

Fetuin-A 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的作用

高鑫宇 彭瑜 张钲

【摘要】 Fetuin-A 是一种具有多种功能的血浆糖蛋白,参与调节钙磷代谢、异位钙磷沉积和骨重建。研究发现,Fetuin-A 在心血管系统中也有重要的作用,可抑制冠状动脉钙化、促进冠状动脉粥样硬化发展和预测冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的严重程度及预后。

【关键词】 Fetuin-A;血管钙化;冠状动脉粥样硬化性心脏病;胰岛素抵抗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.010

Fetuin-A 是主要由肝细胞、脂肪细胞、成骨细胞、破骨细胞等合成的具有多种功能的血浆糖蛋白^[1],参与调节钙磷代谢、异位钙磷沉积和骨重建^[2]。近期研究发现,Fetuin-A 在心血管系统中同样有重要作用,主要包括:(1)抑制冠状动脉钙化;(2)通过多种途径促进冠状动脉粥样硬化的发生发展^[3];(3)预测冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病),特别是急性心肌梗死的严重程度及预后^[4]。

1 Fetuin-A 抑制冠状动脉钙化

Fetuin-A 可以促进骨矿化,提高骨密度,同时可以抑制血管钙化灶的形成。随着慢性肾脏病(CKD)患者血液透析时间延长,其血浆 Fetuin-A 水平逐渐降低,血管钙化病变逐渐加重^[5]。研究提示高水平 Fetuin-A 有助于减缓冠状动脉钙化灶的进展。

1.1 Fetuin-A 的特殊结构

Fetuin-A 属于半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族,其氨基末端有 2 个半胱氨酸蛋白酶抑制区域 D1 和 D2,具有大量酸性氨基酸残基(天冬氨酸或谷氨酸)的 D1 片段对游离钙离子有较强的结合力。此外,Fetuin-A 具有 2 个 N-连接糖基化位点及 3 个 O-连接糖基化位点,这些位点可进一步增强 Fetuin-A 与游离钙离子的亲和力。上述特性是 Fetuin-A 成为病理性矿化及软组织钙化抑制剂的结构基础^[6]。

1.2 Fetuin-A 抑制钙化的机制

Fetuin-A 通过形成富含 Fetuin-A 的高分子量复合物(FMC)及 calcioprotein 粒子(CPPs)等可溶性矿物质复合物抑制磷灰石沉淀的形成^[7]。CPPs 是主要由 Fetuin-A、钙磷矿物质、血清蛋白等形成的可溶性胶质,可确保血浆过饱和矿物质处于溶解状态。单体 Fetuin-A 通过吸收亚纳米级晶核前体物质阻止晶核的形成及晶体的生长,而 CPPs 可以暂时抑制过饱和矿物质溶液中矿物质的沉淀。在高磷酸盐喂养小鼠的血浆中发现一种富含 Fetuin-A 的 FMC 也具有上述作用^[8]。在 CKD 患者中评估血清 FMC 水平能反映血管钙化程度。随着 CKD 的进展,FMC/总 Fetuin-A 比值逐渐升高,而血浆游离 Fetuin-A 水平逐渐降低,提示 FMC 在抑制血管钙化中起主要作用,Fetuin-A 水平降低可以反映血管钙化的严重程度^[7]。

1.3 Fetuin-A 减缓冠状动脉钙化灶的进展

Fetuin-A 不仅可以抑制中晚期 CKD 透析患者动脉中膜钙化灶的发展,还可以抑制动脉内膜钙化灶的发生发展。用载脂蛋白 E 基因敲除小鼠构建 Fetuin-A 缺乏模型,发现在小鼠动脉粥样硬化病变中血管内膜而非中膜存在大量钙化灶^[9]。Baum 等^[10]研究显示,高水平 Fetuin-A 有助于减缓冠状动脉钙化灶的进展,而 Fetuin-A 水平相对较低的患者 1 年后冠状动脉钙化有明显进展。

2 Fetuin-A 促进冠状动脉粥样硬化发展

Fetuin-A 编码基因 AHSR 的多态性可以影响血浆 Fetuin-A 水平,而血浆 Fetuin-A 水平是心血

作者单位:730000 兰州大学第一医院心血管内科,甘肃省心脏临床医学中心,甘肃省心血管疾病重点实验室

通信作者:张钲,Email:zhangccu@163.com

管疾病的独立危险因素,与心肌梗死的发生发展相关^[11]。Weikert 等^[12]和 Zhao 等^[13]研究提示,在健康人群及 2 型糖尿病患者中,高水平 Fetuin-A 可增加冠心病的发病率,并与冠状动脉病变严重程度呈正相关。Dogru 等^[14]研究发现,在非酒精性脂肪肝患者中随着 Fetuin-A 水平的升高,提示血管功能障碍的不对称二甲基精氨酸(ADMA)及提示亚临床动脉粥样硬化的颈动脉内膜中层厚度等指标均明显升高,说明 Fetuin-A 可能通过多种途径促进动脉粥样硬化的发生发展。近期研究发现,Fetuin-A 可以直接或通过促进胰岛素抵抗间接发挥作用。

2.1 Fetuin-A 促进胰岛素抵抗

胰岛素受体是具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,胰岛素与其结合后可使酪氨酸激酶活化进而介导下游信号的转导。Fetuin-A 可以与胰岛素受体中串联的富含 β 亚基的纤维连接蛋白 3 型(FN3)结构域相结合,通过抑制胰岛素与胰岛素结合位点 α 亚基的结合抑制胰岛素受体磷酸化,阻断胰岛素受体底物-1(IRS-1)的活化和下游信号的转导,进而影响葡萄糖有效存储和运输,介导胰岛素抵抗^[15]。此外,机体通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)信号通路激活内皮细胞一氧化氮合酶活性,促进一氧化氮合成,胰岛素抵抗可导致一氧化氮合成减少而内皮素等促进血管收缩的血管活性介质合成增加,进一步损伤内皮功能^[16]。

Shim 等^[17]研究显示,青春期前儿童在剔除年龄、性别、体质量指数、血脂等影响因素后,Fetuin-A 与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈显著正相关,而与胰岛素敏感指数(QUICKI)呈显著负相关^[17]。上述结果同样在 Hizli 等^[18]关于 Fetuin-A 与心肌脂肪变性、皮下脂质堆积及胰岛素抵抗关系的研究中得到证实。

胰岛素抵抗(IS)促进血管平滑肌细胞(VSMC)源性泡沫细胞及单核细胞源性泡沫细胞表达趋化因子 fractalkine (CX3CL1) 及其特异性受体 CX3CR1,进一步介导白细胞的募集,并通过血管内皮细胞及白细胞的相互作用促进动脉粥样硬化进程^[19]。同时,胰岛素抵抗还可以通过促进斑块内炎症进展、VSMC 源性泡沫细胞凋亡、纤维帽厚度变薄等导致斑块稳定性降低^[20]。

2.2 Fetuin-A 的直接作用

Naito 等^[21]的研究结果显示,Fetuin-A 可以直

接作用于人脐静脉内皮细胞(HUVEC)及人主动脉平滑肌细胞(HASMC),促进动脉粥样硬化的发生发展。该研究提示体外培养的人单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、HUVEC、HASMC 表达大量 Fetuin-A,同时,Fetuin-A 在人类冠状动脉粥样硬化斑块、大鼠颈动脉再狭窄病变中含量丰富。Fetuin-A 可以通过刺激 HUVEC 表达白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1、细胞间黏附分子-1、E-选择素,促进局部单核细胞聚集及炎症进展。Fetuin-A 通过下调 B 类清道夫受体 CD36、A 类清道夫受体(SR-A)及胆固醇酰基转移酶-1 的表达,上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达,促进巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。同时,Fetuin-A 通过 PI3K/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)/c-Src 蛋白/核因子 κ B(NF- κ B)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 信号通路,促进 HASMC 细胞的增殖和迁移及 I 型胶原和 III 型胶原的表达^[21]。

3 Fetuin-A 预测冠心病严重程度及预后

Fetuin-A 除可促进动脉粥样硬化病变的发生发展外,还可以预测冠心病的严重程度及预后。Fetuin-A 作为负向急性期蛋白可以完全阻断 γ 干扰素(IFN- γ)及脂多糖(LPS)介导的高迁移率族蛋白 1(HMGB1)等炎性介质的释放,进而发挥抗炎特性^[22]。冠状动脉粥样硬化及冠状动脉狭窄时,Fetuin-A 与病变程度呈正相关,促进病变的发生发展。Akin 等^[23]发现,冠心病患者与冠状动脉正常患者相比,Fetuin-A 水平升高 1.5~3 倍,患者是否合并糖尿病对此并没有明显影响。而 Mori 等^[24]研究发现,冠心病三支病变患者与冠状动脉正常者相比,Fetuin-A 水平显著降低,这与 Akin 等^[23]的研究似乎相互矛盾。Zissimopoulos 等^[25]进一步对冠心病患者行 SPECT 心肌灌注断层显像,发现存在心肌坏死灶的患者与显像阴性的正常对照者相比,Fetuin-A 水平显著降低,存在可逆性缺血病变的患者 Fetuin-A 同样略有降低,提示影响 Fetuin-A 水平变化的主要原因是冠心病患者是否存在心肌坏死灶。

急性心肌梗死后,随着机体炎症进展,Fetuin-A 水平在短时间内迅速降低,且其降低的水平与心肌梗死严重程度及不良预后呈正相关^[26]。Feistritzer 等^[27]发现 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的 Fetuin-A 水平与心肌梗死范围呈负相关($r=-0.266$),与左室射血分数呈正相关($r=$

0.252), 即 Fetuin-A 较高患者心肌梗死严重程度较轻。在剔除心肌梗死范围、心梗后微血管阻塞(MVO)等影响因素后,按 Fetuin-A 水平三分位数间距分组,Fetuin-A 最高组较最低组心肌梗死 4 个月后不良左室重构发生率明显减少。

急性心肌梗死后 Fetuin-A 水平与患者死亡率呈负相关。Lim 等^[28]的研究共纳入 754 例急性冠脉综合征(ACS)患者,其中 STEMI 404 例,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)350 例,按 Fetuin-A 水平三分位数间距分组,随着 Fetuin-A 水平的降低,GRACE 危险分层评分及患者院内和出院 6 个月的死亡风险逐渐增加。Lim 等^[29]的另一项研究提示,低水平 Fetuin-A 的心肌梗死患者急性冠状动脉事件风险评分、心肌梗死后心力衰竭、院内死亡率及 1 年死亡率均明显增加。心肌梗死即刻及心肌梗死 3 d 后 Fetuin-A<140 mg/L 是 6 个月死亡率的独立危险因素,死亡率约为 Fetuin-A>140 mg/L 患者的 2 倍,而 Fetuin-A>140 mg/L 患者 6 个月生存率明显增加[阴性预测值(NPV)为 97%],即使在 CADILLAC 危险评分>6 的高危患者中,上述关联同样存在(NPV 为 90%)^[29]。

总之,Fetuin-A 除参与调节钙磷代谢、钙磷沉积和骨重建外,在心血管系统中也有重要作用。Fetuin-A 可以通过多种途径促进冠状动脉粥样硬化的发生发展,并可预测冠心病的严重程度及预后。

参 考 文 献

- [1] Mattinzoli D, Rastaldi MP, Ikehata M, et al. FGF23-regulated production of fetuin-A (AHSG) in osteocytes[J]. *Bone*, 2016, 83(1):35-47.
- [2] Holt SG, Smith ER. Fetuin-A-containing calciprotein particles in mineral trafficking and vascular disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10):1583-1587.
- [3] Mathews ST, Ren G, He X, et al. Ser312-phosphorylated fetuin-A: role in insulin action and insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1):S97-S97.
- [4] Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, et al. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(3):352-359.
- [5] Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, et al. Relationship between fetuin A, vascular calcification and fracture risk in dialysis patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158789.
- [6] Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein[J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2011, 5(2):124-146.
- [7] Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A and the cardiovascular system[J]. *Adv Clin Chem*, 2012, 56: 175-195.
- [8] Herrmann M, Kinkeldey A, Jahnke-Dechent W. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(8):197-201.
- [9] Sharqawy MM, Seif KA, Azim A, et al. Vascular and valvular calcification in dialysis patients: the role of fetuin-A[J]. *IJRSR*, 2012, 6(10):7084-7088.
- [10] Baum C, Garlicks CD, Achenbach S, et al. The role of fetuin-A for the development and progress of coronary artery calcification in a 12-months follow-up[J]. *Handmade Museum*, 2012, 50(10):856-862.
- [11] Fisher E, Stefan N, Saar K, et al. Association of AHSG gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(6):607-613.
- [12] Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke[J]. *Circulation*, 2008, 118(24):2555-2562.
- [13] Zhao ZW, Lin CG, Wu LZ, et al. Serum fetuin-A levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Biomarkers*, 2013, 18(2):160-164.
- [14] Dogru T, Genc H, Tapan S, et al. Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(5):712-717.
- [15] Goustin AS, Abou-Samra AB. The "thrifty" gene encoding Ahsg/Fetuin-A meets the insulin receptor: insights into the mechanism of insulin resistance[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(6):980-990.
- [16] Singh M, Sharma PK, Garg VK, et al. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(12):1703-1708.
- [17] Shim YS, Kang MJ, Oh YJ, et al. Fetuin-A as an alternative marker for insulin resistance and cardiovascular risk in prepubertal children[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(1):1-8.
- [18] Hizli S, Abaci A, Özdemir O, et al. Relation of fetuin A levels with cardiac, subcutaneous lipid accumulation and insulin resistance parameters in Turkish obese children[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(6):669-673.
- [19] Liu H, Jiang D. Fractalkine/CX3CR1 and atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(13/14):1180-1186.
- [20] Fadini GP, Ciciliot S. Vascular smooth muscle cells and monocyte-macrophages accomplice in the accelerated atherosclerosis of insulin resistance states[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(2):194-195.
- [21] Naito C, Hashimoto M, Watanabe K, et al. Facilitatory effects of fetuin-A on atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246(13):344-351.

- block on cardiovascular reaction and heart rate variability in elderly patients during anesthesia induction and endotracheal intubation[J]. *J Clin Anesth*, 2015, 27(2):140-145.
- [21] Xie X, Visweswaran R, Guzman PA, et al. The effect of cardiac sympathetic denervation through bilateral stellate ganglionectomy on electrical properties of the heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(1):H192-H199.
- [22] Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2004, 109(15):1826-1833.
- [23] Patel RA, Priore DL, Szeto WY, et al. Left stellate ganglion blockade for the management of drug-resistant electrical storm[J]. *Pain Med*, 2011, 12(8):1196-1198.
- [24] Yano K, Mitsuoka T, Hirata T, et al. Effect of bilateral stellectomy on electrical instability of the atrium in the dog with hypokalemia[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1992, 15(3):314-323.
- [25] Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines[J]. *Circulation*, 2008, 118(9):916-925.
- [26] Ogawa M, Tan AY, Song J, et al. Cryoablation of stellate ganglia and atrial arrhythmia in ambulatory dogs with pacing-induced heart failure[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(12):1772-1779.
- [27] Leftheriotis D, Flevari P, Kossyvakis C, et al. Acute effects of unilateral temporary stellate ganglion block on human atrial electrophysiological properties and atrial fibrillation inducibility[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(11):2111-2117.
- [28] Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Chronic low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines[J]. *Circulation*, 2011, 123(20):2204-2212.
- [29] Chinda K, Tsai WC, Chan YH, et al. Intermittent left cervical vagal nerve stimulation damages the stellate ganglia and reduces the ventricular rate during sustained atrial fibrillation in ambulatory dogs[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(3):771-780.
- [30] Dai M, Bao M, Zhang Y, et al. Low-level carotidbaro reflex stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting left stellate ganglion activity in an acute canine model[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(11):2203-2212.
- [31] Wang S, Zhou X, Huang B, et al. Spinal cord stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1):274-281.
- [32] Zhao Y, Jiang Z, Tsai WC, et al. Ganglionated plexi and ligament of Marshall ablation reduces atrial vulnerability and causes stellate ganglion remodeling in ambulatory dogs[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(10):2083-2090.

(收稿:2017-05-29 修回:2017-06-30)

(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~

(上接第 291 页)

- [22] Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5):625-633.
- [23] Akin F, Celik O, Altun I, et al. Relationship of fibroblast growth factor 23 and fetuin-A to coronary atherosclerosis[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(4):550-555.
- [24] Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(5):281-285.
- [25] Zissimopoulos A, Baloka L, Nagorni E, et al. Serum levels of fetuin-A in patients with coronary artery disease. Corellation with SPET myocardium scintigraphy[J]. *Hell J Nucl Med*, 2015, 18(Suppl 1):147.
- [26] Lim P, Danchin N, Simon T, et al. Inflammatory imbalance assessed by fetuin-A and CRP level is a strong predictor of outcome in acute coronary syndromes (from fast-MI registry) [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 3(1):4-5.
- [27] Feistritz HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Fetuin-A is related to infarct size, left ventricular function and remodelling after acute STEMI[J]. *Open heart*, 2015, 2(1):e000244.
- [28] Lim P, Collet JP, Moutereau S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(10):1835-1840.
- [29] Lim P, Moutereau S, Simon T, et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI])[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(1):31-37.

(收稿:2017-04-06 修回:2017-06-17)

(本文编辑:胡晓静)