

脂联素、球状脂联蛋白与糖尿病动脉粥样硬化

李丙蓉, 邓华聪

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆市 400016)

[关键词] 内科学; 糖尿病动脉粥样硬化; 综述; 脂联素; 球状脂联蛋白

[摘要] 脂肪内分泌功能的发现是近年内分泌学领域的重大进展之一。新近发现的脂联素是由脂肪细胞分泌并在脂肪细胞中高度表达的一种与细胞外基质相互作用的血浆蛋白, 其血浆浓度为 5~30 mg/L, 约占全部血清蛋白成分的 0.01%, 具有抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、增加胰岛素敏感性、抑制肝糖产生和增加骨骼肌葡萄糖摄取的作用。球状脂联蛋白是脂联素的球状结构域部分, 在人类血浆中已被发现, 它的药理作用与全长型脂联素有些不同, 但二者均具有抗动脉粥样硬化的作用。研究脂联素、球状脂联蛋白在人类的生理作用意义重大, 可能有助于揭示动脉粥样硬化形成的机制, 并可为防治糖尿病大血管并发症提供新的方案。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

最近的研究表明脂肪组织不只是能量的储存场所, 更是重要的内分泌器官, 分泌很多生物活性蛋白入血循环, 这些生物活性蛋白被称为脂肪细胞因子, 包括瘦素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、adipsin、抵抗素和脂联素 (adiponectin) 等。脂联素是 apM1 基因产物, 是一个新的、重要的脂肪细胞因子家族的成员。脂联素亦称脂肪细胞补体相关蛋白 (Acrp30)、凝胶结合蛋白 (GBP28) 或 AdipoQ, 是由脂肪细胞特异性分泌的, 存在于血循环中的一种激素蛋白, 其血浆浓度为 5~30 mg/L, 约占全部血清蛋白成分的 0.01%, 具有抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、增加胰岛素敏感性、抑制肝糖产生和增加骨骼肌葡萄糖摄取的作用。球状脂联蛋白是脂联素的球状结构域部分, 在人类血浆中已被发现, 它的药理作用与全长型脂联素有些不同, 但二者均具有抗动脉粥样硬化的作用。

1 脂联素、球状脂联蛋白概述

1.1 来源

Scherer 和 Hu 等分别于 1995 年和 1996 年从诱导分化的鼠脂肪细胞中克隆出一种新的 cDNA, 称为 Acrp30 或 AdipoQ。1996 年, Meda 等通过对人脂肪组织 cDNA 文库大规模的随机测序, 在人脂肪细胞中得到其类似物, 因其是脂肪组织含量最为丰富的基因转录产物, 故称为 apM1。同年, Nakano 等利用明胶亲和层析技术在人血浆中提纯得到一种新的血浆蛋白, 并证明该蛋白由 apM1 基因编码, 是一种相对分子质量为 28×10^3 明胶结合蛋白, 即 GBP28。1999 年, Matsuzawa 等将

其命名为脂联素, 并建立了可测定人血浆中 apM1 产物浓度的方法。目前检测血浆脂联素水平的方法包括检测脂联素多聚体形式的放射免疫测定法和检测脂联素变性的单体形式的酶免疫吸附法, 用两种方法检测的结果都相似。

1.2 基因及结构

小鼠脂联素基因定位于 16 号染色体, 人脂联素基因定位于 3q27, 全基因组扫描显示该区域存在 2 型糖尿病和代谢综合征的易感位点, 也是冠状动脉疾病的候选位点。人和鼠的脂联素基因在 cDNA 水平有 85% 的同源性。人脂联素基因是单拷贝基因, 长约 17 kb, 由三个外显子和两个内含子组成。三个外显子分别长 18 bp、222 bp 和 4277 bp, 其上含有可识别的剪切位点; 两个内含子分别长约 0.8 kb 和 12 kb。人体内的脂联素由 244 个氨基酸组成, 分子量为 30 kDa, 共有三个区域: 氨基端信号肽序列 (aa1-18)、胶原样结构域 (aa19-107) 和羧基末端的球形结构域 (aa108-244)。脂联素的蛋白水解产物之一的球形结构域部分 (gAcrp30) 在人类血浆中已被发现, 有人将其称为球状脂联蛋白。

1.3 血清中的存在形式

脂联素在血清中有三种不同的寡聚体形式: 三聚体、六聚体和高分子量 (high molecular weight, HMW) 复合物。三聚体像“ball on a stick”模型, 六聚体像“Y”型, HMW 复合物则不确定。脂联素最基本的结构是由其球状结构域的三个单聚体结合而形成的紧密相连的三聚体, 单聚体的脂联素在血循环中是不可见的, 只存在于脂肪细胞中。脂联素通过其胶原结构域而形成更高级的结构或寡聚体, 没有胶原结构域, 脂联素的球状结构域仍然可以三聚化但不能形成更高级的结构^[1]。在结构上, 脂联素寡聚体的形成关键是依靠 39 位半胱氨酸介导形成的二硫键。三聚体中 39 位半胱氨酸的突变可使其成胶的区域易被蛋白酶裂解。虽然脂联素三聚体内部紧密联系的精确的分子机制还不清楚, 但是球状结构域和胶原结构域的交互作用, 在保证脂联素多聚体形式的稳定性和活性方面起着重要作用。令人惊讶的是二硫苏糖醇处理的 Acrp30 (C39S) 或野生型的 Acrp30 在抑制肝糖输出和降糖

[收稿日期] 2004-10-08 [修回日期] 2005-08-14

[基金项目] 国家自然科学基金 (30070356 和 30370670) 资助

[作者简介] 李丙蓉, 博士研究生, 主要从事糖尿病大血管并发症的研究。邓华聪, 教授, 博士研究生导师, 主要从事糖尿病分子病理学及并发症研究。

的生物活性方面显著高于 HMW 型脂联素^[2]。这是因为二硫苏糖醇处理的脂联素其六聚体和 HMW 复合物被降解为三聚体,说明脂联素的不同存在形式具有不同的功能。

血浆中脂联素各种寡聚体的比例,对其功能发挥具有重要的影响。雌性小鼠血清中 HMW 型脂联素水平显著高于雄性小鼠,但不管是雌性还是雄性小鼠,只要其胰岛素水平升高,其 HMW 型脂联素就会反应性降低。当血糖水平正常时,三聚体、六聚体和 HMW 型脂联素的比例恢复正常。脂联素在体内是以多种寡聚体的形式存在的,所以鉴定脂联素的何种寡聚体具有代谢效应是很重要的。Pajvani 等^[3]研究表明 db/db 鼠的胰岛素抵抗与 HMW Acrp30 浓度降低相关,而不是与总 Acrp30 水平降低相关,用过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 激动剂可以提高 db/db 鼠和人的 HMW Acrp30 的构成比。指出升高 HMW Acrp30 的浓度和提高胰岛素的敏感性在本质上是相关的。在缺乏内源 Acrp30 基因的小鼠 HMW Acrp30 可以剂量依赖性的降低血浆葡萄糖水平。HMW Acrp30 在体内的功能是非常重要的,但它通过何种分子机制来发挥其生物学效应还不清楚。

1.4 翻译后修饰

哺乳动物的脂联素一旦合成,经过翻译后羟基化和糖基化修饰形成 8 种亚型。其中 6 种亚型是糖基化的,胶原结构域内的 68、71、80 和 104 位的赖氨酸残基,94 位的脯氨酸残基是氧连接的糖基化位点^[4]。研究发现糖基化的脂联素作为胰岛素增敏剂的效应远远强于细菌合成的非糖基化的脂联素。提示脂联素的翻译后修饰对其发挥最佳的生物学活性是必需的。

2 脂联素、球状脂联蛋白药理作用的比较研究

研究显示,球状脂联蛋白在改善饮食诱导或遗传的肥胖小鼠的高血糖和高胰岛素血症,降低高脂喂养或静脉注射脂质的小鼠血浆游离脂肪酸方面的作用强于全长型的脂联素^[5]。而这些结果与 Berg 等^[6]的研究结果刚好相反,Berg 等向 1 型和 2 型糖尿病模型小鼠注射细菌产生的球状脂联蛋白并不导致血糖降低。这很有可能是因为以不同形式存在的脂联素在不同的组织有不同的效应。注入全长型的 Acrp30 或 gAcrp30 可以降低鼠血清葡萄糖和游离脂肪酸水平。用 Acrp30 长期治疗,可以降低高脂喂养的肥胖小鼠的体重,改善小鼠的胰岛素抵抗,而用 gAcrp30 作用更强^[7],并伴随着骨骼肌脂肪酸氧化速度加快和甘油三酯含量降低。相反地,全长型的 Acrp30(而非 gAcrp30)可以增强胰岛素抑制肝糖异生和肝葡萄糖释放的能力。

Wu 等^[8]用从大肠杆菌表达系统纯化的球状脂联蛋白孵育大鼠附睾的脂肪细胞,研究表明球状脂联蛋白可增加脂肪的葡萄糖摄取,而不刺激胰岛素受体或胰岛素受体底物 1 的酪氨酸磷酸化,也不增加 Akt 的 473 位丝氨酸的磷酸化。在低于胰岛素最高浓度的情况下,球状脂联蛋白可以进一步增强胰岛素刺激的葡萄糖摄取。而且,球状脂联蛋白可逆转 TNF α 对胰岛素刺激的葡萄糖摄取的抑制效应。用球状脂联蛋白处理细胞,可增加 AMP 激活的蛋白激酶 172 位苏氨酸

的磷酸化和催化活性,增强乙酰 CoA 羧化酶 79 位丝氨酸的磷酸化。AMPK 抑制剂可以完全阻止球状脂联蛋白刺激葡萄糖摄取增加的效应,提示 AMPK 也被包括在球状脂联蛋白的信号转导途径中。另有报道显示脂联素在肝脏和骨骼肌的效应也很有可能是通过 AMPK 来发挥作用的。另有研究也显示 gAcrp30 很可能是通过激活 AMPK 或其它信号传导蛋白使乙酰 CoA 羧化酶活性降低,进而增加骨骼肌脂肪酸的氧化^[9]。

胰岛的 β 细胞凋亡是 1 型和 2 型糖尿病的共同特征,而 gAcrp30 具有抗 β 细胞凋亡作用。研究表明,gAcrp30 可以强烈地抑制软脂酸诱导的 β 细胞凋亡,但较弱地抑制细胞因子诱导的 β 细胞凋亡。细胞因子和脂肪酸诱导的葡萄糖刺激的胰岛素分泌抑制可被 gAcrp30 完全阻止。该数据显示了 gAcrp30 部分地抑制了细胞因子和脂肪酸诱导的 β 细胞凋亡,并完全恢复了自身免疫和脂毒性诱导胰岛素产生细胞功能障碍。进一步研究显示,gAcrp30 的抗 β 细胞凋亡作用并不是通过改变核因子 κ B 的活性而发挥作用的^[10]。

3 脂联素、球状脂联蛋白与糖尿病动脉粥样硬化的相关性

脂联素是脂肪细胞分泌的一种蛋白激素,具有抗动脉粥样硬化的特性,它的水平降低与多种动脉硬化相关性疾病或综合症有关,如糖尿病、血脂紊乱、内皮细胞功能障碍、高血压和肥胖。低脂联素血症可作为动脉粥样硬化的独立的危险因素。血浆中脂联素水平与高密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关,与血管型血友病因子呈负相关。肾功能衰竭透析患者血脂联素水平与心脑血管疾病发生率呈负相关。2 型糖尿病患者血中脂联素水平低于有动脉粥样硬化危险因素(如肥胖、高血压、年龄、家族史、吸烟、脂代谢紊乱)但无糖尿病的患者。控制良好的糖尿病患者血中脂联素水平高于控制不良的患者。卢慧玲等^[11]也研究发现糖尿病患者血浆脂联素水平明显低于非糖尿病组,且肥胖糖尿病组低于非肥胖组;相关分析发现,血浆脂联素浓度与体质指数、空腹血糖、胰岛素抵抗指数和甘油三酯水平呈显著负相关,而与胰岛素敏感指数呈显著正相关。刘军等^[12]也发现 2 型糖尿病家系非糖尿病一级亲属肥胖者脂联素水平降低,并且低脂联素水平与胰岛素抵抗密切相关。因此,脂联素可作为具有动脉粥样硬化危险因素患者代谢控制的一个指标^[13]。

有研究者检测了 59 例急性心肌梗死、28 例不稳定型心绞痛和 36 例稳定型心绞痛患者以及 17 例对照者的血浆脂联素浓度,结果发现血浆脂联素浓度与体质指数、血清甘油三酯、空腹葡萄糖浓度呈负相关,而与年龄及高密度脂蛋白、低密度脂蛋白微粒大小呈正相关。急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者脂联素水平显著低于稳定型心绞痛患者和正常对照组。而且,有冠状动脉疾病的患者脂联素水平显著低于对照组。然而,稳定型心绞痛患者与对照组相比无显著差异。多元回归分析显示吸烟、空腹血糖、低脂联素水平与急性冠状动脉综合症的发生独立相关。这些结果提示检测血浆中的脂联素水平可以评定冠状动脉疾病的危险,预测急性

冠状动脉综合症的发生^[14]。血浆脂联素水平低($< 4.0 \text{ g/L}$)的男性发生冠状动脉疾病的危险可独立地增加 2 倍,而不依赖于已知的冠状动脉疾病的危险因素。脂联素在缺血性心脏病患者血浆中的水平降低,在 4 年内发生心血管事件的频率更高,这些数据表明低脂联素血症是动脉粥样硬化性疾病的一个新的、重要的危险因子^[15]。另有研究显示原发性高血压患者血浆脂联素水平显著低于对照组,而且血浆脂联素水平与平均舒张压和收缩压成负相关^[16]。

从 47 个心肌梗死患者尸检得到的心肌组织,用 GBP28 抗体进行免疫组织化学染色,发现在心肌梗死的早期 GBP28 分布在梗死损害的小间隙,中后期 GBP28 沿着重要的心肌呈线性分布在它的边缘,或者分布在梗死灶周围存活的心肌周围。但是在疤痕里没有 GBP28 的分布。脂联素的分布规律与梗死灶内纤维蛋白的分布以及心肌周围Ⅲ型胶原的分布相似。提示脂联素在心肌梗死后心肌的重构中起着重要作用,其免疫染色可以帮助愈合阶段的诊断^[17]。糖尿病患者主动脉根和冠状动脉窦中脂联素水平显著低于非糖尿病患者。而在非糖尿病患者冠状动脉窦中的脂联素水平显著低于主动脉根,但在糖尿病患者两处的脂联素水平无显著差异。糖尿患者的冠状动脉狭窄程度重于非糖尿病患者,糖尿病患者不仅在基础状态下脂联素水平低于非糖尿病患者,而且心脏和/或冠状动脉脂联素的利用也发生障碍,促进了动脉粥样硬化的发展^[18]。

由于脂联素具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用,其在动脉粥样硬化的起始和进展中都具有重要作用。在肥胖、2 型糖尿病和具有冠状动脉疾病的患者中脂联素的水平是降低的,在具有冠状动脉疾病的患者中,脂联素的水平与 C 反应蛋白的水平呈负相关。而 C 反应蛋白是普遍存在的重要的炎症反应指标,它是独立的心血管的危险因素,因此脂联素是动脉粥样硬化的保护因子。

脂联素 C 端的球状结构域在抗动脉粥样硬化效应中起着重要作用。脂联素受体 1(adiponectin receptor 1, AdipoR1)和脂联素受体 2(adiponectin receptor 2, AdipoR2)普遍存在于多种器官组织,但 AdipoR1 在骨骼肌有丰富的表达,而 AdipoR2 则在肝脏有丰富的表达。AdipoR1 对球状脂联蛋白有高度亲和性,但对全长型的亲和性则很低;AdipoR2 对球状脂联蛋白和全长型脂联素都有着中度亲和性。对脂联素的分子结构和受体之间的关系进行基础和临床的研究使得脂联素可能成为降低冠状动脉疾病的发病率和死亡率的一个有效的靶点^[19]。通过对脂联素受体及信号转导的研究,有助于选择一些新的靶点设计新的抗糖尿病和抗动脉粥样硬化的药物。

4 脂联素基因单核苷酸多态性与糖尿病动脉粥样硬化的关系

脂联素基因位于 3q27,是冠状动脉疾病的候选位点。在日本人群的调查中发现,脂联素基因的单核苷酸多态性(SNP)中,1164T 突变的频率在冠状动脉疾病的个体为 2.9%,显著高于对照组的 0.8%。带有 1164T 突变的个体血浆脂联素水平显著低于没有该突变的个体。带有 1164T 的个体在

临床上呈现代谢综合症的表型,如高血压、高脂血症、糖尿病、动脉粥样硬化。提示在日本人群中脂联素基因 1164T 突变是与代谢综合征和冠状动脉疾病相关的共同遗传背景^[20,21]。虽然曾报道 SNP94 和 SNP276 与增加 2 型糖尿病的危险性有关,但它们与冠状动脉疾病的流行和血浆脂联素的水平无关。Lacquemant 等^[22]对易发生冠状动脉疾病的高加索 2 型糖尿病患者进行了病例-对照研究,结果发现在单变量分析中 SNP+ 45T> G 与冠状动脉疾病相关(OR 为 1.9, 95% CI 为 1.2~2.9, $P=0.0036$);多变量分析发现,SNP+ 45T> G 仍然独立于经典的心血管危险因子(包括代谢综合征的组成部分)而与冠状动脉疾病相关(OR 为 1.2, 95% CI 为 0.8~1.9, $P=0.017$)。脂联素 SNP+ 45 在冠状动脉疾病发展中的作用还需要进一步研究。Takchashi 等在 219 个日本人中证实了两个位于脂联素基因上的核苷酸突变,即位于第 94 位核苷酸上 T→G 突变和位于第 331 位核苷酸上 T→C 的酪氨酸→组氨酸突变。通常这两种多态性出现的频率分别为 50% 和 0.5%。还发现位于第 383 位核苷酸(3 号外显子)上的 T→C 突变也导致了精氨酸→半胱氨酸突变。在非肥胖的心血管病患者常伴有第 383 位核苷酸 T→C 突变,其血浆脂联素水平较低。综上所述,脂联素结构基因区域内多态性与动脉粥样硬化有关。

5 重组脂联素、球状脂联蛋白对动脉粥样硬化的保护作用及可能机制

动脉粥样硬化性细胞内改变基本包括以下三种现象:通过粘附分子的表达而使单核细胞粘附于内皮细胞;④巨噬细胞通过清道夫受体摄取氧化型低密度脂蛋白;⑤血小板源生长因子或肝素结合的内皮生长因子等作用所致的平滑肌细胞的迁移和增殖。脂联素对这些过程均有抑制作用。生理浓度的脂联素可抑制 TNF α 诱导的单核细胞向人主动脉内皮细胞的粘附,以及各种粘附分子的表达。而且,脂联素还抑制了 TNF α 诱导的 I κ B α 的磷酸化及其通过 AMP 蛋白激酶 A 通路介导的内皮细胞核因子 κ B 的激活,减轻了单核细胞向内皮细胞的粘附。脂联素还抑制了巨噬细胞清道夫受体 A 的表达,显著降低了其对氧化型低密度脂蛋白的摄取及向泡沫细胞的转化。脂联素在体外可以调节血管内皮功能,抑制血管平滑肌细胞迁移和增殖。

用脂联素抗体进行免疫组织化学分析显示,在兔的正常的血管壁没有脂联素的存在,但气囊损伤的血管壁则显示了强阳性。可能因为脂联素具有结合内皮下胶原的能力,如胶原(Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ),内皮损伤可以诱导脂联素进入内皮下与这些胶原结合。向载脂蛋白 E 缺失的小鼠注入重组脂联素,与对照组相比,血浆脂联素水平升高了 48 倍。在注射后 14 天,主动脉窦处的缺损比对照组减轻了 30%,注射重组脂联素的小鼠损伤病灶的脂滴变小。免疫组织化学显示重组脂联素转移到脂质条纹的泡沫细胞。实时定量 PCR 显示重组脂联素的注入使大动脉组织血管细胞粘附分子 1 mRNA 水平降低 29%、清道夫受体 A 表达降低 34%,还可以在不影响 CD36 表达的情况下降低 TNF α 的水平。这是首次在体内证实血浆

脂联素水平升高可以抑制动脉粥样硬化的发展^[23]。

用牛内皮细胞研究重组的球状脂联蛋白 (globular adiponectin, gAd) 对氧化型低密度脂蛋白诱导细胞增殖和活性氧簇产生的影响,发现牛内皮细胞主要表达对 gAd 有高亲和力的受体 AdipoR1。用 10 g/L 氧化型低密度脂蛋白来处理牛内皮细胞 16 h,可刺激细胞增殖达 60%,当共孵育球状脂联蛋白时,此效应可被抑制。用 gAd 处理内皮细胞可抑制基础和氧化型低密度脂蛋白诱导的过氧化物的产生,以及氧化型低密度脂蛋白刺激的 p42/p44 MAPK 的激活。gAd 的效应可被特异性的多克隆抗脂联素抗体 TJ414 所阻滞,gAd 还可改善氧化型低密度脂蛋白对内皮型一氧化氮合酶的抑制效应^[24]。Toshimasa 等^[25]研究了在 leptin 缺乏的 ob/ob 鼠或者载脂蛋白 E 缺乏的小鼠转入 gAd 基因后的表现。与对照组相比,虽然有料想不到的体重相似,但 gAd ob/ob 鼠改善了胰岛素抵抗、 β 细胞脱粒、糖尿病,提示了球状脂联蛋白与瘦素既有不同的功能,又有相互重叠的功能。与对照组相比,虽然具有相似的血浆葡萄糖和脂质水平,但是 gAd 载脂蛋白 E 小鼠的动脉粥样硬化有显著改善,这可能与降低清道夫受体 A 和 TNF α 的表达水平有关。这是首次论证 gAd 在体内可抗动脉粥样硬化,因此,补充球状脂联蛋白可为 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的治疗提供一种新的方法。

6 结语

脂联素的不同的重组或加工产物具有不同的特性,其实际发挥生物学功能是何种构型还不确定。推测研究脂联素在糖尿病、心血管疾病以及炎症等发生发展过程中的表达和释放,以及脂联素的亚型(八种亚型)、单聚体和三聚体和其特异性受体的相互关系,对于进一步揭示上述疾病或病理过程发病机制和寻找内源性毒副作用小的新一代药物有重要意义。研究脂联素、球状脂联蛋白在人类的生理作用意义重大,可能有助于揭示动脉粥样硬化形成的机制,并可为防治糖尿病大血管并发症提供新的方案。

[参考文献]

- [1] Berg AH, Combs TP, Scherer PE. Acrp30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, **13** (2): 84-89
- [2] Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, 2003, **278** (11): 9 073-085
- [3] Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, 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
- [4] 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
- [5] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*, 2001, **7** (8): 941-946
- [6] Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001, **7** (8): 947-953
- [7] Fruebis J, Tsao T S, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (5): 2 005-010
- [8] Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*, 2003, **52** (6): 1 355-363
- [9] Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (25): 16 309-313
- [10] Rakatzi I, Mueller H, Ritzeler O, Tennagels N, Eckel J. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetologia*, 2004, **47** (2): 249-258
- [11] 卢慧玲, 王宏伟, 张木勋, 林汉华. 2 型糖尿病患者血浆脂联素和抵抗素水平测定及意义. *中国动脉硬化杂志*, **12** (3): 336-338
- [12] 刘军, 陈影, 刘芳, 姚庆姑, 许火根, 彭名淑, 等. 2 型糖尿病家系非糖尿病一级亲属脂联素水平与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化相关性研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, **20** (3): 215-216
- [13] David Stejskal a, Viktor R. Žilka a, Sylva Adamovská, Renata Jurčková, Jitka Prošková, Ladislav Jedelský et al. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers*, 2003, **147** (2): 167-172
- [14] Tsikouris JP, Suarez JA, Meyerrose GE, Ziska M, Fike D, Smith J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*, 2004, **90** (5): 528-533
- [15] Masahiro Kumada, Shinji Kihara, Satoru Sumitani, Toshiharu Kawamoto, Satoru Matsumoto, Noriyuki Ouchi, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (1): 85-89
- [16] Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2003, **16** (1): 72-75
- [17] Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, Yoda-Murakami M, Chōmiura NH, Tomita M, et al. Changes in the distribution pattern of gelatin-binding protein of 28 kDa (adiponectin) in myocardial remodelling after ischaemic injury. *Histopathology*, 2003, **42** (1): 43-52
- [18] Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, Shinshi Y, Kouzu H, Nishihara M, et al. Possible impairment of transcardiac utilization of adiponectin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27** (9): 2 217-221
- [19] Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*, 2004, **344** (1-2): 1-12
- [20] Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitani S, et al. Adiponectin H164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43** (7): 1 195-200
- [21] Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002, **51** (7): 2 325-328
- [22] Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J. The adiponectin gene SNP+ 45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2004, **21** (7): 776-781
- [23] Yoshihisa Okamoto, Shinji Kihara, Noriyuki Ouchi, Makoto Nishida, Yukio Arita, Masahiro Kumada, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002, **106** (22): 2 767-770
- [24] Motoshima H, Wu X, Mahadev K. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **315** (2): 264-271
- [25] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*, 2003, **278** (4): 2 461-468

(此文编辑 文玉珊)