

3T3-L1 前脂肪细胞烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 亚型功能状态对 chemerin 及其受体 chemerinR 基因表达的影响

吴 静, 卢慧玲, 胡秀芬, 梁晓燕, 林汉华, 王宏伟

(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; 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$; chemerin; chemerin R; 脂解

[摘 要] 目的 观察 3T3-L1 脂肪前体细胞诱导分化过程中 chemerin 及其受体 (chemerinR) 基因表达水平的变化趋势, 及脂肪细胞中非神经元型胆碱能系统尤其是烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 功能状态对前脂肪细胞和诱导分化成熟脂肪细胞中新型促脂解脂肪因子 chemerin 和其受体基因表达水平的影响, 旨在探讨脂肪细胞中非神经元型胆碱能系统对脂解影响的分子机制。方法 “经典激素鸡尾酒法”(1-甲基-3-异丁基黄嘌呤+胰岛素+地塞米松+胎牛血清+DMEM/F12 培养基) 诱导 3T3-L1 前脂肪细胞分化, 并于分化进程中 0 h, 6 h, 12 h, 1 d, 3 d, 6 d 和 9 d 收集细胞并提取总 RNA, RT-PCR 技术检测 chemerin、chemerinR mRNA 时序性变化规律。并加入不同浓度 (10^{-8} mol/L、 10^{-6} mol/L 和 10^{-4} mol/L) 的烟碱样乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 激动剂氯化胆碱和拮抗剂甲基牛扁亭碱, 分别处理 3T3-L1 前脂肪细胞和诱导分化成熟的脂肪细胞 12 h、24 h 和 36 h 后, 抽提总 RNA, RT-PCR 检测 chemerin、chemerinR mRNA 的表达。结果 在诱导 3T3-L1 前脂肪细胞分化成熟的过程中, 二者基因均呈现逐渐升高趋势, 至分化末期表达水平最高。④与相应作用时点的空白对照组比较, 氯化胆碱能显著下调前脂肪细胞 chemerin、chemerinR mRNA 和成熟脂肪细胞中 chemerin mRNA 水平; 甲基牛扁亭碱则明显上调前脂肪细胞 chemerin、chemerinR mRNA 和成熟脂肪细胞中 chemerin mRNA 水平, 上述两种干预均对成熟脂肪细胞中 chemerinR mRNA 水平无明显影响。④且在相同浓度、相同时间干预下, 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 特异性激动剂或拮抗剂对前脂肪细胞中 chemerin、chemerinR mRNA 水平影响均较诱导分化成熟脂肪细胞组显著。结论 前脂肪细胞上烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$, 很可能是介导前脂肪细胞固有胆碱能系统发挥生物学效应的重要物质, 除参与脂解的直接调控外, 还可能通过影响自身脂肪因子的表达实现间接调节。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Functional Effect of nAChR $\alpha 7$ Existed in 3T3-L1 Preadipocyte and Adipocyte on Regulation of Chemerin and ChemerinR Gene Production

WU Jing, LU Hui-Ling, HU Xiu-Fen, LIANG Xiao-Yan, LIN Han-Hua, and WANG Hong-Wei

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

[KEY WORDS] NACH $\alpha 7$; Chemerin; ChemerinR; Lipolysis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of the functional state of nAChR $\alpha 7$ on chemerin and chemerinR gene expression and to initially explore the molecular influencing mechanism of non-cholinergic system to lipolytic hydrolysis in preadipocytes and mature adipocytes. **Method** 3T3-L1 preadipocytes were differentiated with 1-methyl-3-isobutylxanthine + Insulin + Dexamethasone + fetal bovine serum + DMEM/F12. The relatively quantitative RT-PCR was used to detect the expression of chemerin and chemerinR at indicated time point including 0 h, 6 h, 12 h, 1 d, 3 d, 6 d and 9 d during 3T3-L1 cells differentiation, and the gene expression change of chemerin and chemerinR in preadipocytes and fully differentiated adipocytes were observed when cells treated by various concentration (10^{-8} mol/L, 10^{-6} mol/L and 10^{-4} mol/L) of selective nAChR $\alpha 7$ agonist choline chloride or selective nAChR $\alpha 7$ antagonist methyllycaconitine. **Results** The expression of chemerin and chemerinR mRNA was low but detectable in confluent 3T3-L1 preadipocytes. When hormonally stimulated by IBMX + DEX + Insulin, their expression both increased markedly until day 9. ④The results showed that the mRNA level of chemerin in both preadipocytes and adipocytes and that of chemerinR in preadipocytes were significantly increased by methyllycaconitine and down regulated by choline. However, the above nAChR $\alpha 7$ ligands had no obvious effect on chemerinR expression in mature adipocytes. ④The above nAChR $\alpha 7$ ligands have stronger effect on preadipocytes than adipocytes. **Conclusion** nAChR $\alpha 7$ is probably the important factor that allows non-neuronal cholinergic system play biological effect. nAChR $\alpha 7$ mediated lipolysis, in part by directly activating a nicotinic cholinergic receptor located in adipocyte, in part by regulating other lipolysis associated adipokines.

[收稿日期] 2008-05-08

[修回日期] 2008-06-05

[基金项目] 国家自然科学基金(30600213)

[作者简介] 吴静, 博士研究生, 主攻方向为免疫风湿、心血管、脂肪代谢, 联系电话为 027-83663315, E-mail 为 AA412356789@163.com。
通讯作者卢慧玲, 博士, 讲师, 研究方向为脂肪细胞分化、脂肪代谢及胰岛素抵抗, 联系电话为 027-83663315, E-mail 为 huilinglu@yahoo.cn。
胡秀芬, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事脂肪细胞功能和肥胖机制研究。

能量代谢平衡是维持机体正常生理活动的基础,而脂肪细胞的脂解是能量代谢的核心反应之一,脂解障碍,会引发肥胖和胰岛素抵抗等代谢紊乱性疾病^[1]。脂解受多种体液因子调节,并涉及多基因严格的时序性控制,白色脂肪组织本身作为活跃的内分泌器官,可合成并分泌多种脂肪因子诸如抵抗素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),以自分泌或旁分泌的方式参与调控脂肪细胞的脂解过程^[2]。chemerin 是新近发现的参与脂肪细胞脂质代谢调控的新型脂肪因子^[3]。本研究室前期研究证实,脂肪细胞上不仅存在烟碱样胆碱能受体,同时还存在乙酰胆碱酯酶、胆碱乙酰转移酶等胆碱能系统成分,提示脂肪细胞上很可能存在较完善的非神经元型胆碱能系统即固有胆碱能系统,是合成分泌非神经元型乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)的内源性场所。Ach 和 chemerin 均能促进脂肪细胞脂解^[3,4],二者之间可能存在某种直接或间接的联系。本研究以小鼠来源的 3T3-L1 前脂肪细胞和诱导分化成熟的脂肪细胞为研究对象,在观察 chemerin 及其受体(chemerinR)基因时序性表达规律的基础上,分析外源性烟碱样乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 特异性激动剂和拮抗剂对 3T3-L1 前脂肪细胞 chemerin 及 chemerinR 基因表达的影响,以期控制人类肥胖及相关代谢疾病提供新的理论依据和药物靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

3T3-L1 前脂肪细胞株购自 ATCC (Manassas, VA, USA), DMEM/F12 培养基,胰蛋白酶,胎牛血清购于美国 Gibco 公司,分化诱导剂 1-甲基-3-异丁基黄嘌呤(1-methyl-3-isobutylxanthine, IBMX)、地塞米松(dexamethasone, DEX)、胰岛素(insulin, INS)、尼古丁(nicotine)、氯化胆碱(choline chloride)及甲基牛扁亭碱(methyllycaconitine)均购自 Sigma 公司,用于提取 RNA 的 Trizol 由 Invitrogen 生产;AMV 反转录酶、TaqDNA 聚合酶、dNTPs、 $10 \times$ PCR 缓冲液、25 mmol/L $MgCl_2$ 溶液等均为 TaKaRa 公司生产。

1.2 细胞培养

体外培养 3T3-L1 前脂肪细胞,用含 100 kU/L 青霉素、链霉素及体积分数为 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基于 37℃, 5% CO_2 培养箱中培养。2 d 换液一次,细胞融合至约 70% 时,0.25% 胰蛋白酶消化,传代至六孔板或培养瓶中,待细胞生长至完全融合后 48 h (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,48 h 后撤去 IBMX 和 DEX,完全培养基中仅含有胰岛素,继续培养 2 d,后仅含有 10% FBS,2 d 换液 1 次至第 8~9 d,此时 95% 以上的细胞已分化成熟。于分化进程中不同时间点留取细胞 RNA 样品。

1.3 烟碱样胆碱能受体激动剂、拮抗剂干预

体外培养 3T3-L1 前脂肪细胞至完全融合 48 h 后,无血清培养 3 h,之后分别加入尼古丁(10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L)、氯化胆碱(10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L)、甲基牛扁亭碱(10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L)单独孵育不同时间(12 h、24 h 和 36 h),并设立空白对照组,用无血清 DMEM/F12 培养基孵育。

1.4 逆转录聚合酶链反应

按照 Invitrogen 公司 trizol 试剂说明书提取细胞总的 RNA,并对所得 RNA 进行定量和纯度分析, A260/A280 比值均在 1.8~2.0 之间,经琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下观察可见清晰明亮的 28 S 和 18 S 带,二者比值约为 2:1,说明提取的 RNA 完整,纯度高,可用于实验。取 1 μ g RNA 在 10 μ L 体系中逆转录成 cDNA 模板,用于 PCR 检测。采用 primer5 软件自行设计 chemerin、chemerinR 和 β -actin 引物,扩增片段长度分别为 378 bp、360 bp 和 302 bp。chemerin: 上游: 5'-CTG AGG TGA AGC CAT GAA G-3', 下游: 5'-AGA ATT GGG CAG TGG ACT A-3'; chemerinR: 上游: 5'-TGT CAC CCG CTT CCT TTG C-3', 下游: 5'-TCC TCA CTC AGG GCG TTG G-3'; β -actin: 上游: 5'-TCC TCC CTG GAG AAG AGC TA-3'; 下游: 5'-TCA GGA GGA GCA ATG ATC TTG-3'。除了退火温度和循环数,反应程式其他部分均相同: 94℃预变性 5 min, 94℃变性 30 s, 不同温度下退火 45 s, 72℃延伸 1 min, 循环结束后 72℃再延伸 10 min, 降至 4℃。扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,用美国 UVP 凝胶成像分析管理系统对电泳谱带进行半定量分析,结果以“目的基因/ β -actin”比值表示。

1.5 统计学分析

以 Graphpad Prism 4.03 软件进行统计学分析,各组测定数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以配对 t 检验对实验数据进行分析处理。

2 结果

2.1 chemerin 和 chemerinR 分化进程中的时序性表达规律

Chemerin 及其受体 chemerinR mRNA 水平在 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程中表达逐渐升高,至分

化末期(9 d)表达水平最高。其中, chemerin mRNA 于诱导刺激后 6 h 与诱导分化前即有显著性统计学差异($P < 0.01$), 之后除分化 12 h~1 d、分化 3~6 d 两时间点间表达水平差异无显著性外, 余各时间点

之间表达水平差异均有统计学意义。同分化起始点表达水平相比, chemerinR mRNA 于分化后 3 d 显著升高($P < 0.01$), 之后各时间点间 mRNA 水平均存在显著性统计学差异。

表 1. 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程中 chemerin 及其受体基因的时序性变化

分 组	0 d	6 h	12 h	1 d	3 d	6 d	9 d
chemerin	0.62 ± 0.15	0.88 ± 0.24 ^b	1.30 ± 0.13 ^b	1.34 ± 0.16 ^b	1.60 ± 0.27 ^b	1.76 ± 0.13 ^b	1.85 ± 0.21 ^b
chemerinR	0.49 ± 0.12	0.51 ± 0.26	0.56 ± 0.12	0.60 ± 0.17	0.72 ± 0.18 ^b	0.93 ± 0.23 ^a	1.27 ± 0.19 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与诱导分化起始点相比较。

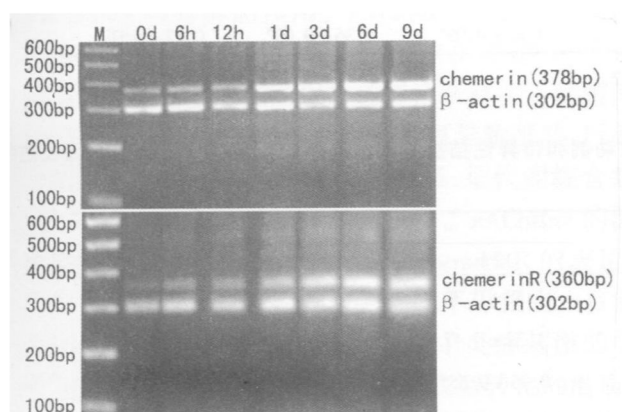


图 1. 3T3-L1 分化过程中 chemerin 及 chemerinR 时序性表达规律 RT-PCR 电泳图 上图为 chemerin, 下图为 chemerinR, M 为 Mark。

2.2 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 激动剂、拮抗剂干预下 3T3-L1 前脂肪细胞 chemerin 和 chemerinR 基因表达水平的变化

nAChR $\alpha 7$ 配体氯化胆碱以剂量依赖方式抑制前

脂肪细胞中 chemerin mRNA 的表达(表 2), 与此同时, 对前脂肪细胞上 chemerin 受体基因的表达也有剂量依赖性下调效应(表 3)。 10^{-4} mol/L 的氯化胆碱可发挥最大抑制作用, 与平行空白对照组相比, 可分别抑制为 65.23% (10^{-4} mol/L 组 12 h 比对照组 12 h, $P < 0.01$), 54.56% (10^{-4} mol/L 组 24 h 比对照组 24 h, $P < 0.01$), 51.48% (10^{-4} mol/L 组 36 h 比对照组 36 h, $P < 0.05$) 的 chemerin 基因表达; 抑制为 55.42% (10^{-4} mol/L 组 12 h 比对照组 12 h, $P < 0.05$), 44.09% (10^{-4} mol/L 组 24 h 比对照组 24 h, $P < 0.01$), 82.67% (10^{-4} mol/L 组 36 h 比对照组 36 h, $P < 0.001$) 的 chemerinR 的基因表达。nAChR $\alpha 7$ 特异性拮抗剂甲基牛扁亭碱干预细胞后, 前脂肪细胞中 chemerin mRNA 水平呈剂量依赖性上调(表 2), chemerinR mRNA 仅在干预时间达 36 h 时才出现较显著的剂量依赖性升高效应(表 3)。

表 2. 不同浓度和作用时间情况下, 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 特异性激动剂和特异性拮抗剂对前脂肪细胞上 chemerin 基因表达水平的影响

分 组	甲基牛扁亭碱			氯化胆碱		
	12 h	24 h	36 h	12 h	24 h	36 h
对照组	0.64 ± 0.12	0.76 ± 0.18	0.75 ± 0.10	0.64 ± 0.12	0.76 ± 0.18	0.75 ± 0.10
10^{-8} mol/L	0.74 ± 0.19	0.78 ± 0.19	0.77 ± 0.10	0.53 ± 0.12	0.48 ± 0.21	0.45 ± 0.08
10^{-6} mol/L	0.90 ± 0.13	0.98 ± 0.19	0.88 ± 0.05	0.31 ± 0.12 ^a	0.44 ± 0.20	0.38 ± 0.08 ^a
10^{-4} mol/L	1.09 ± 0.30	1.42 ± 0.32 ^b	1.03 ± 0.14 ^a	0.22 ± 0.12 ^b	0.34 ± 0.21 ^b	0.36 ± 0.08 ^a

a 为 $P < 0.05$; b 为 $P < 0.01$, 与相应时点的空白对照组比较。

2.3 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 激动剂、拮抗剂干预下 3T3-L1 成熟脂肪细胞 chemerin 和 chemerinR 基因表达水平的变化

随着无血清培养时间的延长, 成熟脂肪细胞中 chemerin 及 chemerinR mRNA 的表达无明显变化(P

< 0.05)。甲基牛扁亭碱组 chemerin 基因表达均较平行对照组高, 其中以 10^{-4} mol/L 浓度干预 24 h 和 36 h, 升高较明显, 差异有显著性(表 4)。氯化胆碱处理组与对照组相比, chemerin 基因表达则受到抑制, 其中 10^{-6} mol/L 浓度处理 12 h 与 36 h, chemerin

基因水平分别下调 38. 94% ($P < 0. 05$) 和 46. 64% ($P < 0. 01$), 而 10^{-4} mol/L 浓度处理 12 h 与 36 h, chemerin 基因水平则分别下调 47. 15% ($P < 0. 05$) 和 52. 34% ($P < 0. 01$)。各浓度一定时点处理组 chemerinR 基因水平变化无统计学意义。

表 3. 不同浓度和作用时间情况下, 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 特异性激动剂和特异性拮抗剂对前脂肪细胞上 chemerinR 基因表达水平的影响

分 组	甲基牛扁亭碱			氯化胆碱		
	12 h	24 h	36 h	12 h	24 h	36 h
对照组	0. 47 \pm 0. 11	0. 65 \pm 0. 09	0. 70 \pm 0. 13	0. 47 \pm 0. 11	0. 65 \pm 0. 09	0. 70 \pm 0. 13
10^{-8} mol/L	0. 49 \pm 0. 08	0. 66 \pm 0. 04	1. 61 \pm 0. 27 ^c	0. 39 \pm 0. 06	0. 54 \pm 0. 07	0. 47 \pm 0. 12 ^a
10^{-6} mol/L	0. 52 \pm 0. 13	0. 72 \pm 0. 27	1. 70 \pm 0. 27 ^c	0. 36 \pm 0. 02	0. 47 \pm 0. 09	0. 21 \pm 0. 05 ^c
10^{-4} mol/L	0. 55 \pm 0. 15	0. 79 \pm 0. 14	1. 81 \pm 0. 32 ^c	0. 21 \pm 0. 05 ^a	0. 36 \pm 0. 09 ^b	0. 12 \pm 0. 03 ^c

a 为 $P < 0. 05$, b 为 $P < 0. 01$, c 为 $P < 0. 001$, 与相应时点的空白对照组比较。

表 4. 不同浓度和作用时间情况下, 烟碱样胆碱能受体 $\alpha 7$ 特异性激动剂和特异性拮抗剂对成熟脂肪细胞上 chemerin 基因表达水平的影响

分 组	甲基牛扁亭碱			氯化胆碱		
	12 h	24 h	36 h	12 h	24 h	36 h
对照组	1. 58 \pm 0. 38	1. 65 \pm 0. 57	1. 87 \pm 0. 46	1. 58 \pm 0. 38	1. 65 \pm 0. 57	1. 87 \pm 0. 46
10^{-8} mol/L	1. 72 \pm 0. 49	1. 70 \pm 0. 06	12. 00 \pm 0. 52	1. 32 \pm 0. 47	1. 33 \pm 0. 33	1. 25 \pm 0. 35
10^{-6} mol/L	1. 83 \pm 0. 69	2. 11 \pm 0. 45	2. 37 \pm 0. 65	0. 96 \pm 0. 55 ^a	1. 10 \pm 0. 30	0. 99 \pm 0. 32 ^b
10^{-4} mol/L	1. 91 \pm 0. 79	2. 50 \pm 0. 82 ^b	2. 74 \pm 0. 82 ^b	0. 83 \pm 0. 54 ^a	0. 85 \pm 0. 26	0. 89 \pm 0. 31 ^b

a 为 $P < 0. 05$, b 为 $P < 0. 01$, 与相应时点的空白对照组比较。

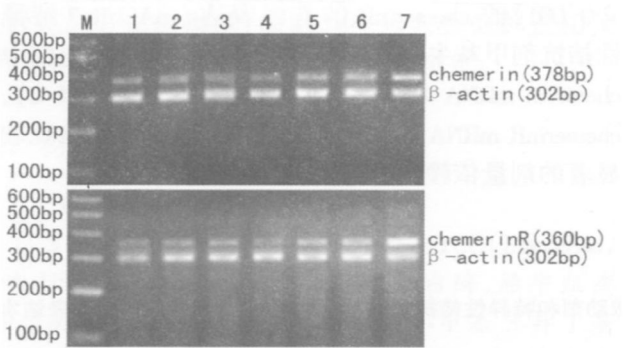


图 2. 不同干预下前脂肪细胞 chemerin 及 chemerinR RT-PCR 电泳图 上图为 chemerin, 其中 1 为 12 h 空白对照组, 2~ 4 为 12 h 的 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 氯化胆碱处理组, 5~ 7 为 12 h 的 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 甲基牛扁亭碱处理组。下图为 chemerinR, 其中 1 为 36 h 空白对照组, 2~ 4 为 36 h 的 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 氯化胆碱处理组, 5~ 7 为 36 h 的 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 甲基牛扁亭碱处理组, M 为 Mark。

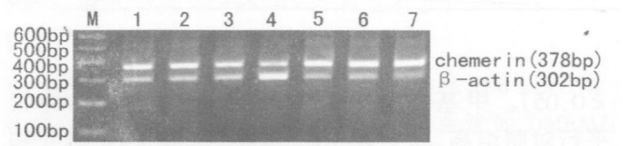


图 3. 不同干预下成熟脂肪细胞 chemerin RT-PCR 电泳图 1 为 12 h 空白对照组, 2~ 4 为 12 h 的 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 氯化胆碱处理组, 5~ 7 为 12 h 的 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 甲基牛扁亭碱处理组。

3 讨论

非神经元型胆碱能系统是神经系统外 Ach 合成机制, 广泛分布于体内各种细胞与组织中, 目前研究最多最为深入的主要集中在树突状细胞、淋巴细胞、粒细胞、肥大细胞、胶质细胞及巨噬细胞等免疫活性细胞^[5]。在这些细胞中, Ach 作为局部信号物质, 以自分泌或旁分泌的方式, 参与细胞增殖、分化、成熟及免疫等多种生命活动的调节。

本研究以体外培养的 3T3-L1 前脂肪细胞为研究对象, 观察了脂肪细胞诱导分化过程中促脂解脂肪因子 chemerin 及其受体基因表达水平的变化趋势。结果发现, chemerin 及其受体基因均表达于 3T3-L1 脂肪细胞中, 且随脂肪细胞分化成熟、胞内脂质不断积聚其表达水平有渐升趋势, 提示 chemerin 可能通过自分泌或旁分泌形式参与脂肪细胞分化进程, 并可能是与脂肪细胞成熟、抑制脂质过度积聚相关基因。

脂肪组织中经常进行脂肪合成与分解的动态底物循环, 循环的方向取决于机体对能量的需求程度^[6]。脂肪动员速率主要受激素和代谢调节, 而这些激素不仅包括胰岛素、儿茶酚胺、利纳肽、生长激素等^[7], 还包括由脂肪细胞自身合成、通过自分泌或

旁分泌途径与脂肪细胞上相应受体结合、继而调节脂解过程的脂肪因子包括 chemerin、抵抗素、肿瘤细胞坏死因子 α 、白细胞介素 6 等^[8]。本研究选取 nAChR $\alpha 7$ 受体特异性激动剂氯化胆碱和拮抗剂甲基牛扁亭碱干预前脂肪细胞和脂肪细胞,功能性激动和阻断 nAChR $\alpha 7$,观察对 chemerin 及其受体表达的影响。结果发现,nAChR $\alpha 7$ 功能状态与前脂肪细胞上 chemerin 和 chemerinR 表达水平均呈现明显的负相关。提示在脂肪细胞分化前和成熟后两种功能状态下,nAChR $\alpha 7$ 功能活跃对 chemerin mRNA、chemerinR mRNA 均有抑制作用。nAChR $\alpha 7$ 的激活抑制成熟脂肪细胞中 chemerin 和 chemerinR 的表达,可能与调节成熟脂肪细胞脂解保持适度活跃有关。脂解障碍包括脂解不足和脂解过度,前者可导致肥胖,后者则使得游离脂肪酸的血浆水平升高,是代谢综合症发生时血脂障碍的重要原因之一^[9]。nAChR $\alpha 7$ 的激活抑制前脂肪细胞中 chemerin 和 chemerinR 的表达,其病理生理学机制可能与成熟细胞不尽相同。目前研究认为,前脂肪细胞是脂肪组织中炎症刺激的主要“感受器”之一,具备向巨噬细胞表型转化的潜质,并可分泌多种因子。chemerin 具有潜在的趋化因子特性^[3,10],前脂肪细胞也可能通过分泌 chemerin,诱导树突状细胞和巨噬细胞等高表达 chemerinR 的免疫活性细胞游走至局部脂肪组织并活化释放肿瘤细胞坏死因子 α 、白细胞介素 6 等炎症因子,脂肪组织中尤其是前脂肪细胞和巨噬细胞相互影响,在局部脂肪组织形成一个炎性“正反馈环”^[11],升高的 TNF- α 、白细胞介素 6 等能够加速成熟脂肪细胞脂解,促使大量游离脂肪酸从脂肪细胞中外溢,从而促进胰岛素抵抗的发生。胰岛素抵抗很可能不是机体糖、脂代谢稳态失衡的唯一表现形式,胰岛素抵抗的概念不仅仅是狭义的胰岛素自身,而是由多种因素包括儿茶酚胺抵抗造成脂解异常^[7]和脂源性激素 leptin 抵抗^[12]、adiponectin 抵抗^[13]等参与的“胰岛素抵抗态”,这种状态实质上代表一种普遍意义的脂肪抵抗状态。而前脂肪细胞上活化的 nAChR $\alpha 7$,可能通过下调自身 chemerin 及其受体的表达,一方面对抗 chemerin 的趋化效应,抑制免疫细胞活性;另一方面则对抗多种因子造成的成熟脂肪细胞脂解过度,抑制游离脂肪酸外溢。

关于固有胆碱能系统通过 nAChR $\alpha 7$ 影响前脂

肪细胞中脂肪因子 chemerin/chemerinR 基因表达的详细分子机制尚不十分清楚,相关文献报道提示可能通过如下机制^[5]:抑制下游核因子 κB 信号途径下调其基因转录,④募集胞浆中酪氨酸酶 Jak2 到 nAChR $\alpha 7$ 的胞浆端,继而磷酸化转录因子 STAT3,激活 STAT3 和 SOC3 信号级联。还需要进一步深入研究。

总之,前脂肪细胞可合成分泌 Ach,并在一定程度上胞外激活 nAChR $\alpha 7$,抑制 chemerin/chemerinR 的表达,从而为实现不同病理生理状态下能量分配的均衡性奠定分子基础。至于是否有脂肪细胞上的其它胆碱能受体参与及前脂肪细胞上固有胆碱能系统与糖、脂代谢的关系尚需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Granneman JG, Moore HP. Location, location: protein trafficking and lipolysis in adipocytes [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, **19** (1): 3-9.
- [2] Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, **19** (4): 130-137.
- [3] Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **362** (4): 1 013-018.
- [4] An Z, Wang H, Song P, et al. Nicotine-induced activation of AMP-activated protein kinase inhibits fatty acid synthase in 3T3L1 adipocytes: a role for oxidant stress [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282** (37): 26 793-801.
- [5] Grando SA, Kawashima K, Kirkpatrick CJ, et al. Recent progress in understanding the non-neuronal cholinergic system in humans [J]. *Life Sci*, 2007, **80** (24-25): 2 181-185.
- [6] Mori S, Nojiri H, Yoshizuka N, et al. Rapid desensitization of lipolysis in the visceral and subcutaneous adipocytes of rats [J]. *Lipids*, 2007, **42** (4): 307-314.
- [7] Jocken JW, Blaak EE. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity [J]. *Physiol Behav*, 2008, **94** (2): 219-230.
- [8] Rae C, Robertson SA, Taylor JM, et al. Resistin induces lipolysis and re-esterification of triacylglycerol stores, and increases cholesteryl ester deposition, in human macrophages [J]. *FEBS Lett*, 2007, **581** (25): 4 877-883.
- [9] Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome [J]. *Prog Lipid Res*, 2008, **47** (5): 307-318.
- [10] Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, et al. The role of chemerin in the colorization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues [J]. *Blood*, 2007, **109** (9): 3 625-632.
- [11] Goralski KB, McCarthy TC, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282** (38): 28 175-188.
- [12] Yan E, Chen S, Hong K, et al. Insulin, hs-CRP, Leptin, and Adiponectin, an analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, **6** (1): 64-73.
- [13] Stern N, Osher E, Greenman Y. Hypoadiponectinemia as a marker of adipocyte dysfunction—part II: the functional significance of low adiponectin secretion [J]. *J Cardiometa Syndr*, 2007, **2** (4): 288-294.

(此文编辑 李小玲)