

17 β -雌二醇对脂肪细胞促酰化蛋白受体和下游信号蛋白表达的影响

温宇, 王宏伟, 胡秀芬, 吴静, 卢慧玲, 魏俊

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北省武汉市 430030)

[关键词] 病理学与病理生理学; 脂肪细胞; 促酰化蛋白抵抗; 胰岛素抵抗; 17 β -雌二醇

[摘要] 目的 观察 17 β -雌二醇对 3T3-L1(前)脂肪细胞促酰化蛋白受体 C5L2 mRNA、细胞表面 C5L2 蛋白和促酰化蛋白下游信号蛋白表达的影响。方法 体外培养 3T3-L1 细胞,“鸡尾酒”方法诱导细胞分化,用不同浓度 17 β -雌二醇作用于 3T3-L1(前)脂肪细胞,孵育过夜后收获细胞,采用 RT-PCR 和流式细胞仪检测促酰化蛋白受体 mRNA 和蛋白表达情况;采用 Western Blot 法检测基础状态和促酰化蛋白刺激时 G α q/11、G β 、p-PKCa 和 p-PKC ζ 蛋白表达。结果 10^{-8} mol/L 17 β -雌二醇轻度增加 3T3-L1 成熟脂肪细胞和前脂肪细胞 C5L2 mRNA 和蛋白的表达, 10^{-6} mol/L 时 3T3-L1 成熟脂肪细胞 C5L2 mRNA 和蛋白表达分别下降了 40% ($P < 0.05$) 和 21% ($P < 0.05$)。但前脂肪细胞 C5L2 mRNA 和蛋白表达水平差异均无显著性。高浓度(10^{-6} mol/L) 17 β -雌二醇组在一定程度上抑制促酰化蛋白刺激的成熟脂肪细胞 G α q/11、G β 、p-PKCa 和 p-PKC ζ 的表达,促酰化蛋白刺激的蛋白表达分别减少了 17%、23%、15% 和 15% ($P > 0.05$);在前脂肪细胞, 10^{-6} mol/L 17 β -雌二醇仅抑制促酰化蛋白刺激的 G α q/11 蛋白表达 24% ($P < 0.05$),对 G β 、p-PKCa 和 p-PKC ζ 的表达无明显差异。但 17 β -雌二醇作用后,在一定程度上“中和”促酰化蛋白对 G α q/11、G β 、p-PKCa 和 p-PKC ζ 的促进作用。结论 高浓度雌激素可诱导促酰化蛋白抵抗发生,促酰化蛋白抵抗可能参与了高浓度雌激素引起的脂肪细胞胰岛素抵抗状态的病理生理过程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of 17 β -Estradiol on Acylation Stimulating Protein Receptor C5L2 Pathway in 3T3-L1 Adipocytes and Preadipocytes

WEN Yu, WANG Hong-Wei, XU Xiufen, WU Jing, LU Huiling, and WEI Jun

(Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[KEY WORDS] Adipocytes; Acylation Stimulating Protein Resistance; Insulin Resistance; 17 β -Estradiol

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate potential acylation stimulating protein (ASP) resistance in both adipocytes and preadipocytes under the conditions which produce insulin resistance by 17 β -estradiol on both receptor level and post-receptor level.

Methods 3T3-L1 preadipocytes were induced differentiated and 0 mol/L (17 β -estradiol-free DMEM/F12), 10^{-8} mol/L, 10^{-7} mol/L and 10^{-6} mol/L 17 β -estradiol was added to cultured 3T3-L1 adipocytes and preadipocytes overnight. RT-PCR and flow cytometry were used to detect mRNA and cell surface expression of ASP receptor. Both non-17 β -estradiol treated and 17 β -estradiol treated 3T3-L1 cells were cultured with 5.0 μ mol/L ASP for 4 hours. Then the cell proteins were extracted and the expressions of G β , G α q/11, p-PKCa and p-PKC ζ were measured by Western Blot. **Results** High dose 17 β -estradiol suppressed C5L2 mRNA and protein expression in 3T3-L1 adipocytes but not preadipocytes. At 10^{-8} mol/L, 17 β -estradiol increased C5L2 mRNA and protein expression slightly in both adipocytes and preadipocytes ($P > 0.05$, respectively). At 10^{-6} mol/L 17 β -estradiol inhibited C5L2 mRNA and cell surface C5L2 expression by 40% ($P < 0.05$) and 21% ($P < 0.05$), respectively. After overnight incubation with 17 β -estradiol (in adipocytes and preadipocytes), G α q/11, G β , p-PKCa and p-PKC ζ were downregulated in the presence of ASP treatment to a certain degree. In adipocytes, at 10^{-6} mol/L, 17 β -estradiol inhibited the ASP-induced G α q/11, G β , p-PKCa and p-PKC ζ expression by 17%, 23%, 15% and 15% ($P > 0.05$, respectively). Whereas high dose 17 β -estradiol effectively blocked ASP-stimulated G α q/11 significantly by 24% ($P < 0.05$) in preadipocytes. However, 17 β -estradiol counteracted ASP-stimulated G α q/11, G β , p-PKCa and p-PKC ζ to some extent. **Conclusion** 17 β -estradiol induces ASP resistance in adipocytes and preadipocytes. ASP resistance may contribute to the physiological abnormalities associated with insulin resistance induced by 17 β -estradiol.

目前研究表明,生理浓度的雌激素有利于维持 机体胰岛素的敏感性,而高水平雌激素则引起胰岛

[收稿日期] 2007-11-29

[修回日期] 2008-04-09

[基金项目] 国家自然科学基金(30470645 和 30600213);国家自然科学基金对外交流与合作项目(30611120149)

[作者简介] 温宇,博士,主治医师,研究方向为心血管与脂肪代谢疾病,E-mail 为 ywen79@yahoo.com.cn。

素抵抗^[1], 高雄激素与胰岛素抵抗的关系已经得到充分肯定, 但高雄激素与其他糖、脂代谢相关激素如脂肪因子促酰化蛋白 (acylation stimulating protein, ASP) 的关系有待深入探讨。ASP 与胰岛素具有相似的生物学作用, ASP 与受体 C5L2 结合, 激活胞内蛋白激酶 C(PKC) 途径, 发挥调节糖、脂代谢生物学作用^[2]。本研究观察 17 β -雌二醇对 3T3-L1 细胞 ASP 受体 C5L2 mRNA 和蛋白表达的影响, 并探讨在胰岛素抵抗状态下是否同时存在“ASP 抵抗”。

1 材料和方法

1.1 主要材料

3T3-L1 前脂肪细胞株购于美国 ATCC 公司, 分化诱导剂 1-甲基 3-异丁基黄嘌呤 (IBMX)、地塞米松、胰岛素、17 β -雌二醇和无酶细胞分离液均购于美国 Sigma 公司。TRI reagent 购于美国 MRC 公司。RT-PCR 试剂盒购于日本 TaKaRa 公司。引物由北京奥科生物有限公司合成, 100 bp DNA Ladder 购自北京天为时代科技有限公司。ASP 和兔抗 C5L2 多克隆抗体由加拿大 Katherine Cianflone 教授馈赠, FITC 标记羊抗兔的二抗购自 Southern Biotech 公司。兔抗 G β 、Gaq/11、磷酸化蛋白激酶 C(p-PKC) α 、p-PKC ζ 和兔抗 Actin 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司。辣根酶标记山羊抗兔 IgG(H+L) 和化学发光底物购自美国 Pierce 公司。

1.2 细胞培养及诱导分化

3T3-L1 前脂肪细胞置于含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基中培养, 2 d 换液 1 次, 当细胞生长至 70% 汇合时, 用 0.25% 胰蛋白酶消化, 传代, 当细胞完全汇合后 2 d(诱导分化第 0 d), 加入 0.5 mmol/L IBMX、1 μ mol/L DEX、10 mg/L 胰岛素, 2 d 后换用含 10% 胎牛血清和 10 mg/L 胰岛素继续培养 2 d, 然后换成仅含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 至诱导分化第 8~9 天。

1.3 17 β -雌二醇干预

将前脂肪细胞和诱导分化成熟的脂肪细胞分别置于无血清 17 β -雌二醇培养液中孵育过夜 (18 h) 后收获细胞, 17 β -雌二醇浓度分别为 0 mol/L、10⁻⁸ mol/L、10⁻⁷ mol/L 和 10⁻⁶ mol/L。

1.4 RNA 提取及 C5L2 mRNA 表达水平的检测

RNA 提取和 C5L2 mRNA 检测参考文献 [3]。C5L2 上游引物 5'-CAG CGG AGA CCT CTT CCT ACT G-3', 下游引物 5'-TGA ACG AGC AAG TGC ACA ATG-3'; 内参 β -actin 上游引物 5'-ATG GGT CAG

AAG GAC TCC TAT G-3', 下游引物 5'-ATC TCC TGC TCG AAG TCT AGA G-3'。片段大小分别为 757 bp 和 542 bp。以 C5L2/ β -actin 条带吸光度比值表示 C5L2 mRNA 表达的相对含量。

1.5 流式细胞仪检测细胞表面 C5L2 表达

细胞表面 C5L2 检测参考文献 [3]。每组 5 个复孔, 实验重复 3 次。以细胞表面阳性结合率 (%) 表示 C5L2 蛋白相对含量。

1.6 Western Blot 法检测细胞 G β 、Gaq/11、p-PKC α 和 p-PKC ζ 表达

17 β -雌二醇孵育过夜后, 3T3-L1 前脂肪细胞和分化成熟脂肪细胞分别给予无血清的含 0 或 5 μ mol/L ASP 的 DMEM/F12 培养基培养 4 h^[4]。提取细胞总蛋白, 考马斯亮蓝法测定细胞总蛋白, 取 40 μ g 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳, 转膜, 封闭, 加入抗 G β (1:500)、Gaq/11 (1:300)、p-PKC α (1:300)、p-PKC ζ (1:300) 和 Actin (1:300) 的抗体, 4 $^{\circ}$ C 过夜; 洗涤后加入辣根酶标记的二抗, 避光孵育 60 min, 充分洗涤后与化学发光底物反应, 在底片上曝光, 洗片后对结果进行光密度扫描分析, 以特异性目的条带吸光度值与 Actin 条带吸光度值的比值表示目的蛋白表达含量。

1.7 统计学处理

用 GraphPad Prism 4.0 (USA) 软件进行统计分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用 ANOVA 方差分析, 组间比较采用 NK 法或 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 17 β -雌二醇对 3T3-L1 前脂肪细胞和成熟脂肪细胞促酰化蛋白受体 C5L2 mRNA 和细胞表面 C5L2 蛋白表达的影响

10⁻⁸ mol/L 17 β -雌二醇可轻度增加 3T3-L1 成熟脂肪细胞 C5L2 mRNA 和细胞表面 C5L2 蛋白的表达, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着 17 β -雌二醇浓度增加, 10⁻⁷ mol/L 与 10⁻⁶ mol/L 组 3T3-L1 成熟脂肪细胞 C5L2 mRNA 比对照组 (0 mmol/L 组) 分别减少了 41% 和 40% ($P < 0.05$); 而细胞表面 C5L2 阳性表达率分别下调了 1% ($P > 0.05$) 和 21% ($P < 0.05$)。但前脂肪细胞 C5L2 mRNA 和蛋白表达水平差异均无显著性 ($P > 0.05$; 表 1、图 1 和图 2)。

2.2 17 β -雌二醇对 3T3-L1 前脂肪细胞和成熟脂肪细胞 Gaq/11、G β 和促酰化蛋白刺激的 Gaq/11、G β 蛋白表达的影响

17 β -雌二醇孵育过夜后, 与对照组相比, 成熟脂

肪细胞 Gαq/11 和 Gβ 蛋白及 ASP 刺激的 Gαq/11 和 Gβ 蛋白有一定下调趋势,但均无统计学差异($P > 0.05$)。在前脂肪细胞,仅 10^{-6} mol/L 17β -雌二醇抑制 ASP 刺激下 Gαq/11 蛋白表达 24% ($P < 0.05$)。与相应基础状态(无 ASP 刺激时)相比, 17β -雌二醇作用对 ASP 刺激 Gαq/11 和 Gβ 蛋白未能显著增加 ($P > 0.05$; 表 2、表 3 和图 3)。

2.3 17β -雌二醇对 3T3-L1 前脂肪细胞和成熟脂肪细胞 p-PKCa、p-PKCζ 和促酰化蛋白刺激的 p-PKCa、p-PKCζ 蛋白表达的影响

17β -雌二醇轻度增加 3T3-L1 成熟脂肪细胞基础状态 p-PKCa 和 p-PKCζ 蛋白表达, 10^{-6} mol/L 却抑制 ASP 刺激的 p-PKCa (15%) 和 p-PKCζ 蛋白 (9%) 表达,但均无统计学差异 ($P > 0.05$)。与成熟脂肪细胞相似, 17β -雌二醇轻度增加前脂肪细胞基础状态 p-PKCa 和 p-PKCζ 蛋白表达,而 10^{-6} mol/L 抑制 ASP 刺激的 p-PKCa (26%) 和 p-PKCζ 蛋白 (6%) 表达。与

相应基础状态相比, 17β -雌二醇作用后对 ASP 刺激的 p-PKCa 和 p-PKCζ 蛋白未能显著增加 ($P > 0.05$; 表 2、表 3 和图 3)。

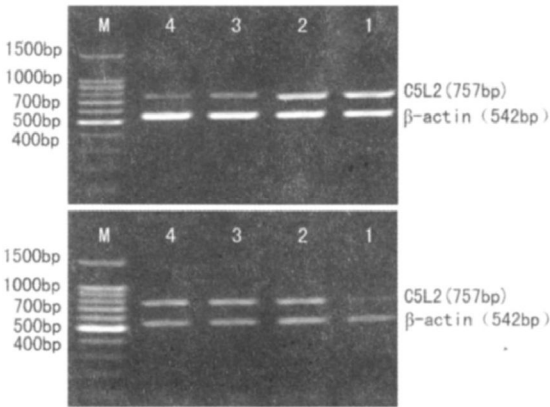


图 1. 17β -雌二醇对 3T3-L1 成熟脂肪细胞(上)和前脂肪细胞(下)促酰化蛋白受体 C5L2 mRNA 表达的影响 M 为相对分子质量,1~4 分别为 0 、 10^{-8} 、 10^{-7} 和 10^{-6} mol/L 组。

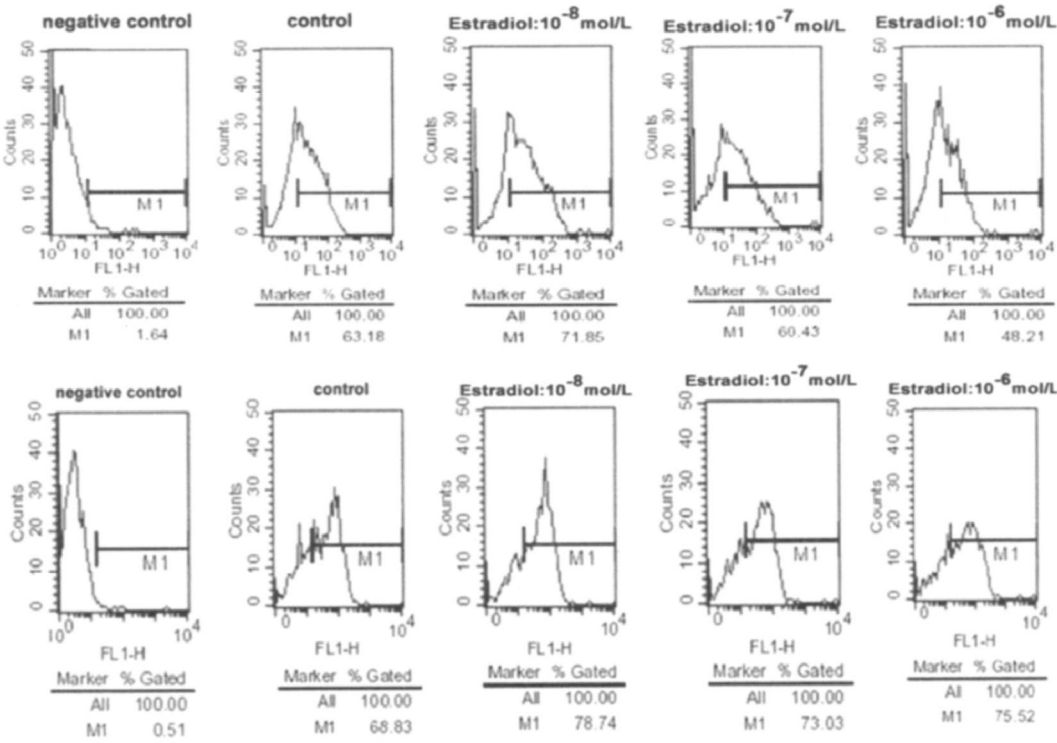


图 2. 17β -雌二醇对 3T3-L1 成熟脂肪细胞(上)和前脂肪细胞(下)促酰化蛋白受体 C5L2 蛋白表达的影响

表 1. 17β -雌二醇对 3T3-L1 成熟脂肪细胞和前脂肪细胞促酰化蛋白受体 C5L2 mRNA 和细胞表面 C5L2 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

17β-雌二醇	C5L2 mRNA($n=4$)		C5L2 蛋白($n=3$)	
	脂肪细胞	前脂肪细胞	脂肪细胞	前脂肪细胞
0 mol/L (对照组)	0.878 ± 0.090	0.455 ± 0.187	45.7% ± 12.2%	51.0% ± 19.9%
10^{-8} mol/L	1.085 ± 0.131	0.593 ± 0.320	51.0% ± 16.9%	51.5% ± 22.2%
10^{-7} mol/L	0.518 ± 0.294 ^a	0.560 ± 0.421	45.1% ± 12.6%	48.9% ± 21.2%
10^{-6} mol/L	0.523 ± 0.247 ^a	0.598 ± 0.397	36.3% ± 14.9% ^a	43.9% ± 30.2%

^a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比。

表 2. 17 β -雌二醇对 3T3-L1 成熟脂肪细胞促酰化蛋白 C5L2 下游信号蛋白表达的影响 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

17 β -雌二醇	Gaq/11		G β		pPKC α		pPKC ζ	
	基础状态	ASP 刺激	基础状态	ASP 刺激	基础状态	ASP 刺激	基础状态	ASP 刺激
0 (对照组)	0.893 \pm 0.155	1.197 \pm 0.235	1.117 \pm 0.099	1.477 \pm 0.402	0.687 \pm 0.075	1.04 \pm 0.193	0.383 \pm 0.078	0.533 \pm 0.196
10 $^{-8}$ mol/L	0.76 \pm 0.312	0.987 \pm 0.205	1.07 \pm 0.195	1.443 \pm 0.30	0.72 \pm 0.156	0.95 \pm 0.262	0.467 \pm 0.189	0.437 \pm 0.20
10 $^{-6}$ mol/L	0.563 \pm 0.217	0.993 \pm 0.13	0.860 \pm 0.365	1.157 \pm 0.419	0.72 \pm 0.33	0.883 \pm 0.206	0.38 \pm 0.28	0.483 \pm 0.265

表 3. 17 β -雌二醇对 3T3-L1 前脂肪细胞促酰化蛋白 C5L2 下游信号蛋白表达的影响 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

17 β -雌二醇	Gaq/11		G β		pPKC α		pPKC ζ	
	基础状态	ASP 刺激	基础状态	ASP 刺激	基础状态	ASP 刺激	基础状态	ASP 刺激
0 (对照组)	0.82 \pm 0.102	1.04 \pm 0.280	0.95 \pm 0.142	1.347 \pm 0.270	0.593 \pm 0.085	0.897 \pm 0.250	0.217 \pm 0.057	0.387 \pm 0.124
10 $^{-8}$ mol/L	0.73 \pm 0.199	1.17 \pm 0.238	0.863 \pm 0.20	1.30 \pm 0.478	0.683 \pm 0.23	0.890 \pm 0.259	0.397 \pm 0.153	0.51 \pm 0.234
10 $^{-6}$ mol/L	0.67 \pm 0.296	0.790 \pm 0.111 ^a	0.633 \pm 0.136	1.063 \pm 0.155	0.57 \pm 0.306	0.66 \pm 0.312	0.367 \pm 0.289	0.363 \pm 0.142

a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比。

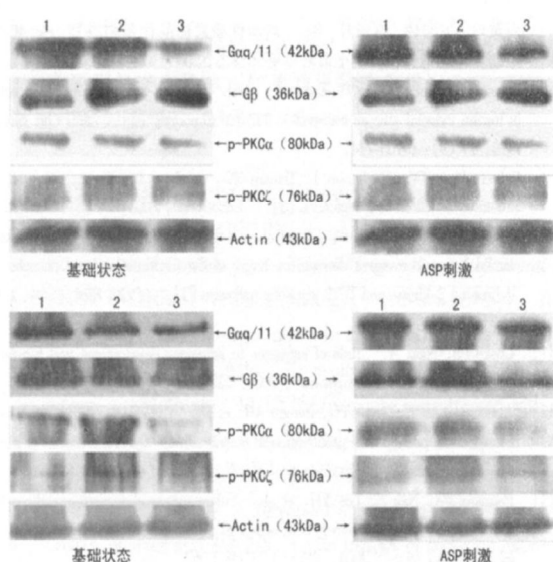


图 3. 17 β -雌二醇对 3T3-L1 成熟脂肪细胞(上图)和前脂肪细胞(下图)G 蛋白、PKC 蛋白及促酰化蛋白刺激时 G 蛋白、PKC 蛋白表达的影响 1~3 分别为 0、10 $^{-8}$ 、和 10 $^{-6}$ mol/L 17 β -雌二醇。

3 讨论

大量研究表明雌激素对胰岛素敏感性的影响存在不同程度的性别和浓度差异^[1]。绝经后妇女血浆雌激素水平下降,补充小剂量雌激素可改善胰岛素抵抗状态,而大剂量雌激素替代治疗反而降低胰岛素的敏感性,加重胰岛素抵抗^[5]。Nagira 等^[6]对 3T3-L1 成熟脂肪细胞研究表明,生理浓度 17 β -雌二醇 (10 $^{-8}$ mol/L) 对胰岛素刺激下的葡萄糖转运能够增加 18.3%,10 $^{-7}$ mol/L 后出现抑制效应,并呈浓度依赖性。目前,雌激素与胰岛素敏感性的关系已得到充分肯定,但有关雌激素调节机体糖、脂代谢的机

制尚未完全阐明。本研究首次提出在雌激素诱导胰岛素抵抗状态下同时存在“ASP 抵抗”。

ASP 是脂肪细胞的一种自分泌激素,是脂肪储备的调节剂,可协调甘油三酯的合成和葡萄糖的转运,改善餐后甘油三酯的清除。ASP 与效应细胞上 G 蛋白偶联受体 C5L2 相互作用,激活细胞内信号传导途径发挥调控细胞内甘油三酯合成的关键酶——二酰基甘油转酰酶和脂肪细胞脂蛋白脂肪酶的活性,从而调节细胞内甘油三酯合成;同时抑制激素敏感性脂肪酶活性,抑制脂肪分解;另一方面,影响糖代谢,调节胰岛素的敏感性。ASP 代谢途径功能失调,将引起一系列糖、脂质代谢紊乱,并认为与肥胖症、糖尿病和心血管疾病密切相关^[2,7]。

本研究首次发现生理浓度 (10 $^{-8}$ mol/L) 的 17 β -雌二醇有利于 ASP 受体 C5L2 mRNA 和细胞表面 C5L2 蛋白的表达,随着浓度的增加,10 $^{-6}$ mol/L 时显著抑制 3T3-L1 成熟脂肪细胞 ASP 受体 C5L2 表达,提示 17 β -雌二醇影响 C5L2 表达存在剂量双向性。由此推测高雌激素水平导致 ASP 受体基因和蛋白表达水平下降,从而影响 ASP 下游分子信号和 ASP 的生物学功能,产生 ASP 抵抗。虽然高浓度 17 β -雌二醇下调前脂肪细胞表面 ASP 受体表达,但不能完全解释雌二醇对前脂肪细胞 ASP 功能的损害作用,可能通过影响 ASP 与 C5L2 的结合能力(有待证实)或者 ASP 下游信号分子,参与调节 ASP 的功能。

ASP 受体 C5L2 属于 G 蛋白偶联受体家族,ASP 与 C5L2 的相互作用,激活 Gaq 和 G β 蛋白及其下游信号分子,参与 ASP 介导的生物学功能。既往研究表明,Gaq/11 和 G β 是胰岛素信号的活性调节分子,参与胰岛素敏感性的调控^[8,9]。本研究中,10 $^{-8}$ mol/

$L \sim 10^{-6}$ mol/L 17β 雌二醇均未能显著调节 ASP 刺激的成熟脂肪细胞 Gαq/11 和 Gβ 蛋白的表达。然而, 17β 雌二醇作用后, 在一定程度上中和了 ASP 促 Gαq/11 和 Gβ 蛋白表达的作用。前脂肪细胞 Gαq/11 和 Gβ 尤其是 Gαq/11 蛋白显著下调, 进而减少 ASP 下游信号分子的传递, 如下面讨论的 PKC 的活性, 从而参与脂肪细胞 ASP 功能失调的调节。ASP 通过 PI3K-PKC 途径促进人皮肤纤维细胞甘油三酯合成^[2], 而非典型的 PKC(主要有 PKCζ/λ) 参与完成胰岛素刺激的脂肪细胞摄取葡萄糖的最后生物学事件^[10]。本研究中生理浓度 17β 雌二醇(10^{-8} mol/L) 有利于脂肪细胞 p-PKCa 和 p-PKCζ 的表达, 高浓度状态下, ASP 激发的 p-PKCa 和 p-PKCζ 的表达出现一定程度损害, 而 17β 雌二醇在生理浓度即开始中和 ASP 的作用。Nagira 等^[6] 研究表明, 10^{-8} mol/L 17β 雌二醇促进胰岛素刺激的胰岛素受体底物 1 酪氨酸磷酸化, 从而激活 P85α 和下游 Akt, 而 10^{-5} mol/L 17β 雌二醇作用相反。同样, 在高浓度雌二醇作用下, ASP 受体及其下游信号分子活性受损, 最终导致 ASP 功能失调。一方面, 雌二醇促进前脂肪细胞增生, 抑制前脂肪细胞分化^[11, 12], 协同 ASP 抵抗导致脂肪细胞甘油三酯沉积障碍, 影响脂肪细胞正常生理功能^[13]; 另一方面, 雌二醇激活激素敏感性脂肪酶, 协同 ASP 抑制激素敏感性脂肪酶活性的作用减弱, 导致成熟脂肪细胞甘油三酯分解过多, 产生大量游离脂肪酸, 进一步加重脂肪细胞功能的失调, 造成恶性循环。

综上所述, 胰岛素抵抗不是机体糖、脂代谢稳态

失衡的唯一表现形式, 高浓度雌激素不仅影响胰岛素敏感性, 还调节脂源性激素 ASP 的生理作用。

[参考文献]

- [1] Livingston C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance [J]. *Clin Sci*, 2002, **102** (2): 151-166.
- [2] Maslowska M, Wang HW, Cianflone K. Novel roles for acylation stimulating protein/C3adesArg: a review of recent in vitro and in vivo evidence [J]. *Vitam Horm*, 2005, **70**: 309-332.
- [3] 温宇, 王宏伟, 吴静, 等. 促酰化蛋白受体 C51.2 在前脂肪细胞分化过程和脂肪酸负荷下的表达研究[J]. *中华医学杂志*, 2007, **87** (36): 2571-574.
- [4] Maslowska M, Legakis H, Assadi F, et al. Targeting the signaling pathway of acylation stimulating protein [J]. *J Lipid Res*, 2006, **47** (3): 643-652.
- [5] Kimmeler R, Heinemann L, Heise T, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women [J]. *Menopause*, 1999, **6** (1): 36-42.
- [6] Nagira K, Sasaoka T, Wada T, et al. Altered subcellular distribution of estrogen receptor alpha is implicated in estradiol-induced dual regulation of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Endocrinology*, 2006, **147** (2): 1020-008.
- [7] 卢慧玲, 王宏伟, 赵华月, 等. 脂源性激素促酰化蛋白在冠心病患者中的变化和意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (7): 629-631.
- [8] Imamura T, Vollenweider P, Egawa K, et al. Gαq/11 protein plays a key role in insulin-induced glucose transport in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, **19** (9): 6765-774.
- [9] Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, et al. Insights into G protein structure, function, and regulation [J]. *Endocr Rev*, 2003, **24** (6): 765-781.
- [10] Kanzaki M, Mora S, Hwang JB, et al. Atypical protein kinase C (PKCζeta/λ) is a convergent downstream target of the insulin-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and TC10 signaling pathways [J]. *J Cell Biol*, 2004, **164** (2): 279-290.
- [11] Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, **229** (11): 1127-135.
- [12] Anderson LA, McTernan PG, Barnett AH, et al. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86** (10): 5045-051.
- [13] Permana PA, Nair S, Lee YH, et al. Subcutaneous abdominal preadipocyte differentiation in vitro inversely correlates with central obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, **286** (6): E958-E962.

(此文编辑 陈临溪, 许雪梅)