

瘦素与心肌肥大关系的研究进展

王晓珊(综述), 徐彤彤(审校)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院附属医院 VIP 病区

作者简介: 王晓珊(1978-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 心肌梗死的基础和临床。E-mail: wxs780618@sina.com

通讯作者: 徐彤彤(1969-), 女, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 心肌梗死的基础和临床。E-mail: xutongtong.guilin@yahoo.com.cn

[摘要] 瘦素是肥胖基因编码, 主要由脂肪细胞合成和分泌的多肽激素, 通过与其受体结合发挥抑制饮食、减少能量摄入、增加能量消耗等生物学作用。心肌细胞肥大是指心肌细胞体积增大直径增宽或长度增加和肌节数量增多。心肌肥大的机制未完全阐明, 目前认为各种机械刺激、化学因素作用是导致心肌肥大的主要原因。近年来瘦素与心血管疾病的关系引起广泛关注, 瘦素除了有抗肥胖、维持能量平衡作用外, 与心肌肥大方面有密切的关系, 瘦素可能作为一个内源性物质在心肌肥大中起到重要的作用。该文就瘦素与心肌肥大的关系进行综述。

[关键词] 瘦素; 瘦素受体; 心肌肥厚

[中图分类号] R 542.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)09-0906-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.09.43

Progress of relationship between leptin and cardiac hypertrophy WANG Xiao-shan, XU Tong-tong. VIP Ward, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541001, China

[Abstract] Leptin is encoded by obese gene, and it is a kind of peptide hormone mainly synthesized and secreted by fat cells. By binding its receptors, it plays the role of inhibiting diet, reducing energy intake, increasing energy expenditure, and so on. Cardiac hypertrophy refers to the myocardial cell volume increases and diameter widening or length increase and the growing number of sarcomere. At present, mechanism of cardiac hypertrophy has not been completely clarified. A variety of mechanical stimulation, chemical factors, may be the major mechanism. In recent years, the relationship between leptin and cardiovascular disease has aroused widespread concern, in addition to anti-obesity and maintenance of energy balance, leptin have a close relationship with myocardial hypertrophy. It may play an important role as an endogenous substance in cardiac hypertrophy. This paper reviews the relationship between leptin and cardiac hypertrophy.

[Key words] Leptin; Leptin receptor; Cardiac hypertrophy

心肌细胞肥大是指心肌细胞体积增大、直径增宽, 或长度增加和肌节数量增多, 心肌过度肥大时可有心肌细胞的增生。关于心肌细胞肥大的原因和机理, 自 1958 年 Teare 对肥厚性心脏病进行了描述后, 人们一直对心肌肥厚的发生机制进行深入的研究, 近年研究表明心肌肥厚是一种复杂的多种因素参与调节的动态过程。心肌肥大的机理未完全阐明, 目前认为导致心肌肥大的主要原因有(1)各种机械性刺激的直接作用, 如长期的压力和容积负荷过度, 使心室壁应力增加激活心脏胚胎基因和生长基因(如 C-myc 和 C-jun)而使心肌细胞蛋白质的合成上调, 导致心肌肥大。(2)化学性刺激, 如体液因素可促进心肌细胞的肥大或增殖, 常见的有去甲肾上腺素、血管紧张素 II、内皮素、雄激素、生长激素、胰岛素类生长因子、白细胞介素 6、细胞肥大因子等等。近年来瘦素与心血管疾病的关系引起广泛关注, 瘦素除了有抗肥胖、维持能

量平衡作用外, 瘦素作为一个内源性物质可能在心肌肥大中起到重要的作用, 本文将重点介绍瘦素在心脏肥大方面起到的作用进行综述。

1 瘦素的生物学特性

1.1 瘦素的基因和结构 脂肪因子是联系脂肪-心血管的重要介质。长期以来脂肪一直被人们认为是用来储存能量的组织, 在能量稳态维持中处于一种被动的地位。1994 年 Zhang 等^[1]首次克隆了小鼠肥胖基因, 次年 Isse 等^[2]又成功克隆了人的肥胖基因, 该基因表达产物即瘦素。瘦素(leptin, LP)的发现使人们认识到脂肪细胞的主动作用, 表明脂肪还具有内分泌功能, 参与机体多种功能的调节。瘦素(Leptin)是肥胖基因(OB)的表达产物, 由脂肪细胞合成和分泌多肽激素, 且只有在成熟的脂肪细胞中才有表达, 瘦素由 167

个氨基酸残基组成, N 端是由 21 个氨基酸组成的信号肽, C 端有二硫键桥, 能把能量储存的信息传送到大脑, 激活下丘脑中枢, 调节能量吸收与消耗, 并且影响几种神经内分泌机制和调节多种下丘脑垂体轴^[1,3,4]。

1.2 瘦素的受体作用特性 瘦素是一种蛋白类循环因子, 通过靶细胞膜上受体及相应信号转导系统起作用^[5]。目前已发现 5 种亚型, 即 Ob-Ra、Ob-Rb、Ob-Rc、Ob-Rd 和 Ob-Re^[6]。受体基因位于 1p31, 长度超过 70 kb, 由 20 个外显子和 19 个内含子组成, 包含细胞外位点、跨膜位点和细胞内位点 3 个作用位点。瘦素受体广泛分布于下丘脑、垂体、心脏、脂肪组织、胰岛、肾脏、造血细胞等。Ob-Rb 可能是主要的功能受体, Ob-Ra 可能作为结合蛋白, Ob-Rc、Ob-Rd 和 Ob-Re 功能尚不清楚, 其生物学作用主要是调节能量的摄入和消耗。

1.3 瘦素的信号传导途径 JAK-STAT 途径目前被认为是瘦素信号传导的主要途径^[7]。瘦素受体本身不具备酪氨酸激酶活性, 但它们可通过偶联和激活 JAK 酪氨酸蛋白激酶家族而实现信号传导。被 JAK 磷酸化的 STAT 分子可通过 Tyr-P 和 SH2 结构域形成二聚体。此二聚体可穿过核膜转位到细胞核内, 与靶基因上游的反向重复序列 TTCNG-GAA 结合, 启动特定基因的表达, 转录并翻译特定蛋白, 从而发挥瘦素的生物学效应。瘦素信号传导的另一途径是 Ras-Raf-MEK-MAPK 途径。活化的 JAK 激酶可激活 Ras 蛋白, 被活化的 Ras 蛋白可作用于多种靶蛋白。瘦素的信号传导途径可能还包括磷酸肌醇-3 激酶(PI-3K)途径^[7]。

1.4 瘦素的生物学特点和功能 瘦素分泌具有昼夜节律(波峰出现在 22:00~3:00, 波谷出现在 8:00~17:40)及脉冲式分泌的特点(2~7 次/12 h)。影响其分泌的因素有:(1)脂肪组织的含量。机体脂肪组织的含量是决定瘦素水平的主要因素, 肥胖者瘦素基础水平高, 且昼夜波动小、脉冲频率较低。(2)神经内分泌因素。摄食、血胰岛素和类固醇激素刺激瘦素分泌; 血儿茶酚胺和促肾上腺皮质激素水平增高抑制瘦素分泌。(3)免疫机理。肿瘤坏死因子 α 、L-6 和内皮素 1 可促进瘦素生成和释放。(4)性别。女性 24 h 绝对瘦素浓度高于男性, 昼夜波动小于男性; 且女性黄体期高于卵泡期。(5)其他。视黄酸、维生素 D3 和低温可抑制瘦素分泌。瘦素是一种多靶器官、功能广泛的蛋白激素, 主要的生理功能包括:(1)抑制摄食, 增加能量消耗;(2)调节生长发育;(3)调节炎症反应和免疫功能;(4)促进上皮细胞、血管生长;(5)调节神经内分泌;(6)维持正常的血脂代谢等。

2 瘦素与心肌肥大的相关研究

2.1 1999 年 Paolisso 等^[8,9]发现瘦素与左室室壁厚度的变化有密切关系。汤永谦等^[10]研究发现, 高血压伴左室肥厚者血清瘦素水平明显升高, 且瘦素是通过复杂的神经内分泌代谢途径参与 LVH。李昊昌等^[11]人通过对照组, 高血压组, 正常构型组, 向心性重构组, 向心性肥厚组, 离心性肥厚组等多组病人行瘦素检测发现瘦素水平以向心性肥厚组较对照组升高最多, 离心性肥厚组和向心性重构组次之, 正常构型组和对照组比较差异无统计学意义。认为瘦素作为一种新

型的神经内分泌激素参与影响了 LVH 与左室构型的改变。在小鼠动物模型中, 科学家们发现血浆瘦素浓度高低与心血管疾病包括心肌肥厚和冠心病呈明显正相关^[12,13]。Zeidan A 等^[14]研究发现 Rho 与肌动蛋白激活发挥关键作用的是瘦素信号导致心肌肥厚的发生。Purdham DM 等^[15]的研究了老鼠瘦素受体封闭在血液动力学和结扎冠状动脉后所至心肌肥大的因素, 研究分为三组, 瘦素受体抗体处理组、对照组、假手术组, 在左冠状动脉结扎后 7 d 或 28 d 测量左室壁厚度、心功能和其它生化数据变化, 结果对照组在冠状动脉结扎 28 d 后出现左室肥大, 并发现左冠脉结扎后心肌梗死所导致左室肥大是通过增加左室与身体的重量比和心房利钠肽基因表达所导致的, 然而瘦素受体抗体可以消除以上两个因素, 并发现瘦素受体的封闭能显著改善心肌的收缩力, 减低左室舒张期末压力, 减少冠状动脉结扎 28 d 后出现的与心室重构相关的基因表达, 并得出结论: 瘦素受体抗体能改善心功能, 同时显示内源性瘦素在结扎冠状动脉后能促进心脏肥大。而处理组未发现左室肥大。Abe Y^[16]等研究发现瘦素能通过 JAK/STAT 途径诱导心肌细胞伸长, 导致左室偏心性肥大。Matsui 等^[17]研究证明, 大鼠心肌缺血/再灌注诱导瘦素和瘦素受体基因在心脏的表达。瘦素通过包括 p38 和 p44/42MAPK 系统的激活诱导大鼠心肌细胞的肥大^[18]。有研究报道, 给予 p38 和 p44/42MAPK 信号系统抑制剂, 肌细胞增殖被阻止^[19]。侯宁等^[20]发现瘦素能够剂量依赖性的诱导心肌细胞内 PPAR α mRNA 和蛋白表达增加; PPAR α 拮抗剂可以抑制瘦素诱导的心肌细胞内 ROS 含量增加和心肌细胞肥大; PPAR α 的活化在瘦素诱导的心肌细胞 ROS 含量增加和心肌细胞肥大的过程中发挥重要的介导作用。以上的研究结果显示瘦素可能有诱导心肌肥大的作用。目前多数观点认为瘦素可能通过以下途径参与心肌肥大的发生和发展。(1)瘦素受体, 瘦素是一种蛋白质激素, 可以与心脏和大血管中的瘦素受体结合, 促进了心肌细胞的肥大和成纤维细胞的增殖而直接参与心肌肥厚的形成^[21]。(2)交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统。研究证明, 瘦素可以增强交感神经活性, 促进醛固酮分泌^[22]。而交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活可促进心肌肥大和胶原增生。(3)高浓度瘦素可引起内皮细胞功能紊乱。瘦素与内皮细胞瘦素受体结合, 使内皮素产生增加, 强力收缩血管, 并使得心肌微血管平滑肌细胞分裂和增生, 进一步促使心肌肥大。Xu^[23]和同事们用不同剂量的瘦素孵化新生小鼠的心肌细胞, 剂量从 1 ng/ml 到 1 000 ng/ml。结果显示, 总的核糖核酸和活性氧自由基浓度增加, 并且呈剂量依赖性。当给予内皮素 A 受体拮抗剂后, 这种作用明显受到抑制。同样, 当用内皮素-1 孵化这些细胞时, 核糖核酸、细胞表面蛋白以及活性氧自由基水平明显增加, 但是当给予内皮素 A 受体拮抗剂以后, 这种作用也被抑制。最近研究结果表明瘦素能够浓度依赖性地刺激心肌细胞产生内皮素-1(ET-1)和活性氧; 选择性 ETA 受体拮抗剂 ABT-627 和过氧化氢酶能够抑制瘦素和 ET-1 诱导的心肌细胞活性氧的生成; 瘦素能够通过活化

ET-1-ETA-活性氧通路而诱导心肌细胞肥大^[13]。

2.2 国外也有研究发现瘦素抗心肌肥大的作用,但与前述研究似有某些矛盾之处,BarouchLa 用超声心动图分别对三组老鼠即瘦素功能基因缺陷肥胖 (ob/ob 小鼠) 组 ($n=15$)、瘦素不敏感 (db/db 小鼠) 组 ($n=15$)、对照组 ($n=15$) 的左室壁的厚度和左室容积进行动态检测,在 6 个月后,与对照组相比,瘦素缺陷组和瘦素不敏感组明显变肥胖,并发生了左心室肥大。同时又做了另一实验,把瘦素功能基因缺陷并有肥胖和左室肥厚的老鼠分为三组即瘦素注射处理组,饮食控制组,安慰剂组,通过注射瘦素和饮食控制,处理组和饮食控制组减轻相同的重量,结果发现处理组的左室肥大明显逆转,而饮食控制组左室肥大无明显逆转,以上显示瘦素对心室重构的影响不能仅仅归因于丢失体重,它表明瘦素有抗心室肥大的作用,瘦素信号传递的中断可能是导致左室肥大的一个新的机理^[24]。已经有许多研究已经显示瘦素信号传递中断与肥胖和心力衰竭有关,在这个基础上,Trivedip 发现年龄大的缺陷 (ob/ob 小鼠) 和不敏感 (db/db 小鼠) 的左室体积明显比年龄小的高, (ob/ob) 小鼠和 (db/db) 小鼠显著增加了心肌凋亡率和有活性的 PI3K 水平,显示 PI3K 与心肌凋亡和左室肥大密切相关,PI3K 的功能主要是通过抗细胞凋亡调节心肌细胞的体积和保持细胞的完整性,进一步研究发现缺陷肥胖 (ob/ob) 减少了 PI3K 的活性度,然而能用瘦素逆转 PI3K 的活性度,减少心肌细胞的凋亡,使左心室肥厚恢复到正常,并得出结论,正常的瘦素信号是防止与年龄有关的心肌细胞凋亡及左室肥厚的必要条件,PI3K 的是瘦素信号轴的重要组成部分^[25]。

3 展望

自发现瘦素以来,人们对其作了大量的基础和临床研究,发现与冠状动脉粥样硬化性心脏病发生密切相关。然而,瘦素在心肌肥大中所起作用的研究仍处于起步阶段,其机理尚不十分明确,研究结果相互矛盾,而且瘦素与心肌肥大的关系在国内外的研究中大部分在动物实验。关于瘦素与心肌肥大的关系在临床研究方面比较少,相信随着人们对瘦素认识的不断加深,瘦素、瘦素受体及其相关的信号通路将可能成为改善心血管疾病患者功能的新药物靶标。将为冠状动脉粥样硬化性心脏病及心肌肥大、心力衰竭的防治开辟一个新的广阔前景。

参考文献

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-432.
- Isse N, Ogawa Y, Tamura N, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(46): 27728-27733.
- Collins S, Surwit RS. Pharmacologic manipulation of ob expression in a dietary model of obesity [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(16): 9437-9441.
- Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and Camp [J] *J Biol*

Chem, 1996, 271(10): 5301-5304.

- Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates janus kinase and signals for proliferation in a factor-dependent cell line [J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(4): 393-399.
- Ren J. Leptin and hyperleptinemia—from friend to foe for cardiovascular function [J]. *J Endocrinol*, 2004, 181(1): 1-10.
- Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates Janus kinase and signals for proliferation in a factor-dependent cell line [J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(4): 393-399.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men [J]. *Hypertension*, 1999, 34(5): 1047-1052.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin concentrations insulin sensitivity, and 24 hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry [J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(2): 114-120.
- 汤永谦, 成 蓓, 詹 浩, 等. 男性瘦素水平与原发性高血压左室肥厚的相关性研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2003, 19(7): 392-395.
- 李昊昌, 曹中朝, 乔晓娟. 老年高血压血清瘦素水平与左室重构的相关性研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 11(29): 1417-1419.
- Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1919.
- Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease [J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1904.
- Zeidan A, Javadov S, Karmazyn M, et al. Essential role of Rho/ROCK-dependent processes and actin dynamics in mediating leptin-induced hypertrophy in rat neonatal ventricular myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72(1): 101-111.
- Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A, et al. A neutralizing, leptin receptor antibody mitigates hypertrophy and hemodynamic dysfunction in the postinfarcted rat heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(1): H441-446.
- Abe Y, Ono K, Kawamura T, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(5): H2387-2396.
- Matsui H, Motooka M, Koike H, et al. Ischemia / reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression [J]. *Life Sci*, 2007, 80(7): 672-680.
- Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, et al. The obesity associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes [J]. *Circ Res*, 2003, 93(4): 277-279.
- Tajmir P, Ceddia RB, Li RK, et al. Leptin increases cardiomyocyte mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-432.
- 侯 宁, 罗健东. 瘦素、PPARα 与心肌肥厚 [J]. *中国药理通讯*, 2008, 25(2): 35.
- Lollmann B, Gruninger S, Stricker-Krongrad A, et al. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b and c in different mouse tissues [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 238

- (2):648-652.
- 22 Hochól IA, Nowak KW, Belloni AS, et al. Effects of leptin on the response of rat pituitary- adrenocortical axis to ether and cold stresses [J]. *Endocr Res*, 2000, 26(2):129-140.
- 23 Xu FP, Chen MS, Wang YZ. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Circulation*, 2004, 110(10):1269-1275.
- 24 Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice[J]. *Circulation*, 2003, 108(6):754-759.
- 25 Trivedi P, Yang R, Barouch LA. Decreased p110alpha catalytic activity accompanies increased myocyte apoptosis and cardiac hypertrophy in leptin deficient ob/ob mice[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(5):560-565.
- [收稿日期 2010-02-23][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

妇科慢性盆腔疼痛的病因及治疗进展

梁雪飞(综述)

作者单位: 530021 南宁, 广西人口和计划生育研究中心生殖医学科

作者简介: 梁雪飞(1975-), 女, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 生殖医学。E-mail: lxf9299@163.com

[摘要] 妇科慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)是多种疾病的临床表现, 其病因复杂, 发病机制尚未完全清楚, 治疗上亦以对症治疗为主。本文对其病因和治疗进行综述。

[关键词] 慢性盆腔疼痛; 病因

[中图分类号] R **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)09-0909-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.09.44

The causes of gynecologic chronic pelvic pain and the treatment progress LIANG Xue-fei. *Guangxi Population and Family Planning Research Center, Nanning 530021, China*

[Abstract] Gynecologic chronic pelvic pain (CPP) is the clinical manifestations in many kinds of diseases. Its cause is complex, and the pathogenesis completely is not yet clear. It is mainly treated by symptomatic treatment. This article carries on the summary of its cause and treatment.

[Key words] Chronic pelvic pain; Cause

慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)一般是指病程>6个月、无周期性、非镇痛药物能缓解的盆腔疼痛, 它是妇科常见病症之一, 发病率为16.9%~25.0%^[1]。通常情况下, 盆腔疼痛常以慢性症状为特征, 不易找到确切的病因, 症状和病因之间的关系难以确定^[2]。CPP不仅是盆腔周围器官功能障碍的表现和结果, 也是直接导致许多器官功能障碍的原因, 并且可以引发患者社会行为和家庭生活障碍, 治疗效果不理想。现将与妇科有关的慢性盆腔疼痛的病因及治疗进展综述如下。

1 病因

1.1 慢性盆腔炎 慢性盆腔炎是盆腔疼痛最常见的原因。引起慢性盆腔炎的病原体来源于阴道内的菌群和外界病原体, 常发生于产后、流产或人工流产、不洁性生活等后的感染, 继而有子宫、输卵管内膜的局部炎症扩散, 经肌层而致使周围结缔组织或盆腔腹膜发生炎症, 包括慢性子宫内膜炎和子宫肌炎、输卵管积水、输卵管囊肿、输卵管积脓、输卵管卵巢

脓肿、附件炎性包块、慢性间质性输卵管炎、慢性盆腔结缔组织炎等^[3]。由于炎症局部充血、炎性细胞浸润及其与周围组织粘连, 可引起盆腔疼痛。慢性盆腔痛的疼痛特点为持续性下腹隐痛、坠痛、腰骶部酸痛, 劳累后或月经期症状加重。慢性盆腔炎一般均有急性盆腔炎史, 症状可随个人身体状况的改善而时轻时重, 多伴有白带增多、月经量增多等, 长期患病可出现全身症状如乏力、精神萎靡、失眠、纳差乃至消瘦等。

1.2 盆腔静脉瘀血综合征 盆腔静脉瘀血综合征是由于盆腔静脉充盈扩张及血流明显缓慢所至一系列症候群, 是妇科常见病, 也是妇科慢性盆腔疼痛的重要原因之一, 多见于30~50岁的经产妇, 极少在绝经前后出现。盆腔静脉网络密集、侧支循环丰富, 而且盆腔静脉薄弱且没有静脉瓣, 不能阻止静脉回流, 则易形成盆腔内静脉淤血, 导致盆腔静脉扩张, 盆腔组织器官由于慢性缺氧而水肿、淤血、结缔组织增生。其临床特点为慢性下腹痛、腰骶痛、性感缺失以及植物神经功能紊乱等。妇科检查可见外阴和阴道呈蓝色, 静脉曲张