

• 综 述 •

脂联素和高血压的关系

李健 曹剑

高血压是引起心脏疾病及导致该病全球死亡率升高的主要原因,是一类多基因的、复杂的疾病。近年来发病率呈上升趋势,在未来20年,全球高血压发病率预计会增加30%,约15亿人^[1]。机械刺激、血管内皮功能障碍、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)活性升高、交感神经系统兴奋都被认为是高血压的主要危险因素。同时,研究显示肥胖和高血压两者紧密相关,但两者通过何种机制相互影响尚不明确。临床和基础研究提示,脂联素可能介导着肥胖和高血压的关系。近期研究显示,脂联素参与了高血压的进程。Ohashi等^[2]研究发现,与野生型对照组相比,高盐饮食并脂联素缺乏的动物收缩压明显升高,且与胰岛素抵抗无关。新近的临床研究表明,低脂联素水平是独立于胰岛素抵抗和糖尿病之外的高血压的危险因素^[3]。越来越多的学者认为脂联素除了通过增加胰岛素敏感性来改善血压水平外,还能通过改善血管内皮功能和抑制炎症反应^[4],抑制血管平滑肌细胞增殖^[5]以及通过降低游离脂肪酸水平,从而抑制交感神经活性^[6,7]等途径来抑制高血压的发生和发展。

1 脂联素简介

从脂肪组织分泌出来的脂联素(也被称为 Acrp30/adipoQ/apM1/GBP28)是惟一一种与胰岛素抵抗及炎症反应呈负相关的激素,其水平与胰岛素的敏感程度、血糖利用、 β 氧化以及心血管保护呈正相关。它的分子量为30ku,并包含3个结构域。在细胞内和细胞外,脂联素存在3种或3种以上高序列混合物表现形式:高分子量(HMW;12~36聚体)、低分子量(6聚体)以及3聚体等形式。大量研究表明,不同序列的脂联素具有不同的功能,HW与形式形式的脂联素的比例是预测代谢紊乱的独立因素。HW的总水平和所占比率在肥胖患者和肥

胖鼠模型中均下降。由此表明,脂联素,尤其是HMW脂联素,可能出现在肥胖相关的代谢异常当中。

2 脂联素与内皮功能障碍

内皮不仅是血管壁与循环血液的交界面,也是主要的旁分泌器官,在控制血管张力、炎症及平滑肌细胞增殖方面发挥重要作用。一氧化氮(NO)水平直接反应血管内皮功能,被认为是生理条件下血管收缩与舒张、黏附分子的表达和白细胞的移行、以及平滑肌细胞生长调控的介质。合适的底物和辅因子,内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的转录,eNOS mRNA的稳定性,eNOS蛋白质的亚细胞定位,酶的解耦联以及转录后的修饰调控着eNOS的活性和NO的产生。脂联素通过一系列环节来调节eNOS酶活性以及NO的生成,从而调控血管内皮功能。血浆脂联素水平的升高可以增加NO生成从而改善血管舒张功能,并可防止内皮功能障碍以及随之而来的高血压等心血管疾病。目前,越来越多的证据显示,低脂联素水平与内皮细胞功能异常相关。Ouchi等^[8]发现血浆的脂联素水平与内皮的血管舒张反应是相互关联的。动物实验亦表明脂联素缺乏的大鼠内皮依赖的血管舒张功能受损以及NO产生不足。同样,Tan等^[9]发现在糖尿病患者中,低脂联素水平与血管舒张反应降低相关,补充脂联素会增加人主动脉内皮细胞NO的产生。Ohashi等^[2]发现脂联素敲除的大鼠较高盐饮食的野生型相比,NO水平降低。与肥胖相关的代谢综合征呈脂联素分泌和表达的降低。脂联素的下调可能是介导肥胖相关的NO减少、内皮细胞功能障碍以及高血压等心血管疾病的一重要危险因素。

收稿日期:2008-10-07

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南楼心脏监护室

作者简介:李健,男,1981年5月生,新疆维吾尔自治区昌吉州人,医学本科,医师。Tel:13911798626

通讯作者:曹剑,Tel:010-66876233,E-mail:calvin301@163.com

3 脂联素和 RAS

RAS 对于血压和血管紧张素 II 所控制的细胞外容量而言均是非常重要的调节系统。然而,在病理生理条件下,血管紧张素 II 的过度生成在高血压的发生发展过程中起着重要的作用。

临床研究中大量的证据显示,通过血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)拮抗 RAS,可以升高脂联素水平,同时降低高血压患者的血压水平。另外,ARB 除对血压控制外,还有增加胰岛素敏感性、心脏保护以及抗糖尿病等作用。在遗传性胰岛素抵抗的肥胖佐克鼠中,使用厄贝沙坦(ARB)急性治疗 1h,可以明显增加葡萄糖的摄取和在机体中的利用^[10]。在 3 周的慢性治疗过程中,试验组显示血糖摄取率、糖耐量以及胰岛素敏感性增加,口服奥美沙坦(ARB)3 周后显示了独立于降压作用之外的胰岛素的增敏作用^[11]。同时,越来越多的证据显示 ARB 的使用可以增加循环脂联素水平。ARB 介导的脂联素增加可使高血压患者服药获得更多的益处。Watanabe 等^[12]发现氯沙坦能大幅增加脂联素水平,而氨氯地平却不具有该作用。针对五种降压药对于脂联素水平影响的研究显示,只有 ACEI 和 ARB 有增加脂联素水平的作用^[13]。

血管紧张素 II 通过血管紧张素 II 受体 1 抑制脂联素的生成,ARB 可能通过阻断血管紧张素 II 受体 1 来发挥作用。在大鼠中,输注 2 周的血管紧张素 II 显著降低脂联素循环水平^[12]。有趣的是,血管紧张素 II 注射后脂联素的减少发生在血压上升之前,因此,需要更多对脂联素敲除动物模型的研究来揭示脂联素在血管紧张素 II 依赖性高血压中的作用。注射血管紧张素可以增加活性氧簇(ROS)^[14],这可能是脂联素生成抑制的根本原因之一,因为已经发现过氧化氢可抑制脂联素的表达^[15]。ARB 可能通过激活过氧化物酶增殖物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)直接增加脂联素的生成。研究^[16,17]发现,替米沙坦(ARB)在体外和体内均起着 PPAR γ 部分激动剂的作用,使 PPAR γ 的活性各增加 30%~50%。替米沙坦同样导致脂细胞 3T3-L1 分化以及 PPAR γ 介导的靶基因表达,包括 aP2 和 CD36。在 3T3-L1 脂细胞中,厄贝沙坦治疗增加了脂联素的蛋白质水平^[18]。并且,PPAR γ 选择性拮抗剂(GW9662)有效地抑制

了厄贝沙坦对于脂联素分泌的刺激作用,提示 PPAR γ 激活在此过程中所起的作用。厄贝沙坦的刺激作用可能是通过血管紧张素 II 受体 2 激活或者直接的 PPAR γ 激活所介导的^[19]。因此,PPAR γ 激活可能是 ARB 与脂联素产生之间的纽带。

总之,ARB 可能具有多种职能,包括通过拮抗血管紧张素 II 受体 1 和血管紧张素 II 信号传导,并通过活化核受体 PPAR γ 以及与之伴随的脂联素生成来抗高血压和糖尿病。而且,脂联素的上调也可能通过改善内皮细胞功能和调节交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性来促进 ARB 的降压效果。

4 脂联素与 SNS

SNS 是一个对生理应激条件下产生反应的自主调节系统。研究发现 SNS 活性与增加的体质指数独立相关,肥胖状态下的 SNS 失调性激活在肥胖相关的代谢障碍中起着重要作用。SNS 过度激活能增加心率以及外周血管阻力并最终导致高血压。新近研究表明,SNS 过度作用会抑制脂联素的表达。Imai 等^[20]采用冷刺激模型发现在 4℃ 条件下暴露 24h,会抑制小鼠中脂联素的转录和分泌。这种可逆的效果依赖于 SNS 活性,因为去甲肾上腺素合成抑制剂治疗会削弱该抑制作用。 β 肾上腺素受体拮抗剂治疗会减少抑制作用,提示交感神经递质信号传导在脂肪组织中能产生局部作用。虽然 β 3 肾上腺素受体是脂肪组织中的主要表现形式,但是并不能排除 β 1/2 肾上腺素受体的间接作用。在脂细胞 3T3-L1 中, β 3 肾上腺素受体激动剂治疗降低脂联素 mRNA 的合成^[21],且该作用呈剂量依赖性。同时,经 β 3 肾上腺素受体激动剂预处理后能减轻该抑制作用。在高血压患者中,使用 SNS 阻滞剂 6 个月可以改善血压水平并增加 30% 循环脂联素水平,该作用独立于胰岛素抵抗之外^[22]。

近期研究表明,脂联素可以通过中枢来影响 SNS 活性。Tanida 等^[23]通过对大鼠静脉内注射脂联素后发现,脂联素可以剂量依赖性地降低血压和 SNS 活性。当他们直接将脂联素注射在侧脑室时,发现 1/10 剂量的脂联素具有类似效果。脂联素治疗对 SNS 活性的急性效果仍需通过对脂联素缺乏的动物进行长期研究来证实。脂联素对于大脑 SNS 活性的作用可能间接由瘦素信号传导所介导。目前,脂联素被证实能逆转下丘脑中瘦素介导的摄食抑制作用^[24]。鉴于瘦素能激活 SNS 活性并影响

血压,因此推测脂联素可能通过抑制大脑瘦素的作用来调控 SNS 的活性。

另外,游离脂肪酸水平的升高通过激活 SNS 来参与肥胖相关高血压的发生和发展^[6],而脂联素则可以通过增加脂肪酸的氧化和抑制脂肪酸的合成来降低循环脂肪酸水平^[7],因此,脂联素可能通过影响脂肪酸水平,从而间接抑制 SNS 来调控血压水平。

5 结论和展望

这个时代正见证着肥胖和高血压发病率的持续上升。肥胖可能通过多种机制导致高血压,包括血管内皮功能障碍、RAS 过度激活、SNS 过度作用以及尿钠排泄障碍等。大量证据表明,脂联素水平的降低可能与高血压的发病有关。肥胖相关的脂联素下调可能是肥胖相关高血压的重要纽带。仅从脂肪组织分泌出的脂联素能降低胰岛素抵抗、抑制炎症反应、抗糖尿病,并通过改善血管内皮功能、拮抗 RAS、抑制 SNS 活性来抗高血压。ACEI 及 ARB 能增加脂联素水平,并因此部分介导上述有利作用。此外,ARB 既可作为 PPAR γ 的部分激动剂,又有希望成为下一代治疗代谢相关疾病的药物,且该药没有像噻唑烷二酮类药物那样值得关注的心血管方面的安全隐患。随着对高血压发病机制认识的增加以及临床和基础研究的深入,脂联素与高血压的关系将会更加清晰。

参考文献

- [1] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005,365:217-223.
- [2] Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*, 2006,47:1108-1116.
- [3] Chow WS, Cheung BM, Tso AW, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension*, 2007,49:1455-1461.
- [4] Han SH, Quon MJ, Kim JA, et al. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49:531-538.
- [5] Mahmud A, Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens*, 2005,18: 1543-1548.
- [6] Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*, 2005,45:9-14.
- [7] Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*, 2003, 112:91-100.
- [8] Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, 2003,42:231-234.
- [9] Tan KC, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 765-769.
- [10] Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, et al. Selective angiotensin II receptor antagonist reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension*, 2001,38:884-890.
- [11] Ran J, Hirano T, Fukui T, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats; an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism*, 2006, 55: 478-488.
- [12] Watanabe S, Okura T, Kurata M, et al. The effect of losartan and amlodipine on serum adiponectin in Japanese adults with essential hypertension. *Clin Ther*, 2006,28:1677-1685.
- [13] Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, et al. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 2007,12:147-153.
- [14] Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*, 1997,95:588-593.
- [15] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2004, 114: 1752-1761.
- [16] Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR gamma modulating activity. *Hypertension*, 2004,43:993-1002.
- [17] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation*, 2004,109:2054-2057.
- [18] Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, et al. PPAR gamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension*, 2005, 46:137-143.

(下转第 288 页)

- diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr*, 1988, 113: 1074-1077.
- [16] Gayan RG, Paepe K, Cadot P, et al. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 825-833.
- [17] Smith IJ, Dodd SL. Calpain activation causes a proteasome-dependent increase in protein degradation and inhibits the Akt signalling pathway in rat diaphragm muscle. *Exper Physiol*, 2006, 92: 561-573.
- [18] De Ruisseau KC, Kavazis AN, Deering MA, et al. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 1314-1321.
- [19] McClung JM, Kavazis AN, DeRuisseau KC, et al. Caspase-3 regulation of diaphragm myonuclear domain during mechanical ventilation-induced atrophy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 150-159.
- [20] Falk DJ, De Ruisseau KC, Van Gammeren DL, et al. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 2006, 101: 1017-1024.
- [21] Tidball JG, Spencer MJ. Expression of a calpastatin transgene slows muscle wasting and obviates changes in myosin isoform expression during murine muscle disuse. *J Physiol*, 2002, 545: 819-828.
- [22] Grune T, Merker K, Sandig G, et al. Selective degradation of oxidatively modified protein substrates by the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305: 709-718.
- [23] Betters JL, Criswell DS, Shanely RA, et al. Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1179-1184.
- [24] Yang L, Luo J, Bourdon J, et al. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 135-140.
- [25] Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1369-1374.
- [26] Racz GZ, Gayan Ramirez G, Testelmans D, et al. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168: 297-304.
- [27] Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 2585-2595.
- [28] Maes K, Testelmans D, Powers S, et al. Leupeptin inhibits ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 1134-1138.

(上接第 284 页)

- [19] Kintscher U, Unger T. Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol*, 2005, 42(Suppl 1): S26-S32.
- [20] Imai J, Katagiri H, Yamada T, et al. Cold exposure suppresses serum adiponectin levels through sympathetic nerve activation in mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14: 1132-1141.
- [21] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2001, 507: 142-146.
- [22] Nowak L, Adamczak M, Wiecek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2005, 18: 1470-1475.
- [23] Tanida M, Shen J, Horii Y, et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232: 390-397.
- [24] Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*, 2007, 6: 55-68.