

网膜素与急性脑梗死关系的研究进展

刘新萍, 佘剑非

中国医科大学附属盛京医院神经内科, 辽宁 沈阳 110000

摘要: 网膜脂肪组织分泌的脂肪因子对胰岛素抵抗、高脂血症、动脉粥样硬化、心脑血管疾病均可产生影响。在网膜脂肪组织的血管基质细胞中高度表达的网膜素(omentin)能够调节糖脂代谢、钙代谢;能够通过多种途径抑制炎症;能够参与血管功能、血管钙化等过程,调节血管内皮功能平衡。因此,网膜素可作为一种新型预防缺血性脑卒中的生物标志物,其水平可能预测急性脑梗死的发生。

关键词: 网膜素; 急性脑梗死; 脂肪因子; 炎症; 2 型糖尿病; 肥胖; 血压; 血脂

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1292-03

脂肪组织是一个能够通过内分泌和旁分泌生成脂肪因子的巨大的腺体。根据分泌的激素的作用可分为健康的脂肪因子和非健康的脂肪因子。网膜素(omentin)是近期发现的由内脏脂肪组织分泌的保护性脂肪因子。缺血性脑卒中是神经内科常见的一种疾病,占脑血管疾病的 70%~80%,其致残率及致死率均较高,严重威胁国民的身心健康和生活质量。急性脑梗死的危险因素包括中心性肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病或糖调节受损、颈动脉狭窄及动脉粥样硬化等。本文将重点阐述网膜素与急性脑梗死及其危险因素的关系和可能的作用机制。

1 网膜素概述

美国马里兰大学的 Yang 等^[1]在 2003 年发现了特异性表达于人体网膜脂肪组织的亲水性蛋白质,命名为网膜素,主要由网膜脂肪组织的血管基质细胞(SVCs)分泌,而在网膜脂肪细胞几乎不表达。网膜素是一种由 1 269 个碱基对的 cDNA 编码的蛋白质,相对分子质量为 35 000,含 313 个氨基酸,基因位于染色体 1q22-q23。网膜素主要表达于内脏脂肪组织中,其表达量为皮下脂肪组织的 150 倍。网膜素在人的小肠、肺和心脏中有少量表达,在肌肉和肾脏中微量表达,在其他组织中不表达。网膜素在女性血清中水平高于男性,包括网膜素-1 和网膜素-2 两个亚型,两者具有 83% 的氨基酸同源性。血浆中主要为网膜素-1,能够调节糖脂代谢和钙代谢;能够通过多种途径抑制炎症;能够参与血管功能及血管钙化等过程,调节血管内皮功能平衡^[2]。血清网膜素-1 作为保护性脂肪因子可能通过多种机制影响急性脑梗死的发生与预后。

2 网膜素对急性脑梗死的影响

2.1 网膜素对动脉粥样硬化的影响 动脉硬化是一个慢性炎症过程^[3],在纤维结缔组织增生及脂质沉积的共同作用下而发生,与心脑血管疾病的发生有着密切的关系^[4]。有研究证实网膜素-1 是动脉粥样硬化的一种保护因子,具有抗炎、内

皮依赖性血管舒张、调节脂质代谢等作用,与动脉粥样硬化密切相关。血清中网膜素-1 水平的改变对颈动脉粥样硬化有重要作用^[5]。动脉粥样硬化的程度逐渐加重可进展为动脉钙化,其弹性纤维降解使血管弹性下降。血管钙化作为一种病理表现,继发于动脉粥样硬化等,使血管壁变硬,顺应性降低,由此易形成血栓及斑块破裂,是导致脑血管疾病发病率和死亡率升高的重要因素之一。而网膜素-1 可以抑制动脉钙化的形成。血清网膜素水平越低,动脉血管越可能形成钙化。有临床研究显示,在急性脑梗死患者中网膜素-1 水平较同期健康体检者显著下降,且该研究表明网膜素-1 水平随着颈内动脉斑块不稳定程度、脑梗死面积的增加和神经功能评分升高而降低。网膜素-1 作为急性脑梗死的保护性因子,其水平可以用来判断急性脑梗死病情及预后。

2.2 网膜素对颈动脉狭窄的影响 颈动脉狭窄是急性脑梗死发生的重要原因之一,急性脑梗死的发生率与颈动脉狭窄程度成正比,动脉粥样硬化斑块或血栓可能随时向颈内动脉系统释放栓子碎屑或血凝块,从而造成供血区梗死,产生相应的症状^[6]。Shibata 等^[7]证实网膜素-1 水平与颈动脉内膜的中层厚度相关,网膜素-1 水平随着颈动脉内膜的中层厚度的增加而减少。颈动脉的狭窄程度越重,网膜素-1 水平越低。因此网膜素-1 可能抑制颈动脉狭窄引发的急性脑梗死的发生,是颈动脉狭窄缺血性脑卒中形成过程中的“保护因子”。

3 网膜素对急性脑梗死危险因素的作用

3.1 网膜素与血压 大量临床研究发现网膜素水平与收缩压呈负相关,高血压患者血清网膜素水平下降。在一项动物研究中,网膜素不能直接影响大鼠的血压,但能够对抗去甲肾上腺素诱导的收缩压升高以及血管紧张素 II 和多巴胺诱导的舒张压升高,其中收缩压受网膜素-1 水平影响更明显。有研究表明高血压患者血浆网膜素水平显著低于对照组^[8]。而在内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的作用下,网膜素失去上述抑制作用,因而,其降压作用可能依赖于 NO 的产生。网膜素能够

增加 eNOS 磷酸化,内皮产生 NO 而达到扩血管的效果^[9]。网膜素对血压的影响也和血管炎性反应、收缩活性及血管重构相关。

3.2 网膜素与肥胖 中心型肥胖及内脏脂肪的储存是脑血管疾病的危险因素之一,肥胖是脂肪组织参与的慢性炎性反应性疾病。超重者的脂肪细胞分泌的少量肿瘤坏死因子(TNF)- α 诱导巨噬细胞迁徙浸润并诱导炎性细胞因子分泌,从而引发代谢异常。促炎性反应因子如白介素、TNF- α 等产生增加,而抗炎性反应因子如网膜素-1、脂联素等产生减少^[10]。近年来很多研究表明超重者血浆中的网膜素-1 水平较正常人群明显减少,且其水平与某些促炎性反应因子含量呈负相关性。而健康的生活方式会使体重下降,网膜素-1 水平随之升高。多项针对超重人群的研究表明有氧运动会使血浆中的网膜素-1 水平显著升高^[11],即使体重没有明显下降,其网膜素-1 水平也会升高,并且心脑血管的相关危险因素随之明显下降,如腰围、体质指数、血糖、血脂、血压等。

3.3 网膜素与 2 型糖尿病 糖尿病是促进急性脑梗死发生的重要的危险因素之一,糖尿病患者的缺血性脑卒中的发生率和死亡率都显著增加。有研究表明 2 型糖尿病患者及糖耐量异常的血浆网膜素-1 水平较糖耐量正常的对照组相比显著下降,侧面反映了网膜素-1 参与胰岛素抵抗(IR)^[12]。有研究表明短暂的血糖波动不会引起网膜素-1 水平的变化,长期的高糖状态才会导致网膜素-1 水平的变化。糖尿病患者长期处于高糖状态,引起体内胰岛素抵抗,网膜素在网膜组织中的转录、表达及分泌减少。李浩彦等^[13]发现伴随着胰岛素抵抗程度的加重,网膜素水平会逐渐降低,可通过血清网膜素水平来判断胰岛素抵抗的程度。二甲双胍治疗可使胰岛素抵抗改善,网膜素-1 水平随之增加。2 型糖尿病以胰岛素抵抗为特征,而胰岛素抵抗与炎性反应具有相关性。网膜素可以增强胰岛素介导的皮下脂肪组织对于葡萄糖的摄取和转运,促进胰岛素受体后信号通路中的蛋白激酶 B(Akt)磷酸化,从而增加胰岛素敏感性。炎性反应诱发胰岛素抵抗,而网膜素-1 具有一定的抗炎作用,可以抑制炎性反应,故可产生胰岛素的增敏作用。因此,网膜素-1 是糖尿病的发生发展具有保护性作用的脂肪因子。

3.4 网膜素与血脂 网膜素由脂肪组织分泌,其含量可影响脂代谢。有研究表明在排除性别、年龄及生活方式等影响因素后,网膜素-1 水平与甘油三酯、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)水平负相关,与高密度脂蛋白(HDL)水平呈正相关性^[14-15]。有研究同时测定了脂联素水平,当消除脂联素的作用,网膜素与血脂不再存在相关性,因此网膜素可能通过脂联素的作用来调节脂代谢,其机制仍然有待于研究。Wang 等^[16]发现,网膜素可能也通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路途径影响脂代谢。网膜素-1 降低引发脂代谢紊乱还是脂代谢紊乱影响网膜素-1 水平还需进一步研究。

4 网膜素对急性脑梗死的影响的可能机制

4.1 网膜素与炎性反应 网膜素可能直接或间接地抑制炎症反应的发生,从而减少不稳定斑块的形成及破裂,防止脑血

管事件的发生。网膜素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及 eNOS,抑制平滑肌细胞中 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)磷酸化,从而影响由 TNF- α 诱导的内皮细胞的黏附^[17]。网膜素也会对 TNF- α 诱导的内皮细胞环氧化酶-2 表达产生抑制作用来发挥抗炎作用^[18]。网膜素也可以通过抑制细胞外信号调节核因子(NF)- κ B 途径而抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞中细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达。因此,网膜素具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用。

4.2 网膜素与氧化应激 氧化应激也参与动脉粥样硬化的形成,但是关于二者关系的研究并不多。有研究发现网膜素可以抑制血管平滑肌细胞内 TNF- α 诱导氮氧化物(NOX)产生活性氧簇。但网膜素抗氧化应激反应的具体作用靶点并不清除,仍需进一步研究^[17]。Kazama 等^[19]发现网膜素-1 可以抑制线粒体内的氧化应激作用,从而减少药物的细胞毒性作用。网膜素水平可能与氧化应激存在相关性,但需要更进一步的研究来证明。

4.3 网膜素与内皮功能 血管内皮可产生释放多种生物活性物质来调节内皮功能,改善血管舒缩功能并且影响中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞在内皮细胞的聚集、黏附以及平滑肌细胞增殖,具有血管内皮细胞的抗炎作用。Yamawaki 等^[18]研究表明网膜素可以通过 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)/的 eNOS 信号通路来抑制依靠 JNK 信号通路的 TNF- α 诱导的炎性反应。Zhong 等^[20]研究表明网膜素可以通过抑制 ERK/NF- κ B 信号通路进而抑制 TNF- α 诱导的 ICAM-1 和 VCAM-1 的激活。有研究表明通过 PI3K-Akt 信号途径,网膜素-1 可以抑制血管的平滑肌细胞向成骨细胞分化。网膜素抑制碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素 mRNA 的表达,抑制 ALP 的活性及骨钙蛋白的生成,从而抑制血管平滑肌细胞向成骨样细胞的分化,从而减缓并防止血管钙化。因此,抑制血管钙化是网膜素抗动脉粥样硬化的另外一种机制^[21]。网膜素还可以改善内皮的功能,在缺血状态下能够促进血运重建。有研究表明网膜素可以通过增加 eNOS 和 Akt 磷酸化来增加大鼠的毛细血管密度,促进新生血管生成,从而恢复大鼠缺血肢体的血运。网膜素还可以促进人脐静脉内皮细胞分化成血管样结构,减少凋亡^[22]。有研究表明用网膜素-1 处理缺血再灌注小鼠模型,结果表明梗死面积和凋亡均明显减轻^[23]。

网膜素-1 作为一种保护因子,通过参与抗炎、调节血管收缩与舒张功能、延缓血管钙化、抗氧化应激反应等过程来防止动脉粥样硬化、维持血压平衡、调节糖脂代谢。这对于颈动脉狭窄和急性脑梗死的发生和发展具有预防的作用。但是机体中关于网膜素-1 的表达的调节及相关机制尚未完全清楚,仍有待进一步研究,这对于急性脑梗死的预防、早期诊断、治疗及预后具有重要的意义。

参考文献

- [1] 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):E1253 – E1261.
- [2] Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20(5):143 – 148.
- [3] 崔宗傲, 白冰. 脂肪因子与冠状动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2):254 – 256.
- [4] 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.
- [5] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3):680 – 687.
- [6] Kadoglou NP, Lambadiari V, Gastounioti A, et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):606 – 612.
- [7] Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(12):1309 – 1312.
- [8] 余素兰. 原发性高血压患者血清网膜素-1 水平改变及其与血小板参数的关系[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(10):61 – 62 + 65.
- [9] Miura S, Asano Y, Saigusa R, et al. Serum omentin levels: A possible contribution to vascular involvement in patients with systemic sclerosis[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(5):461 – 466.
- [10] Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor- α and interleukin-6 after bariatric surgery[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(6):950 – 955.
- [11] 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.
- [12] 台晓琳, 李敖. 2 型糖尿病、冠状动脉硬化性心脏病与血清脂联素、网膜素、内脏脂肪素的相关性探索[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(1):3 – 5.
- [13] 李浩彦, 任明. 血清网膜素-1 相关研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(7):722 – 725.
- [14] Urbanová M, Dostálová I, Trachta P, et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy[J]. *Physiol Res*, 2014, 63(2):207 – 218.
- [15] Panagioutou G, Mu L, Na B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk[J]. *Metab Clin Exp*, 2014, 63(10):1265 – 1271.
- [16] Wang XH, Dou LZ, Gu C, et al. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(1):55 – 62.
- [17] 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.
- [18] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(2):339 – 343.
- [19] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. Adipocytokine, omentin inhibits doxorubicin-induced H9c2 cardiomyoblasts apoptosis through the inhibition of mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4):602 – 607.
- [20] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2):401 – 406.
- [21] 张书敏, 吉庆伟, 王莉莉. 脂肪因子网膜素研究新进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(12):1471 – 1473.
- [22] Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(1):408 – 417.
- [23] Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24):2722 – 2733.

收稿日期:2018-03-13 编辑:王国品