

白脂素与血管疾病的研究进展*

欧阳子瑶¹, 樊德净¹综述, 黄 锋², 黄惠桥^{1△}审校

1. 广西医科大学第二附属医院心内科, 广西南宁 530007;

2. 广西医科大学第一附属医院心内科, 广西南宁 530021

关键词: 白脂素; 血管疾病; 结构; 作用机制

中图法分类号: R543

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)23-3176-04

血管病变是涉及心脑血管、周围动脉、微血管等血管的病理改变^[1]。有文献报道, 心血管疾病患者人数达 3.3 亿, 其中与血管病变密切相关的脑卒中、冠心病、下肢动脉疾病等占比约 95%^[2]。白脂素(Asp)是以肝脏为主要靶器官的一种新的脂肪因子, 具有促使肝糖代谢, 促进炎症反应、内皮间质转化(End-MT)、氧化应激和细胞自噬等作用。研究显示, Asp 与血管病变密切相关, 参与冠状动脉疾病(CAD)、下肢动脉疾病、急性脑梗死(ACI)、视网膜微血管病变(DR)等血管疾病的发生、发展及预后。近年来, 有关 Asp 与血管病变的研究逐渐深入, 本文就 Asp 的结构和分布及 Asp 与血管疾病的相互作用机制进行综述。

1 Asp 的结构与分布

Asp 最早发现于新生儿早衰综合征, 此类患者因体内原纤维蛋白-1(FBN1)基因发生截短突变, 引起原纤维蛋白异常表达和 Asp 水平显著降低, 出现食欲下降和极度消瘦等症状。Asp 在循环中的半衰期相对较短, 禁食期间达到峰值, 具有昼夜节律性, 携有 3 个潜在的 N-糖基化位点, 是含有 140 个氨基酸的小分子蛋白质, 相对分子质量为 30 000, 由 FBN1 的 C 末端切割形成释放入血^[3-4]。Asp 在体内分布广泛, 在白脂肪中表达最为显著^[5]。此外, Asp 在人类和小鼠的肌肉、皮肤、肺、心脏、肝脏、睾丸、卵巢、胃肠道、下颌腺和腮腺等组织器官中均有表达^[4-5], 其表达水平受饮食、性别^[6]、疾病^[7]等因素的影响且具有部位差异性, 可为早期病变筛查提供思路。

2 Asp 与血管疾病

2.1 Asp 与 CAD CAD 的发病机制复杂, 主要涉及多种病理因素引起的中、小动脉粥样硬化病变。核因子-κB(NF-κB)与核因子-κB 抑制蛋白(IκB)形成复合物存于细胞质中, 是调控基因转录的重要因子, 其通路的激活依赖于 IκB 的 Ser 磷酸化过程。Toll 样受体(TLR)是天然免疫系统中的一类重要受体分子, 参

与炎症因子转录调控过程^[8], TLR4 是该家族的一员, 在人体心肌细胞、血管内皮细胞内广泛分布, 与血管内皮功能障碍和血管重塑有关, 参与炎症反应和氧化应激^[9]。血管内皮上积累的氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)随血液循环进入动脉壁, 招募细胞内 TLR4/TLR6 与内皮上的清除受体 CD36 结合形成异源三聚体, 活化 p65、IκB、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)等 NF-κB 通路相关分子的表达, 触发动脉粥样硬化的炎症过程; 同时, NF-κB 的磷酸化诱导血管平滑肌细胞增殖分化为收缩态, 促使血管腔狭窄、动脉粥样硬化形成及斑块破裂, 最终破坏血管完整性, 增加血管阻力, 引发心肌缺血症状和心功能受损, 而大量炎症因子募集进一步加重损伤血管的炎症反应。相关研究表明, Asp 可结合多个配体多通道激活 NF-κB 炎症通路, 参与 CAD 的血管病变。Asp 调控 TLR4/JNK/NF-κB 通路或经蛋白激酶 C-δ(PKCδ)/NF-κB 发挥广泛的促炎效应, 而沉默 Asp 的表达, 炎症反应减轻^[3,10]。此外, Asp 在糖尿病和肥胖等代谢疾病中呈病理性增高, 其血清水平与体重指数、腰围、空腹血糖、oxLDL、甘油三酯、总胆固醇、体脂率等呈正相关^[11-12], 而与高密度脂蛋白胆固醇^[13]呈负相关, 通过激活 G 蛋白-cAMP-蛋白激酶 A 信号轴, 促进肝糖原释放及过量脂质代谢产物广泛累积^[4], 加重代谢紊乱, 促使动脉粥样病变; 而外源性使用抗 Asp 抗体可显著降低高脂肪饮食小鼠食欲、血糖血脂水平和体重, 减轻脂质紊乱, 延缓 CAD 的发生、发展^[14]。

Asp 经 TLR4/NF-κB 释放炎症因子介导血管炎症, 加重动脉壁的脂质积累, 最终导致动脉粥样硬化斑块的形成, 参与 CAD 的发生、发展, 并预测冠状动脉病变的严重程度及疾病的分级^[14], 但研究多集中于 Asp 与 CAD 的相关性, 其分子机制还有待进一步探讨。

2.2 Asp 与下肢动脉疾病 下肢动脉疾病是以下肢一条或多条大中动脉中存在闭塞性病变引起的下肢

* 基金项目: 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA259077); 国家自然科学基金项目(82070279)。

△ 通信作者, E-mail: 820325832@qq.com。

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221207.1134.001.html(022-12-08)

血流不足和功能残疾为特征的一种慢性进行性疾病^[15]。血管内皮细胞(ECs)损伤及功能障碍是下肢动脉疾病血管病变的主要环节之一。内皮功能障碍表现为内皮依赖性血管舒张因子一氧化氮(NO)的减少。NO具有舒张血管、抑制血小板黏附聚集功能,是保护血管壁的重要生物活性物质,血液中的NO主要来源于内皮型一氧化氮合酶(eNOS)^[16]。NO、eNOS是评价血管内皮功能的重要指标,其分泌水平与胰岛素水平密切相关。胰岛素激活胰岛素受体底物PI-3激酶使ECs合成释放NO、前列环素等活性物质,促进葡萄糖的利用,减少糖基化产物对ECs的损伤。机体出现胰岛素抵抗(IR)时,代偿性释放大胰岛素,导致ECs的NO、eNOS生成减少;IR还使血管通透性增加,激活丝裂原活化蛋白激酶MAPK信号,促使ECs表达血管细胞黏附分子1(VCAM-1)和细胞间黏附分子1(ICAM-1)等表面黏附分子,增强血管炎症因子水平,促进下肢动脉疾病的发展,继发的炎症反应继而干扰胰岛素信号通路,加重IR。Asp与IR关系密切,Asp过表达时,小鼠的胰岛素水平及胰岛素受体底物1磷酸化蛋白的表达显著升高,抑制PI3K/Akt通路,促使IR发生;而沉默Asp后,小鼠血液胰岛素水平降低,IR显著改善^[4],进一步揭示了Asp在下肢动脉疾病中损伤血管内皮的作用。同时,Asp还会加重损伤的血管内皮脂质沉积,募集巨噬细胞分泌趋化因子,加剧下肢动脉疾病的发展。

下肢动脉疾病相关的发病机制还涉及血管EndMT。EndMT是指病理或生理等多种因素刺激作用下,血管内皮细胞向间充质细胞转化的过程。通过这种转移,ECs失去其特异性形态和功能及其标志性表型,获得间质充质细胞标志物的功能,具有迁移和增殖能力,是血管内皮功能障碍和血管重塑的关键步骤^[17]。在炎症、血流切应力及氧化应激等病理刺激下,转化生长因子 β (TGF- β)信号通路增强,促使各种类型ECs的EndMT发生,TGF- β 及其亚型是诱导EndMT发生的关键因子。TNF- α 是由巨噬细胞分泌,涉及多种炎症相关细胞因子,不同水平TNF- α 、TGF- β 刺激均可诱导EndMT的发生,二者联合处理ECs可持续增强TGF- β 及其下游Smad2/3信号通路,加强EndMT的分化程度^[18]。而YOU等^[19]研究发现,血管ECs经Asp处理发生显著EndMT,而沉默TGF- β 信号通路,EndMT减轻。上述研究提示Asp作用于血管ECs,促进大量炎症因子分泌,持续激活及增强TGF- β 及下游级联反应,诱导EndMT,最终导致下肢动脉疾病的发生。这为下肢动脉疾病的发病机制提供了新的切入视角,并且为治疗和控制下肢动脉疾病提供了新的敏感靶点。

2.3 Asp与ACI ACI是一组由脑组织局部供血动

脉血流量突然减少或停止引起的综合征,伴有相应的神经缺陷^[20]。ACI的相关机制尚未完全明确,已证实与脑血管狭窄、脑血栓形成、脑血流缓慢和脑血管储备能力等因素密切相关。

通常情况下,机体的凝血系统与纤溶系统处于平衡的状态。血流减慢或阻断诱发ECs氧化应激损伤,继而降低NO的生成和ECs的增殖及凋亡,释放内皮素(ET)、血管性血友病因子(vWF)、血小板活化因子(PAF)等促血栓分子,促进血小板的活化;同时血管动脉粥样硬化病变使血管狭窄且内皮斑块积聚,最终形成脑血栓,提示Asp可能通过内皮损伤和动脉粥样硬化途径促进脑血栓的形成,最终导致ACI的发生。血红素加氧酶(HMOX)是存于哺乳动物中的一种重要的代谢酶,其中诱导型HMOX1可减少活性氧(ROS)的产生,抗氧化应激,发挥细胞保护效应,抑制脑血栓的形成。HMOX1通过抑制MAPKs/NF- κ B信号通路,减少ROS释放,减轻细胞凋亡;同时,HMOX1作用于巨噬细胞,减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-6促炎细胞因子的产生,促进M2极化,是控制血管炎症反应的有效靶点^[21]。机体出现高血糖、高血脂等代谢紊乱时,体内血流动力学发生显著改变,血液黏稠度增加,加重血管ECs损伤,血管内部血流速度进展性下降,伴随着血流切应力急剧下降。切应力是HMOX1强诱导因素,介导HMOX1抑制炎症因子、白细胞黏附和血小板聚集,最终影响脑血栓的形成^[22]。中等规律的运动已被证实可改变血流切应力,调节抗氧化系统,改善氧化应激^[23],而且与Asp的表达水平有关^[24]。此外,相关研究表明,血清Asp水平与ACI的严重程度密切相关,具有一定的疾病严重程度预测价值,脑梗死患者Asp水平高于健康人群,且中重度脑梗死患者的Asp水平高于轻度脑梗死患者^[25]。上述研究提示,Asp受血流动力学调控,可介导HMOX1影响血栓的形成,促进ACI的发生,并且揭示了血流切应力调节Asp在ACI中的新功能。

2.4 Asp与DR DR是以视网膜微血管损伤、神经退行性病变等为特征的一种慢性进展性微血管病变疾病,涉及多种发病学说。氧化应激是指遭遇有害刺激时,机体氧化系统和抗氧化系统处于失衡的一种状态,释放过量ROS、活性氮等自由基,使氧化程度超出机体对氧化物清除的抗氧化能力,被认为是引起血管损伤和病变的经典途径之一。高血糖可激活蛋白激酶C(PKC)信号通路,增强还原性辅助酶II(NADPH)氧化酶的活性,促使视网膜血管ECs释放ROS;同时降低NO的生物利用度,增强氧化应激,释放氧自由基和炎症因子,导致血管生成异常和血管修复进程缓慢。多不饱和脂肪酸在视网膜的光感受器膜中含量丰富,对氧化具有高易感性,对维持视网膜结构

和功能具有重要作用,而 ROS 的过度积累会引起脂肪酸过氧化,激活氧化应激系统,产生羟基己烯醛和羟基壬烯醛等过氧化物,此类产物继而与视网膜细胞分子相互作用,诱导视网膜神经变性,最终损伤视网膜的结构和功能,促进 DR 的形成^[26-28]。研究表明,DR 患者的房水和血液中 4-羟基壬烯酸(4-HNE)和 8-羟基脱氧嘌呤(8-OHdG)等氧化应激标志物高表达,而其血清 Asp 表达水平与 DR 的发生、发展呈正相关,是 DR 发病因素^[29-30]。这些研究提示,Asp 升高血糖介导视网膜微血管氧化应激的发生,促使 DR 的发病。DR 发病与细胞凋亡有关,DR 患者的玻璃体中,Bax、Caspase3、p53、p62 等细胞凋亡分子高表达,而 Bcl-2、LC3B 和 Beclin-1 等自噬标志物表达下调,高糖引起的代谢紊乱引起视网膜血管中的 ECs 和周细胞等氧化应激加重,抑制自噬,加速毛细血管细胞死亡^[27]。细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序的死亡,其发生、发展涉及一系列基因及通路的激活;而自噬是一种依赖溶酶体的细胞分解代谢及发挥细胞防御功能的重要途径,其与细胞凋亡共同发挥维持细胞稳态作用。其中,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是调节自噬发生的重要调控因子。当 Asp 过表达时,AMPK/mTOR 信号通路激活,细胞自噬被抑制,细胞活性显著降低,促使细胞凋亡;而沉默 Asp 或 AMPK/mTOR 通路可逆转上述改变^[31]。这进一步揭示 Asp 经 AMPK/mTOR 途径调控细胞自噬,促使细胞凋亡,促进 DR 发生的新机制,为临床治疗 DR 提供了新思路。

3 小结与展望

Asp 参与血管病变相关疾病的发生、发展,具有促使肝糖代谢、促进炎症反应、EndMT、氧化应激、细胞自噬等作用,是防治血管病变的关键。目前,有关 Asp 的研究取得了一定的进展,Asp 参与血管氧化应激、细胞自噬与凋亡等是近年的研究热点,但 Asp 相关机制复杂、确切的作用方式尚未明确。因此,有关 Asp 与血管疾病的发病和防治机制的深入研究具有重要的理论和实际意义,Asp 可能成为防治血管疾病的潜在治疗靶点,对 Asp 在疾病有关信号通路的靶点检测、作用机制等方面的研究仍是科研焦点。

参考文献

[1] NIWA H, TAKAHASHI K, DANNOURA M, et al. The association of cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index with macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(7): 616-623.

[2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管

健康与疾病报告 2020》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209-218.

[3] ZHANG Y, ZHU Z, ZHAI W, et al. Expression and purification of asprosin in *Pichia pastoris* and investigation of its increase glucose uptake activity in skeletal muscle through activation of AMPK[J]. Enzyme Microb Technol, 2021, 144: 109737.

[4] ROMERE C, DUERRSCHMID C, BOURNAT J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. Cell, 2016, 165(3): 566-579.

[5] UGUR K, AYDIN S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 2521096.

[6] WIECEK M, SZYMURA J, MACIEJCZYK M, et al. Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines: a comparison between sexes[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1782.

[7] KOCAMAN N, KULOĞLU T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model[J]. Tissue Cell, 2020, 66: 101397.

[8] CHO H, PARK K H, JANG Y, et al. Identification and characterization of a Toll-like receptor gene from *Macrobrachium nipponense*[J]. Fish Shellfish Immunol, 2021, 108: 109-115.

[9] KRAMER B, FRANÇA L M, ZHANG Y, et al. Western diet triggers Toll-like receptor 4 signaling-induced endothelial dysfunction in female Wistar rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(6): H1735-H1747.

[10] LEE T, YUN S, JEONG J H, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 486: 96-104.

[11] CHEN P Y, QIN L, LI G, et al. Endothelial TGF- β signaling drives vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Nat Metab, 2019, 1(9): 912-926.

[12] LI X, LIAO M Y, SHEN R F, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7375294.

[13] HONG T, LI J Y, WANG Y D, et al. High serum asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome[J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 6622129.

[14] MISHRA I, DUERRSCHMID C, KU Z, et al. Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome[J]. eLife, 2021, 10: e63784.

[15] BUSO G, ABOYANS V, MAZZOLAI L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(2_Suppl): S114-S124.

[16] PALMER R M, ASHTON D S, MONCADA S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine[J]. Nature, 1988, 333(6174): 664-666.

- [17] LU X, GONG J, DENNERY P A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: pathogenesis and therapeutic targets for chronic pulmonary and vascular diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168:100-107.
- [18] YOSHIMATSU Y, WAKABAYASHI I, KIMURO S, et al. TNF- α enhances TGF- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- β signal augmentation[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7):2385-2399.
- [19] YOU M, LIU Y, WANG B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):25.
- [20] XU M, HE X Y, HUANG P. The relationship between the mean platelet volume and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. *BioMed Res Int*, 2020, 2020:6685740.
- [21] TIAN L, SONG S, ZHU B, et al. Electroacupuncture at ST-36 protects interstitial cells of Cajal via sustaining heme oxygenase-1 positive M2 macrophages in the stomach of diabetic mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:3987134.
- [22] FREIDJA M L, TOUTAIN B, CAILLON A, et al. Heme oxygenase 1 is differentially involved in blood flow-dependent arterial remodeling: role of inflammation, oxidative stress, and nitric oxide[J]. *Hypertension*, 2011, 58(2):225-231.
- [23] GREEN D J, SMITH K J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(4):a029819.
- [24] CEYLAN H I, SAYGIN Ö, ÖZEL T Ü. Assessment of acute aerobic exercise in the morning versus evening on asprosin, spexin, lipocalin-2, and insulin level in overweight/obese versus normal weight adult men[J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(8):1252-1268.
- [25] 雷淑芳. 血清 asprosin 水平与急性脑梗死的相关性研究[D]. 南昌:南昌大学, 2021.
- [26] LIU L, ZHANG K, SANDOVAL H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2):177-190.
- [27] KANG Q, YANG C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. *Redox Biol*, 2020, 37:101799.
- [28] LIU Z, CHAI E, CHEN H, et al. Comparison of thrombelastography (TEG) in patients with acute cerebral hemorrhage and cerebral infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6466-6471.
- [29] 黄庆先, 胡文超, 何兰杰. 血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(6):372-375.
- [30] ORUC Y, CELIK F, OZGUR G, et al. Altered blood and aqueous humor levels of asprosin, 4-hydroxynonenal, and 8-hydroxy-deoxyguanosine in patients with diabetes mellitus and cataract with and without diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2020, 40(12):2410-2416.
- [31] 李金平. 白脂素在糖尿病视网膜病变中的作用及分子机制研究[D]. 芜湖:皖南医学院, 2021.

(收稿日期:2022-03-20 修回日期:2022-09-15)

(上接第 3175 页)

- [3] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7):611-622.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [5] MADDEN K P, KARANJIA P N, ADAMS H P, et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment[J]. *Neurology*, 1995, 45(11):1975-1979.
- [6] HUANG Y H, ZHUO S T, CHEN Y F, et al. Factors influencing clinical outcomes of acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. *Chinese Med J*, 2013, 126(24):4685-4690.
- [7] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)[J]. *JAMA*, 1995, 274(13):1017-1025.
- [8] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(6):1634-1635.
- [9] 刘雪婷, 张志珺. 觉醒性缺血性脑卒中的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(6):1107-1111.
- [10] 李淑娟. 多模式核磁共振指导下醒后卒中尿激酶静脉溶栓的疗效[J]. *中国保健营养*, 2020, 30(1):255.
- [11] 费容, 文治成, 贺传沙, 等. DWI-FLAIR 不匹配指导醒后缺血性脑卒中静脉溶栓疗效及安全性评价[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(4):339-342.
- [12] SCHWAMM L H, WU O, SONG S S, et al. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(5):980-993.
- [13] MA H, CAMPBELL B, PARSONS M W, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *New Engl J Med*, 2019, 380(19):1795-1803.
- [14] STERN G M, VAN H N, URBEN L M, et al. Thrombolytic therapy in wake-up stroke patients[J]. *Clin Neuroparmacol*, 2017, 40(3):140-146.

(收稿日期:2021-12-31 修回日期:2022-09-20)