

白脂素在心血管疾病中的作用

杨硕 任明

【摘要】 白脂素 (Asp) 是新型糖原性脂肪因子, 主要以心脏、肝脏为靶器官, 具有促进炎症反应, 介导炎症反应发生、氧化应激、细胞凋亡等作用。近年来发现, Asp 与多种心血管疾病的发生、进展密切相关。该文介绍 Asp 与动脉粥样硬化、心肌梗死、高血压、扩张型心肌病的关系及相互作用机制, 以期临床诊疗提供新思路。

【关键词】 白脂素; 心血管疾病; 炎症反应

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.003

中国约有 3.3 亿人患有心血管疾病, 40% 的死亡是由心血管疾病引起的^[1]。目前已知众多脂肪因子参与心血管疾病的病理机制, 白脂素 (Asp) 作为新型脂肪因子能够促进代谢紊乱, 增加心血管疾病的发病风险^[2-3], 但亦能减轻动脉粥样硬化与氧化应激损伤, 起到心血管保护作用^[4]。近年来发现, Asp 在心血管疾病的发生、进展以及预后中起着重要作用。

1 Asp 的特征

Asp 是新发现的脂肪因子, 2016 年, Romere 等^[5]在研究新生儿早衰症时发现了白脂素, 其是由 15 号染色体 q21.1 的原纤维蛋白-1 (FBN1) 基因的最后 2 个 (65、66 号) 外显子编码、弗林蛋白酶 (furin) 切割原纤维蛋白前体 (FBN1 基因编码) C 端而来, 在人体的心脏、肝脏、肺等器官中均有表达^[6]。Asp 能够调节肝脏葡萄糖的释放, 在饥饿时增加葡萄糖和胰岛素的释放^[7], 还可以刺激下丘脑的摄食中心, 增加食欲和脂肪储存。抗 Asp 单克隆抗体可降低血糖、食欲和体质量, 证实 Asp 可能成为代谢性疾病的治疗靶点。有研究表明, Asp 有助于伤口愈合, 对心肌有保护作用, 并能够显著改善左心功能^[8], 它还可以改善糖尿病小鼠的心脏微血管内皮损伤^[9], 这为心血管疾病的诊疗提供了新思路。

2 Asp 与心血管疾病

2.1 Asp 与动脉粥样硬化

众所周知, 动脉粥样硬化主要由血管内皮损伤、脂质沉积和炎症等综合因素引起, 最近的研究

结果表明, Asp 会引发并加重血管内皮炎症^[2-3]。Lee 等^[10]认为 Asp 通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达和 JNK 磷酸化, 以剂量依赖的方式促进炎症、胰岛 β 细胞功能障碍和细胞凋亡。Jung 等^[11]认为 Asp 可激活骨骼肌中蛋白激酶 C- δ (PKC δ) 相关的内质网 (ER) 应激 / 炎症通路, 导致胰岛素敏感性受损。虽然血管内皮细胞炎症是内皮细胞胰岛素抵抗和动脉粥样硬化的启动器^[12], 但 Asp 的抗炎作用是通过激活 I κ B 激酶 β (IKK β) - 核因子 (NF) - κ Bp65, 促进 NF- κ Bp65 的核转位实现的^[13], 而不是通过氧化应激途径实现的^[13]。然而, 另 1 项研究证实 Asp 通过刺激 p38-Elk-1 通路和细胞内胆固醇外流, 上调三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒转运体 A1 和 G1^[4], 减少脂质堆积和动脉粥样硬化负荷, 还可下调炎症细胞因子白介素 (IL) -1 β 和 IL-6 的表达, 说明 Asp 可以减轻巨噬细胞的炎症反应, 延缓动脉粥样硬化进展^[4]。

上述各项研究结果不同, 可能是因为使用了不同的细胞模型和干预方法。

2.2 Asp 与心肌梗死

有研究发现, Asp 可以调节间充质基质细胞 (MSC) 的功能和活性, 改善心肌梗死^[14]。在缺血微环境中, Asp 可以保护 MSC 免受活性氧 (ROS) 生成和细胞凋亡的影响, 这种细胞保护作用是通过上调超氧化物歧化酶 (SOD) 2 蛋白表达和激活细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 1/2-SOD2 途径来实现的^[14]。SYNTAX 评分是评价冠状动脉病变负担和复杂程度的分级系统, He 等^[15]发现 Asp 水平的变化与 SYNTAX 评分呈正相关, 提示 Asp 可能是不稳定型心绞痛病变严重程度 (UAP) 的可行标

志物,可以预测 UAP 的严重程度^[16]。干细胞移植是治疗心脏损伤的新型治疗手段,但在临床实践中存在过氧化氢诱导的干细胞凋亡、ROS 造成的干细胞损伤等问题^[17]。1 项体内外研究表明,Asp 预处理可以增强 MSC 的归巢能力,改善心脏射血功能,减轻心肌重构。Asp 不影响 MSC 的增殖和迁移,但可通过激活 ERK- 线粒体 SOD 通路保护 MSC 免受过氧化氢诱导的损伤和凋亡。因此,Asp 可增强 MSC 的功能,提高 MSC 治疗心肌梗死的效果^[14],这提示 Asp 可能在干细胞移植治疗心肌梗死中起辅助治疗作用。

2.3 Asp 与高血压

Asp 可能在控制交感神经流出和血压方面起着至关重要的作用,室旁核(PVN)由小细胞神经元和大细胞神经元组成,是大脑中重要的整合位点,PVN 中的环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶 A(PKA)信号通路介导血管紧张素和丙二醛在增加交感神经活性中的作用^[18],参与交感神经兴奋和血压的调节。Wang 等^[19]研究表明 PVN 中的 Asp 可通过 cAMP 依赖的 ROS 产生诱导交感神经兴奋和升压反应,若在 PVN 中微量注射 Asp 可以增加 NADPH 氧化酶活性和超氧化物的产生,导致交感神经兴奋,从而升高血压与心率。如果抑制 NADPH 氧化酶或清除 PVN 中的超氧化物,不仅降低肾交感神经放电、平均动脉压和心率,而且会消除 Asp 在 PVN 中的作用。这为 Asp 在 PVN 中的作用提供了有力的证据。Wang 等^[20]发现 Asp 在 PVN 中的作用可能是通过 OR4M1 或 OLFR734 受体介导的,但由于目前缺乏这 2 种受体的特异性拮抗剂,因此无法确定 PVN 中调节交感神经兴奋的 Asp 受体。

2.4 Asp 与扩张型心肌病

扩张型心肌病是心脏病患者死亡的常见原因^[1]。较高 Asp 水平的扩张型心肌病患者比较低 Asp 水平患者发生不良心血管事件少^[21]。Wen 等^[22]发现在低氧条件下,Asp 直接诱导大鼠 H9c2 心肌细胞的保护作用,同时恢复线粒体呼吸过程。H9c2 心肌细胞经 Asp 处理后,非缺氧条件下细胞线粒体功能无明显变化,而缺氧条件下线粒体呼吸受损的细胞线粒体功能显著恢复。这表明,H9c2 心肌细胞中的 Asp 功能是由缺氧驱动的,可能只在细胞缺氧或缺血后才启动下游级联反应,相关机制仍需进一步研究。

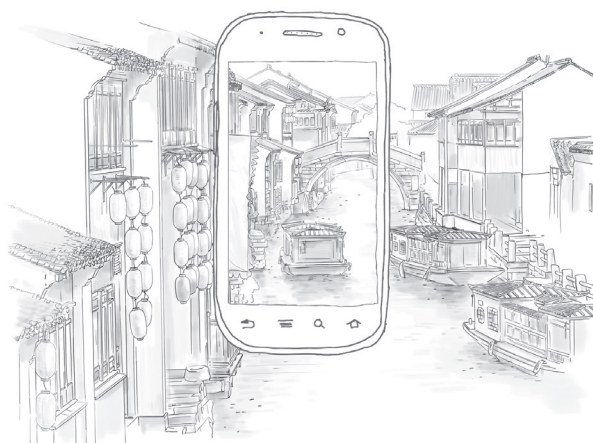
3 小结

Asp 参与心血管病变的发生、进展,与动脉粥样硬化、心肌梗死、高血压、扩张型心肌病等心血管疾病密切相关。Asp 在动脉粥样硬化的病理机制中的作用仍有争议,随着更多实验与临床研究揭示其与心血管疾病的关系,未来可能为了解心血管疾病的发病机制提供新的方向,也为心血管疾病的预防、诊疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. Biomed Environ Sci, 2022, 35(7):573-603.
- [2] Lu YL, Yuan WW, Xiong XW, et al. Asprosin aggravates vascular endothelial dysfunction via disturbing mitochondrial dynamics in obesity models[J]. Obesity (Silver Spring), 2023, 31(3):732-743.
- [3] Huang QQ, Chen S, Xiong XW, et al. Asprosin exacerbates endothelium inflammation induced by hyperlipidemia through activating IKK β -NF- κ Bp65 pathway[J]. Inflammation, 2023, 46(2):623-638.
- [4] Zou J, Xu C, Zhao ZW, et al. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):337.
- [5] Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. Cell, 2016, 165(3):566-579.
- [6] Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019:2521096.
- [7] Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin[J]. Diabetes, 2020, 69(4):559-566.
- [8] Donma MM, Donma O. Asprosin: possible target in connection with ghrelin and cytokine network expression in the post-burn treatment[J]. Med Hypotheses, 2018, 118:163-168.
- [9] 陈莎, 汪雄, 邱琛茗, 等. Spartin 和白脂素在糖尿病心脏微血管内皮损伤中的作用及其机制探讨[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(6):827-834.
- [10] Lee T, Yun SB, Jeong JH, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 486:96-104.
- [11] Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11):20888-20899.
- [12] Atkin M, Laight D, Cummings MH. The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo

- controlled trial[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(4):723-727.
- [13] 乔莞宁, 陈虹印, 张杨. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4):312-321.
- [14] Zhang ZB, Tan YZ, Zhu LW, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway[J]. Life Sci, 2019, 231:116554.
- [15] He YM, Shen L, Ge JB. Fallacies and possible remedies of the SYNTAX score[J]. J Interv Cardiol, 2020, 2020:8822308.
- [16] Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, et al. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: asprosin[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(8):1504-1505.
- [17] 刘舒恒. 间充质干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(12):1188-1192.
- [18] 王康, 殷洁, 张学丽, 等. 下丘脑室旁核内Toll样受体4轴对心肌梗死大鼠交感神经激活的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(7):755-759.
- [19] Wang R, Lin P, Sun HB, et al. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1):51.
- [20] Wang XL, Wang JX, Chen JL, et al. Asprosin in the paraventricular nucleus induces sympathetic activation and pressor responses via cAMP-dependent ROS production[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12595.
- [21] Patel KP, Mayhan WG, Bidasee KR, et al. Enhanced angiotensin II-mediated central sympathoexcitation in streptozotocin-induced diabetes: role of superoxide anion[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(2):R311-R320.
- [22] Wen MS, Wang CY, Yeh JK, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1):402.
- (收稿:2023-09-12 修回:2024-01-13)
(本文编辑:洪玮)



美景不止于方寸之间

回归自然生活·拥有健康人生

中宣部宣教局 中国文明网