

肥胖与抵抗素*

李筱雯¹ 艾 华¹ 张宝慧¹

肥胖是一种多因素的慢性代谢性疾病, 高脂膳食、能量摄入过多、体力活动少和遗传是肥胖的主要原因。在发达国家及发展中国家, 肥胖都是一个常见的公共健康问题, 它使许多疾病的发生危险增加, 包括: 冠状动脉疾病、2 型糖尿病、高血压、高脂血症、肝胆疾病等, 死亡率也随肥胖程度的加重而相应增加^[1]。通过减轻体重, 可以有效降低血压与血脂、改善糖代谢、减少冠心病及脑血管疾病的发生, 降低死亡率^[2-3]。减少体重的同时, 体内的脂肪含量也有所减少, 脂肪组织分泌的一些细胞因子相应产生变化, 这可能也参与了减轻体重改善上述疾病发病的过程。抵抗素是新近发现的一种脂肪细胞因子, 对其研究结果显示, 它可能是肥胖与 2 型糖尿病及心血管疾病发生之间的重要介质。

1 抵抗素的生理功能及调控因素

抵抗素是 2001 年由美国宾夕法尼亚州大学医学院科学家 Steppan 等^[4]发现并报道的一种由脂肪细胞分泌的激素。人的抵抗素表达基因位于染色体 19p13.3, 此基因包含 3 个外显子和 2 个内含子, 由 108 个氨基酸组成, 分子量为 12.5kD^[5]。人抵抗素基因在脂肪细胞、胎盘及血液单核细胞中均有表达, 但在骨骼肌、血管平滑肌及内皮细胞等组织中检测不到抵抗素的表达^[6-7], 女性血抵抗素水平高于男性^[8]。

1.1 抵抗素的生理作用

1.1.1 胰岛素抵抗: 目前有些文献认为抵抗素的生理作用主要是抵抗胰岛素的作用。Steppan 等利用提纯的重组抵抗素注入小鼠静脉后, 其血糖峰值增加 28%, 具有显著性差异, 胰岛素水平随着血糖增加也增加, 但差异无显著性意义, 给予抵抗素后胰岛素水平增加而没有降低, 表明小鼠的血糖升高不是由于胰岛素生成和分泌不足, 而是由于胰岛素抵抗的原因, 注射抵抗素抗体可降低胰岛素抵抗模型小鼠的血糖, 使之恢复到实验前水平, 且胰岛素的敏感性也明显升高, 以上实验表明抵抗素可能具有胰岛素抵抗的作用^[4]。抵抗素对抗胰岛素的作用在细胞内的试验中也得到证实, 抵抗素可以减弱胰岛素刺激细胞摄取葡萄糖的作用, 引起糖耐量降低。而加入抵抗素抗体则起到相反的作用, 葡萄糖的摄取增加^[4]。

但是, 有研究显示, 在分离的人类脂肪细胞中抵抗素基因的表达很低, 而且与胰岛素抵抗和肥胖没有相关性^[6-7, 9], 这表明人类抵抗素对于胰岛素抵抗的作用尚不明确。

1.1.2 参与炎症反应: Lu 等^[10]给予大鼠炎症刺激物脂多糖, 可使大鼠白色脂肪组织和白细胞里抵抗素 mRNA 水平升高, 也使 3T3-L1 脂肪细胞和人外周血单核细胞中抵抗素 mRNA 水平升高, 提示抵抗素可能和炎症反应有关。Reilly^[10]报道人体血浆抵抗素水平与炎症标记物的水平呈正相关, 如: 肿瘤坏死因子- α 受体-2, 白细胞介素-6 等。

1.2 抵抗素分泌的影响因素

1.2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体促效剂: 噻唑烷二酮类

(TZDs) 通过与多种组织的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 亚型(PPAR γ)结合恢复对胰岛素的敏感性。有些研究发现当给予动物适量的 TZDs 时, 抵抗素的基因表达明显减低, 血浆抵抗素水平明显降低, 而有助于胰岛素抵抗改善^[4, 11-13]。而有些研究则发现给予动物 TZDs 会增加抵抗素水平^[14-15]。而给予人类 TZDs, 单核细胞的抵抗素表达无改变^[7]。

1.2.2 饮食调节: Kim 等^[9]发现: 禁食 48h 后, 小鼠血浆抵抗素水平明显降低, 再进食后血浆抵抗素水平可以恢复。而 Lee 等^[9]的研究显示禁食 48h, 不会影响人体血的抵抗素水平。

1.2.3 疾病因素: Steppan 等^[4]发现遗传性和饮食诱导的肥胖小鼠血浆抵抗素水平升高。当给小鼠高脂肪食物 4 周时随着小鼠体重增加, 小鼠也逐渐失去对胰岛素的敏感性, 血糖升高且出现肥胖, 此前血清中抵抗素浓度就已开始升高^[9]。Sagawa 等^[16]报道严重肥胖的人的脂肪组织抵抗素 mRNA 水平显著增高。Fujinami 等^[17]的研究显示 2 型糖尿病患者的平均抵抗素水平明显高于正常个体, 血抵抗素水平与体块指数 (body mass index, BMI) 呈正相关。王学晶等^[18]对健康人、单纯性肥胖、糖尿病和甲状腺功能亢进症患者的血浆抵抗素水平进行了研究, 发现抵抗素在正常组、肥胖组、糖尿病组的水平有递增的趋势, 并且抵抗素水平与体块指数呈正相关, 与胰岛素抵抗程度呈正相关。

但另有一些研究则对上述观点提出质疑。有些研究显示肥胖小鼠动物模型的抵抗素水平较正常明显降低^[14, 19-20]。还有研究显示胰岛素抵抗大鼠和胰岛素敏感大鼠脂肪组织的抵抗素基因的表达水平相似^[21]。有研究表明, 人类体重、胰岛素敏感性与抵抗素基因表达无明显相关性^[6-8, 22]。我国学者杨静等^[23]发现 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平降低而不是升高, 且与肥胖关系不明显, 因而认为抵抗素可能并不是肥胖和 2 型糖尿病的主要连接点。

1.2.4 基因调控: Osawa 等^[24]以及 Sentinelli 等^[25]对抵抗素基因的研究显示, 该基因与肥胖、糖尿病没有显著关系; 但一些关于人抵抗素基因多态性的研究显示抵抗素单核苷酸多态性与非糖尿病的肥胖者的胰岛素敏感指数或 2 型糖尿病的患病危险性具有相关性, 提示抵抗素可能与胰岛素抵抗相关^[26-27]。上述研究结果的不一致, 提示组织抵抗素的表达对于胰岛素抵抗并不起决定作用。

1.2.5 其他: 雄激素: Ling^[28]发现转基因雄性小鼠的抵抗素 mRNA 表达及血清雄激素水平比非转基因小鼠高, 雌性小鼠的抵抗素 mRNA 表达及血清雄激素水平与对照组无差异, 提示雄激素可上调雄性小鼠脂肪组织中抵抗素 mRNA 表达。

糖皮质激素: Haugen^[13]用地塞米松处理分化完全的 3T3-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助(30270636, 30671015)

1 北京大学第三医院运动医学研究所, 100083

作者简介: 李筱雯, 女, 硕士, 主治医师

收稿日期: 2005-10-08

L1 脂肪细胞,发现抵抗素 mRNA 水平有显著上升,提示地塞米松对抵抗素的表达起正性调控作用。这一观察与由糖皮质激素过剩所诱导的胰岛素抵抗作用相一致。然而,地塞米松的作用很小,提示糖皮质激素在抵抗素产生中并非主要的调节因子。

游离脂肪酸(free fat acid, FFA):Juan 等^[19]报道果糖饮食使大鼠血浆 FFA 显著增加,脂肪细胞增大,脂肪细胞抵抗素基因表达减少,而正常大鼠的脂肪细胞中加入 FFA 可抑制抵抗素基因的表达。Kim 等^[9]报道正常小鼠体内,胰岛素抗脂肪分解作用可诱导脂肪细胞中 FFA 减少,从而增加抵抗素 mRNA 的水平,提示游离脂肪酸对抵抗素有负性调节作用。

肿瘤坏死因子(TNF- α):Fasshauer 等^[20]发现用 TNF- α 处理 3T3-L1 脂肪细胞,抵抗素的 mRNA 及其多肽的生成被抑制,且抑制效应呈剂量和时间依赖关系,当撤消 TNF- α 24h 后抵抗素恢复到正常水平,这提示 TNF- α 对抵抗素的表达起负调控作用。

2 抵抗素与肥胖及肥胖相关疾病

Steppan 等^[4]发现遗传性和饮食诱导的肥胖小鼠血浆抵抗素水平升高。Sagawa 等^[10]报道严重肥胖者的脂肪组织抵抗素 mRNA 水平显著增高。Fujinami 等^[17]的研究显示 2 型糖尿病患者的平均抵抗素水平明显高于正常个体,血抵抗素水平与 BMI 呈正相关。还有一些文献也显示肥胖人群抵抗素水平高于体重正常者,且人体血清抵抗素水平和体块指数及 HOMA 胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR)呈正相关^[17,30],和脂肪含量或体脂百分比呈正相关^[31-32]。王学晶等^[18]对健康人、单纯性肥胖、糖尿病患者的血浆抵抗素水平的研究显示抵抗素在正常组、肥胖组、糖尿病组的水平有递增的趋势,并且抵抗素水平与体块指数,与胰岛素抵抗程度呈正相关。McTernan 等^[9]取了 32 例 2 型糖尿病患者脂肪组织样品作定量 PCR 研究发现,抵抗素 mRNA 在腹部皮下脂肪和腹腔网膜脂肪的表达均高于下肢,这提示中心性肥胖与高抵抗素血症相关。

但另有一些研究则对上述观点提出质疑。一些肥胖鼠动物模型的抵抗素水平较正常明显降低^[14,19-20,33]。Lee^[8]关于人体抵抗素水平的研究显示肥胖和非肥胖的女性的抵抗素水平没有显著性差异,且抵抗素水平与肥胖相关指标(如体块指数、腰围、腰臀比、脂肪含量)、胰岛素抵抗指标(如胰岛素水平、HOMA-IR)、血脂(如 T-CHO、TG、HDL-C、LDL-C)、吸烟及运动状况均无关,不同体重及胰岛素抵抗水平人群之间抵抗素水平无差异,提示抵抗素与胰岛素抵抗及能量代谢无关。还有其他研究也表明,人类体重、胰岛素敏感性与抵抗素基因表达无明显相关性^[16-7,22],血抵抗素水平与 BMI、TG、LDL-C、HDL-C、血糖、血胰岛素无关^[34-35]。还有一项研究显示,在超重和肥胖人群中体成分和血清抵抗素水平无关,但加入非肥胖人群对照组一起分析后发现抵抗素水平与体块指数具有相关性^[36]。

上述研究结果的矛盾提示抵抗素对于人类肥胖和 2 型糖尿病的发生的作用需要进一步的研究。

一项关于猪的研究显示,肥胖猪的抵抗素表达高于瘦猪,随着猪的年龄及肥胖程度的增加,抵抗素的表达水平逐渐

增加,而通过限制其食物摄入,使其体重降低,其抵抗素的表达逐渐降低,同时 TG、FFA、胰岛素水平均有明显降低,提示肥胖时抵抗素水平增加,而降低体重可使抵抗素水平下降^[36]。Azuma^[17]报道肥胖者血浆抵抗素水平高于正常体重者,经过运动加饮食控制减重后,抵抗素的降低程度与体块指数及脂肪含量、胰岛素水平的变化成正相关,提示抵抗素与肥胖相关且可能参与了人类胰岛素抵抗。服用减肥药物(奥利司他或西布曲明)6 个月后,体重减轻,抵抗素水平明显下降,且其下降的程度与腰围下降的百分比相关^[36]。但一项关于肥胖者进行 6 个月低能量饮食及适量运动的研究显示,平均体重下降 $6.9 \pm 0.1 \text{ kg}$,前后差异明显,而抵抗素无变化^[39]。

3 小结

因为抵抗素发现至今不过 3—4 年,目前对抵抗素在胰岛素抵抗中的作用尚有争议,动物抵抗素功能是否与人类抵抗素一致等问题还没有定论。但抵抗素的发现为肥胖和 2 型糖尿病的关系提供了一个新的研究方向,它有可能是肥胖和 2 型糖尿病间的联系纽带。而减体重后抵抗素变化与其他肥胖相关指标、心血管疾病及糖尿病相关指标的关系的研究更少且结果不同。肥胖患者通过运动和/或合理饮食控制的办法使体重减轻后,是否可以降低抵抗素水平,并且使其他相关指标得到改善,还需要进一步的研究以证实。

参考文献

- [1] Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity [J]. JAMA, 1999; 282: 1523—1529.
- [2] Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 3815—3819.
- [3] Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2004; 24: 124—129.
- [4] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. Nature, 2001; 409: 307—312.
- [5] Kim KH, Lee K, Moon YS, et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation [J]. J Biol Chem, 2001; 276: 11252—11256.
- [6] Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001; 285: 561—564.
- [7] Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans [J]. Diabetes, 2001; 50: 2199—2202.
- [8] Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 4848—4856.
- [9] McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes [J]. Lancet, 2002; 359: 46—47.
- [10] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans [J]. Circulation, 2005; 111: 932—939.
- [11] Hartman HB, Hu X, Tyler KX, et al. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin [J]. J Biol Chem, 2002; 277: 19754—19761.
- [12] Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, et al. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells [J]. Diabetes, 2002; 51: 1737—1744.

- [13] Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, et al. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3—L1 adipocytes [J]. FEBS Lett, 2001, 507:105—108.
- [14] Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator—activated receptor—gamma agonists [J]. J Biol Chem, 2001, 276:25651—25653.
- [15] Fukui Y, Motojima K. Expression of resistin in the adipose tissue is modulated by various factors including peroxisome proliferator—activated receptor alpha [J]. Diabetes Obes Metab, 2002, 4:342—345.
- [16] Sagawa N, Yura S, Itoh H, et al. Role of leptin in pregnancy—a review [J]. Placenta, 2002, 23(Suppl A):S80—86.
- [17] Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, et al. Enzyme—linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes [J]. Clin Chim Acta, 2004, 339:57—63.
- [18] 王学晶, 徐国宾, 朱立华, 健康人、单纯性肥胖、糖尿病和甲亢病人的血浆 resistin 水平研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24:359—361.
- [19] Juan CC, Au LC, Fang VS, et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin—resistance rat model probably by elevated free fatty acids [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 289(50):1328—1333.
- [20] Le Lay S, Boucher J, Rey A, et al. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high—fat diet [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 289:564—567.
- [21] Levy JR, Davenport B, Clore JN, et al. Lipid metabolism and resistin gene expression in insulin—resistant Fischer 344 rats [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282:E626—E633.
- [22] Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance [J]. Obes Res, 2002, 10:1—5.
- [23] 杨静, 黎明, 吴从愿, 等. 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平降低 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83:1471—1474.
- [24] Osawa H, Onuma H, Murakami A, et al. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in the resistin gene: the absence of evidence for the association of three identified single nucleotide polymorphisms with Japanese type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51:863—866.
- [25] Sentinelli F, Romeo S, Arca M, et al. Human resistin gene, obesity and type 2 diabetes: mutation analysis and population study [J]. Diabetes, 2002, 51:860—862.
- [26] Ma X, Warram J, Trischitta V, et al. Genetic variants at the resistin locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:4407—4410.
- [27] Wang H, Chu WS, Hemphill C, et al. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in caucasians [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:2520—2524.
- [28] Ling C, Kindblom J, Wennbo H, et al. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels [J]. FEBS Lett, 2001, 507:147—150.
- [29] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Tumor necrosis factor is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3—L1 adipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 288:1027—1031.
- [30] Mikako D, Jason E, Beth E, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:5452—5455.
- [31] 章建梁, 秦永文, 郑兴, 等. 人血清抵抗素水平与体脂含量和血糖及血压的相关性研究 [J]. 中华医学杂志, 2002, 82:1609—1612.
- [32] Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentration in healthy humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:1730—1736.
- [33] Rajala M, Lin Y, Ranalletta M, et al. Cell type—specific expression and coregulation of murine resistin and resistin—like molecule—in adipose tissue [J]. Mol Endocrinol, 2002, 16:1920—1930.
- [34] Pfutzner A, Langenfeld M, Kunt T, et al. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance [J]. Clin Lab, 2003, 49:571—576.
- [35] Silha J, Krsek M, Skrha J, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 149:331—335.
- [36] Chen X, Lei T, Xia T, et al. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor—alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway [J]. Diabetes Obes Metab, 2004, 6: 271—279.
- [37] Koichiro A, Fuminori K, Shuji O, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals [J]. Obesity Research, 2003, 11:997—1001.
- [38] Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines [J]. Metabolism, 2004, 53:430—434.
- [39] Monzillo L, Hamdy O, Horton E, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance [J]. Obes Res, 2003, 11: 1048—1054.
- [40] Lu SC, Shieh WY, Chen CY, et al. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro [J]. FEBS Lett, 2002, 530(1—3):158—163.

· 综述 ·

骨骼肌细胞葡萄糖运载体 4 的研究进展*

林 强¹ 吴 毅¹ 胡永善¹

骨骼肌是体内最主要摄取葡萄糖和代谢葡萄糖的组织之一。葡萄糖跨膜转运是骨骼肌利用葡萄糖的首要步骤。葡萄糖跨膜进入骨骼肌细胞需要细胞膜上的葡萄糖运载体 (glucose transporter, GLUT) 协助扩散。GLUT 有多种亚型, 其中葡萄糖运载体 4 (GLUT4) 是存在于骨骼肌、脂肪组织中帮助葡萄糖转运的蛋白。胰岛素和肌肉收缩可通过不同的机制调节 GLUT4 的基因表达和转位^[1], 从而促进葡萄糖的跨膜转运。因此, GLUT4 是糖尿病基础研究中的一个热点。

1 GLUT4 的结构、分布及功能

葡萄糖的跨膜转运需要 GLUT4 的协助。目前已发现的

GLUT 共有 12 种亚型, 这些蛋白根据序列相似性和同源性分成 3 类^[2]。第一类 (GLUT1—4) 主要转运葡萄糖, 第二类 (GLUT5, 7, 9, 11) 是果糖转运蛋白, 第三类 (GLUT6, 8, 10, 12) 目前功能尚不清楚。GLUT4 由 509 个氨基酸组成, 分子量约 45—55kD, 它含有 12 个跨膜结构域和一个位于 N 端的胞外环状结构域。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (30370685), 美国中华医学会基金 (CMB) 资助项目 (No.98—676)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海市乌鲁木齐中路 12 号, 200040

作者简介: 林强, 男, 在读硕士生

收稿日期: 2006—08—24