

脂细胞分化异常与胰岛素抵抗的关系及其在非酒精性脂肪性肝病中的作用

张莉, 柳涛, 花永强, 邢练军, 郑培永, 季光

张莉, 柳涛, 花永强, 邢练军, 郑培永, 季光, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科; 上海中医药大学脾胃病研究所上海市 200032

教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No. NCET-07-0563

国家自然科学基金资助项目, No. 30772802

上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305

作者贡献分布: 张莉和柳涛对此文所作贡献均等; 与本综述相关的课题设计由季光和郑培永完成; 文献采集归纳由张莉, 柳涛, 花永强及邢练军完成; 写作由张莉和柳涛完成; 修改和审校由季光完成。

通讯作者: 季光, 200032, 上海市, 上海中医药大学脾胃病研究所. jiliver@vip.sina.com

电话: 021-51322045 传真: 021-64286261

收稿日期: 2007-12-16 修回日期: 2008-03-05

Role of adipocyte disdifferentiation in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease

Li Zhang, Tao Liu, Yong-Qiang Hua, Lian-Jun Xing, Pei-Yong Zheng, Guang Ji

Li Zhang, Tao Liu, Yong-Qiang Hua, Lian-Jun Xing, Pei-Yong Zheng, Guang Ji, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: the Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET-07-0563; National Natural Science Foundation of China, No. 30772802; and the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. J50305

Correspondence to: Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2007-12-16 Revised: 2008-03-05

Abstract

Adipocytes, major components of white adipose (WAT), are mainly involved in energy storage and considered an endocrine organ. The energy homeostasis is maintained by the normal differentiation of adipocytes. Abnormal adipocyte differentiation, caused by change of transcription regulation factors and adipokines, can interfere with insulin signaling transduction, thus causing insulin resistance (IR). IR is the key factor of nonalcoholic liver disease (NAFLD),

while abnormal adipocyte differentiation is directly related to NAFLD. This article mainly discusses the relationship of abnormal adipocyte differentiation to IR as well as its effects on NAFLD.

Key Words: Adipocyte disdifferentiation; Insulin resistance; Nonalcoholic liver disease

Zhang L, Liu T, Hua YQ, Xing LJ, Zheng PY, Ji G. Role of adipocyte disdifferentiation in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(14): 1535-1542

摘要

脂肪细胞是白色脂肪组织的主要组成部分, 不仅能够储存能量, 还是重要的分泌器官. 脂肪细胞的正常分化维持机体能量代谢的平衡. 各种原因引起的脂肪细胞分化异常, 包括转录调控因子的改变和脂肪因子的作用, 可以干预胰岛素的正常效应, 引起胰岛素抵抗(insulin resistance, IR). 胰岛素抵抗是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病的关键环节, 而脂肪细胞分化异常本身又与NAFLD有直接的联系. 本文主要讨论脂肪细胞分化异常与IR的关系, 及其对NAFLD的影响.

关键词: 脂肪细胞分化异常; 胰岛素抵抗; 非酒精性脂肪性肝病

张莉, 柳涛, 花永强, 邢练军, 郑培永, 季光. 脂细胞分化异常与胰岛素抵抗的关系及其在非酒精性脂肪性肝病中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(14): 1535-1542

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1535.asp>

0 引言

脂肪细胞是白色脂肪组织的主要成分, 在动物体内能量代谢中起重要作用, 当摄入的食物多于需求时, 多余的热量主要以甘油三酯的形式贮存在脂肪细胞中; 当体内需求超过摄入食物时, 则贮存在脂肪细胞内的甘油三酯被利用以补充体内生理需求. 脂肪组织不仅能储存能

■背景资料

胰岛素抵抗是引起非酒精性脂肪性肝病的关键环节, 脂肪细胞是贮存和调节能量的主要器官. 脂肪细胞分化过程中其表面的标志物和转录因子表达异常, 既能阻断胰岛素的信号通路, 又可以引起脂肪的异位沉积. 因此了解脂肪细胞分化至关重要.

■同行评议者

秦成勇, 教授, 山东省立医院消化内科

■ 研发前沿

目前对于脂肪细胞的研究热点主要集中在其分化过程中转录因子PPAR家族和CERP家族上。

量,还是内分泌器官,能分泌脂肪因子参与机体的代谢调节。脂肪细胞分化异常包括数量和功能的改变,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是代谢综合征发病的关键环节,与脂肪细胞的分化异常密切相关。而脂肪细胞分化异常与胰岛素抵抗共同作用,参与到非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的形成过程中。本文就脂肪细胞分化异常与IR的关系及其在NAFLD发病中的作用作一综述。

1 脂肪细胞分化

脂肪细胞起源于位于中胚层的多能干细胞^[1],多能干细胞是软骨细胞、成骨细胞、肌细胞和脂肪细胞的共同前体细胞^[2]。成熟脂肪细胞须经历定型、细胞接触、有丝分裂、克隆扩增、生长抑制等阶段发育形成终末细胞系^[3]。定型决定多能干细胞分化为脂肪细胞系,产生前脂肪细胞,其具体的机制尚未明确^[2];前脂肪细胞进入细胞周期,随后进行克隆扩增,肿瘤抑制基因Rb(成视网膜母细胞瘤蛋白)磷酸化并和转录因子E2F以及周期素依赖性蛋白激酶共同作用调节这一阶段细胞的活动^[4];细胞接触后,前脂肪细胞产生初指令并表达早期基因如2Col6(2 chain of collagen 6),胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-I, IGF-I)和脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL);有丝分裂和克隆扩增后前脂肪细胞产生第二指令,开始生长抑制,只有经历生长抑制前脂肪细胞才能分化为成熟的脂肪细胞,因为在这个阶段可以表达早期及过渡期的分化标记因子^[5-6],如典型的脂肪细胞形成转录因子CCAAT增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding protein, C/EBP) β , C/EBP δ , 过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) γ 2和脂肪细胞分化决定依赖因子(adipocyte determination-and differentiation-dependent factor-1, ADD1)/甾醇调控原件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP1)。经历这些阶段后,这些不成熟的脂肪细胞开始积聚脂滴并表达分化后期分化标记因子如C/EBP α , 葡萄糖转换因子(glucose transporter-4, Glut4)以及脂肪合成分解的酶类。在最后阶段脂肪细胞分化成熟,表达并分泌高度特异的晚期分化标记因子如瘦素(leptin)^[7]、脂联素(adiponectin)^[8]、抵抗素(resistin)^[9]、内脂素(visfatin)^[10]等,这些分子不仅可以调节葡萄糖和脂类代谢^[11]而且参与脂肪组织的抗炎作用^[12]。

脂肪细胞的分化有多种转录因子参与,按其功能可分为上调刺激转录活性的调节因子和抑制转录的负性调节因子。

1.1 PPAR γ 2 PPAR γ 2属于配体激活的核受体家族,包含配体激活域和由两个锌指基序组成的DNA结合域。脂类配体通过ADD1/SREBP1途径产生,ADD1/SREBP1属于螺旋-转-螺旋转录因子家族,能够双向调节特异型DNA结合E-box序列和非E-box序列。PPAR γ 2是脂肪细胞分化的主要转录因子,但他必须与视黄醇类X受体(retinoid X receptor, RXR) α 结合形成异源二聚体才能被激活。PPAR γ 2活化后诱导C/EBP α 的表达。C/EBP α 是脂肪细胞分化后期的主要调节因子,使脂肪细胞保持成熟的状态。PPAR γ 2与C/EBP α 启动子部位的特定结合位点结合活化C/EBP α ,共同完成脂肪细胞的分化过程^[13]。

1.2 Krox20 又称早期生长应答因子2(early growth response 2, EGR2)在前脂肪细胞中表达,是脂肪细胞形成过程中最早表达的因子之一^[14]。Krox20是C/EBP的上游基因,通过与其启动子部位的结合激活C/EBP β 基因^[15]。激素如胰岛素和糖皮质激素刺激在前脂肪细胞分化早期诱导C/EBP β 和C/EBP δ 的表达,这些C/EBP转录因子都是由羧基端, DNA结合域和一个亮氨酸拉链结构组成,属于锌指转录因子。

1.3 KLF 也属于锌指转录因子。其中KLF5可以被C/EBP β , C/EBP δ 诱导并共同激活PPAR γ 2的启动子部位基因表达^[16];而KLF2通过抑制PPAR γ 2的活性和促进前脂肪细胞因子1(preadipocyte factor-1, Pref-1)的分泌使前脂肪细胞保持静止的状态,抑制其向脂肪细胞的分化^[17-18]。Pref-1是一种表皮生长因子样蛋白,是由前脂肪细胞合成和分泌的膜蛋白,但在脂肪细胞无表达。

1.4 GATA-2和GATA-3 GATA结合蛋白(GATA-binding protein)2和3也属于锌指转录因子^[19]。GATA-2和GATA-3通过降低PPAR γ 2的活性^[20]或与C/EBP α 、C/EBP β 结合形成复合物而抑制脂肪细胞的分化^[21]。

此外, Wnt信号通路的激活也参与脂肪细胞分化的负性调节^[22-23],其他相关的负调节因子包括Foxo1(forkhead box 01)、Foxa2(forkhead box A2)、SMAD-3和Wnt-10b等^[23-24]。

2 胰岛素效应调节

葡萄糖的代谢平衡是一个复杂的激素网络来维持,血液中葡萄糖水平升高刺激胰岛素的合成与分泌,胰岛素释放使循环葡萄糖迅速转移到

外周组织,主要是肌肉和脂肪细胞.同时胰岛素还可以通过诱导肝脏和肌肉组织合成糖原,肝脏和脂肪组织合成脂肪酸来储存能量.肝脏糖原累积过多时,脂肪组织可以将葡萄糖转换为甘油三酯用于长期贮存,而肌肉组织的主要作用是消耗能量.

2.1 胰岛素分泌的调节 前胰岛素在胰岛 β 细胞中合成,然后被胰岛素转氨酶和C肽裂解形成胰岛素.与 β 细胞葡萄糖摄取和代谢相关的细胞间ATP/ADP比率直接影响胰岛素的分泌.正常情况下仅胰岛 β 细胞可以产生胰岛素,而胰岛素抵抗的大小鼠模型中,胰岛素mRNA和蛋白可以在其他组织中表达^[25].胰岛素的组织特异性表达受许多转录因子调控,其中胰岛十二指肠同源异形盒(pancreatic duodenum homeobox, PDX1)是最关键的调控因子. PDX1是内分泌腺细胞系的决定因子,并和其他转录因子共同调控胰岛素的组织特异性表达^[26]. PDX1也是葡萄糖敏感的转录因子,葡萄糖通过PI3K通路诱导PDX1核转位,触发PDX1的磷酸化,增加胰岛素的表达.其他转录因子都是通过PDX1起作用.

2.2 胰岛素信号通路 在胰岛素的刺激作用下,胰岛素受体被激活,使其底物的酪氨酸残基磷酸化^[27-28];磷酸化的胰岛素受体底物与磷脂酰肌醇(PI)3激酶的亚单位p85结合,活化其p110催化亚基^[27,29];作为一个脂类激酶,PI3激酶活化后可以使磷酸肌醇环的D-3位发生磷酸化进而生成肌醇三磷酸(PIP3)^[28-29],PIP3作为类脂的第二信使继续传递PI3激酶的下流信号包括Akt/蛋白激酶B和蛋白激酶C^[30-31].这一系列的信号转导可以促进GLUT4由胞质向胞膜的转移,提高葡萄糖的利用率.

2.3 胰岛素基因水平的调节 150多个基因参与胰岛素的调节,调节因子与胰岛素应答序列或元件共同参与调节过程.调节因子和这些元件结合的机制还没有明确,近期的报道证实了SREBP-1c的关键作用^[32]. SREBP有3种亚型SREBP-1a, SREBP-1c, SREBP-2.血液中胰岛素依赖的葡萄糖水平的升高可以上调肝脏中SREBP-1c的表达.这种调节发生在转录水平,具体分析SREBP-1c启动子部位的功能揭示了转录因子相互间复杂的作用机制^[33-34].胰岛素还可以通过PI3K途径触发SREBP-1c的溶蛋白裂解,使其成为有活性的成熟的转录因子.

3 脂肪细胞分化异常与IR

IR是指外周组织对胰岛素的应答能力降低.脂

肪细胞的胰岛素敏感性最高,胰岛素可以抑制脂肪分解,促进葡萄糖的吸收,使肝葡萄糖生成降低^[35]. IR最主要的代谢障碍是肌肉组织中葡萄糖摄取和糖原合成受损^[36]. IR时,肝葡萄糖生成和脂细胞的脂解作用正常,但肌肉组织利用减少,刺激胰岛素分泌增加以维持正常的葡萄糖水平^[37].同时 β 细胞和血液中高水平脂肪酸使得胰岛素的异常分泌,参与病变的发展.肥胖,不论有无合并代谢综合症往往伴发循环脂肪酸水平升高,是IR的致病原因.脂细胞分化过程的调节因子或脂肪因子异常直接影响胰岛素的效应.

3.1 PPAR γ 2基因多态性与IR 目前已发现PPAR γ 2基因有Pro12Ala、Pro115Gln、Val290Met和Rro467Leu等多处错义突变及沉默突变.其中关于Pro12Ala的报道最常见,Pro12Ala多态位点位于外显子B,PPAR γ 2蛋白与脂肪细胞特异性结合的部位,同时为PPAR γ 2提供了一个非配体激活的结构域.已发现此多态位点与肥胖、脂代谢及胰岛素抵抗关系密切.意大利、美国等地^[38-39]进行的大样本调查发现Pro12Ala表型携带者能有效抑制脂肪组织的脂解作用,从而改善肌肉组织胰岛素介导的糖利用,降低游离脂肪酸,增加胰岛素敏感性,并可减轻肥胖和胰岛素敏感性之间的负相关关系,目前大部分研究肯定了这一相关趋势.

3.2 信号通路异常与IR 脂细胞数量增加可以激活JNK和IKK β 通路抑制胰岛素信号通路^[40-41],主要通过两种方式:受体调节机制和受体模型识别方式.脂肪因子与相应的配体结合能够使IKK β 激活,从而引起NF- κ B的膜转位,增加导致IR的炎症调节因子的分泌;而JNK的激活则增加胰岛素受体底物1丝氨酸磷酸化(如pS302, pS307)抑制胰岛素信号通路的传导,降低胰岛素的效应,引起IR.

3.3 脂肪因子与IR 脂肪细胞不仅是能量储存的组织也是内分泌组织,他能分泌一系列的脂肪因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),瘦素,白介素-6(Interleukin-6, IL-6)和抵抗素等.瘦素和脂联素只能由脂肪组织产生,属于真正的脂肪因子, TNF- α 和IL-6也可以高表达于活化的巨噬细胞和/或其他细胞中.

3.3.1 瘦素: 瘦素是脂肪细胞分泌的一种16 kDa的合成蛋白.脂肪细胞高表达瘦素可以降低乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC), ACC的主要作用是催化丙二酰基辅酶A(Malonyl-CoA)合成脂肪酸和抑制脂肪酸氧化,

■ 相关报道

目前,已有研究发现脂肪细胞分化过程中PPAR的激动剂能够明显改善胰岛素的敏感性,一些甚至用于临床.而对脂肪因子的研究也正从多方面展开,如TNF- α ,瘦素,脂联素等能够影响机体脂代谢,干预脂肪肝的形成.

■创新盘点

本文较为全面的介绍了脂肪细胞分化与胰岛素抵抗的具体机制,其异常分化以及非正常表达的分化因子对胰岛素信号通路的影响;脂肪细胞分化异常引起的脂肪细胞数量增加和脂肪的异位沉积与非酒精性脂肪肝的关系。

ACC的降低可以改善高脂饮食诱导的肝脂肪变和肝胰岛素抵抗^[42],主要机制是瘦素与其受体结合并激活Jak/Stat通路^[43]或是直接刺激5'-AMP激活蛋白激酶(AMPK),使其发生磷酸化从而抑制ACC活性的表达^[44]。

3.3.2 脂联素:脂联素是脂肪细胞分化过程中基因产物,是脂肪细胞合成并分泌的一种30 kDa蛋白^[45]。在血液中,脂联素以三聚体,六聚体或由12-18个亚单位组成的多聚体的形式存在^[46]。脂联素的N端有一胶原合成结构域, C端有一球形结构域,球形结构域本身可以通过激活AMPK增加小鼠肌肉组织中脂肪酸氧化^[47]。转基因模型小鼠ob/ob肝脏过表达脂联素球形结构域可以显著改善整个机体的胰岛素敏感性^[48]。正常情况下,脂联素和其他脂肪因子相比在血液中的水平是非常高的,但是在机体存在代谢综合症时却表达明显下降^[49]。在人类,血液中脂联素的水平反应了肝脂肪变的程度,并和肝脏脂肪含量,肝胰岛素抵抗密切相关^[50]。

3.3.3 抵抗素:抵抗素是脂肪组织分泌的12 kDa的蛋白,最早被发现是作为一种PPAR激动剂的抑制因子存在的^[51]。重组抵抗素降低小鼠体内胰岛素的敏感性,而其抗体可以阻断这种作用,高血糖胰岛素-正常血糖钳实验证实抵抗素可以增加肝脏葡萄糖的生成量^[52]。抵抗素基因缺失可以提高肝细胞AMPK活性,降低肝葡萄糖生成,改善胰岛素的敏感性^[53]。

3.3.4 TNF- α :TNF- α 是一个26 kDa跨膜蛋白,被基质金属蛋白酶降解后以17 kDa可溶性蛋白的形式释放入血。TNF- α 有两种主要的受体,受体1和受体2,在许多细胞都有表达,包括脂肪细胞。小鼠长期使用TNF- α 可以引起IR,用其可溶性受体治疗即可改善这种状况。此外,特异性敲除TNF- α 或其受体基因可以明显增加胰岛素的敏感性。TNF- α 还能够通过NF- κ B的转录调节机制下调脂肪细胞中参与脂肪形成基因的表达。在肝脏TNF- α 上调参与新生脂肪酸合成基因的表达而减少参与脂肪酸氧化的基因表达,因此它可以引起肝脏极低密度脂蛋白生成增加,激活Ser/Thr激酶,损害胰岛素信号通路(PKC ϵ , PKC ζ , Raf1和IKK- β),引起胰岛素抵抗。

3.3.5 IL-6:IL-6是一种22-27 kDa的蛋白,和TNF- α 相反,IL-6在循环中水平相对较高。脂肪细胞分泌的IL-6大约占1/3^[55]。对肝细胞的研究显示IL-6通过两种机制阻断胰岛素信号通路:下调胰岛素受体底物的表达和上调细胞因子信

号抑制因子(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS-3), SOCS-3是一种瘦素通路的负性调节因子,能够降低胰岛素的敏感性。近来报道已经证实IL-6上调肌肉和脂肪组织中SOCS-3的表达。

4 脂肪细胞分化异常与NAFLD

NAFLD代表了一组以甘油三酯在肝内过度堆积而引起的慢性肝病,是一种肝组织学改变,与酒精性肝病相类似,但无过量饮酒史的临床病理综合症。早在1962年Thaler对此病就有描述,1980年和1986年Ludwig *et al*相继提出了非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及NAFLD的概念。目前,NAFLD的疾病谱主要包括单纯性脂肪肝, NASH, 脂肪性肝硬化3种主要类型。随着社会经济的发展, NAFLD患病率迅猛增高,现已成为危害人类健康的三大肝病之一,并与失代偿性肝硬化、肝功能衰竭、原发性肝癌的发病密切相关。

NAFLD的确切发病机制目前尚不清楚,但“二次打击学说”较为流行,该学说肯定了胰岛素抵抗在NAFLD发病中的关键作用。作为代谢综合症中的一种, NAFLD与脂肪细胞的分化异常有直接关系,不仅表现为数量和形态学的改变,还包括脂细胞的异位沉积,脂肪因子的影响等。

4.1 细胞的数量增多 正常人脂肪细胞总数为 $26.6 \times 10^9 \pm 1.8 \times 10^9$,脂肪细胞是由前脂肪细胞分化而来的,前脂肪细胞作为一群有分化潜力的亚群,在成人期始终存在于白色脂肪组织,组成一个前脂肪细胞库。前脂肪细胞库一直处于静止状态,当能量代谢不均衡或各种生理病理的刺激发生时,就激活前脂肪细胞的分化潜力,使更多新生的脂肪细胞生成。在这个过程中,有多种基因和蛋白共同介导。但在各种因素的刺激作用下,许多非前体脂肪细胞也能够分化形成脂肪细胞。

4.1.1 骨骼肌细胞:前脂肪细胞与骨骼肌细胞起源于相同的前体细胞,这种既能分化成为成骨细胞又能分化为前脂肪细胞的双潜能细胞已经在骨髓和人类脂肪组织中被克隆。近期, Birk *et al*^[56]已经证实3T3-F442A的前脂肪细胞克隆细胞系可以分化为成骨细胞。一些转录因子,如PPAR γ 和Runx2对双潜能细胞的分化方向起关键的调节作用。异位高表达脂肪分化转录因子PPAR γ 导致MC3T3-E1成骨细胞转分化为脂肪细胞^[57]。在胚胎干细胞(ES)的研究中,研究者短暂抑制PPAR γ 的

表达, ES细胞分化为成骨细胞系, 说明PPAR γ 既可以调节前脂肪细胞又能对抗成骨细胞。

4.1.2 成肌细胞: 对肌细胞与脂细胞相关性的研究还没有明确的结论。两者同起源于中胚层, 在去神经肌肉组织中也发现相应脂细胞的存在。在成纤维细胞中PPAR γ 过表达或是存在与星状细胞内的配体激活可以使成肌细胞向脂肪形成的亚型转分化, 这个过程需要转录因子C/EBP α 和PPAR δ 的参与^[59]。这种PPAR γ 诱导的转分化现象可见于所有哺乳类动物发育过程^[60]。另外, 支配脂肪合成的Wnt蛋白尤其是Wnt 1和Wnt-10b也能够调控PPAR γ , Wnt信号转导可以抑制PPAR γ 和C/EBP的活性, 使得前脂肪细胞保持未分化的状态, 而Wnt信号通路受阻可以使成肌细胞转分化为脂细胞。筒箭毒碱, 一种可能抑制转化生长因子 β 表达的调节因子, 也能够诱导多能间质细胞分化为脂肪细胞系^[61]。

4.1.3 巨噬细胞: 脂肪细胞和单核/巨噬细胞系有很多共同的特点包括共表达aP2和PPAR。有报道显示前脂肪细胞具有一定的吞噬作用, 尽管这种作用和巨噬细胞相比是比较弱的^[62]。而前脂肪细胞被注入到腹腔脏器时可以很快的转化成巨噬细胞样细胞^[63]。这种快速的动力学转变说明前脂肪细胞与吞噬细胞间转分化的相关性。PPAR γ 在单核细胞中低表达, 但在巨噬细胞分化过程中明显升高。肥胖症患者体内的巨噬细胞有80%来自骨髓, 剩余的部分可能是在PPAR γ 的作用下由前脂肪细胞分化而来的^[64]。

4.2 脂肪异位沉积 人体脂肪细胞分布广泛, 但有区域性。正常情况下, 绝大部分皮下层, 网膜系膜, 肾脏周围及骨髓等处都有大量脂肪沉积, 习惯上称其为“储存脂肪”。当脂肪细胞内脂肪过度堆积时, 可使脂肪细胞的代谢效应和内分泌功能下降, 正常的脂肪合成及氧化途径减弱, 结果脂肪通过游离脂肪酸形式由脂肪细胞向肝细胞等非脂细胞流动, 从而导致脂肪异位沉积。肝脏作为第二能量贮库在肥胖时极易因脂肪异位沉积而成脂肪肝。

脂肪组织分泌的脂肪因子如瘦素等可以向中枢系统传递信息, 在整个能量平衡的过程中, 和脂肪组织一样, 肝组织中的能量储积也是动态变化的。对基因组织特异性^[65]和转基因^[66]动物模型的研究显示, 肝脏能量代谢过程中转录调控因子重要性, 敲除大鼠特定组织中PPAR γ 的研究提供了一个很好的例子^[67]。PPAR γ 可以激活参与脂肪累积和能量代谢的相关基因, 尽管正常

情况下, 同脂肪组织相比, PPAR γ 在肝脏中是低表达的, 肝组织中PPAR γ 的表达^[68], 尤其是PPAR γ 2^[69]在肥胖模型动物中是增强的。此外特异性敲除肥胖模型大鼠(ob/ob)肝组织中的PPAR γ 可以阻断肝脂肪变, 但是却导致外周脂肪组织增加, 胰岛素敏感性降低, 肥胖加重^[70]。因此, 肝脏中PPAR γ 2除了参与肝脂肪变的形成, 还能够调节外周脂肪储积和胰岛素抵抗。为了证实肝脏的这种代偿机制, Uno *et al*^[71]研究了转基因的C57BL/6小鼠使其肝脏大量表达PPAR γ 2, 结果同对照组小鼠相比, 肝脏颜色苍白, 体积增大, 肝质量明显增加, 组织学分析显示肝脏中有大的脂肪滴存在。

由于非脂细胞内堆积的脂肪极易通过非氧化代谢途径产生脂肪中毒进而诱发细胞损伤, 因此肝细胞脂肪沉积比脂细胞脂肪堆积更具有病理意义。

5 结论

近年来对代谢综合征的研究正在从多层次, 多位点全面展开。脂代谢紊乱影响脂细胞的分化, 而脂肪细胞分化异常又能加重脂代谢紊乱, 形成恶性循环。脂细胞分化异常不仅影响胰岛素效应, 引起IR, 而且与NAFLD密切相关。脂细胞分化过程中的转录因子(PPAR γ 2, C/EBP α 、ADD1/SREBP等)及脂肪因子(瘦素、脂联素、TNF- α 、IL-6等)的异常表达不仅干预胰岛素转录水平和信号通路的各个环节, 而且涉及到NAFLD的发病过程。目前对这一领域还没有很深入的研究, 但一些相关的报道使得这一领域逐渐明朗化, 对脂细胞分化的研究可能为NAFLD甚至代谢综合征防治提供新的思路。

6 参考文献

- 1 Rodriguez AM, Elabd C, Amri EZ, Ailhaud G, Dani C. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie* 2005; 87: 125-128
- 2 Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005; 40: 229-242
- 3 Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 997-1002
- 4 McCabe MT, Azih OJ, Day ML. pRb-Independent growth arrest and transcriptional regulation of E2F target genes. *Neoplasia* 2005; 7: 141-151
- 5 Urs S, Smith C, Campbell B, Saxton AM, Taylor J, Zhang B, Snoddy J, Jones Voy B, Moustaid-Moussa N. Gene expression profiling in human preadipocytes and adipocytes by microarray analysis. *J Nutr* 2004; 134: 762-770
- 6 Ntambi JM, Young-Cheul K. Adipocyte

■应用要点

目前, PPAR的激动剂作为胰岛素的增敏剂已广泛应用于临床。

■名词解释

胰岛素抵抗: 指外周组织细胞对胰岛素的敏感性降低, 无法促使血糖进入细胞内, 正常糖代谢紊乱, 细胞为维持能量供应, 通过不需胰岛素的脂肪去索取, 导致脂代谢紊乱, 这种异常以胰岛素受体后信号传导障碍为主。

- differentiation and gene expression. *J Nutr* 2000; 130: 3122S-3126S
- 7 Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433
- 8 Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-451
- 9 Wolf G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. *Nutr Rev* 2004; 62: 389-394
- 10 Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916
- 11 Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-E847
- 12 Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355
- 13 Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002; 8: 442-447
- 14 Gonzalez FJ. Getting fat: two new players in molecular adipogenesis. *Cell Metab* 2005; 1: 85-86
- 15 Chen Z, Torrens JL, Anand A, Spiegelman BM, Friedman JM. Krox20 stimulates adipogenesis via C/EBPbeta-dependent and -independent mechanisms. *Cell Metab* 2005; 1: 93-106
- 16 Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Tsushima K, Shindo T, Fujiu K, Nishimura G, Maemura K, Yamauchi T, Kubota N, Suzuki R, Kitamura T, Akira S, Kadowaki T, Nagai R. Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab* 2005; 1: 27-39
- 17 Wu J, Srinivasan SV, Neumann JC, Lingrel JB. The KLF2 transcription factor does not affect the formation of preadipocytes but inhibits their differentiation into adipocytes. *Biochemistry* 2005; 44: 11098-11105
- 18 Banerjee SS, Feinberg MW, Watanabe M, Gray S, Haspel RL, Denking DJ, Kawahara R, Hauner H, Jain MK. The Kruppel-like factor KLF2 inhibits peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression and adipogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2581-2584
- 19 Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 241-245
- 20 Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting CN, Leiden JM, Hotamisligil GS. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. *Science* 2000; 290: 134-138
- 21 Tong Q, Tsai J, Tan G, Dalgin G, Hotamisligil GS. Interaction between GATA and the C/EBP family of transcription factors is critical in GATA-mediated suppression of adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 706-715
- 22 Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000; 289: 950-953
- 23 Kang S, Bajnok L, Longo KA, Petersen RK, Hansen JB, Kristiansen K, MacDougald OA. Effects of Wnt signaling on brown adipocyte differentiation and metabolism mediated by PGC-1alpha. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1272-1282
- 24 Harp JB. New insights into inhibitors of adipogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 303-307
- 25 Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Nakahara T, Hara M, Chan L. Extrapancratic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2458-2463
- 26 Ohneda K, Ee H, German M. Regulation of insulin gene transcription. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11: 227-233
- 27 Fu M, Sun T, Bookout AL, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. A Nuclear Receptor Atlas: 3T3-L1 adipogenesis. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2437-2450
- 28 Liu YF, Herschkovitz A, Boura-Halfon S, Ronen D, Paz K, Leroith D, Zick Y. Serine phosphorylation proximal to its phosphotyrosine binding domain inhibits insulin receptor substrate 1 function and promotes insulin resistance. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 9668-9681
- 29 Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176
- 30 Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806
- 31 Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004; 47: 170-184
- 32 Shimano H, Amemiya-Kudo M, Takahashi A, Kato T, Ishikawa M, Yamada N. Sterol regulatory element-binding protein-1c and pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9 Suppl 2: 133-139
- 33 Gavrilova O, Haluzik M, Matsusue K, Cutson JJ, Johnson L, Dietz KR, Nicol CJ, Vinson C, Gonzalez FJ, Reitman ML. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *J Biol Chem* 2003; 278: 34268-34276
- 34 Cagen LM, Deng X, Wilcox HG, Park EA, Raghov R, Elam MB. Insulin activates the rat sterol-regulatory-element-binding protein 1c (SREBP-1c) promoter through the combinatorial actions of SREBP, LXR, Sp-1 and NF-Y cis-acting elements. *Biochem J* 2005; 385: 207-216
- 35 Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000; 21: 585-618
- 36 Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 11G-18G
- 37 Stingl H, Roden M. Future targets in the treatment of type 2 diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 217-229
- 38 Buzzetti R, Petrone A, Ribaudo MC, Alemanno I, Zavarella S, Mein CA, Maiani F, Tiberti C, Baroni MG, Vecci E, Arca M, Leonetti F, Di Mario U. The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1050-1054
- 39 Li S, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene polymorphism (Pro12Ala) beneficially influences insulin resistance and its tracking from childhood to adulthood: the Bogalusa

- Heart Study. *Diabetes* 2003; 52: 1265-1269
- 40 Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293: 1673-1677
- 41 Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183-190
- 42 Savage DB, Choi CS, Samuel VT, Liu ZX, Zhang D, Wang A, Zhang XM, Cline GW, Yu XX, Geisler JG, Bhanot S, Monia BP, Shulman GI. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 2006; 116: 817-824
- 43 Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159-5165
- 44 Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Miller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-343
- 45 Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 207-213
- 46 Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085
- 47 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 U S A* 2002; 99: 16309-16313
- 48 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461-2468
- 49 Pereira RI, Draznin B. Inhibition of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway leads to decreased insulin-stimulated adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism* 2005; 54: 1636-1643
- 50 Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, Pratipanawatr T, Miyazaki Y, DeFronzo RA. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 200-206
- 51 Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312
- 52 Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230
- 53 Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53: 1937-1941
- 54 Yue L, Rasouli N, Ranganathan G, Kern PA, Mazzone T. Divergent effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists and tumor necrosis factor alpha on adipocyte ApoE expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 47626-47632
- 55 Kim SW, Her SJ, Kim SY, Shin CS. Ectopic overexpression of adipogenic transcription factors induces transdifferentiation of MC3T3-E1 osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327: 811-819
- 56 Birk RZ, Abramovitch-Gottlieb L, Margalit I, Aviv M, Forti E, Geresh S, Vago R. Conversion of adipogenic to osteogenic phenotype using crystalline porous biomaterials of marine origin. *Tissue Eng* 2006; 12: 21-31
- 57 Yamashita A, Takada T, Nemoto K, Yamamoto G, Torii R. Transient suppression of PPARgamma directed ES cells into an osteoblastic lineage. *FEBS Lett* 2006; 580: 4121-4125
- 58 Sabatakis G, Sims NA, Chen J, Aoki K, Kelz MB, Amling M, Bouali Y, Mukhopadhyay K, Ford K, Nestler EJ, Baron R. Overexpression of DeltaFosB transcription factor(s) increases bone formation and inhibits adipogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 985-990
- 59 Holst D, Luquet S, Kristiansen K, Grimaldi PA. Roles of peroxisome proliferator-activated receptors delta and gamma in myoblast transdifferentiation. *Exp Cell Res* 2003; 288: 168-176
- 60 Moldes M, Zuo Y, Morrison RF, Silva D, Park BH, Liu J, Farmer SR. Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma suppresses Wnt/beta-catenin signalling during adipogenesis. *Biochem J* 2003; 376: 607-613
- 61 Artaza JN, Bhasin S, Magee TR, Reisz-Porszasz S, Shen R, Groome NP, Meerasahib MF, Gonzalez-Cadavid NF. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology* 2005; 146: 3547-3557
- 62 Saillan-Barreau C, Cousin B, Andre M, Villena P, Casteilla L, Penicaud L. Human adipose cells as candidates in defense and tissue remodeling phenomena. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 502-505
- 63 Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-9855
- 64 Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830
- 65 Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB. Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2003; 278: 33609-33612
- 66 Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Nijima A, Mano H, Aburatani H, Asano T, Oka Y. Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and

同行评价

本文选题较好, 综述内容较全面, 参考文献丰富, 重点突出, 对基础及临床研究有指导意义。

- leptin sensitivity through different mechanisms: neuronal involvement in food-intake regulation. *Cell Metab* 2006; 3: 223-229
- 67 Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, Wagsater D, Yetukuri L, Makkonen J, Rissanen A, Hakkinen AM, Lindell M, Bergholm R, Hamsten A, Eriksson P, Fisher RM, Oresic M, Yki-Jarvinen H. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1960-1968
- 68 Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart JC, Staels B. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 7-18
- 69 Rahimian R, Masih-Khan E, Lo M, van Breemen C, McManus BM, Dube GP. Hepatic over-expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma2 in the ob/ob mouse model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2001; 224: 29-37
- 70 Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, Curtis RK, Jimenez-Linan M, Blount M, Yeo GS, Lopez M, Seppanen-Laakso T, Ashcroft FM, Oresic M, Vidal-Puig A. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet* 2007; 3: e64
- 71 Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Iwasaki H, Ishihara H, Sasano H, Inukai K, Mizuguchi H, Asano T, Shiota M, Nakazato M, Oka Y. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 2006; 312: 1656-1659

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第二十次全国中西医结合消化学术会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2008-11在上海市召开第二十次全国中西医结合消化系统疾病学术会议,并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为肝病、内镜与胃癌)新技术新理论继续教育学习班.学习班招收对象:中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等.参加学习班者授予国家级1类继续教育学分;大会论文报告者另授继续教育学分6分.

1 征稿内容

消化内镜技术及其中西医结合临床应用;脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中西医结合基础与临床研究;消化道肿瘤中西医结合诊疗;脾胃学说及其临床应用;其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等.

2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编.稿件请附800字论文摘要,尽可能以电子信件的形式将稿件传送,截稿日期:2008-09-30.

3 联系方式

刘成海, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号上海中医药大学附属曙光医院肝病所, 传真: 021-51324445或51328500, shxhhy2008@yahoo.cn或czs.xiaohua@163.com