

文章编号:1003-2754(2019)10-0950-03

中图分类号:R743.1



综述 脂肪源细胞因子对脑血管病的影响研究进展

潘 兆综述, 汤永红审校

关键词: 脂肪组织; 脂肪细胞因子; 脑血管病; 动脉粥样硬化**Key words:** Adipose tissue; Adipocytokine; Cerebrovascular disease; Atherosclerosis

脂肪组织属结缔组织,主要由大量聚集成团的脂肪细胞组成。根据脂肪细胞来源、形态、结构、功能及基因表达等方面存在的差异进行划分,可分为白色脂肪组织、米色脂肪组织和棕色脂肪组织3种^[1]。脂肪组织通过机体能量代谢或内分泌功能调节,可分泌或产生瘦素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、脂联素、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、抵抗素、纤溶酶原激活抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 等脂肪细胞因子,参与下丘脑、胰腺、心脑血管、肝脏及炎症细胞等多种器官或(和)组织的重要病理生理过程^[2,3]。脑血管病是神经科常见疾病,是指由于各种原因导致脑血管病变引起的脑组织缺血或出血性意外,进而造成脑功能障碍类疾病,包括脑动脉损伤、血栓形成、脑动脉粥样硬化、脑动脉狭窄或闭塞、颅内血管畸形等。据相关文献报道^[4],脂肪细胞因子于中枢神经系统或脑部存在丰富积聚或高表达。国内外大量研究表明,脂肪细胞因子通过免疫炎症反应、脂质代谢、胰岛素抵抗、血管内皮功能调节、纤溶活动等多种途径直接或间接参与脑血管病的发生、发展,现将有关内容综述如下。

1 瘦素

瘦素是指白色脂肪细胞分泌的一种由 ob 基因编码的167个氨基酸组成的脂源性内分泌蛋白质类激素,于脂肪组织在内的多个组织、器官中广泛存在。瘦素作为调节神经免疫内分泌的具有多靶器官的多肽激素,与特异性瘦素受体结合,可通过激活特定的信号传导通路,调控 STAT3、FosB 等转录因子,从而介导其生物学效应^[5]。据相关研究报道^[6],瘦素及受体主要是通过影响机体内糖脂代谢水平、炎症反应程度及动脉粥样硬化进展等脑血管发病相关因素间接或直接参与脑血管的发病环节。

陈海翎等^[7]发现,突变频率较高的瘦素受体基因 Gln223Arg 变异可导致蛋白结构异常和细胞表面瘦素受体减少,影响其细胞内信号传导,造成瘦素与受体结合障碍,瘦素过量;瘦素通过肾素-血管紧张系统调控、胰岛素抵抗、迷走神经调节功能受损等机制,与其他细胞因子相互作用,可导致血脂、血糖、血压紊乱。Perry 等^[8]研究也显示,高血清瘦素可造成下丘脑-垂体-肾上腺素调控机制的负反馈调节失常,诱发脂糖代谢紊乱。曹林等^[9]采用多因素 Logistic 回归分析发现,高血压是脑白质病变(cerebral white matter lesion, WML)的重要危险因素, WML 导致脑小血管病是脑血管病的重要组成部分。在动物实验也发现,高血糖可通过抑制 PPAR- γ ,升高 NF- κ B 的表达,介导脑组织炎症反应,加重脑组织损伤,参与脑梗死的发生^[10]。

此外,瘦素水平与颈动脉硬化参数、脉搏波传导速度及非内皮依赖性血管舒张功能受损率等外周动脉弹性及舒张

功能指标水平呈正相关,可反映血管的早期病变^[11]。通过监测血清中瘦素水平变化可有效预测动脉粥样硬化的发生及发展^[12]。Tang 等^[13]研究结果显示,瘦素 Lys109Arg 和 Gln223Arg 基因型及瘦素 Lys109Arg 和 Gln223Arg 等位基因与缺血性脑卒中的风险相关,提示 Lys109Arg 和 Gln223Arg 多态性可作为缺血性脑卒中的遗传预测因子。

2 TNF- α

TNF- α 是指由活化的巨噬细胞产生的157个氨基酸组成的多肽调节因子,作用于受体 TNFR1 (p55) 和 TNFR2 (p75),可介导多种生物效应。据报道^[14],BVEC 可表达 TNF- α 受体 TNFR1 和 TNFR2,是脑卒中原发性脑缺血损伤及再灌注损伤的重要靶细胞。TNF- α 可通过作用于 BVEC,诱导急性期蛋白生成,介导炎症反应,损伤血管内皮细胞,使脂质易于穿透通透性被破坏的细胞内膜,引起炎症因子于管壁内聚集沉积,参与动脉粥样硬化斑块的形成^[15];也可诱导磷脂酶 C 活性产生,作用于原癌基因转录,促进血小板源性生长因子大量产生,导致血凝-抗血凝机制失衡而形成血栓,参与脑血管病的发生及发展^[16]。

刘春苗等^[17]发现,脑梗死急性期患者 TNF- α 过表达,可促使细胞外基质蛋白-纤维连接蛋白整合素受体 α 5 β 1 和 α V β 3 的表达上调,促进脑内血管新生以调控脑梗死的发病进程。动物实验表明,活化的 NF- κ B 可上调 TNF- α 表达,激活内膜细胞及中性粒细胞,进而诱发炎症级联反应导致脑组织损伤,抑制 NF- κ B 活性可降低 TNF- α 表达,减轻大鼠缺血性脑血管脑组织损伤^[18]。Katsuki 等^[19]研究结果亦侧面证实, TNF- α 过度表达可增加炎症因子的分泌与释放,导致脑出血后继发性脑损伤。Wang 等^[20]也发现,缺血性脑卒中患者 TNF- α 呈现高表达,可启动局部炎症反应致血管内皮细胞损伤,破坏血脑屏障,诱导脑细胞凋亡,加重缺血性脑损伤。

3 脂联素

脂联素是指脂肪细胞分泌的一种由244个氨基酸组成且包含内源序列和胶原蛋白重复及补体因子 C1q 球结构域的具有生物活性的蛋白质,其基因位于染色体 3q27,长约16 kb,被公认为是胰岛素抵抗或(和)分泌缺陷致异质性代谢病及胰岛素抵抗综合征的敏感区域,于白色及棕色脂肪细胞中均存在表达,其血清水平是瘦素的一千余倍^[21,22]。脂联素有钙黏蛋白 T、AdipoR1 及 AdipoR2 3种受体,其中钙黏蛋白 T 于平滑肌细胞及血管内皮细胞中存在表达,与脂联素结

收稿日期:2019-06-12;修订日期:2019-07-30

作者单位:(南华大学附属第二医院神经内科,湖南 衡阳 421001)

通讯作者:汤永红, E-mail: thy6246@163.com

合,通过 cAMP 蛋白激酶 A 信号通路激活,可抑制 NF- κ B 活化,介导炎症反应^[23]; AdipoR1 和 AdipoR2 在各个组织中均存在表达,脂联素与 AdipoR1 结合后诱导 Ca^{2+} 内流,可激活 38MAP 激酶和 AMP 活化的蛋白激酶,进而调节脂联素在代谢和血管中的活动,而脂联素与 AdipoR2 结合,不仅可上调 PPAR- α 配体的表达以促进能量消耗及脂肪酸燃烧^[24,25]。

近年研究发现,脂联素作为一种胰岛素超敏化激素,可通过作用于胰岛素增敏、血糖血脂代谢平衡、胰岛素抵抗、炎症反应调节及抗动脉粥样硬化,参与脑血管病的发生。高晓芳等^[26]发现,补体因子 C1q 球结构域不仅可调节糖脂代谢,还能通过上调 Smad7 抑制 TGF- β 1 通路反馈或下调 Smad3 减弱 TGF- β 1 传导来抑制 Col-1 等纤维化因子的生成与沉积,延缓动脉粥样硬化的进展。Tian 等^[27]发现,脂联素通过抑制单核巨噬细胞、E 选择素、T 淋巴细胞亚群、TNF- α 、VCAM-1 的释放与形成,可阻碍平滑肌细胞的增殖迁移及破坏泡沫细胞的形成,达到抑制动脉粥样硬化发展的目的。王雪梅等^[28]实验结果显示,血清脂联素过表达可下调内皮细胞中 κ Bp65 核蛋白的表达,通过阻滞核因子 κ B 信号通路激活及其级联反应,抑制核因子 κ B 的下游促炎、黏附及转录因子,介导炎症反应,延缓动脉粥样硬化的进程。

4 IL-6

IL-6 属白细胞家族,是指一种由糖蛋白 α 链和 β 链组成的多肽,具有较高的生物活性,可通过膜受体或(和)可溶性受体发挥其生物学作用,增强 NK 细胞活性,促进炎症反应及刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化。Ridker 认为^[29], IL-6 在受刺激的状态下会产生一种急性期反应蛋白即 hs-CRP, hs-CRP 与脂蛋白结合,可诱导 MCP-1 生成和抑制 NOS 表达,促使血管内皮功能障碍,PAI-1 表达增加,导致循环纤溶系统紊乱而形成血栓,还能造成氧自由基释放过量及血管内皮细胞损伤导致动脉粥样硬化,参与脑血管病的发生及发展。Fan 等^[30]指出, IL-6 61174G/C 多态性和 IL-10 611082A/G 多态性与脑梗死风险显著相关, IL-1 α 61899C/T、IL-6 61572C/G 和 IL-18 61607C/A 可能是脑梗死发生的危险因素。

有文献报道^[31,32],急性脑梗死患者血清 IL-6 水平升高,刺激巨噬细胞活化可导致 MMP-9 和 hsCRP 产生,造成血小板凝集增加而引发血管平滑肌细胞增生,从而推动动脉粥样硬化的进展,促使动脉粥样硬化斑块状态从稳定到不稳定。Motoyama 等^[33]研究结果表明, sCD40L、MMP-9、IL-6 和 VEGF 作为与冠状动脉斑块易损性相关的生物标记,于动脉粥样硬化斑块破裂及损伤的过程发挥着重要作用。孙志华等^[34]发现, IL-6 mRNA 表达水平与进展性脑梗死于临床症状加重有关,主要机制可能在于 IL-6 可促进血管收缩和凝血状态或刺激急性期反应蛋白合成而增加黏附分子表达导致血管内皮细胞损伤。

5 抵抗素

抵抗素属抵抗素样分子家族,是指脂肪细胞分泌的由 94 个氨基酸组成的前肽,主要存在于炎症细胞中表达,其中人体内抵抗素的编码基因具有 19. p13. 3 位基因片段,小鼠体内抵抗素编码基因位于 8 号染色体且富含半胱氨酸,通过参与血管再生、血栓形成、炎症反应、内皮功能紊乱及平滑肌功能障碍等病理过程,促进动脉粥样硬化及脑血管病的发生发展。目前已有研究发现,抵抗素能通过破坏血管内皮细胞功能或结构等多种机制促进血栓的形成^[35],通过激活 ERK1/2 和 PI3K 信号传导通路促进血管平滑肌细胞增生^[36],进而参与脑血管病的发病过程。

王少颖等^[37]经 Pearson 线性相关分析发现,血清抵抗素与 IMT 及 CRP 呈正相关;进一步多元逐步及多因素 Logistic 回归分析提示,血清抵抗素的升高水平是预测不稳定斑块发生的危险因素,过血清抵抗素不仅可增加粥样斑块的易损性,还能促进动脉粥样硬化的发生。Hannan 等^[38]研究结果表明,抵抗素基因 -420C/G 位点多态性与动脉粥样硬化、炎症反应及 2 型糖尿病等脑血管致病因素的发生存在相关性。安广丽等^[39]亦表示,血清抵抗素、氧化型低密度脂蛋白及超敏 C 反应蛋白参与脑血管病的发生与发展,其水平在一定程度上可以反应脑血管病的严重程度。

6 PAI-1

PAI-1 是指由 379 个氨基酸组成的糖蛋白,可抑制组织型纤溶酶原激活物的活性,阻断纤溶酶原转化为纤溶酶,介导血管栓塞的形成与溶解,参与脑卒中的发生和发展。PAI-1 作为纤溶系统的主要调节因子,主要由血管内皮细胞分泌与合成。据报道^[40],维持组织型纤溶酶原激活物与 PAI-1 间的动态平衡,可阻滞血浆中纤溶活性下降来防止血管内血栓形成,避免缺血性脑卒中等脑血管病的发生。Wu 等^[41]发现, PAI-1 通过与玻连蛋白结合,调节 α V β 3 整合素受体、纤维蛋白溶酶及尿激酶受体,可阻滞 VEGF 诱导 VEGFR-2 磷酸化,抑制血管生成。张凤梅等^[42]认为,血浆 PAI-1 可快速与 t-PA 结合并灭活 t-PA,导致纤溶酶原转化的纤溶酶减少,阻碍细胞外基质和纤维蛋白降解,以致动脉壁细胞外基质和纤维蛋白沉积增多,造成血管基底膜增厚,从而加速动脉粥样硬化及血栓形成。

对于脂肪组织的认知,从最初的能量储存的终末分化器官,到已被公认为是一个具有多种自分泌、内分泌及旁分泌功能的内分泌系统,与免疫炎症反应调节等密切相关。目前,随着脂肪组织及其细胞因子研究的不断深入,与其具有相关性的脑血管病的治疗新路径逐渐被开辟。大量研究已证实,脂肪组织分泌的脂肪源性因子大多能通过抗动脉粥样硬化、糖脂代谢平衡、胰岛素抵抗等多种机制参与脑血管病的发生及发展,是脑血管病早期诊断、有效防治及改善预后的重要因素,这为脑血管病诊治及预后提供了思考,但其具体作用机制及临床实践效果分析还尚待今后进一步深入探索。此外,脂肪组织作为机体中普遍存在的结缔组织,随着其相关生物学研究不断开展,除上述瘦素、TNF- α 、脂联素、抵抗素、PAI-1 等脂肪细胞因子外,还有网膜素、内脂素、视黄醇结合蛋白 4、丝氨酸蛋白酶抑制剂、趋化素等脂肪细胞因子的生理病理等机制逐渐被探讨分析,本文有待今后再做进一步综述。

[参考文献]

- [1] Xu F, Lin B, Zheng X, et al. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1 [J]. *Diabetologia*, 2016, 59 (5) : 1059-1069.
- [2] Onogi Y, Wada T, Kamiya C, et al. PDGFR β regulates adipose tissue expansion and glucose metabolism via vascular remodeling in diet-induced obesity [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (4) : 1008-1021.
- [3] Divella R, Luca RD, Abbate I, et al. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation [J]. *J Cancer*, 2016, 7 (15) : 2346-2359.
- [4] Parimisetty A, Dorsemans AC, Awada R, et al. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13 (1) : 67.
- [5] Mainardi M, Spinelli M, Scala F, et al. Loss of leptin-induced modulation of hippocampal synaptic transmission and signal transduction in

- high-fat diet-fed mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11(1):225.
- [6] An BQ, Lu LL, Yuan C, et al. Leptin receptor gene polymorphisms and the risk of non-alcoholic fatty liver disease and coronary atherosclerosis in the Chinese Han population[J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(4):e35055.
- [7] 陈海翎, 王倩, 李菊芬, 等. 瘦素受体基因 Gln223Arg 变异对代谢综合征患者动态血压的影响[J]. *重庆医学*, 2016, 45(9):1201-1205.
- [8] Perry RJ, Zhang XM, Zhang D, et al. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(7):759-763.
- [9] 曹林, 张美芳, 胡旻婧, 等. 急性缺血性脑卒中患者重度脑白质病变的危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11):1526-1527.
- [10] 钊岩, 李国华, 王杰, 等. 血糖和糖化血红蛋白对缺血性脑损伤的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(3):300-304.
- [11] 王立坤, 武雪亮, 杨占清, 等. 2 型糖尿病患者血清抵抗素、瘦素、脂联素水平与外周动脉弹性及舒张功能的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(35):4956-4958.
- [12] Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, et al. Leptin and incident cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1):67-72.
- [13] Tang H, Zhang Z, Li ZK, et al. Association of leptin receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(9):2128-2133.
- [14] Camara ML, Corrigan F, Jaehne EJ, et al. Tumor necrosis factor alpha and its receptors in behaviour and neurobiology of adult mice, in the absence of an immune challenge[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 290(1):51-60.
- [15] 张作念, 王志晔, 顾伟, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(10):1375-1377.
- [16] Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, et al. Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12):1929-1943.
- [17] 刘春苗, 周艳辉. TNF- α 在脑梗死中的作用及对 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 3$ 表达的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(10):1499-1501.
- [18] 史冬, 赵建玉, 闫振宇, 等. NF- κB 调节 TNF- α 表达减轻大鼠缺血性脑血管病脑组织损伤[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10):2403-2405.
- [19] Katsuki H, Hijioka M. Intracerebral hemorrhage as an axonal tract injury disorder with inflammatory reactions[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(5):564-568.
- [20] Wang L, Lu Y, Guan H, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 5 is an essential mediator of ischemic brain infarction[J]. *J Neurochem*, 2013, 126(3):400-414.
- [21] Maryam E, Ahmad M, Mostafa B, et al. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2015, 18(5):430.
- [22] Shen LH, Miao J, Zhao YJ, et al. Expression of brain adiponectin in a murine model of transient cerebral ischemia[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11):4590-4596.
- [23] Fukuda S, Kita S, Obata Y, et al. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(19):7840-7849.
- [24] Zhang R, Lin Y, Zhi L, et al. Expression profiles and associations of adiponectin and adiponectin receptors with intramuscular fat in Tibetan chicken[J]. *Brit Poultry Sci*, 2016, 58(2):151-157.
- [25] 郭莹莹. 脂联素在代谢综合征及心血管疾病中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(5):527-531.
- [26] 高晓芳, 刘晶, 韩雪鸿, 等. 球形脂联素对 2 型糖尿病大鼠动脉粥样硬化的影响及其机制探讨[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 9(6):370-374.
- [27] Tian L, Luo N, Zhu X, et al. Adiponectin-adipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation; differential ability of adipoR1 and adipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1):66-75.
- [28] 王雪梅, 魏琴, 张春, 等. 重组腺病毒介导脂联素基因对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(2):175-183.
- [29] Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection[J]. *Circ Res*, 2016, 118(1):145-156.
- [30] Fan N, Wang J, Deng Y, et al. Association between genetic polymorphisms of interleukins and cerebral infarction risk: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(6):e00404.
- [31] 王金树, 王力军, 陈步巍, 等. 急性脑梗死患者 MMP-9、hsCRP、IL-6 与颈动脉粥样硬化斑块关系的临床评价[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(15):1765-1767.
- [32] de Vries MR, Quax PH. Plaque angiogenesis and its relation to inflammation and atherosclerotic plaque destabilization[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(5):499-506.
- [33] Motoyama R, Saito K, Tonomura S, et al. Abstract T MP30: Biomarkers for the evaluation of vulnerability in carotid atherosclerotic plaques[J]. *Stroke*, 2015, 46(1):30.
- [34] 孙志华, 贺婕, 曾小雁. 老年进展性脑梗死患者外周血 IL-6、IL-10、TNF- α mRNA 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(31):89-91.
- [35] Dong XL, Xu SJ, Zhang L, et al. Serum resistin levels may contribute to an increased risk of acute cerebral infarction[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3):1919-1926.
- [36] Claudia M, Simonetta B, Lucia S, et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *Plos One*, 2013, 8(6):e64729.
- [37] 王少颖, 王青青, 李净兵, 等. 血清抵抗素、脂联素、C 反应蛋白水平变化与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(21):1774-1777.
- [38] Hannan FA, Culligan KG. Human resistin and the RELM of Inflammation in diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7(1):54.
- [39] 安广丽, 汤洪策, 王宁. 血清 resistin、ox-LDL、hs-CRP 在缺血性脑血管病发病机制中的作用及临床意义[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 5:585-586.
- [40] Chen R, Yan J, Liu P, et al. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2017, 32(3):1-7.
- [41] Wu J, Strawn TL, Luo M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 inhibits angiogenic signaling by uncoupling vascular endothelial growth factor receptor-2-V 23 integrin cross talk[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1):111-120.
- [42] 张凤梅, 王德宝, 吴鹤, 等. 高尿酸血症患者血浆 t-PA、PAI-1 水平变化及与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *山东医药*, 2014, 54(27):74-75.