

# 脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其危险因素中的研究进展

吕志慧 常小倩 薛万腾 宋延彬 李小龙

**【摘要】** 脂联素是由脂肪细胞分泌的一种激素,具有增强胰岛素敏感性、改善葡萄糖代谢等多种生理作用。脂联素与冠状动脉粥样硬化性心脏病、肥胖、糖尿病、高血压、心肌缺血再灌注损伤等密切相关,该文介绍脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其危险因素中的作用。

**【关键词】** 脂肪因子;脂联素;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.002

脂肪组织既是能量储存器官,也是十分重要的内分泌器官。脂联素(APN)为脂肪细胞补体相关蛋白 30 的同系物,是一种脂肪细胞因子,由脂肪组织分泌,具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等特性。研究表明,在晚期心血管疾病患者中,脂联素在组织中及血液循环中的表达水平均升高<sup>[1]</sup>。在某些胰岛素抵抗状态下,如肥胖和 2 型糖尿病,血浆脂联素水平下降。TargetScan 生物信息学分析显示,过表达脂联素促进葡萄糖刺激后的胰岛素分泌,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡<sup>[2]</sup>。脂联素对心血管系统具有保护作用,但其水平的升高也预示着心血管疾病的进展<sup>[3]</sup>。本文介绍脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)及其危险因素中的作用。

## 1 脂联素的结构与功能

脂联素有胰岛素增敏作用,也是维持血管稳态的重要因子。脂联素通过增加内皮一氧化氮(NO)合成、抑制血小板聚集、抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化等机制发挥血管保护作用。在肥胖、冠心病等疾病中,血浆脂联素水平明显下降。脂联素以 3 种形式存在于血液循环中:低分子量三聚体、中分子量六聚体、高分子量多聚体,肝脏中的高分子量多聚体具有最强的胰岛素增敏活性。循环中的脂联素主要经肝脏代谢,其次是肾脏<sup>[4]</sup>。研究证实,

AdipoR1 和 AdipoR2 作为脂联素主要受体在调节糖代谢和脂代谢中发挥生理作用<sup>[5]</sup>。AdipoR1 主要存在于骨骼肌中,对球型脂联素亲和力较高,促进 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的活化;而 AdipoR2 主要存在于肝脏中,对全长脂联素亲和力较高,介导过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR $\alpha$ )信号通路的活化,两者都参与脂肪酸(FA)氧化<sup>[6-7]</sup>。脂联素与其受体的结合可通过促进胰岛素增敏、脂肪酸氧化、线粒体生物发生和介导抗氧化、抗炎作用,调节葡萄糖和脂质稳态<sup>[4]</sup>。血浆脂联素水平有性别差异,女性高于男性,而女性绝经期前后无明显差异,表明雄性激素抑制脂联素分泌,这可能与男性有较高的胰岛素抵抗和动脉粥样硬化风险有关<sup>[8]</sup>。

## 2 脂联素在冠心病中的作用

冠心病患者脂联素表达水平降低。金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)水平和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与 TIMP-1 的比值是动脉粥样硬化斑块稳定性和冠状动脉粥样硬化严重程度的独立预测因子<sup>[9]</sup>。临床观察表明,循环中总脂联素水平与心肌梗死风险呈负相关,但高脂联素水平的保护作用在晚期心血管疾病(如心力衰竭)中丧失甚至逆转<sup>[10]</sup>。严重心力衰竭时,脂联素水平可能因为高分解代谢状态而升高。研究发现,血浆脂联素水平升高是射血分数降低心力衰竭(HFrEF)死亡率和发病率的独立预测因子。在 HFrEF 中,高水平脂联素可导致预后不良,并可预测全因死亡率,与年龄、收缩压、心力衰竭持续时间和肌酐清除率等心血管危险因素无关<sup>[11]</sup>。慢性肾功能衰竭患者血浆脂联素水

基金项目:国家自然科学基金(81760069);陕西省重点研发计划(2018SF-116);延安医疗卫生攻关项目(2018KS-16)

作者单位:716000 延安大学附属医院(吕志慧,常小倩,薛万腾,宋延彬);716000 延安大学附属医院神经外科(李小龙)

通信作者:李小龙, E-mail:lixiaolongydfy@163.com

平与缺血性心脏病的发生率呈负相关。

### 3 脂联素在冠心病危险因素中的作用

#### 3.1 肥胖

肥胖是多种心血管疾病的危险因素。肥胖可以通过调节脂肪细胞因子影响癌症进展,包括增加致癌脂肪因子瘦素的产生以及减少脂联素的产生<sup>[12]</sup>。流行病学研究显示,肥胖患者血浆脂联素水平明显下降。脂肪组织可以大致分为白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT),根据解剖学标准,白色脂肪组织又分为皮下脂肪组织和内脏脂肪组织。肥胖会增加内脏脂肪组织,促使大量炎性细胞浸润,增加胰岛素抵抗,引发血管性疾病<sup>[3-9]</sup>。肥胖者的脂联素表达降低<sup>[13]</sup>。Framingham 心脏研究<sup>[14]</sup>的前瞻性长期随访数据显示,内脏脂肪组织是心血管疾病发生的独立预测因子。脂联素与脂蛋白代谢有关,特别是与高密度脂蛋白(HDL)和三酰甘油(TG)的代谢有关,脂联素能增加 HDL,降低 TG。

#### 3.2 2 型糖尿病

糖尿病是心血管疾病的独立危险因素之一,多项临床研究显示,2 型糖尿病患者的血浆脂联素水平明显下降。有研究表明,脂联素有广泛的生物活性,可提高胰岛素在靶组织、靶器官中的敏感性,这使得它在 2 型糖尿病和代谢综合征中发挥核心作用<sup>[12,15]</sup>。2 项针对脂联素缺乏小鼠模型的独立研究表明,噻唑烷二酮类药物(TZDs)的胰岛素增敏作用有部分是诱导脂联素的产生而介导的<sup>[5]</sup>。Qiao 等<sup>[13]</sup>的研究表明,低脂联素血症可导致妊娠期糖尿病(GDM),其特征是葡萄糖耐受不良、高脂血症。另外,该研究表明,胰岛素分泌不足、白色脂肪组织分解增强、肝脏葡萄糖和 TG 生成增加,介导了孕鼠脂联素缺乏引起的代谢障碍。Yan 等<sup>[16]</sup>的研究证明,糖尿病相关的低脂联素血症与线粒体生物发生受损有关,糖尿病患者更易发生心功能不全及急性心肌梗死。该研究还表明,脂联素刺激的线粒体生物发生和对糖尿病心肌梗死的增强保护依赖于 AMPK。血浆脂联素水平升高、尿脂联素和白蛋白排泄率降低、肾小球滤过率(GFR)降低提示脂联素具有保护肾功能不全和减少尿失禁的作用<sup>[4]</sup>。慢性肾脏病(CKD)主要由高血压和糖尿病引起,两者长期作用改变了肾脏的结构和功能。研究表明,尿脂联素可作为局灶性节段性肾小球硬化、蛋白尿、突发心血管疾病、肾功能恶化以及糖尿病肾病进展的

有效标志物<sup>[28]</sup>。尿脂联素在糖尿病患者中主要形成中分子量六聚体,而在正常受试者中仅形成低分子量三聚体,糖尿病患者尿脂联素水平高于正常人,并随着 CKD 风险增加而增加,可作为诊断慢性糖尿病肾病的新指标<sup>[27]</sup>。

#### 3.3 心肌缺血再灌注(I/R)损伤

心肌 I/R 损伤可导致左室射血分数下降。Sun 等<sup>[17]</sup>向小鼠心肌注射钙网蛋白(CRT)siRNA 抑制其心脏 CRT 的表达,再对小鼠进行短暂的左主干结扎,通过测量小鼠心功能、心肌凋亡和氧化应激水平,确定 CRT 在体内对 I/R 损伤发挥保护作用,该研究结果提示,脂联素通过 CRT 介导的抗凋亡和抗氧化作用,改善 I/R 损伤后左室功能,限制心肌梗死面积。脂联素在 I/R 损伤中发挥心肌保护作用时必须要有钙粘蛋白参与。赵林静等<sup>[18]</sup>通过建立 I/R 损伤小鼠模型,发现脂联素对心肌 I/R 损伤的保护作用可能与脂联素/磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路有关。Essick 等<sup>[19]</sup>的研究表明,脂联素在实验模型中可抑制病理性心脏重构,降低心肌氧化应激,避免心肌出现 I/R 损伤,具有心脏保护作用。

#### 3.4 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化发生的早期标志是内皮细胞活化,其特征是黏附分子表达增加<sup>[5]</sup>。脂联素可降低黏附分子表达,同时抑制巨噬细胞脂质积累和泡沫细胞形成。血清 TG 水平升高是内皮功能障碍的独立预测因子,脂联素可降低循环 TG 水平,改善内皮功能<sup>[20]</sup>。有研究表明,在家兔模型中,脂联素治疗可以显著减少腹主动脉粥样硬化斑块面积<sup>[9]</sup>。

脂联素还可通过抑制主动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制多种致动脉粥样硬化因子,发挥预防动脉粥样硬化作用。Sasso 等<sup>[21]</sup>的一项前瞻性研究证明,提高血浆脂联素水平可能有助于预防血管成形术后血管再狭窄。研究表明,血浆脂联素水平与血小板活化呈负相关,重组脂联素可以抑制血小板聚集,因此脂联素可作为一种内源性抗血栓形成因子<sup>[22]</sup>。另外,脂联素还可通过增强 NO-环磷酸鸟苷(cGMP)通路改善内皮依赖性平滑肌松弛障碍,发挥血管内皮保护作用<sup>[23]</sup>。

#### 3.5 高血压

脂联素已被证明对血压有直接影响,较低的循环脂联素水平被认为是高血压的风险预测因子。临床研究表明,血浆脂联素水平与肾素-血管紧张

素-醛固酮系统(RAAS)活性相关,脂联素可引起血压变化。在抗高血压治疗中,血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)已被证明可在 3~6 个月内提高脂联素水平<sup>[24]</sup>。RAAS 是调节血压的关键,RAAS 抑制剂如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 ARB 可提高血浆脂联素水平,这些抑制剂由于具有降低血压、保护心脏以及抗糖尿病的作用,在临床中得到广泛应用。然而,这些药物的治疗效果是否由脂联素介导还需进一步研究明确。

### 3.6 其他

心脏应激状态和神经激素释放(如血管紧张素 II 和内皮素)可引起心肌细胞肥大,最初为代偿反应,但随着心脏重构的进展,左室肥厚(LVH)会导致左室舒张和收缩功能障碍,最终导致心力衰竭。研究表明,脂联素可能参与抑制心肌肥厚<sup>[19]</sup>。代谢综合征患者发生恶性心血管疾病时会过度激活肾素-血管紧张素系统(RAS)和交感神经系统,促使血管收缩、大量促炎性因子释放、脂联素生成增加和分泌调节异常。

由于较高水平的脂联素才能发挥心血管保护作用,提高内源性脂联素水平为治疗心血管疾病提供了新的思路。多项荟萃分析发现,改善冠心病患者生活质量的方法,如生活方式的改变、饮食习惯的改变、运动,以及抗糖尿病药物、降脂药物和降压药物等,均可增加受试者的血浆脂联素水平<sup>[25]</sup>。阻断 RAS 的药物,包括 ACEI 和 ARB,已被证明可以提高血浆脂联素水平而不影响体质量<sup>[5]</sup>。使用普伐他汀可显著提高高胆固醇血症患者和糖耐量受损冠心病患者的胰岛素敏感性和血浆脂联素水平,调节 RAAS 活性,抑制心室重构,改善心功能及预后<sup>[4]</sup>。脂联素有望成为心血管疾病未来的治疗靶点。

### 参 考 文 献

[1] Esmaili S, Motamedrad M, Hemmati M, et al. Prevention of kidney cell damage in hyperglycaemia condition by adiponectin[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(3):148-152.

[2] Tan J, Tong A, Xu Y. Pancreatic  $\beta$ -cell function is inhibited by miR-3666 in type 2 diabetes mellitus by targeting adiponectin[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(6):e8344.

[3] Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22):4007-4020.

[4] Kim Y, Park CW. Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney

disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):E1782.

[5] Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic  $\beta$  cells and adipocytes[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(1):43-58.

[6] Vasiliauskaitė-Brooks I, Sounier R, Rochaix P, et al. Structural insights into adiponectin receptors suggest ceramidase activity[J]. *Nature*, 2017, 544(7648):120-123.

[7] Esmaili S, Xu A, George J. The multifaceted and controversial immunometabolic actions of adiponectin[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(9):444-451.

[8] Ohman-Hanson RA, Cree-Green M, Kelsey MM, et al. Ethnic and sex differences in adiponectin: from childhood to adulthood[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12):4808-4815.

[9] Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, et al. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:55-70.

[10] Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels [J]. *Circulation*, 2013, 127(22):2209-2221.

[11] Sente T, Gevaert A, Van Berendoncks A, et al. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HFrEF[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(6):753-769.

[12] Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10):E2519.

[13] Qiao L, Watzte JS, Lee S, et al. Adiponectin deficiency impairs maternal metabolic adaptation to pregnancy in mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5):1126-1135.

[14] Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(10):921-925.

[15] Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues [J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(2):101-109.

[16] Yan W, Zhang H, Liu P, et al. Impaired mitochondrial biogenesis due to dysfunctional adiponectin-AMPK-PGC-1 $\alpha$  signaling contributing to increased vulnerability in diabetic heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(3):329.

[17] Sun Y, Zhao D, Yang Y, et al. Adiponectin exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury partially via calreticulin mediated anti-apoptotic and anti-oxidative actions[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(1):108-117.

[18] 赵林静, 崔柳芬, 张金盈, 等. 脂联素后处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响及 ADP/PI3K/Akt 信号通路的作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(4):308-313.

[19] Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac

myocyte remodeling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3):H984-H993.

[20] Kajikawa M, Maruhashi T, Matsumoto T, et al. Relationship between serum triglyceride levels and endothelial function in a large community-based study [J]. Atherosclerosis, 2016, 249:70-75.

[21] Sasso FC, Pafundi PC, Marfella R, et al. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: the prospective AIRE Study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):24.

[22] Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, et al. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease [J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11:55-70.

[23] Wang Z, Wu Y, Zhang S, et al. The role of NO-cGMP

pathway inhibition in vascular endothelial-dependent smooth muscle relaxation disorder of AT1-AA positive rats: protective effects of adiponectin[J]. Nitric Oxide, 2019, 87: 10-22.

[24] Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(8):463.

[25] Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5):E1190.

(收稿:2019-08-02 修回:2019-11-23)

(本文编辑:胡晓静)



马上扫一扫

欢迎您访问《国际心血管病杂志》!