

· 专题笔谈 ·

脂肪内分泌功能与胰岛素抵抗

宁光

人们在充分意识到脂肪组织内的脂质堆积导致肥胖及其所带来的诸如发生糖尿病、高血压和冠心病等代谢综合征的严重危害性的同时,更进一步发现脂肪组织已不再是仅供能量储备的终末分化器官,它是一个具有多种内分泌、自分泌和旁分泌功能的内分泌器官。通过分泌多种激素信号调节分子,脂肪组织与中枢神经系统、免疫系统及其他内分泌器官如垂体、性腺、甲状腺、内分泌腺等保持密切联系,并参与神经、内分泌和免疫网络,与这些系统的器官组织及肝、肌细胞等之间存在细胞对话。因而,脂肪组织的内分泌功能正在成为内分泌学中又一富有高渗透性的交叉学科的研究前沿。已发现人脂肪细胞可分泌几十种脂肪细胞因子及蛋白质因子。但至今,对许多因子的生理功能尚不十分清楚,而新的脂肪因子还在不断地被发现中^[1]。

1 瘦素(leptin)

是脂肪细胞分泌的一种含 146aa 的蛋白质。其编码基因为 OB 基因(obesity gene)。最初发现时,瘦素不仅与调节能量平衡有关,同时还参与体内多种重要生理及病理活动的调控,尤其在胰岛素抵抗的发生中起重要作用,已成为联系脂肪细胞和代谢综合征的重要桥梁^[2]。本课题组发现超重和肥胖者平均瘦素浓度较正常非肥胖者显著升高,其中女性是男性的 3~4 倍。该结果与西方人相近。进一步分析发现血清瘦素水平与 BMI 显著正相关,但 25% 的肥胖个体仍存在瘦素的相对性缺乏。血清瘦素水平与 BMI 显著正相关提示多数肥胖个体存在瘦素抵抗,部分瘦素相对性缺乏的肥胖者将有可能成为瘦素治疗的对象。但单纯性肥胖患者和初发肥胖 2 型糖尿病患者其血清瘦素水平并无显著差异,提示血

糖不是瘦素的决定因素^[3]。

2 游离脂肪酸(FFA)

早在 1985 年 DeFronzo 等^[4]就已运用扩展的高胰岛素正葡萄糖钳夹技术观察到,与正常人相比肥胖个体的血清 FFA 水平显著升高,而葡萄糖利用率显著降低,表明机体对脂肪氧化及产生 FFA 的抑制作用在高浓度胰岛素刺激下明显减弱,且同时对于葡萄糖的摄取氧化也明显减少。证实 FFA 水平升高与肥胖、胰岛素抵抗以及糖耐量异常之间存在密切的关联。本课题组比较正常对照组、糖耐量正常的单纯性肥胖组、新诊糖耐量异常组及 2 型糖尿病组的各相关指标,发现血清 FFA 水平与 ISI、HDL-C 负相关,与 BMI、WHR、TG、LDL-C 值正相关,但与 TC 值无相关性。由多元逐步回归结果进一步证实,在上述影响 FFA 水平的六大因素中,ISI、BMI、TG 和 LDL-C 是影响血清 FFA 水平最重要的因素,这一点充分说明了血清游离脂肪酸水平的高低与胰岛素抵抗引起的代谢综合征的发生密切相关。大量研究亦证实高 FFA 水平在肥胖致胰岛素抵抗(IR)的发生中起重要作用^[3]。血清 FFA 水平升高可增加肝糖异生,促进基础状态胰岛素分泌并使肝脏清除胰岛素能力下降,最终造成高胰岛素血症及胰岛素抵抗。

3 抵抗素(resistin)

含义为胰岛素抵抗素(resistance to insulin),是特异表达于白色脂肪组织的多肽类激素。该蛋白由 94 个氨基酸残基组成,Mr 为 12.5。Steppan 等^[5]研究表明,在遗传性和饮食诱导的肥胖小鼠,血清抵抗素水平显著增加,若免疫中和抵抗素可改善 2 型糖尿病模型的血糖及胰岛素的作用。在正常小鼠,抵抗素可使糖耐量及胰岛素的作用受损。噻唑烷二酮类药物(TZDs)可显著降低抵抗素基因表达及蛋白分泌。由此认为抵抗素是联系肥胖与胰岛素抵抗及糖尿病的重要信号分子,下调抵抗素表达是 TZDs 发挥抗糖尿病效应的重要机制。但在人类抵抗素在肥胖

收稿日期:2005-03-04

作者单位:200025 上海市,上海第二医科大学附属瑞金医院内分泌科
上海市内分泌代谢病临床医学中心

作者简介:宁光,男,1963 年 6 月生,山东省高青县人,医学博士,教授,主任医师,科主任。Tel:021-64370045-665344

和2型糖尿病的作用似乎没有那么重要。

4 脂联素(adiponectin)

是由 apM1 基因编码的脂肪组织特异性的血浆蛋白。该基因位于 3q27, 包含 3 个外显子和 2 个内含子, 全基因组扫描已提示该区域存在 2 型糖尿病的易感位点。该基因特异且高丰度表达于脂肪组织, 其启动子区含有过氧化物酶体增生激活受体 α (PPAR α) 和糖皮质激素受体结合基因序列。脂联素与胰岛素抵抗及代谢综合征的关系成为近年研究的热点。本课题组的研究表明, 中国上海地区汉族人群中脂联素基因 +45 和 +276 位点有 T/G 单核苷多态性(SNP)现象存在。其中 SNP45 位为 T/G 杂合者发生胰岛素抵抗(SI)、低胰岛 β 细胞急性反应能力、高血糖水平的危险最低。SNP45 位为 T/T 者的 BMI 较高、胰岛素水平较高、胰岛素抵抗程度较重; SNP276 位随着 G 等位基因含量的增加脂联素和 HDL 水平升高^[6]。

在动物模型及患者中均已证实低脂联素血症与胰岛素抵抗存在相关性。在脂肪萎缩的胰岛素抵抗模型鼠中, 联合应用生理浓度的脂联素和瘦素可完全逆转胰岛素抵抗, 而单用脂联素或瘦素都仅能部分改善胰岛素抵抗。这表明在肥胖和脂肪萎缩鼠模型中, 脂联素降低均参与了胰岛素抵抗的发生发展。这也提示补充脂联素可能为胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的治疗全新的手段。本课题组的临床研究发现, 正常组、单纯性肥胖组、IGT 组和 2 型糖尿病组的血清脂联素依次降低。血清脂联素与 SI 呈正相关, 而与腰围、BMI、WHR 和空腹、餐后 2 h 血糖及血清甘油三酯水平呈显著负相关。多元逐步回归分析提示血清脂联素水平与 SI、空腹血糖、WHR 具有高度的相关性。也进一步说明, 脂联素与胰岛素抵抗间存在密切关系, 是一种降低胰岛素抵抗的保护激素^[7]。

脂联素能特异性与血管内膜的 I、III 和 V 型胶原结合, 当血管内皮屏障功能受损时, 循环中的脂联素将沉积于血管壁上。CAD 患者的血浆脂联素水平显著低于年龄和 BMI 匹配的对照组。伴 CAD 的糖尿病患者的血浆脂联素水平显著低于不伴 CAD 的糖尿病患者。血浆脂联素浓度降低可能是糖尿病患者大血管病变发生原因之一。体外研究发现, 生理浓度的脂联素可呈剂量依赖方式抑制 TNF- α 诱导的 THP-1 细胞的粘附及人大动脉内皮细胞(HAECs)表面血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)、E-选择素和

细胞内粘附分子-1(ICAM-1)的表达。脂联素可通过 cAMP-PKA 与 NF-kappaB 信号通路的“串话”(cross talk)调控内皮细胞的炎症反应。此外, 又有研究发现脂联素还抑制髓单核细胞系的增殖和巨噬细胞的功能, 提示脂联素是一种重要的造血和免疫系统负调因子, 它可能通过上述抑制功能参与终止炎症反应^[2]。

体内和体外研究表明, TZDs 可诱导脂联素基因表达和蛋白分泌。现已明确 TZDs 是通过激活脂联素的启动子而发挥上述效应。胰岛素抵抗状态下, 脂肪源性 TNF- α 生成增加, TNF- α 可抑制脂联素的启动子活性, 降低脂联素的表达。TZDs 可拮抗 TNF- α 对脂联素启动子的抑制效应, 增加脂联素的表达, 改善胰岛素抵抗^[2]。

5 白介素-18(IL-18)

又称干扰素- γ (IFN- γ) 诱生因子(IGIF), 该基因在多种器官、组织和细胞, 如胸腺、脾脏、肾脏、胰腺枯否细胞和活化的巨噬细胞中均有表达。IL-18 受体(IL-18R)复合体包括一条结合链 IL-18R α 和一条信号链 IL-18R β 。本课题组以 cDNA 微阵列技术和 RT-PCR 和测序方法分析首次发现 IL-18 及其受体在脂肪组织表达。并且运用酶联免疫吸附分析(ELISA)方法在 3T3-L1 脂肪细胞的培养液中检测出 IL-18。这表明脂肪细胞能分泌 IL-18, 在脂肪组织局部存在 IL-18/IL-18R 的自分泌、旁分泌系统^[8]。

Esposito 等^[9]发现 2 型糖尿病患者血浆 IL-18 水平显著高于对照组, 且血浆 IL-18 水平与高敏 CRP 水平存在正相关。肥胖妇女血浆 IL-18 水平显著高于对照组, 而减重后, 血浆 IL-18 水平显著降低。另一项研究表明, 在单纯肥胖和 2 型糖尿病患者中, 校正年龄、性别和 BMI 后, 血清 IL-18 水平均与甘油三酯和空腹血糖呈显著正相关。而在多囊卵巢综合征患者的血清 IL-18 显著高于对照组, 且与 BMI、腰臀比存在正相关, 而与胰岛素敏感指数呈显著负相关($r = -0.23$; $P < 0.03$)。上述研究表明, IL-18 可能与胰岛素抵抗存在相关性, 是一种新的致胰岛素抵抗的炎症因子。但目前 IL-18 致胰岛素抵抗的分子机制尚不清楚。

6 内脏脂肪素(visfatin)

是新近发现的脂肪细胞因子, 又称为前 B 细胞集落促进因子(PBEF), 它可作用于胰岛素受体发挥

降糖效应。在 KK(a)y 小鼠逐渐肥胖过程中,血浆内脏脂肪素水平显著升高,且内脏脂肪中内脏脂肪素 mRNA 的表达明显增强。在人类,血浆内脏脂肪素浓度与内脏脂肪面积呈显著正相关^[1]。内脏脂肪素与胰岛素抵抗的关系尚未见报道。

总之,脂肪组织内分泌功能的重要性随着研究的不断深入而渐渐显现出来,成为一方兴未艾的研究热点,不论是脂肪组织特异表达的脂肪细胞因子还是与其他组织共表达的细胞因子,在胰岛素抵抗以及代谢综合征的组分疾病的发生和发展中扮有重要角色,其作用和意义尚待深入研究。

参考文献

- 1 Laza MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. Science, 2005,307:373-375.
- 2 杨义生,洪洁,顾卫琼,等.脂肪组织的分泌功能与代谢综合征.国外医学内分泌学分册,2004,24:156-159.
- 3 Gu WQ, Hong J, Zhang YF, et al. Study on obesity related factors: FFA, leptin and adiponectin in subjects with varying glucose tolerance. J Shanghai Sec Med Univ, 2005, 17:18-22.
- 4 Defronzo FA, Gunnarsson R, Bjorkman O, et al. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. J Clin Invest, 1985,76:149-151.
- 5 Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 2001,409:307-312.
- 6 杜鹏飞,徐敏,洪洁,等.脂联素基因多态性与胰岛素抵抗的相关性研究.中华糖尿病杂志,2004,12:393-396.
- 7 洪洁,顾卫琼,张翼飞,等.胰岛素抵抗综合征患者血清脂联素和胰岛素敏感性的相关性研究.中华内分泌代谢杂志,2003,19:173-176.
- 8 Yang YS, Song HD, Li RY, et al. The gene expression profiling of human visceral adipose tissue and its secretory functions. Biochem Biophys Res Commun, 2003,300:839-846.
- 9 Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. J Clin Endocrinol Metab, 2002,87:3864-3866.
- 10 Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science, 2005, 307:426-430.

·专题笔谈·

代谢综合征治疗中减肥治疗的重要性

邹大进

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)主要包括肥胖、糖耐量异常、血脂代谢紊乱、高血压等危险因素。MS 患者糖尿病(diabetes mellitus, DM)、心血管疾病的发病率常是正常人群的数倍, Hanefeld 等称之为“死亡四重奏”。美国 2000 年人口普查资料显示, MS 已累及了 24% 的成人(20~70 岁),并预测 MS 的发病率会不断上升。可见 MS 已严重危害人类的身心健康,成为世界性的公共卫生问题,但迄今我们对 MS 的认识却很有限。目前初步的研究证实在众多病因中,肥胖与 MS 的关系尤为密切,是 MS

发病、发展的关键因素和核心环节。

1 肥胖——MS 的核心因素

MS 主要包含 5 个危险因素,那么究竟哪一个才是主要病因呢?目前争论的焦点主要集中于胰岛素抵抗和肥胖之间。Mogul 等^[1]研究了 278 名妇女,发现高胰岛素血症是高血压、血脂异常、中心性肥胖的显著决定因素,因此认为高胰岛素血症是 MS 的主要病因。但是肥胖是胰岛素抵抗的标志,在体重相同的肥胖人群中,内脏脂肪组织超标者比未超标者胰岛素抵抗程度更为显著。而且肥大的脂肪细胞还会释放出游离脂肪酸和各种细胞因子,后者在诱发 MS 上也起了一定的作用,因而肥胖对 MS 来说更为重要。

收稿日期:2005-02-24

作者单位:200433 上海市,第二军医大学长海医院内分泌科

作者简介:邹大进,男,1958 年 2 月生,江苏省泰州市人,医学硕士,教授,主任医师,科主任。Tel:021-25070557