

网膜素与 2 型糖尿病的相关性研究 *

吕韶燕¹ 单体栋² 田林红^{1△}

(1 兰州大学第二医院内分泌科 甘肃 兰州 2 兰州军区总医院消化科 甘肃 兰州 730000)

摘要 脂肪细胞具有贮存、供给能量和内分泌的功能,网膜素是其分泌的多种活性因子之一。网膜素与肥胖、糖脂代谢、胰岛素抵抗及动脉粥样硬化有明显的相关性,参与 2 型糖尿病的发生发展,本文现就网膜素对 2 型糖尿病的相关性作用作一简要综述。

关键词 网膜素 2 型糖尿病 肥胖 胰岛素抵抗 动脉粥样硬化

中图分类号 R587.1 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)01-189-03

Relationship between Omentin and Type 2 Diabetes Mellitus*

LV Shao-yan¹, SHAN Ti-dong², TIAN Lin-hong^{1△}

(1 Department of Endocrinology, Second Hospital, Lanzhou University;

2 Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA, Lanzhou Command, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: There are many functions of adipose tissue, not only to store and supply energy, but also to be an endocrine organ. The adipose tissue can secrete a variety of adipokines. Omentin is just a novel fat depot-specific adipokine it secretes. Omentin has widespread effects on adiposity, carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance and atherosclerosis, what's more, it appears to play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In this review, we can make a brief summary on the relationship between omentin and type 2 diabetes mellitus.

Key words: Omentin; Type2 diabetes mellitus; Adiposity; Insulin resistance; Atherosclerosis

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)01-189-03

近年来研究发现脂肪组织的功能不仅仅是贮存和供给能量,还具有内分泌功能,可通过分泌多种脂肪细胞因子(adipokines),如瘦素(leptin)、肿瘤坏死因子(TNF)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)和内脂素(visfatin)等,参与调节和维持糖、脂代谢平衡及血管内皮功能。网膜素(omentin)是由 yang^[1] 等于 2003 年对人类脂肪组织进行基因表达序列标签(expressed sequence tags, ESTs)测序时首先发现的特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子-它也是迄今为止发现的不同部位脂肪组织中表达差异性最强的脂肪因子。通过不断研究和发现网膜素的新功能,人们对它的认识也不断深入。

1 网膜素的基因及蛋白质结构

人类网膜素基因位于染色体 1q22-23 上(gene bank 序列接受号为 AY549722),其基因簇包含 39 个 ESTs 标记^[2]。网膜素基因由 8 个外显子和 7 个内含子组成,8 个外显子的长度依次是 199、64、99、248、159、121、104 和 277bp,7 个内含子的长度分别为 177、1293、1223、644、445、1173 和 2494bp。网膜素的编码基因长 1269bp,编码的蛋白质含 313 个氨基酸,分子量为 35kDa,氨基末端包含一个高度疏水的区域,是蛋白质分泌的典

型的信号序列,并且该区在第 17 位和第 18 位氨基酸之间易断裂,余 296 个氨基酸肽链组成的内分泌多肽的分子量为 33kDa。成熟蛋白氨基酸末端的一个呈球形结构的区域与纤维蛋白原相关的结构域有一部分同源,该区也存在于纤维蛋白原的 β 链和 γ 链等蛋白质中。国内外有关网膜素基因多态性的报道很少,Andreas Schäffler^[3] 等在正常健康人群中利用 DNA 随机测序的方法获得了 2 个尚未被报导的单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,①位于 4 号外显子(染色体定位在 +326 位)上的 A/T 多态性导致密码子由 GAC 转变为 GTC,从而导致编码的氨基酸肽链的 109 位由天冬氨酸(Asp)转变为缬氨酸(Val),但实验中并未发现这种多态性与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)有很大的相关性;炎症性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,网膜素在这两种疾病的发病机制中有重要作用^[4,5],但在该实验中也未发现本位点与它们有密切的相关性;②定位于 4 号外显子(染色体定位在 +258 位)的 C/T 多态性并未导致编码氨基酸肽链的第 89 位组氨酸(His)密码子的改变,因而未再进行深入的研究。网膜素的近 5' 端有一个 TATA 盒及 SP-1、RXR-α 等参与脂肪细胞表达的转录因子的结合位点^[4]。Yang^[2]等通过 mRNA Northern 印迹

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(096RJZA072)

作者介绍:吕韶燕,1985 年,女,兰州大学硕士研究生,内分泌科,Email:lvshaoyan2@163.com

△通讯作者:田林红,主任医师,Email:lvshaoyan2@163.com

(收稿日期:2011-04-26 接受日期:2011-05-21)

分析发现:在人类,网膜素基因高表达于网膜组织中的脂肪细胞和基质血管细胞(SVCs),也可表达于皮下脂肪组织和小肠、肺、心脏;在骨骼肌和肾脏中却很少表达。在老鼠,网膜素的mRNA在肠道高度表达;在腹膜的脂肪组织中少量表达;而在皮下、睾丸、腹膜后、及肠系膜的脂肪组织中不表达。由于SVCs包含多种不同的细胞成分,网膜素具体来源于何种细胞尚不确定,还有待进一步的研究。

2 网膜素与2型糖尿病

2.1 网膜素与肥胖

网膜素包括网膜素-1(omentin-1)和网膜素-2(omentin-2)两种,这两种亚型的氨基酸同源性为83%^[2],其中血液循环中主要是前者,由内脏脂肪组织表达,而后者主要由肠道表达^[6]。de Souza Batista cM^[6]等发现正常体重者血浆网膜素-1水平较超重和肥胖者高约1.2倍,并证明肥胖和超重人群中血清网膜素-1水平与体重指数(BMI)、腰围、呈负相关,与血清脂联素和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平呈正相关。国内也有学者采用ELISA法检测42例超重或肥胖患者个体和55例非肥胖个体的血清网膜素浓度,发现肥胖个体的血清网膜素浓度明显低于非肥胖个体,血清网膜素-1水平与BMI、腰围呈显著负相关^[7],与国外相关研究一致,这从蛋白质水平表明血清网膜素-1水平下降和肥胖及肥胖的严重程度密切相关。Cai RC^[8]等采用定量PCR法从mRNA水平上印证了血清网膜素水平与肥胖的负相关关系。

2.2 网膜素与胰岛素抵抗

网膜素作为分泌因子本身并不具有类胰岛素的活性,没有促进基础水平葡萄糖转运的功能^[2],Wurm S^[9]等研究证明网膜素可显著增强胰岛素刺激下的葡萄糖的转运作用。可以推测网膜素可能是通过内分泌、旁分泌、自分泌的途径增强胰岛素对糖代谢的活性。蛋白激酶B(PKB/Akt)是胰岛素受体后信号通路中的主要分子,Yang^[2]等还发现网膜素促进人类脂肪细胞中胰岛素介导的PKB/Akt磷酸化而促进胰岛素的活性。Pan^[10]等用实验证明血清网膜素的水平与胰岛素抵抗(Insulin-resistance,IR)的发生有关,它可能通过直接或间接的方式增加胰岛素的敏感性,改善IR。Cai RC^[8]等在mRNA水平发现网膜素水平与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)是独立相关的,并且他们发现肥胖伴T2DM的个体血清网膜素水平最低。肥胖是IR与T2DM的高危险因子,与T2DM的发病密切相关,血清网膜素水平与肥胖的明显相关性可能参与构成IR和T2DM的病理生理学基础。T2DM患者血清网膜素水平下降是由于表达降低引起的,而不是由于翻译水平和分泌水平降低或其在体内的利用、降低加快等原因引起的。在多囊卵巢综合征(PCOS)患者中,血清网膜素-1、网膜组织网膜素-1基因和蛋白质表达的水平亦显著低于健康对照组,且网膜组织网膜素-1基因的表达和分泌受到胰岛素和葡萄糖的抑制,并呈剂量依赖性^[11]。以上研究成果提示网膜素具有改善胰岛素抵抗的作用,其在T2DM的患者表达水平下降,可能与T2DM的发病有着密切的关系。

2.3 网膜素与动脉粥样硬化

糖尿病大血管病变包括心脑血管病变和外周血管病变,其病理基础主要是动脉粥样硬化。而T2DM相关性很大的IR、肥胖和脂代谢紊乱是动脉粥样硬化的危险因素,网膜素与IR、肥胖有显著的负相关性^[6,8,10],因而网膜素可作为动脉粥样硬化的一种保护因子。但由于目前对网膜素的研究较少,因而对其影响动脉粥样硬化的具体机制尚不明确。de Souza Batista cM^[6]等研究发现女性循环中的网膜素-1的水平高于男性,与脂联素呈正相关,但具体机制尚未阐明。且脂联素与动脉粥样硬化有密切关系,它可通过参与血管的重塑和修复^[12]、抑制平滑肌细胞的增殖与迁移^[13]、促进内皮细胞的修复^[14]等机制抑制动脉粥样硬化,因而脂联素在抑制动脉粥样硬化中起重要作用。由网膜素与脂联素的正相关,我们推测网膜素是否通过影响血糖和其它脂肪因子如脂联素等抑制动脉粥样硬化。国内也有学者在研究中发现血清网膜素-1与早期2型糖尿病动脉粥样硬化的发生发展存在明显负相关^[15]。因而在今后随着对网膜素的研究深入,将有助于我们更好的了解网膜素对动脉粥样硬化的作用,对动脉粥样硬化的防治会起到积极的作用。

3 小结与展望

网膜素是近年发现的一种主要由网膜组织中的脂肪细胞和基质血管细胞分泌的激素,其与肥胖、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化等有明确的相关关系,但具体作用机制不明。通过进一步的研究,可更加深入的明确网膜素的生物学功能,了解人类网膜脂肪组织和皮下脂肪组织的不同生理功能,明确引起网膜素基因调控与受体蛋白表达变化的原因,开发出新的疾病生物标志物,并有望找到新的药物靶标。如果将网膜素基因连到载体上,通过有效的途径导入体内提高其表达量,则可起到改善胰岛素抵抗的作用,使2型糖尿病的基因治疗成为可能,对于2型糖尿病的防治有一定意义。

参考文献(References)

- [1] Yang RZ, XU A, Pray J, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in human[J]. Diabetes, 2005,52:A1
- [2] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006,290: E1253-1261
- [3] Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, et al. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases [J]. Cardiovascular Diabetology, 2007,6:1-8
- [4] Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue[J]. Biochimica Biophysica Acta, 2005,1732:96-102
- [5] Paul G, Schäffler A, Neumeier M, et al. Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2006,12:471-477

- [6] De Souza Batista cM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity [J]. Diabetes,2007,56: 1655-1661
- [7] 项守奎,冯文焕,毕艳,等. 超重及肥胖人群血清网膜素-1水平的变化[J]. 中华糖尿病杂志, 2009,1: 39-42
Xiang Shou-kui,Feng Wen-huan,Bi YanSerum,et al. omentin-1 levels in overweight and obese people [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2009,1: 39-42
- [8] Cai RC, Wei L, DI JZ, et al. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients [J]. National Medical Journal of China, 2009,89: 381-384
- [9] Wurm S, Neumeier M, Weigert J,et al. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults[J].Cardiovasc Diabetol, 2007, 6: 7
- [10] Pan HY, Lin G, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2010,88: 28-33
- [11] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J]. Diabetes, 2008,57: 801-808
- [12] 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, 2001,103:1057-1063
- [13] Matsuda M, Shimomura I. Adipocytokines and metabolic syndrome molecular mechanism and clinical implication [J]. Nippon Rinsho, 2004,62:1085-1090
- [14] Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin, adheres to injured vascular walls[J]. Horm Metab Res, 2000,32: 47-50
- [15] 矫磊, 刘金波, 凌明英, 等. 网膜素-1、内脂素与新诊断2型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2010,48: 8-11
Jiao Lei,Liu Jin-bo,Ling Ming-ying,et al. Relationship between plasma omentin-1,visfatin and atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes patients. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2010,48:8-11

(上接第 182 页)

- [33] Jain AK, Goyal AK, Mishra N, et al. PEG-PLA-PEG block copolymeric nanoparticles for oral immunization against hepatitis B [J]. Int J Pharm,2010,387(1-2):253-262
- [34] Wei Q, Wei W, Tian R, et al. Preparation of uniform-sized PELA microspheres with high encapsulation efficiency of antigen by premix membrane emulsification [J]. J Colloid Interface Sci,2008,323(2): 267-273
- [35] Lim Soo P, Cho J, Grant J, et al. Drug release mechanism of paclitaxel from a chitosan-lipid implant system: Effect of swelling, degradation and morphology [J]. Eur J Pharm Biopharm,2008, 69(1):149-157
- [36] Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review [J]. J Control Release, 2000,65(1-2):271-284
- [37] Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, et al. Preparation and characterization of a nanoparticulate formulation composed of PEG-PLA and PLA as anti-inflammatory agents [J]. Int J Pharm,2010,385(1-2): 170-175
- [38] Simone EA, Dziubla TD, Arguiri E, et al. Loading PEG-catalase into filamentous and spherical polymer Nanocarriers [J]. Pharm Res, 2009,26(1):250-260
- [39] Ueki K, Onishi H, Sasatsu M, Machida Y. Preparation of carboxy-PEG-PLA nanoparticles loaded with camptothecin and their body distribution in solid tumor-bearing mice [J]. Drug Dev Res, 2009,70(7):512-519
- [40] Olivier JC. Drug transport to brain with targeted nanoparticles [J]. NeuroRx,2005, 2(1), 108-119
- [41] 高小玲. 凝集素修饰纳米粒经鼻入脑的递药特性研究 [D]. 复旦大学,上海,2007:132-133
Gang Xiao-lin. Lectin-conjugated nanoparticles for drugs delivery into brain following intranasal administration [D]. Fudan Univ, 2007: 132-133 (In Chinese)