

# Related Research on Fetuin-B in Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

Ruotong Zhao Zheng Ma\* Yun Liu Chengbo Li Huizhen Li

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Fetuglobulin is a secreted protein mainly secreted by liver tissue and is involved in various pathophysiological mechanisms in the body. Transglobulin B (Fetuin-B) is a hepatic factor secreted by fatty hepatocytes. Liver factors can form regulatory networks in the liver, fat, muscle tissue and other organs through various secreted forms, and then participate in a variety of reactions in the body. With the further study of Fetuin-B, it is found that it can be closely related to essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease through various mechanisms such as glucose and lipid metabolism and endothelial damage. This paper summarizes the progress of Fetuin-B in cardiovascular and cerebrovascular diseases.

## Keywords

cardiovascular disease; cerebral infarction; fetal globulin B; glycolipid metabolism

# Fetuin-B 在心脑血管疾病中的相关研究

赵若彤 马征\* 柳韵 李成博 李慧真

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

胎球蛋白是一种主要由肝脏组织分泌的参与体内多种病理生理机制的一种分泌蛋白。目前证实胎球蛋白(Fetuin-B)是脂肪性肝细胞分泌的一种肝因子。肝因子可通过多种分泌形式在肝脏、脂肪、肌肉组织等器官间形成调节网络,进而参与机体内多种反应。随着对Fetuin-B的深入研究,发现其可通过糖脂代谢、内皮损伤等多种机制与原发性高血压病、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病以及心血管疾病等密切相关。现就Fetuin-B在心脑血管疾病中的相关研究进展进行综述。

## 关键词

心血管疾病; 脑梗死; 胎球蛋白B; 糖脂代谢

## 1 Fetuin-b 概述

Fetuin-B 是一种主要由肝脏分泌的分泌蛋白<sup>[1]</sup>,在正常人体内某些组织也可少量产生,如胚胎、舌、肺、肾、卵巢等组织均含有一定水平的 Fetuin-B mRNA<sup>[2]</sup>。其与 Fetuin-A 有 22% 同源性,二者共同构成胎球蛋白家族的一部分。Fetuin-B 是 1999 年由 Olivier 等人在大鼠肝脏中发现的,又称为“胎素样蛋白 IRL685”,因其与半胱氨酸蛋白酶抑制剂具有相同结构域,于是在 2000 年首次被确定为半胱氨酸蛋白酶抑制剂的胱抑素超家族的第二个成员。胎球蛋白 B 是由分布于染色体 3q27.3 的 8 个外显子中的 FETUB 基因进

行编码,含有 382 个氨基酸、多个二硫键、2 个串联的胱抑素结构域,分子量在 60KDa 左右的一种多域蛋白。因其主要在肝脏中表达,目前已被确定为由脂肪性肝细胞分泌的一种肝因子,与葡萄糖代谢受损相关,该因子可通过糖脂代谢、胰岛素抵抗、氧化应激等所介导的相关途径引起某些疾病的发生,例如动脉粥样硬化、2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、原发性高血压病、心血管疾病、代谢综合征等。

## 2 Fetuin-b 与血管

动脉粥样硬化是一种局灶性血管疾病,其特征是内膜增厚和斑块形成,主要发生在内皮细胞损伤和层流紊乱的部位<sup>[3]</sup>。普遍认为,动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病因。在一项横断面研究中,Fetuin-B 被证实与亚临床动脉粥样硬化具有一定相关性,猜测其尽可能通过氧化应激、内皮功能障碍等机制参与动脉粥样硬化形成。部分研究显示,肝细胞产生的因子可通过影响某些物质活性,参与其炎症反应的传导通路,调控血管平滑肌细胞的病理生理活动,并对斑块的稳定性产生影响。而血管平滑肌的增殖、迁移则会加速动脉

【作者简介】赵若彤(1998-),女,中国河北保定人,在读硕士,从事脑血管病研究。

【通讯作者】马征(1980-),女,中国河北承德人,硕士,副主任医师,硕士生导师,从事神经重症、脑血管病研究。

斑块产生。

## 2.1 Fetuin-b 与血管平滑肌细胞

血管壁分为内膜、中膜、外膜。中膜的主要细胞成分则是血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)。维持血管结构、保持血管张力是其重要作用之一。血管平滑肌细胞可因受到某些刺激或生物物质作用诱导其从收缩表型转变为分泌表型,使 VSMC 的迁移、增殖能力增强,促使血管内膜增生、促进血管再狭窄。血管平滑肌细胞也会参与 AS 病理变化的脂纹期、纤维斑块、粥样斑块形成。

VSMCs 可以合成有助于斑块结构形成的胶原 I 和 III。它们的死亡或减少可导致动脉粥样硬化斑块纤维帽的虚弱,导致斑块破裂。Fetuin-B 能够通过提高基质金属蛋白酶 2 (Matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的活性,增加血管平滑肌细胞 (Vascular smooth muscle cell, VSMC) 的凋亡,从而降低斑块的稳定性。深入研究发现,细胞内 TGF- $\beta$  R 信号由非 Smad 和 Smad 家族蛋白介导,其中 Smad2 和 Smad3 是 TGF- $\beta$  激活的受体底物分子。TGF- $\beta$  激活 TGF- $\beta$  受体复合物,导致 Smad2/3 磷酸化,使其与共同介质 Smads 形成复合物, Fetuin-B 对上述磷酸化途径起一定的增强刺激作用,同时通过表观遗传修饰增强了 VSMC 中纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) MMP-2 的表达水平,加速 VSMC 凋亡,进而调节血管内斑块破裂。

## 2.2 Fetuin-b 与巨噬细胞

巨噬细胞是动脉斑块中的主要免疫细胞群,被认为在动脉粥样硬化的免疫反应和进展中起核心作用。巨噬细胞有助于维持局部炎症反应,促进动脉粥样硬化斑块形成。由于不良生活习惯或者疾病 (高血压、糖尿病) 导致血管内皮破损,血流中游离的低密度脂蛋白通过受损的内皮细胞进入到血管内膜聚集,并被氧化形成氧化型低密度脂蛋白胆固醇,具有炎性介质作用,会吸引血液中单核细胞进入到动脉壁,吞噬沉积于内皮下的脂质颗粒,形成泡沫细胞<sup>[4]</sup>,诱导产生相关炎症反应。巨噬细胞包括 M1 巨噬细胞、M2 巨噬细胞及其他巨噬细胞表型, M1 巨噬细胞是主要炎症类型,主要分布于脂质坏死核心,可通过激活 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 等促炎因子,加速动脉粥样硬化的产生。巨噬细胞和 T 细胞通过产生能降解胶原蛋白和细胞外基质的基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinases-9, MMPs) 促进斑块破裂。因此巨噬细胞在心脑血管疾病的发展中起着不可或缺的作用。经进一步研究该因子与动脉粥样硬化斑块的关系,发现 Fetuin-b 可促进单核巨噬细胞浸润、迁移,导致巨噬细胞脂质积聚,通过释放更多细胞因子、黏附分子、炎症介质等物质的分泌方式,诱导巨噬细胞向炎症表型的转化,从而加速动脉粥样硬化斑块形成。

## 3 Fetuin-b 与糖脂代谢

在维持机体的正常生理功能的众多机制中,糖脂代

谢是不可或缺的机制之一。糖脂代谢紊乱与多种人类重大疾病,比如 2 型糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、原发性高血压病、代谢综合征、心脑血管疾病等的发生密切相关。El-Ashmawy 等人研究表明,合并有非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的 2 型糖尿病患者 Fetuin-b 水平高于非 NAFLD 者。胎球蛋白作为一种胰岛素受体酪氨酸激酶的内源性抑制剂,对代谢疾病可能起一定作用。在一项病例对照研究中证实,与对照组相比,非酒精性脂肪性肝病受试者血清 Fetuin-B 水平升高<sup>[5]</sup>。Qu<sup>[6]</sup> 等研究表明, Fetuin-b 与葡萄糖和脂质代谢密切相关。我们最近也发现血清中 Fetuin-B 水平与肝内甘油三酯 (IHTG) 含量呈正相关,血清 Fetuin-B 升高与中国成人胰岛素抵抗风险增加独立相关<sup>[7]</sup>。

### 3.1 Fetuin-b 与脂代谢

虽然暂未发现 Fetuin-B 在糖脂代谢及胰岛素抵抗方面的明确通路,但已经有部分动物研究表明,肝脂肪变性小鼠的分离肝细胞分泌 Fetuin-B 增加, Choi 等人还报道了肥胖啮齿类动物中 Fetuin-B 水平的增加。也曾有研究证明非酒精性脂肪性肝病患者血清 Fetuin-B 水平升高, Fetuin-B 可以被法尼醇 X 受体 (Farnesoid X receptor, FXR) 的激动剂激活,而 FXR 是调节脂质和碳水化合物代谢的关键因素,现有研究发现,法尼醇 X 受体 (FXR) / 类视黄醇 X 受体 (Retinoids X receptors, RXR) 激活通路被确定为脂肪肝和血脂的常见通路,且该通路中的非同义变异与血脂 (尤其是低密度脂蛋白) 和肝功能测试有很强的相关性。在某些学者的研究中, FXR 激动剂可诱导产生 1.6 倍的 Fetuin-a 和 4.5 倍 Fetuin-b。经 Zhou<sup>[8]</sup> 等人的实验研究证明 Fetuin-B 通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 加重了肝脏 X 受体 (LXR) 介导的肝脂肪变性。在一项 logistic 回归分析中显示, Fetuin-b 与血清中低密度脂蛋白胆固醇水平成正相关。研究证实,不稳定斑块的典型特征即存在坏死核心或斑块内出血等,被氧化的低密度脂蛋白具有细胞毒性作用,可导致脂质斑块出现坏死核心,从而致使斑块稳定性下降。在动脉粥样硬化形成过程中, LDL 颗粒与细胞外基质组分的相互作用促进了 LDL 在内皮下的聚集,使其被氧化,这进一步加剧了内皮功能障碍,并触发了粥样硬化中的炎症通路。在一项基因组的基础研究中, STAT3 能够与 Fetuin-B 的启动子结合。STAT3 介导多种信号转导通路,参与糖脂代谢等,如通过 JAK2-STAT3 参与瘦素信号转导途径等。因此,我们考虑 Fetuin-B 或通过上述通路参与到脂肪变性及脂质代谢途径中。

### 3.2 Fetuin-b 与糖代谢

相关报道表明 Fetuin-B 损害了啮齿类动物的胰岛素作用和葡萄糖耐受能力, Fetuin-B 也可以通过胰岛素抵抗将非酒精性肝病和 2 型糖尿病联系起来。我们推断 Fetuin-B 通过胰岛素相关途径对葡萄糖代谢产生一定影响,进而参与到 2 型糖尿病等糖代谢相关疾病的发生发展中。与 Fetuin-b

有 22% 同源的 Fetuin-a 则已经被证实与胰岛素抵抗相关。在 2022 年一项研究中证实, 瘦素信号通路可通过 STAT3 与 Fetuin-B 启动子上的反应元件结合, 直接激活其转录和表达。最后, 通过分析证实了胎球蛋白 B 在瘦素诱导的胰岛素抵抗中的中介作用。在该项研究中<sup>[9]</sup>, 瘦素-STAT3 被确定为激活 Fetuin-B 的上游信号通路, 并为肥胖相关代谢紊乱的致病机制提供了新思路。但一项体外实验研究结果表明, 外源性加入 Fetuin-b 不会影响胰岛素分泌及其介导的通路。因此, Fetuin-b 与糖代谢之间的相关作用机制仍需更多的实验研究进一步证实。

#### 4 Fetuin-b 与心血管疾病

心血管疾病 (Coronary artery disease, CAD) 仍然是全世界死亡和发病的主要原因, 其发病率及死亡率逐年上升, 故寻找新的心血管疾病的危险因素至关重要。众所周知, 存在家族史、吸烟、肥胖症、高血压病、糖尿病等相关危险因素的人群更容易罹患心血管疾病, 但近期有研究发现, 一部分并不存在这些常见的危险因素的人依然患有冠心病。因此, 寻找新的心脏生物标志物、危险因素成为近年来研究集中点。Fetuin-b 在冠状动脉性疾病中研究较多, 在 Jung 等人的实验中, 与同期健康人血清 Fetuin-B 水平相比, 伴有不稳定斑块的急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 患者的血清水平明显升高, 且证实 Fetuin-b 与 AS 斑块相关并能够促进斑块破裂。同时在一项多元逻辑回归分析中, 与对照组相比, CAD 患者, 特别是急性冠脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 患者的血清 Fetuin-B 水平明显较高。此外, 多元 logistic 回归分析显示, 即使在 ACS 中, 高水平的 Fetuin-B 也与 CAD 存在独立相关, 且与血管病变严重程度也具有一定的相关性, 提示 Fetuin-B 可能是 CAD 发病机制中新的患者生物标志物。一项二元 logistic 回归分析显示, 胎球蛋白 B 也是原发性高血压的独立危险因素<sup>[10]</sup>。

#### 5 Fetuin-b 与脑梗死

脑卒中是世界范围内主要的死亡原因之一, 具有较高的发病率、死亡率和致残率。由于生活习惯、种族差异、饮食结构等不同, 我国脑卒中的发病率和死亡率高于世界平均水平。脑梗死最常见的脑卒中类型甚至占中国脑卒中患者总数的 80%。动脉粥样硬化是缺血性心脏病、中风和外周血管疾病的主要原因之一。冠心病、高血压病等疾病是脑血管病最常见的危险因素。因此, 确定脑梗死新的相关危险因素具有重要的医学价值。关于胎球蛋白家族与脑梗死的相关研究中, 姜颖哲的一项相关研究结果表明血清中 Fetuin-A 质量浓度越高罹患脑梗死的风险越大, 证实 Fetuin-A 可作为急性脑梗死 (Acute cerebral infarction, ACI) 患者病情评估的重要指标之一。然而同属胎球蛋白家族的 Fetuin-B 则尚未有相关临床研究。

#### 6 结语

目前已有大量相关研究表明, 血清中 Fetuin-b 水平与冠心病、急性心肌梗死、2 型糖尿病、原发性高血压病、不稳定动脉粥样硬化斑块、非酒精性脂肪肝病等疾病均相关。而这些疾病均为脑血管病危险因素。多项动物研究及临床研究均证实 Fetuin-b 可通过脂质代谢、内皮细胞炎症等介导动脉粥样硬化形成, 因此 Fetuin-b 在心血管疾病中可能是治疗或预防血管不稳定斑块的一个很有前途的靶点, 或者是血管斑块不稳定的一个有用的诊断生物标志物。但其具体机制及相关通路尚不明确, 还需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahn-Dechent W Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A[J]. *Biochem J* 2003(376): 135-145.
- [2] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*. 2011 Apr 29; 145(3): 341-55.
- [3] Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, Nazemi S, Shojaie L, Aschner M, Maleki B, Abbasi-Kolli M, Rajabi Moghadam H, Alani B, Mirzaei H. Pivotal Role of TGF- $\beta$ /Smad Signaling in Cardiac Fibrosis: Non-coding RNAs as Effectual Players[J]. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jan 25; 7: 588347.
- [4] Wang D, Liu Y, Liu S, Lin L, Liu C, Shi X, Chen Z, Lin M, Yang S, Li Z, Li X: Serum fetuin-B is positively associated with intrahepatic triglyceride content and increases the risk of insulin resistance in obese Chinese adults: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes*, 2018; 10: 581-588.
- [5] Puylaert P, Zurek M, Rayner KJ, De Meyer GRY, Martinet W. Regulated Necrosis in Atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Nov;42(11): 1283-1306.
- [6] Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis[J]. *Front Physiol*. 2022 Aug 30;13: 931931.
- [7] Zhu M, Zhang B, Zhang J, Ge S, Liu M. Study on the Effect and Mechanism of Huaji Jianpi Decoction on Simple Obesity[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Apr 28;2022: 5494224.
- [8] Silvis MJM, Demkes EJ, Fiolet ATL, Dekker M, Bosch L, van Hout GPJ, Timmers L, de Kleijn DPV. Immunomodulation of the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis, Coronary Artery Disease, and Acute Myocardial Infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Feb;14(1): 23-34.
- [9] Gao T, Liu R, Li C, Chu X, Guo Q, Ke D. Evaluation of the correlation between Fetuin-B levels and essential hypertension: a cross-sectional study[J]. *Endocr Connect*. 2023 Oct 1;E:23-0172.
- [10] Bahrami A, Sathyapalan T, Sahebkar A. The Role of Interleukin-18 in the Development and Progression of Atherosclerosis[J]. *Curr Med Chem*. 2021;28(9): 1757-1774.