

# Research Progress of Retinin-1 and Cerebral Infarction

Ying Lei

Department of Neurology, Quzhou People's Hospital, Zhejiang Province, Quzhou, Zhejiang, 324000, China

## Abstract

In recent years, great progress has been made in the clinical and basic research of adipokine omentin-1. Based on the international literature, this paper reviews the structural elements and distribution of omentin, and its relationship with obesity, insulin resistance, inflammation, vascular endothelial function, atherosclerosis, cerebral infarction, etc., hoping to provide a new visual angle for the prediction and treatment of cerebral infarction.

## Keywords

Omentin-1; cerebral infarction; hardening of the arteries; inflammation

## 网膜素-1与脑梗死研究进展

雷颖

浙江省衢州市人民医院神经内科, 中国·浙江 衢州 324000

## 摘要

近年来, 脂肪因子网膜素-1的临床和基础研究取得了很大进展。论文在国际文献基础上, 对网膜素的结构元素和分布, 以及其与肥胖、胰岛素抵抗、炎症、血管内皮功能、动脉粥样硬化、脑梗死等相关内容进行综述, 希望能为脑梗死的预测和治疗提供新的视角。

## 关键词

网膜素-1 (Omentin-1); 脑梗死; 动脉硬化; 炎症

## 1 引言

脑血管病是神经系统的常见病和多发病, 随着社会老龄化, 脑血管病尤其缺血性脑血管病呈逐年上升趋势。据中国第3次死因回顾抽样调查报告显示, 脑卒中在中国城市前10位死亡原因顺位中位居第1位<sup>[1]</sup>, 其中大部分为缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS)<sup>[2]</sup>, 其高发病率、高病死率和高致残率, 给社会、家庭和患者带来沉重的负担。

网膜素 (Omentin) 是新发现的一类由网膜脂肪组织分泌的脂肪因子。有两种高度同源的异构体, 即血浆网膜素-1和血浆网膜素-2, 外周血中的主要成分是血浆网膜素-1<sup>[3]</sup>, 有研究<sup>[4]</sup>发现, 其与胰岛素抵抗、炎症、动脉粥样硬化及肥胖等关系密切。但其在动脉粥样硬化性缺血性心血管疾病和脑卒中中的病理生理意义直到最近才引起重视。网膜素-1参与糖脂代谢、炎症反应等进程, 促进动脉粥样斑块的形成, 进而增加卒中风险。同时其具有提高胰岛素敏感性、抗炎、舒张血管等作用被认为是心脑血管保护因子<sup>[5]</sup>。Yue等<sup>[6]</sup>认为,

网膜素-1可能是缺血性脑卒中发生发展及其严重程度的一个有用标志物。有研究表明血清中较高的网膜素-1水平与缺血性脑卒中患者的不良功能预后呈负相关<sup>[7]</sup>。鉴于临床神经科医师对于网膜素-1较陌生, 故本文对网膜素-1与脑梗死的有关危险因素及脑梗死发生发展的关系进行综述, 以期提高大家的认识, 为脑梗死的防治提供新的视角。

## 2 网膜素-1的结构与分布

网膜素-1是一种分子量为35 000的亲水性蛋白质, 由313个氨基酸组成。网膜素基因由7个内含子和8个外显子组成, 并且所有外显子/内含子的剪接点均符合AG/GT规律。网膜素-1主要在内脏脂肪组织中表达, 精确地说它主要在内脏脂肪基质血管细胞中表达, 同时它也表达于其他组织, 如内皮细胞、心外膜脂肪、胸腺、小肠、结肠、卵巢、肺和胎盘等组织, 网膜素-1由人体网膜组织分泌入血, 在人类血清中可以检测到<sup>[8]</sup>。

### 3 网膜素 -1 与肥胖

肥胖现已成为当代社会的一大健康问题。肥胖与很多代谢性疾病密切相关,如血脂异常、高血压、胰岛素抵抗、2型糖尿病(T2DM)、动脉粥样硬化等<sup>[9]</sup>。有文献报道脑梗死与腰围和臀围的比例有关,尤其与腹型肥胖有关<sup>[10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>,网膜素-1与体重指数、腰围、瘦素、胰岛素抵抗指数(IR)等呈负相关,与高密度脂蛋白及脂联素呈正相关<sup>[12]</sup>,这表明肥胖程度和体脂分布与网膜素-1水平密切相关。Saremi等<sup>[13]</sup>发现接受有氧训练12周后的肥胖患者血循环网膜素-1水平,发现其显著升高并使肥胖患者患心脑血管疾病的风险系数降低<sup>[14]</sup>。

### 4 网膜素 -1 与脂代谢异常

高血脂是中老年人脑梗死的独立危险因素<sup>[15]</sup>,研究发现<sup>[16]</sup>,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)对脑梗死有保护作用,低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)增高是导致脑梗死风险增高的主要原因。高脂血症通过产生低密度脂蛋白、降低高密度脂蛋白、促进凝血以及影响脂蛋白的氧化修饰等途径促进动脉粥样硬化形成,进而发生脑梗死。蔡润策等<sup>[17]</sup>观察到网膜素-1与三酰甘油、稳态胰岛素评价(HOMA-IR)呈显著负相关,与HDL-C呈显著正相关。de Souza Batista等研究观察到血清网膜素-1水平与HDL-C的变化高度一致,HDL-C是网膜素-1水平的独立影响因素。提示血清网膜素-1可能通过HDL-C参与脂代谢,但目前网膜素-1与LDL-C的关系还缺乏相关资料。

### 5 网膜素 -1 与糖尿病

糖尿病已经成为脑梗死患者发病的独立危险因素。糖尿病患者并发脑梗死几率明显高于非糖尿病患者。对不同种族和民族的所有基因组扫描发现,人类网膜素基因位点1q22-23和2型糖尿病(T2DM)密切相关。蔡润策等通过实时定量PCR进一步发现在T2DM的肥胖患者中网膜素mRNA表达量和血清水平最低;Tan等发现网膜素-1水平随胰岛素及血糖的增高呈剂量依赖性下降。贾瑞超等发现血清网膜素-1在T2DM合并脑梗死时与糖化血红蛋白和空腹血糖水平呈负相关。在糖耐量异常和T2DM患者中,Pan和Wurm等发现在网膜脂肪组织中网膜素mRNA的表达水平和血清网膜素-1水

平明显下降,且与IR呈负相关;网膜素虽然无内在拟胰岛素活性直接促进吸收葡萄糖,但在胰岛素刺激下能提高葡萄糖转运作用,并可通过Akt磷酸化而增强胰岛素敏感性。

### 6 网膜素 -1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是多因素疾病,可导致严重的并发症,包括缺血性脑卒中、心肌梗死等。有研究报道网膜素-1可通过eNOS磷酸化,增加内皮源性NO的生成,同时利用加强活化Akt信号通路调控内皮细胞NO合酶,致使内皮细胞的功能紊乱得以改善。网膜素-1不仅可减轻动脉损伤后新生内膜形成,且能有效抑制AMPK依赖的血管平滑肌生长。大量临床研究证实颈动脉中层内膜厚度(intima-media thickness, IMT)与脑梗死的发病有相关性,可作为脑梗死的独立危险因素。Shibata等发现日本正常人血浆网膜素-1水平与颈动脉IMT呈负相关。孙婷等发现在急性脑梗死伴斑块组中血清网膜素-1水平显著低于无斑块组。网膜素-1能通过多种信号通路抑制血管内皮以及平滑肌炎症反应从而起到抗AS作用,在AS的发生发展中起着重要的作用。

### 7 网膜素 -1 与炎症

近年来诸多研究发现脑梗死发生与免疫学因素有关,在脑梗死早期就会出现炎症反应信号。脑梗死发生后,炎症反应被激活,所释放的炎性介质主要包括白介素类(IL-1、IL-6、IL-10)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等,脑梗死组织炎症因子的释放及随后引发的炎症级联反应加重脑组织的损伤。基础研究证实网膜素-1可以通过多种细胞信号通路抑制炎症反应。Yamawaki等证实网膜素-1可经腺苷酸活化蛋白激酶/内皮一氧化氮合成酶(AMPK / eNOS)通路抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)激活而减轻内皮细胞炎症反应。网膜素-1同TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎性因子水平呈负相关。研究发现C反应蛋白和TNF- $\alpha$ 诱导活化表皮细胞内的核转录因子(NF)- $\kappa$ B的进程能被网膜素-1抑制。网膜素-1亦通过抑制细胞外信号调控的蛋白激酶/核因子KB(ERK / NF- $\kappa$ B)通路进而抑制TNF- $\alpha$ 诱导内皮细胞表达细胞内黏附分子1和血管细胞黏附分子1,从而减少内皮炎症反应。研究报道网膜素-1可以通过抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎性介质和促炎性细胞因子的表达。网膜素-1不仅可

通过抑制血管内皮炎症反应,而且可抑制血管平滑肌的炎症反应状态。

## 8 网膜素-1与脑卒中

Yue 等人认为,网膜素-1可能是评价缺血性脑卒中发生发展及其严重程度的有前途的指标。血清中较高的网膜素-1水平与缺血性脑卒中患者的不良功能预后呈负相关。Wu 等探究血清网膜素-1水平对非糖尿病缺血性脑卒中患者功能预后的影响中,发现预后不良患者的网膜素-1水平低于预后良好患者,血清中网膜素-1水平低的患者死亡风险高于血清中网膜素-1水平高的患者。此外还发现网膜-1与梗死体积呈负相关。同样,另一项研究表明,网膜素-1可能将成为预测脑卒中预后的生物标志物,但该研究并没有排除糖尿病患者。J.Menzel 等通过网膜素-1和心肌梗死和中风的前瞻性调查,发现在高脂联素水平的受试者中及代谢健康的个体中,网膜素-1与卒中风险之间存在显著相关性。此研究为目前首次在明显健康的人群中探索网膜素-1水平与未来心肌梗死和中风风险之间关系的大规模前瞻性研究。

## 9 网膜素与多种临床疾病关系总结

急性脑梗死是临床上最常见到的脑卒中类型,约占到所有脑卒中案例的七成以上,受到多种因素的影响,患者脑组织的血液供应发生障碍和改变,导致该区域的脑组织出现缺氧缺血而引起坏死,临床多表现为坏死区域神经功能的丧失,相应的症状和体征也发生变化,严重影响患者正常的学习、工作和生活,极大地降低了人们的生活质量。急性脑梗死大多是基于动脉粥样硬化而发生的,发生动脉粥样硬化的脑动脉造成的动脉管腔闭塞或者血栓形成是引起该动脉供血区域病变的核心环节。人体内发生的各种各样的疾病例如高血压病、各类高血脂症、I型及II型糖尿病、心脏疾病以及一些不良的生活习惯等都是诱发脑卒中的危险因素。随着社会经济的不断发展和人们健康意识理念的不断提升,世界范围内急性脑梗死的发病情况较之前有所好转。但需要注意的是,近些年来中国急性脑梗死的发病率呈现逐年上升的趋势,已经上升到世界的首位,年死亡率超过200万例。急性脑梗死表现出来的高致残率以及高死亡率给社会国家患者家庭产生了极大不良影响,严重影响患者的生存质量,还带来经济方面

的压力。因此,加强对脑梗死的研究,做好脑梗死的预防以及及时治疗,最大限度地减少脑梗死的致残率和死亡率是当前医疗体系需要重点研究的内容,需要加强对缺血性脑卒中疾病预防的重视。

20世纪90年代,美国学者在研究小肠潘氏细胞时发现了其表达出了一种新型的蛋白质,通过研究发现,这种蛋白质可以与细菌细胞壁的呋喃半乳糖结合来抵抗病原体侵入机体,他们将这种新型的蛋白命名为内皮凝集素。2003年,杨等人从网膜脂肪C-DNA库中通过表达序列标签分析发现了一种选择性高表达于网膜脂肪组织的蛋白后,将其命名为网膜素。人类的网膜素基因组有七个内含子和八个外显子,网膜素是由网膜组织分泌的一种蛋白质,由长1269碱基对的C-DNA编码的含313个氨基酸的残基组成。在网膜素氨基末端包含有一个蛋白质分泌性信号肽,这个信号肽是由16个氨基酸残基组成的高度疏水基,在17位和18位氨基酸断裂之后,能够形成分泌性的多肽。根据研究发现,网膜素还有两个同源类似物,分别命名为网膜素1与网膜素2。据调查研究表明,网膜素在糖代谢、血管功能、钙代谢、炎症以及血管钙化等多种生理病理过程中进入参加,而且在与其它炎症因子以及细胞相互调节过程中有着十分重要的应用价值,可以表达于心外膜脂肪组织,能够预防冠状动脉粥样硬化的发病进程。

网膜素-1可以有效促进血管扩张,与高血压的预防有关。经过血清诱导的人内皮细胞迁移以及血管生成之后,网膜素-1的表达水平会下降。在生殖系统当中,网膜素-1水平的升高提示其通过医疗素增敏作用,可以促进胎儿的生长。网膜素-1在当前多种临床疾病的发生过程中均发挥着一定的作用。但是当前关于网膜素-1与急性脑梗死的表达研究相对较少。通过研究急性脑梗死患者以及健康人群的对照可以发现,急性脑梗死患者中,血清网膜素-1的水平显著低于健康对照人群与动脉粥样硬化密切相关的脑梗死疾病,这种表达效果的降低也与之前研究的网膜素-1在代谢性疾病以及炎症性疾病中的作用是相互吻合的。

高血压病、糖尿病、过量饮酒、吸烟、不当饮食、高血脂症、基础心脏疾病都是诱导急性脑梗死发病的主要危险因素,这些危险因素还可能会造成患者网膜素-1水平的降低。当前,已经研究证实网膜素-1具有对抗动脉粥样硬化的作用,这可能是由于网膜素-1本身可以改善患者胰岛素的敏感性,抑制

患者体内的炎症反应, 解决内皮依赖性血管舒张功能障碍。在健康人群中, 网膜素-1的水平与颈动脉中膜厚度关系呈现独立负相关。代谢综合征患者当中伴有动脉粥样硬化患者的血清网膜素-1水平显著低于不伴有动脉粥样硬化的患者。

缺血性脑卒中的病区表现为脑血管的病变, 在脑血管病变过程中, 炎症因子发挥着十分重要的作用。在发生缺血性脑卒中之后, 患者血液剪切应力增加, 血液流变学发生改变, 这也可能诱导病理性组织因子的产生。因此, 造成机体不良反应以及血管内皮炎症发生概率大大增加。在缺血性脑卒中发病进程当中, 细胞的炎症反应有着至关重要的影响。基于研究已经证实的网膜素-1与急性脑梗死之间的多种危险因素关系以及在动脉粥样硬化形成和进展过程中网膜素-1所起到的作用进一步探究网膜素-1与急性脑梗死之间的联系, 能够更好的针对急性脑梗死进行预防治疗, 减少急性脑梗死的发病概率。

根据调查研究表明, 网膜素-1存在差异性表达的特征, 网膜素-1的水平与颅内血管粥样硬化血栓的形成有着密不可分的联系, 甚至可能会作为独立因素而存在。网膜素-1可能参与了急性脑梗死, 尤其是动脉粥样硬化性脑梗死的发病过程。网膜素-1的表达水平与梗死的面积存在一定的联系, 但是网膜素-1在急性脑梗死发病过程中所参与的作用机制以及环节是否可以作为独立的生物标志物而存在, 还需要进行进一步的探究。通过研究网膜素-1在动脉粥样硬化性脑梗死中的表达和作用, 可以为急性脑梗死的治疗和诊断提供理论依据, 为脑梗死的防治提供一种新的方法和方向, 为后续预防或者延缓脑梗的发生提供新的思路。

## 10 结论与展望

网膜素-1作为一种新型脂肪细胞因子, 近几年的研究发现其可能通过调节血管舒张、内皮细胞功能、胰岛素敏感性、糖代谢异常和炎症反应等途径参与脑梗死的发生发展。但尚未完全阐明网膜素-1是怎样调控机体内的各种功能, 是独立参与还是与其他脂肪因子协同参与。目前的网膜素-1与脑梗死的临床研究多是单中心、样本量相对小的研究, 前瞻性的研究很少, 虽然这些研究不同程度提示脑梗死发生、进展与网膜素相关, 也表明网膜素-1可能成为一个有前途的预测脑梗死的标志物, 但是部分研究没有其他脂肪细胞因子的数据,

未能排除其他脂肪细胞因子参与代谢过程。因此, 不能完全排除这些脂肪因子混淆了网膜素-1和缺血性卒中功能预后之间的真实联系的可能性。同时, 网膜素-1在脑血管疾病领域仍有众多问题值得我们去研究, 如近年来临床研究报道网膜素-1可促进侧支循环形成以改善心肌再灌注, 而能否改善脑灌注至今无相关报道; 网膜素-1对斑块稳定性的影响程度, 是否为预测和防治动脉粥样硬化以及脑梗死的发生发展及新药开发开辟新思路等。另外, 提高患者血浆网膜素-1水平是否能降低脑卒中的发生率或者降低脑卒中致残率, 目前临床佐证资料不足, 仍需进行大量深入的研究。

## 参考文献

- [1] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008:52-53.
- [2] 刘鸣, 张苏明, 郝子龙. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2010 版的制定及解读 [J]. 中华神经科杂志, 2011(06):369-374.
- [3] Moreno Navarrete J M, Catalán V, Ortega F, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010(07):27.
- [4] SAELY CH, LEIHERER A, MUENDLEIN A, et al. Plasma omentin significantly predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined baseline coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2014(12):A1581.
- [5] Panagiotou G, Mu T., Na B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk [J]. *Metabolism*, 2014(10):1265-1271.
- [6] Yue J, Chen J, Wu Q, Liu X, Li M, Li Z, Gao Y. Serum levels of omentin-1 association with early diagnosis, lesion volume and severity of acute ischemic stroke. *Cytokine*, 2018(111):518-522.
- [7] Xu T, Zuo P, Wang Y, Gao Z, Ke K. Serum omentin-1 is a novel biomarker for predicting the functional outcome of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem Lab Med*, 2018(56):350-355.
- [8] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006(06):1253-1261.
- [9] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss [J]. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol,2006(05):968-976.
- [10] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study[J]. *Lancet*,2010(35):112-123.
- [11] Banh S, Klein P, Horbach T, et al. Expression of neuropeptide Y, omentin and visfatin in visceral and subcutaneous adipose tissues in humans: relation to endocrine and clinical parameters[J]. *Obesity Facts*,2010(04):245-251.
- [12] Koleva DI, Orbetzova MM, Atanassova PK. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance[J]. *Folia Med(Plovdiv)*,2013(01):25-32.
- [13] Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men[J]. *J Sports Sci*,2010(09):993-998.
- [14] 王光, 王代第, 杨方印. 脑梗死患者的危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2009(09):42-43。
- [15] Ohta Y, Takao Y, Harada K, et al. Metabolic syndrome is a risk factor for acute cerebral infarction in a younger elderly kurashiki population [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*,2010(03):1-9.
- [16] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study[J]. *Lancet*,2010(35):112-123.
- [17] 蔡润策, 魏丽, 狄建忠, 等. 肥胖和2型糖尿病患者脂肪组织网膜素的 mRNA 表达 [J]. *中华医学杂志*,2009(06):381-384.