

新型脂肪细胞因子网膜素的研究进展

张秀娟 刘礼斌

随着各种脂肪细胞因子及其功能的发现,脂肪组织已不再简单地被看作为脂质储存的场所,而是重要的调节能量、代谢平衡的内分泌器官,脂肪组织通过分泌大量的生物活性因子(脂肪细胞因子)来调节糖脂代谢、炎症反应、心血管功能,这些脂肪细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、脂联素(adiponin)、网膜素(omentin)等。网膜素是近年来新发现的一种由网膜脂肪组织表达的分泌性脂肪细胞因子,在肥胖、1型糖尿病、2型糖尿病以及多囊卵巢综合征等患者体内网膜素呈低表达水平^[1~3]。网膜素能增强脂肪细胞的胰岛素敏感性,在糖代谢中起到重要作用,随着研究的进展,发现网膜素对动脉舒张、炎症等也具有作用,现对其研究做简单综述。

一、网膜素的结构、来源

1. 网膜素的基因结构:网膜素基因是2003年美国学者Yong等^[4]在对人类脂肪组织的基因表达序列标签(expressed sequence tags, ESTs)进行测序时,在人血清中检测到的,由于它选择性地高表达于网膜脂肪组织,因而命名为网膜素。随后的研究发现,人网膜素可能参与调节能量代谢及体内脂肪分布,网膜素基因位于1q22-q23染色体区,人网膜素基因由8个外显子和7个内含子组成,邻近5'端长2kb的序列包含一个典型的TATA框启动子及几个转录因子结合位点,参与C/EBP- α 、C/EBP- β 、SP-1和Pit-1a的表达调节^[5]。

2. 网膜素的蛋白结构及特点:网膜素的相对分子质量为35kDa,理论等电点(PI)值为5.51,网膜素有313个氨基酸序列,氨基末端有一个由16个氨基酸组成的高度疏水区的蛋白分泌信号肽,该区在第17和18位氨基酸间容易断裂,形成含296个氨基酸的分泌性多肽链,其相对分子质量为33kDa,成熟蛋白氨基末端有与纤维蛋白原相关的呈球型的同源结构域,该区在纤维蛋白原 β 链和 γ 链、PPAR γ 调节的血

管生成因子中也存在^[4]。根据Kyte-Doolittle图Yong等推测网膜素为亲水蛋白无潜在的疏水跨膜区,了解其蛋白结构有助于研究其生物学功能,哺乳动物网状细胞中的网膜素体外半衰期约为30h^[5]。

3. 网膜素的表达部位:网膜素的血浆浓度在(100ng~1 μ g)/ml之间,实时RT-PCR显示人网膜素高选择性表达于网膜脂肪组织,肠道、肺脏、心脏表达较少,骨骼肌和肾脏极少表达,小鼠的网膜素皮下脂肪组织、附睾、腹膜后及肠系膜脂肪组织均未检测到网膜素mRNA,肾周脂肪组织仅表达极少量网膜素mRNA,实时定量PCR分析显示:网膜素主要表达于网膜脂肪组织的间质血管细胞,血管间质细胞包括前脂肪细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等,但具体来源于何种细胞仍不明确^[4]。

二、网膜素的生物学功能

网膜素的研究还处起步阶段,对其生理病理作用并未完全,随着研究的深入,发现其除具有增加胰岛素敏感性,改善糖代谢的作用,还参与调节炎症、动脉血管功能。

1. 网膜素对代谢病的作用:网膜素与肥胖的关系。临床研究发现^[6],肥胖和超重人群血清网膜素水平明显低于非肥胖人群,并与体重指数(BMI)、腰围、血清瘦素水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈负相关,与脂联素水平、高密度脂蛋白(HDL-C)呈正相关。蔡润策等^[7]也观察到正常体重者网膜素mRNA水平是超重/肥胖者的1.3倍,说明体重的增加可能使网膜素表达下降,相关性分析显示:网膜脂肪组织网膜素mRNA水平与HOMA-IR、腰围、腰臀比值(WHR)、三酰甘油(TG)、BMI、空腹胰岛素(FINS)呈显著负相关,与血清网膜素水平、高密度脂蛋白(HDL-C)呈显著正相关,多元逐步回归分析发现,血清网膜素水平、HOMA-IR、腰围是网膜素mRNA水平的独立相关因素。因此,肥胖者血清网膜素水平降低可能是网膜素mRNA表达降低引起的;另外,由于高脂血症时伴有TG升高和(或)HDL-C的降低,由此推测网膜素表达下降可能参与了脂质代谢

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院内分泌研究所

通讯作者:刘礼斌,电子信箱:libin.liu@hotmail.com

紊乱的形成。Moreno Navarrete 等^[8]对 35 名高加索肥胖志愿者进行了为期 4 个月的低热量控制饮食,使体重平均每周平稳减轻 0.5 ~ 1.0 kg,结果显示体重减轻后网膜素的血浆浓度升高并伴有胰岛素敏感性增强,肥胖是血清网膜素表达下降的因素之一。

2. 网膜素与糖代谢的关系:网膜素是重要的调节糖代谢的多肽激素,Pan 等^[2]用正常糖耐量组、糖耐量受损组、2 型糖尿病组(新诊断为糖尿病及已诊断而未用药者),与正常糖耐量组比较,糖耐量受损组及 2 型糖尿病组其血清网膜素 - 1 水平均有下降。血清网膜素 - 1 的水平与糖耐量前后的血糖水平成负相关。如果糖耐量受损患者血浆网膜素 - 1 含量下降是引起脂肪组织或其他胰岛素敏感组织葡萄糖摄取率下降的原因,网膜素下降将成为胰岛素抵抗、糖尿病发病的危险因素。国内研究^[6]也发现患有 2 型糖尿病的超重/肥胖人中,网膜素表达明显下降,较单纯超重/肥胖者相比下降了 17%,而与正常糖调节正常体重相比下降达 35.5%,提示超重/肥胖有使网膜素下降的作用,2 型糖尿病加强了这种作用。Tan 等^[1]研究发现,1 型糖尿病患者空腹 omentin - 1 水平明显低于餐后水平,血清 omentin - 1 与 BMI、腰围呈显著负性相关。体外实验表明,网膜素具有胰岛素增敏剂的效应,能促进葡萄糖的吸收,但葡萄糖摄取增多并不影响网膜细胞组织分泌网膜素的量。通过免疫印迹法证实^[9]:口服糖耐量实验中非肥胖者,餐后 2h 葡萄糖摄取增多并不引起血浆网膜素含量发生明显波动,因此说明体内餐后血糖水平高低不能直接影响网膜素的水平。现有的研究表明在人脂肪细胞,网膜素调节糖代谢的主要机制为^[4]:增加胰岛素敏感性促进葡萄糖转运,促进腹部及皮下脂肪对葡萄糖的吸收;活化 AKT 增强胰岛素信号通路从而增加脂肪细胞胰岛素依赖性葡萄糖的摄取。

3. 网膜素与免疫、炎症反应:瘦素、脂联素、内脏素等脂肪细胞因子参与了免疫应答及炎症反应,网膜素在克罗恩病患者的网膜脂肪组织中也有表达,提示网膜素可能涉及到慢性炎症反应^[4]。为研究网膜素与免疫应答、炎症是否有关,Senolt 等^[10]以 33 名治疗期间的类风湿性关节炎及 33 名膝关节炎患者为研究对象,检测穿刺抽取的关节滑液中网膜素水平,同时对比分析了末梢血中 C 反应蛋白(CRP),IgM 型类风湿因子(IgM - RF),抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti - citrullinated peptide antibodies,ACPA)、白细胞数目等指标,结果发现:类风湿性关节炎患者关节滑液中网膜

素的含量 $[1.491 \pm 0.948(\ln) \text{ ng/ml}]$ 明显低于膝关节患者 $[1.964 \pm 0.902(\ln) \text{ ng/ml}]$,且关节滑液中网膜素的水平与血清中 IgM - RF 和 ACPA 的水平有明显正相关性,由此推测网膜素可能作为抗炎因子参与类风湿性关节炎的发病机制。临床前瞻性研究 250 名腹腔积液病人,腹腔液检测显示:腹腔液中白细胞数目及清蛋白与网膜素的表达呈正相关,提示网膜素可能有抗炎作用。

4. 网膜素与动脉血管的关系:(1)舒张血管的功能:肥胖病人常伴有高血压,这是否与网膜素的血浆含量下降有关? Yamawaki 等用去甲肾上腺素预处理体外分离的鼠大动脉及肠系膜动脉,结果发现,网膜素能够对抗去甲肾上腺素的缩血管作用而舒张大动脉及肠系膜动脉,网膜素对动脉的舒张作用依赖于血管内皮的完整性,可能是网膜素增加了 eNOS 磷酸化的,使内皮产生的 NO 增加进而产生扩血管的作用。Yamawaki 等还发现 AKT 的磷酸化水平没有发生明显变化,PI₃K/AKT 并没有参与网膜素的扩血管作用,由此推断,eNOS 可能被上游的其他蛋白酶(如 PKA、MAPK、PKC)激活,网膜素舒张血管平滑肌的具体机制尚不明确仍需进一步研究。(2)抑制血管平滑肌钙化的功能:动脉钙化发生的中心环节是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs)向成骨样细胞转分化,动脉钙化与腹部脂肪堆积有密切联系,具体机制仍不确切。Duan 等的研究显示,在肥胖人血液中网膜素的水平相对比较低,其含量与腰围呈负相关,网膜素抑制碱性磷酸酶(alkaline calcification,ALP)和骨钙素 mRNA 的表达,同时抑制 ALP 的活性、骨钙素蛋白产物、细胞钙化。网膜素激活 PI₃K 下游分子 AKT,抑制 PI₃K、AKT 的活性可逆转网膜素对 ALP、细胞钙化的作用。网膜素通过激活 PI₃K/AKT 通路抑制血管平滑肌钙化过程中成骨样细胞的分化。肥胖患者尤其是腹型肥胖者网膜素低是动脉钙化形成的危险因素,网膜素可能具有抗动脉钙化的作用。了解网膜素的作用机制,为进一步研究网膜素心血管疾病的发病机制中的调节作用提供理论基础。

脂肪细胞因子在糖代谢、脂代谢中发挥重要作用,与胰岛素抵抗、糖尿病、冠心病、血管内皮功能紊乱及炎症的发生发展密切相关。网膜素作为一种新发现的脂肪细胞因子,具有多种生物学效应,与脂联素有相似的增强胰岛素敏感性作用,并与肥胖、糖尿病、免疫炎症、血管功能有密切联系,其具体作用机制、信号传导通路、与其他因子相互作用尚不明确,有

待进一步探讨。深入研究网膜素的生物学功能及其机制,可为寻找预防和临床治疗肥胖、糖尿病、心血管疾病及其并发症等提供新的靶点。

参考文献

- 1 Tan BK, Pua S, Syed F, *et al.* Decreased plasma omentin - 1 levels in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2008, 25(10):1254 - 1255
- 2 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. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(1):29 - 33
- 3 Tan BK, Adya R, Farhatullah S, *et al.* Omentin - 1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin - resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 2008, 57(4):801 - 808
- 4 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. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6):E1253 - E1261
- 5 Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, *et al.* Genomic structure of hu-

man omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2005, 1732(1-3):96 - 102

- 6 de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, *et al.* Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007, 56(6):1655 - 1661
- 7 蔡润策, 魏丽, 狄建忠, 等. 肥胖和 2 型糖尿病患者脂肪组织网膜素的 mRNA 表达. *中华医学杂志*, 2009, 89(6):381 - 384
- 8 Moreno - Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, *et al.* Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:27
- 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. *Cardiovasc Diabetol*, 2007, 6:7
- 10 Senolt L, Polanská M, Filková M, *et al.* Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(7):1410 - 1411

(收稿:2011-03-09)

(修回:2011-03-10)

糖尿病信息管理系统的研发与应用

陆大江 成 茜

一、研究目的

近年来,由于生活水平的提高、饮食结构的改变、日趋紧张的生活节奏以及少动多坐的生活方式等诸多因素,使得全球糖尿病发病率增长迅速,糖尿病已经成为继肿瘤、心血管病变之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病。目前我国糖尿病患者人群庞大,上海 2010 年公布的上海市糖尿病患者已达 15.6%,单纯依靠治疗已无法解决糖尿病发展的严峻现状。而且糖尿病患者由于知识缺乏、管理放松,不仅导致其生活质量低下,也给个人、社会和国家带来巨大经济负担。因此,尽快建立可推广的糖尿病教育与管理模式,切实提高对糖尿病高危人群及患者教育与管理是非常紧迫的一项工作。为此,开发一套集预防、治疗、风险预测、及健康教育为一体的软件查询系统,不仅对糖尿病患者具有重要意义,对糖尿病前期及高危人群甚至普通民众都有极大的帮助^[1,2]。

基金项目:国家科技支撑计划项目(2006BAK33B04);上海市科委计划项目(10490503500);上海市重点学科(S30802)

工作单位:200438 上海体育学院运动人体科学学院(陆大江);上海海洋大学(成茜)

通讯作者:陆大江,电子信箱:ludajiang2000@yahoo.com.cn

二、研究方法

1. 依据:世界卫生组织(WHO)1997 公布的的糖尿病诊断和分型标准、2006 年中国食物成分营养标准等,编制糖尿病信息管理软件、各类运动、营养、心理、生活方式干预处方及糖尿病健康教育百科知识综合管理咨询系统。

2. 系统平台和编程工具:运行于 Windows 98 及以上操作系统下,以 Microsoft Visual Basic 6.0 为编程环境。主机:奔腾 133 以上的计算机,内存 64M 以上。

三、系统组成

糖尿病信息查询系统软件包的组成包括五大内容。第一部分为糖尿病预防(包括糖尿病的基础知识、糖尿病预防相关的文献研究、糖尿病筛查的课题研究及糖尿病风险预测程序)^[3];第二部分为糖尿病治疗(包括饮食治疗、运动治疗、药物治疗及其他治疗方法)^[4];第三部分为糖尿病教育(包括糖尿病教育的视频汇总、课件汇总、辅助仪器及工具及糖尿病百问知识软件);第四部分为糖尿病自我监测(包括自我监测的目的、适用对象、血糖测定方法、仪器选择及注意事项);第五部分为糖尿病管理(包括并发症的种类、并发症及常见病的风险预测软件、糖尿病综