

瘦素及瘦素抗性與心臟血管疾病危險相關性

(國防醫學院公共衛生學院) 祝年豐

I. 瘦素、瘦素受器及瘦素抗性

瘦素為脂肪細胞產生的荷爾蒙及細胞激素，與能量代謝及平衡有密切相關。早在 1950 年，Ingalls 等描述 ob/ob 肥胖能有增加食物攝取及降低熱量消耗以至於變成重度肥胖情形，而當此 ob/ob 鼠與野生型鼠接連後，可使其體重恢復正常。Coleman 等認為應該是某種物質影響能量代謝。直到 1996 年，Zhang 等排序出 ob 基因密碼，並將此基因產物定名為 Leptin，（取其希臘字 Leptos 一為“瘦素”），此後瘦素的相關研究如雨後春筍般非常豐碩。

雖然 Leptin 主要為脂肪細胞所分泌，許多人體及動物研究顯示，瘦素濃度隨身體脂肪組織增加而升高，並與體脂肪量或百分比成正比。然而瘦素其結構與功能與一些發炎前期細胞激素（proinflammatory cytokines）有關，因此又稱之為“脂肪細胞激素（adipocytokines）”。其作用不只限於與能量代謝有關，有多種不同功能，並與肥胖相關合併症發生有關，特別是胰島素訊號之傳遞及心血管功能，如血管內皮功能及血壓調節機制等。

然而隨著更多研究發現瘦素受器（Leptin Receptor，Ob-R）與瘦素表現及其功能有密切相關。瘦素受器已知有六種同功型體（isoforms），如 Ob-R a-f，其各有不同長度、部位及功能。這些受器其細胞外的配位體結合區（ligand-binding domain）均相同，但細胞內結合的配位體結合區則不同，主要瘦素受器皆來自單一基因—瘦素受器基因（Ob-R gene）。目前共有六種瘦素受器同功型體（Ob-R a-f），可分成：分泌型（secreted）、短型（short）及長型（long）等三大類型。瘦素受器分泌型（Ob-Re）亦稱為可溶性瘦素受體（soluble leptin receptor），可於血液中測出，與游離態瘦素（free leptin）濃度的調節有關。短型瘦素受器（short form），如 Ob-R a、Ob-R c、Ob-R d 及 Ob-R f 等的確實功能尚未完全了解，可能與瘦素穿透血腦障礙（blood-brain barrier）的傳送及瘦素的清除有關。長型瘦素受器（long form），如 Ob-R b，其對瘦素的功能扮演關鍵的角色，缺乏 Ob-Rb，而未缺乏其他瘦素受器同功型體的老鼠（db/db）與缺乏所有瘦素受器同功型體的老鼠（db3J/db3J）及瘦素缺乏的老鼠（ob/ob）其

表現相當類似。

然而不論瘦素本身及其受器都無法完全解釋肥胖發生機轉或肥胖相關合併症產生的可能機制。因此，許多學者提出瘦素抗性 (leptin resistance) 的概念，如同胰島素抗性 (insulin resistance)，主要是身體對瘦素的敏感性降低，使瘦素的製造因不當的反應而增加 (即相對性瘦素缺乏，relative leptin deficiency)。此一現象可由大部分肥胖個案其血液瘦素濃度不減反升得到証實。當給予大量的外源性瘦素時，並無法維持正常體重，

肥胖者對外來的瘦素有抗性或較平常的劑量反應能力為低，然而瘦素抗性的機轉仍不是十分清楚。

多發性基因突變、瘦素自我調節機轉機制異常 (如腦下垂體瘦素受器異常)、組織利用瘦素受阻 (如血-腦穿透障礙) 及細胞內循環分子抑制瘦素功能 (如細胞內 SOCS3，JAK 結合蛋白，細胞激素誘發 SH2 蛋白質及細胞外的 SLIPs 蛋白質等)，均可能與瘦素抗性的發生有關，但瘦素抗性的機轉仍有待進一步探討 (如圖 1)。

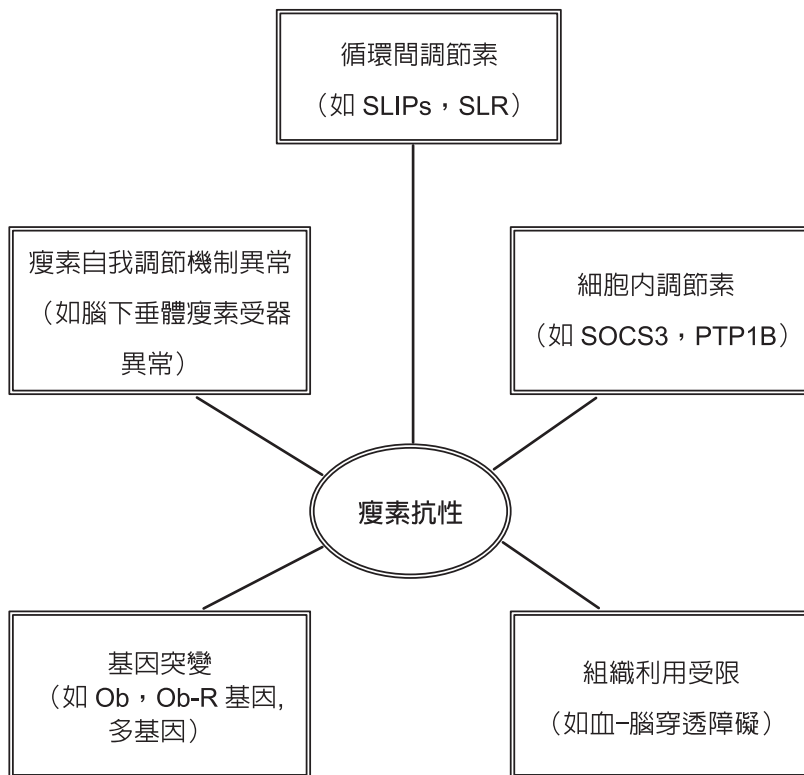


圖 1、瘦素抗性機轉

SLIPs: Serum leptin-interacting proteins; SOCS3: suppressor-of-cytokine-signal pathway-3; Ob: leptin gene; Ob-R: leptin receptor gene; PTP1B: Protein tyrosine phosphatase 1B; SLR: soluble leptin receptor

II. 瘦素及瘦素抗性與心血管疾病及其危險因子

臨床曾報導一些個案其血液瘦素濃度與心血管疾病的發生有關^[1-3]。Soderberg 等觀察發現在校正傳統心血管疾病危險因子後，瘦素濃度與第一次心肌梗塞發生呈正相關，瘦素濃度與中風發生也有關^[4-6]；但也有相關研究認為血液瘦素濃度與心血管疾病無關或呈負相關。針對瘦素及瘦素抗性與心血管疾病關係，分別說明如下（圖 2）：

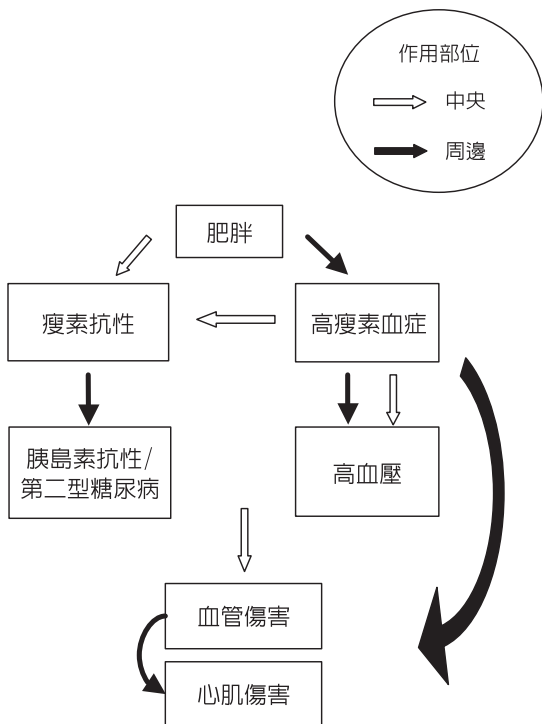


圖 2、瘦素抗性及高瘦素血症與肥胖相關心血管病機轉。

瘦素與血壓^[7-9]：

橫斷性研究指出正常或高血壓個案，其血壓值隨血液瘦素濃度升高而上升。高瘦素血症與高血壓之關係，可能是因為慢性瘦素誘導中樞交感神經活性，此可能源自於腦下垂體，而衍生全身性的增壓效果，此亦為肥胖個案高血壓的主要機轉。當交感神經活化，腎臟會降低利尿效果，使體液存留，因此血壓升高，然瘦素亦可使血管壁的血壓張力降低。

然而瘦素亦可能經於直接作用於血管內皮細胞及平滑肌來降低血管壁的血管張力，但此機轉仍沒有一致的共識。慢性注射或基因轉作（transgenic）使瘦素過度表現（over-expression）均可誘發高血壓，此可能為交感神經增壓作用，此亦為瘦素最主要的血流動力作用之一。瘦素誘發的增壓效果是陣發性的（paradoxical），此可能是因為瘦素的部份作用因瘦素抗性而阻斷，但此僅限於老鼠動物模式，其主要假說是因為受器後的瘦素訊號產生較大的回饋作用於瘦素抗性組織（如較高的 SOCS3 濃度）。

瘦素與血栓反應^[10-12]：

瘦素可能與早期血栓形成作用有關，當 ob/ob 鼠血管傷害時可能有血栓異常形成，然而此作用在補充瘦素後得以回復，此結果認為瘦素訊號可能促成血管血栓形成。其中可能標的物為血小板，因為血小板上有瘦素受器，當有此受器時可加強瘦素誘發的血小板

凝集反應。然而瘦素的血栓前期作用可能只限於肥胖且高瘦素血症個案，此亦可能為連結肥胖及心血管疾病發生的機轉之一。

凝血－纖維溶解的平衡亦可視為是瘦素誘導衍生血栓的另一機轉。瘦素與第一型血纖維蛋白溶解原活化劑抑制劑（PAI-1），凝血素原（fibrinogen），vW 因子（van Willebrand factor）及 VIIa 因子（VIIa factor）濃度成正相關，而與組織型血纖維蛋白溶解酶原活化劑（tissue-type plasminogen activator, TPA）、組織因子路徑抑制劑（tissue factor pathway inhibitor, TFPI）及 C－蛋白（protein

C）成負相關。這些結果可引伸為瘦素濃度可能為一替代標誌或經由直接作用於凝血機轉，而非過度的凝血素原溶解作用（over fibrinolysis）。

這在臨床上有其重要性，因為這可能代表瘦素抗性與急性冠心症有關，而非建立在於動脈硬化上。事實上，瘦素也是急性冠心症的獨立預測指標之一，不論是經由血小板凝集或凝血因子理論均有相關研究加以證實。

瘦素與心肌傷害（圖 3）：

瘦素的訊號亦可能改變心肌細胞的結構

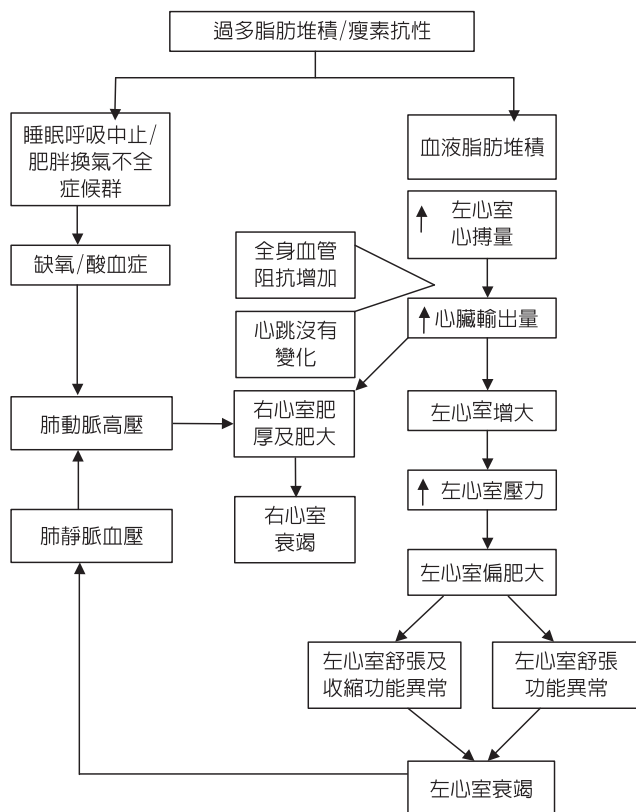


圖 3、肥胖及瘦素抗性與心血管病變。

或功能。瘦素可經由一氧化氮（nitric oxide, NO）、 β -腎上腺中介物（ β -adrenergic mediator）、活性氧化物質（reactive oxygen species, ROS），神經醯胺（ceramide），及早期發炎因子等降低心肌細胞的收縮力。然心肌細胞收縮力異常亦可能於瘦素抗性的晚期發生，此乃因為降低脂肪酸氧化後會產生續發性的心臟脂肪毒性（cardiac lipotoxicity），而不是於瘦素抗性早期時因脂肪堆積（steatosis）而使脂肪酸氧化程度增加所導致。這些早期和晚期瘦素抗性的差異與胰島素抗性轉變成第 II 型糖尿病的進展類似。

除抗脂肪堆積（anti-steatosis）外，短期高瘦素血症亦可能會產生代償性心肌肥厚及受到缺血/再灌注傷害的保護作用等好處。然而慢性瘦素相關的心肌細胞肥厚、增生、凋死（apoptosis）及細胞外基質重整（reorganization），此都可能是因為肥胖者對心臟再模式化（remodeling）的不適應（maladaptive）。此可由高血壓個案在校正血壓因素後，血中瘦素濃度與左心室肥厚或增生成正相關等的研究結果得到証實^[13]。

瘦素在心肌細胞的訊號路徑因不同的同功型體(isoform)訊號力而有所不同，包括 JAK/STAT、絲裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, M-APK)、一氧化氮（nitric oxide, NO）及 β -腎上腺路徑等。在心肌，瘦素缺乏或高瘦素血症可能導致相同結果，此可能是因為高瘦素血症為一反應性瘦素抗性，亦代表功能性的瘦素缺乏狀況，然其確實機轉

仍有待進一步探討。

發炎誘發的 C 反應蛋白（C-reactive protein, CRP）或其它瘦素抑制素，可降低中樞瘦素的訊號，並促進脂肪化（adiposity），此對人體的脂肪堆積作用效果最大。細胞內或循環間的瘦素訊號抑制素在瘦素抗性扮演重要角色，而且對瘦素在組織選擇的角色亦有相當能力，此對未來臨床應用將有助益。首先，瘦素抗性可能是肥胖、代謝症候群、胰島素抗性、第二型糖尿病、高血壓及心血管疾病的綜合指標。

其次，瘦素抗性的機轉，特別是組織選擇性、細胞內機轉及循環間的調節者（如 SLIPs），對未來瘦素抗性的治療可能有所助益。如改變循環中瘦素活體可用性的分子如 SLIPs，或修飾受器後的訊號（如 SOCS3）均可作為未來研究或治療肥胖及其相關合併症的標的物之一。

III. 結論及未來趨勢

肥胖其盛行率日漸升高，已成為公共衛生重要課題之一，其相關合併症如高血壓、糖尿病、心血管疾病及某些癌症等也是十大死因的前幾位。世界衛生組織已將心血管疾病及肥胖症認為是未來衛生保健的重要負擔之一。

美國心臟協會亦將肥胖認定為是心血管疾病的重要危險因子之一。肥胖相關研究亦日新月異，從中樞到週邊，從脂肪組織到腸胃、內分泌及中樞神經系統皆有相關。瘦素

抗性及高瘦素血症的生理病理機轉及與肥胖相關合併症－特別是心血管疾病與糖尿病的發生均有關，在系列研究下，已有與以往不同的發現與成果。特別是瘦素抗性與胰島素抗性，在肥胖、代謝症候群、糖尿病及心血管疾病所扮演角色日益重要，研究成果也頗發人省思，值得大家深入研究。

(註：本文主要摘自 Martin SS et al. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1201-10)

References:

1. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201-10.
2. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25:65-9.
3. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
4. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999;246:409-18.
5. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189:47-60.
6. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999;30:328-37.
7. Hirose H, Saito I, Tsujioka M, Mori M, Kawabe H, Saruta T. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 1998;16:2007-12.
8. Barba G, Russo O, Siani A, et al. Plasma leptin and blood pressure in men: graded association independent of body mass and fat pattern. *Obes Res* 2003;11:160-6.
9. Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol* 2005;90:683-8.
10. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y, Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002;287:1706-9.
11. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;108:1533-40.
12. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res* 2007;101:545-59.
13. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999;34:1047-52.