

- [14] Zhou F, Zee CS, Gong H, et al. Differential changes in deep and cortical gray matters of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study [J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(3): 431-436.
- [15] Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, et al. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging [J]. Am J Neuroradiol, 2002, 23(6): 985-988.
- [16] Marco R, Gallo A, Valsasina P, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI [J]. Neuroimage, 2005, 24(4): 1139-1146.
- [17] Ceccarelli A, Fillippi M, Neema M, et al. T2 Hypointensity in the deep gray matter of patients with benign multiple sclerosis [J]. Mult Scler, 2009, 15(6): 678-686.
- [18] Van Hecke W, Nagels G, Emonds G, et al. A diffusion tensor imaging group study of the spinal cord in multiple sclerosis patients with and without T2 spinal cord lesions [J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 30(1): 25-34.
- [19] Valsasina P, Rocca MA, Agosta F, et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients [J]. Neuroimage, 2005, 26(3): 822-828.
- [20] Agosta F, Absinta M, Sormani MP, et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study [J]. Brain, 2007, 130: 2211-2219.
- [21] Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31(2): 309-316.
- [22] Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations [J]. Neurology, 2001, 56(7): 926-933.
- [23] Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging [J]. J Neurol Sci, 2002, 195(2): 103-109.
- [24] 陈丽萍, 吴卫平, 郑奎洪, 等. 多发性硬化患者弥散张量成像及其与认知功能的关系 [J]. 中国医学影像学杂志, 2004, 12(1): 20-22.

(收稿日期: 2010-11-17 修回日期: 2011-01-24)

· 综 述 ·

## 脂联素与心血管疾病的研究现状与进展\*

王要鑫 综述, 莫新玲<sup>△</sup> 审校

(广西桂林医学院附属医院心内科 541001)

关键词: 脂联素; 心血管疾病; 高血压; 冠心病; 心功能不全

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2054-03

脂联素(adiponectin, APN)又称脂肪细胞补体相关蛋白(adipocyte complement related protein of 30 kD, Acrp30)、脂肪组织基因转录最丰富的物质(apM1)、AdipoQ以及凝胶结合蛋白(GBP28)。1995年, Scherer等首先从鼠的脂肪细胞分离出一种新基因, 将其编码的蛋白质命名Acrp30。1999年Arita等将其命名为脂联素, 并建立了可测定人的血浆中apM1产物浓度的方法。人类脂联素由244个氨基酸组成, 包含4个功能区: 氨基末端的分泌信号序列、胶原样结构域, 非同源序列和羧基末端的球形结构域。目前研究发现球形结构域是脂联素发挥功能的主要结构, 具有药理学活性。脂联素在血浆中通常以聚合体形式存在, 3个单体通过球形结构域连接成同源三聚体, 进一步以二硫键形成低分子量六聚体, 4~6个三聚体可汇聚成高分子量多聚体。目前, 已确认有2种脂联素受体<sup>[1]</sup>: AdipoR1和AdipoR2。前者在骨骼肌中表达最丰富, 是球形Acrp30的高亲和受体及全长型脂联素的低亲和受体; 后者在肝脏中表达最丰富, 是脂联素和球形Acrp30的中等亲和受体。

### 1 脂联素与心血管疾病的关系

**1.1 脂联素与高血压及左室肥厚** 目前多数研究支持高血压患者血浆脂联素水平明显降低, 在排除肥胖、体质量指数(BMI)、血脂等因素的影响仍有相关性。Iwashima等<sup>[2]</sup>研究了446例高血压患者和312例血压正常者, 发现原发性高血压组较血压正常组血浆脂联素水平明显降低, 经校正年龄、BMI及总胆固醇等因素后, 低脂联素血症为患原发性高血压的独立危险因素。国内张志伟等<sup>[3]</sup>对50例高血压患者的研究结果亦提示低脂联素血症与原发性高血压密切相关。Marcin等<sup>[4]</sup>研究了患者血浆脂联素浓度与血压的关系, 发现血浆脂联素浓度在高血压患者明显减低, 且与收缩压、舒张压、平均动脉压呈负相关, 认为脂联素在高血压发病过程中起一定作用。

有研究证实内皮的损害或功能紊乱已经成为高血压患者发生心血管事件的预兆<sup>[5]</sup>。血管内皮细胞能生成、激活和释放许多血管活性物质, 血管舒张因子一氧化氮(NO)的调节作用占有重要地位。研究亦显示高血压血管重构与平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖有关, 而脂联素可通过减少血小板源生长因子和成纤维细胞生长因子等介导的主动脉内皮

细胞 DNA 合成来强烈抑制 SMC 的增殖,提示脂联素可作为血管重构的调节剂<sup>[6]</sup>。Hattori 等<sup>[7]</sup>研究发现,球脂联素可以诱导平滑肌内皮细胞上的内皮一氧化氮合酶(eNOS)的活化,并可上调平滑肌内皮细胞上的内皮 eNOS 基因表达水平从而可以产生更多的一氧化氮。Hiroyuki 等<sup>[8]</sup>报道脂联素可保护过氧化物对内皮的损伤,促进一氧化氮合酶合成一氧化氮,从而有利于血管舒张。可见,脂联素具有一定的内皮保护功能。Ouchi 等<sup>[9]</sup>通过对高血压患者及脂联素基因敲除小鼠的血管舒张反应的研究,认为脂联素可成为内皮功能紊乱的标志。脂联素是否通过内皮保护机制来达到抑制高血压的发展乃至直接发挥降压作用,有待进一步研究。

心脏是高血压病较重要的靶器官之一,高血压对心脏的损害主要表现为心脏重构,主要造成左心室肥厚或(和)扩张。一些临床实验研究发现血清 APN 水平与高血压左室肥厚密切相关。国外有研究发现<sup>[10]</sup>脂联素在病理状态下可影响心脏重构。脂联素基因敲除小鼠(APN-KO)压力负荷过重可导致向心性心脏肥大和病死率增加。相反在 APN-KO、野生型和糖尿病 db/db 小鼠腺病毒介导的脂联素表达则减轻心脏肥大。2007 年 Mitsuhashi 等<sup>[11]</sup>进行了大规模流行病学研究,其研究结果亦支持低血清 APN 水平患者更易发生左室肥厚。该研究入选了 2 839 名日本男性工人,分析其 APN 水平与心电图诊断左室肥厚(ECG-LVH)的关系:与高血清 APN 水平比较,低血清 APN 水平组 ECG-LVH 的发生率显著升高,且与年龄、BMI 和收缩压等因素无关;在进一步调整高密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油和胰岛素抵抗等因素后这种关系仍然没有改变,证实了在低 APN 水平状态下更易发生左室肥厚。

**1.2 脂联素与冠心病** 冠心病(coronary artery disease, CAD)是严重危害人类健康的疾病,其发病率日益增高。目前,认为冠心病是由多种危险因素作用于不同环节所致,如年龄、性别、血脂、血压、吸烟、肥胖、糖尿病或糖耐量异常等。近年来,许多研究表明:脂联素与许多 AS 的危险因素如高脂血、原发性高血压等密切相关。因此,脂联素可能通过对这些危险因素起作用来调控动脉粥样硬化的发生、发展。

单核细胞附着分化为巨噬细胞,然后转化成泡沫细胞被认为是血管疾病发生、发展的关键过程,而动脉内膜增厚及中层平滑肌细胞增生并迁移至内膜下则被认为是动脉粥样硬化发生、发展的又一机制。脂联素抗炎、抗动脉粥样硬化作用是通过减少细胞内 NF $\kappa$ B 信号传递及黏附分子在血管内皮细胞上的表达来抑制单核细胞对内皮细胞的黏附,从而起到了抗动脉粥样硬化作用<sup>[12]</sup>。脂联素不仅能反映心血管疾病的状态,同时具有抗炎、抗凋亡、促进血管再生的作用。Shibata 等<sup>[13]</sup>研究发现与野生型大鼠相比,敲除了脂联素基因的大鼠心肌梗死 4 周后出现左心室扩张恶化,心肌细胞肥大加剧及收缩功能恶化,而两组大鼠心肌梗死面积没有差别。在注射了腺病毒介导的脂联素的心肌梗死大鼠左心室扩张则减小,左室功能改善。从上面研究可以看出,脂联素可能通过多种路径发挥其对心肌梗死后心肌的保护作用,通过这些作用,明显改善了心肌梗死后心室重构及心脏功能。脂联素不仅对心肌梗死后的心肌具有保护作用,而且脂联素水平还可以用来预测发生心肌梗死患者的预后情况。Shioji 等<sup>[14]</sup>研究发现,将接受了经皮冠脉介入治疗术的心肌梗死患者根据脂联素浓度分为高低两组,脂联素浓度高的一组 MACCE 事件(全因死亡、再梗死、冠脉再次重

建、因充血性心力衰竭入院、脑梗死)发生率较脂联素低的一组明显降低,并具有显著性差异。

刘岩等<sup>[15]</sup>为探讨人血浆脂联素与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系,对 172 例临床可疑冠心病患者进行冠状动脉造影,同时测定血浆脂联素水平,结果显示冠状动脉病变患者血浆脂联素水平明显降低,且随着冠状动脉病变 Gensini 积分(GS)的增加,血清脂联素值逐渐降低,在 GS 21 分以上的患者下降最明显,提示血浆脂联素水平随动脉粥样硬化病变程度的发展呈进行性下降。尹炯等<sup>[16]</sup>通过对经冠脉造影证实的 219 例冠心病患者观察分析,提出冠心病患者血清脂联素水平降低,可能是冠心病的一个新的独立危险因素。

但也有相反报道,Cavusoglu 等<sup>[17]</sup>发现,在稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高性心肌梗死患者中,随着脂联素水平的增加,患者全因病死亡率、心因病死亡率均增高。其机制目前尚不清楚。

目前,对脂联素的研究已深入到了分子水平,其中对脂联素基因+45 位 T/G 多态性研究较为常见。有研究表明其与 2 型糖尿病有关,但与冠心病的相关性报道相对较少,国内罗素新等<sup>[18]</sup>通过对 221 例造影证实为冠心病患者通过 PCR-RFLP 方法分析脂联素基因+45 位核苷酸 T/G 多态性结果表明其与冠心病无明显相关性。但此研究是否受地域、样本例数及研究方法的影响,脂联素基因+45 位核苷酸 T/G 多态性在冠心病的发病中的作用及其之间的相互关系有待于进一步研究。

**1.3 脂联素与心功能不全** 心功能不全是多种基础性心脏病自然病程的最终结果,以出现一系列与血流动力学相关临床症状为其表现形式。脂联素也可影响慢性心力衰竭的发展,新近的研究发现 CHF 患者血清脂联素水平呈现显著性升高<sup>[19]</sup>。姜红峰等<sup>[20]</sup>研究发现,以血浆脑钠肽(BNP)水平变化为参照进行对比,血浆脂联素水平具有同步增加的结果,经对数转换的分析结果亦说明脂联素与 BNP 的水平变化具有明显的正相关性,在消除体质量指数影响后,CHF 组脂联素水平仍然较对照组显著升高( $P < 0.01$ )。

George 等<sup>[21]</sup>对 175 例患者研究发现充血性心力衰竭患者脂联素浓度明显升高,而伴有糖尿病或缺血性心肌病的患者则明显降低,且与 C 反应蛋白呈负相关,表明脂联素可以预测病死率和患病率。

Tsutamoto 等<sup>[22]</sup>研究发现,血浆中总 APN 水平可作为独立预测 CHF 患者的一项指标,其评估死亡率的可信性明显优于高分子形式的 APN。Nakamura 等<sup>[23]</sup>研究也指出,血浆 APN 水平随 CHF 的严重程度而增长。由此推测,CHF 患者 APN 水平显著升高可能与 APN 抵抗有关。已有研究发现<sup>[24]</sup>,左室梗死小鼠 APN mRNA、APN 受体 R1 蛋白表达降低,这一现象提示可能存在 APN 抵抗现象。

然而,最近国外亦有研究<sup>[25]</sup>显示血浆 APN 浓度的高低与心功能不全发生的关系并不密切,其作用机制的复杂性有待于进一步阐明。

## 2 问题与展望

随着人们对脂联素的不断深入研究,发现有些研究结果相互矛盾,脂联素与高血压的因果关系、是否具有独立的降压作用以及其作用机制有待于进一步研究阐明。另外,脂联素与动脉硬化相关的炎性因子及血脂密切相关,可能在冠心病发病中起到重要作用,但还需要进一步研究来明确其相关机制,为脂

联素在冠状动脉硬化防治领域的应用提供理论基础。脂联素的研究将为临床对高血压、冠心病等心血管疾病的诊疗提供新的思路。随着研究的不断深入,其将为临床有效预防和治疗高血压病、冠心病等心血管疾病提供重要的理论指导和新的有效途径(例如外源性 APN 替代治疗是否在心血管疾病中发挥治疗作用等,但尚需临床试验来证实)。

#### 参考文献:

- [1] Beylot M, Pinteur C, Peroni O, et al. Expression of the adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 in lean rats and in obese Zucker rats[J]. *Metabolism*, 2006, 55(3): 396-399.
- [2] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 43: 1318-1324.
- [3] 张志伟, 林泽鹏, 徐彦, 等. 高血压病患者血清脂联素浓度的变化及其意义[J]. *岭南心血管病杂志*, 2005, 11(2): 13-14.
- [4] Marcin A, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(1): 72-77.
- [5] 张闽, 杨晔. 脂联素与高血压[J]. *临床荟萃杂志*, 2006, 21(11): 823-824.
- [6] Matsuda M, Shimomura L, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adiponectin-vascular axis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 487-492.
- [7] Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, et al. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(11): 1543-1549.
- [8] Hiroyuki M, Wu X, Mahadev K, et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(2): 264-270.
- [9] Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity[J]. *Hypertension*, 2003, 42(3): 231-236.
- [10] 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[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(4): 705-709.
- [11] Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men[J]. *Hypertension*, 2007, 49(6): 1448-1451.
- [12] Pilz S, Maerz W, Weihrauch G, et al. Adiponectin serum concentrations in men with coronary artery disease; the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health(LURIC) study[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 364(2): 251-258.
- [13] Shibata R, Izuniya Y, Sato K, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6): 1065-1069.
- [14] Shioji K, Moriawaki S, Takeuchi Y, et al. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2007, 71(5): 675-681.
- [15] 刘岩, 邹大进, 李慧, 等. 低脂联素血症是冠状动脉粥样硬化严重程度的重要标志[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(1): 5-8.
- [16] 尹炯, 蒲红, 潘晓明, 等. 冠心病患者血清脂联素水平降低[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(8): 685-688.
- [17] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2300-2308.
- [18] 罗素新, 雷寒, 柳青, 等. 脂联素基因+45 位核苷酸 T/G 多态性与冠心病的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(12): 1517-1522.
- [19] Andersson SE, Edvinsson ML, Björk J, et al. High Nt-proBNP is a strong predictor of outcome in elderly heart failure patients[J]. *Am J Geriatr Cardiol*, 2008, 17(1): 13-19.
- [20] 姜红峰, 李裕舒, 毛晓波, 等. 慢性心力衰竭时脂联素的表达[J]. *Clin Cardio(China)*, 2008, 24(4): 260-269.
- [21] George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentration in patients with congestive heart failure[J]. *Heart*, 2006, 92(10): 1420-1428.
- [22] Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(14): 1723-1729.
- [23] Nakamura T, Funayama H, Kubo N, et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure[J]. *Circ J*, 2006, 70(12): 1557-1562.
- [24] von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(2): 298-305.
- [25] David S, Frankel, Ramachandran S, et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure, The Framingham Offspring Study[J]. *J AM Coll Cardiol*, 2009, 53: 754-760.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-02-22)