

瘦素抵抗、瘦素受体基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性进展

陈元¹ 楚天舒² 武力勇²

(1. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650000; 2. 昆明医科大学第二附属医院心血管内科, 云南 昆明 650000)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是致残致死率很高的疾病之一,近年来有关冠心病与瘦素之间关系的研究越来越多。尤其在肥胖个体中,瘦素抵抗现象与冠心病的发生存在密切联系。目前认为瘦素受体的基因多态性可能在瘦素抵抗现象中发挥重要作用。现对有关文献进行整理并总结了瘦素抵抗、瘦素受体基因多态性与冠心病发病相关研究进展,为冠心病的防治提供一定参考。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;瘦素;瘦素受体;瘦素抵抗;基因多态性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.015

Leptin Resistance, Leptin Receptor Gene Polymorphism and Coronary Atherosclerotic Heart Disease

CHEN Yuan¹, CHU Tianshu², WU Liyong²

(1. Kunming Medical University Graduate School, Kunming 650000, Yunnan, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China)

【Abstract】 Coronary atherosclerotic heart disease is one of the diseases with high disability and mortality. In recent years, more and more studies have been conducted on the relationship between coronary atherosclerotic heart disease and leptin. Especially in obese individuals, leptin resistance are closely related to the occurrence of coronary atherosclerotic heart disease. It is believed that the gene polymorphism of leptin receptor may play an important role in leptin resistance. This paper summarizes the research progress of leptin resistance, leptin receptor gene polymorphism and the incidence of coronary atherosclerotic heart disease, and provides some reference for the prevention and treatment of coronary atherosclerotic heart disease.

【Key words】 Coronary atherosclerotic heart disease; Leptin; Leptin receptor; Leptin resistance; Gene polymorphism

随着全球人口的老龄化,心血管疾病仍然是一个重要的公共健康问题。近年来,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)在全球的发病率大幅上升。瘦素(leptin)在全球心血管疾病问题中具有核心重要性^[1],与多种心血管危险因素密不可分,瘦素抵抗和瘦素受体基因多态性与冠心病的相关研究也得到日渐关注。

1 瘦素和瘦素抵抗

瘦素是一种主要由脂肪组织分泌的多肽类激素,

由人类染色体 7q31.3 上的肥胖基因(OB 基因)所表达,含 146 个氨基酸,相对分子质量为 16 000,主要作用于下丘脑抑制食欲和食物摄入,引起能量消耗,从而控制体重^[1]。因此,瘦素的缺乏会引起食欲增加,食物摄入可能会导致病态肥胖。但值得注意的是,肥胖人群瘦素水平明显升高^[1]。在肥胖患者中,高水平的瘦素无法抑制进食和介导体重减轻,称之为瘦素抵抗^[2]。迄今为止,瘦素抵抗的发病机制尚不完全清楚。然而,在一些动物实验中,发现可能与瘦素受体

相关蛋白细胞因子信号抑制物与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 终止瘦素受体的激活有关^[3]。内质网应激增加和瘦素经血脑屏障运输功能受损也可能促成瘦素抵抗^[1]。另外,瘦素受体的基因多态性似乎对瘦素抵抗也起着重要作用^[4]。

瘦素和瘦素抵抗与冠心病的发生密切相关。Puurunen 等^[5]发现冠心病患者血清瘦素水平升高与心脏性猝死、急性冠脉综合征、非致命性心肌梗死和充血性心力衰竭的发生显著相关。另一研究表明,冠心病患者血清瘦素水平升高与冠状动脉狭窄程度的增加显著相关^[6]。发生瘦素抵抗后导致的高瘦素血症能诱导炎症、氧化应激、加剧血小板的聚集、诱发血栓形成、提高交感神经兴奋性^[1,7]。此外,瘦素抵抗可对能量代谢产生影响,导致摄入增加、能量释放减少、脂肪合成增加,这些都是冠心病发生的高危因素^[1]。

2 瘦素和瘦素抵抗参与冠心病发生的病理机制

瘦素对调节葡萄糖代谢起着重要作用,不仅能通过限制肝和骨骼肌中甘油三酯的积累来改善胰岛素敏感性,而且还可直接作用于胰岛 B 细胞并调节其功能^[1]。通过对肥胖啮齿类动物的研究表明,瘦素抵抗导致大脑中瘦素的敏感性削弱,造成了甘油三酯过多堆积,引起胰岛素敏感性减弱和分泌受损^[2],从而促进胰岛素抵抗的发生。胰岛素抵抗是冠心病发病的重要环节,主要通过内皮损伤、心肌代谢紊乱和微循环障碍产生影响^[7]。

其次,瘦素作为一种细胞因子的物质,其受体结构与白介素(IL)-6 受体相似^[8],被证明会上调吞噬细胞的吞噬作用并促进肿瘤坏死因子- α 和 IL-6 的分泌^[9]而加剧冠状动脉粥样硬化的炎症发生^[10]。瘦素还能刺激肝脏产生 C 反应蛋白(CRP),越来越多的证据表明 CRP 通过诱导平滑肌细胞和脂肪细胞增生参与到动脉粥样硬化血栓性疾病的病理生理学中^[11-12]。Akboga 等^[12]报道冠心病患者血浆 CRP 较对照组明显增高。de Rosa 等^[13]在培养的人类冠状动脉细胞中发现,瘦素诱导了 CRP mRNA 转录和从头合成过程。

另外,Gamez-Mendez 等^[14]发现血管舒张功能减弱与血浆瘦素浓度升高和血清一氧化氮终产物减少有关,提示肥胖个体中高瘦素血症与内皮功能障碍有关,成为加剧冠状动脉粥样硬化的因素之一。又如,Allison 等^[15]研究报道,血清瘦素水平的升高引起钠水潴留导致容量负荷增加,并能引起交感神经激活,导致心率加快、心排量增加,从而促进高血压和心力衰竭的发生,这些都是冠心病发生发展的重要危险因素。Bakirdogen 等^[16]发现血清高瘦素水平可诱导人类血小板某些蛋白质酪氨酸残基的磷酸化,从而导致血

小板聚集、血液黏稠度增高,从而促进冠心病的发生和发展^[17]。另外,在瘦素抵抗、胰岛素抵抗的情况下,发生心肌细胞糖类和脂肪等物质代谢紊乱,心脏能量代谢途径改变,致心肌能量产生障碍,导致心脏结构和功能异常^[18]。

3 瘦素受体基因多态性与冠心病

瘦素受体(leptin receptor, LEPR)基因位于人类染色体 1p31 上,包括 20 个外显子和 19 个内含子,长度 > 70 kb^[19]。瘦素通过不同的 LEPR 亚型实现信号转导,其中可溶性 LEPR 是人体血液循环中最主要的瘦素结合蛋白,它们从细胞表面 LEPR 的胞外区水解脱落产生,调节瘦素的生物利用度及其生理功能^[3]。1997 年瘦素 LEPR 基因的遗传变异性被发现^[19],随后大量文献报道了 LEPR 基因 rs1137101、rs1137100 和 rs6700896 与冠心病及其相关危险因素密切相关^[8,20-21]。

LEPR 基因 rs1137101 (Gln223Arg) 为第 5 外显子 27265 处核苷酸 G→A 变异,LEPR 基因 rs1137101 位点变异可能导致 LEPR 蛋白结构异常,影响其信号转导,造成受体不敏感,导致瘦素抵抗,而瘦素抵抗又促进瘦素大量分泌。Boumaiza 等^[22]发现 rs1137101 多态性可能参与 2 型糖尿病合并高血压发展,A 等位基因被证实为 2 型糖尿病患者发生高血压的危险因素^[23],引起 LEPR 的数量下降,使其对瘦素敏感性下降,导致瘦素抵抗的发生,加之胰岛素抵抗又可通过“胰岛素-瘦素”负反馈轴促进瘦素的分泌,从而致高瘦素血症^[24]。LEPR 基因 rs1137101 已被证实与冠心病密切相关。Khaki-Khatibi 等^[25]首次发现 rs1137101 多态性与非 ST 段抬高型心肌梗死易感性之间存在显著相关性,非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 LEPR 水平显著升高($P < 0.001$),且 G 等位基因携带者较 A 等位基因携带者的血清 LEPR 水平显著升高($P < 0.001$)。另外,Sun 等^[24]发现 rs1137101 多态性影响了辛伐他汀对中国冠心病患者高密度脂蛋白(HDL-C)水平的升高作用。G/G 基因型患者 HDL-C 较正常组升高($18.03 \% \pm 2.32 \%$) ($P < 0.05$),A/A 基因型患者 HDL-C 较正常组升高($15.26 \% \pm 2.07 \%$) ($P < 0.05$)。Li 等^[26]研究发现,rs1137101 多态性可能导致中国汉族人群冠状动脉粥样硬化风险显著增加,认为 rs1137101 多态性能影响 LEPR 的功能并改变其信号传递能力,推测 rs1137101 多态性可能对 LEPR 信号传递通路产生影响,从而参与到冠心病的发病机制。

LEPR 基因 rs1137100 (Lys109Arg) 为第 3 号外显子 5193 处核苷酸 G→A 变异。Okada 等^[27]在对日本肥胖儿童的研究中发现,rs1137100 纯合子 A/A 基因

携带者有着较低水平的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,而 rs1137100 纯合子 G/G 基因的频率在高水平的低密度脂蛋白组患者中显著升高 ($P = 0.0060$)。Furusawa 等^[28]在荷兰的青少年和巴西人群中发现 rs1137100 多态性与高瘦素水平和 2 型糖尿病相关,但 Yang 等^[29]分析显示,rs1137100 在任何遗传模型下均未发现与 2 型糖尿病存在显著相关性,这意味着 rs1137100 基因多态性可能不会增加 2 型糖尿病的风险。Saukko 等^[30]发现 rs1137100 的变异与早期动脉粥样硬化的发生相关,rs1137100 纯合子 A/A 基因携带者较杂合子基因携带者有着较低的动脉内中膜厚度和体重指数,LEPR 基因 rs1137100 多态性可能影响瘦素信号通路,从而改变瘦素对动脉粥样硬化过程的影响。Wu 等^[31]发现,在纯合子模型中,rs1137100 纯合子 G/G 基因型与心血管疾病风险增加显著相关 ($OR\ 1.88, 95\% CI\ 1.32 \sim 2.67$)。值得注意的是, Aijälä 等^[32]发现 rs1137100 纯合子 A/A 基因型能降低冠心病发生率和全因死亡率,而且这种保护作用与已知的主要危险因素无关。rs1137100 多态性位于 LEPR 中细胞因子受体同源域 1 (CRH1),虽然 CRH1 并不参与瘦素结合,但有研究表明 CRH1 的缺失会导致瘦素的应答降低,CRH1 似乎对 LEPR 的激活有促进作用^[8]。因此,rs1137100 可影响 LEPR 的功能,并修饰瘦素介导的信号和影响瘦素功能。

另外,LEPR 基因 rs6700896 变异也被证实与心血管疾病风险增加有关^[31]。rs6700896 是 I 类细胞因子受体家族成员,位于 LEPR 基因的内含子 19 位置^[33],它在食欲控制、体重调节、葡萄糖稳态、血压调节和血管生成等方面都发挥着作用^[1,33]。CRP 被公认为冠心病的独立危险因素,其水平变化受 rs6700896 变异的调控。Elliott 等^[34]研究证实 rs6700896 变异显著地增加了冠心病风险 ($OR\ 1.06, 95\% CI\ 1.02 \sim 1.09$),然而 rs6700896 变异却引起 CRP 水平降低,表明 rs6700896 变异与冠心病的联系不是由 CRP 介导的,可能是通过增加体重和介导肥胖的发生从而增加了冠心病的风险。

4 讨论

目前关于瘦素与冠心病的关系有了初步探讨,有证据表明冠心病患者动脉粥样硬化的存在和病变严重程度与血清瘦素水平升高有关^[7]。本文阐述了瘦素和瘦素抵抗参与冠心病的病理机制,包括:促进胰岛素抵抗、参与炎症因子的激活、内皮功能障碍、交感活性增强、血小板聚集和心肌能量代谢障碍等。另外,笔者总结了肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗、高血压和动脉粥样硬化患者血清瘦素水平显著升高,提示

LEPR 基因多态性可能参与上述疾病的发病机制,考虑到这些疾病与冠心病之间的密切关系,功能性 LEPR 基因变异可能导致血清瘦素水平的改变,也可能影响个体对冠心病的易感性。虽然目前一些试点已尝试研究瘦素和 LEPR 变异与冠心病的潜在关联。然而,这些研究的结果并不一致。迄今为止,第一个关于 LEP/LEPR 变异与冠心病关联的 meta 分析表明^[35],LEPRs7799039G/A 变异可能影响个体对冠心病的易感性,但未发现关于 LEPRrs1137100 和 rs1137101 变异的阳性结果。由于目前研究的样本量仍较小,需更大样本量来检验 LEPR 基因变异与冠心病的实际关联。另外,LEPR 基因变异有可能相互关联,甚至与其他未知基因相关,这也可能影响个体对冠心病的易感性,因此进一步的单倍型分析有助于探索潜在的 LEPR 基因之间或与其他冠心病相关基因之间的相互作用。

参考文献

- [1] Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem [J]. *Glob Heart*, 2018, 13(2): 113-127.
- [2] Jiang B, Liu Y, Liu Y, et al. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(2): 925-933.
- [3] Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(5): 661-670.
- [4] Sun Q, Cornelis MC, Kraft P, et al. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(9): 1846-1855.
- [5] Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, et al. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease [J]. *Ann Med*, 2017, 49(5): 448-454.
- [6] Tsai JP, Wang JH, Chen ML, et al. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 80.
- [7] Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1176-1188.
- [8] Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences [J]. *Circ Res*, 2007, 101(6): 545-559.
- [9] Drosos I, Chalikias G, Pavlaki M, et al. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin-inflammation-fibrosis-hypoxia axis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(11): 887-900.
- [10] Bodary PF, Shen Y, Ohman M, et al. Leptin regulates neointima formation after arterial injury through mechanisms independent of blood pressure and the leptin receptor/STAT3 signaling pathways involved in energy balance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 70-76.
- [11] Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, et al. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 660-667.
- [12] Akboga MK, Canpolat U, Balci KG, et al. Increased platelet to lymphocyte ratio is related to slow coronary flow [J]. *Angiology*, 2016, 67(1): 21-26.

- [13] de Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, et al. Leptin stimulated C-reactive protein production by human coronary artery endothelial cells [J]. *J Vasc Res*, 2009, 46 (6): 609-617.
- [14] Gamez-Mendez AM, Vargas-Robles H, Ríos A, et al. Oxidative stress-dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0138609.
- [15] Allison MA, Jenny NS, McClelland RL, et al. The associations of adipokines with selected markers of the renin-angiotensinogen-aldosterone system; the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(2): 127-133.
- [16] Bakirdogen S, Eren N, Bek SG, et al. The effects of serum leptin levels on thrombocyte aggregation in peritoneal dialysis patients [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(6): 1464-1467.
- [17] Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1046-1054.
- [18] Mansor LS, Mehta K, Aksentijevic D, et al. Increased oxidative metabolism following hypoxia in the type 2 diabetic heart, despite normal hypoxia signalling and metabolic adaptation [J]. *J Physiol*, 2016, 594(2): 307-320.
- [19] Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects; evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity [J]. *Diabetologia*, 1997, 40 (10): 1204-1210.
- [20] Nowzari Z, Masoumi M, Nazari-Robati M, et al. Association of polymorphisms of leptin, leptin receptor and apelin receptor genes with susceptibility to coronary artery disease and hypertension [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 166-171.
- [21] Kain D, Simon AJ, Greenberg A, et al. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0203902.
- [22] Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16 (7): 726-733.
- [23] Lian Y, Tang Z, Xie Y, et al. Leptin receptor gene polymorphisms and risk of hypertension: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (8): 14277-14282.
- [24] Sun YM, Wang LF, Li J, et al. The 223A > G polymorphism of the leptin receptor gene and lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese patients with coronary heart disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(2): 157-161.
- [25] Khaki-Khatibi F, Mansouri F, Hajahmadi-poorrafsanjani M, et al. Study of rs1137101 polymorphism of leptin receptor gene with serum levels of selenium and copper in the patients of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in an Iranian population [J]. *Clin Biochem*, 2018, 60: 64-70.
- [26] Li XL, Sui JQ, Lu LL, et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 53.
- [27] Okada T, Ohzeki T, Nakagawa Y, et al. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(8): 1213-1217.
- [28] Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in pacific islanders [J]. *Hum Genet*, 2010, 127 (3): 287-294.
- [29] Yang MM, Wang J, Fan JJ, et al. Variations in the obesity gene "LEPR" contribute to risk of type 2 diabetes mellitus; evidence from a meta-analysis [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 5412084.
- [30] Saukko M, Kesäniemi YA, Ukkola O. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2010, 8(5): 425-430.
- [31] Wu L, Sun D. Leptin receptor gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(4). pii: E375.
- [32] Aijälä M, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Leptin receptor Arg109 homozygotes display decreased total mortality as well as lower incidence of cardiovascular disease and related death [J]. *Gene*, 2014, 534(1): 88-92.
- [33] Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16: 2771-2793.
- [34] Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease [J]. *JAMA*, 2009, 302(1): 37-48.
- [35] Xiao P, Shi J, Liu X. Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6). pii: BSR20190466.

收稿日期: 2019-05-18

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误, 请投稿之前注意检查。

(1) 中英文标题需简洁。(2) 中文摘要累赘, 不能说明目的; 英文摘要写得不好或极差; 关键词最少 3 个。(3) 缺少前言, 或前言不能提纲挈领。(4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。(5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准; 论著中缺少详细研究过程; 论著讨论未能结合研究结果展开。(6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。(7) 本刊参考文献有固定格式, 请按本刊固定格式书写。(8) 部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况, 需要修正。

《心血管病学进展》编辑部