

The Role of Serum Fetuin-A and HIF-1 in Cardiovascular Disease

Yixin Lu Yipeng Lin Shengnan Zhai Qiang Zhang Ruitian Hou*

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

Abstract

Serum Fetuin-A is a plasma glycoprotein from the cystatin superfamily, which is mainly produced by the liver. It is involved in the regulation of tumor development, calcium and bone metabolism, insulin resistance and other biological effects, and also plays an important role in cardiovascular diseases. Fetuin-A reduces the risk of cardiovascular disease (CVD) mainly by inhibiting ectopic calcification, and aggravates the risk of CVD by stimulating the proliferation of human aortic smooth muscle cells and enhancing insulin resistance. Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) is one of the hot molecules in the field of biomedical research. Recent studies have shown that serum HIF-1 levels are closely related to cardiovascular diseases such as atherosclerosis, coronary atherosclerotic heart disease, hypertension and heart failure. This paper mainly introduces the relationship between Fetuin-A, HIF-1 and cardiovascular related diseases.

Keywords

serum Fetuin-A; HIF-1; coronary heart disease

血清胎球蛋白 A、低氧诱导因子 1 在心血管疾病中的作用

卢艺心 林一鹏 翟胜男 张强 侯瑞田*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

血清胎球蛋白 A (Fetuin-A) 是来自胱抑素超家族的浆糖蛋白, 主要由肝脏产生, 它参与调控肿瘤发生发展、钙和骨的代谢、胰岛素抵抗等生物学效应, 还在心血管相关疾病中发挥重要作用。Fetuin-A 主要通过抑制异位钙化来减少心血管疾病 (CVD) 患病风险, 并通过刺激人主动脉平滑肌细胞增殖及增强胰岛素抵抗等作用而加剧 CVD 患病风险。低氧诱导因子 1 (HIF-1) 是目前生物医学研究领域的热点分子之一, 近期研究表明, 血清 HIF-1 水平与心血管疾病如动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压病和心力衰竭等关系密切。论文主要介绍 Fetuin-A、HIF-1 与心血管相关疾病的关系。

关键词

血清胎球蛋白 A; 低氧诱导因子 1; 心血管疾病

1 Fetuin-A 概述

Fetuin-A 基因位于染色体 3q27 上, 由 7 个外显子和 6 个内含子组成, 全长约 8.2kb^[1]。Fetuin-A 是由 349 个氨基酸组成的, 其中包括含有 282 个氨基酸的长 α 链和含有 27 个氨基酸的短 β 链^[2]。Fetuin-A 主要在肝细胞中合成。Fetuin-A 可通过 TLR4-NF κ B 途径来抑制脂肪细胞和巨噬细胞的促炎细胞因子的表达, 如 IL-1 β 、MCP-1 和 TNF- α ^[3]。Fetuin-A 还是 MCP-1 和诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 的正调节剂, 这意味着 Fetuin-A 通过 JNK-cJun-IFN γ -JAK2-STAT1 信号通路调节 MCP-1 和 iNOS 表达, 成为肥胖诱导的脂肪

组织炎症的主要上游调节因子^[4]。

2 Fetuin-A 与心血管的关系

2.1 Fetuin-A 与高血压病的关系

与健康儿童相比, 原发性高血压患者中血清 Fetuin-A 浓度显著降低。此研究首次表明, Fetuin-A 水平较低与原发性高血压患者的血压升高和亚临床动脉损伤有关。此外, 该研究还发现在高血压患者中 Fetuin-A 水平与血清钙浓度呈正相关, 这说明 Fetuin-A 与软组织钙化密切相关^[5]。Guarneri 等^[6]的研究表明, 在成人原发性高血压患者中, 血清 Fetuin-A 水平较低, 并且低水平的 Fetuin-A 与动脉粥样硬化密切相关。此研究还发现在成人原发性高血压患者中, Fetuin-A 水平与炎症细胞因子呈负相关。

2.2 Fetuin-A 与冠心病的关系

目前关于 Fetuin-A 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 风险相关性的现有临床研究结果存在显著差异。Fetuin-A 在抗血管钙化和炎症反应中起着重要作用, 从理

【作者简介】卢艺心 (1996-), 女, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事冠心病临床相关性研究。

【通讯作者】侯瑞田 (1966-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 教授, 从事冠心病临床相关性研究。

论上讲, Fetuin-A 的作用与 CHD 的发生和发展密切相关。Mori 等^[2]揭示了 Fetuin-A 浓度与冠状动脉疾病发生钙化之间存在负相关关系, 显示了胎蛋白 -A 的血管钙化抑制功能。同时也阐明了其在动脉粥样硬化形成中可能有双重作用。

Altinisik 等^[7]报道称, Fetuin-A 与冠状动脉钙化的严重程度呈负相关。González-Cabrera 等研究结果表明, 低 Fetuin-A 水平和高水平的 C 反应蛋白的急性冠脉综合征患者的死亡率较高。Jahnen-Dechent 等研究发现低水平的 Fetuin-A 会增加全身血管钙化和心血管疾病的倾向。Westenfeld 等^[8]对 apoE 小鼠、双基因敲除小鼠和野生型小鼠进行实验研究发现, ApoE 敲除小鼠与双基因敲除小鼠在相同的治疗下, ApoE 敲除小鼠的主动脉钙化水平显著降低, 证明 Fetuin-A 缺乏增强了 ApoE 缺陷小鼠的血管钙化。Fetuin-A 缺乏几乎完全促进动脉粥样硬化病变的内膜钙化。

Nababan 等发现冠心病组血清 Fetuin-A 水平显著低于非冠心病组。Naito 等^[9]通过将人主动脉平滑肌细胞在 5% 热灭活 FBS-SmBM 中孵育 24 小时。与人主动脉平滑肌细胞在无血清的情况下, 孵育 48 小时: 并添加磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K) 抑制剂 (LY294002)、AKT1/2 激酶抑制剂、c-Src 抑制剂 (saracatinib)、MAPK/ERK 激酶 1/2 (MEK1/2) 抑制剂 (SL327), 和核因子 -kB (NF-kB) 抑制剂 (parthenolide) 形成对比, 发现 Fetuin-A 以浓度依赖性的方式显著增加了人主动脉平滑肌细胞的增殖。LY294002、AKT1/2 激酶抑制剂、塞卡替尼、SL327 或孤雌内酯显著降低了 Fetuin-A 增加的人主动脉平滑肌细胞增殖。这一发现表明, Fetuin-A 通过 PI3K/AKT/c-Src/ NF-kB/ERK1/2 通路刺激人主动脉平滑肌细胞的增殖。Naito 等还对人外周单核细胞进行了体外培养细胞实验, 进一步研究了人单核细胞来源的巨噬细胞的分子变化。在添加 oxLDL (氧化修饰的低密度脂蛋白) 之前, Fetuin-A 没有诱导 CD36、SR-A、ACAT-1 和 ABCA1 蛋白表达的显著变化。然而, 在没有血清的情况下添加 oxLDL 后 19 小时内 (第 8 天), Fetuin-A 浓度依赖性地增加了 CD36、SR-A 和 ACAT-1 的表达, 并降低了 ABCA1 的表达。然而, Fetuin-A 并不影响巨噬细胞的关键基因 b-actin 的蛋白表达。因此, 表明 Fetuin-A 显著增强了 oxLDL 诱导的人单核细胞来源的巨噬细胞中泡沫细胞的形成。虽然高 Fetuin-A 由于其对胰岛素抵抗和血脂异常的增强作用而加剧了 CVD 的早期阶段, 但它通过消除异位血管钙化在 CVD 的后期阶段具有保护作用^[10]。

因此, 目前血清 Fetuin-A 水平与动脉粥样硬化性疾病 (尤其是 CHD) 风险的确切关系尚不清楚。

3 HIF-1 概述

HIF-1 是转录因子家族成员, 是参与调节细胞对缺氧应激反应的关键因子。HIF-1 及其信号通路在缺氧应激的代谢适应中发挥重要作用。HIF-1 是由氧敏感的 α 亚基和构成型的 β 亚基组成的异二聚体^[11]。在正常氧浓度时, 位于 HIF-1 α 肽链游离羧基末端的氧依赖性降解结构域可快速降解 α 亚基, 从而可以使 HIF-1 α 在细胞内维持低浓度。而缺氧时, α 亚基可保持稳定不被降解, 接着稳定的 HIF-1 α 亚基被转

移到细胞核中, 与 HIF-1 β 形成异二聚体, 并与 HIF-1 靶基因启动子上缺氧反应元件结合以激活下游靶基因转录, 从而参与心血管生成、软骨发育、神经胚胎形成、肿瘤发育等许多重要的生理过程, 并与人类的各种疾病的病理过程密切相关^[12]。多种心血管疾病与血清 HIF-1 密切相关, HIF-1 可作为初步筛查和随访指标。

4 HIF-1 与心血管的关系

4.1 HIF-1 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

近年来, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的发病率和死亡率逐年上升, 其中急性心肌梗死 (AMI) 往往表现为高致残率和高死亡率。AMI 的主要表现之一是心肌部分缺血, 定义为 AMI 和冠状动脉血流中断引起的局部心肌细胞缺氧和坏死。缺氧心肌细胞的早期再灌注治疗是挽救垂死心肌的最有效疗法^[13]。然而, 心肌缺血/再灌注损伤是临床上常见的心肌损伤类型, 主要发生在 AMI 的再灌注治疗中并可进一步引起恶性心律失常、心源性休克等严重伴随症状, 威胁患者生命^[14]。Chen 等人^[15]的研究发现, 高糖 (HG) 或/和缺氧/复氧损伤 (H/R) 抑制细胞活力, 促进 H9c2 细胞凋亡、炎症反应和氧化应激水平。HG 或/和 H/R 诱导的 H9c2 细胞中血管生成素样蛋白 2 (ANGPTL2) 及 HIF-1 α 的表达增加, 并且 ANGPTL2 正调控 H9c2 细胞中 HIF-1 α 的表达, HIF-1 α 的转录激活 ANGPTL2 表达。敲除 HIF-1 α 可以下调 ANGPTL2, 通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) / 血红素加氧酶 1 (Heme Oxygenase 1, HO-2) 通路减轻 HG 诱导的 H9c2 细胞的 H/R 损伤。其中, ANGPTL2 的过度表达会引起慢性炎症反应导致动脉粥样硬化斑块形成等^[16]。研究发现, 敲除小鼠的 ANGPTL2 基因, 血管内皮衰老细胞的凋亡和内皮修复的促进可以减缓动脉粥样硬化形成的进展。AL-SALAM 等人还发现 HIF-1 α 在心肌梗死后 20 分钟显著增加。此外, 其他研究^[17]也表明, HIF-1 α 可以作为预测慢性缺氧患者心脏损伤的生物标志物。

4.2 HIF-1 与高血压病

高血压病是最常见的心血管疾病之一。睡眠呼吸障碍 (SDB) 伴复发性呼吸暂停是发生原发性高血压的主要危险因素。慢性间歇性缺氧 (CIH) 是复发性呼吸暂停的标志性表现。活性氧 (ROS) 在引发对 CIH 的全身反应中起重要作用。由于 IH 的特征是缺氧期与含氧期穿插, 因此有人提出, IH 在再氧合阶段产生的活性氧 (ROS) 通过增强颈动脉体的化学感觉反射使 CIH 过表达进而导致高血压的发生^[18]。而 HIF-1 α 的激活是激活颈动脉体化学感觉反射所必需的, HIF-1 α 可以通过产生促氧化酶和抗氧化酶基因的转录失衡从而增加 ROS 的产生, 导致 CIH 诱导的颈动脉体化学感觉反射中的氧化应激, 从而引起高血压^[19]。因此, HIF-1 可以作为预测高血压病发生的有效炎症指标。

4.3 HIF-1 与心力衰竭

心力衰竭不是一种单一的心肌疾病, 而是一种进行性疾病, 即心脏不能向左心室供血和/或不能排出足够的血液来满足身体的代谢需求^[20]。心力衰竭代表了几乎所有类型心脏病变的终末期阶段, 包括心肌梗死、心肌肥大和高血压

病等。根据对心力衰竭病理生理学的广泛研究，缺氧导致的线粒体功能异常是心力衰竭的主要因素和标志^[21]。缺氧和随后的线粒体功能障碍会导致能量供应突然减少，这会严重损害心肌细胞的新陈代谢。此外，ROS生成的增加会对细胞功能和完整性产生破坏性影响，最终可能引发心肌细胞凋亡。心肌细胞的严重损伤可导致心室重塑和收缩损伤^[22]。如前所述，HIF-1 α 可以增加ROS的生成。诸多研究均发现HIF-1过表达与心衰进展有密切关系。ABE^[23]等人发现，心衰时心脏代偿期间HIF-1的表达明显增加，而失代偿期明显减少；而在HIF-1敲除的小鼠中，心肌收缩功能在代偿期也明显受到抑制，从而表明HIF-1是心脏维持正常功能的重要因子，可以有效介导心肌细胞对缺氧的代偿性适应反应。

5 结语

综上所述，血清Fetuin-A在糖脂代谢及心血管相关疾病的发生发展中发挥重要作用。目前的研究结果提示血清Fetuin-A在心血管相关疾病中的作用仍有争议，今后需进一步探索Fetuin-A与冠状动脉粥样硬化性疾病的确切关系。组织缺氧似乎是心血管疾病的常见特征之一，包括动脉粥样硬化、血管重塑和心力衰竭等。值得注意的是，血清中HIF-1水平有可能成为心血管疾病的治疗靶点。虽然关于炎症或代谢改变在心血管疾病中的作用仍有许多问题尚未解决，但对缺氧信号传导的进一步研究将有助于我们更详细了解其病理过程。

参考文献

- [1] Osawa M, Umetsu K, Sato M, et al. Structure of the gene encoding human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG)[J]. *Gene*, 1997,196(1-2):121-125.
- [2] Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A and the cardiovascular system[J]. *Adv Clin Chem*, 2012(56):175-195.
- [3] Tang Y L, Jiang J H, Wang S, et al. TLR4/NF- κ B signaling contributes to chronic unpredictable mild stress-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *PLoS One*, 2015,10(4):e0123685.
- [4] Chattopadhyay D, Das S, Guria S, et al. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFN γ -JAK2-STAT1 pathway[J]. *Biochem J*, 2021,478(22):4027-4043.
- [5] Skrzypczyk P, Stelmasczyk-Emmel A, Szyszka M, et al. Circulating calcification inhibitors are associated with arterial damage in pediatric patients with primary hypertension[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021,36(8):2371-2382.
- [6] Guarneri M, Geraci C, Incalcaterra F, et al. Subclinical atherosclerosis and fetuin-A plasma levels in essential hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2013,36(2):129-133.
- [7] Altinisik H B, Altinisik U, Uysal S, et al. Are Fetuin-A levels beneficial for estimating timing of sepsis occurrence[J]. *Saudi Med J*, 2018,39(7):679-684.
- [8] Westenfeld R, Schäfer C, Krüger T, et al. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009,20(6):1264-1274.
- [9] Naito C, Hashimoto M, Watanabe K, et al. Facilitatory effects of fetuin-A on atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016,24(6):344-351.
- [10] Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis[J]. *Exp Dermatol*, 2014,23(5):322-325.
- [11] XIA Y, CHOI H K, LEE K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2012(49):24-40.
- [12] Mokas S, Larivière R, Lamalice L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification [J]. *Kidney Int*, 2016,90(3):598-609.
- [13] Zhang B, Ma Q, Ma F Z, et al. Astragaloside IV's Therapeutic Effect on Myocardial Infarction via Affecting Autophagy and the Mechanism Study[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021,52(2):222-228.
- [14] Neri M, Riezzo I, Pascale N, et al. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists[J]. *Mediators Inflamm*, 2017:7018393.
- [15] Chen W, Wang J, Wang X, et al. Knockdown of hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1 α) interferes with angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) to attenuate high glucose-triggered hypoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes[J]. *Bioengineered*, 2022,13(1):1476-1490.
- [16] Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, et al. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014,25(5):245-254.
- [17] Lai X X, Zhang N, Chen L Y, et al. Latifolin protects against myocardial infarction by alleviating myocardial inflammatory via the HIF-1 α /NF- κ B/IL-6 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2020,58(1):1156-1166.
- [18] Prabhakar N R. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2001,90(5):1986-1994.
- [19] Nanduri J, Peng Y J, Yuan G, et al. Hypoxia-inducible factors and hypertension: lessons from sleep apnea syndrome[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015,93(5):473-480.
- [20] Kiyuna L A, Albuquerque R P E, CHEN C H, et al. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018,129:155-168.
- [21] Okonko D O, Shah A M. Heart failure: mitochondrial dysfunction and oxidative stress in CHF[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015,12(1):6-8.
- [22] Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Drexler H. Molecular Mechanisms in Heart Failure[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006,48(9):A56-A66.
- [23] Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017,24(9):884-894.