

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.048

脂肪因子与代谢综合征关系的研究进展*

罗敏 郭进 黄国秀 鲁宝莹 余文珊

(广西壮族自治区人民医院心内科 广西南宁 530021)

摘要: 代谢综合征是一系列代谢和心血管功能失调的临床特征,包括中心性肥胖、高血压、血脂异常、高血糖及胰岛素抵抗等,其发病机制及如何预防及控制代谢综合征正日益成为目前的学术热点。目前已经公认,脂肪不仅是能量存储器官,也是一个重要的内分泌器官。脂肪组织分泌的生物活性分子被称为脂肪因子。近年来的研究表明,脂肪因子广泛参与肥胖、2型糖尿病、高血压病及心血管疾病等一系列代谢相关性疾病的病理生理过程。脂肪因子能通过介导一系列的信号转导通路,并广泛参与机体复杂的代谢平衡网络的调节。脂肪因子的失衡能导致机体发生对胰岛素敏感性改变等一系列的生物学反应,从而在肥胖和代谢综合征的病理过程中发挥重要的作用。本文综述了脂肪因子与代谢综合征的关系的研究进展。

关键词: 脂肪因子;代谢综合征

中图分类号:R589 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)11-2187-03

The Association Between Adipokines and Metabolic Syndrome*

LUO Min, GUO Jin, HUANG Guo-xiu, LU Bao-ying, YU Wen-shan

(Department of Cardiology, Guangxi People's Hospital, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT: The clinical features of metabolic syndrome is a series of metabolic and cardiovascular dysfunction, including central obesity, hypertension, dyslipidemia, high blood sugar and insulin resistance, its pathogenesis and how to prevent and control the metabolic syndrome is increasingly becoming academic hotspot. It is well known that visceral adipose tissue functions as an important endocrine organ rather than only fat storage depot. The bioactive molecules secreted from visceral adipose tissues were referred to as adipokines. Recent studies have demonstrated that adipokines were extensively implicated in the pathophysiologic processes of the metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. Here, we review the recent progress regarding the association between adipokines and metabolic syndrome.

Key words: Adipokines; Metabolic syndrome

Chinese Library Classification: R589 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2187-03

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)代表了一系列代谢和心血管功能失调的临床特征,包括中心性肥胖、高血压、血脂异常、高血糖及胰岛素抵抗等^[1]。近年来,随着人们生活水平的提高及静坐等生活方式的流行,MetS的发病率呈现越来越高的趋势^[1]。因此,深入了解MetS的发病机制并寻找防控MetS的新的思路,一直是国际学术界研究的热点。

近年来,人们对脂肪组织的认识已经发生了很大的变化,脂肪组织特别是内脏脂肪组织不仅仅具有能量储备的功能,也有着强大的内分泌功能^[2]。内脏脂肪组织分泌的活性产物被称为脂肪因子^[2]。通过对脂肪因子的深入研究发现,脂肪因子能通过自分泌、旁分泌及内分泌的方式介导一系列的信号转导通路,并广泛参与机体复杂的代谢平衡网络的调节^[3]。近年来的许多研究表明,脂肪因子的失衡能导致机体发生对胰岛素敏感性改变等一系列的生物学反应,从而在肥胖和MetS的病理过程中发挥重要的作用^[4]。本文就脂肪因子和MetS发病之间的研究进展作简要综述。

1 脂联素(Adiponectin)

脂联素主要由脂肪细胞分泌和合成,有关于脂联素的研究是脂肪因子系列研究中最成熟最成熟的。脂联素是过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ)的重要的激动因子,因此,它被认为是目前已知的脂肪因子中最强的胰岛素增敏剂^[5]。研究表明,在ob/ob小鼠及I型糖尿病的NOD小鼠中,给予重组的脂联素注射,均能显著降低动物的血糖并减轻胰岛素抵抗^[6]。此外,脂联素还有显著的抗炎、抗凋亡及抑制血管新生的作用。因此,它已经被公认为是机体分泌的一种至关重要的代谢相关性的保护因子。已经进行的临床研究表明,肥胖、高血压病、冠心病、2型糖尿病及MetS的患者脂联素水平均降低^[7],而降低体重可以显著提高机体的脂联素水平^[8]。机体分泌的脂联素可以作用于下丘脑-垂体系统、外周脂肪组织及内皮细胞,从而增强机体对胰岛素的敏感性、加快血糖利用及抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)介导的炎症信号通路,进而发挥重要的抗代谢相关性

* 基金项目:广西壮族自治区自筹基金项目(Z2012317)

作者简介:罗敏(1979-),女,主治医师,电话 13807716145,研究方向:冠心病的防治

(收稿日期:2013-09-17 接受日期:2013-10-15)

疾病的作用^[9],而基因突变致低脂联素血症的患者其罹患糖尿病及 MetS 的几率大大增加,因此,提高 MetS 患者的循环脂联素水平有望成为预防 MetS 发生发展的一个重要的手段。

2 瘦素(Leptin)

瘦素最早在 1994 年被发现,是 ob 基因的蛋白产物^[10]。它主要由白色脂肪组织细胞生成,其血浆浓度与机体的脂肪总量呈正相关。瘦素的分泌受食物摄入量、激素水平及炎症因子 TNF- α 、白细胞介素(IL)-6 等因子水平的调节^[11]。瘦素作用于其位于下丘脑的受体后,可以激活 PI3K 信号通路,从而增强脂肪酸的氧化,增加机体对葡萄糖的摄取利用;同时,瘦素可以发挥抑制食欲及刺激能量消耗的作用,因此,它是机体调控体重的主要的活性因子之一^[11]。并且,瘦素与其受体的结合还可以明显抑制 IL-1 介导炎症通路的表达,从而发挥强大的抗炎作用^[11]。因此,瘦素从理论上讲也被认为是一种重要代谢相关性的保护因子。然而,研究表明,大多数肥胖患者瘦素水平增高,这可能是由于瘦素调节机体脂肪代谢的脱逸作用所致^[11],因此,应用瘦素防控 MetS 的前景仍值得深入探讨。

3 抵抗素(Resistin)

抵抗素是近期发现的一种富含半胱氨酸的脂肪因子^[12]。人的抵抗素主要由巨噬细胞分泌,其分泌主要受 PPAR γ 通路的影响^[12]。抵抗素作用的靶器官主要是肝脏,它可以显著增强肝脏的胰岛素抵抗^[13]。研究表明,遗传性肥胖的小鼠抵抗素水平明显升高;同时,给予小鼠注射抵抗素后,其血糖水平及胰岛素水平升高,而给予小鼠注射抵抗素的特异性抗体后,其血糖水平降低^[13]。与此同时,抵抗素的生物活性还有调节其他脂肪因子的分泌和促炎作用等^[13]。因此,抵抗素一度被认为是促进 MetS 发生发展的脂肪因子之一,是联系肥胖与 2 型糖尿病的纽带。然而,我们对抵抗素的认知仍不完善,至今为止,其主要受体仍未明确,其介导的致代谢相关性疾病的具体的信号通路也未能完全明了。同时,也有临床研究表明,2 型糖尿病患者的抵抗素水平与正常人相比无明显的差异,而在肥胖患者中,校正了 BMI 后,机体抵抗素水平与胰岛素水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)并无明显的关联^[14],因此,抵抗素与 MetS 的关系仍有待于进一步研究。

4 网膜素(omentin)

网膜素是一种新近发现的脂肪因子。它是内脏脂肪组织的特异性分泌蛋白,主要分泌自网膜脂肪组织中的基质血管细胞^[15]。网膜素可以增强胰岛素刺激的葡萄糖转运,并通过激活 AMPK/eNOS/NO 信号通路来抑制 TNF- α 介导的炎症反应,从而发挥强大的抗炎作用^[16]。同时,网膜素还能够减轻高血糖对血管内皮细胞的毒性作用,改善内皮细胞的功能,并有刺激血管舒张降低血压的作用。网膜素有两种异构体,即网膜素 -1 与网膜素 -2,而前者在人体血浆中主要存在形式^[17]。临床研究已经证明,机体循环网膜素 -1 水平与 2 型糖尿病患者的 BMI、胰岛素水平及 HOMA-IR 呈显著负相关^[18]。同时,低循环网膜素 -1 水平与代谢综合征患者合并颈动脉粥样硬化存在密切关系^[19]。这些研究都提示网膜素可能是代谢失衡状态下机体分泌的

一种保护性脂肪因子,提高机体的网膜素 -1 水平有望成为临床上防控 MetS 的一种新的思路。

5 Chemerin

chemerin 最早发现于卵巢癌患者的炎性腹水组织中,直到 2007 年才明确 chemerin 是一种脂肪因子。它广泛地被肝脏、胰腺、肺等部位的内脏脂肪组织所分泌^[20]。chemerin 与 MetS 的关系在近几年受到了极大的关注。chemerin 在正常脂肪细胞的分化中起着重要的作用,并广泛参与调控葡萄糖转运蛋白 -4、脂肪酸合成酶等一系列糖脂代谢过程^[21]。最初的观点认为,chemerin 以自分泌或旁分泌的方式作用于它位于 3T3-L1 脂肪细胞的受体后,可以增强靶细胞的胰岛素样受体 1(IRS-1)的酪氨酸磷酸化水平,从而放大胰岛素的刺激信号,进而增强脂肪组织对胰岛素的敏感性^[21]。然而,进一步的研究发现,chemerin 对外周组织如骨骼肌细胞的作用却与其对 3T3-L1 脂肪细胞脂肪细胞的作用恰恰相反,在外周组织中,chemerin 能够剂量依赖性地降低胰岛素刺激下的蛋白激酶(AKT)及糖原合成激酶 3(GSK3)的磷酸化,从而显著降低外周组织对葡萄糖的摄取^[22]。从这个意义上讲,chemerin 是一种促进高血糖状态发生和 MetS 发病的脂肪因子。相应的临床研究也表明,血清 chemerin 水平与机体 BMI、血脂水平、胰岛素抵抗及血压水平呈正相关^[23-24]。然而,chemerin 对脂肪组织及外周组织的这种“双向性”的调控作用及相应的机制仍然值得我们进一步研究。

6 内脂素(Visfatin)

内脂素曾被成为前体 B 细胞集落刺激因子,它是一种具有类胰岛素效应的脂肪因子,主要由内脏脂肪组织分泌,也可由肝脏、淋巴细胞及骨骼肌细胞分泌。血浆内脂素水平与内脏脂肪组织总量密切相关,而与外周脂肪组织的量无显著关联^[25]。内脂素可以刺激 3T3-L1 脂肪细胞和 L6 成肌细胞的葡萄糖转运和脂质合成,并抑制肝糖原的释放,从而具有降血糖和改善胰岛素敏感性的功能^[26]。然而,尽管有研究表明类风湿性关节炎患者的关节滑膜组织的内脂素表达明显升高,但内脂素在炎症反应中所起的作用仍然没有明确^[26]。同时,循环内脂素水平升高可以增加内脏脂肪组织的自分泌及旁分泌作用。因此,内脂素在 MetS 发生发展中的具体作用仍然有待于进一步明确。

7 其他

Apelin 也是一种表达与脂肪细胞、血管间质细胞及心脏的脂肪因子。在人类,肥胖及胰岛素均能显著升高机体的 Apelin 水平^[27]。Apelin 能够通过促进棕色脂肪组织产生解偶联蛋白及刺激脂联素分泌的方式增强靶细胞对胰岛素的敏感性,从而产生降血糖、改善代谢失衡的效果。因此,Apelin 也被认为是一种能够对抗 MetS 的脂肪因子^[27]。视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是另外一种能够被外周脂肪组织及肝脏表达的脂肪因子^[28]。大量的研究证实,在啮齿类动物及人类,机体 RBP4 的水平与肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高血压病、高脂血症及 MetS 存在密切的正相关^[28]。此外,RBP4 水平还与肥胖个体的炎症反应水平存在密切关系^[29],因此,降低 RBP4 水平也有望成为 MetS 防控的一个潜在的思路。

综上所述,各种新发现脂肪因子层出不穷,人们对脂肪因子的研究也在不断进展,但对于极其复杂的脂肪组织功能来说,我们发现的只是冰山一角。脂肪因子本身的多样性、其调控网络的复杂性及作用于不同靶细胞的异质性,增加了理解脂肪组织和 MetS 关系的难度。只有充分深入地理解脂肪因子与 MetS 的关系,才有效地利用脂肪因子,为 MetS 防控提供新的思路和靶点。

参考文献(References)

- [1] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men [J]. *JAMA*, 2002,288:2709-16
- [2] Samad F, Badeanlou L, Shah C, et al. Adipose tissue and ceramide biosynthesis in the pathogenesis of obesity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011,721:67-86
- [3] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011,11:85-97
- [4] Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010,1212:E1-E19
- [5] Pita J, Panadero A, Soriano-Guillén L, et al. The insulin sensitizing effects of PPAR- γ agonist are associated to changes in adiponectin index and adiponectin receptors in Zucker fatty rats. [J]. *Regul Pept*, 2012,174:18-25
- [6] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis [J]. *J Biol Chem*, 2003,278:2461-8
- [7] Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M, et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk [J]. *Curr Med Chem*, 2010,17:4511-20
- [8] Blüher M, Rudich A, Klöting N, et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention [J]. *Diabetes Care*, 2012,35:342-9
- [9] Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene [J]. *Science*, 1995,269:543-6
- [10] Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, et al. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1807:664-78
- [11] Yu Z, Han S, Cao X, et al. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012,20:396-406
- [12] MKamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, et al. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006,339:624-32
- [13] Ndisang JF. Role of heme oxygenase in inflammation, insulin-signalling, diabetes and obesity [J]. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010:359732
- [14] Akdeniz N, Kuyumcuoğlu U, Kale A, et al. Resistin may not associate with gestational diabetes mellitus although insulin resistance [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2011,38:236-8
- [15] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,393(4):668-672
- [16] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011,11(2):85-97
- [17] Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity [J]. *Diabetes*, 2007,56(6):1655-1661
- [18] Pan HY, Guo L, 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 Res Clin Pract*, 2010,88(1):29-33
- [19] Liu R, Wang X, Bu P, et al. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011,93(1):21-25
- [20] Rhee EJ. Chemerin: A Novel Link between Inflammation and Atherosclerosis? [J]. *Diabetes Metab J*, 2011,35(3):216-218
- [21] Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010,21(11):660-667
- [22] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 4687-4694
- [23] Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome [J]. *Intern Med*, 2011,50(10):1093-1097
- [24] Yang M, Yang G, Dong J, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension [J]. *J Investig Med*, 2010,58(7):883-6
- [25] YHajianfar H, Hosseinzadeh MJ, Bahonar A, et al. The effect of omega-3 on the serum visfatin concentration in patients with type II diabetes [J]. *J Res Med Sci*, 2011,16:490-5
- [26] Akbarzadeh S, Nabipour I, Jafari SM, et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012,95:132-8
- [27] Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, et al. Apelin, diabetes, and obesity [J]. *Endocrine*, 2011,40:1-9
- [28] Shaker O, El-Shehaby A, Zakaria A, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver [J]. *Clin Biochem*, 2011,44:1457-63
- [29] Mellati AA, Sharifi F, Sajadinejad M, et al. The relationship between retinol-binding protein 4 levels, insulin resistance, androgen hormones and polycystic ovary syndrome [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012,72:39-44