

[文章编号] 1007-3949(2010)18-03-0331-03

· 文献综述 ·

内脂素与动脉粥样硬化性相关疾病

康静综述, 成蓓审校

(华中科技大学同济医学院附属协和医院高干科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 内脂素; 动脉粥样硬化; 动脉粥样硬化性相关疾病

[摘要] 目的 内脂素是新近发现的由内脏脂肪细胞高表达的一种脂肪细胞因子, 具有类胰岛素作用。近年来的许多研究表明, 内脂素与缺氧、易损斑块破裂、内皮功能紊乱、血管增生、炎症和糖脂代谢等密切相关, 与动脉粥样硬化的发生和发展过程密切相关。内脂素的发现为研究动脉粥样硬化性相关疾病的发病机制增加了新的思路, 为动脉粥样硬化性相关疾病的防治提供了一个新的靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Relationship Between Visfatin and Atherosclerosis-related Diseases

KANG JING and CHENG BEI

(Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

[KEY WORDS] Visfatin, Atherosclerosis, Atherosclerosis-related diseases

[ABSTRACT] Visfatin is a newly found novel adipokine having high expression in adipocyte. It not only can produce insulin-like effect but also is related to oxygen deficit, vulnerable plaque rupture, endothelial dysfunction, angiogenesis, inflammation and metabolism of glucose and lipid. Visfatin may play an important role in the progress of atherosclerosis. The finding of visfatin will provide new ideas in studying the atherosclerosis-related diseases which will provide new target for the atherosclerosis-related disease therapy.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种由脂质代谢异常、血液凝固失调及与遗传、环境等因素有关的血管慢性炎症共同导致的疾病, 其形成与动脉血管内皮细胞和血管平滑肌细胞受损有关。As 多见于 40 岁及以下的中老年人, 随着社会人口的老齡化, As 性相关疾病 (如心脑血管疾病、糖尿病、代谢综合征和肾脏疾病等) 的发病率逐年上升。脂肪组织一直被认为是仅供能量储备的终末分化器官, 然而瘦素的发现以及对脂肪因子研究的深入, 脂肪组织旺盛的内分泌功能亦逐渐为人们所认识, 脂肪组织不仅是机体能量储存器官, 而且也是一个内分泌器官^[1]。内脂素是一种由内脏脂肪组织分泌的细胞因子, 由 Fukuhara 等^[2]首先发现。近年来的许多研究表明, 与缺氧、易损斑块破裂、内皮功能紊乱、血管增生、炎症和糖脂代谢等密切相关, 与 As 的发生和发展过程密切相关, 因此, 有望为 As 研究提供新的分子靶点。本文对与 As 性相关疾病的研究现状作一简要综述。

1 visfatin 的发现与结构

Samal 等^[3]在有活性的外周血淋巴细胞中发现一个细胞因子, 具有促进 B 淋巴细胞成熟的功能, 将其命名为前 B

细胞克隆增强因子 (PBEF), 人体和动物实验中均发现 PBEF 主要在内脏脂肪中高表达。Fukuhara 等^[2]在差异显示 PCR 方法筛查内脏脂肪和皮下脂肪基因表达产物时, 发现了一个在内脏脂肪组织特异性高表达的 mRNA, 测序表明它与 PBEF 结构一致, 由于其主要由内脏脂肪组织分泌产生, 因此将之命名为内脏脂肪素 (内脂素)。人类 visfatin 基因位于染色体 7q22.1 和 7q31.33 之间, 长 37.4 碱基对, 包含 11 个外显子和 10 个内含子, 编码相对分子质量为 52 kDa 由 473 个氨基酸残基组成的多肽。外显子 1 编码 5' 非编码区和信号肽区, 外显子 11 编码 3' 非编码区和羧基端, 所有的外显子/内含子剪接点均符合 AG/GT 规律。visfatin 基因的 5' 端位于转录起始点上游 3.2 kb 的序列中, 有两个特殊的启动子区, 近端启动子区和远端启动子区, 因为结合位点的不同而导致不同组织特异性的 visfatin 表达, 这在一定程度上提示 visfatin 在不同组织中的表达有所不同。最近揭示的鼠 visfatin 的晶体结构表明, 具有功能活性的 visfatin 为同源二聚体, 每个单体分别提供一个活性位点以催化烟酰胺与磷酸核糖焦磷酸生成烟酰胺核苷酸, 虽然与其他磷酸核糖转移酶之间缺乏同源序列, 但在三级结构上与嗜酸菌的 Nampt 二聚体结构颇为相似, 因而被认为属于 ⊕ 型 Nampt。

2 内脂素的表达与调控

visfatin 主要在内脏脂肪组织中高表达, 白色脂肪组织中的巨噬细胞是 visfatin 的主要来源, 由成熟脂肪细胞分泌的却不多。然而, visfatin 的表达并不只限于内脏脂肪组织, 在

[收稿日期] 2009-11-20 [修回日期] 2010-02-11

[作者简介] 康静, 博士研究生, 研究方向动脉粥样硬化机制研究, Email 为 kangj97@sina.com。成蓓, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向老年心血管病及动脉粥样硬化机制研究, Email 为 chengbe81@vahoo.com.cn。

骨髓基质细胞、活化淋巴细胞、肝脏、脾脏、子宫、胸腺、胰腺、肌肉组织以及胎膜中均有表达。在急性肺损伤动物模型的支气管肺泡灌洗液和脓毒血症患者的中性粒细胞中, visfatin 的表达亦明显增加^[4]。作为内源性炎症因子家族的一个新成员, visfatin 与免疫细胞的信号转导、凋亡、物质代谢、凝血、炎症、获得性免疫激活和组织修复等生理过程关系密切, 同时 visfatin 在细胞内具有 Nampt 的活性, 参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的生物合成, 在细胞氧化还原反应中起重要作用。由于 visfatin 的功能多样性, 其表达受多种因素的调控。体外研究表明, 地塞米松可以诱导 visfatin 基因在 3T3-L1 脂肪细胞中的表达, 使其水平明显增加; 而生长激素、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、异丙肾上腺素、白细胞介素 6 (IL-6) 则下调 visfatin 的表达, 并且对 visfatin 作用呈时间和剂量依赖性。另外, 霍乱毒素、血小板凝集抑制剂福斯高林 (forskolin) 则通过激活 Gs 蛋白耦联信号途径明显下调 visfatin 的表达^[5]。研究者观察到, 对给予罗格列酮和非诺贝特治疗的糖尿病模型大鼠, 其内脏脂肪组织中 visfatin mRNA 的表达水平明显增加。Tupaev 等^[6]用 cDNA 芯片和实时定量 PCR 筛选一氧化氮 (NO) 诱导的单核细胞差异表达基因时发现, NO 可诱导 visfatin 基因上调 5.5 倍。Patrone 等^[7]在应用干扰素 α (NF- α) 促进 B 细胞分化的实验中也发现, NF- α 可以上调 B 细胞中 PBEF 的表达。近年来也有人报道, visfatin 的释放受血糖水平的调节^[8]。血糖浓度的升高导致了 visfatin 浓度的升高, 但这种效应可以被外源性胰岛素或者生长抑素所抑制。在葡萄糖刺激下, 培养的皮下脂肪和内脏脂肪组织也能释放出等量的 visfatin 而且这种效应呈时间和剂量依赖性。但是大多数学者认为, 短期的血糖升高, 例如进餐对其影响不大, 但是长期的血糖升高, 例如糖尿病可能引起 visfatin 的代偿性升高, 其中有研究推测是胰岛素或者 visfatin 的信号转导通道受损引起的反馈调节。

3 内脂素与动脉粥样硬化性相关疾病

3.1 内脂素与冠心病

visfatin 能抑制中心粒细胞的凋亡, 调节 NAD 依赖的蛋白乙酰转移酶活性, 促进血管平滑肌细胞成熟^[9], 促进新生血管的生成, 增加细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达, 从而诱导白细胞在内皮细胞和主动脉内皮的黏附^[10]。研究发现^[11], 冠心病患者的动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞和巨噬细胞中均有 visfatin 的高表达, 而且它还可能介导了斑块的不稳定性及急性心肌梗死的发生, 急性心肌梗死患者破裂斑块局部表现出更显著的 visfatin 免疫染色。由于不稳定粥样硬化斑块中氧化型低密度脂蛋白和炎症因子的增加, 上调了人单核细胞 visfatin 的表达, 提示 visfatin 可能在斑块失稳定性中发挥一定作用。基质金属蛋白酶 (MMP) 是参与 As 斑块发生、发展和破裂过程的关键酶, MMP 可以降解细胞外基质, 使纤维帽变薄, 导致斑块破裂。visfatin 具有增强单核细胞分泌 MMP-9 的活性的功能^[12], 此外, visfatin 还能够诱导人脐静脉内皮细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9^[13], MMP-2 在冠心病患者中与冠状动脉病

变程度呈明显正相关^[14]。由此推断, visfatin 在 As 的形成和斑块稳定性降低方面发挥着关键作用, 对冠心病的发生与发展起着一定的作用。

3.2 内脂素与脑血管粥样硬化性疾病

Dahl 等^[11]发现, 患有脑卒中的病人, visfatin 的表达在颈动脉斑块中是增加的, 而且有症状的颈动脉斑块患者血浆 visfatin 转录水平明显增加。免疫组织化学显示, visfatin 集中存在于富含脂质的巨噬细胞中, 巨噬细胞通过对动脉斑块内脂质含量、炎症反应、纤维成分的降解及新生血管形成等方面来影响 As 病变的进展^[15], 同时巨噬细胞是参与炎症反应的主要细胞之一, 表明 visfatin 很可能是一个重要的促炎性因子参与 As 的发生与发展。

3.3 内脂素与糖尿病

2 型糖尿病发病机制中有两个重要环节: 胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌障碍。有实验发现, 静脉注射 visfatin 小鼠的肝脏胰岛素受体、胰岛素受体底物 1 (IRS-1)、胰岛素受体底物 2 (IRS-2) 的酪氨酸磷酸化作用明显增强, visfatin 影响磷酸酯肌醇肌酶和 IRS-1、IRS-2 的结合, 激活下游蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路, 提示 visfatin 通过传统机制激活胰岛素受体影响胰岛素信号转导通路^[16]。visfatin 能增加胰岛素的敏感性^[1], 刺激 3T3-L1 前脂肪细胞和 L6 成肌细胞的葡萄糖转运和脂质合成, 降低肝细胞的葡萄糖生成。直接给予糖尿病小鼠注射 visfatin 可降低小鼠血糖和胰岛素水平, 改善胰岛素敏感性^[17]。Chen 等^[18]研究发现, 2 型糖尿病患者的血浆 visfatin 水平明显高于非糖尿病人群, 相关分析显示, visfatin 是 2 型糖尿病的独立危险因素, 推测 visfatin 可能在 2 型糖尿病的发病过程中起到了一定的作用, 但其发病机制如何有待进一步研究。2 型糖尿病患者血浆 visfatin 水平升高可能是机体对血糖升高的一种反馈, 血浆 visfatin 浓度受到血糖水平的调节, 高糖可以上调体外培养的人脂肪细胞 visfatin 的转录和释放。还有研究显示, visfatin 与胰岛 β 细胞功能减退有关, 其血浆水平随着胰岛 β 细胞功能的进行性衰竭而升高^[19], 原因可能是机体对血糖增高而胰岛素分泌不足的代偿反应, 以弥补胰岛 β 细胞功能的不足。2 型糖尿病患者空腹和糖负荷后 2 h 血浆 visfatin 浓度均明显低于正常糖耐量患者^[20]。

3.4 内脂素与代谢综合征

代谢综合征 (metabolic syndrome MS) 是以中心性肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病或糖代谢异常、高血压、血脂异常等为共同病理生理基础, 以多种代谢性疾病共存的一组临床综合征, 而这些代谢异常是 As 及心血管疾病发生的重要危险因素。visfatin 具有调节糖脂代谢、提高胰岛素敏感性及致 As 等作用。Kralisch 等^[5]采用不同的促胰岛素抵抗激素进行干预研究 visfatin 基因表达的表达状况时, 指出 visfatin 参与机体调节糖脂代谢的复杂网络系统, 与代谢综合征的发生密切相关。Fukuhara 等^[2]的研究提示, 血浆 visfatin 水平与内脏脂肪含量呈正相关, 而与皮下脂肪无关。Bemdt 等^[21]发现血浆 visfatin 与内脏 visfatin mRNA 呈正相关, 与皮下 visfatin mRNA 呈负相关, 与 BMI 及体脂含量呈正相关。Chen 等^[18]

发现 visfatin 与腰臀比呈正相关,提示 visfatin 水平随内脏脂肪的数量增多而增高。Sethi JK 等^[22]发现 visfatin 可以促进血浆葡萄糖转化为甘油三酯,促进甘油三酯在前脂肪细胞的积聚,在脂肪细胞的成熟和分化过程中起着重要作用。地塞米松、生长激素和异丙肾上腺素等能诱导胰岛素抵抗的激素对 visfatin mRNA 的表达具有不同的调节作用,推测 visfatin 可能是代谢综合征各种组分如肥胖和胰岛素抵抗的连接枢纽^[5]。

3.5 内脂素与肾脏疾病的相关性

慢性肾功能衰竭 (CKD) 患者心血管疾病的发病率与脂质代谢密切相关,由于慢性肾衰竭患者抗氧化能力异常,导致心血管疾病和肾脏相关疾病的发生率增加。近年来对肾脏损伤机制的研究发现,脂肪组织作为内分泌器官可分泌脂肪细胞因子如瘦素、脂联素、抵抗素、炎症因子和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等,这些因子在肾脏损伤中的作用已经逐步得到证实。作为一种新的脂肪细胞因子 visfatin 和肾脏损害的关系也开始引起研究者的关注,目前发现血浆 visfatin 水平与肾小球率过滤 (GFR) 显著相关, visfatin 是 GFR 的独立危险因素。血液透析患者的血浆 visfatin 水平显著升高^[23],腹膜透析患者中同样发现血浆 visfatin 水平的升高^[24]。Erten 等^[24]在透析患者中报道血浆 visfatin 水平与炎症因子 IL-6 和 TNF- α 相关,而另一项研究也提示 CKD 患者血浆 visfatin 水平的升高可能与体内的炎症状态有关^[25]。最近的一项体外实验^[26]发现高糖刺激肾脏系膜细胞可以产生 visfatin 并且 visfatin 又可作用于肾脏系膜细胞,产生转化生长因子- β 、纤溶酶原激活物抑制剂-1 及 iv 型胶原等多种炎症因子及纤维化因子,参与肾脏损伤的发生。联系上述的一些研究结果,提示 visfatin 或许是一促炎症因子,其诱导产生的炎症因子以及它们之间的相互作用参与慢性肾脏病的发生和发展。

综上所述 visfatin 作为一种新发现的脂肪细胞因子,能够促进脂肪形成,不仅有类胰岛素作用,在糖脂代谢、炎症反应、血管平滑肌成熟和 As 的调控等方面亦发挥重要作用。visfatin 的发现可能增强了人们对 As 性相关疾病如冠心病、脑血管疾病、2 型糖尿病、代谢综合征以及肾脏疾病等的认识,为进一步研究 As 的发生和发展提供了一个新的思路,同时也对 As 性相关疾病的防治提供了一个新的靶点。

[参考文献]

[1] Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue as an endocrine and secretory organ [J]. *Proc Nutr Soc* 2001; **60** (3): 329-339

[2] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin, a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science* 2005; **307** (5708): 426-430

[3] Samal B, Sun Y, Steams G, et al. Cloning and characterization of the dDNA encoding a novel human pre-B-cell colony enhancing factor [J]. *Mol Cell Biol* 1994; **14** (2): 1431-437

[4] Meschen AR, Ktser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with inflammatory and immunomodulating properties [J]. *Immunology* 2007; **178** (3): 1748-758

[5] Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the novel adipo-

cytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Endocrinol* 2005; **185** (3): R1-R8

[6] Turpaev K, Bouton C, Diet A, et al. Analysis of differentially expressed genes in nitric oxide exposed human monocytic cells [J]. *Free Radic Biol Med* 2005; **38** (10): 1392-400

[7] Patrone L, Damore MA, Lee MB, et al. Genes expressed during the IFN- γ induced maturation of pre-B-cells [J]. *Mol Immunol* 2002; **38** (8): 597-606

[8] Haider DG, Schaller G, Kapotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin [J]. *Diabetologia* 2006; **49** (8): 1909-914

[9] Hug C, Lodish HF, Medicine V. Visfatin: a new adipokine [J]. *Science* 2005; **307**: 366-367

[10] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta* 2008; **1783** (5): 886-895

[11] Dahl TR, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. *Circulation* 2007; **115** (8): 972-980

[12] Adya R, Tan BK, Punn A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin induced angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res* 2008; **78** (2): 356-365

[13] Adya R, Tan BK, Chen J, et al. Nuclear factor- κ B induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation [J]. *Diabetes Care* 2008; **31** (4): 758-761

[14] 李昭, 李梦, 胡健. 冠状动脉支架植入对冠心病患者血清基质金属蛋白酶 2 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; **16** (5): 392-394

[15] 张艳, 林玉壁, 孙雷. 巨噬细胞凋亡与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; **16** (5): 406-408

[16] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature* 2001; **409**: 310-312

[17] Sethi JK, Vidal Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes [J]. *Trends Mol Med* 2005; **11** (8): 344-347

[18] Chen MP, Chuang FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin, pre-B-cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol Metab* 2006; **91** (1): 295-299

[19] Lopez-Bernal J, Chico JR, Riera F, Hernandez-Bascalls M, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration [J]. *Diabetes* 2006; **55** (10): 2871-2875

[20] 杨媚, 杨刚毅, 李伶, 等. 不同糖耐量个体血浆内脂素水平的变化 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006; **24**: 245-247

[21] Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentration and fat depot specific mRNA expression in human [J]. *Diabetes* 2005; **54** (10): 2911-916

[22] Sethi JK, Vidal Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes [J]. *Trends Mol Med* 2005; **11** (8): 344-347

[23] Nusken KD, Petrasch M, Rauh M, et al. Active visfatin is elevated in serum of maintenance hemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24** (9): 2832-838

[24] Erten Y, EBIN c FA, EBIN c H, et al. The relationship of visfatin levels to inflammatory cytokines and left ventricular hypertrophy in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. *Ren Fail* 2008; **30** (6): 617-623

[25] Malyszko J, Pawlak K. Visfatin and apelin: new adipocytokines and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure [J]. *Adv Med Sci* 2008; **53** (1): 32-36

[26] Song HK, Lee MH, Kim BK, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; **295** (5): 1485-494

(此文编辑 李小玲)