

• 综述 •

脑利钠肽与糖脂代谢的关系

王滢 李倩

【摘要】 脑利钠肽作为内分泌激素主要通过调节水盐平衡维持机体内环境稳态, 现已被广泛用于心血管疾病的临床诊断及判断预后, 而近年来的研究表明其对代谢系统也有一定影响。脑利钠肽能通过加强脂质分解与脂肪动员作用改善脂代谢, 而与糖代谢的关系尚存争议。多数研究显示其与血糖水平呈负相关, 这主要与增加葡萄糖利用及扩血管作用有关。故脑利钠肽在减重、预防糖尿病及代谢综合征的发展中均有一定临床应用前景。

【关键词】 脑利钠肽; 代谢综合征; 脂代谢; 糖尿病; 肥胖

Association between brain natriuretic peptide and glycolipid metabolism Wang Ying, Li Qian.
Department of Endocrinology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China
Corresponding author: Li Qian, Email: shygu@njmu.edu.cn

【Abstract】 Brain natriuretic peptide (BNP) is a member of the endocrine system, and it maintains homeostasis of inner environment by regulating body fluid. BNP has been widely used to identify patients at high risk for cardiovascular disease and judge the prognosis. However recent studies have indicated that BNP also had an effect on metabolic system. BNP can ameliorate lipid metabolism via activating lipolysis and improving lipid mobilization, but the relationship between BNP and glucose metabolism is still controversial. Most studies suggest that BNP is negatively associated with glucose levels, which is mainly explained by increased usage of glucose and peripheral vasodilation of BNP. So there might be therapeutic potential of BNP in treatment of obesity, diabetes and metabolic syndrome.

【Key words】 Brain natriuretic peptide; Metabolic syndrome; Lipid metabolism; Diabetes mellitus; Obesity

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 103-105)

脑利钠肽是一种调节水盐平衡的内分泌因子, 主要通过调节心脏和肾脏的生物学功能, 维持机体内环境的稳定。近年研究表明, 脑利钠肽对机体的糖、脂代谢过程有一定影响, 并在诊断及预防糖尿病、肥胖等方面有一定的临床应用前景。本文就脑利钠肽与糖、脂代谢的最新研究进展作一综述。

1 脑利钠肽的生物学特征

1.1 脑利钠肽的合成、分泌与代谢 脑利钠肽主要由心室肌细胞合成与分泌, 外周血中 60% 的脑利钠肽均由心室分泌, 但其在心房含量远高于心室。血容量或血压负荷过度导致的心室壁压力增大是促进脑利钠肽分泌的最主要因素, 正常情况下循环血

中脑利钠肽含量极低, 但在水钠潴留、心力衰竭等病理状态下脑利钠肽分泌成倍升高。此外, 组织缺氧、炎症反应、减重及寒冷也是促进脑利钠肽分泌的因素^[1-2]。

人脑利钠肽基因定位于 1 号染色体短臂远端, 其 mRNA 首先表达为含 134 个氨基酸的前脑利钠肽原, 其由心室肌细胞分泌, 脱去 N 端含 26 个氨基酸组成的信号肽后成为脑利钠肽原, 后者在内切酶的作用下裂解为 32 个氨基酸、具有多种生物活性的脑利钠肽和 76 个氨基酸、无生物活性的 N 端脑利钠肽前体 (NT-proBNP)^[3]。外周血中脑利钠肽与 NT-proBNP 浓度相等, 但两者半衰期却有较大差别, 脑利钠肽为 20 min 而 NT-proBNP 为 120 min, 故有些学者认为脑利钠肽水平的变化更加依赖于测定血浆中 NT-proBNP 的浓度^[4]。

1.2 脑利钠肽的主要生理功能 脑利钠肽与靶细胞受体结合后, 激活鸟苷酸环化酶, 促进细胞内 GTP

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.02.008

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81200594)

作者单位: 210006 南京医科大学附属南京医院 (南京市第一医院) 内分泌科

通信作者: 李倩, Email: shygu@njmu.edu.cn

转化为 cGMP, 激活依赖 cGMP 的蛋白激酶 G, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统功能, 介导一氧化氮的扩血管效应, 从而发挥脑利钠肽在体内的生物学作用。其降解则是通过与 C 型利钠肽受体结合, 在细胞内被内肽酶降解失活, 而受体本身又返回到细胞表面进行下一次结合吞噬。

脑利钠肽在机体中的生理作用具体表现在以下几方面: (1) 通过拮抗 RAAS 系统的作用及反馈调节脑部心血管中枢的活动, 降低迷走神经传出冲动从而抑制心搏过速反射和血管收缩, 降低周围循环及肺循环阻力, 并能增加冠状动脉和肾血流量, 这一系列机制均能调节循环系统血压。(2) 通过抑制肾小球入球小动脉球旁器的致密斑释放肾素, 抑制肾上腺皮质球状带细胞合成和释放醛固酮, 从而提高肾小球滤过率和促进尿钠排泄。另外脑利钠肽还通过旁分泌的形式作用于肾远曲小管和集合管, 减轻肾小管的扩张, 增加水钠排泄、减少水钠重吸收而进一步加强肾脏利钠、利尿作用。故当心力衰竭、肾功能衰竭、肝硬化腹水等吸收水钠过多, 导致心室容量负荷增加、室壁压力增高时, 脑利钠肽释放增多, 帮助机体调节水盐平衡。(3) 通过降低周围及肺循环阻力, 降低全身及肺血管血压(前负荷), 减少静脉回流量(后负荷), 降低心房、心室舒张末期压力等, 提高心输出量与改善心脏舒张功能。脑利钠肽还以旁分泌或自分泌的方式直接作用于心肌细胞和心肌间质的纤维原细胞, 能拮抗心肌的重构和纤维化^[5,6]。

2 脑利钠肽与糖、脂代谢

2.1 脑利钠肽在脂代谢中的作用 Sugisawa 等^[7]对 2003 至 2007 年间大阪国家心血管中心的 608 例 2 型糖尿病患者进行常规体检并测量脑利钠肽水平及各项生化指标, 研究结果显示 2 型糖尿病患者中脑利钠肽水平与体重指数呈负相关, 并且 CT 结果提示脑利钠肽水平越高, 内脏及皮下脂肪面积越小。Chang 等^[8]探讨了中国台湾充血性心力衰竭患者中 NT-proBNP 与代谢综合征各组分的关系。研究选取 2009 年 10、11 月间慈济医院心脏科门诊定期随访的 93 例患者, 包括 40 例男性及 53 例女性, 留取空腹血标本测定 NT-proBNP 水平及其他生化指标。结果显示: 心力衰竭患者中代谢综合征的患病率高于非心力衰竭患者, 而在心力衰竭合并代谢综合征的患者中 NT-proBNP 的水平更低, 并且 NT-proBNP 水平与体重指数、总胆固醇及甘油三酯水平负相关, 提示心力衰竭患者中低 NT-proBNP 水平能导致脂代谢

紊乱。

研究表明, 脑利钠肽与体重指数、血脂水平呈负相关, 这与其在脂肪组织中的脂质分解及脂肪动员作用有关, 脂肪组织中有利钠肽受体(NPR)表达, 脑利钠肽通过与 NPR 的结合激活 cGMP/蛋白激酶 G 通路从而产生生物学效应, 加强激素敏感性脂肪酶介导的脂肪分解作用、增加线粒体生物合成及脂肪酸氧化、促进白色脂肪组织转化为褐色脂肪组织、增加脂联素释放、减少瘦素释放, 进而加强脂代谢过程^[9-10]。但其作用强度与不同部位的脂肪分布也有关, 臀部及大腿处脂肪分解作用最弱, 腹部其次, 对内脏脂肪的分解作用最强。此外, 也有研究指出脑利钠肽能减轻饥饿感、增加饱腹感从而达到控制食欲、减轻体重的作用, 这可能与循环血中 ghrelin 水平的降低有关^[11]。

2.2 脑利钠肽在糖代谢中的作用 Chang 等^[8]研究显示, 在心力衰竭合并代谢综合征患者中 NT-proBNP 与空腹血糖/胰岛素比值呈正相关, 并且随着患者胰岛素抵抗程度的增加, NT-proBNP 水平降低。Lazo 等^[12]追踪了 7 822 名健康人群(否认糖尿病、心力衰竭、肾功能不全史), 发现其基线 NT-proBNP 水平与空腹血糖、空腹胰岛素、甘油三酯呈负相关, 与血压、C 反应蛋白呈正相关, 12 年间有 1 740 例新诊断糖尿病患者, 并发现 NT-proBNP 的基线水平越低, 糖尿病患病风险越高。动物实验也有类似结论, Miyashita 等^[13]用 3 种基因型大鼠进行相关研究, 即 BNP 转基因鼠(脑利钠肽表达水平是生理条件下的 100 倍), cGK 转基因鼠体内过表达蛋白激酶 G, 以及鸟苷酸环化酶耦联受体 A 基因敲除(GCA^{-/-})鼠。结果发现, BNP 转基因鼠高脂饮食引起的肥胖及胰岛素抵抗程度减轻, 有更高的脂肪酸氧化作用; cGK 转基因鼠即使是在正常饮食条件下也能发生体重下降及胰岛素敏感性提高, 氧耗更高, 进一步研究发现其骨骼肌细胞中线粒体聚集, 脂肪酸氧化增加; GCA^{-/-}鼠易受饮食影响, 高脂饮食下体重升高、胰岛素抵抗增加、糖耐量异常。由此可得出: 脑利钠肽/蛋白激酶 G 通路能提高肌细胞中线粒体生物合成及脂肪酸氧化, 以预防肥胖及糖耐量异常。

同时也有研究得出相反结论。土耳其的一项横断面研究表明, 代谢综合征各组分与脑利钠肽水平均无统计学相关性, 而进行多元线性回归分析后发现, 糖尿病与脑利钠肽水平的升高有关^[14]。另一项研究指出, 随着 NT-proBNP 水平的上升, 甘油三酯、空腹血糖、空腹胰岛素水平均升高^[15]。

大部分现有研究表明脑利钠肽与血糖水平呈负相关并能预防糖尿病的发生,其可能的作用机制一方面与脑利钠肽作用于骨骼肌,加强线粒体呼吸作用与脂肪酸氧化,从而增加葡萄糖利用有关;另一方面在不依赖胰岛 β 细胞及不影响胰岛素敏感性的情况下,脑利钠肽通过其扩血管作用增加静脉内葡萄糖分布量从而降低血糖水平^[16-17]。

3 脑利钠肽在代谢性疾病中的临床应用前景

脑利钠肽与 NPR 结合后通过 cGMP/蛋白激酶 G 通路产生代谢作用,因此,通过其他通路激活蛋白激酶 G 可有脑利钠肽类似效应,5'-磷酸二酯酶(PDE5)作用于 cGMP 并能通过特定酶将其转换为 GMP。长期应用 PDE5 抑制剂可提高高脂饮食模型大鼠骨骼肌代谢指标,改善胰岛素抵抗及减轻体重,故 PDE5 抑制剂在预防及延缓糖尿病、肥胖的进程中均有一定临床应用前景^[18-19]。两项大样本人群研究均发现,NT-proBNP 水平的降低与糖尿病发生、发展密切相关,提示 NT-proBNP 可作为预测糖尿病的一种可靠的生物学标记,但仍需更多的临床研究资料来支持^[12,20]。此外,脑利钠肽还能促进新生血管形成,故在外周血管闭塞性疾病等糖尿病微血管并发症中也有一定的应用前景^[21-22]。

综上所述,脑利钠肽作为内分泌因子利钠肽家族中的一员,除调节血压、水盐平衡外,在脂代谢及糖代谢中也发挥一定作用,并在减重、预防糖尿病及代谢综合征的发生中有一定应用前景。

参 考 文 献

- [1] Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides [J]. *J Cardiol*, 2011, 57(2): 131-140.
- [2] Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure [J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2015-2019.
- [3] 陈玲. 脑钠肽临床研究新进展 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2009, 11(3): 328-329.
- [4] 潘晔生, 魏盟. 脑钠肽临床应用进展 [J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(5): 799-802.
- [5] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3): 161-167.
- [6] Kapoun AM, Liang F, O'young G, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor- β in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation [J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): 453-461.
- [7] Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, et al. Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(2): 174-180.
- [8] Chang HR, Hsieh JC, Hsu BG, et al. Inverse association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with metabolic syndrome in patients with congestive heart failure [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79096.
- [9] Collins SA. Heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(3): 157-163.
- [10] Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(3): H358-H368.
- [11] Vila G, Grimm G, Resl M, et al. B-type natriuretic peptide modulates ghrelin, hunger, and satiety in healthy men [J]. *Diabetes*, 2012, 61(10): 2592-2596.
- [12] Lazo M, Young JH, Brancati FL, et al. NH₂-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(9): 3189-3193.
- [13] Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity [J]. *Diabetes*, 2009, 58(12): 2880-2892.
- [14] Oztekin S, Karakurt O, Yazihan N, et al. Relationship of brain natriuretic peptide with metabolic syndrome parameters: an observational study [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(8): 678-684.
- [15] Shivananda Nayak B, Teelucksingh S, Jagessar A, et al. A cross sectional study comparing traditional risk factors with N-terminal pro-BNP in high risk groups for cardiovascular disease in Trinidad, West Indies [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2013, 7(1): 8-11.
- [16] Heinisch BB, Vila G, Resl M, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) affects the initial response to intravenous glucose: a randomised placebo-controlled cross-over study in healthy men [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5): 1400-1405.
- [17] Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 2899-2908.
- [18] Rizzo NO, Maloney E, Pham M, et al. Reduced NO-cGMP signaling contributes to vascular inflammation and insulin resistance induced by high-fat feeding [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 758-765.
- [19] Handa P, Tateya S, Rizzo NO, et al. Reduced vascular nitric oxide-cGMP signaling contributes to adipose tissue inflammation during high-fat feeding [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): 2827-2835.
- [20] Magnusson M, Jujic A, Hedblad B, et al. Low plasma level of atrial natriuretic peptide predicts development of diabetes: the prospective Malmo Diet and Cancer study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): 638-645.
- [21] Park K, Itoh H, Yamahara K, et al. Therapeutic potential of atrial natriuretic peptide administration on peripheral arterial diseases [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 483-491.
- [22] Shmilovich H, Ben-Shoshan J, Tal R, et al. B-type natriuretic peptide enhances vasculogenesis by promoting number and functional properties of early endothelial progenitor cells [J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(9): 2741-2749.

(收稿日期: 2014-11-08)