

网膜素-1的血管保护作用机制研究进展

卢林涛¹ 王凯华² (通讯作者) 凌振伟¹ 柯亮¹ 袁芳¹

1.广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530200

2.广西中医药大学附属国际壮医医院 脑病科, 广西南宁 530201

摘要: 心脑血管疾病在世界范围内具有较高的发病率和致残率, 在对患者的身心健康和日常生活造成严重影响的同时, 还给家庭和社会带来沉重负担。网膜素-1 是一种由内脏脂肪组织分泌的新型脂肪因子, 在人体中参与多种生理过程, 与心脑血管疾病发生、发展有着重要关系。本文旨在探讨网膜素-1 在血管保护作用机制的研究进展, 为心脑血管疾病的临床诊治提供新的思路。

关键词: 网膜素-1; 血管保护; 血管内皮细胞; 炎症反应; 氧化应激

心脑血管疾病作为全球首要健康威胁, 以高发病率、高死亡率和致残率为特征。根据《中国心血管健康与疾病报告 2023》, 我国心脑血管疾病患者达 3.3 亿, 且发病率呈持续上升趋势, 心脑血管疾病已成为我国首要的公共卫生问题^[1]。在探索心脑血管疾病的发病机制和治疗靶点过程中, 研究发现脂肪组织分泌出的一种脂肪因子——网膜素-1, 对心脑血管疾病的发生和发展具有重要影响。

网膜素-1 在 2003 年被 Yang 等^[2-3]第一次发现, 它由 313 个氨基酸残基组成, 分子量约为 35kDa, 氨基末端包含一个由 16 个氨基酸组成的高度疏水区的蛋白质分泌性信号肽, 主要表达于内脏脂肪组织, 具有调节脂质代谢和胰岛素抵抗的作用, 与心脑血管疾病有着密切关系。临床研究发现, 高血压和冠心病患者的血清网膜素-1 水平远低于健康人群, 提示网膜素-1 与心脑血管疾病发病风险呈负相关^[4-5]。近年来, 随着分子机制研究的深入, 网膜素-1 的心脑血管保护作用也得到逐步阐明。本文通过整合近年来网膜素-1 介导血管保护的相关分子机制研究进展, 以期为中心脑血管疾病的相关研究提供有益的借鉴。

1 网膜素-1 可改善血管功能

血管功能的维持依赖于内皮细胞稳态、血管张力调节及血管结构的完整性。血管内皮细胞 (Vascular endothelial cell, VEC) 作为血管系统的重要结构基础和功能核心, 其完整性直接决定着血管稳态的维持。VEC 由扁平上皮细胞组成, 遍布于血管、淋巴管中, 对血液和组织液中物质的选择性交换起到了屏障作用, 还能对血管壁起到保护作用, 防止有害物质的侵入和沉积^[6]。除此之外,

VEC 还具有调节血管收缩与舒张、抑制血小板聚集等多种功能。VEC 可通过分泌一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 直接作用于血管平滑肌细胞, 诱导其舒张, 对血管扩张和维持血管内皮细胞功能起着重要作用。Deng 等^[7]研究发现, 网膜素-1 可通过 AMPK α 途径降低内质网应激, 促进缺氧大鼠肺动脉中 NO 生成, 缓解缺氧导致的肺动脉痉挛。有研究发现, 网膜素-1 还能增强内皮祖细胞对血管内膜增生的抑制能力, 防止内膜过度增生, 避免血管狭窄^[8]。Li 等^[9]研究也表明, 网膜素-1 通过降低细胞周期蛋白和细胞粘附蛋白, 从而抑制人血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移, 对维持血管结构稳定具有重要意义。

2 网膜素-1 的抗炎作用

炎症反应是心脑血管疾病的核心病理机制, 其持续活化加重血管损伤。核转录因子 κ B (Nuclear transcription factor κ B, NF- κ B) 是驱动炎症级联反应的核心调控因子。正常情况下, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B 结合失活于胞质; 炎症刺激下, I κ B 降解导致 NF- κ B 入核, 启动促炎因子/黏附分子转录, 形成炎症-损伤恶性循环。近年研究发现, 网膜素-1 可通过多靶点干预炎症反应, 进而发挥其保护作用。网膜素-1 通过促进 NO 介导的 S-亚硝基化, 抑制 NF- κ B 激酶 β 活性, 阻断 I κ B 降解及 NF- κ B 核转位, 减少炎症因子表达^[10]。另一方面, Watanabe 等^[11]研究发现, 网膜素-1 可诱导巨噬细胞中 Akt 的磷酸化, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达, 促进抗炎因子白介素-4 和白介素-10 的分泌, 使巨噬细胞向具有抗炎作用的 M2 型转化, 来达到减轻血管炎症的目的。Li 等^[12]发现网膜素-1 还可通过整合素 α V β 3/Akt 通路下调转基因小鼠巨噬细胞中基质金

属蛋白酶 9 的表达,减少细胞外基质降解和单核细胞向血管壁的浸润,从而减轻炎症反应。并且还有研究证实,网膜素-1 可以抑制脂多糖诱导的血管平滑肌细胞的炎症反应,减少炎症刺激引起的平滑肌细胞增殖和迁移,从而维持血管结构与功能的稳态^[13]。

3 网膜素-1 的抗氧化应激作用

血管损伤不仅与炎症反应相关,与氧化应激之间也有着重要关联。氧化应激源于促氧化体系/抗氧化防御系统失衡。活性氧物质(Reactive Oxygen Species, ROS)是氧化应激过程中的核心介质,包括超氧化物(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)及羟基自由基(OH^-)等。ROS 在体内主要由线粒体呼吸链途径产生,生理状态下可被非酶自由基清除剂和抗氧化酶清除。当促氧化与抗氧化系统之间的平衡被打破时,无法被清除的 ROS 通过与 NO 反应生成过氧亚硝酸盐,在降低 NO 的血管舒张作用的同时还可引起硝基化应激,严重时还可通过线粒体或 Caspase 途径诱导细胞凋亡^[14]。近年研究发现,网膜素-1 可直接抑制人脐静脉内皮细胞中 H_2O_2 诱导的 ROS 生成,同时通过增强谷胱甘肽过氧化物酶活性,加速 H_2O_2 与还原型谷胱甘肽的反应,使 H_2O_2 转变为无毒的 H_2O ^[15]。动物实验进一步证实,网膜素-1 可显著降低多种氧化损伤标志物水平,包括脂质过氧化产物(丙二醛)、DNA 氧化损伤标志物(8-羟基脱氧鸟苷),同时减少硝基酪氨酸的积累^[16-17]。这些作用共同表明,网膜素-1 可通过多靶点减轻氧化应激对血管系统的损害,延缓血管内皮功能障碍的病理进程。

4 总结与展望

网膜素-1 的发现为心脑血管疾病的防治开辟了新的研究方向,其多靶点、多途径的保护作用凸显了脂肪组织内分泌调控在心血管稳态中的重要性。尽管现有研究已初步揭示了其在改善内皮功能、抗炎、抗氧化应激及代谢调控中的作用,但其分子机制的深度解析仍存在诸多空白,尤其是在受体介导的信号转导、组织特异性调控以及临床转化应用方面仍需进一步探索。

参考文献:

[1]中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(07):625-660.
[2]Yang R Z, Xu M, Pray J, et al. Cloning of Omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans[C]//Annual Meeting of American Diabetes Association(ADA). 2003.

[3]Watanabe T, Watanabe - Kominato K, Takahashi Y, et al. Adipose tissue - derived omentin - 1 function and regulation[J]. Comprehensive physiology,2011,7(3): 765-781.
[4]Chen Y, Zhang J, Li L, et al. SERUM OMENTIN-1 LEVEL IS ASSOCIATED WITH THE AGGREGATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS[J]. Acta Endocrinologica (Bucharest),2023, 19(1): 19.
[5]马茵焯,李姚娜,王康,等.网膜素 1 水平对于冠状动脉粥样硬化性心脏病疾病程度的相关性研究[J].河北医科大学学报,2023,44(08):888-893.
[6]Ahn S J, Master E L, Granados S T, et al. Impairment of endothelial glycocalyx in atherosclerosis and obesity[J]. Current topics in membranes, 2023, 91:, 1-19.
[7]Deng X, Luo H, He J, et al. Omentin-1 ameliorates pulmonary arterial hypertension by inhibiting endoplasmic reticulum stress through AMPK α signaling[J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2024, 46(1): 2332695.
[8]Xiang Y, Zhou Z, Zhu L, et al. Omentin-1 enhances the inhibitory effect of endothelial progenitor cells on neointimal hyperplasia by inhibiting the p38 MAPK/CREB pathway[J]. Life sciences, 2023:331.
[9]Li Zhui, Chen Yuling, Wang Hansheng, et al. Omentin reduces venous neointimal hyperplasia in arteriovenous fistula through hypoxia-inducible factor-1 alpha inhibition[J]. Microvascular Research, 2024, 154(000).
[10]Chen G, An N, Ye W, et al. bFGF alleviates diabetes-associated endothelial impairment by downregulating inflammation via S-nitrosylation pathway[J]. Redox biology, 2021, 41: 101904..
[11]Watanabe K, Watanabe R, Konii H, et al. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis[J]. Cardiovascular research, 2016, 110(1): 118-128.
[12]Lixin F, Koji O, Naoya O, et al. Omentin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-knockout mice[J]. Cardiovascular Research, 2021.
[13]雷颖,宋水江.网膜素对脂多糖诱导的血管平滑肌细胞炎症抑制及作用机制研究[J].亚洲临床医学杂志,2021,4(3):43-46.
[14]Abu-Soud H M, Camp O G, Ramadoss J, et al.

Regulation of nitric oxide generation and consumption[J]. International Journal of Biological Sciences,2025,21(3):1097.

[15]Binti Kamaruddin N A, Fong L Y, Tan J J, et al. Cytoprotective role of omentin against oxidative stress-induced vascular endothelial cells injury[J]. Molecules,2020, 25(11):2534.

[16]Leandro, AdrianaQueiroz, MarceloAzul, et al.Omentin: A novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes[J].Free Radical Biology and Medicine: The Official Journal of the Oxygen Society,2021,

162(1).

[17]Tao M, Yan W, Chen C,et al.Omentin-1 ameliorates experimental inflammatory bowel disease via Nrf2 activation and redox regulation[J].Life sciences,2023:328.

作者简介：卢林涛（1998—），男，汉族，硕士在读，专业方向：脑血管病的中西医结合防治研究。通讯作者：王凯华（1980—），男，汉族，博士，主任医师，博士研究生导师，广西国际壮医医院脑病科主任，研究方向为脑血管病的中西医结合防治。