

肥胖和胰岛素抵抗与肿瘤坏死因子和瘦素的关系

陈 愉, 金惠铭

(复旦大学基础医学院病理生理学教研室 上海 200032)

[主题词] 肥胖; 胰岛素抵抗; 肿瘤坏死因子; 瘦素

[摘要] 肥胖和胰岛素抵抗的发生与多种因素有关, 其中肿瘤坏死因子 α 和瘦素起了重要作用。肥胖和胰岛素抵抗时肿瘤坏死因子 α 表达增强, 可能通过抑制各种基因转录, 干扰受体信号转导等机制发挥作用。瘦素的作用可能是通过干扰胰岛素信号转导通路导致胰岛素抵抗和肥胖。

[中图分类号] R151.1

[文献标识码] A

肥胖不是单因性疾病, 而是包括遗传因素、代谢及行为因素在内的多因素性疾病。它是能量摄取和能量消耗之间失衡, 并与胰岛素抵抗、非胰岛素依赖性糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)、高血压和心血管疾病的发生发展密切相关。

1 肥胖与胰岛素抵抗及肿瘤坏死因子 α

肥胖病人往往伴有胰岛素抵抗, 减轻体重能改善胰岛素抵抗, 说明肥胖与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官和组织如肝脏、肌肉和脂肪组织对胰岛素生物效应的反应性降低或丧失, 从而产生一系列病理生理变化和临床表现。在早中期, 代偿性分泌的胰岛素引起高胰岛素血症, 而高胰岛素血症又能导致一系列的病理过程。其病因一般认为是在遗传易感性基础上的环境因素引起的。

有资料表明脂肪细胞在胰岛素抵抗的产生中有作用。脂肪细胞能分泌各种引起胰岛素抵抗的因子。很多细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、瘦素 (Leptin)、游离脂肪酸等对脂肪细胞的代谢有直接的抑制作用。胰岛素和其受体结合后通过激活内源性酪氨酸激酶的活性使受体自身磷酸化, 受体激酶的激活是胰岛素发生作用的最早环节之一, 与胰岛素在细胞中的作用密切相关, 当酪氨酸激酶的活性发生改变时, 可发生胰岛素抵抗^[1]。另外介导胰岛素抵抗的介质之一是 β 亚单位^[2]。与膜相连的胰岛素受体 β 亚单位被蛋白酶解产生胞浆亚单位 β' 。在体外, 纯化的 β' 亚单位抑制胰岛素诱导的胰岛素受体 β 亚基的自身磷酸化。巯基蛋白酶抑制剂 E64 能抑制 β' 亚单位的产生。用 E64 处理肥胖的 Zucker 大鼠能改善胰岛素抵抗; 而生理盐水则无作用。E64 对胰岛素诱导的胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 的下调无作用, 说明细胞性胰岛素

抵抗不是由 IRS-1 的下调引起的, 而是与胰岛素受体 β' 亚单位有关。肥胖个体脂肪组织中 TNF α 表达和肥胖程度及高胰岛素血症相关, 可作为胰岛素抵抗的间接标准。实验表明如果对成纤维细胞长期与胰岛素培养(即模仿胰岛素抵抗时的高胰岛素血症), 根据脂肪生成和糖原合成情况可知是否产生胰岛素抵抗。

肥胖性糖尿病中脂肪细胞有 TNF α mRNA 表达升高, 编码游离脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid-binding protein)的 aP2 基因、adipsin、Glut4 (glucose transporter) 和己糖激酶 II 基因的 mRNA 表达均降低。此外 TNF β , 白细胞介素(interleukin, IL)-1, IL-6 和干扰素都对脂肪代谢有明显的影响, 这些细胞因子能影响各种组织的葡萄糖代谢^[3]。由脂肪细胞产生的 TNF α 可能引起胰岛素抵抗。在遗传性基因缺陷而出现极度肥胖和胰岛素抵抗动物中, 脂肪组织有明显的 TNF α 过度表达, 脂肪细胞中 TNF α mRNA 水平升高, 培养的脂肪细胞上清液中 TNF α 含量也明显升高。在细胞培养基中加入 TNF α 可使胰岛素诱导的葡萄糖转运及胰岛素受体和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化作用明显下降, 发生胰岛素抵抗。人类肥胖患者的脂肪组织中, TNF α 的 mRNA 和蛋白水平均较非肥胖者明显增高, 这些肥胖患者同时存在高胰岛素血症。肥胖时除脂肪组织中 TNF α mRNA 的表达增强, TNF α 蛋白浓度也局部和全身性升高。在胰岛素抵抗的病人中, 除了脂肪组织 TNF α 的转录和表达增高外, 肌肉组织的 TNF α 的转录和表达也较正常人增高。胰岛素抵抗和糖尿病的大鼠和人肌肉组织 TNF α 表达量是胰岛素敏感个体的 4 倍; 葡萄糖处理能力和 TNF α 量之间存在明显的负相关。由于肌肉是处理大多数葡萄糖的场所, 肌肉组织中 TNF α 量的增加与胰岛素抵抗有着密切的关系^[4]。

在各种肥胖和糖尿病动物模型中, 肥胖时血浆中 TNF α 的浓度增加, 当体重减轻时 TNF α 浓度下降。体重减轻可引起胰岛素抵抗的改善, 这可能与 TNF α 浓度下降有关^[5]。对肥胖的 fa/fa 大鼠 TNF α 的中和引起外周组织胰岛素依赖性葡萄糖摄取的增加。其机制可能是增加肌肉和脂肪组织中胰岛素受体酪氨酸激酶的活性。因为在细胞水平上, TNF α 是胰岛素激活胰岛素受体上 β 亚基和 IRS-1 酪氨酸激酶的抑制

[作者简介] 陈愉, 女, 1976 年 11 月出生, 浙江省人, 硕士, 复旦大学医学院病理生理学毕业。金惠铭, 男, 1938 年 7 月出生, 上海市人, 病理生理学教授, 博士研究生导师, 教研室主任, 中国病理生理学会副理事长, 中国微循环学会副会长, 中国病理生理杂志副主编, 中国微循环杂志副主编。

剂。TNF α 可能在 NIDDM 时全身性胰岛素抵抗中起着关键作用^[6]。另有两个基因对体重调节起着重要作用: 脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL) 和 TNF α 基因。人的脂肪细胞不能合成脂类而需靠 LPL 分解血浆甘油三酯来获得。脂肪细胞的 LPL 在肥胖时含量增加; 在减肥时 LPL 持续升高可能与机体在禁食时尽可能维持脂类储存和在重新获得食物时能恢复脂类的储存有关。肌肉中 LPL 的含量变化则与脂肪细胞相反。胰岛素抵抗动物的肌肉细胞中 TNF α 表达要比正常动物的高, 并可能抑制 LPL 的表达。从整体来说 TNF α 可能是通过抑制 LPL 使机体肥胖程度降低同时产生胰岛素抵抗^[7]。当肥胖和胰岛素抵抗大鼠的 TNF α 被中和时, 能使外周组织对胰岛素反应性葡萄糖摄取明显增加、改善胰岛素受体信号传导及增强胰岛素敏感性; 而给予外源性 TNF α 的动物则显示了肌肉组织中胰岛素对葡萄糖处理能力的降低。患有胃肠肿瘤病人血清的 TNF α 水平和病人胰岛素抵抗的严重程度呈正相关; 临床给予 TNF α 治疗的病人出现高血糖而胰岛素水平无明显变化, 提示胰岛素敏感性的降低。实验研究显示在人类和动物中注射 TNF α 后, 在胰岛素水平无明显改变时, 血糖就明显且持久升高。其作用机制可能是: (1) 高浓度 TNF α 通过抑制转录因子 C/EBP (CCAAT-enhancer-binding protein) 基因的转录, 从而抑制 Glut4 基因和胰岛素受体基因的表达。因为这两种基因是由 C/EBP 基因的蛋白产物反式激活的; 低浓度 TNF α 则通过抑制这两种蛋白的功能发挥快抑制作用。增强胰岛素敏感性的药物 pioglitazone 治疗后能使 Glut4 和己糖激酶 II 基因的转录增加, 改善胰岛素抵抗症状。(2) TNF α 受体途径: TNF α 受体有两种: P55TNFR (P55 tumor necrosis factor receptor) 和 P75TNFR。此两种受体是有一个跨膜结构域的糖蛋白, 它们本身没有酶活性, 但与细胞内多个蛋白相连。通过两种受体细胞内结构域的排列及相应的信号蛋白的聚集, TNFR 异聚体的形成与 TNF α 受体信号传递有关。P55TNFR 的单独激活与激活两种受体的效应相同, 足够抑制胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化。目前认为 P55TNFR 可能起主要作用, 而肥胖和糖尿病时则可能是通过 P75TNFR 起作用。在某些情况下, 两种受体能互相作用产生增强的细胞反应。可用配体传递理论来解释这种现象^[8]: P75TNFR 与 TNF α 有更高的亲和性和更高的解离率, 在低浓度时可能是 P75TNFR 局部浓缩 TNF α 并将其传递给 P55TNFR^[9]。P75TNFR 将 TNF α 集中到细胞表面, 其后 TNF α 从受体上解离下来再有效地和 P55TNFR 结合并将信号传递到细胞内。运用这种模型可解释细胞遇到 TNF α 时两种 TNFR 的配体-依赖性相互作用。配体诱导的复合物的形成时间很短, 在生理浓度的 TNF α 作用下即可发生。(3) TNF α 能降低胰岛素受体酪氨酸激酶活性从而在肥胖和糖尿病中起着胰岛素抵抗的重要调节作用。体外在培养细胞中加入 TNF α 能降低 IRS-1 的丝氨酸磷酸化并把 IRS-1 转化为胰岛素受体酪氨酸激酶的抑制剂。在肥胖大鼠的肌肉和脂肪组织中可找到 IRS-1 的抑制形式^[10]。TNF α 能使胰岛素受体酪氨酸残基磷酸化, IRS-1 酪氨酸磷酸化降低, 及下游的 PI-3 激酶活性低下, 使胰岛素的代谢作用降低。TNF α 还可能使有拮

抗胰岛素作用的激素水平升高, 而这些激素能提高细胞内 cAMP 的水平, 激活蛋白激酶 A (PKA), 使胰岛素受体 β 亚基丝/苏氨酸残基磷酸化, 降低酪氨酸激酶的活性, 使胰岛素受体敏感性下降。在肥胖引起的糖尿病 KKAy 小鼠模型的脂肪组织与正常非糖尿病小鼠的脂肪组织相比, TNF α 的 mRNA 的表达明显升高; 编码 P75TNFR 的 mRNA 转录水平也明显升高^[11]。这些糖尿病动物的肌肉中编码 P55TNFR 和 P75TNFR 的 mRNA 转录水平明显升高。相对来说, P75TNFR mRNA 升高的水平没有脂肪组织的高。当这些糖尿病动物给予增强胰岛素敏感性的药物 pioglitazone 治疗后, TNF α 及其两种受体 mRNA 的表达可以下降; 对肥胖性糖尿病动物给予饮食控制后能减少肌肉组织中 P75TNFR mRNA 的表达。可以认为肥胖时脂肪细胞分泌 TNF α 增多, 通过自分泌作用促使 TNFR 增加, 使 TNF α 分泌更加亢进, 结果使胰岛素的作用明显降低。TNF α 和两个 TNFR 基因的定点突变能在肥胖的动物模型中改善胰岛素敏感性^[12]。(4) 酰基鞘氨醇途径: TNF α 通过与 P55TNFR 结合后激活中性鞘磷脂酶 (SMase), SMase 水解膜上的鞘磷脂成为神经酰胺, 再激活结合在膜上的神经酰胺激活的蛋白激酶, 蛋白激酶能使 IRS-1 的丝氨酸磷酸化并把 IRS-1 转变成胰岛素受体酪氨酸激酶活性的抑制剂^[13]。TNF α 与 P55TNFR 结合后激活结合蛋白-神经鞘磷脂酶并将神经鞘磷脂分解产生酰基鞘氨醇, 酰基鞘氨醇具有第二信使的作用, 通过激活多种丝/苏氨酸激酶启动细胞内磷酸化/去磷酸化的链式反应, 使 IRS-1 丝/苏氨酸磷酸化, 从而抑制 IRS-1 和/或胰岛素受体的酪氨酸磷酸化活性。酰基鞘氨醇还能激活磷酸蛋白酯酶 2A (protein phosphatase 2A, PP-2A), PP-2A 能使 MAPK (mitogen activated protein kinases) 去磷酸化失活, 抑制 MEK (MAP kinase kinase) 和 MAPKs 通路从而阻断胰岛素信号转导, 产生抑制胰岛素的生物效应^[14]。(5) 其它: TNF α 对 Glut4mRNA 转录和表达的抑制也加重了胰岛素抵抗。TNF α 对脂肪细胞的代谢有直接的作用。TNF α 在体外能抑制鼠类脂肪细胞特异性基因, 包括与脂肪生成有关的酶。外源性给予 TNF α 能引起血清甘油三酯和极低密度脂蛋白的升高。这种高脂血症可能与 LPL 活性的降低和肝脏脂肪生成增强有关。TNF α 还能影响食欲和胃肠道功能。

2 肥胖病与胰岛素抵抗及瘦素

在 1994 年, Friedman 和同事通过肥胖小鼠 ob/ob 突变系, 找到并鉴定了肥胖基因。在小鼠中用 ob; 在人则用 OB 或 LEP 表示肥胖基因。obese 基因编码产生瘦素, 瘦素是一种由脂肪细胞分泌的蛋白, 由 167 个氨基酸组成, 分子量为 16 kD, 以游离和结合的形式存在于血浆中, 其游离瘦素是它的活性形式。其分泌节律为晚上高, 早上低, 呈脉冲性分泌, 波峰在 10:00pm 到 3:00am; 波谷在 8:00am 到 5:40pm 间。瘦素主要是通过肾小球滤过清除, 滤过的瘦素则可能由近端肾小管细胞代谢降解。

瘦素 mRNA 的表达受到 ob 基因启动子、C/EBP 及 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) 的调节。瘦

素 mRNA 的水平与营养情况有关,短时间的禁食可降低瘦素的 mRNA 的水平,重新进食能快速恢复到原先的水平。胰岛素分泌的变化能引起瘦素分泌的相应变化。胰岛素能促进瘦素 mRNA 的表达。瘦素是由脂肪组织分泌的信号,作用于中枢神经系统,调节能量代谢,使人和动物的体脂保持相对稳定。能量摄入的增加和消耗的减少,引起脂肪细胞体积增加和机体脂肪量的增加,从而脂肪细胞合成和分泌瘦素能力增强。ob/ob 突变系小鼠的表现同下丘脑腹侧正中区损伤动物的表现类似,说明瘦素可能作用于中枢神经系统来抑制动物的食欲。循环中的瘦素经脑脉络膜丛的受体,到达脑脊液,再到下丘脑与瘦素受体结合,激活细胞内的 Jak-STAT (janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 通路,使很多基因活化或失活,使神经肽 Y 产生减少,或通过其它途径使食欲下降,能量消耗增加,体重减少,并使机体脂肪量减少来维持能量的平衡。瘦素受体 mRNA 的各种可变剪切所编码产生的蛋白都能和瘦素结合,但其胞浆段有所不同。最长的异构体 b 是目前已知唯一能激活 Jak-Stat 通路的瘦素受体。不表达异构体 b 的鼠类瘦素受体基因(往往称为 db 位点)的等位基因发生突变动物的表型和完全缺乏瘦素的大鼠的表型相同。有理由认为异构体 b 参与调节瘦素的全部生物学作用。但 Cohen 在人的肝脏和培养的肝细胞瘤细胞中只找到异构体 a,异构体 a 并不能激活 Jak-Stat 通路;但也有人称在鼠的肝脏中找到异构体 b。

瘦素的生理作用主要是产生饱食感,引起动物摄食减少,增加活动量从而使脂肪消耗,并维持正常的机体活动、正常的体温和生殖能力。对给予 ob/ob 系小鼠用瘦素治疗能逆转所有的 ob/ob 突变系的表现,并能在野生型小鼠中引起体重减轻。

瘦素的另一个重要功能调节非脂细胞中游离脂肪酸(fatty acid, FA)和甘油三酯(triglyceride, TG)含量的稳定。正常情况下非脂细胞的 TG 含量在一个范围内波动,而脂肪细胞的 TG 含量能随食物摄取而发生很大的变化。非脂细胞中的长链脂肪酸作为生物膜的组成成分、细胞膜蛋白的锚及脂源性信号分子的来源,为保持细胞的正常功能,需有一部分 FA 作为 TG 储存在细胞中。如这部分 TG 被当作燃料消耗掉,则会影响其功能和存活。脂肪细胞起着 TG 储存库的作用,当其它细胞需要 TG 时,可将 TG 运输到需要的细胞。瘦素使 TG 储存于脂肪细胞中、控制非脂细胞的 TG 含量从而避免细胞发生脂毒性。因此非脂细胞的 TG 含量高于或低于正常范围都会对其功能和存活性产生影响,因此细胞内正常的 TG 水平能保证其正常功能和防止脂肪细胞凋亡^[15]。瘦素起着控制细胞内 TG 系统的稳态,如非脂细胞如胰岛细胞中的瘦素受体功能发生障碍时, TG 含量能增加 100 倍;而持续表达的异位高瘦素血症能使细胞内的 TG 耗竭。

目前认为瘦素参与调节胰岛素敏感性及血糖的利用,改善先天脂肪营养不良大鼠模型的胰岛素抵抗和糖尿病。先天性广泛性脂肪营养不良(congenital generalized lipodystrophy, CGL)是很罕见的染色体隐性疾病,它以出生时富含脂肪组织到长大后脂肪组织的缺乏为特征,伴有的严重的胰岛素抵抗、

高胰岛素血症、高血糖和增大的脂肪肝。这种模型的转基因大鼠在脂特异性增强子 aP2 的作用下表达一种经剪切的核蛋白-固醇调节元件结合蛋白-1c(nuclear sterol regulatory element-binding protein 1c, nSREBP-1c)基因。这种大鼠的脂肪组织明显缺乏编码瘦素等脂肪特异性蛋白的 mRNA。这种脂肪营养不良的大鼠的胰岛素抵抗是由瘦素的缺乏引起的,可通过持续性全身给予低剂量重组瘦素改善,这种改善胰岛素抵抗的效应与由长期饮食限制所产生改善胰岛素抵抗的不同^[16]。

肥胖和胰岛素抵抗往往伴随有高胰岛素血症,高胰岛素血症使瘦素分泌增加,从而使白天瘦素水平增加,使昼夜波动低平;血清瘦素的绝对水平比正常人高,可能由于激素通过血脑屏障障碍或受体后的缺陷。此病人中还存在瘦素昼夜波动低及释放的脉冲频率低。缺乏节律性波动的瘦素水平不利于其通过血脑屏障和保持终末效应器官的敏感性,从而引起瘦素拮抗并导致或加重肥胖。

(1) 脂肪组织分泌的瘦素也可能与进行性肥胖引起的胰岛素抵抗有关。胰岛素的信号传导通路与瘦素受体信号传导通路之间有交叉。通常胰岛素作用的模式是:胰岛素和其受体的 α 亚基结合后,受体中的 β 亚基中多个酪氨酸残基自身磷酸化激活,活化的酪氨酸激酶磷酸化其它的底物如 IRS-1。IRS-1 中酪氨酸的磷酸化能激活下游信号转导通路中效应物。当 IRS-1 的 YXXM 模体中的磷酸酪氨酸结合了磷脂酰肌醇 3 激酶(PI-3 激酶)的 p85 调节亚基,PI-3 激酶就被激活。此激酶的激活对于引发胰岛素的一系列生理作用(如刺激葡萄糖的转运)是必需的。IRS-1 中的另一磷酸酪氨酸和生长因子受体结合蛋白-2(growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)结合,此而激活 Ras/Raf/MAP 激酶通路。瘦素有拮抗胰岛素信号转导的作用,瘦素能增强胰岛素诱导的胰岛素受体中酪氨酸的磷酸化。胰岛素受体酪氨酸的磷酸化使受体酪氨酸激酶活化。但瘦素却抑制 IRS-1 的磷酸化。瘦素抑制胰岛素引发的 IRS-1 中酪氨酸的磷酸化,此而使其与 GRB2 的结合降低,抑制 Ras/Raf/MAP 激酶通路。瘦素拮抗胰岛素的另一作用是通过减少磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)的 mRNA 的表达来实现的,该酶是糖异生途径的限速酶。胰岛素对 PEPCK 的作用需要 PI-3 激酶通路,而不是 MAP 激酶通路的激活。虽然瘦素和胰岛素都能激活 PI-3 激酶,但瘦素和胰岛素在 PEPCK 的 mRNA 表达中的作用却是相拮抗的,其机制有待进一步研究。

由于 ob/ob 大鼠在完全缺乏瘦素的情况下也有胰岛素抵抗,说明瘦素只是肥胖时引起胰岛素抵抗的很多因素中的一个^[17]。

多种心血管危险因素如肥胖、高血压、高脂血症、糖耐量异常发生在一个病人身上则称为代谢或胰岛素抵抗综合征。1998 年 WHO 将其统一称为代谢综合征^[18]。能参与调节脂肪和糖代谢的基因如 β_3 肾上腺受体(beta 3-adrenergic receptor),激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase),脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase), IRS-1, 人浆细胞膜分化抗原-1(human plasma cell membrane differentiation antigen 1, PC-1),糖尿病

相关 Ras 样蛋白 Rad, 骨骼肌糖原合成酶 (skeletal muscle glycogen synthase), 63 kDa 的大鼠磷酸化蛋白 (63 kDa rat phosphoprotein, PP63) 等基因与代谢综合症有密切关系。

B3 肾上腺受体的激活能促进脂肪分解, 它的功能障碍可能导致肥胖和胰岛素抵抗^[19]。Rad 是一种 Ras 相关 GTP 酶^[20], Rad 可能作用于 Glut4 改变其转位于质膜的功能, 与胰岛素抵抗密切相关。PC-1 是细胞膜糖蛋白, 能直接和胰岛素受体 α 亚单位作用, 抑制胰岛素受体的功能^[21], 它还能抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性和细胞内信号转导^[22], PC-1 通过抑制胰岛素信号转导, 与胰岛素抵抗的发生有密切的关系^[23, 24]。PP63 抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性^[25]。肥胖和胰岛素抵抗的发生是基因因素和环境因素共同作用的结果。

参考文献

- [1] Pilar Ruiz, Pulido JA, Carmen Martinez, et al. Effect of aging on the kinetic characteristic of the insulin receptor autophosphorylation in rat adipocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1992, **296** (1): 231- 238
- [2] Knutson VP, Donnelly PV, Yvonne Balba, et al. Insulin resistance is mediated by a proteolytic fragment of the insulin receptor [J]. *J Biol Chem*, **1995**, **270** (42): 24 972- 981
- [3] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. *Science*, **1993**, **259** (1): 87- 90
- [4] Mehrnoosh Saghizadeh, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF α by human muscle [J]. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 1 111- 116
- [5] Paresh Dandona, Ruth Weinstock, Kuldip Thusu, et al. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**: 2 907- 910
- [6] Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor- α : a key component of the obesity-diabetes link [J]. *Diabetes*, 1994, **43**: 1 271- 277
- [7] Kern PA. Potential role of TNF α and lipoprotein lipase as candidate genes for obesity [J]. *J Nutr*, 1997, **127**(Suppl): 1 917 - 922
- [8] Pinckard JK, Sheehan KC, Schreiber RD. Ligand-induced formation of p55 and p75 tumor necrosis factor receptor heterocomplexes on intact cells [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272** (16): 10 784- 789
- [9] Peraldi P, Spiegelman BM. Studies of the mechanism of inhibition of insulin signaling by tumor necrosis factor α [J]. *J Endocrin*, 1997, **155**: 219- 220
- [10] Hotamisligil GS, Pascal Peraldi, Adriane Budavari, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF α and obesity-induced insulin resistance [J]. *Science*, 1996, **271** (2): 665- 668
- [11] Celilia Hofmann, Kathryn Lorenz, Susan S, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor- α and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 1994, **134** (1): 264- 272
- [12] Winkler G. Elevated serum tumor necrosis factor- α levels can contribute to the insulin resistance in type II (non-insulin-dependent) diabetes and in obesity [J]. *Diabetologia*, 1998, **41**: 860- 862
- [13] Murase K, Odaka H, Suzuki M, et al. Pioglitazone time-dependently reduces tumor necrosis factor- α level in muscle and improves metabolic abnormalities in Wistar fatty rats [J]. *Diabetologia*, 1998, **41**: 257- 264
- [14] Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RI, et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein [J]. *Science*, 1996, **274** (22): 1 377- 379
- [15] Unger RH, Zhou YT, Lelio Ori. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 2 327- 332
- [16] Lichiro Shimomura, Hammer RE, Shinji Iemoto, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy [J]. *Nature*, 1999, **401** (2): 73- 76
- [17] Taylor SI, Valerie Barr, Marc Reitman. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity [J]? *Science*, 1996, **274** (15): 1 151 - 152
- [18] Groop L. Genetics of the metabolic syndrome [J]. *Br J Nutr*, 2000, **83** (Suppl): 39- 48
- [19] Kobayashi I, Ishigami T, Umemura S. Insulin resistance and beta 3-adrenergic receptor function [J]. *Nippon Rinsho*, 2000, **58** (2): 333- 337
- [20] Garvey WT, Maianu L, Kennedy A, et al. Muscle rad expression and human metabolism: potential role of the novel Ras-related GTPase in energy expenditure and body composition [J]. *Diabetes*, 1997, **46** (3): 444- 450
- [21] Maddux BA, Goldfine ID. Membrane glycoprotein PC-1 inhibition of insulin receptor function occurs via direct interaction with the receptor α -subunit [J]. *Diabetes*, 2000, **49** (1): 13- 19
- [22] Rasmussen SK, Urhammer SA, Pizzuti A, et al. The K121Q variant of the human PC-1 gene is not associated with insulin resistance or type 2 diabetes among Danish Caucasians [J]. *Diabetes*, 2000, **49** (9): 1 608- 611
- [23] Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A, et al. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance [J]. *Diabetes*, 1999, **48** (9): 1 881- 884
- [24] Frittitta L, Spampinato D, Solini A, et al. Elevated PC-1 content in cultured skin fibroblasts correlates with decreased in vivo and in vitro insulin action in nondiabetic subjects: evidence that PC-1 may be an intrinsic factor in impaired insulin receptor signaling [J]. *Diabetes*, 1998, **47** (7): 1 095- 100
- [25] Banine F, Gangneux C, Mercier L, et al. Positive and negative elements modulate the promoter of the human liver-specific alpha 2-HS-glycoprotein gene [J]. *Eur J Biochem*, 2000, **267** (4): 1 214- 222

(此文 2000- 10- 30 收到, 2001- 06- 06 修回)

(此文编辑 胡必利)