

• 综 述 •

# 脂联素与衰弱相关性的研究进展

王梓祎 综述, 潘建鑫<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属大学城医院全科医学科, 重庆 401331)

**[摘要]** 衰弱作为一种与增龄相关的老年综合征, 已成为威胁老年人健康的重要社会问题, 对衰弱的早期识别和干预有助于减少其导致的临床负性事件的发生, 对提高老年人患者生活质量、预防过早死亡和延长期望寿命具有重要意义。脂联素作为一种具有多种生理作用的脂肪细胞因子, 有可能成为衰弱的潜在生物标志物。该文对脂联素与老年人衰弱的相关性研究进展进行了综述, 旨在为脂联素作为衰弱生物标志物及后续相关治疗药物研发提供参考依据。

**[关键词]** 脂联素; 衰弱; 生物标志物; 早期识别; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.033 中图法分类号: R592

文章编号: 1009-5519(2024)17-3033-04

文献标识码: A

## Research progress on the correlation between adiponectin and frailty

WANG Ziyi, PAN Jianxin<sup>△</sup>

(Department of General Medicine, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

**[Abstract]** As an age-related geriatric syndrome, frailty has become an important social problem that threatens the health of the elderly. Early identification and intervention of frailty can help reduce the occurrence of clinical negative events caused by frailty. It is of great significance to improve the quality of life of elderly patients, prevent premature death and prolong life expectancy. Adiponectin, as an adipocytokine with a variety of physiological effects, may become a potential biomarker for frailty. This article reviews the research on the correlation between adiponectin and frailty in the elderly, aiming to provide a reference for the development of adiponectin as a biomarker of frailty and subsequent related therapeutic drugs.

**[Key words]** Adiponectin; Frailty; Biomarkers; Early identification; Review

衰弱是一种由多因素导致的临床状态/综合征, 表现为全身多器官系统生理储备失调、机体易损性增加、抗应激能力减退、维持自稳能力下降。衰弱多发生于老年人群, 十分影响老年人的生活质量和临床结局。衰弱的危险因素包括遗传、性别、生活方式、经济条件、增龄、多病共存、精神心理因素、多重用药等。随着社会老龄化的发展, 衰弱逐渐成为人类健康的一大威胁。临床负性事件在衰弱的老年人群中极易发生, 如功能下降、失能、住院及死亡风险增加等<sup>[1]</sup>。衰弱是导致老年人死亡最常见的原因之一, 尽管老年人群衰弱的发生时间可能存在一定的个体差异, 但毋庸置疑的是, 随着年龄增长, 老年人发生衰弱是很难避免的<sup>[2]</sup>。因此, 急需提高对老年衰弱的识别与评估水平, 选择有效的方法筛查和评估衰弱, 并对衰弱进行早期干预, 对减少衰弱导致的临床负性事件的发生、提高老年患者的生活质量均具有重要意义。但遗憾的是, 目前尚未发现合适的生物标志物识别和评估衰弱。脂联素作为一种脂肪细胞因子, 自 1995 年被 PHILIPP E. SCHERER 教授等从鼠的脂肪细胞分离出来后, 国内外对其研究热度不减, 目前, 已被证实与

包括衰弱在内的多种临床疾病/综合征密切相关。已有研究表明, 衰弱的老年人脂联素表达水平较无衰弱老年人高, 且与衰弱程度呈正相关, 表明脂联素可能是一种潜在的识别和评估衰弱的生物标志物<sup>[3]</sup>。现将近年来脂联素与衰弱相关性的研究进展综述如下。

### 1 脂联素的相关概念

脂联素是一种由脂肪组织分泌的激素, 以相对低分子量或三聚体、相对中分子量或六聚体、相对高分子量 3 种形式在血液中循环, 具有胰岛素增敏效应。脂联素具有两大特性: (1) 循环浓度较高; (2) 浓度与体脂量呈负相关<sup>[4]</sup>。

脂联素由 244 个氨基酸组成, 编码该蛋白的基因位于 3q27 染色体上, 有 N 端信号序列、氨基端非螺旋功能区、胶原结构域及 c-端球形结构域 4 个功能区<sup>[5]</sup>。与许多激素的作用机制一样, 脂联素也是通过靶细胞受体发挥作用, 目前, 已知有 3 种脂联素受体 (脂联素受体 1、2 和 T-钙黏蛋白) 在肝脏、肌肉、心脏、脂肪组织、胰腺、大脑中表达<sup>[6]</sup>。

有研究发现, 脂联素受体 1、2 在蛋白质水平上具有 67% 的同源性, 脂联素受体 1 在肌肉组织中含量最

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 404038218@qq.com.

丰富,主要参与调节胰岛素敏感度;脂联素受体 2 主要在肝脏中表达,表现为抑制炎症和氧化应激;T-钙黏蛋白主要位于内皮和平滑肌细胞上的细胞表面受体,与细胞生长、增殖和迁移有关<sup>[7]</sup>。

## 2 脂联素的生理作用及临床意义

**2.1 脂联素与糖代谢** 脂联素在糖代谢中起到了很重要的作用,可增加胰岛素敏感性,促进糖的吸收,增加糖酵解,抑制糖原分解和糖异生,抑制葡萄糖的产生,改善肌细胞的葡萄糖利用率<sup>[8]</sup>。有研究表明,脂联素与糖尿病显著相关,脂联素基因存在于易患 2 型糖尿病和代谢综合征的部位,血清脂联素水平与 2 型糖尿病发病率呈负相关,2 型糖尿病的风险随脂联素水平的增加而降低,较低的脂联素水平可预测糖尿病肾病和糖尿病的进展<sup>[9]</sup>。说明脂联素可作为预测 2 型糖尿病风险的指标,在一定条件下提高脂联素水平有可能降低发生 2 型糖尿病的风险<sup>[10]</sup>。通过检测脂联素水平可筛查出糖尿病高风险人群,预警糖尿病发病风险,早筛查、早干预,甚至可逆转糖尿病病程,避免终生服药的痛苦。

**2.2 脂联素与脂代谢** 脂联素结合脂联素受体后经一系列的信号传导可达到促进脂肪酸氧化、抑制脂质合成等目的。血液循环中的脂联素能使血清高密度脂蛋白水平升高、甘油三酯水平降低,能将肝外细胞释放的胆固醇转运至肝脏进行代谢<sup>[11]</sup>。尽管脂联素来源于脂肪组织,但有研究发现,肥胖受试者血清脂联素水平显著低于非肥胖受试者,体重减轻可明显增加血清脂联素水平<sup>[12]</sup>。肥胖与胰岛素抵抗关系密切,有研究表明,肥胖会加重胰岛素抵抗,而脂联素对胰岛  $\beta$  细胞代谢通量具有促进作用,提高脂联素水平也许可挽救肥胖状态下受损的胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[13]</sup>。因此,升高脂联素水平对改善机体胰岛素抵抗、减轻肥胖可能是有益的。

**2.3 脂联素与心血管疾病** 脂联素具有抗动脉粥样硬化的作用,可通过改善脂质代谢、保护血管内皮细胞、抑制泡沫细胞形成和血管平滑肌细胞增殖,从而预防心血管疾病,与左心室肥厚、心肌梗死、高血压等疾病的风险呈负相关<sup>[14]</sup>。有研究表明,较高水平的脂联素具有心血管保护作用,因此,提高内源性脂联素水平可能是治疗心血管疾病的一种新思路,有希望成为未来心血管相关疾病的治疗靶点<sup>[15]</sup>。

**2.4 脂联素与炎症** 有研究表明,低循环脂联素水平与肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、高血压、冠心病等慢性炎症性疾病均有关。然而,在系统性红斑狼疮、囊性纤维化、炎症性肠病、类风湿性关节炎等疾病患者中血清脂联素水平可见升高<sup>[16]</sup>。这是由于脂联素对不同组织的各种影响是基于其组织特异性信号通路。已知脂联素具有 3 种不同的相对分子质量,其中相对高分子质量脂联素激活促炎和抗炎信号通路,而球状脂联素刺激促炎作用。因此,特异性亚型将是控制代谢和自身免疫性疾病炎症的理想靶标,需进一步研究每种亚型的生理作用及其与信

号分子的复杂相互作用,从而靶向治疗特定亚型<sup>[17]</sup>。

**2.5 脂联素与癌症** 脂联素不仅在葡萄糖和脂质代谢中具有重要作用,与各种类型癌症的发生、发展也密切相关。已有研究发现,脂联素水平与乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌等肥胖相关恶性肿瘤的发生风险呈负相关<sup>[18]</sup>。低血清脂联素水平可能是肥胖相关癌症新的危险因素,脂联素水平的测定可作为早期发现肥胖相关癌症及预测其发生风险的有用筛查工具。脂联素或其类似物可能成为有效的抗癌剂,对肥胖相关癌症的治疗具有重要意义<sup>[19]</sup>。

总之,上述研究表明,脂联素具有非常重要的生理功能,且作用广泛,与糖脂代谢、心血管疾病、炎症、癌症等疾病的发生、发展均有着密切的联系。衰弱的发生是多种因素交互影响的结果,上述疾病均与衰弱的发生具有密切联系,脂联素作为连接衰弱与上述疾病的纽带之一,有重要的研究价值及临床应用前景。

## 3 衰弱与衰弱评估工具

衰弱的发病机制目前尚不明确,可能与很多因素有关,包括下丘脑-垂体-肾上腺及神经内分泌失调、慢性炎症、免疫系统及细胞衰老、能量代谢受损等<sup>[20]</sup>。随着预期寿命的延长及人口的急剧老龄化,中国 60 岁及以上的人口占总人口的比例从 2005 年的 11.03% 增长到 2020 年的 17.95%<sup>[21]</sup>,到 2040 年预计将增至 4.02 亿人<sup>[22]</sup>。

衰弱是一种与增龄相关的老年综合征,随着年龄的增长,衰弱患病率也在增加<sup>[23]</sup>。一项系统评价纳入了 61 500 名社区居民,结果显示,衰弱的平均患病率为 11.0%,其中 80~84 岁居民患病率为 15.7%,85 岁及以上居民患病率达 26.1%<sup>[24]</sup>。相比于无衰弱的老年人,衰弱老年人发生跌倒、谵妄、失能、住院时间延长、手术或侵入性治疗并发症增加、死亡等不良事件的风险增加,越来越多的研究表明,衰弱可能是世界上对人类健康威胁最大的问题之一<sup>[25]</sup>。

评估衰弱的工具很多,但目前仍没有通用的“金标准”,评估衰弱的常用工具包括 Fried 衰弱表型量表、FRAIL 量表、Edmonton 衰弱量表、衰弱指数等。不同衰弱评估工具计算出的患病率会有所不同<sup>[26]</sup>。

一项使用 8 个衰弱评估量表的研究表明,使用不同量表估算衰弱患病率为 6%~44%,差异相当大,并且量表之间的内容有效性、可行性、预测全因死亡率的能力均存在差异<sup>[27]</sup>。由于量表的完成还存在一定的主观性,且完成与统计比较耗时,而老年人群普遍高龄、病情较为复杂、受教育程度存在差异、配合度不高,这些因素均会干扰量表的完成。因此,急需一种便捷且适用的检测手段,尽早识别衰弱老年人,对于改善衰弱老年人的预后、提高生活质量、降低就医费用、减少医疗资源浪费具有重要意义。

## 4 脂联素与衰弱的相关性研究

衰弱是我国面对人口老龄化严峻形势下非常重要的公共卫生问题,对衰弱的早期识别、对衰弱前期老年人进行早期干预、使用药物预防和治疗衰弱是未

来研究的重要课题。目前,已有一些研究揭示了脂联素与衰弱之间的相关性。

一项调查日本老年人衰弱与血清脂联素水平之间关系的横断面研究收集了 353 名参与者的衰弱指数,参与者平均年龄(83.1±0.9)岁,其中非衰弱占 24.6%,衰弱前期占 62.3%,衰弱占 13.0%,研究表明,较高的脂联素水平与衰弱有关,脂联素可能是治疗衰弱的有用生物标志物<sup>[28]</sup>。台湾学者招募了在医院门诊随访的 65 岁及以上慢性病患者 189 例,平均年龄(77.2±6.1)岁,结果显示,血清脂联素与衰弱呈正相关,脂联素可能是潜在的衰弱生物标志物<sup>[29]</sup>。另一项研究纳入了 168 名年龄 65~90 岁老年受试者,结果显示,除高血清脂联素水平与老年人的衰弱有关外,血清脂联素水平与老年男性的衰弱指标数量增加呈正相关<sup>[30]</sup>。MA 等<sup>[31]</sup>中国学者进行的研究首次显示了循环白细胞介素-6(IL-6)、脂联素与中国老年人口衰弱和身体功能的关联,其纳入 130 例年龄 60~92 岁的住院患者,根据 Fried 衰弱表型进行衰弱评估,结果显示,较高水平的 IL-6、脂联素与衰弱有关,血清 IL-6、脂联素水平与身体功能呈负相关。另有研究表明,脂联素可识别与肌肉减少症或恶病质发展相关的意外体重减轻和分解代谢过程,有助于识别体重减轻、身体成分改变、残疾和死亡风险更大的老年患者,意味着脂联素可作为一种识别衰弱背景下不良身体成分的生物标志物<sup>[32]</sup>。

近年来,在预防、识别、治疗衰弱方面的研究进展呈指数级增长<sup>[33]</sup>。识别老年人群的衰弱非常重要,在临床实践中衰弱的评估有助于老年人治疗方案的制定和预测临床结局,进一步可指导相应的管理<sup>[34]</sup>。衰弱的监测也适用于干预措施,针对不同的个体采用一对一的干预方式,防止衰弱的进展,甚至逆转衰弱<sup>[35]</sup>。此外,对衰弱状态的认识可为护理和康复提供信息<sup>[36]</sup>,使衰弱人群获得精细的日常照护与专业的康复指导。

目前,已有的研究均表明,血清脂联素水平与老年人衰弱呈正相关,且脂联素可能是潜在的衰弱生物标志物。但现有的研究也存在很多局限性,如纳入样本存在种族、性别差异,样本量较小,未区分不同的脂联素亚型等,需进一步的研究阐明其潜在的机制。

## 5 展 望

衰弱是一种与增龄相关的综合征,很多危险因素均会导致衰弱的发生及进展,包括缺乏运动、微量营养素的缺乏、肥胖、孤独、内分泌系统的改变等<sup>[37]</sup>。已知衰弱及其后果的发生可能是由于炎症因子和激素的失调、氧化应激、营养不良、线粒体功能障碍、少肌症、能量失衡等。衰弱早期的可逆性高于残疾,并且衰弱对老年人不良结局的预测价值高于慢性疾病<sup>[38]</sup>,减少衰弱的患病率、严重程度,不仅对个人而言具有很大好处,而且家庭、社会均会获益。

当前关于衰弱的评价方式较简单,其客观性和灵敏度尚不足以用于衰弱的监测。衰弱相关生物标志

物的研究为构建客观、灵敏、简便的衰弱评估标准提供了可能<sup>[39]</sup>。选择合适的衰弱生物标志物、早期识别衰弱老年人并进行干预尤为重要。合适的衰弱生物标志物应满足如下条件:(1)可在衰弱的早期被检测到,不是某个疾病所特有的,并且与衰弱的程度有剂量反应关系;(2)应该与衰老的生理机制有关,能更好地在功能层面预测衰弱;(3)采用易获得、经济、可靠的方法进行测量<sup>[40]</sup>,检测技术可长期使用,重复测量,技术变异性小,具有一定的灵敏度和特异度;(4)能对干预措施起反应,能反映疗效。

脂联素在血液中含有稳定,检测不受进食、情绪波动、睡眠缺乏等因素影响,方便临床实施,适合大规模体检及普查,且与多种疾病的发生、发展均有关系,有望成为衰弱的筛查手段。但与此同时,脂联素作为衰弱可能的生物标志物,未来的研究也存在很多挑战:(1)脂联素的表达可能存在年龄、性别差异,针对不同的年龄、性别,脂联素参考值的设定也不同,需进一步进行纵向研究,以更好地解释脂联素在不同年龄、性别中所起的作用<sup>[41]</sup>。(2)生活方式及营养状况等也是影响脂联素与衰弱关系的因素。已有研究表明,饮酒、饮食结构等均会影响脂联素的水平<sup>[42]</sup>。在后续的研究中也需将上述因素考虑在内。(3)由于脂联素影响许多不同的代谢途径,今后如果开发相应药物预防和治疗衰弱需更精确地定义和选择确切的信号通路,更有目的地进行靶向治疗<sup>[43]</sup>。

由于在不同的疾病中脂联素的表达水平不尽相同,脂联素受体激动剂和拮抗剂的研制可能会发挥重要价值。如何将脂联素作为衰弱的生物标志物用于临床实践,将是一个难题,今后的研究需采用更大样本量、更严格的研究设计和更全面的数据收集,以提高研究结果的可靠性和准确性。

## 参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人衰弱预防中国专家共识(2022)[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(5): 503-511.
- [2] 郭雁飞,阮晔,孙双圆,等. 中国 50 岁及以上人群衰弱轨迹的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(11): 1711-1716.
- [3] URANO T, KURODA T, SHIRAKI M. Nutritional and inflammation factors associated with current frailty level and effect of co-morbidities on the progression of frailty[J]. Geriatr Gerontol Int, 2024, 24(6): 523-528.
- [4] MAEDA N, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, et al. A unique adipocyte-derived factor beyond hormones[J]. Atherosclerosis, 2020, 292: 1-9.
- [5] KHORAMPOUR K, CHAMARI K, HEKMAT-IKAR A A, et al. Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nu-

- trition[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1180.
- [6] RIZZO M R, FASANO R N A, PAOLISSO G. Adiponectin and cognitive decline[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2010.
- [7] 王畅, 刘悦, 张茜, 等. 脂联素与牙周炎的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(4):148-150.
- [8] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1190.
- [9] 焦怡锋, 巴应贵. 脂联素及其基因多态性与糖尿病并发症之间的相关性研究[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(6):9247-9256.
- [10] 中国女医师协会糖尿病专业委员会, 《中华健康管理学杂志》编辑委员会, 中国健康促进基金会. 糖尿病高危人群筛查及干预专家共识[J]. *中华健康管理学杂志*, 2022, 16(1):7-14.
- [11] 郑言, 曹中赞, 邱云桥, 等. 脂联素与其受体的结构及在脂类代谢中的作用机制[J]. *动物营养学报*, 2022, 34(6):3503-3510.
- [12] ALKHATHAMI K, SOMAN A, CHANDY S, et al. Comparing the effects of retro and forward walking on serum adiponectin levels in obese young adults[J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2023, 18(5):917-925.
- [13] MUNHOZ A C, SEMA J D C, VILAS-BOAS E A, et al. Adiponectin reverses  $\beta$ -cell damage and impaired insulin secretion induced by obesity[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(6):e13827.
- [14] 朱凯驿, 闫超, 于晓雪, 等. 脂联素及其受体在心血管疾病中的作用和机制的研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(5):487-489.
- [15] 吕志慧, 常小倩, 薛万腾, 等. 脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其危险因素中的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(1):5-8.
- [16] NICOLAS S, CHABRY J, GUYON A, et al. Adiponectin: An endogenous molecule with anti-inflammatory and antidepressant properties? [J]. *Med Sci(Paris)*, 2018, 34(5):417-423.
- [17] CHOI H M, DOSS H M, KIM K S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1219.
- [18] BARB D, WILLIAMS C J, NEUWIRTH A K, et al. Adiponectin in relation to malignancies: A review of existing basic research and clinical evidence [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(3):858-866.
- [19] KELESIDIS I, KELESIDIS T, MANTZOROS C S. Adiponectin and cancer: A systematic review[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(9):1221-1225.
- [20] 马丽娜. 老年衰弱综合征的发病机制[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(3):379-382.
- [21] LIU Z, LU Q. Invisible pollution and hypertension: Evidence from the aging population in China[J]. *China Economic Review*, 2023, 82:102065.
- [22] WHO. China country assessment report on ageing and health[EB/OL]. (2020-01-14)[2024-03-16]. <https://www.docin.com/p-1950105279.html>.
- [23] LOECKER C, SCHMADERER M, ZIMMERMAN L. Frailty in young and middle-aged adults: An integrative review [J]. *J Frailty Aging*, 2021, 10(4):327-333.
- [24] COLLARD R M, BOTER H, SCHOEVEERS R A, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(8):1487-1492.
- [25] 李晶. 衰弱与老年高血压[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(6):516-519.
- [26] 洛佳坤, 马宇飞, 刘睿涵, 等. 老年衰弱分布的流行病学研究现状[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(5):64-68.
- [27] THEOU O, BROTHERS T D, MITNITSKI A, et al. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(9):1537-1551.
- [28] NAGASAWA M, TAKAMI Y, AKASAKA H, et al. High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The septuagenarians, octogenarians, nonagenarians investigation with centenarians study [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(6):839-846.
- [29] LEE Y P, CHANG C H, CHEN C Y, et al. Correlation between plasma ZAG and adiponectin in older adults: Gender modification and frailty specificity[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1):442.
- [30] TSAI J S, WU C H, CHEN S C, et al. Plasma adiponectin levels correlate positively with an increasing number of components of frailty in male elders[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56250.
- [31] MA L, SHA G, ZHANG Y, et al. Elevated serum IL-6 and adiponectin levels are associated with frailty and physical function in Chinese older adults [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13:2013-2020.
- [32] BAKER J F, NEWMAN A B, KANAYA A, et al. The adiponectin paradox in the elderly: Associations with body composition, physical functioning, and mortality[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(2):247-253. (下转第 3048 页)