

# 脂联素与非酒精性脂肪肝病

石胜利, 聂玉强

## ■背景资料

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是一种常见肝病,随着生活水平的提高,饮食结构的改变,NAFLD的发病率正在逐年增加,是第二位常见肝病。此病的发病机制复杂,具体机制目前尚未清楚。目前研究认为NAFLD是代谢综合征之一,其发病与IR密切相关,IR发展的关键因素之一是低的血浆脂联素水平,但脂联素基因是否与NAFLD有关,目前并不清楚。

石胜利, 广山市小榄人民医院消化科 广东省中山市 528415  
聂玉强, 广州医学院附属市一人民医院消化科 广东省广州市 510180

通讯作者: 石胜利, 528415, 广东省中山市, 中山市小榄人民医院消化科. shishengli2004@163.com

电话: 0760-8662120-6356

收稿日期: 2006-10-17 接受日期: 2006-11-02

## Role of adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease

Sheng-Li Shi, Yu-Qiang Nie

Sheng-Li Shi, Department of Gastroenterology, Xiaolan People's Hospital, Zhongshan 528415, Guangdong Province, China

Yu-Qiang Nie, Department of Gastroenterology, the First Municipal People's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Correspondence to: Sheng-Li Shi, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xiaolan, Zhongshan 28415, Guangdong Province, China. shishengli2004@163.com

Received: 2006-10-17 Accepted: 2006-11-02

## Abstract

Adiponectin, discovered recently, is kind of adipose hormone that is secreted by adipose cells, and its serum level is lower in patients with adiposity, diabetes mellitus, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) than that in healthy individuals. Plasma adiponectin is in close correlation with the sensitivity of insulin and play an important role in insulin resistance. Meanwhile, adiponectin can inhibit the production of liver tumor necrosis factor-alpha and reduce the lipid accumulation and inflammatory reaction during liver injury. Therefore, we assessed the relationship between adiponectin and NAFLD in order to explore the role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of NAFLD.

**Key Words:** Adiponectin; Adiponectin Receptor; Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenic mechanism

Shi SL, Nie YQ. Role of adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(3):272-275

## 摘要

脂联素(adiponectin, ADP)作为一种新发现

的脂肪激素,主要是由脂肪细胞分泌的,在肥胖者、糖尿病及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者中血清ADP水平低于正常。ADP有胰岛素增敏作用,与胰岛素抵抗相关;能够使肝脏肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ )分泌下降,减少肝中脂肪堆积和炎症介质作用,对ADP的研究将为探讨NAFLD的发病机制及治疗方案提供新的线索。

**关键词:** 脂联素; 脂联素受体; 非酒精性脂肪肝; 发病机制

石胜利, 聂玉强. 脂联素与非酒精性脂肪肝病. 世界华人消化杂志 2007;15(3):272-275

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/272.asp>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是遗传-环境-代谢应激相关性疾病,包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎和脂肪性肝硬化3种类型。NAFLD是一种与肥胖、高胰岛素血症、2型糖尿病密切相关的临床病理综合征<sup>[1]</sup>,近年来研究发现,脂肪组织具有十分活跃的内分泌功能,其分泌的激素和细胞因子在许多系统中发挥作用。现就脂联素在NAFLD中发生的可能作用作一综述。

## 1 脂联素与脂联素受体

**1.1 脂联素来源、结构** 脂联素亦称Acrp30, Apm1, AdipoQ及GBP28,最早由Scherer *et al*<sup>[2]</sup>发现,是脂肪组织分泌的血浆蛋白质,相对分子质量为28 kDa,由247个氨基酸组成,分子结构包括N-末端的信号肽、胶原重复区及C-末端的球状区。球状区脂联素(globular adiponectin, gAcrp30)具有比脂联素更为广泛而活跃的生物学作用,球形结构域形成三聚体,再通过胶原样结构域的相互作用形成更高级的结构。脂联素在血清中有3种不同的低聚体形式:三聚体、六聚体和更高分子量的类型。脂联素属于可溶性防御性胶原家族的成员之一,与VIII型胶原、X型胶

原、补体C1q及肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 具有高度的结构同源性。脂联素是脂肪组织基因表达最丰富的蛋白质之一, 其血浆浓度为5-30 mg/L, 约占总血浆蛋白的0.1%。

1.2 脂联素受体 Yamauchi *et al*<sup>[3]</sup>研究发现, 脂联素受体1(AdipoR1)在骨骼肌有丰富表达, 脂联素受体2(AdipoR2)主要在肝脏表达。人和鼠的AdipoR1有96.8%的同源性, AdipoR2有95.2%的同源性。鼠的AdipoR1基因编码375个氨基酸, 相对分子质量为42.4 kDa的蛋白, AdipoR2基因编码311个氨基酸, 相对分子质量为35.4 kDa的蛋白。AdipoR1和AdipoR2结构高度相关, 两者有66.7%的同源性。他们是包含7个穿膜区域的蛋白, 氨基端在细胞内部, 羧基端在细胞外部, 与G蛋白偶联受体家族的布局相反, 序列上的同源性也很低。AdipoR1的mRNA在骨骼肌含量丰富, 其表达产物是gAcrp30的高亲和受体及脂联素低亲和受体, 而AdipoR2的mRNA主要在肝脏中表达, 其表达产物是脂联素和gAcrp30的中等亲和受体。Yamauchi在对ob/ob小鼠和apoE缺陷小鼠的研究中发现, 适当降低过氧化物酶体增殖物激活受体活性能够防止脂肪细胞肥大, 降低TNF- $\alpha$ 、抵抗素和游离脂肪酸水平, 上调脂联素和瘦素水平, 这些变化导致肝脏、肌肉组织中甘油三酯含量下降, 改善IR。

1.3 脂联素遗传学变异 在人类编码脂联素基因定位于染色体3q27, 基因全长为16 kb, 有3个外显子, 大小从18 bp到4277 bp, 2个内含子分别为0.8 kb和12 kb, 基因的调节序列含有公认的启动子, 但不是典型的TATA(胸腺嘧啶核苷-腺嘌呤核苷-胸腺嘧啶核苷-腺嘌呤核苷)盒。目前已发现, 脂联素基因有10余个常见的单核苷酸多态性(SNPs)及一些罕见的错义突变。通过将基因组中脂联素基因完全编码区扩增并测序, Takahashi *et al*<sup>[4]</sup>在日本人群中检测到两种变异, 外显子3的R112C突变和外显子2第94位的G/T多态性。最近, Kondo *et al*<sup>[5]</sup>发现3个错义突变(I164T, R221S和H241P)并证实I164T和R112C突变与血浆脂联素浓度和2型糖尿病相关, 且所有携带I164T突变者均显示某种代谢综合征特征。在高加索人群中, Zietz *et al*<sup>[6]</sup>证实了该基因外显子2的G15G和外显子3的Y111H两种变异, 其中G15G突变与2型糖尿病患者血清高总胆固醇和高低密度脂蛋白胆固醇水平有关。与脂联素基因中45位和276位为T/T基因型的受检者相比, GG基因型者患2型糖尿病的危险性显著增高, 且276位GG基因型

者具有更高的IR指数, 同时在高体质量指数受检者中276位G等位基因与低血浆脂联素水平呈线性相关。

## 2 脂联素在NAFLD发生、发展中的作用

脂联素与NAFLD密切相关。有文献报道脂联素与BMI、ALT负相关, 控制体质量后, 脂肪肝得到改善<sup>[7]</sup>。姜玲玲 *et al*<sup>[8]</sup>对43例NAFLD和配对者研究发现, NAFLD患者血浆脂联素水平低于对照组, 提示脂联素与NAFLD的发病相关, 他可能在肥胖发展为NAFLD的过程中起重要作用。Xu *et al*<sup>[9]</sup>喂小鼠高脂、含乙醇的食物后, 血浆脂联素浓度下降, 再给予重组脂联素后, 肝肿大、脂肪变性得到改善, 炎症程度减轻, 推测脂联素抑制脂肪合成的两个关键酶: 乙酰辅酶A和脂肪酸合成酶, 抑制肝脏合成TNF- $\alpha$ , 促进肝脏脂肪酸氧化。因此, 脂联素可能在NAFLD治疗领域有较好前景。Vuppalachchi *et al*<sup>[10]</sup>通过对21名非酒精性脂肪性肝炎和19名配对者研究发现, 非酒精性脂肪性肝炎患者血浆脂联素明显低于对照组( $4.9 \pm 2.7$  g/L vs  $7.3 \pm 3.5$  g/L,  $P = 0.02$ ), 非酒精性脂肪性肝炎肝脏中AdipoR2的mRNA表达比正常肝脏组织高, 建议脂联素作为与NAFLD有关的候选基因做进一步研究。

## 3 脂联素在NAFLD发生、发展中的作用机制

3.1 脂联素对葡萄糖、脂肪代谢的影响 gAcrp30是脂联素的球形单位, 研究发现, 在培养的鼠肌肉组织中, gAcrp30可发挥其药理活性而增加游离脂肪酸的氧化<sup>[11]</sup>。在高脂肪饮食的小鼠中, 给予gAcrp30使小鼠在不减低摄食量的情况下体质量降低, 但是完整的脂联素注射却对血浆游离脂肪酸水平和肌肉脂肪酸氧化无影响。Tomas *et al*<sup>[12]</sup>在离体试验中证明, gAcrp30与鼠趾伸长肌培养30 min可使其AMPK活性增加2倍, 丙二酰辅酶A浓度降低30%(丙二酰辅酶A是肉碱棕榈酰转移酶抑制剂), 同时增加葡萄糖摄取量1.5倍。在活体小鼠也证实gAcrp300(75  $\mu$ g)在15-30 min可增加肌肉AMPK活性和ACC磷酸化及降低丙二酰辅酶A的含量, 但完整的脂联素与鼠趾伸长肌同培养时, AMPK活性和ACC磷酸化未见改变。相反, 在肝脏中发现脂联素能抑制糖的生成, 通过在转录水平上抑制肝糖原合成酶(葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶)的合成。Yamauchi *et al*<sup>[13]</sup>发现, 完整的脂联素能激活肝脏的AMPK和降低肝脏磷酸烯醇丙酮酸

### ■研究前沿

脂联素在调节糖脂代谢过程中发挥着重要的作用, 他能显著改善胰岛素抵抗, 增强外周组织对胰岛素的敏感性, 改善胰岛素抵抗, 可能成为治疗胰岛素抵抗相关疾病的一个极有潜力的靶点。

## ■应用要点

脂联素基因的研究对NAFLD发病机制有重要临床意义,血循环中的脂联素水平升高,能促进脂肪酸的氧化从而预防肝脏脂肪病变,脂联素被认为是重要的抗纤维化因子,对脂联素的研究为脂肪肝治疗提供新的思路和方法。

羧基激酶、葡萄糖-6-磷酸酶mRNA的表达,同时也发现gAcrp30和完整的脂联素均能激活肌肉的AMPK,尽管这些实验结果不尽一致,但均显示gAcrp30或完整脂联素通过使ACC磷酸化失活和降低丙二酰辅酶A含量来刺激脂肪酸的氧化,降低游离脂肪酸水平,从而改善IR。

**3.2 脂联素与胰岛素** 极低密度脂蛋白(VLDL)是肝脏内脂质输出的主要途径,而apB-100对肝脏VLDL形成起决定作用,故apB-100合成是肝脏脂质输出的限速步骤,而高胰岛素血症可以使apB-100合成下降,导致脂质尤其是甘油三脂在肝细胞内蓄积并发生脂肪变性。研究发现,胰岛素(浓度分别为100 nmol/L, 160 nmol/L)促进3T3-L1细胞分泌脂联素,而磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂渥曼青霉素(wortmanin)和LY294002可阻断胰岛素刺激的脂联素分泌<sup>[2,14]</sup>。但也有研究报道,胰岛素对脂联素基因表达有抑制作用,用胰岛素(100 nmol/L)、TNF- $\alpha$  (10  $\mu$ g/L)、地塞米松(100 nmol/L)处理16 h可抑制3T3-L1细胞50%-85%的ADPN的mRNA表达,胰岛素对脂联素的mRNA表达发挥时间剂量依赖性的抑制作用<sup>[15]</sup>。

**3.3 脂联素与IR** 脂联素改善糖代谢和胰岛素抵抗的作用源于他能增加骨骼肌脂肪酸氧化,并抑制肝脏糖异生,使参与骨骼肌脂肪酸摄取、氧化以及能量代谢的分子:如CD36、解偶联蛋白2(UCP-2)以及脂肪酸转运蛋白1(FATP-1)的表达增加,通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B途径改善骨骼肌中胰岛素信号的传递,促进信号分子(骨骼肌胰岛素受体,胰岛素受体底物-1)的酪氨酸磷酸化,从而增加骨骼肌脂肪酸氧化,降低骨骼肌内甘油三酯含量。脂联素作为脂肪细胞特有的一种因子,大量的动物和人体实验发现低脂联素血浆水平与IR密切相关。Arita *et al*<sup>[16]</sup>使用酶联免疫吸附法(ELISA)测出在肥胖患者体内脂联素的血浆水平明显低于瘦弱型对照者,这些结果表明,低脂联素的血浆水平可能与IR或糖尿病状态有关。Hotta *et al*<sup>[17]</sup>研究中发现,糖尿病患者体内脂联素血浆水平低于非糖尿病患者,伴有冠心病患者体内脂联素血浆水平则尤其低,且不管是糖尿病患者还是非糖尿病患者减肥后若体质指数下降10%,则血浆脂联素水平将明显上升,但血浆脂联素水平并无明显的昼夜改变,这表明脂联素不能被精细的调节,需要经受长期代谢改变的调节,与IR及糖尿病的发生是一个长期过程且受多种因素的控制相

一致。Hotta *et al*<sup>[18]</sup>用恒河猴作动物模型来分析2型糖尿病发生过程中血浆脂联素水平的变化时发现,血浆脂联素水平的下降与IR的发展相平行,即IR越严重,血浆脂联素水平越低,血浆脂联素水平与体质量、体脂质量和剩余胰岛素呈负相关,而与M-代谢率(胰岛素敏感性的一个指标)呈强正相关,提示低脂联素血症与胰岛素敏感性降低密切相关。

**3.4 脂联素与 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂** 一般认为,交感神经系统兴奋性增加,儿茶酚胺分泌增多与IR发生有关。Fasshauer *et al*<sup>[19]</sup>的研究显示,异丙肾上腺素呈剂量依赖性抑制3T3-L1细胞的脂联素mRNA表达(减少75%),浓度低至10 nmol/L即已有明显的抑制效应,而异丙肾上腺素的拮抗剂普萘洛尔或cAMP依赖的蛋白激酶A的抑制剂H-89预处理后可完全逆转异丙肾上腺素的抑制效应, G(S)蛋白激活剂霍乱毒素和腺苷酸环化酶激活剂Forskolin可模拟异丙肾上腺素的抑制效应,提示 $\beta$ -肾上腺素可能通过G(S)蛋白PKA的途径抑制脂联素基因的表达。

**3.5 脂联素与TNF- $\alpha$ 的关系** TNF是一种促炎症细胞因子,大量证据显示, TNF- $\alpha$ 对脂肪肝的发病及其进展均有促进作用。TNF- $\alpha$ 刺激体外培养的内皮细胞肝素结合-表皮生长因子(HB-EGF)的表达可被脂联素降低,进而抑制HB-EGF诱导的细胞增殖<sup>[20]</sup>。脂联素能够抑制内皮细胞TNF- $\alpha$ 信号,在肥胖患者体内TNF- $\alpha$ 含量增加而脂肪细胞分泌脂联素减少,脂联素失去对TNF- $\alpha$ 信号的抑制作用,减少TNF- $\alpha$ 等炎症介质的作用,从而减轻肝脏炎症反应。

总之,脂联素作为一种新发现的脂肪激素,与肥胖、NAFLD有关,但其作用机制尚不明确,其能否用于治疗脂肪肝以及代谢综合征中,都有待于以后进一步研究。

## 4 参考文献

- 1 丁效蕙,赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的发病机制及治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 371-375
- 2 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749
- 3 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:

- 762-769
- 4 Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-868
  - 5 Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2325-2328
  - 6 Zietz B, Barth N, Scholmerich J, Schmitz G, Schaffler A. Gly15Gly polymorphism within the human adipocyte-specific apM-1 gene but not Tyr111His polymorphism is associated with higher levels of cholesterol and LDL-cholesterol in caucasian patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 320-325
  - 7 Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, Seker M, Uygur-Bayramicli O. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5874-5877
  - 8 姜玲玲, 洪小飞, 厉有名. 血清脂联素与肥胖和非酒精性脂肪性肝病关系的研究. *中华消化杂志* 2005; 25: 238-239
  - 9 Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100
  - 10 Vuppalanchi R, Marri S, Kolwankar D, Considine RV, Chalasani N. Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 237-242
  - 11 Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010
  - 12 Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16309-16313
  - 13 Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295
  - 14 Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999; 146: 609-620
  - 15 Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089
  - 16 Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83
  - 17 Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599
  - 18 Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133
  - 19 Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507: 142-146
  - 20 Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-37491

#### ■同行评价

本文复习了脂肪性肝病患者血清脂联素水平及其可能作用机制的有关研究, 提供了一些有意义的信息, 符合伦理学要求, 国内未见类似综述, 具有新颖性。

电编 张敏 编辑 王晓瑜