

脂联素及其分泌调节

王淑芳¹, 催莹¹综述, 赵家军²审校

(1. 山东大学临床医学院 济南市中心医院; 2. 山东省立医院, 山东省济南市 250013)

[关键词] 医学生物化学; 脂联素; 综述; 脂肪细胞因子; 胰岛素抵抗

[摘要] 脂联素是脂肪细胞特异性细胞因子, 其血浆水平与胰岛素抵抗、肥胖症、2型糖尿病以及动脉硬化疾病的发病有关。目前已克隆到脂联素受体, 过氧化物酶增殖物激活型受体 γ 配体和肿瘤坏死因子等细胞因子以及 β -肾上腺素能受体激动剂等因素均可参与脂联素的表达和分泌。对脂联素的进一步研究可为代谢性疾病的防治提供一条新的思路。

[中图分类号] R587

[文献标识码] A

近年来研究表明, 白色脂肪组织既可储存能量, 还可分泌多种具有重要生物活性的蛋白, 包括抵抗素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、iv型纤溶酶原激活剂抑制物1(type iv plasminogen activator inhibitor, PAI-1)、adipsin和脂联素等。其中脂联素(adiponectin)可降低甘油三酯(triglyceride, TG)和血糖水平, 增加胰岛素敏感性(insulin sensitivity, IS), 抑制动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的形成。许多因素可影响脂联素的表达和分泌。现对脂联素的分子结构及其分泌调节综述如下。

1 脂联素的分子结构

脂联素又称 apM1/GBP28/Acrp30/AdipoQ。apM1是从人脂肪组织 cDNA 文库中分离所得; GBP28是从人血浆中分离的明胶结合蛋白28; 在小鼠中, 通过对3T3-L1和3T3-F442A细胞诱导分化得到的脂联素 cDNA 为 Acrp30 和 AdipoQ。Acrp30是由247个氨基酸组成4个区域: 氨基末端信号序列、短的高度可变区(不同种间无同源性)、胶原蛋白区和C端的球状区(gAd)。GBP28由244个氨基酸组成, 与 Acrp30有83%的同源性, 与胶原蛋白 α 和 β 链补体C1q的C端都有很大程度的同源性, 与TNF- α 在结构上的同源性表明TNF- α 家族和脂联素之间在起源上有关联^[1]; 球状区为高度保守的结构域; 胶原化区的4个赖氨酸(68、71、80和104)和一个脯氨酸(Pro94)的羟基化和糖基化与脂联素的胰岛素增敏作用有关^[2]。

GBP28基因位于染色体3q27上, 长16 kb, 包括3个外显子和2个内含子。GBP28的转录从5'端胞嘧啶开始, 多肽编码区域始于外显子2, 止于外显子3。

脂联素无昼夜分泌节律, 在血浆中有较高的浓度(每毫升5~30 μ g), 占血浆蛋白的0.01%, 此浓度比其他血浆蛋白高3倍以上, 在啮齿类动物可达0.05%。正常情况下, 脂联

素基因在脂肪组织表达, 但用四氯化碳或白细胞介素6治疗后, 脂联素 mRNA 也可见于肝细胞^[3]。

血浆中的脂联素有三聚体、六聚体和多聚体3种形式, 六聚体为低分子量(LMW), 多聚体为高分子量(HMW)^[4,5]。血循环中, 绝大多数(>80%)的 Acrp30 是高分子量多聚体形式, 极少部分为六聚体(<10%)和三聚体(<10%), 且二硫键是六聚体形成所必须的^[6]。三个单体通过 gAd 的相互作用形成三聚体, 4~6个三聚体通过胶原蛋白区非共价键形成血循环中的高分子量多聚体。gAd 和胶原蛋白的相互作用对维持多聚体的稳定性和活性是非常重要的。脂联素的 gAd 还是全长型(full length)分子, 哪一个对改善胰岛素敏感性等作用更为重要, 仍不清楚。球状和全长型脂联素在骨骼肌均可刺激 AMPK 的磷酸化和活化, 以 gAd 的药理活性更强。gAd 通过使乙酰 CoA 羧化酶(ACC)失活, 降低乙酰 CoA 浓度而刺激肌肉组织脂肪酸氧化^[7]。单独给予 gAd 可以剂量依赖方式增加胰岛素刺激的组织葡萄糖摄取, 对抗 TNF- α 抑制作用, 机制为使 AMPK 活化。而在肝脏内只有全长型脂联素激活 AMPK 和减少磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖6磷酸酶 mRNA 的表达^[8]。Pajvani 等^[4]则认为, 全长型脂联素可通过改善胰岛素敏感性而影响肝糖原异生。高分子量和低分子量的比例而不是绝对含量对决定胰岛素敏感性很重要, 并定义一种新的指数——SA, SA= 高分子量/(高分子量+低分子量)。其实验发现, 许多2型糖尿病(T2DM)群体在给噻唑烷二酮类药物(TZDs)治疗期间, SA的改变可作为胰岛素敏感性改善的数量指标; SA的急性改变和肝脏胰岛素敏感性改变强烈相关, 并强调肝脏是全长型脂联素作用的主要部位; 高分子量复合物是脂联素作用的主要形式, 在体内以剂量依赖方式降低血糖。

2 脂联素受体

脂联素有2种受体^[9]: AdipoR1 和 AdipoR2。全身各组织均可见 AdipoR1 表达, 以骨骼肌表达最丰富, AdipoR2 则在肝脏表达最丰富。这两种受体包括7个跨膜区域, 在结构和功能上和G蛋白偶联受体家族(GPCRs)不同, 或许组成一新的

[收稿日期] 2004-05-25

[修回日期] 2004-11-05

[作者简介] 王淑芳, 博士研究生, 研究方向为肥胖与糖尿病, 联系电话为 0531-6765915, E-mail 为 wangshufang@medmail.com.cn。赵家军, 医学博士, 博士研究生导师。

受体家族。人和鼠的 AdipoR1 有 96.8% 的一致性, AdipoR2 则有 95.2% 的一致性, 鼠的两种受体有 66.7% 的同源性。人和鼠的 AdipoR1 分别位于染色体 1p36.13-q41 和 1E4, AdipoR2 则分别位于 12p13.31 和 6F1。鼠的 AdipoR1 编码 375 个氨基酸, 平均分子质量为 42.4 kDa; AdipoR2 编码 311 个氨基酸, 平均分子质量为 35.4 kDa。两种受体是完整的跨膜蛋白-N 端位于膜内, C 端在膜外, 此结构和 G 蛋白偶联受体家族相反, 序列上的同源性也很低。AdipoR1 对 gAd 是一种高结合力受体, 而对全长型为低结合力受体; AdipoR2 对两种脂联素都是中等结合力, 受体和脂联素的相互作用, 增加 AMPK 和过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR α) 配体活性, 增加由脂联素所致的脂肪酸氧化和葡萄糖摄取。两种受体均可在动脉粥样硬化损伤区和巨噬细胞表达^[10]。在培养的 3T3-L1 细胞, 生长激素呈时间和剂量依赖方式使细胞 AdipoR2 表达增加^[11]。

对于脂联素的降解目前了解甚少, 肾脏可能参与此过程^[12]。

3 影响脂联素分泌调节的因素

在培养的 3T3-L1 脂肪细胞, 给予短期的胰岛素刺激, 可看到胰岛素通过促进脂联素基因的表达和转录而增加脂联素的合成和分泌^[13]。另发现, 给予胰岛素刺激 16 h 后, 胰岛素呈时间依赖方式抑制脂联素基因表达和分泌^[14]。Ouchi 等^[15]认为脂联素在体内增加胰岛素的代谢作用, 部分原因是其血管扩张所致, 由此推测脂联素可能具有其他新的血管作用。胰岛素样生长因子 (IGF-1) 也同样在转录水平增加来自腹部脂肪组织的脂肪细胞中脂联素的表达。来自白色脂肪组织胰岛素抵抗的 TNF- α 明显抑制脂联素的合成和分泌, 或许脂联素是通过抑制 TNF- α 的产生和活性而增加胰岛素敏感性, 或二者在脂肪细胞和动脉壁内相互拮抗。

过氧化体增殖物激活型受体 α 和脂联素合成的调节有关。在肥胖鼠和具有胰岛素抵抗的肥胖患者, PPAR γ 激动剂——TZDs 则可刺激脂联素基因的表达, 增强其启动子活性, 增加其在血循环中的浓度。脂联素可通过增加 IS 而改善糖耐量, 此作用至少可部分地解释 TZDs 在 2 型糖尿病中的降血糖作用。用罗格列酮治疗 6 个月可使血脂联素水平增加 2 倍, 有 PPAR γ 显阴性突变的严重胰岛素抵抗者, 血循环中的脂联素可抑制 5 倍, 并认为脂联素在体内可作为 PPAR γ 活性的生物标志^[16, 17]。Iwaki 等^[18]报道 TZDs 对脂联素基因转录刺激作用的分子机制认为: 在脂联素启动子上, 由内外源性 PPAR γ 配体、PPAR γ /RXR (视黄醛类受体) 异二聚体和 PPRe (PPAR 应答元件) (-273/-285) 的直接结合, 诱导和维持脂联素基因在脂肪组织的表达。另一种孤核受体 LRH-1 (肝受体类似物 1) 与 LRH-RE (LRH 应答元件) (-237/-229) 结合, 作为功能因子和 PPAR γ /RXR 共同增加脂联素启动子的转录, 从而增加脂肪细胞脂联素的产生和分泌。PPAR γ 2 基因的多态性可影响血浆脂联素的水平。

Bruun 等^[19]第一次报道了脂联素和其他脂肪细胞因子的关系: 内源性细胞因子可抑制脂联素。血浆脂联素水平与

白细胞介素 6 和 TNF- α 呈明显负相关, 和白细胞介素 8 呈近乎有关 ($P=0.06$), 白细胞介素 6 和脂联素间可能通过旁分泌和自分泌方式相互作用, 局部脂肪组织白细胞介素 6 和 TNF- α 的产生直接抑制局部脂联素的产生, 而白细胞介素 8 似乎无直接作用。Matsubara 等^[20]研究动脉粥样硬化时发现, 在慢性低度炎症过程中, 血浆中脂联素水平明显降低, 且与炎症标志物 hs-C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 和白细胞介素 6 呈负相关。Ouchi 等^[21]发现, 血浆和脂肪组织的 hs-CRP 和脂联素 mRNA 水平呈负相关, 其相互关系支持脂联素具有抗动脉粥样硬化和血管炎症的作用。在培养的平滑肌细胞, 脂联素可抑制几种生长因子, 如: 血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、肝素结合表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 和内皮生长因子 (endothelial growth factor, EGF) 诱导的 DNA 合成^[22]。

β_5 肾上腺素能受体主要作用于脂肪组织, 通过交感神经刺激脂肪组织中的脂肪分解产生热量。该受体可在脂肪细胞特异性表达, 异丙基肾上腺素可通过 cAMP—PKA 通路, 以剂量依赖方式降低脂联素 mRNA 在 3T3-L1 脂肪细胞的表达, 该作用可被 β_5 肾上腺素能受体拮抗剂普奈洛尔和 PKA 抑制剂 H-89 阻断。糖皮质激素同样可抑制脂联素基因的表达和分泌, 此作用在儿茶酚胺和糖皮质激素诱导的胰岛素抵抗中发挥作用。睾酮也可降低脂联素的分泌^[23]。

脂联素可不同程度地调节胰岛素作用, 甲状腺激素、炎症细胞因子和肾上腺皮质可能参与这种调节^[24]。以有胰岛素抵抗的中年男性为研究对象发现^[25]: 中等量饮酒可使胰岛素敏感指数增加, 此可能和酒精诱导的血浆脂联素水平升高, 降低 TNF- α 有关。

如同血清瘦素水平, 脂联素浓度有性别依赖性, 女性明显高于男性, 但绝经期前后的脂联素浓度无明显差别。在体脂百分比接近者, 女性血脂联素水平明显高于男性, 当体质指数 $< 30 \text{ kg/m}^2$ 时, 和相同体质指数的男性相比, 女性血脂联素水平高出接近 2 倍, 其 mRNA 水平也高^[26]。性别差异的具体原因是否与雌二醇、孕酮和雄激素水平有关, 尚不明确, 可能与睾酮增加有关^[27], 但高脂联素表达和身体组成的不同, 有利于解释女性尽管有较高体脂, 仍可保持正常 IS。脂联素与血脂谱的关系, 血浆脂联素与甘油三酯、动脉硬化指数、载脂蛋白 B、载脂蛋白 E、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和尿酸呈负相关, 与高密度脂蛋白和载脂蛋白 AI 呈正相关。脂联素对脂肪酸在肠道的吸收和脂肪组织激素敏感的脂肪酶无作用。脂联素在 2 型糖尿病中似乎可预测高密度脂蛋白的水平^[28], 低脂联素和低高密度脂蛋白相关, 并独立于其他常见代谢危险因素, 在治疗脂代谢紊乱中, 脂联素是一种潜在的新药靶^[29]。鼠的实验中, 给予低剂量的 gAd, 可使体重减轻。

脂联素作为肥胖患者中第一个下调的脂肪细胞因子, 是所有脂肪细胞因子中的唯一负性调节激素, 具有降糖、增加胰岛素敏感性、抗炎和抗动脉粥样硬化等作用。和胰岛素相比, 脂联素具有降脂、降低体重、抗炎和抑制血管形成等优

点,是一种潜在的、有希望的降糖调脂药物,许多因素参与其分泌调节。有关脂联素的许多问题,包括其合成和分泌的机制、代谢等,还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Berg AH, Combs TP, Scherer PE. Acrp30/adiponectin: an adipocytokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metabolism*, 2002, **13** (1): 84-89
- [2] Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem*, 2002, **277** (22): 19 521-529
- [3] Yoda-Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, Kawamata S, Saito K, Chori-Miura. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride administered mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **285** (2): 372-377
- [4] Pajvani UB, Hankins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*, 2004, **279** (13): 12 152-162
- [5] Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure/Function Studies of the Adiponectin-Secreted Hormone Acrp30/Adiponectin. *J Biol Chem*, 2003, **278** (11): 9 073-085
- [6] Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, et al. Role of Disulfide Bonds in Acrp30/Adiponectin Structure and Signaling Specificity. *J Biol Chem*, 2003, **278** (50): 50 810-817
- [7] Yamauchi T, Kamon T, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 2002, **8** (11): 1 288-295
- [8] Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*, 2003, **52** (2): 1 355-363
- [9] Yamanchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003, **423** (6491): 762-769
- [10] Chinetti G, Zampieri C, Fruchart JC, Zawadzki C, Fruchart JC, Steels B. Expression of adiponectin receptor in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptor PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **314** (1): 151-158
- [11] Fasshauer M, Klein J, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, et al. Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2004, **558** (1-3): 27-32
- [12] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factor, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13** (1): 134-141
- [13] Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **288** (5): 1 102-107
- [14] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **290** (3): 1 084-089
- [15] Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2004, **279** (2): 1 304-309
- [16] Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferation-activated receptor-γ agonist, rosiglitone, increase plasma levels of adiponectin in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*, 2002, **25** (2): 376-380
- [17] Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonist: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002, **143** (3): 998-1 007
- [18] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M. Induction of Adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptor. *Diabetes*, 2003, **52** (7): 1 655-663
- [19] Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, **285** (3): E527-E533
- [20] Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol*, 2003, **148** (6): 657-662
- [21] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003, **107** (5): 671-674
- [22] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14** (6): 561-566
- [23] Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda K, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 2002, **51** (9): 2 743-741
- [24] Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casmitjana R, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88** (6): 2 714-718
- [25] Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-α and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2004, **27** (1): 184-189
- [26] Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-α expression. *Diabetes*, 2003, **52** (7): 1 779-785
- [27] Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care*, 2004, **27** (2): 308-313
- [28] Zietz B, Herfarth H, Paul G, Paul G, Ehling A, Muller-Ladner U, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett*, 2003, **545** (2-3): 102-104
- [29] Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*, 2003, **26** (6): 1 745-751

(此文编辑 朱雯霞)