

文章编号: 1004-0374(2010)04-0313-04

脂联素与心血管疾病

许轶洲*, 高 炎

(杭州市第一人民医院心内科, 杭州 310006)

摘 要: 脂联素是由脂肪组织分泌的一种细胞因子, 与心血管疾病密切相关。脂联素通过抗炎和抗氧化抑制动脉粥样硬化发生。脂联素可促进血管生成, 并具有保护心肌免受缺血再灌注损伤和减轻高压负荷导致的心肌肥厚的功能。脂联素主要通过激活腺苷酸活化的蛋白激酶、环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 等信号通路而发挥对心血管的保护作用。该文主要针对脂联素在心血管系统中的作用及其分子机制的研究进展作一综述。

关键词: 脂联素; 动脉粥样硬化; 血管生成; 再灌注损伤; 心肌肥厚

中图分类号: Q71; R54 **文献标识码:** A

Adiponectin and cardiovascular diseases

XU Yi-zhou*, GAO Yan

(Department of Cardiology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

Abstract: Adiponectin is secreted by adipose tissue and is highly associated with cardiovascular diseases. Adiponectin inhibits atherosclerosis through anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. Adiponectin promotes angiogenesis. Adiponectin protects hearts from ischemic reperfusion injury or myocardial hypertrophy induced by high pressure. The cardiovascular protection effects of adiponectin are mainly attributed to the activation of signaling pathways, including AMP-activated protein kinase pathway and cAMP-protein kinase A pathway. This article reviews the current knowledge about the role of adiponectin in cardiovascular systems and its molecular mechanisms.

Keywords: adiponectin; atherosclerosis; angiogenesis; ischemic reperfusion injury; myocardial hypertrophy

脂联素是脂肪组织分泌的血浆蛋白, 血浆含量高达 2~17 mg/mL^[1]。脂联素主要以三种寡聚形式存在: 三聚体、六聚体和高相对分子质量形式, 此外, 血浆中还能检测出含球形结构域的片段^[2]。目前认为脂联素是一重要的代谢调节因子, 它具有促进葡萄糖的利用和脂肪酸的氧化、降低血糖以及改善胰岛素抵抗的功能^[3]。此外, 脂联素还具有抗动脉粥样硬化的功能^[4]。近年研究表明, 脂联素在心肌缺血再灌注损伤以及病理性的心室重构等心脏病过程中发挥保护作用, 说明脂联素是一种重要的心血管功能调节因子。为此, 本文对脂联素在心血管疾病中的保护作用及其分子机制的研究进展作一综述。

1 脂联素与动脉粥样硬化

临床调查发现有明显冠状动脉疾病的患者体内, 血浆脂联素浓度低于年龄和平均体重指数相当

的对照个体^[5]。Pischon 等^[6]对无冠状动脉病史的男性进行了 6 年的随访, 发现血浆脂联素浓度高的男性患心肌梗塞的风险性显著低于浓度低的男性。Schulze 等^[7]发现男性糖尿病患者血浆中脂联素含量与冠状动脉疾病发病率呈负相关。动物实验表明, 脂联素敲除小鼠 (APN-KO) 在严重的血管损伤后新生内膜增生显著增加^[8]; 相反, 对于动脉粥样硬化的动物模型, 脂联素的过表达可显著减少硬化斑的形成^[4], 表明脂联素具有抗动脉粥样硬化的活性。

体外研究表明, 脂联素通过抗氧化和抗炎两方面抑制动脉粥样硬化的发生。动脉粥样硬化是一种炎症反应, 血管内皮细胞、单核-巨噬细胞、血

收稿日期: 2009-09-29; 修回日期: 2009-11-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30971187); 浙江省自然科学基金项目 (Y2091198)

* 通讯作者: E-mail: xuyizhou5@gmail.com

管平滑肌细胞参与其中。脂联素可抑制该炎症反应,从而抑制动脉粥样硬化发生。Ouchi等^[9]首次报道脂联素通过环磷酸腺苷-蛋白激酶A(cAMP-PKA)途径抑制TNF- α 对I κ B的磷酸化,从而抑制核因子- κ B(NF- κ B)的启动。目前认为,cAMP-PKA通路是脂联素抑制内皮细胞炎症反应的主要信号通路。此外,脂联素还可剂量依赖地抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的单核细胞与内皮细胞的黏附,该抑制效应主要是由于脂联素抑制了内皮细胞一些黏附分子,如血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、E-选择素、细胞间黏附分子1(ICAM-1)等的表达引起的^[10]。脂联素可减少巨噬细胞A类清道夫I型受体(MSR)的表达,剂量依赖性抑制巨噬细胞与氧化型LDL的特异结合及其的摄取,从而抑制巨噬细胞内胆固醇的含量及向泡沫细胞的转化^[11]。动脉粥样硬化都伴有平滑肌细胞的增生,而Arita等^[12]研究发现脂联素能抑制生长因子刺激的平滑肌细胞的增殖。可见,脂联素可通过抑制巨噬细胞的贴壁、降低其活性、减少脂蛋白的堆积、抑制平滑肌细胞增殖等多个方面而抑制动脉粥样硬化斑块的形成。

氧化应激贯穿动脉粥样硬化斑块的形成、发展的始终。研究表明,脂联素可降低氧化应激状态,这是它抗动脉粥样硬化作用机制的另一重要方面。Lautamaki等^[13]调查研究发现,2型糖尿病患者和冠心病患者脂联素血浆浓度与氧化型低密度脂蛋白(LDL)浓度呈负相关,提示脂联素可降低动脉壁的氧化应激状态。体外实验表明,脂联素球形结构域可剂量依赖性地抑制高低密度脂蛋白和高糖导致的内皮细胞活性氧的产生,cAMP-PKA信号通路在此过程中可能扮演重要角色^[14]。以上研究均表明脂联素可降低细胞氧化应激,但具体分子机制尚待深入研究。

2 脂联素与血管生成

肥胖和糖尿病常伴有血管稀薄化及再生功能减弱等血管病变,这些病变可能与低脂联素血症有关。Shibata等^[15]研究发现,APN-KO小鼠局部组织缺血后新血管生成显著低于正常小鼠,而脂联素的过表达可促进血管生成,无活性的腺苷酸活化的蛋白激酶(AMPK)的过表达削弱了缺血组织灌注的改善。这些数据表明,脂联素通过AMPK途径促进缺血损伤后血管的生成。与Shibata等研究相符,体外试验也证明脂联素通过AMPK信号通路刺激内皮细胞迁移并分化成毛细血管样结构^[16]。Ouchi等^[16]研究还表明,除AMPK通路外,脂联素对内皮细

胞的促迁移分化的功能还依赖于蛋白激酶Akt途径,而AMPK通路与Akt通路之间存在一定的交叉,AMPK可磷酸化Akt从而使之活化^[16]。此外,脂联素同样通过AMPK信号通路发挥抗内皮细胞凋亡作用^[17]。近来Ohashi等^[18]研究发现,脂联素通过环氧化酶-2(COX-2)促进缺血肌肉的血管再生。以上结果表明脂联素参与病理性血管生成的调节。

3 脂联素与心肌缺血再灌注损伤

肥胖相关的紊乱在缺血性心脏病的发生率、严重程度及预后等方面起重要的作用。Pischon等^[6]的临床研究发现,高的血浆脂联素水平与患心肌梗塞的危险性呈负相关。Kojima等^[19]发现,在严重的心肌梗塞后,脂联素水平迅速降低。严重心肌梗塞后降低的脂联素水平与血浆C-反应蛋白(CRP)水平呈负相关,这表明低脂联素血症与严重心肌缺血引发的炎症有关。

Shibata等^[20]的研究结果说明,缺血再灌注后,APN-KO小鼠心肌梗死面积比野生型小鼠大,APN-KO小鼠体内的梗死灶伴有心肌细胞凋亡和TNF- α 表达有关。相反地,在APN-KO小鼠和野生型小鼠体内,腺病毒介导的脂联素的表达能缩小梗塞面积,减弱心肌细胞的凋亡和TNF- α 的产生。因此,短时间给与脂联素在严重心肌梗塞的治疗可能有临床应用价值。研究还表明脂联素能抑制缺氧-再给氧的心肌细胞和纤维母细胞的凋亡^[20]。无活性的AMPK的过表达能阻滞脂联素的抗凋亡作用。与野生型小鼠比较,APN-KO小鼠在缺血-再灌注后AMPK在心脏中的活化明显减弱,说明脂联素通过AMPK信号通路抑制心肌细胞的凋亡。Russell等^[21]发现表达无激酶活性的AMPK的转基因小鼠,在体内缺血-再灌注损伤后心脏功能失常增加。深入研究表明,AMPK信号通路可能通过刺激葡萄糖运输和降低内质网压力,对缺血性心脏发挥有益的功能^[21]。Wang等^[22]发现,体外缺血-再灌注条件下,表达野生型AMPK的心肌细胞凋亡程度低于表达突变型AMPK的心肌细胞,脂联素可降低两种细胞的凋亡程度,表明脂联素对缺血-再灌注心肌细胞的保护作用部分依赖于AMPK通路。深入研究发现,AMPK通路介导脂联素刺激的心肌细胞一氧化氮(NO)的合成,却不参与脂联素抑制心肌细胞氧自由基产生的过程,具体机制仍有待深入研究^[22]。总之,AMPK信号通路在脂联素对缺血-再灌注损伤的心脏损伤中的保护作用中占重要地位。

此外, Shibata等^[20]研究发现, 抑制环氧化酶-2(COX-2)-前列腺素E₂途径可逆转脂联素对LPS诱导的TNF- α 生成的抑制作用, 抑制COX-2途径可逆转体内脂联素对梗死的保护性作用, 从而证明脂联素抗心肌缺血-再灌注损伤中的保护性功能还通过激活心脏细胞的COX-2实现的。在体外培养的心肌细胞中, 抑制COX-2通路不影响脂联素介导的AMPK活化; 相反地, AMPK的抑制作用也不影响脂联素对COX-2的诱导, 同样也不影响脂联素对LPS诱导TNF- α 生成的抑制作用。表明脂联素同时通过调节包括AMPK介导的抗凋亡作用和COX-2介导的抗炎作用两条不同途径, 保护心脏免受缺血-再灌注损伤。

4 脂联素与心室重构

许多肥胖患者都伴有病理性的心室重构, 而且胰岛素抵抗的早期临床症状便是心脏舒张性功能障碍。近来研究表明, 脂联素调节病理情况下心室重构。APN-KO小鼠心脏承受的压力负荷过大会导致心脏向心性肥厚和死亡率增加^[23]。相反地, 腺病毒介导的脂联素表达可降低心脏肥厚^[24]。脂联素高表达也可减轻血管紧张素-II诱导的心脏肥厚, 表明脂联素有抑制心脏病态生长的功能。因此, 肥胖个体的肥厚性心肌病很可能与低脂联素水平有关。

脂联素对心肌的保护作用主要通过AMPK信号通路实现的。AMPK为能量代谢途径中的中心感受器, 脂联素活化AMPK后可调节心肌细胞的生长代谢。在兔的新生肌细胞中, 脂联素通过活化AMPK而抑制 α -肾上腺素刺激引起的细胞内信号调节激酶(ERK)活化及心肌肥大^[24]。脂联素激活的AMPK在心肌细胞中还能增加葡萄糖和脂肪酸的吸收, 这些代谢功能可以影响心脏的改造。脂联素激活AMPK后可进一步活化氧化物酶体增殖物活化受体 α (PPAR α), 抑制血管紧张素-II促进的心肌纤维化^[25]。NF- κ B活化是导致心肌肥厚的重要信号通路之一, 体外实验表明, 脂联素还可通过AMPK通路抑制血管紧张素II促进的NF- κ B的活化^[26, 27]。以上研究均表明, 脂联素活化的AMPK通路负性调节与心肌肥厚过程相关的细胞内信号通路和代谢变化。

5 脂联素与慢性心力衰竭

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病的终末阶段。近来一些前瞻性研究发现, 与其他心血管疾病不同, 慢性心力衰竭患者血浆中脂联素水平显著升

高^[28], 且高脂联素血症与疾病严重程度^[29]以及死亡率呈正相关^[30]。Yamaji等^[31]研究发现, 慢性心力衰竭患者经 β 受体阻断剂卡维地洛治疗后, 血浆脂联素水平显著降低, 左心室射血分数显著升高, 且两者有显著的相关性。以上研究提示, 血浆脂联素可作为心力衰竭诊断及指导愈后的生物标记物。脂联素为一心血管保护因子, 为何在慢性心力衰竭患者表达却升高? 目前推测这可能是机体的一种反馈机制: 慢性心力衰竭产生的代谢异常以及炎症反应导致脂联素表达升高, 而心脏无法恢复正常功能, 所以血浆脂联素始终处于较高水平^[32]。心力衰竭患者高脂联素血症的意义及分子机制有待深入研究。

6 总结与展望

综上所述, 脂联素是一种脂肪组织分泌的激素, 对心脏和血管有保护作用。在血管中, 脂联素具有抗炎和抗动脉粥样硬化的作用, 并可促进血管生成。在心脏中, 脂联素通过抗炎和调节细胞代谢等途径, 调控心脏缺血再灌注损伤, 它还能抑制心脏肥厚性重构。因此, 脂联素可作为这些疾病诊断、治疗的良好靶点。

作为一种细胞因子, 脂联素激活的信号转导途径对其发挥生物学功能起着关键作用。目前认为脂联素在心血管系统主要活化AMPK、PKA等信号通路, 然而对其上下游分子认识仍不全面。2003年Yamauchi等^[33]首次克隆得到了脂联素的两个受体AdipoR1、AdipoR2, 并证实AdipoR1、AdipoR2介导了脂联素信号传递, 这一突破性的发现将有助于脂联素信号通路深入研究。2006年, Mao等^[34]进一步鉴定了支架蛋白(adaptor)APPL1是AdipoR1下游信号分子, 证实APPL1通过与脂联素受体结合介导脂联素信号转导及功能的发挥。近来, 我们课题组也利用酵母双杂交技术筛选到另一支架蛋白——活化的蛋白激酶C1受体(receptor for activated C-Kinase 1, RACK1)——可与AdipoR1结合并介导脂联素功能发挥^[35]。我们相信, 在上述基础上, 深入研究脂联素信号通路将有助于脂联素作用分子机制的阐明, 还能为心血管等疾病治疗提供新的靶标。

[参 考 文 献]

- [1] Goldstein BJ, Scalia R. Adipokines and vascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*, 2007, 7 (1): 25-33
- [2] Schraw T, Wang ZV, Halberg N, et al. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology*, 2008, 149 (5): 2270-82

- [3] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, 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. *Diabetes*, 2001, 50 (5): 1126-33
- [4] Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002, 106 (22): 2767-70
- [5] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (1): 85-9
- [6] Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 2004, 291 (14): 1730-7
- [7] Schulze MB, Shai I, Rimm EB, et al. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54 (2): 534-9
- [8] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*, 2002, 277 (29): 25863-6
- [9] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000, 102 (11): 1296-301
- [10] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, 100 (25): 2473-6
- [11] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001, 103 (8): 1057-63
- [12] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002, 105 (24): 2893-8
- [13] Lautamaki R, Ronnemaa T, Huupponen R, et al. Low serum adiponectin is associated with high circulating oxidized low-density lipoprotein in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism*, 2007, 56 (7): 881-6
- [14] Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*, 2006, 55 (6): 1840-6
- [15] Shibata R, Ouchi N, Kihara S, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of AMP-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem*, 2004, 279 (27): 28670-4
- [16] Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2004, 279 (2): 1304-9
- [17] Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res*, 2004, 94 (4): e27-31
- [18] Ohashi K, Ouchi N, Sato K, et al. Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. *Mol Cell Biol*, 2009, 29 (13): 3487-99
- [19] Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart*, 2003, 89 (6): 667
- [20] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*, 2005, 11 (10): 1096-103
- [21] Russell RR, Li J, Coven DL, et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury. *J Clin Invest*, 2004, 114 (4): 495-503
- [22] Wang Y, Tao L, Yuan Y, et al. Cardioprotective effect of adiponectin is partially mediated by its AMPK-independent antinflammatory action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297 (2): E384-91
- [23] Liao Y, Takashima S, Maeda N, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res*, 2005, 67 (4): 705-13
- [24] Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*, 2004, 10 (12): 1384-9
- [25] Fujita K, Maeda N, Sonoda M, et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (5): 863-70
- [26] Wang C, Li L, Zhang ZG, et al. Globular adiponectin inhibits angiotensin II-induced nuclear factor κ B activation through AMP-activated protein kinase in cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol*, 2010, 222 (1): 149-55
- [27] Shibata R, Ouchi N, Murohara T. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J*, 2009, 73 (4): 608-14
- [28] Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005, 112 (12): 1756-62
- [29] Nakamura T, Funayama H, Kubo N, et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J*, 2006, 70 (12): 1557-62
- [30] Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, et al. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J*, 2007, 71 (5): 623-30
- [31] Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, et al. Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure. *Circ J*, 2009, 73 (6): 1067-73
- [32] Okamoto H. Can adiponectin be a novel metabolic biomarker for heart failure? *Circ J*, 2009, 73 (6): 1012-3
- [33] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003, 423 (6941): 762-9
- [34] Mao X, Kikani CK, Riojas RA, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol*, 2006, 8 (5): 516-23
- [35] Xu Y, Wang N, Ling F, et al. Receptor for activated C-kinase 1, a novel binding partner of adiponectin receptor 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378 (1): 95-8