

## 脂肪细胞因子与糖尿病心肌病变

冯玲 颜晓东

**【摘要】** 糖尿病心肌病变在病理上主要表现为心肌间质重构和心肌纤维化,其具体发病机制尚不明确,与糖代谢障碍、心肌微血管病变等有关。新近研究发现脂肪组织可分泌多种生物活性物质如 apelin、网膜素、visfatin、chemerin 等,这些脂肪因子可能通过影响肾素-血管紧张素系统、心肌胰岛素抵抗、心肌能量代谢及心肌血管内皮功能等途径直接或间接影响心肌纤维化过程,进而对糖尿病心肌病变产生作用。

**【关键词】** 糖尿病心肌病变;脂肪细胞因子;心肌纤维化

**Adipokines and diabetic cardiomyopathy** Feng Ling, Yan Xiaodong. Department of Endocrinology, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China  
Corresponding author: Yan Xiaodong, Email: xiaodong930111@163.com

**【Abstract】** The remodeling and fibrosis of myocardial interstitial are main pathological manifestations of diabetic cardiomyopathy. The mechanism of diabetic cardiomyopathy is not clear, but may be related to disorder of glycometabolism, myocardial microvascular lesions and so on. Adipose tissue can secrete many bioactive factors, such as apelin, omentin, visfatin, chemerin and so on. The effects of these adipokines on renin-angiotensin system, myocardial insulin resistance, cardiac energy metabolism and vascular endothelial function may directly or indirectly affect myocardial fibrosis, which then play roles in diabetic cardiomyopathy.

**【Key words】** Diabetic cardiomyopathy; Adipokines; Myocardial fibrosis

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35; 202-204)

糖尿病心肌病变(DCM)是一种独立于冠心病、高血压性心脏病、瓣膜性心脏病之外的继发于糖尿病的以心肌结构和功能异常为特征的心血管并发症,其病理表现主要是心肌肥厚与心肌纤维化,心室壁僵硬增加,从而引起心室顺应性下降,心脏收缩和舒张功能不全,晚期往往发展为充血性心力衰竭<sup>[1]</sup>。

脂肪组织不仅在能量代谢平衡的调控过程中扮演重要的角色,还具有广泛的分泌谱,可分泌多种生物活性物质,如 apelin、visfatin、网膜素、chemerin 等,这些脂肪因子可能促进或改善 DCM 的心肌纤维化过程。本文对新型脂肪细胞因子与 DCM 的研究进展作一综述。

### 1 Apelin

Apelin 是脂肪细胞分泌的一种新型脂肪细胞因子,是血管紧张素 II (Ang)1 型受体(AT1)相关蛋白的内源性配体。成熟的 apelin 分子结构与 Ang II 相似,而 AT1 相关蛋白与 AT1 结构类似。心肌纤维化在

DCM 的发生、发展过程中起着不可忽视的作用, apelin 作为一种血管源性的活性肽,目前认为其在一定程度上可抑制心肌细胞肥大,对抗心肌纤维化的发生,促进心肌血管再生,进而改善糖尿病心肌病变。

多项研究显示, apelin 可以增强糖尿病鼠的心功能,减轻 DCM。最近的一项研究发现, apelin 基因治疗具有促进心肌血管再生、减轻心肌病变的作用,这种作用是通过激活沉默信息调节因子 3、上调血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 2 的水平及增加 Ang-1/Tie-2 的表达实现的<sup>[2]</sup>。另有研究表明,外源性补充 apelin 可使糖尿病大鼠的心功能明显改善,心肌纤维化程度明显减轻,其机制可能与 apelin 抑制心肌组织的肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,降低 Ang II 水平及转化生长因子(TGF)- $\beta_1$  的表达,同时调节细胞外基质中组织型基质金属蛋白酶抑制剂-1/基质金属蛋白酶(MMP)-1 的代谢平衡相关<sup>[3]</sup>。有研究在糖尿病患者和糖尿病大鼠中均发现,血浆 apelin 浓度与左心室重量指数直接相关,推测 apelin 浓度升高是 DCM 中维持心肌收缩性及心输出量的一种代偿机制<sup>[4]</sup>。

在对 apelin 改善糖尿病心肌病变、抗心肌细胞肥大、抗心肌纤维化的分子生物学机制探讨中。Siddiquee 等<sup>[5]</sup>发现 apelin 可通过抑制 RhoA/Rho 激酶信号通路,进而减少 Ang II 诱导的纤溶酶原激活物抑制因子-1 生成。纤溶酶原激活物抑制因子-1 具有抑制基质降解的作用,其表达增加会破坏细胞外基质的动态平衡,使细胞外基质过度沉积,进而导致心肌纤维化的发生。Pchejetski 等<sup>[6]</sup>的研究则显示,用 apelin 预处理正常的和压力负荷过重的小鼠心脏成纤维细胞,通过测定 TGF- $\beta$  介导产生的成纤维细胞标志物  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白含量,首次证明 apelin 可通过 AMP 活化蛋白激酶依赖或非依赖途径,减少心肌鞘氨醇激酶的表达量和抑制其活性来对抗 TGF- $\beta$  或其他因素所引起的心肌成纤维细胞的转分化过程,进而减轻心肌细胞肥大及心肌纤维化造成的心肌重构效应。并且,apelin 还可抑制心肌间质成纤维细胞的自发性胶原合成。

心肌局部存在肾素-血管紧张素系统(RAS),RAS、TGF- $\beta$  表达的改变和细胞外基质组成的异常等可能参与了 DCM 心肌纤维化的发生和发展<sup>[7]</sup>。在糖尿病或高糖状态下,心脏局部 RAS 被激活,Ang II 是 RAS 的主要介质,其增多可引起心肌细胞肥大、心肌间质细胞增生,从而造成心肌肥厚乃至纤维化,最终导致心室舒缩功能不全。Foussal 等<sup>[8]</sup>证明,长期给予 apelin 治疗能减轻小鼠左心室肥厚,在心肌组织中,apelin 为过氧化氢酶的激活剂,能剂量依赖性抑制 5-羟色胺和氧化应激诱导的肥大反应,进而防止活性氧依赖性心肌肥大,由此可推测 apelin 具有通过增加心肌过氧化氢酶活性、降低血浆脂质过氧化物,从而起到预防心肌肥厚的作用。

## 2 Visfatin

Visfatin 是新近发现的主要由内脏脂肪合成的一种脂肪细胞因子,有研究表明,visfatin 作为生长刺激因子,可由心脏本身生成,并反馈作用于心脏,发挥促炎、促增殖、抗凋亡等作用<sup>[9]</sup>。

糖尿病患者 RAS 激活是导致心肌纤维化必不可少的因素,Huang 等<sup>[10]</sup>研究证实 visfatin 能激活肾脏局部 RAS,进而增加一些促纤维化因子如肾素、血管紧张素原、AT1 mRNA 及其蛋白表达,推测其可能具有促纤维化的作用。Yu 等<sup>[11]</sup>将心肌成纤维细胞置于不同浓度的 visfatin 溶液中培养,之后用 RT-PCR 技术检测心肌成纤维细胞内 I 型胶原和 III 型胶原 mRNA 的表达,发现 visfatin 可能通过丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)途径促进心肌成纤维细胞增生和胶原合成,因此可能是心肌纤维化发展过程中一个潜

在的影响因素,最终导致心力衰竭。此外,visfatin 能剂量依赖性增加核因子- $\kappa$ B 的转录活性,引起 MMP-2/9 表达增加,推测其可能参与了心肌纤维化病变的发生、发展<sup>[12]</sup>。Kang 等<sup>[13]</sup>发现 visfatin 可诱导细胞内胰岛素受体酪氨酸磷酸化,进而激活胰岛素信号通路的下游基因,如 ERK-1、蛋白激酶 B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶,同时纤溶酶原激活物抑制因子-1、TGF- $\beta$  水平明显提高,而 TGF- $\beta$  是生物体内广泛存在的一种致纤维化细胞因子,其可刺激心脏成纤维细胞合成 I 型胶原、III 型胶原及纤维连接蛋白,增加心肌组织细胞外基质含量,最终导致心肌纤维化。Yang 等<sup>[14]</sup>发现,在高糖刺激下,新生 Sprague-Dawley 大鼠心脏成纤维细胞 visfatin 及 I 型胶原的表达呈浓度-时间依赖性增加,当 visfatin 的作用被阻断后,其 I 型和 III 型胶原表达均减少,其机制可能为 Rho/ROCK 信号转导通路在高糖刺激下被激活,进而参与介导了高糖环境中心脏成纤维细胞 visfatin 及胶原的合成。

## 3 网膜素

网膜素是在网膜脂肪组织中发现的一种脂肪性多肽激素,高表达于内脏脂肪组织。网膜素有两种亚型,即网膜素-1 和网膜素-2,血清中主要以网膜素-1 为主,网膜素-1 在心外膜脂肪组织中有较高表达。

胰岛素抵抗(IR)是 DCM 的主要发病机制之一,IR 不仅使心肌能量供应效率下降,而且可直接造成心肌细胞结构与功能改变,导致左心室收缩与舒张功能障碍<sup>[15]</sup>。在中国成人的调查研究中发现,血清网膜素-1 水平降低可导致 IR、2 型糖尿病的发生<sup>[16]</sup>。网膜素可促使人皮下和内脏脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运,增强 Akt 磷酸化,提示网膜素可提高胰岛素敏感性,减轻 IR。DCM 在临床上最早表现为心脏舒张功能减退,此外,很难发现心脏病变的其他临床证据<sup>[17]</sup>。最新的一项研究显示,2 型糖尿病患者较正常对照组网膜素-1 水平显著下降,且网膜素-1 水平的降低与 2 型糖尿病患者左室舒张功能障碍密切相关,当给予吡格列酮治疗 24 周后,2 型糖尿病患者心功能指标的改善与血清网膜素-1 水平呈显著正相关;并且该研究发现,离体的心肌细胞经由 2 型糖尿病患者心外膜脂肪组织制备而成的培养液培养后,当给予重组网膜素-1 干预,可显著改善心肌细胞舒缩功能障碍和 IR<sup>[18]</sup>。

DCM 进展的另一核心机制是血管内皮功能障碍及内皮衍生因子分泌失衡,血管内皮分泌的活性物质对心肌纤维化的发生及转归起关键性作用。网膜素可通过 AMP 活化蛋白激酶介导的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化增加一氧化氮合成,进而通

过抑制 c-Jun 氨基末端激酶的活化抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 介导的环加氧酶-2 的产生,舒张血管和减轻纤维化;也可通过抑制内皮细胞 TNF- $\alpha$  激活的 ERK/核因子- $\kappa$ B 通路进而减少细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞间黏附分子(VACM)-1 表达,起到抗炎作用<sup>[19-20]</sup>。

#### 4 Chemerin

Chemerin 是 2007 年新确认的一种脂肪细胞因子,也称作他扎罗汀诱导基因 2 或视黄酸受体反应蛋白 2,国外已有研究证实大鼠心脏组织可表达 chemerin 及其受体,chemerin 能够影响糖、脂代谢、血管内皮分泌功能,作为与炎症反应密切相关的因子,与心脏疾病的发生、发展具有密切关系。

微血管病变是 DCM 的重要致病因素之一,冠状动脉微循环在心肌的血供中发挥重要作用,在大血管出现明显狭窄之前,内皮功能受损造成的代谢障碍已经导致了心肌损伤。研究发现,chemerin 可诱导内皮细胞上 ICAM-1 和内皮细胞选择素的表达,但对 VCAM-1 和 eNOS 的表达却无影响,提示 chemerin 对血管内皮细胞有促炎作用<sup>[21]</sup>。但亦有研究得出相反的结论,Yamawaki 等<sup>[22]</sup>发现 chemerin 可诱导 Akt 磷酸化及 eNOS 的表达,显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的核因子- $\kappa$ B 磷酸化、VCAM-1 的表达以及 TNF- $\alpha$  刺激的内皮细胞单核细胞黏附,而 chemerin 对 TNF- $\alpha$  诱导的 VCAM-1 抑制作用可被 eNOS 抑制剂逆转,可见 chemerin 通过抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 VCAM-1 表达和单核细胞黏附对血管内皮细胞发挥抗炎作用,而该作用是通过激活 Akt/eNOS 信号通路和促进一氧化氮生成而实现的。可见,chemerin 对血管内皮同时具有促炎和抗炎活性,因此在糖尿病心肌血管病变的进程中其影响可能不是唯一的。

综上所述,越来越多的研究表明,脂肪细胞因子与 DCM 密切相关,有的脂肪细胞因子如 apelin、网膜素对 DCM 起保护作用,能够延缓 DCM 的进展过程、改善预后,而 visfatin 可能促进 DCM 的发展,但亦有些脂肪因子对 DCM 的影响仍是不明确的,如 chemerin。因此,脂肪细胞因子对 DCM 发病机制的探讨将是今后研究的热点,有望将调节相关脂肪细胞因子的水平作为有效预防和治疗 DCM 的新靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure—difficulties with relaxation[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(2): 185-194.
- [2] Zeng H, He X, Hou X, et al. Apelin gene therapy increases myocardial vascular density and ameliorates diabetic cardiomyopathy via upregulation of sirtuin3[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(4): H585-597.
- [3] 里宏晴, 焦慧, 马清华, 等. Apelin-13 对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响[J]. 解放军医学院学报, 2013, (6): 621-624.
- [4] Falcão-Pires I, Gonçalves N, Gavina C, et al. Correlation between plasma levels of apelin and myocardial hypertrophy in rats and humans: possible target for treatment? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(3): 231-241.
- [5] Siddiquee K, Hampton J, Khan S, et al. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production [J]. J Hypertens, 2011, 29(4): 724-731.
- [6] Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1 [J]. Eur Heart J, 2012, 33(18): 2360-2369.
- [7] Maya L, Villarreal FJ. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(3): 524-529.
- [8] Foussal C, Lairez O, Calise D, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy [J]. FEBS Lett, 2010, 584(1): 2363-2370.
- [9] Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact [J]. Mediators Inflamm, 2013, 946427.
- [10] Huang Q, Guo Y, Zeng H, et al. Visfatin stimulates a cellular renin-angiotensin system in cultured rat mesangial cells [J]. Endocr Res, 2011, 36(3): 93-100.
- [11] Yu XY, Qiao SB, Guan HS, et al. Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts [J]. Horm Metab Res, 2010, 42(7): 507-513.
- [12] Adya R, Tan BK, Punn A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis [J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(2): 356-365.
- [13] Kang YS, Song HK, Lee MH, et al. Visfatin is upregulated in type-2 diabetic rats and targets renal cells [J]. Kidney Int, 2010, 78(2): 170-181.
- [14] Yang R, Chang L, Liu S, et al. High glucose induces Rho/ROCK-dependent visfatin and type I procollagen expression in rat primary cardiac fibroblasts [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 1992-1998.
- [15] Ouwens DM, Diamant M. Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. Arch Physiol Biochem, 2007, 113(2): 76-86.
- [16] Zhang Q, Zhu L, Zheng M, et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2014, 75(3): 171-175.
- [17] Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(3): 373-391.
- [18] Greulich S, Chen WJ, Maxhera B, et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and *in vitro* studies [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59697.
- [19] 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(12): 339-343.
- [20] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(2): 401-406.
- [21] Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): E556-E564.
- [22] Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, et al. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423(1): 152-157.

(收稿日期: 2014-12-14)