

[35] Tsioufis C, Dimitriadis K, Tousoulis D. The interplay of hypertension, ACE-2 and SARS-CoV-2: emerging data as the “Ariadne’s thread” for the “labyrinth” of COVID-19[J]. Hellenic J Cardiol, 2020,61(1):31–33.

[36] Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats[J]. Hypertension, 2005,45(5):960–966.

[收稿日期 2020-07-10][本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式

武梓萌,罗毅洋,李 倩,等. 血管紧张素 II 2 型受体的发现 发展与临床应用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(7):716–721.

新进展综述

Metrnl 与心肌缺血再灌注损伤的研究进展

米永程(综述), 黄照河(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81860797)

作者单位: 533000 广西,右江民族医学院研究生学院(米永程); 533000 广西,右江民族医学院附属医院心血管内科(黄照河)
作者简介: 米永程(1996-),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:冠心病的基础与临床研究。E-mail:2808784576@qq.com
通讯作者: 黄照河(1974-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:冠心病的基础与临床研究。E-mail:bshuangzhao-he@163.com

[摘要] 镍纹样蛋白(Metrnl)作为一种新的脂肪因子,在人体内广泛分布。心肌缺血后的血运重建引起的心肌缺血再灌注损伤(MIRI)严重影响急性心肌梗死(AMI)患者的治疗预后,而 Metrnl 与 MIRI 的改善有着密切关系。该文就 Metrnl 与 MIRI 关系的研究进展作一综述。

[关键词] 镍纹样蛋白; 心肌缺血再灌注损伤; 内质网应激

[中图分类号] R 541 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2021)07-0721-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.20

Research progress of Metrnl and myocardial ischemia-reperfusion injury MI Yong-cheng, HUANG Zhao-he. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] Meteorin-like protein(Metrnl), as a new adipokine, is widely distributed in human body. Myocardial ischemia-reperfusion injury(MIRI) caused by revascularization after myocardial ischemia seriously affects the prognosis of patients with acute myocardial infarction(AMI), and Metrnl is closely related to the improvement of MIRI. This paper reviews the research progress of the relationship between Metrnl and MIRI.

[Key words] Meteorin-like protein(Metrnl); Myocardial ischemia-reperfusion injury(MIRI); Endoplasmic reticulum stress(ERS)

随着心血管疾病发病率逐年上升,人民群众的生命健康受到心血管疾病的严重威胁,心血管疾病的预防及有效治疗成为我们面临的重大挑战^[1]。随着溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术等血运重建治疗的推广,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的治疗效果较前有了重大提升。然而血运重建的有效性受到恶性心律失常、梗死面积增加和持续性收缩功能障碍等严重并发症的限制,这些并发症与心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)密切相关^[2-3]。因此,探索 MIRI 的发病机制及寻找相关防治措施成为当前迫切需要解决的难点。

1 镍纹样蛋白(meteorin-like protein, Metrnl)的结构与功能

1.1 Metrnl 的结构 Metrnl 又称白细胞介素-41(interleukin-41, IL-41),是一种新型的脂肪因子,其与神经营养因子 Metrnl 有 40% 的序列同源性。Metrnl 主要在白色脂肪组织、骨骼肌及人体屏障组织中分

泌,此外在肝脏、心脏、脾脏及中枢神经系统均有表达^[4-5]。生物信息学分析表明,小鼠、大鼠和人类基因组所编码的 Metnl 均由 311 个氨基酸构成,位于 NH₂ 末端的 45 个氨基酸组成其信号肽,未发现存在任何跨膜区,其分泌含有 266 个氨基酸(约 30 kDa)的成熟蛋白^[6]。

1.2 Metnl 的功能

1.2.1 Metnl 的葡萄糖代谢调节作用 研究^[7-9]发现,2 型糖尿病患者血清 Metnl 水平与其血糖谱及胰岛素抵抗有着显著关联, Metnl 可通过减轻炎症反应和胰岛素抵抗,改善葡萄糖代谢,并刺激骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取,上述作用可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)或过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferators-activated receptors δ , PPAR δ) 依赖的信号通路实现。因此, Metnl 可能成为葡萄糖代谢相关疾病的新的治疗靶点。

1.2.2 Metnl 的血脂调节作用 相关研究通过构建 Metnl 全基因、肠特异性和肝特异性基因敲除小鼠研究 Metnl 对血脂参数的影响。结果证实,高脂饲料喂养的 Metnl 基因全局敲除小鼠血甘油三酯(triglyceride, TG)升高,总胆固醇(total cholesterol, TC)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低,而正常饲料喂养的 Metnl 基因全局敲除小鼠血脂指标无明显改变;肝脏特异 Metnl 基因敲除小鼠血液中的 HDL-C、TC 及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平降低,但 TG、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)水平、脂质合成及代谢基因的表达未受影响;肠特异性 Metnl 基因的敲除不影响任何饮食状态下小鼠的血脂参数^[10]。因此,不同组织中的 Metnl 调控不同的血脂成分。Metnl 可能具有良好的调脂作用,其调节 TG 及 HDL-C 的潜在作用可能成为血脂代谢异常治疗的新靶点。血脂代谢异常是心脑血管疾病的重要危险因素, Metnl 可能为心脑血管疾病的治疗提供一个新的治疗前景。

1.2.3 Metnl 的抗炎作用 研究发现,内皮功能障碍可引起如冠心病、动脉粥样硬化和高血压等多种心血管疾病,而血清 Metnl 水平与内皮功能障碍的标志物呈负相关,如 E-选择素、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)^[11]。血清 Metnl 水平与冠心病发病相关,其在血清中的

水平与冠心病患者体内的炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)呈负相关;炎症反应在冠心病的发病过程中起着重要的作用,而 Metnl 的抗炎作用可降低冠心病患者 IL-6 和 TNF- α 的水平^[9]。综上所述, Metnl 可能存在通过下调炎症而改善冠心病的发病机制,成为治疗冠心病的潜在靶点,但我们需要更多的研究来探究其中的机制。Metnl 参与葡萄糖代谢、血脂调节、炎症反应等病理生理过程,其可能成为治疗相关疾病新的靶点,但其在上述病理生理过程的具体机制及其他疾病的关联仍需我们进一步探究。

2 内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激与 MIRI 的关系

MIRI 是指缺血的心肌突然得到血流的供应所引发的心肌细胞代谢功能障碍和结构损伤,该过程是一种复杂的病理生理过程^[12]。MIRI 可引发心肌细胞凋亡和坏死,并进一步扩大心肌梗死面积,并可导致心律失常、心力衰竭等其他严重并发症,降低血运重建后治愈的概率^[13]。因此,实现心肌缺血组织血流的早期恢复和实现无或较少的再灌注损伤对于 AMI 的治疗至关重要。MIRI 的机制复杂,目前发现其涉及活性氧的过度生成、氧化/亚硝化应激、炎症反应、钙超载和线粒体功能障碍等病理生理过程,但具体机制仍有待进一步阐明^[14]。ER 作为主要的细胞器,细胞的蛋白质的翻译、折叠、调节钙稳态等细胞重要生理过程均有 ER 的参与,其在维持细胞功能动态平衡方面起到不可替代的作用^[15]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)指错误折叠蛋白及折叠蛋白质在 ER 内发生聚集等情况,由各种因素引起 ER 正常功能受损及 ER 稳态受到破坏是引起 ERS 的主要原因^[16]。相关研究^[17]表明,ERS 是一把双刃剑,既能对细胞起到保护作用,也可以起到损害的作用。作为不可再生细胞的心肌细胞,其生存和功能依赖于蛋白质质量控制对其内稳态和完整性的精细调控;ER 通过蛋白质质量控制检查新合成的蛋白质,同时消除异常折叠的蛋白质,分泌型蛋白或膜蛋白在 ER 管腔内有正确的折叠方式取决于利于形成二硫键的氧化环境、丰富的蛋白质折叠伴侣蛋白、高钙离子浓度这三个关键性条件,任何干扰这三个条件的因素均可导致 ER 中未折叠或错误折叠蛋白的积聚,从而导致 ERS 并触发未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)^[18]。适度的 ERS 激活复杂的信号通路产生 UPR, UPR 激活转录和翻

译途径,促进葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 和钙网蛋白等伴侣蛋白及蛋白折叠酶的释放,它们参与错误折叠蛋白的识别和降解,维持细胞内环境的平衡,对细胞起到保护作用;当在持续或严重的 ERS 中,UPR 不能减轻 ERS 并恢复细胞内环境的平衡,可激活细胞凋亡通路,从而诱导心肌细胞功能障碍及细胞的凋亡,对缺血再灌注的心肌造成严重损伤^[19-20]。ERS 与许多心血管疾病密切相关,ER 稳态和功能的丧失是包括 MIRI 在内的多种心脏疾病发病的基础^[21]。研究^[22]表明,减轻 ERS 诱导的细胞凋亡可改善 MIRI 对心肌细胞的损害。因此,抑制 ERS 可能成为治疗 MIRI 的新方向^[23]。

3 Metrn1 与 MIRI 的关系

3.1 Metrn1 与冠心病的关系 Liu 等^[24]发现,冠心病患者血清 Metrn1 水平低于对照组;血清 Metrn1 水平与狭窄冠脉数目及 Gensini 评分量化的冠心病严重程度呈负相关。该研究结果提示血清 Metrn1 水平不仅与冠心病的有无存在着密切的关联,而且与冠心病的严重程度显著相关, Metrn1 可能成为冠心病治疗的新靶点。

3.2 Metrn1 改善 MIRI 作用机制 研究发现, P21-激活激酶 2 (P21-protein activated kinase 2, PAK2) 是 AMPK 的下游靶点, AMPK-PAK2 信号通路的激活可抑制 ERS 来阻断心肌缺血再灌注引起的细胞凋亡^[25-26]。AMPK 是由三个亚基组成的异源三聚体^[27]。这三个亚基分别为催化亚基 α 、调节亚基 β 和调节亚基 γ 。这三个亚基有着各自的作用,但又紧密联系。 α 亚基含有一个催化结构域,可促进磷酸基从三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 转移到丝氨酸/苏氨酸位点; β 亚基包含一个碳水化合物结合模块,起到连接 α 和 γ 亚基的纽带作用; γ 亚基由两个贝特曼结构域组成,该结构域由四个胱硫醚 β 合成酶 (cystathionine β -synthase, CBS) 的串联重复序列构成, γ 亚基主要起到变构激活的作用,有助于其变构作用和下游保护基因的表达式^[28]。AMPK 作为一种普遍存在的细胞应激感受器/效应器,几乎在所有真核细胞中表达,代谢应激、缺血、疼痛、炎症等因素均可诱导 AMPK 的激活^[29-31]。研究表明,应激过程中 AMPK 的激活对心脏具有保护作用,心肌细胞通过增加 AMPK 的活性来维持能量平衡并促进细胞存活,在慢性应激期间 AMPK 的激活可改善 MIRI 引起的心力衰竭预后^[32]。PAK2 在 AMPK 保护心脏的通路中起到了重要的作用。PAK2 是一种定位于 ER 膜上的新的应激反应激酶,是心肌损伤中 ERS 的一种

新的介导体。研究发现,在敲除心脏 PAK2 基因的小鼠模型中,发现 PAK2 可促进 ERS 条件下的保护性 ERS 反应,其通过肌苷需要酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)/X-box 结合蛋白 1 (X-box-binding protein 1, XBP1) 依赖的途径实现对保护性 ER 功能的调节,通过 IRE1 激活剂和腺相关病毒 9 型递送的 XBP1 能缓解 PAK2 缺失小鼠心脏的 ER 功能障碍^[18]。综上所述,PAK2 减轻 ERS 保护心肌细胞是通过调节 IRE1/XBP1s 信号来实现的。Xu 等^[33]的研究中发现在缺氧缺糖再灌注 (oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 过程中, MIRI 的心肌细胞模型 H9C2 细胞中的 Metrn1、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 (p-AMP-activated protein kinase, p-AMPK) 及 PAK2 表达下降,而 ER 伴侣 GRP78、ERS 转导子激活转录因子 4、转录因子 6 和 C/EBP 同源蛋白等 ERS 标志蛋白表达增强, Metrn1 的过表达可对上述 ERS 标志蛋白的表达起抑制作用,并增强 p-AMPK 及 PAK2 的表达,抑制 OGD/R 诱导的 H9C2 细胞炎症反应、凋亡和 ERS。该研究提示, Metrn1 可通过激活心肌细胞 AMPK-PAK2 信号通路减轻 MIRI 诱导的 ERS 从而起到改善 MIRI 的作用,为治疗 MIRI 提供一个新的方向。

4 结语

尽早地建立血运重建是治疗心肌缺血的重要途径,然而血运重建后导致的 MIRI 成为影响 AMI 预后的关键因素。Metrn1 可改善 MIRI 对心肌细胞的损害,其有望成为治疗 MIRI 新的潜在靶点,值得我们进行更深层次的研究。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(5): 437-450.
- [2] 耿丽群, 寇民生, 耿爱群. 急性心肌梗死患者血清钾浓度与 CK-MB 的相关性分析及其对预后的影响[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(8): 899-901.
- [3] Hu X, Liu B, Wu P, et al. LncRNA Oprm1 overexpression attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by increasing endogenous hydrogen sulfide via Oprm1/miR-30b-5p/CSE axis[J]. Life Sci, 2020, 254: 117699.
- [4] Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. Cell, 2014, 157(6): 1279-1291.
- [5] Li ZY, Zheng SL, Wang P, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(4): 344-354.
- [6] Zheng SL, Li ZY, Song J, et al. Metrn1: a secreted protein with new emerging functions[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(5): 571-579.

- [7] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018,50(9): 1–11.
- [8] Lee JO, Byun WS, Kang MJ, et al. The myokine meteorin-like(metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2[J]. *FEBS J*, 2020,287(10):2087–2104.
- [9] Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines[J]. *PLoS One*, 2018,13(9):e0204180.
- [10] Qi Q, Hu WJ, Zheng SL, et al. Metrnl deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020,41(12):1568–1575.
- [11] El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, et al. Association of low serum Meteorin like(Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019,150:57–63.
- [12] 梁丽梅,冯湘玲,刘燕,等.龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞的保护作用研究[J]. *中国临床新医学*, 2017,10(9):857–860.
- [13] Wang R, Yang M, Wang M, et al. Total saponins of *aralia elata* (Miq) seem alleviate calcium homeostasis imbalance and endoplasmic reticulum stress-related apoptosis induced by myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,50(1):28–40.
- [14] Shen Y, Liu X, Shi J, et al. Involvement of Nrf2 in myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019,125:496–502.
- [15] Sreekumar PG, Hinton DR, Kannan R. Endoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk: a novel role for the mitochondrial peptide humanin[J]. *Neural Regen Res*, 2017,12(1):35–38.
- [16] 吉登仁,齐永芬.内质网应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. *生理学报*, 2020,72(2):190–204.
- [17] Bi Y, Chen X, Cao Y, et al. Nuclear heme oxidase-1 inhibits endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis after spinal cord injury[J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020:7576063.
- [18] Binder P, Wang S, Radu M, et al. Pak2 as a novel therapeutic target for cardioprotective endoplasmic reticulum stress response[J]. *Circ Res*, 2019,124(5):696–711.
- [19] Amen OM, Sarker SD, Ghildyal R, et al. Endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response signaling and mediates inflammation, obesity, and cardiac dysfunction: therapeutic and molecular approach[J]. *Front Pharmacol*, 2019,10:977.
- [20] Wang S, Binder P, Fang Q, et al. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets[J]. *Br J Pharmacol*, 2018,175(8):1293–1304.
- [21] Cao L, Chen Y, Zhang Z, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced NLRP1 inflammasome activation contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Shock*, 2019,51(4):511–518.
- [22] Zhang BF, Jiang H, Chen J, et al. Nobiletin ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis through regulation of the PI3K/AKT signal pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,73:98–107.
- [23] Omidkhoda N, Wallace Hayes A, Reiter RJ, et al. The role of microRNAs on endoplasmic reticulum stress in myocardial ischemia and cardiac hypertrophy[J]. *Pharmacol Res*, 2019,150:104516.
- [24] Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019,23(1):271–280.
- [25] Wang S, Bian W, Zhen J, et al. Melatonin-mediated Pak2 activation reduces cardiomyocyte death through suppressing hypoxia reoxygenation injury-induced endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019,74(1):20–29.
- [26] Varshney P, Dey CS. Resveratrol regulates neuronal glucose uptake and insulin sensitivity via P21-activated kinase 2 (PAK2) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,485(2):372–378.
- [27] Wu S, Zou MH. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(14):4987.
- [28] Gu C, Li T, Jiang S, et al. AMP-activated protein kinase sparks the fire of cardioprotection against myocardial ischemia and cardiac ageing[J]. *Ageing Res Rev*, 2018,47:168–175.
- [29] Mei X, Tan G, Qing W. AMPK activation increases postoperative cognitive impairment in intermittent hypoxia rats via direct activating PAK2[J]. *Behav Brain Res*, 2020,379:112344.
- [30] Odaira T, Nakagawasai O, Takahashi K, et al. Mechanisms underpinning AMP-activated protein kinase-related effects on behavior and hippocampal neurogenesis in an animal model of depression[J]. *Neuropharmacology*, 2019,150:121–133.
- [31] Ross FA, MacKintosh C, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours[J]. *FEBS J*, 2016,283(16):2987–3001.
- [32] Cao Y, Bojjireddy N, Kim M, et al. Activation of γ 2-AMPK suppresses ribosome biogenesis and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2017,121(10):1182–1191.
- [33] Xu L, Cai Y, Wang Y, et al. Meteorin-like(METRNL) attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocytes apoptosis by alleviating endoplasmic reticulum stress via activation of AMPK-PAK2 signaling in H9C2 cells[J]. *Med Sci Monit*, 2020,26:e924564.

[收稿日期 2021-03-28][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

米永程,黄照河. Metrnl 与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(7):721–724.