

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.15.0876

·综述·

网膜素与心血管疾病关系的研究进展

陈智伟 综述, 陆士娟 审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院心内科, 海南 海口 570208)

【摘要】 网膜素(Omentin)是一种新发现的脂肪因子,由内脏脂肪组织中血管基质细胞特异性分泌表达,在皮下脂肪组织中表达甚微。研究发现其具有增强胰岛素敏感性、调节内皮细胞功能、舒张血管、促进血管再生、抗动脉粥样硬化、调节细胞分化等生理作用,在肥胖、胰岛素抵抗、炎症状态下表达明显降低,与糖尿病、肥胖高心血管疾病发生风险密切关联,其水平的变化是心血管疾病的发生、发展的机制之一。

【关键词】 网膜素; 肥胖; 胰岛素抵抗; 心血管疾病

【中图分类号】 R54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)15—2255—03

自从瘦素被发现以来,脂肪因子便成为研究热点。研究表明,脂肪组织不单是一个能量储存器官,而且还能分泌许多细胞因子,参与机体的炎症反应、胰岛素抵抗、细胞凋亡、碳水化合物以及脂质代谢等多项病理生理过程^[1-2],故脂肪因子表达与分泌异常将易于导致各类代谢性疾病以及心血管疾病的发生,如糖尿病、动脉粥样硬化、高血压病等。

网膜素是新近发现的一个脂肪因子,其表达分泌具有独特差异性,主要由内脏脂肪组织中血管基质细胞表达分泌,而在皮下脂肪组织中表达甚微^[3]。综合目前相关报道,发现其也参与胰岛素抵抗、炎症反应、内皮细胞功能调节、血管钙化等,与心血管疾病的发生密切关联,尤其对于揭示肥胖、糖尿病人群心血管疾病并发症的发生机制具有重要意义。因此本文综合近年来网膜素与心血管疾病之间的一些研究,从多方面阐述其与心血管疾病之间的联系。

1 网膜素的生物学特性

2006 年 Yang 等^[3] 在研究人网膜脂肪组织 cDNA 文库时首次发现一种表达异常丰富的物质,后将其命

名为网膜素。序列分析表明其 cDNA 长达 1 269 bp, 编码 313 个氨基酸。网膜素在人体中有两种亚型:网膜素-1 和网膜素-2, 其中主要以网膜素-1 的表达为主, 后面所提及的有关内容均指代网膜素-1。网膜素是一种分泌蛋白, 血液循环中能检测到其存在, 且不同个体存在着明显差异, Northern 印迹技术表明其在网膜脂肪组织血管基质细胞中高度表达, 血管基质细胞包括其脂肪细胞、纤维母细胞、内皮细胞, 但具体是由哪种细胞表达分泌目前暂不清楚。而在肠道、肝脏、心脏中, 网膜素表达较少, 在肾脏、肌肉组织中几乎不表达。

2 网膜素与肥胖

临幊上将肥胖分为腹型肥胖和外周型肥胖, 前者是指脂肪组织主要分布在内脏和上腹部皮下, 又称为内脏型肥胖。与外周型肥胖相比, 内脏型肥胖具有更高的胰岛素抵抗、2 型糖尿病、心血管疾病发生风险^[4-5]。这种脂肪组织分布的差异导致两种不同的预后, 可能与两种脂肪组织在分子表达的差异相关。RT-PCR 技术表明内脏脂肪组织中网膜素表达水平为皮下脂肪组织的 350 倍左右^[3], 具有明显表达

通讯作者: 陈智伟。E-mail: 345910086@qq.com

-
- [21] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361: 2005-2016.
- [22] Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial [J]. Stroke, 2008, 39: 2749-2755.
- [23] 冯秋花, 钱家乐. 探究 HbA_{1c} 对应激性与糖尿病性高血糖的鉴别作用 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(3): 351-352.
- [24] 苏燕玲, 马 兰. 急性脑梗死与糖化血红蛋白的相关性分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(19): 2116-2119.
- [25] 中华医学会神经病学分会. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 154-160.
- [26] Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register [J]. Stroke, 2003, 34: 1457-1463.
- [27] Executive summary: standards of medical care in diabetes—2009 [J]. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl 1): S6-S12.
- [28] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目标的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 371-374.
- [29] Chalmers J. ADVANCE study: objective, design and current status [J]. Drugs, 2003, 63: 39-44.
- [30] ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 2010, 3: 1575-1585.
- [31] Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect [J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1618-1620.
- [32] Karen LF, Scott EK, Robert JA, et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42: 227-276.

(收稿日期: 2014-02-11)

差异性。超重、肥胖患者网膜素-1 表达和分泌均明显下降,且与 BMI、腰围、瘦素水平、HOMA-IR 指数呈负相关,而与心血管保护因子脂联素和 HDL 呈正相关^[6]。肥胖患者体重减轻后,循环中网膜素水平有所上升,胰岛素敏感性增加,且瘦素水平有所下降^[6-7]。因此,网膜素不但可成为肥胖的判定指标,同时还是肥胖患者罹患心血管疾病的预测指标。

3 网膜素与糖尿病

研究显示网膜素能增强胰岛素介导的皮下脂肪组织葡萄糖转运,通过促进 AKT 磷酸化从而增强胰岛素敏感性,但不具有内在的胰岛素模拟效应,单独存在时对基础糖摄取无影响^[3]。结果表明,1型糖尿病、糖调节受损和2型糖尿病患者血液中网膜素水平均降低,但在糖负荷实验前后受试者体内网膜素水平无明显变化^[8-10]。大规模人口调查发现,糖尿病患者一级亲属通常存在胰岛素抵抗,其血清网膜素亦是下降的^[11]。从基因学角度来看,其基因位点在染色体 1q22-q23 区域,该区域与 2 型糖尿病的发生存在关联^[12]。因此我们可推测网膜素水平变化与糖尿病的发病密切相关。

此外,临床研究发现多囊卵巢综合征(PCOS)患者常伴随有高胰岛素血症,该类患者循环中网膜素是降低的,在使用二甲双胍治疗后胰岛素抵抗明显改善,且血清中网膜素水平有所增加^[13-15]。而且胰岛素和葡萄糖分别能够呈剂量依赖性地降低网膜素在网膜组织中转录、表达以及分泌水平,长时间向机体输入胰岛素和葡萄糖人为地造成的高胰岛素血症,能降低健康受试者循环中网膜素水平^[13]。以上说明血糖、胰岛素对网膜素表达存在负性调节,糖尿病患者高血糖、高胰岛素血症状态可能是其表达水平下调机制之一。

糖尿病患者通常存在低度炎症状态、血管内皮细胞功能紊乱、血液凝固及纤维蛋白溶解系统活性异常等。与非糖尿病人群相比,糖尿病患者心血管病的发生率及死亡率明显增加^[16],而网膜素与胰岛素抵抗以及后面所谈及的炎症、内皮功能失调的紧密关联。因此网膜素水平的下降可能是糖尿病患者心血管系统功能失调原因之一。

4 网膜素与心血管系统功能

网膜素能够调节血管内皮细胞功能、促进血管再生、抑制血管钙化形成^[17]。研究发现其能够增加小鼠缺血肢体血流的恢复以及毛细血管密度^[18]。对于离体的小鼠动脉,不论其内皮完整还是被剥除,均能抑制去甲肾上腺素所导致的血管收缩效应,其主要机制是通过对 NO 合酶的第 1177 位丝氨酸磷酸化,从而促进血管内皮细胞 NO 的生成,产生血管舒张效应,但在内皮完整状态下,其抑制效应更强^[19]。然而这是否是肥胖患者易于发生高血压的原因,目前暂不明确,但已有研究证明高血压患者循环中网膜素水平是降低的^[20]。

心外膜脂肪组织与网膜脂肪组织胚胎起源层相

同,网膜素在心外膜和网膜脂肪组织都有表达,而且由于在心外膜脂肪组织和血管壁以及心肌之间没有纤维筋膜层,故网膜素可直接作用于整个心脏^[21]。将心肌细胞置于 2 型糖尿病患者心外膜脂肪组织的培养基中后,其收缩功能明显下降,在加入重组的网膜素后,心肌细胞收缩功能减弱现象消失,以上说明网膜素水平的降低参与 2 型糖尿病患者心功能不全的发生,其对心脏收缩功能具有保护作用^[22]。

5 网膜素与心血管炎症

研究表明,心血管疾病的发生与炎症存在密切关联^[23],动脉粥样硬化亦是一个慢性炎症过程^[24]。银屑病是一种 T 细胞介导的慢性炎症性疾病,该类人群存在较高的心血管疾病发生率,且该病与动脉粥样硬化具有类似的病理基础^[25]。有学者发现,银屑病患者网膜素水平低于正常对照组,并与病情严重程度呈负相关^[26-27]。此外,在克罗恩病、类风湿关节炎、膝骨关节炎等炎症性疾病中^[28-30],其表达水平亦是降低的。以上说明炎症可能对网膜素表达存在负性调节。

ICAM-1(细胞间粘附分子)和 VCAM-1(血管细胞粘附分子)是内皮细胞功能受损的重要标志物。动脉粥样硬化早期,白细胞从粘附于血管内皮细胞到最后穿过血管内皮细胞完成对血管壁的浸润,这一系列过程均需要细胞粘附分子的参与^[31-32]。网膜素能够抑制平滑肌细胞(SMCs)中 TNF-α 所介导 p38 和氨基末端激酶(JUN)的磷酸化,降低血管细胞粘附分子(VCAM-1)的表达,从而抑制单核细胞对 SMCs 的粘附。活性氧的产生是 TNF-α 诱导炎症反应的重要机制,而网膜素能够抑制 SMCs 中 TNF-α 介导的活性氧的产生^[33]。在对脐静脉内皮细胞的研究中,发现网膜素通过抑制 TNF-α 介导的 NF-κB 活性增加和 ERK 的磷酸化,从而抑制 ICAM-1、VCAM-1 表达,使得巨噬细胞粘附能力明显下降^[34]。但在缺乏 TNF-α 的情况下,网膜素并不影响上述分子的表达^[33-34]。以上说明,网膜素通过抑制 TNF-α 介导的信号通路,下调粘附分子的表达,减轻炎症细胞对血管壁的浸润。因此,其不但具有抗炎作用,而且还具有抗动脉粥样硬化作用。

炎症状态下网膜素表达水平下降,这可能加剧炎症因子对血管壁造成的损害。Lin 等^[35]通过对代谢综合征患者研究发现,合并颈动脉粥样硬化组网膜素水平明显低于非合并颈动脉粥样硬化组,且网膜素水平与颈动脉内膜厚度呈负相关。因此,可以推测网膜素水平下降可能是动脉粥样硬化发生和进展的机制之一。

6 展望

网膜素是一种心血管保护因子,对于心血管正常功能的维持具有重要作用,其水平的变化参与了心血管疾病的发生发展,但对于机体如何调节网膜素的表达以及更深层次的作用机理目前仍不明确,且其生理效应还有待进一步拓展。新近研究表明,网膜素还具有抑

制肿瘤细胞增殖和调节骨细胞分化作用^[36-37]。综合现阶段研究成果,发现网膜素是探索肥胖及糖尿病患者高心血管疾病发生风险机制的一个良好切入点,随着研究的深入展开,其必将对肥胖及糖尿病心血管疾病的发生机理以及防治策略的研究产生重要影响。

参 考 文 献

- [1] Raucci R, Rusolo F, Sharma A, et al. Functional and structural features of adipokine family [J]. Cytokine, 2013, 61(1): 1-14.
- [2] Piya MK, McTeman PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin [J]. J Endocrinol, 2013, 216(1): 1-15.
- [3] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of Omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(6): 1253-1261.
- [4] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome [J]. Endocr Rev, 2000, 21(6): 697-738.
- [5] Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006, 3(1): 35-42.
- [6] De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity [J]. Diabetes, 2007, 56(6): 1655-1661.
- [7] Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum Omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men [J]. J Sports Sci, 2010, 28(9): 993-998.
- [8] Tan BK, Pua S, Syed F, et al. Decreased plasma Omentin-1 levels in Type 1 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2008, 25(10): 1254-1255.
- [9] Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum Omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type-2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(1): 29-33.
- [10] Yan P, Liu D, Long M, et al. Changes of serum Omentin levels and relationship between Omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(4): 257-263.
- [11] Akbarzadeh S, Nabipour I, Assadi M, et al. The normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus have low circulating Omentin-1 and adiponectin levels [J]. Cytokine, 2012, 58(2): 295-299.
- [12] Vionnet N, Hani EH, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24 [J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(6): 1470-1480.
- [13] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome [J]. Diabetes, 2008, 57(4): 801-808.
- [14] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Metformin treatment may increase Omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. Diabetes, 2010, 59(12): 3023-3031.
- [15] Shaker M, Mashhadani ZI, Mehdi AA. Effect of treatment with metformin on Omentin-1, Ghrelin and other biochemical, clinical features in PCOS patients [J]. Oman Med J, 2010, 25(4): 289-293.
- [16] Mangiapane H. Cardiovascular disease and diabetes [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 771: 219-228.
- [17] Duan XY, Xie PL, Ma YL, et al. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway [J]. Amino Acids, 2011, 41(5): 1223-1231.
- [18] Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, et al. Fat-derived factor Omentin stimulates endothelial cell function via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. J Biol Chem, 2012, 287(1): 408-417.
- [19] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(4): 668-672.
- [20] 黄瑞, 龙莉娟. 42例原发性高血压患者血浆网膜素-1水平及与血压、胰岛素抵抗的关系[J]. 重庆医学, 2012, 41(13): 1290-1292.
- [21] Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: A novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease [J]. Trends Cardiovasc Med, 2010, 20(5): 143-148.
- [22] Greulich S, Chen WJ, Maxhera B, et al. Cardioprotective properties of Omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59697.
- [23] Raman K, Chong M, Akhtar-Danesh GG, et al. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease [J]. Can J Cardiol, 2013, 29(1): 67-74.
- [24] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.
- [25] Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, et al. Heart disease in psoriasis [J]. J AM Acad Dermatol, 2007, 57(2): 347-354.
- [26] Takahashi H, Tsuji H, Honma M, et al. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis [J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(2): 113-116.
- [27] Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity [J]. Br J Dermatol, 2012, 167(2): 436-439.
- [28] Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human Omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1732(1-3): 96-102.
- [29] Senolt L, Polanská M, Filková M, et al. Vaspin and Omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(7): 1410-1411.
- [30] Xu L, Zhu GB, Wang L, et al. Synovial fluid Omentin-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis [J]. J Investig Med, 2012, 60(3): 583-586.
- [31] Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation [J]. Circ Res, 2001, 89(9): 763-771.
- [32] Meigs JB, Hu FB, Rifai N, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2004, 291(16): 1978-1986.
- [33] Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-α-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 686(1-3): 116-123.
- [34] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF-α-induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-κB pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(2): 401-406.
- [35] Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome [J]. Diabetologia Res Clin Pract, 2011, 93(1): 21-25.
- [36] Zhang YY, Zhou LM. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 698(1-3): 137-144.
- [37] Xie H, Xie PL, Luo XH, et al. Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(4): 1425-1436.

(收稿日期:2013-12-28)