

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.045

脂联素的研究进展及与多种疾病的关系

胡晓菡 王 丽 潘 婕 徐志晔 张 葵[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院检验科 江苏 南京 210008)

摘要:超重和肥胖对心血管疾病、糖尿病及其它疾病的发生发展及预后有着重要的意义。脂联素是脂肪细胞介导的分泌蛋白,在体内和体外的大量实验中,都被证实具有多种功能:抗炎、改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、降血糖、降血脂、抗氧化等。作为生物标记物,脂联素在临床研究中受到广泛关注。根据最新的研究结果,本文简要的介绍了脂联素的主要结构特征,作用机制,参与胰岛 μ 细胞的功能和存活、胰岛素抵抗的作用,以及与多种疾病之间的关系。作为唯一一个在肥胖患者体内水平下调的脂肪因子,脂联素对肥胖症、糖尿病、心血管疾病、肾脏疾病的保护作用及其分子机制的研究具有深远的意义,为相关疾病的预防和治疗提供新的思路。同时相关研究也为药物治疗提供可靠的下游靶点。

关键词:脂联素;超重;胰岛 μ 细胞;心血管疾病;肾病

中图分类号:Q553 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)23-4563-03

The Adiponectin Study Progress and Relationships with Diseases

HU Xiao-han, WANG Li, PAN Jie, XU Zhi-ye, ZHANG Kui[△]

(Department of Medical Laboratory, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School,
Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT: Obesity and overweight constitute a world problem reaching epidemic proportions and impacting on the risk and prognosis of several disease states including cardiovascular disease, diabetes, and common forms of diseases. Adiponectin is an adipocyte-derived secretory protein. This adipokine attracts extensive attention because of its different functions. It is also widely accepted as a biomarker in clinical studies. Based on recent advance, we briefly introduce the major properties of this molecule, functional involvement in pancreatic beta cell and insulin resistance, as well as the association with diabetes, cardiovascular disease and kidney disease, so as to provide a new insight for the diagnosis, treatment and prevention of related diseases.

Key words: Adiponectin; Overweight; Pancreatic μ cell; Cardiovascular disease; Kidney disease

Chinese Library Classification (CLC):Q553 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4563-03

超重和肥胖症现今已经成为一个世界性的问题,与心血管疾病,糖尿病等疾病密切相关。因此对于脂肪相关因子的探索成为研究的热点^[1-2]。脂联素是脂肪分泌蛋白,在脂肪细胞中大量存在,约占血浆蛋白的0.01-0.05%。从90年代中叶被发现以来,关于脂联素改善胰岛素敏感性和系统性炎症的研究就日趋增多。作为唯一一个在肥胖患者体内水平下调的脂肪因子,这个分子已经被证实具有多种功能:抗炎、改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、降血糖、血脂等作用,最近研究发现脂联素还具有抗氧化作用^[3]。同时,在生长代谢不利的条件下,脂联素的分泌减少,导致其血浆蛋白水平降低。在这篇综述中,我们将简要的讨论脂联素的主要特征,根据最新研究结果着重强调其作用机制,并且总结一些关于脂联素的主要的流行病学数据,从而建立脂联素对于胰岛素敏感性,心血管疾病,以及其他疾病的生物标记物作用。

1 脂联素的组成和结构

脂联素又被称作 Acrp30、apM1、AdipoQ、GBP28^[4]。人体内

的脂联素由244个氨基酸组成,分子量为30KD,共包含4个区域:氨基末端信号序列,短的高度可变区,胶原蛋白区和C端的球状区。其中球状区是脂联素生物活性的关键部位,和TNF- α 的结构相似,脂联素与胶原VIII、X和补体C1q高度同源。人体血浆中的脂联素包括全长脂联素和脂联素球型结构域两种形式。全长脂联素在循环系统中以较高浓度存在,主要以三聚体、六聚体和高分子形式存在,而脂联素球型结构域在循环系统中浓度较低,主要以三聚体形式存在。脂联素与受体结合后可通过不同的细胞信号转导通路的激活来调节细胞的功能。迄今为止的研究已发现3种脂联素受体:脂联素受体1(AdipoR1),脂联素受体2(AdipoR2)和T-钙黏蛋白(T-cadherin)。AdipoR1分布广泛,在骨骼肌细胞中含量最多,对脂联素球型结构域有高度亲和性,对全长脂联素亲和性很低。AdipoR2主要存在于肝脏组织中,对两种形式都有中度亲和性。T-cadherin是一种新发现的脂联素受体,在心肌细胞上有丰富表达,是脂联素六聚体和高分子多聚体的受体,与脂联素三聚体不能结合。由于T-cadherin缺乏细胞内信号,它是作为一个辅助受体来完成脂联素的信号传导^[5]。肝脏是清除脂联素的主要器官^[6],但是其他一些细胞也可以与脂联素相结合,特别是胰岛 μ 细胞,以及心脏和肾脏中的一些细胞。尽管脂联素是由脂肪组织分泌,但是在向心性肥胖的个体中,脂联素的分泌降低,而在下肢性和躯干性肥胖个体中,脂联素的分泌增高。因此,脂肪的分布位置对脂联素的循环水平有不同的调节作用。

作者简介:胡晓菡(1983-),女,硕士,技师,主要从事糖尿病及相关疾病研究,E-mail:xiaoda23@gmail.com

[△]通讯作者:张葵,主任技师,硕士生导师,

E-mail:zhangkui@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-08-13 接受日期:2013-09-12)

2 脂联素促进胰岛 β 细胞功能和存活

脂联素受体 AdipoR1 和 AdipoR2 均在胰岛表达, 尤其是在胰岛 β 细胞中, AdipoR1 是主要形式。不仅脂联素受体在胰岛表达, 给予脂联素敲除小鼠外源合成的脂联素, 可见其与胰岛 β 细胞的结合, 从而暗示了循环中的脂联素可以直接作用于胰岛组织。

脂联素可提高葡萄糖调节的胰岛素分泌, 促进胰岛素的转录, 以及相关的基因表达。虽然在正常的胰岛素敏感性个体中, 脂联素对于胰岛素分泌的作用尚不清楚, 但已证实脂联素可以促进胰岛素分泌。在高脂饮食诱导的小鼠的研究中发现, 脂联素的调节在一定程度上依赖于血糖浓度, 对胰岛素分泌呈现双重调节效应。在血糖浓度较低时抑制 β 细胞胰岛素的分泌, 而在高血糖时促进 β 细胞的胰岛素分泌, 从而对胰岛 β 细胞起保护作用^[7]。

有研究发现无论持续高糖还是间歇高糖培养 72 小时后, 胰岛细胞 INS-1 的胰岛素分泌功能受损, 给予脂联素后能在一定程度上使葡萄糖刺激下胰岛素分泌(GSIS)增加。PCR 检测发现 PDX-1 表达增加, 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK) α 1 和 α 2 也同时增加, 而观察发现凋亡细胞明显减少。这些结果表明, 脂联素对胰岛功能的保护作用可能与激活 AMPK 通路有关^[8]。

而另外一些研究表明, 脂联素对胰岛的保护作用并不是通过激活 AMPK 途径, 而是可能通过激活细胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2), 以及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)^[9]。活性增加的脂联素受体可以降低细胞内神经酰胺的浓度, 并促进抗凋亡代谢物鞘氨醇磷酸化, 从而促进胰岛 β 细胞的功能和存活。

3 脂联素能够改善胰岛素抵抗

研究发现肥胖会导致脂联素的减少, 而脂联素的减少和胰岛素抵抗, 血脂代谢异常相关^[10]。有研究发现, 在骨骼肌中, 球状脂联素通过激活 AMPK 和过氧化物酶体增殖物受体 PPAR- α 途径来作用于骨骼肌通路从而调控下游蛋白。激活的 AMPK 抑制乙酰辅酶 A 羧化酶的活性, 导致骨骼肌对葡萄糖的摄入加强, 增加了无氧糖酵解, 同时促进脂肪酸氧化, 降低了肌肉甘油三酯含量^[10]。而激活的 PPAR α , 能增加过氧化物酶增殖物激活受体 γ 协同刺激因子-1 的磷酸化, 从而促进葡萄糖转运及骨骼肌对葡萄糖的摄取^[11]。此外, 脂联素还通过激活 AMPK, 减少葡萄糖-6-磷酸酶的表达, 进而抑制糖异生, 提高胰岛素的敏感性。另外, 脂联素对线粒体数目和氧化纤维类型也有一定的作用。

在关于脂联素水平和妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗的研究中发现, 怀孕 6-13 周患有妊娠糖尿病孕妇的脂联素水平比糖耐量测试正常的孕妇低, 同时低脂联素与妊娠糖尿病的发生发展存在一定联系。而在这些孕妇的胰岛素抵抗内稳态模型的检测中发现, 脂联素水平与胰岛素抵抗相关^[12]。研究结果表明, 在 6-13 周的孕妇中, 脂联素越低越容易发生胰岛素抵抗及妊娠糖尿病。

而在多囊卵巢综合症患者胰岛素抵抗的研究中也发现, 患者体内脂联素水平显著减少^[14]。通过多元回归模型证实, 低脂联素血症导致了多囊卵巢综合症发病机制中的胰岛素抵抗。同样的情况也出现在脑卒中患者的胰岛素抵抗研究中^[15], 第一次发生脑卒中病人的胰岛素浓度和胰岛素稳环境值出现明显的

升高, 脂联素的水平和 Barthel 评分呈现负相关。因此, 脑卒中的严重程度与血浆中脂联素的浓度密切相关。同时在这些疾病中, 超重能够影响病情的发展, 对治疗和预后产生了明显的作用。

4 脂联素对心血管系统的保护作用

动脉粥样硬化是心血管疾病的病理基础, 而血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动因素, 不仅与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[16], 也与肥胖相关的疾病如高血压, 胰岛素抵抗有直接关系。在糖尿病病人中研究发现, 低脂联素血症会导致肱动脉血管舒张应答的减低^[17]。同样在体外的研究中也发现, 与正常组相比, 脂联素敲除的小鼠表现出血管舒张的低应答现象^[18]。因此正常的脂联素水平是内皮发挥生理功能的根本保障。此外, 还有研究表明, 脂联素是通过抑制血管细胞黏附因子 1 和清道夫受体的表达, 同时抑制巨噬细胞对脂肪颗粒的摄取和泡沫细胞形成, 从而抑制动脉粥样硬化斑块的形成和发展的^[19]。

脂联素的测定对心血管疾病的预后近年来一直受到重视, 2004 年 Pischon 和他的同事们进行的大样本的研究显示, 在男性个体中, 血浆脂联素水平的升高会降低心肌梗死的发生, 并且与高密度脂蛋白的水平呈现明显的正相关。在另一项缺血再灌注研究中, 合成的脂联素可以促进心肌细胞存活。因此, 在动脉粥样硬化形成和发展的病理过程中, 脂联素具有改善内皮功能、减轻炎症和抑制动脉粥样硬化形成的作用。

此外也有报道证实血浆中脂联素的浓度和高血压存在一定的关系。与血压正常的人群相比, 原发性高血压患者血浆中的脂联素水平明显降低^[20]。而平均舒张压与脂联素的关系却与之相反。Chow 等研究人员在五年的时间中对高血压人群脂联素的研究证明, 脂联素是高血压的发生率, 平均动脉压力, 超敏 C 反应蛋白以及体重指数的独立预测因子, 并且发现具有最低性别差异性脂联素血清水平的正常血压人群可能发生高血压的风险性最大。因此, 低脂联素血症与高血压的发病机理确实存在一定的关系^[21]。

5 脂联素对肾脏的保护作用

随着肥胖患者日益剧增, 肥胖相关性肾病逐渐开始被人们所认识。肥胖会导致肾脏高灌注、高滤过、高压, 使肾小球滤过率增加, 尿蛋白排泄率增加, 加之胰岛素抵抗、血脂代谢异常等因素, 进而出现蛋白尿。尿微量蛋白的检测是早期发现肾病最敏感、最可靠的诊断指标。Sharma 等人对小鼠的脂联素和尿微量白蛋白关系的研究中发现, 脂联素敲除的小鼠出现尿微量白蛋白增加以及足状突细胞足突的融合。细胞实验中发现脂联素与 AMPK 的激活相关, 他们通过减少足状突细胞中 NADPH 氧化酶 Nox4 来减少氧化应激。而脂联素敲除的小鼠在给予外源合成的脂联素后, 尿微量白蛋白恢复正常水平, 肾小球的 AMPK 被激活, 氧化应激作用导致的尿和肾小球的标记因子也明显的减少^[22]。这些现象说明, 脂联素是微量白蛋白的重要调控因子, 通过 AMPK 通路调节足状突细胞的氧化应激。

类似的结果在另一项研究中也证实。在小鼠模型和人的研究中同时发现, 脂联素水平与肥胖相关蛋白尿存在一定联系。脂联素的缺乏导致了足细胞损伤和蛋白尿, 给予脂联素治

疗后可以逆转其肾功能障碍^[23]。不管是儿童还是成人的慢性肾病中,脂联素水平出现明显升高。在疾病的终末期,恶病质导致的体重下降,会对脂联素水平和病死率的相关性有一定影响,而脂联素水平在终末期疾病中的上升,可能是一种代偿机制。

脂联素作为唯一一个在肥胖患者体内水平下调的脂肪因子,具有广泛的研究前景。脂联素主要的代谢作用是通过抑制肝脏中糖的生成和细胞中炎症因子的应答来实现的。同时,脂联素能够通过鞘脂类通路在胰岛 β 细胞和心肌细胞中发挥出抗炎作用^[24]。流行病的数据证明脂联素的基因突变能够导致低脂联素血症,增加冠心病、2型糖尿病、胰岛素抵抗等代谢综合症的发病风险。而基因研究也发现脂联素的基因和这些代谢综合症的易感基因在同一区域^[25]。这些发现使得脂联素成为了研究的热点。但关于脂联素通过 AMPK 通路调节下游效应因子的分子机制还不明确,因此对其具体机制的研究还有待进行。此外,作为与肥胖密切相关的脂肪因子,脂联素是否可以用来调控体重,还有待进一步的研究和探索。

脂联素在各种疾病中的研究已经取得了极大进展。作为兼具改善糖代谢、减轻胰岛素抵抗和对心血管、肾脏具有保护作用的内分泌生物活性蛋白,脂联素对肥胖合并糖尿病、心血管、肾脏疾病的保护作用及其分子机制的研究具有深刻意义。同时超重和肥胖症作为这些疾病的重要影响因素,受到了广泛的关注,因此,合理膳食,加强运动,控制合适的体重,应该得到足够的重视。

参考文献(References)

- [1] Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2087-2102
- [2] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371: 569-578
- [3] Zhu N, Pankow JS, Ballantyne CM, et al. High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 92: 5097-5104
- [4] Karmeli I, Lovrić J, Božina T, et al. Adiponectin level and gene variability are obesity and metabolic syndrome markers in a young population[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(2): 145-153
- [5] Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 4342-4352
- [6] Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 1961-1970
- [7] Hammarstedt A, Pihlajaniemi J, Sopasakis VR, et al. Visfatin is an adipokine but it is not regulated by thiazolidinediones [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 1181-1184
- [8] Lin P, Chen Li, Li D, et al. Adiponectin reduces glucotoxicity-induced apoptosis of INS-1 rat insulin-secreting cells on a microfluidic chip [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 217(1): 59-65
- [9] Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, et al. Adiponectin-induced ERK and Akt phosphorylation protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 33623-33631
- [10] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1288-1295
- [11] Yamane T, Kobayashi-Hattori K, Oishi Y. Adiponectin promotes hyaluronan synthesis along with increases in hyaluronan synthase 2 transcripts through an AMP-activated protein kinase/peroxisome proliferator-activated receptor- α -dependent pathway in human dermal fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(2): 235-238
- [12] Yadav A, Kataria MA, Saini V, et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 417C: 80-84
- [13] Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower Adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013
- [14] Singh S, Akhtar N, Ahmad J, et al. Plasma adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of Metformin treatment in a case-control study [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(4): 207-211
- [15] Bienek R, Marek B, Kajdaniuk D, et al. Adiponectin, leptin, resistin and insulin blood concentrations in patients with ischaemic cerebral stroke[J]. *Endokrynol Pol*, 2012, 63(5): 338-345
- [16] Rahmani-Cherati T, Mokhtari-Dizaji M, Vajhi A, et al. Endothelial dysfunction in experimental atherosclerosis in the rabbit with extraction of instantaneous changes in the arterial wall [J]. *J Tehran Heart Cent*, 2012, 7(3): 128-135
- [17] Schmid PM, Resch M, Steege A, et al. Globular and full-length adiponectin induce NO-dependent vasodilation in resistance arteries of Zucker lean but not Zucker diabetic fatty rats [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(3): 270-277
- [18] Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity[J]. *Hypertension*, 2003, 42(3): 231-234
- [19] Chen X, Zhang H, McAfee S, et al. The reciprocal relationship between adiponectin and LOX-1 in the regulation of endothelial dysfunction in ApoE knockout mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299: H605-612
- [20] Adamczak M, Wiśniewski A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension[J]. *American Journal of Hypertension*, 2003, 16(1): 72-75
- [21] Chow WS, Cheung BM, Tso AWK, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study[J]. *Hypertension*, 2007, 49(6): 1455-1461
- [22] Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5): 1645-1656
- [23] Zoccali C, Mallamaci F. Adiponectin and leptin in chronic kidney disease: causal factors or mere risk markers[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21: 87-91
- [24] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin[J]. *Nat Med*, 2011, 17: 55-63
- [25] Lin CH, Ho CY, Liu CS, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin serum level and insulin resistance index in taiwanese metabolic syndrome patients [J]. *Chin J Physiol*, 2012, 55(6): 405-411