

- 2 Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate – based antidepressants: 20 years on[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(11):563 – 569
- 3 Owen RT. Glutamatergic approaches in major depressive disorder: focus on ketamine, memantine and riluzole [J]. Drugs Today (Barc), 2012, 48(7):469 – 478
- 4 Li N, Lee B, Liu RJ, *et al.* mTOR – dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists[J]. Science, 2010, 329(5994):959 – 964
- 5 Aanhet RM, Collins KA, Murrough JW, *et al.* Safety and efficacy of repeated – dose intravenous ketamine for treatment – resistant depression[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(2):139 – 145
- 6 Hashimoto K. Role of mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine[J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(1):33 – 36
- 7 Machado – Vieira R, Zarate CA Jr. Proof of concept trials in bipolar disorder and major depressive disorder: a translational perspective in the search for improved treatments[J]. Depress Anxiety, 2011, 28(4):267 – 281
- 8 Barbon A, Caracciolo L, Orlandi C, *et al.* Chronic antidepressant treatments induce a time – dependent up – regulation of AMPA receptor subunit protein levels[J]. Neurochem Int, 2011, 59(6):896 – 905
- 9 Szegedi V, Juhász G, Zhang X, *et al.* Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways[J]. Neurochem Int, 2011, 59(8):1109 – 1122
- 10 Lindholm JS, Autio H, Vesa L, *et al.* The antidepressant – like effects of glutamatergic drugs ketamine and AMPA receptor potentiator LY451646 are preserved in *bdnf*^{+/-} heterozygous null mice[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(1):391 – 397
- 11 Catches JS, Xu J, Contractor A. Genetic ablation of the GluK4 kainate receptor subunit causes anxiolytic and antidepressant – like behavior in mice[J]. Behav Brain Res, 2012, 228(2):406 – 414
- 12 Negrete – Díaz JV, Duque – Feria P, Andrade – Talavera Y, *et al.* Kainate receptor – mediated depression of glutamatergic transmission involving protein kinase A in the lateral amygdala[J]. J Neurochem, 2012, 121(1):36 – 43
- 13 Smolders I, Clinckers R, Meurs A, *et al.* Direct enhancement of hippocampal dopamine or serotonin levels as a pharmacodynamic measure of combined antidepressant – anticonvulsant action[J]. Neuropharmacology, 2008, 54(6):1017 – 1028
- 14 Pomierny – Chamiólo L, Poleszak E, Pilc A, *et al.* NMDA but not AMPA glutamatergic receptors are involved in the antidepressant – like activity of MTEP during the forced swim test in mice[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(6):1186 – 1190
- 15 Ago Y, Yano K, Araki R, *et al.* Metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists improve behavioral and prefrontal dopaminergic alterations in the chronic corticosterone – induced depression model in mice[J]. Neuropharmacology, 2013, 65(2):29 – 38
- 16 Di Liberto V, Bonomo A, Frinchi M, *et al.* Group II metabotropic glutamate receptor activation by agonist LY379268 treatment increases the expression of brain derived neurotrophic factor in the mouse brain[J]. Neuroscience, 2010, 165(3):863 – 873
- 17 Lucas SJ, Bortolotto ZA, Collingridge GL, *et al.* Selective activation of either mGlu2 or mGlu3 receptors can induce LTD in the amygdala[J]. Neuropharmacology, 2013, 66(3):196 – 201
- 18 Stachowicz K, Kłodzińska A, Palucha – Poniewiera A, *et al.* The group III mGlu receptor agonist ACPT – I exerts anxiolytic – like but not antidepressant – like effects, mediated by the serotonergic and GABA – ergic systems[J]. Neuropharmacology, 2009, 57(3):227 – 234
- 19 Kłak K, Palucha A, Brański P, *et al.* Combined administration of PHCCC, a positive allosteric modulator of mGlu4 receptors and ACPT – I, mGlu III receptor agonist evokes antidepressant – like effects in rats[J]. Amino Acids, 2007, 32(2):169 – 172
- 20 Bradley SR, Uslander JM, Flick RB, *et al.* The mGluR7 allosteric agonist AMN082 produces antidepressant – like effects by modulating glutamatergic signaling[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2012, 101(1):35 – 40

(收稿日期:2013 – 03 – 28)

(修回日期:2013 – 04 – 08)

脂联素与慢性阻塞性肺疾病的研究进展

符沙沙 欧宗兴

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征的慢性炎性反应性疾病。COPD 具有很高的发生率和病死率,据统计目前居全球死亡原因的第 4 位,预计 2030 年将

跃居第 3 位^[1]。我国 40 岁以上人群的 COPD 患病率为 8.2%^[2]。COPD 已成为全球重要的公共卫生问题。因此,深入研究认识 COPD 意义重大。脂联素是一种由脂肪组织分泌的脂肪细胞因子,具有广泛生物学效应,是目前研究的热点之一。近年研究发现,脂联素参与 COPD 的发生、发展,本文将对脂联素与 COPD 的相关研究进行综述。

作者单位:570208 海南省海口市人民医院呼吸内科
通讯作者:欧宗兴,主任医师,电子信箱:ouzongxing@163.com

一、脂联素

随着脂肪组织内分泌功能的发现,脂联素也逐渐被人们所认识。1995 年 Scherer 等^[3]首次发现脂联素的存在。人脂联素是内源性生物活性多肽或蛋白质,编码基因定位于 3q27^[4],含 244 个氨基酸残基,相对分子质量为 30kDa,其结构与补体 C1q 相似,主要由脂肪组织细胞分泌,但研究发现在一些非脂肪组织如肺脏组织、骨骼肌、心肌等组织细胞中也有表达。在血清中,脂联素主要以全长结构[三聚体、六聚体以及高分子量体(high molecular weight, HMW)]和球型结构域存在,循环中大部分(>80%)都是以 HMW 的形式发挥着生理作用^[5]。球形脂联素为存在血浆中的脂联素蛋白水解产物之一,它对肌细胞的药理学活性比全长型脂联素更强,研究显示球形脂联素能抑制内皮细胞超氧化物的生成。血清中脂联素浓度范围在 5~30 $\mu\text{g/L}$, 占总血清蛋白的 0.01% 以上,其浓度与年龄无关,无明显的昼夜节律,不受进餐影响。脂联素在人体内的浓度存在性别差异,女性明显高于男性,女性体内 HMW 的比率也高于男性,青春期后更显著^[6]。研究发现,血清中脂联素的浓度与体重指数呈负相关^[7]。

2003 年 Yamauchi 等^[8]发现脂联素受体有两种异构体,分别称为脂联素受体 1 (AdipoR1) 和脂联素受体 2 (AdipoR2), AdipoR1 广泛分布于多种组织器官,主要在骨骼肌表达,而 AdipoR2 主要在肝脏表达,两种受体结构高度相关,有 66.7% 的同源性,均为包含 7 个跨膜区域的蛋白质,但与 G 蛋白偶联受体不同,其氨基端位于膜内,羧基端位于膜外,是一个新的受体家族。脂联素在体内作为信号分子,通过与其受体(AdipoR)结合,激活多种信号传导通路发挥生物学效应。目前研究结果显示,脂联素在体内具有调节糖脂代谢、抗动脉粥样硬化、抗凋亡、抗炎、抗氧化等重要生物活性。

二、COPD

COPD 以不完全可逆的气流受限为特征,与吸烟关系密切,被认为是一种生活方式相关的疾病。COPD 主要累及肺部,但还可引起全身的不良效应(即肺外效应),如营养不良、肌肉萎缩、贫血、骨质疏松、心力衰竭等心血管合并症、抑郁等^[9]。COPD 的发病机制至今尚未完全阐明,多认为与慢性炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等有关。研究发现,氧化应激和炎症反应与 COPD 关系密切。炎症是 COPD 的核心^[10],包括气道炎症和全身炎症。各种炎

性细胞(如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、CD8⁺ T 细胞)和炎症因子相互作用,共同参与 COPD 的发生、发展。COPD 涉及的主要炎症因子包括促炎因子 C 反应蛋白(CRP)、白介素-8(IL-8)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和抗炎因子白介素-10(IL-10)等。COPD 的疾病进程中,各种炎症细胞激活、浸润并释放炎症因子,引起肺组织损伤和全身炎症反应。

三、脂联素与 COPD

脂联素在糖尿病、心血管疾病等方面研究较为广泛,而脂联素在 COPD 中的作用知之甚少^[5]。国内外研究发现,脂联素与 COPD 相关,脂联素参与 COPD 的炎症反应过程,但血脂联素水平与 COPD 炎症反应的关系尚未阐明。研究发现,脂联素可通过抑制巨噬细胞活性抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达^[12]。在 COPD 患者, TNF- α 可促进炎症细胞黏附游走和浸润,迅速引起肺组织损伤。Tomada 等^[12]研究结果显示 COPD 急性加重期和稳定期血清脂联素水平均高于正常对照组,急性加重期高于稳定期,血清脂联素与 TNF- α 呈正相关,与体重指数呈负相关。谢娟等^[13]研究结果示, COPD 患者诱导痰中的脂联素、IL-8、TNF- α 、IL-6 水平均升高,且脂联素与 IL-8、TNF- α 呈正相关。动物实验发现^[14],脂联素基因敲除小鼠肺泡巨噬细胞 TNF- α 和基质金属蛋白酶表达增加,肺泡基质异常破坏,出现类似肺气肿表现及类似于 COPD 的肺外表现,包括全身炎症反应、体重减轻、骨质疏松。此外,脂联素可诱导产生 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂等抗炎因子,提示脂联素在 COPD 炎症反应中可能起到负调节作用。Sood 等^[15]研究发现在某种情况下,脂联素也有促炎作用。由此可见,脂联素在 COPD 的发生发展过程中发挥抗炎和促炎的双重功能,但究竟哪种作用起主导作用,还需要进一步研究。Thyagarajan 等^[16]进行了一项基于社区的关于年轻健康成人的大型研究,结果显示调整性别、体重指数、吸烟情况后,年轻健康成年人全身脂联素水平与肺功能呈正相关,作者推测全身脂联素水平可能在早年影响肺的发育而不是在晚年损害肺功能。调整了胰岛素抵抗和全身炎症反应后脂联素和肺功能的联系减弱,提示胰岛素抵抗和全身炎症作为协变量影响了脂联素与肺功能的因果关系。但一个小样本的病例对照研究不支持高浓度的血浆脂联素和肺功能恶化有关^[17]。Krommidas 等^[18]研究发现 COPD 急性加重期血清脂联素浓度的升高,经治疗病

情稳定,几天到几周内可恢复到基线水平。Nakanishi 等利用多元回归分析人血浆脂联素与氧化应激指标尿 8 异前列腺素的关系,结果显示血浆脂联素浓度与尿 8 异前列腺素水平呈明显负相关,提示脂联素可能与氧化应激呈负相关。COPD 的发病机制也涉及氧化应激反应,但脂联素与 COPD 氧化应激的研究未见报道。

AdipoR 也存在于呼吸道上皮细胞和巨噬细胞表面,Daniele 等^[19]发现 COPD 患者肺组织中 AdipoR1 和 AdipoR2 均有表达,以前者居多。研究发现^[14],脂联素可上调弹性蛋白酶诱导的肺气肿模型小鼠肺部巨噬细胞和气道上皮细胞表面 AdipoR1 和 AdipoR2 表达。Miller 等研究发现,气道上皮细胞表达 AdipoR1 和脂联素,脂联素通过与 AdipoR1 结合,刺激气道上皮细胞分泌炎性介质 IL-8,促进 COPD 炎症反应过程,推测 AdipoR1 介导 COPD 的炎症反应。

四、展 望

脂联素是具有多种生物活性的脂肪细胞因子,在体内广泛参与炎症、免疫的病理损伤过程,除了在糖尿病、动脉粥样硬化等疾病发挥作用,在 COPD 中可能有潜在的治疗作用。Schweitzer 等研究发现,脂肪干细胞可通过抗血管内皮细胞凋亡作用,保护肺血管,改善香烟烟雾诱导的模型小鼠肺气肿和体重下降等肺外效应,推测与脂肪干细胞分泌脂联素有关。深入认识脂联素与 COPD 的关系,可能为 COPD 防治提供新的思路。研究表明,脂联素参与 COPD 的病理、生理过程,但其机制尚未明确。脂联素与 COPD 的气道炎症和全身炎症均有关,具有抗炎、促炎双重作用,但脂联素与各炎性因子的关系尚未阐明。脂联素与 COPD 中氧化应激的关系如何,不同构型的脂联素在 COPD 中的作用如何,有待深入研究探讨。

参考文献

- Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, *et al.* Meta - analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2009,180(7):618 - 631
- Zhong N, Wang C, Yao W, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population - based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2007,176(8):753 - 760
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 1995,270(45):26746 - 26749
- Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, *et al.* The genetics of adiponectin[J]. *Curr Diab Rep*,2003,3(2):151 - 158
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*,2006,6(10):772 - 783
- Woo JG, Dolan LM, Daniels SR, *et al.* Adolescent sex differences in adiponectin are conditional on pubertal development and adiposity[J]. *Obes Res*,2005,13(12):2095 - 2101
- Koulouris NG, Kaltsakas G, Palamidis AF, *et al.* Methods for assessing expiratory flow limitation during tidal breathing in COPD Patients[J]. *Pulm Med*,2012,2012:234145
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. *Nature*,2003,423(6941):762 - 769
- Huertas A, andPalange P. COPD: a multifactorial systemic disease[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2011,5(3):217 - 224
- Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, *et al.* Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2008,3(2):217 - 229
- Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS - induced NF - kappaB activation and IL - 6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005,288(5):1220 - 1225
- Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, *et al.* Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD[J]. *Chest*,2007,132(1):135 - 140
- 谢娟,杨兴易,施劲东,等.慢性阻塞性肺疾病患者一种新的炎症标志物——脂连素[J]. *中华急诊医学杂志*,2010,19(12):1313 - 1316
- Nakanishi K, Takeda Y, Tetsumoto S, *et al.* Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease - like phenotype in adiponectin - null mice: implications for therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2011,183(9):1164 - 1175
- Sood A, Dominic E, Qualls C, *et al.* Serum adiponectin is associated with adverse outcomes of asthma in men but not in women[J]. *Front Pharmacol*,2011,2:55
- Thyagarajan B, Jacobs DJ, Smith LJ, *et al.* Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study[J]. *Respir Res*,2010,11:176
- Chan KH, Yeung SC, Yao TJ, *et al.* Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010,14(9):1193 - 1200
- Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, *et al.* Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers[J]. *Respir Med*,2010,104(1):40 - 46
- Daniele A, De Rosa A, Nigro E, *et al.* Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012,44(3):563 - 569

(收稿日期:2013-03-25)

(修回日期:2013-05-02)