

# 脂联素的研究现状

杜文华 综述, 石建华, 黄咏齐 审校

[关键词] 脂肪组织; 脂联素; 结构; 基因; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 329 [文献标识码] A

近年的研究表明, 脂肪组织不仅是能量储存器官, 也是活跃的内分泌器官, 由脂肪组织专一表达的脂联素通过其受体调节内皮功能、免疫功能、糖脂代谢, 抗胰岛素抵抗及动脉粥样硬化, 在代谢性疾病的发生、进展中发挥了重要作用。

## 1 脂联素(adiponectin)的结构及基因

脂联素是脂肪组织特异性分泌的一种胶原样细胞因子。Scherer等<sup>[1]</sup>首先从幼鼠脂肪细胞中克隆出脂联素的cDNA, 并将脂联素称为Acrp30(30 kDa脂肪补体相关蛋白), 后又称AdPQ<sup>2</sup>、GBP28(28 kDa凝胶结合蛋白)<sup>[3]</sup>、aP1(脂肪组织最丰富的基因转录产物)<sup>[3]</sup>。人脂联素由244个氨基酸组成(鼠的脂联素由247个氨基酸组成)<sup>[4]</sup>, 包括N端信号肽、氨基端非螺旋功能区、胶原结构域以及C端球形结构域(gAcrp), 翻译后修饰为8种不同的同源蛋白。胰蛋白酶裂解后得到球形结构域(gAcrp), 活性远远大于脂联素, 而且与α1和TNF-α家族具有结构同源性<sup>[1]</sup>。脂联素通过3个球形结构域单体连接成三聚体, 4~6个三聚体通过胶原结构域连接成低聚体或者高级结构, 其血浆的浓度为5~30 μg/ml<sup>[5]</sup>, 有全长和球形两种循环形式。

人类脂联素基因位于染色体3q27, 全长约17 kb, 由3个外显子和2个内含子组成<sup>[4, 6]</sup>, 该基因的调控序列含有公认的启动子元件, 但无TATA盒<sup>[6]</sup>。小鼠的脂联素基因位于16号染色体, 与人脂联素基因在cDNA水平有85%的同源性。

## 2 脂联素合成及分泌的影响因素

2.1 遗传 血浆脂联素水平的可加性遗传率为46%<sup>[7]</sup>, 外

显子2的基因多态性及外显子3的错义突变均可影响脂联素水平<sup>[8, 9]</sup>。

2.2 胰岛素 体外研究发现胰岛素对脂联素基因表达的调控因剂量和持续时间的不同而不同<sup>[1, 10]</sup>。胰岛素对脂联素的促进作用需要胰岛素信号活动的中间产物——磷脂酰肌醇-3激酶(PBK)<sup>[10]</sup>。

2.3 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) 核激素受体 PPAR-γ是脂肪细胞特异性分化转录因子。PPAR-γ的特异性高亲和力配体——噻唑烷二酮类药物(TZDs)可通过PPAR-γ以剂量-时间依赖方式增强脂联素mRNA表达和分泌, 提高IR和糖尿病个体血浆脂联素浓度<sup>[5]</sup>; 还通过IR状态下产生过量TNF-α, 通过抑制脂联素启动子的活性而剂量依赖性地降低脂联素的表达, TZDs通过对脂联素启动子的直接效应和(或)拮抗TNF-α对启动子的效应而诱导脂联素的产生<sup>[5]</sup>。Chinetti等<sup>[11]</sup>发现脂联素受体(AR)1和AR2表达受PPAR-γ和PPAR-α的诱导。

2.4 β肾上腺素能受体激动剂 β肾上腺素能受体激动剂能够:(1)通过G(s)蛋白(鸟嘌呤核苷酸结合刺激蛋白)-PKA依赖途径使脂联素基因表达下调<sup>[12]</sup>; (2)形成一种无翻译后修饰的脂联素, 其限制在部分胞质中且生物活性降低<sup>[13]</sup>。

2.5 性激素 许多研究都显示雄性激素可以降低脂联素浓度<sup>[4, 10, 14]</sup>。

2.6 脂联素 有实验证明, 脂联素可以诱导其自身基因的表达, 因此血液中脂肪组织来源的脂联素可能通过诱导局部组织脂联素的表达以保持其靶细胞的胰岛素敏感性。

2.7 白色脂肪数量 Halleux等<sup>[10]</sup>研究认为增加白色脂肪的数量可以引起一种至今仍未清楚的蛋白的表达, 它可以使脂联素的mRNA的表达不稳定, 从而减少脂联素蛋白的合成。

[收稿日期] 2006-08-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30440026)

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院内分泌科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 杜文华(1979-), 女, 硕士研究生。

[通讯作者] 石建华, 主任医师, 教授。

物, 如牛肉、鲤鱼、桔子、西瓜、香蕉等。

## 3 讨论

长期以来, 许多学者一直在探索治疗脑梗死的有效方法, 但是至今, 所有的方法均不能达到较明显的效果<sup>[6]</sup>。依达拉奉是一种小分子量的自由基清除剂, 其血脑屏障穿透率约为60%, 静脉给药可清除大脑内具有高度细胞毒性羟自由基和其它毒性的氧自由基, 抑制羟自由基依存性和非依存性脂质过氧化路径, 抑制脑水肿和脑组织损伤, 并抑制脑内白三烯的合成, 从而成为一种新型的脑神经保护剂。本组40例经应用依达拉奉治疗及对症护理后, 日常生活能力有不同程度的提高, 致残率较以往降低, 取得较为满意的效果。

## [参考文献]

[1] 辛胜利. 小剂量低分子肝素钠治疗急性脑梗死疗效观察[J].

蚌埠医学院学报, 2006 31(1): 70-71

- [2] 王辉. 力源精纯纤酶治疗脑梗死22例分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2005, 30(6): 530-531.
- [3] 中华神经科学会、中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议通过. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996 29(6): 381-383
- [5] 梁玉宏. 脑卒中急性期的并发症及处理[J]. 国外医学·脑血管疾病分册, 1996, 4(1): 39-41
- [6] 黄凤泰. 急性脑梗塞早期溶栓治疗的观察与护理[J]. 护士进修杂志, 1998, 13(8): 39-41
- [7] 孙荣, 段晓侠. 急性脑梗死动脉介入溶栓治疗的护理[J]. 蚌埠医学院学报, 2001 26(4): 372

### 3 脂联素的分子受体

Yamauchi 等<sup>[14]</sup>研究发现高度保守的脂联素受体 (AR) 有两种构成: AR1 和 AR2。AR 包含 7 个跨膜结构域, 但它们的 N 端在细胞内, 而 C 端在细胞外, 这与 G 蛋白连接受体 (GPCRs) 的结构相反, 因此 AR 可能不通过与 G 蛋白偶联发挥作用, 而直接与下游信号分子作用, 传递信息<sup>[14]</sup>。不同的脂联素与不同的受体结合, 敏感性不同<sup>[14]</sup>。AR1 主要表达在骨骼肌细胞, 而 AR2 只表达在肝细胞<sup>[14]</sup>。内皮细胞、动脉硬化灶和单核细胞均已证明表达 AR<sup>[11]</sup>。大动脉内皮细胞和胰岛  $\beta$  细胞同时表达 AR1 和 AR2 两种受体, 但是优先表达 AR1 的 mRNA<sup>[15]</sup>。

### 4 脂联素的作用及机制

4.1 减轻体重 脂联素减轻体重是通过作用大脑而实现的<sup>[16]</sup>。脂联素经静脉注射后进入脑脊液, 主要通过刺激能量消耗来减轻体重, 增加促肾上腺皮质激素释放激素的表达, 促进瘦素对产热及血脂水平的调节作用。此外, 脂联素还可以显著诱导  $F_0$  的免疫反应, 黑皮质素路径可能是它的作用途径。

4.2 调节糖代谢 全长和球形脂联素不但增加 C2C12 肌细胞的 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 的磷酸化引起丙二酰 CoA 活性下降和碳酸酐酶 (ACC) 活性升高, 还增加 PPAR $\alpha$  和丝裂素活化蛋白激酶 P38 (P38MAPK) 的活性<sup>[14]</sup>, 而后者可通过直接使 PPAR $\alpha$  磷酸化提高 PPAR $\alpha$  的转录活性及共转录因子 PGC-1 的磷酸化, 加速脂肪酸氧化, 激活的 PGC-1 可提高 GLUT4 的转录活性, 促进糖转运<sup>[17]</sup>。有报道脂联素可抑制棕榈酸、炎症因子白细胞介素  $\beta$  和干扰素  $\gamma$  导致的  $\beta$  细胞凋亡<sup>[18]</sup>, 而这种抗自身免疫和脂毒性凋亡的作用并不通过抑制核因子 (NF) $\kappa$ B 通路来实现<sup>[18]</sup>。脂联素调节肝脏糖异生磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 和葡萄糖-6 磷酸酶 (G-6-Pase) 转录<sup>[17]</sup>。脂联素尚能通过降低餐后血清游离脂肪酸和增强肝细胞对胰岛素的敏感性而抑制肝葡萄糖输出<sup>[19]</sup>。脂联素可能通过抑制 TNF- $\alpha$  通路增强胰岛素 PI3K 通路, 增强胰岛素的敏感性<sup>[20]</sup>。 $\beta$  细胞是脂联素直接作用的靶细胞, 血清脂联素浓度和  $\beta$  细胞上脂联素受体的多少决定了脂联素对  $\beta$  细胞的作用强弱<sup>[21]</sup>, 提示脂联素对调节糖代谢有着双重作用, 即增强胰岛素敏感性及改善  $\beta$  细胞功能。

4.3 调节脂代谢 研究表明, 前脂肪细胞是脂联素作用的直接靶位点, 从而建立了脂肪调节的旁分泌负性调节环。在骨骼肌和肝脏中, 脂联素通过激活 AMP 活性蛋白激酶而刺激糖的利用, 同时激活了磷酸酰基辅酶 A 碳酸酶, 增加了脂肪酸的氧化和糖的摄取。脂联素还能增加 CD36 脂酰 CoA 氧化酶、非偶联蛋白 2 等分子的表达, 由于这些分子参与了脂肪酸转运、脂肪酸氧化和能量释放过程, 从而减少了血清三酰甘油的浓度和游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA)<sup>[18]</sup>。脂联素还通过增加肌肉中脂肪酸转运蛋白-1 mRNA 水平, 增加其对 FFA 的清除作用<sup>[20]</sup>。

4.4 抗炎 目前认为脂联素至少通过两方面调节炎症反应: 抑制巨噬细胞前体细胞的生长和抑制成熟巨噬细胞功能。前者在炎症反应的晚期可能防止炎症的慢性持续, 后者在炎症早期发挥重要作用。脂联素能够抑制粒-巨噬细胞集落形成单位、巨噬细胞集落形成单位、粒细胞集落形成单

位<sup>[22]</sup>, 主要通过诱导骨髓单核祖细胞系的凋亡抑制其增殖, 其机制之一为通过下调一些凋亡相关基因的表达如 bcl2, bcl-x 等抗凋亡基因来诱导细胞凋亡, 而对凋亡诱导基因无影响<sup>[22]</sup>。脂联素抑制成熟巨噬细胞的功能的作用不是通过杀灭巨噬细胞, 而是部分通过  $C1q$  受体 ( $C1qR$ ) 使巨噬细胞吞噬功能降低; 同时脂联素使脂多糖诱导的 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达减少, 该机制尚不明了, 但排除了通过中和脂多糖或其受体方式的机制<sup>[23]</sup>。

4.5 抗动脉粥样硬化 (AS) 脂联素能够剂量依赖性地抑制由 TNF- $\alpha$  诱导的黏附因子、单核-巨噬细胞和 T 淋巴细胞血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、E 选择素 (E-selectin) 和人类大血管内皮细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达<sup>[24]</sup>, 这种效应并不影响 TNF- $\alpha$  与其受体的相互作用, 是通过 cAMP 蛋白激酶 A 通道抑制内皮细胞的 NF- $\kappa$ B 信号系统实现的<sup>[25]</sup>。脂联素显著抑制巨噬细胞的吞噬活性<sup>[23]</sup> 及向泡沫细胞的转化; 抑制动脉血管内皮细胞、平滑肌细胞 (SMC) 的增殖、分化及向皮下损伤区的迁移, 从而通过抑制动脉粥样硬化灶的形成而直接发挥血管保护作用。研究发现生理浓度的脂联素即可显著抑制巨噬细胞内酯类的沉积, 降低细胞内胆固醇酯的含量, 剂量依赖性地抑制巨噬细胞对乙酰化 LDL 的摄取, 且脂联素在 mRNA 和蛋白质水平抑制 A 型清道夫受体的表达, 但并不影响 CD36 的表达<sup>[26]</sup>。进一步研究发现脂联素可以同时抑制 4 个胆固醇酰基转移酶-1 (ACAT-1) mRNA 转录子的表达, 少量的脂联素即可使 ACAT-1 蛋白表达减少, 活性降低<sup>[27]</sup>。在培养的平滑肌细胞中观察脂联素减少由血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、肝素结合表皮生长因子样生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF) 和基本成纤维生长因子诱导的 DNA 合成及细胞增殖和迁移<sup>[28]</sup>。在血管平滑肌细胞中, 脂联素作为血小板分泌的生长因子-BB 结合蛋白直接与 PDGF-BB 结合, 阻止 PDGF 与人体动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cells, HASMCs) 的结合, 从而抑制了生长因子激发的血管平滑肌的细胞外信号相关激酶信号, 也即阻止了 PDGF $\beta$  受体介导的有丝分裂信号, 但却不影响 PDGF-AA 或 HB-EGF 与 HASMCs 的结合<sup>[29]</sup>。脂联素抑制 PDGF-BB 诱导的 p42/44 细胞外信号相关激酶 (extracellular signal related kinase, ERK) 的磷酸化, 进而抑制  $\beta$  受体的自动磷酸化, 它也抑制 PDGF-AA 或 HB-EGF 刺激的 ERK 磷酸化<sup>[29]</sup>。脂联素除了抑制氧化的低密度脂蛋白 ( $\alpha$ LDL) 诱发的超氧化物的释放及 p42/p44MAPK 的激活外, 还抑制了其诱导的细胞增殖, 同时通过改善  $\alpha$ LDL 对 eNOS 的抑制增加 NO 的生成<sup>[15]</sup>。在健康人群中血清脂联素水平与心率校正后的 QT 间期呈显著负相关, 显示脂联素有直接预防血管疾病的作用<sup>[30]</sup>。研究显示脂联素是动脉粥样硬化的独立危险因素。有学者提出人体内存在一个脂肪-血管调节轴, 而脂联素则可能是联系二者的桥梁, 调节着动脉粥样硬化的发生与发展。

### 5 结语

目前的研究已经表明, 脂联素在糖脂代谢及免疫炎症反应中具有重要作用, 这使得人们对其兴趣浓厚。脂联素在糖脂代谢中的作用是胰岛素依赖性的。而在免疫炎症进程中的反应却是非胰岛素依赖型的。众所周知, 肥胖者的胰岛素

敏感性和脂联素水平均下降,这会促使动脉粥样硬化的发生,外源脂联素替代治疗是否可以延缓或阻止这一进程仍需进一步的动物实验以及人体试验。

### [参 考 文 献]

- [1] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes [J]. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 26 746—26 749
- [2] Hu F, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity [J]. *J Biol Chem* 1996; 271(18): 10 697—10 703.
- [3] Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor aPM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221(2): 286—289.
- [4] Takahashi M, Arita Y, Yanagita K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene adiponectin [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(7): 861—868
- [5] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin an adipose derived protein [J]. *Diabetes* 2001; 50(9): 2 094—2 099.
- [6] Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28) [J]. *Gene* 1999; 229(1—2): 67—73
- [7] Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin: a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4 321—4 325.
- [8] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity [J]. *Nat Med* 2001; 7(8): 941—946
- [9] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the AMP1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians [J]. *Hum Mol Genet* 2002; 11(21): 2 607—2 614
- [10] Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion of adiponectin and regulation of aPM1 gene expression in human visceral adipose tissue [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288(5): 1 102—1 107
- [11] Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARgamma and LXR [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314(1): 151—158
- [12] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Adiponectin gene expression is inhibited by beta adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes [J]. *FEBS Lett* 2001; 507(2): 142—146
- [13] Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, et al. Pre and post-translational negative effect secretion. In vitro and in vivo studies [J]. *Biochem J* 2002; 367(Pt 3): 677—685.
- [14] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate anti-diabetic metabolic effects [J]. *Nature* 2003; 423(6 941): 762—769.
- [15] Mooshina H, Wu X, Mahadev K, et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315(2): 264—271
- [16] Qi Y, Takahashi N, Himan SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight [J]. *Nat Med* 2004; 10(5): 524—529.
- [17] Berg A, Combs T, Scherer PE, et al. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(2): 84—89
- [18] Rakatzis J, Mueller H, Rizerer Q, et al. Adiponectin counteracts cytokine and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line NS-1 [J]. *Diabetologia* 2004; 47(2): 249—258.
- [19] Stumvoll M, Tschrirter Q, Frischie A, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: Interaction with family history of type 2 diabetes [J]. *Diabetes* 2002; 51(1): 37—41
- [20] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [J]. *Nat Med* 2002; 8(7): 731—737
- [21] Khamoubi J, Raschaert J, Eizirik DL, et al. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312(4): 1 118—1 122
- [22] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the function of macrophages [J]. *Blood* 2000; 96(5): 1 723—1 732
- [23] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin [J]. *Circulation* 1999; 100(25): 2 473—2 476
- [24] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79—83
- [25] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kB signaling through a cAMP-dependent pathway [J]. *Circulation* 2000; 102(11): 1 296—1 301.
- [26] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. *Circulation* 2001; 103(8): 1 057—1 063
- [27] Funakawa K, Horii M, Ouchi N, et al. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317(3): 831—836.
- [28] Matsuda M, Shimomura I, Saito M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: The missing link of adipovascular axis [J]. *J Biol Chem* 2002; 277(40): 37 487—37 491
- [29] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell [J]. *Circulation* 2002; 105(24): 2 893—2 898
- [30] Komatsu M, Ohfusa H, Saito Y, et al. Strong inverse correlation between serum adiponectin level and heart rate corrected QT interval in an apparently healthy population: A suggestion for a direct antiatherogenic effect of adiponectin [J]. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1 237—1 238