander K, Gigante B, Silveira A, et al. NAMPT (visfatin) and AKT1 genetic variants associate with myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(7): 727-732.
- [16] Yan JJ, Tang NP, Tang JJ, et al. Genetic variant in visfatin gene promoter is associated with decreased risk of coronary artery disease in a Chinese population[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(1): 26-30.
- [17] Wang YS, Gao W, Li HF, et al. Mechanistic insights into the link between visfatin gene C-1535T polymorphism and coronary artery disease: an in vitro study [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 363(1-2): 315-322.

(收稿:2014-09-29 修回:2015-02-11)

(本文编辑:梁英超)



马上扫一扫

欢迎您访问《国际心血管病杂志》!