

C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 在肥胖及胰岛素抵抗中的研究进展

刘敏, 彭铤, 肖新华

(南华大学附属第一医院内分泌代谢科, 湖南省衡阳市 421000)

[关键词] C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6; 胰岛素抵抗; 肥胖; 脂肪组织炎症

[摘要] C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 (CTRP6) 是 CTRP 超家族中的一员, 诸多研究证明, CTRP 在胰岛素抵抗及肥胖的形成中起到重要作用, 因而研究其参与的作用及具体机制, 有助于为胰岛素抵抗及肥胖的治疗指明方向。文章主要对 CTRP6 的结构、分布及其促进胰岛素抵抗与肥胖的相关生理功能的研究进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research advances of C1q/TNF-related protein-6 in obesity and insulin resistance

LIU Min, PENG Ting, XIAO Xinhua

(Department of Metabolism and Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] C1q/TNF-related protein-6; insulin resistance; obesity; adipose tissue inflammation

[ABSTRACT] C1q/TNF-related protein-6 (CTRP6) is a member of the CTRP superfamily. Recently, researchers have highlighted CTRP6 as a novel adipokine that play an important role in obesity and insulin resistance (IR). Exploring the biological function and molecular mechanism of CTRP6 in adipocytes may provide a new approach to obesity-related metabolic diseases. This paper mainly reviews the research progress of the structure, distribution of CTRP6, and its biological function in the pathogenesis of IR.

脂肪组织不仅是一个单纯的能量储存库, 也是一个新兴的内分泌和免疫活性器官^[1-2], 脂肪组织可分泌多种脂肪因子, 直接或间接影响大脑、心脏、肝脏和肌肉等器官的功能, 而脂肪因子的失调会导致局部或全身性的炎症反应, 从而造成肥胖诱导性的代谢和心血管并发症的发生和发展^[3]。目前研究表明, C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 (C1q/TNF-related protein, CTRP) 家族成员参与调控机体诸多生理和病理过程, 如糖脂代谢、炎症、软骨发生及发育、心肌保护与纤维化、肿瘤等方面。CTRP6 是 CTRP 家族中独特的成员, 在肥胖、糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症调节的发生发展过程中起到重要作用而备受关注。

1 CTRP6 的结构

CTRP6 组成包含高度保守的四个不同的结构

域, 分别与四个不同的功能相联系, 位于 N-末端的信号肽负责引导蛋白质的分泌, 短可变区含有半胱氨酸残基, 其产生二硫键能够组装成高级有序寡聚体。胶原蛋白样结构域包含可变数量的 Gly-X-Y (其中 X 和 Y 表示任何氨基酸), 是形成三聚体的左螺旋结构所必需的, 位于 C1q 的球形结构域, 可以结合广泛的配体并能调节免疫细胞, CTRP6 的结构在整个无脊椎动物进化过程中都是高度保守的, CTRP6 一般以三聚体或者更高级的寡聚体形式存在, 其可以与 CTRP1 形成异源三聚体而存在, 这些不同的聚合形式分别具有不同的信号传导特性^[4-5]。

2 CTRP6 的分布

在 C57BL/6 小鼠的心脏、胰腺、脾脏、肺、肌肉、脑、肾、肝、附睾脂肪、棕色脂肪和皮下脂肪组织中

[收稿日期] 2018-08-09

[修回日期] 2019-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81870595); 湖南省卫计委重大专项课题 (A2017011)

[作者简介] 刘敏, 硕士研究生, 研究方向为肥胖, E-mail 为 954523099@qq.com。通信作者肖新华, 博士后, 教授, 博士生导师, 研究方向为肥胖, E-mail 为 xinhua0102@163.com。

均可检测到 CTRP6 表达,其中心脏、胰腺和皮下脂肪的 CTRP6 表达最丰富。而在人体的多种组织中也能检测到 CTRP6 的存在,但不同的是在子宫、皮肤、肺和胎盘中表达最丰富^[6]。CTRP6 在小鼠中的表达具有显著的性别差异,雌性小鼠脂肪组织中,CTRP6 的 mRNA 表达水平和血清循环 CTRP 含量均比雄性小鼠高,但在人体中,血清 CTRP6 循环水平没有显著差异^[7]。

3 CTRP6 与肥胖

3.1 CTRP6 与脂肪细胞分化

脂肪细胞分化是从前脂肪细胞到脂肪细胞的转化过程,脂肪细胞分化功能失常将会导致脂质堆积,引起肥胖、动脉粥样硬化、脂肪肝、糖尿病等疾病的发生和发展。Wu 等^[8]人发现 CTRP6 的表达在脂肪细胞分化期间出现逐渐下降现象,且 CTRP6 小干扰 RNA (siRNA) 转染 3T3-L1 脂肪细胞后,脂肪细胞中的脂质含量显著降低,脂肪细胞的脂肪形成减少。而在 C2C12 成肌细胞脂肪生成过程中 CTRP6 的表达和分泌明显增加,沉默 CTRP6 的 3T3-L1 脂肪细胞,脂肪生成明显减少,且脂肪生成标记基因(PPAR γ 和 AP2 mRNA)水平也明显降低,因此 CTRP6 可能调节 C2C12 成肌细胞异位脂肪生成^[9]。在脂肪细胞中和成肌细胞脂肪分化过程中,都证实 CTRP6 能够正向调节脂肪细胞分化过程中的脂质代谢,从而促进肥胖的发生。

3.2 CTRP6 与脂肪沉积

Wong 等^[5]人发现 CTRP6 转录物在 8 周龄和 12 周龄的 ob/ob 小鼠中显著上调,Lei 等^[6]人发现 CTRP6 在人网膜和皮下脂肪库中的表达与体质指数(body mass index, BMI)正相关;与瘦型对照相比,在患有和不患有 2 型糖尿病的肥胖个体内脏和皮下脂肪库中 CTRP6 表达显著上调,提示 CTRP6 与人类肥胖也存在正向关联。高脂肪饮食(high fat diet, HFD)喂食的营养性肥胖小鼠内脏(附睾)和皮下(腹股沟)白色脂肪组织中 CTRP6 的表达显著上调。而 Wu 等^[10]人发现,腹膜内注射 CTRP6-shRNA 的 C56BL/6 小鼠在高脂喂养或普通饮食的条件下均比未注射的对照组体质量更轻,而且 HFD 中的沉默小鼠比对照组小鼠腹股沟白色脂肪组织(iWAT)、附睾白色脂肪组织(eWAT)及肝脏的质量均显著降低,证实 CTRP6 敲低后可以减少体内脂肪积累。可见,CTRP6 与白色脂肪的沉积和肝脏的

异位沉积密切相关,但具体机制有待进一步阐明。

3.3 CTRP6 和脂肪组织棕色化

白色和棕色脂肪组织都是人类和动物能量稳态的重要调节系统^[11-12],最近研究发现,白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中的一部分细胞在某些环境或激素因子诱导时表现出“棕色化”的表型,具有潜在的抗肥胖和抗糖尿病作用^[13]。Wu 等人发现与对照组小鼠相比,注射 CTRP6-shRNA 慢病毒的小鼠棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)/米色脂肪比例增大,并且发现其棕色脂肪组织标志物(包括 UCP1、PRDM16、PGC1 α 和 Cidea)表达上调^[10],且 UCP1 和 PGC1 α 的蛋白质水平也有增加趋势,小鼠原代脂肪细胞中进一步确认了这种现象。CTRP6 敲低通过激活 p38MAPK 途径,进而下调 Hedgehog 信号途径促进棕色脂肪形成,并且能上调线粒体代谢因子 NRF-1、TFAM、CPT1 和 Cyt C 的表达。此外,肌细胞中 mtDNA 的消耗会降低胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的表达,从而导致葡萄糖利用受损和胰岛素抵抗^[13],而 Kim 等^[14]人发现 CTRP6 的表达在 mtDNA 耗尽的 C2C12 细胞中上调,提示 CTRP6 确实与线粒体的代谢相关。因此,CTRP6 可能通过调节线粒体生物合成,增加细胞呼吸和其他棕色脂肪选择性基因的表达来抑制脂肪组织棕色化的形成,从而导致胰岛素抵抗及营养性肥胖的发生。

4 CTRP6 与脂肪组织炎症

关于肥胖越来越多的研究集中于免疫炎症领域,代谢性炎症是肥胖及其相关代谢性疾病发生发展的核心环节,脂肪组织作为炎症启动和发生的主要场所,肥胖的发生伴随免疫细胞的进行性浸润^[15-16]。Lei 等^[6]人发现在分离的高脂喂养雌性小鼠脂肪细胞和基质血管部分(stromal vascular fraction, SVF)细胞中,CTRP6 mRNA 的表达较正常饮食组显著增高,且在含有免疫细胞如巨噬细胞,以及内皮细胞和平滑肌细胞的 SVF 细胞中表达为甚。他们发现 CTRP6 敲除小鼠中 CTRP6 的缺失没有改变小鼠的血清脂联素和瘦素水平,而白细胞尤其是单核细胞数量明显减少,组织学显示脂肪组织巨噬细胞浸润内脏脂肪显著减少,CTRP6 敲除小鼠的 eWAT 中促炎性 M1 巨噬细胞标记基因 Cd11c 和 TNF- α 的 mRNA 表达显著降低。目前认为肥胖发生过程中,巨噬细胞在脂肪组织及其他异位脂质沉积组织中浸润由抗炎 M2 型转化为促炎 M1 型,M1/

M2 比例失调从而导致肥胖相关低度慢性炎症^[17-18]。因此,CTRP6 可能通过调节巨噬细胞的极化过程,促进炎症细胞因子的表达,最终导致脂肪炎症的发生。

5 CTRP6 与胰岛素抵抗及糖尿病

肥胖是一种慢性和低度炎症性疾病,它可引起胰岛素抵抗,肥胖与 2 型糖尿病的发生和发展密切相关^[19-20],而脂肪因子被认为在肥胖、胰岛素抵抗及其导致的代谢紊乱发病机制中起着重要的枢纽作用^[21-22]。全基因组关联研究的一项分析也表明,人类 CTRP6 基因是 1 型糖尿病患病风险基因^[23]。在瘦素缺乏的 ob/ob 小鼠中,内脏(附睾)脂肪组织中的 CTRP6 表达上调,罗格列酮可以下调 ob/ob 小鼠中 CTRP6 的表达。缺乏脂联素的小鼠也具有较高的 CTRP6 血清水平。Wang 等^[7]人发现在人体中,血清 CTRP6 水平与糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、2 h-OGTT,空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 胰岛素(insulin 2 hours after meal, 2 h-INS)、HOMA-IR 呈正相关,糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)和 2 型糖尿病个体的血清 CTRP6 水平高于健康对照组,在口服葡萄糖耐量后,血清 CTRP6 浓度表现出与血糖和胰岛素相似的变化。Lei 等^[6]人将培养的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 暴露于高葡萄糖模拟糖尿病状态,发现 CTRP6 的表达显著增高。在非糖尿病瘦小鼠中,CTRP6 过表达小鼠胰岛素释放减少或糖耐量试验葡萄糖清除率减少,表明 CTRP6 对小鼠的胰岛素敏感性具有直接影响^[6]。与糖耐量和胰岛素释放数据一致,在 CTRP6 缺陷小鼠的脂肪组织中胰岛素刺激的 Akt 磷酸化增强,而在过表达 CTRP6 的小鼠中,胰岛素刺激的脂肪组织中 Akt 磷酸化减少^[6]。用重组 CTRP6 蛋白处理成熟小鼠 3T3-L1 脂肪细胞并进行葡萄糖摄取测定,发现 CTRP6 处理显著降低胰岛素刺激脂肪细胞中葡萄糖的摄取,降低脂肪细胞中 Akt 磷酸化水平^[6]。说明 CTRP6 能够通过不同机制作用于脂肪细胞以拮抗胰岛素信号,导致脂肪细胞对胰岛素敏感性受损。

综上所述,CTRP6 研究领域虽然涉及代谢性疾病,但是目前研究还不够深入,例如 CTRP6 对类风湿性关节炎和代谢性炎症的不同调节机制,以及 CTRP6 与其球状结构域对机体的不同作用机制还

不清楚,CTRP6 的多种聚合形态的不同功能也待进一步研究。因此,开展 CTRP6 的深入研究,可能为临床治疗代谢性肥胖、胰岛素抵抗等疾病提供新思路。

[参考文献]

- [1] Lee YS, Li P, Huh JY, et al. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2011, 60(10): 2474-2483.
- [2] McGown C, Biredinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(1): 41-58.
- [3] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85-97.
- [4] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(28): 10302-10307.
- [5] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions[J]. *Biochem J*, 2008, 416(2): 161-177.
- [6] Lei X, Seldin MM, Little HC, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 14836-14850.
- [7] Wang M, Tang X, Li L, et al. C1q/TNF-related protein-6 is associated with insulin resistance and the development of diabetes in Chinese population[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12): 1221-1229.
- [8] Wu WJ, Mo DL, Zhao CZ, et al. Knockdown of CTRP6 inhibits adipogenesis via lipogenic marker genes and Erk1/2 signalling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(5): 554-562.
- [9] Wu W, Sun Y, Zhao C, et al. Lipogenesis in myoblasts and its regulation of CTRP6 by AdipoR1/Erk/PPAR γ signaling pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(6): 509-519.
- [10] Wu W, Zhang J, Zhao C, et al. Lentivirus-mediated CTRP6 silencing ameliorates diet-induced obesity in mice[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 15-23.
- [11] Rosen Evan D, Spiegelman Bruce M. What we talk about when we talk about fat[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 20-44.
- [12] Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 546-559.
- [13] Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid metabolism in humans[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1200-1206.
- [14] Kim MJ, Lee W, Park EJ, et al. Depletion of mitochondrial DNA stabilizes C1q/TNF-related protein 6 mRNA in muscle cells[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(5): 465-470.

(下转第 272 页)

- ABCA1--membrane meso-domain organization and reorganization [J]. FEBS J, 2011, 278(18): 3190-3203.
- [36] Liu W, Qin L, Yu H, et al. Apolipoprotein A-I and adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 expression alleviates lipid accumulation in hepatocytes [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 614-622.
- [37] Glomset JA, Norum KR, King W. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: lipid composition and reactivity in vitro [J]. J Clin Invest, 1970, 188(1-6): 1827-1837.
- [38] Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, et al. Role of LCAT in atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(2): 119-127.
- [39] Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review [J]. J Lipid Res, 2012, 53(8): 1451-1458.
- [40] Luo Y, Tall AR. Sterol upregulation of human CETP expression in vitro and in transgenic mice by an LXR element [J]. J Clin Invest, 2000, 105(4): 513-520.
- [41] Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB, et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway [J]. J Biol Chem, 1997, 272(6): 3137-3140.
- [42] Peet DJ, Turley SD, Ma W, et al. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α [J]. Cell, 1998, 93(5): 693-704.
- [43] Repa JJ, Liang G, Ou J, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXR alpha and LXR beta [J]. Genes Dev, 2000, 14(22): 2819-2830.
- [44] Costet P, Luo Y, Wang N, et al. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor [J]. J Biol Chem, 2000, 275(36): 28240-28245.
- [45] Schwartz K, Lawn RM, Wade DP. ABC1 gene expression and ApoA1-mediated cholesterol efflux are regulated by LXR [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(3): 794-802.
- [46] Malerød L, Juvet LK, Hanssenbauer A, et al. Oxysterol-activated LXR alpha/RXR induces hSR-BI-promoter activity in hepatoma cells and preadipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 299(5): 916-923.
- [47] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis [J]. Mol Cell, 2001, 7(1): 161-171.
- [48] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6): 1050-1059.
- [49] Briand F, Naik SU, Fuki I, et al. Both the peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist, GW0742, and ezetimibe promote reverse cholesterol transport in mice by reducing intestinal reabsorption of HDL-derived cholesterol [J]. Clin Transl Sci, 2009, 2(2): 127-133.
- [50] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events [J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2109-2122.
- [51] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. N Engl J Med, 2012, 367(22): 2089-2099.
- [52] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 376(20): 1933-1942.
- [53] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1217-1227.
- [54] Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism: A rare case report and literature review [J]. Medicine, 2018, 97(14): e0318.
- [55] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2014, 371(25): 2383-2393.
- [56] Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(6): 445-464.
- [57] Han L, Shen WJ, Bittner S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α [J]. Future Cardiol, 2017, 13(3): 259-278.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 266 页)

- [15] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867.
- [16] Lee A, Dixit VD. Energysparing orexigenic inflammation of obesity [J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 10-12.
- [17] Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NO, et al. The macrophage switch in obesity development [J]. Front Immunol, 2015, 6: 637.
- [18] Reitman ML. How does fat transition from white to beige [J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 14-16.
- [19] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease [J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): T47-59.
- [20] Winer DA, Luck H, Tsai S, et al. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance [J]. Cell Metab, 2016, 23(3): 413-426.
- [21] Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response [J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 37: 35-40.
- [22] Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1212: E1-E19.
- [23] Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1399-1401.

(此文编辑 许雪梅)